

●症 例

オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群を合併した小細胞肺癌の1例

岩田 敏之¹⁾ 横村 一郎¹⁾ 大杉 修二¹⁾
 上坂亜由子¹⁾ 関口 兼司²⁾⁴⁾ 西尾 晃³⁾

要旨：オプソクローヌス，小脳失調，体幹・四肢のミオクローヌスを主要症状とするまれな疾患であるオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群は悪性腫瘍の「遠隔効果」により様々な神経症状が出現する傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic syndrome：PNS）の一つに含まれる。症例は53歳男性，めまいと歩行困難を認め当院受診し，オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群と診断した。全身検索を行ったところ縦隔リンパ節および頸部リンパ節腫脹を認め，精査にて小細胞肺癌と診断した。神経症状に対してのステロイド治療に続き，化学療法（carboplatin（CBDCA）+etoposide（ETP））にて完全寛解を得て，神経症状の改善も認めたと症例を経験したので報告する。

キーワード：傍腫瘍神経症候群，小細胞肺癌，オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群

Paraneoplastic syndrome, Small cell lung cancer, Opsoclonus myoclonus syndrome

緒 言

傍腫瘍神経症候群（paraneoplastic syndrome：以下PNS）は悪性腫瘍自体の転移やその治療に伴う副作用，全身状態の増悪に伴う感染，栄養・代謝障害などを除外した中枢/末梢神経系の障害であり，腫瘍や神経組織を抗原として認識する一種の自己免疫性疾患と考えられている¹⁾²⁾。神経症状が腫瘍の発見に先立ち，ステロイド治療および化学療法にて，神経症状の改善を認めた小細胞肺癌の1例を若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：53歳，男性。

主訴：めまい，歩行困難。

既往歴：50歳うつ病，52歳胃潰瘍。

喫煙歴：20本/日30年間。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成19年2月初旬起床すると立てず，体動にてめまいを自覚したため，A病院へ入院。MRIで異常認めず経過観察されたが症状は悪化し，さらに抑うつ状態が出現。食事摂取も不良となったため，うつ治療目

的に3月15日精神科B病院へ転院した。抗うつ剤投与にて食欲，意欲改善したが失調のため移動困難であり，眼振も認めため4月18日当院神経内科紹介受診。受診時，両側眼球に非常に俊敏で振幅の大きい水平性の眼球運動を認めた。眼球運動は閉眼時にも認められ，垂直方向の運動も伴っており，オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群と診断，当院入院となった。メチルプレドニゾロン1g/日×3日間のステロイドパルス療法を開始し，その後プレドニゾロン投与（60mg/日）を開始漸減した。ミオクローヌスは消失し，オプソクローヌスは改善した。悪性腫瘍の検索を行ったところ，胸部CT上肺野には明らかな異常を認めなかったが，縦隔リンパ節の腫大を認めた。⁶⁷Gaシンチグラフィーでは右頸部に集積を認め，CTにて右頸部リンパ節の腫大を認めた。右頸部リンパ節より吸引細胞診行いclass V，小細胞癌と判明。c-TON2M1，stage IVの小細胞肺癌と診断され，化学療法目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長171cm，体重59.5kg，血圧124/88mmHg，脈拍96/分・整，体温36.7℃。眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし。右頸部に直径1.5cmの可動性不良な弾性硬のリンパ節腫大を認める。呼吸音清。心音は整，雑音なし。腹部に異常なし。四肢に浮腫なし。ばち指なし。神経学的には異常眼球運動（俊敏で全方向性に無秩序に動く：オプソクローヌス）とミオクローヌス（頭部や肩周囲が不随意に収縮する）を認め，筋トーンの低下，深部腱反射の低下，指鼻試験，膝踵試験拙劣などの失調を伴っていた。体幹失調のため起立歩行は不可能であった。

