原 著

癌関連網膜症を発症し早期に診断に至った上顎洞小細胞癌例

島村 歩美¹⁾, 松岡 伴和¹⁾, 初鹿 恭介¹⁾,
代永 孝明¹⁾, 櫻井 大樹¹⁾, 増山 敬祐^{1,2)}

¹⁾山梨大学大学院総合研究部医学域臨床医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

²⁾諏訪中央病院

はじめに

癌患者の一部には、原発巣や転移巣による直接浸潤や圧排に伴う症状だけでなく、さまざまな症状を呈することがあり、腫瘍随伴症候群と呼ばれる。そのうち、癌細胞表面に異所性に発現した網膜視細胞特異的タンパク質に対して産生される自己抗体が共通抗原となった網膜に対して障害を起こし視機能障害をきたすものを癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy: CAR) と呼ぶ^{1~3)}。CARはまれであり、進行が早く高度の視機能障害に陥るが有効な治療は確立されていない。今回筆者らは、癌関連網膜症を契機に早期発見に至った上顎洞小細胞癌の症例を経験したので報告する。

キーワード：癌関連網膜症，腫瘍随伴症候群，上顎洞小細胞癌

A Case of Maxillary Sinus Small Cell Carcinoma with Cancer-associated Retinopathy

Ayumi Shimamura¹⁾, Tomokazu Matsuoka¹⁾, Kyoussuke Hatsushika¹⁾,
Takaaki Yonaga¹⁾, Daiju Sakurai¹⁾, Keisuke Masuyama^{1,2)}

¹⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Yamanashi

²⁾Suwa Central Hospital

A 60-year-old male visited our hospital with complaints of rapid reduction in visual acuity and narrowing of the visual field. Upon MRI examination, a left maxillary sinus tumor was found. A biopsy was performed and the patient was diagnosed with small cell carcinoma. Anti-recoverin autoantibodies were also detected; thus, the ocular symptoms were thought to be due to cancer-associated retinopathy (CAR). The patient was treated with chemoradiotherapy and oral corticosteroids; however, while the tumor disappeared, his visual disorder remained. CAR is a rare, tumor-related syndrome and standard treatment has yet to be established. To our knowledge, this is the first case report of CAR associated with small cell carcinoma of the paranasal sinuses. When sudden visual impairment is seen in a patient with suspected malignancy, co-existence of CAR should be considered.

Key words: Cancer related retinopathy, Paraneoplastic syndrome, Small cell carcinoma of the maxillary sinus

(2020年5月18日受稿, 2020年6月30日受理)

図2 a: MRI T2強調画像 左上顎洞から鼻腔に骨破壊を伴わない腫瘤を認めた。b: 左総鼻道の下方に乳頭状の腫瘍を認め、後鼻孔まで続いていた。

図3 a: 眼底検査 両眼アーケード血管の外側の網膜の粗造性および血管の狭細化を認めた。
b: 光干渉断層計検査 (OCT: optical coherence tomography) 中心窩付近以外の網膜視細胞の消失を認めた。
c: 網膜電図にてa波, b波の平坦化を認めた。

図4 a: 術中内視鏡所見 上顎洞内側前方から前壁粘膜より組織型は不明なものの悪性所見を認めた。
b: HE染色で比較的小型の類円形異型細胞, 免疫染色でsynaptophysin (+) と神経内分泌系への分化を認めた。

のと考えられ、術中迅速病理では組織型不明の悪性腫瘍との診断であった。可及的に内視鏡下にて切除を行ったが、腫瘍の残存も疑われたため、上顎洞内側壁を大きく開放し下鼻道に観察用の対孔を作成し、下鼻甲介前端部の粘膜を縫合し、手術を終了した。2月14日永久病理にて、上顎洞前壁から外側にかけての組織からHE染色で比較的小型の類円形異型細胞を認めた。免疫染色の結果、synaptophysin (+) と神経内分泌系への分化のみが認められたことから、小細胞癌の診断となった (図4)。また上顎洞内側粘膜の一部に扁平上皮癌 (上皮内癌) を認めた。

2月19日、再度眼科にて右0.7 (n.c.) 左0.3 ($0.5 \times S \pm 0.00D$; C - 1.50D A $\times 90$) とさらなる視力障害の進行を指摘された。NSEは正常値であった。FDG-PET検査、全身CT検査にて頸部リンパ節転移および遠隔転移を認めず、またCARの原因となる自己抗体の一つである血清中の抗リカバリン抗体は強陽性であった。

これらのことから、上顎洞小細胞癌 (T1N0M0 stage I) およびそれに伴うCARと考えられた。

治療および経過: 眼科と相談の上、ステロイド全身投与の前に化学療法併用放射線治療を先行させた。2月26日より肺小細胞癌に準じPE療法 (シスプラチン cisplatin: CDDP 80 mg/m², day 1, 4週間毎, エトポシド etoposide: ETP 100 mg/m², day 1~3, 4週間毎) と放射線照射療法 (IMRT, 2 Gy/day, 5 days/week) を開始した。化学

療法は計4コース施行し、放射線照射は70 Gy照射した。

初回化学療法の際、CDDPに対する制吐目的としてデキサメサゾン6.6 mgを投与したところ、暗さは変化ないが色のはっきりしてきたとの自覚症状の変化がみられた。3月4日に視力 右0.7 (n.c.) 左0.4 ($0.6 \times S \pm 0.00D$; C - 1.50D A $\times 90$), 3月12日にハンフリー視野検査にてわずかに改善が認められた。白血球減少からの回復を待ち、化学療法1コース終了後の3月18日よりPSL60 mg経口投与開始したところ、天井やカーテンの金具などがよく見えるようになった。経口PSLを投与しながら3月26日よりPE療法2クール目を施行し、4月9日に視野欠損部以外ははっきりと見えるようになったもののOCTでは著変なかった。4月16日に70 Gyが終了した時点で、右0.9 (n.c.) 左0.9 ($0.9p \times S + 0.50D$; C - 1.50D A $\times 90$) と自他覚所見ともに改善を認めた。PSL40 mgに減量しさらに漸減していったが、矯正視力で右 (1.0), 左 (0.9) と両側改善を維持したままであった。ハンフリー視野検査でも治療開始前と比べ中心視野が回復していたが、OCTはやはり不変であった。経過を図で示す (図5)。化学療法終了後、肉眼的および画像的 (CT, MRI, FDG-PET検査) にて腫瘍の消失を確認した (図6)。

その後、抗リカバリン抗体は陰性化した为中心視野の改善は進まず、ステロイドは漸減終了とした。5年10か月の経過にて小細胞癌の再発転移は認めていない。

図5 視力・視野経過

図6 a: 術後画像 左上顎洞前壁に集積・造影効果を認める。
b: 治療終了後 同部位に集積・造影効果を認めない。

考 察

悪性腫瘍患者において、原発巣や転移巣から離れた部位に生じる宿主の臓器機能障害を腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) と呼ぶ。そのメカニズムとして、腫瘍の産生するホルモンやサイトカインによるものや、腫瘍の誘導した異常な免疫反応による自己抗体産生などによるもの、が考えられている¹⁾。

このうち後者に属するものの一つが、癌関連網膜症

(cancer-associated retinopathy; CAR) である。CARは、網膜視細胞に特異的な蛋白質が何らかの機序により癌細胞に異所性に発現し、腫瘍のアポトーシスなどにより組織外に出ることにより抗原と認識され、これに対し産生された自己抗体が網膜視細胞の傷害に関与すると考えられている^{2,3)}。CARは1976年にSawyerら⁴⁾によって初めて報告され、本邦でも肺小細胞癌や消化器癌、婦人科癌に伴った例が報告されている⁵⁻⁷⁾が比較的まれであり、鼻副鼻腔小細胞癌に伴うCARは文献を渉猟した限り、本症

例が初めての報告と考えられる。臨床症状・所見は網膜色素変性症に類似しており、夜盲・進行性の視力・視野障害に始まり、検査にて求心性視野狭窄・輪状暗点、網膜動脈の狭細化、ERGの平坦化などが認められる。加えて、血清中に抗網膜抗体の存在が証明されれば確定診断となる。自己抗体は抗リカバリン抗体や抗heat shock cognate protein 70抗体など複数判明しているが、その発生機序や働きなどについては未だ不明な点も多い⁸⁾。大黒ら^{9, 10)}は中でも抗リカバリン抗体が最も頻度が高く、網膜視細胞のアポトーシスに関与するなどの役割をしており、他の抗体は病態を修飾していると報告している。本症例も抗リカバリン抗体が強陽性であり、CARの病態の中心的な役割を担っているものと考えられた。

また、CARの大部分は原発巣が臨床的に検出される以前に発見されることも特徴の一つであるため¹¹⁾、いかに早期にCARを疑い、全身検索を行って原発巣を同定するかが患者の生命予後に影響を及ぼすと考えられる。実際に本症例でも、夜盲・視力低下などの症状を契機に受診し、検査結果からは当初網膜色素変性症が疑われていた。しかし、視野障害の進行が急速であることや左上顎洞内反性乳頭腫の存在が確認されていたことから、再度の生検が計画され、扁平上皮癌と小細胞癌の両方の組織の存在が証明された。本邦では丸山ら¹²⁾により上顎洞の未分化扁平上皮癌に伴うCARが報告されている。本症例では、上顎洞内側粘膜に認めた扁平上皮癌は上皮内癌の段階であり、免疫学的に抗原性を示すには早期の病変と考えられる。自己抗体の血液流出が発症に繋がると考えられるCARの機序¹³⁾や、小細胞癌の組織学的な特徴¹⁴⁾、神経内分泌腫瘍の一つであることから¹⁵⁾、小細胞癌に関連して発症したものと考えられる。小細胞癌は前述の通りCARの併発が多い組織であるが、肺に好発する腫瘍であり頭頸部に発生する小細胞癌はまれである。鼻副鼻腔原発の小細胞癌は比較的予後良好であるとする報告^{16, 17)}もあるが、一般に悪性度が高く高率に遠隔転移を生じ予後不良とされているため、早期発見と早期治療介入がより重要といえる。

