

●症 例

脊髄炎, 感覚性軸索型ニューロパチーを呈した傍腫瘍性神経症候群の1例

土屋純一郎^a 田中 寿志^a 當麻 景章^a
 中村 琢洋^b 高梨 信吾^c 田坂 定智^a

要旨: 73歳, 女性. 20XX年9月下旬, 胸部X線写真で左肺に異常陰影を指摘された. 10月上旬に急激な下肢脱力を自覚し, 歩行不能となり当院初診となった. 脳脊髄のMRIで異常信号を認めず, 経気管支生検により小細胞肺癌と診断した. 神経学的所見および末梢神経伝導速度検査から脊髄炎, 感覚性軸索型ニューロパチーを認め, 傍腫瘍性神経症候群と診断した. 化学放射線療法後に肺腫瘍は縮小し, 神経症状も改善し, 杖歩行が可能となった. 血清学的に抗CV-2抗体, 抗SOX-1抗体が陽性であったが, 化学放射線療法後に陰性化した.

キーワード: 小細胞肺癌, 傍腫瘍性神経症候群, 抗CV-2抗体, 抗SOX-1抗体

Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurological syndrome (PNS), Anti-CV-2 antibody, Anti-SOX-1 antibody

緒 言

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は担癌患者に合併する神経障害であり, 免疫学的機序で生じるさまざまな神経症候群である¹⁾. 多くの場合, 血清や髄液中に特徴的な自己抗体が検出される. 今回, 小細胞肺癌に合併した抗CV-2抗体および抗SOX-1抗体陽性の脊髄炎および感覚性軸索型ニューロパチーを経験したため文献的考察を交えて報告する.

症 例

患者: 73歳, 女性.

主訴: 両下肢脱力.

喫煙歴: 1日20本 (30~64歳).

既往歴: 虫垂炎 (14歳), 卵巣嚢腫 (40歳).

合併症: 発作性心房細動 [リバーロキサバン (rivaroxaban), カルベジロール (carvedilol) 内服].

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 20XX年9月下旬, 近医で検診目的の胸部X線

写真で左上肺野に異常陰影を指摘された. 胸部造影CTでは左舌区に径34mmの腫瘤影を認めた. 10月上旬より両下肢脱力を自覚し, 2週間程度で歩行困難となったため, 同月20日に当院を受診. 肺癌の脊髄転移が疑われ, 同日入院となった.

初診時現症: 体温36.5°C, 血圧122/78mmHg, 脈拍107/分・不整. 呼吸数10回/分, 経皮的動脈血酸素飽和度 (室内気) 97%. 聴診上肺音, 心音に異常なし. 体表のリンパ節は触知せず. 腹部平坦・軟. 下腿浮腫なし.

神経学的所見: 脳神経に異常所見は認めなかった. 徒手筋力テストでは腸腰筋, 大腿屈筋群がいずれも右3/左4で軽度の筋力低下を認めた. 感覚神経は第7胸髄レベル以下で全感覚の低下を認めた. 深部腱反射は正常であったが, Babinski反射が両側で陽性であった. 両上下肢に失調を認め, 歩行は開脚歩行で, つぎ足歩行は不能であった.

初診時検査所見 (Table 1): 血算, 生化学では異常所見を認めなかった. 腫瘍マーカーはNSE 22.2ng/mL, ProGRP 290.8pg/mLと上昇を認めた. 髄液検査では軽度の細胞数増多と蛋白濃度上昇を認めたが, 髄液中に腫瘍細胞は認めなかった.

画像所見: 胸部X線写真では, 左肺に腫瘤影を認めた (Fig. 1A). 胸部造影CTでは, 左舌区に34mm大の腫瘤影と肺門・縦隔リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1B). 頭部造影CTでは転移の所見はなく, 脊椎MRIでは明らかな異常信号を認めなかった.

