

症例報告

特徴的な画像所見を呈し脳生検を行った 自己免疫性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの1例

片上 隆史¹⁾ 藤原 悟^{1)*} 秋山 智明²⁾
清水 祐里³⁾ 原 重雄³⁾ 川本 未知¹⁾

要旨：症例は53歳女性。来院3ヶ月前に頭痛、倦怠感を発症してから歩行障害、異常行動、幻覚等が階段状に出現した。入院時は傾眠傾向で、頭部MRIで両側脳室周囲白質に造影効果を伴う広範なFLAIR高信号病変を認めた。月単位の経過から腫瘍との鑑別を目的に定位脳生検を行うと、血管周囲性に炎症細胞浸潤がみられ、免疫治療への反応性は良好であった。その後髄液中の抗glial fibrillary acidic protein (GFAP)抗体が陽性と判明し、自己免疫性GFAPアストロサイトパチーと診断した。本疾患の報告はまだ少なく、緩徐な経過をとった点や脳生検による病理学的な評価を行った点は希少であるため報告する。

(臨床神経 2021;61:756-761)

Key words：glial fibrillary acidic protein, 自己免疫性GFAPアストロサイトパチー, 脳脊髄炎, 脳生検

はじめに

自己免疫性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーは、髄液中の抗GFAP IgG抗体が陽性で、髄膜脳炎や髄膜脳脊髄炎の症状をきたし、免疫治療が奏効する新たな中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患として近年報告されている¹⁾。頭部MRIで血管周囲に線状のガドリニウム (Gd) 造影効果を示すことが特徴とされ、発症から8週間以内の急性から亜急性の経過で、頭痛、振戦、失調、精神症状などの症状をきたすことが多いと報告されているが、亜急性より長い経過をきたした症例の報告は少ない²⁾³⁾。今回我々は頭部MRIで特徴的なFLAIR高信号病変を認め、比較的長期の経過をとったため、腫瘍性病変との鑑別を要し、脳生検を行った1例を経験したため報告する。

症 例

患者：53歳、女性
主訴：頭痛、意識障害、発熱
既往歴：特記なし。

生活歴：成長発達異常なし。職業は介護職。中学生の息子と二人暮らし。喫煙歴なし。機会飲酒。

家族歴：明らかな神経疾患の家族歴なし。

現病歴：来院3ヶ月前から頭痛、全身倦怠感、過眠が緩徐に出現したが、仕事の部署変更に伴う疲れと考えられていた。その後症状は徐々に増悪し、来院6週間からは食思低下、歩行障害も出現したため仕事を休職した。来院3週間からは両上肢のふるえ、幻視、幻聴や異常行動が出現したため、家族に連れられて近医の心療内科を受診した。抑うつ診断で、抗うつ薬の内服を開始したが症状は改善せず、来院1週間には食事も取れず、ベッド上で失禁するようになった。精神科病院に搬送され医療保護入院したが、入院時の頭部CTで著明な脳浮腫を認めたため、脳炎疑いとして当院に転送された。

診察時所見：身長157 cm、体重57.3 kg、体温は37.5°C。項部硬直はあったが嘔気はみられなかった。意識は傾眠でGCS E3V3M5。氏名と場所は答えられるが、年齢や月日は答えられなかった。診察には拒否的で詳細な高次機能評価は困難であったが、左半側空間無視を認めた。脳神経では眼球運動は正常で、顔面感覚の左右差はなく、顔面筋力低下や構音障害、嚥下障害は認めなかった。上肢Barré試験では左で回

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院〔〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1〕

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経内科

²⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科

³⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科

(Received May 20, 2021; Accepted June 9, 2021; Published online in J-STAGE on October 16, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001645

