症例報告

新規てんかん重積で発症した小細胞肺癌に関連する

傍腫瘍性抗 gamma aminobutyric acid (GABA)_B 受容体抗体辺縁系脳炎の1例

秋山 夏葵¹⁾ 三輪矢真人¹⁾ 梅田 能生¹⁾ 田中 惠子²⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也¹⁾*

要旨:症例は、初回の全身性けいれん重積で入院した84歳男性. 高齢発症てんかんとして抗てんかん薬を投与したが、難治性で人工呼吸器管理を要した. 第3病日の頭部 MRI で、右内側側頭部から側頭葉、頭頂葉に広範な高信号病変が出現した. 傍腫瘍性脳炎を疑い、小細胞肺癌(small cell lung cancer、以下 SCLC と略記)が見つかり、髄液の抗 gamma aminobutyric acid B receptor($GABA_BR$)抗体が陽性だった. ステロイドパルス療法が有効であった. 抗 $GABA_BR$ 抗体は、高齢者の SCLC を合併した辺縁系脳炎で検出率が高いとされるが、高齢者では免疫療法が有効なことが多く、積極的に診断する意義があると考えられた.

(臨床神経 2020:60:869-873)

Key words: 抗 gamma aminobutyric acid (GABA)_B 受容体抗体,傍腫瘍性辺縁系脳炎,小細胞肺癌, 高齢発症てんかん,免疫療法

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎は、傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome、以下 PNS と略記)の 1 病型として発症することがあり、様々な自己抗体が同定されている $^{1)2}$). 2010 年に Lancaster らは、高齢者の小細胞肺癌 (small cell lung cancer、以下 SCLC と略記)を合併した辺縁系脳炎で高率に抗 gamma aminobutyric acid B receptor (GABA_BR) 抗体が検出され、免疫療法が有効であることを報告し、その後症例が蓄積されつつある 3). 今回我々は、高齢発症の全身性けいれんで発症し、ステロイドパルス療法が有効であった抗 GABA_BR 抗体陽性の傍腫瘍性辺縁系脳炎 (paraneoplastic limbic encephalitis、以下 PLE と略記)を経験したので報告する.

症 例

症例:84歳,男性

主訴:初発の全身性けいれん, 意識障害

既往歷:高血圧症,前立腺肥大症,慢性閉塞性肺疾患.

家族歴:特記すべきことなし.

生活歴: 喫煙は、1週間に20本程度、認知症はなく、日常

生活動作(ADL)は自立していた.

現病歴:2019年7月某日就寝中,妻がうめき声に気づき,開眼しているが視線が定まらず発語がない状態であったため, 当院に救急搬送された.搬送後,左上肢からはじまり左共同 偏視を伴う全身強直性けいれんが3回あり,てんかん重積状態で入院となった.

入院時現症:血圧 96/67 mmHg, 脈拍 109/分, 体温 36.9℃で,心肺腹部に異常はなく,リンパ節腫大や皮膚所見はなかった.ジアゼパムとレベチラセタム(LEV)の静脈内投与で発作は頓挫し、神経学的には、簡単な口頭指示に従うが JCS I-1 の軽度意識障害が残存していた.項部硬直はなく,瞳孔は正円同大で眼位は正中であった.四肢に明らかな麻痺はなく,失調も明らかではなかった.四肢腱反射は正常からやや減弱し、病的反射は陰性であった.

検査所見:一般血液検査では、白血球数 $11,040/\mu l$, CK 614 U/l と軽度上昇していた以外、特記すべき異常はなかった、髄液検査では、細胞数 $14/\mu l$ (単核球 7、多形核球 7)、蛋白 $44 \, \text{mg/dl}$, IgG index 0.08 であった.脳波で右側優位に全般性の発作波があったが、頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)では、明らかな信号変化はなかった(Fig. 1A).

臨床経過:高齢発症のてんかんと考え,LEV 静脈内投与で 治療を開始したが,入院後も全身性けいれんが頻発した. 第 2 病日にラコサミド (LCM) 静脈内投与とミダブラム持続静 注を追加したが,左顔面から始まり左上下肢から全身に広が

(Received June 21, 2020; Accepted July 16, 2020; Published online in J-STAGE on November 20, 2020) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001503

^{*}Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科〔〒 940-2108 新潟県長岡市千秋 2 丁目 297-1〕

¹⁾ 長岡赤十字病院神経内科

²⁾ 新潟大学脳研究所モデル動物開発分野

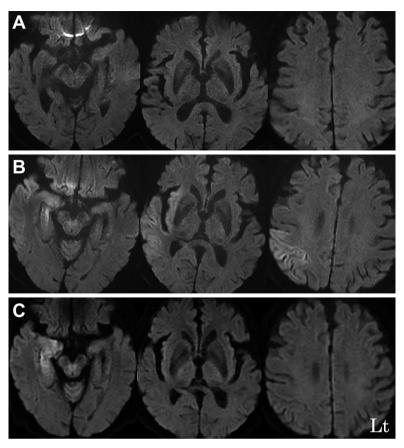


Fig. 1 Serial axial brain MRI findings.

MRI diffusion-weighted imaging (DWI: 1.5 T; TR 3,500 ms, TE 96 ms) on the first day of illness, showing no abnormal signal intensity lesions (A). MRI DWI on the third day of illness, showing lesions with high signal intensity in the right insula, medial temporal lobe, temporal lobe, and parietal lobe (B). MRI DWI on day 14 of illness, showing lesions with high signal intensity in the medial temporal lobe (C).

る強直性けいれんが数十秒おきに頻発し、人工呼吸器管理となった。第3病日の頭部 MRI DWI では、右側頭葉から頭頂葉にかけての皮質と右海馬に高信号病変が出現した(Fig. 1 B). 再検した髄液所見は、細胞数 18/μl(単核球 15、多形核球 3)、蛋白 47 mg/dl と入院時同様に軽度の細胞と蛋白の増加を認めた。髄液の HSV-DNA PCR、VZV-DNA PCR、細胞診は陰性であった。全身造影 CT で、右肺に不整形腫瘤と縦隔、鎖骨下リンパ節腫大があり、ガストリン放出ペプチド前駆体(Pro GRP)が 3,887 pg/ml(正常 80.9 pg/ml 以下)と著明高値であったため、生検による組織診断は行わなかったが SCLCと診断した(Fig. 2).

SCLC に合併した抗 GABA_BR 抗体 PLE を積極的に疑い, 抗神経抗体を髄液で測定したところ, Cell-based assay 法で抗GABA_BR 抗体が陽性であった. 抗 GABA_AR 抗体は測定しなかったが, 抗 N-Methyl-D-Aspartate receptor (NMDAR) 抗体, 抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体, 抗contactin-associated protein 2 (CASPR2) 抗体, 抗α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPAR) 抗体は、陰性だった、さらに、PNS 関連抗体 12 種類を血清

イムノブロット法で検索し (BML 社, 外注検査), PLE と関連が指摘されている抗 Hu 抗体, 抗 Ma2/Ta 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 Amphiphysin 抗体, 抗 GAD65 抗体は陰性であったが, 抗 SOX1 抗体が陽性だった.

第7病日からステロイドパルス療法を4日間投与したところ、けいれん発作は消退した。第13病日に人工呼吸器から離脱し、第14病日の頭部 MRI DWI では、大脳皮質の高信号病変が消失したが、辺縁系の高信号病変は残存した(Fig. 1C)。同部位の FLAIR 画像は高信号であったが(Fig. 3)、ガドリニウム造影頭部 MRI では明らかな造影効果は認めなかった。年齢、入院による ADL の低下、抗癌剤の副作用を考慮し SCLC への治療は行わず、Best Supportive Care の方針としたが、リハビリを行い、軽度の記憶障害があるものの、日付などの見当識や意思疎通に問題はなく、軽介助で歩行できる状態まで回復した。

考察

本症例は、高齢者の初発の全身性けいれんで発症した SCLC

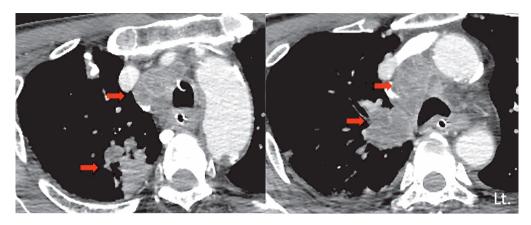


Fig. 2 Chest enhanced CT findings.

