

自己免疫性脳炎/脳症

- SAKURA 名古屋集会に寄せて 抗 NMDA 受容体脳炎を中心に -

植田 晃広 藤田保健衛生大学医学部 脳神経内科学教室 講師

1. はじめに

自己免疫性脳炎とは、本来体の防衛に働いている免疫系が誤って自己の脳を攻撃してしまう脳炎であり、近年報告が増えているものには NMDA (N-methyl D-aspartate) 受容体脳炎があります。その他にも多くの種類の脳炎や脳症が報告されており、代表的な疾患を図 1 にまとめました。脳症は、脳炎とは異なり脳の炎症を伴わない脳の障害として使用されてきました。図 1 の Wernicke 脳症、ペラグラ脳症はビタミンの欠乏によって発症する脳症です。これら脳炎や脳症はそれぞれ異なった疾患ではありますが、病気の始まりのころに精神疾患に似た症状を呈することがあることなど、診療の現場では特に疾患の初期には鑑別しにくいことがあります。

図1 自己免疫脳炎/脳症

- ・抗NMDAR (N-methyl D-aspartate receptor) 抗体陽性脳炎 (NMDA受容体脳炎)
- ・VGKC (voltage-gated potassium channel) 抗体「関連辺縁系脳炎
- ・橋本脳症 (抗NAE: NH₂-terminal of α -enolase抗体)
- ・Neuromyelitis optica (NMO) 視神経脊髄炎 (抗AQP4抗体)
- ・脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN: encephalomyeloradiculoneuropathy、抗中性糖脂質抗体陽性脳炎)
- ・傍腫瘍性辺縁系脳炎 (抗Hu抗体など)
- ・再発性多発軟骨炎に伴う辺縁系脳炎
- ・Wernicke脳症 (ビタミンB1の欠乏)
- ・ペラグラ脳症 (ニコチン酸の欠乏)

2. NMDA 受容体脳炎と卵巣奇形腫

NMDA 受容体脳炎は、2007年に抗 NMDA 受容体抗体が発見されたことから、新たな疾患概念としてまとまってきましたが、それ以前からそのような疾患が

存在することは知られていました (図 2)。

患者さんの報告が増加するとともに、当初卵巣奇形腫を合併する若い女性に発症する脳炎とされていたものが、次第に卵巣奇形腫を合併しない患者さんの報告が増加し、2013年時点では卵巣奇形腫を合併する患者さんは38%と半数を大きく下回るということがわかってきました。これは、卵巣奇形腫に存在する NMDA 受容体に対して産生されるようになってしまった抗 NMDA 受容体抗体が中枢神経に作用し脳炎を来すという従来より考えられてきた病態が全ての患者さんに当てはまる訳ではないことを示しています。また、抗 NMDA 受容体抗体が神経細胞上の NMDA 受容体に作用すると、NMDA 受容体が神経細胞の中に沈み込んで内在化してしまい、NMDA 受容体の機能が低下するということが新たに解ってきました。

図2 抗NMDAR抗体陽性脳炎 (NMDA受容体脳炎)

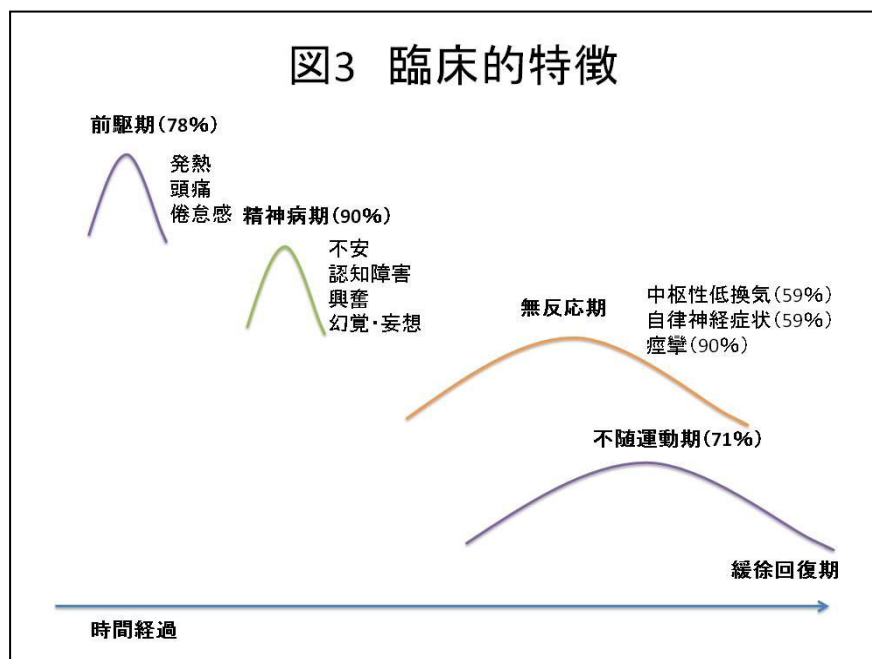
- 1997年 若年女性で、卵巣奇形腫を有する、精神症状で発症し、重篤な病状を呈し、長期的な予後の良好な症例の報告。(Nokura et al. Okamura et al.)
- 2004年 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)として疾患概念がまとめられた。(亀井ら)
- 2005年 血清・脳脊髄液中に自己抗体が発見された。(Vitaliani et al.)
- 2007年 抗NMDAR抗体が発見され、NMDA受容体脳炎と命名された。(Dalmau et al.)

