

症例報告

反復する運動失調と呼吸不全を呈し、血漿交換療法が奏効した 傍腫瘍性神経症候群と考えられた1例

近藤 敏行^{1)*} 猪狩 龍佑¹⁾ 佐藤 裕康¹⁾
伊関 千書¹⁾ 石澤 賢一²⁾ 鈴木 匡子¹⁾³⁾

要旨：傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) の治療には癌の治療と免疫療法がある。今回、前立腺癌に対する精巣摘除術1年半後に小脳症状が出現し、免疫療法が繰り返し有効だった80歳男性例を経験した。亜急性に進行する構音障害と歩行障害で発症し、小脳失調と意識障害、呼吸不全を呈した。脳脊髄MRI、髄液検査は異常なく、検索し得た範囲では既知の抗神経抗体は陰性であった。補助換気と経管栄養を要したが、ステロイドパルス療法と単純血漿交換 (plasma exchange; PE) で改善した。その後も前立腺癌進行で死亡するまで、約2ヶ月間隔で3度増悪したが、その度にPEで改善した。前立腺癌に伴うPNSは稀で、免疫療法への反応が繰り返しみられた点が特徴的と考えた。

(臨床神経 2019;59:339-344)

Key words：傍腫瘍性神経症候群，前立腺癌，亜急性小脳変性症，血漿交換療法

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) は腫瘍の直接浸潤や化学療法、放射線療法などによらず、腫瘍の遠隔効果で神経症候が生じる疾患で、病態として自己免疫の機序が考えられている¹⁾²⁾。背景腫瘍は肺小細胞癌や卵巣腫瘍、乳癌が多く報告され³⁾、腫瘍に対する治療や免疫療法が行われる。今回、前立腺癌を背景腫瘍とするPNSと考えられた症例を経験した。周期的な再発や、免疫療法に繰り返し反応性があったことなど特徴的な経過であったため報告する。

症 例

症例：80歳 男性

主訴：歩行障害

既往歴：1990年頃から高血圧症と糖尿病の治療を受けている。2015年4月に前立腺癌に対して両側精巣摘除術を施行された。化学療法やホルモン療法は行われていない。2016年8月に夜盲が出現し、同年9月の検査で視野狭窄と、網膜電図の低下・消失の所見から、腫瘍関連網膜症と診断された。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2016年10月中旬から構音障害と流涎が出現した。続いてふらつきが出現し、1週間の経過で起立困難となって当院へ救急搬送された。急速に進行する神経症状からPNSを疑い、同日入院とした。

入院時現症：身長154 cm、体重51.5 kg、体温36.8°C、血圧187/84 mmHg、心拍数108回/分、一般理学所見に異常を認めなかった。

神経学的所見：意識は清明で、見当識は保たれていた。眼球運動障害や眼振は認めなかったが、網膜症のため視力低下と中心暗点、輪状暗点を認めた。麻痺性および小脳失調性の構音障害があり、催吐反射は消失していた。挺舌は偏倚なく、舌運動は良好であった。嚥下障害はなかった。他の脳神経に異常は認めなかった。四肢で下肢優位に協調運動障害がみられた。座位保持は可能であり、明らかな体幹失調はみられなかった。筋力は保たれ、四肢の腱反射に亢進減弱はみられなかった。病的反射や感覚異常、髄膜刺激徴候は認めなかった。

検査所見：一般血液検査ではHbA1c 6.9%、随時血糖165 mg/dlと耐糖能障害を認めた。肝機能、腎機能、甲状腺機能は正常であった。動脈血液ガス分析では、PaO₂ 58.9 mmHgと低酸素血症を認めたが、CO₂の貯留はなかった。葉酸、ビタミンB1、

*Corresponding author: 山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座神経学分野〔〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2〕

¹⁾ 山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座神経学分野

²⁾ 山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座血液・細胞治療内科学分野

³⁾ 現：東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

(Received October 2, 2018; Accepted April 5, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001234

