

## 症例報告

## 多巣性脳病変を呈し、免疫治療の併用により改善した 抗 gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎の 1 例

深見 祐樹<sup>1)</sup> 岡田 弘明<sup>1)</sup> 吉田 真理<sup>2)</sup> 山口 啓二<sup>1)\*</sup>

**要旨：**症例は 78 歳女性である。亜急性に進行する意識障害で入院となった。頭部 MRI T<sub>2</sub> 強調画像で皮質、白質に多発する高信号病変を認めた。免疫介在性脳炎を疑い、ステロイドパルス療法施行で一旦改善を認めたが、難治性てんかん重積状態で再入院となった。脳生検では非特異的な血管周囲のリンパ球浸潤を認めた。後日、血清抗 gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> 受容体抗体陽性であったことから、抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎と診断した。抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎は極めて稀であるため報告する。

(臨床神経 2017;57:436-440)

**Key words：**免疫介在性脳炎, 抗 gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> 受容体抗体, 難治性てんかん重積状態

### はじめに

近年、免疫介在性脳炎に関して神経細胞表面抗原やシナプス関連抗原に対する様々な抗体が同定されるようになった。少数ではあるが抗体陽性例の臨床的特徴を検討し、それぞれに特徴のある症状や治療反応性を認めることがわかってきている。今回、我々は難治性てんかん発作に対し免疫治療の併用により改善を得た抗 gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎の症例を経験した。本症は世界的にも稀であり貴重な症例であるため文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：78 歳、女性

主訴：意識障害

既往歴：骨粗鬆症。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙、飲酒なし。

現病歴：2015 年 10 月下旬より食思不振、めまい、微熱あり A 総合病院神経内科受診し、頭部 CT、血液検査で異常なく耳鼻科で入院となった。入院後、頭痛増強、傾眠傾向となり精神科で抑うつ状態と診断された。抗不安薬投与により改善を認め 2 週間で退院となった。

退院後も会話が成り立たず、動けなくなったため A 総合病院に救急搬送されたが頭部 CT で異常なく帰宅となった。そ

の後も意識障害が進行し無動無言状態となり、12 月上旬に B 精神病院に入院となり頭部 MRI で多発する白質病変を認めたため (Fig. 1A~C)、2016 年 1 月上旬に当院に転院となった。

入院時現症：身長 160 cm、体重 43 kg、血圧 131/81 mmHg、脈拍 78/min・整、体温 36.4°C。一般身体所見に異常は認めなかった。神経学的所見では、意識レベルは GCS E4V1M1 で、開眼しているが痛み刺激に反応なく、追視もしない状態で発語は認めなかった。脳神経は睫毛反射を認め、頭位変換眼球反射は正常であった。運動系では筋トーンは正常で、不随意運動は認めなかった。感覚系は痛覚刺激に反応しなかった。腱反射は正常で、Babinski 徴候は両側母趾背屈を認めた。

検査所見：血液検査では軽度の貧血を認めるのみであった。ビタミン B1、B12 は正常であった。抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 AQP4 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性であった。甲状腺機能は正常でサイログロブリン抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体はいずれも陰性であった。乳酸、ピルビン酸も正常であった。可溶性 IL-2 受容体は 636 U/ml と軽度上昇を認めた。CEA、CA19-9、AFP、NSE など腫瘍マーカーはいずれも陰性であった。EUROLINE<sup>®</sup>での測定で抗 titin 抗体が陽性 (++) であったが、抗 GAD65 抗体、抗 Hu 抗体は非特異的な反応であった。抗 Yo、Ri、Ma2、CV2、Zic4、SOX1、Amphiphysin、recoverin、Tr 抗体は陰性であった。抗 VGKC 複合体抗体は 118.1 pM (カットオフ 72 pM、400 pM 以上で強陽性) と弱陽性であった。抗グルタミン酸受容体抗体の ELISA 法での測定で血清、

\*Corresponding author: 一宮西病院神経内科 [〒 494-0001 愛知県一宮市開明字平 1 番地]

<sup>1)</sup> 一宮西病院神経内科

<sup>2)</sup> 愛知医科大学加齢医学研究所

(Received March 24, 2017; Accepted May 11, 2017; Published online in J-STAGE on July 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001038

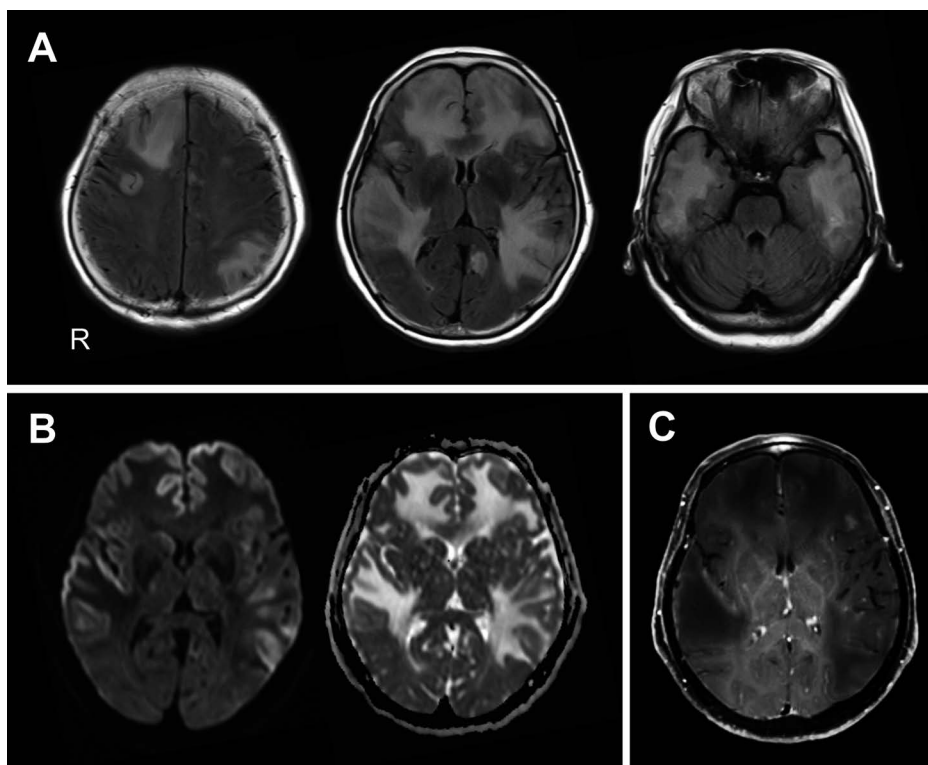


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

(A) Axial FLAIR images of the brain (3 T; TR 10,000 ms, TE 90 ms) showed extensively high-intensity lesions in the cortical and subcortical lesions. (B) Axial diffusion weighted MR images (3 T; TR 7,000 ms, TE 86 ms) and apparent diffusion coefficient map. DWI showed hypointense core of lesion with high peripheral signal. (C) Axial Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted MR images (3 T; TR 500 ms, TE 16 ms) showed no abnormal enhancement.

髄液ともに陰性であった。抗 NMDA 受容体抗体および抗 MOG 抗体は cell-based assay で陰性であった。髄液所見は細胞数単核球  $2/\text{mm}^3$ 、蛋白  $63 \text{ mg/dl}$ 、糖  $67 \text{ mg/dl}$  と蛋白の軽度上昇を認めた。ミエリン塩基性蛋白は正常でオリゴクローナルバンドは認めなかった。髄液中の HSV, VZV, EBV, CMV, JCV の DNA は PCR 法でいずれも陰性であった。脳波は全般性に高振幅徐波を認めた。胸腹部 CT やガリウムシンチグラムで悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。

臨床経過：入院翌日よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン  $1 \text{ g/day} \times 3 \text{ days}$ ）を開始し、入院 8 日目より経口摂取可能となり、「イタイ」など簡単な発語が認められるようになった。しかし、画像上の大きな改善は認めず悪性リンパ腫などを考慮し、入院 13 日目に右前頭葉病変部位より脳生検を施行した。病理所見では皮質、白質にグリオーシスやミクログリアの活性化所見を認めたが、CD20, CD79a 免疫染色で B 異型リンパ球の出現は認めず非特異的な炎症所見と考えられた。CD3 免疫染色でも膜下腔、脳実質内の血管周囲にわずかに T リンパ球の陽性像を認めた。その後歩行可能な状態となり、見当識障害も改善傾向となった。ステロイドパルス 2 クール目を施行し、白質病変の改善を認め、入院 61 日目に在宅退院となった (Fig. 2)。

両側前頭葉白質病変の残存のためステロイドパルス 3 クール目を行ったが、2016 年 4 月中旬に全身性の痙攣、意識レベル低下あり、皮質、白質病変の再発を認め再度入院となった。抗てんかん薬を投与し、再入院 5 日目に右前頭葉病変部位より 2 回目の脳生検を施行した。軽度のグリオーシスとわずかに 1 か所であるが CD20, CD79a 陽性の B リンパ球の浸潤を疑う所見があり、前回同様 CD3 陽性 T リンパ球がわずかに陽性で、悪性リンパ腫の可能性も否定はできないと考え (Fig. 3A~F)、骨髄生検やランダム皮膚生検を施行したがリンパ腫を疑う所見は認めず、全身精査でも異常は認めなかった。再入院 6 日目よりステロイドパルス療法を再び行い、後療法としてプレドニゾロン  $40 \text{ mg/day}$  を開始し、ステロイドパルスを 3 回施行したが顔面のピクツキ、意識障害は持続した。レベチラセタム  $3,000 \text{ mg/day}$ 、バルプロ酸  $1,200 \text{ mg/day}$  を使用したが治療抵抗性であり、難治性の痙攣重積状態と考えた。画像上の改善が乏しく、再入院 29 日目より血漿交換を 3 回行い、その後免疫グロブリン大量療法 ( $400 \text{ mg/kg/day} \times 5 \text{ days}$ ) を施行した。血流感染から一時敗血症性ショックとなったが、抗菌薬投与により徐々に全身状態の改善を認め、簡単な会話が可能な状態となった。画像上は軽度改善を認めるも皮質、白質病変は残存していたため、再入院 60 日目にシ

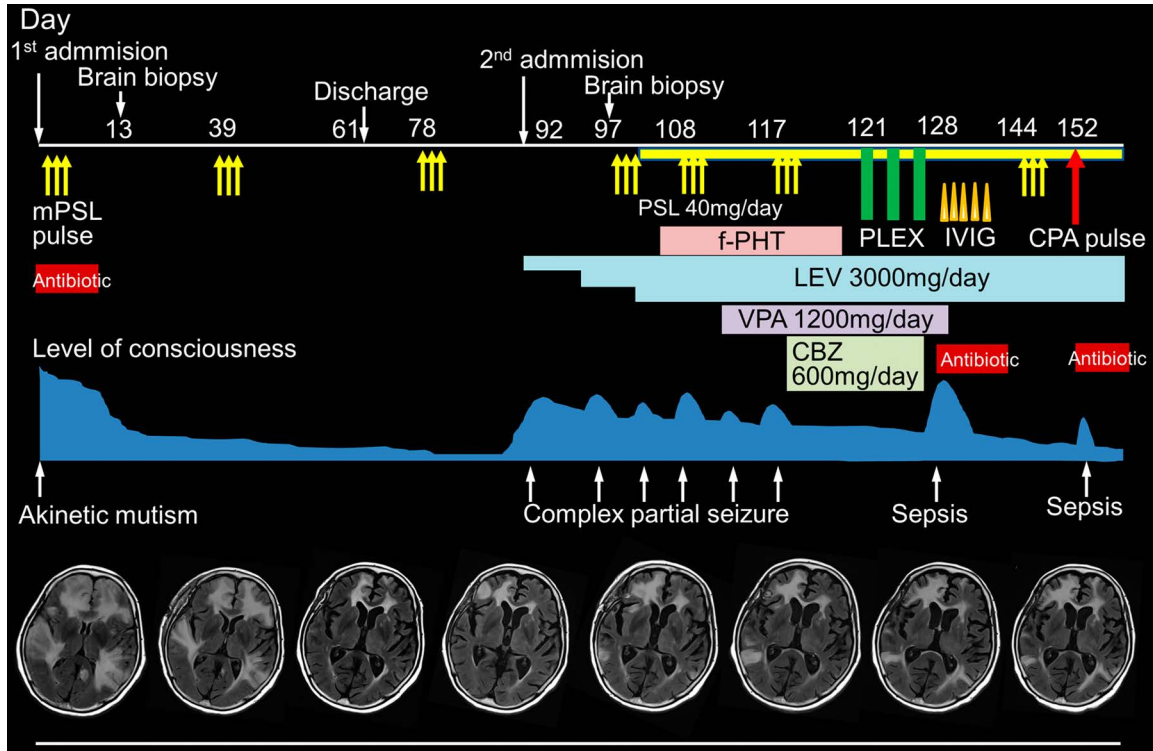


Fig. 2 Clinical course.

