

●症 例

腫瘍関連網膜症を契機に発見された小細胞肺癌の1例

齋藤 良太 柳谷 典子 堀池 篤 宝来 威 西尾 誠人

要旨：症例は52歳，男性．視力低下を主訴に前医眼科を受診した．進行性の視力低下，多局所網膜電図での網膜全体にわたる著しい電位の低下を両眼に認め，腫瘍関連網膜症が疑われたため，全身検索を行った．胸部CTで右肺S⁶に腫瘤影を認め，気管支鏡検査で小細胞肺癌と診断された．また抗リカバリン抗体が陽性であり，腫瘍関連網膜症の診断が確定した．小細胞肺癌に対し，化学療法を施行したが効果なく，視機能の改善も得られないまま，原疾患悪化のため死亡した．腫瘍関連網膜症を契機に発見された小細胞肺癌の1例を経験したので報告する．

キーワード：小細胞肺癌，腫瘍関連網膜症，抗リカバリン抗体

small cell lung cancer, cancer-associated retinopathy, antirecoverin antibody

緒 言

腫瘍を有する患者において，中枢神経に直接浸潤や転移を伴うことなくさまざまな神経症状を呈することがあり，腫瘍随伴神経症と呼ぶ．そのなかで腫瘍によって産生された自己抗体が網膜を障害し，視機能障害をきたすものを腫瘍関連網膜症（cancer-associated retinopathy：CAR）と呼ぶ．CARを引き起こす原因腫瘍としては，肺癌，特に小細胞肺癌が最も多く，次いで消化器系（胃癌），婦人科系（子宮癌）などの報告が多い¹⁾．今回我々はCARに伴う視力低下を契機に発見された小細胞肺癌の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：52歳，男性．

主訴：両眼視力低下．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．網膜色素変性症なし．

喫煙歴：20本/日×31年．

現病歴：2009年12月より両眼の視力低下を自覚し，2010年3月に前医眼科を受診した．視力検査では右0.07（0.09），左0.02（0.07）と進行性の視力低下を認め，眼圧は右14mmHg，左14mmHgであった．対光反射は

直接，間接ともに迅速であった．前眼部，中間透光体，眼底に特記すべき所見はなく，眼位・眼球運動にも特記すべき所見は認めなかった．動量的視野検査では両眼とも視野狭窄，傍中心暗点を認めていた（Fig. 1a）．また多局所網膜電図によっても網膜全体に著しい電位の低下を認めた（Fig. 1b）．さらにフラッシュ刺激網膜電図では両眼ともにa波およびb波も著しく減弱し，錐体応答でも著しい減弱を認めた（Fig. 1c）．以上の結果より，CARが疑われた．4月下旬から視機能障害に対する治療としてステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾン（methylprednisolone）1g/日を3日間〕を行い，その後プレドニゾンは徐々に漸減した．視力は右0.04（0.4），左0.05（0.4）まで回復を認めた．同時に原発巣の検索を行ったところ，胸部CTで右肺S⁶に腫瘤影を認め，肺腫瘍が疑われたため，当院を受診した．

入院時現症：身長176cm，体重67kg，体温36.6℃，血圧146/87mmHg，脈拍74拍/分，経皮的動脈酸素飽和度（室内気）95%，意識清明，表在リンパ節触知せず．胸部に特記すべき異常所見を認めず．腹部は中鎖骨線上肋骨弓下2横指に硬く腫大した肝臓を触知．

入院時検査所見（Table 1）：血液生化学では軽度の炎症反応所見とLDHの高度の上昇，肝胆道系酵素の上昇を認めた．腫瘍マーカーはNSEの中等度上昇を認めたが，ProGRPは正常値であった．ウエスタンブロット法にて患者の血清中からCAR自己抗体の一つである抗リカバリン抗体陽性所見が得られた．

画像所見：胸部X線検査（Fig. 2a）：右肺門部の腫脹を認める．

胸腹部コンピューター断層（CT）写真（Fig. 2b, c）：

連絡先：柳谷 典子

公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科

〒135-8500 東京都江東区有明3-8-31

(E-mail: noriko.yanagitani@jfc.or.jp)

(Received 30 Mar 2012/Accepted 7 Sep 2012)