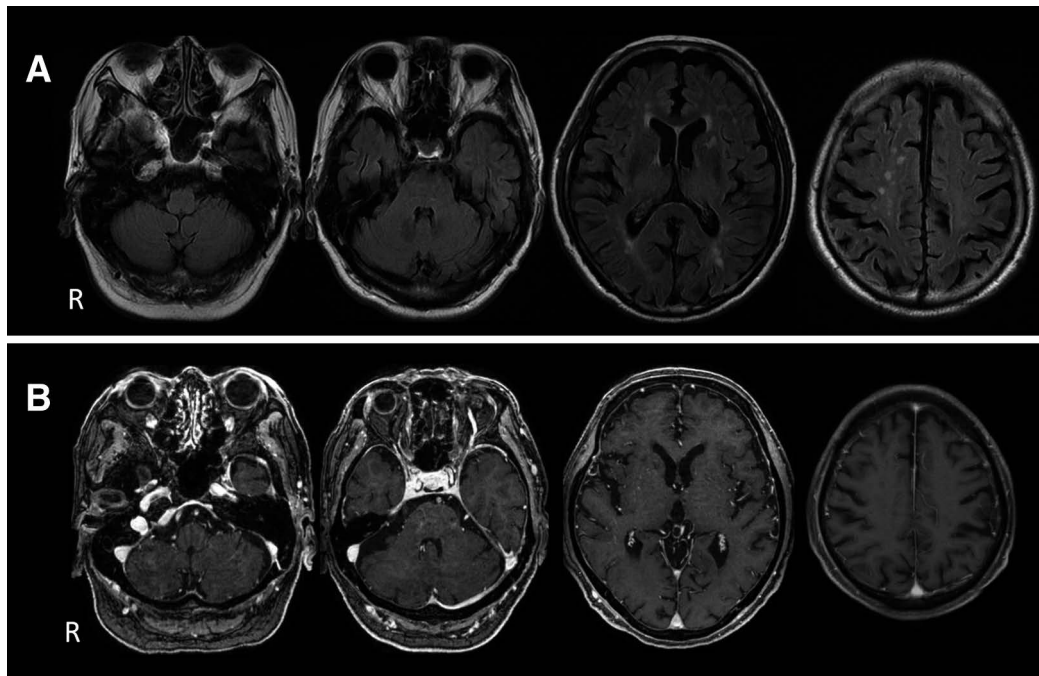


Fig. 1 Brain MRI axial FLAIR images (3 T; TR 11,000 ms, TE 143 ms) (A) and sagittal T₁-weighted images (3 T; TR 8,896 ms, TE 3.4 ms) (B) showed no brain stem or cerebellar atrophy.

B12 は正常で、膠原病を示唆する自己抗体も認めなかった。PSA は 0.082 ng/ml であった。髄液検査では、細胞数 5/μl (単核球 100%)、蛋白 50 mg/dl、IgG index 0.66 と軽度上昇し、糖 107 mg/dl、オリゴクローナルバンドは陰性であった。

頭部 MRI では頭蓋内病変や、小脳、脳幹の萎縮を認めず (Fig. 1)、Tc99-ECD 脳血流シンチグラフィでも小脳の血流低下を認めなかった。脊髄 MRI では異常を認めなかった。胸腹骨盤部造影 CT では右腸骨域のリンパ節腫大を認めた。FDG-PET で同部位と後腹膜リンパ節に集積亢進を認めた。前立腺や肺には集積亢進を認めなかった。

脳波検査では、基礎律動が後頭部優位に 6 Hz と徐波を呈し、α-blocking はみられなかった。明らかにてんかん性突発波は認めなかった。

神経伝導検査では、右正中神経で複合筋活動電位と感覚神経活動電位の振幅低下を認めた。環指比較法で尺骨神経との潜時差を認めたことから、手根部での伝導遅延が示唆された。右尺骨神経、右脛骨神経、右腓腹神経では振幅低下や速度低下、伝導ブロック等の所見は認めなかった。

