

●症 例

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

金森 斎修¹⁾ 八幡 知之¹⁾ 大塚今日子²⁾ 今中 基雄¹⁾ 横田 一郎³⁾

要旨：症例は 58 歳男性。2 年前から両下肢の脱力を自覚し歩行障害が増悪，左眼瞼下垂も出現したため当院神経内科へ入院となった。筋電図検査により Lambert-Eaton 筋無力症候群と診断された。胸部 CT では縦隔リンパ節腫大を認めたが肺野に腫瘍陰影は認めなかった。FDG-PET で縦隔リンパ節と左鼠径リンパ節の集積陽性所見を認め，左鼠径リンパ節生検により小細胞肺癌のリンパ節転移と診断，原発部位不明の進展型小細胞肺癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群であり，稀な症例と考えられた。小細胞肺癌に対する化学療法を行い臨床症状の改善を得た。迅速な診断と原疾患に対する治療が臨床症状の改善に有効であった。

キーワード：Lambert-Eaton 筋無力症候群，小細胞肺癌，縦隔リンパ節，陽電子放射線断層撮影法，
原発不明癌

Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Small cell lung carcinoma, Mediastinal lymph node, Positron-emission-tomography (PET), Cancer of unknown primary

緒 言

悪性腫瘍患者には腫瘍の直接的な原因によらず自己免疫的機序によって生じると考えられる神経障害が見られることがあり，腫瘍随伴神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome; PNS) と称する。Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) は PNS のひとつであり，小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) に合併することが多い。原発部位不明の T0N2M1 (LYM) (左鼠径リンパ節転移) の SCLC で合併する LEMS の臨床症状が化学療法により改善した症例を経験したので，若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

58 歳，男性。

主訴：両下肢脱力，左眼瞼下垂。

既往歴：53 歳時急性 B 型肝炎。

家族歴：特記すべきものなし。

生活歴：喫煙 60 本/日×40 年，飲酒 ビール 350ml×2 本/日。

職業：建築業。

現病歴：2006 年頃より階段の昇降時などに両下肢の

脱力を自覚するようになり，歩行時に転倒することもあった。2008 年に疲労感の悪化のため歩行や階段の昇降が困難となった。左眼瞼下垂も出現したため当院神経内科に精査目的に入院となった。2 カ月間で 6kg の体重減少を認めていた。

入院時身体所見：意識清明，身長 163cm，体重 56kg，血圧 130/80mmHg，体温 36.6℃，脈拍 70 回/分，整。動脈血酸素飽和度 96% (室内気)。眼球結膜，眼瞼結膜に貧血や黄疸なし。口渇感あり。呼吸音整，心音整，腹部は特に異常なし。ばち指なし，頭頸部の表在リンパ節は触知せず，右鼠径部には鼠径ヘルニアがあり，小指頭大の左鼠径リンパ節腫大を触知した。

入院時神経学的所見：歩行はつぎ足歩行と片足立ちが不安定であり，Romberg sign は正常。深部腱反射は上下肢とも低下から消失，筋力低下や筋萎縮はなし，MMT 上肢 5/5 下肢 5/5，Barre sign 陰性。瞳孔正円同大，対光反射正常，眼球運動正常，霧視あり，左眼瞼下垂あり，左外斜視を認め，左方視で複視あり。膀胱直腸障害，起立性低血圧は認めず。

入院時検査所見：血液検査は Pro-GRP の上昇を認めた (Table 1)。胸部 X 線写真は異常所見を認めず (Fig. 1)，頸部および胸部 CT は縦隔リンパ節腫大を認めた (Fig. 2) が肺野には腫瘍を疑う陰影は認めなかった。FDG-PET では縦隔リンパ節と左鼠径リンパ節に FDG の集積を認めた (Fig. 2) が，肺野を含め他に異常集積を認めなかった。右正中神経の筋電図検査にて低頻度刺激での waning 23%，高頻度刺激での waxing 257% (M 波振幅 1.4mV から漸増後 5.0mV) を認めた (Fig. 3)。

〒669-1515 兵庫県三田市大原 1314

¹⁾ 国立病院機構兵庫中央病院呼吸器内科

²⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

³⁾ 国立病院機構兵庫中央病院神経内科

(受付日平成 21 年 5 月 20 日)

Table 1 Laboratory data on first admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9,100/ μ l	TP	7.7 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
Neu	55.7%	Alb	4.5 g/dl	CEA	3.4 ng/ml
Ly	32.7%	GOT	18 IU/l	NSE	16.9 ng/ml
Mo	6.3%	GPT	26 IU/l	Pro-GRP	127 pg/ml
Eo	4.6%	ALP	210 IU/l	f-T4	0.98 ng/dl
Ba	0.7%	LDH	173 IU/l	TSH	0.94 μ U/ml
RBC	511×10^4 / μ l	γ -GTP	119 IU/l	HbsAg	(-)
Hb	15.9 g/dl	T-Cho	222 mg/dl	HbsAb	(+)
Ht	47.3%	BUN	11.0 mg/dl		116.0 mIU/ml
Plt	28.7×10^4 / μ l	Cr	0.59 mg/dl	HCV Ab	(-)
		UA	7.3 mg/dl	Anti-P/QVGCC-antibody	(+) 160 pmol/L
		Na	138 mEq/l	Anti-AchR-antibody	(-)
		K	3.9 mEq/l	Urinalysis	Normal
		Cl	103 mEq/l	Pulmonary function	
		Ca	9.9 mg/dl	VC	3.80 l
		HbA1c	5.6%	%VC	110.2%
		24Ccr	106.0 ml/min	FEV1	2.52 l
				FEV1%	72.4%



Fig. 1 Chest X-ray on first admission shows no abnormal shadow.

腹部CT, 頭部MRIでは異常所見を認めず, 喀痰細胞診と気管支鏡検査でも異常所見を認めなかった。

経過: FDG-PETで集積陽性であった左鼠径リンパ節生検を行い, 免疫染色を含めた病理組織所見がSCLCのリンパ節転移に矛盾しない診断であり (Fig. 4), 筋電図検査や抗体検査結果と合わせLEMSを合併した進展型SCLCと診断した。day1にシスプラチン (Cisplatin) を60mg/m², day1, 8, 15に塩酸イリノテカン (Irinotecan) を60mg/m² (grade 2の下痢のため2コース目から50mg/m²) の2剤併用による化学療法を4コース施

行し Pro-GRP 22.3pg/ml, NSE 7.8ng/mlと腫瘍マーカーの低下を認め, 下肢脱力や眼瞼下垂, 複視などの臨床症状も改善し日常生活には支障がなくなった。また化学療法4コース後の筋電図検査では高頻度刺激でのwaxingは16%となった。胸部CTで縦隔リンパ節の縮小を認めたがFDG-PETにてFDGの集積残存を認めた (Fig. 2) ため, 化学療法を2コース追加し合計6コース施行した。経過中原発部位を疑う所見の出現は認めなかった。

考 察

2004年に提唱された診断基準によるとPNSはdefiniteとpossibleに分類され, PNSに特徴的な症候を有し5年以内に悪性腫瘍が明らかになる場合や腫瘍の治療により神経症状が改善する場合, 特異的な自己抗体がある場合がdefinite PNSとされている¹⁾。SCLCに発現しているP/Q型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q型VGCC) に対する免疫反応で生じた自己抗体が神経終末のP/Q型VGCC量を減少させて神経終末部でのアセチルコリンの遊離を障害してLEMS症状が生じるとされており²⁾, 約85%のLEMSでは血清抗P/Q型VGCC抗体が陽性となる³⁾。LEMSの筋電図検査は低頻度反復刺激でのwaningと高頻度反復刺激でのwaxingが特徴である。前者は重症筋無力症もLEMSにも認められるが後者がその鑑別に有用であり, 典型的なLEMSでは2倍以上になる^{2,4)}。70%以上が下肢筋力低下による歩行障害で発症しており⁵⁾, 初診時には97%で下肢筋力低下

