

症例報告

両側前頭葉に主病変を有し、ステロイド治療が奏効した 抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎の 1 例

山本 麻未¹⁾ 津田 健吉¹⁾ 前田 理沙²⁾ 中野 孝司²⁾
森 鑑二³⁾ 有田 憲生³⁾ 芳川 浩男^{1)*}

要旨：症例は 46 歳女性で、異常行動で発症し当科入院した。感情の変化が激しく、見当識障害や喚語困難をみとめた。頭部 MRI で両側前頭葉，右側頭葉に病変をみとめた。脳脊髄液検査でリンパ球優位に細胞数が上昇。脳生検で血管周囲に著明な炎症細胞浸潤をみとめ，腫瘍性変化はなかった。ステロイド療法をくりかえしおこなったところ臨床症状は改善し病変も縮小した。その後抗 Hu 抗体陽性が判明し，癌検索で肺小細胞癌を発見，化学放射線療法を施行し腫瘍は消退した。傍腫瘍性脳炎では早期診断および腫瘍の治療が予後決定に重要となるため，ステロイド治療によって良好な経過を示すばあいや，両側前頭葉に主病変を呈するばあいでも，傍腫瘍症候群を考慮する必要がある。

(臨床神経 2013;53:273-277)

Key words：抗 Hu 抗体，傍腫瘍性神経症候群，肺小細胞癌，ステロイド治療

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome; PNS) は多彩な症状を示すが，中枢病変の一つである傍腫瘍性脳炎の病変部位は主に辺縁系や脳幹が多いとされている。今回われわれは，両側前頭葉に主病変を呈した抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎の 1 例を経験した。また抗 Hu 抗体などの神経細胞内抗原に対する抗体を有する PNS では免疫療法に反応しないことが多いが，本例ではステロイド療法が効果を示した点も貴重な症例と考えられるため考察を加え報告する。

症 例

患者：46 歳，女性

主訴：異常行動

既往歴：1997 年に子宮絨毛癌のため子宮全摘術施行。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 7 月中旬より，裸足で近所に行く，財布を冷蔵庫に入れるなど異常行動が出現。急に泣き出すなど感情の起伏が激しく，言動が子供っぽくなった。7 月下旬某日 (第 1 病日)，右向きに眼球が偏倚し，首を右に回旋し両上肢のガクガクとしたけいれん発作が出現したため，某病院に入

院。頭部 MRI で両側前頭葉，右側頭葉に病変をみとめたため当院脳神経外科に転院，第 7 病日に脳生検を施行されたが脳腫瘍は否定的であったため，神経内科併診となった。

入院時現症：身長 157 cm，体重 55 kg，右きき，体温 36.5°C，血圧 126/84 mmHg，脈拍 66/分，整。一般身体所見に異常なし。

神経学的所見：意識レベル JCS1-1。不安が強く，急に泣き出すなど感情の変化が激しかった。MMSE 19/30 点，HDS-R 15/30 点で見当識障害，記憶力低下，意味理解の障害をみとめた。言語は復唱可能であるが，物品呼称で保続，喚語困難をみとめた。日常会話の理解が一部困難で，書字での想起困難や錯書もみとめた。脳神経に異常はなく，筋力低下や不随意運動はみとめなかった。腱反射は四肢で亢進し，病的反射はみとめなかった。感覚系，協調運動，歩行状態に異常はなかった。項部硬直，Kernig 徴候はみとめなかった。

検査所見：血算，一般生化学検査では白血球が 9,390/ μ l と上昇していたが CRP は 0.0 mg/dl であった。その他血清 Na，K 値の軽度低下，ビリルビンの軽度上昇をみとめるのみであった。凝固系，内分泌系に異常はなかった。単純ヘルペスウイルス抗体価は IgG 56.6，IgM 0.54 と既感染パターンであった。その他の各種ウイルスも IgM 抗体価はすべて陰性であった。入院時測定した腫瘍マーカーは CEA 4.1 ng/ml，CA19-9 11.5 U/ml，CA-125 5.4 U/ml，NSE 8.0 ng/ml，sIL-2R 347 U/ml と陰性

*Corresponding author: 兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科 [〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]

¹⁾ 兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科

²⁾ 兵庫医科大学内科学呼吸器・RCU 科

³⁾ 兵庫医科大学脳神経外科

(受付日：2012 年 3 月 19 日)

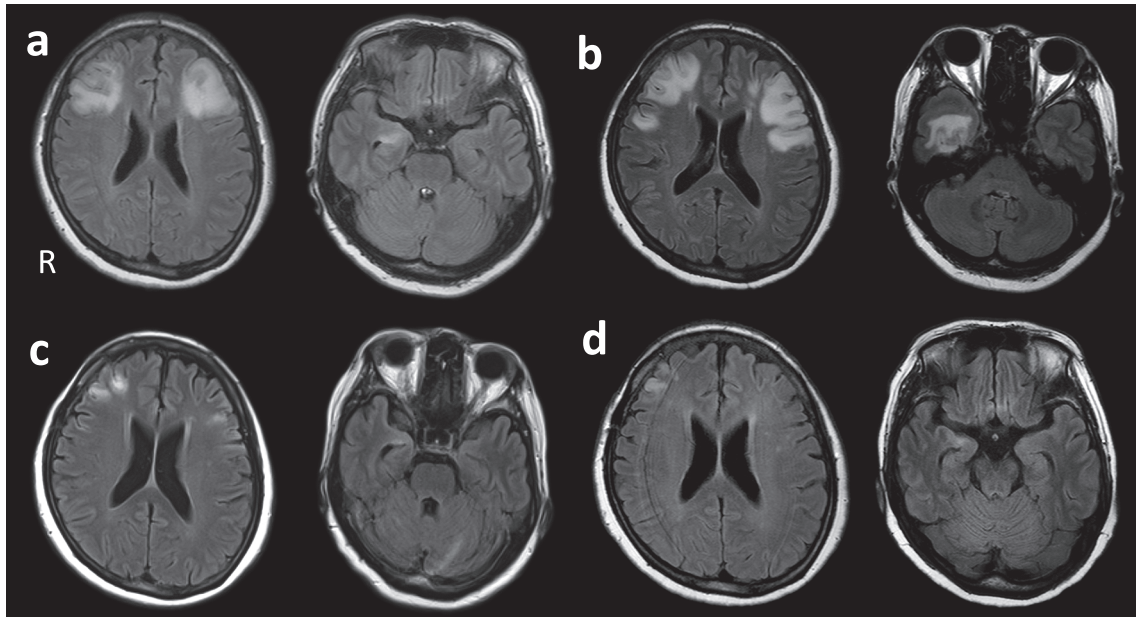


Fig. 1 MR images.

T_2 -weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, TR 11,000ms, TE 125ms) revealed hyperintense lesions in the cortical and subcortical areas of the bilateral frontal and right temporal lobes on admission (a). The hyperintense lesions were enlarged 40 days after admission (b). Following a course of immunotherapy, these lesions shrank 2 months after admission (c), and disappeared 4 months after admission except for a small area which was considered as a post-biopsy change (d).

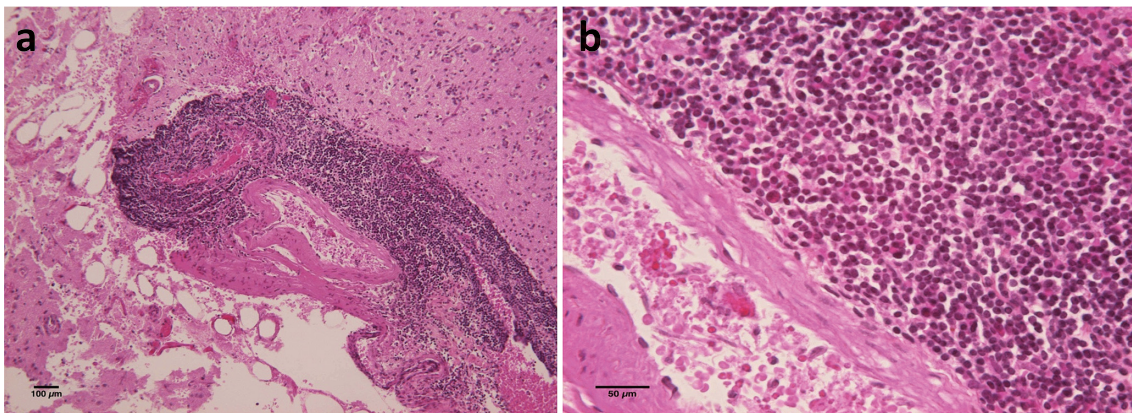


Fig. 2 Biopsy of the right cerebral cortex (All stained with hematoxylin and eosin).
Examination of a biopsy specimen showed perivascular lymphocyte infiltration.

