症例報告

成熟嚢胞性奇形腫に起因する傍腫瘍性辺縁系脳炎と考えられた一例

独立行政法人国立病院機構 埼玉病院

松田亜季、岩佐尚美、藤岡陽子、和田美智子、
樋野牧子、服部純尚、倉橋 崇、中川博之A case of paraneoplastic limbic encephalitis caused by
mature cystic teratomaAki Matsuda, Naomi Iwasa, Youko Fujioka, Michiko Wada, Makiko Hino,
Yoshihisa Hattori, Takashi Kurahashi, Hiroyuki Nakagawa

National Hospital Organization Saitama National Hospital

Abstract

Paraneoplastic Limbic Encephalitis (PLE) is a kind of limbic encephalitis caused by remote effects of tumors. It is caused by immune reaction to antigens common in tumors and nerve tissue. We report a case which was suspected to be limbic encephalitis and in which the clinical symptoms improved after operation. The patient was a 69-year-old woman, G0P0, who suffered from depression and weight loss. She presented to the psychiatry department in another hospital and was then referred to the neurology department in our hospital because of acute cognitive dysfunction and higher brain dysfunction. Brain MRI showed mild ischemic changes without space-occupying lesion or cerebrovascular disease. Cerebrospinal fluid examination showed no evidence of infectious encephalitis. At this point, immune encephalitis was suspected and whole-body computer tomographic (CT) scan was performed. On CT scan, an ovarian cyst was found on the right side, so she was diagnosed with clinical paraneoplastic limbic encephalitis. After consultation with the gynecology department, we examined her serum N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor antibody and performed bilateral laparoscopic adnexectomy. Pathological examination suggested mature cystic teratoma in the right ovary and fibroma in the left ovary, however, the serum NMDA receptor antibody was negative. After the operation, her cognitive function and higher brain function improved immediately on postoperative day one. After six months, she became independent in everyday life. We, therefore, diagnosed this case as clinically paraneoplastic limbic encephalitis. In conclusion, when limbic encephalitis is suspected, the possibility of paraneoplastic limbic encephalitis should be considered and whole-body CT is strongly recommended. Surgical resection should be considered when ovarian cyst is found, even if NMDA receptor antibody is negative.

Key words: N-Methyl-D-Aspartate receptor antibody; paraneoplastic limbic encephalitis; mature cystic teratoma

【緒言】

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) とは、腫瘍と神経組織に共通する抗原に対する免疫反応により生じる神経症候群である。傍腫瘍性辺縁系脳炎 (Paraneoplastic Limbic Encephalitis: PLE) は、PNSのなかでも代表的な病型の1つである¹⁾。原因となる腫瘍は肺癌や乳癌といった悪性腫瘍が代表的であるが、

成熟嚢胞性奇形腫の報告も多い。成熟嚢胞性奇形腫に伴うPLEは、年齢中央値が23歳と若年者に好発することが知られており、高齢者の発症は稀とされる²⁾。今回、成熟嚢胞性奇形腫によるPLEが疑われ、腹腔鏡下での卵巣腫瘍切除が施行可能であり、臨床症状の改善を得られた高齢者の一例を経験したので報告する。

【症 例】

年齢：69歳 妊娠分娩歴：0妊0産
既往歴：高血圧、糖尿病 家族歴：なし
現病歴：2か月前から食欲不振と4kgの体重減少があり、発語減少や意欲低下を認めたため他院の精神科を受診したが、精神疾患は否定的であった。急性発症の認知機能障害も認めており、精査目的で当院の神経内科に紹介受診となり、入院管理とした。入院時、意識清明で身長140cm体重26kg (BMI 13kg/m²) とるいそうを認めていた。血圧129/64mmHg、脈拍 75/min、呼吸障害を認めず、けいれん発作、不随意運動などの神経学的異常所見は認めなかった。血液検査所見では、Hb 11.5g/dL、Ht 34.2%、BUN 33mg/dlで他に生化学および凝固所見に明らかな異常を認めなかった。

