

症例報告

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎後に発症した 薬剤抵抗性てんかんに対して、緩和的外科的治療が有用であった 2 症例

小澤 明子^{1)*} 山崎 峰雄¹⁾ 戸田 論輔¹⁾
江畑 琢也¹⁾ 峯 清一郎²⁾ 木村 和美³⁾

要旨：抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎後に発症した薬剤抵抗性てんかんに対し、外科的治療を行い経過が良好であった 2 例を経験したので報告する。症例は 20 代の男女で、全身性痙攣を認め入院となり、抗 NMDA 受容体脳炎と診断され、加療された。退院の後、てんかん発作が薬剤抵抗性となったために緩和的外科的加療を行い、奏功した。抗 NMDA 受容体脳炎後の症候性てんかんの文献的報告は少ないが、薬剤抵抗性の症例では、外科的治療が選択となり得る。

(臨床神経 2020;60:32-36)

Key words：抗 NMDA 受容体脳炎, 薬剤抵抗性てんかん, てんかん外科治療

はじめに

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の疾患概念は 2007 年に提唱されてからは、より広く認知されるようになった¹⁾。初期治療として、大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous gammaglobulin; IVIG)・ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone; IVMP)・単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) が行われ、腫瘍を伴う場合は免疫治療に優先して腫瘍切除が行われる。比較的多い合併症であるてんかん発作に対しては、対症療法が行われ、長期的には抗てんかん薬の内服を必要としないことが多いが、薬剤抵抗性となる場合もあり、その転帰は一様ではない¹⁾。抗 NMDA 受容体脳炎で、症候性てんかんが薬剤抵抗性となり、外科治療が有用であった 2 症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1：21 歳，男性

1 週間前より発熱があり、他院へ入院し、同日に全身性強直痙攣を認めた。発作が頻回であり意識が回復しないため、痙攣重積と判断され第 7 病日目に当院に転院となった。髄液検査では細胞数 110/3 mm³、蛋白 30 mg/dl であり、頭部 MRI

では異常所見を認めなかった (Fig. 1A)。画像検査にて悪性腫瘍は認めなかった。人工呼吸管理下で鎮静を行い、単純ヘルペス脳炎の可能性を除外できないため、アシクロビルによる加療を開始した。また、自己免疫性脳炎の可能性を考え IVMP、それに引き続き PE を施行した。入院時の血清・髄液検査において ELISA 法による抗 GluR2 抗体や GluR2 抗体が陽性であり、抗 NMDA 受容体脳炎と診断した。その他の細胞膜抗原や細胞内抗原については調べられていない。発作間歇期の脳波では extreme delta brush は認められなかった。第 16 病日目より、レベチラセタム 1,000 mg を開始し、第 17 病日までに 2,000 mg まで増量したが、その過程で痙攣が再燃し、カルバマゼピンを追加し、レベチラセタム 3,000 mg + カルバマゼピン 1,200 mg まで増量したが、持続時間は短くなったものの痙攣発作の消失には至らなかった。第 47 病日からカルバマゼピンをバルプロ酸に変更したが、血清アンモニア値が 92 µg/dl と上昇したため同薬を中止した。第 61 病日より、レベチラセタム 3,000 mg + クロナゼパム 3.0 g の併用療法を開始し、第 60 病日を最終発作として発作は抑制された。第 69 病日に退院となった。しかし、退院 2 ヶ月後より、左手のふるえから始まる全身性の痙攣発作を 1 日に 4~5 回認めるようになったため、ゾニサミド 300 mg を追加投与し、左手に違和感を認め不随意に動くという部分発作はあるものの、月に 1~2 度に減少した。

*Corresponding author: 日本医科大学千葉北総病院脳神経内科 [〒 270-1694 千葉県印西市鎌苅 1715]

¹⁾ 日本医科大学千葉北総病院脳神経内科

²⁾ 千葉循環器病センター脳神経外科

³⁾ 日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

(Received January 3, 2019; Accepted September 26, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001266

