

自己免疫性脳炎の最近の話題

- 抗 NMDA 受容体脳炎 -

中嶋 秀人 大阪医科大学内科学 I・神経内科 講師

1. 非ヘルペス性辺縁系脳炎、自己免疫性脳炎とは？

大脳辺縁系（へんえんけい）とは情動や意欲、記憶、自律神経活動に関わっており、脳の側頭葉にある海馬や扁桃体はこの辺縁系を構成する重要な部位です。辺縁系脳炎とはこの辺縁系が障害される脳炎の総称で、以前は単純ヘルペス脳炎がその代表的疾患でした。しかし、近年になって単純ヘルペスウイルス以外のウイルス、悪性腫瘍の遠隔効果による傍腫瘍性神経症候群、さらに自己免疫機序も辺縁系脳炎の原因になりうるということが判明し、これら単純ヘルペスウイルス以外の原因によるものを非ヘルペス性辺縁系脳炎と呼ぶようになりました（図 1）。自己免疫機序にも様々なものがあり、膠原病に関連した脳炎、感染後や予防接種後に生じることの多い急性散在性脳脊髄炎、神経細胞に対する自己抗体（神経細胞の膜表面に存在する受容体に対する抗体など）などありますが、特に抗 NMDA 受容体脳炎が注目され、その報告が増えるとともに相談も多く受けるようになりました。

図 1. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の原因

- 単純ヘルペスウイルス以外のウイルス
- 傍腫瘍性神経症候群
 - 傍腫瘍性辺縁系脳炎
 - 抗Hu抗体, 肺小細胞癌
- 自己免疫性脳炎
 - 抗NMDA受容体脳炎
 - 抗NMDA受容体抗体
 - 卵巣奇形腫を有する若年女性に生ずる辺縁系脳炎
 - 抗VGKC複合体抗体関連脳炎
 - 中年期以降に記憶障害を呈する辺縁系脳炎

2. 抗 NMDA 受容体脳炎とは？

抗 NMDA 受容体脳炎とは、脳の神経細胞に存在し神経情報伝達など神経機能に役割を持つグルタミン酸受容体である NMDA 受容体に対してできた抗体（抗 NMDA 受容体抗体）によって発症する自己免疫性脳炎です。本症の患者さんは若年女性を中心に小児から成人と幅広く、症状は発熱に加えて興奮・幻覚・妄想など精神病症状が必発で、その後に無反応状態、昏睡、重篤なけいれん重積や全身の不随意運動を呈します。けいれんや不随意運動は抗けいれん薬では改善できず、自発呼吸が減弱するため人工呼吸器管理が必要になることが多く、さらにこれら重篤な神経症状が数ヶ月、時に 1 年以上遷延することも少なくありません（図 2）。2007 年に Dalmau 教授により抗 NMDA 受容体抗体が発見され、本疾患が自己免疫機序による脳炎であることから、ステロイド薬、免疫グロブリン製剤、血漿交換療法、免疫抑制剤による治療が行われるようになり、早期発見早期治療が奏功する患者さんの報告も見られるようになってきましたが、難治症例も多く存在する状況が続いていると思われています。

図2. 抗NMDA受容体脳炎の臨床症状とステージ

1. 前駆期
非特異的感冒症状：発熱，頭痛，倦怠感
2. 精神病期
無気力，抑うつ，不安，認知行動障害
急性統合失調様症状：興奮，幻覚，妄想
100例中77%が精神科を初診
3. 無反応期
中枢性低換気（66%）：2～40週人工呼吸器管理
4. 不随意運動期
ロジスキネジア，ミオクローヌス，ジストニア
5. 緩徐回復期
長期昏睡状態にありながら緩徐に回復

2007 年の抗 NMDA 受容体抗体の発見以降に抗 NMDA 受容体脳炎の名称が定着しましたが、それ以前では若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎として報告があり、2007 年の全国疫学調査により両者は同一疾患であると結論付けられました。この全国疫学調査で国内の抗 NMDA 受容体脳炎患者の年間発症率は人口 100 万当たり 0.33 人と推定されました。その後の抗 NMDA 受容体脳炎の認識度の向上とともに発症率は高くなっていることが考えられますが、希少性の高い疾患といえます。原因として抗 NMDA 受容体抗体の関与は間違いなく、約 4 割の患者さんに卵巣奇形腫の合併が認められ、腫瘍が脳炎発症に関連

