

## 症例報告

抗 NMDA 受容体抗体 の減少 と 並行して 神経症状 の改善 を みとめた  
抗 NMDA 受容体脳炎 の 1 例田口 芳治<sup>1)\*</sup> 高嶋修太郎<sup>1)</sup> 高野 志保<sup>2)</sup> 森 寿<sup>2)</sup> 田中耕太郎<sup>1)</sup>

要旨：症例は 17 歳女性である。異常行動が出現し、精神科に入院した。発症 26 日目に当科に紹介され、卵巣奇形腫にともなう抗 NMDA 受容体 (NMDAR) 脳炎がうたがわれたため、翌日に右卵巣腫瘍摘除術を施行した。手術後も意識障害が遷延したため、発症 34 日目より計 4 回の二重濾過血漿交換とステロイドパルス療法を施行した。治療後、急速に意識障害は改善し、後遺症なく退院した。病理学的に卵巣腫瘍は未熟奇形腫であった。血清と脳脊髄液で抗 NMDAR 抗体をみとめ、二重濾過血漿交換をふくめた治療により、抗 NMDAR 抗体の減少と並行して神経症状の改善をみとめた。

(臨床神経 2011;51:499-504)

Key words：NMDA 受容体, 辺縁系脳炎, 卵巣奇形腫, 二重膜濾過血漿交換, 抗 NMDA 受容体抗体

## はじめに

抗 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 脳炎は、中枢神経細胞の NMDAR に対する自己抗体の産生によって発症する辺縁系脳炎で、若年女性に好発し卵巣奇形腫を合併することが多い<sup>1)2)</sup>。生命予後は良好であることが多いが、重症例では痙攣重積や中枢性低換気による人工呼吸器管理を必要とし、意識障害が遷延するばあいがある<sup>2)~4)</sup>。早期の腫瘍摘除術と免疫療法が有効であることが報告<sup>2)5)</sup>されているが、治療前後での抗 NMDAR 抗体の経過を確認できた報告は少ない。また、治療として血漿交換療法の有用性が報告されているが、適切な血漿交換療法の種類や施行回数は不明である。今回、われわれは発症早期に卵巣腫瘍摘除術と二重濾過血漿交換、ステロイドパルス療法にて良好な経過を呈し、抗 NMDAR 抗体の経過を評価できた卵巣奇形腫を合併した抗 NMDAR 脳炎の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：17 歳、女性

主訴：意識障害

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：2009 年 11 月某日に多弁となり落ち着きがなく。2 日後、興奮症状や異常行動も出現したため、近医精

神科に入院した。その後下腹部の腫脹に気付かれ、発症 22 日後に当院婦人科を受診したが、精神症状があるため当院精神科に入院した。意識障害の精査目的に発症 26 日目に当科に紹介された。

身体所見：血圧 110/67mmHg, 脈拍 118/分 (整), 体温 37.6℃, 呼吸回数 18/分と頻脈と微熱をみとめた。心音, 呼吸音は正常であったが, 腹部では右下腹部の膨隆をみとめた。リンパ節腫大や浮腫はなかった。神経学的所見では, 意識レベルが JCSI-2 で, 興奮症状や幻覚はなかったが, 失見当識障害と自発性の低下をみとめた。言語, 脳神経系に異常はなく, 筋力低下や筋強剛, 不随意運動はなかった。腱反射は正常で病的反射はなく, 感覚系に明らかな異常はなかった。項部硬直や Kernig 徴候はみとめず, 唾液過多はなかった。

検査所見：白血球 6,730/mm<sup>3</sup> と正常であったが, CRP は 1.36mg/dL と軽度上昇していた。他の血算, 生化学に異常はなかった。甲状腺自己抗体, 抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, ループスアンチコアグラントは陰性で, 単純ヘルペスウイルスなどのウイルス抗体価の上昇はなかった。腫瘍マーカーは AFP 14.2ng/mL, CA125 72U/mL, SCC 抗原 2.8ng/ml と上昇していた。脳脊髄液検査では初圧 225mmH<sub>2</sub>O と上昇し, 細胞数 1(単核球)/μL, 蛋白 18.4mg/dL, IgG index 0.45, MBP 31.3pg/mL 未満と正常であったが, オリゴクローナルバンドは陽性であった。骨盤部造影 MRI (Fig. 1) で骨盤内の右側に 16×9cm 大の嚢胞性腫瘍をみとめ, 内部に多彩な信号強度を示す大小の房があり, 造影効果を示す充実成分や脂肪組織が存在し卵巣奇形腫がうたがわれた。

