

自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの臨床像の検討

研究協力者 木村暁夫¹⁾

共同研究者 吉倉延亮¹⁾、林 祐一¹⁾、犬塚 貴²⁾、下畑享良¹⁾

研究要旨

近年海外から報告された自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー患者の検索と患者の臨床像を検討した。結果、14 例の患者を同定した。患者の臨床像は、髄膜炎症状で発症し、亜急性に進行する意識障害、不随意運動（振戦・ミオクローヌス）、腱反射亢進、四肢体幹失調、自律神経障害を呈する。自己免疫性脳炎（特に ADEM）、原因不明の髄膜炎・髄膜脳脊髄炎として臨床診断されるケースが多く、低ナトリウム血症を高率に合併する。時に卵巣奇形腫を合併し、その場合は抗 NMDAR 脳炎を合併することがある。髄液細胞数と蛋白量の上昇を認め、髄液細胞増多は長期にわたり遷延する。病初期に髄液 ADA が一時的に高値を示すことが多い、頭部 MRI 検査では、両側視床後部の対称性 T2 高信号病変と、脳室から放射状に伸びる線状の血管周囲の造影効果を認めることがある。脳血流シンチグラフィでは主に前頭葉の血流低下を認める。急性期にはステロイド治療が奏功するが、約半数にプレドニゾロンの後療法を必要とする。予後は良好である。といった特徴を明らかにした。

研究目的

近年、髄液中で抗 GFAP 抗体（GFAP-IgG）が陽性となり、ステロイド治療が奏功する髄膜脳脊髄炎、すなわち“自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー”が海外より報告された¹⁾。一方、本邦では同疾患の報告はなく、今回その実態を明らかにすることを目的として、研究を行った。

研究方法

対象：2002 年 10 月から 2018 年 10 月までの期間における当院入院患者の中、炎症性中枢神経疾患 225 例（自己免疫性 98 例、感染性 58 例、原因不明 69 例）と機能性神経疾患 35 例。

方法：対象患者全例の髄液を用い GFAP を HEK293 細胞に発現させて行う cell based

assay(CBA) と、ラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色で髄液 GFAP-IgG を検索した。その後、両方法でともに陽性となった患者の臨床像を後方視的に検討した。

研究結果

14 例で髄液 GFAP-IgG を検出した。これは炎症性中枢神経疾患 225 例中の約 6.7%に該当した。抗体陽性患者の臨床診断名は、自己免疫性脳炎が 5 例（ADEM4 例、抗 NMDAR 脳炎 1 例）、原因不明の髄膜炎もしくは髄膜脳脊髄炎が 8 例、梅毒性髄膜脳脊髄炎が 1 例だった。年齢の中央値は 44 歳で、男女比は 8:6 であった。2 例（14%）で腫瘍を合併し、いずれも卵巣奇形腫であった。その他自己抗体の合併に関しては、1 例で抗 NMDAR 抗体を認めた。初期症状は

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野, 2) 岐阜市民病院神経内科

発熱(n=13, 93%)、頭痛(n=11, 79%)が多く、発症から入院までの日数は9.5(6.3-14)日[中央値(IQR)]、経過中に意識障害(n=11, 79%)、髄膜刺激徴候(n=10, 71%)、ミオクローヌス・振戦(n=9, 64%)、腱反射亢進(n=8, 57%)、自律神経障害(n=8, 57%)、四肢・体幹失調(n=6, 43%)、を認めた。入院中の合併症として、低Na血症を高率に合併した(n=8, 57%)。髄液一般検査では、単核球優位の細胞増多148(42-226)/ μ L[中央値(IQR)]と蛋白量195(156-225)mg/dLの上昇を認めた。髄液細胞増多は1ヶ月以上にわたり遷延し、一部には3ヶ月以上にもわたる症例も存在した。また、病初期に髄液ADAが一時的に高値を示すことが多く、結核性髄膜炎との鑑別が問題となった症例も存在した。

神経画像検査に関しては、全例で頭部MRI検査が行われ、その中の9例(64%)に異常所見を認めた。その内容は基底核領域・視床・大脳白質・脳幹の高信号変化であった。特に視床の病変は特徴的であり、両側視床後部に対称性にT2高信号変化を認めた症例が6例(43%)存在した。9例で頭部造影MRI検査を行い、その内の7例(78%)に異常造影効果を認めた。既報告で特徴とされる脳室から放射状に伸びる線状の血管周囲の造影効果(linear perivascular radial enhancement)を、44%に認めた。脳血流シンチグラフィ検査を7例で行い、全例で前頭葉の血流低下を認めた。脳波検査は10例で行われ、全例で全般性徐波の混入を認めた。

治療に関しては、13例(93%)で、ステロイド点滴治療が行われ、発症から開始までの中央値は14日であった。7例(50%)でプレドニゾロンの後療法が、177(105-319)日

間[中央値(IQR)]施行された。IVIgは2例(14%)で施行され、人工呼吸器管理を3例(21%)で必要とした。予後は良好で、入院時のmRSは5(5-5)[中央値, IQR]であったのが、最終観察時には0.5(0-1.75)であった。入院期間は48(26-77)日[中央値, IQR]、後遺症として3例に排尿障害を認め、退院後の再発例は現時点では認めていない。

考察

自己免疫性GFAPアストロサイトパチーは、本邦においても決して稀な疾患ではなく、その臨床像は海外からの報告に類似するものであった。一方、本疾患の病態機序に関しては、未だ十分解明されておらず、今後の検討が必要と考えられた。

結論

- ・本邦における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床像を明らかにした
- ・ステロイド反応性の髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎の診断マーカーとして、髄液GFAP-IgGの検索は重要である

文献

1. Fang B, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. JAMA Neurol. 73, 1297-1307, 2016.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし