



# 非定型パーキンソニズムを呈する自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群 —スコーピングレビュー—

山原 直紀<sup>1)</sup> 木村 暁夫<sup>1)</sup> 下畑 享良<sup>1)\*</sup>

**要旨：**近年、非定型パーキンソニズムを呈する自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が報告されている。しかしどのような抗神経抗体が関与するのか、またどのようなときにこれらの疾患を疑うべきかは不明である。この臨床疑問を解決するためにスコーピングレビューを行い、38論文を選定した。この結果、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群、多系統萎縮症のいずれにおいても未知の抗体を含む抗神経抗体が多数報告されていた。また若年発症、急性/亜急性の進行、腫瘍の合併、体重減少、脳脊髄液検査異常、典型的画像所見を認めないこと、非典型的な臨床徴候を認めることは自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群の可能性を示唆すると考えられた。

**Key words：**進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群、多系統萎縮症、抗神経抗体、スコーピングレビュー

## はじめに

非定型パーキンソニズムはパーキンソン病以外の神経変性疾患の一群を指し、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, 以下 PSP と略記)、大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, 以下 CBS と略記)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, 以下 MSA と略記) 等が含まれる。しかしながら近年、非定型パーキンソニズムに類似する臨床像をきたす自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が報告されている。我々も CBS の診断基準<sup>1)</sup>をみたすものの IgLON5 抗体陽性で、免疫療法が奏効した症例を経験している<sup>2)</sup>。

今回、我々は、「①非定型パーキンソニズムのなかに自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が含まれているか? (含まれる場合、患者血清・脳脊髄液で陽性となる抗神経抗体はなにか?)、②どのようなときに自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群を疑うべきか?」という二つの臨床疑問についてスコーピングレビューを行ったので報告する。

## 対象・方法

スコーピングレビューは、ガイドラインである preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses extension for scoping reviews (PRISMA-ScR)<sup>3)</sup> に則って、以下のように行った。

## 文献の検索と選択

データベースは MEDLINE を用い、PubMed®で MeSH を用いた検索式 (“Multiple System Atrophy”[Mesh] OR “Supranuclear Palsy, Progressive”[Mesh] OR “Corticobasal Degeneration”[Mesh]) AND (Antibody OR Autoantibody OR Autoimmune OR Paraneoplastic OR Neoplastic OR “Autoimmune Diseases” [Mesh] OR “Paraneoplastic Syndromes”[Mesh]) を用いて文献を検索した。期間は自己免疫性脳炎の概念が cell-based assay の開発により新規抗神経抗体が多数発見され、研究に大きな進展が見られた過去 10 年とし、2012 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 8 日までとした。また①症例についての詳細な記述が含まれる症例報告、症例集積研究、総説であること、②上記の臨床疑問に関連した文献であることを条件とし、条件に合致しないものは除外した。さらに選択された文献の引用文献を含めたハンドサーチを行い、条件に合致する文献を追加した。上記の作業を著者の 2 名 (TS, NY) が独立して行ったのち、選択した文献を照らし合わせ、議論のうえ最終的な文献を決定した。

## データの抽出と要約

文献情報をスプレッドシートにまとめた。項目として、年齢・性別、病型 (PSP, MSA, CBS, その他)、経過、非典型的な症候、画像所見、脳脊髄液検査所見、合併する自己免疫疾患や腫瘍、変性疾患と鑑別できる臨床的特徴を含めた。著者の 1 名 (TS) がデータの抽出を行い、もう 1 名 (NY) がそ

\*Corresponding author: 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 [〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1]

<sup>1)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

(Received April 11, 2023; Accepted May 25, 2023; Published online in J-STAGE on July 29, 2023)