末梢神経伝導速度 (Table 2): 脛骨運動神経の伝導速

連絡先: 田坂 定智

〒036-8562 青森県弘前市在府町5

^a 弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

^b 同 脳神経内科学講座

^c 弘前大学保健管理センター

(E-mail: tasaka@hirosaki-u.ac.jp)

(Received 8 Dec 2017/Accepted 19 Mar 2018)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Serology	
WBC	4,740 / μ L	CRP	0.05 mg/dL
Neutro	50.4%	NSE	22.2 ng/mL
Lymph	41.8%	ProGRP	290.8 pg/mL
Mono	7.2%	Cerebrospinal fluid	
Eosino	0.4%	Cell	8 / μ L
RBC	4.44×10^6 / μ L	Mono	8 / μ L
Hb	13.6 g/dL	Protein	72.3 mg/dL
Plt	219×10^3 / μ L	Glucose	59 mg/dL
Biochemistry		IgG index	1.11
AST	21 U/L	Cytology	Class I
ALT	11 U/L		
ALP	178 U/L		
LDH	180 U/L		
T-bil	0.6 mg/dL		
TP	6.9 g/dL		
Na	140 mmol/L		
K	4.1 mmol/L		
Cl	101 mmol/L		
BUN	14 mg/dL		
Cre	0.53 mg/dL		
Glu	91 mg/dL		

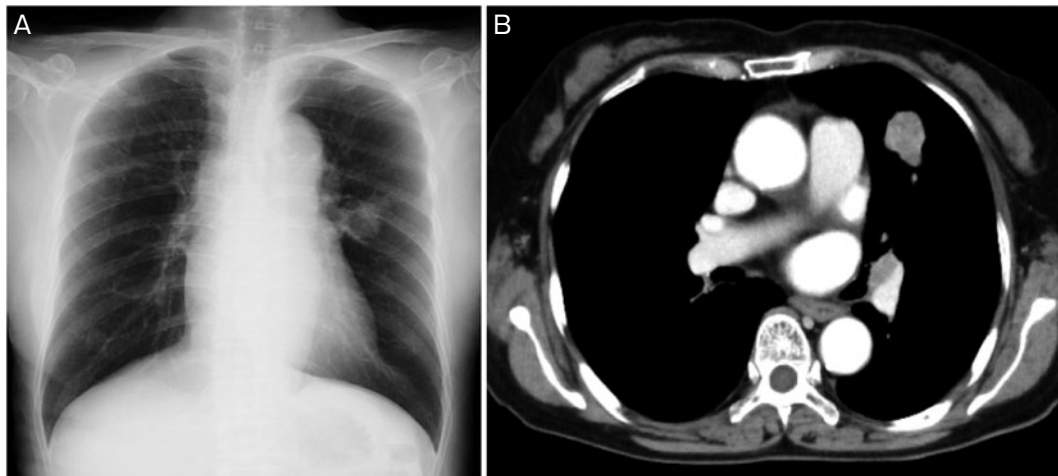


Fig. 1 Imaging findings. (A) A chest radiograph on admission showing a mass lesion in the left lung. (B) A contrast-enhanced CT scan of the chest showing a tumor in S⁴ of the left lung.

度の低下を認め、正中神経、尺骨神経の感覚神経で振幅、伝導速度の低下を認めた。

入院後の経過：10月23日に経気管支生検を施行，hematoxylin-eosin (HE) 染色では小型で裸核状の腫瘍細胞の増生を認めた。免疫染色ではchromogranin A, synaptophysinが陽性であり，小細胞肺癌と診断した。腰椎穿刺細胞診を施行したが悪性所見は認めなかった。神経学的所見，末梢神経伝導速度より脊髄炎，感覚性軸索型ニューロパチーと考えられ，小細胞肺癌に伴うPNSと診

断した。全身検索の結果，限局型小細胞肺癌としてシスプラチン (cisplatin) 80 mg/m² (day 1) + エトポシド (etoposide) 100 mg/m² (day 1~3)，放射線同時併用 (45 Gy) による治療を開始した。化学療法1コース目投与開始12日目頃より下肢脱力の改善がみられた。4コース施行後にはCTで腫瘍と縦隔リンパ節の縮小 (縮小率52%) を認め，腫瘍マーカーもNSE 9.3 ng/mL, ProGRP 39.7 pg/mL に低下した。神経学的所見では，徒手筋力テストで腸腰筋が右5/左5，大腿屈筋群が右4/左5となり，歩行不能

Table 2 Peripheral nerve conduction velocity

	Motor nerves		Sensory nerves	
	Amplitude	Conduction velocity	Amplitude	Conduction velocity
Median nerve	normal	normal	low	low
Ulnar nerve	normal	normal	low	low
Tibial nerve	normal	low	NE	NE
Sural nerve	NE	NE	normal	normal

NE : not evaluated.

から杖歩行可能となった。治療前に採取した検体で抗体の検索を行ったところ、抗CV-2抗体、抗SOX-1抗体が陽性であった。化学放射線療法後に自己抗体は陰性化し、腫瘍の再燃なく現在まで経過している。

考 察

PNSは担癌患者に生じ、悪性腫瘍の転移や直接浸潤・圧排、栄養障害などによらず、免疫学的機序により神経障害を呈する症候群である¹⁾。悪性腫瘍患者全体では1%以下の頻度と報告されているが、小細胞肺癌では3~5%の頻度であり他の癌種に比較して高率である²⁾。小細胞肺癌で最も頻度が高いPNSはランバート-イトン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) であり、下肢筋力低下と歩行障害が主症状である。LEMSの90%程度で、神経筋接合部や自律神経の神経終末に局在するP/Q型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) に対する自己抗体が陽性となり、抗体測定がLEMSの診断に有用である³⁾。本症例でも下肢症状があったことから脊髄転移の他にLEMSが鑑別になったが、抗P/Q型VGCC抗体は陰性であった。

PNSでは中枢神経、末梢神経、神経筋接合部、筋、いずれも免疫反応の標的となりうるが、大脳辺縁系、脊髄、小脳、後根神経節などが炎症の主座になることが多い。神経組織に共通に発現する蛋白に対する自己抗体は認識する抗原の部位により大きく2つに分かれる^{4)~6)}。一つはLEMSにおける抗VGCC抗体のように細胞表面の受容体・イオンチャネルを認識するものであり、血漿交換による早期の抗体除去、免疫グロブリン大量療法 (IVIG)、あるいはステロイド療法が神経症状の改善に有効である。もう一つは細胞質や核内に存在する蛋白を認識するものであり、小脳失調や辺縁系脳炎を引き起こす抗Hu抗体や抗Yo抗体、脊髄炎や末梢神経障害をきたす抗CV-2抗体、抗SOX-1抗体などがこの群であり、血漿交換やIVIG療法による症状改善が得られにくいとされる⁷⁾。本症例では抗CV-2抗体が陽性であったため、血漿交換は行わなかった。

本症例は小細胞肺癌に脊髄炎、感覚性軸索型ニューロ

パチーを伴ったPNSであり、抗CV-2抗体、抗SOX-1抗体が検出された。抗CV-2抗体は乏突起膠細胞の細胞質内のCRMP-5蛋白を認識し、脳脊髄炎やニューロパチーでみられることが多く、認知機能障害、下位運動ニューロン徴候などを呈する。抗SOX-1抗体は神経膠細胞の核蛋白を認識し、軸索型神経障害や脱髄性ニューロパチーでみられ、感覚障害、運動障害などの症状を呈する⁸⁾。本症例における神経症状のうち、運動障害についてはどちらの抗体と関連するか不明確であったが、感覚障害については抗SOX-1抗体との関連が考えられた。

