

伝染性単核球症に続発し脳脊髄液に抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体を みとめた急性小脳失調症

村上 秀友¹⁾³⁾* 飯島 昭二²⁾ 河村 満³⁾
高橋 幸利⁴⁾ 市川 博雄¹⁾

要旨：症例は 18 歳の女性である。伝染性単核球症 (IM) で入院し病状は軽快傾向にあったが、第 4 病日に歩行時のふらつき、めまい、悪心が急性に出現した。神経学的所見では四肢体幹の小脳性運動失調をみとめた。脳脊髄液検査、頭部画像所見や神経伝導検査に異常はなく、急性小脳失調症 (ACA) と診断し、ステロイドパルス療法をおこない数日で軽快した。本例は脳脊髄液の抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) 抗体が陽性であり、IM 後の ACA との関連について考察した。

(臨床神経 2013;53:555-558)

Key words：伝染性単核球症，急性小脳失調症，Epstein-Barr ウイルス，抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体

はじめに

先行感染やワクチン接種後に急性に小脳性運動失調を発症する急性小脳失調症 (acute cerebellar ataxia; ACA) の病態は未解明で、従来の多くの症例報告で病態を特定しかねていた。今回、われわれは伝染性単核球症 (infectious mononucleosis; IM) にひき続き発症した ACA 例を経験し、脳脊髄液で抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) 抗体が陽性であったことから発症機序について考察した。

症 例

症例：18 歳の女性

主訴：歩行時のふらつき、めまい、悪心

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011 年 5 月中旬に咽頭痛、上腹部痛および食欲低下が出現し増悪した。6 日後に近医を受診し、身体所見で白苔をともなう扁桃肥大、頸部リンパ節腫大、血液検査で異型リンパ球の出現や肝障害をみとめ、IM がうたがわれ対症療法が開始された。上腹部痛と食欲低下がいちじるしいため発症 8 日目 (第 1 病日) に消化器内科に入院した。入院時に身体所見で扁桃肥大、肝脾腫を、血液検査で末梢血への異型リンパ球の出現と肝機能障害をみとめ、血清抗体価により EB (Epstein-Barr) ウイルス初感染の IM と診断された。入

院後は対症療法がおこなわれ各症状は軽快傾向にあったが、第 4 病日に歩行時のふらつき感やめまいが急性に出現し、悪心も増悪したため、第 5 病日に神経内科を受診した。

一般身体所見 (第 5 病日)：特記すべき異常をみとめず。

神経学的所見 (第 5 病日)：意識は清明で、高次脳機能、脳神経、運動系、感覚系に特記すべき異常をみとめず、髄膜刺激徴候もみとめなかった。協調運動系は指鼻試験、反復拮抗運動、踵膝試験で四肢の小脳性運動失調が著明で、体幹失調のため座位や立位の保持も困難であった。

検査所見：入院時の血液検査では、白血球数 6,100/ μ l、うち 19% が異形リンパ球であった。入院時の生化学・免疫学的検査では、GOT 331 U/l、GPT 355 U/l、LDH 655 U/l と上昇していた。EB ウイルス関連の抗体価については、抗 EBNA 抗体は 10 倍、抗 VCA-IgG 抗体は 2,560 倍、抗 VCA-IgM 抗体は 320 倍であった。第 11 病日の血清では抗ガングリオシド抗体および抗 GluR $\delta 2$ 抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では、第 6 病日において細胞数 1/ μ l、糖 56 mg/dl、タンパク質 46 mg/dl と異常をみとめず、EB ウイルス DNA の PCR 法および抗 VCA (IgG, IgM) 抗体も陰性であった。第 11 病日の検体では抗 GluR $\delta 2$ 抗体が陽性であった。頭部 MRI (T₁, T₂, 拡散強調像) では異常をみとめず、末梢神経伝導検査 (右正中、尺骨、腓骨、脛骨の各神経の運動・感覚神経伝導検査、F 波、ならびに腓腹神経の感覚神経伝導検査) でも異常をみとめなかった。

経過 (Fig. 1)：経過、現症、検査所見より IM にともなう

*Corresponding author: 昭和大学藤が丘病院脳神経内科 [〒 227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30]

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院脳神経内科

²⁾ 済生会神奈川県病院神経内科

³⁾ 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

⁴⁾ 静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2012 年 5 月 12 日)

