

症例報告

頸部原発神経内分泌癌に合併した傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例

猪奥 徹也^{1)*} 今井 啓輔¹⁾ 濱中 正嗣¹⁾ 五影 昌弘¹⁾
 傳 和真¹⁾ 山本 敦史¹⁾ 為野 仁輔²⁾ 山本 聡²⁾

要旨：症例は69歳男性。数年前より易怒性が出現し、某日夜間に左上下肢より始まる全身痙攣で救急搬送。頭部MRI-FLAIRにて右側頭極、両側扁桃体・海馬、右島皮質の異常高信号があり、頸部腫瘍の存在から傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断した。抗てんかん薬にて鎮痙し第20病日に退院した。頸部腫瘍はリンパ節生検結果より転移性の神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma; NEC）と考えられていたが、第325病日目の頸部郭清術後に顎下腺由来の頸部原発NECと診断された。死亡後に血清抗 amphiphysin 抗体が陽性と判明した。頸部原発NECも傍腫瘍性辺縁系脳炎をきたしうる。

（臨床神経 2019;59:442-447）

Key words：辺縁系脳炎、傍腫瘍性神経症候群、頸部原発神経内分泌癌、抗 amphiphysin 抗体

はじめに

担癌患者に免疫学的機序にて生じる神経障害は傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndrome; PNS）と呼ばれており、そのなかの一つとして傍腫瘍性辺縁系脳炎（paraneoplastic limbic encephalitis; PLE）がある¹⁾。PLEを合併する悪性腫瘍としては肺癌、精巣癌、乳癌などが多く、頸部原発癌はほとんど報告されていない。一方、神経内分泌新生物（neuroendocrine neoplasm; NEN）は神経内分泌細胞に由来する腫瘍であり、消化管や肺の原発例が多く²⁾、頸部原発例は極めて稀である³⁾⁻⁴⁾。今回、頸部原発の神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma; NEC）に合併したPLEの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：69歳、男性

主訴：全身痙攣

既往歴：糖尿病、C型肝炎、気管支喘息。

家族歴と生活歴：喫煙15本/日（50年間）以外に問題なし。

現病歴：生来無口で温厚な性格であったが、2012年頃から気性が荒くなり、家人に声を荒げたり、初対面の人にも激昂したりすることがあった。2014年7月某日夜間、着衣のまま浴室で手を洗う、トイレで体温を測定するなどの異常行動がみられた後、左上下肢より始まる全身痙攣を生じ救急搬送された。

入院時一般身体所見：身長168cm、体重76.5kg、血圧149/96mmHg、脈拍数111回/分・整、体温36.9°C。項部硬直はみられず、胸腹部と四肢に異常はなかった。

入院時神経学的所見：意識レベルはE4V1M4であり、発語はなく、左共同偏視と四肢の強直間代性痙攣をみとめていた。ジアゼパム10mgの静脈注射にて鎮痙され、意識レベルもE4V4M6にまで改善したが、左上下肢の弛緩性麻痺は残存していた。病的反射はみとめなかった。

検査所見：入院時の血液検査にて血算と肝機能、腎機能、電解質、甲状腺機能に異常はなく、CRPは陰性であり、赤沈の上昇もなかった。抗核抗体80倍（斑紋型）、抗SS-A抗体と抗SS-B抗体はともに陰性、ANCAは正常範囲であった。抗サイログロブリン抗体は陽性（70IU/ml）、抗TPO抗体は陰性であった。腫瘍マーカーは可溶性IL-2受容体629U/ml、ProGRP212pg/ml、CEA19.4ng/ml、CA19-9216.3U/mlと全て上昇していた。抗Hu抗体と抗Ri抗体、抗Yo抗体、抗VGKC複合体抗体は陰性であった。脳脊髄液検査は初圧150mmH₂O、細胞数8個/μl、蛋白33mg/dl、糖122mg/dlと軽度の細胞数増多がみられ、髄液中のHSV-PCRとVZV-PCRは陰性、IgG index0.47であった。入院時の頭部MRIのDWIにて異常信号はなかったが、FLAIR（Fig. 1A, B）にて右側頭極、両側の扁桃体～海馬、右島皮質の異常高信号域をみとめた。第3病日の発作間欠期の脳波では前頭部から中心部の一過性徐波がみられた。

入院後経過（Fig. 2）：部分発作の二次性全般化を呈した辺

*Corresponding author: 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科〔〒605-0981 京都市東山区本町15-749〕

¹⁾ 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

²⁾ 京都第一赤十字病院耳鼻咽喉科

（Received March 15, 2019; Accepted April 24, 2019; Published online in J-STAGE on June 27, 2019）

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001300

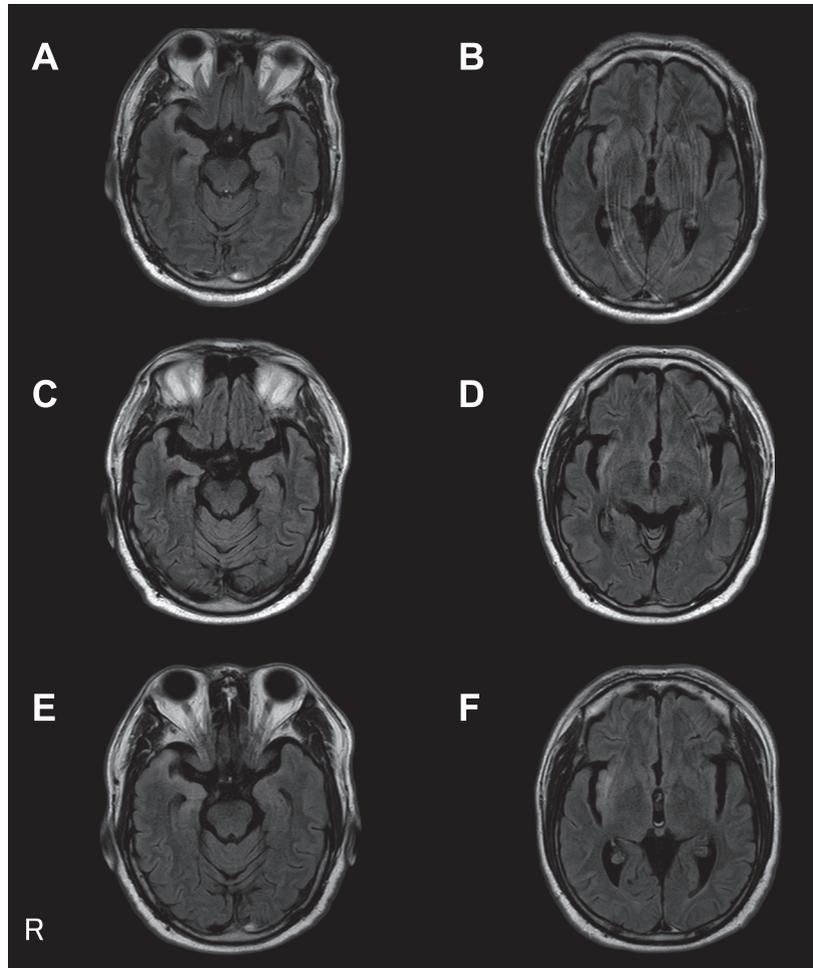


Fig. 1 Axial views in brain MRI. FLAIR images on day 1 (day of admission) (A, B), day 378 (C, D) and day 571 (E, F). FLAIR images (1.5 T, TR: 10,000 msec, TE: 120 msec) on day 1 showed abnormal hyperintensities in the right temporal pole, bilateral amygdala to hippocampus, and right insular cortex. MRI on day 378 after surgical resection showed a mild decrease of the abnormal hyperintensity area compared to images on the day of admission, but MRI on day 571 showed that this area had increased again due to regrowth of the tumor.

