# 悪性腫瘍随伴網膜症（Cancer-associated retinopathy：CAR）を合併した肺小細胞癌の1例

新屋智之[1]・笠原寿郎[1]・藤村政樹[1]・
曽根　崇[1]・良元章浩[1]・中尾眞二[1]

**要旨 ── 背景．** 悪性腫瘍随伴網膜症（cancer-associated retinopathy：CAR）は腫瘍随伴神経症の一つで上皮由来の悪性腫瘍，特に肺小細胞癌への合併が多く報告されている．我々は肺小細胞癌に合併し，血清抗 recoverin 抗体は陰性であったが，腫瘍組織において recoverin 抗原を証明した稀な CAR の1例を経験した．**症例．** 77歳，男性．2003年6月より視力障害を認め，網膜電図による網膜電位の低下と，多局所網膜機能解析による網膜全般にわたる著しい電位低下を認めたため，CAR が疑われた．全身検索によって右肺下葉の腫瘤影と縦隔リンパ節腫脹が認められ，縦隔リンパ節生検により限局期小細胞肺癌と診断された．血清抗 recoverin 抗体は陰性であったが，縦隔リンパ節腫瘍組織の免疫染色によって recoverin 抗原が証明された．その後，carboplatin＋etoposide による化学療法および逐時胸部照射を施行し，完全寛解を得たが，視力の改善は認めなかった．**結論．** CAR が疑われ，血清抗 recoverin 抗体が陰性の場合には，肺癌組織の免疫組織化学的検討による recoverin 抗原の証明が CAR 診断の一助となると考えられた．（肺癌．2006;46:741-746）

**索引用語 ──** 悪性腫瘍随伴網膜症，肺小細胞癌，抗 recoverin 抗体，視力障害，自己免疫

# A Case of Small Cell Lung Cancer with Cancer-Associated Retinopathy

*Tomoyuki Araya[1]; Kazuo Kasahara[1]; Masaki Fujimura[1];*
*Takashi Sone[1]; Akihiro Yoshimoto[1]; Shinji Nakao[1]*

***ABSTRACT* ── *Background.*** Cancer-associated retinopathy（CAR）is one of the paraneoplastic syndromes. CAR is known to be associated with epithelial cancers, mostly small cell lung cancer. We encountered one rare case of small cell lung cancer associated with CAR. ***Case.*** A 77-year-old man complained of dimming of vision in June 2003. He was suspected to have CAR because his electroretinography（ERG）showed a negative waveform, and his multifocal ERG（visual evoked response imaging system: VERIS）showed a diffuse negative waveform. After detailed whole-body examinations including mediastinoscopic biopsy, limited-stage small cell lung carcinoma was diagnosed. Although anti-recoverin antibody, which is a characteristic of CAR, was not detected in his serum, the presence of recoverin in the mediastinoscopic biopsy specimen was verified by immunohistochemistry. After two cycles of chemotherapy consisting of carboplatin and etoposide followed by sequential radiotherapy were performed, the tumor responded completely. This patient's vision did not improve in spite of the complete response. ***Conclusion.*** Upon diagnosis of CAR without serum anti-recoverin antibody, it can be helpful to verify the presence of recoverin in tumor tissue by immunohistochemistry for the definitive diagnosis of CAR.（*JJLC.* 2006;46:741-746）

[1] 金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科．
別刷請求先：新屋智之，金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科，〒920-8641　金沢市宝町 13-1．
[1]Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan.
Reprints: Tomoyuki Araya, Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan.
Received April 4, 2006; accepted August 4, 2006.
© 2006 The Japan Lung Cancer Society

***KEY WORDS*** —— Cancer-associated retinopathy, Small cell lung cancer, Anti-recoverin antibody, Visual disturbance, Autoimmunity

## はじめに

悪性腫瘍随伴網膜症（cancer-associated retinopathy：CAR）は腫瘍随伴神経症の一つであり，腫瘍組織と正常網膜の間の交差免疫を機序として視覚障害を呈する疾患である.[1] CAR の原因疾患は，肺癌，特に小細胞癌の報告が多いが，子宮癌や胃癌，胸腺腫などでもその合併が報告されている.[2,3] CAR は，癌の診断に先行する網膜色素変性症に類似した症状や検査所見を示す疾患で，CAR に特徴的とされる血清抗 recoverin 抗体の検出に基づいて診断されることが多い．今回我々は，血清抗 recoverin 抗体は陰性であったが，免疫組織化学によって腫瘍細胞上の recoverin 抗原を証明し，総合的に CAR と診断し得た肺小細胞癌の 1 例を経験したので，その特異な症状と病態について若干の文献的考察を加えて報告する.

## 症　例

患者：77 歳，男性.

主訴：視力障害.

職業歴：製造業.

喫煙歴：60 本×40 年（喫煙指数＝2400，60 歳で禁煙）.

既往歴：69 歳，胃癌（亜全摘）．77 歳，前立腺癌.

現病歴：2003 年 6 月中旬より視力障害を自覚し，A 病院眼科を受診した．眼底検査，頭部 MRI で異常はなかったが，網膜電図で電位低下を指摘されたため，8 月下旬当院眼科を紹介された．その際，多局所網膜機能解析（visual evoked response imaging system：VERIS）においても網膜全体の電位の著しい低下を認め，CAR が疑われた．全身検索によって右下葉の肺癌が疑われたため，精査加療目的に 10 月初旬当科紹介入院となった．体重減少，咳，痰は認めなかった.

入院時身体現症：身長 155 cm，体重 70.8 kg，血圧 114/70 mmHg，脈拍 58/分，BMI 29.5，意識清明，結膜に黄疸・貧血なし．表在リンパ節触知せず，心雑音を聴取せず，呼吸音異常なし，腹部に手術痕あり．右眼指数弁・左眼手動弁．全身状態は ECOG の PS 1 であった.

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学では軽度の炎症反応所見と LDH の軽度上昇を認めた．腫瘍マーカーにおいて CEA および NSE の中等度の上昇を認めたが，ProGRP は正常値であった．CAR 自己抗体の一つである血清抗 recoverin 抗体は ELISA による測定で陰性であった.

入院後経過：当院眼科にて施行した検査所見は，眼底検査では明らかな異常はなかったが，視野検査では中心暗点を認め，網膜電図では両側の網膜電位の著しい低下と振幅の減少を認めた（Figure 1）．また多局所網膜機能

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | 6800/μl | Na | 144 mEq/*l* | Tumor markers | |
| Neu | 63% | K | 3.5 mEq/*l* | CEA | 14.3 ng/ml |
| Lym | 23% | Cl | 105 mEq/*l* | SCC | 3.4 ng/ml |
| Eos | 8% | BUN | 24 mg/dl | CYFRA | 4.4 ng/ml |
| Baso | 0% | Cr | 1.2 mg/dl | NSE | 24.0 ng/ml |
| Mon | 5% | AST | 24 IU/*l* | ProGRP | 29.9 pg/ml |
| RBC | 413×10⁴/μl | ALT | 32 IU/*l* | | |
| Hb | 12.4 g/dl | ALP | 188 IU/*l* | Autoantibody | |
| Ht | 36.7% | γ-GTP | 20 IU/*l* | Anti-recoverin antibody | (−) |
| Plts | 22.4×10⁴/μl | LDH | 277 IU/*l* | ANA | (−) |
| | | Ca | 9.0 mg/dl | RF | ＜10 |
| | | IP | 3.8 mEq/*l* | | |
| | | TP | 6.1 g/dl | | |
| | | Alb. | 57.0% | | |
| | | $\alpha_1$ | 3.3% | | |
| | | $\alpha_2$ | 10.4% | | |
| | | β | 3.4% | | |
| | | γ | 15.9% | | |
| | | CRP | 0.9 mg/dl | | |

A

B

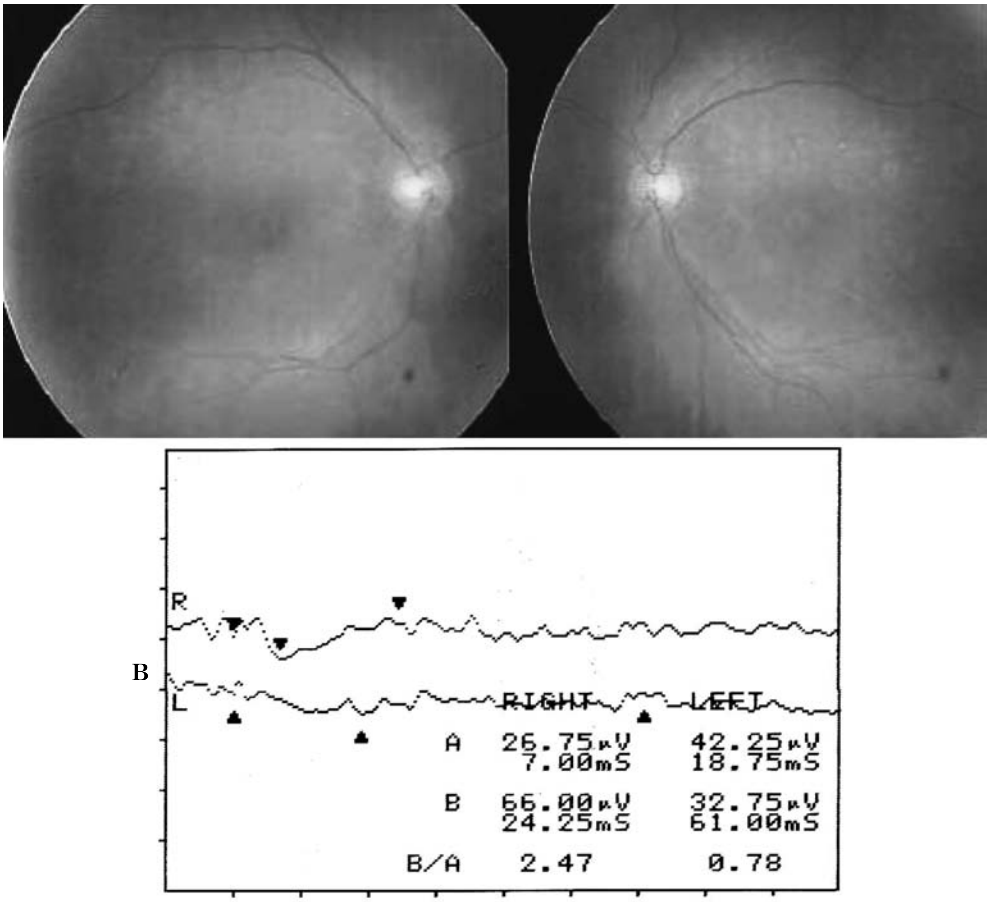


**Figure 1.** **A.** Fundus examination showed generally normal findings in both eyes. **B.** Eletroretinography（ERG）. No retinal response was detected in either eye.

