

## 症例報告

## 抗 amphiphysin 抗体が陽性であり，甲状腺濾胞腺腫を合併した 亜急性小脳失調症の 1 例

蛭薙 智紀<sup>1)5)</sup>\* 佐藤 勝紀<sup>2)6)</sup> 藤野 雅彦<sup>3)</sup>  
田中 恵子<sup>4)7)</sup> 後藤 洋二<sup>1)</sup> 真野 和夫<sup>1)</sup>

要旨：症例は 61 歳の女性である。20 代より甲状腺腫大を指摘されていた。2015 年 6 月末より転倒するようになり，歩行困難となったため 8 月中旬に入院した。入院時，四肢および体幹の失調のため座位保持が困難であり，頸部に振戦をみとめた。抗神経抗体の中で抗 amphiphysin 抗体 (AMPH-Ab) が陽性であり，髄液蛋白，IgG Index が上昇していた。検索した限り甲状腺以外に腫瘍をみとめず，甲状腺腫瘍の切除標本では組織型は濾胞腺腫であった。免疫療法により髄液中の蛋白，IgG Index は低下し，治療後は小脳失調症状の進行はみられなかった。亜急性小脳失調症が疑われた場合，AMPH-Ab の測定を考慮すべきである。

(臨床神経 2016;56:769-772)

Key words：抗 amphiphysin 抗体，亜急性小脳失調症，傍腫瘍性神経症候群，甲状腺濾胞腺腫

## はじめに

抗 amphiphysin 抗体 (AMPH-Ab) は stiff-person 症候群，辺縁系脳炎などの傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) との関連が報告されている<sup>1)</sup>が，亜急性小脳失調症との関連は明らかでない。また AMPH-Ab に関連した PNS では乳癌や肺小細胞癌合併の頻度が高い<sup>1)</sup>が，悪性腫瘍の合併をみとめず神経症状を呈する症例もある<sup>2)</sup>。今回，甲状腺濾胞腺腫以外の腫瘍をみとめず，AMPH-Ab が陽性であった亜急性小脳失調症の症例を報告する。

## 症 例

症例：61 歳，女性

主訴：歩行困難

既往歴：20 歳代より甲状腺腫大を指摘され，増大傾向であったが手術を希望しなかったため経過観察となっていた。54 歳時に大腸癌の手術を行い，5 年間の経過観察で再発なく通院終了となっていた。

家族歴：神経疾患，自己免疫疾患の家族歴なし。

現病歴：2014 年 12 月中旬階段から転落し，足趾を骨折し入院した。リハビリにより歩行可能となり，2015 年 4 月に営業職に復職した。同年 6 月下旬膝折れ症状が出現し，転倒するようになった。7 月上旬に呂律困難が生じ，7 月下旬に他院に入院した。小脳失調が疑われるも原因不明であり，精査目的に 8 月下旬に当院へ転院した。

入院時現症：体温 36.5°C，血圧 101/73 mmHg，脈拍 72/分であり，左甲状腺腫大以外に一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的には意識は清明，発語は小声で不明瞭であり，頸部に振戦をみとめた。明らかな眼振をみとめず，その他の脳神経所見にも異常はなかった。運動系では上肢筋力は正常であり，両下肢に MMT 4/5 の筋力低下をみとめた。表在感覚，位置覚，振動覚に明らかな異常をみとめなかった。腱反射は上下肢とも軽度亢進し，両側の Babinski 徴候が陽性であった。指鼻試験，膝踵試験は左側優位に両側拙劣であった。手すりの補助により座位を保てたが，独力で座位を保持することはできず，立位や歩行は不能であった。改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 28 点であった。

\*Corresponding author: 大垣市民病院神経内科 [〒 503-8502 岐阜県大垣市南畑町 4 丁目 86 番地]

<sup>1)</sup> 名古屋第一赤十字病院神経内科

<sup>2)</sup> 名古屋第一赤十字病院内分泌内科

<sup>3)</sup> 名古屋第一赤十字病院病理部

<sup>4)</sup> 金沢医科大学神経内科

<sup>5)</sup> 現：大垣市民病院神経内科

<sup>6)</sup> 現：岡崎市民病院内分泌・糖尿病内科

<sup>7)</sup> 現：新潟大学脳研究所細胞神経生物学

(Received August 22, 2016; Accepted October 4, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000939

