

依頼総説

Glial fibrillary acidic protein 抗体関連疾患の病態と臨床像

木村 暁夫*

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

要旨：グリア線維性酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, 以下 GFAP と略記) 抗体関連疾患は、近年新たに提唱された免疫介在性神経疾患である。病態機序は十分解明されていないが、病理学的に血管周囲を主体とする T 細胞の浸潤が報告されており、抗原特異的 T 細胞の関与が推測されている。主に髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎をきたし、意識障害、排尿障害、運動異常症、髄膜刺激徴候、認知機能障害などを呈する。脳脊髄液検査では単核球優位の細胞増多を認め、cell-based assay により GFAP 抗体が検出され、抗体の確認が確定診断に必要である。頭部 MRI では約半数に線状血管周囲放射状造影病変を認め、脊髄 MRI で連続する長大な脊髄病変を認めることがある。免疫療法が奏効し、主にステロイド治療が施行されるが、難治例や再発例も存在する。

Key words：アストロサイトパチー、グリア線維性酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein: GFAP)、抗神経抗体、髄膜脳炎、線状血管周囲放射状造影病変

GFAP 抗体の同定と疾患概念の確立

2016 年に Fang ら Mayo Clinic のグループが、16 名の髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎患者の血清および脳脊髄液中において、アストロサイトに豊富に発現する中間径フィラメントの一つであるグリア線維性酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, 以下 GFAP と略記) に対する自己抗体 (GFAP 抗体) を同定し報告した¹⁾。2017 年に、同じグループの Flanagan らが、102 名の GFAP 抗体陽性患者の臨床像を検討し、抗体陽性患者の中でも、脳脊髄液中において免疫組織染色と GFAP のアイソフォームの一つである GFAP α を発現させて行う cell-based assay (CBA) の両者で抗体が陽性となる患者が、共通する臨床像を有することを報告し、“自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー”という疾患概念をあらたに提唱した²⁾。その後、世界各国で同様の症例が報告され^{3)~7)}、本疾患が国際的にも認知されることとなった。本邦では、2019 年に我々のグループが、国内で初めて 14 名の患者を同定し、その臨床的特徴を報告した⁸⁾。その後当科では、2023 年 7 月までに 221 名の国内患者を同定している。ちなみに本疾患の名称に関して“自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー”以外にも、本稿で用いる“GFAP 抗体関連疾患”、“GFAP アストロサイトパチー”、“GFAP 抗体陽性髄膜脳炎”、“GFAP-IgG 関連髄膜脳炎”、“GFAP autoimmunity”など様々な名称が用いられており、今後名称の統一が必要と考えられる。

GFAP 抗体関連疾患の診断

GFAP 抗体関連疾患の診断は、HEK293 細胞に GFAP α を発現させて行う CBA により、患者の脳脊髄液中で GFAP 抗体を確認することが必要である²⁾。当科では偽陽性を避けるため CBA 陽

性例に対して、ラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色を行い、主に大脳軟膜下、脳室周囲、血管周囲、小脳髄質のアストロサイトやパーグマングリアが染色されることを確認することとしている (Fig. 1)。GFAP 抗体関連疾患患者の中には、血清中でも GFAP 抗体が検出されることがあるが、脳脊髄液中のみ抗体が陽性になる症例があることや⁶⁾⁹⁾、ウエスタンブロット法もしくは enzyme-linked immunosorbent assay による測定ではあるが、血清中の GFAP 抗体が、頭部外傷、脳腫瘍、自閉症、鉛中毒、糖尿病など様々な疾患においても陽性になることが報告されており^{9)~12)}、GFAP 抗体関連疾患の確定診断は、必ず脳脊髄液を用いた CBA による GFAP 抗体の確認が必要である。

GFAP 抗体関連疾患の頻度と患者背景

GFAP 抗体関連疾患の頻度に関して、米国 Olmsted County におけるコホート研究では、2014 年 1 月 1 日時点における有病率は、10 万人あたり 0.6 人で、1995 年から 2015 年までの平均年間発生率が 10 万人あたり 0.03 人と報告されている¹³⁾。患者背景に関して、我々の国内 213 例の症例集積研究では、年齢の中央値は 54 歳であるが、2 歳から 89 歳まで幅広い年齢層で本疾患患者を認めている。男性が多く全体の 69% を占め、腫瘍の合併率は 12% と稀である。最も多い合併腫瘍は卵巣奇形腫であり、その他の腫瘍として乳癌、甲状腺濾胞腺腫、肝奇形腫、下垂体腺腫、大腸癌、聴神経腫瘍、髄膜腫、子宮頸癌など多彩な腫瘍の合併が報告されている²⁾⁸⁾。国内症例の 6% に自己免疫疾患を合併し、アトピー性皮膚炎が 2 名、橋本病、関節リウマチ、リウマチ性多発筋痛症、後天性全身性脱毛症、甲状腺機能亢進症、組織球性壊死性リンパ節炎、サルコイドーシスをそれぞれ 1 名ずつ認めている。抗体測定依頼時の臨床診断名に関し

(Received September 19, 2023; Accepted October 24, 2023; Published online in J-STAGE on January 27, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



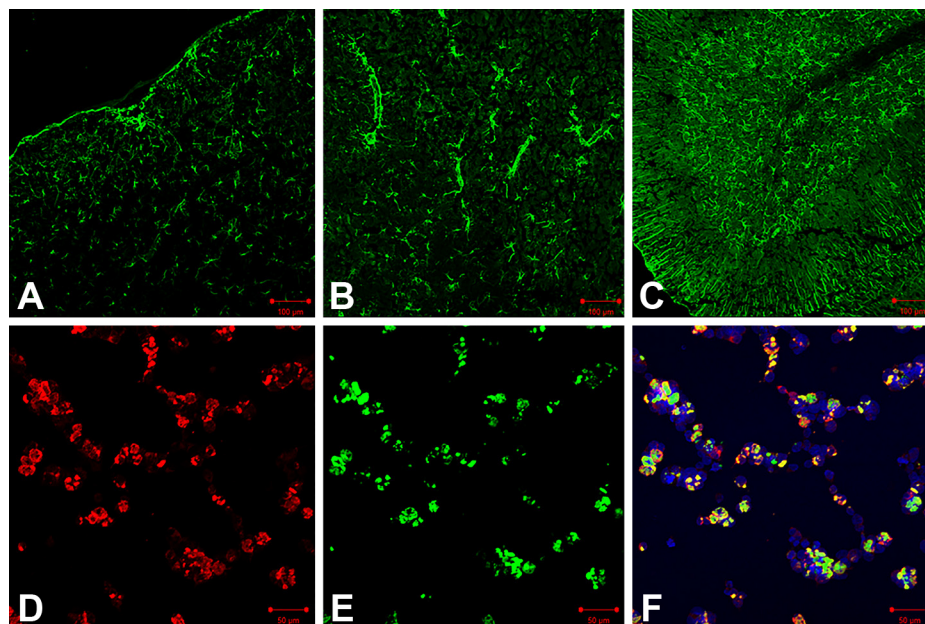


Fig. 1 Detection of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunoglobulin G (IgG).

The detection of cerebrospinal fluid (CSF) GFAP-IgG by tissue-based immunofluorescence assay (A–C). Immunoreactivity of the CSF-IgG of patients with GFAP antibody-associated disorders was observed in astrocytes of the pial, subpial (A), and perivascular regions (B), as well as the cerebellum (C). The detection of CSF GFAP-IgG by transfected cell-based assay (D–F). Cell-based assay of GFAP α -transfected HEK293 cells. GFAP-IgG was detected in the CSF of patients with GFAP antibody-associated disorders (D). HEK293 cells stably expressing green fluorescent protein (GFP)-tagged GFAP α (E). Colocalization of patient CSF-IgG and GFAP α is yellow in merged images (F). DNA is stained with 4',6-diamidino-2-phenylindole (blue). Figure taken from Reference 8 with permission.

て、原因不明の髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎が多く、原因不明の髄膜脳炎・脊髄炎・脳脊髄炎を含めると221名中148名(67%)を占めた。次いで自己免疫性脳炎の65名(29%)で、視神経脊髄炎スペクトラム障害3名、多発性硬化症2名、myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患1名、神経梅毒1名、ヒストプラズマ髄膜炎がそれぞれ1名ずつ存在した。

病態機序

現時点において、GFAP 抗体関連疾患の病態機序は十分解明されていない。病理所見に関するいくつかの報告があり^{14)~16)}、これらの報告では、血管周囲を主体とする髄膜・脳実質のCD3陽性T細胞の浸潤、反応性アストロサイトの出現、血管周囲のB細胞・形質細胞の浸潤、脳実質のM Φ ・活性化ミクログリアの集積が報告されている^{6)~8)10)} (Fig. 2)。浸潤するCD3陽性T細胞に関しては、CD4陽性およびCD8陽性T細胞ともに確認されている。一般的にGFAP抗体は、GFAPが抗体のアクセスが困難な細胞内抗原であることから、病態に直接関与している可能性は乏しいと推測されているが、その真偽は明らかではない。GFAP抗原特異的CD8陽性T細胞を移入したマウスに対し、GFAP抗原を発現するワクシニアウイルスを接種したところ、重篤な髄膜脳炎をきたし、著明な失調症状、痙性、活動性低下を認め、病理所見にて大脳・脳幹・小脳の髄膜および血管周囲にT細胞の浸潤をみとめたことが報告されており¹⁷⁾、GFAP抗体関連疾患においても、抗原特異的CD8陽性T細胞が病態に重要な役割を担っている可能性が推測される。またサイトカイ

ンやケモカインの関与を指摘した報告もある¹⁸⁾¹⁹⁾。患者の脳脊髄液中において tumor necrosis factor alpha (TNF α) や interleukin 6 (IL-6) といった炎症性サイトカインの上昇と、アストロサイトのマーカーであるGFAPやS100 β 、ニューロンのマーカーであるneurofilament light chainの上昇、また両者の相関が報告されている¹⁸⁾。患者の脳脊髄液中においてC-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 10, CXCL13, C-C motif chemokine (CCL) 22などのケモカインが上昇し、多発性硬化症や視神経脊髄炎スペクトラム障害とは異なるパターンであることも報告されている¹⁹⁾。発症誘因としては、29%の症例で、神経症状出現前の前駆症状としてインフルエンザ様症状を呈したとする報告や²⁾、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、 Dengueウイルス、新型コロナウイルスなどのウイルス感染症が契機となって発症した症例が報告されている^{20)~23)}。とりわけ近年、EBウイルス感染症との関連性が注目されており²⁴⁾²⁵⁾、次世代シーケンサーによりEBウイルスDNAが脳脊髄液中に検出されたウイルス性脳炎患者の脳脊髄液中の抗神経抗体を、サルの小脳切片を用いた免疫組織染色により検索したところ、80%の患者で抗体が検出され、その中の83%がGFAP抗体であったことが報告されている²⁴⁾。その他の発症誘因として、nivolumab, ipilimumab, daclizumabなど分子標的薬の使用が契機となって発症した症例報告がある²⁾⁷⁾²⁶⁾。また10%前後の患者で卵巣奇形種をはじめとする多彩な腫瘍を合併することが報告されているが⁸⁾⁵⁾、この中の卵巣奇形腫と乳癌に関しては腫瘍内にGFAP抗原の発現とT細胞の浸潤が確認されており²⁰⁾²⁷⁾²⁸⁾、傍腫瘍

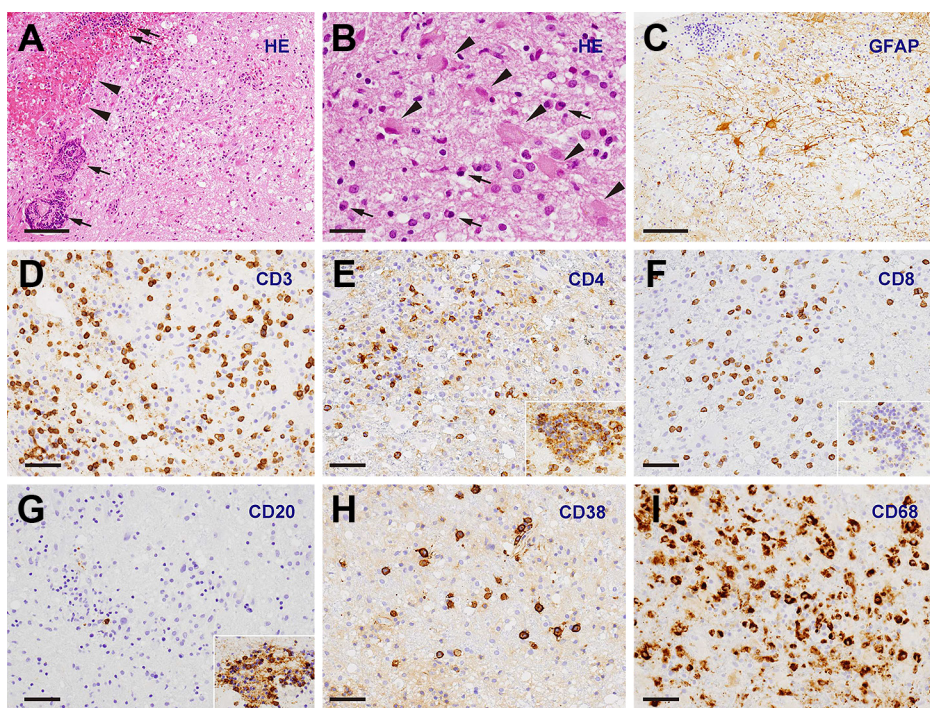


Fig. 2 Neuropathological findings of a patient's brain biopsy.

Hematoxylin and eosin staining of specimens shows a marked infiltration of lymphocytes without cytological atypia with a diffuse and angiocentric (arrows) pattern. Arrowheads indicate a minor parenchymal hemorrhage (A). The infiltration of plasmacytes (arrows) and proliferation of astrocytes with abundant cytoplasm (arrowheads) are also observed. Bleeding around vessels containing inflammatory cells is shown (B). Immunobiological staining indicates the proliferation of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive reactive astrocytes (C) and large infiltration of CD3+ lymphocytes into the brain parenchyma (D). CD4+ T-cells are present in the perivascular areas (E, inset) and brain parenchyma (E), and CD8+ T-cells are predominant in the brain parenchyma (F) compared with the perivascular areas (F, inset). CD20+ B cells are confined to the perivascular areas (G, inset) and are rarely present in the parenchyma (G). The infiltration of CD38+ plasmacytes (H) and CD68+ macrophages (I) into the brain parenchyma. The scale bars correspond to 100 μ m (A, C), 25 μ m (B), and 50 μ m (D–I including insets). Figure taken from Reference 16 with permission.

性の免疫機序を介して発症する可能性が推測される。また後述するが、本疾患では N-methyl-D-aspartate (NMDA) 抗体や Aquaporin 4 (AQP4) 抗体などのその他の抗神経抗体を合併することがある。これらの細胞表面抗体合併例では、抗体の直接的な作用によって引き起こされた炎症性機転によりアストロサイトが障害を受け、二次的に GFAP 抗原に対する免疫応答が生じる可能性も推測されている²⁾。

臨床所見

GFAP 抗体関連疾患の臨床所見に関して、国内 152 例の集積研究と海外からの報告²⁾⁵⁾を Table 1 に示す。初期に、発熱や頭痛などを呈することが多く、国内症例では発症から医療機関入院までの中央値が 11 日 (範囲: 0~1,054 日) で、28 日以内に入院となる症例が 69% であった。一方、発症から 100 日を超えて入院となった症例が 15% 存在し、これらの症例の特徴として高齢者が多く、100 日未満に入院となった患者の年齢の中央値が 48 歳であったのに対し、100 日以降に入院となった患者の中央値は 64 歳であった ($P < 0.0001$)。経過中に認められる主な神経所見は、意識障害、排尿障害、髄膜刺激徴候、運動異常症、腱反射亢進、認知機能障害などであり、特に運動異常症

に関しては、運動失調症、振戦、ミオクローヌスが多く、国内患者では全体の 8 割でこれらのいずれか一つ以上を合併した。運動失調症、振戦、ミオクローヌスなどを伴う原因不明の髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎では本疾患を鑑別の一つとしてあげる必要がある。その他の特徴的な所見として、視神経乳頭浮腫を 40% (Fig. 3)、呼吸障害を 21%、眼球運動障害を 13%、吃逆を 8% の患者で認めた。最近海外より吃逆を主体とする延髄最後野症候群を呈した 8 例の GFAP 抗体関連疾患が報告された²⁹⁾。この報告では、発症から最後野症候群をきたすまでの日数の中央値は 2 日で、平均持続日数は 23.6 日であった。また AQP4 抗体陽性例は既報の 8 例を含む 16 例中 1 例のみであり、本疾患が AQP4 抗体陰性の最後野症候群の原因になり得るとしている。ただし最後野症候群を単独で呈した症例はなく、全例でその他の神経所見を合併し、免疫療法で改善したことが報告されている。

検査所見

GFAP 抗体関連疾患の検査所見に関して、国内集積研究と海外からの報告²⁾⁵⁾を Table 2 に示す。脳脊髄液検査ではほとんどの症例で単核球優位の細胞数の増加と蛋白量の上昇を認め、細

Table 1 Clinical symptoms and neurological findings of GFAP antibody-related disorders.