〒651-1145 神戸市北区惣山町2丁目1-1

¹⁾社会保険神戸中央病院呼吸器内科

²⁾同 神経内科

³⁾同 内科

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-2

⁴⁾神戸大学医学部附属病院神経内科

（受付日平成21年4月20日）

Table 1 Laboratory Findings

Peripheral blood		Serology		Cerebrospinal fluid (CSF)	
WBC	7,500/ μ l	CRP	0.0 mg/dl	cells	0/ μ l
Neut	57.1%	IgG	1,600 mg/dl	TP	42 mg/dl
Eos	4.8%	IgA	296 mg/dl	Glu	60 mg/dl
Bas	0.4%	IgM	93 mg/dl	Cl	122 mmol/l
Lym	30.7%	IgE (RIST)	174 IU/ml	ADA	1.3 IU/L
Mon	7.0%	ACE	12.0 IU/l/37°C	TB-PCR	(-)
RBC	472 \times 10 ⁴ / μ l	RF	< 10 IU/ml	HSV-PCR	(-)
Hb	13.4 g/dl	β D-glucan	< 5 pg/ml	Cryptococcus Ag	(-)
Ht	40.2%	Aspergillus Ag	(-)	cytology:	class II
Plt	27.2 \times 10 ⁴ / μ l	Aspergillus Ab	(-)		
Biochemistry		CMV Ag (C7-HRP)	(-)		
TP	7.5 g/dl	CMV-IgM	(-)		
Alb	4.2 g/dl	CEA	3.7 ng/ml		
T.Bil	0.4 mg/dl	CYFRA	< 1.0 ng/ml		
AST	14 IU/l	ProGRP	12.3 pg/ml		
ALT	16 IU/l	NSE	11 ng/ml		
LDH	158 IU/l	sIL-2R	565 U/ml		
BUN	14 mg/dl	anti-Hu antibody	(-)		
Cre	0.69 mg/dl	anti-Ri antibody	(-)		
Na	140 mEq/l				
K	4.3 mEq/l				
FBS	101 mg/dl				
HbA1C	5.3%				

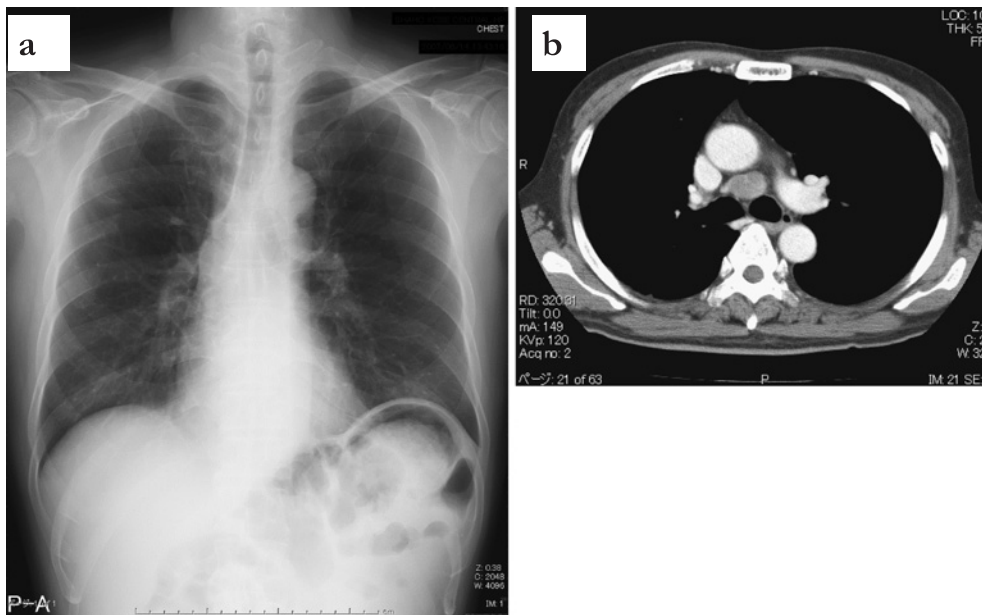


Fig. 1 Chest radiograph (a) and CT scan (b) on admission showing a swollen lymph node.

初診時検査所見 (Table 1) : 末梢血血算及び血液生化学では炎症反応含め特記すべき異常を認めなかった. 腫瘍マーカーは NSE 11ng/ml (cutt off 値<10) と sIL-2R 565U/ml (cutt off 値<530) の軽度上昇を認めた. 抗神経抗体は抗 Ri 抗体, 抗 Hu 抗体共に陰性であった. 髄液は細胞数の増加なく, 異型細胞はみられなかった.

HSV-PCR, 結核菌-PCR, クリプトコッカス抗原は陰性であり, 各種培養も陰性であった.

画像検査: 胸部 X 線写真では特記すべき異常を認めなかった. 胸部 CT 上肺野には明らかな異常を認めなかったが, 気管前リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1). ⁶⁷Ga シンチグラフィーでは右頸部に集積を認め, 頸部 CT に

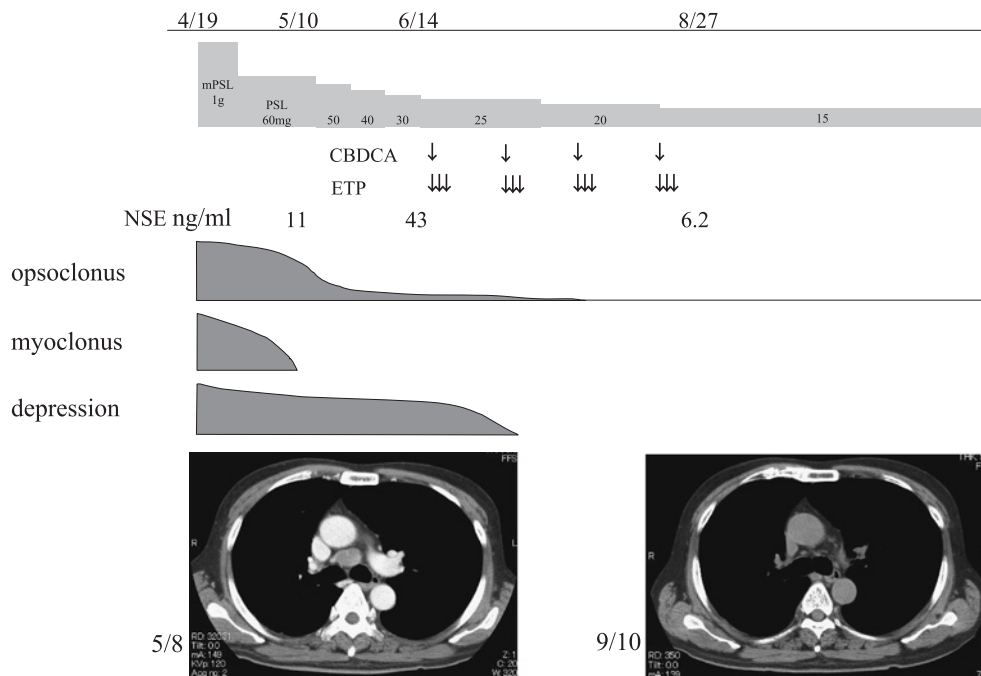


Fig. 2 Clinical course

Table 2 Clinical course and response in patients with paraneoplastic OMS

Age/Sex	Time from tumor diagnosis to neurological symptom (M)	treatment	Final status
49F	- 5	Plasmapheresis, Steroids	Not beneficial
46M	- 2	Steroids	Not beneficial
53F	- 2	Clonazepam	Improvement
59M	1	Clonazepam, Chemotherapy	Improvement
59F	1	Steroids	No response
74F		Clonazepam	No response
69M	1	Steroids, IVIG	Death due to encephalopathy
65M	1	Antineoplastic treatment	CR. Alive and asymptomatic
54M	1	Antineoplastic treatment	PR. Residual mild truncal ataxia. Dead from SCLC
61M	1	Steroids, Antineoplastic treatment	PR. Residual mild truncal ataxia. Dead from SCLC
60M	6	Antineoplastic treatment	PR. Residual mild truncal ataxia. Dead from SCLC
62M	5	Antineoplastic treatment	PR. Alive with mild truncal ataxia.
53M	1	Steroids, IVIG	PR. Alive with mild truncal ataxia
60M	- 0.5	Plasmapheresis	Death due to encephalopathy
75M	1	IVIG	Death due to encephalopathy