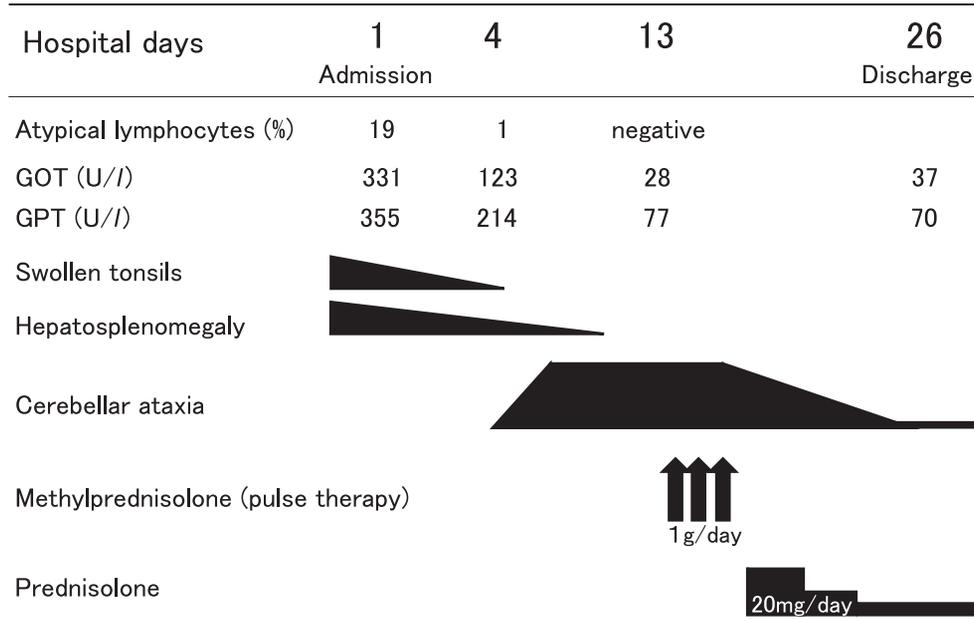


Fig. 1 Clinical course after admission.

The patient was admitted because of infectious mononucleosis. After the admission her condition improved. But on hospital day 4, she suddenly developed cerebellar ataxia in the trunk and four limbs. We diagnosed acute cerebellar ataxia and performed methylprednisolone pulse therapy. After this therapy, her cerebellar ataxia improved over a few days.

Table 1 Previously reported cases presenting cerebellar ataxia accompanied with anti-GluRδ2 antibody.

Case	Age (years)	Sex	Antecedent disease	Duration of the illness	Anti-GluRδ2 antibody		Abnormal MRI findings in the cerebellum
					Serum	CSF	
Sugiyama et al. ⁴⁾ (2004)	3	M	Diarrhea, vomiting	More than 16 months	+	+	-
Usui et al. ⁵⁾ (2011)	13	F	Vaccination (MR)	More than 9 months	+	+	-
Shimokaze et al. ⁶⁾ (2007)	13	M	Unknown	Less than 3 weeks	+	-	+
Kubota et al. ⁷⁾ (2008)	4	F	Vaccination (DPT)	20 months	-	+	-
Ichikawa et al. ⁸⁾ (2009)	2	F	Respiratory infection	More than 9 months	+	unknown	-
Shiuhara et al. ⁹⁾ (2007)	1	M	Respiratory infection, Varicella	2 months	+	+	-
Present case	18	F	Epstein-Barr virus infection	3 weeks	-	+	-

CSF: cerebrospinal fluid, MR: measles and rubella, DPT: diphtheria, pertussis and tetanus.

ACA と診断し、第 13 病日からメチルプレドニゾンパルス療法 (1,000 mg/日 を 3 日間、連日静注) をおこない、引き続きプレドニゾンを 20 mg/日 より漸減投与した。その結果、第 18 病日から症状は急速に改善し、第 26 病日に独歩で退院した。

考 察

ACA はワクチン接種や先行感染を機に突然の小脳症状が出現し、自然治癒傾向があると考えられている。また ACA は、発症の誘因に各種の感染症やワクチン接種があること、症状が遷延する症例もあること、脳脊髄液や画像などの検査所見

は症例毎に様々であることなど、病像が一様ではないことも指摘されている¹⁾。本例のように EB ウイルス感染が ACA 発症の誘因になりえること¹⁾ が知られ症例報告も散見されるが、その発症機序は EB ウイルスの直接浸潤説²⁾ や免疫介在説³⁾ が想定されているが不明である。本例では脳脊髄液中の EB ウイルス DNA や抗 VCA (IgM, IgG) 抗体が陰性であり、EB ウイルスの髄腔内への直接浸潤を示唆する根拠はえられなかったが、脳脊髄液に抗 GluRδ2 抗体をみとめた点が既報告にはない初の知見である。

抗 GluRδ2 抗体を検出した EB ウイルス感染あるいは IM 後の ACA 症例は過去に報告がないが、同抗体を検出した小脳障害例は過去に 6 例^{4)~9)} 報告されている (Table 1)。いず

