

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成26年3月

近畿大学大学院

医学研究科

# 博士の学位論文提出者

## 博士学位論文審査結果の報告書

氏 名 (生年月日)	<sup>さか</sup> <sup>もと</sup> <sup>ひかる</sup> 阪 本 光 (昭49. 1. 27生)
本 籍	大 阪 府
博士の専攻分野の名称	医 学
学 位 記 番 号	医 第1157号
学 位 授 与 の 日 付	平成26年3月20日
学 位 授 与 の 要 件	学位規程第5条第2項該当
学 位 論 文 題 目	Details of Treatment-Related Difficulties in Men with Anti-N-Methyl D-aspartate Receptor Encephalitis (抗NMDA 受容体脳炎の男性例における難治症状 に関する研究)
論 文 審 査 委 員	主 査=楠 進 教授 副主査=佐 藤 隆 夫 教授 副主査=白 川 治 教授

## 【目的】

抗 NMDA 受容体抗体関連脳炎は小児や若年者に起こりやすい神経免疫疾患と考えられている。女性では男性の 5 倍から 10 倍多いとされ、その理由として卵巣奇形種との関連が挙げられている。臨床的特徴としては頭痛・発熱などの前駆症状から続く異常行動、性格変化などの精神症状があり、その後、けいれん、意識障害、ジスキネジアなどの不随意運動、自律神経障害、中枢性呼吸障害に進行するとされる。免疫療法や卵巣奇形種の摘除手術にて改善することが多い。成人男性も罹患し、腫瘍関連性は少ないとされるが、その臨床症状の詳細はこれまで全世界でわずか 5 例のみ報告されているに過ぎなかった。そこで、当院の 4 例を合わせてその臨床症状を検討した。

## 【方法】

本論文では、当院にて経験した 27 歳から 38 歳の成人男性 4 例と、既報告の 18 歳から 59 歳の成人男性 5 例について臨床情報をまとめた。臨床情報の内容としては前駆症状、急性期症状、精神症状、検査結果、電気生理学的検査結果、画像検査とその結果である。

## 【結果】

当院での 4 例では、次のような特徴的な臨床徴候が認められた。2 例に静脈血栓症が発症し、そのうち 1 例はそれが死因となった。2 例で頭部 MRI 検査で海馬の著明な萎縮を認めた。2 例では看護に支障をきたす強い性欲亢進があった。1 例では関節拘縮を認めたが、これは既報告 1 例にもみられた。全 9 例の特徴としては、7 例で発熱・頭痛・感冒症状のような前駆症状を認め、その後のせん妄・異常行動・焦燥などの精神症状は全例で認められた。急性期の頭部 MRI 検査での異常は 9 例のうち 4 例で認められ、慢性期の頭部 MRI 検査での異常は 9 例のうち 6 例で認められていた。脳波検査ではすべての患者で徐波あるいは棘徐波複合を認めていた。また、全例で髄液中の抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった。治療に関しては、全例で副腎皮質ステロイドによる治療が行われていた。免疫グロブリン大量療法は 9 例中 5 例で施行されており、血漿交換療法も 9 例中 3 例で行われていた。腫瘍合併例は 1 例のみで、精巣のセミノーマであった。

## 【考察】

当院での症例や既報告例をみても、男性例では腫瘍性病変の関連は低いと思われた。しかし、男性例のほうがより重篤な臨床症状を来すと考えられた。特に、静脈血栓症は男性例で可能性があり、死亡にも結び付くことがあるため、注意深く観察する必要がある。海馬の著明な萎縮などは、認知機能の著明な低下に結びつくことが予想され、慢性期の診療には障害となることもありうる。また、性欲亢進も慢性期のリハビリテーションや女性看護師によるケアにおいては問題となる可能性がある。

## 【結論】

男性の抗 NMDA 受容体抗体関連脳炎では、静脈血栓症や関節拘縮、精神症状など様々な重篤で特徴的な臨床症状が、女性例に比べ、より高率に出現すると考えられ、診療の際には注意を要する。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2012年 11 月 日 公 表	出版物名 European Neurology Vol.69 : p.21-26  2012年 11 月 日 発 行
	公 表 内 容	
	全 文 と 要 約	



## 審査結果の要旨

### 【目的】

抗 NMDA 受容体脳炎は小児や若年者に起こりやすい神経免疫疾患と考えられている。女性では男性の 5 倍から 10 倍多いとされ、その理由として卵巣奇形種との関連が挙げられている。臨床的特徴としては頭痛・発熱などの前駆症状から続く精神症状があり、けいれん、意識障害、ジスキネジアなどの不随意運動、自律神経障害、中枢性呼吸障害に進行するとされる。免疫療法や卵巣奇形種の摘除手術にて改善することが多い。成人男性も罹患し、腫瘍関連性は少ないとされるが、その臨床症状の詳細はこれまで全世界でわずか 5 例のみ報告されているに過ぎなかった。そこで、当院の 4 例を合わせてその臨床症状を検討した。

### 【方法】

本論文では、自院にて経験した 27 歳から 38 歳の成人男性 4 例と、既報告の 18 歳から 59 歳の成人男性 5 例について臨床情報をまとめた。

### 【結果】

自院での 4 例では、次のような特徴的な臨床徴候が認められた。2 例に静脈血栓症が発症し、そのうち 1 例はそれが死因となった。1 例で頭部 MRI 検査で海馬の著明な萎縮を認めた。2 例では看護に支障をきたす強い性欲亢進があった。1 例では関節拘縮を認めたが、これは既報告 1 例にもみられた。全 9 例の特徴としては、7 例で発熱・頭痛・感冒症状のような前駆症状を認め、その後の精神症状は全例で認められた。急性期の頭部 MRI 検査での異常は 9 例のうち 4 例で認められ、慢性期の頭部 MRI 検査での異常は 9 例のうち 6 例で認められていた。また、全例で髄液中の抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった。治療に関しては、全例で副腎皮質ステロイドによる治療が行われていた。免疫グロブリン大量療法は 9 例中 5 例で施行されており、血漿交換療法も 9 例中 3 例で行われていた。

### 【結論】

自院での症例や既報告例をみても、男性例では腫瘍性病変の関連は低いと思われた。静脈血栓症は男性例で可能性があり、死亡にも結び付くことがあるため、注意深く観察する必要がある。海馬の著明な萎縮などは、認知機能の著明な低下に結びつくことが予想され、慢性期の診療には障害となることもありうる。また、性欲亢進を含めた精神障害も慢性期のリハビリテーションや女性看護師によるケアにおいては問題となることがある。本研究により、これまで不明な点の多かった男性の抗 NMDA 受容体脳炎で、様々な重篤な臨床症状がより高率に出現することが示唆された。以上のことより同疾患の診療の際には注意を要することが明らかにされ、臨床神経学的に価値の高い研究と考えられた。審査委員は論文の審査及び公聴会（平成 26 年 2 月 3 日）での審査を行った結果、本論文を博士學位論文に値するものと認めた。