\*Corresponding author: 富山大学附属病院神経内科 [〒930-0194 富山市杉谷 2630]

<sup>1)</sup>富山大学附属病院神経内科<sup>2)</sup>富山大学大学院医学薬学研究部分子神経科学講座

(受付日：2011 年 2 月 8 日)

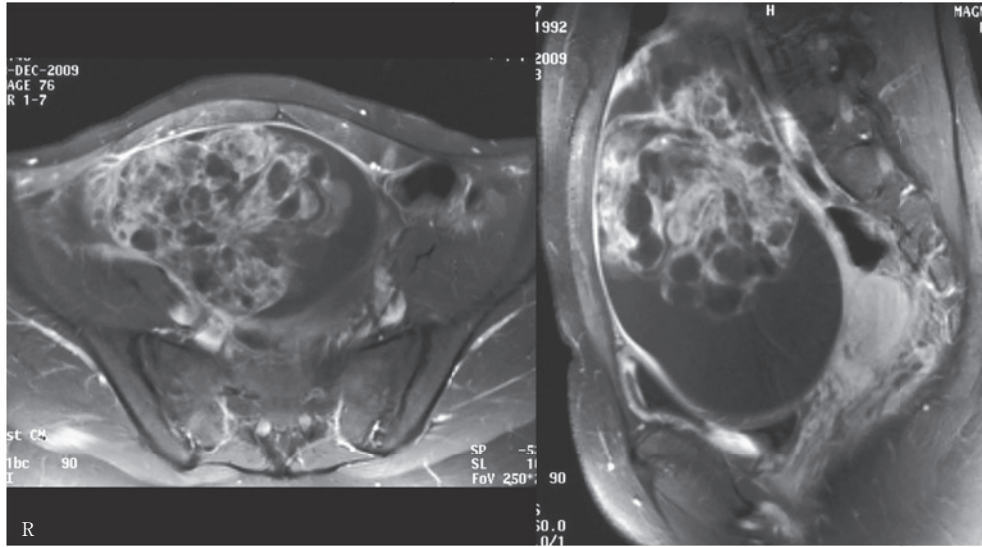


Fig. 1 Pelvic MRI.

Axial and Sagittal gadolinium enhanced T<sub>1</sub> weighted image (1.5T; TE 12ms, TR 660ms) showed a giant ovarian cystic tumor with the presence of fat, which was compatible with ovarian teratoma.

