

傍腫瘍性辺縁系脳炎による健忘症状が発見の契機となった 肺小細胞癌の1例

瀧 玲子¹・千葉佐保子¹・杉浦真貴子¹・
返田常広¹・西条直子¹・吉澤正文¹

要旨—— **背景**. 傍腫瘍性神経症候群の一病型である傍腫瘍性辺縁系脳炎は、悪性腫瘍の稀な合併症であり、神経症状が先行することが多く、診断困難な場合が多い。**症例**. 64歳男性。急速に健忘が出現したため来院した。脳MRI T2強調画像、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 像にて両側海馬に高信号域を認め、辺縁系脳炎が疑われた。原因を精査し、同時期の胸部CTで右肺S⁸に腫瘤影を認め、気管支鏡検査にて肺小細胞癌 cT2N2M0, stage IIIA 限局型と診断した。健忘については傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断した。抗Hu抗体は陰性であった。化学療法と胸部放射線照射療法を同時併用し腫瘍の縮小を認め(partial response: PR)、健忘症状もある程度改善した。発症後23ヶ月までPRを維持している。**結論**. 本症例での傍腫瘍性辺縁系脳炎では、早期診断・治療及び抗Hu抗体が陰性であったことなどが症状の改善につながった要因と考えられる。原因不明の神経症状をみた場合、傍腫瘍性神経症候群である可能性も念頭に置き悪性腫瘍の有無を精査することが重要である。(肺癌. 2008;48:202-208)

索引用語—— 傍腫瘍性辺縁系脳炎, 肺小細胞癌, 傍腫瘍性神経症候群, 抗Hu抗体

A Case of Small Cell Lung Cancer Associated with Memory Loss Due to Paraneoplastic Limbic Encephalitis

Reiko Taki¹; Sahoko Chiba¹; Makiko Sugiura¹;
Tsunehiro Sorita¹; Naoko Saijo¹; Masafumi Yoshizawa¹

ABSTRACT—— **Background**. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE), one of the paraneoplastic neurological syndromes (PNS), is a rare complication of cancer. However, its diagnosis is difficult because neurological symptoms usually precede the detection of the underlying cancer. **Case**. A 64-year-old man was admitted to our hospital because of progressive memory loss. T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MR images revealed bilateral hippocampal abnormalities, and were compatible with limbic encephalitis. Further examinations revealed a mass in the right S⁸ on chest CT, and bronchoscopic examination led to a diagnosis of small cell lung cancer (cT2N2M0 stage IIIA, limited disease) with PLE without evidence of anti-Hu antibody. He was treated with concurrent chemoradiotherapy, leading to a partial response of the tumor, and his memory loss was alleviated. He is doing well without exacerbation for 23 months after the onset of the symptoms. **Conclusion**. We suppose the early diagnosis and treatment, as well as absence of the anti-Hu antibody contributed to the improvement of neurological symptoms. Therefore, when we see a case with some neurological symptoms of unknown origin, we should take PNS into account. (*JJLC*. 2008; 48:202-208)

¹武蔵野赤十字病院呼吸器科。
別刷請求先：瀧 玲子，武蔵野赤十字病院呼吸器科，〒180-8610
東京都武蔵野市境南町1-26-1。

¹Department of Respiratory Medicine, Musashino Red Cross
Hospital, Japan.

Reprints: Reiko Taki, Department of Respiratory Medicine,
Musashino Red Cross Hospital, 1-26-1 Kyonan-cho, Musashino-shi,
Tokyo 180-8610, Japan.

Received January 16, 2008; accepted March 12, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — Paraneoplastic limbic encephalitis, Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurological syndrome, Anti-Hu antibody

はじめに

悪性腫瘍に合併する神経障害のうち、腫瘍の直接浸潤や転移によらない疾患群があり、傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) と総称されている。今回我々は、健忘症状で発症し PNS の病型の 1 つである傍腫瘍性辺縁系脳炎 (paraneoplastic limbic encephalitis : PLE) と診断した肺小細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：健忘。

既往歴：12 歳：虫垂炎，54 歳：急性硬膜下血腫 (後遺症なし)，64 歳：高血圧。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：40 本/日×40 年。

