

●症 例

自然退縮を示した傍腫瘍性神経症候群合併抗Hu抗体陽性小細胞肺癌の1例

濱川 侑介 太田真一郎 淡島 舞子
 藤倉 雄二 叶 宗一郎 川名 明彦

要旨：76歳男性，受診の2ヶ月前から抑うつ状態，焦燥感，嘔気，全身倦怠感を自覚していた。前医の胸部単純CTで右下葉結節と右縦隔肺門リンパ節腫大がみられた。入院時の胸部造影CTで右下葉結節は自然退縮していた。超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）を施行し，小細胞肺癌と診断した。入院中に小脳症状，見当識障害が出現した。血清で抗神経抗体の抗Hu抗体が陽性となり，神経症状の原因は傍腫瘍性神経症候群と診断した。化学療法で腫瘍縮小が得られるとともに神経症状は改善した。抗神経抗体陽性例では，自己免疫による自然退縮の機序が想定されている。

キーワード：小細胞肺癌，傍腫瘍性神経症候群，抗Hu抗体，自然退縮

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

緒 言

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurologic syndrome：PNS）は，腫瘍随伴症候群の一つで，担癌患者において自己免疫学的機序により生じる神経障害であり，特徴的な抗神経抗体が検出されることがある。腫瘍に先立ち発見されることもあり，診断補助として有用である¹⁾。また，抗神経抗体が検出される例では腫瘍の自然退縮を生じることがあり²⁾，PNSと腫瘍との免疫学的な関連が示唆される重要な現象である。

症 例

患者：76歳，男性。

主訴：抑うつ状態，焦燥感，嘔気，全身倦怠感。

現病歴：20XX年8月頃から抑うつ状態と焦燥感を自覚していた。徐々に嘔気，全身倦怠感も出現した。20XX年9月，前医で施行した胸部単純CTで右下葉結節，右縦隔・肺門リンパ節腫大が指摘され，当科へ入院となった。

既往歴：肺結核（40代），Basedow病（55歳），扁平苔癬（75歳）。

生活歴：喫煙は35歳から1日40本×20年。

粉塵曝露歴：なし。

入院時現症：身長160cm，体重50.1kg，体温36.0℃，血圧135/82mmHg，心拍数64回/min，呼吸数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）98%（室内気）。両側肺底部でfine cracklesあり，見当識障害あり，MMSE（mini mental state examination）25/30点，両足趾の異常感覚あり，両側終末時振戦あり，Romberg試験陽性，継ぎ足歩行不能。

入院時検査所見（表1）：血液検査所見で，Na 120mmol/Lと低下し，KL-6とProGRPの上昇がみられた。髄液検査所見で，細胞診はClass IIで，蛋白の上昇とIgGの上昇がみられた。

入院時画像所見（図1）：胸部造影CTで右下葉結節，右縦隔・肺門リンパ節腫大がみられた。脳造影MRIで異常所見はみられなかった。

臨床経過：原発性肺癌を疑い，第3病日に超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）を施行した。病理所見（図2）から小細胞肺癌（cT1bN2M0 Stage III A，限局型）と診断した。

抑うつ状態，焦燥感，嘔気，全身倦怠感の症状は，腫瘍にともなう抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）による低Na血症による影響と考え，飲水制限，食塩負荷，モザバプタン（mozavaptan）による治療を行った。しかし，見当識障害，小脳失調症状，異常行動などの神経症状が新たに出現し，急速に悪化傾向

