

Scratching Below the Surface

ある夏の午後、27歳の日本人女性が救急部に5日間の「奇怪な挙動」を主訴に運ばれてきた。7日前より嘔気と動悸で始まり、その2日後から続く短期記憶障害、不安症があった。症状は進行し、不穏、幻覚・幻聴、間欠的な筋強直、手足の不随意性痙攣を認めた。

不穏や精神状態の変動のある患者は、救急部のような急性期の状況ではよく見られる。こうした患者の多くは、比較的急性に精神状態（注意力障害）が変化するせん妄と診断される。せん妄も幻覚、不穏状態を含む。鑑別診断は広く、合併症や死を防ぐため緊急治療を必要とする状態もある。診断のための器質的アプローチは必須であり、高収率の試験と効果的な治療が可能となる。

この患者では、側頭葉（記憶障害の原因、また幻覚の原因の可能性あり）、後頭側頭溝（幻視）、大脳基底核（強直と不随意運動）といった脳の複数部位に生じる変化に続いてすぐに、軽度の消化器症状が現れた。これらの症状が多様に局限していることを考慮すると、ある一つの限局した部位が原因とは考え難い。年齢からも、刺激物の使用、橋本脳症中毒、代謝性疾患、脱髄性疾患（急性散在性脳脊髄炎）などの中毒や代謝性疾患を考えるだろう。また、脳炎や脊髄炎の原因となる幅広い疾患を考慮した。

- ・ 感染症（HSV 脳炎、季節を考えるとウエストナイルウイルス、Saint Louis 脳炎、西部ウマ脳炎など）
- ・ 自己免疫疾患：細胞表面抗体-メディエーターの状態。

例えば、抗 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体（NMDAR）脳炎や他の腫瘍随伴状態

患者は生来健康。夫とコロラドのアパートに住み、sick contact(-)

喫煙 (-)、飲酒 (-)、非合法的な薬物 (-)

内服：妊娠用ビタミン剤のみ（妊娠はしていない）

5年前に日本からアメリカに移住。最近の旅行歴なし

夫より、妻は症状が始まってから、断続的に発熱していたとのこと。

発熱

→感染症の可能性上がるが、多くの自己免疫疾患、腫瘍随伴性脳炎、一部の薬剤中毒でも生じる。

- ・ 薬剤使用なく、薬剤性の可能性は低い、除外はできない。
- ・ 特にアメリカ以外で生まれた中枢神経感染の可能性のある患者は、ワクチン接種歴、渡航歴を聴取すべき。アジアでよくある日本脳炎など、感染性脳炎の原因はあるが、日本人はワクチン接種されており、渡米から5年の間隔があり、病歴からも日本固有の疾患とは考えにくい。最初の段階は中毒を除外し、中枢神経感染の徴候を探すため頭部画像検査と脳脊髄液検査を行った。

体温：37.4℃、HR：123bpm、BP：159/102mmHg、RR：20/min、SpO2：98%(room)

混乱、動揺し、叫びながら激しく手足をばたつかせている。また、これらは騒音や明るい光で誘発される。

指示に従えない。注意力や不穏は良くなったり悪くなったりする。

瞳孔：4/4mm、対光反射+/+ 乳頭浮腫 (-)

顔面非対称 (-)、舌偏位 (-)、項部硬直 (-)

見当識障害 (+) のため全ての神経学的所見は取れず。

両側足底屈曲の筋力、深部腱反射：変化なく、左右差なし

患者は非限局性の神経所見を伴う著明な注意力障害と異常行動を認め、びまん性脳合併症を伴っていた。随意運動かどうかは不明だが、激しく揺れる手足から運動障害も考えられた。頻脈は非特異的で、不穏や疼痛、脱水によると思われる。

しかし、持続する洞調律の頻脈は抗 NMDA 受容体脳炎の患者にも認める所見である。そうした患者ではジストニアや舞踏病、顔面のジスキネジアなどの運動障害に加えて自律神経活動性の亢進を認めることがある。

