

症例報告

肺小細胞癌に合併し、癌化学療法で改善した傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群の同時発症例

郡山 晴喜^{1)*} 京樂 格¹⁾ 山下 秀一¹⁾
塩見 一剛¹⁾ 松元 信弘¹⁾ 中里 雅光¹⁾

要旨：症例は、歩行時のふらつきと複視で発症した 62 歳の男性である。失調性歩行と下肢の筋力低下をみとめ当科に入院した。胸部単純写真で左肺野に結節影をみとめ、経気管支肺生検で肺小細胞癌と診断した。抗 Hu 抗体と P/Q 型抗 VGCC 抗体の両者をみとめ、傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群の合併例と診断した。症状出現から 3 ヶ月以内に放射線化学療法を開始し、腫瘍の縮小にともない小脳症状と下肢の筋力低下の改善をみとめた。一般に傍腫瘍性小脳変性症は癌化学療法の効果に乏しいとされているが、症状出現から早期に癌化学療法を導入することが傍腫瘍性小脳変性症の改善に有効であると考えられた。

(臨床神経 2013;53:104-108)

Key words：傍腫瘍性小脳変性症, Lambert-Eaton 筋無力症候群, 肺小細胞癌

はじめに

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は肺小細胞癌や婦人科癌、ホジキンリンパ腫などに合併し、急速に進行する小脳失調症状を特徴とする。Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル自己抗体 (P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody: 抗 P/Q 型 VGCC 抗体) などの自己抗体に関連して発症する神経筋疾患であり、その 50 ~ 60% に肺小細胞癌を合併する¹⁾。PCD と LEMS はまれに合併することが報告されているが、抗腫瘍療法により LEMS が改善する一方で、PCD は改善に乏しいとされている²⁾³⁾。今回われわれは、PCD と LEMS を合併した小細胞肺癌患者に症状出現から比較的早期に抗腫瘍療法をおこない、PCD と LEMS がともに改善した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：62 歳、男性 職業：農業

主訴：歩行困難、複視

既往歴：とくになし。

現病歴：2010 年 7 月中旬より両下肢の力が入りにくくなり、ふらついて歩きにくくなった。同じ頃から、物が左右に二重

に見えるようになった。歩行困難は徐々に悪化し、8 月下旬にはふらつきのためほとんど歩けなくなった。ろれつが回りにくく、書字困難も出現した。近医で失調性歩行と下肢の筋力低下を指摘され、9 月下旬に当科紹介入院となった。頭部 MRI を入院までに 2 度施行されたが、異常は指摘されなかった。筋力低下の日内変動はみとめなかった。便秘や口渇、発汗異常などの自律神経症状はみとめなかった。

入院時現症：身長 163.4 cm、体重 53.9 kg、BMI 20.0。体温 36.6℃、血圧 147/87 mmHg、脈拍 53/分、整、SpO₂ 97% (室内気)、呼吸数 16 回/分、整であった。入院時意識は清明で、胸腹部に異常所見はみとめなかった。神経学的所見では、眼球運動で左下方視での左眼下転制限と右下方視での右眼下転制限、ならびに滑動性眼球運動の衝動化や左右方向での注視方向性眼振をみとめた。対光反射は迅速で左右差はなく、眼球偏位や眼瞼下垂もみとめなかった。不明瞭言語をみとめるが、額のしわ寄せや顔面感覚は正常で、口角下垂や嚥下障害はみとめなかった。四肢では下肢近位筋の萎縮と、下肢を優位とする両上下肢の筋力低下をみとめた。握力は軽度低下し (右 28 kg、左 25 kg)、深部腱反射は下肢で低下していた。触覚と位置覚・振動覚は正常であった。指鼻試験と踵膝試験は左側優位に拙劣であり、歩行は開脚歩行であった。Romberg test は陰性であった。感覚障害や末梢優位の筋力低下など末梢神経障害を示唆する所見や、認知機能の低下はみとめなかった。

*Corresponding author: 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野 (〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200)

¹⁾ 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

(受付日：2012 年 7 月 25 日)

