

症例報告

子宮内膜原発大細胞神経内分泌癌に関連する 抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性 sensory neuronopathy の 1 例

加藤 里奈¹⁾ 青山 尚史¹⁾ 水谷 真之^{1)*}
 巖 雅大²⁾ 笠松 高弘³⁾ 藤ヶ崎浩人¹⁾

要旨：症例は 81 歳女性。入院 7 か月前に子宮内膜原発大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) のため子宮全摘術および両側付属器切除術が施行された。入院 3 か月前より亜急性に四肢末梢優位の異常感覚と歩行困難が出現し当科を受診した。四肢の異常感覚，下肢振動覚低下，腱反射消失，自律神経障害を呈し，神経伝導検査で感覚神経の活動電位は導出されなかった。CT で骨盤内多発リンパ節腫大を認め，術後低下していた neuron specific enolase (NSE) の再上昇と合わせて LCNEC の術後再発に伴う傍腫瘍性 sensory neuronopathy と診断した。抗 Hu 抗体陽性の稀な 1 例であり報告する。

(臨床神経 2020;60:441-445)

Key words：傍腫瘍性神経症候群，抗 Hu 抗体，子宮内膜原発大細胞神経内分泌癌，感覚性ニューロノパチー

はじめに

大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC) は主に肺癌で見られる組織型であり，子宮内膜原発癌としては稀である。今回我々は自律神経障害を伴う亜急性の感覚性ニューロノパチーを呈する，子宮内膜原発 LCNEC の術後再発に関連する抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) の 1 例を経験した。臨床症状や抗神経抗体，腫瘍の組織型から肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) における PNS との関連も示唆され，貴重な 1 例と考えられた。

症 例

症例：81 歳女性

主訴：四肢遠位優位の異常感覚，歩行時のふらつき

既往歴：1965 年子宮筋腫，高血圧，アルツハイマー型認知症，2018 年 1 月大腿骨頭人工関節置換術。

内服薬：ドネペジル 3 mg 1 錠分 1。

家族歴：従姉妹子宮癌。

現病歴：2017 年 10 月に不正性器出血があった。同年 11 月に精査目的で撮影した腹部 CT (Fig. 1A, B) で子宮底部より

茎を持つ腫瘍性病変を指摘された。生検でロゼット様構造を認め，免疫染色上 CD56 陽性，シナプトフィジン陽性，クロモグラニン陰性 (Fig. 2A~D) であったことから子宮内膜原発 LCNEC Stage IB と診断され，子宮全摘術および両側付属器切除術を施行された。手術検体の病理所見も生検と同様に LCNEC の所見であり，脈管侵襲が指摘されていた。術前に neuron specific enolase (NSE) (正常値 <16.3 mg/ml) が高値 (18.2 ng/ml) であり，術後は低下 (8.4 ng/ml) していた。2018 年 3 月に右母指に異常感覚を自覚し，以降 5 月にかけて四肢遠位から同様の異常感覚が出現し拡大，また歩行時にふらつくようになった。6 月には立位を保つことができず歩行不可能となり，食事等生活も困難となったため当科を受診した。精査目的に 6 月中旬入院した。

入院時現症：一般身体所見では，身長 163 cm，体重 39.9 kg のやせ形であり，7 か月で体重が 16 kg 減少していた。口腔内の乾燥症状は認めず，腹部正中に手術痕があるほか特記事項は認めなかった。神経学的所見として，MMSE 24/30 点と軽度の認知機能低下を認めた。脳神経系では特記事項は認めなかった。筋力は上肢遠位筋で MMT 3 程度の低下を認めたが，他全身の筋力は保たれていた。四肢末梢優位の異常感覚を認めるが，位置覚異常は明らかではなかった。振動覚は四肢遠位優位に低下し，特に両膝以下では消失していた。深部

*Corresponding author: 都立墨東病院内科 [〒 130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15]

¹⁾ 都立墨東病院内科

²⁾ 都立墨東病院検査科

³⁾ 都立墨東病院産婦人科

(Received November 4, 2019; Accepted February 20, 2020; Published online in J-STAGE on May 19, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001393

