

症 例

Lambert-Eaton myasthenic syndrome を合併した

T O N 2 M O 肺小細胞癌の 1 例

綿屋 洋¹⁾ 緒方 賢一¹⁾ 諸岡 三之¹⁾
 中橋 恒²⁾ 原 信之³⁾

要旨：症例は 52 歳，男性．1996 年 1 月下旬より歩行困難となり，2 月中旬より左上肢の脱力感が出現し，手指のしびれを自覚するようになった．また食欲不振，全身倦怠も認められた．筋症状及び筋電図所見より Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) と診断された．悪性腫瘍検索のためガリウムシンチグラフィが施行され，胸部に異常集積を認めた．胸部 CT では肺内に腫瘍影を認めなかったが，気管傍，気管気管支，大動脈下および左肺門リンパ節腫大が認められた．気管支鏡では異常所見を得ず，胸腔鏡下リンパ節生検により小細胞癌と診断された．LEMS を合併した T O N 2 M O 肺小細胞癌と判明し，抗電位依存性カルシウムチャンネル抗体の上昇も認められた．化学療法と放射線療法を行い完全寛解を得た．T O N 2 M O 肺小細胞癌に LEMS を合併した稀な症例を経験したので報告する．

キーワード：ランバート・イトン症候群，肺小細胞癌，抗電位依存性カルシウムチャンネル抗体

Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Small cell lung cancer, Anti voltage-gated calcium channel antibody

はじめに

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) は，1956 年に Eaton と Lambert が初めて 3 例を報告した¹⁾．特徴的な筋電図像を呈し，肺の悪性腫瘍の合併率が高かったために当初より注目された疾患であった．近年，液性免疫を介した前シナプス膜からのアセチルコリン遊離障害がその原因と考えられるようになった．また，T O 肺癌の報告は少なく，森田らは 10 例を越える程度に過ぎないと述べている²⁾．今回我々は，T O N 2 M O の肺小細胞癌 (Small cell lung cancer: SCLC) に LEMS を合併した稀な症例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症例

症例：52 歳，男性，銀行員．

主訴：歩行困難，全身倦怠．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：飲酒歴なし．

喫煙 40～50 本/日 (35 年間)．

〒790 0826 愛媛県松山市文京町 1

¹⁾松山赤十字病院呼吸器センター内科

²⁾同 呼吸器センター外科

〒812 8582 福岡市東区馬出 3 1 1

³⁾九州大学医学部胸部疾患研究施設

(受付日平成 9 年 8 月 12 日)

既往歴：8 歳肺結核．

現病歴：1996 年 1 月下旬より歩行困難となり，300 m 程歩くと疲労を感じるようになった．1 月 29 日某病院神経内科を受診したが，原因は不明であった．2 月中旬より左上肢の脱力感が出現し，手指のしびれを自覚するようになった．また食欲不振，全身倦怠を認めたため，同病院にて頭部 CT，頭部 MRI，椎骨動脈造影を行ったが，明らかな異常は認められなかった．2 月下旬より右上肢の脱力感が出現し，1 カ月間に 4 kg の体重減少を認めた．悪性腫瘍検索のためガリウムシンチグラフィが施行され，胸部に異常集積を認めた．本人希望により，4 月 23 日他病院に転院となった．筋電図にて低周波数での waning，高周波数での waxing を認め，LEMS と診断された．また，胸部 CT にて気管傍，気管気管支，大動脈下および左肺門リンパ節腫大を認めた．気管支鏡では異常所見なく，胸腔鏡による大動脈下リンパ節生検を施行して小細胞癌と診断された．郷里での治療を希望されて，1996 年 6 月 3 日当科へ転院となった．

入院時現症：身長 177 cm，体重 69.5 kg，体温 37.3℃，血圧 120/60 mmHg，脈拍 78/分，整．結膜に黄疸貧血なく，表在リンパ節は触知せず，腹部にも特記所見を認めなかった．神経学的所見として，意識清明であったが，両側の眼瞼下垂を認め，四肢筋力の低下，深部健反射の低下を認めた．

入院時検査成績 (Table 1): 末梢血血算では軽度の貧

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,200 / μ l	CRP	< 0.15 mg/dl
St	4 %	IgG	1,430 mg/dl
Seg	36 %	IgA	527 mg/dl
Ly	45 %	IgM	201 mg/dl
Mo	4 %	Tumor markers	
Eo	11 %	CEA	0.3 ng/ml
Ba	0 %	NSE	9.8 ng/ml
RBC	412×10^4 / μ l	CYFRA	0.5 ng/ml
Hb	12.8 g/dl	SCC	0.5 ng/ml
Ht	37.9 %	Anti-ACh receptor ab (-)	
Plt	22.7×10^4 / μ l	Anti-Hu ab (-)	
Biochemistry		Anti-VGCG ab	498.6 pmol/l
TP	6.1 g/dl	Pulmonary function	
Alb	3.88 g/dl	VC	3,350 ml
T-Bil	0.7 mg/dl	%VC	87 %
GOT	22 IU/l	FEV ₁	2,210 ml
GPT	27 IU/l	FEV ₁ %	66 %
LDH	295 IU/l	ABG (room air)	
ALP	109 IU/l	pH	7.439
-GTP	13 IU/l	PaO ₂	70.0 Torr
BUN	10.9 mg/dl	PaCO ₂	41.3 Torr
Cr	0.7 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27.9 mEq/L
Na	141 mEq/l	SaO ₂	94.6 %
K	3.9 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		

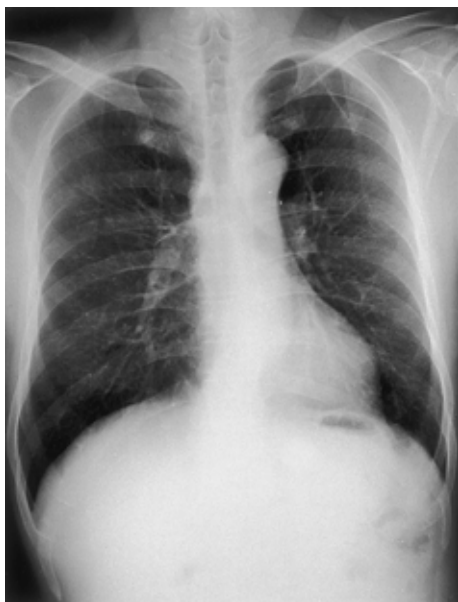


Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing two calcified nodules in the hilum.

血と好酸球増多を認めた。血液生化学では総蛋白の低下を認めたが、その他には異常を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA, NSE, SCC, CYFRAを測定したが、全て正常範囲であった。抗アセチルコリンレセプター抗体

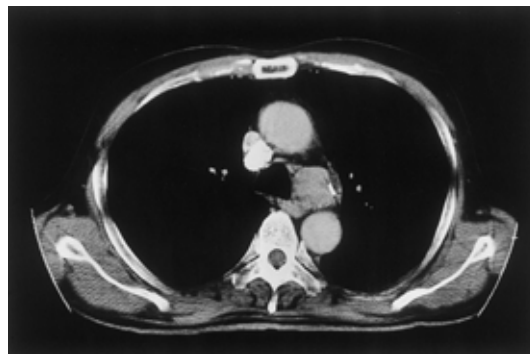


Fig. 2 Chest CT film obtained on admission, showing enlargement of the left tracheobronchial lymph node.

や抗Hu抗体は陰性であった。入院時の抗電位依存性カルシウムチャンネル抗体は498.6 pmol/lと陽性であり、治療後のそれも423.9 pmol/lと陽性であった(正常上限20 pmol/l)。

胸部X線写真(Fig. 1):石灰化したリンパ節と胸腔鏡下リンパ節生検時のクリップを認めたのみで明らかな異常は認めなかった。胸部CT(Fig. 2):気管傍、気管気管支、大動脈下および左肺門リンパ節腫大と石灰化したリンパ節を認めた。左下葉に索状影を認めたが、同部の経気管支肺生検、気管支洗浄及び擦過細胞診では悪性細胞は認められず、肺結核の既往があることから、左下葉の索状影と石灰化したリンパ節は陳旧性結核性病変と考えられた。転移巣検索のため頭部MRI,骨シンチ,腹部CTを施行したが、異常所見を認めなかった。

筋電図(Fig. 3):高周波でのwaxingが認められた。

入院後経過:LEMSを合併したT0N2M0肺小細胞癌と診断され,Cisplatin(CDDP)80 mg/m²(day 1),Carboplatin(CBDCA)100 mg/m²(day 2, 3, 8),Etoposide(VP-16)50 mg/m²(day 1, 2, 3, 8)による化学療法を2コース施行した。2コース後の腫瘍縮小率が10%以下であったため,第3コースはCDDP 30 mg/m²(day 1),Irinotecan hydrochloride(CPT-11)60 mg/m²(day 1)に変更したが,血球減少が強く,day 8とday 15は施行できなかった。そのためCDDP,CBDCA,VP-16治療を2コース追加施行した。5コース終了後に全身検索を行ったが,治療前のリンパ節腫大は消失し,転移の所見も認められず,完全寛解と判定した。さらに縦隔に40 Gyの放射線治療を行い,1997年2月1日退院となった。

退院時は独歩で帰宅されたが,連続100mの歩行で疲労を自覚した。筋電図では,振幅の増大は認めていたが,waxingは残存し,waningも認められた。自宅でリハビリテーションを行い,現在は連続1000mの歩行が可能となった。再発の徴候もなく,4月より職場復帰

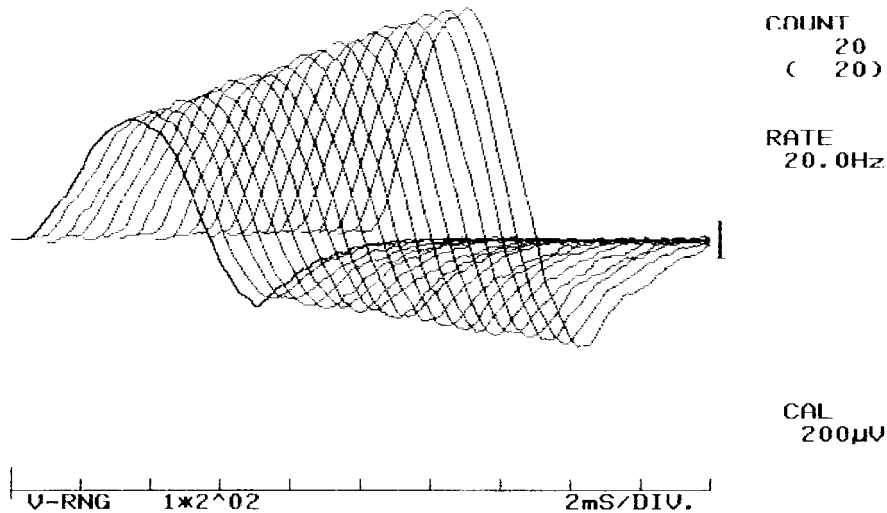


Fig. 3 Electromyogram obtained on admission, showing the waxing phenomenon during high-frequency repetitive stimulation (20 Hz).

している。

考 察

本症例では左肺門部リンパ節腫大を認めているが、肺内には明らかな原発巣が認められず、気管支内にも悪性細胞が認められなかったことよりT0と判断した。

T0肺癌の報告は、森田らによると10例を越えるにすぎないという²⁾。詳細不明例をのぞく9症例の内、小細胞癌が4例、扁平上皮癌が2例、腺癌が2例、大細胞癌が1例であった。T0肺癌の原発部位としては、リンパ節近傍の末梢肺組織、リンパ節内迷入上皮組織³⁾、肺外臓器の微小な癌等が考えられている。T0肺癌の予後は比較的良く、脳転移を伴った小細胞癌の1例、T0N2M0の扁平上皮癌と腺癌の各1例は再発したが、その他の症例は6カ月から3年以上再発の徴候が無かった²⁾。また、T0肺癌の自然消失も報告されている⁵⁾。

LEMSは筋力低下をきたし、筋電図において低周波反復刺激でのwaning及び高周波反復刺激でのwaxingを認める。約半数に脳神経症状を伴い、唾液、涙液分泌低下、陰萎、瞳孔異常などの自律神経症状を伴うことがある。特発性LEMSの報告もあるが非常に稀であり、何らかの原疾患が存在することがほとんどである。現在までに肺癌、胃癌、大腸癌、白血病、悪性胸腺腫などの悪性腫瘍と、悪性貧血、甲状腺機能亢進症、シェーグレン症候群、Celiac diseaseなどの自己免疫疾患が報告されている。その中でも肺癌は60%の高率であるとされる⁶⁾。

近年LEMSの発生機序は、IgGを介した前シナプス膜からのアセチルコリン遊離障害によるものと考えられており、その液性免疫を担う物質は抗電位依存性カルシ

ウムチャネル抗体(anti voltage-gated calcium channel antibody:抗VGCC抗体)と呼ばれている⁷⁾。神経外胚葉由来であるSCLC細胞膜表面には電位依存性カルシウムチャネル(voltage-gated calcium channel:VGCC)が発現している^{8,9)}。LEMS患者ではこのSCLC細胞表面に発現されたVGCCに対して抗体が作られ、その抗体により神経終末のVGCCに障害が起これると考えられており、一種の自己免疫疾患と位置づけることができる。

VGCCは現在までに少なくともT,L,N,P/Q,Rの5型の存在が確認されている。LEMS患者のIgGは、TタイプのVGCCに対しては障害を起こさず¹⁰⁾、L,N,P/Qに対して抗体が産生されている¹¹⁾。Rについては我々が検索した限りでは詳細不明であった。そして、LEMS患者の血清は単一もしくは複数のVGCCサブタイプを攻撃すると考えられている¹²⁾。

SCLC表面に存在するVGCCに対して抗体が作られるのは間違いのないと思われるが、一つの疑問が浮かび上がる。特殊な場合を除いて、末梢組織の蛋白質に対しては免疫寛容が成り立っており、自己免疫反応は起こりにくい¹³⁾。従って、何らかの刺激によりT細胞が活性化されなければ自己免疫疾患は起こりにくいのである。

そこで3つの仮説が立てられる。

仮説1:マクロファージなどの抗原提示細胞が癌細胞を異物として認識し、抗原提示を行う可能性である。LEMSを伴ったSCLC患者では、マクロファージが腫瘍周囲に多く浸潤しており、その活性の上昇が病理学的に示されている¹⁴⁾。これは、癌組織を異物として捉え、マクロファージが活性化していることを示していると考えられ、その後の免疫反応も惹起されうることが予想される。

仮説2: リンパ節は, 樹上細胞などのプロフェッショナル抗原提示細胞が存在する免疫担当器官である。リンパ節に転移した細胞がそこで破壊もしくは死滅し, 大量の抗原にプロフェッショナル抗原提示細胞が暴露された場合, VGCC に特異的なリンパ球の活性化が起こる可能性が考えられる。滝口ら¹⁵⁾は, リンパ節転移を伴った肺小細胞癌で, 肺病変の切除のみでは LEMS の症状は改善せず, その後の化学療法と放射線療法にて改善した症例を報告している。本症例のように明らかな肺内原発巣を認めない症例も報告されている¹⁶⁾ことを考えると, リンパ節内の癌細胞が重要であるのかも知れない。

仮説3: 癌細胞自体が抗原提示能を持っていれば, LEMS を発症しうる可能性がある。実際に小細胞肺癌が HLA class II を発現していることは証明されている¹⁷⁾。ただ, この仮定に対しては, 小細胞肺癌に補助刺激因子が発現しているかどうか, 自己の peptide を MHC class II 上に提示しているかどうかを証明することが必要である。この点に関しては我々の検索した範囲では明確な情報は得られなかった。

本症例では CDDP, CBDCA, VP-16 等を用いた化学療法を行い, 完全寛解を得た。しかし, 筋症状も罹患前の状態までは戻らず, 筋電図所見では引き続き高周波の waxing と低周波での waning を認めた。筋電図上は振幅の増大を認め, 自覚症状の改善を認めたにも関わらず, なぜ抗 VGCC 抗体は改善しなかったのか。このことが癌細胞の残存を意味するものであるのか。今後の解明が期待される。

結 語

T O N 2 M 0 肺小細胞癌に LEMS を合併した稀な症例を経験したので考察を加えて報告した。

謝辞: 最後に, 貴重な資料を提供していただきました東京大学医学部附属病院第三内科 山根 章先生, 吹野恵子先生, 並びに抗 VGCC 抗体を測定していただきました長崎大学医学部附属病院第一内科 本村正勝先生, 中尾洋子先生, 中村龍文先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED: Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-613.
- 2) 森田祐二, 吉田和浩, 原田尚雄, 他: 摘出術後も血清 CEA・CA 19-9 値の持続上昇を認めた原発巣不明肺門リンパ節内腺癌の 1 例. *肺癌* 1995; 35: 209-214.
- 3) 森田祐二, 渡辺英明, 安達倫文, 他: 気管支前リンパ節に発生したと思われる非定型的カルチノイドの

- 1 例. *肺癌* 1991; 30: 585-590.
- 4) Walker AN, Fechner RE: Papillary carcinoma arising from ectopic breast tissue in an axillary lymph node. *Diag Gynecol Obstet* 1982; 4: 141-145.
- 5) Sperduto P, Vaezy A, Bridgeman A, et al: Spontaneous regression of squamous cell lung carcinoma with adrenal metastasis. *Chest* 1988; 94: 887-889.
- 6) Lang B, Newsom-Davis J: Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 17: 3-15.
- 7) Kim YI, Neher E: IgG from patients with Lambert-Eaton syndrome blocks voltage-dependent calcium channels. *Science* 1988; 239: 405-408.
- 8) Roberts A, Perera S, Lang B, et al: Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca^{2+} flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 1985; 317: 737-739.
- 9) De Aizpurua HJ, Lambert EH, Griesmann GE, et al: Antagonism of voltage-gated calcium channels in small cell carcinomas of patients with and without Lambert-Eaton myasthenic syndrome by autoantibodies, ω -conotoxin and adenosine. *Cancer Res* 1988; 48: 4719-4724.
- 10) Peers C, Lang B, Newsom-Davis J, et al: Selective action of myasthenic syndrome antibodies on calcium channels in a rodent neuroblastoma x glioma cell line. *J Physiol* 1990; 421: 293-308.
- 11) Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, et al: Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 739-749.
- 12) el Far O, Marqueze B, Leveque C, et al: Antigens associated with N- and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurochemistry* 1995; 64: 1696-1702.
- 13) Guerder S, Picarella DE, Linsley PS, et al: Costimulator B7 confers APC function to parenchymal tissue and in conjunction with TNF- α leads to autoimmunity in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 5138-5142.
- 14) Morris CS, Esiri MM, Marx A, et al: Immunocytochemical characteristics of small cell lung carcinoma associated with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *American J Pathol* 1992; 140: 839-845.
- 15) 滝口裕一, 山本 司, 長尾啓一, 他: 肺小細胞癌に合併した Eaton-Lambert 症候群の 2 例. *呼吸* 1985; 4: 728-734.
- 16) 竹本直明, 浜崎尚文, 谷口 巖, 他: Eaton-Lambert 症候群を合併した T O N 2 M 0 肺小細胞癌の 1 例.

日胸 1996 ; 55 : 374 - 377.
 17) Dämmrich J, Müller-Hermelink HK, Mattner A, et al: Histocompatibility antigen expression in pulmo-

nary carcinomas as indication of differentiation and of special subtypes. Cancer 1990 ; 65 : 1942 - 1954.

Abstract

T 0 N 2 M 0 Small Cell Lung Cancer in a Patient with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome

Hiroshi Wataya¹⁾, Kenichi Ogata¹⁾, Mitsuyuki Morooka¹⁾,
 Hisashi Nakahashi¹⁾ and Nobuyuki Hara²⁾

¹⁾Department of Pulmonary Disease, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama-city, Ehime 790-0826, Japan

²⁾Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

We report an unusual case of T 0 N 2 M 0 small cell lung cancer in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). A 52-year-old man began to notice muscle weakness in a left limb in January 1996, which was followed by muscle weakness in his left arm and fingers, appetite loss, and general fatigue. An electromyogram (EMG) showed the waxing phenomenon in response to high-frequency repetitive stimulation. Lambert-Eaton myasthenic syndrome was diagnosed, based on his symptoms and EMG findings. Chest computed tomography (CT) was done, and left paratracheal, tracheobronchial, subaortic, and hilar lymphadenopathy were found. No mass was seen in either lung field. Cytologic examination of the sputum and bronchial lavage fluid were done, but no malignant cells were found. Small cell lung cancer was diagnosed after thoracoscopic resection of the subaortic lymph nodes. No metastases were detected by bone scintigraphy, abdominal CT, or magnetic resonance imaging of the brain. Complete response and resolution of symptoms were obtained by chemotherapy and irradiation.