

卵巣奇形腫を合併し抗 NMDA 受容体抗体陽性の glioblastoma の 1 例

藤井 裕樹¹⁾⁴⁾ 久保 智司¹⁾⁴⁾ 柚木 太淳¹⁾⁵⁾ 佐藤 恒太¹⁾⁵⁾
高松 和弘¹⁾ 田中 恵子²⁾ 高橋 幸利³⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 54 歳女性である。痙攣発作をともなう意識障害を呈し、頭部 MRI T₂, FLAIR 強調像にて右側頭葉内側に高信号をみとめ、卵巣奇形腫を合併していた。グルタミン酸受容体 (GluR) $\epsilon 2$, $\delta 2$ に対する抗体が陽性で、NMDAR ヘテロマー (NR1+NR2) 抗体も陽性であり、抗 NMDA 受容体脳炎をうたがった。卵巣奇形腫の摘出をおこない、経過をみていたところ、発症約 6 ヶ月後に右側頭葉に glioblastoma が明らかとなった。卵巣奇形腫を合併し、GluR 抗体および複合体抗体陽性で glioblastoma の症例の報告はない。本抗体が陽性であっても、経時的に注意深く経過をみるのが重要である貴重な教訓的症例であった。

(臨床神経 2013;53:712-715)

Key words：卵巣奇形腫, 抗 NMDA 受容体抗体, glioblastoma, limbic encephalitis

はじめに

痙攣発作を呈し、頭部 MRI で右側頭葉内側に異常信号をみとめた症例に対して、ヘルペス脳炎として治療を開始した。しかし、卵巣奇形腫を合併し、GluR 複合体抗体陽性であったため、抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎の可能性を考え、卵巣摘出を施行し、慎重に経過観察をおこなっていたところ、発症約 6 ヶ月後に病変は glioblastoma であることが判明した。卵巣奇形腫を合併し、GluR 複合体抗体陽性の glioblastoma の症例は過去に報告はなく、臨床的に重要であり報告する。

症 例

症例：54 歳、女性

主訴：痙攣発作

現病歴：2011 年 1 月 X 日朝 6 時頃、睡眠中に左顔面と両上肢の強直間代性の痙攣が出現した。数回の両上肢の強直性痙攣が出現し、当院に緊急入院した。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

入院時現症：血圧 150/80 mmHg, 脈拍 112/min, 頸部・胸部腹部異常所見なし。神経学的には、意識レベル JCS I-3。来院後も左顔面の痙攣が出現した。脳神経に特記所見なし。四肢

運動系、感覚系異常なし、髄膜刺激症状なし、腱反射正常、病的反射なし。小脳性運動失調なし、膀胱直腸障害なし。

検査所見：白血球 8,960/mm³, LDL-コレステロール 209 mg/dl と軽度上昇以外には、末梢血・生化学に異常なし。脳脊髄液 (CSF) 検査では、細胞数 (単核球) 2/mm³, 蛋白 30 mg/dl, 糖 77 mg/dl で正常範囲であった。脳波は右大脳半球に徐波をみとめ、右側頭葉から鋭波をみとめた。血清の水痘带状疱疹ヘルペス・単純ヘルペス・EB ウイルス・サイトメガロウイルス・ムンプスウイルス抗体価に有意な増加はみとめなかった。CSF 中の水痘带状疱疹ヘルペス・単純ヘルペス・サイトメガロウイルス抗体価の有意な増加はなく、ヘルペスウイルスの PCR は陰性であった。頭部 MRI T₂, FLAIR 強調像にて右側頭葉内側に高信号をみとめ、高信号は扁桃体、海馬と海馬周囲に広がっており、軽度の腫脹を呈し、海馬頭部に軽度の造影効果をみとめた (Fig. 1A, B)。

