

傍腫瘍性神経症候群の診断・病理病態・治療

日時 平成20年3月2日(日)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会	いぬづか 犬塚 貴 (岐阜大学神経内科・老年学)
	ますだ 梶田 道人 (岐阜県立多治見病院神経内科)
	さくらい 櫻井 岳郎 (岐阜大学医学部附属病院)
	よしの 吉野 英 (吉野内科・神経内科医院)
	はっとり 服部 直樹 (名古屋大学神経内科)

(発言順)

犬塚 本日は、お忙しい中、ご出席いただきまして誠にありがとうございます。本座談会では、本号の特集であります傍腫瘍性神経症候群についてお話をお聞かせいただきたく存じます。傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍に対する免疫反応が、自己の神経組織を障害して生じる様々な神経症候でありまして、腫瘍の遠隔効果といわれているものです。従いまして、腫瘍の直接的浸潤、転移、あるいは栄養代謝障害、抗腫瘍療法の副作用などによる神経症候は除外されます。この免疫反応の存在を説明するものとして、神経組織の障害部位にみられるリンパ球浸潤、血液、髄液中に検出される腫瘍と神経組織の共通抗原(onconeural antigens)に対する自己抗体、あるいは神経抗原に対する細胞障害性T細胞の存在があります。大変興味深い病態ですが、本症は悪性腫瘍患者さんの1%以下と、比較的まれな疾患でありますので、経験された方はそう多くないと思います。

そこで、実際に症例を経験された先生方にお集まりいただき、診断、病理、病態、治療について、検討してまいりたいと思います。本症はさまざまな症候を示すとされておりますが、まずご自身が経験された症例の臨床像、本症を疑っ

て診断にたどりついた経緯について、ご紹介いただきたいと思います。それでは梶田先生からお願いします。

多彩な臨床像

梶田 私たちは無治療にて経過を観察し得た辺縁系脳炎の1例を経験しました。症例は男性で、外出中に意識消失発作が出現、その後せん妄状態となり救急外来を受診されました。スクリーニングのために行った胸部X線写真にて肺に腫瘤影が見つかったため、せん妄状態の鑑別として肺がんに伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎が比較的早期に挙がりました。

せん妄状態は一旦改善したため、後日精査のために入院。入院後に記憶力障害から始まり、見当識障害、痙攣発作を経て、最終的には昏睡状態に至りました。

症状から辺縁系障害を疑い、胸部画像にて肺の腫瘤影を認めたことから、傍腫瘍性辺縁系脳炎の診断、また辺縁系脳炎を来す他疾患の除外を進めました。単純・造影MRIを撮像。髄液・血液中の抗Hu抗体の測定を行いました。MRIでは病勢より1~2週間遅れて辺縁系にT2高信



犬塚 貴氏

号を認め、Hu抗体は髄液・血清ともに陽性でした。ヘルペス脳炎に関してはPCR・IgM・IgGを測定しましたがすべて陰性。非ヘルペス性脳炎に関しては経過より除外しました。SLEは診断基準から、Wernicke脳症は病歴より可能性は低いものの、ビタミンB1製剤を点滴内に混注し経過を診ました。

犬塚 そうすると、本症候群の中には脳炎脳症の疑いということで救急で扱うような病態を呈するということですね。

榊田 はい。意識障害・痙攣にて発症する例もあるため、鑑別に挙がるかと思えます。

犬塚 それでは櫻井先生、いかがですか。

櫻井 私たちが経験した例は、65歳の男性の方です。入院1カ月前から物が二重に見えるとか、歩行時のふらつきが徐々に出現してきたということで、近医眼科で診察上異常がなく、近くの脳神経外科を受診されました。MRIを撮りましたら、側頭葉内側に高信号域があったということで、当院に紹介され入院になりました。

入院時の症状としては両側の眼球運動障害と、注視方向性の眼振があり、左の中枢性の顔面神経麻痺もみられ、左半身では頸部以下のしびれがありました。また、左の肺門部に辺縁が平滑な3×4センチの腫瘤影がありました。この腫瘤影は1年前から指摘されていて、組織診断には

至らなかったんですけれども、近医でずっとフォローされていたという経緯がありました。

入院して血液検査を行いましたら、腫瘍マーカーのNSEとProGRPが軽度上昇していたということで、傍腫瘍症候群による辺縁系脳炎、脳幹脳炎を考えて、検査を進めていったという経緯です。

犬塚 脳幹の症候がかなりあるということでしょうか。画像上は辺縁系に所見があったようですが、当初は意識障害はあまり強くなかったのですか。

櫻井 入院当初は意識レベルはJCS1-2くらいで、入院後不穏や幻覚も出現してきました。

犬塚 わかりました。脳炎、脳症との鑑別が必要な病態であっても、救急で入ってくるというような例もあれば、比較的局所的な症候のみ示す例もあるということですね、それでは吉野先生いかがですか。

