

症例報告

反復する視覚異常と頭痛で発症し、髄液抗 GluRε2 抗体を呈した 後頭葉てんかんの 1 例

大江 康子^{1)*} 中里 良彦²⁾ 大熊 彩²⁾
田村 直俊²⁾ 高橋 幸利³⁾ 荒木 信夫²⁾

要旨：症例は 78 歳男性である。眼周囲・前頭部の頭痛が出現した後に、右後頭葉を発作焦点として、視覚異常発作、幻視、左同名半盲を示す単純部分発作重積を呈し、発作重積後に一過性の尿閉をみとめた。頭部 MRI では右後頭葉に限局して浮腫性病変をみとめた。同部は SPECT (ECD) では血流増加、SPECT (¹²³I-BZ) では集積低下を示した。発作時の脳波検査では右後頭葉中心に発作波をみとめた。ステロイド治療が著効し、約 2 カ月の経過で改善した。髄液抗 GluRε2 抗体陽性であり、免疫介在性限局性脳炎の可能性が考えられた。

(臨床神経 2011;51:505-509)

Key words：髄液抗GluRε2抗体, 後頭葉てんかん, 限局性脳炎, ステロイドパルス治療

はじめに

今回われわれは、視覚異常発作、幻視、左同名半盲を示す単純部分発作重積で発症した後頭葉てんかんの 1 例を経験した。髄液抗 GluRε2 抗体陽性で、ステロイドパルスが著効した。後頭葉に限局した免疫介在性脳炎の可能性について考察する。

症 例

患者：78 歳男性

主訴：頭痛、視覚異常

現病歴：2008 年 11 月上旬 (第 1 病日) 頃から、前頭部正中と右眼奥の頭痛が出現した。第 6 病日から一日数回、数分間、目の前に左側から金色のキラキラした光が出現し、視界に帯状に広がり、物がゆがんで見えるようになった。また左視野がみえにくく、自転車で電柱にぶつかって転倒した。その後も頭痛と視覚異常の発作が消失しないため、第 10 病日、当科を受診、脳波検査中に視覚異常が出現した。症状出現に一致して発作波をみとめたため、てんかん重積発作の診断にて同日入院した。

既往歴：前立腺肥大。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：職業：製紙業、海外渡航歴なし。

入院時一般身体所見：身長：162cm 体重：61kg 体温：35.7°C 血圧：125/82mmHg 脈拍：65/min, 整 頸部リンパ節の腫脹なし、胸腹部所見に異常なし。

入院時神経学的所見：視覚異常の発作時には、JCS I-3 と軽度の意識障害をみとめた。発作間歇期には、minimental state examination (MMSE) で 18/30 点と、見当識、注意、計算の障害を中心とした高次機能障害をみとめた。さらに、左半側空間無視と左同名半盲をみとめた。左上肢の指鼻試験、手回内回外検査は拙劣であった。また尿意はみとめたが、腹圧をかけないと排尿困難な状態であった。項部硬直はなく、脳神経、運動、感覚系、腱反射に異常はみとめなかった。入院前から続いていた頭痛の性状は右前頭部から右眼周囲の間歇的な非拍動性の痛みで、発作時にはキラキラした金色の光が左から右へ流れ、視野全体に拡大した。

入院時検査所見：血液検査では、血算は WBC 4,860/μl (NEUT 57.6%, LYMP 30.0%, MONO 9.7%, EOSI 2.3%, BASO 0.4%) と正常であった。一般生化学検査は、CRP 0.11 mg/dl と炎症反応陰性、肝腎機能、電解質に異常はみとめなかった。自己抗体は、RF 12IU/ml, 抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 ds-DNA 抗体、C-ANCA, MPO-ANCA, 抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体のいずれも陰性であった。各種腫瘍マーカーは陰性、リゾチーム 5μg/ml, ACE 13.7 U/L, s-IL 2 レセプター 232U/ml, TK 活性 5.4U/l と正常、乳酸、ビルビン酸も正常範囲であった。各種ウイルス抗体価 (CMV, EBV, HBV, HCV) はすべて異常なかった。血清抗

