

症例報告

脳 MRI で大脳基底核，視床枕，後頭・側頭葉皮質病変を呈し，
抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった若年女性脳炎の 1 例齊藤 利雄^{1)*} 斎藤 朋子¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 穀内 洋介³⁾ 藤村 晴俊¹⁾

要旨：妊娠・出産後に複視・ふらつきで初発し，精神症状，運動障害などの症状を呈し，進行性の経過を辿った脳炎の 25 歳女性症例を経験した。本例は副腎皮質ステロイドが症状改善に有効であったが，急性増悪をきたし第 197 病日に死亡した。抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体が陽性であった点，妊娠・出産後に発症している点，発症初期に大脳基底核主体の病変がみられ，進行期に視床，後頭・側頭葉皮質病変を呈した点などが特徴的であった。

(臨床神経 2011;51:192-196)

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，脳炎，Pulvinar sign

緒言

脳炎の原因は多岐にわたるが，われわれは，感冒様症状，出産後に複視とふらつきで発症した脳炎の 25 歳女性症例を経験した。副腎皮質ステロイドが症状改善に有効であったが，急性増悪をきたし第 197 病日に死亡した。抗グルタミン酸受容体 (GluR) $\epsilon 2$ 抗体は陽性で，脳炎の病態あるいは病勢を反映していることが示唆された。発症初期には大脳基底核主体の病変がみられ，進行期に視床枕，後頭・側頭葉皮質病変を呈した。

症例

25 歳女性

主訴：意識障害，痙攣

家族歴：母は統合失調症。父は大動脈瘤・脳梗塞で死亡。姉は精神疾患罹患。

既往歴：24 歳時，左眼一過性視力低下を自覚したが，眼科では異常指摘されず。甲状腺疾患，膠原病の既往なし。

出産歴 2 回 海外渡航歴なし。

現病歴：2007 年 3 月，総合病院で第 3 子出産。妊娠中著変なく経過したが，出産一週間前から咳嗽があった。出産 3 日後 (第 1 病日) から，複視とふらつき，両側水平方向の突発的な眼球不随意運動が出現した。呼名反応は低下し，左下肢から左上肢，左顔面に拡大する痙攣が出現し転倒した。痙攣は 15 分程度で消失したが，37 度程度に発熱した。翌日に約 30 分，

第 4, 5 病日にも 10 分程度の同様の発作が出現した。脳 MRI T₂ 強調画像，FLAIR 像で左尾状核頭と被殻に高信号域をみとめた (Fig. 1 A)。髄液細胞数は 15/mm³ と軽度上昇していたが，脳波に異常をみとめなかった。

第 13 病日，大学病院に入院した。意識清明，MMSE25/30，髄膜刺激症状をみとめず。眼位は両側軽度内転位，両側外転障害をみとめ，右方両眼視時に複視を訴えた。徒手筋力テストは上下肢 4⁺~5/5 で，深部腱反射正常，病的反射をみとめず。不随意運動なし。筋トーンス，感覚系，協調系に異常をみとめず。立位保持は安定していたが，継ぎ足歩行は左へ偏位した。第 24 病日，右不全麻痺，自殺念慮，うつ傾向が出現し，フマル酸クエチアピンとアルプラゾラムが投与されたが，意思疎通可能，経口摂取可能であった。

ツベルクリン反応は陰性であったが，喀痰抗酸菌塗末でガフキー 1 号，胃液抗酸菌 PCR 陽性が判明し，第 47 病日からイソニアジド，リファンピシン，エタンブトール，ピラジナミドを投与。第 53 病日，結核治療のため当院へ転院した。

転院時，臥床状態で発語なく，項部硬直をみとめた。瞳孔正円同大，対光反射迅速であった。追視可能であったが衝動的であった。瞬目は保たれたが，閉眼すると随意的開眼は困難であった。提舌は不可能。右上肢は随意的に動かせなかったが，左上肢挙上可能で，離握手の指示にしたがえた。膝立不可能であったが，左下肢は膝屈曲肢位での保持は可能であった。深部腱反射は左右差なく正常~軽度減弱し，バビンスキー徴候は陰性であった。

抗結核薬は転院後も投与されたが，37~38 度の高体温が持続し，運動機能障害は徐々に増悪した。第 56 病日は，呼びか

*Corresponding author: 国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1]

¹⁾国立病院機構刀根山病院神経内科²⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科³⁾大阪大学医学部附属病院神経内科