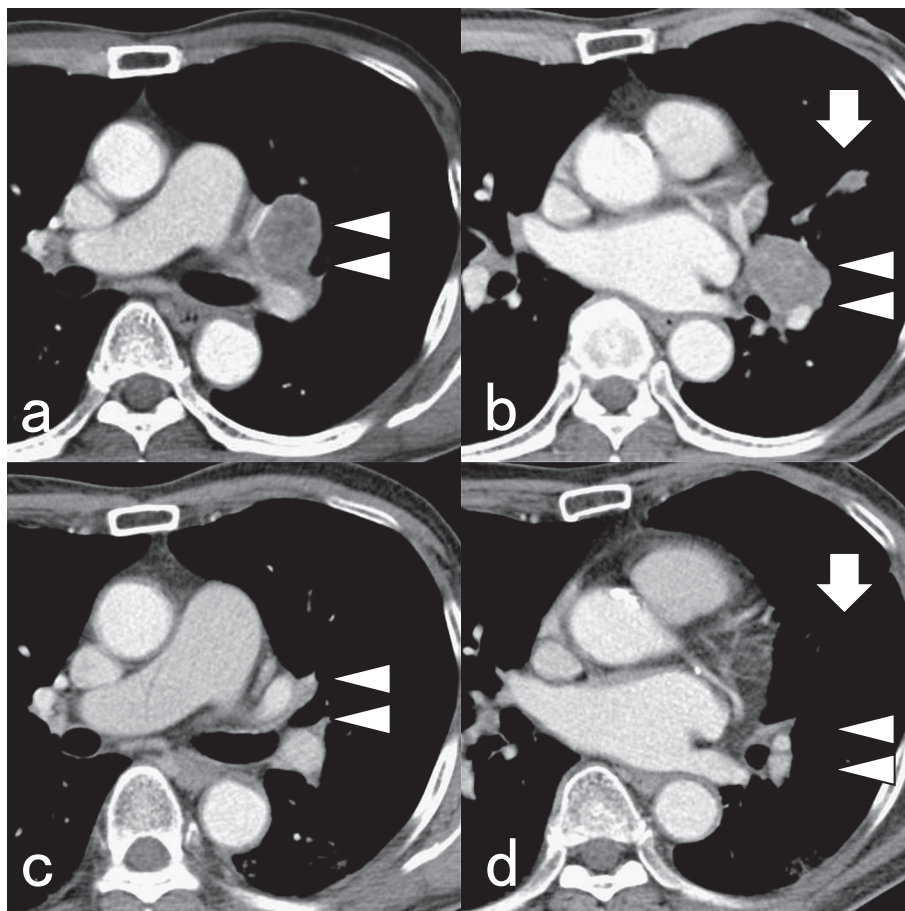


Fig. 1 Changes in CT findings.

Chest CT scan on admission (a, b) shows the enlargement of left hilar lymph nodes (arrowheads) and the nodular shadow in the left lung (arrow). Chest CT scan after the chemotherapy (c, d) shows reduction in the size of left hilar lymph nodes (arrowheads) and the nodular shadow in the left lung (arrow).

検査成績：血算・一般生化学検査は異常をみとめなかった。小細胞肺癌に特異度の高い腫瘍マーカーである ProGRP が 731 pg/ml (70 pg/ml 未満)，NSE が 28 ng/ml (10 ng/ml 未満) と異常高値であった。可溶性 IL-2 レセプター抗体は 585 U/ml と軽度高値であった。傍腫瘍性神経症候群の代表的な抗体である抗 P/Q 型 VGCC 抗体が 23 pmol/l (20 pmol/l 未満) と上昇し，抗 Hu 抗体も陽性であったが，抗 Yo 抗体と抗 Ri 抗体は陰性であった。血液ガス分析では室内気にて pH 7.44，PaO₂ 69 Torr，PaCO₂ 44 Torr と，低酸素血症をみとめた。髄液検査では細胞数 5/mm³，蛋白 15 mg/dl，糖 56 mg/dl，Cl 116 mEq/l と正常で，細胞診は陰性であった。胸部単純写真で左肺門部の拡大と左中肺野の 2 cm 大の結節影をみとめ，胸部 high resolution CT (HRCT) で左肺門部に 3.5 cm 大の腫大したリンパ節を上下に 2 個と左肺野 S5 に長径 2 cm の不整形結節をみとめた (Fig. 1)。気管支鏡検査では，左 B5b 入口部に狭窄をみとめた。同部で経気管支肺生検を施行し，肺小細胞癌と診断した。頭部 MRI では転移性病変や小脳の萎

縮などの異常所見をみとめず (Fig. 2)，PET-CT では左 S5 の結節ならびに左肺門と縦隔のリンパ節に異常集積をみとめた。誘発筋電図では，低頻度刺激での waning はなく，右正中神経の高頻度刺激 (30 Hz) で振幅が 35% 増大した (Fig. 3)。神経伝導速度では CMAP 1.6 mV と低下をみとめた。SPECT で小脳血流の低下はみとめなかった。

