

症例報告

SIADH を伴い、脳内脱髄様病変を認めた
抗 NMDA 受容体抗体陽性髄膜脳炎の 1 例居積 晃希¹⁾ 田川 朝子^{1)*} 小川 朋子¹⁾
橋本 律夫¹⁾ 大塚美恵子¹⁾ 加藤 宏之¹⁾

要旨：症例は 34 歳女性、無菌性髄膜炎の診断で加療中に syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) を発症し著明な低 Na 血症を認めた。髄液抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体が陽性で、髄膜炎症状、小脳性運動失調、錐体路症状などを呈し、頭部 MRI FLAIR 画像で大腦、脳幹、第三脳室周囲に高信号域を認めた。いわゆる抗 NMDA 受容体脳炎としての典型的な症状は認めず、臨床経過は非典型的であった。また抗 NMDA 受容体脳炎において SIADH を伴った報告は過去 1 例のみであるが、本例のように第三脳室周囲の異常信号や ADH 分泌亢進を呈した報告はない。抗 NMDA 受容体抗体の関連する自己免疫疾患の病態を考える上で興味深い。

(臨床神経 2018;58:560-564)

Key words：抗 NMDA 受容体抗体、脱髄病変、小脳性運動失調、SIADH、間脳

はじめに

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は 2007 年に Dalmau ら¹⁾ が提唱した卵巣奇形腫に関連する傍腫瘍性脳炎であるが、近年、典型的な抗 NMDA 受容体脳炎の臨床症状を欠く症例^{2,3)} や抗 NMDA 受容体脳炎と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) の合併例^{4)~6)} が報告されており、抗 NMDA 受容体抗体陽性の症例における臨床的特徴が多様であることが示唆されている。

今回我々は典型的な抗 NMDA 受容体脳炎の症状を欠き、小脳性運動失調や大腦、第三脳室周囲、脳幹に脱髄性病変を示唆する所見を有し、経過中に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH) を発症した抗 NMDA 受容体陽性である髄膜脳炎の 1 例を経験した。

症 例

症例：34 歳、女性

主訴：発熱、頭痛

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：父が 2 型糖尿病、母方従姉が重症筋無力症。

現病歴：2016 年 5 月某日 (第 1 病日)、38°C の発熱と上気道炎症状が出現した。その後頭痛が出現したため同日近医内科へ入院した。髄液細胞数増加を認めたため髄膜炎加療目的で第 4 病日に当科へ入院した (第 1 回目入院)。

第 1 回目入院時現症：一般身体所見は体温 39.8°C、脈拍 78 回/分・整、呼吸数 18 回/分、血圧 100/60 mmHg、SpO₂ 97% (室内気)。心音、呼吸音は正常であったが腸蠕動音が低下していた。神経学的所見として、意識レベルは Japan Coma Scale I-1、言語、脳神経に異常はなかった。眼球運動は制限はなかったが衝動性運動であり、全方向の注視方向性眼振を認めた。また両上肢の企図振戦を認めるなど小脳性運動失調を認めた。筋力低下や不随意運動はなかった。深部腱反射は上下肢ともに亢進していたが病的反射は陰性、感覚系に明らかな異常はなかった。髄膜刺激徴候が陽性であった。

検査所見：血清 Na は 129 mEq/l と低値を認めた。白血球は 6,140/mm³、CRP は 0.11 mg/dl と炎症反応亢進は認めず、他の血算、生化学に異常はなかった。脳脊髄液は初圧 230 mmH₂O、細胞数 133/mm³ (全て単核球)、蛋白 125 mg/dl、糖 44 mg/dl (血糖 130 mg/dl)、HSV-PCR 陰性、細胞診 Class I であった。IgG index 0.69、ミエリン塩基性蛋白 40 pg/ml 未満と正常、オリゴクローナルバンドは陰性であった。甲状腺機能は正常、各種腫瘍マーカーは正常範囲内であった。血清学的検査では抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、

*Corresponding author: 国際医療福祉大学病院神経内科 [〒 329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3]

¹⁾ 国際医療福祉大学病院神経内科

(Received April 11, 2018; Accepted July 10, 2018; Published online in J-STAGE on August 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001178

