

卵巣成熟嚢胞性奇形腫に合併した抗NMDAR 脳炎の2症例

著者	竹原 啓, 若山 彩, 加藤 雄一郎, 多々内 友美子, 千田 裕美子, 望月 修, 宇津 正二
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	3
号	1
ページ	16-20
発行年	2014-06
URL	http://hdl.handle.net/10271/2742

卵巣成熟嚢胞性奇形腫に合併した抗 NMDAR 脳炎の 2 症例

Two cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma.

聖隷三方原病院 産婦人科

竹原 啓、若山 彩、加藤雄一郎、多々内友美子、千田裕美子、望月 修、宇津正二

Department of Obstetrics and Gynecology, Seirei Mikatahara General Hospital

Kei Takehara, Aya Wakayama, Yuuitiro Katou, Yumiko Tadauchi, Yumiko Chida,

Osamu Mochizuki, Masaji Utsu

キーワード : N-methyl-D-aspartate receptor, Encephalitis, Ovarian teratoma

〈概要〉

抗 NMDAR(N-methyl-D-aspartate receptor) 脳炎は 2007 年 Dalmau らにより提唱された傍腫瘍性辺縁脳炎である。今回我々は卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併した抗 NMDAR 脳炎の 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】22 歳 女性 0 経妊 0 経産

発熱・頭痛・嘔吐後に統合失調様症状を発症し、当初はウイルス性脳炎を疑うも感染は否定的であった。腹部 CT にて右卵巣腫瘍を指摘されたため、抗 NMDAR 脳炎が疑われた。発症後 51 日目の右付属器切除術にて成熟嚢胞性奇形腫と判明し、免疫グロブリン大量療法を施行した。現在も意識障害、不随意運動は持続している。

【症例 2】26 歳 女性 0 経妊 0 経産

頭痛後に統合失調症様症状を発症したため、ウイルス性脳炎を疑うも感染は否定的であった。その後、痙攣を認め、鎮静下に呼吸器管理を開始した。腹部 CT にて左卵巣腫瘍を指摘され、抗 NMDAR 脳炎が疑われた。発症後 6 日目の嚢腫核出術施行にて成熟嚢胞性奇形腫と判明し

た。術後、免疫グロブリン大量療法を施行した。症状は緩徐に改善し、軽度の高次機能障害を認めるのみとなり、外来にて経過観察中である。

〈緒言〉

抗 NMDAR 脳炎は 2007 年 Dalmau らにより提唱された傍腫瘍性辺縁脳炎である¹⁾。

8 割以上が女性に発症し、腫瘍の合併率は 6 割程度あり、女性ではほとんどが卵巣奇形腫の合併である²⁾³⁾。今回我々は卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併した若年女性の抗 NMDAR 脳炎 2 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

〈症例 1〉22 歳 女性

【主訴】不穏

【妊娠歴】0 経妊 0 経産

【既往歴・家族歴】特記事項なし

【現病歴】頭痛で発症した。翌日から 38 度台の発熱および頭痛の増強があり、嘔吐も繰り返すようになった。3 日後には近医を受診し、胃腸炎と診断された。その後も症状が持続し、5 日目には興奮状態となったため他院の精神科に救急搬送され入院となるも翌日、当院神経内科に紹介受診となった。

【入院時現症】 158cm 49kg
BT37.0°C BP156/109mmHg HR 122/min
Glasgow Coma Scale : E4V2M4
身体所見にて特記すべき異常なし。
不穏状態、四肢の運動活発。
明らかな麻痺および 痙攣なし。

【臨床経過】

入院後に低換気、意識障害を認めたため挿管し、人工呼吸器管理とした。直後より、口角、両上肢の痙攣等、不随意運動が出現し静脈麻酔・抗痙攣薬の投与を開始した。髄液検査にて圧の上昇、細胞数の増多、蛋白増加を認め、軽度の非特異的炎症性変化を示していたが、頭部 CT にて明らかな異常所見はみられなかった (図 1、図 2)。

