

症例報告

Type B3 胸腺腫を合併した抗 gamma aminobutyric acid (GABA)_A 受容体抗体陽性再発性脳炎の 1 例

北野 貴也¹⁾⁴⁾ 木下 允^{1)*} 島津 宏樹²⁾
伏見 博彰²⁾ 大森 謙一³⁾ 狭間 敬憲¹⁾

要旨：症例は 87 歳女性である。亜急性に進行する認知機能低下および発語量低下を呈し当科を初診となった。来院時の頭部造影 MRI では T₂ 強調画像にて多発する高信号病変を大脳皮質および白質に認めた。胸部 CT 検査では胸腺腫を指摘され、血清中抗 gamma aminobutyric acid (GABA)_A 受容体抗体陽性であったことから、胸腺腫合併抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎と診断した。胸腺腫摘出および血漿交換 / ステロイド療法により症状は完全寛解を示したが、ステロイド漸減に伴い脳炎の再発を繰り返した。抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎の報告は世界的にも極めて稀であり、治療経過とともに報告する。

(臨床神経 2016;56:764-768)

Key words：抗 gamma aminobutyric acid (GABA)_A 受容体抗体、脳炎、胸腺腫

はじめに

自己免疫性脳炎とは脳内に炎症を呈する病態であり、近年になり様々な疾患特異的自己抗体が同定されている。特に胸腺腫に合併する脳炎の代表として抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体陽性脳炎が有名である¹⁾²⁾。最近になり gamma aminobutyric acid (GABA)_A 受容体に対する血清もしくは髄液抗体陽性患者が報告され注目されているが、世界的にも報告例が極めて少なくその臨床病型については不明な点が多い。今回、我々は胸腺腫合併抗 GABA_A 受容体抗体脳炎を経験したので、免疫治療に対する経過を含め報告する。

症 例

症例：87 歳、女性

主訴：認知機能障害、発語量低下

既往症：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：発症 1 年以内のワクチン接種なし。先行感染なし。

現病歴：2014 年 11 月下旬頃より徐々に発語量の減少あり、同年 12 月初旬より家人と食事を摂取していた際に促しがな

いと発語がない、勝手に車に乗り込もうとする、また洗顔の際に水の止め方が分からない等の行動異常が見られるようになった。発症より 1 週間後に当科を受診し、同日精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長 150 cm、体重 46 kg、体温：37.0°C、血圧：124/70 mmHg、脈拍：80 bpm、SPO₂ 97% (room air)。神経学的所見としては、意識レベルは JCS I-3、無言で自発運動なし。身体診察には非協力的で、促しにより歩行などの基本的な動作は可能だったが、食事摂取などは不能だった。失語および失行症状は認めず、同じ動作を指示後に繰り返す保続を認めた。明らかな脳神経障害、運動機能障害は認めなかった。腱反射は四肢にて亢進、病的反射は認めなかった。

検査所見：血液検査では血算、生化学に特記所見はなく、炎症所見も上昇を認めなかった。脳波にて広範に 3 Hz 程度の中～高振幅徐波の散発を認めたが、明らかな発作波は認めなかった。頭部 MRI では、T₂ 強調および FLAIR 画像にて右前頭葉、左前頭葉、側頭葉に多発する皮質から白質に広がる高信号領域を認めた (Fig. 1)。同部位の拡散強調画像は等信号、また頭部造影 MRI では明らかな造影効果は認められなかった。頸胸髄 MRI は正常所見であった。脳脊髄液検査は水様透明、細胞数 単核球 2/mm³、蛋白 42 mg/dl、糖 68 mg/dl、オリ

*Corresponding author: 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科 [〒 558-8558 大阪市住吉区万代東 3 丁目 1 番 56 号]

¹⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

²⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター病理科

³⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター呼吸器外科

⁴⁾ 川崎医科大学脳卒中医学教室

(Received July 25, 2016; Accepted September 24, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000930

