

症例報告

抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示した亜急性脳炎の1例：
MRI・¹H-MRS・SPECTの経時的变化からの検討山本 司郎¹⁾ 小出 泰道¹⁾³⁾ 藤原 美都¹⁾
中澤健一郎²⁾ 高橋 幸利³⁾ 原 齊¹⁾

要旨：症例は32歳男性である。1カ月間、微熱、右後頭部の拍動性頭痛が続いた後、全身強直性痙攣をきたし入院した。頭部MRI-FLAIR画像および拡散強調画像では右側頭後頭葉皮質に高信号域をみとめた。同部位は¹H-MRSではN-acetyl-aspartate低下、SPECTでは高集積を呈した。髄液検査では単核球優位の細胞数上昇をみとめ、また、抗グルタミン酸受容体ε2抗体陽性を示した。本症例の予後は良好であり、画像検査でみとめられた異常所見は時間経過とともに正常化した。近年、抗グルタミン酸受容体抗体の関与した脳炎が報告されているが、詳細な画像検査が検討された例は少なく、貴重と考えられたので報告する。

(臨床神経, 48:196-201, 2008)

Key words：脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体, MR spectroscopy, single photon emission CT

近年、原因不明の脳炎の中には自己免疫が関与している脳炎が多数存在するといわれている¹⁾。Rasmussen脳炎は主に小児にみられる意識障害とてんかんをくりかえす亜急性脳炎であり、抗グルタミン酸受容体抗体(anti-glutamate receptor antibody：抗GluR抗体)の関与が指摘されている²⁾。若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎においても、原因の一つとして抗GluR抗体やIL-6などのサイトカインによる障害が示されている³⁾⁴⁾。また、一般的によく知られている感染を契機とした自己免疫応答による中枢神経系疾患として、急性散在性脳脊髄炎⁵⁾や孤発性脳血管炎⁶⁾が挙げられる。これらの疾患では臨床症状に多くの共通点が見られるが、画像所見および予後については多岐にわたり、不明な点が多い。

今回、われわれは、髄液および血液中において抗グルタミン酸受容体ε2抗体陽性を呈した脳炎において、magnetic resonance imaging (MRI), proton MR spectroscopy (¹H-MRS), single photon emission CT (SPECT)を経時的に評価し、その病態について検討したので報告する。

症 例

患者：32歳、男性。

主訴：発熱・頭痛・吐気・痙攣発作。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

薬剤・輸血・アレルギー歴：特記事項なし。

現病歴：2006年5月初旬より、右後頭部に拍動性頭痛を自

覚。その後、発熱および右眼の奥が間欠的に痛くなる発作があったが、鎮痛剤により軽快していた。5月下旬、自動車運転中に一過性に左方にいる人がみえにくくなったが、数分で治まった。また、その頃より一過性に左口唇・左手指先の痺れ感を自覚するようになった。近医にて頭部CTを施行されたが、明らかな異常をみとめなかった。6月初旬より、発熱・右後頭部痛・吐気が増悪。仕事中に「あー」というなり声とともに床に倒れ、全身強直性のけいれんが出現。けいれんは約5分間で治まったが、呼びかけに反応はみられなかった。救急車内で徐々に意識レベルの改善をみとめ、到着時にはほぼ意識清明となった。

来院時現症：意識清明、血圧121/57mmHg、脈拍104/分・整、体温36.6℃。一般内科所見に明らかな異常をみとめなかったが、自覚症状として右後頭部の拍動性頭痛および吐気をみとめた。対座法にて視野検査がおこなわれたが、明らかな視野欠損はみとめられなかった。また、髄膜刺激症状はみとめられず、その他、中枢神経系・四肢運動感覚系・高次脳機能にも明らかな異常はみとめられなかった。

検査所見：血液検査では、炎症反応の上昇をみとめず(WBC 6,800/μl, CRP 0.08mg/dl, 血沈9mm/H)。甲状腺機能検査では軽度のTSH低下(0.23μIU/ml)をみとめたものの、甲状腺ホルモンや甲状腺自己抗体の上昇をみとめず。血糖・乳酸・ピルビン酸は正常。免疫系ではIgGの軽度低下(685.0mg/dl)をみとめたものの、血清補体価や抗核抗体は正常で、膠原病を示唆する所見はみとめなかった。感染症検査では、

