

## Case 26-2008:

## A 26-year-old Woman with Headache and Behavioral Changes

(N Engl J Med 2008; 359: 842-53)

## 【鑑別診断】

## 1. 一般的な意識障害の鑑別…「あいうえおちっぷす」

<b>A</b>	<b>Alcoholism</b>	急性アルコール中毒、アルコール離脱、Wernicke 脳症
<b>I</b>	<b>Insulin</b>	低血糖、高血糖、ケトアシドーシス
<b>U</b>	<b>Uremia</b>	尿毒症
<b>E</b>	<b>Endocrine</b>	内分泌（甲状腺・副腎）
	<b>Encephalopathy</b>	脳症（高血圧性・肝性）
	<b>Electrolytes</b>	電解質異常（Na・Ca）
<b>O</b>	<b>Oxygen</b>	低酸素
	<b>Overdose</b>	薬物中毒
<b>T</b>	<b>Trauma</b>	頭部外傷
	<b>Temperature</b>	低体温・高体温
<b>I</b>	<b>Infection</b>	感染症（髄膜炎、脳炎、敗血症）
<b>P</b>	<b>Psychiatric</b>	精神疾患
<b>S</b>	<b>Stroke/SAH</b>	脳卒中、クモ膜下出血
	<b>Seizure</b>	痙攣・てんかん発作
	<b>Shock</b>	ショック

- ICU で長期管理されているにもかかわらず改善していないことから（またバイタル・生化学検査・毒物検査の結果からも）、Alcoholism, Insulin, Uremia, Electrolytes, Oxygen, Overdose, Temperature, Shock は考えにくい。
- 頭部 CT を繰り返し撮影しても異常が見られていないことから、Trauma, Stroke/SAH は除外できる。
- 精神科病棟に入院しても改善していないことから、Psychiatric の可能性は低い。同じく、抗てんかん薬を処方されても改善しておらず、脳波でもてんかんに合致する所見が得られていないことから、Seizure も考えにくい。
- 髄液検査の結果から、髄膜炎は起こしていそう。多彩な神経症状からは脳炎・脳症もありそう。

## 2. 本症例の鑑別診断

## ➤ 病変部位

症状は多彩だが、皮質局所の障害による症状や、一側性の症状は現れていない。

行動・人格・記憶力の異常→辺縁系の障害？

遷延する意識障害、呼吸の異常→網様体？

両側性・全身の運動の異常→脳幹？

## ➤ ウイルス感染

単純ヘルペス脳炎が最も高頻度。症状としては、頭痛、発熱、髄膜刺激症候、痙攣を高頻度で認める。意識障害の発症は急性であることが多いが、亜急性の人格変化・見当識障害で発症するものもある。MRI で、側頭葉や大脳辺縁系（海馬、島、帯状回）に両側性だが左右差のある異常所見を認めることが多い。

大脳辺縁系に感染を来したと考えると本症例を説明可能だが、髄液検査で HSV 核酸 PCR 検査が陰性であった。

➤ 自己免疫性疾患

neuropsychiatric SLE では、気分障害、認知機能障害、頭痛、痙攣、脳血管障害、脊髄症、ニューロパチーと言った多彩な症状を呈しうるため、本症例で見られた症状を説明できる。患者が若年女性であり、MRI 像が正常、髄液検査でオリゴクローナルバンドを認める、といった検査所見も矛盾しない。

しかし、片側性の所見が現れることなく急速に意識レベルの低下が進行する点は合致しないほか、神経所見以外の SLE の症状を認めないこと、抗核抗体も陰性であったことから可能性は低い。

➤ 橋本病（橋本脳症）

若年女性に好発。脳症の発症時には甲状腺機能は正常なことが多い。症状は意識障害、精神症状、認知症がよく見られ、不随意運動、痙攣、運動失調も 2～3 割に見られる。臨床病型として急性脳症型、精神病型、小脳失調型のほか、脊髄小脳変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病に類似した臨床像を呈することもある。CT 像は正常、MRI では白質に異常がおおよそ半数で見られる。髄液検査では細胞数増多を認めず、診断は抗甲状腺抗体で行う。

この患者には、甲状腺炎・甲状腺機能低下症の既往はなかった。

➤ Whipple 病

*Tropheryma whipplei* が引き起こす。通常腹痛、下痢、体重減少を伴う。神経系に浸潤すると、進行性の認知症、痙攣、顔面・眼球の不随意運動を起こすことがある。診断に有用な所見として、Oculomasticatory myorhythmia（輻輳と開散を繰り返す眼振 + 同期して起こる咀嚼筋の収縮）がある。

意識レベルの低下は通常本症例ほど急速には進行しない。また好発年齢は中年男性。

➤ 自己免疫性辺縁系脳炎

多くの自己免疫性脳炎は、**腫瘍随伴性 paraneoplastic**（腫瘍が、通常神経組織に含まれる抗原を発現することで、神経組織に対する自己免疫反応が惹起される）のが特徴的である。自己免疫性脳炎では、辺縁系・脳幹・小脳・脊髄・後根神経節・自律神経といった様々な部位の障害により多様な症状を呈しうるが、特によく知られているのが**辺縁系脳炎**である。自己抗体性辺縁系脳炎では、急性～亜急性に記憶障害や気分・行動の変化、短期記憶障害、複雑部分発作といった症状を呈するのが特徴的である[1,2]。

**自己抗体の種類による分類**[1,2]

① **細胞内抗原**に対する自己抗体によるもの： T 細胞が神経細胞を攻撃し、**不可逆的に**神経組織が破壊される。

⇒予後が悪い！

- 抗 Hu 抗体（Antineuronal nuclear antibody type-1, ANNA-1 とも）

後根神経節の障害により、感覚性多発ニューロパチーを発症することが多い。

肺小細胞がんを合併することがほとんど。

- 抗 Ma2 抗体

辺縁系脳炎をしばしば発症するほか、間脳・脳幹に脳炎をきたすこともある。辺縁系脳炎の症例では、日中の過剰な眠気や外眼運動麻痺（特に上下方向）を訴えることが多いのが通常の自己免疫性脳炎と異なる[3]。精巢胚細胞腫を合併することがほとんど。

- 抗 CRMP-5 抗体

辺縁系脳炎に加えて、小脳失調、舞蹈病、頸神経ニューロパチーなどを訴えることが多い。

肺小細胞がんおよび胸腺腫を合併することが多い。

② 細胞膜・細胞外抗原に対する自己抗体によるもの：イオンチャネル・受容体に対する自己抗体が、主にシナプスでの情報伝達を可逆的に阻害する。

⇒予後は比較的良好。

- 抗 NMDA 受容体抗体

もっとも広く知られている腫瘍随伴性辺縁系脳炎の1つ。

頭痛、発熱、感冒様症状で発症し、数日間で精神症状（不安、興奮、異常行動、幻覚、妄想など）、傾眠、記憶障害、けいれん、意識障害、ジスキネジア、自律神経失調（高体温、血圧の乱高下、頻脈・徐脈、低換気など）、失語、といった症状が出現する。

検査所見としては、

- ・ 髄液検査：リンパ球優位の細胞数増多、オリゴクローナルバンド
- ・ MRI：正常であることが多い。

診断は血清もしくは髄液中の IgG 型抗 NR-1 抗体（NR-1 は NMDA 受容体のサブユニット）を検出することによって行う。

9割以上が若年女性に発症し、半数以上で卵巣奇形腫の合併を認めると報告されている[4]。

治療は、腫瘍合併例では腫瘍の切除がきわめて有効。合わせて免疫グロブリン大量療法や副腎皮質ステロイド投与などの免疫療法を行う。

およそ8割の患者が24か月以内にほぼ回復すると報告されているが、認知機能の低下などの後遺症が残ることもある。また、15-24%の患者で再発が見られる[4]。

- 抗電位依存性カリウムチャネル（VGKC）複合体抗体—胸腺腫・肺小細胞がん
- 抗 AMPA 受容体抗体—肺がん、胸腺腫、乳がんなど
- 抗 GABA-A 受容体抗体—胸腺腫、抗 GABA-B 受容体抗体—肺小細胞がん

辺縁系脳炎として発症することが多い。治療は免疫療法および腫瘍随伴例では腫瘍の切除が一般的。

[1] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 11, 2016.)