縁系脳炎と考え、フェニトインとレベチラセタム、アシクロビルの点滴（髄液中の HSV-PCR 陰性を確認後に中止）を開始するとともに、自己免疫疾患や悪性腫瘍を検索した。抗サイログロブリン抗体以外の血清自己抗体と各種の抗神経抗体は陰性であったが、腫瘍マーカーが上昇しており、頸部 CT で左頸部腫瘍がみつかった。頸部 MRI では造影効果を伴う左頸下部リンパ節の腫大が確認された。リンパ節生検では HE 染色にて核細胞比が高い未分化な小円形細胞がみられ、一部ロゼット構造も確認された (Fig. 3A)。さらに免疫組織染色にてシナプトフィジンとクロモグラニン A、CD56 の全てが陽性 (Fig. 3B) であり、原発巣不明の NEC の頸下部リンパ節転移と考えられた。入院後、痙攣の再発はなかったが、再検した頭部 MRI でも異常高信号が残存しており、原発巣不明の NEC に合併した PLE と診断した。免疫療法は追加せずに、発症第 20 病日に自宅退院した。

第 41 病日の FDG-PET でも NEC の原発巣は不明であった。

原発不明の頸部転移癌として頭頸部癌診療ガイドライン⁵⁾に基づいて頸部郭清術を本人に複数回説明するも、化学療法を含めて頑なに拒み続けたため、耳鼻咽喉科と神経内科の外来で経過観察の方針となった。しかし腫瘍が徐々に増大し縦隔転移も出現したため、第 244 病日より耳鼻咽喉科で局所症状のコントロール目的としての化学療法を開始し、第 325 病日に左頸部郭清術（頸下部）を施行した。摘出した顎下腺とリンパ節 (Fig. 3C) の病理組織にて、生検したリンパ節と同一の腫瘍細胞と構造物がみられたため (Fig. 3D)、顎下腺由来の NEC stage IV (pT2, pN2b, cM1) と確定診断し、化学療法と放射線療法を追加した。腫瘍切除後より易怒性は減少し、第 378 病日の頭部 MRI (Fig. 1C, D) でも異常高信号域は軽減していた。しかし、第 486 病日の FDG-PET にて縦隔転移巣の拡大と肺の新規病変の出現が示唆された。同時期より易怒性が再増悪し、第 517 病日の頭部 MRI (Fig. 1E, F) でも入院時と同じレベルにまで異常高信号域が拡大していた。放射線化学療

