

肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性 ニューロノパチーの1例

能登 祐一^{1)*} 滋賀 健介¹⁾ 藤並 潤¹⁾
水野 敏樹¹⁾ 中川 正法¹⁾ 田中 恵子²⁾

要旨：症例は59歳男性である。四肢の異常感覚、神経根痛と深部感覚低下が3カ月で進行し、独歩不能となった。感覚神経誘発電位は低下・消失し、亜急性感覚性ニューロノパチー (SSN) と考えた。悪性腫瘍検索にて、気管支入口部および気管分岐部リンパ節生検より肺扁平上皮癌と診断した。抗神経抗体は陰性であったが、化学療法と放射線療法施行後に神経根痛の消失・深部感覚の改善をみとめたため、傍腫瘍性 SSN と考えた。傍腫瘍性 SSN は肺小細胞癌に合併することが多く肺扁平上皮癌に合併することはまれであり、原発腫瘍の早期発見と治療が SSN の症状改善に寄与することが示された重要な症例と考え報告する。

(臨床神経, 49 : 497—500, 2009)

Key words：傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロノパチー, 肺扁平上皮癌

はじめに

傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍全体の約0.01%に生じる比較的まれな病態である¹⁾。このうち傍腫瘍性の亜急性感覚性ニューロノパチー (subacute sensory neuropathy, SSN) は、進行性の感覚障害と感覚性失調を主徴とし、しばしば腫瘍の発見に先立って発症し、病理学的には後根神経節の神経細胞変性と脊髄後根・後索の変性を特徴とする²⁾。宿主の腫瘍免疫が発症に関与するとされ、抗Hu抗体陽性のことが多いが、抗体陰性例も存在する³⁾。一方、傍腫瘍性 SSN にともなう腫瘍は肺癌が多く小細胞癌・腺癌に合併する症例がほとんどで、扁平上皮癌に合併することはまれである⁴⁾⁵⁾。今回われわれは、肺扁平上皮癌に合併し化学療法と放射線療法にて症状改善をみとめ、傍腫瘍性 SSN と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：59歳、男性。

主訴：四肢のしびれ、歩行障害。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙60本/日×40年、飲酒3.5合/日×40年。

現病歴：2008年3月に左手のしびれ感を自覚し、その後四肢遠位部に異常感覚が広がった。4月にはシャツのボタンを

留めにくい、靴をはいている感じがわかりにくいなどの症状が出現した。6月初旬には自動車のブレーキを踏みこむ感覚がわかりにくくなり、立位でもふらつくようになったため6月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長179cm、体重78kg(1年間で8kg減少)。脳神経に異常なし。四肢遠位部に異常感覚をみとめ、振動覚は橈骨茎状突起で6秒、脛骨内踝で3秒と低下していた。また遠位部に向けて放散する間欠的な電撃痛を両上下肢に自覚していた。遠位筋に徒手筋力テストで4程度の軽度筋力低下をみとめた。左上肢と両下肢に失調をみとめた。開脚失調性歩行でRomberg徴候は陽性。腱反射はすべて消失。自律神経症状はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液・生化学検査では異常なし。抗核抗体は320倍(granular型)。抗SS-A、抗SS-B抗体は陰性。CEA、CYFRA、ProGRP、SCCは正常範囲。抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗Tr抗体は陰性であった。なお、抗Hu・Yo・Ri・CV2・Ma-2抗体はリコンビナント蛋白を抗原としたdot plot hybridizationをもちい、抗amphiphysin・Tr抗体については神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットで解析した。髄液検査では、細胞数3/mm³・蛋白139mg/dlと蛋白細胞解離をみとめた。複合筋活動電位(CMAP)・運動神経伝導速度(MCV)は正常だったが、F波潜時の延長をみとめた。また感覚神経活動電位(SNAP)は右正中神経で0.8μVと低下し、右腓腹神経では誘発されな

*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科〔〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路の梶井町465〕

¹⁾京都府立医科大学神経内科

²⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

(受付日: 2009年4月7日)

Table 1 Nerve conduction studies on admission.

