

症例報告

卵巣腫瘍画像診断非同定例での腹腔鏡下  
両側付属器摘出術で臨床症状改善を認めた  
抗 NMDA 受容体脳炎の一例

推名 浅香 西森 貢隆 伊藤 崇博  
浅野 拓也 山下 剛

**Key words :** anti-NMDA receptor encephalitis ———  
laparoscopic adnexectomy ——— mature cystic teratoma

要 旨

抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎として知られている。症例は30歳代、2妊2産、頭痛、発熱を初発症状とし意識障害を認めたため当院に搬送された。髄液検査にて抗 NMDA 受容体抗体陽性が確認されたが、MRI では付属器腫瘍は同定されなかった。内科的治療で状態改善せず腹腔鏡下両側付属器摘出術施行したところ、右卵巣に微小な成熟嚢胞性奇形腫を認めた。術後は不随意運動が軽減、呼吸状態も改善し後遺症なく経過している。早期治療が有用な本疾患では、内科的治療の効果が乏しい場合は付属器摘出を考慮する必要があると示唆された。

はじめに

抗 N-methyl-D-aspartate (以下 NMDA) 受容体脳炎は、Dalmau らによって提唱され、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。この疾患は、重篤かつ特徴的な臨床経過をとる自己免疫性脳炎で、卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎として知られている。今回我々は、術前画像検査で卵巣成熟嚢胞性奇形腫の存在が否定的であったが、付属器摘出後に成熟嚢胞性奇形腫の診断となり、脳炎の臨床症状が改善した抗 NMDA 受容体脳炎の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

【患者】30歳代

【妊娠分娩歴】2妊2産

【現病歴】20XX年6月に発熱、強い頭痛、頸部痛などの症状が出現した。前医受診し、頭部CT施行するも異常はなかった。20XX年7月、意識障害はなかったが髄膜刺激症状を認め、髄液検査で細胞数772/3 (単核球97%)、蛋白162、糖36 (血糖102) と、髄膜炎の可能性があるため、HSV、VZV の髄液 PCR を提出した上でセ

フトリアキソン (CTRX)、アシクロビル (ACV) が投与された。発症から15日目に JCS3 程度の意識障害に加え、眼球運動障害、四肢腱反射亢進が出現し脳炎疑いで当院脳神経内科紹介となり、自己免疫性脳炎も鑑別に入れステロイドパルス療法を開始した。PCR 検査や髄液培養は全て陰性であったため抗生剤を終了した。発症後16日目に JCS100 の意識障害を認め、発症後17日目に呼吸不全となり気管内挿管となった。抗 NMDA 受容体脳炎の可能性もあるため当科紹介となった。骨盤 MRI では明らかな付属器腫瘍は認められなかったため経過観察となった。血漿交換および発症後26日目に免疫グロブリン療法が開始された。発症後28日目、髄液検査にて抗 NMDA 受容体抗体の陽性が確認された。発症後34日目、抗 NMDA 受容体脳炎の保存的治療としてシクロフォスファミド (CPA) 開始されたが明らかな改善はなかった。保存的治療で改善が見込めず、顕微鏡的奇形腫合併の可能性も踏まえ、発症後64日目に外科的介入として腹腔鏡下両側付属器摘出術が施行された。

【手術内容】(図1 a, b)

ポート配置は左ダイヤモンド法とした。手術所見では腹腔内は腹水および癒着を認めず、摘出した卵巣には卵巣奇形腫をはじめとした明らかな腫瘍性病変は確認出来なかった。

【病理結果】(図1 c, d)

右卵巣に、軟骨や骨など、奇形腫に特徴的な所見があ

市立函館病院 産婦人科

〒041-8680 函館市港町1-10-1 推名 浅香

受付日：2023年4月18日 受理日：2023年6月26日

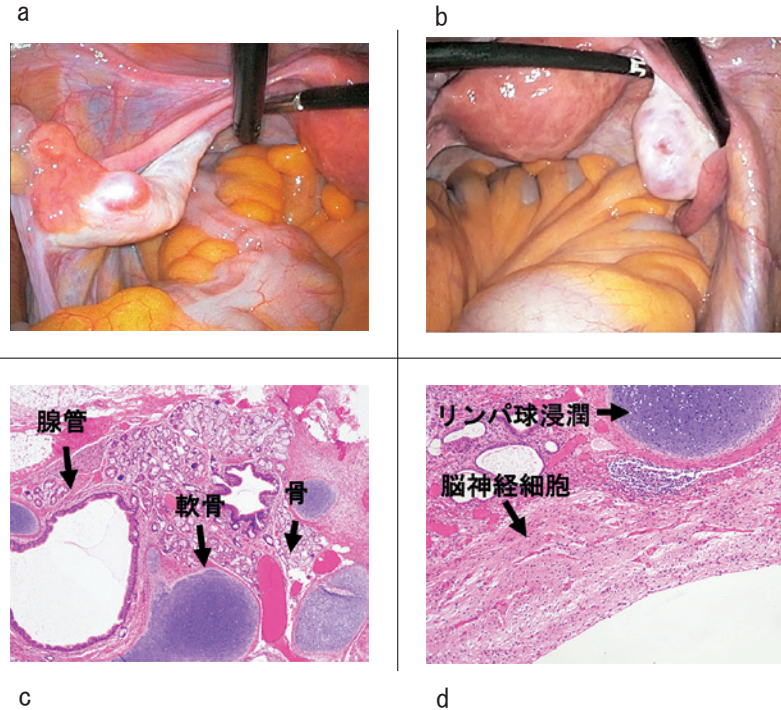


図1 術中所見及び病理所見

- a : 左付属器
- b : 右付属器
- c : 軟骨・骨を認め奇形腫に特徴的な所見
- d : リンパ球浸潤を伴う神経組織

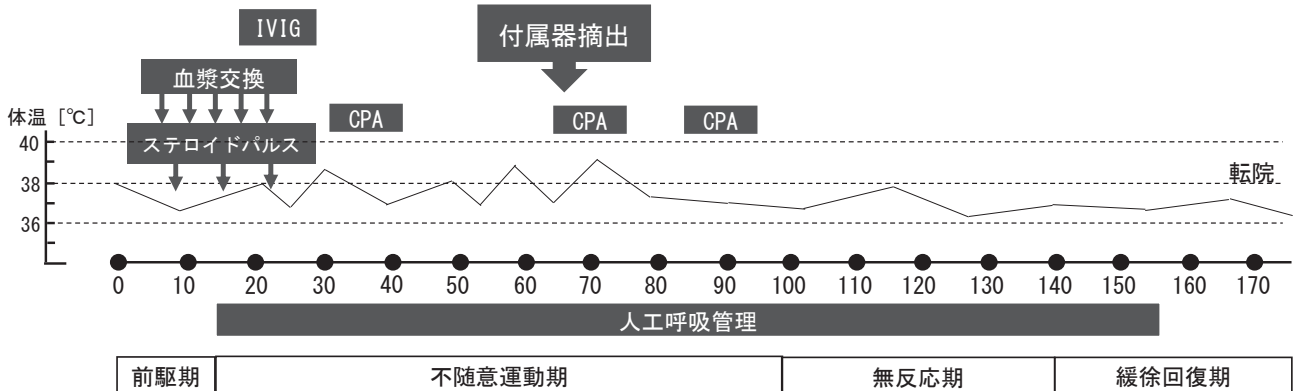


図2 臨床経過

り、さらにリンパ球の浸潤を伴う神経組織が認められた。mature cystic teratoma の診断で矛盾しない所見と考えられた。

【術後経過】(図2)

発症後66日目(術後2日目)に不随意運動が自然消失し、四肢の筋力の改善が認められ、発症後165日目(術後101日目)に呼吸器離脱、発症後172日目(術後108日目)に会話可能となり、現在後遺症なく経過している。

考 察

辺縁系脳炎は海馬や扁桃体などを病変の主座とし、精神症状や痙攣発作などの辺縁系障害を認める疾患群であ

り、自己免疫介在性や傍腫瘍性によるものがある。その中の抗 NMDA 受容体脳炎は、2007年 Dalmau らにより卵巣奇形腫関連傍腫瘍性抗 NMDA 受容体脳炎が提唱された疾患である<sup>1)</sup>。本邦でも、1997年に卵巣奇形腫切除後に改善した急性辺縁系脳炎の症例<sup>2,3)</sup>が報告されてから、卵巣奇形腫に随伴する自己免疫性辺縁系脳炎の存在が示唆されてきた。抗 NMDA 受容体脳炎は、卵巣奇形腫の神経組織細胞膜上に発現している抗原が、抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、抗体を産生させていると推測される。その抗 NMDA 受容体抗体が脳神経細胞の NMDA 受容体に結合することで受容体機能を障害し<sup>4,5)</sup>、それによって著明な精神症状、緊張病性混迷ある

いは不随意運動が生じると考えられている。

一方で、抗 NMDA 受容体脳炎は当初、卵巣奇形腫に伴う傍腫瘍性脳炎として報告されたが、報告症例数の増加とともに41%には腫瘍の合併が認められないことがわかり、腫瘍随伴症候群のみならず自己免疫関連性脳炎として考えられる様になった。腫瘍のほとんどは卵巣奇形腫であり、腫瘍径と発症には相関関係はないと言われている<sup>6)</sup>。また発生頻度は従来考えられていたよりも多く、稀な疾患ではないとされている<sup>7)</sup>。

