

臨床懇話会

第 336 回東京医科大学臨床懇話会

傍腫瘍性小脳変性症の一例

A case of paraneoplastic cerebellar degeneration

日 時: 平成 15 年 12 月 16 日 (火) 17:00~18:00

場 所: 東京医科大学病院 教育棟 5 階 臨床講堂

当番教室: 内科学第三講座

関連教室: 耳鼻咽喉科学講座

腎臓科

病院病理部

司会者: 内海 裕也 (内科学第三講座助教授)

発言者: 永野 敦 (内科学第三講座)

加藤 陽久 (内科学第三講座)

清水 重敬 (耳鼻咽喉科学講座)

岡田 知也 (腎臓科)

芹澤 博美 (病院病理部助教授)

はじめに

内海: ただいまから第 336 回東京医科大学臨床懇話会を開催いたします。今回の当番教室は内科学第三講座で、本日は神経内科グループから症例を提示させていただきます。症例は、急速な小脳失調症を認められた例で、多岐にわたる問題点がありますので、それを皆さんと一緒に考えていきたいと思っています。なお関連教室は耳鼻咽喉科学講座、腎臓科、病院病理部です。

では始めたいと思います。症例の提示を第三内科の永野先生、よろしくお願いいたします。

症 例

永野: 症例は 54 歳、女性。主訴はふらつきと構音障害です。25 歳時に腎盂腎炎の既往があります。家族歴に特記すべきことはありません。出身は宮崎県で、嗜好は喫煙、飲酒ともに致しません。

現病歴ですが、2003 年 6 月 からふらつきによる歩行障害が出現し、7 月 からは軽度の構音障害を

自覚。それらは徐々に進行しました。また、この頃から書字が拙劣になったということです。

このため 8 月中旬に近医神経内科を受診しました。初診時には神経学的にも明らかな異常所見を認めませんでした。しかし同院での外来経過観察中に構音障害などが出現しました。

9 月 日、当科を初診。初診時には失調性構音障害や四肢運動失調を認めており、精査・加療目的にて 9 月 17 日に入院しました。

入院時現症です。一般理学的所見は、身長 159.4 cm、体重 58.4 kg、血圧 126/78 mmHg、脈拍 72/min。体温 36.3°C。右乳房に径 20 mm 大の表面平滑で可動性のある腫瘤を認めました。圧痛はなく、右腋窩リンパ節の腫大も認めました。これ以外に特記すべき異常所見はありませんでした。

神経学的所見は、意識は清明、高次脳機能は正常、失調性の衝動性眼球運動 (saccadic eye movement) を認め、失調性構音障害および飲み込むタイミングが悪いために生じると考えられる軽度の嚥下障害を認めました。運動系、感覚系は正常。協調運動は、上肢では右側優位に dysmetria と decomposition を認め、下肢で

は左右差なく、軽度の *dysmetria* を認めました。*decomposition* は下肢では目立っていません。また、右側優位に *adiadochokinesis* を認めました。

病的反射では、両側の Babinski 反射が (±) で、起立は不安定ですが、閉脚も可能でした。しかし歩行には介助あるいは監視が必要でした。

検査所見

入院時の検査所見を【Table 1】に示します。末梢血液、生化学、検尿検査では中性脂肪が 267 mg/dl と高値である以外には特記すべき異常所見はありませんでした。

また、抗核抗体、HTLV-1 も陰性で、ACE は正常範囲内でした。甲状腺機能やビタミンも正常、悪性腫瘍検索のために検討した腫瘍マーカーのうち、CEA が 23.9 ng/ml と高値でした。

髄液検査は、初圧は 20 mmH₂O、終圧が 70 mmH₂O で無色透明、細胞数は 3/10、単核球優位でした。糖 67 mg/dl、Cl 123 mEq/l で正常範囲内でしたが、蛋白は 61 mg/dl と上昇していました。細胞診の結果は class I でした。

改定長谷川式簡易痴呆スケールは 28 点、脳波は正

常、SPECT では両側前頭葉の血流が若干低下していましたが、病的意義は不明でした。

末梢神経伝導速度に異常はありませんでした。全身の悪性腫瘍の検索のために行った胸腹部の画像診断では転移性肝腫瘍が疑われ、全身 Ga シンチでは右前胸壁と右腋窩への集積が認められました。

