

CASE REPORT

肺腺癌化学療法中に耳痛と顔面神経麻痺を発症した
Garcin 症候群の 1 例

山根 高¹

A Case of Adenocarcinoma of the Lung with Garcin Syndrome Presenting with Earache and Facial Paralysis During Chemotherapy

Takashi Yamane¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kochi Health Sciences Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Garcin syndrome is characterized by the presence of unilateral palsies of the cranial nerves, no sensory or motor long tract disturbance, no intracranial hypertension, and an osteoclastic lesion in the skull base. We herein report a case of adenocarcinoma of the lung with Garcin syndrome that was difficult to diagnose at the appearance of earache and facial paralysis during chemotherapy. **Case.** A 54-year-old man referred to our hospital because of a lung tumor with bone metastasis presented with back pain. He was diagnosed with adenocarcinoma of the lung, cT1bN2M1b, Stage IVA. Palliative radiation therapy relieved his back pain due to lumbar vertebral bone metastasis, and chemotherapy was administered. Fourteen months after the diagnosis of lung cancer, left earache and facial paralysis appeared. Brain magnetic resonance imaging (MRI) with post-gadolinium imaging did not show any abnormality, so we clinically diagnosed him with Ramsay Hunt syndrome. The administration of valaciclovir and steroid slightly improved the symptoms. Two months later, left-side paralysis of the recurrent nerve and glossopharyngeal nerve appeared, and brain MRI with post-gadolinium imaging revealed an osteoclastic lesion at the skull base. **Conclusion.** It is important to consider bone metastasis at the skull base in patients with lung cancer who present with earache and facial paralysis.

(JJLC. 2019;59:282-286)

KEY WORDS — Lung cancer, Garcin syndrome, Facial paralysis

Corresponding author: Takashi Yamane.

Received February 12, 2019; accepted April 6, 2019.

要旨 — **背景.** Garcin 症候群は頭蓋底部の腫瘍疾患などにより一側性多発性に脳神経障害をきたしたもので、四肢麻痺および頭蓋内圧亢進症状を認めない。今回我々は、肺腺癌に対する化学療法中に左耳痛、左顔面神経麻痺が順に出現し、診断に苦慮した Garcin 症候群の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 54 歳男性。20XX 年 3 月に腰痛を主訴に近医で転移性骨腫瘍が疑われ、当科紹介となった。精査にて原発性肺腺癌 (cT1bN2M1b Stage IVA) と診断された。疼痛コントロール目的で腰仙骨部骨転移に対して緩和的放射線療法後、化学療法を導入した。

20XX+1 年 5 月より左耳痛、6 月より左顔面神経麻痺が出現した。頭部造影 MRI では、左顔面神経麻痺などをきたす器質的疾患は指摘できなかった。臨床的に Ramsay Hunt 症候群を疑い、バラシクロビルとステロイド投与を行ったが、症状の改善はごくわずかであった。8 月に左反回神経麻痺や舌咽神経麻痺が出現し、頭部造影 MRI 再検にて左頸静脈孔付近の頭蓋底骨転移を認めた。**結論.** 肺癌加療中に耳痛や顔面神経麻痺が出現した場合には、頭蓋底骨転移を鑑別診断に挙げる必要がある。

索引用語 — 肺癌, Garcin 症候群, 顔面神経麻痺

¹高知医療センター呼吸器内科。
論文責任者：山根 高。

受付日：2019 年 2 月 12 日，採択日：2019 年 4 月 6 日。

はじめに

Garcin 症候群は頭蓋底部の腫瘍疾患などにより一側性多発性に脳神経を障害されたもので、四肢麻痺および頭蓋内圧亢進症状を認めない。今回我々は、肺腺癌に対する化学療法中に左耳痛、左顔面神経麻痺が順に出現し、診断に苦慮した Garcin 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：54 歳、男性。

主訴：左耳痛、左閉眼障害。

既往歴：18 歳左自然気胸、25 歳痔瘻にて手術。

喫煙歴：20 本/日×37 年、53 歳より禁煙。

現病歴：20XX 年 3 月、腰痛を主訴に近医より当院整形外科外来を紹介受診した。全身 CT では右肺上葉に結節影、右肺門と縦隔リンパ節腫大、腰仙骨部に骨融解性変化を認め、精査にて原発性肺腺癌 (cT1bN2M1b Stage IVA) (肺癌取扱い規約第 8 版) と診断された。EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座は陰性で、tumor proportion score (TPS) は 0% であった。

腰仙骨部骨転移に対して緩和的放射線療法後、1 次治療でカルボプラチンとアルブミン懸濁型パクリタキセルを導入した。1 サイクル後左副腎転移が出現し、2 次治療でベバシズマブとシスプラチン、ペメトレキセドを 3 サイクル後ペメトレキセド維持療法に移行した。2 サイクル後左副腎転移が増大し、20XX 年 10 月、3 次治療でニボルマブを 5 サイクル施行した。12 月に多形紅斑が出現

し、ニボルマブは中止した。

20XX+1 年 5 月に腫瘍の進行がみられ、4 次治療で S-1 を導入した。1 回量 60 mg で投与したが、口内炎や皮疹、悪心、下痢にて 10 日間で中止となった。同時期より左耳痛が出現し、6 月に左眼の閉眼障害や開口障害が認められ、当科を再診した。

20XX+1 年 6 月当科受診時現症：身長 183 cm、体重 58 kg、体温 36.6℃、血圧 124/80 mmHg、脈拍数 84 回/分、呼吸数 16 回/分、経皮動脈血酸素分圧 (SpO₂) 98% (室内気)、表在リンパ節腫脹はなく、胸部では心音や呼吸音に異常はなかった。左外耳道に軽度発赤、口腔内全体に粘膜疹、前胸部や四肢に多形紅斑を認めた。

神経学的所見：意識清明、左側顔面において前額の皺よせ可能、兎眼、左口角の低下、鼻唇溝の浅化といった顔面神経麻痺を認めたが、末梢が中枢性が不明であった。舌下神経麻痺なし、軟口蓋麻痺なし、声帯麻痺なし、四肢の感覚障害や運動障害なし、指鼻試験は正常、歩行は安定。

20XX+1 年 6 月当科受診時検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーは CEA と CA19-9 はともに正常範囲内であり、herpes simplex virus (HSV) IgG と IgM はともに陰性であったが、varicella-zoster virus (VZV) IgG は陽性であり、IgM は陰性であった。

全身造影 CT：原発巣である右肺上葉の結節影は前回 CT と著変なかったが、左副腎腫瘍の増大と右副腎腫瘍の新規出現を認めた。

頭部造影 MRI：転移性脳腫瘍や左顔面神経麻痺などをきたす器質的疾患は指摘できなかった。

Table 1. Laboratory Data at the Onset of Facial Paralysis

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6670/ μ l	TP	6.7 g/dl	CRP	0.08 mg/dl
Neut	62.8%	Alb	3.9 g/dl	CEA	2.6 ng/ml
Lym	27.1%	T-bil	0.4 mg/dl	CA19-9	17.8 U/ml
Mon	7.5%	AST	19 U/l	HSV IgG	(-)
Eos	1.9%	ALT	10 U/l	HSV IgM	(-)
Bas	0.7%	LDH	188 U/l	VZV IgG	(+)
RBC	401×10 ⁴ / μ l	ALP	274 U/l	VZV IgM	(-)
Hgb	13.3 g/dl	γ -GTP	48 U/l		
Hct	39.2%	CPK	63 U/l		
Plt	23.6×10 ⁴ / μ l	BUN	21.3 mg/dl		
		Cre	0.81 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	4.4 mEq/l		
		Cl	105 mEq/l		
		Ca	8.6 mg/dl		
		Glucose	93 mg/dl		
		HbA1c (JDS)	4.9%		

Herpes simplex virus: HSV, varicella-zoster virus: VZV.

