

症 例

傍腫瘍性神経症候群を契機に発見された乳癌の1例

鳥取県立厚生病院外科

大 田 里 香 子 野 坂 祐 仁 大 野 貴 志
兒 玉 渉 浜 崎 尚 文 吹 野 俊 介

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) の症候を呈し、全身検索で乳癌を認め、乳癌術後にPNSの症状の改善を認めた1例を報告する。症例は64歳、女性。両大腿部痛、その後増悪する両上肢振戦、複視、眼球運動障害、両下肢ミオクロヌスを認め、抗Ri抗体陽性が判明し傍腫瘍性神経症候群の一病型であるオブソクロヌス・ミオクロヌス症候群と診断した。全身検索で右乳癌の診断を得て右Bt + SNを施行し、術後診断pT1cN0M0 (浸潤性乳管癌, ER 100 %, PgR 100 %, HER2 陰性, Ki-67 5 %) で、術後anastrozole内服とした。術後1カ月で、眼振、複視、眼球運動制限が軽減した。その後、筋硬直が出現しstiff-person 症候群の診断となったが、baclofen 髄注療法継続しADLは改善傾向である。乳癌の診断前後において多様な神経症状を呈した際には、傍神経性腫瘍症候群を鑑別の一つに考慮するべきである。

索引用語：乳癌、傍腫瘍性神経症候群、オブソクロヌス・ミオクロヌス症候群

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) は、腫瘍の遠隔効果を原因として出現する神経症候群の総称であり、腫瘍の転移や浸潤、化学・放射線療法による副作用、日和見感染、代謝障害によらないものを言う¹⁾。神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する免疫反応が自己の神経組織を侵害するという仮説が有力となっている²⁾。臨床病型に分類され、それぞれの病型に関連する特徴的な自己抗体が検出され、各病型に関連して比較的一定の腫瘍が見出される³⁾⁴⁾。今回、この一病型である傍腫瘍性オブソクロヌス・ミオクロヌス症候群 (paraneoplastic opsoclonus-myooclonus syndrome : POMS) の症候を呈し、これに特徴的な自己抗体である抗Ri抗体を検出したため全身検索を行ったところ乳癌を発見した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：64歳、女性。

主訴：下肢の痙攣、複視。

既往歴：55歳時、肺癌、左下葉切除、pT1aN0M0, invasive mucinous adenocarcinoma。

58歳時、右耳下腺腫瘍摘出、多型腺腫。

60歳時、右網膜裂孔、レーザー治療。頸髄症、胸・腰部脊柱管狭窄症。白内障。

64歳時、Sjögren 症候群、抗SS-A抗体陽性。

家族歴：母、乳癌。

生活歴：初潮12歳、閉経50歳。出産3回、初産23歳。飲酒・喫煙なし。

現病歴：2014年、乳がん検診異常なし。2015年12月頃より両大腿部痛があり、近医を受診し筋肉痛として経過観察となった。2016年2月頃より発作的に両手足に痙攣を生じるようになった。2016年4月に当院神経内科を受診。姿勢時振戦を認め、arotinolol hydrochlorideの内服を開始し経過観察となったが徐々に振戦は増強した。5月下肢の痙攣、左右注視時の複視を自覚するようになった。6月に歩行困難となり、精査目的に当院神経内科に入院となった。水平注視時の眼振、眼球運動障害 (オブソクロヌス)、上肢の姿勢時振戦、下肢にミオクロヌスと腱反射亢進、髄液蛋白著増 (164.9mg/dl)、オリゴクローナルバンド (OCB) 陽性、簡易型睡眠ポリグラフィ (PSG) 検査で中等度の睡眠時無呼吸 (20.1回/h) を認めた。頭部MRI、脳

