《症例報告》

Paraneoplastic limbic encephalitis が疑われた 1 症例

竹川 徹* 植松 海雲* 安保 雅博*
大熊 るり* 殷 祥洙* 宮野 佐年*

A Case Suspected of Paraneoplastic Limbic Encephalitis

Toru TAKEKAWA,* Mikumo UEMATSU,* Masahiro ABO,*
Ruri OKUMA,* EUN Sang Soo,* Satoshi MIYANO*

Abstract: We encountered a case strongly suspected of paraneoplastic limbic encephalitis (PLE). PLE is a rare syndrome characterized by neurological signs and symptoms originating from the remote effects of cancer, and these symptoms are accompanied by malignant tumor, mostly small cell lung carcinoma. A 64-year-old woman had gradually increasing symptoms of anxiety, recent memory disorder, disorientation, and agitation. She was admitted to a hospital complaining of mild fever, epilepsy, and somnolence about one month later, on August 10, 2000. Brain metastasis and viral encephalitis were excluded. She was transferred to our hospital for further rehabilitation treatment on December 20, 2000, with reduced spontaneity and double hemiplegia. Although no definitive diagnosis was made, we provided her with rehabilitation to maintain her body function, and also gave mental support to her family with the aim of home discharge. As her symptoms improved, she could go out for short periods. Because some tumor markers were high, malignant disease was suspected. She underwent various examinations, and a biopsy showed small cell carcinoma of the lung. The clinical symptoms and other findings strongly suggested PLE with small cell carcinoma of the lung. Her general condition was too poor to permit chemotherapy, so she was maintained only on symptomatic therapy, and rehabilitation was changed to palliative care. She died about five month after hospitalization. (*Jpn J Rehabil Med* 2002; 39: 249-252)

Key words: 傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic syndrome), 大脳辺縁系 (limbic system), 脳炎 (encephalitis), 肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma), リハビリテーション (rehabilitation)

はじめに

Paraneoplastic limbic encephalitis (以下 PLE) は肺小細胞癌を主とした悪性腫瘍に伴い、自己免疫的機序による特徴的な精神症状、神経症状が出現するまれな疾患である¹⁻³⁾。

今回我々は、微熱・傾眠傾向・両片麻痺を呈し脳炎疑いで紹介入院した患者に、リハビリテーション(以下、リハ)を施行しながら PLE が強く疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

64 歳、女性、主婦。

主訴: 傾眠傾向、両片麻痺。

現病歴: 平成 12 年 7 月上旬より不安、記憶力障害、見当識障害、易興奮性が出現、下旬より頭重感や眠気を自覚するようになり、歩行時のふらつきや動作緩慢が出現するようになった。同年 8 月 10 日、意識障害を伴うてんかん発作が出現し、近医へ搬送され入院となった。頭部 CT にて両側前頭葉に低吸収域を認め脳

2001 年 10 月 22 日受付, 2002 年 4 月 15 日受理

* 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座/〒 201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1
Department of Rehabilitation Medicine, Jikei University School of Medicine

図1 前医入院時に施行した頭部 MRI T2 強調画像
両側前頭葉内側皮質，両側島皮質から皮質下や側頭葉内側
に高信号領域を認めた。

腫瘍が疑われ，8月14日，某病院へ搬送された。その際頭部 MRI T2 強調画像にて両側前頭葉内側皮質，両側側頭葉に高信号領域を認めた（図1）。脳炎や悪性疾患などが疑われ精査されたが，腫瘍は認めず自己抗体（抗 Yo 抗体，抗 Hu 抗体，抗 Ri 抗体）は陰性であったことなどから，確定診断にはいたらなかった。同年12月20日，自宅退院へ向けたリハビリ目的にて当院当科へ転院となった。

既往歴：60歳頃，肺線維症を指摘された。

当科入院時所見：微熱，日内変動のある傾眠傾向（Glasgow coma scale: GCS にて E 4-2, V 4, M 6, Japan coma scale: JCS にて I -2~II-20），自発性低下を認め，ときに意識障害を伴う両眼瞼および両上肢を中心とした小刻みなけいれんを認めた。両側顔面神経麻痺を認めたが，他の脳神経系に異常を認めなかった。両片麻痺（左>右，Brunnstrom stage にて両側上肢 V, 手指 VI, 下肢 VI），四肢の筋緊張亢進，廃用性筋力低下のためと思われる深部腱反射低下，バビンスキー反射両側陽性を認め，四肢の筋萎縮および屈曲拘縮，-10度の左足関節尖足拘縮を認めた。感覚障害，髄膜刺激症候を認めず，胸部理学的所見に異常を認めなかった。理解と促しによる発話が可能だが，発語，声量は少なく，基本動作，日常生活動作は全介助であった。団地の4階（エレベーターなし）に，夫と2人暮らしであった。

