

図1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症

ウイルス感染後に駆動される免疫機構を示す。横軸はウイルス感染後の日数を示す。

NK細胞：natural killer cell, TLR：Toll like receptor, IFN：interferon, TNF α ：tumor necrosis factor α , IL-12：interleukin-12, AESD：acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion

(笹月健彦監訳：免疫生物学—免疫系の正常と病理—原書第5版, p83, 南江堂, 東京, 2003より引用改変)

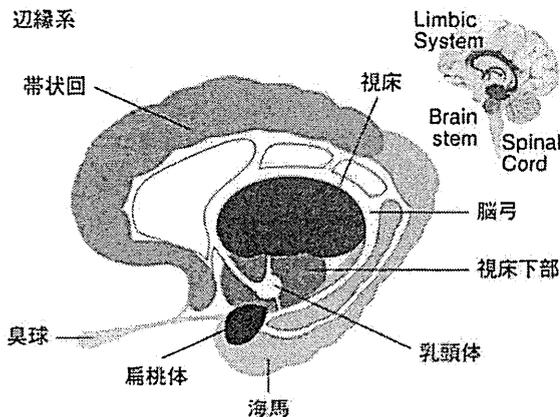


図2 辺縁系構造体 (Copyright©motifolio.comより引用改変)

ウイルスの判明している脳炎では、単純ヘルペスウイルス (HSV) による脳炎が最も多く、治療法があるため、急性辺縁系脳炎では HSV 脳炎かど

うか？が治療戦略上まず重要である。1994年に楠原らは、HSV陰性で腫瘍の合併のない症例群を NHALE として報告した²⁰⁾。筆者らは、① 辺縁系症状で発症し、② 急性に意識障害を含む脳炎症状に移行し、③ HSV 感染が否定できる場合に NHALE と診断している (図3)。

2007年、卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎 (NHALE-OT) において、cell-based assay による NMDA 型 GluR 複合体 (GluN1+GluN2A または GluN2B) の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体 (NMDAR 抗体) が報告され¹⁷⁾、NMDA 型 GluR に対する抗体と急性脳炎との関係が大きく注目されることとなった。定義的には、cell-based assay による NMDAR 抗体陽性急性脳炎を抗 NMDAR 脳炎と呼び、HSV などのウイルス感染が否定でき、辺縁系症状で始まる急性脳炎を NHALE と呼ぶが、重なりは大きい (図4)。

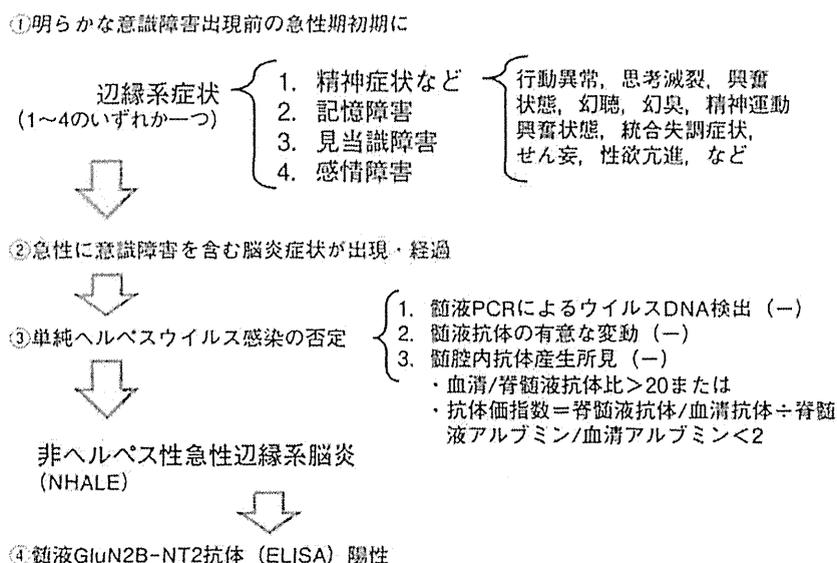


図3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート

NHALE でみられる NMDA 型 GluR 抗体以外の抗体としては, VGKC 抗体や NAE 抗体が知られている (表2)²⁰⁾.

2. 病態仮説

これまでの研究で, NMDA 型 GluR 抗体のエピトープは GluR の細胞外ドメインから細胞内ドメインまで幅広いことがわかり, NMDA 型 GluR 抗体は感染交差免疫ではなく NMDA 型 GluR 自身が抗原となって産生されていると推測している¹⁹⁾. 末梢血 T 細胞, 血小板などに NMDA 型 GluR が発現し, PHA 刺激で発現増加することが知られており²¹⁾, 感染によるリンパ球の活性化 → NMDA 型 GluR 発現 → リンパ球アポトーシス → NMDA 型 GluR 断片化 → NMDA 型 GluR 抗体産生という仮説を立てている (図5). 脳炎発病数年前の前駆期からこのプロセスが徐々に始まり, 一部の症例では軽度の中樞神経症状が観察され, その後先行症状期を経て NHALE が発病するという病態仮説のもとに, 筆者らは研究を行っている.

3. 先行症状期の臨床症状

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性の NHALE 207 例の検討では, 78% に先行症状があり, そのうち病原体が確定できたのは 23 例 (14%) にすぎなく, 20 歳未満の症例に多かった (図6). 病原体ではインフルエンザ, 溶連菌が多

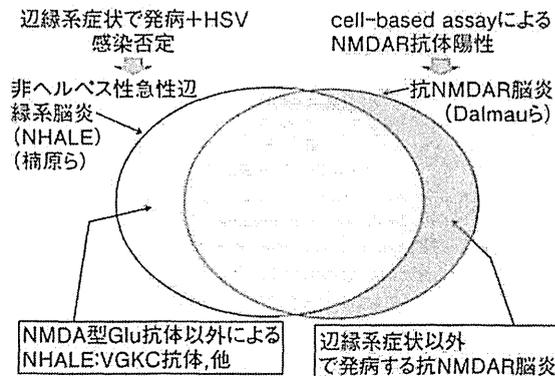


図4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDAR脳炎の概念

かった. 病原体を確定できなかった 139 症例の臨床症状では, 発熱 (81%), 頭痛 (53%) といった不明熱的な症状が多く, 局所感染を示唆する巣症状のない先行症状が多いといえる. 無菌性髄膜炎は病原体を確定できなかった 18/139 例 (13%) に認め, 10~49 歳で高頻度であったが, 髄液検査した 18 例中 18 例 (100%) で髄膜炎の診断がされており, 髄液検査をすればかなり高頻度に先行症状期の無菌性髄膜炎が診断できる可能性を示唆する.