入院後経過：開脚歩行，構音障害，眼振，指鼻試験陽性，膝踵試験陽性といった小脳性運動失調の所見に加え抗 Hu 抗体定性検査陽性であり，PCD と診断した。また，両下肢筋力低下，両下肢腱反射低下，複視などの臨床症状に加え，抗 P/Q 型 VGCC 抗体の高値，誘発筋電図において高頻度刺激で waxing の傾向がみられたことから，LEMS も合併していると判断した。

肺病変は肺小細胞癌 T1bN2M0，Stage IIA，限局型：limited disease と診断した。肺小細胞癌に対し 10 月中旬より胸部放射線治療 (原発巣，左肺門，縦隔に計 45 Gy) と化学療法 (シスプラチン 80 mg/m² day 1，エトポシド 80 mg/m² day 1～3，

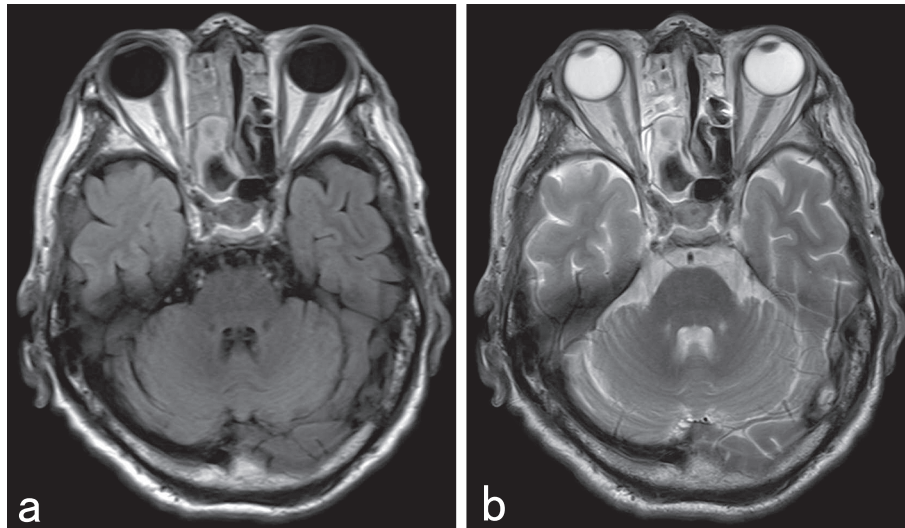


Fig. 2 Brain MRI on admission.

Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (a) (3.0T; TR 500 msec, TE 9.7 ms) and T₂-weighted image (b) (3.0T; TR 5,000 msec, TE 82 ms) do not show neither space-occupying lesion suggestive of malignancy nor atrophy of the cerebellum. Sinusitis is observed in both images.

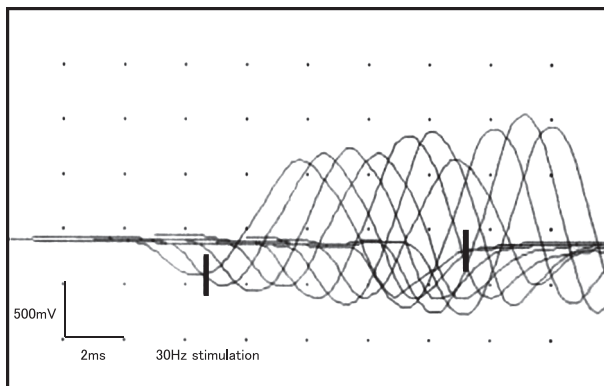


Fig. 3 Evoked electromyogram.

The amplitude of muscle action potentials evoked by repetitive nerve stimulation at 30 Hz showed progressive waxing.

4週毎)を4サイクル施行した。治療後のHRCTでは左肺野結節と肺門部リンパ節がともに顕著に縮小し、腫瘍マーカーも正常化し(ProGRP 54.2 pg/ml, NSE 7.5 ng/ml), 完全寛解と判断した。化学療法開始から1ヵ月後には下肢の脱力と歩行時のふらつきが改善し、杖歩行が可能となった。複視や構音障害および書字困難もほぼ消失した。4ヵ月後には杖が不要となった。

2011年3月に肺小細胞癌に対する標準的治療である予防的全脳照射をおこない、外来にて経過をみているが、同年10月の時点で肺小細胞癌の再発や神経症状の再出現はみとめていない。

考 察

LEMSとPCDを合併した肺小細胞癌の1例を経験した。発症早期の抗腫瘍療法により、筋無力症状だけでなく小脳症状も改善した。PCDは小細胞肺癌などの悪性疾患に合併し小脳失調症状を呈する病態であり、抗Hu抗体や抗Yo抗体が高値を示すが、抗P/Q型VGCC抗体がPCDの病因に重要な役割を担っていると報告されている²⁾。抗腫瘍療法はPCDに対し効果不十分であることが多く、治療効果がみられるケースは5～25%にとどまる⁴⁾⁵⁾。

LEMSは神経筋接合部でのアセチルコリン放出障害による神経筋疾患であり、約80～90%に抗P/Q型VGCC抗体が検出される¹⁾。腫瘍細胞膜に発現したP/Q型VGCCに対する自己抗体が神経終末のP/Q型VGCC量を減少させ、神経終末でのアセチルコリンの放出を抑制してLEMS症状をひき起こすと考えられている¹⁾。抗腫瘍療法をおこなったLEMSのうち約40%で神経症状の改善をみとめたとの報告もある⁴⁾。LEMSを合併しない肺小細胞癌にくらべ生命予後が良く、LEMSにおける抗体による免疫反応が腫瘍の増殖を抑制している可能性が示唆されている⁶⁾。

LEMSの約10%に小脳症状がみられ⁷⁾⁸⁾、PCDを合併したLEMS(PCD with LEMS; PCD-LEMS)と表記される¹⁾。PCD-LEMSの特徴は、1) ほぼ全例で肺小細胞癌を合併している、2) PCDあるいはLEMSの発症から数週間～数ヵ月以内に他方を合併する、3) 抗P/Q型VGCC抗体はLEMS単独例にくらべ高値となる、4) ステロイドや免疫抑制薬、血漿交換、免疫グロブリン療法などの治療はLEMSを改善させるが、

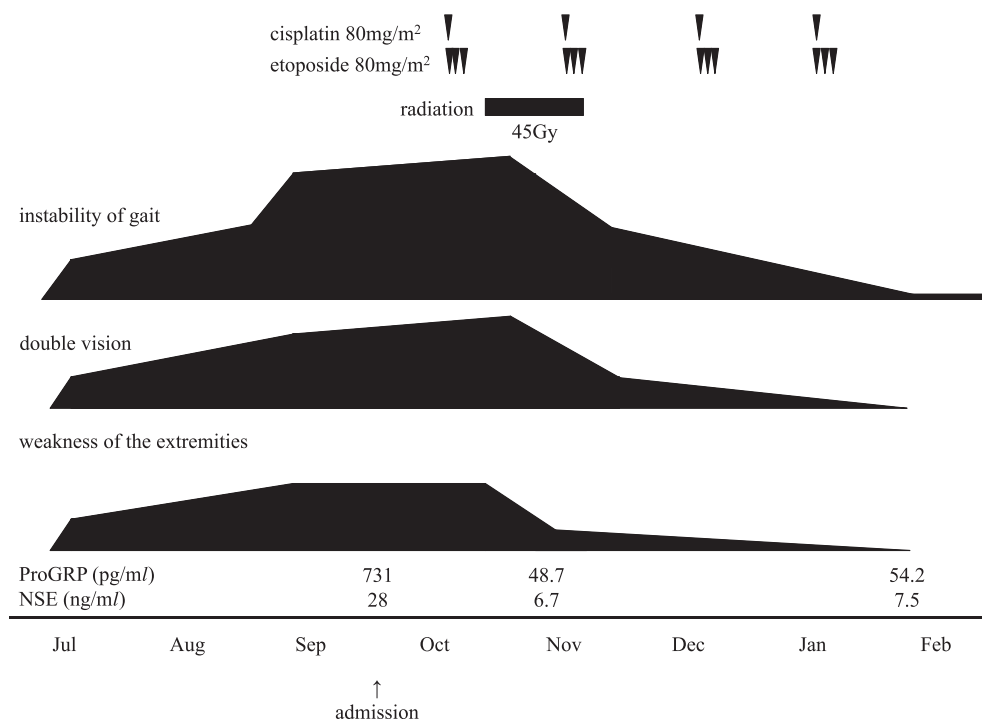


Fig. 4 Clinical course.

