

症例報告

辺縁系脳炎で発症し、Guillain-Barré 症候群様の 急性運動感覚性ニューロパチーを呈した 抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群の 1 例

櫻井 岳郎^{1)*} 脇田 賢治¹⁾ 木村 暁夫²⁾
犬塚 貴²⁾ 西田 浩¹⁾

要旨：症例は 69 歳男性。約 1 カ月前から全身倦怠感、体重減少、もの忘れが出現し、頭部 MRI 所見から辺縁系脳炎と考えられた。加えて四肢筋力低下、呼吸不全が急速に進行し、人工呼吸器管理となり、末梢神経伝導検査から軸索障害型の急性運動感覚性ニューロパチーと考えられた。血清で抗 Hu 抗体陽性と判明し、FDG-PET で肺門部のリンパ節に集積を認め、生検により小細胞肺癌を伴う傍腫瘍性神経症候群と診断した。傍腫瘍症候群において、稀ではあるが Guillain-Barré 症候群に類似した、呼吸不全を伴う急性運動感覚性ニューロパチーを呈することがあり、抗体の測定や腫瘍検索が診断に有用であった。

(臨床神経 2015;55:921-925)

Key words：抗 Hu 抗体、傍腫瘍症候群、辺縁系脳炎、急性運動感覚性ニューロパチー、呼吸不全

はじめに

傍腫瘍症候群は腫瘍の出現、診断に先行して神経症状が現れることがあり¹⁾、その場合にはしばしば診断に難渋する。同疾患の診断には、関連のある自己抗体の測定、CT や PET などによる腫瘍検索が重要であり、抗体の存在は背景腫瘍の推測にも有用である。治療に関しては、一般的に抗免疫療法の効果は乏しく、腫瘍に対する治療が神経症状に対しても有効である²⁾が、腫瘍の存在が明らかでない状況では治療に進むことは難しい。我々は、辺縁系脳炎で発症し、その後 Guillain-Barré 症候群様に急速に進行する運動感覚性ニューロパチーを呈した抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：69 歳 男性

主訴：もの忘れ、不穏

既往歴：甲状腺機能亢進症（5 年前に指摘され、自然軽快した）。

内服薬：チアマゾール、ジアゼパム。

現病歴：2012 年 4 月初旬より、全身倦怠感、体重減少（4 kg/月の減）が出現し、また、同じことを何回も聞くようになった。5 月初旬、当院内分泌内科を受診し、甲状腺機能亢進状態、抗甲状腺抗体陽性であり、橋本病と診断され、チアマゾールの内服を開始した。その後、不穏、歩行時のふらつきも見られるようになり、頭部 MRI の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で、両側側頭葉内側、島皮質に高信号域を認め、5 月中旬に当科に入院した。

入院時現症：身長：156 cm、体重：45 kg、体温：36.9°C、血圧：151/86 mmHg、脈拍：88/min、SpO₂：98%（Room Air）。表在リンパ節腫大は認めず、頸部では甲状腺を触知した。心音、呼吸音に異常なく、腹部は平坦かつ軟であった。皮疹は認めなかった。

神経学的所見では、意識レベルは JCSI-3 で不穏を伴い、辻褄の合わないことを言う、時に指示に従うことができない状態であった。診察できる範囲で、脳神経領域に異常はなく、四肢筋力に明らか低下は認めなかった。両上肢の姿勢時振戦を認め、四肢腱反射は消失していた。四肢の病的反射、運動失調はなく、感覚系は評価困難で、髄膜刺激徴候は認めなかった。

入院時検査所見：検血および一般生化学検査では、CEA 10.7 ng/ml（正常：0.0～5.0 ng/ml）、CA19-9 44.5 U/ml（正常：

*Corresponding author: 岐阜県総合医療センター神経内科 [〒 500-8717 岐阜市野一色 4-6-1]

¹⁾ 岐阜県総合医療センター神経内科

²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野

(Received June 18, 2015; Accepted July 31, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000772