[2] Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. J Clin Neurol. 2016 Jan; 12(1): 1–13.

[3] Yamamoto T, Tsuji S. Anti-Ma2-associated encephalitis and paraneoplastic limbic encephalitis. Brain Nerve. 2010 Aug;62(8):838-51.

[4] Dalmau J, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008 Dec; 7(12): 1091-1098

**【臨床診断】** 腫瘍随伴性辺縁系脳炎

**【治療方針と転機】**

患者は左卵巣奇形腫と診断された。奇形腫を完全に切除するため、腹腔鏡下左卵管卵巣切除術が選択された。

術後48時間以内に患者は基本的な質問に適切に答え自分の名前を書けるようになり、術後3日目には抜管された。術後6日目までは順調に回復していたが、術後6日目に興奮、振戦、幻覚が出現し、病院のスタッフや家族へ不信感を表すようになった。術後10日目から免疫グロブリン大量療法（400mg/day/kgを5日間）が行われた。激しい不安や妄想は改善し、治療の終了から5日後に寛解した。入院後35日目に、患者はリハビリ施設へと転院となった。

退院2ヶ月後の診察時には、患者は家で両親と住んでいた。患者の家族と友人は患者が「引きこもって」いて、かつては楽しんでいた事柄に興味を持たなくなったと話していた。患者は中程度の頭痛を訴え、一日15-18時間寝ていた。うつ病に対する治療が開始された。

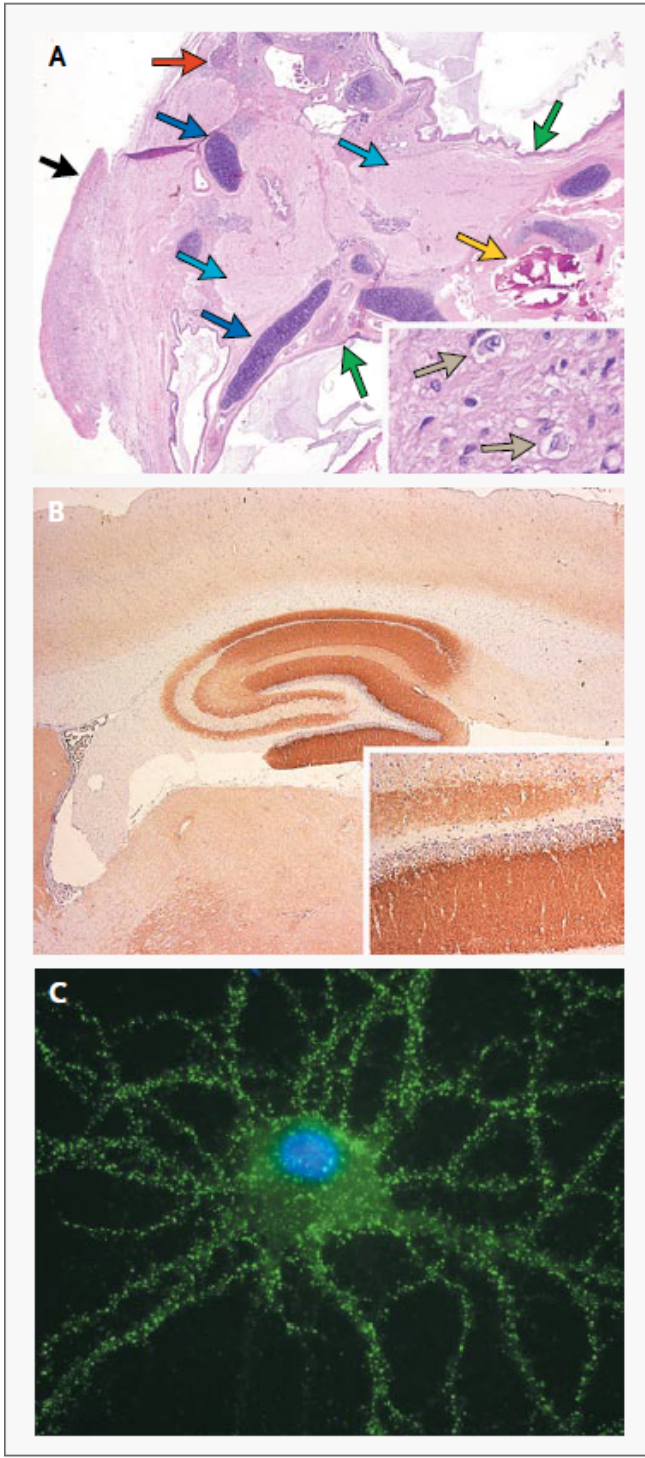
退院6ヶ月後の診察時には、患者は運転を再びするようになり、以前と同じ仕事で週40時間働いていた。患者の行動は正常に戻っていたが、倦怠感は続いており、前回診察時からの4ヶ月間で31.8kg体重が増加していた。認知機能低下の自覚症状はなかったが、認知機能検査では記憶力正常、注意力・計算能力・情報処理能力の低下を認めた。

