

症例報告

抗 SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) 抗体陽性の舞踏運動の 1 例

山岸 拓磨¹⁾ 井上 佳奈¹⁾ 大内 東香¹⁾
 柴野 健¹⁾ 原 賢寿^{1)*}

要旨：症例は 77 歳男性である。71 歳時に肺腺癌の既往あり。1 か月前から右上下肢の舞踏運動が出現した。髄液のオリゴクローナルバンドと IgG index 高値を認めたことから自己免疫性の機序を疑い抗神経抗体を検索したところ、小細胞肺癌を伴う Lambert-Eaton 症候群の血清マーカーとして知られる抗 SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) 抗体が陽性であったが、腫瘍の併存は認めなかった。また非腫瘍性自己免疫性舞踏病の原因と知られる抗リン脂質抗体や抗 LGI1 抗体、抗 CASPR2 抗体はすべて陰性であった。これまで抗 SOX1 抗体が陽性となる舞踏運動の報告はなく、自己免疫性の舞踏運動が疑われた。

(臨床神経 2020;60:852-856)

Key words：抗 SOX1 抗体、舞踏運動、傍腫瘍性神経症候群、肺癌、自己免疫

はじめに

抗 SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) 抗体は小細胞肺癌 (small cell lung cancer, 以下 SCLC と略記) を伴う Lambert-Eaton 症候群 (LEMS) や小脳失調症で検出されることがある傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome, 以下 PNS と略記) に関連する抗神経抗体の一つである¹⁾。我々は抗 SOX1 抗体が血清から検出された舞踏運動を呈した症例を経験したため報告する。

症 例

症例：77 歳 男性

主訴：舌と右上下肢の不随意運動

既往歴：70 歳時に腰部脊柱管狭窄症、71 歳時に肺腺癌切除術と C 型慢性肝炎。

家族歴：類症なし。両親の血族婚なし。

現病歴：1 か月前より右足が勝手に動くことを自覚し始めた。3 週間前には運転の際に意図せず急制動をかけてしまうようになり、その後右上下肢が勝手に動くようになったため近医の神経内科を受診し、精査目的に当院に紹介され入院した。

入院時現症：血圧 102/70 mmHg、脈拍 66/分、体温 36.3°C。一般内科的には異常所見なし。神経学的には、意識は清明で精神症状や高次機能障害は認めなかった。舌と右上下肢に舞踏運動とチック様の咳払いを断続的に認めた。舞踏運動と咳

払い精神的緊張により増悪した。両上肢の深部腱反射は正常、右膝蓋腱反射亢進と右 Wartenberg 反射陽性を認めた。運動失調や筋力低下、感覚障害、自律神経障害は認めなかった。

入院時検査所見：軽度の腎機能低下 (BUN 30 mg/dl, Cre 1.25 mg/dl) と低カルシウム血症 (補正 Ca 8.3 mg/dl) を認めたが、肝胆道系酵素、血算、血糖、甲状腺機能に異常は認めなかった。抗核抗体や抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗 Cl-B2GPI 抗体はすべて陰性で腫瘍マーカー (SCC, CEA, CA19-9, NSE, CYFRA, ProGRP) はいずれも正常範囲であった。

末梢血塗抹では有棘赤血球は認めなかった。髄液検査では細胞数は正常だったが (1/μl)、蛋白 49 mg/dl (基準値 10~40 mg/dl)、IgG index 0.78 (基準値 0.73 以下) と上昇し、オリゴクローナルバンドが陽性 (7 本) であった。頭部 MRI では左被殻上方に無症候性のラクナ梗塞を認めたが、片側舞踏運動の原因となり得る尾状核や視床下核の病変は認めなかった (Fig. 1A~D)。

