

## ●症 例

## シェーグレン症候群に発症した Lambert-Eaton 筋無力症候群合併肺癌の 1 例

西村 知泰 田坂 定智 山田 稚子 長谷川直樹  
副島 研造 佐山 宏一 浅野浩一郎 石坂 彰敏

要旨：症例は 72 歳男性，口腔内乾燥，下肢筋力低下，歩行困難を主訴に当院に入院した。口腔内乾燥，涙液減少，抗 SS-B 抗体陽性，唾液腺の炎症所見より，シェーグレン症候群と診断した。しかし，下肢筋力低下，歩行困難も認めため，更に全身検索を行った。CEA，NSE，ProGRP 高値，胸部レントゲン・CT で右上葉に結節影，肺門・縦隔リンパ節の腫脹を認め，気管支鏡検査の結果，肺小細胞癌と診断した。抗 P/Q 型電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャンネル抗体が陽性，誘発筋電図では低頻度反復刺激で複合筋活動電位の漸減を認め，高頻度反復刺激で漸減を認めず，Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）と診断した。同時放射線併用化学療法を施行し，下肢筋力低下は改善した。LEMS は悪性腫瘍の合併が多く，自己免疫異常を病態の基礎としている。本症例の LEMS 発症にシェーグレン症候群と肺小細胞癌が関与していた可能性が考えられた。

キーワード：肺小細胞癌，Lambert-Eaton 筋無力症候群，シェーグレン症候群

Small cell lung cancer, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Sjögren's syndrome

## 緒 言

腫瘍随伴症候群は，悪性腫瘍の原発巣や転移巣から離れた臓器，組織に間接的に生じる悪性腫瘍の病態と定義されている<sup>1)</sup>。Lambert-Eaton 筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome；LEMS）は腫瘍随伴症候群の一つである。我々はシェーグレン症候群患者に LEMS を合併し，著明な口腔内乾燥を認めた肺小細胞癌の 1 例を経験したため，若干の考察を加え報告する。

## 症 例

症例：72 歳，男性。

主訴：口腔内乾燥，下肢筋力低下，歩行困難。

既往歴：57 歳，右顎下腺腫瘍（切除術，病理診断は不明）。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日，50 年。

職業歴：洋服販売業。

現病歴：2000 年 7 月より手指の腫脹と疼痛が出現し，当院リウマチ内科を受診した。リウマチ因子陽性，肘関節・膝関節の疼痛も出現し，関節リウマチが疑われ，ジクロフェナクナトリウム，ブシラミンを内服していた。1992 年頃より口腔内乾燥を認めていたが，2004 年 11 月

より著明な口腔内乾燥を自覚するようになった。12 月中旬より両下肢の筋力低下を認め，歩行も困難となったため，2005 年 1 月に入院となった。

入院時現症：身長 170cm，体重 69kg，体温 36.8℃，血圧 120/90mmHg，脈拍 97/分整，呼吸数 16/分，意識清明，口腔内・舌の著明な乾燥を認めた。胸・腹部の異常所見は認めず，手指腫脹，関節痛，皮膚異常所見も認めなかった。下肢近位筋の筋力低下を認め，杖歩行は可能であったが，片足立ちは不可能であった。

検査所見：入院時血液検査所見を Table 1 に示す。CRP 軽度高値，リウマチ因子，抗 SS-B 抗体，抗 Scl-70 抗体陽性であった。

臨床経過：入院後，口腔内乾燥，抗 SS-B 抗体陽性よりシェーグレン症候群を疑い，口唇生検を行った。口唇腺管周囲に炎症細胞の集簇を認めた。ガム試験およびシルマー試験は陽性であり，唾液腺シンチグラフィーでは耳下腺，顎下腺の機能低下を認めた。口唇腺の炎症所見，口腔・眼の乾燥，自己抗体陽性より，シェーグレン症候群の改訂診断基準（日本シェーグレン症候群診断基準改訂小委員会 1999 年）を満たし，シェーグレン症候群と診断した。以前よりリウマチ因子陽性，肘関節・膝関節の疼痛を認め，関節リウマチが疑われていたが，アメリカリウマチ学会の関節リウマチ診断基準（1987 年）を満たさなかった。関節リウマチの診断に至らなかったため，原発性シェーグレン症候群と考えた。下肢筋力低下，歩行困難はシェーグレン症候群のみでは説明が困難であったため，脳血管障害，脊椎症等を考え，頭部・脊椎

