

— 症例報告 2 —

試験腹腔鏡手術で未熟奇形腫と診断された
若年発症の抗 NMDA 受容体抗体脳炎の 1 例

高橋 友梨, 宇賀神 智久, 小野 貴寛
小島 つかさ, 工藤 友希乃, 太田 真理子
熊谷 奈津美, 笹瀬 亜弥, 藤 峯 絢子
佐々木 恵, 赤石 美穂, 渋谷 祐介
平山 亜由子, 倉片 三千代, 早坂 篤
大槻 健郎

要旨: 症例は 18 歳女性, 0 妊 0 産。既往に特記事項はなし。受診 6 日前に 37°C 台の発熱を認め一旦解熱していたが, 突然の奇声, 意識障害などを認めたため救急搬送となった。頭部 MRI, CT 検査では明らかな異常を認めず, 髄液検査でリンパ球主体の炎症細胞上昇を認めた。自己免疫性脳炎疑いで当院神経内科に入院となり, 髄液中に抗 NMDA 受容体抗体を認め, 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断となった。腹部 CT, MRI 検査では奇形腫を疑う所見に乏しく, 免疫療法を先行するも症状改善を認めなかった。腹部 MRI 検査を再検し, 左卵巣内のわずかな信号変化を認めたため入院後 53 日目で試験腹腔鏡手術を施行した。腹腔鏡下左卵巣・卵管摘出術を施行し, 肉眼的に腫瘍性病変を認めた。病理診断では左卵巣未熟奇形腫 (Grade1) であった。術後は免疫療法を継続し, 術後 1 ヶ月頃から症状改善を認めた。術後 88 日目で退院となり社会復帰を果たしている。未熟奇形腫に関しては再発所見なく経過している。

緒 言

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎は Dalmau らによって提唱された, 卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性脳炎であり, NMDA 受容体の細胞外成分に対する抗体 (抗 NMDA 受容体抗体) を有する自己免疫性脳炎である¹⁾。産婦人科においても, 若年女性に好発する, 卵巣奇形腫に随伴する脳炎として知られている疾患であるが, 近年の報告では腫瘍合併率は女性でも 6 割程度で必ずしも腫瘍を随伴しているとは限らない。また, 腫瘍未切除でも抗体の減少を認め, 症状改善したとの報告もある。一方で, 腫瘍が存在する場合は早期の腫瘍切除が治療に効果的と考えられており, 画像上腫瘍が明らかでない場合は治療方

針決定に苦慮する。今回, 術前画像検査で奇形腫が明らかでなく, 試験腹腔鏡手術で未熟奇形腫と診断された若年発症の抗 NMDA 受容体抗体脳炎の一例を経験したため報告する。

症 例

患者: 18 歳女性, 0 妊 0 産
主訴: 発熱, 異常言動
既往歴: 特記事項なし
内服歴: 特記事項なし
家族歴: 特記事項なし
現病歴: 受診 6 日前に 37°C 台の発熱を認め, 一旦解熱していたが, 発熱や突然の奇声, 意識障害などを認めたため救急搬送となった。
来院時現症: 体温 38.1°C, 血圧 125/91 mmHg, 脈拍 125 回/分, JCS I, GCS13 (E4V3M6), 会話は成立しないが発語あり, 時々従命が入る程度。

項部硬直なし。麻痺なし。

来院時検査所見：採血では WBC 10,000 / μ L と軽度上昇を認める以外特記すべき異常は認めなかった。髄液検査ではリンパ球主体の炎症細胞上昇を認めた。

画像所見：頭部 MRI, CT 検査では明らかな異常所見は認めなかった。全身検索目的に施行した造影 CT 検査では両側卵巣に異常所見を認めず (図 1), 他部位にも原因となるような異常所見は認めなかった。