MCS	rt. median	rt. ulnar	rt. tibial
DL (msec)	3.8	3.28	4.06
CMAP (mV)	13.3	9.39	12.01
MCV (m/sec)	51.4	64.2	45.9
F-waves			
Persistence (%)	87	100	100
Latency (msec)	26.2	30.5	58.5
SCS	rt. median	rt. ulnar	rt. sural
SNAP (μ V)	0.7	0.5	not evoked
SCV (m/sec)	52.5	54.7	

MCS indicates motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction study, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. Both in median and ulnar nerves, the MCVs and SCVs were measured between wrist and elbow. The tibial MCV was measured between ankle and popliteal fossa.

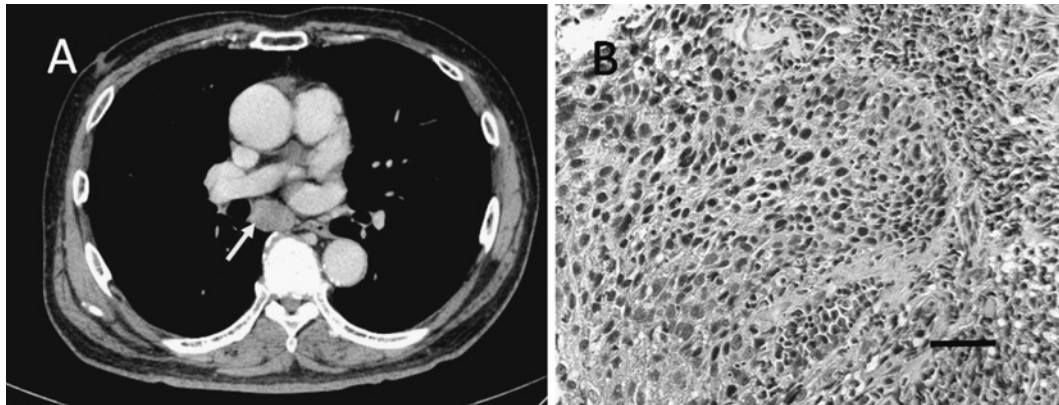


Fig. 1 The computed tomography (CT) of the chest and the biopsied specimen of the intrabronchial tumor. The enhanced CT of the chest showed an enlarged tracheobronchial lymph node (arrow, A). The biopsied specimen of the tumor was comprised of a cluster of atypical epithelial cells, indicating squamous cell carcinoma (Hematoxylin and eosin, $\times 400$, B). Scale bar = 50 μ m.

かった (Table 1)。

経過：胸部CTにて気管分岐部リンパ節の腫大をみとめた (Fig. 1A)。気管支鏡検査にて右気管支 B8 入口部にも腫瘍性病変をみとめ、同部位およびリンパ節の病理検査から肺扁平上皮癌と診断した (Fig. 1B)。入院後も症状は進行し、入院 12 日目には、振動覚は茎状突起で 2 秒、内踝で 1 秒と悪化し、失調による歩行障害で車椅子移動レベルとなった。扁平上皮癌と診断した後に、放射線療法とシスプラチン・ドセタキセルによる化学療法が施行された。治療開始約 2 週間後より間欠的な電撃痛は消失し、四肢異常感覚も徐々に改善した。治療開始後 2 カ月で気管分岐部リンパ節は縮小し、同時期には振動覚の改善をみとめ (茎状突起で 8 秒、内踝で 5 秒)、30 分の散歩も可能となった。入院 170 日目には、独歩にて自宅退院した。退院直前の感覚神経伝導検査では、SNAP は右正中神経で 1.3 μ V、腓腹神経では誘発されなかった。退院より約 6 カ月後

の 2009 年 5 月現在、四肢末梢の異常感覚と軽度の失調、遠位筋の軽度筋力低下は残存しているが、独歩可能なまま経過している。

考 察

本症例は、数カ月の経過で左上肢から四肢に広がる異常感覚・感覚性失調を主徴とし、神経症状発症から 4 カ月後に肺扁平上皮癌がみいだされた 59 歳男性である。感覚障害は上肢から出現し、発症 3 カ月目で SNAP は高度に低下あるいは導出不能であった。SNAP 低下の原因として、感覚神経軸索障害あるいは後根神経節障害の 2 つの可能性が考えられるが、感覚障害が上肢から進んでいる点、SNAP が上下肢で一様に低下している点からは、長さ依存性の軸索型ニューロパチーよりは後根神経節障害によるニューロノパチーの可能性が高い

と推測した。遠位筋の軽度筋力低下とF波の異常をみとめた点から、傍腫瘍性SSNでまれに報告されている軽度の運動神経障害が合併している²⁾⁵⁾⁶⁾可能性も考えられたが、CMAPの低下はみられず、本症例の主な病態はSSNと考えられる。入院後に腫瘍がみいだされた点⁶⁾、肺扁平上皮癌に対する化学療法と放射線療法により振動覚と歩行失調の改善がみられた点から、傍腫瘍性SSNが示唆された。

傍腫瘍性SSNに合併する腫瘍は、肺小細胞癌が70~80%ともっとも多く、次いで乳癌、胃癌、前立腺癌などが知られている⁵⁾。本例のように、肺扁平上皮癌に合併した報告は、われわれの検索したかぎり2例のみ⁷⁾⁸⁾であった。肺小細胞癌にともなう傍腫瘍性SSNでは、抗Hu抗体が87%と高率に陽性である⁹⁾が、肺扁平上皮癌で抗神経抗体がどのような頻度で検出されるについての検討はなされていない。本症例では7種類の抗神経抗体を検索したが陰性であった。しかし肺癌に対する治療により神経症状が改善していることから、宿主の腫瘍免疫、すなわち細胞性免疫障害や未知の抗神経抗体が本症例におけるSSN発症に関与していた可能性は残る。

抗Hu抗体陰性傍腫瘍性SSNでは、組織型に関係なく肺癌が占める割合は78%と高い⁹⁾。一般的に傍腫瘍性SSNでは、免疫吸着などの免疫療法は効果が不十分で、併存する腫瘍の治療が神経症状の軽減あるいは安定化に寄与すると考えられている¹⁰⁾。亜急性の経過で感覚神経優位のニューロノパチーを呈したばあい、抗神経抗体が陰性であっても、悪性腫瘍の検索は重要で、腫瘍の治療によりSSNが改善する可能性があると考えた。

文 献

1) Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes involv-

ing the nervous system. *N Eng J Med* 2003; 349: 1543—1554

- 2) Horwich MS, Cho L, Porro RS, et al: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7—19
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138—1148
- 4) Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA: Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652—657
- 5) 三井良之, 楠 進: 傍腫瘍性神経症候群; 末梢神経の障害. *日内会誌* 2008; 97: 1771—1777
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140
- 7) Castleman B, Kibbie B: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1960; 263: 804—808
- 8) Croft PB, Urich H, Wilkinson M: Peripheral neuropathy of the sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain* 1967; 90: 31—66
- 9) Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al: Utility of Anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976—980
- 10) Honnorat J, Antoine JC: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22

Abstract**Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report**

Yuichi Noto, M.D.¹⁾, Kensuke Shiga, M.D.¹⁾, Jun Fujinami, M.D.¹⁾,
Toshiki Mizuno, M.D.¹⁾, Masanori Nakagawa, M.D.¹⁾ and Keiko Tanaka, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We report a 59-year-old man who developed dysesthesia in all extremities with severe loss of deep sensation over three months. A radiating radicular pain was also noted in the extremities. The nerve conduction study barely elicited sensory nerve action potentials both in the median and in the sural nerve. An extensive search for anti-neuronal antibodies including anti-Hu and anti-CV2 antibody was negative. The biopsy specimen of an enlarged tracheobronchial lymph node revealed squamous cell carcinoma. The subsequent chemotherapy and radiation therapy for the neoplasm improved the radicular pain and the deep sensation to a moderate extent, leading to the diagnosis of paraneoplastic subacute sensory neuropathy (SSN). In general, cases with paraneoplastic SSN are associated mostly with small cell lung cancer, and quite rarely with squamous cell lung cancer. The early detection and the treatment of the primary tumor are crucial in a patient with subacute progression of sensory-dominant neuropathy.

(Clin Neurol, 49: 497—500, 2009)

Key words: paraneoplastic subacute sensory neuropathy, squamous cell lung cancer