*Corresponding author: 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科 [〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1]

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科

²⁾ 埼玉医科大学病院神経内科・脳卒中内科

³⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

(受付日：2011 年 2 月 22 日)

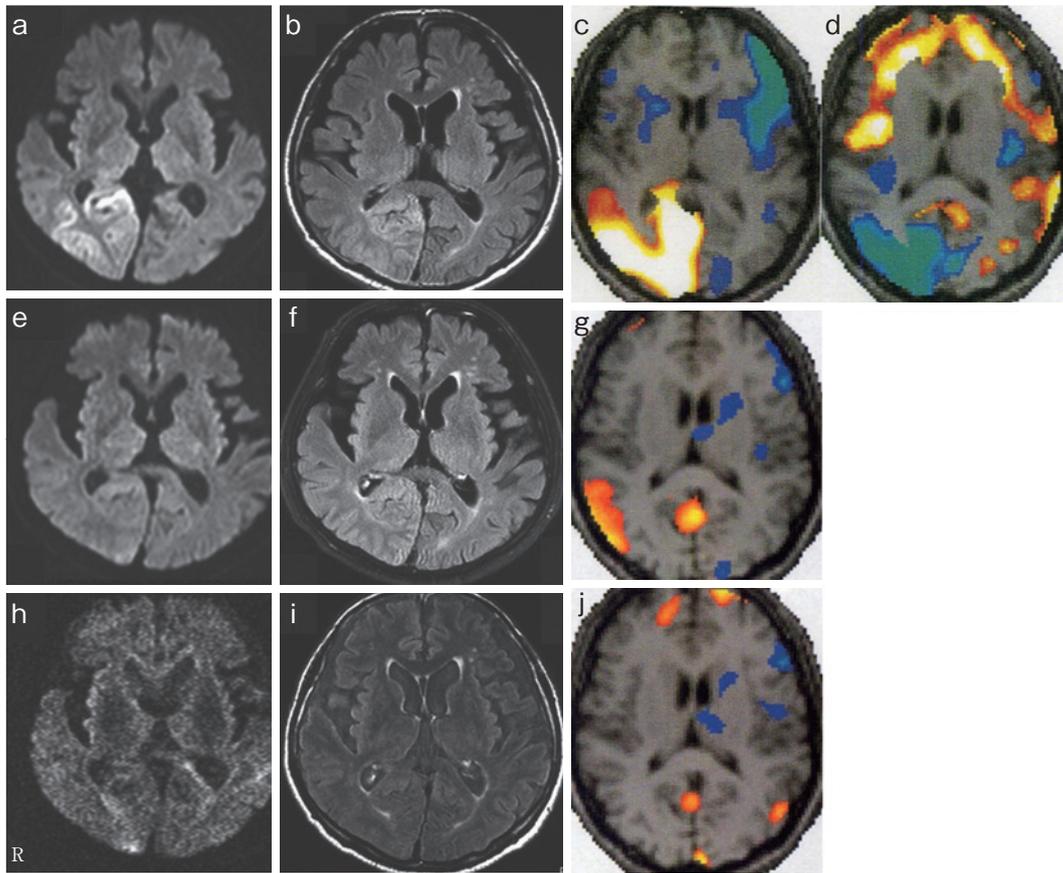


Fig. 1 Axial diffusion weighted imaging (DWI) (repetition time (TR), 4,100.0 ms; echo time (TE), 88.0 ms ; a, e, h) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted imaging (TR, 9,000.0 ms; TE, 114.0 ms; b, g, i), ^{123}I -IMP brain SPECT (e-ZIS; c, g, j), and ^{123}I -BZ brain SPECT (d) obtained on admission (a, b, c, d), at 1 month after admission (e, f, g) and at 2 months after admission (h, i, j). Focal hyperintensity was seen in the right occipital region on FLAIR and DWI on admission (a, b). Signal hyperintensities were improved at 1 month after admission (e, f), and had completely resolved at 2 months after admission (h, i). Use of ^{123}I -IMP brain SPECT showed focal hyperperfusion (c), while ^{123}I -BZ-SPECT showed hypoperfusion (d) in the lesion. In addition, ^{123}I -IMP brain SPECT demonstrated progressive deterioration of focal cerebral blood flow with time (g, j).

