

## 症例報告

# 視神経乳頭浮腫、小脳性運動失調を認め多彩な自覚症状を伴った自己免疫性 glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A) の1例

米須 まりも<sup>1)</sup>, 細川 明子<sup>1)\*</sup>, 油谷 健司<sup>2)</sup>, 木村 暁夫<sup>3)</sup>, 下畑 享良<sup>3)</sup>, 中野 美佐<sup>1)</sup>

1) 市立吹田市民病院脳神経内科

2) 市立吹田市民病院放射線診断科

3) 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

**要旨**：59歳男性。3か月前より視覚異常、嘔気、頭痛、体重減少が出現した。両眼に高度の視神経乳頭浮腫を認め、当科受診。軽度の小脳性運動失調を呈した。脳脊髄液圧亢進、蛋白上昇・細胞数増多、オリゴクローナルバンド陽性、頭部造影MRIで両側側脳室周囲に多発性線状血管周囲放射状造影効果を認めた。ステロイド治療で自覚所見は著明に改善した。脳脊髄液中 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体陽性が判明し、GFAP アストロサイトパチーと診断した。重篤な視力喪失を来した報告例もあるため、視神経乳頭浮腫や、造影MRIで放射状造影効果を認めた場合は、GFAP アストロサイトパチーを鑑別し、早期の治療介入が望まれる。

**Key words**：髄膜炎、自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー、頭蓋内圧亢進、視神経乳頭浮腫、小脳性運動失調

## はじめに

自己免疫性 glial fibrillary acidic protein アストロサイトパチー (autoimmune GFAP astrocytopathy, 以下 GFAP-A と略記) は、2016年に Fang らにより新たに提唱された、免疫治療が奏効する自己免疫性髄膜炎である<sup>1)</sup>。その特徴として、初期に発熱や頭痛を来し、亜急性の経過で意識障害、排尿障害、髄膜刺激徴候、運動失調、不随意運動などを呈することが知られているが、視神経乳頭浮腫を伴う視覚障害も32%で見られる<sup>2)</sup>。今回我々は、視覚異常を主訴に受診し、両眼のうっ血乳頭（頭蓋内圧亢進を伴う視神経乳頭浮腫）、小脳性運動失調、頭部造影MRIでの側脳室周囲から放射状に広がる線状血管周囲放射状造影効果 linear perivascular radial gadolinium enhancement pattern (LPRGE) を認めたことから GFAP-A を疑い、脳脊髄液の GFAP 抗体陽性にて診断に至り、ステロイド治療で良好な経過を得た1例を経験した。視神経乳頭浮腫を伴う GFAP-A について文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：59歳、男性

主訴：視覚異常、嘔気、食思不振、体重減少

既往歴：2019年大腸癌手術、逆流性食道炎、突発性難聴。

生活歴：営業職、喫煙歴20本×37年、飲酒歴ビール350ml 週2日。

家族歴：父胃癌、妹大腸癌。

現病歴：2021年4月書字の際手指のふるえを自覚した。7月

から間欠的に白や緑色の光や、黒い虫のようなものが見える視覚異常を自覚した。8月より嘔気、食思不振、2か月で12kgの体重減少が出現した。9月から頭痛が起り睡眠障害も認め、心療内科より抗うつ薬を処方されたが無効であった。9月中旬より視覚異常が常時出現するようになり、近医眼科で両眼に高度の視神経乳頭浮腫を認めたため、当院脳神経外科を受診。単純脳MRIで異常なし、脳脊髄液検査で脳脊髄液圧亢進、蛋白上昇と細胞数増多を認めたため、脳炎を疑われ当科に紹介された。

初診時所見：身長170cm、体重68kg、体温36.5°C、血圧107/69mmHg、心拍数95回/分。一般内科所見異常なし。

神経学的所見：意識清明、髄膜刺激徴候なし。眼底検査で両側視神経乳頭の浮腫と発赤を認めた (Fig. 1A)。脳神経は軽度の失調性構音障害を認める以外は異常なし。四肢筋力低下なし。両下肢腱反射は減弱。四肢病的反射陰性。感覚系異常なし。小脳系は回内回外、鼻指鼻試験、膝踵試験とも軽度拙劣で、企図振戦を認めた。片足立ち可能、継ぎ足歩行やMann肢位は不安定であった。Romberg徴候陰性であった。Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) スコア7点。錐体外路系異常なし。安静時及び姿勢時振戦はなかった。

