
傍腫瘍性辺縁系脳炎の 病態と治療

Clinical features and therapy of paraneoplastic limbic encephalitis

金沢医科大学神経内科／助教授

酒井 宏一郎*

はじめに

大脳辺縁系は、海馬、扁桃体、中隔、脳梁下回、海馬傍回、帯状回、視床下部、手綱核などから構成され、ヒトの情動、本能行動のプログラミングや記憶に関わる重要な部位であり、認知症の病態と大きく関わっている。大脳辺縁系が強く傷害される病変としては、単純ヘルペス脳炎がよく知られているが、単純ヘルペスウイルスが関与しない非ヘルペス性辺縁系脳炎も存在する。非ヘルペス性辺縁系脳炎はHHV-6、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどによるものと、ウイルス以外の原因による辺縁系脳炎があり、後者にはVGKC抗体やSjogren症候群、GluR抗体が関与するなどの辺縁系脳炎の存在が報告されているが、それとは別に傍腫瘍性辺縁系脳炎という病態がある。

1. 傍腫瘍性辺縁系脳炎とは

傍腫瘍性辺縁系脳炎は、末梢臓器に悪性腫瘍を有する患者に大脳辺縁系の症状が出現するものである^{1) 2)}。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の腫瘍の大部分(70%以上)は肺小細胞癌であり、通常、神経症状が腫瘍の発見に先行することが多く、2年以内に遅れて腫瘍が発見される³⁾。肺小細胞癌が圧倒的に多いが、それ以外にも、胸腺腫、Hodgkin病、結腸癌、卵巣癌、子宮癌、胃癌、腎癌、精巣

癌、膀胱癌などを随伴する傍腫瘍性辺縁系脳炎症例がこれまでに報告されている。臨床的には、健忘症状が急性あるいは亜急性に出現し、しばしば抑うつ状態や不安症状を伴う。病状が進行すると、不穏症状、昏迷、幻覚、側頭葉てんかんなどの出現をみる⁴⁾が、最も著明な症状は近時記憶の障害である。脳脊髄液所見では、正常であるか、軽度の細胞増多とこれまた軽度の蛋白上昇にとどまり、著明な変化は認められない。画像検査では、脳MRIにおいて、両側側頭葉内側面特に海馬と扁桃体に異常信号域が観察され、辺縁系脳炎の診断に極めて有用である。病理所見では、海馬や扁桃体に神経細胞の脱落、炎症細胞浸潤やグリア増生が大脳辺縁系を中心に、側頭葉皮質、眼窩回、視床、視床下部、レンズ核、脳幹などに広汎に観察される。

2. 傍腫瘍性辺縁系脳炎と抗神経細胞抗体

傍腫瘍性辺縁系脳炎を診断する上で重要な点は、患者の血清と脳脊髄液に出現する抗神経細胞抗体の存在である。抗神経細胞抗体の一つには、Hu抗体(ANNA-1抗体)がある⁴⁾。この抗体は中枢神経系の大部分の神経細胞の核に存在し、約32-42kdの間の分子量の複数の神経蛋白抗原を認識している。この抗体は、膠原病患者などにみられる抗核抗体とは異なり、この抗体の反応は中枢

* Koichiro Sakai: Department of Neurology, Kanazawa Medical University
現) 東京臨海病院神経内科／部長

神経系および神経節の神経細胞に限局し、神経系以外の組織の細胞とは反応しない。Alamowitchらは、肺小細胞癌を合併した傍腫瘍性辺縁系脳炎の患者の50%にこの抗体が出現することを報告している⁵⁾。抗Hu抗体の認識する神経抗原としては、Hu抗原或いはElav-like抗原と呼ばれ、神経特異的な抗原としては、HuD、HuCとHel-N1 (human elav-like neuronal protein 1) 抗原がある。我々は肺小細胞癌を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の抗神経細胞核抗体をプローブとして、ヒト海馬由来cDNAライブラリーから分離された抗原を同定した⁶⁾。この抗原は現在HuCと呼ばれる。これらの抗原は特徴的な三つのRNA認識配列を含んでおり、mRNAに転写される過程で出現するpre mRNAの3'側の非翻訳配列中に存在するadenineとuridineに富むAU-rich element (ARE)に結合することによって、RNAの安定性を調節していることがわかっている^{7) 8)}。