であったが、後に測定した pro-GRP が 286 pg/ml と上昇していた。脳脊髄液検査では、細胞数 116/μl (単核球 100%)、蛋白 91 mg/dl、糖 73 mg/dl、Cl 125mmol/l、LDH 121 U/l と細胞数・蛋白が上昇していた。MBP 40.0 pg/ml 以下と正常であったが、オリゴクローナルバンドが陽性であった。脳脊髄液中の各種ウイルスの IgM 抗体価と塗抹・培養検査はすべて陰性で、細胞診は class II であった。胸腹部レントゲンは異常なし。脳波では両側前頭部で右側優位に高振幅徐波の出現があり、双極誘導で右前頭部に位相逆転をともなう鋭波をみと

めた。第 4 病日の頭部 MRI (Fig. 1a) で両側前頭葉、右側の海馬や扁桃核に T_2 強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめた。ガドリニウム造影では両側前頭葉病巣の脳表がやや造影効果を受けていた。第 7 病日、腫瘍の鑑別のため当院脳神経外科にて右前頭部より開頭脳生検術を施行。HE 染色で血管周囲、脳実質にリンパ球の浸潤をみとめた (Fig. 2)。脳実質の変性や壊死はなく、神経細胞の脱落やグリオーシス、マクローファージの出現はみられなかった。浸潤リンパ球に異型性はなく、免疫染色でも T リンパ球マーカー (CD3, CD5)、

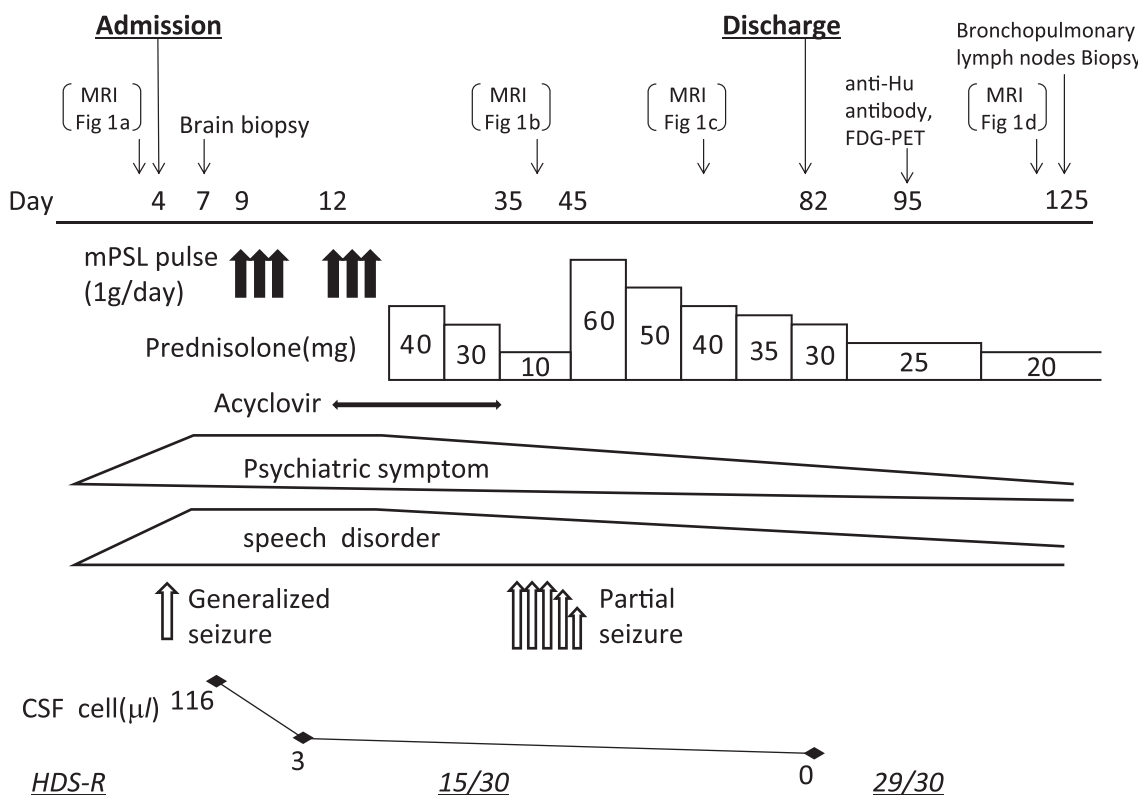


Fig. 3 Clinical course.

B リンパ球マーカー (CD20, CD79a) がともに陽性でモノクローナリティーはみとめず、悪性リンパ腫などの腫瘍性病変は否定的であった。GFAP 染色では正常アストロサイトの出現のみであり、髄鞘染色で脱髄所見もみとめず、以上より脳生検の結果は非特異的炎症所見であった。また子宮絨毛癌の既往があることから、癌検索のため第 19 病日に全身ガリウムシンチ検査をおこなったが異常集積はなく、骨盤部 CT でも卵巣奇形腫などの異常はみとめなかった。

入院後経過：脳生検の結果から腫瘍は否定され炎症性病変であったため、第 9 病日よりメチルプレドニゾロン 1 g/日 × 3 日間のステロイドパルス療法を 2 クール施行。後療法としてプレドニゾロン 40 mg/日の内服を開始したところ精神症状、言語障害が改善傾向となった (Fig. 3)。その後プレドニゾロン内服は漸減していった。しかしプレドニゾロン 10 mg/日になった第 35 病日頃から、1 分以内におさまる口唇周囲の部分てんかんが 1 日数回程度出現し、第 40 病日の頭部 MRI で両側前頭葉・右側頭葉ともに病変が拡大していた (Fig. 1b)。プレドニゾロン内服を 60 mg/日に増量すると症状は改善。その後は再度プレドニゾロン内服は漸減でき、第 70 病日の頭部 MRI では両側前頭葉、右側頭葉病変とも縮小 (Fig. 1c)、第 82 病日に退院となった。第 95 病日頃に血清抗 Hu 抗体陽性の結果が判明し、すぐに FDG-PET/CT 検査にて癌検索をおこなったところ右縦隔内と右肺門部に腫瘤をみとめ、第 125 病日に肺門リンパ節生検をおこない肺小細胞癌と診断され

た。以上より本患者は抗 Hu 抗体陽性 PNS と診断した。腫瘍は化学療法、放射線療法で縮小傾向となり、脳病変についても第 155 病日の頭部 MRI で病巣はほぼみとめなくなった (Fig. 1d)。以後はプレドニゾロン内服を減量し、約 1 年間は感情の不安定さや計算障害などが残存したが徐々に消失。2012 年 5 月の段階で約 3 年間明らかな神経症状の再発はみとめていない。2012 年 5 月初旬の頭部 MRI では、左前頭葉と右海馬・扁桃核に軽度の萎縮をみとめている。

考 察

本例は異常行動で発症し、血清抗 Hu 抗体陽性・肺小細胞癌の存在より傍腫瘍性脳炎と診断した症例である。脳生検の病理所見については、一般的に傍腫瘍性脳炎では血管周囲のリンパ球浸潤や神経細胞脱落などの非特異的炎症をみとめるとされており¹⁾、本例でも矛盾するものではなかった。本症例では以下の 3 点に注目した。①抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎における病変部位は辺縁系や脳幹が多いとされているが、本例では辺縁系に加えて両側前頭葉に主病変を呈した。②抗 Hu 抗体などの神経細胞内抗原に対する抗体を有する PNS では免疫療法に反応しないことが多いが、本例ではステロイド療法により臨床症状、画像所見ともに改善した。③上記の 2 点のように、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎としては非典型的な点が多かったにもかかわらず、その後も原因検索を怠らな

Table 1 Reported cases of paraneoplastic encephalomyelitis with brain lesions other than limbic system.

