

## 小細胞肺癌に合併した亜急性感覚神経障害の1例

服部健史<sup>1</sup>・河津隆文<sup>1</sup>・横内 浩<sup>1</sup>・  
山崎浩一<sup>1</sup>・西村正治<sup>1</sup>

**要旨**—— **背景**。小細胞肺癌に合併する亜急性感覚神経障害 (SSN) はまれである。 **症例**。71歳、女性。1年前から歩行時のふらつきと異常知覚が徐々に増悪したため、当院神経内科を受診した。感覚神経障害に加え、pro-GRPの高値と胸部CTで左肺門に腫瘤性病変を認めた。胸腔鏡下腫瘍生検を施行し、限局型小細胞肺癌と診断した。抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体は陰性であった。感覚神経障害を呈する明らかな原因疾患が他に認められず、小細胞肺癌に合併したSSNと判断した。放射線化学同時併用療法を施行し、腫瘍の縮小を認めたが、神経症状は不変である。 **結論**。SSNを合併する小細胞肺癌ではしばしば神経症状が先行する。このため、原因が明らかでない感覚神経障害を認めた場合、小細胞肺癌を含めた悪性腫瘍の存在を念頭に置くことが重要であると考えられた。(肺癌, 2006;46:769-773)

**索引用語**—— 小細胞肺癌, 傍腫瘍性神経症候群, 亜急性感覚神経障害, 抗神経細胞抗体, 化学放射線療法

## A Case of Subacute Sensory Neuropathy Complicated by Small Cell Lung Cancer

Takeshi Hattori<sup>1</sup>; Takafumi Kawazu<sup>1</sup>; Hiroshi Yokouchi<sup>1</sup>;  
Koichi Yamazaki<sup>1</sup>; Masaharu Nishimura<sup>1</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. Subacute sensory neuropathy (SSN) complicated with small cell lung cancer (SCLC) has rarely been reported. **Case**. A 71-year-old woman presented with a 1-year history of gradually worsening stagger when walking and paresthesia. In addition to sensory neuropathy, elevated pro-GRP levels were observed and chest CT revealed a mass in the hilum of the left lung. Localized SCLC was diagnosed after video-assisted thoracic surgical biopsy. Testing for anti-Hu, anti-Yo and anti-Ri serum antibodies yielded negative results. No other causes of sensory neuropathy were found, and it was thought that SCLC was complicated by SSN. The tumor shrank after chemoradiotherapy, but neurological symptoms remained unchanged. **Conclusion**. In cases of SSN complicating by SCLC, neurological symptoms often precede the diagnosis of SCLC. The underlying tumor should thus be suspected in cases involving sensory neuropathy of unknown cause. (*JJLC*. 2006;46:769-773)

**KEY WORDS**—— Small cell lung carcinoma, Paraneoplastic neurological syndrome, Subacute sensory neuropathy, Anti-neuronal antibody, Chemoradiotherapy

### はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (Paraneoplastic Neurologic Syndrome: PNS)は腫瘍の転移, 圧迫, 浸潤などの直接的効

果ではなく, 遠隔効果として神経症状をきたすものとされ, 悪性腫瘍の存在以外に明らかな神経障害の原因疾患を認めないものである.<sup>1,2</sup> 今回我々は, 小細胞肺癌に合併した亜急性感覚神経障害 (Subacute Sensory Neuropa-

<sup>1</sup> 北海道大学第1内科.

別刷請求先: 服部健史, 北海道大学第1内科, 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目.

<sup>1</sup>First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan.

Reprints: Takeshi Hattori, First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Kita 15 Jou, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan.

Received May 15, 2006; accepted September 6, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Findings on Admission

< CBC >		< Chemistry >		< Serology >	
WBC	6200/ $\mu$ l	TP	8.2 g/dl	RF	8.5 > IU/l
neu.	56.5%	ALB	4.7 g/dl	ANA	$\times 160$ $\uparrow$
lym.	32.1%	T-Bil	0.4 mg/dl	Anti-SS-A Ab	5 >
mon.	5.2%	AST	23 IU/l	Anti-SS-B Ab	5 >
eos.	5.6%	ALT	20 IU/l	C-ANCA	10 > IU
bas.	0.6%	ALP	244 IU/l	P-ANCA	10 > IU
RBC	$367 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	193 IU/l	Anti-Hu Ab	(-)
Hb	10.9 g/dl $\downarrow$	$\gamma$ -GTP	15 IU/l	Anti-Yo Ab	(-)
Ht	31.9%	Cr	0.6 mg/dl	Anti-Ri Ab	(-)
PLT	$21.9 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	14 mg/dl	< Tumor Marker >	
< ESR >		Na	137 mEq/l	NSE	10.21 ng/ml $\uparrow$
ESR	20 mm/h	K	4.5 mEq/l	pro-GRP	270.9 pg/ml $\uparrow$
		Cl	98 mEq/l	CEA	7.0 ng/ml $\uparrow$
		CRP	0.24 > mg/dl	SCC	0.9 ng/ml

thy:SSN)の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：71歳，女性。

主訴：歩行時ふらつき，四肢の異常知覚。

現病歴：2004年9月頃から歩行時のふらつきを自覚し，同年12月には四肢の異常知覚が出現した。その後2005年9月頃より徐々に異常知覚が増悪したため，当院神経内科に入院となった。感覚神経障害に加え，pro-GRP高値，左肺門部に腫瘍性病変を指摘され当科紹介となった。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙：なし。飲酒：機会飲酒。アレルギー(-)。輸血歴(-)。

入院時現症：身長159cm，体重50kg。血圧118/76mmHg。脈拍76/分，整。体温36.6°C。胸部聴診上異常なし。腹部は平坦で軟，圧痛なく，腫瘤も触知しなかった。表在リンパ節を触知せず。神経学的には筋力低下は認めず全般性腱反射減弱を認めた。両手掌と両足において，非対称性に右側四肢遠位優位の異常知覚・触覚・温痛覚の低下を認めた。両下肢振動覚低下を認めた。Romberg試験陽性，Mann試験陽性であった。

一般検査所見 (Table 1)：軽度の正球性正色素性貧血を認める以外には，検尿，末梢血，血清，生化学検査上異常を認めなかった。血清学的には，抗核抗体が陽性であったが各種自己抗体は陰性であり，感覚神経障害の原因となるような膠原病や血管炎などを示唆する所見を認めなかった。抗Hu抗体，抗Yo抗体，抗Ri抗体は陰性であった。腫瘍マーカーではNSE (10.21 ng/ml)，CEA

(7.0 ng/ml)，pro-GRP (270.9 pg/ml)の上昇を認めた。

胸部X線写真 (Figure 1A)：ごく軽度の左肺門部の拡大を認める。

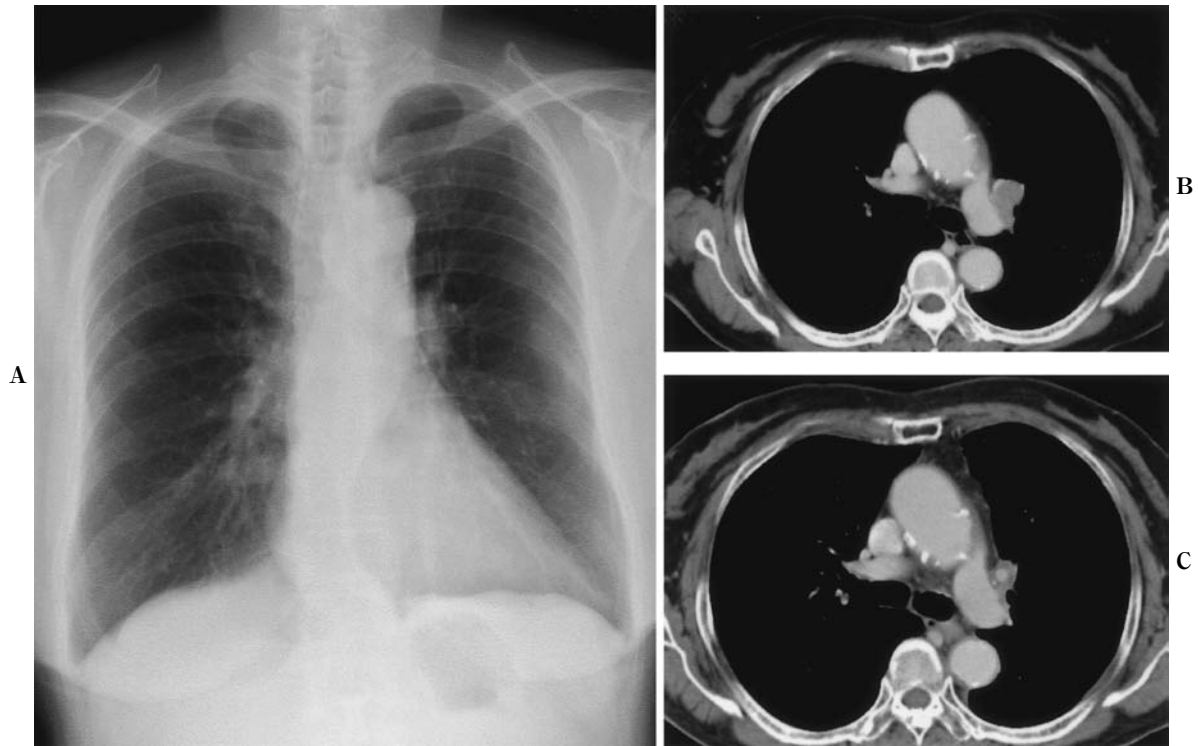
胸部CT (Figure 1B)：左肺門部に長径32mmの腫瘍性病変を認めた。肺動脈に接していたが，浸潤の有無は明らかではなかった。

