

<教育講演 3>

傍腫瘍性神経症候群—update—

犬塚 貴 林 祐一 木村 暁夫

(臨床神経 2011;51:834-837)

Key words : 傍腫瘍性神経症候群, 辺縁系脳炎, 抗チャンネル抗体, 抗受容体抗体, 免疫介在性脳炎

傍腫瘍性神経症候群 (Paraneoplastic neurological syndrome : PNS)とは、腫瘍に関連する神経筋障害のうち、腫瘍の直接浸潤や転移、栄養・代謝・凝固障害、化学療法や放射線治療の副作用、日和見感染によらず、免疫介在性の機序によるものをいう。PNSの神経症候は中枢神経、末梢神経、神経筋接合部、筋の障害など、多彩なものであり、これらが単一あるいは組み合わせで出現する。免疫介在性の病態としては、神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する液性免疫反応(腫瘍/神経共通抗原認識抗体 : onconeural antibodies) and/or 細胞性免疫反応(傷害性 T 細胞)が自己の神経組織を傷害するという仮説が一般的である¹⁾。1980年代以降、PNSの患者の血清・髄液中に腫瘍と神経細胞との共通抗原と反応する特徴的な高力価の onconeural antibody がいくつか発見され、これらを手がかりに PNS の病態解明がなされてきた。これらのうち少数であるが動物に移入することによって疾患や病態が再現されている。とくに細胞表面抗原を認識する抗体のばあいであり、逆に細胞内抗原を認識する抗体では高力価でも再現されず、抗体のアクセスが重要なポイントと考えられる。臨床的にも細胞表面抗原を認識する自己抗体陽性の PNS に対する血液浄化療法は一般的に有用である。一方、細胞性免疫機序を支持するものとしては、末梢血中に抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の存在、罹患神経組織における CD8 陽性 T 細胞の浸潤、T 細胞受容体で限定された β usage、特定の HLA との相関などの報告があるが、未だ動物モデルは作られていない。

臨床的に PNS をうたがった時点で全身の腫瘍検索をおこなったとしても、半数以上の例で腫瘍が発見できず、PNS の確定診断は困難なばあいが多い。こうした状況の中で特徴的な onconeural antibodies は PNS の診断に重要な役割を果たしてきた。2004年には、ヨーロッパ神経学会 Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork の合同タスクフォースによって PNS の臨床診断基準が提唱され²⁾、典型的な臨床像で、腫瘍の存在を強くうたがう根拠となる神経症候群を古典的症候群(辺縁系脳炎、脳脊髄炎、亜急性小脳変性症、オプソクローヌス・ミオクローヌス、感覚性ニューロノパチー、慢性偽性腸閉塞、Lambert-Eaton 筋無力症候群)とした。また、臨床的意義が充分確立されている onconeural antibodies を “well-characterized onconeural antibodies” (Hu, Yo, Ri, CV2/CRAMP5, Ma2, Amphiphysine に対する各抗体)と

位置づけ、腫瘍発見のマーカーになるとした。また、PNS のマーカーとして一定の意義が確認されている抗体を “partially-characterized onconeural antibodies” (Tr, Zic4, ANNA-3, PCA2, mGluR1 に対する各抗体)と位置づけた。このように PNS では臨床病型、onconeural antibody の種類、腫瘍の種類におおよそ一定の関係が知られている。こうした手がかりを元に PNS 患者の腫瘍検索がなされているが、見つからないばあいには PET をふくめた全身検索をおこない、それでも見つからないばあいには半年毎の検索が勧められている。PNS は悪性腫瘍全体の 1% 未満のまれなものとしてきたが、最近では抗体測定法の進歩などにより、新規の抗体が見つかり、PNS をふくめ免疫介在性の病態をもつ疾患の裾野が広がっている。

