

●症 例

肺小細胞癌の治療中に発症した 傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群の1例

深田 寛子 前川 晃一 池上裕美子

要旨：症例は66歳，男性．肺小細胞癌（cT1aN2M1a, stage IV）と診断され，一次化学療法にて部分奏効していた．その後縦隔リンパ節増大を認めたため，二次化学療法を行った．1コース終了後，リンパ節は縮小したが，傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群が出現した．ステロイド治療，化学療法を試みるも神経症状の改善なく，肺炎を合併し死亡した．肺小細胞癌には治療開始前に同症候群を合併することが多いが，今回我々は治療経過中に発症した症例を経験したので報告する．

キーワード：肺小細胞癌，傍腫瘍性神経症候群，傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群
Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurological syndrome,
Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome

緒 言

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome：PNS）は担癌患者に発生し，悪性腫瘍患者全体での発症率は0.01～1%未満と，まれな疾患である¹⁾²⁾．ほとんどの症例で腫瘍の発見に先立って発症する^{1)～3)}が，今回，肺小細胞癌の治療中に発症した傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群（paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome：POMS）の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：66歳，男性．

主訴：咳嗽．

既往歴：高血圧，胃潰瘍，間質性肺炎．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日×43年間．

現病歴：2010年9月に健診にて胸部異常陰影を指摘され医仁会武田総合病院を受診した．胸部コンピューター断層写真（computed tomography：CT）にて右上葉に原発巣，左上葉に肺内転移と考えられる小結節影，

右下部気管傍リンパ節（#4R）の腫脹と右胸膜多発結節を認め，精査の結果，肺小細胞癌（cT1aN2M1a, stage IV extensive disease）と診断した（Fig. 1A）．同年10月より，シスプラチン（cisplatin）/エトポシド（etoposide）併用療法にて一次化学療法を4コース施行し，原発巣，肺内転移巣の消失と胸膜結節，縦隔リンパ節（#4R）の著明な縮小を認めた（Fig. 1B）．頭部核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査では脳転移は認められず，2011年4月上旬より予防的全脳照射（25 Gy/10 Fr）を施行した．その後，経過観察していたが，4月下旬の胸部CTにて縦隔リンパ節（#4R）の増大を認めた（Fig. 1C）．二次化学療法目的にて同年6月入院となった．

入院時身体所見：身長168 cm，体重79 kg，意識清明，体温36.1℃，血圧130/78 mmHg，脈拍98回/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度95%（室内気），頸部リンパ節は触知しなかった．胸部聴診上異常所見なく，その他，腹部や四肢に異常は認めなかった．また，めまいや歩行障害，麻痺，筋力低下など明らかな神経学的異常は認められなかった．

入院時検査所見：一般血液検査では特記すべき異常は認めなかった．腫瘍マーカーは神経特異エノラーゼ（neuron specific enolase：NSE）12.6（正常値≤12）ng/ml，ガストリン放出ペプチド前駆体（gastrin-releasing peptide precursor：ProGRP）111.0（正常値<46）pg/mlと上昇，またシアル化糖鎖抗原KL-6も1,194（正常値<500）U/mlと上昇を認めた．

連絡先：深田 寛子

〒601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1

医仁会武田総合病院呼吸器内科

(E-mail: pylori101@yahoo.co.jp)

(Received 23 Feb 2012/Accepted 31 May 2012)