脳MRI：明らかな異常所見なし。

体性感覚誘発電位：末梢において波形が検出されなかった。

末梢神経伝導速度：両側尺骨神経の知覚電導速度でConduction Blockを認めた。運動神経伝導速度は異常なし。

入院後経過：pro-GRP高値と腫瘍性病変の存在から小細胞肺癌を疑った。CT上肺野に原発を示唆する所見なく，気管支鏡検査でも可視範囲に異常を認めなかったために胸腔鏡下腫瘍生検を施行した。腫瘍は肺動脈に強く癒着していたことから全摘は不可能と判断され，腫瘍組織のサンプリングのみで手術を終了した。病理組織所見 (Figure 2A, 2B)ではN/C比が大きくHyper-Chromaticな細胞集団を認め，小細胞癌と診断された。免疫染色上TTF-1が陽性であった。脳MRI，胸腹部CT，骨シンチグラム，FDG-PETでは遠隔転移を示唆する所見を認めず，限局型小細胞肺癌と診断した。神経症状については神経学的所見と電気生理学的検査から末梢性の感覚神経障害と判断し，小細胞肺癌以外に明らかな原因疾患を認めなかったことから，傍腫瘍性のSSNと診断した。その後，放射線化学同時併用療法 (Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 3, 5) 及び胸部放射線照射 50 Gy/25 Fr) を施行した。有害事象としてCisplatin投与日に動悸と胸部圧迫感が出現し，発作性心房細動を認めた。心房細動は半日で自然軽快したが点滴に



**Figure 1.** A) Chest radiography demonstrating slight enlargement of the left hilum. B) Chest CT showing a mass 32 mm in diameter in the left hilum. C) The size of the mass was reduced after chemoradiotherapy.

よる水分負荷が原因と考えられたため、2コース目以降は Cisplatin を Carboplatin (Area Under Curve = 4.5) に変更し、化学療法を継続した。Grade 4 の好中球減少、血小板減少を認めたが、それ以外の明らかな有害事象は認めなかった。合計3コースを終えた時点で、標的病変の左肺門部腫瘍が40%の縮小を認めた (Figure 1C)。合計4コース施行して有効 (Partial Response : PR) の評価となった。NSE, pro-GRP の値は正常化した。治療開始から25週経過しているが、再発なく神経症状は不変である。

## 考 察

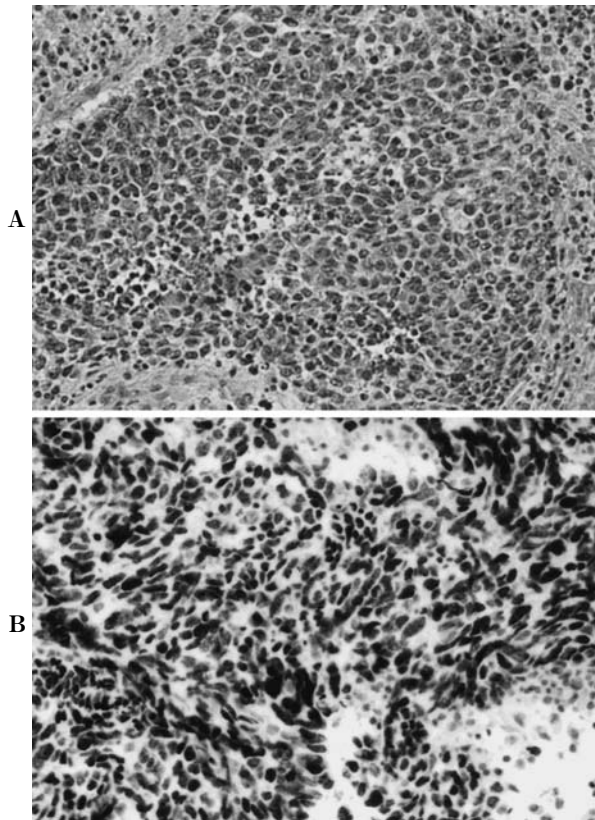
PNS の臨床型としては Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS)、辺縁系脳炎、小脳変性症、脳脊髄炎、SSN などがある<sup>35</sup> が、SSN を合併した悪性腫瘍の報告はまれである。本邦では、平成7年の厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班の調査によると SSN を合併する悪性疾患のうち、小細胞肺癌が28%、非小細胞肺癌が13%、胃癌が20%であるとされている。<sup>6</sup> 一方 Camerlingo らは18例の悪性腫瘍に合併した SSN の内訳として、肝臓癌が4例、膀胱癌3例、悪性リンパ腫3例、前立腺癌2例、小細胞肺癌2例、乳癌、膵臓癌、下顎腺癌、骨肉腫がそれぞれ1例であったと報告した。<sup>7</sup>

我々が検索した範囲ではこれまでに本邦で15例の SSN 合併小細胞肺癌の症例報告がある (Table 2)。<sup>8,9</sup> 多くは辺縁系脳炎や小脳変性症など中枢性の病変を併発しており、末梢性の SSN 単独例は9例であった。

SSN の診断については明確なものはない。本症例では抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体などの抗神経細胞抗体は陰性であったが、膠原病や血管炎、糖尿病性ニューロパチー、代謝・中毒など、感覚神経障害をきたし得る明らかな原因を認めないことから、除外診断で SSN と診断した。

SSN の症例でよく認められる抗 Hu 抗体は、1985年 Graus らによって初めて報告された。<sup>10</sup> 小細胞肺癌で認められることが多いが、その他前立腺癌、副腎癌、軟骨粘液腫、肺腺癌、神経芽腫などでも認められたという報告もある。<sup>11</sup> 抗 Hu 抗体は神経細胞の核蛋白に対する IgG 抗体で分子量 35~40 kDa の神経細胞核蛋白抗原と反応する。脳脊髄末梢神経に存在する Hu 抗原が癌細胞にも存在するため、自己免疫反応により神経障害が出現するとされている。

抗 Hu 抗体が陽性であった PNS の臨床型は多彩な神経症状が報告されているが、感覚神経障害の頻度が最も高いとされ、多くは神経症状出現が腫瘍発見に先行する。<sup>11,12</sup> Molinuevo らは感覚神経障害症例における悪性



**Figure 2.** A) Hematoxylin-eosin staining of specimen from video-assisted thoracic surgical biopsy shows small-cell carcinoma ( $\times 100$ ). B) Positive immunohistochemical staining for TTF-1 ( $\times 100$ ).

疾患の有無と抗 Hu 抗体との関連性を検討し、抗 Hu 抗体陽性患者 41 例中 40 例 (98%) に SSN を認め高い陽性的中率を示している。<sup>13</sup> しかし SSN 患者 49 例中のうち 9 例 (18%) は抗 Hu 抗体が陰性であり、<sup>13</sup> 少なからず本症例のように抗 Hu 抗体陰性の症例も存在すると考えられる。一方、抗 Hu 抗体以外の神経細胞抗体が SSN の発症に関与している可能性を示唆する報告もある。吾妻らは抗 Hu 抗体陰性の SSN 患者血清中に、ラットの末梢神経組織上では 29 kD の抗原と反応する IgM 抗体が存在することを証明しているが、<sup>14</sup> 今後さらなる検討が必要であろう。

治療効果については、平成 7 年の厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班の報告によると、種々の悪性腫瘍に合併した SSN 47 例のうち 9 例が悪性腫瘍に対する治療によって神経症状の改善を認めたと報告<sup>6</sup> されている。小細胞肺癌に合併した SSN の治療効果としては Grisold らが 22 症例のうち神経症状の改善を認めたのはわずか 3 例であったと報告している。<sup>15</sup>

本邦では我々が検索した小細胞肺癌に合併した SSN 15 例のうち、神経症状が改善したのはわずか 2 例である。<sup>8,9</sup> そのうち 1 例は腫瘍に対する治療効果が不明だがもう 1 例は著効 (Complete Response : CR) の効果判定がなされている。また有効 (Partial Response : PR) の効果判定が得られた 1 例では神経症状の悪化を認めており、良好な結果を得られていない症例の方が多くと考え

**Table 2.** Cases of Subacute Sensory Neuropathy with Small Cell Lung Cancer Reported in Japan References

No.	Author	Year	Sex	Age	CNS involving	Treatment	Response	Neurological symptom	Anti-Hu antibody	Survival time
1	Namikawa T.	1980	M	66	-	CT+RT	unknown	worse	unknown	14 months
2	Ohnishi A.	1986	M	71	+	unknown	unknown	worse	unknown	29 months
3	Inoue Y.	1989	F	53	+	CT	unknown	no change	unknown	unknown
4	Nemoto H.	1992	M	61	+	Operation	unknown	no change	unknown	unknown
5	Muta Y.	1992	F	63	-	CT	unknown	no change	unknown	unknown
6	Yoshioka R.	1992	M	73	-	CT+RT	unknown	no change	positive	8 months
7	Yoshioka R.	1993	M	67	+	CT	unknown	no change	negative	8 months
8	Azuma A.	1995	M	62	-	CT+RT	PR	worse	negative	unknown
9	Matsumoto S.	1995	M	75	-	CT+RT	unknown	unknown	unknown	unknown
10	Okishio K.	1996	M	60	-	CT	CR	no change	positive	unknown
11	Nakamura N.	1996	M	63	+	-	-	no change	positive	9 months
12	Aoshima H.	1997	F	64	-	CT+RT	CR	no change	unknown	unknown
13	Suzuki M.	2001	M	66	-	CT+RT	CR	improve	positive	unknown
14	Fujimoto S.	2002	M	71	+	CT	unknown	worse	positive	13 months
15	Hiasa Y.	2003	M	58	+	CT	unknown	improve	positive	unknown
16	Present case	2006	F	71	-	CT+RT	PR	no change	negative	6 months +

CNS: Central Nerve System involving, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, PR: Partial Response, CR: Complete Response.



られる。いずれの報告も血漿交換療法, 大量 $\gamma$ グロブリン療法, ステロイド剤などの投与が行われている症例があり, 腫瘍に対する治療による神経症状への正確な影響は明らかではない。

本症例でも神経症状の改善に乏しく, その背景には神経症状出現が腫瘍発見に約1年先行し長期にわたったため, 一度障害された神経細胞の再生が難しいこと, 治療効果が不十分であったために神経障害が持続していることなどが考えられた。

## 結 論

小細胞肺癌に合併したSSNの症例を経験した。SSNを合併する小細胞肺癌ではしばしば神経症状が先行する。このため, 原因が明らかでない感覚神経障害を認めた場合, 小細胞肺癌を含めた悪性腫瘍の存在を念頭に置くことが重要であると考えられた。

謝辞: 感覚神経障害について御高配いただいた北海道大学病院神経内科の相馬広幸先生に深謝いたします。

本論文の要旨は, 第91回日本呼吸器学会北海道支部会で発表した。

## REFERENCES

- Henson RA, Urich H. Paraneoplastic disorders. In: Henson RA, Urich H, eds. *Cancer and the nervous system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1982:314-345.
- Posner JB. *Neurologic complications of cancer*. Philadelphia: FA Davis Company; 1995:353-385.
- 田中正美, 田中恵子. 傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー. 諏訪康夫, 編集. 免疫症候群(上巻). 大阪: 日本臨牀社; 2000:68-72.
- 朝比奈正人, 服部孝道. 傍腫瘍性辺縁脳炎. 諏訪康夫, 編集. 神経症候群 IV. 大阪: 日本臨牀社; 2000:333-336.
- 中野亮一, 田中恵子. 傍腫瘍性小脳変性症. 諏訪康夫, 編集. 神経症候群 IV. 大阪: 日本臨牀社; 2000:337-340.
- 平成7年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班傍腫瘍性神経症候群プロジェクトグループ. 本邦における傍腫瘍性神経症候群のアンケートによる実態調査. 臨床神経学. 1997;37:93-98.
- Camerlingo M, Nemni R, Ferraro B, et al. Malignancy and sensory neuropathy of unexplained cause: a prospective study of 51 patients. *Arch Neurol*. 1998;55:981-984.
- Suzuki M, Kimura H, Tachibana I, et al. Improvement of anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy after chemoradiotherapy in a small cell lung cancer patient. *Intern Med*. 2001;40:1140-1143.
- 田島政治, 鎌刈邦彦, 石川浩之, 他. 肺癌の治療により神経症状が改善した傍腫瘍神経症候群の1例. 日本呼吸器学会雑誌. 2003;41:219-222.
- Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*. 1985;35:538-543.
- Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis / sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine*. 1992;71:59-72.
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138-1148.
- Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol*. 1998;44:976-980.
- 吾妻安良太, 栗本太嗣, 石田和之, 他. ラット末梢神経上の29kD抗原に反応するIgM型抗体が認められた腫瘍随伴神経障害を伴った肺小細胞癌の1例. 日本臨牀免疫学会雑誌. 1995;18:241-246.
- Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek U, et al. Antitumour therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97:106-111.