

症例報告



肺腺癌との関連が疑われる 片側舞蹈運動を呈した 81 歳女性例

森 容子¹⁾ 水谷 真之^{1)*} 小野 大介¹⁾
市野瀬慶子¹⁾ 渡邊 陸房¹⁾ 横田 隆徳²⁾

要旨：症例は 81 歳女性。亜急性の経過で進行する右上下肢の舞蹈運動を主訴に当科を受診した。舞蹈運動を呈しうる高血糖、脳血管障害、膠原病、ハンチントン病等は除外した。傍腫瘍性舞蹈病を疑い、全身腫瘍検索を行った結果、肺腺癌が発見されたため、根治的外科治療を行った。不随意運動は軽快したが、手術 1 年後の頭部 MRI において、初診時には認めなかった左優位両側尾状核、淡蒼球の異常信号が出現し、一部に造影効果を伴っていた。その後経時的に異常信号変化および造影効果は縮小した。成人の舞蹈病の原因として、悪性腫瘍を念頭におく重要性を強く認識した。

(臨床神経 2018;58:430-434)

Key words：傍腫瘍性神経症候群、舞蹈運動、肺腺癌、MRI、ドパミントランスポーター

はじめに

傍腫瘍性舞蹈病 (Paraneoplastic chorea; PC) は傍腫瘍性神経症候群の 1 型であり、成人発症の自己免疫性舞蹈運動の鑑別疾患として重要である。時に非典型的な舞蹈運動を呈することや、初期に画像変化がめだたないこともあるため、診察する際に同疾患を念頭におく必要がある。

今回我々は、亜急性経過で進行した片側舞蹈運動を認め、初期に頭部 MRI での画像変化がめだたず、肺腺癌に対する治療後に症状が軽快した 1 例を経験した。本症例では臨床症状や画像所見に著しい左右差を認めるほか、舞蹈運動改善後に画像所見が顕在化していることが特徴だった。非典型的な PC の 1 例として既知の報告と比較し、文献的考察をふくめ報告する。

症 例

症例：81 歳、女性

主訴：右手足が思うように動かせない

既往歴：子宮筋腫、帯状疱疹、亜急性甲状腺炎、骨粗鬆症。
家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2015 年 9 月上旬頃より、足踏みの際に右足が勝手に動いてしまうようになり歩行が困難になった。同年 10 月上旬頃には右上肢も同様に勝手に動くようになり、以後その激しさを増したため同月下旬に当科を受診した。体重減少は認めなかった。精査目的に同年 11 月上旬に当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見では、身長 147.5 cm、体重 39.5 kg、BMI 18.1 とやせ型であった。眼瞼結膜に貧血や黄疸はなく、甲状腺腫、頸部リンパ節腫脹は認めなかった。胸部、腹部に異常所見はなかった。神経学的所見では、意識は清明で高次機能、脳神経、四肢筋力、感覚系、自律神経系に異常は認められなかったが、右上下肢は遠位部、近位部同様に絶えず舞蹈運動を呈していた。舞蹈運動は姿勢時に増悪した。随意的に制止できず、日常生活動作や立位、歩行に介助が必要な状態であった。顔面、頭部に不随意運動は見られなかった。

入院時検査所見：一般血液、尿検査に異常所見はなく、有核赤血球は認めなかった。HbA1c 5.1% と糖尿病はなく、甲状腺機能は基準範囲内で、抗核抗体、抗カルジオリピン IgG 抗

*Corresponding author: 東京都立墨東病院内科〔〒 130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15〕

¹⁾ 東京都立墨東病院内科

²⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学 (神経内科) 分野

(Received January 16, 2018; Accepted May 31, 2018; Published online in J-STAGE on June 30, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001128



Supplementary material for this article is available in our online journal.
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

