

CASE REPORT

小細胞肺癌に伴い多彩な神経症状を呈した傍腫瘍性脳幹脳炎・
亜急性感覚性ニューロパチーの1例

工藤恭子¹・出水みいる¹・高山浩一¹・
福山 聡¹・田中謙太郎¹・中西洋一¹

Paraneoplastic Brainstem Encephalitis and Subacute Sensory Neuropathy
Presenting Various Neurological Symptoms Associated
with Small Cell Lung Cancer

Kyoko Kudo¹; Miiru Izumi¹; Koichi Takayama¹;
Satoru Fukuyama¹; Kentaro Tanaka¹; Yoichi Nakanishi¹

¹Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Paraneoplastic brainstem encephalitis and subacute sensory neuropathy are included in paraneoplastic neurological syndrome (PNS) and are rarely accompanied by small cell lung cancer. PNS is often difficult to diagnose or to treat them. **Case.** A 71 year-old man presented with syncope, diplopia, blepharoptosis and dysphagia and was admitted to our hospital. Brain MRI was normal. Chest CT showed mediastinal lymphadenopathy. The lymph node biopsy yielded a diagnosis of small cell lung cancer (cT4N2M0, stage IIIB). And as for the neurological symptoms, the presence of a serum anti-Hu antibody supported the diagnosis of paraneoplastic brainstem encephalitis and subacute sensory neuropathy. Platinum-based chemotherapy resulted in partial response but the neurological symptoms deteriorated. **Conclusion.** We reported a case of paraneoplastic brainstem encephalitis and subacute sensory neuropathy accompanied by small cell lung cancer. There are various types of paraneoplastic neurological syndrome, and further studies for the treatment of each neurological symptom are required.

(JLCC. 2009;49:852-856)

KEY WORDS — Paraneoplastic neurological syndrome (PNS), Paraneoplastic brainstem encephalitis, Subacute sensory neuropathy, Small cell lung cancer, Anti-Hu antibody

Reprints: Koichi Takayama, Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan (e-mail: koichi-t@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp).

Received January 7, 2009; accepted May 8, 2009.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌は、傍腫瘍性神経症候群の一病型である傍腫瘍性脳幹脳炎、亜急性感覚性ニューロパチーを稀に合併する。その診断や神経症状に対する治療は困難な場合がある。**症例.** 71歳男性。失神、複視、眼瞼下垂、嚥下障害が出現し入院した。頭部MRIでは異常所見を認めなかった。胸部CTにて縦隔リンパ節腫大を認め、同部位の生検にて小細胞肺癌cT4N2M0, stage IIIBと診断した。抗Hu抗体が陽性であり、神経症状については傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチー

と診断した。化学療法を行い腫瘍縮小効果は認めた(partial response: PR)が、神経症状は増悪した。**結論.** 傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーを合併した小細胞肺癌の症例を経験した。傍腫瘍性神経症候群には様々な病型があり、今後はそれぞれの神経症状に対する治療法についても検討が必要である。

索引用語 — 傍腫瘍性神経症候群、傍腫瘍性脳幹脳炎、亜急性感覚性ニューロパチー、小細胞肺癌、抗Hu抗体

¹九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設。
別刷請求先: 高山浩一, 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設, 〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号(e-mail:

koichi-t@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp).
受付日: 2009年1月7日, 採択日: 2009年5月8日.

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は、腫瘍細胞が神経組織に交差反応する抗原を発現し、それに対して生じた免疫反応が神経組織を攻撃し、神経症状を呈する疾患である。様々な病型に分類され、傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーはその一病型である。今回我々は多彩な神経症状を契機に、傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーを合併した小細胞肺癌と診断され、化学療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：71 歳，男性。

主訴：失神，複視，眼瞼下垂，嚥下障害。

現病歴：2007 年 7 月より，失神発作，物忘れが出現した。2008 年 1 月，複視，眼瞼下垂が出現し，前医にて左動眼神経麻痺と診断された。脳幹機能障害が疑われステロイドパルス療法を施行されたが改善しなかった。2 月より嚥下障害，歩行時ふらつきが出現，ステロイドパルス療法を 2 回施行，その後 prednisolone (PSL) 50 mg/day 投与された。2 月下旬，脳幹機能障害の精査加療目的で当院神経内科に転院した。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。喫煙歴：20 本/日×50 年。

入院時現症：意識清明，長谷川式簡易知能評価スケール 17 点，身長 168 cm，体重 66 kg，血圧 110/70 mmHg，脈拍 80/分，整，体温 36.2℃，表在リンパ節触知せず，呼吸音清，心音異常なし，腹部に異常所見なし，両手足に痺れあり。Performance status (PS) 2, Hugh Jones II.

神経学的所見：脳神経系では瞳孔不同 (右側 2 mm, 左側 4 mm)，左眼対光反射減弱，右優位の眼瞼下垂あり，眼球運動は左眼の内転下転障害，右眼の上転障害があり，複視を全方向に認め，左右の動眼神経麻痺あり。構音正常だが，嚥下障害，右軟口蓋挙上不良を認め，右舌咽神経麻痺あり。咽頭反射は両側低下。舌が右に偏位しており，右舌下神経麻痺あり。運動系では筋力は正常であり，協調運動正常。歩行正常。感覚系では両側四肢の痺れあり，両側下肢振動覚低下，深部腱反射低下を認める。自律神経系では起立性低血圧あり。

入院時検査所見 (Table 1)：血液・生化学検査では異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは ProGRP が 320 pg/ml, CEA は 6.3 ng/ml と高値であった。血清の抗 Hu 抗体が陽性であった。髄液検査所見では，比重，蛋白，糖，細胞数いずれも正常であった。髄液細胞診では悪性細胞を認めなかった。

画像所見：胸部 X 線写真では肺野に異常陰影を認めず，肺門部リンパ節などの腫大も認めなかった (Figure 1)。頭部造影 MRI では脳幹部，その他に異常所見を認めず，上記神経症状をきたす転移性脳腫瘍などの器質的疾患も認めなかった (Figure 2)。胸部 X 線写真では明らかな異常所見を認めなかったものの，ProGRP が高値であったため小細胞癌が疑われ，胸部 CT 検査を施行した。胸部 CT 検査では縦隔 (大動脈弓外側，大動脈下) に複数のリンパ節腫大を認めた (Figure 3)。肺野には異常所見を認めなかった。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査を施行したところ，傍大動脈領域の複数の縦隔リンパ節に FDG の高集積を認めた。集積の程度は高いもので standardized uptake value (SUV) 最大値 5.8 であった。その他の部位には異常集積

Table 1. Laboratory Findings

【Hematology】		【Biochemistry】		【Serology】	
WBC	7610/μl	TP	6.5 g/dl	CRP	0.11 mg/dl
Neu	57.3%	Alb	3.5 g/dl	IL-2 receptor	469 U/ml
Ly	36.8%	BUN	16 mg/dl	CEA	6.3 ng/ml
Mo	5.1%	Cr	0.91 mg/dl	CYFRA	2.9 ng/ml
Eo	0.5%	AST	13 IU/l	ProGRP	320 pg/ml
Ba	0.3%	ALT	27 IU/l	NSE	9.7 ng/ml
RBC	469×10 ⁴ /μl	ALP	192 IU/l	Anti-Hu antibody	(+)
Hb	15.4 g/dl	LDH	163 IU/l	【Cerebrospinal fluid】	
Plt	15.7×10 ⁴ /μl	Na	140 mEq/l	Total cell	2/mm ³
		K	3.9 mEq/l	Mo	100%
		Cl	102 mEq/l	TP	48 mg/dl
		Ca	9.0 mg/dl	Glu	78 mg/dl
		Glu	110 mg/dl	Cl	126 mEq/l
				Cytodiagnosis: negative	(class I)



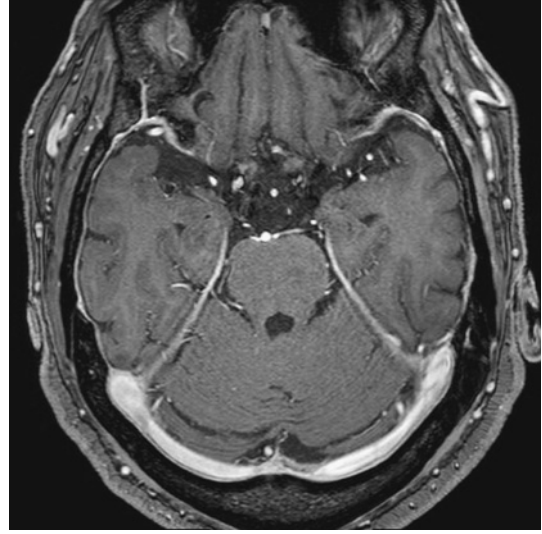
Figure 1. Chest X-ray film shows no tumor in the lung. There was no significant abnormal lesion.

