

●症 例

多彩な腫瘍随伴症状を呈した小細胞肺癌の1例

若槻 雅敏 松尾 潔 萱谷 紘枝
藤原 慶一 米井 敏郎 佐藤 利雄

要旨：症例は65歳男性。主訴は上下肢の脱力。2008年11月より全身に紅斑が出現し、他院にて加療されていた。また、同時期より上下肢の脱力を自覚していた。2009年6月に糖尿病の加療のため当院内科に入院した際、胸部X線写真にて右中肺野に腫瘤影を認め、呼吸器科に転科となった。胸部CT検査にて右S³に40mm大の腫瘤を認め、右肺門・縦隔リンパ節腫大を伴っていた。気管支鏡検査を施行し、小細胞肺癌(c-T2N2M1 stageIV, ED)と診断した。握力低下、上下肢の脱力を認めたため誘発筋電図を施行し、右下肢にwaxingを認め、Lambert-Eaton筋無力症候群と診断した。また、左優位の四肢運動失調を認め、傍腫瘍性小脳変性症と診断した。Carboplatin+Etoposideにて化学療法を開始し、1コース終了後に腫瘍の縮小に伴い、誘発筋電図にてwaxingは消失し握力も回復、紅皮症も改善がみられた。腫瘍随伴症候群としてLambert-Eaton筋無力症候群、傍腫瘍性小脳変性症、紅皮症を合併した小細胞肺癌を経験し化学療法後、それらの改善を認めた。

キーワード：小細胞肺癌, Lambert-Eaton筋無力症候群, 傍腫瘍性小脳変性症, 紅皮症, 腫瘍随伴症候群
Small cell lung cancer, Lambert-Eaton myasthenic syndrome,
Paraneoplastic cerebellar degeneration, Erythroderma, Paraneoplastic syndrome

緒 言

Lambert-Eaton筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS)は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く、60%以上に小細胞肺癌が合併するとされており、その発症機序としては小細胞肺癌に発現しているP/Q型電位依存性カルシウムチャンネルに対する自己抗体(P/Q型 voltage-gated calcium channel antibody: P/Q型 VGCC 抗体)が神経終末のP/Q型 VGCC量を減少させることが病態に関与していると推測されている¹⁾。また、傍腫瘍性小脳変性症(Paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)は急性・亜急性の経過で小脳失調が進行し、起立歩行不能にいたる場合が多く、小細胞肺癌に合併することが多いとされている²⁾。紅皮症は全身の約90%以上の潮紅と落屑を主徴とする皮膚病変とされ、しばしば悪性腫瘍を合併することが報告されている³⁾。今回、腫瘍随伴症候群としてLEMS, PCD, 紅皮症を合併した小細胞肺癌を経験し化学療法後、それらの改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

65歳、男性。

主訴：上下肢の脱力、全身の皮疹。

既往歴：糖尿病(64歳)。

家族歴：父親に気管支喘息。

喫煙歴：30本/日×44年間。

職業歴：土木作業員。

現病歴：2008年秋頃より体幹に皮疹を認め、前医皮膚科で経口ステロイド薬(プレドニゾロン40mg/day)にて治療を開始されたが効果に乏しく、漸減され中止となった。また、同時期より上下肢脱力を自覚していた。糖尿病の治療のため、2009年6月に当院糖尿病内科に入院となった。入院後の胸部X線検査、胸部CT検査にて右上葉に40mm大の腫瘤影を認めたため(Fig. 1)、当科紹介となった。

入院時現症：身長172.6cm、体重62.7kg、体温36.6℃、血圧128/72mmHg、脈拍78回/分・整、呼吸音清、心雑音なし、表在リンパ節を触知せず、全身に紅斑を認めた(Fig. 2)。また、両側の握力低下(右：25kg、左：18kg)を認めた。

入院時検査所見：CEA, Pro-GRPは上昇し、IgEは17,670IU/mlと著増していた。神経症状に関連した抗体である抗P/Q型VGCC抗体、抗Ach-R抗体、Hu自己

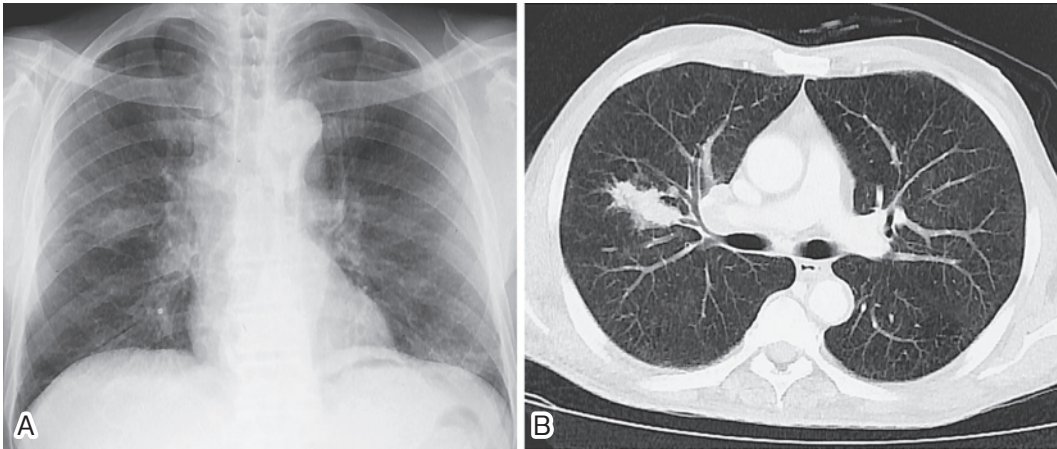


Fig. 1 Chest radiograph (A) and chest CT scan (B) on admission show the nodular shadow in the right upper lobe.

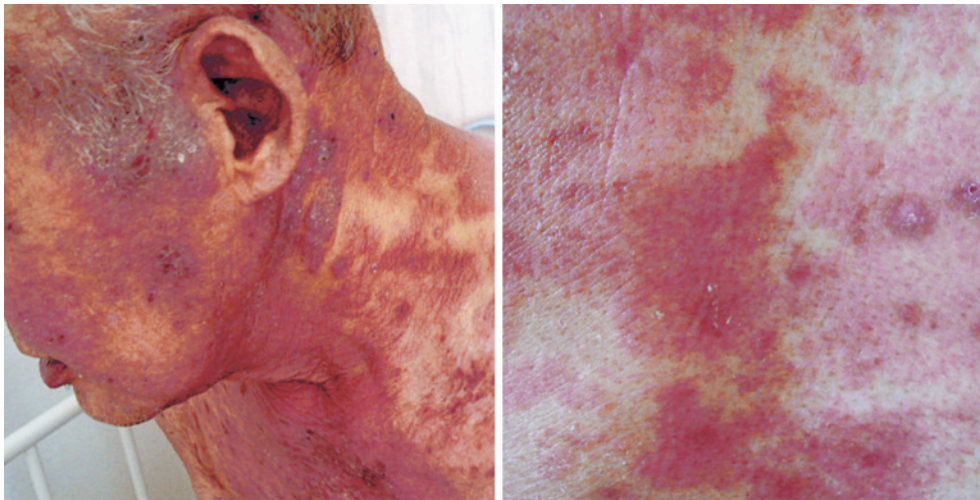


Fig. 2 Skin findings on admission show systemic erythema and desquamation.