Author (year)	Age/sex	Neurological symptom	Brain MRI	Tumor type	Immunotherapy	Antitumor treatment	Brain MRI (after treatment)	outcome
Shavit ⁵⁾ (1999)	56/F	myoclonic movement disorder of the left arm and leg dyesthesia of the left trunk	right postcentral area	SCLC	IVIg PE cyclophosphamide	none	improved	recovery
	43/M	involuntary movement of the tongue and the left arm	right frontal lobe	small cell carcinoma of the stomach	none	chemotherapy	improved	recovery
Porta ⁶⁾ (2001)	66/M	epilepsy memory loss	right frontal lobe bilateral temporal lobe	SCLC	none	none	unknown	death
McKeon ⁷⁾ (2009)	65/M	epilepsy	left hippocampus left frontal lobe	squamous cell carcinoma of the lung	PE cyclophosphamide	operation chemotherapy radiotherapy	improved	recovery
This case	46/F	epilepsy psychiatric symptom speech disturbance	bilateral frontal lobe right temporal lobe	SCLC	steroid	chemotherapy radiotherapy	improved	recovery

IVIg=intravenous immunoglobulin treatment, PE=plasmapheresis, SCLC=small cell lung carcinoma

かったことで抗 Hu 抗体陽性が判明し肺小細胞癌を発見できた。その結果、治療によって予後を大きく改善することができたと考えられる。

腫瘍に対する免疫反応において、腫瘍と神経系の共通抗原に対する自己抗体が出現し、自己免疫的機序により発症する神経障害の一群を PNS と称する。抗 Hu 抗体は、中枢および末梢神経の細胞核に広く分布している Hu 蛋白に対する抗体で、抗神経抗体のうち検出頻度は最多であり、脳脊髄炎や小脳変性症、感覚性ニューロパチーなど多彩な症状をひきおこすが、抗 Hu 抗体陽性 PNS 全体の約 30% が辺縁系に局限した脳炎の病像を呈する²⁾。

辺縁系以外にも病変がおよんだ報告としては、Graus らが抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎 200 例の検討において 20 例でみられたと報告している³⁾。同様に Dalmau らの報告では 71 例中 1 例のみでみとめたとしており⁴⁾、その頻度は低く症例報告も少数である⁵⁾⁻⁷⁾ (Table 1)。病変が辺縁系に局限する理由としては、Hu 蛋白が辺縁系に多く分布しているなどの可能性が推察されるが、他の部位にも病変を呈する機序については考察されている文献はない。

次に治療について検討した。一般的に抗 Hu 抗体陽性 PNS では、免疫療法に反応しないことが多い。理由としては抗原が細胞表面ではなく細胞核に存在すること、また髄内で抗体が産生されるため、血液脳関門が破綻していないかぎり免疫療法で血清中の抗体価が低下しても効果が少ない、など推察されている。Gultekin らの傍腫瘍性辺縁系脳炎 50 例の検討では、免疫療法のみをおこなった群で改善した例は 0% としている⁸⁾ など、やはり腫瘍の治療をおこなった群に比して成績は悪く、ステロイド療法単独で改善した例はさらに限られる。しかし Table 1 に示す 4 例では 2 例で免疫療法によって改善しており、本例でも腫瘍の発見以前にステロイド治療によって精神症状と言語障害が改善したこと、またプレドニゾロン漸減中に口唇周囲の部分でんかんが出現し、再度増量

すると消失したことからステロイドによる効果は明らかであった。これらの症例報告の検討から、辺縁系以外に主病変を有した例では辺縁系脳炎に比して免疫療法における治療成績がよいとも考えられる。