2019年12月5日受付 2020年2月11日採用

〈所属施設住所〉

〒682-0804 倉吉市東昭和町150

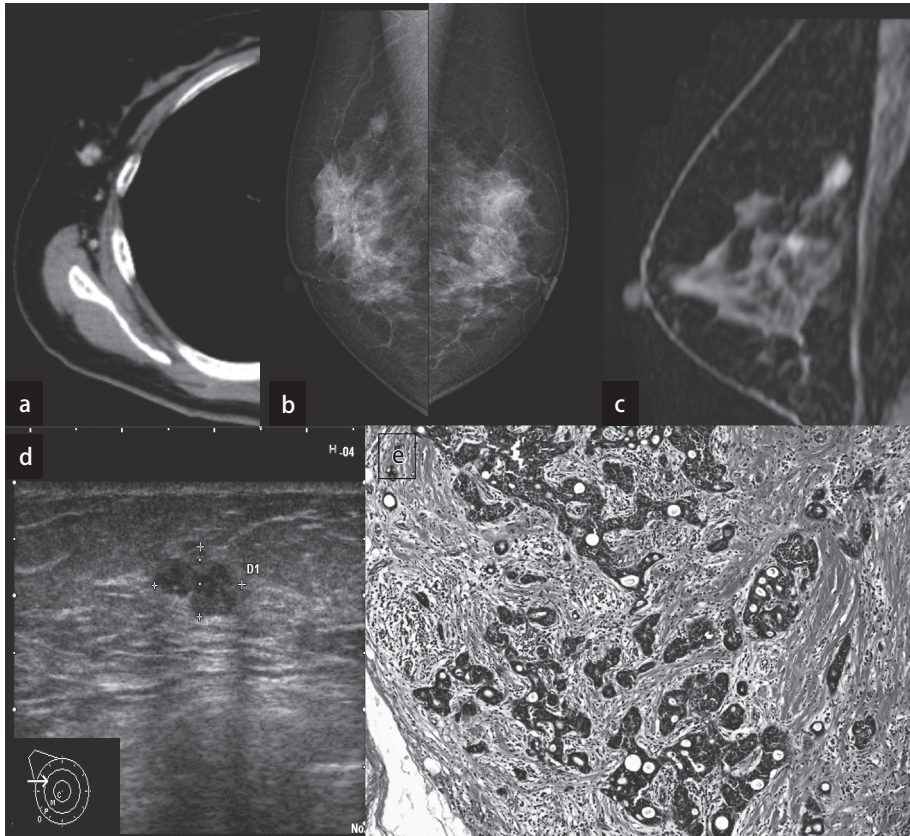


Fig. 1a : CT : 悪性腫瘍検索のため施行した. 右乳房に10mm大の腫瘍を認めた.

b : マンモグラフィー検査

c : 超音波検査 : 右乳房C区域に10×9.5×6.2mmの分葉型の低エコー腫瘍を認めた.

d : 乳房造影MRI : 右乳房C区域に10mm大, その乳頭側に5mm大の造影結節を認めた. 乳管内進展を疑った.

e : 病理組織学的検査 : 類円形の比較的揃った核を有する癌細胞が胞巣状, シート状あるいは小型の腺管を形成しつつ増生し, 周囲脂肪織へと浸潤している. 管内進展を比較的広く認めた. 乳頭腺管癌の診断 (H.E.染色, ×100倍).

波, 脳血流シンチグラフィーは異常なし. オブソクローヌスを呈する疾患としてPNS (POMS) が鑑別の一つに挙げられ, 血液の抗神経抗体検査で抗Ri抗体陽性 (抗体価3+) が判明した. 悪性腫瘍の存在を疑い頸部～骨盤部造影CTを施行すると, 右乳房に造影される結節影を認めた (Fig. 1a).

現症 : 身長158cm, 体重48.9kg, BMI 19.6. 右乳房C区域に硬い小腫瘍を触知した. 両腋窩に腫瘍触知なし.

神経所見 : 前述の通り.

マンモグラフィ検査 : 右乳房MO領域に辺縁微細鋸

歯状の等濃度腫瘍を認め, カテゴリー4と診断した (Fig. 1b).

超音波検査 : 右乳房C領域に11×8mmの分葉型の低エコー腫瘍を認めた (Fig. 1c).

穿刺吸引細胞診所見 : 悪性の診断. 浸潤性乳管癌 (硬癌) を推定した.

乳房造影MRI : 右乳房C区域に10mm大, その乳頭側に5mm大の造影結節を認めた. 乳管内進展を疑った (Fig. 1d). このため超音波検査を再検し, 右乳房C区域の乳輪近傍に6mm大の低エコー結節を認め, 穿刺吸引細胞診を施行したが細胞少数で判定困難であ

