

症例報告

抗グルタミン酸受容体 (GluRε2) 抗体が検出された 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した両側耳介軟骨炎の 1 例

西口 亮¹⁾ 藤本 武士^{2)*} 江口 勝美¹⁾
 福田 安雄³⁾ 高橋 幸利⁴⁾

要旨：症例は 62 歳，男性。2012 年 6 月初旬より両側耳介の疼痛や腫脹が出現し，1 ヶ月半後に記憶障害が出現した。記憶力低下や失見当識をみとめ，頭部 MRI では両側側頭葉内側の異常信号と同部の腫脹を呈した。髄液検査で単形核球優位の細胞増多をみとめ，髄液での単純ヘルペスウイルス PCR 陰性などから，非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた。両側耳介病変より再発性多発軟骨炎がうたがわれ，ステロイド内服治療により両側耳介腫脹ならびに記憶力障害の改善をみとめた。本例では血清 / 髄液ともに GluN2B-NT2 抗体 (GluRε2 抗体) が陽性であった。両者の合併機序として血管のみならずニューロンも標的とした自己免疫的機序も示唆された。

(臨床神経 2015;55:395-400)

Key words：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎，再発性多発軟骨炎，耳介軟骨炎，抗グルタミン酸受容体抗体，

GluN2B-NT2 (GluRε2)

はじめに

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis; RP) は全身の軟骨に炎症をきたし寛解増悪をくりかえす全身性疾患である。発熱，耳介軟骨炎や多発関節炎をきたし，時にステロイドなどの免疫療法が奏功する¹⁾。これまで中枢神経障害を併発することも報告されているが，その機序については諸説あるものの十分解明されていない^{2)~4)}。今回，われわれは抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を合併した両側耳介軟骨炎の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：61 歳，男性

主訴：両側耳介痛，記憶障害

既往歴：2 型糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 30 本 / 日，飲酒：焼酎 3 合 / 日。

現病歴：2012 年 6 月初旬より両側耳介痛が出現した。近医耳鼻科を受診し，耳介軟骨炎がうたがわれていた。7 月某日職場の同僚や家族から数分前の出来事をすぐに忘れるなど記憶障害を指摘され，近医受診。頭部単純 MRI で両側側頭葉内

側に拡散強調画像，FLAIR 画像で高信号域をみとめたため，発症 4 日後に当院神経内科を紹介受診となった。

入院時一般身体所見：体温 37.5°C，血圧 120/88 mmHg，脈拍 87 回 / 分・整，両側耳介に発赤や腫脹・圧痛ならびに牽引痛をみとめた (Fig. 1A)。心音，呼吸音や腹部に異常はなかった。

神経学的所見：意識清明であったが，日時や場所の失見当識があり，数分前の会話の内容や人の名前が思い出せないなどの記憶障害をみとめた。長期記憶は保持されており，病識はなかった。視力低下や霧視などの眼症状なく，聴力は正常でその他の脳神経や運動系，感覚系，自律神経系に異常はなかった。

入院時検査所見：胸部 X 線，心電図には異常をみとめず，末梢血で白血球数 9,790/mm³ と軽度上昇していたが，貧血や血小板減少はなかった。血液生化学検査で血清 Na 136 mEq/l と正常であったが，CRP 5.02 mg/dl と上昇し，血沈 1 時間値 94 mm/hr と亢進していた。その他，随時血糖 164 mg/dl，HbA1c 8.6% (NGSP) と耐糖能障害をみとめた以外に異常所見はなかった。ホルモン検査では甲状腺機能は正常で，免疫学的検査として抗核抗体 40 倍，抗 dsDNA 抗体，抗 Sm 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，RF，MPO-ANCA，PR3-ANCA，抗サイログロブリン抗体，抗マイクログローム抗体，抗 GAD 抗体はいずれも陰性であったが，抗 II 型コラーゲン抗体が陽性

*Corresponding author: 佐世保市立総合病院神経内科 [〒 857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9 番地 3]

