



急性心筋梗塞を契機に呼吸不全が増悪した

Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例

植村 友裕^{1)2)*} 澤田 潤²⁾ 大橋 一慶¹⁾
 廣瀬 文吾¹⁾³⁾ 山内 理香¹⁾³⁾

要旨：58 歳男性。両下肢近位筋の筋力低下で発症し、発症 2 週間後に Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 以下 LEMS と略記) と診断された。原発不明小細胞癌が判明し、LEMS に対する対症療法と放射線化学療法を施行され筋力は改善した。しかし急性心筋梗塞罹患を契機に II 型呼吸不全が増悪したため気管挿管による人工呼吸器管理を要した。単純血漿交換療法、IVIg 療法、ステロイドパルス療法などの即効性治療と対症療法の強化により人工呼吸器から離脱し自立歩行が可能な状態まで改善した。電気生理学的検査では増悪時と比較し退院時には全般性に複合筋活動電位の改善を認め、LEMS の病勢を反映した可能性が考えられた。

Key words : Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 急性心筋梗塞, II 型呼吸不全, ステロイドパルス療法, 反復刺激試験

はじめに

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 以下 LEMS と略記) は四肢近位筋の筋力低下、自律神経障害、小脳性運動失調などを呈する自己免疫性・神経筋接合部疾患である¹⁾²⁾。腫瘍随伴症候群としても知られているが、一般的な悪性腫瘍の合併は 50~60% と報告されており、中でも小細胞肺癌の合併が 33~61% と多いとされている³⁾⁴⁾。近年報告された本邦での LEMS 疫学研究によると、日本における 2017 年の LEMS 患者数は 348 人で、推定有病率は 100 万人当たり 2.7 人と希少であり、また LEMS 患者の 46.7% が腫瘍を合併し、腫瘍の内訳としては肺小細胞癌の頻度が 71.4% と最多であった⁵⁾。LEMS は神経筋接合部における神経終末に発現している P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel, 以下 VGCC と略記) の障害により神経症候を呈する。疾患特異的抗体としては抗 VGCC 抗体が知られており 85~90% で陽性となる⁶⁾。本疾患は同じ神経筋接合部疾患である重症筋無力症と比較して人工呼吸器管理を要するほどの呼吸筋麻痺症状を呈する症例は稀であり⁷⁾、呼吸筋障害を伴う LEMS 症例は既報のケースシリー

ズ研究では 5~10% とされている³⁾⁸⁾⁹⁾。今回我々は II 型呼吸不全を呈し人工呼吸器管理を経て即効性治療により神経症状の寛解が得られた LEMS の 1 例を経験したため報告する。

症 例

症例：58 歳男性

主訴：頭痛、意識障害

既往歴：不安定狭心症 (51 歳時、経皮的冠動脈形成術後)、高血圧症、2 型糖尿病、脂質異常症などで治療歴あり。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 28 歳~30~60 本/日、機会飲酒

現病歴：両下肢近位筋の筋力低下と口渇感を自覚し発症 10 日後に当科を初診した。神経学的に下肢優位の四肢近位筋の筋力低下 (MMT 4/5) と動揺性歩行を認め、眼瞼下垂や眼球運動制限、複視は認めなかった。電気生理学的検査では末梢神経伝導検査において全般性の複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) の低下、post-exercise facilitation (小指外転筋で安静時 CMAP 2.4 mV, 収縮負荷後 CMAP 8.7 mV) の所見を認め、反復刺激試験の 3 Hz

*Corresponding author: 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学 [〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号]

¹⁾ 砂川市立病院脳神経内科

²⁾ 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学

³⁾ 国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター

(Received February 16, 2023; Accepted March 21, 2023; Published online in J-STAGE on May 17, 2023)

