

症例報告

抗グルタミン酸受容体抗体関連脳症の経過中に純粹失読、 foreign accent syndrome 様の言語障害を呈した 1 例

徳田 直輝^{1)*} 近藤 正樹¹⁾ 笠井 高士¹⁾
木村 彩香¹⁾ 中川 正法²⁾ 水野 敏樹¹⁾

要旨：41 歳女性，右利き．頭痛，発熱の 2 週間後に，異常行動が出現した．抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であり，抗グルタミン酸受容体抗体関連脳症と診断した．ステロイドの投与で改善し，第 72 病日にはほぼ後遺症なく退院した．第 100 病日頃より純粹失読，第 200 病日頃より foreign accent syndrome (FAS) 様の言語障害が出現した．FDG-PET では純粹失読の時期には両後頭葉，FAS の時期には左前頭葉で集積が低下していた．FAS の病巣は報告により異なり経過中に改善する症例が多い．FAS は特定の病巣部位による局所症状というよりは言語処理過程のアンバランスから生じる一時的な現象の可能性がある．

(臨床神経 2015;55:728-731)

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，脳症，FDG-PET，foreign accent syndrome，純粹失読

はじめに

抗グルタミン酸受容体抗体 (anti-glutamate receptor antibody; 抗 GluR 抗体) は急性非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis; NHALE)¹⁾ や若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis; AJFNHE)²⁾ において比較的多く検出され，自己免疫性機序が病態に関与している可能性が指摘されている．今回我々は，抗 GluR 抗体関連脳症の回復期に，純粹失読と foreign accent syndrome (FAS) 様の言語障害を呈し，¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) にてその経過を追うことができた 1 例を経験した．渉猟した範囲内では抗 GluR 抗体関連脳症で純粹失読や FAS がみられた報告はなく，同症候の病巣，機序について示唆に富む 1 例であり，文献的考察を踏まえて報告する．

症 例

症例：41 歳，右利き，女性
主訴：頭痛，発熱，異常行動
既往歴，家族歴：特記事項なし．
生活歴：喫煙なし，機会飲酒，3 経妊 2 分娩 (自然流産 1 回)．
学歴：外国語大学卒業 (英語，ドイツ語)．

職業：主婦．

現病歴：2013 年 1 月某日より後頭部痛が出現し，第 7 病日には物忘れを自覚するようになった．第 13 病日には 37~38°C の発熱がみられ，第 14 病日より突然大笑いたり，泣き出したりするようになった．第 15 病日に A 病院に医療保護入院し，ハロペリドールやアリピプラゾールで精神症状はやや改善したが，第 20 病日より四肢の筋緊張が亢進し，無言無動となった．脳炎を疑われたため第 23 病日よりアシクロビル 1,500 mg/日の点滴とステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間) を開始され，第 24 病日に当院へ転院した．

入院時現症：血圧 112/65 mmHg，心拍数 92/分，体温 37.6°C，身長 153 cm，体重 47.2 kg．甲状腺腫大はなく，甲状腺腫瘍を触知しなかった．神経学的には，Japan Coma Scale I-3 で，発語はなかったが，口頭指示には応じることができた．顔貌は仮面様で，瞬目が減少しており，瞳孔径や対光反射は正常であった．対座法では明らかな視野欠損はなかった．四肢に明らかな麻痺はなかったが，痙性と固縮を認めた．両上肢にはアテトーゼ様肢位を認めた．四肢腱反射は亢進しており，下顎反射や口尖らし反射，手掌頤反射は陽性であった．Babinski 徴候はみられなかった．尿道バルーンを留置されており，排尿障害の有無は不明であった．項部硬直を認めた．

検査所見：抗核抗体，リウマトイド因子，抗 SS-A 抗体，抗

*Corresponding author: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465]

¹⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

²⁾ 京都府立医科大学附属北部医療センター

(Received March 10, 2015; Accepted May 27, 2015; Published online in J-STAGE on August 18, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000735

SS-B 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗サイログロブリン抗体, 抗 TPO 抗体は陰性で, CEA, AFP, CA125, CA19-9, 可溶性 IL-2 受容体の有意な上昇はみられなかった. 単純ヘルペスウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルス, EBウイルス抗体は既感染もしくは未感染パターンであった. その他の末梢血・血液生化学的検査および凝血学的検査にも異常はなかった. 髄液検査では外観は無色透明で初圧 70 mmH₂O, 細胞数 38/μl (すべて単核球), 蛋白 33 mg/dl であった. 髄液糖の低下はなく, 単純ヘルペスウイルスの DNA は陰性で, 細胞診で悪性細胞は検出されなかった. 脳波では

全般的に速波, 徐波が混入していたが, てんかん性放電を認めなかった. 頭部 MRI では海馬や扁桃体, 側頭葉などを含め異常信号はなく, 異常造影効果もなかった. 胸腹部 CT や骨盤 MRI, ガリウムシンチグラフィーでは腫瘍性病変を示す所見を認めなかった.

