

自己免疫性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの 1 例

足立 洋^{1)*} 塩見 悠真¹⁾ 木村 暁夫²⁾
下畑 享良²⁾ 米田 行宏¹⁾ 影山 恭史¹⁾

要旨：症例は 46 歳男性。急性に意識混濁、頭痛、発熱、尿閉、吃逆、ミオクローヌス様不随意運動が出現した。髄液の細胞数増多 (111 個/ μ l) があり、頭部 MRI の FLAIR 像で両側基底核から放線冠にかけて線状の多発性の高信号域を認め、経過中に脳幹部にも T₂ 像で高信号域の病巣を認めた。ステロイドの点滴パルス療法と経口剤に反応して第 31 病日に後遺症なく退院した。髄液の抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) α 抗体陽性が判明し、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーと診断した。抗アクアポリン 4 抗体、抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体、抗 N-methyl-D-aspartic acid 受容体抗体は、いずれも陰性だった。発症 6 か月まで再燃していない。この新しい病態は免疫介在性の髄膜脳炎として重要である。

(臨床神経 2021;61:401-404)

Key words：glial fibrillary acidic protein (GFAP)、髄膜脳炎、自己免疫性、アストロサイトパチー、吃逆

はじめに

グリア線維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein, 以下 GFAP と略記) は、中枢神経系のグリア細胞である星状膠細胞 (アストロサイト: Astrocyte) の細胞骨格内に存在する中間径フィラメントを構成するタンパク質である。2016 年、米国メイヨークリニックのグループは、抗 GFAP 抗体が陽性となる新たな中枢神経系炎症疾患を“自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー”と提唱した¹⁾²⁾。その特徴として、急性発症の髄膜脳炎/脊髄炎を生じることが多く、発症年齢は平均 40 歳代、頭痛、発熱、意識障害に加えてミオクローヌスや小脳失調、自律神経障害 (排尿障害)、低 Na 血症を高率に合併する、頭部 MRI で側脳室周囲に放射状の多発性線状病巣や脊髄中心管周辺に病巣を認めることが多い、ステロイド治療が奏功することが多い、が挙げられる^{1)~4)}。

今回、この病態を生じた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：46 歳、男性
主訴：意識障害、発熱、頭痛
既往歴：慢性副鼻腔炎手術。

職業：会社員。

現病歴：2020 年某日から 38°C の発熱、倦怠感、頭痛を自覚した。第 3 病日から尿が出なくなり嘔吐も生じ、第 6 病日から吃逆を認めた。第 9 病日につじつまの合わない会話や独語、歩行障害が生じて当院に緊急入院となった。

入院時現症：体温 37.0°C、血圧 138/90 mmHg、心拍数 98/min、SpO₂ 99% (room air)、胸腹部に異常なかった。

神経学的所見：意識は JCS = 10 の傾眠、質問には答えるが見当識障害があった。脳神経では眼球運動は制限なく、顔面麻痺や構音障害はなかったが、吃逆が持続していた。四肢の粗大運動は正常だったが、両上肢に姿勢時振戦があり左上肢にミオクローヌスを認めた。四肢・体幹の感覚異常はなかった。協調運動は、指鼻指試験は左優位に拙劣、膝踵試験は右優位に拙劣だった。下顎および四肢の深部腱反射は亢進しており、右側の Babinski 反射は陽性だった。

検査所見：血液検査では白血球 $1.58 \times 10^4/\mu$ l、CRP 2.84 mg/dl と上昇、Na 118 mmol/l と低下していた。髄液検査では、初圧 13 cmH₂O、細胞数 111 個/ μ l (単核球 94.6%)、蛋白 122 mg/dl、糖 61 mg/dl、単純ヘルペスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスの DNA (PCR 法) は陰性、ADA (adenosine deaminase) 8.9 U/l (カットオフ値: <10 U/l) であった。髄液のミエリン塩基性蛋白は正常、オリゴクローナルバンドは陰性であった。

*Corresponding author: 兵庫県立尼崎病院総合医療センター脳神経内科 [〒 660-8550 兵庫県尼崎市東難波町 2-17-77]

¹⁾ 兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科

²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

(Received December 18, 2020; Accepted January 18, 2021; Published online in J-STAGE on May 20, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001575

