

●症 例

癌関連網膜症を随伴した肺大細胞神経内分泌癌の1例

井坂真由香 窪田 哲也 酒井 瑞
山根 高 大西 広志 横山 彰仁

要旨：症例は62歳，女性。徐々に悪化する視力障害を自覚し，原因不明の網膜症と診断された。胸部CTにて右肺S¹⁰に結節陰影を認め，気管支鏡検査より肺大細胞神経内分泌癌と診断した。眼症状については臨床経過より癌関連網膜症と診断した。肺小細胞癌に準じた化学放射線治療を行い，腫瘍は縮小したが，眼症状の大きな改善はみられなかった。癌関連網膜症は非常にまれな病態でその多くは肺小細胞癌に随伴するが，肺大細胞神経内分泌癌に随伴した報告は調べた範囲でこれまでにない。原因不明の視力障害を認めた場合には，悪性腫瘍の存在を疑う必要がある。

キーワード：腫瘍随伴症候群，癌関連網膜症，肺癌，肺大細胞神経内分泌癌

Paraneoplastic syndrome, Cancer-associated retinopathy, Lung cancer,
Large cell neuroendocrine carcinoma

緒 言

悪性腫瘍随伴症候群の一つである腫瘍随伴性神経症候群は，腫瘍細胞に存在する抗原と中枢神経系に存在する抗原が類似しているため，それに対する自己免疫機序により種々の神経症状を呈する症候群であり，さまざまな腫瘍で報告されている¹⁾。その中で癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR) は，網膜視細胞に特異的な蛋白質と交叉反応を起こす抗原が腫瘍細胞に発現し，それに対する自己抗体が産生され網膜視細胞を傷害することにより，進行性の視力低下や視野狭窄をきたすと考えられているまれな合併症である^{2)~4)}。我々は原因不明の急激な視力低下よりCARを疑い，全身検索を行ったところ右肺に肺大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) が見つかり，化学放射線療法にて肺癌が寛解した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：62歳，女性。

主訴：進行する視野狭窄と視力低下。

既往歴：20歳 甲状腺機能亢進症，50歳 甲状腺眼症。

家族歴：兄 肺癌 (組織型不明)。

喫煙歴：20本/日×29年 (49歳より禁煙)。

職業歴：喫茶店経営。粉塵曝露歴なし。

現病歴：2011年5月末より左眼の見えにくさ，眼前の暗さを自覚し，その後右眼の視野異常も出現し徐々に悪化したため近くの眼科を受診した。検査の結果，視野狭窄が認められたが眼圧は正常で原因不明であったため，高知大学医学部眼科を紹介受診した。視力は両眼とも0.4であったが視野狭窄が強く，眼前の暗さのため少し暗い場所を一人で歩くことができなかった。精査の結果，眼底所見には異常なかったが高度の視野狭窄，網膜電図の平坦化を認め，急性帯状潜在性網膜外層症と診断された。6月8日眼科入院しステロイドパルス療法 [methylprednisolone (mPSL) 1,000 mg] が2コース (それぞれ6月9日，6月20日より3日間) 実施され，視野狭窄と眼前の暗さは軽度改善し歩行も楽になった。臨床経過よりCARが疑われ全身検索をしたところ，胸部CTにて右肺S¹⁰に結節影を認めたため，肺癌の疑いで高知大学医学部血液・呼吸器内科を紹介された。気管支鏡検査を行い，病理学的にLCNECと診断し治療目的で7月7日当科に入院した。

入院時身体所見：身長158.2 cm，体重48.2 kg，体温36.9°C，脈拍84回/min，血圧108/60 mmHg，酸素飽和度98% (室内気)。表在リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。右胸部背側下部で捻発音を聴取した。心雑音なし。視神経以外の神経学的所見に異常を認めなかった。

連絡先：窪田 哲也

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1

高知大学医学部血液・呼吸器内科

(E-mail: kubotat@kochi-u.ac.jp)

(Received 14 Mar 2012/Accepted 5 Jul 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Crn	0.65 mg/dl
WBC	7,400/ μ l	CRP	0.0 mg/dl
Neu	50.1%	Electrolytes	
Lym	43.4%	Na	136 mEq/L
Eo	0.9%	K	4.2 mEq/L
Ba	0.0%	Cl	99 mEq/L
Mo	5.6%	Ca	8.8 mg/dl
RBC	401×10^4 / μ l	Tumor markers	
Ht	39.3%	NSE	54 ng/ml (<10)
Hb	13.2 g/dl	ProGRP	90.6 pg/dl (<46)
Plt	20.5×10^4 / μ l	CEA	3.1 ng/ml (<3.4)
Biochemistry		CYFRA	3.4 ng/ml (<3.5)
TP	5.7 g/dl	Others	
ALB	4.1 g/dl	Antirecoverin Ab	(-)
ALP	211 IU/L	T3	5.38 pg/ml (2.3-4.0)
ALT	17 IU/L	T4	1.31 ng/dl (1.0-1.8)
AST	18 IU/L	TSH	5.38 μ IU/ml (0.5-5.0)
LDH	300 IU/L		
BUN	19 mg/dl		

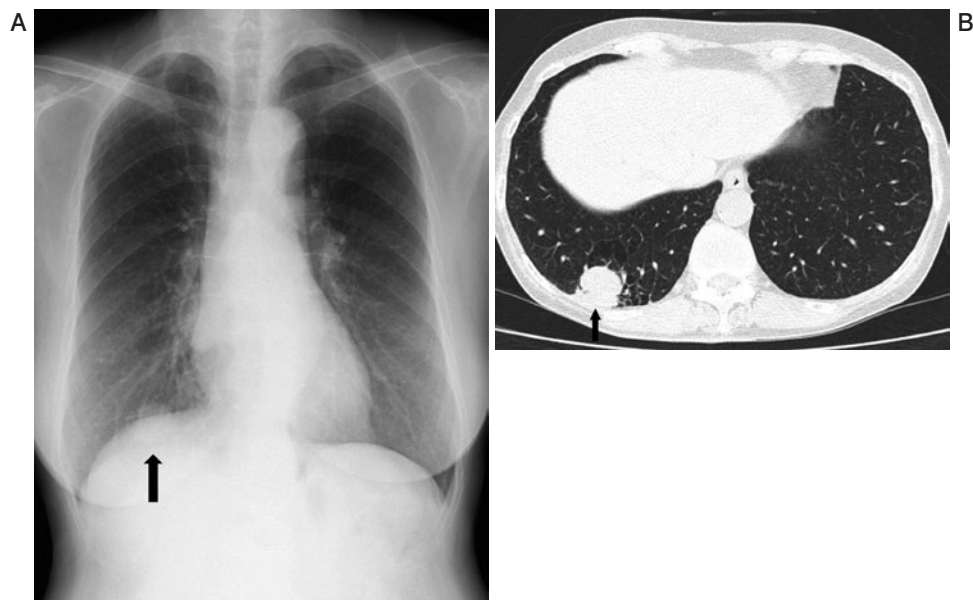


Fig. 1 Radiological findings. (A) A chest radiograph on admission showing a well-defined nodular shadow (arrow) in the right lower lung field. (B) A chest CT scan on admission showing the nodule located in the right S¹⁰.

入院時検査所見 (Table 1) : CBC や生化学には特記所見なく, 腫瘍マーカーでは NSE, ProGRP の上昇を認めた.

胸部 X 線写真: 右下肺野に結節影を認め, 右肺門部の腫大を認めた (Fig. 1A).

胸部 CT: 右下葉に径 27×22 mm 大の結節影 (Fig. 1B) を認め, 縦隔リンパ節, 右肺門リンパ節の腫大を認めた.

眼底検査と網膜電図: 眼底は形態的に異常所見なく, 網膜電図で刺激に対する平坦化を認めた (左眼に強くみられた).

頭部 MRI: 眼球を含め異常所見なし.

気管支内視鏡所見: 気管支内視鏡検査では可視範囲内に異常所見なく, 右 B¹⁰ より気管支擦過洗浄, 生検を行い, LCNEC と診断した.