臨床神経 2023;63:363-368

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001849

低頻度刺激で waning 現象 (progressive decrement) を認めた (ADM における 1 発目に対する 4 発目の減衰率 54%)。P/Q 型 VGCC 抗体価は 113.7 pmol/l と上昇を認め、LEMS と診断された。単純 CT 検査にて縦郭リンパ節腫大を認め、同部位の超音波気管支鏡ガイド下針生検にて原発不明小細胞癌と診断された。神経症状に対するピリドスチグミン臭化物による対症療法を開始し、また院内倫理委員会の承認と患者本人の同意を得て 3,4-ジアミノピリジン (3,4-diaminopyridine, 以下 3,4-DAP と略記) の内服療法を開始した。悪性腫瘍に対する放射線化学療法 (カルボプラチン+エトポシド) も併せて施行され、筋力低下と口渇感は軽減した。発症 3 か月後に急性心筋梗塞を発症し、当院循環器内科で入院の上、抗血小板薬 2 剤併用療法 (アスピリン 100 mg+クロピドグレル塩酸塩 75 mg) と β 遮断薬の内服による保存的加療が行われた。経過中は心不全徴候を呈しており、収縮期血圧の低下傾向を認め、右心不全が主体であった。入院中から徐々に倦怠感の増悪を自覚していたが、明らかな呼吸不全などは呈していなかった。自宅退院した翌日より強い頭痛を自覚し、退院 3 日後に意識朦朧状態となり当院へ救急搬送された。動脈血液ガス分析にて低酸素血症と著明な高二酸化炭素血症を呈しており、気管挿管・人工呼吸器管理の上 ICU に入室した。

入院時現症：体温 37.5°C、血圧 114/55 mmHg (昇圧剤としてドブタミン塩酸塩 1.5 γ 投与)、HR 103/min、SpO₂ 96% (SIMV、従圧式、FiO₂ 0.21、PEEP 3 cmH₂O、Pressure Support 7 cmH₂O、呼吸回数 13 回/分) で胸部聴診上は心音整、心雑音や過剰音は認めず呼吸音は清であった。神経学的所見では意識は GCS11 (E4VTM6)、瞳孔径右 3 mm、左 3 mm、対光反射は両側迅速であった。四肢体幹の筋緊張はやや弛緩性であり、筋萎縮は認めなかった。四肢粗大筋 MMT は両上肢は全般性に 2/5、両下肢は全般性に 1/5、腱反射は四肢全般性に消失し、病的反射は認めなかった。感覚に異常は認めず、協調運動に関しては筋力低下のため評価が困難であった。自律神経障害としては口渇を認めたが、そのほか起立性低血圧や便秘は認めなかった。

入院時検査所見：血液検査では WBC 14,700/ μ l と上昇を認め、Hb 10.9 g/dl の軽度の貧血を認めた。D-dimer は 2.3 μ g/ml と軽度高値で、生化学的検査では特記すべき異常を認めなかった。動脈血液ガス分析では鼻カニューラ O₂ 3 l 投与の条件下で pH 6.944、PaO₂ 127 mmHg、PaCO₂ 139 mmHg、HCO₃⁻ 28.7 mmol/l と著明な高二酸化炭素血症であった。胸部 X 線検査では明らかな心拡大は認めず、肋横隔膜角は両側 sharp であった。ベッドサイドにて施行した経胸壁心臓超音波検査では、左室収縮率は 40% 程度で、右室壁の収縮運動は乏しい状態であった。造影 CT では新規肺病変やリンパ節腫大などは認めず、肺野条件において肺底部の軽度の浸潤影を認めるほか呼吸不全の原因となる所見は認めなかった。脳 MRI 検査では拡散強調像、FLAIR 像で明らかな高信号病変は認めなかった。末梢神経伝導検査では小指外転筋における CMAP は 0.57 mV (収縮負荷後 3.4 mV) であり、同筋における 3 Hz 反復刺激試験では 1 発目に対する 4 発目の減衰率は 21% であっ

た。P/Q 型 VGCC 抗体価は 143.1 pmol/l であった。

入院後経過：病歴や検査所見から LEMS 急性増悪による II 型呼吸不全と診断した。ICU 入室時にはピリドスチグミン臭化物 180 mg/day、3,4-DAP 15 mg/day で加療していた。即効性治療として単純血漿交換療法 (plasma exchange, 以下 PE と略記) を計 4 回施行し、また 3,4-DAP を 2 週ごとに 5 mg/day ずつ漸増した。PE 4 回目終了時には呼吸状態の改善を認めたため、その後抜管され一般病棟へ転棟した。四肢の筋力改善は得られていなかったため、追加治療として免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg 療法と略記) を 1 コース (400 mg/kg、5 日間投与) 施行したところ徐々に筋力の改善を認めたが、下肢近位筋の筋力低下や全身倦怠感は持続し独歩での歩行は困難な状態であった。プレドニゾロン 5 mg の内服を開始し、10 mg に漸増の上メチルプレドニゾロン 500 mg 3 日間のパルス療法を計 3 コース施行した。その後は内服プレドニゾロンを 5 mg へ減量し継続した。倦怠感や残存していた下肢近位筋の筋力低下の改善 (MMT 4/5 程度) を認め、入院第 60 日目頃には独歩が可能な状態となった。最終的な維持療法としてはピリドスチグミン臭化物 180 mg/day、3,4-DAP 75 mg/day、プレドニゾロン 5 mg/day とし、自宅退院した (Fig. 1)。退院後まもなくの P/Q 型 VGCC 抗体価は 72.0 pmol/l と入院時と比較して改善した。また電気生理学的所見に関しては、退院前の小指外転筋における CMAP は 1.76 mV (収縮負荷後 6.7 mV) で入院時と比較して増大していた (Fig. 2)。また同時に測定した同筋における 3 Hz 反復刺激試験では入院時と比較して明らかな減衰率の差は認めなかった (1 発目に対する 4 発目の減衰率 17%)。退院後、2 週間おきに外来通院を継続し、3,4-DAP を 5 mg/day ずつ増量し 90 mg/day で維持した。その後臨床的には四肢粗大筋の MMT は 5/5 を維持し、明らかな倦怠感や呼吸苦の出現なく経過した。退院 3 か月後の小指外転筋における 3 Hz 反復刺激試験では 1 発目に対する 4 発目の減衰率は 0% であり改善を認めた (Fig. 3)。

考 察

本例は発症後早期に LEMS、小細胞癌の診断に至り対症療法や放射線化学療法を行っていたにもかかわらず人工呼吸器管理を要する呼吸筋麻痺を呈した症例であった。呼吸不全を呈するほどの増悪に至った原因としては心筋梗塞による全身状態の増悪が最も考えられ、全身倦怠感は LEMS の病勢増悪を示唆する症状である可能性があった。また増悪前の 3,4-DAP の内服用量は 15 mg/day であり、筋無力症状を十分にコントロール可能な用量に至っていなかったことも増悪に至った一因である可能性があった。

LEMS の急性増悪の誘因として L 型 VGCC 拮抗薬であるジルチアゼム塩酸塩の投与や感染・炎症、肺線維症、筋弛緩薬の投与により急性呼吸不全を呈した報告が散見される^{10)~13)}。また近年、肺小細胞癌など治療対象となる疾患の拡大により、免疫チェックポイント阻害薬を使用する機会が増加している

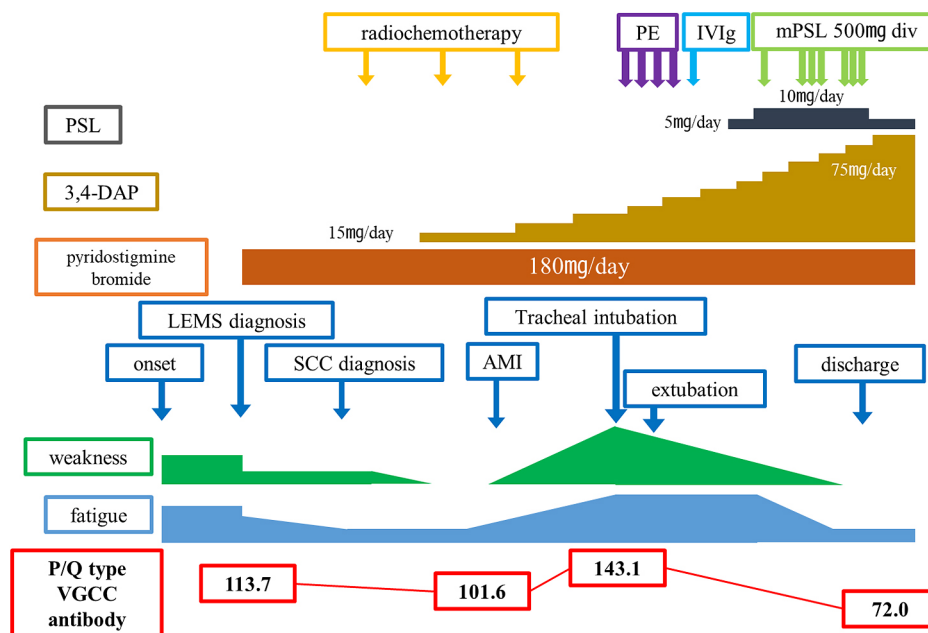


Fig. 1 Course after onset of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS).

