

症例報告

長い髄節におよぶ脊髄後索病変を呈した抗 amphiphysin 抗体陽性の
paraneoplastic neurological syndrome の 1 例

音成秀一郎¹⁾ 原 直之¹⁾²⁾ 竹島 慎一¹⁾ 岩城 寛尚¹⁾³⁾
下江 豊¹⁾ 高松 和弘¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は53歳の女性である。下肢の感覚異常と著明な深部覚障害による失調性歩行障害が半年で進行した。筋緊張異常や錐体路徴候はみとめない。脊椎 MRI で C1 から T11 の脊髄後索主体に信号変化をみとめられた。脊髄後索、後根神経節（dorsal root ganglion; DRG）、末梢神経の障害が推測された。抗 amphiphysin 抗体が単独陽性であり、造影 CT および PET/CT にて左傍胸骨リンパ節の腫大とフルオロデオキシグルコースの集積をみとめた。胸腔鏡下リンパ節生検で、癌細胞の転移を確認した。原発巣は不明だったが、病理所見で潜在性乳癌が強く示唆された。脊髄後索の長い病変と DRG 障害による亜急性感覚性ニューロパチーを呈した傍腫瘍性神経症候群と診断した。

（臨床神経 2014;54:572-576）

Key words：抗 amphiphysin 抗体、乳癌、亜急性感覚性ニューロパチー、脊髄後索病変、後根神経節

はじめに

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome; PNS）は、腫瘍に発現した抗原に対して自己抗体が出現し、共通抗原を有する神経組織にも反応し、リンパ球を介した免疫機序により神経症状が出現する疾患である。障害は大脳辺縁系、小脳、脊髄、後根神経節（dorsal root ganglion; DRG）、末梢神経、神経筋接合部、筋肉まで各部位で発現するため、多数の病型が存在する^{1)~3)}。癌患者の0.1%程度に出現するまれな病態であるが、末梢神経障害の頻度は比較的高い。亜急性感覚性ニューロパチー（subacute sensory neuropathy; SSN）は異常感覚を主とする症状を呈するが、時に深部感覚障害が著明で、失調性歩行障害が出現する^{1)~3)}。今回、著明な深部感覚障害を主訴とした女性症例において、脊椎 MRI で長い髄節におよぶ脊髄後索の病変をみとめ、抗 amphiphysin 抗体陽性の PNS を経験した。病態の責任主座は、DRG が推測され、脊髄後索の変化は Waller 変性と思われた。積極的な腫瘍検索で潜在性の乳がんがみとめられた。文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：53 歳、女性

主訴：歩行障害

既往歴：左変形性膝関節症（52 歳）、高血圧症（50 歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 6 月上旬より左下肢全体にジンジンとした異常感覚を自覚した。その後 3 ヶ月の経過で左上肢、右下肢、臍下部以下体幹の順に徐々に同様の異常感覚が波及し、また左優位に下肢の運動障害を自覚し、徐々に歩行困難となった。12 月下旬には手すりが必要となり、整形外科を受診し、失調性歩行を指摘され、2013 年 1 月に当科受診した。なお、この半年間で体重が 15 kg 減少した。

入院時現症：身長 165 cm、体重 65 kg。発熱なし。血圧 135/88 mmHg、脈拍 66 回/分・整。一般身体所見に異常なし。

神経学的所見：意識清明で脳神経障害はみとめず。下肢優位左側優位に MMT4 程度の筋力低下および四肢体幹に異常感覚をみとめた。深部覚は左下肢 0 秒、右下肢 2 秒と著明な振動覚低下と位置覚障害をみとめ、腱反射は消失～低下、病的反射は陰性だった。四肢末梢部に異常感覚と感覚低下をみとめた。歩行は可能だが、wide base で失調性歩行を呈し、Romberg 徴候は、開眼でも不安定であり評価困難であった。発汗障害や膀胱直腸障害などの自律神経障害はなく、髄膜刺激徴候も

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科〔〒 720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28〕

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 現 広島市民病院神経内科

³⁾ 現 愛媛大学病態治療内科学

（受付日：2013 年 10 月 2 日）



Fig. 1 Cervical MRI findings.

T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE 116 ms, Axial, 1.5 T; TR 4,500 ms, TE 94 ms). A longitudinally extensive spinal cord lesion of the dorsal column was observed at levels C1–T11.

みとめなかった。

検査所見：末梢血所見に異常をみとめず、一般生化学検査では肝機能、腎機能、甲状腺機能に異常はみとめず、帯状および単純ヘルペスウイルス、その他の各種ウイルスは既感染ないし陰性であった。ダニ IgE は陰性であった。ビタミン B12 は 360 ng/ml と正常で、ビタミン B1、葉酸も正常であった。ACE、HTLV-1、血清銅も正常だった。腫瘍マーカーは CEA、CA19-9、CA-125 (41 U/ml)、NSE、シフラ、ProGRP、sIL-2R など測定し、CA-125 のみ軽度上昇をみとめた。抗核抗体と各種特異自己抗体は陰性で、抗 AQP4 抗体も陰性であった。脳髄液検査は細胞数 4/ml (単核球 100%)、蛋白 27 mg/dl、糖 56 mg/dl と正常で IgG index 0.65、ミエリン塩基性蛋白およびオリゴクローナルバンド (アガロースゲル電気泳動法、SRL) はともに陰性だった。また各種ウイルスの抗体価は陰性で、細胞診でも異型細胞をみとめなかった。神経伝導検査では、運動神経、感覚神経共に伝導速度は軽度低下を示すのみで、感覚神経活動電位 (SNAP) は右正中神経で 9.72 mV、左正中神経で 1.70 mV と中等度～高度の振幅の低下を主体とする軸索障害パターンを示した。上肢体性感覚誘発電位 (SEP) は電位低下による波形の不明瞭化をみとめるのみで各波形の潜時は異常をみとめなかった。入院時頭部 MRI ではとくに異常所見はみとめなかった。脊椎 MRI では C1～T11 レベルにかけて脊髄後索主体に T₂ 強調画像で高信号をみとめ、ガドリニウム造影での造影効果は明らかでなかった (Fig. 1)。悪性腫

瘍の存在をうたがいが、胸腹部 CT、上部下部消化管内視鏡検査などをおこなったが、明らかな異常所見はみとめなかった。

入院後経過：入院後 4 日目よりメチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日間のステロイドパルス療法を開始した。下肢の振動覚が 2～3 秒程度改善したが、それ以上の変化は無く、その後に 2 クール追加したが (入院後 11 日目、19 日目) 臨床症状の改善はえられず、脊髄 MRI の病変も改善はみられなかった。胸腹部造影 CT で、傍胸骨リンパ節の腫大が、入院時と比較して増大していることが明らかとなり、FDG (fluorodeoxyglucose)-PET/CT をおこなったところ、腫大した傍胸骨リンパ節に一致して異常集積をみとめた (Fig. 2)。原発巣が不明だったため、胸腔鏡下に左傍胸骨リンパ節生検を施行し、病理組織でがん細胞の転移が確認された。病理検査 (Fig. 3) で、腫大した濃染核と比較的豊富な細胞質を持つ異型細胞の胞巣状増殖がみられ、一部に腺様の配列をみとめた。PAS 染色で細胞内に粘液はみられず、免疫染色では TTF-1 (thyroid transcription factor 1) 陰性、34βE12 陽性であった。免疫染色ではエストロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプターともに陽性であった。原発は乳がんが強くうたがわれたが、乳腺造影 MRI では乳腺内に原発巣は明らかではなかった。特殊抗体の検査結果では、GAD、HuD、Ri、Yo、Ma1、Ma2、CRMP5 (CV2) は陰性であったが、抗 amphiphysin 抗体が中等度陽性 (定性) であった。以上より、本症例はリンパ節転移をとまう潜在性乳がんによる抗 amphiphysin 抗体を介した PNS と診断した。神経症状発現の主座は頸髄～胸髄上部にかけての DRG 細胞と推測され、脊髄後索の変化は Waller 変性と思われた。現在、タモキシフェン投与と放射線療法によるがん治療を他院でおこなっている。

考 察

PNS の原因は、腫瘍によって発現する神経蛋白に対する自己免疫応答であると考えられており、多数の病型が報告されている。多くの特異的な抗体が検出され、各病型により検出される抗体と腫瘍には比較的一定の関連性がみられるが、出現する抗体が複数重複共存することもあり、近年新しい抗体もつぎつぎにみいだされており複雑である。PNS は腫瘍の診断に先行して発病することが多いため、日常診療において鑑別診断上きわめて重要である^{1)～3)}。

本症例では抗 amphiphysin 抗体がみとめられたが、amphiphysin 蛋白は、Bin/amphiphysin/Rvs (BAR) スーパーファミリーに属し、神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する α-adaptin や GTPase の一つである dynamin と結合し、シナプス前細胞膜の再構成や細胞内小胞の形成などに関与するシナプス小胞関連蛋白である。とくに軸索終末の細胞膜からシナプス小胞を回収するのに重要な役割を持つと考えられている⁴⁾⁵⁾。

抗 amphiphysin 抗体は、1993 年に、乳癌に合併した stiff person 症候群 (stiff person syndrome; SPS) の 3 例でみいだされた⁶⁾⁷⁾、その後肺小細胞癌に合併した脳脊髄神経炎⁸⁾、肺小細胞癌に合併した SPS⁹⁾でもみとめられた。その後、多種類

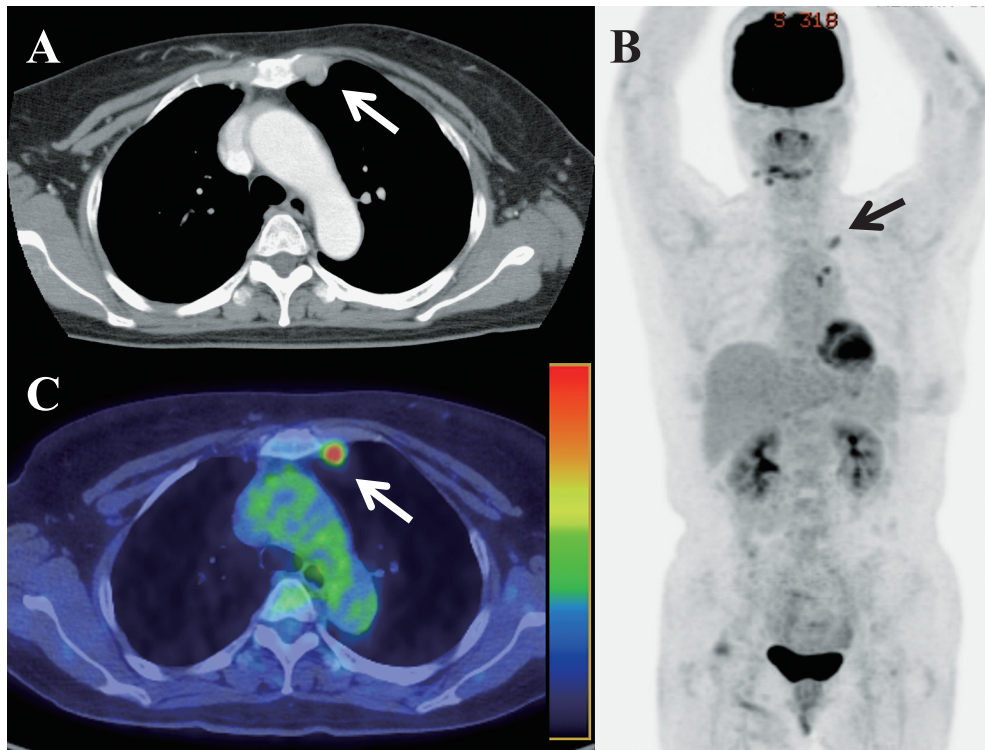


Fig. 2 Enhanced CT and FDG-PET/CT findings.