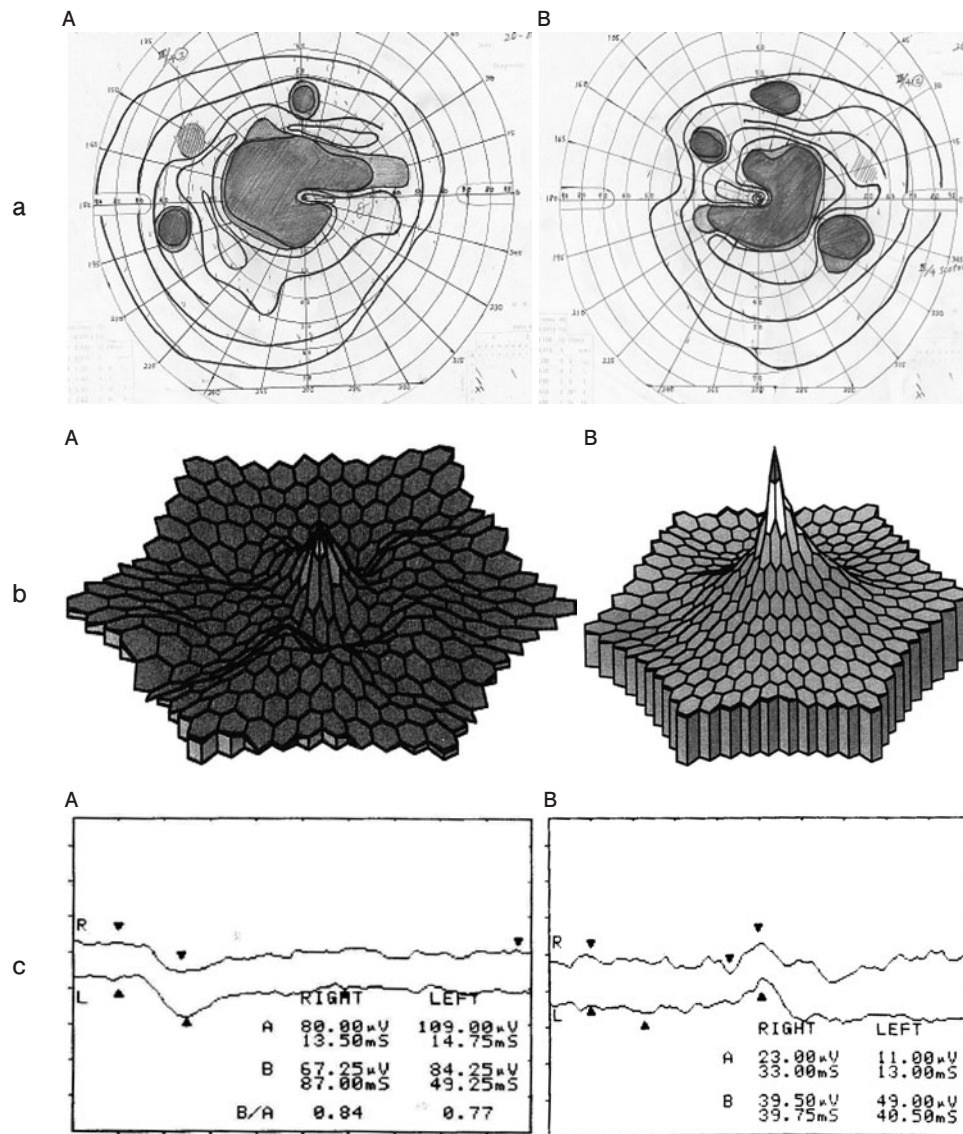


Fig. 1 (a) The Goldman visual field test of both eyes showed a nose-side defect and ringed scotoma. A: right eye, B: left eye. (b) Multifocal ERG (visual-evoked response imaging system) of the present case showing a diffuse negative waveform compared to normal reference. A: diffuse negative waveform in multifocal ERG of the present case, B: normal reference. (c) ERG showed a remarkable decrease in the retinal response. A: flash ERG, B: cone ERG.

