

症例報告

舞踏運動と MRI 上両側基底核病変を呈した肺腺癌の 1 例

齊藤 博彦¹⁾²⁾ 大塚 邦紀³⁾ 高橋 秀暢⁴⁾
三浦 弘之⁴⁾ 田口 丈士¹⁾ 南里 和紀^{1)*}

要旨：症例は 63 歳男性である。亜急性に全身の舞踏運動が出現しハロペリドールを投与されたが徐々に増悪し当科紹介入院となった。MRI T₂強調・FLAIR 画像で両側基底核に高信号をみとめ、原発性肺腺癌にともなう paraneoplastic chorea と診断した。抗 CRMP-5 抗体をふくめ抗神経抗体は陰性であった。ステロイドパルス療法、プレドニゾン内服治療、放射線併用化学療法をおこない、舞踏運動、両側基底核高信号は改善、縦隔リンパ節の腫脹も縮小し、発症 3 年を超えて安定している。Paraneoplastic chorea には比較的予後良好な症例も存在し、舞踏運動患者の診療では鑑別疾患として重要と考えられた。

(臨床神経 2010;50:556-560)

Key words：傍腫瘍性神経症候群、舞踏運動、不随意運動、肺腺癌、MRI

はじめに

傍腫瘍性神経症候群の中で、paraneoplastic chorea はまれであり、その原因に関しては肺小細胞癌^{1)~5)}の報告が多く、抗 CRMP-5 抗体などの抗神経抗体の検出も報告されている。その他、悪性リンパ腫¹⁾⁶⁾⁷⁾、胸腺腫⁸⁾、腎細胞癌¹⁾⁹⁾などによる報告も散見される。

今回われわれは、肺腺癌によると考えられる paraneoplastic chorea の症例を経験した。加療により、基底核の異常信号所見は経時的に改善し、比較的長期にわたり症状の改善を維持した。本症例のように paraneoplastic chorea には比較的予後良好な症例も存在し、舞踏運動患者の診療では鑑別疾患として重要と考えられ、文献的考察をふくめ報告する。

症 例

患者：63 歳、男性

主訴：不随意運動（体が勝手に動いてしまう）

既往歴：53 歳時、肝機能障害。61 歳時、高血圧。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：飲酒 焼酎 2 合/日×40 年、喫煙 30 本/日×30 年。

現病歴：2006 年 4 月下旬までとくに問題なく生活していた。5 月上旬より亜急性に全身の舞踏運動様の不随意運動が出現。近医神経内科を受診し、ハロペリドール 0.75mg/日、チ

アプリド 25mg/日の内服加療が開始された。一時的に症状は軽減するものの不随意運動は消失せず、徐々に内服量は増量された。6 月中旬より不随意運動が著明に増悪し、精査加療の目的で同月下旬に当科紹介入院した。入院時には、内服薬はハロペリドール 4.5mg/日、チアアプリド 75mg/日まで増量されていた。また、半年間で体重が約 5kg 減少した。

入院時現症：一般所見では、身長 173cm、体重 63kg、BMI 21.0%、血圧 118/88mmHg、脈拍 72/分 整、体温 36.7 度、眼瞼結膜に貧血・黄疸はなく、甲状腺腫脹、頸部リンパ節腫脹はみとめなかった。心音・呼吸音に異常なく、腹部は平坦軟、圧痛はみとめなかった。神経学的所見では、意識清明で記憶力など高次脳機能に明らかな異常所見はなく、項部硬直、Kernig 徴候などの髄膜刺激徴候はみとめなかった。脳神経系、四肢筋力、感覚系、自律神経系に異常はみとめなかったが、筋トーンはやや低下し、顔面、頸部、体幹、四肢の遠位部から近位部にかけて左右差のない舞踏運動がみとめられた。舌には不随意運動はみとめられなかった。転倒の危険性が高く歩行困難であった。これらの不随意運動は睡眠時には消失した。

入院時検査所見：末梢血液に異常所見なく有棘赤血球はみとめられなかった。生化学検査では LDH 241IU/L、CPK 564 IU/L と上昇をみとめた。空腹時血糖は 90mg/dL、HbA1c は 5.5% であり糖尿病はみとめられなかった。凝固系ではフィブリノーゲンが 438mg/dL (正常値 400 以下)、D-dimer 0.55μg/mL (正常値 0.5 以下) と上昇していた。血清学的検査では、CRP 0.45mg/dL と軽度の炎症反応、抗核抗体 160 倍

*Corresponding author: 東京医科大学八王子医療センター神経内科 [〒193-0998 東京都八王子市館町 1163]

¹⁾東京医科大学八王子医療センター神経内科

²⁾財団法人東京都保健医療公社荏原病院リハビリテーション科

³⁾東京医科大学八王子医療センター脳神経外科

⁴⁾同 胸部外科

(受付日：2009 年 10 月 28 日)

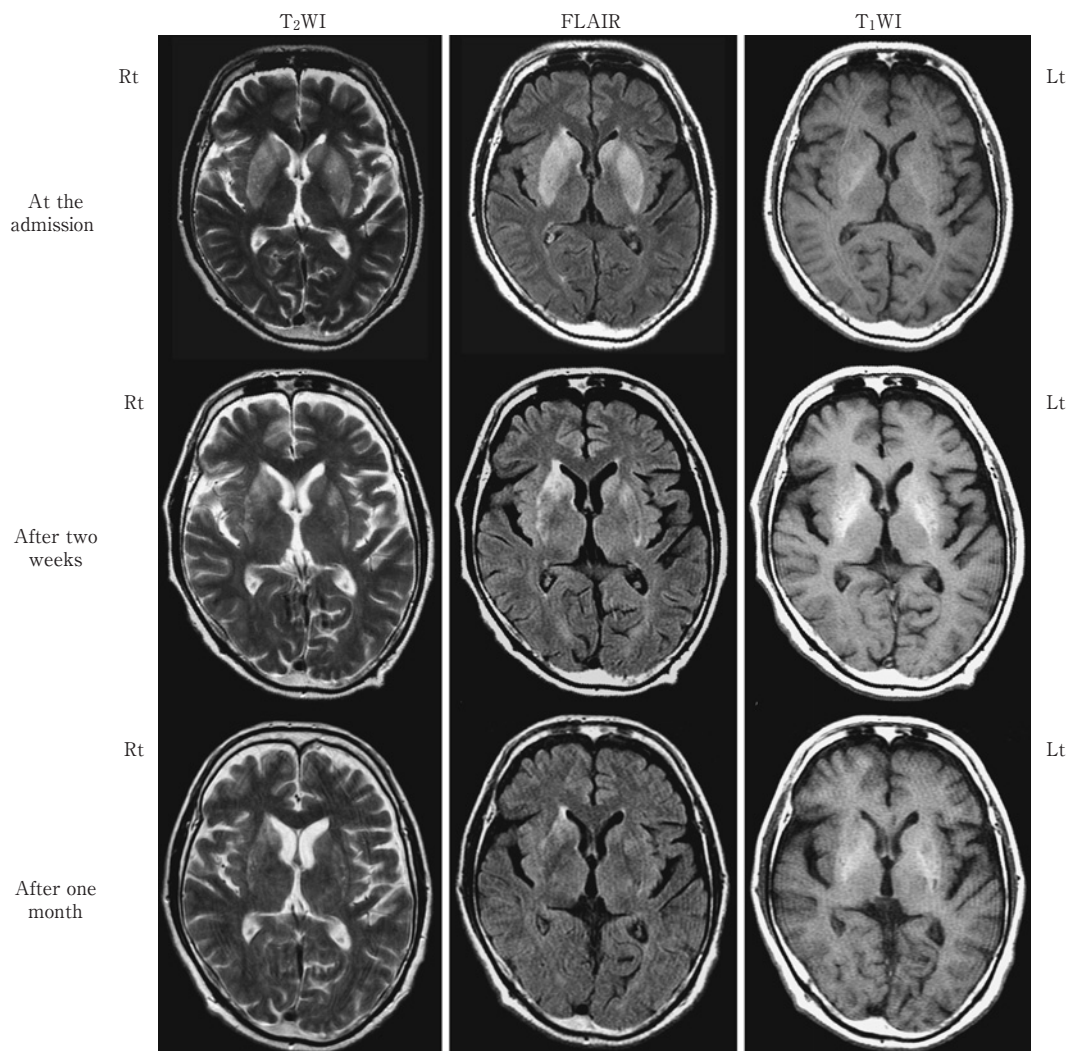


Fig. 1 Changes in MRI findings.

The T₂-weighted MR images (T₂WI) (Axial, 1.5T; TR 3,500ms, TE 82ms) and Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR images (Axial, 1.5T; TR 8,802ms, TE 114ms) on admission show high-signal lesions in the caudate nucleus, putamen and globus pallidus bilaterally, but these lesions became unclear one month later. On T₁-weighted MR images (T₁WI) (Axial, 1.5T; TR 500ms, TE 9ms), high-signal lesions are clearly seen in the corpus striatum starting two weeks after admission.