現病歴：2005 年 11 月，数十分前の会話や出来事を憶えられず同じ話を繰り返すようになったため，3 日後当院脳神経外科を受診し，健忘の精査目的にて入院となった。健忘症状は進行し，脳 MRI T2 強調画像，fluid attenu-

ated inversion recovery (FLAIR) 像にて両側海馬に高信号域を認めたため，辺縁系脳炎が疑われ，神経内科転科となった。原因精査で施行した胸部 X 線，CT にて右肺門部腫瘍影を認め，腫瘍マーカーで ProGRP 100 pg/ml と高値を呈したことから，肺小細胞癌及び PNS による辺縁系脳炎を強く疑い，さらなる精査・加療目的にて当科転科となった。また，3 ヶ月間で 10 kg の体重減少を認めていた。

入院時現症：身長 168 cm，体重 60 kg，体温 36.6℃，脈拍 60/分・整，血圧 148/62 mmHg，意識清明，表在リンパ節触知せず，呼吸音清，心音純，腹部平坦・軟，肝・脾・腎触知せず，四肢浮腫なし。

神経学的所見：数年間にわたる逆行性健忘と順行性健忘あり，長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 15 点で基準の 20 点より低値，脳神経系に異常を認めず，小脳失調なし，四肢筋力低下なし，深部腱反射正常，感覚異常なし。身体的には無症状だったが，健忘のために通常の社会活動はできず performance status (PS) は，1 度と判断した。

入院時検査所見 (Table 1) : Hb 12.3 g/dl と軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーでは ProGRP 100 pg/ml と高値，

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7400/ μ l	TP	6.6 g/dl	CRP	0.11 mg/dl
Seg	66.7%	Alb	3.7 g/dl	ANA	×40
Eo	0.4%	BUN	11.8 mg/dl	Anti-SSA Ab	(+)
Baso	0.4%	Cr	0.69 mg/dl	Anti-SSB Ab	(-)
Lym	28%	Na	142 mEq/l	VZV IgM	(-)
Mo	4.5%	K	3.5 mEq/l	VZV IgG	(+)
RBC	399×10^4 / μ l	Cl	106 mEq/l	HSV IgM	(-)
Hb	12.3 g/dl	UA	3.5 mg/dl	HSV IgG	(+)
Ht	36.3%	Ca	8.6 mg/dl	EBV VCA IgM	(-)
Plt	21.6×10^4 / μ l	AST	14 U/l	EBV VCA IgG	(+)
		ALT	11 U/l	Anti Hu Ab	(-)
		LDH	155 U/l		
		ALP	152 U/l	Cerebrospinal fluid	
		T.Bil	0.8 mg/dl	total cell	18/mm ³
		Glu	153 mg/dl	Mo	18/mm ³
				Poly	0/mm ³
		Tumor markers		protein	38 mg/dl
		CEA	2.8 ng/ml	glucose	81 mg/dl
		NSE	4.6 ng/ml	Cl	130 mEq/l
		ProGRP	100 pg/ml	HSV-DNA	(-)

