

## <シンポジウム 3—2> 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症

### 抗 NMDA 受容体脳炎の臨床と病態

飯塚 高浩

(臨床神経, 48 : 920—922, 2008)

Key words : NMDA受容体, 統合失調症, ジスキネジア, 中枢性低換気, 卵巣奇形腫

#### はじめに

抗 N-methyl-D-aspartate 受容体 (NMDAR) 脳炎は, 卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎であり, NMDAR の NR1/NR2 ヘテロマーに対する抗 NMDAR 抗体を介して生じる治療反応性脳炎である<sup>1)</sup>. 1997 年, 卵巣奇形腫切除後に神経症状が改善した可逆性急性辺縁系脳炎の 2 症例<sup>2)3)</sup>が報告されてから, 卵巣奇形腫に合併する傍腫瘍性辺縁系脳炎が提唱されてきた. しかし独立した疾患概念としては認識されていなかった. 2005 年, Dalmau らの研究グループは, 精神症状, 痙攣, 記憶障害, 遷延性意識障害, 中枢性低換気の特徴とする急性脳炎を発症し, 卵巣奇形腫を合併していた若年女性 4 例の血液および髄液中に新規の神経細胞膜抗原に対する抗体が存在することを報告した<sup>4)</sup>. 2007 年, Dalmau らはその抗体の認識部位は細胞膜上に発現している NR1/NR2 ヘテロマー上に存在する細胞外立体的エピトープであることを示し, 卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDAR 脳炎の名称で 12 例を報告した<sup>1)</sup>.

2008 年 4 月の時点で論文掲載されている卵巣奇形腫関連脳炎は 34 例, 発症年齢は 15 歳~44 歳, 平均年齢 26.8 歳である<sup>5)</sup>. 34 例中 17 例はアジア系の患者で, そのうち 15 例は日本人である.

本シンポジウムでは, 自験例 4 例のデータ<sup>6)</sup>を提示しながら, 本疾患の疾患概念, 臨床症状, 発症機序について私見を述べる. なお, 本稿では, 検査結果および治療は割愛する.

#### 臨床症候

本疾患の臨床症候は, 前駆期, 精神病期, 無反応期, 不随意運動期, 緩徐回復期の 5 期に分けてとらえることができる<sup>5)6)</sup>.

前駆期: 発熱, 頭痛など非特異的感冒症状が先行することが多く, 自験例では前駆症状出現後平均 5 日後に精神症状が出現した. 前駆症状は 34 例中 26 例 (76.5%) にみとめている.

精神病期: 前駆症状に引き続き, 不安, 焦燥, 興奮, 幻覚, 妄想など統合失調症様症状が急速進行性に出現する. 古典的辺縁系脳炎のように記憶力障害が前景にたつことは少ない. 自験例では精神症状極期に 4 例中 3 例に痙攣発作が出現し,

精神症状出現後 3 日~11 日で無反応期に移行した<sup>6)</sup>. 記憶障害あるいは精神症状は 34 例全例でみとめており, 27 例に経過中痙攣発作が出現している.

無反応期: 自発開眼しているが自発運動や発語は乏しく, 外的刺激に対する反応もほぼ欠如していた<sup>6)</sup>. 筋緊張はやや亢進し 1 例でカタレプシーをみとめ, 症候学的には緊張病性昏迷に類似していた. また, 中枢性低換気に至り 4 例中 3 例は人工呼吸管理を要した. 34 例中 22 例 (65%) に人工呼吸器が装着されている.

不随意運動期: 口ジスキネアや手指アテトイド運動が徐々に出現した. 異常運動は口・舌・顔面にめだち, 咀嚼運動, 激しい眼瞼痙攣, 開口開眼運動が反復した. 異常運動は多彩で, 周期的, 常同的, 反復運動がみられた. 2 例ではダンスをしているようなりズミカルな運動もみられた. また, 約 1 分サイクルでくりかえす口顔面を中心とする一連の連続した複雑な顔面運動も出現した. これらの異常運動は, 発熱, 頻脈, 血圧上昇, 発汗過多, 唾液分泌亢進, 頻呼吸など多彩な自律神経症状をとともない, 複雑部分発作重積に類似していた. また徐脈のためペースメーカーを挿入された症例も報告されている.

