症 例 報 告

抗 NMDA 受容体脳炎における 高次脳機能障害と回復過程の検討

北恵詩穂里*, 辻野精一*, 土岐明子*,
山中 緑*, 渡邊 学*

Assessment of Clinical Features and Higher Brain Dysfunction in Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Shihori Kitae,* Seiichi Tsujino,* Akiko Toki,*
Midori Yamanaka,* Manabu Watanabe*

Abstract We report five cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis. Five women (27-38 years), who presented with psychiatric symptoms, neurological complications, and decreased consciousness, were diagnosed with anti-NMDAR encephalitis after testing positive for serum anti-NMDAR antibodies. The mean ($\pm$ SD) for hospitalization duration was 272.4 ($\pm$ 144.8) days. All patients presented with respiratory failure due to central hypoventilation and required mechanical ventilation for 50.2 ($\pm$ 13.1) days on average. Four patients showed no abnormal findings upon brain MRI, one showed high intensity lesions in the right temporal cortex and bilaterally in the hippocampus on T2 weighted images. Higher brain function assessment revealed an overall decrease in intelligence, attention, memory, and executive function in all patients. Temporal assessments revealed progressive improvement in these dysfunctions over several years. Four patients presented with deep venous thrombosis, articular contracture, ectopic ossification, and compression paralysis during the first immobility episode. Two had severely impaired communication and ability to perform activities of daily living when admitted for rehabilitation. However, eventually all the patients attained a premorbid state.

Anti-NMDAR encephalitis possibly results from reversible synaptic dysfunction ; therefore, it has a better functional prognosis compared with classical limbic encephalitis and other paraneoplastic neurologic syndromes. Previous studies found abnormalities in the limbic area on MRI in about 25% of patients, although other findings were non-specific. Prevention of disuse syndrome due to prolonged immobility is important in acute phase rehabilitation. Our study shows that long-term temporal assessments of higher brain function are necessary and useful in the chronic stage.

(*Jpn J Rehabil Med* 2016 ; 53 : 330-336)

2015年6月19日受付, 2015年12月18日受理

* 大阪府立急性期総合医療センターリハビリテーション科 (〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東 3-1-56)
Department of Rehabilitation Medicine, Osaka General Medical Center
E-mail : s-kitae@gh.opho.jp

Key Words: 抗 NMDA 受容体脳炎 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis), 高次脳機能障害 (higher brain dysfunction), 傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome), 辺縁系脳炎 (limbic encephalitis), 卵巣奇形腫 (ovarian teratoma)

はじめに

卵巣奇形腫に基づく傍腫瘍性辺縁系脳炎は、抗 N-methyl-D-aspartate 受容体 (以下, NMDAR) 抗体との関連が報告されており、他の傍腫瘍性神経症候群と比べて比較的良好な生命予後や機能予後が特徴とされている¹⁾。リハビリテーション (以下, リハ) の領域でも近年その臨床像の報告を散見するが、いまだ疾患概念が十分に浸透しているとは言いがたい。抗 NMDAR 脳炎における特徴的な回復過程について、高次脳機能評価を中心に、当科で経験した 5 症例の検討を行ったので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

2007 年 4 月～2015 年 3 月までに当科を受診した抗 NMDAR 脳炎の 5 症例のプロフィールを表 1 に示す。全例で卵巣奇形腫を認め、摘出術による病理組織診断が行われたほか、確定診断は血清の抗 NMDAR 抗体の検出によってなされた。

いずれの症例でも意識障害の期間が長く、全例で本疾患の特徴である中枢性低換気のために人工呼吸器の装着を要し、気管切開が行われていた。平均の人工呼吸器装着期間は 50.2 ± 13.1 日間であった。急性期・回復期を含めた平均入院期間は 272.4 ± 144.8 日であった。頭部 magnetic resonance imaging (以下, MRI) 画像で異常所見を認めた例は 1 例のみであった。5 例中 3 例は、当科へ転科した時点で activities of daily living (以下, ADL) がほぼ自立していたが、2 例はベッド上全介助の状態であった。4 例においては、知能低下に加えて、注意・記憶・遂行機能全般にわたる多彩な高次脳機能障害を認めた。これらは、

表 1 対象患者のプロフィール

症例	1	2	3	4	5
年齢/性別	38/F	27/F	36/F	37/F	29/F
MRI 所見	右側頭葉・ 両側海馬	所見 なし	所見 なし	所見 なし	所見 なし
腫瘍摘出術	+	+	+	+	+
その他の 治療	ACV/ステ ロイドパル ス/PE	ACV/ステ ロイドパ ルス	IVIG	ACV/ IVIG/PE	ステロイ ドパルス /PE
気管切開	+	+	+	+	+
呼吸器 装着期間 (日)	36	44	71	47	53
胃瘻造設	—	+	—	+	—
入院期間 (日)	89	471	186	328	288
転科時 FIM	109	18	112	110	23