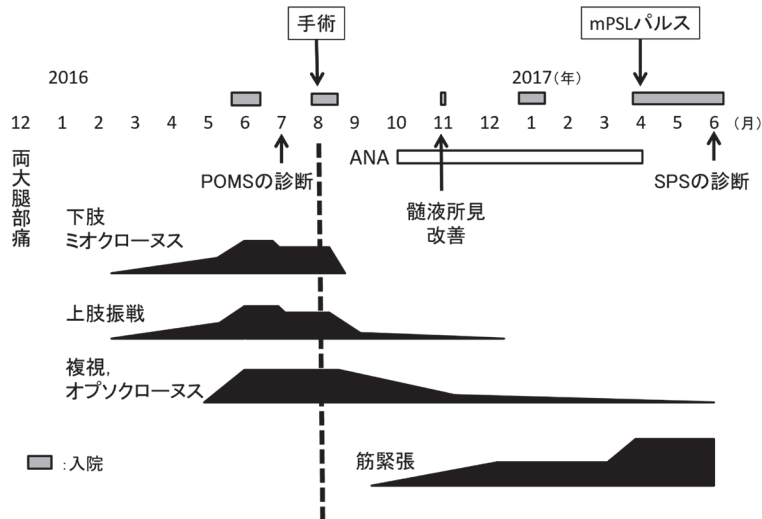


Fig. 2 症状出現～術後の経過

った。

頸部～骨盤部造影CT：右乳房C区域に10mm大の造影結節を認めた，領域リンパ節に腫大を認めなかった．明らかな遠隔転移を認めなかった．

術前診断：右上外側部乳癌c-T1cN0M0，Stage I，乳頭方向に管内進展の疑い．

手術：2016年8月，右乳房切除＋センチネルリンパ節生検．

病理結果：類円形の比較的揃った核を有する癌細胞が胞巣状，シート状あるいは小型の腺管を形成しつつ増生し，周囲脂肪織へと浸潤している．管内進展を比較的広く認めた．組織型は乳頭腺管癌で，浸潤径は20×7mm，核グレードは1 (Fig. 1e)．センチネルリンパ節への転移は陰性 (n- (0/3))．免疫染色でER 100%，PgR 100%，HER2 陰性，Ki-67 5%．造影MRIで認めたC区域乳頭側の造影結節は乳管内進展であった．

術後診断：右上外側部乳癌 pT1c，pN0 (sn)，M0 Stage IA．

術後治療：Anastrozole内服5年間の予定とした．

術後経過：Fig. 2に示す．

2016年8月下旬；眼振，眼球運動障害，上肢の振戦，下肢ミオクローヌスは理学的所見により改善傾向を認めた．

2016年11月；髄液所見，睡眠時無呼吸の改善を認めた．髄液蛋白58.9mg/dl，OCB陰転化，簡易PSG検査：

1.9回/h (正常)．

2017年4月～5月；筋緊張が亢進し体動困難となったためmPSLパルス (1,000mg/日×3日，1クール) を施行したが，明らかな効果が認められなかった．

2017年6月；筋緊張亢進の精査・加療目的に他院へ転院となった．血液検査で抗Ri抗体の抗体価は1+に低下を認めた．筋緊張亢進の鑑別として，①stiff-person症候群 (SPS)，②脳脊髄炎 (腫瘍性，他SS-A抗体陽性の関連) が考えられたが，②はMRI画像上否定され，生理検査・理学所見よりSPSと診断された．SPSに対してまずは免疫治療 (血漿交換療法，免疫グロブリン療法) を行うも効果は乏しく，次いでbaclofen髄注療法 (ITB療法) が施行され，上肢可動域が広がるなど筋緊張に改善傾向を認め継続となった．その後，リハビリ病院に転院し少しずつ改善し，歩行器歩行可能となった．

2019年8月；ITB療法を継続している．術後3年時点で，乳癌は再発兆候なく経過している．

考 察

PNSの頻度は，悪性腫瘍患者全体の0.01～1%前後とされる⁴⁾．原因となる腫瘍は肺小細胞癌が最も多く，次いで乳癌，子宮癌・卵巣癌，リンパ腫の順である⁵⁾．神経症状は亜急性に進行し，高度の身体機能障害を生じる傾向にある⁴⁾．60～70%の例で神経症状の発症と抗体の検出が，腫瘍発見より数カ月から数年先行する．このため，抗体の検出がPNSの診断のみならず潜在

Table 1 古典的 PNS と非古典的 PNS

古典的 PNS		非古典的 PNS
中枢神経系	脳脊髄炎	脳幹脳炎
辺縁系脳炎	視神経炎	亜急性小脳変性症
傍腫瘍性網膜症	オプソクロモス・ミオクロモス症候群	メラノーマ関連網膜症
		stiff-person 症候群
		壊死性脊髄炎
		運動ニューロン疾患
末梢神経系	亜急性感覚性ニューロパチー 慢性偽性腸閉塞症	急性運動感覚性ニューロパチー 腕神経叢炎 亜急性/慢性感覚運動性ニューロパチー 単クローン性ガンマグロブリン血症を伴うニューロパチー 血管炎性ニューロパチー 自立神経性ニューロパチー 急性汎自立神経性異常症
神経筋接合部・骨格筋	Lambert-Eaton 筋無力症候群 皮膚筋炎	重症筋無力症 後天性ニューロミオトニア 急性壊死性筋疾患