	Our data Number/total number (%)	Gravier et al. Number/total number (%)	Flanagan et al. Number/total number (%)
Consciousness disturbance	114/152 (75)	23/46 (50)	21/37 (57)
Bladder dysfunction	108/152 (71)	21/45 (47)	2/34 (6)
Fever	105/152 (69)	NA	NA
Meningeal signs other than headache	92/150 (61)	20/42 (48)	12/37 (32)
Hyperreflexia	86/151 (57)	NA	NA
Headache	81/152 (53)	27/44 (61)	14/36 (39)
Ataxia	77/151 (51)	25/44 (57)	10/35 (29)
Tremor	66/151 (44)	NA	25/37 (41)
Cognitive dysfunction	62/152 (41)	14/46 (30)	NA
Papilledema	28/70 (40)	NA	12/37 (32)
General fatigue	59/152 (39)	NA	NA
Psychiatric symptoms	57/152 (38)	13/46 (28)	10/35 (29)
Myoclonus	53/151 (35)	NA	NA
Motor paralysis	45/152 (30)	NA	NA
Sensory disturbances	40/152 (26)	NA	NA
Respiratory failure	32/152 (21)	NA	NA
Nausea/vomiting	25/152 (16)	NA	6/37 (16)
Anorexia	22/150 (15)	NA	NA
Seizures	23/152 (15)	5/46 (11)	7/37 (19)
Eye movement disorders	19/152 (13)	17/46 (37)	6/37 (16)
Hiccups	12/152 (8)	NA	NA
Abnormal vision	5/152 (3)	4/45 (9)	NA

NA: not available/applicable.

胞数の増加は1ヵ月以上にわたり遷延することも稀ではない⁸⁾。また一部の症例では糖値が低下することも報告されている⁵⁾。オリゴクローナルバンドの陽性率は高く、国内症例の検討では66%の患者で陽性となり、海外からの報告でも54~77%で陽性であった²⁾⁵⁾。その他、国内症例の検討では、病初期に一過性に adenosine deaminase (ADA) 値が上昇する症例がみられ、ADAの中央値は11.3 (範囲: 2~62) IU//と高値であった。ADAはリンパ組織に豊富に存在し、リンパ球、マクロファージ、NK細胞の分化・増殖に重要な役割をなっており、T細胞に関連する免疫病態のマーカーであることが報告されており³⁰⁾³¹⁾、本疾患の免疫病態に関連して上昇する可能性が推測される。ちなみにEBウイルス感染による伝染性単核球症においてADAの発現が亢進することも報告されている³²⁾。血液検査では、国内症例152例中103例(68%)に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群によると思われる低ナトリウム血症を合併した。頻度を決して高くはないが、その他の抗神経抗体を合併することが知られており、これまでにNMDA受容体抗体、AQP4抗体、MOG抗体陽

性例が報告されている²⁾⁵⁾³³⁾。頭部単純MRIでは、T₂強調画像もしくはfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像で脳内に多発する高信号病変を認めることがある。病変部位としては、脳室周囲・深部白質、基底核、脳幹、視床などに認めることが多い(Fig. 3)。稀に可逆性の脳梁膨大部病変を呈し mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)と診断された症例も報告されている³⁴⁾。頭部造影MRIでは、国内137例中92例(67%)に何らかの造影病変を認め、側脳室周囲に放射状に広がる線状血管周囲放射状造影効果(linear perivascular radial enhancement, 以下LPREと略記)を認めた症例が49%、髄膜造影効果を認めた症例が23%存在した(Fig. 3)。LPREはGFAP抗体関連疾患を疑う上で重要な所見であるが²⁾、必ずしも本疾患に特異的な所見ではなく、原発性中枢神経系血管炎、神経サルコイドーシス、リンパ腫様肉芽腫症などのリンパ増殖性疾患でもみとめることがある^{35)~40)}。しかし、当初これらの疾患と診断されていた患者の一部に、後日GFAP抗体が検出された症例も報告されている。LPREを認め、