病理所見: 細胞診では N/C 比が大きく裸核状の上皮

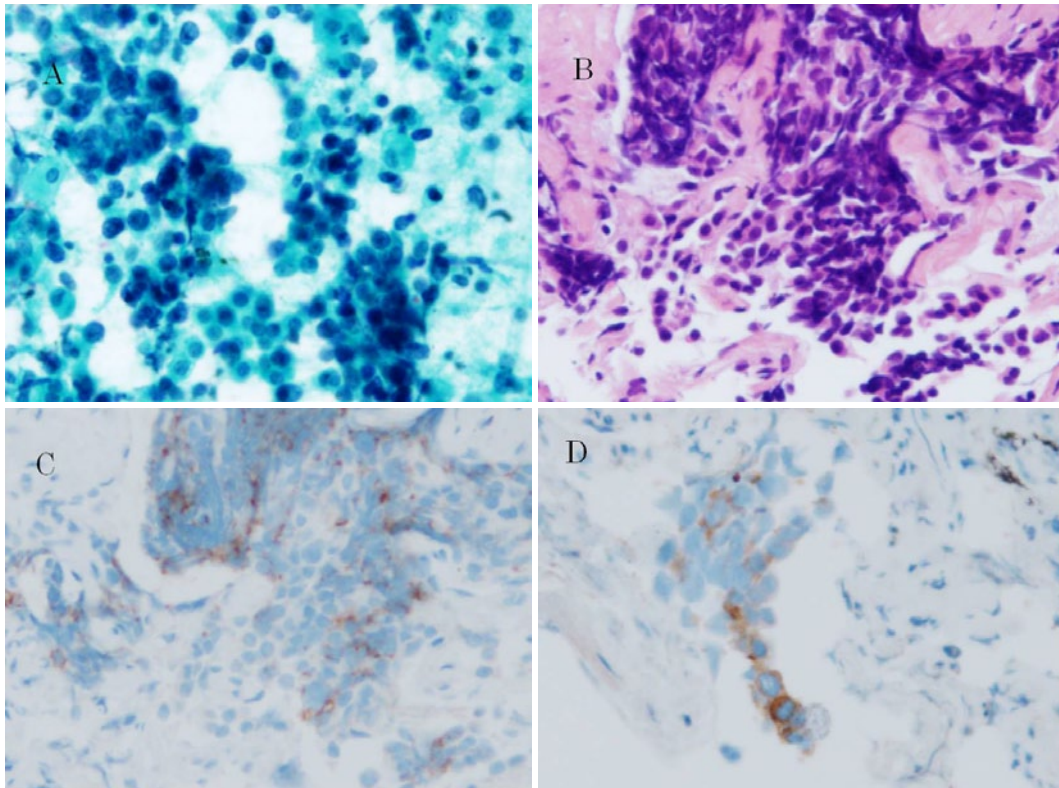


Fig. 2 Morphological findings and immunohistochemistry. (A) A cytological specimen obtained by bronchofiberscopy showing that the tumor cells have more cytoplasm than typical small-cell carcinoma, and sharp chromatin with prominent nuclei (Papanicolaou stain, original, $\times 200$). (B) The tumor shows high-grade malignancy characteristics, including high mitotic rate, and large areas of necrosis, which is consistent with LCNEC (hematoxylin and eosin stain, original, $\times 200$). (C) Positivity of neural cell adhesion molecule/CD56 staining. The tumor cells were CD56 positive, which is one of the neuroendocrine markers (original, $\times 100$). (D) Synaptophysin staining. The cells were positive for synaptophysin, a neuroendocrine marker (original, $\times 100$).

細胞が集塊状や孤在性に多数認められ、核クロマチンは細顆粒～粗顆粒状で核小体は不明瞭、やや細胞が大きく大小不同が目立っていた (Fig. 2A)。LCNEC と小細胞癌との鑑別が問題となったが (Fig. 2B)、免疫染色では CD56 (Fig. 2C) 陽性、synaptophysin (Fig. 2D) 陽性、TTF-1 も陽性であったため LCNEC と診断した。

