

図3 経過
入院後の経過を示す。

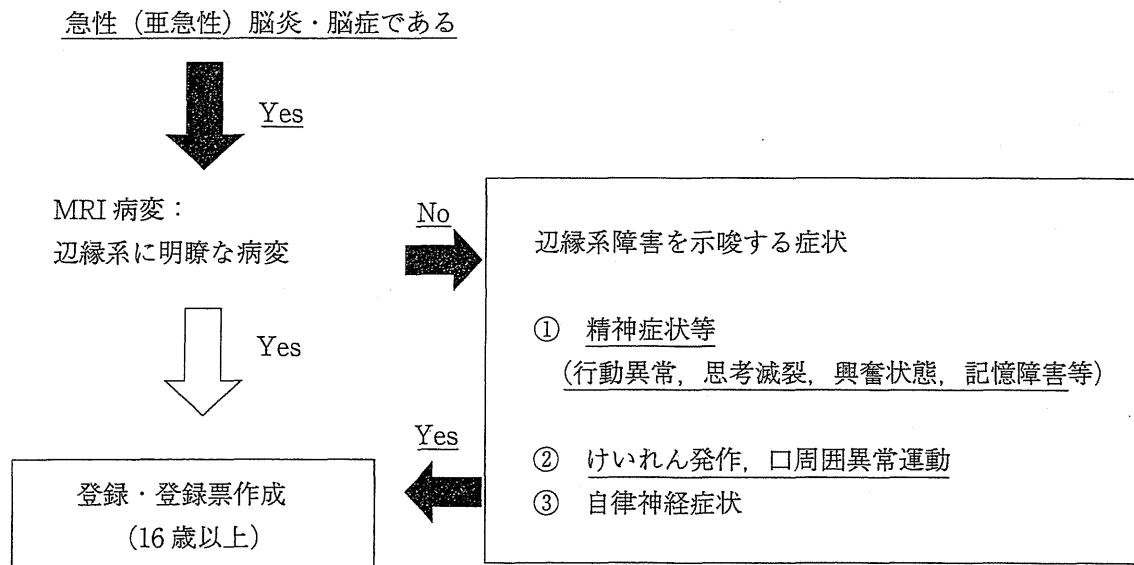


図4 急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎脳症の登録基準

厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業の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における診断スキーム中の登録基準。
本症例で認められた所見を下線で示している。

状, けいれん, 口周囲異常運動などの辺縁系の症状から基準を満たし辺縁系脳炎と考えた。辺縁系脳炎の病態分類では, ①ウイルス直接侵襲 (一次性脳炎), ②傍感染性脳炎, ③傍腫瘍性脳炎, ④全身性膠原病合併脳炎, ⑤その他 (分類不能型) があげられている。自験例では, GluN2B 抗体の上昇, 髄液 VZV-PCR が陰性であり, 腫瘍, 膠

原病の合併が否定的であったことから, 水痘に伴う二次性の傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた。

傍感染性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は, GluN2B 抗体が血清中で産生され, 血液脳関門透過性の亢進した脳炎急性期に中枢神経系に至り, GluN2B 分子の細胞外ドメイン (N末) となら

かの反応を起こして、脳炎病態形成に役割をはたしているといわれている⁵⁾。

通常傍感染性辺縁系脳炎であれば、先行感染後平均6.5±4.2日程度で発病する⁶⁾。しかし、自験例では、水痘の症状発症と同時に脳炎の症状が出現しており、また脳炎症状出現時より血清および髄液中でGluN2B抗体の上昇を認めた。これは水痘の潜伏期が長く、潜伏期の段階で血液脳関門の破壊が起こり、抗体が産生されたことに加え、インフルエンザワクチンを1週間前に行っていたため、免疫全体が賦活され抗体産生、血管の炎症が増強され、早期の発症につながった可能性を考えた。

水痘ウイルスによる脳炎は稀であり、平成21年から平成23年に日本医師会、日本小児科医会、日本小児科学会合同調査委員会により行われた全国調査(19,921施設を対象)によると、水痘による合併症のため入院した症例の内訳のうち、本症例のような脳炎は8.6%であり、6番目である。水痘後に重度の後遺症を残した症例13例中8例(61%)が急性脳炎によるものであったと報告されている⁷⁾。このことから、後遺症の観点から考えると脳炎脳症の合併は水痘感染の重要な合併症といえよう。

水痘脳炎の治療法においてエビデンスがあるものは、アシクロビルのみである⁸⁾。ステロイドの使用については議論があり、エビデンスは確立されていない。しかし、発症機序には脳における血管炎が関与していると言われており、これに対してステロイドが有用ではないかと言われている⁷⁾。

自験例では、脳血流シンチで血流低下が確認されている。これは、ある程度病勢が落ち着いた段階でシンチを施行したためである可能性があるが、辺縁系脳炎では、自験例と同様に初期に血流低下が起こることも報告されており、その理由として血管障害もしくは代謝障害による可能性が推察されている⁹⁾。

このことから今回の症例では、辺縁系脳炎の発病の機序として自己抗体の存在に加え、血管炎などの血管障害が関与した可能性も考えられ、ステ

ロイドパルス療法などの免疫療法が効果的であったと考えられる。また3日間パルスを行っている間、段階的に意識が改善傾向を示し、後遺症なく治癒したことは免疫機序による血管炎の存在を示唆する。

本症例ではその後再発を認めていないが、当院では、同様に感染を契機に非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を発症した5歳男児例で、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量療法が一時的に有効であったが、再発を繰り返し、最終的にtacrolimusが奏効した症例を経験している²⁾。

今後の症例を蓄積し、治療効果のエビデンスを蓄積してゆく必要がある。

本論文の要旨は、第55回日本小児神経学会学術集会(2013年5月大分市)で発表した。

文 献

- 1) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介他: 急性辺縁系脳炎. 小児科診療 74: 981~985, 2011
- 2) 岸 和子: 急性期に再発を繰り返した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎で, tacrolimus が奏効した5歳男児例. 脳と発達 45: 152~154, 2013
- 3) 高橋幸利: 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究, 厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」平成22年度総括研究報告書 2011: 24
- 4) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏: 辺縁系脳症. 日本臨牀 69: 442~447, 2011
- 5) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児科診療 73: 2149~2154, 2010
- 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: 376~380, 2013
- 7) 保坂シゲリ, 小森 貴, 保科 清他: ムンプスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. 日小医会報 44: 182~186, 2012
- 8) I. Steiner, H. Budka, A. Chaudhuri et al: Viral meningoencephalitis. ; a review of diagnostic methods and guidelines for management, European Journal of Neurology 17: 999~1009, 2010
- 9) 丸山幸一, 糸見世子, 祖父江文子他: 回復期に一過性の不随意運動と辺縁系症状を伴った急性脳炎・脳症の3例. 脳と発達 41: 33~36, 2009

Non herpetic acute limbic encephalitis associated with varicella zoster virus infection

Momoko Yokoyama¹⁾²⁾, Jun Mine¹⁾, Kazuko Kishi¹⁾,
Akiyoshi Horie¹⁾, Seiji Yamaguchi¹⁾ and Yukiotoshi Takahashi³⁾

1) Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine

2) Department of Pediatrics, Ohda Municipal Hospital

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

第45回日本小児感染症学会教育講演

免疫介在性神経疾患

高橋 幸利^{***} 森 達夫^{*} 大星 大観^{*}
 東本 和紀^{*} 渡辺 陽和^{*} 吉富 晋作^{*}
 山口 解冬^{*} 荒谷 葉溜^{*} 高山 留美子^{*}

要旨 神経筋疾患には、免疫が一次的に関与して発病する疾患（一次性免疫介在疾患）と、発病後に二次的に免疫が関与して病態を修飾する疾患（二次性免疫介在疾患）があると考えられる。前者において関与する免疫には、インフルエンザ脳症などの自然免疫と、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE）などの獲得免疫がある。

NHALEは、辺縁系症状と呼ばれる特徴的な症状で発病し、単純ヘルペスウイルスによる脳炎が否定できる急性脳炎で、NMDA型グルタミン酸受容体（N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor: NMDA型GluR）抗体が中核的な役割を果たしていると考えられている。NHALE発病数年前（前駆期）からNMDA型GluR抗体産生が徐々に始まり、先行症状期を経て発病すると筆者らは考えている。先行症状期には無菌性髄膜炎による不明熱、リンパ球減少、血小板減少などがみられ、早期診断・発病予防につながる可能性がある。NHALEの診断には、髄液の細胞数、蛋白、IgGの増加に加えて、髄液NMDA型GluR抗体高値が参考となる。MRI異常は30～40%にみられ、記憶認知の後遺症が残りやすい。筆者らの厚生労働科学研究などにより、NHALE診断スキームが整い周知され、早期診断治療が可能となり、急性期入院日数が近年短縮してきている。

I. 免疫介在性神経疾患

神経筋疾患には種々の原因・病態があるが、免疫の病態に対する関与という観点からは①免疫が一次的に関与して発病する疾患（一次性免疫介在疾患）と、②発病後に二次的に免疫が関与して

病態を修飾している疾患（二次性免疫介在疾患）があると、筆者らは考えている。ここでは、神経学会の成人の疾患群分類を改変して12の疾患群に分けて考えてみたい（表1）。

免疫介在性神経疾患群に分類される疾患は一次性免疫介在疾患であるが、急性散在性脳脊髄炎

Key words : nonherpetic acute limbic encephalitis, NMDA-type glutamate receptor, antibodies to GluN2B, aseptic meningitis, 急性期入院日数

^{*} 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
 [〒420-8688 静岡市葵区漆山886]

^{**} 岐阜大学医学部小児病態学

^{***} 静岡県立大学薬学部

表 1 神経・筋疾患における免疫の関与

疾患群	一次性免疫介在疾患	二次性免疫介在疾患
脳血管障害	抗リン脂質抗体症候群など	後遺症形成過程に関与？
神経系腫瘍	該当なし	Glioblastoma における NMDA 型 GluR 抗体など
神経外傷, スポーツ神経学	該当なし	外傷後後遺症形成過程に関与？
認知症, 高次脳機能障害	HPV ワクチン後脳機能障害など？	アルツハイマー病などの進行過程に関与？
発作性神経疾患 (てんかん, 頭痛)	Rasmussen 症候群, 脳炎後てんかんなど	内側側頭葉てんかんなどの進行過程に関与
神経変性疾患	該当なし	脊髄小脳変性症の一部などで進行過程に関与？
神経感染症	インフルエンザ脳症など	プリオン病, 単純ヘルペス脳炎などの進行過程に関与？
非特異的炎症性神経疾患	NPSLE, ベーチェット病など	
免疫介在性神経疾患	ADEM, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎など	
末梢神経疾患, 筋疾患	重症筋無力症, Isaacs 症候群, 封入体筋炎など	
先天性代謝異常	該当なし	ミトコンドリア脳筋症などの進行過程に関与？
脳形成障害	該当なし	PCDH19 異常症などで関与？