(受付日：2010 年 7 月 26 日)

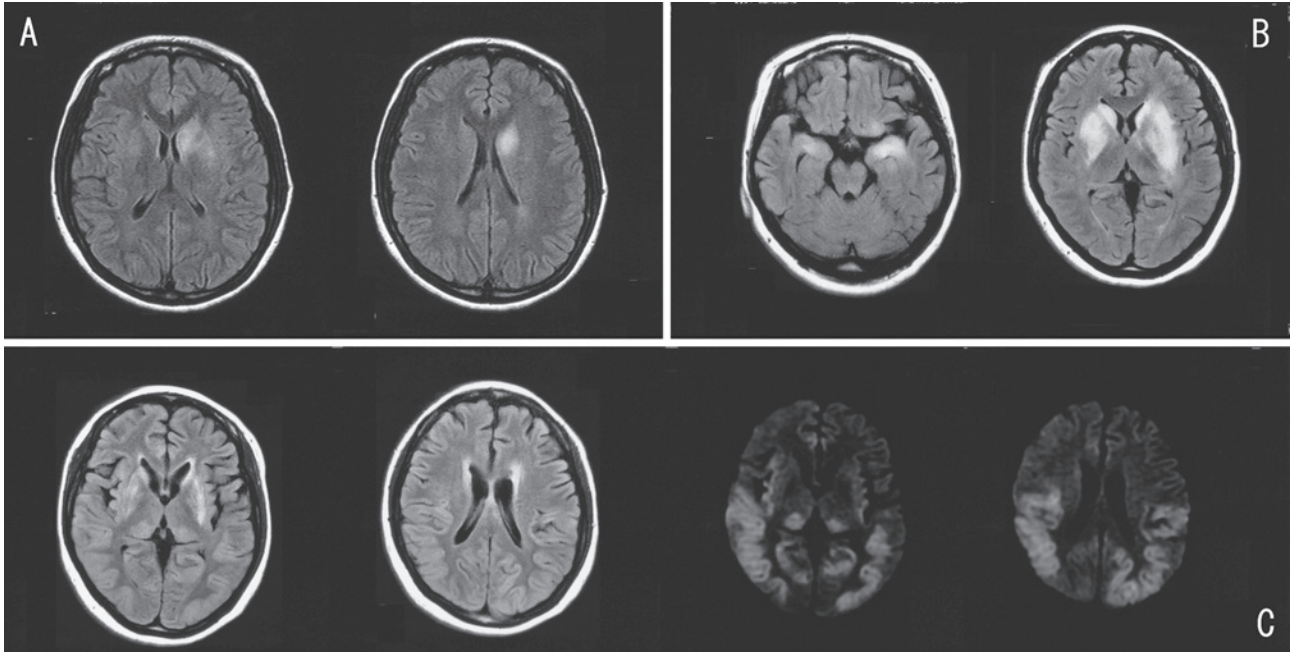


Fig. 1 Brain MR images.

(A) High intensity areas can be seen in the left caudate nucleus head and putamen in fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (axial; TR 7,000 ms, TE 112.5 ms).

(B) The high intensity areas are shown spread to the bilateral hippocampus and basal ganglia in FLAIR images (axial; TR 8,000 ms, TE 144 ms).

(C) The high intensity lesions are reduced in the bilateral putamen and globus pallidus in FLAIR images, while brain atrophic changes have progressed (axial; TR 8,000 ms, TE 144 ms). High intensity lesions were also observed in the bilateral pulvinar nucleus, occipital lobes, and temporal lobes in diffusion-weighted images (DWI). (1.5 T; TR 6,000 ms, TE 88.7 ms, b value = 1,000 secs/mm³).

けに開眼していたが、第 61 病日には、随意的な開眼・開口が不可能となった。第 73 病日には、口頭の指示にはしたがおうとはしたが、左手の離握手も不可能となった。

第 74～76 病日にメチルプレドニゾン 1,000mg/日のステロイドパルス療法（パルス療法）を施行した。第 78 病日には右方向への共同偏視が出現したが、第 80 病日には追視可能となり、第 83 病日には随意的開閉眼可能となった。第 78 病日の脳 MRI の FLAIR 像では、両側海馬と、両側尾状核頭、被殻、淡蒼球など基底核を中心に高信号域が拡大していた（Fig. 1 B）。

