

## 症例報告

多系統萎縮症に類似した多彩な中枢神経症状を呈し、  
免疫治療に反応した抗 Ma2 抗体陽性の 1 例白石 渉<sup>1)\*</sup> 岩永 育貴<sup>1)</sup> 山本 明史<sup>1)</sup>

要旨：症例は 70 歳の男性である。来院 5 ヶ月前から下肢の動作緩慢を自覚、症状は徐々に進行し、4 週間前に独歩で前医入院、2 週間前から歩行不能となり当院入院となった。下肢優位の脱力と感覚異常、歯車様固縮、ジストニアを呈し、起立性低血圧と膀胱直腸障害もみとめた。採血、髄液検査は異常なく、脳波検査で鋭波をみとめた。頭部、脊髄 MRI に異常はなかった。自己免疫の関与をうたがい免疫治療を施行、症状の改善をえて、歩行可能となった。後日、抗 Ma2 抗体陽性が判明した。抗 Ma2 抗体陽性神経障害では辺縁系脳炎の他にレム睡眠時行動異常やパーキンソニズムを呈することがあり、積極的にうたがい、検査をおこなうことが必要である。

(臨床神経 2015;55:96-100)

Key words：多系統萎縮症、パーキンソニズム、自律神経障害、抗 Ma2 抗体、免疫治療

## はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、中高年に好発する孤発性、進行性の神経変性疾患であり、パーキンソニズムと小脳症状、自律神経障害を特徴とする。MSA の病因はいまだ明らかとはなっていないが、炎症が MSA の神経変性に関与するという報告<sup>1)</sup>や、MSA に対して免疫治療が有効であったとする報告<sup>2)</sup>があり、MSA の発症要因の一つに免疫応答の関与が考えられている。一方、Ma2 は精巣と脳全体、とくに脳幹、中脳、基底核、視床、辺縁系、脳神経核、前頭葉皮質、小脳核に多く分布する細胞内蛋白である<sup>3)</sup>。抗 Ma2 抗体は傍腫瘍症候群の患者にみとめられる抗神経抗体であり、辺縁系脳炎を生じることが多い。抗 Ma2 抗体陽性の患者では、辺縁系脳炎の他にも、核上性注視麻痺、記憶障害、内分泌障害などの多彩な症状も出現することが知られている<sup>4)</sup>。今回われわれは、亜急性に進行するパーキンソニズム、自律神経障害、感覚障害などの多彩な神経症状を呈し、当初は多系統萎縮症をも鑑別に挙げたが、免疫治療に反応し、抗 Ma2 抗体が陽性であった症例を経験した。

## 症 例

症例：70 歳、男性

主訴：四肢の動かしにくさとじんじん感

既往歴：64 歳時に胃癌に対して噴門部胃切除術、その際に慢性心房細動を指摘されたが抗凝固薬は開始されていない。67 歳時に亜急性連合性脊髄変性症による下肢のじんじん感

が出現し、ビタミン B12 製剤で改善した。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙なし、飲酒は 64 歳まで 3 合/日。

現病歴：来院 5 ヶ月前から両下肢の動かしにくさ、じんじん感を自覚していた。亜急性連合性脊髄変性症の既往があり、ビタミンの血中濃度は正常範囲であったがビタミン剤の投与を開始された。しかし症状の改善はなく、むずむず足症候群をうたがわれプラミベキソールによる治療を開始された。その後も症状は改善なくしだいに進行し、来院 4 週間前に前医に精査入院となった。入院後も体の動かしにくさの症状は進行し、2 週間後にはベッド上臥床の状態となり、寝返りも不可能となった。原因精査目的に当院に救急搬送となった。