入院時の頭部 MRI を【Fig. 1】に示します。T1、T2 強調画像、FLAIR 画像では脳幹や小脳に明らかな異常を認めませんでした。

拡散強調画像において左小脳半球に高信号領域の存在が認められましたが、病的意義は不明でした。

Gd による造影 MRI においても、明らかな異常所見を認めませんでした。

本症例の臨床経過を【Fig. 2】にお示しします。本年 6 月中旬から徐々に歩行時のふらつきによる歩行障害を自覚するようになり、7 月中旬からは軽度の構音障害が出現しましたが、これらは他覚的に、ほとんどとらえられない範囲だったと考えられます。8 月■■■■に近医神経内科を受診していますが、このときには明らかな神経学的異常を指摘されませんでした。しかし、その後は症状が急速に進行したと考えられます。当院での初診時よりも入院時のほうがより強く失調症状を呈していました。

Table 1 入院時検査所見

血 算		生 化 学		腫瘍マーカー	
WBC	5,100/mm ³	TP	7.2 g/dl	CEA	23.9 ng/ml
RBC	438×10 ⁴ /mm ³	Alb	4.3 g/dl	CA125	8.4 U/ml
Hb	13.5 g/dl	T-Bil	0.37 mg/dl		
Plt	8.1×10 ⁴ /mm ³	AST	33 IU/l		
		ALT	34 IU/l	ウイルス学的検査	
		LDH	401 IU/l	HBsAg	陰 性
		T-chol	186 mg/dl	HBsAb	陰 性
		TG	267 mg/dl	HCVAb	陰 性
		Glu	97 mg/dl	HTLV-1	陰 性
		BUN	11.5 mg/dl		
		Cre	0.69 mg/dl		
		Na	143 mEq/l	免疫学的検査	
		K	4.3 mEq/l	抗核抗体	陰 性
		Cl	102 mEq/l		
		CRP	<0.3 mg/dl		
		HbA _{1c}	5.3%	甲状腺機能検査	
		ACE	10.2 IU/l	TSH	3.0 μU/ml
		Vitamin B ₁	31 ng/ml	FT-3	2.8 pg/ml
		Vitamin B ₁₂	340 pg/ml	FT-4	1.13 ng/dl
		葉酸	6.4 ng/ml		
		Vitamin E	1.40 mg/dl		
髄液検査					
初圧	110 mmH ₂ O				
終圧	70 mmH ₂ O				
外観	無色透明				
細胞数	10/3				
細胞種	単核球優位				
蛋白	61 mg/dl				
糖	67 mg/dl				
Cl	123 mEq/l				
細胞診	class I				

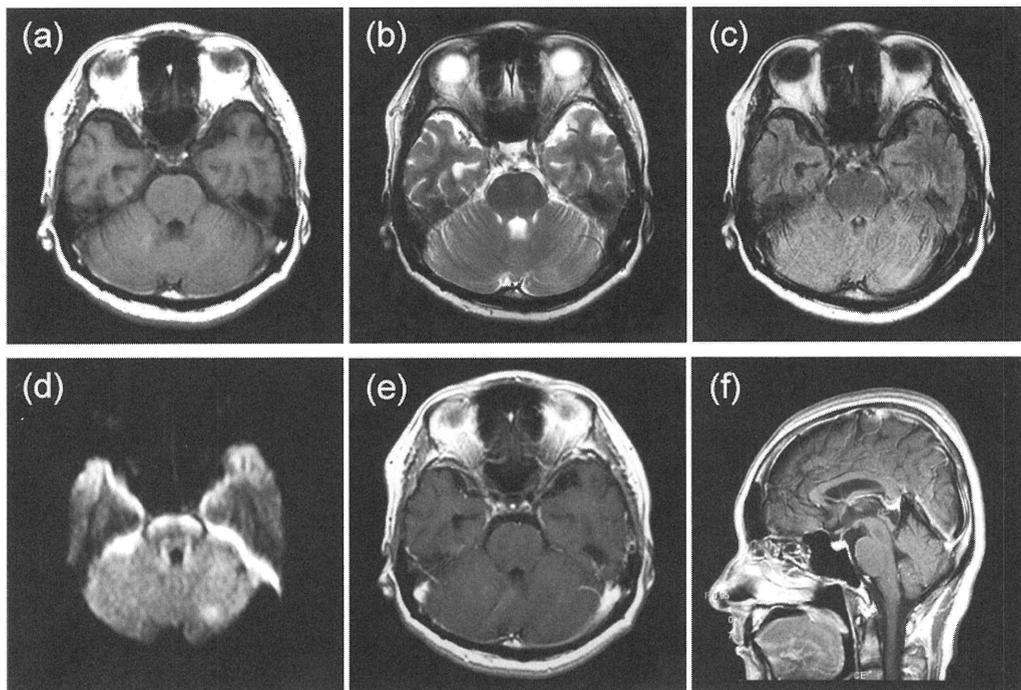
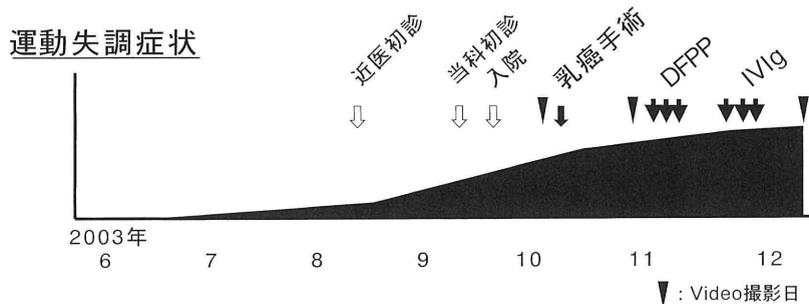


