

## 浸潤性胸腺腫に合併した悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR) の 1 例

高橋 豊<sup>1,3</sup>・中島 尊<sup>1</sup>・小林孝暢<sup>1</sup>・  
玉田二郎<sup>1</sup>・大政 貢<sup>2</sup>

**要旨** **背景**．悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR) は悪性腫瘍随伴神経症の一つで、網膜変性を特徴とし、上皮細胞由来の悪性腫瘍、特に肺小細胞癌に随伴することが多い。我々は浸潤性胸腺腫に随伴した稀な CAR を経験したので 2 例目の報告をする。**症例**．41 歳、女性。視力障害を主訴に受診、胸部 X 線・CT 写真で縦隔腫瘍がみられた。血清中に抗アセチルコリンレセプター抗体の上昇、CAR 自己抗体を認めた。重症筋無力症を合併した CAR・胸腺腫と診断され、ステロイドパルス投与を行った。視力障害は回復しなかったが、縦隔腫瘍は縮小した。開胸術を施行したところ浸潤性胸腺腫であり、拡大胸腺胸腺腫摘出を行った。術後に放射線治療を追加、ステロイドを投与、10 ヶ月後に CAR 自己抗体は陰性化した。視力は回復していない。**結論**．悪性腫瘍随伴網膜症は肺癌に合併することが多いが、浸潤性胸腺腫に発生した報告例は稀である。(肺癌．2002;42:119-123)

**索引用語** 悪性腫瘍随伴網膜症、浸潤性胸腺腫

## A Case of Invasive Thymoma With Cancer-associated Retinopathy

Yutaka Takahashi<sup>1,3</sup>; Takashi Nakashima<sup>1</sup>; Takanobu Kobayashi<sup>1</sup>;  
Jiro Tamada<sup>1</sup>; Mistugu Ohmasa<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Cancer-associated retinopathy (CAR) is one of the paraneoplastic syndromes and is characterized by retinal degeneration. CAR is often associated with epithelial cancers, mostly small-cell lung carcinoma. We describe the second report of CAR associated with invasive thymoma. **Case.** A 41-year-old woman was admitted for visual disturbance. Chest X-ray film and CT scanning images showed a mediastinal tumor. In her serum anti-acetylcholine receptor antibody was elevated and CAR autoantibody was detected. CAR and thymoma with myasthenia gravis were diagnosed, and steroid pulse therapy was performed. Her visual disturbance progressed but the tumor diminished. She underwent extended thymectomy and resection of the mediastinal tumor, which was invasive thymoma. After operation radiotherapy and steroid therapy were performed. Ten months after operation CAR autoantibody was negative, but her visual loss had not improved. **Conclusion.** CAR is often associated with lung cancer, but may occur in a patient with invasive thymoma. (JJLC. 2002;42:119-123)

**KEY WORDS** cancer-associated retinopathy (CAR), Invasive thymoma

<sup>1</sup> 倉敷中央病院呼吸器外科；<sup>2</sup> 京都大学病院呼吸器外科；<sup>3</sup> 現神戸市立中央市民病院胸部外科。

別刷請求先：高橋 豊，神戸市立中央市民病院胸部外科，〒650-0046 神戸市中央区港島中町 4 丁目 6 (e-mail: nangpu@crest.ocn.ne.jp)。

<sup>1</sup>Department of Chest Surgery, Kurashiki Central Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Chest Surgery, Kyoto University Hospital, Japan; and <sup>3</sup>Dr. Takahashi is now with Department of Thoracic

Surgery, Kobe City General Hospital, Japan.

Reprints: Yutaka Takahashi, Department of Thoracic Surgery, Kobe City General Hospital, 4-6 Minatojimanakamachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0046, Japan (e-mail: nangpu@crest.ocn.ne.jp)

Received June 11, 2001; accepted January 21, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

悪性腫瘍随伴網膜症 (cancer-associated retinopathy, 以下 CAR) は上皮由来の悪性腫瘍に随伴し, 網膜に異変

を来たして視覚障害を呈する疾患<sup>1</sup>である. 一般には肺癌, 特に小細胞癌に生じることが多く, 次いで子宮癌・卵巣癌にもみられる. 今回, われわれは浸潤性胸腺腫に CAR・重症筋無力症を合併した症例を経験したので報告

