

血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の 1 例

六反田 拓¹⁾ 稲富雄一郎¹⁾ 米原 敏郎¹⁾
高橋 幸利²⁾ 平野 照之³⁾ 内野 誠³⁾

要旨：53歳の男性例を報告する。意識消失や地誌的障害の発作が計4回出現した。初発3カ月後の抗グルタミン酸受容体抗体（抗GluR抗体）が髄液IgG ϵ 2、血清IgM ϵ 2で陽性であり、臨床症状と合わせて辺縁系脳炎がうたがわれた。頭部MRIではT₂強調画像とFLAIRで脳梁膨大部から側頭葉内側白質にかけて高信号を呈し、側脳室周囲白質では、その一部が拡散強調像で高信号を呈し、Gd-DTPAで淡く増強される病変をみとめた。発症4カ月後には右手の感覚障害も出現し、血清IgG ϵ 2が陽性となった。MRIで後角周囲白質病変はより強いリング上増強像を呈し、脳生検にてglioblastomaと診断された。

（臨床神経，48：497—500，2008）

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，glioblastoma，辺縁系脳炎，MRI

はじめに

抗グルタミン酸受容体（GluR）の一種である ϵ 2受容体に対する抗体はRasmussen脳炎，急性脳炎，非ヘルペス性非腫瘍性辺縁系脳炎患者の血清，髄液中から検出され，それらの疾患発症に自己免疫学的機序で関与していると考えられている^{1)~3)}。しかし一方で，本抗体陽性例の中に偽陽性例の報告もある⁴⁾。

今回，初期に臨床経過，抗GluR抗体陽性より辺縁系脳炎もうたがわれたが，MRI上はglioblastomaの画像所見を呈し，病理学的に同疾患の診断にいたった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：53歳，男性，事務職。

主訴：意識消失，道がわからなくなる。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：第1病日，運転中に一時的に道がわからなくなった。第30病日頃，運転中に急に呼びかけに答えなくなり，同時に冷汗，蒼白が数分間出現した。第46病日，集会中に座り込み10分程意識消失し，冷汗が出現した。第53病日，車を運転中に数分間頭がぼうっとなり冷汗が出現した。これらの発作時の記憶はなかった。前医にておこなったMRIで異常を指

摘され，第92病日に当科に入院した。

入院時身体所見：身長166.4cm，体重63.3kg，体温36.5℃，血圧115/62mmHg，脈拍58/分，その他神経学的所見をふくめ特記事項なし。

検査所見：入院時の一般血液検査では異常はなく，血清中可溶性IL-2受容体，水痘帯状ヘルペス・単純ヘルペス・ヒトヘルペス6型・サイトメガロ・EBウイルスのIgM，G抗体価はいずれも有意な上昇をみとめなかった。第93病日の髄液検査では細胞数15/mm³（リンパ球100%），蛋白37mg/dl，糖69mg/dl（同時血糖93mg/dl）であった。髄液中単純ヘルペス，ヒトヘルペス6型，EBウイルスDNA-PCRは陰性であった。血清抗voltage-gated potassium channel抗体も陰性であった。抗GluR抗体を測定したところ髄液IgG ϵ 2，血清IgM ϵ 2が陽性であった（Table 1）。

第48病日の頭部CTでは異常所見はみとめなかった。第73病日の頭部MRIではT₂強調画像とFLAIRで脳梁膨大部から側頭葉内側白質にかけて高信号を呈し，側脳室周囲白質では，その一部拡散強調像で高信号を呈し，Gd-DTPAで淡く増強される病変をみとめた（Fig. 1A~D）。脳梁膨大部は腫大し，脳梁膨大後溝は圧排され消失していた。

脳血流シンチでは側頭葉内側から脳梁部に軽度の血流増加をみとめたが，その他有意な所見はみとめなかった。脳波，胸腹部造影CTは異常なく，全身ガリウムシンチも脳の病変部に一致して集積をみとめる以外に異常はみとめなかった。