臨床神経 2023;63:497-504

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001871

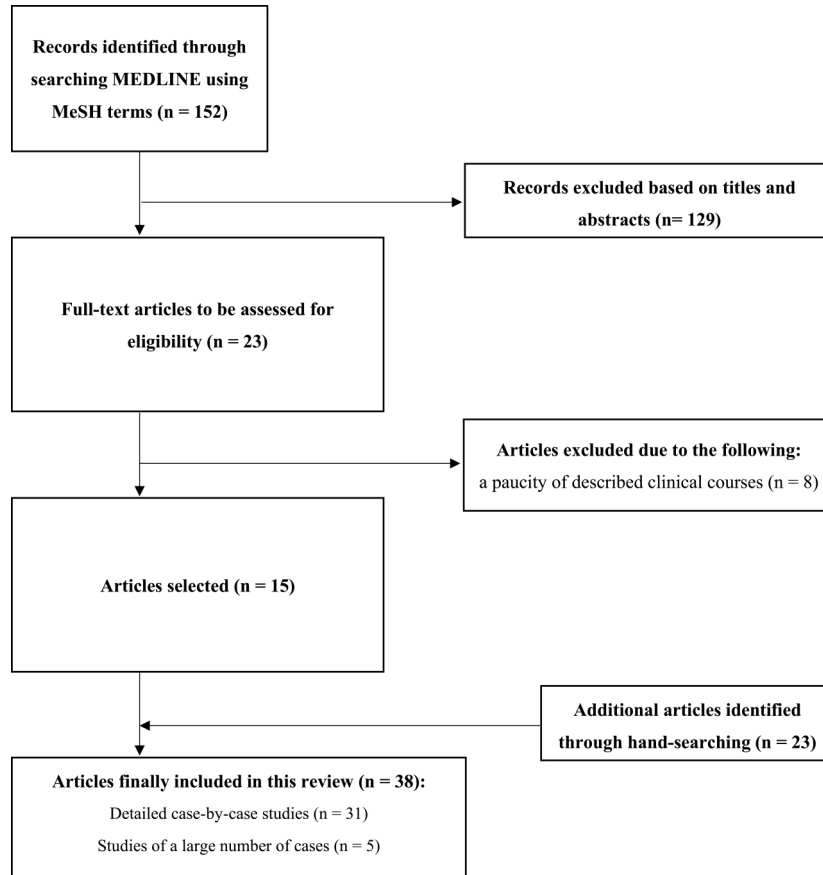


Fig. 1 Overview of the literature selection process. MeSH, medical subject headings.

のデータの確認と補完を行った。この情報を用いて二つの臨床疑問に対する要約（答え）を独立して作成し、照合後、最終的な要約を作成した。進行様式については、経過が1か月未満のものを急性、1か月以上1年未満のものを亜急性、1年以上のものを慢性と分類した。

## 結 果

### 研究の選択および概要

検索式による検索で152論文が該当し、タイトル・抄録から条件に合わないものを除外すると23論文が該当した。次いで各論文の本文を確認し、症例の詳細な記載のない8論文が除外され15論文となった。最後にハンドサーチによる23論文を追加し38論文となった (Fig. 1)。

### PSP に類似する自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群

PSP では12論文21例の報告を認めた (Table 1)。このうち2論文11例 (症例報告<sup>4)</sup>、および10例の検討<sup>5)</sup>は immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5 (IgLON5) 抗体によるものであった。残りの10論文10例はいずれも症例報告であり、CV2/collapsin response mediator protein 5 (CV2/CRMP5) 抗体<sup>6)</sup>、dipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX)

抗体<sup>7)</sup>、Hu 抗体<sup>8)</sup>、Kelch-like protein 11 (KLHL11) 抗体<sup>9)</sup>、leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI1) 抗体<sup>10)</sup>、NH2-terminal of  $\alpha$ -enolase (NAE) 抗体<sup>11)</sup>、Ri 抗体<sup>12)</sup>、Sez6l2 抗体<sup>13)</sup> が1例ずつと、未知の抗体が検出された2症例<sup>14)15)</sup>が含まれていた。上記のうち傍腫瘍性神経症候群としての報告は3症例あり、CV2/CRMP5 抗体と Hu 抗体が小細胞肺癌、Ri 抗体が乳癌と関連していた。

IgLON5 抗体を除く10例の臨床像は、年齢は平均60歳 (36~79歳) で、40歳未満の若年例が1例みられた。性差は男性6名、女性4名であった。進行様式は、経過の判明している7/10例において、全例で亜急性もしくは急性であった。特徴的な臨床徴候として体重減少を3/10例に認め、頭部MRIでは中脳被蓋の萎縮を認めない症例が9/10例に見られた。脳脊髄液検査では7/9例で異常を認め、細胞増多 ( $6/\mu\text{l}$ 以上) は5例、タンパク高値は6例、oligoclonal band (OCB) 陽性は2例、IgG index 高値は0例であった。その他変性疾患に非典型的な徴候として、DPPX 抗体では下痢、味覚障害やミオクロームスガ、Ri 抗体では下肢痙性やミオクロームスガが見られた。治療はステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法、腫瘍に対する化学療法・放射線療法が行われ、全例で一部有効ないし著効した。

次に IgLON5 抗体陽性例について述べる。10例の症例集積

Table 1 Clinical characteristics of autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes associated with atypical parkinsonism.