経過：辺縁系脳炎を示唆する画像所見をみとめたことから、当初ヘルペス脳炎の可能性を考え直ちにアシクロビル 1,500 mg/日の点滴を開始し、抗てんかん薬としてアレビアチンを投与した。入院翌日には、意識障害は改善し、以後痙攣発作の出現はなかった。骨盤画像検査で右卵巣に石灰化をともなう奇形腫をみとめた (Fig. 1E, F)。卵巣奇形腫を有した辺縁系脳炎がうたがわれ、早期の摘出術を C 病院婦人科に依頼し、第 17 病日に卵巣腫瘍摘出術を施行した。病理組織検査では良性成熟性奇形腫であり、脳組織を含んでいた。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 金沢医科大学神経内科

³⁾ 静岡てんかん神経医療センター小児科

⁴⁾ 現：広島大学大学院脳神経内科学

⁵⁾ 現：岡山大学大学院・医学部脳神経内科学

(受付日：2012 年 9 月 7 日)

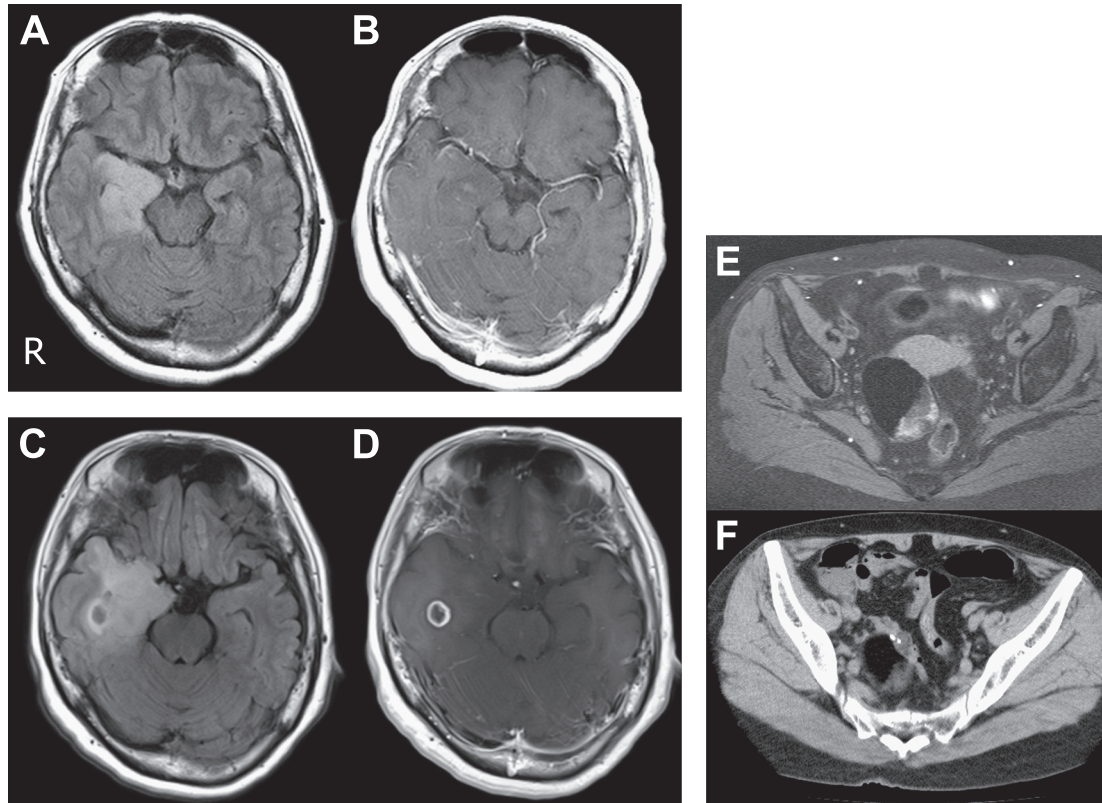


Fig. 1 MRI findings.