Therapeutic courses of this patient. After intravenous pulse methylprednisolone, her conscious level gradually recovered, but later relapsed again and presented with refractory status epilepticus. We treated her with intravenous immunoglobulin, plasma exchange and pulsed cyclophosphamide, with satisfactory response. CBZ: carbamazepine, CPA: cyclophosphamide, f-PHT: fosphenytoin, IVIG: intravenous immunoglobulin, LEV: levetiracetam, mPSL: methylprednisolone, PLEX: plasma exchange, VPA: valproic acid.

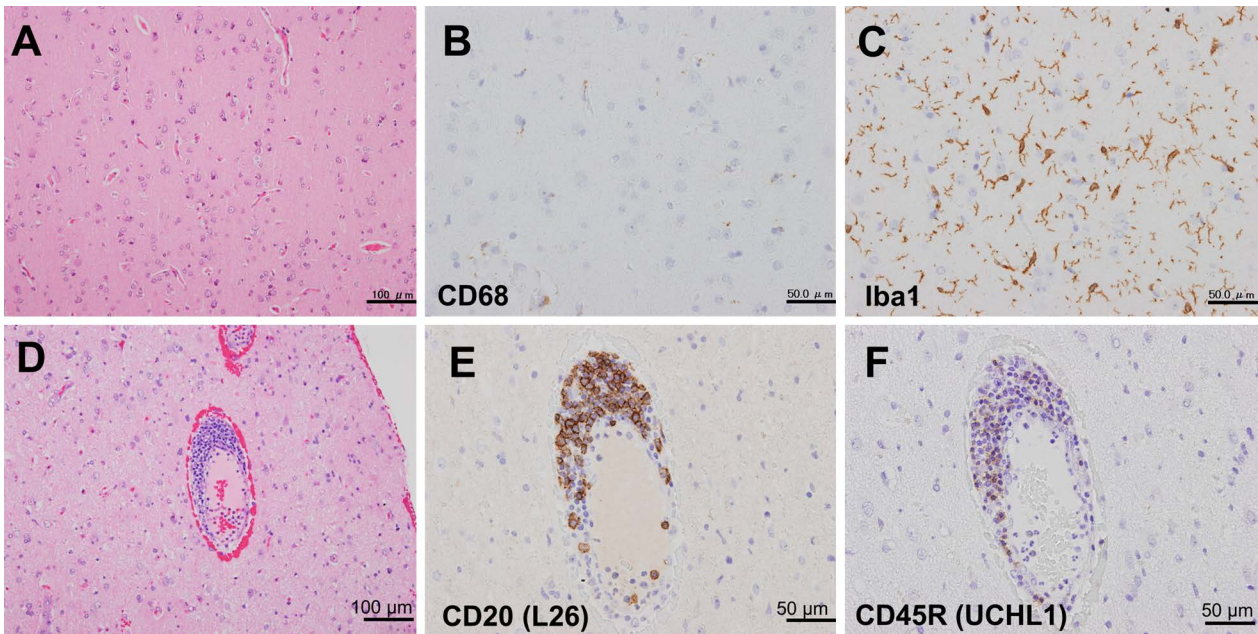


Fig. 3 Histological findings of the second brain biopsy specimens.

The brain biopsy section shows mild to moderate gliosis without severe neuronal loss and inflammatory cell infiltration (A). There are few CD68 positive macrophage (B), but Iba1 (ionizing calcium-binding adaptor molecule 1) staining shows increased number of microglia (C). Panel D–F show mild perivascular lymphocytic infiltration. (A & D, hematoxylin and eosin staining, bar = 100 μm; B, CD68 immunostaining, bar = 50 μm; C, Iba1 immunostaining, bar = 50 μm; E, CD20 (L26) immunostaining, bar = 50 μm; F, CD45R (UCHL1) immunostaining, bar = 50 μm.)

