肺癌切除後筋症状の著しい改善をみたEaton-Lambert症候群の1例

東京慈恵会医科大学第二内科 *第二解剖学教室

島田 貴*◇ 城市貴史 村井誠二 宮島真之 下条貞友 宮原 正

概要 61才、男性、下肢から始まる四肢脱力で発症したEaton-Lambert症候群で小細胞性肺癌を合併していた。肺腫瘍摘出後、下肢の筋力低下の著明な改善、筋電図上漸増現象の消失、DNA test、抗核抗体の陰性化が認められた。また、腫瘍の免疫組織学的検索にて、antidiuretic hormoneおよび神経細胞に存在するneuron specific enolase (NSE)に対する抗体に染色される細胞が見出された。文献上NSEは燕麦細胞癌に特異性が高いといわれている。燕麦細胞癌の出現に伴い癌細胞に対する免疫学的反応が起こると同時に、神経組織に対する免疫反応が惹起され筋無力症状が発現したと考えられる。DNA test、抗核抗体の陰性化はこの説を支持するものである。

〔日内会誌 76:707~712, 1987〕

緒 言

Eaton-Lambert症候群は、中・高年の男性に多く発症する筋無力症状を主とする疾患で、悪性腫瘍を合併することが多く、筋電図上特徴的な所見を呈する。また、ADH分泌異常症候群¹⁾²⁾、甲状腺機能亢進症³⁾⁴⁾のような内分泌異常、重症筋無力症と橋本病⁵⁾、Sjogren症候群⁶⁾のような自己免疫疾患、その他亜急性小脳変性症⁷⁾⁸⁾などの合併が知られている。今回我々は原発巣である肺腫瘍摘出後、臨床上、筋無力症状の著明な改善、筋電図所見の軽快、免疫学的には抗核抗体の陰性化をみた症例を経験した。さらに肺腫瘍の免疫組織化学による内分泌的検索も行なったので報告する。

症 例

患者： 61才、男性、会社員。

主訴： 四肢脱力。

既往歴： 7才、左下腿裂傷(24針縫合)、20才、第1腰椎骨折、54才、胆石手術(輸血1単位)。

嗜好品： 煙草を15才より40本/日。

現病歴： 昭和58年5月頃より下肢脱力感、歩

行困難出現、8月初旬、下肢脱力症状増悪し、階段の昇降、トイレでの立ち上がりが困難となり、上肢の脱力も同時に出現した。その後症状は一時やや軽快した。昭和58年8月当科初診、8月22日精査のため入院となった。初診より入院までに症状の日内変動、眼瞼下垂はみられなかった。

入院時現症： 身長164cm、体重61.3kg、脈拍80/分、整、血圧140/80mmHg、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染を認めない。リンパ節は触知せず、胸部所見に異常を認めず。腹部では肝を2横指触知、下肢に浮腫なし。神経学的には、意識清明、知能正常、精神状態に異常はなかった。脳神経系では、瞳孔不同を認め、右3.5mm、左3.0mmであった。対光反射、輻輳は正常、眼瞼下垂は認めなかった。運動系では、握力は左右共20kg、徒手筋力テストで、下肢において近位筋優位の軽度の低下を認め、Gowers徴候陽性であった。筋萎縮は認めず、知覚系には異常はなかった。深部反射は、上肢では異常を認めなかったが、下肢では消失していた。小脳徴候は認めなかった。

〔昭和61年2月27日受稿〕本稿の要旨は第88回日本神経学会関東地方会(昭和59年2月25日)において発表した。A case of Eaton-Lambert syndrome with a clinical recovery following surgical removal of tumor Takaki SHIMADA*, Takashi JOICHI, Seizo MURAI, Masayuki MIYAJIMA, Sadatomo SHIMOJO and Tadashi MIYAHARA, The Second Department of Medicine, and *the Second Department of Anatomy, Jikei University School of Medicine, Tokyo

