

CASE REPORT

傍腫瘍神経症候群を伴った肺扁平上皮癌の1例

神崎拓磨¹・吉井康裕¹・関根一真¹・
原田尚子¹・清水興一²・宮尾直樹¹

A Case of Squamous Cell Lung Cancer Associated with Paraneoplastic Neurological Syndrome

Takuma Kanzaki¹; Yasuhiro Yoshii¹; Kazuma Sekine¹;
Naoko Harada¹; Kohichi Shimizu²; Naoki Miyao¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Pathology, Nippon Kokan Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) is mostly associated with small cell lung cancer and rarely associated with squamous cell lung cancer. We experienced a rare case of PNS with squamous cell lung cancer. **Case.** A 60-year-old male visited the neurological department in January 2011 due to numbness in the hands and feet. Since he was found to have lung cancer, he was suspected of having PNS and subsequently referred to our hospital for chemotherapy and a neurological evaluation. Histopathological studies revealed squamous cell lung cancer. Although the size of the tumor decreased after two courses of chemotherapy with docetaxel and carboplatin, the patient developed pneumonia before the third course of chemotherapy. Since the neurological symptoms worsened, as the tumor was growing, and an anti-Hu antibody test turned positive, he was treated with seven courses of plasmapheresis. Despite this therapy, the neurological symptoms did not improve, and he died due to progression of lung cancer. An autopsy revealed demyelination of the posterior funiculus and neuronal loss in the dorsal horn of the spinal cord. **Conclusions.** Although rare, squamous cell lung cancer may cause PNS. In cases with a possibility of PNS, it is necessary to diagnose the disease precisely and start anti-cancer treatment and immunotherapy as soon as possible.

(JLCC. 2015;55:36-41)

KEY WORDS — Paraneoplastic neurological syndrome, Squamous cell lung cancer, Plasmapheresis

Received September 17, 2014; accepted January 26, 2015.

要旨 — **背景.** 傍腫瘍神経症候群は肺小細胞癌に合併することが多く、肺扁平上皮癌に合併することは稀であるが、今回我々は肺扁平上皮癌に合併した稀な症例を経験した。**症例.** 60歳男性。2011年1月より両下肢のしびれを認め近医を受診し、傍腫瘍神経症候群と診断され当院へ精査目的で紹介受診となった。精査の結果、肺扁平上皮癌が原因と判明した。ドセタキセルとカルボプラチンによる化学療法を2クール行い、腫瘍は縮小傾向も神経症状は改善しなかった。2クール目終了後に肺炎を合併し入院となった。血液検査で抗Hu抗体が陽性であり、

増悪する神経症状に対する治療として3クール目の化学療法後に7回の血漿交換療法を施行した。しかし、神経症状は改善を認めず、原病の増悪により死亡退院された。**結論.** 肺扁平上皮癌に傍腫瘍神経症候群が合併することが稀ながら存在することに留意し、可能な限り早期に診断し、癌に対する治療と免疫学的治療を開始することが望ましいと考える。