PCD には有効性が低いと報告されている²⁾³⁾。PCD-LEMS の発症機序は、PCD-LEMS 剖検症例の小脳分子層で P/Q 型 VGCC が選択的に減少していることから、「抗 P/Q 型 VGCC 抗体が血液脳関門を通過して、小脳の分子層に高密度に分布する P/Q 型 VGCC を標的としてその数を減らして、運動失調症をひきおこす」という仮説が提唱されている⁹⁾。抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性の LEMS 症例で脳外科手術後に PCD が出現したとの報告¹⁰⁾ からも、この仮説が支持される。

本症例は、肺小細胞癌に合併した PCD-LEMS としては、筋無力症状と小脳症状がほぼ同時期に出現し、抗 P/Q 型 VGCC 抗体が上昇したことは典型的であったが、抗腫瘍療法により LEMS, PCD とともに改善をみとめたことが特徴的であった。PCD の治療反応性の低さは、小脳の Purkinje 細胞の不可逆的な損傷によると考えられている。しかし PCD の小脳症状出現から 26 日後の免疫グロブリン療法の開始により症状が消失したとの報告¹¹⁾ もあり、PCD の発症早期には神経細胞の障害が可逆的である可能性が示唆されている⁵⁾。本症例では、症状出現から抗腫瘍療法開始までの期間が約 3 ヶ月と比較的短かったため、LEMS と PCD がともに改善したと推察された。

これまで PCD-LEMS において、抗腫瘍療法による PCD の改善は困難と考えられてきた。本症例は PCD の改善をえられた希少な症例である。傍腫瘍性神経症候群の多くは腫瘍発見前に発症し、本症例のように神経症状を契機に腫瘍が発見されることが多い。傍腫瘍性神経症候群において神経症状を回復させるためには、小脳症状や筋無力症状といった特徴

的な症状から PCD や LEMS を想定し、早期に原因となる肺癌などの悪性腫瘍の検索と治療介入をおこなうことが重要である。

本症例の要旨は第 195 回日本神経学会九州地方会(2011 年 9 月 3 日、宮崎)にて発表した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 本村政勝, 福田 卓. Lambert-Eaton 筋無力症候群. Brain Nerve 2011;65:745-754.
- 2) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 1997;120:1279-1300.
- 3) Lorenzoni PJ, Scola RH, Lang B, et al. Cerebellar ataxia in non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci 2008;270:194-196.
- 4) 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おける実態調査. 臨床神経 1997;37:93-98.
- 5) Grisold W, Drlicek M, Liszka-Setinek U, et al. Anti-tumor therapy in paraneoplastic neurological disease. Clin Neurol Neurosurg 1995;97:106-111.
- 6) 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.
- 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) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:153-158.
 - 9) 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.
 - 10) Nakamura M, Yabe I, Sato K, et al. Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome after intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:480-483.
 - 11) Moll JWB, Henzen-Logmans SC, Van der Meché FGA, et al. Early diagnosis and intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:112-115.

Abstract

Synchronous appearance and improvement with anticancer chemotherapy of paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome complicated with small cell lung cancer

Haruki Koriyama, M.D.¹⁾, Itaru Kyoraku, M.D., Ph.D.¹⁾, Shuichi Yamashita, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kazutaka Shiomi, M.D., Ph.D.¹⁾, Nobuhiro Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masamitsu Nakazato, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Miyazaki

A 62-year-old man who had suffered from instability of gait and double vision for two months was admitted to our hospital because of weakness of the extremities and ataxia of the extremities and trunk. Chest X-rays and CT scans showed enlargement of the left hilar lymph nodes and a nodular shadow in the left lung. Transbronchial biopsy revealed small cell lung cancer. We diagnosed the patient with two conditions: paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD), based on cerebellar ataxia, the presence of Hu antineuronal antibodies, and the absence of cerebellar atrophy and malignancy; and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), based on weakness of the extremities, the presence of P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies, and waxing in the evoked electromyogram. Anticancer chemoradiation therapy that was started within three months of symptom onset resulted in reductions in size of the hilar lymph nodes and the nodule. Concurrently, cerebellar ataxia, weakness of the extremities, and double vision all disappeared. Anticancer chemotherapy is effective against LEMS while usually less effective against PCD. Early commencement of anticancer chemotherapy is recommended for the treatment of PCD with LEMS.

(*Clin Neurol* 2013;53:104-108)

Key words: paraneoplastic cerebellar degeneration, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, small cell lung cancer