

CASE REPORT

傍腫瘍小脳変性症を伴う小細胞肺癌の1手術例

島村淳一¹・武井秀史¹・田中良太¹・
横山琢磨²・千葉厚郎³・呉屋朝幸¹

Surgery for a Small Cell Lung Cancer
with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration

Junichi Shimamura¹; Hidefumi Takei¹; Ryota Tanaka¹;
Takuma Yokoyama²; Atsuro Chiba³; Tomoyuki Goya¹

¹Department of Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There have recently been several reports of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) coexisting with small cell lung cancer (SCLC). However, there are few reports which describe surgical resection of the primary tumor and changes in regard to neurological symptoms after surgery. **Case.** A 56-year-old Japanese man suffering from the chief complaints of dizziness, walking disturbance, nausea and dysarthria was referred to the Neurology Department of our hospital, and cerebellar dysfunction was diagnosed. Further examination revealed a tumor nodule in the middle lobe of the right lung. Transbronchial lung biopsy showed the presence of a nodule consisting of small cell carcinoma. There were no metastases in the lymph nodes or other organs. PCD and SCLC (cT1N0M0 stage IA) was diagnosed because the anti-Hu antibody tested positive in his serum and cerebrospinal fluid. A right middle lobectomy with mediastinal lymph node dissection was performed with a complete cancer resection (pT1N2M0 stage IIIA). However, he showed no neurological improvements at one month after the operation. Therefore, intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) and adjuvant chemotherapy (CDDP + VP-16) were administered. His neurological symptoms, including the walking disturbance and dysarthria, gradually started improving soon after the administration of IVIg, and his symptoms improved further after chemotherapy, but the patient did not achieve complete improvement. **Conclusion.** We report a case of SCLC with anti-Hu (+) PCD, which was completely resected. The neurological symptoms did not improve after the operation, but a gradual improvement was observed following IVIg and adjuvant chemotherapy. However, complete neurological improvement was not obtained.

(JLCC. 2010;50:37-40)

KEY WORDS — Paraneoplastic neurological syndrome, Paraneoplastic cerebellar degeneration, Small cell lung cancer, Anti-Hu antibody, Surgery

Reprints: Junichi Shimamura, Department of Cardiovascular Surgery, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan (e-mail: junichi.shimamura@gmail.com).

Received September 4, 2009; accepted October 20, 2009.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌に伴う傍腫瘍小脳変性症の報告は近年増加傾向にあるが、同様の症例に対して手術を施行した報告は少なく、手術後の腫瘍随伴症状の変化に対する報告はない。 **症例.** 56歳男性。2009年2月より徐々に浮動性めまい、歩行障害、嘔気、ろれつ障害が増悪し、当院神経内科を受診し、小脳失調と診断された。精査により右肺中葉の結節影を認め、気管支鏡検査で小

細胞癌の診断であった。リンパ節転移及び遠隔転移は認めなかった。血清、及び脳脊髄液中抗Hu抗体陽性であり、傍腫瘍小脳変性症及び小細胞肺癌(cT1N0M0 stage IA)と診断した。右中葉切除及び2群リンパ節郭清を施行したが(pT1N2M0 stage IIIA)、術後1ヶ月間は神経症状の改善を認めなかった。その後免疫グロブリン大量投与療法及び補助化学療法(CDDP+VP-16)を施行し、免

杏林大学¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³神経内科。
別刷請求先: 島村淳一, 杏林大学呼吸器外科, 〒181-8611 東京

都三鷹市新川6-20-2(e-mail: junichi.shimamura@gmail.com)。
受付日: 2009年9月4日, 採択日: 2009年10月20日。

疫グロブリン療法開始後から軽度の神経症状の改善を認めたが完全な改善には至らなかった。**結論**。傍腫瘍小脳変性症を合併した小細胞肺癌の治療例を経験した。完全切除を行ったが、神経症状の改善を速やかには認めな