索引用語 — 傍腫瘍神経症候群、肺扁平上皮癌、血漿交換療法

症 例

症例：60歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：C型慢性肝炎。

生活歴：喫煙歴は1日60本を40年間，飲酒歴はない。

現病歴：2011年1月中旬より両下肢のしびれが出現し，近医神経内科を受診した。感覚優位の末梢神経障害に併存して，胸部X線およびcomputed tomography (CT) 検査で両肺野の腫瘍影と肺門部および縦隔リンパ節の腫大を認め，肺癌による傍腫瘍神経症候群が疑われ，精査加療目的に当院へ紹介受診となった。気管支鏡検査は，右上葉入口部の擦過細胞診および経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy; TBLB) で扁平上皮癌の診断に至った。CT検査で右肺門部に縦隔リンパ節と一塊になった腫瘍を認め，左肺の舌区にも転移と思われる腫瘍を認め，両側肺門部と縦隔リンパ節の腫大も認めた。右胸水も少量認めた。その他の胸腹部に明らかな転移は認めなかった。骨シンチグラフィでは右第4肋骨に集積を認め，右肺の腫瘍の直接浸潤と考えられた。頭部MRIでは脳転移は認めなかった。以上より，cT4N3M1a stage IVと診断し，ドセタキセル (docetaxel; DOC) 110 mg (70 mg/m²) + カルボプラチン (carboplatin; CBDCA) 590 mg (AUC 5) の化学療法を2クール施行し，minor response (MR) となった。しかし，3クール直前に発熱と食思不振から当院を受診し，肺炎を合併していたため入院加療となった。

入院時現症：体温 38.5°C，血圧 98/72 mmHg，脈拍 108/分，SpO₂ 89% (室内気)，意識清明，頸部リンパ節触知せず，心音純，両側下肺野に湿性ラ音 (+)，下腿浮腫 (-)，脳神経 II~XII に異常なし，徒手筋力テスト：

両側三角筋・上腕二頭筋・上腕三頭筋で 5/5，両側手首以下で 4/5，両側大臀筋・腸腰筋・大腿四頭筋・ハムストリングスで 4/5，両側腓腹筋・前脛骨筋で 3/5，深部腱反射は四肢で消失，深部覚および温痛覚が遠位部優位に低下していた。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血白血球の上昇，CRP 高値，正球性正色素性貧血を認めた。

入院時胸部 X 線所見 (Figure 1A)：右上肺野に均一に透過性の低下を認め，左中肺野に径 35 mm の腫瘍陰影を認めた。

胸部 CT (Figure 1B, 1C)：右肺門部にリンパ節と一塊になった腫瘍を認め，それにより右上葉は閉塞性の無気肺となっていた。その他，左肺舌区に径約 40 mm の腫瘍と縦隔のリンパ節腫大，右胸水を少量認めた。

入院後経過：肺炎に対してパズフロキサシン 1000 mg/日で点滴加療を開始したところ，第 6 病日には解熱し炎症反応も改善したため，第 15 病日に DOC 110 mg + CBDCA 590 mg の化学療法を第 3 クール目として施行した。また，傍腫瘍神経症候群に特異度の高い抗 Hu 抗体を測定したところ，定性検査で陽性であった。易感染性の状態でありステロイドの適応は低いと判断したため末梢神経障害の治療として血漿交換療法を試みた。第 28 病日より週 2 回のペースで計 7 回の二重膜濾過法による血漿交換療法 (血漿分離器：OP-08W，血漿分画器：EC-30W，置換液：FFP) を施行した。経時的な神経障害の変化を評価するために握力の測定を行ってみたが，血漿交換療法期間中も明らかな改善は認めなかった。化学療法後の胸部 X 線で腫瘍は縮小傾向であったが，その後の血漿交換療法前後で施行した誘発筋電図検査では感覚神経障害が進行しており，スプーンの把持が困難になるなど，症状は徐々に増悪した。また，抗 Hu 抗体も血漿交換

Table 1. Laboratory Data on Admission

【Hematology】		【Biochemistry】		TP	6.9 g/dl
WBC	15520/μl	T-Bil	0.6 mg/dl	Alb	3.10 mg/dl
Neutro	92.50%	AST	17 U/l	CRP	22.81 mg/dl
Lymph	5.00%	ALT	24 U/l	【Tumor markers】	
Mono	2.00%	ALP	180 U/l	SCC	8.4 ng/ml
Eosino	0.00%	γ-GTP	13 U/l	CYFRA	4.3 ng/ml
Baso	0.50%	LDH	125 U/l	CEA	9.8 ng/ml
		CPK	18 U/l	ProGRP	20.5 pg/ml
		TC	123 mg/dl	NSE	30.2 ng/ml
		Na	130 mEq/l	【Antineuronal antibodies】	
		K	44 mEq/l	Anti-Hu	(+)
		Cl	96 mEq/l	Anti-Yo	(-)
		Ca	8.2 mEq/l		
		BUN	16 mEq/l		
		Cr	0.5 mg/dl		