## 【病理所見】

肉眼的観察では、卵巣は 2.8cm 大で、大部分が毛髪と乾酪壊死物を含む嚢胞に置き換えられていた。

組織学的観察では、内胚葉・中胚葉・外胚葉由来の成熟した組織が認められ、成熟嚢胞性奇形腫と診断された。

患者の血清・髄液に含まれていた抗体は、ラットの海馬の切片と反応し、ラット海馬由来の神経細胞の表面に結合するのが確かめられた（海馬は NMDA 受容体 (NR1/NR2B) が多く発現している）。また、この抗体は NMDA 受容体 (NR1 および NR2B) を発現させたヒトの腎幹細胞にも結合した。これらの実験結果から、患者は卵巣奇形腫に伴う抗 NMDA 受容体抗体脳炎と診断された。



**Figure 2. Mature Ovarian Teratoma (Dermoid Cyst) and Results of Tests for NMDAR Antibodies.**

A wide variety of mature tissues are identified (Panel A, hematoxylin and eosin). Ectoderm-derived tissues include skin with hair and sebaceous glands (not shown) and abundant mature neuroepithelial tissue (aqua arrows). Mesoderm-derived elements include cartilage (dark blue arrows), bone (yellow arrow), fat, and developing teeth. Endoderm-derived tissues include respiratory epithelium (green arrows) and seromucinous glands as well as thyroid follicles (red arrow). Uninvolved ovarian cortex is seen at the left (black arrow). At higher magnification (Panel A, inset), rare cells suggestive of neurons can be seen in the neuroepithelial tissue (arrows). To test for antibodies to *N*-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs), cerebrospinal fluid diluted with 5% normal goat serum (1:10 dilution) is incubated with sections of rat brain; the binding of antibodies to NMDARs is shown by adding a biotinylated antibody to human immunoglobulin, followed by avidin-biotin immunoperoxidase labeling and counterstaining with hematoxylin (Panel B, brown staining). There is predominant immunolabeling of the hippocampus, an area with a high level of expression of the NR1/NR2B heteromer of NMDARs (Panel B). A high-power view of the stained section (Panel B, inset) shows reactivity of the antibodies with neuronal processes contained in the molecular layer of the hippocampus, adjacent to the granular cells of the dentate gyrus. A culture of rat hippocampal neurons (one neuron is shown in Panel C) was incubated with the patient's cerebrospinal fluid; binding of the antibody to NMDARs (bright green dots) was shown by adding a fluorescein-labeled antibody to human immunoglobulin. The antibody analysis was performed and the figures and legends were provided by Josep Dalmau, M.D., Ph.D., Department of Neurology, University of Pennsylvania.

【最終診断】 卵巣の奇形腫に伴った、抗 NMDA 受容体抗体脳炎

【まとめ】 意識障害の一般的な鑑別・腫瘍に伴う自己免疫性脳炎（特に抗 NMDA 受容体抗体脳炎）