

CASE REPORT

人工呼吸管理を要し、3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例

福原和秀¹・中野喜久雄¹・鳥居 剛²・益田 武³

A Case of Severe Respiratory Failure in a Patient with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome with Small Cell Lung Cancer Successfully Treated with 3,4-diaminopyridine

Kazuhide Fukuhara¹; Kikuo Nakano¹; Tsuyoshi Torii²; Takeshi Masuda³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, Japan; ³Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) presenting with respiratory failure is rare. We herein report a case of LEMS that manifested with severe respiratory failure associated with small cell lung cancer and was successfully treated with 3,4-diaminopyridine. **Case.** A 59-year-old male began to notice muscle weakness in the bilateral lower extremities in September 20XX-1. A complete medical examination led to a diagnosis of LEMS in January 20XX. The serum level of P/Q-type anti-voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies was high, and a chest CT scan was performed, which showed right tracheobronchial and hilar lymphadenopathy, although no tumor shadows were detected in either lung field or other organs. Mediastinoscopy was subsequently carried out, and a resected specimen of the lymph node revealed small cell carcinoma (cT0N2M0). After mediastinoscopy, the patient developed acute respiratory failure and he was intubated and placed on mechanical ventilation in association with treatment with carboplatin and etoposide. Although a partial response was obtained with the chemotherapy, the patient's severe myasthenic symptoms persisted. 3,4-diaminopyridine therapy was then initiated, and his muscle weakness rapidly improved. **Conclusions.** 3,4-diaminopyridine is useful for treating LEMS in patients with small cell lung cancer.

(JLCC. 2014;54:962-968)

KEY WORDS — Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 3,4-diaminopyridine, Acute respiratory failure, Artificial ventilation, Small cell lung cancer

Reprints: Kazuhide Fukuhara, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center, Chugoku Cancer Center, 3-1 Aoyama-chou, Kure-shi, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: respikf127@gmail.com).

Received June 26, 2014; accepted October 15, 2014.

要旨 — **背景.** 急性呼吸不全を呈する Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) は稀である。今回我々は肺小細胞癌に合併し急性呼吸不全を呈した LEMS に対し、化学放射線療法と 3,4-diaminopyridine 投与により改善した 1 例を経験したので報告する。**症例.** 59 歳、男性。20XX-1 年 9 月頃から両下肢脱力感、筋力低下を自覚していた。20XX 年 1 月に当院神経内科を紹介受診し、LEMS と診断された。CT にて縦隔リンパ節腫大を認め、縦隔鏡下生

検で小細胞癌と診断された。肺内、他臓器に明らかな原発巣は認めず、LEMS を合併した cT0N2M0 肺小細胞癌と診断した。呼吸筋低下から急性呼吸不全をきたし、人工呼吸管理下に carboplatin + etoposide による化学療法を施行し、腫瘍の縮小を認めた。さらに 3,4-diaminopyridine の投与で速やかな筋無力症状の改善が得られ、その後の化学放射線療法が完遂できた。**結論.** LEMS 合併の肺小細胞癌において、3,4-diaminopyridine

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター
¹呼吸器科、²神経内科；³広島大学大学院分子内科学。
別刷請求先：福原和秀，独立行政法人国立病院機構呉医療セン

ター・中国がんセンター呼吸器科，〒737-0023 広島県呉市青山町
3 番 1 号 (e-mail: respikf127@gmail.com)。
受付日：2014 年 6 月 26 日，採択日：2014 年 10 月 15 日。

投与は支持療法として有用であった。

索引用語 — Lambert-Eaton 筋無力症候群, 3,4-

diaminopyridine, 急性呼吸不全, 人工呼吸管理, 肺小細胞癌

はじめに

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) は神経筋接合部疾患であるが、重症筋無力症に比して筋無力症クリーゼを呈することは稀である。今回、我々は筋無力症クリーゼのため人工呼吸器管理を要し、肺小細胞癌に対する治療に加えて、3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) を併用することで速やかな改善を得た重症 LEMS の 1 例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：59 歳，男性。

主訴：下肢脱力感，歩行障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

職業：船員。

嗜好：タバコ 1 日 30 本×30 年。アルコール 機会飲酒。

現病歴：20XX-1 年 9 月頃から両下肢脱力感を自覚し始めた。徐々に増悪を認め就業が困難となってきたため、11 月近医にて頭部・脊髄の MRI 検査を行われたが明ら

かな異常を認めず経過観察となった。20XX 年 1 月より階段昇降、自力歩行が困難となり 1 月 13 日に当院神経内科を紹介後、LEMS が疑われ、呼吸器科紹介となった。

入院時理学的所見：身長 159 cm，体重 59 kg，血圧 128/80 mmHg，脈拍 64/分，整，体温 36.7℃，SpO₂ 98%，眼球結膜，貧血，黄疸なし，表在リンパ節触知せず，肺音清，心音正常，腹部異常所見なし。神経学的所見として，構音障害と両側軽度眼瞼下垂を認め，四肢深部腱反射は減弱～消失。徒手筋力テストは両上肢 3/5，両下肢 3/5，近位筋優位の四肢筋力低下，Gowers 徴候陽性。感覚障害はなく，小脳失調を示唆する所見は認めなかった。起立性低血圧と口渇，陰萎，発汗低下を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：NSE 16.0 ng/ml (正常上限 10 ng/ml) と腫瘍マーカーの上昇を認めた。ProGRP 値は 45.3 pg/ml (正常上限 65 ng/ml) と基準値内であった。抗アセチルコリンレセプター抗体は陰性であり，抗電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel, VGCC) 抗体は 51.1 pmol/l (正常上限 20 pmol/l) と異常高値を示した。髄液に特記すべき所見なく，細胞診でも悪性細胞を認めなかった。

胸部 X 線所見 (Figure 1)：明らかな異常は認めなかった。

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>	
RBC	536 × 10 ⁴ /μl	T.P	7.0 g/dl
Hb	16.9 g/dl	Alb	4.5 g/dl
Hct	47.00%	GOT	27 IU/l
Plt	20.4 × 10 ⁴ /μl	GPT	44 IU/l
WBC	7300/μl	LDH	184 IU/l
Neu	64.50%	Na	139 mEq/l
Ly	23.10%	K	4.5 mEq/l
Eo	8.00%	Cl	102 mEq/l
Mo	6.00%	CRP	0.41 mg/dl
Ba	0.80%	BUN	17 mg/dl
		Cr	0.8 mg/dl
<Cerebrospinal fluid>		<Tumor markers>	
Appearance	Watery-clear	CEA	5.4 ng/ml
Cell account	45/3/μl	SCC	0.8 ng/ml
Polymorphonuclear cell	0/3/μl	NSE	16.0 ng/ml
Mononuclear cell	45/3/μl	ProGRP	45.3 pg/ml
Protein	36 mg/dl	Anti-Ach receptor ab.	(-)
Glucose	60 mg/dl	Anti-P/Q VGCC ab.	51.1 pmol/l
Cytology	no malignant cell		

胸腹部造影 CT：気管支分岐部の近傍右寄りに 17×24 mm のリンパ節腫大 (Figure 2A), 右肺門に 11 mm のリンパ節腫大を認めた (Figure 2B). 肺野条件では明らかな結節影を認めなかった。

筋電図：左尺骨神経の 3 Hz 反復刺激試験にて小指外転筋の複合筋活動電位 (CMAP) は 30% の waning を認めた. 運動負荷前後で CMAP 振幅を比較すると, 運動前 1.55 mV (Figure 3A), 運動負荷後は 4.56 mV (Figure 3B) に増加し, waxing を認めた.

縦隔鏡検査：20XX 年 2 月 3 日, 全身麻酔下に縦隔リンパ節生検を行い, 免疫染色を含めた病理組織所見から



Figure 1. A chest X-ray film obtained on admission showed no abnormal shadows.

小細胞癌と診断した (Figure 4).

以上より, LEMS を合併した肺小細胞癌 cT0N2M0 と診断した.

入院後経過 (Figure 5)：20XX 年 2 月 5 日朝, 徐々に意識レベルの低下と努力性呼吸を認め, 同日挿管し人工呼吸器管理となった. 人工呼吸器管理の開始により速やかに意識レベルの改善を認めたが, 自発呼吸は認めなかった.