検査結果：血液検査では白血球7,590/μl、CRP 0.3 mg/dl、AST 31 U/l、ALT 47 U/l、LDL 226 mg/dl、TCho 291 mg/dl と上昇。VitB1 23 ng/ml、Na 134 mmol/l。腫瘍マーカー (CEA、AFP、CA19-9、PSA、Pro GRP、可溶性IL-2受容体抗体) は基準範囲内であった。抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗TPO抗体、抗Tg抗体、抗β2GPI抗体、抗カルジオリピンIgG抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、ACE、リゾチー



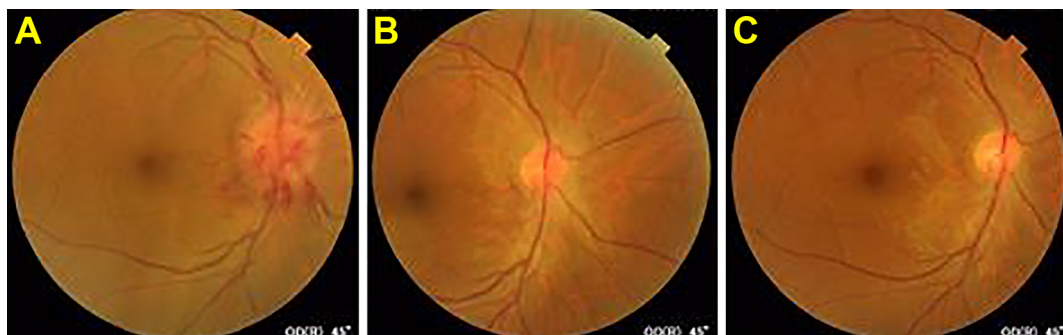


Fig. 1 Funduscopy of the patient (right side).

The optic disc was edematous and red at first visit (A). Optic disc edema gradually improved after steroid therapy (B = 1.5 month after, C = 5 month after). X = First visit

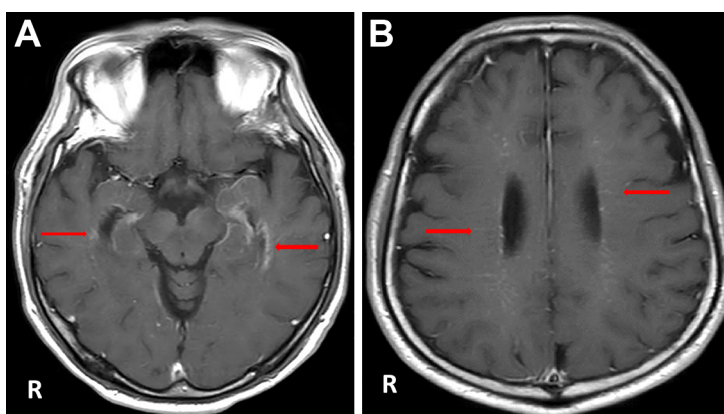


Fig. 2 Brain Contrast MRI at first visit.

Gadolinium-enhanced brain MRI showed enhancement around the inferior angle of the bilateral lateral ventricles (A arrows) and a linear perivascular radial enhancement pattern (B arrows).

ム、アクアポリン 4 抗体、myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体はいずれも陰性であった。脳脊髄液検査では、初圧 230 mmH<sub>2</sub>O、細胞数増多 28/μl (すべて単核球)、蛋白 99 mg/dl と上昇、オリゴクローナルバンド陽性、IL-6 10.9 pg/ml と軽度上昇していた。IgG index 0.7、ミエリン塩基性蛋白は感度以下、結核菌 PCR 陰性、単純ヘルペス PCR 陰性。脳脊髄液のフローサイトメトリーでは腫瘍性増殖なし。脳脊髄液細胞診で異形細胞を認めなかった。眼科検査では視力、眼圧、フリッカー値は正常であった。頭部造影 MRI で、両側脳室下角周囲に増強される病変と (Fig. 2A)、左右対称性に LPRGE を認めた (Fig. 2B)。胸腹部造影 CT や上下部消化管内視鏡検査に異常はなかった。

経過：初回の脳脊髄液検査後、嘔気、頭痛、小脳性運動失調所見は軽度改善を認め、SARA スコアは 7 点から 3.5 点となった。しかし依然として視神経乳頭浮腫と小脳性運動失調所見が残存した。発症から 3 か月の亜急性の経過で進行し、新たな中枢神経巣所見を呈し、脳脊髄液の細胞増多を認め、他の疾患が除外できたため、possible 自己免疫性脳炎の Graus 基準を満たした<sup>1)2)</sup>。2021 年 11 月からステロイドパルス療法 (症状が軽かったためメチルプレドニゾロン 500 mg/日) 施行後、プレド

ニゾロン (PSL) 内服 30 mg/日 (0.5 mg/kg) で後療法を開始し漸減した。頭痛、嘔気、全身倦怠感はステロイドパルス開始直後から消失し、小脳性運動失調も軽減した。PSL 10 mg/日の時点で、SARA スコアはパルス前 3.5 点から 1 点に改善した。体重も徐々に増加し、元に戻った。視神経乳頭浮腫も徐々に改善し、2022 年 3 月には消失した (Fig. 1C)。2022 年 3 月 PSL 9 mg/日に減量した際に、数日間企図振戦の再燃と左目の点が多数見えるような症状が間欠的に出現するエピソードがあった。頭部造影 MRI を再検したところ、初回に認めた増強域は不明瞭化していたが、左扁桃核内側に新たに小さな増強域が出現していた。その際、放射線科医より GFAP-A の可能性を指摘され、脳脊髄液 GFAP 抗体測定を cell based assay にて行い陽性が判明し GFAP-A と診断した。PSL を 10 mg に増量し、現在 7 mg/日で 2 年間再発なく経過している (Fig. 3)。

## 考 察

GFAP-A は、脳脊髄液中の GFAP IgG が陽性で髄膜脳炎や脊髄炎等来し、ステロイドを含めた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 Lennon らのグループにより初めて報告された<sup>3)</sup>。GFAP はアストロサイト

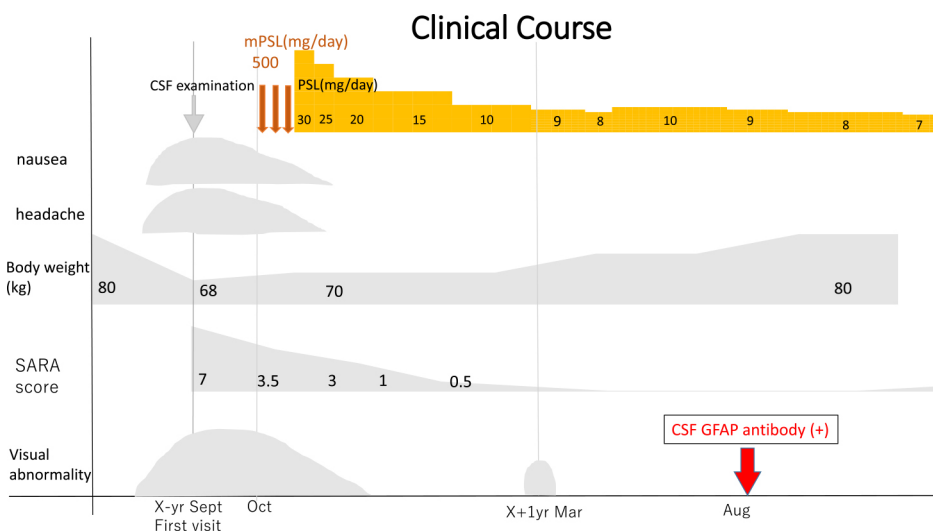


Fig. 3 Clinical course of the patient.

After cerebrospinal fluid examination, nausea, headache, and cerebellar ataxia slightly improved. However, the symptoms still remained, so steroid pulse therapy was performed in November 2021, followed by post-therapy with oral prednisolone 30 mg/day, which was gradually tapered off. Nausea, headache, visual abnormality and cerebellar ataxia disappeared after the pulse started. At 10 mg/day of prednisolone, the SARA score improved from 3.5 points to 1 point. His body weight returned to normal. Currently, the patient is stable on prednisone 7 mg/day.