入院後経過：ヘルペス脳炎や抗 NMDA 受容体抗体脳炎を含む自己免疫性脳炎を疑い, 当院脳神経内科に入院となった。臨床症状及び経過から抗 NMDA 受容体抗体脳炎が疑われたため, 入院翌日に当科紹介受診となった。性交渉歴はなく, 集中治療管理中であり鎮静下で婦人科的診察体位をとることが困難であったため, 経腹超音波断層法検査を施行し描出範囲内では明らかな卵巣腫瘍は認めなかった。腹部造影 MRI 検査では左卵巣内に 2 cm 大の嚢胞構造を認めたが, 信号変化からは奇形腫に特徴的な信号変化を認めず, 機能性嚢胞を疑う所見であり明らかな奇形腫は認めなかった (図 2)。入院後, アシクロビルによる抗ヘルペス治療とステロイドパルス療法などの免疫療法を開始した。入院時採取した髄液中の HSV DNA 定量は陰性であり, 入院 7 日目にアシクロビルは中止となった。入院 15 日目に入院時採取した髄液中の抗 NMDA 受容体抗体が陽性と判明し, 抗

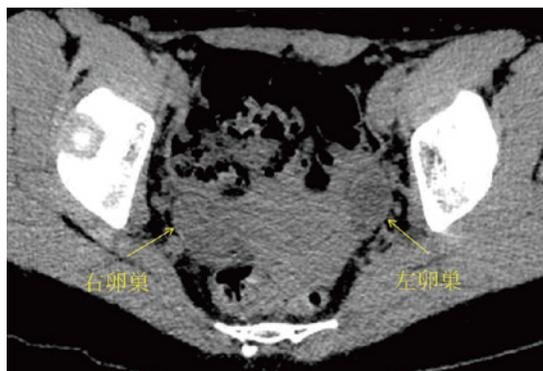


図 1. CT 検査画像
両側卵巣に異常所見を認めなかった。

NMDA 受容体抗体脳炎の診断となった。免疫療法 (ステロイドパルス療法 3 サイクル, 免疫グロブリン大量静注療法 1 サイクル, 血漿交換 1 サイクル) を継続したが症状改善を認めず, 入院 47 日目に当科に再紹介となった。腹部造影 MRI 検査を再検したところ, 左卵巣内に T1W1 高信号, T2W1 高信号, 脂肪抑制で低信号を示すわずかな信号変化を認めた (図 3)。卵巣奇形腫を完全に否定できない所見であり, 入院 53 日目に試験腹腔鏡手術施行の方針となった。術前には家族に対して十分なインフォームドコンセントを得て, 術中の判断で左付属器切除を施行する可能性を伝え, 同意を得た。

手術所見：臍部に 5 mm カメラポート, 右下腹部に 12 mm ポート, 下腹部正中, 左下腹部に 5 mm ポートを設置し, ダイヤモンド型に配置した。気腹圧は 10 mmHg で維持とした。腹腔内には漿液性腹水を少量認めた。腹腔内に明らや播種病変は認められなかった。右卵巣は異常所見を認めなかった。左卵巣は軽度腫大していたが明らかな腫瘍部位は特定できず, 根治性を考慮し左付属器切除とした。切除した左付属器をメモバッグ®内に収容し, 12 mm ポート創より体外に回収した。腹腔内での腫瘍被膜破綻は認めなかった。手術時間 1 時間 15 分。出血量は少量であった。摘出左卵巣に割を入れて確認したところ, 肉眼的に約 2 cm の嚢胞性病変を認め, 嚢胞内容は毛髪や脂肪様組織を含んでいた (図 4)。

病理所見：HE 染色では, 皮膚付属器, 脂肪織, 軟骨等を認め, ロゼット構造を呈する未熟な神経管様構造を認めた (図 5)。免疫染色では AE1/AE3 陰性, vimentin, NSE, S100 陽性であり (図 6), 未熟奇形腫 (Grade1) の診断となった。

術後経過：術後も免疫療法 (ステロイドパルス療法 1 サイクル, 免疫グロブリン大量静注療法 1 サイクル, 血漿交換 1 サイクル) を継続したが症状改善を認めず, 術後 27 日目よりリツキシマブ療法を開始した。その後徐々に意識レベルが改善し, 術後 33 日目に従命が入るようになり, 術後 49 日目に人工呼吸器を離脱, 術後 65 日目に気管カニューレ抜去となった。その後もリハビリを