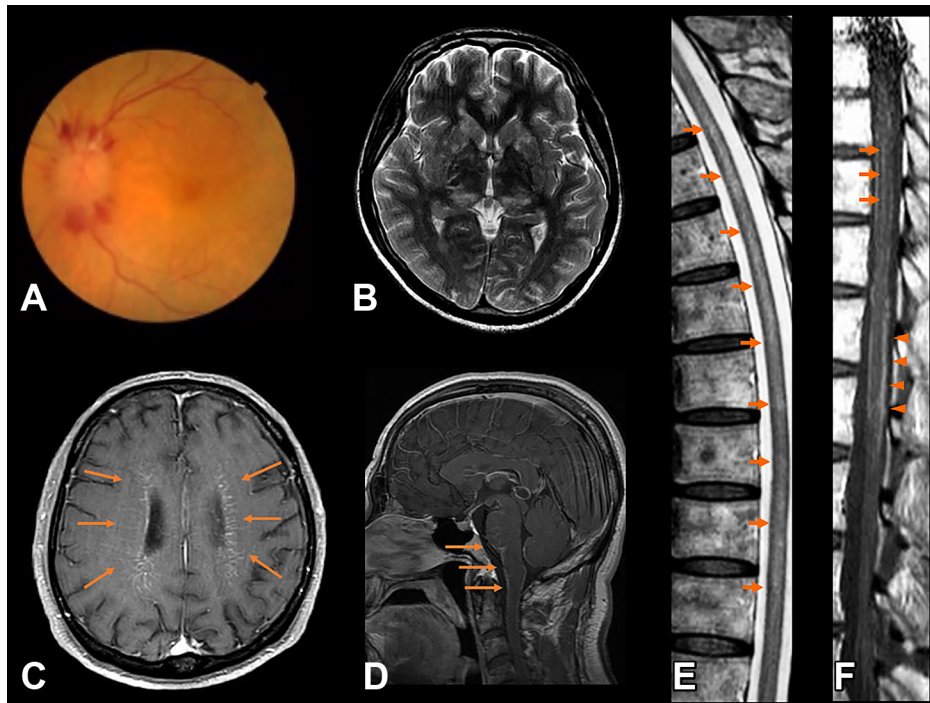


Fig. 3 Ophthalmoscopy and MRI of patients with glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody-associated disorders.

Ophthalmoscopy demonstrates optic disc edema (A). T₂-weighted brain MRI shows abnormal hyperintensity lesions in the basal ganglia and thalamus (B). Gadolinium-enhanced brain MRI shows linear perivascular radial enhancement (arrows) (C) and leptomeningeal enhancement of the brainstem (arrows) (D). Spinal MRI shows longitudinally extensive T₂ hyperintensity lesions (arrows) (E). Gadolinium-enhanced spinal MRI shows linear along the course of the central area (arrows) and leptomeningeal enhancement of the conus (arrowheads) (F). Figure taken from References 8, 16, and 49 with permission.

脳生検でリンパ腫様肉芽腫症と診断した患者の脳脊髄液中において、GFAP 抗体を検出した報告や¹⁶⁾、橋と小脳に散在する pepper 様の点状造影病変を認め、当初 chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) と診断された GFAP 抗体関連疾患の症例報告もある⁴¹⁾。その一方、当初 GFAP 抗体関連疾患と診断されていた症例でその後、原発性中枢神経悪性リンパ腫が判明した症例報告もあり⁴²⁾、GFAP 抗体関連疾患と中枢神経リンパ増殖性疾患との関連性を明らかにすることが、今後重要と考えられる。また詳細は不明であるが、発症からある程度の時間を経てから頭部 MRI 異常所見が出現した GFAP 抗体関連疾患症例も報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。

脊髄炎を合併した症例では、脊髄 MRI T₂ 強調画像において髄内病変を認め、その多くは 3 椎体以上に及び連続する長大な脊髄病変 (longitudinally extensive spinal cord lesion, 以下 LESCL と略記) であることが特徴である (Fig. 3)。脊髄 MRI を施行した国内 118 例の検討では、41 例 (35%) の患者で髄内 T₂ 高信号変化を認め、この中の 38 例中 32 例 (84%) が LESCL であった。GFAP 抗体関連疾患の脊髄病変は、腫脹に乏しく T₂ 高信号変化が薄く辺縁が不明瞭であるのが特徴であると報告されている⁴⁵⁾。また脊髄造影 MRI では 86 例中 38 例 (44%) の患者で造影効果を認めている。GFAP 抗体関連疾患の脊髄造影効果は、多巣性点状造影効果、中心管造影効果、主に脊髄円錐部にみら

れる髄膜造影効果をきたすことが多いことが特徴と報告されている²⁾⁴⁵⁾。また頭部もしくは脊髄の 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) を施行した症例報告があり^{46)~49)}、多くは病変部位に一致して糖代謝亢進を示す FDG の集積を認めている。

治療と予後

GFAP 抗体関連疾患の治療と予後に関して、国内集積研究と海外からの報告を Table 3 に示す⁵⁾²⁰⁾。治療は主にステロイド治療が施行されることが多く、国内集積研究では 152 例中 145 例 (95%) でステロイド治療が行われている。141 例 (93%) の患者でメチルプレドニゾロンパルス療法が選択され、127 例 (84%) で経口ステロイドによる後療法が施行された。海外からの報告でも主にステロイド治療が選択されているが、経口ステロイドの後療法が施行された患者は国内よりも少なかった。その他のファーストライン免疫治療として国内患者では大量免疫グロブリン静注療法が 36 例 (24%)、血液浄化療法が 15 例 (10%) に施行された。セカンドライン免疫治療である、リツキシマブやシクロファスファミドが使用された患者は、国内症例ではわずか 1% と少ないが、リツキシマブに関しては、海外からの報告では、15~20% に使用されている²⁾⁵⁾。また主に脳幹病変によると思われる呼吸障害をきたし、人工呼吸器管理を必要とした症例を 13~23% に認めた。維持療法として、経口ステ