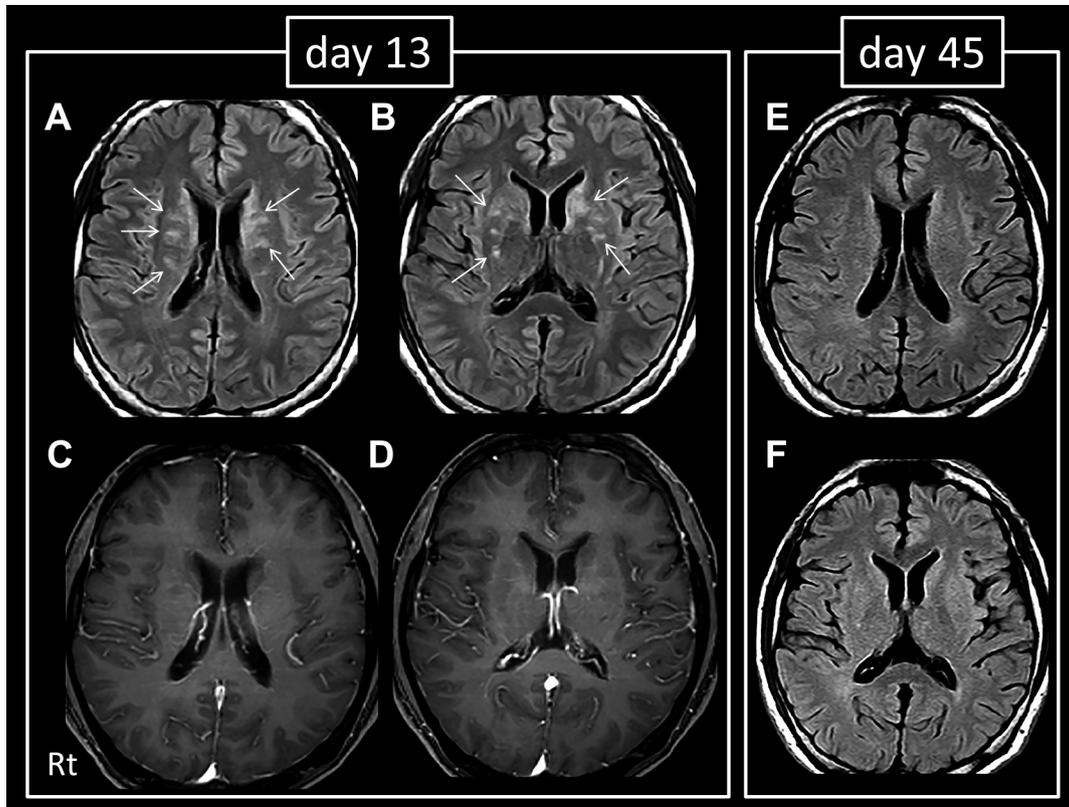


Fig. 1 Brain MRI.

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (axial, 3.0 T, TR = 11,000 ms/TE = 120 ms) images (A, B) showed multiple linear high signals in bilateral basal ganglia and corona radiata on day 13, whereas the lesions had no enhancement on T₁-weighted images (axial, 3.0 T, TR = 7.4 ms/TE = 3.4 ms) after gadolinium injection (C, D). On day 45, the high signal areas disappeared on FLAIR images (E, F).

血清抗アクアポリン 4 抗体 (ELISA 法) は陰性、血清の抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体 (CBA 法: cell-based assay) も陰性であった。その他、抗核抗体、抗 GAD 抗体、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体はいずれも陰性であった。髄液の抗 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体抗体も陰性であった。後日、髄液の抗 GFAP α 抗体 (CBA 法および免疫組織染色法) が陽性と判明した。傍腫瘍性神経症候群関連抗体 (Yo, Hu, Ri など) は未測定だった。眼底所見では視神経乳頭の腫脹や発赤はなかった。

画像所見: 頭部 CT は異常を認めず、入院時 (9 病日) の頭部 MRI は異常なかったが、12 および 13 病日の MRI では、FLAIR 像で両側の基底核から側脳室近傍の放線冠に放射状の多発性線状の高信号域の病巣を認めた。造影 T₁ 像では同部位の造影効果はなかった (Fig. 1)。また、全脊髄 MRI では髄内の異常信号は認めなかった。胸部 CT も特記すべき異常はなかった。

入院後経過: 入院翌日 (10 病日) からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg \times 3 日間点滴) を計 2 クール施行した。19 病日からプレドニゾン 30 mg/日の内服を継続して漸減した。第 20 病日の頭部 MRI (Fig. 2) の T₂ 像では、右側優位に延髄の腹側から網様体にかけて高信号域を

