

肺扁平上皮癌に合併した抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性の Lambert-Eaton 症候群の 1 例

片田 栄一^{1)*} 中村 友彦²⁾ 渡邊 宏久²⁾
松川 則之³⁾ 小鹿 幸生³⁾ 祖父江 元²⁾

要旨：症例は 64 歳，男性である。61 歳時に肺癌のために右上葉を切除した（病理組織診断は中分化型扁平上皮癌）。その約 1 年後に縦隔リンパ節転移をみとめ，5-FU の内服を開始した。8 カ月後に左前頭部に脳転移巣がみられたが放射線治療により縮小した。5-FU 内服開始 1 年後に易疲労感，口渴，歩行障害が出現し，下肢近位筋に優位な筋力低下，深部反射の消失，自律神経症状などの神経症状，反復刺激試験異常と抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性から Lambert-Eaton 症候群と診断した。3,4-ジアミノピリジンにより下肢筋力と歩行は著明に改善した。

（臨床神経 2010;50:17-19）

Key words：Lambert-Eaton 症候群，肺癌，肺扁平上皮癌，抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体，3,4-ジアミノピリジン

はじめに

Lambert-Eaton 症候群 (LEMS) は傍腫瘍症候群の一つであり，肺小細胞癌が高頻度に合併する¹⁾。今回，われわれは肺扁平上皮癌に合併した LEMS 症例を経験したが，比較的少なく^{2)~6)}，検索したかぎりでは本邦においては，抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体陽性の肺扁平上皮癌にともなった LEMS の報告例はない。

症 例

症例：64 歳，男性

主訴：易疲労感，口渴，歩行障害

既往歴：腰部椎間板ヘルニア。

生活歴：飲酒；ウイスキーボトル 100ml/日，タバコは 50 本/日。

現病歴：2000 年 11 月に健康診断の胸部単純レントゲン写真で右上肺野に腫瘍性陰影を指摘され (Fig. 1a)，同月に右上葉切除術を受けた。肺病理組織像で中分化型扁平上皮癌と診断された (Fig. 1b)。2001 年 10 月に縦隔リンパ節転移 (病理組織診断で肺扁平上皮癌によるリンパ節転移) がみとめられ，5-FU の内服が開始された。2002 年 6 月に右上下肢のけいれ

ん発作が出現し，左前頭部の転移性脳腫瘍がみとめられたが，放射線治療で縮小した。2002 年 10 月から徐々に易疲労感，口渴が出現し 5-FU の副作用がうたがわれ，同年 11 月に中止されたが改善せず，2003 年 3 月にふたたび投与開始された。しかし，しだいに歩行障害が出現し，5 月に当科受診となった。

入院時現症：身長 165cm，体重 70kg，体温 36.3℃，脈拍 64 回/分・整。血圧 122/62mmHg。結膜は異常なく，胸腹部には手術痕を除き異常をみとめなかった。

神経学的診察では運動系で，筋力が両上肢で軽度低下し，握力は右 18kg，左 18kg であった。両下肢では近位筋優位に著明に低下し (徒手筋力検査では，腸腰筋：右 3/左 3，大腿四頭筋 4-/4-，大腿屈筋 4-/4-，前脛骨筋 4/4+，腓腹筋 5/5)，起立保持は可能だが，独歩は不可能であった (QMGscore⁷⁾ で 9 点)。深部反射は四肢で消失し，口渴・便秘・陰萎などの自律神経症状をみとめた。

検査所見：血算・血液生化学，腫瘍マーカー (SCC，NSE，ProGRP，CEA，シフラ) は正常範囲であった。抗アセチルコリン受容体抗体は陰性，抗 P/Q 型 VGCC 抗体は 1,321.2pmol/L と陽性であった。N 型抗体は測定していない。入院時の胸部単純レントゲン写真では術後の所見はあるが，とくに腫瘍性病変はみとめなかった。末梢神経伝導検査所見では上下肢の運動・感覚伝導速度は正常だが，安静時の右腓骨神経の反復刺激試験において，3Hz の低頻度刺激で initial CMAP の振幅

*Corresponding author: 名古屋市立西部医療センター城北病院神経内科 [〒462-0033 名古屋市北区金田町 2 丁目 15 番地]

¹⁾名古屋市立西部医療センター城北病院神経内科

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

³⁾名古屋市立大学大学院医学研究科神経病態学

(受付日：2008 年 12 月 5 日)

