

【鑑別診断】

免疫不全のない成人で、脳脊髄液の炎症性の所見と PET での代謝亢進性病巣を伴い、小脳優位に亜急性に進行する疾患である。アルコール依存症や栄養失調の既往がないことも考慮し、鑑別診断として以下が考えられる。

1) 脳血管障害

急速に進行した構音障害と運動失調、脳血管障害のリスクファクターの存在からは、椎骨脳底動脈系の脳血管障害がまず考えられる。warfarin による治療が開始されたが、治療域以上の効果を認め治療は中止された。ループスアンチコアグラントは陰性である。これらの所見は、何らかの悪性疾患で起きるような、不顕性の線維素溶解(線溶)傾向の可能性を除外しない。本症例では、MRA にて血管閉塞は除外され、脳脊髄液所見は脳血管障害以外の原因を示唆している。

2) 脱髄疾患

この患者はコルチコステロイドで治療されたが、おそらく脱髄疾患が考慮されたためであろう。MS 患者の診断年齢の中央値は 30 歳で、本例の 56 歳の女性は、視覚障害あるいは神経学的障害の既往がない。T2 強調画像でのテント上の所見は、小血管の虚血性疾患をより示唆している。脳脊髄液の MBP(myelin basic protein)上昇は、MS 以外の疾患でも起こりうる。これらの所見およびコルチコステロイドに対する臨床上的反応の欠如から、MS は否定的である。

3) サルコイドーシス

サルコイドーシスの症状は、この患者のものほど急性ではなく、また脳神経や脳底髄膜、視床下部、下垂体部をしばしば巻き込むが、本例では認めていない。サルコイドーシスでは胸部 CT にて 60%~70%の患者に異常を認める。この患者では、これらの所見がないことと、脳脊髄液中の ACE 値が正常であることから、サルコイドーシスは否定的である。

4) 中枢神経系を侵す paraneoplastic syndrome(腫瘍随伴症候群)

この患者には、癌による神経系の合併症の存在が疑われる。中枢神経系への転移は、後頭蓋窩に造影効果を欠くことから、考えにくい。血管内リンパ腫のようなまれな腫瘍や、粟粒性転移によるいわゆる癌性脳炎は、造影効果や mass effect といった特徴を持たないだろうが、小脳を優位に侵す疾患で脳脊髄液に異常をきたしていることから、これらの診断は否定的である。

腫瘍随伴障害は、神経系のどの部分も侵す可能性があり、免疫(介在)性と考えられている。腫瘍随伴障害の患者の 60%で、神経学的症候が癌の診断に先行するので、本症例で癌と診断されていなかったのは典型的であるといえる。抗腫瘍性免疫反応により腫瘍が小さいサイズとなり、検出が困難となる可能性が推定されている。CTとPETを併用することが、これらの腫瘍の検出の助けとなる。

Table 3. Antibodies Associated with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration (PCD).*

Antibodies	Predominant Syndrome	Associated Cancer
Predominantly associated with PCD		
Anti-Yo (PCA-1) antibodies	PCD	Ovarian and breast cancers
Anti-Tr antibodies	PCD	Hodgkin's lymphoma
Anti-mGluR1 antibodies†	PCD	Hodgkin's lymphoma
Anti-Zic4 antibodies‡	PCD	Small-cell lung cancer
Sometimes associated with PCD		
Anti-VGCC antibodies	Eaton-Lambert syndrome, PCD	Small-cell lung cancer and lymphoma
Anti-Hu (ANNA-1) antibodies	Encephalomyelitis, PCD, sensory neuropathy	Small-cell lung cancer and other cancers
Anti-Ri (ANNA-2) antibodies	PCD, brain-stem encephalitis, paraneoplastic opsoclonus-myoclonus	Breast, gynecologic, and small-cell lung cancers
Anti-CV2/CRMP5 antibodies	Encephalomyelitis, PCD, chorea, peripheral neuropathy, uveitis	Small-cell lung cancer, thymoma, and other cancers
Anti-Ma protein antibodies§	Limbic, hypothalamic, brain-stem encephalitis (infrequently PCD)	Testicular, lung, and other cancers
Anti-amphiphysin antibodies	Stiff-person syndrome, encephalomyelitis, PCD	Breast and small-cell lung cancers

* There is no uniform nomenclature for some of these antibodies; variant names appear in parentheses. mGluR1 denotes metabotropic glutamate receptor 1, Zic4 zing finger of the cerebellum 4, and VGCC voltage-gated calcium channel.

† Anti-mGluR1 antibodies have been identified in only two patients.

‡ Anti-Zic4 antibodies are predominantly associated with PCD only when no other paraneoplastic antibodies are detectable.

§ Ma proteins include Ma1 and Ma2. Patients with brain-stem and cerebellar dysfunction usually have antibodies against both Ma1 and Ma2.

腫瘍随伴症候群に関する免疫反応を Table3 に示す。抗体は神経機能障害を引き起こすのに必要と考えられるが、それだけでは十分でなく、cytotoxic T cell による反応も関与している。本症例では、Table3 に示した抗体のどれかを同定することで腫瘍随伴症候群との診断を確認でき、同定された抗体によって腫瘍の探索にも直接向かうことができる。ただし約 40%の患者で、抗体は同定されない。

【腫瘍随伴性小脳変性の臨床的特徴】

腫瘍随伴性小脳変性の進行は通常急速で、数日から数週で重度の障害を残す。この患者の現症は典型的で、めまいや吐き気といった末梢前庭障害を示唆する症状から発症した。さらに体幹と四肢の運動失調、動揺視、複視、眼振、構音障害、振戦、時に嚥下障害が続く。眼球運動異常は複雑なこともあるが、ある程度脳幹を巻き込む病変が存在するためである。本症例の臨床的特徴は、小脳優位の機能障害であるが、咽頭反射の減弱とそれ以外の脳神経検査での異常を認めないのは、脳幹の軽度の病変を示唆する。今回認められた、軽度の認知・記憶障害は、腫瘍随伴性小脳変性の20%の患者に起こる。

脳脊髄液の異常は、炎症性あるいは免疫性の経過を示唆しており、同様の異常が腫瘍随伴性小脳変性の約70%~80%の患者に認められる。腫瘍随伴性の抗神経・抗核抗体(anti-Hu, anti-RI 抗体)はこの患者の脳脊髄液に検出されなかった。小脳機能障害に最も高い特異度をもつ抗体2つは、anti-Yoとanti-Tr抗体である(この時点で未検)。

【中枢神経系の腫瘍随伴症候群に關与する腫瘍】

この患者(女性)の年齢で、腫瘍随伴性の小脳変性として考えられる腫瘍は、卵巣癌、乳癌、肺癌、リンパ腫である。異常症候の欠如、腫瘍マーカー陰性、PET スキャンの分布所見は、卵巣癌を示唆しない。この患者は乳癌の家族歴があり、線維腺腫が癌のリスクファクターの可能性はある。しかし同時に存在する両側腋窩の病変と、T10の転移は、乳癌として非常に変わった所見である。

肺癌、特に小細胞肺癌は、中枢神経系の腫瘍随伴症候群として最も考えられる。これらの症候群は、小脳機能不全を呈してしばしばanti-Hu抗体が関わり、anti-Hu抗体を持たない患者の40%が、anti-VGCC(voltage-gated Ca channel)抗体を持つ(Eaton-Lambert筋無力症候群に關与する)。軽度の下肢近位筋力低下を除き、この患者にEaton-Lambert筋無力症候群を示唆する症候がない。遠い昔の喫煙、PETで肺・縦隔に異常認めず、anti-Hu抗体を欠くことから、肺癌は考えにくい。

リンパ腫は腫瘍随伴性の小脳変性として次に考えられる腫瘍である。PETの分布とIgGκM成分の存在は、non-Hodgkin's Lymphomaを示唆するが、後者の所見は、健常者の1%でも認める。non-Hodgkin's Lymphomaの患者では、腫瘍随伴性の小脳変性に關わる抗体をめったに持たない。小脳変性に加えて、この患者では、腫瘍随伴性のcoagulopathy(凝固障害)もあり、warfarinの治療域以上の効果の原因となった。凝固障害は多様なタイプの癌やB細胞腫瘍と合わせて生じうる。血清LDHは不明だが、上昇していればリンパ腫の診断の助けとなる。

【まとめ】

この症例の診断は、小脳変性優位の腫瘍随伴症候群と考えられる。anti-Yo抗体が關与する乳癌が最も有力な診断だろう。診断的手技はおそらく、PETで検出された、右腋窩の病変あるいはT10椎体の病変部の生検であろう。最初の病院で施行されたanti-Yo抗体テストの結果は陽性であった。

【臨床的診断】小脳変性を伴う、腫瘍随伴症候群(おそらくanti-Yo抗体と原発性乳癌が關与する)

【診断的検査とその後】

anti-Yo(anti-Purkinje-cell)抗体は陽性であったが、その他の腫瘍随伴性抗体は陰性であった。免疫グロブリンの5日間の試験的静脈内投与でも患者の神経学的症候は改善せず、入院12日目にリハビリセンターに転院となった。不顕性の卵巣癌の可能性を考慮し、退院2ヵ月後に、腹腔鏡下子宮摘出および卵管卵巣摘除術を施行し、悪性腫瘍は見つからなかった。その後もCTとPETを繰り返し施行していたが、最初のPETから4ヵ月後のPETで、右腋窩と胸壁に異常を認めた。T10領域の異常は変わらず、左腋窩は異常なしだった。CTにて右腋窩に径1.4cmの腫脹したリンパ節を認め、造影効果も認めた。

この腫脹した右腋窩リンパ節の切除にて、低分化型悪性腫瘍が明らかとなった。免疫組織学的所見と合わせて、転移性乳癌が最も考えられた。腫瘍細胞は、エストロゲンやプロゲステロンを発現せず、Her-2/nerのoverexpressionを認めた。

乳癌患者で腋窩の転移が最初の臨床的徴候として現れるのは1%にも満たず、このようなケースでは、乳房の臨床的あるいは画像的評価でもしばしば異常を示さない。

その後CA15-3 45U/ml(>30)、CEA14.8 14.8ng/ml(>3.4)となり、MRIでも進行性の小脳容積低下を認めた。vinorelbine(ビンカルカロイド)とtrastuzumab(ハーセプチン)で6ヶ月間治療され、follow-up CTにて腋窩と胸壁の異常は完全に縮小し、新たな転移性病巣も認めず、腫瘍マーカーも正常値に戻った。しかし、患者の神経学的症候は不変であった。症状の発症から2年経って、癌の再発はないままだが、神経学的症候は改善も悪化も認めていない。

【最終診断】

anti-Yo抗体による腫瘍随伴性小脳変性症(PCD)

転移性低分化型悪性腫瘍で、右腋窩リンパ節を巻き込み、乳腺原発癌(エストロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプター陰性で、HER2/nerのoverexpressionを認める)からの転移に一致する。