

症例報告

末梢神経障害を合併した重症自己免疫性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの 1 例

大橋 信彦*, 上島 翔太, 渡部 理恵, 田澤 浩一

長野赤十字病院神経内科

要旨: 症例は 44 歳男性。頭痛、発熱で髄膜脳炎を発症し、意識障害、呼吸不全のため人工呼吸器管理となった。免疫グロブリン大量静注療法とステロイドパルス療法で意識は改善したが、四肢麻痺と頸部以下の表在感覚低下が顕在化した。四肢腱反射は低下し、神経伝導検査で運動性軸索型多発神経障害を呈し、脊髄炎と末梢神経障害の合併と考えられた。髄液抗 GFAP α 抗体陽性が判明し、自己免疫性 glial fibrillary acidic protein アストロサイトパチー (GFAP-A) と診断した。2 回目のステロイドパルス療法に反応したが、高度対麻痺が残った。重症 GFAP-A では末梢神経障害を合併している可能性を考える必要があり、早期発見と治療介入が予後改善につながるかもしれない。

Key words: 自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー, 末梢神経障害, 多発神経障害

はじめに

2016 年 Fang らは自己免疫学的機序が想定されるが原因不明と判断された髄膜脳炎症例の中から、髄液中抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体が陽性となり、頭部 MRI で特徴的な側脳室から放射状に広がる線状血管周囲造影効果を呈する一群を見出し、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー (GFAP-A) と名付けた¹⁾。以降、症例の蓄積により原因不明の炎症性および自己免疫性髄膜脳炎の 5~9% を占めることが明らかになった²⁾³⁾。発症は 40~50 歳代に多く、原因不明の発熱から急性~亜急性の経過で髄膜脳炎や脊髄炎に至り、意識障害、排尿障害、小脳性運動失調、振戦など様々な症状を生じる^{2)~7)}。一方、末梢神経障害に関する記載は少なく、本邦からの報告は会議録 1 例のみである⁸⁾。今回、末梢神経障害を合併した重症 GFAP-A の 1 例を経験したので、貴重な症例と考え報告する。

症 例

症例: 44 歳男性
主訴: 意識障害
既往歴・家族歴: 特記なし。
生活歴: 喫煙は 1 日 10 本。飲酒は缶ビールを 1 日 1~2 本。
現病歴: X 日から頭痛、発熱、嘔吐が出現した。X+2 日、ウイルス性髄膜炎の疑いで前医に入院したが、症状が軽快したため、X+4 日に退院した。X+5 日に尿閉となり、X+6 日に 40°C の発熱が出現したため、前医へ再入院した。髄液検査で細胞増多 (130/ μ l) と蛋白上昇 (299 mg/dl) を認めたが、頭部単純 MRI は異常なかった。X+7 日、意識状態が悪化し、単純ヘルペス脳炎を疑われてアシクロビルが開始されたが、嘔吐後に呼吸

状態が悪化し、挿管、人工呼吸器管理となった。自己免疫性髄膜脳炎が疑われ、免疫グロブリン大量静注療法とステロイドパルス療法が行われたが、症状の改善に乏しく、X+12 日当科へ転院した。

入院時所見: 血圧 130/85 mmHg, 脈拍 59/分・整, 体温 37.8°C, GCS E1VTM1, ミダゾラム (4 mg/h) 持続静注で鎮静され、自発呼吸はなかった。一般身体所見に特記すべき所見はなく、神経学的には、瞳孔は縮瞳 (1.5 mm/1.5 mm) し、対光反射は両側陰性、睫毛反射は両側陽性であった。四肢は弛緩し自発運動は認めず。Babinski 反射, Chaddock 反射は陰性だった。

検査所見: 血液検査では血算、電解質、肝酵素に異常はなく、CRP 軽度高値 (2.53 mg/dl), IgG 高値 (2,116 mg/dl), ビタミン B12 高値 (>1,500 pg/ml) であり、IgA, IgM, クレアチニン, HbA1c, ビタミン B1, 葉酸, ACE, 可溶性 IL-2R は正常であった。甲状腺機能は TSH 0.078 μ IU/ml (基準値: 0.610~4.230), FT3 1.16 pg/ml (基準値: 1.72~3.44), FT4 0.62 ng/ml (基準値: 0.71~1.69) と低下し、中枢性甲状腺機能低下症を疑う所見だったが、頭部 MRI で視床下部病変なく、再検でほぼ正常化 (TSH 2.423 μ IU/ml, FT3 1.58 pg/ml, FT4 1.13 ng/ml) したことから全身状態不良が続いたことによる低 T3 症候群と判断した。リウマトイド因子, 抗 GQ1b 抗体, 抗アクアポリン 4 抗体, TP 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原抗体, 結核菌特異的 IFN- γ , β -D グルカンは陰性であった。髄液検査では細胞増多 (104/ μ l, 単核球 90%), 蛋白高値 (71 mg/dl), 糖低値 (99 mg/dl) (血糖値 246 mg/dl), ADA 高値 (15.5 IU/l) であり、IgG index (0.25) は正常, オリゴクローナルバンド, STS 定性, β -D グルカン, VZV-DNA PCR, HSV-DNA PCR, カンジダマンナン抗原, クリプトコッカス抗原, アスペルギルス抗原は陰性であった。血液,



