

症例報告

抗 Hu 抗体, 抗 GluRe2 抗体ともに陽性で辺縁系脳炎を合併した
末梢神経障害の 1 例

鮫島 祥子 立石 貴久 荒畑 創
重藤 寛史 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 75 歳男性である。74 歳時に歩行困難、全身痙攣のため前医に入院したが、意識障害、四肢筋力低下が遷延し当科へ転院した。入院時に意識障害、遠位筋優位の筋萎縮、筋力低下をみとめ、頭部 MRI で両側海馬に T₂ 高信号域を、神経伝導検査で運動神経優位の末梢神経障害をみとめた。胸部 CT にて肺門部のリンパ節腫脹と同部位への FDG-PET での集積をみとめた。血清抗 Hu 抗体、抗 GluRe2 抗体が陽性で、傍腫瘍性神経症候群による辺縁系脳炎、末梢神経障害が示唆された。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を施行し、臨床症状、検査所見ともに改善した。複数の抗神経抗体陽性例の報告はまれで、抗 Hu 抗体と抗 GluRe2 抗体の重複陽性例にて IVIg が有効である可能性が示唆された。

(臨床神経 2010;50:467-472)

Key words：傍腫瘍性神経症候群, 抗Hu抗体, 抗GluRe2抗体, 免疫グロブリン静注療法

はじめに

傍腫瘍性神経症候群において発現する抗神経抗体は幾つか存在し、個々に特有な神経症状をひきおこすことが知られている¹⁾。また複数の抗神経抗体が陽性であった傍腫瘍性神経症候群についてその臨床的特徴が報告されている^{2)~4)}。今回、血清中の抗 Hu 抗体、抗 GluRe2 抗体がともに陽性で、辺縁系脳炎および運動神経優位の末梢神経障害を呈した傍腫瘍性神経症候群を経験した。これらの 2 抗体が陽性であった例の報告は学会抄録の 1 例のみで⁵⁾、詳細な臨床的特徴は報告されていない。本症例は IVIg により神経症候が改善しており、貴重な症例と考えられたため考察を加え報告する。

症 例

症例：75 歳、男性

主訴：意識障害、四肢の筋力低下

既往歴：24 歳 肋膜炎, 54 歳 十二指腸潰瘍, 70 歳 心筋梗塞。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙 15 本/日×50 年, 飲酒 なし。

現病歴：2004 年 9 月よりふらつきが出現。翌 10 月近医を受診し、衝動性眼球運動障害、下向き眼振、および感覚障害を指摘された。翌 2005 年 2 月には症状は自然軽快した。また、

同時期に当院呼吸器科にて肺門部リンパ節腫脹を指摘され、FDG-PET でも同部位に集積をみとめた。そのため超音波内視鏡下に経気管支的穿刺吸引細胞診を施行したが悪性細胞はみとめなかったため、経過観察となった。2006 年 3 月頃より手指遠位部のじんじん感と筋力低下による歩行困難が、8 月には一過性の意識消失発作や全身痙攣、意識障害が出現した。その後も歩行障害が進行性に増悪し、上肢遠位の筋力低下も出現し、物をよく落とすようになったため、同月下旬前医に入院した。入院後リハビリテーションにて一時的に改善したものの、10 月中旬から意識障害、四肢の筋力低下が悪化したため、2007 年 1 月上旬当科へ紹介入院となった。

入院時現症：一般身体所見では身長 157cm, 体重 42kg, 体温 36.6℃, 血圧 107/68mmHg, 脈拍 68/分, 貧血, 黄疸なく、胸腹部に異常はみとめなかった。神経学的には意識レベルは JCS II-10, 眼球運動は両眼の軽度の外転・上転制限はあるものの、眼振はみられなかった。複視はなく、人形の眼現象もみとめなかった。項部硬直はみとめず、両側遠位筋優位の高度な筋萎縮、徒手筋力試験にて近位筋に 4/5, 遠位筋に 1~3/5 程度の筋力低下をみとめた。感覚障害、小脳性運動失調はみとめなかった。口輪筋反射、下顎反射、両側の Babinski 徴候が陽性であった。四肢の腱反射は両側に低下。起立保持、歩行は不能であった。

検査所見：血算では赤血球数 314 万/ μ l, ヘモグロビン 9.9 g/dl, MCV 89.2fL と正球性正色素性貧血をみとめ、白血球数と血小板は正常であった。一般生化学検査では明らかな異常