表1. 入院時検査所見

CBC		Pi	3.2 mg/dl	抗Sm	(-)
WBC	5800 /mm ³	Mg	2.1 mg/dl	抗平滑筋	(-)
RBC	457×10 ⁴ /mm ³	ALD	5.3 BU/ml	抗ミトコンドリア	(-)
Hb	15.0 g/dl	TP	7.0 g/dl	抗横紋筋	(-)
Ht	44.4 %	Alb	65.3 %	IgG	1260 mg/dl
Plate.	16.9×10 ⁴ /mm ³	α_1	4.3 %	IgA	277 mg/dl
Chemistry		α_2	8.6 %	IgM	132 mg/dl
GOT	18 mU/ml	β	8.1 %	C ₃	94 mg/dl
GPT	8 mU/ml	γ	13.4 %	C ₄	61.5 mg/dl
LDH	226 mU/ml	Serology		CH ₅₀	40 U/ml
T.Bi	0.8 mg/dl	Rose	(-)	ESR	1' 6
ALP	1.4 BLU/l	RA	(-)		2' 18
CPK	83 mU/ml	CRP	(-)	Ferritin	120 ng/dl
AMY	67 U	LE test	(-)	AFP	5.5 ng/dl
BUN	13 mg/dl	DNA test	(+)	CEA	2.5 ng/dl
Cr.	0.6 mg/dl	ANF	1+	Vit B ₁	12.9 μ g/dl
UA	5.3 mg/dl	Diffuse Shaggy Pattern		Vit B ₂	7.0 μ g/dl
TC	201 mg/dl	Thyroid test	(-)	Vit B ₁₂	460 pg/dl
Cl	102.8 mEq/l	Microsome test	(-)	Urinalysis	: WNL
Na	141.2 mEq/l	LE細胞	(-)	Thyroid function	: WNL
K	4.2 mEq/l	抗ENA	(-)	75g OGTT	: WNL
Ca	4.5 mEq/l	抗RNP	(-)	Viral titer	: WNL
				CSF	: WNL

入院時検査成績： 入院時検査所見では、表1に示すように、血清学的DNA test陽性、抗核抗体陽性で、diffuse shaggy patternを示した。心電図正常。胸部X線像上右下肺野に結節陰影を認めた。髄液所見、頭部CT、脳波に異常を認めなかった。筋電図： 末梢神経伝導速度は正常、針筋電図に異常を認めなかったが、誘発筋電図で3Hz、5Hzの低頻度反復刺激によりwaning現象、10Hzではwaning後、waxing現象、20Hz、30Hz、50Hzの高頻度反復刺激では、waxingを認め（図1）、post tetanic facilitationがみられた。上腕二頭筋、大腿四頭筋において、筋生検を行なったが、Gomori-Trichrome染色では、筋内膜、筋周膜および筋線維の構築は、比較的良好に保たれ、大小不同、grouping、細胞浸潤等を認めなかった（図2）。NADH染色では異常なく、ATPase染色でもtype I, type II fiberに異常を認めなかった。

入院後経過： 上記の如き神経学的所見、電気生理学的所見から、Eaton-Lambert症候群が疑われたので、胸部X線像上認められた右下肺野の結節陰影（図3）について精査を行なった。胸部断

図1. 筋電図所見

図2. 筋生検（Gomori-Trichrome染色、×400）。大小不同、grouping、細胞浸潤等は認められない。

層撮影では、右S10領域に卵円型の辺縁滑な結節陰影を認め、気管支造影では、B10分岐後、外部か

図 3. 胸部X線像。右下肺野に結節陰影を認める。

図 4. 気管支造影像。B₁₀分岐後圧排所見を認める。

らの圧排所見（図 4）がみられ、気管支鏡検査からも同様の所見を得た。喀痰細胞診、気管支鏡での生検、擦過細胞診では悪性細胞は検出されなかった。⁶⁷Ga-citrateによる肺シンチスキャンにても、異常集積は認められなかった。胸部CT像では、右下肺野に腫瘤状病変、軽度のenhancementを認めた。以上のように、確定診断はくたせなかったが、胸部X線像上、結節陰影の急速な増大を認めたため、悪性腫瘍を強く疑い、右中・下葉切除術が施行され、第 3 群リンパ節郭清まで行なわれた結果、肉眼的にも組織学的にもリンパ節転移を示し

図 5. 肺腫瘍組織所見（HE染色, ×400）。Small cell anaplastic carcinoma (oat cell type)

ており、手術は相対的非治癒切除であった。組織学的にはsmall cell anaplastic carcinoma (oat cell type)であった（図 5）。術後、vincristine, cyclophosphamide, VP-16による化学療法を施行した。なお、手術前、カルシウム製剤投与により、筋脱力は一時的に軽快したが、その後は、増悪、軽快を繰り返し、手術直前には、握力は14~15kgまで低下、下肢ではGowers徴候陽性を示した。しかし、術後2週間より下肢脱力は著明に改善し、Gowers徴候は陰性化し駆逐ができるまでになった。術後2週間目の筋電図所見は入院時と比較し大きな変化はなかったが、術後4カ月目に握力は両側とも27kgまで回復し、筋電図所見で上腕二頭筋のwaxing現象は消失した。しかし、大腿四頭筋ではwaxing現象は依然として存在していた。また、血清学的には、入院時陽性であったDNA test・抗核抗体は陰性化した。Eaton-Lambert症候群に合併する内分泌的異常としてADH分泌異常を示す症例が多い。本症例は臨床上明らかなADH分泌異常症候群を示さなかったが、肺癌組織を免疫組織化学的に検討したところ、ADHに対する抗体で染色される細胞が散見された（図 6）。ACTHに対する抗体、S-100蛋白に対する抗体では染色されなかった。neuron-specific enolaseに対する抗体染色では、肺癌組織がびまん性に染まり、その中で一部濃染される部分が認められた（図 7）。

考 察

1953年、Andersonら⁹⁾によって悪性腫瘍、ことに

図6. 肺腫瘍組織免疫組織化学(ABC法, $\times 320$). 肺腫瘍組織内にanti ADHに染色される細胞が散見された(◄).

