

## 亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群を 合併した肺癌の一臨床例

川崎医科大学 神経内科

安田 雄, 野村 信丞  
守本 研二, 寺尾 章

川崎医科大学 呼吸器内科

小林 武彦

(昭和54年3月28日受付)

### A Clinical Case of Bronchogenic Carcinoma Associated with Subacute Cerebellar Degeneration and Eaton-Lambert Syndrome

Takeshi Yasuda, Nobuzugu Nomura

Kenji Morimoto and Akira Terao

Division of Neurology, Department of Internal Medicine,  
Kawasaki Medical School

Takehiko Kobayashi

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,  
Kawasaki Medical School

(Accepted on March 28, 1979)

悪性腫瘍がその転移や直接侵襲ではなくて神経学的障害を起こすことは、古くから知られていた。このことは、癌の“remote effect”と呼ばれている。

54歳の男性が、歩行障害と構音障害を主訴に入院した。胸部 X線写真で右肺門部に小腫瘍陰影を認め、喀痰細胞診で小細胞性未分化肺癌と診断された。CT スキャンを含めた神経学的検査及び臨床経過より小脳障害は、肺癌による亜急性小脳変性症と考えられる。また筋電図上に Eaton-Lambert 症候群が認められた。

この様に肺癌に亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群の両者が合併する症例は稀である。

The neurologic disorders with neoplasms in the absence of metastasis and infiltration have long been recognized. This phenomenon is known as a “remote effect”.

A 54-year-old man was admitted with the chief complaints of gait disturbance and dysarthria. X-rays of the chest revealed a small mass in the right hilar

region and sputum cytology proved histologically to be a small anaplastic cell carcinoma. Judging from neurological examinations including CT scan and the clinical course, the signs of cerebellar dysfunction must be attributed to the subacute cerebellar degeneration with bronchogenic carcinoma. In this case, Eaton-Lambert syndrome was also noted electromyographically.

The case reported here presented a rare combination of subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome associated with bronchogenic carcinoma.

### はじめに

悪性腫瘍の中には時に、神経系に転移や直接の侵襲がなくても、様々な神経、筋障害を呈する場合があります、これは悪性腫瘍のいわゆる“remote effect”による neuromyopathy と考えられている<sup>1)</sup>。この中では、悪性腫瘍に伴う亜急性小脳変性症は比較的稀であり、肺癌に伴う頻度が高いと言われている<sup>2)</sup>。

一方小細胞性未分化肺癌等においては、時に重症筋無力症様の易疲労性が認められ、Eaton-Lambert 症候群、あるいは Myasthenic syndrome と呼ばれて、これは神経筋接合部の障害と考えられている<sup>3)</sup>。

我々は最近、小細胞性未分化肺癌に亜急性小脳変性症ならびに Eaton-Lambert 症候群を合併した稀な症例を経験したのでここに報告する。

### 症 例

患者：北○光○，54歳，男性，会社員，A 61018.

主訴：歩行障害，言語障害.

家族歴，既往歴：特記すべきものなし.

現病歴：昭和53年6月上旬より両下肢の脱力感が出現し，6月下旬より歩行時平衡がとりにくく左方よろける，あるいは左足が前に出にくいなどの歩行障害が出現，7月上旬より言語障害も出現した．7月14日に川崎医科大学附属病院神経内科へ入院した.

入院時所見：栄養状態はやや不良．その他一般内科的には特に異常は認めなかった．神経

学的検査では，意識は清明，失見当識，記憶障害もない．言葉は緩慢かつ不明瞭で，小脳性言語障害を認めた．協調運動障害は上肢より下肢に強く，かつやや左に強い．筋力，知覚には異常を認めなかった．腱反射は上肢でやや低下ぎみ，下肢は正常．病的反射は認めず，歩行は両足を開く，wide base で失調性歩行を示した.

検査所見：末梢血液，血清生化学，尿，糞便には異常を認めない．CRP 陰性，赤沈 2mm/h. 血液ワッセルマン反応陰性.