異常運動は 34 例中 23 例 (68%) に記載されている. 振戦, ミオクローヌス, ジストニア, オピストトヌス, 舞蹈病, アテトーゼなど多彩な不随意運動が記載されている. これらの異常運動は通常薬剤抵抗性であり, 唯一奏効したのは diazepam の静注と propofol や midazolam の持続静注であった. Seki らは diazepam の経口大量投与が有効であったと報告している<sup>7)</sup>. 異常運動は経静脈麻酔薬の増量により一時的には抑制されるが減量により増悪するため長期持続静注を余儀なくされた. 2 例では免疫グロブリン大量療法とステロイドパルス療法を行ったが無効であった<sup>6)</sup>.

緩徐回復期: 異常運動極期を過ぎると不随意運動は徐々に減少し, 認知機能も数カ月から数年かけて緩徐に回復した.

2008 年 4 月シカゴで開催された第 60 回米国アカデミー神経学会 (AAN) で報告された 90 例の集計結果によると, 女性 81 例, 男性 9 例, 発症年齢は 5~76 歳 (中央値 26 歳) であり, 高齢者や男性例でも本疾患が発症することが報告された<sup>8)</sup>. また, 前駆期は 84%, 精神症状や記憶力障害は 100%, 異常運動は 87%, 自律神経症状は 68%, 中枢性低換気は 68% にみとめた. 62% は完全回復あるいは軽度認知障害を残すのみまで回

Table 1 Clinical features of anti-NMDAR encephalitis

1. Young woman	— 90 cases (81 woman, 9 men; age 5-76yrs, median 26yrs)
2. Prodromal symptoms	— common (84%)
3. Schizophrenia-like psychosis	— a characteristic feature during acute stage
4. Seizure	— frequently seen (80%)
5. Unresponsive/catatonic stupor	— a unique feature
6. Central hypoventilation	— frequently seen (68%)
7. Bizarre intractable orofacial-limb dyskinesias	— most distinguished features (87%)
8. Autonomic instability	— some pts require cardiac pacing (68%)
9. Only 25% show classic medial temporal lesions on MRI	— MRI often unremarkable
10. Ovarian teratoma	— tumor occurrence 58% (62% in women, 22% in men)
11. Gradual recovery is usually expected	— (full recovery: 62%)
12. Early tumor removal/immunotherapy promote recovery 3 of 4 patients without tumor removal died.	— but supportive therapy is important
13. Recurrence	— 13 of 87 cases (15%)

復したが、再発例は 87 例中 13 例 (15%)、死亡例は 6 例と報告された。腫瘍合併率も 2007 年 1 月には 100% と考えられていたが、その後 65% に修正され、2008 年 4 月には全症例の 58% (女性 62%, 男性 22%) と報告された<sup>8)</sup> (Table 1)。

### 発症機序

本疾患の病態は不明であり動物モデルはまだ作成されていない。しかし、1) 本抗体が卵巣奇形腫を有し、特徴ある臨床症候を有する脳炎患者にのみ検出されること、2) 本抗体は古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎や健常者では検出されないこと、3) 抗体価は神経症状の改善とともに減少すること、4) 本抗体は細胞外立体的エピトープを認識していること、5) 剖検脳で海馬神経細胞に IgG が沈着しているが T 細胞浸潤はまれであること、6) 卵巣奇形腫神経組織に NR1 や NR2B subunit が発現しており、患者抗体によっても標識されることから、本抗体を介する自己免疫機序が推測されている<sup>1)</sup>。

抗 Hu 抗体など細胞内抗原に対する抗体を産生する古典的傍腫瘍性辺縁系脳炎では、抗原提示細胞を介して活性化された CD8 陽性 T 細胞が神経組織に侵入し、共通抗原を有する神経細胞を攻撃する細胞免疫主体の病態と考えられている。一方、本疾患では、奇形腫神経組織上に発現している抗原が、提示細胞を介して免疫応答を誘導し、CD4 陽性 T 細胞を活性化し B 細胞から抗体を産生しているのではないかと推測する。何らかの感染を契機に免疫応答が促進され、髄内産生あるいは血液から移行した抗 NMDAR 抗体が、共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDAR に結合し機能障害を生じるのではないかと推測する<sup>5)</sup>。