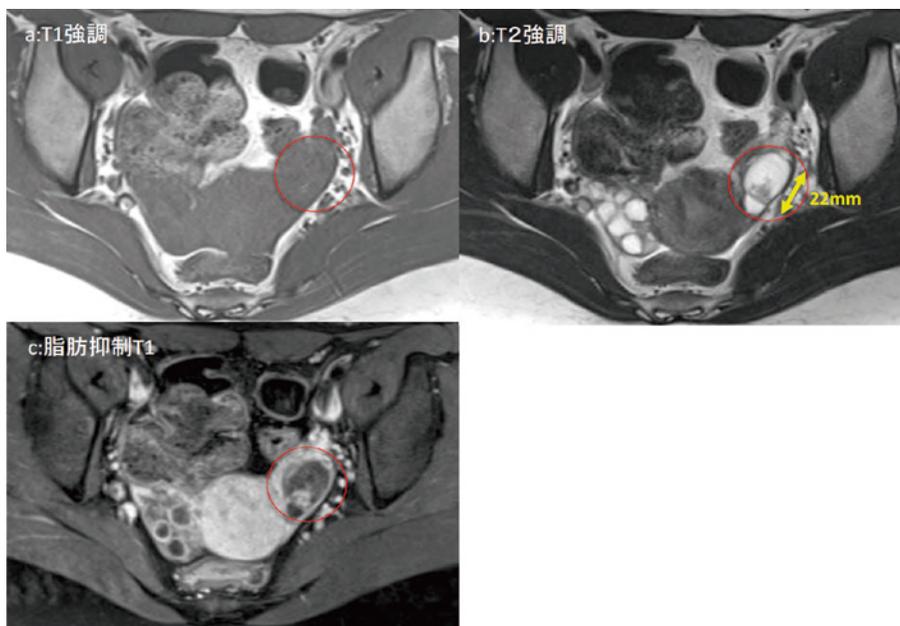


図2. 当科初診時 MRI 検査画像
左卵巣内に 2 cm 大の嚢胞構造を認めたが (a, b, c: 赤丸), 信号変化からは機能性嚢胞疑いであった.

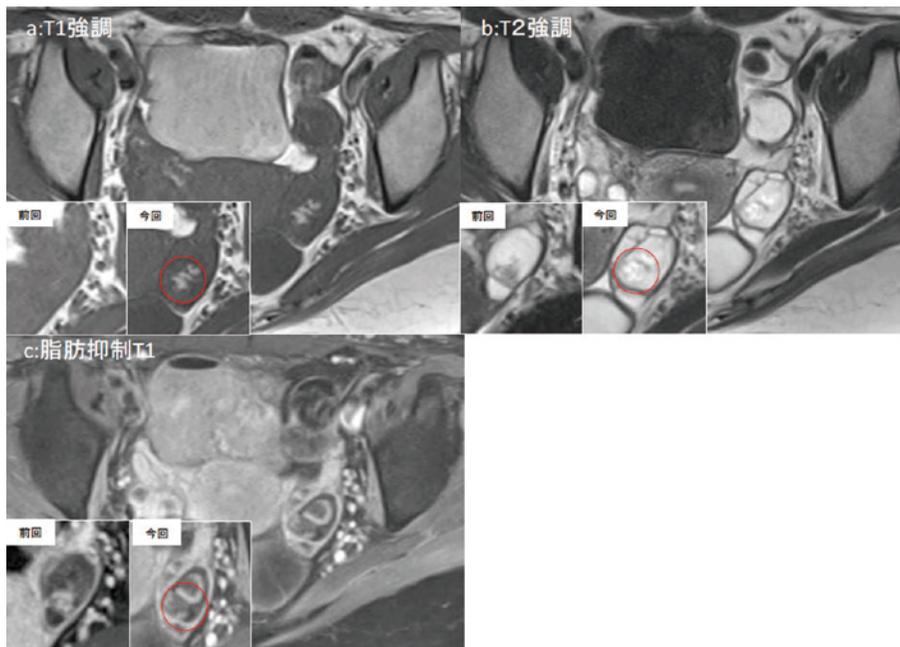


図3. 再検した MRI 検査画像
左卵巣腫瘍内に T1W1 高信号, T2W1 高信号, 脂肪抑制で低信号の奇形腫を疑うわずかな信号変化を認めた (a, b, c: 赤丸).

