

放射線化学療法により亜急性小脳変性症が改善した肺小細胞癌の一例

山梨大学医学部 循環器・呼吸器内科

渡邊博 細萱直希 樋田和弘 渡辺一孝 石原裕 久木山清貴

要旨：症例は62歳女性。亜急性に進行する小脳失調(SARA14点/40点)を認め、当院神経内科を受診。脳神経学的な器質的異常はみられず、傍腫瘍神経症候群による神経症状も考えられ精査を行ったところ肺小細胞癌(c-T1bN2M0LD)がみられ、同腫瘍による腫瘍随伴亜急性小脳変性症と診断した。抗神経細胞抗体の検索を行ったが、亜急性小脳変性症に多く見られる抗Hu抗体等は陰性であり、抗SOX1抗体のみ陽性であった。放射線化学療法により、病変は著明に縮小し、神経症状も改善した(SARA0点/40点)。傍腫瘍神経症候群は原疾患治療後も神経症状の改善が得られないことが多いが、本例においては原疾患の治療により神経症状も改善が得られたため報告する。

キーワード：腫瘍随伴亜急性小脳変性症、傍腫瘍神経症候群、肺小細胞癌、抗SOX1抗体

はじめに

傍腫瘍神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)とは、悪性腫瘍に随伴あるいは先行して神経障害が出現する症候群で、腫瘍の直接浸潤や遠隔転移による場合を除いたものと定義される¹⁾。腫瘍随伴亜急性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)はその中の一つであり、抗神経細胞抗体が見いだされて以降病態の解明が進みつつある^{2,3)}。

一般的にPNSは原疾患治療後も神経症状が改善しないことが多いが、今回我々は治療により神経症状の寛解が得られた腫瘍随伴亜急性小脳変性症合併肺小細胞癌の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：62歳、女性

主訴：失調性歩行、呂律障害

既往歴：42歳甲状腺腫摘出術(良性)

喫煙歴：20本/日(42年間、現喫煙者)

家族歴：特記事項なし

現病歴：20XX-1年11月より眩暈、ふらつきが出現した。20XX年2月頃にはふらつきがさらに増悪し歩行困難となり、4月には呂律障害、書字困難も伴ったため、5月初旬に当院神経内科へ精査入院となった。神経内科的な器質的異常は見られず、傍腫瘍神経症候群も疑われたため全身検査が行われたところ右下葉に結節影が見られ、肺癌疑いにて当科紹介となった。

入院時現症：身長159cm、体重44.8kg(6か月で6kg減少)、BMI17.7、体温36.9℃、血圧112/70mmHg、心拍数82bpm、呼吸回数10回/分、SpO₂98%(室内気)、

表 1. SARA (scale for the assessment and rating of ataxia) score

(点数が高いほど症状が強い)

	歩行 (0-8)	立位 (0-6)	坐位 (0-4)	言語 障害 (0-6)	指追い 試験 (0-4)	鼻指 試験 (0-4)	手の回内 回外運動 (0-4)	踵脛 試験 (0-4)	合計 得点
score	6	3	0	1	0	0.5	1.5	2	14/40

表 2. 検査所見

CBC		Biochemistry		Glucose tolerance	
WBC	5630 / μ l	TP	6.9 g/dl	HbA1c	5.8 %
RBC	461万 / μ l	Alb	4.5 g/dl	Glu	92 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	T-Bil	0.4 mg/dl	Endocrine- Autoantibody	
Ht	39.9 %	ALP	241 U/l	抗核抗体	陰性
Plt	20.1万 / μ l	LDH	134 U/l	RF	<10 IU/ml
Tumor markers		AST	11 U/l	TSH	1.19 μ IU/ml
CEA	3.1 ng/ml	ALT	9 U/l	Free-T3	2.98 pg/ml
SCC	1.1 ng/ml	BUN	9.8 mg/dl	Free-T4	1.22 ng/dl
NSE	7.77 ng/ml	CRE	0.4 mg/dl	抗Tg抗体	259.4 IU/ml
AFP	3 ng/ml	Na	143 mEq/l	抗TPO抗体	254.5 IU/ml
CA125	9.44 U/ml	K	3.9 mEq/l	抗dsDNA抗体	<10 U/ml
CA19-9	<0.6 U/ml	Cl	105 mEq/l	抗Sm抗体	陰性
		Ca	9 mg/dl	抗SS-A抗体	陰性
		IP	4.2 mg/dl	抗SS-B抗体	陰性
		CK	36 U/l	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
		CRP	<0.10 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml

表 3. 抗神経細胞抗体結果

antibody	Titin	SOX1	Rec	Hu	VGCC	Ri	Ma2/Ta	CV2	Amp
result	-	+	-	-	-	-	-	-	-

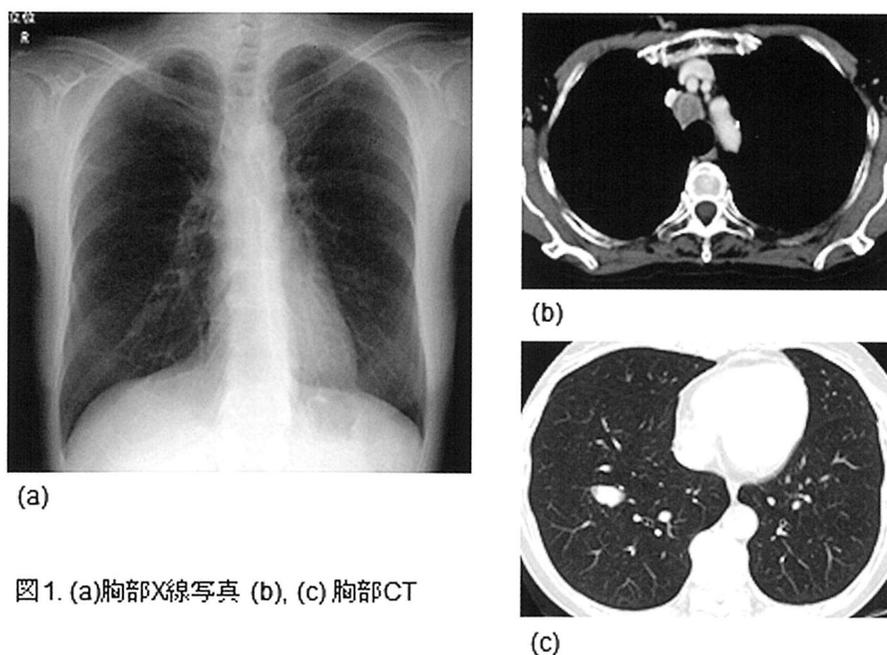


図1. (a)胸部X線写真 (b), (c) 胸部CT

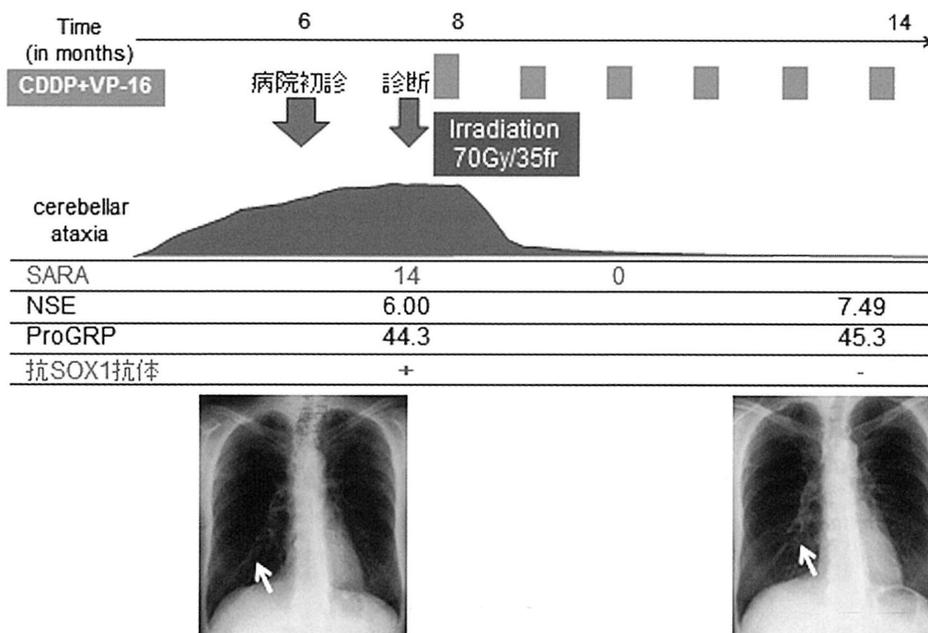


図2. 臨床経過

頭頸部：甲状腺腫大あり、圧痛なし、
弾性硬、リンパ節触知せず
胸部：心音清、呼吸音清

腹部：腸雑音正常、腫瘤や圧痛なし
四肢：特記所見なし
神経学的所見：SARA (scale for the
assessment and rating of ataxia) score⁴⁾
では(表1)、立位保持困難、失調性歩行、
協調運動障害、軽度の測定障害と構音障害
がみられ中等度の小脳失調あり、その他明
らかな神経症状なし。

血液検査所見(表2,3)：腫瘍マーカーも含
め特記異常検査所見は認めなかった。また
抗神経細胞抗体は抗SOX1抗体のみ陽性
であった。

画像所見：胸部X線写真では右下肺野に紡
錘状の結節影を認め(図1(a))、胸部CTで
は傍気管リンパ節腫大と(18×19mm)(図
1(b))、右下葉S9に結節影(23×14mm)
がみられた(図1(c))。頭部MRIや骨シン
チグラフィでは遠隔転移を疑う所見を
認めなかった。

臨床経過：右下葉S9の結節影に対し気管
支鏡検査施行したところ、経気管支肺生検
にて肺小細胞癌が検出され、臨床病期
T1bN2M0 (stage IIIA)、Limited Disease
の肺小細胞癌と診断した。症状出現からは
6か月目での診断であった。化学療法
(CDDP 80 mg/m², day1, VP-16 100
mg/m², day1-3)と同時胸部放射線療法(70
Gy/35fr)を開始、その後より病変の縮小
と共に神経症状も徐々に改善した(図2)。
化学療法は発熱性好中球減少症が出現し2
コース目以降80%に減量したが6コースま
で施行した。現在は原発巣が10×7mm大
まで縮小し、神経症状は完全に回復し
(SARA score 0/40点)、外来経過観察中であ
る。

考察

今回我々は腫瘍随伴亜急性小脳変性症
(paraneoplastic cerebellar degeneration:
PCD)を診断契機とした肺小細胞癌の一例
を経験した。PCDでは抗Hu抗体や抗Yo
抗体、抗VGCC抗体が比較的陽性率の高
い抗体であるが⁵⁾、本例においてはこれら
は陰性であり抗SOX1抗体のみが陽性で
あった。

肺小細胞癌では、傍腫瘍神経症候群の有
無によらず、抗SOX1抗体が陽性になるこ
とがあり、肺小細胞癌患者全体の40%程で
抗SOX1抗体が陽性になるという報告も
ある⁶⁾。またPNSとしてのLambert-Eaton
Myasthenic syndrome (LEMS)は抗
SOX1抗体との関連が報告されている⁷⁾。
しかしPCDにおける抗SOX1抗体陽性例
の報告は少なく、一定の関連性は指摘され
ていない。

本例はLEMSの症状は見られず、この
合併は否定的であったが、治療後抗SOX1
抗体の陰性化が見られており、抗SOX抗
体の腫瘍マーカーとしての有用性が確認
された。

PCDは、過去の報告では治療抵抗性であ
ることが知られているが、これらの報告で
は神経症状の出現から原発巣発見までの
期間が長い場合が多い⁸⁾。近年では、早期
治療例における神経症状改善の報告も散
見されている。本例では、症状出現から診
断までの期間が約6か月であり、比較的早
期に治療開始できたこと、および放射線化
学療法が著効したことが、神経症状改善の
大きな要因であったと考える。

結語

今回、我々は亜急性小脳変性症を契機に
診断された肺小細胞癌に対し、症状出現か
ら比較的早期の治療開始により神経学的

予後も良好であった一例を経験した。傍腫瘍神経症候群は、早期診断と治療開始がその神経学的症状改善にも重要であるため、これら疾患を念頭に置いた診療をしていくことが肝要である。

U, et al. Anti-tumor therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 106-111.

引用文献

- 1) Henson RA, Urich H. Peripheral neuropathy associated with malignant diseases. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, 8; 1979. 131-48.
- 2) Greenfield JG. Subacute spino-cerebellar degeneration occurring in elderly patients. *Brain* 1934; 57: 161-176.
- 3) 法華大助、西尾渉、若原鉄平、他. 腫瘍随伴性小脳変性症を合併した小細胞癌の1例 *日呼外会誌* 2010; 24: 701-703.
- 4) Schmitz-Hubsch T, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006 ; 66:1717-1720.
- 5) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75: 1135-1140.
- 6) Güre AO, Stockert E, Scanlan MJ, et al. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4198-4203
- 7) Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924-928
- 8) Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek