言動異常，不穏，下肢異常運動で発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の28歳女性

池田 梨奈^{1) 3)} 西原 梨恵¹⁾ 谷口 幹太^{1) 3)} 森田 昌代^{2) 4)}
藤井 常宏¹⁾ 宇都宮一典³⁾ 田嶋 尚子³⁾ 山田 治男¹⁾
高橋 幸利⁵⁾

要 旨

症例は28歳，女性．突然の言動異常，不穏，下肢異常運動を認めた．頭部画像上明らかな異常所見なく，髄液検査で細胞数の軽度上昇を認め，辺縁系脳炎が疑われた．ステロイドパルス療法， γ グロブリン大量療法が有効であった．左卵巣奇形腫を認め，血清，髄液中グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は82のみ陽性であった．臨床経過としては若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎，Dalmauらの提唱した抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎に酷似し，奇形腫の摘出なく改善傾向を示し，免疫治療が有効であったと考えられた．左卵巣奇形腫摘出術は発症約8カ月後に施行した．

〔日内会誌 100: 487~490, 2011〕

Key words 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)，抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎，卵巣奇形腫，抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体

症 例

患者：28歳，女性．主訴：言動異常，下肢の異常運動．既往歴，家族歴：特記事項なし．生活歴：職業 バイオリン講師．現病歴：某日夜，

突然裸足で家を飛び出し，意味不明で支離滅裂な言動を発した．その後も幼稚な行動をとるなど「精神が正常でない」ことを自覚するようになった．統合失調症が疑われ，発症から4日後，精神神経科に入院．傾眠であり，言動異常が認められた．入院5日目，臥位で両下肢を同時に

〔第210回東海地方会（2010/02/20）推薦〕〔受稿2010/08/27，採用2010/10/09〕

¹⁾ 富士市立中央病院内科，²⁾ 富士市立中央病院神経内科，³⁾ 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科，⁴⁾ 東京慈恵会医科大学神経内科，⁵⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

Case Report: A 28-year-old woman with non-herpetic limbic encephalitis presenting behavioral abnormality, restlessness, and abnormal movement of legs.

Rina Ikeda^{1) 3)}, Rie Nishihara¹⁾, Kanta Taniguchi^{1) 3)}, Masayo Morita^{2) 4)}, Tsunehiro Fujii¹⁾, Kazunori Utsunomiya³⁾, Naoko Tajima³⁾, Haruo Yamada¹⁾ and Yukitoshi Takahashi⁵⁾: ¹⁾ Department of Internal Medicine, Fuji City General Hospital, Japan and ²⁾ Department of Neurology, Fuji City General Hospital, Japan, ³⁾ Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Jikei University School of Medicine, Japan and ⁴⁾ Division of Neurology, Jikei University School of Medicine, Japan and ⁵⁾ Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan.

図 1. 入院後撮影した骨盤部MRI画像（左からT1 強調画像，T2 強調画像，脂肪抑制画像）

骨盤部MRIにて左卵巣に長径 40 mm大の奇形腫を認め，後日施行した摘出術の病理所見にて成熟嚢胞性奇形腫であった。

屈伸するような反復運動が出現し，けいれん発作が疑われ，大脳器質的疾患の精査加療目的で当院転院となった。入院時現症：一般身体所見に特記すべき異常所見はなかった。JCSI-3，せん妄状態を呈したが，神経学的に明らかな局所症状を認めなかった。入院時検査所見：軽度の炎症反応，肝障害を認めたが，血清各種ウイルス抗体価や腫瘍マーカーの上昇，および免疫学的異常所見は見られなかった。髄液細胞数 13.0/μl（単核数 13.0/μl，分核数 0.0/μl），蛋白 29.4 mg/dl，糖 65 mg/dlであった。各種培養検査は陰性。頭部MRIは正常範囲であり，脳波ではび慢性にθ波が混入する非特異的徐波異常のみであった。イムノブロット法による抗グルタミン酸受容体（GluR）抗体は，血清IgG-δ2抗体，IgM-δ2抗体，髄液中IgM-δ2抗体のみ陽性であった。ELISA法による抗GluRε2-NT2抗体，抗GluRζ1-NT抗体，抗GluRδ2-NT抗体は，血清では平均+2SD以上であったが，髄液中では平均+2SD以内であった。また，骨盤部MRIにて左卵巣に長径 40 mm大の奇形腫を認めた。

臨床経過

入院時はヘルペス脳炎を否定し得ず，アシク

ロビルの点滴を開始した。入院 2 日目には間欠的に口部自動症が認められ，発作性に臥位で両下肢を同時に屈伸する，持続 10 分程度の反復運動を認めたため，てんかん発作が疑われフェニトインの投与を行った。この時点で脳波異常は検出されなかった。また，夜間に過換気発作や不穏状態がみられ，呼吸状態が不安定になったため，入院第 4 病日に気管内挿管・人工呼吸器管理とした。鎮静にはミダゾラム，プロポフォールを使用し，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日，3 日間），大量γグロブリン療法（0.4 g/kg，5 日間）を施行した。人工呼吸器管理は入院第 39 病日に離脱し，症状は免疫療法後改善傾向を示した。約 3 カ月の経過で退院となり，発症より約 8 カ月後，卵巣奇形腫摘出術を施行した（病理組織は成熟嚢胞性奇形腫であった）。現在日常生活動作（ADL）は自立したものの，まだ復職せず，摘出術後意欲の向上は認められているが，外来通院にて経過観察を行っている。

考 察

若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（acute juvenile female non-herpetic encephali-

図 2. 入院後経過図

tis : AJFNHE) とは、急性期に精神症状、意識障害、痙攣、中枢性過換気など重篤な症状を呈し遷延経過を示すも比較的予後良好な疾患であり、抗GluRε2 抗体が高頻度に検出される脳炎と言われている^{1,2)}。一方、卵巣奇形腫に合併した傍腫瘍性脳炎は、イオンチャネル型抗GluR抗体である抗NMDA受容体抗体が病因と言われている³⁾。両者の臨床像は近似しており、その後AJFNHE患者にて卵巣奇形腫が高率に検出され、両者はほぼ同一疾患と考えられている⁴⁾。

本症例において、①血清ではNMDA型GluRのサブユニットであるGluRε2 (NR2B)、GluRζ1 (NR1)、及びGluRδ2 に対する抗体が陽性で、髄液中ではIgM-抗GluRδ2 抗体が陽性であり、②卵巣奇形腫は存在したが、摘出せず脳炎は回復、③免疫療法が有効であった。抗NMDA受容体複合体抗体は測定しておらず不明であり、Dalmauらの提唱した抗NMDA受容体脳炎のデータとは必ずしも合致しないが、臨床経過としてはAJFNHEの病態に酷似し、神経細胞膜表面に発

現する抗原を認識する自己抗体に対する免疫治療が有効であったと考えられた。各種の報告にて腫瘍摘出が有効であると言われている⁵⁻⁷⁾。本症例にても、免疫療法後、生命を脅かすような状態を逸し、症状は改善傾向を示した。本人、家族の希望もあり在宅療養にて自然軽快を期待したため、急性期を脱した時点での手術は行わなかった。しかしその後も幼稚性を残し、見守りを要するADLであり、復職は困難であった。後遺症の可能性も否定できないが、再発予防も含め、さらなるADLの向上を期待し、発症約8カ月後に腫瘍摘出術を行った。本疾患での免疫応答は永続せず自然消退し、腫瘍未切除でも急性期を過ぎれば緩徐に回復する疾患といわれている⁸⁾。しかし、発症4カ月以内に摘出した場合、転帰、再発率ともに改善するとの報告があり⁹⁾、積極的免疫療法に加え、急性期の不安定な全身状態を脱した時点での可及的速やかな腫瘍切除により、さらに早期の機能回復が見込めた可能性があったと考えられた。

謝辞 本症例を報告するにあたり、抗GluR抗体を測定して頂きました国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利先生に深謝致します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 西村敏樹, 他：無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性に起こり、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—, *Neuroinfection* 2: 74–76, 1997.
- 2) 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* 48: 827–836, 2004.
- 3) Dalmau J, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25–36, 2007.
- 4) Kamei S, et al: Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: Relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 48: 673–679, 2009.
- 5) Nokura K, et al: Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 95: 367–373, 1997.
- 6) Okamura H, et al: An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet* 350: 488, 1997.
- 7) Seki M, et al: Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurosurg psychiatry* 79: 324–326, 2008.
- 8) Iizuka T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70: 504–511, 2008.
- 9) Dalmau J, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091–1098, 2008.