

症 例

Paraneoplastic neurologic syndrome を合併した
Hu 抗体陽性肺小細胞癌の 1 例

小山 佳子¹⁾ 宮下 晃一¹⁾ 安斎 正樹¹⁾ 門脇麻衣子¹⁾
 藤田 匡邦¹⁾ 水野 史朗¹⁾ 戸谷 嘉孝¹⁾ 出村 芳樹¹⁾
 飴嶋 慎吾¹⁾ 石崎 武志²⁾ 宮森 勇¹⁾

要旨：血清抗 Hu 抗体陽性の Paraneoplastic neurologic syndrome (PNS) 合併肺小細胞癌の 1 例を経験した。症例は 68 歳男性。両側上下肢のしびれがみられた。胸部 X 線及び CT にて左肺門に腫瘍を認め、気管支鏡下肺生検で肺小細胞癌と診断。シスプラチンとエトポシドによる化学療法と放射線療法の同時併用で腫瘍の著明な縮小を認め、神経症状は下肢症状のみ改善が得られた。抗 Hu 抗体陽性 Paraneoplastic neurologic syndrome について文献的考察を加え報告する。

キーワード：抗 Hu 抗体，肺小細胞癌，傍腫瘍性神経症候群

Anti-Hu antibody, Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurologic syndrome

緒 言

悪性腫瘍に随伴して神経症状がみられる疾患のうち、腫瘍の直接浸潤によらない疾患群が知られており、傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome, 以下 PNS と略) と呼ばれている。主に自己免疫機序によると考えられており、腫瘍細胞と神経細胞とに反応する各種自己抗体の存在が近年明らかになってきている。今回我々は血清抗 Hu 抗体陽性の PNS 合併肺小細胞癌を経験したので報告する。

症 例

症例：68 歳，男性。

主訴：上下肢のしびれ。

既往歴：51 歳，大腸癌。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：粉塵職歴なし。

生活歴：喫煙 20 本/日×50 年，飲酒 1 合/日×50 年。

現病歴：平成 11 年 7 月頃より両手関節以下のしびれが出現したため、近医を受診するも原因は不明であった。呼吸器症状は全く認められなかった。しびれは、その後徐々に進展し両肩のあたりまで上行を認めた。平成 11 年 8 月に近医で胸部 X 線検査を受け、異常を指摘され

A 病院にて胸部 CT 受けるも異常なしとされた。外来で経過観察されていたが、やがて症状は両下肢にも及んだので平成 11 年 10 月 3 日当院第二内科受診し、亜急性知覚障害の診断とともに胸部異常陰影を指摘された。精査目的にて 11 月 13 日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 165 cm，体重 57 kg，体温 36.4℃，脈拍 86/分・整，血圧 140/70 mmHg，眼結膜に貧血，黄疸なし。表在リンパ節，甲状腺腫大なし。呼吸音正常，ラ音聴取せず。心音正常。腹部平坦・軟。肝，脾，腎触知せず。皮膚異常なし。四肢に浮腫，チアノーゼなし。ばち指なし。神経学的所見；右きき，意識清明，発語明瞭。脳神経系に異常を認めず。小脳症状なし。運動系 - 両上肢に軽度の筋力低下あり。触覚，温痛覚で手袋靴下型の低下あり。位置覚，振動覚の明らかな低下なし。両上肢末端に異常知覚を認めた。深部腱反射は上下肢で低下し，病的反射を認めず。起立，歩行に異常なく，Romberg 徴候陰性であった。

入院時検査所見 (Table 1, Table 2)：軽度の貧血を認めた。血清中の Hu 抗体の上昇を認めた。髄液中の Hu 抗体は陰性であった。腫瘍マーカーでは NSE, pro-GRP が上昇していた。神経伝達速度では，両側上下肢とも感覚優位の障害を認めた。頭頸部 MRI 及び脳波検査では異常なかった。

入院時胸部 X 線写真：左肺門部の突出を認めた。

入院時胸部 CT (Fig. 1)：大動脈弓下に腫瘍及び縦隔リンパ節の腫脹を認めた。

臨床経過：FDG-PET にて左縦隔部・肺門部に強い集

〒910 1193 福井県吉田郡松岡町下合月第 23 号 3 番地

¹⁾福井医科大学医学部内科学第 3 講座

²⁾同 看護学科

(受付日平成 14 年 6 月 12 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood	Na	140 mEq/l	HBs-Ag	(-)
WBC 8,500/ μ l	K	4.5 mEq/l	HCV-Ab	(+)
RBC 396 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	101 mEq/l	anti-Hu	> 640 U/ml
Hb 13.2 g/dl	Ca	4.5 mEq/l	anti-Yo	(-)
Ht 37.6%	UA	4.8 mg/dl	anti-Ri	(-)
Plt 26.5 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	13 mg/dl	Tumor markers	
Blood chemistry	Cr	0.7 mg/dl	CEA	3.7 ng/ml
GOT 27 IU/l	TP	7.1 g/dl	SCC	0.8 U/ml
GPT 17 IU/l	Serology		cyfra21-1	0.8 ng/ml
LDH 397 IU/l	CRP	0.08 mg/dl	NSE	22.0 ng/ml
ALP 212 IU/l	ESR	16 mm/h	pro-GRP	877.7 pg/ml
ChE 3.59 IU/ml	IgG	1,510 mg/dl	CSF	
T. Bil 1.0 mg/dl	IgA	297 mg/dl	total cell	3/mm ³
γ -GTP 18 IU/l	IgM	94 mg/dl	protein	46 mg/dl
CPK 72 IU/l	MPO-ANCA	(-)	glucose	75 mg/dl
Amy. 126 IU/l	C-ANCA	(-)	Cl	125 mEq/l
T. Chol 137 mg/dl	Vit B ₁	7.2	IgG	6.6 mg/dl
TG 86 mg/dl	Vit B ₁₂	1,050	pressure	150 cmH ₂ O
FBS 93 mg/dl			anti-Hu	(-)
HbA1C 4.8%				

Table 2 Inspection on admission

ABG		Nerve conduction velocity		
pH	7.401	NCV(m/sec)		
PCO ₂	45.6 torr	Median n.	rt.	lt.
PO ₂	71.1 torr	Motor	39	39 (> 49.5)
B. E.	2.9	Sensory	19	19 (> 47.1)
O ₂ Sat(room air)	94.8%	Ulnar n.		
Spirometer		Motor	55	43 (> 49.9)
VC	3.6 l	Sensory	not evoked	(> 46.8)
%VC	108.2%	Tibial n.		
FEV1.0	1.29 l	Motor	44	(> 41.6)
FEV1.0%	38.05%	Sural n.		
RV/TLC	42.23%	Sensory	not evoked	(> 40.7)
DLco	6.09 ml/min/l	Brain MRI		normal
DLco/VA	1.10 ml/min/l	Electroencephalography		normal

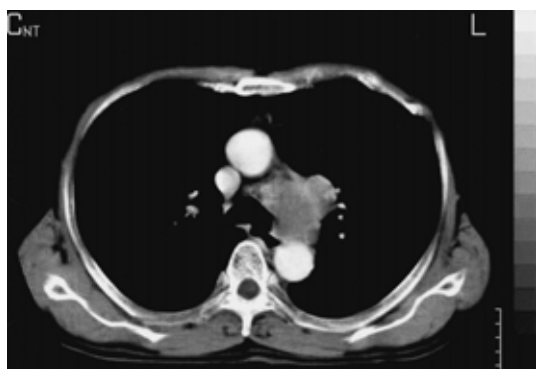


Fig. 1 Chest CT scan on admission showing a mass under the aortic arch with mediastinal lymph node swelling.

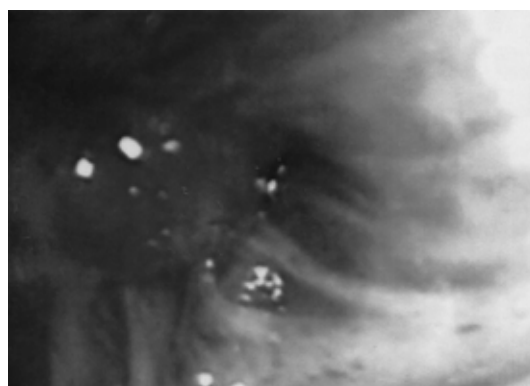


Fig. 2 Bronchoscopic finding. A polypoid tumor was seen at the entrance of left B6.

積を認めた。気管支鏡検査にて左 B 6 入口部のポリ - プ状腫瘍による閉塞を認めた (Fig. 2)。同部位にて経気管支肺生検施行し、中間細胞型肺小細胞癌と診断された。

PVP 療法 (CDDP 80 mg/m², VP-16 100 mg/m²) 6 クールと放射線 60 Gy の併用を行ったところ、腫瘍径が 7 cm から 0 cm と著明な縮小が得られた。Hu 抗体も 20 まで低下が認められたが、神経症状は下肢症状のみ改善が得られた。

考 察

抗 Hu 抗体は 1985 年 Graus らによって初めて報告された¹⁾。Dalmau らの検討によると、肺小細胞癌が 78% と多く、前立腺癌、副腎癌、軟骨粘液腫、肺腺癌、神経芽腫との合併もみられている²⁾。

抗 Hu 抗体は神経細胞の核蛋白に対する抗体である。脳脊髄末梢神経に存在する Hu 抗原が癌細胞にも存在するため、自己免疫反応により神経障害が出現するといわれている³⁾。抗 Hu 抗体陽性 PNS の臨床型は多彩な障害が報告されているが、本症例でみられたような感覚神経障害の頻度が最も高い^{2,4,5)}。さらに抗 Hu 抗体陽性 PNS の大きな特徴は肺癌発症初期と思われる時期に神経症状が現れ、肺癌の診断に神経症状が先行することである。神経症状出現より腫瘍の診断がつくまでの期間は平均 4 カ月であるとされている^{2,6,7)}。本症例においても、症状出現から確定診断まで 4 カ月を要した。初発症状が神経症状のみである場合、そのことが肺癌の診断遅延の原因となる。本症例では比較的早い時期に胸部 CT をとられているにもかかわらず診断が遅れており、肺門部型肺癌の発見の困難さも診断遅延の要因となったと考えられる。

