

Lambert-Eaton 筋無力症候群および傍腫瘍性小脳変性症を合併した 小細胞肺癌の 1 例

舟口祝彦^{1,2}・澤 祥幸¹・石黒 崇¹・
吉田 勉¹・大野 康²・藤原久義²

要旨 **背景**．傍腫瘍性神経症候群は癌に随伴する自己免疫学的機序にて発症することが判明しており，小細胞肺癌はその原因の主たるものの一つである．今回，我々は Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) および傍腫瘍性小脳変性症 (PCD) を合併した小細胞肺癌の 1 例を経験したので報告する．**症例**．62 歳男性．起立・歩行障害を認め入院．精査の結果，LEMS および PCD を合併した小細胞肺癌と診断した．全身化学療法 (CBDCA + VP-16) 4 コースと同時胸部放射線療法計 45 Gy を施行し，complete response (CR) を得た．筋症状は改善し歩行可能となったが，小脳症状は残存した．**結論**．小細胞肺癌に対する化学療法および放射線療法により LEMS は著明に改善したが，PCD は改善を認めなかった．(肺癌．2005;45:37-40)

索引用語 Lambert-Eaton 筋無力症候群，傍腫瘍性小脳変性症，小細胞肺癌

A Case of Small Cell Lung Cancer With Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Paraneoplastic Cerebellar Degeneration

Norihiko Funaguchi^{1,2}; Toshiyuki Sawa¹; Takashi Ishiguro¹;
Tsutomu Yoshida¹; Yasushi Ohno²; Hisayoshi Fujiwara²

ABSTRACT **Background.** Paraneoplastic neurological syndrome (PNS) is known as an immunological disease accompany in malignant diseases. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most important causes of PNS. We report a case of SCLC with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD). **Case.** A 62-year-old man was admitted to our hospital because of difficulty in standing and walking. A complete medical examination led to a diagnosis of SCLC with LEMS and PCD. Four courses of chemotherapy (carboplatin + etoposide) and concurrent radiotherapy with a total dose of 45 Gy were performed and resulted in a complete response. Marked improvement of his muscle weakness enabled ambulation. However cerebellar ataxia persisted after therapy. **Conclusion.** Marked improvement of LEMS was achieved, however PCD symptoms persisted in spite of the treatment of SCLC. (JJLC. 2005;45:37-40)

KEY WORDS Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Paraneoplastic cerebellar degeneration, Small cell lung cancer

¹岐阜市民病院呼吸器科・腫瘍内科；²岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病態学・第二内科．

別刷請求先：舟口祝彦 岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病態学・第二内科，〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1．

¹The Department of Respiratory Medicine, Oncology, Gifu Municipal Hospital, Japan; ²The Department of Cardiology, Respiriology, Second Department of Internal Medicine, Regeneration and

Advanced Medical Science Graduate School of Medicine, Gifu University, Japan.

Reprints: Norihiko Funaguchi, The Department of Cardiology, Respiriology, Second Department of Internal Medicine, Regeneration and Advanced Medical Science Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu-shi, Gifu 501-1194, Japan.

Received September 15, 2004; accepted November 29, 2004.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は腫瘍の神経系への転移や直接浸潤によらない、いわゆる遠隔効果による症候をきたし、自己免疫機序により発症すると考えられている！今回我々は PNS の代表的疾患である Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) と傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) を合併した小細胞肺癌の 1 例を経験し、興味ある症例と考え報告する。

症 例

症例：62 歳，男性。

主訴：下肢脱力，起立・歩行障害。

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：40 本/日×40 年。

飲酒歴：ビール 1 本/日。

現病歴：2003 年 4 月頃から両下肢の筋力低下，起立困難を自覚するようになった。徐々に歩行困難となったため，5 月 9 日当院受診，入院となった。

入院時現症：身長 174 cm，体重 57 kg，体温 36.1，血圧 116/79 mmHg，脈拍 62/分・整，結膜に貧血・黄疸なく，表在リンパ節触知せず，呼吸音は両下肺に軽度の fine crackles を聴取した。心雑音なく，腹部に異常所見なし。ばち状指なし。下肢浮腫なし。