解析によっても，網膜全体に著しい電位の低下を認めたため（Figure 2），CAR が疑われた．当科転科後の胸部 X 線写真では，右肺門部腫脹および右下肺野に 3 cm 大の腫瘤性病変を認めた（Figure 3A）．胸部 CT では右下葉 $S^6$ に 3 cm 大の分葉状の腫瘤性病変と縦隔に多数のリンパ節腫大を認めた（Figure 3B，3C）．そのため，2003 年 10 月上旬に気管支鏡検査を施行したが，確定診断に至らず，10 月末，縦隔鏡下での縦隔リンパ節の生検を施行した．縦隔リンパ節組織の病理所見は，その大部分が壊死組織で，一部に腫瘍細胞の増殖が見られた．腫瘍細胞は類円形や多形性の核異型の強い多核細胞であり，大小さまざまで小細胞癌に特徴的な組織像であった．また核線の形成も見られた（Figure 4A）．免疫染色では，AE 1/2 や EMA，CAM5.2 などの上皮系マーカーは陰性であったが，placental ALP や c-kit は陰性で，chromogranin と synaptophysin が陽性，CD56 が一部陽性であり，以上の結果より小細胞癌のリンパ節転移と診断した．また Figure 4 に示すごとく抗 recoverin 抗体（抗体名：Recoverin（N-16），SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY 社製，California）を用いて免疫組織化学的検討を追加したところ，腫瘍組織上に recoverin 抗原の発現を認めた（Figure 4B）．またこの抗 recoverin 抗体に対するブロッキングペプチド（SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY 社製）を用いたところ，腫瘍組織への同抗体の結合が阻害され，この抗 recoverin 抗体の確実性が示された（Figure 4C）．これらの結果より，本症例の肺癌組織上に recoverin 抗原が発現していることが示された．また，眼球を含めた他臓器への転移は認めなかった．その臨床症状と眼科的検査所見，悪性腫瘍の存在および腫瘍組織の recoverin 抗原の発現を総合して，肺小細胞癌・限局型およびそれに起因した悪性腫瘍随伴網膜症と確定診断した．診断後，2003 年 11 月中旬より CBDCA（AUC＝5, day1）＋etoposide（100 mg/$m^2$，day1～3）による化学療法を開始したところ速やかな腫瘍の縮小を認め，2 cycles 施行終了後に遂時胸部照射 45 Gy/30 Fr を追加した結果，腫瘍は消失し，完全寛解を得た．患者希望のため，治療はこの時点で一旦終了となったが，腫瘍マーカーは正常化し，以後も再上昇は認めなかった．視力に関して

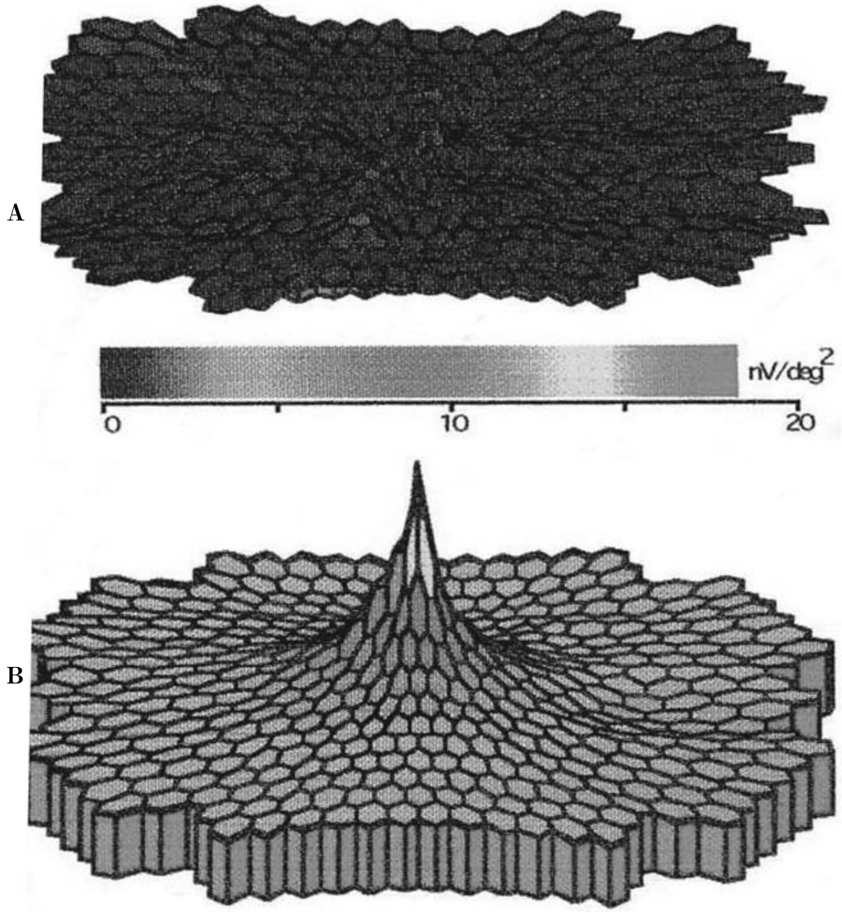


**Figure 2.** Multifocal ERG (visual evoked response imaging system: VERIS) of the present case showing a diffuse negative waveform compared to normal reference. **A.** Diffuse negative waveform in multifocal ERG of the present case. **B.** Normal reference.

は化学療法奏効にもかかわらず，経過を通じて改善は認めず，手動弁のままであったが，その後の増悪こそなく，失明を免れた．現在も完全寛解を維持し，生存中である．

## 考　察

悪性腫瘍随伴神経症（paraneoplastic neuropathy）とは，担癌患者において中枢神経系に特異的な蛋白質が腫瘍組織に異所性に発現し，両者の間に共通抗原が生じ，それに対する自己免疫機序が働き，remote effect として種々の中枢神経症状を呈する一連の症候群である．[4-6] この中で網膜視覚系を障害するのが CAR であり，1976 年に Sawyer らが初めて 3 例を報告した．[7] また同じく癌由来網膜症として皮膚悪性黒色腫に随伴する網膜症である MAR（melanoma associated retinopathy）が知られており，その臨床像の違いから CAR の診断の際に鑑別疾患として重要とされている．CAR を引き起こす癌の原発病巣としては，肺癌，特に小細胞癌が最も多く，ついで消化器系および婦人系の癌の頻度が高い．[5] CAR は臨床的に，1）原因不明の進行性の視力障害，2）輪状暗点および中心暗点，3）光過敏症，4）網膜中心動脈の狭細化，5）網膜電図の平坦化，6）網膜症が癌の診断に先行する，などの特徴があるとされている．[4] CAR 患者の血清には，網膜視細胞に特異的に存在し，機能的に視覚の順応にかかわる 26 kDa のカルシウム結合蛋白質である recoverin に対する抗体や，[3,8,9] 熱ショック蛋白質の一つである heat-shock-cognate-protein 70（hsc70）に対する抗体，[9] 蛋白質分解酵素の一つであるエノラーゼなどに対する抗体[10] の存在が報告されている．本症例においてはこれらのうち，最も報告例の多い，recoverin 抗原および抗体についてのみ検討した．特に recoverin はロドプシンのリン酸化を触媒する酵素であるロドプシキナーゼ，またはリン酸化されたロドプシンを脱リン酸化させる PrP2A 型のホスファターゼを，カルシウム依存性に制御することにより視覚の順応に深くかかわっていることが

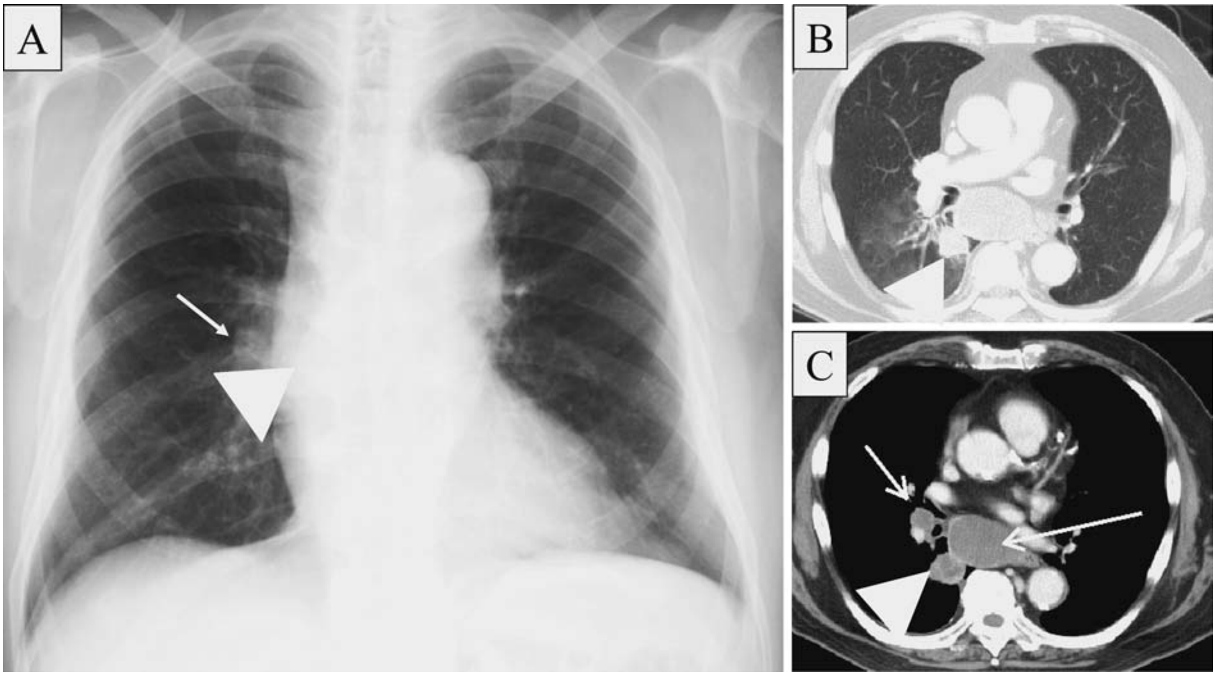


**Figure 3.** **A.** Chest radiograph showed a mass shadow in the right lower lobe (arrowhead), and unilateral hilar lymphadenopathy (arrow). **B, C.** Chest CT revealed the primary SCLC lesion (arrowhead), and diffuse mediastinal lymphadenopathy (arrows). SCLC: small cell lung cancer.

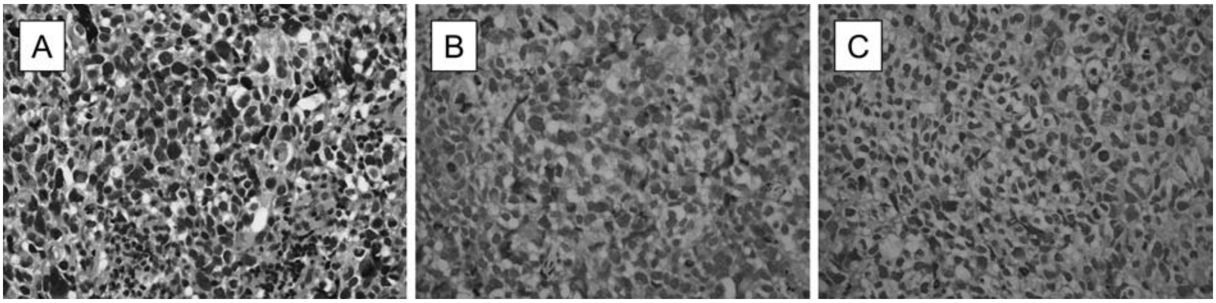


**Figure 4.** Microscopic appearance of tumor biopsy specimen. The tumor cells were characteristic of small cell lung cancer (**A.** H-E stain). The presence of recoverin antigen on the tumor cells was verified by immunohistochemistry (**B.** Anti-recoverin staining (×200), **C.** Immuno-absorption method (×200)).

報告されている.[11,12] CARはrecoverin, エノラーゼなどのCAR原因抗原に対する自己抗体によって発症すると考えられており,[8] 分子病態としてはCAR原因抗原が異所性に癌細胞上に発現し，抗原提示細胞からの免疫応答によりリンパ球からそれぞれの抗原に対する自己抗体が産生され，交差免疫によって網膜機能障害を起こし，カスパーゼの活性化も伴って，視細胞のアポトーシスが生じることが明らかとなっている.[13] またCARにおける自己免疫の効果は抗hsc70抗体によって増強されることも示されている.[12] CARの治療においてはステロイドの全身投与が多く行われ，アザチオプリンなどの免疫抑制剤の投与，血漿交換も補助的に施行されているが，抵抗性であり，現在のところ有効な治療法は確立していない.[3,8,14] 本症例においては肺小細胞癌であることから最も効果が期待でき，有効と考えられる化学療法を治療の最優先とした．本症例においても治療開始初期に補助療法の併用は考慮したが，これらの治療が未確立の治療であることと，化学療法開始後に良好な反応を示したことにより，結果として化学療法のみの治療となった．本症例では視覚障害こそ残存したが，化学放射線療法により完全寛解を得ることができ，患者の失明の回避と生存に大きく寄与することができた．悪性腫瘍随伴網膜症に

対する有効な治療法は確立していないが，その多くは肺小細胞癌に合併するため，同疾患の化学療法の有用性が高いことを考えると，肺小細胞癌に合併したCAR症例では救命と失明の回避のため，早急な全身化学療法の施行が最も優先されるべきと考えられる．本症例はその特異な臨床症状と眼科的検査所見，悪性腫瘍の存在からCARと診断したが，血清抗recoverin抗体は陰性であった．本症例のように血清のCAR自己抗体が証明されないCAR症例の報告もあり，[2] 悪性腫瘍の存在とその臨床症状よりCARと診断されている場合も少なくない．これに関してAdamusらは，CAR症例193例中，91例（47%）のみに血清CAR自己抗体が証明されたと報告している．[10] またBazhinらの報告[15] では肺癌患者における肺癌組織のrecoverin抗原の発現率，血清の抗recoverin抗体の陽性率，CARの発症率に関する報告がなされている．この報告では肺癌患者143症例（小細胞肺癌99例，非小細胞肺癌44例）の肺癌組織上のrecoverin抗原の発現率と84症例（小細胞癌44例，非小細胞肺癌40例）の血清中の抗recoverin抗体の陽性率の調査の結果が示されており，recoverin抗原の発現率は，小細胞肺癌で30/44例（68%），非小細胞肺癌で34/40例（85%），抗recoverin抗体の陽性率は小細胞肺癌では15/99症例（15%），非小細胞肺癌では9/44症例（20%）と報告されているが，これらのうちCAR合併例は0例（0%）とされている．この論文においてはこれらの結果から，それぞれの事象の発生頻度に関して，CARの発症率≦血清中の抗recoverin抗体の陽性率＜肺癌組織のrecoverin抗原の発現率，と考察されている．現時点でrecoverin抗原の発現率，抗recoverin抗体の陽性率，CARの発症率の三つの関係に関する確立した報告はないが，Bazhinらの報告を考慮すれば，実地臨床の場でCARを疑い，抗recoverin抗体が陰性であった場合には，抗recoverin抗体に続いて頻度の高いとされるrecoverin抗原の異所性発現を検索することがCARの診断の一助になり得ると考える．今後，悪性腫瘍随伴網膜症のさらなる解明と診断，新しい治療の開発のため，関連する原因抗原とそれに対する特異的自己抗体，それらとCARの発症率に関して詳細に解析し，症例を集積していく必要があると考える．

謝辞：本症例の病態の解析にあたりご協力いただいた金沢大学眼科学教室の先生方に深く感謝申し上げます．

本論文の要旨は第45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. Yamaguchi A, Fujimoto T, Hashimoto O, et al. A small cell lung cancer with cancer-associated retinopathy: detection of the primary site in the lung 15 months after resection of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *JJLC*. 2004;44:43-48.
3. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol*. 2003;48:12-38.
4. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol*. 1990;28:162-167.
5. 大黒　浩，山崎仁志．癌関連網膜症の分子病態と新しい治療法．医学のあゆみ．2002;201:193-195.
6. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology*. 1994;44:2236-2240.
7. 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.
8. 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.
9. Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T. Recoverin and Hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:82-89.
10. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2004;4:5.
11. Ohguro H, Rudnicka-Nawrot M, Buczylko J, et al. Structural and enzymatic aspects of rhodopsin phosphorylation. *J Biol Chem*. 1996;271:5215-5224.
12. Ohguro H, Ogawa K, Maeda T, et al. Cancer-associated retinopathy induced by both anti-recoverin and anti-hsc70 antibodies in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:3160-3167.
13. Maeda T, Maeda A, Maruyama I, et al. Mechanisms of photoreceptor cell death in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:705-712.
14. Cohen RG, Rizzo J 3rd, Lou P. New developments in cancer-associated retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1997;37:233-250.
15. Bazhin AV, Savchenko MS, Shifrina ON, et al. Recoverin as a paraneoplastic antigen in lung cancer: the occurrence of anti-recoverin autoantibodies in sera and recoverin in tumors. *Lung Cancer*. 2004;44:193-198.