

抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳症の1例

藤木 陽平¹⁾ 中嶋 秀人^{1)*} 伊藤 巧¹⁾ 北岡 治子¹⁾ 高橋 幸利²⁾

要旨：症例は18歳男性である。発熱と関節痛の1週間後に強直性痙攣と意識障害が出現した。頭部MRI拡散強調画像にて脳梁膨大部に卵円形の高信号病変をみとめたが、入院3日目のMRIでは脳梁膨大部の異常信号は消失した。髄液所見に異常なく、各種ウイルスと細菌検査も陰性であったが、髄液中のグルタミン酸受容体に対するIgG-GluRe2抗体が陽性であった。アシクロビルとステロイド、抗てんかん薬の投与で意識状態は改善し、強直性痙攣の頻度も軽減して3カ月後に完全回復した。本例では病原体は不明だが可逆性脳梁膨大部病変を有する脳症(MERS)と考えられ、IgG-GluRe2抗体が本例の病態に関与した可能性も推測された。

(臨床神経 2011;51:510-513)

Key words：MERS, 脳梁膨大部病変, 抗グルタミン酸受容体抗体, MRI, 痙攣発作

はじめに

感染性や薬剤性などの脳炎脳症、代謝異常などの病態に付随してMRIで脳梁膨大部正中に一過性の異常信号が出現することがある。原因は多種多様で、発熱、せん妄、頭痛、痙攣や意識障害などを生じるが、脳梁膨大部病変は一過性で、症状も1カ月以内に消失する予後良好の病態であることから可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion; MERS)として報告されている¹⁾。今回われわれはインフルエンザ様症状の1週間後に発症し、抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体が検出されたMERSの1例を経験したので報告するとともに病態について考案した。

症 例

症例：18歳、男性

主訴：意識障害、全身痙攣

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2010年4月、39度の発熱と関節痛が出現して4日目に近医受診したが、インフルエンザ迅速検査は陰性で感冒と診断された。その後、発熱と関節痛は改善して大学にも通学していたが、7日目の起床後に眼球上転と全身性の強直性痙攣をきたして救急搬送された。

身体所見：体温35.8℃、身長174cm、体重64kg、血圧130/

62mmHg。咽頭発赤、リンパ節腫脹、胸腹部異常所見なし。神経学的所見ではJCS200、項部硬直なし。共同偏視なく、瞳孔左右差なく、対光反射は正常であった。運動麻痺なく、腱反射正常でBabinski反射は陰性であった。

検査所見：一般血液検査には異常をみとめず。抗核抗体と各種特異自己抗体も陰性であった。入院時の頭部MRIでは脳梁膨大部に拡散強調画像、T₂強調画像で高信号、T₁強調画像で軽度低信号を呈する卵円形の病変をみとめた(Fig. 1)。脳波検査では全般性徐波化をみとめたが、てんかん発作波はみられなかった。髄液検査では外観は水様透明で初圧20cmH₂O、細胞数4/mm³(単核球100%)、蛋白43mg/dlと正常であった。糖74mg/dlで低下なく、IgG indexの上昇をみとめず、ミエリン塩基性蛋白とオリゴクローナルバンドも陰性であった。感染症検査ではインフルエンザウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、RSウイルスの各抗原とインフルエンザウイルスRNAは陰性であった。また、喀痰と便培養検査でも陰性であった。血清と髄液のHSVとVZVのIgMとIgG、HSV DNAは陰性で、血清のHHV-6 IgG320倍、マイコプラズマ抗体40倍もペア血清に変動はみとめなかった。抗グルタミン酸受容体抗体を測定したところ第14病日の髄液からIgG-GluRe2抗体が検出された。髄液IgM-GluRe2抗体は陰性で、入院時と第14病日の血清IgG・IgM-GluRe2抗体は陰性であった。また、血液脳関門障害の指標とされる血清MMP-9とTIMP-1値の異常はみとめなかった。

入院後経過：ヘルペス脳炎やADEMをうたがいがアシクロビルとステロイドパルス療法を開始し、痙攣に対しフェニト

*Corresponding author: 清恵会病院内科 [〒590-0024 堺市堺区向陵中町4丁2-10]

¹⁾清恵会病院内科

²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター

(受付日：2011年2月18日)

