

## ●症 例

## 小細胞肺癌治療中に発症し傍腫瘍性辺縁系脳炎との鑑別を要した単純ヘルペス脳炎の1例

奥山 顕子<sup>a</sup> 山沢 英明<sup>b</sup> 佐多 将史<sup>a</sup>  
鈴木 拓児<sup>a</sup> 北村 諭<sup>c</sup> 萩原 弘一<sup>a</sup>

要旨：67歳男性。小細胞肺癌の2次化学療法により抗腫瘍効果が得られていたが、軽度の記憶障害と右前頭葉皮質大脳縦裂部の新規病変が出現した。第6病日に脳病変は両側帯状回まで拡大し、辺縁系脳炎と診断した。アシクロビル (aciclovir) 投与、免疫グロブリン静注療法を行ったが、意識状態は悪化し死亡した。治療開始後に髄液中の単純ヘルペスウイルスDNAが陽性と判明し、単純ヘルペス脳炎と診断した。抗癌剤治療中に辺縁系脳炎の発症をみた場合には、傍腫瘍性以外の原因疾患について積極的に検索することが重要である。

キーワード：小細胞肺癌，辺縁系脳炎，単純ヘルペス脳炎，傍腫瘍性辺縁系脳炎

Small cell lung cancer, Limbic encephalitis, Herpes simplex encephalitis,  
Paraneoplastic limbic encephalitis

### 緒 言

小細胞肺癌は非小細胞肺癌と比較して、転移性脳腫瘍や癌性髄膜炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎等の中樞神経病変を高率に合併する<sup>1)</sup>。辺縁系脳炎とは、大脳辺縁系である帯状回、海馬、扁桃体などに炎症をきたすことにより、記憶障害、痙攣などの症状を呈する病態である。肺癌治療中に発症した辺縁系脳炎では、腫瘍の存在により傍腫瘍性が疑われても、それ以外の原因疾患を鑑別することが重要である。今回、小細胞肺癌に対する化学療法中に急速に進行する辺縁系脳炎で、傍腫瘍性との鑑別を要した単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis: HSE) の1例を経験した。文献的考察を含めて報告する。

### 症 例

患者：67歳，男性。

主訴：記憶障害。

既往歴：63歳 左尿管癌。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙40本/日×43年間，Brinkman index 1,720。

現病歴：左下葉結節に対して，左S<sup>6</sup>切除術施行。病理組織所見は，N/C比の高い腫瘍細胞が充実性の胞巣状に増生しており，肺小細胞癌pT1aN0M0，stage IAと診断した（肺癌取り扱い規約第7版）。術後補助化学療法は腎不全のため行わない方針とした。11ヶ月後に切除断端部に再発し，肝転移，骨転移，右前頭葉皮質に5mm大の脳転移が出現した。初回化学療法としてカルボプラチン (carboplatin) + エトポシド (etoposide) 療法を4コース行い，骨転移以外は消失し，治療効果は部分奏効であった。しかし2ヶ月後に血痰が出現し，肺病変の再増大，複数臓器転移を認めた。消失していた右前頭葉皮質の転移病変は再増大し，小脳にも新規転移を認めた。2次治療としてアムルビシン (amrubicin) を2コース投与し，血痰は消失した。しかし2コース開始後20日目に歩行時の浮動感を自覚し，軽度の記憶障害が出現したため，2日後に当科へ緊急入院となった。

入院時現症：身長166.1 cm，体重52.1 kg，BMI 18.9，体温37.2℃，血圧137/72 mmHg，脈拍92回/分・整，呼吸数25回/分，貧血・黄疸なし，表在リンパ節の腫大なし，呼吸音に異常なく副雑音を聴取しない，心雑音なし，腹部所見なし，四肢浮腫なし。

神経学的所見：Japan Coma Scale (JCS) 2，軽度の記憶障害を認める。瞳孔3/3 mm，対光反射は迅速，眼振なし，項部硬直なし，四肢筋力と感覚に低下なし。

入院時検査所見：電解質異常など記憶障害をきたし得る異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーはPro-GRPが

連絡先：奥山 顕子

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

<sup>a</sup> 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

<sup>b</sup> 国際医療福祉大学病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 南栃木病院