¹⁾ 佐世保市立総合病院内科

²⁾ 佐世保市立総合病院神経内科

³⁾ 千住病院

⁴⁾ 静岡てんかん・神経医療センター

(受付日：2014 年 8 月 5 日)

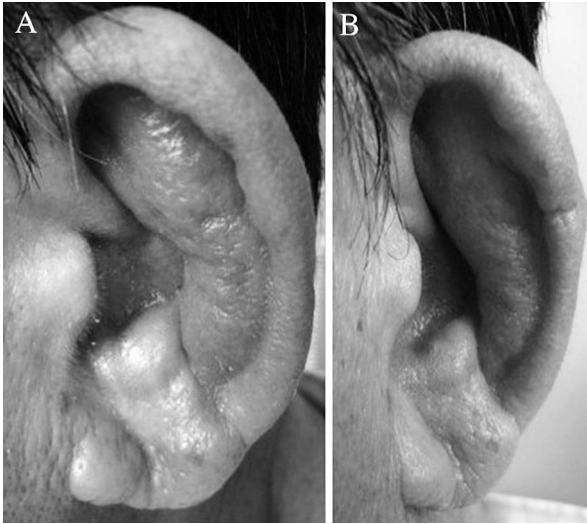


Fig. 1 Auricular findings

A: Auricular swelling on the subject's left side before therapy. B: The subject's auricular swelling and pain improved after steroid therapy.

であった。感染症の検索では血液培養、単純ならびに水痘・帯状ヘルペスウイルス IgM 抗体は陰性であった。髄液検査では、色調は無色透明、細胞数 $340/\text{mm}^3$ (単形核球 90%) と細胞増多あり、蛋白 88.7 mg/dl と増加をみとめた。単純ヘルペスウイルスの髄液 PCR は陰性であった。血清で抗電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 複合体抗体は陰性であった。本症例では、血清および髄液ともに ELISA による NMDA 型グルタミン酸受容体 (GluN2B-NT2, GluR ϵ 2-NT2) 抗体が陽性であったが、cell-based assay 法による髄液抗 NMDA 受容体抗体 (NR1 + NR2) は陰性であった。

頭部単純 MRI 拡散強調画像および FLAIR 画像で両側側頭葉内側に高信号域と同部の腫脹をみとめた (Fig. 2A, B)。MRA

で明らかな動脈狭窄所見はなかった。心臓超音波検査では弁膜症の所見はみとめず、全身検索として胸部～骨盤部までの単純 CT を施行したが、咽頭・気管支壁の異常はなく、胸腺腫をふくめ明らかな腫瘍性病変はみとめなかった。入院 1 日目におこなった長谷川式認知機能評価 (HDS-R) 15/30 点 (日時・場所の見当識障害 -5 点, 3 単語の遅延再生 -6 点, 物品記銘 -4 点), mini-mental state examination 20/30 点と認知機能の低下をみとめた。前頭葉機能検査 (FAB) では 15/18 点と比較的保たれていた。

入院後経過：入院後もトイレから自室までの帰路がわからなかったり、病状説明をおこなっても聞いたことをすぐに忘れて何度も聞き返したり、内容を思い出せなかったりといった記銘力低下や失見当識がみられた。治療として入院初日よりアシクロビルを開始した。入院 3 日目に RP をうたがいがい、左耳介辺縁より生検をおこなった。入院 5 日目にせん妄症状が出現し、末梢血 CRP が 21.41 mg/dl と上昇したため、病状の増悪と考え、同日よりメチルプレドニゾロン 500 mg/日 の 3 日間点滴静注によるステロイド大量療法を施行した。その後プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日 内服に切りかえ、以後漸減した。ステロイド開始後、早期に両側耳介の発赤と腫脹は軽減し (Fig. 1B), 入院 12 日目より、前日みたテレビ番組の内容や先ほど話した会話の内容を思い出せたり、病室まで問題なく帰宅できたりと記銘力低下や失見当識についても改善がみられた。入院 19 日目 (治療後 14 日目) には HDS-R 27 点と改善した。また炎症所見も CRP 0.56 mg/dl (入院 20 日目) に改善した (Fig. 3)。2 型糖尿病があり、血糖管理や耳介生検後の感染症合併も考慮し、PSL を 1 週間単位で 5 mg ずつ漸減していったが、PSL 20 mg 内服中の入院 25 日目に耳介症状が再燃したため、PSL 30 mg にふたたび増量した。増量後、耳介症状は改善がみられ、同量で治療を継続した。なお、全経過を通じてけいれんは無かった。記銘力や病識の改善から現状への失望感と共に希死念慮を訴えるようになり、抑うつ傾