右肺 S⁶ に 3cm 大の腫瘤影，縦隔肺門リンパ節腫脹，肝臓の腫大と多発結節影を認めた。

気管支鏡検査：気管支鏡下の経気管支吸引細胞診では，combined small cell carcinoma の診断であった (Fig. 3a, b)。また，経気管支肺生検の組織診断は，hematoxylin-eosin (HE) 染色では神経内分泌細胞への分化が目立つ低分化の細胞であったが，組織型の同定は困難であった。免疫染色では，神経内分泌マーカーである neural cell adhesion molecule (NCAM) が陽性であった (Fig. 3c, d)。

入院後経過：以上より組織型の同定には難渋したが，

治療は進展型小細胞肺癌に準じた化学療法を行う方針とした。視力低下の出現から 7ヶ月後に，化学療法目的に入院となった。入院時には肺癌の進行に伴い全身状態が悪化しており，performance status (PS) 3 に低下していた。また血液検査では肝胆道系酵素の急激な上昇を認め，腹部 CT では肝腫大およびびまん性の肝転移が著明に進行していた。PS 不良進展型小細胞肺癌に対して，日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインに従って，カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) とエトポシド (etoposide: VP-16) の併用療法 (減量) を選択した²⁾³⁾。入院翌日から，カルボプラチン (AUC=5, day 1) + エト

ポシド (80 mg/m², day 1~3) による化学療法を開始した。有害事象は、倦怠感 Grade 1, 白血球減少 Grade 1, 血小板減少 Grade 2, 高 Ca 血症 Grade 4 を認めた。多発肝転移に伴う肝機能障害を治療開始時から認めており、総ビリルビンは上昇 (Grade 2) を認めたものの、その

後徐々に低下、一時的には AST, ALT も改善した。しかし、すぐに再燃し、day 18 には肝不全が急激に進行し、視機能の改善も認めないまま、死亡した。

考 察

CAR は 1976 年に Sawyer らが初めて報告して以来⁴⁾、欧米では 100 例以上、我が国でも数十例が報告されているが、比較的まれである。CAR は、癌細胞と網膜の共通特異抗原に対する抗リカバリン抗体や抗 heat shock cognate protein 70 抗体 (抗 hsc 抗体) などの自己抗体が網膜の視細胞を傷害することで生じると考えられている。その結果、網膜色素上皮が萎縮して著明な視力低下や夜盲、視野狭窄をきたす。経過は多様で、急速に進行して眼科初診時にすでに著明な視力低下をきたしている症例もあれば、長期にわたり緩徐に進行する症例もある。CAR は網膜色素変性症との鑑別が必要となるが、本症例では若年者で家族歴もなく、数ヶ月で視力低下が進行していたことから、網膜色素変性症は否定的と考えられた。その他の鑑別疾患として薬剤性網膜症、網膜色素変性症以外の網膜変性疾患、視神経炎、緑内障などもあげられるが、薬剤の内服歴もなく、臨床所見および諸検査よりいずれも否定的であった。

CAR による視機能障害の治療としては、副腎皮質ステロイドの全身投与や免疫抑制薬、免疫グロブリンの大

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | |
|--------------|----------------------------|----------------|------------|
| Hematology | | T-bil | 1.1 mg/dl |
| WBC | 9,300/μl | AST | 243 IU/L |
| Neu | 65.4% | ALT | 306 IU/L |
| Lym | 21.9% | ALP | 924 IU/L |
| Eos | 0.6% | γ-GTP | 579 IU/L |
| Mon | 11.5% | LDH | 1,071 IU/L |
| RBC | 4.88 × 10 ⁶ /μl | CRP | 5.2 mg/dl |
| Hb | 15.4 g/dl | Tumor markers | |
| Ht | 45.4% | CEA | 3.4 ng/ml |
| Plt | 16.8 × 10 ⁴ /μl | ProGRP | 37.2 pg/ml |
| Biochemistry | | NSE | 47 ng/ml |
| TP | 7.2 g/dl | CYFRA | 3.7 ng/ml |
| Alb | 4 g/dl | Autoantibody | |
| BUN | 19 mg/dl | Antirecovering | |
| Cr | 0.97 mg/dl | antibody | (+) |
| Na | 140 mEq/L | | |
| K | 4.6 mEq/L | | |
| Cl | 102 mEq/L | | |
| Ca | 10.4 mg/dl | | |

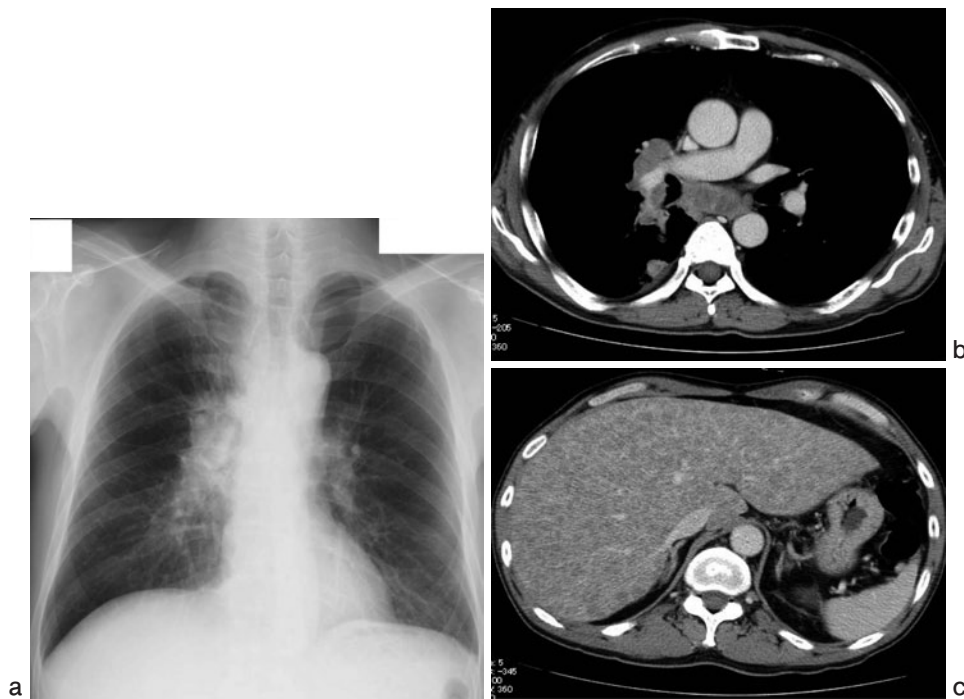


Fig. 2 (a) Chest radiograph shows right hilar lymphadenopathy. (b, c) Chest and abdominal CT scans show a mass lesion in S⁶ of the right lung, right hilar lymph nodes, mediastinal lymph nodes, and multiple liver metastases.

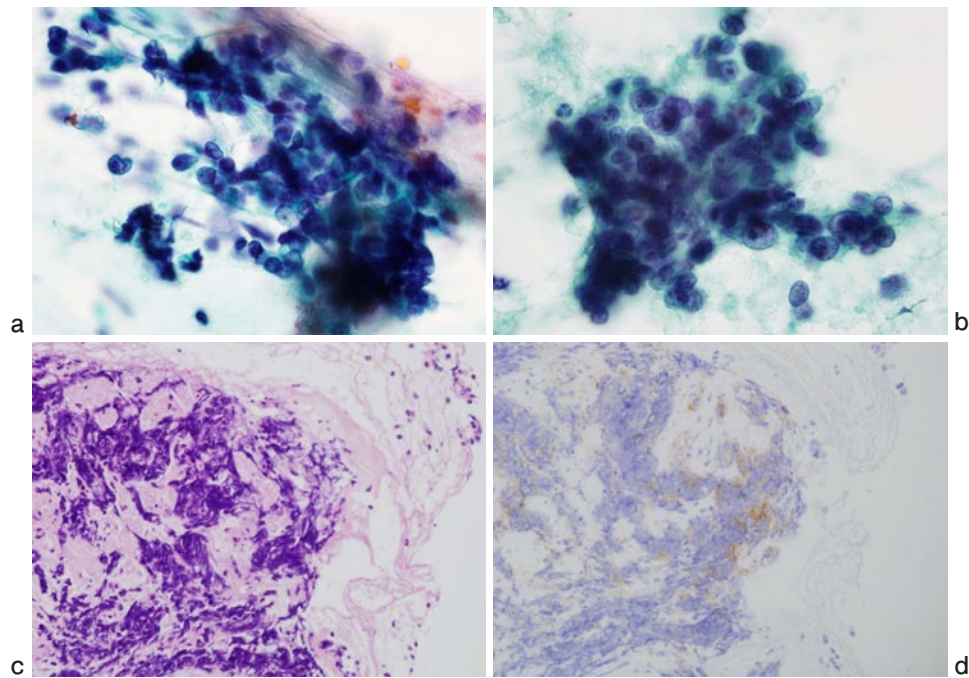


Fig. 3 Transbronchial aspiration cytology (TBAC) specimen shows (a) combined small cell carcinoma cell pattern with (b) adenocarcinoma cell pattern (Papanicolaou stain, $\times 100$). (c) Pathological specimen of transbronchial lung biopsy (TBLB) shows a neuroendocrine cell pattern (hematoxylin and eosin stain, $\times 40$). (d) The immunohistochemical (IHC) staining was positive for neural cell adhesion molecule (NCAM) (IHC, $\times 40$).

量投与や血漿交換などの報告があり、一部の症例で視力や視野の改善がみられる。しかし、大多数の症例では効果に乏しく標準的な治療方法は確立されていない¹⁾。ステロイド治療で効果のあった症例を検討すると、治療開始時の視力が比較的保たれている例が多く、CARの自覚症状出現から副腎皮質ステロイド治療開始までの期間が短い(平均2.75ヶ月)ほど、副腎皮質ステロイドが大量(プレドニゾン平均57.1 mg/日)であるほど視機能の悪化を防げて、回復する可能性が高いことが最近では示唆されている⁵⁾。この症例では自覚症状出現から治療開始までの期間が4ヶ月と長く、また治療開始時には視力低下は進行し、すでに網膜変性が進行していたため、大量の副腎皮質ステロイドを使用しても視機能の劇的な改善が認められなかったものと考えた。

また、CARは、原因腫瘍に対する治療も大切である。進展型小細胞肺癌の標準的な治療は、化学療法である。原疾患の進行によってCARは増悪する報告が多いので小細胞肺癌は化学療法の有用性が高いことを考えると、早急な全身化学療法の施行も優先されるべきと考えられる。

この症例のように、眼症状が小細胞肺癌を発見する契機となることもあり、原因不明の比較的速く進行する視力低下と視野欠損の患者をみたときは、CARも念頭に

置くべきである。そして速やかに診断を行い、網膜視細胞が不可逆的に傷害される前に原因腫瘍の治療とCARの治療に着手すべきであると考えられる。

謝辞：本症例に対し、がん研究会有明病院眼科の辻 英貴先生、慶応大学眼科の太田 優先生、がん研究会有明病院病理部の二宮浩範先生、石川雄一先生、細胞診断部の星 利良先生にご協力をいただきました。誌上にて深謝します。

引用文献

- 1) 大黒 浩. 癌関連網膜症. 臨眼 2008; 62: 392-7.
- 2) 日本肺癌学会. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン(2010年版). 2010.
- 3) Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG9702. Br J Cancer 2007; 97: 162-9.
- 4) Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer. Am J Ophthalmol 1976; 81: 606-13.
- 5) Sakamori Y, Kim YH, Okuda C, et al. Two cases of cancer-associated retinopathy combined with small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 669-73.

Abstract

A case of small cell lung cancer with cancer-associated retinopathy

Ryota Saito, Noriko Yanagitani, Atushi Horiike, Takeshi Horai and Makoto Nishio
Thoracic Oncology Center, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

A 52-year-old man complained of dimming vision. He was suspected to have cancer-associated retinopathy (CAR) because electroretinography (ERG) showed a negative waveform, and multifocal ERG showed a diffuse negative waveform. Systemic examinations led to the detection of lung cancer. It was identified as small cell lung carcinoma by bronchofiberscopic biopsy. He was diagnosed with CAR after antirecoverin antibody was found to be positive in his plasma. He was treated by anticancer chemotherapy. However, the tumor did not respond. Moreover, his vision did not improve. We reported encountering one case of small cell lung cancer associated with CAR.