不穏のため、脳脊髄液の採取と画像検査に鎮静が必要であった。造影剤を使った MRI は簡便に利用できないなら、腰椎穿刺後の単純 CT が適切な検査だろう。基本の脳脊髄液検査と細菌検査に加えて、HSV に対する脳脊髄液の PCR も必要だ。死を含め重大な合併症のある HSV 脳炎の可能性に対し、アシクロビルを用いたエンピリック治療を開始した。抗 NMDA 受容体脳炎、抗 α アミノ-3 ヒドロキシ-5 メチルイソオキサゾール-4 プロピオン酸受容体 (抗 AMPAR) 脳炎を検査するため、血清と脳脊髄液の自己抗体の力価を計測した。卵巣奇形腫が抗 NMDA 受容体脳炎と関連しており、奇形腫の除去により完全寛解に至る。そのため、卵巣の画像検査も考慮し、成人女性であれば経膈エコーでも検索可能なことが多い。

細菌性・ウイルス性髄膜炎に対するエンピリック治療 (バンコマイシン、セフトリアキソン、アシクロビル iV) を輸液と共に開始。血清生化学、肝機能、甲状腺機能、CBC は正常だった。尿の薬物検査は陰性、頭部単純 CT も異常所見はなかった。

脳脊髄液検査：WBC：30/ μ L (95%がリンパ球)

糖：87mg/dL (正常：40-80mg/dL)

蛋白：37mg/dL(15-45)

グラム染色も陰性

来院後 12 時間の間に、患者は発熱し、発語も理解できないものとなり不穏状態は悪化した。

ベンゾジアゼピンとハロペリドールによる治療も開始したが、患者は興奮状態になった。

より深い鎮静でさらに診断を進めるため、気管挿管を行い人工換気を開始した。

脳脊髄液の細胞数増加は炎症に一致するものであり代謝疾患や中毒は考えにくい。リンパ球優位で糖は正常なのは、典型的な細菌感染とは異なる。感染 (特にウイルス性)、自己免疫、腫瘍随伴性脳炎にフォーカスが絞られ、これらは今回の脳脊髄液の所見を取りうる。

患者状態が著明に悪化した現時点では特に、次の段階として頭部造影 MRI が重要であり、エンピ

リックな抗菌薬投与にも関わらず病態の進行が示唆される。ほとんどの HSV1 型髄膜脳炎では、この病状では T2 強調と拡散強調で側頭葉に高信号を認める。自己免疫、腫瘍随伴性脳炎においては、様々な程度の所見を認めることがあり、臨床上重篤な所見があっても完全に正常画像であることから、T2 強調や FLAIR で高信号を海馬や小脳、大脳皮質、前頭蓋底、島、大脳基底核、脳幹、そして稀に脊髄に認めることもある。

血中 HIV 抗体、脳脊髄液の梅毒検査も行い、さらなる検査が必要な場合のため検体を保存するよう検査室に依頼した。

単純頭部 MRI では頭蓋内の異常所見は認めなかった。経膈エコーでは左卵巣に高エコー領域が見つかった。(10mm×8mm×8mm)

ステロイド大量療法 (1000mg/day) を開始し、腹腔鏡下左卵巣摘出術が行われ、病理学的診断は成熟奇形腫 (1cm×1cm) であった。

この年代の患者で、正常な頭部 MRI 所見と病理学的に証明された奇形腫の診断から、実質的に抗 NMDA 受容体脳炎、細胞表面抗体・メディエーター腫瘍随伴症候群の診断となった。

これらの患者の最も重要な治療は奇形腫の摘出である。グルココルチコイドと免疫グロブリン静注、血漿交換の組み合わせは、外科的摘出術と併用して、循環抗体をなくすためによく用いられる。シクロホスファミドやリツキシマブを用いた免疫療法も一部の症例では用いられる。治療には数ヶ月を要するが、患者は完全に回復することが多い。