Table 2 PNS の主な病型と腫瘍、抗腫瘍 / 抗神経抗体

神経症候群 (臨床病型)	腫瘍	抗腫瘍 / 抗神経抗体
Lambert-Eaton 筋無力症候群	肺小細胞癌, 胃癌, 胸腺腫	抗 P/Q, 抗 N, 抗 L-VGCC, 抗シナプトタグミン, 抗 CV2/CRMP-5, 抗 amphiphysin, 抗 SOX1
亜急性小脳変性症	卵巣腫瘍, 乳癌,	抗 Yo, 抗 cdr34
	Hodgkin リンパ腫	抗 Tr, 抗 mGluR1
	肺小細胞癌	抗 Hu, 抗 VGCC, 抗 CV2/CRMP-5
	乳癌	抗 Ri
	乳癌, 大腸癌, 唾液腺癌	抗 Ma2/Ta
傍腫瘍性脳脊髄炎 / 感覚性ニューロパチー	肺小細胞癌, 前立腺癌, 胃癌, 乳癌	抗 Hu, 抗 CV2/CRMP-5, 抗 amphiphysin, 抗 VGCC
	精巣腫瘍	抗 Ma2/Ta
	卵巣奇形腫	抗 NMDA 受容体
傍腫瘍性オプソクロモス・ミオクロモス (POMS)	乳癌 (腺癌)	抗 Ri
傍腫瘍性網膜変性症	肺小細胞癌, 婦人科系癌	抗 recoverin, 抗 Hsc70
	黒色腫	抗網膜双極細胞
stiff-person 症候群 (SPS)	大腸癌, 肺癌, Hodgkin リンパ腫	抗 GAD, 抗 gephyrin
	乳癌	抗 amphiphysin
ニューロミオトミア	胸腺腫, 肺小細胞癌, Hodgkin リンパ腫	抗 VGCC, 抗 CV2/CRMP-5

CRMP-5:collapsin response-mediator protein-5, NMDA:N-methyl-D-aspartate, VGCC:voltage-gated calcium channel, GAD:glutamic acid decarboxylase, VGKC:voltage-gated potassium channel.

Table 3 PNS を伴った乳癌の本邦報告例

報告者	報告年	年齢, 性別	PNS	神経抗体	期間 (月) ^(*)	乳癌病期	病理所見	治療	神経症状 経過	乳癌経過
道下 ¹³⁾	2011	66歳, 女	傍腫瘍性 小脳変性症	抗Yo	約1	cT2N1M0	IDC ER境界域/PgR- HER2陽性	手術 免疫治療	改善傾向	-
井廻 ¹⁴⁾	2012	54歳, 女	傍腫瘍性 小脳変性症	抗Yo	-36	※再発時に PNS発症	IDC ER/PgR陰性 HER2陽性	化学療法 免疫治療	悪化なし	60カ月生存
音成 ¹⁵⁾	2014	53歳, 女	亜急性感覚性 ニューロパチー	抗 amphiphysin	約8	※傍胸骨リン パ節転移を伴 う潜在性乳癌	ER+/PgR+	ホルモン療法 放射線療法 免疫治療	-	-
高橋 ¹⁶⁾	2014	52歳, 女	傍腫瘍性 小脳変性症	抗Yo	約2	-	-	免疫治療 手術 化学療法	改善	-
坪口 ¹⁷⁾	2016	54歳, 女	傍腫瘍性 小脳変性症	抗Yo	約10	cT1N0M0	HER2陽性	手術 化学療法 免疫治療	改善	-
Fukuda ¹⁸⁾	2018	64歳, 女	Lambert-Eaton 筋無力症候群	抗VGCC	乳癌術後 に発症	- ※子宮頸部小 細胞癌合併	ILC ER+/PgR+ HER2陰性	手術 免疫治療 化学療法 AC h EI	改善	小細胞癌転移 で1年後死亡
自験例	2020	64歳, 女	POMS	抗Ri	約7	pT1cN0M0	IDC ER+/PgR+ HER2陰性	手術 ホルモン療法 免疫治療	改善	36カ月生存

(*) 神経症状発症から乳癌診断までの期間。

する悪性腫瘍の早期発見に有用である³⁾。PNSが考えられた場合には、初回の検査で腫瘍が発見されなければ半年ごと4年間にわたる検索が推奨されている⁵⁾。神経症状発症の機序としては、神経抗原を異所性に発現した腫瘍に対する免疫反応が、自己の神経細胞を傷害するという仮説が有力となっている⁶⁾。PNSの宿主要因として、制御性T細胞の機能低下による免疫寛容の破綻が考えられている⁷⁾。

EFNS-PNS Euronetwork 診断基準²⁾では、神経症候を古典的PNSと非古典的PNSに分類し (Table 1)¹⁾²⁾、①神経症候が古典的か非古典的か、②関連する腫瘍の有無、③抗神経抗体の有無の3点を組み合わせたフローチャートにより definite PNS と possible PNS を診断する¹⁾²⁾。古典的PNSの症候に遭遇した場合には高い確率で腫瘍の合併疑う必要があるとされている¹⁾。PNSの主な病型と関連する腫瘍、抗体を Table 2⁶⁾に示す。

POMSは古典的PNSの一つで、不規則で無秩序に出現する全方向性衝動性の眼球運動 (オプスクロウズ) に加え、四肢体幹のミオクローズス、小脳失調を

呈する症候群で、感染性・薬剤性・傍腫瘍性など様々な原因があるとされる。関連する悪性腫瘍として、乳癌の他、肺小細胞癌・卵巣癌・神経芽腫 (小児) が挙げられ、検出される抗体としては、抗Ri抗体・抗Yo抗体・抗Hu抗体等が挙げられる⁸⁾。治療は、第一には悪性腫瘍の検索とそれに対する治療、続いて免疫療法 (副腎皮質ホルモンや免疫グロブリン療法など) が施行されるが、成人では小児に比べ免疫療法の効果は乏しい⁹⁾。これに対し、Batallerらの報告¹⁰⁾によると、POMS患者で悪性腫瘍に対する治療を行った8人 (肺小細胞癌6人、乳癌2人) の神経症状について、2人 (肺小細胞癌1人、乳癌1人) は完全に回復し、6人 (肺小細胞癌5人、乳癌1人) は部分的な回復を示した。悪性腫瘍の治療が神経症状の改善につながる事が示唆される。

SPSは非古典的PNSの一つで、全身の疼痛性筋痙攣と硬直を呈する慢性進行性の極めてまれな疾患である。SPS患者の約5%に悪性腫瘍が合併するという報告があり、合併する腫瘍としては乳癌・肺小細胞癌が

多く、他には大腸癌・Hodgkinリンパ腫が知られている。関連する自己抗体の一つである抗amphiphysin抗体は、SPSの約5%で陽性とされる。Amphiphysin Iは抑制性神経細胞の細胞質の前シナプスに存在し、通常では神経細胞以外での発現はほとんどないが、乳癌細胞には多く存在している¹¹⁾。その他、抗Ri抗体が陽性であったSPS症例（肺腺癌を合併）の報告がある¹¹⁾¹²⁾。

自験例では、両大腿部痛から約半年の経過でPOMSが疑われ、血液の抗神経抗体検査で抗Ri抗体陽性が判明したことで腫瘍の検索が行われた。全身造影CTで右乳房結節影を認め、Stage I乳癌の診断に至った。POMSの診断およびこれに関連する抗体の検出が、乳癌の早期発見につながった。本乳癌について、組織学的には特に特徴的な所見は認められなかった。

乳癌術後、翌月にはオプソクロームス・ミオクロームスは改善傾向となり、約11カ月後にはこの症状は認められなくなっていた。しかしこの間、筋緊張の亢進が見られSPSの診断に至った。この間に乳癌の再発所見はなく、自験例におけるSPSと乳癌の関係は不明である。本症例では抗amphiphysin抗体は陰性であった。

医学中央雑誌で「乳癌」「傍腫瘍性神経症候群」をキーワードに2000年から2019年で検索しえた本邦の症例報告（会議録を除く）は6例（Table 3）^{13)~18)}であった。いずれも乳癌治療と免疫療法が施行され、神経症状は改善傾向を示す症例が多かった。抗Yo抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症が4例と最も多く、うち3例は神経症状発現が乳癌診断の1~数カ月前に先行していた。1例は、乳癌再発時にPNSが発症しており、PNSは乳癌発見のみならず再発のマーカーとなり得ることが示唆される。