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

九州大学大学院医学研究院神経内科学

(受付日：2009 年 11 月 25 日)

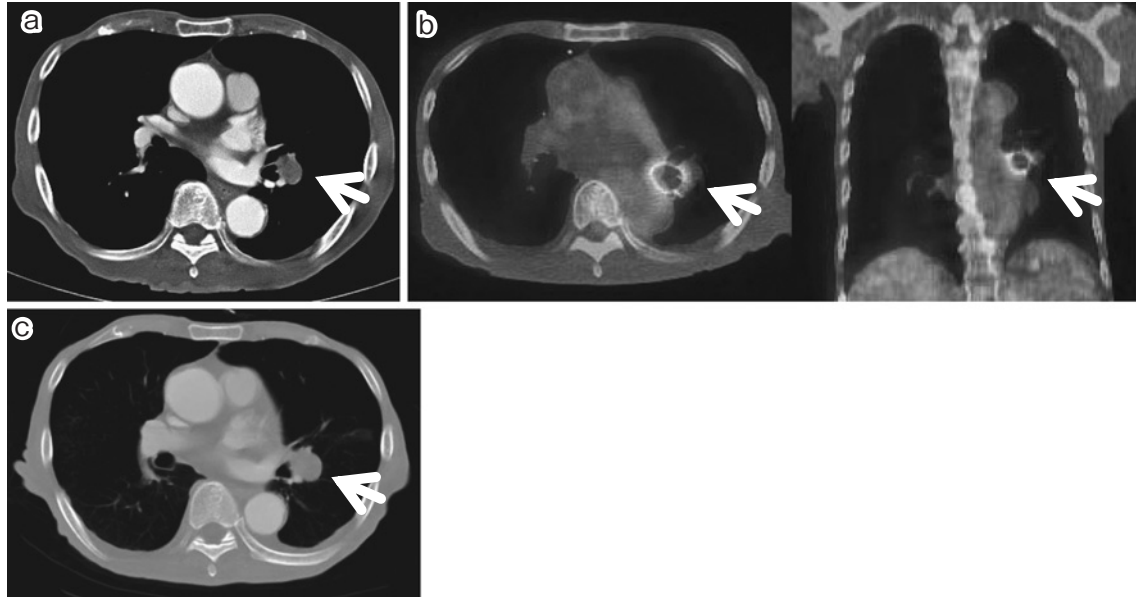


Fig. 1 Contrast-enhanced chest CT and FDG-PET on admission.

- (a) A contrast-enhanced chest CT showing enlarged hilar lymph nodes on the left side. (arrow)
 (b) A FDG-PET image showing FDG accumulation in the left hilar lymph nodes. (arrow)
 (c) The hilar lymph nodes on the left side was enlarged after immunotherapy on the chest CT. (arrow)

をみとめず、甲状腺機能は正常、腫瘍マーカーではCEA 4.7 ng/ml と軽度上昇していた。脳脊髄液検査では外観は無色透明、細胞数2/μl (すべて単核球)、蛋白124mg/dl、糖65mg/dl (同時血糖95mg/dl) と蛋白上昇をみとめた。抗神経抗体については抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗Ma抗体、抗amphiphysin抗体、抗GluRe2抗体の検索をおこない、血清中の抗Hu抗体、抗GluRe2抗体が陽性であり、髄液中では陰性であった。その他の血清中の自己抗体は陰性であった。胸部造影CTでは左肺門部リンパ節の腫脹があり (Fig. 1a)、FDG-PETにて同部位に集積をみとめた (Fig. 1b)。頭部MRIではT₂FLAIRにて両側側頭葉内側に軽度萎縮をともなった高信号をみとめたが、造影はされなかった (Fig. 2a)。脳血流SPECTでは前頭葉の血流低下をみとめたが、海馬領域の明らかな血流変化はなかった (Fig. 2b)。覚醒時脳波では汎発性に中等振幅の不規則徐波が出現していたが、発作波はみとめなかった。末梢神経伝導検査では、運動神経で右正中神経の複合筋活動電位 (CMAP) は誘発されず、左正中神経、両側尺骨神経では遠位潜時 (DL) の延長、CMAPの低下、運動神経伝導速度 (MCV) の低下、右脛骨神経ではMCVの低下をみとめた (Table 1)。感覚神経では感覚誘発電位振幅 (SNAP) の低下をみとめたが、感覚神経伝導速度 (SCV) は正常であった。針筋電図では右上腕二頭筋、右第一背側骨間筋で多相性運動単位電位がみられ、右上腕二頭筋では陽性棘波や線維束性収縮電位などの急性脱神経所見がみとめられた。