Fig. 1 入院時の頭部MRI: (a) T1強調横断画像、(b) T2強調横断画像、(c) FLAIR横断画像、(d) 拡散強調横断画像、(e) 造影T1強調横断画像、(f) 造影T1強調矢状断画像。FLAIR横断画像にて左小脳半球に高信号領域を認めるほかには明らかな異常所見を認めない。

臨床経過



【抗神経抗体】抗Yo抗体陽性

→ Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

Fig. 2 臨床経過: 右優位の四肢失調症状が、亜急性に進行している。抗神経抗体として抗Yo抗体が認められPCDと診断された。症状は乳癌手術後DFPPやIVIgを行ったにもかかわらず緩徐に進行している。

このように本症例は、亜急性に進行した小脳性運動失調症ととらえることができます。

入院後の経過

入院後、右乳房の腫瘍について第1外科に対診を行い、穿刺吸引細胞診が施行されました。その結果 ductal carcinoma, class V、右乳癌腋窩リンパ節転移、

肝転移と診断されました。そこで外科転科の上、10月10日、右乳房切除術、腋窩リンパ節郭清術を施行しました。

一方、入院時に抗神経抗体を検索しましたが、後になって抗Yo抗体が陽性であることが判明しました。

以上の臨床経過や血清学的検討、乳癌の存在から本症例を paraneoplastic cerebellar degeneration (以下、PCD) と診断しました。

Table 2 急性・亜急性に進行する小脳性運動失調症の鑑別疾患

<ul style="list-style-type: none"> ・脳血管障害・外傷 ・脳腫瘍 ・感染および炎症性疾患：急性小脳炎・PCD <ul style="list-style-type: none"> ・Opsoclonus-myoclonus 症候群・Fisher 症候群・脳幹脳炎・ADEM・脳膿瘍・結核腫・神経梅毒・PML・CJD・GSS・神経パーチェット・Sarcoidosis・膠原病・isolated angiitis in CNS など ・多発性硬化症 ・代謝性疾患：Wernicke 脳症・Vitamin E 欠乏症・甲状腺機能低下症・肝性脳症など ・中毒性疾患

【Table 2】に急性あるいは亜急性に進行する小脳性運動失調症の鑑別診断を列挙します。これらのうち、経過や診察所見、画像所見からほとんどの疾患を除外することができました。

術後の10月■日、再度当科転科となり、PCDに対する治療を行うこととなりました。まず11月■■■■日の3日間にわたり、二重膜濾過法による血漿交換療法を行いました。症状の改善はなく、11月20日から400 mg/kg/dayの大量免疫globulin 静注療法 (以下 intravenous immunoglobulin: IVIg) を行いました。本治療終了後から右上肢のdecompositionの改善が自覚されたものの、効果は限定的で、構音障害や四肢の失調症状はその後も緩徐に増悪しています。

ではここで、経過中に時間を追って撮影した、構音障害と上肢の運動失調のビデオを供覧します。

まず構音障害についてお示しします。いずれも病院名と「瑠璃も針も照らせば光る」を言っていたいています。

最初のビデオは手術直前の10月■日の状態のものです。(ビデオ供覧)

次が手術後の10月■日のものです。先程のビデオから3週間後にあたります。(ビデオ供覧)

さらに約6週間後の12月■日に撮影したものをお示しします。

構音障害が徐々に進行し、それが手術後も続いていることがわかります。(ビデオ供覧)

では次に、上肢の運動失調のビデオを供覧します。指鼻試験と急速回内、回外運動を提示しています。最初は手術直前の10月■日の状態のものをお示しします。

症状の左右差にお気づきいただけると幸いです。

(ビデオ供覧)

3週間後の10月■日の様子です。(ビデオ供覧)

12月12日のものをお示しします。やはり右側の上肢に認められる運動失調に若干の進行が認められると思います。

Finger-nose test に続いて、今度は下肢でheel-to-knee test をお示します。

立位をとると少しwide based 気味です。この方の場合、両足を閉じて立つことは開眼・閉眼どちらでも可能です。

歩行の様子を示します。躯幹の動揺はあまり認められません。(ビデオ供覧)

