化学療法中に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを生じた口底癌の1例

山本 哲嗣¹⁾・佐藤 春樹²⁾・野田 晴菜²⁾
大岩伊知郎²⁾・下郷 和雄¹⁾

A case of oral floor carcinoma associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during chemotherapy

YAMAMOTO Satoshi¹⁾・SATO Haruki²⁾・NODA Haruna²⁾
OH-IWA Ichiro²⁾・SHIMOZATO Kazuo¹⁾

Abstract: We report the case of a 73-year-old man with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) that developed during chemotherapy for oral floor carcinoma. While receiving chemoradiotherapy to treat the primary lesion and neck metastatic tumor, the patient had limb numbness, and muscle weakness gradually worsened. He had been given a diagnosis of CIDP on the basis of clinical evidence, the results of electrophysiological examinations, and a biopsy of the sural nerve. Cases of CIDP associated with carcinomas are sometimes reported, and the relevance of anticancer therapy and underlying disease has been suggested. We also considered that chemotherapy or the status of carcinoma was related to the development of CIDP in our patient.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー), chemotherapy (化学療法), status of carcinoma (担癌状態)

緒 言

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: 以下 CIDP) は、慢性進行性あるいは再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下および感覚障害を主徴とする疾患である^{1~4)}。CIDP の原因は不明だが、自己免疫疾患に類似した病態を呈すると考えられ⁵⁾、悪性腫瘍との関連性も示唆されている。著者らは、全身転移を認めた口底癌に対する化学療法中に末梢神経障害が生じ、CIDP と診断された1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 73 歳, 男性。

初 診: 2009 年 6 月。

主 訴: 右側口底の接触痛。

既往歴: 71 歳時, 胃癌に対して胃全摘術を受けていた。

現病歴: 約 1 か月前から右側口底の潰瘍性病変を自覚していた。同部の接触痛が増強し、当科を受診した。

現 症:

全身所見: 体格は中等度で、栄養状態は良好。神経学的な異常所見は認めなかった。

口腔外所見: 右側顎下部および右側上頸部に非可動性で弾性硬の腫瘤を触知した。

口腔内所見: 右側口底に、25mm 大で表面粘膜に潰瘍を伴い、硬結を有する弾性硬の病変を認めた (写真 1)。

画像所見: 造影 CT では、右側口底に 30mm 大の内部不均一な腫瘤性病変を認めた。右側ⅠB、ⅡA、Ⅲ領域に rim enhancement を伴うリンパ節を認め、Ⅲ領域のリンパ節は総頸動脈の 3/4 周を包含していた (写真 2)。

FDG-PET/CT では遠隔転移は認めなかった (写真 3)。

¹⁾ 愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座
(主任: 下郷和雄教授)

²⁾ 名古屋第一赤十字病院歯科口腔外科
(主任: 大岩伊知郎部長)

¹⁾ Department of Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-gakuin University (Chief: Prof. SHIMOZATO Kazuo)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital (Chief: Dr. OH-IWA Ichiro)

受付日: 2015 年 3 月 6 日

採択日: 2015 年 11 月 24 日

写真1 初診時口腔内写真
右側口底に 25mm 大で表面粘膜に潰瘍を伴う病変を認める。

写真2 初診時造影 CT 画像 (水平断)
右側中内頸静脈領域の転移性腫瘍は総頸動脈の 3/4 周を包含している。

臨床診断：右側口底癌 (T2N3M0, Stage IV b)。

処置および経過：組織生検で、扁平上皮癌の病理組織学的確定診断を得た。総頸動脈周囲の転移性腫瘍の所見から根治手術の適応外とし、化学放射線療法を計画した。

2009 年 7 月から化学放射線療法を行った。放射線治療は 66Gy (2 Gy × 5 fr/週) とした。これに超選択的動注化学療法としてシスプラチン 50mg/m²、経静脈投与でドセタキセル 50mg/m² およびフルオロウラシル 400mg/m² (5 日間投与) の TPF 療法を 2 クール行い、総投与量はシスプラチン 100mg/m²、ドセタキセル 100mg/m²、フルオロウラシル 4,000mg/m² であった。原発巣に対する治療効果は著効であったが、治療後約 3 か月の FDG-PET/CT で、肝臓および縦隔リンパ節への遠隔転移が明らかとなった (写真 4)。2009 年 12 月からネダプラチン 80mg/m² を単剤投与した