連絡先：濱川 侑介

〒359-0042 埼玉県所沢市並木3-2

防衛医科大学校内科学講座（感染症・呼吸器）

（E-mail: hayu040409@gmail.com）

（Received 8 Dec 2017/Accepted 15 Feb 2018）

表1 入院時検査所見

血算		生化学・免疫		内分泌		
WBC	7,300/μL	T-bil	0.8mg/dL	Cortisol	8.5μg/dL	
Neu	72.8%	AST	22U/L	Aldosterone	71.3pg/mL	
RBC	3.59×10 ⁶ /μL	ALT	16U/L	Renin 活性	0.3ng/mL/hr	
Ht	31.8%	LDH	174U/L	ADH	2.8pg/mL	
MCV	89fL	Alb	4.3g/dL	腫瘍マーカー		
MCH	32.3pg	BUN	13mg/dL		CEA	5.8ng/mL
MCHC	36.5%	Cr	0.64mg/dL		CYFRA	1.3ng/mL
Hb	11.6g/dL	空腹時血糖	103mg/dL		ProGRP	258pg/mL
Plt	25.6×10 ⁴ /μL	Na	120mmol/L		NSE	13.3ng/mL
凝固		K	5.1mmol/L	髄液		
PT 活性	111.7%	Cl	85mmol/L		細胞数	3/μL
PT-INR	0.96	Ca	9mg/dL		蛋白定量	140mg/dL
Fbg	258mg/dL	BNP	28.6pg/mL		糖定量	50mg/dL
D-dimer	0.3μg/mL	浸透圧	230mOsm/kgH ₂ O		IgG	21.1mg/dL
		KL-6	502U/L		細胞診	class II
		SP-D	200ng/mL			
		CRP	0.3mg/dL			
		尿生化学				
		尿浸透圧	701mOsm/L			
		尿中Na	162mmol/L			

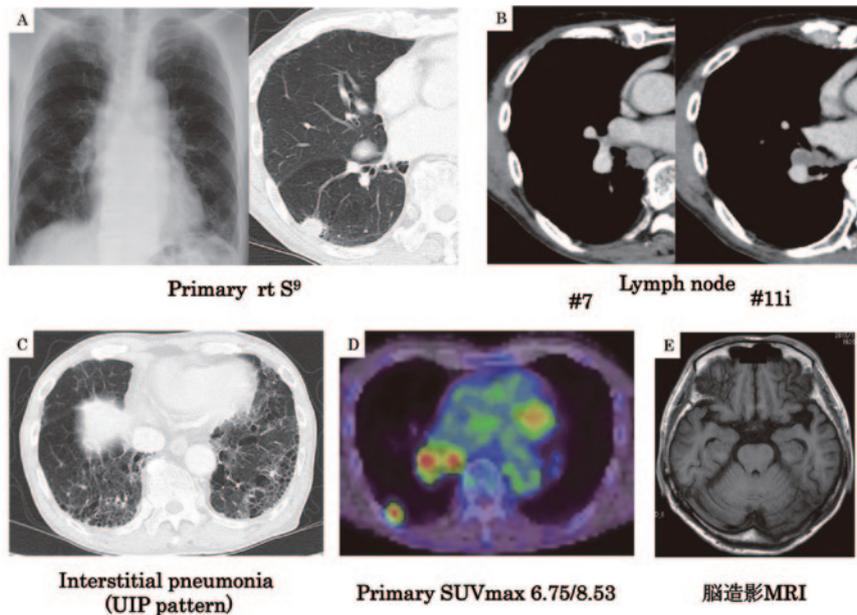


図1 入院時画像所見. (A) 胸部造影CTで右S⁹に20mm大の結節がみられた. この結節は、胸部X線写真では指摘できなかった. (B) 右縦隔リンパ節 (#7), 右肺門リンパ節 (#11i) の腫大がみられた. (C) 背景肺には、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) パターンを呈する陰影がみられた. (D) ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (FDG-PET/CT) では、結節と腫大したリンパ節に一致してFDGの集積がみられた. (E) 脳造影MRIでは、脳転移を示唆する所見はみられず、その他の異常所見もみられなかった.

にあった. Na補正に不応性の経過と、新たに出現した神経症状、小細胞肺癌という組織型からPNSによる自己免疫性脳症の可能性を考えた. 腫瘍に対する早期の治療が必要と考え、カルボプラチン (carboplatin : CBDCA,

AUC5) とエトポシド (etoposide : ETP, 80mg/m²) による化学療法を開始した.

一方、入院時の化学療法治療前の造影CTでは、腫瘍の自然退縮がみられた (図3).

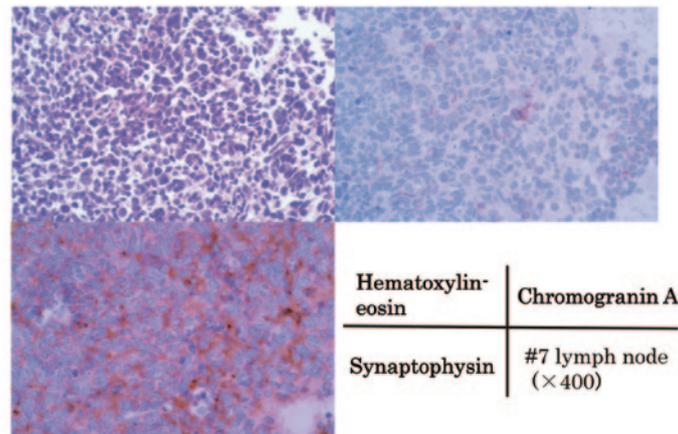


図2 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) で採取した右縦隔リンパ節 (#7) の病理所見. Hematoxylin-eosin染色では小型類円形核を有する核・細胞質比の増大した異形細胞が増殖する像がみられる. 免疫組織学的に synaptophysin, chromogranin A, thyroid transcription factor 1 が陽性であり, 小細胞肺癌と診断した.

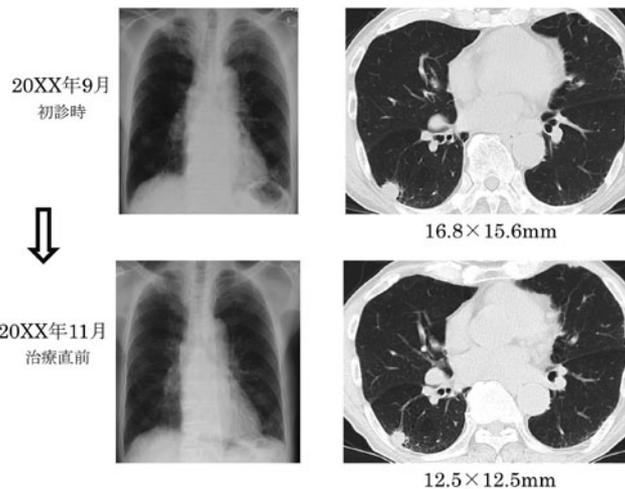


図3 自然退縮の経過. 初診時20XX年9月と入院時20XX年11月の画像所見を比較すると, 治療前にもかかわらず, 腫瘍の縮小がみられた.

治療後経過 (図4) は, 化学療法を4コース施行し, 神経症状は改善した. 経過中, 血清で抗Hu抗体が陽性と判明した. 腫瘍への治療効果は部分奏効と判断した.

考 察

PNSでは, 腫瘍組織内の免疫原性の高い抗原に誘導された免疫応答によって, 交差反応性に発現した抗神経抗体による液性免疫反応, あるいは細胞障害性T細胞による細胞性免疫反応が, 自己の神経組織をも障害することで, 亜急性の神経症状が出現する. 約80%の例で腫瘍発見に数ヶ月から数年先行して神経症状と抗神経抗体が出現するため, 抗神経抗体の検出がPNSの診断および腫瘍の早期発見に有用である¹⁾.

今回検出された抗神経抗体である抗Hu抗体の抗原は, 神経細胞内に発現するとともに, 小細胞肺癌にも発現している³⁾. また, 抗Hu抗体陽性例のPNSでは, Lambert-Eaton症候群で検出される電位依存性カルシウムチャンネル抗体に代表される細胞表面抗原に対する抗神経抗体陽性例のPNSと比較して, その発症機序に液性免疫だけではなく細胞障害性T細胞が強く関与することが知られている⁴⁾⁵⁾.

本症例で数ヶ月前より先行していた神経症状は, 当初はSIADHによる低Na血症に起因するものと判断したが, 血清Na値を補正しているにもかかわらず急性に進行する神経症状が生じたこと, 小細胞肺癌という組織型であったということからPNSの関与を疑った. 後に抗Hu抗体

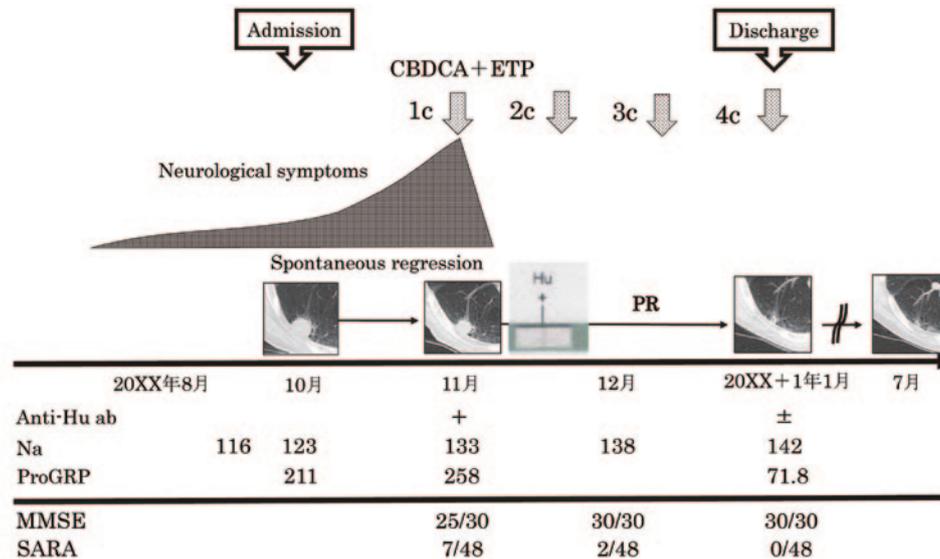


図4 治療後経過. 化学療法後は, 認知症評価のスケールであるMMSE (mini mental state examination) や, 小脳性運動失調の評価のためのスコアであるSARA (scale for the assessment and rating of ataxia) は改善しており, 神経症状は改善した. 血清の抗Hu抗体も減少傾向を示していた. 腫瘍に対する効果判定は部分奏効であった. CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide.

が陽性であることが判明したことも踏まえ, PNSの臨床診断基準⁶⁾を満たすことから, PNS関連の自己免疫性脳症(脳脊髄炎型のPNS)と診断した.

PNSの治療は, ステロイド剤, 免疫抑制剤, 血漿交換が試みられることもあるが, いずれも有効性は低い⁷⁾. その理由として血液脳関門の存在により, 髄液中の自己抗体除去や, 薬剤の髄液中への移行が制限されるためと考えられ, 腫瘍への治療が最も有効とされる⁸⁾. しかし, 腫瘍の治療によっても神経症状の改善を認める症例は30%程度と低く, 特に神経症状が長期にみられて固定化した場合には, 障害された神経細胞の再生が難しいため, 改善が困難である⁸⁾. また, 抗神経抗体陽性例と陰性例の神経学的予後は, 抗体の種類により異なるという報告⁹⁾, 予後に差はないとする報告¹⁰⁾, 抗神経抗体陰性例は, 抗Hu抗体陽性例より予後がよいとの報告¹¹⁾などがあり, 一定の見解は得られておらず, このことは発症機序に液性免疫だけではなく細胞障害性T細胞が関与していること⁴⁾⁵⁾, PNSに対する治療方法の違い, 神経症状を有していた期間の違い, などが影響していると考えられる.