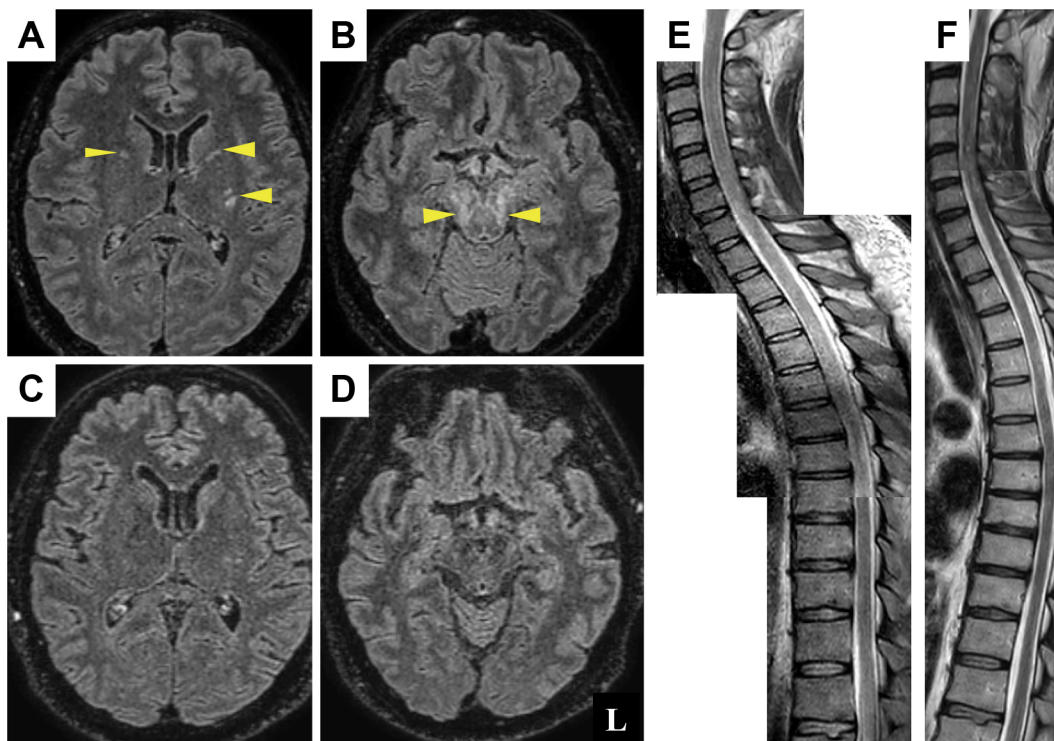


Fig. 1 Brain and spinal MRI findings.

FLAIR imaging (1.5 T; TR 4,800 ms, TE 410 ms) demonstrates high signal intensities in the bilateral basal ganglia and brainstem (A, B). Abnormal signal intensities disappear after the mPSL pulse treatment (C, D). T₂-weighted imaging in spinal MRI (1.5 T; TR 3,000 ms, TE 80 ms) demonstrates swelling of the entire spinal cord (E), which shows improvement subsequent to steroid treatment (F).

