

した原因不明の脊髄炎を経験しており，注意深く経過を観察中である．今後，脊髄炎からrelapsing NMOへの進展に関与する因子を解明する必要があると考えている．

### 結 語

単峰性の脊髄炎を呈した2例(63歳女性，47歳女性)を報告した．いずれも脊髄MRIで3椎体以上の病変があり，抗アкваポリン4抗体が陽性であり，neuromyelitis optica(NMO)関連疾患群として注目されているNMO spectrumと考えられた．どのくらいの割合のNMO spectrumの患者がどのくらいの期間でNMOに進展するのかわかり不明で，ステロイドの漸減は慎重にするべきであると思われた．

### 文 献

- 1) 糸山泰人．変わりつつある疾患の概念—視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)と視神経脊髄炎(NMO)．  
In: 柳沢信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, ほか・編．  
Annu Rev 神経2008. 2008. p. 238-45.
- 2) Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: The presence of optic-spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 : 990-2.
- 3) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130 : 1224-34.
- 4) Tanaka M, Komori M, Tanaka K. Interferon  $\beta$ 1b treatment in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2008; 14 Suppl 1 : S181.
- 5) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13 : 968-74.
- 6) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202 : 473-7.
- 7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66 : 1485-9.
- 8) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese opticospinal multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13 : 850-5.
- 9) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130 : 1235-43.
- 10) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130 : 1206-23.
- 11) Hayakawa S, Mori M, Okuta A, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol* 2008; 196 : 181-7.
- 12) Waters P, Jarius S, Littleton E, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 2008; 65 : 913-9.
- 13) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6 : 805-15.
- 14) Nishiyama S, Kikuchi A, Suzuki N, et al. Aquaporin-4-antibody seroconversion occurs before the onset of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2008; 14 Suppl 1 : S237.
- 15) Lassman H. Clinical pathological spectrum of NMO. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Montreal, Sep 17-20, 2008にて口演.
- 16) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59 : 566-9.
- 17) Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70 : 2197-200.
- 18) Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 2008; 15 : 99-105.
- 19) 田中正美, 田中恵子. NMOでの抗アкваポリン4抗体のfalse negativeについて. *神経内科* 2008;

69 : 505-6.

- 20) 田中正美, 田中恵子. 視神経脊髄型多発性硬化症とneuromyelitis opticaをめぐる混乱の現状. 神経内科 2007 ; 67 : 108-9.

<Abstract>

**Two patients with myelitis as neuromyelitis optica (NMO) spectrum.**

by

Satoshi TOMITA, M.D., Masami TANAKA, M.D.,  
Masayuki TAHARA, M.D., Masaru MATSUI, M.D.  
& \*Keiko TANAKA, M.D.

from

Department of Neurology,  
National Utano Hospital, Kyoto 616-8255, Japan  
and \*Department of Neurology,  
Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

Recent studies suggest that contiguous spinal cord MRI lesion more than three vertebral segments (long spinal cord lesion : LCL) and anti-aquaporin4 (AQP4) antibodies in their sera/CSF are most important diagnostic features of neuromyelitis optica (NMO), mainly involving optic nerves and spinal cord. However, anti-AQP4 antibodies or NMO IgG was found in patients with several neurological disorders other than NMO. These diseases are called as NMO spectrum including monophasic or relapsing myelitis with LCL, relapsing

optic neuritis.

We report two patients with monophasic myelitis showing LCL and anti-AQP4 antibodies.

A 63-year-old woman was admitted to our hospital because of numbness and weakness in lower extremities, sensory deficits below her abdomen, and urinary disturbance. Neurological examination showed transverse myelopathy but no visual loss nor decreased critical fusion frequency of flicker (CFF). Cerebrospinal fluids examination revealed pleocytosis (60/mm<sup>3</sup>) and increased protein level (110 mg/dl) but did not show oligoclonal IgG bands examined with isoelectric focusing.

The second patient, a 47-year-old woman, showed chest pain, sensory deficit in left lower extremity, and right drop foot. Neurological examination showed atypical Brown-Séquard syndrome and normal visual functions.

Both patients improved with oral steroid therapy following steroid pulse therapy and have not shown exacerbations for 1.5 years.

These patients suggest that anti-AQP4 antibodies should be examined in patients with etiology unknown myelitis with LCL and oral prednisolone following steroid pulse therapy should be considered to prevent relapses.

\* \* \*

**LETTERS TO THE EDITOR**

**Paraneoplastic NMOは存在しうるか?**

[Paraneoplastic NMO exists or not?]

田中正美 田中恵子\*

[Masami TANAKA, M.D.: 国立病院機構宇多野病院MSセンター(〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8); Department of Neurology, National Utano Hospital, Kyoto 616-8255, Japan. \*Keiko TANAKA, M.D.: 金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学); Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.]

2008年12月15日

拝 啓

最近、悪性腫瘍患者でneuromyelitis optica (NMO)が認められることが報告されていて、傍腫瘍性にNMOが発症しうる、つまり、悪性腫瘍にAQP4が発現していて、これが抗原刺激となって神経症状が発症しうる、という可能性が議論されています。

転移性乳癌の既往のある63歳女性が、3椎体以上の長い脊髄病変を伴う脊髄炎を呈したという報告<sup>1)</sup>があります。

NMO IgG, さらに抗AQP4抗体発見の元となった、傍腫瘍性神経症候群の抗体スクリーニングをしていたMayo Clinicから、悪性腫瘍を伴いNMO-spectrumを呈した13例の患者で抗AQP4抗体が見出されたことが報告されました<sup>2)</sup>。うち5例は乳癌でした。これらがたまたま合併したのか、科学的に意味のある現象なのかはさらに検討が必要です。彼らは、これらの患者さんたちの腫瘍細胞にAQP4が発現していることを証明してはいませんが、抗AQP4抗体により広範囲に正常細胞や腫瘍組織、細胞株への反応が認められることから<sup>3)</sup>、腫瘍細胞が抗原刺激になる可能性を指摘しています。彼ら自身も指摘していますが、mRNAの発現を証明する必要があります。

通常、このような傍腫瘍性にNMOが発症しうる可能性を指摘する場合、AQP4がNMOの主要な標的になっているかどうかは別にして、腫瘍組織にAQP4が発現しているかどうかの証明が必要とされています<sup>4)</sup>。一般的に、抗体により染色されたからといっても、そこに対応抗原が存在するとは限りません。誤解されやすいことですが、抗原抗体反応は鍵と鍵穴のような1対1の関係では

なく、酵素反応や遺伝情報の伝達とは異なり三次元構造や類似のアミノ酸が抗原決定基に存在していれば「特異的に」結合し得ます。それゆえAQP4のmRNAを解析する必要が出てきます。

また、筆者らも新潟で乳癌を合併したNMO患者さんを経験しています(未発表)。NMOは圧倒的に女性に多く、患者層が古典型多発性硬化症(classic MS: CMS)より高齢なので、腫瘍が合併する頻度はCMSより高いでしょうし、乳癌はありふれた腫瘍なので、関連があるかどうかは腫瘍組織にAQP4の発現でも証明されない限り、個別には議論しにくいと思われます。

経験的には、CMSと比較して、100例近いNMOでは悪性腫瘍の頻度がとくに高いことはないように思われます(未発表)。

今後、NMOの悪性腫瘍例の症例報告が国内でも出てくる可能性が高いですが、せっかくの機会ですから、是非、その患者さんの腫瘍にAQP4が発現していることを、mRNAおよび蛋白レベルで確認していただきたいと思います。 敬 具

文 献

- 1) Mueller S, Dubal DB, Josephson SA, et al. A case of paraneoplastic myelopathy associated with the neuromyelitis optica antibody. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 : 284-8.
- 2) Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 2008; 65 : 629-32.
- 3) <http://www.proteinatlas.org/>
- 4) Greenlee JE, Steffens JD, Clawson SA, et al. Anti-Hu antibodies in Merkel cell carcinoma. *Ann Neurol* 2002; 52 : 111-5.

## Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み

今村 久司<sup>1)3)</sup> 田中 正美<sup>1)\*</sup> 北川 尚之<sup>1)4)</sup> 田原 将行<sup>1)</sup>  
 大野 美樹<sup>1)3)</sup> 田中 恵子<sup>2)</sup> 小西 哲郎<sup>1)</sup>

要旨：再発を抑制しきれない neuromyelitis optica (NMO) 3 例に対して、抗 CD20 ヒトマウスのキメラモノクローナル抗体である rituximab の投与をおこなった。年間再発率は 3 例ともに減少し (4.8 回/年→1.1 回/年), EDSS も改善 (8.7→8.0) した。有害事象はみとめなかった。効果の検証にはより多くの症例の蓄積や長い観察期間が必要ではあるが、ステロイド持続内服に抵抗性の難治例に対しては試みても良い治療法と考えられた。

(臨床神経, 49 : 457—462, 2009)

Key words : 視神経脊髄炎, リツキシマブ, 多発性硬化症, モノクローナル抗体, 抗CD20抗体

## はじめに

neuromyelitis optica (NMO) は、視神経、脊髄を中心に広範に障害し、抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体や脊髄中心部に 3 椎体以上の連続する長い脊髄病変を呈する特徴があり、再発寛解をくりかえす疾患である<sup>1)</sup>。NMO は、抗 AQP4 抗体<sup>2)</sup>以外にも各種の自己抗体が高率に検出されたり、病変部に免疫グロブリンや補体が沈着していることなどから B 細胞との関連が示唆されている<sup>3)4)</sup>。

rituximab は B 細胞に発現する CD20 に対するヒトマウスのキメラ抗体であり、抗体依存性の細胞傷害作用、補体依存性の細胞傷害活性で B 細胞を除去する<sup>5)</sup>。CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫に対して日本では医療保険の適応があるが、FDA は抗 TNF- $\alpha$  抗体 (レミケード) で十分に治療効果のえられない関節リウマチに対して認可した。また、SLE でも著明な効果があり、米国で第 3 相試験、日本でも第 2 相試験がおこなわれ、血管炎などもふくめ様々な膠原病をふくめた自己免疫疾患に対する大きな効果が期待されている。再発寛解型の多発性硬化症 (MS) でも造影病変の減少や再発の減少が第 1 相試験<sup>6)</sup>と第 2 相試験<sup>7)</sup>とが報告されている。NMO でも B 細胞を除去する本剤の効果が期待され、8 例中 6 例で再発が 0 になり<sup>8)</sup>、expected disability status scale (EDSS)<sup>9)</sup>の平均も 7.5 から 5.5 に改善したことが報告された<sup>8)</sup>。

当院での倫理委員会での承認の下、他の治療法で再発を抑制しきれない重症の NMO 3 例に説明し、書面での同意をえた上で rituximab の投与をおこない、再発が著明に抑制され

たので報告する。

## 対象と方法

対象：患者は Table 1 に示すようにさまざまな治療にても再発が抑制できない NMO 3 例である。いずれも Wingerchukらの診断基準<sup>1)</sup>を満足している。

投与方法：rituximab 投与日に塩酸プロメタジン 1 錠 (25 mg) を朝と昼に、アセトアミノフェン 400mg をあらかじめ朝、内服投与した。rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) を生食 500ml に溶解し、アナフィラキシーショック予防のために、最初の 1 時間は 25ml/時の点滴速度で滴下し、血圧に問題がなければ 50ml/時に増量し、30 分後に血圧を測定した後に 100ml/時へ、さらに 30 分後の血圧測定後に 200ml/時に増量した。これを週に 1 回投与し、4 回連続でおこなうことを 1 クールとした。

再発の定義：「先行した増悪のエピソードから回復が始まったか、あるいは安定している期間が少なくとも 30 日以上経過しており、48 時間以上持続し、新しい神経学的異常をとまなう、MS によると考えられる新しい症状が出現するか、古い症状が増悪したばあい」<sup>10)</sup>を再発の定義とした。

## 結 果

症例 1 56 歳女性 (Fig. 1)

X 年 11 月、両下肢のビリビリ感で発症し、左または右視神経炎や一側上下肢あるいは左または右下肢筋力低下などを反

\*Corresponding author: 国立病院機構宇多野病院 MS センター {〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8}

<sup>1)</sup>国立病院機構宇多野病院 MS センター

<sup>2)</sup>金沢医科大学神経内科

<sup>3)</sup>現 京都大学医学部神経内科

<sup>4)</sup>現 厚生中央病院総合内科

(受付日：2009 年 1 月 30 日)

Table 1 Clinical characteristics of patients treated by rituximab.

Case	age	sex	EDSS	LCL	anti-AQP4	IFNβ1b	IVIg	MTX	MITX	CP	PSL	PP
1	56	F	9.0	+	+	+	+	+	-	-	-	ND
2	31	F	8.0	+	+	+	+	-	+	+	-	+
3	42	F	9.0	+	+	+	-	-	-	-	+	ND

EDSS: Kurtzke's EDSS, LCL: centrally located long spinal cord lesion, anti-AQP4: anti-aquaporin4 antibodies in their sera, IFNβ1b: interferon β1b, IVIg: intravenous immunoglobulin therapy, MTX: methotrexate, MITX: mitoxantrone, CP: cyclophosphamide, PSL: oral glucocorticoid, PP: plasmapheresis (plasma exchange), F: female, ND: not done

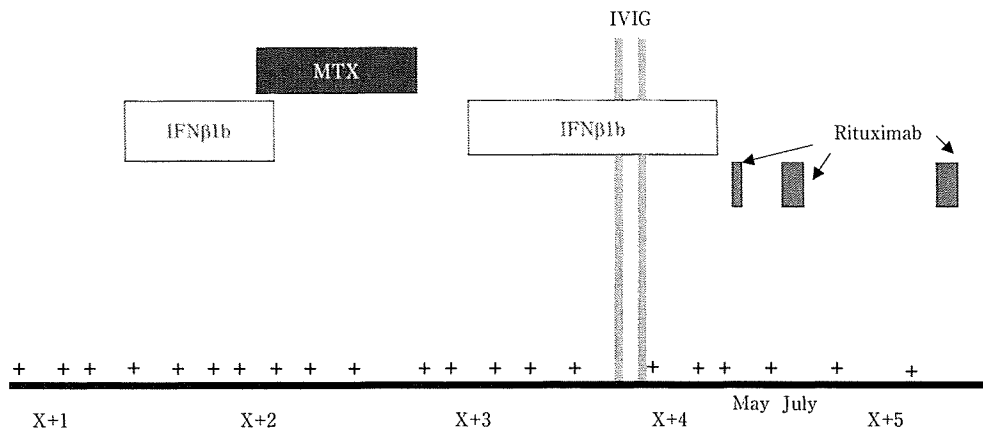


Fig. 1 Clinical course of patient 1. IVIG: intravenous immunoglobulin therapy (400 mg/kg for 5 days), MTX: methotrexate (7.5 mg/week p.o.), + : relapse.

復し, IFNβ1b, 免疫グロブリン療法(400mg/kgを5日間)などを施行したが再発予防に効果なく, 視神経と脊髄に3年間で12回の再発をくりかえした。

抗 AQP4 抗体が陽性で, 脊髄には頸髄病変のほか, 最長で胸椎1から6までの長い脊髄病変を有した。大脳症状はなく, 脳MRIでも病変はみとめられなかった。X+2年9月, EDSSは9.0であった。11月, 右手のこわばりが出現し, 頸髄MRIで椎体レベルでC3~4に造影病変がみとめられた。12月, 背部痛(C3と4に持続する造影病変およびTh7, 8に造影病変。), X+3年3月, 頸部の硬い感じ(C4~5に新造影病変。以下同様に記す), 5月に右視力低下, 9月に肩の疼痛(C3~4), X+4年1月に背部痛(C6~Th2), 3月に頸部の硬い感じ(C4~5), 4月に右視力低下が出現した。

X+4年5月に rituximab 375mg/m<sup>2</sup>を患者の希望により2回のみ投与した。7月に375mg/m<sup>2</sup>を4回追加投与した。9月に肩の疼痛(C3~4)とX+5年2月に左視神経炎, 7月には頸部痛が出現し, 頸髄に再発病変(C3)をみとめた。いずれの再発もステロイドパルスによりすみやかに改善し, 後遺症を残さず従来の再発に比して軽症であった。CD19が0.4%, CD20が1.8%と増加していたこと, 前回の rituximab 投与から一年以上たつことなどから, 2クール目を8月13日, 20日, 27日, 9月3日に投与した。その後, 10カ月以上経過したが明らかな再発はない。EDSSは本剤投与前は9.0, 現在は8.5である。

#### 症例2 31歳女性 (Fig.2)

X年視力低下で発症した。免疫グロブリン療法や血漿交換がおこなわれ, cyclophosphamideも投与されたが, その後, 右視神経(視力低下), 小脳(失調症状), 頸髄から胸髄(背部痛や上下肢の運動感覚障害, 排尿困難)に合計6回再発した。

X+2年7月に米国で rituximabを投与され(投与法は当院と同じ1クール分), その後, 自覚症状をとまなう再発は約半年間なかった。帰国後, 無症候性大脳白質造影病変があり, 長期間, 再発を充分には抑制できないと考えられ, X+3年1月に mitoxantrone (MITX) (12mg/m<sup>2</sup>)の投与を開始した。MITXはX+4年6月までで7回, 総量82mg/m<sup>2</sup>投与されたが, X+3年5月に右下肢脱力, 次いで右視力低下, 8月はじめと9月末にはそれぞれ右, 左下肢脱力, 11月, 構音障害と右視力低下, X+4年2月, 右下肢脱力, 3月, 左下肢感覚低下増悪(EDSS 8.0), 6月に両下肢脱力と頻回の再発をくりかえすため, X+4年7月から rituximabを開始した。2カ月後に両下肢の軽度のさらなる脱力が出現し, 頸髄MRIで造影病変がみとめられたが, 1日で回復した。その後, 現在まで2年間, 再発をみとめていない, X+5年6月とX+6年5月に当院での2クール目と3クール目の投与をおこなった。EDSSは導入前8.0, 現在7.5である。

#### 症例3 42歳女性 (Fig.3)

X年1月胸部のピリピリ感で発症した。血漿交換やプレドニゾン(15~20mg/日)の持続内服やIFNβ1bを試みたが,

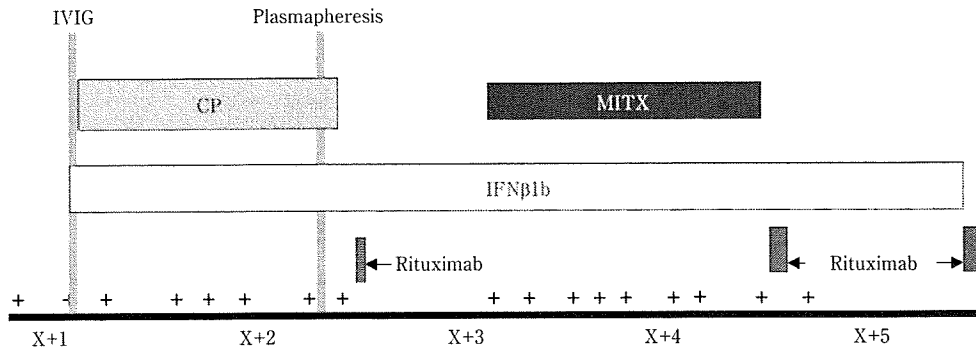


Fig. 2 Clinical course of patient 2. IVIG: intravenous immunoglobulin therapy (400 mg/kg for 3 days and 1,750 mg/kg for 2 days), CP: cyclophosphamide pulse therapy (800 mg div × 8 times), plasmapheresis (plasma exchange), MITX: mitoxantrone (total dose: 94 mg/m<sup>2</sup>), + : relapse.

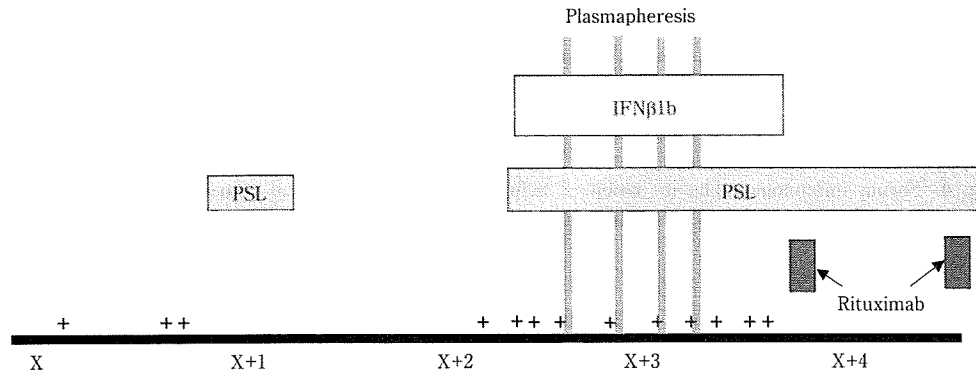


Fig. 3 Clinical course of patient 3. plasmapheresis (double filtration plasmapheresis), PSL: prednisolone (dose: unclear in X + 1, 20 mg/day from March X + 2, 17.5 mg/day from Nov X + 4, 15 mg/day from Oct X + 5), + : relapse.

3年8カ月に13回の再発(両側視神経、胸部の締めつけ感や対麻痺を呈する脊髄病変)を抑制できず、X+3年10月に1回目のrituximabを投与し、X+4年11月に2クール目の投与をおこなった。EDSSはX+2年7月に9.0に達した後、9月、胸部締めつけ感が出現(Th11)、11月に両下肢ビリビリ感(Th9~10)、X+3年1月に左胸腹痛痛(Th6,7)、3月、5月、8月にそれぞれ胸部のヒリヒリ感が出現し、それぞれC7、Th6~7、Th7に造影病変がみつめられた。これ以外にも再発の定義に合致する6月の時期にも同様な症状が出現しているが、造影病変はなかった。現在は8.0である。

様々な治療にもかかわらず再発を抑制できない3例に対して、rituximabを投与した。3例とも投与に関連する副作用はなく、投与後も本剤による合併症は出現していない。症例1では投与後、3回再発があり、症例2でも投与直後に1回出現しているが、いずれの再発も1クール(1g/日、連続3~5日間点滴投与)のステロイドパルスによりすみやかに軽快した。

投与直前1年間の年間再発率は、それぞれ4,5,6で(症例2では連続投与されていないので、米国での投与を除外した)、投与1年後はそれぞれ3,1,0で、2年目以降はすべて0であった(症例1,2は1年とさらに6カ月間、症例3は9カ月

間、再発はない)。年間再発率は投与前1年間の5.0から投与後1年9カ月から2年6カ月間(平均2年3カ月間)は0.6と著減した。EDSSも3例ともに改善をみとめた。

3例とも投与9カ月程度で、血中のB細胞が検出可能となった時点で追加投与した。

血液中のIgGをふくめた免疫グロブリンは、3例ともに過去の度重なる免疫抑制療法のため低値であったが、本剤投与前後では明らかな差をみとめなかった。Fig.4に症例2での2回目の投与前後の免疫グロブリンの変化を示すが、投与後3カ月の変動は、投与前6カ月間の変動の範囲内であった。

考 察

著者らは、3例の難治性のNMOで、rituximabにより再発率の低下やEDSSの改善をみとめた。この3例に投与を始めた頃、NMOへのステロイド持続内服の有効性は十分に証明されておらず、2例では投与されていない。今日、ほとんどのNMO患者ではステロイドの持続内服で再発が十分に抑制できているが、一部で再発が抑制できない患者もいる(未発表)。今後、ステロイドの長期投与にともなう問題も生じてくると思われる。

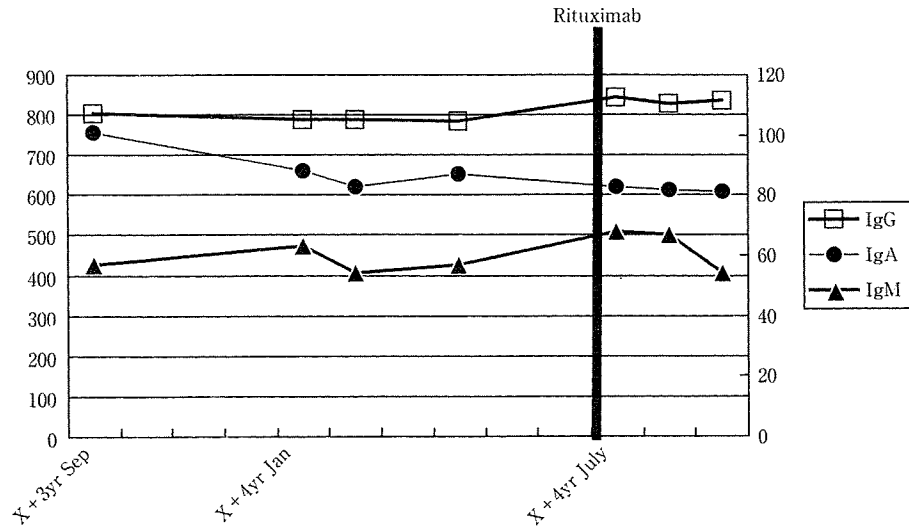


Fig. 4 Serum immunoglobulins in patient 2 before and after the second course of rituximab treatment. The concentrations of serum immunoglobulins were not decreased after treatment.

Table 2 Comparison of published and our results on rituximab therapy of patients with neuromyelitis optica (NMO).

	Number of patients	Dosage	annualized relapse rate			EDSS		
			before	after	after/before	before	after	
Cree et al (2004)	8	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks	2.6	0	0	7.5	5.5	
Genain et al (2007)	9	1 g, 2 weeks apart	/			0.32	5	4
Jacob et al (2008)	25	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks or 1 g, 2 weeks apart	1.7 (0.5-5)	0 (0-3.2)	0	/		
Present cases	3	375 mg/m <sup>2</sup> /week for 4 weeks	4.8	1.1	0.23	8.7	8.0	

Annualized relapse rates and EDSS scores are shown as median in the published results and as mean in ours.

NMOへの rituximab による治療効果が欧米で報告されている (Table 2)。Cree らの報告の後、Genain らは 1,000mg を 2 回投与する方法で、年間再発率を 1/3 に減少させ、EDSS も 5 から 4 に低下させたと報告した<sup>11)</sup>。Jacob らは Cree らの患者もふくめて 25 例の効果を報告し、年間再発率を中央値で 1.7 から 0 に低下させたと報告した<sup>12)</sup>。今回、これらの効果が日本人でもみとめられ、とくに EDSS が高く、他の治療でも再発の抑制ができない難治性 NMO 患者でも証明できた。EDSS が高いばあい、小さな再発はあってもわからないと思われるが、今回はそれぞれ投与前後で EDSS の大きな増悪はないので、投与前後での再発頻度の比較は可能と思われる。自験 3 例ではインターフェロン β1b (IFNβ1b) 投与中に再発頻度が多くなっているようにみえるが、これらの患者をふくめた自験 NMO35 例での検討では、IFNβ1b 投与後 1 年間の再発回数は投与前 1 年間とは有意な変化はなく ( $p > 0.05$ )、個々の例では増悪するばあいもあるが、IFNβ1b は NMO グルー

プ全体としては再発頻度には影響をおよぼさないと考えている<sup>13)</sup>。

抗 AQP4 抗体がみとめられる NMO だけでなく、MS でも最近、B 細胞の役割が注目されている<sup>14)</sup>。本剤投与 8 週後でも脳 MRI での疾患活動性の指標である造影病変数や新 T<sub>2</sub> 高信号病変が減少し<sup>6)</sup>、投与 24 週後と短期間でも再発率の低下がみとめられた<sup>7)</sup>。その機序は必ずしも明らかとはいえないが、B 細胞による T 細胞への抗原提示や proinflammatory cytokines/regulatory cytokines 産生バランス、抗原提示細胞の活性化への影響が想定されている<sup>15)</sup>。自験例でも末梢血の B 細胞は消失しても免疫グロブリンはほとんど減少しておらず、これは CD20 が免疫グロブリン産生細胞である形質細胞には発現していないためと考えられる。投与 4 週後には効果がみとめられる<sup>6)</sup>ことから、B 細胞の抗原提示細胞としての役割を介した T 細胞への影響とは考えにくく、B 細胞からのサイトカイン分泌への影響などが想定される。

rituximab の投与方法には 1g を 14 日あけて 2 回投与する方法<sup>7)11)12)</sup>や著者らのように 375mg/m<sup>2</sup>/週を連続 4 回投与する方法<sup>8)12)</sup>があって一定しておらず、いつまで反復投与するかなど、未確定な点が多く、今後の課題である。

9 カ月経過すれば B 細胞数に関係なく再投与したという報告もあるが<sup>11)</sup>、投与 7 カ月を経過した後は毎月 1 回末梢血中 B 細胞を測定し、Jacobs ら<sup>12)</sup>のように、自験 3 例では末梢血中の CD19 陽性細胞が検出されたばあいに再投与をおこなった。

rituximab の有害事象としては、とくに初回投与時に発熱や寒気などの infusion reaction がおこる確率が高いが、これは投与速度を遅くすることにより重症でないかぎりは回避が可能である。

本剤はすでに世界で 9 万名以上の患者に投与され 2 年以上観察されているが、もっとも大きな問題は、免疫抑制剤の併用か過去に投与歴のある 3 名の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者で進行性多巣性白質脳症 (PML) が発症したことである<sup>5)</sup>。PML では JC ウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞が予後に影響する<sup>16)</sup>ことが知られており、作用機序のことなる薬剤を併用することで、とくに T リンパ球の機能をいちじるしく抑制すると PML 発症のリスクが高くなると思われる。rituximab が投与された SLE での PML 発症例は免疫抑制剤の併用が指摘されており、過去に MITX 投与歴のある自験例もあるので、現在は大変良好な状態を維持しているが、今後慎重に経過を観察してゆきたい。IFN $\beta$  と natalizumab (anti-VLA4) を投与された MS 患者の中で 3 名が PML を発症し<sup>17)</sup>、一時発売が中止されたことは記憶に新しい。natalizumab では IFN $\beta$  の併用が禁止されて発売が再開された。再発売 2 年半経過して 35,500 名に投与され、単独例でも 3 例の PML の発症が報告されている (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Kuala Lumpur, 21-22, Nov, 2008 での Dr Bates D の講演)。SLE ほどではないにしても、MS や NMO でも複数の治療を併用して強力に T リンパ球機能を抑制すると、PML 発症の危険性がありえることは留意しておく必要がある。また、本邦での約 16,000 例の悪性リンパ腫患者への投与では 18 例で肝炎キャリアからの再燃が報告され、9 例が劇症肝炎となり、8 例が死亡しているという<sup>18)</sup>。本剤の適応を考える際、投与後のモニタリングには感染症への配慮を充分におこなうべきである。MS や NMO 自体は致死性疾患ではないので、悪性腫瘍への化学療法のような chemotherapy death は避けるべきで、リンパ球をたたきすぎて重篤な免疫不全に陥らないようにするべきであると思われる。Jacob ら 25 例中 1 例が敗血症により死亡しており<sup>12)</sup>、日和見感染とはいえなかったようであるが、一般の感染症にも注意するべきであろう。

NMO での再発予防としては、ステロイド<sup>19)</sup>や azathioprine との併用療法<sup>21)</sup>、MITX<sup>22)</sup>がもちいられるが、rituximab はステロイド持続内服抵抗性の NMO に対する画期的な治療法となる可能性があると考えられた。ただ、Jacob らは NMO の第 1 選択薬としても本剤を投与しているが<sup>12)</sup>、生命にかかわるよ

うな重篤な有害事象が存在することは、安易な投与を戒めるものと考えられる。高額な薬剤でもあり、適応の決定には十分な配慮が望まれる。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」からの研究費の援助をえた。

## 文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473—477
- 3) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450—1461
- 4) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
- 5) Waubant E: Spotlight on anti-CD20. *Int MS J* 2008; 15: 19—25
- 6) Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, et al: Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label phase I trial. *Ann Neurol* 2008; 63: 395—400
- 7) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676—688
- 8) Cree BAC, Lamb S, Morgan K, et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270—1272
- 9) Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444—1452
- 10) Khan OA, Hebel JR: Incidence of exacerbations in the first 90 days of treatment with recombinant human interferon- $\beta$  1b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 138—139
- 11) Genain C, Elena K, Ross M, et al: An open label clinical trial of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 1): A205
- 12) Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, et al: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443—1448
- 13) 田中正美, 田原将行, 大野美樹ら: Neuromyelitis optica での IFN $\beta$ 1b 治療効果 (会). *臨床神経* 2008; 48: 1114
- 14) Racke MK: The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21 (suppl 1): S9—S18
- 15) McFarland HF: The B cell-old player, new position on the team. *N Engl J Med* 2008; 358: 664—665



- 16) Du Pasquier RA, Clark KW, Smith PS, et al: JCV-specific cellular immune response correlates with a favorable clinical outcome in HIV-infected individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001; 7: 318—322
- 17) Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431—441
- 18) 田中良哉 : 抗 CD20 抗体による全身エリテマトーデスの治療. *Neuroimmunology* 2008 ; 16 : 165—170
- 19) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al: Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13: 968—974
- 20) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219—1220
- 21) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子ら : 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. *臨床神経* 2007 ; 47 : 401—406
- 22) 田中正美, 小森美華, 今村久司 : 多発性硬化症におけるミトキサントロン治療の留意点. *神経内科* 2007 ; 67 : 309—310

### Abstract

#### Trial of rituximab in three patients with neuromyelitis optica

Hisaji Imamura, M.D.<sup>1)</sup>, Masami Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Naoyuki Kitagawa, M.D.<sup>1)</sup>, Masayuki Tahara, M.D.<sup>1)</sup>, Miki Oono, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Tanaka, M.D.<sup>2)</sup> and Tetsuro Konishi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>MS Center, National Utano Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Patients with relapsing neuromyelitis optica (NMO) showing contiguous long spinal cord lesions extending over three vertebral segments on the MRI and with positive anti-aquaporin 4 antibodies in sera are usually treated with glucocorticoids or azathioprine. However, some NMO patients even after adequate treatments show relapses. Rituximab (anti-CD 20) therapy has recently been reported to inhibit relapses. We used rituximab to treat three NMO patients defined by the revised NMO criteria of Wingerchuk et al, with rituximab for 2 years and 3 months (mean) at an intervals of about nine months.

The annualized relapse rate for the 3 patients during the year before rituximab therapy was 4, 5, and 6, respectively, and this decreased to 3, 1, and 0 in the year after therapy. Case 1 showed three relapses after therapy; however, the symptoms and signs of each of the relapses were milder and the patient showed good responses to steroid pulse therapy. One year after therapy, relapses had disappeared in all cases (observation periods; 18, 18, and 9 months, respectively).

After rituximab therapy, these NMO patients showed a decreased mean annualized relapse rate (from 5.0 to 0.6) and EDSS score (from 8.7 to 8.0) after rituximab therapy. No adverse effects were seen. We recommend rituximab therapy for NMO patients resistant to other immunosuppressive therapies such as oral glucocorticoid administration introduced after a severe relapse. However, during long term rituximab treatment, attention needs to be given to infections such as progressive multifocal leukoencephalopathy.

(*Clin Neurol*, 49: 457—462, 2009)

**Key words:** neuromyelitis optica, rituximab, multiple sclerosis, monoclonal antibody, anti-CD20 antibody

## 肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性ニューロノパチーの1例

能登 祐一<sup>1)\*</sup> 滋賀 健介<sup>1)</sup> 藤並 潤<sup>1)</sup>  
水野 敏樹<sup>1)</sup> 中川 正法<sup>1)</sup> 田中 恵子<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は59歳男性である。四肢の異常感覚、神経根痛と深部感覚低下が3カ月で進行し、独歩不能となった。感覚神経誘発電位は低下・消失し、亜急性感覚性ニューロノパチー (SSN) と考えた。悪性腫瘍検索にて、気管支入口部および気管分岐部リンパ節生検より肺扁平上皮癌と診断した。抗神経抗体は陰性であったが、化学療法と放射線療法施行後に神経根痛の消失・深部感覚の改善をみとめたため、傍腫瘍性 SSN と考えた。傍腫瘍性 SSN は肺小細胞癌に合併することが多く肺扁平上皮癌に合併することはまれであり、原発腫瘍の早期発見と治療が SSN の症状改善に寄与することが示された重要な症例と考え報告する。

(臨床神経, 49 : 497—500, 2009)

**Key words：**傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロノパチー、肺扁平上皮癌

### はじめに

傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍全体の約0.01%に生じる比較的まれな病態である<sup>1)</sup>。このうち傍腫瘍性の亜急性感覚性ニューロノパチー (subacute sensory neuronopathy, SSN) は、進行性の感覚障害と感覚性失調を主徴とし、しばしば腫瘍の発見に先立って発症し、病理学的には後根神経節の神経細胞変性と脊髄後根・後索の変性を特徴とする<sup>2)</sup>。宿主の腫瘍免疫が発症に関与するとされ、抗Hu抗体陽性のことが多いが、抗体陰性例も存在する<sup>3)</sup>。一方、傍腫瘍性 SSN にともなう腫瘍は肺癌が多く小細胞癌・腺癌に合併する症例がほとんどで、扁平上皮癌に合併することはまれである<sup>4,5)</sup>。今回われわれは、肺扁平上皮癌に合併し化学療法と放射線療法にて症状改善をみとめ、傍腫瘍性 SSN と考えられた1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：59歳、男性。  
主訴：四肢のしびれ、歩行障害。  
既往歴：特記事項なし。  
生活歴：喫煙60本/日×40年、飲酒3.5合/日×40年。  
現病歴：2008年3月に左手のしびれ感を自覚し、その後四肢遠位部に異常感覚が広がった。4月にはシャツのボタンを

留めにくい、靴をはいている感じがわかりにくいなどの症状が出現した。6月初旬には自動車のブレーキを踏みこむ感覚がわかりにくくなり、立位でもふらつくようになったため6月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長179cm、体重78kg(1年間で8kg減少)、脳神経に異常なし。四肢遠位部に異常感覚をみとめ、振動覚は橈骨茎状突起で6秒、脛骨内踝で3秒と低下していた。また遠位部に向けて放散する間欠的な電撃痛を両上下肢に自覚していた。遠位筋に徒手筋力テストで4程度の軽度筋力低下をみとめた。左上肢と両下肢に失調をみとめた。開脚失調性歩行でRomberg徴候は陽性。腱反射はすべて消失。自律神経症状はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液・生化学検査では異常なし。抗核抗体は320倍(granular型)。抗SS-A、抗SS-B抗体は陰性。CEA、CYFRA、ProGRP、SCCは正常範囲。抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗Tr抗体は陰性であった。なお、抗Hu・Yo・Ri・CV2・Ma-2抗体はリコンビナント蛋白を抗原としたdot plot hybridizationをもちい、抗amphiphysin・Tr抗体については神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットで解析した。髄液検査では、細胞数3/mm<sup>3</sup>・蛋白139mg/dlと蛋白細胞解離をみとめた。複合筋活動電位(CMAP)・運動神経伝導速度(MCV)は正常だったが、F波潜時の延長をみとめた。また感覚神経活動電位(SNAP)は右正中神経で0.8μVと低下し、右腓腹神経では誘発されな

\*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科 [〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上る 梶井町 465]

<sup>1)</sup>京都府立医科大学神経内科

<sup>2)</sup>金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

(受付日: 2009年4月7日)

Table 1 Nerve conduction studies on admission.

MCS	rt. median	rt. ulnar	rt. tibial
DL (msec)	3.8	3.28	4.06
CMAP (mV)	13.3	9.39	12.01
MCV (m/sec)	51.4	64.2	45.9
F-waves			
Persistence (%)	87	100	100
Latency (msec)	26.2	30.5	58.5
SCS	rt. median	rt. ulnar	rt. sural
SNAP ( $\mu$ V)	0.7	0.5	not evoked
SCV (m/sec)	52.5	54.7	

MCS indicates motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction study, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. Both in median and ulnar nerves, the MCVs and SCVs were measured between wrist and elbow. The tibial MCV was measured between ankle and popliteal fossa.

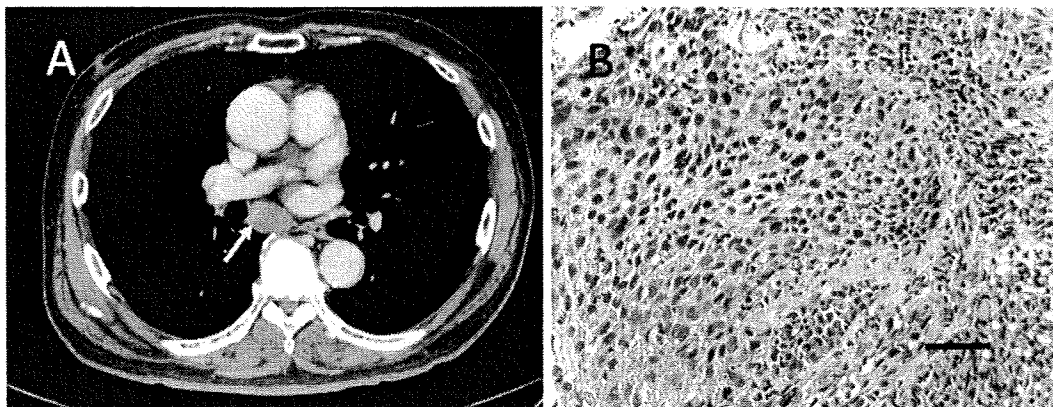


Fig. 1 The computed tomography (CT) of the chest and the biopsied specimen of the intrabronchial tumor. The enhanced CT of the chest showed an enlarged tracheobronchial lymph node (arrow, A). The biopsied specimen of the tumor was comprised of a cluster of atypical epithelial cells, indicating squamous cell carcinoma (Hematoxylin and eosin,  $\times 400$ , B). Scale bar = 50  $\mu$ m.

かった (Table 1).

経過：胸部CTにて気管分岐部リンパ節の腫大をみとめた (Fig. 1A)。気管支鏡検査にて右気管支B8入口部にも腫瘍性病変をみとめ、同部位およびリンパ節の病理検査から肺扁平上皮癌と診断した (Fig. 1B)。入院後も症状は進行し、入院12日目には、振動覚は茎状突起で2秒、内踝で1秒と悪化し、失調による歩行障害で車椅子移動レベルとなった。扁平上皮癌と診断した後に、放射線療法とシスプラチン・ドセタキセルによる化学療法が施行された。治療開始約2週間後より間欠的な電撃痛は消失し、四肢異常感覚も徐々に改善した。治療開始後2カ月で気管分岐部リンパ節は縮小し、同時期には振動覚の改善をみとめ (茎状突起で8秒、内踝で5秒)、30分の散歩も可能となった。入院170日目には、独歩にて自宅退院した。退院直前の感覚神経伝導検査では、SNAPは右正中神経で1.3 $\mu$ V、腓腹神経では誘発されなかった。退院より約6カ月後

の2009年5月現在、四肢末梢の異常感覚と軽度の失調、遠位筋の軽度筋力低下は残存しているが、独歩可能なまま経過している。

## 考 察

本症例は、数カ月の経過で左上肢から四肢に広がる異常感覚・感覚性失調を主徴とし、神経症状発症から4カ月後に肺扁平上皮癌がみいだされた59歳男性である。感覚障害は上肢から出現し、発症3カ月目でSNAPは高度に低下あるいは導出不能であった。SNAP低下の原因として、感覚神経軸索障害あるいは後根神経節障害の2つの可能性が考えられるが、感覚障害が上肢から進んでいる点、SNAPが上下肢で一様に低下している点からは、長さ依存性の軸索型ニューロパチーよりは後根神経節障害によるニューロパチーの可能性が高い