図7. 肺腫瘍組織免疫組織化学(ABC法, $\times 320$). 肺腫瘍組織はanti NSEにびまん性に染色され, その中に濃染する細胞(►), 染色性のない細胞(↑)が認められた.

肺癌患者の一部が筋無力症に類似した症状を示すことが注目され, 1956年Lambertら¹⁰⁾によってさらに詳細な検索が行なわれ現在ではEaton-Lambert症候群と呼ばれている. 本邦でも各種疾患ともなって易疲労性を示す病態はmyasthenic syndromeまたはEaton-Lambert症候群として報告されている. Eaton-Lambert症候群の臨床像の特徴として, Lambertら¹¹⁾は四肢の近位筋の脱力と易疲労性, 特に腰と大腿の症状が強いこと, 複視, 眼筋麻痺, 眼瞼下垂などの眼症状, 嚥下障害, 言語障害, 顔面筋症状はまれであっても軽度か一過性であり, 腱反射の低下, 消失が多いことを強調している.

本症例は, 下肢から始まる四肢脱力で発症し臨床所見および電気生理学的検査によりEaton-Lambert症候群と診断された. 入院時, 胸部X線像上, 結節陰影を認めており, 肺癌が最も疑われ手術所見で組織学的にこれを確認した. 本邦報告例の検討では, Eaton-Lambert症候群47例中, 悪性腫瘍の合併は41例(87%)で, 肺癌が35例と最も多い¹²⁾. なかでもundifferentiated carcinoma (small cell carcinoma)およびoat cell carcinomaが28例を占めている. 本例の組織所見もsmall cell anaplastic carcinoma (oat cell type)であった.

腫瘍の存在と臨床所見との関連についてNorrisら¹³⁾は放射線治療により胸部X線像上, 腫瘤陰影消失に伴い臨床症状, 筋電図所見も改善した例を, 中里ら¹⁴⁾は肺腫瘍摘出後に臨床症状の改善をみた例を報告している. 一方, Lambertら¹⁵⁾は放射線療法, 化学療法を行なった11例中3例に自覚症状の改善を認めたが, うち1例は筋電図に改善をみなかったとしている. また竹中ら¹⁶⁾の例では放射線療法により胸部X線像, 肺シンチグラフィー上, 著しい改善をみたが臨床症状, 筋電図所見ともに殆ど変化を認めなかったとしている. 本症例では肺腫瘍摘出後臨床症状の著しい改善を認め, 術後4カ月目の筋電図所見では下肢に大きな変化はなかったが, 上肢ではwaxingの消失所見を得た. Eaton-Lambert症候群をひきおこすとされる小細胞性未分化癌は早期に転移する点, および本症例の手術所見が相対的非治癒切除である点を考慮すると, 下肢筋電図に十分な改善をみなかったことは癌細胞が体内に依然として潜在し, 何らかのhumoral factorとしての影響を及ぼしている可能性がある.

本症例についての他の特徴として, 1) 癌組織を免疫組織学的に検討したところ, neuron-specific enolaseおよびADHに対する抗体に染まる細胞が存在したこと, 2) 明らかな自己免疫性疾患を合併しなかったが, 血清学的にDNA test陽性, 抗核抗体陽性を呈し, しかも術後陰性化したことの2点があげられる.

Enolaseは解糖系の酵素で, α , β , γ の3種のサ

ブユニットがあり、それらの二量体として存在する。この中で $\gamma\gamma$ 型, $\alpha\gamma$ 型は neuron-specific enolase (NSE) と呼ばれ、神経組織の中でも主に神経細胞に存在する神経特異蛋白の一つとされている。燕麦細胞癌はneural crest由来の細胞から発生すると考えられており、血清中のNSEレベルは肺癌の拡がり、および治療反応性の指標となることが報告されている¹⁷⁾。今回肺癌組織がNSEで染色されたこと、燕麦細胞癌にて血中NSEが上昇すること、NSEが神経細胞のマーカーとされていることを考え合わせると、燕麦細胞癌が神経組織と何等かの関連性をもっていることが強く示唆される。本症例の場合燕麦細胞癌の出現に伴い、癌細胞に対する免疫学的反応が起こると同時に神経組織に対する何らかの交叉免疫反応を惹起し、その結果、筋無力症症状が発現したという機序が考えられる。術前早期よりDNA test, 抗核抗体が陽性で、原発巣の摘除により臨床症状が改善するとともに免疫応答の消滅化が引き起こされ、DNA test・抗核抗体ともに陰性となった事実は、これを支持するものである。