右脛骨神経刺激での体性感覚誘発電位では、各成分は遅延なく導出され、潜時差の延長は認めなかった。

抗神経抗体について、検査の必要性や保険適用ではないことを家族に説明し、同意を得た上で測定した。既知の神経細胞内抗原に対する抗神経抗体を測定したが、抗 GAD65 抗体、抗 SOX1 抗体、抗 Zic4 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 Ma1 抗体、抗 Amphiphysin 抗体、抗 CV2 (CRMP5) 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Recoverin 抗体は、いずれも陰性であった。神経細胞膜表面抗原に対する抗体として、抗 VGKC

複合体抗体は陰性であった。糖脂質抗体は陰性であった。グルタミン酸受容体抗体、電位依存性カルシウムチャネル自己抗体は測定できなかった。

入院後経過 (Fig. 2, Table 1) : 第 2 病日には車椅子移乗の際に体が前に倒れ込む様子がみられた。体幹失調も出現したと考えられ、次第に座位保持も困難となった。急速に進行する神経症状から PNS を疑い、第 6 病日からステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone; IVMP. メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 × 3 日間) を開始した。しかし、増悪が続き、嚥下障害と意識障害、呼吸不全も出現し悪化した。第 8 病日に非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation; NPPV) を開始し、同日から単純血漿交換 (plasma exchange; PE. 週 2 回、合計 7 回) を開始した (承認番号 第 2018-347 号)。経鼻胃管による経管栄養も要した。血漿交換後は徐々に神経症状が改善し、第 10 病日に NPPV、第 31 病日に経管栄養を離脱した。独歩が可能となり、構音も明瞭となった。

第 80 日病日頃から失調がみられはじめ、徐々に増悪して自立歩行困難となった。第 130 病日から急速に意識状態と呼吸状態が悪化し、NPPV と経管栄養による支持療法を開始した。再度 IVMP と PE を行い、徐々に改善が得られ、第 180 病日には支持療法を離脱した。独歩も可能となった。

第 209 日病日頃から 3 度目の増悪が始まった。支持療法と PE を行い、呼吸、意識、構音障害は改善したが、失調は十分改善せず、独歩はできなかった。

第 293 日病日頃に 4 度目の増悪が始まった。早期に大量ガンマグロブリン療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を行っ

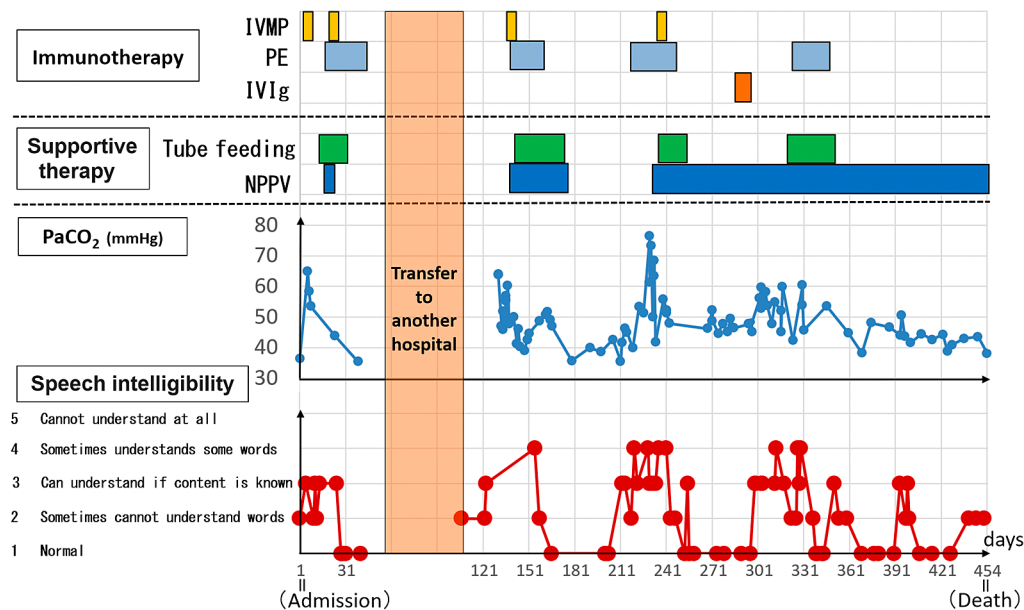


Fig. 2 Clinical course.

After the initial admission, the patient's neurological symptoms subacutely deteriorated. NPPV and tube feeding were necessary. Remarkably, after immunotherapies were performed, the clinical symptoms, PaCO₂, and speech intelligibility improved. However, 50 days following his transfer to another hospital, his symptoms worsened again. Then, he was transferred to our hospital where upon receiving immunotherapies, his symptoms improved again. The same symptoms repeatedly occurred throughout the course of approximately 2 months. PE was performed again that relieved the symptoms. Overall, his symptoms deteriorated four times. He died of prostate carcinoma progression 384 days after the second admission (454 days after the first admission). IVMP = intravenous methylprednisolone, PE = plasma exchange, IVIg = intravenous immunoglobulin, NPPV = non-invasive positive pressure ventilation.

Table 1 The number of days from PE to each symptom improvement in each exacerbation.

Number of exacerbations	The number of days from PE to improvement of each symptom.			
	Unconsciousness	Respiratory failure	Aphagia	Ataxia
Frist exacerbation	1 days	2 days	11 days	21 days
Second exacerbation	12 days	16 days	21 days	37 days
Third exacerbation	15 days	15 days	29 days	28 days
Fourth exacerbation	8 days	12 days	12 days	24 days

PE = plasma exchange.

たが（承認番号 第2018-362号）、神経症状は進行し、第319病日から、PEを開始した。初回は単純血漿交換、2回目から7回目は選択的血漿交換を行い、改善が得られた。4度目の改善後は急速な神経症状増悪がなく経過した。

腫瘍の精査としてFDG-PETを施行し、腹部と骨盤内のリンパ節の集積を認めた（Fig. 3）。リンパ節生検による組織診断を考慮したが、侵襲性があると判断し、行わなかった。病理学的な組織診断はなされなかったが、継続的にPSAが上昇したことから前立腺癌の転移、増悪の状態と考えられた。高齢のため前立腺癌に対する化学療法の適用はないと泌尿器科が判断した。ビカルタミドやエンザルタミドによるホルモン

療法を施行したが、PSA上昇は続いた。汎血球減少を生じ、第454病日に死亡した。病理解剖の承諾は得られなかった。

考 察

本例は、亜急性の小脳失調や構音障害が繰り返し出現した。加えて、小脳症状に引き続いて嚥下障害や意識障害などの脳幹部の機能障害も伴った。また、PSAの上昇や、FDG-PETの所見などから、前立腺癌のリンパ節転移が考えられた。検査し得た範囲では、抗神経抗体は陰性であった。本例の臨床症候は亜急性小脳変性症であり、2004年に報告されたPNS

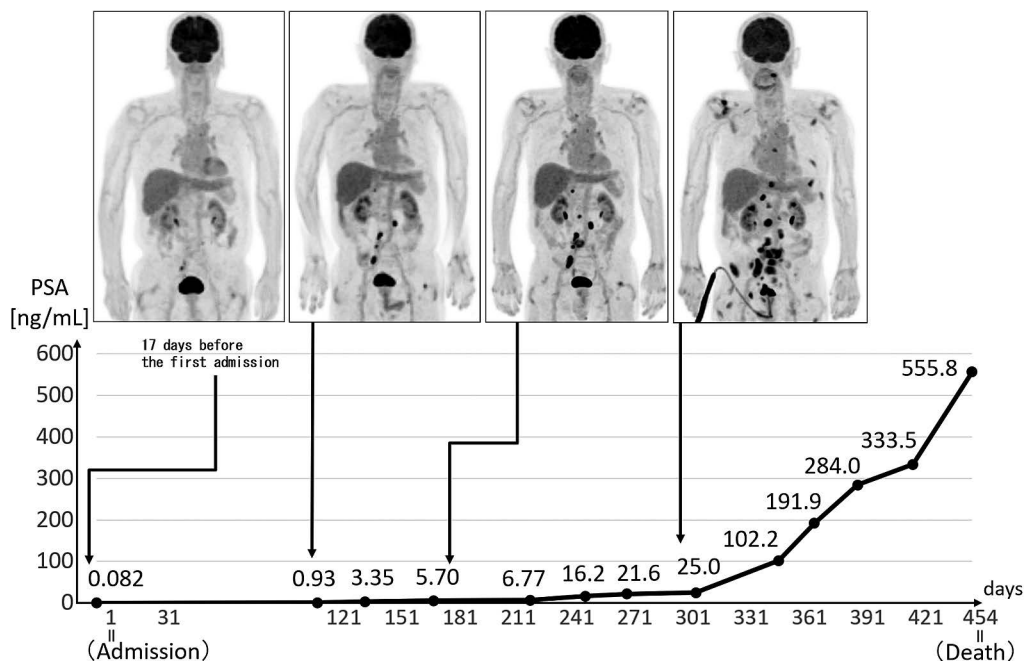


Fig. 3 PSA course and FDG-PET images.

PSA gradually increased. FDG-PET showed accumulation in the lymph nodes that gradually spread, although there was no accumulation in the prostate.

Euronetwork 診断基準に当てはめると, Definite PNS に該当する⁴⁾. PNS 以外の自己免疫性脳炎の可能性は否定できないと考える.

世界における前立腺癌罹患数は2012年に年間約110万人とされ, 本邦でも2013年に74,861人が罹患した. 男性癌の15.0%を占め, 胃癌, 肺癌, 大腸癌に次いで4番目に多い癌である⁵⁾. その一方で, 前立腺癌を背景腫瘍とするPNSは稀である. 過去の前立腺癌によるPNS 37例をまとめた報告では, 前立腺癌の組織型として腺癌が最多で, 次いで小細胞癌が多い. 全体の46%で抗Hu抗体が陽性であるが, 6例は本例と同様に抗神経抗体陰性であった. PNSの臨床病型としては傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD) 9例, 脳脊髄炎8例, 脳幹脳炎5例であった⁶⁾.

前立腺癌を背景腫瘍とするPCDのうち, 臨床像が報告されている既報告7例を表にまとめた(Table 2)^{7)~13)}. 小脳性運動失調に加えて, 複視や嚥下障害, 聴力障害, 筋力低下等, 脳幹障害あるいは他部位の神経症候を伴う症例がみられた. 7例中6例で抗神経抗体が陽性であったが, 抗体の種類に明らかな傾向はみられなかった.

一般的にPNSの治療では背景腫瘍に対する治療が重要であるが, 加えて免疫療法も行われる. 免疫治療としては, ステロイドが第一選択となり, ステロイドが投与できない例や効果不十分例はシクロフォスファミドやIVIg, PEなどが行われている¹⁴⁾. PNSの生命予後と神経予後は, 年齢や診断時のRankin scale, 病巣数, 抗体や背景腫瘍の種類, 治療の有無, 腫瘍に対する治療の反応性などが関与する¹⁵⁾¹⁶⁾.

本例は高齢で, 前立腺癌に対する十分な治療はできなかったが, 症状増悪のたびに繰り返し免疫療法に反応した点が特徴的であった. 免疫療法としてIVMP, PE, IVIgを行い, 4回の増悪すべてでPE後に改善した. また, 初回の治療と3回目の再燃で, それぞれIVMPとIVIgを先行したが効果不十分で, その後にPEを追加し改善が得られた. このような経過から, 効果としてはPEが最も高かったと考えられる. 4回目のPE後は明らかな神経症状の再燃はなく, 癌進行に伴い免疫能が低下したためPNSが再燃しなかったと推測した. 前立腺癌に伴うPNS報告例の治療としては, Storsteinらによる37例中6例が本症例と同様に免疫療法のみ施行され, そのうち2例が治療に反応した⁶⁾. 今回検索し得た前立腺癌を背景腫瘍とするPCD 7例のうち4例が免疫療法あるいは内分泌療法を施行し⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾, 3例で治療反応性がみられた¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾. 治療反応性のあった3例のうち1例が神経細胞膜表面抗原に対する抗体が陽性で¹²⁾, 2例が神経細胞内抗原に対する抗体が陽性であった¹⁰⁾¹³⁾. 治療反応性がなかった1例は神経細胞膜表面抗原に対する抗体が陽性であった⁸⁾.

本例では免疫療法への反応性がみられた. PNSにおいて, 神経細胞内抗原に対する抗体が陽性の症例より神経細胞膜表面抗原に対する抗体が陽性の症例の方が治療反応性が良いことが報告されている^{17)~19)}. また, 本例では選択的血漿交換においても同様に治療効果が得られた. これらのことから, 神経細胞膜表面抗原に対するIgG型の免疫グロブリンが関与していたと推測する.

PCDと腫瘍関連網膜症の併存は, 今回検索した範囲では,

Table 2 Cases with paraneoplastic syndrome (subacute cerebellar degeneration type) related to the prostatic cancer.

Authors (years)	Age	Neurological symptoms	CSF	Antibody	Treatment (response)
McLoughlin J, et al, 1992 ⁷⁾	67	Truncal ataxia. Pseudobulbar palsy. Diplopia. Transient migratory paresis of the right inferior rectus muscle. Rotatory nystagmus.	Normal OCB negative	Not detected	NA
Clouston PD, et al, 1992 ⁸⁾	68	Slurred speech. Dysarthria. Dysphagia. Proximal weakness. Diminished triceps and biceps reflexes. Absent lower extremity reflexes.	Normal protein, glucose, cell count, and cytology.	Anti VGCC antibody (+)	Corticosteroid, guanidine hydrochloride, and plasmapheresis (not improved)
Matschke J, et al, 2006 ⁹⁾	79	Unsteadiness of stance and gait. Scanning dysarthria. Nystagmus. Saccadic dysmetria. Dysdiadochokinesis.	Normal OCB positive	Anti Yo antibody (+) in serum and CSF	No treatment (died)
Fancellu R, et al, 2009 ¹⁰⁾	57	Depression. Gait difficulties. Tremor. Muscle weakness. Dysarthria, and dysphagia.	NA	Anti amphiphysin antibody (+) in serum and CSF	Hormonal therapy, IVIg, and corticosteroid (improved)
Greenlee JE, et al, 2010 ¹¹⁾	68	Difficulties with balance and gait. Ocular dysmetria. Diminished hearing in the left ear. Difficulty on finger-nose and heel-shin testing. Severe truncal ataxia.	Protein of 121 mg/dl Others were normal.	Atypical antibody 66 kDa (+)	No treatment (died)
Iorio R, et al, 2013 ¹²⁾	63	Cerebellar dysarthria. Ataxia. Nystagmus on lateral gaze and upward gaze. Mild impairment of mnesic and attentive functions.	Normal glucose and protein. No pleocytosis. No evidence of viral or bacterial infections.	Anti mGluR1 antibody (+)	IVIg, and corticosteroid (improved)
Aliprandi A, et al, 2015 ¹³⁾	80	Dysarthria. Limb and gait ataxia. Mild axonal sensorimotor polyneuropathy.	NA	Anti CV2/CMRP5 antibody (+)	Hormonal therapy, and IVIg (improved)
This case	80	Dysarthria, dysphagia, loss of gag reflex, ataxia, unconsciousness, and respiratory failure.	Five lymphocytes Protein 50 mg/dl IgG index 0.66 Glucose 107 mg/dl OCB negative	Not detected	IVMP, and plasmapheresis (improved) IVIg (not improved)

OCB = oligoclonal bands, IVMP = intravenous methylprednisolone, IVIg = intravenous immunoglobulin, VGCC = voltage-gated calcium channel, CSF = cerebrospinal fluid, NA = not available.

過去に報告はなかった。本症例では網膜症の定量的評価が困難であったため、PCDと網膜症の病勢を比較することはできなかった。腫瘍関連網膜症で報告のある抗体のうち、抗 Recoverin 抗体は陰性であったが、抗 hsc70 抗体、抗 enolase 抗体、抗 neurofilament 抗体は未測定である²⁰⁾。

実臨床において珍しくない前立腺癌において、稀ではあるが本例のように PNS を呈する症例がある。PNS を疑った場合、前立腺癌を含めた癌の検索を行う必要がある。また、癌に対する治療が困難な場合や、繰り返し神経症状が再燃する場合でも、適切な免疫療法を行うことで症状改善が期待できる可能性がある。