疾患群分類は神経学会の提言を改変した。

(acute disseminated encephalomyelitis : ADEM), 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis : NHALE)^{1~7)}, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎などがよく知られている。最近では, 神経細胞表面抗原に対する抗体が原因とされる疾患が注目され, 意識障害, 記憶障害, てんかん発作, 不随意運動, 小脳失調などの原因と考えられている⁵⁾(表 2)。

免疫介在性神経疾患群以外の疾患群では, 発作性神経疾患 (てんかん, 頭痛) の Rasmussen 症候群^{8~10)}, 脳炎後てんかん^{11~13)}の一部などが, 発病に免疫が関与している (一次性免疫介在疾患) ことが分かってきた。

神経感染症疾患群のウイルス直接浸潤による脳炎や, 神経変性症群の遺伝子変異が原因で発病する疾患, 神経系腫瘍群の glioblastoma でも, 発病後に二次的に免疫が関与して病態を修飾している (二次性免疫介在疾患) ことが示唆されている。例

えば, 単純ヘルペスウイルス脳炎¹⁴⁾では, 回復期に NMDA 型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor) 抗体 (NMDA 型 GluR 抗体) が検出される症例が報告され, 神経感染症から二次的に免疫介在性病態につながる事が知られるようになった。Creutzfeldt-Jakob disease¹⁵⁾, MELAS¹⁶⁾などでも NMDA 型 GluR 抗体が見出される症例があり, 免疫介在性神経疾患群以外の疾患での NMDA 型 GluR 抗体を含む免疫因子の役割の検討が必要である。

本稿では, 研究が進んでいる NMDA 型 GluR 抗体が関与する NHALE^{1~7)}, 抗 NMDAR 脳炎^{17~18)}について解説したい。

II. 感染症から一次性免疫介在疾患発病へ

ウイルス感染で始めに駆動される免疫は自然免疫 (先天免疫) (innate immunity) で, マクロファージなどの食細胞, natural killer cell (NK 細

表 2 神経細胞表面抗原に対する抗体と神経症状

	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、首動異常、記憶障害、他	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、ミオクロナス、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	GAD 抗体>1,000 U/ml		100%TPO 抗体、MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	60%肺小細胞がん	70%肺がんなど	まれ	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 77: 179-189, 2011; Vincent A. et al: Lancet Neurol 10: 759-772, 2011; 米田誠, Bio Clinica 24: 1199-1205, 2009 より引用, 改変)

胞), 補体などが中心的役割を担い, 感染局所で抗原非特異的に働いている (図 1). 侵入したウイルスの DNA などは Toll like receptor 9 (TLR9) に, ウイルス膜蛋白は TLR4 に結合し自然免疫が駆動され, 抗ウイルス作用のある I 型インターフェロン (IFN- α , IFN- β) や, 炎症性サイトカインの tumor necrosis factor α (TNF α) などが分泌誘導される. マクロファージの分泌する IL-12 は NK 細胞を活性化し, 感染細胞をアポトーシスに導き, TNF α は血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする. TNF α により感染局所のリンパ流が増大すると, 抗原と抗原提示細胞である樹状細胞がリンパ流に乗ってリンパ組織に到達, 抗原特異的ナイーブ T 細胞をエフェクター化し, 獲得免疫が駆動される. 抗原特異的エフェクター T 細胞は抗原特異的 B 細胞を活性化し, 抗体産生を誘導する.

インフルエンザ脳症などは感染症状とほぼ同時

に脳炎症状が出現し, 自然免疫が関与する一次性免疫介在疾患と推定できる. NHALE は, 発熱などの先行症状から神経症状出現までに 6.4 ± 4.2 日 (平均 \pm SD) を要し⁶⁾, 獲得免疫による自己抗体が関与する一次性免疫介在疾患と推測している. Rasmussen 症候群の先行症状からてんかん発作などの神経症状出現までの間隔は 18.8 ± 20.2 日で, 獲得免疫による細胞傷害性 T 細胞が関与する一次性免疫介在疾患と推測している¹⁰⁾. このように感染から神経症状出現までの日数で, 関与する免疫機構が推測できる.

III. NHALE

1. 疾患概念・定義

辺縁系脳炎は辺縁系を主座とする脳炎で, 海馬・扁桃体などの障害による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^{1~7,19)} (図 2). 成人領域の非傍腫瘍性急性辺縁系脳炎のうち

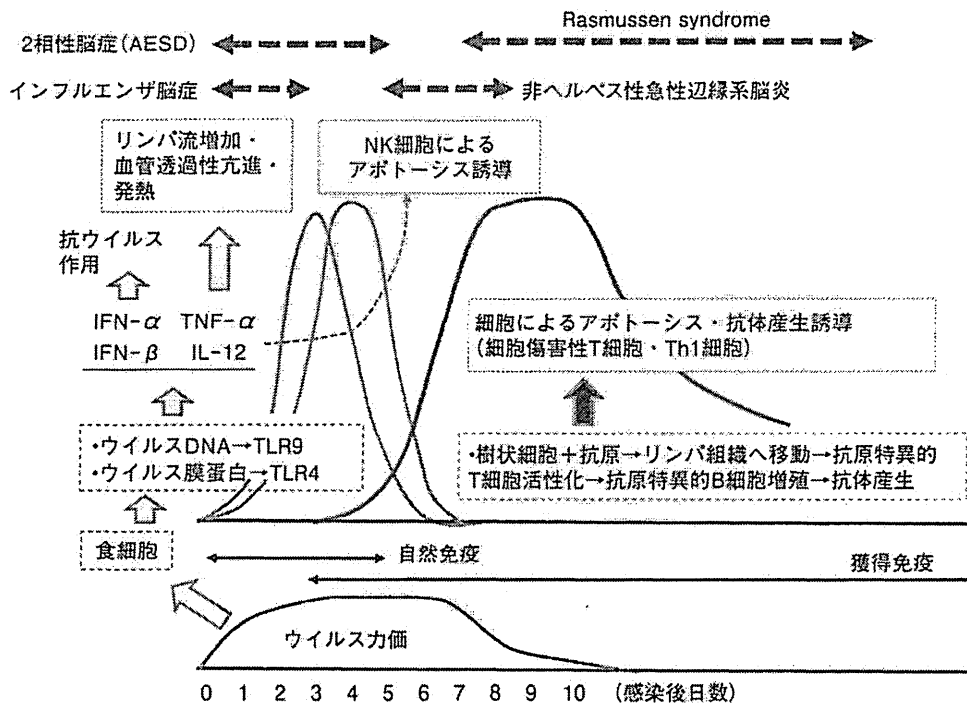


図1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症

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)

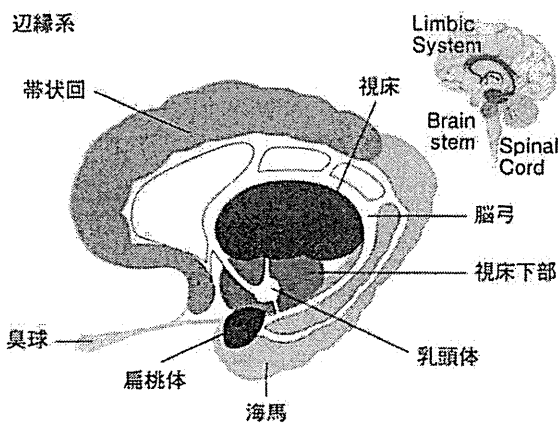


図2 辺縁系構造体 (Copyright©motifollo.comより引用改変)