吉野 私の経験した例は亜急性小脳変性症です。症状の進行はrashで急性の小脳炎という方がふさわしいような感じの症例です。46歳の女性の方で、頭痛で発症しその6日後にしゃべりがおかしい、ふらつくということで、翌日に市内の脳外科の病院に入院しております。急性に進行する小脳失調だったので、最初は脳血管障害が疑われまして、CTスキャン等行われました。脳梗塞は否定されましたが進行性であり、当初から傍腫瘍性症候群を疑われました。しかしCTスキャンは、胸部、腹部を含め、全身行われましたが、腫瘍性病変はみつきりませんでした。

大学病院に入院したのが発病25日後でしたが、髄液細胞が3分の1.064と、非常に高値を示しておりました。小脳を主座にした炎症が生じていると判断しプレドニゾロン100mg経口投与を開始しました。

しかし、残念ながら症状はよくなりませんでした。何回か繰り返し、腫瘍検索しましたが、腫瘍マーカー含めて、全くひっかからなかったんですね。

患者さんは寝たきりで、強い小脳失調がずっと続きました。入院7カ月後に食欲不振が出現し、この頃のX線で肺門部の腫瘍陰影が初めてみつき、翌月には、腋窩リンパ節が触れるようになりました。リンパ節生検の結果、悪性腫瘍の転移ということがわかり、傍腫瘍性症候群だということがはっきりしました。翌年の春にお亡くなりになりました。非常に教訓深い症例で、急性の小脳炎と、鑑別が難しい症例でした。

犬塚 小脳を舞台とした急性疾患ですね。大人の急性小脳炎というのは、どちらかといえば珍しいと思いますが、傍腫瘍性小脳変性症は大きな一つの鑑別診断だと思います。このように細胞数が非常に高く腫瘍検索を繰り返しても、なかなか見つからないとなると炎症性の疾患を考えたいと思います。腫瘍さえ見つければ傍腫瘍性として確かなのに、という状況が続いていて、半年後になってようやく腫瘍が見つかったということですね。

吉野 そうですね。

犬塚 最終的には剖検でも、傍腫瘍性小脳変性症ということが証明されたのですね。それでは他にも、臨床型があると思いますので、服部先生に紹介してもらいます。

服部 傍腫瘍性症候群では、ニューロパチーがしばしばみられます。その臨床特徴はsubacute sensory neuropathy（亜急性感覚性ニューロパチー）という言葉で表現されるように、亜急性に進行して、感覚障害が優位です。我々は17例で検討しましたが、半数以上の症例では3カ月以内で進行しており、6カ月以内の進行はほぼ9割を占めます。亜急性に進行する感覚優位のニューロパチーを見たら、傍腫瘍性のものを念頭に置かなければいけないと思います。

それから、17例中15例でニューロパチーが腫瘍の発見に先行しています。ニューロパチーの症状から6カ月以内に腫瘍がわかったのが、17例中5例ですね。1年以内にわかったのが、17例中13例。その一方で、中には腫瘍が見つかる



榎田道人氏

までに1年以上かかっているという症例も、2例あるんですね。状況証拠から、まずどこかに腫瘍があるのではないかと考えて、頑張って探しても、なかなか見つからないというケースがあり、それが大きな問題点だと思います。

また、傍腫瘍性症候群のニューロパチーはいわゆるsensory ataxic neuropathy（感覚失調性ニューロパチー）といいまして、大径線維がやられることによって、深部感覚障害が前景に現れるということが、以前から指摘されています。しかし、よく症候をみると、必ずしもその感覚失調症状だけではなくて、小径線維脱落の症状である痛みを訴えるというケースもかなりあることが、最近の検討でわかってきました。後根神経節の比較的大型の神経細胞がターゲットになると、今までずっと言われてきたのですが、小型の神経細胞もターゲットになりうるわけです。

最後に感覚障害の分布が重要です。一般的には対称的な分布が多いと言われてきましたが、非対称的だったり局在的な分布をとるものが結構あるんですね。これらの感覚障害がどうして起こるかということですが、おそらく後根性神経節病変がレベルによってばらつきがあることが原因だろうと考えられます。中核的な症状はataxic neuropathyですけれども、よく見ると多



櫻井岳郎氏

様性があるということが最近わかってきた大事な点です。

犬塚 運動系の障害を巻き込むということはあまりないですか。

服部 基本的には後根性神経節の病変なので、運動系は巻き込まないのですが、よく調べますと結構、萎縮を伴う症例があったりしますね。ですから、運動系の所見があるから、傍腫瘍性症候群のニューロパチーを否定してしまうというのは問題だと思います。大径線維がやられる場合は、深部感覚障害が強くなるため、見かけ上は運動機能が損なわれていると、誤解される場合がしばしばありますが、その一方で、詳細にみると萎縮があるとか、運動機能もやられているということもありますから、慎重に所見をとらなければいけないと思っています。

犬塚 ニューロパチーもなかなか幅があるということだと思いますが。

服部 そうですね。

犬塚 だいたい主な臨床型については、今4人の先生からご紹介してもらいましたけれども、そのほかの臨床型はどうでしょうか。典型的な臨床型を示すものとして、臨床の現場で知っておかなければいけないようなものはありますか。

榎田 その他の臨床型としては表のようなものが認められます。代表例なLambert-Eaton節無

力症候群 (LEMS) やopsoclonus-myoclonus症候群に関しては次のような特徴が挙げられます。LEMSに関しては、胸腺腫や肺小細胞癌に合併することが多く、下肢の近位筋優位の筋脱力や筋痛、あるいは口腔内の乾燥感や勃起障害といった自律神経症状が特徴的です。重症筋無力症とは違い外眼筋の麻痺や呼吸筋の障害は少ないとされています。誘発筋電図で低頻度の刺激ではwaningが、高頻度の刺激になるとwaxingが認められます。LEMSが他の傍腫瘍性症候群と違う点は、治療によって改善が認められることが多い点です。

Opsoclonus-myoclonus症候群は成人ではウイルス感染後にも起こるといわれていますが、肺小細胞癌・乳癌などに合併することがあります。小児では、神経芽腫との合併が認められます。一方でマイコプラズマ感染に合併したという報告もあるため注意が必要です。症状としては眼球のopsoclonusに加えて、体幹の運動失調やmyoclonusが特徴的です。治療は腫瘍に対する治療とともにクロナゼパムやビタミンB1によって改善が見られたという報告もあるため、対症治療として試してみるのもいいかと思います。

犬塚 傍腫瘍性症候群というのは非常に多彩なものですが、これまでの話から神経症候がかなり急性、あるいは亜急性に出てきた時に、考えなければいけない一つの疾患だろうと思います。悪性腫瘍と臨床型の間に、比較的一定のパターンがあるようですけども、腫瘍の発見、あるいは神経症状の発症のタイミングということに関して、追加の発言はありますか。

吉野 そうですね。亜急性小脳変性症の場合ですと大部分が、3カ月から6カ月くらい、腫瘍の発見の前に先立って、神経症状が出てくるということが言われております。疑ったらやはり繰り返し腫瘍検索をするということが必要だと思います。最近はPETだとか、まだ保険診療にはなっていませんが、特異的な抗体の検索を専門の施設にお願いすることも可能です。そういっ

表. 傍腫瘍性神経症候群の典型的な神経病型・症候と合併腫瘍, 自己抗体

神経病型	症候	合併腫瘍	抗神経抗体 (認識抗原)
Lambert-Eaton筋無力症候群	易疲労性, 下肢筋力低下 高頻度刺激で漸増現象	肺小細胞癌 ときに 胃癌, 脳腺腫	抗 P/Q, N, L-VGCC($\alpha 1, \beta$ subunit), 抗シナプトタグミン, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
亜急性小脳変性症 (PCD)	亜急性発症で進行性の四肢・ 体幹・言語の失調 and/or 脳幹脳炎	卵巣癌など婦人科 癌, 乳癌	*抗Yo(pcd17/cdr62), cdr34
		Hodgkin リンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
		肺小細胞癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 VGCC, 抗 CV2, 抗 CRMP-5
		乳癌	*抗 Ri(Nova1, Nova2)
傍腫瘍性脳脊髄炎 / 感覚性ニューロパチー	辺縁脳炎, 脳脊髄炎, 小脳炎, 脳幹脳炎, 感覚性失調, 感覚 / 運動性ニューロパチー	肺小細胞癌, まれに前立腺癌, 胃癌, 乳癌	抗 Hu (HuD, HuC, Hel-N1), 抗 CV2, 抗 amphiphysin, 抗 CRMP-5
	辺縁脳炎 and/or 脳幹脳炎	精巣癌 奇形腫	抗 Ta (Ma2) 抗 NMDAR
傍腫瘍性オプソクローヌス/ ミオクローヌス	不随意, 不規則な衝動性眼球 運動, ミオクローヌス, 失調	乳癌 (腺癌)	*抗 Ri (Nova1)
傍腫瘍性網膜変性症	羞明, 夜盲, 進行性視力低下, リング状暗点	肺小細胞癌, 婦人科癌	抗 recoverin, 抗 Hsc70
		黒色腫	抗網膜双極細胞
stiff-man(person) 症候群	発作性有痛性筋痙攣, 筋硬直 自律神経症状, 持続性筋放電	大腸癌, 肺癌, Hodgkin リンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
		乳癌	抗 amphiphysin
ニューロミオトニア	筋痙攣, 仮性ミオトニア, ミオキミア	胸腺腫, 肺小細胞癌 Hodgkin リンパ腫	抗 VGKC, 抗 CRMP-5

