

CASE REPORT

腫瘍随伴性小脳変性症にて発症し、再発時に新たに筋無力症状も加わった小細胞肺癌の1例

清水邦彦<sup>1</sup>・小室彰男<sup>1</sup>・濱中伸介<sup>1</sup>・高橋実希<sup>1</sup>・酒井章次<sup>1</sup>・川城丈夫<sup>1</sup>

A Case of Small Cell Lung Cancer Associated with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration at Onset Followed by Myasthenic Syndrome at Relapse

Kunihiko Shimizu<sup>1</sup>; Akio Komuro<sup>1</sup>; Nobuyuki Hamanaka<sup>1</sup>; Miki Takahashi<sup>1</sup>; Shouji Sakai<sup>1</sup>; Takeo Kawashiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Recently, the number of reports describing paraneoplastic neurological syndromes (PNS) associated with small cell lung cancer (SCLC) has been increasing. In these reports, most cases have been related to antineuronal antibodies and first treatment effect. There have been no cases showing relapse. **Case.** A 63-year-old man presented with deteriorating cerebellar manifestations such as ataxic gait and dysarthria in May 2007. Chest CT demonstrated a nodule in the upper lobe of the left lung, and SCLC (cT4N2M0) was diagnosed by transbronchoscopic lung cytology. Although there were no known antineuronal antibodies detected, no other causative diseases could be recognized; therefore, paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) associated with SCLC was diagnosed. Marked improvements of both SCLC and PCD symptoms were obtained with chemotherapy (carboplatin and irinotecan). In January 2008, the patient noticed muscle weakness. Based on the distinctive electromyogram findings, a diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) was made. The patient was given a diagnosis of SCLC relapse associated with elevated tumor marker. Although chemotherapy was administered, the patient experienced no symptomatic relief. However, he is currently doing well without exacerbation 6 months after the onset of relapse. **Conclusion.** We reported a rare case of PNS accompanied by another type of PNS at relapse.

(JLCC. 2009;49:214-219)

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

Reprints: Kunihiko Shimizu, Division of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, 3-6-1 Shimosueyoshi, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0012, Japan.

Received October 2, 2008; accepted January 9, 2009.

**要旨** — **背景.** 近年、小細胞肺癌による傍腫瘍性神経症候群の報告は増加傾向にあり、そのほとんどが抗神経抗体や初回治療効果に関するもので、再発に関する検討はなされていない。**症例.** 63歳の男性。2007年5月より失調性歩行、構音障害などの小脳症状が出現し増悪したため当院神経内科を受診した。胸部画像検査にて左肺上葉に結節を認め、気管支鏡を施行し小細胞肺癌と診断した(cT4N2M0)。既知の抗神経抗体は検出されなかったが、小脳症状を来す明らかな原因疾患を認めず、小細胞肺癌

による腫瘍随伴性小脳変性症と診断した。化学療法にて著明な腫瘍縮小効果(good partial response: good PR)を得、同時に神経症状も劇的に改善した。2008年1月より筋無力症状が出現し神経学的に腫瘍随伴性小脳変性症とLambert-Eaton筋無力症候群の合併と診断され、腫瘍マーカーの再上昇からも、小細胞肺癌の再発とした。化学療法を施行するも神経徴候は改善しなかった。再発後6ヶ月経過しているが、画像上の腫瘍の増悪はみられていない。**結論.** 再発時に他の病型である傍腫瘍性神経

<sup>1</sup>済生会横浜市東部病院呼吸器センター。  
別刷請求先: 清水邦彦, 済生会横浜市東部病院呼吸器内科,

〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉 3-6-1。  
受付日: 2008年10月2日, 採択日: 2009年1月9日。

症候群を合併した稀な症例を経験した。

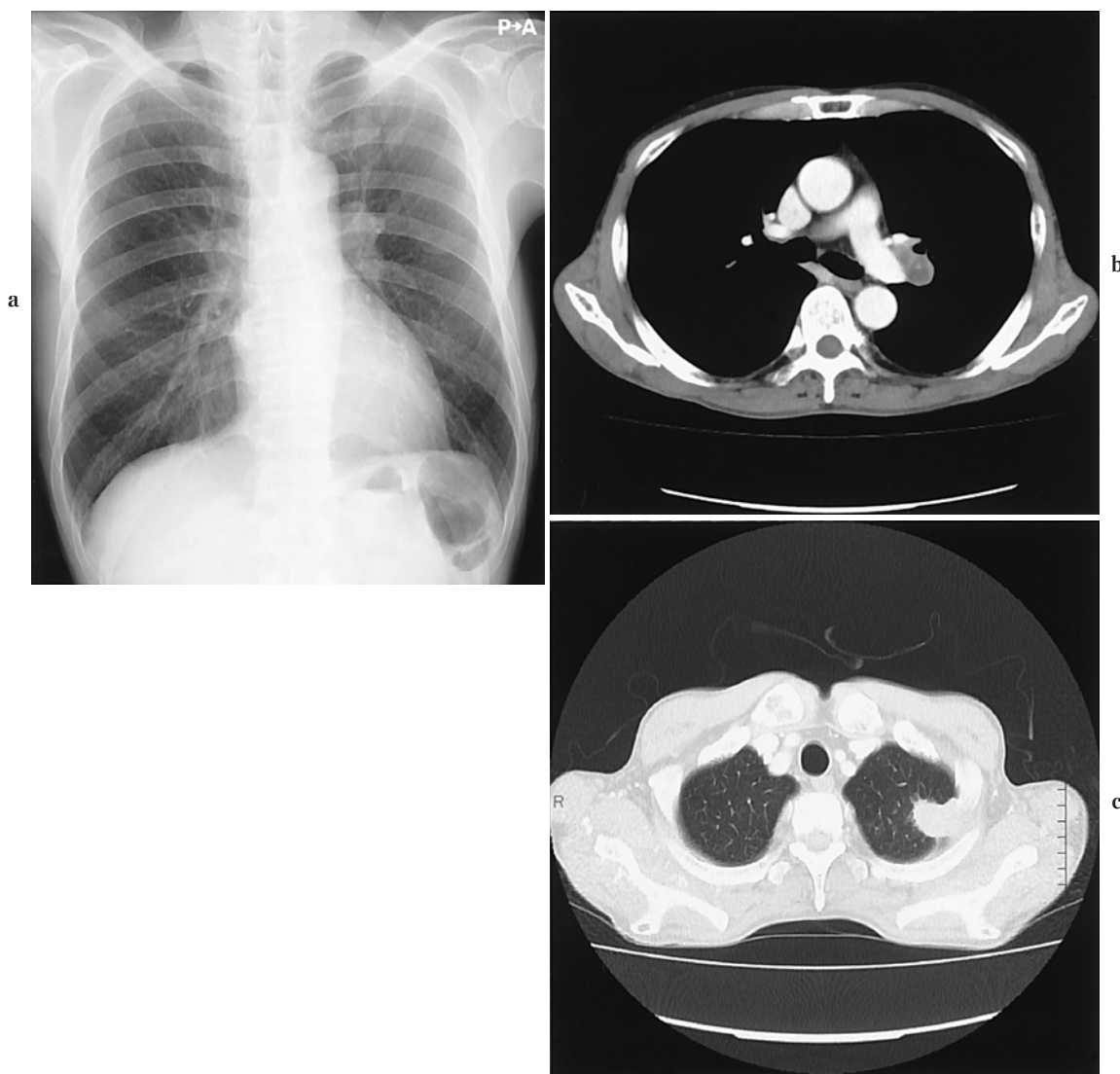
索引用語——腫瘍随伴性小脳変性症, Lambert-Eaton

筋無力症候群, 小細胞肺癌, 再発

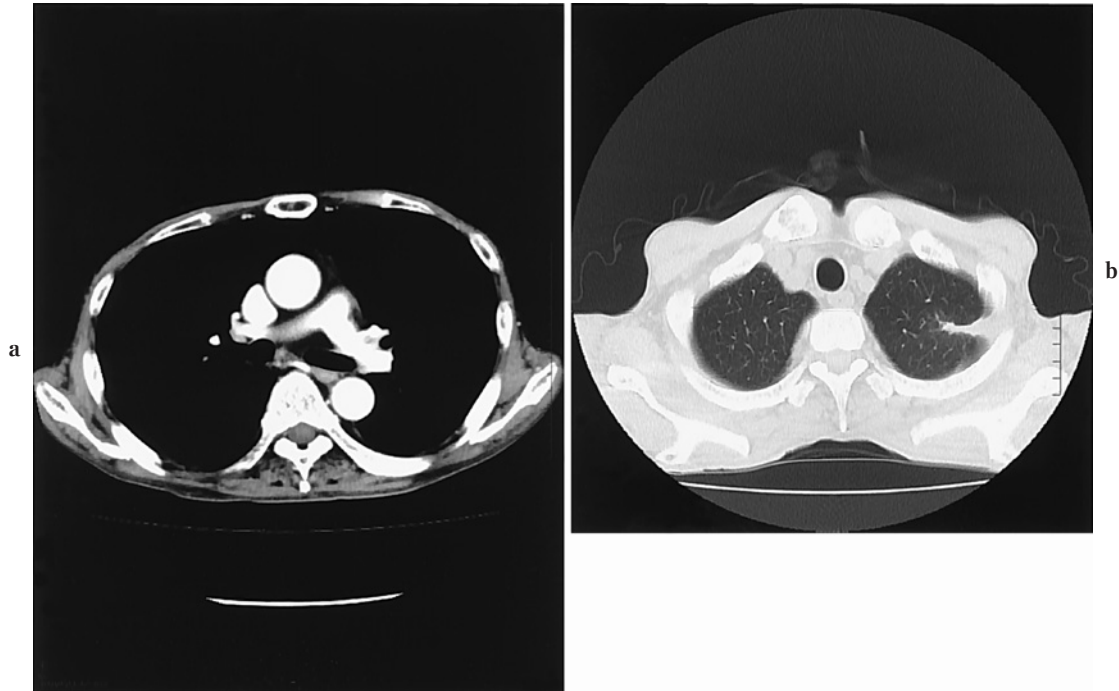
## はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome: PNS) は担癌患者において、腫瘍の転移、浸潤などの直接的な原因ではなく、遠隔作用により種々の神経症状を来す症候群で、その病態として免疫反応が関連するとされる。<sup>1-3</sup> 1990年以降、腫瘍に発現する様々な神経由来抗原を標的とした抗神経抗体が多数同定され、腫瘍

と神経系を同時に標的とする免疫因子がPNSを発症誘導する可能性が論じられている。PNSは障害部位によって様々な病型が存在し、腫瘍随伴性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は中枢神経の障害によるものであり、Lambert-Eaton筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は神経筋接合部の障害である。今回、我々はPCDで発症した小細胞肺癌に対して化学療法を施行し、神経症状の改善と



**Figure 1.** Chest radiograph in June 2007 (first admission) showed a small nodular shadow in the left upper lung field (a). Chest CT scan in June 2007 (first admission) showed left mediastinal lymphadenopathy (b), and a mass in the left S<sup>1+2</sup> (c).



**Figure 2.** Chest CT scan (a, b) after chemotherapy in August 2007 showed apparent disappearance of tumors.

ともに complete response を得た後、再発時に新たに LEMS が加わった症例を経験した。このような再発形態は稀であり、貴重な症例と考えられたため報告する。

## 症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：下肢筋力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴 30 本/40 年間，飲酒歴，ビール 1000 ml+日本酒 2 合。

現病歴：2007 年 5 月中旬より歩行時のふらつきが出現。その後，症状は徐々に増悪して壁伝いで家の中を移動するようになり，トイレに行くのもままならなくなった。他院にて頭部 CT が施行され，脳幹部梗塞と診断され緊急入院となった。しかし 5 月下旬になって構語障害が出現し体幹失調も増悪したため，6 月に当院神経内科を受診した。傍腫瘍神経症候群が疑われ胸部 X 線ならびに CT を施行したところ，左上葉に腫瘍性病変 (Figure 1a, 1b, 1c) が認められ 6 月上旬に 1 回目の当科入院となった。

NSE と pro-GRP は高値を示し，6 月上旬に気管支鏡を施行し小細胞癌と診断した。

歩行障害を主体とする体幹失調は小細胞肺癌 (cT4N2M0) による PCD と診断し，6 月下旬より car-

boplatin/irinotecan による化学療法を 4 コース施行した。治療効果判定は good partial response (Figure 2a, 2b) で神経症状も改善を認め独歩にて退院した。外来にて経過観察していたところ，12 月に多発脳転移が出現し 2 回目の入院となり，放射線 (全脳照射) と carboplatin/etoposide による化学療法を施行し，病変はほぼ消失 (Figure 3a, 3b) した。2008 年 1 月に下肢筋力低下が出現し，歩行困難となり 3 月に 3 回目の入院となった。

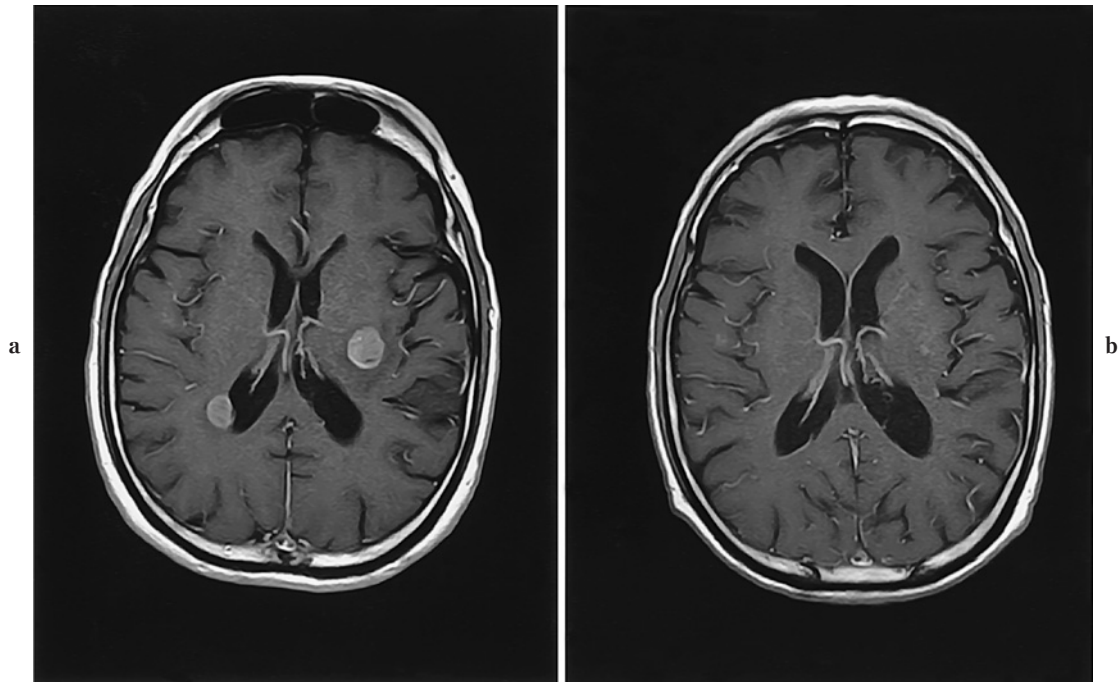
入院時現症：身長 162 cm，体重 40 kg，体温 36.7°C，血圧 114/66 mmHg，脈拍 75/分整，呼吸数 14/分，眼瞼下垂あり，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，表在リンパ節を触知せず，呼吸音清，心音純，腹部平坦かつ軟，肝・脾触知せず，下肢浮腫なし。

神経学的所見：運動系は構音障害と嚥下障害があり，四肢の運動失調を認めた。感覚系は表在・深部ともに正常。深部腱反射は四肢いずれも低下し，Babinski 徴候なし。

筋力は下肢近位筋の筋力低下 (徒手筋力テストで 4/5) を認めた。以上の所見より小脳性構音障害，体幹の運動失調に新たに筋無力症状が出現したものと考えられた。

入院時検査成績 (Table 1)：一般検査では軽度の肝障害を認め，腫瘍マーカーでは pro-GRP 186 pg/ml (cut off < 46 pg/ml) と上昇を認めた。抗 acetylcholine 抗体ならびに髄液所見は正常であった。

画像所見：胸部単純 X 線上異常所見を認めなかった



**Figure 3.** Brain MRI showing multiple brain metastases (a). Brain MRI after chemotherapy and whole brain irradiation therapy showing apparent disappearance of tumors (b).

が、胸部CTにて左上葉に軽度の胸膜肥厚を新たに認められた。しかし、脳MRIを含め他の画像診断において異常所見は認められなかった。

入院後経過：神経所見からLEMSを疑い、誘発筋電図を施行したところ、低頻度刺激でのwaning、高頻度刺激でのwaxingの所見 (Figure 4a, 4b) を得てLEMSと診断した。また正常化していた腫瘍マーカー (pro-GRP) の再上昇もみられたことから、小細胞肺癌の再発、再発病態はPNSに新たにLEMSが合併したものと診断した。このためamrubicinによる化学療法を計2コース施行するも腫瘍マーカーは低下することなく、下肢筋力低下・運動失調・構音障害などの症状も改善を認めなかった。その後、神経症状に対してリハビリテーションを行うも変化なく、経口摂取が困難なため、経管栄養を施行した。全身状態は比較的安定していたため、best supportive careの方針のもと退院となった。現在、外来にて経過観察中であるが、画像上の腫瘍の増悪はみられていない。

## 考 察

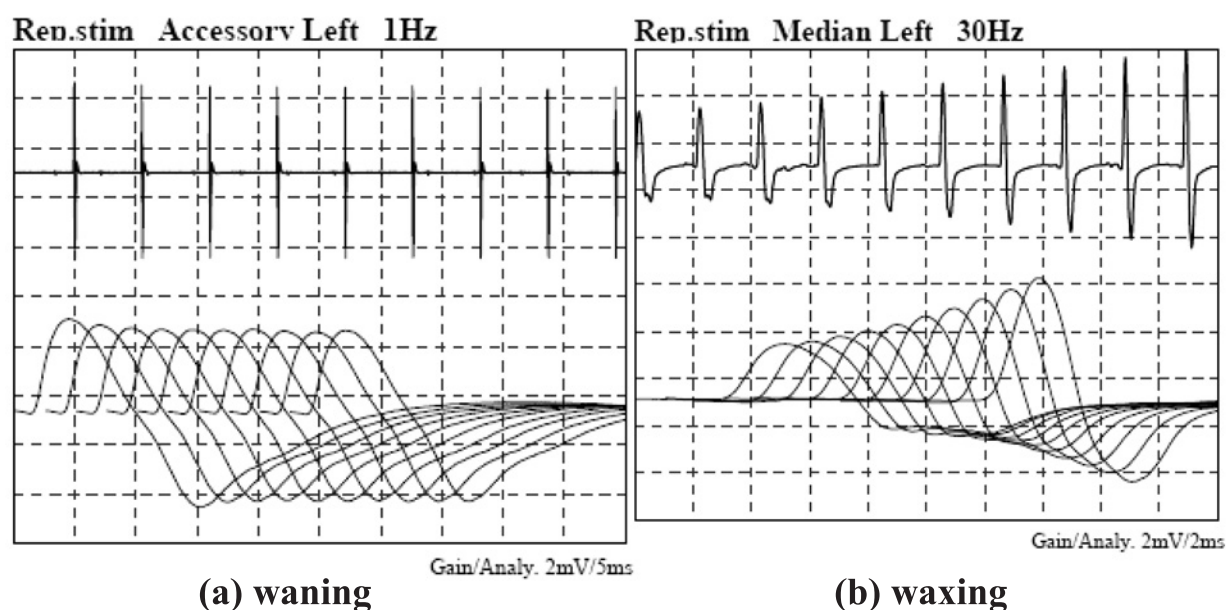
PNSは担癌患者において、腫瘍の転移、浸潤などの直接的な原因ではなく、遠隔作用により種々の神経症状を来す症候群で、その病態として免疫反応が関連するとされる。<sup>1-3</sup> PNSには中枢神経、末梢神経、神経筋接合部などの障害部位によって様々な病型がある。中枢神経の障害では傍腫瘍性辺縁系脳炎・PCD・傍腫瘍性

opsoclonus-myoclonus症候群、末梢神経の障害では亜急性感覚性ニューロパチー、神経筋接合部の障害ではLEMSなどが存在する。

これまでの報告では、神経系に特異的に発現する抗原が腫瘍組織に異所性に発現して免疫反応を誘導し、共通抗原を持つ正常神経組織が交差免疫反応で障害されると考えられている。<sup>1-3</sup> 免疫反応の詳細は未だ不明であるが、これまでいくつかの抗神経抗体が同定されている。PCDにおいては抗Yo抗体や抗Hu抗体などいくつか同定されているが、これらの抗体は背景腫瘍との特異性を認め、小細胞癌では抗Hu抗体が知られている。<sup>4</sup> またLEMSにおいては悪性腫瘍に発現した電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) に対する抗P/Q型VGCC抗体がある。しかし抗神経抗体の検出はPNSの診断の一助となるが、陽性的ものは50%に満たない。<sup>3</sup> ヨーロッパを中心とした委員会 (Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork) で提唱されたPNSの診断基準においても、抗神経抗体の有無にかかわらず古典的症状 (亜急性小脳失調、亜急性感覚障害、眼球クローヌスなど) を呈し、5年以内に腫瘍が生じた場合をPNSと診断している。<sup>5</sup> 本例も既知の抗神経抗体は検出されなかったが、小細胞癌以外に明らかな原因疾患を認めないことからPNSと診断した。PNSの発症形式は単一の病型を呈することが多いとされているが、本邦での集計によると合併例はLEMSとPCDの

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Biochemistry		Hematology		Serology	
Na	138 mM	WBC	$14.3 \times 10^3/\text{mm}^3$	CRP	12.4 mg/dl
K	4.4 mM	RBC	$3.89 \times 10^6/\text{mm}^3$	Anti-Hu ab: (-)	
Cl	98 mM	Hb	12.1 g/dl	Anti-VGCC ab: (-)	
TP	7.2 g/dl	Ht	35.4%	AChR ab: (-)	
Alb	3.8 g/dl	PLT	$22.2 \times 10^4/\text{mm}^3$		
AST	17 IU/l			Cerebrospinal fluid	
ALT	24 IU/l	Tumor markers		Total cell	6/mm <sup>3</sup>
LDH	196 IU/l	pro-GRP	186 pg/ml	Protein	34 mg/dl
BUN	32.9 mg/dl	NSE	6.0 ng/ml	Glucose	71 mg/dl
Cr	0.91 mg/dl	SCC	0.8 ng/ml	Cl	124 mEq/l
		CEA	8.3 ng/ml	Cytology	class I
		CYFRA	3.0 ng/ml		



**Figure 4.** Electromyography at the right median nerve showing rapid reduction of the amplitude of the evoked muscle potential response after slow repetitive nerve stimulation (waning) (a), and an increase after rapid repetitive stimulation (waxing) (b).

合併が報告され、その頻度は3%とされている。<sup>6</sup> 小細胞肺癌に認められたPNSの報告例をみると、単一の病型がほとんどで合併例は16例と比較的稀である。<sup>7-10</sup> 欧米では以前よりLEMSに小脳失調症を合併しやすいことが報告され、LEMSを伴うPCD(PCD-LEMS)として、以下の特徴を挙げている。1) ほぼ全例小細胞癌であり、2) 数週間から数ヶ月以内にLEMS症状とPCD症状が混在する、3) 抗P/Q型VGCC抗体価はLEMS単独と比べて高値を示す、4) 治療ではLEMSは改善し、PCDは難治性である。<sup>11</sup> 本例がPCD症状が先行し、その後にLEMS症状が出現したと考え、PCD-LEMSである可能性は否定できないが、難治性であるPCDの症状が治

療により改善したこと、再発時にPCDにLEMSが加わったこと、LEMSの症状には改善がみられなかったことなどが合致しないものと考え。また再発例に関する検討をみると、まとまった例数を解析したものはなく、磯部らの症例報告のみであった。<sup>12</sup> その中で再発形式は同一の病型であり、本例のように異なる病型が加わった再発例は我々が検索した範囲内では1例も認められなかった。

PNSの治療は、いずれの病型においても関連する悪性腫瘍の治療が中心となる。本例では先行したPCDを伴う小細胞肺癌に対して化学療法を行うことで、PCDの改善とgood PRを得た。しかし再発時に出現したPCDと

LEMS に対しては化学療法は無効であった。LEMS の薬物治療には 3,4-ジアミノピリジン (3,4-diaminopyridine : 3,4-DAP) による治療がある。3,4-DAP は神経終末からアセチルコリンの放出を促進する作用を持ち、LEMS において抗神経抗体によって神経終末に存在する VGCC が減少し、神経終末から放出されるアセチルコリンの遊離障害を阻害する。しかし 3,4-DAP は本邦では試薬としてしか入手できないため、本例では断念した。

加療により神経症状の改善を認めた Grisold らによる報告によると、LEMS では手術療法・化学療法・血漿交換療法などで神経症状の改善がみられているが、PCD では無効のことが多いとされ、5% 程度の治療効果とされている。<sup>13</sup> その理由として、LEMS における神経終末の障害は可逆性があり、PCD における神経細胞の障害は不可逆的だと考えられている。本例での初回化学療法により PCD が改善した理由は、神経症状出現から 1.5 ヶ月と比較的早期より治療を開始できたことが要因と考えられる。過去の報告では原発巣発見までの期間が長いことため治療開始時期が遅いものも多く、早期治療例では神経症状が改善する可能性がいられている。<sup>13</sup> 本例で再発時に出現した LEMS に対しては化学療法は無効であったが、その理由は明らかではない。

Maddison らは、LEMS を合併する小細胞肺癌は LEMS を合併しないものよりも予後が良いと報告しており、<sup>14</sup> LEMS など PNS では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も示唆されている。<sup>15</sup> 本例も再発診断時期より 6 ヶ月経過しているが、小細胞肺癌自体の増悪はみられていない。本例では抗 Hu 抗体ならびに P/Q 型抗 VGCC 抗体は陰性であったが、未知の抗神経抗体による何らかの免疫反応による抗腫瘍効果が働いているのではないかと推測された。

## まとめ

PNS を合併した小細胞肺癌再発例に関する報告は少ない。再発時に原因を特定できない神経症状がある場合は、他の病型である PNS の合併を考慮すべきものと思われる。

本論文の要旨は第 152 回日本肺癌学会関東支部会で発表した。

## REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349:1543-1554.
2. de Beukelaar JW, Sillevius Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006;11:292-305.
3. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22.
4. 中島信隆, 高山浩一, 中西洋一, 石原信一郎, 田中拓男, 金子由美, 他. 寛解期に腫瘍随伴性小脳変性症を合併した肺小細胞癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 1999;37:151-155.
5. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-1140.
6. 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. *臨床神経学*. 1997;37:93-98.
7. 大久保和昭, 大石清澄, 本村政勝. Paraneoplastic cerebellar degeneration と Lambert-Eaton myasthenic syndrome を伴った肺小細胞癌の 1 例. *脳と神経*. 1994;46:285-289.
8. 森健一郎, 渋谷統寿, 辻畑光宏. Eaton-Lambert 症候群—亜急性小脳変性症を伴った肺癌の一例—. *神経内科*. 1983;26:360-367.
9. Kobayashi H, Matsuoka R, Kitamura S, Watanabe K, Kiro S. Bronchogenic carcinoma with subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome; an autopsy case. *Jpn J Med*. 1988;27:203-206.
10. Tanaka K, Tanaka M, Miyatake T, Yamamoto A, Kurahashi K, Matsunaga M. Antibodies to brain proteins in a patient with subacute cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 1987;153:161-167.
11. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology*. 2002;59:764-766.
12. 磯部 全, 須賀達夫, 加藤寿光, 原健一郎, 青木史暁, 青柳香菜, 他. 治療に伴う Lambert-Eaton 筋無力症候群の経過を観察しえた肺小細胞癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2008;46:226-231.
13. Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek U, Wondrusch E. Anti-tumour therapy in paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97:106-111.
14. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353:117-118.
15. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:764-767.