

癌病変に伴う末梢神経障害—特に血中葉酸濃度との関係について

I. ヒト胃癌および肝癌についての臨床研究

千葉 進

札幌医科大学内科学第1講座 (主任 和田武雄教授)

Neuropathy Associated with Cancers with an Emphasis on Nerve Conduction Velocity and Serum Folate Level

I. Studies on Human Gastric Cancer and Primary Hepatoma

Susumu CHIBA

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Wada)

Neuropathy in the patients with gastric cancer and primary hepatoma was quantitatively analyzed by the use of nerve conduction velocity of the peripheral nerves of the limbs, and the simultaneous serum folate level in fasting was determined by radioassay in order to investigate the etiological interrelationship.

1. Highly frequent subclinical neuropathy, motor dominant in gastric cancer, was proved by markedly delayed nerve conduction velocities in the patients with gastric cancer as well as primary hepatoma, and the literature survey turned out that this paper is the first systemic report of carcinomatous neuropathy in primary hepatoma.

2. The serum folate level was 2.4 ± 1.5 ng/ml in gastric cancer and 1.7 ± 1.0 ng/ml in primary hepatoma, and both were significantly low as compared with the normal value of 7.6 ± 2.4 ng/ml.

3. The coexistence with delayed nerve conduction velocity and low serum folate level was almost constant at a very high frequency in gastric cancer and primary hepatoma.

4. Therefore, it was assumed that low serum folate concentration could participate in the mechanism of developing so-called carcinomatous neuropathy.

(Received October 30, 1979 and accepted November 26, 1979)

1 緒 言

癌患者においてはしばしば癌の直接的な浸潤, 転移ないしは圧迫とは無関係に末梢神経障害の出現をみることが少なくない. この点については Denny-Brown¹⁾ 以来多くの研究報告があり, carcinomatous neuropathy と総称されている. その成因としては癌の進展に伴う代謝異常, 栄養障害, あるいは免疫学的機序との関わりなどが推定²⁾ されている.

一方担癌体にはしばしば血中葉酸濃度の低下が認められるが, 近年血中葉酸濃度の低下は多発ニューロパチー・小脳失調を含む多彩な神経症状の原因として注目され³⁾, 担癌体の末梢神経障害が葉酸代謝の異常との間に何らかの関連性をもつ可能性を推測させるものである. しかしこの点について検討した報告は見られない.

著者はこれらの関連性を明らかにすべく, 末梢神経障害を神経伝導速度 (nerve conduction velocity, NCV) の変化によってとらえ, 一方血中葉酸濃度を抗癌剤あるいは抗生物質などの影響をうけない radioassay によって測定してこの間の関係を検討した.

2 対象および方法

対象は Table 1 のごとく, 胃癌 (いずれも Stage III~IV の進行癌) 20 例および原発性肝癌 9 例, 計 29 例である. これらの例はいずれも vincristine, その他多発ニューロパチーの原因となる薬剤を投与せず, また糖尿病あるいは尿毒症などの合併もないことを確認して選んだ. その性別は男子 20 例, 女子 9 例で, 年代別には 30 歳代から 70 歳代にわたる.

病態の進展度との関連を検討するため, 胃癌については

Table 1 Subjects

Age	Gastric Ca.	Hepatoma	Control
30-39	4	0	4
40-49	4	0	2
50-59	8	4	7
60-69	3	4	4
70-	1	1	1
Total	20	9	18
Male : Female	15:5	5:4	9:9

明らかに遠隔転移の認められる群と、認められない群とに分け、全般として貧血(男子は Hb 濃度 12 g/dl 未満, 女子は 10 g/dl 未満)の有無別と, 低蛋白血症(血清蛋白濃度 6.2 g/dl 未満)の有無別に分けて調べた。

なお正常対照群としては年齢をほぼ対応させた健康成人 18 例を設けた。

NCV の測定はポータブル筋電計(三栄測器製 MS7 型)を用いる誘発筋電図法によった。運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity, MCV) は上肢では尺骨および正中神経について, 下肢では腓骨および後脛骨神経について測定した。また知覚神経伝導速度 (sensory nerve conduction velocity, SCV) は, 逆行性刺激法によって上肢の尺骨および正中神経について測定した。

血中葉酸濃度の測定は既報⁴⁾のごとく早朝空腹時に採血し, 遮光下に血清を分離して radioassay 法により測定した。

患者対象は病態条件で分けた群間の NCV および血中葉酸濃度を対比し, 正常対照群間の NCV・血中葉酸濃度との関連を含めて比較検討した。

3 結 果

3.1 NCV について

Fig. 1 に示すように, 尺骨神経では MCV の上では正常対照群の 62.2 ± 5.6 m/sec に対して肝癌群は 59.8 ± 3.7 m/sec, 胃癌群は 56.5 ± 5.0 m/sec であり, 一方 SCV の上では正常対照群の 64.4 ± 6.0 m/sec に対して肝癌群は 60.5 ± 5.8 m/sec, 胃癌群は 60.1 ± 5.6 m/sec を示す。正中神経については Fig. 2 に示したが, MCV の上では正常対照群 60.2 ± 5.7 m/sec に対し肝癌群は 57.1 ± 3.8 m/sec, 胃癌群は 55.2 ± 4.2 m/sec であり, SCV の上では正常対照群 62.0 ± 4.6 m/sec に対して肝癌群は 59.3 ± 3.1 m/sec, 胃癌群は 58.2 ± 4.1 m/sec で, 尺骨および正中神経ともに正常対照群に比較して癌群では NCV の遅延を認め, とりわけ胃癌群では対照群との間に MCV および SCV 共に有意の遅延が

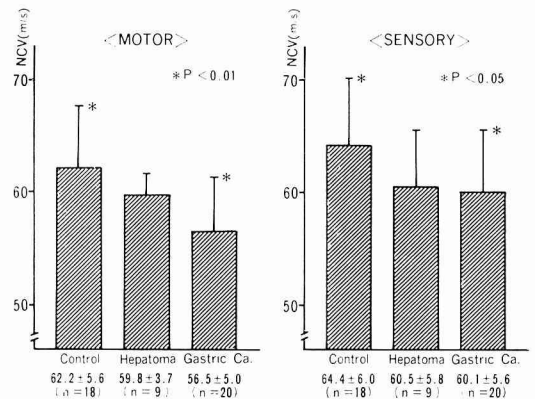


Fig. 1 Nerve conduction velocity (NCV) of ulnar nerve.

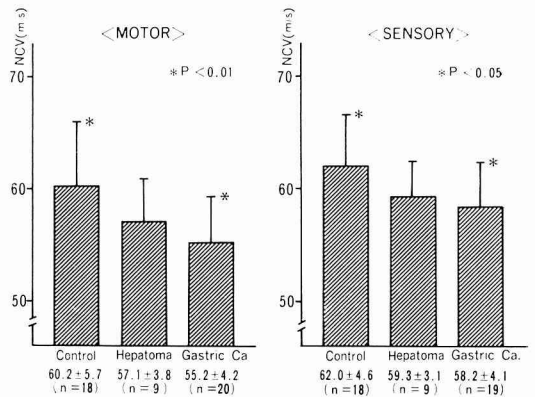


Fig. 2 NCV of median nerve.

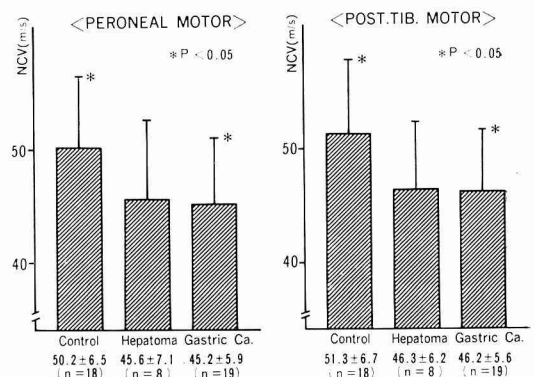


Fig. 3 NCV of peroneal and posterior tibial nerve.

