

【症例】40代女性

【主訴】歩行困難

【現病歴】

2月頃より階段下降時に膝の脱力感を自覚。

その後、歩行障害が徐々に進行。

頭部MRI、採血、神経伝導速度、脊椎MRIで異常なし。

精査目的で7月に当院紹介となった。

【既往歴】高血圧、卵巣癌(6月に手術)

【家族歴】母にANCA関連血管炎

•40 years-old became aware of weakness in her knees. Her blood test, nerve conduction study, head and spine MRI in another hospital at that time were all normal. Five months after, she referred to our hospital because of the progressive gait disturbance.

•Past history: Hyper tension, ovarian cancer (Operation performed one month before she referred to our hospital.)

•Family history: ANCA-associated vasculitis (her mother)

【理学的所見】

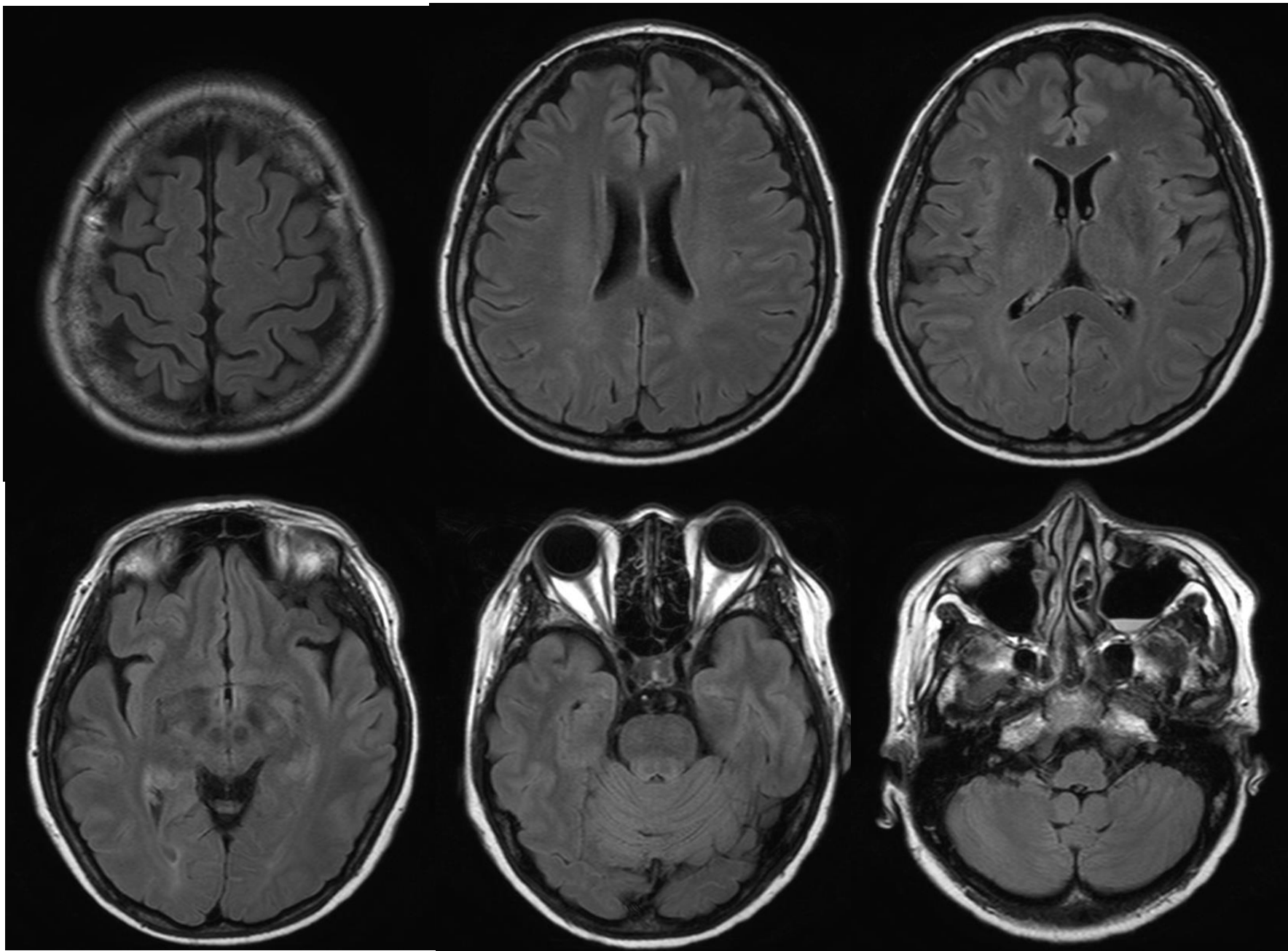
つぎ足歩行、しゃがみ立ち不可能

髄膜刺激症状なし

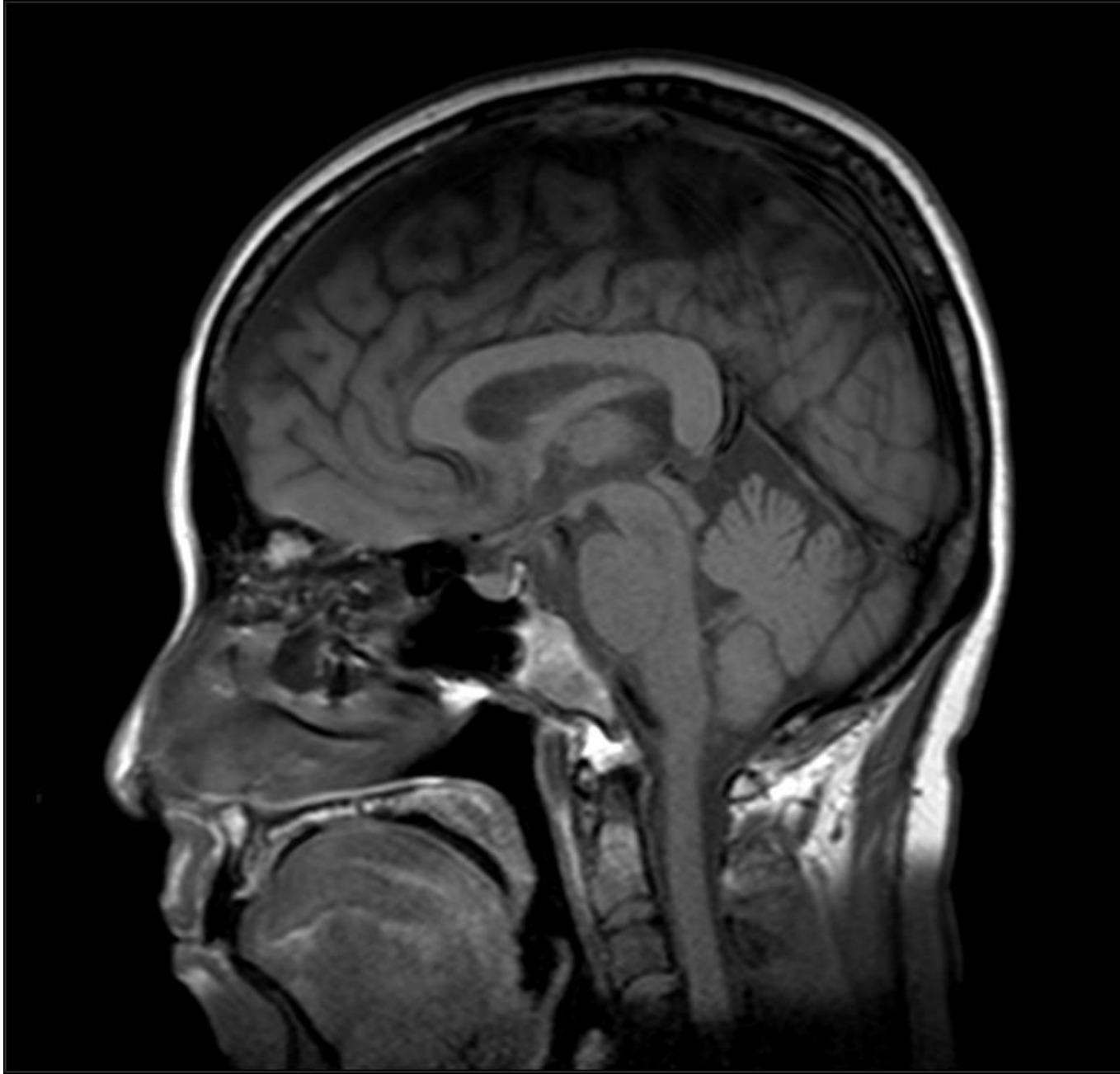
自律神経系に異常なし

- Physical findings: Tandem gait (+), difficulty in squatting(+)
- Meningeal irritation (-), autonomic dysfunction (-)