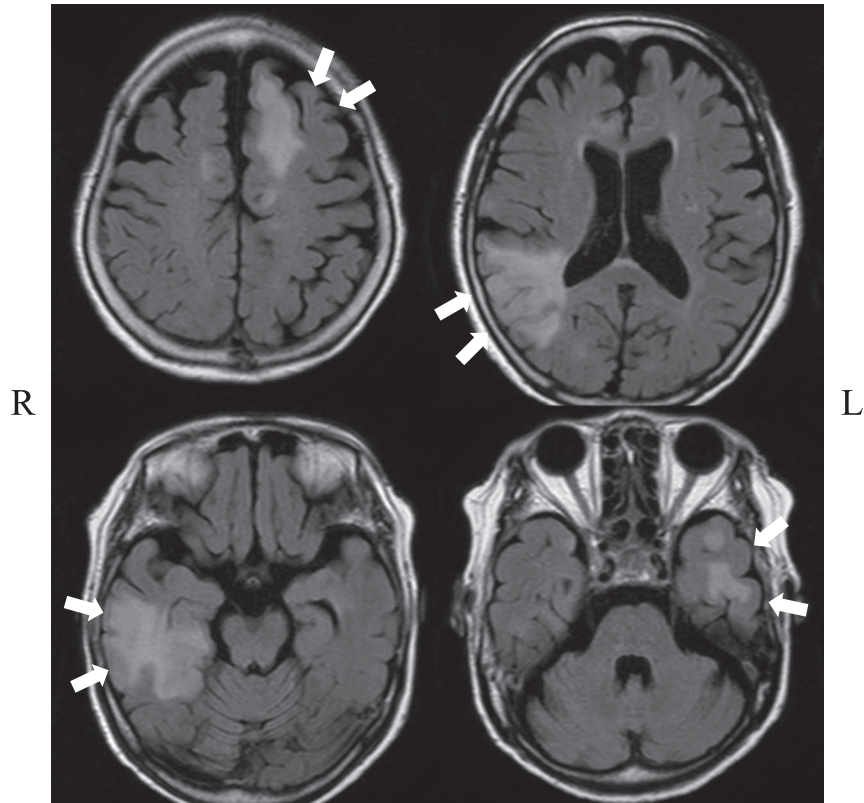


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

FLAIR images on admission revealed multifocal high intensity lesions involving cortical and subcortical areas (arrows).

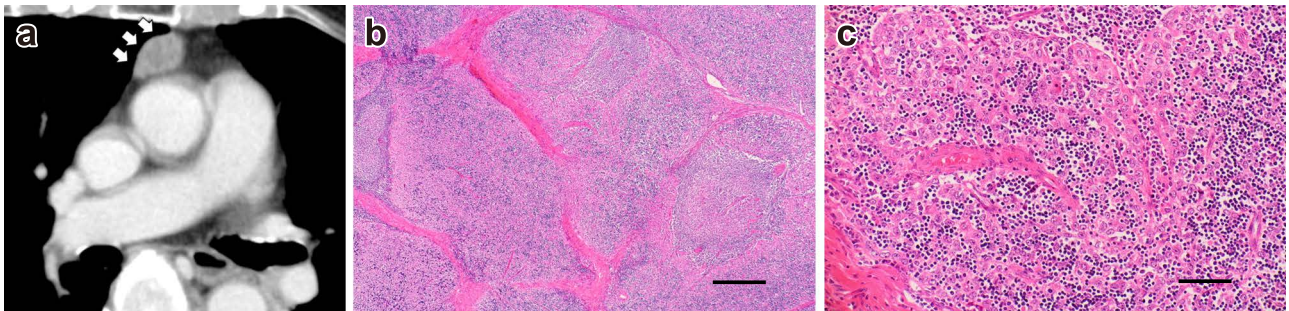


Fig. 2 Thoracic CT image and histological findings of thymoma.

(a) Thoracic CT image showed enhanced mass-like lesion of the anterior mediastinum (arrows). (b) Histological analysis revealed findings compatible with thymoma. Bar = 300 μ m. (c) Magnified image of thymus exhibiting features of type B3 thymoma according to WHO classification. Thymic epithelial tumor composed of polygonal cells is mixed with intraepithelial lymphocytes. Bar = 60 μ m. HE stain.

ゴクローナルバンド陰性であった。精査目的にて施行した胸腹部造影 CT では、前縦隔に造影効果を伴う軟部組織陰影を認め胸腺腫の合併が疑われた (Fig. 2)。

入院後経過：入院当日、数秒間持続する全身性强直性痙攣発作を認めたため、levetiracetam 1,000 mg/日の投与開始とした。頭部画像所見および胸腺腫の合併より、胸腺腫に伴う自己免疫性脳炎の可能性を考え、入院後第 7 病日に胸腔鏡下胸

腺摘出術を施行。病理学的に胸腺腫 WHO 分類 Type B3、正岡病期分類 II 期と診断された (Fig. 2)。第 9 病日より単純血漿交換を施行。同日より自発語も見られるようになったが、第 14 病日に施行した頭部 MRI 画像では病変の拡大傾向を認めたためステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日、3 日間) を 3 クール施行。血清抗 AQP4 抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 CV2 抗体、抗

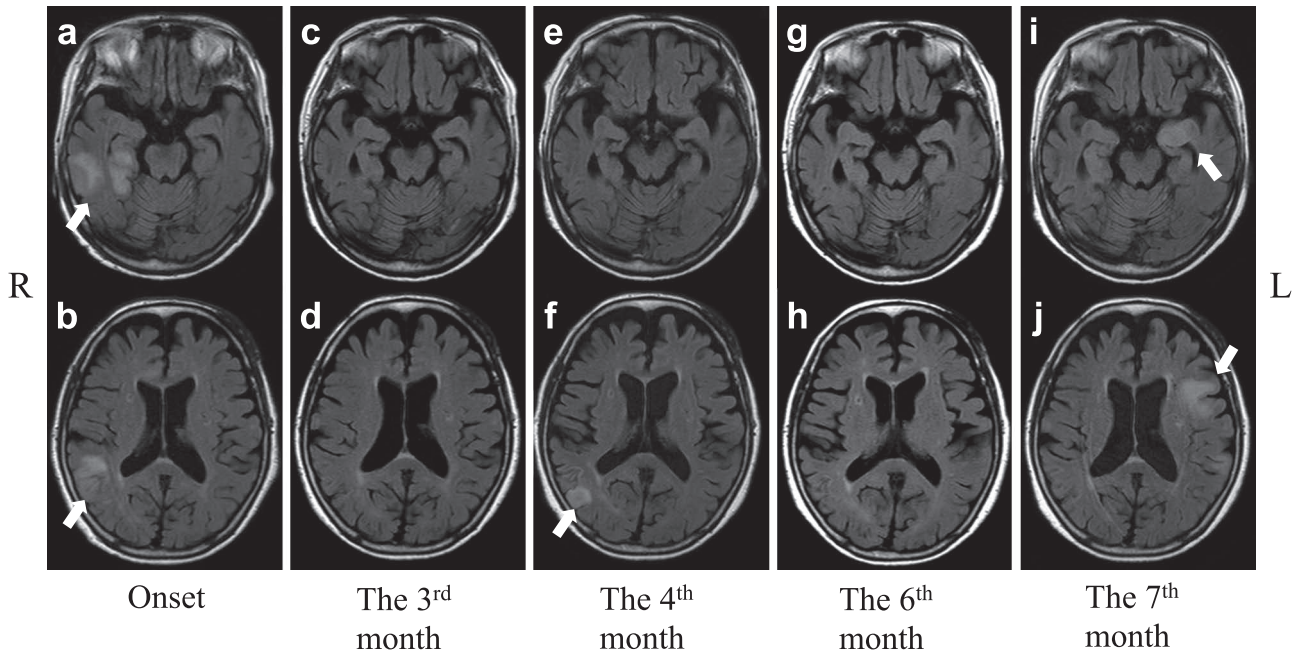


Fig. 3 Serial MRI findings.

(a and b) FLAIR images at the onset. (c and d) After completing the treatment of the first attack, remarkable resolution of MRI lesions was observed. (e and f) Brain lesions at the first relapse on FLAIR images. (g and h) Recovery of the relapsed lesion observed in (f) after steroid therapy. (i and j) Recurrent lesions revealed at the second relapse.

Ma2/Ta 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Yo 抗体, 抗 Hu 抗体, 抗 SOX1 抗体, 抗 titin 抗体, 抗 zic4 抗体, 抗 GAD65 抗体, 抗 Tr 抗体は全て陰性であり, 抗 recoverin 抗体は一時陽性であったが, 後日再検では陰性化が確認された. 髄液中抗 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) 受容体抗体も陰性であった. 第 34 病日の mini-mental state examination (MMSE) は 20 点, 第 53 病日に撮影した頭部 MRI 画像では病変の著明な縮小を認め, 日常生活に支障のない意思疎通が可能となったため 2015 年 1 月退院となった. 発症 4 ヶ月後の 2015 年 3 月下旬, 嘔気に伴う食欲不振を主訴に当科再診. 見当識の低下は認めず, 会話の辻褃も合っていた. 頭部 MRI 画像にて右側頭葉に病変の再発を認めたことから, ステロイドパルス療法 2 クール施行し病変の縮小および症状の改善を認めた. 高齢であることを考慮し, 再発予防薬として経口プレドニゾロン少用量である 7.5 mg/日にて 5 月初旬退院. 退院時の MMSE は 25 点であった.

発症 7 ヶ月後の 2015 年 6 月初旬に再び食欲不振が出現し, MMSE 6 点と時間・場所の見当識が高度に障害され, 同じ言葉を繰り返す保続を認めた. 自発性も低下しており, 自発語はほぼ認められなかった. 頭部 MRI 画像では多発する頭蓋内病変再発を両側側頭葉, 左前頭葉および後頭葉に認め同日緊急入院となった. 入院翌日には, 左への共同偏視を伴う痙攣発作の再発を認め, levetiracetam 1,000 mg/日を再開した. その後同剤による傾眠傾向認めため, 500 mg/日へ減量し内服継続とした. 入院後ステロイドパルス 2 クール施行後も画像上病変の縮小みられず, 入院後第 15 病日より単純血漿交換

施行. 第 42 病日より経口プレドニゾロン 20 mg/日の併用を開始し, 2015 年 8 月初旬には MMSE 18 点と認知機能低下の回復を認め, 画像上も病変の消失を確認した (Fig. 3). この時点で, 測定依頼をしていた発症時の血清抗 GABA_A 受容体抗体が陽性であることが判明し, 抗 GABA_A 受容体抗体脳炎と診断した. その後経口ステロイド内服継続にて 2016 年 5 月まで明らかな再発なく良好に経過している (Fig. 4).

考 察

本症例は認知機能障害および発語量低下にて発症した抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎の症例である. 抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎については過去に 3 報の報告例があり, 臨床症状としては痙攣重積発作および認知機能障害が特徴とされている^{3)~5)}. 本症例では, 自発性の低下や見当識障害が主として見られ, 難治性痙攣重積発作は認められなかった. 抗 GABA_A 受容体抗体を同定した既報告は, 痙攣発作を伴った自己免疫性脳炎患者を中心に血清中の自己抗体探索を行ったものであり, 痙攣発作を主症状とした母集団を対象としていたことが影響している可能性がある³⁾.

過去の報告では, 本症例と同様に頭部 MRI にて皮質および白質に広がる多巣性病変を認めた症例が多いが, 拡散強調画像や造影 MRI 画像での特徴が記載されたものは極めて少ない³⁾⁵⁾. 本症例では, T₂ 強調および FLAIR 画像にて高信号にみられた部位は拡散強調画像で等信号であり, 造影 MRI 画像でも造影効果を伴っていなかった. 本症例における画像所見の