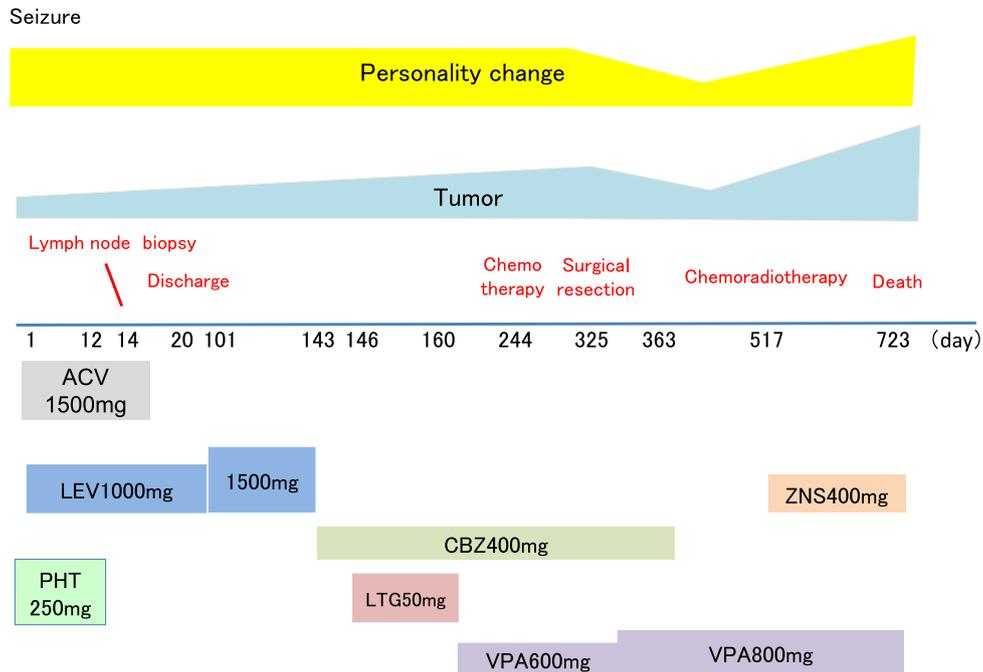


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Seizure associated with limbic encephalitis did not recur after administration of an intravenous antiepileptic agent and acyclovir without immunotherapy, and the patient was discharged on day 20. He visited both an otorhinolaryngologist and a neurologist in follow-up and received continuous anti-epileptic treatment that was appropriately modified by the neurologist. However, his neck tumor grew gradually and spread to tissues around the neck. Chemotherapy and surgical resection followed by radiation therapy for the tumor were performed by the otorhinolaryngologist on days 244 and 325, respectively. After these therapies, his mental state stabilized, but then deteriorated again with regrowth of the tumor. He died on day 723.

ACV: Aciclovir, LEV: Levetiracetam, PHT: Phenytoin, CBZ: Carbamazepine, LTG: Lamotrigine, VPA: Valproic acid, ZNS: Zonisamide.

法を継続したが、全身状態は徐々に悪化し、第723病日に多臓器不全で死亡した。家人の同意が得られず、病理解剖は実施できなかった。死亡後に血清抗 amphiphysin 抗体陽性と判明した。

考 察

本症例は性格変化と痙攣発作を呈した PLE と考えられた。PLE は PNS の代表的な病型の一つである。PNS の約 8 割の例で神経症状の発現と抗体の検出が腫瘍の発見に数ヶ月から数年先行するとされており¹⁾、本例でも PLE 発症後の全身検索にて頸部腫瘍が見つかった。PNS を合併する腫瘍としては、肺癌と精巣癌、乳癌が多く、頭頸部癌は非常に稀であり、症例報告が散見されるのみである^{6)~8)}。PLE 例のなかで抗神経抗体が陽性となるのは約 60% であり、抗 Hu 抗体 (36%) と抗 Ma-2/Ta 抗体 (24%) が多く、その他にも本例と同様の抗 amphiphysin 抗体や抗 VGKC 複合体抗体、抗 NMDA 受容体抗体などが報告されている¹⁾。Graus らは、PNS に典型的な神経症状を呈し、同症状の出現から 5 年以内に腫瘍の存在が確認された場合には、抗神経抗体の有無に関わらず、definite PNS とする診断基準を提唱している⁹⁾。本例は PNS に典型的な PLE があり、左頸部リンパ節の生検で NEC と診断

されたことから、Graus らの definite PNS に該当し、最終的には抗 amphiphysin 抗体陽性も確認された。抗 amphiphysin 抗体に関連した PNS については、乳癌や肺癌の報告が多く、神経障害としては脳炎やニューロパチー、stiff-person 症候群、小脳失調などの報告がある¹⁰⁾。抗 amphiphysin 抗体陽性 PNS のなかで PLE が占める割合は、Pittock らは 63 例中 4 例¹⁰⁾、Moon らは 20 例中 10 例¹¹⁾と報告しているが、頭頸部癌による抗 amphiphysin 抗体陽性 PLE の報告は我々が渉猟しえた限りではなかった。また最初に発見された腫瘍とは別に、PNS に関連する極めて小さな腫瘍が併存する二重癌にも留意する必要がある¹⁾。本例では第 486 病日の FDG-PET にて肺の新規病変が出現していたが、同部位の病理所見は得られておらず、転移巣ではなく二重癌による PLE であった可能性も完全には否定できなかった。

