

症例報告

感覚性ニューロパチーが先行し、腫瘍寛解後に辺縁系脳炎を発症した 抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性神経症候群の 1 例

深見 祐樹¹⁾ 梅村 敏隆^{1)*} 下野 哲典¹⁾
横井 孝政¹⁾ 上條美樹子¹⁾ 榊原 敏正¹⁾²⁾

要旨：症例は 68 歳男性である。65 歳時から四肢遠位部の感覚障害が徐々に進行し、傍腫瘍性神経症候群をうたがうも悪性腫瘍は指摘できず、ステロイドや免疫グロブリン療法にも反応しなかった。原因不明の感覚性ニューロパチーとして経過をみたが、その後胸部 CT で縦隔リンパ節腫大をみとめ、小細胞肺癌と診断された。化学療法を開始し腫瘍の消失をみとめたが、その半年後より記憶力障害が出現した。頭部 MRI で海馬周囲に異常信号域をみとめ、抗 Hu 抗体が強陽性であったことから傍腫瘍性感覚性ニューロパチーと辺縁系脳炎の合併と考えられた。腫瘍消失後に傍腫瘍性辺縁系脳炎を合併した報告例はなく、寛解後も神経障害がおこりえることを認識する必要がある。

(臨床神経 2013;53:287-292)

Key words：傍腫瘍性神経症候群，辺縁系脳炎，小細胞肺癌，抗 Hu 抗体，腫瘍寛解期

はじめに

抗 Hu 抗体陽性例の傍腫瘍性神経症候群で多彩な神経症状を呈する報告は散見される¹⁾が、多くは腫瘍発見に先行もしくは同時期に発症している。今回、感覚性ニューロパチーが先行し、化学療法による腫瘍消失 6 カ月後に辺縁系脳炎を併発した症例を経験した。腫瘍寛解期に傍腫瘍性神経症候群が発症した報告はわれわれが探しえるかぎりなく、貴重な症例と考えられたため文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：68 歳，男性

主訴：四肢のしびれ

既往歴：66 歳時に胃潰瘍，脂質異常症を指摘された。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 40 本/日×40 年，飲酒 3 合/日×40 年。

現病歴：2009 年 4 月上旬より嘔気，食思不振が出現し内科外来を受診した。蛋白尿をみとめネフローゼ症候群を呈しており，同年 7 月に腎生検で膜性腎症と診断された。腎臓内科入院中より右手指のしびれを自覚し，徐々に四肢遠位の異常感覚および歩行時のふらつきが進行したため 2010 年 4 月上旬に当科紹介入院となった。

入院時現症：一般身体所見は身長 172 cm，体重 52 kg，体温 37.1℃，血圧 115/76 mmHg，脈拍 83/分・整，眼瞼結膜に貧血・黄疸なく，頸部リンパ節腫大はみとめなかった。その他胸部および腹部で異常はみとめなかった。神経学的には意識清明で脳神経に異常なく，運動系では四肢の明らかな筋力低下はみとめなかった。感覚系では手袋靴下型の表在感覚低下をみとめ，振動覚は橈骨茎状突起および脛骨内踝で著明に低下し，偽アテトーゼをみとめた。腱反射はすべて消失し，Babinski 徴候は陰性であった。運動失調性歩行で Romberg 徴候は陽性であった。自律神経系に異常はみとめなかった。

検査所見：一般血液・生化学検査ではアルブミンが 2.9 g/dl と低値であった。尿検査では蛋白尿および顕微鏡的血尿をみとめた。抗核抗体は 160 倍で抗 glomerular basement membrane (GBM) 抗体が 16 EU と軽度上昇をみとめたが，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，PR3-ANCA および MPO-ANCA は陰性であった。またビタミン B1，ビタミン B12，甲状腺ホルモンおよび PSA，CEA，CA19-9 は基準値内であり，免疫電気泳動検査で M 蛋白はみとめなかった。髄液検査では，細胞数 3/mm³，蛋白 52 mg/dl と軽度の蛋白上昇をみとめた。運動神経伝導速度・複合筋活動電位の振幅および F 波潜時は正常範囲内であったが，感覚神経活動電位の振幅は両側正中神経で 4 μV と低下し，両側尺骨神経および腓腹神経で導出不能であった。また針筋電図は腕橈骨筋，母指対立筋，大腿直筋で施行しいずれも異常所見なく，正中神経での体性感覚誘発電位は導出不