3. NMDA 受容体脳炎と症状、検査

発症は若年女性を中心に、小児から高齢者まで幅広く報告されています。まず前駆期と呼ばれる風邪のような症状を呈し、その後、精神病期とよばれる幻覚や妄想など統合失調症に類似した症状を呈する時期に移行します。精神病期には多くの患者さんが精神科を受診したりあるいは入院されたりします。次第に精神病症状が落ち着くとともに、無反応期と呼ばれる外界に対しての反応が乏しくなってしまう時期に移行します。この時期には、中枢性低換気といった呼吸が弱くなる症状から人工呼吸器管理を必要とされる患者さんや、自律神経症状と呼ばれる血圧が上がったり下がったり、唾液が沢山流出してしまう症状を呈する患者さんもあります。無反応期と重なって不随意運動期とよばれる、

顔をしかめるような、物を咬むような、あるいは手足を捻じる様な不随意運動が出現します。この不随意運動が消えていくとともに、緩徐回復期となり数ヵ月から年の単位で回復していくと考えられています (図 3)。

検査では、やはり抗 NMDA 受容体抗体を血液や脳脊髄液から検出することが重要です。NMDA 受容体脳炎であれば、急性期には血液の 85%、脳脊髄液の 100% で抗 NMDA 受容体抗体が検出できるとされています。逆に脳炎や脳症が疑われた時に一般的に行われる頭部 MRI、脳波、脳脊髄液の検査では、頭部 MRI で異常が認められるのは 33%、脳波での異常は 90%、脳脊髄液一般検査での異常は 79%と報告されています。またこれらの一般的な検査では異常が検出されても、非特異的異常と呼ばれるものであり NMDA 受容体脳炎の診断を確実にできるものではありません。これは、NMDA 受容体脳炎を疑って、抗 NMDA 受容体抗体を測定することの重要性を表していますし、逆に少数ですが一般的な検査では異常が捉えられない患者さんが存在する可能性も示しています。



4. NMDA 受容体脳炎の治療

治療としては、卵巣奇形腫やその他の腫瘍が存在すればその切除が回復を早めることが知られていますので、可能な限り腫瘍の切除が選択されます。そのうえで、第一選択とされる治療としては、ステロイド療法、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法が提唱をされており、その組み合わせで初期の治療が展開されていきます。再発の報告では、約半数の患者さんは第一選択の治療

で回復の傾向が得られるとされています。回復の傾向が得られても免疫療法の維持をしつつ、1年に1回は腫瘍の有無の再検査を受けて頂くことが提唱をされております。

第一選択の治療で反応が乏しい患者さんは、第二選択としてリツキシマブや免疫抑制剤のシクロフォスファミドの単独あるいは組み合わせでの治療へ進むことが提唱されております。しかし現実には、第一選択の治療を繰り返し受けられる患者さんが半数、第二選択の治療に進まれる患者さんが半数との報告があります。これは、日本を含めた各国毎の医療制度によるところもあると考えられますし、治療には副作用が伴いますので、実際の患者さんの状態が治療に耐えうるかどうかという判断も主治医がされながら治療法を選択されているのが一般的です。今回の集会では当院でのNMDA受容体脳炎の患者さんの1例をお示しいたしました。まだ、治療の選択の基準が示される以前の患者さんでしたが、現在から振り返りますと第一選択の治療を施行させて頂きました。ご家族と相談しながら、当時決して多く無かったNMDA受容体脳炎の報告から治療法を選択していった訳であります。

5. NMDA 受容体脳炎の予後と再発

2013年の報告ではNMDA受容体脳炎発症から2年後の予後は、全く症状が無いまでに回復された患者さんから援助なしで歩行できる患者さんまでを含め回復と判断いたしますと、81%の患者さんが回復されたと報告をされております。残念ながらお亡くなりになられた患者さんも9.5%に達したと報告されました。

再発は2年間で12%とされ、腫瘍を合併している患者さんでは7%、腫瘍を合併していない患者さんでは15%と報告されています。33%の患者さんは複数回の再発を来しており、その中には反対側の卵巣に奇形腫が発生していた患者さんの報告もあります。現時点では再発を予測する有効な方法はありませんが、やはり奇形腫などの再発が無いかを定期的に検索することは重要と考えられます。

6. まとめ

NMDA受容体脳炎を概説させていただきました。NMDA受容体脳炎以外にも次々と新しい疾患概念が報告をされ、患者さん、ご家族におかれましては、病気のことが解らなければ解らないことへのご心配もあり、新しいことが解って

きてもそれをまたご心配のことと存じます。また、今回報告させて頂いた内容も沢山の患者さんから解ってきた結果であり、それが目の前におられる患者さんお1人お1人にそのまま適応できるものなのかは注意深い主治医の判断が必要になると思われます。ヘルペス脳炎の患者さんにも抗 NMDA 受容体抗体が検出されることがあるなど、NMDA 受容体脳炎も疾患概念の更なる広がりをみせており、現在も研究がすすめられております。私も微力ではありますが、これらの疾患の治療に取り組み、その解明に努力していきたいと思っております。

【参考文献】

Florance-Ryan N et al. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 22(6):739-744. 2010.

Dalmau J et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 10(1):63-74. 2011.

Titulaer MJ et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 12(2):157-165. 2013.