NEN は神経内分泌細胞に由来する腫瘍であり、原発巣としては消化器 (58%) と肺 (27%) が多く²⁾、頭頸部は稀である³⁾⁴⁾。頭頸部原発 NEN の中では喉頭が最も多く、本例でみられた唾液腺は 2 番目に多い¹²⁾。NEN の診断上の特徴は、免疫組織染色にてクロモグラニン A やシナプトフィジン、CD56 などの神経内分泌系マーカーが発現することであり¹³⁾、本例では同マーカー陽性かつ組織形態より、NEN の病理学上分類のひとつである、NEC (small cell type) と診断された¹⁴⁾。

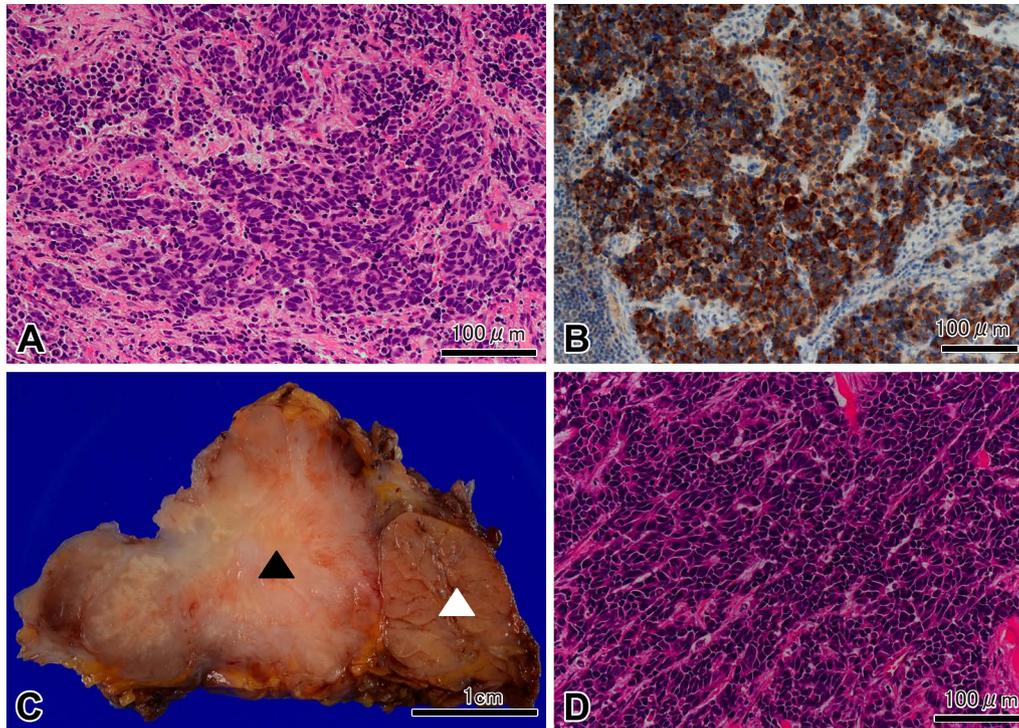


Fig. 3 Pathological findings of the neck lymph node tissue staining with HE (A) and chromogranin A (B), and the submandibular gland (C) with HE (D).

A. HE staining of neck lymph node tissue showed small round cells with scanty cytoplasm and hyperchromatic nuclei, and also indicated rosette structures ($\times 200$, bar = 100 μm). B. Immunohistochemical staining of chromogranin A, an endocrine marker, in neck lymph node tissue showed brown staining of cytoplasm ($\times 200$, bar = 100 μm). C. A submandibular gland resected surgically on day 325 of the disease course included a submandibular gland tumor (black arrowhead) and a lymph node (white arrowhead) (bar = 1 cm). D. HE staining of the submandibular gland tissue also showed formation of rosette structures, as found in the neck lymph node ($\times 200$, bar = 100 μm).

