

第 402 回東京医科大学臨床懇話会

一側性小脳失調症で発症した抗 Ri 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症の例

The case of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Ri antibody who presented unilateral cerebellar ataxia

日 時：平成 22 年 6 月 28 日（月）18:10~18:50

場 所：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当 番 講 座：東京医科大学内科学第三講座

関連診療科：東京医科大学病院乳腺科

東京医科大学病院放射線科

司 会 者：内海 裕也（内科学第三講座准教授）

発 言 者：伊藤 傑（内科学第三講座）

緒方 昭彦（乳腺科）

橋本 剛史（放射線科）

内海（司会）：第 402 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。

本日は、一側性小脳失調症で発症した抗 Ri 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症の一例を提示いたします。

私は東京医科大学第三内科で神経内科を担当しております内海です。よろしく願いいたします。

では、伊藤先生、プレゼンテーションをお願いいたします。

伊藤（神経内科）：症例は 66 歳、女性です。主訴は歩行障害、右顔面の異常感覚です。既往歴ですが、19 歳のときに虫垂炎、35 歳で肺結核の既往があります。生活歴では、喫煙が 20 本 40 年、アルコールは機会飲酒程度でした。現病歴ですが、平成 20 年 9 月、複視及び右顔面のしびれが出現しました。11 月ごろより右顔面のしびれが増悪したため、近医にて頭部 MRI を含めた精査を受けるも、特に異常は指摘されませんでした。平成 21 年 1 月、徐々に歩行が不安定となり、起立時や歩行時に浮動性のめまいを呈するようになりました。3 月より頻回に転倒するようになり、自立歩行が困難となりました。ま

た、右手の巧緻運動障害も自覚するようになりました。3 月 ■■■、当科に紹介受診となり、外来にて経過を見ておりましたが、歩行障害が進行したため、4 月 ■■■、精査・加療目的で第 1 回入院となりました。

入院時現症です。バイタルサインに異常はありません。身体所見のうち、右乳房に腫瘍を触知しました。神経学的所見では、意識は清明で、高次脳機能障害はありませんでした。脳神経系では、右下方、左上方と側方視時に複視を認めましたが、眼球運動障害は対座法では明らかではありませんでした。眼振も認めませんでした。右眼瞼攣縮と三叉神経第 I 枝、第 II 枝領域に冷たい風が当たるとびりぴりするといった異常感覚がありました。入院当初は構音障害や嚥下障害はありませんでしたが、その後の経過で失調性構音障害が出現しました。運動系では、四肢筋力は正常ですが、筋トーンの低下を認めました。指鼻試験、膝踵試験では右上下肢に測定障害を認めました。歩行は自立歩行が不可能で、失調性歩行を呈していました。Romberg 試験は陰性で、小

脳性運動失調が疑われました。深部腱反射は両上下肢で亢進していましたが、病的反射は認めず。自律神経系では起立性低血圧や排便障害を認めました。

入院時検査所見です。血液・生化学検査では、末梢血、各種生化学検査の異常はありませんでした。各種腫瘍マーカーや膠原病関連も正常でしたが、抗神経抗体のうち抗 Ri 抗体のみ陽性でした。

