

症例報告

緩徐進行性の経過を辿り腫瘍治療と免疫療法が有効であった Yo 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症の 1 例

坪口晋太郎¹⁾ 矢島 隆二¹⁾ 樋口 陽¹⁾ 石川 正典¹⁾
河内 泉¹⁾ 小山 諭²⁾ 西澤 正豊^{1)*}

要旨：症例は 54 歳女性で、緩徐に進行する歩行障害と構音障害を呈した。左乳癌に対して乳房切除術と癌化学療法を受け、神経症候の進行は術後一旦停止していたが、小脳性運動失調が再び増悪した。頭部 MRI での小脳半球の萎縮、血清 Yo 抗体陽性、乳癌の既往より傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD) と診断した。CT で指摘された左腋窩リンパ節の廓清と癌化学療法の変更に加え、免疫グロブリン大量療法を行った結果、神経症候は改善し、独歩可能となった。亜急性の経過と治療反応性の不良が特徴とされる Yo 抗体陽性 PCD にも、緩徐進行性で治療反応性が良好な非典型例があることを報告した。

(臨床神経 2016;56:477-480)

Key words：傍腫瘍性小脳変性症、乳癌、Yo 抗体、化学療法、大量免疫グロブリン治療

はじめに

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD) は、悪性腫瘍に伴って亜急性に小脳性運動失調を呈する疾患であり、1919 年に Brouwer により最初に提唱された傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) の一つである¹⁾。腫瘍組織との交叉反応により、ヘルパー (CD4+) T 細胞や細胞傷害性 (CD8+) T 細胞、B 細胞が関与して小脳の Purkinje 細胞が傷害されることにより、小脳症状を呈すると考えられている²⁾。PCD に関連する神経抗体として Yo 抗体、Hu 抗体、Ri 抗体、Tr 抗体などが同定されているが、中でも Yo 抗体陽性例は小脳症状を主体とし、PCD の中で最も出現頻度が高い。また進行が速く、神経症状の機能的予後も悪い¹⁾³⁾。

PNS の疾患概念が確立した 1980 年代からの症例の蓄積に基づき、神経細胞膜表面の抗原を標的とする PNS に比較して、Yo 抗体陽性 PCD を含めた神経細胞内抗原を標的とする PNS は、一般に免疫療法の効果は乏しく、神経症状が亜急性に進行し、予後不良な転帰をとることが多いとされていた⁴⁾⁵⁾。しかし PNS の早期診断法の確立、癌化学療法の進歩、免疫治療法の発展などにより、PNS の治療成績は改善する可能性がある⁶⁾。

今回我々は、約 1 年の経過で緩徐に進行する小脳性運動失調を呈し、乳癌の治療と免疫グロブリン大量療法 (IVIg) を

施行した後に、神経症候が改善した Yo 抗体陽性 PCD の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：54 歳女性

主訴：歩行時のふらつきとしゃべりにくさ

既往歴：乳癌。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2012 年秋 (52 歳) より歩行時のふらつきとしゃべりにくさを自覚し、徐々に進行した。2013 年 8 月に乳癌 (cT1N0M0, stage I) が発見され、乳房切除術を施行された。術中センチネルリンパ節生検の結果は陰性であった。病理検査では HER2 score 3+ であり再発のリスクが高いことから、癌化学療法として AC 療法 (adriamycin: 60 mg/m² + cyclophosphamide: 600 mg/m²) を 4 コース施行された。AC 療法を行っている間は、歩行時のふらつきやしゃべりにくさの進行が停止していた。HER2 陽性のレジメンに準じ、2014 年 3 月より trastuzumab: 6 mg/m² 3 週毎 + paclitaxel: 80 mg/m² 毎週に変更されたが、再び神経症候が徐々に進行したため、2014 年 4 月当科に入院した。一般理学所見：身長 148.2 cm、体重 41.2 kg、体温 36.8°C、血圧 108/68 mmHg、脈拍 78/分・整、SpO₂ 98%、心・肺雑音なし。

神経学的所見：意識は清明で、改訂長谷川式簡易知能評価

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 [〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1 番町 757]

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科

²⁾ 新潟大学消化器・一般外科

(Received February 3, 2016; Accepted May 30, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000872

スケール 29/30, Mini-Mental State Examination 30/30, Frontal Assessment Battery 17/18 であった。脳神経では追従性眼球運動は衝動性であり、側方視時に注視眼振を認め、発話は軽度不明瞭であった。また四肢の協調運動障害、開脚歩行を呈していた。四肢腱反射は減弱し、病的反射は認めなかった。両下肢遠位部にしびれ感を自覚していたが、表在感覚、深部感覚には異常を認めなかった。自律神経系にも異常を認めなかった。

