

— 症例報告 —

抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった

Bickerstaff 型脳幹脳炎の男児例

加藤 歩, 高柳 勝, 宮林 拓矢
鈴木 佐和子, 相原 悠, 守谷 充司
鈴木 力生, 川合 英一郎, 北村 太郎
西尾 利之, 村田 祐二, 大浦 敏博
佐々木 和人*, 高橋 幸利**

要旨: Bickerstaff 型脳幹脳炎は眼球運動障害, 運動失調, 意識障害を三主徴とし, 脳幹を病変の主座とする自己免疫疾患である。治療は確立していないが, 免疫グロブリン大量療法, 血液浄化療法や副腎皮質ホルモンを中心とした免疫修飾療法が選択されている。今回, 我々はグルタミン酸受容体 (GluR) のサブユニットである GluN2B, GluN1, GluD2 に対する抗体が陽性であった Bickerstaff 型脳幹脳炎の 13 歳男児例を経験した。本症例は免疫グロブリン大量療法にステロイドパルス療法を積極的に併用することにより後遺症を残さず治癒した。本症で中枢神経症状が生じる機序は不明であるが, 抗 GluR 抗体が病態に関与している可能性が示唆された。

はじめに

Bickerstaff 型脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE) は, 両側外眼筋麻痺, 運動失調および意識水準の低下を三主徴とする自己免疫疾患である。本邦での BBE の年間発生数は 127 万人に 1 人とされており極めて稀な疾患である¹⁾。BBE は Fisher 症候群 (FS) と臨床的に類似する点が多く, 現在では両者は連続したスペクトラムの疾患として捉えられている²⁾。また, BBE と FS はともに Guillain-Barré 症候群 (GBS) を合併することがあり, GBS の関連疾患と理解されているが詳細な病態は不明である³⁾。診断は上記三主徴に加え, IgG 型抗 GQ1b 抗体陽性の確認や, 他の疾患を各種検査で除外することにより行う。

抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を始めとした様々な疾患の病態に関与する 1 次性免疫介在の側面と, 発病後

に 2 次的に関与して病態を修飾する 2 次性免疫介在の側面を持っているが, 辺縁系脳炎においては意識障害や行動異常などの辺縁系症状に関与していると考えられている。今回, BBE を発症し, 免疫学的治療により後遺症を残さず治癒した抗 GluR 抗体陽性の男児例を経験したので報告する。

症 例

症例: 13 歳, 男児。

主訴: 意識障害, 四肢の筋力低下。

既往歴: 熱性けいれん 3 回。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 受診 13 日前に発熱, 下痢症状を認め近医小児科を受診し, 感冒として処方を受けた。受診 10 日前には解熱を認めたが 2 日前から食思不振が出現し, 前日より自力で起き上がるのが困難となり, 手を借りないと歩行できなくなった。入院当日には歩行も不可能になり意識障害を認めたため前医を受診し, 脳炎・脳症の疑いで当院を紹介受診された。

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 62 kg, 体温

仙台市立病院小児科

*石巻赤十字病院小児科

**国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

36.9°C, 心拍数 66 回/分, 血圧 134/84 mmHg, 呼吸数 24 回/分, 酸素飽和度 97% (室内気). 意識レベルは Japan Coma Scale II-10, Glasgow Coma Scale 11 点 (=E3V2M6) と低下を認めた.

開眼や四肢の小さな随意運動などの従命は可能であったが, 発語はほぼ不能の状態であった. 神経学的所見として, 瞳孔が両側 5 mm と散大し, 対光反射は緩慢であった. また眼瞼下垂, 両側眼球の内転障害があり輻輳が不可能であったが外転障害はなかった. 徒手筋力検査は上肢で 2/5, 下肢で 3/5 と低下しており, さらに深部腱反射は減弱していた. 全身の脱力も著明で, 座位の保持は困難であった. 感覚異常は意識障害により不明であった.

入院時検査所見: 白血球の軽度増多, CRP の軽度上昇を認める以外に血液凝固能, 電解質, 血糖などにおいて異常所見は認めなかった (表 1). 髄液検査では, 細胞数の増加や蛋白細胞分離は認めなかった. 頭部 MRI・MRA 検査では, 異常信号や脳主幹動脈の形態異常は見られなかった. 脳波上も明らかな異常は認めなかった.

方法: 抗ガングリオシド抗体, 抗 GluR 抗体は ELISA 法によりそれぞれ既出の方法に従って測定を行った^{4,5)}. 抗 GluR 抗体値は ELISA 法による OD 値で表した. 対照血清として非炎症性てんかん症例 ($n=98$), 対照髄液として非炎症性部分てんかん患者 ($n=35$) から得られた検体を用いた.

入院後経過 (図 1): 入院時, GBS で重症度を表す Hughes の機能グレード尺度 (以下, 機能グレード) は 4 であった. 自己免疫性脳炎が疑われたため, 入院 2 日目からメチルプレドニゾロン (mPSL) によるステロイドパルス療法を 1 g/回で 3 日間行い, 引き続きプレドニゾロンを 60 mg/日で開始した. 症状, 経過より BBE も疑われたため入院 5 日目に免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を 1 g/kg で 1 日間施行した. その頃には緩慢だが発語や意思疎通が可能な状態まで改善した. 引き続き神経症状は改善傾向を示し, 意識状態は徐々に清明になり, 眼球の内転や全方向の注視を緩慢ながらも行うことが可能になった. 入院 8 日目に筋力の改善に伴い鼻指鼻試験を行ったが, 小脳失調症状と思われる企図振戦が見られた. この時点で機能グレードは 3 であった. 入院 9 日目に神経伝導検査を施行したが, 脛骨神経の伝導速度 (MCV) が 36.5 m/s まで低下, 正中神経と尺骨神経の F 波出現率はそれぞれ 25% と 38% まで低下していた. 運動障害が残存していたため, 同日から更に 3 日間 mPSL パルス療法を行い, パルス療法終了後に IVIg を 1 日間, いずれも前回と同量で施行した. 終了時点で眼球運動はスムーズに行うことが可能になり, ふらつきはあるものの歩行も可能になった. 入院 10 日目の時点で機能グレードは 2 になり, 15 日目には機能グレード 1 まで改善した. 歩行障害が残存していた

表 1. 入院時検査所見

[血算]		[生化学]		[髄液]	
WBC	12.0 × 10 ³ /μL	AST	27 U/L	細胞数	2 /μL
Hb	13.9 g/dL	ALT	20 U/L	細胞比	単核:多核 = 2:0
Plt	27.9 × 10 ⁴ /μL	LDH	315 U/L	糖	69 mg/dL
CK	261 U/L	Alb	4.5 g/dL	蛋白	26 mg/dL
		Na	147 mEq/L	アルブミン	16 mg/dL
		K	4.4 mEq/L		
		Cl	109 mEq/L	オリゴクローナルバンド	陰性
		Ca	9.6 mg/dL		
		CRP	0.78 mg/dL	ミエリン塩基性蛋白	≤ 31.2 pg/mL
		IgG	1,251 mg/dL		
		IgA	277 mg/dL	抗 Ach-R 抗体	< 0.2 nmol/L
		IgM	120 mg/dL	HSV-DNA	陰性

