

＜シンポジウム (1)—8—2＞

Clinical Management of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis

抗 NMDA 受容体脳炎における合併腫瘍について

原 誠 森田 昭彦 亀井 聡

(臨床神経 2012;52:979-981)

Key words : 抗NMDA受容体脳炎, 卵巣奇形腫, 悪性腫瘍, 頻度

はじめに

2007年にDalmauらは、特徴的な臨床症状を呈する12例の脳炎患者について、血液および髄液中に新規の抗体を発見し、抗体の認識部位がNR1/NR2 heteromer上に存在することを示し、傍腫瘍性抗NMDA受容体脳炎の名称で報告¹⁾した。2007年の報告では全例で卵巣奇形腫の合併をみとめたが、症例が蓄積されるにつれ卵巣奇形腫以外の腫瘍の合併や非腫瘍合併例の報告が増えている。抗NMDA受容体脳炎患者100例の検討(2008年)²⁾では、腫瘍の合併頻度は全体の約60%、さらに400例の検討(2011年)³⁾では全体の約42%と減少傾向にある。

本稿では、1. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎(Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE)⁴⁾と抗NMDAR脳炎における合併腫瘍の比較、2. 非卵巣腫瘍に合併した抗NMDA受容体脳炎に関する自験例をふくめた報告、3. 抗NMDA受容体脳炎の腫瘍合併頻度に関する、性・年齢・人種別の検討、4. 報告間でみられる腫瘍合併頻度の相違について述べる。

1. AJFNHEと抗NMDAR脳炎における合併腫瘍の比較

1997年に西村・亀井らが、AJFNHEを提唱⁴⁾した。2004年から2007年にAJFNHEの全国疫学調査が施行され、抗NMDA受容体脳炎との類似性が報告⁵⁾された。この疫学調査では、報告された23/59例(39%)に腫瘍の合併をみとめ、腫瘍の詳細について記載のあった22例中全例が卵巣腫瘍であり、その内訳は奇形腫17例、嚢腫2例、卵巣癌1例、卵巣腫瘍の既往2例であった。一方、Dalmauらの連続した抗NMDA受容体脳炎400例の検討³⁾では168/400例(42%)で腫瘍の合併をみとめ、この頻度はAJFNHEにおける腫瘍の合併頻度(39%)に概ね合致していた。

2. 非卵巣腫瘍に合併した抗NMDA受容体脳炎の報告

抗NMDA受容体脳炎では、患者数の蓄積により腫瘍の合併頻度の減少をみとめるとともに非卵巣奇形腫に合併した患者の報告が増加しており、その詳細について自験例をふくめて述べる。Dalmauらの抗NMDA受容体脳炎400例の検討(2011年)³⁾における非卵巣腫瘍を合併した9例の内訳は、Sex-cord stromal tumor(1例)、Neuroendocrine tumors(2例)、Testicular germ cell tumors(2例)、Small lung cell carcinoma(1例)、Pancreatic carcinoma(1例)、Breast cancer(2例)であった。そのほか、Hodgkin's lymphomaやNeuroblastomaの合併例が報告されている。2011年にわれわれはCarcinosarcoma with neuroendocrine differentiation of the uterusに合併し、腫瘍切除術を施行したが高悪性度の腫瘍により予後不良であった1例を経験⁶⁾した。本腫瘍の合併例の既報はなく、本報告は卵巣奇形腫以外の腫瘍組織において異所性NR1の発現が免疫組織化学により確認されたはじめての報告であった。これまでに卵巣奇形腫以外の腫瘍に合併した本症の長期予後は検討されていないが、本例のように悪性腫瘍に合併した例では悪性腫瘍自体の予後が患者の予後を規定すると考えられた。

3. 性・年齢・人種別に解析した抗NMDA受容体脳炎の腫瘍の合併頻度

Dalmauらの400例の検討³⁾によると、性別ごとに解析した腫瘍合併の頻度は女性165/335例(49%)であったのに対して、男性3/65例(5%)であり、男性では女性に比し腫瘍の合併頻度がいちじるしく低かった。またこれらを年齢別にみると、19歳以上の腫瘍の合併率は、女性で約60%、男性で約10%であったのに対し、19歳未満では女性で約30%、男性で0%であり、小児・若年例では成人例に比し腫瘍の合併が少ないことが判明した。また、Floranceらは81例の抗NMDA受容体脳炎患者を検討⁷⁾し、男性例では腫瘍の合併は無く、女性例での腫瘍合併率は14歳未満で約10%、19歳以上で約55%と年齢による相違が顕著であったと報告している。また