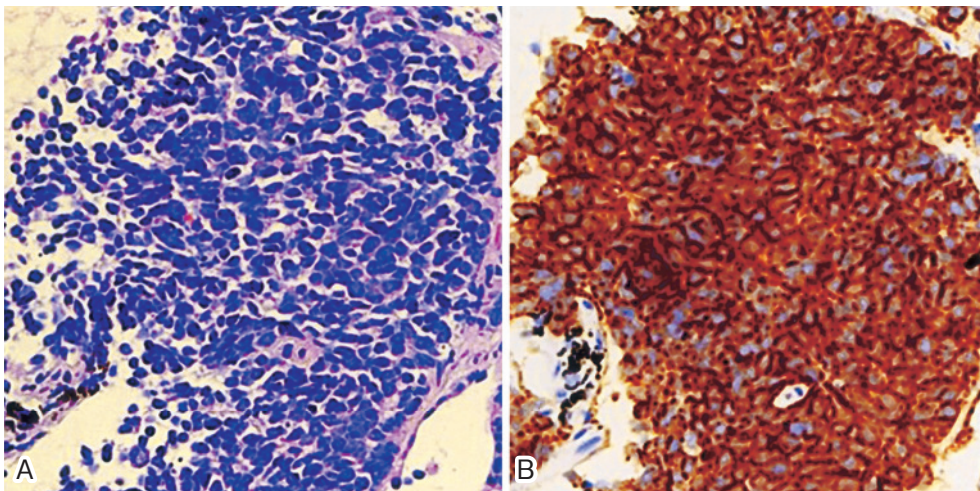


Fig. 3 A) HE staining shows the proliferation of cells, with nuclei of highly concentrated chromatin. B) Immunohistochemical staining shows positive staining of CD 56 (NCAM).

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	11,500/ μ l	T-Bil	0.5 mg/dl	CEA	36.7 ng/ml
Seg	74.9%	AST	15 IU/l	CYFRA	4.6 ng/ml
Ly	18.1%	ALT	13 IU/l	NSE	48 ng/ml
Mo	4.3%	ALP	311 IU/l	Pro-GRP	3,800 pg/ml
Eo	2.5%	LDH	528 IU/l	sIL-2R	794 U/ml
Ba	0.2%	γ GTP	69 IU/l	Others	
RBC	425×10^4 / μ l	ChE	200 IU/l	Anti-P/Q VGCC Ab	(-)
Hg	13.7 mg/dl	CK	34 IU/l	Anti-Ach-R Ab	(-)
HCT	32.2%	TP	6.6 g/dl	Anti-Hu Ab	(-)
PLT	22.4×10^4 / μ l	T-Cho	255 mg/dl	Anti-Yo Ab	(-)
Urinalysis		HDL-Cho	61 mg/dl		
pH	5.5	TG	175 mg/dl		
Protein	(-)	CRP	0.24 mg/dl		
Sugar	(-)	IgE	17,670 IU/l		
Occult blood	(-)	HbA1c	7.5%		

抗体, Yo 自己抗体は全て陰性であった。(Table 1).

臨床経過: 気管支鏡検査を施行し, 生検にて小細胞肺癌 (c-T2N2M1 stageIV, ED) と診断した (Fig. 3). また上下肢の筋力低下を認めたため, 誘発筋電図を施行し, 右下腿の脛骨神経において 10, 20, 50Hz にて waxing がみられ, LEMS と診断した (Fig. 4).

更に, 入院時神経学的所見にて眼球運動は衝動性, 変換運動障害, 指鼻試験, 踵膝試験は左側で稚拙であった. Mann test は陽性, つぎ足歩行は不可能であり, 歩行は失調性であり, 閉眼足踏み試験では左に偏位した. 以上より左優位の四肢運動失調を認め, 小脳失調と診断し, PCD と考えられた. 紅斑に関しては全身の約 80~90% を占め, 落屑を伴っており, 発症時期などから小細胞肺癌に伴う腫瘍随伴性紅皮症と診断した. 腫瘍随伴症候群により PS3 と全身状態は不良であり, Carboplatin (AUC 5.0, day1) + Etoposide (80mg/m², day1~3) 療法 (4 週間毎, 4 サイクル) を施行し, 順調に抗腫瘍効果を認め RECIST にて PR であり, Pro-GRP も 2,120pg/ml と低下した.

また, 握力に関して化学療法前は右: 25kg, 左: 18kg であったが, 1 コース終了後には右: 35.4kg, 左: 30.7kg まで回復した. また, 誘発筋電図にても右下腿の脛骨神経においてみられた waxing が消失しており, 上下肢の脱力も改善し, 歩行状態は改善した. また, 紅皮症も速やかに軽快傾向となり, IgE も 11,470IU/ml と低下していた. 小脳失調に関しては, 化学療法後もつぎ足歩行は不可能で変換運動は左側が稚拙であり改善は不十分であったが, 歩行時のふらつきは改善した.