A, B (Brain MRI on admission): (A) Axial MRI of the brain reveals a high-intensity area on a FLAIR image (Axial, TR 8,500 ms, TE 91 ms) in the right medial temporal lobe. (B) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (Axial, 1.5 T; TR 650 ms, TE 17 ms) shows slight enhancement of the right hippocampus. C, D (Course of brain MRI): (C) FLAIR image shows an enlarged lesion, and (E) gadolinium-enhanced T₁-weighted image shows ring enhancement in the right temporal lobe 6 months after discharge. E, F (Pelvic MRI and CT on admission): (E) T₁-weighted image with fat suppression (Axial, 1.5 T; TR 532 ms, TE 11 ms) shows an apparently circumscribed right ovarian tumor containing fat. (F) Computed tomography shows calcification and fat in the ovarian tumor, which is consistent with ovarian teratoma.

その後の検査で、CSF中のGluRε2, δ2に対する抗体が陽性で、GluR複合体(NR1+NR2)抗体も陽性であった。以上の結果から、臨床的には卵巣奇形腫に合併した抗NMDA受容体脳炎が考えられたが、神経学的には典型的な症状や神経学的所見も示さず、第56病日に自宅退院した。発症2ヵ月後の外来での経過観察中の頭部MRIでは著変はなかったが、4ヵ月後のMRIで右側頭葉内側の病変は軽度拡大し、同部位に結節状の造影部分が出現した。この頃から嗅覚異常の後に左手が熱くなる2分程度の発作(鉤発作)がみられるようになった。ステロイドパルス療法を施行したが効果はみとめなかった。6ヵ月後の頭部MRIで右側頭葉内側、海馬・側脳室下角の下外側(紡錘状回)の病変が増悪し、造影T₁強調像でリング状増強効果がみられた(Fig. 1C, D)。開頭摘出術を施行し、病理組織検査でglioblastomaと診断された(Fig. 2)。その後、拡大局所照射、テモゾロフトによる追加加療をおこない、現在、経過観察中である。

考 察

本例は、痙攣発作をともなう意識障害で発症し、頭部MRIで右側頭葉内側に異常信号をみとめ、卵巣腫瘍を合併、髄液GluR複合体抗体陽性であったことより、抗NMDA受容体脳炎がうたがわれたが、6ヵ月後に右側頭葉のglioblastomaが判明した症例である。

非ヘルペス性辺縁系脳炎のうち、卵巣奇形腫の合併例では、抗NMDA受容体抗体が高率に陽性であり¹⁾、Dalmauらにより、NMDA型GluR複合体抗体陽性の急性辺縁系脳炎に対して抗NMDA受容体脳炎という名称が提唱されている¹⁾²⁾。本例は典型的な抗NMDA受容体脳炎とくらべてこととなる点が指摘できる。第1に発症がやや高齢であった。抗NMDA受容体脳炎では40歳代の発症も報告されているが³⁾、20~34歳が多い。症状も痙攣をともなう意識障害以外、重篤な神経症状は生じなかったが、本例が典型的な臨床を示さなかった原因は、卵巣腫瘍摘出もふくめ早期に治療を開始し、進行抑制

