

症例報告

免疫療法が奏効した小細胞肺癌合併抗 CV2/CRMP5 抗体陽性脊髄症の 1 例

佐藤 智香^{1)*} 加納 崇裕²⁾ 矢部 一郎¹⁾ 佐々木秀直¹⁾³⁾

要旨：症例は 66 歳女性。X-2 年に小細胞肺癌と抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症を発症した。ステロイド治療と化学療法により網膜症は改善し肺癌は部分寛解となった。X 年に亜急性に対麻痺を生じ、肺癌の再発を認めた。画像上は脊髄病変を認めなかったが、対麻痺および髄液の炎症所見から脊髄症と考えた。抗 CV2/CRMP5 抗体が陽性だったため傍腫瘍性脊髄症と診断しステロイド療法を行った。対麻痺は改善し、X + 3 年に緩和ケアに移行するまで、神経症状の悪化はなく経過した。傍腫瘍性脊髄症は難治性といわれているが免疫治療が奏効し長期に生存する例もあるため、抗神経抗体の検索と適切な免疫治療の選択と継続が重要と考え報告する。

(臨床神経 2020;60:560-564)

Key words：傍腫瘍性神経症候群、脊髄症、抗 CV2/CRMP5 抗体、抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) は、悪性腫瘍患者において腫瘍の直接浸潤や遠隔転移に起因しない神経系の異常を随伴するものをいう。障害部位により脳脊髄炎、辺縁系脳炎、脳幹脳炎、小脳変性症、感覚性ニューロノパチー、網膜症など多彩な神経症候を呈し、腫瘍細胞と神経系との間に生じた共通抗原に対する自己免疫機構が本症候群の病態と考えられている。傍腫瘍性網膜症患者の血清からカルシウム依存性網膜特異蛋白質であるリカバリンに対する自己抗体が検出されることがあり、抗リカバリン抗体によりリカバリン機能が抑制され視細胞における光情報伝達機構を破綻することで網膜変性を生じる¹⁾。

抗 CV2/CRMP5 抗体は EFNS-PNS Euronetwork 診断基準²⁾で、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 amphiphysin 抗体とともに臨床的意義が十分に確立されている well-characterized onconeural antibodies に分類される。神経症状発現と共にこれらの抗体が陽性の場合、腫瘍を合併している可能性が高く definite PNS と診断できる²⁾。

PNS の中枢神経系の症状は認知機能障害や意識障害、錐体路徴候、不随意運動、下位運動ニューロン徴候、感覚障害、自律神経障害などが様々な組み合わせで生じる。脊髄症は PNS の症状の一つとして生じることが多いが、稀に単独で発症することがあり、抗 amphiphysin 抗体や抗 CV2/CRMP5 抗体が関連するという報告がある³⁾。

我々は小細胞肺癌に抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症を併発し、小細胞肺癌の再発と共に抗 CV2/CRMP5 抗体が陽性の傍腫瘍性脊髄症を発症した 1 例を経験した。傍腫瘍性脊髄症は難治性といわれているが本症例のように免疫治療が奏効し長期に生存する例もあるため、抗神経抗体の検索と適切な免疫治療の選択と継続が重要と考え報告する。

症 例

症例：66 歳女性

主訴：起立困難

既往歴：虫垂炎 (12 歳)。

家族歴：神経筋疾患の家族歴なし。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし、アレルギーなし、元給食調理員。

現病歴：X-2 年に小細胞肺癌 (cT1aN2M0 Stage IIIB) を発症し、同年 9 月から化学療法 (Cisplatin + Etoposide) を開始した。同時期から視力低下があり、抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症と診断され、prednisolone の眼球内局所注射と prednisolone 40 mg/day から内服が開始された。化学療法 4 コース施行後に肺癌は部分寛解となり、網膜症も改善した。X-1 年 2 月に予防的全脳照射 (30 Gy, 15 fr) が施行された。Prednisolone は 5 mg/day まで漸減されていたが、7 月に網膜症が増悪し 20 mg/day に増量された。同時期に原発巣の拡大はなかったが、リンパ節転移の増大を認め、化学療法 2nd line

