

## 症例報告

Painful legs and moving toes (PLMT) を合併した小細胞肺癌に伴う  
抗 Hu 抗体陽性 sensory neuronopathy の 75 歳女性例

辻本 裕紀<sup>1)</sup> 羽尾 暁人<sup>1)3)\*</sup> 佐藤 達哉<sup>1)</sup>  
日出山拓人<sup>1)</sup> 渋谷 英樹<sup>2)</sup> 椎尾 康<sup>1)</sup>

要旨：症例は 75 歳女性。約 2 か月の経過で、四肢遠位部の異常感覚と体幹失調が進行。診察上、四肢遠位部の髄節性異常感覚、四肢・体幹部深部感覚低下、painful legs and moving toes (PLMT) を認めた。その後、小細胞肺癌の診断に至り、抗 Hu 抗体陽性と併せ、傍腫瘍性症候群による sensory neuronopathy と考えた。PLMT を来した同疾患の既報例はなく、本例の特徴である。肺癌に対する化学療法、デュロキセチンは PLMT に無効だった。Intravenous immunoglobulin 療法も施行したところ、moving toes の改善は得られなかったものの、足趾の疼痛には有効であった。

(臨床神経 2018;58:677-681)

Key words：小細胞肺癌、傍腫瘍性症候群、抗 Hu 抗体、painful legs and moving toes (PLMT)

## はじめに

Painful legs and moving toes (PLMT) は下肢の疼痛を有し、足趾の不随意運動を伴う疾患として、Spillane ら<sup>1)</sup>によって報告された。本疾患の原因については、脊髄疾患や神経根症、末梢神経障害、外傷など、多岐にわたる報告がある。一方で、PLMT に悪性腫瘍を併発した症例報告は散見されるものの、本症例のように傍腫瘍性症候群による sensory neuronopathy との関連性を示した報告はなく、若干の文献の考察を加え、報告する。

## 症 例

症例：75 歳女性

主訴：歩行障害、四肢異常感覚

既往歴：腰部脊柱管狭窄症、高血圧症。

内服薬：テルミサルタン 40 mg/日、ニフェジピン 40 mg/日、  
エソメプラゾール 20 mg/日。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒 ビール 250 ml + 焼酎 1 合/日、喫煙 10 本/日  
(20~70 歳)。

現病歴：2007 年頃から、両下肢のしびれと間欠性跛行が

出現し、腰部脊柱管狭窄症と診断され、内服（詳細不明）と神経ブロック注射で対応していた。

2015 年 10 月頃、以前からの両下肢しびれに加え、両足第 1, 2 趾に疼痛を自覚し、両母指、示指、中指にもしびれが出現した。同年 11 月、歩行時の体幹動揺が出現し、杖歩行となり、その後、急速に立位保持が困難となった。同年 12 月、精査加療目的で、当科紹介、入院となった。

入院時現症：身長 150 cm、体重 45.8 kg、体温 36.4°C、血圧 114/70 mmHg、脈拍 71/min、SpO<sub>2</sub> 98% (room air)。一般身体所見に特記すべき異常なし。神経診察では、脳神経領域に特記すべき所見なし。運動系に異常なし。四肢腱反射低下あり。病的反射は認めず。感覚系では、四肢遠位部(左>右)に異常感覚を認めた (Fig. 1) が、表在感覚低下なし。右足趾の位置感覚低下があり、両下肢(外果)の振動覚は 0 秒であった。両足趾不随意運動 (両側第 1~5 趾の底屈と第 1 趾の背屈) を認めた。体幹失調あり。Romberg 徴候陽性。自律神経系で、便秘を認めたが、排尿障害および起立性低血圧なし。

検査所見：血液検査で、CEA, CYFRA, NSE, sIL-2R の値は正常範囲内だったが、ProGRP 393 pg/ml (基準値: 81 pg/ml 以下) と高値であった。抗神経抗体は、SOX1 1+, Hu 3+, Amp 1+ (イムノプロット法) と陽性所見あり。IgG 754 mg/dl と軽度低値であった。Vit.B1/Vit.B12/HbA1c/ANA/MPO-ANCA/

\*Corresponding author: 東京通信病院神経内科 [〒 102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23]