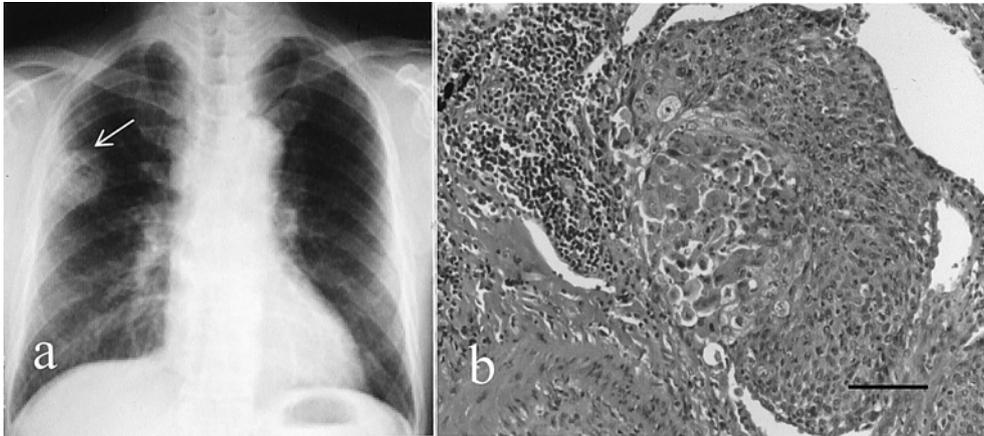


Fig. 1 Chest radiograph obtained in November 2000 showing a tumor shadow (arrow) on the right upper lung field (a). The postoperative histological diagnosis showed moderately differentiated pulmonary squamous cell carcinoma with keratinization and necrosis. (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (b). Scale bar, $100 \mu\text{m}$

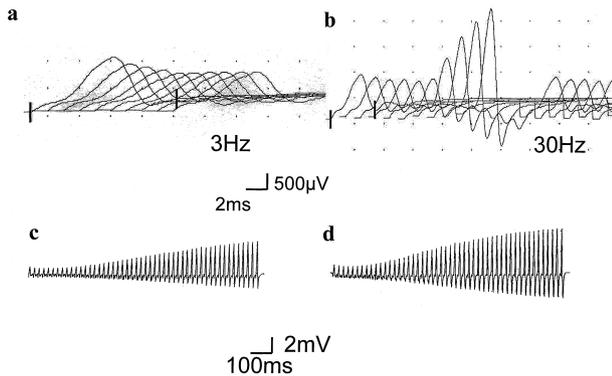


Fig. 2 Recording of the compound muscle action potential (CMAP) from the extensor digitorum brevis (EDB) by the supramaximal repetitive stimulation of the right peroneal nerve at different rates (3Hz; (a) and 30Hz; (b)). Note the small amplitude of the first CMAP at each recording, and the decremental response of CMAP amplitude during low rate stimulation (3Hz) (a). The maximum CMAP amplitude decrement to the first response is 29%. Recording of the CMAP from the EDB by the supramaximal repetitive stimulation of the right peroneal nerve during high rate stimulation (50Hz) before (c) and after (d) the treatment of 3,4-diaminopyridine (30mg/day). No significant change of the increment of CMAP amplitude is seen.

は 1.01mV と低下し、29%の減衰をみとめた (Fig. 2a)。30と50Hzの高頻度刺激では waxing をみとめた (Fig. 2b)。

入院後経過：3,4-ジアミノピリジンの使用に際し、名古屋大学医学部倫理委員会で承認後、患者本人・家族の同意をえて、1日量30mg、1日3回の内服投与から開始した。投与開始した翌日より筋力が改善し、独歩が可能となった (QMGscore 5点)。陰萎はやや改善したが、口渇は改善しなかった。投与後14日目の反復刺激試験 (50Hz) では CMAP の振幅の漸増

に有意な変化はみとめられなかった (Fig. 2c, d)。

考 察

本症例は下肢近位筋に優位な四肢の筋力低下、深部反射消失、自律神経症状に加え、反復刺激試験で振幅の減衰と waxing をみとめ、抗 P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であったことから LEMS と診断した。通常、LEMS は腫瘍に先行することが多いが、本症例では肺癌術後、5-FU の化学療法の経過中に脳への転移を生じ、その放射線治療後に LEMS を発症し、その経過が約2年と比較的長いことが特徴であった。また、治療に3,4-ジアミノピリジンを投与したが、LEMS 臨床症状の改善度は既報告の平均 QMG scorer 変化が約2点であること⁸⁾から評価すると、本症例では9点から5点と改善し、3,4-ジアミノピリジンは有効であった。

これまでに LEMS の患者血清中には L 型、N 型、P/Q 型などの VGCC に対する自己抗体の存在が報告されている⁹⁾。一方、Pinto らは P/Q 型をふくむ4種類の VGCC を培養細胞に発現させ、LEMS 患者 IgG を加え Ca^{2+} 流入実験をおこない、P/Q 型の細胞のみ LEMS 患者 IgG で Ca^{2+} 流入が抑制されたことを示した¹⁰⁾。したがって、P/Q 型 VGCC 抗体は LEMS に特異的で、その診断に有用であると考えられたが、この抗体の疾患特異性に関しては異論があり最終的な問題は解決されていない。現在、肺小細胞癌に合併した LEMS の発症機序としては肺小細胞癌に発現している P/Q 型 VGCC に対する免疫反応で生じた自己抗体が神経終末の P/Q 型 VGCC 量を減少させ LEMS 症状を発現させると推定されている¹⁾。これに対し、近年、Martin-Moutot らは肺扁平上皮癌にともなう LEMS の3症例に対し、P/Q 型および N 型の VGCC 抗体を測定し、2症例では経過中 P/Q 型は終始陰性で N 型 VGCC 抗体のみ陽性を呈し、もう1症例では最初に P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であり、経過中その抗体価は減少するとともに N

型 VGCC 抗体価が高値を示し、N 型 VGCC 抗体が腫瘍の進展および LEMS による神経症状との相関を反映していたと報告している⁶⁾。本症例では抗 N 型 VGCC 抗体は測定していないが、その関与は否定できないが、腫瘍の進展に続く LEMS 発症時期に抗 P/Q 型 VGCC 抗体が高値であった。その示すことは肺扁平上皮癌の進展にともない発現された P/Q 型 VGCC に対する自己抗体が LEMS による神経症状に関与する可能性があるとして推測された。

謝辞：抗 P/Q 型 VGCC 抗体を測定していただいた長崎大学医学部第一内科本村政勝先生に深謝致します。

文 献

- 1) 本村政勝. I. 障害部位・病態による臨床病型. 3. 神経筋接合部の障害. 日内会誌 2008;97:1778-1783.
- 2) Lambert EH, Kane C, Rowland LP, et al. Symposium on muscle disease. Arch Phys Med Rehabil 1965;46:146-159.
- 3) Henson RA, Russell DS, Wilkinson M. Carcinomatous neuropathy and myopathy: a clinical and pathological study. Brain 1954;77:82-121.
- 4) Pelosi G, Perilli V, Sollazzi L, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a clinical contribution. Acta Anaesth Belg 1991;42:41-44.
- 5) Tchouhadjian C, Barlesi F, Doddoli C, et al. Difficultés autour d'un syndrome de Lambert-Eaton. Rev Mal Respir 2004;21:1167-1170.
- 6) Martin-Moutot N, De Haro L, Seagar M. Distinct evolution of calcium channel antibody types in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neuroimmunol 2008;197:47-53.
- 7) Wolfe GI, Herbelin L, Nations RSP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999;52:1487-1489.
- 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) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群とスローチャンネル症候群. 神経進歩 2003;47:291-303.
- 10) Pinto A, Iwasa K, Newland C, et al. The action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulin G on cloned human voltage-gated calcium channels. Muscle Nerve 2002;25:715-724.

Abstract

Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with pulmonary squamous cell carcinoma and circulating anti-P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody

Eiichi Katada, M.D.¹⁾, Tomohiko Nakamura, M.D.²⁾, Hirohisa Watanabe, M.D.²⁾,
Noriyuki Matsukawa, M.D.³⁾, Kosei Ojika, M.D.³⁾ and Gen Sobue, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya City West Medical Center Johoku Municipal Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Science

We report a 64-year-old man diagnosed with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) associated with pulmonary squamous cell carcinoma. Circulating anti-P/Q-type voltage-gated calcium channel (VGCC) antibody was detected, and the patient was treated with 3,4-diaminopyridine. At age 61, chest radiograph revealed a tumor shadow in the right upper lung field. This was surgically removed, and a histological diagnosis of moderately differentiated pulmonary squamous cell carcinoma was obtained. After about 1 year, mediastinal metastasis was detected and 5-FU was administered. Eight months later, metastasis was noted in the left frontal hemisphere, and radiosurgical therapy was performed. The brain tumor gradually shrank, but generalized fatigue, thirst, and gait disturbance developed after 4 months. A diagnosis of LEMS was made on the basis of neurological findings including proximal muscle weakness and absent tendon reflexes; autonomic symptoms (thirst, constipation, and impotence); characteristic electromyographic findings; and circulating anti-P/Q-type VGCC antibody. He has been treated with 3,4-diaminopyridine at a dose of 30 mg/day, resulting in marked improvement in symptoms but little change in electromyographic findings. The present case is very rare and suggests that anti-P/Q-type VGCC antibody may be involved in the mechanism of LEMS associated with pulmonary squamous cell carcinoma.

(Clin Neurol 2010;50:17-19)

Key words: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, lung cancer, pulmonary squamous cell carcinoma, anti-P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody, 3,4-diaminopyridine