経過：FDG-PET 検査、頭部造影 MRI 検査で遠隔転移所見を認めず、cT1bN2M0、Stage IIIA と診断した。血清抗リカバリン抗体はウェスタンブロット法で陰性であったが、臨床経過より CAR と診断した。シスプラチン (cisplatin : CDDP) (80 mg/m^2 , day 1, q4w) + エトポシド (etoposide : ETP) (100 mg/m^2 , day 1~3, q4w) 併用療法と放射線照射療法 (2 Gy/day, 5 days/week) を開始した。放射線照射はトータルで 60 Gy 照射し化学療法は計 4 コース施行した。胸部 CT では右下葉の結節はほぼ消失し、縦隔リンパ節、右肺門リンパ節ともに短径 10 mm 未満に縮小し、長径和が 97% 縮小したため、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tu-

mors) 基準で完全寛解に近い部分寛解状態と判定して初期治療を終了した。視力検査では、視力低下はほとんど回復がみられなかったが、自覚症状として視野狭窄は軽度改善が認められた。その後外来通院中であるが腫瘍の増大を認めず、視力、視野狭窄も悪化していない。

考 察

癌患者において腫瘍細胞と中枢神経系との間の抗原に交叉反応が生じ、それに対する自己免疫機序により種々の神経症状を呈することがあり、腫瘍随伴性神経症候群と呼ばれている¹⁾。このうち網膜視覚系を障害するのが CAR であり Sawyer らにより 1976 年に初めて報告された²⁾。CAR は進行性の視力低下、視野障害、光過敏、夜盲などを呈し、眼科的精査では輪状暗点、網膜中心動脈の狭細化、網膜電図の平坦化がみられる^{2)~4)}。網膜視細胞に特異的な蛋白質が癌細胞に異所性に発現し、これが抗原と認識され自己抗体が産生されることが網膜視細胞の傷害および変性に関係すると考えられており、患者血

清中からは抗リカバリン抗体が検出されることが多い⁵⁾。リカバリンは網膜特異的カルシウム結合蛋白質で、視細胞外節における光情報伝達において、視物質であるロドプシンを特異的にリン酸化するロドプシンキナーゼの活性をカルシウム濃度依存性に調節し、光順応と視興奮の停止にかかわる蛋白質として重要な働きを担っている⁶⁾。このリカバリンの抗体が産生されることにより、ロドプシンリン酸化異常の結果、網膜変性、視細胞のアポトーシスが起るため、臨床症状の改善は困難であると考えられている。また抗リカバリン抗体以外にも熱ショック蛋白⁷⁾、tubby-like protein¹⁸⁾に対する自己抗体がCARの患者血清で検出されたとの報告がある。本症例では血清から抗リカバリン抗体は検出されず、残念ながら熱ショック蛋白などの抗体については検索できていない。Ohguroらは初回採血での抗リカバリン抗体陽性率は60%であり、日を変えた少なくとも3回の採血で全例陽性になったため、繰り返し検査を行う必要があると報告している⁹⁾。本患者血清の今後の継続的な解析が必要である。腫瘍随伴性神経症候群の診断基準では、抗体が検出されなくても、特徴的な神経症状の存在、神経診断から5年以内の癌の発症、癌治療による症状の改善から診断できるとされている¹⁰⁾。CARについては明確な診断基準はなく、特徴的な臨床所見から診断される。本症例でも抗リカバリン抗体は陰性であったが、原因不明の視力障害、網膜電位の著しい低下、癌発見よりも視症状が先行していることからCARと診断した。本例のようにCARの発症は腫瘍そのものの発見に先行することが多いため^{3,4)}、全身検索することが重要である。CARの治療は確立したものはないが、自己免疫的機序に基づくため経験的にステロイド治療と抗腫瘍療法がなされることが多く、進行を抑制するなどある程度の有効性が報告されている³⁾。そのほか、免疫グロブリン¹¹⁾、血漿交換¹²⁾の有効例も報告されており、いずれも早期の治療開始が推奨されている。

CARは肺小細胞癌をはじめとする、胃癌、乳癌、卵巣癌などさまざまな腫瘍に随伴することが知られている⁹⁾。肺癌の組織型では小細胞癌が最も多く報告されている¹⁾。小細胞癌は神経内分泌腫瘍の1つであるため、神経系と共通する抗原を発現し腫瘍随伴性神経症候群を起しやすいと考えられている¹³⁾。正確な頻度は不明であり小細胞癌に合併した国内での文献報告例は少なくとも8例ある¹⁴⁾が、LCNECに随伴した症例の報告は検索した範囲では本例が初めてである。LCNECはWHO分類では大細胞癌の一亜型として分類されているが、生物学的特徴は小細胞癌と類似した特徴を有しており¹⁵⁾、high-grade neuroendocrine tumorに分類される。1991年のTravisら¹⁶⁾の報告以降、徐々にその特徴が明らか