入院後経過：ハロペリドール 2.25 mg/日の内服を開始し、舞踏運動は軽減した。髄液のオリゴクローナルバンド陽性と IgG index 高値を認めたことから自己免疫性の機序が疑われ、さらに肺癌の既往があることから PNS が疑われた。全身の造影 CT と ¹⁸F-FDG PET-CT 検査では腫瘍性病変は指摘できなかったが、PNS に関連する自己抗体を測定したところ抗 SOX1 抗体が陽性と判明した (イムノブロット法：BML) (Fig. 2)。他の PNS 関連自己抗体 (抗 amphiphysin 抗体、抗 CRMP-5/CV2

*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科 [〒 010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢 222-1]

¹⁾ 秋田赤十字病院神経内科

(Received March 27, 2020; Accepted July 6, 2020; Published online in J-STAGE on November 20, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001454

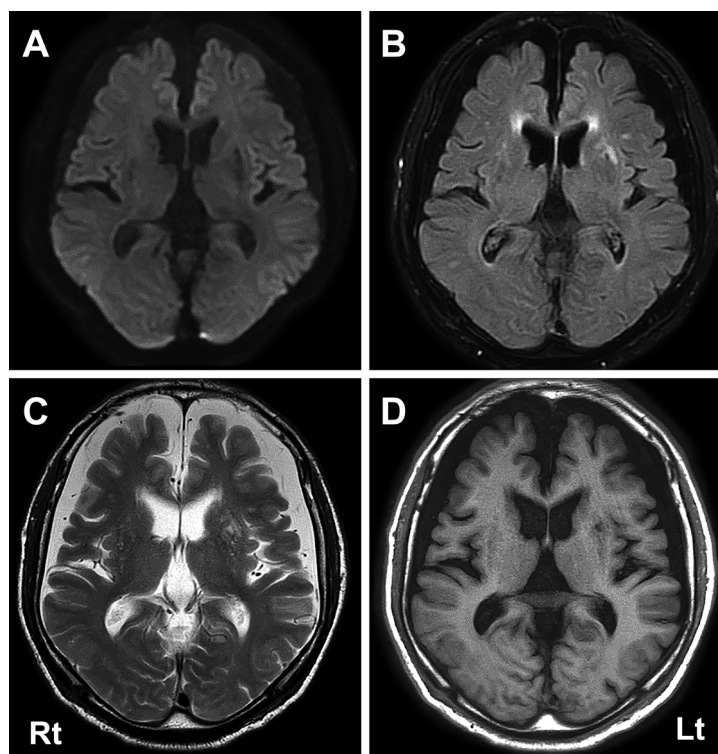


Fig. 1 Brain MRI.

A: Diffusion weighted image (3.0 T; TR 3,000 ms, TE 85 ms) shows no abnormal intensity. B, C: Fluid attenuated inversion recover (FLAIR) image (3.0 T; TR 10,000 ms, TE 120 ms) and T₂ weighted image (3.0 T; TR 3,500 ms, TE 80 ms) show a high intensity region in the upper side of left putamen, suggesting old lacuna infarction. D: T₁ weighted image (3.0 T; TR 2,000 ms, TE 20 ms) shows a low intensity region in the upper side of left putamen. An atrophy of caudate nucleus is not observed.

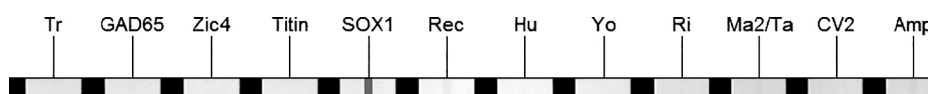


Fig. 2 Immunoblot assays of 12 antigens for paraneoplastic neurological syndrome (PNS) show a SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1)-reactive band and a faint Rec (recoverin)-reactive band.