検査所見として、長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (Dementia Rating Scale-Revised: HDS-R) 21/30点、ミニメンタルステート検査 (Mini Mental State Examination (MMSE)) 18/30点、前頭葉機能テストバッテリー (Frontal Assessment Battery (FAB)) 8/18点と認知機能障害及び高次機能障害を認めた。頭部MRI検査で脳占拠性病変や脳血管病変を認めず、髄液検査では細菌感染およびウイルス感染などの感染性脳炎を示唆する所見を認めなかった。また、膠原病関連検査で特異的所見を認めなかった。原因不明の亜急性に進行する認知機能障害・意欲低下などの辺縁系脳炎症状があるためPNSが考えられ、胸腹骨盤部CT検査による全身の腫瘍検索が行われた。CT検査にて右卵巣に腫瘍性病変を認め成熟嚢胞性奇形腫が疑われた (図1)。その為、臨床的

図1 胸腹骨盤部造影CT検査 (水平断)
内部に脂肪成分を認める5cm大の右卵巣腫瘍を指摘され成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。

PLEと診断し当科紹介となった。PLEの中でも卵巣成熟嚢胞性奇形腫と関連のある抗n-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎を疑い、血清抗NMDA抗体検査を提出の上で入院後11日目に腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。

術中所見では、右卵巣に5cm大および左卵巣に2cm大の腫瘍を認めた (図2)。手術時間は1時間16分で出血量少量であった。病理組織学的診断では右卵巣腫瘍は成熟嚢胞性奇形腫、左卵巣腫瘍は線維腫であり悪性所見は認めなかった。術前に提出した血清抗NMDA受容体抗体は陰性であった。

術後早期より、認知機能障害及び高次機能障害は著明に改善した。発語増加、食欲不振の改善を認め、リハビリテーションにも積極的に取り組むようになった。術後28日目リハビリテーション病院へ転院となり術後6か月で退院した。退院時には自立生活が可能な状態であった。参考値であるが、術後1日目に施行した認知機能スクリーニン

図2 術中所見
左：腹腔内所見では、右卵巣に5cm大および左卵巣に2cm大の腫瘍を認めた。
右：摘出した右卵巣腫瘍は、肉眼的に悪性所見を認めなかった。

グ検査はHDS-R 25/30点、MMSE 22/30点、FAB 10/18点であり、退院時にはHDS-R 29/30点であった。

【考 察】

PNSは、腫瘍に対する免疫反応が、共通する抗原を有する自己の神経組織を傷害することで、様々な神経症候を亜急性に生じ身体機能障害を認める疾患である。約80%の例で神経症状の発症と抗体の検出が、腫瘍発見に数か月から数年先行する。このため、抗体の検出がPNSの診断および腫瘍の早期発見のマーカーとして有用である^{1,3)}。一

方、抗神経抗体陽性となるのは50%以下とされ1)、神経症候がPNSに特異的ではないということもあり診断が困難な場合がある。そこで2004年にPNS EuronetworkによってPNSの臨床診断基準が提唱された³⁾。

PNS臨床診断基準ではClassical syndromesとNon-classical syndromesの病型に分けており（表1）⁵⁾、本症例は辺縁系脳炎の神経症候を認めたためClassical syndromesと判断された。PNSの診断基準には、腫瘍の有無・特徴的な神経症候・自己抗体の組み合わせで、PNSをDefinite（確実例）とPossible（疑い例）に分けている（表2）。本

表1 PNSの病型分類（文献3, 4より引用改変）

Classical syndromes (PNS として認知度の高い病型)	Non-classical syndromes (PNS として生じうる病型)
中枢神経系の神経症候 脳脊髄炎 辺縁系脳炎 亜急性小脳変性症 オプソクローヌス・ミオクローヌス	脳幹脳炎 視神経炎 傍腫瘍性網膜症 スティッフパーソン症候群 壊死性脊髄炎 運動ニューロン疾患
末梢神経系の神経症候 亜急性感覚性ニューロパチー 慢性胃腸偽性閉塞症 etc.	感覚運動性ニューロパチー ギレン・バレー症候群 腕神経叢炎 亜急性/慢性感覚運動性ニューロパチー 血管炎を伴うニューロパチー 急性汎自律神経異常症
神経筋接合部・筋の症候 ランバート・イートン筋無力症症候群 皮膚筋炎	重症筋無力症 後天性ニューロパチー 急性壊死性筋障害

表2 PNS診断基準（文献3より引用改変）

Definite（確実例）
1) Classical syndromes で腫瘍が確認できる
2) Non-classical syndromes で腫瘍の治療により症状改善
3) Non-classical syndromes で抗体陽性で腫瘍が確認できる
4) Classical または Non-classical syndromes で腫瘍はないが Well-characterized onconeural antibodies が陽性
Possible（疑い例）
1) Classical syndromes で腫瘍・抗体ともないが腫瘍危険因子がある
2) Classical または Non-classical syndromes で Partially onconeural antibodies が陽性
3) Non-classical syndromes で抗体陰性だが腫瘍が確認できる

症例は、Classical syndromeを有し腫瘍を認めていたため抗神経抗体の有無に関わらずPNS確実例と診断した。

PLEは、PNSのなかでも代表的な病型の1つである¹⁾。PNSと関連のある抗神経抗体には抗Yo抗体、抗Ma抗体、抗Ri抗体、抗Tr抗体等が報告されており、PLEに関連するものとしては、抗Hu抗体や抗NMDA受容体抗体がある。抗Hu抗体は肺小細胞癌や神経芽細胞種に起因するといわれている。抗NMDA受容体抗体による辺縁系脳炎は、Dalmauらによって提唱された成熟嚢胞性奇形腫に随伴するPLEであり、NMDA受容体の細胞外成分に対する抗体を有する自己免疫性脳炎である⁶⁾。2007年に報告されてから以降続々と症例が報告されている。抗NMDA受容体抗体脳炎は若年女性に好発することが知られており、70～80%に精神症状、不随運動、中枢性無呼吸といった特徴的な症状を呈す^{12,7)}。特に精神症状によって最初に精神科受診をするといわれる^{8,9)}。一方で、小児や高齢者にもまれに発症する^{2,10)}。若年と比較し高齢は症状の重症度が違うとされ、Titulaerらの661人の観察コホート研究によると¹¹⁾、45歳以上の抗NMDA受容体抗体脳炎は、18～45歳未満と比較しICU使用率が低く症状の重症化は少ない。しかし中長期的な予後は、45歳以上の群が日常生活に介助が必要となる割合が有意に高かった。本症例は、稀な高齢での発症であり比較的神経学的症状が軽症であった。また、本症例はけいれんを認めなかったが、Titulaerらは発症1か月以内で、4項目以上の典型的な症状を認めている患者の頻度は18歳～45歳未満と比較し変わらないが、けいれんのみ発生頻度が低かったと報告している。

今回、抗NMDA受容体抗体は陰性であった。臨床的に抗NMDA受容体抗体脳炎と疑われた症例の抗NMDA受容体抗体の陽性率は、85%とされる¹²⁾。しかしながら、抗体陰性となった患者の年齢は有意に高かったという報告があり、発症時に50歳以上の患者においては抗体検出率が50%未満である事に留意する必要がある¹²⁾。本症例では、精神症状を主訴に精神科を受診した。認められた症状も、抗NMDA受容体抗体脳炎に特徴的であったにもかかわらず、抗NMDA受容体が陰性であったのは69歳という年齢が関与している可能性がある。