写真3 初診時 FDG-PET-CT 画像
原発巣および頸部リンパ節への FDG の集積を認めるが、遠隔転移を疑う異常集積は認めない。

写真4 治療開始後約 3 か月の FDG-PET/CT 画像
原発巣への FDG の集積は低下しているが、肝臓および縦隔への転移を認める。

ところ、4 コース終了後の 2010 年 3 月頃から両下肢の浮遊感を訴え、同年 5 月には明らかな四肢の感覚障害を認めた。同年 6 月 6 日に左下肢の脱力を認め、6 月 9 日には両上肢、右下肢にも脱力を認めた。症状は徐々に増悪し 6 月

表 1 電気生理学的検査所見

A：運動神経伝導検査

正中神経	活動電位 (mV)	0.7 ↓	(7.0)
	遠位潜時 (msec)	14.1 ↑	(3.5)
	神経伝導速度 (m/sec)	31 ↓	(58)
尺骨神経	活動電位 (mV)	1.1 ↓	(5.7)
	遠位潜時 (msec)	11.7 ↑	(2.6)
	神経伝導速度 (m/sec)	34 ↓	(58)
脛骨神経	活動電位 (mV)	0.2 ↓	(5.8)
	遠位潜時 (msec)	30.3 ↑	(4.0)
	神経伝導速度 (m/sec)	26 ↓	(48)

B：感覚神経伝導検査

正中神経	活動電位 (mV)	3 ↓	(38)
	遠位潜時 (msec)	4.2 ↑	(2.8)
	神経伝導速度 (m/sec)	33 ↓	(56)
尺骨神経	活動電位 (mV)	導出不能	(35)
	遠位潜時 (msec)	導出不能	(2.5)
	神経伝導速度 (m/sec)	N.E	(54)
腓腹神経	活動電位 (mV)	導出不能	(21)
	遠位潜時 (msec)	導出不能	(2.7)
	神経伝導速度 (m/sec)	N.E	(40)

↓：低下 ↑：延長

() 内は当院基準値の上限値および下限値

* 検査は左上下肢で施行

写真 5 腓腹神経生検組織像

A：エポン包埋トルイジンブルー染色標本 (×200)

有髄神経線維密度は軽度減少しており、一部に菲薄化した髄鞘を認める。

B：ときほぐし線維標本 (×200)

明らかな節性脱髄所見を認め、急性期の脱髄性ニューロパチーの所見を呈している。

13 日歩行不能になった。当初、末梢神経障害は感覚障害主体であったため化学療法による有害反応と考えていたが、運動障害が明らかになり当院神経内科で精査が行われた。

電気生理学的検査：症状は左右対称性であったことから、左上下肢で検査が行われた。運動神経伝導検査では、すべての神経で遠位潜時延長、伝導速度低下といった脱髄を示唆する所見を認めた (表 1A)。感覚神経伝導検査では正中神経の遠位潜時延長、伝導速度低下を認め (表 1B)、尺骨神経、腓腹神経では活動電位が小さく検出不能であった。

腓腹神経生検における病理組織学的所見：エポン包埋トルイジンブルー染色標本で、有髄神経線維密度は減少しており、一部に菲薄化した髄鞘を認めた (写真 5A)。ときほぐし線維標本では、有髄線維のうち 8.6% に節性脱髄を伴う線維を認め、急性期の脱髄性ニューロパチーの所見を呈していた (写真 5B)。

抗核抗体検査：40 倍。

以上から CIDP と診断されたが、化学療法後であり、加えて肺炎を併発していたことから、感染のリスクと侵襲性を考慮し当院神経内科で免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 400mg/kg/day が行われた。感覚障害のわずかな改善を認めたが、全身状態の悪化のため電気生理学的検査の再検は行わなかった。2010 年 8 月、肺転移が制御不能となり呼吸状態の悪化により死亡した。