臨床進行期は5期に分類される<sup>8,9)</sup>(図3)。

発熱や頭痛、倦怠感などの非特異的感冒症状を呈する前駆期、無気力、抑うつなどの感情障害など統合失調症様の精神神経症状が出現する精神病期を経て、ミオクロススや自律神経症状を伴う不随意運動期、呼吸障害・痙攣が出現する無反応期となり、その後緩徐回復期に至り不随意運動は消失し徐々に意識が回復するという経過を辿ることが多く、統合失調症などの精神神経科疾患として加療されることもある。中枢性低換気の特徴とし、人工呼吸器装着を余儀なくされ、意識障害が遷延する。頭部 MRI 所見に乏しく<sup>10)</sup>、髄液所見についても単核球優位に細胞数が軽度増加し、蛋白も正常から中等度上昇するに過ぎないと言われている。

腫瘍摘出に関して、Dalmau らの報告では、腫瘍摘出術を施行しなかった3例中2例が死亡し、腫瘍摘出術が施行された9例は神経学的に改善し、そのうち7例は社会復帰している<sup>1)</sup>。さらに、完全回復もしくは軽い後遺症が残った患者の割合は、発症4カ月以内に腫瘍を切除できた症例において、それ以降に切除した症例または非切除例よりも有意に多かったと報告している<sup>4)</sup>。予後に関しては、平均予後観察期間17カ月で、100例中47例が

完全寛解、28例が軽度神経障害の残存、18例が重度神経障害の残存、7例が死亡している<sup>4)</sup>。これらの報告から、本疾患の治療として腫瘍摘出術は重要な位置を占めており、早期の腫瘍摘出術が予後に影響する可能性が高いと考えられている。腫瘍非合併例や、脳炎発症から数年後に腫瘍が発見される症例も報告されている<sup>8)</sup>。

他の傍腫瘍性辺縁系脳炎と比較すると抗 NMDA 受容体脳炎は予後が良く、65%が完治またはそれに近い確率で治癒するという報告もある<sup>11)</sup>。本疾患の主な治療法は、腫瘍摘出、免疫抑制療法が主である。保存的治療である免疫抑制療法の1st lineは免疫グロブリン療法、血漿交換、ステロイドパルス療法であり、2nd lineはリツキシマブ、シクロホスファミドである<sup>12,13)</sup>。しかし腫瘍切除前に免疫療法を用いても臨床効果が十分に発揮されないことも指摘されていることから、早期に腫瘍を切除し、免疫療法を併用することが重要と言われている<sup>8)</sup>。

本症例においても、非特異的感冒症状が先行し、当院入院時にはJCS3程度の意識障害、眼球運動障害、四肢腱反射亢進、痙攣様の不随意運動を認めており、ウイルス性脳炎を含めた急性辺縁系脳炎と考えられた。意識障害の悪化と呼吸不全により、人工呼吸器管理となっており、抗 NMDA 受容体脳炎として矛盾しない経過であると考えられる。

診断においては血清・髄液中に抗 NMDA 受容体抗体を認めることが重要とされるが、本症例のように免疫療法で改善しない場合、試験開腹ないし付属器摘出することの意義もあるとの意見もある<sup>14)</sup>。また、2017年より間接蛍光抗体法による抗 NMDA 受容体抗体測定キットが開発されたため、かつて1~2カ月を要した本疾患の確定診断に必要な血清または髄液中の自己抗体の検出の早期診断の一助となると言われている。

本症例は免疫抑制療法（免疫グロブリン療法、血漿交換、ステロイドパルス療法）を行っていたが、明らかな改善は認められなかった。画像では検出できなかったが、両側付属器を摘出すると、微小な成熟嚢胞性奇形腫を認めた。摘出後に徐々に症状の改善がみられた。

術式は腫瘍摘出術にとどめている報告も多いが、本症例では明らかな腫瘍が確認されていなかったこと、2回経産婦であること、治療かつ診断目的であったことから、家族と相談の上、付属器切除術を選択した。過去の報告においては、付属器切除とするか腫瘍摘出に留めるかの議論はなされていない。若年女性に多い疾患であるため付属器摘出術への抵抗が強いことが想定されるが、

