

## 症例報告

## 短期記憶障害を呈し抗 Ma2 抗体, 抗 NMDAR 抗体, 抗 GluRε2 抗体陽性で, 後に精巣腫瘍をみとめた傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例

久保田昭洋<sup>1)\*</sup> 田島 孝士<sup>1)</sup> 成川 真也<sup>1)</sup> 山里 将瑞<sup>1)</sup> 深浦 彦彰<sup>1)</sup>  
高橋 幸利<sup>2)</sup> 田中 恵子<sup>3)</sup> 清水 潤<sup>4)</sup> 野村 恭一<sup>1)</sup>

**要旨:** 生来健康な 36 歳の男性である。数カ月で進行する短期記憶障害を主訴に来院し, 他の神経学的所見は正常であった。頭部 MRI にて両側海馬周辺の高信号域をみとめ, 辺縁系脳炎と診断。ステロイドパルス療法, 血漿吸着療法, 大量免疫グロブリン療法を施行し, 即時記憶障害は改善したものの近時記憶障害が残存した。各種の自己抗体を測定。髄液中の抗 NMDAR 抗体 (NR1+NR2), 抗 GluRε2 抗体, 血清中の抗 Ma2 抗体の陽性をみとめた。発症 11 カ月後, エコーにて左精巣腫瘍が判明し摘出術を施行した。傍腫瘍性辺縁系脳炎でも短期記憶のみの障害で発症し, 抗 Ma2 抗体と他の自己抗体を合併した症例は本邦では報告がなく, 貴重な症例と考え報告した。

(臨床神経 2012;52:666-671)

**Key words:** 抗Ma2抗体, 抗NMDAR抗体, 抗GluRε2抗体, 短期記憶, 傍腫瘍性症候群

## はじめに

現在, 辺縁系脳炎の分類は, ウイルス性辺縁系脳炎, 自己抗体介在性辺縁系脳炎 (傍腫瘍性辺縁系脳炎), 自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎, 薬物治療にともなう辺縁系脳炎, 妊娠にともなう辺縁系脳炎に大別されている<sup>1)</sup>。自己抗体介在性辺縁系脳炎は, 抗原が細胞内と細胞膜の 2 種類に分類される。細胞内抗原は抗 Hu 抗体がその代表で, 症状が急速に進行し各種治療に抵抗性といわれている。細胞膜抗原は抗 NMDAR 抗体が代表的で, 経過はきわめて重篤であるが治療反応性が良好といわれている。

本例は, 細胞内抗原に対する抗 Ma2 抗体, 細胞外抗原に対する抗 NMDAR 抗体, 抗 GluRε2 抗体が共に陽性で, 初発症状は短期記憶障害のみで亜急性の進行を示したきわめてまれな症例であると考えた。

## 症 例

患者: 36 歳, 男性

主訴: 数分前の記憶がない

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2010 年 7 月上旬から家人より少し前のことを忘

れてしまう記憶障害を指摘された。前医頭部 MRI にて両側海馬周辺に高信号域をみとめ, 8 月に当科を紹介受診した。

入院時現症: 一般身体所見では血圧 116/78mmHg, 脈拍 108/分, 整, 体温 36.9℃。胸部・腹部・四肢に異常所見はなかった。

神経学的検査: 意識清明で疏通は良好, 構音障害はないが記憶障害をみとめた。髄膜刺激徴候はなし。脳神経, 運動系, 感覚系, 協調運動, 反射系に異常はなかった。

神経心理学的所見: WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) では言語性 IQ: 96, 動作性 IQ: 99, 全検査 IQ: 97 であった。WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) (正常は 100±15) では言語性記憶 67, 視覚性記憶 60, 一般的記憶 60, 注意/集中 129, 遅延再生 50 以下と即時記憶・近時記憶ともに低下をしていた。WCST (Wisconsin Card Sorting Test) では CA (categories achieved; 達成カテゴリ): 5, PEM (perseverative errors of Milner; Milner 型保続): 3, DM (difficulty of maintaining set; set の維持困難): 0 であった。CAT (clinical assessment for attention) では的中率 100% であった。高次動作性検査では失行はなく, 高次視知覚検査では失認はなかった。

検査所見: 血算・生化・凝固・腫瘍マーカー・ウイルス抗体価・甲状腺機能・自己免疫疾患に関連する各種項目に異常はなかった。脳脊髄液は, 無色透明, 初圧 110mmH<sub>2</sub>O, 細胞