Table 2 Biological and neuroimaging findings of GFAP antibody-related disorders

	Our data Number/total number (%)	Gravier et al. Number/total number (%)	Flanagan et al. Number/total number (%)
CSF findings			
Elevated white cell count (>5/ μ l)	149/151 (99)	45/46 (98)	45/51 (88)
White cell count (cells/ μ l; median, range)	84, 4–472	225, 1–1,340	78.5 13–550
Elevated protein (>45 mg/dl)	148/151 (98)	42/45 (93)	30/36 (83)
Protein level (mg/dl; median, range)	134, 30–824	110, 24–400	80, 44–205
Hypoglycorrachia (<40 mg/dl)	NA	6/41 (15)	4/22 (18)
Oligoclonal bands	74/112 (66)	30/39 (77)	13/24 (54)
Adenosine deaminase (IU/l; median, range)	11.3, 2–62	NA	NA
Serum findings			
Hyponatremia (<135 mEq/l)	103/152 (68)	10/43 (23)*	NA
Coexisting autoantibodies			
Anti-NMDAR antibodies	4/72 (6)	0/46 (0)	22/102 (22)
Anti-AQP4 antibodies	0/111 (0)	1/23 (4)	10/102 (10)
Anti-MOG antibodies	3/89 (3)	2/21 (10)	NA
Brain MRI			
Abnormal T ₂ WI/FLAIR hyperintensities	125/151 (83)	20/39 (51)	18/32 (56)
Periventricular/deep white matter	78/148 (44)	16/39 (41)	NA
Basal ganglia	50/148 (34)	NA	NA
Brainstem	40/148 (27)	12/39 (31)	NA
Thalamus	39/148 (26)	NA	NA
Abnormal enhancement images	92/137 (67)	18/38 (47)	21/32 (66)
LPRE	67/137 (49)	12/38 (32)	17/32 (53)
Leptomeningeal enhancement	31/137 (23)	10/38 (26)	7/32 (22)
MERS	2	4	NA
Spine MRI			
Intramedullary T ₂ WI hyperintensities	41/118 (35)	11/22 (50)	6/37 (16)
Longitudinally extensive	32/38 (84)	9/11 (82)	NA
Abnormal enhancement images	38/86 (44)	NA	NA
Intramedullary enhancement	19/86 (22)	NA	NA
Leptomeningeal enhancement	20/86 (23)	NA	NA

*<130 mmol/l.

ADA: adenosine deaminase, AQP4: aquaporin 4, FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery, LPRE: linear perivascular radial enhancement, MERS: mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein, NA: not available/applicable, NMDA: N-methyl D-aspartate receptor.

ロイド以外にも少数例ではあるが、アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤を使用した患者も存在した。GFAP 抗体に NMDAR 抗体もしくは AQP4 抗体を合併した症例では、卵巣奇形腫を合併することがあり、初期の免疫療法に対する反応性が乏しい事も指摘されてい

る²⁾⁵⁰⁾。よって、免疫療法に対する反応性が乏しい症例では、その他の抗神経抗体の検索と腫瘍検索を行い、少なくとも卵巣奇形腫が確認された症例では奇形腫の切除も考慮する必要がある。

予後に関しては、国内症例の検討ではピーク時の modified

Table 3 Treatment and outcomes of GFAP antibody-related disorders

	Our data Number/total number (%)	Gravier et al. Number/total number (%)	Dubey et al. Number/total number (%)
Treatment			
1 st line immunotherapy			
Corticosteroids	145/152 (95)	27/46 (59)	59/71 (83)
Intravenous immunoglobulin	36/152 (24)	20/46 (43)	2/71 (3)
Plasmapheresis	15/152 (10)	9/46 (20)	0/71 (0)
2 nd line immunotherapy			
Rituximab	2/152 (1)	6/40 (15)	12/59 (20)
Cyclophosphamide	2/152 (1)	3/40 (8)	2/59 (3)
Maintenance therapy			
Oral corticosteroids	127/152 (84)	19/40 (48)	1/59 (2)
Azathioprine	7/152 (5)	2/40 (5)	0/59 (0)
Mycophenolate mofetil	0/152 (0)	3/40 (8)	4/59 (7)
Tacrolimus	2/152 (1)	0/40 (0)	0/59 (0)
Tracheal intubation	20/149 (13)	10/43 (23)	12/71 (17)
Outcome			
Maximum mRS score			
Median, range	5, 0–5	4, 2–6	NA
0–2	17/152 (11)	8/45 (18)	
3–5	135/152 (89)	36/45 (80)	
6	0/152 (0)	1/45 (2)	
mRS score at last follow-up			
Median, range	1, 0–6	1, 0–6	NA
0–2	105/151 (69.5)	32/36 (89)	NA
3–5	45/151 (29.8)	3/36 (8)	NA
6	1/151 (0.7)	1/36 (3)	5/71 (7)
Relapse	16/150 (11)	7/40 (17.5)	7/38 (18)
Duration of follow-up (months) (median, range)	5, 1–60	14, 2–74	12, 5–36
Period of hospitalization (days) (median, range)	51, 0–375	NA	NA

mRS; modified Rankin scale, NA; not available/applicable.

Rankin Scale (mRS) の中央値は 5 (範囲: 0~5) と高く mRS3 以上の患者が 89% を占めたが、最終観察時の mRS の中央値は 1 (範囲: 0~6) であり一般的に予後良好といえる (観察期間中央値: 5 ヶ月, 範囲 1~60 ヶ月)。その一方、国内集積研究では、約 3 割の患者は最終観察時の mRS が 3 以上であり、予後不良な患者が一定数存在することが明らかとなった。また国内外から死亡例も報告されている⁵¹⁾。入院日数の中央値は 51 日 (範囲: 0~350 日) と比較的長く、半年以上の長期入院を必要とする症例も複数認められた。免疫療法が施行された観察期間 6 ヶ月以上の症例 77 例を対象として、最終観察時の mRS が 3

以上の患者と 2 以下であった患者の臨床像を比較検討した結果、mRS が 3 以上の患者の特徴として 1) 高齢者、2) ピーク時の重症度が高い、3) 運動麻痺の合併、4) オリゴクローナルバンド陽性、5) 発症から免疫療法開始までの日数が長いことが明らかとなった。また最終観察時に 77 例中 47 例 (61%) の患者で何らかの神経学的異常所見を認め、排尿障害、認知機能障害、運動麻痺、運動異常症が多かった。再発率は国内集積研究では 11% であったが、海外では 18% 前後と国内よりも高く報告されている。

まとめ

GFAP 抗体関連疾患は、近年あらたに提唱された免疫介在性神経疾患であり、主な臨床病型は髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎である。確定診断には、脳脊髄液中における CBA を用いた GFAP 抗体の検出が必要である。病態機序は十分に解明されていないが、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞やサイトカイン、ケモカインが重要な役割を担っていることが推測されている。年齢の中央値は 50 代で男性に多く、臨床的に意識障害、排尿障害、運動異常症（振戦・ミオクローヌス・運動失調）、髄膜刺激徴候、錐体路徴候、認知機能障害など多彩な所見を呈する。一部の患者では視神経乳頭浮腫、呼吸器装着を必要とする呼吸障害、延髄最後野症候群を合併することがある。脳脊髄液検査ではほとんどの症例で単核球優位の細胞数の増加と蛋白量の上昇を認め、約 7 割の患者でオリゴクローナルバンドが陽性となる。頭部 MRI では、T₂/FLAIR 画像で、大脳白質・基底核・脳幹などに多発する高信号変化を認めることがあり、約半数の患者に LPRE を認める。脊髄 MRI では、T₂ 強調画像において、3 椎体以上に及び連続する長大な脊髄病変を認め、時に髄内や髄軟膜の異常造影効果を認めることがある。治療に関しては、多くの症例ではステロイド治療が有効であるが、時に再発・再燃をきたすことや難治例が存在することが問題となっている。一般的に、高齢者や治療開始が遅れた症例などでは予後不良となる可能性が高い。具体的な後遺症としては排尿障害や認知機能障害などが多く、特徴的な臨床所見から本疾患を疑い、脳脊髄液中の GFAP 抗体を検索することが重要である。今後本疾患のさらなる病態の解明とエビデンスに基いた治療法の確立が必要である。

文 献

- Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
- Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017;81:298-309.
- Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:138-146.
- Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018;25:477-483.
- Gravier-Dumoncaeu A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology* 2022;98:e653-e668.
- Zarkali A, Cousins O, Athauda D, et al. Glial fibrillary acidic protein antibody-positive meningoencephalomyelitis. *Pract Neurol* 2018;18:315-319.
- Luessi F, Engel S, Spreer A, et al. GFAPα IgG-associated encephalitis upon daclizumab treatment of MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e481.
- Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol* 2019;332:91-98.
- Kirkman NJ, Libbey JE, Sweeten TL, et al. How relevant are GFAP autoantibodies in autism and Tourette Syndrome? *J Autism Dev Disord* 2008;38:333-341.
- Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *PLoS One* 2014;9:e92698.
- Wei P, Zhang W, Yang LS, et al. Serum GFAP autoantibody as an ELISA-detectable glioma marker. *Tumour Biol* 2013;34:2283-2292.
- Gómez-Touriño I, Camiña-Darriba F, Otero-Romero I, et al. Autoantibodies to glial fibrillary acid protein and S100beta in diabetic patients. *Diabet Med* 2010;27:246-248.
- Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166-177.
- Shu Y, Long Y, Chang Y, et al. Brain Immunohistopathology in a Patient with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Neuroimmunomodulation* 2018;25:1-6.
- Yuan Z, Li H, Huang L, et al. CD8(+) T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Eur J Neurol* 2021;28:2121-2125.
- Kimura A, Kato S, Takekoshi A, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy resembling isolated central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *J Neuroimmunol* 2021;361:577748.
- Sasaki K, Bean A, Shah S, et al. Relapsing-remitting central nervous system autoimmunity mediated by GFAP-specific CD8 T cells. *J Immunol* 2014;192:3029-3042.
- Kimura A, Takemura M, Yamamoto Y, et al. Cytokines and biological markers in autoimmune GFAP astrocytopathy: the potential role for pathogenesis and therapeutic implications. *J Neuroimmunol* 2019;15:334.
- Kikuchi T, Takao N, Sato T, et al. Level of CSF CXCL10 is highly elevated and decreased after steroid therapy in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023;14:61-68.
- Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol* 2018;321:157-163.
- Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol* 2019;32:452-458.
- Li J, Xu Y, Ren H, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: A case report. *Mult Scler Relat Disord* 2018;21:84-87.
- Wang L, Dong L, Zhao M, et al. A case of EBV encephalomyelitis with positive anti-GFAP-IgG antibody with recurrent fever and dysuria as the main symptoms: case report and retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31995.
- Liu D, Lin PH, Li HL, et al. Early autoimmunity and outcome in virus encephalitis: a retrospective study based on tissue-based assay. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94:605-613.
- Li XL, Wang JY, Li LK, et al. Epstein-Barr virus: To be a trigger of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy? *CNS*