認め、30 病日には橋に両側性の淡い高信号域を呈していた。吃逆は 17 病日まで持続したが、その後、神経症状は改善し 31 病日に独歩で自宅退院した。第 45 病日の頭部 MRI の FLAIR 像および T₂ 像では大脳半球および脳幹部の高信号域は、ほぼ消退していた (Fig. 1, 2)。発症 6 か月時点では、プレドニン 7 mg/日を継続しており再発は認めていない。

考 察

本例は、発症 6 か月までの時点では、単相性の急性散在性髄膜脳炎の臨床像を呈しており、髄液の抗 GFAP α 抗体陽性から自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーと診断した。

共著者である岐阜大学の Kimura ら³⁾⁴⁾ は、炎症性中枢神経疾患 225 例中 14 例 (6.2%) において髄液の抗 GFAP α 抗体が陽性だったことを報告し、この頻度は抗 NMDA 受容体抗体脳炎 (13 例; 5.8%) とほぼ同等であった。最近、日本からも、この病態の追加報告がある⁵⁾⁶⁾。自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーには、抗 NMDA 受容体抗体や抗アクアポリン 4 抗体が合併することもあり、腫瘍としては卵巣奇形腫などを認めることがある^{1)~4)}。本例では、血清抗アクアポリン 4 抗体、血清抗 MOG 抗体、髄液抗 NMDA 受容体抗体は、いずれ

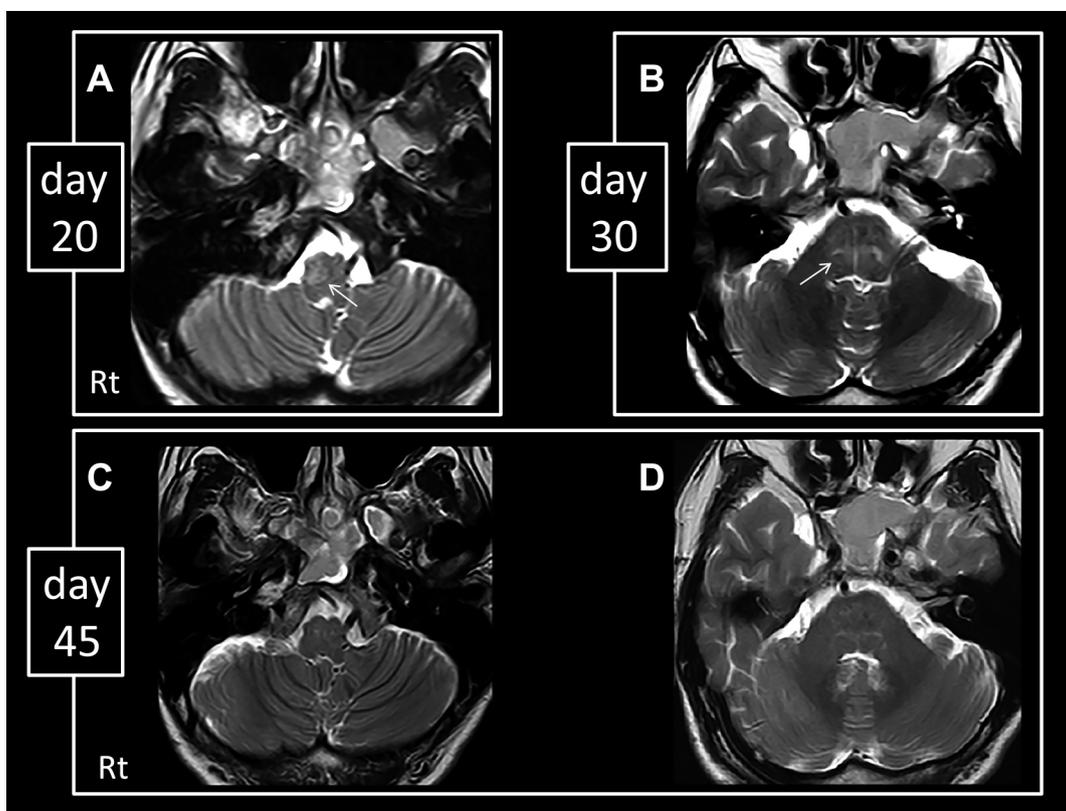


Fig. 2 Brain MRI.