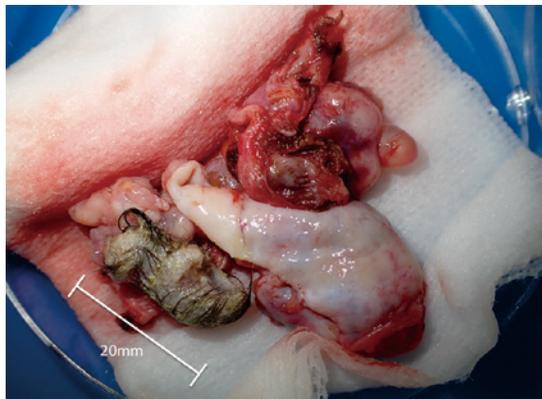


図4. 摘出標本（肉眼像）
肉眼的に脂肪，毛髪を認め，腫瘍は約2cmであった。

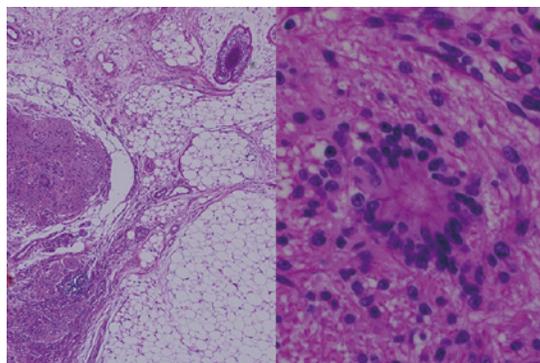


図5. 病理組織像（HE染色）
皮膚付属器，脂肪織等を認め，ロゼット構造も認められた。

継続し，術後82日目には伝い歩きが可能となるまで回復した。術後88日目に退院となり，以後外来リハビリを継続し社会復帰を果たしている。未熟奇形腫に関しては当科で経過観察を行っているが，術後1年時点で再発を認めていない。

考 察

抗NMDA受容体抗体脳炎は，2007年にDalmauらによって提唱された卵巢奇形腫に随伴する傍腫瘍性脳炎であり，NMDA受容体の細胞外成分に対する抗体（抗NMDA受容体抗体）を有する自己免疫性脳炎である¹⁾。発症機序は未だ完全に明らかにはされていないが，神経細胞を含有する奇形腫の組織破壊や，単純ヘルペスウイル

スによる神経細胞障害が契機となり，NMDA受容体が樹状細胞により抗原として認識され，抗NMDA受容体抗体により神経伝達が阻害され脳症を発症すると考えられている²⁾。

疫学的には，2008年のDalmauらによる報告によると，100例中91例は女性，年齢中央値は23歳（発症年齢は5～76歳）であり，若年女性に好発する。発症頻度は不明であるが若年者に限ると単純ヘルペス脳炎の約4倍とも報告されており，決して稀な疾患ではないと考えられている³⁾。女性の腫瘍合併率は62%であり，そのほとんどが卵巢奇形腫であったと報告している⁴⁾。腫瘍合併率は報告では6割程度であるが，2009年のAANでは剖検時初めて7mm大の卵巢嚢胞が発見され組織学的に成熟奇形腫と診断された報告があったこと，MRI検査上卵巢嚢胞内に脂肪成分を認めないにもかかわらず試験開腹後病理学的に奇形腫と診断された脳炎患者もおり，実際にはより多くの患者が卵巢奇形腫を合併している可能性も示唆されている¹⁾。

