

トピックス

III. 特異的診断法・治療法

1. 診断のアプローチ

河内 泉

要 旨

腫瘍の遠隔効果で発症する傍腫瘍性神経症候群は、腫瘍と神経系を同時に標的とする「何らかの免疫因子」が病態に関与している可能性が示唆されている。腫瘍の診断から先行して神経症状が出現することが多いため、腫瘍の存在を示唆する重要な警告サインである。迅速、的確に診断を確定し、腫瘍の根治的治療をすることが、神経症状の改善につながる。本稿では、最近、欧州で提唱されている診断ガイドラインを中心に、傍腫瘍性神経症候群の系統的な診断アプローチについて概説する。

〔日内会誌 97：1823～1829, 2008〕

Key words : classical paraneoplastic neurological syndromes, well characterised onconeural antibodies, FDG-PET, definite paraneoplastic neurological syndromes

はじめに

傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndromes : PNS) は、腫瘍の遠隔効果により出現する神経症候群の総称である。1980年代から現在に至るまで、腫瘍に発現する様々な神経由来抗原を標的とした抗神経抗体(onconeural antibodies)が多数同定され、腫瘍と神経系を同時に標的とする「何らかの免疫因子」がPNSを発症誘導する可能性が論じられている。PNSにおける抗神経抗体は、悪性腫瘍の存在を示唆する極めて重要な情報である。一方で、PNS特有の神経症状を有するが、既存の抗神経抗体を持たない

症例も存在することから、抗神経抗体検索のみをもって診断的アプローチとすることはできない。また、PNSでは腫瘍免疫が存在するために、神経症状は著しく重度であるにも関わらず、腫瘍自体は極めて小さいことが多く、先行する神経症状が腫瘍発見の第一の足がかりになることが多い。従って、腫瘍内科、神経内科を問わず、一般内科医がどのような神経症状を診た時、PNSを疑い、どのような検索を系統的に行い、腫瘍を診断していくか、その診断的アプローチを知ることが極めて重要である。本稿では、その系統的診断アプローチについて、最近、ヨーロッパ神経学会(EFNS)とParaneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork (PNS Euronetwork)の合同task forceにより新たに提案された診断ガイドライン(以下、EFNS-PNS Euronetwork診断ガイドライン)をもとに概説する^{1,2)}。

かわち いずみ：新潟大学脳研究所臨床神経学部門神経内科学分野

表 1. 典型的傍腫瘍性神経症候群 (classical syndrome) と非典型的傍腫瘍性神経症候群 (non-classical syndrome)

Syndromes of the central nervous system
Encephalomyelitis
Limbic encephalitis (PLE)
Brainstem encephalitis
Subacute cerebellar degeneration (PCD)
Opsoclonus-myoclonus
Optic neuritis
Cancer associated retinopathy
Melanoma associated retinopathy
Stiff person syndrome
Necrotising myelopathy
Motor neuron diseases
Syndromes of the peripheral nervous system
Subacute sensory neuropathy (SSN)
Acute sensorimotor neuropathy
Guillain-Barré syndrome
Brachial neuritis
Subacute/chronic sensorimotor neuropathies
Neuropathy and paraproteinaemia
Neuropathy with vasculitis
Autonomic neuropathies
Chronic gastrointestinal pseudo-obstruction (CGPO)
Acute pandysautonomia
Syndromes of the neuromuscular junction and muscle
Myasthenia gravis
Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)
Peripheral nerve hyperexcitability (Acquired neuromyotonia)
Dermatomyositis (DM)
Acute necrotising myopathy

(文献1より)

太字は、典型的傍腫瘍性神経症候群 (classical paraneoplastic neurological syndromes)

1. 神経症候からの診断アプローチ：典型的な傍腫瘍性神経症候群 (classical paraneoplastic neurological syndromes) の定義と病態

PNSには典型的な神経症候があり (classical

表 2. 傍腫瘍性神経症候群の障害部位

Syndrome	Pathological involvement
PLE	Hippocampus, amygdala
PCD	Purkinje cells
SSN	Dorsal root ganglia
CGPO	Myenteric plexus

(文献1を改変)

略語は、表1と同じ

syndrome), classical syndromeに遭遇した場合、抗神経抗体の有無に関わらずとも、高い確率で腫瘍の合併を疑う必要がある(表1)。それぞれのclassical syndromeにより、出現しやすい抗神経抗体がある。また、それぞれの抗神経抗体の出現パターンにより、合併する腫瘍、局在、組織型を類推できる場合もある。従って、classical syndromeの神経症候、抗神経抗体、合併する腫瘍の組み合わせを知ることはPNSの診断には極めて重要である。以下、代表的なclassical syndromeを解説する。

