傍腫瘍性神経症候群

慶應義塾大学神経内科専任講師
鈴　木　重　明
（聞き手　山内俊一）

傍腫瘍性神経症候群についてご教示ください。

78歳男性で約１年前より左顔面にしびれが出現し、次第にその範囲が拡大しMRI施行上著変ないといわれておりました。今般、排尿障害で当方受診され、検査上前立腺肥大に比して病状は強く、また肝臓に広範囲の腫瘍が多発しておりました。これらの症状は上記疾患によるものと考えてよろしいでしょうか。

＜大阪府開業医＞

山内　鈴木先生、この傍腫瘍性神経症候群、舌をかみそうな難しい言い方ですが、これはどういった概念のものなのでしょうか。

鈴木　一般的には、paraneoplastic syndromeと我々は呼んでいるのですけれども、腫瘍の転移や直接浸潤によらず、腫瘍と密接に関連して発症する神経疾患の総称です。免疫学的機序によるものと考えられております。

山内　実際によく見られるものと考えてよろしいのでしょうか。

鈴木　いや、その頻度は全悪性腫瘍の約１％といわれておりまして、比較的まれな病態と考えております。

山内　どのような悪性腫瘍が原因として多いのでしょうか。

鈴木　頻度の多い悪性腫瘍は、肺癌、特に肺小細胞癌です。その他にも有名なものといたしましては、卵巣癌、乳癌、リンパ腫などが原因となりますが、あらゆる悪性腫瘍がこのparaneoplastic syndromeの原因となると考えられております。また、卵巣奇形腫、胸腺腫など、癌以外の腫瘍も原因となるといわれております。

山内　先ほど腫瘍の転移や直接浸潤によらずに腫瘍と密接に関連して発症するというお話でしたけれども、ここのところはメカニズム的に少し説明が難しい感じがいたします。この詳細はまだわかっていないと考えてよろしい

のでしょうか。

鈴木　そうですね。すべて解明されているわけではないのですけれども、患者さんによっては特別な自己抗体が存在いたしまして、その病因論、病態などが解明されているという、部分的には報告があります。

山内　そのあたりはあとで詳しくお聞きするとして、まずご質問に戻りますが、ご質問の症例が78歳・男性で、１年前から左の顔面にしびれが出現し、拡大し、MRI施行で特別異常はない。今般、排尿障害で出てきたということで、肝臓に広範囲の腫瘍が多発しているというようなバックグラウンドです。今先生からご説明を受けた癌の中には入っていないようですが、まず神経障害に関して、１年前から出ている神経症状、この発症時期等々に関していかがですか。

鈴木　paraneoplastic syndromeの神経症状の約60％の患者さんが、悪性腫瘍の診断前に発症するといわれております。神経症状は数カ月間かけて亜急性に進行するのが特徴です。もちろん、悪性腫瘍の診断の後で神経症状が出現する場合もあり、その時期に関しては症例によっていろいろ異なるのが実際のところです。

山内　発症時期に関しては比較的合っているかなという感じですね。

鈴木　そうですね。時期としては矛盾しないと思います。

山内　次に、左の顔面のしびれですが、これはいかがなのでしょうか。

鈴木　この症例に関して、paraneoplastic syndromeということを鑑別に考えられるのは極めて重要な点だと思います。ただ、一般的にparaneoplastic syndromeの症状としては、例えばもの忘れ、記憶障害などの辺縁系脳炎、ふらつき、構音障害などの小脳失調、四肢末端のしびれ、筋力低下などの末梢神経障害、あるいはランバート・イートンの筋無力症候群、皮膚筋炎などがこのparaneoplastic syndromeの特徴的な症状といわれております。したがって、非常に特徴的なこういった病型には該当しないような印象があります。

山内　ただ、非常にバラエティに富んでいるといいますか、症状は多彩なわけですか。

鈴木　そうですね。悪性腫瘍も多彩ですし、そういった臨床症状も多彩というのがこの疾患の特徴だと思います。ですから、我々も神経疾患の鑑別診断に必ずこの傍腫瘍性症候群を念頭に置いて医療に従事しております。

山内　常に念頭には置いておかなければならないということですね。

鈴木　そういう病態です。

山内　もう一つは排尿障害ですが、前立腺肥大に比べて症状が強いというただし書きがついています。これが前立腺肥大に関係する、ないしは、可能性としてはこれはありうると見てよろ

しいのでしょうか。

鈴木　可能性として考える場合、やはり脊髄病変ですとか、あるいは末梢性の自律神経障害による可能性を排尿障害の原因として考えます。しかし、一般的に排尿障害はparaneoplastic syndromeに特徴的な神経症状とは考えられておりません。

山内　さて、そういったものを鑑別するために、まずMRIということになるのでしょうが、このご質問の症例では著変がないということです。paraneoplastic syndromeのさらに必要な検査となりますと、どういったものになるでしょうか。

鈴木　まず、ご質問の症例はおそらく頭部のMRIだと思うのですけれども、もし脊髄病変が疑われる場合には、やはり脊髄のMRIも追加して施行する必要があるかと思います。ただ、注意しなくてはいけないのは、paraneoplastic syndromeの場合には必ずしもMRIで異常が見つからない場合もあります。また、左顔面のしびれだけでなく、四肢のしびれや感覚障害まで広がってきた場合には、末梢神経障害の可能性が強くなり、その場合は筋電図で伝導速度検査が必要になってくると思います。

山内　脊髄の病変というのは、腫瘍か何かがあるというか、何か塊が見えるとか、そういったことなのでしょうか。

鈴木　先ほども述べましたように、傍腫瘍性神経症候群ということですので、癌があって、その抗体のターゲットとしまして、脊髄の可能性もありえます。これは非常に頻度も少ないので、症例報告のみですけれども、そういった可能性もあるということです。

山内　あと、原発巣、癌自体なのですが、このご質問の症例は肝臓癌です。これは必ずしも前立腺癌というわけでもないようですが、このあたりに絡めて何か診断に有用なものはありますでしょうか。

鈴木　我々がparaneoplastic syndromeを疑った場合、腫瘍の原疾患、腫瘍のスクリーニングとして行う場合は、通常行われるように、骨盤部を含めた全身CT、あるいは消化管検索などが一般的に行われる検査だと思います。ただ、近年、PETの重要性も知られておりまして、paraneoplastic syndromeの腫瘍の検索には非常に有用だということも報告されております。

山内　メカニズムにも絡むかもしれませんが、自己抗体が原因ではないかという説になりますと、これは診断に利用できるのではないか、血中自己抗体などあるのかなという話になりますが、このあたりはいかがでしょう。

鈴木　自己抗体の中では、特に抗腫瘍抗体、Huと書くのですけれども、抗腫瘍抗体が有名です。ただ、最近、非常に多くの抗体が見つかってきておりまして、どの疾患でどの抗体をスクリ

ーニングするかというのは非常に難しい点になります。

さらに、こういった検査というのは特定の研究機関、あるいは海外の施設で測定する必要がありまして、簡単に検査ができないという難点があります。私どもの施設でも、paraneoplastic syndromeが疑われた症例に関して、こういった自己抗体の検査をするかどうかに関しては、コストもかなりかかるという点もありまして、カンファレンスを含めて十分に対象とする疾患を検討している次第です。

山内　まだ模索中という感じでしょうか。

鈴木　そうですね。もう少し広くいろいろな抗体が測れる検査が立ち上がればいいと思うのですけれども、現時点では限られた施設で、かつ症例も選んでやっているのが実際ではないかなと考えております。

山内　この症候群の治療ですが、これはいかがですか。

鈴木　原因となる腫瘍をまず診断する。そして、必要に応じて、例えば腫瘍を摘出する、あるいは化学療法を行う、放射線療法を行うというのが、まず第一の治療になるかと思います。実際、paraneoplastic syndromeと診断された、先ほども申し上げましたが約１％と頻度は少ないのですけれども、診断された場合、神経症状に対しては免疫療法を行っております。

一般的にはステロイドの治療です。例えば、これはステロイドのパルス療法であったり、あるいは経口のステロイド剤だったりするのですけれども、そういったものを使用いたします。それ以外にも、症状が重い場合、重篤な場合は、血漿交換ですとか、大量の免疫グロブリン、免疫抑制剤で治療する場合もあります。

山内　自己抗体がある疾患でよく使われる治療法が原則的には有効だといってよろしいわけですね。

鈴木　はい、有効です。ただ、こういった治療はステロイドの副作用などもかなり多彩なものがありますので、やはり診断をしっかりしたうえで、我々としても症例を選んで使っていくということになるかと思います。

山内　例えば、原因となっている癌が外科的にすべてきれいに取り切れたときには治るものなのですか。

鈴木　肺癌あるいは卵巣癌を完全に取り切った場合に症状がよくなるということも経験します。

山内　そうしますと、この症候群自体は癌自体の予後にかなり依存しているとみてもよろしいわけですね。

鈴木　はい。悪性腫瘍の治療に対する予後というのが、このparaneoplastic syndromeには一番重要な点だと思います。

一般的には、原病である悪性腫瘍の経過というものが生命予後にも重要な

意味を持ってくると思いますので、患者さんにとってはそちらの治療を優先して、我々としては追加として免疫療法が必要かどうかというのを判断しているのが実際のところだと思います。

山内　ありがとうございました。