

症例報告

胆嚢癌に関連する抗 Hu 抗体陽性の 傍腫瘍性感覚運動性ニューロパチーの 1 例

原田しずか^{1)*} 稲富雄一郎¹⁾ 中島 誠²⁾ 米原 敏郎¹⁾

要旨：症例は 78 歳、女性。歩行困難で発症し、約 1 か月で独歩不能となった。入院時、脳神経に異常はなく、四肢筋力低下、四肢末梢の異常感覚、深部感覚低下、および腱反射減弱を認めた。Guillain-Barré 症候群を疑い、免疫グロブリン大量静注療法とステロイドミニパルス療法を施行したが、神経症候の改善は軽微であった。血清中の抗 Hu 抗体が陽性であることが判明し、胆嚢癌も確認された。化学療法を実施したが、神経症候は進行性に増悪した。本例は胆嚢癌に合併することはまれな、抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性感覚運動性ニューロパチーであると考えられた。

(臨床神経 2021;61:471-476)

Key words：傍腫瘍性神経症候群、感覚運動性ニューロパチー、胆嚢癌、抗 Hu 抗体

はじめに

傍腫瘍性神経症候群に併存する腫瘍としては成人では肺癌が最も多く、乳癌、卵巣癌なども知られている¹⁾。しかし胆嚢癌による傍腫瘍性神経症候群はまれである。その臨床像としては多発筋炎/皮膚筋炎²⁾³⁾が多いが、その他の症候としては、オプソクローヌス⁴⁾、感覚性ニューロパチー⁵⁾⁶⁾、多発脳神経麻痺⁷⁾の計 4 例が報告されるのみである。

傍腫瘍性神経症候群に関連する自己抗体の一つとして、抗 Hu 抗体が知られている。Hu は細胞内抗原で、腫瘍と神経組織に共通して発現し、腫瘍による異所性の発現が免疫応答を誘発すると考えられている⁸⁾。細胞内抗原に対する抗体自体の病原性は乏しく、免疫応答の結果、細胞傷害性 T 細胞が神経組織へ浸潤し神経変性に至る⁸⁾。抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群では感覚性ニューロパチー、辺縁系脳炎、小脳変性症、脳幹脳炎などを来すが⁹⁾¹⁰⁾、感覚運動性ニューロパチーは同抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群 200 例中 9 例と少ない¹⁰⁾。また同抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群のうち腫瘍が判明した 167 例中 144 例の症例は肺癌であるが、胆嚢癌は 1 例のみであった¹⁰⁾。

さらに胆嚢癌に関連する抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群を来した症例はこれまでに 2 例報告されているが、いずれも感覚性ニューロパチーであり⁵⁾⁶⁾、感覚運動性ニューロパチーを来した症例は渉猟した限りでは報告はない。

今回我々は、胆嚢癌に関連する抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性感覚運動性ニューロパチーを経験した。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：78 歳、女性

主訴：歩行困難

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴や飲酒歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：生来健康であり、実娘との二人暮らしでの日常生活は自立し、屋外に独歩で買い物に行くことも可能であった。今回発症前に先行感染を示唆する症状はなかった。2020 年 1 月下旬の某日（第 1 病日）より両下肢脱力感を自覚した。症状は進行性に増悪し、2 月初旬には手すり等につかまらなると歩行が困難となった。前医を受診し、頭部、脊椎 MRI が実施されたがいずれも異常なく、経過観察となっていた。2 月中旬頃には両手指、両足趾のじんじんするような異常感覚も出現し、独歩不能となった。第 24 病日に当科に紹介され、即日入院した。本人、家族より物忘れや言動異常などが顕著となったという訴えはなかった。

一般身体所見：血圧 138/74 mmHg、脈拍 80/分、整、体温 36.8°C、身長 152 cm、体重 59 kg、全身でリンパ節は触れせ

*Corresponding author: 済生会熊本病院脳神経内科 [〒 861-4193 熊本市南区近見 5-3-1]

¹⁾ 済生会熊本病院脳神経内科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学分野

(Received January 13, 2021; Accepted February 9, 2021; Published online in J-STAGE on June 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001586