臨床経過：入院時より呼びかければ開眼する程度であり意識障害は遷延していた。2007年1月中旬と2月中旬に抗痙攣薬の内服中に2回の痙攣発作をみとめたが、いずれも自然軽

快した。頭部MRIにて辺縁系脳炎を示唆する所見をみとめ、末梢神経伝導検査で軸索性、脱髄性の混合性末梢神経障害をみとめたが明らかな伝導ブロックは指摘できなかった。また血清の抗神経抗体陽性であり、原発巣は明らかではないものの以前からFDG-PETにて集積をともなう左肺門部リンパ節腫脹があることから、傍腫瘍性神経症候群にともなう症状と考えた。2月下旬からIVIg (14.75g/日) を5日間施行した。IVIg施行後、意識障害はJCS I-3程度に改善し、日中の傾眠傾向は改善した。脳波上、徐波成分は減少した。さらに末梢神経伝導検査では一部DLやMCVの改善をみとめたが、MCAPは改善しなかった (Table 1)。またIVIg後10日目に採取した脳脊髄液検査では蛋白65mg/dlと低下した。そのためIVIgは主に辺縁系脳炎症状に対し有効であったと判断し、4月上旬に再度施行した。2回目のIVIg施行後、4月下旬の胸部CTにて左肺門部リンパ節腫脹の軽度拡大をみとめたため (Fig. 1c)、左肺門部リンパ節に対し放射線治療をおこなう目的で、4月下旬当院呼吸器内科へ転科した。5月上旬より肺門部腫瘍に対して2Gy/日 (予定総量60Gy) の放射線照射を開始した。開始当日より細菌性肺炎を合併し、意識障害も出現したため6Gy照射した時点で放射線治療を中止した。細菌性肺炎の感染コントロールが困難となり、6月上旬に死亡した。

考 察

本症例は血清中の抗Hu抗体、抗GluRe2抗体ともに陽性で中枢および末梢神経に障害をみとめた傍腫瘍性神経症候群が示唆される一例である。腫瘍性病変については確定診断には