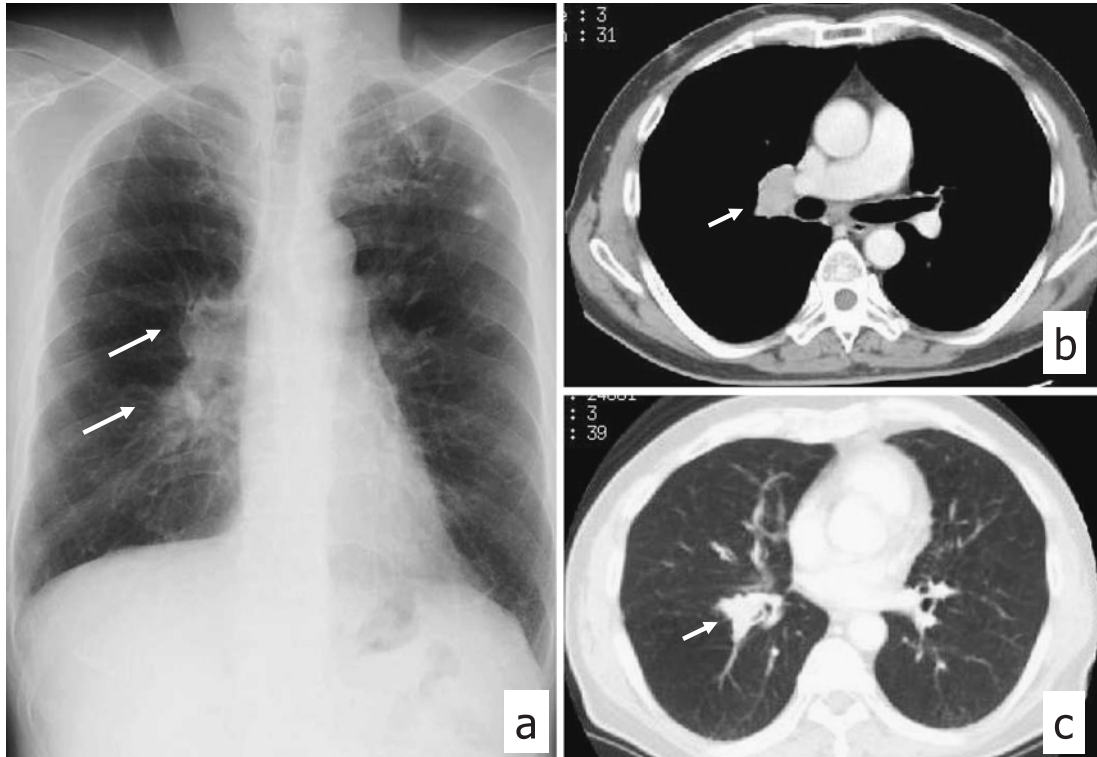


Figure 1. Chest radiograph on November, 2005 (on admission) shows right hilar lymphadenopathy (arrows), and small nodular shadows in the left upper lung field (a). Chest CT scans on November, 2005 (on admission) show right hilar and subcarinal lymphadenopathy (b), and a mass in the right S⁸ (c).

髄液検査では蛋白は正常，細胞数は単核球数 18 個/mm³と軽度増加を認めた。また，血清の抗 Hu 抗体は陰性であった。免疫血清では各種自己抗体は陰性，各種ウイルス抗体はいずれも既感染パターンを呈した。

画像所見：胸部 X 線では右肺門部に腫瘤影を認め，また左上肺野に陳旧性肺結核と考えられる結節影を認めた (Figure 1a)。胸部 CT では，右肺門と気管分岐下のリンパ節腫大を認め，右 S⁸ に腫瘤影を認めた (Figure 1b, 1c)。脳 MRI では T2 強調像，FLAIR 像で両側海馬周辺に高信号域を認めたが，ガドリニウム造影像にて腫瘍性病変は認めなかった (Figure 2)。

入院後経過：気管支鏡検査を施行し，右下葉 B⁸ 入口部に隆起性病変を認めた。同部位で施行した擦過細胞診にて，class V 肺小細胞癌と診断した (Figure 3)。腹部造影 CT，骨シンチグラムにて他臓器に転移を認めず，病期は cT2N2M0 stage IIIA 限局型と診断した。また健忘については，急性の発症であり，脳 MRI にて海馬に高信号域を認めること，ウイルス感染，自己免疫疾患の存在が否定的であること，肺小細胞癌が存在することから，PLE と診断した。

治療は，肺小細胞癌に対して，シスプラチンとエトポ

シドによる化学療法と胸部放射線照射（加速多分割照射：1.5 Gy×2 回/日で計 45 Gy）の同時併用を施行した。2006 年 1 月，胸部放射線照射及び化学療法 2 コース終了時に腫瘍の縮小を認め (PR) (Figure 4)，健忘も HDS-R 15 点から 21 点に改善し，脳 MRI では海馬の高信号はやや減弱した (Figure 5b)。その後化学療法を計 5 コース施行し，PR を維持している。5 コース終了後の胸部 X 線・CT では放射線肺炎像が出現しているが，腫瘍は著明に縮小している (Figure 6)。脳 MRI では海馬の高信号は減弱し (Figure 5c)，HDS-R は 27 点に改善した。発症後 23 ヶ月まで再増悪を認めていない。

