

●症 例

無治療で長期生存した Lambert-Eaton 症候群合併肺小細胞癌の 1 例

中村さやか¹⁾ 河岸由紀男¹⁾ 加藤 慎平¹⁾
辻 博¹⁾ 高川 清²⁾ 福岡 順也³⁾

要旨：症例は 75 歳男性。2006 年 11 月，食欲不振と体重減少を主訴に当院を受診した。PET-CT で FDG 陽性の頸部・縦隔・腹部リンパ節の腫大を認め，左頸部リンパ節生検から小細胞癌の診断を得た。左上葉の結節を原発とする進展型肺小細胞癌と診断した。その後肺結節とリンパ節腫大の自然退縮を認めたため治療せず経過観察とした。2007 年 2 月から進行性の下肢の筋力低下が出現し，7 月には呼吸不全をきたし入院した。人工呼吸を必要とし，腫瘍は緩徐に増大したが，全身状態不良のため癌治療を断念した。2009 年 4 月に誘発筋電図所見と抗 VGCC 抗体陽性から Lambert-Eaton 症候群 (LEMS) と診断した。発症後 30 カ月を経て塩酸アムルピシンによる化学療法を開始し，腫瘍は縮小したが，筋力の改善は得られなかった。LEMS 合併肺小細胞癌患者の生命予後は非 LEMS 患者より良好であると報告されている。背景に免疫作用による抗腫瘍効果があると考えられた。

キーワード：肺小細胞癌，Lambert-Eaton 症候群，アムルピシン

Small cell lung carcinoma, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Amrubicin

緒 言

Lambert-Eaton 症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) は肺小細胞癌 (small cell lung cancer; SCLC) を高率に合併する傍腫瘍神経症候群の一つである。神経筋接合部の神経終末にある電位依存性 Ca チャネル (voltage-gated calcium channel; VGCC) に対する自己抗体 (抗 P/Q 型 VGCC 抗体) が産生された結果，Ca の流入阻害からアセチルコリンの放出が抑制され近位筋有意な筋力低下を生じる¹⁾。SCLC の無治療生存期間は中央値で 2~4 カ月とされているが，LEMS 合併 SCLC 患者の生命予後は，LEMS を合併しない患者より良好であると報告されている²⁾。我々は人工呼吸管理を受けながら無治療で 30 カ月生存し，その後化学療法により臨床的に改善が得られた LEMS 合併 SCLC の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：75 歳，男性。

主訴：筋力低下，発声障害。

既往歴：35 歳時に虫垂炎。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：2006 年 11 月，食欲不振と体重減少を主訴に当院を受診し，胸腹部 CT で左上葉に径 1.6cm の結節と頸部・縦隔・腹部リンパ節の腫大を認め (Fig. 1)，PET-CT ではリンパ節腫大に一致した FDG の強度の集積を認めた。Pro GRP (97.4ng/ml) および NSE (14.4pg/ml) は高値を示し，左頸部リンパ節生検では TTF-1 陽性の小細胞癌の病理診断を得た。左上葉の結節を原発とする SCLC，cT1N3M1，stage IV，進展型；extensive-disease (ED) と診断した。化学療法を予定していたが 2007 年 1 月には，Pro GRP と NSE が自然に低下し正常範囲内を推移するとともに，2 月の胸腹部 CT では左上葉の結節とリンパ節腫大の自然退縮を認めたため無治療で経過観察とした。同時期の 2 月から進行性の下肢筋力低下が出現し，5 月には立位不能となった。7 月に発声障害，呼吸不全をきたしたため，7 月 20 日当科に入院した。

入院時身体所見：身長 160cm，体重 62kg (5 月時点，以降立位不能のため未測定)，血圧 113/74，脈拍 67/min，整，酸素飽和度 90% (室内気下)，体温 36.6℃。意識は軽度混濁し，胸部聴診上 ラ音・心雑音を聴取せず。上肢は挙上可能だが，下肢の自発運動は不能。四肢深部腱反射減弱，Babinski 反射陰性。

検査所見 (Table 1)：血液ガス分析で，pO₂ 52.9mmHg，pCO₂ 65.8mmHg と 2 型呼吸不全を呈した。Pro GRP 38.7 pg/ml，NSE 5.9ng/ml と腫瘍マーカーは正常範囲内で

〒938-8502 黒部市三日市 1108-1

¹⁾黒部市民病院内科

²⁾同 臨床検査科

³⁾富山大学附属病院外科病理学

(受付日平成 22 年 1 月 28 日)

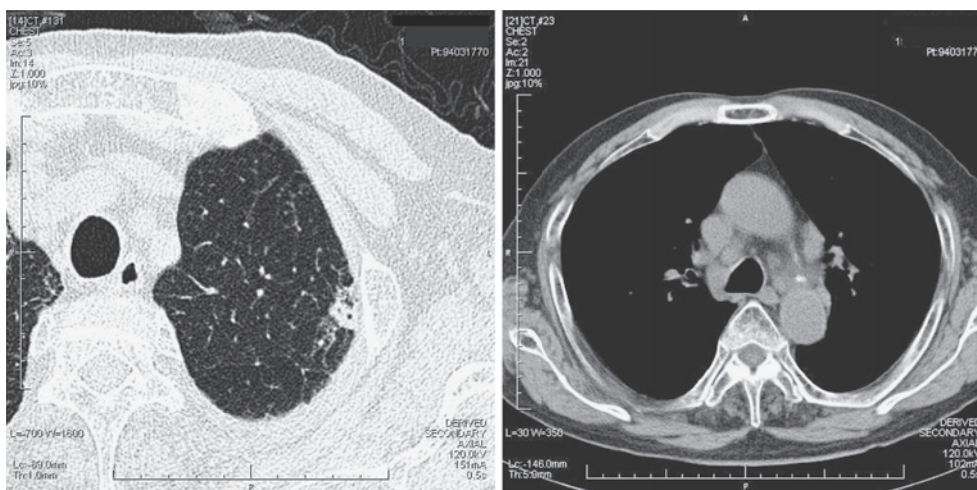


Fig. 1 Chest CT shows a pulmonary nodule in the left upper lobe and swollen mediastinal lymph nodes at the first visit.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	2,400/ μ l	AST	12 IU/l	CRP	0.14 mg/dl
Neut	43.0%	ALT	8 IU/l	ESR (1hr)	63 mm
Lym	42.3%	LDH	107 IU/l	Pro GRP	38.7 pg/ml
Mono	10.5%	γ -GTP	9 IU/l	NSE	5.9 ng/ml
Eo	3.7%	ALP	182 IU/l	Blood gas analysis (room air)	
Baso	0.5%	CPK	17 U/l	pH	7.369
RBC	409×10^4 / μ l	TP	7.4 g/dl	pCO ₂	65.8 mmHg
Hb	13.0 g/dl	ALB	3.0 g/dl	pO ₂	52.9 mmHg
Hct	38.4%	Cre	0.3 mg/dl	HCO ₃	37.1 Mmol/l
Plt	13.7×10^4 / μ l	BUN	13.8 mg/dl	BE	9.2 Mmol/l
		Na	135 mEq/l	SpO ₂	85.2%
		K	4.3 mEq/l		
		Cl	93 mEq/l		
		Ca	8.5 mg/dl		

あった。

画像：胸部臥位 X 線 (Fig. 2A) では両肺野に明らかな異常陰影なし，胸部 CT (Fig. 2B) では縦隔リンパ節腫大と両側胸水を認めた。

頸部リンパ節組織所見 (2006 年 11 月)：小型の N/C の高い腫瘍細胞が充実性に増生を示す像が観察される。核分裂像が散見され，部分的に小壊死も認められる。核小体は目立たず，核の molding も見られる。免疫染色では，TTF-1 陽性，Chromogranin A 陽性，CD56 (NCAM) 陰性，Napsin A 陰性，p63 陰性，CK14 陰性であり，小細胞癌と診断した (Fig. 3)。

経過：7 月 22 日には呼吸不全が増悪したため人工呼吸管理となった。その後も自発呼吸では換気不全となるため気管切開術を施行後，夜間の人工呼吸管理を継続した。栄養不良に伴う廃用性筋萎縮として栄養管理とリハビリテーションに努めたが，腫瘍は増大に転じ，縦隔リ

ンパ節の多発性腫大，両側副腎転移が出現した。全身状態不良で生命予後不良と判断し癌治療は行わなかった。緩和的に加療を継続したが，その後の全身状態に大きな変化はなく，21 カ月が経過した。2009 年 4 月に診断を再検討するため左顎下リンパ節生検を再施行した。免疫組織化学では synaptophysin 陽性で形態学的に小細胞癌に矛盾しない所見を得て病理学的に SCLC を再確認した。脳 CT で転移巣はなく，胸腹部 CT では縦隔リンパ節腫大，両側副腎転移，下大静脈内腫瘍塞栓，脾転移，腹腔リンパ節腫大を認めた (Fig. 4)。左正中神経誘発筋電図では 20Hz の高頻度反復刺激で 59.4% の振幅の増加 (waxing) を認め，抗 VGCC 抗体陽性・抗 Hu 抗体陰性であったことから筋力低下症状とあわせて LEMS と診断した。意識は清明で本人と家族の合意を得て，発症から約 30 カ月を経過した 4 月下旬にアムルピシン (35mg/ $m^2 \times 3$ 日間，3 週毎) による加療を開始した。2 コース

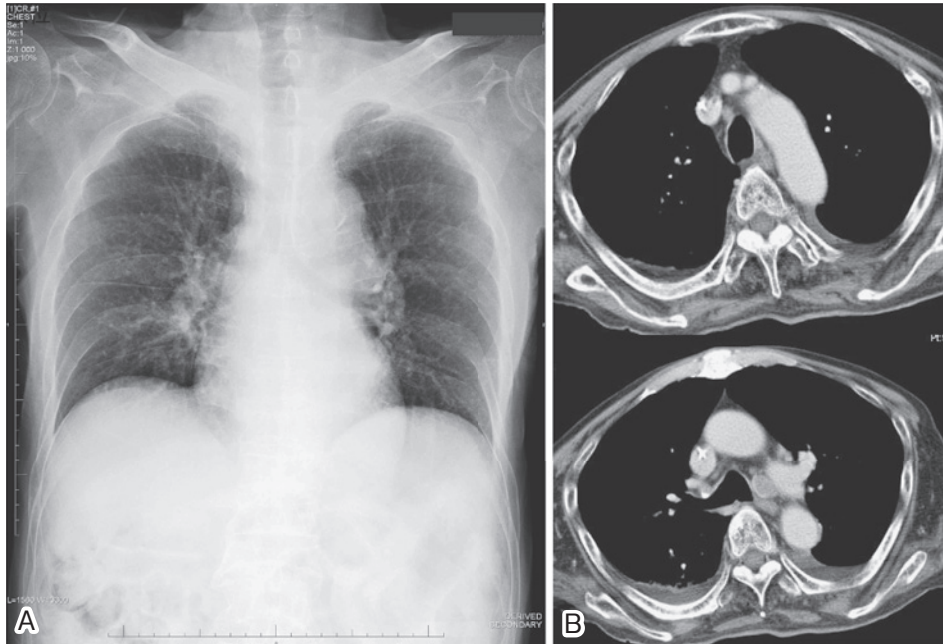


Fig. 2 A chest radiograph (A) does not show any particular abnormal findings, and chest CT (B) shows a swollen mediastinal lymph node, with bilateral pleural effusion on admission (07/7/20).

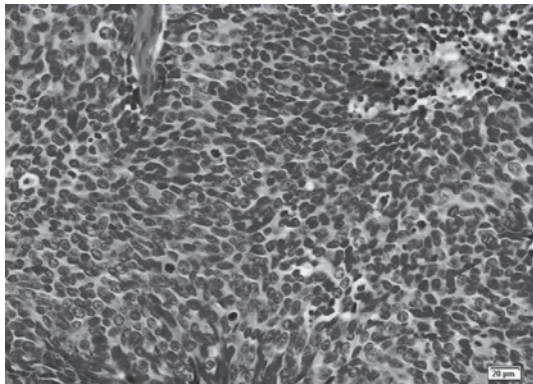


Fig. 3 Biopsy specimen of a cervical lymph node shows small-cell carcinoma. (Hematoxylin-eosin stain)

終了後の胸腹部 CT ではリンパ節や副腎転移は著しく縮小し partial response (PR) を得て、8 コース終了後まで PR を維持した。治療により呼吸状態に改善がみられ人工呼吸から離脱できたが、下肢の筋力低下に明らかな改善はみられなかった。9 コースを終了した時点で progressive disease (PD) となり好中球減少から肺炎を併発した。癌治療の継続を断念し 12 月 15 日他院へ転院となった (退院時 78 歳)。

考 察

LEMS は 61% に SCLC を合併する傍腫瘍神経症候群の代表例である。LEMS で初診時 97% の症例で下肢筋

力の低下が認められ、3% の症例には人工呼吸管理を必要とする呼吸不全を呈する³⁾。呼吸器症状のない患者でも呼吸筋機能検査で軽度～中等度の呼吸筋力低下が認められる⁴⁾⁵⁾。

LEMS 以外の傍腫瘍神経症候群は治療に抵抗性を示すことが多いが、LEMS は抗腫瘍治療により筋力低下等の臨床症状の改善が期待できる⁶⁾⁷⁾。化学療法により、35% で LEMS 症状の改善を示したことが報告されている⁶⁾。本症例では塩酸アムルピシンによる加療で腫瘍は縮小したが、筋力の明らかな改善はなかった。発症後、長期間無治療で臥床による廃用が顕著であったことが一因であると考えられた。LEMS の筋力低下に対し 3,4-diaminopyridine が有効である⁸⁾が本邦での使用は認められていない。ステロイド治療も試みられるが十分な効果が得られないことも多い。本症例では上肢の筋力はよく保たれており呼吸状態の改善もあったため、あえて LEMS の筋力低下症状に対し 3,4-diaminopyridine やステロイドによる薬物治療は試みなかった。

LEMS 合併 SCLC 患者の生命予後は、非 LEMS 患者よりも良好であると報告されている²⁾。しかし、SCLC 患者において抗 VGCC 抗体の有無で比較すると、予後に差は認められない⁹⁾¹⁰⁾。Wirtsらは、抗 VGCC 抗体陽性の SCLC 患者において、非 LEMS 患者 6 例の中央生存期間が 7 カ月であったことと比較し、LEMS 患者 4 例は 24.5 カ月と有意に長かったことを報告している¹¹⁾。抗 VGCC 抗体陽性かつ LEMS 合併 SCLC 患者で生存期

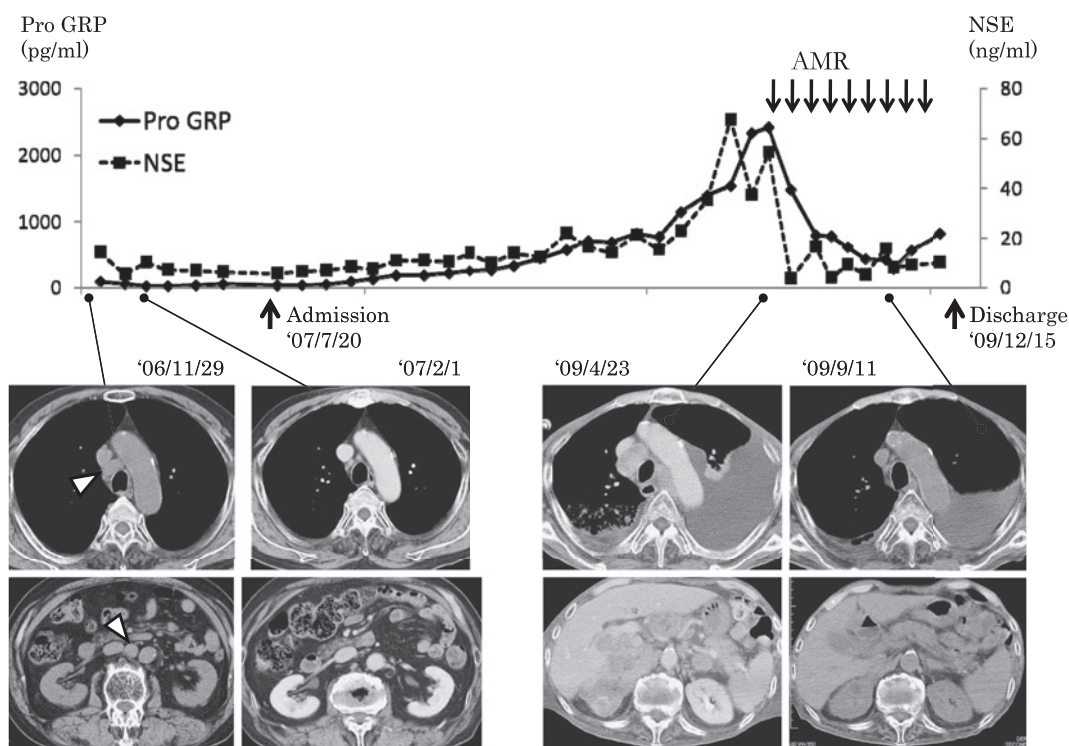


Fig. 4 Clinical course since the first visit. Left serial CT scans show shrinkage of the swollen lymph nodes (arrowheads) without any anticancer therapy. For the following 2 years, he was alive using mechanical ventilation at night. Right serial CT scans show shrinkage of a mediastinal lymph node and a metastatic tumor of the right adrenal gland with the administration of amrubicin.

間が長かったとする報告は他にも見られる¹²⁾。抗 VGCC 抗体には、神経筋接合部に作用して脱力をきたすとともに、抗腫瘍効果を発揮する可能性が推測されるが¹²⁾、lead time bias の関与は否定できないし、抗 VGCC 抗体が腫瘍に及ぼす影響を実験的に確認した報告は見当たらない。本症例では腫瘍が自然退縮を示した同時期から LEMS によると思われる筋力低下を来し、腫瘍の再増大後の発育は緩徐で無治療のまま 30 カ月生存していた。悪性腫瘍を伴う LEMS の 84% は腫瘍より先に発症するが、腫瘍が明らかになるまで数年を要することも少なくない¹³⁾¹⁴⁾。こうした経過は、LEMS 発症に伴う自己の免疫作用が腫瘍の成長を抑制した結果かもしれない。腫瘍免疫を考える上で興味深い現象であり、そのメカニズムの解明が待たれる。

近年、再発性や難治性 SCLC に対し塩酸アムルピシンの有効性が多く報告されているが、本症例のように全身状態不良例における初回治療の報告も散見される¹⁵⁾¹⁶⁾。本症例は Performance Status 4 (PS 4) で呼吸不全を伴っていたが、塩酸アムルピシンは許容内の副作用で PR を得て PD が確認されるまで 7 カ月間の治療を継続できた。SCLC は化学療法に高い奏効率を示すが、高齢者や PS 不良例に確立された治療はない。高齢かつ PS 不良な症例への治療導入には慎重を要するが、塩酸アムルピ

シンは一つの選択肢になるかもしれない。

LEMS を伴う SCLC の生命予後は比較的良好な可能性があり、早期治療により LEMS による臨床症状の改善も期待できるため、積極的な診断と治療を考慮すべきである。

参考文献

- 1) 本村政勝. 傍腫瘍神経症候群：診断と治療の進歩. 神経筋接合部の障害. 日本内科学会雑誌 2008;97:1778—1783.
- 2) 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.
- 3) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 LEMS110 例の検討. 臨床神経 1999;39:1237—1239.
- 4) Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, et al. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Thorax 1989;44:913—918.
- 5) Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. Muscle Nerve 1996;19:1328—1333.

- 6) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54: 2176—2178.
- 7) 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.
- 8) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000; 54: 603—607.
- 9) Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, et al. Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 762—764.
- 10) Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 34—38.
- 11) Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2005; 164: 161—165.
- 12) Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2008; 201—202: 159—162.
- 13) Wang S, Bruzzi J, Rodriguez-Garza VP, et al. Lambert-eaton myasthenic syndrome in a patient with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 282—284.
- 14) 金森斎修, 八幡知之, 大塚今日子, 他. 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. *日呼吸会誌* 2009; 47: 1151—1155.
- 15) 山本倫子, 矢那瀬信雄, 矢内原智子, 他. High risk 小細胞肺癌に対する塩酸アムルビシン (カルセド) 単剤使用経験. *肺癌* 2005; 45: 329—333.
- 16) 川上正敬, 大野彰二, 辻田章博, 他. 当科における進展型小細胞肺癌に対する Amrubicin Hydrochloride 単剤療法の検討. *癌と化学療法* 2008; 35: 273—276.

Abstract

A long-term survival case of small-cell lung cancer with Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anticancer therapy

Sayaka Nakamura¹⁾, Yukio Kawagishi¹⁾, Shinpei Kato¹⁾, Hiroshi Tsuji¹⁾,
Kiyoshi Takagawa²⁾ and Junya Fukuoka³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kurobe City Hospital

²⁾Department of Clinical Laboratory, Kurobe City Hospital

³⁾Department of Surgical Pathology, Toyama University Hospital

A 78-year-old man with complaints of appetite loss and weight loss visited our hospital in November 2006. Positron-emission tomography and computed tomography (PET/CT) showed swollen lymph nodes in the abdominal para-aorta, mediastinum and neck, with intense FDG accumulation. The pathological findings of the cervical lymph nodes revealed small-cell cancer. We diagnosed extensive small-cell lung cancer (SCLC), which occurred primarily in the left upper lobe. As subsequent CT revealed spontaneous shrinkage of the pulmonary nodule and swollen lymph nodes, the clinical course was monitored without anticancer therapy. In February 2007, progressive muscle weakness of the lower extremities developed. In July he was admitted with respiratory failure and required mechanical ventilation. Although we did not administer anticancer therapy due to his poor performance status, he survived for 30 months receiving mechanical ventilation, and the tumors continued to grow moderately. We diagnosed Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) based on the clinical symptoms, the presence of anti-VGCC antibodies and waxing phenomenon on electromyography obtained in April 2009. Chemotherapy with amrubicin shrank the tumors, but his muscle weakness did not improve. Previous reports showed that a prognosis of SCLC with LEMS was better than that without LEMS. In this case, the tumors showed spontaneous regression without any anticancer therapy, and then increased moderately. The immune response was considered to have affected tumor growth.