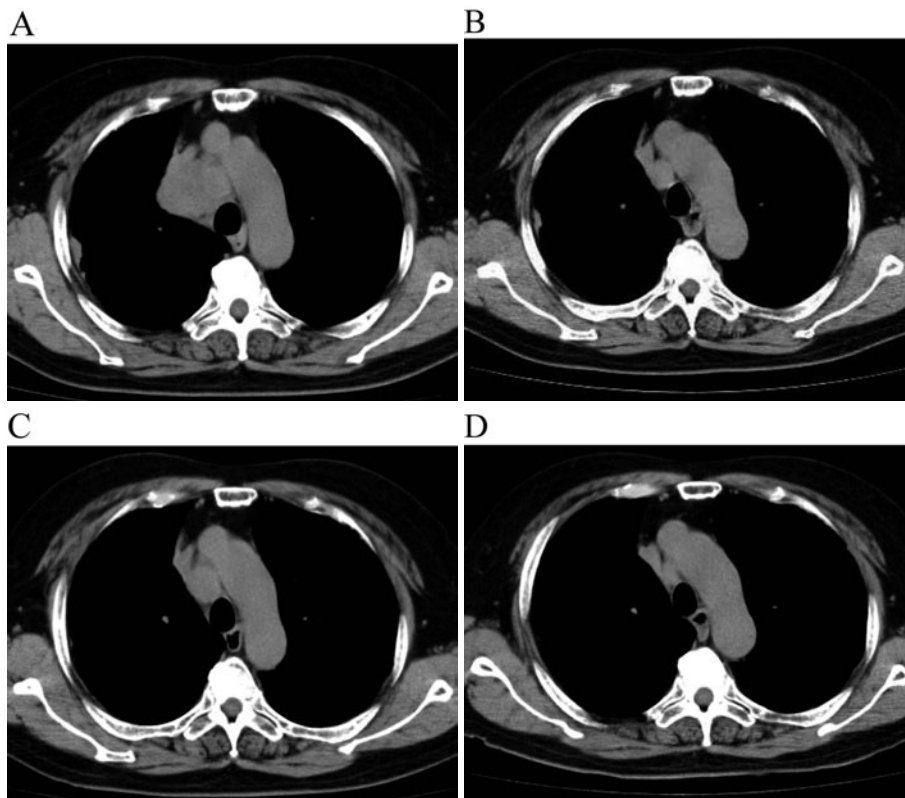


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) images obtained during the clinical course. (A) CT shows enlargement of the mediastinal lymph node (#2R) at the time of diagnosis of small-cell lung cancer. (B) Fourth cycle of chemotherapy reduced the size of the lymph node. (C) CT shows reenlargement of the lymph node. (D) After second-line chemotherapy, the lymph node decreased in size.

画像所見：胸部 X 線写真では右上肺野縦隔陰影の突出と両側下肺野の網状影を認めた。胸部 CT では右縦隔リンパ節 (#4R) の腫大を認めた。初診時に認められていた原発巣や胸膜結節、肺内転移は再発を認めなかった。

入院後経過：塩酸ノギテカン (nogitecan hydrochloride) による二次化学治療を施行し、縦隔リンパ節の縮小を認めた (Fig. 1D)。しかし、1 コース第 19 日目 7 月上旬よりめまい、嘔気を訴え、両側の無秩序で俊敏な眼球運動がみられ、数日後より四肢の不随意収縮運動、体幹失調、構音障害が出現した。血液検査では肝・腎機能、電解質、甲状腺機能に異常なく、アンモニア、ビタミン B1 の血中濃度および血清血糖も正常範囲内であり、神経症状をきたすような異常所見は認めなかった。頭部 MRI 検査を施行するも脳転移やその他の器質的異常所見は認めず、次いで行った脳脊髄液検査でも、脳圧亢進および細胞数の上昇はなく、異型細胞は認められなかった。またグラム染色、墨汁染色は陰性であり感染性による脳炎は否定的であった。脳波検査も特に有意な所見は認めなかった。以上より、POMS と臨床診断した。なお、PNS に関連する自己抗体である抗アセチルコリン受容

体抗体、抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体 (抗 VGCC 抗体)、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体は、いずれも陰性であった。