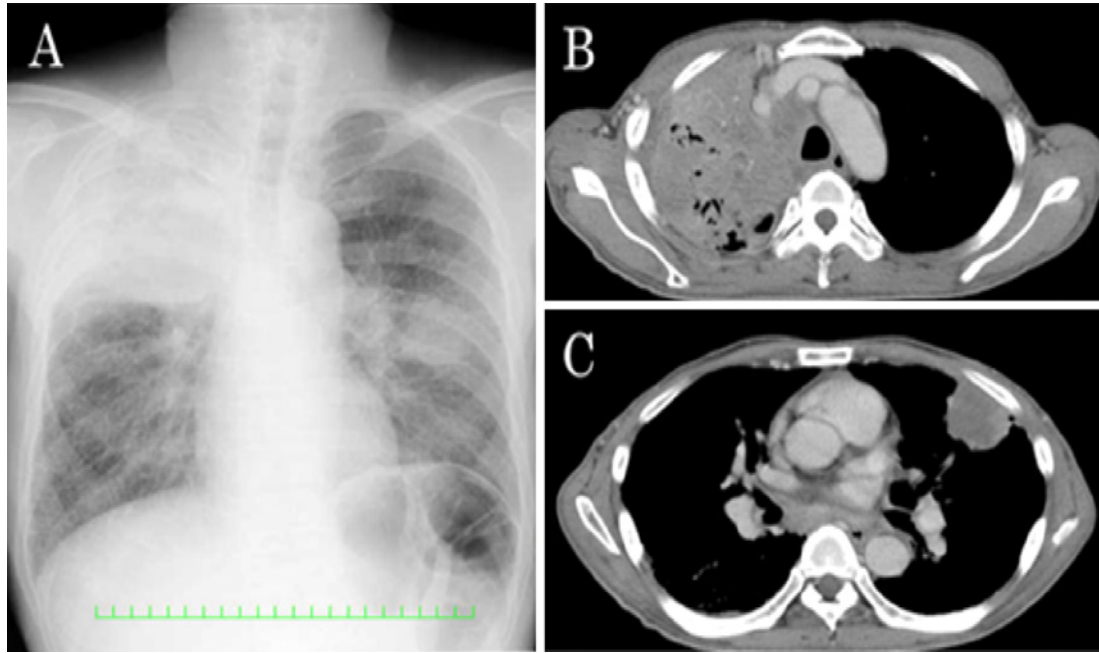


Figure 1. A chest X-ray obtained on admission showed infiltrates in the right upper field and a mass measuring 35 mm in diameter in the left lung field (A). A thoracic CT scan revealed a lump of tumor tissue with swollen lymph nodes in the right pulmonary hilar lesion, which blocked the airway and induced atelectasis in the right upper lobe (B). A mass of approximately 40 mm in diameter was detected in the lingual lymph nodes, causing swelling in the mediastinum and right pleural effusion (C).

療法の前後で陽性のまま変化はなかった。その後、胸部X線で左胸部の腫瘍影が再度増大し始め、肺炎を合併し第71病日に咯血を認め、同日永眠された。ご家族の承諾を得て、病理解剖を行った。

左肺上葉の肺癌はS^{4b}が主座であり、径6.5×5 cm、胸膜浸潤と左右肺門部へのリンパ節転移を認めた (Figure 2)。組織学的には腫瘍細胞は小型から中等大であり、異型性が強く、粗剛淡明な核小体を有するものを認めた。また、多くは充実性配列をとっていた。免疫化学染色でchromogranin Aとsynaptophysinがごく一部の胞体にわずかに染まり、thyroid transcription factor-1染色は陰性であった。左肺上葉の腫瘍は扁平上皮癌小細胞型と診断した。

