

＜シンポジウム 3—3＞抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症

抗 NMDAR 抗体陽性脳症の治療

鈴木 重明 関 守信 鈴木 則宏

(臨床神経, 48 : 923—925, 2008)

Key words : 卵巣奇形腫, 細胞膜抗原, 免疫療法, 腫瘍摘出

はじめに

Dalmau らの研究グループにより神経細胞の細胞膜抗原に対する新規の抗体が卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性神経疾患 (paraneoplastic neurological disorders, PND) に特異的に存在し, その抗体のエピトープが N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) であることが判明し新規の疾患概念として確立した¹⁾²⁾. 若年女性に発症する辺縁系脳炎の中で, 早期に診断し治療をおこなうことができれば予後良好な疾患であることから, 常に鑑別診断として念頭におく必要がある.

傍腫瘍性辺縁系脳炎における位置づけ

傍腫瘍性辺縁系脳炎の約 60% に抗神経抗体が検出され, 細胞内抗原に対する抗体と細胞膜抗原に対する抗体の 2 つに分類できる³⁾ (Table 1). 前者は古典的な抗神経抗体である, Hu, Ma2 などに対する自己抗体がふくまれる. 後者は Voltage-gated potassium channel (VGKC) と NMDAR に対する自己抗体ふくまれ, 前者にくらべ腫瘍の合併が少ない³⁾⁴⁾. 重要な点は治療反応性の違いにある. 従来, PND による神経障害は急速に進行し, 腫瘍摘出術, 免疫療法に抵抗性で予後不良と考えられてきたが, 細胞膜抗原に対する PND は治療反応性であることが大きな特徴である.

抗 NMDAR 抗体陽性脳症の治療

抗 NMDAR 抗体陽性脳症の治療は免疫療法, 腫瘍摘出術, 支持療法に分けられる. これらの治療をおこなったばあいでも回復には平均 5 カ月かかる. これまでの解析では約 65% の患者が完全かそれに近い回復を示し, 社会復帰を果たしている³⁾.

Iizuka らによって腫瘍摘出をおこなわず長期間の全身管理で回復した抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳症の 4 例が報告されている⁵⁾. 発症時は非ヘルペス性辺縁系脳炎特殊型と診断されたが, 後日血清および髄液中の抗 NMDAR 抗体陽性が判明した. この報告から, 抗 NMDAR 抗体陽性脳症の免疫応答は永続せず, 腫瘍摘出や積極的な免疫療法をおこなわずとも自然に回復する可能性が示唆された. その機序は不明であるが, 無治療では回復までには長期間 (数年以上) を要する.

免疫療法

発症機序に自己抗体が関与していることから卵巣奇形腫の有無にかかわらず, 免疫療法が治療の中心となる. ステロイド, 免疫グロブリン静注, 血漿交換療法, 免疫抑制剤などの効果が報告されている. Dalmau らによる抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎 87 例の免疫療法の内訳を Table 2 に示す⁶⁾. どの

Table 1 Paraneoplastic limbic encephalitis: clinical features in relation to antigen location

Type	Intracellular antigens (Classical antigen)	Cell-surface antigens
Antigens	Hu, Ma2, CV2/CRMP5 amphiphysin	VGKC, NMDAR
Associated tumors	SCLC, Germ-cell tumors of testis Non-SCLC, Breast	Thymoma, Ovarian teratoma SCLC
Pathogenesis	T-cell mediated	Antibody mediated
Response to treatment	Rare, Except 35% of patients with anti-Ma2	70-80%, limited response if associated with SCLC
Antibody titer	Detectable for months or years (poor clinical correlation)	Decrease and disappear with clinical improvement

SCLC = small-cell lung cancer, VGKC = voltage-gated potassium channel

NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor

Table 2 Therapy for anti-NMDAR encephalopathy

Corticosteroids	72%
IVIg	63%
Plasmapheresis	33%
Cyclophosphamide	10%
Rituximab	10%
Chemotherapy of tumor	10%

免疫療法を選択するかには確定的はないが、ステロイド治療と免疫グロブリン療法が第一に考慮される。また手技が煩雑であるものの血漿交換療法もしばしばおこなわれている。症状が遷延する症例には複数の免疫療法を組み合わせることもあつた。cyclophosphamide や rituximab などが second line の治療として挙げられる。

自験例では免疫療法の前後で血清・髄液中の抗 NMDAR 抗体価を測定した⁷⁾。血漿交換後、血清の抗体価が、髄液中の抗体価よりも先に低下した。しかし臨床症状は血清抗体価が低下してから、髄液中の抗体価とより相関していた。

腫瘍摘出術

本疾患の概念が確立される以前に、卵巣奇形腫にともなう辺縁系脳炎の若年女性例に対して、腫瘍摘出術が神経症状の改善に有効であった本邦からの症例報告がある⁸⁾⁹⁾。本疾患が PND であることから、腫瘍摘出術が有効であることはうたがう余地がない。これまで抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳症 90 例の中で、58% の症例で腫瘍を有しており、81 例の女性例では 62%、9 例の男性例では 22% に腫瘍が診断されている。卵巣奇形腫以外には、縦隔奇形腫、精巣腫瘍、肺小細胞癌などがある。52 例のうち腫瘍摘出術をおこなったのは 84% である⁶⁾。

しかし発症早期の時点で腫瘍摘出をすべきかどうか結論が出ていない。われわれは以下のような理由から可能な限り早期において卵巣奇形腫を摘出すべきと考えている。第一に卵巣奇形腫を有する症例は無い症例にくらべ抗 NMDAR 抗体価が高く、死亡率も高い。第二に神経症状の再発は 13% の症例でみられ、多くは腫瘍の診断が遅れたことが原因となる。第三に腫瘍を早期に摘出したばあいには、中枢性低換気や不随意運動の期間を短縮し、より早期の回復が期待できる。われわれは第 9 病日に卵巣奇形腫を同定し、第 19 病日に右付属器摘出術を施行し、その後免疫療法を追加し良好な経過をえた症例を経験した⁷⁾。免疫組織化学による解析では摘出した奇形腫に NMDAR が発現しており、抗原提示の場になっているものと考えられ、この点からも早期の腫瘍摘出術は必要と考えられる。

しかし実地の臨床の間では、本症の臨床経過は非常に重篤でしばしば人工呼吸器管理を要し、治療抵抗性の不随意運動・痙攣発作に悩まされる。したがって早期の時点での腫瘍摘出術を考慮したばあいでも、全身状態が不安定なため腫瘍

摘出術が難しいケースもある。このためまず免疫療法をおこない、部分的に神経症状が改善した後に腫瘍摘出術がおこなわれているケースが多い。

一般的に卵巣奇形腫の初発症状として多いのは腹部腫瘤の触知であり、しばしば腹痛をとまなう。しかし、脳症合併例においては無症候性であることがほとんどであり、本疾患をうたがった際は早期に骨盤腔 CT、骨盤腔 MRI (脂肪抑制ふくむ) をおこなう必要がある。

支持療法

本疾患は統合失調症様症状で急性発症し、意識障害、中枢性低換気、特異な不随意運動および痙攣様発作を特徴とする。経過はきわめて重篤であり ICU 管理が望ましい。

(1) 中枢性低換気：しばしば中枢性低換気を示し人工呼吸器、気管切開を必要とする。

(2) 自律神経症状：様々な自律神経障害が出現する。高体温 (>39℃) をみとめた報告が多いが、まれに低体温をみとめるばあいもある。高体温は NSAIDs には反応せず、全身冷却などの対処が適宜必要となる。心伝導障害の報告もあり心電図モニターの装着の上、不整脈の出現に注意する必要がある。唾液過多も高頻度にとめ、誤嚥性肺炎に注意を要する。

(3) 不随意運動：口・顔面の dyskinesia 様の特徴的な不随意運動が痙攣発作と同時期にみとめられる。不随意運動に対して抗てんかん薬は必ずしも有効でない。Propofol や midazolam が有効であったとする報告がある⁵⁾。自験例では Diazepam 30mg/日の経鼻胃管投与が口・顔面の不随意運動に有効であった⁷⁾。

(4) 長期臥床にともなう合併症：経過は重篤で長期の臥床を余儀なくされる。それに加えて、骨盤腔内の手術を施行される患者も多く、深部静脈血栓症の出現に注意が必要である。

結 語

抗 NMDAR 抗体陽性脳症は迅速に腫瘍検索をおこない、免疫療法と早期の腫瘍摘出をおこなうことが必要である。

文 献

- 1) Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al: Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594—604
- 2) 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
- 3) Dalmau J, Rosenfeld MR: Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327—340
- 4) Tüzün E, Dalmau J: Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261—271
- 5) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor en-

- cephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504—511
- 6) Dalmau J, Gleichman AJ, Rossi JE, et al: The syndrome and target epitope of anti-NMDAR encephalitis: a study of 67 patients (abstr) . *Neurology* 2008; 70: A111
- 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) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 367—373
- 9) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 1997; 350: 488

Abstract

Anti-NMDAR encephalopathy: treatment

Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D., Morinobu Seki, M.D. and Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Keio University

Anti-NMDAR encephalopathy is included in paraneoplastic limbic encephalopathy and show the good response to treatment compared to other paraneoplastic syndromes. Treatment of anti-NMDAR encephalopathy includes immunotherapy and/or tumor removal. About 65% of patients with anti-NMDAR encephalopathy had fully or near-full recovery. Immunotherapy is principally necessary and effective in patients with and without tumor. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin are most frequently used. It is likely that patients who do not respond to one form of immunotherapy might respond to others regimens including plasmapheresis, cyclophosphamide, and rituximab. A tumor was found in 58% of patients with anti-NMDAR encephalopathy. Early removal of tumor should be considered based on following reasons. First, patients with ovarian teratoma showed higher mortality and higher titer of anti-NMDAR antibody compared with those without. Second, relapsing neurological symptoms occurred in 13% of patients, usually related to a delay in tumor diagnosis. Third, when a tumor was found and removed, recovery was faster and predictable. However, early removal of tumor cannot be conducted because of unstable conditions such as hypoventilation and dyskinesias. In supportive cares, severe central hypoventilation requires mechanical ventilation. The involuntary movements and facial dyskinesias are refractory to anti-epileptic drugs. In conclusion, search for and removal of an ovarian teratoma should be promptly considered after the diagnosis of anti-NMDAR encephalopathy.

(*Clin Neurol*, 48: 923—925, 2008)

Key words: ovarian teratoma, cell-surface antigen, immunotherapy, tumor removal