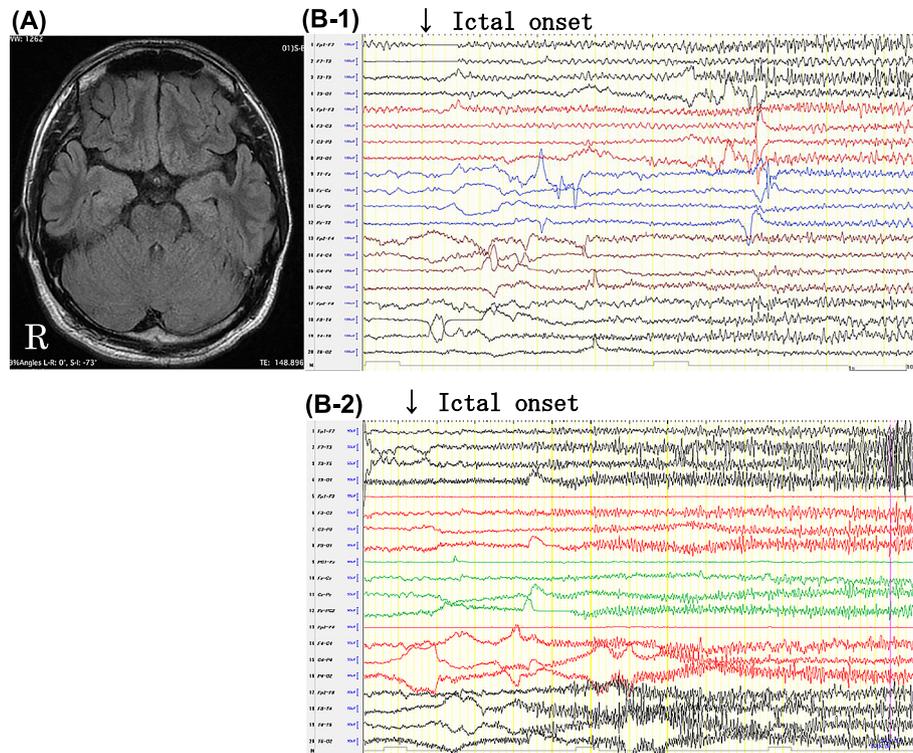


Fig. 1 (A·B-1, B-2) Patient 1. (21-year-old male).

A: There was no abnormality on FLAIR images. (TR/TE: 10,000 ms/148 ms). B-1, 2: Ictal EEG recordings in two attacks. Ictal change started from bilateral regions. Sampling rate: 1,000 Hz, time constant: 0.1 s, high frequency filter: 50 Hz. Calibration bars: vertical = 100 μ V and horizontal = 1 s.

しかし、半年後より再度発作頻度が月に7~8回程度まで増加したため、トピラマート 100 mg を追加したが、二次性全般化発作をきたし発作のコントロールは不良であったため、千葉循環器病センター脳神経外科に入院となった。長時間脳波ビデオモニターで発作を複数回記録したが焦点の同定は困難であった (Fig. 1B)。てんかん原性の局在診断が困難であったことから焦点切除術の適応はないと判断し、迷走神経刺激術を施行した。術後、発作回数は平均 10 回/月から 5 回/月に半減し、複雑部分発作を起こすも意識減損からの回復が早くなった。

症例 2 : 27 歳、女性

3 日前から 38°C の発熱があった。意識障害が出現したため、同日当院救命救急科に搬送された。髄液検査では細胞数 9/3 mm³、蛋白は 49 mg/dl であった。画像検査にて悪性腫瘍は認めなかった。臨床経過、髄液所見から単純ヘルペス脳炎の可能性を除外できないため、アシクロビル投与を開始した。また、自己免疫性脳炎の可能性を考え、並行して IVMP を施行した。入院翌日、疎通性不良となった後に左顔面から始まる全身性の強直間代痙攣をきたした。ジアゼパム合計 20 mg を静注するも頓挫せず、1 分程度持続する発作を繰り返した。痙攣重積状態と判断し、人工呼吸管理下でチアミラールを投与したところ、脳波上 suppression & burst に至り、カルバマ

ゼピン 400 mg、レベチラセタム 1,000 mg を開始した。発作間歇期の脳波所見では extreme delta brush は認められなかった。同日の頭部 MRI では、両側皮質下白質・左側脳室後角・左側頭葉内側に高信号域を認めた (Fig. 2A)。ミダゾラムを併用しその後 4 日間かけて鎮静を解除したが、その直後より右上肢から拡がる全身痙攣が再発したため、チアミラールの投与を再開した。IVMP の後、後療法として、第 9 病日からプレドニゾロンの内服を 1 mg/kg より開始し、徐々に漸減した。また第 17 病日から PE を施行した。入院時の血清・髄液検査において ELISA 法による抗 GluRe2 抗体や Glu δ 2 抗体が陽性であり、抗 NMDA 受容体脳炎と診断した。その他の細胞膜抗原や細胞内抗原については調べられていない。

抗てんかん薬に関しては、第 26 病日に薬疹が出現した。投与の時期から被疑薬としてカルバマゼピンが考えられたため中止し、クロナゼパムに変更したところ、第 61 病日に無顆粒球症を認めたためバルプロ酸に変更した。第 76 日目から血清アンモニア値が 78 μ g/dl と上昇を認めたため、ゾニサミドに変更、最終的にはレベチラセタム 3,000 mg + ゾニサミド 300 mg 内服となった。第 81 病日を最終発作として発作がコントロールされ、第 96 日目に退院した。退院時の発作症状は二次性全般化発作による転倒で週に 1 度の頻度であった。退院後 4 週間程で、右顔面をしかめて眼球が右方偏位し、左上肢優位の数秒間の全身痙攣が 3 回あったが、退院 3 ヶ月後ま

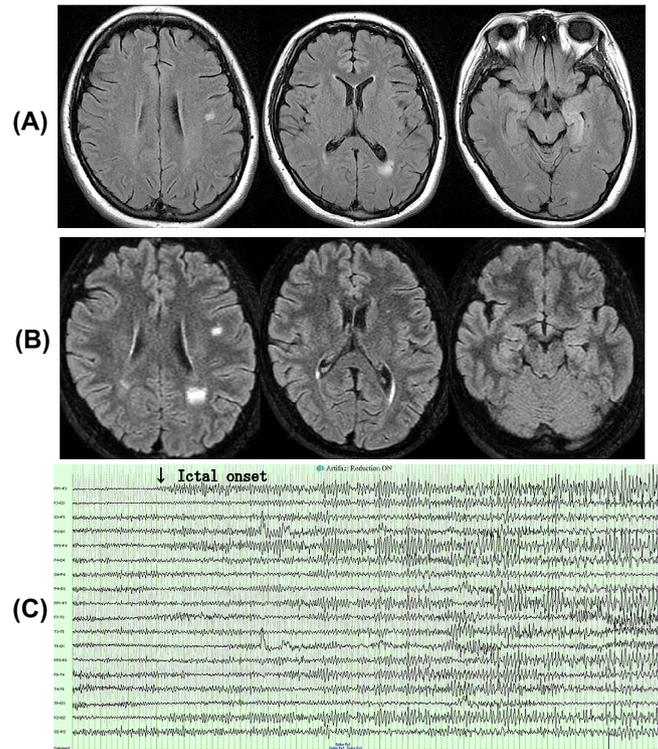


Fig. 2 (A·B) Patient 2. (27-year-old female).

A: There were the high intensity lesions on FLAIR images in the left posterior horn of lateral ventricle, the left medial temporal lobe and subcortical areas in the acute phase. (TR/TE: 9,000 ms/131 ms). B: FLAIR images showed multiple subcortical lesions in the bilateral hemispheres. (TR/TE: 6,000 ms/141 ms). C: Ictal EEG. Ictal change started from the bilateral frontal regions. Sampling rate: 1,000 Hz, time constant: 0.1 s, high frequency filter: 50 Hz. Calibration bars: vertical = 150 μ V and horizontal = 2 s.