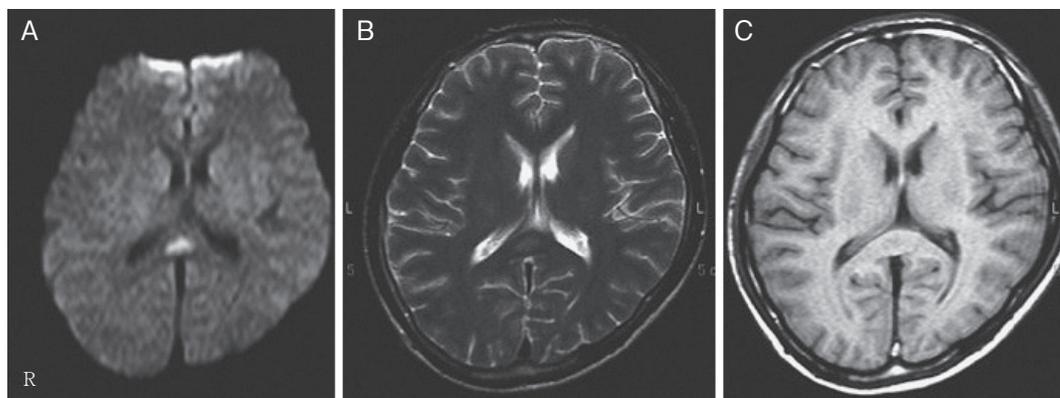


Fig. 1 Axial DWI (A: 1.5T; TR 3,500ms, TE 100ms) and T₂ weighted image (B: TR 4,000ms, TE 100ms) show hyperintense lesions in the splenium of the corpus callosum. T₁ weighted image (C: TR 600msec, TE 14ms) reveals hypointense character of the lesion.

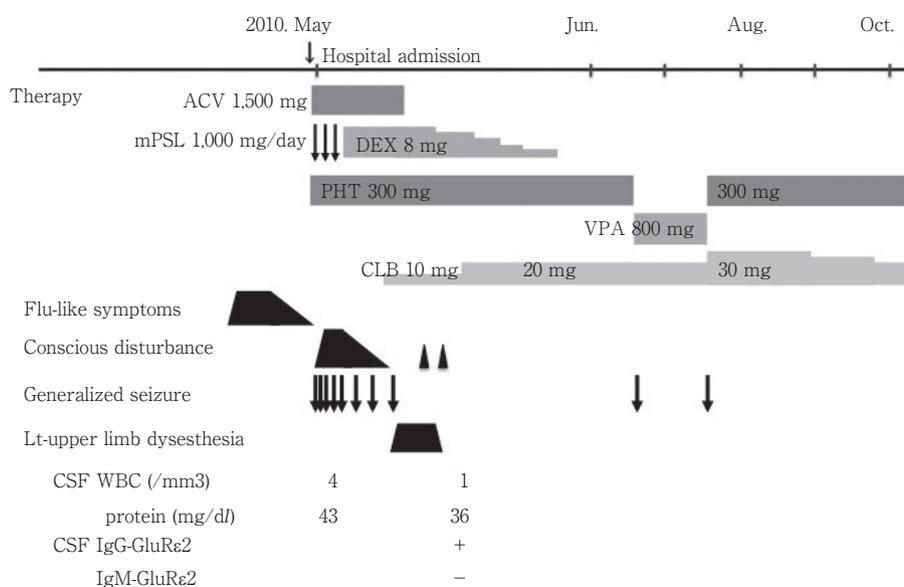


Fig. 2 Clinical course.

ACV; acyclovir, mPSL; methylprednisolone, DEX; dexamethasone, PHT; phenytoin, VPA; valproic acid, CLB; clobazam.

インを併用しステロイドはデキサメサゾンで継続した。意識状態は改善し入院3日目に再検したMRIでは脳梁膨大部の異常信号は消失した。5日目に強直性痙攣が出現したためクロバザムを追加。その後、一過性意識消失、左上肢のジンジンとした異常感覚が続いたが、これらも12日目には消失し第19病日に退院した。退院3週後と8週後に全身強直性痙攣を生じたが、フェニトイン300mgとクロバザム30mgの投与で発症3カ月以降での痙攣の再発はなく抗てんかん薬は漸減できている (Fig. 2)。

考 察

本例は臨床経過と画像所見からMERSと診断した。MERS

は感染性や薬剤による脳炎脳症、代謝異常、膠原病にともなう血管炎、電解質異常、予防接種など多種多様の病態に付随し、発熱、せん妄、頭痛、痙攣や意識障害などを生じる。MRIで脳梁膨大部正中に異常信号が出現するが、この画像所見は一過性で数日以内に消失して臨床症状も1カ月以内に消失する予後の良い脳症脳炎の一群である^{1)~4)}。国内のMERS54例をまとめた報告では平均年齢9歳、7割の症例で発熱、下痢、嘔吐など前駆症状の3日以内に神経症状が発症し、神経症状は異常言動・行動が54%と最も多く、痙攣33%、意識障害30%、頭痛24%が続くが、すべて1カ月以内に完治している¹⁾。これにくらべ本例は年齢が高く、発熱の先行症状から神経症状の発現するまで7日間と長く、痙攣が遷延して回復が遅れたことが特徴といえる。Tadaらの報告した2歳から59