かった。術後、免疫グロブリン投与及び補助化学療法を追加し若干の改善を認めた。

索引用語——傍腫瘍神経症候群、傍腫瘍小脳変性症、小細胞肺癌、抗 Hu 抗体、手術

はじめに

傍腫瘍神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は、担癌患者で腫瘍や転移の場所から離れているにも関わらず、神経細胞が障害を受け神経症状を呈する病態である。抗原抗体反応による免疫学的な機序が想定されている。PNS は障害部位により分類され、傍腫瘍小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は抗 Hu 抗体を伴い、小細胞肺癌に合併することが多い。今回、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍小脳変性症を伴う小細胞肺癌に対し、手術を行った 1 例を経験した。手術例及び、手術後の腫瘍随伴症候群の症状変化に関する報告は極めて稀であるため報告する。

症 例

症例：56 歳男性。

主訴：浮動性めまい、歩行障害、ろれつ障害。

既往歴：高血圧。

現病歴：2009 年 2 月より浮動性めまい、歩行障害、嘔気、ろれつ障害が出現し、徐々に増悪を認めた。耳鼻科を受診し内耳性めまいの疑いと診断され内服薬の処方を受けていた。症状の改善を認めないため、3 月に神経内科を受診した。小脳失調と右肺中葉の結節影を指摘され、精査加療目的に入院となった。

生活歴：喫煙 30 本/日×30 年間。

入院時身体所見：身長 160 cm、体重 45.0 kg、体温 36.4℃、血圧 144/82 mmHg、脈拍 80 回/分、呼吸数 16 回/分、意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、表在リンパ節触知せず、呼吸音清、心音清、腹部平坦かつ軟、下肢浮腫なし。

神経学的所見：中枢神経系は異常所見なし。運動系は両上下肢の筋トーンが低下していたが、異常反射は認めなかった。四肢筋力は正常であった。感覚系は表在覚・深部覚ともに正常であった。共同運動は指鼻指試験・膝踵試験が左右ともに稚拙であった。独力で立位保持不可能であり、介助下での歩行は小脳失調性歩行であった。神経症状による全身状態の障害の程度を示す modified Rankin score¹ は 4 であった。

入院時検査：血算、生化学は全て正常範囲内であった。

髄液検査：細胞数 12 個/μl (単核球 97%、多核球 3%)、

蛋白 65.8 mg/dl、糖 61 mg/dl。

腫瘍マーカー：CEA 3.4 ng/ml、CYFRA <1.0 ng/ml、NSE 8.7 ng/ml、ProGRP 25.4 pg/ml と全て正常範囲内であった。

免疫学的検査：Western blotting にて血清抗 Hu 抗体陽性、髄液抗 Hu 抗体陽性であり傍腫瘍神経症候群が疑われた。

入院時胸部 X 線写真：右中肺野に 1.5 cm 大の結節性陰影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT：右肺中葉に境界明瞭な 1.5×1.0 cm 大の腫瘤を認めた (Figure 2)。縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

頭部 CT、MRI：小脳を含め頭蓋内に異常所見を認めなかった。

FDG (2-deoxy-18F-fluoro-glucose)-PET：中葉の結節への集積を認める以外、異常所見は認めなかった。

経過：経気管支肺生検で小細胞癌と診断した。神経所見は小脳失調症状であり、抗 Hu 抗体陽性であることから、小細胞肺癌及び抗 Hu 抗体陽性 PCD と診断した。全身精査で転移を認めず、小細胞肺癌は cT1N0M0 stage



Figure 1. Chest roentgenogram shows a nodular shadow in the right middle lung field.



Figure 2. Chest CT scan shows a mass in the right middle lobe.

IA と診断した。小脳失調症状のため、modified Rankin score 4、performance status (PS) 3 と全身状態不良であったが、耐術性は保たれており、切除による症状の改善を期待し手術の方針とした。

手術：2009年4月、前鋸筋温存、広背筋切離、第5肋間開胸にて右肺中葉切除及び2群リンパ節郭清術を施行した。

切除標本病理所見：核は裸核状で、クロマチンは微細顆粒状であり、小細胞癌と診断した (Figure 3)。気管分岐下リンパ節に転移を認め、pT1N2M0 stage IIIA の診断であった。