本抗体の作用機序は不明である。本抗体は NR2B subunit の線状エピトープを認識している抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体とはことなり、細胞外の立体的エピトープを認識する抗体である。本抗体のもっとも重要なエピトープ部位は NR2B ではなく、NR1 subunit の N 末端の一部であるとする新しい研究結果が第 60 回 AAN で報告された<sup>8)</sup>。症候学的見地から本抗体は NMDAR 機能を刺激しているのではなくむしろ抑制しているのではないかと推測している<sup>5)</sup>。

### おわりに

本シンポジウムでは、本邦で提唱されている若年女性に好発する特殊な非ヘルペス性急性脳炎 (AJFNHE)<sup>9)</sup> と抗 NMDAR 脳炎とは同一疾患である可能性が高いことを改めて強調した。前者は卵巣奇形腫とは無関係に純粹に臨床症候論に基づいて本邦で提唱されてきた疾患概念であり、後者は卵巣奇形腫を基盤に提唱されてきた疾患概念である。まったくことなる経緯で提唱され発展してきた 2 つの疾患が、本抗体の発見によりほぼ同一疾患であることがわかった。なお、1950 年代から 80 年代にかけて本邦を中心に報告されていた急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎<sup>10)</sup>の一部も本疾患ではなかったのではと思われる。

### 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) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997; 350: 488
- 3) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 367—373
- 4) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594—604
- 5) 飯塚高浩, 坂井文彦: 抗 NMDA 受容体脳炎 臨床徴候とその病態生理. *脳と神経* 2008 (印刷中); 60
- 6) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504—511
- 7) Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al: Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 324—326

- 8) Dalmau J, Gleichman AJ, Rossi JE, et al: The Syndrome and Target Epitopes of Anti-NMDAR Encephalitis: A Study of 67 Patients, 2008, (abstr) (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJF-NHE). 神経研究の進歩 2004 ; 48 : 827—836
- 9) 亀井 聡 : 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 10) 飯塚礼二, 小林義康 : 急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理. 神経進歩 1964 ; 8 : 417—426

### Abstract

#### Clinical features and pathogenesis of anti-NMDA receptor encephalitis

Takahiro Iizuka, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is a new category of treatment-responsive encephalitis associated with “anti-NMDAR antibodies,” which bind to extracellular conformational epitope in the NR1/NR2 heteromers of the NMDAR. The antibodies are usually detected in CSF/serum of young women with ovarian teratoma, who typically developed schizophrenia-like psychiatric symptoms, usually preceded by viral infection-like illness. Most cases developed seizures, followed by unresponsive/catatonic state, decreased level of consciousness, central hypoventilation, orofacial-limb dyskinesias, and autonomic symptoms. Brain MRI is often unremarkable. CSF reveals nonspecific changes. EEG shows diffuse delta slowing.

The pathogenesis remains unknown, however this disorder is considered as an antibodies-mediated encephalitis. The prodromal “viral-like” disorder by itself or in combination with a teratoma sets off the autoimmune response. The antibodies bind to the common autoantigens expressed on the cell membrane of the neurons in the forebrain/hippocampus. Based on the current NMDAR hypofunction hypothesis of schizophrenia, we speculate that the antibodies may cause inhibition of NMDAR, rather than stimulation, in presynaptic GABAergic interneurons, causing a reduction of release of GABA. This results in disinhibition of postsynaptic glutamatergic transmission, excessive release of glutamate in the prefrontal/subcortical structures, and glutamate and dopamine dysregulation that might contribute to development of schizophrenia-like psychosis and bizarre dyskinesias.

(Clin Neurol, 48: 920—922, 2008)

**Key words:** NMDA receptor, schizophrenia, dyskinesias, central hypoventilation, ovarian teratoma