*ほとんど女性のみ

たことを組み合わせると, 疑いさえすれば, 早期発見につながっていくのではないかなと期待をしています。

犬塚 今, 悪性腫瘍の検索のことで話が出ていますが, その辺はどうですか. それからPETの有用性についてもいかがでしょうか。

櫻井 悪性腫瘍の検索としては, やはり疑った場合は, 血液で腫瘍マーカーを測ったり, CTやMRI検査などで画像検査を行う. 喀痰や髄液の細胞診などを行うというのが一般的に行われていると思います. 強く疑われるようであれば, 感度はあまり高くありませんがガリウムシンチなどを行う場合があると思います. 最近ではPETが行えるところが増えているようです. CTやMRI

など一般的な検査で見つからずに, PETで見つけて診断に有用だったという報告がいくつかあります. ただ, 一方でPETで検査をして陰性で, CTでは見つかったということもありますので, PETで見つからなかったからといって, 必ずしも腫瘍を否定してよいというわけではないようです。

PETの有用性としては, 一度に全身を撮れるという点が, ほかの画像検索に比べて有用ではないかと思います. 問題点としては, 1センチ以下のものだとPETでは写らないということがありますし, 腫瘍を呈さず, びまん性に広がるようなタイプの腫瘍ですと, あまり写ってこないようなので, その点は注意する必要があると思



服部直樹氏

いました。あと、PETで集積した場合ですけれども、炎症性病変、例えば結核やサルコイドーシスなどの場合があるようですので、その解釈には注意する必要があります。

犬塚 ほかに何か追加がありますか。

服部 腫瘍検索といっても絨毯爆撃のようにやるというのは、一般の臨床家にとっては、大変なことだと思うんですね。先ほども言いましたけれども、ニューロパチーの場合は、肺癌が半数近くですから肺にターゲットを絞って、とにかく何度も調べるということをするんです。もちろん原発巣がわからなかったというのもあります。他の臨床型ではどうなのでしょう。

吉野 亜急性小脳失調症の場合だと、やはり肺癌か、あと多いのが卵巣癌、あと一部は乳癌、その他Hodgkinリンパ腫が少数ありますね。ですから、確かに全身の内臓、あるいは頭のてっぺんから足の先までというよりは、ある程度ターゲットを絞って調べるというのが、日常臨床上実際的です。

犬塚 さっき出たLEMSはかなりに高率に、肺の小細胞癌ですよ。辺縁脳炎はどうですか。

櫻井 Hu抗体陽性の辺縁系脳炎の場合も、肺の小細胞癌が多いようです。他に稀に乳癌や、膀胱癌があるようです。辺縁系脳炎の若い男性では精巣癌の例があります。どこまで調べたら

いいのかというのは難しいと思います。

神経・腫瘍共通抗原に対する自己抗体

犬塚 腫瘍の種類と臨床型という問題と同時に、さっきから出ている自己抗体のことですが、特徴的な自己抗体が診断や背景にある腫瘍の手がかりになったりするということもあると思います。自己抗体の診断的な意義、あるいは腫瘍マーカーとしての意義、あるいは病態とのかかわりということで、櫻井先生、お願いします。

櫻井 やはり傍腫瘍症候群の診断においては、腫瘍に先駆けて症状が出てくるということで、診断が難しいとは思いますが、そういった意味で、例えば抗Hu抗体とか、抗Yo抗体とか、特異的な抗体を検出することによって、診断にかなり役立つと思います。そういった診断マーカーと、抗体と腫瘍との関連が強いことが言われていますので、例えば抗Hu抗体であれば、肺の小細胞癌だとか、抗Yo抗体であれば、乳癌や婦人科系の癌など可能性が高くなりますので、その点を集中的に検索することが重要になると思います。

犬塚 逆に言うと、さっき吉野先生の症例のように、マーカーとなる特徴的な自己抗体がつかまらない場合は非常に困るわけですよ。

吉野 そうですね。

犬塚 Acute sensory neuropathyなんかも、抗Hu抗体が多いんだと思うんですが、なかなかつかまらないという例もありますね。

服部 そうですね。我々が検討した17例の症例では、抗Hu抗体陽性が9例です。それ以外の症例はなかなか見つかってこなかったということですね。ところで、抗Hu抗体陽性例と陰性例とで詳細に検討したところ、抗Hu抗体が出る、出ないで、臨床症候の違いはありませんでした。ですから、抗Hu抗体が重要ではあることは確かですが、抗Hu抗体以外にもいろいろな未知の抗

体があるのではないかと思います。実際、臨床の現場で抗Hu抗体が陰性となると、そこで診断が難しくなるケースがあります。そういう場合どうしたらいいかというのは、常に問題になると思うんですね。

犬塚 既知の、特徴的な抗体がつかまる分には、非常にいいと思いますけれども、ないからと言って傍腫瘍性のものを否定はできないということですね。今お話があったように、抗Hu抗体のあるなしで、病態というか病像にあまり変化がないというお話でしたが、自己抗体の病態に対する意義というのは、今のところどのように考えられていますか。

櫻井 自己抗体が直接病態に関与しているというものと、あまり関係していないけれども、なんらかの免疫の病態にかかわっているのではないかというのがあると思います。直接かかわっていると考えられているものとしては、先ほどお話があったような、LEMSとか、あとstiff-person症候群や、ニューロミオトニア、胸腺腫を伴う重症筋無力症などが代表的な疾患だと思います。

抗体が何らかの病態にはかかわっているけれども、直接関与しているかどうかは明らかではないというものに関しては、抗Hu抗体陽性の辺縁系脳炎や、sensory neuronopathyなどがあるといわれています。

犬塚 そうすると抗体がこの病気を起こしているだろうと、一義的に認められているものとはともかくとして、そうではないものでは診断マーカー、あるいは腫瘍のマーカーというところでしょうか。抗体による直接的な傷害以外の病態を考えないといけなくなってくるということだと思います。

剖検・生検病理像と病態

犬塚 今まで紹介していただいた症例は、剖検、あるいは生検されているようですが、その

病理像から、どういった病態が予想されるのかということについて、お話を進めたいと思います。榊田先生の症例では無治療で経過をみられていたと思いますが、剖検ではどんな所見だったでしょうか。

榊田 肉眼的には両側の海馬の萎縮を認め、萎縮した部分の強拡大では神経細胞の脱落・グリオーシス・基質の粗鬆化・炎症細胞の浸潤を認めました。神経細胞の脱落は、びまん性で全域で脱落してしまうわけではなく、局所的な脱落であり、比較的残存している部分もあるということが特徴的でした。経時的にMRIを撮像してみると、臨床的に症状が最も悪化した際には画像上の異常は認められず、1~2週間遅れてようやく海馬に造影効果が認められました。一方、病理像では辺縁系だけではなく、第3脳室の周囲・視床・視床下部といった、かなり広い範囲に炎症性変化が広がっていました。MRI画像で認められた病変よりも広範囲に炎症が波及していると考えられます。

浸潤しているリンパ球ですが、Bリンパ球に比べてTリンパ球を優位に認めました。Tリンパ球の中でも、CD4+はあまり見られずに、CD8+を優位に認めました。CD8優位であることから液性免疫よりも、むしろ細胞障害性の機序がより深く病態にかかわっているのではないかと考えられます。

犬塚 ありがとうございます。それでは吉野先生。

吉野 私が経験した症例では、病理像で、小脳プルキンエ細胞が全く見つからないというくらいに激しく脱落して、小脳も萎縮しておりました。当初、発症早期に髄液細胞が非常に高かったんですけども、これは経過とともにだんだん減ってきました。ただ剖検ではやはりそれほど強くはないですけども、リンパ球浸潤が見られまして、T細胞を中心とする浸潤でした。

画像の話になりますが、当時はまだMRIはなく、CTだけなんですけれども、初期のうちの小

脳がむしろ腫脹しているような画像であり、また造影効果があるのではないかという、読影の結果でした。

それが腫瘍が見つかった頃には萎縮しておりまして、剖検所見では小脳プルキンエ細胞が全くみられないくらいに小脳の萎縮が進行しておりました。基本的には細胞障害性のTリンパ球の浸潤が、主な病態であったと考えています。

犬塚 服部先生、あのニューロパチーの、症例ですが、病理から見た病態というのはどんなものをお考えでしょうか。

服部 1980年代半ばくらいに、大西先生が、大径線維が選択的に落ちていて、小径線維が比較的保たれているという、末梢神経病理に関する先駆的な報告をされていたと思います。

我々の検討でも、中核となる感覚失調型の場合は、大径線維がやはり優位に落ちています。ところが、一部には感覚失調が前景に出ないで、痛みが強いタイプがあります。こういうのは見てみると、小径線維とかあるいは無髄線維が落ちているというケースが多いんですね。ですから、多少オーバーラップはありますが、大径線維あるいは小径線維のどちらかの障害が優位となりやすいのではないかと思います。ただ、神経生検の病理組織だけ見て、診断というのはなかなか難しいですね。これはやはり全体とつきあわせて考えないといけないと思います。

もう一つ、後根神経節ですが、これは剖検例での検討ですが、先ほども少し言いましたけれども、頸髄、胸髄、腰髄レベルをそれぞれ調べてみますと、各々レベル間で、神経細胞の落ち方がかなり違ってきます。つまり一様に全部落ちていなくて、落ちてるところと、落ちていない後根神経節があるということです。それから同じ後根神経節でも、神経細胞の脱落の分布は不均一です。このために感覚障害の分布が非対称性だったり、局在性が生じるのではないかと思います。また、体幹にも不均一な感覚の障害を呈する特徴もあります。

後根神経節の神経細胞レベルの障害の場合、普通のneuropathyと区別して、neuronopathyとかganglionopathyという言葉と呼ぶことがあります。ちょっと話題がはずれるかもしれませんが、この後根神経節が障害される病態にSjögren症候群があります。このSjögren症候群の場合も中核症状は感覚失調型で、一部の症例では痛みが前景に出ることがあります。自己抗体ははっきりしていませんけれども、後根神経節が攻撃を受けて、傍腫瘍症候群と同じような症状が出るのです。

犬塚 後根神経節に浸潤しているリンパ球については、何か報告はありますか。

服部 あまり詳細な報告はないと思います。

犬塚 抗体が確かに障害する傍腫瘍性症候群もあると思いますけれども、多くは抗体だけでは説明のつかない神経細胞死が起っていて、おそらく梶田先生の剖検例では、T細胞性の障害が非常に疑われるという説明だったと思います。そういうことで、免疫学的障害と一口に言いますが、多様なメカニズムがあるのだと思います。

治療

犬塚 それでは、次に本症の治療に関して、話を進めていきたいと思います。基本的な背景となるものが悪性腫瘍ですから、悪性腫瘍の治療はどうしたって避けて通れないと思うんですけども、それと同時に、神経症候に対する治療ということで、免疫学的な障害機序に対する治療ですね。それから対症療法もあると思いますけれども、それぞれご自分の症例を通じて、どんな治療を展開されどんな結果であったかということで、櫻井先生からお願いいたします。

櫻井 私たちの症例は、入院したとき脳幹の局所症候もあったのですが、入院3日目くらいに急に呼吸不全と循環不全がきまして、挿管と昇圧剤の使用をしました。その時は傍腫瘍症候群を強く疑ってはいたのですが、確定診断はま

だつていなかったもので、その時点で抗免疫療法のステロイドパルス療法と、ガンマグロブリン療法を併用して行いました。その後は、呼吸状態と循環動態は徐々によくなってきて、一旦装着した人工呼吸器もとれて数日後には、昇圧剤も中止することができるまでになっています。ただ、顔面神経麻痺や眼球運動障害に関しては、あまり改善がありませんでした。急性の呼吸不全や循環不全に対しては、抗免疫療法が一時的にはありますけれども、効果があったのではないかと考えました。そのあと、抗Hu抗体が検出され、左肺門部にあった腫瘤を食道壁を介して穿刺して生検（超音波内視鏡下吸引針生検）を行ったところ、組織学的に肺小細胞癌のリンパ節転移であり、傍腫瘍症候群と診断されました。化学療法を呼吸器内科で行っていたんですけれども、肺炎を合併したこともあって、化学療法は1クールのみで終わってしまいました。ですので、抗腫瘍療法が効果があったかどうかという判断は、難しかったと思います。

辺縁系脳炎についての治療を文献的にみましたが、抗免疫療法が辺縁系脳炎に効果があるという報告は、あまりないといった状況でした。治療に関してまとめてある報告を見ましても、抗免疫療法だけでは辺縁系脳炎に関する症状の改善や安定というのはあまり得られていないようでして、腫瘍に対する治療を行うことで、改善したり、症状が安定したりすることが多いようです。ですので、早期に腫瘍を見つけて、腫瘍に対する治療を行っていくということが重要ではないかと感じました。

犬塚 梶田先生の症例はたまたま積極的な治療はしないということだったと思いますがもしやるとすればどんなことを考えたでしょう。

梶田 化学療法を施行するかどうかが一番の問題になりました。しかし気管支鏡を施行できず肺小細胞癌の確定診断が得られなかったこと、昏睡状態に至った状態での抗癌剤治療は生命予

後を悪化させる可能性があることから、治療は断念しました。免疫抑制剤あるいはステロイド治療の効果があまり期待できなかったことから、ご家族に説明して、最終的に無治療で経過を診ていくこととなりました。

結果的には自然の経過で昏睡状態から改善し、記名力障害のみを残して、独歩にて退院されました。退院後、記銘障害は残存したものの辺縁系脳炎としては病状は安定したため、緩和治療のみで経過を診ていくこととなりました。

犬塚 そうすると、初期に昏睡までいったがかなりの部分は可逆的だったのですね。辺縁系脳炎では、てんかん重積が起ることも知られています。そういうこともあったのでしょうか。

梶田 ありました。痙攣発作を繰り返し、徐々に意識レベルは悪化していきました。

犬塚 それで辺縁系脳炎そのものは、意識障害という面からみれば、かなりよくなるはなつたけれども、後遺症として、記憶障害が残っているということですが、それをどう言うかですね。改善と言うのかあるいは、ある程度よくなって、後遺症を残して停止したというのでしょうか。文献を読む時、「よくなった」というのは、非常に気をつけて読んでいかなければなりませんね。ある程度よくなったまま停止してしまうようなことが結構多いんじゃないかなと思います。それでも辺縁系脳炎の中には抗体が一義的な傷害機序になるものが若干ありますが、他の病型に比べると、相対的に機能予後がいいんじゃないかと言われてはいますけれども、どの程度の後遺症が残っているかというところは、非常に注意していかないとはいけませんね。

吉野先生の症例はどうでしょうか。

吉野 私どもの症例は、当初強い炎症反応がありまして、大人の小脳炎か、あるいは亜急性小脳変性症か、はっきりしない状態が続きました。とにかく炎症所見が強い、髄液の細胞増多が強いということで、プレドニンをかなり大量にしつこく使いました。それが効果があったか

どうかわかりませんが、寝たきりだったのが、2カ月後には手をついて、いわゆる端座位、ベッド上で座っていられるという姿勢にまで回復いたしました。ただ、これがステロイドの効果なのか、リハビリの効果だったのか、ちょっとわかりません。

最終的に病理像で、小脳プルキンエ細胞が全く残っていないくらいまで、脱落しております。おそらく当初の強い炎症反応のときにターゲットとなって、小脳のプルキンエ細胞がほとんどやられてしまったのではないかなと考えております。文献上は腫瘍の摘出によって、改善効果が得られることがあるという報告がございますので、やはり腫瘍の発見が治療のキーポイントになるのかなと思います。

私どもの経験した症例においては細胞障害性T細胞が主役を果たしていたと考えますが、一方、文献上ではリイツキシマブ、(CD20に対するmonoclonal抗体)で、Bリンパ球性の悪性リンパ腫に対する治療薬が本症候群に効果を示したという、報告もありますので、液性抗体が主体となっている場合もあるでしょう。小脳の神経細胞の障害機序は多様と思われます。

犬塚 服部先生、亜急性感覚性ニューロパチーの治療はどうでしょう。

服部 先ほども話にありましたが、背景にある癌の治療が中心となります。癌の種類に関わらず、生命予後はよくありません。化学療法や放射線治療によって、一時的にはニューロパチーの症状が若干安定したり、進行が止まるという症例はありますが、長期的にみると、少なくとも改善するとは、なかなか言いにくい状況ではないかと思っています。

先ほども申しあげたように、ニューロパチーが先行する場合はほとんどですので、癌診断までは主に神経内科医が関わるが多いと思います。診断がついた時点で、呼吸器内科医などの各科の腫瘍診療医に移ってきます。

ところで、この傍腫瘍症候群の中に入れてい

いかどうかわかりませんが、ニューロパチーには、血液系の悪性腫瘍に関連する病態が結構あります。例えば非Hodgkinリンパ腫でもまれに、どう考えても末梢神経系への直接浸潤じゃないものがあります。Guillain-Barré症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに類似した症状を呈する症例や痛みが主体となるニューロパチーを呈することがあり、これらの症例ではステロイドやガンマグロブリン大量静注療法が効くことがあります。また、原疾患の治療が奏功した場合、生命予後がいいということもしばしばあります。しかし、今回のテーマのような後根神経節がターゲットになる一般的な傍腫瘍症候群ではあまり予後は良くないんじゃないかという印象を受けています。

犬塚 ありがとうございます。

それではまた日常診療に戻って、こういった本症候群に対してどのような注意、どのような視点を持っていく必要があるか、あるいは専門医への紹介ということに関して、お話をおききたいと思います。まず吉野先生、何か。

吉野 そうですね。実際開業いたしまして、体のしびれとかふらつきだとか頭痛だとか、ありふれた症状をもつ方が、神経内科を標榜している医院に来るわけです。当然LEMSとか、辺縁系脳炎、脳症、亜急性小脳失調症だとか、そういったものを疑われる場合は、おそらく神経内科医だったら、傍腫瘍性かどうかわからなくても、当然しかるべき施設に紹介すると思うんです。しびれを訴える患者さんは、実際に非常に多くて、多くの場合は変形性脊椎症など脊椎脊髄疾患だったり、あるいは糖尿病性ニューロパチーだったりするんです。その中にごくまれだとは思いますが、傍腫瘍性のものがまぎれこんでいる可能性があります。どんどんしびれが広がったり、服部先生が先ほど、体幹が一つのポイントということをおっしゃいましたけれども、手足の末端のしびれ以外に、そういった症候が出てくるようであれば、専門医への紹介

というポイントになるのではないかと思います。

犬塚 さっきも話が出ていたように、急性、亜急性の経過というところが一つの問題でしょうか。広がりでは、不均一な体幹症候もというようなところもポイントだということですね。確かにしびれは日常的に多いことですが、他に何かこういった点で傍腫瘍性を疑って、検査すべきだというポイントはありますか。

梶田 腫瘍性の病変が見つからない場合に、自己抗体の検索を依頼するかどうか判断に困った例があります。女性の患者さんで、せん妄状態から始まり、見当識障害から意識障害に至ったため、辺縁系の障害を疑いました。この方の場合は胸部から腹部までの単純/造影CT・腹部エコー・血液中の腫瘍マーカー・PET/CTでは異常は認められませんでした。髄液検査では軽度の蛋白・細胞増多を認めるのみであり、ヘルペスゲノムのPCRも陰性でした。その後、昏睡状態となり挿管が必要になったものの、対症療法にて改善しました。腫瘍性病変が認められず、症状も改善したため自己抗体の検索は行いませんでした。