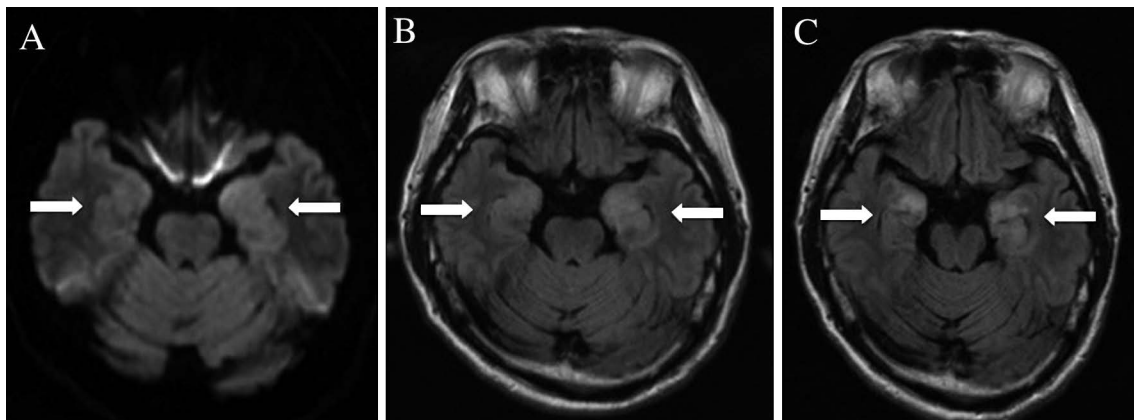


Fig. 2 Magnetic resonance imaging (MRI) scans of the subject's brain.

MRI showed high-intensity lesions in the bilateral medial temporal lobe. Arrows showed these sites. A: Diffusion-weighted images. B, C: Axial Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence (Repetition time [TR], 9,000 ms; Echo time [TE], 114 ms) images. C: The MRI showed slight improvement of the swelling of the bilateral medial temporal lobes after high-dose steroid therapy.

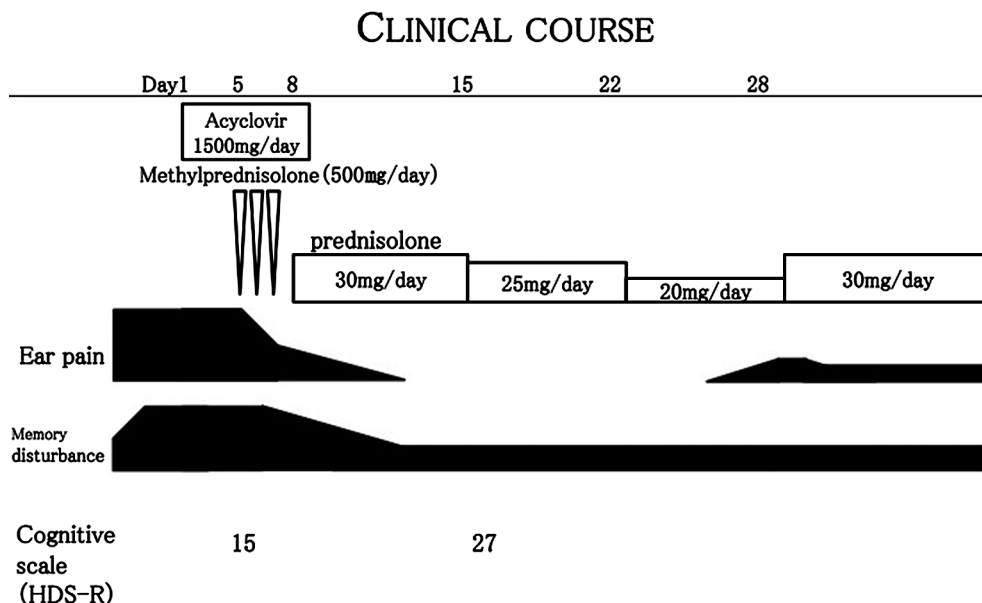


Fig. 3 Clinical course upon admission.