結 語

PNSの診断から発見された乳癌の1例を報告した。

乳癌診断の前後において、原因不明の亜急性に進行する多彩な神経症状を認めた際には鑑別診断としてPNSが考慮され、全身検索による悪性腫瘍の検索が必要と考える。

なお、本論文の要旨は第25回日本乳癌学会学術総会（2017年7月、福岡）において発表した。

利益相反：なし

文 献

1) 河内 泉：傍腫瘍性神経症候群と自己抗体。
Brain Nerve 2018；70：329-339

2) Graus F, Dwlattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004；75：1135-1140

3) 田中恵子：傍腫瘍性神経症候群の診断と治療。神経治療 2014；31：153-155

4) 田中恵子：傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体。臨神経 2010；50：371-378

5) 内湯雅信：乳癌、成人病と生活習慣病 2014；44：468-474

6) 犬塚 貴：傍腫瘍性神経筋疾患とは一定義と歴史。Brain Nerve 2010；62：301-308

7) 田中恵子：傍腫瘍性神経症候群の発生機序。Brain Nerve 2010；62：309-318

8) 佐治越爾，河内 泉，西澤正豊：傍腫瘍性神経症候群の診断と治療。Brain Nerve 2010；62：319-330

9) 松本英之，宇川義一：オプソクロームス・ミオクロームス症候群。Brain Nerve 2010；62：365-369

10) Bataller L, Graus F, Saiz A, et al: Clinical outcome in adult onset idiopathic or praneoplastic opsoclonus-myoclonus. Brain 2001；124：437-443

11) 中根俊成：Stiff-person症候群。日臨 2015；73：811-818

12) McCabe DJ, Turner NC, Chao D, et al: Paraneoplastic "stiff person syndrome" with metastatic adenocarcinoma and anti-Ri antibodies. Neurology 2004；62：1402-1404

13) 道下新太郎，玉木康博，野口眞三郎：乳癌による傍腫瘍性小脳変性症の1例。日臨外会誌 2011；72：1933-1936

14) 井廻良美，木下智樹，平野明夫他：乳癌術後経過中に傍腫瘍性小脳変性症を呈した1症例。乳癌の臨 2012；28：405-410

15) 音成秀一郎，原 直之，竹島真一他：長い髄節におよぶ脊椎後索病変を呈した抗amphiphysin抗体陽性のparaneoplastic neurological syndromeの1例。臨神経 2014；54：572-576

16) 高橋修司，小須田真也，田島 翼他：乳癌に伴う抗Yo抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症における血漿交換を施行した1例。長野県透視研究会誌 2014；37：89-91

17) 坪口晋太郎，矢島隆二，樋口 陽他：緩徐進行性の経過をめぐり腫瘍治療と免疫療法が有効であったYo抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症の1例。臨神経 2016；56：477-480

18) Fukuda H, Tanaka A, Hirashima Y, et al: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Associated with Synchronous Double Cancer: A Combination of Small Cell Carcinoma of the Cervix and Breast Carcinoma. Intern Med 2018；57：2409-2411

A CASE OF BREAST CANCER PRESENTED WITH PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES

Rikako OOTA, Yuuji NOZAKA, Takashi OONO, Wataru KODAMA,
Takafumi HAMASAKI and Syunsuke FUKINO
Department of Surgery, Tottori Prefectural Kousei Hospital

This paper deals with a patient who presented with paraneoplastic neurological syndromes (PNS) and was diagnosed with breast cancer by general examinations, whose PNS symptoms were improved after surgery for breast cancer. A 64-year-old woman presented with bilateral femoral pain, followed by progressive bilateral upper limb tremor, diplopia, eye movement disease, and myoclonus of the bilateral lower limbs. Anti-Ri antibody positive was clarified. Accordingly, paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome, a type of PNS, was diagnosed. General exploration disclosed that she had right breast cancer. We performed right Bt + SN. The postoperative diagnosis was made as pT1cN0M0 (invasive ductal carcinoma, ER 100% , PgR 100% , HER2 negative, and Ki-67.5%). The patient was given oral anastrozole after the operation. Within one month after the operation, her eye nystagmus, diplopia, limited eye movements were relieved. Thereafter, she developed muscular rigidity and was diagnosed with stiff-person syndrome. Intramedullary baclofen administration was sustained that led to an improving tendency of ADL. In treating a patient who manifests a variety of neurologic symptoms before and/or after diagnosis of breast cancer, PNS should be considered as a possible differential diagnosis.

Key words : breast cancer, paraneoplastic neurological syndrome,
paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome