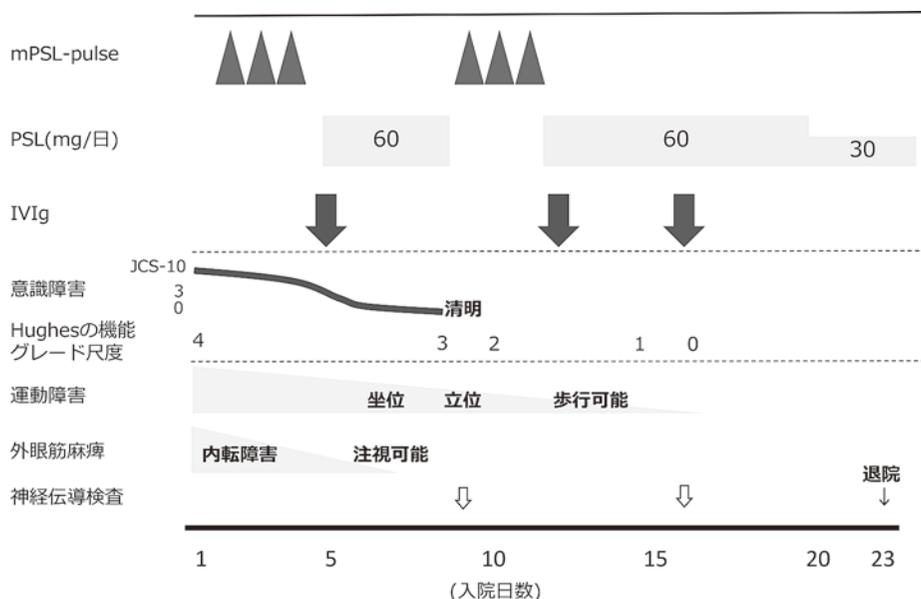


図1. 入院後経過

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin, JCS: Japan coma scale

メチルプレドニゾロンパルス療法 (1g/回) を3日間施行後、免疫グロブリン大量療法 (1g/kg/dose) を施行。同様に2回目を施行し、IVIgのみ追加で3回目をを行った。パルス療法施行日以外はプレドニゾロンを投与した。神経症状は順調に改善傾向を示した。

表2. 抗グルタミン酸受容体抗体

抗原ペプチド	血清		髄液	
	患者	対照 (平均±SD)	患者	対照 (平均±SD)
GluN2B-NT2	0.406	0.340 ± 0.128	0.881	0.235 ± 0.093
GluN2B-CT	0.486	0.387 ± 0.152	0.79	0.295 ± 0.133
GluN1-NT	0.456	0.351 ± 0.144	0.896	0.364 ± 0.115
GluD2-NT	0.604	0.394 ± 0.128	0.931	0.358 ± 0.165

抗グルタミン酸受容体抗体値はELISA法によるOD値で表した。対照血清として非炎症性てんかん症例 ($n=98$) を、対照髄液として非炎症性部分てんかん患者 ($n=35$) から得られた検体をそれぞれ用い、平均値±標準偏差で表した。

GluN2B-NT2, GluN2B-CTはそれぞれGluN2B分子のN末細胞外ドメインおよびC末細胞内ドメインの合成ペプチド。GluN1-NTはGluN1分子の、GluD2-NTはGluD2分子のN末細胞外ドメインの合成ペプチド⁵⁾。

ため16日目に3回目のIVIgを1日間施行した。神経伝導検査を16日目に再検し、低下していた伝導速度やF波出現率は改善していた。その後

歩行時のふらつきがなくなり、神経学的異常所見は認めず、機能グレードは0になった。プレドニゾロンを漸減し、入院23日目、後遺症を残さず退院した。

抗ガングリオシド抗体、抗GluR抗体: 退院後に得られた血中抗GQ1b抗体は陽性であり、構造的に類似した抗GT1a抗体も陽性を示した。抗GluR抗体は、血中では有意な上昇は認めなかったが、髄液中ではGluRのサブユニットであるGluN2B, GluN1, GluD2に対する抗体が対照群と比較して上昇していた(表2)。

考 察

現在提唱されているBBEの診断基準を表3に示した²⁾。本症例では三主徴を認め、血中のIgG型抗GQ1b抗体が陽性であった。また、MRI検査や血液検査などから鑑別に挙がる他疾患を除外し、definite BBEと診断した。BBEにおいて三主徴の一つである意識障害は経過中に患者の約8割

表 3. Bickerstaff 型脳幹脳炎の診断基準^{1,2)}

- (1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、3 カ月以内に軽快傾向を示す。
(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺 (左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

- (2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

- (3) (1) の臨床的特徴のうち、一部が一致しない (複数の項目でも可)。

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合 (片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長経路徴候を示唆する所見 (片側性感覚障害や錐体路徴候、痙攣麻痺など) がある場合

- (4) 以下の疾患が各種検査 (脳脊髄液検査、画像検査など) から除外できる。

Wernicke 脳症, 脳血管障害, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 急性散在性脳脊髄炎, 神経ベーチェット病, 神経 Sweet 病, 下垂体卒中, ウイルス性脳幹脳炎, 重症筋無力症, 脳幹部腫瘍性病変, 血管炎, ボツリヌス中毒, 橋本脳症

<診断のカテゴリー>

Definite: (1), (2), (4) をいずれも満たす場合

Probable: (1), (4) の双方を満たす場合, あるいは (2), (3), (4) のいずれも満たす場合

に見られる。意識障害をきたす機序として抗 GQ1b 抗体が血液脳関門の欠陥部から侵入し脳幹の網様体を攻撃するためとの指摘もあるが³⁾, その病態は明らかではない。

本邦での疫学調査では、三主徴を除いた特徴は発症 1~2 週間前に見られる先行感染症状、口咽頭筋麻痺、腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害であった^{1,2)}。今回の症例では感覚障害は認めなかったが、入院前に発熱・胃腸炎症状があり、構音障害、腱反射の減弱が見られており従来の報告に一致した。また内眼筋麻痺は BBE の 27% で見られるという報告があるが、本症例の瞳孔の散大や対光反射の緩慢は内眼筋麻痺によるものと考えられる。前述したように BBE は GBS を合併することがあり GBS 関連疾患とされている。本症例で筋力低下、脛骨神経の伝導速度と正中神経と尺骨神経の F 波出現率の低下が見られたのは GBS の様な病態が関与していた可能性が考えられる。以上の様に BBE は多彩な神経症状を呈するため、詳細に神経診察を行い、他疾患と鑑別する必要がある。

本症例では、当初辺縁系脳炎も鑑別に挙げ、血

中・髄液中の抗 GluR 抗体の測定を行ったところ、髄液中で各種抗 GluR 抗体は対照群と比較して上昇していた (表 2)。現在、BBE と抗 GluR 抗体の関連性の報告は非常に少なく、学会における報告のみである⁶⁻⁸⁾。抗 GluR 抗体は精神症状、記憶障害、痙攣、意識レベルの低下など辺縁系症状を呈する脳炎患者や卵巣腫瘍合併例で陽性となることが報告されている⁹⁻¹¹⁾。GluR は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、GluN1、GluN2B はイオンチャネル型の N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型 GluR のサブユニットである。GluN1 は脳に広範に分布し、GluN2B は前脳に局限しており、これらをエピトープとする抗体は急性脳炎における意識障害や行動異常などの辺縁系症状に関連している可能性が指摘されている^{12,13)}。一方、抗 GluR 抗体は様々な疾患でも陽性となることが知られており、疾患特異的なものではなく辺縁系症状や認知機能障害をもたらす病態のマーカーとして診断に有用であり、免疫修飾治療の適応を示唆する治療マーカーとなる可能性があるとの指摘もある¹³⁾。GluD2 は小脳の Purkinje 細胞に存在しており、マウスによる実験で GluD2

の機能低下により協調運動障害が引き起こされるという報告がある¹⁴⁾。本症例におけるこれらの抗 GluR 抗体の病的意義は不明であるが、意識障害などの中枢神経症状に寄与した可能性は否定できない。また、抗 GluR2 抗体は小脳失調を呈する患児で陽性となることが知られており^{15,16)}、本症例における運動失調症状に関与した可能性がある。

現在 BBE の治療法は確立しておらず、GBS の治療に倣い IVIg、血漿交換療法などの免疫治療が試みられている。抗 GluR 抗体陽性の辺縁系脳炎では上記に加えて、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤による治療が行われている¹⁷⁾。辺縁系脳炎の予後は、ほぼ回復する例から死亡する例まで様々であるが、経過は重篤で長期臥床を余儀なくされることが多い。本症例では IVIg とステロイドパルス療法を併用し後遺症を残さず治癒した。抗 GluR 抗体が BBE の病態に関与しているとすると、辺縁系脳炎の治療の一つであるステロイドパルス療法を行ったことが、治療の奏功をもたらした可能性がある。

今回筆者らの報告は 1 例のみであり、他に BBE と抗 GluR 抗体の関連性についての報告もほとんどないことから、その病的意義に関しては未だ明らかではない。しかし、少なくとも今後 BBE が疑われる症例では抗 GluR 抗体の測定を積極的に行う意義は見出されたと考えられる。BBE と抗 GluR 抗体の関連性を明らかにすることで BBE の病態がより明確となり、その治療法が確立されることが望まれる。

謝 辞

抗ガングリオシド抗体の測定を行っていただいた近畿大学神経内科 楠進先生に深謝致します。

本文の主旨は第 221 回日本小児科学会宮城地方会 (2016 年 6 月 12 日, 仙台市) において発表した。

文 献

- 1) Koga M et al. : Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis : epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83** : 1210-1215, 2012
- 2) 本田真也 他 : ビッカースタッフ型脳幹脳炎の疫学と診断基準. *新薬と臨床* **65** : 228-230, 2016
- 3) Yuki N : Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* **215** : 1-9, 2009
- 4) Kusunoki S et al. : N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* **35** : 570-576, 1994
- 5) 高橋幸利 他 : 神経疾患関連抗体—NMDA 型グルタミン酸受容体抗体 (抗 NMDA 受容体抗体). *小児内科* **49** 巻増刊号小児臨床検査のポイント 2017 : 404-407, 2017
- 6) 樋口雄二郎 他 : Bickerstaff 型脳幹脳炎 4 例における抗グルタミン酸受容体抗体の検討. *臨床神経学* **52** : 1279, 2010
- 7) 樋口雄二郎 他 : 抗グルタミン酸受容体抗体が陽性を示し Fischer-Bickerstaff 症候群に類似する経過を辿った自己免疫性脳炎の一例. *臨床神経学* **50** : 357, 2010
- 8) 鈴木健悟 他 : 抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であった Bickerstaff 型脳幹脳炎の 1 例. *臨床神経学* **55** : 672, 2015
- 9) 高橋幸利 : 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR2 自己抗体の存在. *日児誌* **106** : 1402-1411, 2002
- 10) Takahashi Y et al. : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* **61** : 891-896, 2003
- 11) Dalmau J et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* **7** : 1091-1098, 2008
- 12) 高橋幸利 : 神経疾患と NMDA 型グルタミン酸受容体抗体. *日児誌* **118** : 1695-1707, 2014
- 13) 高橋幸利 他 : GluR2 抗体 (NR2B 抗体) —神経疾患における意義. *神経内科* **79** : 354-362, 2013
- 14) Kashiwabuchi N et al. : Impairment of motor coordination, Purkinje cell synapse formation, and cerebellar long-term depression in GluR delta 2 mutant mice. *Cell* **81** : 245-252, 1995
- 15) 杉山延喜 他 : 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* **36** : 60-63, 2004
- 16) Shiihara T et al. : Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor delta2 autoantibody. *Brain Dev* **29** : 254-256, 2007
- 17) Dalmau J et al. : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* **10** : 63-74, 2011