入院後経過 (Fig. 1, 2): 入院当初は単純ヘルペスウイルス感染症の可能性が否定できなかったため, アシクロピル 1,500 mg/日の点滴とステロイドパルス療法を継続した. 脳波所見から抗てんかん薬は使用しなかった. ステロイドパルス終了後はプレドニゾン 50 mg/日を経鼻チューブから投与

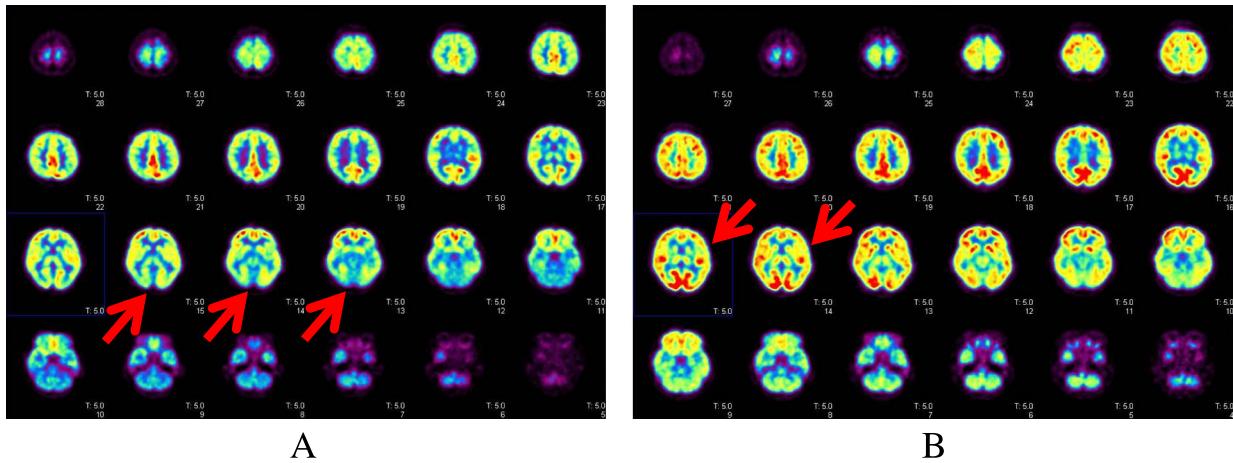


Fig. 1 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET).

(A) FDG-PET when the patient showed pure alexia, (B) FDG-PET when the patient showed foreign accent syndrome. The uptake of the bilateral occipital lobes was reduced in (A), and the uptake of the left frontal lobe was reduced in (B) on FDG-PET. In (B), the uptake of bilateral occipital lobes recovered.

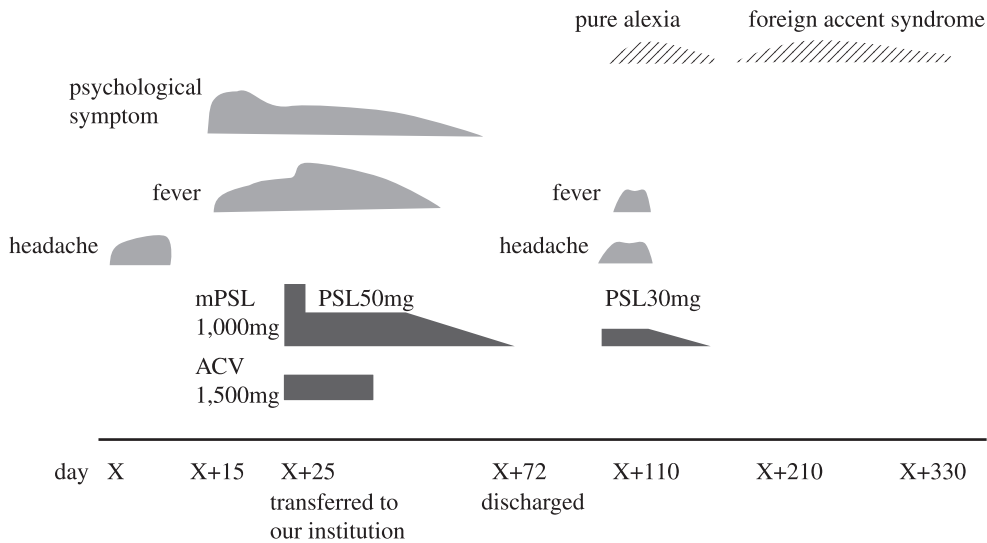


Fig. 2 Clinical course and therapy.