*Corresponding author: 中部労災病院神経内科〔〒 455-8530 愛知県名古屋港区港明 1 丁目 10 番 6 号〕

¹⁾ 中部労災病院神経内科

²⁾ 現：尾張温泉リハビリかえ病院

(受付日：2012 年 7 月 8 日)

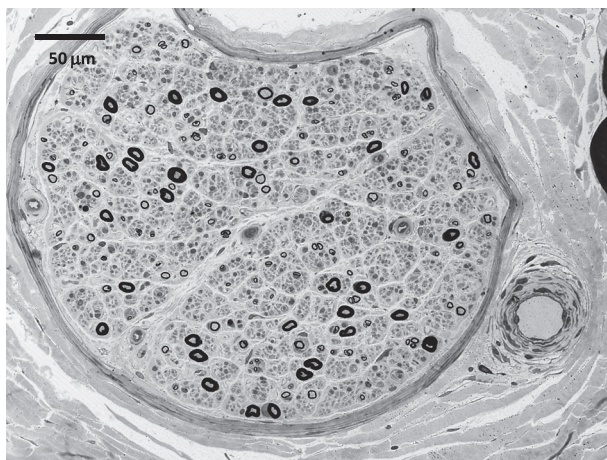


Fig. 1 Microscopic findings of biopsied specimen of the right sural nerve.

Cross section of toluidine blue-stained epon-embedded semithin shows severe reduction of myelinated nerve fibers with large and small-fibers. No naked axons, myelin ovoids or onion bulb formations can be observed.

能であった。

臨床経過：傍腫瘍性神経症候群をうたがう胸腹部造影 CT、上部および下部消化管内視鏡検査、ガリウムシンチグラフィを施行するも明らかな悪性腫瘍は指摘できず、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1,000 mg/日を 3 日間）および免疫グロブリン療法（ガンマグロブリン 400 mg/kg/日を 5 日間）を施行し、自覚症状の軽度改善をみとめたが他覚的には著変はなかった。また感覚性ニューロパチーの鑑別のため腓腹神経生検施行し、大径および小径有髄線維の高度な脱落をみとめた（Fig. 1）。

その後外来通院していたが 2010 年 9 月上旬より労作時呼吸苦が出現した。胸部 CT で縦隔リンパ節腫大をみとめ（Fig. 2a）、呼吸器内科で経気管支リンパ節生検を施行した。病理組織で小細胞癌（T1aN3M1b、臨床病期 IV 期）と診断され、抗 Yo 抗体は陰性であったが抗 Hu 抗体が強陽性であり小細胞肺癌にともなう傍腫瘍性感覚性ニューロパチーと診断した。カルボプラチン（CBDCA）とエトポシド（VP-16）を 6 コース施行後より CT 上腫瘍は消失し完全奏効（complete remission; CR）したが（Fig. 2b）、神経障害は改善せず車椅子移動レベルとなった。

腫瘍の増大なく経過は順調であったが、腫瘍消失から約 6 カ月後より理解力低下、近時記憶障害が徐々に進行し 2011 年 12 月上旬に当科精査入院となった（Fig. 3）。頭部 MRI FLAIR 画像で左側頭葉海馬周囲に高信号域をみとめ、同部位は Gd 造影 T₁ 強調画像では造影効果がなく、脳血流 SPECT では同部位周囲の血流低下をみとめた（Fig. 4）。髄液検査で細胞数 2/mm³、蛋白 60 mg/dl と軽度の蛋白上昇をみとめたがリアルタイム PCR 法でのヘルペスウイルス DNA 定量は陰性であった。また血清および髄液での抗 Hu 抗体を再検したところ持続して強陽性であった。脳波では汎発性に 5～7 Hz の徐波が出現していたが、突発性異常波はみとめなかった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）で 12/30 点、MMSE（mini-mental state examination）では書字、図形模写を除く 28 点中 17 点であり計算障害および遅延再生の障害をみとめた。発熱、意識障害はなく、眼球運動制限や眼振はみとめなかった。以上より傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis; PLE）と診断し、ステロイドパルス療法を施行し自覚症状および MRI 画像上の軽度な改善はみとめたが他覚的には改善をみとめなかった。PLE 発症 4 カ月後に施行した頭部 MRI では同部位の脳萎縮をみとめた。現在外来通院中であり腫瘍発見より約 2 年となるが腫瘍再発は確認されていない。