になってきており、E-cadherinやCK18の染色性などで過去に小細胞肺癌と診断されたものがLCNECに変更されたものもある¹⁷⁾。LCNECの標準的治療法は確立されていない。Stage I, IIは外科的手術療法が主であるが、Stage Iの症例に対しても小細胞肺癌に対する化学療法のレジメンが術前化学療法として選択されている¹⁸⁾。手術不能な症例には化学療法や放射線療法が検討されており、化学療法はCDDP+ETP併用療法やCDDP+イリノテカン(irinotecan:CPT-11)併用療法など小細胞肺癌に準じた治療が行われる場合が多い¹⁹⁾。本症例でも小細胞肺癌に準じて化学放射線治療を施行し、完全寛解に近い部分寛解が得られた。LCNECの分類、治療については今後の課題であるが、NSEやProGRPが高いLCNECは非小細胞肺癌としてではなく小細胞肺癌として治療すべきであろう。原因不明の視力障害をみた場合、腫瘍随伴性神経症候群の存在ならびに基礎疾患として小細胞肺癌のみならずLCNECの可能性を考える必要があると思われる。

謝辞：本症例の病理診断にご協力および多大なご助言をいただきました高知大学医学部附属病院病理診断部の弘井 誠先生、中嶋絢子先生に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
- 2) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 606-13.
- 3) Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990; 28: 162-7.
- 4) Goldstein SM, Syed NA, Milam AH, et al. Cancer-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1641-5.
- 5) Thirkill CE, FitzGerald P, Sergott RC, et al. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic nerve, and cancer cells. *N Engl J Med* 1989; 321: 1589-94.
- 6) Polans, AS, Buczylo J, Crabb J, et al. A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J Cell Biol* 1991; 112: 981-9.
- 7) Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T. Recoverin and Hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 82-9.

- 8) Kikuchi T, Arai J, Shibuki H, et al. Tubby-like protein 1 as an autoantigen in cancer-associated retinopathy. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 26-33.
- 9) Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1117-9.
- 10) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
- 11) Guy J, Aptsiauru N. Treatment of paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 471-7.
- 12) Murphy MA, Thirkill CE, Hart WM Jr. Paraneoplastic retinopathy: a novel autoantibody reaction associated with small-cell lung carcinoma. *J Neuroophthalmol* 1997; 17: 77-83.
- 13) van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741-55.
- 14) Sakamori Y, Kim YH, Okuda C, et al. Two cases of cancer-associated retinopathy combined with small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 669-73.
- 15) den Bakker MA, Willemsen S, Grünberg K, et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010; 56: 356-63.
- 16) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
- 17) Sun L, Sakurai S, Sano T, et al. High-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: comparative clinicopathological study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma. *Pathol Int* 2009; 59: 522-9.
- 18) Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 702-7.
- 19) Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, et al. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 482-6.

Abstract

Cancer-associated retinopathy in a patient with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung

Mayuka Isaka, Tetsuya Kubota, Mizu Sakai, Takashi Yamane, Hiroshi Ohnishi and Akihito Yokoyama
Department of Hematology and Respiratory Medicine, Kochi Medical School

A 62-year-old woman with rapidly progressive loss of visual acuity and impaired visual field was referred to our hospital and treated with corticosteroid pulse therapy, which resulted in minimal improvement. A chest computed tomography (CT) showed a tumor shadow in the right lung, and large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) was pathologically diagnosed using bronchoscopy. Western blot analysis for recoverin was negative. Cancer-associated retinopathy (CAR) was diagnosed based on the clinical manifestation, such as progressive loss of vision, a visual field defect, and the presence of cancer. The patient underwent chemoradiotherapy with a combination of cisplatin and etoposide. Although the lung tumor showed shrinking in size on CT scans, the patient's loss of visual field did not improve as much as expected. CAR is more frequently associated with small cell lung cancer than with other solid cancers. To our knowledge, this is the first case report of CAR associated with LCNEC. Unexplained retinopathy warrants careful examinations for the presence of malignancies.