第 86～88 病日に 2 回目のパルス療法を施行した後、随意的開閉眼可能となり、第 92 病日には右手離握手、左手指のわずかな随意運動が可能となった。

第 99～101 病日に 3 回目のパルス療法を施行した。第 102 病日、意味のある発話は不可能であったが、タ・カ行など小声で発音可能となり、開閉眼や左手指の動きで可否の意思伝達が可能となった。ゼリー嚥下可能となり、経口摂取を開始した。全身状態は徐々に改善し、簡単な受け答えが可能となった。

第 121～123 病日に 4 回目のパルス療法を施行した。経過中、後療法に副腎皮質ステロイド投与はおこなわなかったが、パルス療法の度に臨床症状は改善した。脳 MRI の FLAIR

像での異常信号域の範囲は徐々に縮小したが、側脳室拡大、脳溝拡大など脳萎縮は徐々に進行した。

第 138 病日、前兆なく意識障害、顔面・眼瞼・上肢などに間代性痙攣が出現した。フェノバルビタール、ジアゼパム投与で痙攣は抑制されたが、痙攣出現 2 日後の第 140 病日になっても、痛み刺激で開眼する程度の意識レベルで発語もなかった。項部硬直をみとめ、左上肢筋緊張は亢進し、四肢の運動をみとめなかった。第 140 病日の脳 MRI では、FLAIR 像の尾状核頭、被殻、淡蒼球などの高信号域は軽減～消失していたが、大脳は萎縮し、拡散強調像（DWI）では視床枕、後頭・側頭葉などに高信号域をみとめた（Fig. 1 C）。

第 141～143 病日、第 150～152 病日にパルス療法を、第 141～145 病日にアシクロビルを投与したが、徐々に除皮質肢位を呈するようになった。以後、意識レベルの回復なく経過した。

第 190 病日頃から下痢が出現。輸液、抗生剤投与などで対応したが、第 195 病日頃からいちじりしい腹部膨満が出現した。体温は 39 度台に上昇し、炎症反応増加、白血球著増をみとめ、敗血症をうたがいが、免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド、シベレスタットナトリウムなどを投与したが、第 197 病日に死亡した。剖検はえられなかった。

検査所見：当院転院時の検血、一般生化学に著変をみとめ

Table 1 Summary of antibody titers to virus.

	Serum	Cerebrospinal fluid
Measles (EIA)	IgM negative (day 54) IgG positive (day 54)	IgG negative (day 67)
Herpes simplex (EIA)	IgM negative (day 54) IgG positive (day 54)	IgG 0.32 (normal < 0.2)(day 67)
HHV-6 (EIA)	IgM negative (day 68) IgG positive (day 68)	PCR negative (day 85)
HHV-6		
Herpes zoster (EIA)	IgM negative (day 54) IgG positive (day 54)	
Mumps (EIA)	IgM negative (day 65) IgG positive (day 65)	
Cytomegalovirus (EIA)	IgM negative (day 68) IgG positive (day 68)	
Rubella (EIA)	IgM negative (day 54) IgG positive (day 54)	
Japanese encephalitis (CF)	× 4 (normal<4)(day 82)	negative (day 85)
Japanese encephalitis		virus RNA (RT-PCR) negative (day 85)
Japanese encephalitis (JaGAR)(HI)	× 20 (normal<10)(day 86)	negative (day 85)

Table 2 Summary of laboratory data of cerebrospinal fluid.

day	17	30	40	59	67	85	140	149	170
cell (/mm ³)	4	3	5	47	7	6	35	24	20
protein (mg/dl)	28	28	27	31	33	25	38	70	37
sugar (mg/dl)	46	46	49	60	69	75	57	52	53
IgG index	0.46		0.577	0.8168			0.5873	0.5857	0.6296
NSE (ng/ml)							179	24.3	11.4
MBP (pg/ml)								79.9	80.8

NSE, neuron-specific enolase; MBP, myelin basic protein

なかった。第59病日施行の髄液検査での細菌・真菌・抗酸菌培養は陰性、抗酸菌PCR陰性、細胞診も陰性であった。甲状腺機能は正常、抗甲状腺抗体は陰性であった。リウマチ因子(RF)は19(正常<10)と陽性であったが、各種自己抗体は陰性であった。CA19-9 81.5U/ml, CEA 2.9ng/ml, CYFRA 2.3ng/ml, pro-GRP 28.7pg/mlと、腫瘍マーカーの上昇はみとめなかった。