経過：第73病日を最後に発作はみとめず，第99病日に退

¹⁾ 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科〔〒861-4193 熊本市近見5-3-1〕

²⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

³⁾ 熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野

（受付日：2007年3月30日）

Table 1 Serial studies of anti-glutamate receptor antibody

	Serum				Cerebrospinal fluid			
	IgGε2	IgMε2	IgGδ2	IgMδ2	IgGε2	IgMε2	IgGδ2	IgMδ2
2005/10					+	-	-	-
2005/10	-	+	+	-				
2005/11	+	+	-	-	+	-	-	-

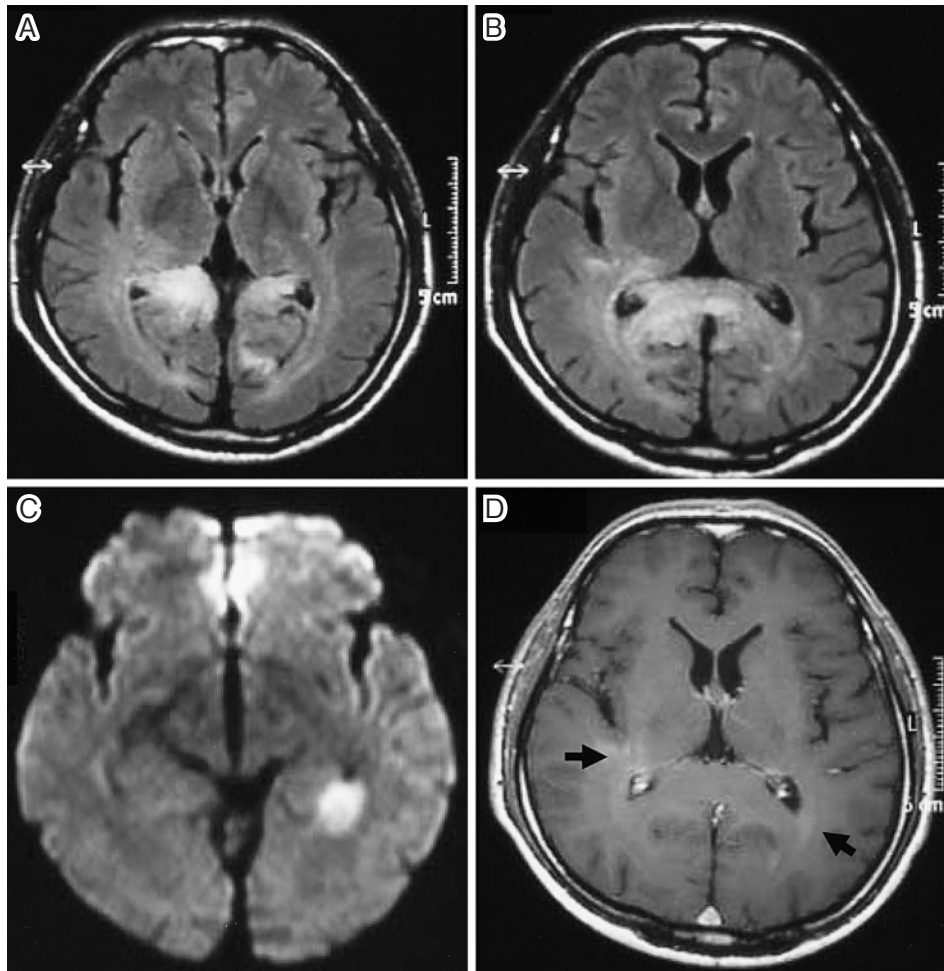


Fig. 1 MRI study 3 months after the first attack

Axial MRI of the brain demonstrated a high intensity area on FLAIR (A, B) images (1.5T; TR 6,000 msec, TE 120 msec; VISART EX, Toshiba Medical, Tokyo) in the medial regions of the bilateral temporal lobes and splenium. Diffusion weighted (C) ($b = 1,000$) image revealed a high intensity area in the deep white matter beside the left posterior horn. A T1-weighted image with Gd-DTPA enhancement (D) (TR 500 msec, TE 15 msec) revealed multifocal enhanced lesions (arrows) and the retrosplenial sulci obliterated by the enlarged splenium.

院した。第110病日頃、意識が遠のくような発作があった。第126病日朝、路上運転中に10分程度道がわからなくなり、この時より右上下肢先端にしびれ感が出現した。第128病日に精査治療のため再入院した。

第113病日の髄液検査は細胞数 $42/\text{mm}^3$ 、蛋白 $48\text{mg}/\text{dl}$ 、第133病日の検査では $381/\text{mm}^3$ (リンパ球 89%)、蛋白 81

mg/dl であった。第133病日には血清抗 GluR 受容体 IgGε2 が陽性となった (Table 1)。また、同日の造影 MRI では前回の左後角周囲白質病変はより強いリング状の増強効果を呈していた。

第136病日に熊本大学病院脳神経外科にて、同病巣に対して定位的脳生検が実施され、病理学的に glioblastoma と診断

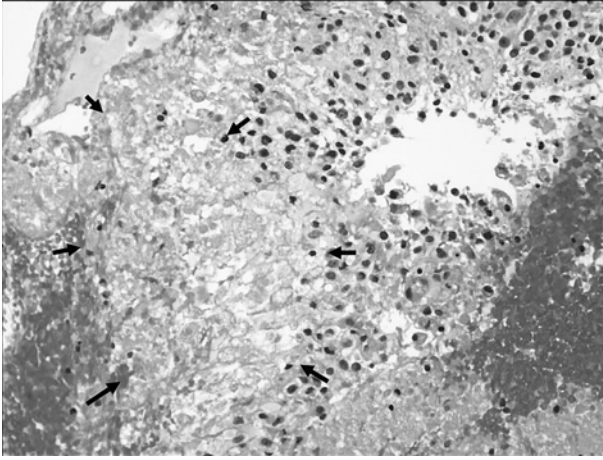


Fig. 2 Pathological findings of brain biopsy
Photomicrograph of the brain biopsy specimen (hematoxylin-eosin stain) revealed necrosis in the glioblastoma (arrows).

された (Fig. 2).

その後放射線治療, 化学療法をおこなったが, 第 274 病日の頭部 MRI では脳梁部から両側側頭葉にかけて T₂強調画像と FLAIR の高信号病変の拡大をみとめ, 発症から約 1 年後に呼吸不全で死亡した。

考 察

本症例では初期の臨床経過, 抗 GluR 抗体陽性から当初は辺縁系脳炎もうたがわれたが, MRI 上は glioblastoma の画像所見を呈し, 病理学的に同疾患の診断にいたった。

症状は意識消失や地誌的障害の発作が計 4 回みとめられ, 発作時の記憶はなかった。これらは辺縁系脳炎としても矛盾しない経過であった³⁾⁵⁾⁶⁾。

抗 GluR 抗体の経過としては, 第 99 病日に髄液 IgG_{e2}, 血清 IgM_{e2} が陽性であったのに加え, 第 133 病日には血清 IgG_{δ2} が陽性となっている。今回われわれがしらべたかぎりでは, glioblastoma の症例において抗 GluRe2 抗体をふくめた自己抗体を産生するとの報告はみとめられなかった。このことは, 本抗体の関連が報告されている辺縁系脳炎を示唆する所見であったが, 本抗体の偽陽性例の報告もある⁴⁾。

本症例の画像所見は初期の MRI にて側頭葉白質のみならず脳梁部にも T₂強調画像高信号病変をみとめていた。辺縁系に限局するといわれる辺縁系脳炎の所見としては非典型的であり⁷⁾⁸⁾, Glioblastoma で浸潤性増殖により, 脳梁腫大, あるい