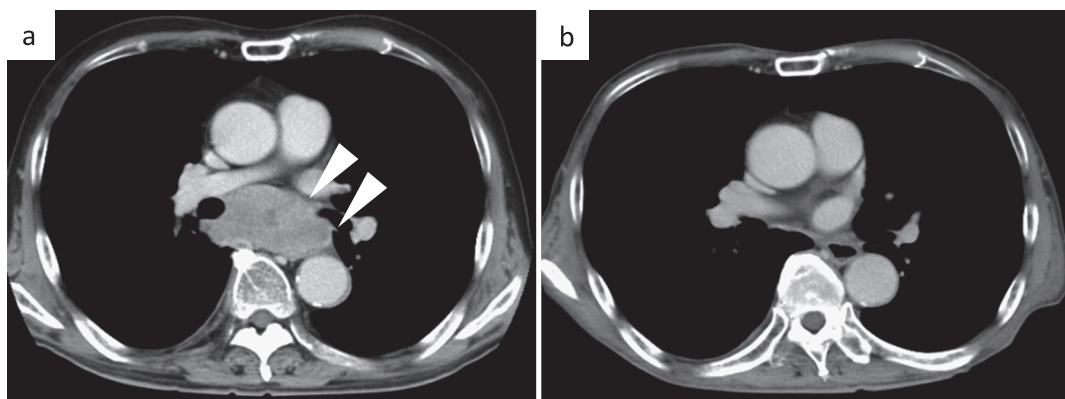


Fig. 2 Contrast-enhanced chest CT.

(a) A contrast-enhanced chest CT showed enlarged mediastinal lymph nodes (arrow). (b) A contrast-enhanced chest CT after chemotherapy showed the disappearance of the mediastinal lymph nodes swelling.