Author	Year	Study type	Atypical parkinsonism	Related autoantibody	Age	Sex	Progression pattern (period)	Associated tumor	Atypical features other than the way of progression	Abnormal CSF findings
Dale et al.	2018	Case report	PSP	Unknown antibody	72	M	Subacute (6 months)	None	None	Proteins and OCB
Dash et al.	2016	Case report	PSP	CV2/CRMP5	65	M	Subacute (4 months)	SCLC	Weight loss (10 kg over 6 months) and NAMT	Cells
González-Ávila C et al.	2020	Case report	PSP	IgLON5	66	M	Chronic (>3 years)	None	Facial myokymia and myorhythmia, hypersomnia, SRBD, and NAMT	NA
Hierro et al.	2020	Case report	PSP	LG11	60	M	Subacute (1 year)	None	NAMT	Cells and proteins
Inoue et al.	2012	Case report	PSP	NAE	63	F	Subacute (10 months)	None	No rigidity in the neck, extremity edema, arthralgia, and NAMT	Cells and proteins
Ohyagi et al.	2017	Case report	PSP	Hu	57	M	Subacute (5 weeks)	SCLC	NAMT	Proteins
Takkar et al.	2020	Case report	PSP	Ri	45	F	Subacute (6 months)	Breast cancer	Ophthalmoplegia affecting all directions, leg spasticity, jaw dystonia, anterocollis, and NAMT	Normal
Tobin et al.	2014	Case series	PSP	DPPX	36	F	NA	None	Diarrhea, weight loss, dysgeusia, myoclonus, sleep disorder, and autonomic dysfunction	NA
Vogrig et al.	2021	Case series	PSP	KLHL11	79	M	NA	None	Weight loss (9 kg over 2 months), hypersomnia, and NAMT	Cells, proteins, and OCB
Kannoth et al.	2016	Retrospective study	PSP	Unknown antibody	66	M	Subacute (6 months)	None	NAMT	Proteins
Borsche et al.	2019	Case report	PSP (particularly PSP-C)	Sez612	55	F	NA	None	Prominent cerebellar ataxia and NAMT	Normal
Fuseya et al.	2020	Case report	CBS	IgLON5	78	F	Chronic (4 years)	None	Prominent apraxia in the legs	Proteins
Balint et al.	2014	Case series	CBS	GAD	69	M	NA	None	Dystonia-like but variable muscle stiffness, and positive CMUA	NA
Balint et al.	2014	Case series	CBS	GAD	71	M	NA	None	Dystonia-like but variable muscle stiffness, and positive CMUA	NA
Bowen et al.	2015	Case series	CBS	GAD	49	F	Chronic (2 years)	None	Muscle cramp	NA
Bowen et al.	2015	Case series	CBS	GAD	68	F	Chronic (7 years)	None	Paraspinal muscular hypertrophy	OCB
Gaig et al.	2021	Case series	CBS	IgLON5	61	M	Chronic (6 years)	None	None	NA
Ricigliano et al.	2018	Case report	MSA-P	Hu	71	F	Subacute (3 months)	Thymic tumor	NA	NA
Shiratshti et al.	2015	Case report	MSA-P	Ma2	70	M	Subacute (5 months)	None	Left-hand dystonia, weakness in the legs, sharp waves in the EEG, and no typical findings on brain MRI	Normal
Song et al.	2021	Case report	MSA-P	CV2/CRMP5	70	M	Subacute (6 months)	None	No typical findings on brain MRI	NA

Table 1 continued

Author	Year	Study type	Atypical parkinsonism	Related autoantibody	Age	Sex	Progression pattern (period)	Associated tumor	Atypical features other than the way of progression	Abnormal CSF findings
Piquet et al.	2019	Case series	MSA-P	GlyR $\alpha$ 1	55	M	NA	None	SPS, sudden onset autonomic dysfunction, hypertension, anxiety, photophobia, no typical findings on brain MRI	Proteins
Berzeto et al.	2017	Case report	MSA-C	ITPR1	31	F	Chronic (3 years)	Breast cancer	None	Normal
Ishikawa et al.	2021	Case report	MSA-C	KLHL11	42	M	Chronic (<2 years)	Testicular tumor	SNHL, tinnitus	Cells, proteins, OCB, and IgG index
Otsuka et al.	2017	Case report	MSA-C	NAE	84	M	NA	None	Diffuse atrophy on brain MRI	NA
Ozawa et al.	2022	Case report	MSA-C	NAE	51	M	Chronic (2 years)	NA	None	Normal
Schlapakow et al.	2020	Case report	MSA-C	Amphiphysin	51	F	Subacute (several months)	Breast cancer	HCB sign obscured over time	NA
Liu et al.	2021	Case series	MSA-C	Homer-3	50	F	Subacute	None	None	Normal
Liu et al.	2021	Case series	MSA-C	Homer-3	65	M	Chronic (2 years)	None	None	Proteins
Kuo et al.	2019	Retrospective study	MSA-C	GAD	53	M	NA	NA	NA	NA
Liu et al.	2023	Case report	MSA	Ri	40	F	Chronic	Breast cancer	ALS-like features (pseudobulbar palsy, weakness, decreased DTR), diplopia, and deafness	NA
Parmera et al.	2016	Case report	MSA	GAD	66	M	Subacute (6 months)	None	No typical findings on brain MRI	Normal
Kannoth et al.	2018	Case series	MSA	Caspr2	72	M	Subacute (8 months)	None	Seizures, hyponatremia, neuropathy, encephalopathy, myoclonus, and no typical findings on brain MRI	Normal
Kannoth et al.	2018	Case series	MSA	Caspr2	48	F	Acute (2 weeks)	None	Visual hallucinations, hyponatremia, status epilepticus, and no typical findings on brain MRI	Proteins
Kannoth et al.	2016	Retrospective study	MSA	LG11	75	M	Subacute (4 months)	None	No typical findings on brain MRI	Normal
Tada et al.	2016	Case report	Not classified	CV2/CRMP5	72	M	Subacute (6 months)	SCLC	NA	Normal
Yap et al.	2017	Case report	Not classified	CV2/CRMP5	72	F	Chronic (2 years)	SCLC	NA	Proteins and OCB

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; Caspr2, contactin-associated protein 2; CBS, corticobasal syndrome; CMUA, continuous motor unit activity; CV2/CRMP5, CV2/collapsin response mediator protein 5; DPPX, dipeptidyl-peptidase-like protein 6; DTR, deep tendon reflex; EEG, electroencephalography; GAD, glutamic acid decarboxylase; GlyR $\alpha$ 1, glycine receptor  $\alpha$ 1; HCB, hot cross bun; IgLON5, immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5; ITPR1, inositol triphosphate receptor; KLHL11, Kelch-like protein 11; LG11, leucine-rich glioma-inactivated 1 protein; MRI, magnetic resonance imaging; MSA, multiple system atrophy; NA, not applicable; NAE, NH2-terminal of  $\alpha$ -enolase; NAMT, no atrophy of midbrain tegmentum on brain MRI; OCB, oligoclonal band; PSP, progressive supranuclear palsy; SCLC, small cell lung cancer; SNHL, sensorineural hearing loss; SPS, stiff-person syndrome; SRBD, sleep related breathing disorder.

研究の検討では、男性7人、女性3人で、年齢中央値は62歳(44~71歳)であり、全例で慢性の経過をたどった。特徴的な臨床症候としては、頭部MRIにおける脳幹萎縮を認めない点(6例)、睡眠時の行動異常を含む著明な睡眠障害(3例)、声帯麻痺による喘鳴(2例)、呼吸不全(2例)、舞踏運動(1例)、攣縮を伴う筋強直(1例)が挙げられた。脳脊髄液検査や免疫療法については詳細不明であった。また66歳男性の症例報告<sup>4)</sup>では、慢性の経過をたどり、特徴的な臨床徴候として、顔面ミオキミア、舌ミオリズミア、睡眠関連呼吸障害を認めた。頭部MRIで中脳被蓋に萎縮を認めなかった。脳脊髄液検査や免疫療法は未施行であった。

#### CBSに類似する自己免疫性脳炎

CBSは4論文6例を認めた。抗神経抗体は2種類のみ報告され、glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体が2論文4例<sup>16)17)</sup>、IgLON5抗体が2論文2例であった<sup>2)5)</sup>。傍腫瘍性神経症候群としての報告はなかった。