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry			Tumor markers		
RBC	474 × 10 <sup>4</sup> /μl	CRP	0.3 mg/dl	T.Bil	0.5 mg/dl	CEA	2.7 ng/ml
Ht	38.3%	BS	122 mg/dl	GOT	26 IU/l	AFP	2 ng/ml
Hb	11.9 g/dl	TP	7.3 g/dl	GPT	38 IU/l	NSE	2.7 ng/ml
WBC	5600 /μl	Alb	4.1 g/dl	LDH	312 IU/l	ProGRP	11.9 pg/ml
PLT	31.9 × 10 <sup>4</sup> /μl	CRE	0.53 mg/dl	ALP	148 IU/l	HCG-β	0.1 mIU/ml
		BUN	13 mg/dl	γ GTP	33 IU/l	<i>Viral antibody</i>	
		Na	139 mEq/dl	ChE	357 IU/l	HB-s Ag	81092.1 U/ml
		K	3.5 mEq/dl	CPK	41 IU/l	HB-e Ag	306.3 U/ml
		Cl	102 mEq/dl			HCV	0.5
		UA	4.1 mg/dl			HIV-1, 2	< 32
		T.Chol	242 mg/dl				
<i>Autoantibody</i>							
ANA	( - )	anti-RI Ab	( - )	CAR Autoantibody	( + )		
ANCA	( - )	anti-Hu Ab	( - )	anti-AchR AB	7.4 nmol/l		
TGHA	( - )	anti-Yo Ab	( - )				
MCHA	( - )						

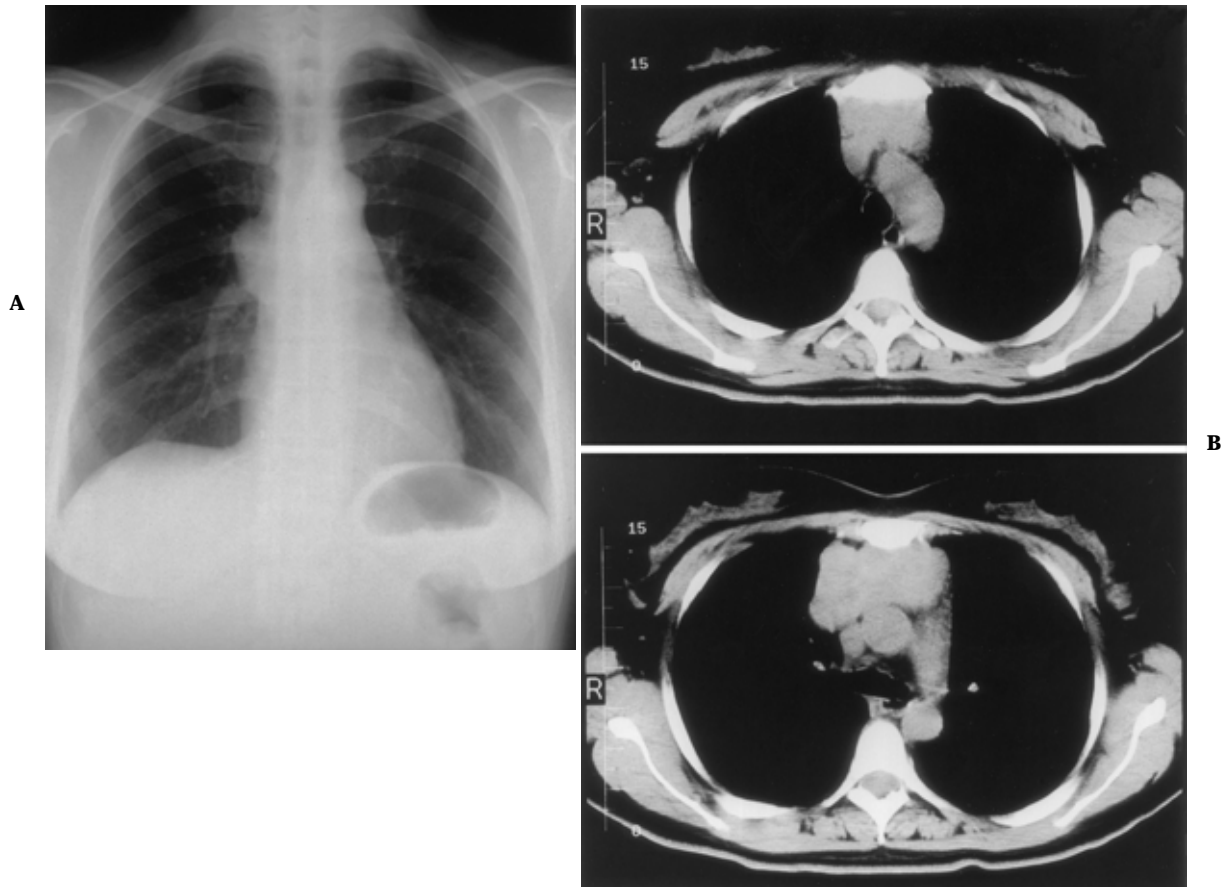


Figure 1. A. A chest X-ray film on admission showed a mass shadow in the right hilum. B. A chest CT scan revealed a large tumor which invaded bilateral brachiocephalic veins and superior vena cava.