入院時現症：一般身体所見は身長 178 cm、体重 61.5 kg であった。血圧は臥位で 104/60 mmHg、座位で 80/50 mmHg と起立性低血圧をみとめた。脈拍は 70/分 で不整、体温 36.5°C であった。一般理学所見は上腹部正中に手術痕をみとめるのみであった。神経学的所見は意識清明だが本人は頭に霧がかかったようであると訴えていた。眼球運動では衝動性眼球運動を認めたが、眼振や運動制限はなかった。対光反射は両側で迅速であった。声は小声で、軽度の酪酊様の構音障害をみとめた。両上肢は軽度の筋力低下があり、握力は右で 17 kg、左で 15 kg であった。四肢のトーヌスは左優位の歯車様固縮、寡動をみとめた。また、左手は伸展位で固定し、ジストニア肢位であり、把握動作困難だったが、掌に触覚刺激を加えると把握動作可能となり、sensory trick の所見であった。両下肢は中等度の筋力低下があった。寡動と動作緩慢のため、ベッド上臥床の状態で、おき上がり動作、寝返り動作は不可能で

\*Corresponding author: JCHO 九州病院神経内科 [〒 806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1]

<sup>1)</sup> JCHO 九州病院神経内科

(受付日：2014 年 4 月 16 日)

あった。感覚系では四肢の遠位優位の温痛覚、振動覚の低下をみとめた。腱反射は左右差なく正常で、アキレス腱反射のみ減弱していた。Babinski 反射、Chaddock 反射は両側で陽性であった。自律神経系では腹部以下の発汗低下をみとめ、排便困難を自覚していた。尿は前医入院中からカテーテルを留置されており、自尿の無い状態であった。寡動のために身体活動は非常に制限され、入院時の Barthel index は 5/100 であった。

検査所見：血液検査では、血算は MCV をふくめて正常範囲であった。その他凝固系検査、一般生化学的検査も特記すべき異常所見はみとめなかった。前医にて複合ビタミン製剤の経静脈投与をされていたため、ビタミンの測定はおこなっていない。その他、リウマチ因子、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗アセチルコリンレセプター抗体、抗 glutamate decarboxylase 抗体、antineutrophil cytoplasmic antibody、アンギオテンシン転換酵素はすべて陰性もしくは正常範囲内であった。血中の銅、セルロプラスミンも正常範囲内であった。髄液検査を施行したところ、髄圧は 110 mm H<sub>2</sub>O と上昇無く、細胞数は 1/μl (単核球 100%)、蛋白は 35 mg/dl、糖は 59 mg/dl (同時血糖 69 mg/dl) と、特記すべき異常はなかった。脳波検査では前頭部優位の高振幅鋭波が出現していた (Fig. 1)。神経伝導検査では、左腓骨神経で運動神経伝導速度の軽度低下 (39.6 m/s, 正常: >40 m/s) 以外には、神経伝導速度、活動電位の振幅、遠位潜時、F 波潜時は正常範囲内であった。針筋電図検査では、神経原性変化、筋原性変化のいずれもみとめなかった。上下肢の運動誘発電位検査では潜時の延長はなかった。体性感覚誘発電位は施行していない。頭部 MRI 検査では、脳幹、小脳や被殻の萎縮をみとめず、明らかな異常を指摘できなかった (Fig. 2)。頸髄、胸髄、腰髄 MRI も特記すべき所見はなかった。全身の造影 CT 検査では腫瘍性病変をみだせなかった。MIBG 心筋シンチグラフィでは取り込みの低下をみとめず、その他、脳血流シンチグラフィ、精巣の