ず、その他胸腹部、皮膚筋骨格系に特記すべき異常はなかった。

神経学的所見：日付の見失当識はあるが、覚醒は良好で、精神症状はなかった。脳神経では瞳孔径は 3/3 mm で正円同大、対光反射迅速であり、眼球運動障害や嚥下障害はなかった。筋力は MMT (右/左) で上肢近位 5-/4 遠位 5-/4、下肢近位 4/4-遠位 5-/4 と低下していた。感覚系では両手指、両足趾の MP 関節以遠に上述の異常感覚があったが、表在感覚低下はなかった。下肢の振動覚 (足関節内果) は右 6 秒、左 7 秒であった。両足趾の関節位置覚は完全に消失していた。指鼻試験や膝踵試験では左優位に重度の運動分解と測定障害を認めたが、指鼻指試験は視覚の代償によりいずれも軽度であった。起立保持は開眼でも不能であり、Romberg 試験は評価不能であった。自力歩行は平行棒や歩行器の使用下も不能であった。腱反射は両側上腕二頭筋、三頭筋、腕頭骨筋、膝蓋腱、アキレス腱の全てで減弱し、病的反射は認めなかった。自律神経系では便秘を認めたが、排尿障害や起立性低血圧はなかった。神経心理学的には失語、失認は認めなかった。四肢麻痺、感覚障害のため書字や描画など道具を使う行為の詳細な評価は困難であった。また易疲労性があり複雑な課題は遂行困難であった。この結果、第 37、39 病日に施行した日本語版 Montreal Cognitive Assessment は 9 点 (失点は視空間実行系 4、命名 1、注意 5、言語 2、抽象概念 2、遅延再生 5、見当識 2)、KOHS 立方体検査では IQ は 26.7 と低く、Mini-Mental State Examination は中断した。

検査所見：一般血液検査では明らかな異常は認めなかった。

HbA1c 6.2% で、甲状腺機能は正常であった。ビタミン B1、ビタミン B12、抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA は正常範囲ないし陰性であった。腫瘍マーカーでは、CEA 6.5 ng/ml、CYFRA 3.7 ng/ml、NSE 40.2 ng/ml と上昇していたが、CA19-9 と SCC の上昇は認めなかった。髄液検査は無色透明、細胞数 2/mm³、蛋白 105 mg/dl、糖 64 mg/dl (同時血糖 93 mg/dl) であった。髄液中の抗 N-methyl-D-aspartate receptor 抗体は陰性であった。抗糖脂質抗体では GM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD3、GT1b、GQ1b、Gal-Cer、GT1a に対する IgM、IgG 抗体はいずれも陰性であったが、フォスファチジン酸との混合抗原に対する IgG 抗体は GM1 で 1+ と弱陽性であった。前医の頭部 MRI (Fig. 1A, B) では海馬に軽度の萎縮を認めたが、その他には明らかな異常は認めなかった。また胸腰椎単純 MRI でも異常を認めなかった。左上下肢の神経伝導検査 (Table 1) では、運動神経系において M 波遠位潜時延長、複合筋活動電位の低下、F 波潜時延長を認めた。感覚神経系では、正中神経で感覚神経伝導速度が低下し、他の神経では導出不能であった。脳波では明らかな異常は認めなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：入院後、神経症候は進行性に増悪し、第 25 病日までには振動覚は両下肢で消失した。Guillain-Barré 症候群と考え、第 26 病日より免疫グロブリン大量静注療法 (400 mg/kg/日、5 日間) とステロイドミニパルス療法 (メチルプレドニゾン 500 mg/日、5 日間) を開始した。治療後、異常感覚は軽減し、下肢の振動覚は右 6 秒、左 7 秒となり、