年齢は平均66歳(49~78歳)で、男性3名、女性3名であった。進行様式は4/4例で慢性の経過であった。脳脊髄液検査にて2/2例で異常を認め、1例は蛋白上昇を、もう1例はOCB陽性を認めた。また、GAD抗体陽性例ではジストニア様の筋強直、筋痙攣、傍脊柱筋の肥大を認めた。IgLON5抗体陽性例では下肢優位の失行を認めた。治療は主にステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法、および筋強直や筋痙攣に対するジアゼパム・チザニジンの使用が行われ、4/5例で一部有効ないし著効であった。

#### MSAに類似する自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群

MSAでは5論文17例(うちMSA-P4例、MSA-C8例、分類不能例5例)を認めた。抗神経抗体としては2例の報告があるものはcontactin-associated protein 2 (Caspr2)抗体<sup>18)</sup>、GAD抗体<sup>19)20)</sup>、Homer-3抗体<sup>21)</sup>、NAE抗体<sup>22)23)</sup>で、1例のみの報告があるのはamphiphysin抗体<sup>24)</sup>、CV2/CRMP5抗体<sup>25)</sup>、glycine receptor  $\alpha 1$  (GlyR $\alpha 1$ )抗体<sup>26)</sup>、Hu抗体<sup>27)</sup>、inositol trisphosphate receptor (ITPR1)抗体<sup>28)</sup>、KLHL11抗体<sup>29)</sup>、LGI1抗体<sup>15)</sup>、Ma2抗体<sup>30)</sup>、Ri抗体<sup>31)</sup>であった。傍腫瘍性神経症候群として報告された症例は5例あり、腫瘍としてamphiphysin抗体の乳癌、Hu抗体の胸腺腫瘍、ITPR1抗体の乳癌、KLHL11抗体の精巣腫瘍、Ri抗体の乳癌を認めている。

年齢は平均58歳(31~84歳)で、40歳未満の若年例が1例認められた。男性が11例、女性が6例であった。進行様式は、10/14例が亜急性ないしは急性、4/14例が慢性の経過であった。頭部MRIにてhot cross bun (HCB)サインや小脳、橋萎縮などの典型的所見を来さない症例を7/17例認めた。脳脊髄液検査では何らかの異常所見を認めた症例は5/11例であったが、細胞増多を認めた症例は1例(KLHL11抗体陽性例)のみで、その症例では蛋白高値、OCB陽性、IgG index高値を認めた。その他の4/11例は蛋白増加のみ認めた。またその他変性疾患に非典型的な徴候として、Amphiphysin抗体陽性例ではHCBサインを認めたが、時間経過とともに

不明瞭化した<sup>24)</sup>。Caspr2抗体陽性例ではてんかん発作、低ナトリウム血症、ニューロパチー、幻視、KLHL11抗体陽性例では感音性難聴と耳鳴、Ma2抗体陽性例では一側上肢ジストニアと下肢筋力低下、Ri抗体では筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis、以下ALSと略記)様の徴候(偽性球麻痺、腱反射低下、筋力低下)や難聴、複視を認めた。治療としては、主にステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法、免疫抑制薬、腫瘍に対する手術が行われ、12/16例で一部有効ないし著効であった。

#### その他の文献

PSP、CBS、MSAのいずれかにも分類不能な非定型パーキンソニズムを来したCV2/CRMP5抗体陽性例についての二つの報告がある<sup>32)33)</sup>。また非定型パーキンソニズム患者33例(PSP-P11例、PSP-RS15例、CBS7例)に対して血清IgLON5抗体を測定したが、陽性例は存在しなかったとする報告がある<sup>34)</sup>。非定型パーキンソニズム73例(MSA47例、PSP18例、CBS8例)およびパーキンソン病29例において血清NAE抗体を測定すると、それぞれ31.9%、11.1%、50.0%、10.3%であったとする報告があるが、NAE抗体と各疾患との関連は不明であると結論している<sup>35)</sup>。MSA59例を対象とし、血清Homer-3抗体を測定したが、陽性例は1例も認めなかったとする報告がある<sup>36)</sup>。またMSA-C30例のうち1例で、ラット脳凍結切片に対し患者血清を用いた免疫染色したところ1例で小脳に免疫反応を認めたとする報告がある<sup>37)</sup>。その他、総説が二つあり、一方は非定型パーキンソニズムを呈する自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群のナラティブレビューで<sup>38)</sup>、もう一方はKLHL-11抗体やHomer-3抗体といった自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群を含むHCBサインの原因についてのナラティブレビューであった<sup>39)</sup>。

