

●症 例

繰り返す失神を初発症状とする小細胞肺癌の1例

加藤 栄助^{a,b} 新 健史^a 藤嶋 彬^a
 刑部 優希^a 井上 大輔^a 鹿間 裕介^a

要旨：67歳男性，咳嗽と失神を主訴に受診した前医で胸部異常陰影を指摘された．胸部造影CTで右上葉の結節影と縦隔・肺門リンパ節腫大を認め，縦隔リンパ節を生検し小細胞肺癌と診断した．Head-up tilt試験で起立性低血圧が確認されたが，その原因は各種検査で明らかにならず，失神症状と同時期に指摘された肺癌との関連を疑った．血清中に抗神経抗体が確認され，起立性低血圧の原因は傍腫瘍性神経症候群による自律神経症状と診断した．傍腫瘍性神経症候群による自律神経症状は複数症状での発症が典型的だが，起立性低血圧単独でも発症し得る．

キーワード：失神，起立性低血圧，傍腫瘍性神経症候群，自律神経ニューロパシー，小細胞肺癌
 Syncope, Orthostatic hypotension (OH), Paraneoplastic neurological syndrome (PNS),
 Autonomic neuropathy, Small cell lung cancer

緒 言

傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome：PNS）は，腫瘍に発現する抗原とヒト神経系の構成成分との分子相同性による自己免疫性機序によって発症する神経症候群である¹⁾．多彩な神経症状を呈するが，自律神経症状を呈する場合は偽性腸閉塞単独もしくは複数の自律神経症状で発症する．今回我々は，起立性低血圧（orthostatic hypotension：OH）を単独の初発症状として発症した症例を経験した．貴重な症例と考え報告する．

症 例

患者：67歳，男性．

主訴：失神，咳嗽．

現病歴：20XX年3月下旬より夜間の咳嗽と失神を反復するようになり，近医を受診した．胸部単純X線写真で異常陰影を指摘されたため，精査目的に当院を紹介受診し，当院で実施した胸部造影CTで右上葉の結節影と縦隔・肺門リンパ節腫大を指摘された．縦隔リンパ節の

超音波気管支鏡ガイド下針生検でsmall cell carcinomaが検出され，PETと頭部MRIで他臓器への転移はなく，小細胞肺癌（cT3N2M0 Stage IIIA）と診断された．失神の頻度が増加し，坐位保持も困難になったため，同年5月に精査と治療目的に入院した．

既往歴：アレルギー性鼻炎，脂質代謝異常，逆流性食道炎．

生活歴：喫煙は22歳から1日20本×45年．

粉塵曝露歴：なし．

入院時現症：身長160.0cm，体重55.7kg．意識清明，体温36.4℃，経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気）．臥位での血圧と心拍数は101/65mmHg，65回/分で，坐位では74/38mmHg，71回/分であった．立位を促すと失神し，臥位で下肢挙上すると意識は改善した．四肢の脱力や運動失調，感覚障害はなく，深部腱反射にも異常はみられなかった．発汗異常や排尿障害はみられなかった．ECOG performance status（PS）は3であった．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査所見では，軽度の貧血とProGRPの上昇があり，電解質や耐糖能，腎機能に異常はなかった．

入院時画像所見：胸部造影CT（Fig. 1下左）で右気管前リンパ節と右肺門部リンパ節の腫大がみられ，右上葉に多発する斑状陰影を認めた．PETで同部位にFDG集積を認めた．副腎には異常を認めず，頭部造影MRIでも異常はなかった．

臨床経過（Fig. 1上）：PSの低下のため放射線治療は併用せず，カルボプラチン（carboplatin：CBDCA，AUC 5）

連絡先：加藤 栄助

〒485-8520 愛知県小牧市常普請1-20^b

^a昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

^b小牧市民病院緩和ケア科

(E-mail: eisuke.kato@med.showa-u.ac.jp)

(Received 20 Oct 2020/Accepted 21 Jan 2021)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	8,600/ μ L	TP	6.2 g/dL	CEA	1.7 ng/mL
Neu	75.0%	Alb	3.5 g/dL	CYFRA21-1	2.2 ng/mL
Lym	19.9%	BUN	14 mg/dL	ProGRP	510.2 pg/mL
Mono	4.4%	Cre	0.78 mg/dL	Onconeural antibodies	
Eos	0.6%	UA	3.6 mg/dL	Anti-Hu	+
Baso	0.1%	T-bil	0.5 mg/dL	Anti-Yo	-
RBC	$421 \times 10^4/\mu$ L	AST	26 U/L	Anti-CV2	-
Hb	12.9 g/dL	ALT	31 U/L	Anti-Ri	-
Ht	39.8%	LDH	186 U/L	Anti-Ma2	-
Plt	$32.4 \times 10^4/\mu$ L	γ -GTP	71 U/L	Anti-amphiphysin	-
Serology		ALP	213 U/L	Anti-Tr	-
CRP	0.12 mg/dL	Na	143 mmol/L	Anti-Zic4	+
		K	4.3 mmol/L	Anti-GAD65	-
		Cl	108 mmol/L	Anti-titin	-
		Ca	8.3 mg/dL	Anti-SOX1	+
		Glu	102 mg/dL	Anti-recoverin	-
		HbA1c (NGSP)	5.8%		
		BNP	38.8 pg/mL		