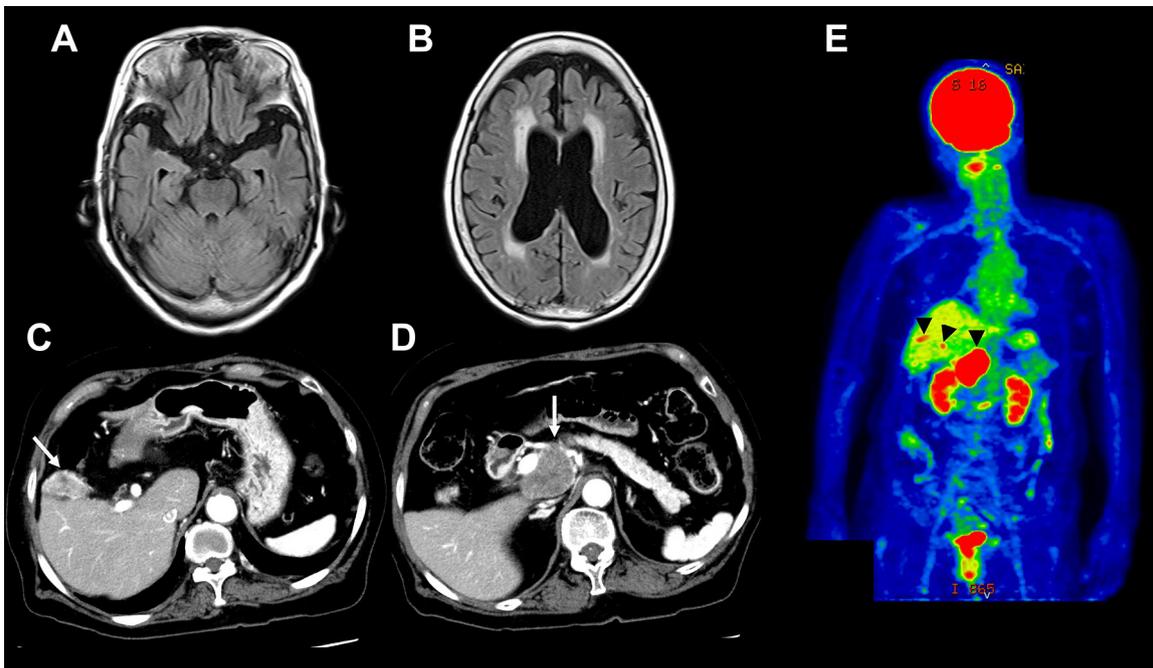


Fig. 1 Contrast enhanced CT and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission computed tomography (PET).

A, B: MRI shows no abnormal findings in fluid attenuated inversion recovery images. C, D: Contrast CT shows thickening of the gallbladder wall and swelling of the abdominal lymph nodes (arrows). E: PET-CT shows abnormal accumulation in the base of the gall bladder and abdominal lymph nodes (arrowheads).

Table 1 Nerve conduction study.

		Day 25	Day 65	Normal range
Motor				
Lt. Median	Distal latency, ms	4.5	4.4	<4.6
	MCV, m/s	55.6	46.5	>49.5
	CMAP, mV	2.2	2.6	>3.0
	F wave latency, ms	34.0	30.7	<28.2
Lt. Ulnar	Distal latency, ms	3.3	3.4	<3.8
	MCV, m/s	53.4	51.9	>49.9
	CMAP, mV	10.5	5.2	>5.8
	F wave latency, ms	28.5	27.8	<29.7
Lt. Tibial	Distal latency, ms	9.6	NE	<5.7
	MCV, m/s	41.4	NE	>41.6
	CMAP, mV	12.9	NE	>4.3
	F wave latency, ms	52.8	NE	<51.7
Lt. Peroneal	Distal latency, ms	8.7	NE	<6.8
	MCV, m/s	15.1	NE	>42.7
	CMAP, mV	0.3	NE	>2.6
	F wave latency, ms	NE	NE	<51.7
Sensory				
Lt. Median	SCV, m/s	43.8	NE	>47.1
	SNAP, μ V	7.0	NE	>7.0
Lt. Ulnar	SCV, m/s	NE	NE	>46.8
	SNAP, μ V	NE	NE	>6.9
Lt. Sural	SCV, m/s	NE	NE	>40.7
	SNAP, μ V	NE	NE	>7.4

MCV; motor nerve conduction velocity, CMAP; compound muscle action potential, SCV; sensory nerve conduction velocity, SNAP; sensory nerve action potential, NE; not evoked.