でに発作を毎日認めるようになったため、第150病日に再入院となった。クロバザム10mgを追加し20mgまで増量したところ、血清アンモニア値が79 μ g/dlと上昇したため中止した。トピラマート50mgに変更したが、数秒間持続する発作をほぼ連日認めたため、千葉循環器病センター脳神経外科に入院となった。長時間脳波ビデオモニターでは左上肢のジストニア肢位からの二次性全般化により転倒する発作が記録された。脳波では発作開始時に同期して、両側前頭部からの α 帯域の律動性の活動を認め、両側側頭部に進展していた (Fig. 2C)。MRIでは両側性で左優位に皮質下白質に多発する高信号域を認めた (Fig. 2B)。

局在性に乏しいため焦点切除は困難と考え、転倒発作のコントロール目的に、脳梁離断術を施行した。術後は発作頻度は減らなかったものの、術前の急速な二次性全般化発作による転倒はなくなり、左上肢のジストニア肢位を主体とした単純及び複雑部分発作となった。

考 察

自己免疫性脳炎は、自己免疫機序により脳組織の傷害をきたす疾患である。症状は、精神症状・記憶障害などの辺縁系

症状をはじめとして、意識障害も高頻度に認められるが、てんかん発作も主症状の一つである。自己免疫性脳炎は神経細胞膜や神経細胞内の抗原に対する自己抗体が原因となり発症すると考えられており、これまでに複数の抗体が同定されている。最も頻度が高いのは抗NMDA受容体脳炎であり²⁾、その2/3の症例でてんかん発作を認めると報告されているが³⁾、疾患特異的に推奨される治療法はなく、初期治療においても一般的な抗痙攣療法が行われる。長期的な抗てんかん薬投与を必要とする症例は少ないため¹⁾、初期治療以後のてんかん発作のコントロールについての報告は少ない。Alsaddiらによる既報告⁴⁾と自験2例についてTable 1に示した。

退院から難治性てんかんと診断されるまでに、意識障害や発熱・精神症状の出現はなく、積極的に脳炎の再燃を考える根拠は乏しく、後遺症としての症候性てんかんであると考えた。このような臨床症状だけでなく、髄液やMRIの結果を踏まえ脳炎の再発を否定すべきであった点が本論文の課題である。一定時間を経て、てんかんのコントロールが困難となった理由としては炎症が鎮静化され、gliosisが進むことで、発作を起こしやすい回路が形成された可能性が考えられる⁵⁾。

抗NMDA受容体脳炎の症例のてんかん発作に対し、外科的治療を行った報告例は少ない。てんかんに対する外科治療の

Table 1 Comparison between past case and our cases.

	Case 1	Case 2	Alsaadi et al., 2015
Age	21	27	46
Gender	Male	Female	Male
Fever at onset	-	+	+
EEG (interictal): Extreme delta brush	-	-	+
Initial treatment	IVMP PE	IVMP PE	IVIg
Tumor	-	-	-
MRI	Normal	Hyperintensity areas deep white matter including region adjacent to the posterior horn of the left lateral ventricle, and the left mesial temporal lobe	normal
CSF cell number (/3 μ l)	110	9	51
protein (mg/dl)	30	49	2
mRS (at discharge)	2*	1*	2*
Duration of hospital stay (month)	2**	3**	6
Treatment for epilepsy	Vagus nerve stimulation Antiepileptic drugs	Corpus callosotomy Antiepileptic drugs	Antiepileptic drugs

*First admission, **First admission.

IVMP: Intravenous methylprednisolone, PE: plasma exchange.

適応は、本邦の2018年のてんかん治療ガイドラインで内側側頭葉てんかん、器質病変が検出された部分てんかん、器質病変を認めない部分てんかん、一側半球の広範な病変による部分てんかん、失立発作をもつ難治てんかんの五つが挙げられている⁶⁾。自験例の症例1は臨床症状では部分てんかんが疑われたが脳波所見では局在診断が困難であったため、症例2は失立発作を持つ難治てんかんとして手術が導入された。国際抗てんかん連盟の基準では難治性てんかんは2~3種類の適切な薬剤治療を行っても2年以上発作が抑制できない状態と定義されているが⁷⁾、小児では頻回の発作により退行を生じる危険性があり、個々の状況に応じて外科治療を検討すべきともされている⁸⁾。

てんかん外科治療には、根治治療として焦点切除術が、緩和治療として脳梁離断術と迷走神経刺激術がある。焦点切除術の発作抑制率はてんかんの病型によるが、内側側頭葉てんかんでは約70%で、有意な改善まで含めると90%で有効とされている⁹⁾。一方、迷走神経刺激術の長期フォローアップ(平均3.2年0.3~12年)では、50%以上の発作頻度減少が52~60%以上の症例で得られたと報告されている¹⁰⁾。術前検査により、個々の症例に適した手術が選択されるが、根治治療は、脳波、長時間脳波ビデオモニターおよび頭部MRI等の術前検査により推定されるてんかん焦点が切除可能と考えられる症例について検討される。自験例の症例1は、MRIでてんかん原性を疑わせる器質的異常は認められず、長時間脳波ビデオモニターで発作を複数回記録したが焦点の同定は困難