A: Enhanced CT showed enlargement of the left parasternal lymph node (arrow). B and C: FDG-PET/CT showed a high FDG-uptake lesion in the left parasternal lymph node (arrows), but no lesions were detected in the breast.

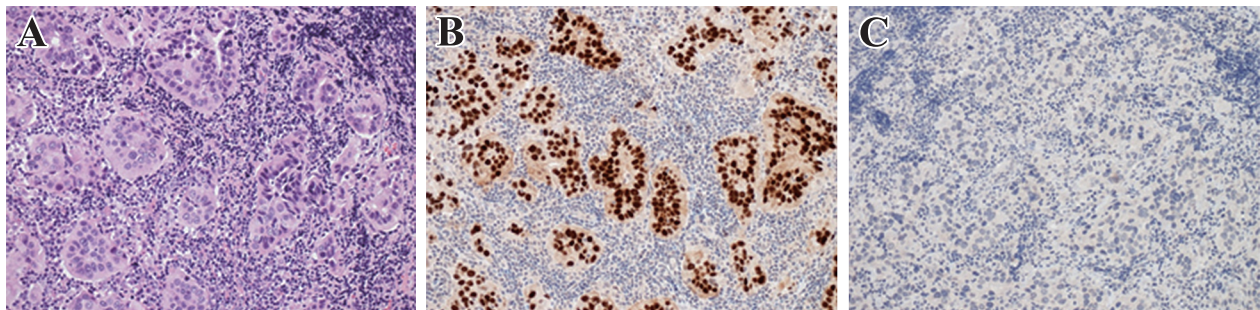


Fig. 3 Microscopic findings of the left parasternal lymph node.

A: HE staining, $\times 200$. There were the proliferation of many atypical cells having enlarged nucleus and large cytoplasm, which suggested poorly differentiated adenocarcinoma. B: Immunohistochemical stains using estrogen receptor antibody (NCL-ER-6F11, Novocastra), $\times 200$. The atypical cells were positive for the receptor. C: Immunohistochemical stains using TTF-1 (Code M3575, DakoCytomation), $\times 200$. The atypical cells were not stained for TTF-1. The possibility of metastasis from lung carcinoma was denied.

の癌でもみとめられ、症状も多彩であることが報告され¹⁰⁾¹¹⁾、2005年 Pittock らにより詳細な報告がなされた¹²⁾。彼らによると、検索した 12,000 例の抗神経抗体のうち、本抗体は 71 例 (0.06%) でみとめられ、そのうち 63 例の臨床情報が確認されており、50 例に癌がみとめられた。肺小細胞癌が 27 人、肺非小細胞癌 1 人、乳癌 16 人、メラノーマ 2 人などであり、臨床症状としては SSN, limbic encephalopathy, myelopathy,

SPS, cerebellar syndrome などがみられ多彩である。病理学的には下部脳幹、脊髄、DRG などに炎症がみとめられ、CD8 陽性 T リンパ球浸潤が顕著で、B リンパ球は血管周囲に局限した所見であった。さらに 74% の患者で抗 amphiphysin 抗体以外の神経抗体の併存が確認され、本抗体単独だった症例は 19 人で全体の 1/3 であった。女性が多く、乳癌との関連性が強く、myelopathy や SPS を呈する症例が多かったと報告がなさ

れた¹²⁾。本抗体陽性の臨床型はさらに rhabdomyolysis¹³⁾, brachial plexopathy¹⁴⁾ などでもみとめられている。以上のごとく本抗体は多種の癌でみとめられ、症状も多彩であることなどから特異性に乏しく、しかも amphiphysin が細胞内蛋白であることから、直接の病態発現に関しては疑問視されていた。しかし、SPS 患者からえた抗 amphiphysin 抗体 IgG をラットの腹腔内、あるいは髄腔内に注入することにより、passive transfer され SPS の症状の一部が再現され、しかも GABA 作動系神経細胞の障害が確認されている^{15)~17)}。