歳までの MERS15 例の内訳をみると、いずれも 1 カ月以内に完治したが、8 歳以下の 8 例の全経過日数が平均 10.6 日であるのに対し、9 歳以上の 7 例の平均は 15.8 日と長くなる傾向がみられた⁵⁾。その他にも回復まで 2 カ月を要した 51 歳の症例⁶⁾や小脳失調が残存した中年発症の症例の報告もあることから⁷⁾、MERS は完治が期待できるが、年長者や成人では年少者に比べて経過が長引く可能性があると考えられた。

ほとんどの MERS 症例に先行症状があり、発症に関与する病原体はインフルエンザウイルスが最多で、その他にムンプスウイルス、アデノウイルス、ロタウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、溶連菌、大腸菌、レジオネラなどが報告されているが原因不明も多い^{1)~5)7)}。本例でもインフルエンザ様症状があり何らかの感染が原因と推測されたが、原因の同定はできなかった。MRI の脳梁膨大部病変が生じるメカニズムとして髄鞘内浮腫が想定され¹⁾⁵⁾、低 Na 血症との関連も報告されているが⁸⁾、本例では Na 値をふくめた電解質異常はなかった。本例では髄液から IgG-GluRe2 抗体が検出されたことが特記される。抗 GluRe2 抗体はラスムッセン脳炎や非ヘルペス性辺縁系脳炎に高頻度で検出されることが報告されており、これらの病態では細胞傷害性 T 細胞が血液脳関門を越えて脳に浸潤することや、血液中にできた抗 GluRe2 抗体が脳血液関門の破綻により中枢神経に侵入して急性脳炎を生じるメカニズムが考えられている⁹⁾。一方で抗 GluRe2 抗体は脳炎後の二次性変化として慢性期の痙攣や精神遅滞に関与するとも報告されており、その作用機序は複雑である¹⁰⁾。本例では髄液の炎症所見に乏しく、血液脳関門障害を示唆するような血清 MMP-9 と TIMP-1 値の異常もなかったことから、脳梁膨大部病変の形成に抗 GluR 抗体が直接にかかわったかは不明であるが、本例が既報にくらべて痙攣が遷延した理由として抗 GluRe2 抗体が関与した可能性も推測される。MERS の病態の解明には今後の症例の蓄積と検討が必要である。

文 献

- 1) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009;31:521-528.
- 2) Kizilkilic O, Karaca S. Influenza-associated encephalitis-encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: case report and literature review. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1863-1864.
- 3) Hara M, Mizuochi T, Kawano G, et al. A case of clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *Brain Dev* 2011 Jan 25. [Epub ahead of print].
- 4) Iwata A, Matsubara K, Nigami H, et al. Reversible splenial lesion associated with novel influenza A (H1N1) viral infection. *Pediatr Neurol* 2010;42:447-450.
- 5) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854-1858.
- 6) Yaguchi M, Yaguchi H, Itoh T, et al. Encephalopathy with isolated reversible splenial lesion of the corpus callosum. *Intern Med* 2005;44:1291-1294.
- 7) Morgan JC, Cavaliere R, Juel VC. Reversible corpus callosum lesion in legionnaires' disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:651-654.
- 8) Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* 2009;31:217-220.
- 9) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子ら. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経* 2008;48:163-172.
- 10) 高橋幸利. 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 2010;62:827-837.

Abstract**A case of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with anti-glutamate receptor antibody**

Youhei Fujiki, M.D.¹⁾, Hideto Nakajima, M.D.¹⁾, Takumi Ito, M.D.¹⁾,
Haruko Kitaoka, M.D.¹⁾ and Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We report the case of an 18-year-old boy who presented with disturbance of consciousness and generalized seizures following flu-like symptoms such as high fever and arthralgia. T₂ and diffusion weighted brain magnetic resonance images showed a hyperintense ovoid lesion in the splenium of the corpus callosum and T₁ weighted images showed a hypointense lesion; the lesion completely disappeared on repeat imaging after 3 days. Anti-glutamate ϵ 2 receptor antibodies were detected in his cerebrospinal fluid. Although the patient had several episodes of generalized seizures, he completely recovered within 3 months. Our patient had a clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion following flu-like symptoms, which indicated viral infection. As compared to previously reported cases, our case was characteristic because of the protracted recovery shown by the patient. Anti-glutamate ϵ 2 receptor antibodies may be associated with prolonged generalized seizures in the case of our patient. Our results also suggest that anti-glutamate ϵ 2 receptor antibodies may play a role in the pathogenesis of this condition.

(Clin Neurol 2011;51:510-513)

Key words: clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS), splenial lesion, anti-glutamate receptor antibody, MRI, seizure