を認めなかった。

入院後経過：神経症状に関しては、PSL 治療継続（50 mg/day から漸減）にて長谷川式スケールは 17→21 点に改善し、失神発作は認めなくなった。その他の神経症状は不変であった。

胸部 CT 検査にてリンパ節腫大を認め経過中に増大傾向となったこと、ProGRP 高値であること、その後測定した血清抗 Hu 抗体が陽性であることより、小細胞肺癌とそれに伴う傍腫瘍性神経症候群が疑われ診断および治療目的で当科に転科した。気管支鏡検査を施行したが診断に至らなかったため、外科にて開胸下に大動脈近傍のリンパ節穿刺吸引細胞診を行い、小細胞癌の診断を得た。術中の胸水細胞診からも小細胞癌が検出された。FDG-PET 検査の結果も含めて、小細胞肺癌、cT4N2M0, stage IIIB と傍腫瘍性神経症候群（脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチー）と診断した。

治療はシスプラチン+エトポシドによる化学療法（2 コース目以降はシスプラチンをカルボプラチンに変更）を計 4 コース施行し、腫瘍縮小効果を認め（partial response : PR), ProGRP 値も 16.7 pg/ml と正常化した。しかし、3 コース目終了時より嚥下障害が増悪し、4 コース目終了後からは嚥下不全となり、経口摂取不能となった。一時は消失していた失神発作も度々出現するようになった。再度ステロイドパルス療法を施行したが、神経症状は改善しなかった。神経症状の増悪および全身状態の悪化のため治療継続が困難となり、以後積極的治療を中止して経過観察とした。



a



b

Figure 2. a) Head MRI (T1) shows no abnormality in the brainstem. b) Head MRI (T2) shows no abnormality in the brainstem.

考 察

PNS を合併する悪性疾患の中で小細胞肺癌が占める割合は 30% であり、最も頻度が高い。非小細胞肺癌が占める割合は 8% である。小細胞肺癌の約 3% に PNS を合併するといわれている。中枢神経系の PNS は、小脳変性症と脳脊髄炎の頻度が高く、それぞれが PNS 患者全体の約 20% を占め、脳幹脳炎は稀であり正確な頻度は明らかではない。¹ 神経症状発現時には悪性腫瘍の存在が捉えられず、数ヶ月から数年を経て初めて明らかになる例や剖検で初めて小さな腫瘍が発見される例もあり、診断までに時間がかかる場合がある。² 本症例も脳幹機能障害の原因検索に苦渋しており、胸部 X 線写真では病変を指摘できず、CT 撮影を行って初めて小細胞肺癌の病変を

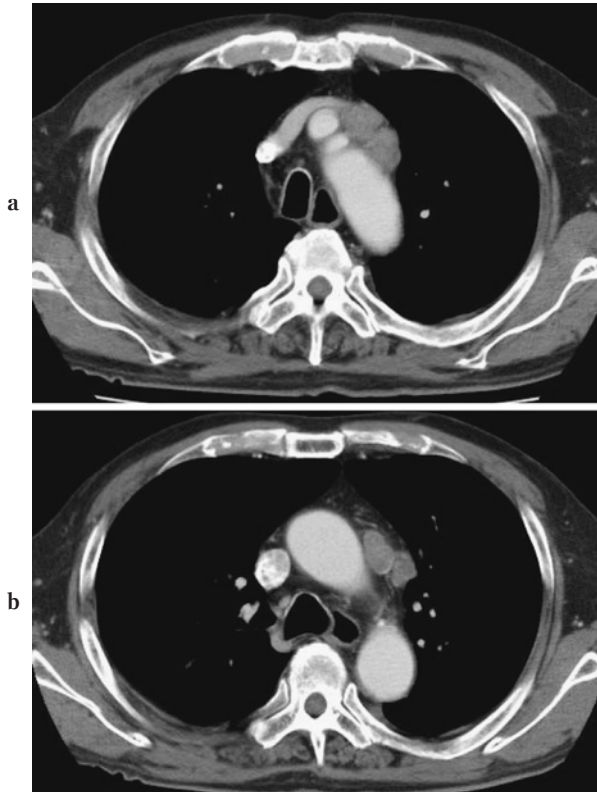


Figure 3. a) Chest CT shows mediastinal lymphadenopathy. b) Chest CT shows mediastinal lymphadenopathy.