本症例の脊髄 MRI 所見は、非常に特徴的であった。近年、複数の脊髄節におよぶ長い脊髄病変(longitudinal extensive spinal cord lesion; LESCL)を呈する neuromyelitis optica で aquaporin4 抗体が注目されている。この類似脊髄病変は longitudinal extensive transverse myelitis (LETM) とも呼ばれ、PNS をはじめ sarcoidosis, Sjögren 症候群、感染性疾患など多種の疾患でみとめられる¹⁸⁾¹⁹⁾。とくに PNS で生じる病変は、短い髄節病変のものもふくめて、paraneoplastic isolated myelopathy とも呼称されている²⁰⁾。Flanagan らは肺癌 9 人、乳癌 7 人、腎癌 2 人、甲状腺癌 2 人、卵巣癌 2 人、メラノーマ 2 人など 31 症例をまとめて、抗 amphiphysin 抗体 9 例、抗 CRMP5 (CV2) 9 例、抗 Purkinje-cell cytoplasmic autoantibody 2 例などをみとめている。MRI 異常を示した症例が 20 例で、3 脊髄節以上の長い病変が 14 例、対称的な脊髄路ないし灰白質の特徴的シグナル異常を 15 例にみとめている。そのうち 4 例で後索に対称的異常がみとめられているが、抗 amphiphysin 抗体の異常を示す症例ではなかった²⁰⁾。Pittock らの報告の抗 amphiphysin 抗体陽性の 50 人の癌患者では、25 人で脊髄 MRI 検査がおこなわれており、5 例で異常がみとめられ 4 例で 3 脊髄節以上の長い病変がみとめられているが、すべて運動障害を示し、後索病変を示す症例はみとめられていない¹²⁾。

本症例の責任病巣の主座は、DRG が想定されるが、DRG を傷害する PNS では抗 Hu 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 CRMP5 抗体が挙げられており^{21)~23)}、また SPS をはじめとする spinal cord 病変を生ずる自己免疫機序や PNS 病態としては GAD が陽性となり関与することもあるが²⁴⁾、本例では抗 amphiphysin 抗体以外は陰性であった。脊髄後索の変化は Waller 変性による主病変と推測されたが、抗 amphiphysin 抗体陽性の PNS 患者の病理所見では、脊髄にも CD8 陽性 T リンパ球浸潤をとまう炎症がみとめられており、免疫を介する病理変化も加わっている可能性が示唆されている¹²⁾。

抗 amphiphysin 抗体陽性のばあいの癌がみとめられる頻度は高頻度であり、肺小細胞癌と乳癌が高率である^{1)~3)21)~23)}。抗 amphiphysin 抗体が確認された症例では積極的に肺小細胞癌と乳癌の検索をおこなうことは臨床的にはきわめて重要である。

