

症例報告

多発脳神経麻痺のみを呈し胆嚢癌による
傍腫瘍性神経症候群が疑われた1例

階堂三砂子^{1)*} 湯浅 義人¹⁾ 山本 為義²⁾
棟方 哲³⁾ 田川 直洋¹⁾⁴⁾ 田中 恵子⁵⁾

要旨：症例は69歳、男性である。初診12日前より複視、7日前より左眼瞼下垂が出現し、4日前には完全閉眼状態となった。左動眼神経・外転神経麻痺を認め、圧迫病変や糖尿病などの原因疾患なく、炎症性疾患を想定しステロイドパルス療法を実施した。若干の麻痺改善を認め、まもなく左右顔面神経・右外転神経・右動眼神経の麻痺が相次いで出現した。PET/CTで胆嚢癌が判明し、左動眼神経麻痺出現後3ヶ月の時点で癌に対する外科治療を行った。術後2ヶ月で多発性脳神経麻痺は軽快し、以後5年間胆嚢癌・神経症状ともに再発無く経過している。本例は多発性脳神経麻痺のみを呈した胆嚢癌に伴う傍腫瘍性神経症候群の可能性がある。

(臨床神経 2016;56:617-621)

Key words：多発脳神経麻痺、傍腫瘍性神経症候群、胆嚢癌、造影MRI、PET/CT

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) は、腫瘍の免疫学的な機序により生じると考えられる多様な神経症状を呈する病態であり、担癌患者の0.1%程度にみられる比較的まれな病態である¹⁾。PNSでは傍腫瘍性の辺縁系脳炎、小脳変性症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、亜急性感覚性ニューロパチー、末梢神経過敏性症候群、Lambert-Eaton筋無力症候群、多発筋炎/皮膚筋炎など中枢から末梢に及ぶ多彩な症候を呈する²⁾。傍腫瘍性ニューロパチーとしては後根神経節細胞を障害する亜急性感覚性ニューロパチーが主であり、時に感覚運動性の多発ニューロパチー、自律神経性ニューロパチーなどがみられるが³⁾、多発性脳神経麻痺を呈する例はまれである。本稿では腫瘍の直接浸潤、圧迫、癌性髄膜腫症によらず、多発性脳神経麻痺のみを呈し、PNSが疑われた症例を提示する。

症 例

症例：69歳、男性

主訴：複視、左眼瞼下垂

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：先行感染などの誘因なく、当科初診12日前よりテレビを見ているときや自動車運転中に視野が上下ずれる形で目がぼやけることが2~3回あった。7日前より左眼瞼下垂が出現し、4日前には完全閉眼状態となった。来院2日前に近医眼科を受診し、左動眼神経麻痺の診断で同日当院脳神経外科に紹介受診したが、頭部CT・MRI・MRAで圧迫性病変なく当科へ紹介となり入院となった。

現症：身長165.5cm、体重75.7kg、体温36.6℃、血圧134/94mmHg、心拍数72/分・整、頸胸腹部に異常を認めなかった。

神経学的所見：意識清明、視野制限なし。視力は右0.5、左0.2、両側性遠視・乱視・老視を認めた(視力の左右差を含め既存)。瞳孔は右3mm、左5mm、対光反射は左で減弱、左眼位は左上方へ偏位し、左眼は閉眼状態で、左眼内転・上転・下転不能(-4)、外転制限(-2)も見られた。顔面の感覚・運動は左右で差なく、聴力低下はなかった。嚥下障害や構音障害はなく、挺舌は正中であった。四肢・体幹の運動感覚障害を認めず、四肢腱反射は正常、病的反射は認めなかった。協調運動障害はなく、起立・歩行に異常を認めなかった。自律神経系では発病以前からあった頻尿・便秘を認めた。

検査所見：検尿異常なし。血液検査ではCRP 0.3mg/dl、白血球数6,600/μl(好酸球5.8%)、貧血なし、血小板数および

*Corresponding author: 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科〔〒593-8304 大阪府堺市西区家原寺町1-1-1〕

¹⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科

²⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター外科

³⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター病理診断科

⁴⁾ 高雄病院

⁵⁾ 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

(Received April 27, 2016; Accepted June 23, 2016; Published online in J-STAGE on August 6, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000906

凝固系異常なし. HbA1c-JDS 5.8%, HDLC 35 mg/dl, LDLC 165 mg/dl, 甲状腺機能正常, IgE 14.7/ml, ACE, リゾチーム, Ca は正常範囲, リウマチ因子, 抗 SSA 抗体, 抗 SSB 抗体, 抗 MPO 抗体, 抗 PR3 抗体は陰性, 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, NSE, SCC, IL2-R) に有意な上昇はなかった. TPLA 陽性, RPR 陰性, 抗 HIV 抗体陰性, 真菌抗原・抗寄生虫抗体検出せず, 抗 NMDAR 抗体陰性, 抗ガングリオシド抗体 (近畿大学神経内科で測定) は GQ1b 抗体を含め陰性であった. 髄液検査では初圧 160 mmH₂O, 細胞 8/mm³ (全て単核球), 蛋白 66.9 mg/dl, 糖 59.4 mg/dl, IgG Index 0.64, オリゴクローナル

IgG バンド (等電点電気泳動法) 陰性, ADA 1.5 U/l, 結核菌 PCR 陰性, TPLA・RPR 陰性, 細胞診は class II であった. 末梢神経伝導検査は感覚障害がなく, 深部腱反射も正常であったため実施しなかった.

画像所見: 頭部 CT・MRI では眼窩～副鼻腔および脳実質に異常を認めず, 頭部 MRA でも異常を認めなかった. トルコ鞍左側で陥没した鞍床内部に下垂体と等信号の領域が下垂体より連続し下垂体腫瘍が疑われたが, 左動眼神経とは離れており, 圧迫機転は否定された. 頭部造影 MRI では, 左優位に両側動眼神経に造影増強効果を認めた (Fig. 1a~c). 下垂

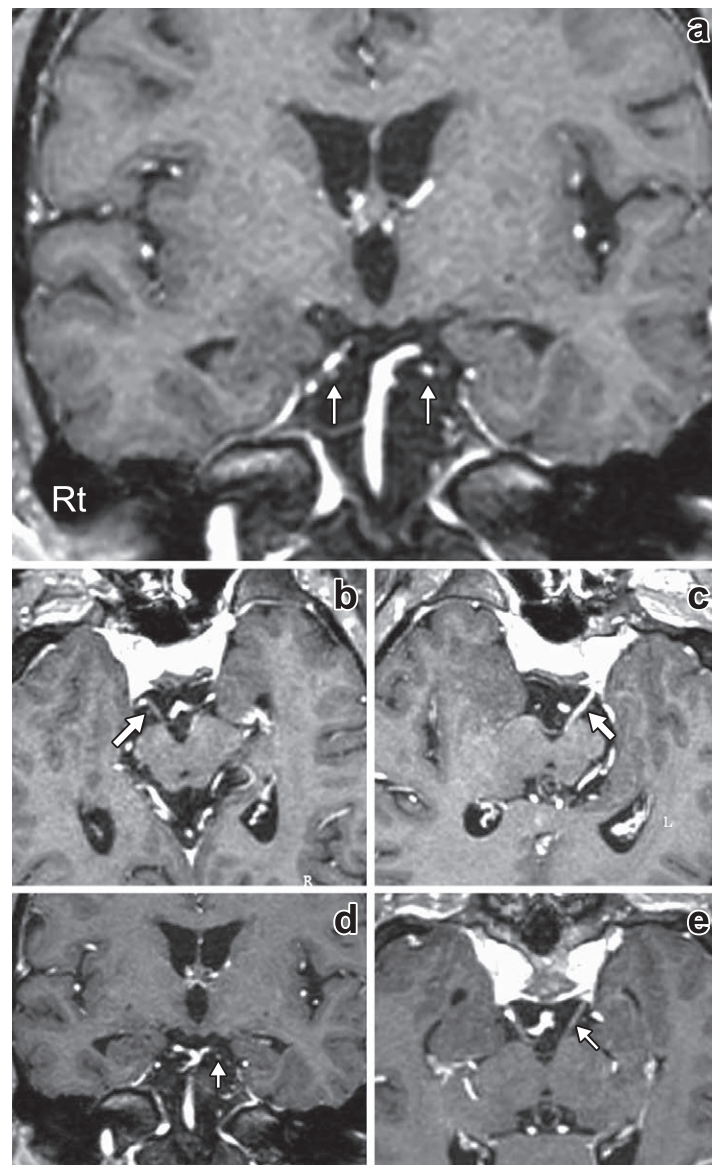


Fig. 1 Magnetic resonance imaging of the brain.

Gadolinium-enhanced and fat-saturated T₁-weighted images are shown (1.5 T, TR = 20.0 ms, TE = 6.9 ms): coronal (a, d) and axial (b, c, e) views. Before steroid pulse therapy (a-c), the left oculomotor nerve was strongly enhanced. Although the patient experienced no symptoms of right ocular nerve impairment, the right oculomotor nerve was also weakly enhanced. After steroid pulse therapy (d, e), the degree of enhancement and thickness of left oculomotor nerve improved (small white arrows). TR = repetition time; TE = echo time.

体腫瘍を疑わせる部位には造影増強効果はなかった。

経過：脳神経の多発性単神経麻痺を来す原因疾患として糖尿病、膠原病、感染症、血管障害、脳動脈瘤を含め腫瘍による局所性圧迫病変を検索したが、有意なものはなく、腫瘍マーカーや髄液検査細胞診でも悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。頭部造影MRIにて左優位に両側動眼神経にエンハンスメントを認め、入院1週間後の髄液再検査で細胞数 $39/\text{mm}^3$ （多核4%，単核96%）と軽度上昇を認めたことから、ウイルスによる感染性あるいは傍感染性神経障害の可能性を想定しステロイドパルス（メチルプレドニゾン $1\text{g}/\text{日} \times 3$ 日間）を施行した。3クール終了後、左眼球運動の改善傾向がみられ（内転-2，上転-2，下転-1，外転0），瞳孔の左右差も無くなった。ステロイドパルス施行後の頭部造影MRIでは両動眼神経（特に左側）のエンハンスメントは低下（Fig. 1d, e），髄液細胞数も減少（ $9/\text{mm}^3$ ）し一旦退院とした。退院後左眼瞼下垂も徐々に改善傾向を示し経過良好であったが、約3週間後より右の顔面神経麻痺，右目奥の疼痛が出現した。1週間後には左顔面神経および右外転神経の不全麻痺もみられた。髄液検査を再検したが細胞 $9/\text{mm}^3$ ，蛋白 $65.2\text{mg}/\text{dl}$ ，IgG Index 0.60と大きな変化はなかった。病状が再度悪化したためPNSを疑い，PET/CTを実施した。その結果，胆嚢および門脈背側リンパ節に集積を認め（Fig. 2），胆嚢癌の診断に至った。発症後3ヶ月の時点で胆嚢癌に対する拡大胆嚢摘出術（肝外胆管切除，リンパ節郭清，胆管空腸吻合）を行った。術前1週間前には右動眼神経麻痺も加わっていたが，術後まもなく複視が消失し，多発性脳神経麻痺は2ヶ月ほどで完治した。腫瘍の病理組織は高分化型管状腺癌であったが，紡錘形細胞の増殖を伴い，転移リンパ節には肉腫様変化を認めた。漿膜下層に達し，第2群リンパ節までの転移が認められたが，肝・胆管側や動脈・門脈・腹膜への進展はなく，遠隔転移はなかった。術後5ヶ月間ゲムシタピン単剤の化学療法6クールを追

加し，以後5年間神経症状および癌の再発なく経過している。また，下垂体腫瘍を疑わせる部位も病理診断による確定診断は行っていないが形状変化を認めていない。

考 察

左動眼神経麻痺で発症し，左外転神経，左右顔面神経，右外転神経，右動眼神経の麻痺が経時的に加わり，多発脳神経麻痺を呈した胆嚢の胆嚢癌症例を呈した。本例は意識障害を伴わず，脳幹の髄内障害を示唆する眼振や錐体路徴候はなく，頭部MRIでも髄内に異常所見がないことから脳幹脳炎とは考えにくい。本例のような多発脳神経麻痺のみの病型はPNS Euronetworkによる診断基準⁴⁾に挙げられている“Classical”，“non-classical”病型群のいずれにも該当せず，PNSに関連した特徴的な自己抗体も証明できていないが，急激に進行した神経症状が癌摘出術後に速やかに劇的に軽快し，以後再発がなかったことから傍腫瘍性神経症候群であった可能性が高いと考えられた。

悪性腫瘍に関連した多発性脳神経麻痺は浸潤や圧迫，硬膜炎など直接的な局所の病変によるものは起こりえる⁵⁾⁶⁾が，PNSとして脳神経麻痺を呈する例は極めてまれである。

視神経障害，網膜症についてはPNSの一疾患概念として確立されている⁷⁾ものの，他の脳神経麻痺はほとんど報告がない。傍腫瘍性脳幹脳炎の初発症状として三叉神経障害⁸⁾や聴神経障害⁹⁾，両側性外転神経麻痺¹⁰⁾を呈した例，傍腫瘍性脳炎・脳幹脳炎・多発ニューロパチーの部分症状としての多発性脳神経障害の報告¹¹⁾は散見されるが，多発性脳神経障害のみを呈する症例は検索した限り数件であった^{12)~15)}。瞳孔異常を伴わず眼瞼下垂および全外眼筋麻痺を呈したリンパ腫¹²⁾と抗Hu抗体陽性の粘液脂肪肉腫¹³⁾例が報告されており，Chanは脳幹神経核の障害を推察した¹³⁾。片側性動眼神経麻

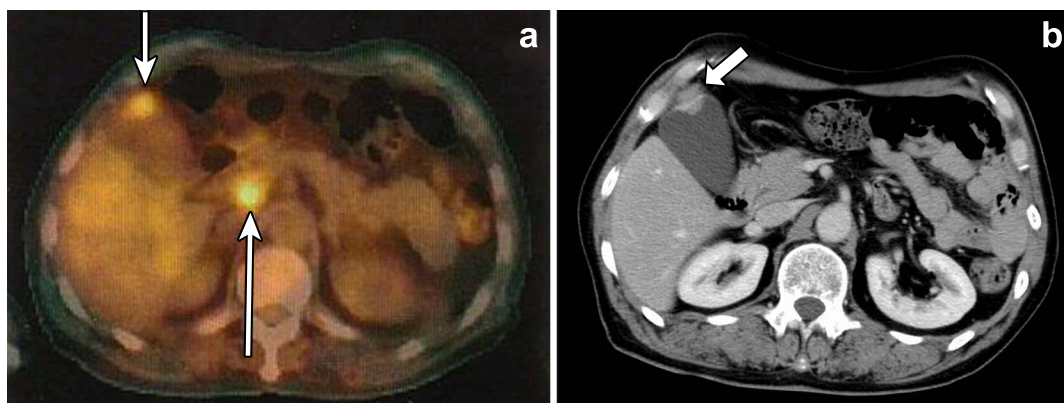


Fig. 2 Diagnostic imaging of gallbladder cancer.

(a): PET/CT image shows abnormal focal uptakes in the abdominal cavity (white thin arrows). The downward arrow indicates the fundus of gallbladder, while the upward arrow indicates suspicious lymph node metastasis adjacent to the ventral portion of the inferior vena cava. (b): The axial, iopamidol-enhanced abdominal CT image shows an irregularly shaped tumor with enhancement in the fundus of the gallbladder (thick white arrow, diameter ~25 mm). A suspected metastatic lymph node was observed between the portal vein and inferior vena cava (~15 mm in size, not shown).

痺のみを呈した PNS 3 例の報告もあるが¹⁴⁾ 臨床的に十分な評価はなされていない。本例のように多発ニューロパチーや脳炎・脳幹脳炎などの併存がなく、外眼筋麻痺以外にも多発性脳神経の障害を有する PNS 症例の報告は、検索した限り Wabbels らによる 1 例のみであった¹⁵⁾。その症例は 68 歳の女性で、抗 Hu 抗体陽性の肺小細胞癌に両側性緊張性瞳孔、右滑車神経麻痺、右三叉神経障害に加え右側の嗅覚・味覚低下を随伴したと記載されている¹⁵⁾。

胆嚢癌に随伴する傍腫瘍症候群もまれであり、その症候も皮膚疾患、内分泌障害、電解質異常、などが主で¹⁶⁾¹⁷⁾ PNS の報告はほとんどない。皮膚筋炎/多発筋炎の英文報告は 7 例¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ あり、いずれも腺癌に随伴するものであった。神経系の障害としては辺縁系脳炎²⁰⁾、小脳変性症²¹⁾、オプソクローヌス²²⁾、感覚性ニューロパチー¹⁷⁾²³⁾の報告がみられたが、これらの PNS は胆嚢癌の 98% を占める腺癌ではなく、約 0.5% を占める小細胞癌により主にもたらされる¹⁷⁾²⁴⁾。しかし、本例の組織型は高分化型管状腺癌であり、小細胞癌の要素はなかった。本例の胆嚢癌の病理像では、原発巣および転移リンパ節に肉腫様変化を認め、上皮間葉転移 (epithelial-mesenchymal transition; EMT) を呈していた。EMT は上皮癌がさらに悪性を増していく過程を示しており、本例における癌切除の時期は予後を分けるぎりぎりの時限となっていたと考えられる。術後 5 年生存率 5~10% とされる¹⁸⁾ 予後不良の胆嚢癌が、多発脳神経麻痺の出現により発見され良好な予後を達成しえた幸運な症例であったと言える。

本例では障害された脳神経に MRI 造影効果を認めた点も特徴的であった。Shibui らは抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性失調性感覚ニューロパチーの画像所見として、後根神経節に MRI 造影効果を認めた症例を報告している²⁵⁾ が、類似の神経根の MRI 造影効果は Miller Fisher 症候群でも報告されており²⁶⁾ PNS に特異的な所見ではない。PNS で罹患した脳神経の病理所見については Fujimoto らが剖検例を報告しており、障害された第 5~10、12 脳神経脳幹神経核の神経細胞脱落とグリオシスを認めたこと、終末期に症状が出現した第 12 脳神経の変化は軽微で、血管周囲に少数リンパ球浸潤を伴っていたと記載している¹¹⁾。本例が PNS であったとすれば、ステロイドパルス療法にてわずかながら一過性に症状が改善し、MRI 造影効果が減弱したこと、および癌治療により症状が完治したことから、Waller 変性には至らずに軽度の炎症所見あるいは血液神経関門の障害が MRI 造影効果に反映されていたものと考えられる。

本例は抗神経抗体を幅広く検索することはできなかったため、PNS に多発脳神経麻痺のみを呈する病型があるのか、そうであれば脳神経細胞に特有の抗原蛋白があるのか、あるいは単に脳幹脳炎、脳症、多発ニューロパチーを呈する例の一時期をみていたのかは不明であり今後の症例蓄積による解析が待たれる。

謝辞：本例の病理診断について原田博史先生（現、府中病院 病理診断科）および三輪秀明先生（現、大阪労災病院 病理診断科）に、放射線診断について原田貢士先生よりご教示をいただいたことを

深謝いたします。また、抗ガングリオシド抗体を測定して下さった近畿大学神経内科 楠 進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) 林 祐一, 犬塚 貴. 傍腫瘍性神経症候群と自己抗体. *Brain Nerve* 2013;65:385-393.
- 2) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経* 2010;50:371-378.
- 3) 小池春樹, 祖父江元. 自己免疫性疾患. 傍腫瘍性神経症候群. 傍腫瘍性ニューロパチー. 日本臨床別冊神経症候群 (第 2 版) II. 大阪: 日本臨床社; 2014. p. 483-486.
- 4) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 5) Grisold W, Drlicek M, Hitzberger P, et al. Paraneoplastic sensory neuropathy. In: Asbury AK, Budka H, Sluga E, editors. *Sensory Neuropathies*. Wien: Springer-Verlag; 1995. p. 173-181.
- 6) 小出千秋, 柳沢晴子, 今井昭雄ら. 多発性脳神経麻痺を合併した篩骨洞癌の 1 例. *耳展* 1990;33:155-159.
- 7) 井川正道, 栗山 勝. 傍腫瘍性網膜症・視神経症. *Brain Nerve* 2010;62:371-376.
- 8) Demarquay G, Didelot A, Rogemond V, et al. Facial pain as first manifestation of anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J Headache Pain* 2010;11:355-357.
- 9) Ishikawa H, Kawada N, Taniguchi A, et al. Paraneoplastic neurological syndrome due to burned-out testicular tumor showing hot cross-bun sign. *Acta Neurol Scand* 2016;133:398-402.
- 10) Hammam T, McFadzean RM, Ironside JW. Anti-hu paraneoplastic syndrome presenting as bilateral sixth cranial nerve palsies. *J Neuroophthalmol* 2005;25:101-104.
- 11) Fujimoto S, Kumamoto T, Ito T, et al. A clinicopathological study of a patient with anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuronopathy with multiple cranial nerve palsies. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:98-102.
- 12) Ascaso FJ, Torres M, Bergua JM, et al. Progressive external ophthalmoplegia: a paraneoplastic manifestation of lymphoma. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:315-318.
- 13) Chan JW. Subacute complete ophthalmoplegia: an anti-Hu paraneoplastic manifestation of myxoid liposarcoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:491-492.
- 14) 宇佐美恵子, 加藤祥代, 中井博美ら. 片側性動眼神経麻痺をきたした傍腫瘍性症候群の 3 例. *臨床神経* 2014;54:265.
- 15) Wabbels BK, Elflein H, Lorenz B, et al. Bilateral tonic pupils with evidence of anti-hu antibodies as a paraneoplastic manifestation of small cell lung cancer. *Ophthalmologica* 2004;218:141-143.
- 16) Ni Q-F, Liu G-Q, Pu L-Y, et al. Dermatomyositis associated with gallbladder carcinoma: A case report. *World J Hepatol* 2013;5: 230-233.
- 17) Uribe-Uribe NO, Jimenez-Garduño AM, Henson DE, et al. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:124-126.

- 18) Jurcic P. Dermatomyositis as the first manifestation of gallbladder adenocarcinoma: case report and literature overview. *World J Surg Oncol* 2015;13:127.
- 19) Adli B, Pakzad M, Bangash MN, et al. Polymyositis as presenting manifestation of gallbladder carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:665-668.
- 20) 松井克至, 梅村敬治郎, 寺尾心一ら. 胆嚢癌に併発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 2007;47:610.
- 21) 岸由美子, 市場 卓, 池田佳生ら. 胆嚢癌によると考えられたParaneoplastic cerebellar degenerationの1例. *臨床神経* 1998; 38:539.
- 22) Corcia P, De Toffol B, Hommet C, et al. Paraneoplastic opsoclonus associated with cancer of the gall bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:293.
- 23) Ogawa M, Nishie M, Kurahashi K, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy with upper motor neurone involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1051-1053.
- 24) Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, et al. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015;2015:967472.
- 25) Shibui A, Kobayashi J, Kuroda H, et al. Dorsal root enhancement in paraneoplastic sensory ataxic neuropathy with anti-Hu antibody. *Neurol Clin Neurosci* 2016;4:22-24.
- 26) Garcia-Revera CA, Rozen TD, Zhou D, et al. Miller Fisher syndrome: MRI findings. *Neurology* 2001;57:1755.

Abstract

A case of possible paraneoplastic neurological syndrome presenting as multiple cranial nerve palsies associated with gallbladder cancer

Misako Kaido, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshihito Yuasa, M.D.¹⁾, Tameyoshi Yamamoto, M.D., Ph.D.²⁾, Satoru Munakata, M.D., Ph.D.³⁾, Naohiro Tagawa, M.D.¹⁾⁴⁾ and Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.⁵⁾

¹⁾Department of Neurology, Sakai City Medical Center

²⁾Department of Surgery, Sakai City Medical Center

³⁾Department of Pathology, Sakai City Medical Center

⁴⁾Takao Hospital

⁵⁾Department of Cellular Neurobiology, Basic Neuroscience Branch, Brain Research Institute, Niigata University

We report the case of a patient who had developed multiple cranial nerve palsies in the course of possible paraneoplastic neurological syndrome (PNS) associated with gallbladder cancer. Twelve days prior to visiting our hospital, a 69-year-old man began experiencing neurological symptoms, beginning with diplopia and progressing to ptosis of the left palpebra and subsequent complete closure of the eye within 8 days. Results of the initial medical examination indicated paresis of left oculomotor (III) and abducens (VI) nerves. MRI of the brain revealed no focal lesion that could have resulted in compression of the affected nerves, while further examination ruled out diabetes mellitus, infection, vasculitis, and other systemic autoimmune diseases as potential causes. Gadolinium-enhanced MRI revealed high intensity located in the oculomotor nerves, and steroid pulse therapy was performed based on the assumption of inflammatory diseases. Although slight improvement was observed with respect to the left extraocular paresis, subsequent emergence of bilateral facial nerve (VII) palsy, right abducens nerve palsy, and right oculomotor nerve palsy occurred in succession. PET/CT performed under suspicion of PNS, confirmed the presence of gallbladder cancer. Surgical extirpation of the cancer occurred 3 months following the appearance of left oculomotor paralysis, after which the patient underwent postoperative chemotherapy. All cranial nerve palsies resolved within 2 months after the operation, and both cancer and PNS have shown no recurrence for over 5 years. Pathological examination of the resected tumor revealed well-differentiated tubular adenocarcinoma showing some signs of epithelial-mesenchymal transition, typically an indicator of a poor prognosis. Nevertheless, lymph node metastasis did not progress beyond N2, and the cancer was completely removed by lymph node dissection. Therefore, the presence of multiple cranial palsies in this patient led to early detection of the asymptomatic gallbladder cancer and immediate administration of life-saving treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:617-621)

Key words: multiple cranial nerve palsies, paraneoplastic neurological syndrome (PNS), gallbladder cancer, MRI, PET/CT