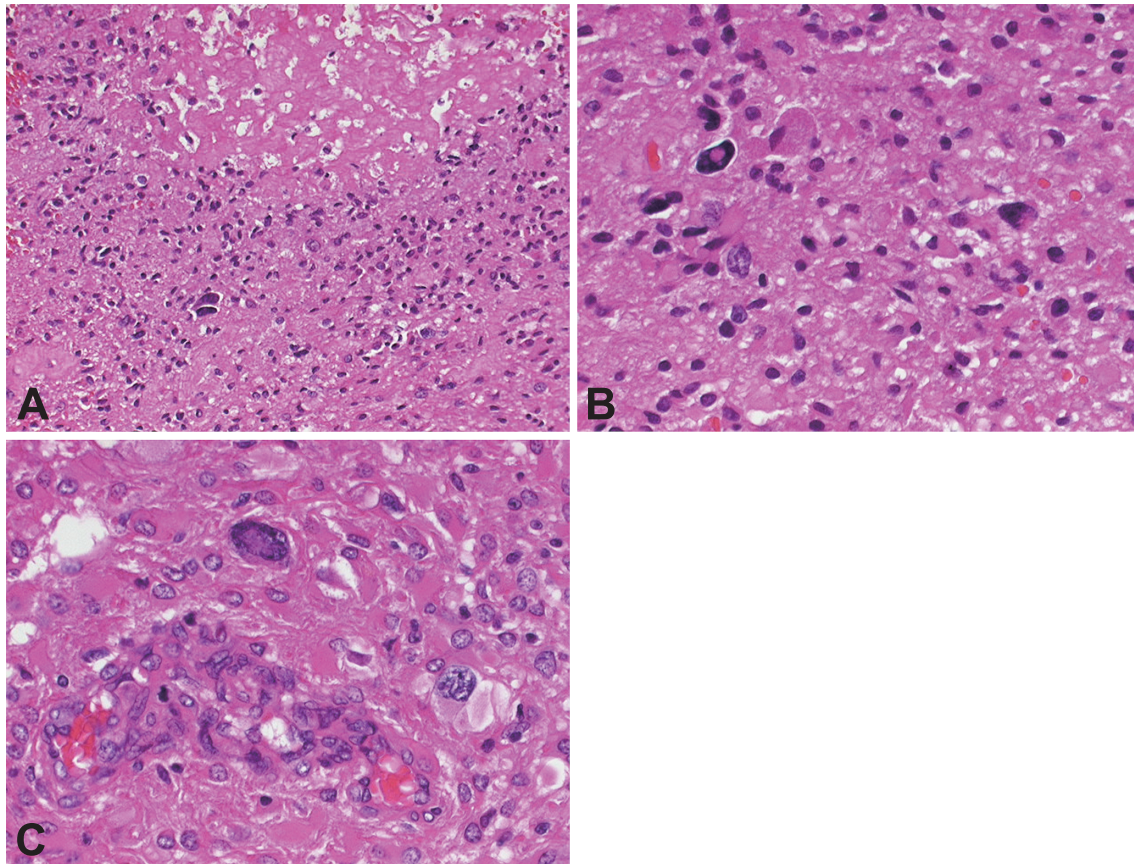


Fig. 2 Pathological findings of brain biopsy from the right temporal lobe.

Photomicrographs of specimen reveal the tumor tissue with polymorphic cells and necrosis [H-E stain, magnification 10 × (A), 20 × (B)], and with microvascular proliferation of endothelial cells [H-E stain, magnification 20 × (C)], suggesting of glioblastoma. The immuno-staining were negative for CAM5.2 and positive for GFAP. The positive percentage of MIB-1 were from 6.7% to 59.2% (Data were not shown).

できたためではないかと推測していた。また本疾患ではてんかんのみの症例⁴⁾も報告はされている。本例の画像は軽度造影を示し一側に局限していたが、本疾患では片側病変の症例、造影効果を示す症例も少なくなく、抗 NMDA 受容体脳炎としても矛盾しなかった。まれではあるが、glioblastoma をふくむ原発性あるいは転移性脳腫瘍が急性脳炎あるいは脳症に類似した臨床症状や画像所見を呈した症例が報告されており⁵⁾、glioblastoma の診断や治療の遅れにつながるものが指摘されている。

抗 GluR2 抗体 (NR2B) は細胞表面側ドメイン (NT1) を認識する抗体であるが、Rasmussen 脳炎、急性脳炎など多くの疾患で陽性となり、近年、疾患特異性が問題となっている⁶⁾。卵巣腫瘍の合併に関しては、抗 NMDA 受容体脳炎症例の約 40% には卵巣腫瘍はみとめられておらず²⁾⁷⁾、これも当初強調されたほどには特異的な合併ではない。glioblastoma の症例で抗 GluR2 抗体が陽性であった症例は、検索しえたかぎりでは、1 例が報告されている⁸⁾。しかし、卵巣奇形腫を合併し、GluR 抗体および複合体抗体が陽性であった glioblastoma

