

症例報告

髄液抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系 脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例

増田 曜章^{1)*} 木村 成志¹⁾ 石橋 正人¹⁾
伊東真知子²⁾ 高橋 幸利³⁾ 熊本 俊秀¹⁾

要旨：42 歳女性例を報告する。視力低下で発症し、頭痛、耳鳴、情動異常が出現した。胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査での脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光より Vogt-小柳-原田病（原田病）と診断した。髄液検査で単核球優位の細胞数増多、抗グルタミン酸受容体（GluR） $\epsilon 2$ IgM 型抗体陽性、頭部 MRI にて左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎が考えられた。神経症状、髄液所見はステロイド療法で改善した。原田病の病態として自己免疫機序が報告されているが、本例における脳炎の発症にも抗 GluR 抗体などの抗神経抗体の関与の可能性が考えられた。これまで原田病にともなう辺縁系脳炎の報告はないが、今後留意する必要がある。

（臨床神経，49：483—487，2009）

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，Vogt-小柳-原田病，辺縁系脳炎，MRI

はじめに

Vogt-小柳-原田病（以下、原田病）は、日本を中心とするアジアに多く、両側ぶどう膜炎、耳鳴、難聴、脱毛、白斑などを特徴とする疾患である¹⁾²⁾。自己抗原であるメラノサイト関連抗原のチロシナーゼに感作され、炎症性サイトカインを産生する CD4⁺T リンパ球が原田病の発症に中心的な働きをしていると考えられている^{3)~5)}。原田病にともなう神経症状としては、髄膜刺激症状、意識障害、多発脳神経麻痺、片麻痺、運動失調などの髄膜脳炎の報告はあるが、辺縁系脳炎を呈することはきわめてまれである^{6)~12)}。今回、われわれは髄液中のグルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：42 歳，女。

主訴：視力低下，不安・焦燥感，抑うつ。

既往歴：1999 年：胆石症，2001 年：胆嚢摘出術。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

現病歴：2008 年 3 月某日に両眼の歪視を自覚した。翌日より頭痛，視力低下も出現したため，第 3 病日に近医眼科に入院

となった。眼底所見にて後極の網膜浮腫をみとめ，原田病がうたがわれステロイドパルス療法および内服療法が開始された。頭痛と視力低下は改善したが，不安・焦燥感がみられるようになった。ステロイドの減量にともない，第 11 病日に視力低下が再燃したため再度ステロイドパルス療法が施行された。視力低下は改善したが，精神症状が増悪し，第 22 病日の頭部 MRI で左海馬傍回に病変がみとめられた。脳炎がうたがわれ，第 30 病日に当科転院となった。

入院時現症：身長 157cm，体重 65kg，血圧 130/78mmHg，脈拍 68 回/分・整，体温 37.1℃，白髪・脱毛はみとめない。口腔内アフタ・陰部潰瘍なし。胸腹部に異常なし。頸部，体幹，四肢のリンパ節腫脹や紅斑・白斑・脱毛はなし。

神経学的所見：意識清明で意識の変容もみとめなかった。行動異常はみとめなかったが，検査や病気への強い不安，焦燥，抑うつ症状をみとめた。Mini Mental State Examination (MMSE) は 30 点，ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版 (WAIS-R) は言語性 IQ 96，動作性 IQ 85，総 IQ 90 と正常であった。両眼視力低下 (0.03/0.02)，眼底に胞状網膜剝離をみとめ，両側の耳鳴をみとめる他に脳神経では異常はなかった。明らかな髄膜刺激徴候はなく，運動系，感覚系，深部腱反射，自律神経系は正常で病的反射は陰性であった。けいれん発作，口周囲の異常運動などの不随意運動はみとめなかった。

入院時検査所見：白血球数が 19,520/ μ l，総コレステロール 268mg/dl，中性脂肪 159mg/dl と上昇している以外に血算，

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第 3 講座 [〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地]

¹⁾大分大学医学部総合内科学第 3 講座

²⁾同 眼科

³⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2009 年 3 月 9 日)

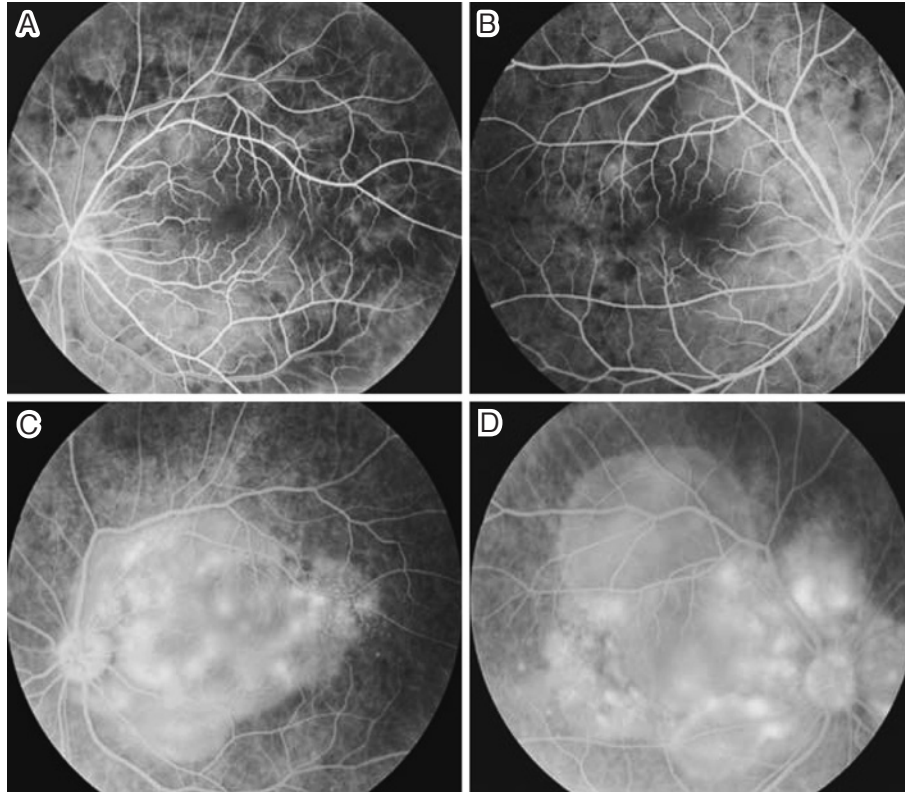


Fig. 1 Fluorescein fundus angiography

Patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling in an initial episode of inflammation at early fluorescein angiographic phase; (A, B). Spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase; (C, D). (A, C) right eye. (B, D) left eye.

生化学, 電解質, 凝固能に異常はなかった. 赤沈値は 3mm/hr であり, 血中の抗核抗体, リウマトイド因子, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体などの各種自己抗体は陰性であった. 甲状腺機能検査は正常で抗サイログロブリン抗体, 抗 TPO 抗体は陰性であった. 各種腫瘍マーカーは陰性であり, 血清および髄液の単純ヘルペスウイルス (HSV), 帯状疱疹ウイルス (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), サイトメガロウイルス (CMV), インフルエンザウイルスのペア抗体価に有意な増加はみとめなかった. 主要組織適合抗原 (HLA) は A2, A31, B51, B54, DR4, DR11 で原田病と強い相関を示す DRB1*0405 が陽性であった. 脳脊髄液は無色透明で, 初圧 180mmH₂O, 細胞数 49/μl (単核球 49), 蛋白 40mg/dl, 糖 109mg/dl と単核球の細胞数増多をみとめた. 髄液 IL-6 は 1.2 pg/ml と正常であったが, TNF-α 2.68ng/ml と上昇し, IgG index は 0.7 と軽度上昇していた. オリゴクロナルバンドは陰性でミエリン塩基性蛋白の上昇はなかった. HSV, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV6) の PCR は陰性であった. 細菌・真菌培養, 結核菌塗末・培養および結核菌 PCR はすべて陰性であった. 細胞診では腫瘍細胞はみとめなかった. 血清中の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は陰性だが, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体が陽性であった. 蛍光眼底造影検査 (Fig. 1) は早期像で脈絡膜の充盈遅延, びまん性脈絡膜炎, 後期像で造影剤

の点状漏出, 乳頭の過蛍光をみとめた. 頭部 MRI (Fig. 2A, B, C) では左海馬傍回は T1 強調像にて低信号域, T2 強調像, FLAIR 像にて高信号域を呈し, Gd 造影効果はなかった. ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT (Fig. 2D) では, 扁桃体をふくむ側頭葉内側部の血流低下を示した. 脳波は正常であった. 胸腹部 CT スキャンや消化管内視鏡などによる悪性腫瘍の精査では, 異常はなかった.