抗体検索は、従来からの免疫組織化学、ウエスタンブロット法に加え、プロテオミクス解析による網羅的な抗原分子の同定や、培養細胞に細胞表面抗原の cDNA をトランスフェクションして抗原を強制発現させ、三次元構造を認識する抗体を検出する方法も確立された。これらの方法をもちいて、細胞表面のチャンネルや受容体に対する抗体を検出できるようになり、最近、傍腫瘍性あるいは自己免疫性の辺縁系脳炎とされていた症例の血清、髄液中から、つぎつぎと新規の抗体が発見された。代表的なものは、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体、Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体、gamma-aminobutyric acid B (GABA_B) 受容体、Voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体に対する抗体であり、これらの抗体を有する症例の臨床像、随伴腫瘍の頻度・種類を以下にまとめる (Table 1)³⁾。

抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎⁴⁾⁵⁾

抗 NMDA 受容体抗体は Dalmau らによって、主に卵巣奇形腫を随伴する女性の重症脳炎で発見された抗体である。NR1-NR2 heteromer に対する抗体で、主たるエピトープが NR1 サブユニットの N 末端の一部にあることが明らかにされた。本症は、若年女性に多く、感冒様症状に続く、不安感、精神症状、記憶障害などで発症し、しだいに痙攣、意識障害、顔面とくに口周囲のジスキネジア様の不随意運動をとまなう。自律神経症状、中枢性低換気から、人工呼吸器管理となる

Table 1 新規の自己抗体陽性脳炎の臨床像（文献3を改変）.

	抗 VGKC 複合体抗体関連		抗 NMDAR 抗体陽性	抗 AMPA 受容体抗体陽性	抗 GABA _B 受容体抗体陽性
	抗 LGII 抗体陽性	抗 Caspar2 抗体陽性			
主症状	主に辺縁系脳炎 (痙攣, 記憶力障害, 精神症状)	Morvan 症候群 (混迷, 記憶力障害, 不眠, 疼痛, 自律神経症状, ニューロミオトニア)	脳症・辺縁系脳炎 (精神症状, ジスキネジア, 痙攣, 意識障害, 無反応)	辺縁系脳炎 記憶力障害, 痙攣, 精神症状	辺縁系脳炎 痙攣
主要抗原部位	海馬 neuropil	海馬および小脳 neuropil	海馬 neuropil	CNS (特に海馬 neuropil)	CNS (特に海馬 neuropil)
抗体	IgG4>IgG1	IgG4>IgG1	IgG1	不明	IgG1
背景腫瘍	(-)	胸腺腫, 肺小細胞癌	卵巣奇形腫	胸腺腫, 肺がん, 乳がん	胸腺腫, 肺がん
腫瘍併存率	極めて稀		50% 程度	50 ~ 70%	50%
経過・予後	単相性 持続的な免疫抑制不要	治療に反応, もしくは一旦改善 併存腫瘍の予後とも関連	早期免疫療法, 早期腫瘍切除で予後良好 腫瘍非合併例で慢性, 再発傾向	治療反応, 再発多い	治療反応良好

症例が多い。頭部 MRI 検査では T₂ 強調画像で、側頭葉内側面の高信号を呈する例から、まったく異常のない例まである。髄液は単核球数や蛋白の軽度上昇をみるばあいがある。脳波は急性期に徐波を呈することが多い。女性例では、卵巣奇形腫が多く、腫瘍随伴率も 49% と高いが、男性例では、精巣胚細胞腫、肺小細胞癌がみられ、腫瘍随伴率は 5% と少ない。

Dalmau らによれば、傍腫瘍性あるいは自己免疫性脳炎をうたがわれた 410 例の 80% に、培養した海馬神経細胞表面に対する抗体が検出され、その 80% (275 例) が本抗体陽性である⁶⁾。一方、従来からの古典型抗体は、410 例のうち 20% 程度であった。後述の抗 VGKC 複合体抗体は 8%、抗 AMPA 受容体抗体と抗 GABA_B 受容体抗体はそれぞれ 5% 弱である。病態として、抗 NMDA 受容体抗体が受容体に結合し、受容体を内在化させ、受容体数の減少とクラスター形成を特異的かつ可逆的に抑制すること、小脳プルキンエ細胞の LTP を抑制することが報告されている。