関節位置覚低下は軽度となった。軽介助で平行棒内での歩行が可能になった。しかし、第24病日に採取した血清中の抗Hu抗体が3+（イムノプロット法）と強陽性であることが判明した。一方、抗AMPH抗体、抗CV2抗体、抗PNMA2抗体、抗Ri抗体、抗Yo抗体、抗Titin抗体、抗SOX1抗体、抗リカバリン抗体、抗Zic4抗体、抗GAD65抗体、抗Tr抗体は全て陰性であった。傍腫瘍性神経症候群を疑い、腫瘍性疾患の検索を行った。この結果、第37病日の胸腹部造影CT（Fig. 1C, D）では胆嚢壁の肥厚と腹部リンパ節の腫大、右卵巣の成熟嚢胞奇形腫を認めた。PET-CT（Fig. 1E）では胆嚢底部と腹部リンパ節に異常集積を認めたが、胸郭内や卵巣を含む骨盤内に集積は認めなかった。超音波内視鏡下穿刺吸引術による胆嚢とリンパ節の組織診断からは低分化腺癌が検出され、リンパ節転移を伴う胆嚢癌（N1M0 cStage IIIB）と診断した。手術の希望はなく、第53病日よりゲムシタビンとTS-1を開始した。1クール終了時の神経症候では下肢の振動覚は右6秒、左5秒、位置覚は中等度低下し、起立は全介助となった。再検時の神経伝導検査（Table 1）では、脛骨神経と腓骨

神経の複合筋活動電位、正中神経と尺骨神経と腓腹神経の感覚神経活動電位はいずれも消失していた。患者は化学療法の継続を希望せず、緩和療法の方針となり前日に転院した。神経症候は改善なく徐々に衰弱し、第125病日に転院先で死亡した。

考 察

本例では亜急性に感覚運動性ニューロパチーを呈し、免疫療法や胆嚢癌に対する化学療法も施行したが、神経症候の改善は軽微であった。当初 Guillain-Barré 症候群が疑われ、電気生理学的には Ho らの診断基準¹¹⁾では acute inflammatory demyelinating polyneuropathy に該当した。免疫療法が奏効せず、3週間以上にわたり神経症候が進行性に増悪したことが、Guillain-Barré 症候群としては非典型的であった。一方で亜急性感覚運動性ニューロパチーを呈し、抗Hu抗体が強陽性で、悪性腫瘍も認めることから、Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork の傍腫瘍性神経症候群臨床診断基準¹²⁾

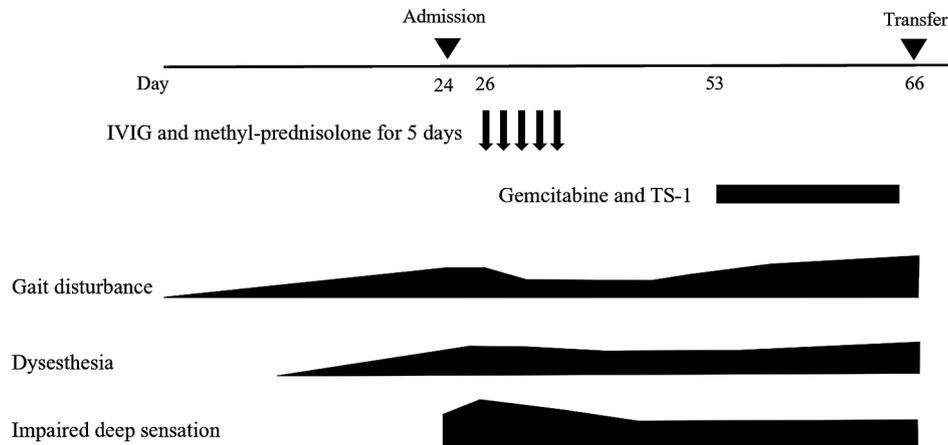


Fig. 2 Clinical course.

IVIG, intravenous immunoglobulin. After admission, sensory impairment and sensory ataxia progressively worsened. She was initially diagnosed with Guillain-Barré syndrome; intravenous immunoglobulin therapy (400 mg/kg daily for 5 days) and steroid pulse therapy (methylprednisolone 500 mg daily for 5 days) were started on Day 26. After the treatment, she was able to walk with partial assistance using parallel bars. Anti-Hu antibody was positive in the serum; therefore, she was diagnosed with paraneoplastic neurological syndrome with gallbladder carcinoma. Gemcitabine and TS-1 was started on Day 53, but neurological symptoms worsened progressively. She was transferred on Day 66.