人工呼吸管理開始日から, carboplatin + etoposide (CBDCA + VP-16) による化学療法を開始した. 人工呼吸器管理中, 咳嗽反射はほとんどなく多量の喀痰による無気肺と肺炎を繰り返した. そのため気管支鏡による頻回の排痰と抗菌薬治療を行い, 2 月 18 日に気管切開を施行した. 2 月 20 日 (CBDCA + VP-16 1 コース day 16) より自発呼吸の出現を認め, 以後は徐々に自発呼吸の回数が増加し, 2 月 26 日に人工呼吸器管理から離脱した.

1 コース目の化学療法にて縦隔リンパ節の縮小を認めたが, 四肢の筋無力症状は増悪した. Pyridostigmine bromide を 3 月 10 日より開始したが症状改善はなく, 下痢のため中止した.

3,4-DAP 15 mg/日を当院倫理委員会で承認を得た後, 3 月 14 日から内服を開始した. 筋力低下により書字不能であったが, 3,4-DAP 投与 2 日後には可能となり, 眼瞼下垂の消失と上肢筋力の急速な改善を認めた. 投与後 8 日目には構音障害, 嚥下障害も改善を認め, 食事の経口摂取もできた. 3,4-DAP は投与後 1 ヶ月で 40 mg/日まで漸増したが, 下痢などの副作用は認められなかった.

3 月 26 日, CBDCA + VP-16 の 2 コース後の治療評価で縦隔リンパ節のさらなる縮小と腫瘍マーカーの低下を認め, 3 コース目より縦隔に 50 Gy の放射線照射を併用

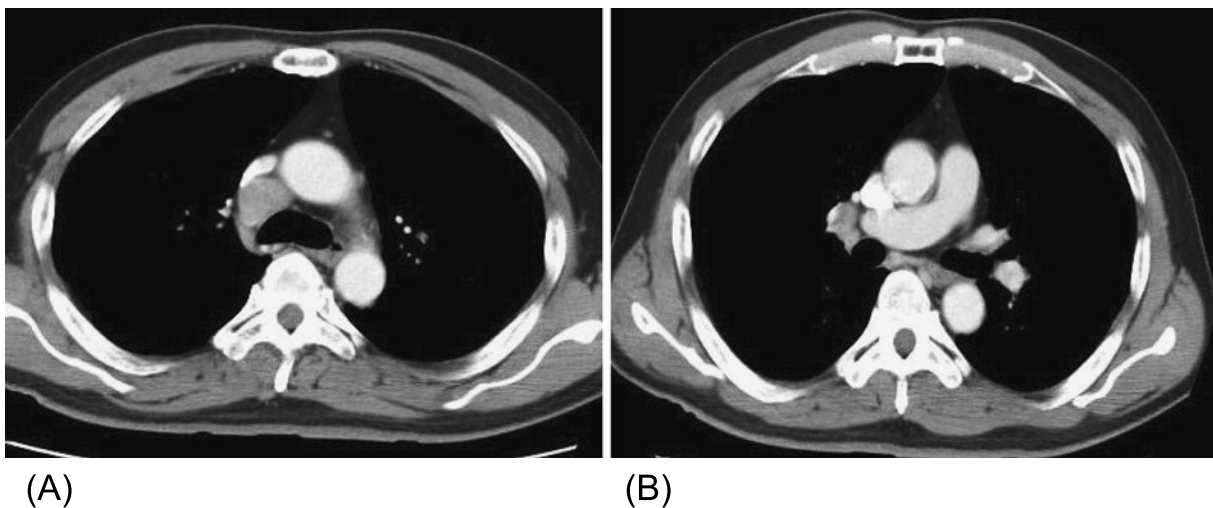


Figure 2. A chest CT scan performed on admission showed swelling of the right tracheobronchial lymph node (A) and right hilar lymph node (B).

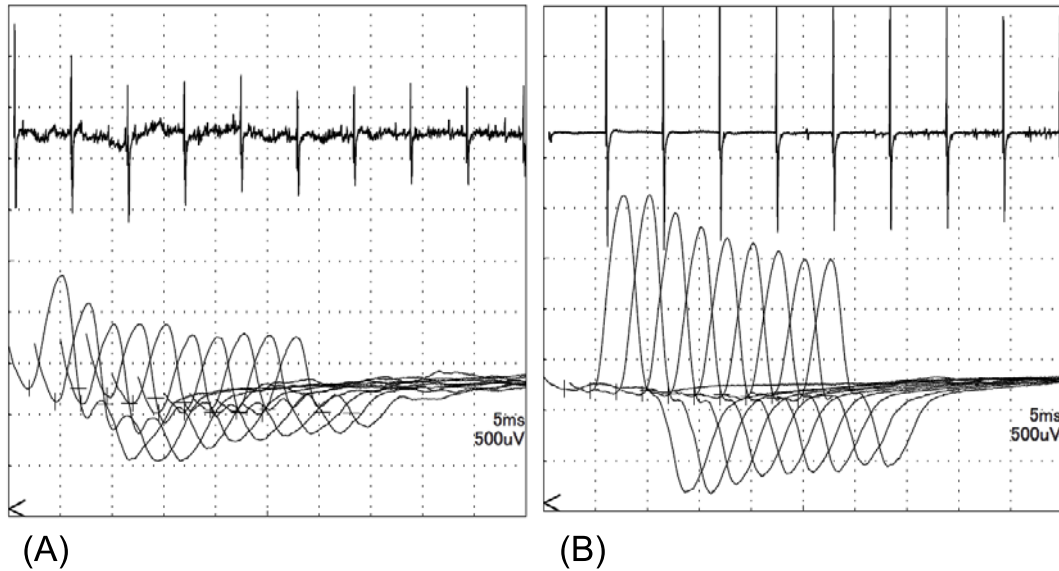


Figure 3. A 3-Hz repetitive ulnar nerve stimulation study performed before and after 30 seconds of exercise showed (A) a reduced CMAP amplitude and the waning phenomenon. (B) After exercise. Notice that the CMAP amplitude increased over two times compared with that observed before exercise.

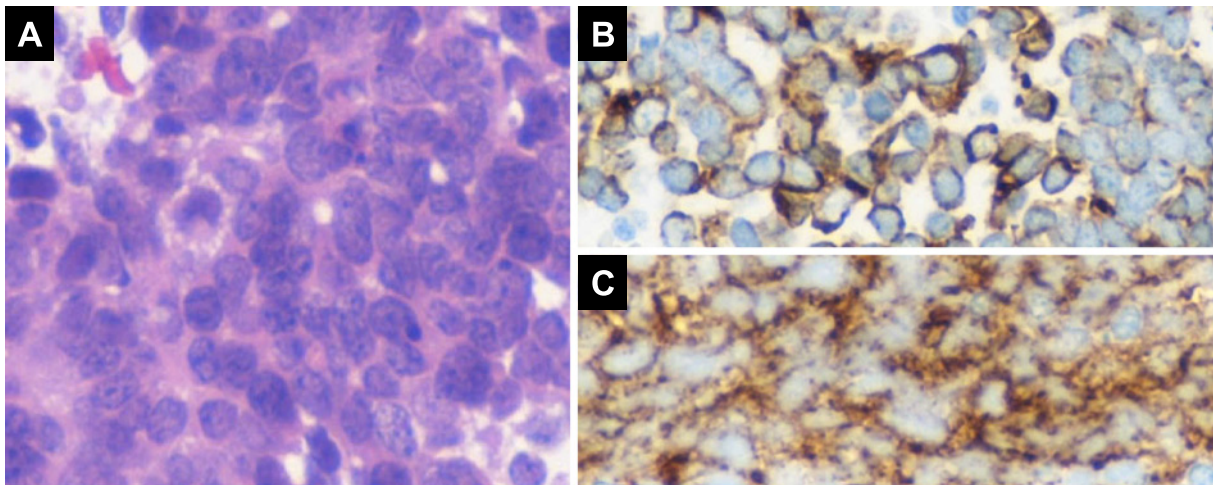


Figure 4. The microscopic view of the lymph node specimen obtained via mediastinoscopy revealed small cell carcinoma. (A) HE staining ($\times 400$) showed proliferation of small round abnormal cells with nuclear enlargement and a high N/C ratio. (B) The abnormal cells were positive for cytokeratin. (C) The abnormal cells were positive for neuroendocrine markers, such as CD56.

開始した。6月13日に4コースを終了し、その効果は complete response (CR) であった (Figure 6)。

以後はリハビリテーションをしながら、3,4-DAPは75 mg/日を維持量とした。発症から1年以上経過した現在まで腫瘍の再発はなく、四肢筋力は発病前とほぼ同等となり、就業を再開している。

考 察

LEMSは、傍腫瘍性神経症候群として肺小細胞癌に合併して発症することが多い。¹ 明らかな原発巣を認めず、小細胞癌細胞が縦隔などの腫大リンパ節のみから証明されるLEMS症例の報告は、本症例の他にも散見される。^{2,4} 原発巣を同定できない理由として、微小原発病変説、原発病変の消失説、縦隔リンパ節に迷入した上皮組

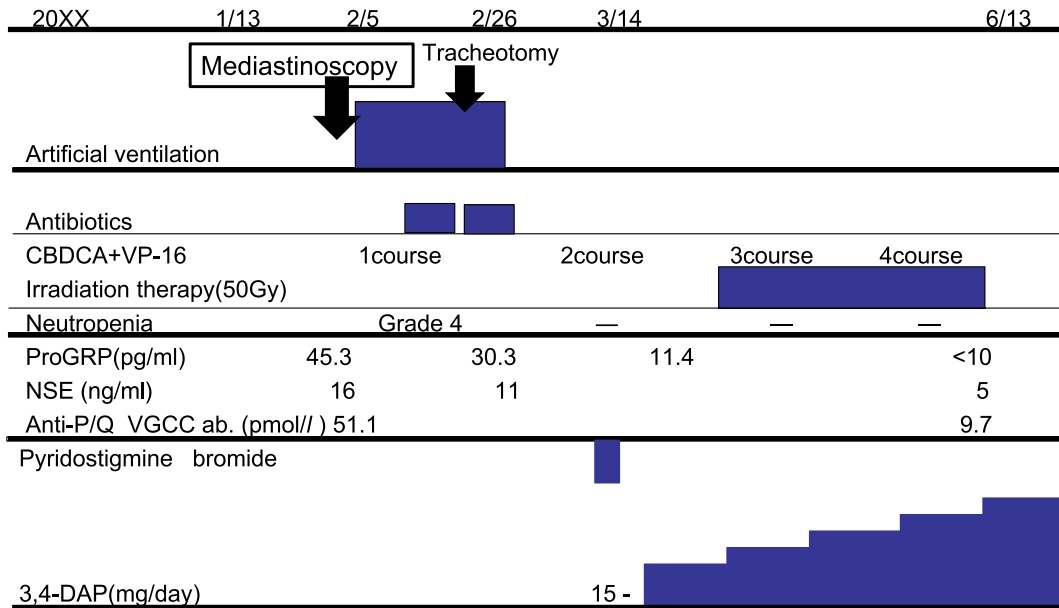


Figure 5. Clinical course.

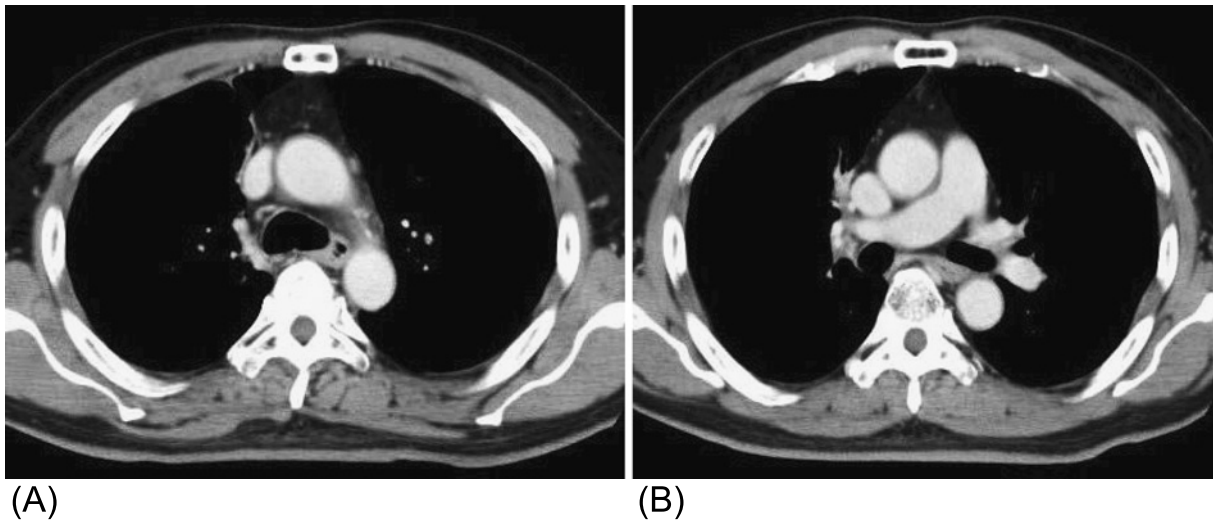


Figure 6. (A) (B) A chest CT scan performed after chemoradiotherapy showed that the lymphadenopathy had disappeared.

織の癌化による縦隔原発説⁵などの仮説があるが、定説はない。本症例では画像所見と気管支鏡検査からは原発巣の同定ができず、cT0N2M0 肺小細胞癌と診断した。しかしcT0と診断された後、審査開胸で臓側胸膜表面に原発巣と考えられる微小腫瘍結節を認めたLEMS合併の肺小細胞癌の報告もある。⁶ このため治療後も原発巣の検索を考慮して、慎重に経過観察を行う必要がある。また診断時に、fluorodeoxyglucose (FDG)-PETなどの施行も有用と考えられた。

神経外胚葉由来の肺小細胞癌細胞には、VGCCなど多

くの神経細胞由来のタンパク質が発現しており、LEMS症例の約85%において抗P/Q型VGCC抗体が陽性となる。⁷ 本症例でも入院時に異常高値を示し、CR後の測定で陰性化していることから、LEMS補助診断として有用と考える。しかし抗P/Q型VGCC抗体価のみでは筋無力症状の推移を説明できない症例もあり、他の自己抗体の関与も示唆されている。⁸

LEMSでは重症筋無力症に比して、人工呼吸管理を要する呼吸筋無力症状（筋無力症クリーゼ）を呈するものは稀である。⁹ 重症筋無力症では、感染症や手術、他に麻

酔薬・筋弛緩薬の投与が筋無力症クリーゼの誘因となるが、石垣ら¹⁰はLEMSにおいても同様に呼吸不全誘発の危険因子であると指摘している。本症例でも全身麻酔による縦隔鏡下リンパ節生検の術後に急性呼吸不全を呈しており、手術侵襲や麻酔薬投与が誘因となった可能性がある。

肺小細胞癌に合併したLEMSの治療は、化学療法や放射線療法による肺小細胞癌の治療が基本である。しかし本症例のように、抗腫瘍治療を開始する際に呼吸筋無力症状を呈する performance status (PS) 不良例では、治療による重篤な有害事象をきたし、抗腫瘍治療の開始や継続の困難が予想される。そのため欧米では、LEMSに対する第1選択薬として3,4-DAPが広く臨床使用されている。¹¹ LEMSは重症筋無力症と異なり、神経終末からのアセチルコリン遊離障害をきたすシナプス前の障害であり、それに対して3,4-DAPはアセチルコリン遊離促進作用を持ち、シナプス前の障害に直接作用する治療薬である。本邦でも有効例が報告されている。^{3,12,13} 本症例ではCBDCA+VP-16による1コース目の化学療法においては、Grade4の好中球減少とGrade3の感染を認めた。PSが悪化した状況下での化学療法実施は一般的ではない。しかしこの時点で3,4-DAP使用の目処は立っておらず、患者本人が抗腫瘍治療を強く希望していたこと、重篤な有害事象について十分に説明し理解を得た上で家族が化学療法開始を強く希望したこと、これらを総合的に判断して慎重に開始した。3,4-DAP併用開始後の、2コース目以降の化学療法ならびに放射線治療は重篤な有害事象を認めることなく遂行できた。LEMSに対し即効性のある3,4-DAPの早期からの使用は、抗腫瘍治療において有用な支持療法と考える。

本症例は1年以上の腫瘍無再発を維持しており、今後3,4-DAPの減量や中止を検討している。しかしその確たる基準はない。ヨーロッパにおけるガイドラインでは、筋無力症状が完全に消失した場合漸減や中止を試みる事が推奨されている。¹⁴ しかし本症例では長期臥床に伴う廃用性症候群を合併し、長期間のリハビリテーションを要した。廃用による強い筋萎縮や筋力低下を伴う場合、誘発筋電図検査の診断能が低下する。このため、リハビリテーション中はLEMSによる筋力低下との鑑別が困難であり、75 mg/日を維持量として3,4-DAPを継続投与した。3,4-DAPは一般的に忍容性の高い薬物であることが知られ、本症例でも明らかな有害事象は出現しなかった。注意すべき有害事象として痙攣発作があるが、用量依存性に100 mg/日以上投与量で発生数増加が示唆されている。¹⁴ このため、維持量は100 mg/日以下が望ましいと考える。また腫瘍再発時は、LEMSの再発も考えられる。したがって3,4-DAPの減量は、腫瘍再発の有無

を経過観察しながら慎重に行う予定である。

3,4-DAPは現在本邦において試薬としてしか販売されておらず、その使用には限界がある。今後LEMSに対し保険診療下での早期の臨床応用が望まれる。LEMSは稀少疾患のため、神経内科医と連携した多施設共同の臨床試験を実施し、本邦での有用性を確認していく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：抗VGCC抗体を測定していただいた長崎大学医学部第一内科本村政勝先生に深謝いたします。

REFERENCES

- Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasm. *Am J Physiol*. 1956;187:612-613.
- 綿屋 洋, 緒方賢一, 諸岡三之, 中橋 恒, 原 信之. Lambert-Eaton myasthenic syndromeを合併したT0N2M0肺小細胞癌の1例. *日呼吸会誌*. 1998;36:389-393.
- 築地 淳, 金子 猛, 斉藤春洋, 小林正芳, 掛水信将, 小松 茂, 他. Lambert-Eaton筋無力症候群が先行発症したcT0N2M0小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2004;42:820-824.
- 金森斎修, 八幡知之, 大塚今日子, 今中基雄, 横田一郎. Lambert-Eaton筋無力症候群を合併した原発部位不明の小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2009;47:1151-1155.
- 真崎義隆, 五味淵誠, 田中茂夫, 笹井 巧. 原発巣不明肺門縦隔リンパ節癌の本邦報告例の検討. *胸部外科*. 1997;50:743-747.
- 阿部二郎, 高橋 徹, 松田安史, 羽隅 透, 菅間敬治, 斎藤泰紀. 肺小細胞癌に対する集学的治療により長期寛解の得られたLambert-Eaton筋無力症候群. *日呼外会誌*. 2006;20:735-740.
- Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology*. 2002;59:1773-1775.
- Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70:924-928.
- 本村政勝, 白石裕一, 福田 卓. 呼吸器疾患の神経徴候/症候群. Lambert-Eaton筋無力症候群と呼吸不全. *呼吸*. 2003;22:337-343.
- 石垣和慶, 塩尻俊明, 本村政勝, 白石裕一, 吉田象二. 呼吸不全にて死亡したLambert-Eaton myasthenic syndromeの1例. *内科*. 2008;101:397-400.
- Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1998;841:817-822.
- 上北久美, 石田 卓, 関根聡子, 石井妙子, 佐藤 俊, 菅原 綾, 他. 3,4-diaminopyridineが奏効した肺小細胞癌によるLambert-Eaton筋無力症候群の1例. *日呼吸会誌*. 2009;47:76-80.

13. 松島理明, 矢口裕章, 岸本利一郎, 辻 幸子, 矢部一郎, 佐々木秀直, 他. 3,4-diaminopyridine が効果的であった肺小細胞癌合併 Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例. 日内会誌. 2007;96:1709-1711.
14. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrom: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011;10:1098-1107.