<sup>1)</sup> 東京通信病院神経内科

<sup>2)</sup> 東京通信病院呼吸器内科

<sup>3)</sup> 現：東京大学医学部附属病院神経内科

(Received July 3, 2018; Accepted September 25, 2018; Published online in J-STAGE on October 27, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001198

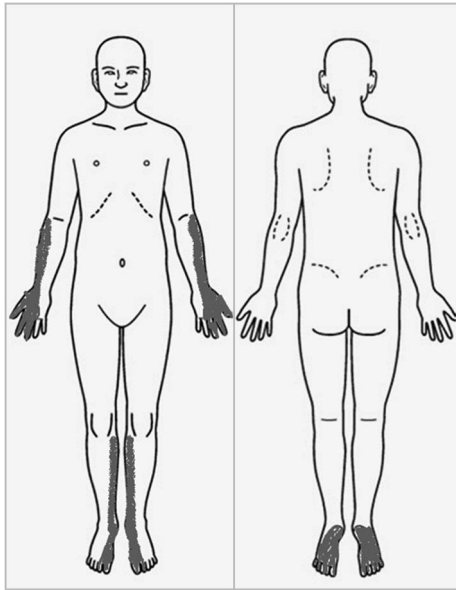


Fig. 1 Distribution of dysesthesia.

She had dysesthesia in the distal extremities of the left-side predominance.

PR3-ANCA/抗SS-A抗体/抗SS-B抗体を含め、その他の血液検査所見に異常なし。髄液検査では、細胞数  $1/\mu\text{l}$ 、髄液タンパク  $62 \text{ mg/dl}$  と軽度高値、IgG index 0.1、細菌培養・細胞診は陰性であった。

胸部造影CTでは、右S2の腫瘍性病変と右肺門部リンパ節、縦隔リンパ節の腫脹を認めた (Fig. 2)。

腰椎単純MRIでは、L2~4椎体レベルで椎体の変性が強く、脊柱管狭窄の所見を認めた。椎体転移を示唆する所見はなく、髄内に異常信号域はなかった。

左上下肢神経伝導検査：運動神経伝導検査所見は上下肢と



Fig. 2 Chest contrast CT showed a lung tumor in the right S2 area, and the right hilar and mediastinal lymphadenopathy.

も正常範囲内であった。感覚神経伝導検査では、上肢5本指刺激を行い、5本指それぞれリング電極で順行性に刺激した。正中および尺骨神経で記録した sensory nerve action potential (SNAP) は、第1~3指で波形を導出できなかったが、第4、5指では正常所見だった。腓腹神経では、SNAPを導出できなかった (Table 1)。

左上肢感覚誘発電位：上肢では、N9~13導出不良であったが、N20波形は正常だった。不随意運動のため、下肢の評価はできなかった。

針筋電図：左上腕二頭筋、上腕三頭筋、大腿直筋で施行した。上腕二頭筋では、安静時には特記すべき所見なく、随意収縮で軽度低電位、複合反復放電を認めた。上腕三頭筋、大腿直筋では、安静時には特記すべき所見なく、随意収縮で軽度高電位、recruitment低下を認め、慢性神経原性変化と考えられた。

入院後経過：縦隔リンパ節腫脹に対し、経気管支的吸引細胞診を施行して、画像所見と病理所見から、小細胞肺癌

Table 1 The results of pretreatment nerve conduction study.

	CMAP DL (ms)	CMAP Amp (mV)	MCV (m/s)	F latency (ms)	FWCV (m/s)	F frequency (%)	SNAP DL (m/s)	SMAP Amp ( $\mu\text{V}$ )	SCV (m/s)
Lt. Median	4.55 (<3.7)	8.52 (>7.9)	49.3 (>51)	N/A	N/A	N/A	N.E. (<2.52)	N.E. (>9.8)	N.E. (>52)
Lt. Ulnar	2.5 (<3.1)	12.02 (>10.3)	57.1 (<56)	N/A	N/A	N/A	2.1 (<2.30)	4.9 (>7.8)	59.5 (>47)
Lt. Tibial	3.25 (<4.6)	17.08 (<10.5)	37 (>41)	33.7 (<50.7)	54.4 (>45)	100	N/A	N/A	N/A
Lt. Peroneal	6.15 (<6.3)	0.96 (>0.9)	31.5 (>40)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Lt. Sural	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N.E.	N.E. (>2.7)	N.E. (>44)

Lt: left, CMAP: compound muscle action potential, DL: distal latency, Amp: amplitude, MCV: motor nerve conduction velocity, F latency: F-wave latency, FWCV: F-wave conduction velocity, F frequency: F-wave frequency, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, N/A: not available, N.E.: not evoked. Normal reference values are depicted in parentheses.