考 察

PLE は側頭葉内側部の海馬・扁桃体を主病変とする亜急性脳炎であり，記憶力障害，うつ・幻覚・人格変化などの精神症状，けいれん発作などを呈し，数日から数週間の経過で進行する。随伴する悪性腫瘍の約 40% が肺小細胞癌で，神経症状が腫瘍発見に先行するものが約 60% と多く，神経症状発症後平均約 3.5 ヶ月で腫瘍が発見されている。¹ 診断は，悪性腫瘍の存在，神経症状，脳 MRI あるいは髄液や脳波所見，そして他の原因の除外に

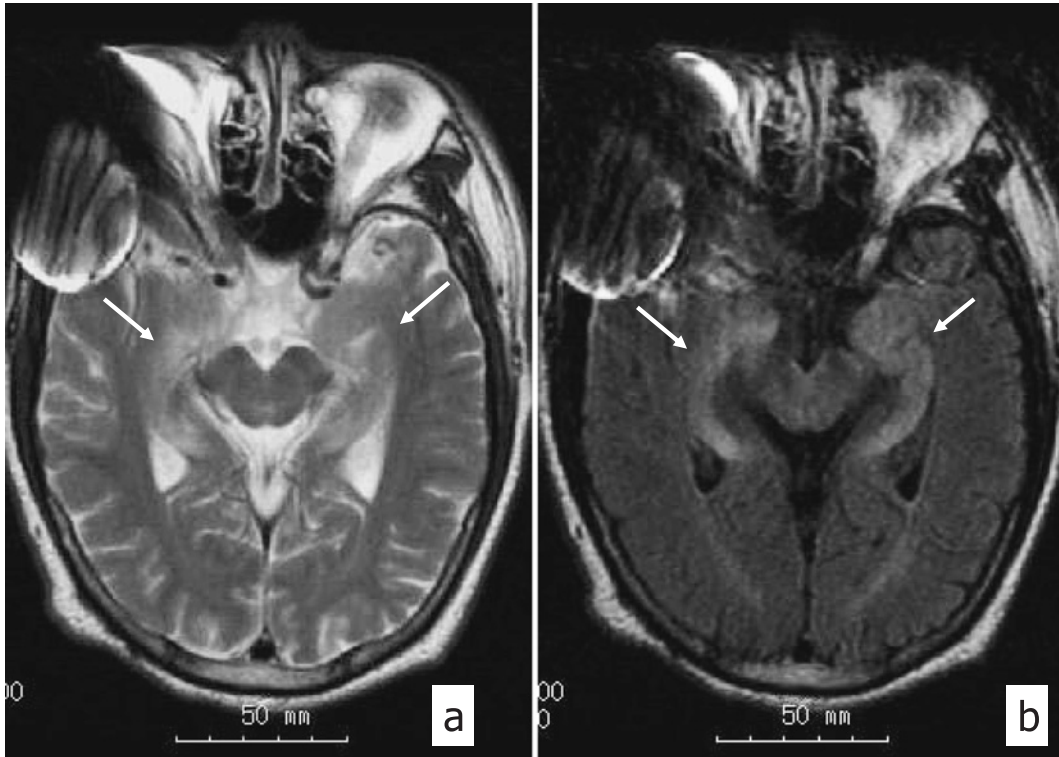


Figure 2. T2-weighted (a) and FLAIR (b) axial MR images on November, 2005 (on admission) reveal high intensity signal in bilateral hippocampal lesions (arrows).

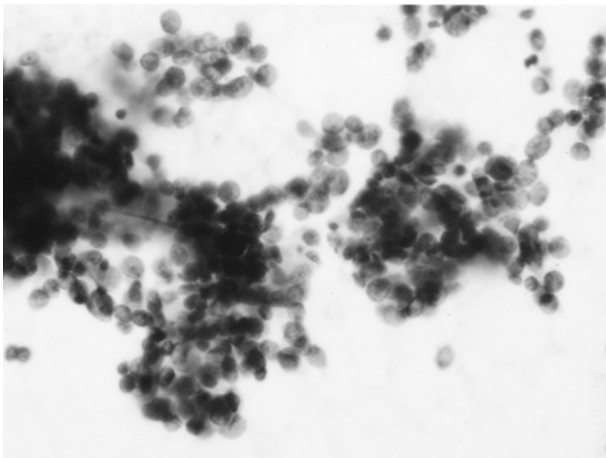


Figure 3. Transbronchial brushing cytology shows small cell lung cancer. The small and round tumor cells have scant cytoplasm, fine granular nuclear chromatin with inconspicuous nucleoli (Papanicolaou stain, $\times 40$).