エコー検査では異常をみだせなかった。

入院後経過：亜急性進行性のパーキンソニズムの所見と自律神経障害をみとめ、小脳症状が示唆される身体所見を呈しており、当初は MSA も鑑別に考慮した。しかし、進行が急速であること、四肢の脱力をともなうこと、脳波異常を有すること、頭部 MRI で異常をみとめないことなどが、MSA としては非典型的と考えた。プラミベキソールを中止したうえで、治療として L-dopa 600 mg/日を開始したが、症状の改善は乏しかった。髄液検査、一般血液検査、頭部 MRI 検査は正常であったが、自己免疫介在性の病態である可能性を考え、ステロイドパルス治療 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日、3 日間) を施行した。後療法は追加しなかった。施行終了翌日から左手のジストニアは消失し、四肢の固縮・寡動が軽度改善、自力での座位保持が可能となり、体位による血圧変動も消失した。パーキンソニズムの改善にともない下肢の脱力と感覚障害も改善をみとめ、神経伝導検査において異常が乏しいことと合わせて、これらの症状にはパーキンソニズムの関与がうたがわれた。膀胱直腸障害は残存した。一部症状がステロイド治療に反応したため、さらに抗体を提出、抗 Ma2 抗体が陽性であった。抗 Hu、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 CV2 抗体は陰性だった。抗 Ma1 抗体は測定していない。結果判明後、2 回目のステロイドパルス治療を施行し、つまり立ち可能な程度まで体動は改善、Barthel index は 25/100 まで改善した。しかし、胸椎の圧迫骨折を発症したためにステロイド治療の継続は断念、大量ガンマグロブリン療法 (0.4 g/kg/日を 5 日間) を施行した。施行後、体動はさらに改善し、歯車様固縮も軽減、杖なしで 50 メートルの歩行が可能となった。診察上、下肢の発汗障害も改善した。膀胱直腸障害は残存し、排便は下剤で調節、排尿は尿道カテーテルの留置が必用だった。最終的に Barthel index は 45/100 まで改善し、リハビリ病院へ転院した (Fig. 3)。

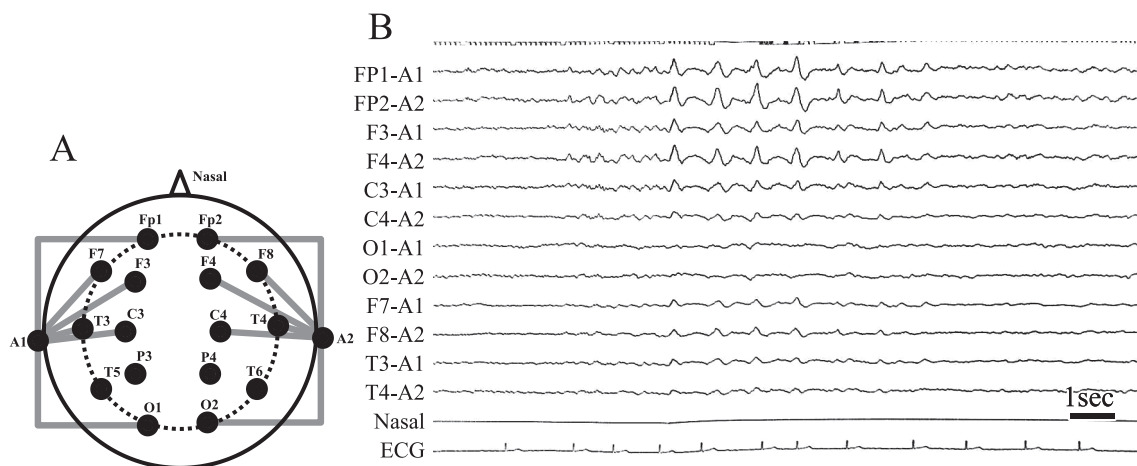


Fig. 1 Electroencephalography.

(A) Pattern of electroencephalography electrodes. Reference electrodes were placed over the bilateral earlobes and others over the whole head as shown. (B) Electroencephalography traces recorded from pairs of electrodes as described in (A). The bottom trace is the electrocardiogram (ECG). A1: left ear, A2: right ear. Electroencephalography showed high amplitude sharp waves in the frontal region.

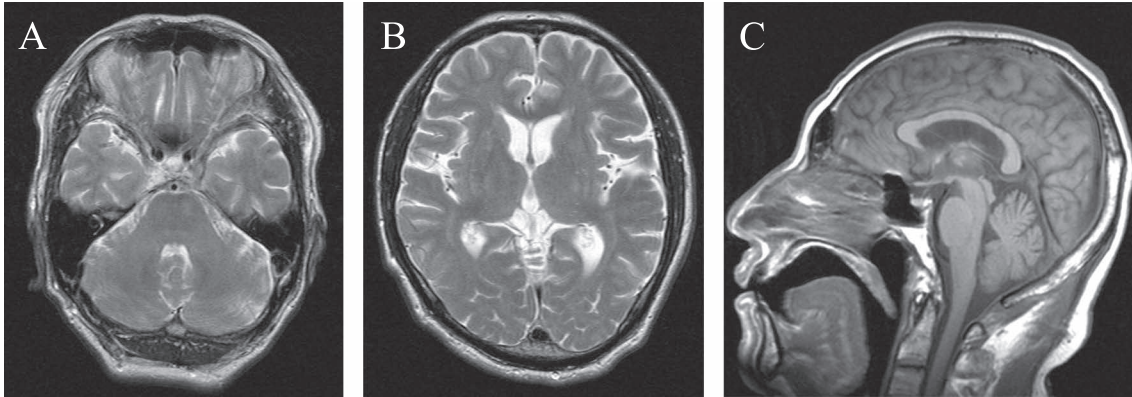


Fig. 2 Brain magnetic resonance (MR) images.

T<sub>2</sub> weighted images of axial (axial, 3.0 T; TR, 3,200 ms; TE, 99 ms) (A, B) and T<sub>1</sub> weighted image of sagittal (sagittal 3.0 T; TR, 450 ms; TE, 12 ms) (C) brain MR images through the pons, putamen, and cerebellum. MR images revealed no abnormalities such as atrophy of the putamen, pons, or cerebellum.

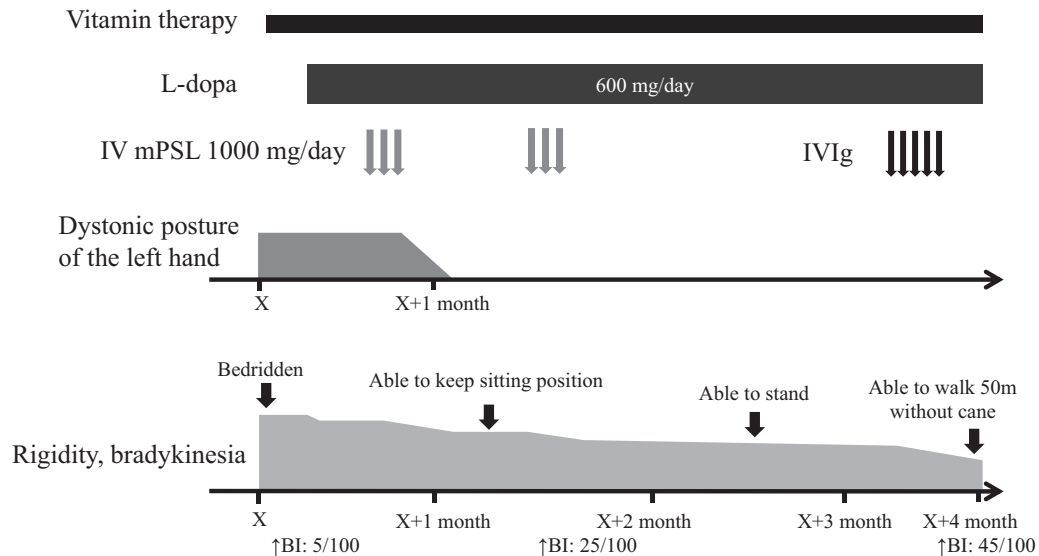


Fig. 3 Clinical course.

From top to bottom; vitamin complex was administered during the patient's previous hospitalization. Upon admission to our hospital, L-dopa was administered. Following these treatments, we administered two courses of intravenous methylprednisolone pulse therapy (IV mPSL) and one course of intravenous immunoglobulin therapy (IVIg), which improved the symptoms of rigidity, bradykinesia, and dystonia. The bottom illustration is the Barthel index (BI) over a 4-month period from admission. X: day of admission.