T₂-weighted image (axial, 3.0 T, TR = 4,381 ms/TE = 90 ms) showed high signals around the right ventral portion and reticular formation area of the medulla oblongata on day 20 (A). On day 30, T₂-weighted image (axial, 1.5 T, TR = 4,852 ms/TE = 100 ms) revealed bilaterally high signals in the pons (B). On day 45, the lesions nearly disappeared (C) but subtle high signals remained in the pons on T₂-weighted (axial, 1.5 T, TR = 4,612 ms/TE = 95 ms) images (D).

も陰性であり、他の感染性および自己免疫性疾患は調べた範囲では認めなかった。腫瘍の合併もなかった。

抗 GFAP α 抗体の病態機序については、まだ充分には解明されていない^{1)~4)}。GFAP がグリア細胞であるアストロサイトの細胞内に存在するため抗体自体に病原性はないと考えられており、GFAP 特異的 CD8 陽性 T リンパ球が活性化されて炎症病態が生じる、などの仮説がある^{1)~4)}。

本例は、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの報告例^{1)~4)}の特徴と類似している点として、排尿障害などの自律神経障害や低 Na 血症を生じている、頭部 MRI での側脳室周囲の放射状の多発性線状病巣やステロイド治療に奏効する、が挙げられる。また、本例では吃逆が持続していたが、反復性の吃逆は抗アクアポリン 4 抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder) による最後野 (Area postrema) 症候群に特徴的とされており、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーを鑑別する徴候であるとの報告もある⁷⁾。一方で、最近抗 GFAP 抗体陽性の脳脊髄炎で最後野症候群を生じた報告例もある⁸⁾。本例は最後野に病変はなかったが、吃逆の神経中枢⁹⁾¹⁰⁾とされる延髄の疑核を含む脳幹網様体の病巣が責任病巣と考えた。

本例は、今後再発する可能性もあり、またステロイド治療の投与量や投与期間などの標準的治療法も確立されておらず、長期間の観察が重要であろう。

※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) Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningo-encephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
- 2) Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017;81:298-309.
- 3) Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol* 2019;332:91-98.
- 4) Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2019;10:218-225.
- 5) Kudo T, Kimura A, Higashida K, et al. Autoimmune glial

- fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with slowly progressive myelitis and longitudinally extensive spinal cord lesions. *Intern Med* 2020;59:2777-2781.
- 6) Natori T, Shindo K, Okumura A, et al. A treatable case of autoimmune GFAP astrocytopathy presenting chronic progressive cognitive impairment. *Neurol Sci* 2020;41:2999-3002.
- 7) Sechi E, Morris PP, McKeon A, et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:488-490.
- 8) Ciron J, Sourdrille F, Biotti D, et al. Area postrema syndrome: another feature of anti-GFAP encephalomyelitis. *Mult Scler* 2020;26:253-255.
- 9) 近藤 司. シャっくり. *Clinical Neuroscience* 2018;36:789-792.
- 10) 中島一郎. NMOSD とシャっくり. *Clinical Neuroscience* 2018; 36:844-846.

Abstract

A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy

Hiroshi Adachi, M.D.¹⁾, Yuma Shiomi, M.D.¹⁾, Akio Kimura, M.D.²⁾,
Takayoshi Shimohata, M.D.²⁾, Yukihiko Yoneda, M.D.¹⁾ and Yasufumi Kageyama, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

²⁾ Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

A 46-year-old man developed acute meningo-encephalitis with confusion, headache, fever, intractable hiccups, dysuria, myoclonus/tremor, and ataxia. Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) showed elevated levels of cell counts and protein. Brain MRI demonstrated multiple linear increased FLAIR signals in bilateral basal ganglia and corona radiata. Repeated MRI showed T₂ hyperintensity areas in the lower brainstem, sparing the area postrema. Immunotherapy with intravenous high-dose steroid and subsequent oral steroid was successful, and the symptoms improved completely. Later MRI study showed a striking resolution. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) α antibody was positive in the CSF, while anti-aquaporin-4 antibody, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, and N-methyl-D-aspartate receptor antibody were all negative. There were no relapses at final follow-up of 6 months after onset. Autoimmune GFAP astrocytopathy is not an uncommon immune-mediated inflammatory disorder in the central nervous system.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:401-404)

Key words: glial fibrillary acidic protein (GFAP), meningo-encephalitis, autoimmune, astrocytopathy, hiccups