

症例報告

印環細胞癌に合併した全身性筋炎および亜急性感覚性ニューロパチーの1例

安田 千春^{1)*} 薬師寺祐介¹⁾ 徳永 藏²⁾ 原 英夫¹⁾ 西野 一三³⁾

要旨：患者は72歳女性である。緩徐進行性の両下肢脱力とジンジン感を主訴に来院した。両上肢遠位と両下肢近位の筋力低下と造影MRIで腰部神経根に増強効果をもとめた。筋生検で筋内鞘へのリンパ球浸潤と縁取り空胞様変化をみとめ封入体筋炎をうたがったが、ステロイド反応性であり、多発筋炎に準じ悪性腫瘍の検索をおこなった。結果早期胃癌を確認し、胃全摘術後の病理診断は印環細胞癌であった。本腫瘍と全身性筋炎と亜急性感覚性ニューロパチーの合併は初報告例である。本例は本腫瘍の神経・筋への全身性遠隔効果の可能性を示唆した。

(臨床神経 2010;50:246-251)

Key words：印環細胞癌，傍腫瘍性症候群，筋炎，ステロイド反応性，亜急性感覚性ニューロパチー

はじめに

傍腫瘍性症候群は悪性腫瘍の遠隔効果により組織障害をひき起こすものであり、その臨床症候は多彩である。広義では全身臓器に、狭義では神経系臓器に障害をおよぼすものを指す。神経症候出現を契機に発見されることが多いので、その診断は悪性腫瘍の早期発見、早期治療にもつながる。関連する腫瘍は多岐にわたるが、印環細胞癌と傍腫瘍性症候群との合併はまれである^{1)~4)}。今回われわれは、過去に報告をみない全身性筋炎および亜急性感覚性ニューロパチーと印環細胞癌の合併例を経験したので報告する。

症 例

症例：72歳，女性，右きき

主訴：両下肢の脱力とジンジン感

家族歴・既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒，喫煙ともになし。

職業歴：着付け師。

現病歴：200X-2年より両下肢脱力にともなう歩行困難が出現した。200X-1年より物を持ち上げる作業も困難となり、同時に左大腿から足底にかけてのジンジン感も出現した。その約半年後には同様のジンジン感が右下肢にも出現した。諸症状が徐々に増悪したため、精査目的で200X年3月に当科に入院となった。

入院時現症：血圧120/70mmHg，脈拍70/分・整，体温36.7度。頸部，および胸腹部に異常所見はなかった。

神経学的所見：意識は清明で脳神経系に異常はなかった。運動では、握力は右17kg，左14kgで握力の低下がみられ、両側母指球筋の軽度萎縮をみとめた。その他の上肢の徒手筋力テストは5であった。下肢は両側の腸腰筋，大腿四頭筋，大腿屈筋の徒手筋力テストはそれぞれ4で、両側大腿部の軽度筋萎縮をみとめた。Gowers徴候は陽性であった。感覚では、両側大腿から足底にかけてのジンジン感とL5，S1レベルの表在覚の低下(左優位)および振動覚の低下(左優位)をみとめた。深部腱反射では上肢は正常で、膝蓋腱およびアキレス腱反射はやや低下していた。Lasegue徴候は陰性であった。病的反射はみとめなかった。

入院時検査所見：血算，電解質，凝固系，甲状腺ホルモン，アルドラーゼは正常で，抗アセチルコリン受容体抗体，抗Jo-1抗体，その他の各種自己抗体は陰性であった。ビタミン群は未測定であった。LDHは245IU/l(正常値120~230IU/l)，CKは126IU/l(正常値40~160IU/l)であった。髄液所見は正常であった。神経伝導検査では、両側の正中神経および尺骨神経の複合筋活動電位(compound muscle action potential：CMAP)と運動神経伝導速度(motor nerve conduction velocity：MCV)は正常，脛骨神経と腓骨神経のCMAPはそれぞれ右7.9mV，左6.5mV，右1.0mV，左0.3mV，MCVはそれぞれ右44.5m/sec，左37.4m/sec，右43.2m/sec，左33.6m/sec，腓腹神経の感覚神経活動電位(sensory nerve action potential：SNAP)は右0.8μV，左は9.2μV，感覚神経伝導速度(sen-

*Corresponding author: 産業医科大学附属病院神経内科〔〒807-0804 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1〕

¹⁾佐賀大学医学部内科(神経・筋部門)

²⁾同 病理部

³⁾国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部

(受付日：2009年11月9日)

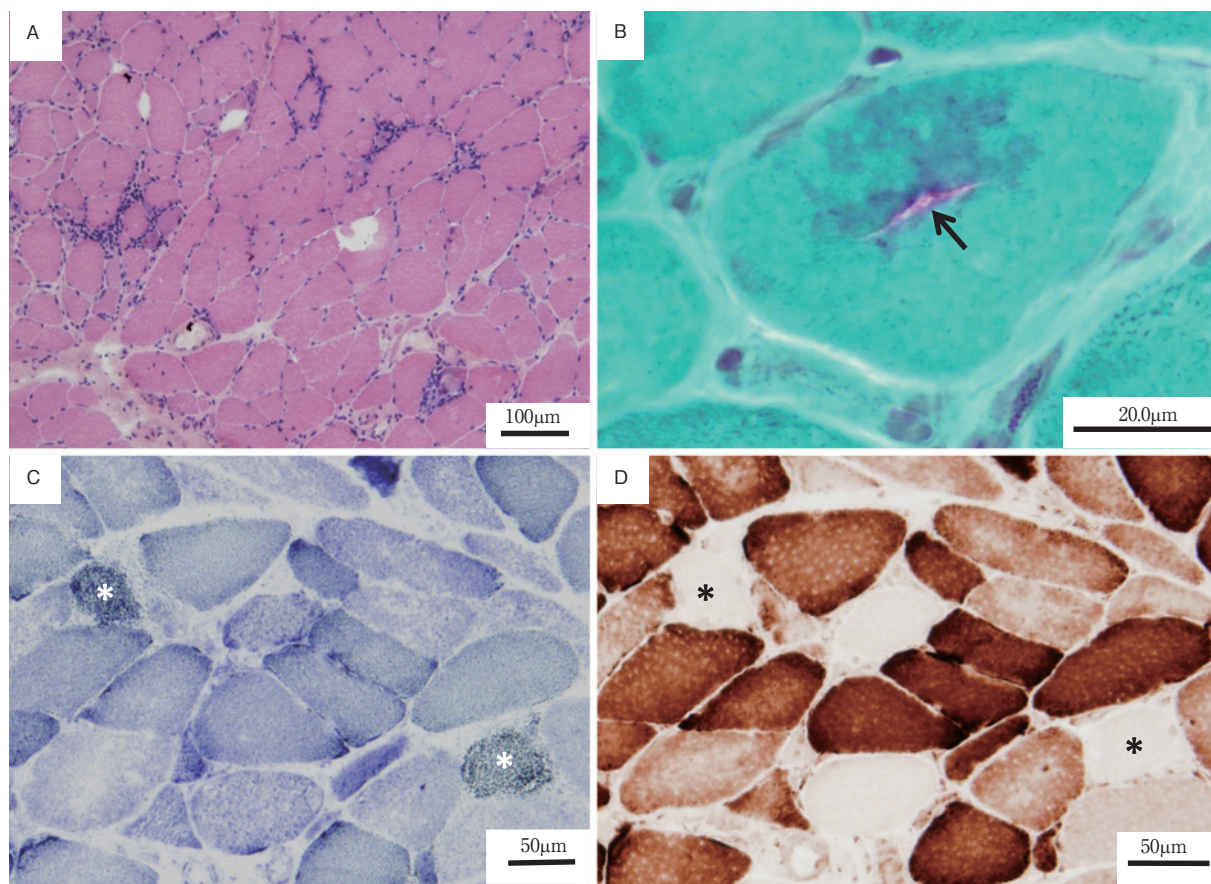


Fig. 1 Microscopic findings of biopsied specimen of the left biceps brachii muscles.