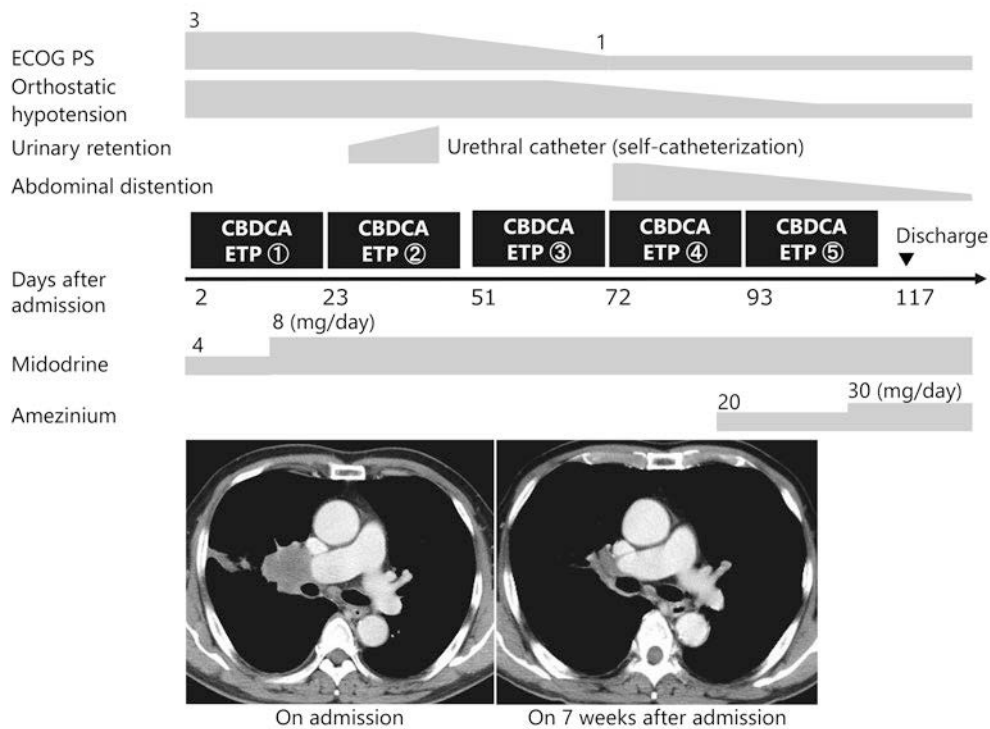


Fig. 1 The clinical course. Chemotherapy including carboplatin and etoposide reduced tumor size. Midodrine and amezinium were added to treat hypotension, and autonomic symptoms and ECOG PS improved. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, CBDCA: carboplatin, ETP: etoposide.

とエトポシド (etoposide : ETP, 80 mg/m²) による化学療法を入院翌日より開始し、並行して失神の原因精査を行った。失神の原因になり得る薬剤 (血管拡張薬, 利尿薬, α および β 遮断薬, 三環系抗うつ薬) の常用はなく、心電図は洞調律で不完全右脚ブロック以外の異常所見は

認めず、ホルター心電図では失神時の徐脈頻脈や不整脈は認めず、経胸壁心臓超音波検査でも原因になり得る異常所見は認めなかった。失神の原因となるOHを起こす神経疾患として多系統萎縮症や末梢神経障害疾患 (糖尿病, アミロイドーシス, 自己免疫性自律神経障害) を鑑

別に挙げたが、安静時振戦や固縮、無動、認知機能障害はなく、頭部造影MRIで線条体と橋の異常信号や小脳萎縮も認めず、神経内科医による神経診察も異常はなかった。血液・尿検査では、耐糖能異常や蛋白尿、肝腎障害もみられなかった。初期に診断に至らない場合も再評価によって原因が明らかになる可能性があるため、新たな症状の出現を認めた際に再評価を行う方針とし、失神と同時期に指摘された腫瘍との関連を疑い抗神経抗体の検査を提出した。

化学療法7日目の胸部単純X線写真で右肺門部腫瘤影は著明に縮小し、1コース終了時のProGRPは22.9pg/mLに低下した。しかしhead-up tilt試験は眼前暗黒感により検査を完遂することが困難であった。12日目よりミドドリン (midodrine) を前医処方4mgから8mgへ増量し、16日目より下肢に弾性包帯を巻き、化学療法を継続した。2コース後の胸部造影CT (Fig. 1下右) で腫瘍の縮小が確認され、同時期より30度のセミファウラー位での収縮期血圧が120mmHgを上回るようになった。

治療経過中に抗神経抗体の結果 (Table 1) が得られ、患者血清中に抗Hu抗体、抗SOX1抗体、抗Zic4抗体が確認された。以上の所見より、失神の原因はPNSによるOHと診断した。

化学療法2コース目に尿閉が出現し、CTで前立腺肥大や結石、尿路や周囲臓器の腫瘍性病変は認められず、尿道カテーテル留置により淡黄色尿の流出を認めた。脊髄病変や糖尿病はなく、自律神経症状による尿閉が考えられた。また4コース目に突然の腹痛を訴え、腹部聴診で金属音を認め、腹部造影CTでは拡張した腸管と腸管内容物の貯留が確認された。造影CTで機械的な通過障害は認めず、機能的腸閉塞を起こし得る種々の原因 (腹部手術の既往、麻薬や抗コリン薬などの薬剤、電解質異常、尿毒症など) はなく、自律神経症状による機能的腸閉塞が考えられ、化学療法の継続により毎日排便がみられるようになった。時に、臥位から坐位への姿勢変換時の意識消失を認め、収縮期血圧が100mmHg以下に低下することもあったため、アメジニウム (amezinium) 錠を併用した。患者の恐怖感からhead-up tilt試験による客観的評価が行えなかったが、入院60日目より床上での坐位保持が可能になり、車椅子移乗や立位歩行も徐々に可能になったため、入院117日目に自宅退院した。退院時のPSは1まで改善しており、放射線治療併用を推奨したが、患者の強い希望により放射線治療は行わなかった。

考 察

失神とは、急性発症し、一過性で、自然に完全回復するという特徴をもつ一時的な広範囲の脳低灌流であり、その原因病態は反射性失神、OHによる失神、心原性失

神に分類される²⁾。そして、OHは、重力効果に対する血管緊張、心拍数、心収縮を調整する自律神経の障害による、心拍出量の過度な低下によって引き起こされる病態であり、起立もしくは60度以上のhead-up tiltから3分以内に、収縮期血圧が20mmHg以上、もしくは拡張期血圧が10mmHg以上低下するものと定義される³⁾。本症例では、仰臥位から坐位への体位変換で収縮期血圧が20mmHg以上低下し、ホルター心電図で失神時の徐脈頻脈や不整脈は認められなかったことから、失神の原因はOHによるものと診断した。OHの存在は、全死亡、冠血管疾患発症、心不全、失神の増加リスクに独立して関連しているとされ⁴⁾、速やかな介入が必要である。

OHの原因は、β遮断薬やCa拮抗薬、ACE阻害薬などの降圧剤やドパミン作動薬、抗精神病薬、抗不整脈薬などの薬剤を原因とするもの、パーキンソン病やレヴィ小体型認知症、多系統萎縮症などの中樞神経系を原因とするもの、純粋自律神経機能不全症や糖尿病、アミロイドーシス、自己免疫性自律神経障害、傍腫瘍性自律神経障害、遺伝性自律神経障害などの末梢神経系を原因とするもの、脱水や出血などによる血液量減少に伴う非神経原性の病態を原因とするもの、そして高齢者にみられる特発性OHなど多岐にわたる⁵⁾⁶⁾。本症例では、薬剤や既往歴、身体診察、各種検査ではOHの原因を特定することは困難であった。本症例の失神出現時期が咳嗽の出現や胸部異常影を指摘された時期と近いことから、腫瘍関連の病態を疑い抗神経抗体のスクリーニング検査を実施したところ、複数の抗神経抗体が患者血清中に存在することが確認され、臨床症状と腫瘍の存在、そして抗神経抗体の存在からPNSと診断した⁷⁾。本症例のOHの改善には、化学療法、昇圧剤、弾性包帯、そしてリハビリテーション等複数の介入が関与しているが、機能的腸閉塞は化学療法により軽快しており、両病態の改善に共通する化学療法が効果的であった経過は本症例の診断を支持する。

しかしながら、PNSにおける自律神経症状が、OH単独であることは典型的ではない。The PNS Euronetwork Study Groupによると、979人のPNS患者において自律神経障害は51人で確認され、14人は偽性腸閉塞単独で発症し、37人は末梢神経障害、辺縁系もしくは脳幹脳炎とともに発症したと報告されており⁸⁾、Yuらは、抗CRMP5抗体陽性の肺癌と胸腺癌116例のうち31%の患者に自律神経症状があり、その3分の1には複数の自律神経症状がみられ、3分の2は偽性腸閉塞単独であったと報告している⁹⁾。また、PNSによるOHを発症した小細胞肺癌の数少ない報告では、初回診察時に偽性腸閉塞や尿閉などの自律神経症状も同時に併発している¹⁰⁾。そのため、本症例の初回診察時の時点では、OHが腫瘍と関連のない病態に起因する可能性も考慮する必要があった。