- Neurosci Ther 2023 Online ahead of print.
- 26) Kapadia RK, Ney DE, Hannan M, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) associated autoimmune meningoencephalitis in a patient receiving nivolumab. *J Neuroimmunol* 2020;344:577259.
 - 27) Martin AL, Jolliffe E, Hertweck SP. Ovarian teratoma associated with coexisting anti-N-methyl-D-aspartate receptor and glial fibrillary acidic protein autoimmune meningoencephalitis in an adolescent girl: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:321-324.
 - 28) Yaguchi T, Kimura A, Takekoshi A, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with breast cancer: a case report. *BMC Neurol* 2023;23:145.
 - 29) Deng B, Wang J, Yu H, et al. Area postrema syndrome in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a case series and literature review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e200029.
 - 30) Shi T, Ding Q, Liu X, et al. Concordance of adenosine deaminase with immunoglobulins and lymphocyte subsets in EBV-related diseases. *Ital J Pediatr* 2023;49:49.
 - 31) Antonioli L, Colucci R, La Motta C, et al. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Curr Drug Targets* 2012;13:842-862.
 - 32) Mejer J, Nygaard P, Cohn J, et al. Adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase and 5'-nucleotidase activities in infectious mononucleosis. *Adv Exp Med Biol* 1984;165:249-252.
 - 33) Ding J, Ren K, Wu J, et al. Overlapping syndrome of MOG-IgG-associated disease and autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neurol* 2020;267:2589-2593.
 - 34) Wang S, Yuan J, Liu J. Autoimmune glial fibrillary acidic protein (Gfap) astrocytopathy accompanied with reversible splenic lesion syndrome (RESLES): a case report and literature review. *Brain Sci* 2023;13:659.
 - 35) Wickel J, Chung HY, Kirchoff K, et al. Encephalitis with radial perivascular emphasis: not necessarily associated with GFAP antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e670.
 - 36) Shoemaker EI, Lin ZS, Rae-Grant AD, et al. Primary angiitis of the central nervous system: unusual MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:331-334.
 - 37) Williams DW III, Elster AD, Kramer SI. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:704-707.
 - 38) Tateishi U, Terae S, Ogata A, et al. MR imaging of the brain in lymphomatoid granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1283-1290.
 - 39) Ganta K, Malik AM, Wood JB, et al. Radial contrast enhancement on brain magnetic resonance imaging diagnostic of primary angiitis of the central nervous system: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014;8:26.
 - 40) Hassan AS, Trobe JD, McKeever PE, et al. Linear magnetic resonance enhancement and optic neuropathy in primary angiitis of the central nervous system. *J Neuroophthalmol* 2003;23:127-131.
 - 41) Yin HX, Zhou Y, Xu Y, et al. A case report of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy diagnosed after long term diagnosis of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Front Neurol* 2020;11:598650.
 - 42) Fang J, Tong Z, Lu W. Case report: need for caution in the diagnosis of GFAP astrocytopathy—a case of GFAP astrocytopathy coexistent with primary central nervous system lymphoma. *Front Neurol* 2022;13:806224.
 - 43) Natori T, Fukao T, Watanabe T, et al. Repeated brain magnetic resonance imaging provides clues for the diagnosis of autoimmune glial fibrillary acid protein astrocytopathy. *Intern Med* 2022;61:2947-2950.
 - 44) Imanaka S, Oka Y, Kimura A, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with delayed abnormal magnetic resonance imaging findings. *eNeurologicalSci* 2022;27:100403.
 - 45) Sechi E, Morris PP, McKeon A, et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:488-490.
 - 46) Tokimura R, Matsuda N, Kobayashi S, et al. Abnormal evoked potentials in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *eNeurologicalSci* 2020;18:100229.
 - 47) Rosales JJ, Toledano C, Riverol M, et al. [18F]-FDG PET imaging in autoimmune GFAP meningoencephalomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:947-948.
 - 48) Osakada Y, Omote Y, Ikegami K, et al. A case of autoimmune GFAP astrocytopathy with profound weight loss and increased uptake in the spinal cord on 18F-FDG. *Neurol Clin Neurosci* 2021;9:95-97.
 - 49) Kudo T, Kimura A, Higashida K, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with slowly progressive myelitis and longitudinally extensive spinal cord lesions. *Intern Med* 2020;59:2777-2781.
 - 50) Zhang W, Xie Y, Wang Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for short-term outcomes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a retrospective analysis of 33 patients. *Front Immunol* 2023;14:1136955.
 - 51) Yang X, Liang J, Huang Q, et al. Treatment of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: follow-up in 7 cases. *Neuroimmunomodulation* 2017;24:113-119.

謝辞：本研究は、AMED の課題番号 JP23ek0109680 の支援を受けた。

COI：著者に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author**：木村暁夫

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野〔〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1〕

Clinical features and pathogenesis of Glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody-associated disorders

Akio Kimura, M.D., PhD.

Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Abstract: Glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody-associated disorders (AD) were recently proposed to be immune-mediated neurological disorders. The pathogenesis of GFAP antibody-AD is poorly understood. Pathologically, there is a marked infiltration of large numbers of lymphocytes, including CD8+ and CD4+ T cells, into the meningeal and brain parenchyma, especially around the perivascular areas. GFAP-specific cytotoxic T cells are considered to be the effector cells of GFAP antibody-AD. The common phenotype of GFAP antibody-AD includes meningoencephalitis with or without myelitis. During the clinical disease course, patients present with consciousness disturbances, urinary dysfunction, movement disorders, meningeal irritation, and cognitive dysfunction. The detection of GFAP antibodies in the cerebrospinal fluid (CSF) by cell-based assay is essential for a diagnosis of GFAP antibody-AD. The CSF can be examined for lymphocyte-predominant pleocytosis and elevated protein levels. Brain linear perivascular radial enhancement patterns are observed in about half of GFAP antibody-AD patients. Spinal cord magnetic resonance imaging is used to detect longitudinal extensive spinal cord lesions. Although corticosteroid therapy is generally effective, some patients have a poor prognosis and relapse.

Key words: astrocytopathy, glial fibrillary acidic protein (GFAP), anti-neuronal antibody, meningoencephalitis, linear perivascular radial enhancement

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:75-84

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001925