治療は腫瘍の早期切除と血漿交換を中心とした抗免疫療法が有効であるが、腫瘍の非合併例をふくめ、再発する例もみられる。Dalmau らの連続 100 例の解析では、脳炎発症から 4 カ月以内に腫瘍治療を受けた例と比較して、非腫瘍合併例や 4 カ月以降に腫瘍切除をおこなった症例では、神経症状の改善の乏しい例が多いと報告されている。

抗 AMPA 受容体抗体陽性脳炎⁷⁾

抗 AMPA 受容体抗体は主に GluR1/2、とくに GluR2 サブユニットを標的とする抗体で、辺縁系脳炎、認知症を呈するばあいが多い。中年女性に多く、乳癌、肺癌、胸腺腫などの腫瘍合併率は約 70% である。傍腫瘍性のばあいには、抗腫瘍療法および免疫療法が奏功するが、神経症状の再発をきたすばあいがある。また他の自己抗体を併存することが多い。病態として、抗体がシナプスにおける AMPA 受容体のクラスターを減少させるという報告がある。

抗 GABA_B 受容体抗体陽性脳炎⁶⁾

抗 GABA_B 受容体抗体は主に GABA_{B1} サブユニットに対する IgG1 抗体である。本症では痙攣、混迷、記憶障害を呈し、てんかん重積状態となることもある。約 50% の症例で腫瘍（とくに肺小細胞癌）を合併することが知られている。しばしば抗 GAD 抗体や抗 TPO 抗体などの他の自己抗体が陽性である。ステロイドパルスなどの免疫療法が奏功する。

抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎^{8)~10)}

Vincent らにより当初は、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎といわれていた。抗 VGKC 抗体は、蛇毒の α -dendrotoxin をもちいた RI で同定されていた抗体である。抗 VGKC 抗体はニューロミオトニアと自律神経症状を主徴とする Isaacs 症候群、さらにこれに幻覚、不眠をともなう Morvan 症候群や辺縁系脳炎にみとめられ、その多彩な臨床病型と抗体の対応が謎であった。2010 年に抗 VGKC 抗体の真の標的分子が、VGKC 複合体の構成分子であることが報告され、とくに、Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) や contactin-associated protein-2 (Caspar2) が重要な標的抗原であることが判明した。その後「抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎 (encephalitis associated with anti-VGKC complex antibodies)」と呼ばれるようになった。LGI1 は、海馬に多く存在し、神経細胞同士をシナプスでつなげる橋の役割を担う蛋白である。また、Caspar2 は、中枢・末梢神経の jaxtaparanoda での VGKC などの分子の集積にかかわる蛋白である。抗 LGII 抗体を主とする抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎^{5)~7)} は、中高年の男性に多く、亜急性ないし慢性の経過をとる。記憶障害、見当識障害、てんかん発作にくわえ、幻覚・妄想を主とした精神症状を呈することが知られている。発症時には、REM 睡眠異常や四肢のしびれ感を呈する例もある。自律神経系の障害が著しい場

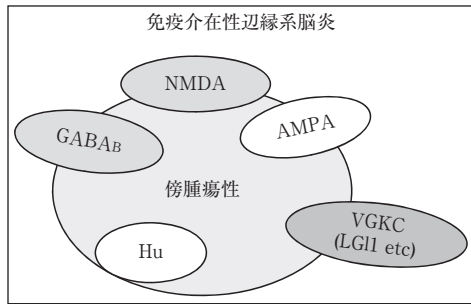


Fig. 1 免疫介在性 (傍腫瘍性) 辺縁系脳炎と抗体との関係。

Hu : 抗 Hu 抗体, NMDA : 抗 NMDA 受容体抗体, AMPA : 抗 AMPA 受容体抗体, 抗 GABA_B 受容体抗体, VGKC : 抗 VGKC 抗体, LGI1 : 抗 LGI1 抗体

合があり、少数例ではあるが、高度の中枢性の低体温症をきたすことも報告されている。しばしば SIADH による低ナトリウム血症を合併する。頭部 MRI 検査では、T₂強調画像および FLAIR 画像で、側頭葉内側面の異常信号を呈する例から、まったく異常のない例までである。髄液所見は異常があっても軽微なことが多く、中高年発症の認知症やうつ、統合失調症様症状の鑑別として重要な疾患である。また、ステロイドパルス、血漿交換、免疫グロブリン大量療法などの免疫療法が比較的有効であるが、再発性の例もある。一方、抗 Caspar2 抗体を主とするものでは、ニューロミオトニア、不眠、混迷をともなう Morvan 症候群を呈する例が多い。関連する腫瘍は、肺小細胞癌、胸腺腫、前立腺癌が報告されているが、腫瘍を随伴する症例はまれとされていた。抗 VGKC 複合体抗体関連抗体陽性の神経疾患 96 例のうち、抗 LGI1 抗体陽性例が 55 例、抗 Caspar2 抗体陽性例が 19 例であった。ニューロミオトニアの中には、純粋に VGKC そのものに反応している抗体 (抗 Kv 抗体) 陽性例もみられた。抗 LGI1 抗体陽性例では、腫瘍随伴は 1 例もみられなかったが、抗 Caspar2 抗体陽性例では 6 例で胸腺腫をふくむ腫瘍の合併がみられ、同じ抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎の中でも検出される自己抗体の種類によって随伴する腫瘍の頻度に差があることが報告された。

まとめ

辺縁系脳炎は傍腫瘍性以外にも免疫介在性のものがあり、両者にまたがって神経細胞表面のチャンネルや受容体に対するいくつかの新規抗体が患者血清・髄液から検出された (Fig. 1)。これらの症例における抗体の病因的意義は未確定である

が、抗免疫療法が有効なことが多く診断マーカーとしての意義は高い。今後、新たな抗体検出方法の向上、rituximab などの治療法の開発と相俟って、免疫介在性の脳炎の診断が進み予後が改善されることが考えられる。また一部の精神疾患・認知症・てんかんが抗免疫療法の対象になりうると予想される。

文献

- 1) Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:294-305.
- 2) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 3) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
- 4) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 5) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 6) Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizure: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76.
- 7) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-434.
- 8) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:700-712.
- 9) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 10) Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of Caspar2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011;69:303-311.

Abstract**Paraneoplastic neurological syndrome—update—**

Takashi Inuzuka, M.D., Ph.D., Yuichi Hayashi, M.D., Ph.D. and Akio Kimura, M.D., Ph.D.
Department of Neurology & Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine

Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) is a rare disorder caused by the remote effects of cancer and is considered as immune-responses to the molecules on cancer which cross-react with self-antigens in the nervous system. Since the 1980s, several specific anti onconeural antibodies have been reported, which are useful diagnostic markers of PNS and occult cancer. Only a few onconeural antibodies have been identified as primary effectors of neurological damage. Recently sophisticated methods for the detection of new or low titer antibodies have been developed. Several new auto-antibodies against receptors or ion channels on the surface of neuronal membrane, such as NMDA receptors, AMPA receptors, GABA_B receptors and VGKC complexes, have been reported in the patients with encephalopathy including limbic encephalitis. These diseases can be associated with tumor, but they are more often non-paraneoplastic. These antibodies are generally good biomarkers for effective immunomodulatory treatment for immune-mediated encephalitis with not only consciousness disturbance but also dementia, seizures and psychiatric symptoms which sometimes mimic schizophrenia. Further studies are required to clarify the exact mechanisms underlying neuronal damage in immune-mediated neurological diseases including PNS, which may lead to the development of more rational therapies and greater understanding of immunology in the nervous system.

(Clin Neurol 2011;51:834-837)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome (PNS), limbic encephalitis, anti-channel antibodies, anti-receptor antibodies, immune-mediated encephalitis