【血液検査】			
WBC	13230/mm ³	CRP	1.0 mg/dl
【髄液検査】			
初圧	240 mmH ₂ O	Cl	123 mEq/l
細胞数	768 /mm ³	ADA	3.8 U/l
Mono	608 /mm ³	ACE	< 03 U/l
Poly	160 /mm ³	Pro	48 mg/dl
		Sugar	66 mg/dl
		HSV-DNA	(-)
		Cryptococcus	(-)
		G染色	(-)

図 1 症例 1 の血液・髄液検査所見

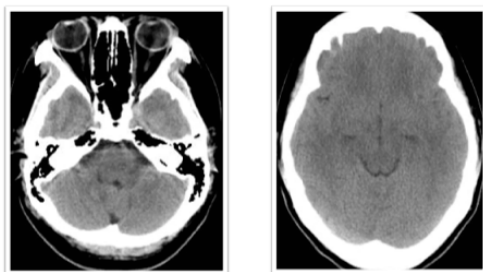


図 2 症例 1 の頭部 CT

ウイルス性脳炎が疑われアシクロビルの投与

と、ステロイドパルスを施行するもウイルス検索はその後陰性であった。47 病日、原因検索のため施行した腹部エコーにて右卵巢腫瘍を指摘された。腹部 CT にて子宮右側に隣接して長径 4cm 程の腫瘤構造が認められた。内部には一部脂肪を含み、石灰化も認められ、右卵巢奇形腫が疑われ、婦人科に紹介となった。この時点で抗 NMDAR 脳炎が疑われたため、52 病日に右付属器切除を施行した。病理組織は成熟嚢胞性奇形腫であった。75 病日目に髄液中の NMDA 受容体抗体陽性が判明した。術後タクロリムス投与開始するも改善傾向なく、意識障害、不随意運動は現在も持続している (図 3)。

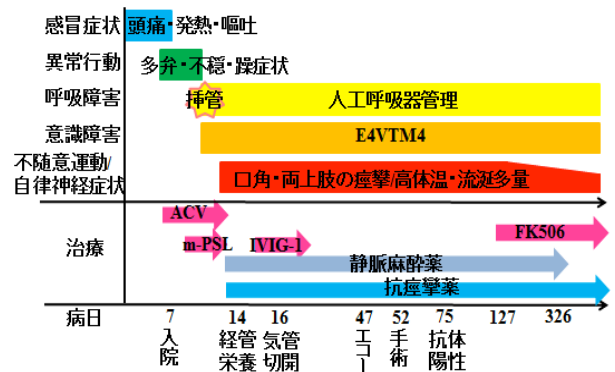


図 3 症例 1 の臨床経過

〈症例 2〉 26 歳 女性

【主訴】 不穏

【妊娠歴】 0 経妊 0 経産

【既往歴・家族歴】 同胞：統合失調症

【現病歴】 頭痛が出現し、近医受診にて頭部 CT、眼圧の検査を受けるも異常を指摘されなかった。翌日、母へ電話をかけ「記憶が飛ぶ」「変になってしまった」「死ぬことが見えている」などと興奮していたため、心配した家族が警視庁に連絡し、警察に保護された。2 日後には家族が迎えに行き、自傷他害の危険性はない

と判断され、実家に連れ帰った。実家では祖母を蹴るなど暴れたため、3 日目、当院の精神科を受診し、緊急措置入院となった。

【入院時現症】 身長 166cm 体重 52kg
BT 37.6°C BP130/72mmHg HR 102 回/分
Glasgow Coma Scale : E4V2M5
不穏状態。

明らかな麻痺および痙攣なし。

【臨床経過】

入院直後から痙攣を発症し、その後呼吸抑制、意識障害を認めたため挿管し、人工呼吸器管理を開始した。頭部 MRI にて明らかな異常所見を指摘されず、髄液検査では細胞数の軽度増加を認めるのみであった (図 4、図 5)。

【血液検査】

WBC 11380 /mm³ CRP 0.8 mg/dl

【髄液検査】

初庄	110	mmH ₂ O	Cl	118	mEq/l
細胞数	54	/mm ³	ADA	1.2	U/l
Mono	50	/mm ³	ACE	<0.3	U/l
Poly	4	/mm ³	Pro	22	mg/dl
			Sugar	77	mg/dl
			HSV-DNA	(-)	
			Cryptococcus	(-)	
			G染色	(-)	