髄液検査では、蛋白、細胞数ともに正常で、髄液細胞診、培養検査、各種ウイルス PCR 検査も正常でした。

第1回入院時の頭部 MRI です (図1)。小脳半球の萎縮や脳室の拡大は認めませんでした。造影効果を示すような病変も認めませんでした。

胸部 CT 及び胸部造影 MRI では、右乳房 C 領域

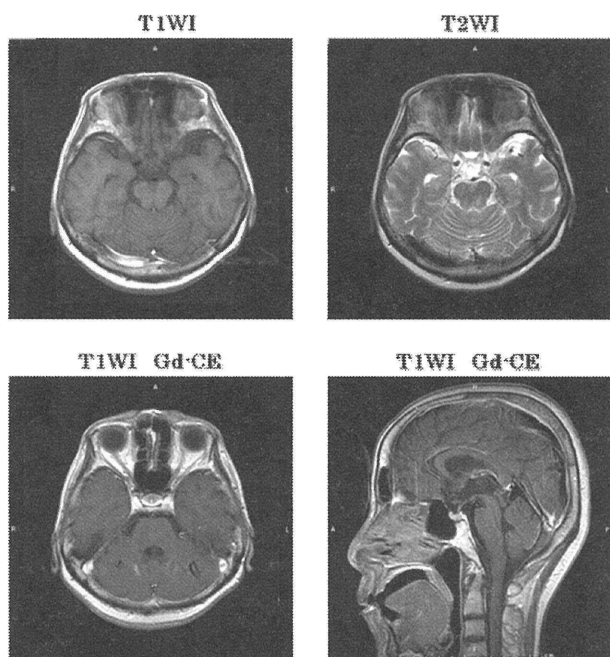


図1 入院時頭部 MRI。小脳半球の萎縮や第4脳室の拡大はなく、造影効果を示す病変も認めなかった。

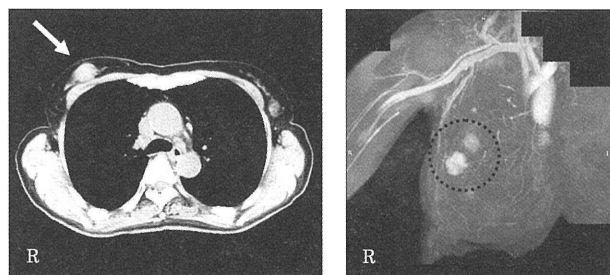


図2 胸部造影 CT (右) 及び胸部造影 MRI (左) 胸部造影 CT (右図) では、右乳房に腫瘍性病変 (→) を認めた。胸部造影 MRI (左図) では、右乳房 C 領域に径 30 mm 大の分葉状腫瘍性病変と AC 領域に径 24 mm 大の微細分葉状腫瘍性病変を認めた (○)。いずれも造影効果を認めた。

に 30 mm 大の分葉状腫瘍性病変と AC 領域に 24 mm 大の微細分葉状腫瘍性病変を認めました (図2)。いずれも造影効果を認めました。吸引細胞診でクラス V、針生検で浸潤性乳管癌の結果を得て、右乳癌ステージ IIA と診断しました。

臨床経過です (図3)。4月 〇〇 から5月 〇〇 まで第1回入院となり、抗 Ri 抗体陽性の傍腫瘍性症候群と診断しました。6月 〇〇 から6月 〇〇 まで当院乳腺科に入院となり、6月 〇〇 に右乳房切除及びセンチネルリンパ節生検を行いました。その後も症状は緩徐に進行しました。7月 〇〇 から8月 〇〇 まで第2回入院。7月 〇〇 から 〇〇 までIVIg療法 (γ-グロブリン大量療法) を施行するも症状は変わらず、8月 〇〇 からステロイドパルス療法を行いました。ステロイドパルス1クール後に失調性歩行の軽度改善を認めたため、2クール目を施行。失調性歩行の改善を認めました。しかし、顔面の異常感覚や眼瞼攣縮、失調性構音障害は変わりませんでした。その後、外来で経過を見ておりましたが、10月中旬ごろから再度失調症状の悪化を認めたため、11月 〇〇 から第3回入院となりました。再度ステロイドパルス療法及びプレドニン 60 mg の内服を開始し、前回と同様に失調性歩行の改善を認めました。

内海: ここまで一区切りとしたいと思います。どなたかご質問、ご意見等ございますでしょうか。

基本的には亜急性で進行した小脳症状を認めるということですね。ほとんど運動の障害がなかった方が歩けなくなるまでに数カ月の間で進行してしまった。これが基本的には変性疾患等で考えられる年余にわたる経過と決定的に違うことだろうと思いますが、よろしいでしょうか。

では、乳腺科の緒方先生、よろしくお願ひいたし

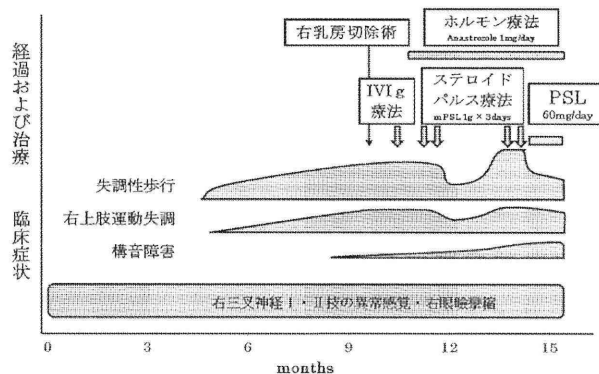


図3 臨床経過

ます。

緒方（乳腺科）：対診依頼をいただいて、CT スキャンで右のC領域に腫瘍像があるということで、私どもで精査いたしました。図示してありますように、C領域からAC領域にかけて腫瘍が存在しました。超音波ガイド下に細胞診を施行し、その結果、Class V。乳癌と診断いたしました。最近では腫瘍径が3 cmを超えているような場合には手術を先行せず、術前化学療法の適応になることもあります。症例は3 cmを超える腫瘍でありましたので、針生検施行し病理組織診断を行いました。針生検の結果、invasive ductal carcinoma、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターともに陽性、HER2 (2+)。HER2は分子標的治療薬使用の指標になるHER2蛋白というもので、0~3+に分けられます。症例は2+で、2+の場合FISH法という遺伝子解析法を用いてさらに精査します。症例はFISH法で分子標的治療薬の適応はございませんでした。クリニカルにはCTスキャン、MRI、US（超音波）において腋窩リンパ節に腫れはありませんでしたので、2009年6月24日、胸筋を温存した右の乳房の全摘を行っています。センチネルリンパ節生検を行って術中に迅速診断で転移がないことを確認しましたので、腋窩リンパ節郭清施行せず手術終了しております。

これはその対診をいただいたときのCTスキャンであります（図2）。腫瘍は右の矢印の部分に存在しております。

これはマンモグラフィ2方向が出ておりますが、こちら（図4①③）が右の胸ですね。これ（図4①②）は斜め横から縦伸ばしに胸を挟んだものですが、この辺（図4①に↓で図示）に腫瘍像があります。そして、こちら（図4③④）は頭尾方向、上下で圧迫したものですけれども、こちら（図4③）に↓で図示）に腫瘍像が見えています。

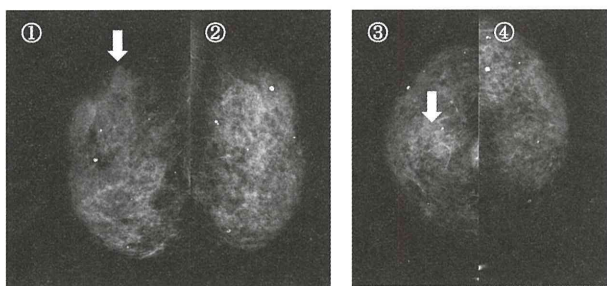


図4 マンモグラフィ
①②：内外斜位方向（MLO）、③④：頭尾方向（CC）。
右乳房に腫瘍像（↓）を認めた。

これはMRI像です。放射線科の先生もいらしているようなので、これは飛ばします。

手術後の検体であります。病理組織像です（図5）。腫瘍の間質に炎症性の細胞浸潤が目立ち、腫瘍細胞は腫大した核を持っていました。N/C比が高く、充実性の蜂巣構造をつくっておりました。病理学的な診断ではコモンタイプのsolid-tubular、充実腺管癌、核グレードIIという評価でありました。

これは強拡大であります。浸潤する細胞は形質細胞が有意でありました（図6）。

さらに、病理の先生にお願いして免染をさせていただいて、神経内分泌の形質を調べると、シナプトフィ

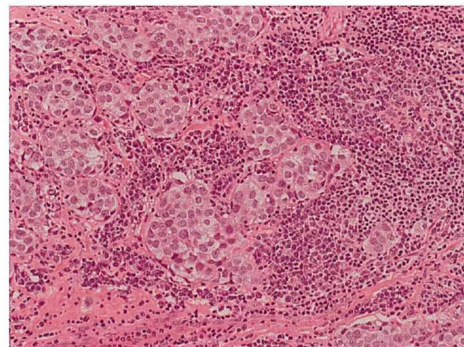


図5 病理所見（HE染色、弱拡大）

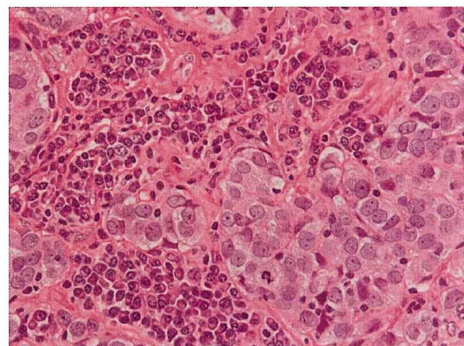


図6 病理所見（HE染色、強拡大）

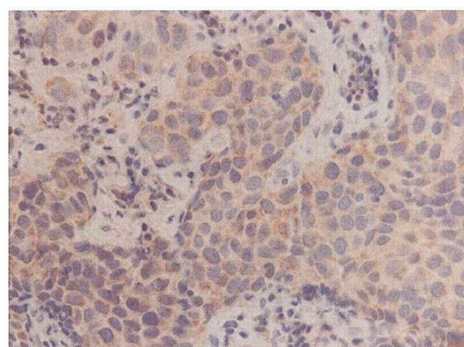


図7 病理所見（シナプトフィジン染色）

ジンについてのみ陽性の腫瘍細胞が確認されました。CD56 やクロモグラニン A、ニューロフィラメントは陰性でありました (図7)。

以上のような病理診断を得て、パソロジカルステージ IIA でした。

ホルモンレセプター陽性、HER2 ネガティブ、一般的に乳癌の治療では Luminal A タイプという群に入りますので、現在はアロマターゼ阻害薬によるホルモン療法を施行しております。

以上です。

内海：ありがとうございます。

では、この乳癌に関する事で何かご質問等ございますか。ないようです。

では、どうもありがとうございます。

引き続き、放射線科からコメントをいただきたいと思えます。橋本先生、よろしく願いいたします。

橋本 (放射線科)：今回は、本症例に関する画像経過および、傍腫瘍症例群症例における一般的な画像所見についてお話させていただきます。

症例の経過について、スライドを作っていましたですが、伊藤先生が詳しくご説明いただいたので、省略いたします。

受診2日直後に頭部 MRI をお撮りになっていたそうです。それは他施設で撮られたようで、この画像は見つかりませんでしたので、提示できませんでした。

入院後に全身検索目的で撮影した造影 CT で、放射線科が右乳癌を指摘したとのことようです。この画像を動画で持ってきたので供覧いたします。頭側から尾側にかけて画像を見ていくと、肺野の外側に少し視野を広げて両側胸壁も観察していくと、この部分で両側乳癌に左右差が出現してくることが分かります。右乳癌内に3センチほどの不整濃染腫瘍が見られたので、異常所見として拾い上げ、《右乳癌を強く疑うので、精査が必要》とコメントいたしました。

次は頭部 MRI の経過ですが、これは入院数日後の頭部 MRI です (図1)。傍腫瘍性症候群に伴う頭部 MRI の異常所見として、一般的には大脳辺縁系が冒されることが多いと思うのですが、この画像では海馬には異常信号は指摘できません。橋や中脳にも異常信号はなく、小脳にもはっきりとした萎縮などは指摘できませんでした。ただ、この次に撮った

頭部 MRI ですが、この画像では橋のところに T2 強調像でまだら状の異常信号があり、この所見は異常所見として拾うべきだと思います。ただ非特異的な所見とも思えます。海馬には特に目立った異常信号は指摘できませんでした。

傍腫瘍性症候群は病型によっては小脳に萎縮が出やすいというので、T1 および T2 強調像の画像も動画で持ってきたのですが、この画像からははっきりとした小脳、脳幹の萎縮所見は指摘できませんでした。

これが受診69日後の右乳癌の造影 MRI です。MRI の造影剤を急速静注し、50秒後に MIP 画像をつくったものですが、右乳癌の上外側 (C) 領域に約30mm大、AC領域に約25mm大の腫瘍が明瞭に描出されています。有意なサイズのリンパ節腫大所見は認められませんでした。

その後も頭部 MRI で経過観察をしてみたのですが、前述の頭部 MRI で橋と中脳に1回だけ明らかに描出されていた異常信号が、その後の検査ではずっと認められませんでした。つい最近に撮った MRI でも脳幹の異常信号は出ていませんでした。

受診106日後に、緒方先生がお話になったとおり、乳癌の手術がなされたそうです。

一般論をお話いたします。傍腫瘍性症候群は、もう皆さんご存じだと思いますが、悪性腫瘍に伴ってみられる神経筋症候群です。原因となる腫瘍としては、頻度としては肺の小細胞癌が多いです。それ以外の症例については私自身の経験では見たことがありません。臨床症状としては辺縁系脳炎を呈することが多いです。

辺縁系脳炎とは、側頭葉内側領域の大脳辺縁系に T2 強調像で高信号を示します。画像としてはヘルペス脳炎の所見によく似ているのですが、臨床経過がヘルペス脳炎とは違う事が鑑別になると思えます。ヘルペス脳炎はかなり急性に変化するのですが、傍腫瘍性症候群の場合はもっと亜急性から慢性的に臨床経過が変化します。あと、傍腫瘍性症候群の I 分類として伊藤先生がお挙げになった腫瘍随伴小脳変性症 (PCD) というのがあります。これは、画像的には小脳萎縮が主になります。そのほかに脳幹脳炎も傍腫瘍性症候群の画像としてあります。中脳や橋や小脳脚や基底核の T2 強調像での高信号ですが、ほとんどの傍腫瘍性症候群は画像上での異常信号は伴わないと言われています。

鑑別診断を挙げましたが、ヘルペス脳炎が一番代

表的なものだと思います。先ほどのスライドでヘルペスが陰性だということで、これは否定されると思います。

全患者のうち、腫瘍随伴症候群を呈するのは1%未満。自己抗体を介した自己免疫または細胞毒性T細胞が関与し、症例の60%が血清中に自己抗体を有する。辺縁系脳炎はこれらの症状を示します。傍腫瘍性小脳変性症は、運動失調やこれらの症状を示します。脳幹脳炎はこれらの症状を示します。原発腫瘍の治療により上記の傍腫瘍性症候群症状が改善する可能性があるとのことです。

ここからは教科書などから引用した傍腫瘍性症候群における頭部MRI所見を数例、供覧いたします。

本例は両側海馬がFLAIRで高信号になっています。

本例では中脳から右の小脳脚がT2強調像で高信号となっています。

本例は中脳がT2強調像で高信号になっています。

本例では両側海馬がFLAIRで高信号になっています。

ここまでです。

内海：ありがとうございました。

どなたか放射線学的診断でご質問等がございますでしょうか。

橋本先生、少しお伺いしたいのですが、T2の場合又はFLAIRの場合に、まれですけれども、高信号を伴うことがあるとのことですが、放射線学的には何か想定されるものはあるのでしょうか。異常信号の病理学的な背景ですけれども、脱髄とか。

橋本：そうですね。脱髄とか変性とか浮腫などや、一過性でしたら電解質異常でもそのような異常信号が出るのが有り得ると思います。さきほど供覧したMRIで一過性に見られた脳幹のまだら状の高信号だけでは変性とも浮腫とも脱髄とも何とでもとれるというか、非特異的な所見だと思います。

内海：この症例では、その後フォローアップのMRIではあまりはっきりしていないということを考えてみると、可逆的な病理的な変化と考えてよろしいでしょうか。

橋本：確かに可逆性の局所所見を見ていたと思います。前述の1回だけ、この日の脳幹のT2強調像所見は、明らかに異常とはとれるのですが、その後、海馬、辺縁系および脳幹や小脳に異常信号が出てきていないので、一過性に異常信号が出て、それ

が戻ってしまっているという点でちょっと機序がよくわからなかったんです。この1回だけの所見なら先ほどの脳幹脳炎の所見に似ていると思ったのですが、その異常所見が直ちに消失しているので、この間に何か化学療法などの強力な治療を行い、急激に腫瘍が小さくなっているとか、そういう経過があったのかなとも類推しました。異常所見は可逆性かつ一過性でした。

内海：どなたかご質問はございますか。ないようです。

では、橋本先生、どうもありがとうございました。

では、引き続き伊藤先生、よろしく申し上げます。

伊藤：橋本先生、緒方先生、ありがとうございました。

橋本先生から傍腫瘍性症候群について一般的なこととお話しいただきましたので、抗Ri抗体陽性傍腫瘍性症候群の神経症状と治療について、幾つか調べてまいりましたのでご報告させていただきたいと思います。

スライドは、過去に報告された抗Ri抗体陽性傍腫瘍性症候群の神経所見を示しています。Pittockらは、28例を検討したところ、半数以上の症例で小脳性運動失調を、約20%でオプソクロヌス・ミオクロヌスを認めたと報告しています。また、約20%程度でそのほかの脳神経症状や末梢神経障害などが生じたと報告しています。Shams'iliらは、抗Ri抗体陽性小脳変性症の6例について検討していました。小脳失調症状に4例でオプソクロヌス・ミオクロヌスとの合併、3例で脳幹脳炎との合併を生じたと報告しています。それ以外にも短期記憶障害などの報告例もありました。抗Ri抗体陽性の傍腫瘍性症候群では、一般的にオプソクロヌス・ミオクロヌス症候群や小脳変性症が多いと言われていますが、以上のように多彩な症状を呈すると考えられます。我々が経験した本症例では、一側性の小脳性運動失調や失調性構音障害、右眼瞼攣縮、右三叉神経領域の異常感覚、自律神経障害を認めました。我々が調べた限りでは、一側性優位に小脳性運動失調症を認めたとする報告例はありませんでした。