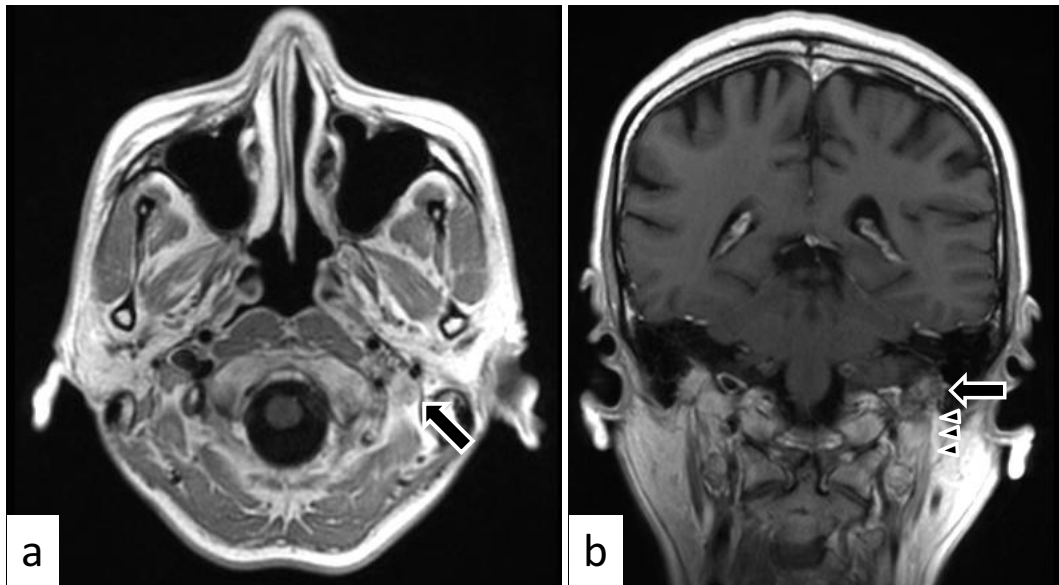


Figure 1. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain at the appearance of left-side paralysis of the recurrent nerve and glossopharyngeal nerve revealed a contrast-enhanced tumor at the left skull base (arrow) in both the sagittal (a) and coronal sections (b). Brain MRI (b) showed the internal jugular vein (arrowheads).

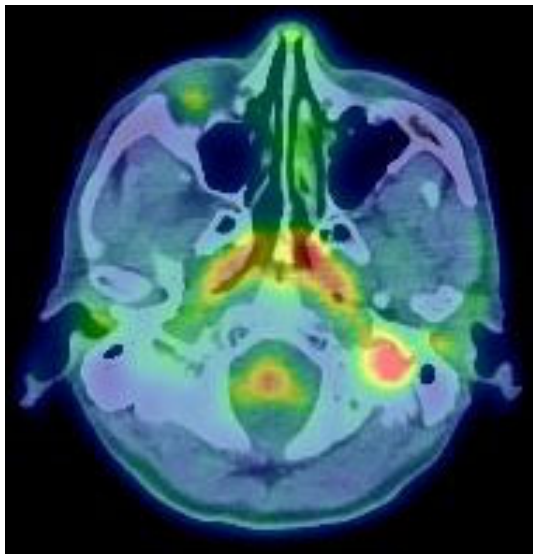


Figure 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)/computed tomography (CT) revealed an abnormal increase in the FDG uptake in the left skull base.

臨床経過：臨床経過より癌性髄膜炎や Ramsay Hunt 症候群 (Ramsay Hunt syndrome : RHS) が鑑別に挙がり、頭部造影 MRI では癌性髄膜炎を示唆する所見は認めず、VZV 再活性化による RHS を考えた。顔面神経麻痺の評価法である柳原法では 28 点 (軽い閉眼-2, 強い閉眼-2, 片目つぶり-2, いーと歯をみせる-2, 口笛-2, 口をへの

字に曲げる-2) と不全麻痺があり、ステロイド (プレドニゾロン 30 mg) と抗ウイルス薬 (バラシクロビル 3000 mg) の投与を開始した。投与 1 週間で閉眼と閉口障害が一時的に増悪した (柳原法 24 点) が、投与 3 週間後に顔面神経麻痺症状は投与開始時まで改善した (柳原法 28 点)。左耳痛はトラマドール/アセトアミノフェン配合剤にて自制内となった。ステロイドは漸減して 3 週間で中止とし、抗ウイルス薬も中止とした。顔面神経麻痺症状は軽度改善し、S-1 による副作用症状も落ち着き、7 月より S-1 2 サイクル目を再開した。投与 10 日間で口内炎や悪心、下痢が再増悪し、S-1 は中止となった。同月 CT での評価は stable disease (SD) であった。8 月より S-1 3 サイクル目として減量投与し、口内炎や悪心などは自制内であった。投与 16 日目より左耳痛と顔面神経麻痺 (柳原法 24 点) が増悪し、19 日目朝突然声が出なくなり、嚥下障害が出現した。診察にて左声帯麻痺や左軟口蓋挙上不良がみられ、左反回神経麻痺と左舌咽神経麻痺を認めた。

頭部造影 MRI (Figure 1a, 1b) で左頸静脈孔付近の頭蓋底骨に造影効果を伴う結節を認め、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT (Figure 2) で同部位に SUV max=6.83 の集積を認め、頭蓋底骨転移による Garcin 症候群と診断した。頭部造影 MRI では髄膜に造影効果を認めなかった。HSV IgG と IgM はともに陰性であり、VZV IgG は陽性のままで、VZV IgM は陰性であった。頭蓋底骨腫瘍に対して、緩和的放射線療法として 30 Gy 照射した。左耳痛増悪に対して麻薬が必要で

Table 2. Four Groups According to the Exit of the Cranial Nerves from the Cranial Base

Exit from the cranial base	Cranial nerve
1. Anterior part of the cranial base	I, II
2. Middle part of the cranial base	III, IV, V, VI
3. Petrous bone of the cranial base	VII, VIII
4. Posterior part of the cranial base	IX, X, XI, XII

In our case, left facial paralysis (group 3) appeared in June 20XX+1, 2 months later left side paralysis of recurrent nerve and glossopharyngeal nerve (group 4) appeared.

あったが、緩和的放射線療法により不要となった。顔面神経麻痺や反回神経麻痺、舌咽神経麻痺の増悪や改善はみられなかった。

10月より5次治療としてドセタキセルの投与を開始したが、副作用が強く、11月CTでprogressive diseaseを認め、中止した。全身状態不良により、12月緩和医療となった。

考 察

顔面神経麻痺の原因は多様であるが、単一施設2578例の報告ではBell麻痺とRHSの頻度が高く、両者合わせて全体の約2/3を占めたと報告されている。¹ 側頭骨転移による顔面神経麻痺は、顔面神経麻痺症例の約2~5%と稀である。²³ 本症例は、顔面神経麻痺発症時、癌性髄膜炎や転移性脳腫瘍を疑い、頭部造影MRIを施行したが、病変を指摘できなかった。臨床症状より顔面神経麻痺で高頻度にみられるBell麻痺とRHSを疑った。Bell麻痺は特発性の顔面神経麻痺であるが、HSV感染が一因とされている。RHSはVZVにより発症し、顔面神経麻痺に耳介の帯状疱疹や第8脳神経症状を伴う一連の疾患群である。¹ 本症例は顔面神経麻痺のみで、明らかな帯状疱疹や第8脳神経症状を認めなかったが、耳内発赤と耳痛があることよりRHSの可能性を考えた。RHSに準じてステロイドと抗ウイルス薬の投与を行った。ステロイド治療により症状が緩和されたことでRHSに矛盾しないと考えた。その後症状が増悪したところで頭部MRIにて頭蓋底骨転移を認め、Garcin症候群と診断した。RHS症例の325例の検討で、顔面神経麻痺、帯状疱疹、第8脳神経症状の3主徴を有する典型例は58%に過ぎず、40%は第8脳神経症状を欠く2主徴であった。⁴ RHSの顔面神経麻痺の治療による完治率は60%とされている。治療開始が遅くなるほど治癒率が低下するため、耳介の明らかな帯状疱疹や難聴、めまいを認めなくても、発赤や腫脹、耳痛が強ければRHSに準じた治療が推奨されている。⁵ Fujiiら⁶は当初Bell麻痺、河原ら⁷はRHSと考えていたGarcin症候群症例を報告し、Fujiiらは頭部

造影MRIでの精査を奨めている。⁶ 頭部造影MRIは骨転移抽出に有用な検査であるが、⁷ 本症例では顔面神経麻痺出現時、20XX+1年6月の頭部造影MRIで頭蓋底骨転移を指摘できなかった。20XX+1年8月舌咽神経や反回神経麻痺出現時に、2カ月前に軽度改善していた症状と同様の病状が増悪したことより、20XX+1年6月にすでに頭蓋底骨転移があった可能性を考える。

Garcin症候群は、頭蓋底部の腫瘍疾患などにより一側性多発性に脳神経障害をきたした状態である。診断は、①一側性全脳神経麻痺、②四肢の運動麻痺、知覚障害など脳巣症状を呈さない、③脳圧亢進症状を欠く、④画像診断で頭蓋底に骨破壊像を認める、の4項目を基準としている。⁸ 実際には全ての基準を満たす典型例は少なく、非典型例が多いと報告されている。^{9,10} 脳神経が頭蓋外に出る位置により4グループに分けられる (Table 2)。¹¹ 上記4グループのうち2グループ以上の脳神経障害をきたした場合、Garcin症候群と診断されている。¹¹ 本症例は2グループ以上の脳神経障害をきたし、肺腺癌頭蓋底骨転移によるGarcin症候群と考えられた。腰椎穿刺未施行であり、癌性髄膜炎による脳神経障害の可能性は否定できないが、頭部造影MRIで髄膜に造影効果のある病変を認めず、癌性髄膜炎の可能性は低いと考えられた。Fukaiらは、肺癌に合併するGarcin症候群の頻度として0.4%よりかなり少ないと推察している。¹² Fukaiらがまとめた肺癌Garcin症候群7例のうち4例が腺癌であり、非小細胞癌、小細胞癌、多形癌が各々1例であった。治療で神経症状の改善を認めたものは、カルボプラチンとエトポシドが奏効した小細胞癌の1例のみであった。¹³

結 語

肺腺癌化学療法中に耳痛と顔面神経麻痺を初発とし、診断に苦慮したGarcin症候群の1例を経験した。肺腺癌の化学療法中に耳痛と顔面神経麻痺が出現した場合には、頭蓋底骨転移を鑑別に挙げる必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例に対し、高知医療センター耳鼻咽喉科の小桜謙一先生と放射線療法科の秦康博先生にご協力いただきましたので、誌上にて深謝します。

REFERENCES

- 村上信五, 稲垣 彰. 疾患と病態生理 顔面神経麻痺. JOHNS. 2013;29:2075-2080.
- 今村俊一, 橋本かおり, 今村まゆみ, 野沢 出, 久松健一, 村上嘉彦. 二次性側頭骨悪性腫瘍による顔面神経麻痺臨床像と側頭骨病理所見. 耳鼻咽喉科臨床. 1995;79

- (Suppl):80-86.
3. Saito H, Chinzei K, Furuta M. Pathological features of peripheral facial paralysis caused by malignant tumour. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;446:165-171.
 4. 村上信五, 羽藤直人, 堀内譲治, 宮本佳人, 青野 央, 本多伸光, 他. Ramsay Hunt 症候群の臨床像と予後に関する検討. *日本耳鼻咽喉科学会会報.* 1996;99:1772-1779.
 5. 村上信五, 稲垣 彰. 顔面神経の診断・治療におけるインフォームド・コンセント. *ENTONI.* 2014;163:30-37.
 6. Fujii M, Kiura K, Takigawa N, Yumoto T, Sehara Y, Tabata M, et al. Presentation of Garcin syndrome due to lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:877-878.
 7. 河原邦枝, 岡田貴禎, 西原文夫, 富田行成, 志賀達哉, 吉川大輔, 他. 顔面神経麻痺が初発症状であった肺癌の1症例. *日本ペインクリニック学会誌.* 2005;12:390-392.
 8. Guillan R AT, Garcin R. Le syndrom paralytique unilateral global des nerfs craniens. *Bull Med Hop Paris.* 1926;50:456-460.
 9. 山内宏一, 甲能直幸. Garcin syndrome. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 2006;78:121.
 10. 阿部隆志, 佐藤千久美. 複数の脳神経障害の組み合わせ: Garcin 症候群. *Clinical Neuroscience.* 2000;18:692-693.
 11. 岩田 誠, 編集. *神経症候学を学ぶ人のために.* 東京: 医学書院; 1994:383.
 12. Fukai S, Okabe N, Mine H, Takagi H, Suzuki H. Garcin syndrome caused by sphenoid bone metastasis of lung cancer: a case study. *World J Surg Oncol.* 2018;16:46.
 13. 森山雄介, 渡邊恵介, 新海正晴, 後藤秀人, 石ヶ坪良明, 金子 猛. 片側性多発脳神経障害 (Garcin 症候群) を契機に発見され, 化学療法により神経症状の改善を得た小細胞肺癌の1例. *肺癌.* 2013;53:755-759.