POMS に対し、ステロイドパルス療法を行ったが、神経症状の改善はみられなかった。抗てんかん薬 [クロナゼパム (clonazepam)、フェニトイン (phenytoin)] 投与とともに、原疾患治療による POMS の改善を期待し、8 月より塩酸ノギテカンによる 2 コース目の化学療法を開始した。しかし、尿路感染による発熱が出現したため塩酸ノギテカンは第 1 日目の投与のみで終了した。その後も神経症状は改善を認めず、意識低下も出現し、POMS に合併する脳症と考えられた。肺炎を繰り返すようになり、10 月に死亡した (Fig. 2)。

考 察

成人の POMS は担癌患者に発生する神経障害であり、PNS の約 20% を占め⁴⁾、随伴する悪性腫瘍では肺小細胞癌、乳癌が多い³⁾⁵⁾。不随意で無秩序な眼球運動を特徴とするオプソクローヌスと、急速で不随意的筋収縮を特徴とするミオクローヌスを主な症状とし、体幹、四肢の運

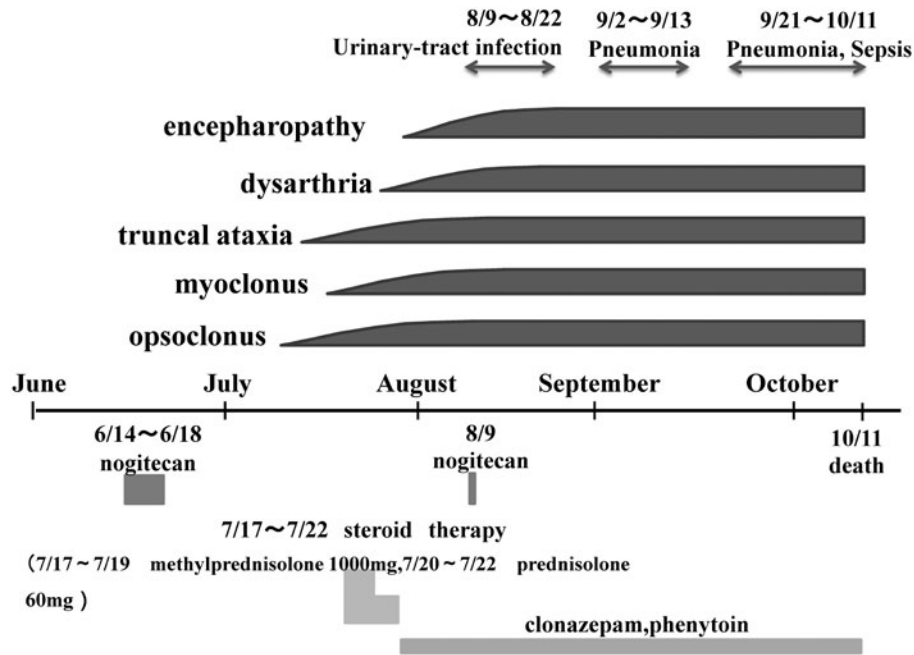


Fig. 2 Clinical course.