Chest enhanced CT imaging on admission showing continuous irregular mass lesions in the right upper lobe, hilum and mediastinum (arrows).

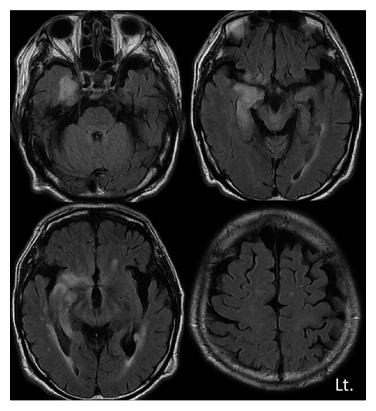


Fig. 3 Brain MRI FLAIR images.

MRI FLAIR imaging (1.5 T; TR 9,000 ms, TE 144 ms) on day 14 of illness showing swollen lesions with high signal intensity in the hippocampus, insula, and temporal lobe, but no evident abnormalities in the parietal lobe.

合併の PLE である. 入院時の頭部 MRI では異常を認めなかったが、第 3 病日の MRI で辺縁系に病変が出現し、抗 $GABA_BR$ 抗体 PLE を積極的に疑い陽性所見を得て、ステロイドパルス療法で改善した.

GABAは、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質で、イオンチャネル型受容体のGABA。と、G蛋白共役の代

謝型受容体の $GABA_B$ の二つのサブタイプに大別される.これらの受容体に対する抗体は、痙攣などの神経興奮症状をきたしやすい $^{4)5)}$. 抗 $GABA_BR$ 抗体辺縁系脳炎は、2010 年に Lancaster らによって初めて報告され $^{3)}$ 、その後報告が蓄積されつつあるが、抗 $GABA_BR$ 抗体辺縁系脳炎は自己免疫性脳炎のうち 0.2% と稀である $^{6)}$.

抗 $GABA_{A}R$ 抗体脳炎が辺縁系に限局されない大脳の広範な病変を呈することが多いのに対し $^{7/8}$)、抗 $GABA_{B}R$ 抗体脳炎では内側側頭葉を中心とした辺縁系脳炎をきたすことが多い 9 . また、抗 $GABA_{B}R$ 抗体脳炎の腫瘍合併頻度は62%で、抗 $GABA_{A}R$ 抗体脳炎の15%に比較して高い 9 . 特に高齢発症の抗 $GABA_{B}R$ 抗体辺縁系脳炎では、90%に SCLC を合併したと報告されている 10 .

抗 GABA_BR 抗体辺縁系脳炎は、難治性のけいれん発作で発症し、病初期は頭部 MRI 異常を認めないことが多い、亜急性の経過で、記憶障害、行動障害、気分障害などの辺縁系脳炎の臨床像の出現とともに、頭部 MRI 所見でも内側側頭葉に高信号を呈するとされる。髄液検査では、画像異常の乏しい初期の時点で、炎症所見を認めることが多く、病初期から脳炎を疑う手掛かりとなるとされる ¹¹⁾¹²⁾. 本症例では、入院時は、髄液の炎症所見が乏しく、頭部 MRI の異常所見もなかったため、高齢発症のてんかんを考えた。しかしながら、けいれん重積後に皮質と辺縁系の高信号病変が出現し、けいれん重積の軽快とともに、皮質の信号変化は消失し、辺縁系の高信号病変が残存した。広範な皮質の信号変化は、けいれん重積に伴うものであったと考えられた。

本症例では、血清の抗 SOX1 抗体も陽性だった。抗 SOX1 抗体は、SCLC 合併の抗 GABA_BR 抗体 PLE でも検出されることが報告されている 10 . 抗 SOX-1 抗体は、神経膠細胞の核蛋白を認識するのに対して、抗 GABA_BR 抗体は神経細胞表面抗原を認識するものであり、辺縁系脳炎の発症には、抗 GABA_BR 抗体がより深く関与しているものと考えられる。抗 SOX1 抗体は、ランバート・イートン症候群において、SCLC 非合併例では検出されないのに対して、SCLC 合併例では 64%で検出され 13)、PNS のない SCLC でも 43%で陽性であったと報告されており 14)、SCLC の腫瘍マーカーとしての診断的意義が大きいと思われる。