(E-mail: r1334ta@jichi.ac.jp)

(Received 24 Jun 2019/ Accepted 4 Oct 2019)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	2,900 / $\mu$ L	TP	6.1 g/dL	NSE	5.4 ng/mL
Neu	51.6 %	Alb	3.5 g/dL	Pro-GRP	561 pg/mL
Eos	0.0 %	BUN	16 mg/dL		(1次治療前1,450, 2次治療前7,129)
Baso	1.1 %	Cre	1.03 mg/dL	Serology	
Mono	21.9 %	UA	4.6 mg/dL	CRP	0.26 mg/dL
Lym	25.4 %	T-bil	0.41 mg/dL	HSV-IgG	1,800 titer
RBC	$370 \times 10^4$ / $\mu$ L	AST	25 U/L	HSV-IgM	(-)
Hb	11 g /dL	ALT	10 U/L	Spinal fluid test	
Ht	34.2 %	LDH	117 U/L	Opening pressure	13.5 mmH <sub>2</sub> O
Plt	$20.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	19 U/L	Cell	4 / $\mu$ L
Blood gas analysis (room air)		ALP	540 U/L	Mono	3 / $\mu$ L
pH	7.38	Na	129 mmol/L	Poly	1 / $\mu$ L
PaCO <sub>2</sub>	38.5 Torr	K	4.4 mmol/L	TP	30 mg/dL
PaO <sub>2</sub>	63.4 Torr	Cl	99 mmol/L	Glu	92 mg/dL
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.3 mmol/L	Ca	8.1 mg/dL	Oligoclonal band	(-)
BE	-2.5 mmol/L	Glu	260 mg/dL	Cytology	class II
Lac	2.3 mmol/L	HbA1c	7.3 %	Bacterial culture	(-)
		BNP	17.8 pg/mL		

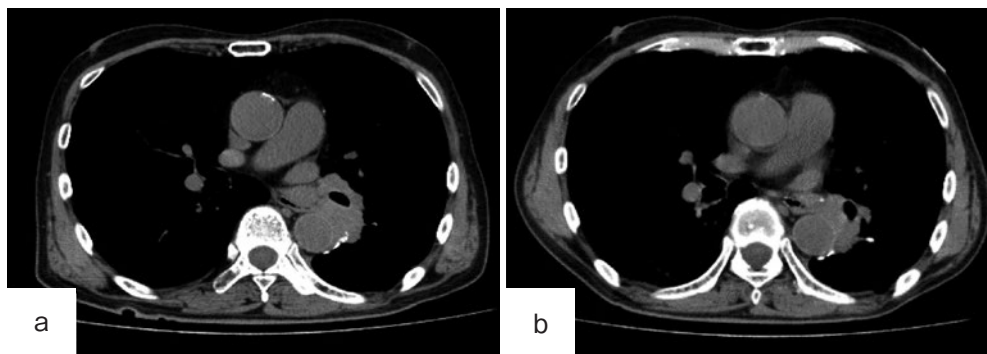


図1 胸腹部単純CT。(a) 2次治療開始前。(b) 入院時。2次治療開始前と比較し、左下葉切除断端の腫瘤影は縮小傾向である。

2次治療開始前と比較し低下していた(表1)。

入院時画像検査：胸部単純X線写真では左肺門部に結節影を認めた。胸腹部単純CTでは2次治療開始前と比較し、左下葉切除断端の腫瘤影は縮小傾向であり(図1a, b)、左副腎転移、多発肝転移も縮小傾向であった。頭部造影MRIでは、ガドリニウム造影T1強調(Gd-T1)画像で右前頭葉皮質大脳縦裂部にring enhancementを伴う病変を認め(図2a)、FLAIR画像では高信号域を認めた(図2b)。既存の脳転移に増悪は認めなかった。

髄液検査：細胞数や蛋白の増加は認めず、単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus: HSV)抗体IgG・IgMは陰性であった。

入院後経過：頭部造影MRIで認められた右前頭葉皮質大脳縦裂部の病変は、当初、新規の脳転移と診断した。

一方、髄液検査では細胞数の上昇はなく、細胞診陰性であり、癌性髄膜炎の診断には至らなかった。抗浮腫療法として濃グリセリン・果糖溶液とデキサメタゾン(dexamethasone)投与を開始したが、次第に意識障害の増悪、発熱を認めた。

第6病日に頭部単純MRIを再検査したところ、右前頭葉皮質のFLAIR画像での高信号域は、両側帯状回まで急速に拡大した(図2c, d)。脳転移としては合致しない経過であり、この時点で急性発症の辺縁系脳炎と診断した。髄液細胞数は増多を認めなかったが、辺縁系脳炎であることからHSEの可能性を考え、髄液中HSV-DNA(PCR法)を提出しアシクロビル(aciclovir)投与を開始した。また傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis: PLE)についても考慮し免疫グロブリン静注療法を開始

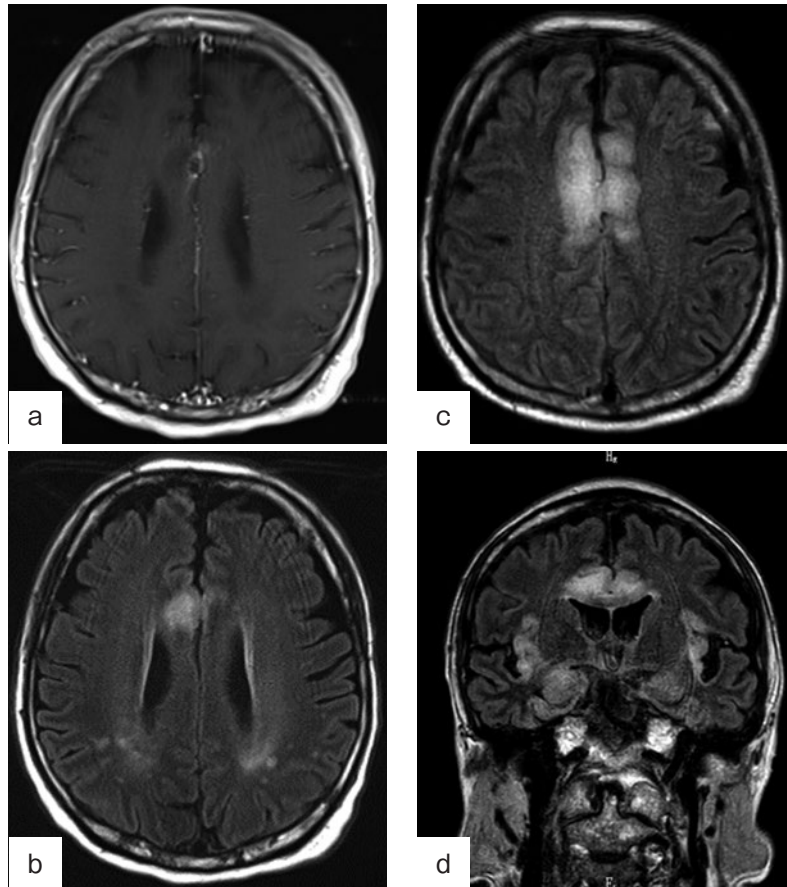


図2 頭部MRI. (a, b) 入院時 (造影). (a) Gd-T1 画像. 右前頭葉皮質大脳縦裂部に ring enhancement を伴う病変を認める. (b) FLAIR 画像. a と同部位に高信号域を認める. (c, d) 第6病日 (単純). 右前頭葉皮質のFLAIR 画像高信号域は, 両側辺縁系まで拡大を認める.

した. 第9病日に髄液中HSV-DNAが陽性と判明し, HSEと診断した. しかし意識障害の改善は認めず, 第14病日に死亡した. 抗神経抗体 (抗Hu・Yo・AMPH・CV2/CRMP5・Ta/Ma2・Ri抗体) は陰性であった.