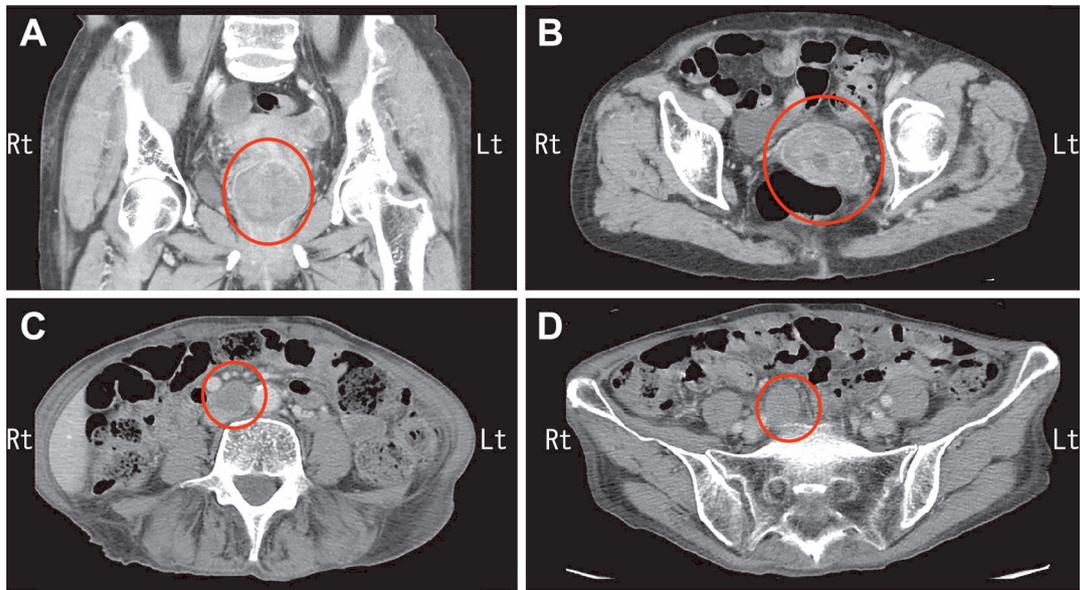


Fig. 1 Enhanced CT of abdomen and pelvis.

CT scan shows a mass in the uterus before the surgery for large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the endometrium in 2017 (A, B). CT scan shows tumors in the pelvis, admitted in 2018 (C, D).