After LEMS was diagnosed, we initiated treatment with pyridostigmine bromide, mild weakness improvement was observed. Small cell carcinoma was detected, and radiochemotherapy was administered; muscle strength was improved, but mild fatigue persisted. 3,4-DAP was started at 15 mg/day and was gradually increased; however, the fatigue did not improve. The patient was intubated and admitted to the intensive care unit once he contracted AMI. Every 2 weeks, the dose of 3,4-DAP was gradually increased by 5 mg. The patient was extubated after four PEs. Muscle strength gradually improved after one course of IVIg therapy. Although there was an improvement, the fatigue persisted; thus, three courses of mPSL pulse were administered. Treatment with pyridostigmine bromide, 3,4-DAP (75 mg/day), and prednisolone (5 mg/day) was continued as maintenance therapy. The patient was then discharged home.

Throughout the course, the anti-P/Q-type VGCC antibody decreased during symptom remission and increased during symptom exacerbation.

PSL: prednisolone, PE: plasma exchange, IVIg: intravenous immunoglobulin therapy, mPSL: methylprednisolone, 3,4-DAP: 3,4-diaminopyridin, SCC: small cell carcinoma, AMI: acute myocardial infarction, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, VGCC: voltage-gated calcium channel.

が、既報では免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象として LEMS が新規に発症あるいは再燃することが報告されている¹⁴⁾。特に、アテゾリズマブによる治療を受けている肺小細胞癌患者で、LEMS を発症する危険性が高くなる可能性について指摘されている。今後免疫チェックポイント阻害薬の使用頻度がさらに増えることが予想され、その免疫関連有害事象の一つとして LEMS の発症に留意して診療に当たる必要がある。

本例のように急性心筋梗塞が誘因となった既報は検索した限りではなく、LEMS の急性増悪の誘因因子としては稀有なものと考えられた。ただし重症筋無力症において虚血性心疾患を併存疾患として有している症例ではクリーゼをきたしやすいとされており¹⁵⁾、LEMS においても虚血性心疾患を併発した際には、症状の増悪について十分注意しながら診療に当たる必要があると考えられた。

重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022 によると、呼吸不全などの増悪時に短期的な症状改善を目的として血液浄化療法や IVIg 療法が適応になると明記されており¹⁵⁾、本症例はガイドラインに沿った治療が

行われたが、PE 後速やかに人工呼吸器から離脱し、ステロイドパルス療法により下肢近位筋の筋力低下の改善を認めており治療開始から改善までの期間も短かった。診療ガイドラインでは即効性治療としてのステロイドパルス療法の記載はないが、LEMS に対してステロイドパルス療法が有効であった症例の報告が散見される¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例のように血液浄化療法や IVIg 療法で効果不十分である症例に対してステロイドパルス療法は有効である可能性が示唆された。

LEMS で認められる電気生理学的検査の異常所見として、1 発目の CMAP の振幅低下、低頻度反復刺激での CMAP 振幅または面積の 10% 以上の漸減現象、高頻度反復刺激あるいは 10 秒間の最大随意収縮後における CMAP 振幅の 60% 以上の漸減現象があげられる¹⁵⁾。本症例は 3 Hz 低頻度反復刺激試験にて経過を観察したが、筋無力症状の改善に伴った小指外転筋の 1 発目に対する 4 発目の漸減率の改善は PE 後やステロイドパルス療法直後には認めなかった。しかし、退院後に再評価した 3 Hz 低頻度反復刺激試験においては CMAP の改善や 1 発目に対する 4 発目の減衰率の改善を認めた。既報では反復刺激試験の経過を追った報告はないが、これらの CMAP