¹⁾ 淀川キリスト教病院脳血管内科〔〒553-0032 大阪市東淀川区淡路2-9-26〕

²⁾ 淀川キリスト教病院神経内科

³⁾ 国立静岡てんかん・神経医療センター〔〒420-8688 静岡市葵区漆山886〕

(受付日：2007年9月15日)

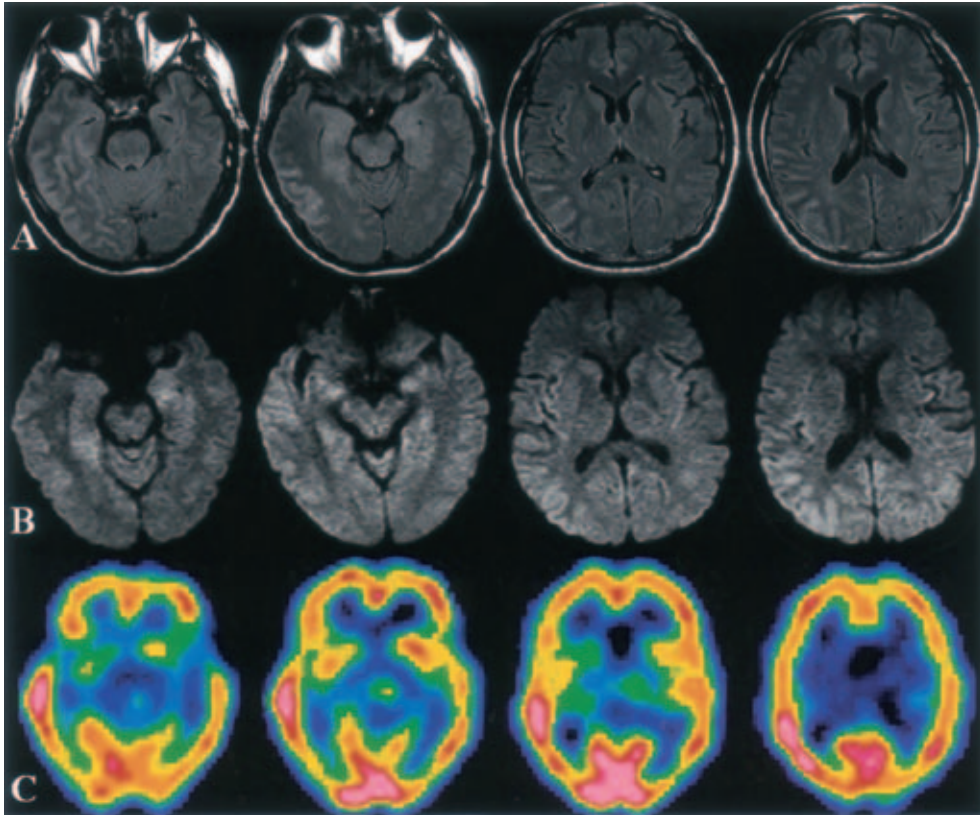


Fig. 1 FLAIR-MRI (TR/TE=8,002/127) (A) and diffusion weighted MRI (TR/TE=10,000/66.4, b-factor=1,000) (B) on 6 days from admission demonstrated high intensity signals in the temporo-occipital cortices. 99m Tc-ECD SPECT (C) on the next day from admission indicated hyperperfusion in the temporo-occipital lobes.

HIV・真菌・結核感染を示唆する所見をみとめず。また、腫瘍マーカーとして可溶性IL-2レセプターを測定したが上昇をみとめなかった。

髄液は、無色・透明、圧18cmH₂O。細胞数は単核球優位の上昇をみとめた(27/mm³；単核球85%，多核球15%)。蛋白29.9mg/dl，糖56mg/dl（血糖116mg/dl）は正常範囲。IgG Index 0.90。HSV-DNA陰性。HSV・VZV・HHV6・CMV・EBV抗体価の上昇をみとめず。培養検査では細菌・真菌の発育をみとめず。結核感染を示唆する所見はみとめず。細胞診では腫瘍性病変をみとめず。また、可溶性IL-2レセプターは正常であった。

頭部MRIでは、T₂強調画像およびfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)画像 (Fig. 1A)において、右側頭後頭葉皮質の肥厚・高信号をみとめ、浮腫性変化を示していた。同部位は拡散強調画像 (Fig. 1B)にて軽度高信号を呈したが、apparent diffusion coefficient (ADC)値の低下はみとめられなかった。造影MRIでは右側頭後頭葉皮質に沿って造影効果のみとめたが、実質内は造影されなかった。MR Angiography (MRA)では明らかな異常をみとめず。¹H-MRSでは右後頭葉においてN-acetyl-aspartate (NAA)の低下をみとめた (Fig. 3A；右NAA/creatin/phosphocreatine (CR)=1.13, 左NAA/CR=1.60)。99m Tc-ECD SPECTでは右側頭後頭葉に