現在のところ、免疫療法のみで神経症状が改善する機序や、脳炎の病変部位との関連については報告されていないが、本例で免疫療法に反応した理由を文献的に考察した。鮫島らは抗 Hu 抗体・抗 GluR ϵ 2 抗体陽性辺縁系脳炎において、免疫グロブリン療法で意識障害が改善した例を報告しており、抗 GluR ϵ 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、抗 Hu 抗体陽性例とくらべて免疫療法による治療反応性が良好であることから、抗 GluR ϵ 2 抗体が辺縁系脳炎に関与していたため治療に反応した可能性を挙げている⁹⁾。また、抗 CV2/CRMP5 抗体は抗 Hu 抗体との合併が多く、陽性例では脳炎を呈するばあいも辺縁系に局限せず基底核などにも病変がおよぶという報告もある¹⁰⁾。本例では抗 Hu 抗体の他に抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体を測定し陰性となっているが、これらの報告を考慮すると、他の未検の抗体が陽性であったために前頭葉に主病変を呈し、免疫療法に反応した可能性も考えられる。また Psimaras らは、発症後 3 ヶ月以内の抗 Hu 抗体陽性 PNS の患者において、臨床症状は同程度であっても、髄液細胞数が増加している患者のほうが増加していない患者よりも予後が良好であったとしており、炎症反応が強い患者は、強い免疫反応がひきおこされているため免疫療法に高い感受性をもつのではないかと考察している¹¹⁾。本例でも発症時の髄液細胞数は増加していたため、免疫療法に反応した可能性も考えられる。

最後に、本例のもう一つの特徴としては、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性脳炎としては非典型的な点が多かったにもかかわらず、抗 Hu 抗体の測定を機に肺小細胞癌を発見し、治療できたことが予後を大きく改善させた点である。検索したかぎりではこのような報告はなく貴重な症例と考える。PNS では

約 60% の症例で神経症状が腫瘍発見に先行し、腫瘍の発見は神経症状出現から平均で 3.5 ヶ月の遅れをとるため¹⁾、一見経過良好な脳炎であっても PNS の可能性を考え、抗 Hu 抗体などの自己抗体の検索が必要であることを本例は示している。

※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。

文 献

- 1) Adams JH, Duchen LW. Greenfield's neuropathology. 5th ed. Great Britain: Edward Arnold; 1992.
- 2) 田中恵子, 田中正美. paraneoplastic limbic encephalitis. 神経内科 2002;59:14-19.
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138-1148.
- 4) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/Sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71: 59-72.
- 5) Shavit YB, Graus F, Probst A, et al. Epilepsia partialis continua: A new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. Ann Neurol 1999;45:255-258.
- 6) Porta J, Morales J, Millan JM, et al. Epilepsia partialis continua and frontal features as a debut of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis with focal frontal encephalitis. Eur J Neurol 2001;8:359-360.
- 7) McKeon A, Ahlskog E, Jeffery A, et al. Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. Arch Neurol 2009;66:268-271.
- 8) Gultekin S, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000;123:1481-1494.
- 9) 鮫島祥子, 立石貴久, 荒畑 創ら. 抗 Hu 抗体, 抗 GluRε2 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. 臨床神経 2010;7:467-472.
- 10) 山本知孝, 辻 省次. 神経症候群・脳炎. 癌と化学療法 2010;37:995-1005.
- 11) Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C, et al. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:42-45.

Abstract

Steroid responsive anti-Hu-associated paraneoplastic encephalitis with bilateral frontal lobe lesions

Asami Yamamoto, M.D.¹⁾, Kenkichi Tsuda, M.D.¹⁾, Risa Maeda, M.D.²⁾, Koji Nakano, M.D.²⁾, Kanji Mori, M.D.³⁾, Norio Arita, M.D.³⁾ and Hiroo Yoshikawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Hyogo College of Medicine

²⁾Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, Hyogo College of Medicine

A 46-year-old woman was admitted to our hospital because of behavioral changes. Her mentality was fluctuating vigorously and neurological examination revealed disorientation and word finding difficulty. MRI demonstrated bilateral frontal and right temporal lesions. Cerebrospinal fluid examination showed predominantly lymphocytic pleocytosis. Brain biopsy disclosed inflammation but not neoplasm. Repeated steroid therapy gave her a recovery in neurological manifestations and MRI findings. As we got a positive result of anti-Hu antibody after her complete recovery, we did screening for tumors and found small cell lung cancer. She got a chemotherapy and remains free of relapse of any symptoms. There have been few reports in that anti-Hu associated paraneoplastic syndrome showed steroid responsive frontal lesions. We suggest that anti-Hu associated paraneoplastic encephalitis should be considered for steroid responsive encephalitis with brain lesions other than limbic system, because early detection of paraneoplastic encephalitis and timely antitumor treatment are important for patient's prognosis.

(Clin Neurol 2013;53:273-277)

Key words: anti-Hu antibody, paraneoplastic syndrome, small cell lung cancer, steroid therapy