The patient was treated with intravenous administration of high dose of methyl prednisolone followed by oral steroid therapy. See text for details. mPSL; methyl prednisolone, PSL; prednisolone, ACV; acyclovir.

し、症状は入院後 10 日ほどで改善にむかった。プレドニゾロン 50 mg/日 を 4 週間継続し、以後漸減中止した。神経学的後遺症はほぼなく、第 72 病日に自宅退院した。退院時には Mini-Mental State Examination (MMSE) は 27 点で、計算で 3 点の失点があった。抗 GluR 抗体検査 (国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターに依頼) では、入院時血清で、GluRε2-NT2, GluRε2-CT1, GluRζ1-NT, GluRδ2-NT が上昇しており、入院時髄液で、GluRε2-NT2, GluRε2-CT1, GluRζ1-NT, GluRδ2-NT が上昇していたことから、抗 GluR 抗体関連脳症と診断した。

退院後経過：悪性腫瘍に関連した傍腫瘍症候群の除外目的で、上部・下部消化管内視鏡検査や FDG-PET をおこなったが、悪性腫瘍は否定的であった。第 90 病日頃から頭痛や発熱が出現したため、再燃を考え、再度プレドニゾロン 30 mg/日 を内服し軽快した。その後、第 100 病日より字の読みにくさを自覚するようになった。診察室のポスターを見て、「脳いきいきアート」を「いきいき……あ、と」、「お気軽にご参加ください」を「お、ご」と読むなど、漢字やカタカナ、ひらがなの読字が障害されていた。読字速度は著明に低下していたが、言語理解は良好で書字は正常であった。以上より純粋失読と判断した。その時点で MMSE は 30 点と満点であった。同時期の FDG-PET では両後頭葉から頭頂葉下部で集積の低下を認めた。その後 2 か月で純粋失読は軽快し、プレドニゾロンを終了した。第 200 病日頃よりイントネーションが韓国人のようなしゃべり方であると友人に指摘されるようになった。自覚的には促音である「っ」の言いにくさを感じていた。構音障害や顔面麻痺はなく、発語は流暢で錯語やアナルトリーも認めなかった。復唱や書字にも障害がなかったが、失文法、プロソディーの障害を認め、聞き手にとっては外国人のような印象があり、FAS 様の言語障害と判断した。同時期の FDG-PET では両後頭葉の集積低下は軽減していたが、左前頭葉で集積が低下していた。その後、半年で FAS 様の言語障害は消失した。

考 察

本例は、頭痛、発熱が先行し、その後異常行動などの辺縁系脳炎症状を呈した。ヘルペスウイルスなどの感染症や悪性腫瘍、膠原病などの自己免疫疾患による辺縁系脳炎は否定的であり、抗 GluR 抗体陽性という点から、本例を抗 GluR 抗体関連脳症と診断した。GluR 抗体関連脳症は急性期には意識障害が遷延し、補助換気を要することもあるが、その後は数か月から数年かけて改善し、比較的予後がよいことが知られている²⁾。本例はその中でも比較的早期に改善し、ほぼ後遺症がない状態で第 72 病日に自宅退院することができた。しかし、その後純粋失読と FAS 様の言語障害が順に出現した。

純粋失読の責任病巣は、古典的には優位半球後頭葉内側面と脳梁膨大部の合併とされている。古典型純粋失読では右同名半盲、色名称障害をともなうことが多いが、本例では右同名半盲はみられなかった。右同名半盲をともなわない純粋失読は、河村らにより非古典型純粋失読と称されており、

左角回に至る前の連合線維の障害と考えられている³⁾。本例の場合、なぞり読みや色名称、Western Aphasia Battery などを行えていないが、読字障害があり、言語理解や書字が保たれていたことから、純粋失読と考え、右同名半盲をともなっていないことから、非古典型を疑った。FDG-PET では両側後頭葉で集積が低下しており、同部位の機能低下を認めた。右優位の後頭葉でより集積低下が強かったが、本例では左角回に至る前の連合線維の障害で純粋失読が生じたと考えた。

FAS はアクセントやイントネーションの逆転や移動などによって、外国人様の発話という印象を聞き手に与えるもので、脳血管障害や頭部外傷、多発性硬化症などでの報告が散見されるが⁴⁾、抗 GluR 抗体関連脳症での同症候の報告は、渉猟した範囲内ではなかった。FAS の責任病巣は一定しておらず、優位半球の運動野、運動前野、基底核などが比較的多く報告されている⁴⁾。Edwards らは FAS のレビューの中で、6 か月以内に、35 例のうち 10 例でアクセントが正常化したと報告しているが⁴⁾、フォローアップ期間はそれほど長くはない。本邦からの Takayama らによる症例も、1 年後に軽快した⁵⁾⁶⁾。また、左前頭側頭葉の脳梗塞で FAS を発症し、その 3 年後に右小脳出血を発症したことで、FAS が軽快した例や、左頭頂後頭葉と左中前頭回の脳梗塞で FAS を発症し、急性期に痙攣発作を発症したことで FAS が軽快した例も報告されている⁷⁾。本例と同様に FAS は一過性の徴候であるという報告も少なく、特定の病巣部位による局所症状というよりは言語処理過程のアンバランスから生じる一時的な現象である可能性がある。

本例の言語障害の病因としては、抗 GluR 抗体による直接の脳障害、その回復過程での言語処理に関わる神経回路の機能不全、抗 GluR 抗体関連脳症にともなうてんかん性機序の可能性を考え得る。FAS についてはステロイドの内服を再開せずとも軽快した点から、抗 GluR 抗体による直接の脳障害というよりは回復過程で生じた現象と考える方が適切と思われる。純粋失読に関しては頭痛、発熱があつてステロイドを再開した 10 日後にみられており、回復過程での機能不全を考えるが、抗 GluR 抗体による脳障害の再燃も否定できない。一方で、症状は抗てんかん薬を使用せずに消失し、現時点まで再発はみられていない点から、てんかん性機序は積極的に支持されない。以上より、本例の言語障害の病因は、回復過程での神経回路の機能不全が最も有力と考える。

今回我々は、抗 GluR 抗体関連脳症の経過中に、純粋失読と FAS 様の言語障害を呈した 1 例を報告した。FDG-PET にてその経過を追うことができ、純粋失読を呈した時期に両後頭葉、FAS を呈した時期に左前頭葉で集積が低下していた。本例の診断は抗 GluR 抗体関連脳症であり、回復過程での神経回路の機能不全により純粋失読、FAS を来したものと考えた。ただし、抗 GluR 抗体は単純ヘルペスウイルスを含むウイルス性脳炎⁸⁾、てんかん⁹⁾、Rasmussen 脳炎¹⁾でも陽性となることがあり、抗 GluR 抗体の結果のみでの診断には慎重になる必要がある。本例では抗 VGKC 抗体、抗 NAE 抗体、抗 Hu 抗体などは測定できておらず、複数の抗体が関与した可能

性も否定はできなかった。また、言語障害がみられた時期に脳波を実施できておらず、てんかん性機序の可能性は完全には否定できなかった。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗 GluR 抗体の測定をしていただいた、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利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

- 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) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.

- Internal Medicine 2009;48:673-679.
- 3) 河村 満. 非古典型純粹失読. 失語症研 1988;8:185-193.
- 4) Edwards RJ, Patel NK, Pople IK. Foreign accent following brain injury: syndrome or epiphenomenon? Euro Neurol 2005;53:87-91.
- 5) Takayama Y, Sugishita M, Kido T, et al. A case of foreign accent syndrome without aphasia caused by a lesion of the left precentral gyrus. Neurology 1993;43:1361-1363.
- 6) Berthier ML. Foreign accent syndrome. Neurology 1994;44:990-991.
- 7) Bhandari HS. Transient foreign accent syndrome. BMJ Case Rep 2011;2011:bcr0720114466.
- 8) 亀井 聡, 森田昭彦, 平良直人ら. 単純ヘルペス脳炎における抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体の検出と転帰との関連(会). 臨床神経 2010;50:1166.
- 9) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. Arch Neurol 2009;66:458-464.

Abstract

A case of pure alexia and foreign accent syndrome following acute encephalopathy in the presence of anti-glutamate receptor antibodies

Naoki Tokuda, M.D.¹⁾, Masaki Kondo, M.D., Ph.D.¹⁾, Takashi Kasai, M.D., Ph.D.¹⁾, Ayaka Kimura, M.D.¹⁾, Masahiro Nakagawa, M.D., Ph.D.²⁾ and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

²⁾North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

A 41-year-old right-handed woman presented abnormal behavior two weeks after suffering from headache and fever. Anti-glutamate receptor antibodies in the serum and cerebrospinal fluid were positive and we diagnosed anti-glutamate receptor antibody-related encephalopathy. The patient improved after administration of corticosteroid and was discharged without neurological deficit. After discharge, pure alexia and foreign accent syndrome-like language disturbance appeared consecutively. The serial fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scans suggested that pure alexia and FAS-like language disturbance may have been caused by low function of the occipital lobes and the left frontal lobe, respectively. FAS has been linked to various lesions in the brain. The background mechanism may therefore be heterogeneous. On the other hand, patients with this syndrome recover spontaneously with our case. FAS may therefore be a temporal phenomenon resulting from imbalance in language processing rather than a specific deficit.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:728-731)

Key words: anti-glutamate receptor antibody, encephalopathy, FDG-PET, foreign accent syndrome, pure alexia