高集積を呈した (Fig. 1C)。脳波では右半球は左にくらべて低振幅であったが、明らかな棘波や徐波はみとめられなかった。

経過：ヘルペスウイルス感染を示唆する証拠はえられなかったものの、治療としてアシクロビル点滴 (1,500mg/日×5日間)およびステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1,000mg/日×3日間)を施行した。その結果、拍動性頭痛・微熱・吐気は改善傾向をみとめた。また、入院20日目の髄液検査では細胞数6.0/mm³まで改善をみとめた。入院23日目に退院した。同年10月に撮影したMRI (Fig. 2A, B)では、右側頭後頭葉の病変は消失し、また、99m Tc-ECD SPECTでは右側頭後頭葉の高集積は改善をみとめた (Fig. 2C)。¹H-MRSにおいても当初みられた右後頭葉病変部位のNAA低下は改善がみられた (Fig. 3B；右NAA/CR=1.46, 左NAA/CR=1.70)。入院時保存髄液および2007年2月採取の血清において、抗GluR抗体を測定したところ⁷⁾、髄液 (2006年6月)では抗GluRε2抗体IgM (+)・IgG (+)を示し、また、血清 (2007年2月)においても抗GluRε2抗体IgM (+)・IgG (+)を示した。抗GluRδ2抗体IgM・IgGについては、髄液・血清とも陰性であった。

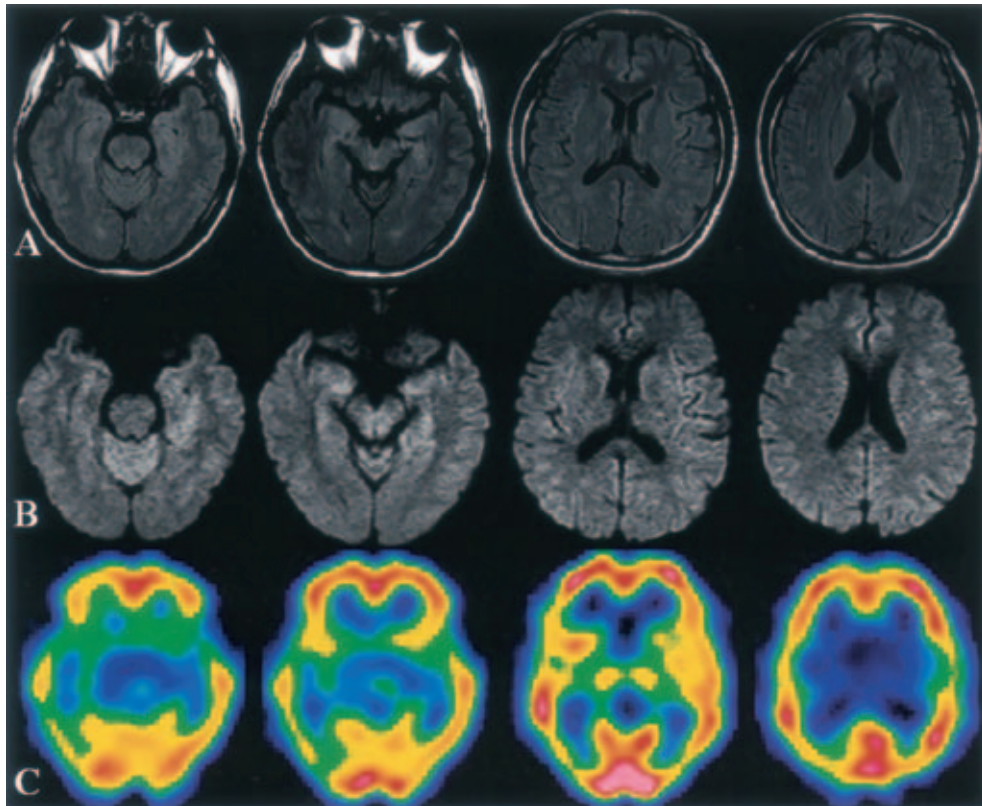


Fig. 2 FLAIR MRI (TR/TE=8,002/127) (A), diffusion weighted MRI (TR/TE=10,000/66.4, b-factor =1,000) (B), and 99m Tc-ECD SPECT (C) performed 4 months after admission. The hyper intensity signals previously detected on FLAIR and DW-MRI were disappeared, and the hyper perfusion on 99m Tc-ECD SPECT was normalized.