## 考 察

本スコーピングレビューは、二つの臨床疑問について以下の点を明らかにした。まず「非定型パーキンソニズムのなかに自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が含まれているか?(含まれる場合、患者血清・脳脊髄液で陽性となる抗神経抗体はなにか?)」については、非定型パーキンソニズムを呈する多数の自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が存在し、非定型パーキンソニズムの種類ごとに多数の抗神経抗体が報告されていることが分かった。まず傍腫瘍性神経症候群は臨床診断上PSPおよびMSAを呈しうることが分かった。PSP類似例ではCV2/CRMP5抗体(小細胞肺癌)、Hu抗体(小細胞肺癌)、Ri抗体(乳癌)が、MSA類似例ではamphiphysin抗体(乳癌)、ITPR1抗体(乳癌)、Ri抗体(乳癌)、Hu抗体(胸腺腫瘍)、KLHL11抗体(精巣腫瘍)が、分類不能例ではCV2/CRMP5抗体(小細胞肺癌)が認められた。次いで、腫瘍を合併しない自己免疫性脳炎に関連する抗体としては、PSP類似例においてはIgLON5抗体、CV2/CRMP5抗体、DPPX抗体、Hu抗体、KLHL11抗体、LGI1抗体、NAE抗体、Ri抗



体, Sez6l2 抗体が, CBS 類似例においては GAD 抗体, IgLON5 抗体が, MSA 類似例においては Caspr2 抗体, GAD 抗体, Homer-3 抗体, NAE 抗体, amphiphysin 抗体, CV2/CRMP5 抗体, GlyR $\alpha$ 1 抗体, Hu 抗体, ITPR1 抗体, KLHL11 抗体, LGI1 抗体, Ma2 抗体, Ri 抗体が, 分類不能例では CV2/CRMP5 抗体が報告されていた。

二つめの臨床疑問「どのようなときに自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群を疑うべきか?」に関しては, 亜急性・急性の経過をたどる例, 脳脊髄液検査にて細胞増多, 蛋白上昇, OCB 陽性, IgG index 上昇を認める例, 腫瘍を認める症例の報告が多く, 臨床経過の把握, 脳脊髄液検査, 全身の腫瘍の検査は重要と考えられた。さらに, 40 歳未満の若年発症例, 体重減少を認める症例, 神経変性疾患ごとに特徴的な画像所見 (PSP であれば中脳被蓋萎縮, MSA であれば HCB サインや脳幹・小脳萎縮など) を認めない症例は注意が必要である。なお, HCB サインは出現したあと不明瞭化した症例の報告もあり, 画像所見の経時的な評価が必要である<sup>24)</sup>。さらに, 神経変性疾患として非典型的な症候が, 自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群に認めるものであった場合, 診断に有用である。例えばてんかん発作, 低ナトリウム血症, ニューロパチー (Caspr2 抗体), 下痢・味覚障害・ミオクローヌス (DPPX 抗体), 著明な睡眠障害, 声帯麻痺による喘鳴, 呼吸不全, 顔面ミオキミア, 舌ミオリズミア, 下肢に強い失行 (IgLON5 抗体), ジストニア様の筋強直, 筋痙攣, 傍脊柱筋の肥大 (GAD 抗体), 感音性難聴と耳鳴 (KLHL11 抗体), 上肢ジストニアと下肢筋力低下 (Ma2 抗体), 下肢痙性やミオクローヌス, ALS 様徴候, 難聴, 耳鳴 (Ri 抗体) が挙げられる。

本研究の限界としては, 第 1 に非定型パーキンソンニズムのなかに自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が含まれる頻度が不明である点が挙げられる。しかし上述したように PSP, CBS, MSA における IgLON5 抗体の網羅的検索<sup>5)</sup>, また MSA における Homer-3 抗体の網羅的検索<sup>36)</sup>では陽性者は 1 例もないことから, 典型例において自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群が含まれる可能性は極めて低いものと考えられる。症候学および脳脊髄液検査, 画像所見から疑わしい症例をいかに見出すかが重要と考えられる。第 2 に非定型パーキンソンニズムの発症に関わる未知の抗体の関与についてほとんど不明である点が挙げられる。上述した通り, ラット凍結脳切片を用いた患者血清による免疫染色が有用であるが, このような検索はほとんどの症例で行われていない。今後の検討が必要である。第 3 に解析症例が 36 名とまだ少ないので, 今後更に症例を集めて統計的検討を行う必要がある。