剖検所見：原発巣では腫瘍の残存を認め、肺、肝臓、副腎、小腸、大腸への転移を認めた。直接的な死因は肺転移による肺梗塞、びまん性肺胞障害による呼吸状態の悪化と診断された。

その後、治療開始前に保存していた血清を用いて腫瘍関連神経抗体検査を行ったが、すべて陰性であった (Hu, Ri, Ma2, amphiphysin, Yo, Tr, GAD, CV2, recoverin, SOX1, titin, zic4)。

考 察

口腔癌に対する化学療法において、多剤併用療法はより強力な治療効果が期待できるものの、有害反応も強く出現するため注意を要することが多い^{6,7)}。化学療法に伴う有害反応である末梢神経障害は、白金系薬剤、タキサン系薬剤、ビンカアルカロイドなどによるものが多く⁸⁾、本症例でも白金系薬剤であるシスプラチンおよびネダプラチン、タキサン系薬剤としてドセタキセルを使用しており、症状出現当初は化学療法に伴う有害反応を念頭に対応した。シスプラチンによる神経障害は投与量依存性に生じ、 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 以上でほぼ全例にニューロパチーによる神経徴候が認められ⁸⁾、神経障害は感覚神経主体であり運動神経には異常をきたさないことが多い^{8,9)}。本症例におけるシスプラチンの総投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ と低用量であり、進行性の運動神経障害を認めたことからシスプラチンによる有害反応としては典型的ではなかった。また、発症はTPF療法施行から半年以上経過していたため発症時に使用していたネダプラチンの関与も考えたが、これによる神経障害の発生頻度は0.03%と低く、運動神経障害を認めたことからネダプラチンによる神経障害も否定的と考えた。さらにドセタキセルによる有害反応は混合性神経障害であるが、発症には単回投与量および蓄積量が関わり、蓄積量が $700\text{mg}/\text{m}^2$ 以上になると約7～13%の患者に生じるとされており⁹⁾、本症例の使用量からは考え難いものであった。また重症疾患神経筋障害(Critical illness neuropathy)との鑑別も考えた。Critical illness neuropathyは重症患者にしばしば認められる運動感覚性軸索型ポリニューロパチーであり、Boltonらが診断基準を定めている¹⁰⁾。とくに電気生理学的検査が診断のために必須であるが、特徴は複合筋活動電位と感覚神経活動電位の振幅低下を認める軸索障害であり、脱髄を示唆する伝導速度低下は伴わないため¹¹⁾、本症例では否定的と考えた。

CIDPの診断は症状、電気生理学的検査、神経生検などに基いて行われる¹²⁾。本症例は慢性の経過で進行した感覚障害、四肢の筋力低下、深部腱反射の消失を認め、電気生理学的検査で遠位潜時の延長、神経伝導速度の低下を認めた。また神経生検で節性脱髄を認め、これらのニューロパチーを惹起する他の基礎疾患が否定されたことから、ヨーロッパ連合神経学会の診断基準¹²⁾に基づき、CIDPと診断された。詳細な発生機序は不明だが、免疫系の活性化の関与が推定されており⁵⁾、免疫能低下をきたす手術侵襲や妊娠を契機に発症した症例^{13,14)}もみられる。本症例でも抗核抗体検査が40倍と陽性であり、何らかの免疫学的応答を背景としていた可能性が考えられた。