この病気が起こる機序については、腫瘍に発現したこれらの抗原を生体内の液性免疫あるいは細胞性免疫が認識し、中枢神経系内でこれらの抗原を発現している大脳辺縁系の神経細胞を直接攻撃して発症させることが推定されているが、不明な点も多く今後解明すべき点である。

抗Hu抗体以外にシナプス蛋白である精巢癌、稀に肺癌や乳癌と関連してTa (Ma2)抗体が出現する⁹⁾。この抗体は核蛋白であるMa2を認識する抗体であり、辺縁系脳炎に加え、脳幹脳炎、脊髄症、稀に視床下部症状、ジストニア、固縮、無動、小脳症状がみられる。神経細胞軸索の伸長やオリゴデンドログリアの突起形成再生に関わるCRMP-5蛋白に対する抗体が辺縁系脳炎と関連して出現する^{10) 11)}。この場合には、小脳症状や感覚運動ニューロパチーに加えて、視神経炎や味覚・嗅覚異常、不随意運動を呈することが特徴的である。CRMP-5抗体が関連する辺縁系脳炎では、肺小細胞癌が最も多く、その他胸腺腫、肺扁平上皮癌、皮膚癌、消化器癌などで出現する。乳癌を伴うStiff person症候群に出現することが知られているシナプス蛋白のAmphiphysinに対する抗体が肺小細胞癌を伴う辺縁系脳炎患者の症例で出現することが報告されている。

3. 傍腫瘍性辺縁系脳炎の予後と治療

臨床経過は亜急性ないしは慢性の経過を辿り、進行性に増悪していくが、多くの場合2ヶ月程度で停止し、時に症状の変動がみられ、完全寛解する症例も報告されている。一般に死因としては自律神経病変に起因することが多い。治療としては、悪性腫瘍に対する外科的治療、化学療法、放射線療法が第一に考えるべきであるが、自己免疫の機序を想定して血漿交換療法、免疫抑制療法が試みられてきた。傍腫瘍性辺縁系脳炎の患者では5回の免疫吸着療法の後、記憶障害や行動異常について効果がみられ、その後一年近く再発がみられていない症例も報告されている。

終わりに

高齢者に急性あるいは亜急性に認知症症状が出現した場合、傍腫瘍性辺縁系脳炎を鑑別として考える必要があり、悪性腫瘍の検索と、頭部MRI検査や抗神経細胞抗体の検索を進めることが重要である。

参考文献

- 1) Brierley JB Corsellis JAN Hierons R, et al. , Subacute encephalitis of the later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain*, 83: 357-368, 1960.
- 2) Corsellis JAN, Goldberg GJ and Norton AR, "Limbic encephalitis " and its association with carcinoma. , *Brain*, 91: 481-496, 1968.
- 3) 酒井宏一郎 悪性腫瘍と大脳病変 - 傍腫瘍性辺縁系脳炎 - *神経内科* 58: 473-479, 2003.
- 4) 酒井宏一郎 抗Hu抗体と神経障害 *神経研究の進歩* 41: 297-306, 1997.
- 5) Alamowitch S Graus F Uchuya M, et al. , Limbic encephalitis and small cell lung cancer. *Clinical and immunological features*, *Brain*, 120: 923-928, 1997.
- 6) Sakai K Gofuku M Kitagawa Y, et al. , A hippocampal protein associated with paraneoplastic neurologic syndrome and small cell lung carcinoma, *Biochem Biophys Res Commun*, 199: 1200-1208, 1994.

- 7) Sakai K, Kitagawa Y and Hirose G, Analysis of the RNA recognition motifs of human neuronal ELAV-like proteins in binding to a cytokine mRNA, *Biochem Biophys Res Commun*, 256: 263-268, 1999.
- 8) Sakai K Kitagawa Y Saiki M, et al. , Binding of the ELAV-like protein in murine autoimmune T-cells to the nonameric AU-rich element in the 3' untranslated region of CD154 mRNA, *Mol Immunol*, 39: 879-883, 2003.
- 9) Sahashi K Sakai K Mano A, et al. , Anti-Ma2 antibody-related paraneoplastic limbic/brainstem encephalitis associated with breast cancer that expresses Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. , *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 1332-1335, 2003.
- 10) Honnorat J Antoine JC Derrington E, et al. , Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61: 270-278, 1996.
- 11) Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 49: 146-154, 2001.

この論文は、平成16年10月16日(土) 第15回中部老年期痴呆研究会で発表された内容です。