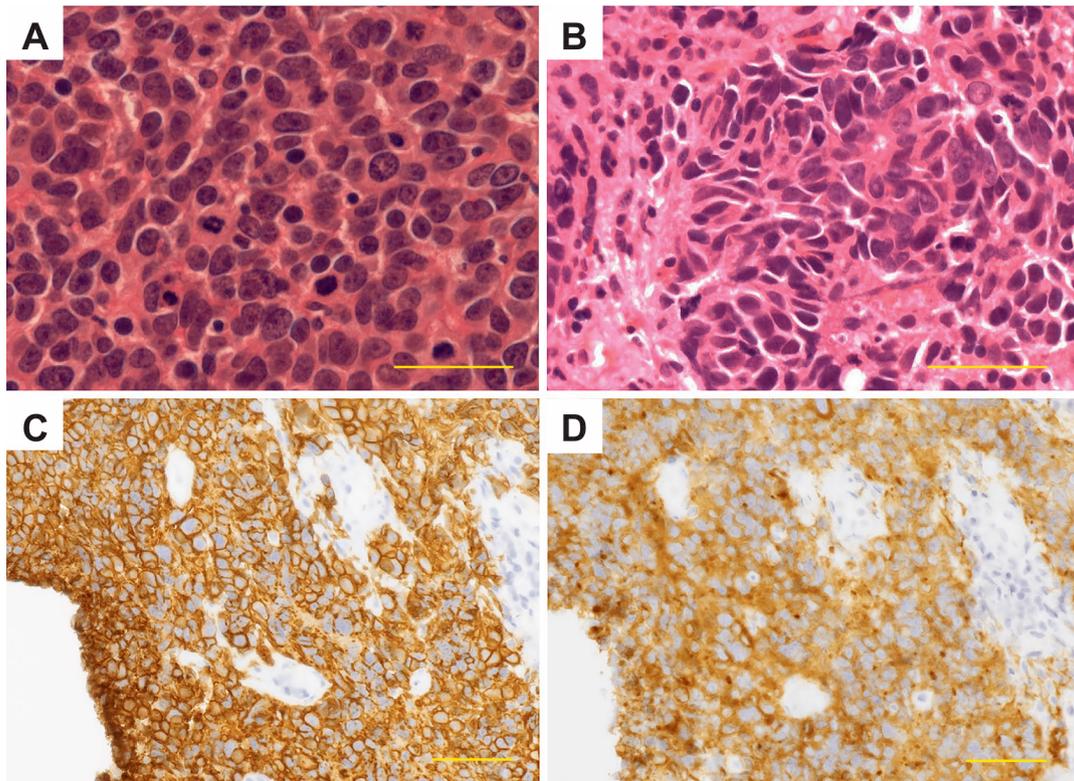


Fig. 2 Microscopic examination of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) in 2017.

In HE staining, tumor cells are large in size with high N/C ratio, clear nucleus (A) and rosette formation (B). In immunohistochemical staining, tumor cells are positive for CD56 (C) and synaptophysin (D). Scale bar = 100 μ m.

腱反射は全身で消失していた。立位は wide based で歩行はすり足歩行、Romberg 徴候は陽性だった。病的反射は Babinski 反射、Chaddock 反射ともに陰性であった。自律神経系では、Schellong 試験で安静臥位時から立位直後に脈拍の代償を伴わない 50 mmHg 以上の収縮期血圧低下、また便秘症状を認めた。発汗障害、排尿障害などその他の自律神経障害を疑う症状は認めなかった。

入院時検査所見：一般血液検査では VitB₁₂、葉酸のみ低下を認めたほか異常所見は認めなかった。甲状腺ホルモンは正常範囲内であった。各種自己抗体は抗 SS-A/B 抗体、ANCA 関連抗体を含め陰性であった。腫瘍マーカーとして NSE が 26.2 ng/ml と上昇を認めた。抗神経抗体では抗 Hu 抗体が陽性、ほか抗 AMPH 抗体、抗 CV2 抗体、抗 PNMA2 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 recoverin 抗体、抗 SOX1 抗体、抗 titin 抗体、抗 zic4 抗体、抗 GAD65 抗体、抗 Tr 抗体はいずれも陰性であった。髄液検査では総細胞数 4/μl (単核球 4/μl) と上昇なく、総蛋白 72.9 mg/dl と軽度高値だった。

頭部 MRI では年齢相応の脳萎縮のほか、慢性虚血性変化を認めるのみだった。

神経伝導検査では被験神経において、運動神経では複合筋活動電位の振幅は保たれるが運動伝導速度が軽度低下しており、感覚神経活動電位は波形が導出されなかった。

胸腹骨盤造影 CT (Fig. 1C, D) において、骨盤内に多発リンパ節腫大を認めた。

入院後経過：入院後の造影 CT で骨盤内に複数のリンパ節腫大を認めたこと、NSE が再上昇 (26.2 ng/ml) していることから子宮内膜原発 LCNEC の術後再発に伴う傍腫瘍性 sensory neuropathy と診断した。入院後異常感覚の範囲は拡大傾向であり、程度も増悪していた。VitB₁₂ と葉酸低下については歩行不能による摂食不良が原因と考え補充を行ったが、症状の改善がなかったため中止した。また、対症療法としてプレガバリン、デュロキセチン塩酸塩の内服を開始したが、症状の改善を認めず中止した。

LCNEC は予後不良な組織型であり、化学療法が確立していないこと、高齢、本人の performance status 低下が強いことから本人、家族と相談の上、積極的な化学療法は施行せず、best supportive care の方針とし、施設入居となった。

考 察

本症例では亜急性に進行する後根神経障害を伴う感覚神経ニューロパチーを認め、後索障害と自律神経障害が強い点が特徴的であった。造影 CT 所見と腫瘍マーカーによって子宮内膜原発 LCNEC の再発が確認され、PNS の病型のうち sensory neuropathy と診断した。

PNS は悪性腫瘍に伴い、何らかの免疫学的機序によって神経症状を示す症候群である。障害部位は中枢神経から末梢神経、神経筋接合部まで多岐にわたり、症状も多彩である。神経症状が悪性腫瘍に先行して出現することも多い¹⁾。

PNS では腫瘍と神経細胞に共通して発現している抗原に対

する自己抗体が多種報告されており、これらの抗神経抗体は腫瘍の種類や神経症状の種類に特徴的である²⁾。2004 年に発表された PNS の診断基準では、症状に対して特徴的な抗神経抗体や悪性腫瘍の報告が多く、疾患概念が確立されている脳脊髄炎、辺縁系脳炎、亜急性小脳変性症、傍腫瘍性オプソクローヌス-ミオクローヌス、sensory ataxic neuropathy/sensory neuropathy (SSN)、Lambert Eaton 筋無力症候群などの病型を classical syndromes とし、一方報告例の少ない病型や抗神経抗体も存在することを踏まえ基準を definite と possible に分けている。本症例は発症から 12 週以内に modified Rankin score 3 以上に到達する亜急性の経過、自覚症状に異常感覚を含むこと、左右非対称の発症経過、障害範囲の固有感覚の消失、電気生理学的検査での感覚神経障害を認め、classical syndromes のうち SSN の基準を満たしていた。Classical の病型を示し、発症から 5 年以内に悪性腫瘍が証明されるものは PNS definite 例とされ、本症例が当てはまる。なお、この基準では抗神経抗体は陰性であっても本症例は definite と診断される²⁾。本症例では感覚障害に加え軽度の上肢筋力低下を認めたが、感覚障害に比して軽度な症状に留まっており、神経電動検査での複合筋活動電位の低下は認めなかったことから SSN であると判断した。

本症例の特徴的な検査所見として抗 Hu 抗体が陽性であった。抗 Hu 抗体は腫瘍の種類としては SCLC、PNS の病型としては SSN や辺縁系脳炎、小脳失調で認めることが多い³⁾。PNS に特徴的な抗体の一つであり、前述の診断基準では classical 病型で抗 Hu 抗体が陽性であれば、腫瘍が証明される前であっても definite の診断が可能となる²⁾。

本症例での腫瘍は LCNEC であったが、LCNEC は肺癌に多く認められ、子宮内膜原発癌としてはこれまでの報告が 20 例程度に留まる稀な組織型である⁴⁾。子宮内膜原発 LCNEC で PNS を発症したという報告は検索した限り認めなかったが、肺においては LCNEC に合併した抗 Hu 抗体陽性 PNS 例は少数ながら報告が存在する^{5)~7)}。Camdessanche らの報告した抗 Hu 抗体陽性 PNS 20 例のうち 1 例は LCNEC であり、亜急性で左右対称の感覚神経障害を認め、自覚症状は異常感覚、疼痛、感覚の脱失、手指振戦であった⁵⁾。West らは亜急性の認知機能低下と両下肢の神経障害性疼痛で発症し、下肢の感覚鈍麻を認め、MRI 上辺縁系脳炎を認めた 1 例を報告している⁶⁾。Gordon らの報告した例は亜急性のめまいと手足の灼熱感で発症し、瞳孔強直、また神経伝導検査で多発単神経炎を示していた⁷⁾。いずれも亜急性の経過である点と末梢感覚神経障害を含む点で本症例と類似しており、腫瘍の発生した臓器は異なっても PNS としては共通点があると考えられる。抗神経抗体が PNS の病態にどのように関与するかは明らかになっていない。抗 Hu 抗体が神経細胞を障害するという *in vitro* の報告はあるが、マウスを用いた実験では単なる抗 Hu 抗体の高値や PNS 患者の IgG を投与することは PNS の発症を惹起しない。このことから、抗 Hu 抗体が直接細胞を障害する機序ではないと考えられている⁸⁾⁹⁾。抗神経抗体が認識する抗原は細胞内に存在するものと細胞外に存在するものに分けて

れ、抗 Hu 抗体は前者に当たる。この群では病態に CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞やグランザイム B 陽性リンパ球の関与が想定されている¹⁰⁾。抗 Hu 抗体陽性 PNS でステロイド投与や血漿交換、免疫抑制剤投与の効果は乏しいとされ³⁾、このことも抗 Hu 抗体の存在そのものが直接病態を引き起こしてはいないためと考えられる。