していると考えられますが、抗 NMDA 受容体抗体が産生される仕組み、さらに脳炎の発症機序の詳細については未だ不明なところも多くあります。

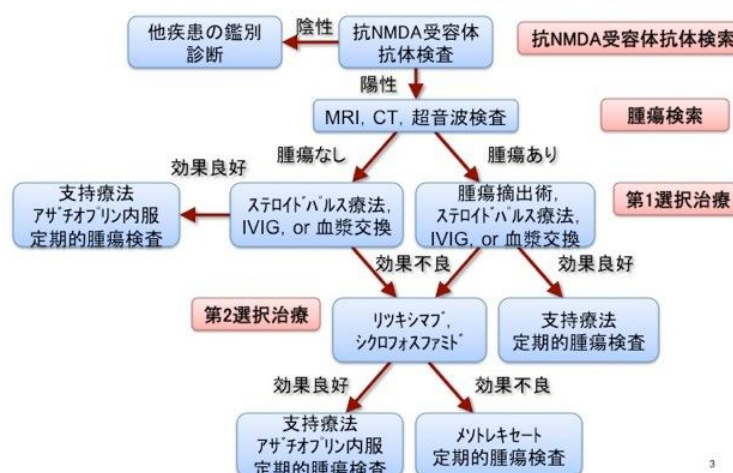
学会から正式に公表された診断基準はまだありませんが、特徴的な臨床症状とされる抗 NMDA 受容体脳炎の 5 徴（1.統合失調症様精神症状、2.痙攣発作、3.無反応・緊張病性混迷状態、4.中枢性低換気、5.奇異な不随意運動）と血液と髄液検体中の抗 NMDA 受容体抗体陽性は診断基準に準ずるものとして確立してきたと思われま

3. 抗 NMDA 受容体脳炎の治療は？

治療指針として、卵巣奇形腫など腫瘍が発見された場合、早期に外科的切除されることが薦められ、腫瘍の摘出により症状遷延が短縮するとされています。2011 年に Dalmau 教授により示された治療指針では、まず腫瘍を検索して確認されたら早期切除をおこない、併せて第一段階の治療としてステロイド薬、免疫グロブリン製剤、血漿交換療法を行うことを推奨しています。これら第一段階治療に軽快しない場合には、続いて第二段階の治療であるシクロフォスファミドやリツキサンの免疫抑制剤の使用を推奨するとしています（図 3）。しかし、国内では保険適応の条件から使用には制限もあり、実際の臨床の現場では治療に難渋する患者さんが多く、可能な治療を順番に、あるいは繰り返して行うことも少なくなく、確実な治療効果が得られる治療法が確立した状況には至っていません。われわれの施設では発症早期の血漿交換療法導入が奏功した症例を報告しましたが、現時点では、いかに早期に抗 NMDA 受容体脳炎を疑い、早期に上述の治療を開始できるかが重要なポイントになると考えられます。

図3. 抗NMDA受容体脳炎治療のアルゴリズム

Dalmau J et al. Lancet Neurol 2011. 10(1): 63-74.



本疾患は神経疾患が数ヶ月から 1 年以上の長期に渡り遷延することが特徴であり、生活面に長期に渡る支障が生じます。さらに、これは単に後遺症が残存した状態ではなく、脳炎の活動性が遷延した状態であるため、この期間は上記にあげた治療をあきらめず継続する必要があります。長期間に渡る積極的治療に対する支援も必要になります。2013 年の Dalmau 教授の報告では、抗 NMDA 受容体脳炎発症後 18 ヶ月後までは上記の免疫治療による予後改善効果が得られることが示され、第一段階の治療、軽快しない場合は第二段階治療を行うことを改めて推奨しています。

4. まとめ

これまで脳炎疾患は単純ヘルペスウイルスなどウイルスや細菌、その他の病原体によって引き起こされることが多いとの認識がありましたが、近年、自己免疫機序による脳炎が明らかになり、抗 NMDA 受容体脳炎はここ数年、特に認識が高まった疾患です。2010 年からの「SAKURA」年次集会でも抗 NMDA 受容体脳炎の患者さんの参加者が年々増えており、今年は参加者の約 7 割の方がその患者さん及びご家族の方であり、患者さんを含めた世間の皆さんの注目度も高まっています。今後は抗 NMDA 受容体脳炎の診断と治療の適正化のための診療ガイドラインの作成、さらに病態解明と新規治療薬の開発につなげるための研究を推進しなければならないと考えます。