GluRe2IgM 抗体は陰性であった。

脳脊髄液検査(第17病日)では、性状は水様透明、初圧100 mmH₂O、細胞数1/mm³、蛋白42mg/dl、糖55mg/dl(血糖96 mg/dl)と異常なく、乳酸14.6mg/dl、ピルビン酸0.89mg/dl、NSE16ng/ml(17±4ng/ml)も正常範囲、総タウ蛋白、髄液14-3-3蛋白は陰性、単純ヘルペスウイルスPCRも陰性、細胞診はclass Iであったが抗GluRe2IgM抗体は陽性であった。

入院時の頭部MRI画像(Fig.1)では、FLAIR、DWIで右後頭葉を中心に高信号をみとめたが、造影効果はみとめなかった。同部はSPECT(ECD)で血流増加、SPECT(^{123}I -BZ)では、集積低下を示した。脳波検査(Fig.2)では、発作時には右後頭葉を中心に100~200 μV 、12~15Hzの速波が出現し、頭頂葉にも波及していた。発作間歇期の脳波では80~100 μV 、4~6Hzの徐波を後頭葉中心にみとめ、一部棘波も混在していた。全身ガリウムシンチ検査では異常集積はみとめ

なかった。腹部エコーでも異常所見はなかった。

入院後臨床経過：入院時(第10病日)からすでに後頭葉てんかんの重積状態と考え、フェニトイン静脈注射とバルプロ酸内服を開始した。翌日(第11病日)から、自分の周りに面識のない男女がいるなどの幻視が出現した。また、閃輝暗点から始まり、左手を伸ばし、数秒ボーっとするような発作が4~5回/日の頻度で持続した。入院時からみとめていた排尿困難も悪化し、第12病日頃から導尿が必要となり、第16病日には自尿が86ml/日に減少、第17病日には尿閉の状態となった。既往に前立腺肥大があったが、前立腺肥大の程度は軽度で尿閉の原因とは考えにくかった。第18病日から、ステロイドパルス(メチルプレドニゾロン1g/day、3日間)を施行した。ステロイドパルス終了翌日から尿閉は改善し、自然排尿が可能となった。左半側空間無視もパルス施行後数日で改善をみとめた。第25病日のMMSEは26点に改善した。第26病日