考 察

本症例は、抗 GluR 抗体をみとめたことから、Rasmussen 脳炎²⁾あるいは近年注目されている急性非ヘルペス性脳炎³⁾⁴⁾などの自己免疫介在性の疾患が鑑別診断として挙げられた。

Rasmussen 脳炎は主に小児にみられる亜急性脳炎で、片側大脳半球から発症し、てんかん発作をくりかえしながら、数カ月から数年単位で緩徐に脳萎縮が進行する重症例が多い²⁾⁸⁾。ただし、小児だけでなく成人においても、病理所見から Rasmussen 脳炎と診断された症例⁹⁾や類似例⁹⁾が報告されている。一方、急性非ヘルペス性脳炎は若年女性に好発し、急性期には痙攣・意識障害を呈し、人工呼吸器を要する重症例も存在するが、予後は比較的良好といわれている⁴⁾。病変は辺縁系を中心にみとめられることが多いが、辺縁系以外にみとめられてもよい⁴⁾。両疾患の病態は多くの点で共通しており、その臨床的特徴から一般には臨床診断がつけられているが、亜急性に経過する辺縁系脳炎などでは Rasmussen 脳炎との鑑別に悩むことも多い。本症例では、大人での発症、予後良好であった点は急性非ヘルペス性脳炎に近いと考えられたが、MRI でみとめられた皮質に局限する浮腫は、これまで報告されている Rasmussen 脳炎に類似していた²⁾。病変が皮質に限

局していることから、白質中心に病変がみとめられる急性散在性脳脊髄炎⁵⁾や reversible posterior leukoencephalopathy syndrome¹⁰⁾は否定的と考えられた。また、臨床症状からは脳血管炎⁶⁾もうたがわれたが、MRA 所見が正常であり可能性は低いと考えられた。確定診断には脳血管造影および脳生検が必要であるが、患者の同意がえられず、どちらの検査もおこなわれていない。また、単純にウイルス性脳炎のみを原因と考えるには、1 カ月以上におよぶ経過の長い点が非典型的である。何らかの感染を契機に発症した可能性は高いが、亜急性に呈した症状は免疫応答によるものと考えられた。

これまで、Rasmussen 脳炎に関連する自己抗体として、Rogers ら¹¹⁾により報告された抗 GluR3 抗体が知られていたが、最近では抗 GluRe2 抗体⁷⁾や acetylcholine receptor alpha7 subunit²⁾、munc-18¹²⁾に対する自己抗体も Rasmussen 脳炎に関与していることが示されている。一方、急性非ヘルペス性脳炎においては、抗 GluRe2 抗体³⁾¹³⁾の他、抗 GluRδ2 抗体¹⁴⁾や抗 voltage-gated potassium channel 抗体¹⁵⁾がみとめられ、また、IL-6 などのサイトカインによる障害も病態の一因と考えられている⁴⁾¹⁶⁾。本症例では抗 GluRe2 抗体と抗 GluRδ2 抗体の測定がおこなわれたが、他の自己抗体やサイトカインについてはしらべられていない。複数の抗体やサイトカインが関与している可能性も考えられるが、本症例においては不明である。