## 考 察

本症例は小細胞肺癌の化学療法中にHSVによる急性辺縁系脳炎 (acute limbic encephalitis: ALE), すなわちHSEを発症した1例である. 細胞性免疫は担癌状態, 化学・放射線療法, ステロイド投与に起因して低下するため<sup>2)</sup>, 癌治療患者においてはウイルス感染の併発が増加する. 特に小細胞肺癌は白金製剤併用療法による抗癌剤投与が治療の中心となるが, 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) の使用により高用量の抗癌剤での治療継続が可能となったことも, HSV感染合併の要因となり得る<sup>2)</sup>. 肺癌治療に関連して発症したHSEはこれまでも散見されるが, ほとんどの症例は, 化学療法に続いて予防的または治療目的の全

脳照射が施行され, さらにステロイド治療が加わるなど, 免疫に影響を及ぼす複数の治療がなされた状態にあった<sup>2)~6)</sup>. これに対して自験例では, 化学療法の施行のみで発症に至っている. これまで化学療法のみでHSEが合併した報告は他に検索し得なかった.

また, 本症例では頭部MRIにおいて辺縁系脳炎の急性期の画像経過を確認し得たことが診断に有用であった. 小細胞肺癌における抗癌剤治療中であったため, 右前頭葉皮質大脳縦裂部病変については, 当初転移と診断した. しかし, 意識障害の増悪と発熱を認め, 短期間でMRIを再検査したところ, FLAIR画像高信号域の急速な進展を認め, ALEの診断をするに至った.

わが国におけるALEの原因は, 単純ヘルペス性20%, 非ヘルペス性24%, 傍腫瘍性8%, 膠原病性4%, その他・分類不能40%と多岐にわたる<sup>1)</sup>. HSVに起因するHSEは主たる一つであり, ウイルス学的検査所見 (髄液中HSV-DNA, HSV抗体, ウイルス分離) が陽性となれば確定診断とする. 本症例は2回の髄液検査で細胞数の上昇は



認めなかったが、後に髄液中HSV-DNAが陽性と判明しHSEの診断に至った。HSEでは通常、髄液細胞数の上昇が認められ、自験例のように全経過で髄液細胞数が10/ $\mu$ L以下であることはきわめて稀とされている<sup>7)8)</sup>。しかし、本症例のような場合でもHSEの可能性をあることを意識して嚴重に経過を追うべきである。さらに、HSEの予後と髄液細胞数は関連がないとの報告もあり<sup>9)</sup>、経過を通じて髄液細胞数の上昇が乏しい場合でも、積極的にウイルス学的検査を行うことが重要であると思われた。

辺縁系脳炎の原因検索を行う際に、腫瘍の存在が明らかかな場合は、PLEの概念も含む傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) も鑑別すべき病因である。PNSに併存する腫瘍としては肺癌50% (小細胞肺癌40%) が最も多く、精巣癌20%、乳癌8%、その他、胸腺腫、Hodgkinリンパ腫がある<sup>1)</sup>。神経症状は腫瘍が発見されるよりも早期に出現することがあり50~60%の症例では初回の通常検査のみでは腫瘍を発見できず、症状出現から腫瘍の診断まで平均3~5ヶ月を要する<sup>1)</sup>。またPNSの60%に抗神経抗体が認められる<sup>1)</sup>。

これまでに報告された肺癌とHSEとの合併例には同時に抗神経抗体が検出され、HSEとPLEの両方の特徴を有するオーバーラップ症例と考えられるものも散見される<sup>10)~13)</sup>。HSV感染とPLE発症との関連については、近年、いくつかの報告がなされている<sup>5)10)</sup>。両者の臨床的鑑別点としては、HSEは急性発症であり、病変は片側性であることが多いのに対して、PLEは亜急性~慢性発症であり、病変は両側性であることが多いとされている。しかしながら鑑別は必ずしも容易ではない。本症例においては、抗癌剤治療により腫瘍の病勢制御ができていた状況でのPLE発症は稀であること<sup>14)</sup>、抗神経抗体が陰性であったことより、PLEによる辺縁系脳炎がオーバーラップしていた可能性は低いと考えられた。

HSEに対する治療について、「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」では、脳炎が疑われるすべての患者にエンピリック治療としてアシクロビル投与を開始するよう推奨している。さらに、投与開始遅延例では予後が不良となることから、そのタイミングは受診から6時間以内が望ましいとしている<sup>15)</sup>。本症例においては、頭部単純MRIの再検により辺縁系脳炎と診断した直後に、HSEの確定診断を待たずにアシクロビル投与を開始したものの、同ガイドラインを踏まえれば、投与のタイミングとして遅れがあったことは否めない。