よってなされるが、診断は困難な場合もある。また、肺小細胞癌に伴う PLE では 50% 以上に抗神経細胞抗体の一つである抗 Hu 抗体が認められるとされており、診断

に有用である。発症機序として、腫瘍と神経細胞に共通の抗原に対する自己免疫機序が考えられているが、不明な点が多い。関連する悪性腫瘍に対する治療が最も効果的とされているが、神経症状が十分に改善することは稀である。

本症例では、肺小細胞癌に対する抗腫瘍剤及び放射線治療により腫瘍の縮小を認めるとともに、神経症状つまり健忘症状も徐々に改善を認めた。その要因として、次のような可能性が考えられる。第 1 に早期診断・治療ができたことが挙げられる。本症例では、健忘が数日間で急速に進行して発症したため、症状発現後 3 日という早期に受診、入院となった。症状と脳 MRI 所見から辺縁系脳炎が疑われ、原因精査の結果、神経症状の発症とほぼ同時期に肺小細胞癌を診断され、約 3 週間には抗腫瘍剤による化学療法が開始された。一般に PNS は治療抵抗性であることが多いが、その中で PLE は、比較的治療に反応することが多いとされており、主として抗腫瘍治療により 29~44% にある程度の神経症状の改善がみられたとの報告がある。²³ また、神経症状の改善がみられた症例の多く (88%) は早期の限局型腫瘍であったとされており、³ 腫瘍の早期発見が腫瘍のコントロールのみならず神経症状の改善にも関連があると考えられる。

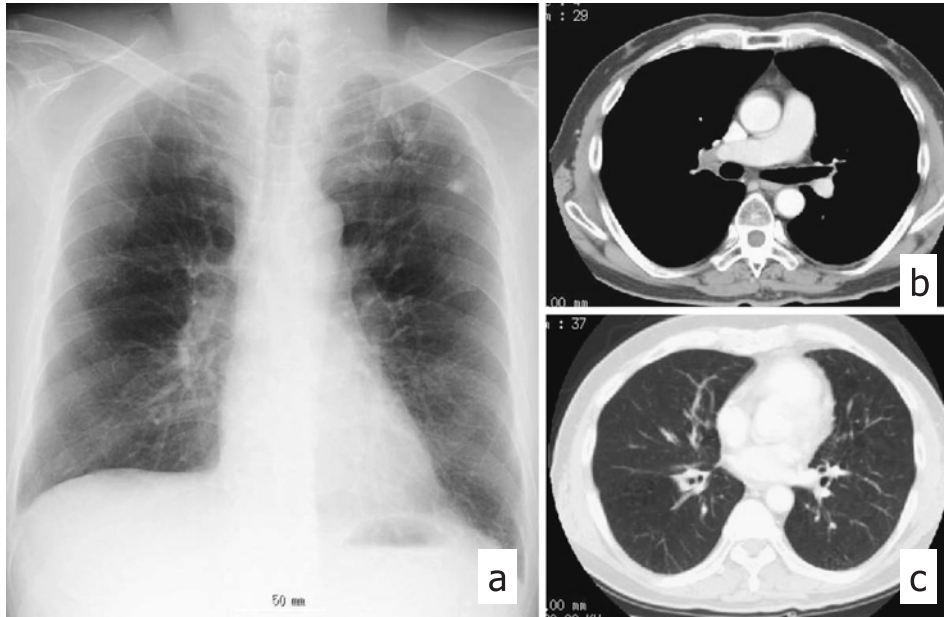


Figure 4. Chest radiograph (a) and chest CT scans (b, c) during chemoradiotherapy on January, 2006 show apparent reduction in tumor size.