本疾患の臨床症状としては，統合失調症様神経症状，痙攣発作，無反応・緊張病性混迷状態，中枢性低換気，奇異な不随意運動が5徴として挙げられている。臨床経過は特徴的であり，初期は発熱などの非特異的の感冒症状を認め（前駆期），その後興奮，妄想等の統合失調症様の症状を認める（精神病期）。精神病期を過ぎると昏睡類似の無反応状態に至り（無反応期），口部や手指の不随意運動を認める時期（不随意運動期）を経て，緩徐回復期に至るとされている¹⁾。痙攣発作は抗てんかん薬も一般的には無効とされている。また，無反応期に至ると自発呼吸は減弱しはじめ，人工呼吸器管理が必要となる。

診断はProbableとdefinite抗NMDA受容体抗体脳炎の診断基準に基づいて診断する（表1）³⁾。確定診断にはIgG型抗GluR1抗体の同定が必須であり，血清ではなく髄液を用いて適切な方法で抗体を測定することが重要である³⁾。抗体の検出に関しては，当院では複数の自己免疫性脳炎の原因抗体（AMPAやGABA抗体など）を検出することができる検査を使用しており，他細胞外の抗

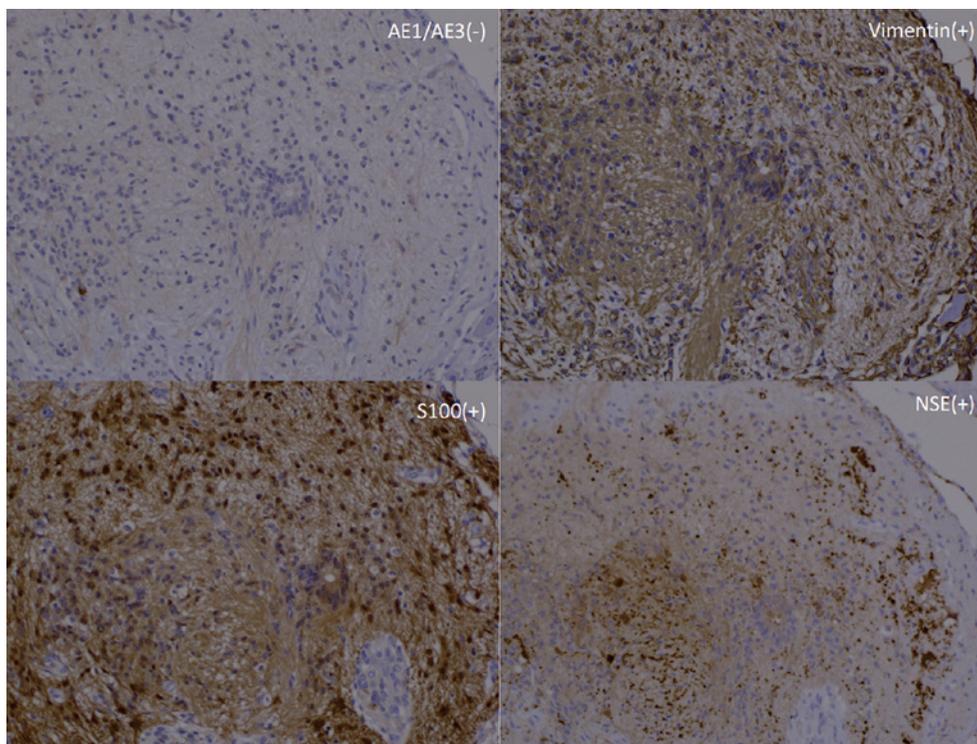


図 6. 病理組織像（免疫染色）
AE1/AE3 陰性，vimentin, NSE, S100 陽性であった。

原を標的とした自己免疫性脳炎の否定も行うことができる。また、結果は約 1 週間で判明し、早期の診断が可能である。

治療戦略としては、腫瘍の有無や免疫治療に対する反応性を評価し、方針を決定していく（図 7）。

腫瘍合併例ではファーストラインの治療として、早期腫瘍切除と免疫療法の併用療法が推奨されている。腫瘍切除前に免疫療法を用いても効果が十分に発揮されないことも指摘されており、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。また、傍腫瘍性辺縁系脳炎の症例であるが、早期腫瘍切除により免疫療法を施行せず根本的な治療が行えたと考えられる症例も存在しており⁵⁾、早期腫瘍切除は治癒や長期予後の観点から重要である。治療アルゴリズムにおいては抗体陽性確認後に画像評価となっているが、早期手術の治療効果を考慮し、抗体による確定診断前に手術を施行している症例報告も散見される²⁾。腫瘍

の有無の評価は CT 検査や MRI 検査、超音波断層法検査などの画像診断で行うが、2021 年の報告によると、画像評価で確認された腫瘍径は 15–80 mm であり、15 mm の腫瘍は CT 検査では確認できず超音波断層法検査ではじめて確認されている⁶⁾。経膈超音波断層法検査は婦人科疾患の確認に有用であるが、本疾患は若年発症が多く性交渉歴がない場合もあること、鎮静下で診察体位をとることが困難な場合が多いため施行が難しい場合がある。腫瘍径が小さい場合は腫瘍が確認されず腫瘍切除が遅れてしまう可能性があり、CT や MRI 画像検査を行う際も thin slice で施行する、撮影時にブチルスコポラミン臭化物を投与しアーチファクトの軽減に努めるなど、画像撮影の面でも工夫が必要と考えられる。

画像検査上腫瘍非合併例と考えられる場合では免疫療法が主体となるが、画像検査では確認できず剖検ではじめて腫瘍が確認されたような、微小

表 1. 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断基準

Probable 抗 NMDA 受容体脳炎¹

以下の 3 つの診断基準を全て満たす。

1. 以下の 6 つの主要症状のうち、少なくとも 4 症状が 3 カ月以内に急速に出現する。
 - a. 異常な精神・行動異常、あるいは認知機能障害
 - b. 言語障害 (言語促進, 発語量低下, 無言)
 - c. 痙攣発作
 - d. 異常運動, ジスキネジア, 固縮, 姿勢異常
 - e. 意識レベルの低下
 - f. 自律神経障害あるいは中枢性低換気
2. 少なくとも以下の何れかの検査所見を認める。
 - a. 異常な脳波所見 (局所あるいは瀰漫性徐波化, 基礎律動の乱れ, てんかん活動, あるいは extreme delta brush)
 - b. 髄液細胞増多, あるいは OCBs 陽性
3. 他の疾患が除外できる。

但し、奇形腫を有する場合には上記主要症状の 3 つを認めれば probable 抗 NMDA 受容体脳炎と診断できる。

Definite 抗 NMDA 受容体脳炎¹

他の疾患が除外でき、上記 6 つの主要症状のうち 1 つ以上を認め、かつ IgG 型抗 GluN1 抗体を認めれば definite 抗 NMDA 受容体脳炎と診断できる。

¹ 数週間前に単純ヘルペス脳炎を発症した既往がある患者では、本抗体を介して再発性自己免疫性脳炎を発症することがある。

² 抗体検査は髄液で実施すべきである。血清のみでしか抗体検査ができない場合には、cell-based assay に加え、生きた海馬培養細胞、あるいは脳凍切片を用いた免疫組織化学で抗神経細胞表面抗原抗体の存在を確認しなければならない。

な奇形腫を合併した症例の報告も認められている¹⁾。そのため、治療難治性の場合には画像検査の再検や試験的な手術も検討されうると考える。

免疫療法としては、ステロイドパルス療法や血漿交換、免疫グロブリン大量療法が用いられており、難治例では、セカンドラインの治療としてリツキシマブ療法やシクロフォスファミドパルス療法が推奨されている⁷⁾。Dalmau らによる報告によると、ステロイドパルス療法 (1,000 mg IV/day, 5days) と免疫グロブリン大量療法 (0.4 g/kg/day, 5days) を行い、最終投与 2 週間後に治療効果判定を行う。有効であれば経過観察を行い、1 ヶ月後に再投与を検討する。無効の場合は年齢により治療法が異なり、16 歳以上であればリツキシマブ (375 mg/m², 週 1 回 (4 回)) またはシクロフォスファミドパルス療法 (750 mg/m², 月 1 回 (6 回))