## 考 察

本症例は約2週間の経過で急速にパーキンソニズムが進行し、独歩可能な状態からベッド上臥床にいたった。診察所見では著明なパーキンソニズムと自律神経障害をみとめ、当初はMSAも鑑別に挙げた。しかし、進行が急速であったこと、髄液検査所見は正常であったものの脳波異常をともなってい

たこと、頭部MRI画像所見と脳血流シンチグラフィ所見に異常をみいだせなかったこと、ステロイド治療により症状の改善をえられたことから、抗神経抗体を追加で測定し、抗Ma2抗体が陽性であった。本症例は、30歳以降に発症した自律神経障害とL-dopa不応性のパーキンソニズムを呈しており、probable MSAの診断基準<sup>5)</sup>を満たす。しかしながら、MSAを示唆する付随的特徴の一つであるMRI画像での異常<sup>5)</sup>を有し



ていなかったことが、MSA の診断をうたがう一つの理由となった。本症例でみいだされた抗 Ma2 抗体に関して考察する。Ma2 は精巣と脳全体に分布し、とくに脳幹、中脳、基底核、視床、辺縁系、脳神経核、前頭葉皮質、小脳核に多く分布する細胞内蛋白である<sup>3)</sup>。抗 Ma2 抗体は、古典的抗体とも呼ばれ、一般的には傍腫瘍性の辺縁系脳炎、脳幹症状、失調症をきたすとされている<sup>4)</sup>。しかしながら、その臨床症状は多彩であり、レム睡眠時行動異常<sup>6)</sup>、パーキンソニズムや小脳失調症状<sup>7)</sup>、末梢神経障害<sup>8)</sup>や運動ニューロン疾患様所見<sup>9)</sup>などの多彩な症状を呈することがある。Dalmau らは、抗 Ma2 抗体陽性脳炎 38 例の検討において、症候として辺縁系脳炎症状が 79% に、脳幹症状が 74% に、間脳症状が 38% にみられ、その他の症状としては構音障害が 10 名に、食思不振が 8 名に、パーキンソニズムが 3 名にみとめられたとしており、多彩な症状を呈することを報告している<sup>4)</sup>。本症例においては、起立性低血圧や発汗障害、パーキンソニズムなど、免疫治療により改善した一部症状は自己免疫的機序で生じたものと推測され、その原因として抗 Ma2 抗体の関与がうたがわれた。多系統萎縮症に対して大量ガンマグロブリン投与をおこなうことで、unified MSA rating scale の改善と脳萎縮の進行抑制がえられたことが示唆される報告<sup>2)</sup>もあり、同文献の中では自己抗体については検討されていないものの、筆者らは多系統萎縮症に何らかの炎症が関与している可能性を述べている。この論文の症例の一部には、本症例のように自己免疫介在性の病態が関与する症例がふくまれていた可能性も考えられる。また、本症例は、経過中に施行した全身の造影 CT 検査、エコー検査などでは明らかな腫瘍性病変をみいだすことはできなかったが、抗 Ma2 抗体陽性神経障害は腫瘍性病変との関連性が非常に強く、抗 Ma2 抗体陽性の神経障害患者において、腫瘍性病変がみいだされないものは 4% とされる<sup>10)</sup>。抗 Ma2 抗体陽性神経障害の腫瘍としては精巣腫瘍、耳下腺癌、乳癌、肺癌、大腸癌などの頻度が高いとされる<sup>4)8)11)</sup>。本症例は腫瘍性病変の胃癌の既往があるものの、入院中の検査における検索では明らかな再発所見はみとめなかった。前述のように抗 Ma2 抗体陽性神経障害は腫瘍性病変との関連が深く、本邦においても、久保田ら<sup>12)</sup>は、抗 Ma2 抗体陽性神経障害の患者において、神経症状の発症から 11 ヶ月後に精巣腫瘍をみいだされた症例を報告しており、本症例においても、現時点で腫瘍性病変はみいだされていないが、定期的な精巣エコー、画像検査などによる腫瘍性病変の検索をおこなっている。本症例における抗 Ma2 抗体の出現が過去の胃癌の影響によるものか、未発見の腫瘍性病変が隠れているのか、もしくは非腫瘍性の抗体なのかは不明であった。また、Ma2 は細胞内蛋白であるため、一般に抗 Ma2 抗体陽性の神経障害では免疫治療に対する反応性は乏しく、免疫治療の効果のある例は全症例の 3 分の 1 程度とされている<sup>13)</sup>。しかし、抗 Ma2 抗体陽性神経障害においては、早期の治療介入により神経学的予後が改善されるとされ<sup>14)</sup>、早期の治療が必要である。本症例は来院の 5 ヶ月前から歩行状態の不良をみとめ、免疫治療により部分的な改善はえられたものの、パーキンソニズム、