する。

## 症例

症例：41歳，女性。

主訴：視力障害。

既往歴：20歳，B型肝炎。

家族歴：長男，潰瘍性大腸炎。

現病歴：1997年11月より左眼瞼下垂がみられ，12月には夜盲に気付いた。翌年1月から左眼に優位な視野狭窄が出現，本院眼科を受診して網膜色素変性症を疑われた。重症筋無力症・胸腺腫も疑われ精査していた。しかし，急激な視力障害が進行したため同科に緊急入院となる。

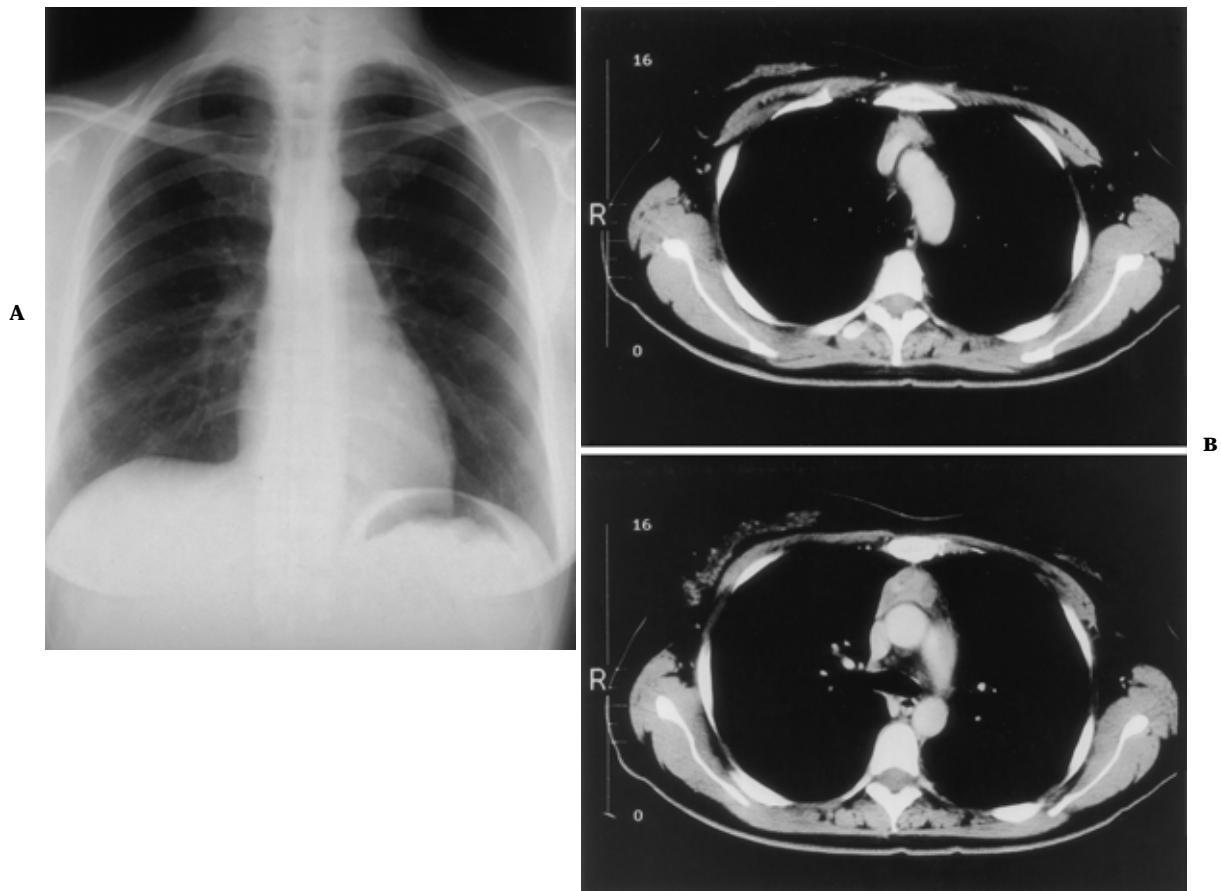
入院時検査成績（Table 1）：腫瘍マーカーは正常範囲内であったが，HB-e抗原が高値の他，抗アセチルコリンレセプター抗体7.4 nmol/l，CAR自己抗体（Athena Diagnostics in Worcester，MA）が陽性であった。