*Corresponding author: 北海道大学神経内科 [〒 060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目]

¹⁾ 北海道大学神経内科²⁾ 帯広厚生病院脳神経内科³⁾ 函館中央病院脳神経内科

(Received February 12, 2020; Accepted March 17, 2020; Published online in J-STAGE on July 7, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001432

(Carboplatin + Etoposide) を 4 コース施行された。肺癌は部分寛解となり網膜症も改善したが、視力低下は残存した。Prednisolone 5 mg/day 投与中の X 年 4 月に起立困難となり、5 月に精査加療目的に当科に入院した。

入院時一般身体所見：身長 147.6 cm、体重 55.3 kg、体温 35.8°C、血圧 122/78 mmHg、脈拍 70 回/分、一般身体所見に異常は認めなかった。

神経学的所見：意識清明、両側視力低下（矯正視力右 0.5、左 0.6）、両下肢近位筋優位の筋力低下（徒手筋力テスト（manual muscle test; MMT）3 程度、右優位）、右下肢痙縮、右膝蓋腱反射亢進、両側 Babinski 徴候陽性、両側 Chaddock 反射陽性、Th4 以下の触覚痛覚低下、排尿困難を認め、起立歩行は不可能だった。

検査所見：血液検査では血算、生化学、凝固系、甲状腺機能に異常なく血糖値と HbA_{1c} は正常範囲、ビタミン B₁、ビタミン B₁₂、葉酸値の低下は認めなかった。抗 VGCC 抗体、抗 Titin 抗体、抗 SOX 抗体、抗リカバリン抗体、抗 Ma2/Ta 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 Ri 抗

体は陰性で、抗 CV2/CRMP5 抗体が陽性だった。膠原病や血管炎に関連する自己抗体は陰性だった。網膜症の再燃は認めなかった。腰椎穿刺による脳脊髄液検査では初圧が 200 mmH₂O と上昇し細胞数 15/mm³（単核球 14/mm³、多形核球 1/mm³）、蛋白 56 mg/dl と軽度の細胞数増多と蛋白上昇を認めた。IgG Index 2.90 と高値でミエリン塩基性蛋白 322 pg/ml と上昇を認め、オリゴクローナルバンドが陽性だった。脳脊髄液の細胞診は Class I、細菌培養は陰性だった。両側正中神経、尺骨神経、脛骨神経、腓骨神経、腓腹神経で施行した末梢神経伝導検査は正常だった。体性感覚誘発電位検査は正中神経刺激では両側とも異常を認めなかったが、後脛骨神経刺激では P36 潜時が右側 39.1 ms、左側 37.2 ms と右優位に潜時が延長していた（Fig. 1）。CT では原発巣である右肺 S2 の結節性病変が化学療法後の X-1 年 12 月と比較して増大傾向を認め、¹⁸F FDG-PET の集積範囲が拡大していた（Fig. 2）。脳 MRI の FLAIR 像では大脳白質にびまん性に高信号を認め、Gadolinium 造影 T₁ 強調像で右頭頂葉皮質下に増強効果のある小結節を認めた（Fig. 3）。脊髄 MRI では異常信号を