初診時 頭部MRI FLAIR first time FLAIR



初診時 頭部MRI T1WI矢状断 first time T1WI sag

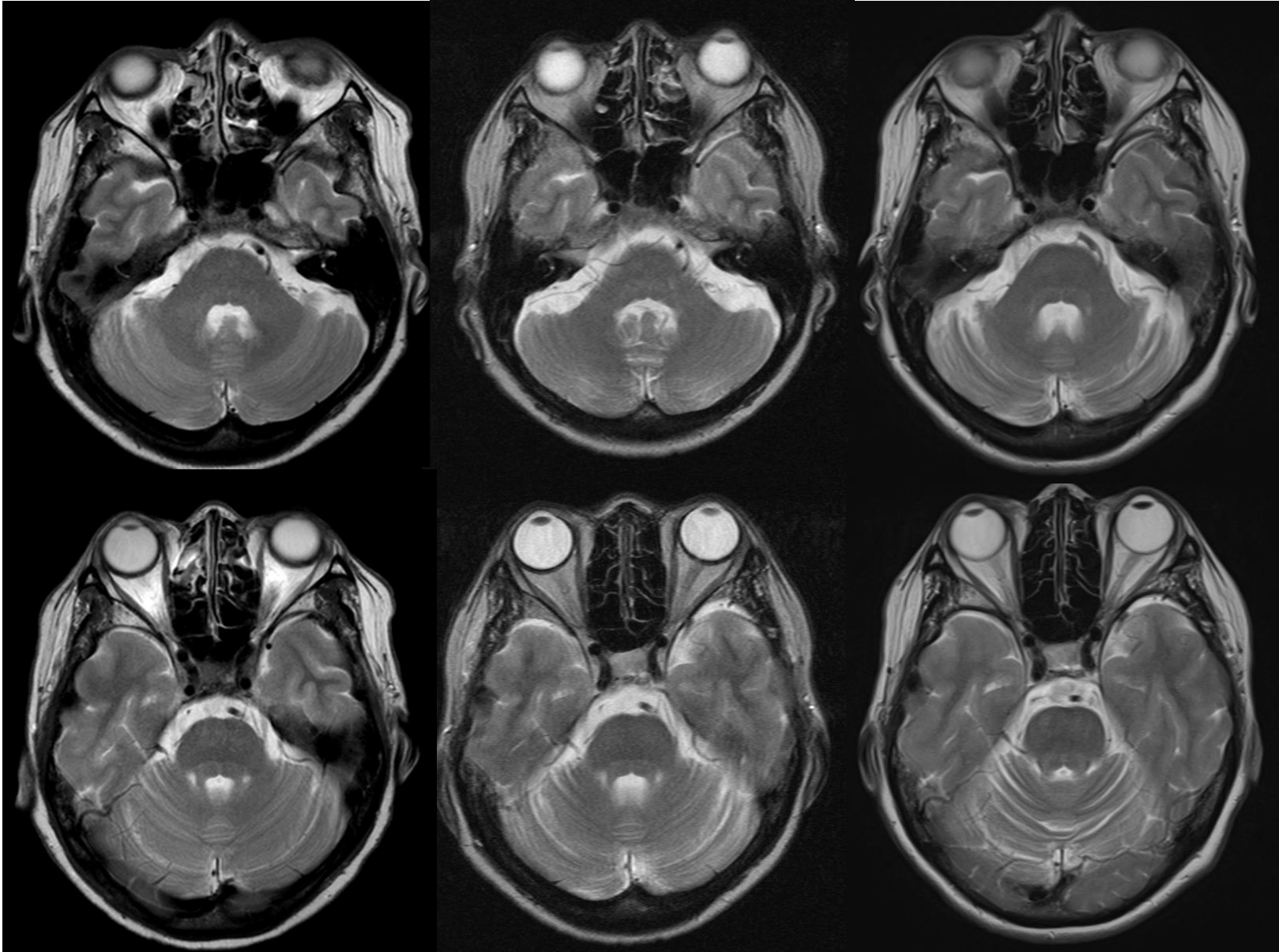


頭部MRI経過 (T2WI)

初診時
First time

初診時より10ヶ月
10 months after

初診時より1年8ヶ月
20 months after

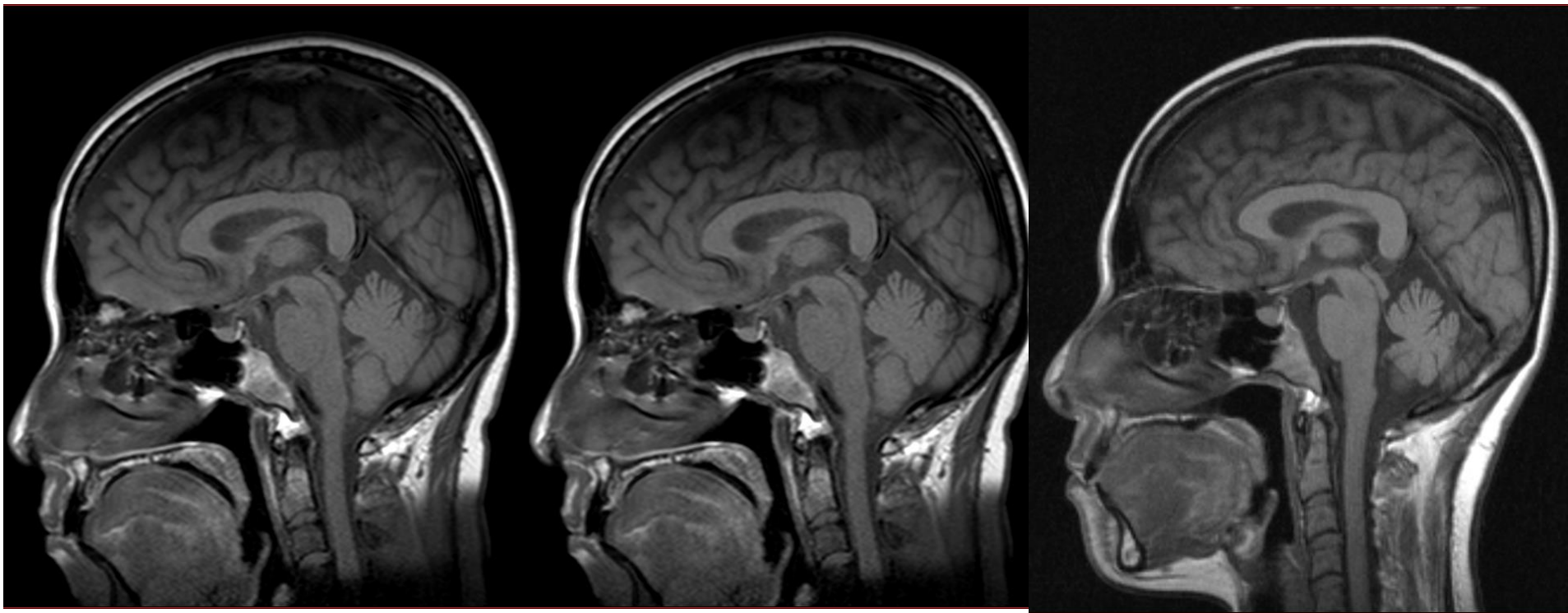


頭部MRI 経過(T1WI sag)

初診時
First time

初診時より10ヶ月
10 months after

初診時より1年8ヶ月
20 months after



診断をお願いします

Diagnosis please

解答

傍腫瘍性神經症候群

PNS(Paraneoplastic neurological syndromes)

anti Yo antibody(+)

傍腫瘍性神経症候群 (PNS)

○担癌患者において、腫瘍自体や転移による直接的神経障害、癌の治療や癌に随伴する栄養障害に基づかない精神・神経症状

⇒ **悪性腫瘍が発見される前に精神・神経症状が出現 (約60%-70%)**

○ **担癌患者の0.01-1%**

○腫瘍神経共通抗原認識抗体 (onconeural antibodies) や細胞性免疫反応により自己の神経組織を傷害するとされる

加藤丈夫 I:老年期神経疾患の精神症状 傍腫瘍性神経症候群 老年精神医学雑誌 第15巻第7号 2004. 7

Jerme Honnorat and Jean-Christophe Antione Paraneoplastic neurological syndromes : orphanet journal of Rare Diseases 2007 , 2:22

傍腫瘍性神経症候群 (PNS) の診断基準

- 典型的な神経症候群が存在し、神経障害の診断後5年以内に腫瘍が検出された場合
- 非典型的な神経症候群でも、腫瘍に対する治療により自然寛理解とは考えられない神経症状の改善や消失が認められた場合
- 腫瘍神経抗体を有した非典型的な神経症候群で、神経障害が診断されて5年以内に腫瘍が検出された場合
- 腫瘍が確認されなくても、本症によく出現する特徴的な腫瘍神経抗体を認めた神経症候群

上記のいずれかを満たしたものを確定例としている

傍腫瘍性神経症候群 (PNS)

【血液学的所見】

- 生化学検査に異常所見なし
- 末梢血液検査では汎血球減少 (化学療法による骨髄抑制)
- 血清から抗Yo抗体陽性
- 髄液検査では細胞数が51/3 (単核球優位) と軽度上昇

傍腫瘍性神経症候群 (PNS) の主な病型

PNS	PNSの頻度	関連する主な腫瘍	関連する主な抗体
脳脊髄炎	10%	肺小細胞癌	Hu、CRMP5 Ri, Ma2
小脳変性症	50%	卵巣癌、乳癌、 肺小細胞癌	Yo, Tr, VGCC Ri, Hu, CRMP5
辺縁系脳炎	20%	肺小細胞癌、精 巣癌、奇形腫	Ma2, Hu, CRMP5 NMDAR
オプソクロー ヌス・ミオク ローヌス症候 群	20%	神経芽細胞腫 乳癌、肺癌	Ri, Hu, Ma2 Yo

初診時のMRIで異常所見は認めなかったが、

- ①これまで健康であった成人に発症
- ②亜急性に進行する歩行障害
- ③神経症状が先行し、後に卵巣癌が発見された
- ④自己抗体の検索で血清中にYo抗体を認めた

上記より傍腫瘍性神経症候群と診断

(PNS: Paraneoplastic neurological syndromes)

傍腫瘍性小脳変性症

(PCD:Paraneoplastic Cerebellar degeneration)

- 悪性腫瘍に伴い、急性～亜急性の発症様式で小脳症状を呈する疾患
- 女性性器癌を背景として起こることが多い
⇒女性に多い(男性は例外的)
- 小脳が選択的に障害されるが、他の神経症状も頻度はすくないが認められる
- 髄液検査では単核球優位の細胞増多や蛋白、IgG増加、オリゴクローナルバンドが認められる

抗Y_o抗体

- Y_oタンパク質は卵巣、子宮、卵管の癌細胞や乳癌細胞、小脳のプルキンエ細胞などの神経細胞に局在
- ごく小さな顕微鏡レベルの癌細胞の存在でも高力価の抗体を産生し、小脳変性を起こし得る
- 抗Y_o抗体陽性例の病理像ではプルキンエ細胞の広範な脱落をみる

神経症状と画像所見

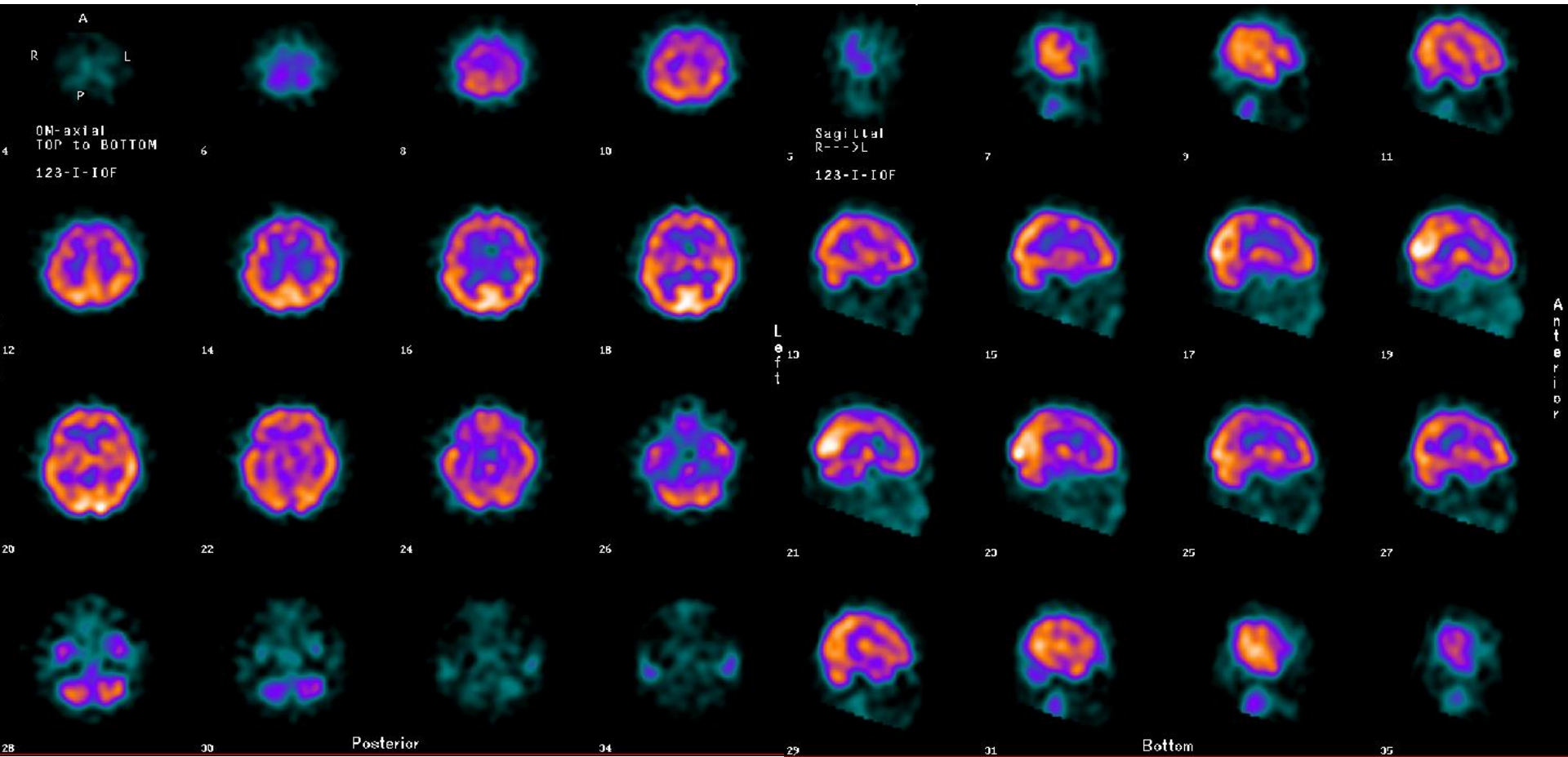
- 抗Y_o抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症において、画像所見に先行して、小脳症状が見られることが報告されている。
- 臨床的に抗Y_o抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症が疑われる場合、初回MRIで所見がなくとも、その後小脳萎縮が現れる可能性がある。

竹田明宏他 抗Y_o抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症を伴った卵管癌の一例:

産科と婦人科・第65巻・10号 1354から1358

加藤丈夫 I:老年期神経疾患の精神症状 傍腫瘍性神経症候群 老年精神医学雑誌 第15巻第7号 2004. 7

初診時より3か月後のSPECT (I-123 IMP)



鑑別疾患

- 脊髄小脳変性症
(純小脳型脊髄小脳変性症、SCA-6,31)
→進行が遅い
- ロタウイルス小脳炎、急性小脳炎
→異常信号が出現し否定的

まとめ

- 抗Y_o抗体陽性の傍腫瘍性小脳変性症においては、小脳症状が画像所見に先行することが多い。
- 画像ではじめは異常所見が認められなくても、厳重なfollow upが必要。

参考文献

- ①田中恵子 脳症、脳炎を生じる傍腫瘍性神経症候群:神経治療 vol.26 No1 2009 31~37
- ②田中恵子 傍腫瘍性辺縁系脳炎:医学のあゆみ vol.223 No4 2007.10.27 286~290
- ③亀井聡 傍腫瘍性症候群としての中樞病変:BRAIN MEDICAL vol.18 NO.2 2006-6 67~71
- ④塚本哲朗 亜急性小脳変性症の治療:神経治療学 vol.9 No4 1992 333から337
- ⑤竹田明宏他 抗Yo抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症を伴った卵管癌の一例:産科と婦人科・第65巻・10号 1354から1358
- ⑥加藤丈夫 I:老年期神経疾患の精神症状 傍腫瘍性神経症候群 老年精神医学雑誌 第15巻第7号 2004. 7
- ⑦Peterson K,Rosenblum MK ,Kotanides H,Posner JB:Paraneoplastic cerebellar degeneration ;I.A clinical analysis of 55 anti -Yo antibody-positive patients.Neurology,42:1931-1937 (1992)
- ⑧Hammack JEら:Paraneoplastic cerebellar degeneration :A clinical comparison of patients with and without Purkinje cell cytoplasmic antibodies.Mayo Clin Proc 65:1423-1431 (1990)
- ⑨Jerme Honnorat and Jean-Christophe Antione Paraneoplastic neurological syndromes:orphanet journal of Rare Diseases 2007 , 2:22
- ⑩ Graus Fら:J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:1135-1140,2004