\*Corresponding author: 埼玉医科大学総合医療センター神経内科 [〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地]

<sup>1)</sup> 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

<sup>2)</sup> 国立静岡てんかん・神経医療センター

<sup>3)</sup> 金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)

<sup>4)</sup> 東京大学医学部附属病院神経内科

(受付日: 2012 年 3 月 2 日)

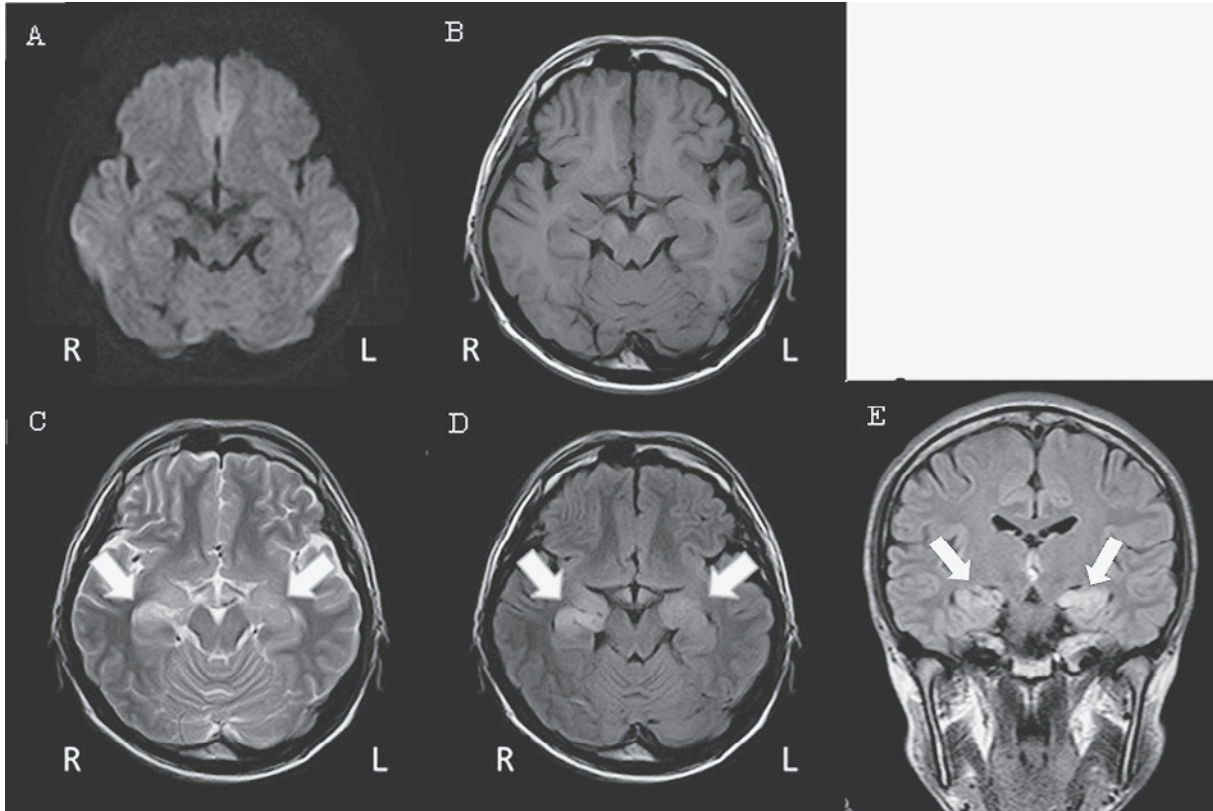


Fig. 1 Brain MRI on admission (axial and coronal) (1.5T).

Diffusion weighted image (A; TR 8,000ms, TE 80ms), T<sub>1</sub> weighted image (B; TR 2,000ms, TE 10ms), T<sub>2</sub> weighted image (C; TR 5,000ms, TE 92ms), FLAIR image (D; TR 12,000ms, TE 93ms, E; TR 12,000ms, TE 96ms). High intensity lesions were found in bilateral hippocampus; right dominant (arrow).