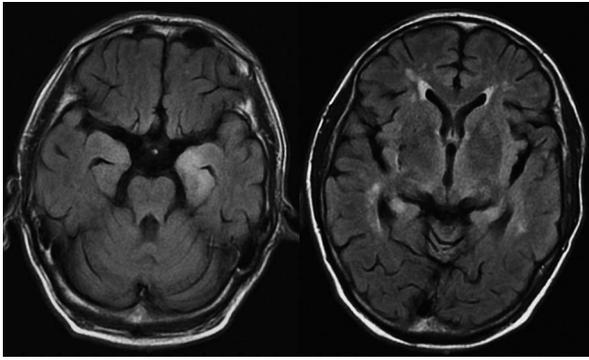


Fig. 1 Brain MRI study.

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed high intensity areas in the bilateral medial temporal lobes and insular cortices. (TR 9,000 ms, TE 114.6 ms).

0.0~37.0 U/ml), ProGRP 89.5 pg/ml (正常 : < 81 pg/ml) と腫瘍マーカーの上昇を認め, TSH 0.00 μ IU/ml (正常 : 0.35~4.94 μ IU/ml), fT3 5.8 pg/ml (正常 : 2.2~4.1 pg/ml), fT4 2.99 ng/dl (正常 : 0.70~1.48 ng/dl), および抗 TPO 抗体 374.5 IU/ml (正常 : < 16 IU/ml), 抗 Tg 抗体 47.2 IU/ml (正常 : < 28 IU/ml) で, 橋本病による甲状腺機能亢進状態と考えられた. 抗核抗体は 320 倍 (正常 : < 80 倍) で高値であったが, その他の自己抗体 (抗 ds-DNA-IgG 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体) は陰性であった. 髄液検査では, 細胞数 6/ μ l (単核球 83%) (正常 : < 5/ μ l), 蛋白 99 mg/dl (正常 : 8~43 mg/dl), 糖 58 mg/dl (正常 : 50~70 mg/dl) で細胞数, 蛋白の軽度上昇を示し, HSV-PCR, VZV-IgM は陰性であった. 頭部 MRI では, diffusion-weighted image (DWI) で高信号域はなく, FLAIR 画像では両側側頭葉内側, 島皮質に高信号域を認め (Fig. 1), 辺縁系脳炎と考えられた. 胸腹部 CT では, 肺野や腹腔内に腫瘍性病変は認めなかった.

入院後経過 (Fig. 2) : 入院後, ヘルペス脳炎, 傍腫瘍性や橋本脳症などによる自己免疫介在性辺縁系脳炎を考慮し, アシクロビル投与, ステロイドパルス療法を施行したが, 効果は得られなかった. さらに四肢筋力低下, 呼吸不全が出現, 急速に進行し, 入院第 12 日目には CO₂ ナルコーシスをきたして人工呼吸器管理となり, 四肢はほぼ完全麻痺の状態になった. 四肢腱反射は全て消失しており, 右上肢に fasciculation を認めた. 頭部 MRI, 頸椎 MRI で上記症状の原因となりうる異常所見はなく, 頸髄内の前角や後索に T₂ 高信号域は認めなかった. 末梢神経伝導検査 (Fig. 3) では複合筋活動電位の振幅の著明な低下と軽度の運動神経伝導速度の低下, F 波の消失, 感覚神経誘発電位の導出不可を認め, 軸索障害型の急性運動感覚性ニューロパチーと診断した. 反復刺激試験で waning, waxing は認めず, 抗ガングリオシド抗体は陰性であった. 辺縁系脳炎, 急性運動感覚性ニューロパチーに対して, その病態に自己免疫機序の関与を想定し, 大量 γ グロブリン療法, ステロイドパルス療法を施行したが, いず

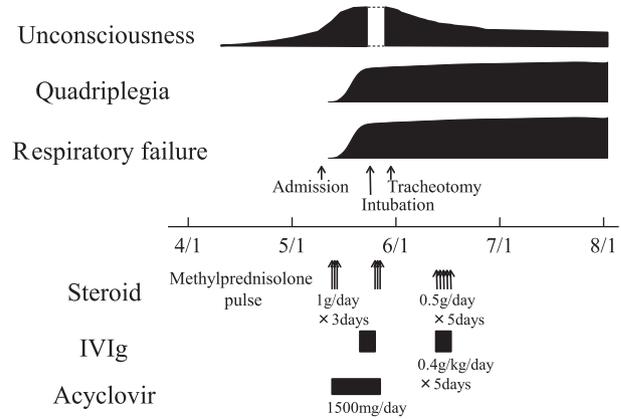


Fig. 2 Clinical course of our patient.

The patient was treated by intravenous methylprednisolone and acyclovir for limbic encephalitis, but did not recover. Additionally, quadriplegia and respiratory failure progressed rapidly, and therefore, he needed ventilatory management. Following a diagnosis of quadriplegia and respiratory failure caused by immune-mediated neuropathy, we treated him with intravenous immunoglobulin and methylprednisolone pulse therapy; however, this therapy had no effect. IVIg, intravenous immunoglobulin.

れも効果は得られなかった. 治療中に, 血清で抗神経抗体 (抗 HuD 抗体, 抗 Ma1 抗体, 抗 Ma2 抗体, 抗 Amphiphysin 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Yo 抗体) のうち抗 HuD 抗体が陽性と判明し, 腫瘍マーカーの高値, 抗免疫療法の効果が乏しいことから, 辺縁系脳炎, 急性運動感覚性ニューロパチーに関して傍腫瘍症候群の可能性が高いと考えられた. FDG-PET を施行したところ, 肺門部のリンパ節に集積を認め (Fig. 4), 同部位から超音波ガイド下経気管支リンパ節針生検を施行し, 小細胞肺癌の所見が得られた. 以上より, 小細胞肺癌に伴う抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群と診断した. 甲状腺機能亢進状態に対しては, 入院時よりチアマゾールを増量し, 甲状腺ホルモン値は徐々に正常となった.

小細胞肺癌に対する治療に関しては, 寝たきりの状態で, 人工呼吸器を装着しており, performance status が悪いことから, 治療の適応にはならなかった. また, 小細胞肺癌の診断が確定した時点で, 四肢, 体幹の筋萎縮は著明であり, 小細胞肺癌の治療による神経症状の改善は困難であると考えられた. 神経症状に関して, 意識レベルは, 人工呼吸器装着状態で発声はできないものの, うなずいたり, 口を動かしたりして簡単な意思疎通はできる状態であったが, 四肢の完全麻痺, 呼吸筋力低下は残存したままであり, 他院へ転院した.

考 察

本例は, 亜急性に進行する意識障害を呈した辺縁系脳炎で発症し, その後, Guillain-Barré 症候群様に急速に進行する運動感覚性ニューロパチーを伴った. CT では明らかな腫瘍性

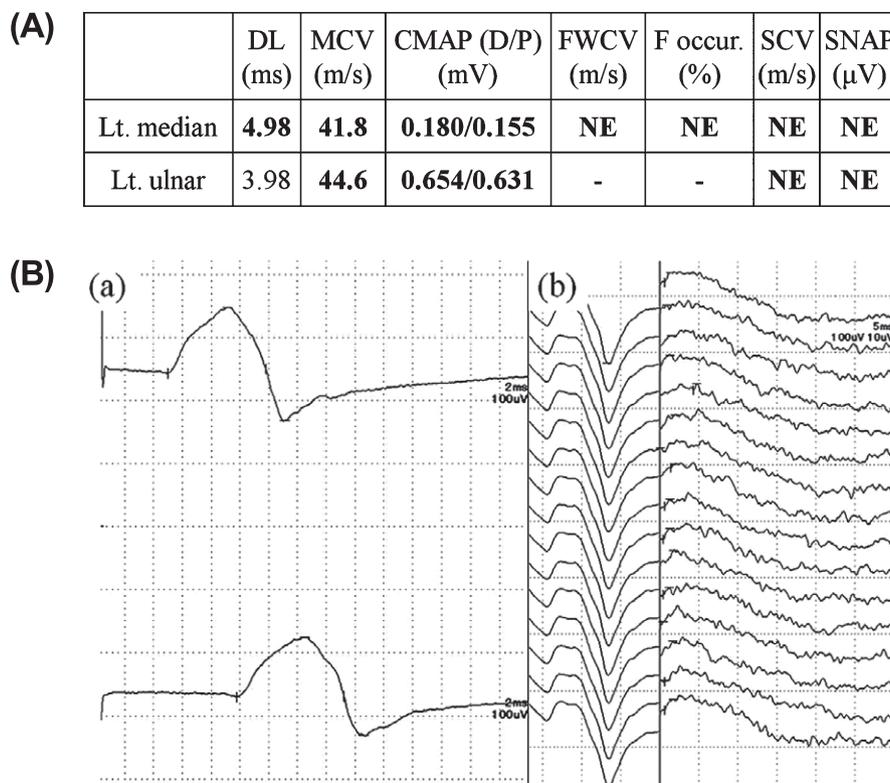


Fig. 3 Nerve conduction studies.

(A) Nerve conduction study results. (B) CMAP (a) and F wave (b) from nerve conduction studies in left median nerve. DL, distal latency; MCV, motor conduction velocity; CMAP, compound muscle action potential (baseline-to-peak); D, distal; P, proximal; FWCV, F wave conduction velocity; F occur., F wave occurrence; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential; NE, not evoked; -, not examined.

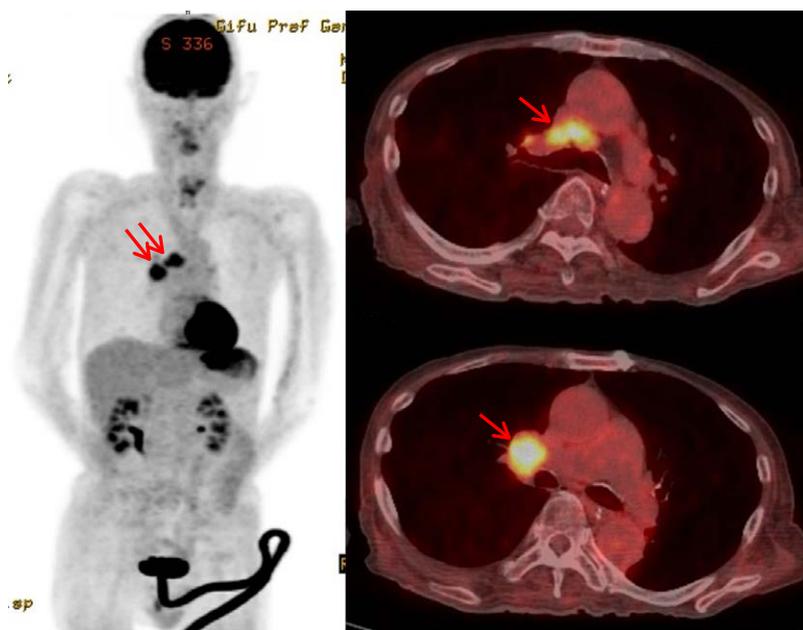


Fig. 4 FDG-PET study.

FDG-PET showed accumulation at lesions on two hilar lymph nodes.

病変を認めなかったが、腫瘍マーカーは高値で、抗 Hu 抗体陽性が診断の手がかりとなり、FDG-PET で腫瘍の存在を確認することができた。

辺縁系脳炎の原因に関しては、単純ヘルペスウイルスなどのウイルス関連辺縁系脳炎、抗 LGI1 抗体や抗 NMDA 受容体抗体など膜表面抗原を認識する抗神経抗体を有する自己免疫介在性脳炎、抗 Hu 抗体など細胞内抗原を認識する抗神経抗体を有する傍腫瘍性辺縁系脳炎³⁾、橋本脳症⁴⁾などが挙げられる。本例では入院時よりヘルペス脳炎、自己免疫介在性脳炎を想定して、アシクロビル、ステロイドパルス療法を行ったが効果は認めず、傍腫瘍症候群の可能性が疑われた。また、本例では病初期から橋本病が併存しており、橋本脳症による辺縁系脳炎の可能性も当初には考えられた。ただ、橋本脳症ではステロイドに著効を示す例が多い⁴⁾のに対し、本例では辺縁系脳炎に対してステロイドパルス療法は全く効果がなく、橋本脳症の可能性は低いと考えられた。

傍腫瘍症候群の診断に関して、EFNS-PNS (European Federation of Neurological Societies-Peripheral Nerve Society) Euronetwork ガイドライン⁵⁾で definite paraneoplastic neurological syndrome (PNS) について示しており、① PNS に典型的な神経症状 (classical syndrome) があり、腫瘍の存在が神経症状発症から 5 年以内に確認されている場合 (抗神経抗体の有無は問わない)、② 神経症状は非典型的である (non-classical syndrome) が腫瘍に対する治療が神経症状を改善させた場合 (同時に行った免疫療法の効果、自然寛解でない場合)、③ 神経症状は非典型的である (non-classical syndrome) が抗神経抗体を認め、神経症状発症から 5 年以内に腫瘍が診断されている場合、④ Well characterized onconeural antibodies を有するが腫瘍をいまだに発見できていない場合 (classical でも non-classical でも構わない) となっている。本例では抗 Hu 抗体が陽性と判明した時点で④を満たし、definite PNS に相当した。そのため、急性運動感覚性ニューロパチーが傍腫瘍症候群としては稀な症状ではあったが、重点的に腫瘍検索を行った。

抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍症候群では、様々な神経症状が出現する。Graus らが抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群の 200 例について報告⁶⁾しており、その中で代表的な神経症状として感覚性ニューロパチー、辺縁系脳炎が挙げられる。その他にも小脳失調症や脳幹脳炎、自律神経障害などがあり、単独あるいはこれらの組み合わせで症状が出現する。運動感覚性ニューロパチーは 9 例 (4.5%) に見られ、全例で重度の筋力低下、感覚障害を呈していた。本例では、辺縁系脳炎、運動感覚性ニューロパチーの組み合わせで神経症状が見られたと考えられる。傍腫瘍症候群において Lambert-Eaton 症候群も鑑別疾患として重要であるが、本例では反復刺激試験で waxing はなく、否定した。

傍腫瘍症候群の中で、本例のように急速に症状が進行し、重度の筋力低下、呼吸不全を呈する Guillain-Barré 症候群様の運動感覚性ニューロパチーは稀である。Graus らの抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群 200 例中の 9 例 (4.5%) の運動感覚性

ニューロパチーのうち、急性・慢性などの経過の記載はないが、4 例 (2%) では人工呼吸器が必要となっている⁶⁾⁷⁾。他の症例報告では、急性 (1 ヶ月以内で modified Rankin Scale \geq 4 に進行する) の傍腫瘍性運動感覚性ニューロパチーに関して、検索し得た範囲で自検例を含め 5 例を認めるのみであった^{8)~11)}。5 例のうち、背景腫瘍は 3 例で小細胞肺癌であった。5 例中 3 例で呼吸不全となって人工呼吸器を要しており、いずれの症例もニューロパチー発症から 17 日以内に呼吸不全に至っている。他の神経症状に関しては、2 例で脳炎を合併していた。抗神経抗体は、抗 Hu 抗体陽性が 3 例に見られ、脳炎合併例は 2 例とも抗 Hu 抗体陽性であった。病態機序に関して、この中で病理解剖が行われている症例において^{8)10)~11)}、末梢神経の軸索変性、後根神経節細胞や脊髄の前角細胞の著明な減少、T 細胞の浸潤などの所見を認めており、細胞性免疫を主体とした神経細胞障害により axonopathy を来たと考えられる。本例の電気生理学的検査では、高度の軸索障害を示唆する所見を認め、これらの報告に矛盾しない結果であった。一方、本例では病理学的な検索を行っていないことから、末梢神経障害が acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) である可能性も否定はできない。しかし、抗免疫療法の効果が全くなかったこと、傍腫瘍性辺縁系脳炎を伴っていることから、末梢神経障害も傍腫瘍症候群の一症状である可能性が高いと考えられた。