術後経過：周術期は合併症なく経過したが、術後も神経症状は不変であった。そのため、第25病日に免疫グロブリン大量投与療法 (グロベニン-I 17.5 g/day × 5日間投与) を施行した。免疫グロブリン投与後から徐々に神経症状の改善を認めた。指鼻指試験、膝踵試験は稚拙であるが改善を認めた。自力での立位保持が可能となり、歩行は小脳失調性歩行であるが歩行器使用下での歩行が可能となった。Modified Rankin score は4のままであった。また、血清抗 Hu 抗体は術後も陽性であった。第51病日から2回目の免疫グロブリン療法を施行した。第79病日より CDDP + VP-16 の補助化学療法を開始し4コース施行した。化学療法中の神経症状の変化はなく神経症状は固定していた。化学療法の終了した術後6ヶ月後の胸腹部 CT、脳 MRI 検査の評価では小細胞肺癌の再発は認めていない。

考 察

小細胞肺癌に伴う PCD の報告は近年増加傾向にあるが、同様の症例に対して手術を施行した報告は少なく、手術後の腫瘍随伴症状の変化に対する報告はない。

PNS とは腫瘍が関与する免疫反応により神経細胞が

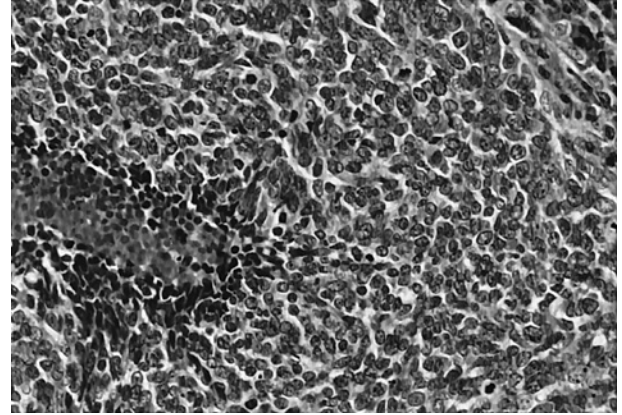


Figure 3. Tumor cells are densely packed and small with scant cytoplasm, finely granular nuclear chromatin and frequent mitoses which are compatible with the microscopic findings of small cell carcinoma.

障害を受ける病態である。² その機序は以下のように考えられている。1) 腫瘍細胞が、本来神経細胞に発現する抗原を異所性に発現する。2) これを免疫系が非自己と認識し、抗原に対する抗体が産生される。3) 抗体が腫瘍細胞及び神経細胞に発現している抗原に対して免疫応答を起こす。4) 免疫応答の結果、神経細胞は抗原抗体反応を受けその結果、神経症状を呈する。腫瘍が異所性に抗原を発現する機序や抗体が細胞内の神経細胞抗原に作用する機序は明らかではない。

PNS は担癌患者の 0.01% に生じ、² 亜急性の経過を取るとされる。PNS はその障害される部位により、大脳脊髄炎 (大脳・脊髄系)、PCD (小脳系)、Lambert-Eaton 症候群 (神経筋接合部)、などに分類される。発現する抗体には抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 VGCC (voltage-gate calcium channel) 抗体などがある。それぞれの PNS には比較的特異的に発現する抗体や原発腫瘍があり、抗 Hu 抗体陽性 PCD は小細胞肺癌に合併することが多い。PNS においてこれらの抗体が神経障害の原因となっている証拠はないが、診断上の有用なマーカーである。

PNS の治療は以下の2つがある。すなわち、1) 根本治療：腫瘍への治療により抗原を除去する方法 (手術、化学療法、放射線療法)、2) 補助療法：免疫抑制療法 (免疫グロブリン、ステロイド血漿交換など) である。

PNS においては根本治療が十分になされない場合、免疫抑制療法は無効なことが多いと言われている。^{1,3} 対腫瘍治療が著効した群 (CR 群) で神経症状の改善もしくは安定化を認めることが多く、免疫抑制療法については神経症状への有意な影響は認めないことが報告されている。⁴ そのため、腫瘍に対する治療をできるだけ早く、かつ十分に行うことが重要である。

小細胞肺癌はその60%以上が進展型で診断されている。^{2,5} 一方、PCDを伴う小細胞肺癌では限局型で発見される頻度が高いと報告されている。⁶ これは神経症状を呈するために比較的早期に診断されることも一因と考えられるが、抗体抗原反応により腫瘍細胞の発育が抑制されている対腫瘍効果の可能性も示唆されている。⁷ PCDを伴う小細胞肺癌が、伴わない群に比べ生存率が高いとの報告もあり、⁴ 対腫瘍効果が予後の改善をもたらしている可能性もある。

神経学的予後についてはPCD患者の75%の患者が車椅子生活となり、⁸ 死因別には、呼吸筋不全、自律神経失調、進行性の脳症などの神経症状に関連する死因が多く、腫瘍に関連する死亡例は少ない。⁹ よって治療に際しては神経症状の進行をいかに予防するかが重要である。これには、先述のとおり、腫瘍に対する積極的な治療が必須である。肺癌診療ガイドラインでは「臨床病期I期小細胞肺癌に対する治療法として、少なくとも外科切除を含む治療法を行うよう勧められる」とされる。

本症例では患者は小脳変性症による神経症状のためmodified Rankin score 4、PS 3であった。しかし、耐術能は保たれ、切除による神経症状の改善を期待し、手術の方針とした。手術により完全切除されたにも関わらず、術後速やかには神経症状が改善しなかった。理由として、以下の3つの可能性が考えられる。1)手術施行時まですでに小脳プルキンエ細胞の不可逆的な脱落が生じていた。2)手術により抗原は除去されたものの、抗体価の減少には時間を要するため神経細胞に対する免疫反応が持続し、神経症状改善までに時間を要した。3)手術で肉眼的には完全切除できたが、microscopicな腫瘍が残存し、抗原が完全に除去しきれていなかった。本症例では、術後約1ヶ月後、免疫抑制療法を開始した時点から徐々に神経症状の改善を認めた。PCDに関わる抗体はIgGが主体と想定されている。一般的なIgGの半減期が約20日であることを考慮すると、この時期から神経症状が徐々に改善していることと合致する。しかしながら、神経症状改善はその後も緩徐で軽度であり、自立した日常生活を送るのに十分とは言えない。

本症例では、小脳の不可逆変性がすでに起こっていた可能性、リンパ節転移陽性の進行癌でmicroscopicな腫瘍残存がある可能性、いずれも考慮される。そのため、手術後の補助療法として、早期の抗原抗体反応抑制のための免疫抑制療法とmicroscopicな残存腫瘍に対する術後補助療法が重要と考えた。PNSは神経学的にも予後の悪い疾患であることを認識すべきであり、亜急性の経過を辿る神経症状の悪化からPNSを疑った場合には、抗

体のスクリーニングや、原発腫瘍の検索を行うべきである。PNSの予後改善のために、原発腫瘍に対して迅速かつ十分な治療を行うことにより、神経症状の悪化を最小限に留めることが肝要である。特に、腫瘍随伴神経症候群を伴ったI期の小細胞肺癌に対しては、積極的な手術治療とその後の症状に合わせた、免疫抑制療法、補助化学療法の併用が重要である。

まとめ

傍腫瘍小脳変性症を伴う小細胞肺癌に対して、手術、免疫抑制療法及び化学療法を施行し若干の神経症状の改善を認めた。

謝辞：貴重なご意見、並びにご指導を賜りました杏林大学病理部藤原正親先生に深謝致します。

REFERENCES

1. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Reñé R, Arbaiza D, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal antibodies. *Neurology*. 1992;42:536-540.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349:1543-1554.
3. Uchuya M, Graus F, Vega F, Reñé R, Delattre JY. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:388-392.
4. Keime-Guibert F, Graus F, Broët P, Reñé R, Molinuevo JL, Ascaso C, et al. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology*. 1999;53:1719-1723.
5. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-4544.
6. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis / sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine*. 1992;71:59-72.
7. Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet*. 1993;341:21-22.
8. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*. 2003;126:1409-1418.
9. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valdeorola F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997;120:1279-1300.