

原 著 (第12回徳島医学会賞受賞論文)

「ホスピス徳島」における末期癌患者の傍腫瘍性神経症候群の発症頻度とその臨床的意義

荒瀬友子¹⁾, 近藤 彰¹⁾, 谷田典子¹⁾, 富永恵美子¹⁾,
土井大介¹⁾, 加藤修司¹⁾, 川井尚臣¹⁾, 粟飯原賢一²⁾,
大蔵雅夫³⁾, 桜井えつ⁴⁾, 田中恵子⁵⁾

¹⁾ 医療法人若葉会 近藤内科病院・ホスピス徳島

²⁾ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

³⁾ 徳島文理大学人間生活部人間福祉学科

⁴⁾ 住友医院

⁵⁾ 新潟大学医学部脳研究センター神経内科学分野

(平成16年6月18日受付)

(平成16年6月28日受理)

ホスピス病棟での癌末期患者においてはさまざまな精神・神経症状がみられ、その頻度はずいぶん高い。これらの精神・神経症状の原因を明らかにして治療・ケアを行うことがホスピス病棟における重要な課題である。原因の一つとして傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome) がある。この症候群は悪性腫瘍患者において神経系への腫瘍の直接浸潤がなく、抗神経抗体の出現に伴って種々の神経症状を呈するものである。この症候群の発症頻度は欧米の報告では癌全体の約1%といわれているが^{1,6)}、本邦ではまだ十分検討されていない。我々はホスピス徳島での傍腫瘍性神経症候群について検討した。

対象および方法

対象は2002.1~2003.7までの1年7ヵ月間に当院に入院した癌末期患者127名である。(ただし、2002.4に開設したホスピス以前の入院患者9名を含む)

抗神経抗体の測定方法

1. 免疫組織化学: 4%パラフォルムアルデヒド/PBSで還流固定したラットの大脳・小脳・肝・腎のクリオスタット切片を乾燥後、冷アセトンで固定しPBSで洗浄しFc blockとして10%BSA/0.02%tritonX-100/PBSで1時間室温で反応させた後、患者血清

(1:400~1:1600)をビオチン化抗ヒトIgG/IgM抗体を二次抗体として反応させアピシンビオチン・ペルオキシダーゼ complex を添加、チアミンノベンチジン-過酸化水素水で発色させた。

2. ウエスタンブロット: 剖検で得られたヒト大脳を灰白質と白質に分けたもの、ヒト坐骨神経、ヒト肝、マウス小脳、培養神経芽細胞腫、それぞれをホモジェネートしてSDS-PAGEで電気泳動後、ニトロセルロース膜に伝的に転写して上記免疫組織化学と同様の手順で血清を反応させた。発色はクロロナフトを用いた。この段階で陽性所見のあるものはさらにYo抗体・Hu抗体・Ri抗体・CRMP-5蛋白・Ma-蛋白との特異的反応を確認した。

結 果

末期癌患者127名の内訳は男性64名、女性63名であり、平均年齢は68.8歳であった。このうち薬剤の関与がない精神神経症状を呈した症例は52例であった。精神症状を伴う主な薬剤の使用頻度はステロイドホルモンが117名に、制吐剤として使われたハロペリドールを含むメジャートランクライザーが105名そして麻薬が117名に使用された。

127症例の癌の種類は、大腸癌24、胃癌21、肺癌20、

膵臓癌13, 肝癌10, 胆管・胆嚢癌7, 子宮癌6, 前立腺癌5, 乳癌3, 卵巣癌3, 腎癌3, 悪性リンパ腫3, その他9であった。一方, 精神神経症状を呈した52症例の癌の内訳は肺癌9, 大腸癌7, 肝癌6, 膵臓癌6, 胃癌5, 前立腺癌4, 子宮癌3, 悪性リンパ腫3, 乳癌2, 皮膚癌2, その他5であった。精神神経症状を呈した52例の主要な精神症状は, 譫妄15, 傾眠10, うつ5, 昏迷3, 痴呆3, 異常な躁状態2, 健忘・失見当識1であった。主な神経症状は対麻痺6, 片麻痺2, 顔面神経麻痺1, 反回神経麻痺1, 痙攣1であった。この52例の精神神経症状の原因は次のようなものであった。

肝性脳症12, 脳転移9, 脊椎転移による脊髄障害8, うつ病4, 傍腫瘍性神経症候群4, 高カルシウム血症3, 老人性痴呆2, 脳梗塞2, 末梢神経炎2, 原因不明6であった。

傍腫瘍性神経症候群と考えられた4症例の臨床症状は次のとおりである。(表1)

表1 傍腫瘍性神経症候群の4症例

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢、性別	58歳男	82歳女	65歳女	67歳男
診断	肺小細胞癌 傍腫瘍性辺縁脳炎 Lambert-Eaton 症候群 麻痺性イレウス	肺癌 脳炎	子宮癌 多発性骨 転移	膵癌 肝・肺転移
神経主症状	意識障害 末梢神経障害 筋無力症 腸通過障害	意識障害 健忘症	躁状態	意識障害
治療	化学療法 ステロイドホルモン	なし	対症療法	対症療法
結果	軽快、死亡	軽快	不変、死亡	不変、死亡

症例1, 58歳 男性, 診断: 肺小細胞癌, 辺縁系脳炎, Lambert-Eaton 筋無力症。平成12年6月頃からうつ状態があり, 8月18日発熱と咳をともなう右肺門部肺癌疑いで当院入院。入院直後より辺縁脳炎による意識障害, 失見当識, 記憶障害, 不穏・人格変化などの意識障害および高熱を呈した。徳島大学第一内科転院後, 抗Hu抗体と抗VGCC抗体の複数の抗神経抗体の存在が明らかになり肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性神経症候群と診断された。本例は辺縁系脳炎のほかに知覚神経障害, Lambert-Eaton 症候群が明らかにされた³⁾。これら神経症状は肺癌の化学療法により肺癌腫瘍の縮小とともに改善している。平成13年12月1日肺癌の増悪, 麻痺性イレウスを呈

して当院入院。平成14年1月4日死亡。末期にみられた麻痺性イレウスも傍腫瘍性神経症候群の一症状であった。

症例2, 82歳 女性 診断: 肺癌, 脳炎。平成14年7月肺癌の診断。精密検査および治療は拒否され自宅療養していた。平成15年5月20日血痰, 高熱と頭痛のため近医より紹介され入院。肺CTでは右肺門腫瘍と右縦隔リンパ節の腫大を認めた。頭部CT異常なし。意識は清明であったが高熱が続き入院第3病日から失見当識・健忘・半昏睡などの意識障害を呈した。家族の強い希望で検査・治療は行わず, 500mlの輸液のみを行った。さいわい手厚いケアで症状は改善し, 1ヵ月後は会話が可能になり6ヵ月後は右顔面麻痺と軽い昏迷状態を残しているが元気になっている。

症例3, 65歳 女性。診断: 子宮癌, 多発性骨転移, 躁状態。平成13年3月子宮癌と診断され手術。平成15年4月多発性骨転移を認め, 化学療法・放射線療法を受けている。5月10日疼痛緩和の目的でホスピス病棟に入院。頸部転移の癌性疼痛に対してモルヒネ錠, ランドセン®, ナイキサン®。骨転移による痛みに対してビスフォスホン®を点滴投与した。痛みが充分コントロールできずメキシチール®, プレドニン®を内服し5月30日よりモルヒネ・セレネース®による持続皮下注射を開始した。6月10日より躁状態が出現。躁状態は悪化し病室でじっとしておれず終日病棟を徘徊するようになった。コントミン®, テグレート®, ドルミカム®を投与しても眠れず, 右片麻痺のため歩くことができなくなった後も車椅子で1晩中病棟内を徘徊する異常な状態であった。死んでも良いから眠らせて欲しいという訴えが続いた。対症的治療に抵抗性であり10月5日死亡。

症例4, 67歳 男性。診断: 膵臓癌, 肝・肺転移, 意識障害。平成15年5月膵臓癌の診断。化学療法, MSコンチン®の投与と糖尿病に対しインシュリン療法も開始した。7月5日甲子園球場にナイター観戦に出かけ低血糖性昏睡で県立中央病院搬送入院。意識回復の後7月10日ホスピス病棟に転院。ホスピス入院後は低血糖もみられず意識障害もなく体調も回復していたが, 17日より譫妄状態・昏迷状態での興奮, 体動が激しく25日よりモルヒネ・セレネース®・ドルミカム®による持続静脈注射を開始した。その後意識障害は回復したり譫妄になったり変動し8月25日死亡。

表2 傍腫瘍性神経症候群4症例の抗神経自己抗体のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
既報の抗体	抗Hu抗体 (+) 抗VGCC抗体 (+)	1. 抗Yo抗体 (-)	1. (-)	1. (-)
		2. 抗Hu抗体 (-)	2. (-)	2. (-)
		3. 抗Ri抗体 (-)	3. (-)	3. (-)
		4. 抗CV2抗体 (-)	4. (-)	4. (-)
		5. 抗Tr抗体 (-)	5. (-)	5. (-)
		6. 抗Ma2抗体 (-)	6. (-)	6. (-)
		7. 抗amphiphysin抗体 (-)	7. (-)	7. (-)
その他の抗体		1. 神経及び全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体 (-)	1. (+)	1. (-)
		2. 抗原未同定の抗神経抗体 (+)	2. (+)	2. (-)
		3. その他の非特異抗体 (-)	3. ?	3. (+)

傍腫瘍性神経症候群4症例の抗神経抗体の成績を表2に示す。抗神経抗体の検索はこれら4例の他に老人性痴呆症を伴った肺癌患者83歳男性例、計5症例で検索している。

症例1は多彩な神経症状を呈した肺小細胞癌症例では既知の抗体である抗Hu抗体と抗VGCC抗体の2つの抗神経抗体を認めている。症例2の肺癌に伴った脳炎症例では抗Hu抗体・抗Yo抗体・抗Ri抗体・抗CV2抗体・抗Ma2抗体・抗amphiphysin抗体などの既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。症例3の子宮癌で異常に強い躁状態を呈した症例は症例2と同じく既知の抗神経抗体陰性、抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。症例4膵臓癌で意識障害の症例は既知の抗体と抗神経組織抗体も陰性、非特異的抗体陽性であった。他に老人性痴呆症の肺癌症例は既知の抗体、抗神経組織抗体および非特異的抗体もすべて陰性であった。

症例1, 2, 3は傍腫瘍性神経症候群確信例、症例4は疑い例であった。そのほかに抗神経抗体の検索のできなかった2例、乳癌患者で幻覚、譫妄・昏迷などの意識障害をきたし症候性精神病と診断された症例、肺癌患者で同じく症候性精神病と診断された症例を臨床症状から本症候群ではないかと疑っている。

考 察

ホスピス病棟において、精神症状および神経症状は多くの患者にみられ、その頻度はずいぶん高くまた多種多様な症状を認める¹⁾。しばしばこれら精神神経症状が患

者のQOLを低下させる。このためホスピス病棟ではこれらの症状の適確な診断に基づくケアの確立が重要な課題になる。

末期癌患者での精神神経症状の原因は、癌による神経系への直接浸潤、代謝内分泌の異常、感染症、麻薬などの薬剤および癌にともなう種々の痛みによるストレスなど多彩である¹⁾。そのほかに癌にともなう精神神経症状の原因の1つとして傍腫瘍性神経症候群がある。この症候群の発症機序については癌によって抗神経抗体が産生され、これが神経細胞を障害する免疫学的機序で種々の神経症状を惹き起こすと考えられている²⁾。本症候群は古くからLambert-Eaton症候群が知られている。この数年、免疫学的機序の解明が進み多くの抗神経抗体の存在が明らかにされている^{2, 4)}。これらの抗体と精神神経症状の関連も明らかになっている⁵⁾。担癌患者での本症候群の発症頻度は欧米では約1%といわれている^{1, 6)}。一方、本邦では発症頻度は検討されていない。またホスピスにおける傍腫瘍性精神神経症候群の報告はみあたらず、末期癌患者での発症頻度、臨牀的検討はなされていない。

われわれは2年間のホスピスケアの実践をとおして実に多くの精神神経症状を持った患者を診てきた。精神神経障害の患者は、あきらかな薬剤の影響による精神神経障害を除いて、末期癌患者127人中52人であった。その精神症状は意識障害が多く、神経障害は対麻痺が多かった。原因は代謝内分泌の異常によるもの、癌の神経系への浸潤が多かった。この臨牀検討で原因が明らかでなく症状の特異な4例を見出した。

症例1は肺小細胞癌患者で傍腫瘍性神経症候群の典型例である。既知の抗神経抗体であるHu抗体および抗VGCC抗体を有し多彩な神経症状を呈した³⁾。症例2は肺癌(組織診断は明らかでない)に辺縁系脳炎を発症し既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。

症例3は子宮癌患者で異常な躁状態を認め、ケアに難渋したケースである。既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陽性であった。

症例4は膵臓癌末期に変動する意識障害があり既知の抗神経抗体は陰性。抗原未同定の抗神経組織抗体陰性。非特異的抗体陽性であった。

症例1, 2, 3は傍腫瘍性神経症候群確信例で症例4は疑い例である。その他、肺癌患者で症候性精神病と診断された1例、乳癌患者で幻覚・幻聴・人格変化などの

精神症状を呈した1例は抗神経抗体の検査ができなかったが、いずれも傍腫瘍性神経症候群と考えられた。

本研究での成績では確信例約3%、疑い例を入れると5%の高頻度になる。ホスピスでの末期癌患者における本症候群の発症頻度は欧米での1%より多いと思われる。欧米の成績は既知の抗神経抗体を有するものであり、われわれも既知の抗神経抗体陽性の典型例は1%であった。本研究での本症候群の発症頻度が高いのは抗神経抗体の検索方法によるものである。既知の抗体検査の他に、神経系および全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体・抗原未同定の抗神経組織抗体・その他の非特異的抗体を検索している。症例2, 3で検出された抗原未同定の抗神経組織抗体のような抗体検査の進歩と詳細な臨床検討により本症候群の頻度が高いことが明らかになるであろう。

既知の抗神経抗体と精神神経症状の関連はかなり明らかになっている。症例1で認められた抗Hu抗体は傍腫瘍性辺縁系脳炎との関連が深く、小細胞癌に伴う脳炎の50%以上に抗Hu抗体が陽性といわれている⁵⁾。一方、症例2, 3で検出された抗原未同定の抗神経組織抗体の精神神経症状との関係はまだ不明である。

ホスピス病棟でみられる精神神経症状は患者のみならず家族のGOLを著しく低下させまたケアが難しい。現にホスピス徳島では厚生省のホスピスの設置基準の看護師配置1.5対1ではとてもケアが困難であり1対1の看護師配置にしている。本症候群の治療については、ステロイドホルモン・免疫抑制剤・癌に対する化学療法が有効といわれている¹⁾。われわれの4症例のうち、症例1では癌に対する化学療法が有効であった。症例2では手厚いケアのみで改善している。症例3, 4は対症療法に終始し亡くなっている。

結 語

ホスピス病棟においては末期癌患者における傍腫瘍神

経症候群の頻度が従来の欧米の報告より高いことを明らかにした。今後、傍腫瘍性神経症候群の適確な診断と治療の確立は末期癌患者において臨床的意義は大きいと思われる。

文 献

- 1) Caraceni, A., Martini, C.: Neurological problems; Neurological complications of cancer. In: Palliative Medicine (Doyle, D., Geoffrey W. C. Hanks, and Neil MacDonald, eds.) 2nd, Oxford University Press, N.Y., 1999. pp.727, 727-749
- 2) 田中恵子, 田中正美: Paraneoplastic limbic encephalitis. 神経内科, 59: 14-19, 2003
- 3) Hiasa Y., Kunishige, M., Mitsui T., *et al.*: Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. Clin. Neurol. and Neurosurgery, 30: 1-4, 2003
- 4) Alamowitch, S., Graus, F., Uchuya, M., *et al.*: Limbic encephalitis and small cell lung cancer clinical and immunological features. Brain, 120: 923-928, 1997
- 5) Gultekin, S.H., Rosenfeld, M.R., Volts, R. *et al.*: Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain, 123: 1481-1494, 2000
- 6) Dropcho, E.J.: Neurologic paraneoplastic syndromes. J. Neurological Sciences, 153: 264-278, 1998

Neurological syndrome of advanced cancer patients in Hospice Tokushima

Tomoko Arase¹⁾, Akira Kondo¹⁾, Noriko Tanida¹⁾, Emiko Tominaga¹⁾, Shuji Kato¹⁾, Daisuke Doi¹⁾, Naomi Kawai¹⁾, Kenichi Aihara^{1,2)}, Masao Ookura^{1,3)}, Etsu Sakurai⁴⁾, and Keiko Tanaka⁵⁾

¹⁾*Kondo Hospital, Tokushima, Japan ;* ²⁾*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ;* ³⁾*Tokushima Bunri University, Tokushima, Japan ;* ⁴⁾*Sumitomo Clinic, Tokushima, Japan ;* and ⁵⁾*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan*

SUMMARY

Neurological complications in advanced cancer occur frequently and therefore an adequate neurological assessment must always be part of patient evaluation in hospice palliative care. Paraneoplastic neurological syndromes are rare, probably affecting less than 1 per cent of patients with cancer, even if the most commonly associated neoplasms, such as small-cell lung cancer and ovarian cancer are considered.

Neurological complications were studied in 127 inpatients with advanced cancers. Neurological complications were seen in up to 40 per cent of the patients. The most frequent symptom was delirium, followed in order to lethargy, paraplegia, depression, dementia, hemiplegia, restlessness, aphasia, stupor, facial palsy, recurrent laryngeal nerve palsy, convulsion, and myasthenia. Those symptoms were seen in patients in hepatic encephalitis(12) metastatic brain tumor(9) metastatic spinal cord injury(8) depression (4) paraneoplastic syndrome(4) hypercalcemia(2) senile dementia(2) peripheral neuritis(2) and cerebral infarction(2) Of the four patients with paraneoplastic syndrome, one patient had both anti-Hu antibody and anti-VGCC antibody and two patients had anti-neuronal nuclear antibodies.

These results indicate that paraneoplastic neurological syndromes are associated more than 1 per cent of patients with advanced cancer.

Key words : paraneoplastic neurological syndrome, advanced cancer patients, hospice palliative care