髄液培養から細菌、抗酸菌は検出されず、髄液結核菌 PCR は陰性だった。頭部単純、造影 MRI で異常は認めなかった。

臨床経過：髄液で単核球優位の細胞数増多、糖低値、ADA 高値であったことから結核性髄膜炎を疑い、抗結核薬 4 剤（イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド）投与を開始しつつ精査を行った。HSV-DNA PCR の結果が出るまでアシクロビル点滴を併用し、陰性を確認後に終了した。入院 10 日目頃から意識はほぼ清明となり、自発呼吸が見られるようになった。意識が改善した時点で改めて神経機能を評価すると、左手指のわずかな屈伸が可能だったが、右上肢と両下肢は弛緩し、完全麻痺の状態であり、頸部以下の表在感覚は低下し、特に Th7 以下では表在覚および深部覚が完全に失われていた。下肢の病的反射は陰性のままで、四肢の腱反射は全て消失していた。脊髄の単純および造影 MRI では、脊髄全体が腫大していたが内部に異常信号は認めなかった (Fig. 1E)。人工呼吸器離脱が困難であり、入院 17 日目に気管切開術を施行した。入院 20 日目頃から 37~39°C の発熱と頭痛が出現し、MRI FLAIR 画像で基底核、脳幹に新たに高信号を認め、造影効果はなかった (Fig. 1A, B)。抗結核薬は無効と判断し、自己免疫性髄膜炎を疑い、入院 23 日目にメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL 1 g/日、3 日間) を行い、後療法としてプレドニゾロン 70 mg/日を開始し漸減した。発熱、頭痛は速やかに消失し、両上肢 MMT は 3 程度に回復した。髄液中抗体 GFAPα 抗体を測定したところ、陽性であったことから、GFAP-A と診断した。一

方、対麻痺は重度で脊髄障害は明らかであったが四肢腱反射が消失していた。神経伝導検査を行い、運動神経優位の軸索型多発神経障害の所見であった (Table 1)。検査時はデクスメトミジン投与下であったが意識は清明で、寝たきりの状態だった。体性感覚誘発電位は上肢で正常であったが、下肢は N17 から導出不能で、後根神経節より近位部の障害が疑われた。その後、表在感覚障害の範囲は頸部から徐々に縮小し、上肢機能の改善に伴い手を使ったジェスチャーで意思疎通が容易となり、人工呼吸器を離脱した。入院 66 日目の神経伝導検査時は鎮静剤の使用はなく、意識清明で、重度弛緩性対麻痺と Th7 以下の全感覚鈍麻のためリハビリ時を除いてベッド上の生活だったが、上肢筋力は MMT 4~5 に回復していた。入院 130 日目に行った頭部、脊髄単純 MRI 所見でも改善が見られた (Fig. 1C, D, F)。退院前評価では上肢の MMT は 5 で腱反射は正常~軽度亢進し、弛緩性対麻痺、Th7 以下の感覚障害、下肢腱反射消失が残存していたことから、上肢の脊髄、末梢神経障害は概ね改善したが、下肢は双方の病態が残った状態と考えられた。入院 141 日目にリハビリテーション継続のため回復期病院へ転院した。

考 察

本症例は頭痛、発熱、意識障害で発症した GFAP-A であり、人工呼吸器管理を要するなど重症化したが、ステロイドに反応し、これら髄膜炎症状は改善した。加えて、頸部以下で表在感覚障害レベルの明らかな脊髄炎も併発し、さらに運動神経優

Table 1 Nerve conduction study.

MCS	DL (ms)	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	MCV (m/s)	Minimum F-wave latency (ms)	F-wave occurrence (%)
Day 25					
Ulnar, R	3.2 (<3.8)	1.3/2.0 (>5.5)	69.9 (>51)	NA	0 (≥70)
Tibial, R	4.3 (<5.0)	1.5/ 2.1 (>6.0)	46.9 (>39)	NA	0 (≥70)
Day 66					
Ulnar, R	2.9 (<3.8)	2.7/2.3 (>5.5)	59.1 (>51)	27.4 (<27.7)	100 (≥70)
Tibial, R	4.5 (<5.0)	0.83/0.22 (>6.0)	41.3 (>39)	49.8 (<51.6)	100 (≥70)
SCS	SNAP amplitude (μV)	SCV (m/s)			
Day 25					
Median, R	14.9 (>12.0)	51.9 (>52)			
Sural, R	15.7 (>6.0)	39.8 (>40)			
Day 66					
Median, R	22.3 (>12.0)	52.4 (>52)			
Sural, R	8.7 (>6.0)	46.2 (>40)			

MCS, motor conduction study; SCS, sensory conduction study; R, right; L, left; DL, distal latency; CMAP, compound muscle action potential; MCV, motor conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential; SCV, sensory conduction velocity; NA, not available; NE, not examined. Normal values are in parentheses.

位の軸索型多発神経障害を合併していたと考えられた。脊髄炎に伴う前角細胞障害の可能性もあるが、F波出現率改善後も一貫して下肢腱反射が消失しており、前角細胞の障害はあっても一時的ないし軽度と考えた。また、F波出現後も弛緩性対麻痺が残った理由として、障害程度の異なる二つの病態（重度末梢神経障害と脊髄障害）の重なりを考えた。

GFAP-A は急性～亜急性の髄膜脳炎、脊髄炎で発症し、髄液中抗 GFAP 抗体が診断の決め手となる^{1)~7)}。通常、ステロイド、免疫グロブリン、血漿交換などの治療が有効であり、大半の患者で自立した生活が可能となる^{2)~5)}。一方で、重症化することが多く、42~45%が ICU へ入室し、その内 23~38%で気管挿管を要したとする報告がある⁴⁾⁷⁾。重症化の要因として、意識障害や呼吸不全に加え、痙攣、嚥下障害、錐体外路症状など多岐に渡る症状が考えられる^{1)~7)}。さらに、脊髄病変は長大なものが多く、本症例と同様に明瞭な長大病変がない脊髄全体の腫大を特徴とした例の報告もあり、中枢神経系全般に及ぶ炎症が重症化の背景として考えられる⁴⁾⁹⁾。また、1~3割の症例で頭部 MRI 所見に異常がなく、特徴的な線状血管周囲造影効果を欠く例も多いため、早期の診断による治療介入は必ずしも容易でなく、診断、治療の遅れのために重症化する可能性がある⁴⁾。GFAP-A 患者では病初期に髄液 ADA が軽度上昇し、結核性髄膜炎様の所見を呈することが知られており³⁾¹⁰⁾、本例も ADA 軽度高値を示したことから、当初は結核性髄膜炎が疑われた。原因不明の髄膜脳炎で髄液 ADA 高値を呈する場合、結核性髄膜炎と共に GFAP-A を早期に鑑別に挙げ対応していくことが重症化の

予防や予後の改善につながるかもしれない。

海外の GFAP-A 患者の 8~24%で末梢神経障害の合併が確認されているが⁴⁾⁵⁾⁷⁾、本邦からの報告はない。Deng らは四肢遠位部の運動感覚障害を呈した多発神経障害の例をまとめ、神経伝導検査を実施した 13 例（平均 42 歳）中 12 例（92%）で軸索障害、1 例で軸索障害と脱髄の混合所見であった¹²⁾。運動神経単独ないし優位に障害されたのは 8 例（62%）、運動、感覚神経が同程度に障害されたのは 5 例（38%）で、感覚神経のみが障害された例はなかった。最重症時 modified Rankin Scale (mRS) は平均 3.4 で、中等度以上の運動機能障害を伴っている例が多かった。本例でも運動優位の末梢神経障害による呼吸不全、四肢麻痺を来した可能性があり、GFAP-A における末梢神経障害の合併は重症化要因の一つと考えられる。

GFAP-A における末梢神経の障害部位は近位部～神経根とする報告もある。Paul らは末梢神経障害で発症した 5 例を含む 6 例（年齢中央値 69 歳）について検討し、4 例に近位筋の障害、1 例に MRI で末梢神経近位部に造影効果、3 例に電気生理学的に神経根の脱髄を示唆する所見（F 波の消失や延長など）であった¹³⁾。Theuriet らは末梢神経障害を伴った 25 例について検討し、脳神経単独障害例を除く 11 例（平均 51 歳）中 7 例（64%）で下肢近位筋の障害、4 例に MRI で神経根の造影効果、ほぼ全例（10 例）で F 波潜時が延長し、病態として末梢神経近位部～神経根の脱髄を推測している¹⁴⁾。感覚神経については 1 例のみで sensory neuronopathy の記載があり、障害された例は稀であったと思われる。最重症時 mRS は 19 例（72.0%）で 0~2、

4 例 (28.0%) で 3~6 と軽症例が大半を占めた。同グループは Deng らの報告に触れ、電気生理学的所見の解釈の違いによる障害部位の誤りの可能性を指摘し、GFAP-A に伴う末梢神経障害は典型的慢性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー (typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 typical CIDP と略記) に類似した近位部と遠位部の運動感覚障害を呈するが、電気生理学的基準を満たすことは稀である点で、atypical CIDP-like と表現している。しかし、運動神経が優位に障害される点は共通するものの、両者の発症年齢や臨床症状は異なり、別の病態を見ている可能性は否定できない。本例は多発軸索型神経障害と考えられ、最重症時に重度の運動機能障害を伴っていた点を含め、臨床像は Deng らの報告と合致していた。これらの異なる臨床像は、Critical illness neuropathy の合併や、CIDP のような自己免疫性疾患と同様に、複数の病態を含んでいるかもしれない。

GFAP-A 患者が末梢神経障害を来す病態については不明な点が多い。GFAP は中枢神経アストロサイトのみでなく、末梢の non-myelinating Schwann cell (NMSC) に存在することが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、NMSC は C 線維や神経筋接合部のシナプス前末などで確認されているが、髄鞘や軸索での発現は確認されていない。病理学的には中枢神経病変と類似した T 細胞主体の血管周囲の炎症細胞浸潤が観察され、共通の障害機序が想定されるが、運動神経優位に障害が生じる点も含め、末梢神経障害をきたす病態は不明である¹³⁾。

運動性軸索型多発神経障害を合併した重症 GFAP-A の 1 例を報告した。極期に人工呼吸器管理を要するような重度の運動機能障害を伴う例では、末梢神経障害の合併も念頭に置く必要がある。報告により臨床像や推測される病態が異なるため、今後さらなる症例の蓄積が必要と思われる。

文 献

- 1) Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
- 2) 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.
- 3) Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics

- of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol* 2019;332:91-98.
- 4) Dumonceau AG, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology* 2021;98:e653-e668.
- 5) 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.
- 6) Long Y, Liang J, Xu H. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018;25:477-483.
- 7) Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol* 2018;321:157-163.
- 8) 村上圭秀, 宮本勝一, 小代麻由ら. 抗ガングリオシド抗体陽性の末梢神経障害を伴った自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの 1 例. *末梢神経* 2022;33:336.
- 9) Zarkali A, Cousins O, Athauda D, et al. Glial fibrillary acidic protein antibody-positive meningoencephalomyelitis. *Pract Neurol* 2018;18:315-319.
- 10) Sota N, Teppei F, Masayuki M, et al. Self-remitting elevation of adenosine deaminase levels in the cerebrospinal fluid with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2021;60:3031-3036.
- 11) Qin N, Wu X, Wang J, et al. Case report: autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy misdiagnosed as tuberculous meningitis. *Front Neurol* 2023;14:1123603.
- 12) Deng B, Wang J, Qiu Y, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of peripheral neuropathy in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: an observational study and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:175628642311648.
- 13) Paul P, McKeon A, Pittock SJ, et al. GFAP IgG-associated inflammatory polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2020;343:577233.
- 14) Theuriet J, Cluse F, Gravier-Dumonceau A, et al. Peripheral nervous system involvement accompanies central nervous system involvement in anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody-related disease. *J Neurol* 2023;270:5545-5560.
- 15) Griffin JW, Thompson WJ. Biology and pathology of nonmyelinating Schwann cells. *Glia* 2008;56:1518-1531.
- 16) Cristobal CD, Lee HK. Development of myelinating glia: an overview. *Glia* 2022;70:2237-2259.

謝辞: 本症例を報告するにあたり、髄液中抗 GFAP α 抗体の測定検査を施行いただきました岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野の木村暁夫先生、下畑享良先生に深く御礼を申し上げます。

COI: 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。

***Corresponding author:** 大橋信彦

長野赤十字病院神経内科 (〒 380-8582 長野県長野市若里 5 丁目 22 番地 1)

Peripheral neuropathy associated with severe glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy: a case report

Nobuhiko Ohashi, M.D., Ph.D., Shota Kamijima, M.D., Rie Watanabe, M.D. and Ko-ichi Tazawa, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Nagano Red Cross Hospital

Abstract: A 44-year-old man was admitted due to a fever. He developed unconsciousness and respiratory failure, necessitating mechanical ventilation. After the administration of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin for suspected autoimmune encephalitis, his consciousness and respiratory state improved. However, he exhibited pronounced tetraparesis and impaired sensation below the neck. A spinal MRI revealed swelling of the entire spinal cord, indicating myelitis. Deep tendon reflexes were diminished in all extremities, and a nerve conduction study confirmed motor-dominant axonal polyneuropathy. Subsequently, he developed a fever and headache. Brain MRI demonstrated FLAIR hyperintensities in the basal ganglia and brain stem. CSF analysis for anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody turned out positive, leading to the diagnosis of GFAP astrocytopathy. Although the steroid re-administration improved muscle strength in his upper limbs and reduced the range of diminished sensation, severe hemiparesis remained. Severe GFAP astrocytopathy can be involved with polyneuropathy. Early detection and therapeutic intervention for this condition may lead to a better prognosis.

Key words: glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP), peripheral neuropathy, polyneuropathy

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:403-407

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001940