頭頸部原発 NEC は診断自体が難しく、早期の遠隔転移も多いため、5年生存率は5%と極めて予後不良である^{3,4)}。確立された治療法はなく、一般的には遠隔転移のない場合は化学療法・放射線療法・手術療法の組み合わせが、遠隔転移のある場合には化学療法が選択される³⁾。本例では当初、原発巣不明の頸部リンパ節転移が疑われていたが、頸部郭清術にて摘出された組織標本から顎下腺原発 NEC であることが判明した。一方、PNS を合併した NEN については、消化管や肺を原発巣とした報告が中心であり¹⁵⁾、頭頸部原発のものは非常に少ない。Ferlito らの傍腫瘍症候群を合併した頭頸部原発 NEN10 例のレビューでは、PNS は Lambert-Eaton 症候群の1例のみであり、さらに全例が喉頭部原発であった⁸⁾。本例と同様の顎下腺原発 NEN による PNS についての報告は上記の Ferlito らのレビューを含め、我々が渉猟しえた限りでは1例もなかった。

PNS の治療としては悪性腫瘍自体に対するものと、ステロイドパルスや免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換などの免疫療法がある^{16,17)}。PNS の神経障害を惹起する機序としては、腫瘍と神経組織抗原の抗原交差性により誘導される液性・細胞性免疫応答が考えられており、腫瘍自体の治療は抗原刺

激の除去につながる¹⁷⁾。本例では頸部腫瘍の外科的切除後から易怒性が減少し、逆に腫瘍の病勢の再増悪後からはそれが増加し、頭部 MRI 上の異常高信号域も拡大したことから、PLE の中でもくすぶり型辺縁系脳炎であったと考えられた。くすぶり型辺縁系脳炎ではてんかん発作に加えて性格変化を伴うことが知られており¹⁸⁾、本例においては頸部郭清術や化学療法を頑なに拒み続けたこと自体が精神症状であった可能性が否定できなかった。一方、PNS の免疫療法は、細胞表面抗原に対する抗体を生じる群では奏功し、細胞内抗原に対する抗体を生じる群では抵抗性となることが多い¹⁾。本例で陽性となった抗 amphiphysin 抗体は上記の二つの抗体の間に位置付けられている細胞内シナプス関連蛋白に対する自己抗体であり^{16,17)}、免疫療法が奏効したとする報告もある¹⁰⁾。ただし、ステロイドや免疫抑制剤などの免疫療法は腫瘍の進行を助長する可能性も指摘されており¹⁹⁾、同療法の導入については PNS による神経症状コントロールの必要性和腫瘍進展の危険性を考慮した上で、慎重に判断すべきである。本例では抗てんかん薬服用後に痙攣の再発はなく、性格変化も日常生活に支障をきたしていなかったため、頸部転移巣と潜在する原発巣への悪影響を危惧し、免疫療法は導入しなかった。しか

し、リンパ節生検の結果から頸部腫瘍が転移巣と考えられていた段階で、PLEの症状軽減および再発予防を目的とした頸部郭清術⁵⁾を当科から耳鼻咽喉科に薦めておけば、同郭清術では通常顎下腺も切除するため²⁰⁾、顎下腺原発NECと早期診断しえた可能性があった。PLEの抗原刺激として頸部原発NECも念頭に置くべきである。