1) 傍腫瘍性辺縁系脳炎 (Paraneoplastic limbic encephalitis : PLE)

急性もしくは亜急性に出現するけいれん、短期記憶障害、精神症状、幻覚、意識障害で、辺縁系が主体に障害される病型である(表2)。神経症状は、腫瘍の診断から、平均3から5カ月先行して出現することが多い²⁾。合併する悪性腫瘍としては、small cell lung cancer (SCLC) (40%)、germ cell tumors of the testis (20%)、breast cancer (8%)、Hodgkin's lymphoma、thymoma、immature teratomaがある³⁾。放射線学的検討 (MRI、SPECT、PET) で辺縁系に病変が及んでいることを証明できることがある。45%の症例では、脳波検査で側頭葉起源のてんかん波を認める。髄液検査では60%の症例で炎症細胞浸潤、オリゴクローナルバンドなどの炎症徴候を認める²⁾。抗神経抗体は血清と髄液で60%の症例で見出されている。中でも、抗Hu抗体、抗Ma2抗体、抗CV2/CRMP5抗体、抗amphiphysin抗体が陽性となることが多い。特に抗Hu抗体

を有するPLE症例は、辺縁系以外の神経系にも病変が広がる傾向が強く、40歳以上で抗Hu抗体を有する症例にはSCLCが合併することが多い。一方、抗Ma2抗体を有する症例は40歳以下の男性例が多く、testicular cancerを併発し、時に辺縁系だけではなく、視床下部、視床、基底核、脳幹にも病変が広がることもある。抗CV2/CRMP5抗体陽性者は、thymomaやSCLCを合併することが多い。尚、Voltage gated potassium channel (VGKC) に対する抗体 (抗VGKC抗体) はthymomaを併発したPLEで陽性となる一方、腫瘍と関係なく自己免疫性辺縁系脳炎を発症することもあり、PNSだけで陽性となる抗体ではないことに注意を要する。既知の抗神経抗体を持たない40歳以上の症例では、breast cancer, non-SCLC tumors, thymomaを合併することが多いとされる²⁾。以上の臨床症状、抗神経抗体の種類に応じて、全身検索を行い、合併する腫瘍の発見に努める。既述したように、神経症状発現時の腫瘍サイズは極めて小さいことが多いため、CT、PETなどを繰り返し検索してはじめて発見される例も多い。腫瘍の早期発見は、腫瘍による生命予後改善だけではなく、神経症状の回復に果たす役割は極めて多大である²⁾。

2) 傍腫瘍性亜急性小脳変性症 (paraneoplastic subacute cerebellar degeneration : PCD)

亜急性に小脳症状を呈する病型である(表2)。初期には歩行失調で始まり、数週から数カ月の経過で眼振を伴う対称性の四肢失調、体幹失調に進展する。時に、数時間から数日で小脳失調が進行する場合もある。また、神経筋接合部を障害するLambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) 併発例のように、小脳以外にも病変が進展することも稀ではない。合併する悪性腫瘍としては、ovarian cancer, breast cancer, SCLC, Hodgkin's diseaseが多い。頭部MRIでは初期に正常、晩期で小脳萎縮を示すことがある。髄液検査では約60%の症例で炎症性変化(炎症細胞浸潤やオリゴクローナルバンド陽性)を示

す²⁾。抗神経抗体としては、抗Yo抗体(平均年齢61歳、女性優位、ovarian cancer, breast cancer合併が多い)、抗Hu抗体(性差なし、SCLC合併が多く、脳脊髄炎など他の神経系に病変が及ぶこともあり)、抗CV2/CRMP5抗体(平均年齢62歳、男性優位、SCLC合併が多い)、抗Tr抗体(Hodgkin's diseaseに多い)、抗P/Q type voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体 (LEMS合併例が多い)、抗Ri抗体(opsoclonus-myoclonus syndrome合併例が多い、breast cancer, lung cancer合併が多い)、その他の抗体(抗amphiphysin, 抗Ma2, 抗Zic4, 抗mGluR1抗体)が陽性となることがある。しかし、抗神経抗体陽性例は50%にとどまるという報告もあり、既知の抗神経抗体が陰性であるからと言って、PCDを除外することはできない⁴⁾。臨床症状、抗神経抗体の出現様式に基づいて、悪性腫瘍の存在を検索する努力を重ねる。

3) 傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロン症 (paraneoplastic subacute sensory neuronopathy : SSN)

亜急性に進行する感覚障害、特に深部感覚障害が特徴的な病型である。四肢のしびれ、痛みが、非対称的もしくは多巣的に出現する。病変の主体は後根神経節であるため(表2)、四肢および体幹の感覚失調を主徴とするが、感覚障害にとどまらず、運動神経、自律神経に障害が広がることも多い。合併する悪性腫瘍としては、SCLC(70~80%)、breast cancer, ovarian cancer, sarcoma, Hodgkin's disease⁵⁾が多く、抗神経抗体としては、抗Hu抗体、抗CV2/CRMP5抗体が陽性となることがある²⁾。

4) その他の典型的傍腫瘍性神経症候群

上記の他には、LEMS(抗P/Q型VGCC抗体と神経筋接合部障害を特徴とする)、皮膚筋炎(ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候と四肢近位筋の筋力低下を特徴とする)、脳脊髄炎、Opsoclonus-myoclonus syndrome、Chronic gastrointestinal pseudo-obstructionがclassical PNSと分類さ

表 3. 抗神経抗体の種類

抗神経抗体	傍腫瘍性神経症候群	腫瘍の種類・局在
<i>Well characterised onconeural antibodies</i>		
Anti-Hu (ANNA1)	Encephalomyelitis SSN CGPO PCD PLE	SCLC
Anti-Yo (PCA1)	PCD	Ovary, Breast
Anti-CV2 (CRMP5)	Encephalomyelitis Chorea SSN Sensorimotor neuropathy CGPO PCD PLE	SCLC Thymoma
Anti-Ri (ANNA2)	Brainstem encephalitis	Breast, SCLC
Anti-Ma2 (Ta)	PLE Diencephalic encephalitis Brainstem encephalitis PCD	Testicular Lung
Anti-amphiphysin	Stiff person syndrome Various syndrome	Breast, SCLC
<i>Partially characterised onconeural antibodies</i>		
Anti-Tr (PCA-Tr)	PCD	Hodgkin's disease
ANNA3	Various syndrome	SCLC
PCA2	Various syndrome	SCLC
Anti-Zic4	PCD	SCLC
Anti-mGluR1	PCD	Hodgkin's disease

(文献1を改変)

略語は、表1に同じ

れている(表1)。詳細は他稿に記されている通りである。

2. 抗神経抗体からの診断アプローチ

EFNS-PNS Euronetwork診断ガイドラインでは、今までに同定された多数の抗神経抗体のうち、極めて特徴的な抗神経抗体である「抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗CV2/CRMP5抗体、抗Ri

抗体、抗Ma2抗体、抗amphiphysin抗体」をwell characterised onconeural antibodiesと分類した(表3)。神経症状発現時点で本抗体が陽性となる場合、腫瘍の存在を認めなくとも、腫瘍が合併している可能性が極めて高く、definite PNSとして診断できる(図)。これらの抗体群は、(1)通常の免疫組織化学的手法における染色パターンとリコンビナント蛋白によるimmunoblotting法の両者で特異性を確認できること、(2)腫瘍

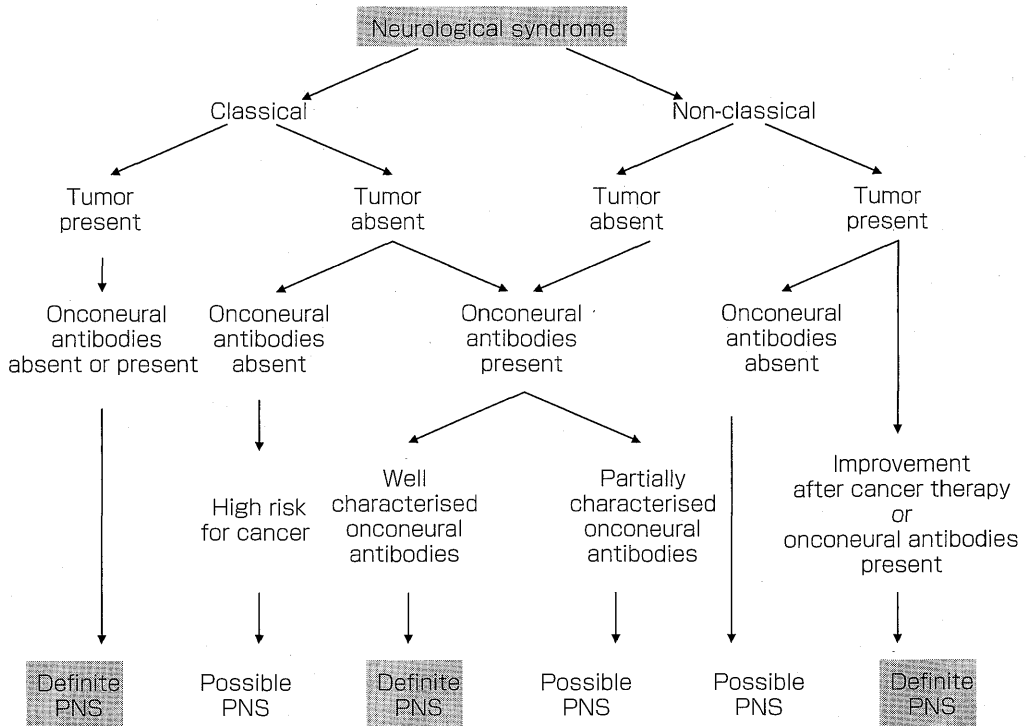


図. 傍腫瘍性神経症候群の診断フローチャート

EFNS と Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork 合同 task force による診断ガイドライン

PNS ; paraneoplastic neurological syndrome

(文献1より)

に関連した多数の症例報告があること, (3) 抗体に関連した特徴的な神経症状がよく定義されていること, (4) 異なる研究者間で抗体の同定がなされていること, (5) 腫瘍のない症例での陽性率が知られていることを条件に定義されている。一方, この基準を満たさないが, PNSに関連していることが報告されている「抗Tr抗体, 抗ANNA3抗体, 抗PCA2抗体, 抗Zic4抗体, 抗mGluR1抗体」をpartially characterised onconeural antibodiesと分類をし, これらの抗体陽性例で何らかの神経症状が出現した場合, 腫瘍の存在がなくともpossible PNSと診断できるとした(図)。

抗神経抗体は, 出現した神経症状がPNSか否かの診断に極めて重要な判断材料となると共に, 抗神経抗体の種類と同定により, 腫瘍の局在,

組織型を類推できることがあり, 腫瘍の全身スクリーニング検査に極めて有用な情報を与える。一方で, 既知の抗神経抗体が陰性である症例群の存在も常に念頭に置く必要がある。

3. 合併する腫瘍を発見するための診断アプローチ

傍腫瘍性神経症候群の神経徴候(表1)に遭遇した場合, 全身のスクリーニング検査により, 腫瘍発見に努める必要がある。出現する神経症状や抗神経抗体のパターンは, 腫瘍の局在, 組織型など, 重要な情報を与える。

全身の腫瘍検索に関しては, 骨盤部を含めた全身CT検査, 上部消化管内視鏡, 下部消化管内視鏡, 気管支鏡, マンモグラフィーなどを, 臨

表 4. 抗神経抗体を持たない典型的神経徴候 (classical syndrome) で、腫瘍の併発を示唆する因子

典型的傍腫瘍性神経症候群	腫瘍の併発を示唆する因子
Limbic encephalitis (PLE)	免疫療法の効果が乏しい抗 VGKC 抗体陰性症例
Subacute cerebellar degeneration (PCD)	抗 VGCC 抗体陽性例 LEMS 合併例
Opsoclonus-myoclonus syndrome	5 歳以下の症例 40 歳以上の症例 免疫療法の効果が乏しい症例
Sensory neuronopathy (SSN)	40 歳以上で喫煙歴のある症例
Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)	40 歳以上で喫煙歴のある症例
Dermatomyositis	40 歳以上の症例

(文献 1 を改変)

LEMS : Lambert-Eaton myasthenic syndrome

VGKC : voltage gated potassium channel

VGCC : voltage gated calcium channel

床症状、抗神経抗体のパターンに応じて行う。例えば、SCLCを疑わせる神経徴候(SSN, PCD, LEMSなど)や、抗神経抗体(抗Hu抗体, 抗CV2/CRMP5 抗体, 抗Ri抗体, 抗amphiphysin抗体)が陽性的場合、SCLC合併の可能性を考え、高分解能CT検査などを行う。しかし、PNSは過剰な腫瘍免疫の結果、合併する腫瘍径は小さいことが多く、50~60%の症例では初回の通常検査だけで腫瘍を発見できない⁶⁾。このような場合、全身¹⁸F fluoro-2-deoxy-glucose (FDG)-PET検査が有用なことがある^{6,7)}。また、最初のスクリーニング検査で腫瘍が発見されずとも、4年間にわたり、6カ月に1回程度など、定期的にスクリーニング検査を繰り返す努力が必要である²⁾。尚、全身の腫瘍スクリーニングで関連の乏しい腫瘍が発見された場合、その抗体に関連のある腫瘍とのdouble cancerである可能性を常に頭に置き、繰り返し関連のある腫瘍の検索を進める必要がある。