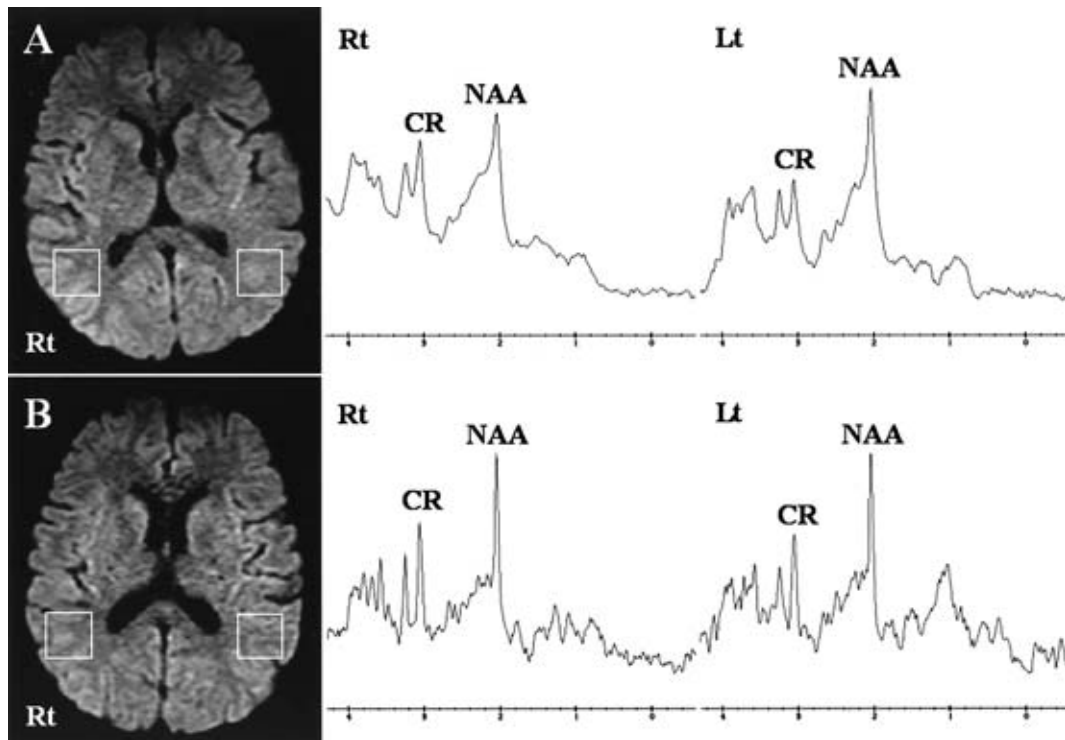


Fig. 3 Proton MR Spectroscopy performed (¹H-MRS) on 6 days from admission (A) revealed reduction of NAA peak: NAA/CR (right)=1.13, NAA/CR (left)=1.60, which recovered 4 months after admission: NAA/CR (right)=1.46, NAA/CR (left)=1.70 (B).

また、本症例において抗 GluR 抗体が測定されたのは、入院時の髄液と発症 8 カ月後の血清のみであり、経時的な変化は不明である。ただし、早期に髄液中で抗 GluR ϵ 2 抗体陽性を示している点は、これまで報告されている限局性脳炎の予後良好例と一致している³⁾。また、発症から長期経過後も血清中の抗 GluR 抗体 IgM・IgG が陽性を示した症例も報告されており¹⁴⁾、病的意義は不明であるが注目すべき点と考えられる。

本症例でみとめられた右側頭後頭葉の病変は、FLAIR 画像では浮腫性変化を示し、拡散強調画像では淡く高信号を呈したものの ADC 値の低下はみとめられなかった。これは病変部位が cytotoxic edema による影響は少なく、可逆性病変であることを示している。事実、その後におこなった MRI では、病変は消失し、可逆性であった。SPECT では当初、病変部位に高集積を呈したが、これまで単純ヘルペス脳炎¹⁷⁾や急性非ヘルペス性脳炎¹⁴⁾でも同様の報告があり、炎症による血流増加や血液脳関門の破壊を示していると考察されている¹⁷⁾。本症例においても、同様の病態が考えられたが、痙攣による影響も否定できない。SPECT でみとめられた病変部位の高集積についても時間経過とともに改善がみられ正常に復した。¹H-MRS においては、患側の NAA の低下がみとめられたが、これは Rasmussen 脳炎¹⁸⁾¹⁹⁾のみならず、ウイルス性脳炎¹⁷⁾²⁰⁾、多発性硬化症²¹⁾、急性散在性脳脊髄炎²²⁾においても同様の所見が報告されており、炎症ともなう神経細胞の破壊を示していると考えられている。NAA 低下の程度は予後と関連して

いる可能性があり、本症例でみられた程度の軽度 NAA ピーク低下は可逆性であり、予後良好を示す所見かもしれない。

本症例に対する治療として、アシクロビルおよびステロイドをもちいたが、ヘルペスウイルス感染を示唆する所見がえられなかったため、臨床症状の改善においてはステロイドが有効であったと考えられる。自然軽快にともない改善がえられた可能性も否定できないが、最終的に抗 GluR ϵ 2 抗体陽性が示されており、本症例の病態が自己抗体による神経細胞障害と考えるのであれば、ステロイドの効果は説明がしやすい。