Biopsy specimens show variations in fiber size and endomysial mononuclear cell infiltration (A: H-E, bar is 100µm), and the finding like a rimmed vacuole (arrow) (B: Gomori-trichrome, bar is 20µm). In the finding of serial sections of specimen stained with succinate dehydrogenase (C, bar is 50µm) reveals ragged-red fibers (asterisks), but they demonstrates COX-negative (COX, bar is 50µm).

sory nerve conduction velocity : SCV) は 右 49.1m/sec, 左 52.6m/sec であった。F 波潜時は上下肢とも正常範囲であった。針筋電図は、腕橈骨筋、大腿直筋、前脛骨筋で施行し、いずれも神経原性および筋原性の所見はみとめなかった。Harvey-Masland テストでは、腕橈骨筋での 3Hz 刺激で減衰や増幅はなく、20~50Hz の高頻度刺激では最大 -43% の減衰をみとめた。テンシロンテストは陰性であった。左上腕二頭筋の筋生検では、HE 染色で筋線維の大小不同と、非壊死性線維をかこむようにして存在する筋内鞘へのリンパ球浸潤と、Gomori trichrome 染色で縁取り空胞様の所見が少数散見され、COX 陰性の赤色ぼろ線維も散見された (Fig. 1)。

画像所見：頸椎 X 線撮影では C4, 5, 6 の椎体の変形をみとめるが、椎間孔の狭小化はなかった。下肢軟部造影 MRI では両側大腿四頭筋、大腿二頭筋、大腿内転筋の対称性萎縮と著明な脂肪変性をみとめた (Fig. 2)。腰部造影 MRI では、椎間板の変形はみられるが脊柱管や神経孔の狭小化は軽度で、L4/5 から S1/2 に限局して両側神経根の増強効果をみとめた (Fig. 3)。

臨床経過 (Fig. 4)：両下肢近位と上肢遠位の筋力低下と下

肢 MRI での大腿筋群の萎縮と脂肪変性、さらに筋生検で内鞘へのリンパ球浸潤と縁取り空胞様の変化をみとめたことから、封入体筋炎 (inclusion body myositis : IBM) が強くうたがわれた。しかし筋組織の炎症細胞浸潤が比較的強かったため、多発筋炎 (polymyositis : PM) も否定できず、本人へのインフォームド・コンセントをえた後、診断的治療として 200X 年 5 月よりステロイド治療を開始した。ステロイドはプレドニゾロン 60mg/日より経口投与を開始し、4mg/日まで漸減した。開始後、両下肢のジンジン感が軽快するとともに、CK 値は 22IU/l まで低下し、握力と大腿四頭筋筋力の改善がみられた。すみやかにステロイドに反応したことから PM の診療に準じて悪性腫瘍の全身検索をおこなったところ、上部消化管内視鏡で早期胃癌が確認され、200X 年 10 月に胃全摘術がおこなわれた。摘出標本の臨床病期は Stage IA⁵⁾、病理診断は印環細胞癌であった (Fig. 5)。

周術期からさらにプレドニゾロンの漸減をおこない、術後 2mg/日まで漸減したが CK 値の再上昇 (最大 280IU/l) がみられたため 12.5mg/日まで増量し、以後同量を維持した。両下肢のジンジン感はステロイド治療後も残存した。術後 36 カ月後