服部 ニューロパチーにおいても、失調性のものは、よく見ていけば結構あるんですよね。我々の経験では、女性の場合はSjögren症候群をまず念頭におきます。男性の場合、ひょっとして、傍腫瘍性のものじゃないかと疑うケースが多いですよ。少しでも疑いがあれば、検査入院などにより集中的に2~3週間くらい癌の検索をするというのは非常に重要だと思います。感覚失調を呈する人は、日常生活でもいろいろな面で不具合が出てきますので、不安も強くなります。病状に対して、何らかの説明を医師として行う必要があると思います。このような場合に、悪性腫瘍を念頭に置かなければいけないということを患者さんに言うのは、不安を増強する面があるのは確かですが、正しいインフォメーションを提供することの方がより重要だと思います。そのためには短期間の検査入院は必要です。

腫瘍が見つからない場合でも、神経内科医が定期的にフォローアップするという体制をしっかりとっておかないと、先ほども申しましたように、症状が出てから、1年以上たって見つかったというケースもあるわけですから。最初の検査入院で何も無い。それで「もういいですよ」ということはせず、定期的なフォローアップをしておくということが大切です。

梶田 服部先生、肺癌に対して化学療法をやっているとしびれを訴える方が多いと思いますが、経過が亜急性にきているのか、慢性的にずっとあるものか傍腫瘍性なのか治療に伴う末梢神経障害なのか区別がつくもののでしょうか。

服部 肺癌とわかっている人でということですか。

梶田 肺癌があり、化学療法をやっている方です。そういった方にしびれが出てきた場合です。

服部 一般的な傍腫瘍症候群はやはりニューロパチーが先行するケースが多いと思うので、ちょっとそれはわかりにくいです。

化学療法中のしびれというのは、化学療法自体の影響もあるし、いろいろな要因が重なって起こると思われませんが、一般的には傍腫瘍症候群ではないケースが多いと思います。時には神経学的診察により、自信を持って何も無いというケースもあるんですけども、何も無いとはなかなか、神経内科医とはしては言いにくいので、慎重にならざるを得ないということが多いですね。

犬塚 薬剤性がかかり多いようには思います。これも証拠がないから、そうだろうという以外にないんですけども、どうですか。

服部 薬剤性も多いですけども、やめてもまだしびれが続いているという人がいたり、非常に困るケースもあるんです。とにかく外来でこまめにみていくしかないと思います。

犬塚 神経内科医って、そういうところが多いですね。

服部 そうですね。

犬塚 さきほど梶田先生からお話が出た抗体の検索ということですが、検査センターで代表的な既知のものは検索してくれますが高額ですね。最近、ドイツの会社から代表的な5つくらいの抗原に関しては、免疫プロットそのものが発売されているんですがこれもスクリーニングとしてやるにはコストが高いんですね。ただ、新しい抗神経抗体、それが一義的か、あるいはマーカーだけの問題かわかりませんが、そういうものの開発に取り組んでくれる研究室がやはり必要だなと思います。症例がそう多いものでないので、いろいろな施設から集めて、そして検討していくというようなことを、是非取り組んでほしいと思っています。現状としては、いろいろそういう研究室が少なくなってしまうので、ちょっと困っているわけです。

それではまとめということですが、本症は神経症状が悪性腫瘍の発見に先行するという例が多い点からは、やはりこの病気を認識しているかどうかということが、プライマリーケアの段階で大きな鍵になると思います。いかに早急に、診断を確定し治療に結びつけるかということで、短期間の検査入院、これもすみやかにできるような仕組みにしておく必要があると

思いますし、早急な診断という点では、少なくとも既知の抗体、特徴的な抗体の検索はただちに行うことができる状況も、非常に大事なことだと思います。

悪性腫瘍の検出という点からは、従来からの腫瘍マーカーや画像検査に加えて、PETの利用が望まれますけれども、近年、全国各地にがん拠点病院というのが整備されてきて、PETが普及してきたということもあって、その点はこの病気にとってはありがたいことだと思います。

各種の免疫学的治療というのは、早急になるべく早く行われるべきだと思いますけれども、保険診療の範囲を超えるということが、現実的な問題としてあると思います。一方、悪性腫瘍の発見が先行する例もありますので、癌の治療の進歩によって、癌を抱えている状態が長くなっており、その間に生じてくる神経症状に関しても、本症を認識しておくということが大切で、癌患者さんのQOLの観点からも非常に大事なことだろうと思います。

そういうことで、今日のご経験に基づいた、大変参考になるお話をいただきまして、誠にありがとうございました。

(吉野 英氏の写真は、都合により掲載しておりません)