インフルエンザ, 下痢などの明らかな感染巣のある先行感染症状で発病する症例は, 脳炎発症までの期間が, 無菌性髄膜炎を先行症状とする症例

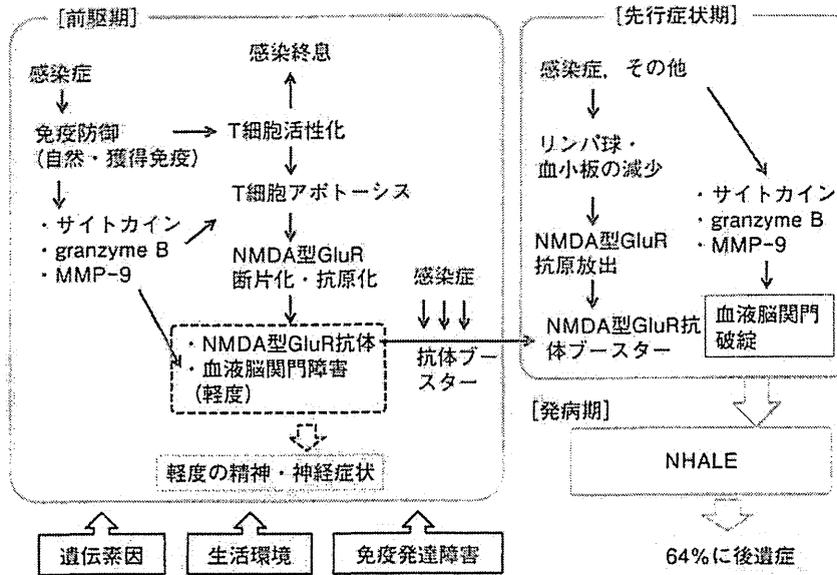


図 5 NMDA 型 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

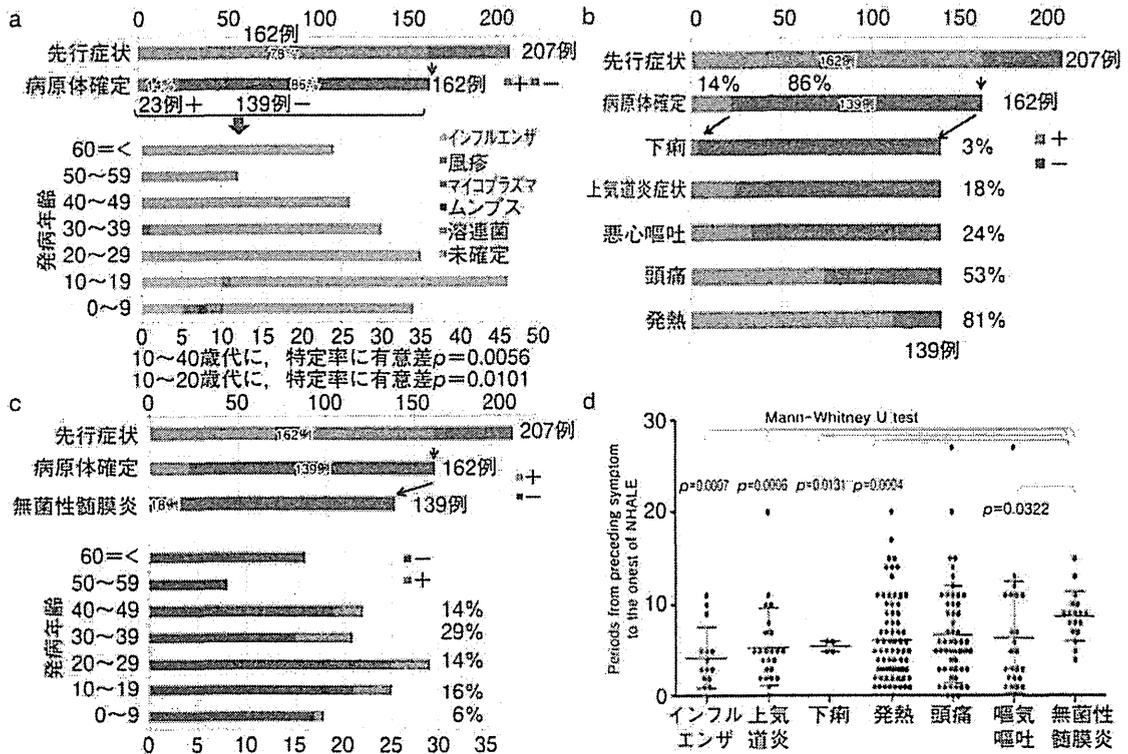


図 6 NMDA 型 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期

a: 先行症状と病原体 b: 病原体未確定例と先行症状 c: 無菌性髄膜炎症状 d: 先行症状と先行期間

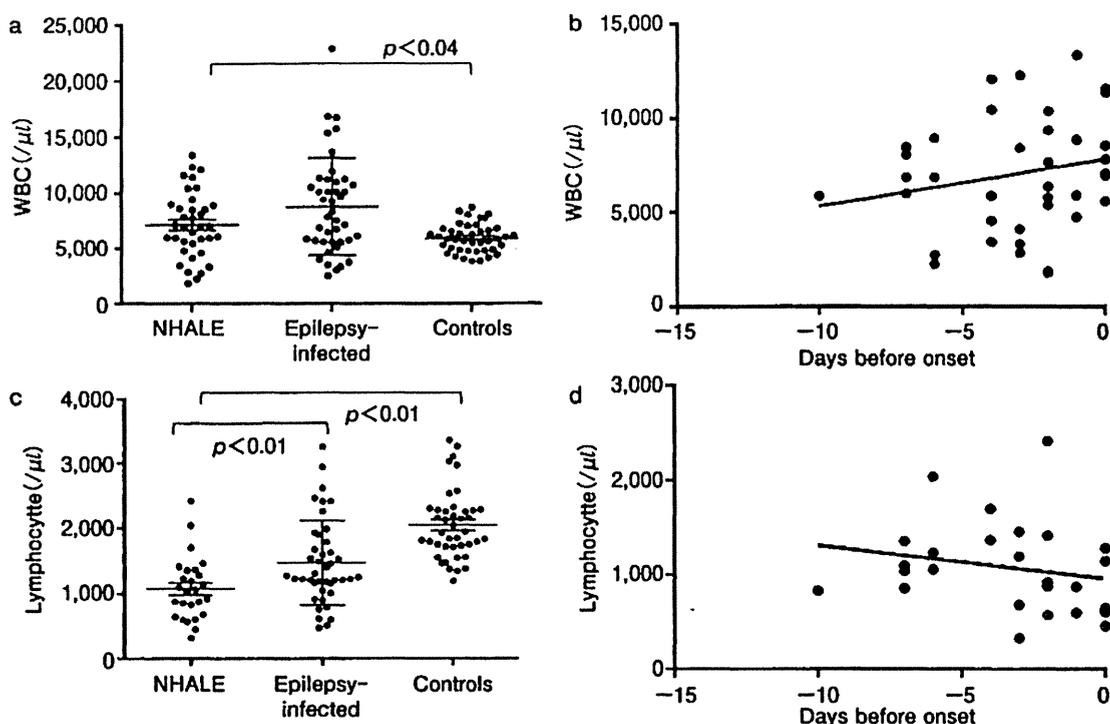


図 7 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血液白血球，リンパ球数

a : WBC in blood b : Evolution of WBC in blood c : Lymphocytes in blood d : Evolution of lymphocytes in blood

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 42 例，性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照 (epilepsy-infected) 42 例，健康対照 (controls) 42 例を比較検討した。

に比べて有意に短い。頭痛，発熱，嘔気嘔吐で発病する症例は，潜伏期間が短い症例から長い症例まで幅広い。

以上から，小児では CNS 以外の局所感染症が先行し，血液脳関門破綻を促進し，NMDA 型 GluR 抗体が CNS へ侵入し急速に発病するパターンが，成人では局所感染症の先行なく前駆期から緩徐に抗体が CNS へ流入し，無菌性髄膜炎を経て発病するパターンが多いと思われる。

4. 先行症状期の検査所見

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性 NHALE 42 例，性年齢を合わせた感染症対照 (epilepsy-infected) 42 例，対照 (controls) 42 例の比較検討では，リンパ球数は感染症対照 ($p < 0.01$)，対照 ($p < 0.01$) に比べて NHALE で有意に低値で，発病日に向けて低下する傾向を認めた (図 7)。NHALE の血小板数は，感染症対照 ($p <$

0.05) や対照 ($p < 0.01$) より有意に低値であった (図 8)。アルブミン濃度は感染症対照と比べて有意差がなかったが，対照 ($p = 0.01$) より有意に低値で，発病日に向けて低下する傾向を認めた。CRP は，発病日に向けて増加する傾向を認め，対照 ($p < 0.02$) より有意に高値であったが，感染症対照 ($p < 0.01$) より有意に低かった。IgG ($p < 0.02$)，IgM ($p < 0.01$) は対照より有意に高値であったが，感染症対照とは有意差がなかった。IgA は感染症対照 ($p < 0.03$) や対照 ($p < 0.01$) より有意に高値であったが，発病日との明らかな関係は認めなかった。

以上より，先行症状期は血液リンパ球，血小板の減少，IgA 高値，CRP の比較的低値を特徴とし，早期診断・発病予防につながる可能性がある。リンパ球，血小板の細胞死から放出される NMDA 型 GluR が抗原となって，NMDA 型 GluR

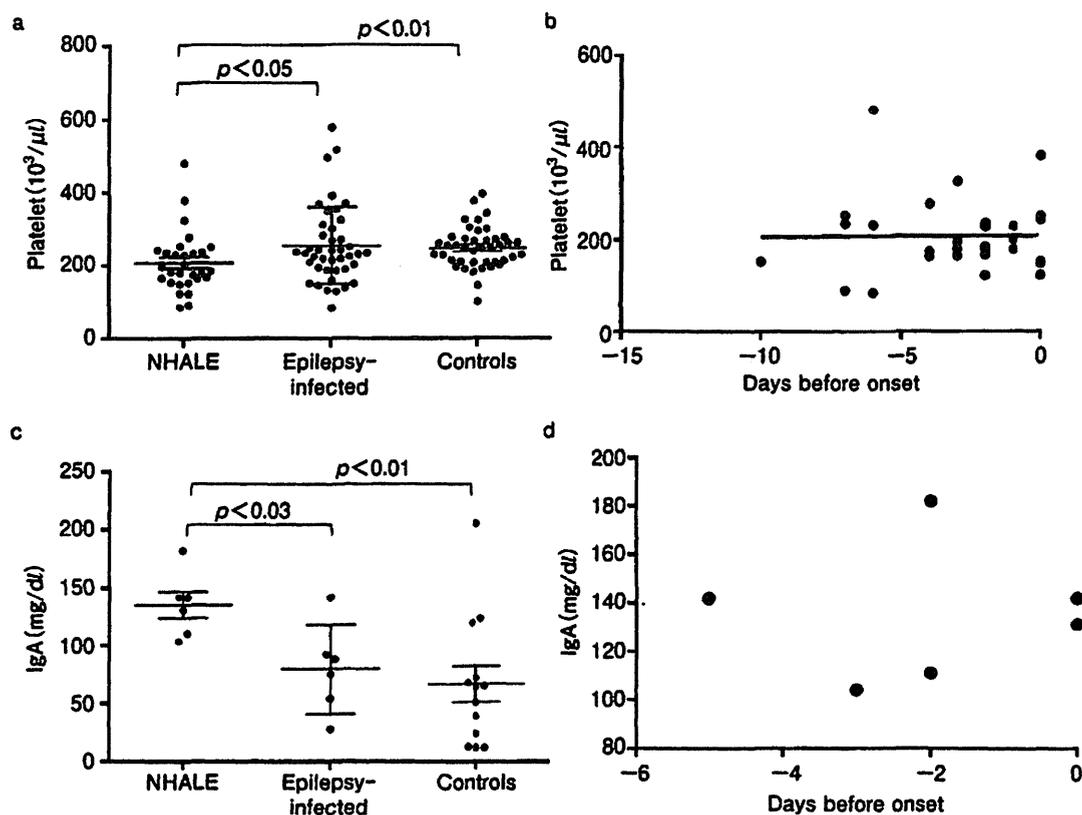


図 8 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血小板, IgA

a: Platelet in blood b: Evolution of platelet in blood c: IgA in blood d: Evolution of IgA in blood
 髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (GluN2B-NT2 抗体) 陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 42 例, 性年齢を合わせたてんかん患者の感染症対照 (epilepsy-infected) 42 例, 健康対照 (controls) 42 例を比較検討した。

抗体のブースターをもたらしている可能性が高い (図 5)。

5. 発病期の症状

先行症状から神経症状出現までの間隔は 6.4 ± 4.2 日 (平均 \pm SD) であった。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。小児の行動異常の症状としては種々のものがあり, “急に泣く”, “多弁” といったその場にそぐわない行動が過剰に陽性化するものと, “集中して物事ができない” といった機能低下による陰性症状的なものがみられた (表 3)。

初発神経症状から 4.3 ± 4.9 日 (平均 \pm SD) でけいれんなどの発作症状が 59/81 例 (小児の 20/33 例) に出現し, そして, さらにけいれん重積が 31/76 例 (小児の 10/34 例) に 2.7 ± 6.3 日間 (平均 \pm

SD) 出現した。

6. 発病期の画像

NHALE の MRI 拡散強調画像 (DWI) の特徴は, 両側あるいは片側の内側側頭葉 (海馬など) の淡い ADC の低下を示す DWI 高信号病変であるが, 頻度は急性期全体で 34.0% で, 4 日以内の早期にみられる症例は 10% 程度と少ないと思われる (図 9)。FLAIR 画像では辺縁系などに高信号病変が急性期全体で 41.5% に出現するが, 4 日以内は DWI と同じく, さほど多くはないと思われる。

詳しくは「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム-20101017-(<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照されたい。

7. 発病期の髄液検査

NHALE 186 例の髄液検査 (平均±SD) では、細胞数 $63.8 \pm 111.9/\text{mm}^3$ 、蛋白 $62.5 \pm 69.7 \text{ mg/dl}$ 、IgG $7.2 \pm 6.9 \text{ mg/dl}$ と上昇がみられ、細胞数と蛋白は発病初期に著しい上昇がみられ、IgG は少し遅れて上昇すると推測された (図 10)。

8. NMDA 型 GluR 抗体

髄液 NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) は、GluN2B の N 末に対する抗体が発病初期に著しい上昇がみられ、その後低下する傾向を示唆したが、40 病日ではまだ平均+2 SD を超える高値をとった。GluN1-NT 抗体も同様の経過をとる¹⁹⁾。

NMDA 型 GluR 抗体の病的役割としては、① NMDA 型 GluR の internalization (細胞内取りこみ)、② アポトーシス誘導作用などが報告されている¹⁹⁾。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 させることが報告されている^{18,22,23)}。抗体による internalization は、NMDA 型 GluR の拮抗作用=機能低下を引き起こし、脳

表 3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎小児例の初発神経症状

年齢	性	初発神経症状
4	F	手の安静時および動作時振戦、ふらつき。
5	F	「運動会、頑張る」と繰り返し発言し、入眠困難。
6	F	急に泣き出す。
6	F	弟と喧嘩をして興奮し、泣きわめいた。
10	F	解熱後より落ち着きがない、突然泣く、友達をたたく、他人の食べ物をとって食べてしまう。
12	M	解熱後学校に登校、急に席を立ったり、静かにしなくてはいけない場面で音を出したりした。
12	F	反応乏しい、独り言を繰り返す。
14	F	塾に行ったが、集中できなかった、徐々に元気がなくなってきて、言葉も少なくなってきた。テストがあったが、解答できなかった。
14	F	多弁、落ち着かない様子、家族は違和感を感じた。
14	M	嘔気・回転性めまい出現、頭痛増強あり。

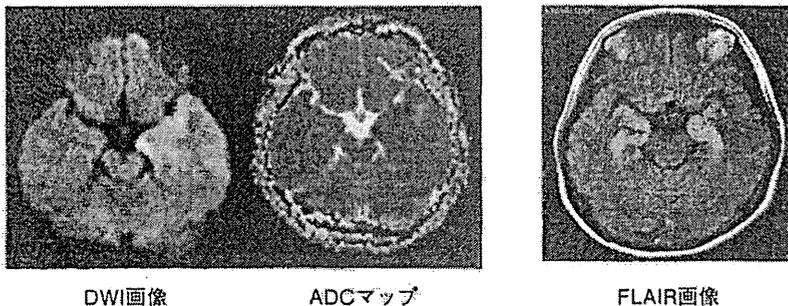
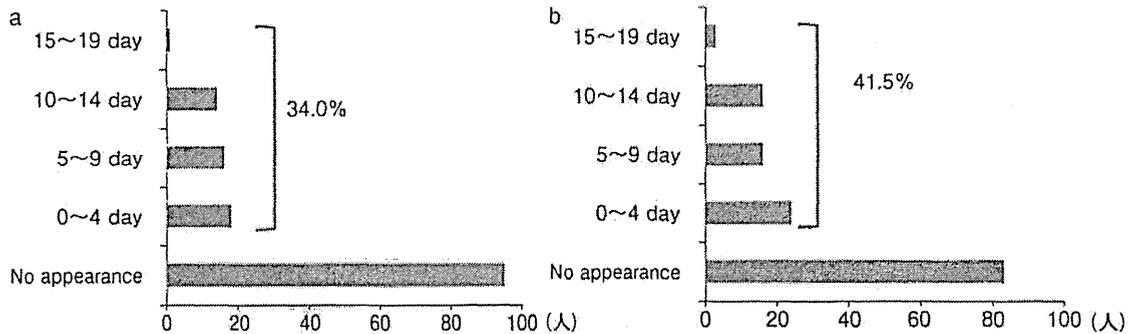


図 9 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の発病期の画像所見
 a: Diffusion 画像所見出現確認日 b: FLAIR 画像所見出現確認日
 NHALE 186 例中、画像所見のわかる 144 例の解析結果を示す。

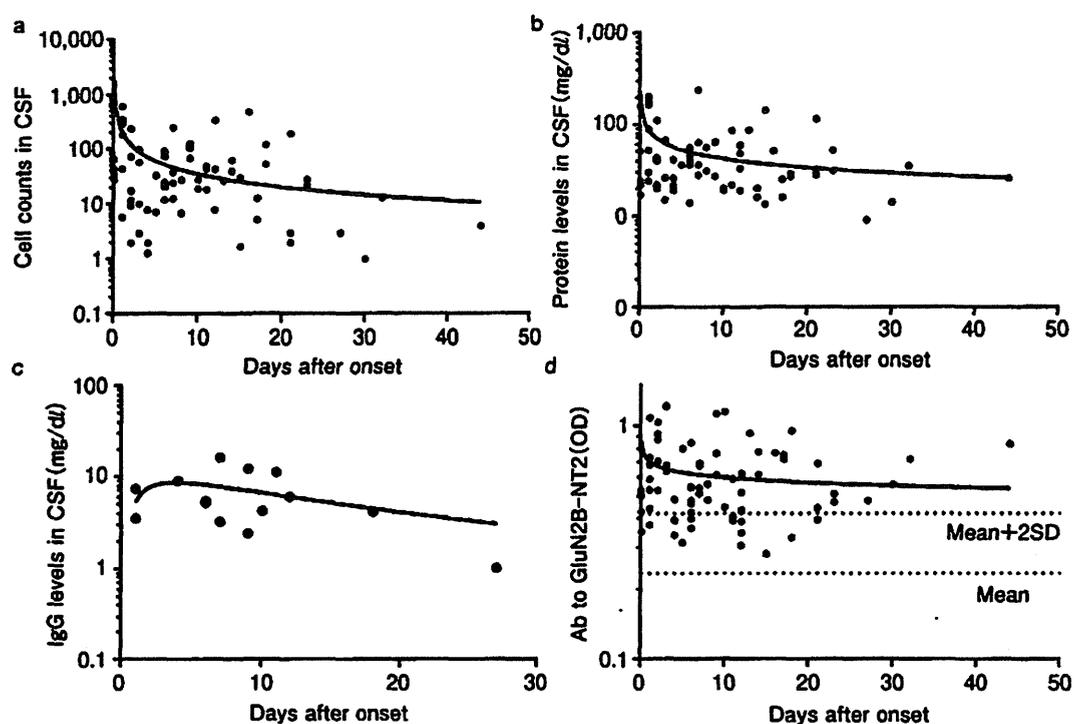


図 10 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の髄液所見

a : WBC in CSF b : Protein levels in CSF c : IgG levels in CSF d : Ab to GluN2B-NT2 in CSF
NHALE 77 例の解析結果を示す。

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^{19,24)}。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、SLE患者のds-DNA抗体は、中枢神経系でNMDA型GluR(GluN2A/N2B)と交叉反応し、アポトーシスを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyで免疫した動物で、LPSやエピ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²⁵⁻²⁷⁾。

NMDA型GluR抗体の測定法には、ELISA以外にcell-based assayやcell-based assayの簡易版であるBiochip slide法などがあるが²⁴⁾、ELISAもcell-based assayも、統合失調症、MELAS、変性症などにも陽性例が拡がり、cell-based assayによるNMDAR抗体が抗NMDAR脳炎の特異的

マーカーとはいえなくなった²⁴⁾。抗NMDAR脳炎以外のウイルス直接浸潤の一次性脳炎である単純ヘルペス脳炎でも、回復期にはNMDAR抗体が陽性となるので、診断には注意が必要である¹⁴⁾。

9. 治療

まず、辺縁系脳炎の病因として多いHSVを念頭にアシクロビルを開始し、HSV感染が否定できた時点で中止し、特徴的な症状・経過・NMDA型GluR抗体の存在などからNHALEと診断、ステロイドパルス治療やIVIg治療や血漿交換といった免疫調節治療を行う。卵巣奇形腫が合併する場合は、早期の核出術が病勢を好転させることがある。

10. 予後

一次性脳炎に比べて生命・日常生活活動(ADL)予後は比較的よいが、成人での調査ではADL障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約30%の症例にみられるのに対し、記憶の面での後遺症が60%程度と高頻度に残る。詳しくは

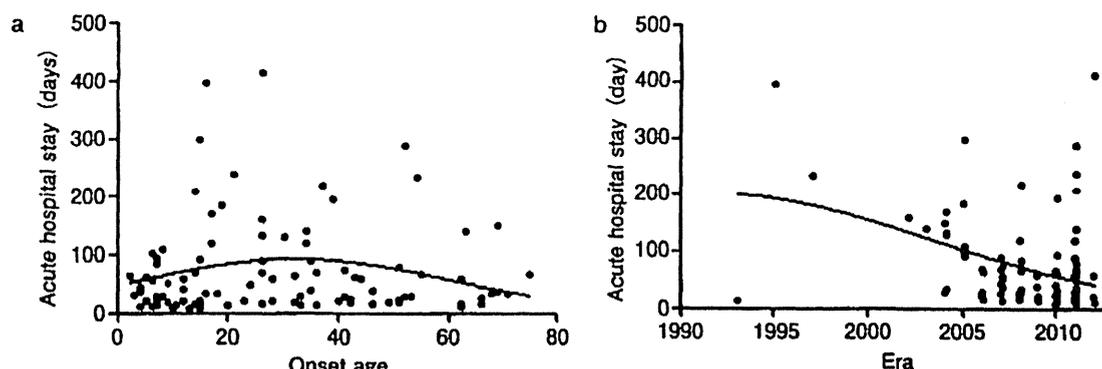


図 11 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の予後

a: 発病年齢と急性期入院日数 b: 急性期入院日数の経年変化

筆者らの研究班の HP (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照願いたい。

急性期入院日数は、若年成人で長い傾向があり、小児と高齢者では比較的短い (図 11)。以前の調査では平均 86.8 ± 149.3 日で長期の入院を余議なくされていたが、最近の調査では 68.6 日と短縮してきていて、診断・治療法が普及してきたためと思われる。年代別にみると、2005 年にわれわれの厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究」が始まり、NHLE を中心とした免疫介在性脳炎の診断システムが整い、現在当センターでは 1,200 検体/年の NMDA 型 GluR 抗体測定 (ELISA+cell-based assay) を行っている。今後さらに研究を進め、予後の改善に寄与したいと考えている。

謝辞: このような総説を書かせていただく機会をお与えいただいた日本小児感染症学会、ならびに札幌医科大学小児科 堤裕幸教授、貴重な検体をお送りいただいた全国の諸先生方に深謝申し上げます。

この研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究 C (No. 24591537)、厚生労働科学研究補助金 (障害者対策総合研究事業、難治性疾患政策研究事業、難治性疾患実用化研究事業)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究、てんかん治療振興財団などの

支援を得た。

文 献

- 1) 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. 日小児会誌 106: 1402-1411, 2002
- 2) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他: ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 臨床神経学 48: 163-172, 2008
- 3) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他: 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 17 (2): 245-255, 2009
- 4) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他: 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. Brain and Nerve 62 (8): 827-837, 2010
- 5) 高橋幸利: 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. 臨床神経学 52 (11): 836-839, 2012
- 6) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, 他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児内科 45(2): 376-380, 2013
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 高尾恵美子, 他: GluR ϵ 2 抗体 (NR2B 抗体)-神経疾患における意義. 神経内科 79 (3): 354-362, 2013
- 8) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. Brain 128: 454-471, 2005
- 9) 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* 50 : 1419-1431, 2009
- 10) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, 他 : Rasmussen 症候群. *小児内科* 45 (2) : 416-421, 2013
 - 11) 高橋幸利, 山口解冬 : 難治性てんかんの病態を探る一脳炎後てんかんと免疫. *脳と発達* 46 : 195-201, 2014
 - 12) Suriadi MM, Takahashi Y, Nishimura S, et al : Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis. *Epileptologia* 20 : 51-61, 2012
 - 13) Mine J, Takahashi Y, Mogami Y, et al : Characteristics of epilepsy and immunological markers in epileptic patients after influenza-associated encephalopathy. *Neurology Asia* 18 (1) : 35-45, 2013
 - 14) Prüss H, Finke C, Hölte M, et al : N-Methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 72 : 902-911, 2012
 - 15) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al : Detection of anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 259 : 985-988, 2012
 - 16) Finke C, Prüss H, Scheel M, et al : Anti-NMDA receptor antibodies in a case of MELAS syndrome. *J Neurol* 259 : 582-584, 2012
 - 17) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al : Paraneoplastic anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61 : 25-36, 2007
 - 18) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 (12) : 1091-1098, 2008
 - 19) 高橋幸利 : グルタミン酸受容体抗体の意義. *脳と発達* 45 : 99-105, 2013
 - 20) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他 : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 34 : 1083-1088, 1994
 - 21) Miglio G, Varsaldi F, Lombardi G : Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 338 : 1875-1883, 2005
 - 22) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al : Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor. *J Neurosci* 30 : 5866-5875, 2010
 - 23) 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* 71 : 294-302, 2011
 - 24) 高橋幸利, 森 達夫, 大星大観, 他 : 神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体. *日小児会誌* (印刷中)
 - 25) 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* 7 : 1189-1193, 2001
 - 26) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al : Diamond B, human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 19854-19859, 2006
 - 27) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al : Immunity and behavior : antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 678-683, 2006

* * *

甲状腺クリーゼに抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎を併発した1例

関谷 芳明*¹ 近藤 司*¹ 高橋 幸利*² 山崎裕一郎*¹
山田 均*¹ 宜保 恵里*¹ 荒木 祐一*¹ 松宮 直樹*¹

*¹土浦協同病院救命救急センター(〒300-0053 茨城県土浦市真鍋新町11-7)

*²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)

Key words: ①anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ②thyroid storm

はじめに

抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、NMDA 受容体に対する自己抗体を介して発症する自己免疫性脳炎である。今回、甲状腺クリーゼに抗NMDA 受容体脳炎を併発し診断に難渋した症例を経験した。

症 例

48歳, 女性。身長158 cm, 体重41 kg。

急性上気道炎に対し近医でアセトアミノフェン, カルボシステイン, トラネキサム酸を処方された。2週間後, 自宅で意識障害をきたしているところを家族に発見され救急搬送された。搬送中, 無呼吸を繰り返した。

15年前にも, 急性上気道炎後に意識障害, 無呼吸をきたして救急搬送され, 人工呼吸管理を要した既往がある。詳細は不明だが, その際の入院時には短期間で意識障害, 無呼吸ともに回復し, 原因精査は行われなかった。

来院時, Glasgow coma scale (GCS) E1V1M2。血圧113/76 mmHg, 脈拍数170 /min, 体温37.9°C, 呼吸数24 /min。眼球突出なし。甲状腺腫大なし。来院後も無呼吸を繰り返したため, 気管挿管し人工呼吸を開始した。頭部CT, MRI検査では異常を認めなかった。髄液検査では, 糖82 mg/dl, 細胞数4 / μ l, 蛋白40 mg/dlだった。血液検査では, 糖131 mg/dl, 白

血球25,900 / μ l, Na 137 mmol/l, K 4.0 mmol/l, Cl 98 mmol/lだった。気管挿管後, F_IO₂ 1.0での血液ガス分析は, pH 7.37, PaCO₂ 38.9 mmHg, PaO₂ 380 mmHg, HCO₃⁻ 22.0 mmol/l, BE -2.5 mmol/lだった。

ICU入室後も無呼吸を繰り返したが, 第5病日にはGCS E3VTM6まで意識状態は改善し, 無呼吸はなくなり, 第9病日に人工呼吸器を離脱した。しかし, 翌日再びGCS E1V1M4と意識障害をきたし, pH 7.13, PaCO₂ 99.3 mmHg, PaO₂ 95.6 mmHg, HCO₃⁻ 32.1 mmol/lと炭酸ガスが貯留した。バッグバルブマスクによる補助換気を行うと意識状態は改善したため, 一時的なCO₂ナルコーシス状態と考え, noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) で呼吸補助を行った。

入院時から脈拍数110 /min程度の頻脈が持続していたが, 眼球突出や甲状腺腫大などの所見がないことから甲状腺機能の異常は疑わず, 高二酸化炭素血症による頻脈と考えていた。しかし, 呼吸状態が落ち着いた後も頻脈が持続していたため第15病日に甲状腺ホルモン値を測定したところ, free triiodo-thyronine (FT₃) 12.64 pg/ml (基準値2.20~4.10 pg/ml), free thyroxine (FT₄) 6.34 ng/dl (基準値: 0.88~1.81 ng/dl), thyroid stimulating hormone (TSH) 0.007 μ IU/ml (基準値: 0.350~3.730 μ IU/ml)であった。このため, 頻脈, 高体温, 中枢神経症状は甲状腺クリーゼによるものと診断した。さらに抗TSH受容体抗体陽性

A complicated case of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis with thyroid storm

Yoshiaki Sekiya*¹, Tsukasa Kondo*¹, Yukitoshi Takahashi*², Yuichiro Yamasaki*¹, Hitoshi Yamada*¹, Eri Gibo*¹, Yuichi Araki*¹, Naoki Matsumiya*¹

*¹Emergency Medical Center, Tsuchiura Kyodo General Hospital (11-7 Manabe-shinmachi, Tsuchiura, Ibaraki 300-0053, Japan)

*²Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders (886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka, Shizuoka 420-8688, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2014;21:659-660.