HSEは無治療での致死率が非常に高い一方で、アシクロビル投与で予後改善が期待できる疾患でもある。脳転移を有する肺癌患者において、転移巣の経過や脳浮腫の程度に合致しない、高度の意識障害や発熱が出現した場合には、ALEの発症を念頭に置き、頻回のMRI画像確認

や髄液検査を行うとともに、HSEの可能性が否定できない場合には、遅滞なくアシクロビル投与を行う必要があると思われた。

本論文の要旨は、第229回日本呼吸器学会関東地方会(2018年5月、東京)において発表した。

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

## 引用文献

- 1) 鈴木重明, 他. 辺縁系脳炎の新たな展開: 抗NMDA受容体脳炎の進歩を中心に. 日臨免疫会誌 2013; 36: 86-94.
- 2) 塚越正章, 他. 肺小細胞癌治療に関連して発症したヘルペス脳炎の2症例. 肺癌 1996; 36: 963-9.
- 3) Chakraborty S, et al. Fatal herpes encephalitis in a patient with small cell lung cancer following prophylactic cranial radiation—a case report with review of literature. Anticancer Res 2013; 33: 3263-8.
- 4) Silvano G, et al. A herpes simplex virus-1 fatal encephalitis following chemo-radiotherapy, steroids and prophylactic cranial irradiation in a small cell lung cancer patient. Lung Cancer 2007; 57: 243-6.
- 5) Graber JJ, et al. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. J Neurooncol 2011; 105: 415-21.
- 6) Manz HJ, et al. Herpes simplex type 2 encephalitis concurrent with known cerebral metastases. Acta Neuropathol 1979; 47: 237-40.
- 7) 亀井 聡. 単純ヘルペス脳炎本邦例の髄液所見の分析. 臨神経 1989; 29: 131-7.
- 8) 坪口晋太郎, 他. 脳卒中様症状で発症し、髄液所見に乏しく典型的な画像所見を欠いた単純ヘルペス脳炎の1例. 臨神経 2017; 57: 387-90.
- 9) Raschilas F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. Clin Infect Dis 2002; 35: 254-60.
- 10) Hirai R, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. Intern Med 2005; 44: 1006-8.
- 11) 庄司紘史, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神研の進歩 2004; 48: 821-6.
- 12) Rosenfeld MR, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. Ann Neurol 2001; 50: 339-48.
- 13) Blumenthal DT, et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated en-

- cephalitis. *Neurology* 2006; 67: 146-9.
- 14) 磯部和順, 他. 化学療法中に傍腫瘍性辺縁系脳炎を合併した肺小細胞癌の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 602-6.
- 15) 「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン」作成委員会編集. *単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン* 2017. 2017; 69-70.

### Abstract

#### A case of herpes simplex encephalitis that developed during chemotherapy for small cell lung cancer and required differentiation from paraneoplastic limbic encephalitis

Akiko Okuyama<sup>a</sup>, Hideaki Yamasawa<sup>b</sup>, Masafumi Sata<sup>a</sup>,  
Takuji Suzuki<sup>a</sup>, Satoshi Kitamura<sup>c</sup> and Kouichi Hagiwara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

<sup>b</sup>Division of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare Hospital

<sup>c</sup>Minami-Tochigi Hospital

A 67-year-old man with small cell lung cancer responded well to secondary chemotherapy, but he developed disturbance of consciousness and a new lesion in the longitudinal fissure of the right frontal lobe cortex. The cerebral lesion further extended into the bilateral cingulate gyrus on day 6 of the illness and it was diagnosed as limbic encephalitis. Although he was treated with acyclovir and intravenous immunoglobulin therapy, he died without improvement in consciousness. It was later revealed that he was positive for herpes simplex virus-DNA in his cerebrospinal fluid, and thus he was diagnosed as having herpes simplex encephalitis. Therefore, it is important to actively seek other underlying diseases than paraneoplastic diseases when limbic encephalitis occurs under anticancer therapy.