

学位論文要旨

氏名 富永（清水） 奈保美



論文題目

「Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis: A phenomenon of NMDAR autoimmunity」
(抗 NMDA 受容体脳炎前駆期にみられる頭痛における NMDA 受容体に対する自己免疫応答の随伴現象について)

指導教授承認印

西山 和利



Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis:
An epiphenomenon of NMDAR autoimmunity

(抗 NMDA 受容体脳炎前駆期にみられる頭痛における
NMDA 受容体に対する自己免疫応答の随伴現象について)

富永(清水)奈保美

【背景】 抗 NMDA 受容体(NMDAR)脳炎は、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体の NR1 サブユニットの細胞外立体エピトープに対する抗体(抗 NMDAR 抗体)を有する自己免疫性脳炎である。本疾患は 2007 年に Dalmau らによって疾患概念が確立した、自己免疫性脳炎の中でも最も頻度が高い疾患である。前駆症状に引き続き、統合失調症様の精神症状が出現し、その後痙攣を契機に無反応状態となり、中枢性低換気、不随意運動、痙攣発作、自律神経症状が数ヶ月から数年持続する重篤な脳炎である。発症早期から強力な免疫治療を開始することにより、これらの神経症状が改善すると報告されているが、脳炎発症早期に診断することは必ずしも容易ではない。

大規模コホート研究で、脳炎症状に先行する発熱や頭痛などの感冒様症状が約 86%に認められると示されているが、その機序は不明であり、ウイルス感染か自己免疫が直接関与しているのかは明らかにはされていない。また、その脳炎症状に前駆する頭痛(前駆性頭痛)の発症機序もわかっていない。

【目的】 本研究の目的は、抗 NMDAR 脳炎の前駆性頭痛の臨床的特徴、関連因子、およびその病態を明らかにすることである。

【方法】 対象は、1999 年 1 月から 2017 年 9 月までの間に、北里大学病院およびその関連施設に脳炎の疑いで入院し、抗 NMDAR 脳炎の確定診断基準(Graus et al. Lancet Neurol. 2016;15(4):391)を満たした 34 例(女性 28 例 [82%]、発症時年齢中央値 27 歳 [12~47 歳])である。臨床情報を後方視的に調査し、精神症状、記憶力障害、けいれん発作、意識障害などの脳炎症状に先行して頭痛を認めた群(頭痛あり群)と頭痛を認めなかった群(頭痛なし群)で、臨床症状、髄液、頭部 MRI および脳波所見、随伴腫瘍の有無等を二群間で比較し、前駆性頭痛について検討した。本研究における患者血清および髄液中の抗 NMDAR 抗体は、バルセロナ大学の Joseph Dalmau 教授の研究室にて、NMDAR を発現させた HEK293 細胞を用いた Cell-based assay とラットの脳凍結切片を用いた免疫組織化学を用いて測定した。

【結果】 抗 NMDAR 脳炎と診断された 34 例中、脳炎症状出現前に頭痛を認めた症例は 22 例(65%)、頭痛を認めなかった症例は 12 例であった。頭痛を認めた 22 例中、自然軽快した一過性頭痛が 5 例で、臨床症状の悪化とともに増悪した頭痛が 17 例でみられた。頭痛出現平均 5.5 日(1~29 日)で脳炎症状が

出現した。また、1例では、頭痛発症3日後に採取した髄液から抗NMDAR抗体が検出されていた。頭痛あり群では、頭痛なし群と比較して、発熱を伴う頻度が高く(14/22 [64%] vs 2/12 [17%], $p=0.013$)、髄液細胞数も増加していた(中央値 79/ μL [6~311/ μL] vs 30/ μL [2~69/ μL], $p=0.035$)。両群間では、性別、発症年齢、けいれん発作、片頭痛の既往、髄液蛋白濃度、oligoclonal bands、IgG index、頭部MRI異常所見、あるいは随伴腫瘍の有無に有意な差はなかった。

【考察】 頭痛あり群では、頭痛なし群に比べ、髄液細胞数や発熱を合併している頻度が有意に高かったことから、脳炎症状出現前の無菌性髄膜炎と発熱が頭痛の出現に関与していると考えられる。髄内における抗体産生とともに精神症状が急速に増悪するが、意識障害が出現する前に、多くの患者で頭痛を訴えなくなっている。本疾患では、IgG型の自己抗体が、NMDARに結合し、架橋結合と受容体の内在化によって、神経細胞表面に発現している受容体の数が減少する。その結果、NMDARの機能が低下し、統合失調症様の精神症状の他、記憶力障害、痙攣発作が出現し、無反応・無痛状態を経て、高度な意識障害に至る。本抗体は、抗体量依存性に、解離性麻酔薬である phencyclidine などの NMDAR 拮抗薬に類似する薬理学的効果をもたらすと考えられている。従って、脳炎症状に先行する前駆性頭痛は、抗体が NMDAR を刺激することによって生じるのではなく、NMDAR に対する抗体の髄内産生に伴った非特異的な免疫応答として生じた無菌性髄膜炎(抗体産生に伴う二次的な付帯現象: epiphenomenon)によって生じているのではないかと推測する。また、精神症状の増悪とともに頭痛が消失するのは、抗体による解離性麻酔薬類似の作用によるものと推測する。

【結語】 抗 NMDAR 脳炎患者の 65%に脳炎症状に先行して頭痛が出現していた。若年成人、特に女性で、発熱を伴う頭痛に引き続いて短期間に精神症状が出現した際には、本疾患を疑う必要がある。(1998/2000 文字)