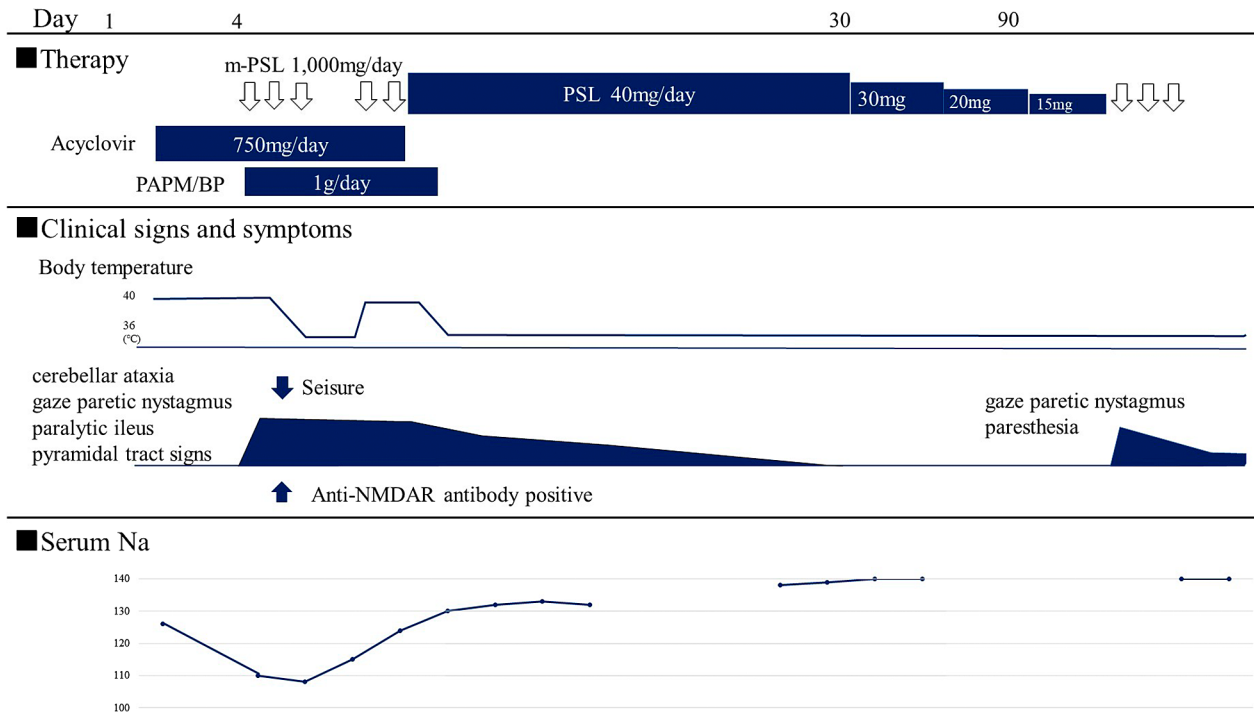


Fig. 1 Clinical course.

The patient's clinical course, starting from the episode of viral meningitis, is shown. She developed SIADH and cerebellar ataxia. Her CSF sample was positive for anti-NMDAR antibodies. CSF: cerebrospinal fluid, m-PSL: methylprednisolone, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, PAMP/BP: panipenem/betamipron, SIADH: severe syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

抗 DNA 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 SS-A・B 抗体, 抗 Scl 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA のいずれも陰性であった。頭部単純・造影 MRI で異常所見は認めなかった。骨盤部 MRI 及び婦人科精査で女性付属器に腫瘍は認めなかった。

第 1 回目入院後経過 (Fig. 1) : 来院時髄液糖が低値であったものの, 細胞数は全て単核球であり, 血液炎症反応所見が陰性であったため, 無菌性髄膜炎の診断でアシクロビル投与を開始した (750 mg/日, 12 日間)。第 8 病日に上肢の痙攣が出現, 指鼻試験が陽性, Babinski 反射の出現を認めた。血液検査で Na 108 mEq/l, Cl 76 mEq/l と著明な低 Na 血症を認めた。血漿浸透圧は 230 mOsm/l [275~290 mOsm/l] と低下, 尿中 Na 153 mEq/l で, ADH 18.5 pg/ml [3.8 pg/ml 以下] と著明高値であったため SIADH と診断し, 1,000~1,500 ml/日の水分制限と 1 日あたり 150 mEq 程度の Na 投与を行った。脳波で異常所見を認めなかったため痙攣は低 Na 血症に伴った症状と判断した。この時点で頭部 MRI FLAIR 画像で皮質下白質にガドリニウムで造影されない高信号域が散在性に出現, 第三脳室周囲に高信号域を認めた (Fig. 2A~C)。急性散在性脳脊髄炎の可能性も考慮し, 第 8 病日より血清 Na 値の補正と並行してステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日, 3 日間) を施行した。パルス療法に反応して意識障害の改善がみられたが, 終了後に再度意識障害の増悪を認めたため第 11 病日より 2 回目のパルス治療を施行, 第 13 病日にプレドニゾン 40 mg の後療法を開始した。また麻痺