本報告の要旨は、第 100 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体を測定していただいた鹿児島大学病院神経内科 松浦英治先生にこの場を借りて深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、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 R. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:4529-4536.
- 2) Darnell R, Posner J. Paraneoplastic syndromes involving the

- nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
- 3) Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330-335.
 - 4) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
 - 5) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
 - 6) Storstein A, Rasputnig M, Vitaliani R, et al. Prostate cancer, Hu antibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2016;263:1001-1007.
 - 7) McLoughlin J, Gingell JC, Harper G, et al. Cerebellar manifestations of prostatic carcinoma. *Postgrad Med J* 1992;68:584-586.
 - 8) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992;42:1944-1950.
 - 9) Matschke J, Kromminga A, Erbersdobler A, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies in a man with prostatic adenocarcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;78:775-777.
 - 10) Fancellu R, Pareyson D, Corsini E, et al. Immunological reactivity against neuronal and non-neuronal antigens in sporadic adult-onset cerebellar ataxia. *Eur Neurol* 2009;62:356-361.
 - 11) Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Antineuronal auto-antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration associated with adenocarcinoma of the prostate. *J Neurol Sci* 2010;291:74-78.
 - 12) Iorio R, Damato V, Mirabella M, et al. Cerebellar degeneration associated with mGluR1 autoantibodies as a paraneoplastic manifestation of prostate adenocarcinoma. *J Neuroimmunol*. 2013;263:155-158.
 - 13) Aliprandi A, Terruzzi A, Rigamonti A, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-CV2/CRMP5 antibodies and prostate adenocarcinoma. *Neurol Sci* 2015;36:1501-1503.
 - 14) Tay JK, Miller J, Joshi A, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar and brainstem degenerative syndrome. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42:221-224.
 - 15) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
 - 16) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
 - 17) McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system. *Neurohospitalist* 2013;3:53-64.
 - 18) Malek N, Damian M. Trismus caused by paraneoplastic brainstem encephalitis. *Pract Neurol* 2018;18:146-150.
 - 19) Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:528-538.
 - 20) 大黒 浩, 齊藤由幸. 傍腫瘍性網膜症. *日内会誌* 2008;97:1790-1795.

Abstract

Recurrent ataxia and respiratory failure with probable paraneoplastic syndrome responsive to plasma exchange therapy

Toshiyuki Kondo, M.D.¹⁾, Ryosuke Igari, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroyasu Sato, M.D., Ph.D.¹⁾, Chifumi Iseki, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenichi Ishizawa, M.D., Ph.D.²⁾ and Kyoko Suzuki, M.D., Ph.D.^{1,3)}

¹⁾Division of Neurology and Clinical Neuroscience, Department of Internal Medicine III, Yamagata University School of Medicine

²⁾Department of Third Internal Medicine Division of Hematology and Cell Therapy, Yamagata University Faculty of Medicine

³⁾Present Address: Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University School of Medicine

An 80-year-old male with prostatic adenocarcinoma who was treated with orchiectomy presented dysarthria and difficulty in walking. His symptoms subacutely progressed. Seven days later, he was non-ambulatory and was admitted to our hospital. He had poor vision and cerebellar ataxia of the lower extremities; however, his muscle strength, tendon reflexes, and sensory functions were preserved. Paraneoplastic retinopathy was diagnosed based on electroretinographic and visual field defect. Further, brain and spinal MRI, cerebral spinal fluid, and nerve conduction assessments were normal. These symptoms were followed by consciousness disturbance and respiratory failure; consequently, he required non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) and tube feeding. Steroid pulse therapy and plasma exchange (PE) were performed. In response to the therapy, all these symptoms were relieved, and NPPV and tube feeding were withdrawn. However, the same symptoms occurred additional three times throughout the course of approximately 1 year. Each time, PE was the most effective treatment. Although paraneoplastic neurological syndrome associated with prostatic cancer is rare, immunotherapy could be a therapeutic choice to relieve symptoms.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:339-344)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, prostate adenocarcinoma, subacute cerebellar degeneration, plasma exchange therapy