入院後経過: 原田病と同時期に辺縁系症状を発症し, 他に原因となる疾患もなかったことから原田病にともなう辺縁系脳炎と診断し, プレドニゾロン 70mg/日の内服を開始した. 投与 10 日目には頭痛, 耳鳴は消失し, 投与 16 日目より発熱, 辺縁系症状がしだいに改善したためプレドニゾロンの内服は漸減した. 頭部 MRI の左海馬傍回の画像異常に変化はみとめなかったが, 第 65 病日の髄液検査では細胞数 8/μl, IgG index 0.38 と改善した. 脳血流 SPECT は施行していない. また, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体は陰性となり, GluRe2 IgG 型抗体が陽性となった. 不安, 焦燥感, 抑うつを中心とした精神症状も消失したため, 第 77 病日に自宅退院となった. 退院後に皮膚症状 (脱毛) をみとめたが, 辺縁系症状の再燃はみられず, 知能, 精神的機能, 生活状況をふくめ, 発症前と同様の生活をおこなっている.

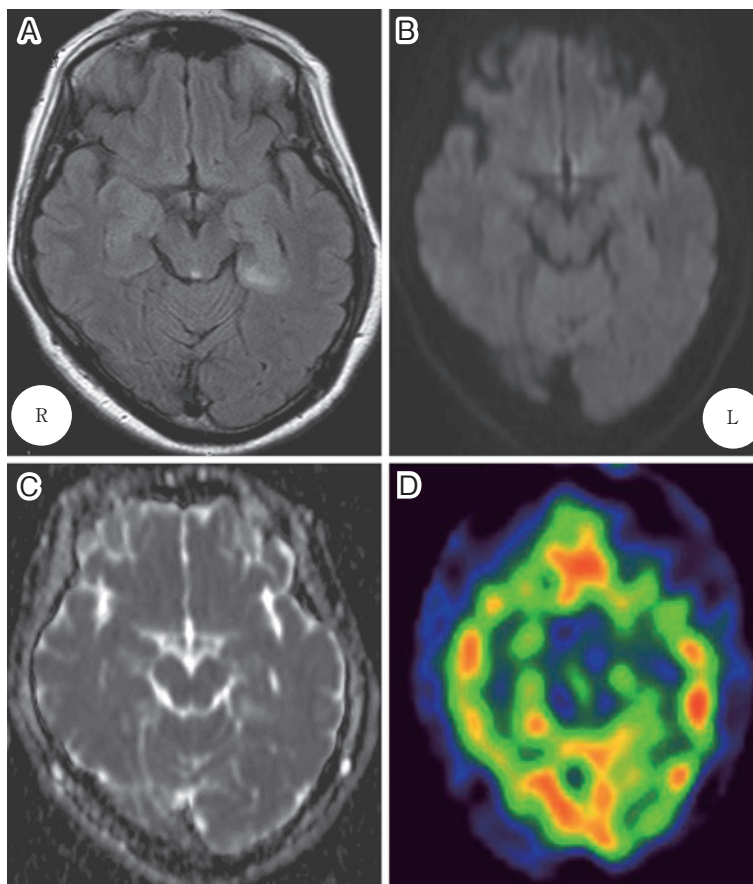


Fig. 2 Brain MRI and SPECT image on the 22nd hospital day.

(A-C) Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows a monofocal lesion in the left parahippocampal gyrus. The lesion reveals homogeneously hyperintense on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR image; TR 8,540/TE 124) (A), diffusion-weighted image (DWI; TR 3,580/TE 78) (B), and apparent diffusion coefficient (ADC; TR 3,580/TE 78) map (C). (D) 99mTc-ethylcysteinate dimmer (ECD)-SPECT image shows hypoperfusion in the left parahippocampal gyrus.

Table 1 Summary of four previously reported cases and the present case of Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting with encephalitis.

Author	Year	Age (ys)/Sex	Symptoms	CSF findings		CT/MRI findings
				Cells (/μl)	Proteins (mg/dl)	
Kato et al. ⁷⁾	1981	24/F	headache, nausea, anxiety	82	normal	normal (CT)
Trebini et al. ⁸⁾	1991	61/M	headache, ataxia, subconfusional state	90	98	front-temporo-parietal (MRI)
Ikeda et al. ⁹⁾	1992	40/F	disorientation, confusion	297	61	multiple focal lesions (MRI)
Osaki et al. ¹⁰⁾	1995	57/M	headache, nausea, ataxia	111	53	vermis of cerebellum (MRI)
Present Case	2009	42/F	headache, anxiety, depression	49	40	parahippocampal gyrus (MRI)

M = male, F = female, CSF = cerebrospinal fluid, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging.