入院時胸部X線・CT写真（Figure 1）：右肺門部に25×40 mmの腫瘍陰影を認めた。CTでは腫瘍は前縦隔に位置し，左右の腕頭静脈・上大静脈に浸潤が疑われた。

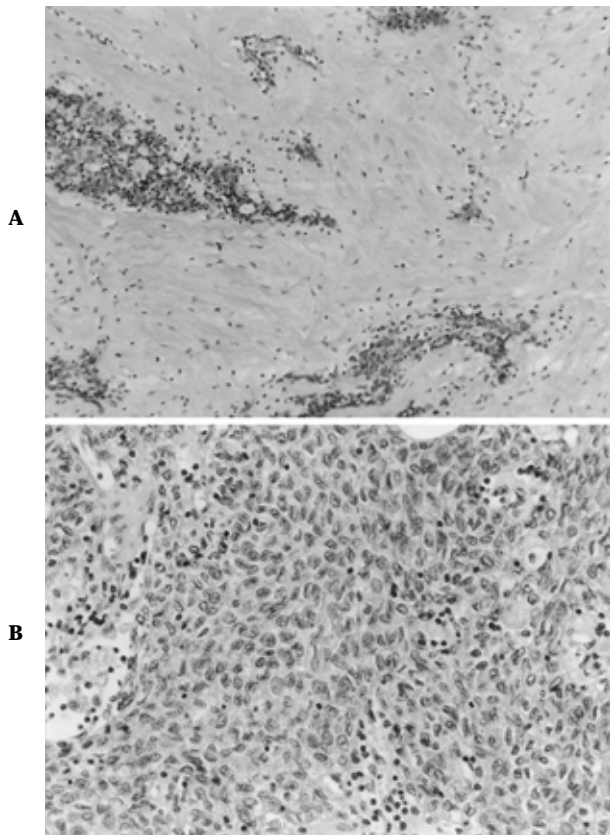
画像上，浸潤性胸腺腫と診断された。

経過：網膜電図の平低化，眼底では網膜血管の狭細化と視神経乳頭の黄色萎縮があり，網膜色素変性症様所見であった。以上より，浸潤性胸腺腫に関連したCARが疑われた。また重症筋無力症については眼瞼下垂のみで筋電図に異常なく，Osseman分類Iと判定された。視力障害の改善を目的として3月14日より3日間ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日）を施行した。以後はプレドニゾンに切り替え，60 mgから10 mgずつ20 mgまで漸減した。更に3月16・19・23・25日には血漿交換をするも，視力は回復しなかった。しかし，縦隔腫瘍は縮小した（Figure 2）。

手術所見：4月1日，胸骨正中切開下に拡大胸腺摘出術及び，縦隔腫瘍摘出術を施行した。縦隔腫瘍は胸腺両葉にまたがり，左縁は一部，癍痕様であったが，右肺上葉・心膜・左腕頭静脈・上大静脈・右横隔神経に浸潤していた。右上葉・心膜・左腕頭静脈を合併切除し，心膜はGore Tex patchにて修復，左腕頭静脈はリング付きePTFE（expanded polytetrafluoroethylene）グラフトで置換した。しかし，温存した右横隔神経周囲及び上大静脈



**Figure 2.** **A.** A chest X-ray film after steroid pulse therapy showed that the tumor diminished. **B.** A chest CT scan showed that the tumor still invaded the left brachiocephalic vein.



**Figure 3.** Microscopic findings of the resected specimen (HE stain) **A.** Tumor cells were surrounded with fibrotic tissue ( $\times 100$ ). **B.** The tumor was epithelial type thymoma ( $\times 200$ ).

左壁に一部、腫瘍が遺残した。

病理所見 (Figure 3): 腫瘍は  $1.5 \times 4.5 \times 0.5$  cm, 50 g で, cortical type 主体の上皮成分優位であった。左肺・左腕頭静脈に浸潤がみられ, 正岡分類 III 期と診断された。また, 広範囲に線維化や石灰沈着がみられた。

術後経過: 術後に左乳糜胸を合併したため, ピシバニールの胸腔内注入による胸膜癒着術を術後 5・6 日目に 2 回施行して治癒した。5 月 6 日から 6 月 19 日まで縦隔に 60Gy 照射した後, 神経内科に転科となった。

同科にてプレドニゾロンの投与を受け, 現在も 20 mg 隔日に服用している。抗アセチルコリンレセプター抗体は  $1 \text{ nmol/l}$  台に低下し, 重症筋無力症の症状はない。CAR 自己抗体は 1999 年 2 月以降, 陰性となったが, 視力障害は回復していない。胸腺腫は術後 3 年間, 再発傾向はない。

## 考 察

悪性腫瘍患者の中で腫瘍転移がないにもかかわらず, 中枢神経系の異常を来すことがあり, これを悪性腫瘍随伴神経症 (paraneoplastic neuropathy) と呼んでいる。特

に網膜に異常がみられ, 視覚障害を呈する疾患を CAR と称している。1976 年に Swayer らが初めて 3 名を報告<sup>2</sup>して以来, 肺癌<sup>3</sup>, 特に小細胞癌<sup>4</sup>に合併した報告が多く, 次いで子宮癌・卵巣癌合併例にもみられる。浸潤性胸腺腫に生じた例は坂井らの報告<sup>5</sup>に次いで本例が 2 例目であるが, 同例では CAR 自己抗体は証明されていない。

Recoverin は網膜(視細胞)に存在し, カルシウム結合の 23kDa の蛋白で視覚順応に関わっている。CAR はこの recoverin に対する自己抗体によって発症すると考えられている。<sup>6</sup> CAR では夜盲, 視野狭窄, 視力低下, 光過敏症, 輪状暗点などの症状が悪性腫瘍の発見される前に発生することが多い。網膜色素変性, 網膜中心動脈の狭細化, 網膜電図の平坦化により診断される。しかし, 最近では血清中にある CAR 自己抗体を Western blot 法で商業ベース下に測定でき, これを証明することにより診断される。

CAR の治療は確定的なものがない。ステロイドの全身投与が多く行われ, 免疫抑制剤の投与, 血漿交換も施行されるが, 難治性である。<sup>8,9</sup> われわれの調べた範囲では視力障害が改善した例は子宮肉腫に CAR を合併した報告<sup>9</sup>の 1 例のみであった。同例では子宮肉腫に対して外科的切除と化学療法を施行, ステロイド投与により視力が改善している。本例ではステロイドパルス療法と血漿交換を施行したが, 症状の改善はなかった。胸腺腫を切除した後も CAR 自己抗体は陰性化せず, 術後 10 ヶ月後には同抗体は陰性化したが, 視力の回復には至っていない。

本例では胸腺腫は不完全切除に終わっているが, 術後に行った放射線治療やステロイド投与もあって胸腺腫の再発はみられず, CAR 自己抗体も陰性である。本例では他に悪性腫瘍がなく, 胸腺腫に関連した CAR である可能性が高いと思われる。しかし, CAR 自己抗体の定量測定, 組織に対する免疫染色も行っていないため, 抗体の発生源母地を特定することはできない。

ステロイドパルス療法により胸腺腫は著明に縮小, 切除標本でも線維化がみられ, 胸腺腫切除に有用であった。<sup>10</sup>

本論文の要旨は第 39 回日本肺癌学会総会において発表した。

## REFERENCES

1. 大黒 浩, 高谷匡雄, 小川佳一, 他. 悪性腫瘍随伴網膜症. 日眼会誌. 1997;101:283-287.
2. Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol.* 1976;81:606-613.

- 3 . Salgia R, Hedges TR, Rizk M, et al. Cancer-associated retinopathy in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer*.1998;22:149-152.
- 4 . Kashiwabara K, Nakamura H, Kishi K, et al. Cancer-associated retinopathy during treatment for small-cell lung carcinoma. *Intern Med*.1999;38:597-601.
- 5 . 坂井まり, 目加田 篤, 三田実千代, 他 . 浸潤性胸腺腫に起因したと思われる癌関連網膜症 ( Cancer-Associated Retinopathy ) 類似の網膜症の 1 例 . 日本眼科紀要 . 1999; 50:306-311.
- 6 . Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, et al. Cancer-associated retinopathy ( CAR syndrome ) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl J Med*.1989;321:1589-1594.
- 7 . Keltner JL, Thirkill CE, Tyler NK, et al. Management and monitoring of cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol*.1992;110:48-53.
- 8 . Cohen RG, Rizzo J III, Lou P. New developments in cancer-associated retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1997;37:233-250.
- 9 . Eltabbakh GH, Hoogerland DL, Kay MC. Paraneoplastic retinopathy associated with uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*.1995;58:120-123.
- 10 . 山川洋右, 斎藤雄史, 桐山昌伸, 他 . III , IV 期胸腺腫の治療成績 . 日胸 . 2001;60:1-10.