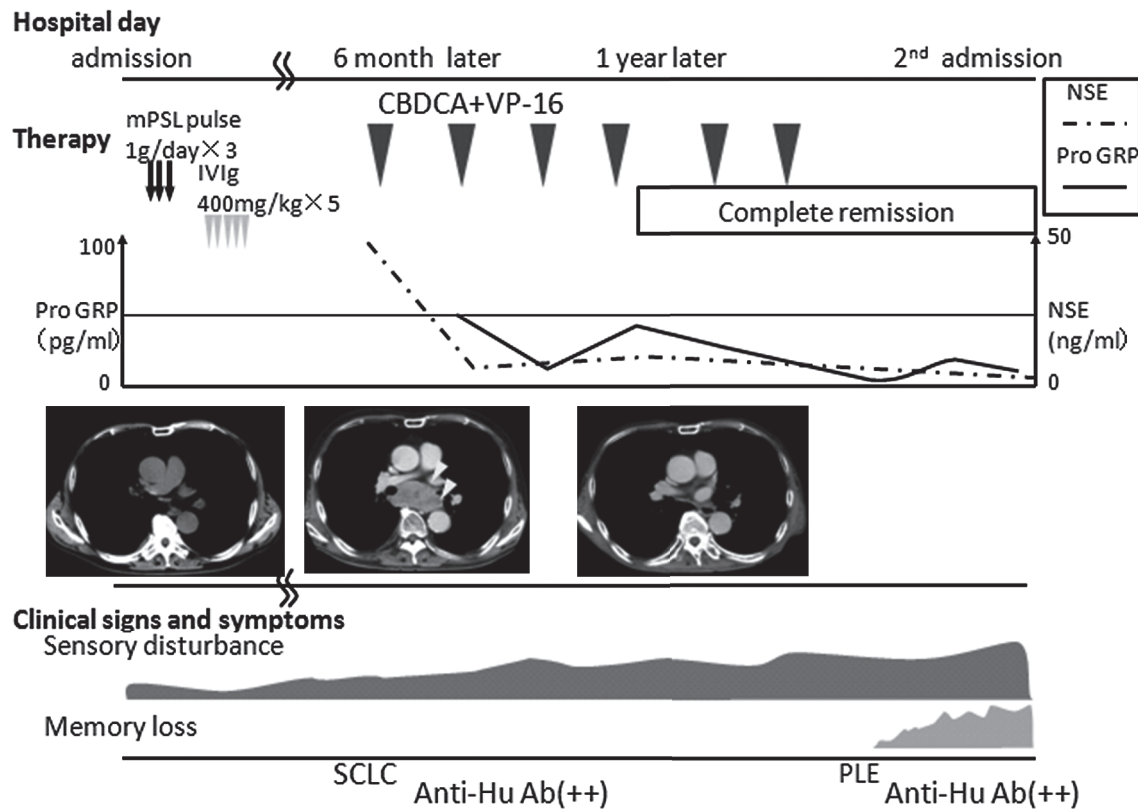


Fig. 3 Clinical course.

CBDCA: carboplatin, VP-16: Etoposide, mPSL: methylprednisolone, IVIg: Intravenous immunoglobulin, SCLC: small-cell lung cancer, PLE: paraneoplastic limbic encephalitis, NSE: neuron-specific enolase, pro-GRP: pro-gastrin-releasing peptide.

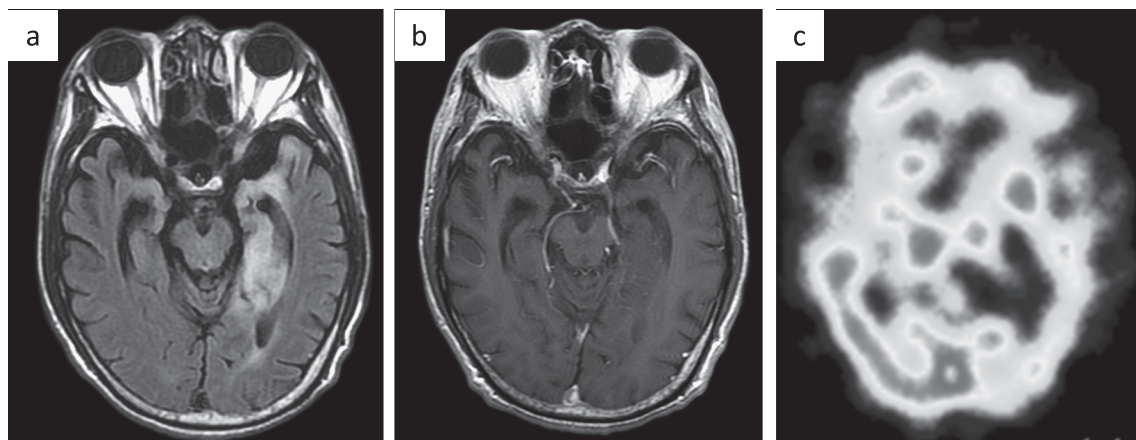


Fig. 4 Brain MRI and SPECT.

(a) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image of the brain (Axial, 1.5T; TR 8002 ms, TE 146 ms) showed high-intensity lesions in the left medial temporal lobe including the hippocampus. (b) Gadolinium-enhanced T₁-weighted MR images (T₁WI) (Axial, 1.5T; TR 2380 ms, TE 27.4 ms) showed no abnormal enhancement. (c) ^{99m}Tc-ECD SPECT images showed moderate hypoperfusion in the left temporal lobe.

考 察

本症例は感覚性ニューロパチーが肺癌発見に先行し、化学療法奏功後の寛解期に辺縁系脳炎を併発しており腫瘍免疫の機序を考えるうえで重要な症例と考えられる。傍腫瘍性神経症候群とは腫瘍の直接浸潤や転移による神経障害ではなく、腫瘍の免疫介在性の機序により発症する様々な神経障害を称する。悪性腫瘍全体の約 0.01% に生じる比較的まれな病態である²⁾が、近年の診断技術の進歩にともない多くの抗神経抗体の報告がなされており、病態の解明が進められてきている。また、神経症状の発症と抗体の検出が腫瘍発見に先行することが多いため、抗体の検出が腫瘍の早期発見の手がかりとなっている³⁾。

Graus らによると傍腫瘍性神経症候群は神経徴候が先行することが多く、平均 4.5 ヶ月と報告されているが⁴⁾、本症例では感覚性ニューロパチー発症から約 1 年 3 ヶ月後に肺癌の診断が可能となった。また、神経症状の発現前にネフローゼ症候群を呈しているが、傍腫瘍症候群として膜性腎症も約 40% が腫瘍発見に先行するといわれている⁵⁾。しかし、傍腫瘍性神経症候群が併発した報告例はわれわれが探しえるかぎりなく、抗神経抗体との関連は明らかでない。一般に小細胞肺癌は化学療法が奏功しやすいが、予後は悪く進展型小細胞肺癌の生存期間中央値は 9 ～ 11 ヶ月であり、2 年生存率は 5% 未満といわれている⁶⁾。本症例は化学療法が著効し CR と判定され、現在約 2 年となるが腫瘍自体の再発進行は確認されていない。

Dalmau らの報告によると⁷⁾ 抗 Hu 抗体が関連する傍腫瘍性神経症候群の臨床症状は感覚性ニューロパチー (59%)、

辺縁系精神障害 (21%)、脱力・運動障害 (14%)、小脳症状 (13%)、脳幹症状 (11%)、自律神経症状 (10%) であり感覚性ニューロパチーの 50% 以上に脳脊髄症状が合併するともいわれている。また、抗 Hu 抗体陽性患者では化学療法に対する奏効率および生存期間ともに抗体陰性群を上回っており、抗神経抗体が抗腫瘍効果を有している可能性を示していると考えられる⁸⁾。本症例は抗 Hu 抗体が強陽性で化学療法後の腫瘍容積および腫瘍マーカーの減少をみとめており、抗神経抗体の抗腫瘍効果が示唆された。また、神経症状は免疫グロブリン療法やステロイド治療、血漿交換療法に対して反応性は乏しいとされているが⁹⁾、本症例でも自覚症状の軽度改善はみとめたが他覚的にはほぼ不変であった。

腫瘍発見に先行または同時期に複数の神経症状が併発するケースは散見されるが、病勢に反して腫瘍寛解期に辺縁系脳炎が発症した報告はわれわれが探しえるかぎりなかった (Table 1)。抗 Hu 抗体は神経細胞の分化増殖に関係する Hu 蛋白を抗原として産生されるが、抗体を実験動物に誘導しても神経症状を発現しない¹⁰⁾ことから、神経細胞に対する直接的な障害作用は否定的ともいわれている。また病初期には神経組織や腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞が浸潤していることが確認されており、神経障害の発症機序として腫瘍細胞内の抗原と共通抗原を有する神経細胞が交叉反応をおこし、細胞性免疫および液性免疫の活性化により神経細胞障害がおこることが示唆されている¹¹⁾。よって一般的には腫瘍の治療による早期の抗原除去が神経症状を改善させると考えられる。本症例における PLE 発症の明確な機序を説明することは困難であるが、腫瘍寛解後も高力価の抗神経抗体が持続産生されており、そこに未知の修飾因子が関与したことで遅発性に神

Table 1 Case reports of PNS presenting various neurological symptoms.

Age, y/Sex	Syndrome	Antibody	Tumor	Antitumor treatment	Therapy	Neurological Symptom	Reference
75/M	SN → Tumor (5 mo ago) → LE (3 yr ago)	Hu, GluR2	LC susp	No treatment	R → IVIg	Progression	Samejima et al. ¹²⁾
49/F	SN → LE + Tumor (1 yr ago)	Hu	SCLC	CR	Steroid → C + R	Progression	Poepel et al. ¹³⁾
58/M	LE + SN → Tumor (2 mo ago)	Hu, VGCC	SCLC	PR	C + R → Steroid	Improve	Hiasa et al. ¹⁴⁾
58/M	OM → Tumor (4 mo ago) → LE	—	Non-SCLC	PD	C → PE, IVIg	Improve	Hiasa et al. ¹⁴⁾
71/M	BE + SN → Tumor (7 mo ago)	Hu	SCLC	PD	C → Steroid	progression	Kudo et al. ¹⁵⁾
68/M	SN → Tumor (6 mo ago) → LE	Hu	SCLS	CR	C → Steroid	Stable	This case

SN=sensory neuronopathy, LE=limbic encephalitis, BE=brainstem encephalitis, OM=opsoclonus-myoclonus, SCLC=small-cell lung cancer, CR=complete response, PR=partial response, PD=progressive disease, C=chemotherapy, R=radiation, PE=plasma exchange.