一方、担癌患者に中枢性や末梢性神経障害が随伴する疾患群を傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurologic syn-

drome:以下PNS)という¹⁵⁾。PNSは腫瘍の直接浸潤や転移、治療の副作用、栄養障害などが無い状況で、腫瘍の診断に先立って亜急性に中枢性や末梢性神経障害を呈する症候群と定義されている^{15,16)}。多くは腫瘍と神経組織に共通の蛋白に対する自己抗体が検出され、腫瘍の組織型や標的抗原を発現する神経組織の種類により病型が分かれる¹⁵⁾。背景となる腫瘍は肺小細胞癌の頻度が多く¹⁷⁾、神経障害としては亜急性感覚失調性ニューロパチーがよく知られているが、CIDP類似の脱髄性ニューロパチーもまれではあるが報告されている^{18,19)}。とくに単クローン性免疫グロブリン血症の5%にポリニューロパチーが出現し、その約半数はCIDP類似像を呈するという²⁰⁾。それ以外の腫瘍性疾患でPNSとしてCIDPをきたすことはまれであり¹⁹⁾、口腔扁平上皮癌での報告例は認められなかった。自己抗体の検出が診断に有用であることから、本症例においても抗神経抗体検査を行ったがすべて陰性であった。しかし、PNSで抗体が検出されるのは50%以下であり²¹⁾、本症例とPNSとの関連を否定し得るものではなかった。発症以降、全身状態の悪化により神経学的改善の有無を客観的に判断できる状態ではなかったが、腫瘍の病勢と神経症状の程度を経時的に観察できていれば、診断の一助になったものと考えている。

結 語

口底癌に対する化学療法中に末梢神経障害が生じ、CIDPと診断された1例を報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例に対して専門的なご意見を賜りました名古屋第一赤十字病院神経内科 真野和夫部長、蛭薙智紀先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は、第78回愛知学院大学歯学会学術大会(2011年6月、名古屋市)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Berger AR, Bradley WG, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher nerv cyst 8: 282-284, 2003.
- 2) Dyck PJ, Lais AC, et al : Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 50: 621, 1975.
- 3) 小鷹昌明, 結城伸泰: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP). 内科 97: 1274-1275, 2006.
- 4) 飯島正博: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーのトピック—本邦における診断と治療の現状—. 臨床病理 61: 407-413, 2013.
- 5) 祖父江元: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)

- 〔多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む〕の最近の進歩. 薬理と治療 27: 235-241, 1999.
- 6) 藤井正人, 小澤宏之, 他: 頭頸部癌未治療例に対するドセタキセル, シスプラチン, 5-FU 併用療法の検討. 癌の臨床 50: 837-841, 2004.
- 7) 吉田知之: TPF を用いた化学療法併用放射線治療の有用性. 癌と化学療法 37: 1244-1249, 2010.
- 8) 河野 勤: 化学療法の末梢神経障害. 緩和医療学 8: 291-295, 2006.
- 9) 真野和夫: 新しい有害反応対策 神経障害. 癌と化学療法 30: 779-786, 2003.
- 10) Bolton CF and Young GB: Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. Intensive care med 23: 924-925, 1997.
- 11) 富永哲郎, 和田英雄, 他: 術後に発症した critical illness polyneuropathy の 1 例. 日臨外会誌, 72: 1616-1621, 2011.
- 12) Joint Task Force of the EFNS and the PNS: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. Journal of the Peripheral Nervous System 15: 1-9, 2010.
- 13) 岡宮 聡, 古澤英明, 他: 外科手術後に四肢の運動麻痺が増悪した多発ニューロパチー例. JMDD 9: 41-47, 1999.
- 14) 白田明子, 山根清美, 他: 妊娠中に発症した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の 1 例. JMDD 6: 53-58, 1996.
- 15) 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群の診断と治療. 神経治療 31: 153-155, 2014.
- 16) Rudnick SA, Dalmau J, et al: Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Opin Neuro 218: 598-603, 2005.
- 17) Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain 123: 1481-1484, 2000.
- 18) Antoine JC, Mossier, et al: Chronic inflammatory demyelization polyneuropathy associated with carcinoma. Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry 60: 88-190, 1996.
- 19) 福永直人, 島田 直, 他: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎を合併した小細胞肺癌の 1 例. Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14: 112-116, 2009.
- 20) 斎藤豊和: 血漿蛋白の異常. 日本臨床別冊 神経症候群Ⅳ 29: 227-231, 2000.
- 21) 田中恵子: 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経 50: 371-378, 2010.