PLEでは自然に、あるいは腫瘍の治療で寛解にいたることがあるが、一般に神経症状は各種免疫療法や血漿交換などの治療に抵抗性である¹⁾。抗

NMDA受容体抗体脳炎での治療戦略は、Dalmauらの2011年の報告では、腫瘍合併例では大きさに関わらず早期腫瘍切除と免疫療法の併用療法が推奨される。免疫療法は、免疫グロブリン療法とステロイドパルス療法が用いられている⁸⁾。ただし、腫瘍切除前に免疫療法を用いても臨床効果が十分に発揮されないことも指摘されていることから、早期に腫瘍を切除し免疫療法を併用することが重要であるとされている。本症例に関しては、症状としては亜急性に進行する認知機能低下と意欲低下を認めており、画像検査や髄液検査で脳内占拠性病変や脳血管障害および感染性脳炎を否定した段階で、抗NMDA受容体抗体による辺縁系脳炎の診断となった。比較的早期に診断に至っており、呼吸障害の出現やICU管理が必要となるような重症化はしていなかったことから、卵巣腫瘍の摘出によって症状の改善が得られるかをまず確認し、その後に症状の遷延や重篤化がある場合に免疫療法を考慮する方針としていた。卵巣腫瘍の摘出のみで劇的な症状改善を得ることができたため、追加の免疫治療は行わない方針となった。

抗NMDA受容体抗体脳炎は若年女性に好発し、神経学的疾患を併発していても他に基礎疾患を有さない場合が多い。本症例の場合は高齢であり高血圧や糖尿病を合併していた。そのような高齢者に対する腹腔鏡下手術の忍容性に関する検討は、近年行われてきているが大規模な報告は少ない。外科領域では以前より忍容性を認める報告があったが、婦人科手術で行われているTrendelenburg体位では、循環動態の変化に耐えうるかが危惧され¹³⁾、気腹とTrendelenburg体位と長時間手術による心拍出量の低下は術中合併症の増加に関与する可能性も示唆されている¹⁴⁾。それも含め術前検査を行い、耐術能を評価した上で腹腔鏡下手術を行えば、腹腔鏡下手術は低侵襲であり高齢者に対する手術としてはメリットが有ると考えられる。Jeonらは婦人科手術で検討し、腹腔鏡下手術の利点は、開腹手術と比較して術後疼痛が少なく、回復が早く、そして出血量が少ないことであり高齢者に対する外科的第一選択となり得るとする¹⁵⁾。本症例も、基礎疾患を有し神経症状があったが周術期合併症なく経過した。

PLEの中でも抗NMDA受容体抗体脳炎の予後は、機能予後は75～81%で良好とされているが、重篤な後遺症の残存や死亡例もある^{8,10)}。本症例は、比較的速やかに臨床診断に至り手術を施行し得た。術後症状は改善し、免疫療法を行うことな

く手術によりPLEの根本的な治療が行えたと考えられた。

【結 語】

PNSは急速に神経症状が進行する疾患であり、診断・治療が遅れると症状の改善が困難となることがある。PNSを疑った際は、臨床病型を評価し腫瘍の検索を行い、迅速に原因腫瘍の切除を行うことが必要である。

尚、本論文の要旨は第58回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会で発表した。すべての著者に開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) 田中恵子：傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体，臨床神経学，2010；50：371-378.
- 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) Honnorat J, Antoine JC.: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*, 2007; 2: 22-31.
- 4) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al.: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1135-1140.
- 5) 犬塚 貴：悪性腫瘍に伴う自己免疫性脳炎，*BRAIN and NERVE*, 2016; 68(9): 1049-1055.
- 6) 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.
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al.: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008; 70: 504-511.
- 8) 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.
- 9) Kayser MS, Dalmau J.: Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity and psychosis. *Schizophr Res*, 2016; 176(1): 36-40.
- 10) 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: 157-165.
- 11) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al.: Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2013; 81(12): 1058-1063.
- 12) Kaneko A, Kaneko J, Iizuka T, et al.: Pitfalls in

clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol*, 2018; 265(3): 586-596.

- 13) 大武慧子, 鈴木敦子, 笹瀬重弥, et al.: 高齢者における婦人科腹腔鏡手術-前期高齢者, 後期高齢者での安全性の比較検討-. *産婦人科の実践*, 2016; 65(4): 445-449
- 14) Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M et al: Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995; 39: 949- 955
- 15) Jeon SW, Choi JS, Lee JH et al: Is laparoscopic surgery safe in women over 70 years old with benign gynecological disease? *J Obstet Gynaecol Res*, 2011; 37: 601-605

投稿日：2019年1月13日

採択日：2019年3月22日