クロホスファミドパルス療法 (500 mg/day) を施行した。その後、皮質、白質病変の改善を認め、経口摂取可能となり見当識障害も改善した。後日、測定依頼していた発症時の血清より抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体が陽性であることが判明し、抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎と診断した。現在、認知機能低下を認めるが、プレドニゾロン 20 mg/day 内服で再発なく、回復期リハビリテーション病院へ転院となっている。

## 考 察

本例は頭痛、めまい、微熱が先行し、抑うつ症状から無動無言状態となり、初期にはステロイドパルス療法に反応したが、難治性てんかん発作で再発し、免疫療法の併用により改善が得られた症例である。脳生検の病理所見上、わずかにリンパ球の浸潤を認め、悪性リンパ腫との鑑別が必要であったが、後に抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体が陽性と判明し、抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎と診断した。

本症は世界的に見ても稀であり不明な点もあるが、倦怠感、頭痛、発熱など感冒様症状に続き、痙攣、行動異常、意識障害などをきたし、画像上皮質-皮質下に T<sub>2</sub> 高信号病変を呈することが明らかとなり、本症例は典型例と考えられる。本症では特に痙攣をきたすものが多く、しばしば抗てんかん薬に抵抗性である<sup>1)2)</sup>。

GABA は中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であり、対応する受容体として GABA<sub>A</sub> および GABA<sub>B</sub> 受容体が存在する。GABA<sub>A</sub> 受容体はヘテロ 5 量体により機能的チャネルを形成し、 $\alpha$ (1-6)、 $\beta$ (1-3)、 $\gamma$ (1-3)、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\theta$ 、 $\pi$ 、 $\rho$ (1-3) のサブユニットが報告されているが<sup>3)</sup>、シナプス後膜では主に  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  サブユニットで構成されている<sup>4)</sup>。GABA<sub>A</sub> 受容体はイオンチャンネル型であり GABA が結合することにより Cl<sup>-</sup> イオンに選択性をもち、神経細胞膜電位の過分極をきたし、最終的に活動電位の発生抑制をもたらし<sup>4)</sup>、ベンゾジアゼピン系薬物は GABA<sub>A</sub> 受容体のアロステリック結合部位のベンゾジアゼピン結合部位に作用し、GABA の作用を増加させ鎮静、抗けいれんおよび鎮痛など様々な作用を示すことが考えられている<sup>5)6)</sup>。

GABA<sub>A</sub> 受容体の  $\alpha$ 1 と  $\beta$ 3 サブユニットをコードする遺伝子の変異はてんかん症候群を引き起こすことが知られているが<sup>7)8)</sup>、抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体は  $\alpha$ 1、 $\beta$ 3 あるいは両方のサブユニットに結合することが確認されており<sup>1)2)9)</sup>、新たに  $\gamma$ 2 サブユニットに対する抗体も報告されている<sup>10)</sup>。また抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性患者血清をラットの海馬ニューロンに添加すると GABA<sub>A</sub> 受容体が細胞内に内在化し、受容体数が減少することも確認されており、NMDA 受容体脳炎と同様の機序が考えられる<sup>1)9)</sup>。抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体のサブクラスは IgG1 と IgG3 がメインであると考えられている<sup>10)</sup>。

抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体が高力価の症例では脳内のイオンチャンネル型受容体が抑制され、てんかん発作を引き起こすことが考えられる<sup>1)9)</sup>。原因不明の難治性痙攣重積をきたした脳炎症例では本症を疑い、本抗体の測定を考慮すべきであろう。

当初、スペインの報告では抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体が高力価の 6 例中 1 例のみが Hodgkin リンパ腫を合併しており、悪性腫瘍との関連はないとされていたが<sup>1)</sup>、本邦からの報告では 2 例中 2 例で胸腺腫の合併を認めており<sup>9)</sup>、その後のスペインからの追加報告では 26 例中 7 例が腫瘍随伴で、そのうち 4 例に胸腺腫を認めたことから関連が示唆される<sup>2)</sup>。本症例では胸腺腫合併重症筋無力症で認めることがある抗 titin 抗体も陽性であったが、検索した限り胸腺腫は認めず病的意義は不明である。

抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎の臨床徴候として幻覚、無動、失語、記憶障害、不随意運動、小脳失調などが報告されている<sup>1)9)</sup>。GABA<sub>B</sub> 受容体、GAD65、NMDA 受容体、LGII、Caspr2 抗体としばしば共存して陽性となるが<sup>1)9)</sup>、本症例も抗 VGKC 複合体抗体が弱陽性であった。

抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体陽性脳炎の脳波所見は全般性徐波が多くみられ、CSF は正常もしくはリンパ球増多を認める<sup>1)</sup>。抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体が高力価の患者では脳内に多量性に多発する T<sub>2</sub> 高信号を認めることが報告されており<sup>1)</sup>、本症例と合致する。これら画像所見は内側側頭葉に異常を認める NMDA 受容体脳炎や VGKC 複合体抗体脳炎のような辺縁系脳炎とは異なっており、脳内の受容体分布の差によるものと示唆される。

本症例は 2 回脳生検を施行しているが、本疾患において病理学的に詳細に検討された報告はない。しかし、自己免疫性脳炎において血管周囲の非特異的なリンパ球浸潤や反応性のグリオーシスを認めることが報告されており<sup>11)12)</sup>、本症例も同様の所見であると考えられた。現時点では病理学的には非特異的所見しか確認されておらず<sup>2)</sup>、本症の診断には抗体検査を行うことが不可欠である。

治療により 80% が部分的あるいは完全に改善が得られると報告されているが<sup>1)2)</sup>、死亡例も報告されており、重症例では本症例のようにステロイドパルス療法、血漿交換および免疫グロブリン大量療法で効果不十分な場合、シクロホスファミドパルス療法を追加するなど複数の免疫治療が必要と考えられる。

現在、自己免疫性脳炎に関連する抗体は数十種類発見されているが、測定できる研究機関は限られており、潜在的にはより多くの患者が存在すると考えられる。今後さらなる症例の蓄積により病態の解明が望まれる。

本論文の要旨は第 53 回名古屋臨床神経病理アカデミー (2016 年 7 月 16 日、名古屋) で発表した。

謝辞：抗 GABA<sub>A</sub> 受容体抗体を測定して頂いたバルセロナ大学 Joseph Dalmau 先生、抗 VGKC 複合体抗体を測定して頂いた鹿児島大学 渡邊修先生、抗グルタミン酸受容体抗体を測定して頂いた静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生および抗 MOG 抗体を測定して頂いた東北大学 藤原一男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) Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA<sub>A</sub> receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13:276-286.
- 2) Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA<sub>A</sub> receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* 2017;88:1012-1020.
- 3) Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:685-697.
- 4) Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA<sub>A</sub> receptors. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:215-229.
- 5) Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, et al. Importance of a novel GABA<sub>A</sub> receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature* 1989;338:582-585.
- 6) Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36:Suppl 2:S2-S12.
- 7) Benarroch EE. GABA<sub>A</sub> receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. *Neurology* 2007;68:612-614.
- 8) Macdonald RL, Kang JQ, Gallagher MJ. Mutations in GABA<sub>A</sub> receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol* 2010;588:1861-1869.
- 9) Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and characterization of GABA<sub>A</sub> receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014;34:8151-8163.
- 10) Pettingill P, Kramer HB, Coebergh JA, et al. Antibodies to GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 1$  and  $\gamma 2$  subunits: clinical and serologic characterization. *Neurology* 2015;84:1233-1241.
- 11) Lyons MK, Caselli RJ, Parisi JE. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis as a cause of potentially reversible dementia: report of 4 cases. *J Neurosurg* 2008;108: 1024-1027.
- 12) Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, et al. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol* 2013;26:36-49.

## Abstract

### Successful combination immunotherapy of anti-gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> receptor antibody-positive encephalitis with extensive multifocal brain lesions

Yuki Fukami, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroaki Okada, M.D.<sup>1)</sup>, Mari Yoshida, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Keiji Yamaguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Ichinomiya-Nishi Hospital

<sup>2)</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 78-year old woman who presented with akinetic mutism was admitted to our hospital. Brain MRI showed multifocal increased T<sub>2</sub>/FLAIR signal with extensive cortical-subcortical involvement. We suspected autoimmune encephalitis and the patient received methylprednisolone pulse. Her conscious level gradually recovered, but later relapsed again and presented with refractory status epilepticus. We treated her with intravenous immunoglobulin, plasma exchange and pulsed cyclophosphamide, with satisfactory response. A brain biopsy showed perivascular lymphocytic infiltrates and reactive gliosis. Anti-gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> receptor antibodies test came back to be positive after her recovery, and the diagnosis of anti-GABA<sub>A</sub> receptor antibody-positive encephalitis was made. This is a very rare case where brain biopsies were performed in a patient with anti-GABA<sub>A</sub> receptor antibody-positive encephalitis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:436-440)

**Key words:** autoimmune encephalitis, anti-gamma aminobutyric acid (GABA)<sub>A</sub> receptor antibody, refractory status epilepticus