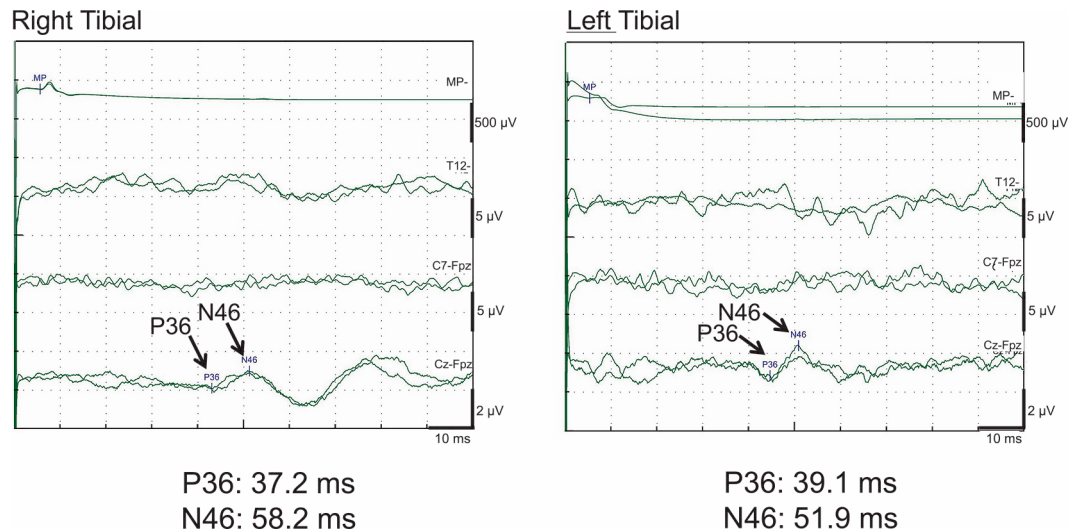


Fig. 1 Somatosensory evoked potentials when the tibial nerve was stimulated.

The latency at P36 and N46 were delayed, suggesting myelopathy. The standard value of P36 and N46 are 36 ms and 46 ms, respectively.

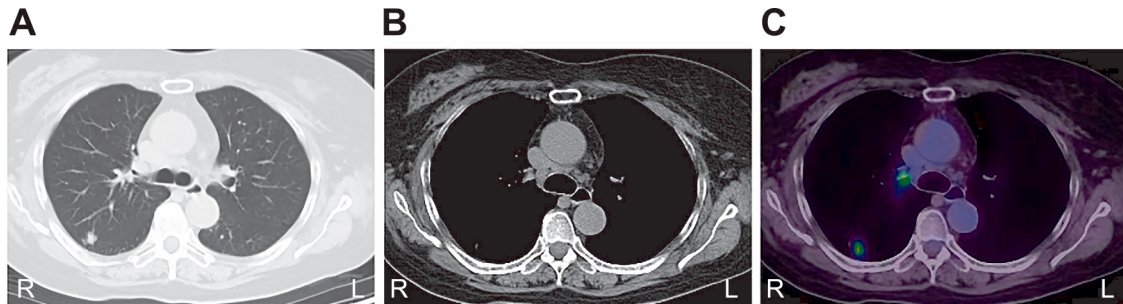


Fig. 2 CT and ¹⁸F FDG-PET of the patient with myelopathy.

A, There is a nodular region in the right lung S2. B, There are mediastinal lymphadenopathy. C, These regions have ¹⁸F FDG uptake.

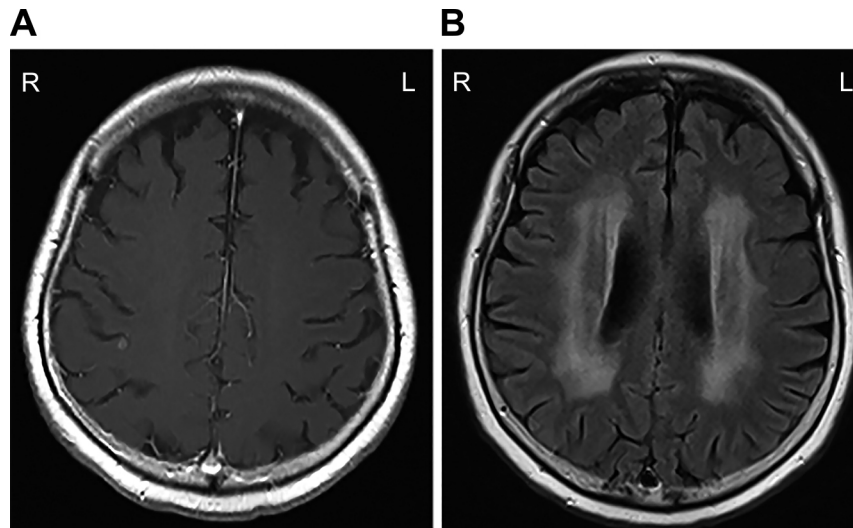


Fig. 3 MRI of the brain of a patient with myelopathy.

A, Gadolinium-enhanced T₁ weighted. In right parietal lobe, there is a small Gadolinium-enhanced region. B, FLAIR. There is a diffuse FLAIR high signal region in bilateral white matter.

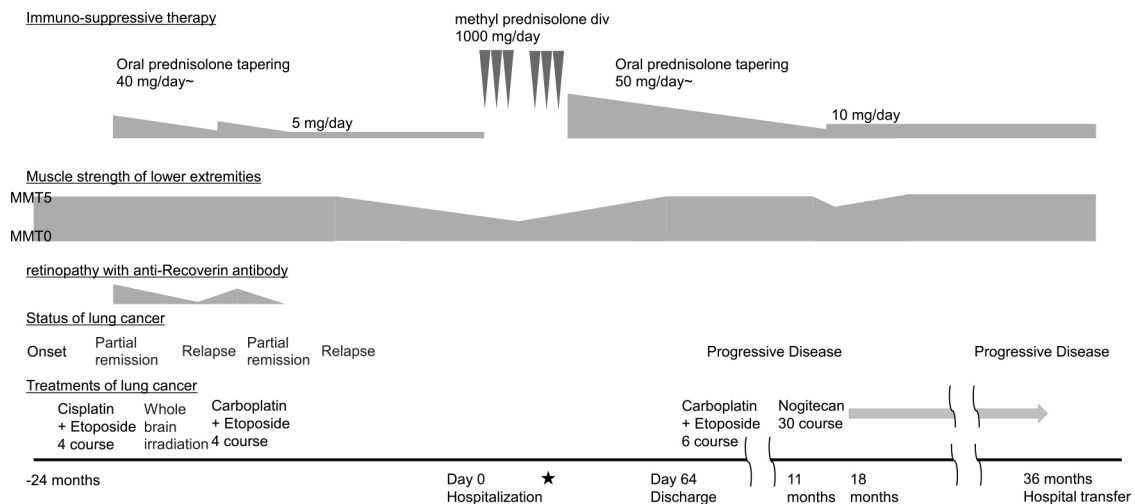


Fig. 4 Clinical course.

First the patient had retinopathy with anti-recoverin antibody. It was improved by using prednisolone. After that she lost strength in lower extremities by paraneoplastic myelopathy associated with anti-CV2/CRMP5. She was received treatment with prednisolone, and then her strength improved. Further, the anticancer drug treatment was continued until 18 months after hospitalization, when her cancer reached an advanced stage. Her symptom with paraneoplastic myelopathy was kept good status. She moved to palliative care. ★ Day 25: The anti-CV2/CRMP5 was found to be positive. div: Intravenous drip injection, MMT: manual muscle test

認めず、Gadolinium 増強効果も認めなかった。

経過 (Fig. 4) : 排尿障害を伴う対麻痺があり脊髄症が疑われた。脳脊髄液検査で細胞数増多、蛋白上昇、IgG Index 高値、ミエリン塩基性蛋白の上昇、オリゴクローナルバンド陽性を認めたことから、中枢神経内で免疫反応が起きていると考えられた。脳 MRI で右頭頂葉皮質下に認めた小結節は転移性脳腫瘍と考えられたが、症状とは関連しない無症候性病巣と判断した。画像検査では脊髄病変は明らかではなかったが、