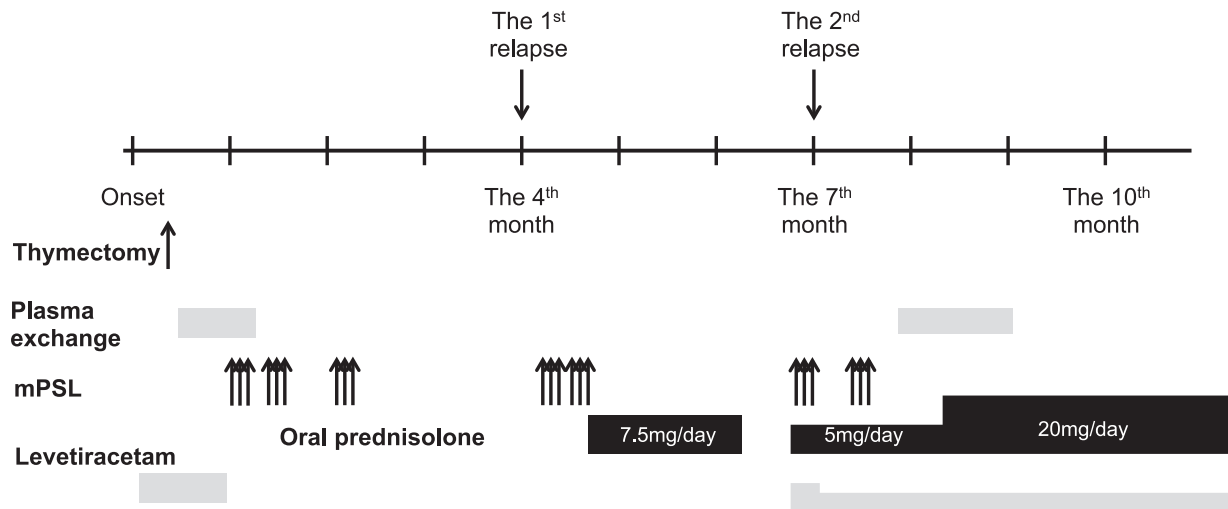


Fig. 4 Clinical course of the patient.

Therapeutic courses of the patient. After the detection of thymoma, thymectomy was performed at the initial attack, followed by plasmapheresis and intravenous methylprednisolone therapy. Relapsed brain lesions were seen at the 4th and 7th month after the onset of the disease. The attacks were treated by either intravenous methylprednisolone (mPSL) therapy alone or in combination with plasmapheresis. Oral prednisolone therapy of 20 mg/day was shown to be effective for preventing further recurrences.

特徴は、今後症例の蓄積が必要であるが、抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎を診断する一助として有用な可能性がある。

自己免疫性脳炎としては、抗 NMDA 受容体抗体脳炎が広く認知されているが、最近になり様々な新規自己抗体が同定され注目されている。例えば抗 AMPA 受容体抗体、抗 GABA_B 受容体抗体、抗 leucine-rich glioma inactivated (LGI) 1 抗体などが知られており特異的臨床症状を呈する⁶⁾。神経特異的抗原に対する自己抗体は、細胞内抗原を標的とした抗体と細胞表面抗原に対する抗体に大きく分類することが可能であるが、抗 GABA_A 受容体抗体のように細胞表面抗原に対する自己抗体は直接標的抗原に結合することで病原性を発揮することが予測される。実際、*in vitro* の系にて神経培養細胞に患者血清を添加すると、補体非依存性に GABA_A 受容体が細胞内に内在化することで細胞膜上の GABA_A 受容体数が減少することが報告されている⁴⁾。さらにこれらの神経細胞では、miniature IPSC が減少することが示されており、患者血清中の抗 GABA_A 受容体抗体は抑制性シグナルである GABA_A 受容体の作用変化をもたらす⁴⁾。本症例における見当識障害や痙攣発作は、このような *in vitro* にて認められた抗 GABA_A 受容体抗体の病原性を反映したものであると考えられる。

過去の報告例では、胸腺腫を合併した抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎は 3 例報告されており、いずれも抗 LGI1 抗体や抗 contactin-2 associated protein (CASPR2) 抗体など他の自己抗体が陽性となっていた⁴⁾⁵⁾。これらの症例では、併存抗体が病態を修飾していた可能性が考えられるが、本症例では LGI1 および CASPR2 より構成される VGKC 複合体に対する抗体は陰性となっており、抗 GABA_A 受容体抗体単独による臨床症状および画像所見を呈した症例という点で非常に重要であると考えられる。

胸腺腫には様々な自己免疫疾患を合併することが知られており、自己反応性 T 細胞産生による免疫寛容の破綻がその原因の一部と考えられている。自己反応性 T 細胞の除去には胸腺における T 細胞と胸腺上皮細胞の相互作用が非常に重要だと考えられている⁷⁾。胸腺腫は胸腺上皮細胞が腫瘍化したものであり、その組織形態から現在では WHO 分類に従って Type A, AB, B1, B2, B3 と分類される。重症筋無力症では胸腺上皮細胞と疾患病態の関与が精力的に研究されており、胸腺腫病理型 Type B 型との関連が報告されていることは興味深い⁸⁾。各病理型に応じて増殖している胸腺上皮細胞の特徴については、議論が盛んになされているが、type B 型胸腺腫に認められる胸腺皮質上皮細胞 (c-TEC) 様の腫瘍細胞が異常増殖することで自己反応性 T 細胞の産生が促進されている可能性がある⁹⁾。過去に報告されている胸腺腫合併抗 GABA_A 受容体抗体陽性脳炎 3 例の内、2 例は Type B2 であり 1 例は組織型について記載が無い²⁾⁴⁾⁵⁾。Hodgkin リンパ腫の合併例も 1 例報告されているが³⁾、抗 GABA_A 受容体陽性脳炎患者全体の中では胸腺腫を含む腫瘍合併の報告は少なく、今後症例の蓄積が必要と考えられる。