治療法は 2 通りのものがあげられる。1 つは肺癌そのものに対する治療であり、もう 1 つはステロイドや免疫抑制剤の投与、血漿交換、免疫吸着などにより免疫反応を抑制する方法である⁸⁾。化学療法あるいは化学療法と放射線療法の併用により、著しい腫瘍縮小効果が得られた例は多い。神経症状に関しては神経症状が軽い段階では肺癌治療後一時的に改善したとの報告もあったが⁹⁾、神経症状が進行した症例においてその改善を得ることは困難であったという⁶⁾。ところが近年、肺癌に対する治療が肺癌のみならず進行した神経症状に対しても有効であったとの報告例がみられており¹⁰⁾、PNS の治療の可能性が示唆された。本症例では、化学療法と放射線療法の同時併用によって腫瘍は CR となった。しかし神経症状に関しては、出現してまもなくの下肢症状の改善は得られたが上肢症状の改善には至らなかった。Suzuki らの治療成績では自験例と異なり上肢、下肢症状ともに改善が得られており¹⁰⁾、今後さらなる例数の治療実績を要す

と思われる。以上、抗 Hu 抗体が診断手順のひとつとして有用であった PNS 例を経験した。特に本症例のように見落とされやすい肺門部型の小細胞肺癌においては、器質的脳疾患として説明のつかない神経症状がみられた場合、すみやかに抗 Hu 抗体を測定する必要がある。

結 語

抗 Hu 抗体陽性 PNS は神経症状発現が腫瘍発見に先行し、それゆえに早期の診断が困難な病態であるといえる。PNS の臨床像を認識し早期に診断し加療することは、抗腫瘍効果のみならず PNS の改善につながり、患者の QOL 改善と予後に関連することと期待される。

文 献

- 1) Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB: Neuronal anti-nuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538-543.
- 2) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine Baltimore* 1992; 71: 59-72.
- 3) Ichimura M, Yamamoto M, Kobayashi Y, et al: Tissue distribution of pathological lesions and Hu antigen expression in paraneoplastic sensory neuropathy. *Acta Neuropathol Berl* 1998; 95: 641-648.
- 4) 高守正治, 犬塚 貴, 中村龍文, 他: 本邦における傍腫瘍性神経症候群のアンケートによる実態調査. *臨床神経学* 1997; 37: 93-98.
- 5) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124: 1138-1148.
- 6) 沖塩協一, 工藤新三, 勝元栄一, 他: 亜急性知覚神経障害で発症 anti-Hu 抗体陽性小細胞肺癌の 1 例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 816-821.
- 7) 黒沼幸治, 西山 薫, 村上聖司, 他: 抗 Hu 抗体陽性 paraneoplastic neurologic syndrome (PNS) を合併した肺小細胞癌の 1 例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 148-152.
- 8) Senties-Madrid H, Vega-Boada F: Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 94-103.
- 9) 瀧川奈義夫, 大熨泰亮, 上岡 博, 他: 多発性神経炎にて発症し SIADH を合併した肺小細胞癌の 1 例. *日胸疾会誌* 1993; 31: 346-351.
- 10) Suzuki M, Kimura H, Tachibana I, et al: Improvement of Anti-Hu-associated Paraneoplastic Sensory Neuropathy after Chemoradiotherapy in a Small Cell Lung Cancer Patient. *Intern Med* 2001; 40: 1140-1143.

Abstract

**Paraneoplastic Neurologic Syndrome and Small-Cell Lung Cancer
in a Patient Positive for Anti-Hu Antigen**

Yoshiko Koyama, Kouichi Miyashita, Masaki Anzai, Maiko Kadowaki, Masakuni Fujita,
Shirou Mizuno, Yoshitaka Totani, Yoshiki Demura, Shingo Ameshima,
Takeshi Ishizaki and Isamu Miyamori

Department of Internal Medicine, Fukui Medical University, 23-3, Shimo-Aizuki,
Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193

We encountered a case of small-cell lung cancer with paraneoplastic neurologic syndrome in a 68-year old man. Progressive dysesthesia had developed in his hands and legs over a period of 4 months. Chest radiography and chest CT scanning on admission showed a mass in the hilum of the left lung. Anti-Hu antibody was found in his serum and the subsequent histopathological diagnosis by TBLB was small cell lung cancer. The patient underwent complete remission, in terms of tumor size, as a result of concurrent chemoradiotherapy (cisplatin, etoposid) and the dysesthesia in his legs was alleviated.