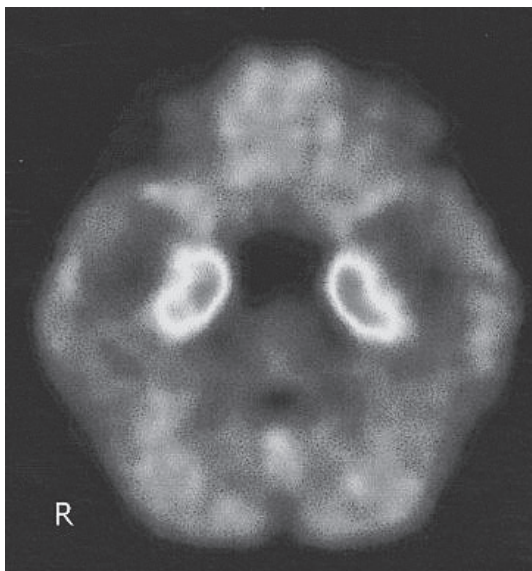


Fig. 2 Brain FDG-PET (2-18Fluoro-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography) image. Image demonstrating focal area of hypermetabolism in bilateral hippocampus.

数：2/ $\mu$ l(単核球), 蛋白：12mg/dl, 糖：62mg/dl(血糖：94), IgG index：0.81, HSV-DNA-PCR (-), 病理細胞診：class I であった。脳波は、全般にやや徐波をみとめた。

入院時頭部 MRI では、T<sub>2</sub>・FLAIR にて両側海馬周辺に高信号域をみとめた (Fig. 1)。2-18Fluoro-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) は、両側海馬周辺に高集積像はみとめるも、精巣もふくめ他部位に異常集積像はなかった (Fig. 2)。脳 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) では、両側角回周辺・前頭葉に中等度の血流低下をみとめた。

入院後経過：短期記憶障害は潜在性に出現し、その後緩徐に進行、頭部 MRI や PET での海馬周辺所見より、辺縁系脳炎と診断した。傍腫瘍性症候群をうたがい PET を施行したが腫瘍はみいだせなかった。記憶検査の WMS-R にて即時記憶・近時記憶ともに障害をみとめた。病因として自己抗体介在性辺縁系脳炎をうたがい、免疫療法を検討した。まずステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 500mg/日, 6日間)を施行した。次に一定の効果が期待でき、単純血漿交換と比較し補充液が不要で、副作用が少ないため、血漿吸着療法 (TR350 カラム, 血漿処理量 1,500ml, 3日間) を選択した。さらに大量免疫グロブリン療法 (400mg/kg/日, 5日間) を施行した。

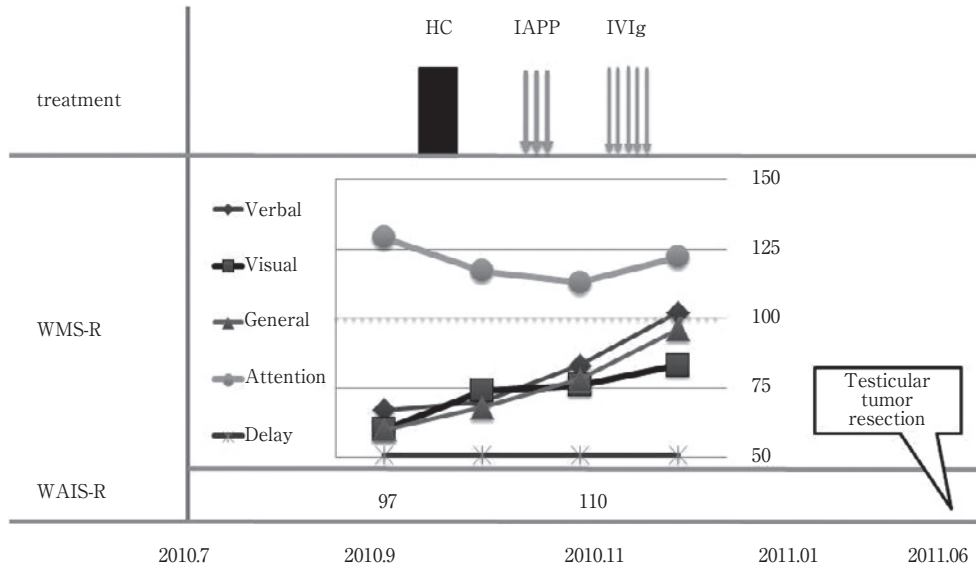


Fig. 3 Clinical course.

HC: high-dose intravenous corticosteroids, IAPP: immune adsorption plasmapheresis, IVIg: intravenous immunoglobulin, PET: positron emission tomography, WMS-R: Wechsler memory scale-revised, WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale-revised.