考 察

LEMS は神経終末部でのアセチルコリンの放出障害を病態の基盤とする神経筋接合部・自律神経疾患と最近では考えられている. LEMS の 60% 以上に小細胞肺癌が合併するとされ, その発症機序としては小細胞肺癌に発現している P/Q 型 VGCC 抗体が神経終末の P/Q 型 VGCC 量を減少させることが病態に関与していると推測されている¹⁾. 初発症状としては 70% 以上が下肢筋力低下に基づく歩行障害で発症し, 易疲労感, 上肢筋力低下, 自律神経障害, 眼症状などが生じる. 誘発筋電図では低頻度反復刺激 (2~5Hz) による CMAP (複合筋活動電位) の振幅漸減 (waning), 高頻度反復刺激 (10~50Hz) にて振幅増大 (waxing) がみられ, waxing の程度は 25% 以上が有意とされ, 100% (最初の CMAP の 2 倍) になれば確実にとされる⁴⁾. 治療としては小細胞肺癌などの悪性腫瘍を合併する場合には, 原疾患に対する化学療法, 放射線療法等が奏効すれば LEMS の症状も改善がみられることが多いため, 腫瘍に対する治療を優先するとされる¹⁾. 本症例においても, 化学療法後に速やかな握力の改善や歩行時のふらつきなど改善がみられており, 化学療法が奏効したと考えられた. また, 小細胞肺癌に合併する LEMS の約 85% は抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性と報告されているが⁵⁾, 本症例では陰性 (seronegative LEMS) であった. 原因として抗 VGCC 抗体は存在するが, 現在の測定法では感度以下であることや, 抗 VGCC 抗体以外の自己抗体が間接的に VGCC の機能を障害している可能性が報告されている⁶⁾. また, LEMS を合併する小細胞肺癌は, LEMS を合併しない小細胞肺癌より予後がよいことが報告されており, LEMS

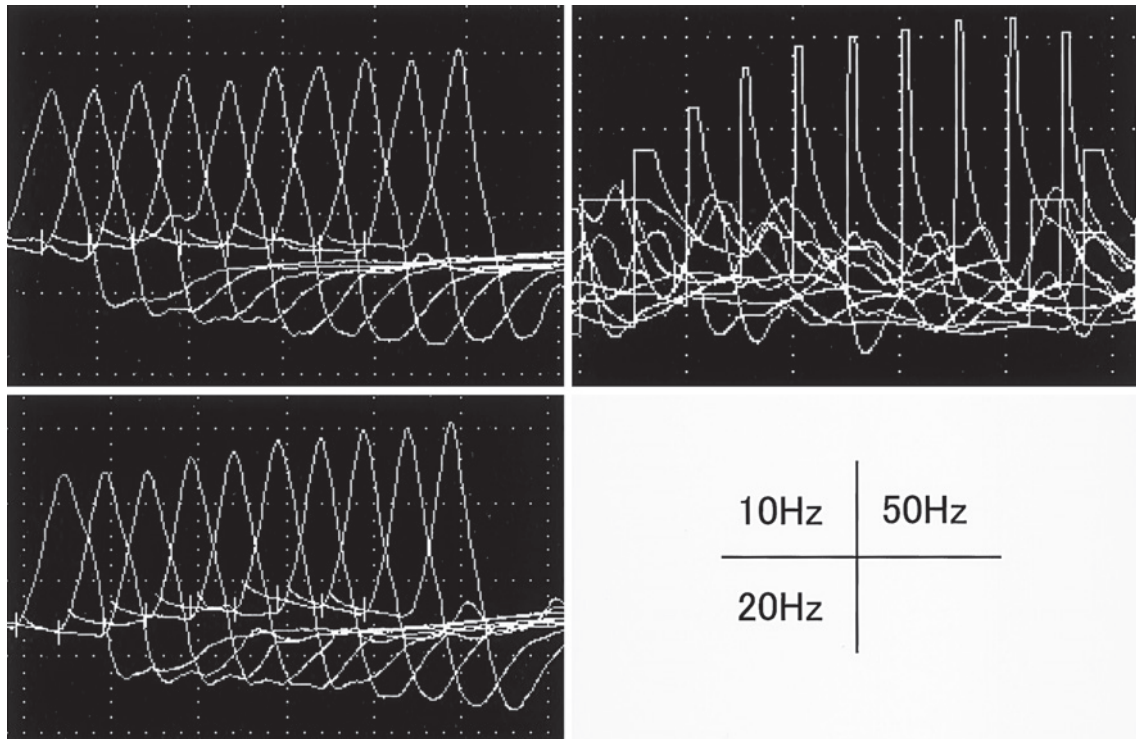


Fig. 4 Electromyogram of the right tibial nerve shows waxing during high-frequency repetitive stimulation (10 Hz, 20 Hz, 50 Hz).