れも若年例で何らかの先行感染あるいはワクチン接種後に発症している点は本例と類似するが、症状の持続期間や血清および脳脊髄液中の抗体検出パターンは一定していない。さらに、抗 GluR $\delta 2$ 抗体が小脳障害の結果として産生されるのか、小脳障害の要因であるのかについては結論がえられてはいないが、GluR $\delta 2$ サブユニットが Purkinje 細胞に発現し小脳機能に関与している¹⁰⁾ ことから、Purkinje 細胞の障害と同抗体の産生には関連性が示唆される。抗 GluR $\delta 2$ 抗体が小脳障害の結果産生されるとする説を支持するのは急性期に一過性に血清に同抗体を検出した Shimokaze ら⁶⁾ の報告で、炎症により小脳組織が障害され、GluR $\delta 2$ サブユニットが遊離し、抗原提示された結果、2 次的に同抗体が血清に出現したと考察している。Shimokaze らの症例⁶⁾ は本例および他の既報告 5 例⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾ とことなり頭部 MRI で小脳実質内に異常所見をともなっている点、本例および他の既報告 4 例⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾ とことなり脳脊髄液には同抗体をみとめない点が相違するため、本例とは病態がことなると思われる。一方、臼井ら⁵⁾、Kubota ら⁷⁾、Shiihara ら⁹⁾ は先行感染などを誘因とする免疫学的機序を介して誘導された抗 GluR $\delta 2$ 抗体が小脳障害をきたしたと考察している。これらの 3 症例で同抗体が症状の持続期間にわたり検出されたことは、同抗体が主な病態を形成していたことを支持する。本例では経時的な抗 GluR $\delta 2$ 抗体の検索をおこなえず、脳脊髄液のみで同抗体が産生された理由を明確に説明しがたいが、ステロイド治療によりすみやかに治癒したことも考慮すると EB ウイルス感染を契機とした免疫機序により同抗体が髄腔内で誘導され ACA を発症した可能性が考えられる。ACA 発症と先行感染および抗 GluR $\delta 2$ 抗体との関連性を解明するために今後の症例蓄積が期待される。

本論文の要旨は、第 200 回日本神経学会関東・甲信越地方会（2012 年 3 月 3 日）にて発表した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 木村清次. 急性小脳失調症. 小児内科 1996;28:1049-1052.
- 2) Lascelles RG, Longson M, Johnson PJ, et al. Infectious mononucleosis presenting as acute cerebellar syndrome. Lancet 1973;2:707-709.
- 3) Ito H, Sayama S, Irie S, et al. Antineural antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection. Neurology 1994;44:1506-1507.
- 4) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳ら. 抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ 抗体が陽性の慢性小脳炎の 1 例. 脳と発達 2004;36:60-63.
- 5) 臼井大介, 満田直美, 細川卓利ら. 髄液中抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体陽性で転換性障害を合併した遷延性小脳失調症の 1 例. 脳と発達 2011;43:41-45.
- 6) Shimokaze T, Kato M, Yoshimura Y, et al. A case of acute cerebellitis accompanied by autoantibodies against glutamate receptor $\delta 2$. Brain Dev 2007;29:224-226.
- 7) Kubota M, Takahashi Y. Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. J Child Neurol 2008;23:228-230.
- 8) Ichikawa K, Kikuchi M, Takeshita S, et al. A case of chronic recurrent cerebellar ataxia responding to steroid therapy. Brain Dev 2009;31:83-85.
- 9) Shiihara T, Kato M, Konno A, et al. Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor $\delta 2$ autoantibody. Brain Dev 2007;29:254-256.
- 10) Hirai H, Launey T, Mikawa S, et al. New role of delta 2-glutamate receptors in AMPA receptor trafficking and cerebellar function. Nat Neurosci 2003;6:869-876.

Abstract

A case of acute cerebellar ataxia following infectious mononucleosis accompanied by intrathecal anti-glutamate receptor $\delta 2$ antibody

Hidetomo Murakami, M.D.^{1,3)}, Shoji Iijima, M.D.²⁾, Mitsuru Kawamura, M.D.³⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.⁴⁾ and Hiroo Ichikawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital

²⁾Department of Neurology, Saiseikai Kanagawaken Hospital

³⁾Department of Neurology, School of Medicine, Showa University

⁴⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

An 18-year-old woman was admitted because of sore throat and pain in the epigastric region. On admission, she presented with swollen tonsils and hepatosplenomegaly. Blood examinations revealed the presence of atypical lymphocytes, liver damage and anti-VCA IgM and IgG antibodies. These findings led to diagnosis of infectious mononucleosis. After admission, her condition improved, but on hospital day 4, she suddenly developed cerebellar ataxia in the trunk and four limbs. Cranial MRI findings were normal. Cerebrospinal fluid (CSF) collected on hospital day 6 showed normal cell counts and normal concentrations of protein and glucose. EB virus DNA and anti-VCA IgM and IgG antibodies were negative and glutamate receptor $\delta 2$ antibody was positive in CSF collected on hospital day 11. We diagnosed acute cerebellar ataxia (ACA) and performed methylprednisolone pulse therapy. After this therapy, her cerebellar ataxia improved over a few days. This is the first reported case of ACA after EB virus infection presenting with glutamate receptor $\delta 2$ antibody in CSF. The glutamate receptor $\delta 2$ subunit is expressed on cerebellar Purkinje cells. Therefore, the presence of the antibody may be associated with cerebellar dysfunction. In the present case, secondary immune reactions after EB virus infection may have produced the antibody.

(Clin Neurol 2013;53:555-558)

Key words: infectious mononucleosis, acute cerebellar ataxia, Epstein-Barr virus, anti-glutamate receptor $\delta 2$ antibody