謝辞：自己抗体を検討いただきました杏林大学、千葉厚郎先生、内堀 歩先生、リンパ節生検をおこなっていただきました倉敷中央病院外科、栢分秀直先生、病理診断と組織所見をいただきました倉敷中央病院病理、堀田真智子先生、画像所見に関して貴重な御意見をいただきました安城更生病院 安藤哲朗先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Darnell RB, Posner JB. Clinical findings, diagnosis, treatment, and prognosis. In: Darnell RB, Posner JB, editors. Paraneoplastic Syndromes. New York: Oxford University Press; 2011. p. 29-60.
- 2) Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. Curr Opin Neurol 2012;25:795-801.
- 3) Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007;2:22-31.
- 4) Lichte B, Veh RW, Meyer HE, et al. Amphiphysin, a novel protein associated with synaptic vesicles. EMBO J 1992;11: 2521-2530.
- 5) David C, McPherson PS, Mundigl O, et al. A role of amphiphysin in synaptic vesicle endocytosis suggested by its binding to dynamin in nerve terminals. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:331-335.
- 6) Folli F, Solimena M, Cofield R, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiffman syndrome and breast cancer. N Engl J Med 1993;328:546-551.
- 7) De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. J Exp Med 1993;178: 2219-2223.
- 8) Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. Ann Neurol 1996;39:659-667.
- 9) Saiz A, Dalmau J, Butler MH, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:214-217.
- 10) Antoine JC, Absi L, Honnorat J, et al. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. Arch Neurol 1999;56:172-177.
- 11) Perego L, Previtali SC, Nemni R, et al. Autoantibodies to amphiphysin I and amphiphysin II in a patient with sensory-motor neuropathy. Eur Neurol 2002;47:196-200.
- 12) Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2005;58:96-107.
- 13) Petzold GC, Marcucci M, Butler MH, et al. Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. Ann Neurol 2004;55:286-290.
- 14) Coppens T, Van den Bergh P, Duprez TJ, et al. Paraneoplastic rhombencephalitis and brachial plexopathy in two cases of amphiphysin autoimmunity. Eur Neurol 2006;55:80-83.
- 15) Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. Lancet 2005;365:1406-1411.
- 16) Geis C, Grünwald B, Weishaupt A, et al. Human IgG directed against amphiphysin induces anxiety behavior in a rat model after intrathecal passive transfer. J Neural Transm 2012;119: 981-985.
- 17) Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person

- syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 2010;133:3166-3180.
- 18) Pittock SJ, Lucchinetti CF. Inflammatory transverse myelitis: evolving concepts. *Curr Opin Neurol* 2006;19:362-368.
 - 19) Trebst C, Raab P, Voss EV, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis—it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol* 2011;7:688-698.
 - 20) Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011;76:2089-2095.
 - 21) Darnell RB, Posner JB. Spinal cord syndromes. In: Darnell RB, Posner JB, editors. *Paraneoplastic Syndromes*. New York: Oxford University Press; 2011. p. 149-182.
 - 22) Darnell RB, Posner JB. Dorsal root ganglia and peripheral nerves. In: Darnell RB, Posner JB, editors. *Paraneoplastic Syndromes*. New York: Oxford University Press; 2011. p. 207-237.
 - 23) Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010;10:260-270.
 - 24) Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-1958.

Abstract

Anti-amphiphysin antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome with a longitudinally extensive spinal cord lesion of the dorsal column

Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Naoyuki Hara, M.D.^{1,2)}, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Hirotaka Iwaki, M.D.^{1,3)}, Yutaka Shimoe, M.D.¹⁾, Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Present address: Department of Neurology, Hiroshima City Hospital

³⁾Present address: Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

A 53-year-old woman was admitted to our hospital because of gait disturbance and paresthesia of the lower extremities. She also had marked deep sense impairment in her lower limbs. Cervical MRI showed a longitudinally extensive spinal cord lesion of the dorsal column at levels C1–T11. The findings of cerebrospinal fluid examination, including the IgG index (0.65), were normal. Serum anti-AQP4 antibody was negative, but anti-amphiphysin antibody was positive. Electrophysiological examinations suggested the presence of lesions in the dorsal column of the spinal cord and dorsal root ganglion (DRG). Enlargement of and fluorodeoxyglucose accumulation in her left parasternal lymph node was observed on contrast-enhanced CT and PET-CT, respectively. The lymph node biopsy was underwent by using thoracoscopy. The metastasis of carcinoma was pathologically confirmed. Although the primary tumor was not detected on PET-CT re-examination, immunostaining of the biopsied lymph node specimen was positive for both the progesterone receptor and estrogen receptor. On the basis of these findings, the patient was diagnosed with paraneoplastic neurological syndrome due to potential breast cancer. The disorder is an immunological subacute sensory neuropathy with a longitudinally extensive spinal cord lesion of the dorsal column and a DRG lesion.

(Clin Neurol 2014;54:572-576)

Key words: anti-amphiphysin antibody, breast cancer, subacute sensory neuropathy, longitudinally extensive spinal cord lesion of the dorsal column, dorsal root ganglion