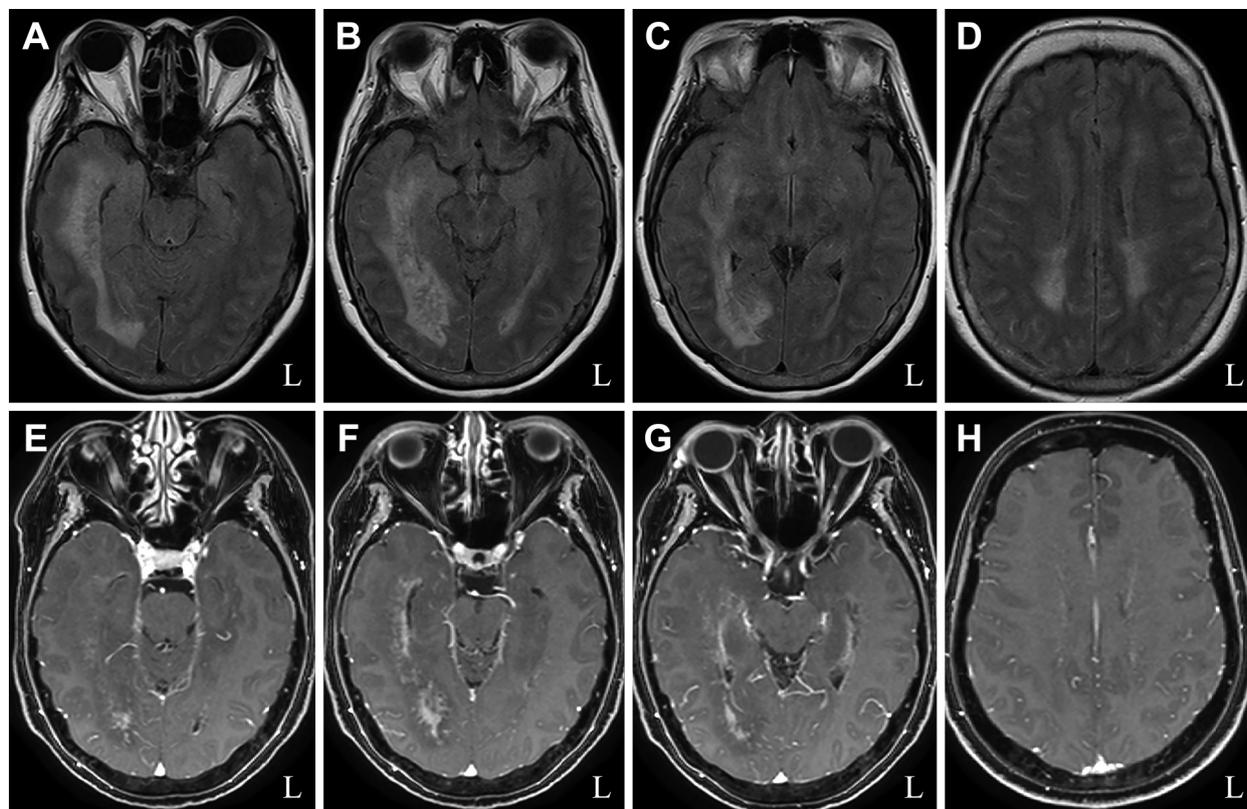


Fig. 1 Brain MRI (1.5 T) findings on admission.

Brain MRI showed high signal lesions in the right predominantly bilateral periventricular white matter and diffuse high signals in the cerebral sulci on FLAIR (A–D). Some of the periventricular lesions showed linear perivascular gadolinium contrast effect (E–H).

内するが下垂はせず。両下肢は水平方向には動かしたが、抗重力動作は困難だった。両上肢挙上時に陰性ミオクローヌスを認めた。失調や協調運動は指示が入らず、詳細な評価は困難であったが、両下肢に測定異常がみられ、感覚性失調があると考えられた。L1～S2領域に相当する両股関節以遠に異常感覚を認め、触れるだけで激痛を訴える状態であり、Lasègue徴候の評価は困難であった。腱反射は両下肢で減弱していたが、Babinski反射は左で陽性であった。来院時既に尿道カテーテルが留置されており、来院時の排尿障害の評価は困難であった。

検査所見：血液検査では軽度の低Na血症（132 mEq/l）を認め、CEA, CA19-9, CA125, AFP, 可溶性IL-2受容体（sIL-2R）などの腫瘍マーカーは基準範囲内だった。Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法とcell based assay（CBA）法の両方で血清抗アクアポリン4（AQP4）抗体は陰性、ELISA法で血清抗myelin oligodendrocyte glycoprotein（MOG）抗体は陰性だった。髄液検査では初圧60 mmH₂O、性状は水様透明で、タンパク上昇（110 mg/dl）、単核球優位の細胞数増多（単核球121/μl、多核球0/μl）を認め、アデノシンデアミナーゼ（ADA）5.8 U/l、IgG index 0.69、ミエリン塩基性タンパク106 pg/ml、オリゴクローナルバンド陽性、sIL-2R 290 U/ml、ヘルペスウイルス属DNAのPCR検査は陰

性であった。髄液細胞診では異型細胞は認めず、髄液フローサイトメトリーでは特記すべき所見を認めなかった。細菌培養検査は血液、髄液、尿で陰性であった。持続脳波検査を行ったが全般性の徐波のみで、明らかでないかん性放電は指摘できなかった。頭部単純CTでは、びまん性の脳浮腫と右側頭葉から後頭葉白質に境界不明瞭な低吸収域を認めた。頭部MRIではFLAIRで脳溝がびまん性に高信号を呈し、右側優位の両側脳室周囲白質に不均一な高信号病変を認め、両側側脳室周囲の病変の一部では線状のGd造影効果を認めた（Fig. 1）。全脊椎MRIでは延髄から脊髓円錐にかけてT₂WIで高信号を示す長大病変があり、同高位の髄膜や脊髄内に散在性のGd造影効果を認めた。頭部SPECT（¹²³I-IMP脳血流シンチグラフィ）では病変部に灌流低下の所見を認めた。胸腹部造影CTでは胸腺腫や卵巣奇形腫などの明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

経過：入院当日は、ヘルペス脳炎の可能性を考慮してアシクロビルの点滴を開始したが症状の改善はなく、入院翌日に髄液ヘルペスウイルス属のPCR検査が陰性と判明したため投与を終了した。広範な白質病変を示す疾患として、視神経脊髄炎関連疾患や多発性硬化症などの炎症性脱髄性疾患、また月単位の経過で進行した点から腫瘍性病変を鑑別へ上げたが、一連の非侵襲的な検査では診断の手がかりが得られなかった。

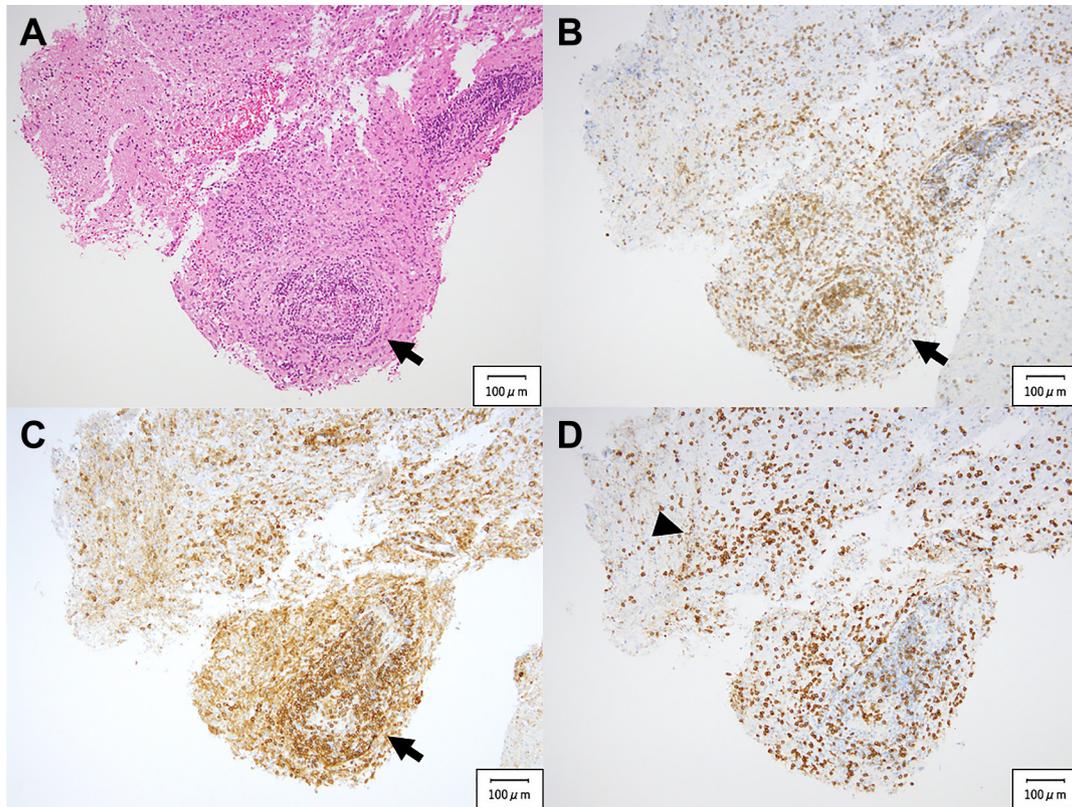


Fig. 2 Pathological findings.

