

●症 例

慢性偽性腸閉塞を契機に発見された限局型小細胞肺癌の1例

三船 大樹* 塚田 裕子** 細井 牧 岡島 正明 横山 晶

要旨：症例は53歳女性。嘔吐、便秘を主訴として、近医に腸閉塞の診断で入院した。上下部消化管内視鏡検査など精査を行ったが原因不明であった。胸部X線・CTで左肺門および縦隔リンパ節の腫大を認めた。腫瘍マーカーはProGRPが軽度上昇しており、小細胞肺癌が疑われ、肺病変および原因不明の腸閉塞の精査・加療のため、当院へ転院した。経気管支穿刺吸引細胞診で小細胞肺癌と診断された。腸閉塞は試験開腹でも器質的異常を認めなかったことから、傍腫瘍性神経症候群の1つである慢性偽性腸閉塞と判断した。化学放射線療法を施行したところ腫瘍は完全寛解となり、腹部症状も著明に改善した。後に血清抗Hu抗体が陽性と判明した。慢性偽性腸閉塞を合併する小細胞肺癌は稀であり、腹部症状が改善し良好な治療効果が得られた貴重な症例であったため報告する。

キーワード：小細胞肺癌, 傍腫瘍性神経症候群, 慢性偽性腸閉塞, 抗Hu抗体

Small cell lung cancer, Paraneoplastic neurological syndrome,
Chronic intestinal pseudo-obstruction, Anti-Hu antibody

緒 言

慢性偽性腸閉塞(Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction; CIPO)は、消化管の機能不全により慢性的腸閉塞症状を呈するものの、器質的な閉塞機転は存在しない病態を示す¹⁾。傍腫瘍性神経症候群(Paraneoplastic Neurological Syndrome; PNS)の1つとして発症することが知られている。今回、著者らは、限局型小細胞肺癌に合併し、肺癌に対する化学放射線療法の奏効後に、慢性偽性腸閉塞も軽快した症例を経験したので若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

症例：52歳、女性。

主訴：嘔吐、便秘。

既往歴：23歳時に卵巣嚢腫にて腫瘍摘出術。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：主婦。

喫煙歴：20歳から52歳まで40本/日。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：平成19年11月頃より嘔気、腹部膨満が出現した。前医にて下剤、整腸剤などを処方されたが改善な

く、食後の嘔吐もみられるようになった。上下部消化管内視鏡、腹部・骨盤部CT検査で器質的異常は指摘されなかったが経口摂取困難となり、平成20年1月に前医へ入院した。開腹歴があるため癒着性イレウスを疑い、絶食・補液などの保存的治療を行い一時改善したが、経口摂取再開後もまもなく症状が再燃した。一方、同院入院時の胸部X線で左肺門腫大を指摘され、胸部CTを施行したところ左肺門および縦隔リンパ節の腫大を認めた。腫瘍マーカーではProGRPが108pg/mlと軽度上昇していた。同年2月4日、小細胞肺癌が疑われ、肺病変および腸閉塞の精査加療目的に当科を紹介され転院となった。

身体所見：身長161cm、体重43.6kg。意識清明、血圧120/70mmHg、脈拍80/分、体温36.6℃、結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音正常。心雑音聴取せず。腹部は腸蠕動音低下、膨満著明だが圧痛なく腫瘍も触知せず。下腿浮腫なし。神経学的所見では、脳神経系・運動系・感覚系・反射系には明らかな異常を認めず。起立性低血圧、発汗異常、排尿障害などの自律神経障害は認めず。

入院時検査所見(Table 1)：CRPの軽度上昇を認めるほか、血算、生化学検査ともに異常所見なく、腫瘍マーカーではNSE 27.4ng/ml、ProGRP 117pg/mlと高値であった。