## 結 語

非定型パーキンソンニズムと診断される症例において, 自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群に関連する抗神経抗体が多数報告され, このなかには未知の抗体も含まれていた。また若年発症例, 急性もしくは亜急性に進行する症例, 腫瘍を合併する症例, 体重減少を認める例, 脳脊髄液検査で異常所見

を認める例, 頭部 MRI で変性疾患に典型的な所見を認めない例, その他変性疾患として非典型的な臨床徴候を認める例では, 自己免疫性脳炎/傍腫瘍性神経症候群を疑い, 鑑別する必要がある。

※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) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
- 2) Fuseya K, Kimura A, Yoshikura N, et al. Corticobasal syndrome in a patient with anti-IgLON5 antibodies. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:557-559.
- 3) Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-473.
- 4) González-Ávila C, Casado L, Muro García I, et al. Altered ioflupane single-photon emission computed tomography in anti-IgLON5 disease: a new case mimicking probable progressive supranuclear palsy and review of the literature. *Eur J Neurol* 2021;28:1392-1395.
- 5) Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and characterization of movement disorders in anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2021;97:e1367-e1381.
- 6) Dash D, Choudhary R, Ramanujam B, et al. Paraneoplastic syndrome mimicking progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurosci* 2016;32:162-163.
- 7) Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014;83:1797-1803.
- 8) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, et al. Subacute supranuclear palsy in anti-Hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neurol Sci* 2017;44:444-446.
- 9) Vogrig A, Pericart S, Pinto AL, et al. Immunopathogenesis and proposed clinical score for identifying Kelch-like protein-11 encephalitis. *Brain Commun* 2021;3:fcab185.
- 10) Hierro XM, Rojas G, Aldinio V, et al. Moaning phenomenon and rapidly progressive dementia in anti LGI-1 associated progressive supranuclear palsy syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2020;10:8.
- 11) Inoue K, Kitamura J, Yoneda M, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with micrographia as a typical feature of parkinsonism. *Neurol Sci* 2012;33:395-397.
- 12) Takkar A, Mehta S, Gupta N, et al. Anti-RI antibody associated progressive supranuclear palsy like presentation in a patient with breast carcinoma. *J Neuroimmunol* 2020;347:577345.
- 13) Borsche M, Hahn S, Hanssen H, et al. Sez6l2-antibody-associated progressive cerebellar ataxia: a differential diagnosis of atypical parkinsonism. *J Neurol* 2019;266:522-524.
- 14) Dale ML, Erten-Lyons D, Bittner F, et al. Chronic meningo-encephalitis with mixed pathology mimics progressive supranuclear palsy. *BMJ Case Rep* 2018;11:e227119.
- 15) Kanno S, Anandakuttan A, Mathai A, et al. Autoimmune atypical parkinsonism—A group of treatable parkinsonism. *J*