脳脊髄液中の抗 NMDA 受容体は陽性で、1:40 の力価 (正常 < 1 : 1) であり抗 NMDA 受容体脳炎の診断を確定した。同時に検査していた血清中の抗 NMDA 受容体は陰性だった。5 日間の血漿交換療法の後、免疫グロブリン静注療法を施行した。これらの治療にも関わらず、言語刺激に対する応答は低いままだった。重症の自律神経不安定性のために血圧変動が大きく、間欠的に血管作動薬静注が必要であった。口顔面ジスキネジアと痙攣も持続していた。連続脳波検査では反復性の発作波を観察し、複数の抗てんかん薬への抵抗性を認め、最終的には発作波を止めるためにペントバルビタールで昏睡状態にした。発作波の抑制に成功し、追加のペントバルビタールは中止した。鎮静と人工呼吸も中止に成功した。

患者が急性期リハビリテーション施設に退院する時、4つの抗てんかん薬が処方され、その後漸減された。患者は6週間の入院加療後、完全に回復した。現在は抗てんかん薬は抗てんかん薬を内服しておらず、2年間脳炎の再発を認めていない。

Commentary

「変動する精神状態」という非特異的な用語は、覚醒・認知能・行動の変容を表すのによく使われ、救急の場面でよく用いられる。原因は、主要な神経状態、外傷、精神疾患から、敗血症、代謝・内分泌疾患といった全身疾患に及ぶ。この症例は急性発症で特に病歴がなく、びまん性の脳合併症を示唆する特徴があり、一次性の神経疾患の関与にすぐ関心が向いてしまう。薬物関連、アルコール関連症候群、代謝性疾患、感染も考えられる。

多動性運動障害と性別、年齢は、ある抗体による脳炎 - 抗 NMDA 受容体脳炎の可能性も示している。腫瘍は伴う場合と伴わない場合がある。この疾患は、子どもから若年成人によく発症し、ジスキネジアを特徴とすることが多い。

高い罹患率と治療が遅れることが死亡につながる細菌性・ウイルス性脳炎を考えると、エンピリック治療をすぐに開始することは優先度が高い。

「脳炎」とは脳機能障害を伴った脳の炎症を意味する。この状態は様々な臨床症状を呈し、行動変容から限局性、全般性の神経障害、痙攣、発熱などを呈する。一部の症例では原因がわからないものもあるが、最も多い脳炎の原因は感染である。自己免疫性脳炎は全症例の少なくとも 20% に及び、抗体の関与が認知されるに伴い、この疾患は拡大し続けている。脳炎を起こす表面抗体関連症候群は、NMDAR、AMPA、コンタクチン関連プロテイン like 2 (CASPR2)、ロイシン-rich glioma inactivated 1 (LGI1)、glycine receptor, and gamma-aminobutyric acid receptor (GABA-R) などの様々なものがある。細胞内抗原に対する抗体 (Hu、Ri、アンフィフィジン、CRMP5、Yo、Ma2 など) も脳炎を引き起こし、腫瘍に伴うことも多い。自己免疫性脳炎の患者は亜急性に行動・精神症状を発症することが多く、誇大妄想や宗教にのめり込んだりして緊急に精神科入院となる可能性があり、それに引き続き進行すると、ジスキネジアやミオクローヌス、運動失調、自律神経失調、痙攣を起こす。

過去 10 年間に、抗 NMDA 受容体抗体が脳炎の原因として認知されることが増えてきた。抗 NMDA 受容体脳炎は一部の動物でも発症し、最近では監禁されたホッキョクグマで診断された。患者の約 80% が女性で、どの年齢にも起こりうるが 2-40 歳の患者に最も多く報告がある。