当科を受診した抗 NMDA 受容体脳炎の 5 症例。F: female, ACV: アシクロビル, PE: 血漿交換, IVIG: 免疫グロブリン大量療法, +: あり, —: なし。

MRI で異常を認めない症例や、ADL が自立している症例でも同様であった。各症例の経過の概要は下記のとおりである。なお、文中の「障害者病棟」とは、厚生労働省の定める診療報酬点数表に規定されている「障害者施設等一般病棟」を示す (2015 年 10 月現在、重度の身体・意識障害者を 7 割以上入院させており、保険診療にて継続したりハを供給できる病棟)。また、本研究は当院倫理委員会の承認を受け、対象者には書面にて同意を得た (承認番号 27-S1201)。

1) 症例 1

38 歳、女性、介護ヘルパー。倦怠感の愁訴の後に見当識障害が出現した。外出時に帰宅方法がわからなくなり、「○○ (まったく無関係な他県)

に住んでいる」などの支離滅裂な発言が出現し、次第に増悪した。テレビの通販番組を見て「今から買いに行く」と家を飛び出そうとし、とめようとした家族に暴力をふるうなどの行動がみられたため、精神疾患が疑われて精神科病院を受診。入院後に 39℃ 台の発熱がみられ、昏迷状態となったため、第 11 病日に当院へ転院した。抗 NMDAR 脳炎の診断の後、第 12 病日に右卵巣奇形腫に対して腹腔鏡下付属器摘出術が行われ、続いて後療法を施行された。急性期の MRI 所見では、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像にて、右側頭葉皮質の淡い高信号域と腫脹および両側海馬に淡い高信号域を認めた (図 1)。第 68 病日に当院の回復期リハビリ棟へ転科した時点では、ADL はほぼ自立していたが、注意・記憶・遂行機能の全検査項目で年齢平均を下回っており、聴覚的理解も低下していた。持久力向上目的で理学療法 (physical therapy, 以下 PT) を開始した。また高次脳機能訓練目的で作業療法 (occupational therapy, 以下 OT) を、失語症の評価目的で言語聴覚療法 (speech therapy, 以下 ST) を行った。当初は遂行機能に著明な障害を認め、複雑課題に取り組むと思考・動作ともに停止してしまい、まったく対応できなくなっていた。また環境変化への適応が困難であり、部屋替えなどを契機に閉じ込めりがみられた。一桁の足し算などの簡単な計算課題から始め、手順や難易度を少しずつ上げた認知課題をこなしていき、病棟生活や外出訓練を通して社会性を養うことにより、緩徐ながらもこれらの行動に改善がみられた。

退院時検査所見 (発症 3 カ月後) は、mini-mental state examination (以下、MMSE) 26/30, Rivermead behavioral memory test (以下、RBMT) 標準プロフィール 19/24, paced auditory serial addition test (以下、PASAT) 17/60, symbol digit modalities test (以下、SDMT) 19/110, trail mak-

図 1 発症直後の頭部 MRI 画像 (症例 1)

FLAIR 画像にて、右側頭葉皮質の淡い高信号域と腫脹、および両側海馬に淡い高信号域を認めた。

ing test (以下、TMT) : A 79/B 177, Wisconsin card sorting test Keio version (以下、K-WCST) : categories achieved (以下、CA) 4/perseverative errors of Nelson (以下、PEN) 5/difficulties of maintaining set (以下、DMS) 0 であった。

退院後は外来での経過観察と、障害者更生施設への通所リハビリを継続した。施設では計算課題や新聞記事の書き写し、コンピュータ操作などの訓練を受けた。1 年 3 カ月を要したが、元の職場への復帰が可能であった。抗けいれん薬を漸減中止した後に自動車運転も再開し、最終的には病前の社会的活動がすべて行えるようになった。

2) 症例 2

27 歳、女性、看護師。感冒様の前駆症状の後、落ち着きがなく性的言動を繰り返すようになり、次第に増悪して見当識不良となったため当院精神科へ入院。第 6 病日にけいれん発作とともに呼吸状態の悪化を認め、脳炎が疑われてアシクロビルの投与とステロイドパルス療法が行われた。意識障害と不随意運動およびけいれん発作が長期間続き、検索の結果発見された左卵巣奇形腫に対し、第 166 病日に腹腔鏡下付属器摘出術が行われた。第 201 病日に当科へ転科した時点では、唾液が嚥