- Neurol Sci 2016;362:40-46.
- 16) Bowen LN, Subramony SH, Heilman KM. Apraxia in anti-glutamic acid decarboxylase-associated stiff person syndrome: link to corticobasal degeneration? *Ann Neurol* 2015;77:173-176.
  - 17) Balint B, Mahant N, Meinck HM, et al. Stiff limb syndrome mimicking corticobasal syndrome. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1:354-356.
  - 18) Kannoth S, Nambiar V, Gopinath S, et al. Expanding spectrum of contactin-associated protein 2 (CASPR2) autoimmunity-syndrome of parkinsonism and ataxia. *Neurol Sci* 2018;39:455-460.
  - 19) Kuo YC, Lin CH. Clinical spectrum of glutamic acid decarboxylase antibodies in a Taiwanese population. *Eur J Neurol* 2019;26:1384-1390.
  - 20) Parmera JB, Schneider LSV, Cury RG, et al. Anti-GAD antibody cerebellar ataxia mimicking multiple system atrophy [abstract]. *Mov Disord* 2016;31(suppl 2).
  - 21) Liu M, Ren H, Fan S, et al. Neurological Autoimmunity Associated With Homer-3 Antibody: A Case Series From China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1077.
  - 22) Ozawa M, Sakuta K, Miyagawa S, et al. Multiple system atrophy with anti-NAE antibody refractory to immunotherapy: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;223:107504.
  - 23) Otsuka J, Hida A, Ogyu K, et al. Improved 123I-Ioflupane binding after immunotherapy in anti-NAE antibody-positive Hashimoto encephalopathy that clinically mimicked multiple system atrophy. *Clin Nucl Med* 2017;42:e390-e391.
  - 24) Schlapakow E, Keil VC, Paus M, et al. Multiple system atrophy mimicry in MRI: Watch out for paraneoplastic rhombencephalitis. *J Clin Neurosci* 2020;76:238-240.
  - 25) Song J, Zhang Y, Lang Y, et al. Parkinsonism and dysautonomia with anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes mimicking multiple system atrophy: a case report. *BMC Neurol* 2021;21:408.
  - 26) Piquet AL, Khan M, Warner JEA, et al. Novel clinical features of glycine receptor antibody syndrome: A series of 17 cases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e592.
  - 27) Ricigliano VAG, Fossati B, Saraceno L, et al. MSA Mimic? Rare occurrence of anti-Hu autonomic failure and thymoma in a patient with Parkinsonism: case report and literature review. *Front Neurosci* 2018;12:17.
  - 28) Berzero G, Hacoen Y, Komorowski L, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-ITPR1 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e326.
  - 29) Ishikawa H, Mandel-Brehm C, Shindo A, et al. Long-term MRI changes in a patient with Kelch-like protein 11-associated paraneoplastic neurological syndrome. *Eur J Neurol* 2021;28:4261-4266.
  - 30) Shiraishi W, Iwanaga Y, Yamamoto A. [A case of an anti-Ma2 antibody-positive patient presenting with variable CNS symptoms mimicking multiple system atrophy with a partial response to immunotherapy]. *Rinsho Shinkeigaku* 2015;55:96-100.
  - 31) Liu Y, Huang D, Wu L. Occult breast cancer with anti-ri antibody positivity and pontine hot cross bun sign. *JAMA Neurol* 2023;80:207-208.
  - 32) Tada S, Furuta M, Fukada K, et al. Severe parkinsonism associated with anti-CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome and abnormal signal intensity in the bilateral basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:907-910.
  - 33) Yap SM, Lynch T, MacMahon P, et al. Paraneoplastic atypical Parkinsonism with Anti-CRMP5 antibodies and severe caudate and putaminal hypometabolism on 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the brain. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:263-265.
  - 34) Mangesius S, Sprenger F, Hoftberger R, et al. IgLON5 autoimmunity tested negative in patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:102-103.
  - 35) Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, et al. High prevalence of serum anti-NH(2)-terminal of alpha-enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. *J Neurol* 2021;268:4291-4295.
  - 36) Klietz M, Katzdobler S, Levin J, et al. HOMER-3 antibodies were not detected in two German cohorts of patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2022;37:2165-2166.
  - 37) Takekoshi A, Kimura A, Yoshikura N, et al. Clinical features and neuroimaging findings of neuropil antibody-positive idiopathic sporadic ataxia of unknown etiology. *Cerebellum* 2022.
  - 38) Mulroy E, Balint B, Bhatia KP. Homer-3 antibody disease: a potentially treatable MSA-C mimic. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9:178-182.
  - 39) Prasad S, Rossi M. The hot cross bun sign: a journey across etiologies. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9:1018-1020.

**Abstract****Autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes presenting atypical parkinsonism: a scoping review**

Naoki Yamahara, M.D.<sup>1)</sup>, Akio Kimura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Recent studies have demonstrated that atypical parkinsonism can be presented in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. However, it is unclear which anti-neural antibodies are involved and when these diseases should be suspected. To address these clinical questions, we conducted a scoping review and analyzed 38 articles. The literature shows that many anti-neural antibodies, including unknown ones, have been reported in progressive supranuclear palsy, corticobasal syndrome, and multiple system atrophy. Moreover, the following symptoms and signs suggest the possibility of autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes: early onset, acute or subacute progression, the presence of a neoplasm, significant weight loss, abnormal cerebrospinal fluid findings, the absence of typical brain magnetic resonance imaging findings, and the existence of atypical physical examination signs.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:497-504)

**Key words:** progressive supranuclear palsy, corticobasal syndrome, multiple system atrophy, anti-neural antibody, scoping review

---