

Efficacy of Repeated Adrenocorticotrophic Hormone Therapy in Patients with Intractable Epileptic Spasms

Mariko Ikegami, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, Hiroko Ikeda, MD, Katsumi Imai, MD, Hideyuki Otani, MD,
Yuko Kubota, MD, Hideo Shigematsu, MD, Rumiko Takayama, MD and Yukiko Mogami, MD

*Department of Pediatrics, National Epilepsy Center Shizuoka Institute of Epilepsy and
Neurological Disorder, Shizuoka (MI, YT, HI, KI, HO, YK, HS, RT, YM) ;*

Department of Pediatrics, Tokai University Hachioji Hospital, Hachioji, Tokyo (MI)

Objective: We examined the effectiveness of repeated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy in short-term and long-term seizure control in patients with intractable epileptic spasms.

Methods: Twenty-five patients with intractable spasms, in whom epileptic seizures were not controlled or relapsed after the first ACTH therapy, were given repeated ACTH therapy. The short-term effect (seizure control longer than two months) of repeated ACTH therapy was analyzed, and the long-term effect was estimated by Kaplan-Meier method.

Results: Short-term seizure control by repeated ACTH therapy was achieved in 13 of 25 patients (52.0%), and in 5 of 13 patients, seizures were controlled by ACTH therapy at higher doses compared with the first ACTH therapy. Short-term effectiveness was obtained in 76.5% of patients who had epileptic spasms alone at the time of the second ACTH therapy, but was ineffective in all 8 patients who had multiple types of seizures, with relapses within 2 months. Short-term effectiveness was not associated with clinical factors such as onset age, age of repeated ACTH treatment, and EEG findings.

Regarding the long-term effect of repeated ACTH therapy, the period until seizure relapse was significantly longer in patients with epileptic spasms alone compared to patients with multiple seizure types. Spasms were controlled in 5 of 25 cases (20.0%) at the final observation. In patients with multiple seizure types and patients with onset age older than eight months, seizure control was not obtained. Long-term outcome was good in patients with treatment lag within 2 months.

Conclusion: In repeated ACTH therapy, seizure type seems to be one of the major determinants for short- and long-term seizure outcome.

No To Hattatsu 2013;45:281-7

特集 抗体と神経疾患—最近の話題—

GluRε2抗体 (NR2B抗体) —神経疾患における意義*

● 高橋幸利****/西村成子**/高尾恵美子**/笠井理沙**/平松宏実**

Key Words : NMDA-type GluR, GluRε2, GluN2B, nonherpetic acute limbic encephalitis, Rasmussen syndrome

グルタミン酸受容体 (GluR)

GluRは神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャネル型と代謝型が存在する¹⁾²⁾。イオンチャネル型GluRは薬理的にN-methyl-D-aspartate (NMDA)型, non NMDA型とorphanに

分類され, non NMDA型はalpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)型とカイニン酸型に分類される。イオンチャネル型GluRには多数のサブユニットがあり, 分子多様性が存在する(表1)。各サブユニットはN末が細胞外にあり, 4つの膜貫通部分を経てC末は細胞内にある共通構造である(図1-A)。命名法が複雑で, マウスの遺伝子解析からの命名(GluRε1など)とラットの遺伝子解析からの命名(NR2Aな

表1 主なグルタミン酸受容体サブユニットの命名法, 機能と発現部位

Sub-families	Nomenclature of subunits			Plasticity of synapse*	Learning & memory†	Neural pattern formation‡	Voluntary movement§	Expression
	Mice	Rat	IUPHAR					
AMPA	α1-4	GluR1-4	GluA1-4					
Kainate	β1-3 γ1, γ2	GluR5-7 KA1, KA2	GluK1-5					
NMDA	ε1	NR2A	GluN2A	○	○			diffuse
	ε2	NR2B	GluN2B	○		○		Forebrain
	ε3	NR2C	GluN2C					Cerebellar granule cell
	ε4	NR2D	GluN2D				○	Thalamus, brain stem
	ζ1	NR1	GluN1					diffuse
	χ1	NR3A	GluN3A					
GluRδ	χ2	NR3B	GluN3B					
	δ1	δ1	GluD1					Inner hairy cell
	δ2	δ2	GluD2					Cerebellar Purkinje cell

* LTP, † Morris water maze, ‡ Brainstem trigeminal complex, § Open field test, IUPHAR : International Union of Basic and Clinical Pharmacology.

* Antibodies to GluRε2 (NR2B)—Significance in neurological diseases.

** Yukitoshi TAKAHASHI, M.D., Ph.D., Shigeko NISHIMURA, Emiko TAKAO, Risa KASAI & Hiromi HIRAMATSU : 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター[☎420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886] ; National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka 420-8688, Japan.

*** 兼 岐阜大学医学部小児病態学 ; Department of Pediatrics, School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan.

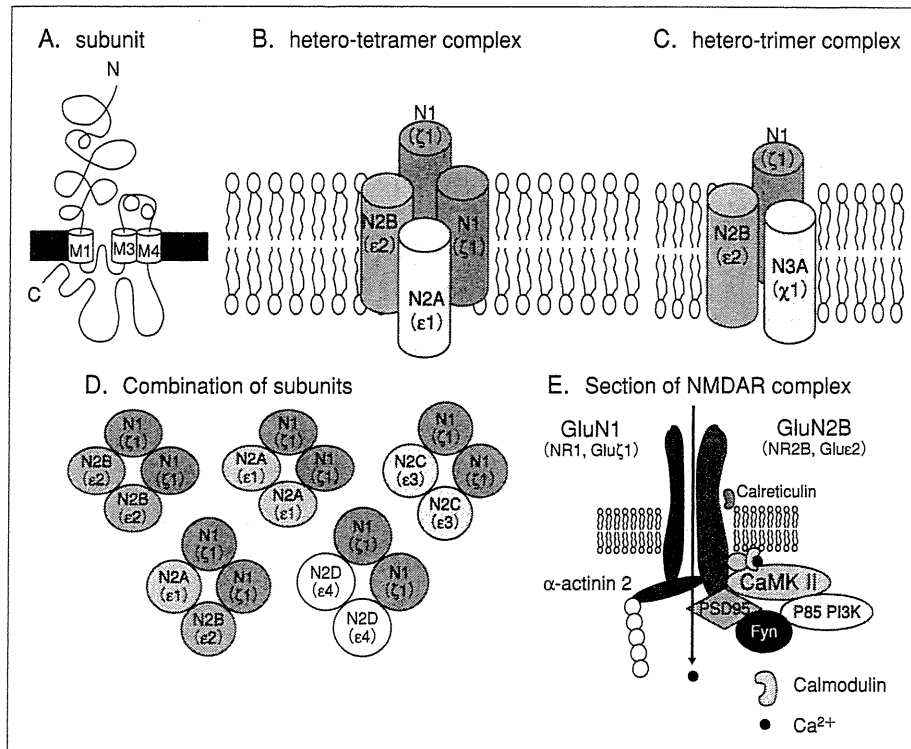


図1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造

A: NMDA型グルタミン酸受容体のサブユニットの構造は、細胞外にあるN末から4つの膜貫通部位を経て、細胞内側にC末が存在する共通構造をとっている。B, C: NMDA型グルタミン酸受容体(NR)は、必須サブユニットであるGluN1(GluR ζ 1)(NR1)と、GluN2A-D(GluR ϵ 1-4)(NR2A-2D)あるいはGluR χ 1-2(NR3A-B)といった可変サブユニットが4つ、稀には3つ会合した4量体、3量体構造をとっている(Mol Cell Neurosci 2001; 48: 308-20より引用)。D: 4量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。E: NRの4量体、3量体構造からなる複合構造を断面で示す。各サブユニットのC末側にはシグナル伝達系の分子などが会合している。(Inactivation of NR1 by Ca-CaM: Cell 1996; 84: 745-55, Neuron 1998; 21: 443-53. Interaction with NMDA-R locks CaMK II: Nature 2001; 411: 801. Ca influx by anti-calreticulin antibodies: Neurosci Res 2000; 36: 285-90より引用)

ど)、2009年に改訂されたInternational Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)の命名法(GluN2Aなど)があり、ヒト、マウス、ラットの遺伝子配列にはかなり相同性がある。NMDA型GluRは、必須となるGluN1(ζ 1)(NR1)と、GluN2A-D(ϵ 1-4)(NR2A-2D)あるいはGluN3A-B(χ 1-2)(NR3A-3B)といったサブユニットが4つまたは3つ会合した4量体または3量体構造(複合体)をとり(図1-B, C)、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている(図1-D)。NMDA型GluRはイオンチャネルとしての機能のみならず、各サブユニットの細胞内のC末ドメインには種々の細胞内情報伝達分子が会合し、細胞内情

報伝達にも関与する(図1-E)。GluRの生理的機能は多岐にわたり¹⁾、さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している³⁾⁴⁾。

GluR抗体の測定法開発の歴史

GluRには上記のようにさまざまなサブファミリー、サブユニットがあるので、その自己抗体にもさまざまなものがあり、疾患とのかかわりが研究されてきた。

1994年にRasmussen症候群で、AMPA型GluRの一つのサブユニットであるGluA3(GluR3)に対する抗体が、フュージョン蛋白を用いた免疫ブロット法およびGluR3をtransient transfection

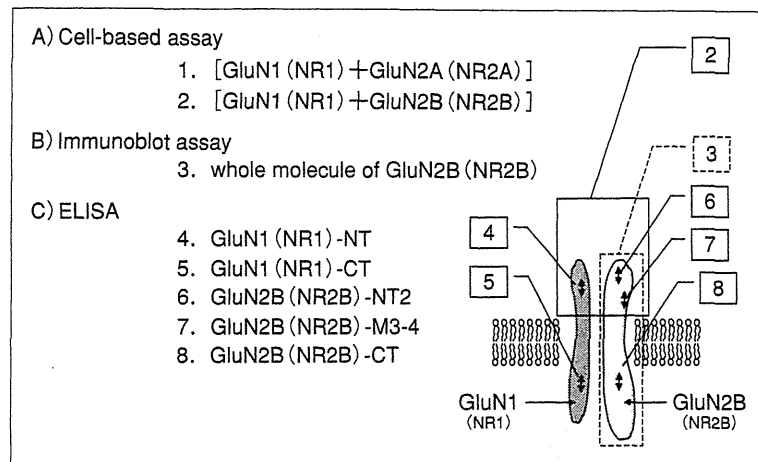


図2 NMDA型グルタミン酸受容体抗体測定法とその抗原部位

現在可能なNMDA型グルタミン酸受容体(NR)に対する抗体測定法とその抗原認識部位を示す。A：2種類のサブユニットを培養細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とするNMDA型GluR抗体(狭義のNMDAR抗体)、2の[GluN1(NR1)+GluN2B(NR2B)]を発現させたHEK細胞を抗原とする抗体は、NR1 and or NR2Bの細胞外ドメインを抗原とする抗体である。B：GluN2Bサブユニット分子全長を遺伝子組み換えNIH3T3細胞内でテトラサイクリンシステムで合成し、その細胞ホモジネートを抗原としてイムノブロットで判定する抗体。GluRe2抗体と呼ばれ、GluN2B(e2)全長分子を抗原として分子内のどこかを抗原とする抗体を検出する。C：サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原としたELISAで検出する抗体、6のNR2B-NT2抗体は、GluN2B分子の細胞外N末のペプチドを抗原とする抗体である。

したHEK細胞を用いたcell-based assayで報告された⁵⁾。この研究がGluR抗体と疾患との関連研究の始まりである。

われわれは、NMDA型GluRの一つのサブユニットであるGluN2B(GluRe2)をNIH3T3細胞中に遺伝子組み換えにより発現させ、細胞ホモジネートをポリアクリルアミド電気泳動(PAGE)後、ニトロセルロース膜に転写し検体と反応させ、二次抗体を用いてGluRe2抗体の有無を判定するイムノブロット法を確立した(図2-B)⁶⁾。この抗体は日本では「GluRe2抗体」と呼ばれてきた。2002年に非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE)を含む脳炎症例でGluRe2抗体陽性例を報告し⁷⁾、2003年にはRasmussen症候群でのデータを報告した⁶⁾。

2007年になると、DalmauらはNMDA型GluRのGluN1とGluN2AまたはGluN2Bを発現するベクターをtransient transfectionしたHEK細胞の細胞外ドメイン立体構造を抗原とする、より生体に近い形での自己抗体測定法を開発し、卵巣奇形

腫を伴う急性辺縁系脳炎における陽性例の報告を行った(図2-A)⁸⁾。このcell-based assayにより検出される抗体(Dalmau抗体)は2種以上のサブユニットを同時に認識するとされていたが⁹⁾、2008年になってDalmauらは、多くがGluN1(NR1)(GluR ζ 1)の細胞外ドメイン(N末25-380)をエピトープとしていると報告している⁹⁾。この抗体は日本では「NMDA受容体抗体」、「NMDAR抗体」と呼ばれてきた。

これまでのNMDA型GluRに対する抗体測定法(イムノブロットによる抗GluRe2抗体やcell-based assayによりDalmau抗体)は定量性に困難があったが、2008年、われわれはGluN2B(NR2B)のN末細胞外ドメイン(NR2B-NT2)、膜貫通部M3-M4間の細胞外ドメイン(NR2B-M3-4)、C末細胞内ドメイン(NR2B-CT)のペプチドを合成し、ELISAによりGluN2B各ドメインに対する抗体を半定量測定する系を実用化し、抗体の量的変動から治療効果の判定が可能になった(図2-C)¹⁰⁾¹¹⁾。

2008年金沢医大の田中らは、GluN1とGluN2B

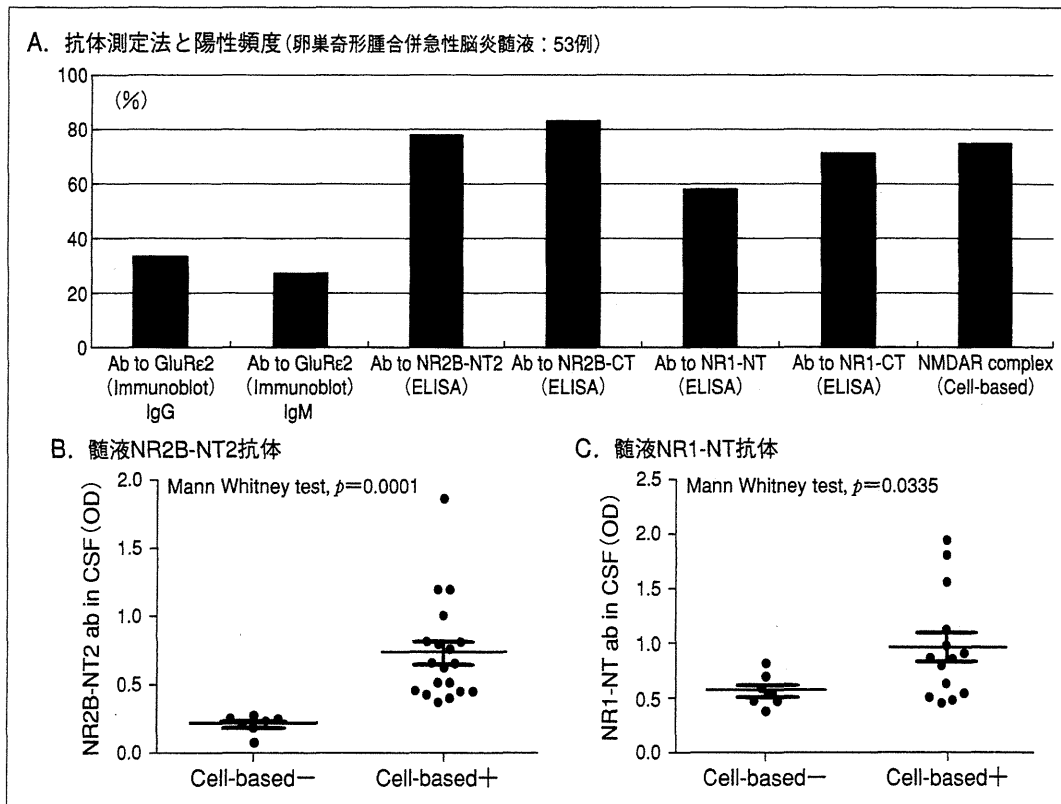


図3 NMDA型グルタミン酸受容体抗体測定法と感度比較

A : イムノプロット, ELISA, cell-based assay (Dalmau法) による卵巣奇形腫合併急性脳炎53例髄液での陽性率を示す。イムノプロット法での陽性頻度は30%, ELISAで疾病対照の平均+2SD以上を陽性とする, GluN2BのN末に対する抗体(NR2B-NT2抗体)は80%程度, GluN1のN末に対する抗体(NR1-NT抗体)は60%程度の陽性頻度で, cell-based assayでは陽性頻度は70%程度である。B, C : cell-based assay+ : Dalmauらの開発したcell-based assay (図2-A)でNMDA型GluR抗体陽性の髄液検体, cell-based assay- : Dalmauらの開発した方法(図2-A)でNMDA型GluR抗体陰性の髄液検体。

を発現するベクターをtransient transfectionしたHEK細胞の細胞外ドメイン立体構造を抗原とするcell-based assayによる抗体(Dalmau抗体)測定を国内で初めて可能にした(図2-A)。

2009年に森らは, GluN1とGluN2Bを発現するベクターをstable transfectionしたHEK細胞の細胞外ドメイン立体構造を抗原とするcell-based assayを開発, 安定した培養とDalmau抗体測定を実現した(図2-A)¹²⁾。このstable transfectionしたHEK細胞を用いたDalmau抗体測定は, 森らの好意により静岡てんかん・神経医療センターにおいても2013年から可能になっている。

Dalmau抗体以外のNMDA型GluRサブユニットを認識する抗体もNMDA型GluRを認識する抗体であり, 広義のNMDAR抗体である。本稿では図

2のA)~C)あわせて「広義のNMDAR抗体」と呼び, Dalmau抗体は狭義のNMDAR抗体と呼ぶことにする。

抗体測定法の比較・validation

イムノプロット法によるGluRe2抗体の「卵巣奇形腫を合併する急性脳炎(抗NMDAR脳炎-OT)」症例の髄液での陽性率は, 30%程度と低かった(図3-A)。cell-based assayによるDalmau抗体は, 前述の髄液検体での陽性率は70%程度であった。次にわれわれが開発した半定量可能なELISAでは¹⁰⁾, 抗NMDAR脳炎-OTの髄液検体でのGluN2BのN末に対する抗体(NR2B-NT2抗体)は80%程度, GluN1のN末に対する抗体(NR1-NT抗体)は60%程度の陽性率であり, cell-based assayの

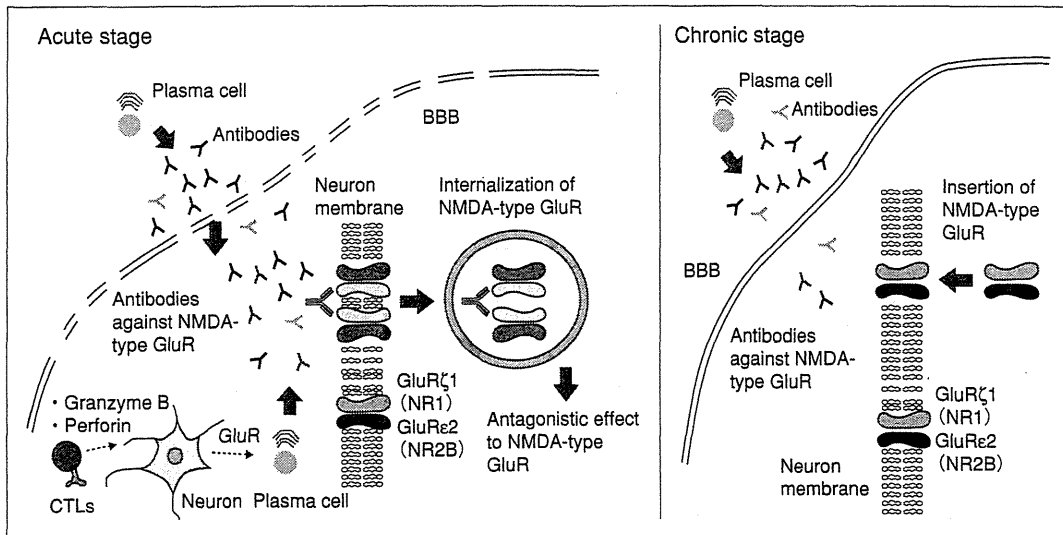


図4 NMDA型グルタミン酸受容体抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

血液中にできたN末エピトープを有するNMDA型GluR抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り、中枢神経系内で産生された抗体とともに、急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下する病態を考えている。

Dalmau抗体とELISAによるNMDA受容体抗体とは感度に大きな違いはなかった。

Dalmau抗体陽性19検体、陰性7検体の髄液について、われわれのELISAでNR2B-NT2抗体を測定すると、Dalmau抗体陽性群は有意に陰性群に比べてELISA値が高値であり(図3-B)、NR1-NT抗体についてもDalmau抗体陽性群は有意に陰性群に比べてELISA値が高値であった(図3-C)¹¹⁾。以上よりELISAのNR2B-NT2抗体、NR1-NT抗体は、十分にNMDA型GluRに対する髄液中の抗体を検出できていると考えられる。NR1-NT抗体はDalmau抗体陽性群の5/14検体でDalmau抗体陰性群と同等の値であったが、これらの検体ではNR2B-NT2抗体は明らかに高値であり、NR2B-NT2抗体のみを有する可能性がある。

NMDAR抗体の病的機能

1. NMDA型GluRのinternalization

脳炎患者血清中のNMDAR抗体は、細胞表面のNMDA型GluRを架橋することによりinternalization(細胞内取りこみ)させることが報告されている⁹⁾¹³⁾。抗体によるinternalizationは、NMDA型GluRの拮抗作用=機能低下をひき起こし、脳炎における意識障害や行動異常などの辺縁系症状に関連してい

る可能性がある(図4)。NHALEに高頻度に出現する幻覚、不安、不眠などの症状は、NMDA受容体拮抗薬である塩酸ケタミン、塩酸メマンチンなどの副作用としても知られていて、自己抗体によるNMDA型GluRの拮抗作用がNHALEの臨床症状となっていると考えられる。われわれの研究グループのTakanoらは、このNMDA型GluR内在化が温度感受性を有することを見出して、低体温療法が内在化を防ぐ可能性が示唆される¹²⁾。

われわれは、NHALE患者髄液のIgG分画を用いて培養ラット胎児神経細胞に対する影響を評価し、NMDAR抗体によるNMDA型GluRの内在化がシナプス外のNMDA型GluRに主に起こり、シナプスNMDA型GluRでは軽度であると推定している¹¹⁾。NMDAR抗体はシナプス外のNMDA型GluRの内在化を主に起こすために、興奮毒性が抑制され、アポトーシスが軽減し、比較的予後が良いものと推測している(図5)。

Mikasovaらは、脳炎のNMDAR抗体がGluN2Aをシナプスに繋ぎ止めているEphrin-B2 receptorとの結合を切り、シナプスNMDA型GluRがシナプス外に移動し、シナプス外で抗体により内在化する機序を考えている¹⁴⁾。

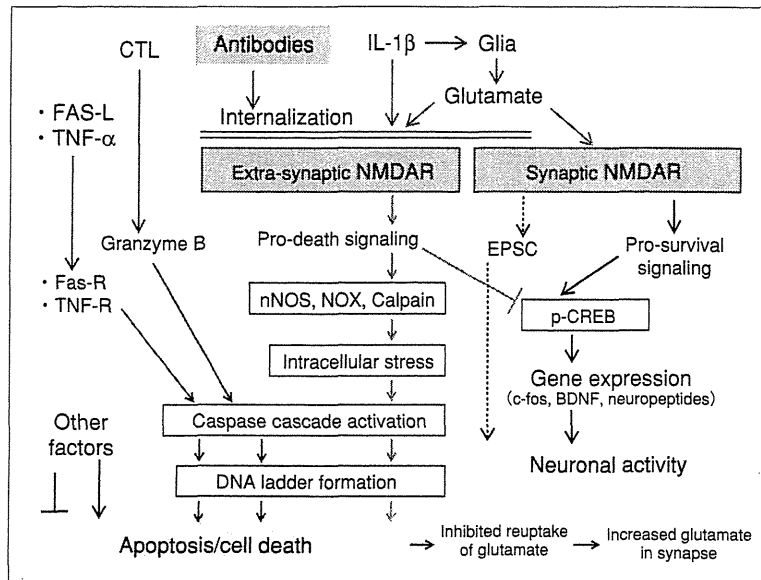


図5 NMDA型グルタミン酸受容体抗体的作用

p-CREB : phosphorylated cAMP-response-element-binding-protein, CTL : cytotoxic T cell, EPSC : excitatory postsynaptic current, NMDAR : NMDA-type GluR

2. アポトーシス誘導作用

GluN2BなどのN末細胞外ドメインの283~287番目のアミノ酸配列(Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly)とds-DNAに分子相同性があるため、全身性エリテマトーデス(SLE)患者のds-DNA抗体は、中枢神経系でNMDA型GluR(NR2A/2B)と交叉反応し、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyで免疫した動物で、LPSやエビネフリンで血液脳関門(BBB)の透過性を高めると、この細胞外ドメイン抗体が中枢神経系に至り、行動や認知機能に影響を及ぼすことが動物実験で示されている^{15)~17)}。

3. NMDA型GluRチャネル機能への作用

われわれはラット海馬スライス標本を用いて、GluRe2のN末側に対するウサギ抗体、抗GluRe2抗体陽性のRasmussen症候群患者血清のIgG分画の興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響を検討したが、現在までのところGluR3抗体とは異なり、NMDAR抗体には明らかな電気生理学的作用を見出していない¹⁸⁾。

広義のNMDAR抗体の 神経疾患における特徴・意義

Dalmau抗体は当初、卵巣奇形種のある脳炎(抗

NMDAR脳炎-OT)に特異的と考えられていた⁹⁾。しかし最近では、奇形腫を合併しない脳炎や、原因不明のてんかん¹⁹⁾や、Creutzfeldt-Jakob病¹⁰⁾でもDalmau抗体陽性例が報告されている。一方、イムノプロット法によるGluRe2抗体やELISAによるNR2B-NT2抗体も多くの神経疾患で高値となることがわかっている。個々の疾患における特徴、意義について以下に述べる。

1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)

辺縁系脳炎は海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎で、辺縁系症状と呼ばれる特徴的な症状が診断のポイントとなる。髄液NMDAR抗体陽性の症例の初発神経症状では、行動異常(74%)、記憶障害(7%)、幻覚(5%)などが多かった²⁰⁾。非傍腫瘍性NHALEの病因としては、NMDA型GluR、電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel : VGKC)複合体などに対する神経自己抗体が知られている(表2,3)。髄液NMDAR抗体は、血液中で産生され血液脳関門の破綻を介して血液中から中枢神経系に至るものと、中枢神経系で形質細胞から産生されるものと推定している(図4)。NHALEではNR2B抗体、Dalmau抗体ともに75%程度に陽性となり、エピソードとしては、NR2B-NT2, NR2B-M3-4,

表2 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎

	NMDAR 抗体	LGI1 抗体	Caspr2 抗体	GABA _B R 抗体	AMPA 抗体	GAD 抗体	GlyR 抗体	NAE 抗体
好発 年齢(歳)	6~39 (Mean 26.5)	30~80 (Median 60)	46~77 (Median 60)	24~75 (Median 62)	38~87 (Median 60)	若い 成人女性		28~85 (平均58)
性	小児:男>女 成人:男<女	65%男	85%男	男=女	90%女性	女性		81%女性
臨床 症状	急性に、言動 異常、記憶障 害、ほか)	亜急性、急性 に、記憶障害、 てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害、 てんかん 発作	記憶障害	てんかん、 軽度認知 障害	筋強剛、ミオ クローヌス、 驚愕反応	急性脳症> 精神病型> 小脳失調型
検査	50%MRI病変	84%MRI 病変、60% 低Na血症	40%MRI 病変	66%MRI 病変	90%MRI 病変	抗GAD抗 体>1,000 U/ml		100%TPO 抗体, MRI 正常
腫瘍 合併	卵巣奇形腫	稀	胸腺腫など	60%肺小細 胞がん	70%肺がん など	稀	報告なし	
抗体	IgG1主体	IgG4>IgG1	IgG4>IgG1	IgG1主体	?	IgG1主体	IgG1主体	
予後	比較的良好、 再発あり	単相性	腫瘍による	不良	再発	慢性経過	免疫治療有効 例	ステロイド 有効

NMDAR : NMDA型glutamate receptor, LGI1 : leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2 : contactin-associated protein 2, GABA_BR : γ -aminobutyric acid type B receptor, AMPAR : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, GAD : glutamic acid decarboxylase, GlyR : glycine receptor, NAE, N-terminal α -enolase. (Lancaster E, et al. Neurology 2011 ; 77 : 179-89, Vincent A, et al. Lancet Neurol 2011 ; 10 : 759-72, 米田 誠. Bio Clinica 2009 ; 24 : 1199-205より改変引用)

NR2B-CTなど、幅広い領域に対する抗体が存在、N末に対する抗体が中枢神経系内でNMDA型GluRの内在化を起すが、GluR興奮毒性を抑制することができるため予後を比較的良好にしていると、われわれは推定している(図5)。

2. 卵巣奇形腫合併脳炎(抗NMDAR脳炎-OT)

卵巣奇形腫あるいは正常卵胞にはGluN2B(NR2B)およびGluN1(NR1)などのNMDA型GluRをはじめとして種々の神経分子が発現していると推定されている²¹⁾。奇形腫を合併する急性脳炎では、奇形腫あるいは卵巣に発現するNMDA型GluRなどが抗原となってNMDAR抗体が作られる。NR2B抗体、Dalmau抗体ともに88%程度に陽性となり、エピトープとしては、NR2B-NT2, NR2B-M3-4, NR2B-CTなど、幅広い領域に対する抗体が存在する(表3)。GluN2BおよびGluN1に対する抗体の優位性は、急性期では症例ごとにさまざまであったが、回復期以降はGluN2Bに対する抗体が優位となっていく。

3. Rasmussen症候群

Rasmussen症候群は、神経症状のない健常者になんらかの先行感染症(上気道炎など)やワクチン接種があった後に限局性に細胞傷害性T細胞

(CTL)を主役とした自己免疫性炎症が起り、てんかん発作が発症、難治に経過、しだいに片麻痺・知的障害などが出現し、半球性の萎縮が明らかとなり、適切な治療がないと「寝たきり」となる慢性進行性の疾患とされている²²⁾²³⁾。感染により感作を受けたnaive T cellsが活性化してeffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、CTLは交差反応可能な神経分子を発現した神経細胞などにGranzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。その結果、神経分子の断片化が起り、中枢神経系でNR2B抗体などの種々の自己抗体産生などが起り、さらには補体のうちのC5bからC9までの5つの蛋白が集合したMACが形成され、中枢神経系病変が進行すると考えている。髄液NMDAR抗体などの自己抗体は必ずしも全経過中認められるわけではなく、発病からしばらくしててんかん発作が増加する時期に陽性化することが多い(表3)。

4. 脳炎後てんかん

われわれは199症例の急性脳炎脳症症例の後遺症を調査し、知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、てんかん発作・知的障害は慢性期に進行する経過を示すことを明らかにした²⁴⁾。てん

表3 自己免疫介在神経疾患と自己抗体

疾患	NMDAR抗体			VGKC抗体		NAE抗体
	GluRe2抗体 (イムノブロット法)	Dalmau抗体 (cell-based assay)	NR2B-NT2抗体 (ELISA)	LGI1抗体*1	Caspr2抗体*1	
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	髄液(急性期): IgG-31.8%陽性, IgM-27.9%陽性	髄液(急性期): 75.0%陽性	髄液(急性期): 78.0%陽性	VGKC抗体 血清:21.1%強陽性, 壮年期発症例に陽性が多い*2		NAE抗体陽性 橋本脳症の9%を占める*3
卵巣奇形腫合併脳炎	髄液(急性期): IgG-37.7%陽性, IgM-15.1%陽性	髄液:88.5%陽性	髄液:88.2%陽性	髄液:0/2 検体陽性	髄液:0/2 検体陽性	
Rasmussen症候群	髄液(発病後6~23カ月)陽性率:IgG-57.1%, IgM-28.6%		髄液:91.7%陽性			
HSV脳炎		13/44(30%)陽性				
脳炎後てんかん			髄液:41.4%陽性	髄液:2/3 検体弱陽性	髄液:2/3 検体弱陽性	
てんかん		髄液5/19陽性				
Creutzfeldt-Jakob病		70歳女性髄液陽性	髄液:11/12検体陽性	VGKC抗体陽性例:1例		
再発性多発軟骨炎			脳炎合併髄液:陽性1例報告			
MELAS		42歳男性髄液陽性	髄液:1/3陽性			
脳腫瘍	髄液:陽性1例報告		髄液:陽性1例報告			

NMDAR: NMDA型glutamate receptor, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2: contactin-associated protein 2, NR2B-NT2: n-terminal of GluN2B, HSV: herpes simplex virus, *1 Autoimmune Encephalitis Mosaic 1キット(Euroimmune)による抗体判定, 感度はかなり低い, *2 厚生科研高橋班研究報告書, *3 厚生科研高橋班研究報告書.

かん発作頻度・記憶障害の程度は髄液NR2B抗体陽性例で有意に重度であった。脳炎後てんかんではmatrix metalloproteinase-9(MMP-9)が高値で, tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1)が脳炎後5年程度かけて漸減するため, 徐々に血液脳関門破綻が進行, 髄液内のNR2B-NT2抗体が増加する可能性をわれわれは報告した²⁵⁾。脳炎後てんかん症例の慢性期のNR2B抗体は, 補体依存性の作用などでニューロンに障害をもたらしていると推定している。髄液NR2B抗体は40%程度に陽性となり, エピトープとしては, NR2B-NT2, NR2B-M3-4, NR2B-CTなど, 幅広い領域に対する抗体が存在する(表3)。

5. Creutzfeldt-Jakob病(CJD)

Fujitaらは, CJD患者の血清が海馬に反応する抗体を有し, 血清髄液にNR2B抗体が高頻度に存在することを報告している(表3)¹⁰⁾²⁶⁾。自己免疫介在性辺縁系脳炎とCJDには精神症状や認知機能低下といった臨床特徴に類似性があり, CJDにおいて

もNMDAR抗体が病態に関与している可能性を示唆している。

6. 再発性多発軟骨炎

自己免疫性の慢性炎症性疾患で, 主に耳介, 鼻, 気道軟骨が障害されるが, 頭痛, 髄膜炎, 脳炎などを合併する。本症に合併した辺縁系脳炎で髄液NR2B抗体が陽性の症例報告がある²⁷⁾。

7. 脳腫瘍

てんかん発作で発病し, MRI所見, 生検によりglioblastomaと診断された症例で, 髄液GluRe2抗体, NR2B-NT2抗体が陽性で, Dalmau抗体が陰性の症例報告がある²⁸⁾。脳腫瘍により破壊された神経細胞からのGluN2Bが抗原となって抗体が産生されたものと推定している。

NMDAR抗体は, Dalmau抗体であれ, NR2B抗体であれ, 複数の疾患で陽性となり, 疾患マーカーというよりは辺縁系症状や認知機能障害をもたらす病態のマーカーとして診断に有用で, 免疫修飾治療の適応を示唆する治療マーカーとなる可能性があると考えている。

文 献

- 1) 森 寿. グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能. 生化学 2005 ; 77 : 619-29.
- 2) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 18769-74.
- 3) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, ほか. 免疫性神経疾患 : 最近の進歩, NMDA型グルタミン酸受容体と神経疾患. Neuroimmunology 2009 ; 17 : 245-55.
- 4) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子. 病因. 辻 貞敏・編. 新しい診断と治療のABC74/神経5 てんかん. 大阪 : 最新医学社 ; 2012. p. 60-71.
- 5) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994 ; 265 : 648-51.
- 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 : 891-6.
- 7) 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluR ϵ 2自己抗体の存在. 日本小児科学会誌 2002 ; 106 : 1402-11.
- 8) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007 ; 61 : 25-36.
- 9) 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 : 1091-8.
- 10) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. J Neuroimmunol 2012 ; 251 : 90-3.
- 11) 高橋幸利. グルタミン酸受容体抗体の意義. 脳と発達 2013 ; 45 : 99-105.
- 12) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. Neurosci Res 2011 ; 71 : 294-302.
- 13) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor. J Neurosci 2010 ; 30 : 5866-75.
- 14) Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. Brain 2012 ; 135 : 1606-21.
- 15) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nat Med 2001 ; 7 : 1189-93.
- 16) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 19854-9.
- 17) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior : antibodies alter emotion. Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 103 : 678-83.
- 18) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 角替央野. てんかんと抗NMDA受容体抗体. Clinical Neuroscience 2006 ; 24 : 219-21.
- 19) 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 : 458-64.
- 20) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児内科 2013 ; 45 : 376-80.
- 21) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young female with anti-NMDAR encephalitis. Intern Med 2010 ; 49 : 2167-73.
- 22) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, ほか. Rasmussen症候群. 小児内科 2013 ; 45 : 416-21.
- 23) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. Epilepsia 2009 ; 50 : 1419-31.
- 24) 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, ほか. 急性脳炎の後遺症に関する調査—ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害—. Neuroinfection 2009 ; 14 : 106-12.
- 25) Suriadi M, Takahashi Y, Nishimura S, et al. Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis. Epileptologia 2012 ; 20 : 51-61.
- 26) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Voltage-gated potassium channel complex antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 2012 ; 259 : 2249-50.
- 27) Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y. Autoantibodies to glutamate receptor GluR ϵ 2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. J Neurol Sci 2009 ; 287 : 275-7.
- 28) 六反田 拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎, ほか. 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.

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) ε2, δ2 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のみとめた (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ピアチンを投与した。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)

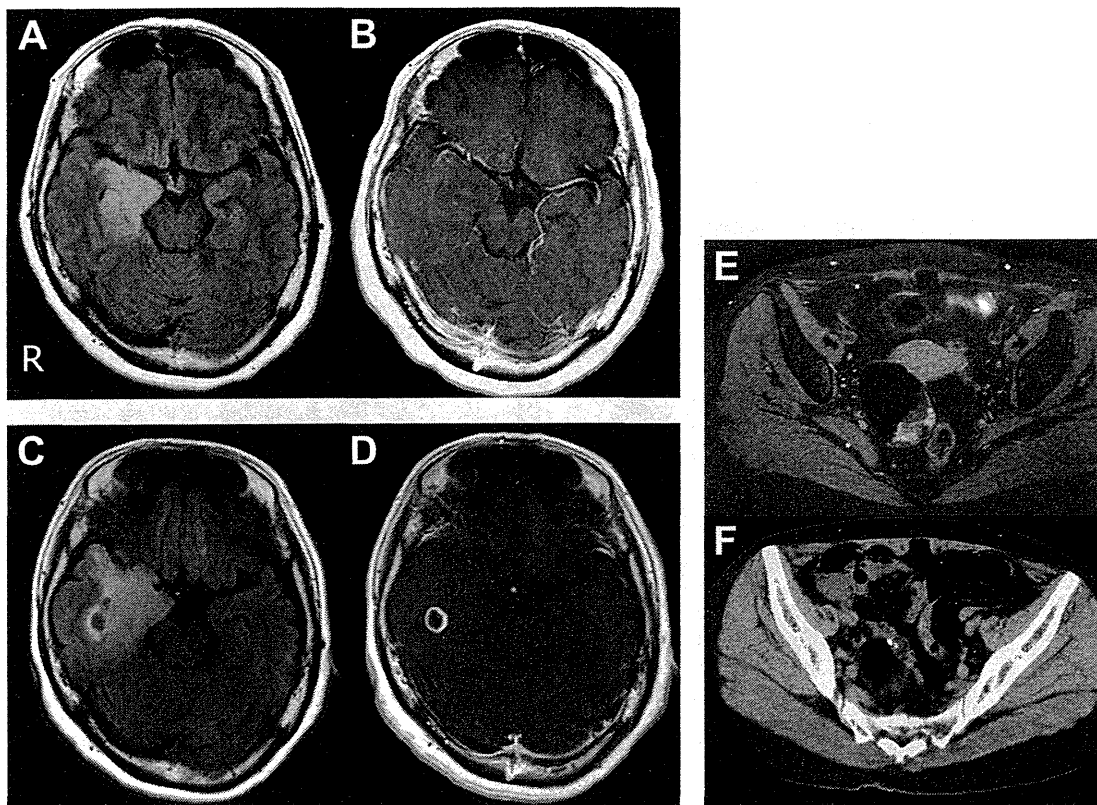


Fig. 1 MRI findings.

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 (D) 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GluR α 2, 82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・側脳室下角の内外側(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

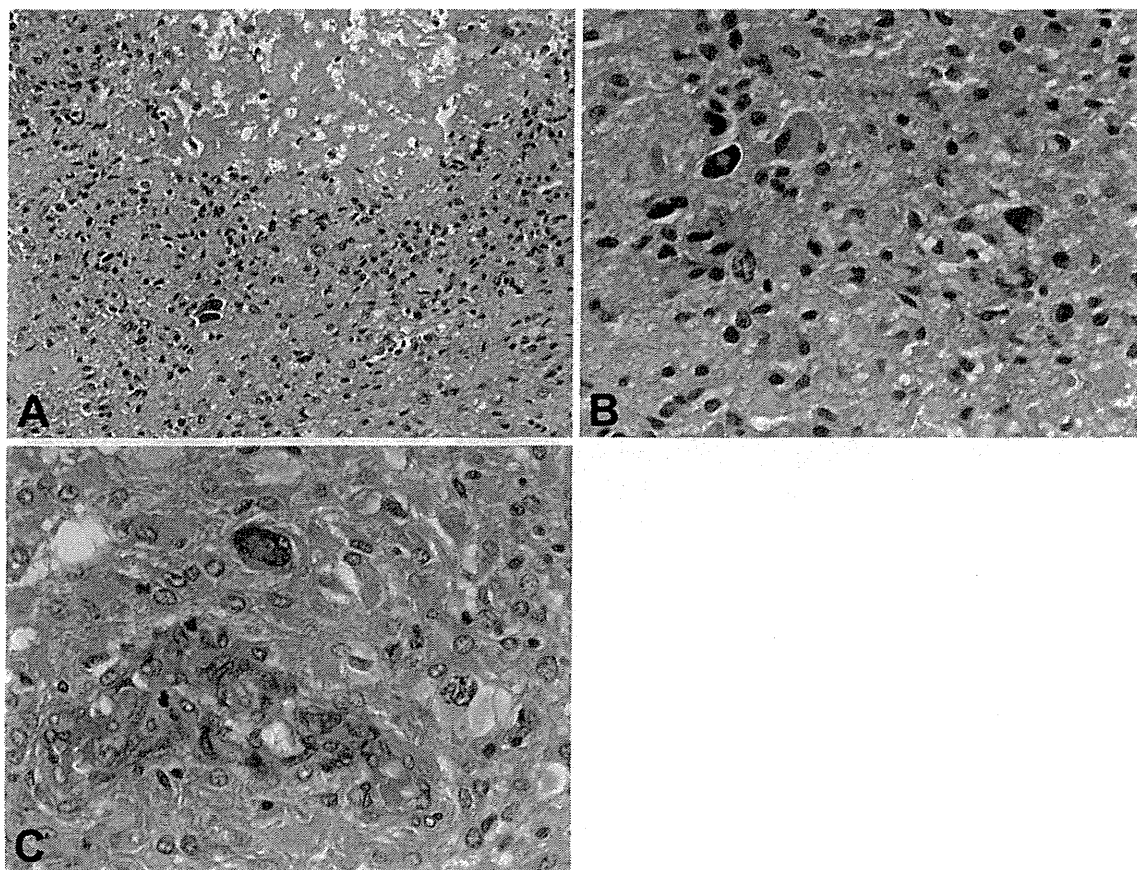


Fig. 2 Pathological findings of brain biopsy from the right temporal lobe.

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限局していたが、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 GluRε2 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 GluRε2 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る。

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 GluRε2, GluRδ2, 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

左半身の部分痙攣にて発症した抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の 1 例

尾上 亮¹・荒木 勇人¹・高橋 幸利²
 島筒 和史³・中原 章徳¹

I. 緒 言

抗 N-methyl-D-aspartate (以下 NMDA と略す) 受容体脳炎は、中枢神経系の NMDA 受容体に対する細胞膜抗体の産生によって発症する辺縁系脳炎で、若年女性に好発する自己免疫性脳炎としてさまざまな研究・報告が見られるようになり、近年急速に認知されるようになってきている。

今回われわれは、難治性の左上下肢の部分痙攣にて発症し、亜急性の経過で、アテトーゼ様の不随意運動・記憶障害・不隠・幻覚など精神症状、さらには低血圧・低換気症状により長期にわたり人工呼吸管理など集中治療を要した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症 例：24 歳，女性。

主 訴：痙攣。

既往歴：頭部外傷・先行感染・予防接種歴なし。

そのほか、特記すべきものなし。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：201X 年 4 月 27 日に左下肢の部分痙攣が認められた。4 月 29 日にも同様の発作あり、5 月 1 日午後 7 時頃にも左上下肢の部分痙攣が生じたために近医を受診した。そこでは頭部 CT・MRI で異常は認められなかった。帰宅後に再度全身痙攣が出現したため、当科に救急搬送された。

来院時現症：意識清明。血圧 100/73 mmHg，脈拍 98 回/分，体温 37.1℃，動脈血酸素飽和度 96%。頭痛なし，嘔気・嘔吐なし，そのほか特記すべき神

経脱落症状を認めなかった。

検査所見：来院時の血液生化学検査では特記すべき異常所見を認めなかった。頭部 MRI 検査は入院第 1 病日・第 14 病日・第 21 病日・第 101 病日に施行したがすべてにおいて特記すべき異常所見を認めなかった (図 1)。血清での自己抗体・ウイルス抗体検査に関しては第 24 病日に行い、抗核抗体，リウマチ因子，抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。可溶性 IL-2 レセプターは 671 U/ml (正常 221~496 U/ml) と軽度高値を認めた。サイトメガロウイルス抗体価，EB ウイルス抗体価，単純ヘルペスウイルス抗体価，水痘帯状ヘルペスウイルス抗体，ムンプスウイルス抗体価，インフルエンザウイルス抗体価，HIV 抗体価はすべて有意な上昇を認めなかった。第 16 病日の髄液検査では細胞数 24/mm³ (単核球 100.0%，多核球 0.0%)，糖 61 mg/dl，蛋白 22.3 mg/dl，CL 119.0 mEq/l，LDH 20 IU/l。第 21 病日の髄液検査では細胞数 17/mm³ (単核球 64.7%，多核球 35.3%)，糖 72 mg/dl，蛋白 23.8 mg/dl で，髄液単純ヘルペス PCR は陰性であった。胸部・腹部・骨盤部の CT 検査では明らかな腫瘍性病変は認められなかった。

経過：図 2 に示す。入院当初は意識障害や発熱・頭痛は全くなく経過するものの、痙攣発作に関してはカルバマゼピンやバルプロ酸・レベチラセタムなどにてコントロールを試みたが、発作のコントロールは不良であった。第 16 病日ころより後弓反張様の伸展反応やアテトーゼ様の四肢の動きなどが出現した。第 20 病日より幻覚・記憶障害・不隠が出現し、四肢の不随意運動が増悪、さらに中枢性低換気による呼吸不全やプレシヨック状態を呈するようになり、

キーワード：抗 NMDA 受容体抗体 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody)，脳炎 (encephalitis)，自己免疫 (autoimmune)，部分痙攣 (partial convulsion)，卵巣奇形腫 (ovarian teratoma)

¹Ryo Ogami, ¹Hayato Araki, ²Yukitoshi Takahashi, ³Kazufumi Shimazutsu, ¹Toshinori Nakahara: A case of Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with left sided partial convulsion as initial manifestation. ¹Department of Neurosurgery, Mazda Hospital. ²Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders. ³Department of Surgery, Gion Ushita Hospital.

¹マツダ病院脳神経外科

²国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

³ぎおん牛田病院外科

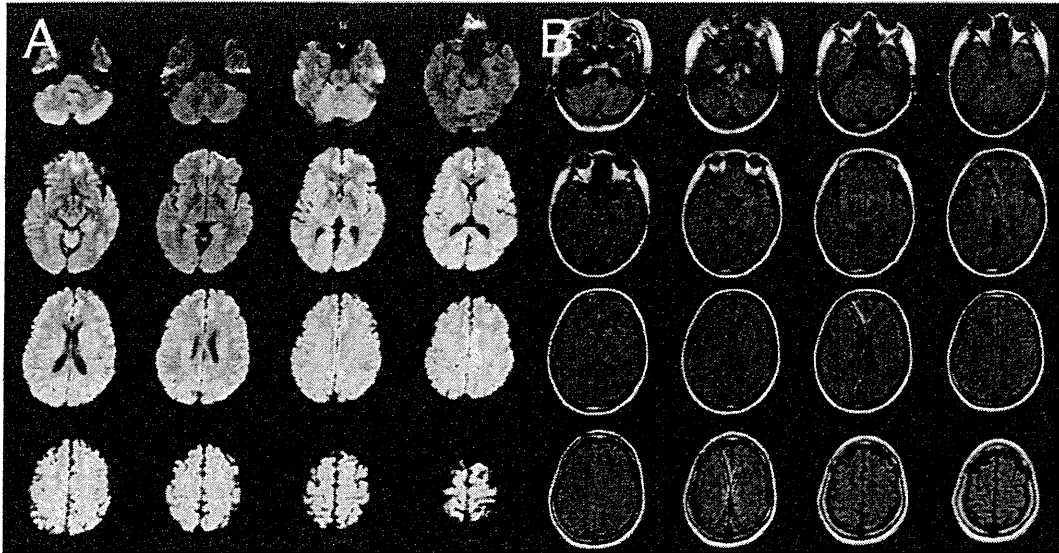


図 1 入院時 MRI (A: 拡散強調画像, B: FLAIR 画像)