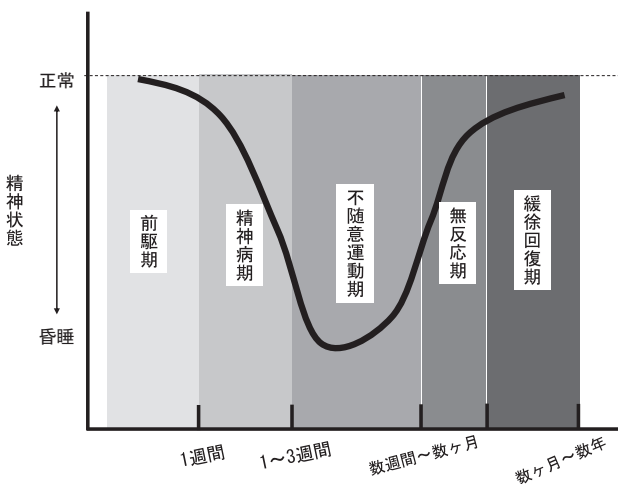


図3 臨床進行期



一方で腫瘍残存や腫瘍再発による脳炎の再発も報告されているため、症例毎に慎重に検討すべきであると考えられている<sup>15,16)</sup>。

### ま と め

今回抗 NMDA 受容体脳炎と診断された一例を経験した。画像診断で検出できなかった微小な成熟嚢胞性奇形腫の症例であり、確定診断に時間を要した。本疾患は腫瘍径にかかわらず発生することから、微小な卵巣奇形腫の可能性を鑑別疾患として考慮する必要がある。また、若年発症が多いため、妊孕性温存するかどうかの判断に苦慮することも想定される。しかし、早期の治療が良好な予後に繋がると報告されているため、通常治療の効果が明らかではない場合は、画像診断で腫瘍が確認できないとしても長期治療になる前に付属器摘出を考慮する必要があると示唆される。

### 文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007 ; 61 : 25-36.
- 2) Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand*. 1997 ; 95 : 367-373.
- 3) Okamura H, Oomori N, Uchitomi Y. An acutely confused 15-year-old girl. *Lancet*. 1997 ; 350 : 488
- 4) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7 : 1091-1098.
- 5) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10 : 63-74.
- 6) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7 : 1091-1098.
- 7) Vincent A, Bien CG. Anti-NMDA-receptor encephalitis : a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7 : 1074-1075
- 8) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008 ; 70 : 504-511.
- 9) Iizuka T, Sakai F. 抗 NMDA 受容体脳炎 臨床徴候とその病態生理. *Brain Nerve*. 2008 ; 60 : 1047-1060.
- 10) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants : classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007 ; 13 : 261-271.
- 11) 鈴木重明, 関守信, 鈴木則宏. 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳症 抗 NMDAR 抗体陽性脳症の治療. *臨神経*. 2008 ; 48 : 923-925.
- 12) Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 ; 3 : 291-296.
- 13) Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis : the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications. *Neurologia*. 2007 ; 22 : 526-537.
- 14) 飯塚高浩, 坂井文彦, 望月秀樹. 抗 NMDA 受容体脳炎に関する最新の知見. *Brain Nerve*. 2010 ; 62 : 331-338.
- 15) 有馬宏和, 宮内安澄, 村山真治. 抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体抗体陽性脳炎を呈した卵巣皮様嚢腫の 1 例. *日産婦神奈川会誌*. 2011 ; 48 : 5-8.
- 16) Muni RH, Wennberg R, Mikulis DJ, et al. Bilateral horizontal gaze palsy in presumed paraneoplastic brainstem encephalitis associated with a benign ovarian teratoma. *J Neuroophthalmol*. 2004 ; 24 : 114-118.

# A case of anti-NMDA receptor encephalitis with clinical improvement after laparoscopic bilateral adnexectomy without identification of ovarian tumor on imaging

Asaka SUINA, Mitsutaka NISHIMORI, Takahiro ITO  
Takuya ASANO, Tsuyoshi YAMASHITA

**Key words :** anti-NMDA receptor encephalitis —  
laparoscopic adnexectomy — mature cystic teratoma

## Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a paraneoplastic syndrome associated with ovarian teratoma. A woman in her 30s, gravida 2 para 2, was presented to our hospital due to headache, fever, and impaired consciousness. Cerebrospinal fluid examination revealed anti-NMDA receptor antibodies ; however, MRI did not show the presence of ovarian tumors. Despite medical treatment, her condition did not improve. We performed a laparoscopic bilateral adnexectomy, which detected a small, mature cystic teratoma in the right ovary. After the surgery, her involuntary movements and breathing status gradually improved without any sequelae. Early treatment is beneficial for anti-NMDA receptor encephalitis. If the effectiveness of internal medical treatment is poor, a bilateral adnexectomy should be considered.

---

Department of Obstetrics and Gynecology, Hakodate Municipal Hospital