性イレウス, 誤嚥性肺炎を合併したため第 9 病日からパニペネム (1 g/日, 7 日間) を併用した。その後 2 週間の経過で神経症状の改善傾向を認め, 第 28 病日には血清 Na 139 mEq/l と改善, 小脳性運動失調も認めず, 第 37 病日に退院した。経過中記憶力障害はなく, 順行性, 逆行性の健忘を認めなかった。第 4 病日に提出した髄液より抗 NMDA 受容体抗体 (cell-based assay; CBA 法, コスミックコーポレーション) が陽性であった。血清抗 VGKC 抗体, 抗 MOG 抗体, 抗 AQP4 抗体もいずれも陰性であった。

2016 年 9 月某日, プレドニゾロンを 15 mg まで減量したところ四肢遠位の異常感覚, 深部腱反射の亢進, 側方視で注視方向性眼振を認めた。上下肢の小脳性運動失調は認めなかった。頭部 MRI で中脳下部から橋腹側正中に FLAIR 画像で高信号域を認め (Fig. 2D), 脳炎の再発と診断し加療目的に入院した (第 2 回目入院)。

第 2 回目入院後経過 (Fig. 1) : 脊髄 MRI, 神経伝導速度に異常を認めなかった。血清 Na は 142 mEq/l と正常であった。髄液細胞数上昇なく, オリゴクローナルバンドは陰性であった。パルス療法を施行後, 異常感覚は改善しなかったが画像上の増悪再発なく入院 11 日目に退院した。

退院後経過 : 退院 1 年後にプレドニゾン 7.5 mg/日まで減量, 四肢遠位の異常感覚は残存したが錐体路徴候, 小脳性運動失調, 眼振は認めず経過した。また頭部 MRI で大脳白質, 第三脳室周囲, 脳幹の異常信号の消失を確認した。

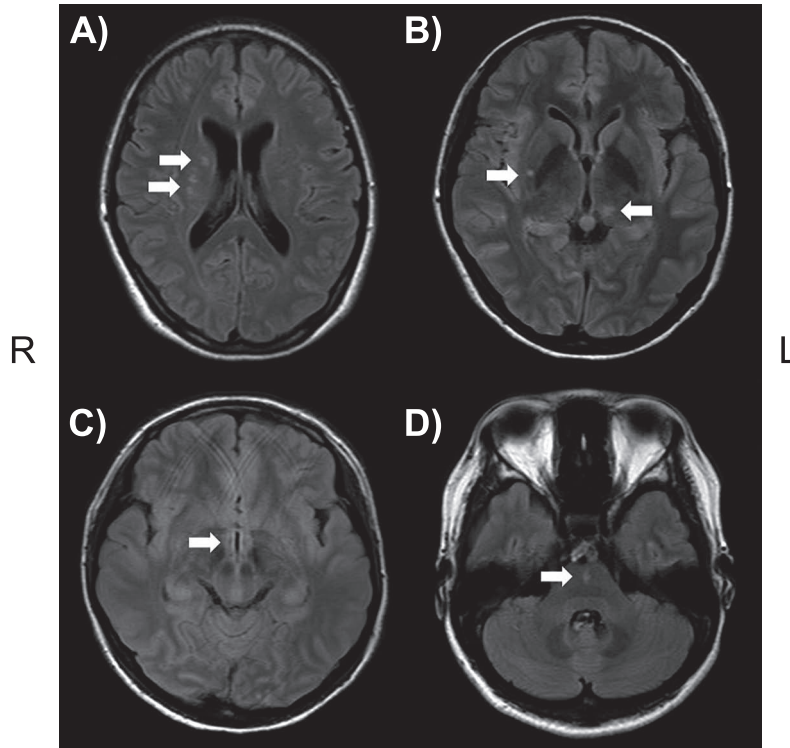


Fig. 2 MRI findings.

FLAIR images (Axial, repetition time = 8,000 ms/echo time = 160 ms) revealed high-intensity areas in the subcortical white matter (A, B) and third ventricle (C). A new area of high intensity was observed over the lower part of the midbrain and ventral pons upon relapse (D). FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.