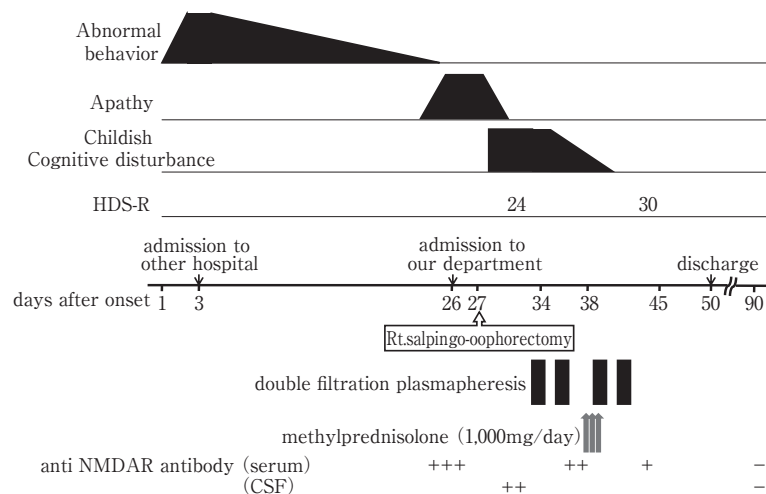
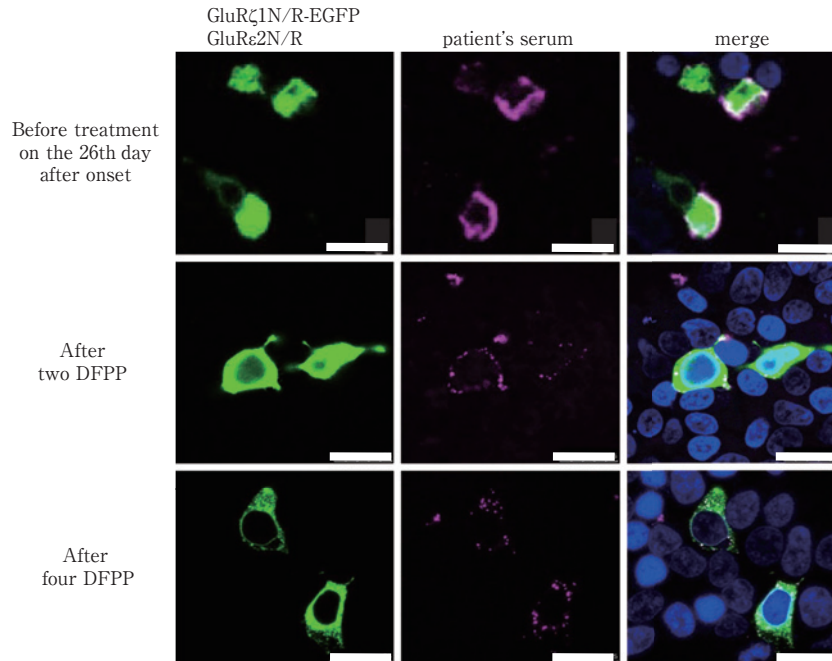


Fig. 2 Clinical course.

臨床経過 (Fig. 2) : 若年女性に右卵巣腫瘍を合併して、精神症状を前景とした意識障害を発現したことより抗 NMDAR 脳炎をうたがひ、当科を受診した翌日 (発症 27 日目) に右卵巣腫瘍摘除術を緊急で施行した。発症 34 日目より二重濾過血漿交換を施行し、2 回終了した時点で自発性の低下は改善した。しかし、依然失見当識をみとめ、軽度の意識障害が残存していたため、発症 38 日目からメチルプレドニゾロン 1g/日 3 日間のパルス療法と二重濾過血漿交換を更に 2 回おこなった。その後、意識障害が完全に回復し、認知機能も正常となった。経過中に痙攣発作や呼吸不全、不随意運動はみとめなかった。発症 29 日目に施行した頭部 MRI では、造影もふくめ明らかな異常所見はみとめなかった。卵巣腫瘍は未熟奇形腫と病理診断され、右卵巣腫瘍摘除術前の血清と脳脊髄液中の抗

NMDAR 抗体が陽性と判明したことから、最終的に卵巣奇形腫に合併した抗 NMDAR 脳炎と診断した。

抗 NMDAR 抗体の経過 : 患者血清は 200 倍希釈、脳脊髄液は 10 倍希釈し、GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) heteromer を発現させた HEK293 細胞と 4°C の同一条件下でインキュベートし免疫蛍光抗体法をもちいて、半定量的に抗体量を評価した<sup>6)</sup>。治療前の発症 26 日目の血清では免疫蛍光抗体法による蛍光が強くみとめられた。半定量的ではあるが、二重濾過血漿交換 2 回後、4 回後では蛍光は明らかに減少していた (Fig. 3)。GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit を単独発現させた HEK293 細胞と患者血清をインキュベートし、免疫蛍光抗体法で同様に抗体量を評価したところ、GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) heteromer を発現させた時と同様に治療前の



**Fig. 3** Serial analysis of antibodies to GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromers of the NMDA receptor.

Patient's sera were incubated with HEK293 cells expressing GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromers of the NMDA receptor. Sera samples from pretreatment reacted with cells expressing GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromers, but those from post-DFPP therapy showed decreased reactivity with GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromers-expressing cells. Original magnification  $\times 400$ , EGFP, nuclei, and patient's sera visualized in green, blue, and pink, respectively. Scar Bar indicate a length of 25 $\mu$ m.

発症 26 日目の血清では蛍光が強くとめられたが、二重濾過血漿交換 2 回後では蛍光は明らかに減少し、4 回後では更に減少していた (Fig. 4)。患者脳脊髄液でも血清同様に GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromer (Fig. 5A) または GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit (Fig. 5B) を発現させた培養細胞において、治療前に免疫蛍光抗体法で抗体の存在を確認でき、半定量的ではあるが、治療後である発症 90 日後には脳脊髄液中の抗体は著明に減少していた。

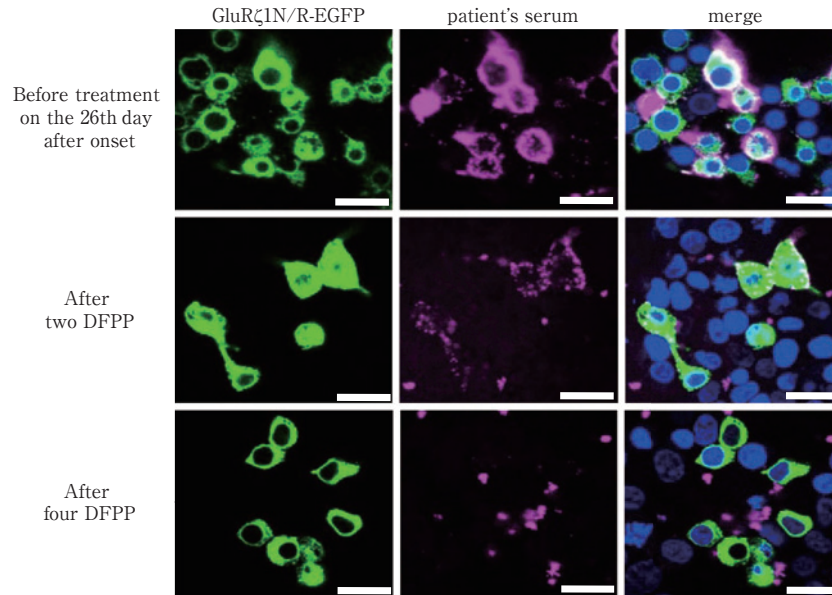
## 考 察

本例は早期に卵巣腫瘍摘出術を施行し、その後の二重濾過血漿交換、ステロイドパルス療法をおこない予後良好であった卵巣未熟奇形腫に合併した抗 NMDAR 脳炎の症例で、以下のことが特異な点であった。①二重濾過血漿交換をふくむ治療前後で抗 NMDAR 抗体の経過を評価した。② NMDAR の GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromer 上にある細胞外立体的エピトープに対する抗体反応のみならず、GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit 単独にも反応をみとめた。

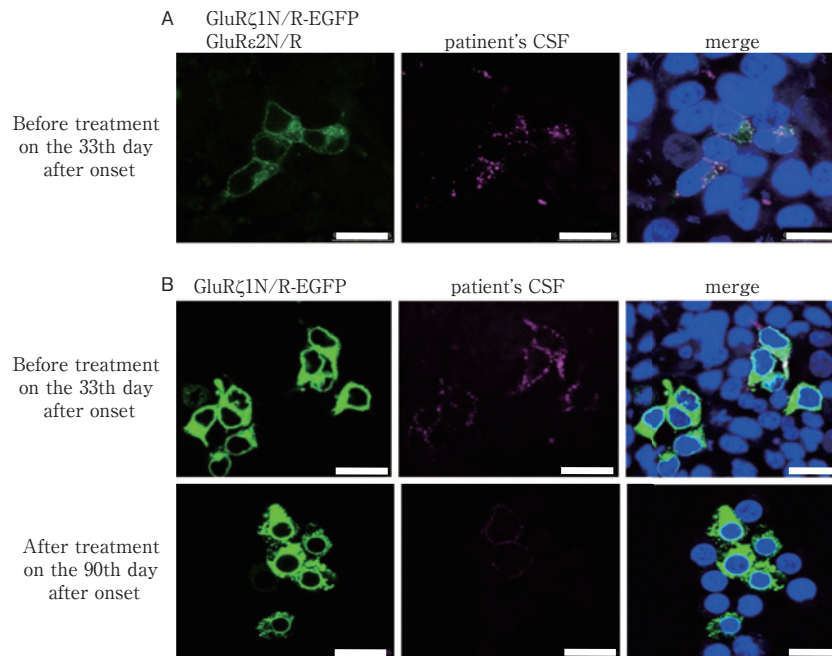
抗 NMDAR 脳炎の治療に関しては、早期の腫瘍切除と免疫療法がもっとも有効であると報告されている<sup>2)5)</sup>。Dalmau ら<sup>2)</sup>は抗 NMDAR 脳炎 98 例中 58 例 (58%) に腫瘍を合併し、発症後 4 カ月以内に腫瘍切除をされた症例は、4 カ月以降の腫

瘍切除または未切除例にくらべ早期に神経症状の改善がみとめられ、有意に予後が良好であったと報告している。また、Iizuka ら<sup>3)</sup>は卵巣奇形腫の未切除例の臨床経過を報告し、未切除例でも神経症状は改善するが、より重症化し改善までに長時間かかるため早期の腫瘍切除を推奨している。Seki ら<sup>7)</sup>も同様に卵巣奇形腫の早期切除にて良好な経過をえた症例を報告している。卵巣奇形腫を有する抗 NMDAR 脳炎において、奇形腫内の神経細胞が抗体産生の誘因になっていることが推測されており<sup>8)</sup>、抗 NMDAR 脳炎をうたがったばあいは早期に腫瘍合併の有無を検索し、腫瘍合併例については早期の摘出術が有効と考えられる。本例は発症 27 日目、当科入院翌日に卵巣腫瘍摘出術が施行され、腫瘍切除のみで自発性低下の改善がみとめられた。

免疫療法としては、ステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法、血漿交換が主におこなわれている<sup>2)5)</sup>。Dalmau ら<sup>2)</sup>は血清抗 NMDAR 抗体の経過を評価できた 18 例において臨床症状の改善とともに血清抗体価は減少し、症状の改善がみとめられなかった症例では抗体価の高値が持続していたと報告している。この報告から早期の抗体除去が早期回復に有効であることが推測されたため、本例は腫瘍切除後に二重濾過血漿交換を 4 回施行した。Seki ら<sup>7)</sup>は単純血漿交換施行前後で抗 NMDAR 抗体の測定を施行し脳脊髄液抗体価は変化なかったが、血清抗体価が 3,200 倍から単純血漿交換 4 回施行



**Fig. 4** Serial analysis of antibodies to GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit of the NMDA receptor. Patient's sera were incubated with HEK293 cells expressing the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit (B) of the NMDA receptor. Sera samples from pretreatment reacted with cells expressing the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit, but those from post-DFPP therapy showed decreased reactivity with the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit-expressing cells. Original magnification  $\times 400$ , EGFP, nuclei, and patient's sera visualized in green, blue, and pink, respectively. Scar Bar indicate a length of 25 $\mu$ m.



**Fig. 5.** Serial analysis of the level of anti-NMDAR antibody in the CSF. Patient's CSF was incubated with HEK293 cells expressing GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) heteromers (A) and the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit (B) of the NMDA receptor. CSF samples from pretreatment reacted with cells expressing GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) heteromers and the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit, but those from after treatment showed highly reduced reactivity with the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit-expressing cells. Original magnification  $\times 400$ , EGFP, nuclei, and patient's CSF visualized in green, blue, and pink, respectively. Scar Bar indicate a length of 25 $\mu$ m.

後 200 倍に減少したと報告している。本例は二重濾過血漿交換療法を選択し、二重濾過血漿交換前後で半定量的ではあるが血清抗体の減少がみとめられ、抗 NMDAR 脳炎において二重濾過血漿交換による抗体除去が確認された。早期に血清抗体を除去するためには血漿交換は有用と考えられるため、可能なかぎり血漿交換を早期におこなうことが重要であると考えられるが、患者への負担がより少ない二重濾過血漿交換でも有効であると思われる。また、血漿交換の施行回数については、Seki ら<sup>7)</sup>の報告同様に 4 回の施行で血清抗体の減少と症状の改善を確認できた。今後、抗 NMDAR 脳炎に対する有効な血漿交換の種類と施行回数を更に明らかにするために、多数例で抗体の測定とともに検討する必要があると思われる。ステロイドパルス療法や大量免疫グロブリン療法については多くの症例で施行され有効性が報告されている<sup>1)2)5)</sup>。Dalmau ら<sup>2)</sup>は 53 例中全例で抗 NMDAR 抗体価が血清にくらべ脳脊髄液で高値であったことを示し、抗 NMDAR 抗体は髄内産生されている可能性を報告した。また、Seki ら<sup>7)</sup>は脳脊髄液中抗体価の減少とともに神経症状の改善がえられた症例を報告している。以上の報告から、血漿交換による血清抗体の除去だけでは不十分であり、ステロイドパルス療法や大量免疫グロブリン療法などの免疫療法の併用が必要であると思われる。また、難治例ではシクロフォスファミドパルス療法<sup>1)2)</sup>やリツキシマブ<sup>2)9)</sup>の有効性を示した報告もあり、考慮される必要がある。

抗 NMDAR 抗体は当初、NMDAR の GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluRe2 (NR2B) heteromer 上にある細胞外立体的エピトープに対する抗体と考えられていたが、2008 年に Dalmau ら<sup>2)</sup>は、主要抗原エピトープは GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit の細胞外 N 末端であると報告した。本例の抗 NMDAR 抗体測定でも HEK293 培養細胞上に GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit のみを発現させ検討し、患者血清と脳脊髄液中の抗体が確認された。

以上、卵巣奇形腫に合併する抗 NMDAR 脳炎がうたがわれたばあいは、早期に卵巣奇形腫摘出術と血漿交換、ステロイドパルス療法をふくめた免疫療法をおこなうことが重要である。一方で、多くの症例は精神症状で初発するため、最初に精神科で診療されることが多い<sup>2)</sup>。したがって、より早期の治療

のために精神科医への本疾患への啓発が必要であると思われる。

## 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) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 3) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor. *Neurology* 2008;70:504-511.
- 4) Taguchi Y, Takashima S, Nukui T, et al. Hypersalivation in a patient with anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratoma. *Intern Med* 2010;49:803-804.
- 5) 飯塚高浩, 坂井文彦. 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎・脳症. *神経治療* 2009;26:11-21.
- 6) 森 寿. グルタミン酸受容体自己免疫の基礎的検討. 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 21 年度総括・分担研究報告書 2010;1:117-119.
- 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) Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;118:737-743.
- 9) Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology* 2008;71:1921-1923.

**Abstract****A case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma showing excellent recovery with decreasing of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody**

Yoshiharu Taguchi, M.D.<sup>1)</sup>, Shutaro Takashima, M.D.<sup>1)</sup>, Shiho Takano, M.D.<sup>2)</sup>,  
Hisashi Mori, PhD.<sup>2)</sup> and Kortaro Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>The Department of Neurology, Toyama University Hospital

<sup>2)</sup>The Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences,  
University of Toyama

We report a case of a 17-year-old woman with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, who developed psychiatric symptoms. Pelvic MRI revealed a right ovarian tumor that was suspected of being an ovarian teratoma. On the 27<sup>th</sup> day after onset, the patient underwent right salpingo-oophorectomy. The histopathological diagnosis was immature ovarian teratoma. Subsequently, 4 double filtration plasmaphereses (DFPP) were performed from day 34 to day 43. Methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days) was started on day 38. With these treatments, consciousness disturbance completely improved, and the patient was discharged on day 50. The serum and cerebrospinal fluid were positive for antibodies against the GluR $\zeta$ 1 (NR1)-EGFP/GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) heteromer and the GluR $\zeta$ 1 (NR1) subunit of NMDAR. The patient was hence diagnosed as having anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratoma. Serial analysis show that the antibodies against NMDAR decreased with improvement of symptoms after the immunotherapy including DFPP treatment.

(Clin Neurol 2011;51:499-504)

**Key words:** NMDA receptor, limbic encephalitis, ovarian teratoma, double filtration plasmapheresis, anti-NMDAR antibody

---