次に、治療についてですが、Pittockらが14例、Shams'iliらが3例、Fadareらが1例報告しております。乳癌については、Pittockらが6例、Shams'iliらが2例報告しており、抗腫瘍療法のみで改善した

症例や副腎皮質ステロイドの併用で改善した症例、さらにIVIg療法や血漿交換、免疫抑制剤を使用した症例もありました。血漿交換療法は治療効果に乏しい傾向ですが、ほかには確立された治療方針が見出されていないのが現状です。また、肺小細胞癌の症例では、難治性で、原疾患によって予後が規定されると思われます。本症例では、乳癌の外科的切除後IVIg療法を施行しましたが、症状の改善を認めませんでした。その後2度行ったステロイドパルス療法で、ともに臨床症状の改善を認めました。

結語です。今回、我々は一側性小脳失調症で発症した抗Ri抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症を経験しました。本例では、原疾患の根治的切除後も症状の増悪を認め、再発と寛解を繰り返しました。PCDに対しIVIg療法を施行しましたが、効果がなく、ステロイドパルス療法にて歩行障害の改善を認めました。経過中、小脳性運動失調は常に一側性優位に認められ、また眼瞼攣縮や顔面の異常感覚も同側のみに見られました。これまで抗Ri抗体陽性の傍腫瘍性症候群では多彩な神経症状が報告されておりますが、一側性優位に見られたとする報告はなく、貴重な症例と考え報告しました。

ご清聴ありがとうございました。

内海：どうでしょうか。意見、質問等、ございますでしょうか。

通常、傍腫瘍性症候群の場合は両側に症状が出てくるのが圧倒的に多いわけですが。このケースのように一側性に症状が出現したということが非常に貴重な症例であります。

傍腫瘍性症候群は、基本的には悪性腫瘍の約1%、先ほど橋本先生がお示しされたように、非常にわずかな症例に見られることであります。特に腫瘍をバックグラウンドとした神経筋の症状というのは、多発筋炎とか皮膚筋炎などが代表的でよく知られているわけですが。神経筋接合部ではEaton-Lambert症候群も、悪性腫瘍をバックグラウンドとしていることはよく知られていました。しかし、中枢神経系と悪性腫瘍が関連があることが徐々に明らかになってきましたのは1960年代です。当時は遠隔効果、すなわちremote effectという言葉で表現されて、悪性腫瘍が何らかの影響を中枢神経に及ぼしていることが知られるようになってきました。1985年にGraus

らがいわゆる自己抗体を発見いたしました。これは抗Hu抗体という抗体ですが、この抗体が発見されることによって、今まで中枢で個別に論議されていた悪性腫瘍との関連が、いわゆる自己免疫学的な機序によるということによって統一され、その後、Yo抗体とか、今日の問題になったRi抗体というのが計測できるようになりまして、それらを総称して傍腫瘍性症候群となり、遠隔効果が自己抗体によることであるということがはっきりしてきました。現在では、中枢神経系に問題がある場合、しかも急速に症状が進んでくる場合、これらに関しては自己抗体が関与している可能性をいつも念頭に置いて、傍腫瘍性症候群をチェックしていくことが非常に重要になると考えられています。

ただ、治療に関しては、自己抗体が原因ですから、免疫をコントロールする治療法が奏功すると思われたのですが、なかなか成功しないことが多いです。この症例のように、IVIg、それから血漿交換療法、ステロイドを投与して、治療を試みるのですが、全体的には治療が成功することが難しいと言われております。また、これらの自己抗体は、原疾患の腫瘍を成長させないように働いている可能性も指摘されて、これらの免疫を抑えることによって原疾患の悪性腫瘍をかえって増悪させる可能性があるというようなことも言われていて、これらの免疫療法が非常に難しい立場に置かれているのが現状であります。

急速に中枢神経症状が、変性疾患のような年余にわたることなく、数カ月で進行していく中枢神経障害の場合は、バックグラウンドに悪性腫瘍があることを考えて、それらの検索をすることが大切です。今回の乳癌も、神経症状が先行したところで実際にあとから発見されました。傍腫瘍性症候群を考えて原因の悪性腫瘍を探索することも非常に大切なことだろうと思います。

以上のようなことが傍腫瘍性症候群の状況と歴史的な経緯ですけれども、ほかにどなたかご意見等、ございますでしょうか。伊藤先生、何かありますか。ないようです。

それでは、第402回の東京医科大学臨床懇話会を終了したいと思います。皆さん、ご清聴ありがとうございました。

(羽生春夫 編集委員査読)