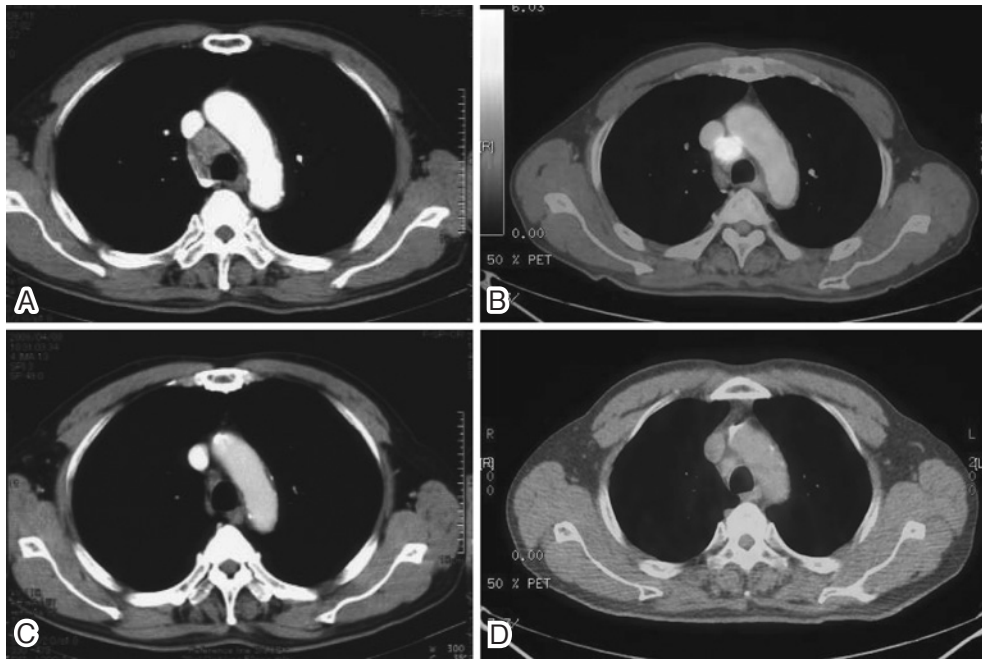


Fig. 2 (A) Chest CT on first admission shows a swelling mediastinal lymph node. (B) FDG-PET CT shows accumulation of FDG in the mediastinal lymph node. (max SUV = 8.47) (C) Chest CT after 6 courses of chemotherapy shows reduction of mediastinal lymph node swelling. (D) FDG-PET CT shows accumulation of FDG slightly persisting after 4 courses of chemotherapy. (max SUV = 4.01)

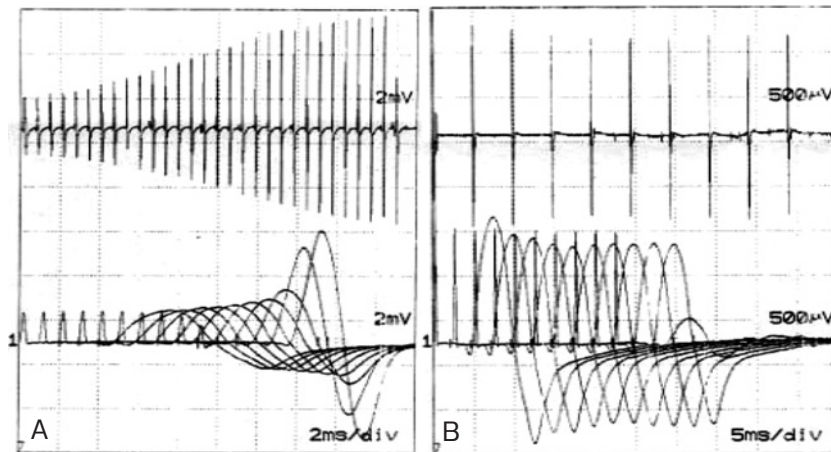


Fig. 3 (A) Electromyogram obtained on first admission, showing the waxing phenomenon during high-frequency repetitive stimulation (30 Hz). (B) Electromyogram obtained on first admission, showing the mild waning phenomenon during low-frequency repetitive stimulation (3 Hz).

が見られ、上肢筋力低下、眼瞼下垂も多く、自律神経症状として口渇、便秘、霧視などが見られる²⁾⁵⁾。本症例は神経症状と筋電図所見はLEMSとして典型的であった。厚生省の調査研究班によるとLEMSでは悪性腫瘍の合併が明らかな症例は76%で、そのうち74%がSCLCであり、他に胃癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、縦隔腫瘍などがみられた⁶⁾。本症例は左鼠径リンパ節の病理組織所見がSCLCのリンパ節転移として矛盾せず、胸部CTと

FDG-PET、気管支鏡検査で原発部位を疑う所見を認めず、またLEMSを合併した小細胞癌の原発部位の大半が肺であり、報告例においても原発不明のSCLCとされていることなどより原発部位不明のSCLCに伴うLEMSと判断した。原発部位が顕在化しない病因は微小病変説や、病変消失説、リンパ節発病説などの仮説が議論されており⁷⁾、画像上は不明であったが開胸時に肺に微小な原発部位を認めた症例⁸⁾も見られるが、LEMS

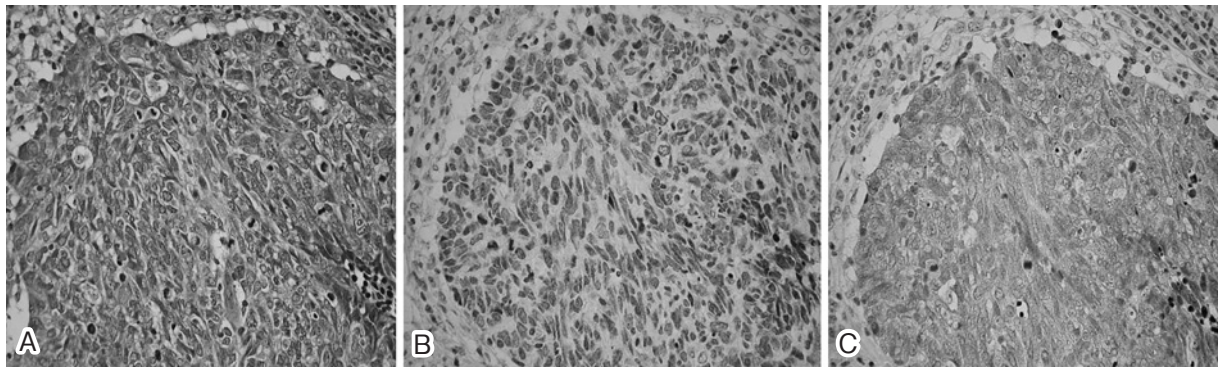


Fig. 4 Pathology of left inguinal lymph node, compatible with metastatic small cell carcinoma from the lung. (A) HE staining ($\times 200$) showing proliferation of the small round and oval neoplastic cell nests. The nuclei are finely granular and hyper chromatic, and the cytoplasm is scanty. (B) Anti-thyroid transcription factor-1 (TTF-1) monoclonal antibody staining ($\times 200$) shows that the cancer cells are positive. (C) Anti-synaptophysin monoclonal antibody staining ($\times 200$) shows that the cytoplasm is positive.

合併原発部位不明のSCLCの症例報告は本邦では6例^{9)~14)}のみである。化学療法4コース後のFDG-PETや6コース後の胸部CTでも原発部位を疑う所見の出現は認めなかった。原発不明癌の診断においてFDG-PETは生検部位の診断には有用¹⁵⁾とされ、本症例でもFDGの集積陽性を認めた上で左鼠径リンパ節生検を行った。PNSの原疾患の診断にはFDG-PETも有用と考えられた。

LEMSの治療は悪性腫瘍非合併例ではステロイドや γ グロブリン大量療法、血漿交換、免疫抑制療法などが行われる。欧米では3,4-diaminopyridineが第一の選択薬とされており¹⁶⁾、本邦でも効果を認めた報告¹⁷⁾もあるが本邦では使用困難である。悪性腫瘍合併例では悪性腫瘍に対する治療が基本であり、著明な改善が得られた報告⁸⁾¹⁸⁾も散見され、本症例も原疾患に対しての化学療法により臨床症状の改善を得た。

厚生省の調査では悪性腫瘍に伴うLEMSでは88%が腫瘍発見より前に神経症状が発現している⁶⁾。可能性があれば臨床症状からPNSも鑑別診断として原疾患の診断に努める必要がある。LEMSと診断すれば少なくとも2年間はSCLCの発見に努めなければならないとする報告¹⁹⁾も見られる。神経症状の出現早期に併存する腫瘍が発見され、腫瘍に対する治療が速やかに行われれば神経症状の予後は比較的よい²⁰⁾ともされ、早期の診断、治療開始が望ましい。

本症例は症状発現から初診まで2年経過していたが、臨床症状の改善を得ることができた。初診後のLEMSを想定した速やかな診断と原疾患に対する治療が奏功したと考えられた。

引用文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140.
- 2) 本村政勝, 白石裕一, 吉村敏郎, 他. Lambert-Eaton筋無力症候群. *Brain Medical* 2004; 16: 76—82.
- 3) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; 59: 1773—1775.
- 4) Lang B, Newsom-Davis J. Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Seminars in Immunopathology* 1995; 17: 3—15.
- 5) 本村政勝. Lambert-Eaton筋無力症候群—本邦110症例の検討. *臨床神経* 1999; 39: 1237—1239.
- 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* 1997; 37: 93—98.
- 7) 三好健太郎, 奥村典仁, 古角裕司郎, 他. 原発不明縦隔リンパ節癌の検討. *Japanese Journal of Lung Cancer* 2007; 47: 245—250.
- 8) 安部二郎, 高橋 徹, 松田安史, 他. 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.
- 9) 四方裕夫, 酒井宏一郎, 上田善道, 他. Lambert-Eaton筋無力症候群を呈した原発巣不明の縦隔リンパ節小細胞癌の1例. *日呼外会誌* 2003; 17: 500—504.
- 10) 綿屋 洋, 緒方賢一, 諸岡三之, 他. 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.
- 11) 築地 淳, 金子 猛, 斉藤春洋, 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.
 - 12) 宮川明祐, 稲垣雅春, 小貫琢哉, 他. 超音波気管支内視鏡下経気道的針穿刺吸引で診断したランバート・イートン症候群を合併した原発不明小細胞肺癌の1例. 茨農医誌 2008;21:42—44.
 - 13) 今井久雄, 野本泰介, 木村 幸, 他. 原発不明小細胞癌に合併したLambert-Eaton筋無力症候群の1例. Kitakanto Med J 2003;53:403—408.
 - 14) 竹本直明, 浜崎尚文, 谷口 巖, 他. Eaton-Lambert症候群を合併したT0N2M0肺小細胞癌の1例. 日胸 1996;55:374—377.
 - 15) 村上康二. 各種疾患とPET 7. 原発不明癌. 臨床医 2005;31:1570—1574.
 - 16) Newsom-Davis J. A Treatment Algorithm for Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Annals New York Academy of Sciences 1998;841:817—822.
 - 17) 松島理明, 矢口裕章, 岸本利一郎, 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. 日本内科学会雑誌 2007;96:143—145.
 - 18) 朴木久恵, 河岸由紀男, 小田寛文, 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.
 - 19) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988;111:577—596.
 - 20) 田中恵子. 傍腫瘍性神経症候群の診断とその意義. 日本内科学会雑誌 2008;97:1761—1763.

Abstract

A case of small cell lung carcinoma without apparent primary lesion accompanying Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Kiyonobu Kanamori¹⁾, Tomoyuki Yahata¹⁾, Kyouko Otsuka²⁾,
Motoo Imanaka¹⁾ and Ichirou Yokota³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Hyogo Chuo Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Hyogo Chuo Hospital

A 58-year-old man complaining of increasing weakness of muscular leg strength, diplopia and ptosis was admitted to our hospital. An electromyogram (EMG) showed typical waxing phenomenon in response to high-frequency repetitive stimulation. A diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) was made from his symptoms and EMG results. A chest CT showed mediastinal lymph node swelling. No abnormal mass was seen in either lung field. His serum levels of a P/Q-type anti-voltage-gated calcium channel (VGCC) antibody, Pro-GRP, and NSE were high. FDG-PET showed accumulation of FDG to the mediastinal and left inguinal lymph nodes. The left inguinal lymphadenopathy was pathologically diagnosed as metastasis of small cell lung carcinoma. No tumor could be detected by bronchofiberscopy. No other distant metastasis was detected by brain MRI, abdominal CT, or FDG-PET. After 6 courses of chemotherapy for SCLC, a partial response and reduction of symptoms were obtained. For assessment of indistinguishable neuropathic symptoms, the possible diagnosis of paraneoplastic syndrome, such as LEMS, and the fact that early treatment for primary disease was effective, should be considered.