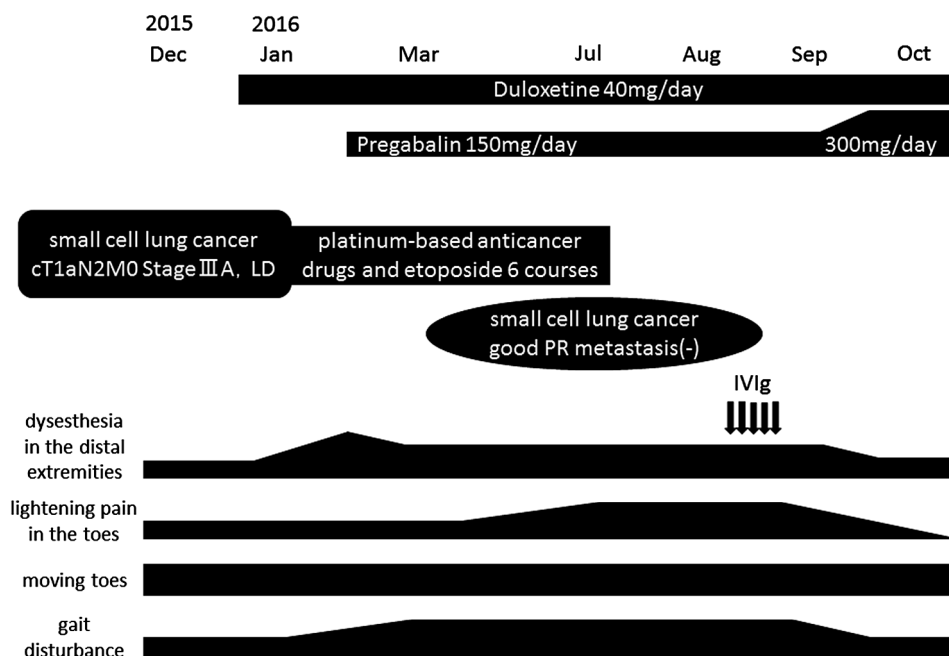


Fig. 3 Clinical course after hospital admission.

She was diagnosed with small cell lung cancer (cT1aN2M0 Stage IIIA, Limited Disease (LD)), based on the radiological and pathological findings. We started radical chemotherapy with platinum-based anticancer drugs and etoposide in February 2016, and confirmed good partial response (PR) in July. During chemotherapy, dysesthesia in the distal lower extremities and gait disturbance exacerbated. She started taking Duloxetine without improvement. On the other hand, Pregabalin improved dysesthesia in the distal lower extremities. In August, intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment improved ataxia and lightening pain in the toes.

(cT1aN2M0 Stage IIIA, Limited Disease (LD))と診断した。神経診察や神経伝導検査では、髄節性の感覚障害を示唆する所見が得られており、抗神経抗体陽性の所見と併せ、悪性腫瘍に伴う傍腫瘍性症候群による sensory neuropathy と考えた。また、感覚障害の他に、両足趾に疼痛を伴う不随意運動が見られ、PLMT に合致する所見であった。2016年1月より、プラチナ製剤とエトポシドによる根治的化学療法を開始した。加療中に、下肢末端の異常感覚と歩行障害が増悪した。デュロキセチン 40 mg/日を導入したが、改善に乏しく、プレガバリン 150 mg/日内服を開始したところ、下肢末端異常感覚のみ改善した。その間に遠隔転移なく、5月より予防的全脳照射を行い、7月には good partial response (PR) の判定で、化学療法を終了した。一方で、悪性腫瘍の治療による神経症状の改善はなく、下肢電撃痛が増悪した。8月より、免疫介在性ニューロパチーと考え、intravenous immunoglobulin (IVIg) 療法による追加治療を施行したところ、失調症状の改善が得られ、治療前には歩行時に介助が必要であったが、治療後にはふらつきは残存するものの、介助不要となった。また、電撃痛も改善傾向となった。更に、プレガバリンを 300 mg/日まで増量したところ、下肢末端異常感覚の改善も得られた。しかしながら、両下肢不随意運動に関しては、治療後にも変化を認めなかった (Fig. 3)。