抗体、抗 Ma2/Ta (PNMA2) 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 recoverin 抗体、抗 titin 抗体、抗 zic4 抗体、抗 GAD65 抗体、抗 Tr 抗体) はすべて陰性であった (Fig. 2)。また抗 LGI1 抗体、抗 CASPR2 抗体に関連する非腫瘍性自己免疫性舞蹈病の報告も認めるため²⁾³⁾、これらの自己抗体も検索したがいずれも陰性であった (cell-based assay (CBA) 法: コスミックコーポレーション)。入院 1 か月後に退院し、その 2 か月後にパーキンソニズムが出現したためハロペリドール内服を漸減、中止した。その後も舞蹈運動の再発は認めなかったため免疫療法は行わなかった。退院半年後の胸部 CT では肺癌も含め悪性腫瘍は認めていないが、1 年後に左足に再び舞蹈運動を認めたため抗 SOX1 抗体を再検したところ陽性が持続していた。ステロイドパルス療法とステロイドの内服治療を行っているが、効果に乏しいため次の免疫療法を検討中である。

考 察

本例の入院時の片側舞蹈運動の原因として、脳腫瘍、ハンチントン舞蹈病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、神経有棘赤血球症、全身性エリテマトーデス、ウィルソン病、高血糖、薬剤性、中毒性、発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼなどについては症候、服薬歴、画像所見、および血液検査所見からいずれも否定的と考えられた。片側舞蹈運動の責任病巣としては対側の尾状核、視床下核、淡蒼球、被殻が知られているため、本例でも左被殻の陳旧性のラクナ梗塞との関連も疑われたが、脳血管障害による片側舞蹈運動は発症当日、遅くとも 5 日以内に発症するため⁴⁾、本例の左被殻病変が急性期病変ではないことから舞蹈運動との関連はないものと考えた。さらに退院後には左足にも舞蹈運動を認めたことから左被殻病変の関与は否定的と考えられる。一方、本例では髄

液のオリゴクローナルバンド陽性と IgG index 高値から自己免疫機序が疑われ、肺腺癌の既往があったこと、また PNS で報告のある抗 SOX1 抗体が陽性であったことから¹⁾、舞蹈運動の原因として PNS が当初疑われたが、退院後 1 年間の追跡では肺癌の再発は認めていない。しかし PNS が腫瘍に先立って出現する例もあること、また European Federation of Neurological Societies (EFNS) の PNS ガイドラインでは LEMS で 2 年間、他の PNS で 4 年間は腫瘍の検索を推奨していることから現時点は PNS の可能性も否定できず、今後も腫瘍の発生に注意する必要がある⁵⁾。

SOX1 は転写調節機能を持つ DNA 結合タンパクの一つで、細胞外ではシグナル分子として細胞の apoptosis や autophagy を促進する機能を有し⁶⁾、主に中枢神経、とくに発達過程の神経系や成人小脳の Bergmann glia や SCLC に高発現していることが知られている⁷⁾。抗 SOX1 抗体は SCLC 単独の 15% 程度に検出され、SCLC を伴う抗 VGCC 抗体陽性の LEMS や SCLC を伴う傍腫瘍性小脳変性症ではその 60% に検出されるため SCLC に伴う PNS の診断マーカーとして認知されている⁸⁾。最近では抗 SOX1 抗体陽性の非腫瘍性運動感覚ニューロパチーや自己免疫性脳炎の報告があるが^{9)~11)}、Ruiz-García らは 139 例の運動感覚ニューロパチーをイムノブロット法でスクリーニングした結果、1 例しか抗 SOX1 抗体が検出されず、その 1 例もより感度の高い CBA 法で確認した結果陰性であったことを示しており、抗 SOX1 抗体と運動感覚ニューロパチーの関連については議論の余地がある⁸⁾。本例では抗 SOX1 抗体について CBA 法による確認までは行っていない

が、1 年後のイムノブロット法による再検でも検出されているため疑陽性の可能性は低いと思われる。ただしイムノブロット法で検出された抗 SOX1 抗体陽性例の内、western blot 法か CBA 法で確認できたのは 38.8% であるとする研究もあり、現在のイムノブロット法の結果の解釈には十分注意を払う必要がある¹²⁾。また抗 SOX1 抗体陽性の自己免疫性脳炎の報告の多くは抗 GABA_B 受容体抗体や抗 Amphiphysin 抗体も併存していることから¹⁰⁾¹¹⁾、抗 SOX1 抗体には病原性はなく bystander である可能性も指摘されている¹³⁾。以上から本例で検出された抗 SOX1 抗体は免疫反応を示すマーカーではあるものの舞蹈運動の直接の原因ではない可能性も考えられる。

自己免疫性舞蹈病は傍腫瘍性と非腫瘍性の二つのタイプに分けられ³⁾、傍腫瘍性舞蹈運動の随伴腫瘍としては SCLC が、関連する抗体としては抗 CRMP-5/CV2 抗体が最も多く報告されている^{3)14)~16)}。他に抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、N 型抗 VGCC 抗体、P/Q 型抗 VGCC 抗体、抗 GAD65 抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 Ri 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 striational 抗体が報告されているが抗 SOX1 抗体の報告はない (Table 1)^{3)14)~18)}。この中で本例では N 型抗 VGCC 抗体と抗 striational 抗体以外はすべて陰性で、この二つの抗体は検索していないが、N 型抗 VGCC 抗体を伴う症例の多くは抗 CRMP-5 抗体が共存しており³⁾¹⁴⁾、本例では抗 CRMP-5 抗体は陰性であった。また抗 striational 抗体に関連する舞蹈病としては胃癌と前立腺癌を伴っている例や³⁾、MRI で両側線条体病変とパーキンソニズムを伴っている例が報告されており¹⁹⁾、いずれも本例の臨床像とはかなり異なっていた。一方、非腫瘍性自己免疫性舞蹈

Table 1 Tumor types and serum antibodies in reported cases of paraneoplastic chorea.

Author	No. of patients	Tumor type (n)	Antibodies (n)
Vernino (2002) ¹⁴⁾	16	SCLC (9) SCLC + Adenocarcinoma (2) Lung mass (2) Renal cell carcinoma (1) Lymphoma (1) Unknown (1)	CRMP-5 (16) VGKC (1) VGCC-N (4) VGCC-P/Q (1) ANNA-1 (6)
Kinirons (2003) ¹⁵⁾	1	SCLC (1)	CRMP-5 (1)
Samii (2003) ¹⁶⁾	1	Non-Hodgkin lymphoma (1)	CRMP-5 (1)
Dorban (2004) ¹⁷⁾	1	SCLC (1)	Hu (1)
Krolak-Salmon (2006) ¹⁸⁾	1	Adenocarcinoma of lung (1)	Yo (1)
O'Toole (2013) ³⁾	14	SCLC (4) Non-SCLC (3) Lymphoma (2) Leukemia (1) Colon cancer (2) Prostate cancer (2) Bladder cancer (1) Breast cancer (1) Pancreas cancer (1) Gastric cancer (1)	CRMP-5 (5) Hu (3) Ri (1) Amphiphysin (1) GAD65 (3) VGCC-P/Q (2) Striational (2) VGCC-N (1)

SCLC: small cell lung cancer.

病の原因としては抗リン脂質抗体症候群²⁰⁾や抗 LGI1 抗体²⁾, 抗 CASPR2 抗体³⁾, N 型抗 VGCC 抗体が報告されているが²¹⁾, 抗リン脂質抗体, 抗 LGI1 抗体, 抗 CASPR2 抗体もすべて陰性であった。ただし, 高力価の N 型抗 VGCC 抗体が検出された非腫瘍性舞蹈運動の報告も認めるため²¹⁾, 本例も N 型抗 VGCC 抗体が関連している可能性は完全には否定できない。自己免疫性舞蹈運動における抗 SOX1 抗体の意義を明らかにするには, 類似例の蓄積が必要であるが, 貴重な症例と考え報告した。