の併用療法を用いるが、16 歳未満の小児ではリツキシマブを優先的に使用し、反応が乏しい場合にシクロフォスファミドを追加するなど、年齢に考慮した指針を提示している³⁾。

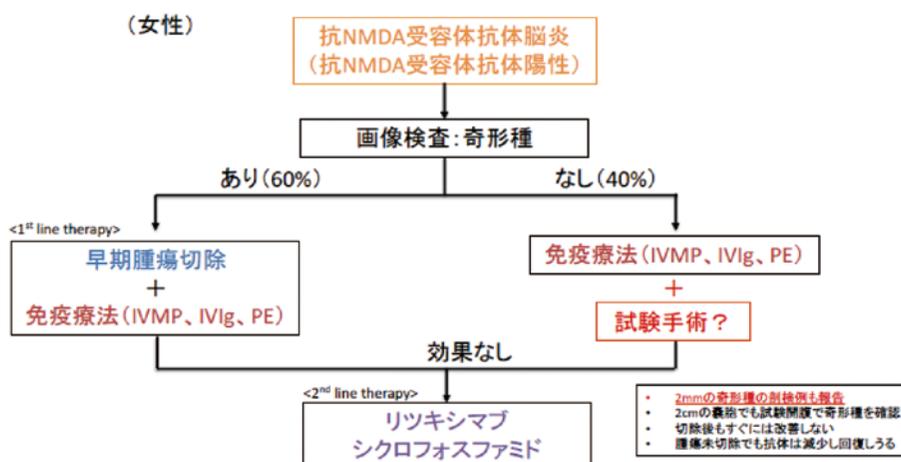
腫瘍合併例での術式選択については、腫瘍径などを考慮し開腹または腹腔鏡手術を選択するが、意識障害や呼吸障害により人工呼吸器管理などの全身管理が必要な場合も多く、低侵襲な腹腔鏡手術が選択される場合が多い。また、若年女性で好発する疾患であり、妊孕性温存を考慮する必要がある。若年発症例では卵巣腫瘍核出術が選択される場合が多いが、成熟嚢胞性奇形腫のうち 26-60% 程度は未熟奇形腫との報告もあり⁸⁾、非 NMDA 受容体抗体脳炎の奇形腫症例と比較し頻度が高い。迅速診断で未熟奇形腫を診断し付属器切除を選択することができた症例の報告もあるが⁸⁾、全症例に迅速診断を行うことは難しく、悪性所見の有無については画像検査を含め術前に慎重に検討する必要があると考えられる。微小な病変や腫瘍遺残により症状改善が乏しい場合や再発する可能性もあり²⁾、その場合は年齢や妊孕性等を考慮した上で付属器切除も考慮しうると考えられる。また、術前診断で良性腫瘍の可能性が高い場合でも、術中被膜破綻を来した場合は十分な腹腔内洗浄や腹腔内の遺残がないかは十分に確認する必要がある。

治療後の予後に関しては、Titulaer らの報告⁹⁾によると、一次治療を行った 472 人のうち、4 週間以内に症状改善を認めたものは 251 人 (53%) であり、残りの 221 人 (47%) は改善を認めなかったとされている。そのうち治療アルゴリズムに沿って治療を行い 2 年間経過観察できた 252 例では、最終的に 203 例 (81%) が予後良好 (modified Rankin Scale において Scale 0~2) であり、死亡例は 24 例 (9.5%) であった。長期的な予後は比較的良好であるが死亡例も約 10% 認めた。

本症例は、臨床経過は典型的な経過を辿っており、抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断は比較的容易であったと考えられる。抗 NMDA 受容体抗体脳炎を疑い、早期に抗体検査を提出することができたため、抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断は迅