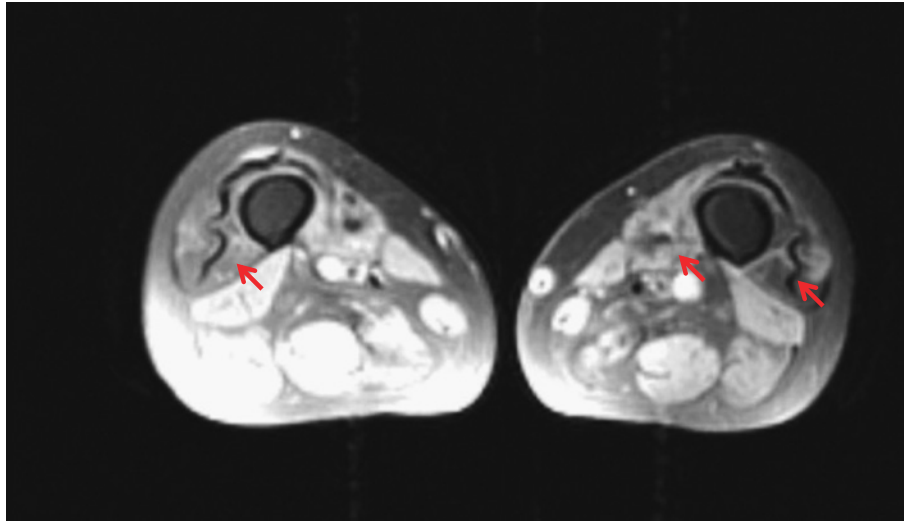


Fig. 2 Fat suppression magnetic resonance image of lower limbs. Symmetrical atrophies with fatty degeneration are revealed in lateral quadriceps and hamstrings (arrow heads).

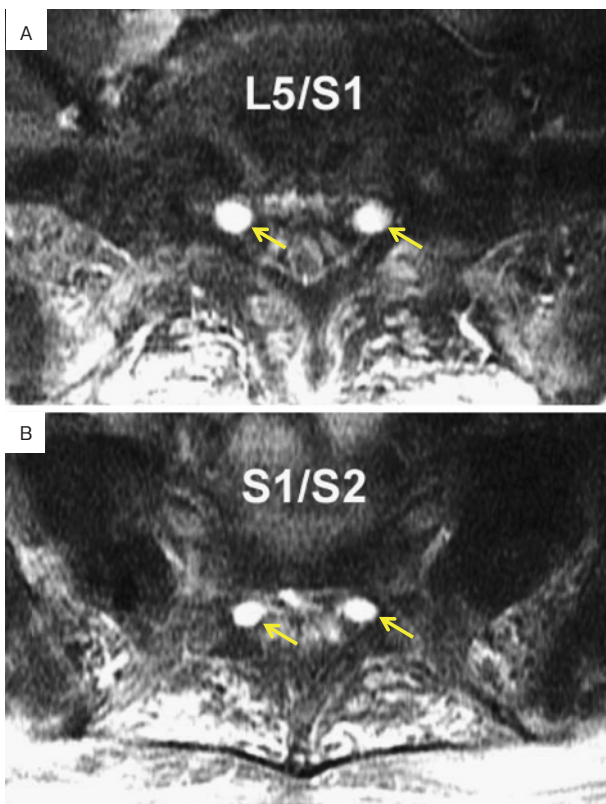


Fig. 3 Magnetic resonance images of lumbosacral spine. Axial T₁-weighted images with Gadolinium-DTPA demonstrate nerve roots enhancement (arrows) at levels L4/5 (A) and S1/2 (B).