Eaton-Lambert症候群の本態については、未だ明らかにされていないが、Kennedy¹⁸⁾によるbioassay法を用いた腫瘍組織内のクラーレ様物質の証明、中里¹⁴⁾による肺癌組織電頭上の神経分泌様顆粒の存在、Ishikawa¹⁹⁾による肺癌組織抽出物による神経・筋伝導障害発生の電気生理学的観察、亜急性小脳変性症との合併、ADH・ACTH分泌異常との合併などを考えあわせると、腫瘍による何らかの代謝性ないし中毒性因子がEaton-Lambert症候群発症に関与していることも推定される。

Eaton-Lambert症候群の発症因子として上述のように、代謝性ないし中毒性因子が推察される一方、近年、自己免疫説が報告されているが²⁰⁾、本症例は、自己免疫機序を考える上で極めて示唆する点の多い症例と考え、報告した。

謝辞 anti-ADH antibody, anti-NSE antibody, anti-S-100蛋白anti-bodyを提供していただいた東京慈恵会医科大学第二解剖学教室 石川 博教授、白沢信行先生に深謝

いたします。

文 献

- 1) Halpike JF and Morgan HJA: Dilutional hyponatraemia and myasthenic syndrome in a patient with bronchial carcinoma. Brit Med J 2: 1573, 1966.
- 2) Kennedy WR and Jimenez-Pabon E: The myasthenic syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. Neurology 18: 757, 1968.
- 3) 遠山 博, 他: Lambert-Eaton症候群の1例について. 胸部外科 26: 427, 1973.
- 4) 森 正孝, 他: Eaton-Lambert型と通常筋無力症の混在を認めた甲状腺機能亢進症の1例. 臨床神経 15: 834, 1975.
- 5) 後藤幾生, 他: II重症筋無力症にEaton-Lambert症候群とlymphocytic thyroiditisを合併した1例. 厚生省特定疾患・重症筋無力症調査研究班, 昭和50年度研究報告書, 1976, p215.
- 6) 田中政幸, 他: Eaton-Lambert症候群を伴ったSjögren syndromeの1例. 神経内科 17: 244, 1982.
- 7) Satoyoshi E, et al: Subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome with bronchogenic carcinoma. Neurology 23: 764, 1973.
- 8) 高橋和郎, 他: Eaton-Lambert症候群, 亜急性小脳変性症を伴った肺癌の1剖検例. 臨床神経 15: 415, 1975.
- 9) Anderson HJ, et al: Bronchial neoplasm with myasthenia. Lancet 265: 1291, 1953.
- 10) Lambert EH, et al: Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. Amer J Physiol 187: 612, 1956.
- 11) Lambert EH, et al: Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm. Neurophysiologic studies. In Myasthenia Gravis edited by viets HR, Thomas, Springfield, Illinois, 1961, p362.
- 12) 尾崎 勇, 他: Eaton-Lambert症候群. 神経内科 20: 95, 1984.
- 13) Norris FH Jr, et al: Tumor size and Lambert-Eaton syndrome, In the Remote Effect of Cancer on the Nervous System, edited by Brain L, Norris FH Jr, Grune & Stratton, New York & London, 1965, p81.
- 14) 中里 厚, 他: 肺癌手術により軽快したEaton-Lambert症候群の1例. 臨床神経 17: 648, 1977.
- 15) Lambert EH and Rook ED: Myasthenic state and lung cancer, in the remote effect of cancer

- on the nervous system, edited by Brain L, Norris FH Jr, Grune & Stratton, New York, London 1965, p67.
- 16) 竹中正純, 他: ADH, ACTH産生肺癌を合併した Eaton-Lambert症候群の1例. 臨床神経学 20: 801, 1980.
- 17) Carney DN, et al: Serum neuron-specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. Lancer 1: 583, 1982.
- 18) Kennedy JH, et al: Carcinomatous neuroendocrinopathy associated with cancer of the lung. J Thoracic Cardiovasc Surg 57: 276, 1969.
- 19) Ishikawa K, et al: A neuromuscular transmission block produced by a cancer tissue extract derived from a patient with the myasthenic syndrome. Neurology 27: 140, 1977.
- 20) Dau PC and Denys EH: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. Ann Neurol 11: 570, 1982.
-