<治療方針>

IVMP:ステロイドパルス療法
IVIg:免疫グロブリン静注療法
PE:血漿交換



飯塚高浩: 抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床と病態. 臨床神経. 2009;49(11):774-778より改変

図 7. 治療アルゴリズム

速に行うことができた。一方で、経腹超音波断層法検査や CT, MRI 検査では明らかな腫瘍病変が認められず、免疫療法を先行したが治療抵抗性であった。再度腹部 MRI 検査を施行し、わずかに腫瘍を疑う所見を認めたため手術の方針となったが、初回の画像検索で病変が認められず、手術施行までに時間を要した。今後、卵巣の病変が小さい症例に対しては、卵巣にフォーカスを当てた MRI 検査を thin slice で施行するなど、画像検索に関しても工夫が必要であると考えられた。術式に関しては、人工呼吸器管理を含む集中治療室での全身管理が必要な状態であったこと、腫瘍径も小さいことから、より低侵襲な腹腔鏡手術を選択した。本症例は若年発症であり、術前の画像検査からは積極的に悪性腫瘍を疑う所見は認めなかったため本来であれば卵巣腫瘍核出術が望ましいと考えられたが、治療抵抗性であったこと、腫瘍が小さいため術中に肉眼的に腫瘍部位が特定できなかったこと、核出術では腫瘍残存の可能性があったことなどを考慮し、付属器切除とした。病理診断では未熟奇形腫であり、結果的には付属器切除が望ましい症例であったが、手術決定や術式選択

の難しさを再認識した症例であった。また、本症例では術直後に症状改善は乏しかったが、セカンドラインの免疫療法後に著明な改善を認め、約半年で社会復帰可能なレベルまで回復を認めている。本症例は腫瘍摘出まで時間を要した一方で短期間で回復を認めておりかなり予後良好な症例であったが、文献的にも早期の腫瘍摘出が予後改善に寄与しており、腫瘍の早期の発見、手術介入の重要性は常に意識する必要があると考えられる。

結 語

典型的な抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床経過であったが、画像診断では明らかな奇形腫の診断を得られず、腹腔鏡治療までの決断に非常に苦慮した 1 例を経験した。腫瘍合併を認める抗 NMDA 受容体抗体脳炎では早期腫瘍切除が治療予後を決定する因子となりうるため非常に重要であり、術前診断で明らかな腫瘍を認めない場合や難治例の場合、術前の画像検査の再評価や工夫が必要と考えられた。また、若年で好発すること、未熟奇形腫の合併率などから、術式や迅速検査の

可否等十分な検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は第 61 回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。また、症例報告することに関して患者の同意を得ている。

文 献

- 1) 飯塚高浩：抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床と病態。臨床神経 **49**(11)：774-778, 2009
- 2) 寶田健平 他：抗 NMDA 受容体脳炎をきたし、腹腔鏡手術を行った卵巣成熟奇形腫の 2 例。日産婦内視鏡誌 **35**(2)：283-289, 2019
- 3) 飯塚高浩：自己免疫性脳炎における早期診断と早期治療の重要性。神経治療 **35**(3)：231-236, 2018
- 4) Dalmau J et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* **7**(12) : 1,091-1,098, 2008
- 5) 松田亜季 他：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。日産婦内視鏡誌 **35**(2) : 257-261, 2019
- 6) Marina Pekar-Zlotin et al. : Ovarian Dermoid Cysts Associated with Paraneoplastic Syndrome N-methyl-D-aspartic Acid Receptor Antibodies Encephalitis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* **6**(28) : 1,190-1,193, 2021
- 7) Dalmau J et al. : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* **10** : 63-74, 2011
- 8) 堀井真理子 他：抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎を合併する卵巣奇形腫に対する腹腔鏡下手術 — 術中迅速診断の意義について —。日産婦内視鏡会誌 **28**(2) : 595-597, 2012
- 9) 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** : 157-165, 2013