胸部単純X線写真(Fig. 1a)：肺野には異常を認めず、左肺門部の腫大を認めた。

腹部単純X線写真(Fig. 1b)：小腸、大腸の著明な拡張

新潟県立がんセンター新潟病院内科

〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通1番町754番地

*現 新潟大学医歯学総合病院第二内科

**現 在宅ケアクリニック川岸町

(受付日平成21年10月13日)

Table 1 Laboratory data on admission to our hospital

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	6,800/ μ l	TP	7.2 g/dl	CEA	4.1 ng/ml
Neu	53.6%	Alb	4.2 g/dl	SCC	0.7 ng/ml
Lym	4.3%	ALP	297 IU/l	NSE	27.4 ng/ml
Mo	7.8%	AST	22 IU/l	ProGRP	117 pg/ml
Eo	4.3%	ALT	16 IU/l		
Ba	1.0%	γ -GTP	44 IU/l	Antineuronal antibody	
RBC	413×10^4 / μ l	LDH	188 IU/l	Anti-Hu	(+)
Hb	13.0 g/dl	BUN	6 mg/dl	Anti-Yo	(-)
Ht	36.9%	Cre	0.57 mg/dl	Anti-Ri	(-)
Plt	42.9×10^4 / μ l	Na	137 mEq/l	Anti-CV2	(-)
		K	4.3 mEq/l	Anti-amphiphysin	(-)
Serology		Cl	101 mEq/l	Anti-Ma-1	(-)
CRP	1.69 mg/dl			Anti-Ma-2	(-)

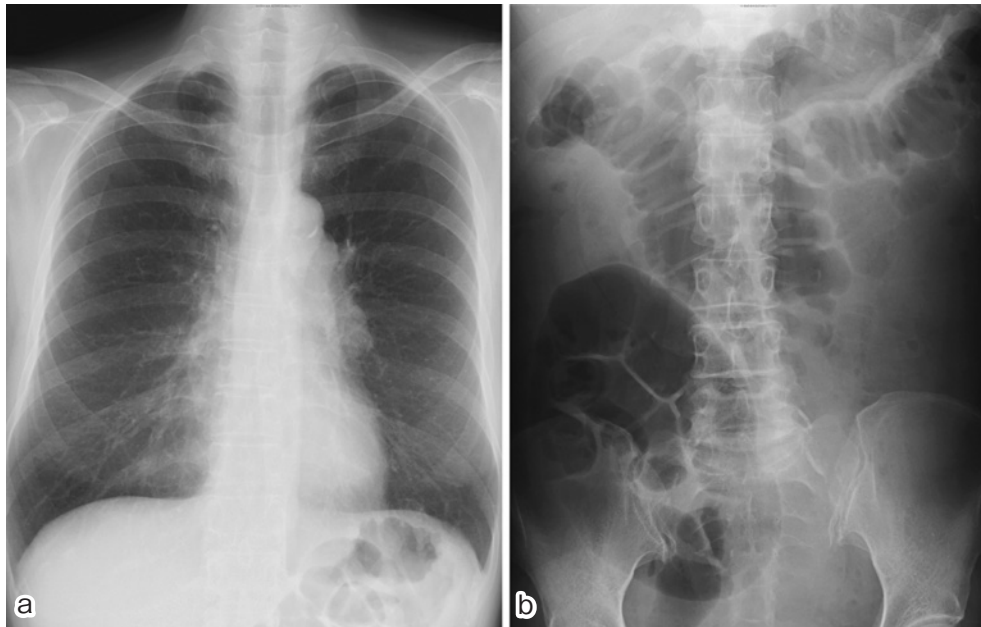


Fig. 1 a: A chest radiograph on admission showing left hilar swelling. b: A supine abdominal radiograph showing distended small bowel and colon loops.