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)。

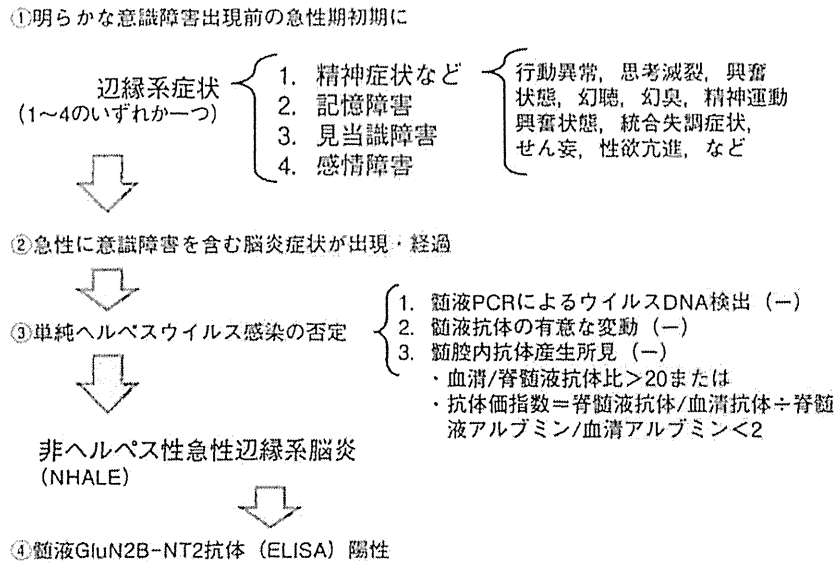


図 3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート

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)²¹。

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

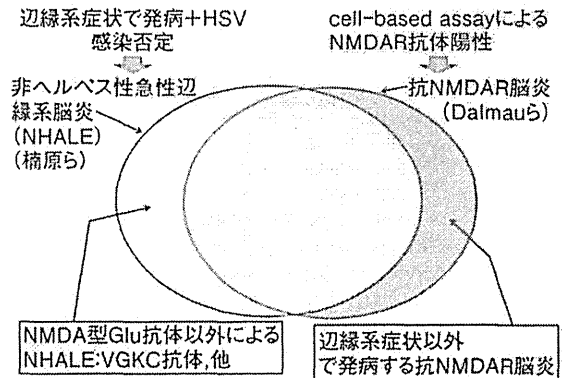


図 4 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDAR 脳炎の概念

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

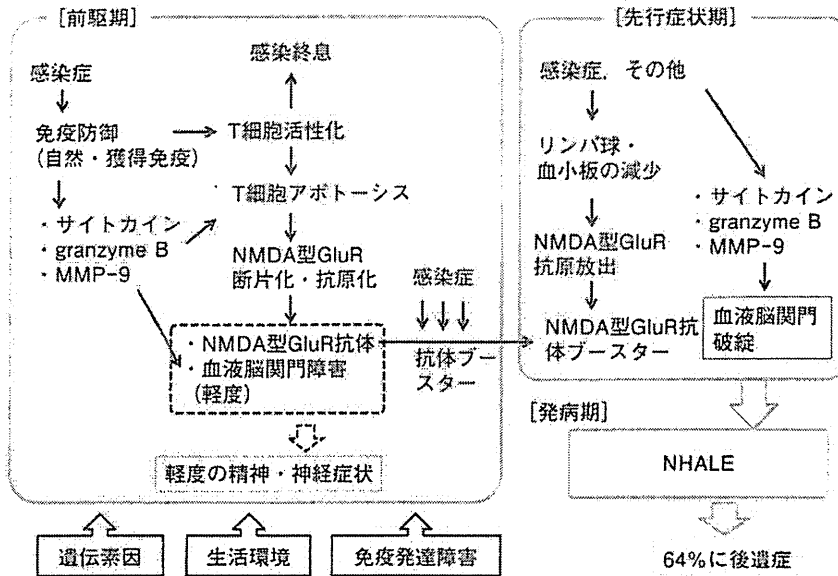


図 5 NMDA 型 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

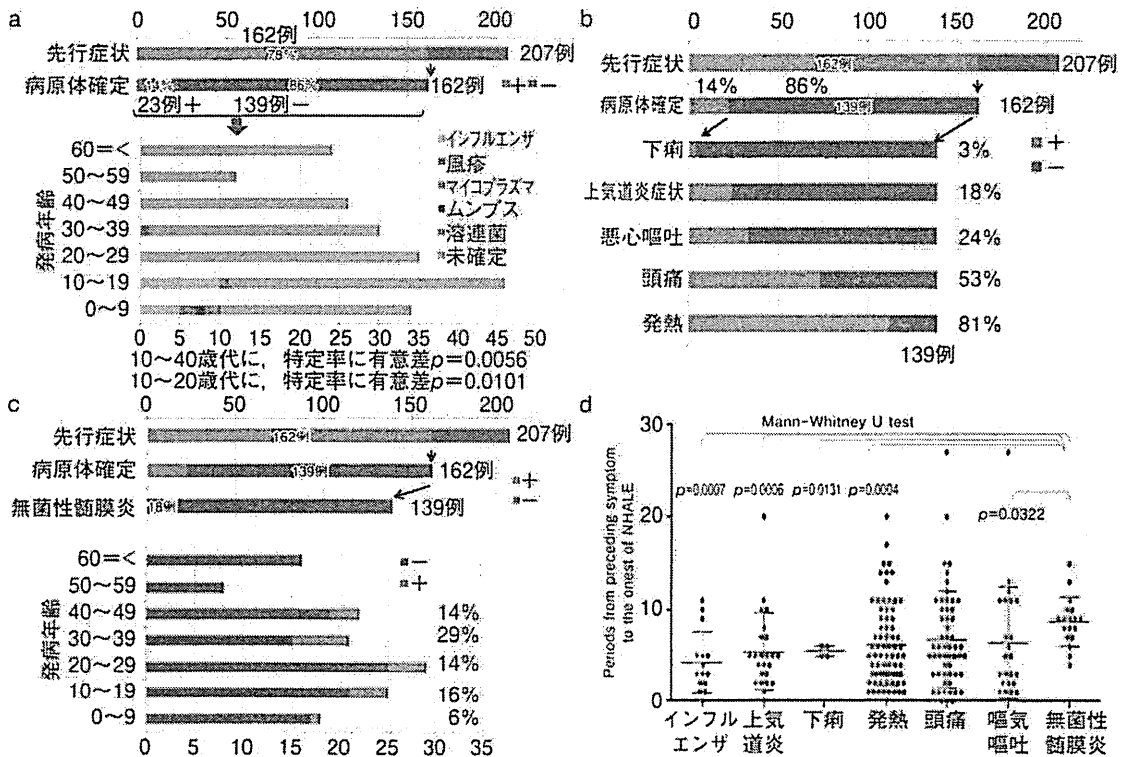


図 6 NMDA 型 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期

