

小脳障害

石川 欽也

はじめに

悪性腫瘍に関連した小脳障害には、悪性腫瘍の直接浸潤による小脳障害や治療薬による二次的な小脳障害、あるいは栄養障害や凝固異常による影響などがあるが、これらを除外できた場合、傍腫瘍症候群を考慮することが非常に重要である^{1,2)}。傍腫瘍症候群 paraneoplastic syndromeのうち、小脳障害を来たすものは傍腫瘍性小脳変性症、傍腫瘍性脳脊髄炎、オブソクローヌス-ミオクローヌス症候群が代表疾患である(表1)。ここではこれらの病態について概説する。

傍腫瘍性小脳変性症

Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

傍腫瘍性症候群の中でも最も有名な病態の一つである。臨床的には体幹失調を中心とし、四肢失調、構音障害、注視方向性眼振などの小脳失調症状が、数週間から数ヶ月間で亜急性に進行する経過を呈する³⁾。発症後6ヵ月くらいで進行しきった状態となることが多い。小脳障害以外には原

いしかわ きんや 東京医科歯科大学講師/神経内科

則として神経障害を伴わないが、LEMSが合併していても分かりにくい場合があり、注意深く観察する必要がある¹⁾。鑑別としては、脊髄小脳変性症があげられるが、経過が亜急性で早期に完成する点が重要な鑑別点になる。

PCDを来たす腫瘍として知られているもののうち、最も頻度が高い腫瘍は、肺小細胞癌 small cell lung cancerである。その他、乳癌、卵巣癌、Hodgkinリンパ腫などでも見られる(表2)³⁾。したがって、亜急性の進行性小脳失調を呈する患者では、PCDを疑ってこれらの腫瘍を検索する必要がある。傍腫瘍症候群全般にいえることであるが、癌が明らかになる前に血清中抗体価上昇や神経障害が出現する例が全体の60~77%^{1,2)}と、むしろ悪性腫瘍が発見されてから神経症状が認められた例より多いことを念頭におく必要がある。また、最初の検索で腫瘍が検出されなくとも、経過を観察するとともに検索を重ねて、悪性腫瘍を早期に診断することが治療の点でも重要になる。悪性腫瘍の検出には、従来から用いられている検索の方法以外に、X線CTと¹⁸F]-FDG-PET(positron emission tomography)を組み合わせたPET/CTが特に有用であると考えられる⁴⁾。

表1 主な傍腫瘍性神経障害(Candlerら³⁾より改変)

1. 傍腫瘍性感覚性ニューロパチー Paraneoplastic sensory neuropathy (PSN)
感覚性ニューロパチー, 感覚運動ニューロパチー, 感覚自律神経ニューロパチーなど
- 2. 傍腫瘍性脳脊髄炎 Paraneoplastic encephalomyelitis (PEM)
- 3. 傍腫瘍性小脳変性症 Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)
- 4. オブソクローヌス-ミオクローヌス症候群 Opsoclonus-myoelonus syndrome (OMS)
- 5. Lambert-Eaton 症候群 Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)
 6. 辺縁系脳炎(2に含める場合もある)
 7. Stiff-person syndrome
 8. Peripheral nerve hyperexcitability
 9. 重症筋無力症 Myasthenia gravis (MG)
 10. その他
- : 小脳障害を呈するもの

表 2 PCD, PEM, OMS, LEMS に出現する抗体の特徴 (Shams'illi ら³⁾より改変)

抗体	主要な臨床像	関連する悪性腫瘍	免疫組織化学	ウェスタンブロット	遺伝子
抗 Yo	PCD	卵巣癌などの婦人科系癌, 乳癌	Purkinje 細胞と脳幹にある大型神経細胞の細胞体	34, 52, 62 kDa	cdr 34, cdr 62-1, cdr 62-2
抗 Hu	PCD, PEM/SN	肺小細胞癌など	神経細胞全般の核	35-40 kDa	HuD, HuC, Hel-N 1
抗 Ri	PCD, OMS	乳癌, 婦人科系癌, 肺小細胞癌	神経細胞全般の核	55, 88 kDa	NOVA-1, NOVA-2
抗 Tr	PCD	Hodgkin リンパ腫	Purkinje 細胞の細胞体と樹状突起	?	?
抗 VGCC	PCD, LEMS	肺小細胞癌	?	?	CACNA 1 A
抗 Ma	PCD, 脳幹障害	多種類	神経細胞の細胞体と核	37, 40 kDa	Ma 1-5
抗 Ta/Ma 2	辺縁系脳炎, PCD	精巣腫瘍	神経細胞の細胞体と核	40 kDa	Ma 2
抗 CRMP 5/CV 2	PEM/SN, PCD	肺小細胞癌, 甲状腺癌, 婦人科系癌	オリゴデンドログリアの細胞体	66 kDa	CRMP 5
抗 mGluR 1	PCD	Hodgkin リンパ腫	Purkinje 細胞の細胞体, 登上線維	?	mGluR 1

PCD に関連して血清または髄液中で上昇する抗体としては、抗 Hu 抗体, 抗 Yo 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Tr 抗体, 抗 mGluR 1 抗体, 抗 CV 2/CRMP 5 抗体, 抗 Ma 抗体などがよく知られており、これらが高い値で上昇していることが臨床的に重要な意義をもつ(表 2)。また、神経筋接合部障害である筋無力様症候群(Lambert-Eaton 症候群: LEMS)を伴う PCD では、電位依存性カルシウムチャンネル蛋白 voltage-gated calcium channel のうち、小脳 Purkinje 細胞や顆粒細胞などで発現して重要な機能をもつ、 $\alpha 1A$ -VGCC を認識する抗 VGCC 抗体が認められることが特徴である。