抗CV-2抗体は抗Hu抗体に次いでPNSでの検出頻度が高く、抗Hu抗体とともに検出されることもある⁹⁾。抗SOX-1抗体は、抗VGCC抗体陽性LEMSの64%で検出され、抗Hu抗体陽性のPNS症例でも32%で陽性になる¹⁰⁾。またPNS合併のない小細胞肺癌でも40%前後で抗SOX-1抗体が陽性になり、生存予後に関してその有無で差はないとされる¹⁰⁾¹¹⁾。StichらはPNS症例55例のうち24例で自己抗体を検出したと報告しているが、小細胞肺癌で抗CV-2抗体陽性かつ抗SOX-1抗体陽性の症例は1例のみであった¹⁰⁾。その症例は限局型小細胞肺癌で感覚性ニューロパチーを発症しており、脊髄炎、末梢神経障害を合併するなど、本症例と臨床像が似ていた¹⁰⁾。PNSにおける両抗体の意義については依然不明な点が多く、今後の症例の集積が重要だと考えられる。

PNSは腫瘍発見前に症状が先行することが多く、亜急性に進行する例がほとんどである¹²⁾。本症例においても確定診断前に神経障害がみられ、2週間程度で歩行困難に至った。PNSの治療は原疾患に対する治療が基本であるが、重篤な神経障害 (脳炎や脊髄炎) で非可逆的な神経症状の残存が想定される場合、IVIG療法や血漿交換が行われることもある。小細胞肺癌治療は化学療法が主体であり、多くの場合プラチナ併用化学療法が選択される¹³⁾。本症例では化学療法の前投薬として副腎皮質ステロイドが投与されており、その免疫抑制作用がPNSの改善に参与した可能性は否定できない。しかし腫瘍縮小とともに抗体が陰性化しており、原疾患の治療によって抗体産生が抑制されたと考えられる。本症例のように抗CV-2抗体、抗SOX-1抗体と症状の推移について記載した

報告はなく、貴重な症例と考えられた。近年さまざまな自己抗体が検出可能になってきており、自己抗体とPNSの病態との関連や治療の確立が今後の課題と考えられる。

謝辞：病理組織診断につきご協力をいただいた弘前大学医学部附属病院病理部 黒瀬 顕先生に深謝します。

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) Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
- 2) Kanaji N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 197-223.
- 3) Motomura M, et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; 147: 35-42.
- 4) Leypoldt F, et al. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 336-48.
- 5) Rosenfeld MR, et al. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: five new things. *Neurol Clin Pract* 2012; 2: 215-23.
- 6) Granerod J, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835-44.
- 7) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. *臨神経* 2010; 50: 371-8.
- 8) Tschernatsch M, et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 177-80.
- 9) Yu Z, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49: 146-54.
- 10) Stich O, et al. SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 326-31.
- 11) Titulaer MJ, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4260-7.
- 12) Graus F, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
- 13) Stinchcombe TE. Current treatments for surgically resectable, limited-stage, and extensive-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2017; 22: 1510-7.

Abstract

A case of paraneoplastic neurological syndrome presenting with myelitis and sensory axonal neuropathy

Junichirou Tsuchiya^a, Hisashi Tanaka^a, Kageaki Taima^a,
Takumi Nakamura^b, Shingo Takanashi^c and Sadatomo Tasaka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

^cHirosaki University, Health Administration Center

A 73-year-old female was admitted to our hospital due to sudden onset of lower limb weakness and gait disturbance. Chest radiograph revealed a tumor in the left lung, suggesting spinal cord metastasis, but an MRI showed no spinal cord signal abnormalities. After transbronchial biopsy, a diagnosis of small cell lung cancer was made. Neurological examination and a peripheral nerve conduction study indicated paraneoplastic neurological syndrome with myelitis and sensory axonal neuropathy. As the lung tumor regressed after chemoradiotherapy, neurological symptoms improved. Serum anti-CV-2 and anti-SOX-1 antibodies, which were positive before treatment, changed to negative.