図 4 症例 2 の血液・髄液検査所見

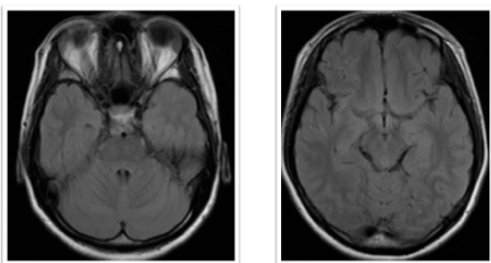


図 5 症例 2 の頭部 MRI(FLAIR)

脳波は筋収縮によるアーチファクトのため分析不能であったが、ウイルス性脳炎が考えられ

た。アシクロビルの投与、ステロイドパルスを実施するもウイルス検索はその後、陰性と判明した。その後、口角、両上肢の痙攣等、不随意運動が出現し静脈麻酔・抗痙攣薬の投与を開始した。7 病日、原因検索のため施行した腹部エコーにて右卵巣腫瘍を指摘され、腹部 CT で子宮の右腹側に長径 5cm 程の腫瘍を認めた。内部には一部脂肪を含み、石灰化も認められ、右卵巣奇形腫が疑われたため婦人科に紹介となった。以上の所見より、抗 NMDAR 脳炎が疑われたため、11 病日に右付属器切除を施行し、病理組織は成熟嚢胞性奇形腫であった。78 病日に髄液中の NMDA 受容体抗体陽性が判明し、タクロリムスを投与開始とした。その後、症状は緩徐ながら改善し、リハビリを行いつつ、360 病日、軽度高次機能障害を認めるのみとなり自宅退院となった (図 6)。

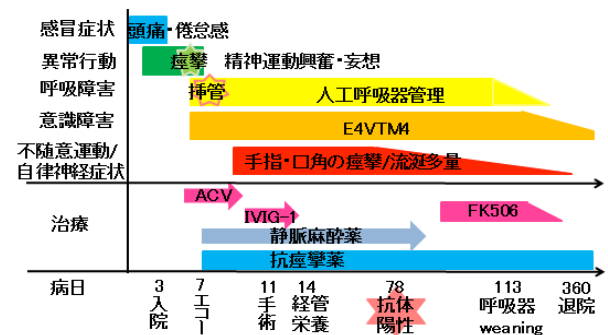


図 6 症例 2 の臨床経過

〈考察〉

抗 NMDAR 脳炎は Dalmau らによって提唱された卵巣奇形腫に随伴する、NMDA 受容体に対する自己免疫性脳炎である¹⁾。

Kamei らの報告では年間発症率が 0.33 人/100 万人、性別では女性が 85%であり、発症年齢の平均は 26±10 歳 (平均±標準偏差) と若く、平均在院期間は 180 日と長期入院が多

い結果であった。また発症から症状の改善を認めるまでの期間も平均で 149 日を要し、最高 730 日と長期を要していた⁴⁾。

本疾患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 (NR1 サブユニットの N 末端のアミノ酸残基) が、感染を契機に、免疫応答を誘導し、CD4 陽性 T 細胞を活性化して、抗体を産生していると推測され、剖検では脳に補体の沈着が確認されていないことから、補体非依存性の免疫反応が生じていると考えられている⁵⁾。また、患者抗体を加えた環境下で海馬神経細胞を培養すると、シナプス後の樹状突起細胞膜上にある NMDA 受容体のクラスター形成が可逆的に阻害されることが示された。これにより、クラスター形成障害が本抗体の作用機序の一つと推測されている²⁾。

抗 NMDAR 脳炎の典型例では前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期といった経過を辿る (図 7)^{2, 3, 6, 7)}。

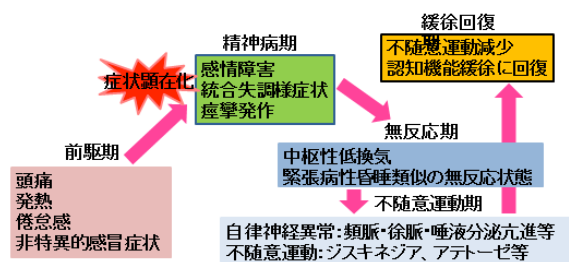


図 7 抗 NMDAR 脳炎の臨床経過

確立された治療法はないが、Dalmau らが提案する治療アルゴリズムを示す³⁾。まず、血液または髄液にて抗体を確認し、陽性であれば、腫瘍の検索を行う。腫瘍がなければステロイドパルス (プレドニゾロン 1g/day 5 日間) + 免疫グロブリン大量療法 (IVIg 0.4g/kg/day 5 日