に存在する中間径フィラメントであり、その中のアイソフォームの一つである GFAP $\alpha$  に対する自己抗体が臨床的に特異性の高いバイオマーカーと判明した<sup>4)</sup>。

岐阜大学における GFAP-A 患者 87 例の臨床像の検討では<sup>5)</sup>、運動異常症が 85%、運動失調 49%、振戦 45%、ミオクローヌス 37% が認められた。これらの運動異常症は GFAP-A の早期診断を容易にする臨床的特徴として役立つ。より高齢発症例にこの 3 症状を呈しやすい<sup>6)</sup>。排尿障害も頻度が高く 77%、意識の変化 76%、項部硬直 64%、発熱 64%、頭痛 51%、認知機能障害 48%、心身症 43% も認められる。平均年齢は 51 歳で男性が 64% であった。我々の症例においては発症年齢が 59 歳とやや高く、小脳性運動失調を認めていた。発熱や項部強直はなかったが頭痛が経過中出现した。脳脊髄液蛋白は平均 146 mg/dl と高値でリンパ球優位の細胞増多が特徴とされ<sup>5)</sup>、本症例も蛋白 99 mg/dl と高く細胞数も軽度増加していた。GFAP-A では他の自己抗体として、NMDA 抗体、アクアポリン抗体等を認めることが知られている<sup>7)</sup> が、本例においては、探索した範囲ではその他の自己抗体は陰性であった。鑑別診断として、多発性硬化症、血管炎、サルコイドーシス、結核、リンパ腫様肉芽腫症、MOG 抗体関連疾患を考えたが、否定的であった。

腫瘍合併例が GFAP-A の 24~38%<sup>7)</sup> に認められ、卵巣奇形腫、乳癌、下垂体線腫、聴神経腫瘍、大腸癌他が検出されている。本例においては今回入院中に腫瘍は見つからなかったが、GFAP-A 発症 2 年前に大腸癌に罹患しており、GFAP-A 患者における腫瘍の精査は積極的になされるべきと考えられた。

GFAP-A の病変は大脳皮質下白質、大脳基底核、視床、脳梁膨大部、脳幹、小脳、脊髄に及び、LPRGE が約半数にみられる<sup>7)</sup>。本症例は自覚症状は多彩であったが、小脳性運動失調、両側性の視神経乳頭浮腫が見られたことと頭部造影 MRI で

LPRGE が存在したことが診断の鍵となった。視神経撮影条件で、両側視神経の腫大や造影効果は認めず、視覚症状は視神経炎ではなく視神経乳頭浮腫によるものと考えた。

本症例では、視覚症状と視神経乳頭浮腫があり脳脊髄液圧上昇が見られたことが特徴的であった。Fang らの報告<sup>3)</sup> では視神経乳頭浮腫を 7 名に認めたが、頭蓋内圧亢進は見られなかった。髄膜炎や脊髄炎を伴う GFAP-A 患者の一部で両側性に視神経乳頭浮腫所見を伴うことが知られており、Chen らの報告<sup>8)</sup> GFAP-A 患者 40 例中 10 例に両側性視神経乳頭浮腫を認め、ほとんどの症例で視力が保たれており頭蓋内圧は通常正常か亢進はあっても軽度であることが特徴であった。以上より GFAP-A において視神経乳頭浮腫の発生機序として頭蓋内圧亢進が直接の原因ではないと考えられている<sup>8)</sup>。一方、重篤な頭蓋内圧亢進と両側性視神経萎縮・視力喪失を来した GFAP-A の報告もある<sup>9)10)</sup>。

GFAP は網膜の特に Müller 細胞の end foot 内にみられ、GFAP 抗体陽性脳脊髄炎の標的となりうる<sup>11)</sup>。網膜-血管関門の破綻を起こし、視神経乳頭浮腫を生じうる<sup>11)</sup>。GFAP のノックアウト実験で、脳血管関門の局所的な障害が起こりうる<sup>12)</sup>。MRI で特徴的な LPRGE も静脈性の病態を支持している<sup>8)13)</sup>。GFAP-A 患者のフルオレスセイン蛍光眼底造影では、顕著な細静脈漏出が示された。このことから GFAP-A 抗体陽性髄膜炎の根本的な病因が主に静脈炎症に関与している可能性があることが示唆され<sup>8)13)</sup>、視神経浮腫は炎症性の血管炎からくる乳頭炎の可能性もある<sup>8)</sup>。

また本症例では軽度の小脳失調を認めた。大脳皮質から小脳への求心路は、大脳皮質から内包、橋核を経て対側の小脳外側皮質に行き、特に企図運動に関する情報を送っている<sup>14)</sup>。GFAP-A の脳室周囲から半卵円中心に放射状に広がる病変により、大



脳皮質から内包に行く経路に機能障害が起こることが小脳性運動失調に関連している可能性を考えた。

GFAP-A の治療は一般的にはステロイド反応性が良好であり、大半は単相性の予後をたどる<sup>7)</sup>が、中には本例のように再発性なこともある。ステロイド点滴、免疫グロブリン、血漿交換の急性期治療後、経口ステロイド、難治例では cyclophosphamide、Mycophenolate mofetil、azathioprine などが用いられる<sup>15)</sup>。本例では軽度の再発がありステロイドパルス施行後経口ステロイドで経過を見ている。

本症例は亜急性に多彩な臨床症状を呈したが、他覚的には小脳性運動失調を認める程度であったため診断に苦慮したが、両側性の視神経乳頭浮腫と造影 MRI での LPRGE 所見が診断の一助になった。視覚症状が存在する場合には GFAP-A の再発率がより高いという報告があり<sup>13)</sup>、視覚症状を調べることは予後予測の観点からも重要であると考えた。また失明症例もあるため、早期の治療介入が望ましい。

## 文 献

- 1) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15:391-404.
- 2) 木村暁夫. 自己免疫性脳炎の診断と治療. *日内会誌* 2021; 110:1601-1610.
- 3) Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
- 4) 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.
- 5) Kimura A, Takekoshi A, Shimohata T. Characteristics of movement disorders in patients with autoimmune GFAP astrocytopathy. *Brain Sci* 2022;12:462.
- 6) Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J Neuroimmunol* 2019; 332:91-98.
- 7) Gravier-Dumonceau A, Ameli R, Rogemond V, et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology* 2022;98:e653-e668.
- 8) Chen JJ, Aksamit AJ, McKeon A, et al. Optic disc edema in glial fibrillary acidic protein autoantibody-positive meningoencephalitis. *J Neuro-ophthalmol* 2018;38:276-281.
- 9) Canissario R, Samkoff L, Jean MJ, et al. GFAP astrocytopathy presenting with profound intracranial hypertension and vision loss. *J Neuroimmunol* 2022;373:577976.
- 10) Mabrouki FZ, Aziouaz F, Sekhsoukh R, et al. Subacute blindness revealing an autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Cureus* 2021;13:e17588.
- 11) Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glianeuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:1-40.
- 12) Liedtke W, Edelmann W, Bieri PL, et al. GFAP is necessary for the integrity of CNS white matter architecture and long-term maintenance of myelination. *Neuron* 1996;17:607-615.
- 13) Greco G, Masciocchi S, Diamanti L, et al. Visual system involvement in glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: two case reports and a systematic literature review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200146.
- 14) Kretschmann HJ, Weinrich W. 真柳佳昭訳. 脳の機能解剖と画像診断. 東京: 医学書院; 2013. p. 394.
- 15) Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Curr Opin Neurol* 2019;32:452-458.

本報告の要旨は、第 125 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

**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、団体はいずれも有りません。

**\*Corresponding author** : 細川明子

市立吹田市民病院脳神経内科 (〒 564-8567 吹田市岸部新町 5 番 7 号)

## A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with various symptoms such as optic disc edema and cerebellar ataxia

Marimo Yonesu, M.D.<sup>1)</sup>, Akiko Hosokawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kenji Yutani, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Akio Kimura, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Misa Nakano, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurology, Suita Municipal Hospital

2) Department of Radiology, Suita Municipal Hospital

3) Department of Neurology, Gifu University

**Abstract:** A 59-year-old man had developed visual abnormality, nausea, headache, and weight loss since three months before. The ophthalmologist found severe optic disc edema in both eyes, and referred him to our hospital. The patient had mild cerebellar ataxia. Increased cerebrospinal fluid pressure, increased protein and cell counts, positive oligoclonal band, and contrast-enhanced head MRI showed multiple linear perivascular radial gadolinium enhancement around bilateral lateral ventricles. His subjective and objective findings significantly improved with steroid treatment. The cerebrospinal fluid was found to be positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies, and a diagnosis of GFAP astrocytopathy was obtained. When optic edema or radial contrast effects was observed on contrast-enhanced MRI, GFAP astrocytopathy should be considered. Prompt immunotherapy is required to circumvent the development of permanent visual impairment.

**Key words:** meningoencephalitis, autoimmune GFAP astrocytopathy, increased intracranial pressure, optic disc edema, cerebellar ataxia

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:408-412

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001949