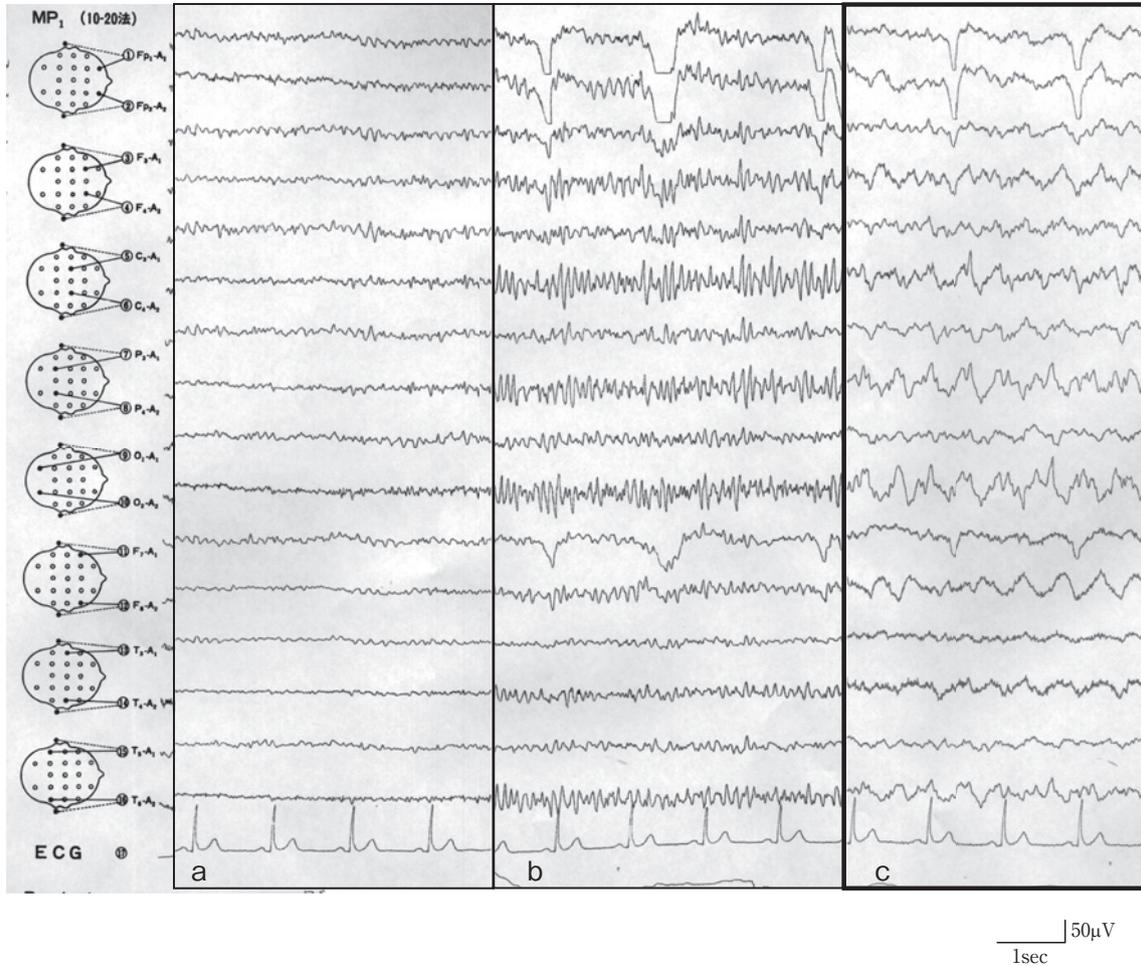


Fig. 2 Electroencephalography during interictal (a), ictal (b) and post-ictal periods (c). Ictal electroencephalography demonstrated epileptogenic discharges in the right occipital region.

から2回目のステロイドパルスを施行したところ、第27病日には左同名半盲が改善、その後幻視の訴えもなくなり、第50病日に退院した。画像所見では、入院時に頭部MRI検査で右後頭葉を中心にみとめていた浮腫状病変は改善し、退院後の第64病日には、右後頭葉にわずかに病変を残すのみに改善した。SPECT (ECD) にて同部にみとめていた血流増加も改善した。退院3カ月後にはバルプロ酸内服を中止したが、その後の再発はみとめていない (Fig. 3)。

考 察

本症例は発作性の頭痛と閃輝暗点で発症し、発作間歇期には左同名半盲、幻視、左半側空間無視をみとめた。頭部MRIにて、右後頭葉に限局した異常信号をみとめ、同部はSPECT (ECD) では血流増加、SPECT (¹²³I-BZ) では、集積低下を示した。脳波で右後頭葉を中心に側頭葉に波及した異常波をみとめたことから、一連の症状は後頭葉てんかんと診断した。発作性の頭痛と閃輝暗点からは片頭痛との異同が考慮されるが、発作の持続が10日以上におよび、MRI画像で異常をみ

めたことは片頭痛では説明が困難である。後頭葉てんかんではしばしば発作前後の頭痛をみとめ¹⁾²⁾、後頭葉てんかんの63%に持続性の発作後頭痛をみとめることから、頭痛と閃輝暗点は後頭葉てんかんとして矛盾しないと思われる。