謝辞: 本症例に対し有益なご助言を賜った新潟大学脳研究所モデル動物開発分野の田中恵子先生に深謝申し上げます。

本報告の要旨は, 第 104 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。

※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) Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N, et al. SOX-1 autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev* 2009;8:549-551.
- 2) Ramdhani RA, Frucht SJ. Isolated chorea associated with LGI1 antibody. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:tre-04-213-4821-1.
- 3) O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology* 2013;80:1133-1144.
- 4) Chung SJ, Im JH, Lee MC, et al. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. *J Neurol* 2004;251:725-729.
- 5) Titulaer MJ, Sofiatti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3.
- 6) Malarkey CS, Churchill ME. The high mobility group box: the ultimate utility player of a cell. *Trends Biochem Sci* 2012;37:553-562.
- 7) Sottile V, Li M, Scotting PJ. Stem cell marker expression in the Bergmann glia population of the adult mouse brain. *Brain Res* 2006;1099:8-17.
- 8) Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, et al. Caveats and pitfalls of SOX1 autoantibody testing with a commercial line blot assay in paraneoplastic neurological investigations. *Front Immunol* 2019;10:769.
- 9) Berger B, Dersch R, Ruthardt E, et al. Prevalence of anti-SOX1 reactivity in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 2016;369:342-346.
- 10) Fukuda TG, do Rosário MS, Branco RCC, et al. Multiple paraneoplastic antibodies (anti-SOX1, anti-Hu, and anti-Amphiphysin) detected in a patient with limbic encephalitis and small cell lung cancer. *Neurol India* 2017;65:1127-1128.
- 11) Qin W, Wang X, Yang J, et al. Coexistence of Anti-SOX1 and Anti-GABA B receptor antibodies with autoimmune encephalitis in small cell lung cancer: a case report. *Clin Interv Aging* 2020;15:171-175.
- 12) Déchelotte B, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e701.
- 13) Cho HJ, Kim R, Lee HW, et al. Encephalitis With Anti-SOX1 antibodies presenting with new-onset refractory status epilepticus. *J Clin Neurol* 2019;15:564-565.
- 14) Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625-630.
- 15) Kinirons P, Fulton A, Keogh M, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody. *Neurology* 2003;61:1623-1624.
- 16) Samii A, Dahlen DD, Spence AM, et al. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP-5 autoantibody. *Mov Disord* 2003;18:1556-1558.
- 17) Dorban S, Gille M, Kessler R, et al. Chorea-athetosis in the anti-Hu syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:126-129.
- 18) Krolak-Salmon P, Androdias G, Meyronet D, et al. Slow evolution of cerebellar degeneration and chorea in a man with anti-Yo antibodies. *Eur J Neurol* 2006;13:307-308.
- 19) Gupta HV, Barnes H, Radhi FA, et al. Chorea and Parkinsonism with elevated striational antibody. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23:223-224.
- 20) Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: an update. *J Neurol Sci* 2018;385:175-184.
- 21) Morgan TT, Armitage A, Stone B, et al. Non paraneoplastic immune-mediated calcium channel chorea. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019;32:281-282.

Abstract**A case of anti-SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) antibody-positive chorea**

Takuma Yamagishi, M.D.¹⁾, Kana Inoue, M.D.¹⁾, Haruka Ouchi, M.D.¹⁾,
Ken Shibano, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kenju Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

A 77-year-old man with a history of lung cancer at the age of 71 developed involuntary right leg movement for a month. Neurological examination revealed a right-sided hemi-chorea. Autoimmune disease was suspected owing to the presence of oligoclonal bands and the elevated IgG-index in the cerebrospinal fluid. We detected anti-SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) antibodies, known to be serological markers of Lambert-Eaton syndrome with small cell lung cancer, but not tumors. The results of tests for antiphospholipid, anti-LGI1, and anti-CASPR2 antibodies associated with non-paraneoplastic autoimmune chorea were all negative. This is the first suggestive case of autoimmune chorea in which anti-SOX1 antibodies were detected.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:852-856)

Key words: anti-SOX1 antibody, chorea, paraneoplastic neurological syndrome, lung cancer, autoimmune