神経学的所見では，意識は清明で見当識障害や記憶障害は認めず，中等度の構語障害を認めた。協調運動では指鼻指試験，踵膝試験は稚拙，立位保持は困難で体幹・

四肢に運動失調を認めた。また両眼瞼下垂を認め，眼球運動は衝動性で，注視方向性眼振および軽度の瞳孔不同を認めた。深部腱反射は両上下肢にて消失。筋萎縮は認めず，感覚系には異常を認めなかった。また口渇，便秘，排尿障害といった自律神経障害を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：軽度の貧血および軽度の CRP 上昇を認めた。腫瘍マーカーでは Pro-GRP 608 pg/ml，NSE 28 ng/ml と上昇していた。抗 P/Q 型 VGCC (voltage-gated calcium channel：電位依存性カルシウムチャンネル) 抗体 (カットオフ値 17.8 pmol/l) は 1718.4 pmol/l と著明高値で，抗アセチルコリン受容体抗体・抗 Hu 抗体・抗 Yo 抗体・抗 Ri 抗体はいずれも陰性であった。

入院時胸部 X 線写真 (Figure 1)：左肺門部に腫瘤影を認めた。

胸部 CT 像 (Figure 2)：左上葉上区枝縦隔側に肺門・縦隔リンパ節と一塊になった腫瘤を認めた。

気管支鏡検査所見：左 B¹⁺² 入口部にポリープ状の隆起性病変を認めた。

気管支鏡下腫瘍生検の組織所見 (Figure 3)：裸核状の異型細胞が充実性に増殖しており，小細胞肺癌と診断した。

誘発筋電図検査 (Figure 4)：腋窩神経の反復刺激による記録では，高頻度 (20 Hz) 刺激での M 波増幅は 200% で LEMS に特徴的な waxing を認めた。

頭部 MRI：転移，萎縮など異常所見を認めなかった。

臨床経過：精査の結果，限局型小細胞肺癌 (臨床病期 T2N2M0，stage IIIA) と診断した。また神経学的所見，抗 P/Q 型 VGCC 抗体著明高値，誘発筋電図にて明らかな waxing を認めたことより LEMS と診断した。さらに小脳

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		BUN	15.2 mg/dl
RBC	343 × 10 ⁴ /μl	CRE	0.8 mg/dl
Hb	11.5 g/dl	CPK	155 IU/l
Ht	34.3 %	Ca	8.7 mg/dl
WBC	5690 /μl		
Plt	20.5 × 10 ⁴ /μl	Serology	
Biochemistry		CRP	0.53 mg/dl
Na	135 mEq/l	CYFRA	1.5 ng/ml
K	4.8 mEq/l	CEA	2.5 ng/ml
Cl	96 mEq/l	Pro-GRP	608 pg/ml
TP	7.1 g/dl	NSE	28 ng/ml
ALB	4.1 g/dl	Anti-P/Q type VGCC antibody	1718.4 pmol/l
AST	25 IU/l	Anti-Ach receptor antibody	(-)
ALT	17 IU/l	Anti-Hu antibody	(-)
LDH	189 IU/l	Anti-Yo antibody	(-)
ALP	239 IU/l	Anti-Ri antibody	(-)



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows tumor shadow in the left hilar hilum.

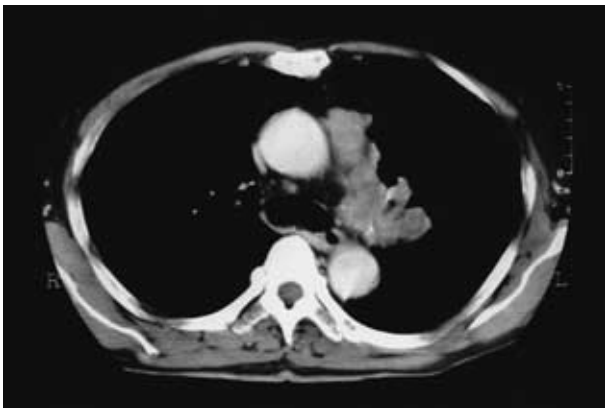


Figure 2. Chest CT scan on admission shows a tumor invading in left hilar and mediastinal lymph nodes.