表2 WAIS-Ⅲの経時的変化 (症例2)

WAIS : Wechsler adult intelligence scale-third edition
発症後 14 カ月後, 21 カ月後, 27 カ月後の WAIS-Ⅲの結果を示す。

下困難なため頻回な吸引を要し、意思疎通も困難で、ベッド上全介助の状態であり、両足関節拘縮に伴う尖足変形を認めた。PT・OT・STを開始したが、当初は著しい廃用性変化に対する関節可動域 (range of motion, 以下 ROM)、筋力向上訓練や基本動作訓練、コミュニケーション訓練が主体であった。座位保持から立位保持可能となるとともに、意思疎通や ADL も向上し、歩行訓練を経て独歩可能となった。検査所見は MMSE (14 カ月後)、同 17/30 (16 カ月後) 25/30、ウェクスラー成人知能評価尺度 (Wechsler adult intelligence scale-third edition, 以下 WAIS-Ⅲ) (表 2)、RBMT 標準プロフィール (14 カ月後) 3/24, 同 (21 カ月後) 15/24, 同 (27 カ月後) 24/24, PASAT (21 カ月後) 30/60, 同 (27 カ月後) 56/60, TMT : A 78/B 78, K-WCST (21 カ月後) : CA 1/PEN 3/DMS 0, 同 (27 カ月後) CA 6/PEN 0/DMS 0 であった。自宅へ退院後は他院へ通院して OT を継続した。2 年 5 カ月後より 5 時間の時間短縮条件下で外来勤務を開始し、2 年 8 カ月後には日勤業務のみの勤務形態で病棟業務

表3 WAIS-Ⅲの経時的変化 (症例3)

発症後 5 カ月後, 8 カ月後の WAIS-Ⅲの結果を示す。

に復帰した。3 年 2 カ月後には夜勤を含む病棟看護師業務へ復職が可能であった。

3) 症例 3

36 歳、女性、アルバイト。意識障害とけいれん重積発作のために前医に入院し、抗 NMDAR 抗体の検出により診断された。人工呼吸器管理中に深部静脈血栓症を生じたため、下大静脈フィルターの留置が行われた。第 64 病日に卵巣奇形腫の摘出術が行われ、免疫グロブリン療法が施行された。第 137 病日にリハ目的で当院の障害者病棟へ入院した時点では、ADL は自立していたものの、著明な記憶障害を中心に、注意・遂行機能の障害を認め、幼児化や固執などの性格変化が明らかであった。耐久性の向上を目的とした PT および高次脳機能障害に対する OT を行った。

検査所見は MMSE (5 カ月後) 20/30, WAIS-Ⅲ (表 3)、RBMT 標準プロフィール (5 カ月後) 9/24, 同 (26 カ月後) 22/24, PASAT (5 カ月後) 12/60, 同 (26 カ月後) 30/60, TMT (5 カ月後) : A 115/B 165, 同 (26 カ月後) : A 102/B 109, K-WCST (5 カ月後) : CA 1/PEN 6/DMS 3, 同 (26 カ月後) : CA 6/PEN 2/DMS 0 であ

た。

52 日間の入院の後、自宅へ退院し、当院へ通院して外来での OT を行った。具体的には、注意の持続と焦点化を目的とした数字探しや反転模写などの図形課題、ワーキングメモリの向上を目的とした多項目計算課題などを行った。当初は 1~50 までの数字探しに 9 分 52 秒を要していたが、課題を繰り返し行うことにより、3 カ月の通院後には 1~100 までの数字探しを 12 分以内に出来るようになった。在宅生活では家事手伝いを行い、当初は注意障害のために火気に留意しながら 1 種類の料理を作るにも助言と時間を要したが、次第に熟練して同時に複数の料理を調理することも可能となった。もともと家業の菓子製造業を繁忙期などに一時的に手伝うことがあり、以前に行っていた作業を同様に行うことが可能となったため、2 年 4 カ月後に終診とした。

4) 症例 4

37 歳、女性、専業主婦。感冒様前駆症状に続いて倦怠感を訴え、身の周りのことは行えるものの、家族との会話内容を理解できなくなった。夜中に意味不明のことを口走り「学校へ行く」と主張して自宅を出ようとし、制止困難となったため、第 10 病日に他院に入院。抗 NMDAR 脳炎の診断にて免疫グロブリン療法ならびに免疫吸着療法が行われた後、第 38 病日に卵巣奇形腫摘出術が施行された。その後深部静脈血栓を認めたため、下大静脈フィルター留置が行われた。第 156 病日に他院へ転院してリハを継続し、第 297 病日に自宅へ退院した後、当院の外来を受診した。

検査所見は長谷川式簡易知能評価スケール (4 カ月後) 18/30, WAIS-III (5 カ月後) ; 言語性 IQ 78 ; 動作性 IQ 87 ; 全検査 IQ 81 ; 言語理解 82 ; 知覚統合 95 ; 作動記憶 81 ; 処理速度 75, 同 (16 カ月後) ; 言語性 IQ 101 ; 動作性 IQ 97 ; 全検査 IQ 99 ; 言語理解 95 ; 知覚統合 108 ; 作動記

憶 103 ; 処理速度 84, ウェクスラー記憶検査 Wechsler memory scale-revised, 以下 WMS-R (8 カ月後) ; 言語性 86 ; 視覚性 108 ; 一般 91 ; 注意・集中 105 ; 遅延再生 58, 同 (16 カ月後) ; 言語性 104 ; 視覚性 118 ; 一般 109 ; 注意・集中 113 ; 遅延再生 105 であった。通院での経過観察を継続したが、家事や社会的交流に問題を認めず、2 年 4 カ月後に終診となった。

5) 症例 5

29 歳、女性、アルバイト。「殺人」などの言葉を含む意味不明の支離滅裂な言動がみられるようになり、次第に意思疎通困難となったため、第 4 病日に精神科病院へ入院し、脳炎が疑われて第 6 病日に当院へ転院となった。全身検索にて卵巣腫瘍を認め、抗 NMDAR 脳炎の診断にて第 15 病日に摘出術が施行された。血漿交換およびステロイドパルス療法の後には第 74 病日に当科へ転科。身長 167 cm・体重 90 kg の肥満のために、転科時には両側の圧迫性尺骨神経麻痺を呈しており、X 線上は両膝関節に異所性骨化を生じていた。気管カニューレと経鼻胃管が留置されており、頻回の吸引を要し、独力では寝返りも困難な状態であった。PT・OT・ST を行ったが、当初は廃用性変化が著しく、ROM や座位保持訓練、間接嚥下訓練からの開始が必要であった。検査所見 (6 カ月後) は WAIS-III ; 言語性 IQ 77 ; 動作性 IQ 69 ; 全検査 IQ 70 ; 言語理解 73 ; 知覚統合 72 ; 作動記憶 90 ; 処理速度 72, RBMT 標準プロフィール 21/24, WMS-R ; 言語性 104 ; 視覚性 99 ; 一般 103 ; 注意・集中 104 ; 遅延再生 102, PASAT 26/60, SDMT 46/110, TMT ; A 84/B 101, K-WCST ; CA 4/PEN 3/DMS 0 であった。ADL においては、高次脳機能障害よりも筋力低下や ROM 制限などの身体機能障害が支障となっていたため、身体機能訓練を中心に行った。車いすでの ADL は自立したが、両膝の ROM 制限のため

に歩行制限が残存し、外来通院にて歩行訓練を継続中である。

考 察

抗 NMDAR 脳炎は、2007 年に Dalmau ら²⁾ によって提唱された疾患概念で、グルタミン酸受容体の 1 つである NMDA 受容体に対する自己抗体を生じる自己免疫疾患である。しかしながら、ほかの辺縁系脳炎や傍腫瘍性神経症候群と異なり、神経細胞の消失をきたすのではなく、液性免疫を介する可逆性のシナプス機能障害が病態であるために、生命予後や機能予後が比較的良好であると考えられている¹⁾。

近年、世界的にマススタディが行われるに伴って^{1,3)}、本疾患がわが国でも稀な疾患ではないことが認識されるとともに、その臨床経過の特徴が注目されている。特にリハの領域でしばしば報告されるのが、高次脳機能障害に関してである。

本疾患の高次脳機能障害における最大の特徴として、長期間の昏睡や意識障害の後に全般的な高次脳機能低下を認めながらも、緩徐に回復することが挙げられる^{1,3)}。本検討においても、知能・注意・記憶・遂行機能など高次脳機能全般にわたる障害が明らかであり、時間経過とともに改善が得られている。これらの全般的な高次脳機能低下は、後シナプス膜に発現している NMDAR 数の減少と臨床症状が密接に関係しているため、NMDAR の存在するすべての領域に生じる可能性があることで説明が可能である¹⁾。そのため、本疾患における高次脳機能障害では特定の傾向を認めず、症例ごとに障害される能力や程度が異なると考えられる。本検討においても、症例 1~3 では注意・記憶・遂行機能障害が全般に障害されていたが、注意障害が目立った症例 1 に比して、症例 2 および 3 では初期の記憶障害が著明であった。また症例 2 では他症例にはみられなかった性

