

●症 例

感覚性ニューロパチーと膜性腎症が先行し、発症した小細胞肺癌の1例

伊藤 浩 町田 和彦 高村 智恵 大曾根祥子
 矢口 大三 松下 明弘 松尾 正樹

要旨：症例は67歳，男性．中部ろうさい病院の約1年前に膜性腎症と原因不明の感覚性ニューロパチーを指摘された．その際に施行された全身精査では腫瘍性病変を指摘できず，感覚性ニューロパチーに対してステロイド療法およびガンマグロブリン治療を施行されたが症状は進行した．その後の経過中に倦怠感の症状を訴え再度胸部CTを撮影したところ，左肺下葉結節影と縦隔リンパ節腫大を認め気管支鏡検査を施行．小細胞肺癌と診断し病期はcT1aN3M1b-stage IV OSSであった．血清の抗Hu抗体が陽性であり，神経症状は傍腫瘍性感覚性ニューロパチーと診断した．化学療法を行い腫瘍の原発巣とリンパ節腫大は消退．ネフローゼは軽快したが，感覚障害の改善は得られなかった．現時点で再発は認めず経過観察を継続中である．我々は，感覚性ニューロパチーと膜性腎症が先行した後に発症した小細胞肺癌の1例を報告する．

キーワード：小細胞肺癌，傍腫瘍神経症候，亜急性感覚性ニューロパチー，抗Hu抗体，膜性腎症

Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurological syndromes,

Subacute sensory neuropathy, Anti-Hu antibody, Membranous nephropathy

緒 言

傍腫瘍神経症候群，膜性腎症ともに悪性腫瘍に合併する疾患として知られるが，それらの症状が出現した時点では腫瘍が発見されない場合も多い．そのため，腫瘍随伴症候群が疑われた場合には注意深い経過観察を継続することが重要と考えられている．今回，複数の腫瘍随伴症候群が合併したが，腫瘍発見までに1年以上を要した症例を報告する．

症 例

患者：67歳，男性．

主訴：食思不振，四肢のしびれ．

生活歴：喫煙歴30本/日×40年，アルコール機会飲酒．

既往歴：61歳，脳梗塞．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：2009年6月に食思不振を主訴に独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院内科外来を受診．

ネフローゼ症候群を認め，当院腎臓内科で腎生検の結果，膜性腎症と診断された．全身精査を施行されたが，悪性腫瘍を含む二次性膜性腎症を示唆する所見は認めなかった（Fig. 1, 胸部CT）．その頃より右手から始まり左手，その後，両足に広がる手袋靴下型の異常知覚を自覚，原因不明の感覚性ニューロパチーと診断された．神経症状は徐々に進行し，2010年4月には，日常生活は自立していたが歩行時のふらつきが強くなり，ステロイドパルス療法とその後のステロイド維持療法，およびガンマグロブリン大量静注（intravenous immunoglobulin：IVIG）療法を施行された．同年8月に再度IVIG療法を施行されたが症状は進行した．同年9月，さらにふらつきが著明となり，食思不振も伴ったため全身精査を再度施行，胸部CTで左下葉の結節影と縦隔リンパ節の腫大を認め精査加療目的に当科紹介となった．なお，蛋白尿は当科紹介の直前まで持続していた．

入院時現症：身長173cm，体重54.3kg，performance status 1．血圧107/66mmHg，脈拍62回/min・整．体温36.8℃，呼吸数16回/min，酸素飽和度97%（室内気）．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし．頸部リンパ節を触知せず．胸部聴診上心音および呼吸音に異常なし．腹部所見に異常なし．皮膚に異常なし，浮腫なし，ばち指なし．神経学的所見は四肢筋力正常，Babinski反射陰性，手袋靴下型の温痛覚消失，振動覚/位置覚消失，Romberg徴候陽性で歩行不能．

連絡先：伊藤 浩

〒455-0008 愛知県名古屋市港区港明1-10-6

独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院呼吸器内科

(Email: i_line_hiroshi@msn.com)

(Received 18 Jun 2012/ Accepted 25 Jan 2013)

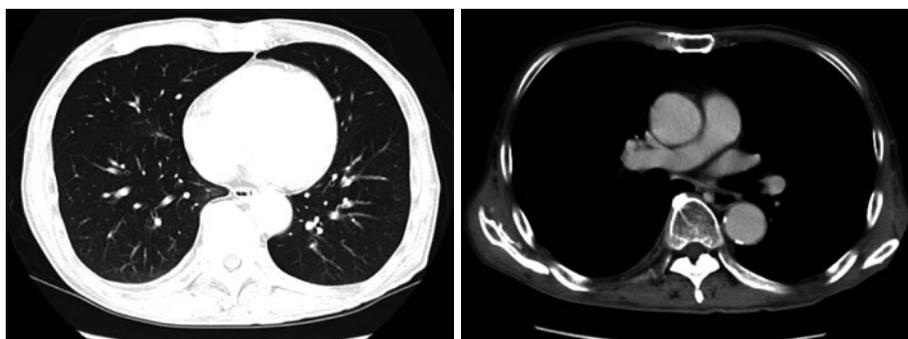


Fig. 1 Chest CT scans when he was diagnosed sensory neuropathy and membranous nephropathy. Abnormal finding is not seen.

Table 1 Laboratory data

| Hematology | | Serology | |
|--------------|------------------------------|--------------|--------------|
| WBC | 7,700/ μ l | CRP | 0.05 mg/dl |
| Neut | 80.6% | RF | 8 U/ml |
| Lym | 13.5% | ANA | $\times 160$ |
| Mono | 4.9% | P-ANCA | <10 EU |
| Eosi | 0.9% | C-ANCA | <10 EU |
| RBC | 512×10^4 / μ l | VitB12 | 544 pg/ml |
| Hb | 15.3 g/dl | Folic acid | 3.1 ng/ml |
| Hct | 45.8% | IgG | 1,775 mg/dl |
| Plt | 12.5×10^4 / μ l | IgA | 356 mg/dl |
| Biochemistry | | IgM | 70 mg/dl |
| TP | 6.4 g/dl | Tumor marker | |
| Alb | 3.2 g/dl | CEA | 2.1 ng/ml |
| T-Bil | 0.9 mg/dl | CYFRA | 2.6 ng/ml |
| AST | 20 U/L | ProGRP | 18.7 pg/ml |
| ALT | 22 U/L | SLX | 12.4 U/ml |
| ALP | 184 U/L | NSE | 59.8 ng/ml |
| LDH | 270 U/L | Urine | |
| Glu | 95 mg/dl | pH | 6.0 |
| Na | 141 mmol/L | OB | (\pm) |
| K | 3.7 mmol/L | Protein | 0.1 g/gCr |
| Cl | 100 mmol/L | Glu | (-) |
| BUN | 17.0 mg/dl | WBC | (-) |
| Cre | 0.78 mg/dl | Cast | (-) |



Fig. 2 Chest X-ray film about one year after he was diagnosed sensory neuropathy and membranous nephropathy. The angle of the tracheal bifurcation is widened.

骨シンチグラフィー：右第5肋骨に1ヶ所，右第6肋骨の2ヶ所に hot area あり。

入院時検査所見 (Table 1)：血清低蛋白あり，腎機能正常。ProGRP は基準値内，NSE の上昇あり。尿蛋白陰性 (2010 年 8 月下旬の時点では，随時尿で 2.2 g/gCr の尿蛋白があった)。神経伝導検査：運動神経伝導速度正常，感覚神経活動電位は両側正中神経で低下し両側尺骨神経および腓腹神経で導出不可。

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 2)：肺野に異常所見なし，気管分岐の開大を認める。

胸部から骨盤部 CT (Fig. 3)：左下葉 S9 に長径 22 mm の結節と気管分岐部リンパ節および右肺門リンパ節に腫大を認める。腹部臓器に転移所見は認めず。

頭部造影 MRI：異常所見なし。

入院後経過：気管支鏡検査で左下葉 S9 の結節から経気管支肺生検を施行，小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) と診断した。病期は cT1bN3M1b-stage IV OSS であり，進展型小細胞肺癌と診断した。腫瘍随伴神経症候群 (paraneoplastic neurological syndromes : PNS) の合併を疑い血清の抗神経抗体を測定し，抗 Hu 抗体陽性，抗 Yo 抗体陰性となり PNS と断定した。感覚神経優位の末梢神経障害であり，臨床型は亜急性感覚性ニューロパチー (subacute sensory neuronopathy : SSN) と診断。化学療法としてカルボプラチン (carboplatin : AUC5) + エトポシド (etoposide, 100 mg/m²) で 6 コース施行した。標的病変の左肺下葉の結節影および縦隔リンパ節は完全に消退し完全寛解と判定したが，感覚障害の改善は得られなかった。ネフローゼについては化学療法導入の直前に一時的に自然軽快したが，その

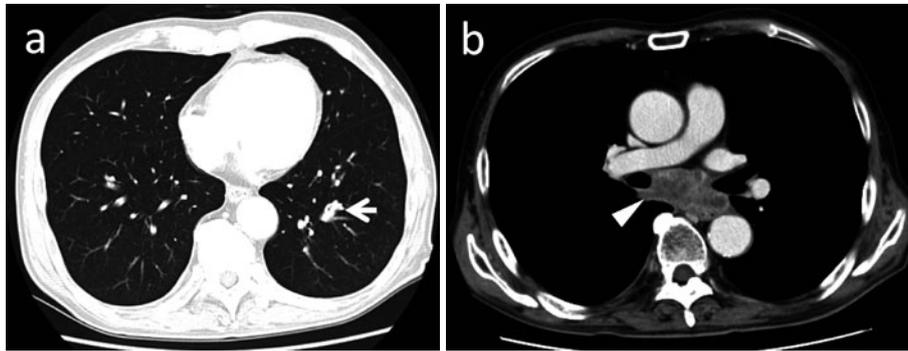


Fig. 3 Chest CT scans about one year after he was diagnosed sensory neuropathy and membranous nephropathy. (a) A small nodule in the left lower lobe is shown (arrow). (b) Mediastinal lymph nodes are shown (arrowhead).