Table 1 Patients with POMS in previous reports and in our case

No	Author	Age	Sex	Time to tumor diagnosis	Response of POMS to therapies				Survival status	Cause of death	Follow-up
					Antineoplastic Treatment		Immunotherapy				
					Response	Type	Response				
1	Hersh	74	female	1 week	no		no		death	unknown	5 months
2	Nitschke	48	male	~9 months	no		immunoabsorption, steroids	good	death	SCLC	4 months
3	Bataller	69	male	1 month	no		steroids, IVIG	no	death	encephalopathy	1 month
4		65	male	1 month	yes	complete	no		alive		17 months
5		54	male	1 month	yes	partial	no		death	SCLC	22 months
6		61	male	1 month	yes	partial	steroids	no	death	SCLC	11 months
7		60	male	6 months	yes	partial	no		death	SCLC	18 months
8		62	male	5 months	yes	partial	steroids	partial	alive		39 months
9		53	male	1 month	yes	partial	steroids, IVIG	no	alive		6 months
10		60	male	~0.5 month	no		plasmapheresis	no	death	encephalopathy	3 months
11		75	male	1 month	no		IVIG	no	death	encephalopathy	3 months
12	Pittock	64	female	unknown	yes	unknown	no		alive		84 months
13		70	female	unknown	yes	unknown	yes but unknown	unknown	death	unknown	3 months
14	Blaes	58	female	1 month	yes	complete	steroids	good	alive		24 months
15	Ohara	47	male	at a time	yes	complete	steroids	partial	death	sepsis	35 months
16	Hassan	57	female	at a time	yes	complete	steroids, IVIG	no	alive		30 months
17	Nadal	55	female	~7 months	yes	partial	steroids	no	alive		31 months
18	Sotirchos	64	female	4 months	yes	unknown	no		unknown	unknown	unknown
19	Saka	72	male	1 month	yes	no change	steroids	no	death	pneumonia	4 months
20	Iwata	53	male	3 months	yes	complete	steroids	partial	alive		6 months
21	Anderson	49	female	~5 months	no		plasmapheresis, steroids	no	death	unknown	1.5 months
22		46	male	~2 months	no		steroids	no	death	unknown	2 months
23		53	female	~2 months	yes	no change	no		death	unknown	20 months
24		59	male	1 month	yes	unknown	no		death	SCLC	17 months
25	Our case	66	male	~10 months	no		steroids	no	death	pneumonia	3 months

SCLC, small cell lung cancer; IVIG, intravenous immunoglobulin; POMS, paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome.

動失調や構音障害、脳症を合併することもある⁵⁾。POMS に特徴的な画像所見などはなく、診断は脳の器質的疾患や代謝性脳症、薬物、感染性脳症などの除外によってなされる²⁾⁶⁾。本例でも精査の結果、脳転移や代謝性疾患、てんかん、感染などは否定され、診断に至った。本症例ではPOMS発症前に全脳照射や塩酸ノギテカンによる化学治療を行っているが、我々の検索したかぎりでは、これらとPOMSの関連を示唆する報告は認められず、POMSの原因としては否定的と考えられた。

これまでに報告されている肺小細胞癌に合併したPOMS症例24例^{5)~16)}と我々の症例をTable 1に示した。平均年齢は59.5歳(46~75歳)で男性15人、女性9人であった。発症時期が評価できた22例のうち、神経症状の出現が肺癌の発見と同時または先行していた症例が17例と大半を占めており、我々の症例のように治療経過中の発症は5例と少数であった。

PNSの発生機序は腫瘍と神経細胞に共通する抗原に対する自己免疫が関係しているとされており¹³⁾、肺小細胞癌に伴うPNSでも抗Hu抗体や抗VGCC抗体の陽性例が報告されている³⁾。POMSでは、特に乳癌に合併する症例で特徴的な自己抗体(抗Ri抗体)の存在が報告されている³⁾¹⁷⁾が、肺小細胞癌に伴うPOMSにおいては本例のように自己抗体は陰性であることが多い⁵⁾⁶⁾¹⁸⁾。一方、神経症状を伴わない肺小細胞癌の16~25%でも抗Hu抗体が陽性となるといわれている¹⁹⁾。PNS発症例との違いについては、発症例では同時に腫瘍に主要組織適合抗原class I分子が発現しているといった、何らかの免疫機構の修飾・改変の可能性が示唆されている¹⁹⁾。神経症状の発症時期についても悪性腫瘍診断に先立つことが多いが、上述のように少数例では治療経過中の発症も認めており、さらに本症例では抗腫瘍治療が奏効していたにもかかわらず発症している。依然発症機序については不明な部分が多く、今後、さらなる解明が望まれる。