当院入院時検査所見：血液検査で血算および Na や Ca などの血清電解質は正常範囲内であり，生化学検査で CRP は陰性，LDH の上昇（292 IU/l），ALP の上昇（327 IU/l）， γ -GTP の上昇（133 IU/l），総蛋白の低下（6.2 g/dl）を認めた。胸部単純レントゲン正面像で肺野には明らかな陰影を認めないが，右の横隔膜挙上および気管分岐部の開大を認めた。心電図は心拍数 106/分と洞性頻脈で，心エコーにて右心房が外方より圧排されている所見を認めた。脳波は広範囲の徐波を認めたが，明らかな棘波は認めなかった。入院時の頭部 MRI T2 強調画像で，両側島皮質から皮質下や側頭葉内側に高信号領域を認めたが，前医にて認められた両側前頭葉内側皮質の高信号領域は消失しており，前医でのステロイド治療のためと思われる。髄液細胞診は class I，髄液の抗 Hu 抗体は陰性であった。

当院入院後経過：臨床症状や画像所見からウイルス脳炎が疑われた。しかし髄液検査では，蛋白の軽度上昇（63 mg/dl）のみで細胞数増加を認めず，さらに血清や髄液中のウイルス抗体価でも IgM の上昇を示すものではなくウイルス脳炎は否定的であった。

入院時の血液検査にて腫瘍マーカーが NSE（28 ng/ml），CA 19-9（55 U/ml），CEA（13.3 ng/ml），CA 125（43 U/ml）と高値を認めたため，悪性疾患の可能性を考えリハと並行して検索を進めた。縦隔内に気管分岐部背側から右肺静脈根部まで境界明瞭の腫瘤を，右 S₆ 胸膜下および中葉 S₄ 肺底側に腫瘤性病変を認め，生検の結果肺小細胞癌と診断された。Lambert-Eaton 症候群の可能性も考え反復刺激誘発筋電図検査を施行したが Waxing 等の異常は認められなかった。以上の経過および検査結果より肺小細胞癌による傍腫瘍性神経症候群の PLE が強く疑われた。

転院当初は診断が不明であり，意識障害および廃用の要素が強く経過が長かったため，短期的なゴールを介助による車椅子乗車と設定し，ADLの向上，介助量の軽減，自宅退院を目的としてリハを施行した。バイタルサインに注意しつつ，日中の車椅子座位時間を可能な限り延長し，訓練室では，関節可動域訓練，座位訓練を施行した。移乗介助量軽減目的に左プラスチック製短下肢装具を作製した。腫瘍による右心房の圧迫が原因と考えられた安静時 120/分程度の頻脈に対し，アテノロール（テノーミン®）を，傾眠傾向に対

しては、塩酸メチルフェニデート（リタリン®）を投与した。日中の覚醒時間が増え、端座位保持、監視下の食事摂取、短距離の車椅子自走、平行棒内介助歩行、簡単な会話や尿意を訴えることなどが可能となった。また、家族介護指導、付き添い看護婦の手配などの準備を施行し外出することが可能となった。

1 月下旬より、傾眠傾向、呼吸苦、けいれんなどの症状が徐々に進行し、頭部 MRI T2 強調画像にて両側前頭葉内側皮質に高信号領域の再出現を認めた。また長期の入院、検査のため本人の不安が増強するようになった。悪性腫瘍に伴う全身状態の悪化のため自宅退院は不可能と判断し、家族の心理的サポートに努め、リハは四肢関節可動域訓練と肺理学療法を主体とした緩和的なものとした。治療方針については呼吸器内科医と相談し、腫瘍に対する化学療法により神経症状の軽減が期待できたが、全身状態が悪く家族の希望もあり対症療法のみを施行した。

当院入院後、外出ができるまでに一時改善が見られたが、入院約 5 カ月目で永眠された。信仰上の理由のため病理解剖を施行されなかった。

考 察

傍腫瘍性神経症候群は、悪性疾患患者で自己免疫的機序により神経症状が出現する疾患である^{4~6)}。Gultekin らによれば PLE は、人格変化、興奮性、抑うつ、てんかん発作、記憶障害、痴呆症状により特徴づけられる。本症例は不安、興奮、記憶力障害、見当