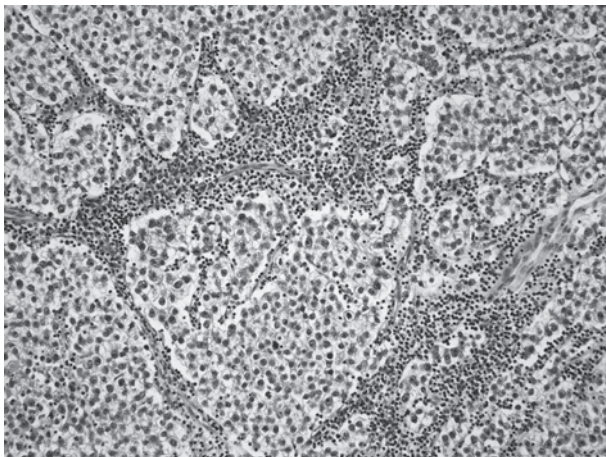


Fig. 4 Pathology of seminoma in left testicle.

There are aggregates of tumor cells and infiltrations of lymphocytes; two cell pattern. HE stain,  $\times 400$ .

経過中、軽度の易怒性をみとめた。各治療前後において WMS-R にて評価し言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶の即時記憶障害は改善傾向を示した (Fig. 3)。しかし、遅延再生の近時記憶障害は残存した。再度施行した頭部 MRI に大きな変化はなく、両側海馬の高信号域は残存した。各種抗神経抗体を測定、抗 NMDAR 抗体 (NR1 + NR2) と抗 GluRe2 抗体ともに血清では陰性、髄液にて陽性、抗 Ma2 抗体は血清にて陽性であった。一方、血清中の抗 VGKC 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 P 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 Ma1 抗体、抗 Recoverin 抗体はいずれも陰性であった。

抗 Ma2 抗体陽性であることから定期的に精巣エコーを施

行し、発症 11 カ月後の 2011 年 6 月に左精巣に腫瘤をみとめた。同月に精巣摘出術を施行し、病理組織検査にて精上皮腫と診断にいたった (Fig. 4)。近時記憶障害の改善はみとめなかった。その後再発、転移はみとめていない。2011 年 7 月施行した頭部 MRI では海馬周辺の高信号域は改善傾向を示し、現在、復職はしたものの記憶障害は残存している。

## 考 察

本症例は、頭部 MRI で両側の海馬周辺に高信号域をみとめ、自己抗体介在性辺縁系脳炎をうたがひ、関連する自己抗体を測定したところ抗 Ma2 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 GluRe2 抗体が陽性であった。抗 Ma2 抗体陽性脳炎<sup>2)3)</sup>と抗 NMDAR 抗体陽性脳炎<sup>4)</sup>を比較すると、男性であること、症状が数週から半年程度かけて進行していることから、本例は抗 Ma2 抗体陽性脳炎に類似していると考えた。抗 Ma2 抗体陽性脳炎では 89% 以上の確率で腫瘍を合併するとの報告<sup>5)</sup>があり、精巣腫瘍がほとんどであることから、無症状であったが定期的に精巣エコーを施行し 11 カ月後に左精巣腫瘍をみとめ、精巣摘出術にて精上皮腫をみとめた。

本邦における抗 Ma2 抗体陽性の報告例をまとめた (Table 1)。本症例をふくめ 8 例の報告があり、年齢は 35~69 歳。性別は、男性 6 例、女性 2 例と男性に多い。発症形式は、3 例が亜急性、2 例が慢性、3 例は不明であり、ゆっくりとした発症である。初発症状は、8 例中 5 例に過眠、複視、4 例に記憶障害をみとめた。その他に幻覚、けいれんなどがみられた。頭部 MRI の病変は、全例で側頭葉内側 (海馬や扁桃体をふくめ) にみとめ、それに加え 3 例には視床下部、脳幹にあり、他は前頭葉、脊髄などが続いた。本例の症状は短期記憶障害と軽度の易



Table 1 Cases reports of the patients with anti-Ma2 antibody in Japan.

Case	Age	Sex	Onset type	Primary Symptoms	Additional Symptoms	MRI	Effect of immunotherapy	Tumor	Effect of resection
Sahashi et al <sup>9)</sup> 2002	69	F	chronic	hypersomnia, amnesia, diplopia, hallucination	fever, depression, dysorientation, et al	bilateral mesial temporal lobe, amygdala, hippocampus, hypothalamus	effective (HC)	mamma	ineffective
Misawa et al <sup>10)</sup> 2005	61	M	unknown	hypersomnia, diplopia, hallucination, dysphagia, et al		dorsal brain stem, hippocampus, amygdala et al	effective (IVIg, HC)	unknown	not resection
Waragai et al <sup>11)</sup> 2006	36	M	unknown	amnesia, hypersomnia, diplopia, convulsion	progressive muscular atrophy of upper limb	right frontal, bilateral mesial temporal lobe, cervical spinal cord	effective (HC, IVIg)	testicular	unknown
Matsumoto et al <sup>12)</sup> 2007	40	M	subacute	diplopia, unsteadiness of gait	extrapyramidal sign, Irritability et al	medial temporal lobe, thalamus, pulvinar, pons	ineffective (IVIg)	testicular	temporal
Kimura et al <sup>13)</sup> 2008	35	M	chronic	testicular mass, diplopia, amnesia, hypersomnia,	convulsion, loss of libido et al	hypothalamus, bilateral mesial temporal lobe	ineffective (HC, IVIg)	testicular	temporal
Norimatsu et al <sup>14)</sup> 2009	69	M	subacute	ataxic gait, Hypersomnia	vertical eye movement disorder	bilateral mesial temporal lobe, midbrain, hypothalamus	unknown	gastro, testicular	effective
Okazaki et al <sup>15)</sup> 2011	57	F	unknown	fever, erythema, disturbance of consciousness, convulsion		left mesial temporal lobe	effective (PE, HC)	unexplore	not resection
Kubota et al 2012 (present case)	36	M	subacute	short-term memory disturbance	mild irritability	bilateral hippocampus,	effective (HC, IVIg, IAPP)	testicular	ineffective

怒性のみであり, 他症例より明らかに臨床症候が少ない. 頭部 MRI 病変部位が海馬周辺のみと局限しているため, この症例は症状も限定されたと考えられた. 治療としての免疫療法の効果は, 8 例中 5 例で有効であった. 内容は本例以外ではそれぞれ認知機能, 幻聴・幻視, 臨床症状, 身体所見が改善したとされ, 詳細に記憶障害の改善を示したと報告しているものはなかった. 記憶障害は, 保持時間から短期記憶障害と長期記憶障害に大別され, さらに短期記憶障害は, 即時記憶障害と近時記憶障害に分類される. 本症例は, 入院時, 短期記憶障害をみとめたが, そのうち免疫療法にて即時記憶障害は改善し, 近時記憶障害は残存した. 即時記憶障害が免疫療法に治療反応性がある可能性が示唆された. 腫瘍の検討では 8 例中 6 例に腫瘍が発見され, そのうち 5 例に精巣腫瘍をみとめた. 腫瘍摘除の検討では手術を施行したのは 5 例. 1 例有効, 2 例一時的に有効, 2 例は無効であった. 腫瘍治療や免疫療法の効果についての山本ら<sup>6)</sup>の報告では, 20~40% の症例で神経症状の進行が停止, 1/3 程度は改善するとまとめている. 今回の検討では, 8 例中全例にていずれかの治療に効果がみられており, 抗 Ma2 抗体陽性脳炎の治療反応性は高いことが示された. 記憶障害のみの症候でも傍腫瘍性辺縁系脳炎が存在することがあり, 今後, 留意する必要があると思われた.

本邦において複数の抗神経抗体の共存例は, 鮫島らの抗

Hu 抗体と抗 GluRe2 抗体の合併した 1 例<sup>7)</sup>, Tachibana らの抗 GluRe2 抗体と抗 NMDAR 抗体の合併した 1 例<sup>8)</sup>の 2 報告のみであった. 世界的にも抗 Ma2 抗体は他の抗神経抗体との合併は少ない. 抗 Ma2 抗体に関しては報告数自体が少ないが, 38 例の抗 Ma2 抗体の報告例<sup>2)</sup>では他の抗体合併例はなし. 22 例の抗 Ma 抗体の報告例<sup>5)</sup>では, 唯一抗 Hu 抗体と共存した肺癌の 1 例がある. 本例が抗 Ma2 抗体と他の抗神経抗体と共存していることは本邦では初であった. 鮫島らは細胞膜抗原に対する抗 GluRe2 抗体が辺縁系脳炎に関与していた可能性を考察している. 抗神経抗体の合併している症例では, 典型的な臨床像と類似している抗神経抗体からそれに多い腫瘍を検索することで, 腫瘍発見につながる可能性がある.