POMSの治療としてはPNSの治療に準じ、原疾患治療のほか、ステロイドや免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法などの免疫療法が行われるが、Batallerら⁵⁾は成人発症のPOMSでは免疫療法の反応が不良であると報告している。以前に報告のあった24例(Table 1)でも、化学療法や免疫療法などを含めさまざまな治療が行われているが、24~84ヶ月と長期生存例も認める一方、神経症状発現後5ヶ月以内に死亡している症例も9例と少なくない。本例も化学療法を試みたが第1日目投与のみで中止しており、効果を見込める治療は行えなかった。POMSが直接死因となったと思われる3例と本例を含め、これら予後不良の10例では全例抗腫瘍治療の効果を認めておらず、肺小細胞癌に合併したPOMS症例では、免疫治療だけでなく腫瘍に対する化学療法を行うことの

重要性が示唆される。

今回、我々は抗癌剤治療経過中に発症したPOMSを経験した。さらに抗癌剤治療が奏効していた時期の発症であり、肺癌治療経過中の神経症状の鑑別疾患として重要であるほか、POMSの発症機序を考えるうえでも貴重な症例と考え報告した。

引用文献

- 1) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
- 2) Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18.
- 3) Blaes F, Tschernatsh M. Paraneoplastic neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1559-68.
- 4) Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Neurol Clin* 1991; 9: 919-36.
- 5) Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-43.
- 6) Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adult with cancer: A distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine* 1988; 67: 100-9.
- 7) Hersh B, Dalmau J, Dangond F, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994; 44: 1754-5.
- 8) Nitschke M, Hochberg F, Dropcho E. Improvement of paraneoplastic opsoclonus-myoclonus after protein A column therapy. *N Engl J Med* 1995; 332: 192.
- 9) Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003; 53: 580-7.
- 10) Blaes F, Jauss M, Krauss J, et al. Adult paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with antimitochondrial autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1595-6.
- 11) 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 the lung. *Mov Disord* 2007; 22: 1320-4.
- 12) Hassan KA, Kalemkerian GP, Trobe JD. Long-term survival in paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with small cell lung cancer. *J Neuro-Ophthalmol* 2008; 28: 27-30.
- 13) Nadal E, Bruna J, Ochoa de Olza M, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome as a new and single manifestation of relapsing disease in a

- patient with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 968-9.
- 14) Sotirchos ES, Dorsey ER, Tan IL, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome and exaggerated startle response associated with small-cell lung cancer. *Mov Disord* 2011; 26: 1769-70.
 - 15) 坂 直樹, 瀬尾 徹, 島野宏一, 他. めまいで発症した傍腫瘍性オブスクロース・ミオクローヌス症候群. *耳鼻臨床* 2009; 102: 523-6.
 - 16) 岩田敏之, 横村一郎, 大杉修二, 他. オブスクロース・ミオクローヌス症候群を合併した小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 1046-50.
 - 17) Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991; 29: 241-51.
 - 18) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨床神経学* 2010; 50: 371-8.
 - 19) Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer* 2011; 10: 33.

Abstract

A case of small-cell lung cancer associated with paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome that developed during chemotherapy

Hiroko Fukata, Koichi Maekawa and Yumiko Ikegami

Department of Respiratory Medicine, Ijinkai Takeda General Hospital

A 66-year-old man was diagnosed with small-cell lung cancer (SCLC; cT1aN2M1a, stage IV, extensive disease) in October 2010. He showed a partial radiological response with first-line chemotherapy (cisplatin and etoposide). The mediastinal lymph node became enlarged in May 2011, and second-line chemotherapy with nogitecan hydrochloride was administered. After 1 cycle of chemotherapy, the size of the lymph node reduced, but the patient experienced rapidly progressive dizziness, opsoclonus, myoclonus, and dysarthria. He was diagnosed with paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome (POMS) because of the lack of significant findings after blood examinations, cerebrospinal fluid test, brain magnetic resonance imaging, and electroencephalography. Regardless of steroid therapy, the neurologic symptoms did not improve. In fact, the patient's symptoms worsened, and he exhibited disturbance of consciousness; he died in October 2011. POMS has been reported to occur as a paraneoplastic neurological syndrome in SCLC patients, but it develops before the diagnosis of tumor in most cases. We have reported here a rare case of SCLC associated with POMS that developed during chemotherapy.