## 考 察

傍腫瘍性神経症候群とは、腫瘍と神経組織に共通の抗原に対する自己免疫的機序によって生じる神経症状を示し<sup>2)</sup>、Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetworkが臨床診断基準を提唱している<sup>3)</sup>。本例は、小細胞肺癌診断の約2か月前に sensory neuropathy による神経症状が出現し、抗 Hu 抗体陽性も確認され、傍腫瘍性神経症候群として典型例と考えるが、PLMT を認めた点が特徴であった。尚、針筋電図で認めた軽度の神経原性変化については、傍腫瘍性症候群による subclinical な運動神経障害を反映した所見である可能性を考えた。

PLMT は、1971年に Spillane ら<sup>1)</sup>によって、片側もしくは両側の足または下腿に疼痛を有し、足趾の不随意運動を伴う6症例として報告された。その後、2012年に Hassan ら<sup>4)</sup>によって、PLMT 症例 76 例の検討が成され、その特徴として、女性に多く (66%)、発症年齢は 24 歳から 86 歳と幅広いものとされた。片側性発症であっても、最終的には 58% の症例で症状が両側に及んだ。また、5% の症例では疼痛を欠いていた。原因として、特発性 42%、末梢神経障害 28%、外傷後 11%、神経根症 11%、単神経障害 4% で、その他に薬剤 (神経遮断薬・抗不安薬) の中止、処置後 (硬膜外注射・ミエログラフィー・足趾の手術) が挙げられていた。16% に悪性腫瘍の既往があったが、傍腫瘍性症候群の発症に関しては検討

されていなかった。治療として、ガバペンチン、アミトリプチン、プレガバリン、デュロキセチンなどの内服薬や脛骨神経ブロック、硬膜外ステロイド注射といった局所療法、その他の理学療法などが行われていた。全体の33%で、疼痛または不随意運動への効果を認めたとされ、奏功した治療として、上記内服薬や硬膜外ステロイド注射などが挙げられているが、確立した治療法とはなっていない。

PLMTの病態生理については不明な点が多いが、Nathan<sup>5)</sup>は責任病巣として末梢神経、後根神経節、馬尾を挙げ、同部位の病変によって発生するインパルスが、ある経路では中枢に痛みを伝達し、別の経路では脊髄介在ニューロンを介して前角細胞を興奮させ、不随意運動を生ずるといった仮説を立てている。

また、交感神経ブロックが症状の改善に有効であったとする報告<sup>1)6)7)</sup>が散見され、交感神経系の病態への関与を示唆している。その他に、佐橋ら<sup>8)</sup>は、マイクロニューログラフィーを用いて、PLMTを呈した62歳女性例の筋交感神経活動を記録し、その頻度や振幅が、不随意運動に伴う長趾伸筋の表面筋電図活動と比較的よく同期して増加することを示した。また、Valsalva 負荷を行ったところ、不随意運動や筋交感神経活動の頻度が著明に増加したとしている。

更に、睡眠や精神緊張による不随意運動の減少やハロペリドール、ジアゼパムの軽度有効性から、線条体を中心とした錐体外路系の病態への関与が疑われ、PLMTの修飾・間接因子として、中枢神経要因も考慮されている<sup>7)8)</sup>。

前述の通り、複数の系統がPLMTに関与している可能性があると考えられているが、本例では交感神経系や中枢神経系の障害は明らかでない。基礎疾患に腰部脊柱管狭窄症があり、同疾患でもPLMTを来しうるとされる。しかし、2か月の経過で亜急性に歩行障害、四肢異常感覚が進行したという臨床経過は、傍腫瘍性症候群による末梢神経障害に合致するものであり、同症候と共にPLMTが出現したことから、小細胞肺癌に合併したsensory neuropathyによる症状であったと考えられる。また、IVIg療法が奏功した点も、上記を支持するものである。