と推測した。遠位筋の軽度筋力低下とF波の異常をみとめた点から、傍腫瘍性SSNでまれに報告されている軽度の運動神経障害が合併している<sup>2)5)6)</sup>可能性も考えられたが、CMAPの低下はみられず、本症例の主な病態はSSNと考えられる。入院後に腫瘍がみいだされた点<sup>6)</sup>、肺扁平上皮癌に対する化学療法と放射線療法により振動覚と歩行失調の改善がみられた点から、傍腫瘍性SSNが示唆された。

傍腫瘍性SSNに合併する腫瘍は、肺小細胞癌が70~80%ともっとも多く、次いで乳癌、胃癌、前立腺癌などが知られている<sup>9)</sup>。本例のように、肺扁平上皮癌に合併した報告は、われわれの検索したかぎり2例のみ<sup>7)8)</sup>であった。肺小細胞癌にともなう傍腫瘍性SSNでは、抗Hu抗体が87%と高率に陽性である<sup>9)</sup>が、肺扁平上皮癌で抗神経抗体がどのような頻度で検出されるについての検討はなされていない。本症例では7種類の抗神経抗体を検索したが陰性であった。しかし肺癌に対する治療により神経症状が改善していることから、宿主の腫瘍免疫、すなわち細胞性免疫障害や未知の抗神経抗体が本症例におけるSSN発症に関与していた可能性は残る。

抗Hu抗体陰性傍腫瘍性SSNでは、組織型に関係なく肺癌が占める割合は78%と高い<sup>9)</sup>。一般的に傍腫瘍性SSNでは、免疫吸着などの免疫療法は効果が不十分で、併存する腫瘍の治療が神経症状の軽減あるいは安定化に寄与すると考えられている<sup>10)</sup>。亜急性の経過で感覚神経優位のニューロパチーを呈したばあい、抗神経抗体が陰性であっても、悪性腫瘍の検索は重要で、腫瘍の治療によりSSNが改善する可能性があると考えた。

## 文 献

1) Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes involv-

ing the nervous system. *N Eng J Med* 2003; 349: 1543—1554

- 2) Horwich MS, Cho L, Porro RS, et al: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7—19
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138—1148
- 4) Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA: Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652—657
- 5) 三井良之, 楠 進: 傍腫瘍性神経症候群: 末梢神経の障害. *日内会誌* 2008; 97: 1771—1777
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140
- 7) Castleman B, Kibbie B: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1960; 263: 804—808
- 8) Croft PB, Urich H, Wilkinson M: Peripheral neuropathy of the sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain* 1967; 90: 31—66
- 9) Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al: Utility of Anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976—980
- 10) Honnorat J, Antoine JC: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22

## Abstract

**Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report**

Yuichi Noto, M.D.<sup>1</sup>, Kensuke Shiga, M.D.<sup>1</sup>, Jun Fujinami, M.D.<sup>1</sup>,  
Toshiki Mizuno, M.D.<sup>1</sup>, Masanori Nakagawa, M.D.<sup>1</sup> and Keiko Tanaka, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>2</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We report a 59-year-old man who developed dysesthesia in all extremities with severe loss of deep sensation over three months. A radiating radicular pain was also noted in the extremities. The nerve conduction study barely elicited sensory nerve action potentials both in the median and in the sural nerve. An extensive search for anti-neuronal antibodies including anti-Hu and anti-CV2 antibody was negative. The biopsy specimen of an enlarged tracheobronchial lymph node revealed squamous cell carcinoma. The subsequent chemotherapy and radiation therapy for the neoplasm improved the radicular pain and the deep sensation to a moderate extent, leading to the diagnosis of paraneoplastic subacute sensory neuropathy (SSN). In general, cases with paraneoplastic SSN are associated mostly with small cell lung cancer, and quite rarely with squamous cell lung cancer. The early detection and the treatment of the primary tumor are crucial in a patient with subacute progression of sensory-dominant neuropathy.

(Clin Neurol. 49: 497—500, 2009)

**Key words:** paraneoplastic subacute sensory neuropathy, squamous cell lung cancer

## 脳症・脳炎を生じる傍腫瘍性神経症候群\*

田中 恵子\*\*

**Key Words** : paraneoplastic neurological syndrome, cancer, autoantibody

### はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) は担癌者に自己免疫学的機序により生じると考えられる神経障害である。主たる症候から臨床病型が分けられ、多くの場合、それぞれの病型に関連する特徴的な自己抗体が血清・髄液中で検出され、また病型に関連して一定の腫瘍が見いだされる。一般に、神経症状は亜急性に進行し高度の身体機能障害を生じる傾向があり、神経症状の発症と抗体の検出が腫瘍発見に先行することが多い。このため、抗体の検出がPNSの診断および腫瘍の早期発見のマーカーとして有用である<sup>1)</sup>。PNSに併存する腫瘍としては、成人では肺小細胞癌 (small cell lung cancer : SCLC)、小児では神経芽細胞腫 (neuroblastoma : NB) が最も多いが、他の臓器を原発とする未分化の腺癌、本症に関連する腫瘍が極めて小さくリンパ節に留まる二重癌を有する場合なども知られている。腫瘍の発見に数年の経過を要した例もある。既知の抗体が検出されないこともしばしばあり、また、それぞれの神経症候自体はPNSのみに特異的というわけではないため、しばしば診断に困難を伴う。このような場合は、腫瘍に対する治療が直接的に関連して神経症状の改善をもたらす場合はPNSを強く示唆することになる<sup>2)</sup>。

PNSのうち脳症・脳炎の症候を呈する場合、関連腫瘍や自己抗体、さらには随伴神経症候は多様である。PNSで比較的定型的病型を呈するものは、婦人科癌・乳癌を伴い中高年女性に生じる、抗Yo抗体陽性亜急性小脳変性症および肺小細胞癌-網膜変性症-抗recoverin抗体の組み合わせを呈する一群などに限られる。PNSの多くは中枢・末梢神経系を広汎に巻き込むencephalomyelitis/encephalomyeloneuritisの形を呈し、併存する腫瘍も多様である。しかしながら、その中で主要症候と自己抗体の種類、併存腫瘍の種類にゆるいながら一定の組み合わせを有する症例群が存在し、PNSの病型として分類されている。脳症・脳炎の症候を呈する場合は、この中の一部症候であることが多い。脳症・脳炎を主症状とするPNSの病型としては、脳脊髄炎 (paraneoplastic encephalomyelitis : PEM) が最も頻度が高く、小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration : PCD)、辺縁系脳炎 (paraneoplastic limbic encephalitis : PLE)、オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群 (paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome : POMS) が続き、まれに脳幹脳炎、脊髄炎の病型を呈する例の報告もある。

\* Paraneoplastic Encephalopathy/Encephalitis.

\*\* 金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学) Keiko TANAKA : Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Table 1 PNS presenting encephalopathy/encephalitis

PNS	frequency of PNS	main associated tumors	main associated antibodies
encephalomyelitis	10%	SCLC	Hu, CRMP5, Ri, Ma2, amphiphysin
PCD	50%	ovary, breast SCLC	Yo, Tr, VGCC, Ri, Hu, CRMP5, Ma2
PLE	20%	SCLC, testicular, teratoma	Ma2, Hu, CRMP5, amphiphysin, VGKC, NMDAR
POMS	20%	neuroblastoma breast, lung	Ri, Hu, Ma2, Yo

(文献20)より改変)

## I. 脳症・脳炎症状を呈するPNSの代表的病型 (Table 1)

### 1. 脳脊髄炎：PEM

PEMは文字通り、中枢神経系の広汎な症状を様々な組み合わせで呈する群の総称的なnamingである。末梢神経障害が加わる場合はencephalomyeloneuritis (encephalomyeloneuropathy)の名称が用いられることもある。通常は、中枢神経系での解剖学的病巣が特定できる多巣性の神経症候を呈する場合は少なく、認知機能障害や軽度の意識障害・せん妄、錐体路症候、不随意運動、下位運動ニューロン徴候、自律神経症候などを様々な組み合わせで認める。感覚性失調症状を呈するataxic sensory neuronopathyやLambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)の特徴を持ちながら、PEMの症候を随伴することもしばしば見られる。PEMとして、一定の腫瘍や自己抗体の組み合わせが存在するというよりは、腫瘍・抗体の種類は多様である。SCLCを有する例が最も多いが、睾丸癌・胸腺腫・乳癌など多様な癌が報告されている。出現する頻度の高い自己抗体としては、抗Hu抗体が最も多く、CRMP5, Ma2, amphiphysin, 電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) に対する抗体も報告されている。

### 2. 小脳変性症：PCD

小脳症状はPEMの一症候としても見られ、この場合はSCLCを伴い抗Hu抗体が陽性という場合が多いが、電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) 抗体