血清各種ウイルス抗体価は既感染を示す結果であった(Table 1)。髄液中単純ヘルペスIgG抗体は0.32(<0.2)とごく軽度上昇していたが、麻疹IgG抗体、HHV6 PCRは陰性であった。血清の日本脳炎ウイルス抗体はCF法で4倍(<4)、ジャガー株ではHI法で20倍(<10)であったが、髄液の日本脳炎ウイルスRNA(RT-PCR)は陰性、ウイルス抗体(CF法)も陰性、ジャガー株抗体(HI法)も陰性であった。

血清可溶性IL-2レセプター抗体は、第39病日で881U/ml、第67病日で1,020U/mlと上昇していた。

第54病日の血液中乳酸、ピルビン酸は正常であった。髄液中乳酸は16.6mg/dl、ピルビン酸は0.94mg/dlと軽度の上昇をみとめたが、ミトコンドリア遺伝子変異はみとめなかった。

第170病日の髄液T-tau蛋白は1,401pg/ml(>1,300)、14-3-3蛋白は陽性(半定量法)であった。

髄液所見の経時変化をTable 2に示す。全経過を通じ細胞数上昇は軽度であった。第138病日の病状変化後は、蛋白、NSEの増加をみとめた。

抗GluRε2抗体は、第67・140病日髄液ともイムノブロット法で陰性であったが、第68病日血清で、IgM陰性、IgG(±)、第140病日血清で、IgM陰性、IgG陽性であった。67病日髄液のELISA法ではN末、C末に対する抗体が陽性であった。

脳波は、徐波を主体とし、てんかん性波型やPSDはみとめなかった。胸部CT・腹・骨盤部CT/MRIで、腫瘍性病変をみとめなかった。

考 察

本症例は、妊娠・出産後に複視・ふらつきで発症し、記憶障害、情動変化などの辺縁系によると考えられる症状に止まらず、意識障害、運動障害など多彩な症状を呈し、副腎皮質ステ

ロイドへの反応性を示したものの、進行性の経過を辿った。MRI 上脳病変は皮質や基底核などが中心で、脱髄性疾患は否定的、ミトコンドリア異常症も否定的で、臨床経過からは脳炎の可能性がもっとも高いと考えられた。

急性脳炎・脳症は、ウイルス直接侵襲脳炎、傍感染性脳炎・脳症、傍腫瘍性脳炎・脳症、全身性膠原病合併脳炎・脳症、分類不能に分けられる¹⁾。本例では腫瘍は発見されず、甲状腺機能も正常、RF は陽性であったが、自己抗体は陰性であった。肺結核罹患が判明したが、中枢神経系結核は否定的で、ウイルス抗体価の有意な上昇をみとめなかった。抗 GluRe2 抗体が陽性であった点、妊娠・出産後に発症している点、急性増悪時に視床枕、後頭・側頭葉皮質病変を呈した点などが、特徴的であった。

妊娠に関連した脳症・脳炎の報告は散見されるが、発症にいたるメカニズムは明らかでない^{2)~4)}。本例では、発症前に咳嗽があり感染がうたがわれる病歴もあった。発症の契機は感染か妊娠かは特定困難だが、血清抗 GluRe2 抗体は陽性で、脳炎の病態を反映することが推定される。

抗 GluRe2 抗体は、ラスムッセン脳炎など自己免疫が関与する疾患などで検出される病態マーカーであるが、疾患特異性はなく、傍腫瘍性脳炎、ウイルス感染に起因する辺縁系脳炎・急性脳炎などでも陽性となる。抗 GluRe2 抗体陽性例の初発神経症状として言動異常が多いが⁵⁾、本例でも自殺念慮やうつ傾向がみとめられた。抗 GluRe2 抗体の関連する病態機序として、感染などにもなう刺激で産生された GluRe2 分子と交差反応をおこす血液中の抗体が、血液脳関門の破綻などで中枢神経系にいたり、病態形成に関連する可能性が考えられているが⁶⁾、回復期・慢性期には血液脳関門の回復で髄液中濃度は低下、症状は回復するとされる。本例の抗 GluRe2 抗体は、第 68 病日髄液では ELISA 法で N 末、C 末に対する抗体が陽性、血清でもイムノブロット法で第 68 病日では(±)、病状増悪時の第 140 病日では陽性であった。これは本症例の病状変化が、抗 GluRe2 抗体変化と並行することを示し、本症例の病態に抗 GluRe2 抗体が深く関連することを示すものと推定される。