には悪性腫瘍再発なく経過し、筋力低下なく自立した生活を送っている。

考 察

傍腫瘍性症候群とは、悪性腫瘍の症例において腫瘍細胞と正常細胞との間に交差性が成立し、正常細胞に対する自己抗体が産生され、自己免疫的機序により、広義では全身臓器に⁶⁾、狭義では神経系臓器に障害をひきおこす症候群であり⁷⁾、一般に発癌前から神経症候を示すことが多い。印環細胞癌と広義の傍腫瘍性症候群との合併例は、われわれが検索しうるかぎり4症例と少なく^{1)~4)}、筋炎との合併は限局性筋炎の1例があるが、これは転移や浸潤癌細胞自体に対する免疫学的機序によるものであり傍腫瘍性症候群とはことなるものであった⁸⁾。すなわち本症例は印環細胞癌に傍腫瘍性症候群と思われる全身性の神経・筋障害が合併した初報告例である。

高齢者の筋炎には主にPMとIBMがある。これらの鑑別は、一般に臨床症状・経過、病理所見でなされるが、時にステロイドに対する反応性の有無でおこなわれることもある⁹⁾。すなわち、ステロイド反応性があればPMを、乏しければIBMを考えることが多い^{10)~12)}。ところが、本症例では、緩徐進行性の病歴、筋力低下の分布、病理所見からはIBMを強く示唆する所見でありながら、ステロイドに反応したことからPMとの鑑別に苦慮した。Chahinらの報告では、病理所見ではPMの所見であるが臨床的にはIBM様のものをPM/IBMと定義し、PM、IBMおよびPM/IBMの3者で、ステロイドをふくめた各種免疫抑制剤に対する反応性を比較したところ、IBMやPM/IBMでは反応性は乏しく、PMでもっとも反応性が高かったと述べている¹⁰⁾。一方、病理組織学的な観点からもIBMとPMとの鑑別はしばしば困難なことがあるといわれており¹¹⁾、IBMの病理所見であっても病理所見や検査所見で炎症所見が強いばあいはステロイドやその他の免疫抑制剤がよく反応することがあるといわれている¹²⁾。つまり、本例も

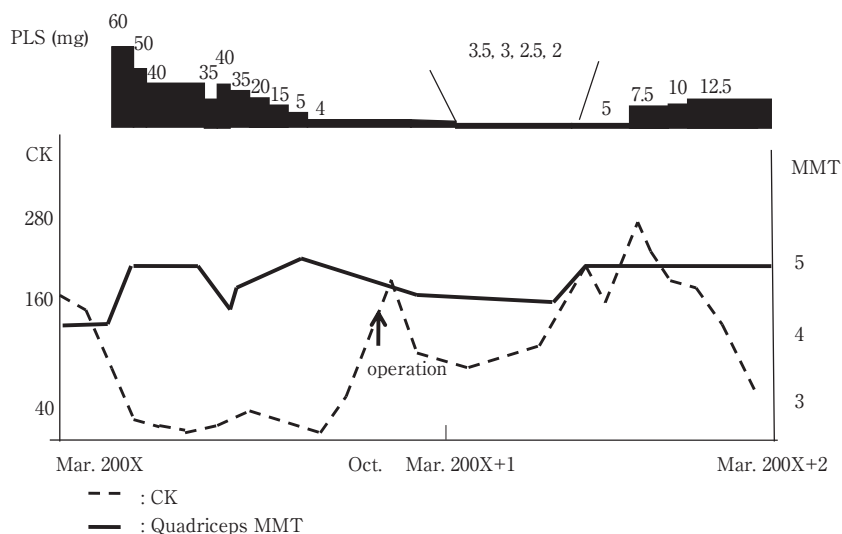


Fig. 4 Clinical course.

On May 200X, administration of prednisolone (PSL) was started. After that, improvement of muscle weakness, which paralleled decrease of creatine phosphokinase (CK) level, was observed, and then PSL was tapered from 60mg/day to 4mg/day. Total gastrectomy performed on October 200X. After the operation, patient was maintained on 12.5 mg/day of PSL, and had no recurrence of gastric cancer, and no progression of weakness as well as paresthesias.

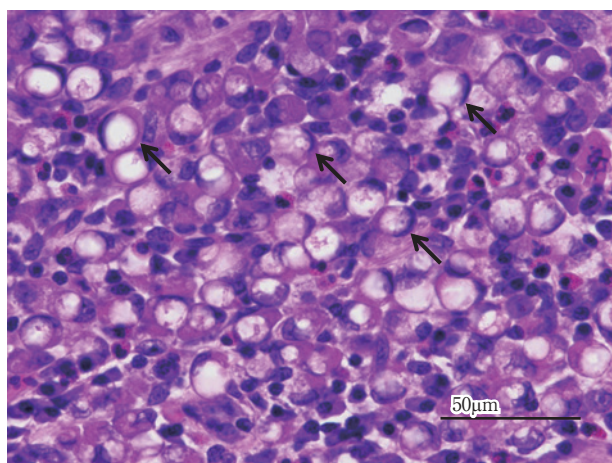


Fig. 5 Microscopic finding of gastric cancer.

The figure shows signet-ring cell carcinoma in which the cells are filled with mucin vacuoles that push the nucleus to one side (arrow heads) (H-E, bar is 50µm).

病理組織学的な点からも鑑別困難であり、PMのようなステロイド反応性の全身性筋炎であると考えられた。

下肢の感覚障害については、電気生理学的には左優位にみられる脛骨・腓骨神経のCMAP、MCVの低下のみと臨床所見と若干の差異があったものの、左右差をとまなう両下肢末梢の深部覚低下および両下肢L5、S1分節レベルの表在覚低下、さらに腰部造影MRIで両側L4/5からS1/2に局限した神経根の増強効果がみられたことから後根神経節炎と診断した。ステロイド治療開始後にジンジン感は軽快し、腫瘍摘出後の維持療法でも症状の増悪がなかった。Grausの報告で、抗

Hu抗体関連傍腫瘍性症候群の200例の解析で臨床的に亜急性感覚性ニューロパチーとして後根神経節に病変をみとめたものを示していることから¹³⁾、本例の両下肢のジンジン感は傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロパチーの可能性が考えられた。

一般的に多発筋炎、皮膚筋炎 (Dermatomyositis : DM) は傍腫瘍性症候群のひとつと考えられている⁶⁾。合併する悪性腫瘍については、DMは卵巣癌、肺癌、膵臓癌、胃癌、大腸・直腸癌などの扁平上皮癌や腺癌などの上皮性悪性腫瘍との合併が多いといわれている¹⁴⁾。一方、PMのばあいは、非ホジキンリンパ腫などの造血系悪性腫瘍との合併が比較的多く、その他に肺癌や膀胱癌などが多いといわれている¹⁵⁾。本症例でみられた印環細胞癌は未分化型の上皮性悪性腫瘍であり、胃癌の約30%に存在する。本腫瘍は早期に治療されれば比較的全摘出が容易であるため、他の組織型の胃癌よりも予後良好で¹⁵⁾¹⁶⁾、Otsujiら¹⁵⁾の報告では、早期印環細胞癌とその他の胃癌の10年生存率はそれぞれ93.0%、76.3%である。しかし、本腫瘍は一旦進行するとリンパ節転移をおこしやすく¹⁶⁾、その10年生存率は44.4%と他の胃癌と同等に予後が悪い¹⁵⁾ことから、本腫瘍の早期発見・治療の重要性を説いている。

今回われわれは、印環細胞癌と全身性筋炎・亜急性感覚性ニューロパチーの合併例を経験した。胃癌との合併は偶然である可能性も否定できないが、切除後に以前よりも明らかに少量のステロイドで筋力が維持できていること、また傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロパチーが僅かながらも改善した経過もふくめ、全身性筋炎・亜急性感覚性ニューロパチーが傍腫瘍性症候群である可能性が強く示唆された。本腫瘍の全身組織に対する遠隔効果については不明であるが、ステロイド反

応性の筋炎においては傍腫瘍性症候群を鑑別に挙げ、注意深く診察していくことが腫瘍の早期発見の一助となりうることを改めて認識した。

本論文の要旨は第182回日本神経学会九州地方会(鹿児島)で発表した。

文 献

- 1) Gallo R, Parodi A, Rebora A. Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma. *Int J Dermatol* 1995;34:713-714.
- 2) Weiss E, Schmidberger H, Jany R, et al. Palliative radiotherapy of mucocutaneous lesions in malignant acanthosis nigricans. *Acta Oncol* 1995;34:265-267.
- 3) Scarpellini F, Borsari A, Foschini MP. Paraneoplastic hepatic granulomas with sarcoid-like features. A case report. *Pathologica* 1997;89:742-746.
- 4) Arkenau HT, Mussig O, Buhr T, et al. Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) as paraneoplastic syndrome in metastasized signet ring cell carcinomas: case reports and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2005;43:719-722.
- 5) 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約. 第13版. 金原出版; 1999.
- 6) Stolinsky DC. Paraneoplastic Syndromes. *West J Med* 1980;132:189-208.
- 7) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
- 8) Uppal SS, Salopal KT, Singh H. Left gluteal focal myositis in a patient with signet ring adenocarcinoma of the stomach: not a paraneoplastic phenomenon. *Rheumatol Int* 2004;24:365-367.
- 9) Amato AA, Gary SG, Carlayne EJ, et al. Inclusion body myositis: Clinical and pathological Boundaries. *Ann Neurol* 1996;40:581-586.
- 10) Chahin N, Engel GA. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-424.
- 11) van der Meulen MFG, Bronner MI, Hoogendijk EJ, et al. Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-321.
- 12) Leff RL, Miller FW, Hicks J, et al. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine* 1993;72:225-235.
- 13) Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
- 14) Hill LC, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer type in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
- 15) Ostuji E, Yamaguchi T, Sawai K, et al. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol* 1998;67:216-220.
- 16) Hyung JW, Noh HS, Lee HJ, et al. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Cancer* 2002;94:78-83.

Abstract**A case of systemic myositis and subacute sensory neuropathy concomitant with signet-ring cell carcinoma**Chiharu Yasuda, M.D.¹⁾, Yusuke Yakushiji, M.D.¹⁾, Osamu Tokunaga, M.D.²⁾,Hideo Hara, M.D.¹⁾ and Ichizo Nishino, M.D.³⁾¹⁾Faculty of Medicine, Saga University²⁾Department of Pathology, Saga University³⁾Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry

A 72-year-old woman referred to our hospital because of slowly progressive (over 2 years) muscle weakness and paresthesias of the lower limbs. On neurological examination, weakness and muscle atrophies were noted in the distal upper limbs as well as the proximal lower limbs. She had also paresthesias of the legs. The level of creatinine phosphokinase (CK) was 126 IU/l. The magnetic resonance imaging demonstrated gadolinium enhancement of the nerve roots at the L4-S2 vertebrate levels. Nerve conduction study showed decreased compound muscle action potential and motor conduction velocity of tibial and peroneal nerves. Biopsy of the left biceps brachii muscle showed variations in fiber size, endomysial mononuclear cell infiltration and the findings like a rimmed vacuole. Although almost of her findings were in accord with clinical features of inclusion body myositis, strong inflammatory cellular influences allowed us to administer corticosteroid therapy. Because her weakness was well responded to steroid therapy, polymyositis was considered as differential diagnosis. Then, further examinations were investigated to search any occult neoplasm, and detected the early gastric cancer. Total gastrectomy was performed later, and the pathological diagnosis was made as a signet-ring cell carcinoma. To our knowledge, this is the first report of systemic myositis and subacute sensory neuropathy concomitant with signet-ring cell carcinoma. These symptoms might be occurred as a result of paraneoplastic syndrome associated with satellite effects of the signet-ring cell carcinoma.

(Clin Neurol 2010;50:246-251)

Key words: signet-ring cell carcinoma, paraneoplastic syndrome, myositis, steroid-responsive, subacute sensory neuropathy