検査所見：一般血液検査では異常所見なく、thyroglobulin 抗体 116 IU/ml, CEA 4.1 ng/ml と軽度上昇していた。腰椎穿刺は施行していない。神経伝導検査では異常を認めなかった。頭部 MRI では、両側小脳半球が萎縮していたが、脳幹には明らかな萎縮を認めなかった (Fig. 1A, B)。脳血流 SPECT では異常を認めなかった。胸腹骨盤部造影 CT では、乳癌の明らかな局所再発は認めなかったが、左腋窩に造影効果を伴わない 1 cm 程度の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2)。18F-FDG PET/CT では左腋窩病変を含め、全身に明らかな集積を認めなかった。遺伝子検査では spinocerebellar ataxia (SCA) type 1, 2, 3, 6, dentato-rubro-pallido-luysian atrophy の原因遺伝子における CAG リピート数は正常で、SCA 31 の TGGAA 含有リピートも増大していなかった。神経細胞内抗原に対する神経抗体を網羅的に測定し、Hu 抗体、Ri 抗体、CV2/CRMP5 抗体、Ma1 抗体、Ma2 抗体、amphiphysin 抗体は陰性であったが、Yo 抗体が陽性であった。なお Yo 抗体の抗体価は測定していない。神経細胞膜表面抗原の NMDA 受容体、AMPA 受容体、GABAB 受容体、mGluR1, mGluR5, VGKC 複合体に対する抗体はいずれも陰性であった。

入院後経過：治療経過を Fig. 3 に示す。本例は乳癌の既往があり、小脳性運動失調を呈し、小脳に限局した萎縮を認め、Yo 抗体が陽性であったことから、ヨーロッパ神経学会 (European Federation of Neurological Societies) と PNS Euronetwork の合同 task force による診断ガイドラインにより、

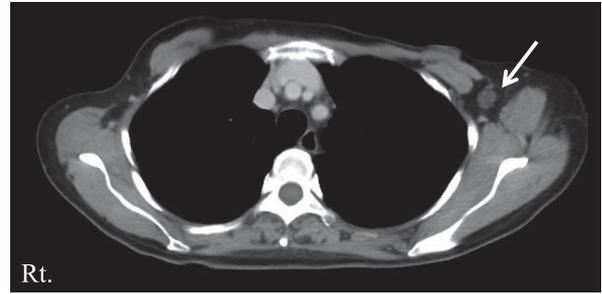


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography. A contrast-enhanced computed tomography scan of the chest, abdomen, and pelvis showed a left axillary lymphadenopathy measuring about 1 cm in diameter without contrast enhancement (white arrow).

definite PNS と診断した⁴⁾⁵⁾。腱反射減弱、四肢のしびれ感は AC 療法に伴う末梢神経障害と判断され、AC 療法終了後も残存した。左腋窩の腫瘍性病変は乳癌の腋窩リンパ節転移が疑われたため、腫瘍摘除術を行った。摘出した腫瘍はリンパ節であり、その病理所見では明らかな腫瘍細胞は認めなかったが、壊死した腫瘍細胞に対する反応と思われる異物肉芽腫が確認された。さらに追加治療として、IVIg (350 mg/kg/day, 5 日間) を 2 回行い、tegafur-uracil (200 mg/day) の内服を追加したところ、手すりをいなくても独歩可能なまでに小脳症状は改善を認め、modified Rankin scale (mRS) 2 で自宅退院した。

考 察

本例は発症後 1 年半を経過していたにも関わらず、診断時 mRS が 2 に留まった点が特徴的であった。すなわち PCD としては極めて緩徐に進行し、かつ良好な治療反応性を示した点が際立っていた。Yo 抗体陽性 PCD の神経症候は、大多数

