胸腺腫に伴った傍腫瘍性非ヘルペス性辺縁系脳炎の32歳男性例

国立国際医療センター神経内科

久我 敦 上坂義和 國本雅也

同 呼吸器外科

長阪 智

同 第二放射線科

伊丹 純

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

岩村晃秀 湯浅龍彦

概要 性格変化と記憶障害が亜急性に進行して入院となった。頭部MRI拡散強調像にて海馬に高信号域を認め、胸腺腫を合併していた。髄液中の単純ヘルペスウイルス抗体価は上昇なく、抗神経抗体はいずれも陰性であった。腫瘍摘出術を行い、ステロイドパルス療法、放射線照射を行ったところ、術後36日目から意識障害が改善した。胸腺腫に伴った辺縁系脳炎は比較的稀であるが、ときに治療反応性であり、集学的治療を試みる価値がある。〔日内会誌 94：2385～2387, 2005〕

Key words：傍腫瘍性、辺縁系脳炎、胸腺腫

症 例

患者：32歳、男性。主訴：性格変化，行動異常，意識障害。既往歴・家族歴：特記事項なし。嗜好歴：機会飲酒，喫煙なし。現病歴：2004年4月末から怒りっぽくなった。5月初めから待ち合わせを何度も確認する，車を停めた場所を忘れて探し回るなどの行動異常があった。5月初旬の頭部MRIでは異常所見なく，某院からトリヘキシフェニジル，プロマゼパム，ハロペリドールを処方されたが，症状は改善しなかった。5月初旬国府台病院精神科を受診したが，同伴した家族を外来医師と間違えて挨拶するなどの行動異常がみられた。統合失調症を疑われ発症後12日目同科に入院となった。しかし病前性格に

問題がなく症状が典型的でないため脳炎等の器質的疾患が疑われ，同院神経内科に転科した。5月入院後2，3日目にアシクロビルを投与されたが症状の改善はなく，入院後4日目から免疫グロブリン25g/日が5日間投与された。同日の頭部MRI拡散強調像にて右海馬に高信号域を認めた（図1）。入院後5日目には意識状態がやや改善したが呼吸促進となり人工呼吸器管理となった。胸部CTから縦隔腫瘍の合併が明らかとなり，傍腫瘍性辺縁系脳炎の可能性が考えられ，腫瘍摘出術および放射線治療を目的として入院後9日目当院に転院となった（図2）。入院時現症：体温38.0℃，全身に発汗あり。意識レベルは薬剤で鎮静中のため評価困難だが時に自発開眼あり，

〔平成16年10月9日 第521回関東地方会推薦〕

32 year old male case of paraneoplastic non-herpetic limbic encephalitis with thymoma.

Atsushi Kuga¹⁾, Yoshikazu Uesaka¹⁾, Masanari Kunimoto¹⁾, Satoshi Nagasaka²⁾, Jun Itami³⁾, Akihide Iwamura⁴⁾ and Tatsuhiko Yuasa⁴⁾; ¹⁾Departments of Neurology, ²⁾Thoracic surgery, ³⁾Radiology, International Medical Center of Japan, Tokyo, ⁴⁾Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Ichikawa.

図 1. 頭部MRI (拡散強調画像)
右海馬に高信号域を認めた。

瞳孔に左右差なし，対光反射は両側迅速，睫毛反射・頭位変換眼球反射なし，毛様体脊髄反射両側陽性，四肢の筋緊張が強く，痛み刺激で除皮質肢位をとった．腱反射は左右差なく，Babinski徴候両側陰性，項部硬直は認めなかった．入院時検査所見：尿所見，血算，一般生化学に異常なし．髄液所見（入院後 18 日目）水様透明，細胞数 $10.9/\text{mm}^3$ （多核 0.3，単核 10.6），蛋白 28 mg/dl ，糖 82 mg/dl ，細胞診class I，髄液単純ヘルペス抗体価IgM 10 倍未満IgG 40 倍であった．脳波所見； $10\mu\text{V}$ 前後の非常に低振幅脳波で両側頭頂葉から後頭葉に δ 波を少量認めた．発作性異常波は認めなかった．

臨床経過

入院後 11 日目縦隔腫瘍摘出術を行った．腫瘍は胸腺腫（正岡分類IVa，WHO分類B2）であった．術後も意識障害が遷延したため，術後 18 日目から 2 週間でステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン $1\text{g}/\text{日} \times 3 \text{ 日}$ ）を 2 回行い，さらに術後 33 日目から放射線治療（右全胸郭照射 10Gy ，全縦隔照射 40Gy ）を行った．術後 36 日目から呼名に開眼するようになり，その後しだいに意識障害，四肢の痙性が改善して，多汗

図 2. 胸部CT
前縦隔領域に径 5 センチ×7 センチの腫瘤影を認めた．

がみられなくなった．脳波所見の正常化と並行して高次機能も改善し，術後 2 カ月で長谷川式簡易痴呆スケールが 22 点となった．その後も症状の再燃なく，2005 年 4 月眼科医として社会復帰した．

考 察

傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis，以下PLE）の原因としては肺小細胞癌，精巣腫瘍が多い．PLE 50 例の解析を行った過去の報告では胸腺腫に伴うものは 1 例のみ（2%）とまれである¹⁾．辺縁系脳炎に共通した症状として記憶障害，見当識障害，性格変化，てんかん発作が多くみられるが，自験例のように胸腺腫に伴うPLEでは全身の筋けいれん，多汗を合併することがある²⁾．同様の症状をみた場合，本疾患を念頭におくことは臨床上重要と思われる．

PLEの病態としては免疫学的機序による腫瘍の遠隔効果が想定されており，肺小細胞癌では抗Hu抗体が，精巣腫瘍では抗Ma2抗体が疾患特異的な抗体として同定されている^{3,4)}．胸腺腫に伴うPLEでは抗VGKC抗体の報告があるが⁵⁾，疾患特異的な抗体は未同定である．重症筋無力症合併の報告はいずれも抗アセチルコリンレセプター

文 献

- 1) Gultekin SH, et al: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123: 1481-1494, 2000.
- 2) Lee EK, et al: Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 857-862, 1998.
- 3) Graus F, et al: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 35: 538-543, 1985.
- 4) Voltz R, et al: A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 340: 1788-1795, 1999.
- 5) Buckley C, et al: Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 50: 73-78, 2001.
- 6) Evoli A, et al: Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscular Disorders* 9: 601-603, 1999.
- 7) Fujii N, et al: Limbic encephalitis associated with recurrent thymoma: A postmortem study. *Neurology* 57: 344-347, 2001.

(AChR) 抗体陽性であるが^{6,7)}、抗体価の推移と辺縁系脳炎の病勢は一致していない。本症例も既知の抗神経抗体と抗AChR抗体は陰性であった。しかし免疫グロブリン投与やステロイドパルス療法により意識障害が改善したことから、何らかの免疫学的機序の関与が考えられる。

治療には腫瘍の摘出、放射線治療、化学療法、ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換と複数の選択肢があるが、報告によりその組み合わせや順序は異なるので、治療指針の確立にはさらなる症例の蓄積を待つ必要がある。一般にPLEは治療困難で原疾患によって予後が規定されるが、胸腺腫に伴った場合は治療反応性のことがあり、集学的治療を試みる価値が十分にあると考えられる。

稿を終えるにあたり、抗神経抗体を測定していただいた新潟大学脳研究所神経内科田中恵子先生に深謝する。