自律神経症状は残存した。本症例のように、非典型的で急速な経過をたどるパーキンソン症候群の症例では、抗 Ma2 抗体をふくめた自己免疫性疾患の可能性も考慮し、早期治療により予後が改善されることから、慎重かつ迅速に検査を進めてく必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 204 回日本神経学会九州地方会で発表し、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) Stefanova N, Reindl M, Neumann M, et al. Microglial activation mediates neurodegeneration related to oligodendroglial alpha-synucleinopathy: implications for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:2196-2203.
- 2) Novak P, Williams A, Ravin P, et al. Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol* 2012;12:131.
- 3) Lein ES, Hawrylycz MJ, Ao N, et al. Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 2007;445:168-176.
- 4) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
- 5) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
- 6) Compta Y, Iranzo A, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep* 2007;30:767-769.
- 7) Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339-348.
- 8) Hoffman LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma2 and anti-Ta2 associated paraneoplastic neurological syndrome: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:767-773.
- 9) Waragai M, Uchibori A, Fukushima T, et al. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:111-113.
- 10) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 11) Votlz R, Gultekin HG, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-1795.
- 12) 久保田昭洋, 田島孝士, 成川真也ら. 短期記憶障害を呈し抗 Ma2 抗体、抗 GluRe2 抗体陽性で、後に精巣腫瘍をみとめた傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例. *臨床神経* 2012;52:666-671.
- 13) 山本知孝, 辻 省次. 抗 Ma2 抗体と傍腫瘍性脳炎. *神経内科* 2008;69:359-366.
- 14) Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68:900-905.

**Abstract****A case of an anti-Ma2 antibody-positive patient presenting with variable CNS symptoms mimicking multiple system atrophy with a partial response to immunotherapy**Wataru Shiraishi, M.D.<sup>1)</sup>, Yasutaka Iwanaga, M.D.<sup>1)</sup> and Akifumi Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, JCHO Kyushu Hospital

A 70-year-old man with a 5-month history of progressive bradykinesia of the bilateral lower extremities was admitted to our hospital. At the age of 64, he underwent proximal gastrectomy for gastric cancer. He also had a history of subacute combined degeneration of the spinal cord since the age of 67, which was successfully treated with vitamin B12 therapy. Four weeks before admission to our hospital, he admitted himself to his former hospital complaining of walking difficulty. Two weeks later, however, his symptoms progressed rapidly; he was immobilized for two weeks and did not respond to the vitamin therapy. On admission to our hospital, he showed moderate paralysis of the lower extremities, cog-wheel rigidity of the four extremities, and dystonic posture of his left hand. He also showed orthostatic hypotension and vesicorectal disorders. Blood examination and cerebrospinal fluid analysis revealed no remarkable abnormalities. Electroencephalography showed frontal dominant, high voltage, sharp waves. His brain and spinal MRI revealed no notable abnormalities. We suspected autoimmune disease and commenced one course of intravenous methylprednisolone therapy, resulting in improvement of the parkinsonism and orthostatic hypotension. Based on these results, we investigated possible neural antigens and detected anti-Ma2 antibody. In addition to limbic encephalitis, anti-Ma2 antibody-positive neural disorders are characterized by rapid eye movement sleep behavior disorders or parkinsonism. Here, we report an anti-Ma2 antibody positive patient presenting variable CNS symptoms mimicking multiple system atrophy, who responded to immunotherapy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:96-100)

**Key words:** multiple system atrophy, parkinsonism, autonomic dysfunction, anti-Ma2 antibody, immunotherapy