50M	0.3	Steroids, Antineoplastic treatment	CR. Relapsing/remitting course of affective/behavioral symptoms
53M	3	Steroids, Antineoplastic treatment	CR. Alive and asymptomatic

て右頸部リンパ節の腫大を認めた。骨シンチ及び頭部MRIでは明らかな異常を認めなかった。

臨床経過：化学療法前の全身状態は、神経症状のためにPS3~4と不良であったが本人及び家族からインフォームドコンセントを得て6月14日から化学療法(CBDCA AUC=5+ETP 100mg/m², 2クール目よりETP 80mg/m²)を施行した。2クール投与時点で縦隔及び頸部のリンパ節腫大はCT上ほぼ消失し、時期を同

じくオブソクローヌス、抑うつ状態もほぼ消失、介助なしに歩行出来るまで改善を認め、更にステロイドを減量することが出来た。4クール投与にてCRを得られたため本人及び家族に同意を得て予防的全脳照射(40Gy/20Fr)を施行し10月18日退院。外来通院となった(Fig. 2)。

考 察

オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群はオブソクローヌス、小脳失調、体幹・四肢のミオクローヌスを主要症状とする極めて稀な疾患である³⁾。傍腫瘍性の他にはウイルス性脳炎、代謝性脳症、脳腫瘍、脳出血、薬物中毒などの原因により生じる。本症例では髄液所見から脳炎は否定的であると考え、またMRI画像からは他の原因を認めず、傍腫瘍性であると考えた。

本症例の傍腫瘍性オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群 (paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome: 以下 POMS) は、PNS の1つに含まれる。PNS では他に Lambert-Eaton 筋無力症候群、亜急性小脳変性症、感覚性ニューロパチー、辺縁系脳炎などが有名であり、小細胞肺癌に合併するものも少なくない。しかし本邦における POMS の頻度は PNS の中でも稀である⁴⁾。

Anderson らの報告⁵⁾によると成人における POMS の背景となる悪性腫瘍は、肺癌と婦人科癌が大半を占めている。POMS の症状は一般的に腫瘍の発見より以前に出現し、回転性めまい、嘔気、嘔吐の早期症状を伴い、急性から亜急性にオブソクローヌス、体幹失調主体の小脳失調が出現し、早期に症状のピークに達する。小脳失調は、体幹失調が主体であり、立位や座位の保持もできなくなる。四肢失調は存在しても比較的軽度で、構音障害も認められる。体幹・四肢のミオクローヌスは多くの症例に認められる。病期が進むと、無関心、傾眠、錯乱などの精神症状も多く認められ、昏迷、昏睡状態に至る例もある。筋力低下、感覚異常、深部腱反射異常は、一般的には出現しない。

本症例では、全身検索の結果、病変は縦隔および頸部のリンパ節腫大のみであった。過去の POMS の報告例の大半は小細胞肺癌であること³⁾⁵⁾、他に明らかな原発巣を認めないことから、小細胞肺癌に準じて化学療法を行った。