一方で、CAR自体の治療には原因腫瘍の外科的切除、ステロイド薬全身投与、免疫抑制薬投与、免疫グロブリン療法、血漿交換等、種々の治療法が報告されているが、未だ確立されたものはない¹⁸⁻²⁰⁾。本症例では小細胞癌に対する化学放射線療法に併行してプレドニゾロン経口投与を実施しており、自他覚所見共に改善を認めた。高橋ら²¹⁾の検討では、治療効果のあった症例は、治療開始時の視力が比較的良好であることや、治療開始までの期間が短いことが重要とされている。また、網膜視細胞の傷

害が不可逆的なものとなった場合には視機能の回復が困難になる。CARは原疾患の進行によって増悪する報告が多いため、同時に原疾患の経過にも少なからず影響を受けると考えられる。今回の症例では、初診から治療開始に至るまでの視力低下が比較的緩やかであり、腫瘍の消失と共に血清中の抗リカバリン抗体の陰性化を確認した为中心視野の完全回復には至らなかった。癌の治療を優先させるため化学療法の開始を優先させたが、嘔気対策のデキサメサゾン6.6 mg (PSL換算44 mg) 投与後に視機能の自覚的改善が得られたことから、早期からステロイドの大量投与を行うことは、視機能の回復を促進する可能性が示唆される。患者の視機能の予後と生命予後のバランスを考えながら、CARの治療と悪性腫瘍の治療の優先順位を考えながら計画を立てることが重要と考えられた。

ま と め

CARの診断によって上顎洞小細胞癌をstage Iの段階で早期発見し治療介入するに至った症例を経験した。CARは非常にまれで頭頸部領域では馴染みが少ないが、急激に進行する視覚障害など臨床的に本症が疑われる場合は、悪性腫瘍の存在を念頭におき検査・治療に積極的に関与することが重要と考える。

参考文献

- 1) Lorraine CP, David EG: Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2010; 85: 838-854.
- 2) Adamus G, Guy J, Hargrave PA: Role of anti-recoverin autoantibodies in cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2626-2633.
- 3) Polans AS, Witkowska D, Adamus G: Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9176-9180.
- 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: 606-613.
- 5) 斎藤良太, 柳谷典子, 堀池 篤, 他: 腫瘍関連網膜症を契機に発見された小細胞癌の1例. *日呼吸誌* 2013; 2: 123-127.
- 6) 番裕美子, 高橋佳奈, 板橋俊隆, 他: 胆嚢癌に伴う癌関連網膜症の1例. *臨眼* 2004; 58: 2017-2021.

- 7) 岡野義郎, 井上 順, 井上恵理, 他: 小細胞癌に伴う癌関連網膜症 (cancer-associated retinopathy) の1例. 眼科 2010; 52: 701-706.
- 8) Adamus G: Are anti-retinal autoantibodies a cause or a consequence of retinal degeneration in autoimmune retinopathies? Front Immunol 2018 URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00765>
- 9) Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, et al: Clinical and immunological significance in patient with cancer-associated retinopathy. Am J Ophthalmol 2004; 137: 1117-1119.
- 10) Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T, et al: Recoverin and Hsc70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 82-89.
- 11) Saito W, Kase S, Ohguro H, et al: Slowly progressive cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 2007; 125: 1431-1433.
- 12) 丸山久子, 河西葉子, 松尾信彦, 他: 上顎癌に伴う癌関連網膜症 (Cancer-associated retinopathy) と思われる1例. 臨床眼科医報 2000; 94: 111.
- 13) Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, et al: Presence of anti-recoverin antibody within aqueous humor in patient with cancer-associated retinopathy. Am J Ophthalmol 2002; 134: 605-607.
- 14) 山元理恵子, 細川誠二, 大和谷崇, 他: 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.
- 15) Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM: Small-cell lung cancer. Lancet 2011; 378: 1741-1755.
- 16) Baugh RF, Wolf GT, McClatchey KD: Small cell carcinoma of the head and neck. Head Neck Surg 1986; 8: 343-354.
- 17) Hosokawa S, Okamura J, Takizawa Y, et al: Long-term survival of a patient with primary small cell neuroendocrine carcinoma of the maxillary sinus: A case report. J Oral Maxillofac Surg 2013; 71: e248-e252.
- 18) 高橋明裕, 斎藤 航, 斎藤理幸, 他: 平滑筋肉腫に合併した腫瘍随伴網膜症が疑われた1例. 臨眼 2014; 68: 819-824.
- 19) 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: 669-673.
- 20) Rahimy E, Sarraf D: Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: Evaluation and management. Surv Ophthalmol 2013; 58: 430-458.
- 21) 高橋政代, 平見泰彦, 佐久間圭一郎, 他: 早急な治療により視力改善が得られた癌関連網膜症 (CAR) の1例. 日眼会誌 2008; 112: 806-811.