後、随時尿で1 g/gCr程度の尿蛋白が繰り返し出現した。しかし、SCLCが完全寛解した後は尿蛋白を認めることはなくなり、現在も経過観察を継続しているが、SCLCの再発所見は認めていない。

考 察

PNSはLambert-Eaton筋無力症(Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS)を除き、固形癌患者の1%を大きく下回る頻度でまれである¹⁾。診断のガイドラインおよび臨床型の分類が、Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetworkで提唱された²⁾。そのなかで臨床型は古典型と非古典型に分類され、古典型は神経症状のみでPNSが疑われ腫瘍の合併があればPNSと診断でき、非古典型は臨床経過や抗神経抗体との組み合わせでPNSと診断できる。本例に合併したSSNのほか、辺縁系脳炎、脳脊髄炎、亜急性小脳変性症、オプソクローヌス・ミオクローヌス、LEMSなどが古典型に含まれる。PNSの診断基準は以下のとおりである。①古典的臨床型で、腫瘍の存在が神経症状発症から5年以内に確認された場合、②非古典的臨床型で、免疫学的治療の併用なしに腫瘍に対する治療が神経症状を改善させた場合、③非古典的臨床型で、抗神経抗体を認め、神経症状から5年以内に腫瘍が診断されている場合、④特徴的な抗神経抗体を有する神経症状を認めるが腫瘍をいまだに発見できない場合。

抗神経抗体は、抗Hu抗体、抗Yo抗体などはwell characterized onconeurological antibodiesに分類され、臨床的意義も確立している²⁾。抗Yo抗体は卵巣腫瘍や乳癌で多く認められ、小脳変性症を呈する。抗Hu抗体はSCLCに多く認められ、臨床型は多様である。Grausらがまとめた報告では、抗Hu抗体陽性のPNSの臨床型は多い順に、感覚神経障害54%、小脳失調10%、辺縁系脳炎9%で、複数の臨床型が合併した例も11%で認めていた³⁾。多様な臨床症状を呈する理由は、標的となる

Hu抗原が中枢神経から末梢神経まで広く分布しているためと考えられる。また、Grausらは、PNSの原発腫瘍について検討し、組織診断がついた例で74%がSCLCであったと報告している。我が国の報告で平成7年厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班の調査では、PNSに合併する悪性腫瘍の種類はSCLCが79%と報告され、海外と同様、PNSの原因としてSCLCが多かった。同報告で、原因としてSCLCが占める割合を臨床型別にみると、LEMSで74%、感覚神経障害で28%、辺縁系脳炎で55%、亜急性小脳変性症で36%と、いずれの臨床型でもSCLCが最多であった⁴⁾。SCLCを中心とした肺癌診療において神経症状が出現した際に、化学療法を含む薬剤による神経障害や癌の浸潤による神経障害とともにPNSの可能性を考慮する必要がある。

SSNの症状は、上肢から非対称性の異常感覚で始まり亜急性に進行する。感覚神経が障害され、運動神経は正常か軽微な障害にとどまる²⁵⁾。亜急性とは、12週間でRankin score 3以上の障害と定義されているが、緩徐進行性の経過をとる腫瘍随伴性感覚神経障害の報告もある⁶⁾。本例は、神経症状発症10ヶ月でRankin score 3相当の症状に進行しIVIG療法が施行された。典型的なSSNより緩徐な経過であった。さらに、PNSでは腫瘍はしばしば潜行性で、腫瘍の診断より神経症状が先行することが多い。Grausらは、抗Hu抗体陽性のPNS例で71%に神経症状が腫瘍の発見に先行し、腫瘍の診断は平均6.5ヶ月遅れたと報告している。個々の症例で腫瘍の検索方法は不明だが、神経症状が軽いほど、発症してからPNSと診断されるまでの期間が遅れる傾向にあった³⁾。その理由として、神経症状からPNSと疑いにくい、腫瘍が潜在的となり発見されにくい、といったことが考えられる。本例ではSCLCと診断された1年3ヶ月前には腫瘍性病変は認められず、後者の理由が考えられた。

PNSが合併した症例では、そうでない症例と比較して予後が良いとされる⁷⁾。神経症状を呈し腫瘍の早期発

見につながることに加えて、腫瘍免疫として抗神経抗体が働いていると考えられている。本例が化学療法により完全完解の効果が得られた一因と考えられる。

PNS に対する治療反応は LEMS 以外では得られにくい⁸⁾。本例では腫瘍が発見される前に感覚神経障害に対し IVIG 療法、ステロイド療法が行われたが効果は得られなかった。過去の報告でも免疫学的治療の効果は限定的である⁹⁾。神経症状に最も有効な治療は、早期に悪性腫瘍の治療をすることと考えられている¹⁰⁾。我が国の報告では、悪性腫瘍の治療で感覚神経障害の改善が得られたのは 19% であった。早期に PNS の診断をすることや、原発腫瘍を発見することが難しく、早期の神経症状に対する治療の妨げになっていると考えられる。本例でも、化学療法を行い完全完解の効果をえたが神経症状の改善は得られなかった。

膜性腎症と診断された患者の 5~22% に悪性腫瘍が合併するが¹¹⁾、悪性腫瘍の発生率は一般集団の約 10 倍であるとの報告がある¹²⁾。悪性腫瘍合併例では、膜性腎症発症時の全身検索で発見されることが多いが¹²⁾、膜性腎症の診断数年後に悪性腫瘍が顕在化することもあるため注意深い経過観察が必要となる¹³⁾。本例では腫瘍の治療を行う直前で一時蛋白尿が改善したが、その後、約 1 g/gCr 前後の蛋白尿は繰り返し認められ、完全寛解した頃から蛋白尿が認められなくなった。膜性腎症は一般に自然寛解する場合が多く¹⁴⁾、また、本例ではステロイドの投与といった要因もあるが、経過からは腫瘍の治療により改善したと考えられた。PNS は腫瘍と神経細胞との共通な抗原に対する免疫反応と考えられているが⁷⁾、膜性腎症は腫瘍の産生する免疫複合体が糸球体に沈着するためと考えられている¹⁵⁾。機序的な相違があり、膜性腎症と PNS との合併は直接的な関連はないと考えられる。

本例は腫瘍随伴症候群である SSN および膜性腎症が合併したまれな 1 例であり、発症当初は全身検索を行っても腫瘍が発見されなかった。腫瘍が潜行性に進行し、顕在化する例があると考えられ、腫瘍随伴症候群を疑った場合には注意深い経過観察が必要と考えられる。

謝辞：本例を報告するにあたり、多大なご協力をいただきました中部ろうさい病院神経内科 梅村敏隆先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18.
- 2) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
- 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* 1997; 37: 93-8.
- 5) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-90.
- 6) Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, et al. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-61.
- 7) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
- 8) Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek U, et al. Antitumour therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 106-11.
- 9) 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: 479-82.
- 10) Keime-Guibert F, Graus F, Broët P, et al. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology* 1999; 53: 1719-23.
- 11) 木村行宏, 今井裕一. 二次性膜性腎症. *日腎会誌* 2011; 53: 697-702.
- 12) Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70: 1510-7.
- 13) Bjornekleit R, Vikse BE, Svarstad E, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 396-403.
- 14) Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous

nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
 15) Couser WG, Wagonfeld JB, Spargo BH, et al. Glomerular deposition of tumor antigen in membra-

nous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med* 1974; 57: 962-70.

Abstract

A case of small cell lung cancer complicated with subacute sensory neuropathy and membranous nephropathy

Hiroshi Ito, Kazuhiko Machida, Chie Komura, Sachiko Ozone, Daizo Yaguchi,
 Akihiro Matsushita and Masaki Matsuo
 Department of Respiratory Internal Medicine, Japan Labour Health and Welfare
 Organization Chubu Rosai Hospital

A 67-year-old man had been suffering from membranous nephropathy and sensory neuropathy for 1 year. He was at first suspected of paraneoplastic syndrome, so a systemic examination was performed. But a tumor was not detected. He was treated with glucocorticoid and intravenous immunoglobulin for sensory neuropathy. But there was little effectivity. More than one year after he diagnosed sensory neuropathy and membranous nephropathy, a CT scan was performed again, and it showed left lower lobe nodule and mediastinal lymph node swelling. As the result of transbronchial lung biopsy, he was given a diagnosis of small cell lung cancer. The clinical stage was cT1aN3M1b-stage IV OSS. Anti-Hu antibody was checked and found positive. His sensory neuropathy was diagnosed as paraneoplastic neurological syndrome complicated by small cell lung cancer. He was treated with chemotherapy, and a clinically complete response was obtained. Nephrosis was remitted, but sensory disorder was not. He has visited our hospital regularly without recurrence of his cancer. We reported a case in which two types of paraneoplastic syndrome were complicated.