右肺上葉の肺癌はS²胸膜直下にあり径4×7 cmの腫瘍を形成し、胸膜外にまで浸潤し、第四肋骨と気管下部にも浸潤を認めた (Figure 3)。S²原発の腫瘍は組織学的に大型な好酸性胞体をもつ細胞が重層配列をとり、細胞間橋も明らかであり、癌真珠の形成を認めた。Chromogranin A, synaptophysin, thyroid transcription factor-1染色はすべて陰性であった。以上より扁平上皮癌分化型と診断した。なお、両側の肺門部、気管分岐部、気管周囲、上縦隔、頸部、胃幽門部周囲、腭頭部体部周囲にまでリンパ節転移を認めた。リンパ節には扁平上皮癌小

細胞型と分化型の両方の転移巣を認めた。これらの所見から、左肺と右肺の腫瘍は重複して発生した肺癌と判定された。

腰髄では (Figure 4)、luxol fast blue (LFB) 染色で後索の神経線維の高度の脱髄を認め、また、neurofilament (NF) 免疫染色では軸索の消失を認めた。灰白質の神経細胞には異常は認めなかった。

考 察

傍腫瘍神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) は、担癌患者に合併する神経障害のうち、免疫学的機序により生じる多様な症候群である。2004年にPNSの診断ガイドラインが、ヨーロッパ神経学会とParaneoplastic Neurological Syndrome Euronetworkの合同タスクフォースによって提唱されている。^{1,2} その診断基準によると、今回の症例では、①PNSに典型的な神経所見とされる亜急性感覚性ニューロパチーを認め、②抗神経抗体として抗Hu抗体が検出され、③症状発症から5年以内に腫瘍が発見されている点から、PNSと診断できる。また、抗Hu抗原の分布は脊髓前角および後角細胞、後根神経節、交感神経節、末梢神経と広範囲に認めるといわれており、³ 今回の病理解剖においても、腰髄後索の脱髄と軸索の消失が認められる点から、PNSに矛盾

