

CASE REPORT

## Lambert-Eaton 筋無力症候群の増悪なく atezolizumab で治療が可能であった小細胞肺癌の 1 例

比嘉花絵<sup>1</sup>・宮田剛彰<sup>1</sup>・吉松 隆<sup>2</sup>

### Small Cell Lung Cancer Treated by Atezolizumab Without the Exacerbation of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: a Case Report

Hanae Higa<sup>1</sup>; Takeaki Miyata<sup>1</sup>; Takashi Yoshimatsu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Shin-Kuki General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of General Thoracic Surgery, Fukuoka Wajiro Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** In the treatment of lung cancer, cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) may cause or exacerbate immune-related adverse events (irAEs) in patients with pre-existing autoimmune diseases. **Case.** A 72-year-old man was referred to our hospital with complaints of fever and back pain. After a thorough medical examination, he was diagnosed with extensive stage small cell lung cancer (SCLC) complicated by Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and obstructive pneumonia. After receiving carboplatin/etoposide plus atezolizumab therapy, he is currently on maintenance therapy with atezolizumab. **Conclusion.** Although there are several reports of LEMS as an irAE caused by ICI therapy, we report a case of SCLC complicated by LEMS, in which the patient was treated with atezolizumab, and in which both LEMS and SCLC had an uneventful course.

(JLCC. 2023;63:882-886)

**KEY WORDS** — Small cell lung cancer (SCLC), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), Immune checkpoint inhibitor (ICI), Atezolizumab

Corresponding author: Hanae Higa.

Received April 21, 2023; accepted June 15, 2023.

**要旨** — **背景.** 肺癌の治療において、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) によるがん免疫療法は、自己免疫疾患の既往がある場合は、ICIによる免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) の発現または増悪する恐れがあるとされている。 **症例.** 72歳、男性。発熱、背部痛を主訴に救急搬送され、精査から、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) を合併した進展型小細胞肺癌と閉塞性肺炎の診断となった。

Carboplatin + etoposide + atezolizumab 療法後、atezolizumab 単剤での維持療法を継続中である。 **結論.** ICI 治療による irAE として LEMS を発症する報告も複数あるが、LEMS 合併の小細胞肺癌において atezolizumab を投与し、LEMS、小細胞肺癌ともに良好な経過を得ている症例を経験したため報告する。

**索引用語** — 小細胞肺癌 (SCLC), Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS), 免疫チェックポイント阻害剤 (ICI), アテゾリズマブ

### はじめに

小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) の傍腫瘍

性神経症候群として Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) の合併は 3% 程度とされており、<sup>1</sup> 日常臨床で遭遇することは

<sup>1</sup>新久喜総合病院呼吸器外科；<sup>2</sup>福岡和白病院呼吸器外科。  
論文責任者：比嘉花絵。

受付日：2023年4月21日，採択日：2023年6月15日。

比較的稀である。SCLCを合併しているLEMS (SCLC-LEMS) の場合は肺癌の治療を行うことがLEMSにも有効とされている。<sup>1</sup> 2019年8月に進展型小細胞肺癌 (extensive stage (ES)-SCLC) に対して免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) としてatezolizumabが国内初で承認されたが、ES-SCLC-LEMS に対しての治療報告は少なく、LEMSに対するICIの影響は明らかになっていない。今回我々は、ES-SCLC-LEMS に対してICIを含む化学療法を行い、LEMSの悪化なく、SCLCの奏効を得られた症例を経験したため報告する。

## 症例

症例：72歳，男性。



**Figure 1.** Chest radiography on admission shows a nodular shadow in the left hilar and middle lung field.

主訴：発熱，背部痛。

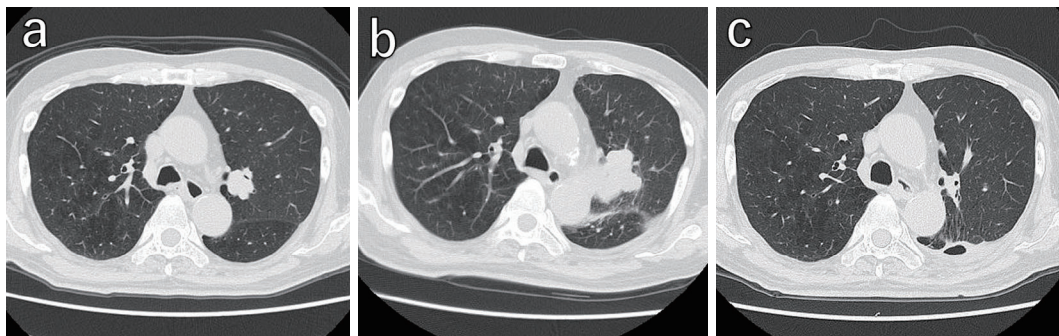
既往歴：腹部大動脈瘤，糖尿病，脂質異常症，骨粗鬆症，全身型重症筋無力症。

薬歴：teneligliptin 40 mg/日，rosuvastatin calcium 2.5 mg/日，eldecalcitol 0.75 μg/日，prednisolone 7 mg/日，tacrolimus 2.5 mg/日，pyridostigmine bromide 180 mg/日，lansoprazole 15 mg/日。

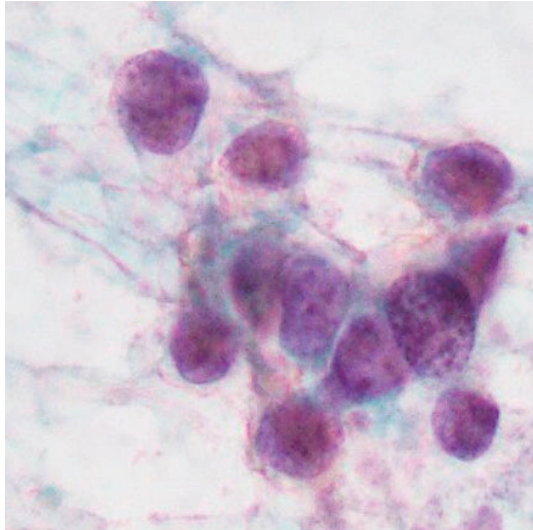
喫煙歴：1日20本，50年間。

現病歴：X年9月，6ヵ月前からの複視，下肢の筋力低下を主訴に当院脳神経内科を受診した。抗アセチルコリンレセプター抗体，抗Musk抗体はともに陰性であったが，反復誘発筋電図においてwaning現象を認めたため，double-seronegative全身型重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) として診断治療目的にステロイド，免疫抑制剤の投与が開始となった。X+1年7月，発熱，背部痛を主訴に救急搬送となり，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2，身長167 cm，体重61 kg，SpO<sub>2</sub> 93% (nasal cannula 2 l)，脈拍107回/分，血圧118/99 mmHg，体温36.2℃，意識レベルJapan Coma Scale I-1，左肺野で喘鳴を認めた。眼瞼下垂なし，両下肢はManual Muscle Testで4/5程度の筋力低下を認めた。血液・生化学検査では，WBC 32,200/μl，CRP 32.51 mg/dlと炎症反応の上昇，プロカルシトニン定量8.62 ng/mlと高値を認めた。Pro-GRP 1,827.85 pg/mlと腫瘍マーカーの上昇を認めた。胸部X線写真では，左肺門部に5 cmの腫瘤影を認めた (Figure 1)。X年9月の脳神経内科初診時の胸部CTでは，レトロスペクティブに左肺上葉に2 cmの結節を認めており (Figure 2a)，今回の胸部CTで同病変は，周囲の左肺門リンパ節と一塊となり径5.6×5.2 cmに増大，周囲の気管支の狭窄と狭窄部末梢の肺野に浸潤影を認めた (Figure 2b)。以上から，SCLCに伴う閉塞性肺炎の臨床診断とした。また，MGの診断で加療していた複視や下肢の筋力低下の症状に関しても，



**Figure 2.** Chest CT at the initial neurology visit (a), the patient's admission (b), and after 4 courses of CE therapy (c). CT, computed tomography; CE, carboplatin + etoposide.

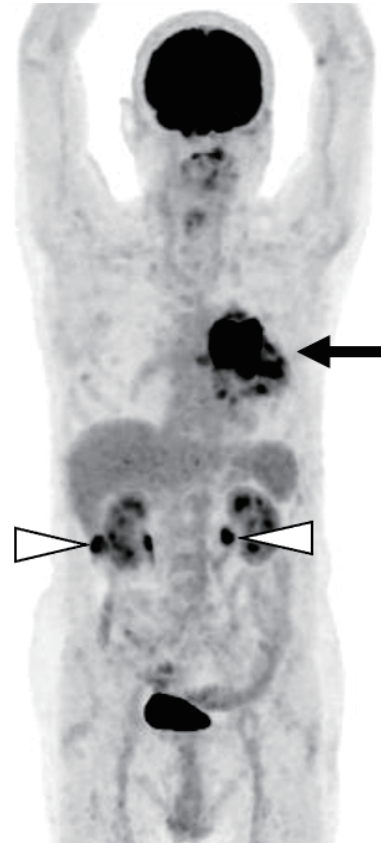


**Figure 3.** Papanicolaou staining ( $\times 400$ ) of bronchial brushing cytology. Small tumor cells with a very high N/C ratio and a naked nucleus show molding and are diagnosed as small cell lung cancer.

LEMS が疑われ、抗 P/Q 型電位依存性 Ca チャンネル (P/Q-type voltage gated calcium channel : VGCC) 抗体を評価したところ、297.8 pmol/l (基準値 30.0 未満) と異常高値であった。レトロスペクティブには、脳神経内科受診時より LEMS を合併した SCLC の診断であったと思われた。

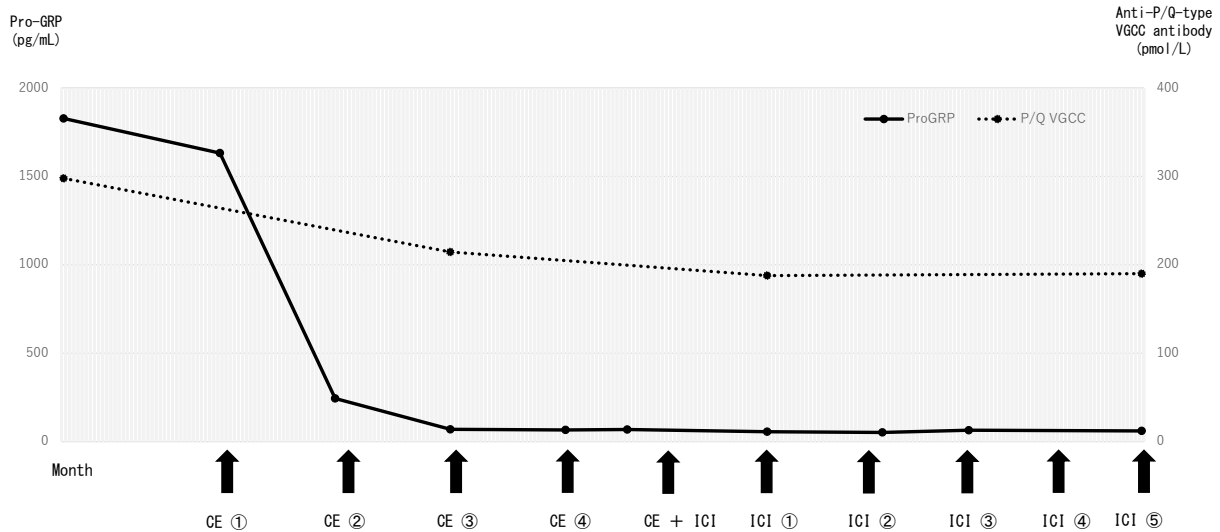
入院後経過：SCLC に伴う閉塞性肺炎の診断に対して、抗菌薬 ceftriaxone 2 g q24h 14 日間の投与を行った。感染制御のために、ステロイドを漸減中止 (1 週間毎に prednisolone 7→4→2 mg/日→中止)、免疫抑制剤 (tacrolimus 2.5 mg/日) を中止した。第 4 病日より II 型呼吸不全へ移行し、non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) での換気補助を開始した。胸部 X 線写真では、肺炎の悪化は認めず、ステロイド、免疫抑制剤の中止に伴う LEMS 悪化による呼吸筋力低下が呼吸不全の原因と判断し、第 6～10 病日にかけて、免疫グロブリン大量療法 (intravenous high-dose immunoglobulin therapy : IVIg) 25 g/日を施行した。第 11 病日には呼吸状態の改善を認め、NPPV を離脱、第 22 病日に自宅退院となった。

退院後経過：気管支鏡検査で左上大区支入口部は発赤を伴う粘膜浮腫で狭窄しており、同部位よりブラシ擦過、生検を施行した。病理検査で、N/C 比が極めて高く、核クロマチンの増量した小型の細胞を認め、SCLC の診断を得た (Figure 3)。頭部造影 magnetic resonance image (MRI) 検査では、明らかな脳転移は認めなかった。Fluorodeoxyglucose-positron emission/computed to-



**Figure 4.** PET/CT shows abnormal uptake at the left hilar nodule (arrow, SUV max = 11.65), and bilateral perirenal nodule (arrowheads, left SUV max = 7.42, right SUV max = 6.87). PET/CT, positron emission/computed tomography; SUV max, maximal standardized uptake value.

graphy (FDG-PET/CT) では左肺門部に肺門リンパ節と一塊になった腫瘍、左右腎周囲の後腹膜にそれぞれ 2.0, 2.5 cm の腫瘍を認め、FDG の異常集積を認めた (Figure 4)。以上より、ES-SCLC-LEMS (臨床病期 cT3N1M1c stage IVb) の診断となった。PS は 2 から 1 に改善しており、carboplatin (AUC 4, day 1) + etoposide (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1～3) (CE 療法) を開始した。CE 療法 4 コース終了後、Pro-GRP は正常化し、胸腹部 CT では、原発巣を含む左肺門リンパ節転移、後腹膜転移のいずれの病変も消失し、完全奏効の治療効果であった (Figure 2c)。LEMS に関しても、化学療法開始後より複視、下肢筋力低下も改善し、抗 P/Q 型 VGCC 抗体は漸減した (Figure 5)。その後、CE 療法に抗 PD-L1 抗体 atezolizumab を加え 1 コースを施行したのち、維持療法として atezolizumab 単剤投与とした。5 コース投与後の胸腹部 CT および頭部造影 MRI では病変消失を維持し、SCLC の経過と



**Figure 5.** The clinical course. CE, carboplatin + etoposide; ICI, immune checkpoint inhibitor (atezolizumab).

**Table 1.** Summary of Previous Cases in Which ICIs Were Administered to Patients with ES-SCLC-LEMS

Authors (year)	Age/Sex	ICIs	Stage	Anti-P/Q-type VGCC antibody (pmol/l)	SCLC		LEMS		Recurrence	LEMS Outcomes
					Treatments	Outcomes	Treatments	Outcomes		
Sakaguchi et al., 2022	56/M	Atezolizumab	Not assessed	>30	CBDCA + ETP + Atezolizumab	CR	None	Improved	Disease progression (5 months)	No exacerbation
Machiyama et al., 2023	62/F	Durvalumab	cTxN3M1b stage IVA	1419.2	CBDCA + ETP + Durvalumab	CR	Pyridostigmine	Improved	Brain metastases (5 months)	No exacerbation
Ours	72/M	Atezolizumab	cT3N1M1c stage IVB	297.8	CBDCA + ETP + Atezolizumab	CR	IVIg	Improved	-	-

ICI, immune checkpoint inhibitor; VGCC, voltage gated calcium channel; SCLC, small cell lung cancer; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; CBDCA, carboplatin; ETP, etoposide; IVIg, intravenous high-dose immunoglobulin therapy; CR, complete response.

しても良好、かつ、LEMSも軽快を維持しており、atezolizumab単剤での維持療法を継続している。

## 考察

LEMSは、P/Q型VGCCに対する自己抗体により、Caイオンの流入が阻害され、アセチルコリンの放出が妨げられることによって、主に下肢を中心とした筋力低下による歩行障害、口渇・便秘・発汗障害などの自律神経症状を生じる自己免疫疾患とされる。<sup>1-3</sup> LEMSの50~70%に悪性腫瘍が合併し、その84~100%がSCLCとされる。<sup>1</sup>

悪性腫瘍に合併するLEMSの発生機序としては、癌細胞表面に発現したP/Q型VGCCに対するIgG抗体が産生され、神経筋接合部の神経終末に存在するVGCCに免疫学的交差反応を生じることが原因とされており、<sup>1</sup>

SCLC-LEMSの場合はSCLCの治療を行うことがLEMSにも有効とされている。<sup>1-3</sup> SCLCの治療を行った上で、筋力低下などの症状改善が認められない場合には、急性期治療としてIVIgや血漿交換療法、長期的治療としてステロイド、免疫抑制剤内服となっている。<sup>1</sup> IVIgはランダム化二重盲検試験において有効性が確立されており、<sup>1</sup> 本例において、化学療法導入前に、LEMS症状が大幅に改善した要因としてもIVIgが奏効したと考える。

SCLCの治療に伴いLEMSが改善する機序は、明記されていないが、癌の縮小とともに癌細胞表面に発現するP/Q型VGCCの量は相対的に減少するため、P/Q型VGCCに対するIgG抗体の産生量も減少し、神経筋接合部の神経終末に存在するVGCCへの免疫学的交差反応の割合も減少するためと推測される。

2019年8月にES-SCLCに対して、プラチナ製剤併用療法にICIを上乗せすることで全生存期間の延長効果が認められたため、<sup>4</sup> atezolizumabが国内初で承認された。ICI治療では免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) が好発することから、多くの臨床試験で自己免疫疾患患者が除外されてきた経緯があり、自己免疫性疾患の合併、または再発性の自己免疫疾患の既往歴がある患者に対するICI投与は、irAEが発現または増悪する恐れがあるとされる。

Imaiらは本邦のレセプトデータを使用して、atezolizumabを含むICI治療とneurological irAEsのリスク解析を行い、ICIはLEMSの発症リスクがある可能性を示唆している。<sup>5</sup> SCLCに対してICI投与後にLEMSを発症した症例が複数報告されているが、<sup>6,9</sup> irAEとしてLEMSが発症する機序は解明されておらず、LEMS非合併のSCLCに対して、ICI投与中にLEMSが発症した場合には、irAEとして生じた可能性と、不顕性のLEMSが顕在化した可能性はあるが、いずれの報告でもICIは中止されている。

一方、SCLC-LEMSに対して、ICIを含む治療が行われた症例は検索し得る限り2例あり、ICI投与でのLEMSの悪化は認めなかったと報告されている (Table 1)<sup>10,11</sup> が、本例のregimen選択に関しては、ICIによるLEMSへの影響を避けるため、CE療法で治療開始とした。CE療法4コース終了後、SCLCに関しては完全奏効となり、併せてLEMSも軽快となったため、この時点でICIを投与することで、既存のLEMSに対するICIの影響を評価することとした。保険取載上の問題で、CE+atezolizumabを1コース施行ののちにatezolizumab単剤療法の方針とした。短期間ではあるが、維持療法としてatezolizumab単剤投与 (計6回) でSCLCの悪化なく、LEMSの悪化もなく経過している。今後、SCLCのdisease progressionの場合、LEMSの悪化の場合には、irAEが否定できず、atezolizumabは中止せざるを得ないが、既存の自己免疫疾患患者に対するICIの使用に対する安全性のデータは少なく、エビデンスの集積が望まれる。

## 結語

ES-SCLC-LEMSに対してICIを投与し、SCLC, LEMS

ともに良好な経過を得た1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

## REFERENCES

1. 日本神経学会, 監修. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2020. 東京: 南江堂; 2020:153-188.
2. 朴木久恵, 河岸由紀男, 小田寛文, 三輪敏郎, 猪俣峰彦, 藤田 聡, 他. 肺小細胞癌の治療によりLambert-Eaton筋無力症候群の著明な改善を得た1例. 日呼吸会誌. 2003;41:331-335.
3. 船口祝彦, 澤 祥幸, 石黒 崇, 吉田 勉, 大野 康, 藤原久義. 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. 肺癌. 2005;45:37-40.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229.
5. Imai S, Mitsuboshi S, Hori S, Suzuki S. Increased risk of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitor. *Eur J Cancer*. 2023;180:1-3.
6. Agrawal K, Agrawal N. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome secondary to nivolumab and ipilimumab in a patient with small-cell lung cancer. *Case Rep Neurol Med*. 2019;2019:5353202.
7. Krishnan GS, Wilson WA. Immunotherapy related myasthenia gravis and Lambert Eaton syndrome case reports and review of literature. *J Immuno Immunoth*. 2020; 3:007.
8. Kunii E, Owaki S, Yamada K, Yoshihara M, Yamaba Y, Takakuwa O, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by atezolizumab in a patient with small-cell lung cancer. *Intern Med*. 2022;61:1739-1742.
9. Yamazoe M, Hatakeyama T, Furukawa K, Kato K, Horiuchi K. Atezolizumab-induced Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with small-cell lung cancer. *Cureus*. 2023;15:e33557.
10. Sakaguchi T, Kokubo Y, Furuhashi K, Nakamura Y, Suzuki Y, Ito K, et al. An extensive-stage small-cell lung cancer case with preexisting Lambert-Eaton myasthenic syndrome successfully treated with an immune checkpoint inhibitor. *Clin Lung Cancer*. 2022;23:e273-e275.
11. Machiyama H, Minami S. Durvalumab for extensive-stage of small-cell lung cancer with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Med Cases*. 2023;14:71-75.