PNSの治療の主体は、腫瘍の根治療法である。特に、PLE, SSN, PCDのように免疫療法(ステロイド療法, 血漿交換療法, 大量ガンマグロブリン療法)の効果が乏しいPNSでは、可能な限り早期に腫瘍を発見し、腫瘍の根治療法を行うこ

とが重要である²⁾。腫瘍科, 血液科, 呼吸器科, 婦人科, 小児科, 消化器科, 耳鼻科と連携して、系統的診断を迅速に行う必要がある。

4. 傍腫瘍神経症候群の診断ガイドライン (EFNS-PNS Euronetwork診断ガイドライン)

EFNS-PNS Euronetwork合同task forceは、
1) 典型的な神経徴候、2) 抗神経抗体の有無、
3) 腫瘍の存在確認の3点から、‘definite’ PNSと‘possible’ PNSを設定した(図)¹⁾。

1) definite PNS

1)-1 傍腫瘍性神経症候群に典型的な神経症状(classical syndrome)があり、腫瘍の存在がPNS発症から5年以内に確認されている場合(抗神経抗体の有無は問わない)。5年以内という根拠は、PNS発症から5年以内に殆どすべての腫瘍が診断されているとする過去の報告による^{8~10)}。

1)-2 神経症状は非典型的ではある(non-classical syndrome)が、腫瘍に対する治療が神経症状を改善させた場合(同時に行った免疫療法の効果ではなく、また自然寛解ではない場合)。

1)-3 神経症状は非典型的ではある (non-classical syndrome)が, 抗神経抗体を認め, PNS発症から5年以内に腫瘍が診断されている場合.

1)-4 Well characterised onconeural antibodies ; 抗Hu抗体, 抗Yo抗体, 抗CV2/CRMP5抗体, 抗Ri抗体, 抗Ma2抗体, 抗amphiphysin抗体を有するが, 腫瘍を未だに発見できていない場合(classicalでもnon-classical syndromeでもかまわない).

2) possible PNS

2)-1 PNSに典型的な症状 (classical syndrome)であるが, 抗神経抗体は陰性で, 腫瘍が発見されていないものの, 腫瘍の危険性が高い(表4)と推測される場合. 繰り返す腫瘍の検索が重要で, 腫瘍が発見された場合, definite PNSに移行する可能性がある. また, 神経症状発症から5年以内に腫瘍が発見されない場合, possible PNSは否定される.

2)-2 Partially characterised onconeural antibodies ; 抗Tr抗体, 抗ANNA3抗体, 抗PCA2抗体, 抗Zic4抗体, 抗mGluR1抗体が陽性で, 腫瘍の存在を確認できない場合(classicalでもnon-classical syndromeでもかまわない).

2)-3 傍腫瘍症候群としては非典型的な症状 (non-classical syndrome)で, 抗神経抗体を認めないが, PNS発症から2年以内に腫瘍が確認された場合.

以上をもとに, 診断フローチャート(図)に従って, 系統的に'definite' PNS, 'possible' PNSと診断を進める.

おわりに

傍腫瘍性神経症候群は稀な疾患であるが, 腫瘍が存在することを示唆する重要な警告症状と捉え, 迅速, 的確に診断, 治療し, 不可逆的な神経細胞死に至らせないことが重要である. 今後, 抗神経抗体陰性症例群の病態機序, 新規抗神経抗体の同定, 細胞性免疫の関与, 治療無効群に対する新しい免疫療法の開発, 合併する小さな腫瘍を発見するための技術革新など, 解決しなければならない多くの課題が残されている.

文 献

- 1) Graus F, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1135-1140, 2004.
- 2) Vedeler CA, et al: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 13: 682-690, 2006.
- 3) Gultekin SH, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123: 1481-1494, 2000.
- 4) Mason WP, et al: Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 120: 1279-1300, 1997.
- 5) Horwich MS, et al: Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 2: 7-19, 1977.
- 6) Younes-Mhenni S, et al: FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 127: 2331-2338, 2004.
- 7) Linke R, et al: Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 63: 282-286, 2004.
- 8) Graus F, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124: 1138-1148, 2001.
- 9) O'Neill JH, et al: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 111: 577-596, 1988.
- 10) Peterson K, et al: Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 42: 1931-1937, 1992.