では definite に相当した。また、本例では抗 GM1 抗体も弱陽性であった。傍腫瘍性神経症候群において抗糖脂質抗体を認めることがあるが¹³⁾、同抗体の病態生理学的意義は未確定である。本抗体は弱陽性であったことから本症例の神経障害に参与した可能性は否定できないが、その程度はわずかであったと推測された。さらに、本症例では比較的左右対称性の四肢の末梢神経障害を認めた。抗 Hu 抗体陽性の末梢神経障害 20 例を検討した研究報告では、65%で対称性に、30%で四肢に神経障害を認めた¹⁴⁾。このことから、本例は抗 Hu 抗体陽性例としては比較的典型的な分布様式の末梢神経障害であると考えられた。なお神経心理学的評価では易疲労性を考慮しても記憶、注意障害の併存が完全には否定できず、軽症ながら辺縁系脳炎が合併していた可能性も示唆された。

前述の様に本例では胆嚢癌としてはまれな傍腫瘍性神経症候群を呈した。胆嚢癌に傍腫瘍性神経症候群を伴った本例を含む 5 例 (Table 2) では腺癌が 4 例、小細胞癌が 1 例であった。ただし Ogawa の症例では剖検で十二指腸に小細胞癌も認めていた⁶⁾。抗 Hu 抗体は本例を含め 3 例に認めており、胆嚢癌に傍腫瘍性神経症候群を伴う症例の特徴と言えるかもしれない。本例では全経過を通して胆嚢癌以外の腫瘍性疾患は卵巣の成熟嚢胞奇形腫以外に認めなかったが、剖検は行っておらず、抗 Hu 抗体に関連する他の腫瘍性疾患の潜在は完全には否定できない。

また本例では感覚運動性ニューロパチーを認めた。傍腫瘍性神経症候群では感覚性ニューロパチーが 54%であり、感覚運動性ニューロパチーの症例は少数とされる¹⁰⁾が、Oh らの抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群の 16 例では感覚運動性ニューロパチーの症例が過半数を占めた¹⁵⁾。軽度の運動障

害を許容するか否かで感覚性ニューロパチーか感覚運動性ニューロパチーかの分類の差が生じていると考えられる¹⁵⁾。本例のような感覚運動性ニューロパチーの症例は傍腫瘍性神経症候群においても一定数存在すると考えられる。

本例では免疫グロブリン静注療法とステロイドミニパルス療法による神経症候の改善は軽微であり、化学療法での改善も得られなかった。抗 Hu 抗体のような細胞内抗原に対する抗体が陽性の傍腫瘍性神経症候群では、ステロイドや血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法などを含めた免疫療法の効果は限定的である¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし免疫療法の効果が得られた症例の報告もあり¹⁰⁾¹⁸⁾、腫瘍が発見されない症例や腫瘍に対する治療後に神経症候が出現した症例では、特に免疫療法を考慮する必要がある¹⁰⁾。また傍腫瘍性神経症候群は神経学的予後と生命予後ともに不良であり、特に年齢、診断時の ADL、神経障害の範囲、治療の有無が予後と関連する因子であった⁹⁾¹⁰⁾。胆嚢癌に傍腫瘍性神経症候群を伴った症例においても、胆嚢癌治療や免疫療法を実施しても神経学的予後と生命予後ともに不良であることが多かった (Table 2)。本例では上述の予後関連因子のうち、年齢に加え、胆嚢癌発見に先行した神経症候に伴う診断時 ADL 不良が該当した。

本例のように、胆嚢癌患者に抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性感覚運動性ニューロパチーが起こることがある。このような症例は過去類例がなく、今後の症例蓄積が必要と考える。

謝辞：抗糖脂質抗体を測定して頂きました近畿大学医学部脳神経内科 楠 進先生に深謝いたします。

※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、団体はいずれも有りません。

Table 2 Clinical characteristics of patients with paraneoplastic neurological syndrome associated with gallbladder carcinoma.