考 察

本例は、視力低下、頭痛、耳鳴などの症状に加えて、眼底の胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査による脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光の所見をみとめたことから原田病と診断された¹³⁾。HLA が原田病と強い相関を示す DRB1*0405 の

遺伝子型であることも合致した¹⁴⁾。本例で特異な点は眼症状に加えて原田病の発症と同時期に情動異常を主体とする辺縁系症状が出現し、髄液検査で細胞数(単核球)増多と IgG index の上昇、頭部 MRI で左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎をともなっていたことである。頭部 MRI では左海馬傍回に限局した病変であったが、脳血流 SPECT では側頭葉内側に広範な血流低下をみとめたことから、精神症状の病巣は扁

桃体をふくむ側頭葉内側の障害によるものと考えられた¹⁵⁾。辺縁系脳炎の鑑別疾患として単純ヘルペスウイルス脳炎などのウイルス感染症、傍腫瘍症候群および橋本病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、再発性多発軟骨炎などの自己免疫性疾患に随伴する脳炎^{16)~20)}が挙げられるが、臨床症状や検査所見からはいずれも否定的であり、本例は原田病による辺縁系脳炎と考えられた。原田病には神経疾患が合併することがよく知られているが、なかでも髄膜炎がもっとも多くみられる²¹⁾²²⁾。この他にギラン・バレー症候群、脳血管障害、脳炎、脳神経麻痺などの報告もある^{6)~12)}。このうち脳炎を合併したと考えられる症例の報告は、4例と非常にまれである (Table 1)^{7)~10)}。4例の発症年齢は24~61歳 (平均45.5歳)、男性2例、女性2例であり、臨床症状としては頭痛、嘔気、意識障害、不安などの精神症状、失調などであった。髄液検査では、細胞数、蛋白の増加をみとめるが程度は様々であり、頭部CTやMRIによる画像検査では、3例において右側頭葉、小脳虫部の限局性病変や左尾状核頭部、左内包前脚、左被殻、左大脳脳蓋、中脳、小脳に散在する多発性病変を示した。1例には異常はなかった。Trebini⁸⁾らの症例は精神症状と右側頭葉病変がみられた点で本例と類似しているが、病変がより広範であることと失調症状をともなっている点が本症例とことなっていた。われわれの検索したかぎりでは、これまで本例と同様の辺縁系脳炎を呈した原田病の報告はない。

原田病の発症機序として自己免疫機序が有力であり、チロシナーゼファミリータンパク質が原田病の免疫反応の一つの標的ではないかと提唱されており^{3)~5)}、その他にもミエリン塩基性蛋白に対する細胞性免疫異常や血清中の抗ミエリン抗体の存在の報告もある²³⁾²⁴⁾。しかしながら、中枢神経症状の出現機序における抗神経抗体の関与は検討されていない。本例は抗GluRe2抗体陽性であり、原田病による辺縁系脳炎の発症に自己免疫機序が関与していることを示唆する貴重な症例であると考えられる²⁵⁾²⁶⁾。GluRe2はN-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) のサブユニットの一つであり、NMDAR依存性シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる分子として重要と考えられている²⁷⁾。抗GluRe2抗体の機能に関しては、NMDAR、またはシナプスのGluRe2が活性化され、神経細胞機能障害・細胞死を生じる可能性が考えられる^{28)~30)}。本例における抗GluRe2抗体の意義としては、原田病の免疫異常により抗GluR抗体が産生され中枢神経組織を障害した、あるいは血管炎や髄膜炎により側頭葉内側面が障害されたことで二次的に抗GluRe2抗体が産生された可能性などが考えられる。これらの証明には、今後の症例の蓄積が必要と思われる。本例は、髄液中の抗GluRe2抗体の存在を証明することにより抗神経抗体が原田病にともなう脳炎の発症に何らかの関与をしている可能性を示した。