腫瘍の合併頻度を人種間で検討した報告³⁾では, Hispanic (n = 34) の 32%, African-American (n = 35) の 49%, Caucasian (n = 53) の 30%, Asian (n = 74) の 43% に腫瘍の合併をみると, 人種による有意な頻度の違いをみとめなかった。

4. 報告間でみられる腫瘍合併頻度の相違

抗 NMDA 受容体脳炎の検討はこれまでに複数あるが, 報告間で腫瘍の合併頻度に顕著な違いがみられる。2010 年に Vincent らは 44 例(女性 31 例, 男性 13 例)の抗 NMDA 受容体脳炎患者を検討し, 腫瘍合併率は全体の 20%, 女性の 25% であったと報告⁸⁾している。この腫瘍合併率は, Dalmau らの一連の報告^{1)~3)}と比較して著しく低い。腫瘍の合併頻度に乖離をみとめた原因として, 1. 集積された患者数の違い (Dalmau 400 例 v.s. Vincent 44 例), 2. 患者が集積された地域や人種の相違, 3. 患者の性別や年齢分布の相違(男性例や若年例が多いほど腫瘍の合併が少ない) が推定された。

まとめ

抗 NMDA 受容体脳炎は 2007 年に報告されて以来, 症例の蓄積にともない腫瘍の合併頻度が減少し, 2011 年の Dalmau らの報告では AJFNHE における腫瘍の合併頻度に近似していた。卵巣奇形腫の合併頻度の低下は, 非腫瘍合併例や悪性腫瘍をふくむ非卵巣腫瘍合併例の増加に起因し, とくに悪性腫瘍合併例における本症の予後は腫瘍の予後により規定される可能性があることから, 腫瘍の早期発見が重要であると考えられた。また男性例や小児例における腫瘍の合併頻度が低いことは, 本症の病態を考える上で重要な疫学事項であると考えられた。

謝辞 : 本研究は, 「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (平成 24 年)」により行われた。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体

はいずれもありません。

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) 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.
- 4) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis : AJFNHE). *神経研究の進歩* 2004;48:827-836.
- 5) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Int Med* 2009;48:673-679.
- 6) Hara M, Morita A, Kamei S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation of the uterus. *J Neurol* 2011;258:1351-1353.
- 7) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-18.
- 8) Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-1667.

Abstract**Associated tumors in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis**

Makoto Hara, M.D., Akihiko Morita, M.D. and Satoshi Kamei, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

In 2007, Dalmau and colleagues described anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis associated with ovarian teratoma. As the numbers of patients with anti-NMDAR encephalitis increased, the frequency of paraneoplastic findings declined. The frequency of anti-NMDAR encephalitis with the tumor declined to 60% of a total of 100 patients in 2008, and 42% of a total of 400 patients in 2011. This 42% was the similar value as the tumor frequency in Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan. It was also revealed that the discrepancies in tumor frequency of anti-NMDAR encephalitis between investigations existed. The results of stratification analyses of anti-NMDAR encephalitis revealed that patients who were younger than 18 years old and male patients with anti-NMDAR encephalitis were less likely to have associated tumors. Dalmau also reported tumors other than ovarian tumors were associated with 2% (9/400) of patients in 2011. These patients included breast cancer, neuroendocrine tumors, pancreatic carcinoma, sex cord stromal tumors, testicular germ-cell tumors and small-cell lung carcinoma. We encountered a 65-year-old female affected by anti-NMDAR encephalitis with carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation of the uterus. The prognosis of anti-NMDAR encephalitis with malignant tumor could be dependent on the prognosis of the associated tumor.

(Clin Neurol 2012;52:979-981)

Key words: anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovarian teratoma, malignant tumor, frequency