指摘された。臨床医は PNS が様々な神経症状をきたす可能性があることを認識しておく必要がある。最近、傍腫瘍性神経症候群の診断ガイドラインが提唱された。³ 神経症状出現時にはこれらを参考に、迅速に原因となる悪性疾患の検索を行い、適切な診断、治療を行うことが重要である。

傍腫瘍性脳幹脳炎は、PNS のうち脳幹障害が神経症状の中心であるもののことを指す。小細胞肺癌の他、抗 Ri 抗体陽性の乳癌や抗 Ma 抗体陽性の精巣腫瘍などで併発例が報告されている。⁴ 亜急性感覚性ニューロパチーは、PNS の中でも末梢神経障害をきたすものを指し、自律神経障害を伴う例もあり、抗 Hu 抗体が最も重要な自己抗体である。本症例は左右の動眼神経麻痺、右舌咽神経麻痺、右舌下神経麻痺による神経症状を呈し、脳幹脳炎と診断した。複数の脳神経障害を認め、1ヶ所にとどまらず中脳～延髄にかけて多巣性に病変が示唆された点は稀であった。また、繰り返す失神発作は自律神経障害が原因であり、両手足の痺れ、末梢神経感覚低下を認め、自律神経症状を伴う亜急性感覚性ニューロパチーも合併していた。

PNS の治療としては腫瘍に対する治療を優先するべ

きである。神経症状を呈してからなるべく早く診断を行い、適切な腫瘍に対する治療を行うことが、神経症状を改善する点でも大切である。その他、自己免疫に対する治療として副腎皮質ステロイド療法、免疫グロブリン静注療法、血漿交換療法による効果が報告されている。⁵ Voltz は PNS に対する免疫グロブリンの治療効果から、治療反応群 (A 群) と治療抵抗群 (B 群) に分類している。A 群には Lambert-Eaton 筋無力症候群や重症筋無力症などが含まれる。抗 Hu 抗体陽性例は B 群に属し、免疫グロブリン治療に抵抗性である。⁶ PNS では数種類の特異的な抗神経抗体が明らかになっており、細胞表面抗原の抗体と細胞内抗原に対する抗体が存在する。細胞表面蛋白を抗原とする疾患 (抗 VGCC 抗体、抗 VGKC 抗体など) は、免疫治療が効果を示す。一方、細胞内蛋白を抗原とする疾患は、抗体 (抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体など) の役割に不明な点が多く、神経症状に対する免疫治療の効果が乏しいといわれる。⁷

本症例は 4 コースの化学療法後に小細胞肺癌は PR の状態が持続したにも関わらず、PNS による神経症状は増悪した結果となった。ステロイドパルス療法とその後の PSL 継続治療は、一時的に神経症状の改善をもたらしたが効果は持続しなかった。抗 Hu 抗体が陽性であり、上述した通り免疫療法の効果が期待できる群ではないことなどから免疫グロブリン投与は行わなかった。化学療法が奏効したにも関わらず神経症状が悪化した理由については、調べた限りでは明確な機序を説明できる報告はなかった。抗 Hu 抗体陽性例では、亜急性期を過ぎると症状を残し固定化されることが多く、治療を開始したときにはすでに神経細胞が不可逆的に障害されてしまっている可能性や、抗体以外の障害因子が主体である可能性などが考えられる。本例では神経症状出現時から化学療法開始までやや経過が長かったことも、神経症状が改善しなかった要因の一つかもしれない。

本症例は多彩な神経症状を呈し、複数個所の脳幹機能障害を認める。傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーを合併した小細胞肺癌の稀な 1 例である。化学療法により抗腫瘍効果を認めた一方で、嚥下障害、失神などの神経症状の悪化が PS 低下の原因となった。小細胞肺癌は予後不良な腫瘍であるが、化学療法の効果を認めた場合、それに伴って神経症状を改善できるかどうか、患者の QOL 維持のためには重要な問題となる。このような症例でいかに神経症状をコントロールできるかは今後の課題であり、症例を集積しさらなる検討が望まれる。

結 語

傍腫瘍性脳幹脳炎・亜急性感覚性ニューロパチーを伴

う小細胞肺癌例に化学療法を施行し、腫瘍は縮小したが神経症状は増悪した。迅速で的確な診断、治療が重要であるとともに、神経症状に対する治療の検討も必要である。

謝辞：本症例の診断、治療にあたりご尽力いただきました九州大学大学院医学研究院神経内科の越智博文先生、立石貴久先生、山下泰治先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1411-1415.
2. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群の診断とその意義. 日内会誌. 2008;97:1761-1763.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-1140.
4. Storstein A, Vedeler CA. Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Adv Clin Chem*. 2007;44:143-185.
5. Rosenfeld MR, Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5:69-77.
6. Voltz R. Intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol*. 2006;253 (Suppl 5):V33-V38.
7. 酒井宏一郎. 抗神経抗体の役割・認識抗原. 日内会誌. 2008;97:1809-1815.