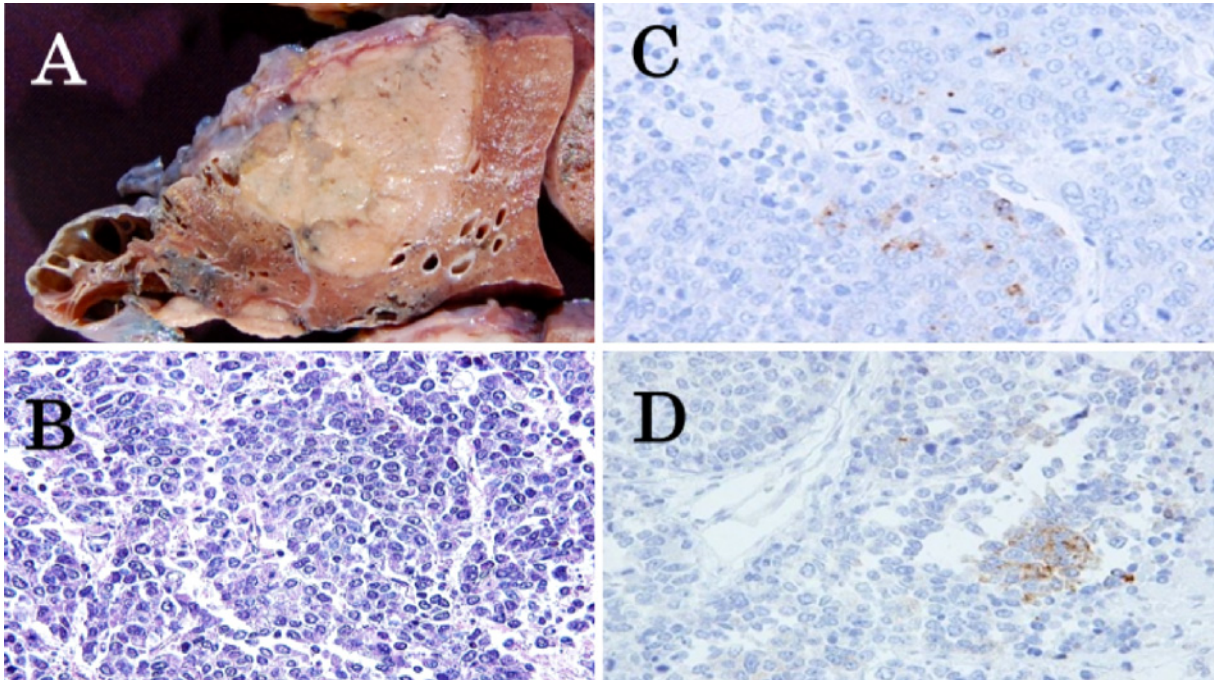


Figure 2. Macroscopic appearance of the tumor in the left S⁴ area showing a solid tumor measuring 6.5×5 cm in diameter (A). The histopathological findings of the tumor showed cells of various shapes with marked nuclear atypia and a solid growth pattern (B). The cells were very slightly and focally positive for chromogranin A and synaptophysin (C, D).

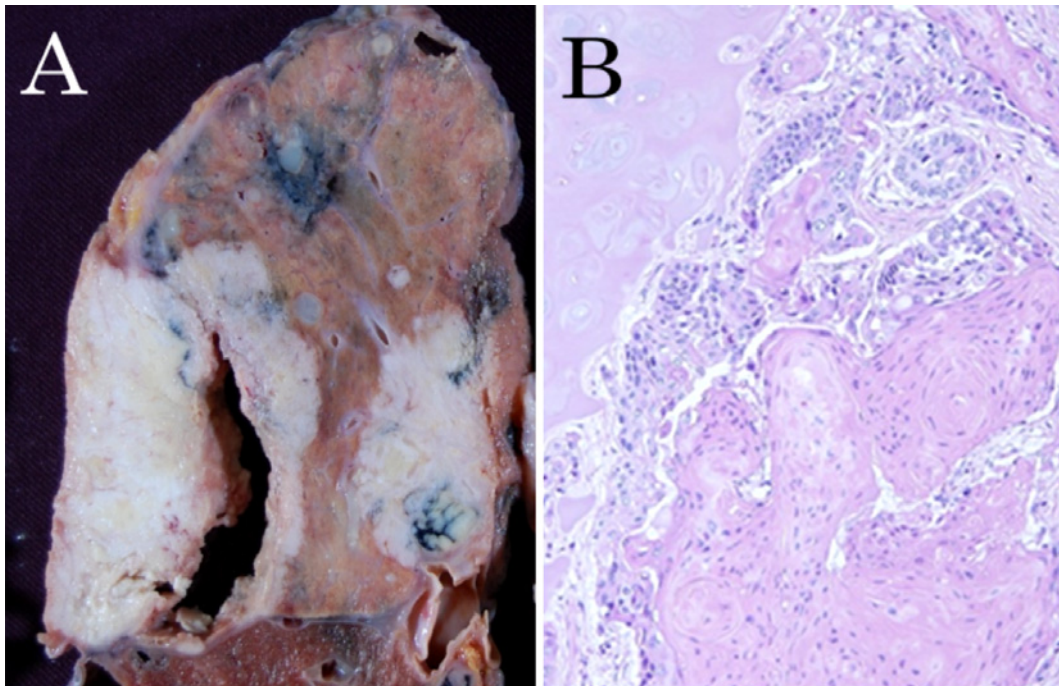


Figure 3. Macroscopic appearance of the tumor in the right S² area showing a solid tumor measuring 4×7 cm in diameter with necrosis (A). The histopathological findings of the tumor showed large proliferating cells with eosinophilic cytoplasm exhibiting keratinization with intercellular bridges between adjacent cells (B).

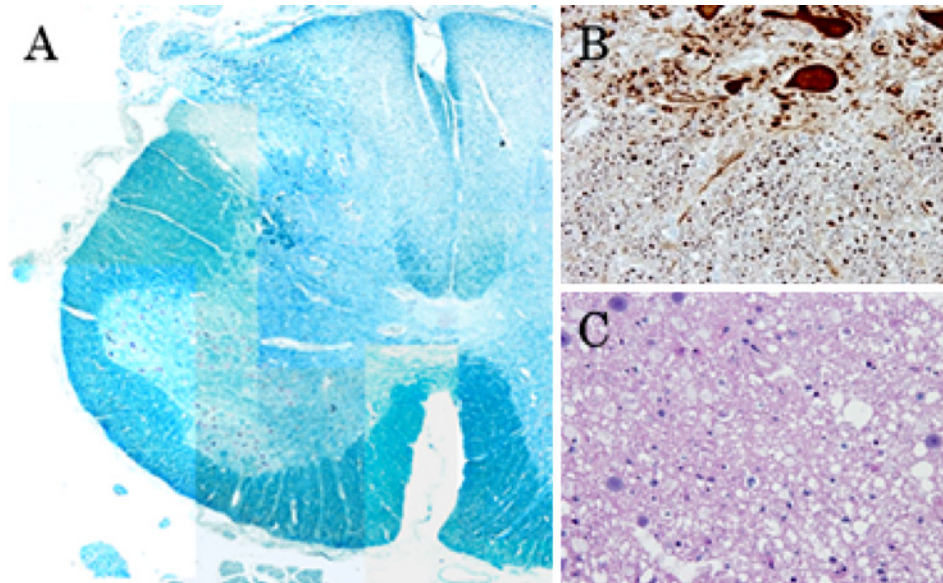


Figure 4. Demyelination and axonal loss in the spinal cord. Serial cross sections from the spinal cord were stained for myelin with LFB. Neuronal loss in the dorsal horn and demyelination of the posterior funiculus (A). The numbers of large-sized neurons decreased in the dorsal horn on NF staining (B). Axon cells in the white matter were replaced by many foamy cells in the posterior funiculus of the spinal cord on HE staining (C).

Table 2. Case Reports of PNS with Squamous Cell Lung Carcinoma

age/sex	therapy	improvement of neurological symptom	author
72/M	CBDCA + VP-16	(-)	Kanamori K
70/M	high-dose intravenous immunoglobulin CBDCA + PTX	(-)	Nagao Y
59/M	radiation therapy CDDP + DOC	(+)	Noto Y
57/M	unknown	(-)	Castleman B
66/M	no treatment	unknown	Croft PB
60/M	physical therapy	(-)	Croft PB

しない所見であった。

背景にある悪性腫瘍としては PNS の約 80% を肺小細胞癌が占めるとする文献があり,⁴ 肺扁平上皮癌の報告は少ない。別の報告では、脳脊髄炎/感覚性ニューロパチーを示す抗 Hu 抗体陽性 PNS 患者 71 例中 77.5% が小細胞癌であり、その他は前立腺癌、肺腺癌、神経芽腫で肺扁平上皮癌は認めなかった。⁵ また、抗 Hu 抗体陽性の感覚性ニューロパチーを示す患者の 91% が肺小細胞癌であったとの報告もある。⁶ 今回の症例は肺扁平上皮癌に合併した PNS の症例であり、症例報告は少なく、我々が調べた限りでは⁷⁻¹¹ 国内外で 6 例のみであった (Table 2)。今回はそれに加え、病理解剖まで行われた貴重な症例であった。