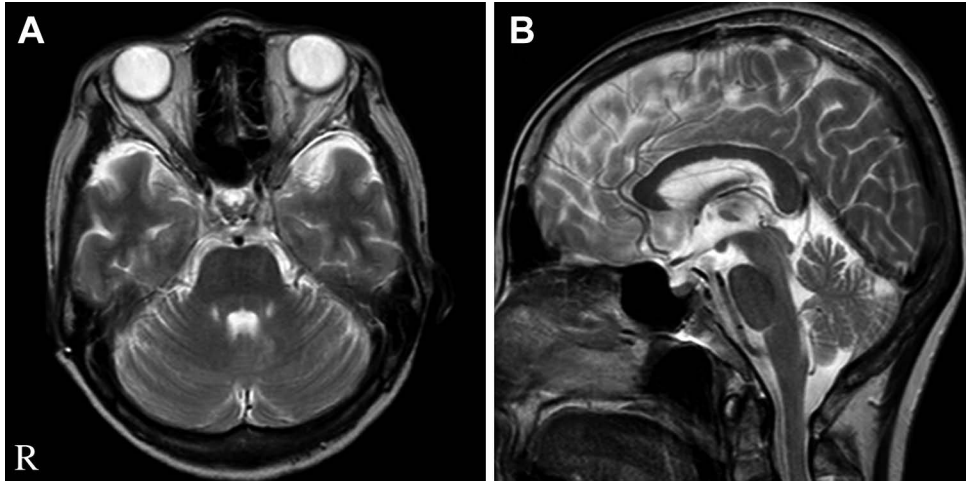


Fig. 1 Brain MRI.

T<sub>2</sub>-weighted images did not show cerebellar atrophy (A, axial, 1.5 T, TR 4,454 ms TE 100 ms; B, sagittal, 1.5 T, TR 3,897 ms, TE 100 ms).

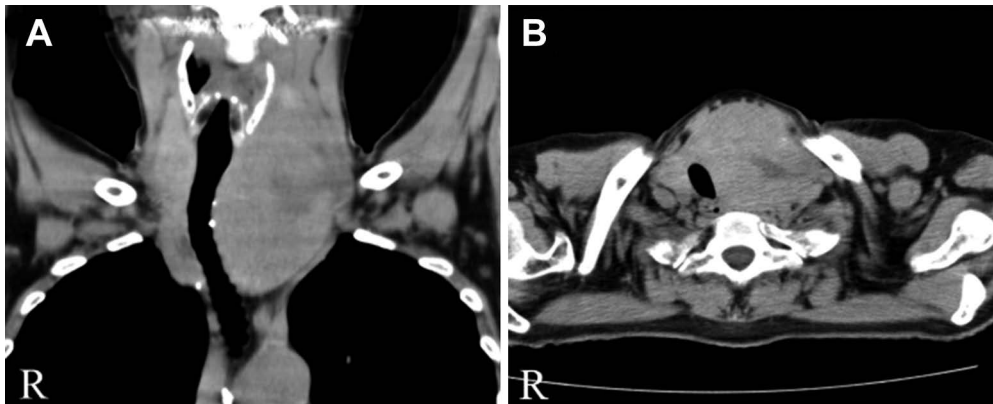


Fig. 2 Neck and chest CT scans.

Contrast-enhanced CT scans revealed a left thyroid mass compressing the trachea (A, coronal; B, axial).

検査所見：一般血液検査に特記すべき所見なく，甲状腺機能，ビタミンB1，ビタミンB12，葉酸は正常範囲であった．免疫学的には抗核抗体80倍，抗サイログロブリン抗体105 IU/ml，抗SS-A/Ro抗体347 U/mlと上昇しており，抗GAD抗体，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は陰性であった．腫瘍マーカーではCEA，CA19-9，CA-125，カルシトニンは正常範囲であり，サイログロブリン500 ng/ml以上と上昇していた．髄液検査では細胞数3/μl（単核球100%），糖60 mg/dlと正常であり，蛋白77 mg/dl，IgG Index 1.24と上昇し，オリゴクローナルバンドが陽性であった．頭部MRIでは小脳に萎縮をみとめず（Fig. 1），脳血流シンチでも小脳の血流低下はみられなかった．また脳波，神経伝導速度検査，針筋電図，脊髄MRIは異常をみとめなかった．全身検索のために行ったCTでは甲状腺左葉に気管を圧排する長径55 mmの腫瘍をみとめた（Fig. 2）．上部消化管内視鏡，骨盤MRIでは腫瘍性病変をみとめず，FDG-PETでは甲状腺や他臓器に明らかな集積はみられなかった．

入院後経過：PNSを疑い血清の抗神経抗体を測定したところ，抗Yo抗体，抗Hu抗体，抗Ri抗体，抗CV2抗体，抗Tr抗体，抗Ma-2抗体は陰性であったが，AMPH-Abが陽性であった．測定はamphiphysin蛋白を抗原としたドットプロット法により行った．甲状腺腫瘍による気道閉塞の恐れがあり，また他臓器に腫瘍をみとめなかったことから，第26病日甲状腺左葉切除を行った．切除標本は境界明瞭な濾胞性腫瘍であり，周囲組織への浸潤や脈管侵襲の所見をみとめなかったことから，甲状腺濾胞腺腫と診断した（Fig. 3）．第37病日よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1 g/日×3日間を2コース），免疫グロブリン大量療法（ガンマグロブリン400 mg/kg/日×5日間），シクロフォスファミドパルス療法（シクロフォスファミド750 mg/m<sup>2</sup>×1日間）を行った．治療後は小脳失調症状に進行をみとめず，髄液蛋白49 mg/dl，IgG Index 0.62と低下し，抗核抗体は陰性となった．オリゴクローナルバンドは治療後も陽性であった．残存する失調および下

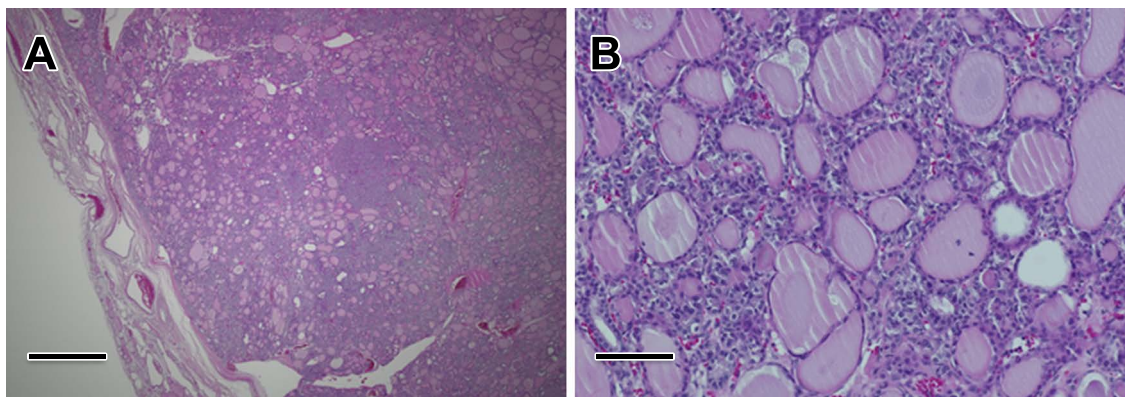


Fig. 3 A histopathological examination of the thyroid biopsy specimen.

Hematoxylin–eosin staining revealed the follicular proliferation of thyroid cells. Tumor invasion of vessels or surrounding tissues was not observed (A, bar = 1,000 μm; B, bar = 100 μm).

肢筋力低下に対しリハビリを行ったが、立位や歩行には至らなかった。第 70 病日の頭部 MRI でも小脳に明らかな萎縮をみとめず、第 117 病日リハビリ継続目的に転院した。その後も腫瘍検索を行ったが、2016 年 3 月の時点で悪性腫瘍の合併はみられていない。

## 考 察

本例は国際診断基準<sup>3)</sup>における“classical syndromes”の一つである亜急性小脳失調症を呈し、“well characterised onconeural antibodies”の一つである AMPH-Ab が陽性であることから、“definite PNS”に該当した。検索した限り甲状腺濾胞腺腫以外の腫瘍性病変をみとめず、悪性腫瘍との関連は明らかでなかった。本例では、以下の 2 点が重要であると考えた。

第一に、亜急性小脳失調症は AMPH-Ab に関連し生じ得ることが示された。AMPH-Ab は 1993 年に乳癌を伴った stiff-person 症候群の患者で最初に見出された抗体である<sup>4)</sup>が、現在では多彩な神経症状と関連することが明らかとなっている。63 例の AMPH-Ab に関連した PNS の報告<sup>1)</sup>では、33 例でニューロパチー、19 例で脳炎、17 例で脊髄炎、18 例で stiff-person 症候群、11 例で小脳失調を伴っており、小脳失調を呈した 11 例は全例でニューロパチーや脳炎など他の神経症状を伴っていた。本例で特徴的であったのは、Babinski 徴候陽性や下肢の筋力低下といった錘体路障害の合併を示唆する所見をみとめたものの、ニューロパチーや脳炎、stiff-person 症候群といった AMPH-Ab に関連した PNS に典型的な臨床像を呈さず、亜急性小脳失調症の経過を示した点である。亜急性小脳失調症では抗 Yo 抗体や抗 Hu 抗体、抗 Tr 抗体、抗 Ri 抗体といった抗神経抗体が陽性となる頻度が高い<sup>5)6)</sup>が、これらの抗体が陰性であったばあい、AMPH-Ab の測定を考慮すべきであると考えられた。

