

CASE REPORT

多彩な神経症状を呈した小細胞肺癌に伴う傍腫瘍性神経症候群の1例

山子泰斗^{1,3}・埴淵昌毅¹・荻野広和¹・
村上永尚²・梶 龍兒²・西岡安彦¹

A Case of Small Cell Lung Cancer with Diverse Neurological Symptoms due to Paraneoplastic Neurological Syndrome

Taito Yamago^{1,3}; Masaki Hanibuchi¹; Hirokazu Ogino¹;
Nagahisa Murakami²; Ryuji Kaji²; Yasuhiko Nishioka¹

¹Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, ²Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Japan; ³Department of Internal Medicine, JA Kochi Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Paraneoplastic neurological syndrome is a neurological disorder associated with various malignancies and is considered to be caused by autoimmune mechanisms, but not by symptoms due to tumor progression itself. Small cell lung cancer is the most common type of malignancy accompanied with paraneoplastic neurological syndrome. **Case.** A 77-year-old male was referred to our hospital for further examination of general fatigue, gait disturbance and dysuria. On admission, diverse neurological symptoms, such as dysarthria, dysphagia, motor and sensory disturbance in lower extremities and autonomic dysregulation, were observed. Further examination yielded the diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with positive results for anti-amphiphysin and anti-ganglioside antibodies. Swelling of the mediastinal lymph nodes and elevated ProGRP were detected, and a definitive diagnosis of small cell lung cancer (cTXN2M1b: Stage IV) was made. As the administration of intravenous immunoglobulin failed to ameliorate his neurological symptoms and general condition (PS 4), we determined that there were no indications for chemotherapy. He was subsequently transferred to a palliative care hospital and died nearly one year after the development of his initial symptoms. **Conclusion.** We experienced a case of small cell lung cancer with diverse neurological symptoms due to the presence of paraneoplastic neurological syndrome.

(JLCC. 2016;56:199-204)

KEY WORDS — Paraneoplastic neurological syndrome, Small cell lung cancer, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Anti-amphiphysin antibody, Anti-ganglioside antibody

Corresponding author: Yasuhiko Nishioka.

Received November 9, 2015; accepted March 16, 2016.

要旨 — **背景.** 傍腫瘍性神経症候群は担癌患者に生じる神経障害であり、腫瘍の転移や浸潤・圧排、代謝異常や栄養障害によるものではなく、自己免疫学的機序による神経系の障害により生じる。傍腫瘍性神経症候群を合併する腫瘍は小細胞肺癌が最も多いとされている。**症例.** 77歳男性。従来自立した生活を送っていたがX年10月頃より倦怠感が出現した。その後歩行障害が進行し排尿障害も出現したため、X+1年5月中旬に当院紹介となった。構音・嚥下障害や両下肢の運動・感覚障害、自律神経失調など多彩な神経症状を認め、精査により

Lambert-Eaton 症候群と診断された。自己抗体検査では、抗 amphiphysin 抗体、抗ガングリオシド (GM1, GT1b) 抗体が陽性であった。精査にて小細胞肺癌 cTXN2M1b (Stage IV) と診断した。PS 4 のため化学療法の適応はないと判断した。免疫グロブリン大量療法を施行するも神経所見は改善しなかった。緩和医療目的に近医に転院し、X+1年10月下旬に死亡した。**結論.** 複数の自己抗体が検出され多彩な神経症状を呈した小細胞肺癌に伴う傍腫瘍性神経症候群の1例を経験した。

索引用語 — 傍腫瘍性神経症候群, 小細胞肺癌,

徳島大学大学院医歯薬学研究所¹呼吸器・膠原病内科学分野,²臨床神経科学分野; ³JA 高知病院内科。

論文責任者: 西岡安彦。

受付日: 2015年11月9日, 採択日: 2016年3月16日。

Lambert-Eaton 症候群, 抗 amphiphysin 抗体, 抗ガングリオシド抗体

症 例

症例：77 歳, 男性.

主訴：両下肢筋力低下, 排尿障害, 構音障害.

既往歴：糖尿病, 脂質異常症, 前立腺肥大症, 白内障, 心筋梗塞, 慢性硬膜下血腫.

服薬歴：ビルダグリプチン, カンデサルタン・シレキセチル・アムロジピン配合錠, クロピドグレル.

職業歴：石材店経営.

喫煙歴：40 本/日×40 年.

現病歴：従来自立した日常生活を送っていたが, X 年 10 月頃から倦怠感を自覚し, その後歩行障害などの ADL 低下を認めるようになった. X+1 年 4 月中旬頃から排尿障害, 立位困難, 摂食不良が出現し徐々に増悪するため, 5 月中旬に当院神経内科に紹介入院となった.

入院時現症：身長 155 cm, 体重 71.0 kg, 血圧 130/62 mmHg, 脈拍 52/分, 体温 36.2°C, SpO₂ 92%(室内気), 鎖骨上窩・頸部・腋窩リンパ節触知せず, 心雑音なし, 呼吸音異常なし, 腹部平坦・軟, 浮腫なし, 仙骨下端に褥瘡あり, 臀部周囲にも発赤と表皮剥離を認める.

神経学的所見：

脳神経：右利き, 眼球運動制限なし, 左上下注視時, 正面視で左方向への水平性眼振あり, 対光反射は正常で瞳孔径は左右ともに 1.5 mm 大, 構音障害・嚥下障害あり, 挺舌可能, 舌萎縮・顔面神経麻痺なし.

運動神経：握力は右 15 kg, 左 19 kg, 徒手筋力テストで腸腰筋 0/0, 大腿四頭筋 0/0, 前脛骨筋 0/0, 腓腹筋 0/0, 長母趾屈筋 0/0, 上腕二頭筋と腕撓骨筋で深部腱反射低下あり.

指鼻試験：右が緩徐であった.

感覚神経：触覚・温痛覚低下なし, 両下肢に中等度の振動覚低下あり.

自律神経：口渇あり, 尿閉あり, 排便障害あり, 起立性低血圧あり.

検査所見：

血液・髄液検査(Table 1)：軽度の肝障害, CRP 高値, CK 上昇を認めた. ProGRP が著明高値であり, D-dimer の上昇もみられた. 髄液検査では細胞数および蛋白の増加を認めた.

胸部 X 線, CT(Figure 1)：肺内には明らかな腫瘍性病変を指摘できなかったが, 縦隔リンパ節腫大を認めた.

頭部 MRI(Figure 2)：両側慢性硬膜下血腫を認めた. 両側前頭野および橋, 延髄などの脳幹や小脳の萎縮が著

明であった. 腫瘍性病変は指摘できなかった.

胸腰椎 MRI：髄内信号の変化はなく, 椎体の変形, 脱臼も認めなかった.

骨シンチグラフィ：左上腕骨に hot spot を認めた.

針筋電図検査：前脛骨筋, 大腿直筋に急性脱髄所見を, 上肢に慢性脱髄所見を認めた.

神経伝導検査 (Figure 3)：反復誘発筋電図では 3 Hz の低頻度刺激において waning を, 30 Hz の高頻度刺激において waxing を認めた. また, 両上下肢運動神経の軸索障害を認めた.

入院後経過：当院神経内科にて, 神経伝導検査および反復誘発筋電図所見より Lambert-Eaton 症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) と診断された. 胸部 CT での縦隔リンパ節腫大と血清 ProGRP 高値を認めたため, 小細胞肺癌疑いにて X+1 年 7 月中旬に当科転科となった. 縦隔リンパ節に対する超音波気管支鏡ガイド下針生検および全身検索にて, 小細胞肺癌 cTXN2M1b (Stage IV) と診断した. 以上より, 小細胞肺癌に合併した傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) と判断し, 各種自己抗体検査を行ったところ, 抗 amphiphysin 抗体, 抗ガングリオシド GM1 抗体, 抗ガングリオシド GT1b 抗体陽性が判明した. 抗 Ma1 抗体, 抗 Ma2 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Yo 抗体, 抗 HuD 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 VGCC 抗体は陰性であった (Table 1).

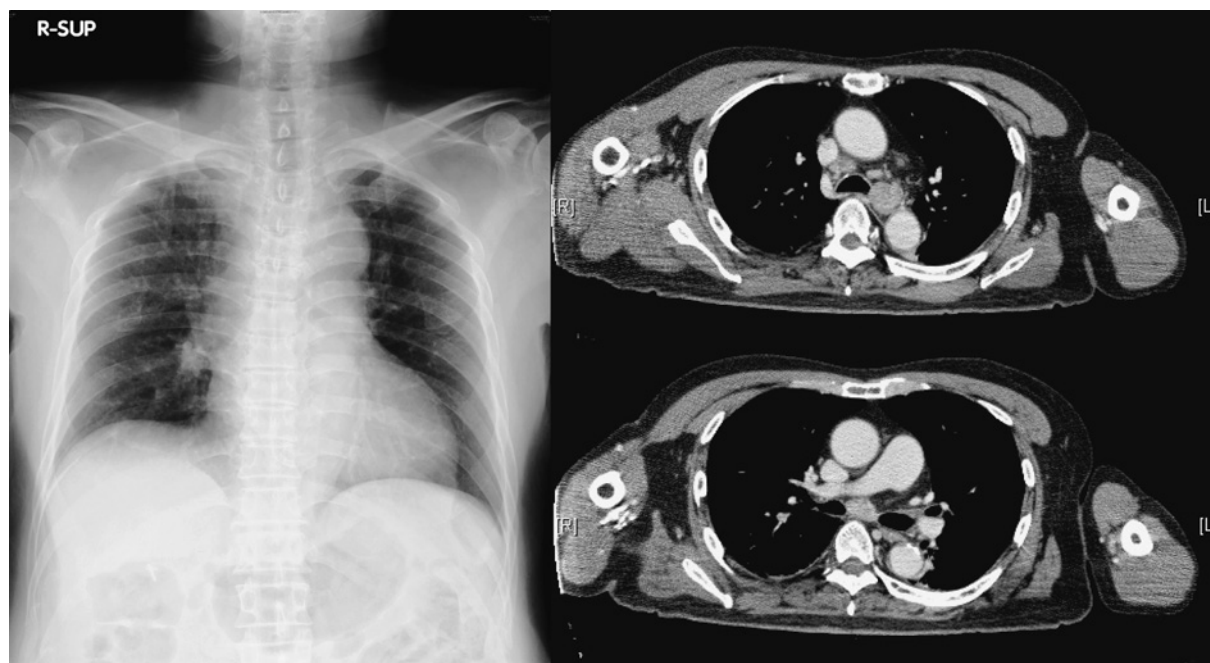
入院後は PNS に伴う神経症状のため終始臥床状態 (PS 4) であり, 経過中に誤嚥性肺炎を繰り返し発症した. また, 褥瘡感染によると考えられる微熱も遷延していた. 化学療法による感染悪化のリスクが高いと判断し, PNS に対する免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) を先行し, 神経症状および全身状態の改善があれば化学療法を行う方針とした. しかし, IVIG 施行後も神経症状の改善は得られず, 全身状態も不良であったことから化学療法の適応はないと判断した. 緩和医療目的に X+1 年 8 月中旬に近医へ転院となり, 同年 10 月下旬に死亡した.

考 察

PNS は担癌患者に生じる神経障害で, 腫瘍の転移や浸潤・圧排, 代謝・栄養障害によるものではなく, 自己免疫学的機序により神経系統が障害される症候群である. 悪性腫瘍患者の 0.1~1% に生じるとされ, 腫瘍と神経組織に共通に発現する蛋白に対する自己抗体がしばしば検

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology	
WBC	8800/ μ l	Anti-nuclear antibody	160 fold
Neutro	76.0%	Anti-SS-A antibody	(-)
Eosino	2.2%	MPO-ANCA	(-)
Baso	0.7%	PR3-ANCA	(-)
Lympho	14.7%	Anti-amphiphysin antibody	(+)
Mono	4.0%	Anti-ganglioside GM1 antibody	(+)
RBC	490×10^4 / μ l	Anti-ganglioside GT1b antibody	(+)
Hb	15.2 g/dl	Anti-Ma1 antibody	(-)
Plt	15.7×10^4 / μ l	Anti-Ma2 antibody	(-)
Biochemistry		Anti-Ri antibody	(-)
TP	6.9 g/dl	Anti-Yo antibody	(-)
ALB	3.3 g/dl	Anti-HuD antibody	(-)
BUN	26 mg/dl	Anti-CV2 antibody	(-)
Cr	0.81 mg/dl	Anti-VGCC antibody	(-)
T-Bil	0.8 mg/dl	Tumor markers	
AST	38 U/l	CEA	4.4 ng/ml
ALT	53 U/l	CYFRA	1.7 ng/ml
LDH	223 U/l	ProGRP	311 pg/ml
CK	722 U/l	NSE	15.8 ng/ml
Na	140 mEq/l	CSF	
K	4.0 mEq/l	Appearance	clear
Cl	103 mEq/l	Pressure	8 cm H ₂ O
Ca	8.9 mg/ml	Cells	23/3
CRP	1.43 mg/dl	Protein	93 mg/dl
IgG	1324 mg/dl	Glucose	57 mg/dl
Glu	112 mg/dl	IgG index	0.86
HbA1c	6.2 %		

**Figure 1.** Chest radiography and contrast enhanced CT on admission. Swelling of mediastinal lymph nodes was observed.

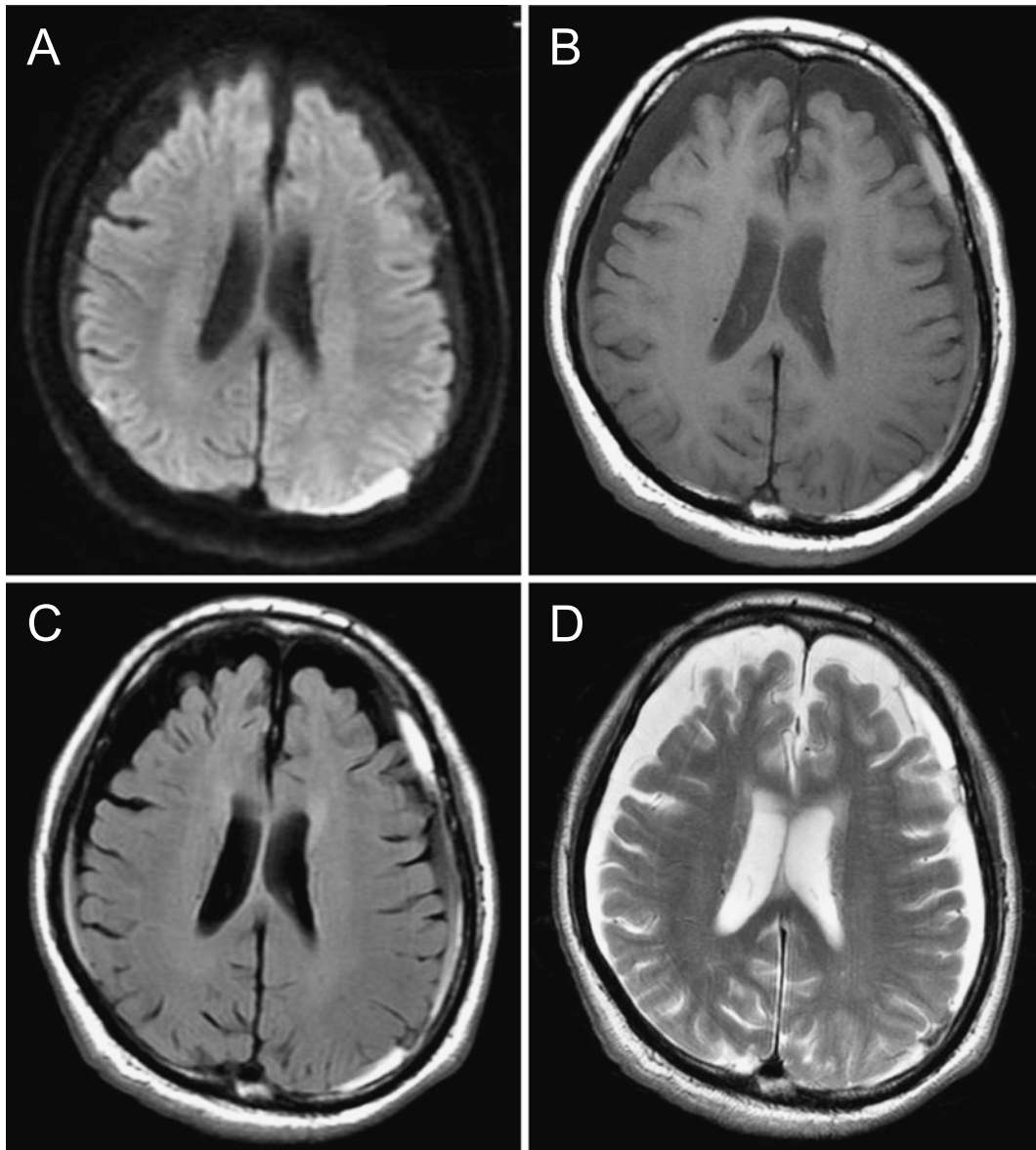


Figure 2. Contrast enhanced brain MRI on admission. A bilateral chronic subdural hematoma and atrophic change of the pons, medulla oblongata and brain stem were observed. No metastatic lesion was seen. **A:** Diffusion weighted imaging (DWI), **B:** T1-weighted image (T1WI), **C:** T2 fluid attenuated inversion recovery (T2 FLAIR), and **D:** T2-weighted image (T2WI).

出される。PNS に合併する腫瘍は小細胞肺癌が最も多いとされている。¹ PNS の発症が腫瘍の診断に先行することが多く、初期の全身検索において 50~60% の症例で腫瘍を指摘できなかったとの報告もある。² 本症例は神経症状が出現してから約 7 ヶ月後に小細胞肺癌の診断に至った。

本症例は高次脳機能低下を認め、脳神経系では縮瞳、眼振、構音障害、嚥下障害を、運動神経系では両下肢完全麻痺と深部反射消失、右上肢優位の運動失調を、感覚神経系では両下肢の振動覚低下と異常感覚を、自律神経

系では口渇、尿閉、便秘、起立性低血圧を認めるなど多彩な神経症状を呈し、血清中の抗 amphiphysin 抗体、抗ガングリオシド抗体が陽性であった。

amphiphysin は 1992 年に発見されたシナプス小胞関連蛋白であり、前シナプス終末に濃厚に存在する。抗 amphiphysin 抗体は、乳癌に伴う stiff-person 症候群、小細胞肺癌に伴う辺縁系脳炎などで認められ、本抗体の陽性例では多彩な神経症状を呈するとされる。³ PNS を伴う小細胞肺癌症例における抗 amphiphysin 抗体陽性率は約 4% との報告があり、⁴ 陽性率は一般的に低いと考え

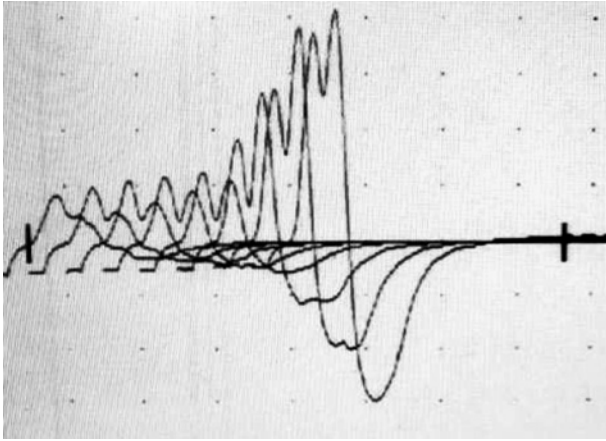


Figure 3. Electromyography findings. Evoked electromyography revealed the waning and waxing responses to 3 Hz and 30 Hz stimulation, respectively.

られている。

ガングリオシドはシアル酸を含むスフィンゴ糖脂質であり、脳・神経組織に多く含まれる。ガングリオシド GM1 は末梢神経傍絞輪部の paranodal loop や後根神経節に、ガングリオシド GT1b は後根神経節に多く分布する。⁵ 抗ガングリオシド抗体は標的抗原を発現する神経細胞を傷害することにより傍絞輪部の脱髄や軸索障害を惹起し、神経伝導の低下を引き起こすことから、抗ガングリオシド抗体が関与する神経障害は運動失調が主体であるとされる。⁶ したがって、本症例で認められた自律神経失調および脳神経症状は抗 amphiphysin 抗体によるものである可能性が示唆された。

PNS 合併悪性腫瘍例は非合併例と比べて予後良好である⁷とされ、無治療での長期生存例や、⁸ 免疫抑制療法による症状改善例も報告されている。⁹ 本症例は小細胞肺癌に対しては無治療であったが、初診時から起算すると約 5 ヶ月、神経症状出現時から約 1 年の生存が得られた。未治療の進展型小細胞肺癌が 2~3 ヶ月程度の子後とされ、¹⁰ CDDP+CPT-11 療法により治療された進展型小細胞肺癌の生存期間中央値が 12.8 ヶ月である¹¹とされている。これらの報告と比べると本症例は比較的長期間の経過観察をし得た症例と思われた。

一方で、抗 amphiphysin 抗体を含む細胞内抗原に対する自己抗体陽性例では免疫抑制療法の効果が乏しいとされ、¹² 本症例でも IVIG の効果を認めなかった。PNS 合併小細胞肺癌症例に化学療法を施行し神経症状や他の腫瘍随伴症状が改善した報告や、¹³ 術前に免疫抑制療法を行った後に手術を行い術後に劇的に神経症状が改善し化学療法が可能となった症例の報告¹⁴もあり、本症例においても化学療法を考慮すべきであったと思われた。しか

し、PS 4 であり褥瘡や誤嚥性肺炎などの感染症の悪化が危惧されたことから IVIG を先行させることとしたが、神経症状の改善が得られず化学療法を行うことができなかった。

小細胞肺癌は LEMS をはじめとして様々な PNS を合併し得る¹⁵ことから、小細胞肺癌の診療に際しては常に PNS の可能性を念頭におくことが重要である。さらに、本症例のように抗 amphiphysin 抗体と複数の抗ガングリオシド抗体を検出した症例は検索し得た限りでは認められず、多彩な神経障害を認める症例では、広範に自己抗体の検索を行うことが正確な病態診断のために重要であると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経. 2010;50:371-378.
2. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011;10:759-772.
3. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005;58:96-107.
4. Saiz A, Dalmau J, Butler MH, Chen Q, Delattre JY, De Camilli P, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:214-217.
5. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 2002;125:2591-2625.
6. 海田賢一, 楠 進. 抗ガングリオシド抗体—ギラン・バレー症候群とその関連疾患における病態への関与—. 日本臨床免疫学会誌. 2011;34:29-39.
7. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353:117-118.
8. 中村さやか, 河岸由紀男, 加藤慎平, 辻 博, 高川 清, 福岡順也. 無治療で長期生存した Lambert-Eaton 症候群合併肺小細胞癌の 1 例. 日呼吸会誌. 2010;48:918-922.
9. 川上正敬, 坂東政司, 間藤尚子, 中屋孝清, 大野彰二, 杉山幸比古. 小細胞肺癌に合併し免疫グロブリン大量療法が奏効した腫瘍随伴性小脳変性症の 1 例. 日呼吸会誌. 2008;46:325-330.
10. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD001990.
11. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
12. 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群の診断と治療. 神経治療.

- 2014;31:153-155.
13. 若槻雅敏, 松尾 潔, 萱谷紘江, 藤原慶一, 米井敏郎, 佐藤利雄. 多彩な腫瘍随伴症状を呈した小細胞肺癌の1例. 日呼吸会誌. 2011;49:517-522.
 14. Lazarev I, Shelef I, Refaely Y, Ariad S, Ifergane G. Two paraneoplastic autoimmune syndromes: limbic encephalitis and palmar fasciitis in a patient with small cell lung cancer. *Rare Tumors*. 2015;7:5721.
 15. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valdeoriola F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997;120:1279-1300.