XI. 癌と脳神経疾患

黒田 宙 青木 正志

要 旨

癌と神経疾患の関わりは多岐にわたる。本稿では担癌患者にみられる神経疾患のうち、癌による凝固障害を基礎として脳梗塞を発症するトルーソー症候群、癌の遠隔作用により神経障害をきたす傍腫瘍性神経症候群、担癌患者にみられる日和見感染症として進行性多巣性白質脳症、癌の治療に伴うものとして抗癌剤因性神経障害を取り上げて概説する。

〔日内会誌 101：2249～2256, 2012〕

Key words トルーソー症候群, 傍腫瘍性神経症候群, 進行性多巣性白質脳症, 抗癌剤因性神経障害

1. トルーソー (Trousseau) 症候群

1) 概念

悪性腫瘍に伴う凝固異常を基礎として脳梗塞をきたす病態である。

2) 起源

Armand TrousseauはTrousseau徴候などによりその名を残すフランスの神経内科医である。彼は神経学についての講義の中で遊走性の血栓塞栓症と内臓悪性腫瘍の関係に言及し、その病態は止血・凝固の異常にあることを示唆した。

3) 成因・機序

腫瘍細胞は組織因子、腫瘍プロコアグラント、第V因子などを発現するとともに、線溶インヒビターとその受容体を発現し凝固系を活性化する¹⁾。その他、炎症性サイトカイン産生や腫瘍抗原・免疫複合体形成による血小板・単球・内皮細胞との細胞間相互作用を介した凝固活性化な

ども血栓形成の要因となる。脳には凝固系活性化の引き金となるトロンボプラスチンが豊富である一方、拮抗するトロンボモジュリンが少ないため、凝固異常に伴い血栓を形成しやすい。本症候群でみられる脳梗塞の多くは、凝固異常を基礎とした心原性脳塞栓症と考えられるが、他に深部静脈血栓と右左シャント性疾患（卵円孔開存症など）の合併による奇異性塞栓症や、血管内凝固による微小血栓・塞栓、腫瘍塞栓、脳静脈・静脈洞血栓症による脳梗塞なども原因となりうる。悪性腫瘍患者でみられた脳卒中についての報告によれば、剖検診断では非細菌性血栓性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis: NBTE)が最多(27%)で²⁾、生前診断ではその他塞栓症が最多(34%)であった³⁾(表1)。原因となる悪性腫瘍は肺癌が最多であり、前立腺癌、脳腫瘍、消化器癌、婦人科腫瘍なども多い³⁾。

東北大学大学院神経内科

Internal Medicine and Neurological Diseases: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: XI Cancer-associated neurological disorders.

Hiroshi Kuroda and Masashi Aoki: Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 悪性腫瘍に合併した脳梗塞の成因 (文献 2, 3 より改変)

剖検診断 ²⁾		生前診断 ³⁾	
機序	患者数 (割合%)	機序	患者数 (割合%)
NBTE	32 (27)	塞栓性	52 (54)
血管内凝固	28 (24)	心原性塞栓	14 (15)
細菌性塞栓	22 (19)	NBTE	3 (3)
アテローム血栓性	17 (15)	感染性心内膜炎	2 (2)
その他	8 (7)	その他塞栓	33 (34)
静脈血栓	6 (5)	非塞栓性	44 (46)
腫瘍塞栓	4 (3)	アテローム血栓性	10 (10)
		ラクナ	11 (12)
		その他	5 (5)
		機序不明	18 (19)

4) トルーソー症候群の診断

本症候群に明確な診断基準は存在しないが、脳梗塞患者のうち顕著な血液凝固マーカー異常を伴うものについては本症候群を疑う必要がある。悪性腫瘍による凝固異常を反映してD-dimer上昇が認められ、その値は2.0~16.0 mg/mlとの報告がある³⁾。一般の脳梗塞でも凝固マーカー上昇は起こりうるが、本症候群での上昇は程度が大きいのが特徴である。脳梗塞の病型は塞栓性機序が主であるが(表1)、剖検例と非剖検例でNBTEの占める割合に大きな差が認められる。これは剖検以外でNBTEの診断を下す難しさを反映しているものと考えられる。経食道心エコーでもNBTEの診断には困難を伴うが、他の塞栓源検索における有用性も考慮し、診断に際しては経食道心エコーを第一選択とするべきである。

5) 治療

原疾患である悪性腫瘍の治療が第一であるが、短期間で根治的療法を行うことは困難な場合が多い。その場合、本症候群による脳梗塞に対しヘパリンをはじめとする抗凝固療法を行う。血小板や凝固因子の消費により出血傾向が著明な場合には血小板やフィブリンノーゲン補充を行いつつ新たな血栓形成を予防するため抗凝固薬を併用する。

6) 自験例

図参照。

2. 傍腫瘍性神経症候群

1) 概念

悪性腫瘍に伴う神経障害のうち、腫瘍の直接浸潤・転移・治療の副作用・栄養障害・日和見感染などを除外し、腫瘍の遠隔作用によると考えられるものを傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)と総称し、その頻度は全腫瘍の1%以下と推定されている⁴⁾。PNSの一部では神経組織に対する種々の自己抗体が明らかにされてきており、これらについては免疫介在性の発症機序が示唆されている。神経症状の出現はしばしば腫瘍の発見に先立ち、時には年単位で先行する場合もある。

2) 症状

症状は神経系のうち、中枢・末梢・神経筋接合部・筋のいずれにも起こりうる。2004年にヨーロッパ神経学会およびPNS Euronetworkより発表された診断基準では、腫瘍の存在が強く示唆される症候は「典型的症候(classical syndrome)」, それ以外の症候は「非典型的症候(non-classical syndrome)」と定義され、classical syndromeは腫

図. 胆管癌によるTrousseau症候群の64歳男性例

進行胆管癌で化学療法中に構音障害・右上肢単麻痺で発症。血液検査で胆道系酵素上昇とD-dimer高値(20.9 μg/ml)を認めた。頭部MRI拡散強調画像で両側大脳皮質～皮質下, 両側小脳半球に多発性の急性期脳梗塞を認める。

表 2. 傍腫瘍症候群における抗神経抗体, 関連腫瘍, 神経症候 (文献6より改変)

抗体	関連腫瘍	神経症候	腫瘍非合併患者での陽性率 (%)	腫瘍 (+) かつPNS (-) での陽性率 (%)
Hu	肺小細胞癌	脳脊髄炎, 亜急性小脳変性症, 辺縁系脳炎, 脳幹脳炎	2	16
CV2/CRMP5	肺小細胞癌	脳脊髄炎, 舞蹈病, 亜急性小脳変性症, 辺縁系脳炎	4	9
Amphiphysin	乳癌, 肺小細胞癌	Stiff person症候群, 脳脊髄炎	5	1
Ri	乳癌, 肺小細胞癌	脳幹脳炎, オブソクロノス・ミオクロノス	3	4
Yo	卵巣癌, 乳癌	亜急性小脳変性症	2	1
Ma2	精巣癌	辺縁系脳炎, 脳幹脳炎	4	0

瘍の全身的検索を早急に進める必要がある症候と位置づけられている⁵⁾。症候と自己抗体, 関連する腫瘍には頻度の高い組み合わせが存在するが⁶⁾(表2), 同一症例内で中枢・末梢を含む多彩な神経症候を呈する例や, 運動ニューロン病様の症候を呈する例などの報告もあり, non-classical syndromeを呈する患者でのPNS診断はより困難である。神経症候は急性・亜急性に進行することが多く, 進行性の神経症候を呈する患者をみた場合には常にPNSの疑いを持って診察にあたる必要がある。前述のPNS診断基準では, 症候が典型的か否か, 腫瘍の有無, 抗神経抗体の有無の3点を組み合わせてPNS確実例か疑診例かを判定

する。典型的な症候としては脳脊髄炎, 辺縁系脳炎, 亜急性小脳変性症, 亜急性感覚性ニューロノパチー, オブソクロノス・ミオクロノス, 慢性消化管偽閉塞症, ランバート・イートン筋無力症候群, そして皮膚筋炎の8つがあげられている。

3) PNSでみられる自己抗体

診断の裏付けとなる抗体のうち, 特に神経細胞内抗原に対する抗体である抗Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2, amphiphysin抗体の6つについては検査系が確立し, 症候や腫瘍との関連が複数の報告で示されていることから, 「well-characterized」な抗神経抗体とされている(表

トピックス

表 3. 傍腫瘍症候群に対する免疫療法・抗腫瘍療法の効果（文献 4 より改変）

症候群	関連する腫瘍	抗神経抗体	治療効果		
			対症療法	免疫療法	抗腫瘍療法
辺縁系脳炎	肺小細胞癌, 精巣癌, 乳癌, Hodgkin病, 胸腺腫	Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amphiphysin, VGKC	あり	一部 (Ma2 陽性例, 抗神経抗体陰性例)	あり (早期)
亜急性感覚性ニューロパチー	肺小細胞癌, 乳癌, 卵巣癌, 肉腫, Hodgkin病	Hu, CV2/CRMP5	あり	まれ	あり (早期)
亜急性小脳変性症	肺小細胞癌, 乳癌, 卵巣癌, Hodgkin病	Yo, Hu, Tr, CV2/CRMP5, VGCC	あり	まれ	あり (特に Hodgkin病)
オプソクロームス・ミオクロームス	肺癌, 乳癌, 卵巣/精巣癌, メラノーマ, 神経芽細胞腫 (小児)	Ri, Hu, Ma2, amphiphysin	あり	小児; あり 成人; まれ	あり
Lambert-Eaton 筋無力症候群	肺小細胞癌	VGCC	あり	あり	あり

2). この他, 受容体蛋白など神経細胞表面抗原に対する抗体が近年次々と発見されており, 従来の神経細胞内抗原に対する抗神経抗体を伴う PNS とは異なる治療反応性を呈することが明らかになりつつある⁶⁾.

4) PNSを合併する腫瘍

PNSの合併が多くみられる腫瘍は, 肺小細胞癌, 乳癌, 卵巣・精巣癌, 胸腺腫, リンパ腫などである⁶⁾.

5) 抗神経抗体以外の検査

髄液検査ではしばしば蛋白増加やオリゴクローナルバンド出現が認められ, これらは診断の補助となる. 画像検査では, 辺縁系脳炎の 60% で頭部MRI異常を認めるが, 亜急性小脳変性症では病初期に異常を認めず, 進行すると小脳萎縮を認める. 腫瘍の検索は, 体幹部CT, マンモグラフィ, 精巣超音波検査などを病型にあわせて行う. 肺小細胞癌の検索には高解像度CTを用いる. PNS発症時点では非常に小さい腫瘍であることも多いため, 一度の検査で陽性所見がなくても, 繰り返し全身検索を行う必要がある. CT以外にPET-CTによる全身検索も有用である.

6) PNSの治療・予後

腫瘍の早期発見・治療を図るとともに免疫療

法が行われる. 免疫療法として, 免疫グロブリン大量療法, 血漿交換療法, ステロイド, 免疫抑制剤投与などがあるが, これら免疫療法の効果については無作為化試験が存在せず, 個々の症例にあわせて選択されているのが現状である. 治療反応性は神経症候と抗神経抗体により異なる (表 3). 一般に細胞内抗原に対する PNS では治療反応性が悪い一方, 細胞表面抗原に対する PNS では病態が可逆的であることが多く, 免疫療法の効果もより期待できる.

7) 自験例 (卵巣癌による傍腫瘍性小脳変性症の 50 歳女性例)

亜急性進行性の小脳失調で発症. 頭部MRI異常なし. 髄液細胞数 16/mm³ (単核球), 蛋白 49 mg/dl, 糖 59 mg/dl (血糖 114), IgG index 1.17, オリゴクローナルバンド陽性, 髄液中抗Yo抗体陽性. 腫瘍を外科的に摘出, 小脳失調に対し免疫療法 (ステロイドパルス・免疫グロブリン大量静注・血漿交換) を行ったが神経学的改善は認められなかった.

表 4. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (厚生労働省班会議, 2004)

1) 成人発症の数ヶ月で無動性無言状態に至る亜急性進行性の脳症
2) 脳MRI/CTで白質に脳浮腫を伴わない大小不同, 融合性の病変が散在
3) 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる
4) 脳脊髄液からPCRでJCV DNAが検出
5) 剖検または生検で脳に特徴的病理所見とJCV感染を証明
PML診断確実 (definite) : 5) を満たす
PMLほぼ確実 (probable) : 1), 2), 3) および 4) を満たす
PML疑い (possible) : 1), 2) および 3) を満たす

3. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)

1) 概念と病態

細胞性免疫能が低下した患者に発症する日和見感染症であり, 担癌患者にも発症しうる. 原因となるJCウイルス (JCV) はヒトポリオーマウイルスに属し, 小児期に不顕性感染後, 腎臓やリンパ網内系で持続感染が成立している. 宿主の細胞性免疫能が低下するとウイルスの再活性化が起これり脳のオリゴデンドロサイトに感染, それにより進行性の白質脳症をきたす. 再活性化したウイルスは調節領域に変異をきたし, 高い病原性を獲得している.

2) 診断

PMLに特異的な症状はなく, 精神症状, 失語・失行, 視野障害, 運動麻痺, 運動失調, 感覚障害など多彩である. 頭痛など脳圧亢進症状がなく, 炎症反応も伴わない点が他の中枢神経感染症と異なる. 症状は一般に亜急性進行性で, 病巣拡大に伴い無動性無言状態にいたる. PCR法による髄液中JCV検出は診断的価値が高いが, 感度・特異度は検査施設によるばらつきが大きい. MRIではT2強調画像, FLAIR法で皮質下白質の高信号病変としてとらえられる. 初期には現局性・単発病変としてみられることもあるが, 進行とともに病変は拡大し多巣性となる. 病変の

広がりには比してmass effectは目立たず, 造影剤による増強効果もみられないのが特徴である. 臨床的には悪性リンパ腫との鑑別が問題となる場合が多い. 病理学的には脱髄巣と腫大した核を有するオリゴデンドロサイトが特徴的である. 表4にPMLの診断基準を示す.

3) 治療

AIDS患者に発症したPMLでは, highly active antiretroviral therapy (HAART) 療法の導入でPMLの症状やMRI所見が改善する例もみられるが, 悪性腫瘍を基礎疾患としてPMLを発症した場合には治療への反応性が劣る. vidarabine, acyclovir, cytarabine, cidofovir, 5HT2A受容体拮抗薬などについて有効性の報告はあるが確立されたものではない. 抗マラリア薬mefloquineが感染細胞内でJCV複製を抑制することが明らかになり⁷⁾, 本剤が血液脳関門を通過することから治療薬として注目されている.

4. 抗癌剤因性神経障害

1) 概念

臨床における抗癌剤の使用頻度・重要性が高まるに従い, 抗癌剤による神経障害についても知見が集積しつつある. 代表的な神経障害は中枢神経障害 (白質脳症) および末梢神経障害 (感覚優位の軸索障害型ポリニューロパチー) である. 早期に診断し薬剤を中止することで回復し

トピックス

表 5. 白質脳症をきたす代表的な抗癌剤

分類	一般名
抗腫瘍薬	carmofur, 5-FU, doxifluridine, capecitabine, cytarabine, cisplatin
代謝拮抗薬	tegafur
葉酸代謝拮抗薬	methotrexate
モノクローナル抗体	rituximab, infliximab

うるが、診断が遅れると不可逆性となるため注意を要する。

2) 白質脳症

種々の抗癌剤により白質脳症をきたしうるが、そのうち代表的なものを表5に示す。

(1) フッ化ピリミジン系薬剤による白質脳症

5-FUやその誘導体であるカルモフル、テガフルの大量投与や、代謝酵素欠損患者で毒性が出現しやすく、発生頻度は5～6%と推定されている⁸⁾。発症機序には不明な点もあるが、5-FUの代謝産物がTCAサイクルを阻害し、神経線維の脱髄をきたすと考えられている。5-FUは血液脳関門を通過しにくいいため中枢神経障害の頻度は比較的低いが、誘導体であるカルモフル・テガフルは中枢神経への蓄積性があり発症頻度が高いとされている。症状は様々な程度の意識障害、歩行時ふらつき、自律神経障害など多彩である。投与中止後、症状は一定期間進行した後に改善しはじめる。CTでは広範な大脳白質の低吸収域、MRIではT2強調画像やFLAIR画像で左右対称性の境界不明瞭な高信号病変としてとらえられる。病理学的には大脳白質で髄鞘破壊がみられる一方、軸索やU-fiberは比較的保たれる。血管病変や炎症所見は認められない。

(2) メソトレキセート (MTX) による白質脳症

MTXは葉酸拮抗薬であり、葉酸を還元するジヒドロフォレートレダクターゼを阻害することにより核酸合成を抑制する。白質脳症を引き起こす機序として、髄鞘形成に必要なメチオニンの合成阻害を起こす、髄鞘安定化酵素の阻害、

代謝産物の神経毒性などが想定されている。MTXは血液脳関門を通過しにくいいため、髄腔内あるいは脳室内投与、大量投与、放射線照射との併用などの使用条件により白質脳症が出現しやすくなる。症状としては人格変化、認知機能障害、痙攣発作、失語、片麻痺、仮性球麻痺など種々の神経学的異常が出現しうる。典型例ではMTX投与開始数日から数週間で出現し、薬剤中止後数日で改善傾向に転ずる。ただし、遅発性に散在性壊死性白質脳症をきたす例や、死亡に至る重症例も存在する。頻度についてはMTX使用者の11～68%と報告にばらつきがあるが、症状を伴うものは10%以下とされている⁹⁾。頭部MRIでは皮質下や側脳室周囲の白質にT2強調画像やFLAIR画像で高信号病変が認められ、進行するとびまん性・左右対称性の白質高信号病変となる。病理学的には大脳白質を中心とした多発性の凝固壊死が認められ、病巣が小脳・脳幹部におよぶこともある。壊死部では脱髄、グリア細胞減少、軸索腫脹と変性を認めるが、炎症細胞浸潤はほとんどみられない。