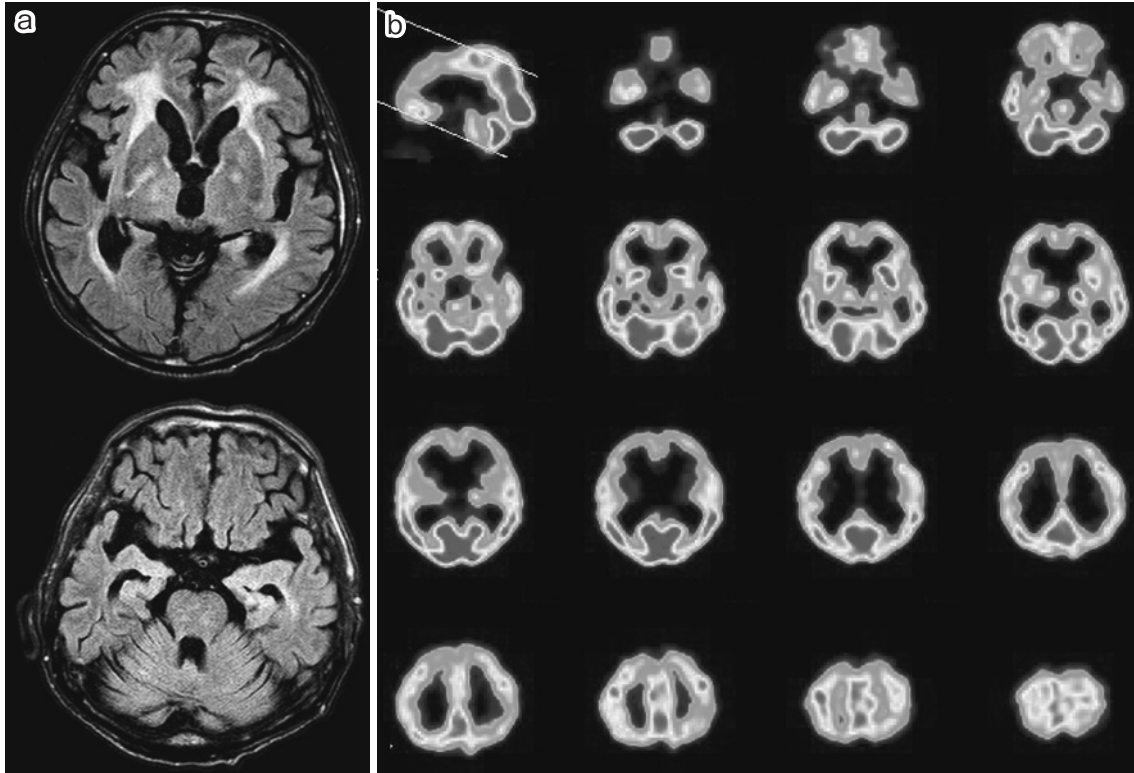


Fig. 2 Brain MRI and SPECT on admission.

(a) FLAIR images of the brain (axial, TR 9,000ms, TE 110ms) showing bilateral high-intensity lesions in the bilateral mesial temporal lobes including the hippocampi.

(b) ^{99m}Tc -SPECT images showing demonstrate moderate hypoperfusion in the bilateral frontal lobes.

至らなかったが、FDG-PETにて集積をともなう肺門部リンパ節の腫脹をみとめ悪性腫瘍の存在が強うたがわれた。

傍腫瘍性神経症候群とは腫瘍の浸潤や転移、治療をともなう神経障害ではなく、その多くにおいて腫瘍にともない神経系を共通抗原とする抗体が出現し、自己免疫的機序により発症する神経障害の一群を称する¹⁾。これは悪性腫瘍全体の1%前後に生じる比較的まれな病態と考えられているが、近年多数の抗神経抗体の報告がなされている。悪性腫瘍の原発巣が同定されていないばあい、検出された抗神経抗体によって特定の腫瘍を想定し原発巣を検索することも可能なため、抗神経抗体の存在は傍腫瘍性神経症候群の診断や腫瘍の早期発見の一助となっている¹⁾。

本症例では抗神経抗体のうち抗Hu抗体、抗GluRe2抗体が陽性であった。抗Hu抗体は古典的な抗神経抗体で細胞内抗原に対する抗体である。肺小細胞癌をともなう多彩な神経障害に出現することが多く、神経症状としては末梢性感覚神経障害、小脳失調、辺縁系脳炎、脳幹脳炎などとの関連が報告されており、多くが神経系の障害を呈するが、複数の神経障害を合併している例も少なくない²⁾。一方、抗GluRe2抗体は中枢神経内の早期の興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っているグルタミン酸受容体(GluR)のNMDA型のひとつであるGluRe2に対する抗体であり、抗Hu抗体とことなり細胞膜抗

原に対する抗体である。GluRの機能は多岐にわたり、生理的には神経回路形成、シナプス可塑性、記憶、学習、神経細胞死などに関与しているとされ⁶⁾、抗GluRe2抗体はRasmussen脳炎、急性非ヘルペス性脳炎、単純ヘルペス脳炎など種々の疾患にともなって出現し、疾患特異性は低い。作用機序に関しても不明な点が多いが、記憶力障害、自律神経症状、辺縁系症状がみとめられるとの報告がある⁷⁾。

これまでも複数の抗神経抗体が陽性であった症例について少数であるが報告がなされている^{2,4)}(Table 2)。その抗神経抗体としては抗Hu抗体に加えて抗Amphiphysin抗体や抗CV-2抗体が散見され腫瘍の原発巣は小細胞癌をふくむ肺癌がもっとも多く、胚細胞腫瘍や前立腺癌、腎癌も報告されている。また原発巣を特定できなかった症例は本症例をふくめ2例であった。神経症状は末梢性感覚神経障害を6例にみとめ、次いで末梢性感覚運動神経障害、小脳失調、辺縁系脳炎、自律神経症状を各3例にみとめている。これらの症状はいずれも抗Hu抗体単独でみられる症状であり、その頻度についても抗Hu抗体単独陽性例との違いは明らかでなかった。治療について検討している症例はさらに限られるが、抗腫瘍療法に良好に反応しているケースが多い。2例にて抗腫瘍療法に加えて血漿交換療法、ステロイド療法など複数の免疫療法を施行していたが、いずれも腫瘍の進行にともないその予後は不

Table 1 Nerve conduction study before and after IVIg treatment.