Table 1 Results of laboratory investigations on admission

WBC	6,500/ $\mu$ l	CRP	0.46 mg/dl
Hb	14.6 g/dl	RF	200 IU/ml
Plt	$16.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	ANA	< 40 ×
LDH	198 IU/l	Anti-RNP antibody	(-)
AST	28 IU/l	Anti-Sm antibody	(-)
ALT	26 IU/l	Anti-SS-A antibody	(-)
CPK	39 IU/l	Anti-SS-B antibody	(+)
UN	8.9 mg/dl	Anti-Scl-70 antibody	(+)
CRTNN	0.8 mg/dl		
Na	136 mEq/l		
K	4.5 mEq/l		
CL	100 mEq/l		
Ca	9.5 mg/dl		



Fig. 1 Chest roentgenogram showing a nodule in the right upper lobe

のMRI, 髄液検査等を行った。有意な異常所見を認めなかったため、腫瘍随伴症候群の可能性も考え、入院2週目より悪性腫瘍の全身検索を開始した。胸部単純レントゲンで、右上肺野に結節影を認め、肺門部の腫脹も認めた (Fig. 1)。胸部CTでは右S<sup>1</sup>の結節影 (径1cm) と肺門・縦隔リンパ節の腫脹を認めた (Fig. 2)。腫瘍マーカーはCEA, NSE, ProGRPが高値であった (Table 2)。このため肺癌を疑い、気管支鏡検査を施行した。右S<sup>1</sup>の結節影の気管支擦過細胞診で濃染核を有する小型異型細胞の出現を認めた。以上の検査結果より肺小細胞癌と診断した。肺門・縦隔リンパ節の転移が考えられたが、遠隔転移は認めず、臨床病期分類はLimited disease (LD), cT1N2M0 IIIA期と診断した。下肢筋力低下、歩行困難の原因として肺小細胞癌に伴うLEMSを考え、血清自己抗体の測定と誘発筋電図検査を施行した。抗P/Q型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル抗体 (抗P/Q型VGCC抗体) は280.2pmol/lと高値であった。また、誘発筋電図では低頻度反復刺激で複合筋活動電位の漸減を認

め、高頻度反復刺激で漸減を認めなかった (Fig. 3)。以上の臨床症状と検査結果からLEMSと診断した。肺小細胞癌と診断後、同時放射線併用化学療法を開始し、原発巣 (右S<sup>1</sup>) ならびに肺門・縦隔リンパ節転移は著明に縮小した。治療前は座位の保持が困難であり、全身倦怠感もあったが、治療後は座位の保持が可能になるまで改善した。全身倦怠感も緩和され、口腔内乾燥は軽度改善した。

## 考 察

シェーグレン症候群患者の約5%に悪性リンパ腫の合併を認めたという報告がある<sup>2)</sup>。シェーグレン症候群にはBリンパ球系の微量単クローン性病変が多く認められ、これらの病変の中から一部にmucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫やリンパ節性リンパ腫が発症すると言われる<sup>3)</sup>。また、悪性リンパ腫は唾液腺、涙腺、肺に発症する場合が多い。本症例も悪性リンパ腫の鑑別診断を要したが、NSE, ProGRPの著明な上昇、気管支擦過細胞診で濃染核を有する小型異型細胞の出現を認め、肺小細胞癌と診断可能であった。

LEMSは神経終末部でのアセチルコリンの放出障害をその病態の基盤とする神経筋接合部・自律神経疾患である。50~70%に悪性腫瘍の合併があり、その内90%以上は肺小細胞癌を背景とする<sup>1)</sup>。肺小細胞癌に生じたLEMSは、肺小細胞癌に発現しているP/Q型VGCCに対する自己抗体により神経終末からのアセチルコリン放出障害が起こり、筋力低下や口腔内乾燥といった自律神経症状が生じるものと考えられている<sup>4)5)</sup>。一方、悪性腫瘍を合併しないLEMS症例の中に、自己免疫疾患を合併するものがあり、シェーグレン症候群に発症したLEMSの報告もある<sup>6)</sup>。また、抗P/Q型VGCC抗体が検出されないLEMSもあり<sup>7)</sup>、本症候群の全てを抗P/Q型VGCC抗体を介した病態として説明することはでき

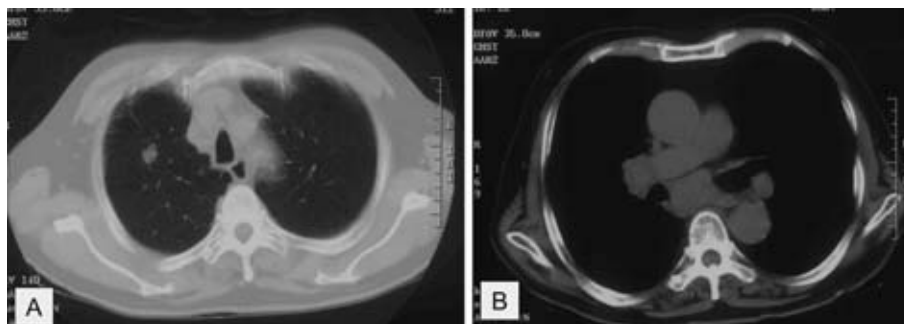


Fig. 2 Chest CT showing a nodule on right upper lobe of the lung and swollen lymph nodes on the hilum and mediastinum (A: lung window, B: mediastinal window).

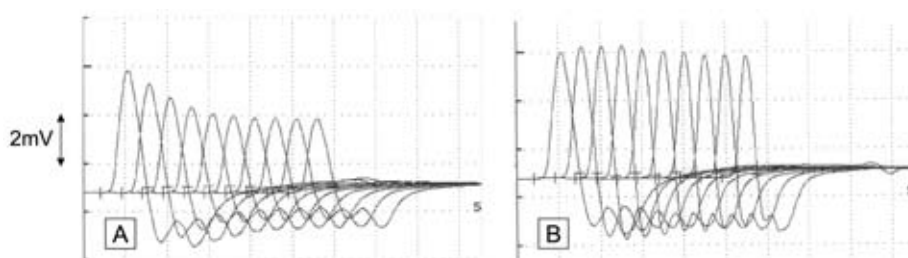


Fig. 3 Electromyography at the right median nerve showing a reduction in the amplitude of the evoked muscle action potential response after slow repetitive nerve stimulation (1Hz) (waning) (A) and no reduction after rapid repetitive stimulation. (20Hz) (no waning) (B).

Table 2 Results of laboratory investigations on two weeks after an admission

CEA	8.3 ng/ml
SCC	0.2 ng/ml
NSE	50.6 ng/ml
ProGRP	130 pg/ml
CYFRA	1.6 ng/ml
Anti-P/Q type VGCC antibody	280.2 pmol/l (cut off point < 26.0 pmol/l)
Anti-acetylcholine receptor antibody	≤ 0.2 nmol/l

ない。いずれにせよ LEMS は何らかの自己免疫異常が基礎となって生じる病態と考えられる。本症例は口唇腺の炎症所見も含め、シェーグレン症候群の改訂診断基準を満たしており、また肺小細胞癌の治療開始後に口腔内乾燥が軽度の改善に止まった点からもシェーグレン症候群の診断は否定できない。よって、本症例は、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群があったところに更に肺小細胞癌を合併し、これらが相まって LEMS を発症したと考えられた。

LEMS の診断は臨床症状と各種検査により行われる。臨床症状として 70% 以上に下肢筋力低下、それに基づく歩行障害を認め、次いで全身倦怠感、上肢筋力低下を

認める。また、自律神経症状を 37% の症例で認め、中でも口腔内乾燥が最も多く、次いで便秘、発汗低下が見られたという報告がある<sup>8)</sup>。診断に有用な検査としては誘発筋電図と抗 P/Q 型 VGCC 抗体の検出が挙げられる。LEMS の特徴的な誘発筋電図の所見としては、複合筋活動電位の振幅低下と高頻度反復刺激 (20Hz 以上) により生じる複合筋活動電位の振幅の漸増である。本症例では複合筋活動電位の振幅の典型的な漸増を認めなかったものの、LEMS の約 20% ではこうした典型的な誘発筋電図所見を認めないという報告もある<sup>9)</sup>。本症例は少なくとも臨床症状、抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性より LEMS と診断可能と考えられた。

悪性腫瘍に合併した LEMS の場合、悪性腫瘍の治療により LEMS の症状が改善すると言われる<sup>10)~12)</sup>。本症例も同時放射線併用化学療法を開始したところ、筋力の低下および全身倦怠感の改善を認めた。しかし、著明な口腔内乾燥は軽度の改善に止まった。

LEMS の自律神経症状は痛を合併した高齢者で重症例が多いと言われている<sup>13)</sup>。本症例も高齢であり、また、シェーグレン症候群と LEMS 両者が関与していたため重症の口腔内乾燥を呈したと考えられた。

謝辞：本症例の診療にご協力いただいた京都大学医学部免疫・膠原病内科野島崇樹先生、慶應義塾大学医学部血液・感

染・リウマチ内科平形道人先生に深謝致します。

本論文の要旨は第167回日本呼吸器学会関東地方会(2005年11月)にて発表した。

### 引用文献

- 1) 清水俊雄, 國頭英夫. 肺癌の paraneoplastic syndrome. 呼吸器科 2002; 2: 435—440.
- 2) Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. Autoimmun Rev 2004; 3: 175—182.
- 3) Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 129—134.
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 1995; 332: 1467—1474.
- 5) Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 349: 1543—1554.
- 6) Tsuchiya N, Sato M, Uesaka Y, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with Sjögren's syndrome and discoid lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1993; 22: 302—304.
- 7) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. Neurology 2002; 59: 1773—1775.
- 8) 本村政勝. 免疫性神経疾患最近の進歩 Lambert-Eaton 筋無力症候群 本邦 110 症例の検討. 臨床神経学 1999; 39: 1237—1239.
- 9) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. Neurology 2000; 54: 2176—2178.
- 10) 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.
- 11) Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003; 998: 500—508.
- 12) 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. 日本呼吸器学会雑誌 2003; 41: 331—335.
- 13) O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. Neurology 1998; 50: 88—93.

### Abstract

#### Small cell lung cancer with Sjögren's syndrome and Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Tomoyasu Nishimura, Sadatomo Tasaka, Wakako Yamada, Naoki Hasegawa, Kenzo Soejima, Koichi Sayama, Koichirou Asano and Akitoshi Ishizaka

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

A 72-year-old man was admitted to our hospital with complaints of dry mouth, muscle weakness of the lower limbs and gait disturbance. The patient had dry mouth, dry eyes, positive anti-SS-B antibody and salivary gland inflammation. Sjögren's syndrome was diagnosed. Since muscle weakness of the lower limbs and gait disturbance were not compatible with Sjögren's syndrome, we considered the possibility of paraneoplastic syndrome. Serum levels of CEA, NSE and ProGRP were elevated. Chest roentgenogram and CT showed a nodular lesion in the right upper lobe of the lung and swollen lymph nodes in the hilum and mediastinum. Small cell lung cancer was diagnosed by bronchoscopy. Anti-P/Q-type  $Ca^{2+}$  channel antibody was positive. Electromyogram showed a reduction in the amplitude of the evoked muscle action potential response after slow repetitive stimulation and did not show a reduction after rapid repetitive stimulation. Based on these findings, we made a diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Concurrent chemoradiotherapy induced an improvement of muscle weakness of the lower limbs. LEMS is frequently associated with a malignant tumor and an autoimmune disorder. We thought that in this patient, the presentation of LEMS was apparent because he had both Sjögren's syndrome and small cell lung cancer.