間) または血漿交換療法を行う。腫瘍があれば腫瘍切除+ステロイドパルス+免疫グロブリン大量療法または血漿交換療法を行う。治療効果は 10 日間で判断し、効果がない場合は、セカンドラインとして、Rituximab(375mg/m² 毎週 4 コース)+cyclophosphamide(750mg/m²、月 1 回)の投与を行う。それでも効果がなければ、免疫抑制薬 (Azathioprine または Mycopenolate) を投与する。

今回の 2 症例は典型的な経過を辿っており、髄液中の抗 NMDAR 抗体が陽性であることが判明し、卵巣成熟嚢胞性奇形腫に合併した抗 NMDAR 脳炎と診断された。症例 1 は卵巣腫瘍の発見が遅れたために、発症から手術まで 51 日を費やした。未だに改善の目処はたっていない。症例 2 は早期に卵巣腫瘍を発見し、腫瘍摘出まで 11 日と短かったが、改善徴候を認めるまでに 113 日を要した。

なお、2 症例の概要を表 1 に示した。

	症例1	症例2
年齢	22歳	26歳
経妊経産	0経妊0経産	0経妊0経産
既往・家族歴	特記事項なし	同胞:統合失調症
治療薬	IVIg→FK506	IVIg→FK506
手術方法	右付属器切除術	右卵巣腫瘍摘出術
発症時期	冬	冬
前駆症状	頭痛・発熱・嘔吐	頭痛・倦怠感
初診科	精神科	精神科
発症から手術まで	51日	11日
改善徴候出現まで	-	113日

表 1 2 症例の概要

2 症例は卵巣成熟嚢胞性奇形腫を伴う抗 NMDAR 脳炎であったが、Dalmau らの調査では抗 NMDAR 脳炎 98 例中、腫瘍合併の女性は 56 例。その内、35 例が卵巣成熟嚢胞性奇形腫であり 14 例が未熟奇形腫であった²⁾。このため、腫瘍合併がある場合には術前に腫瘍

マーカー、MRI 等にて悪性所見の有無を確認しておくことが肝要である。

手術に関しては、早期摘出が推奨されているものの、手術方法に関しても確立されたものはない³⁾。若年女性の場合には、美容、妊孕性の問題もあり手術方法決定について難渋する。悪性所見を認めず、片側のみに腫瘍が明らかな場合には腹腔鏡下に嚢腫核出術または付属器切除術のいずれかを考慮すべきと考える。しかし、剖検時にはじめて 7mm の卵巣奇形腫が診断された例もあるため⁵⁾、核出術時における腫瘍の取り残しや、反対側にも不顕性の腫瘍が存在する可能性にも十分に留意しておく必要がある。

〈結論〉

今回、卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併する抗 NMDAR 脳炎の若年女性 2 症例を経験した。2 症例とも前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期と典型的な経過を辿っている。本疾患は急性期に極めて重篤であるにもかかわらず、出来る限り早期に治療を開始すれば、長期的には緩徐ながら軽快し、社会復帰する可能性が高いため、粘り強い痙攣コントロール、誤嚥性肺炎及び深部静脈血栓症等の予防が重要となる。

統合失調症様の精神症状で急性発症した若年女性をみたら、まず本疾患を疑い、卵巣奇形腫があれば早期の腫瘍切除を考慮すべきである。

本論文の内容は平成 24 年度静岡県産婦人科学会春期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

1) Dalmau J, Tuzun 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 : 1091-98

3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 63-74

4) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M et al. Nation wide 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

5) 飯塚高浩 抗 NMDA 受容体脳炎の臨床と病態. *臨床神経* 2009 ; 49 : 774-778

6) 飯塚高浩 原 敦子 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症. *臨床病理* 2009 ; 57 : 252-261

7) Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multi-stage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011 ; 231 : 86-91