第二に、AMPH-Ab は、悪性腫瘍と関連せず神経症状を引き起こす可能性が示唆された。AMPH-Ab は乳癌や肺癌など

の悪性腫瘍と関連した PNS で検出されることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。しかし近年の報告<sup>2)</sup>では、AMPH-Ab が陽性であり stiff-person 症候群以外の神経症状を呈した 20 例において、13 例では悪性腫瘍の合併はみられず、本例においても観察期間内に悪性腫瘍の合併はみられなかった。悪性腫瘍と関連せず神経症状が生じる機序として、以下の二つの可能性を考える。一つ目は、AMPH-Ab は良性腫瘍によっても PNS を生じる可能性である。これまでに甲状腺の良性腫瘍と関連した PNS の報告はなく、本例の甲状腺濾胞腺腫と亜急性小脳失調症との関連は不明である。しかし、腫瘍の合併がみられなかった症例において、腫瘍検索で見落とされやすい良性腫瘍が PNS に関与していた可能性があると考えた。二つ目の可能性として、AMPH-Ab は腫瘍と関連せず、抗体自体の働きにより神経症状を引き起こす場合があると推測する。抗 Hu 抗体や抗 Yo 抗体といった多くの細胞内抗原に対する自己抗体は、PNS の診断には有用であるが、抗体自体が神経症状発現に直接的には関与しない<sup>6)7)</sup>のに対し、AMPH-Ab は神経終末に取り込まれ、GABA の放出を抑制することが動物実験で示されている<sup>8)</sup>。そのため、腫瘍と関連しない何らかの要因で AMPH-Ab が産生され、自己免疫機序により神経症状を引き起こす可能性があると考える。本例では免疫療法後に AMPH-Ab の再検は行えていないが、髄液所見の改善、抗核抗体の陰転化をみとめたことから、AMPH-Ab の作用が減弱したことで小脳失調の進行が抑制されたものと考えた。

結論として、亜急性小脳失調症は AMPH-Ab に関連し生じ得ることが示され、AMPH-Ab は悪性腫瘍と関連せず神経症状を引き起こす可能性が示唆された。臨床的に亜急性小脳失調症が疑われた場合、明らかな悪性腫瘍の合併がなくとも AMPH-Ab の測定を考慮すべきであると考えられた。

本報告の要旨は、第 144 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、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) Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
- 2) Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2014;274:209-214.
- 3) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経* 2010;50:371-378.
- 7) Sillevius Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995;45:1873-1878.
- 8) Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 2010;133:3166-3180.

## Abstract

**Subacute cerebellar ataxia with amphiphysin antibody developing in a patient with follicular thyroid adenoma: a case report**

Tomoki Hironagi, M.D.<sup>1)5)</sup>, Katsunori Sato, M.D.<sup>2)6)</sup>, Masahiko Fujino, M.D.<sup>3)</sup>,  
Keiko Tanaka, M.D.<sup>4)7)</sup>, Yoji Goto, M.D.<sup>1)</sup> and Kazuo Mano, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

<sup>2)</sup>Department of Endocrinology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

<sup>5)</sup>Present address: Department of Neurology, Ogaki Municipal Hospital

<sup>6)</sup>Present address: Department of Endocrinology and Diabetes, Okazaki City Hospital

<sup>7)</sup>Present address: Department of Cellular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University

The patient was a 61-year-old woman with thyroid enlargement since her 20s. She began to fall down repeatedly towards the end of June 2015. She was admitted to our hospital in the middle of August because of difficulty in walking. Upon admission, she presented with neck tremor and was unable to maintain a sitting position due to ataxia of the trunk and limbs. We studied serum anti-neuronal antibodies and obtained a positive result for anti-amphiphysin antibody (AMPH-Ab). Cerebrospinal fluid analysis revealed elevated protein levels and IgG index. Other than the thyroid mass, a tumor was not detected. The resected thyroid specimen showed follicular adenoma. After performing immunotherapies, the cerebrospinal fluid protein levels and IgG index decreased, and her ataxia did not progress. When subacute cerebellar ataxia is suspected, studying AMPH-Ab should be considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:769-772)

**Key words:** anti-amphiphysin antibody, subacute cerebellar ataxia, paraneoplastic neurological syndrome, follicular thyroid adenoma