PLMTを来しうる疾患は多岐に渡るが、本例と同様に傍腫瘍性神経症候群に伴った例は、検索した範囲では見つからなかった。本疾患の重要な鑑別として、Sjögren症候群に伴うataxic neuropathyが挙げられ<sup>9)</sup>、同様に自己免疫性の機序で後根神経節が障害されて発症する。同疾患に関しては、Alvarezら<sup>10)</sup>がPLMTを伴った3例を報告しており、本疾患でも同様の症候を来しうると推察される。

本例では、IVIg療法により、neuropathyに伴う失調症状に加えて、PLMTによる疼痛の改善が得られ、原疾患の治療がPLMTに対して効果を示す可能性が示唆された。また、疼痛の改善と乖離して、治療後に不随意運動には変化が見られなかった点も特徴であった。一般的に、不随意運動と疼痛の強度は相関するが<sup>11)</sup>、治療効果に乖離が見られることもあるとされる<sup>4)</sup>。このような特徴からも、多様な病態機序の関与が疑われる。

本報告の要旨は、第221回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：神経伝導検査の正常値についてご教示いただいた帝京大学神経内科 園生 雅弘 先生に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Spillane JD, Nathan PW, Kelly RE, et al. Painful legs and moving toes. *Brain* 1971;94:541-546.
- 2) 林 祐一, 犬塚 貫. 傍腫瘍性神経症候群と自己抗体. *Brain Nerve* 2013;65:385-393.
- 3) Glaus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 4) Hassan A, Mateen FJ, Coon EA, et al. Painful legs and moving toes syndrome: a 76-Patient Case Series. *Arch Neurol* 2012;69:1032-1038.
- 5) Nathan PW. Painful legs and moving toes: evidence on the site of the lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;41:934-939.
- 6) Dressler D, Thompson PD, Gledhill RF, et al. The syndrome of painful legs and moving toes. *Mov Disord* 1994;9:13-21.
- 7) 岡本 進, 武上俊彦, 間野忠明. 足指の特異な不随意運動と足部の不快感を主張する症例. *臨床神経* 1974;14:829-833.
- 8) 佐橋 功, 土屋一郎, 岩瀬 敏ら. "Painful legs and moving toes"の足指不随意運動の発現機序. *臨床神経* 1989;29:849-853.
- 9) Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
- 10) Alvarez MV, Driver-Dunckley EE, Caviness JN, et al. Case series of painful legs and moving toes: clinical and electrophysiologic observations. *Mov Disord* 2008;14:2062-2066.
- 11) Miyakawa T, Yoshimoto M, Takebayashi T, et al. Case reports: painful limbs/moving extremities: report of two cases. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3419-3425.

**Abstract****Anti-Hu antibody positive sensory neuropathy causing painful legs and moving toes (PLMT)  
in a 75-year-old female with small cell lung cancer (SCLC)**

Yuki Tsujimoto, M.D.<sup>1)</sup>, Akihito Hao, M.D.<sup>1)3)</sup>, Tatsuya Sato, M.D.<sup>1)</sup>, Takuto Hideyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Hideki Shibuya, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Yasushi Shiio, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tokyo Teishin Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Teishin Hospital

<sup>3)</sup>Present address: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

The case is a 75-year-old female. She had dysesthesia in the distal extremities and truncal ataxia, and they had progressed in two months. Neurological examination revealed the findings of segmental dysesthesia in the distal extremities, impaired deep sensations in the trunk and four limbs, and painful legs and moving toes (PLMT). After workup, she was diagnosed with small cell lung cancer and her blood sample was positive for anti-Hu antibody. We concluded that her neurological symptoms were attributable to sensory neuropathy associated with paraneoplastic syndrome. No cases with PLMT caused by paraneoplastic syndrome have been reported so far. She had chemotherapy to lung cancer and Duloxetine without improvement of PLMT. On the other hand, intravenous immunoglobulin treatment improved lightening pain in the toes without improvement of moving toes.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:677-681)

**Key words:** small cell lung cancer (SCLC), paraneoplastic syndrome, anti-Hu antibody, painful legs and moving toes (PLMT)

---