

抗 NMDA 受容体脳炎，腫瘍摘出後の免疫療法と血漿交換療法が奏功した 1 女児例

澤 田 真 理 子

倉敷中央病院小児科

1. は じ め に

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、2007 年 Dalmau らによって提唱された自己免疫性神経疾患である¹⁾。若年女性に好発し、卵巣奇形腫に伴う傍腫瘍性症候群でもある。神経細胞の細胞膜抗原である NMDA 受容体に対する自己抗体により多彩な症状を引き起こす。精神症状、痙攣、記憶障害、遷延性意識障害、中枢性低換気などを特徴とする辺縁系脳炎を呈し、時に致死的となる。一方で、抗 NMDA 受容体脳炎は適切な免疫療法により回復可能である^{1~4)}。治療は、ステロイドパルス療法・γグロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) 等の免疫療法に加え、血漿交換療法 (plasma exchange: PE) による抗体除去などである。本稿では、抗 NMDA 受容体脳炎の概要および治療と、腫瘍摘出および免疫療法・PE が奏功した症例を紹介する。

2. 病 因

本疾患は液性免疫主体の自己免疫疾患である。先行感染を契機に免疫応答が賦活化し、卵巣奇形腫の神経組織に発現している NMDA 受容体に対して自己抗体を産生する。この自己抗体が共通抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDA 受容体に結合して機能障害を来し、辺縁系脳炎を引き起こすと推測されている⁵⁾。

3. 臨 床 像

本疾患は、女性 80%、45 歳未満 95% と若年女性に多発する。12 歳以上の 50% に卵巣奇形腫を認めるが、12 歳未満の女児では卵巣腫瘍合併は 6% と低く、また男性例も存在し、卵巣腫瘍と関連しない抗 NMDA 受容体脳炎が報告されている^{4,6)}。髄液検査では、97% にリンパ球増加、65% にオリゴクローナルバンドを認める^{3,6)}。脳波は、90% に全般性徐波、24~60% に痙攣活動性を認める。

症状は腫瘍合併例と腫瘍非合併例で差はなく、前駆

期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期の 5 期に分れる⁷⁾。前駆期は、発熱、頭痛などの感冒様症状が先行する。精神病期は、興奮、幻覚、妄想などが出現する。無反応期は、自発運動や刺激に対する反応が乏しい。また、中枢性低換気のため、人工呼吸器管理を要することもある。不随意運動期は、周期的、常同的、反復運動が見られる。頻脈、血圧上昇、発汗過多など自律神経症状を伴う場合もある。緩徐回復期には、不随意運動は徐々に減少し、認知機能が緩徐に回復する。

4. 治 療

本疾患の基本的治療は、早期の腫瘍摘出と免疫療法である。Dalmau らに提唱された新しい治療アルゴリズム⁴⁾を図 1 に示す。腫瘍合併例では、腫瘍を摘出する。免疫療法は第 1 選択と第 2 選択の 2 段階である。第 1 選択治療は、メチルプレドニゾロン 1 g/kg 5 日間と IVIG 0.4 g/kg 5 日間もしくは PE である⁴⁾。治療後 10 日以内に症状の改善が見られない場合、第 2 選択治療であるリツキシマブとシクロフォスファミド併用療法を行う。リツキシマブは 375 mg/m² を週 1 回 4 週間、シクロフォスファミド 750 mg/m² をリツキシマブ初回投与時に併用し、その後月 1 回投与する。小児はリツキシマブを単独投与する⁸⁾。臨床症状が改善し、血清・髄液中の抗体価が減少するまで第 2 選択治療を継続する。腫瘍非合併例では、アザチオプリンもしくはミコフェノール酸モフェチルを 1 年以上投与する報告もある⁴⁾。

5. 予 後

本疾患は治療への反応は良好であり⁹⁾、特に第 1 選択治療に反応した症例の神経学的予後は良好とされている⁶⁾。しかし、45% は不完全回復、30% は反応不良であり、約 4% は死亡する^{4,10)}。後遺症には、記憶・見当識障害、性格・行動異常、認知障害、失語などがあり、てんかんや嗅覚障害も多い。早期の治療が神経

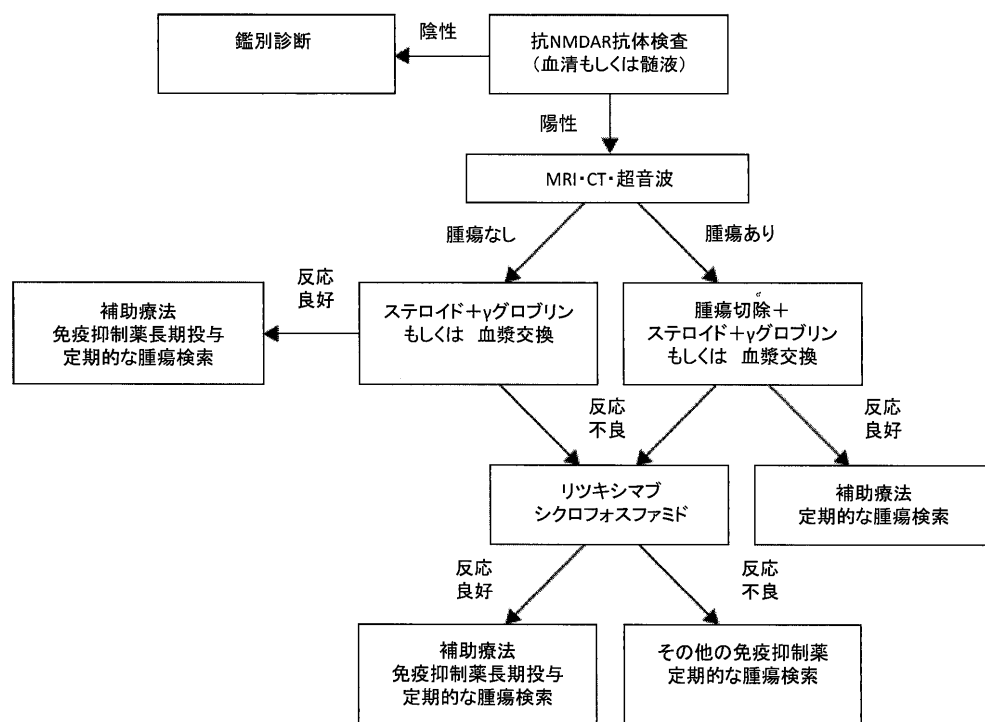


図1 抗 NMDA 受容体脳炎に対する治療戦略 (文献4より改変引用)

学的予後には重要である⁶⁾。

24ヶ月以内の再発は全体の12%に見られ、腫瘍非合併例55%、腫瘍合併例45%と、腫瘍非合併例に多い^{3,4,6)}。年齢、性別に応じた腫瘍再発の定期的スクリーニングが必要である。12歳以上女性患者には、腹部・骨盤MRIを半年毎に4年間行うことを推奨している。しかし、この推奨に基づく再発率は未報告である。

6. 症 例

患者：14歳、女兒。

初診：2014年5月中旬。

主訴：異常行動，意識障害。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：麻疹の罹患歴なし。

現病歴：入院2週間前に数日間持続する頭痛が見られた。入院4日前に下肢入力困難，3日前に不随意運動があり，救急センターを受診した。血液検査・脳波・頭部CTに異常を認めなかった。その後，異常行動や傾眠傾向を認め，呼びかけに反応がなくなり当院を再診した。神経症状が増悪傾向にあり，入院管理とした。

現象：体重33.5kg，意識状態GCS E4V2M4，項部硬直なし，Kernig徴候なし，対光反射迅速，異常運

動あり。四肢麻痺なし。

検査所見：WBC 8,200/ μ L，リウマトイド因子(-)，抗核抗体(-)。髄液検査は細胞数14/3，HSV-PCR(-)，麻疹IgG(-)，抗NMDA受容体抗体(+)。頭部MRIで異常所見なし，腹部・骨盤MRIで右卵巣奇形腫 ϕ 10mmを認めた。

臨床診断：辺縁系脳炎のうち，髄液の抗NMDA受容体抗体陽性であり，抗NMDA受容体脳炎と診断した。

病理組織学的所見：成熟奇形腫 ϕ 12mm，神経成分を認めた。

治療及び経過：入院後，アシクロビル（アシクロビン[®]，ACV）15mg/kg，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メルコート[®]，mPSL）1g/日によるパルス療法を3日間，IVIG（献血ヴェノグロブリン-IH[®]）1g/kgを1回投与した。治療に反応せず，神経・精神症状の増悪に加えて，高体温，頻脈などの自律神経症状も出現し，ICU管理とした。入院12日目に傍腫瘍性脳炎と診断し，入院13日目に卵巣腫瘍摘出術を施行した。14日目よりPE3回，mPSLパルス療法1g/日を3日間，17日目にIVIG1g/kgを1回投与した。腫瘍摘出後1週間で症状改善が見られ，約3週間で日常生活動作は自立し，1か月半で退院した。同年9月中学校に復帰した。発症半年

後の発達検査 WISC-IV で IQ 105, 中学校の定期試験も発症前と同等の結果であった。

7. ま と め

小児領域では, インフルエンザ急性脳症ガイドライン¹¹⁾に治療の1つとしてPEが記載され, 重篤な急性脳症に対するPEの有効性の報告が散見される¹²⁾. 抗NMDA受容体脳炎に対するPEの有効性は確立していない. しかし, ステロイドパルス療法やIVIGなどの免疫療法に反応しない症例で, PEにより症状の劇的な改善を認めたとの報告がある^{13,14)}. また, 抗NMDA受容体抗体の値と症状は連動しており^{1,2)}, 早期の抗NMDA受容体抗体の除去が早期回復につながる. PEによる血中抗体除去は理論的にも効果が期待される. ただし, PEの適切な治療量・回数は明らかにされていない. Dalmauらは, 異常行動の激しい症例や小児はPE施行困難と報告した⁴⁾. 本邦では難治性川崎病などに対して乳幼児PE症例や, 自己抑制のきかない幼児や障害患者に対する体外循環症例は蓄積されている. 本疾患にもPEは十分に治療の選択肢となる.

本症例は, 卵巣奇形腫摘出とステロイドパルス療法, γ グロブリン大量療法及びPEにより, 早期の症状改善が得られ, 合併症なく, 発症前と同等の生活に復帰し得た. 抗NMDA受容体脳炎に対するPEの治療量・効果については不明な点が多いが, 本症の治療の選択肢の1つと考えられ, さらなる症例の蓄積が待たれる.

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) の開示: 本論文発表内容に関連して特になし.

文 献

- 1) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; **61**: 25-36
- 2) 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**: 324-6
- 3) 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**: 1091-8
- 4) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; **1**: 63-74
- 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. *Brain Nerve* 2008; **60**: 1047-60
- 6) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 157-65
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; **70**: 504-11
- 8) Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al: Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014; **83**: 142-50
- 9) Finke C, Kopp UA, Pruss H, et al: Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 195-8
- 10) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; **66**: 11-8
- 11) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. *小児臨* 2009; **62**: 2483-528
- 12) 好川貴久, 澤田真理子, 石井裕子, 他: 血漿交換によるサイトカイン除去療法を含む集学的治療が奏功した急性脳症の1例. *日急性血浄化会誌* 2014; **5**: 92-5
- 13) Schimmel M, Bien CG, Vincent A, et al: Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child* 2009; **94**: 314-6
- 14) Smith JH, Dhamija R, Moseley BD, et al: N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011; **68**: 1069-72