3) 薬剤性ニューロパチー

原因薬剤：薬剤性ニューロパチーの原因となりうる主な薬剤を表6に示す。

4) 病型による分類

(1) 軸索障害型ニューロパチー

paclitaxel, vincristineなどでは感覚優位の軸索障害型ポリニューロパチーを呈する。緩徐進行性に手袋・靴下型の感覚障害や疼痛がみられ、遠位優位に深部腱反射低下も認められる。一般的に運動症状は感覚障害よりも軽度であるが、

表 6. 末梢神経障害をきたす代表的な抗癌剤

分類	一般名
植物アルカロイド	paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine, irinotecan, vindesine, etoposide
代謝拮抗薬	cytarabine, fludarabine, fluorouracil, nelarabine, cladribine
アルキル化剤	temozolomide
白金製剤	cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin
分子標的治療薬	bortezomib, bevacizumab, trastuzumab, panitumumab, imatinib, dasatinib
その他	thalidomide, levofolinate

進行すると遠位筋の脱力・筋萎縮をきたす。vincristineやvinblastineでは自律神経障害を伴い、麻痺性イレウス・排尿障害などをきたす場合がある。

(2) 脱髄性ニューロパチー

モノクローナル抗体薬の一部ではシュワン細胞への薬剤およびその代謝産物の蓄積、あるいは自己免疫的機序により脱髄型ニューロパチーをきたす。このタイプでは運動優位であることが多く、時にギラン・バレー症候群類似の急性弛緩性麻痺で発症することがある。

(3) 神経細胞体障害型

cisplatinやoxaliplatinなど白金製剤による障害では後根神経節細胞が障害され、これによる感覚障害が中核症状となる。一般に慢性の経過をとる場合が多く、四肢感覚低下・異常知覚がみられるほか、脳神経・体幹・四肢近位部などの感覚障害がみられることもある。原則として運動神経は伴わないが、薬剤中止後にも症状が進行する、回復に長期を要するなどの特徴がある。

(4) 急性ニューロパチー

oxaliplatinやpaclitaxelなど一部の薬剤では急性～亜急性に神経障害が出現する場合がある。初回投与から数日以内に四肢末梢の異常知覚、疼痛、筋痙攣などが出現する。急性のイオンチャネル障害が原因と考えられており、薬剤中止により短期間で症状改善がえられる。

5) 対処法

神経毒性が明らかな薬剤の使用にあたっては

最小有効量から治療を開始する。高齢者など臓器・代謝機能低下がみられる場合には慎重な投与量設定を行うなどの配慮が望ましい。治療中に神経障害をきたした場合には、原疾患の状況を考慮しながら減量・中止を図る。薬剤減量・中止後の対症療法としてビタミンE、抗てんかん薬、pregabalinなどの投与が試みられている¹⁰⁾。

おわりに

本稿で述べたように、悪性腫瘍と神経疾患の関わりは多岐にわたる。トルーソー症候群やPNSは悪性腫瘍の診断に先立って神経障害が出現することも多く、非典型的経過をとる脳梗塞や神経障害については常に悪性腫瘍の存在を考える必要がある。また、悪性腫瘍治療中にPMLや抗癌剤因性神経障害などが出現する可能性もあり、それらの臨床的な特徴について知っておく必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Uchiyama S: [Paraneoplastic neurological syndromes: Trousseau syndrome]. Nihon Naika Gakkai Zasshi 97: 1805-1808, 2008.
- 2) Ghaus F, et al: Cerebrovascular complications in patients with cancer. Medicine (Baltimore) 64: 16-35, 1985.
- 3) Cestari DM, et al: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology 62: 2025-2030, 2004.

トピックス

- 4) Vedeler CA, et al: Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 13: 682–690, 2006.
 - 5) Graus F, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1135–1140, 2004.
 - 6) Graus F, et al: Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257: 509–517, 2010.
 - 7) Brickelmaier M, et al: Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 1840–1849, 2009.
 - 8) Lucato LT, et al: Reversible findings of restricted diffusion in 5-fluorouracil neurotoxicity. *Australas Radiol* 50: 364–368, 2006.
 - 9) Ziereisen F, et al: Reversible acute methotrexate leukoencephalopathy: atypical brain MR imaging features. *Pediatr Radiol* 36: 205–212, 2006.
 - 10) Cavaletti G, et al: Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 13: 180–190, 2011.
-