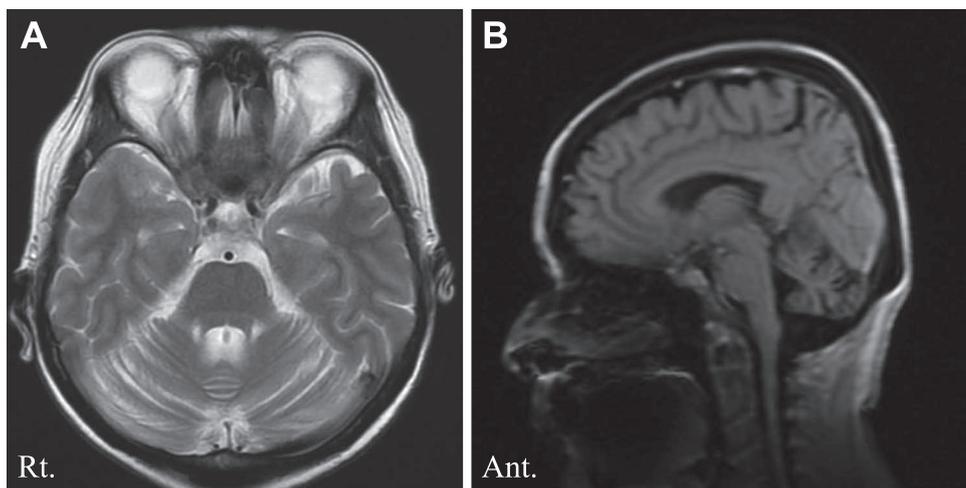


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging. Axial T₂-weighted images (1.5 T; TR 4,500 ms, TE 92.64 ms) showed atrophy of the cerebellar hemispheres (A). Sagittal T₁-weighted image (1.5 T; TR 440 ms, TE 11 ms) demonstrated no brain stem atrophy (B).

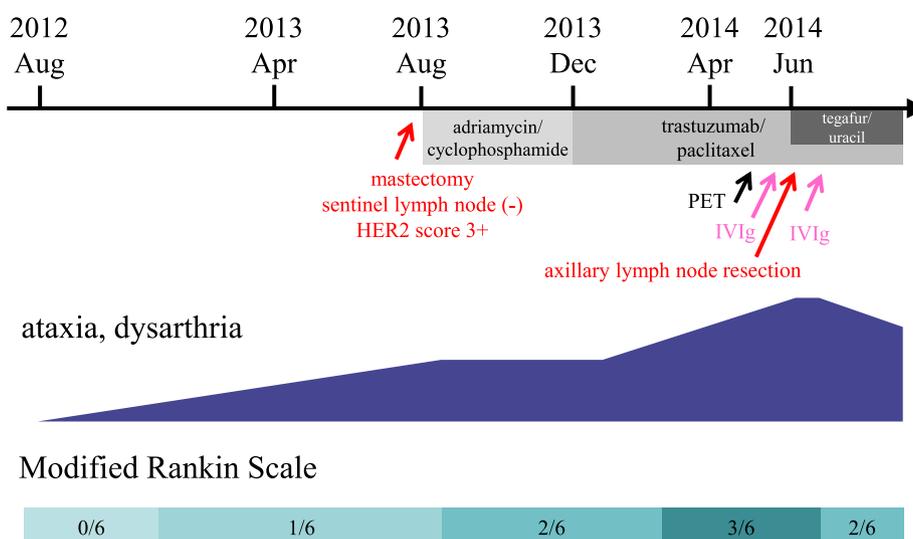


Fig. 3 Clinical course.

The patient noticed gradually progressive limb and truncal ataxia and dysarthria over one year. On examination, she was diagnosed with breast cancer. A mastectomy with sentinel lymph node resection was performed. No malignant cells were found on histopathological examination of the lymph node. Then, four courses of combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide were administered. The condition of the patient was stable during these treatments, following which trastuzumab and paclitaxel therapy was scheduled. The symptoms gradually worsened, resulting in a modified Rankin scale score of 3. We resected an enlarged axillary lymph node, which was found on chest computed tomography. With additional tegafur-uracil treatment and two courses of intravenous immunoglobulin, the symptoms gradually improved, and the modified Rankin scale score improved to 2.

が診断から4ヶ月以内に完成し、79%がmRS ≥ 4 まで至り、介助なしでの歩行は不能となる¹³⁾。20ヶ月経過後も歩行可能であったPCDも報告されているが、後方視的解析中の1例であり、その詳細は記載されていない³⁾。Yo抗体陽性PCDの診断後平均生存期間は約13ヶ月であり、他の神経抗体陽性PCDと比較して最も進行が速く、生命予後が悪い¹⁾。しかし、60歳未満で発症した場合や、背景となる腫瘍が乳癌であった場合は、有意に平均生存期間が長くなる³⁾。一般にPCDの治療反応性は不良とされるが、外科的切除と癌化学療法を含めた腫瘍治療によって神経症候の改善を認めたPCD7例の全例において、腫瘍は完全寛解(CR)に至っていたことが指摘されている¹⁾。特に乳癌を背景とした若年発症のPCDにおいては、腫瘍治療でCRを得ることが生命予後と神経症候を改善する上で最も重要と考えられ、本例の特徴にも合致している。またPCDでは腫瘍免疫が存在するために、腫瘍自体は小さいことが多いが⁶⁾、リンパ節転移が免疫応答を活性化させる上で重要とされ⁷⁾、Yo抗体陽性PCD34例の解析では、乳癌を背景とした全例で腋窩リンパ節転移を認めていた³⁾。本例で摘出した腋窩腫瘍もリンパ節転移であった可能性が高く、AC療法をはじめとする癌化学療法により腫瘍が壊死したため、神経症候の進行が緩徐であった可能性がある。しかし、その後18F-FDG PET/CTでは検出し得ない微小な乳癌再発を生じ、同時にYo抗体産生が増大したために、神経症候が増悪した可能性が想定される。本例では、術中のセンチネルリンパ節生検の結果は陰性であったが、陰性例の16%に潜在