At first, acyclovir therapy was initiated for the encephalitis. Subsequent to the auricular biopsy, high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy was performed for three days, and oral prednisolone therapy followed. After these therapies, the memory disturbance, cognitive function scale scores, and painful auricular swelling gradually improved.

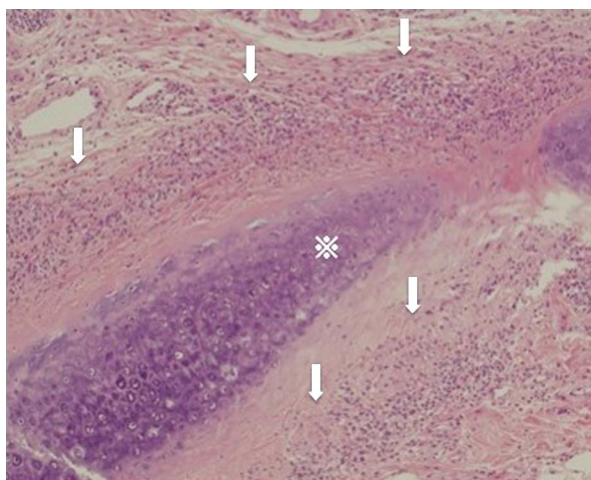


Fig. 4 Microscopic findings in the left auricle.

Hematoxylin and eosin (H&E) staining of the left auricle showed perichondrial inflammation. Inflammatory infiltrates consists of neutrophils, plasma cells, and lymphocytes (arrows) and slightly degenerative changes affecting the marginal chondrocytes with decrease of basophilia is seen (rice symbol).

向となった。その後も精神症状の増悪がみられたため、入院35日目に精神科転院となった。転院後、精神症状は徐々に安定したが、ふたたび記憶力低下がみとめられ意欲や自発性の低下が顕著となった。頭部画像検査では両側側頭葉内側の萎縮が著明であった。

耳介生検病理組織標本では、ヘマトキシリンエオジン染色にてリンパ球を中心とした軟骨周囲の炎症細胞浸潤と一部辺縁で好塩基性の染色性が減弱していた (Fig. 4)。

考 察

RPは膠原病や感染症に起因せず、全身の軟骨に炎症をきたし寛解増悪をくりかえす全身性疾患で、II型コラーゲンに対する抗体が半数以下の症例にみとめられ特異的である⁵⁾。診断に関しては、1976年にMcAdamらの提唱した診断基準が現在ももちいられている⁶⁾。①両側耳介軟骨炎、②非びらん性、リウマトイド因子陰性の炎症性関節炎、③鼻軟骨炎、④結膜炎、ぶどう膜炎などの眼症状、⑤咽頭または気管の軟骨炎、⑥難聴、耳鳴りなどの蝸牛・前庭障害の6項目中3項目以上を満たすものとされている。さらに3年後、Damianiらにより拡大診断基準が設けられた⁷⁾。(1)McAdamの診断基準で3項目以上を満たし、組織所見は問わない(2)1項目以上を満たし、組織診断が陽性であるもの(3)ステロイドに反応性を示す2ヵ所以上の病変があるもの、これらのいずれかを満たしたものをRPと定義している。本症例では、両側耳介軟骨炎、抗II型コラーゲン抗体陽性、ステロイドに反応を示した点がRPのこれまでの報告例と類似した点であった。しかし、組織診断では耳介軟骨周囲の炎症細胞浸潤はみとめるものの破壊は顕著でなく、RPに典型的な組織所見とはいえないものであった。また軟骨病変も両側耳介軟骨炎のみであった。今回が初発で急性の経過であるため、RPの早期症状を捉えている可能性が示唆された。

Table 1 Previously reported cases of relapsing polycondritis with non-herpetic acute limbic encephalitis.