本報告の要旨は、第208回日本内科学会近畿地方会で発表した。

謝辞：抗VGKC複合体抗体を測定いただいた鹿児島市立病院神経内科の渡邊 修先生、病理診断して頂いた当院病理診断科の浦田 洋二先生に深謝いたします。

※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

- 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経 2010; 50:371-378.
- 国立研究開発法人国立がん研究センター. 神経内分泌腫瘍 [Internet]. 東京:2015 Dec. [cited 2015 June 20]. Available from: https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/neuroendocrine_tumor/index.html. Japanese.
- 戸嶋一郎, 鈴木幹男, 花満雅一ら. 頭頸部原発神経内分泌小細胞癌の2例. 耳鼻臨床 2005;11:897-902.
- 山元理恵子, 細川誠二, 大和谷崇ら. 頭頸部神経内分泌小細胞癌8症例の臨床病理学的検討. 日耳鼻 2008;111:517-522.
- 日本頭頸部癌学会編. 頭頸部癌診療ガイドライン2018年版. 東京: 金原出版; 2018. p. 139-143.
- Yong L, Asimakopoulos P, Mumford C, et al. When dizziness becomes sinister: oropharyngeal carcinoma presenting as a paraneoplastic neurological disorder. BMJ Case Rep 2017; <http://doi.org/10.1136/bcr-2016-216151>.
- Bajens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263:32-36.
- Ferlito A, Rinaldo A, Bishop JA, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with laryngeal neuroendocrine carcinomas: clinical manifestations and prognostic significance. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016;273:533-536.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
- Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity; paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2005;58:96-107.
- Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy. J Neuroimmunol 2014;274:209-214.
- Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. Mod Pathol 2002;15:264-278.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. p.63-68.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. p. 211-214.
- Tschernatsch M, Dierkes C, Gerriets T, et al. Paraneoplastic neurological syndromes in patients with carcinoid. Eur J Neurol 2008;15:1390-1394.
- 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群. 医学の歩み 2015;255:543-547.
- 犬塚 貴. 悪性腫瘍に伴う自己免疫性脳炎. Brain Nerve 2016; 68:1049-1055.
- 武山博文, 松本理器, 池田昭夫. くすぶり型辺縁系脳炎と自律神経. 神経内科 2016;84:58-61.
- Viaccoz A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview. Curr Treat Options Neurol 2013; 15:150-168.
- がん研究会有明病院頭頸科. 頭頸部手術カラーアトラス. 改訂第2版. 大阪: 永井書店; 2011. p. 17-24.

Abstract

A case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with neck neuroendocrine carcinoma

Tetsuya Ioku, M.D.¹⁾, Keisuke Imai, M.D.¹⁾, Masashi Hamanaka, M.D.¹⁾,
Masahiro Itsukage, M.D.¹⁾, Kazuma Tsuto, M.D.¹⁾, Atsushi Yamamoto, M.D.¹⁾,
Hitosuke Tameno, M.D., Ph.D.²⁾ and Satoshi Yamamoto, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital

²⁾Department of Otolaryngology, Kyoto First Red Cross Hospital

A 69-year-old man presented with a history of personality change for several years. He was admitted to our hospital due to partial seizure. A cerebrospinal fluid test and an electroencephalogram showed no specific abnormalities, but brain magnetic resonance imaging revealed abnormal findings in the right temporal pole, bilateral amygdala to hippocampus, and insular cortex. He was diagnosed with limbic encephalitis accompanied by partial seizure, and received infusion of an antiepileptic agent and acyclovir. Additional examinations for malignancy and autoimmune disease were performed, and neck CT and MRI revealed a neck tumor. Neck lymph node biopsy suggested lymph node metastasis of a neuroendocrine neoplasm derived from other organs. He did not want aggressive treatment involving surgical resection and chemotherapy, and thus, conservative treatment was chosen by an otorhinolaryngologist and immunotherapy was not used. After discharge, the neck tumor grew gradually. To manage the focal mass effect, chemotherapy and surgical resection followed by chemoradiotherapy were performed by the otorhinolaryngologist on days 244 and 325 of the disease course, respectively. Histology of resected tissues disclosed neck neuroendocrine carcinoma derived from a submandibular gland. His personality change improved temporarily after surgical resection, but then worsened again with regrowth of the tumor. He died on day 723. After death, a blood test revealed the presence of anti-amphiphysin antibody. This case suggests that neck neuroendocrine carcinoma can induce paraneoplastic limbic encephalitis, and in such cases, early surgical resection of the neck tumor with suspected lymph node metastasis is necessary both to control symptoms associated with encephalitis and to exclude carcinoma derived from the neck itself.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:442-447)

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic neurological syndrome, neck neuroendocrine carcinoma, anti-amphiphysin antibody