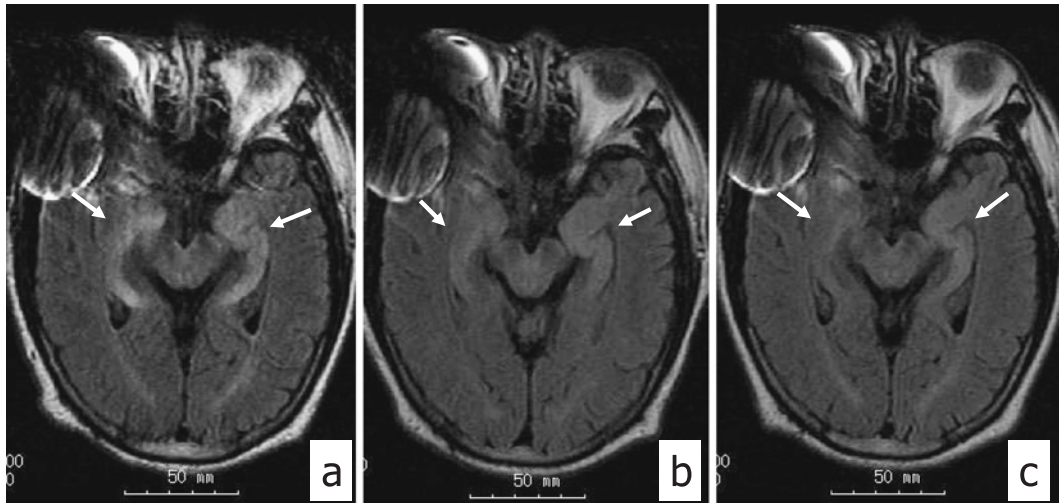


Figure 5. FLAIR axial MR images on November, 2005 (on admission) (a), on January, 2006 (b) and October, 2006 (c) reveal the bilateral hippocampal lesions become less detectable after chemotherapy.

第2に、抗Hu抗体が陰性であったことが神経病変の改善と関連していると考えられる。前述したように、抗Hu抗体は肺小細胞癌に伴うPLEの50%以上に認められ、一方抗Hu抗体陽性のPNS全体ではその94%が肺小細胞癌に伴うものとされ、肺小細胞癌との関連が強い。Alamowitchら⁴は、肺小細胞癌に伴うPLEでは、抗Hu

抗体陽性例と陰性例とではその神経症状と経過に違いがあると報告している。すなわち、抗Hu抗体陽性例では、進行により辺縁系以外の神経病変を合併し、治療に反応せず神経症状が改善しないものが多いのに対し、抗Hu抗体陰性例では病変が辺縁系に限局し、腫瘍の治療により、神経症状が改善しやすいといわれている。本症例は、