Authors	Age (y)/ Gender	Initial neurological symptoms	Periods*	Response to steroid	Outcome
Watanabe et al. 1997 ²⁾	60/M	confusion, hyperactive behavior, euphoria, cognitive impairment	1 month	+	good
Miki et al. 2001 ⁴⁾	62/M	cognitive impairment, confusion, hyperactive behavior, euphoria	Simultaneous	+	good
Fujiki et al. 2004 ⁸⁾	45/M	confusion, euphoria, disorientation, hyperactive behavior, forgetfulness	Simultaneous	+	good
Fujiki et al. 2004 ⁸⁾	62/M	memory impairment, confusion, euphoria	Simultaneous	+	good
Yang et al. 2004 ⁹⁾	49/M	disorientation	1.5 month	+	good
Ohta et al. 2004 ¹⁰⁾	57/M	headache, vertigo, hearing loss	20 day	+	good
Yan et al. 2006 ¹¹⁾	53/M	cognitive impairment, abnormal behavior	12 month	+	died
Kao et al. 2007 ¹²⁾	40/M	headache, confusion	3 month	+	good
Ochi et al. 2007 ¹³⁾	64/M	cognitive impairment, apathy	Simultaneous	+	good
Erten-Lyons et al. 2008 ¹⁴⁾	51/M	distractibility, emotional lability	12 month	-	died
Erten-Lyons et al. 2008 ¹⁴⁾	68/M	hoarse voice, vertigo, emotional lability	2 month	+	fair
Kumar et al. 2009 ¹⁵⁾	29/M	decreased vision	Simultaneous	+	good
Kashihara et al. 2009 ¹⁶⁾	62/M	tonic-clonic convulsion	48 month	+	good
Wang et al. 2011 ¹⁷⁾	44/M	headache, memory loss, auditory and visual hallucinations	Simultaneous	+	good
Present case	61/M	bilateral ear pain and swelling	1 month	+	fair

*Periods from onset of relapsing polycondritis to occur limbic encephalitis.

本症例では、両側耳介軟骨炎の出現 1 ヶ月半後に、近時記憶障害という中枢神経症状の出現をみとめた。RP は上記の通りまれな疾患であるが、これまで RP と脳炎の合併に関しては、多数報告されている^{2)~4)8)~20)}。今回われわれが検索したかぎりでは非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non herpetic acute limbic encephalitis; NHALE) を呈した症例が 14 例あった (Table 1)^{2)4)8)~17)}。平均年齢は 53 歳 (29~68 歳)、全例が男性であった。RP が辺縁系脳炎に対して先行して発症しており、平均罹病期間は 5 ヶ月 (0~48 ヶ月)、初発神経症状は辺縁系脳炎としての失見当識や記憶障害、意識障害、異常行動などが報告されている。治療は全例ステロイドが投与されており、中にはタクロリムスやシクロスポリンなどの免疫抑制剤併用例もあった。転帰としては改善例が 12 例、死亡例が 2 例であり、死亡の原因については詳細不明であった。本例は年齢、性別、神経症状、治療に関してはこれまでの報告例と類似していた。しかし、性差に関して言及している文献はなく、今回判明した男性に多いことは非常に興味深いと考えられた。これまで両者の合併報告例で血清/髄液ともに NMDA 型 GluR 抗体陽性例であった報告はわれわれの症例以外では、Kashihara が報告した 1 例のみであった¹⁶⁾。その他の報告では NMDA 型 GluR 抗体の測定そのものが必ずしもおこなわれていなかった。

RP に関連した脳炎の病理学的機序について今村らは、小血管を主体とした炎症性血管周囲炎と考察した¹⁸⁾。また Stewert らも SLE や isolated angitis of CNS と類似した中枢神経系の血管炎に起因する可能性を指摘している²⁰⁾。しかし、Kashihara の報告もふくめ、辺縁系脳炎を呈している症例の多くは、対称性に両側側頭葉内側に病変をみとめるなどの類似点がみられている^{8)~20)}。

GluR は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の役割を担っており、その中でも本症例で陽性を示した GluN2B (GluR2) はシナプス可塑性や神経パターン形成への関与が指摘されている²¹⁾。GluR はイオンチャネル型と代謝型に分類され、イオンチャネル型はさらに NMDA 型と non NMDA 型に分類される。イオンチャネル型は 16 種類のサブユニットが存在し、抗体構造が 4 つのサブユニットからなる多様性を有する複合体を呈しており、多種の抗体が存在する。NMDA 型 GluR 抗体の病態仮説として Hughes らは同抗体により、GluR を細胞内へ取り込ませることで機能低下をひきおこし、脳炎における意識障害や異常行動などの辺縁系症状に関連している可能性を推察している²¹⁾。高橋らは、NHALE では急性期に血清ならびに髄液抗 GluN2B (GluR2) 抗体 (immunoblot 法) が 50% 以上の症例で陽性を示し、髄液 GluN2B-NT2 抗体 (ELISA) は 80% で

陽性を示したと報告した。さらに血液中にできた同抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系にいたり、あるいは CNS で産生された NMDA 型 GluR 抗体が脳炎症状をひきおこす機序を推察している²²⁾⁻²⁴⁾。

予後に関しては、NHALE で神経細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされているが、本症例は現在 PSL 25 mg 内服中で両側耳介症状は落ち着いているものの徐々に臥床状態となり、頭部画像での脳萎縮の進行もみられ、ふたたび認知機能も低下していた。RP にみられた NHALE では、既報告でステロイド治療に反応を示し、中枢神経症状ならびに RP 症状ともに改善するが、その後の経過として、頭部単純 MRI で脳萎縮の所見をみとめており、われわれの症例も類似していた⁴⁾⁸⁾¹⁸⁾。以上の経過からは、抗 II 型コラーゲン抗体が血管を標的として血管炎による脳循環障害をきたし、一方で抗 GluN2B (GluR ϵ 2) 抗体がニューロンを標的として神経障害をきたしている可能性などが推察され、RP に中枢神経症状をきたす例では、抗 II 型コラーゲン抗体に加え、GluN2B (GluR ϵ 2) に対する抗体についても検討が必要であると考えられた。

本報告の要旨は、第 201 回日本神経学会九州地方会で発表した。

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体を測定していただきました長崎大学の本村政勝先生、抗 NMDA 受容体抗体を測定していただきました金沢医科大学の田中恵子先生に深謝いたします。

※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

- Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polycondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:384-395.
- 渡辺俊之, 安田 譲, 田中久貴ら. 精神症状を呈した再発性多発軟骨炎の一例. *臨床神経* 1997;37:243-248.
- Fujioka S, Tsuboi Y, Mikasa M, et al. A case of encephalitis lethargica associated with relapsing polycondritis. *Mov Disord* 2008;23:2421-2423.
- 三木京子, 坪井義夫, 石田清和ら. 進行性痴呆と精神症状を呈し、再発性多発性軟骨炎を伴った脳血管炎. *神経内科* 2001;55:45-50.
- Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polycondritis. *N Engl J Med* 1978;299:1203-1207.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polycondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:193-215.
- Damiani JM, Levine HL. Relapsing polycondritis-report of ten cases. *Laryngoscope* 1979;89:929-946.
- Fujiki F, Tsuboi Y, Hashimoto K, et al. Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polycondritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1646-1647.
- Yang SM, Chou CT. Relapsing polycondritis with encephalitis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:83-85.
- Ohta Y, Nagano I, Niiya D, et al. Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polycondritis. *J Neurol Sci* 2004;220:85-88.
- Yan M, Harper C, Schwartz R. Dementia in a patient with non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with relapsing polycondritis. *Pathology* 2006;38:596-599.
- Kao KT, Potrebic S, Evans JR. Relapsing polycondritis presenting as meningoencephalitis with valvular abnormality: a case report. *Clin Rheumatol* 2007;26:1985-1988.
- 越智雅之, 川尻真和, 伊賀瀬道也ら. 認知障害で発症した再発性多発軟骨炎の 1 例. *臨床神経* 2007;47:353-355.
- Erten-Lyons D, Oken B, Woltjer R, et al. Relapsing polycondritis: an uncommon cause of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:609-610.
- Kumar N, Leep Hunderfund AL, Kutzbach BR, et al. A limbic encephalitis MR imaging in a patient with Behcet and relapsing polycondritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:E96.
- Kashihara K, Kawada S, Takahashi Y. Autoantibodies to glutamate receptor GluR ϵ 2 in a patient with limbic encephalitis associated with relapsing polycondritis. *J Neurol Sci* 2009;287:275-277.
- Wang ZJ, Pu CQ, Wang ZJ, et al. Meningoencephalitis or meningitis in relapsing polycondritis: Four case report and a literature review. *J Clin Neurosci* 2011;18:1608-1615.
- 今村栄次, 山下拓史, 福原敏行ら. 中枢神経症状で発症した再発性多発軟骨炎に伴う血管周囲炎を主体とした髄膜脳炎の 1 剖検例. *臨床神経* 2009;49:172-178.
- 藤原 聡, 善家喜一郎, 岩田真治ら. 脳炎を合併した再発性多発軟骨炎の 1 例. *No Shinkei Geka* 2012;40:247-253.
- Stewart SS, Ashizawa T, Dudley AW Jr, et al. Cerebral vasculitis in relapsing polycondritis. *Neurology* 1988;38:150-152.
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30:5866-5875.
- 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.
- 高橋幸利. グルタミン酸受容体抗体の意義. *脳と発達* 2013;45:99-105.
- 高橋幸利, 西村成子, 高尾恵美子ら. GluR ϵ 2 抗体 (NR2B 抗体) 一神経疾患における意義. *神経内科* 2013;79:354-362.

Abstract

A case of bilateral auricular chondritis with anti-glutamate receptor (GluR ϵ 2) antibody-positive non-herpetic acute limbic encephalitis

Ryo Nishiguchi, M.D.¹⁾, Takeshi Fujimoto, M.D.²⁾, Katsumi Eguchi, M.D.¹⁾,
Yasuo Fukuda, M.D.³⁾ and Yukitoshi Takahashi, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Sasebo City General Hospital

²⁾Department of Neurology, Sasebo City General Hospital

³⁾Senju Hospital

⁴⁾Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 62-year-old man experienced pain and swelling in both of his auricles. One and a half months later, he was referred to us because of a memory disturbance. A neurological examination revealed disorientation and recent memory impairment. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance images showed high intensity and swelling lesions in the bilateral medial temporal regions. In cerebrospinal fluid, mononuclear cell counts and total protein concentration were increased, but a herpes polymerase chain reaction was negative. Thus, he was suspected to have non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). In addition, relapsing polychondritis (RP) was suspected because of the bilateral auricular chondritis and type-II collagen antibody positivity in the serum. He was treated with high-dose steroid therapy (two cycles of intravenous methylprednisolone, 500 mg per day for 3 days), which was followed by oral steroid therapy. With these treatments, his symptoms, including the painful auricular swelling and memory disturbance, gradually improved. This case exhibited anti-glutamate receptor (GluR ϵ 2) antibody positivity in both serum and cerebrospinal fluid, but anti-N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibody (NR1 + NR2) by cell-based assay negative in cerebrospinal fluid. Although a vascular mechanism of NHALE that is associated with RP has been suggested in the literature, this autoantibody might have induced NHALE as the mechanism of neuronal damage to target neuron in our case. More studies on the pathogenesis of NHALE that is associated with RP are needed.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:395-400)

Key words: non-herpetic acute limbic encephalitis, relapsing polychondritis, auricular chondritis, anti-glutamate receptor antibody, GluN2B-NT2 (GluR ϵ 2)