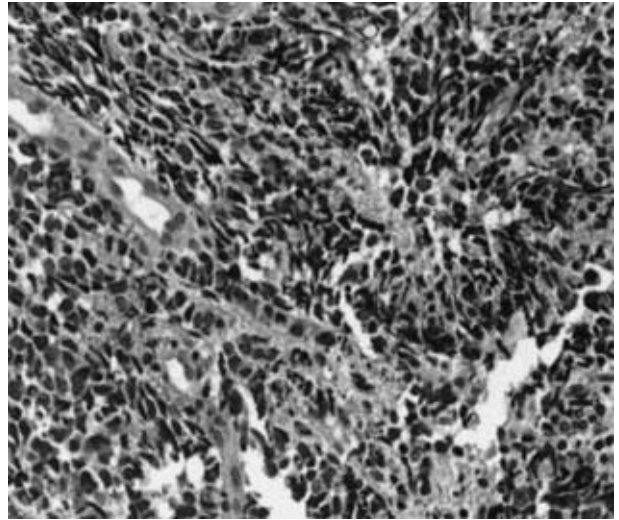


Figure 3. Histological findings from transbronchial biopsy reveal small cell carcinoma (H.E. stain, $\times 200$).

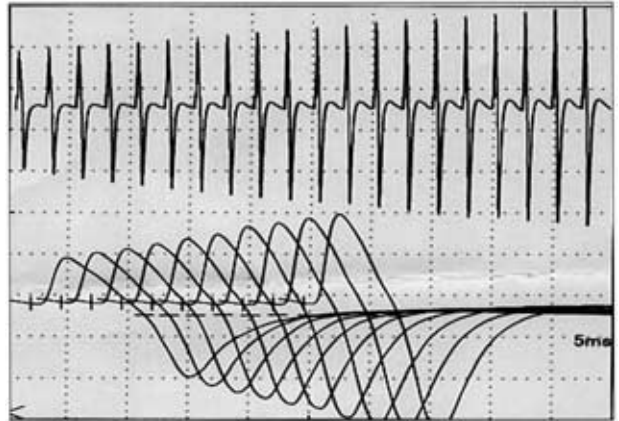


Figure 4. Electromyography at the right axillar nerve shows an increase in the amplitude of the evoked muscle action potential response after rapid repetitive stimulation (20 Hz) (waxing).

症状や眼振を認め、PCDの合併例と考えた。CBDCA (AUC5)、VP-16 (80 mg/m²)による全身化学療法4コースおよび同時胸部放射線療法(総量45 Gy, hyperfractionation法)を行った。治療により画像上、腫瘍は消失しcomplete response(CR)と考えられたため、予防的全脳照射(2.5 Gy \times 10回)を施行した。治療後Pro-GRPは18.4 pg/mlと正常範囲内となり、抗P/Q型VGCC抗体は102.3 pmol/lと著明に低下した。腫瘍縮小に伴い自律神経症状は消失、筋症状は改善し歩行可能となったが、小脳失調症状は残存した。

考 察

LEMSは神経終末部でのアセチルコリン(ACh)の放出

障害をその病態の基盤とする神経筋接合部・自律神経疾患である。AChの放出にはVGCCが重要な役割を果たしているが、LEMSでは悪性腫瘍(特に小細胞肺癌)に発現しているVGCCに対する自己抗体が神経筋接合部・自律神経の神経終末のVGCCに免疫交差して発症すると考えられている^{2,4}。LEMSの80~90%に抗P/Q型VGCC抗体が陽性で疾患特異性が高い。

PCDは亜急性小脳変性症とも呼ばれ、四肢・体幹の失調、失調性構語障害、眼振が急性ないし亜急性に出現し、進行性で2~3カ月でピークとなり固定化される。PCDは免疫学的機序により発症すると考えられており、これまで明らかにされた抗神経抗体として、小細胞肺癌を主な背景腫瘍とする抗Hu抗体、卵巣癌・乳癌など婦人科

癌を主な背景腫瘍とする抗 Yo 抗体, 乳癌を主な背景腫瘍とする抗 Ri 抗体, Hodgkin 病を主な背景腫瘍とする抗 Tr 抗体などが報告されている。小細胞肺癌に伴う PCD では抗 Hu 抗体の他, 抗 P/Q 型 VGCC 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 CRMP-5 抗体が認められることがある。小脳のプルキンエ細胞・顆粒細胞には P/Q 型 VGCC が存在することが報告されており,⁵ Mason ら⁶ は抗 P/Q 型 VGCC 抗体が PCD の病因に重要な役割をになっていると推測している。

本邦⁷ では LEMS 45 例中 5 例が PCD の合併例であり, LEMS と PCD の合併例は PNS の約 3% と報告されている。LEMS と PCD の合併例の特徴としては, 1) ほぼ全例で小細胞肺癌を合併している, 2) 数週間から数カ月以内に LEMS と PCD を合併する, 3) 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価は LEMS 単独と比べ高値を示す, 4) 治療では, LEMS は改善を認めるが PCD は難治性であることが報告されている。⁸

悪性腫瘍全体での PNS の頻度は 1% 前後と考えられており, 最も関連の深い小細胞肺癌においても 3.7% と少ない。小細胞肺癌の約 3% に LEMS が合併するといわれ, また LEMS の約 50% 前後が腫瘍を背景にするといわれているが, そのうち 60% 以上が小細胞肺癌である。LEMS を合併する小細胞肺癌は LEMS を合併しない小細胞肺癌より予後がよいと報告されており,⁹ LEMS における抗体による免疫反応が腫瘍の成長を抑制している可能性が示唆されている。¹⁰ また LEMS の癌合併例では 8 割以上の症例で腫瘍発見に先立って LEMS を発症している。LEMS 患者では LEMS 発症後 2 年間は小細胞肺癌を中心とした悪性腫瘍の積極的な検索が必要であると提唱されている。

LEMS の治療としては抗コリンエステラーゼ阻害剤あるいは 3,4 ジアミノピリジン療法, 血漿交換療法, ステロイド療法, 大量免疫グロブリン静注療法などがあるが, 癌合併例では癌に対する治療が有効であり, 優先されるべきである。Chalk ら¹¹ は小細胞肺癌に伴う LEMS において抗腫瘍療法の効果を検討しており, 抗腫瘍療法後 2 カ月以上生存した 11 例中 7 例に筋無力症状の改善を認めている。また本邦⁷ でも LEMS においては悪性腫瘍に対する治療を行った症例のうち約 40% で神経症状に対しても有効で, そのうちの一部では著効を示している。さらに LEMS では癌に対する治療以外にも, 薬理学的対症療法や免疫療法にてかなりの例で有効以上の効果が得られている。一方, PCD は治療抵抗性のことが多く, 治療効果は 5% 程度と低い。LEMS では神経終末での機能障害にとどまり, 器質的な障害が少なく, また PCD では治療開始時, 既に神経細胞そのものが障害されている可

能性が示唆される。本症例では抗 P/Q 型 VGCC 抗体が LEMS および PCD の発症に関与したと考えられ, 治療によって腫瘍は縮小し, 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価も著明に低下し, それに伴い筋症状は改善し歩行可能となったが, 小脳失調症状は改善しなかった。しかし早期治療例では改善例も報告されており,¹² 早期では神経細胞の障害は可逆的な部分が存在することも推測され, 早期発見, 治療が予後のみならず神経障害の改善においても重要であると考えられた。

結 語

Lambert-Eaton 筋無力症候群および傍腫瘍性小脳変性症を合併した小細胞肺癌の 1 例を経験した。治療により腫瘍は著明に縮小し, 筋症状は改善したが, 小脳失調症状は治療抵抗性であった。

REFERENCES

1. Posner JB. Paraneoplastic syndromes. In: *Neurological Complications of cancer*. Philadelphia: F.A. Davis; 1995: pp338-385.
2. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED, et al. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*. 1956;187:612-613.
3. O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*. 1988;111:577-596.
4. 本村政勝, 白石裕一. Lambert-Eaton 筋無力症候群. 医学のあゆみ. 2002;201:189-192.
5. Pinto A, Gillard S, Moss F, et al. Human autoantibodies specific for the alpha 1a calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8328-8333.
6. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997;120:1279-1300.
7. 平成 7 年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班傍腫瘍性神経症候群プロジェクトグループ. 本邦における傍腫瘍性神経症候群のアンケートによる実態調査. 臨床神経. 1997;37:93-98.
8. Nakao Y, Motomura M, Suenaga A, et al. Specificity of ω -conotoxin MVIIC-binding and -blocking calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol*. 1999;246:38-44.
9. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353:117-118.
10. Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci*. 2002;102:475-486.
11. Chalk CH, Murray NMF, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology*. 1990; 40:1552-1556.
12. Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek U, et al. Anti-tumour therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neuro Neurol Surg*. 1995;97:106-111.