考 察

本例は髄液抗NMDA受容体抗体が陽性で、初回のエピソードから約4か月後に脳幹の脱髄様病変が再発しており、発症機序として自己免疫応答による病態があると考えられた。しかし、本例は卵巣奇形腫などの腫瘍性病変は認めず、また現時点までの経過中に痙攣発作、精神症状、不随運動などのいわゆる典型的な抗NMDA受容体脳炎の発症は認めていない。

Dalmauらは抗NMDA受容体脳炎で35%から50%にT₂強調画像もしくはFLAIR画像で大脳皮質や基底核、脳幹などに脱髄を示唆する信号変化を認めると報告している^{7,8)}。近年、髄液中に抗NMDA受容体抗体が陽性となる中枢神経炎症性疾患として、典型的な抗NMDA受容体脳炎発症の前後にMSやNMOSD様の炎症性脱髄病変を合併する症例が相次いで報告され^{4)~6)}、こうした合併症例における本抗体の病的意義も含め様々な議論がなされている。Titulaerらは、抗NMDA受容体脳炎691例中23例に中枢神経の脱髄病変を認めたと報告している⁹⁾。また脱髄病変を有した23例中9例に抗MOG抗体を、他の9例に抗AQP4抗体を検出したと報告しており、抗NMDA受容体脳炎に合併した脱髄病変においてこれらの自己抗体との関連があることが示唆されているが、本例は両抗体とも陰性であった。また脱髄病変を認めた23例中11例は抗NMDA受容体脳炎の発症と脱髄病変が同時期にみられ

ているが、12例は両病態の出現時期に差がみられている。抗NMDA受容体脳炎が脱髄病変に数か月ほど先行して発症した報告¹⁰⁾もあるが、山本ら¹¹⁾、山本ら¹²⁾、Fleischmannら¹³⁾の報告例では、MSあるいはNMOSDの発症から数か月~9年後に抗NMDA受容体脳炎を発症している。山本らの報告例は、当初MSと考えられていた脳幹の再発性病変の経過4年目に抗NMDA受容体脳炎を発症しているが、発症時からMRI上の病変分布は脳幹に局限していて典型的なMSとは異なっていたことを強調しており、抗NMDA受容体抗体陽性例の臨床的特異性を示唆するものである。さらに村上ら¹⁴⁾は、典型的な抗NMDA受容体脳炎を呈さず、脳幹や小脳の炎症と末梢神経障害を呈した女性例を報告しており、本抗体が必ずしも辺縁系脳炎に特異な自己抗体ではなく、自己免疫的機序が関与する炎症性疾患において幅広く発現している可能性を指摘している。本例においても現時点で抗NMDA受容体脳炎を発症していない一方で、脳幹、大脳に再発性の脱髄様病変を認めた。今後の臨床経過を慎重に観察する必要があるが、MRI上Barkhofの診断基準¹⁵⁾に挙げられているようなMSに合致する脳病変は認めなかった。また血清抗AQP4抗体は陰性で視神経炎、脊髄炎を認めず、NMOSDにも該当せず、現時点で診断を確定することは困難である。

本例の臨床的な特徴として、初発時に眼振、小脳性運動失調を呈したことがあげられる。

Titulaerらは、抗NMDA受容体脳炎と同時期に脱髄性病変がみられた例ではMRIで小脳や脊髄に炎症所見を呈した症例が多いと報告しているが⁹⁾、本例では眼振や小脳症状を説明しうるMRI上の病変を認めなかった。また、本例では経過中に血清ADH分泌亢進を伴うSIADHを認めたことも特異であった。本例ではMRIで第三脳室周囲に炎症像を認めたことから、SIADH発症の原因として間脳視床下部の炎症による病態が示唆される。MSやNMOSDでSIADHを合併した報告は散見され、中野らは¹⁶⁾、MRIで両側視床下部に高信号を認めた抗AQP4抗体陽性のNMO例を報告し、炎症に伴う視索上核の機能不全によりADH分泌が亢進したものと推察している。Sakaiらは¹⁷⁾、SIADHを合併したMSの剖検例において、視索上核や室傍核に著明なリンパ球浸潤を認めたことを報告している。本例は抗AQP4抗体は陰性であるが、何らかの機序により免疫介在性にADH分泌促進が惹起された可能性は否定できない。一方、抗NMDA受容体脳炎にSIADHを合併した報告は1例みられるが¹⁸⁾、本抗体陽性の脳炎において、本例のように第三脳室周囲の異常信号や血清ADHの高値を認めた報告はなく、現在までに本抗体に関連した脳炎と間脳視床下部病変との関連は明らかにされていない。本例は、間脳病変と抗NMDA受容体抗体との関連を考察するうえでも興味深い症例であると考えられ今後も症例の蓄積が重要である。

現時点で本例における抗NMDA受容体抗体の意義は明らかでないが、MRI病変を伴わない小脳脳幹症状、SIADHなどの特異な臨床像と本抗体の関連については今後も臨床経過をみながら検討を行っていく方針である。

本報告の要旨は、第221回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗MOG抗体及び抗AQP4抗体を測定していただきました、東北大学高橋利幸先生、抗VGKC抗体を測定していただきました、鹿児島大学渡邊修先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Dalmau J, Tüzün E, Wu H-Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66:458-464.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-18.
- Ishikawa N, Tajima G, Hyodo S, et al. Detection of auto-antibodies against NMDA-type glutamate receptor in a patient with recurrent optic neuritis and transient cerebral lesions. *Neuropediatrics* 2007;38:257-260.
- Pennington C, Livingstone S, Santosh C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis associated with myelitis. *J Neurol Sci* 2012;317:151-153.
- Zoccarato M, Saggi MV, Serra G, et al. Aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol* 2013;260:3185-3187.
- 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.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
- Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurology* 2014;75:411-428.
- Kruer MC, Koch TK, Bourdette DN, et al. NMDA receptor encephalitis mimicking seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2010;74:1473-1475.
- 山本真也, 国分則人, 渡邊由佳ら. 多発性硬化症様の脳病変をくりかえし、NMDA受容体脳炎を呈した1例. *臨床神経* 2013;53:345-350.
- 本山りえ, 白石一浩, 田中恵子ら. 痙攣と視神経炎を反復した抗NMDA受容体脳炎の10歳女児例. *臨床神経* 2010;50:585-588.
- Fleischmann R, Prüss H, Rosche B, et al. Severe cognitive impairment associated with intrathecal antibodies to the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor in a patient with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:96-99.
- 村上丈伸, 宇川義一. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎. *Clinical Neuroscience* 2015;33:32-36.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
- 中野 健, 藤本武士, 福田安雄ら. 経過中に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 過眠を呈し、MRIで両側視床下部病変をみとめた視神経脊髄炎の1例. *臨床神経* 2011;51:599-602.
- Sakai N, Miyajima H, Shimizu T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with multiple sclerosis. *Intern Med* 1992;31:463-466.
- Ishikawa Y, Ikeda K, Murata K, et al. Ophthalmoplegia and flaccid paraplegia in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and literature review. *Intern Med* 2013;52:2811-2815.

Abstract

**Anti-NMDA receptor antibody-positive meningoencephalitis
with SIADH and CNS demyelination: A case report**

Koki Suezumi, M.D.¹⁾, Asako Tagawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomoko Ogawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Ritsuo Hashimoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Mieko Otsuka, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroyuki Kato, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital

After a 34-year-old female developed a headache and high fever, she was diagnosed with aseptic meningitis. On admission, neurological examinations revealed cerebellar limb ataxia, horizontal gaze paretic nystagmus, and pyramidal tract signs. Laboratory tests showed hyponatremia (129 mEq/l). Five days after admission, convulsions in the upper limbs due to the severe hyponatremia (108 mEq/l) were noted. In addition, serum antidiuretic hormone levels were markedly increased to 18.5 pg/ml. Brain MRI showed multiple small inflammatory lesions in the subcortical cerebral white matter, thalamus, and around the third ventricular diencephalic regions. Pulse corticosteroid treatment promptly improved her symptoms. Although tests for serum anti-aquaporin 4, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein, and anti-voltage-gated potassium channel antibodies were negative, cerebrospinal fluid samples tested positive for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies. Oral prednisolone administration was continued, but she developed paresthesia in her upper and lower extremities and gaze-evoked nystagmus three months after the first attack. MRI showed that the previously observed high-intensity regions were decreased, but a new area of high intensity was observed in ventral regions through the lower midbrain to the pons. Because pulse corticosteroid treatment was again effective, we continued the oral prednisolone treatment. This case presented none of the characteristic symptoms of anti-NMDA receptor antibody encephalitis during the clinical course other than repeated demyelinating encephalitis and severe syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Additional clinical observations are needed to better understand the underlying pathology of the NMDA receptor antibodies in the cerebrospinal fluid in this case.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:560-564)

Key words: anti-NMDA receptor antibody, demyelination, cerebellar ataxia, SIADH, diencephalon