Age (y), sex	Neurological findings	Auto-Ab	Time from onset of neurological symptoms to detection of carcinoma	Pathology of gallbladder carcinoma	mRS at diagnosis	Treatment	General outcome	Neurological outcome	Reference
72M	Opsoclonus	Anti-Hu, anti-Ri, and anti-Yo Ab were negative.	Unknown	Moderately differentiated adenocarcinoma	Unknown	IVIg, steroid	Death at 5 weeks	Immunotherapies were ineffective	4
48F	Sensory neuropathy	Anti-Hu Ab	9 months	Small cell carcinoma	Unknown	Cholecystectomy, chemotherapy	Lost to follow-up	Partial remission of the neurological symptoms	5
80F	Sensory neuropathy	Anti-Hu Ab	4 months	Adenocarcinoma of the gallbladder and small cell carcinoma of the duodenum	≥ 4	None	Death at 8 months due to pulmonary failure	Development of muscle weakness	6
69M	Multiple cranial nerve palsies	None	3 months	Well-differentiated tubular adenocarcinoma	2 or 3	Steroid, cholecystectomy, chemotherapy	Alive 5 years after diagnosis of carcinoma	Improved after cholecystectomy	7
78F	Sensorimotor neuropathy	Anti-Hu Ab anti GMI Ab	1 month	Poorly differentiated adenocarcinoma	4	IVIg, steroid, chemotherapy	Death at 4 months	No improvement	Present case

Ab: antibody, IVIG: intravenous immunoglobulin, mRS: modified Rankin Scale.

文 献

- 1) Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22-31.
- 2) Adli B, Pakzad M, Bangash MN, et al. Polymyositis as presenting manifestation of gallbladder carcinoma: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:665-668.
- 3) Jurcic P. Dermatomyositis as the first manifestation of gallbladder adenocarcinoma: case report and literature overview. *World J Surg Oncol* 2015;13:127.
- 4) Corcia P, De Toffol B, Hommet C, et al. Paraneoplastic opsoclonus associated with cancer of the gall bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:293.
- 5) Uribe-Uribe NO, Jimenez-Garduño AM, Henson DE, et al. Paraneoplastic sensory neuropathy associated with small cell carcinoma of the gallbladder. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:124-126.
- 6) Ogawa M, Nishie M, Kurahashi K, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy with upper motor neurone involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1051-1053.
- 7) 階堂三砂子, 湯浅義人, 山本為義ら. 多発脳神経麻痺のみを呈し胆嚢癌による傍腫瘍性神経症候群が疑われた 1 例. *臨床神経* 2016;56:617-621.
- 8) Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev* 2017; 97:839-887.
- 9) Sillevs Smitt P, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *J Neurol* 2002;249: 745-753.
- 10) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- 11) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597-605.
- 12) Glaus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 13) Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, et al. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:7-14.
- 14) Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166-175.
- 15) Oh SJ, Dropcho EJ, Claussen GC, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116:28-34.
- 16) Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536-540.
- 17) Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-482.
- 18) Li J, Lin W. Various clinical features of patients with anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes: an observational study. *Medicine* 2018;97:e0649.

Abstract

Paraneoplastic sensorimotor neuropathy with anti-Hu antibody associated with gallbladder carcinoma

Shizuka Harada, M.D.¹⁾, Yuichiro Inatomi, M.D.¹⁾, Makoto Nakajima, M.D.²⁾ and
Toshiro Yonehara, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto

²⁾ Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto

A 78-year-old woman experienced gait disturbance. She became unable to walk within a month. On admission, her cranial nerves were normal. She had motor weakness in the arms and legs, dysesthesia of the peripheral extremities, impaired deep sensation in the legs, and hyporeflexia in the arms and legs. She was initially diagnosed with Guillain-Barré syndrome; therefore, she was treated with intravenous immunoglobulin therapy and steroid mini-pulse therapy, however improvements of her neurological deficits were minimal. Anti-Hu antibody was positive in serum and gallbladder carcinoma was detected. She was treated with chemotherapy but neurological symptoms worsened progressively. Gallbladder carcinoma can rarely cause anti-Hu associated paraneoplastic sensorimotor neuropathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:471-476)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, sensorimotor neuropathy, gallbladder carcinoma, anti-Hu antibody