の症例は過去に報告はなかった。抗 NMDA 受容体脳炎では卵巣奇形腫の神経組織細胞膜上に発現している抗原に対して、抗 NMDA 受容体抗体が産生されていると推測されているが、glioblastoma の細胞でも NMDA 受容体を発現すると報告されている⁹⁾。近年、5 種のヒト glioblastoma の培養細胞株と 5 例の glioblastoma 患者組織から培養された glioblastoma 細胞株を検討し、NMDA 受容体陽性細胞がそれぞれ平均 6.56%、2.15% 発現していると報告された。Glioblastoma 腫瘍細胞の増殖制御因子とされる early growth response-1 (EGR-1) の活性化が、NMDA 受容体の刺激によって介在される可能性が指摘されている⁹⁾。Glioblastoma 細胞表面上に NMDA 受容体が発現し、その抗体が産生されているならば、腫瘍の増大に影響を与える可能性も考えられる。今後、glioblastoma と抗 NMDA 受容体抗体との関連に関してはさらに検討が必要である。

抗 NMDA 受容体抗体は、抗 NMDA 受容体脳炎の診断には必須である。しかしながら、本抗体は疾患特異的ではなく、陽性であっても経時的に経過観察することはきわめて重要で

あることを強調したい。今後、卵巣奇形腫や各種脳腫瘍における抗 NMDA 受容体抗体陽性率の検証も重要と思われた。

本論文の要旨は第 91 回日本神経学会中国・四国地方会（2011 年 12 月 10 日、高知）にて発表した。

謝辞：本例の脳外科治療に関して脳神経センター大田記念病院脳神経外科佐藤倫由先生、卵巣腫瘍摘出術を施行していただきました福山中央病院婦人科寺澤晃司先生、病理学的助言をいただきました福山市医師会診断病理学センター元井信先生に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 3) 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子ら. 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体. *臨床神経* 2008;48:926-929.
- 4) Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-1667.
- 5) Nam TS, Choi KH, Kim MK, et al. Glioblastoma mimicking herpes simplex encephalitis. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50:119-122.
- 6) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-896.
- 7) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 8) 六反田拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎ら. 血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の 1 例. *臨床神経* 2008;48:497-500.
- 9) Mittelbronn M, Harter P, Warth A, et al. EGR-1 is regulated by N-methyl-D-aspartate-receptor stimulation and associated with patient survival in human high grade astrocytomas. *Brain Pathol* 2009;19:195-204.

Abstract

Glioblastoma with ovarian teratoma having N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody in CSF—A case report

Hiroki Fujii, M.D.^{1,4)}, Satoshi Kubo, M.D.^{1,4)}, Taijun Yunoki, M.D.^{1,5)},
Kouta Sato, M.D.^{1,5)}, Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D. Ph.D.²⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.³⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Ota Memorial Hospital.

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

³⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

⁴⁾Present address: Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University

⁵⁾Present address: Department of Neurology and Neuroscience, Okayama University

A 54-year-old woman presented with complex partial seizure with impaired consciousness. Brain MRI revealed a high intensity lesion on T₂-weighted and FLAIR images in the left temporal lobe, indicating limbic encephalitis. CT and MRI of the pelvis showed right ovarian teratoma. The cerebrospinal fluid (CSF) were positive for antibodies against the GluR ϵ 2, GluR δ 2, and antibodies against NR1 + NR2B heteromers. On the basis of these data, anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis associated with ovarian teratoma was suspected, and the right ovariectomy was performed. Six months after onset, brain biopsy from the right temporal lobe led to a diagnosed of glioblastoma. This is the first glioblastoma case with ovarian teratoma having autoantibodies against GluR and NR1 + NR2B heteromers in CSF. We suggest that patients with NMDAR antibodies should be carefully diagnosed with anti-NMDAR encephalitis.

(*Clin Neurol* 2013;53:712-715)

Key words: ovarian teratoma, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody, glioblastoma, limbic encephalitis