(染色型は nucleolar), IgG 2,053mg/dL, CEA 9.41ng/dL と腫瘍マーカーの上昇をみとめた。抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 Hu 抗体, 抗 Yo 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Ma-2 抗体, 抗 CRMP-5 抗体, 抗 amphiphysin 抗体は陰性であり, 有意な抗体は検出できなかった。髄液検査では, 初圧 11.5cmH₂O, 水様透明, 細胞数 6/μL (リンパ球), 蛋白 49mg/dL, 糖 57mg/dL と軽度細胞数・蛋白の増加をみとめた。

入院時の胸部単純 X 線写真では, 右肺門リンパ節の腫脹がみとめられた。しかし, 両側肺野に明らかな腫瘤影はみとめられなかった。

頭部 MRI (Fig. 1) は, 不随意運動のためフルニトラゼパムを点滴静注し撮影した。T₂強調画像および FLAIR 画像では両側の尾状核頭部, 被殻および淡蒼球の一部に高信号域をみ

とめた。

入院後経過: 亜急性発症舞踏運動の原因として, 体重減少, 胸部単純 X 線上の肺門リンパ節腫脹, 腫瘍マーカーの上昇, 抗核抗体陽性などの所見より, 傍腫瘍性症候群をふくめた自己免疫性脳症がうたがわれた。不随意運動は画像検査の施行が困難な程に激しく, 早期の治療開始が必要と考えられ, 原因検索をおこないつつ, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1g/日, 3日間) を開始し, 後療法としてプレドニゾロンを 50mg/日より漸減投与した。治療開始後, 舞踏運動はしだいに改善し, 自力歩行が可能となった。入院 2 週後の頭部 MRI では, T₂強調画像および FLAIR 画像における両側基底核の高信号域は縮小した。高信号域には左右差がみとめられたが, 舞踏運動の左右差は明らかではなかった。T₁強調画像では線条体の高信号があきらかとなったが, T₂*強調画像で

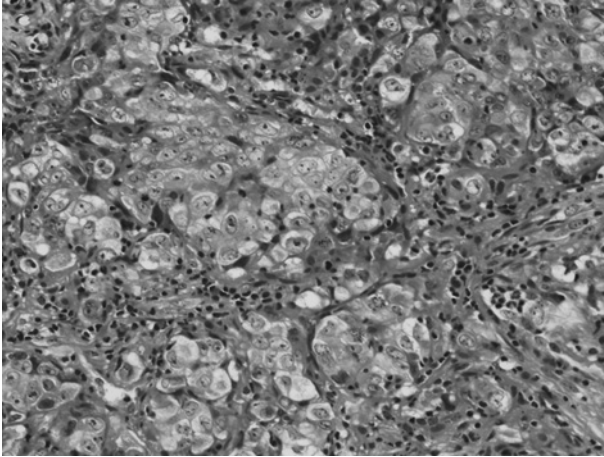


Fig. 2 Neuropathological findings.

Hematoxylin and eosin staining of the hilar lymph node tissue disclosed poorly differentiated adenocarcinoma. $\times 40$.

は出血を示唆する所見はみとめられなかった。原因検索のため胸腹部 CT, FDG-PET をおこなったところ、縦隔および右肺門の多発リンパ節転移の所見をみとめ、気管支鏡検査、胸腔鏡下縦隔リンパ節生検術の施行 (Fig. 2) により未分化肺腺癌および縦隔リンパ節転移と診断した。肺腺癌の診断後、放射線治療および化学療法を施行し、胸部 CT でリンパ節の縮小効果がみとめられた。不随意運動はさらに改善しほぼ消失した。入院 1 カ月後の頭部 MRI 検査では T_2 強調画像および FLAIR 画像における両側基底核の高信号域はさらに不明瞭化した。 T_1 強調画像では高信号が依然としてみとめられた。以上の経過より、本症例を肺腺癌による paraneoplastic chorea と診断した。2009 年 7 月現在、プレドニゾン 5mg/日内服、抗癌剤を内服し外来通院中であるが、舞踏運動、肺腺癌は良好にコントロールされている。

考 察

本例は亜急性に全身性の舞踏運動で発症し、全身腫瘍検索で肺腺癌がみとめられた 63 歳男性例である。肺腺癌の他に、舞踏運動の原因と考えられる神経疾患、内科疾患は明らかではなく、ステロイド治療、抗癌療法より舞踏運動の改善がみとめられたことより、傍腫瘍性神経症候群、paraneoplastic chorea と診断した。

Paraneoplastic chorea 既報告例では、原因疾患として肺小細胞癌^{1)~5)}が圧倒的に多いが、悪性リンパ腫¹⁶⁾⁷⁾、胸腺腫⁸⁾、腎細胞癌¹⁹⁾などの報告も散見される。Vernino ら¹⁾は paraneoplastic chorea 16 例について報告しているが、原疾患の内訳について 16 例中 11 例が肺小細胞癌、2 例が画像で明らかにされた肺癌、腎細胞癌 1 例、悪性リンパ腫 1 例、不明 1 例と記載している。また、自己抗体に関しては、16 例すべてに抗 CRMP-5-IgG 抗体が検出され、抗 ANNA-1 抗体 (Hu 抗体) 6 例、抗 VGCC-N 抗体 3 例、抗 VGCC-P/Q 抗体 3 例、抗 VGKC

抗体 1 例が検出されたと報告している。また、肺小細胞癌以外の肺癌症例として、Krolak ら¹⁰⁾が抗 Yo 抗体陽性の肺腺癌によると考えられる chorea 症例を報告している。Dorban ら¹¹⁾は、抗 Hu 抗体陽性、抗 CRMP-5 抗体陰性の肺小細胞癌に合併した chorea-athetosis 症例を報告しており、すべての paraneoplastic chorea で抗 CRMP-5 抗体が陽性とはかぎらないと考えられる。しかし、Vernino ら¹⁾は、Tani ら²⁾と Croteau ら⁵⁾の症例でみられた unclassified antibody もほぼ抗 CRMP-5 抗体でまちがいないとしており、paraneoplastic chorea の多くの症例で抗 CRMP-5 抗体が陽性である。今回われわれが経験した症例は、抗 CRMP-5 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体がともに陰性、また肺腺癌に合併した paraneoplastic chorea であり、本邦をふくめて過去に同様な報告がなされていないことより報告した。

画像所見に関しては、Vernino ら¹⁾は 8 人の患者に頭部 MRI を施行し、舞踏運動発症から 3 カ月以内に施行された 5 人の患者においては T_2 強調および FLAIR 画像で尾状核、被殻に信号上昇をみとめたと報告している。しかし、舞踏運動発症 3 カ月以降に撮影された 3 例では明らかな異常はみとめられなかった。本症例でも発症 2 カ月後の初回 MRI では、同様な所見がみとめられたが、発症 3 カ月後にはこれらの所見は不明瞭化しており、Vernino ら¹⁾の報告に一致していた。本症例で特徴的であったのは、経過中、 T_2 強調画像、FLAIR 画像の高信号の改善をみとめた時点で、 T_1 強調画像で線条体の高信号所見をみとめた点である。Vernino ら¹⁾の他にも paraneoplastic chorea の MRI 所見に関して多くの報告がなされているが、 T_1 強調画像の信号異常や MRI 所見の経過を追った報告は少ない。Heckmann ら¹²⁾¹³⁾は T_1 強調画像での尾状核の萎縮を、Tani ら²⁾は T_1 強調画像での両側尾状核頭部の信号低下を報告しているが、本症例でみとめられたような T_1 強調画像での線条体高信号について記載した報告は、われわれの検索した範囲ではなかった。一般的に、MRI では T_1 強調画像で高信号を呈するものとして、亜急性期血腫、脂肪、高タンパク成分などが上げられる。本症例では、 T_2 * 強調画像では出血を示唆する所見はみとめられなかった。 T_1 強調画像における、両側基底核の高信号は、何らかの高タンパク成分を反映している可能性も考えられたが、現時点では明らかではない。病理学的には、paraneoplastic chorea 症例の線条体など大脳基底核に著明な神経脱落、グリオーシス、ミクログリアの活性化、血管周囲のリンパ球浸潤、ミクログリア結節、神経食作用¹⁴⁾がみとめられたとの報告がなされている。MRI 所見は、このような病理学的変化を反映しているとも考えられる。

Vernino¹⁾らは paraneoplastic chorea に対する治療効果について、長期観察しえた 15 例のうち対症療法を行った 9 例中 4 例、化学療法を行った 6 例中 4 例、メチルプレドニゾン投与を行った 3 例中 2 例で chorea が改善したが、血漿交換治療を行った 2 例では効果がみとめられなかったこと、また chorea 発症後 2 年以上の生存例が 5 例いることを報告している。本症例では、chorea 発症後 3 年を越えても不随意運動の増悪なく安定した状態を維持している。傍腫瘍性神経症候群は神