	Nerve	Before IVIg (R/L)	After 1 st course of IVIg (R/L)
MCV (m/s)	Median	N.E./22.3	N.E./49.4
	Ulnar	28.6/29.6	51.0/ -
	Tibial	39.8/ -	43.5/42.6
	Peroneal	34.9/ -	33.9/ -
Distal latency (ms)	Median	N.E./8.42	N.E./2.42
	Ulnar	3.18/4.50	2.60/ -
	Tibial	5.55/ -	5.00/4.75
	Peroneal	4.50/ -	4.40/ -
CMAP (μ V)	Median	N.E./61	N.E./6.6
	Ulnar	238/162	8.7/ -
	Tibial	4,140/ -	1,610/202
	Peroneal	290/ -	38/ -
SCV (m/s)	Ulnar	46.9/ -	29.3/ -
	Sural	44.3/ -	39.8/ -
SNAP (μ V)	Ulnar	5.4/ -	8.7/ -
	Sural	2.5/ -	1.0/ -

N.E. = not evoked, - = not examined. IVIg = intravenous immunoglobulin

Table 2 Reported cases of paraneoplastic neurological syndrome with plural paraneoplastic autoantibodies including anti-Hu antibody.

Age at onset (years)/ Sex	Anti-neural antibody	Neurological syndrome	Tumor	Effect of antitumor treatment	Immunotherapy	Outcome
Unknown ²⁾	Hu, Amp	sensory & motor neuropathy	SCLC	CR	-	Died of tumor progression
Unknown ²⁾	Hu, Amp	LE, memory loss, depression	lung	CR	Plasma exchange	Died of tumor progression
Unknown ²⁾	Hu, NOVA-1	LE, confusion	germ cell	CR	-	Complete recovery
Unknown ²⁾	Hu, Amp, CV-2	sensory, motor & autonomic neuropathy	NSCLC	-	-	Died of tumor progression
Unknown ²⁾	Hu, Amp	sensory neuropathy	SCLC	-	-	Died of tumor progression
Unknown ²⁾	Hu, CV-2	sensory neuropathy, cerebellar ataxia	SCLC	CR	Steroid	Died of tumor progression
73/M ⁴⁾	Hu, CV-2	sensory neuropathy, cerebellar ataxia	SCPrC, kidney	Unknown	Unknown	Unknown
77/M ⁴⁾	Hu, CV-2	sensory & autonomic neuropathy	SCLC	Unknown	Unknown	Unknown
71/M ⁴⁾	Hu, Amp	sensory & autonomic neuropathy	SCLC	Unknown	Unknown	Unknown
61/M ⁴⁾	Hu, CV-2	sensory neuropathy	not diagnosed	Unknown	Unknown	Unknown
65/M ⁴⁾	Hu, CV-2	sensory & motor neuropathy, cerebellar ataxia	SCLC	Unknown	Unknown	Unknown
75/M (this case)	Hu, GluRe2	LE, motor neuropathy, memory loss	lung susp	NA	IVIg	Died of tumor progression

Amp = amphiphysin, CR = complete remission, IVIg = intravenous immunoglobulin, LE = limbic encephalitis, - = not applicable, SCLC = small cell lung cancer, NSCLC = non-small cell lung cancer, SCPrC = small cell prostate cancer, unknown = no documentation in reports

良であった。免疫療法のみ施行した症例についての報告はない。本症例は腫瘍の原発巣が同定できなかったため、抗腫瘍療法は施行せず免疫療法としてIVIgを施行した。治療により意識障害に関しては脳波所見や日常生活での覚醒度が改善し、末梢神経障害に関しては神経生理検査にて軽度改善にとどまり、IVIgが末梢神経障害よりも辺縁系脳炎症状に有効であったと考えられた。近年、抗 GluRe2 抗体などの細胞膜抗原に対する抗体が陽性である辺縁系脳炎では免疫療法の治療反応性が抗 Hu 抗体陽性例と比較して良好であるという報告がある⁸⁾。また抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群において、末梢神経障害と比較して辺縁系脳炎などの中枢神経症状に対するIVIgをふくむ免疫療法の有効性は乏しいという報告がある^{8)~10)}。そうした中で本症例において辺縁系脳炎症状が改善したことは、抗 GluRe2 抗体が辺縁系脳炎に関与していたために治療に反応した可能性が推察される。本症例と同じく抗 Hu 抗体に加え抗 GluRe2 抗体が陽性であった症例については高橋らが報告した1例のみでその臨床的特徴や治療成績は記載されていないため⁵⁾本症例のみでの検討となった。今後、抗 GluRe2 抗体をふくむ複数の抗神経抗体が陽性である症例に遭遇した際に、積極的に免疫療法を施行することを考慮するか否かを検討するためにも、今後の症例の蓄積と更なる検討が望まれる。