張を認めた。

胸部 CT (Fig. 2) : 左肺門リンパ節の腫脹 (最大径 28 mm) と縦隔リンパ節の腫脹を認めた。肺野に異常影は認めなかった。

脳 MRI : 小脳を含め、異常所見は認めなかった。

臨床経過 : 気管支鏡検査では内視鏡所見に異常は認めなかったが、左上下幹分岐部からの経気管支穿刺吸引細胞診で、小細胞癌の病理診断を得た (Fig. 3)。肺野に明らかな腫瘍影は認めなかったが、原発巣は腫大した左肺門リンパ節と一塊となっているものと推定し、左小細胞肺癌と判断した。全身 CT、骨シンチグラフィ、脳 MRI で遠隔転移を示唆する所見は認めず、cT1bN2M0 Stage

IIIA、限局型と診断した。腸閉塞については試験開腹を行ったが、回腸末端に軽度の線維性癒着を認めるのみであった。腹水細胞診は陰性であった。癒着剥離後も腸閉塞は改善を認めなかったため、小細胞肺癌に伴う PNS として CIPO を発症したものと考えられた。後に血清より抗 Hu 抗体が検出された (Table 1)。

CIPO に対してメトクロプラミドやモサプリド、オクトレオチドなどの投与を行ったが、効果に乏しかった。モチリン受容体アゴニストとして消化管運動賦活作用をもつエリスロマイシンが腹部症状の軽減にある程度有効であったが、十分な経口摂取は困難であり、高カロリー輸液が必要であった。

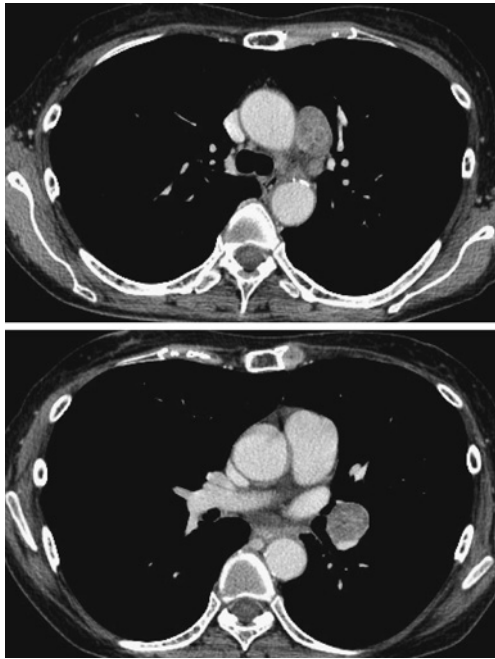


Fig. 2 A chest CT scan showing the swelling of the left hilar and mediastinal lymph nodes. No mass was seen in either lung field.

小細胞肺癌は限局型で抗腫瘍療法による根治が期待され、また CIPO が改善する可能性も考えられ、化学療法を行う方針とした。シスプラチン (CDDP) 80mg/m² day 1・エトポシド (ETP) 100mg/m² day1~3 による併用化学療法を施行した。腸閉塞症状は一過性に悪化した。その後著明に改善して2コース終了時には十分な経口摂取が可能となった。全身状態良好となったため、3コース時に胸部放射線療法 (加速多分割照射 1.5Gy×30fr, 計 45Gy) を同時併用した。CDDP+ETP 併用化学療法を計4コース施行し、完全寛解となり退院した。外来で予防的全脳照射を行い、以後、無治療で経過観察中であるが、治療後12カ月以上経過し、腸閉塞や肺癌の再発は認めていない。

考 察

今回著者らは、化学放射線療法が奏効した CIPO 合併限局型小細胞肺癌の1例を経験した。

CIPO は慢性的な消化管の機能障害により生じ、腸閉塞症状を呈する病態を示す。機械的腸閉塞にみられる閉塞機転は存在しない¹⁾。まれな疾患ではあるが、機械的腸閉塞を思わせる重篤な消化器症状を呈し、腸管不全の原因となる。亜急性、進行性の排便障害により発症し、腹部膨満を呈し、経口摂取困難となる。一般に治療抵抗性で腸管切除が必要となる例もある。特発性が多いとされるが、脳炎などの神経疾患、強皮症などの膠原病、さ

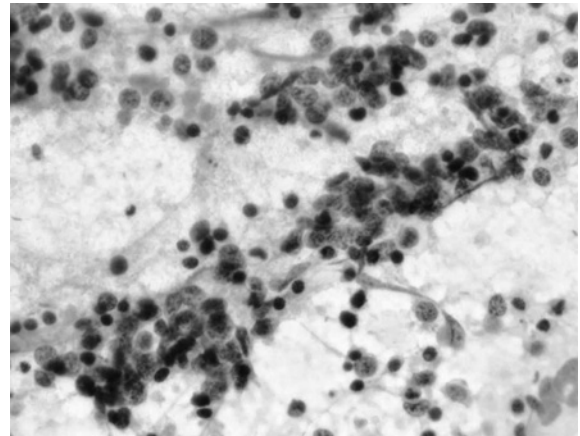


Fig. 3 Fine needle aspiration cytology revealing clusters of enlarged hyperchromatic cells admixed with apoptotic cells (Papanicolaou stain, ×400).

らに甲状腺機能低下症、糖尿病、アミロイドーシスなど、種々の疾患から二次性に発症することがあり、PNS も原因として挙げられている²⁾。

PNS は腫瘍の転移や直接浸潤によらない、腫瘍の遠隔効果により出現する神経症候群の総称である。神経組織の障害部位にみられるリンパ球浸潤、血液・髄液中に検出される腫瘍と神経組織の共通抗原 (onconeural antigen) に対する自己抗体、神経抗原に対する細胞障害性 T 細胞の存在から、腫瘍と神経系を同時に標的とする、なんらかの自己免疫的機序が発症を誘導すると考えられている³⁾。

CIPO 合併小細胞肺癌は、1970 年代にはじめて報告され⁴⁾、以後、病理組織所見の検討や小細胞肺癌に関連したニューロパチーの報告、抗神経抗体の発見を経て、本病態が PNS の1つであるとの見解に至った⁵⁾⁶⁾。

ヨーロッパを中心とした委員会 (Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork) より提唱された PNS の診断基準によると、CIPO は典型的 PNS とされており⁷⁾、神経学、消化管生理学の領域において広く認知された病態である。原因となる悪性腫瘍は小細胞肺癌のほか、肺腺癌、胸腺腫、リンパ腫、卵巣癌などで報告されている⁸⁾⁹⁾。小細胞肺癌で検出される抗神経抗体は、抗 Hu 抗体、抗 CV2 抗体などが報告されているが⁹⁾¹⁰⁾、本症例でも血清中に抗 Hu 抗体を認めた。Lee らは、CIPO 合併小細胞肺癌患者の9例中8例に抗 Hu 抗体を検出した (1例は未検査) と報告している⁹⁾。病理学的には Myenteric plexus に限局した炎症性ニューロパチーであり、高度のリンパ球・形質細胞浸潤、ならびに進行性の神経細胞変性が報告されている¹¹⁾。Myenteric plexus と腫瘍細胞の交叉抗原に対する自己免疫応答が、炎症性ニューロパチーを引き起こし、CIPO が発症すると考えられる。

CIPOなどの自律神経障害を引き起こすPNSでは、典型的には脳脊髄炎や小脳変性症、亜急性感覚性ニューロパチーなど、ほかのPNSと関連して発症することが多いとされているが¹⁰⁾、本症例では中枢神経や感覚神経などに明らかな異常は認めなかった。また起立性低血圧や膀胱直腸障害などの、その他の自律神経系の異常も認めなかった。通常、癌の発見に先行して発症することが多いが⁹⁾¹⁰⁾、再発時に発症する例も報告されている¹²⁾。PNSの病態機序は、神経抗体や細胞傷害性T細胞の関与についても不明な点が多く、いまだ未解明である。なぜ抗Hu抗体が証明されたPNSにおいても、神経障害部位・発症時期に個体差を認めるのか、病態機序の解明とともに、今後の検討が期待される。

CIPOの治療は、その他のPNS同様に抗腫瘍療法による迅速な抗原除去が、生命予後のみならず機能予後に対して最も重要と考えられる¹³⁾¹⁴⁾。しかし抗腫瘍療法のみにより腸管機能の改善が得られたとする報告は稀である。5HT-4 agonistであるシサプリド（現在販売中止）やモチリン受容体アゴニストのエリスロマイシン、ソマトスタチンアナログのオクトレオチドは、消化管運動賦活薬としてある程度は有効と報告されている¹¹⁾¹²⁾。PNSは自己免疫機序が推定されることから、副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン、血漿交換療法などの免疫療法が試みられているが、有効性は確立されていない¹⁵⁾。本症例では抗腫瘍療法で改善がみられなければ免疫療法を考慮することとしたが、抗腫瘍療法のみで改善したため免疫療法は実施しなかった。

報告では腹部症状の出現から診断までの期間が1年以上の症例が多いが⁹⁾、本症例は発症から治療開始までが約3カ月と比較的早期であった。そのため栄養状態も保たれており、また腹部症状以外に化学療法実施に支障を来すような神経障害は認めなかったことから、神経細胞が不可逆的な変性を来す前に十分な抗腫瘍療法を実施できたことが、神経症状が改善した最大の要因と考えられた。

なお、本論文の要旨は第152回日本肺癌学会関東部会で発表した。

謝辞：本例の診断において、ご指導ならびに抗神経抗体の検索をして頂いた新潟大学脳研究所神経内科の河内泉先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Alexandra A, Lucia F, Laura C, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J of Gastroenterol* 2008; 14: 2953—2961.
- 2) Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifesta-

tions, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 440—452.

- 3) Honnorat J, Anoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22—31.
- 4) Ahmed MN, Carpenter S. Autonomic neuropathy and carcinoma of the lung. *Can Med Assoc J* 1975; 113: 410—412.
- 5) Schuffler MD, Baird HW, Fleming CR, et al. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1983; 98: 129—134.
- 6) Kiers L, Altermatt HJ, Lennon VA. Paraneoplastic anti-neuronal nuclear IgG autoantibodies (type I) localize antigen in small cell lung carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1209—1216.
- 7) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140.
- 8) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, et al. Development of Issacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody—associated limbic encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 275: 185—187.
- 9) Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 373—379.
- 10) Lorusso L, Hart IK, Ferrari D, et al. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmunity Rev* 2007; 6: 162—168.
- 11) De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterolgy* 2004; 126: 1872—1883.
- 12) Sorhaug S, Steinshamn SL, Waldum HL. Octreotide treatment for paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction complication SCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 137—140.
- 13) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682—690.
- 14) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138—1148.
- 15) Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neuro-*

surg Psychiatry 2000 ; 68 : 479—482.

Abstract

**Chronic intestinal pseudo-obstruction as a paraneoplastic presentation
of limited-stage small cell lung cancer**

Daiki Mifune, Hiroko Tsukada, Maki Hosoi, Masaaki Okajima and Akira Yokoyama
Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital

A 53-year-old woman with chief complaints of vomiting and constipation was given a diagnosis of ileus and admitted to a local hospital. The origin of the ileus was unknown despite intensive examinations. However, her chest X-ray film and CT showed left hilar and mediastinal lymphadenopathy. Her pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) levels were elevated. After transfer to our hospital, the diagnosis of small cell lung cancer (SCLC) was confirmed by transbronchial aspiration cytology. Since no cause of ileus was found on laparotomy, her symptoms were considered to indicate chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO), a manifestation of paraneoplastic neurological syndrome. Serum anti-Hu antibody testing was positive. Chemoradiotherapy induced complete remission and her abdominal symptoms markedly improved. This is a very rare case of CIPO accompanied with SCLC, which improved after immediate anti-tumor therapy for lung cancer.