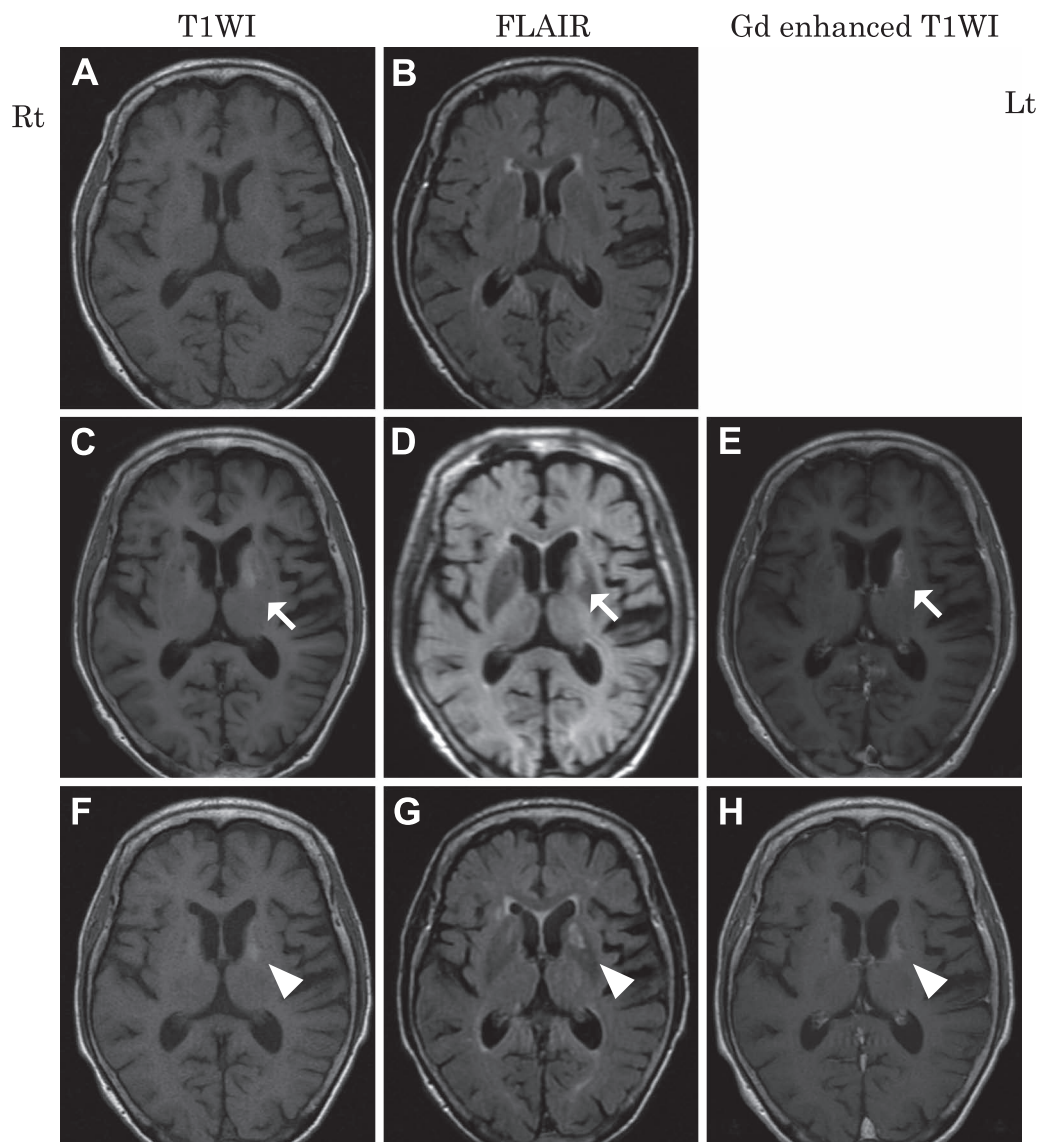


Fig. 1 Brain MRI.

T₁-weighted MR images (T₁WI) (A, C, F), FLAIR images (B, D, G), and T₁WI with gadolinium enhancement (E, H). On admission (A, B), only age related changes were observed. One year after the operation (C, D, E), abnormal high intensity lesions were seen in bilateral caudate nuclei and globus pallidus. A part of the left caudate nucleus was enhanced by gadolinium (arrows). Two months after the prednisolone treatment (F, G, H), high intensity areas were decreased in size (arrowheads).

体、抗カルジオリピン β_2 GPI 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA は陰性であった。感染症検査に異常はなく、Huntington 病原因遺伝子の CAG リピート検査では異常伸長はなかった。

頭部 MRI (Fig. 1A) では明らかな信号変化は認めなかった。

胸腹部造影 CT において、左舌区末梢側に約 3 cm 大の腫瘍性病変が確認された (Fig. 2)。

入院後経過：胸腹部造影 CT の結果から、同病変に対し気管支鏡下肺生検を行い高分化肺腺癌と診断した。全身の PET-CT 検査では遠隔転移は認めなかった。cT2N0M0、Stage IA と診断し、2016 年 1 月開胸左上葉切除術およびリンパ節郭清を行った。病理像は線維化を伴う限局性細気管支肺胞上皮癌を

呈しており、リンパ節転移は認められなかった。術 2 か月後より抗癌剤の内服を開始し外来で経過を観察した。

術前より術 2 か月後まで約 4 か月間クロナゼパム、ハロペリドール、トリヘキシフェニジルを変更しつつ使用したが、内服治療のみでは明らかな改善を認めず、外科治療後より少しずつ舞蹈運動の改善がみられ始めたことから、対症的投薬は終了した。その後も経時的に舞蹈運動は改善し、術後半年が経過した頃には右上肢遠位部にわずかに運動が残存する程度となった。

2016 年 9 月に転移、再発検索目的に胸腹部造影 CT および頭部 MRI を再検したところ、頭部 MRI (Fig. 1B) では左側優位両側の尾状核、淡蒼球に T₁ 強調像で高信号、FLAIR 像で高

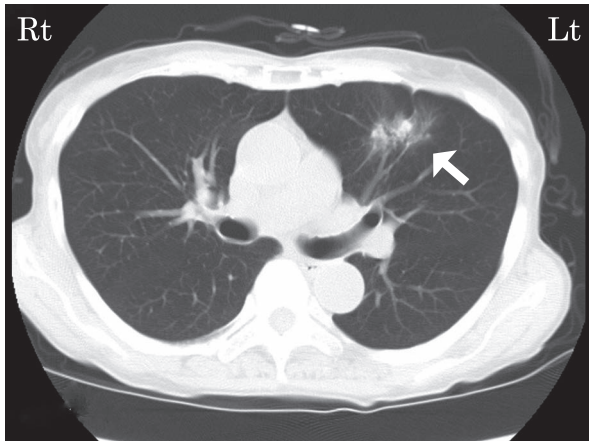


Fig. 2 Chest CT.

An arrow indicates a solid tumor in lingular segment of the left lung.

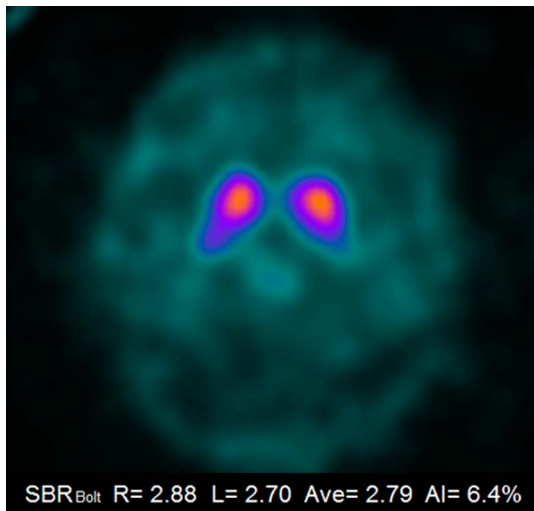


Fig. 3 Dopamine transporter single-photon emission CT.

Reduces uptakes of ^{123}I -FP-CIT in caudate nuclei and putamen. Specific binding rate values were 2.88 on the right and 2.70 on the left. Asymmetry index was 6.4%.

信号を示す変化を認め、一部にガドリニウムによる信号増強効果をともなっていた。胸腹部造影 CT では肺癌の転移、再発は認めなかった。一般血液検査に異常は認めず、髄液検査は細胞数 $1/\mu\text{l}$ 以下 (単核球 100%)、蛋白 35.6 mg/dl 、糖 61.0 mg/dl と正常範囲だった。病理細胞診は陰性だった。傍腫瘍神経症候群で検出されることが知られている抗 CRMP-5, Yo, Hu, Ri, amphiphysin, Tr, GAD6, Zic4, Titin, SOX1, recoverin, Ma2 抗体は全て陰性だった。

以後経過：MRI 画像所見は脳転移巣ではなく、傍腫瘍性による変化であると判断した。残存する舞踏運動に対して同年 10 月上旬よりプレドニゾロン 1 mg/kg の内服を開始し 1 か月ほど継続したが、舞踏運動に著変はなく漸減終了とした。2016 年 11 月の頭部 MRI 画像検査では T_1 強調像における信号変化の縮小と Gd による造影効果の縮小、尾状核の萎縮を

認めた (Fig. 1C)。臨床症状軽快後に確認したドーパミントランスポートター (DAT) スキャンでの specific binding ratio (SBR) は右で 2.88, 左で 2.70, asymmetry index は 6.4% で左側優位の軽度の SBR 低下をみとめた (Fig. 3)。

考 察

本症例は亜急性の経過で進行した舞踏運動を主訴に当科を受診した。高血糖、脳血管障害、膠原病、ハンチントン病は否定的だった。全身の腫瘍検索で肺腺癌が認められ、肺癌に対する外科治療を行った後、舞踏運動の改善が認められた。

傍腫瘍神経症候群の診断基準としては、神経症状がありかつ特異的自己抗体および悪性腫瘍がある症例を definite, 自己抗体は検出されないが、神経症状発現の前後 2 年間に悪性腫瘍がある症例を probable と定義する¹⁾。本症例も同基準にのって probable と診断した。傍腫瘍性神経症候群では脳症、運動失調、ニューロパチーなど様々な症状を示すが、舞踏運動を呈する例は比較的稀である¹⁾。既存の報告では多くは急性から亜急性の経過を示し、両側四肢、体幹に舞踏運動が出現する。随伴する腫瘍としては肺小細胞癌の報告が最も多く、その他に肺腺癌、大腸癌、腎細胞癌、悪性リンパ腫等の報告がある。患者血清からは抗 CV2/CRMP5 抗体や抗 Hu 抗体等種々の抗体が検出されることがある。治療については、抗腫瘍治療、免疫学的治療が行われるが、反応性は一般的に不良で生存中央値も 1 年程度と報告されている^{2)~4)}。

本症例は傍腫瘍性舞踏病を念頭に置いて速やかに全身検索を行った結果、肺癌を認め治療切除に至った。発症後 2 年を経過しても肺癌の再発もなく、舞踏運動も軽快傾向にある。予後不良であることが多い傍腫瘍性舞踏病ではあるが、成人発症の舞踏運動の鑑別に傍腫瘍性舞踏病をあげ、速やかに全身検索を行うことの重要性を認識した 1 例であった。

本症例の特徴として、舞踏運動に著しい左右差が確認されたことがあげられる。過去にも左右差のある舞踏運動を呈した症例の報告も散見されるが、随伴する腫瘍や画像所見、自己抗体の有無や種類、治療反応性に共通する項目ははっきりしない (Table 1¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾)。舞踏運動の発症機序は基底核の神経回路における線条体の障害により、最終的に視床から大脳皮質に投射する興奮性ニューロンが増強されることであると考えられている⁷⁾。パーキンソン病患者での臨床症状の左右差、線条体における DAT 変性の左右差が知られているが⁸⁾、健常人においても加齢により残存する DAT の左右差が顕在化してくることが報告されている⁹⁾。本症例のように高齢患者ではあらかじめ基底核における DAT に左右差が存在する可能性があり、傍腫瘍性神経症候群による変化が両側基底核に生じる過程で臨床症状に左右差が発生したと考えた。また、本症例では左側有意に線条体の SBR が軽度低下しており、右側有意の舞踏運動を呈したこととの関連が示唆される (Fig. 3)。

傍腫瘍性舞踏病患者の剖検において Vernino らは大脳基底核領域に著明な神経脱落、グリオシス、ミクログリアの活性化、血管周囲のリンパ球浸潤、ミクログリア結節、神経食

Table 1 Serum antibodies, oncologic findings, MRI images, treatment and outcome data in patients presenting unilateral paraneoplastic choreic movements.

Author	Age	Sex	Antobodies	Tumor	MRI	Response to therapy	Survival after chorea onset (mo)
Vigliani et al. ²⁾	75	M	Hu	Colon cancer	Bilateral High signals of medial temporal robe	No therapy	6, dead
Nakae et al. ⁵⁾	72	M	Not detected	Thymoma	No specific change	Improved after operation	Not described
Vernino et al. ⁶⁾	69	M	CV2/CRMP5	Lung small-cell carcinoma	Unknown	Improved after immunotherapy	2, dead
This case	81	F	Not detected	Lung adenocarcinoma	Asymmetrical bilateral high signals of caudate nucleus and globus pallidus	Improved after operation	14, alive

M: male, F: female, Hu: Anti-Hu (ANNA1) antibody, CV2/CRMP5: Anti-CV2 (CRMP5) antibody, mo: month.

作用が見られたと報告している⁶⁾。傍腫瘍性舞蹈病の頭部 MRI 画像変化はこのような病理変化を反映していると考えられているが、その画像変化は多様であり、画像変化を認めない症例も多い。その理由として、傍腫瘍性舞蹈病患者の画像検査の時期が、発症から一様でない可能性がある。本症例においては、発症時から術後までの経時的な画像変化を追跡しえた点が貴重であると考ええる。

今回我々は亜急性の経過で進行する舞蹈運動を呈し、肺癌に対する治療を行うことで臨床症状の改善をえた症例を経験し、成人発症の舞蹈運動を呈する疾患の鑑別として傍腫瘍性神経症候群を想起することの重要性を強く認識した。本症例同様、臨床症状と画像検査の経過をおえた点で、貴重な症例と考え報告した。傍腫瘍性神経症候群の発症機序を考察するうえでも今後も類似症例の蓄積および本症例の経過観察は重要であると考ええる。

Movie legends

Movie 1 Involuntary movements (hemichorea) on admission.

The movie shows hemichorea on her right extremities. Hemichorea worsens with arm elevation.

Movie 2 Hemichorea 6 months after the operation.

The movie shows the improvement of hemichorea after the operation.

※著者全員に本論文に関連し、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) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 2) Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* 2011;258:2058-2068.
- 3) 齊藤博彦, 大塚邦紀, 高橋秀暢ら. 舞蹈運動と MRI 上両側基底核病変を呈した肺腺癌の 1 例. *臨床神経* 2010;50:556-560.
- 4) O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology* 2013;80:1133-1144.
- 5) Nakae Y, Ikeda S, Yamamoto R, et al. Hemichorea in a thymoma patient without anti-CRMP-5 antibody. *Neurol Sci* 2014;35:629-630.
- 6) Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625-630.
- 7) Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, et al. The basal ganglia and disorders of movement: pathophysiological mechanisms. *News Physiol Sci* 2002;17:51-55.
- 8) Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
- 9) van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, et al. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:36-43.

Abstract**A case of hemichorea associated with lung adenocarcinoma**

Yoko Mori, M.D.¹⁾, Saneyuki Mizutani, M.D., Ph.D.¹⁾, Daisuke Ono, M.D.¹⁾,
Keiko Ichinose, M.D.¹⁾, Mutsufusa Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takanori Yokota, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Division of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

²⁾Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

An 81-year-old woman admitted to our hospital due to involuntary movement on her right extremities. Laboratory tests, including autoantibodies, were unremarkable and only age related changes were observed on brain MRI. Chest CT revealed lung adenocarcinoma. She was diagnosed as having paraneoplastic chorea. After removal of the tumor, her chorea was dramatically improved. One year after the operation, abnormal high intensity lesions were seen in bilateral caudate nuclei and globus pallidus on MRI. A part of the left caudate nucleus was enhanced by gadolinium. Here we show a clinical picture and neuroradiological findings of paraneoplastic chorea associated with lung adenocarcinoma.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:430-434)

Key words: Paraneoplastic neurologic syndrome, chorea, lung adenocarcinoma, MRI, dopamine transporter