後頭葉を焦点とするてんかん発作は局所てんかんの10%以下とまれであり³⁾⁴⁾、本症例は78歳と高齢初発であったことから、症候性後頭葉てんかんとして脳血管障害やHeidenhain型のCreutzfeldt-Jakob病、ミトコンドリア病、傍腫瘍症候群、可逆性白質脳症などが基礎疾患の鑑別にあがったが、いずれも臨床経過や検査結果から否定された。本症例では先行感染はなく、髄液細胞数も正常で脳炎を示唆する所見もなかったが、高齢初発の後頭葉てんかんという観点から免疫介在性脳症の可能性を考慮し、ステロイドパルス治療をおこなったところ症状は著明に改善した。髄液抗GluRe2 IgM抗体が陽性であったことも免疫介在性脳症であったことを示唆する⁵⁾⁶⁾。また、経過中に尿閉をみとめたが、これも髄膜脳炎による症状⁷⁾⁸⁾と考えた。

てんかんと抗GluRe2抗体に関しては、抗GluRe2抗体は全般てんかん発作ではなく、限局性てんかん発作を呈する病態

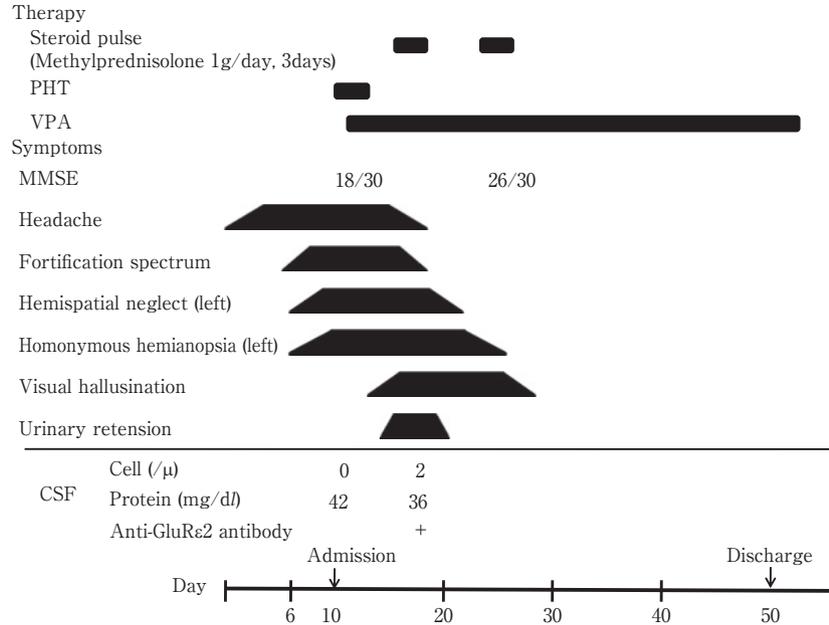


Fig. 3 Clinical course.

PHT : phenytoin, VPA : valproic acid, CSF : cerebrospinal fluid

(Rasmussen 症候群, epilepsy partialis continua など)に関与すると報告されている⁶⁾。初回でてんかん発作におけるダメージによって Rasmussen 症候群と同様に片側性大脳半球の萎縮を呈する hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHES) でも、抗 GluRe2 抗体が陽性の症例報告がある⁹⁾。さらに、抗 GluRe2 抗体陽性で EPC のみを呈したが、その後は Rasmussen 症候群のような慢性の経過をたどらなかった 6 歳女性例¹⁰⁾や抗 GluRe2 抗体陽性で 4 週間 EPC のみを呈した後後にけいれん重積状態となった症例¹¹⁾の報告があり、抗 GluRe2 抗体は限局性てんかんと関連が示唆されている。ただし、いずれも小児期における特殊な病態であり、高齢発症の本症例とはまったくことになっている。

一方、急性脳炎・脳症における抗 GluRe2 抗体の意義については、血液中に存在していた抗 GluRe2 抗体が、感染などを契機に、サイトカインなどにより破綻した血液脳関門を通過、神経細胞の GluRe2 の細胞外ドメインに作用して、細胞機能障害・細胞死に関与すると考えられている⁵⁾。急性の限局型脳炎における髄液抗 GluRe2 抗体は急性期から回復期に出現し、その出現率は 80% とされ、慢性期にはほとんど検出されない¹²⁾¹³⁾。GluRe2 は海馬をふくめた前脳に広く分布していることから、こうした急性限局型脳炎は側頭葉内側に病変を生じ、辺縁系脳炎の臨床像を呈することが多く、非ヘルペス性辺縁系脳炎として報告されている。抗 GluRe2 抗体の到達した部位、抗 GluRe2 抗体の濃度の違いにより、神経機能障害の程度の違い(細胞機能障害～細胞死)が生じる可能性⁵⁾も示唆されている。本症例のように後頭葉に限局した抗 GluRe2 抗体陽性脳炎の報告はないが、ステロイドが著効しててんかん症状、画像所見が消失したことから、免疫介在性脳炎であった可能性が大きいと考える。辺縁系脳炎にかぎらず、限局性脳炎では

抗 GluRe2 抗体検索とステロイド治療を検討すべきである。

文 献

- 1) Ito M, Nakamura F, Honma H, et al. A comparison of post-ictal headache between patients with occipital lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy. *Seizure* 1999;8:343-346.
- 2) Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disorder* 1999;1:205-216.
- 3) Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, et al. Occipital lobe epilepsy: Clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 1992;31:3-13.
- 4) Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:493-514.
- 5) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子ら. NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunology* 2009;17:245-255.
- 6) 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.
- 7) Sakakibara R, Yamanishi T, Uchiyama T, et al. Acute urinary retention due to benign inflammatory nervous disease. *J Neurol* 2006;253:1103-1110.
- 8) 林 良一, 大原慎司. Elsberg 症候群. *Annual Review 神経*. 2004. p. 126-132.
- 9) 小野陽一, 藤川顕吾, 高橋幸利ら. 抗 GluRe2 抗体陽性の成人発症 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy の 1 例. *精神*

- 医学 2007;49:401-405.
- 10) Kumakura A, Miyajima T, Fujii T, et al. A patient with epilepsy partialis continua with anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ antibodies. *Pediatr Neurol* 2003;29:160-163.
- 11) 新井元美, 高橋幸利. Epilepsia Partialis Continua で発症した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の亜急性脳炎. *臨床神経* 2005;45:610-612.
- 12) 高橋幸利, 山崎悦子. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. *医学のあゆみ* 2007;223:271-275.
- 13) 高橋幸利, 最上有紀子, 高山留美子. 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明. *Annual Review 神経*. 2010. p. 85-92.

Abstract

A case of occipital epilepsy with anti-GluRe2 antibody in cerebrospinal fluid, presenting as repeated visual disturbance and headache

Yasuko Ohe, M.D.¹⁾, Yoshihiko Nakazato, M.D., Ph.D.²⁾, Aya Ohkuma, M.D., Ph.D.²⁾, Naotoshi Tamura, M.D., Ph.D.²⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.³⁾ and Nobuo Araki, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine, Saitama Medical University International Center

²⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

³⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A 78-year-old man was admitted to our hospital with repeated attacks of headache and visual hallucinations, which had begun 10 days before. He also displayed left hemispatial neglect and left homonymous hemianopsia during attacks. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed an abnormal high-intense area in the right occipital lobe on diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted imaging; this lesion was demonstrated as an area of hyperperfusion on ECD-single photon emission computed tomography (SPECT) and hypoperfusion on ¹²³I-BZ-SPECT. Electroencephalography during an attack demonstrated epileptogenic discharges in the right occipital region. Acute urinary retention due to meningoencephalitis appeared 2 weeks after onset of the first attack. Autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ were detected in cerebrospinal fluid. We diagnosed the patient with occipital epilepsy due to anti-NMDA receptor antibody encephalitis. Epileptic attacks diminished and MRI and SPECT findings improved following two administrations of intravenous bolus steroid therapy.

(*Clin Neurol* 2011;51:505-509)

Key words: anti-glutamate receptor antibodies, occipital epilepsy, focal encephalitis, steroid pulse therapy