The histopathological picture showed perivascular lymphocytic infiltration, without necrosis or granuloma. Inflammation was predominantly CD3 positive cells, with CD4 and CD8 positive cells predominating in the perivascular area (arrows) and in the brain parenchyma (arrowheads), respectively. Hematoxylin and eosin (HE) staining (A). Immunostaining for CD3 (B), CD4 (C), and CD8 (D). All scale bars are 100 μ m.

診断および治療方針決定の目的で、入院 8 日目に右側頭葉白質の造影病変から定位脳生検を施行した。病理組織像では、血管周囲性にリンパ球浸潤を認め、壊死や肉芽腫の所見はみられなかった。炎症は CD3 陽性細胞が主体で、CD4、CD8 陽性細胞は血管周囲では CD4 優位、脳実質内では CD8 優位にみられた (Fig. 2)。迅速評価の結果から、腫瘍よりは脱髄などの中枢神経炎症性疾患が想定されたため、生検翌日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g 3 日間) を開始し、後療法としてプレドニゾロン 50 mg (1 mg/kg) /日の内服を継続した。治療は著効し、治療開始時である入院 12 日目には mini-mental scale examination (MMSE) が 8 点で、従命や端座位保持も困難だったが、入院 28 日目には MMSE 30 点まで改善し、歩行器歩行が可能になるなど一連の神経症状は経時的に著明な改善傾向を示した。その後改善傾向を維持したため、プレドニゾロンを 20 mg/日を維持量として継続しながら、入院 40 日目にリハビリテーション目的に転院した。転院後、治療前の髄液検体で抗 GFAP α 抗体検査 (CBA 法、ラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色) が陽性と判明し、免疫治療への反応性とあわせて、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーと診断した。転院 2 ヶ月後 (入院から 96 日目) の外来診察時には頭痛、精神症状なども消失し、独歩

可能な状態まで改善しており、頭部 MRI では脳溝や脳室周囲などの FLAIR 病変は消退し、Gd 造影効果は消失、全脊椎 MRI でも T₂WI 高信号病変は消失していた (Fig. 3)。

考 察

自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーは、髄液抗 GFAP 抗体が陽性で髄膜脳炎や髄膜脳脊髄炎をきたし、免疫治療が奏効する新たな中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患として、2016 年に Lennon らにより初めて報告された¹⁾。抗 GFAP 抗体の病原性に関して未だ確認されておらず、疾患概念も確立されていないことから、特定の診断基準も存在しない⁴⁾。その後報告された 102 例のケースシリーズでは、発症から 8 週以内の急性から亜急性の経過で症状をきたすことが 71% と報告され、発症から半年以上の経過で進行したという比較的緩徐の経過をきたしたものは、我々の調べる限りいくつかの症例報告に記載されるのみであった²⁾³⁾。本症例では髄膜刺激徴候である頭痛や、皮質の広範な浮腫によると考えられる多彩な高次機能障害や精神症状を認めた。このような非特異的な症状がみられたことで、診断までに時間がかかった可能性があるが、慢性進行性の経過であっても、本疾患を鑑別に挙