性の転移を認めた報告もあり⁸⁾、潜在性のセンチネルリンパ節転移を介して、腋窩リンパ節転移を来していた可能性がある。

本例の治療では、副作用が少なく、腫瘍免疫を低下させにくい点から、IVIgを選択した。IVIgはIL-2の産生を刺激し、NK細胞を活性化することにより、腫瘍免疫を高めることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。またmatrix metalloproteinase-9のmRNA発現を抑制することで、腫瘍の拡大を抑制する作用もある¹¹⁾¹²⁾。これまでに行われたPCDに対するIVIgの成績では、神経症候の出現から約3ヶ月以内の段階で加療された場合には、神経症候の予後が比較的良好である傾向が認められている¹³⁾。発症から3ヶ月以上経過した症例でも、IVIgが有効であった報告もあり¹⁴⁾、本例では発症から約1年半が経過していたが、進行が緩徐で神経症候が軽度であることから、IVIgを施行した。

本来、PCDは「亜急性」が診断名に加えられるほど特徴的な経過をとるが、本例の進行は緩徐であった。本例のように小脳性運動失調の進行が緩徐であった場合でも、PCDも念頭に置く必要がある。予後が不良とされる神経細胞内抗原を標的とするPNSでも、早期診断と早期の腫瘍治療、免疫療法により、神経症候を改善できる可能性がある。

本報告の要旨は、第210回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-1418.
- 2) de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11:292-305.
- 3) Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-715.
- 4) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-690.
- 5) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 6) 佐治越爾, 河内 泉, 西澤正豊ら. 傍腫瘍性神経症候群の診断と治療. *Brain Nerve* 2010;62:319-330.
- 7) Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P, et al. Association of small cell lung cancer and anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT Findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1513-1517.
- 8) Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-421.
- 9) Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007;6:257-259.
- 10) Shoenfeld Y, Fishman P. Gamma-globulin inhibits tumor spread in mice. *Int Immunol* 1999;11:1247-1251.
- 11) Shoenfeld Y, Krause I. i.v.Ig for autoimmune, fibrosis, and malignant conditions: our experience with 200 patients. *J Clin Immunol* 2004;24:107-114.
- 12) Shapiro S, Shoenfeld Y, Gilburd B, et al. Intravenous gamma globulin inhibits the production of matrix metalloproteinase-9 in macrophages. *Cancer* 2002;95:2032-2037.
- 13) Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, et al. Response to intravenous immunoglobulin in Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2003;63:187-190.
- 14) Uchuya M, Graus F, Vega F, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.

Abstract

A case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration successfully treated with antitumor and immunotherapy

Shintaro Tsuboguchi, M.D.¹⁾, Ryuji Yajima, M.D., Ph.D.¹⁾, You Higuchi, M.D.¹⁾, Masanori Ishikawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.¹⁾, Yu Koyama, M.D., Ph.D.²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Niigata University

²⁾Department of Division of Digestive and General Surgery, Niigata University

We report a case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with breast cancer in a 54-year-old woman. The symptoms of limb and truncal ataxia, and dysarthria gradually progressed during the course of 1 year, and the modified Rankin scale (mRS) score was 2. A mastectomy with sentinel lymph node resection was performed for the breast cancer. No malignant cells were found on histopathological examination of the lymph node. Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide (AC) prevented neurologic deterioration. However, subsequent treatment with trastuzumab and paclitaxel did not prevent progression of the symptoms (mRS score 3). Brain magnetic resonance imaging showed atrophy of the cerebellar hemispheres without brain stem atrophy. Anti-Yo antibody was detected in the serum, which led to a diagnosis of anti-Yo-associated PCD. We resected an enlarged axillary lymph node, which was found on computed tomography. The histopathological analysis of the lymph node revealed foreign body granuloma, which suggested an association with necrotic malignant tissue. Following additional tegafur-uracil therapy and two courses of intravenous immunoglobulin (IVIg), the cerebellar signs and symptoms gradually improved (mRS score 2). The clinical course shows that PCD can present as a slowly progressive cerebellar symptom. We propose an active treatment for anti-Yo-associated PCD consisting of tumor resection, combined chemotherapy, and IVIg.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:477-480)

Key words: paraneoplastic cerebellar degeneration, breast cancer, anti-Yo antibody, chemotherapy, intravenous immunoglobulin