内海：症例をまとめてみますと、急速に症状が進行しています。通常、小脳症状は小脳変性症に代表されるように、気づいてから5年、10年という長い期間にわたって徐々に失調症状が進行して、患者さんの日常生活動作が悪くなるのが通例です。しかしこの患者さんのように、症状が出てから2~3ヶ月の間に、急速に日常生活に支障を来すようになってくる場合、いろいろなことを考えないといけません。1つは甲状腺やアルコールのような代謝・中毒疾患です。

もう1つは症例のように、癌によるremote effect と言われているものです。これは癌の直接浸潤ではなく、癌によっていろいろな自己抗体ができるのではないかということが言われていましたけれども、最近ではその抗体の検索ができるようになりました。

そういったことを念頭に置いて診察をしたところ、供覧しましたように、四肢の失調症がありまして、右のほうに強い。左右差もありました。四肢の失調の程度に比べて歩行障害は強くありませんが、典型的なwide based でありました。両足を少し広げた形で安定感を持たせながら、多少動揺して歩くという、典型的な小脳の症状が出ています。しかもかなり早いスピードで進行しているという状態でした。

先ほど永野先生がお示しましたように、最初の診察時に乳房に腫瘤を認めまして、検索の結果、乳癌であることがわかりました。

病理学的検討

内海：では症例の病理について病院病理部の芹澤先生にお話を伺いたいと思います。よろしくお願ひします。

芹澤：乳癌について解説する前に傍腫瘍性小脳変

性症についての病理学的知見について簡単に触れておきましょう。

「傍腫瘍性症候群」と呼ばれる病態の一つとして扱われますが、これは一般に腫瘍が浸潤性増殖や転移などによらずに他の臓器に影響を及ぼすことを指します。その中にはたとえば腫瘍に対して産生された抗体が自己の組織や細胞に交差反応を起こしてしまい、その結果臓器障害をきたす病態が知られています。傍腫瘍性小脳変性症はその一つです。腫瘍に対して産生された抗体すなわち抗腫瘍抗体が自らの小脳 Purkinje 細胞に対して交差反応を来してしまい、この細胞を破壊することによって発症します。結果的に自己抗体が作られてしまったこととなります。本症例では血清中に抗 Yo 抗体が証明されておりますが、そのほか抗 Tr

抗体や抗 Hu 抗体などが知られています。抗 Yo 抗体が産生される例では背景となる腫瘍が乳癌、卵巣癌あるいは子宮癌など女性の臓器に限られており、特徴的です。自己抗体の関与を証明した論文では傍腫瘍性小脳変性症の剖検脳組織を使って変性した Purkinje 細胞に抗ヒト免疫 globulin 抗体が反応することを証明しています。

さて、乳癌の病理学的所見の解説をしましょう。

【Fig. 3】

まず、穿刺細胞診が行なわれました。大型異型上皮の集塊が見られ、「Class V、乳管癌」と診断しました。つづいて右側乳腺切除が行なわれました。腫瘍は BD 域（下内側～下外側域）にあり、25×17×12 mm 大と必ずしも大きくはないのですが、皮膚浸潤があり、pT4