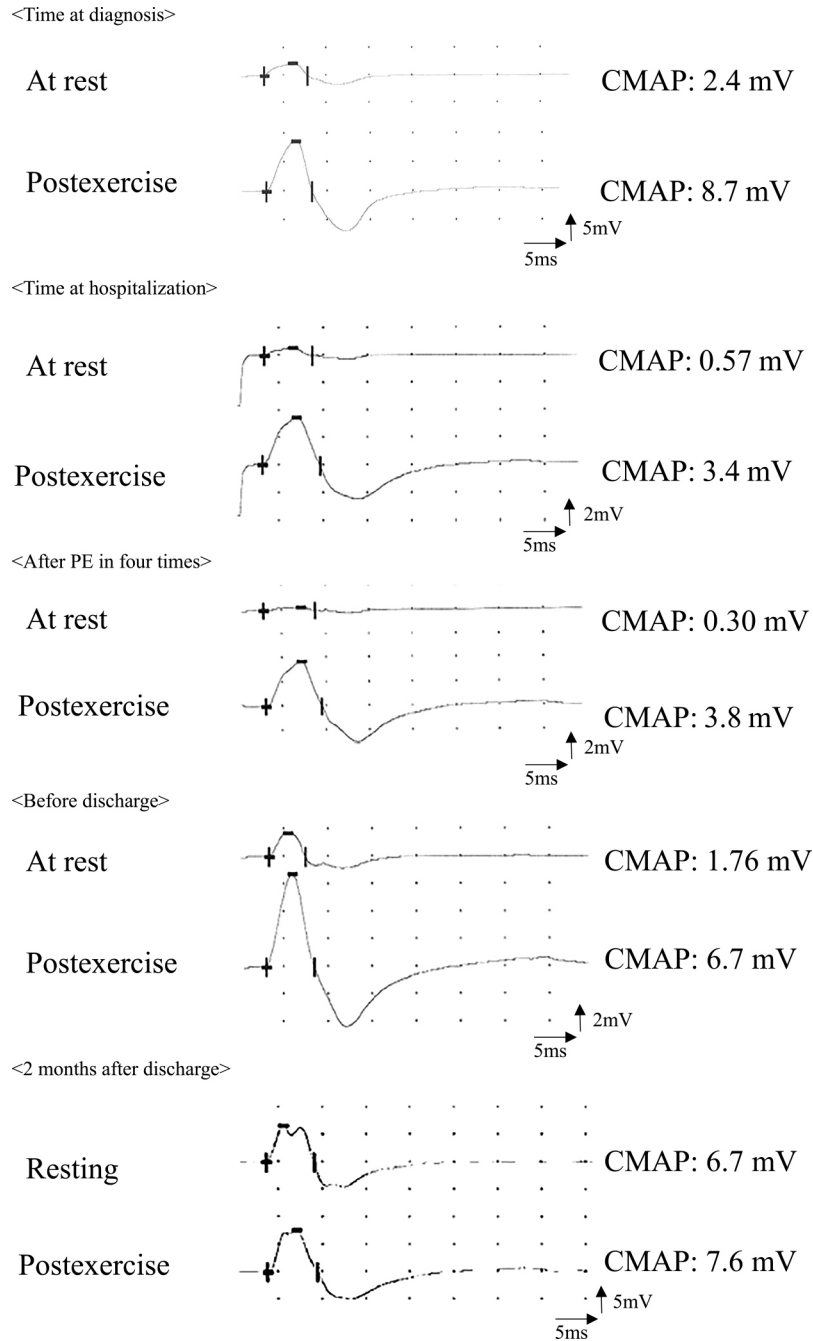


Fig. 2 Time course of nerve conduction studies in Abductor Digiti Minimi (ADM).

The changes in compound muscle action potential (CMAP) in ADM are as follows: there was a decrease in CMAP at rest and postexercise facilitation at the time of admission and after four PEs; however, there was an improvement trend in CMAP at rest before discharge. The CMAP at rest significantly improved 2 months after discharge, and no postexercise facilitation was observed.

や低頻度反復刺激試験における減衰率は筋無力症状がほぼ改善した段階で正常に復しており、病状評価の一助となりうる可能性が示唆された。

現在までに急性心筋梗塞を契機に病勢が増悪したと考えられる LEMS の症例の報告はなく、また反復刺激試験が病勢を反映し、病状評価の一助となりうる可能性が示唆されたことから、本症例は LEMS の病態や電気生理学的意義を考える上

で重要な症例と考え報告した。

謝辞: P/Q 型 VGCC 抗体の測定に尽力頂いた長崎大学病院 本村政勝先生、吉村俊祐先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、第 109 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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。