本症例において、既往歴と薬剤歴の聴取、血液検査、ホルター心電図、経胸壁心臓超音波検査を用いたスクリーニングでは、OHの原因病態を特定する有意な所見を得られなかった。しかし、実施したスクリーニング検査でPNS以外の原因病態を否定できたわけではなく、たとえば多系統萎縮症などの神経変性疾患では、自律神経症状を初発症状として時間経過とともに他症状が明らかになる症例もあるため、短期間の観察のみで判断せず、その後の注意深い経過観察を必要とすることは意識しておかなければならない。他に検討される病態として、PNSの診断基準を満たしながら、自己免疫性自律神経節障害でみられる抗gACh受容体抗体も同時に確認された小細胞肺癌の症例報告がある¹¹⁾。抗Hu抗体などの細胞内抗原に対する抗体による神経症状は、各種免疫療法に抵抗性である¹²⁾が、細胞表面抗原に対する抗体である抗gACh受容体抗体の関与を明らかにすることで、免疫グロブリン大量療法による効果的な治療介入がなされた報告である。本症例の血清中には3種の抗神経抗体が確認されており、抗SOX1抗体は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し¹³⁾、抗Zic4抗体は小脳機能障害と関連することが報告されている¹⁴⁾。抗Hu抗体が自律神経症状を呈する¹²⁾ことはあるが、脳脊髄炎や亜急性感覚性ニューロパチーの一部として生じることが一般的であり、自律神経症状を単独で起こした報告はみられない。本症例では、抗gACh受容体抗体の測定は未実施であり、本抗体の関与については確認できていないため、結果によってはより効果的な治療介入が行えた可能性は残る。

OHを単独の初発症状とするPNSを経験した。OHは、全死亡、冠血管疾患発症、心不全、失神の増加リスクの独立した危険因子であり、速やかな原因検索と治療介入が必要である。発症時にOHを単独の自律神経症状とするPNSは稀であるが起こり得る。

謝辞：本稿の作成に関し貴重なご意見をいただいた、昭和大学藤が丘病院呼吸器内科 横江琢也先生、山口史博先生、山崎洋平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申告なし。

引用文献

1) Koike H, et al. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 713-26.

2) The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.

3) Freeman R, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21: 69-72.

4) Ricci F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J* 2015; 36: 1609-17.

5) Cherin P, et al. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 313-20.

6) Joseph A, et al. Orthostatic hypotension: a review. *Nephrol Ther* 2017; 13 (Suppl 1): S55-67.

7) Graus F, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.

8) Giometto B, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330-5.

9) Yu Z, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49: 146-54.

10) Izumi Y, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction and orthostatic hypotension associated with small cell lung cancer that improved with tumor reduction after chemoradiotherapy. *Intern Med* 2017; 56: 2627-31.

11) Ueno T, et al. Integrated treatment for autonomic paraneoplastic syndrome improves performance status in a patient with small lung cell carcinoma: a case report. *BMC Neurol* 2018; 18: 189.

12) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群の診断と治療. *神経治療* 2014 ; 31 : 153-5.

13) Tschernatsch M, et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 2010; 226: 177-80.

14) Bataller L, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62: 778-82.

Abstract**A case of small cell lung cancer presenting with repeated syncope as the initial symptom**

Eisuke Kato^{a,b}, Kenji Atarashi^a, Akira Fujishima^a,
Yuki Osakabe^a, Daisuke Inoue^a and Yusuke Shikama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Fujigaoka Hospital, Showa University School of Medicine

^bDepartment of Palliative Care, Komaki City Hospital

A 67-year-old man was admitted to our clinic because of cough and syncope, and chest X-ray revealed an abnormal shadow. Contrast-enhanced chest computed tomography scan revealed a nodular shadow in the right upper lobe and mediastinal and hilar lymph node enlargement. After a mediastinal lymph node biopsy was performed, he was diagnosed as having small cell lung cancer. Orthostatic hypotension was confirmed in a head-up tilt test, but none of the various tests determined the cause. We suspected that it was associated with lung cancer, which happened to be found at the same time with syncope. Onconeural antibodies were confirmed in the serum, and the cause of orthostatic hypotension was diagnosed as an autonomic symptom due to paraneoplastic neurological syndrome. Autonomic neuropathy due to paraneoplastic neurological syndrome typically presents with multiple symptoms, but can also present with orthostatic hypotension alone.