頭部 MRI では、特に病初期では小脳萎縮が見られないことが多い。神経病理学的には、小脳 Purkinje 細胞が主体に変性脱落する。亜急性の経過で進行し死亡した症例では、神経細胞脱落とマクロファージの導引を認める³⁾。

神経障害の治療としては、原発腫瘍の治療を行っても神経症状の治療が困難な場合も多い¹⁻³⁾。しかし、血漿交換療法や免疫グロブリン療法, ステロイドや cyclophosphamide などによる免疫抑制療法が奏効した症例の報告もある。特に Yo 抗体陽性 PCD 患者で、神経症状出現後 1 ヶ月以内の早期に治療した症例では、非常にはっきりした効果が上がった例も報告されており、免疫グロブリン療法などの免疫療法に関しては、早期に治療することの重要性がいわれている⁶⁾。また、原発腫瘍の治療も神経症状の改善に重要であり、根本的治療として必要条件と考えられる¹⁻³⁾。特

に Ri 抗体陽性例は、Yo や Hu 抗体陽性例よりは予後がよいと考えられる³⁾。また、連続 148 例の肺小細胞癌患者の予後を解析した結果では、血清 VGCC や PCD 合併の有無にかかわらず、LEMS を合併する例が、非合併例よりも予後がよい傾向が見られている⁷⁾。

傍腫瘍性脳脊髄炎

Paraneoplastic encephalomyelitis (PEM)

傍腫瘍性脳脊髄炎は、辺縁系や脳幹、脊髄、末梢神経障害、自律神経障害など広範囲の神経領域を障害しうる病態である¹⁾。有名なものとしては、急速進行性の意識障害(昏迷)、精神症状(抑うつ, 不安焦燥)、記銘力障害、てんかんなどを呈する辺縁系脳炎と、眼球運動障害、複視、構音障害、聴力障害などを示す脳幹脳炎である。一方、傍腫瘍性脳脊髄炎の約 15% に小脳障害を呈するといわれている。脳脊髄炎症例で見られる抗体は、抗 Hu 抗体, 抗 CV 2/CRMP 5 抗体, 抗 Ma 抗体などが多い(表 2)。

オプスクロヌス-ミオクローヌス症候群

Opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS)

オプスクロヌス-ミオクローヌス症候群は、眼球の発作性の不規則な大きな急速共同性眼球運動で、注視に伴って出現しやすい特徴的な眼球運動(オプスクロヌス)に、首、体幹、四肢などに出現するミオクローヌスを伴う症候である。

小児では神経芽細胞腫やウイルス感染で見られることが有名で、成人例では肺小細胞癌などの腫瘍にも見られる。成人例の多くは抗体が検出されないが、Hu, Ri, Ma 抗体の陽性例の報告もあり、他の病態と同様に検索を行う必要がある。筆者らも、肺小細胞癌による Hu 抗体陽性 OMS 症例で、治療効果が上がると症状とともに自己抗体価が減少し、その後腫瘍の再発の兆しを、OMS 症候の再燃と Hu 抗体価再上昇をモニターすることによって、よいタイミングで治療を行えた例を経験している。

病態はどこまで解明されたか

病態の解明のために様々な方面で研究が行われている。特に、重症筋無力症での抗 acetylcholine 受容体抗体の場合と異なり、表 2 に掲げた抗体の多くは動物などに摂取しても発症しない、すなわち受動免疫により発症しないために病的な意義は不明な部分が多いといわざるを得ない⁶⁾。

文 献

- 1) Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the nervous system. In : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al, editors. Neurology in clinical practice. 4th ed. vol 2. Philadelphia : Butterworth Heinemann ; 2004.
- 2) Candler PM, Hart PE, Barnett M, et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. J Neurol Neurosurg & Psychiatry. 2005 ; 75 : 1411-5.
- 3) Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies : analysis of 50 patients. Brain. 2003 ; 126 : 1409-18.
- 4) Frings M, Antoch G, Knorn P, et al. Strategies in detection of the primary tumor in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. J Neurol. 2005 ; 252 : 197-201.
- 5) Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, et al. Tumors of the nervous system. In : Graham DI, Lantos PL, editors. Greenfield's neuropathology. 7th ed. vol. 2. London : Arnold ; 2002.
- 6) Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, et al. Response to intra-

長崎大学の Fukuda, Motomura ら⁹⁾は、抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性の PCD+LEMS 患者 3 例の剖検小脳組織で、小脳 VGCC 量が特に分子層で低下していることを見出した。血中の抗体がどのように細胞内の蛋白にアクセスして、蛋白量を減少させているかはまだ不明である。しかし、この研究結果から傍腫瘍性症候群患者で検出される抗体は、神経細胞にてその抗体が認識する標的蛋白を減少させ、神経障害を起こしている可能性を示唆している。

一方、mGluR に対する自己抗体が PCD を来す機序については、Hodgkin 病患者血清から得られた抗 mGluR 抗体は、マウス小脳のスライス培養組織で Purkinje 細胞の基礎活動性発火を減少させ、マウス Purkinje 細胞の培養細胞でも long-term depression (LTD) の誘導をブロックする働きを示す、などいくつかの作用が確かに認められた¹⁰⁾。今後の研究がさらに進歩し病態が早く明らかになることが期待される。

- venous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration : case report and review of the literature. J Neurooncol. 2003 ; 63 : 187-90.
- 7) Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. J Neuroimmunol. 2005 ; 164 : 161-5.
- 8) Lang B, Dale R, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. Current Opinion in Neurology. 2003 ; 16 : 351-7.
- 9) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol. 2003 ; 53 : 21-8.
- 10) Coesmans M, Sillevs Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanism underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. Ann Neurol. 2003 ; 53 : 325-36.