抗 NMDA 受容体はリガンド開口型イオンチャンネルで、中枢神経の細胞表面でグルタミン酸受容体として機能し、記憶や学習など様々な範囲の神経活動で重要な役割を持つ。In vivo、in vitro の研究では、抗 NMDA 受容体抗体により細胞表面の NMDA 受容体密度とシナプス局在に可逆的な減少をもたらす、グルタミン酸の機能が減少することが示された。従って、多くの抗 NMDA 受容体の自己抗体を持つ患者に多く認められる精神障害と認知・行動障害は NMDA 受容体の機能低下が原因と推定された。

抗 NMDA 受容体脳炎の診断は臨床症状に基づき、脳脊髄液中の自己抗体で確定する。血漿中に自己抗体を認めることも多いが、陰性が 15% 近く報告されており、臨床的に疑わしければ治療をやめるべきではない。診断が遅れ、検査前に治療を受けた患者では血液検査陰性となりやすい。追加の脳脊髄液検査ではほとんどの抗 NMDA 受容体脳炎の症例で異常を認め、リンパ球優位の細胞増加 (ウイルス性髄膜炎よりは少ない)、軽度の蛋白増加、オリゴクローナルバンド、IgG index の上昇 (脳脊髄液中の免疫グロブリン上昇を示唆) を認める。脳脊髄液検査は脳炎を起こす感染を除外するためにとっても重要である。画像検査はこの疾患を検出する感度は低く、頭部 MRI ではおよそ半分の症例で正常で、その他の症例でも大脳皮質や皮質下に T2 や FLAIR で高信号などはあっても特異的な変化は認めない。脳波検査では異常となることが多く、徐波や痙攣に伴う乱れた活動 ("extreme delta brush" pattern: 20-30Hz のベータ波の頻回な周期活動の burst に重なり、1-3Hz のデルタ波の周期的な律動がある) はこの疾患と関連しているが、抗 NMDA 受容体脳炎に特異的なものではない。最近では、低コストで情報量の多い遺伝子配列決定のプラットフォームの進歩により、感染性・自己免疫性脳炎の診断精度が向上している。

抗 NMDA 受容体脳炎のトリガーには腫瘍や先行感染（特に HSV）もある。卵巣奇形腫が最も多く随伴する腫瘍だが、他の腫瘍も報告されている。（精巣、肺、乳がんなど）また、腫瘍の有無に関わらず、妊婦にも報告されている。抗 NMDA 受容体抗体は胎盤を通過でき、胎児発育不全を起こす。HSV 脳炎と抗 NMDA 受容体抗体の発生に関連があるとする報告もあり、最初の HSV 感染から回復後にこれらの抗体により脳炎が再発する可能性がある。

抗 NMDA 受容体脳炎の管理ガイドとなるデータは、ケースレポートと後ろ向き研究によるものである。血漿交換や免疫グロブリン静注療法による抗体を取り除く初期治療と、それに続く免疫抑制療法（グルココルチコイド、リツキシマブ、または治療抵抗性の場合にシクロホスファミド）による抗体産生の抑制がある。また、卵巣奇形腫を調べる画像検査がとても重要であり、もし確認された場合は迅速に除去すべきである。経膈超音波検査も診断に有用だが、骨盤 CT か MRI も施行すべきだ。自律神経の不安定性と痙攣、重症の不穏に対する治療は難しく、この症例のように呼吸管理と深い鎮静を必要とするかもしれない。ハロペリドールのような抗精神病薬は無効なことが多い。

早期診断と治療により治療成績が改善し、迅速な疾患認識こそ重要である。死亡や身体障害を残すこともあるが、約 75%の抗 NMDA 受容体脳炎の患者は完全、あるいは実質的には回復する。つまり、細胞表面受容体に対して攻撃抗体は作用するが、一方で神経細胞自体はだいたい変化していないということである。

この症例は救急部でよくある症例である「変化する精神状態」を示す患者に対して、系統的なアプローチの重要性を示している。卵巣奇形腫と抗 NMDA 受容体脳炎の関連を認識しておくことで、迅速な診断と治療が可能となり、結果として完全に回復させることができる。