の自己免疫機序が小細胞肺癌の進展を遅らせていることが示唆されている⁷⁾。また、抗 VGCC 抗体陽性の小細胞肺癌は、抗 VGCC 抗体陰性の小細胞肺癌に比べて限局性病変が多く、生存率が高いとする報告もある⁸⁾。

本症例では化学療法開始1コース後に握力の改善を認めており、歩行時のふらつきも改善した。小細胞肺癌に伴う LEMS が改善するには通常、化学療法開始後約2カ月程要すると報告されているが⁹⁾¹⁰⁾、本症例では比較的早期に症状の改善、waxing の消失が認められた。

PCD も小細胞肺癌を背景とすることが多く、他にはホジキン病、消化器癌等が報告されている。小細胞肺癌に伴う PCD ではしばしば抗 Hu 抗体が検出され、20% に抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性 LEMS を合併するとされている。抗体が検出されず、臨床症状や剖検によって PCD と診断された報告もある²⁾。本症例でも抗体は検出されていないが、臨床症状より PCD と診断した。神経症状が腫瘍発見の6カ月~2年以上前からみられる症例が約60%あり、発症後1年くらいは頭部 CT にて小脳の萎縮は認めず、その後徐々に萎縮してくることが多いとされる²⁾。本症例では小脳の萎縮はみられていないが、今後も経過観察していく必要がある。また、一般的に小細胞肺癌に合併した LEMS は化学療法により改善が期待されるが、PCD は改善に乏しいことが報告されている¹⁾。その原因としては小脳の Purkinje 細胞に VGCC が多く

発現しており、抗 VGCC 抗体により早期に Purkinje 細胞の不可逆的な消失が生じている可能性が報告されている²⁾。最近では PCD-LEMS 患者の髄液で P/Q 型 VGCC 抗体が陽性となり、さらには剖検症例の小脳分子層において P/Q 型 VGCC 量が選択的に減少していることも報告されている¹¹⁾。

紅皮症は、全身の約 90% 以上の潮紅と落屑を主徴とする皮膚病変と定義され、しばしば悪性腫瘍を伴う。紅皮症のうち内臓固形癌の合併は Nicolis らは約 2.8%、松岡らは約 10% と報告している。紅皮症に合併した内臓固形癌の内訳は、胃癌が 49% と最も多く、肺癌が約 11% とそれに続いている。悪性腫瘍が紅皮症を引き起こす病態として、サプレッサー T 細胞の減少やその機能異常による免疫抑制機能の障害、腫瘍組織に対する過剰な自己免疫応答の可能性が報告されているが不明な点が多い³⁾。本症例では化学療法開始後に紅皮症の速やかな改善がみられており、紅皮症と小細胞肺癌の発症時期が近く、小細胞肺癌に伴う紅皮症と考えて矛盾しないと思われた。また、本症例では前医皮膚科によりプレドニゾン 40mg/day にて治療を開始されたが、皮疹は増悪傾向であった。化学療法後、速やかに皮疹は改善したが、化学療法時に使用したステロイド量は day1 のデキサメタゾン 8mg/day のみであり、前医での経過も踏まえ皮疹の改善に対するデキサメタゾンの効果は少ないと考え

られた。肺癌に合併した紅皮症は肺癌切除後約1~6週間後に皮疹の改善を認め、掻痒感の改善は術後約2週間でみられたとする報告がある³⁾。本症例では化学療法後、約1週間で紅皮症の改善と掻痒感の改善を認めており、化学療法により紅皮症がこれほど早期に改善した例は報告されていない。著者が過去20年間の医学中央雑誌、MEDLINEを検索した範囲では、紅皮症が合併した肺癌の症例はすべて扁平上皮癌であり、化学療法後、小細胞肺癌に対して速やかに抗腫瘍効果が得られたことが、紅皮症が早期に改善した理由と考えられた。