識障害などの精神症状、筋力低下、微熱、てんかん発作のほか、前頭葉病変によると思われる自発性低下、両側側頭葉内側面の病変によると思われる両上肢優位の片麻痺を認めた。

PLE では、40%で肺小細胞癌が背景となり 60%で自己抗体が陽性である。神経症状が腫瘍の診断に先行する頻度が高く、診断にはしばしば難渋する⁷⁾。鑑別診断として、精神疾患や痴呆疾患、悪性腫瘍に関連した感染症、栄養障害、代謝・内分泌障害、循環障害などがある⁸⁾（表 1）。本症例は自己抗体が陰性であり、病理解剖を施行することができず、確定診断を得られなかったが、肺癌の発見、比較的速い精神症状の進行、種々の検査所見などから PLE が強く疑われた。

我々は当初、原因不明の意識障害の経過が長かったため、ゴールを介助下での車椅子乗車と設定し自宅退院を目標とした。自発性低下、傾眠傾向、頻脈のためリハの継続には困難を伴ったが、外出ができるまでに一時改善を認めた。傍腫瘍性神経症候群では免疫抑制療法は腫瘍に対する免疫応答まで抑制するため、通常腫瘍に対する治療が主体となる^{4,9)}が、本症例では腫瘍の増大、呼吸状態の悪化など全身状態の悪化を認め、化学療法は施行せず、リハは緩和的な内容へと変更し継続した。

ま と め

傾眠傾向、両片麻痺を呈し脳炎疑いで紹介入院した症例を経験した。リハを施行し外出が可能なまでに一

表 1 本症例の鑑別診断

	本症例	PLE	Alzheimer 病	単純ヘルペス脳炎	進行性多巣性白質脳症	栄養障害性 ^{*1}	内分泌障害 ^{*2}	転移性脳腫瘍	DIC による神経症状
皮膚症状、粘膜症状	×	×	×	×	×	○	○	○	○
極端な食事摂取不全、多量飲酒	×	×	×	×	×	○	○	×	×
意識障害、精神症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○
けいれん	○	○	×	○	○	○	○	○	○
小脳症状	×	×	×	○	○	○	×	○	○
悪性腫瘍の合併	○	○	×	×	○	×	○	○	○
早い経過	○	○	×	○	○	○	○	×	○
血清電解質異常	×	×	×	×	×	×	○	○	×
ウイルス抗体価上昇	×	×	×	○	×	×	×	×	×
抗自己抗体検出	×	○	×	×	×	×	×	×	×
頭部病変の縮小	○	○	×	○	×	×	×	×	×
CT 造影効果	×	×	×	×	×	×	×	○	×
本症例との頭部所見の一致	—	○	×	○	×	×	×	×	×

*1 栄養障害性：Wernicke-Korsakoff 症候群、ベラグラ脳症など

*2 代謝・内分泌障害：高カルシウム血症、橋中心髄鞘崩壊、Cushing 症候群など

時改善したが、症状の進行に伴い、家族の心理的サポートに努めリハを緩和的なものとした。同時に病態に対して検査を施行し肺小細胞癌と診断、PLE が強く疑われた。腫瘍に対する治療は施行不可能であった。

文 献

- 1) Hsu CW, Wang HC, Lu JY: Small cell lung carcinoma associated with paraneoplastic limbic encephalitis. *J Formos Med Assoc* 1999; **98**: 368-371
- 2) Amir J, Galbraith RC: Paraneoplastic limbic encephalopathy as a nonmetastatic complication of small cell lung cancer. *South Med J* 1992; **85**: 1013-1014
- 3) Camara EG, Chelune GJ: Brief communication: paraneoplastic limbic encephalopathy. *Brain Behav Immun* 1987; **1**: 349-355
- 4) 田中正美, 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群: 脳症と末梢神経症. *日本内科学会雑誌* 1998; **87**: 670-677
- 5) Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA: Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; **50**: 652-657
- 6) Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY: Limbic encephalitis and small cell lung cancer: clinical and immunological features. *Brain* 1997; **120**: 923-928
- 7) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J: Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; **123**: 1481-1494
- 8) 朝比奈正人: 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 別冊日本臨床 領域別症候群 29 神経症候群IV. 日本臨床社, 大阪, 2000; pp 333-336
- 9) Kalkman PH, Allen S, Birchall IWJ: Magnetic resonance imaging of limbic encephalitis. *Can Assoc Radiol J* 1993; **44**: 121-124