謝辞：抗 GluRe2 抗体を測定していただきました静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩. 傍腫瘍性神経症候群の診断とその意義. 日本内科学会雑誌 2008;97:1761-1763.
- 2) Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;249:745-753.

- 3) Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. Clin Neurophysiol 2005;116:28-34.
- 4) Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. Brain 2002;125:166-175.
- 5) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野. 自己免疫性辺縁系脳炎 病態研究の進歩. 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態. Clinical Neuroscience 2008;26:508-511.
- 6) 飯塚高浩. 自己免疫性辺縁系脳炎 病態研究の進歩. 細胞膜抗原に対する抗体陽性辺縁系脳炎. 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の病態. Clinical Neuroscience 2008;26:516-522.
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野ら. 傍腫瘍性に脳炎症状を呈したと思われる7症例の抗 GluRe2 自己抗体. 神経免疫学(会) 2006;14:71.
- 8) 関 守信, 鈴木重明, 鈴木則宏. 自己免疫性辺縁系脳炎 病態研究の進歩. 細胞膜抗原に対する抗体陽性辺縁系脳炎. 抗 NMDAR 抗体陽性辺縁系脳炎の早期治療. Clinical Neuroscience 2008;26:523-526.
- 9) Uchuya M, Graus F, Vega F, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:388-392.
- 10) Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:479-482.

Abstract**A case of anti-Hu antibody- and anti-GluR ϵ 2 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome presenting with limbic encephalitis and peripheral neuropathy**

Shoko Samejima, M.D., Takahisa Tateishi, M.D., Hajime Arahata, M.D., Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.,
Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report a case of paraneoplastic neurological syndrome with anti-neuronal antibodies, namely anti-Hu and anti-GluR ϵ 2 antibodies in sera. A 72-year-old male had a transient history of eye movement disorder and sensory neuropathy, which improved spontaneously. Two years later, he was admitted to another hospital because of gait disturbance, numbness of the hands and an attack of unconsciousness with generalized convulsion. He was admitted to our hospital with prolonged consciousness disturbance and muscular weakness of all extremities. On admission his consciousness deteriorated slightly without neck stiffness. His cranial nervous system was normal except for incomplete abduction and elevation of both eyes. The patient had severe distal dominant weakness and atrophy in the muscles of all four limbs. Muscle tonus was decreased and hyporeflexia was noted in the four extremities. Plantar response was extensor. Neither sensory disturbance nor ataxia was observed. Cranial MRI showed T₂-weighted high intensity lesions in the bilateral mesial temporal lobes, including the hippocampi. A nerve conduction study revealed motor-dominant peripheral neuropathy with prolonged latency; the amplitudes of compound muscle action potentials were severely reduced in all four limbs and those of sensory nerve action potentials were moderately reduced in the right upper and lower extremities. We also found a left hilar lymphadenopathy showing accumulation of FDG on PET, suggesting a possibility of malignancy. Anti-Hu and anti-GluR ϵ 2 antibodies were detected in sera but not in CSF. We diagnosed him with limbic encephalitis and peripheral neuropathy due to paraneoplastic neurological syndrome and treated him with two courses of intravenous immunoglobulin (IVIg) (400 mg/kg, 5 days). The consciousness disturbance, and prolonged distal latency revealed by motor nerve conduction studies improved slightly. Although the roles of anti-neuronal antibodies in paraneoplastic conditions remain unknown, we consider that IVIg may be worth using to treat cases with anti-Hu and anti-GluR ϵ 2 antibodies.

(Clin Neurol 2010;50:467-472)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, anti-Hu antibody, anti-GluR ϵ 2 antibody, intravenous immunoglobulin