PS 不良例では一般的に化学療法はリスクが高いが、PNS においては PS 不良例に対しても化学療法を実施した報告を認める¹¹⁾。今回の症例でも、ステロイド投与によりミオクローヌス、オブソクローヌスの改善傾向があったが、オブソクローヌスは残存していた。その後化学療法を施行したことにより更なる神経症状と腫瘍病変の改善を認め、ステロイド減量を行っても神経症状の増悪なく経過したことは、化学療法も神経症状の改善に有用であったと考えた。

傍腫瘍神経症候群においては神経症状が腫瘍の発見に先立つことも少なくない¹²⁾。本例のように早期治療につながる可能性もあり、同様な症例には積極的な全身腫瘍検索が望まれる。

傍腫瘍性 OMS の治療に関しては、免疫学的機序を想定し、ステロイド・免疫抑制剤・血液浄化療法・免疫グロブリン大量静注療法などが試みられるが、治療効果は一定ではない。また同時に悪性腫瘍に対する治療も行われるが、小細胞肺癌の縮小と共に神経症状の改善を認めた報告もある¹³⁾。我々の検索した範囲では過去に POMS を合併した小細胞肺癌は 21 例³⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾ 認めたが、小細胞肺癌に伴う OMS の長期生存報告 (期間は 6 カ月から 84 カ月) は 10 例であった。さらに病変・神経症状共に改善した例は数例のみであり、貴重な症例と考え報告した (Table 2)。

引用文献

- 1) Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 331—336.
- 2) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Eng J Med* 2003; 349: 1543—1554.
- 3) Bataller L, Grous F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437—443.
- 4) 平成 7 年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班 傍腫瘍性神経症候群プロジェクトグループ. 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) Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: A distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine* 1988; 67: 100—109.
- 6) Croteau D, Owainati W, Dalmau J, et al. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology* 2001; 57: 719—722.
- 7) Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479—482.
- 8) 田島政治, 鎌苅邦彦, 石川浩之, 他. 肺癌の治療により神経症状が改善した傍腫瘍神経症候群の一例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 219—222.
- 9) Ohara S, Iijima N, Hayashida K, et al. Autopsy case of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of lung. *Mov Disord* 2007; 22: 1320—1324.
- 10) Hersh B, Dalmau J, Dangond F, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994; 44: 1754—1755.

- 11) 舟口祝彦, 大野 康, 遠渡純輝, 他. 中世呼吸不全をきたした小細胞肺癌合併抗Hu抗体陽性傍腫瘍性神経症候群の一例. 日呼吸会誌 2008; 46: 314—318.
- 12) Candler PM, Hart PE, Barnett M, et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1411—1415.
- 13) Hassan KA, Kalemkerian GP, Trobe JD, et al. Long-term survival in paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with small cell lung cancer. *J Neuroophthalmol* 2008; 28: 27—30.

Abstract

Small cell lung cancer complicated by opsoclonus myoclonus syndrome

Toshiyuki Iwata¹⁾, Ichiro Yokomura¹⁾, Shuji Ohsugi¹⁾, Ayuko Uesaka¹⁾,
Kenji Sekiguchi²⁾⁴⁾ and Akira Nishio³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Shakaihoken Kobe Central Hospital

²⁾Department of Neurology, Shakaihoken Kobe Central Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Shakaihoken Kobe Central Hospital

⁴⁾Department of Neurology, Kobe University Hospital

Opsoclonus myoclonus syndrome, one of the paraneoplastic neurological syndromes involving several neurological symptoms that result from “remote effects” of cancer, is a rare disease characterized by opsoclonus, cerebellar ataxia and myoclonus of the trunk and extremities. A 53-year-old man was admitted with dizziness and difficulty walking. Medical examinations led to a diagnosis of opsoclonus myoclonus syndrome. CT scans showed mediastinal and cervical lymphadenopathy, and a diagnosis of small cell lung cancer was made. Steroid therapy and chemotherapy (carboplatin + etoposide) produced significant improvement in the neurological symptoms.