抗 GABA。R 抗体 PLE では、SCLC が合併していても免疫療 法に反応することが多い10). 本症例も, ステロイドパルス療 法でけいれん発作が消失し、ADLが改善した. 免疫療法が奏 効しても記憶障害が残存することが多いが、免疫治療にも関 わらず死亡した症例の剖検では、両側側頭葉、特に海馬への 炎症細胞浸潤とグリオーシスがあり、損傷ニューロン周囲に CD8 陽性 T リンパ球を認め、側頭葉以外の脳組織の神経障害 や炎症所見は乏しかった。これらは細胞内標的を伴う脳炎の 病理像と類似していることから, 経過が遷延する重症例では, 主に側頭葉を標的とする細胞傷害性 T 細胞の関与が考慮さ れ、不可逆的な神経損傷となる前の早期の治療介入の必要性 が強調されている¹¹⁾. 高齢者の痙攣では抗 GABA_RR 抗体 PLE を想定し、積極的に診断および治療介入することが重要であ る. 長期予後は腫瘍自体の進行によることが多いために化学 療法も重要であるが、高齢者ではパーフォーマンスステータ スが悪く、SCLC の治療ができないと判断されることも多い. 抗 GABA_RR 抗体 PLE では、免疫療法だけでも神経症状が改 善されることが期待でき、診断的価値が高い.

高齢の初発の難治性のけいれん発作では、頭部 MRI の経過

観察が必要である。画像上辺縁系に病変が及び SCLC が合併している場合には、抗 $GABA_{B}R$ 抗体を測定し、早期の免疫治療の介入が薦められる。

本報告の要旨は、第231回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表 し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 田中惠子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経 2010:50:371-378.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15: 391-404.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA_B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol 2010;9:67-76.
- 4) 上野 晋, 南浩一郎, 柳原延章. GABA_A 受容体の構造と機能. 蛋白質・核酸・酵素 2001;46:2042-2051.
- 5) Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, et al. Molecular structure and physiological functions of $GABA_B$ receptors. Physiol Rev 2004;84:835-867.
- Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, et al. GABA_B receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. Neurology 2013;81:882-887.
- Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. Neurology 2017;88:1012-1020.
- 8) 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.
- Quek AML, O'Toole O. Encephalitis associated with autoantibodies binding to γ-aminobutyric acid-A, γ-aminobutyric acid-B and glycine receptors: immunopathogenic mechanisms and clinical characteristics. Neuroimmunol Nueroinflammation 2016;3:86-92.
- $10)\,$ Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and ${\rm GABA_B}$ receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. Neurology 2013;81:1500-1506.
- 11) Maureille A, Fenouil T, Joubert B, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA_B receptor encephalitis. J Neurol 2019;266:195-206.
- 12) Chen X, Liu F, Li JM, et al. Encephalitis with antibodies against the $GABA_B$ receptor: seizures as the most common presentation at admission. Neurol Res 2017;39:973-980.
- 13) Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2008;70:924-928.
- 14) Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. J Clin Oncol 2009;27:4260-4267.

Abstract

Paraneoplastic anti-gamma aminobutyric acid (GABA)_B receptor antibody limbic encephalitis associated with small cell lung cancer presenting as new-onset status epilepticus: a case report

Natsuki Akiyama, M.D.¹⁾, Yamato Miwa, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾, Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D.¹⁾ and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital
²⁾ Department of Animal Model Development, Brain Research Institute, Niigata University

An 84-year-old man was admitted to our hospital with new-onset refractory status epilepticus of unclear etiology. On the third day, diffusion-weighted brain MRI demonstrated lesions in the right medial temporal and parietal lobes. As a CSF sample showed pleocytosis, paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) associated with small cell lung cancer (SCLC) was suspected. The patient was also positive for anti-gamma aminobutyric acid (GABA)_B receptor antibody in the CSF, which has recently been reported in elderly patients with SCLC-related PLE. Methylprednisolone pulse therapy ameliorated the symptoms. It is noteworthy that immune therapy often improves the symptoms of PLE with anti-GABA_B receptor antibody, even though radical therapy for the lung cancer may be difficult.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:869-873)

Key words: anti-gamma aminobutyric acid (GABA)_B receptor antibody, paraneoplastic limbic encephalitis, small cell lung cancer, epilepsy in the elderly, immunotherapy