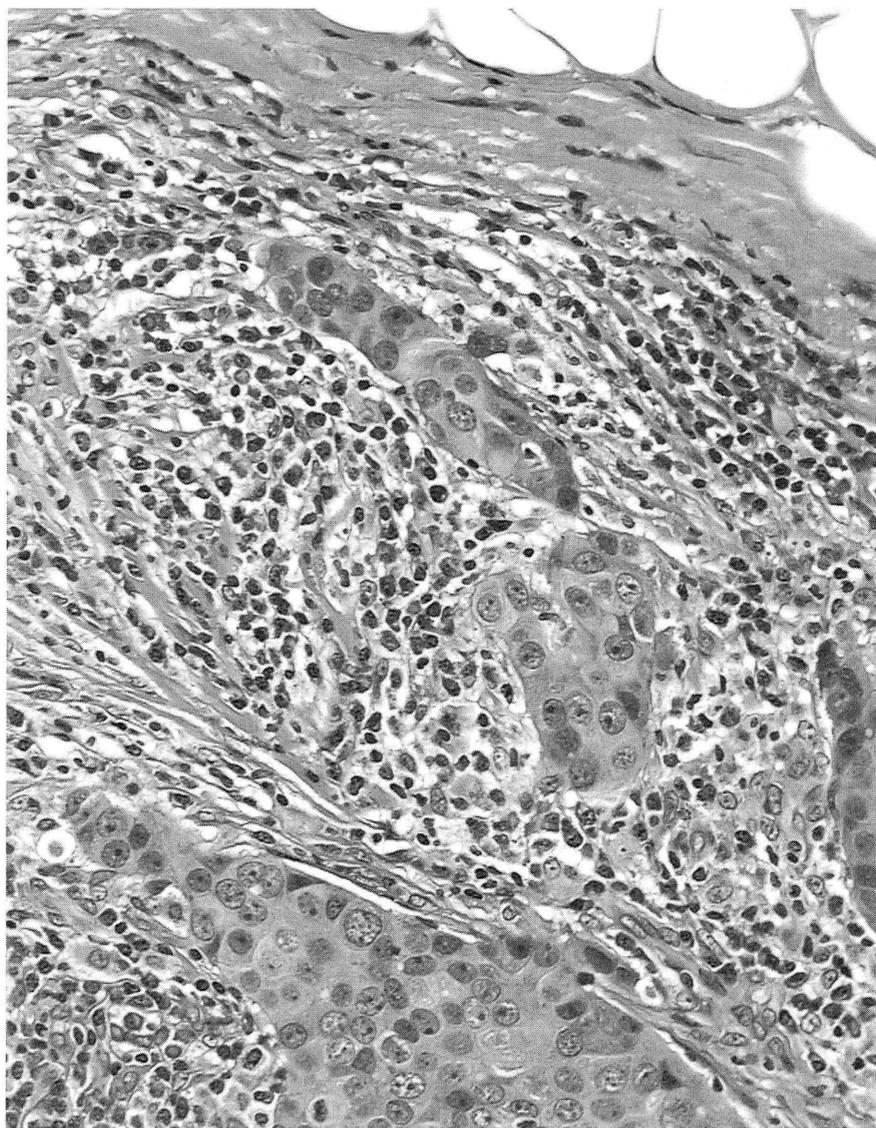


Fig. 3 症例の乳癌病理所見：腫瘍は BD 領域にあり、25×17×12 mm。充実腺管が優位で硬癌の成分も含まれる。皮膚浸潤も認める。受容体関連の免疫組織化学的検索は Her-2/neu が score 3 で強陽性。

と判定しました。組織型としては充実腺管が優勢で硬癌の成分も含まれていました。Scarf-Bloom-Richardson 分類による異型度評価は腺管形成度3+核異型度3+核分裂数3=9であり、high gradeとなりました。受容体関連の免疫組織化学的検索では Her-2/neu が score 3 と強陽性であり、estrogen receptor および progesteron receptor はともに陰性でした。

郭清したリンパ節では Level I が 12/12、Level II が 0/1 でした。進行期分類は stage IIIb 以上となり、かなり進行した乳癌であることがわかりました。臨床的に肝転移が疑われていますが、病理学的な検索は行なわれておりませんので stage IV と判定することはできません。

では傍腫瘍性小脳変性症との関係はどうでしょうか。腫瘍は一見何の変哲もなく、通常型に分類される乳管癌の組織像にすぎません。しかしながら高倍率で観察しますと癌胞巣の周囲にリンパ球とともに形質細胞が多く浸潤しているのが見られ、腫瘍に対する抗体を産生している細胞である可能性が示唆されました。しかしながらリンパ球や形質細胞の浸潤が目立つ腫瘍は乳癌の中でもほかにありますし、腫瘍に対する抗体も抗 Yo 抗体だけではないはずですから増加している形質細胞に抗 Yo 抗体が存在することを証明する必要があります。さて、今後のことはどうでしょうか。乳癌は切除されましたが、肝転移巣は残っています。すなわち、腫瘍に対する抗体産生はいまなお継続している可能性が高いと考えられます。また、脳脊髄液を調べた論文では脳内でも抗体産生が行なわれている可能性が高いと報告しています。傍腫瘍性小脳変性症の本質は Purkinje 細胞の破壊ですから、いかにして早い時期に破壊を止めるかが治療上重要です。Purkinje 細胞は再生されませんから一定以上の破壊が進んでしまっただけからは機能を回復させることは困難でしょう。

内海: 芹澤先生、どうもありがとうございました。乳癌が存在して、それもかなり進行度の高い状態であるということと、それから小脳症状だと。この方は最初に小脳症状のほうが早くに見つかって、あとから気がつかれたという経緯があります。また、これの逆の場合もちろんありまして、女性器官を中心としたもの、あと肺癌も remote effect を起こす有名な癌ですけども、そういう担癌の状態で小脳症状があとから急速に出てくるというタイプがあるときには、やはり自己抗体による免疫性の問題を考えていきたいと思

います。

フロアーのほうから何かご質問やご発言はありますでしょうか。加藤先生、どうぞ。

加藤: 1つ伺ってよろしいでしょうか。症例に関してではなくて一般的な質問なのですけれども、抗 Yo 抗体を有する PCD の患者さんはさまざまな腫瘍を併発されます。乳癌とか婦人科系の癌などがあるわけですからけれども、いろいろな臓器から出ているにもかかわらず抗 Yo 抗体という1つの抗体を産生するということは、乳癌とか婦人科系の癌と抗原性としての同一性があるものと考えてよいと思うのですけれども、組織学的な類似性もあるものなのでしょうか。

芹澤: なぜ乳癌なのか、なぜ子宮癌なのかという疑問もありますね。多くの臓器に癌が発生するにもかかわらず、乳腺や女性器に発生した癌に限って抗 Yo 抗体が作られるわけですからそれらの癌には女性特有の抗原物質が作られているはずですが、乳癌と卵巣癌とでは組織像は全く異なりますが、どちらもたとえば estrogen receptor や progesteron receptor を持ちうるという共通性はあります。抗 Yo 抗体が反応する抗原物質は正常の乳腺や女性器などには存在せず、しかもそれらに発生した癌のすべてが持つものでもありません。癌化の途上で無数に生じる突然変異のうち、ある特定の突然変異を起こした癌のみ作られるものであるはずですが。たとえば estrogen receptor のように女性器にのみ正常に存在していて、本来は抗原性のないはずの未知の物質に突然変異が起こって分子構造が変わり、抗原性を獲得するのかもしれない。そしてその抗原物質は正常の Purkinje 細胞にも存在していると考えられるわけですね。

ただし脳内の細胞は免疫機構から隔絶されていますので正常状態では Purkinje 細胞に対しての抗体は作られません。脳外で作られた抗体が Purkinje 細胞に反応してしまうわけですね。

内海: どうもありがとうございます。

先ほど供覧しましたように、この症例は症状が急速に進行し、特に構音障害が非常に強いです。その進行の度合いについて、耳鼻科の清水先生にお話をいただきたいと思います。

清水: 神経内科からのご紹介で、構音障害と嚥下障害をこちらでも診察させていただいて、喉頭ファイバー等を施行しました。嚥下障害と構音障害というか嗄声を認めた場合、通常、半回神経麻痺、迷走神経麻痺、舌咽神経麻痺等の喉頭の麻痺を疑うことが耳鼻科

の領域ではほとんどです。しかし本症例では特に喉頭麻痺は認めず、curtain 徴候など、咽頭の所見も認めませんでした。あと喉頭蓋の動きも良好で、知覚に関しても喉頭蓋、舌根面、喉頭面で異常なく、神経的な麻痺は認めませんでした。

内海: 小脳症状と併せれば、この構音障害は小脳失調性の構音障害と考えてよろしいですか。

清水: 末梢神経性ではなく、純粋な小脳性と考えてよいと思います。

内海: どうもありがとうございました。

血液浄化療法

内海: このような形で急速に進んでいきますので、なかなか対応が難しいのですが、一部の報告ではPCDに対する治療のトライアルがたくさんなされています。自己抗体があるということで、この自己抗体を洗い流すような治療法と、それから免疫療法が盛んにトライアルされています。今回は血漿交換とIVIgが行われていますが、特に血漿交換療法について腎臓科の岡田先生にお話を伺いたいと思います。

従来、神経免疫疾患、特に重症筋無力症を代表とする疾患などに対して、血漿交換は液性免疫の抗体を除去するという意味で非常にドラマティックに効きます。今回の症例と同じように、担癌患者に見られる病気に Lambert-Eaton 症候群があります。これも VGCC に対する抗体が明らかになっていますけれども、重症筋無力症のように血漿交換はうまくいきません。担癌患者さんの血漿交換療法に関しては難しい部分があります。岡田先生、よろしくお願ひします。

岡田: 免疫疾患に対する血液浄化療法として3種類の方法があります。単純血漿交換療法 (plasmapheresis あるいは plasma exchange; PE)、本患者さんに施行されました二重濾過血漿交換療法 (double-filtration plasmapheresis; DFPP)、免疫吸着療法 (immuno adsorption; IA) の3種類です。

PE は血漿を分離・除去し、新鮮凍結血漿あるいは albumin 製剤で置換します。

DFPP は、血漿を分離した後、二次膜において albumin 以上の分子量の大分子蛋白だけを除去して、残りの血漿成分を体内に戻します。

IA は血漿を吸着カラムへ通して選択的に自己抗体を吸着します。

除去の対象となる物質は免疫 globulin、免疫複合

体、補体、TNF- α や interleukin6 などの炎症性 cytokine、接着分子等です。PE ではこれら全てが除去されますが、DFPP では albumin (分子量 6.7 万) 以下の分子量の蛋白である cytokine は除去されません。本患者には抗 Yo 抗体が認められており、病因物質であるこの自己抗体を除去する目的で DFPP を施行することになりました。

日本では血液浄化療法が保険適応になっている神経疾患は、Guillain-Barré 症候群、重症筋無力症、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の4疾患です。除去される自己抗体は、順に抗 ganglioside 抗体、抗 acetylcholine 抗体、抗 myelin 抗体ですが、CIDP に関しては不明です。

日本における Paraneoplastic syndrome に対する血液浄化療法の報告は非常に少ないです。1990 年後半以降の報告で構音障害、歩行障害などの小脳症状の症例4例について調べましたが、すべて肺小細胞癌の症例でした。1例だけ抗 Hu 抗体が確認されていました。

治療効果に関しては、3例では改善、1例は悪化していました。

海外でも治療効果を認めたという症例報告もあります。しかし 1992 年に Graus らが自己抗体が確認されている paraneoplastic syndrome の 11 症例に対して PE を行った結果、全例に改善を認めず (Neurology 1992; 42, 536)、一般的に海外では治療法として無効という見解になっています。しかし有効例の報告もあり、治療が極めて困難な疾患ですので、原疾患の治療に加えて、試みる価値はあるのではないかと思います。

内海: どうもありがとうございました。血漿交換に関しては自己抗体ということで、海外の文献では、なかなか EBM が出ていないのが現実です。タイミングの問題があるのではないかというディスカッションもありまして、早期にやるともう少し改善度がよいという報告もあります。われわれのケースに関しましては、あまり反応していないと考えられます。

岡田先生、自己抗体の除去率やターンオーバー、ターゲットになる神経細胞の感受性の問題などが原因で、はっきりとした効果が出ないのでしょうか。

岡田: 自己抗体を除去しても、抗体産生が持続していたり、神経細胞の変性が進行していれば臨床的な改善が得られないのではないかと思います。

内海: ありがとうございました。経過ではIVIgに少し反応があったように見受けられますけれども、永

野先生、感触としてはどうでしょうか。

永野：DFPP 後はあまり症状に変化が見られませんでした。しかし、IVIg 後には御本人も症状の改善を自覚されており、効果があったと感じています。

内海：IVIg というのはその機序がよくわかっていません。しかし、神経免疫疾患に関しては最後の砦でありまして、ほかの治療法に反応しない場合に効果が得られる場合があります。この患者さんも多少症状の程度がよくなった程度です。ただ、根本的な治療をしているわけではないので、抗体産生機構を除去できない限り今後とも進んでいく可能性が大きいところが、問題であります。

総 括

最後に paraneoplastic syndrome のまとめを、永野先生、よろしく願います。

永野：お示しました【Table 3】は PCD、小脳変性症の立場から見て、出現する抗体や背景となる腫瘍を分類したものです。本症で出現する自己抗神経抗体と背景腫瘍との間には相関が認められます。

この中でも今回の症例でも認められた抗 Yo 抗体は最も代表的な抗体で、血清や髄液中に高力価に認められます。これが出現する PCD の一群は臨床的、免疫学的にも比較的均一な病像を呈します。

抗 Yo 抗体の名前は Posner らがニューヨークの Memorial Sloan Kettering Cancer Center で同定された

患者さんの頭文字をとって命名したことに由来します。先ほどお話がありましたように、免疫組織化学染色では小脳の Purkinje 細胞の細胞質が顆粒状に染色されますが、免疫電顕法ではリボゾームに抗体が結合することが認められています。さらに粗面小胞体や、ゴルジ装置にも反応するという報告がありますが、これについては異論もあり、まだはっきりしないのが現状です。

ところで単離した小脳 Purkinje 細胞のホモジネートを用いてイムノプロットを行うと、62 kDa 付近と時々 34 kDa に反応するバンドが認められます。これが抗 Yo 抗体に対応する抗原蛋白です。

62 kDa の抗原蛋白は PCD17 あるいは CDR62、(cdr2) として報告され、その遺伝子座は第 16 番染色体の p12-13.1 にあります。

ところでこの蛋白の分子量については当初混乱がありました。用いた抗体によって 62 kDa、58 kDa、52 kDa と報告者ごとに大きさが異なっていたからです。しかしこれらの抗体を同時に用いて Western blot を行ったところ同一の大きさのバンドが認識されることが明らかとなりました。Sakai らは患者血清を用いてヒト小脳 cDNA ライブラリーのイムノスクリーニングを行い、Tsukamoto らが 52 kDa と報告した抗原蛋白が 443 アミノ酸からなる酸性蛋白であることを示しました。この蛋白は lucine-zipper 構造を有することから核酸の転写調節に関与し、Purkinje 細胞の生存や維持に重要な役割を果たしているものと推定され