以上のことから, PNSによる不可逆性の神経障害が生じる前に, 早期に腫瘍組織量を減少させることで, 腫瘍組織に存在する交差反応の原因となっている抗原が減少し, 結果的に抗神経抗体および自己の組織に反応する細胞障害性T細胞の産生が減少することが, 神経学的予後に最も寄与すると考えられ, 腫瘍自体への早期の治療介入が重要であることが示された. 本症例においても, 早期に化学療法の導入を行ったことで, PNSによる神経症

状の速やかな改善を得ることができた.

本症例でみられた腫瘍の自然退縮は, 「適当とされる治療を受けることなく, 悪性腫瘍が部分的にあるいは完全に消失すること」と定義されている. 悪性腫瘍の自然退縮は稀な現象であり, 特に原発性肺癌での報告は比較的少ない. 現時点では自然退縮の機序は不明確である. しかし, 抗神経抗体陽性例では, 腫瘍の増大は緩徐で, 時に自然退縮することが報告されており²⁾, 神経細胞に対する自己免疫反応と同様に腫瘍細胞に作用するという機序が考えられている¹²⁾. 抗Hu抗体陽性の本症例で自然退縮がみられたことは, これまでの報告で想定されている作用機序と同様に抗Hu抗体が腫瘍細胞へ作用している可能性を示唆し, 興味深い症例であった.

また最近では, PD-1を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ(nivolumab)において, 投与後に自己免疫性脳症をきたしたとの報告が散見され, 早期診断と早期治療の重要性が述べられている¹³⁾. 抗腫瘍効果を有するPD-1阻害薬による中枢神経障害の病態は, 細胞性免疫を含めた自己免疫性の機序による発症が想定されている¹⁴⁾. これは我々が経験した腫瘍の自然退縮がみられた抗Hu抗体陽性小細胞肺癌のPNSの病態と類似している. このことから免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫性脳症の報告例と同様に, PNS合併の小細胞肺癌においても早期診断と早期治療が肝要と考えられた.

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) Rees J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 633-7.
- 2) Horino T, et al. Spontaneous remission of small cell lung cancer: A case report and review in the literature. *Lung Cancer* 2006; 53: 249-52.
- 3) Gultekin SH, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
- 4) Tanaka M, et al. Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* 2002; 201: 9-12.
- 5) Voltz R, et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998; 51: 1146-50.
- 6) Graus F, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
- 7) Graus F, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992; 42: 536-40.
- 8) Graus F, et al. Effect of plasmapheresis on serum and CSF autoantibody levels in CNS paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990; 40: 1621-3.
- 9) Candler PM, et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1411-5.
- 10) Vedeler CA, et al. Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-90.
- 11) Vedeler CA, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-90.
- 12) Darnell RB, et al. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341: 21-2.
- 13) Larkin J, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist* 2017; 22: 709-18.
- 14) Strik H, et al. Immune checkpoint inhibitor—associated CNS autoimmune disorder (ICICAD) following nivolumab treatment: A new entity of drug-induced autoimmune encephalitis? *Eur J Cancer* 2017; 87: 205-8.

Abstract

A case of spontaneous regression of small cell lung cancer with anti-Hu-antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome

Yusuke Hamakawa, Shinichiro Ota, Maiko Awashima, Yuji Fujikura,
Soichiro Kanoh and Akihiko Kawana

Division of Infectious Diseases and Respiratory Medicine,
Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

A 76-year-old man presented with depression, irritation, fatigue, and nausea. Unenhanced computed tomography of the chest revealed a nodule in the right lower lobe, with right mediastinal and hilar lymph node enlargement. The patient was referred to our hospital for further examination.

When the patient was admitted to our hospital, the nodule showed spontaneous regression. Small cell carcinoma cells were detected on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.

During hospitalization, the patient developed acute cerebellar ataxia and disorientation. He tested positive for the anti-Hu antibody. Clinical and laboratory findings led to a diagnosis of paraneoplastic neurologic syndrome.

Spontaneous regression is thought to be caused by autoimmune processes triggered by anti-neuronal autoantibodies.