であり、バセドウ病の可能性が高いと診断した。これに対し、チアマゾール、プロプラノロール、ヨウ素ヨウ化カリウム液による治療を開始した。

第10病日にNPPVを開始してからも、夜間睡眠中に中枢性の無呼吸をきたすことがあった。日中の覚醒中は問題なかったため夜間のみNPPVを装着した。気管挿管について本人と家族に説明したが同意が得られず、結局夜間のNPPVを長期に継続することとなった。第30病日を過ぎる頃からは無呼吸がなくなり、第42病日にNPPVを離脱した。この時点では入院時からの無呼吸の原因は不明であった。

上気道炎後の呼吸障害という経過から、入院時はギラン・バレー症候群を考えたが、呼吸障害はあるものの運動麻痺は軽度であるという経過や、髄液検査、神経伝導速度検査で異常を認めず否定的であった。また、重症筋無力症などの神経筋疾患や髄膜炎などの神経疾患も鑑別に挙げたが否定的であった。中枢性低換気をきたす疾患を鑑別する過程で抗NMDA受容体脳炎を考え、髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体検査を提出した。約6週間経過後、髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であることが判明した。これらの結果から、意識障害や低換気などの原因は甲状腺クリーゼに併発した抗NMDA受容体脳炎であると診断した。腹部超音波、CT、MRIの結果、卵巣腫瘍や他の随伴腫瘍は確認できなかった。15年前にも同様の経過があり、今回がその再発である可能性もあることを本人と家族に説明したが、症状が軽快傾向であることを理由に免疫療法は希望されなかった。発症4ヵ月で中枢神経症状は消失し、退院した。

考 察

抗NMDA受容体脳炎とは、NMDA受容体に自己抗体が結合し、大脳辺縁系を中心とした脳炎を発症する自己免疫疾患である。2007年にDalmauらが疾患概念を確立し¹⁾、本邦での発症率は100万人あたり0.33人とされている²⁾。若年者に多く、患者の80%が女性であり、約40%は卵巣奇形腫を合併するとされている。典型例では非特異的感冒症状の後、統合失調症様症状が出現し、統合失調症様症状極期を過ぎると意識障害や中枢性低換気などの症状を呈する。頭部MRIの所見は乏しい。治療は、卵巣奇形腫を合併する場合はその切除を行い、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、血漿交換療法などの免疫療法を行う。さらに、リツキシマブやシクロフォスファミドによる治療を行う場合もある³⁾。予後は軽快78%、死亡6%とされている⁴⁾。

本症例では、感冒症状が先行した後に中枢神経症状が出現したこと、発熱、頻脈、血圧上昇などの自律神

経症状が持続したこと、無呼吸となりNPPVを離脱することが困難であったことが抗NMDA受容体脳炎の症状に合致する。これらの症状と甲状腺クリーゼの症状が重複したため診断に難渋したが、甲状腺クリーゼで無呼吸を呈することは通常なく、診断の一助となった。また、抗NMDA受容体脳炎で、嚥下障害やその他の脳幹機能障害、筋力低下がほとんどない純粋な中枢性低換気が、夜間のみ、一過性に生じることがある可能性も本症例から示唆された。

本症例において、手術治療と免疫療法は行わなかった。本疾患の再発率は12%とされているが、自然軽快した場合の再発率は高くなるとの報告もあり、注意を要する⁴⁾。

バセドウ病に抗NMDA受容体脳炎を併発したという報告は、調べた限りではなかった。抗NMDA受容体脳炎とバセドウ病はいずれも自己免疫疾患である。橋本病や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患を有する患者に辺縁系脳炎を合併することがあるとの報告がある⁵⁾。これらの疾患が相互に他方を誘発した可能性もあるが、本症例でそれを明らかにすることはできなかった。

結 語

甲状腺クリーゼに抗NMDA受容体脳炎を併発した症例を経験した。ともに中枢神経症状や自律神経症状を呈し、自己免疫疾患であるなどの共通点がある。これらの疾患が併発し得ることを念頭に置く必要があるが、中枢性低換気を伴うかどうかを鑑別点となる。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

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) 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. *Intern Med* 2009;48:673-9.
- 3) 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.
- 4) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
- 5) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏. 辺縁系脳症. *日本臨床* 2011;69:442-7.

受付日2013年9月20日
採択日2014年3月31日

症例報告

高齢男性に発症した抗 NMDA 受容体脳炎の症例

許 全利^{*1}・西田圭一郎^{*1}・三井 浩^{*1}・北浦祐一^{*1}・嶽北佳輝^{*1,2}
 加藤正樹^{*1}・高瀬勝教^{*1}・高橋幸利^{*3}・木下利彦^{*1}

*1 関西医科大学精神神経科学教室, *2 ボローニャ大学精神医学研究所
 *3 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

抄録

抗 NMDA 受容体脳炎は若年女性に好発し、意識障害、痙攣、自律神経症状、不随意運動などの多彩な症状を呈する自己免疫性辺縁系脳炎である。幻覚や妄想などの精神症状も出現することがあるため、約 3/4 に精神科受診歴があると報告されている。症例は 69 歳の男性。亜急性の認知機能低下後に意識障害を呈したため、当院精神科病棟に入院した。意識障害や不随意運動などの臨床経過に加えて、髄液抗 NMDA 受容体抗体が陽性という結果から、抗 NMDA 受容体脳炎と診断した。ステロイドパルス療法が著効し、意識障害、認知機能低下とともに軽快した。本症例は高齢男性であり、抗 NMDA 受容体脳炎の好発年齢とは大きく異なる。しかし、臨床経過から抗 NMDA 受容体脳炎が疑われた際には、早期の診断と治療が必要であると考えられた。

Key words : 抗 NMDA 受容体脳炎, 抗 NMDA 受容体抗体, 辺縁系脳炎, 器質性精神病, 高齢

老年精神医学雑誌 25 : 1153-1159, 2014

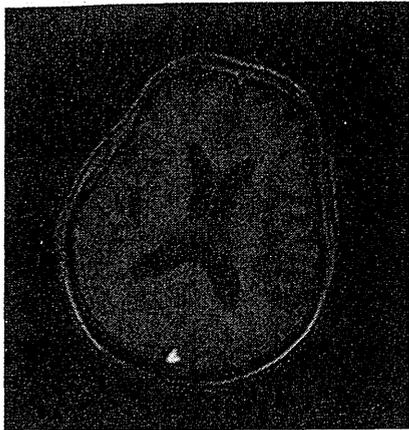
序 言

辺縁系脳炎は精神科医が臨床で遭遇する器質性精神病のひとつである。近年、神経細胞膜抗原抗体を有するが必ずしも腫瘍を随伴せず、免疫抑制療法が有効であることが多い辺縁系脳炎で、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate ; NMDA) 受容体、電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel ; VGKC) 複合体、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; AMPA) 受容体に対する抗体が報告されている^{1,8,11)}。

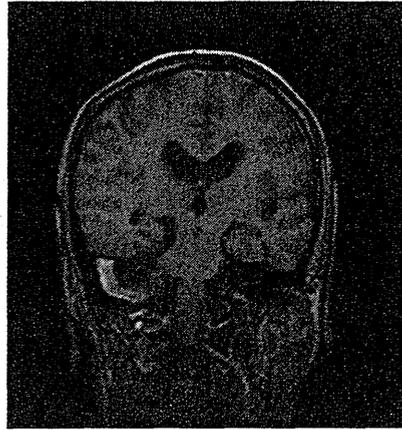
抗 NMDA 受容体抗体による脳炎 (以下、抗 NMDA 受容体脳炎) は、このなかでも最も発症頻度が高く、2007 年にペンシルバニア大学の

Dalmau ら¹⁾によって新たに提唱された自己免疫性辺縁系脳炎である。典型例としては、卵巣奇形腫を伴った若年女性に好発し、精神症状、痙攣、記憶障害、意識障害、中枢性低換気を呈することが示されている¹⁾。わが国でも 2009 年に全国調査が行われており、わが国での抗 NMDA 受容体脳炎の年間発症率は人口 100 万人あたり 0.33 人と報告されている⁹⁾。Dalmau らの提唱以降、抗 NMDA 受容体脳炎の報告数は増加しており、2008 年に 100 例の臨床データ²⁾が報告されたあと、2011 年には 400 例³⁾、2012 年には 500 例¹⁵⁾の臨床データが報告されている。2012 年に報告された臨床データ¹⁵⁾によれば、発症年齢の中央値は 21 歳であり、性別は女性が 82% を占め、腫瘍合併率は 42% と報告されている。また、腫瘍の大半を卵巣奇形種が占めており、それ以外の腫瘍は 2011 年の 400 例の報告³⁾のなかでも 9 例しか確認されておらず、まれである。このようなエビデンスが蓄積されていくなか、今回、筆者らは高齢男性に発症した非典型的な抗 NMDA 受容体脳炎の