腫瘍随伴症候群は小細胞肺癌の約50%に認めるとされており、ADH分泌不全症候群が5~10%、異所性ACTH症候群が3~7%、LEMSが6%と報告されている¹²⁾。小細胞肺癌の約3%にLEMSが合併し、LEMSにおけるPCD合併例は約10%と報告されている¹³⁾。小細胞肺癌にLEMS、ADH分泌不全症候群が合併した症例は報告されているが¹⁴⁾、小細胞肺癌にLEMS、PCD、紅皮症を合併した症例はこれまで報告がなく、非常に稀な症例と考えられ、治療によりそれらが部分寛解する過程を観察できた。

また、本症例においても腫瘍随伴症候群は患者のQOLを著しく損ねており、化学療法の評価は画像評価ばかりでなく、腫瘍随伴症候群の評価も重要であり、今後の加療のために病勢を総合的に評価していくことが必要と思われる。

本症例の要旨は第45回日本呼吸器学会中国四国地方会(2010年7月17日、徳島市)にて発表した。

引用文献

- 1) 本村政勝, 白石裕一, 吉村俊朗. Lambert-Eaton 筋無力症候群. CLINICAL NEUROSCIENCE 2006; 24: 79—82.
- 2) 田中恵子, 丁 欣, 田中正美. 傍腫瘍性神経症候群の神経徴候と抗神経抗体. 呼吸 2003; 22: 330—335.
- 3) 原 寛, 乗杉 理, 清水教子, 他. 肺癌が原因と考えられた紅皮症の1例. 臨床皮膚 2009; 63: 272—275.
- 4) AAEM Quality Assurance Committee, American

Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 2001; 24: 1239—1247.

- 5) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Neurology 2002; 59: 1773—1775.
- 6) 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ンネル抗体陽性例と陰性例の比較. 神経内科 2000; 53: 207—211.
- 7) 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.
- 8) 本村政勝. カルシウムチャンネル抗体と Lambert-Eaton 筋無力症候群. 神経進歩 1997; 41: 268—276.
- 9) 谷川元昭, 野田知宏, 石賀丈士, 他. Lambert-Eaton 筋無力症候群を合併した肺小細胞癌の一例. 臨床と研究 2004; 81: 125—128.
- 10) 渡辺慶太郎, 中川朋幸, 武田博明. 肺小細胞癌に伴った抗 VGCC 抗体陽性 Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. 日胸 1999; 58: 429—433.
- 11) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 2003; 53: 21—28.
- 12) 井岸 正, 清水英治. 腫瘍随伴症候群. 医学のあゆみ 2008; 224: 1142—1146.
- 13) 朴本久恵, 河岸由紀男, 小田寛文, 他. 肺小細胞癌の治療により Lambert-Eaton 筋無力症候の著明な改善を得た1例. 日本呼吸器学会誌 2003; 41: 331—335.
- 14) 舟口祝彦, 澤 祥幸, 石黒 崇, 他. Lambert-Eaton 筋無力症候群および傍腫瘍性小脳変性症を合併した小細胞肺癌の1例. Japanese Journal of Lung Cancer 2005; 45: 37—40.

Abstract**A case of small cell lung cancer that presented with paraneoplastic syndrome**

Masatoshi Wakatsuki, Kiyoshi Matsuo, Hiroe Kayatani,

Keiichi Fujiwara, Toshiro Yonei and Toshio Sato

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 65-year-old man had suffered from systemic erythema from November 2008 and had noticed gradually progressing weakness in the upper and lower limbs. He received medical treatment in another hospital but his symptoms did not improve. He was admitted to our hospital for treatment of diabetes in June 2009, and his chest X-ray images and CT scans showed a mass shadow in the right upper lobe with hilar and mediastinal lymphadenopathy. We performed bronchoscopy, and diagnosed small cell lung cancer (T2N2M1, stage IV). However, he had hand grip weakness and continuing upper and lower limb muscle weakness, and therefore electromyography was performed, which showed the presence of waxing in the right leg. Subsequently, a diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome was made. As he also showed ataxia of the left lower extremity, we also diagnosed paraneoplastic cerebellar degeneration. We gave the patient chemotherapy consisting of carboplatin and etoposide which resulted in the disappearance of his waxing, and his grip strength and erythema immediately improved with regression of the tumor after 1 course of chemotherapy. We report a case of small cell lung cancer associated with Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic cerebellar degeneration and erythema which presented as paraneoplastic syndrome, which improved with chemotherapy.