PNS は、腫瘍と神経組織抗原に対する抗神経抗体や細

胞傷害性 T 細胞などにより生じる液性・細胞性免疫病態により惹起される病態が示唆されており,¹² 治療としては、腫瘍自体に対する治療と自己免疫病態に対する治療が行われる。腫瘍に対する治療としては、外科的療法、化学療法、放射線療法などがあり、自己免疫に対する治療としてはステロイド療法、免疫グロブリン療法、血漿交換療法、免疫抑制療法などが行われる。今回は肺炎の合併も考慮し、免疫力の低下を極力来さない血漿交換療法を選択した。出現する抗神経抗体の種類に応じて免疫療法の反応が異なり、細胞表面抗原に対する抗神経抗体陽性の PNS では免疫療法に効果が見られやすく、細胞内抗原に対する抗神経抗体陽性の PNS では免疫療法の効果が乏しいといわれている。² 今回の抗 Hu 抗体は後者に属する。しかし、2000 年代に入り免疫吸着療法と血漿

交換療法の併用、免疫グロブリン療法に cyclophosphamide と methylprednisolone の併用療法で治療効果があった抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体陽性 PNS 症例も報告され始めている。¹³⁻¹⁵ それらの報告の中で、進行した神経障害のある症例においては免疫学的な治療はより効果が乏しいと論じている文献も見られる。¹⁴ それゆえ、具体的な免疫療法が確立していない現状では、神経症状が出現した初期の段階から複数の免疫療法を併用していくことが、神経症状の改善の可能性を高めると考えられた。今後の PNS 症例において、積極的な免疫学的加療を行い、症例の蓄積によるさらなる検討が必要であると思われた。またその際に、自己抗体の定量測定による治療の効果判定をすることが望ましいと考えた。

結 語

肺扁平上皮癌に合併した PNS の 1 例を経験したので報告した。頻度は少ないが、肺扁平上皮癌に PNS が合併することを念頭に、早期の診断と神経症状に対する加療を心がける必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 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.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13:682-690.
- 市村みゆき, 永松正明, 祖父江元. 癌と神経障害 傍腫瘍症候群とそのメカニズム 癌性ニューロパチー. *Clin Neurosci*. 1997;15:899-902.
- Midthun DE, Jett JR. Clinical presentation of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, eds. *Lung cancer: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:421-435.
- 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.
- Chalk CH, Lennon VA, Stevens JC, Windebank AJ. Seronegativity for type 1 antineuronal nuclear antibodies ('anti-Hu') in subacute sensory neuronopathy patients without cancer. *Neurology*. 1993;43:2209-2211.
- 金森齋修, 狩野孝之, 大崎幸七, 八幡知之, 今中基雄, 二村直伸. 癌化学療法を行った抗 Hu 抗体陽性を示し腫瘍随伴神経症候群と考えられた小細胞肺癌の 1 例. *日本胸部臨床*. 2009;68:460-467.
- 長尾之靖, 香河和義, 村上 功, 重藤えり子, 赤山幸一, 柴田 諭, 他. 抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性神経症候群で発症した扁平上皮癌の 1 例. *肺癌*. 2008;48:366.
- 能登祐一, 滋賀健介, 藤並 潤, 水野敏樹, 中川正法, 田中恵子. 肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性ニューロパチーの 1 例. *臨床神経*. 2009;49:497-500.
- Castleman B, Kibbee BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 46421. *N Engl J Med*. 1960;263:804-808.
- Croft PB, Urich H, Wilkinson M. Peripheral neuropathy of the sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain*. 1967;90:31-66.
- 庄司進一. 四肢のしびれ 傍腫瘍性神経症候群. *総合臨床*. 2006;55:2271-2275.
- Keim-Guibert F, Graus F, Fleury A, René R, Honnorat J, Broet P, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:479-482.
- Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, O'Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol*. 2004;6:55-62.
- 白石 眞, 矢崎俊二, 加茂 力, 杉原 浩, 加藤雅之, 阿部光文, 他. 末梢神経の虚血性変化が示唆された傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロパチーの 1 例. *神経治療*. 2001;18:57-62.