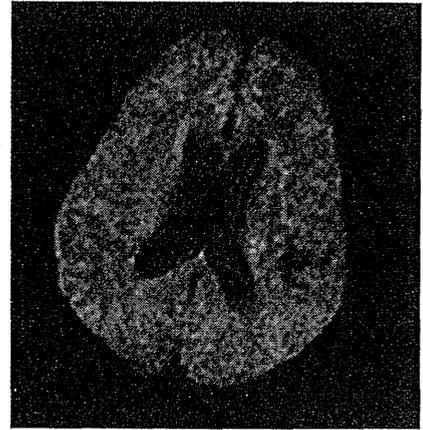
(受付日 2014 年 6 月 17 日 / 受理日 2014 年 7 月 2 日)
 Masatoshi Kyo, Keiichirou Nishida, Hiroshi Mii,
 Yuichi Kitaura, Yoshiteru Takekita, Masaki Katou,
 Katsunori Takase, Yukitoshi Takahashi, Toshihiko Kinoshita
 *1 〒570-8507 大阪府守口市文園町 10-15



T₁ 水平断



T₁ 冠状断



拡散強調

図1 入院時の頭部MRI

症例を経験したため、報告する。

なお、症例記載にあたっては個人情報のための配慮を行い、倫理面に配慮して趣旨を損なわない範囲で修正、加筆を行っている。

I. 症 例

症例は69歳、男性。既往歴は10歳代に虫垂切除術、66歳時に肺炎。家族歴は特記事項なし。飲酒歴は缶ビール350ml、3本/日を40年以上。喫煙歴は20本/日を45年以上。服薬歴はなし。

●生活歴

同胞5人中の第3子。出生や発育に特記事項なし。中学校を卒業後、自動車整備業に就労した。27歳時に結婚し、2子をもうけた。30歳代からトラックや介護サービスの運転手をしていた。

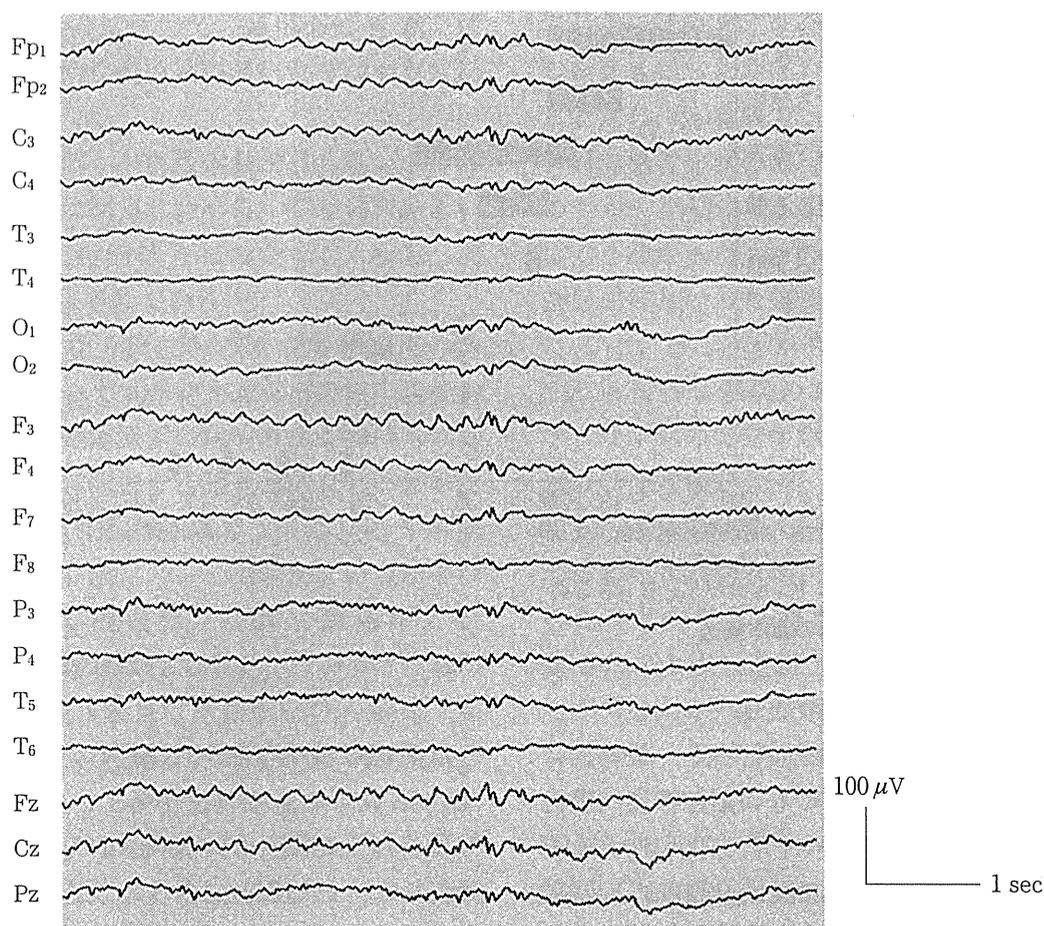
●現病歴

これまで精神的変調をきたすことはなく、日常や社会生活は問題なかった。発熱などの感冒症状の自覚はなかったが、X年4月末より、とくに誘因なく、倦怠感、抑うつ気分、意欲低下が出現した。5月上旬に時間、場所の見当識障害が出現し、5月中旬には自動車のエンジンを自ら始動することが困難となったため、仕事を休職した。その4日後には頭痛が出現し、近医内科で血液検査、頭部MRI検査、頭部胸腹部CT検査を受けたが、特記すべき異常所見はなく、ストレスによるものと判断された。5月下旬には自分の名前がわからな

くなった。さらに、徘徊や目の前のなにかをつかみとろうとする幻視および頻回に四肢をピクピクさせる動きが出現した。5月末には明確な発語や立位および食事摂取が一切できなくなったため、近医内科からの紹介により、6月初旬に関西医科大学附属滝井病院精神科病棟（以下、当院）に医療保護入院となった。

●入院時所見

無目的に四肢を動かしており、車椅子で押されながら入室した。表情は穏やかであり、呼びかけに対しては追視と不明瞭な発語を認めた。身長162.0cm、体重62.0kg、body mass index (BMI) 23.6。発熱はなく、バイタルサインに特記すべき異常はなかった。1時間に数回、両上肢のミオクロニー発作を認めた。四肢深部腱反射は亢進し、Babinski反射も陽性であった。髄膜刺激兆候は陰性であった。血液は血液一般・生化学検査、ウイルス抗体価、細菌培養などの各種感染症検査、腫瘍マーカー、自己免疫疾患スクリーニング検査において特記すべき異常はなかった。髄液は外観が無色透明で細胞数は正常であり、タンパクの軽度上昇(126mg/dl)のみを認めた。また、オリゴグロブリンバンドは陰性であり、ウイルス抗体価、細菌培養などの各種感染症検査においても特記すべき異常はなかった。頭部MRI(図1)、頭部胸腹部CT検査では特記すべき異常はなかった。脳波は基礎律動4~5Hzのびまん性の徐波化を認め



基礎律動 4~5 Hz のびまん性の徐波化を認めた。

図2 入院時の脳波

た。振幅は 30~40 μ V であり、明らかな棘波は認められなかった (図 2)。

●入院後経過 (図 3)

亜急性の認知機能低下と意識障害、ミオクローヌス発作、錐体路症状および脳波異常を認めたため、プリオン病をまずは疑いながら意識障害の原因精査を開始した。また、嚥下困難のため、経腸栄養を開始した。第 4 病日よりミオクローヌス発作は消失し、口唇ジスキネジアを主とした不随意運動が全身に出現したため、坐位姿勢の保持が困難となった。また、意識障害に伴う合併症と考えられる尿路感染症や経腸栄養に伴う合併症と考えられる消化管出血が出現したため、保存的加療を開始した。第 9 病日~第 12 病日には、開眼したまま昏迷様の無反応状態を呈した。第 22 病日に血清プリオンタンパク遺伝子検査においてコドン

219Lys の正常多型、第 32 病日に髄液 14-3-3 タンパク、総タウタンパクともに陰性という判定結果を得たため、プリオン病の可能性は低いと判断した。臨床経過から抗 NMDA 受容体脳炎を疑い、第 35 病日に国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センターに髄液抗 NMDA 受容体抗体検査を依頼した。第 37 病日には不随意運動が消失して坐位姿勢が可能となり、自分の名前を言えるようになった。その後、変動性を伴いながら徐々に意識レベルの上昇を認め、尿路感染症や消化管出血も改善し、第 53 病日には経口摂取可能となった。第 70 病日に髄液抗 NMDA 受容体抗体陽性の判定結果を得たため、臨床経過とあわせて抗 NMDA 受容体脳炎と診断した。見当識障害など認知機能低下が残存していたため、第 73 病日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1 g/日の

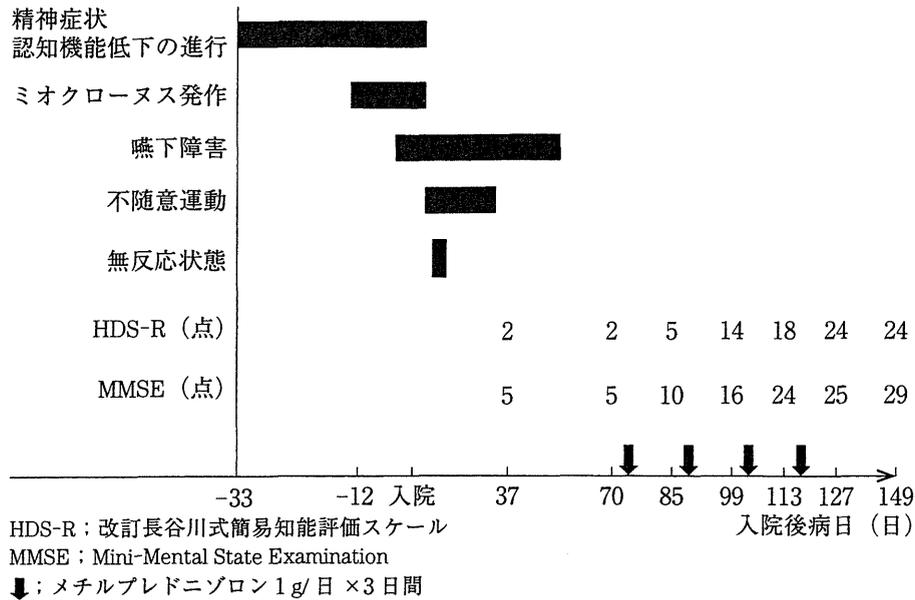


図3 本症例の臨床経過

連続3日間投与を合計4クール行った。最終的に独歩可能で日常生活に支障のない認知機能（改訂長谷川式簡易知能評価スケール〈HDS-R〉24/30点、Mini-Mental State Examination〈MMSE〉29/30点）まで改善したため、本人、家族と相談のうえで治療を終了し、第149病日に自宅に退院となった。

II. 考 察

抗NMDA受容体脳炎は必ずしも典型的な経過を示すわけではないが、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期とある程度予測可能な臨床経過をたどるのが特徴的とされている^{1,2,7)}。2008年に報告された100例の臨床データ²⁾をもとにすると、以下のとおりである。

(1) 前駆期：発熱，頭痛，倦怠感，悪心，嘔吐，下痢などの非特異的感冒症状が先行して出現することが多く，84例中72例（86%）で認めている。

(2) 精神病期：前駆期症状出現の数日～2週間以内に精神症状が出現する。無気力，無感動，抑うつ気分，不安，孤独などの感情障害が出現したのち，興奮，幻覚，妄想などのあらゆる統合失調様症状が急速に進行する。77%の症例が著明な精神症状から発症して精神科を受診している。残

りは記憶障害や痙攣から発症した症例が報告されている。

(3) 無反応期：88%の症例で無反応状態を認めている。外的刺激に対する反応はほぼ消失するが，カタレプシーや開眼させようとすると閉眼し続けるといった所見を呈することもある。また，中枢性低換気に陥り，66%の症例で人工呼吸器や気管切開を要している。当院でも高齢女性において，無反応状態をうつ病性昏迷と診断して加療していたが，数日後には中枢性低換気に移行し，人工呼吸器および気管切開を要した症例を経験しており，昏迷とまちがえないように注意を喚起したい。

(4) 不随意運動期：不随意運動は最も特徴的な神経症状であり，86%の症例に報告されている。1年間以上持続する場合もある。口舌顔面に好発するが，その他の部位でも出現し，多彩な不随意運動が報告されている。また，69%の症例で体温上昇，頻脈，徐脈，血圧上昇，発汗過多，唾液分泌亢進などの多彩な自律神経症状が報告されている。痙攣発作は76%の症例で報告されている。しかし，脳波で発作波を認めた症例は全体の21%と低頻度であり，71%の症例ではびまん性徐波を認めるのみである。意識障害や特徴的な神

経症状を呈するのに反して、頭部MRI検査で辺縁系脳炎に特徴的な側頭葉内側病変を認めた症例は22%のみである。

(5) 緩徐回復期：不随意運動が落ち着いてくると、意識も緩徐に回復し始める。完全回復あるいはほぼ回復した症例は75%である⁸⁾。なお、死亡率は4%と報告されている³⁾。

以上のデータより、抗NMDA受容体脳炎の診断のポイントは、まず非特異的感冒症状出現後の精神症状や認知機能低下の急性発症が挙げられる。次に、高度な意識障害や不随意運動などの特徴的な神経症状を認めるわりには、頭部MRIや脳波検査で非特異的な所見のみの場合が多い点が挙げられる。そして最後に、血清や髄液中の抗NMDA受容体抗体が陽性であることが挙げられる。

抗NMDA受容体脳炎は治療反応性の脳炎であることが治療上の特徴とされており、2011年にDalmauら³⁾によって治療指針が発表されている。その治療指針によると、卵巣奇形腫などの腫瘍が発見された場合は、腫瘍の摘出によって症状遷延が短縮することから早期に外科的切除されることが薦められている。加えて、第1段階の治療としてステロイド薬、免疫グロブリン製剤や血漿交換療法、第2段階の治療としてシクロホスファミドやリツキサンのような免疫抑制剤の使用が推奨されている。しかし、わが国ではいまだ確実な効果が得られる治療法は確立されていない。ただし、発症後18か月後までは免疫治療による予後改善効果が得られることが報告されているため¹⁶⁾、継続的に治療を行うことが重要である。

抗NMDA受容体脳炎において早期治療の有無は、早期予後だけでなく長期予後の観点からも記憶力や注意力を主とした認知機能に影響すると報告されている⁴⁾。しかし、診断において有用である抗NMDA受容体抗体の測定は、わが国では測定施設が一部の研究機関に限られており、結果を得られるまでに長期間を要するのが現状である。そのため、特徴的な臨床経過を呈しており、頭部MRIや脳波検査等で特異的な所見に乏しい場合には、抗NMDA受容体抗体の測定結果を待つまで

に早急に腫瘍検索を行い、腫瘍切除や免疫抑制剤の投与といった治療の開始を考慮する必要がある。

しかし、本症例では、頭痛、倦怠感といった非特異的感冒症状の出現後に特徴的な臨床経過を認めたが、早期に抗NMDA受容体脳炎を疑うことはできなかった。その原因としては、発熱や髄膜刺激兆候といった脳炎を示唆する所見に乏しかったこと、腫瘍の非合併例であったこと、抗NMDA受容体脳炎の好発する若年女性ではなくプリオン病の好発年齢である高齢であったこと、および認知機能低下、ミオクロニー発作、錐体路症状、無反応状態、脳波検査でびまん性徐波を認めるといったプリオン病にも生じうる所見¹⁰⁾を認めたことが挙げられた。プリオン病が否定的であったことから、抗NMDA受容体脳炎を疑うことができたが、尿路感染症や消化管出血があったことから、髄液抗NMDA受容体抗体の判定結果を得るまでステロイドによる治療をただちには開始することができなかった。なお、その他の鑑別診断として高齢男性に好発すると報告されている抗VGKC複合体抗体による辺縁系脳炎^{8,12)}が挙げられるが、本症例では血清抗VGKC複合体抗体は陰性であった。

NMDA受容体は数種類のNR subunitから構成されており、本稿で述べている抗NMDA受容体抗体はNR2B subunitを抗原とする抗GluR ϵ 2抗体¹⁴⁾である。抗GluR ϵ 2抗体は、ラスムッセン(Rasmussen)脳炎¹³⁾、膠芽腫(glioblastoma)⁹⁾などでも陽性となることが報告されており、必ずしも抗NMDA受容体脳炎のみで認められるものではないため、本症例では臨床経過と合わせて抗NMDA受容体脳炎と診断した。抗NMDA受容体抗体の病的意義については、本症例とどれだけ関与しているのかも含め、今後の症例の蓄積と検討を要する。

本症例ではさまざまな理由によって抗NMDA受容体脳炎発症後から治療開始まで長時間を要した。しかし、最終的にはステロイドパルス療法を導入することができ、日常生活に支障のない認知機能まで回復した。今後、注意すべき点としては、

2年以内の再発率が13%であること¹⁵⁾や、腫瘍の非合併例および初回時に免疫療法を行わなかった症例に再発のリスクが高いこと^{3,6)}が挙げられる。本症例では初回発症である今回の治療経過中にステロイド治療を行うことはできたが、腫瘍の非合併例であるため再発のリスクは比較的高いと考えられ、今後も注意深く経過観察していく必要があると考えた。

まとめ

今回、筆者らは高齢男性に発症した抗NMDA受容体脳炎を経験した。精神症状や認知機能低下を呈する疾患のなかには器質性疾患があり、そのなかには抗NMDA受容体脳炎のように精神科受診例が多く、治療有効性から早期の診断と治療が求められる疾患も存在する。抗NMDA受容体脳炎は若年女性に好発する疾患ではあるが、高齢者や男性であっても急性または亜急性の精神症状や認知機能低下を呈した場合には、抗NMDA受容体脳炎の可能性を常に念頭におく必要がある。

論文執筆にあたり、血清プリオンタンパク遺伝子を測定してくださった、東北大学大学院医学系研究科創世応用医学研究センタープリオン病コアセンター病態神経学分野の北本哲之先生、髄液14-3-3タンパク、総タウタンパクを測定してくださった、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子学教室の佐藤克也先生、ならびに血清抗VGKC複合体抗体の測定をしてくださった、鹿児島大学医学部附属病院神経内科の渡邊修先生に深く感謝を申し上げます。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, et al.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, **61** (1) : 25-36 (2007).
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, et al.: Anti-NMDA-receptor encephalitis ; Case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol*, **7** (12) : 1091-1098 (2008).
- 3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E,

- Rosenfeld MR, et al.: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, **10** (1) : 63-74 (2011).
- 4) Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, et al.: Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **83** (2) : 195-198 (2012).
- 5) 藤井裕樹, 久保智司, 柚木太淳, 佐藤恒太ほか : 卵巣奇形腫を合併し抗NMDA受容体抗体陽性のglioblastomaの1例. *臨床神経学*, **53** (9) : 712-715 (2013).
- 6) Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, et al.: Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, **77** (10) : 996-999 (2011).
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, et al.: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan ; Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, **70** (7) : 504-511 (2008).
- 8) Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa K, et al.: Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, **133** (9) : 2734-2748 (2010).
- 9) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, et al.: Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan ; Relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med*, **48** (9) : 673-679 (2009).
- 10) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する研究班, プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 : プリオン病診療ガイドライン2014.
- 11) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, et al.: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, **65** (4) : 424-434 (2009).
- 12) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, et al.: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels ; A case series. *Lancet Neurol*, **9** (8) : 776-785 (2010).
- 13) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 八木和一 : Rasmussen脳炎と抗神経抗体. *神経内科*, **59** (1) : 38-44 (2003).
- 14) 高橋幸利, 保立麻美子, 植田佑樹, 山口解冬ほか : グルタミン酸受容体自己抗体. *BRAIN and*

NERVE - 神経研究の進歩, **65** (4) : 345-353 (2013).

- 15) Titulaer MJ, McCracken L, Cuellar IG, Martinez-Hernandez E, et al.: Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis (PL01.001). *Neurology*, **78** :

PL01.001 (2012).

- 16) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, et al.: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis ; An observational cohort study. *Lancet Neurol*, **12** (2) : 157-165 (2013).

A case of anti NMDA receptor encephalitis in an older male patient

Masatoshi Kyo^{*1}, Keiichirou Nishida^{*1}, Hiroshi Mii^{*1}, Yuichi Kitaura^{*1}, Yoshiteru Takekita^{*1,2}, Masaki Katou^{*1}, Katsunori Takase^{*1}, Yukitoshi Takahashi^{*3}, Toshihiko Kinoshita^{*1}

* 1 Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

* 2 Institute of Psychiatry, University of Bologna

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

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a frequently appearing disease in young females. Patients suffering this kind of encephalitis exhibit not only disturbance of consciousness, convulsions, autonomic symptoms and involuntary motion, but also experience hallucinations and delusions. About three-fourths of the patients visit a psychiatric clinic at the onset of this illness due to these psychotic symptoms. We described the case of a 69 year-old male who showed subacutely impaired awareness after dysfunction of cognition, when he came to our hospital. Prion disease and bacterial meningitis were suspected at first, but these diseases were excluded from differentiated diagnoses by the examination of cerebrospinal fluid. Instead, anti-NMDA receptor antibodies were found in his cerebrospinal fluid, thus indicating a diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. Steroid pulse therapy brought improvement, and the patient recovered from the severe dysfunction of cognition state. He could finally be discharged from the hospital. We conclude with a generalization, that even in the case of older male patients, anti-NMDA receptor should be examined when subacutely cognitive dysfunction and psychiatric symptoms are present upon visiting a psychiatry clinic.

Key words : anti-NMDA receptor encephalitis, anti-NMDA receptor antibodies, limbic encephalitis, organic mental disorder, older patient



Subclinical seizure が観察された 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1症例

まの 眞野ちひろ^{※1}
わたなべせいじ 渡邊誠司^{※1}

ひらの けいこ 平野恵子^{※1}
あいばひでお 愛波秀男^{※1}

おくむらよしのり 奥村良法^{※1}
たかはしゆきとし 高橋幸利^{※2}

要旨

精神症状で発症し、経過中に subclinical seizure が観察された非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の1例を経験した。症例は14歳男児で、精神症状を認めたのち意識レベルの低下、自動症様運動を認め、特徴的な臨床症状から NHALE の診断に至った。けいれん発作は観察されなかったが、急性期の脳波検査中に subclinical seizure を認めた。NHALE における subclinical seizure の報告は少ないが、一方で脳波変化を伴わない異常運動はしばしば認められ、けいれん発作と見誤る場合もある。本疾患における subclinical seizure の発見や異常運動の鑑別には脳波検査が有用であり、多彩な臨床症状に対して適切な評価を行うことが重要である。

[小児科臨床 67 : 2153, 2014]



KEY WORDS

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, subclinical seizure, 自動症様運動, 脳波モニタリング, 抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE) は精神症状をはじめとした辺縁系症状を呈し、単純ヘルペスなどの直接感染や腫瘍、膠原病の合併を否定された脳炎症候群である¹⁾²⁾。近年、抗グルタミン酸受容体抗体 (以下、抗 GluR 抗体) をはじめとした種々の抗神経抗体が検出され、何らかの自己免疫機序の介在の可能性が推測されている。また、経過中にけいれん発作や自動症様の不随意運動、カタレ

プシー、呼吸停止など多彩な症状を呈することが知られている¹⁾³⁾が、本疾患に特異的な他覚的所見は乏しい。脳波異常は徐波化などの非特異的変化が主であり、subclinical seizure の報告は少ない^{4)~6)}。今回我々は精神症状で発症し、経過中に subclinical seizure が観察された NHALE の14歳男子の1例を経験したので報告する。

症例

症例 : 14歳, 男子

家族歴 : 弟, 熱性けいれん

※1 : 静岡県立こども病院 神経科 (〒420-0953 静岡県静岡市葵区漆山860)

※2 : 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

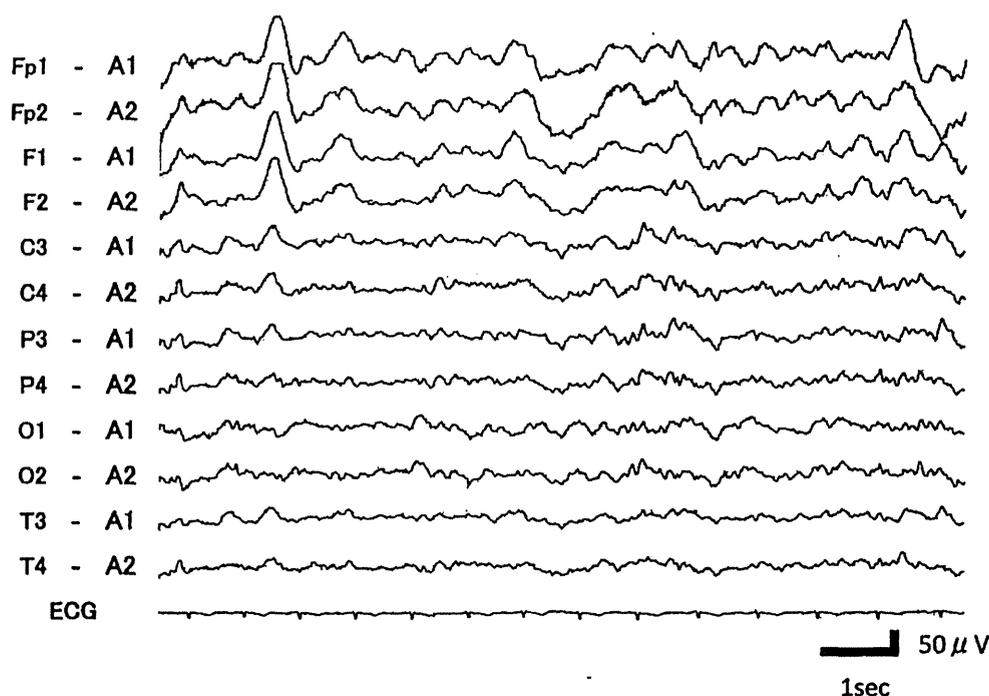


図1 脳波(第12病日;当科入院時)
両側前頭極部から前頭部を中心に高振幅徐波が散在した。

既往歴：周産期歴特記事項なし。2歳、単純型熱性けいれん1回。普通学級に在籍するも、以前からFIQ60程度の知的障害および自閉傾向を指摘されていた。

現病歴：先行感染・ワクチン接種なし。入院11日前(第0病日)に突然大声をあげて倒れ、A病院に救急搬送されたがすぐに意識を回復した。その後突然暴れたり、自分の外性器を触るなど不穏な行動を繰り返し、不眠も訴えるようになった。第4病日にB病院でてんかん疑いとしてvalproate sodium(VPA)を投与されたが改善しなかった。第11病日にC病院を受診したが、支離滅裂な言動から統合失調症が疑われ、当院こころの診療科に転院した。その後意識レベルの低下を認め、神経疾患を疑われて当科紹介となった。

現症：体温37.6℃、呼吸循環動態は異常なく、意識レベルはGlasgow Coma Scale(GCS)E3~4、V2~4、M4と変動した。一点を凝視し、「青木が原の樹海」「ねぶた」といった支離滅裂な単語を繰り返した。天井を指し「男の人が立ってる」と叫ぶ幻視症状や、口をもぐもぐさせる自動

症様運動を認めた。胸腹部聴診異常なし。項部硬直なし。深部腱反射正常、筋緊張正常、瞳孔径両側3mm、対光反射正常、その他脳神経学的異常所見は認めなかった。

血算、生化学異常なし。髄液検査では細胞数43/3 μ L(単核球優位)と軽度の上昇を認めたが、蛋白29mg/dL、糖63mg/dLと正常であった。髄液中単純ヘルペスウイルス(HSV)DNA-PCR陰性。髄液ウイルス分離陰性。脳波では両側前頭極部から前頭部に高振幅徐波が散在した(図1)。頭部MRIでは異常所見を認めず、第23病日に行った^{99m}Tc-ECD脳血流SPECT(図2)では左内側側頭部に軽度血流の増加を認めた。血液検査で抗核抗体や抗DNA抗体の上昇および腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。胸腹部造影CT(第30病日)およびGaシンチ撮影(第33病日)において腫瘍病変を認めなかった。

入院後経過(図3)：臨床経過および髄液細胞数の増加所見から急性辺縁系脳炎を疑い、methylprednisolone(mPSL)によるステロイドパルス療法(mPSL1g \times 3日間 \times 3クール)、 γ グロ