格変化が顕著であった。一方で症例 5 では、生来の教育・社会歴を考慮すると著明な能力低下の存在は考えにくく、身体機能障害に基づく作業能力の低下が評価結果に影響していると考えられた。

本検討においては、頭部 MRI 画像で異常を認めない例でも高次脳機能障害が明らかであり、経時的な評価と観察を必要とした。抗 NMDAR 脳炎における頭部 MRI 画像の報告によると、古典的な辺縁系脳炎と異なり、抗 NMDAR 脳炎においては頭部 MRI で海馬から扁桃にかけて T2 高信号域を呈する典型的な画像所見を認める症例は少なく、約 25% であるとされている⁴⁾。前頭・側頭・頭頂葉にも高信号を認めることがあり、画像所見は非特異的である^{4,5)}。また、たとえ画像上で脳萎縮を認めても、数年間の経過で認知機能の回復とともに脳萎縮が改善した症例も報告されている⁵⁾。

本検討において、抗 NMDAR 脳炎の経時的な経過観察に関しては、脳の画像診断よりも高次脳機能検査による評価がより有用であった。長期間にわたる経過観察に加えて、画像所見を認めない例でも、高次脳機能の経時的な評価観察が必要であると考えられた。高次脳機能障害に対するリハの観点からは、症例ごとに障害される能力や程度が異なることから、まずは全般評価を行い、障害の詳細を明らかにして訓練計画を立てることが必要である。またリハの方法としては、中枢神経におけるシナプス障害が病態であることから、課題の反復、つまり繰り返し刺激が有効であると考えられた。症例 3 は当院で行っている高次脳機能訓練外来へ通院した例であるが、同内容の課題を繰り返して行うことにより、課題処理の成功率や速度が次第に改善して注意機能が向上する過程が明らかであった。生活関連動作が自立した後は社会復帰を検討する段階となるが、本疾患における高次脳機能障害の回復過程では各能力が緩徐に改善し

ていくため、注意機能および耐久性の低下に配慮した時短勤務や、遂行機能障害を鑑みて作業負荷軽減を目的とする配置転換などを経た復職計画が必要である。

最後に特筆すべき点として、超重症例における著明な機能回復が挙げられる。本検討においても、当科へ転科した時点で2例がADL、コミュニケーションともに廃絶した状態であったが、最終的には社会生活に支障がないレベルまで改善した。しかしながら、病前レベルまでの到達は通常の回復期の期間を過ぎた後に得られることが多く、本検討においても全例で発症から1年以上のリハの継続が必要であった。また、重症例では長期間の安静臥床に伴う廃用性変化も著しく、深部静脈血栓症、関節拘縮や異所性骨化、圧迫性神経障害などを生じていた。本疾患の急性期には、長期にわたる昏睡の期間にも、将来的な社会復帰を踏まえて、これらの廃用を生じないよう予防に努めることが重要である。

抗NMDAR脳炎では、長期間の意識障害と中枢性低換気による長期人工呼吸器管理の必要性から廃用性変化をきたしやすく、ADLとコミュニケーションのすべてが不能である全介助の状態となることがしばしばある。しかしながら、その病態は可逆性のシナプス機能障害であるため、疾患概念を理解し、リハの適応であることを知ることもまずは肝要である。急性期のリハとしては廃用の予防に努め、その後に続く緩徐回復の時期へつなげることを目標とすべきである。リハの介入による回復は目覚ましく、病前レベルの社会復帰が

可能となることが多い。しかしながら、そのゴールは通常の回復期リハの期間を過ぎた後に得られることが多く、長期間にわたるリハの継続と経時的な評価が必要である。回復期リハの期間を過ぎても在宅療養が可能なADLとならない場合には、十分なリハを継続できる障害者病棟などの利用が必要となるため、若年での発症が多い本疾患では、使用し得る社会資源が限られることが課題である。

本稿の要旨は第52回日本リハビリテーション医学会学術集会で報告した。

文 献

- 1) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011 ; **10** : 63-74
- 2) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007 ; **61** : 25-36
- 3) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S : Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan : relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 2009 ; **48** : 673-679
- 4) Tüzün E, Dalmau J : Limbic encephalitis and variants : classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007 ; **13** : 261-271
- 5) Iizuka T, Yoshii S, Kan S, Hamada J, Dalmau J, Sakai F, Mochizuki H : Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis : a long-term observational study. *J Neurol* 2010 ; **257** : 1686-1691