経症状の改善をえることは困難であり、予後不良とされているが、paraneoplastic chorea については上記のように予後が比較的良好な症例がふくまれている可能性が考えられる。したがって、亜急性に舞踏運動など不随意運動が出現した患者では、全身腫瘍検索をおこなうことが重要であり、paraneoplastic chorea と診断されたばあいには、ステロイドなどによる免疫療法に加え放射線治療、化学療法など集学的治療を早期から積極的におこなうことが必要と考えられた。

本論文の要旨は、第 182 回日本神経学会関東地方会（2007 年 9 月 1 日、東京）にて発表した。

謝辞：抗体検査に御協力いただきました田中恵子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625-630.
- 2) Tani T, Piao Y, Mori S, et al. Chorea resulting from paraneoplastic striatal encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:512-515.
- 3) 大越教夫, 石井亜紀子, 渡邊雅彦ら. Chorea で発症し, 抗 VGKC 抗体陽性を認めた傍腫瘍性神経症候群が疑われる肺癌の 1 例. *運動障害* 2005;15:23-26.
- 4) Albin RL, Bromberg MB, Penney JB, et al. Chorea and dystonia: a remote effect of carcinoma. *Mov Disord* 1988; 3:162-169.
- 5) Croteau D, Owainati A, Dalmau J, et al. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology* 2001;57:719-722.
- 6) Samii A, Dahlen DD, Spence AM, et al. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP-5 autoantibody. *Mov Disord* 2003;18: 1556-1558.
- 7) Batchelor TT, Platten M, Palmer-Toy DE, et al. Chorea as a paraneoplastic complication of Hodgkin's disease. *J Neurooncol* 1998;36:185-190.
- 8) Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-154.
- 9) Kujawa KA, Niemi VR, Tomasi MA, et al. Ballistic-choreic movement as the presenting feature of renal cancer. *Arch Neurol* 2001;58:1133-1135.
- 10) Krolak-Salmon P, Androdias G, Meyronet D, et al. Slow evolution of cerebellar degeneration and chorea in a man with anti-Yo antibodies. *Eur J Neurol* 2006;13:307-308.
- 11) Dorban S, Gille M, Kessler R, et al. Chorea-athetosis in the anti-Hu syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:126-129.
- 12) Heckmann JG, Lang CJ, Neundörfer B. Comment on the paper: Batchelor TT, Platten M, Palmer-Toy DE, Hunter GJ, Lev MH, Dalmau J, Hochberg FH: Chorea as a paraneoplastic complication of Hodgkin's disease. *Journal of Neuro-Oncology* 36: 185-190, 1998. *J Neurooncol* 1999;41: 95-96.
- 13) Heckmann JG, Lang CJ, Druschky A, et al. Chorea resulting from paraneoplastic encephalitis. *Mov Disord* 1997;12: 464-466.
- 14) Kinirons P, Fulton A, Keoghan M, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody. *Neurology* 2003;61:1623-1624.

Abstract**A case of lung adenocarcinoma presenting with chorea with bilateral basal ganglial lesions on MRI**

Hirohiko Saito, M.D.¹⁾²⁾, Kunitoshi Ohtsuka, M.D.³⁾, Hidenobu Takahashi, M.D.⁴⁾,

Hiroyuki Miura, M.D.⁴⁾, Takeshi Taguchi, M.D.¹⁾ and Kazunori Nanri, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Department of Rehabilitation, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Ebara Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁴⁾Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

The patient, a 63-year-old man, experienced the subacute onset of chorea, for which his family doctor prescribed oral haloperidol. However, the involuntary movements gradually worsened, and the patient was referred and admitted. High-signal lesions were seen in the caudate nucleus, putamen and globus pallidus bilaterally on MRI T₂-weighted and FLAIR images. Chest CT, FDG-PET and tissue biopsies also revealed that the patient had lung adenocarcinoma with multiple lymph node metastases. The patient was diagnosed as having paraneoplastic chorea associated with primary lung adenocarcinoma. Antineuronal antibodies, such as anti-CRMP-5 and anti-Yo antibodies, were absent. The patient received steroid pulse therapy, oral prednisolone therapy, and concurrent radiochemotherapy. Chorea and high-signal lesions in the corpus striatum bilaterally on MRI improved quickly, and the mediastinal lymph node swelling also improved. The patient has been stable for 3 years since the onset of his symptoms. As the prognosis of paraneoplastic chorea is relatively favorable in some patients, it should be considered in the differential diagnosis of patients with chorea.

(Clin Neurol 2010;50:556-560)

Key words: paraneoplastic neurologic syndrome, chorea, involuntary movement, lung adenocarcinoma, MRI