Table 3 PCD にみられる抗神経抗体と臨床病型、免疫組織化学法、合併腫瘍

Antibody	Clinical syndromes	Immunohistochemistry	Associated cancer
Anti-Yo	Cerebellar ataxia	Cytoplasm of Purkinje cells and large brainstem neurons	Ovarian, breast
Anti-Hu	Cerebellar ataxia, PEM/SN	Nuclei of all neurons, nucleolar sparing	SCLC
Anti-Ri	Cerebellar ataxia, opsoclonus/myoclonus	Nuclei of all central neurons, with nucleolar sparing	Breast, SCLC, gynecological
Anti-Tr	Cerebellar ataxia	Cytoplasm and dendrites of Purkinje cells	Hodgikin's lymphoma SCLC
Anti-VGCC	Cerebellar ataxia, LEMS		
Anti-Ma	Cerebellar ataxia, brainstem dysfunction	Nuclei and cytoplasm of neurons	Many
Anti-Ta/Ma2	Limbic encephalopathy, cerebellar ataxia	Nuclei and cytoplasm of neurons	Testis
Anti-CRMP5/CV2	PEM/SN, cerebellar ataxia	Cytoplasm of oligodendrocytes	SCLC, thymoma, gynecological
Anti-mGluR1	Cerebellar ataxia	Cytoplasm of Purkinje cells and brush cells, climbing fibers	Hodgikin's lymphoma

Shams'ili S. et al. Brain 126: 1409-1418, 2003 を一部改変

Table 4 傍腫瘍性神経症候群に対する免疫療法

Suppress humoral immunity (B cells, antibody)
Plasma exchange
Intravenous IgG
Rituximab (anti-CD20 antibody)
Suppress cytotoxic T cells (CD8)
Lymphocyte irradiation
Corticosteroids
Cyclosporin A, Tacrolimus
Suppress helper T cells (CD4)
anti-CD4 antibodies
Beta-interferon
Suppress inflammation
Corticosteroid
Immunosuppressive agents
Azathioprine
Cyclophosphamide
Chlorambucil
Methotrexate

Jerome B. et al. Annu. Rev. Med. 48: 157-166, 1997 を一部改変

ます。

一方 34 kDa の抗原蛋白は CDR34 として報告され、233 アミノ酸からなり、全アミノ酸の 9 割が 6 アミノ酸の繰り返し配列で構成される機能不明の蛋白です。遺伝子座は Xq24-27 にあります。

Paraneoplastic syndrome で試みられている治療法を【Table 4】に示します。

paraneoplastic syndrome は腫瘍免疫とその交差反応としての自己免疫抗体に起因するものと推定されることから、その治療としては、外科的な摘出や化学療法、放射線療法などの悪性腫瘍それ自体の治療と、副腎ステロイド剤、免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIg などの自己免疫に対する治療とがあります。実際はこれらの治療法を組み合わせられて行われています。

抗 Yo 抗体陽性の PCD において腫瘍を摘出した結果、神経症状の改善を認めた症例や進行が停止した症例が報告されています。その一方、神経症状の改善と

は関係しないというレポートもあります。例え悪性腫瘍が根治しても神経症状の改善は困難な場合が多いと考えられています。

PCD に対する免疫療法のうち血漿交換療法については先ほど岡田先生から詳しくお話がありましたが、IVIg について述べたいと思います。PCD に対し IVIg を行った報告は多数ありますが、その有効性は低い評価にとどまっています。しかしながらごく早期、発症 3 週間以内に IVIg を施行して有効であった症例報告がある一方、3 ヶ月以上経ってから治療を行い、改善が認められた報告もあり、適応となる発症後からの時期についての結論は得られていません。

PCD の病態が明らかになるにつれ、T リンパ球殊に CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞が神経変性に関与する可能性が明らかになりつつあります。そこでこれを特異的に抑制する tacrolimus (FK506) の有効性についての報告もあり、PCD においては免疫抑制剤による治療が重要である可能性が示唆されています。

では結語をお示しします。

本症例では乳癌の診断に先行して小脳運動失調症が認められました。乳癌に対しては乳房切除術と腋窩リンパ節郭清を行いました。本症例は抗 Yo 抗体が陽性であり、臨床経過と血清学的検討から PCD と診断し、治療中です。以上です。

内海：どうもありがとうございました。paraneoplastic syndrome の小脳失調症の患者さんとしては典型的な状態で進行していますし、抗体も出ている患者さんです。ただし paraneoplastic syndrome による小脳失調症の患者さんはそんなに多くはなく、教科書には載っていますけれども、症例としてわれわれ神経内科の医師でもそんなにたくさん遭遇することはありません。今回は貴重な症例を呈示できたと思います。

他に質問、ご意見ありますでしょうか。

では時間もきましたので、これで 336 回の臨床懇話会を閉じさせていただきます。ありがとうございました。