特記すべき異常所見を認めない。

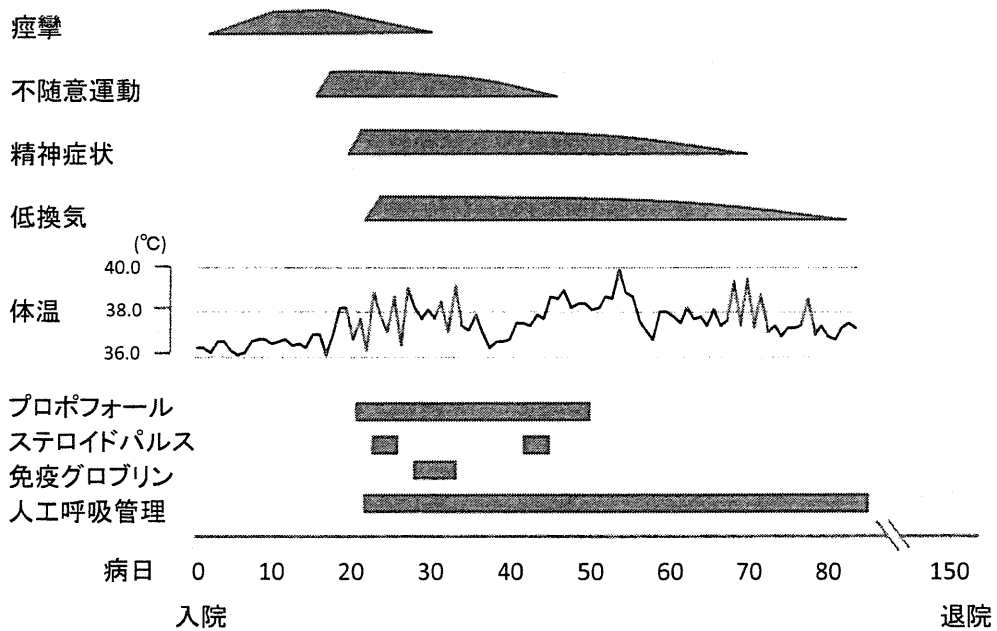


図 2 入院後臨床経過

第 21 病日よりプロポフォール持続鎮静下に気管挿管・人工呼吸管理を開始した。第 21 病日に採取した髄液中の IL-6 が 74.4 pg/ml と高値であり、さらに病状経過より、抗 NMDA 受容体脳炎などの自己免疫性脳炎の可能性を疑い、第 24 病日よりステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day, 3 日間) を、第 28 病日より免疫グロブリン大量療法 (乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン 20 g/day, 5 日間) を施行した。第 16 病日に採取した髄液および第 21 病日に採取した血清の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体を測定したところ、髄液・血清ともに GluR ϵ 2 抗

体・GluR ζ 1 抗体・GluR δ 2 抗体において陽性であった。これらにより、抗 NMDA 受容体抗体脳炎と診断した。第 42 病日よりステロイドパルス 2 ケール目施行。第 49 病日より持続鎮静を中止した。その頃より徐々に神経症状は改善。疎通性も認められるようになった。第 86 病日に人工呼吸器から離脱可能となった。独歩や経口摂取も可能となり、軽度の短期記憶障害のみが残存する状態で第 158 病日にリハビリ加療目的に転院となった。尚、入院時の胸腹骨盤部 CT では明らかな腫瘍性病変を認めなかったが、その後転院先で卵巣腫瘍の出現が認められている。

Ⅲ. 考 察

NMDA 受容体は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうち、イオンチャンネル型 GluR に属し、中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の中心的役割を担う分子で、必須となる GluR ζ 1 (NR1) と GluR ϵ 1~4 (NR2A~2D) あるいは GluR γ 1~2 (NR3A~3B) といったサブユニットが四つ会合した 4 量体 (複合体) 構造をとり、イオンチャンネルとして機能している^{1),2)}。抗 NMDA 受容体脳炎では自己抗体が神経細胞表面に表出する NMDA 受容体に結合して、細胞機能障害を生じると考えられている³⁾。

2007 年に Dalmau らは類似の臨床経過をたどる若年女性に好発する卵巣奇形腫に合併した脳炎を報告し、その中で、脳炎 12 症例中 9 例の血清および脳脊髄液において、NMDA 受容体に対する抗体が陽性であり、病因となっていることを明らかにし、これらの一群を卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDA 受容体脳炎と名付けた⁴⁾。その後類似した臨床経過をたどる抗 NMDA 受容体抗体に関連した脳炎の報告が相次いで報告されるようになり、今日これらの脳炎は抗 NMDA 受容体脳炎として近年認知されるようになってきている。

抗 NMDA 受容体脳炎の臨床的特徴は、しばしば感冒様症状ののちに、幻覚・記憶障害・性格変化などの精神症状が生じ、その後痙攣・不随意運動・運動失調・意識障害、さらには致死的な不整脈・低血圧・低換気など自律神経症状が出現し、集中治療室での治療を要することも多い。経過は数ヵ月から数年の長期にわたるが、その転帰は比較的良好であることが多く、多くの場合社会的に自立可能となるまで改善する。また髄液検査や頭部 MRI 検査などの臨床検査上の異常所見に乏しいことも特徴の一つである。

Dalmau らの報告以前より本邦において、同様の臨床的特徴を有する脳炎の存在は「若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (AJFNHE)」として知られており、Iizuka らは臨床的に AJFNHE と診断した 4 例の血清および髄液から、抗 NMDA 受容体抗体を検出し、3 例に卵巣奇形腫を確認⁵⁾し、今日では抗 NMDA 受容体脳炎と AJFNHE はほぼ同一疾患であると考えられている。AJFNHE に関しては Kamei らにより全国疫学調査⁶⁾が行われており、発症頻度は年間 0.33/10 万人、女性が 85% を占め、人工呼吸

管理を 71% の症例に要した。平均在院日数は平均 180 日 (最長 1,210 日) と長期に及ぶものの、職場および家庭復帰率はそれぞれ 46% および 37% と比較的良好である。

抗 NMDA 受容体脳炎の診断に関しては、まだその疾患概念が新しいこともあり、まだ確立したものはない。現時点では特徴的な臨床経過や血清および髄液中の抗 NMDA 抗体陽性所見および卵巣奇形腫の合併などの所見から総合的に診断されている。ただし、抗 NMDA 受容体抗体に関してはほかの神経疾患でも陽性となる場合⁷⁾⁻⁹⁾があり、抗 NMDA 受容体抗体の診断的意義やその作用に関してはさらなる病態解析の積み重ねが必要である。

今回われわれの症例では、頭痛・発熱などの感冒様の前駆症状を欠くものの、亜急性の経過で痙攣・精神症状・不随意運動が出現し、その後低換気・低血圧が生じ、遷延性の経過をたどったが、最終的には日常生活的にはほぼ自立に近い状態まで改善したという臨床経過や、抗 NMDA 受容体抗体が髄液・血清ともに陽性であったこと、およびその後の経過で卵巣奇形腫の存在が明らかになったことなどから、卵巣奇形腫に関連した抗 NMDA 受容体脳炎であったと考えられる。

抗 NMDA 受容体脳炎の治療に関しては、合併する腫瘍に対する腫瘍摘出、ステロイド・免疫グロブリンの静注、血漿交換、リツキシマブ・シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の投与といった免疫療法、痙攣や精神症状に対する投薬コントロール、中枢性低換気に対する人工呼吸管理などといった支持療法が挙げられている^{3),10)}。抗 NMDA 受容体脳炎は無治療では回復までに非常に長期間を要し、また再発する症例があることから¹⁰⁾、早期に診断の上、これらを適切に組み合わせて治療することが重要であると考えられる。

Ⅳ. 結 語

比較的良好な抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例を報告した。抗 NMDA 受容体脳炎は適切な治療により比較的良好な予後が期待できる疾患であり、その特徴的な臨床経過を念頭に置き、早期診断し適切な加療を行うことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, ほか:【神経

- 疾患と自己抗体】抗 GluR 抗体と脳炎, 神経内科 : 69: 350-358, 2008.
- 2) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, ほか : 【抗 NMDA 受容体脳炎】抗 NMDA 受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体, 最新医学 : 64: 1520-1526, 2009.
 - 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies, *Lancet Neurol*: 7: 1091-1098, 2008.
 - 4) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma, *Ann Neurol*: 61: 25-36, 2007.
 - 5) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal, *Neurology*: 70: 504-511, 2008.
 - 6) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al: Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan: Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis, *Internal Medicine*: 48: 673-679, 2009.
 - 7) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis, *Ann Neurol*: 64: 110-111; author reply 111-112, 2008.
 - 8) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*: 46 Suppl 5: 152-158, 2005.
 - 9) 六反田拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎, ほか : 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, *臨床神経学* : 48: 497-500, 2008.
 - 10) 関 守 : 【抗 NMDA 受容体脳炎】抗 NMDA 受容体脳炎の治療, *最新医学* : 64: 1585-1591, 2009.

(受付 2013-9-2)

海馬におけるD-セリンの役割

井上 蘭 森 寿

はじめに

生体内のタンパク質はL体アミノ酸のみから構成されることから、哺乳類組織にはD体アミノ酸は存在しないと長い間考えられてきた。ところが、D体セリン(D-セリン)がラットの脳に豊富に存在していることが1992年に報告されて以来¹⁾、脳内D-セリンの研究が進展し、その機能や動態が明らかにされつつある。興奮性シナプス伝達、シナプス可塑性、神経回路発達、学習・記憶などに重要な役割を果たすNMDA型グルタミン酸受容体(NMDAR)は、GluN1とGluN2サブユニットがイオンチャネルを形成するが、その活性化には、GluN2にグルタミン酸が結合すると同時に、GluN1にグリシンあるいはD-セリンが結合する必要がある。グリシンとD-セリンはNMDARのコアゴニストと位置づけられている。また、D-セリンは、神経変性疾患や統合失調症、うつ病などの神経精神疾患の病態にも関与している可能性がある。

海馬は記憶・学習ならびに情動制御に関わる重要な脳部位である。海馬にはNMDARが高く発現し、D-セリンも豊富に存在している。海馬が司る高次脳機能制御にD-セリンはNMDARのコアゴニストとしてグリシンより優位に機能していることが示唆されている。本稿では、海馬におけるD-セリンの機能について、最新の知見を中心に概説する。

D-セリンの合成および代謝

脳内D-セリンは、セリンラセマーゼ(SR)によりL-セリンからラセミ化反応で合成される。SRノックアウト(KO)マウスでは、海馬でのD-セリン含量が野生型(WT)マウスの10%にまで減少することから、SRがD-セリン合成の主要な酵素と考えられる²⁾。D-セリンの分解酵素としてD-amino acid oxidase(DAO)が知られている。脳内のDAO量はD-セリン量と逆相関し、D-セリンが高い前脳部では低く、小脳、脊髄などD-セリン濃度の低い部位では高い。一方、SRはラセミ化反応だけでなくD、L-セリン

のデヒドラターゼ(α , β -脱離)反応も触媒し、D-セリンを分解しピルビン酸を産生する³⁾。従って、海馬ではD-セリンがSRにより合成とともに分解もされると推察される。

海馬の興奮性シナプス伝達およびシナプス可塑性におけるD-セリンの役割

抗D-セリン抗体を用いた免疫組織化学では、D-セリンの分布はNMDARの分布とオーバーラップしていることから、D-セリンがNMDARを介する興奮性シナプス伝達およびシナプス可塑性に関わる可能性が推測された。海馬のスライス標本に、D-セリン分解酵素であるDAOあるいはD-serine dehydrataseを灌流するとNMDAR電流が減少し、これらの作用はD-セリンの投与により回復する⁴⁾。海馬ではD-セリンはシナプス部位のNMDAR選択的に、グリシンはシナプス外のNMDAR選択的にコアゴニストとして機能している可能性が示唆されている⁵⁾。また、海馬スライス標本にDAOを投与するとシナプス伝達の長期増強(LTP)が抑制されるが、グリシンを分解するglycine oxidaseの投与では興奮性シナプス後電位に影響を与えない。従って、D-セリンがNMDARの主な内在性コアゴニストとしてシナプス伝達とシナプス可塑性の制御に関与することが明らかとなった。

NMDARを介する興奮性シナプス伝達およびシナプス可塑性にD-セリンが関与していることは、脳内D-セリン量が増加あるいは減少した遺伝子操作マウスにおいても確認されている。例えば、DAOのKOマウスでは脳内D-セリンの含量がWTマウスに比べ有意に高く、NMDAR依存性のシナプス伝達が促進される⁶⁾。一方、SR KOマウスでは、歯状回におけるNMDA受容体依存性のシナプス電流およびLTPが有意に抑制される⁷⁾。

海馬依存性の記憶学習および認知機能におけるD-セリンの役割

空間記憶と文脈依存的恐怖条件付け記憶は海馬の機能に依存する代表的な記憶学習課題として知られ、NMDARはこれらの記憶の獲得、固定化、消去のすべての過程におい

いのうえらん 富山大学大学院/医学薬学研究部分子神経科学
もりひさし 同教授

て重要な役割を果たす。NMDAR を介するこれらの記憶のプロセスの一部は D-セリンの制御を受けていることが示唆されている。D-セリンは文脈依存的恐怖記憶の消去を促進するだけでなく、海馬依存的な空間学習課題であるモリス水迷路試験での記憶獲得を増強する^{8,9)}。一方、SR KO マウスではモリス水迷路試験、trace fear conditioning において異常があり、これらの異常は D-セリンの投与により改善される⁷⁾。

NMDAR を介するグルタミン酸神経伝達の異常は、統合失調症やうつ病など精神疾患の発症に関連性が高いことが報告されている。D-セリンの記憶促進効果はこれらの精神疾患モデルにおいても認められた。うつ病モデルの一つである FSL ラットの記憶障害は、海馬の D-セリン量の低下と関連する可能性がある。FSL ラットに D-セリンを急性投与すると物体認識記憶の低下が改善される¹⁰⁾。さらに、D-セリンは統合失調症のモデル動物や統合失調症患者の認知機能障害を改善する効果もある¹¹⁾。また、恐怖記憶の消去の異常が原因の一つとされる心的外傷後ストレス障害 (PTSD) では、D-セリンの投与により症状が改善される¹²⁾。

興奮性神経細胞死における D-セリンの役割

NMDAR の過剰な活性化は興奮性神経細胞死を引き起こす。海馬の神経細胞は虚血、変性疾患に対してきわめて脆弱であり、神経細胞死に D-セリンによる NMDAR 活性化の制御異常が関与すると推察される。例えば、海馬スライスを D-セリンの分解酵素である D-serine deaminase で前処理すると、NMDA 投与により誘導される神経細胞死が抑制される¹³⁾。また β アミロイド ($A\beta$) を主要構成成分とする老人斑は、アルツハイマー病 (AD) の病理過程で見られる初期変化である。 $A\beta$ の蓄積は脳内に存在するミクログリアを活性化させ、低レベルの炎症を引き起こし、その結果として NMDAR を介する神経細胞死を促進させる。われわれは、SR KO マウスの海馬に $A\beta_{1-42}$ を直接注入することにより引き起こされる神経細胞死が、WT マウスに比べ有意に緩和されることを見出した¹⁴⁾。

むすび

上述のように、D-セリンは海馬における興奮性シナプス伝達やシナプス可塑性、記憶・学習などの高次脳機能だけでなく、海馬が関わる神経精神疾患の病態においても重要な役割を果たしている。しかし、海馬における D-セリンの動態に関しては未だに不明な点が多い。D-セリンの合成酵素である SR は主に神経細胞に発現していることか

ら、D-セリンは主に神経細胞で合成されると考えられる。一方、多くの報告では、D-セリンはアストロサイトから神経活動依存的に放出され、神経伝達を制御する可能性が示唆されている。アストロサイトの Ca^{2+} clamping により D-セリンの放出を抑制すると NMDA 受容体依存性のシナプス電流および LTP が抑制されることは、この仮説を支持している。これらの結果から、最近ではセリンシャトル仮説 (serine shuttle hypothesis) が提唱されている⁴⁾。

現時点で、神経細胞あるいはアストロサイト由来の D-セリンがそれぞれの細胞特異的な機能を持つかどうかは不明であり、今後の課題である。神経-グリア細胞間の D-セリンによる情報伝達機構を明らかにすることは、海馬の機能制御機構を明らかにするのみならず、D-セリンを介する神経伝達系の異常が関与しているとされる精神神経疾患の原因・病態の理解と新たな治療法開発に役立つものと考えられる。

文 献

- 1) Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, et al. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett.* 1992; 296: 33-6.
- 2) Miya K, Inoue R, Takata Y, et al. Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain. *J Comp Neurol.* 2008; 510: 641-54.
- 3) Foltyn VN, Bendikov I, De Miranda J, et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha, beta-elimination activity. *J Biol Chem.* 2005; 280: 1754-63.
- 4) Van Horn MR, Sild M, Ruthazer ES. D-serine as a gliotransmitter and its roles in brain development and disease. *Front Cell Neurosci.* 2013; 7: 39.
- 5) Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012; 150: 633-46.
- 6) Maekawa M, Watanabe M, Yamaguchi S, et al. Spatial learning and long-term potentiation of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase. *Neurosci Res.* 2005; 53: 34-8.
- 7) Balu DT, Li Y, Puhl MD, et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110: E2400-9.
- 8) Duffy S, Labrie V, Roder JC. D-serine augments NMDA-NR2B receptor-dependent hippocampal long-term depression and spatial reversal learning. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 1004-18.
- 9) Fiorenza NG, Rosa J, et al. Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behav Brain Res.* 2012; 232: 210-6.
- 10) Gómez-Galán M, De Bundel D, Van Eeckhaut A, et al. Dysfunctional astrocytic regulation of glutamate transmission in a rat model of depression. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 582-94.
- 11) Basu AC, Tsai GE, Ma CL, et al. Targeted disruption of serine racemase affects glutamatergic neurotransmission and behavior. *Mol Psychiatry.* 2009; 14: 719-27.
- 12) Heresco-Levy U, Vass A, Bloch B, et al. Pilot controlled trial of D-serine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12: 1275-82.
- 13) Shleper M, Kartvelishvili E, Wolosker H. D-serine is the dominant endogenous coagonist for NMDA receptor neurotoxicity in organotypic hippocampal slices. *J Neurosci.* 2005; 25: 9413-7.
- 14) Inoue R, Hashimoto K, et al. NMDA- and beta-amyloid1-42-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knock-out mice. *J Neurosci.* 2008; 28: 14486-91.