であり、しかも転倒する二次性全般化が認められたことから外科手術が考慮され、さらに、患者が強く希望したこともあり、迷走神経刺激術を選択した。

症例2では、MRIでてんかん焦点となりうる異常信号域は認めず、脳波でも焦点の同定に至らなかった。しかし薬剤抵抗性であり、頻回の発作による転倒を繰り返していたため、脳梁離断術を行った。脳梁離断術により発作時の脳波変化の対側への伝播が遮断され、てんかん焦点の側方性が明らかになる可能性が期待された。しかし術後8ヶ月に2回施行した長時間脳波ビデオモニターでは両側前頭部に各々てんかん焦点が存在することが確認され、側方性は明らかにならなかった。

一般的に、てんかん外科治療の適応があっても、外科手術への抵抗や焦点同定が困難との理由から実施されないことが多いと報告されている¹¹⁾。本検討では、自験2例のみではあるが、抗NMDA受容体脳炎の急性期に治療抵抗性てんかん重積状態を呈した症例では、急性期を脱した後もてんかん発作のコントロールに難渋する場合があります、そのような場合に緩和治療としての外科治療を考慮する必要があることが示唆された。

謝辞：本症例の抗体を測定していただいた静岡てんかん・神経医療センター 高橋幸利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

- 1) Dalmau J, Tuzun E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 2) 大塚 貴, 木村暁夫, 林 祐一. 自己免疫性脳症の新展開. *神経治療* 2016;33:94-98.
- 3) 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.
- 4) Alsaadi T, Shakra M, Turkawi L, et al. VNS terminating refractory nonconvulsive SE secondary to anti-NMDA encephalitis: a case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015;3:39-42.
- 5) Goc J, Liu JY, Sisodiya SM, et al. A spatiotemporal study of gliosis in relation to depth electrode tracks in drug-resistant epilepsy. *Eur J Neurosci* 2014;39:2151-2162.
- 6) Engel J Jr, Cascino GD, Shields WD. Surgically remediable syndromes. In: Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, et al. editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1761-1769.
- 7) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-1077.
- 8) 三原忠紘; 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. てんかん外科の適応に関する指針. *てんかん研究* 2008;26:114-118.
- 9) 三國信啓, 橋本信夫. 皮質てんかん原性焦点に対する切除術. *脳神経外科ジャーナル* 2006;15:195-202.
- 10) Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: A 12-year observation. *Neurology* 2004;63:1124-1126.
- 11) 中里信和, 神 一敬, 岩崎真樹ら. *臨床神経* 2012;52:1080-1082.

Abstract

Successful palliative surgical treatment for drug-resistant epilepsy after anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: Two case reports

Akiko Ozawa, M.D.¹⁾, Mineo Yamazaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Yusuke Toda, M.D., Ph.D.¹⁾, Takuya Ebata, M.D.¹⁾, Seiichiro Mine, M.D., Ph.D.²⁾ and Kazumi Kimura, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Chiba Hokusoh Hospital

²⁾Division of Neurosurgery, Chiba Prefectural Sawara Hospital

³⁾Department of Neurology, Nippon Medical School

Epilepsy surgery for patients with drug-resistant epilepsy after anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis has been rarely reported. The present study reports two patients with anti-NMDA receptor encephalitis, who later underwent epilepsy surgery due to drug-resistant epilepsy. The patients had refractory status epilepticus in the acute phase. The cerebrospinal fluid was positive for anti-NMDA receptor antibodies. Systemic corticosteroid therapy and plasma exchange were effective. Seizure control, however, worsened over several months after discharge, and was refractory to antiepileptic drugs. They underwent palliative epilepsy surgery, and their seizure control improved. Epilepsy surgery should be considered in patients with drug-resistant epilepsy after anti-NMDA receptor encephalitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:32-36)

Key words: anti-NMDA receptor encephalitis, drug-resistant epilepsy, surgical treatment of epilepsy