本例の病状増悪期 MRI では、FLAIR 像の被殻、淡蒼球などの高信号域は縮小していたが、DWI で後頭・側頭葉を中心とした大脳皮質や両側視床枕に高信号域をみとめた。前者は、それまでの病状が安定してきていた経過を示し、後者は急性期変化を反映するものと推察するが、後者の視床枕病変は、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 様の画像所見を呈した。一方、本例では第 170 病日の髄液 14-3-3 蛋白は陽性であった。髄液 14-3-3 蛋白の CJD の感度は決して高くなく⁶⁾、海外渡航歴など感染の機会はなかったと考えられるものの、臨床経過のみからの CJD の否定は慎重にならざるをえない。

視床枕に高信号域を呈する疾患は、いくつか報告されている⁷⁾。vCJD での MRI での両側対称性の視床枕高信号域は

pulvinar sign と呼ばれ⁸⁾⁹⁾、大脳皮質や線条体の高信号よりも強いとされる⁷⁾。本例の異常信号の輝度はいずれの部位も同程度で、vCJD とはことなった機序が推定される。

本例は、「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJF-NHE)」の一群との異同にも留意する必要がある¹⁰⁾¹¹⁾。AJF-NHE にも抗 GluRe2 抗体が検出されるが、脳 MRI 画像上は大きな変化がないことが多く、本症例のような基底核を中心とした異常像の所見はみとめない。また、本例では、検索範囲内では婦人科系腫瘍もみとめず、本例は AJFNHE の範疇には入らぬと考えられる。本例では剖検はえられなかったが、同様の症例の病理学的検討による症例蓄積が望まれる。

謝辞：ミトコンドリア遺伝子変異を検索して下さった、国立精神・神経医療研究センター神経研究所 後藤雄一先生、T-tau 蛋白、14-3-3 蛋白を測定して下さった、長崎大学大学院感染分子解析学 佐藤克也先生、長崎大学医学部・歯学部附属病院へき地病院再生支援・教育機構 調 漸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 臨床神経 2008;48:163-172.
- 2) 渡辺春江, 反頭裕一郎, 長坂高村ら. 妊娠中に発症した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の 1 例. 神経内科 2003;59:117-120.
- 3) 吉澤浩志, 太田宏平, 竹内 恵ら. 良好な転機をとった重症非ヘルペス性脳炎. 神経内科 2003;59:166-172.
- 4) 齋藤朋美, 藤田行雄, 池田将樹ら. 妊娠中に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例. 臨床神経 2004;44:320.
- 5) 大塚 貴. 抗神経抗体陽性辺縁系脳炎の病態. Clinical Neuroscience 2008;26:506-507.
- 6) Green AJ, Knight RS, MacLeod MA, et al. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. Neurology 2001;56:986-987.
- 7) 藤田浩司, 本田 聡, 西宮 仁ら. CJD の画像診断. Clinical Neuroscience 2006;24:317-320.
- 8) Will RG, Zeider M, Stewart GE, et al. Diagnosis of New Variant Creutzfeldt-Jacob Disease. Ann Neurol 2000;47:575-582.
- 9) Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. Lancet 2000;355:1412-1418.
- 10) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008;70:504-511.
- 11) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007;61:25-36.

Abstract**Encephalitis associated with positive anti-GluR antibodies showing abnormal appearance in basal ganglia, pulvinar and gray matter on MRI—Case report**

Toshio Saito, M.D.¹⁾, Tomoko Saito, M.D.¹⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾,
Yosuke Kokunai, M.D.³⁾ and Harutoshi Fujimura, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

³⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

We treated a 25-year-old woman with encephalitis. Following delivery, the patient developed fever, consciousness disturbance, cognitive dysfunction, and progressive motor dysfunction. In addition, mycobacterium tuberculosis was found in the lung, though there was no evidence of such infection in the central nervous system. Cerebrospinal fluid analysis revealed a slight elevation of mononuclear cells with a normal protein level, indicating a possible viral infection. We could not find the origin of the infection, though the serum anti-glutamate $\epsilon 2$ receptor antibody was positive. Intravenous administration of methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days) was temporarily effective for improvement of the clinical signs and symptoms. However, she finally demonstrated rapid deterioration resulting in death. Diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging demonstrated abnormal high intensity lesions in the bilateral pulvinar and gray matter, with an abnormal appearance mimicking pulvinar sign.

(Clin Neurol 2011;51:192-196)

Key words: anti-glutamate receptor antibody, encephalitis, Pulvinar sign