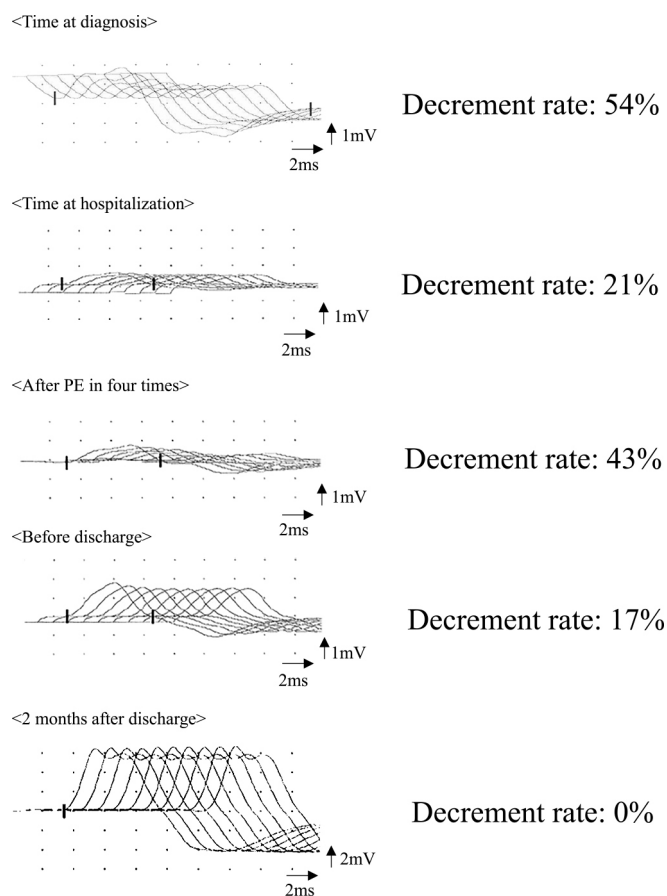


Fig. 3 Time course of repetitive stimulating nerve tests in Abductor Digiti Minimi (ADM).

There were changes in repetitive stimulation nerve tests in ADM. No clear relationship was observed between the decrement rate and myasthenic symptoms during hospitalization; however, the repetitive stimulation nerve test at 2 months after discharge showed improve.

文 献

- 1) 本村政勝, 福田 卓. Lambert-Eaton 筋無力症候群. *Brain Nerve* 2011;63:745-754.
- 2) Takamori M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:145-152.
- 3) O'Neill JH, Murray MN, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-596.
- 4) Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004;63:397-398.
- 5) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, et al. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open* 2022;4:e000291.
- 6) Lenon 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.
- 7) 本村政勝, 白石裕一, 福田 卓. Lambert-Eaton 筋無力症候群と呼吸不全. *呼吸* 2003;22:337-343.
- 8) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002;59:1085-1087.
- 9) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in patient with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci* 2019;65:41-45.
- 10) Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca^{2+} channel antagonist. *Jpn Heart J* 2003;44:139-144.
- 11) 石垣和慶, 塩尻俊明, 本村政勝ら. 呼吸不全にて死亡した Lambert-Eaton myasthenic syndrome の 1 例. *臨床雑誌内科* 2008;101-102:397-400.
- 12) Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *Neurology* 1996;46:1143-1145.
- 13) Gracey DR, Southorn PA. Respiratory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Chest* 1987;91:716-718.
- 14) Imai S, Mitsuboshi S, Hori S, et al. Increased risk of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitor. *Eur J Cancer* 2023;180:1-3.

- 15) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 東京:南江堂;2022. p. 187-188.
- 16) 岩波正興, 小鷹昌明, 中村利生ら. 傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群を呈した抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性の原発性肺重複癌の 1 例. *Brain Nerve* 2009;61:1083-1087.
- 17) 長山成美, 小池文彦, 酒井徹雄ら. 亜急性小脳変性症, Lambert-Eaton 筋無力様症候群および脳幹脳炎を合併した抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性肺小細胞癌の 1 例. *Brain Nerve* 2008;60:1470-1474.

Abstract

A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with exacerbation of respiratory failure triggered by acute myocardial infarction

Tomohiro Uemura, M.D.¹⁾²⁾, Jun Sawada, M.D., Ph.D.²⁾, Ikkei Ohashi, M.D.¹⁾, Bungo Hirose, M.D.¹⁾³⁾ and Rika Yamauchi, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Asahikawa Medical University Hospital

²⁾ Department of Neurology, Sunagawa City Medical Center

³⁾ Department of Neurology, National Hakone Hospital

The patient, a 58-year-old man, experienced weakness of the proximal muscles in both lower extremities, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell carcinoma of unknown primary origin were diagnosed. He received symptomatic treatment for myasthenia and radiochemotherapy for small cell carcinoma; once this regimen, the myasthenic symptoms improved. However, acute myocardial infarction occurred, after which type II respiratory failure developed, and the patient required ventilator management with tracheal intubation. Acute-phase treatment, such as plasma exchange, intravenous immune globulin therapy, and methylprednisolone pulse therapy, and intensification of symptomatic treatment allowed for extubation, and eventually the patient was able to walk independently. According to electrophysiological examination, compound muscle action potentials were larger at discharge than at the time of exacerbation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:363-368)

Key words: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, acute myocardial infarction, type II respiratory failure, methylprednisolone pulse therapy, repetitive nerve stimulation