経細胞障害が出現した可能性が推測される。また PLE では急性もしくは亜急性に意識障害や痙攣を呈することが多いが、本症例では比較的緩徐に記憶力障害が進行しており、腫瘍抗原量の減少による免疫応答の低下が発症形式と関連する可能性が示唆された。本症例は抗 GluR 抗体や抗 VGKC 抗体は測定していないが複数の抗体が検出される報告も散見され¹²⁾¹⁴⁾今後検討する必要がある。

今回われわれは感覚性ニューロパチーが先行し、化学療法による腫瘍消失後に傍腫瘍性辺縁系脳炎を併発した1例を経験した。本症例は腫瘍寛解後も神経障害が起こりえることを示唆しており、今後さらなる症例の蓄積により病態の解明が望まれる。

本報告の要旨は、第132回日本神経学会東海北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：当院呼吸器内科 町田和彦先生および抗体検査につき御協力いただきました藤田保健衛生大学病院 神経内科 武藤多津郎先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Sillevs SP, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002;249:745-753.
- 2) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
- 3) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群 update. 傍腫瘍性神経症候群の発症機序. *Brain Nerve* 2010;62:309-318.
- 4) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- 5) Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56:355-377.
- 6) Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801.
- 7) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:59-72.
- 8) Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2866-2872.
- 9) 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.
- 10) Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995;45:1873-1878.
- 11) 田中恵子. 傍腫瘍性辺縁系脳炎. *医学のあゆみ* 2007;223:286-290.
- 12) 鮫島祥子, 立石貴久, 荒畑 創ら. 抗 Hu 抗体, 抗 GluR ϵ 2 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;50:467-472.
- 13) Poepel A, Jarius S, Heukamp LC, et al. Neurological course of long-term surviving patients with SCLC and anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* 2007;263:145-148.
- 14) Hiasa Y, Kunishige M, Mitsui T, et al. Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106:47-49.
- 15) 工藤恭子, 出水みいる, 高山浩一ら. 小細胞肺癌に伴い多彩な神経症状を呈した傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーの1例. *肺癌* 2009;49:852-856.

Abstract

Following sensory neuropathy, anti-Hu antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome presenting with limbic encephalitis occurs after complete remission

Yuki Fukami, M.D.¹⁾, Toshitaka Umemura, M.D.¹⁾, Tetufumi Shimono, M.D.¹⁾,
Takamasa Yokoi, M.D.¹⁾, Mikiko Kamijo, M.D.¹⁾ and Toshimasa Sakakibara, M.D.^{1,2)}

¹⁾Department of Neurology, Chubu Rosai Hospital

²⁾Present Address: Department of Neurology, Owari Onsen Rehabilitation Kanie Hospital

Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare neurological disorder that frequently precedes the detection of malignancy. We report the case of a 68-year-old male with small-cell lung cancer who developed paraneoplastic limbic encephalitis associated with presence of the anti-Hu antibody, after achieving complete remission of the tumor by chemotherapy. The patient visited our hospital because of progressive sensory disturbance of the distal extremities at 65 years of age. Though paraneoplastic sensory neuropathy was suspected, we could not find any tumor and he did not improve with steroids or immunoglobulin therapy. Chest computed tomography (CT) revealed large mediastinal lymphadenopathy. He was subsequently diagnosed with small cell lung cancer at one year and three months after the neurological symptoms occurred. As his serum analysis was positive for the anti-Hu antibody, we diagnosed paraneoplastic sensory neuropathy. The lung cancer disappeared with chemotherapy, but he had developed short-term memory loss six months later. Brain fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging showed an abnormal high-intensity lesion in the left medial temporal lobe including the hippocampus. We therefore made the diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis following subacute sensory neuropathy associated with the anti-Hu antibody. To our knowledge, this is the first report of a patient presenting with paraneoplastic neurological syndrome in which limbic encephalitis developed after tumor disappearance. So we must recognize the possibility of neurological symptoms occurring during remission. As the mechanism of pathogenesis, delayed neuronal cell damage due to immune responses against the tumor is implicated.

(Clin Neurol 2013;53:287-292)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, limbic encephalitis, small-cell lung cancer, anti-Hu antibody, complete remission