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

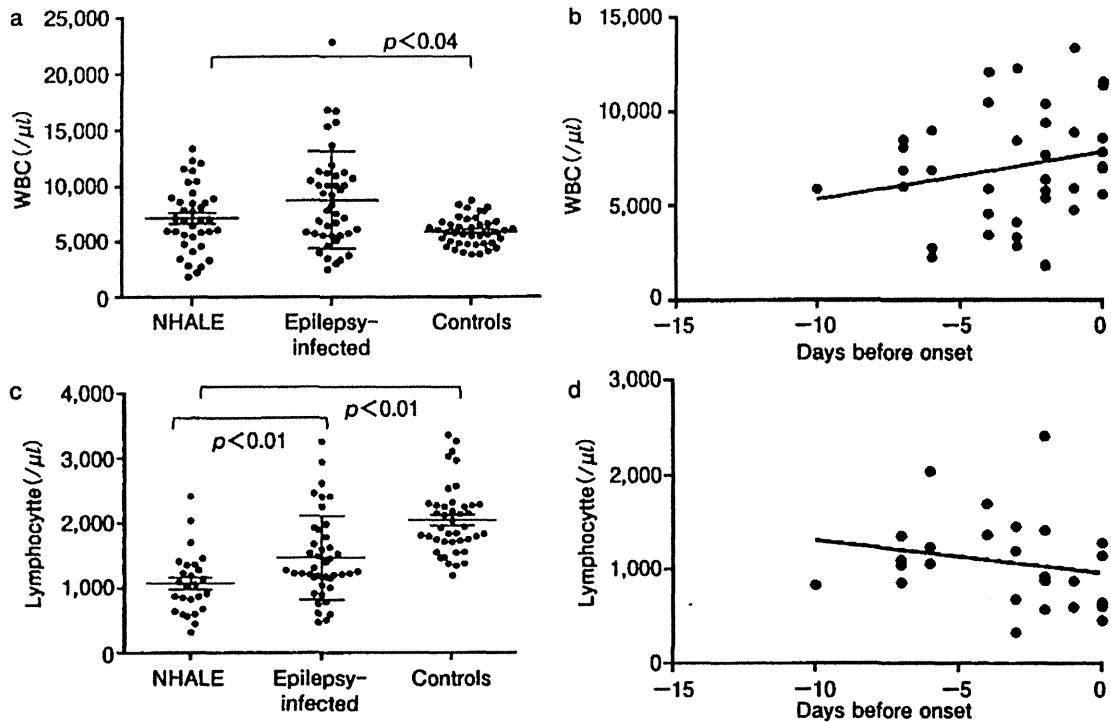


図7 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の先行症状期の血液白血球、リンパ球数

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 low 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

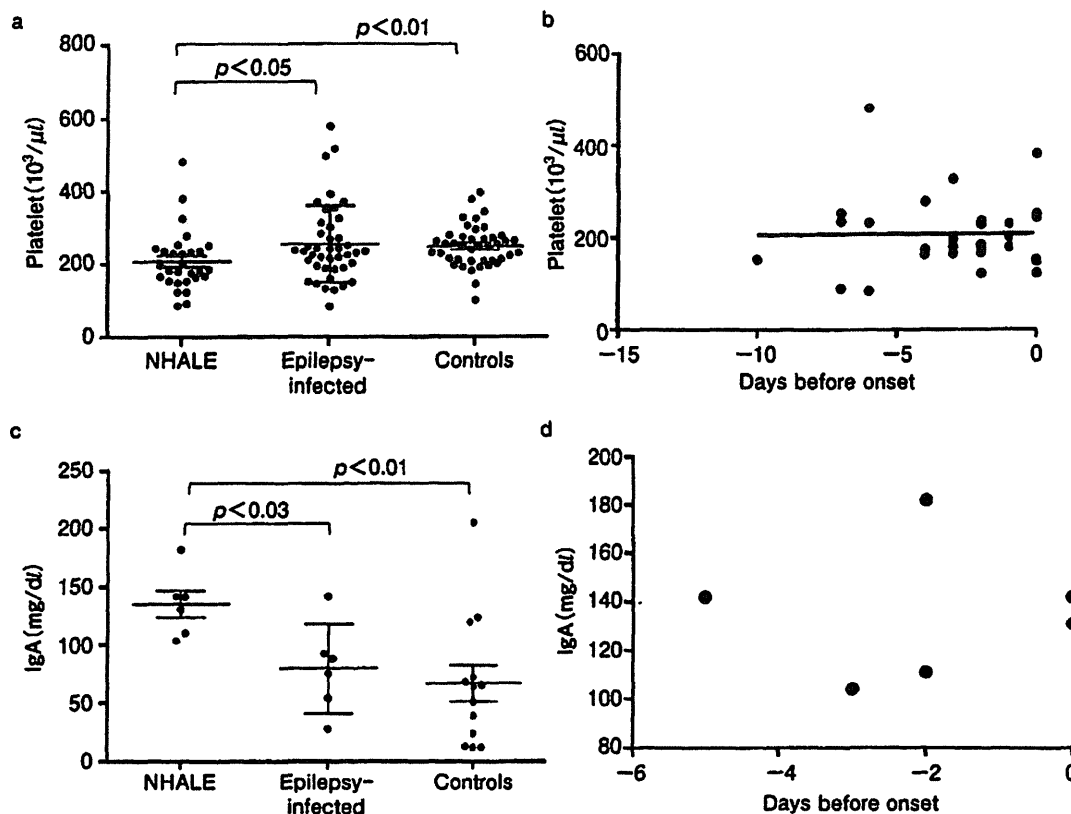


図 8 非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎の先行症状期の血小板, IgA

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強い (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，友達をたたき，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・回転性のめまい出現，頭痛増強あり。

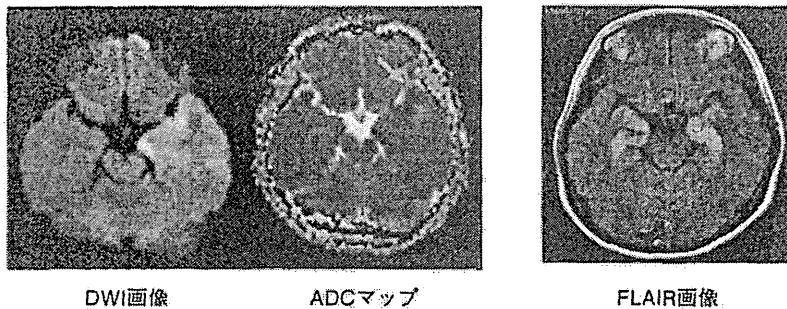
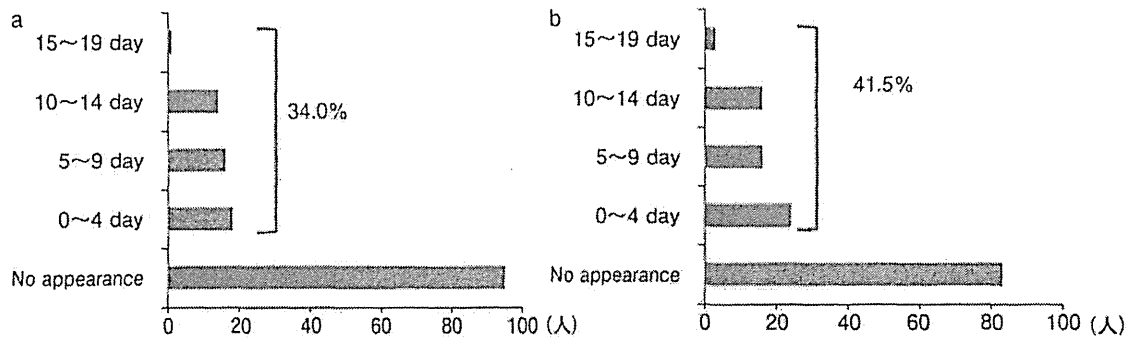


図 9 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の発病期の画像所見
 a: Diffusion 画像所見出現確認日 b: FLAIR 画像所見出現確認日
 NHALE 186 例中，画像所見のわかる 144 例の解析結果を示す。

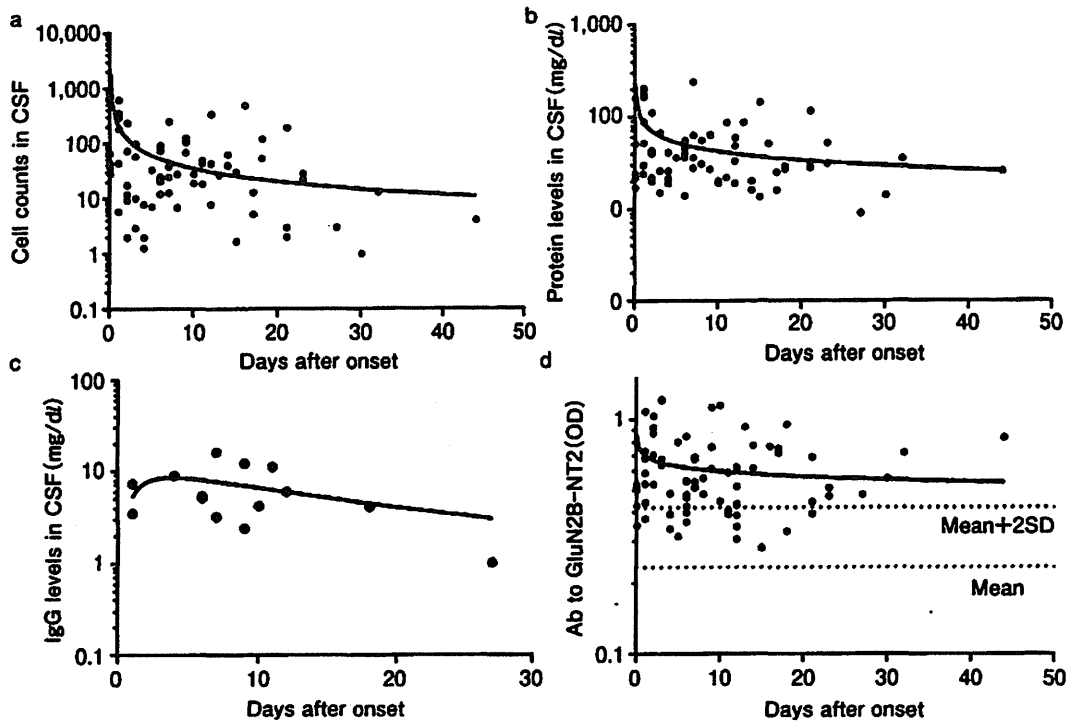


図 10 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の髄液所見

a : WBC in CSF b : Protein levels in CSF c : IgG levels in CSF d : Ab to GluN2B-NT2 in CSF
NHLE 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^{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NHLE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できる。

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

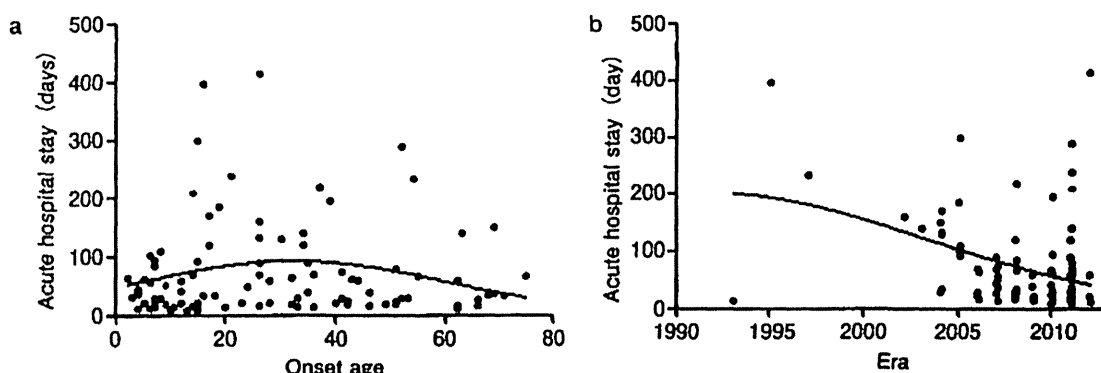


図 11 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の予後

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、NHALE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—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 山崎裕一朗*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 E3V1M6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⁾、本邦での発生率は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は鑑別点となる。