陽性でLEMSを合併する場合、乳癌で抗Ri抗体が見られる場合、多様な癌を背景にMa1/Ma2抗体が陽性である例などがある。小脳に限局した症候を呈する女性の場合は、その半数以上が婦人科癌・乳癌を有し、抗Yo抗体が陽性である場合が多い。小脳症状は亜急性に進行した後は安定化するものの、癌そのものが予後を左右し、平均生存期間は乳癌で100ヵ月、婦人科癌で22ヵ月とされる<sup>3)</sup>。しかし、自験卵管癌患者では、癌発見時にはすでに腹腔内播種があったにもかかわらず、原発巣の摘出のみで15年生存したことから、腫瘍に対する免疫反応もあったのではないかと推測される例も経験している。Yo抗体陽性例の中には、まれながら、消化器の腺癌に伴う男性例の報告もある。Hodgkin病で小脳症状を呈する場合はTr抗体や代謝調節型グルタミン受容体抗体が見いだされた例もある。

### 3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎：PLE

PNSの代表的一群であるPLEは、数日から3ヵ月ほどの経過で急性・亜急性に進行する記憶力・認知機能障害、幻覚・うつ・性格変化などの精神症状、けいれん、意識障害などを呈するものである。潜在する腫瘍は、肺癌(50%)、睾丸癌(20%)、乳癌(8%)、Hodgkin病、未分化奇形腫、胸腺腫などが多い<sup>4)</sup>。

本症では、脳脊髄液で軽度のリンパ球および蛋白の増加、IgG上昇が見られる。脳波では徐波や発作性鋭波・棘波を認め、頭部MRIでは、一側または両側の側頭葉内側面にT2強調画像やFLAIR画像で、しばしば造影効果を伴う高信号病変を認める。てんかん発作を伴うPLEでは

**Table 2** Antibodies in PNS presenting encephalopathy/encephalitis

Antibodies	main associated neurological syndrome	cancer
Hu	PLE・PCD subacute sensory neuropathy	SCLC
Yo	PCD	uterus, ovary, breast
Ri	POMS・PCD	breast
Tr	PCD	Hodgkin
Ma2	PLE	testicular
CV2/CRMP5	PCD・optic neuritis	SCLC・thymoma
amphiphysin	stiff-person syndrome	breast, SCLC
VGKC	neuromyotonia PLE	SCLC, thymoma
VGCC	LEMS・PCD	SCLC
NMDAR	PLE	teratoma

MRIが正常でもFDG-PETで側頭葉内側部に高信号を呈する場合がある。

病理学的には、扁桃体、海馬の錐体細胞層やアンモン角での神経細胞脱落、血管周囲性リンパ球浸潤、ミクログリアの増殖などが見られる。

PLEの60%に自己抗体が見られ、抗Hu抗体が36%、抗Ma/Ta抗体が24%、その他CV2/CRMP5、amphiphysin、VGKCやNMDA受容体に対する抗体が見られる<sup>4-6)</sup>。

ちなみに、臨床的にPLEが疑われ、診断のために筆者のもとに寄せられた検体93例の解析では、Hu (6/93)、amphiphysin (1/93)、CRMP5 (1/10)、VGKC (3/41)、VGCC (5/41) に対する抗体陽性例があった。

#### 4. オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群：

##### POMS

POMSは文字通り、眼球のオプソクローヌスと四肢のミオクローヌスおよび小脳失調を呈するもので、小児では神経芽細胞腫に伴うことが多く、成人ではRi抗体陽性乳癌患者以外は、SCLCを有し自己抗体が検出できない例が多い。少数ながら、婦人科癌、膀胱癌、甲状腺癌、胸腺腫などを伴う例の報告もある。自己抗体は、Ri以外、Hu、CRMP5、amphiphysin、Yo、Ma2抗体などが報告されている。傍腫瘍性POMSに比べ、自己免疫性POMSはimmunotherapyに反応が良好

である。

## II. 脳炎・脳症を生じるPNSに関連する自己抗体 (Table 2)

### 1. 抗Hu抗体

PNSではSCLCを伴い抗Hu抗体を陽性とする病型が多く、脳炎・脳症を呈するPEM、PLE、PCDのいずれにおいても優位を占める。SCLCに伴うPLEでは50%以上に抗Hu抗体が認められ、一方、抗Hu抗体陽性のPNS全体ではその94%がSCLCに伴うもので、約30%が辺縁系に限局した脳炎の病像を呈する。SCLCに伴うPLEを抗Hu抗体陽性群 (8例) と陰性群 (8例) にわけて比較し、Hu陽性群では7例で辺縁系のみならず広汎な神経障害を呈したとの報告があり、またこの病型では、神経障害が死因となる例が60%とされている<sup>7,8)</sup>。

抗Hu (type II, ANNA-1) 抗体は、免疫組織化学でヒトやラットの中枢および末梢神経細胞核に広く反応し、神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは35~40kdに複数のバンドが染色される。対応抗原には数種のisotypeがあり、Hu family (HuD, PLE21/Hel N1/HuC, HuR) をなす。いずれも3個のRNA recognition motif (RRM) を有し、細胞増殖を制御する分子 (*c-fos*, *c-myc*, Gap43, GM-CSFなど) のmRNA 3'-非翻訳領



域AU-rich elementに結合する。抗Hu抗体はHuD/HuC/HeI-N1の第1・第2RRMを認識する<sup>9)</sup>。Hu蛋白は神経発生の早期から神経細胞に発現し、神経細胞の分化増殖などに重要な役割を担うと考えられている。SCLCや神経芽細胞腫その他の腫瘍細胞にも発現している。HuRは神経系以外の組織にも広く分布する。

## 2. 抗Yo (type I/anti-Purkinje cell antibody: APCA) 抗体

本抗体陽性例は、ほぼ特異的に婦人科癌・乳癌を有する亜急性小脳失調の女性患者に認められる。急性・亜急性の経過で高度な小脳失調を呈し、眼振・深部腱反射亢進などの所見を伴うこともある。まれながら、消化器の腺癌に伴う男性例の報告も散見される。小脳失調は急速に進行し、様々な免疫療法に反応しないことが多いが、まれに、症状の寛解・増悪が見られる二峰性で緩徐な経過を呈する例もある。

Yo抗体陽性血清でのヒト小脳切片を用いた免疫組織染色では、選択的にPurkinje細胞の細胞質が粗顆粒状に染色され(ラット脳では大脳・脳幹の大型神経細胞も染色される)、免疫電顕では粗面小胞体、リボソーム、ゴルジ体と反応する。神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは58kd(52~62kd)の付近に反応バンドを認める。補体結合性のポリクローナルIgG抗体であり、神経症状発症早期から血清・髄液中に高力価で認められ、髄液中での相対力価が高いことから、中枢神経内でも産生されていると考えられる。この58kdの対応抗原分子は、ロイシンが7アミノ酸毎に繰り返すleucine zipper motif(LZM)構造を有する<sup>10)</sup>。LZM構造は同様のLZM構造を有する蛋白と結合して2量体を形成する性質があり、*c-myc*、*c-fos*、*c-jun*などのproto-oncogeneと結合してDNAの転写に影響を及ぼす可能性が考えられている。Yo抗原のmRNAは末梢臓器にも広く発現しているが、翻訳後の蛋白としては、神経系のみの特異的に発現する。PCDで検出される抗Yo抗体はこのLZM部分を共通に認識する<sup>11)</sup>。

## 3. 抗Ri (type IIb, ANNA-2) 抗体

本抗体は乳癌(腺癌)に伴いオプスクロウヌスと小脳失調を呈した女性例で見いだされたものである。通常、亜急性の体幹失調にオプスクロウヌ

スなどの眼球運動の異常を伴い、めまい、嘔気、嚥下障害、聴覚障害、近位筋筋力低下などを呈する。髄液では軽度の細胞および蛋白増加を認めるが、頭部MRIは異常所見を認めないことが多い。時に自然経過で症状の軽減が見られることがある。SCLCがあり、意識障害を伴って小脳失調、オプスクロウヌスを呈する例もあり、この場合は抗Ri抗体が陰性で抗Hu抗体が陽性である。また、neuroblastomaを伴う小児例ではこれらの抗体を認めないことが多い<sup>12)</sup>。抗Ri抗体陽性患者血清を用いた免疫組織化学では、中枢神経の神経細胞核が染色されるが後根神経節細胞などの末梢神経細胞核は染まらない。ウェスタンブロットでは55および80kdのバンドが染色される。対応抗原分子は神経系に特異的に発現するNova-1と命名されたRNA結合蛋白であり、抗Ri抗体はNova-1のRNA結合活性を阻害することが示された<sup>13,14)</sup>。