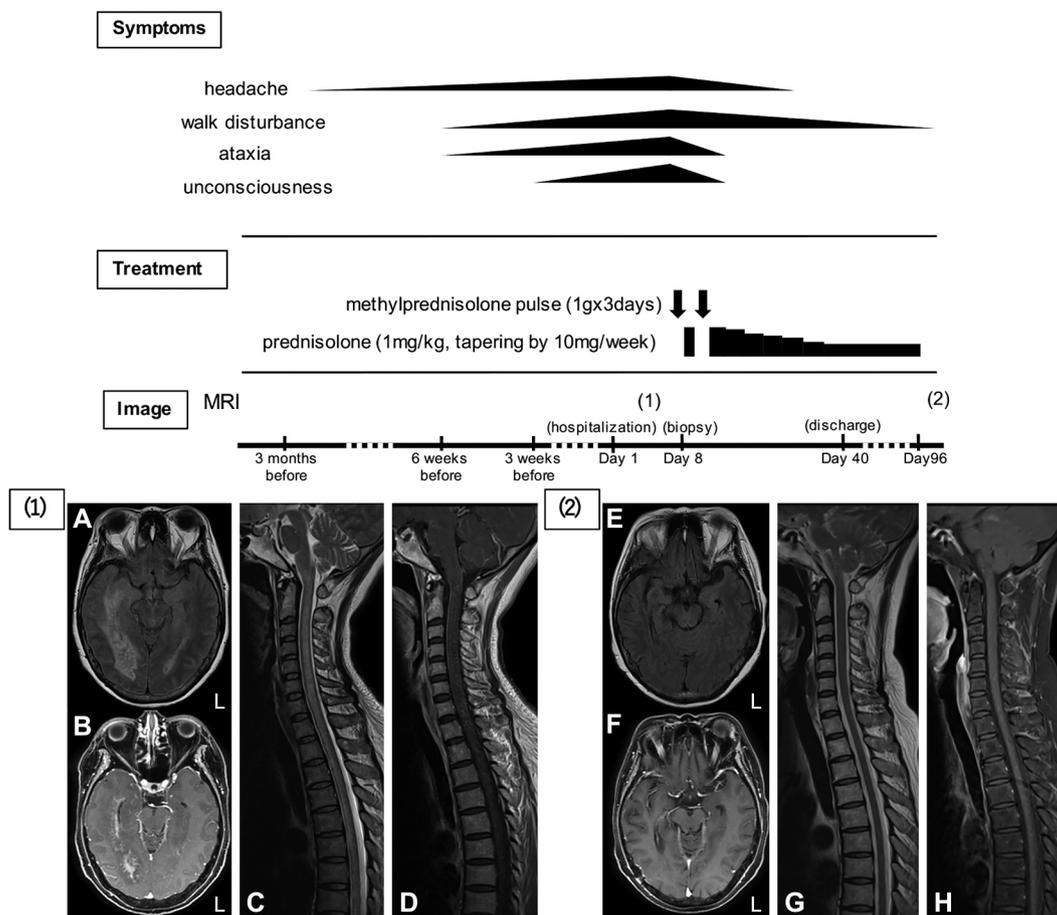


Fig. 3 The clinical course and MRI findings.

The patient was admitted to the hospital with headache for 3 months, gait disturbance due to ataxia for 6 weeks, and disturbance of consciousness for 3 weeks. A stereotactic brain biopsy was performed on the 8th day of admission. Steroid administration was started the day after the biopsy, and all symptoms and MRI findings improved markedly after treatment. The prednisolone dose was reduced to 10 mg/week and the patient was discharged at 20 mg/day. (1) Pretreatment brain MRI revealed diffuse hyperintense lesions in the bilateral periventricular white matter on FLAIR, and contrast effect in the same area on gadolinium contrast-enhanced T₁-weighted image (A, B). Spinal MRI showed longitudinally extensive T₂-hypereintense lesions, and gadolinium contrast-enhanced T₁-weighted images showed patchy contrast enhancement in part of the same area (C, D). (2) Post-treatment brain MRI showed that the FLAIR lesions had almost completely disappeared, and the contrast effect had disappeared (E, F). Spinal MRI also showed that the T₂-highintense lesions and contrast-enhanced lesions had disappeared (G, H).

げる必要があるものと考える。

自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーでは、頭部 MRI で線状の血管周囲の Gd 造影効果を認めることが特徴とされている¹⁾。本症例では右優位の両側脳室周囲の病変の中に、一部癒合してみえる髄質静脈に沿った線状の Gd 造影効果を認めたが、さらに広範な FLAIR 高信号病変を認めた点が特徴的であった。側脳室後角周囲の線状の造影所見は、既報告よりも太く造影されているが、本症例では治療開始までの経過が長く、炎症が広範囲に広がっていた可能性が考えられる。びまん性の白質病変をきたす腫瘍性病変として gliomatosis cerebri や lymphomatosis cerebri という臨床概念があり、これらは神経膠腫細胞やリンパ腫細胞が強い浸潤能を持ち、大脳白質を中心に中枢神経系で広範に浸潤する病態を指し、画像

検査上は特定の腫瘍塊を認めず、病変局在が白質を中心に3葉以上に及んでいるものとされている⁵⁾⁶⁾。本症例は3葉以上の病変の広がり呈したが、広範な両側脳室病変にも関わらず、側脳室の形状が保たれて比較的 mass effect に乏しいという所見や、両側脳室病変が連続していないという点が合致しなかった。また、脳溝に沿ってみられた FLAIR 高信号病変は、白質病変の周囲に限局せずびまん性にみられたため、原疾患による軟髄膜炎や二次性の皮質腫脹を反映したものと考察した。本疾患は比較的新しい疾患概念であり、非特異的な画像所見を呈する症例において、腫瘍などの他病態でみられる所見との差異を明らかにするためには、今後さらなる症例の蓄積が求められる。

自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーのヒトにおける病

理組織学的な報告は限られている⁴⁾。Iorio らによる軟髄膜生検の 1 例報告では、CD8 陽性 T 細胞とマクロファージによる単核球浸潤を伴う炎症性変化が報告されている⁷⁾。また、中国における 8 例の病理組織所見では、全例で血管周囲にリンパ球浸潤を認め、病変の脳実質で CD8 陽性 T 細胞が優位であったという報告があり、major histocompatibility complex (MHC) class I を介した免疫反応である可能性が示唆されている⁸⁾。本症例の病理学的所見は定位脳生検による評価であったため、十分な範囲の観察ができたわけではないが、血管周囲領域に強い炎症所見を認め、実質内では CD8 陽性細胞が優位であった点は、既報告の病理学的所見と類似する所見であった。

慢性進行性の経過をとり、腫瘍性病変との鑑別のため施行した脳生検で炎症性変化を認め、ステロイドによる免疫治療が著効した自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの 1 例を経験した。本例のように広範な病変を認める症例でも、免疫治療に対する反応性が極めて良好である可能性があり、慢性経過や非典型的な画像所見であっても、進行性白質脳症の鑑別には本疾患を挙げ、髄膜炎所見を伴う場合には積極的な髄液抗 GFAP 抗体検査を施行すべきである。

謝辞：本症例を報告するにあたり、髄液中抗 GFAP α 抗体の測定検査を岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 木村 暁夫先生に施行していただきましたことを深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

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) 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.
- 4) Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature. *Front Immunol* 2018;9:2802.
- 5) Chen S, Tanaka S, Giannini C, et al. Gliomatosis cerebri: clinical characteristics, management, and outcomes. *J Neurooncol* 2013;112:267-275.
- 6) Li L, Rong J-H, Feng J. Neuroradiological features of lymphomatosis cerebri: a systematic review of the English literature with a new case report. *Oncol Lett* 2018;16: 1463-1474.
- 7) Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:138-146.
- 8) Yuan Z, Li H, Huang L, et al. CD8+ T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Eur J Neurol* 2021;28:2121-2125.

Abstract**Biopsy-proven autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy with characteristic image findings: a case report**

Takashi Katakami, M.D.¹⁾, Satoru Fujiwara, M.D.¹⁾, Tomoaki Akiyama, M.D.²⁾,
Yuri Shimizu, M.D.³⁾, Shigeo Hara, M.D., Ph.D.³⁾ and Michi Kawamoto, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾ Neurosurgery, Kobe City Medical Center General Hospital

³⁾ Diagnostic Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

A 53-year-old woman was admitted to the hospital because she developed headache and malaise 3 months prior to her arrival, followed by gait disturbance, abnormal behavior, and hallucinations. On admission, she was stupor and showed left hemispatial neglect, and brain MRI showed extensive FLAIR high-signal lesions with contrast enhancement in the bilateral periventricular white matter, and CSF examination showed pleocytosis and elevated protein. A stereotactic brain biopsy was performed from the right temporal lobe lesion, and pathological findings demonstrated a perivascular inflammatory cell infiltrate. After the administration of intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone, she recovered almost completely within three months and the abnormal MRI findings disappeared. Anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody in the cerebrospinal fluid turned out to be positive, then the diagnosis of autoimmune GFAP astrocytopathy was made. Reports of this disease are still rare, and we report this case because of its slowly progressive course and pathological evaluation by brain biopsy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:756-761)

Key words: glial fibrillary acidic protein, autoimmune GFAP astrocytopathy, encephalomyelitis, brain biopsy
