

慢性炎症性脱髄性多発神経炎を合併した小細胞肺癌の1例

福永 直人¹⁾ 島田 直¹⁾ 吉田 智則¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾
 宮 恵子¹⁾ 長田 淳一¹⁾ 河野 徹也²⁾ 野寺 裕之³⁾

- 1) 徳島赤十字病院 総合診療科
 2) 横浜市立みなと赤十字病院 ぜん息・アレルギー科
 3) 徳島大学病院 神経内科

要 旨

症例は60歳代，男性．40歳より糖尿病に罹患し，7ヶ月前よりインスリン治療を開始した．2ヶ月後より歩行困難が出現し，四肢のしびれ，脱力が進行した．臨床経過，深部腱反射の消失，著明な神経伝導速度の遅延，髄液所見などから慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP）と診断され，免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin:IVIG）を受けたが，症状の改善はわずかに一時的に見られたのみであった．その後，肺炎をきたして当院に入院したが，胸部CTで肺門部に腫瘍が認められ，肺癌による閉塞性肺炎が疑われた．気管支鏡下喀痰細胞診を施行し，小細胞肺癌（small-cell lung carcinoma:SCLC）と診断した．化学療法，放射線治療で腫瘍は縮小したが，神経症状の改善は確認できないまま2ヶ月後に死亡した．小細胞肺癌の傍腫瘍性神経症候群として慢性炎症性脱髄性多発神経炎を合併した可能性が示唆された．

キーワード：小細胞肺癌，慢性炎症性脱髄性多発神経炎，糖尿病，傍腫瘍性神経症候群

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP）は，末梢神経に散在性，もしくはびまん性に脱髄が生じ，左右対称性の筋力低下や感覚障害を呈する疾患である^{1),2)}．一方，悪性腫瘍患者には，腫瘍の直接浸潤や転移，化学療法などの副作用以外の神経障害をきたす場合があり，傍腫瘍性神経症候群という³⁾．今回，我々は，糖尿病の経過中に急速に四肢のしびれ・脱力が進行してCIDPと診断され，小細胞肺癌（small-cell lung carcinoma:SCLC）の傍腫瘍性神経症候群である可能性が示唆された症例を経験したので報告する．

症 例

患 者：60歳代，男性．

主 訴：呼吸困難，四肢脱力

既往歴：40歳代より糖尿病，65歳 胃潰瘍

現病歴：糖尿病のため近医で経口薬治療を続けていた

が，血糖コントロールは不良であった．2006年10月，味覚障害，食欲低下が出現し，当院を受診した．血糖コントロール不良（随時血糖300～400mg/dl，HbA_{1c} 11%）のため，インスリン治療が開始された．数年来，軽度の下肢冷感・しびれがあり，深部腱反射も減弱していたが，この時には歩行可能で，血糖コントロールとともに食欲などの全身症状も改善した．

その後，近医で治療を継続していたが，2007年1月より下肢脱力が出現し，歩行困難となった．2月には両下肢遠位からのしびれ，温痛覚低下が強くなり，上下肢脱力・運動失調が急速に進行し，歩行不能となった．糖尿病性神経障害の症状・経過として典型的でなく，神経内科を紹介・受診した．一連の症状，経過に加え，深部腱反射の消失，著明な神経伝導速度の遅延・SNAPの消失，髄液蛋白・IgGの軽度上昇などが認められたことから，CIDPと診断された（表1）．近医で免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin:IVIG）を2クール受け，わずかに運動障害の改善が認められたが，効果は一時的であった．その後，さらに排尿障害，嚥下障害も加わり，ほとんど寝たきりの状態になった．2007年5月より発熱が出

表1 CIDPの診断根拠

1. 急速な四肢脱力・しびれの進行，四肢腱反射の消失
2. 髄液検査所見（2007年2月） 細胞数13/3，蛋白59mg/dl，IgG 9.95mg/dl （軽度の蛋白細胞乖離あり）
3. 運動神経伝導速度の著明な遅延・SNAPの消失 （2007年2月） 右正中神経：38.5m/s（wrist～elbow） 44.4m/s（elbow～axilla） 右尺骨神経：46.2m/s（wrist～below elbow） 38.2m/s（below elbow～above elbow） 右脛骨神経：29.4m/s*（ankle～poplitear fossa） （*2006年10月の当院入院時には33.3m/s）

現し，近医で肺炎の治療を開始されたが改善なく，重症肺炎の診断で当院に緊急入院した。

生活歴：喫煙 20～30本を45年間，飲酒習慣なし。

入院時現症：意識は清明。身長170cm，体重56kg，BMI 19.4kg/m²。体温36.5℃，脈拍104回/分，血圧167/88 mmHg，SpO₂ 94%。瞳孔は正円で不同なく，対光反射は正常であった。頸部リンパ節には触知せず。胸部

では両側に湿性ラ音が聴取された。腹部は平坦・軟で，圧痛なし。神経学的所見では，両上下肢とも脱力が著明で，上肢の挙上，歩行とも不能であった。握力は両側とも0 kgで，下肢遠位では筋萎縮が認められた。右手・両下肢にしびれがあり，深部感覚・温痛覚も障害されていた（足関節，膝，臀部）。深部反射は上下肢とも消失しており，病的反射は陰性であった。

検査成績：表2に主要検査成績を示す。タンパク尿，貧血があり，血液化学では低Na血症，CRP上昇が認められた。血糖コントロールはHbA_{1c} 5.7%とインスリン治療の継続により改善していた。腫瘍マーカーではCEAが軽度上昇していたが，NSE，ProGRPなどは正常範囲であった。

胸部XPでは右下肺野に広範な浸潤影があり，胸部CTにて右肺門部から縦隔リンパ節を一塊とする巨大な腫瘍が認められた（図1）。右中間幹は腫瘍ではほぼ閉塞し，胸水貯留も認められ，肺癌による閉塞性肺炎と考えられた。

気管支鏡検査では，気管には膜様部に粘膜浸潤した腫瘍による隆起があり，表面は血管増生が見られた。右主気管支には腫瘍の直接浸潤があり，中間幹は腫瘍によりピンホール状に狭窄していた（図2）。

入院後経過：肺癌による閉塞性肺炎が疑われ，抗生剤

表2 入院時検査成績

1. 検尿		Alb	2.8 g/dl
protein	(-)	BUN	10 mg/dl
glucose	(±)	Cre	0.39 mg/dl
ketone body	(1+)	Na	129 mEq/l
		K	4.8 mEq/l
2. 末梢血 d		Cl	90 mEq/l
Hb	9.1 g/dl	CRP	11.2 mg/dl
RBC	306×10 ⁴ /μl	PG	193 mg/dl
WBC	6,980 /μl	HbA _{1c}	5.7 %
neu	88.3 %		
lym	7.1 %	5. 腫瘍マーカー	
		CEA	11.1 ng/dl
3. 血液凝固		ProGRP	19.9 pg/ml
PT	13.4 sec	CYFRA	3.9 ng/ml
Fib	587 mg/dl	NSE	10.8 ng/ml
4. 血液化学		6. 動脈血ガス分析	
T-bil	0.5 mg/dl	pH	7.427
AST	18 U/l	PaO ₂	63.7 mmHg
ALT	12 U/l	PaCO ₂	47.5 mmHg
LDH	170 U/l	HCO ₃ ⁻	30.6 mmol/l
γ GTP	15 U/l	BE	5.6 mmol/l
CK	98 U/l		

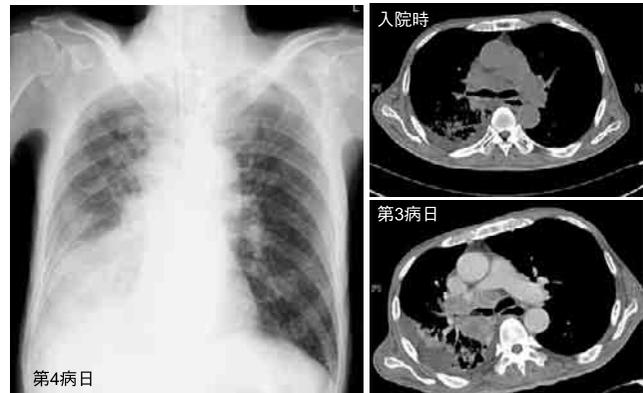


図1 胸部XP・CT所見

の投与を開始した。翌日には酸素飽和度が急速に低下し，CTにて腫瘍増大と喀痰による右主気管支の完全閉塞が認められた。気管内挿管を行い，人工呼吸器を装着した。この時に気管支鏡下に採取した喀痰細胞診からSCLCと診断した（図2）。頭部CTでは，左小脳上部に9 mm，右頭頂葉に7 mmの転移巣が認められた（図3）。

直ちに放射線治療を開始し，SCLCとの診断確定後

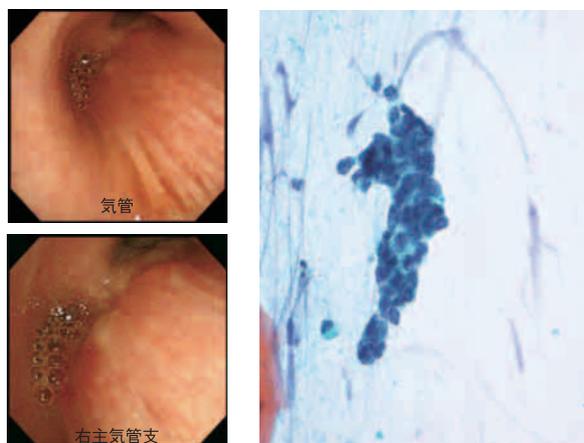


図2 気管支鏡検査・吸引喀痰細胞診所見

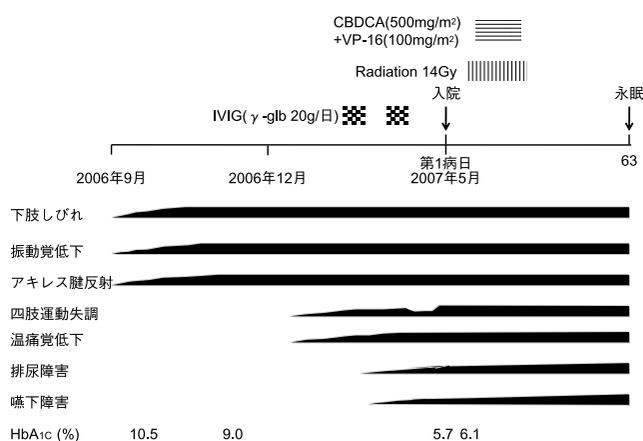


図4 臨床経過図

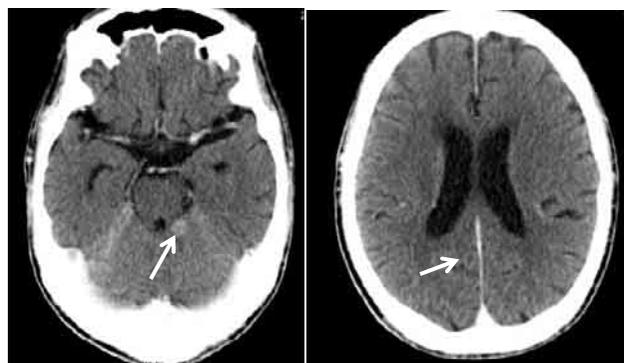


図3 頭部CT所見

にはCBDCA (AUC=4, day 1)+VP-16 (100mg/m², day 1~3)による化学療法を行った。しかし、骨髄抑制が出現し、放射線治療は計14Gyで中止した。胸部CTにて腫瘍縮小が認められたため、一旦、抜管したが、喀痰の排出ができなため、再挿管となり、その後、気管切開を施行した。化学療法1コース終了時に腫瘍縮小効果についてはpartial response (PR)と判定されたが、骨髄抑制に加えて腎障害、MRSA肺炎、敗血症を併発し、化学療法は中断せざるを得なかった。神経症状については、入院時すでに寝たきりの状態であり、改善の有無は確認できないまま全身状態が次第に悪化し、入院2ヶ月後に死亡退院した(図4)。

考 察

糖尿病の経過中、急速に四肢の脱力が進行し、慢性

炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP) と診断された後に小細胞肺癌 (small-cell lung carcinoma : SCLC) であることが判明した稀な1例を報告した。本例は糖尿病罹病期間が長く、糖尿病神経障害を合併していたと見られるが、上肢におよぶ急速な脱力の進行、著明な神経伝導速度の遅延や髄液蛋白の軽度増加などからCIDPと診断された。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 2クールが行われたが、効果は乏しく、その後まもなくSCLCであることが判明した。全経過を振り返ってみれば、腫瘍の増大に先行、平行するように神経症状が進行しており(図4)、SCLCの腫瘍随伴神経症候群としてCIDPをきたした可能性が示唆された。

CIDPは末梢神経に散在性もしくはびまん性に脱髄が生じ、左右対称性の筋力低下や感覚障害を呈する疾患で、demyelinating neuropathyの範疇に包括されている^{1), 2)}。多くは再発や寛緩を繰り返して慢性の経過をたどり、症状のピークを8週以降に認める点はGuillain-Barre症候群と異なるが、脳脊髄液中の蛋白細胞解離や電気生理学的検査の脱髄所見は類似している。診断は症状、他の原因の除外、ERG所見などにもとづいて行われるが、神経生検による脱髄所見の確認や、血管炎など他疾患の除外を要する場合もある。詳細な発生機序は不明だが免疫系の活性化の関与が推定されており、治療にはステロイド療法、IVIGや血漿交換などが行われる^{1), 2), 4)}。

一方、担癌患者には種々の随伴症状が見られる場合があるが、腫瘍の直接浸潤や転移、化学療法や放射線

治療の副作用，栄養障害などが無い状況で，腫瘍発見に先立って亜急性に中枢性や末梢性神経障害を呈する疾患群を傍腫瘍性神経症候群という³⁾。多くの場合，腫瘍細胞と神経細胞に共通な蛋白に対する自己抗体が血中・髄液中に検出されることから，腫瘍細胞に発現する抗原がリンパ球を賦活化し，腫瘍細胞と共通の抗原を持つ神経細胞が自己抗体により障害されることで一連の症状が出現すると推測されている。自己抗体と原因となる悪性腫瘍の間には一定の相関が認められている。傍腫瘍性神経症候群は腫瘍発見に先行して出現することが多く，腫瘍マーカーとしての意義も考えられている^{5), 6)}。

傍腫瘍性神経症候群をきたす腫瘍としては，SCLCの頻度が最も多く，臨床型としては，Lambert-Eaton筋無力症候群，傍腫瘍性小脳変性症，傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー，傍腫瘍性オプソクローヌス・ミオクローヌス，傍腫瘍性網膜変性症，傍腫瘍性stiff-man症候群などが挙げられる^{5), 6)}。傍腫瘍性脳脊髄炎と感覚性ニューロパチーは，Hensonらの肺癌を背景とした脳脊髄炎では高頻度に感覚性ニューロパチーが認められるという報告に端をなし⁷⁾，共通の病態基盤を持つ傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性ニューロパチーという概念でとらえられるようになった⁸⁾。本邦では傍腫瘍性神経症候群のうち感覚性ニューロパチーが34%を占め，背景となる腫瘍としてはSCLCが28%と最も多く，本例では検討できなかったが，多くの症例で抗Hu抗体が陽性であるという^{9), 10)}。傍腫瘍性感覚性ニューロパチーでは，四肢の深部感覚優位の高度感覚障害で始まることが多く，その後，辺縁脳炎や小脳炎，脳幹脳炎の病型に移行したり，筋萎縮が目立つ運動性ニューロン病様の病態やdemyelinating neuropathyを呈することもある^{5), 6)}。

CIDPは傍腫瘍性神経症候群としても生じることがあり，特に，monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)の5%にpolyneuropathyが出現し，その約半数はCIDPかその類似像を呈するという¹¹⁾。しかし，それ以外の腫瘍性疾患で傍腫瘍性神経症候群としてCIDPをきたすことは稀で，SCLCではわずか2例しか報告されていない^{3), 4)}。本例のように糖尿病患者ではCIDPの合併頻度が高いと報告されているが¹²⁾，糖尿病性末梢神経障害との主な鑑別点は本例で認められた運動神経主体の神経障害の存在である。

本例では既往にコントロール不良の糖尿病があり，糖尿病性末梢神経障害をすでに有していたことは否めないが，①糖尿病合併症では通常，考えられない急速な運動神経障害の進行，②著明な神経伝導速度の遅延と短期間での悪化，③IVIGへの不応，④SCLCの進展と神経症状悪化の同期性などから，本例に出現した一連の神経症状は傍腫瘍性神経症候群としてのCIDPであった可能性を考慮すべきと思われる。化学療法と放射線療法の併用により腫瘍縮効果は得られたが，入院時に神経機能はすでに高度に障害されており，また，不動性筋萎縮や全身状態の悪化のために神経学的改善の有無について判断できる状況にはなかった。ただ，神経生検や電気生理検査など何らかの客観的手法により神経障害の程度を定量的に確認できていれば，傍腫瘍神経症候群としてのCIDPである可能性をより高く証明できたかもしれない。

結 語

糖尿病の経過中に小細胞肺癌の傍腫瘍性神経症候群である可能性が示唆された慢性炎症性脱髄性多発神経炎を発症した稀な1例を報告した。末梢神経障害を有する糖尿病患者は多いが，非典型的な神経症状や経過を示す場合には，慎重に原因を精査する必要がある。

文 献

- 1) Berger AR, Bradley WG, Brannagan TH et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 8:282-284, 2003
- 2) 小鷹昌明, 結城伸泰: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP). *内科* 97:1274-1275, 2006
- 3) Rudnick SA, Dalmau J: Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 218:598-603, 2005
- 4) Sternbach MS, Fawcett S, Wolsley M et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Transfus Sci* 17:415-422, 1996
- 5) 田中正美, 田中恵子: 傍腫瘍性脳脊髄炎/感覚性

- ニューロパチー. 日本臨床別冊 免疫症候群 (上), 68-72, 2000
- 6) 田中恵子, 田中正美: 肺癌における傍腫瘍性神経症候群の発生機序. 臨床医 25: 1564-1567, 1999
- 7) Henson RA, Hoffmann HL, Urich H: Encephalomyelitis with carcinoma. Brain 88: 449-464, 1965
- 8) 朝比奈正人, 服部孝道: 傍腫瘍性感覚性ニューロパチー. 日本臨床 領域別症候群 29: 333-336, 2000
- 9) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. Medicine (Baltimore) 71: 59-72, 1992
- 10) Molinuevo JL, Graus F, Serrano C et al: Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. Ann Neurol 44: 976-980, 1998
- 11) 斎藤豊和: 血漿蛋白の異常. 日本臨床別冊 神経症候群IV 29: 227-231, 2000
- 12) Stewart JD, McKelvey R, Durcan L et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. J Neurol Sci 142: 59-64, 1996

A Case of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Associated with Small-cell Lung Carcinoma

Naoto FUKUNAGA¹⁾, Sunao SHIMADA¹⁾, Tomonori YOSHIDA¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾, Tetsuya KAWANO²⁾, Hiroyuki NODERA³⁾

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Asthma and Allergy, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

3) Department of Neurology, Tokushima University Hospital

A 60-year-old man with a 20-year history of diabetes mellitus, had difficulty in walking and gradually felt numbness and weakness of muscles two months ago. Just Seven months before, insulin therapy was initiated. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) was diagnosed at university hospital due to clinical course, loss of deep tendon reflex, delay of nerve conduct velocity and CSF findings. Gammaglobulins were administered intravenously, and the symptoms improved slightly. After that he had the severe pneumonia and was admitted to our hospital. Chest computed tomography on admission revealed the mass at the hilum of lung. Bronchoscopic cytology showed small-cell lung carcinoma (SCLC). The chemotherapy and radiotherapy made the mass smaller, but the neuropathy did not get better. General condition worsened gradually and he died two months later. We diagnosed CIDP associated with SCLC.

Key words: small-cell lung carcinoma, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, diabetes mellitus, paraneoplastic syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14: 112-116, 2009