また、肺癌の各組織型について全ゲノム解析を行った研究¹¹⁾において、LCNEC は遺伝子変異や転写因子発現の特徴から type I と II に分けられる。Type I では STK11 や KEAP1 の変異を認め、転写因子の ASCL1 や DLL3 の発現が高い一方 NOTCH シグナル経路の発現が低く、これは大多数の SCLC と共通する。Type II では RB1 遺伝子の変異が多く、ASCL1/DLL3/NOTCH シグナルの発現は type I とは逆となる。本症例の LCNEC は SCLC と共通の遺伝因子を持つ type I であったと予想される。

本症例の治療については、上記より PNS に対する免疫治療の効果が得られる可能性は低いと考えられた。子宮内膜原発 LCNEC についてまとまった予後の報告は無いが、子宮頸部神経内分泌癌を扁平上皮癌、腺癌と比較した報告では予後不良であり¹²⁾、小細胞癌と LCNEC の間で予後に差は無いと報告されている¹³⁾。このため、本症例の予後も限られると予想された。LCNEC に対する治療は、肺原発癌では非小細胞肺癌または SCLC に準じたプラチナ併用の化学療法が行われるものの、レジメンは確定していない¹⁴⁾。本症例についてはいずれにせよ高齢と performance status 不良のため適応にはならず、積極的治療は行わない方針とした。

結 語

子宮内膜原発 LCNEC に関連する抗 Hu 抗体陽性 sensory neuronopathy の 1 例について、稀な病態であり文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第 226 回日本神経学会関東・甲信越地方会において発表した。

※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

- 1) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群の診断と治療. 神経治療 2014;31:153-155.
- 2) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neural Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135-1140.
- 3) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群. 医のあゆみ 2015;255:543-547.
- 4) Ogura J, Adachi Y, Yasumoto K, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma arising in the endometrium: a case report. Mol Clin Oncol 2018;8:575-578.
- 5) Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. Brain 2002;125:166-175.
- 6) West MS, Young BC. A case of confusion and bilateral temporal lesions in a young woman. Neurology 2010;75:67-68.
- 7) Gordon WC, Leach MTJ. Lung carcinoma with anti-Hu paraneoplastic syndrome. N Eng J Med 2006;355:e4.
- 8) Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: A beneficial antitumor immune response going awry. Oncoimmunology 2013;2:e27384.
- 9) Zaborowski MP, Michalak S. Cell-mediated immune responses in paraneoplastic neurological syndromes. Clin Dev Immunol 2013;630602:11.
- 10) Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. Medicine 1992;71:59-72.
- 11) George J, Walter V, Peifer M, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. Nat Commun 2018;9:1048-1060.
- 12) Margolis B, Tergas AI, Chen L, et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2016;141:247-254.
- 13) Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, et al. Prognostic factors and optimal therapy for stage I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a multi-center retrospective study. Gynecol Oncol 2018;148:139-146.
- 14) Derks JL, van Suylen RJ, Thunnissen E, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? Eur Respir J 2017;49:1601838.

Abstract**A case of paraneoplastic sensory neuropathy with anti-Hu antibody associated with large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium**

Rina Kato, M.D.¹⁾, Naoto Aoyama, M.D.¹⁾, Saneyuki Mizutani, M.D., Ph.D.¹⁾,
Masahiro Warabi, M.D., Ph.D.²⁾, Takahiro Kasamatsu, M.D., Ph.D.³⁾ and Hiroto Hujigasaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

²⁾ Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

An 81-year-old woman was admitted to our hospital due to paresthesia of the extremities and difficulty in walking for three months. She underwent a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the endometrium seven months before the admission. The serum levels of neuron specific enolase (NSE) reduced after the surgery. She showed numbness of her limbs, disturbance of vibration, areflexia and autonomic dysfunction. Nerve conduction studies showed sensory dominant sensory neuropathy. CT scan of her abdomen and pelvis revealed the recurrence of LCNEC of the endometrium. The serum levels of NSE was elevated and anti-Hu antibody was also positive. Other laboratory test, including autoantibodies were unremarkable. We diagnosed her as paraneoplastic sensory neuropathy associated with postoperative recurrence of LCNEC of the endometrium. Here we show a clinical picture of anti-Hu positive paraneoplastic neurological syndrome with LCNEC of the endometrium.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:441-445)

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, anti-Hu antibody, large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium, sensory neuropathy