まとめると、本症例は抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体陽性を示し、自己免疫応答による脳炎と考えられた。当初 MRI・¹H-MRS・SPECT でみとめられた炎症性浮腫を示す病変は可逆的なものであり、ステロイドによる効果が示唆された。

文 献

- 1) 湯浅龍彦：辺縁系脳炎の新しい枠組み。神経内科 2003；59：1—4
- 2) 高橋幸利、松田一己、西村成子ら：Rasmussen 脳炎と抗神経抗体。神経内科 2003；59：38—44
- 3) 高橋幸利：抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体と辺縁系脳炎。Neuroinfection 2007；12：39—44
- 4) 亀井 聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJF-

- NHE). 神経進歩 2004 ; 48 : 827—836
- 5) Osborn AG: Infections of the brain and its linings. In Diagnostic Neuroradiology, Mosby, St. Louis, 1994, pp 673—715
 - 6) Zuber M: Isolated angitis of the central nervous system. In Uncommon Causes of Stroke, ed by Bogousslavsky J, Caplan LR, Cambridge University Press, Cambridge, 2001, pp 1—9
 - 7) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 2003; 61: 891—896
 - 8) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, et al: Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. Clinical & Developmental Immunology 2006; 13: 381—387
 - 9) 荒井元美, 高橋幸利 : Epilepsia partialis continua で発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性性脳炎. 臨床神経 2005 ; 45 : 610—612
 - 10) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494—500
 - 11) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. Science 1994; 265: 648—651
 - 12) Yang R, Puranam RS, Butler LS, et al: Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. Neuron 2000; 28: 375—383
 - 13) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurology 2006; 1: 291—302
 - 14) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利ら : 抗グルタミン酸受容体抗体 $\delta 2$, $\epsilon 2$ 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の 1 例. 臨床神経 2005 ; 25 : 657—662
 - 15) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004; 127: 701—712
 - 16) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司ら : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の自験 2 例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経 2003 ; 43 : 162—169
 - 17) 田島康敬, 磯西克佳, 柏葉 武ら : 単純ヘルペス脳炎における MRI, SPECT, ^1H -MRS 所見の経時的変化. 脳神経 1998 ; 50 : 1023—1027
 - 18) Sundgren PC, Burtscher IM, Lundgren J, et al: MRI and proton spectroscopy in a child with Rasmussen's encephalitis. Neuroradiol 1999; 41: 935—940
 - 19) Türkdoğan Sözüer D, Özek MM, Sav A, et al: Serial MRI and MRS studies with unusual findings in Rasmussen's encephalitis. Eur Radiol 2000; 10: 962—966
 - 20) Cecil KM, Jones BV, Williams S, et al: CT, MRI and MRS of Epstein-Barr virus infection: case report. Neuroradiol 2000; 42: 619—622
 - 21) Narayana PA: Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. J Neuroimaging 2005; 15 Suppl 4: 46—57
 - 22) Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO, et al: Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. Am J Neuroradiol 2001; 22: 1125—1130

Abstract**Subacute Encephalitis associated with Anti-Glutamate receptor antibodies:
Serial studies of MRI, ¹H-MRS and SPECT**

Shiro Yamamoto, M.D.¹⁾, Yasumichi Koide, M.D.¹⁾³⁾, Mito Fujiwara, M.D.¹⁾,
Kenichiro Nakazawa, M.D.²⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.³⁾ and Hitoshi Hara, M.D.¹⁾

¹⁾Cerebrovascular Division, Department of Medicine, Yodogawa Christian Hospital

²⁾Department of Neurology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 32-year-old man who had experienced fever and a pulsating headache of the right occipital region for a month and a transient left hemianopia and numbness in the left arm two weeks prior to presentation was admitted to our hospital because of a seizure. Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed high-intensity signals, without reduction of apparent diffusion coefficient value, in the right temporo-occipital cortices. Proton MR spectroscopy (¹H-MRS) indicated a decrease in N-acetyl-aspartate, and single-photon emission CT (SPECT) showed hyperperfusion in the right temporo-occipital territory. An examination of the cerebrospinal fluid showed an elevation of mononuclear cells and the presence of anti-glutamate $\epsilon 2$ receptor antibodies. All abnormalities shown by these imaging techniques were normalized in the clinical course. This report suggests that MRI, ¹H-MRS and SPECT studies were useful in understanding the pathogenesis of encephalitis associated with glutamate receptor antibodies.

(Clin Neurol, 48: 196—201, 2008)

Key words: encephalitis, anti-glutamate receptor antibodies, MR spectroscopy, single photon emission CT