## 4. 抗Ma抗体

抗Ma2(Ta)抗体陽性例はanti-Ma2 associated encephalitisと呼称され、数週から6ヵ月程度の間進行する過眠・高体温などの視床下部症状(70%)、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。MRIでは側頭葉内側面・視床下部・基底核・視床・四丘体領域に信号異常を認め、CSFは軽度の炎症反応を呈する。45歳以下の男性では睾丸腫瘍が多く、癌の摘出・免疫療法により30%の例で症状の軽快が得られている<sup>15)</sup>。

抗Ma/Ta抗体は、当初脳幹脳炎の症状を呈した肺癌/乳癌/耳下腺癌/大腸癌例で見出された37kdの神経細胞核を認識する抗体で、抗Ma抗体として報告されたが、Ma抗原には5つのisoformが存在することが知られ、精巣癌の男性例ではMa-2, 3, 4が、肺癌・耳下腺癌を伴う女性例ではMa-1, 5の各isoformが認識抗原になることが報告された。その後精巣癌に伴う傍腫瘍性脳脊髄炎で抗Ta抗体として報告されたものの認識抗原がMa2に一致することが明らかとなり、上記37kdに反応する抗体はMa1と呼ばれるようになった<sup>16)</sup>。Ma1抗体が単独で陽性になる例の報告はなく、Ma1およびMa2に対する抗体が併存する群では様々な腫瘍が報告されている。Ma2は神経細胞核および細胞質・精巣のspermatogenic cellに発現しており、ウェスタンブロットで40kdの

バンドに対応する。

### 5. 抗VGKC抗体

本抗体が関連する神経疾患としては、後天性ニューロミオトニア、Isaacs症候群、Morvan症候群、辺縁系脳炎が知られている。抗VGKC抗体陽性例の1/3がPNSとされ、胸腺腫やSCLC、前立腺癌、乳癌、造血腫瘍を伴う。

VGKCは、中枢神経系では神経細胞やグリアの細胞膜に発現するチャネル蛋白で、 $\alpha$ 、 $\beta$ サブユニットからなる4量体を形成し、 $K^+$ イオンチャネルを形成する。 $\alpha$ サブユニットの構造の違いで、Kv1.1からKV1.6までのsubtypeがあり、辺縁系脳炎ではKv1.1に対する抗体を有する例が多く、ニューロミオトニアを呈する場合は末梢運動神経終末に発現が多いKv1.2およびKv1.6に対する抗体が多いとされる<sup>16)</sup>。

抗VGKC抗体の病態に及ぼす作用については、patch-clamp法を用いた研究から、補体非存在下で神経細胞の $K^+$ 電流を抑制すること、細胞膜上でVGKCと抗体が結合することにより、チャネル蛋白が変性しVGKC密度が低下する、などの結果が報告されている。

### 6. 抗NMDA受容体抗体

卵巣奇形腫を有し、腫瘍摘出や免疫療法に反応して予後が良好な若年女性の辺縁系脳炎患者の存在が注目されているが、2007年J. Dalmauらは、患者血清・髄液中にNMDA受容体のNR1およびNR2 subunitを共発現させた細胞を抗原として、同様の臨床的特徴を有する多数例について、NMDA受容体抗体の存在を明らかにし、anti-NMDA-receptor encephalitisと呼称した。彼らの100例での解析では、女性が91%を占め、平均発症年齢が23歳、70~80%が精神症状、てんかん、不随意運動、中枢性低換気、自律神経症状などの症状を呈し、55%で何らかの頭部MRI異常所見を呈し、59%に奇形腫を認めている<sup>17)</sup>。

NMDA受容体は、グリシンに結合するNR1およびグルタミン酸に結合するNR2が重合して形成される陽イオンチャネルであり、シナプス伝達や可塑性に関わるものであり、NMDA受容体の活動性亢進はneurotoxicとなり痙攣などの症候に繋がる。本症ではNR1 subunitの細胞外ドメインが抗体結合部位として重要とされる。

## III. 傍腫瘍性辺縁系脳炎の病態機序

PNSの多くの例で特徴的な自己抗体が見出されるが、これらの抗体のうち、LEMSで検出される抗VGCC抗体などの、細胞表面に存在する抗原を認識する抗体では、抗体陽性血清IgGを用いて実験的に病態を再現できることが示されている。PLEでも抗VGKC抗体陽性例が血漿交換療法により神経症状が改善している。これらの場合は神経組織に反応する抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる。一方、細胞内・核内に存在する抗原を認識する抗Hu・Yo・Ri・Ma2抗体などでは、抗体のみでの組織傷害は生じないと考えられ、その病態に細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell: CTL)の関与を示唆する報告がある<sup>18,19)</sup>。

## IV. PNSの治療

傍腫瘍性神経症候群の神経障害は一般に急速に進行し、副腎皮質ステロイド、血漿交換療法、免疫抑制剤、大量ガンマグロブリン投与などの積極的な治療にも反応しないことが多い。しかし、抗VGCC抗体や抗VGKC抗体、抗NMDA受容体抗体陽性例、あるいは胸腺腫・Hodgkin病に伴う例では腫瘍に対する治療や血漿交換療法などにより神経症状が改善する場合がある。特にPLEでは、他のPNSに比し、抗体が見られない場合でも腫瘍の治療や免疫療法で症状の改善をみる場合が多いとされる。細胞内抗原を認識する、抗Hu・Yo・Ri・Ma/Ta抗体陽性の群では、一般に免疫療法に対する反応が乏しいが、このうち、睾丸癌がありMa2に対する抗体を有する若年男性の場合は、腫瘍の切除や免疫療法に反応して神経症状が改善する例が比較的多い。

PNSは、腫瘍抗原の呈示が引き金となってその後の免疫応答が神経傷害を引き起こす可能性が高い。腫瘍は原発巣内や転移リンパ組織などに限局してなかなか発見に至らない場合も多く、早期診断の方法についてはさらなる検討が必要であるが、現時点では抗体の検出などを通して早期に診断し、免疫源となる腫瘍に対する治療を速やかに行うことが重要と思われる。

文 献

- 1) Dropcho EJ : Neurologic paraneoplastic syndromes. *J Neurol Sci* 153 : 264, 1998
- 2) Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al, for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 1135-1140, 2004
- 3) Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F et al : Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 55 : 713-715, 2000
- 4) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al : Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 : 1481-1494, 2000
- 5) Zuliani L, Saiz A, Tavolato B et al : Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies : value of anti-glia nuclear antibodies in identifying the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 204-205, 2007
- 6) Dalmau J, Tuzun E, Wu Hai-yan et al : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-spartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61 : 25-36, 2007
- 7) Alamowitch S, Graus F, Uchuya M et al : Limbic encephalitis and small cell lung cancer clinical and immunological features. *Brain* 120 : 923-928, 1997
- 8) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R et al : Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis : analysis of 200 patients. *Brain* 124 : 1138-1148, 2001
- 9) Liu J, Dalmau J, Szabo A et al : Paraneoplastic encephalomyelitis antigens bind to the AU-rich elements of mRNA. *Neurology* 45 : 544-550, 1995
- 10) Fathallah-Shaykh H, Wolf S, Wong E et al : Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 3451- 3454, 1991
- 11) Sakai K, Ogasawara T, Hirose, G et al : Analysis of autoantibody binding to 52-kd paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen expressed in recombinant proteins. *Ann Neurol* 33 : 373-380, 1993
- 12) Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R et al : Anti-Ri : an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 29 : 241-251, 1991
- 13) Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB : Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron* 11 : 657-672, 1993
- 14) Buckanovich RJ, Yang YYZ, Darnell RB : The onconeural antigen Nova 1 is a neuron-specific RNA binding protein, the activity of which is inhibited by paraneoplastic antibodies. *J Neurosci* 16 : 1114-1122, 1996
- 15) Dalmau J, Graus F, Villarejo A et al : Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127 : 1831-1844, 2004
- 16) Kleopa KA, Elman LB, Lang B et al : Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target, ature Shaker-type K<sup>+</sup> channels : subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 129 : 1570-1584, 2006
- 17) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 : 1091-1098, 2008
- 18) Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T et al : Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 163 : 159-162, 1999
- 19) M. Tanaka, K. Tanaka, S. Tsuji et al : Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARA LEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 188 : 61-65, 2001
- 20) Honnorat J, Antoine JC : Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2 : 22-31, 2007

## Paraneoplastic Encephalopathy/Encephalitis

Keiko TANAKA

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are thought to be caused by autoimmune processes triggered by the cancer and directed against antigens common to both the cancer and nervous system. There are several clinical phenotypes in combinations with the neurological syndromes, origin of cancer and the specific autoantibodies. Encephalopathy/encephalitis is usually associated with several types of PNS. In

most patients, the neurological disorder develops before the cancer becomes clinically overt together with autoantibodies. These antibodies are associated with a restricted range of cancers, the presence of the antibodies prompted to search the underlying cancers. The early cancer treatment and active immunotherapy tended to ameliorate the neurological symptoms.