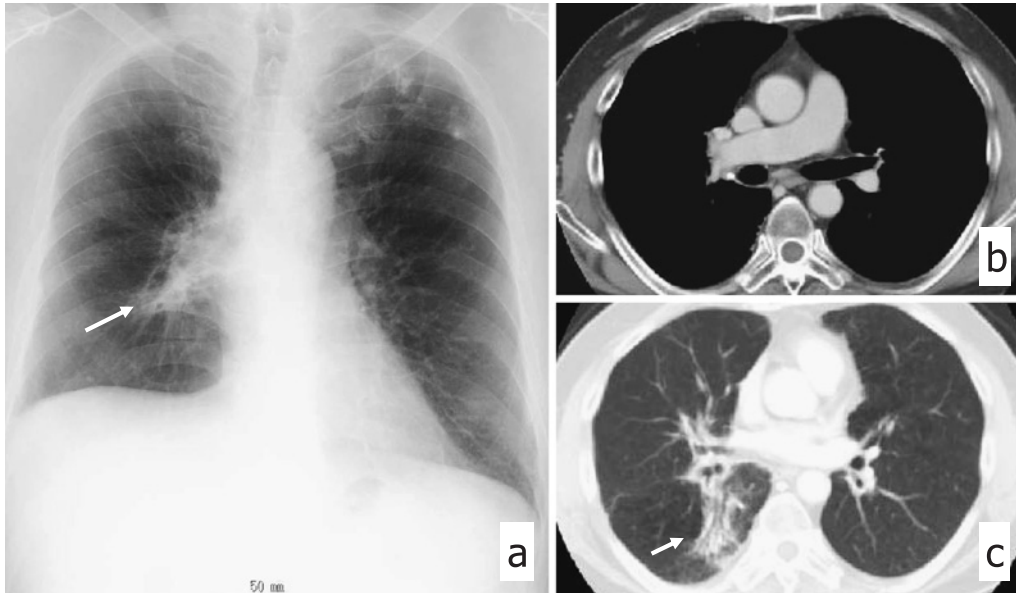


Figure 6. Chest radiograph (a) and chest CT scans (b, c) after chemoradiotherapy on October, 2006 show significant reduction in tumor size, and appearance of radiation-related pneumonitis (arrows).

血清中の抗 Hu 抗体が陰性で、病変は初発時、その後の経過を含めて辺縁系に限局しており、これまでの神経症状改善報告例と合致する特徴であった。

また、PLE で認める他の抗神経抗体の中で、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体、抗 glutamate receptor epsilon2 (GluR ϵ 2) 抗体の陽性例では、腫瘍治療や免疫療法による神経症状の治療反応性が良好とされている。¹⁵ これらの抗体は、抗 Hu 抗体などの細胞内抗原に対する自己抗体と異なり、細胞膜抗原に対する自己抗体であり、このことが治療反応性にも関与していると考えられている。我々の症例では検査できなかったが、特に抗 VGKC 抗体陽性例は肺小細胞癌でも報告されており、神経症状が改善した経過から推測して陽性であった可能性がある。

以上のように、肺小細胞癌に限局型で PLE の発症とほぼ同時という早期に診断され、他の神経病変を合併せず、また抗 Hu 抗体が陰性であったことが神経症状改善に関与したと考えた。

PLE の診断については、病初期には腫瘍が発見されない場合があり、診断を確定することが容易でないことがしばしばある。特に、抗 Hu 抗体が陰性で、脳 MRI でも異常所見を認めない場合、さらに診断は困難となる。PLE に関連する抗神経細胞抗体は前述したものの他に抗 Ta 抗体、抗 Ma 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 CV2 抗体、などがあり、これら抗体の検索が早期診断につながる可能性がある。また画像診断では脳 MRI が有用であるが、

MRI で所見を認めるのは 56~71% 程度であり、²⁴ 特に初期には MRI で異常を呈しないことがある。これまでに、MRI で所見を認めなかった初期に [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) で側頭葉内側に集積を認めた報告例が複数あり、⁶⁷ 早期診断に有用な場合があると考えられる。我々の症例では FDG-PET を行わずに診断に至ったが、FDG-PET は、辺縁系脳炎の診断のみならず、背景にある腫瘍の検索にも役立つ場合があることから、⁸ PLE を疑ったとき、特に診断困難な場合には、積極的に施行してみる価値があると考えた。

まとめ

健忘症状で発症し、傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断された肺小細胞癌の 1 例を経験した。早期診断・治療が症状の改善につながったと考えられ、原因不明の神経症状をみた場合、傍腫瘍性神経症候群である可能性も念頭に置き、悪性腫瘍の有無を精査することが重要である。

本文の要旨は第 147 回日本肺癌学会関東支部会で報告した。

REFERENCES

1. 田中恵子. 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ. 2007;223:286-290.
2. 酒井宏一郎. 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 神経内科. 2003;58:473-

- 479.
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-1494.
 4. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain*. 1997;120:923-928.
 5. 高橋幸利, 山崎悦子. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. *医学のあゆみ*. 2007;223:271-275.
 6. Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Limbic encephalitis: comparison of FDG PET and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1659-1660.
 7. Fakhoury T, Abou-Khalil B, Kessler RM. Limbic encephalitis and hyperactive foci on PET scan. *Seizure*. 1999;8:427-431.
 8. Rees JH, Hain SF, Johnson MR, Hughes RA, Costa DC, Ell PJ, et al. The role of [¹⁸F] fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 2001;124:2223-2231.