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)}。

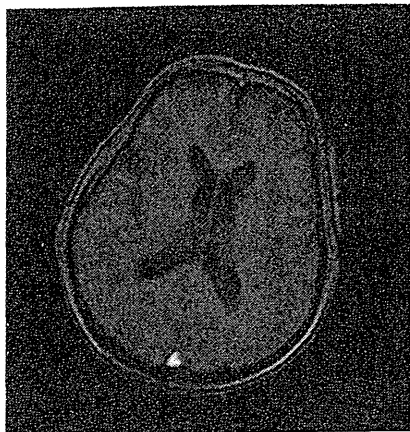
抗 NMDA 受容体抗体による脳炎 (以下、抗 NMDA 受容体脳炎) は、このなかでも最も発症頻度が高く、2007 年にペンシルバニア大学の

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

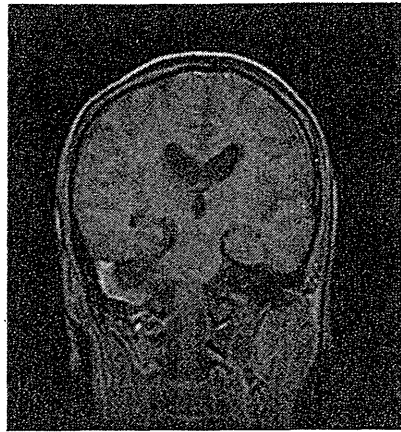
(受付日 2014 年 6 月 17 日 / 受理日 2014 年 7 月 2 日)

Masatoshi Kyo, Keiichirou Nishida, Hiroshi Mii, Yuichi Kitaura, Yoshiteru Takekita, Masaki Katou, Katsunori Takase, Yukitoshi Takahashi, Toshihiko Kinoshita

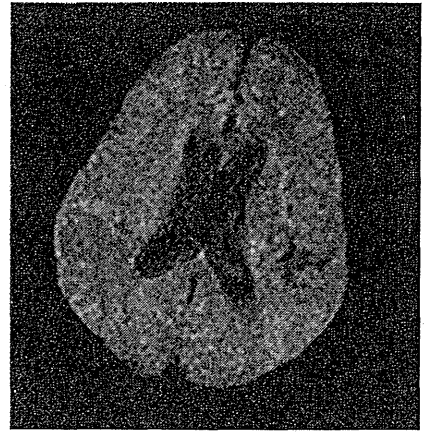
* 1 〒 570-8507 大阪府守口市文園町 10-15



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。

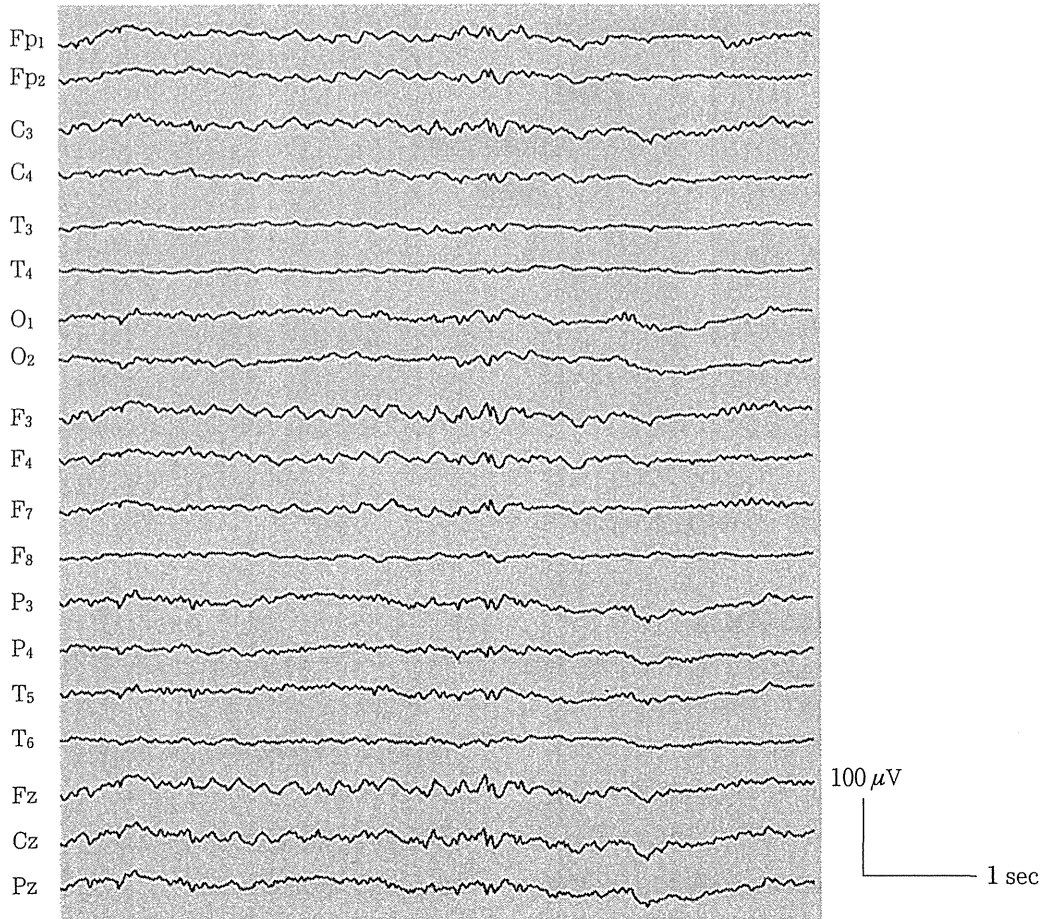
●現病歴

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 μV 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