本論文の要旨は第 198 回関東・甲信越地方会で発表した.

謝辞: 本症例の各抗体を測定いただきました各先生に深謝いたします. 鹿児島大学神経内科 渡邊 修先生 (抗 VGKC 抗体), 筑波大学神経内科 石井亜紀子先生 (抗 amphiphysin 抗体).

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏. 辺縁系脳症. 日本臨床 2011; 69:442-447.

- 2) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
- 3) 森田昭彦, 亀井 聡. 細胞内抗原認識抗体陽性辺縁系脳炎. *BRAIN and NERVE* 2010;62:347-355.
- 4) 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.
- 5) Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:767-773.
- 6) 山本知孝, 辻 省次. 抗 Ma2 抗体陽性脳炎と傍腫瘍性辺縁系脳炎. *BRAIN and NERVE* 2010;62:838-851.
- 7) 鮫島祥子, 立石貴久, 荒畑 創ら. 抗 Hu 抗体, 抗 GluRe2 抗体ともに陽性で辺縁系脳炎を合併した末梢神経障害の 1 例. *臨床神経学* 2010;50:467-472.
- 8) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 2010;49:2167-2173.
- 9) Sahashi K, Sakai K, Mano K, et al. Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:1332-1335.
- 10) 三澤多真子, 藤ヶ崎浩人, 富満弘之ら. 抗 Ma2 抗体関連脳炎の 61 歳男性例 臨床像と画像の経時的変化 (会). *臨床神経学* 2005;45:543.
- 11) Waragai M, Chiba A, Uchibori A, et al. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:111-113.
- 12) Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov Disord* 2007;22:728-731.
- 13) Kimura M, Onozawa M, Fujisaki A, et al. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated with testicular germ cell tumor treated by carboplatin, etoposide and bleomycin. *Int J Urol* 2008;15:942-943.
- 14) 則松賢次, 牧原典子, 横山友恵ら. 原因腫瘍の診断に苦慮した抗 Ma-2 抗体関連脳炎の一例 (会). *臨床神経学* 2009;49:309.
- 15) 岡崎真央, 桑原 基, 鈴木秀和ら. SLE を伴う抗 Ma-2 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例 (会). *臨床神経学* 2011;51:792.

**Abstract****Anti-Ma2, anti-NMDA-receptor and anti-GluR $\epsilon$ 2 limbic encephalitis with testicular seminoma: short-term memory disturbance**

Akihiro Kubota, M.D.<sup>1)</sup>, Takashi Tajima, M.D.<sup>1)</sup>, Shinya Narukawa, M.D.<sup>1)</sup>,  
Masamizu Yamazato, M.D.<sup>1)</sup>, Hikoaki Fukaura, M.D.<sup>1)</sup>, Yukitoshi Takahashi, M.D.<sup>2)</sup>,  
Keiko Tanaka, M.D.<sup>3)</sup>, Jun Shimizu, M.D.<sup>4)</sup> and Kyoichi Nomura, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

<sup>2)</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

<sup>4)</sup>Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

A 36-year-old man presented with cognitive impairment and disturbance of short-term memory functions with character change. Cerebrospinal fluid analysis revealed no abnormalities; however, brain MRI revealed high-signal intensity from bilateral hippocampus lesions on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images and T<sub>2</sub> weighted images. The 18F-fluorodeoxyglucose PET demonstrated high glucose uptake in the bilateral hippocampus lesions. He was diagnosed as limbic encephalitis, and was administered high-dose intravenous methylprednisolone and immune adsorption plasma therapy followed by intravenous immunoglobulin therapy. MRI abnormalities improved after treatment but recent memory disturbance remained. Ma2 antibody, NMDA-receptor antibody, and GluR $\epsilon$ 2 antibody were positive. Eleven months after the onset of disease, the tumor was identified in left testicle by ultrasound and removed the tumor. The pathological findings were seminoma. We experienced a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with seminoma with short-term memory disturbance. The occurrence of paraneoplastic limbic encephalitis with antibodies against cell membrane (NMDA-receptor antibody and GluR $\epsilon$ 2 antibody) and intracellular (Ma2 antibody) is rare even in the literature.

(Clin Neurol 2012;52:666-671)

**Key words:** anti-Ma2 antibody, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody, anti-glutamate receptor antibodies, short-term memory, paraneoplastic syndromes

---