以上より、急性の経過で、時に呼吸不全にまで至るような重度の運動感覚性ニューロパチーを呈し、抗免疫療法の効果が乏しく、他の神経症状を伴っている場合には、稀ではあるが傍腫瘍症候群も鑑別の一つとして考え、抗神経抗体の測定や腫瘍の検索を行う必要があると考えられた。

まとめ

辺縁系脳炎、急性運動感覚性ニューロパチーを呈した抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍症候群の 1 例を経験した。傍腫瘍症候群による急性運動感覚性ニューロパチーは稀ではあるが、抗免疫療法の効果が乏しい場合や複数の神経症状を呈している場合には、抗体の測定や腫瘍の検索を考慮する必要がある。

謝辞：肺癌に対する診療をして頂きました当院呼吸器内科高木絃尚先生に深謝致します。

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

文 献

- 1) 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.
- 2) Dalmau J, Rosenfeld MR. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system UpToDate [Internet]. Spain: University of Barcelona; Aug 15, 2014 [cited May 28, 2015]. Available from: <http://update.com/content/overview-of-paraneoplastic-syndromes-of-the-nervous-system>.

- 3) 山本知孝. 非ヘルペス性辺縁系脳炎. 神経内科 2013;79:589-600.
- 4) 米田 誠, 橋本病. 非ヘルペス性辺縁系脳炎. Clin Neurosci 2008;26:532-535.
- 5) Glaus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
- 6) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138-1148.
- 7) Graus F, Elkouf KB, Lloberes P, et al. Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. Acta Neurol Scand 1987;75:249-252.
- 8) Yamada M, Shintani S, Mitani K, et al. Peripheral neuropathy with predominantly motor manifestations in a patient with carcinoma of the uterus. J Neurol 1988;235:368-370.
- 9) 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.
- 10) Gazic B, Pisem J, Dolenc-Groselj L, et al. Paraneoplastic encephalomyelitis/sensory motor peripheral neuropathy — an autopsy case study. Folia Neuropathol 2005;43:113-117.
- 11) Nokura K, Nagamatsu M, Inagaki T, et al. Acute motor and sensory neuropathy associated with small-cell lung cancer: a clinicopathological study. Neuropathology 2006;26:329-327.

Abstract

Anti-Hu antibody-positive paraneoplastic limbic encephalitis with acute motor sensory neuropathy resembling Guillain-Barré syndrome: a case study

Takeo Sakurai, M.D.¹⁾, Kenji Wakida, M.D.¹⁾, Akio Kimura, M.D.²⁾,
Takashi Inuzuka, M.D.²⁾ and Hiroshi Nishida, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Gifu Prefectural General Medical Center

²⁾Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine

A 69-year-old man experienced general malaise, weight loss, amnesia, gait disturbance, and restlessness a month prior to admission. Brain MRI showed high intensity areas in the bilateral medial temporal lobes and insular cortices on FLAIR images, and therefore, he was diagnosed with limbic encephalitis. After admission, quadriplegia and respiratory failure progressed rapidly, and he needed ventilatory management. A nerve conduction study revealed low compound muscle action potential amplitude with loss of sensory nerve action potential, which indicated axonal sensorimotor neuropathy. We administered intravenous immunoglobulin and methylprednisolone pulse therapy, but he did not recover. Although no tumor was found on CT, his serum was positive for anti-Hu antibody; therefore, we diagnosed him with paraneoplastic neurological syndrome. An FDG-PET study showed accumulation at lesions on two hilar lymph nodes. Small cell lung carcinoma was detected by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Although paraneoplastic acute sensorimotor neuropathy with respiratory failure resembling Guillain-Barré syndrome is rare, identification of antibodies and survey of tumors aids accurate diagnosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:921-925)

Key words: anti-Hu antibody, paraneoplastic neurological syndrome, limbic encephalitis, acute motor sensory neuropathy, respiratory failure