

症 例

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

朴木 久恵 河岸由紀男 小田 寛文 三輪 敏郎 猪又 峰彦
藤田 聡 松井 祥子 菓子井達彦 丸山 宗治 小林 正

要旨：症例は 68 歳男性，筋力低下を主訴とし当院に入院した．精査の結果 Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) および ADH 不適合分泌症候群 (SIADH) を合併した肺小細胞癌と診断した．化学療法 (カルボプラチン+エトポシド) を 4 コースと放射線療法を縦隔に計 45 Gy 施行し，partial response (PR) を得た．抗 voltage-gated Ca^{2+} channel (VGCC) 抗体は 2 コース終了後に 190 pmol/l から 120 pmol/l まで低下した．筋力低下のため起立困難な状態であったが，治療開始約 2 カ月後 (3 コース終了直後) から急激な改善を認め，4 カ月後 (4 コース終了後) までに階段の昇降が可能な程度まで回復した．肺小細胞癌に対する治療のみで LEMS の著明な改善を得た．

キーワード：Lambert-Eaton 筋無力症候群，肺小細胞癌，ADH 不適合分泌症候群，傍腫瘍性神経症候群，FDG-PET

Lambert-Eaton myasthenic syndrome，Small cell lung cancer，Syndrome of inappropriate secretion of ADH，Paraneoplastic neurologic syndrome，FDG-PET

はじめに

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) は，傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) の一つで肺小細胞癌の 2~3% に合併する¹⁾．下肢筋力低下による歩行障害を初発症状とすることが多い²⁾．肺小細胞癌に発現した電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated Ca^{2+} channel; VGCC) に対し 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いる³⁾．悪性腫瘍に対する治療が LEMS に対しても有効であるとされているが，疑問を呈する報告もある⁴⁾．今回我々は肺小細胞癌に対する化学療法と放射線療法のみで LEMS の著明な改善を得た症例を経験したので報告する．

症 例

症例：68 歳，男性．

主訴：四肢筋力低下，歩行障害．

既往歴：17 歳，結核性睾丸炎．62 歳，十二指腸潰瘍，糖尿病．

家族歴：特記すべきことなし．

生活歴：喫煙歴，20 本/日×40 年間．飲酒歴，日本酒を 2 合/日．

職業歴：元トラック運転手．

現病歴：2001 年 12 月に四肢筋力低下を自覚し，近医整形外科を受診したが原因不明とされた．2002 年 1 月には筋力低下のため歩行が困難となり近医脳神経外科を受診したところ，低 Na 血症を指摘され精査目的に 1 月 28 日当院に入院となった．

入院時現症：身長 152.3 cm，体重 58.5 kg，体温 36.5℃，血圧 125/93 mmHg，脈拍 62/分整，呼吸数 14/分整，結膜に貧血・黄疸なし，表在リンパ節を触知せず，胸部聴診上異常音を認めず，腹部平坦・軟，神経学的所見では意識は清明，眼瞼下垂なし，深部腱反射は上肢下肢とも消失しており，下肢に振動覚の低下あり，歩行時にふらつきを認めた．四肢の筋力は徒手筋力テスト (manual muscle test; MMT) で 3/5，握力は右 11 kg，左 11 kg であった．

入院時検査所見：低 Na 血症と低血清浸透圧およびこれに不適合な ADH の過剰分泌および尿中 Na の過剰排泄と高張尿を認めた．腎機能と血清コルチゾール値に異常を認めなかった．腫瘍マーカーでは NSE と pro-GRP の高値を認め，LEMS に特異的な抗 P/Q 型 VGCC 抗体の高値を認めた (Table 1)．

画像所見：入院時胸部 X 線写真上，右肺門部の腫脹を認めた (Fig. 1)．入院時胸部 CT では #3，右 #4 の

〒930 0194 富山市杉谷 2630

富山医科薬科大学第 1 内科

(受付日平成 14 年 9 月 13 日)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		BUN	11 mg/dl	Endocrinology	
WBC	4,470/mm ³	Cre	0.5 mg/dl	ADH	4.68 pg/ml
Neut	57.3%	Amy	98 IU/l	renin	0.8 ng/ml/hr
Eos	3.8%	CPK	94 IU/l	aldosterone	83 ng/dl
Baso	0.2%	S-osm	250 mOsm/kgH ₂ O	ACTH	12 pg/ml
Lymph	29.3%	Serology		cortisol	10.6 μg/ml
Mono	9.4%	CRP	0.6 mg/dl	Urinalysis	
RBC	368 × 10 ⁴ /mm ³	ESR	15 mm/hr	Na	147 mEq/day
Hb	12.5 g/dl	ANA	(-)	K	37.2 mEq/day
Hct	35.2%	RA	5 IU/ml	Cl	81.7 mEq/day
PLT	24.6 × 10 ⁴ /mm ³	IgG	1,192 mg/dl	U-osm	730 mOsm/kgH ₂ O
Blood chemistry		IgA	274.6 mg/dl	Blood gas analysis	
TP	7.2 g/dl	IgM	43.2 mg/dl	pH	7.466
Alb	4.2 g/dl	CEA	2.3 ng/ml	PaCO ₂	37.8 torr
LDH	182 IU/l	SCC	0.6 ng/ml	PaO ₂	86.6 torr
GOT	31 IU/l	NSE	14.1 ng/ml		
GPT	29 IU/l	pro-GRP	149 ng/ml		
Na	122 mEq/l	anti-P/Q-VGCC antibody	190 pmol/l		
K	4.6 mEq/l	anti-Hu antibody	(-)		
Cl	86 mEq/l				



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing right hilar swelling.

縦隔リンパ節腫脹を認めた (Fig. 2A) . 2[18F]2-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) において縦隔リンパ節に一致する異常集積を認めた (Fig. 3A) .

誘発筋電図検査：低頻度刺激 (3 Hz) で waning を高頻度刺激 (30 Hz) で LEMS に特徴的な waxing を認めた (Fig. 4) .

入院後経過：気管支鏡検査にて右 B¹ に突出した腫瘤を認めた．同部の組織診から，小型で濃染する核を有する異型細胞の気管支への浸潤・増殖を認め，Chromogranin A (+) , Synaptophysin (+) , NSE (+) の肺

小細胞癌と診断した．また気管前リンパ節 (#3) の穿刺内容物の細胞診でも class V , 肺小細胞癌と診断できた．頭部 MRI , 腹部 CT , FDG-PET , 骨シンチにて遠隔転移を認めなかった．以上より ADH 不適合分泌症候群 (SIADH) と LEMS を合併した肺小細胞癌，c-T1 N2 M0 (limited disease ; LD) と診断した．肺小細胞癌に対しカルボプラチンとエトポシドによる化学療法を 4 クールと，放射線療法 (3 Gy/日 を計 45 Gy , 3 月 1 日 ~ 3 月 22 日) を施行した．治療開始前の胸部 CT で #3 のリンパ節が 2 × 3 cm , #4 のリンパ節が 2 × 3.5 cm であったが治療終了後には #3 が 1 × 1.5 cm , 右 #4 が 1 × 1.3 cm に縮小した (Fig. 2B) . 治療終了後の FDG-PET では縦隔リンパ節を含め全身に異常な集積を認めなかった (Fig. 3B) . CT 画像上 , partial response (PR) であるが , FDG-PET の結果からは complete response (CR) に近い効果が得られたと考えられた .

LEMS による筋力低下は入院後も増悪傾向を示し治療開始時には起立も困難であったが化学療法 3 クール終了後から徐々に改善を示し , 4 クール終了時までに筋力低下は著明に改善し階段を昇ることも可能となった . 抗 P/Q 型 VGCC 抗体 (カットオフ値 17.8 pmol/l⁵) は 190 pmol/l から 2 クール終了時には 120 pmol/l と減少を認めた (Fig. 5) .

SIADH に対して入院後 , 水分制限 (食事 + 400 ml/日) を開始したが , 化学療法中は血清 Na は 120 mEq/l 前後で推移した . 化学療法終了後の 6 月 7 日には 135 mEq/l まで上昇した .

筋力低下による歩行障害等の自覚症状は消失し 6 月 9 日

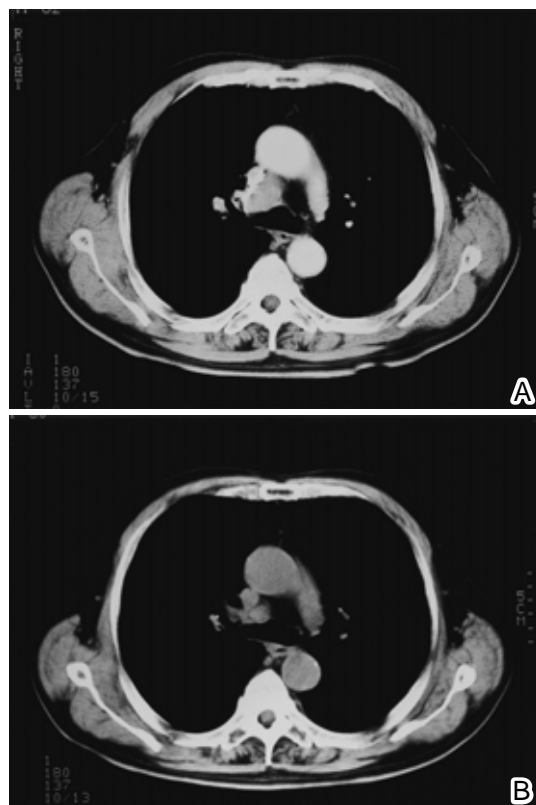


Fig. 2 (A) Chest CT scan on admission showing swollen mediastinal lymph nodes. A swollen pretracheal (#3) lymph node can be seen. (B) Chest CT scan taken on June 2002 after chemotherapy and radiotherapy, showing a decrease in the size of the pretracheal lymph node.

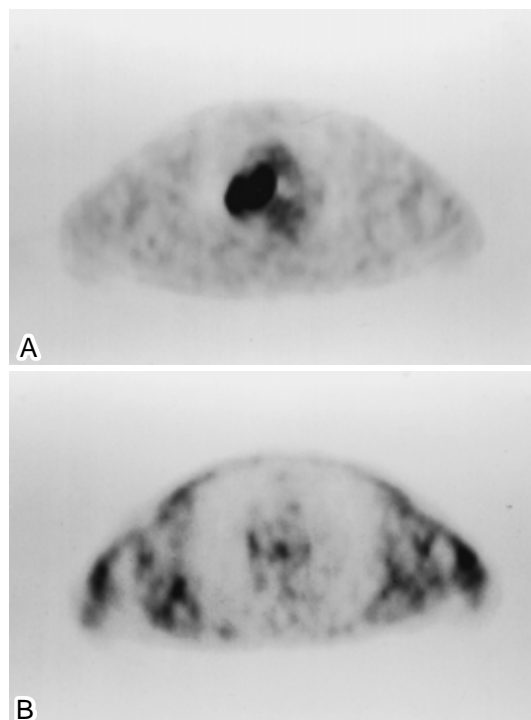


Fig. 3 (A) FDG-PET on admission showing marked uptake by the swollen pretracheal lymph node. (B) FDG-PET taken on June 2002 after chemotherapy and radiotherapy, showing no uptake by any mediastinal lymph node.

退院となった。

考 察

悪性腫瘍の直接浸潤や転移によらず、腫瘍の遠隔作用によって生じる疾患群を腫瘍随伴症候群と呼ぶが、本症例は発症機序の異なる2つの腫瘍随伴症候群を合併していた。SIADHが腫瘍からの異所性ホルモン産生が原因となる一方で、LEMSは多彩な神経症状を示す傍腫瘍性神経症候群(PNS)の一つである。神経細胞に発現する蛋白質は脳血流関門(blood-brain barrier; BBB)により免疫細胞から隔絶されているため、神経系蛋白質に反応しうるT細胞がアポトーシス(apoptosis)やアナージー(anergy)により排除されないまま存在する可能性がある。そのため神経系蛋白質と共通の抗原性を持つ蛋白質が悪性腫瘍に発現すると、免疫反応が惹起されIgG等の液性免疫が誘導されうる。IgGはBBBを通過し、神経系蛋白質に免疫学的交差反応を示し、様々な障害の原因になる³⁾⁶⁾。

PNSの中でLEMSは発症機序が最も良く解明されて

いる。悪性腫瘍に発現したVGCCに対し抗P/Q型VGCC抗体が産生されると、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起こし、Ca²⁺イオンの流入が阻害される。これによりアセチルコリン(ACh)の放出が妨げられ、筋力低下を生じると考えられている³⁾。LEMSは神経筋接合部障害に起因する筋力低下を主症状とし重症筋無力症に類似するが、重症筋無力症がAChの放出に異常がないことに対し、LEMSはAChの放出が障害される。同じく肺小細胞癌に合併するPNSで抗Hu抗体が関与する亜急性小脳変性症や亜急性感覚性ニューロパチーでは不可逆的な神経組織の変性を伴い治療に抵抗を示すが⁷⁾⁸⁾、LEMSは本質的に器質的変化を伴わず可逆性が保たれると考えられる。

治療としては神経終末からのAChの放出を促進させる3,4-diaminopyridineが有効であるが本邦では発売されていない。血漿交換や免疫グロブリン大量静注が即効性を示すが、効果は一過性である⁹⁾¹⁰⁾。副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤も用いられるが長期投与においては副作用が問題になる。癌治療がLEMSにも有効であり、優先すべきであるとされている¹¹⁾。

本症例は入院後も筋力低下が進行し起立困難な状態になったが、化学療法と放射線療法による肺小細胞癌の治

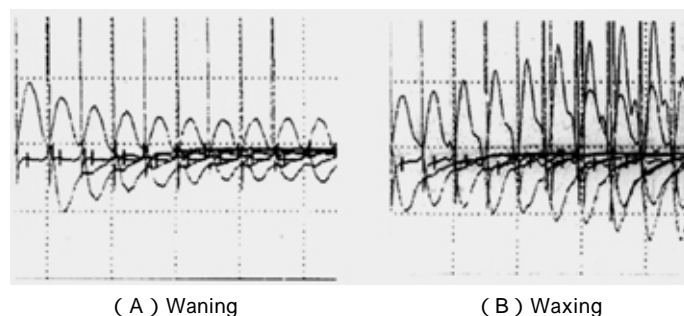


Fig. 4 Electromyography at the right median nerve showing rapid reduction in the amplitude of the evoked muscle action potential response after slow repetitive nerve stimulation (3Hz) (waning) (A) and an increase after rapid repetitive stimulation (30Hz) (waxing) (B)

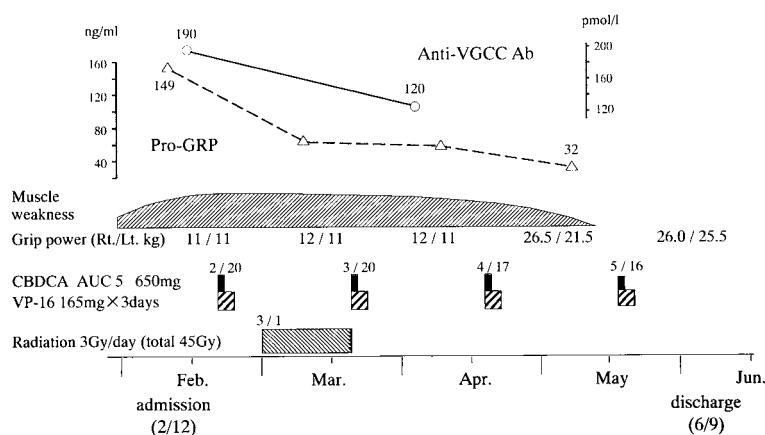


Fig. 5 Clinical course.

療により、筋力低下は著明に改善した。治療開始1カ月後には腫瘍径の縮小と腫瘍マーカー値の低下が得られたが、筋力の回復には治療開始から約2カ月を要した。肺小細胞癌治療を受けたLEMS患者13例のうち治療後2カ月以上生存した11例中7例で症状の改善が得られたことが報告されている¹²⁾。別の報告では、癌治療を受けたLEMS患者26例中9例で改善が得られ、そのうち4例で著明改善が得られている¹³⁾。いずれもLEMSに対し他の薬物治療を併用された成績であるが、化学療法のみでLEMSの寛解が得られた症例も報告されている¹⁴⁾。腫瘍に治療効果が得られてからLEMSの筋力低下が改善を示すまでには数週間が必要になると思われるが、肺小細胞癌に対する治療で十分な腫瘍縮小効果が得られれば、悪性腫瘍の治療はLEMSに対しても有効であると考えられる。

LEMSを合併した肺小細胞癌の患者の生命予後はLEMSを合併しない肺小細胞癌の患者と比較し有意に良好であったと報告されている¹⁵⁾。LEMSなどPNSでは抗体による免疫反応が腫瘍の成長を抑制する可能性が示唆されている³⁾。本症例においては治療終了後のCT

で縦隔リンパ節腫大が残ったものの、FDG-PETでは集積が認められず腫瘍細胞のviabilityはかなり低いことが示唆される。比較的良好な予後が期待できると考えられる。

本論文の要旨は第46回日本肺癌学会北陸支部会(平成14年6月、金沢)において発表した。

謝辞: LEMSの診断につきご助言をいただいた当院第2内科高嶋修太郎先生、平出聡先生、浅岡悦子先生に深謝致します。

文 献

- 1) Elrington GM, Murray NMF, Spiro SG, et al: Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer: a prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991; 54: 764-767.
- 2) 本村政勝, 福田 卓, 中尾洋子, 他: Lambert-Eaton筋無力症候群 本邦例からみたカルシウムチャネル抗体陽性例と陰性例の比較. *神経内科* 2000; 53: 207-211.

- 3) Sutton I, Winer JB: The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Science* 2002; 102: 475-486.
- 4) 伊藤 崇, 福居嘉信, 小林基子, 他: Lambert-Eaton 筋無力症候群を合併した肺小細胞癌の一例. *日内会誌* 1999; 88: 902-904.
- 5) Nakao YK, Motomura M, Suenaga A, et al: Specificity of ω -conotoxin MVIIIC-binding and blocking calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol* 1999; 246: 38-44.
- 6) 酒井宏一郎: 傍腫瘍性症候群の神経抗原. *神経内科* 2000; 53: 183-190.
- 7) Graus F, Vega F, Delattre JY, et al: Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal antibodies. *Neurology* 1992; 42: 536-540.
- 8) 黒沼幸治, 西山 薫, 村上聖司, 他: 抗 Hu 抗体陽性 paraneoplastic neurologic syndrome (PNS) を合併した肺小細胞癌の 1 例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 148-151.
- 9) Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, et al: Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000; 4: 287-290.
- 10) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, et al: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-683.
- 11) 本村政勝: Lambert-Eaton 筋無力症候群の治療. *神経治療* 2000; 17: 535-538.
- 12) Chalk CH, Murray NM, 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.
- 13) Richard WT, Janice MM, Donald BS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54: 2176-2178.
- 14) Berglund S, Eriksson M, von Eyben FE, et al: Remission by chemotherapy of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with small cell bronchogenic carcinoma. *Acta Med Scand* 1982; 212: 429-432.
- 15) 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.

Abstract

Marked Improvement of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Resulting from Treatment for Small Cell Lung Carcinoma

Hisae Honoki, Yukio Kawagishi, Hirofumi Oda, Toshiro Miwa, Minehiko Inomata, Tadashi Fujita, Shoko Matsui, Tatsuhiko Kashii, Muneharu Maruyama and Masashi Kobayashi

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

A 68-year-old man was admitted to our hospital because of muscle weakness. A complete medical examination led to a diagnosis of small cell lung carcinoma (SCLC) with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Four courses of chemotherapy (carboplatin + etoposide) and one of radiotherapy with a total dose of 45 Gy to the mediastinum were performed and resulted in a partial response in the SCLC. After the second course of chemotherapy, the serum level of anti-voltage-gated Ca^{2+} channel (VGCC) antibody decreased from 190 pg/ml to 120 pg/ml. Marked improvement of the muscle weakness was recognized only after 3 courses of chemotherapy. The patient, who had had difficulty in standing, recovered enough to be able to climb stairs after 4 courses of chemotherapy. Marked improvement of LEMS was achieved by treatment for small cell lung carcinoma.