は butterfly pattern を示すことがあることから, むしろ glioblastoma の可能性がうたがわれる所見であった。また本症例のように glioblastoma で初期に造影効果をとまなわない急速に発育するものが報告されている⁹⁾。なお当時の当院では PET 検査をおこなえる体制はなかったが, もし PET 検査を施行できれば診断に有用であったと考えられた¹⁰⁾。

今回の症例により, 炎症性疾患に特異的であるとされている抗 GluRe2 抗体が glioblastoma でも陽性となりうる事が示唆された。本抗体が初期に陽性であっても, 画像診断や経過観察から, 多角的かつ経時的に症例を観察する必要がある。なお本症例において glioblastoma と抗 GluRe2 抗体の関連性は明らかにできなかった。今後本抗体の臨床的意義について, より多様な疾患・病態群に対する検討が望まれる。

文 献

- 1) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891—896
- 2) Takahashi Y: Infectious causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291—302
- 3) 林 祐一, 松山善次郎, 高橋幸利ら: 抗グルタミン酸受容体 δ₂, ε₂ 抗体を認めた非ヘルペス性脳炎の 1 例. *臨床神経* 2005; 45: 657—662
- 4) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子ら: てんかんと抗 NMDA 受容体抗体. *Clinical Neuroscience* 2006; 24: 219—221
- 5) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ら: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 1994; 34: 1083—1088
- 6) 佐藤 温, 島田幸彦, 河村 満ら: 地理的記憶障害を呈した非ヘルペス性辺縁系脳炎の 1 例 (会). *臨床神経* 1997; 37: 947
- 7) Urbach H, Soeder BM, Jeub M, et al: Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380—386
- 8) Asaoka K, Syouji H, Nishizaka S, et al: Non-herpetic Acute Limbic Encephalitis: CerebroSpinal Fluid Cytokines and Magnetic Resonance Imagings Findings. *Internal Medicine* 2004; 43: 42—48
- 9) Cohen-Gadol AA, DiLuna ML, Bannykh SI, et al: Non-enhancing de novo glioblastoma: report of two cases. *Neurosurgical Review* 2004; 27: 281—285
- 10) 藤巻高光, 小粥正博, 北條俊太郎: Glioma の補助診断—PET 診断の有用性. *脳外誌* 2003; 12: 10—15

Abstract**A case of glioblastoma misdiagnosed initially due to positive finding of anti-glutamate receptor antibody**

Taku Rokutanda, M.D.¹⁾, Yuichiro Inatomi, M.D.¹⁾, Toshiro Yonehara, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾, Teruyuki Hirano, M.D.³⁾ and Makoto Uchino, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital

²⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

³⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 53-year-old man was admitted to our hospital after suffering four attacks with loss of consciousness and/or topographic agnosia. Three months after the first attack, the cerebrospinal fluid analysis showed no abnormal findings. IgG-autoantibodies and IgM-autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ (GluR $\epsilon 2$) were detected in cerebrospinal fluid and serum respectively. At that time, we diagnosed him as having limbic encephalopathy. Brain MRI revealed a high intensity lesion on T2-weighted and FLAIR images in the medial regions of the bilateral temporal lobes and splenium. A diffusion-weighted image revealed high intensity lesions which were also weakly enhanced by Gd-DTPA in the deep white matter beside the posterior horns. The patient then developed numbness in the right hand. The cerebrospinal fluid analysis, four months after the onset of the disease, exhibited slight pleocytosis and elevated protein. IgG-autoantibodies against GluR $\epsilon 2$ were detected in the serum. The lesions beside the posterior horns were ring-like enhanced more strongly. Brain biopsy led to a diagnosis of glioblastoma. We suggest that patients with autoantibodies against GluR $\epsilon 2$ should be carefully diagnosed with limbic encephalopathy associated with autoimmune mechanisms even if radiological findings are typical of the disease.

(Clin Neurol, 48: 497—500, 2008)

Key words: Anti-glutamate receptor antibody, glioblastoma, limbic encephalopathy, MRI