本症例の治療では、再発時の血漿交換およびステロイドパルス療法が有効であることが示された。また再発予防としては他の自己抗体介在性免疫疾患同様に、経口ステロイド内服が効果的である可能性が示された¹⁰⁾。過去の報告例では、本症例のように免疫治療が奏効する例から難治性痙攣重積を伴い死亡した症例があり、今後抗 GABA_A 受容体陽性脳炎における予後不良因子および最適な薬剤療法を明らかにすることが必要と考える。一方で、抗 GABA_A 受容体抗体による自己免疫性脳炎発症の機序としては、上記のように抗 GABA_A 受容体抗体の病原性が培養細胞系によって報告されているが、

本症例の臨床経過では2回目の再発時にステロイド単独治療においても臨床症状および画像所見の改善が得られた点は興味深い。抗 GABA_A 受容体抗体による自己免疫性脳炎に対する適切な治療方針を決定するためにも、今後より多数の症例経過が報告されることが期待される。

謝辞：血清抗 GABA_A 受容体抗体を測定して頂いたペンシルバニア大学神経内科学の Joseph Dalmau 先生、抗 VGKC 複合体抗体を測定して頂いた鹿児島大学神経内科学の渡邊修先生に深謝いたします。

※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。

文 献

- Ohshita T, Kawakami H, Maruyama H, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci* 2006;250:167-169.
- Miyazaki Y, Hirayama M, Watanabe H, et al. Paraneoplastic encephalitis associated with myasthenia gravis and malignant thymoma. *J Clin Neurosci* 2012;19:336-338.
- Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13:276-286.
- Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014;34:8151-8163.
- Simabukuro MM, Petit-Pedrol M, Castro LH, et al. GABA_A receptor and LGI1 antibody encephalitis in a patient with thymoma. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e73.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:143-150.
- Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:103-110.
- Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today* 2013;43:461-466.
- Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Antibody-Mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies. *Neurotherapeutics* 2016;13:147-162.

Abstract

A case of relapsing encephalitis positive for gamma aminobutyric acid (GABA)_A receptor antibody associated with Type B3 thymoma

Takaya Kitano, M.D.^{1,4}, Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.¹, Kohki Shimazu, M.D.², Hiroaki Fushimi, M.D.², Kenichi Omori, M.D.³ and Takanori Hazama, M.D.¹

¹Department of Neurology, Osaka General Medical Center

²Department of Pathology, Osaka General Medical Center

³Department of Thoracic Surgery, Osaka General Medical Center

⁴Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

A 87-year-old female presented with subacute progression of cognitive decline. Fluid-attenuated inversion recovery images of brain MRI showed multifocal high-intensity lesions. Thoracic CT image revealed the presence of thymoma, and serum autoantibody screening showed positivity for anti-gamma aminobutyric acid (GABA)_A receptor antibody. Histopathological analysis confirmed type B3 thymoma after thymectomy. The patient received both plasmapheresis and intravenous methylprednisolone therapy, and showed remarkable amelioration of clinical symptoms and MRI abnormal high intensity. However, after 2 month from the clinical recovery, the patient showed recurrence of brain lesions and intravenous methylprednisolone monotherapy was performed. Continuation of oral steroid therapy was required to maintain the quiescent state of inflammation within the central nervous system. Anti-GABA_A receptor antibody is a recently discovered novel autoantibody associated with autoimmune encephalitis. Due to the limited number of literature reported, clinical course and therapeutic response of GABA_A receptor antibody encephalitis remains elusive. Here we reported a rare case of GABA_A receptor antibody encephalitis with type B3 thymoma. Clinical, radiological and therapeutic courses described in our report highlight the importance of immunotherapy for treatment of the disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:764-768)

Key words: anti-gamma aminobutyric acid (GABA)_A receptor antibody, encephalitis, thymoma