文 献

- 1) 村上茂樹, 稲葉 裕, 望月 学ら: 我が国における Vogt-小柳-原田病の全国疫学調査とその頻度・分布に関する

研究. 日眼会誌 1994; 4: 389—392

- 2) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265—292
- 3) Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, et al: Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000; 71: 361—369
- 4) Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, et al: Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000; 165: 7323—7329
- 5) 望月 学: 眼内炎症と恒常性維持. 日眼会誌 2009; 113: 344—377
- 6) 新田永俊, 高守正治: Vogt-小柳-原田病の経過中に Wallenberg 症候群を呈した1例. *臨床神経* 1989; 29: 505—508
- 7) 加藤政利, 太田龍朗, 大原健士郎ら: 激しい頭痛, 嘔吐を主訴とした Vogt-小柳-原田症候群の1例. *精神医学* 1981; 23: 944—946
- 8) Trebini F, Appiotti A, Bacci R, et al: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: clinical and instrumental contribution. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 479—484
- 9) Ikeda M, Tsukagoshi H: Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting meningoencephalitis. Report of a case with magnetic resonance imaging. *Eur Neurol* 1992; 32: 83—85
- 10) 大崎康史, 松林公蔵, 土居義典ら: 頭部MRIで小脳に特異な造影効果を認めた Vogt-小柳-原田病の1例. *臨床神経* 1995; 35: 1160—1162
- 11) 平城由香子, 鎌先なな子, 庄司紘史ら: 前庭迷路性および小脳性運動失調症, 多彩な脳神経麻痺を呈した Vogt-小柳-原田病の各1例. *臨床神経* 1989; 29: 54—58
- 12) Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC, et al: An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 615—619
- 13) Read RW, Holland GN, Rao NA, et al: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 647—652
- 14) Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, et al: HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 223—226
- 15) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. *神経内科* 2003; 59: 1—4
- 16) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228—233
- 17) Stübgen J-P: Nervous system lupus mimics limbic en-

- cephalitis. *Lupus* 1998; 7: 557—560
- 18) 井出俊光, 飯塚高浩, 塚原信也ら: Sjögren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の 2 例. *神経内科* 2003; 59: 121—127
- 19) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ら: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 1994; 34: 1083—1088
- 20) 渡辺俊之, 安田 譲, 田中久貴ら: 精神症候を呈した再発性多発軟骨炎の一例. *臨床神経* 1997; 37: 243—248
- 21) Ohno S, Minakawa R, Matsuda H: Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1988; 32: 334—343
- 22) Kira J: Vogt-Koyanagi-Harada disease and polymorphonuclear leukocytes pleocytosis in cerebrospinal fluid. *Intern Med* 2006; 45: 839—840
- 23) Manor RS, Livni E, Cohen S: Cell-mediated immunity to human myelin basic protein in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 204—206
- 24) Iversen TH, Sverrisson T: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. A case report. *Acta Ophthalmol* 1986; 64: 235—238
- 25) 高橋幸利: 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39—44
- 26) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891—896
- 27) 森 寿: グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能. *生化学* 2005; 77: 619—629
- 28) Papadia S, Hardingham GE: The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist* 2007; 13: 572—579
- 29) Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H: Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 2002; 5: 405—414
- 30) Hardingham GE: 2B synaptic or extrasynaptic determines signalling from the NMDA receptor. *J Physiol* 2006; 572: 614—615

Abstract

A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid

Teruaki Masuda, M.D.¹⁾, Noriyuki Kimura, M.D.¹⁾, Masato Ishibashi, M.D.¹⁾,
Machiko Ito, M.D.²⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.³⁾ and Toshihide Kumamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine III, Oita University, Faculty of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Oita University, Faculty of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We report a case of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid. A 42-year-old woman developed a complaint of visual distortion, visual disturbance, headache and mild psychiatric symptoms, such as anxiety and depression. She was diagnosed as VKH through the findings of fluorescein fundus angiography, which revealed patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling at early fluorescein angiographic phase, and spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase. Analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) showed slight increase of leukocyte count (49/ μ l, mononuclear cells) and immunoglobulin (Ig) G index. An anti-GluR $\epsilon 2$ IgM antibody was positive in CSF. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a monofocal hyperintensity lesion in the left parahippocampal gyrus on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. We diagnosed her VKH disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis. She was treated with oral prednisone, 70 mg day and her symptoms have gradually improved. To our knowledge, meningoencephalitis in VKH disease is extremely rare and the analysis of anti-GluR $\epsilon 2$ IgM antibody in CSF has not been reported. We speculate that a certain immunologic mechanism, including the anti-GluR $\epsilon 2$ IgM antibody, contributes to the pathogenesis of the VKH disease with non-herpetic acute limbic encephalitis.

(*Clin Neurol*, 49: 483—487, 2009)

Key words: Anti-glutamate receptor antibody, Vogt-Koyanagi-Harada disease, limbic encephalitis, MRI