

症例報告

髄液検査・画像検査・脳波検査で異常所見を認めなかったインフルエンザウイルス感染後の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例

喜多佳世¹⁾ 本井宏尚²⁾ 渡辺好岐²⁾
 鏑木陽一¹⁾ 小林慈典¹⁾

要旨 症例はインフルエンザウイルスA型に感染し、解熱後に見当識障害が出現した13歳の女兒。髄液検査、頭部MRI検査、脳波検査で異常を認めず、無治療で軽快した。後に血液・髄液中よりNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が検出され、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE）と診断した。NHALEは神経学的後遺症を残す症例も見受けられ、予後良好な疾患とはいえない。また早期治療が予後を改善する可能性があるため、早期診断は重要である。インフルエンザウイルスに感染し、解熱後に見当識障害を認める場合は、画像、髄液検査、脳波検査で異常所見を認めなくてもNHALEを考慮する必要がある。

はじめに

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE）は、病初期に行動異常、幻覚、見当識障害などの辺縁系症状を示し、その後意識障害などの脳炎症状が出現した症例で、腫瘍・膠原病合併例、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除くものとされている¹⁾。その多くは自己免疫介在性の脳炎で、血液・髄液から神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体に対する抗体が検出される¹⁾。また発病期には、髄液細胞数の上昇が高頻度にみられ、さらに半数近くに頭部MRI検査で異常信号が認められ、診断の補助となる¹⁾。

一方、小児においてインフルエンザウイルス感染に関連する脳炎・脳症の大多数は、自然免疫が関

与するインフルエンザ脳症であり、獲得免疫による自己抗体が関与する辺縁系脳炎はまれである²⁻⁵⁾。今回、インフルエンザウイルスA型感染後に見当識障害で発症し、画像、脳波、髄液検査で異常を認めず、血液・髄液中にNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体を認めたことによりNHALEと診断した小児例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：13歳女兒

主訴：見当識障害、傾眠傾向

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：1月某日、38°C台の発熱を認め、夜間救急外来受診し、インフルエンザウイルス抗原迅速検査でインフルエンザA型と診断され、ザナミ

Key words：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、抗グルタミン酸受容体抗体、インフルエンザウイルス

1) 国立病院機構横浜医療センター小児科

〔〒245-8575 横浜市戸塚区原宿3-60-2〕

2) 横浜市立大学付属市民総合医療センター小児科

表 1 入院時検査所見

【血液】		【生化学】		【髄液検査】	
WBC	3,200 / μ L	LDH	164 IU/L	色調	水様透明
Neu	48.40 %	AST	18 IU/L	比重	1.005
Ly	37.80 %	ALT	9 IU/L	細胞数	1 / μ L
Mono	5.80 %	BUN	13.7 mg/dL	蛋白定量	30 mg/dL
Eosino	7.60 %	Cre	0.45 mg/dL	糖定量	51 mg/dL
Baso	0.50 %	UA	4.4 mg/dL	IgG	1,168 mg/dL
RBC	473 万 / μ L	TP	6.9 g/dL	IgG-index	0.43
Hb	13.5g /dL	Alb	4.2 g/dL		
Plt	24.6 万 / μ L	Na	141.4 mEq/L		
		K	4.1 mEq/L		
		Cl	105 mEq/L		
		BS	88 mg/dL		
		CRP	0.02 mg/dL		
【凝固】					
PT	12.7 sec				
PT-INR	1.08				
APTT	38.2 sec				
Fib	200 mg/dL				
FDP	2.2 μ g/mL				
D-ダイマー	<0.5 μ g/mL				

ビルが開始された。3日後には解熱し、5日後より登校した。その翌日より全身倦怠感と傾眠傾向が出現し、さらに友人の会話の内容が理解できない、学校で自分のカバンを置く場所や自宅のトイレの位置がわからなくなるなどの、見当識障害が出現した。近医受診し、精査目的に当院紹介受診となった。

入院時現症：身長 159cm、体重 49kg、体温 36.4°C、脈拍 60 回/分、呼吸回数 20 回/分。意識は Japan Coma Scale (JCS) 1 であった。胸部・腹部に異常所見は認めなかった。神経学的所見は瞳孔径 2.5 mm で正円同大、対光反射両側迅速、四肢腱反射正常で、病的反射を認めなかった。

脳神経症状、小脳症状を認めず、知覚、運動障害、項部硬直も認めなかった。

検査所見 (表 1)：血液一般検査、生化学検査、髄液検査で異常所見を認めなかった。

画像検査、生理検査：頭部 CT、頭部 MRI 検査、脳血流 SPECT 検査では異常所見はなく、脳波検査でも、覚醒時、睡眠時ともに異常所見は認めなかった。

入院後経過：臨床症状より脳炎・脳症の可能性が高いと考えたが、髄液検査・脳波検査・画像検査で異常所見が認められなかったため、無治療で経過観察の方針とした。入院後、大声で歌を歌い出す、英語で流暢に話しかけてくる、などの異常行動を認めたが、傾眠傾向は改善した (図)。後の検査で、入院時の髄液・血液中の抗グルタミン酸レセプターのサブユニット (GluR ϵ 2-NT2, GluR ϵ 2-CT, GluR ζ 1-NT, GluR δ 2-NT) に対する抗体が、いずれも疾患対照と比べ高値を示した (表 2)。臨床症状と合わせて NHALE と診断した。卵巣腫瘍などの可能性を考え腹部 CT を施行したが、異常は認めなかった。神経症状出現 14 日目には異常行動は消失し、翌日より登校した。その後も辺縁系症状の出現はなく、再度自己抗体の検索はしていない。

II. 考 察

NHALE は、辺縁系症状で発症後に意識障害などの脳炎症状を呈する疾患で、その多くから神経伝達物質である NMDA 型グルタミン酸の受容体

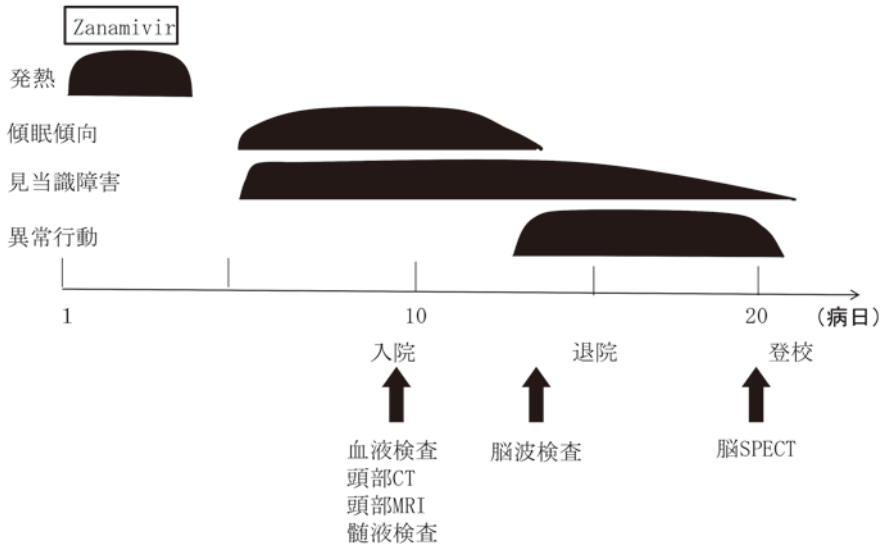


図 臨床経過

表 2 抗グルタミン酸レセプター抗体

	GluR ϵ 2-NT2* ¹	GluR ϵ 2-CT* ²	GluR ζ 1-NT* ³	GluR δ 2-NT* ⁴
髄液	0.949	1.039	0.955	0.977
血液	0.905	0.894	1.078	0.909
疾患対照髄液	0.235 \pm 0.093	0.295 \pm 0.135	0.364 \pm 0.115	0.358 \pm 0.165
疾患対照血液	0.340 \pm 0.128	0.387 \pm 0.152	0.351 \pm 0.144	0.394 \pm 0.128

*¹: GluR ϵ 2 サブユニットのN末細胞外ドメイン, *²: GluR ϵ 2 サブユニットのC末細胞内ドメイン

*³: GluR ζ 1 サブユニットのN末細胞外ドメイン, *⁴: GluR δ 2 サブユニットのN末細胞外ドメイン

グルタミン受容体の各ドメインを認識する抗体を用いて Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) 法で測定.

疾患対照髄液・血液の測定値は静岡てんかん・神経医療センターのコントロール検体を用いた.

に対する抗体が検出され、病態には自己に対する免疫反応の関与が示唆されている¹⁾。頻度は、1年間に人口100万人当たり4.7人とまれであり、発症は比較的若年の女性に多く^{1,4)}、卵巣奇形腫の合併が半数以上に認められる⁴⁾。78%に発熱、頭痛などの先行症状が認められ、先行症状から神経症状出現までの期間は1週間程度とされている⁵⁾。

頭部MRI拡散強調画像検査で、両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いADCの低下を示す拡散強調画像(DWI)は高信号病変を認めるが、検査時期により偽陰性を示す可能性はあるものの、頻度は14.3%と低い⁶⁾。髄液検査では77%の症例で細胞

数、蛋白の上昇が認められ、診断の補助となる⁷⁾。本症例では、血液、髄液、脳波検査、頭部MRI画像検査で異常が認められず、症状が精神疾患としても矛盾しなかったため、早期診断に至ることができなかった。その後、髄液・血液中のNMDA型GluR抗体が陽性と判明し確定診断に至った。

NHALEの発症機序は、まず感染を契機として末梢リンパ球におけるNMDA型GluRの発現が増加し、感染終息後のリンパ球のアポトーシスによりNMDA型GluRが断片化され、NMDA型GluR抗体産生が徐々に始まる。その後数年を経て感染を契機にNMDA型GluR抗体産生が高まり、中枢

神経に流入することにより NHALE を発症すると推察されている⁸⁾。また、NMDA 型 GluR 抗体は神経細胞表面の NMDA 型 GluR を架橋することで細胞内に取り込まれ、NMDA 型 GluR の機能低下が起り辺縁症状が出現すると考えられている⁸⁾。

グルタミン酸受容体にはイオンチャネル型と代謝型が存在し、イオンチャネル型 GluR には多数のサブユニットが存在し、中枢神経系の病態では NMDA 型 GluR が関与している。NMDA 型 GluR は、必須となる GluN1 ($\zeta 1$, NR1) と GluN2A-D ($\epsilon 1-4$, NR2A-2D) あるいは GluN3A-B ($\chi 1-2$, NR3A-3D) といったサブユニットが 4 つまたは 3 つ会合した 4 量体または 3 量体構造をとり、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている。NMDA 型 GluR はイオンチャネルとしての機能以外にも細胞内情報伝達にも関与していると考えられている⁶⁾。Dalmau らの検討では、健常人 270 例から NMDA 型 GluR 抗体は検出されなかった⁷⁾。したがって、辺縁症状を伴った陽性例では本疾患の診断特異度は高いと考えられる。

本症例は自然経過で改善したが、重症例にはステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法などが選択され、無効例ではシクロホスファミド大量療法やリツキシマブなどが考慮される⁹⁾。長期予後では死亡率は 4~7% で、81% は発症 24 カ月後に予後は良好であったが⁸⁾、回復までに長い期間を要し、社会的にみると予後良好な疾患とは言い難い。

年齢により感染で誘導される免疫反応が異なるため脳炎・脳症の病態も異なり、乳幼児では自然免疫による感染初期発病型が多くインフルエンザ脳症の発症率が高いが、学童期以降では抗原特異的獲得免疫による発病型が多いとされ自己免疫が関わる脳炎の割合が増えてくると考えられる。小児期発症の辺縁系脳炎の治療の有効性を示すデータはないが、同様に過剰に産生されたサイトカインが神経細胞障害を起こすとされているインフルエンザ脳症では早期の治療が予後を改善するというデータが得られている¹⁰⁾。辺縁系脳炎は自己に対する抗体が神経細胞障害の原因であり病態に大きな差はあるが、いずれも早期に治療を開始し、細胞障害を最小限に食い止めることが重要である

と考えられる。そのため辺縁系脳炎も早期の治療介入が予後を改善する可能性があり、早期診断が重要となる。本症例のように感染症状後に異常行動、情動異常を認める症例は、画像、血液髄液の一般検査、脳波検査で異常を認めなくても、辺縁系脳炎を考慮する必要があると考える。

NMDA 型 GluR 抗体測定に関しまして御指導賜りました独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生に深謝申し上げます。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 高橋幸利, 他: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 小児内科 45: 376-380, 2013
- 2) 小野浩明, 他: インフルエンザ感染を契機に非ヘルペス性辺縁系脳炎を発症した 1 例. 脳と発達 42: 58-60, 2010
- 3) 伊与田邦明, 他: A 型インフルエンザ感染後, 意識変容・情動障害が遷延し, 再燃を繰り返した女児例. 臨床脳波 49: 730-734, 2007
- 4) 高橋幸利, 他: 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体. 臨床神経 48: 926-929, 2008
- 5) 横田俊平: インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究. 厚生労働省研究事業, 平成 12 年度報告書, pp48-56, 2000
- 6) 高橋幸利: 自己免疫性脳炎/脳症. 神経治療 33: 19-26, 2016
- 7) Dalmau J, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008
- 8) 高橋幸利: 神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体. *日本小児科学会雑誌* 118: 1695-1707, 2014
- 9) Titulaer MJ, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patient with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12: 157-165, 2013
- 10) 小林慈典, 他: インフルエンザ脳症特殊治療の全

国調査. 日本小児科学会雑誌 111 : 659-665, 2007

A case of non-herpetic acute limbic encephalitis by influenza in which examination of the cerebrospinal fluid , imaging study and EEG were normal

Kayo KITA¹⁾, Hiroataka MOTOI²⁾, Yoshihiro WATANABE²⁾, Youichi KABURAKI¹⁾,
Yoshinori KOBAYASHI¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, National Hospital Organization Yokohama Medical Center*
- 2) *Children's Medical Center, Yokohama City University Medical Center*

A 13 year-old girl presented disturbance of orientation after alleviating fever in the emergency room. Examination of cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging (MRI) of the head and electro encephalography (EEG) were normal. The disturbance of orientation episode resolved itself with no treatment. A blood sample and the cerebrospinal fluid were positive for anti-NMDA-receptor antibody, leading to the diagnosis of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE), which often leaves neurological after effects. Therefore, early treatment of initially diagnosed non-herpetic acute limbic encephalitis is essential.

(受付 : 2016 年 11 月 14 日, 受理 : 2017 年 3 月 27 日)

* * *