

症 例

神経調節性失神にて発症した肺小細胞癌の1例

出村 芳樹 水野 史朗 若林 聖伸 戸谷 嘉孝 岡村誠太郎
塩崎 晃平 飴島 慎吾 石崎 武志 宮森 勇

要旨：症例は66歳女性。反復する失神発作の出現をきっかけに、左肺門部の異常影を発見された。精査の結果、肺小細胞癌LD症例と診断された。入院後も失神発作を繰り返すため、原因検索を行いヘッドアップ・ティルト試験の結果、神経調節性失神と考えられた。化学療法・放射線療法後、腫瘍とともに失神発作の消失が認められた。近年、肺癌が神経調節性失神の発生に関与するとの報告もあり、腫瘍随伴症候群として認識する必要があると考えられた。

キーワード：肺癌，神経調節性失神，腫瘍随伴症候群，ヘッドアップ・ティルト試験

lung cancer, Neurally mediated syncope, Paraneoplastic syndrome, Head-up tilt test

はじめに

肺癌患者の一部に神経障害を合併することがあるが、その多くは脳転移や肝性脳症、内分泌・代謝異常などによる症状で、真に腫瘍随伴症状を呈することは少ないとされている¹⁾。しかしながら、神経性腫瘍随伴症候群は、中枢神経系、末梢神経、神経・筋接合部、筋肉、そして自律神経系など多岐にわたり、特に肺小細胞癌の場合、以前より失神、起立性低血圧の合併など、自律神経系への影響を示唆する報告がされてきたが²⁾、未だその病態、機序などに関しては不明である。今回、我々は神経調節性失神の出現により発見され、治療により失神の消失を認めた肺小細胞癌の1例を経験し、神経性腫瘍随伴症候群の1病態として興味深いと考えられたので報告する。

症 例

症例：66歳，女性。

既往歴：特記すべきことなし。

嗜好：喫煙，60本/日×25年。

現病歴：平成10年8月31日，歩行中，突然に目の前が白くなり意識を消失した。けいれん，胸痛は認めなかった。安静にて数分間で意識は回復した。同年9月29日，椅子に座っていたところ再度同様の症状が出現したため，救急車でA病院を受診した。胸部X線上，左肺門部に異常陰影を認めたため，同病院に入院し，精査の結果，肺小細胞癌と診断された。同年10月15日，意識消失発作の原因精査および肺癌治療目的にて当科紹介入院

〒910 1193 福井県吉田郡松岡町下合月第23号3番地
福井医科大学第3内科

(受付日平成11年9月10日)

となった。

入院時現症：身長152cm，体重55kg，血圧110/60mmHg，脈拍88/分・整，体温36.0℃，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし。表在リンパ節及び甲状腺の腫大なし。心音整，心雑音なし，呼吸音正常。腹部平坦，軟。四肢に浮腫，チアノーゼなし。神経学的に異常所見は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：CRP軽度上昇，赤沈値亢進を認めた。腫瘍マーカーではNSE，pro-GRPの上昇を認めた。低酸素血症や電解質異常，内分泌学的異常所見は認められなかった。

胸部X線写真 (Fig. 1) 及び胸部造影CT (Fig. 2) では左肺門部に径6cm大の腫瘍を認めた。入院時心電図は正常範囲内であった。

入院後経過：精査の結果，遠隔転移は認められず，肺小細胞癌LD症例と考えられたが，当院転院後も2週間に3度の失神発作が認められたため，原因検索を行った。心臓カテーテル検査では肺動脈圧21/9(14)，肺動脈圧楔入圧7(mmHg)と肺高血圧の所見なく，心係数2.96 l/min/m²と正常で，左室造影でも心機能異常は認められなかった。また，冠動脈の有意狭窄や冠攣縮の誘発も認めず，心臓電気生理学的検査でも心臓内の伝導障害や洞不全症候群を疑う所見は得られなかった。心エコーでの心形態異常やホルター心電図での不整脈の出現も認められなかった。起立血圧試験は陰性であり，頭部MRIや脳波にも異常所見はなかった。

失神は徐脈と低血圧を伴っており，硫酸アトロピンにより回復するものだった。発症状況より神経調節性失神を疑いヘッドアップ・ティルト試験を施行したところ，徐脈と血圧低下及び失神発作が出現し陽性と判定された

Table 1 Laboratory data on admission.