肺癌の原発巣の拡大に伴い脊髄症の症状が出現したこと、抗 CV2/CRMP5 抗体が陽性だったこと、中枢神経内の免疫反応が示唆される結果から、傍腫瘍性脊髄症と診断した。ステロイドパルス治療 (methylprednisolone 1,000 mg/day × 3 days) を 2 クール施行し、後療法として prednisolone 内服を 1 mg/kg/day から開始し漸減した。両下肢筋力は改善し、起立および歩行器歩行が可能となり、入院 64 日目に退院した。ステロイド治療中も肺癌と転移性脳腫瘍は増大し、

prednisolone を 20 mg/day に減量したところで傍腫瘍性脊髄症による日常生活動作の低下により中断していた肺癌に対する化学療法 (3rd line: Carboplatin + Etoposide) が再開され、6 コース施行された。神経症状の増悪はなかったが、X + 1 年 5 月に進行の判定となり、4th line の Nogitecan が開始された。X + 1 年 12 月に prednisolone を 7 mg/day まで漸減したところ両下肢筋力低下の増悪を認めた。肺癌の増大と視力低下は伴わなかったが、傍腫瘍性脊髄症の再燃を疑い prednisolone を 10 mg/day に増量すると両下肢筋力が改善した。以降は Prednisolone 10 mg/day で投与し、神経症状の再燃なく経過した。X + 3 年に Nogitecan を 30 コース施行した時点で、肺癌が進行の判定となり緩和ケアの方針となったため、当科通院も終了となった。

考 察

Collapsing response mediator protein (CRMP) ファミリーは神経発達の過程で神経細胞の極性、形態維持、遊走などで重要な役割を担い、CRMP5 を標的抗原とする抗 CV2/CRMP5 抗体は PNS を引き起こす⁴⁾。抗 CV2/CRMP5 抗体陽性 PNS 37 例の報告では、末梢神経炎 (57%)、小脳性運動失調 (46%)、ぶどう膜・網膜障害 (22%)、辺縁系脳炎 (14%)、筋無力症候群 (14%)、舞踏病 (11%)、自律神経障害 (5%)、脳幹脳炎 (3%) と様々な神経症状を呈するとされているが、脊髄症例は含まれていない⁵⁾。一方で傍腫瘍性脊髄症 31 例の文献レビューでは、9 例で CV2/CRMP5 抗体が陽性であったと報告されている³⁾⁶⁾。傍腫瘍性脊髄症に併存する腫瘍は小細胞肺癌と乳癌が多く、脊髄 MRI での T₂ 強調像での高信号変化は 20 例でみられ、14 例では 3 椎体以上の病変を示し、亜急性に進行し重篤な症状を呈することが多いとされるが、脊髄 MRI で病変を指摘できない症例もあるので、神経症状の正確な評価が重要と考える。また脳脊髄液中の細胞増多や蛋白増加を認めることが多く、30%の症例でオリゴクローナルバンドが陽性と報告されており、中枢神経系の免疫応答を示唆する所見を確認することが診断に有用と考える³⁾。

本症例では傍腫瘍性脊髄症を発症する前に抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症と診断されていた。リンパ節転移が増大した際に網膜症の再発がみられ、脊髄症発症時にはリンパ節転移に著変はなかったが原発巣の拡大と新たな脳転移の出現を認めた。脊髄症発症時に網膜症は再発しておらず、化学療法およびステロイド治療によって網膜症に関連する免疫反応が抑えられていたものと思われる。一方で原発巣の拡大や脳転移の出現など病勢の変化に伴い標的の異なる免疫反応が惹起されたことにより、新たに脊髄症を発症した可能性が考えられる。

抗リカバリン抗体陽性傍腫瘍性網膜症と抗 CV2/CRMP5 抗体関連の傍腫瘍性脊髄症合併した既報はないが、抗 CV2/CRMP5 抗体陽性の PNS にぶどう膜や網膜障害を併発する症例が存在し、脊髄症で発症する PNS のなかには抗 CV2/CRMP5 抗体陽性例が存在する。実際には本症例のように網

膜症と脊髄症を合併する症例も存在すると考える。担癌患者が神経症状を呈した場合は詳細な神経診察によって責任病巣を明らかにし、積極的に抗体検索を行い PNS として適切な免疫治療を選択し、効果判定をすることが重要であると考ええる。

傍腫瘍性脊髄症に対しては免疫治療や癌に対する治療が行われるが改善がみられる例は少なく予後は決して良好ではない³⁾⁶⁾。抗 CV2/CRMP5 抗体は細胞内抗原を認識する抗体のひとつであり、この群の抗体が関与する病態では抗原抗体反応が組織障害の原因ではないため、免疫治療では必ずしも神経症状は改善しないと考えられているが、PNS では細胞障害性 T 細胞が症状発現に関与しているという報告もあり^{7)~10)}、本症例でも治療によって細胞性免疫が抑制されたことで歩行障害が改善したと推察する。また本症例は肺癌発症から緩和ケアに移行するまで 60 ヶ月であり、小細胞肺癌の 5 年生存率が 7%程度であることを踏まえると小細胞肺癌の患者の中では長期生存例であったと考える¹¹⁾。抗 CV2/CRMP5 抗体陽性で PNS を来した患者では Hu 抗体や Hu 抗体と抗 CV2/CRMP5 抗体両方が陽性の患者と比較して 5 年生存率が優位に高かったという報告もあり、抗 CV2/CRMP5 抗体による腫瘍免疫が抗腫瘍効果に寄与していた可能性も考えられる⁵⁾。一般的には傍腫瘍性脊髄症は予後不良と考えられている。しかし我々の症例のようにステロイド治療に反応し長期に生存できることがあるので、積極的に治療介入することが重要と考える。

本報告の要旨は、第 95 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Ohguro H, Nakazawa M. Pathological roles of recoverin in Cancer-associated retinopathy. *Adv Exp Med Biol* 2002;154: 109-124.
- 2) Graus F, Delattre JY, Antoine CJ, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 3) Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011;76:2089-2095.
- 4) Honnorat J, Antoine CJ, Derrington E, et al. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:270-278.
- 5) Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:412-416.
- 6) Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current Opinion in Neurology* 2012;25:795-801.
- 7) 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.

- 8) Albert ML, Austin LM, Damell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000;47: 9-17.
- 9) Tanaka M, Tanaka K, Tokiguchi S, et al. Cytotoxic T cells against a peptide of Yo protein in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* 1999;168:28-31.
- 10) Voltz R, Dalmau J, Posner JB, et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998;51:1146-1150.
- 11) Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 2015;121:664-672.

Abstract

A case of paraneoplastic myelopathy associated with anti-CV2/CRMP5 antibodies with small-cell lung cancer

Chika Sato, M.D.¹⁾, Takahiro Kano, M.D., Ph.D.²⁾, Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.¹⁾
and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

²⁾ Obihiro Kosei Hospital, Department of Neurology

³⁾ Hakodate Central General Hospital, Department of Neurology

A 66-year-old woman with small-cell lung cancer and cancer-associated retinopathy with anti-recoverin antibodies presented with subacute paraplegia associated with recurrence of lung cancer. Although a spinal cord MRI did not show any visible lesion, the neurological symptoms and cerebrospinal fluid findings indicated myelitis. Anti-CV2/CRMP5 antibodies were also positive and the patient was diagnosed with paraneoplastic myelopathy. After medication with prednisolone, her neurological symptoms improved and she survived over three years without recurrence of neurological symptoms. In general, paraneoplastic myelopathy is refractory against immunotherapy but in this case, immunotherapy was successful and resulted in long-term survival. We recommend examining anti-neuronal antibodies and choose and continue the appropriate immunotherapy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:560-564)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, myelopathy, anti CV2/CRMP5 antibody, cancer associated retinopathy with anti-Recoverin antibody