認められた (それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.05$)。また胃癌群において MCV と SCV の変化を比較すると, MCV の方がより著明に遅延を示すことが認められた。

腓骨および後脛骨神経の MCV は Fig. 3 に示したが,

腓骨神経の MCV は正常対照群の 50.2 ± 6.5 m/sec に対し肝癌群は 45.6 ± 7.1 m/sec, 胃癌群は 45.2 ± 5.9 m/sec であり, 後脛骨 MCV は正常対照群の 51.3 ± 6.7 m/sec に対し肝癌群は 46.3 ± 6.2 m/sec, 胃癌群は 46.2 ± 5.6 m/sec と, 上肢と同様に下肢においても癌群で MCV の遅延を認め, とりわけ胃癌群では対照群との間に有意の遅延を認めた ($P < 0.01$).

3.2 血中葉酸濃度

Fig. 4 に示すように, 癌患者群の血中葉酸濃度は肝癌群 1.7 ± 1.0 ng/ml, 胃癌群 2.4 ± 1.5 ng/ml を示し, 正常対照群の 7.6 ± 2.4 ng/ml に比較すると両者とも有意の低下を示した (共に $P < 0.01$).

3.3 胃癌群における転移の有無と NCV 変化ならびに

血中葉酸濃度との関係

Table 2 および 4 のごとく, NCV 変化ならびに血中葉酸濃度の低下は, いずれも癌の遠隔転移との間に明らかな関係を示さなかった.

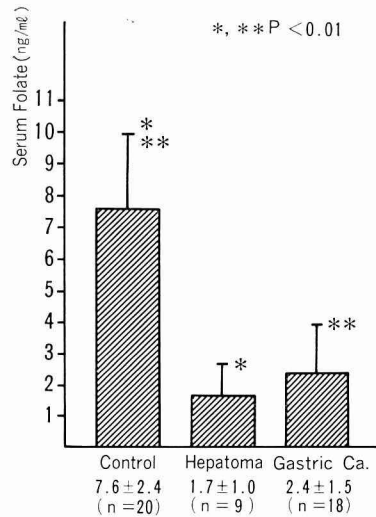


Fig. 4 Serum folate concentration.

Table 2 Comparison of nerve conduction velocities (m/sec) in gastric cancer with and without metastasis

	Cancer With Metastasis	Cancer Without Metastasis	Control
Ulnar Nerve (Motor)	56.8 ± 6.0 (n=10)	56.2 ± 3.7 (n=10)	62.2 ± 5.6 (n=18)
(Sensory)	60.3 ± 6.8 (n=10)	59.9 ± 4.0 (n=10)	64.4 ± 6.0 (n=18)
Median Nerve (Motor)	55.3 ± 3.5 (n=10)	55.0 ± 4.7 (n=10)	60.2 ± 5.7 (n=18)
(Sensory)	59.9 ± 4.2 (n=9)	56.7 ± 3.2 (n=10)	62.0 ± 4.6 (n=18)
Peroneal Nerve (Motor)	45.2 ± 7.2 (n=9)	45.2 ± 4.4 (n=10)	50.2 ± 6.5 (n=18)
Post. Tib. Nerve (Motor)	45.1 ± 7.2 (n=9)	47.1 ± 3.1 (n=10)	51.3 ± 6.7 (n=18)

Table 3 Comparison of nerve conduction velocities (m/sec) from standpoint of hemoglobin and serum protein levels in patients with gastric cancer and hepatoma

	Hb ≥ 12 g/dl in Male Hb ≥ 10 g/dl in Female	Hb < 12 g/dl in Male Hb < 10 g/dl in Female	T. P. ≥ 6.4 g/dl	T. P. < 6.4 g/dl
Ulnar Nerve (Motor)	56.5 ± 5.5 (n=17)	59.9 ± 4.0 (n=12)	57.7 ± 5.7 (n=17)	57.3 ± 3.5 (n=12)
(Sensory)	58.9 ± 6.0 (n=17)	62.1 ± 3.9 (n=12)	59.9 ± 6.1 (n=17)	60.8 ± 4.4 (n=12)
Median Nerve (Motor)	55.7 ± 4.4 (n=17)	55.9 ± 3.8 (n=12)	54.8 ± 4.7 (n=17)	57.1 ± 2.6 (n=12)
(Sensory)	58.5 ± 3.7 (n=17)	58.6 ± 4.0 (n=11)	58.5 ± 3.9 (n=17)	58.6 ± 3.6 (n=11)
Peroneal Nerve (Motor)	44.8 ± 5.5 (n=17)	42.4 ± 13.8 (n=11)	45.5 ± 5.5 (n=17)	44.9 ± 7.5 (n=10)
Post. Tib. Nerve (Motor)	42.2 ± 11.1 (n=17)	48.7 ± 4.2 (n=10)	42.7 ± 11.7 (n=17)	47.0 ± 5.5 (n=10)

* T. P.: Total protein

Table 4 Serum folate concentration in gastric cancer and hepatoma with and without metastasis, anemia and/or hypoproteinemia

	present	absent
Metastasis*	3.7±2.1 ng/ml (n= 9)	1.9±0.7 ng/ml (n= 9)
Anemia	2.4±1.2 ng/ml (n=16)	1.9±1.7 ng/ml (n=11)
Hypoproteinemia	2.0±0.9 ng/ml (n=15)	2.5±1.9 ng/ml (n=12)

* on patients with gastric cancer

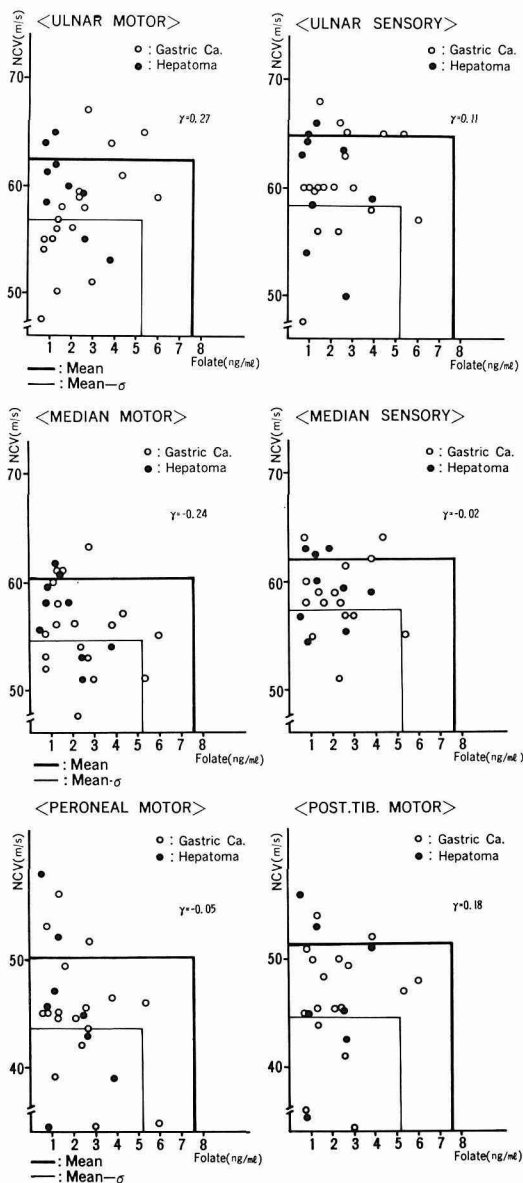


Fig. 5 Correlation between NCV and serum folate concentration.

3.4 貧血および低蛋白血症と NCV 変化ならびに 血中葉酸濃度との関係

Table 3 および 4 のごとく、NCV 変化ならびに血中葉酸濃度の低下については、いずれも癌の貧血および低蛋白血症との間には明らかな関連性を見出せなかった。

3.5 NCV と血中葉酸濃度との関係

NCV と血中葉酸濃度の測定結果を対応させて Fig. 5 に示した。これらの成績からは、両者の間に明らかな相関性を見出すことはできなかった。しかし癌患者群のうち、NCV が正常対照群の平均値以下で、同時に血中葉酸濃度も正常値以下の例が患者全体に占める割合をみると、尺骨神経の MCV については 82.8%，同 SCV では 75.9%，正中神経の MCV では 82.8%，同 SCV については 79.3%，腓骨神経の MCV では 81.5%，後脛骨神経の MCV では 85.1% であり、測定した限りのいずれの神経においても、高率にそれぞれの変化が認められた。つまり癌患者では NCV の遅延と低葉酸血症の共存する可能性が極めて高いものと推測された。

4 考 按

癌患者の NCV 測定によりその末梢神経障害を定量的に検討した結果、胃癌および肝癌患者では明らかに NCV の遅延を認め、subclinical な neuropathy の存在が意外に高い頻度で認められることを知った。これは運動・知覚神経の両者にみられたが、上肢の NCV の成績からみる限り、胃癌ではその障害程度は運動神経の方により顕著であった。

癌患者にみられる末梢神経障害の臨床像と病理所見との関連性を初めて明らかにしたのは Denny-Brown¹⁾ とされる。その後 Henson *et al.*⁵⁾ の報告を経て Brain and Henson⁶⁾ はそれまでの報告例を検討し、癌の直接浸潤、転移、ないしは圧迫を認めない末梢神経障害 10 例を見出し、これらに対して carcinomatous neuropathy という clinical entity を与えることを提唱した。

ところで carcinomatous neuropathy の発生頻度についての研究をみると、Croft and Wilkinson⁷⁾ は各種癌、1465 例についてその 6.6% にみられたとし、そのさい卵巣

癌 (16.4%), 肺癌 (14.2%) および胃癌 (9%) が比較的高頻度であったが、肝癌についての記載はみられない。その後報告された同じ著者らの33例の集計⁸⁾でも、胃癌は12.1%とほぼ前回と同頻度に認められているが、この時にも肝癌についての報告がない。この点、Horwich *et al.*⁹⁾が報告した carcinomatous sensory neuropathy 36例の中にも、同様に肝癌の記載はみられない。

以上の報告例は、自覚症状と臨床神経学的検査によって neuropathy を判断しているから、潜在する変化を明らかにする点では不十分と言わざるを得ない。

この点 NCV 測定によって末梢神経障害の定量的検討を行い、これを carcinomatous neuropathy にも応用した報告としては Trojaberg *et al.*¹⁰⁾, Paul *et al.*¹¹⁾, Walsh¹²⁾にみられる。いずれも従来の臨床神経学的手段による neuropathy 検出に比較して高頻度に NCV の遅延がみられることを指摘し、とりわけ、Paul *et al.*¹¹⁾の報告では195例の諸種癌患者の NCV の測定成績において、胃癌では27%の高率に NCV 遅延を認め、neuropathy の発見には NCV の測定が有用であることを強調している。

今回も胃癌では著明な NCV の遅延が認められてこれに一致する成績を得たが、同時に肝癌においても胃癌と同様に NCV の遅延が認められた。

ところで末梢神経障害は病理組織学的には軸索変性と節性脱髄とに大別されるが、この様な病理組織学的変化と NCV との関係については高橋・小原¹³⁾の Guillain-Barré 症候群と、いわゆる SMON 患者の NCV を検討した報告があるが、それによれば NCV の遅延として表現される末梢神経の変化は軸索変性ではなく、節性脱髄に対応するとされている。従来 carcinomatous neuropathy は軸索変性が主な変化とされてきたが⁸⁾、上述の報告を考慮に入れば今回得られた胃癌および肝癌での NCV 遅延は必ずしも軸索変性ばかりでなく、節性脱髄もある程度みられることを推測させる。この点、癌では節性脱髄が軸索変性と同程度にみられるとする Horwich *et al.*⁹⁾の報告は注目されてよからう。むしろ末梢神経の標本採取条件の影響を無視できないから、その評価については慎重でなければならないし、NCV の成績と病理組織学的変化の対応については、さらに条件を均一にできる動物実験での検討が必要である。

なお今回の成績では癌末梢神経障害は知覚・運動神経の両者に及んでおり、これを胃癌患者に限ってみれば、その障害の程度はむしろ運動神経に高度であった。Carcinomatous neuropathy の障害型も興味のある点であるが、Brain and Henson⁶⁾はそれを sensory type と sensorimotor type とに大別している。この分類からすると今回

の結果は、胃癌および肝癌における neuropathy は sensorimotor type と言うことができよう。一方 sensory type は Henson and Ulrich の報告¹⁴⁾にもみられるように、そのほとんどが肺癌に起因するものとされている。しかし今回の知見からすれば、胃癌および肝癌での末梢神経障害発現機序は肺癌のそれといささか異なる可能性を推測させる。

念のため癌の進展度と NCV との関連性をみるべく胃癌および肝癌について2, 3の吟味を行なったが、今回転移、貧血および低蛋白血症について検討した限りにおいては、それらに間に関連性は見出し得なかった。この結果は carcinomatous neuropathy の成因の上で、この変化は癌に対して量的な依存を示すものではなく、むしろ癌があるかないかという質的な関係を示すように思える。

一方 NCV と共に測定した血中葉酸濃度は正常値に比較して著明な低値を示した。癌のさいに血中葉酸濃度が低下することは、固形癌については Carey *et al.*¹⁵⁾、また血液およびリンパ系性腫瘍性病変については Rose¹⁶⁾の報告がある。その機序としては葉酸摂取量の低下、吸収不全および腫瘍による需要増大が考えられるが、特に肝癌の場合には肝での葉酸の還元補酵素型への転換の障害などとの関係が推測される。今回の成績からすれば肝癌では胃癌よりも血中葉酸濃度が著明な低下を示したが、このことはあるいはそのような機序を裏づける現象であるかもしれない。

生体内における葉酸の役割は C₁ 単位の転移補酵素として、purine, pyrimidine など nucleotide 類の生成分解、glycine と serine の相互転換、histidine, methionine の生成に必須の因子とされている。

葉酸欠乏によっておこる神経症状は、従来はビタミン B₁₂ の欠乏によらない亜急性連合性脊髄変性症として注目されていたが、最近の報告では痴呆、脳症、小脳失調および多発ニューロパチーなど、多彩な神経症状の原因となり得ることが明らかにされている¹⁷⁻²¹⁾。

多発ニューロパチーに関してみると、Fehling *et al.*²²⁾は血中葉酸濃度の著明な低下を認めながら、臨床神経学的に末梢神経障害を認めなかった例について NCV を測定してその遅延を認め、葉酸投与によってその改善をみた報告をしている。また Manzoor and Rucie²³⁾はビタミン B₁₂ の欠乏を認めない多発ニューロパチー患者について、その全例が血中葉酸濃度の低下を示し、葉酸投与によって症状が改善したとしている。

今回の成績では、癌患者の NCV 遅延と血中葉酸濃度の低下との間には明らかな相関関係は認められなかったが、葉酸自体は末梢神経の impulse あるいはその伝導を加減

する性質のものではないし、むしろその広範な生化学的および生理学的作用を考慮にいれば、低葉酸血症が末梢神経組織の代謝を通して二次的に NCV に影響を及ぼすことが考えられる。またそのことに関連して時間的な位相差を生ずるために一時点での両者の比較が困難であることも推測される。教室では抗葉酸剤である methotrexate の投与で急性骨髄不全におちいった悪性絨毛上皮腫例を経験しているが、その患者血中葉酸濃度は 0.3 ng/ml と著しく低下を示したにもかかわらず、NCV はすべて正常域内にとどまっていた。この事実、葉酸欠乏状態が短期間であれば、NCV を遅延させる原因には直結しないことを示し、carcinomatous neuropathy の発現には長期間に葉酸欠乏状態が継続することが必要なことを示唆するとも言えよう。しかしさきに文献的に示した末梢神経障害と血中葉酸濃度の関連性を考慮すれば、今回癌患者における NCV の遅延と血中葉酸濃度の低下の併存が高率に認められた事実から、NCV 遅延の成立機序の上で血中葉酸濃度の低下が深く関わりをもっている可能性は十分考慮されるところである。

5 ま と め

5.1 進行胃癌および肝癌患者の末梢神経伝導速度 (nerve conduction velocity, NCV) を測定してそのいずれにも著明な遅延を認めた。特に肝癌についての知見は従来の報告にみられず、これらに共通に高頻度に subclinical neuropathy が存在することを明らかにした。

5.2 胃癌における末梢神経障害は運動神経においてより著明であった。

5.3 胃癌の血中葉酸濃度は 2.4 ± 1.5 ng/ml、肝癌では 1.7 ± 1.0 ng/ml と、いずれも正常健康対照の 7.6 ± 2.4 ng/ml に比較して著明な低値を示した。

5.4 胃癌および肝癌の NCV 遅延と血中葉酸濃度低下の併存例は 75.9~85.1% と高率にみられ、いわゆる carcinomatous neuropathy の成立機序には血中葉酸濃度の低下が何らかの役割を果している可能性が考えられた。

本研究に対する松本博之講師のご助言・指導に深く謝意を表したい。なお本研究は一部厚生省科学研究費(松本)の補助と、北海道老年医学振興会の助成金により行なわれた。

文 献

1. Denny-Brown, D: Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **11**, 73-87 (1948).
2. Croft, P.: Carcinomatous neuromyopathy. *Practitioner* **216**, 407-413 (1976).
3. 松本博之: 葉酸代謝と神経症状. *神経内科* **5**, 139-195 (1976).
4. 千葉 進, 菊池 進, 松本博之: ^3H -folic acid assay kit の基礎的検討とその臨床応用. *核医学* **16**, 591-594 (1979).
5. Henson, R. A., Russel, D. S. and Wilkinson, M.: Carcinomatous neuropathy and myopathy. a clinical and pathological study. *Brain* **77**, 82-121 (1954).
6. Brain, W. R. and Henson, R. A.: Neurological syndromes associated with carcinoma. *Lancet* **2**, 971-975 (1958).
7. Croft, P. B. and Wilkinson, M.: The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various type of carcinoma. *Brain* **88**, 427-434 (1965).
8. Croft, P. B., Urich, H. and Wilkinson, M.: Peripheral neuropathy of sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain* **90**, 31-66 (1967).
9. Horwich, M. S., Cho, L., Porro, R. S. and Postner, J. B.: Subacute sensory neuropathy; a remote effect of carcinoma. *Ann. Neurol.* **2**, 7-19, (1977).
10. Trojaberg, W., Frantzen, E. and Anderson, I.: Peripheral neuropathy and myopathy associated with carcinoma of the lung. *Brain* **92**, 71-82 (1969).
11. Paul, T., Katies, B. C. and Misra, S.: Carcinomatous neuromuscular syndromes. a clinical and quantitative electrophysiological study. *Brain* **101**, 53-63 (1978).
12. Walsh, J. C.: Neuropathy associated with lymphoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 42-50 (1971).
13. 高橋光雄, 小原孝彦: 末梢神経疾患の電気生理 (II), 末梢神経疾患ことにギランバレー症候群と SMON の病態生理. *臨床脳波* **13**, 55-64 (1971).
14. Henson, R. A. and Urich, H.: Peripheral neuropathy associated with malignant disease. In: Vinken, P. J. and Bruyn, G. W.: *Handbook of Clinical Neurology*. 131-148, Elsevier, Amsterdam, (1970).
15. Carey, R. W., Brena, G. P. and Krany, M. J.: Urinary formiminoglutamic acid excretion in patients with neoplastic disease. *Cancer* **17**, 713-722 (1964).
16. Rose, D. P.: Folic acid deficiency in leukemia and lymphomas. *J. Clin. Path.* **19**, 29-32 (1966).

17. Strchan, R. W. and Henderson, J. G.: Dementia and folic acid deficiency. *Q. J. Med.* **36**, 189-204 (1967).
18. Botez, M. I., Fontaine, F., Botez, T. and Bachevarier, J.: Folate responsive neurological and mental disorders: Report of 16 cases. *Eur. Neurol.* **16**, 230-246 (1977).
19. Grant, H. C., Hoffbrand, A. V. and Wells, D. G.: Folate deficiency and neurological disease. *Lancet* **2**, 763-767 (1965).
20. Reynold, E. H., Rothfeld, P. and Pincus, J. H.: Neurological disease associated folate deficiency. *Br. Med. J.* **2**, 398-400 (1973).
21. Botez, M. I.: Folate deficiency and neurological disorders in adults. *Med. Hypothesis* **2**, 135-140 (1976).
22. Fehling, C., Jagerstad, M., Lindstrand, K. and Elmqvist, D.: Folate deficiency and neurological disease. *Arch. Neurol.* **30**, 262-265 (1974).
23. Manzoor, M. and Rucie, J.: Folate responsive neuropathy: Report of 10 cases. *Br. Med. J.* **1**, 1176-1178 (1976).