Urine		Pulmonary function test	
Protein	(-)	% VC	87.0 %
Sugar	(-)	FEV1.0%	92.0 %
Occult Blood	(-)	%D _{LCO}	45.7 %
WBC	4,400 / μ l	Endocrine Data	
RBC	358 \times 10 ⁴ / μ l	GH	0.9 ng/ml
Hb	11.2 g/dl	TSH	1.7 μ U/ml
Ht	33.2 %	FT3	2.6 pg/ml
Plt	24.3 \times 10 ⁴ / μ l	FT4	1.2 ng/dl
Na	139 mEq/l	ACTH	9.2 pg/ml
K	4.3 mEq/l	cortisol	10.6 μ g/dl
Cl	106 mEq/l	PRA	0.39 ng/ml/h
Ca	4.3 mEq/l	aldosterone	82.1 ng/ml
GOT	15 IU/l	LH	25.9 mIU/ml
GPT	9 IU/l	FSH	79.3 mIU/ml
LDH	470 IU/l	PRL	2.5 ng/ml
ALP	240 IU/l	p-adrenalin	0.02 ng/ml
-GTP	20 IU/l	p-noradrenalin	0.18 ng/ml
T-bil	0.5 mg/dl	p-dopamine	0.02 ng/ml
BUN	14 mg/dl	u-adrenalin	4.9 μ g/day
Creatinine	0.8 mg/dl	u-noradrenalin	184 μ g/day
T-chol	276 mg/dl	u-dopamine	1,500 μ g/day
TG	70 mg/dl	Tumor markers	
TP	6.2 g/dl	CEA	2.5 ng/dl
FBS	92 mg/dl	NSE	19.0 ng/dl
CRP	1.37 mg/dl	SLX	37.9 U/ml
ESR	75 mm/hr	SCC	1.2 U/ml
Blood gas analysis (room air)		CYFRA21-1	2.1 ng/dl
pH	7.369	pro-GRP	303 pg/ml
PaO ₂	80.9 torr	anti-Hu antibody	(-)
PaCO ₂	47.0 torr	anti-Yo antibody	(-)
HCO ₃	26.4 mEq/l		



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing left hilar mass.

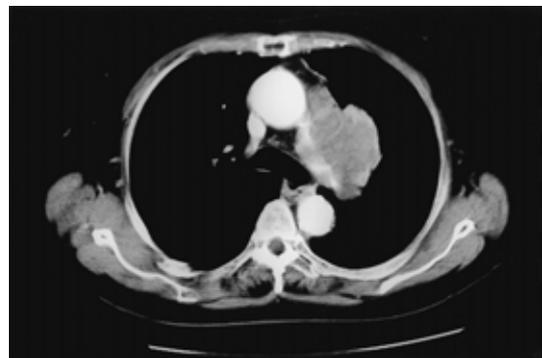


Fig. 2 Chest CT film obtained on admission, showing a mass lesion in the left hilum.

(Fig. 3). 神経調節性失神に対し抗コリン作用を有する臭化プロパンテリンの投与を開始するとともに、肺癌に

対して放射線療法併用化学療法 (CBDCA + VP 16 を 2 クールと radiation 計 60 Gy を同時併用) を施行したところ、腫瘍径は 2 cm まで縮小した。この時点で失神発作が全く認められなかったことより臭化プロパンテリンを中止し、再度ヘッドアップティルト試験を施行したが、塩酸イソプロテレノール負荷にても、失神発作の誘発は

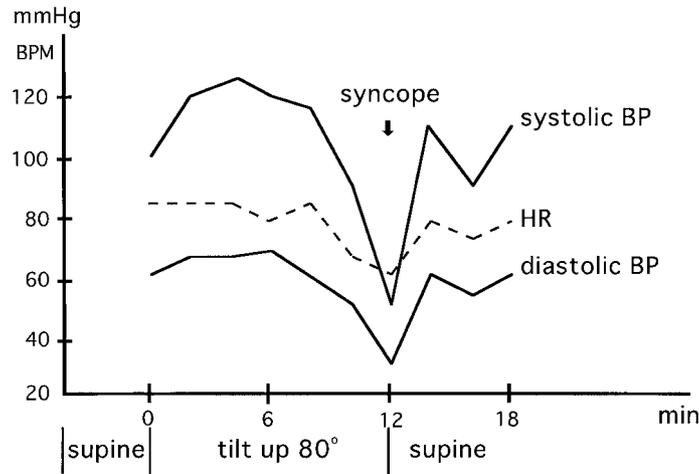


Fig. 3 Changes in blood pressure (BP) and heart rate (HR) during head-up tilt test.

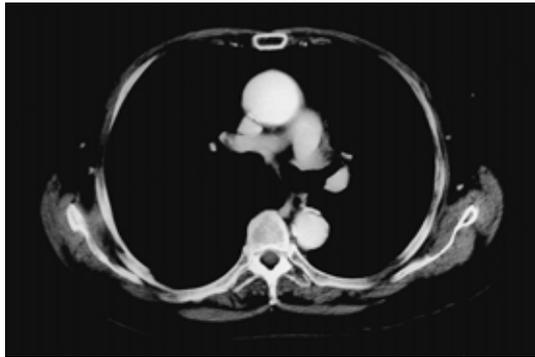


Fig. 4 Chest CT scan after treatment, demonstrating disappearance of the left hilar mass.

認められなかった。その後、腫瘍に対し化学療法 (CDDP + VP 16) を3クール施行しCR (Fig. 4) となったところでヘッドアップティルト試験を施行したが、やはり失神発作は誘発されず、以後、失神発作の出現は認められずに経過している。

考 察

本例は短期間に集中して繰り返された失神発作により発症し、発見された肺小細胞癌 LD 症例であり、失神の原因は神経調節性失神と考えられ、癌治療により腫瘍とともに、随伴した失神発作をも寛解させることができた興味深い症例と思われた。肺癌に合併する神経腫瘍随伴症候群には、亜急性小脳変性症、大脳辺縁系脳症、進行性多巣性白質脳症などの中枢神経関連病変や癌性末梢神経炎、Lambert-Eaton 症候群などがあるが、起立性低血圧や消化管機能障害などの自律神経障害についても報告がみられ²⁾⁻⁴⁾、肺癌に伴う癌性神経症の約 10% に認められ、とりわけ肺小細胞癌に多いといわれている⁵⁾。これらの神経腫瘍随伴症候群は、発生頻度としては比較的稀

ではあるが、癌診断に先行して認められることも多く⁵⁾、癌発見動機としても見過ごしてはならないものであるが、それ自体、肺癌患者の予後を左右するものであり、正確かつ迅速な診断、治療が必要である。

失神とは一過性の意識消失による筋緊張低下のため立位の保持が困難となる状態であり、心血管系に原因のある失神と中枢神経系や内分泌、代謝異常などの心血管系以外の原因による失神に大別される。前者のうち、不整脈や心血管系に器質的疾患をもつ症例における失神発作は、突然死につながる危険性があり⁶⁾、その診断と治療が重要である。器質的心疾患がなく、諸検査で原因が不明の失神の多くは神経調節性失神 (neurally mediated syncope) であり、その診断と治療効果の判定にはヘッドアップティルト試験が有用である^{7,8)}。神経調節性失神の機序は、心静脈環流量の減少により交感神経活動が亢進し、容積の減少した左室収縮力の増加が左室機械受容体を刺激して誘発される血管迷走神経反射であると考えられている⁹⁾。

今回認められた神経調節性失神と肺小細胞癌との関係については、失神が突然に反復しておこった時期に肺癌が発見されており、その腫瘍増大に伴って頻発している可能性が疑われること、腫瘍縮小に伴い消失してしまったことから強くその関連性が示唆される。しかし、腫瘍自体の縦隔や心臓への浸潤は画像上指摘できず、なんらかの腫瘍産生物質の関与が疑われるが、本症例では既知の肺癌に関連した神経系に対する自己抗体 (抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体) については検索した範囲で陰性であり、その原因に関してはさらなる検討を要すると思われた。さらに、近年ほぼ同様な症例が Angelini らにより報告されており、過去に報告されている肺癌に伴う失神も同様の機序による可能性や、高齢者に新たな神経調節性失神の出現をみた場合、腫瘍随伴症候群を疑う必要がある

ことを強調している¹⁰⁾。

神経調節性失神は、近年ヘッドアップティルト試験により診断可能となった疾患であり、腫瘍随伴症候群としての報告は本例を含めて未だ2例報告されているのみであるが、今後、失神を認める肺癌を診断する際には神経調節性失神も念頭におき、診療にあたる必要があると思われる報告した。

なお、本論文の要旨は第43回日本呼吸器学会北陸地方会(平成11年6月19日)において発表した。

文 献

- 1) Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al: Auto-antibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38: 1391-1398.
- 2) Siemen JK, Meister L: Bronchogenic carcinoma associated with severe orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1963; 58: 669-673.
- 3) Schufler MD, Baird W, Fleming CR, et al: Interstitial pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1983; 98: 129-134.
- 4) Park DM, Johnson RH, Cream GP, et al: Orthostatic hypotension in bronchial carcinoma. *BMJ* 1972; 3: 510-511.
- 5) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992; 71: 59-72.
- 6) Kapoor MN, Karpf M, Wieand S, et al: A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 309: 197-204.
- 7) Fitzpatrick A, Sutton R: Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 658-660.
- 8) Benditt DG, Remole S, Bailin S, et al: Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope. *PACE* 1991; 14: 1528-1537.
- 9) 小林洋一, 中川陽之: Neurally mediated syncope(神経調節性失神). *呼と循* 1996; 44: 373-381.
- 10) Angelini P, Holoye PY: Neurocardiogenic syncope and Prinzmetal's angina associated with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1997; 111: 819-822.

Abstract

Neurally Mediated Syncope in Association with Small Cell Lung Carcinoma

Yoshiki Demura, Shiro Mizuno, Masanobu Wakabayashi, Yoshitaka Totani,
Seitaro Okamura, Kohei Shiozaki, Shingo Ameshima, Fumihiko Sasaki,
Takeshi Ishizaki and Isamu Miyamori

Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical University

A 66-year-old woman was admitted to our hospital because of frequent syncopal episodes and for treatment of small cell lung carcinoma. Neurally mediated syncope was diagnosed by the head-up tilt test, which evoked early severe hypotension (after 12 min at the 80-degree tilt position). Treatment of carcinoma by chemotherapy and radiotherapy promptly eliminated the syncopal episodes. This was an unusual case of neurally mediated syncope associated with small cell lung carcinoma.