胸部 X 線により右肺門部に腫瘍陰影を認めた (Fig. 1). 喀痰細胞診で小細胞性未分化肺癌と

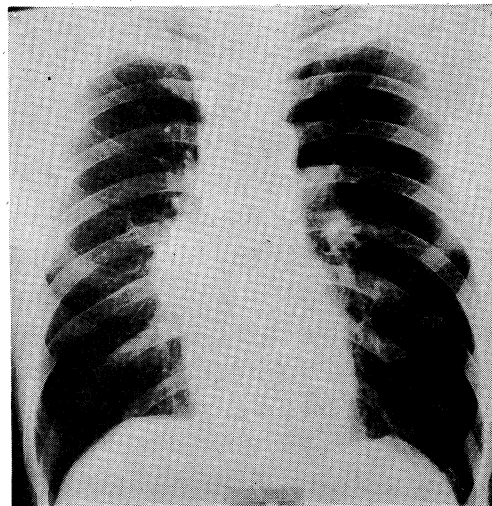


Fig. 1. Radiograph of the chest on admission, showing a small mass in the right hilar region.

診断された．髄液検査は圧正常，細胞数 40/3/mm<sup>3</sup>，(単球 100%)，クロール 124 mEq/l, Nonne-Apelt 反応陰性，Pandy 反応陰性．脳波，脳シンチ，CT スキャンはいずれも異常な

し。末梢神経伝導速度では、運動神経伝導速度は右尺骨神経 54.2 m/sec (55.1-64.2), 左脛骨神経 57.4 m/sec (44.8-53.8)。感覚神経伝導速度は右正中神経・手首-肘 63.7 m/sec (62.0-72.4), 手指-手首 51.7 m/sec (39.8-51.0)。左後脛骨神経・趾-足首 37.2m/sec(35.7-44.7)。以上いずれも大きな異常を認めなかった。

誘発筋電図 (Fig. 2) では、尺骨神経を 1, 3

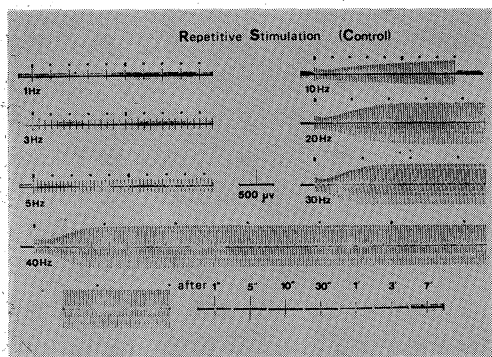


Fig. 2. Evoked potentials obtained from abductor digiti minimi following repetitive stimulation of the ulnar nerve. In record amplitude of potentials decreased at 1 Hz, 3 Hz and 5 Hz, but the amplitude increased at 10 Hz, 20 Hz, 30 Hz and 40 Hz. Post-tetanic facilitation was also noted.

5, 10, 30, 40 Hz の頻度で刺激したところ, 1, 3, 5 Hz の低頻度刺激では waxing を示し, 10, 20, 30, 40 Hz の高頻度刺激では waning 後著明な waxing を認めた。Post-tetanic facilitation では 30 秒後にはほとんど刺激前所見に復した。次に Fig. 3 のごとく edrophonium chloride 10 mg 静注中と静注 10 分後に検査してみたところ, ほとんどコントロールに比し変化は認めなかった。さらに Fig. 4 のごとく calcium gluconate 15 mg 静注 5 分後の検査では 40 Hz で waning がなく, すぐに waxing を示している点がコントロールと異なるが, waxing の程度や post-tetanic facilitation では著変を認めなかった。

入院後の経過 (Fig. 5) : 胸部 X 線写真上の腫瘤陰影によって肺癌を疑い, 喀痰細胞診で小細胞性未分化肺癌と診断され, 放射線療法と化

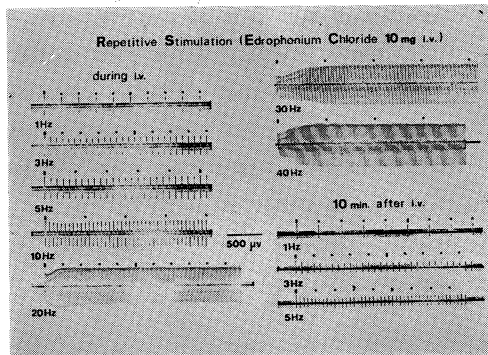


Fig. 3. Evoked potentials were unchanged during and 10 min after administration of 10 mg edrophonium chloride.

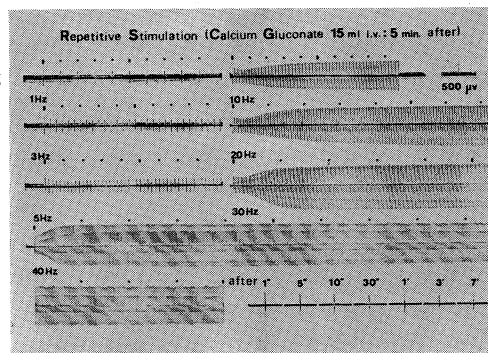


Fig. 4. Evoked potentials were scarcely changed after administration of 15 mg calcium gluconate.

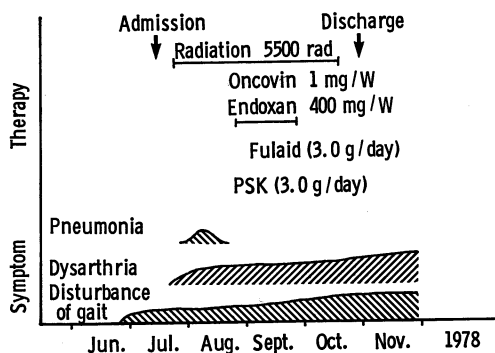


Fig. 5. Clinical course  
M. K. (A61018), 54-year-old-male

学療法を行なった。放射線療法は 7 月 31 日より 10 月 4 日まで行ない, 総線量 5,500 rad 照射した。8 月上旬には発熱を生じ, 無気肺, 胸水貯留などの肺炎様症状が出現したが, 抗生物質投与により軽快した。また化学療法として

oncovin 1 mg/week, endoxan 400 mg/week が8月23日より9月29日まで計6回、さらに fulaid 3.0 g/day, PSK 3.0 g/day を8月下旬より投与し、これらは退院後も同量を続けている。入院時右肺門部にあった腫瘍陰影は著明に縮小し (Fig. 6), 11月2日退院した。以後当院

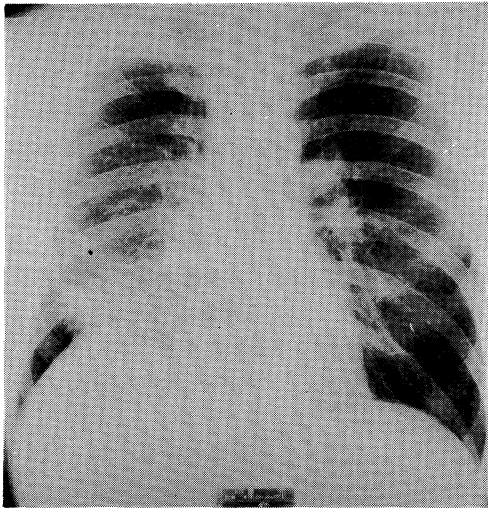


Fig. 6. Radiograph of the chest after treatment, showing a reduced mass in the right hilar region.

外来にて経過を観察中である。その後小脳失調症状はほとんど変化を認めていない。一方なお Eaton-Lambert 症候群は subclinical stage にある。

## 考 案

悪性腫瘍の転移や直接の侵襲ではなく、悪性腫瘍のいわゆる“remote effect”による神経・筋障害は古くから知られている。悪性腫瘍による亜急性小脳変性症の報告はいくつかあるが、頻度はかなり低い<sup>1)</sup>。1971年までに報告された47例についてみると、原疾患では肺癌が48.9%と約半数を占め、病理組織学的には adenocarcinoma, oat cell carcinoma が多い<sup>1)</sup>。主症状は小脳性運動失調であり、他の脊髄小脳変性症と異なり、しばしば初期に頭痛、激しい眩暈、複視をもって始まる<sup>2)</sup>。さらに小脳症状やその他の神経症状は、悪性腫瘍と診断

される前後に出現し、両者には必ずしも一定の関係はないが、やや神経症状が悪性腫瘍の発見に先行する方が多い<sup>1)</sup>。小脳の病理組織所見は、びまん性の皮質の変性が主で、Purkinje 細胞の脱落が著明であり、分子層、顆粒層は薄く、歯状核、オリブ核の侵襲は少ない<sup>4)</sup>。本症例は剖検にはいたっていないが、臨床経過及び CT スキャン<sup>5)</sup> を含めた神経学的諸検査より、小脳障害は肺癌による亜急性小脳変性症と考えられた。

一方悪性腫瘍、ことに肺癌に伴う筋無力症様の易疲労感や筋力低下は古くから知られており、この異常は神経・筋接合部にあると考えられている<sup>6)</sup>。1956年 Lambert ら<sup>3)</sup> は、筋無力症とは明らかに異なった神経・筋接合部の異常によって起こり、大部分が small cell carcinoma, oat cell carcinoma に伴うことを確かめ、“myasthenic syndrome sometimes associated with small cell bronchogenic carcinoma” と命名したが、現在では Eaton-Lambert 症候群<sup>7)</sup>、あるいは myasthenic syndrome と呼ばれている。里吉ら<sup>8)</sup> によると、本邦で報告された本症候群18例では、やや男子に多く、肺癌に伴うものが12例、67%を占めている<sup>8)</sup>。初発症状は下肢の脱力と易疲労性が多く、神経学的所見では、筋力低下は四肢、ことに下肢の近位筋に強く、筋萎縮はあまり明らかではない。このことは重症筋無力症では外眼筋や嚥下筋が先に強く侵されるのに対して特徴的である<sup>9)</sup>。そして筋力テストを試みると、最初はきわめて力が弱いのが、繰り返して運動させると正常に回復する点が重症筋無力症とはまったく逆である<sup>9)</sup>。また筋電図では、低頻度反復刺激(1-10 Hz)では活動電位は waning を示すが、10 Hz 以上の高頻度刺激では著明な waxing が起こってくる<sup>9)</sup>。刺激を中止すると、1秒後では増大した action potential を示すが、3, 5, 7秒後と漸次低下して、ついには初めの低振幅にもどるのが特有であり<sup>10)</sup>、本症例でも同様の所見を示した。神経筋接合部の病態生理では、重症筋無力症と異なり、神経亢奮時に遊離する acetylcholine (ACh) 素量 (quan-

tum) 数は減少するが、各々の素量に含まれる ACh の量は正常である<sup>11)</sup>。また本症候群の神経・筋接合部の電顕で secondary synaptic clefts の異常増殖像と末梢神経障害の存在が指摘されている<sup>12)</sup>。治療面で有効なものは guanidine である<sup>8)</sup>。一過性であるが、calcium や caffeine の静注も筋力増加に効果があるとされている<sup>11)</sup>。しかし抗 Ch-esterase 剤は多くの場合効果を示さないことが多い<sup>8)</sup>。

本症例のごとく肺癌、Eaton-Lambert 症候群、亜急性小脳変性症の三者合併の報告は極めて少なく、現在までに報告されている症例は、里吉ら<sup>10), 13)</sup>、Gutmann ら<sup>14)</sup>、高橋ら<sup>15), 16)</sup> の3例にすぎない。肺癌の如何なる機序で、Eaton-Lambert 症候群、亜急性小脳変性症を起こすかは現在不明であるが、本症例のごとく両者が合併することもあるという事実は、何らかの共通障害機構の存在を考える点で興味深い。

## 結 語

54歳の男性が小脳性失調による歩行障害、言語障害を主訴として来院し、入院時胸部X線写真上右肺門部に腫瘤陰影を認め、喀痰細胞診で小細胞性未分化肺癌と診断された。筋電図上 Eaton-Lambert 症候群を呈し、剖検にはいたっていないが、臨床経過、諸検査から肺癌の小脳への転移ではなく、“remote effect”による亜急性小脳変性症と考えられた症例である。肺癌による亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群の合併例は極めて少なく、興味ある事実と考え報告した。

本論文の要旨は第25回日本神経学会中国・四国地方会(昭和53年12月2日)に於て報告した。

稿を終えるに臨み、本症例の治療に御協力いただいた本学放射線治療部、小野山靖人教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 里吉営二郎, 鈴木雍人: 悪性腫瘍に伴う失調症. 日本臨床 29: 80—86, 1971
- 2) 中村晴巨: 脊髄小脳変性症の分類とその主要症状. 神経進歩 21: 5—13, 1977
- 3) Lambert, E. H., Eaton, L. M. and Rooke, E. D.: Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am. J. Physiol.* 187: 612—613, 1956
- 4) Merrit, H. H.: Degenerative and heredodegenerative disease. *In A textbook of neurology.* 5th ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 1973, pp. 488—490
- 5) 亀山正邦, 相井平八郎, 中野善久: コンピューター断層撮影による小脳変性症の診断. 神経内科 6: 19—26, 1977
- 6) Anderson, H. J., Churchill-Davidson, H. C. and Richerdson, A. T.: Bronchial neoplasm with myasthenia. Prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 2: 1291—1292, 1953
- 7) Eaton, L. M. and Lambert, E. H.: Electromyography and electric stimulation of nerves in disease of motor unit: Observation on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J. A. M. A.* 163: 1117—1124, 1957
- 8) 里吉営二郎, 中里 厚: Myasthenic syndrome—その臨床概念一. 神経内科 4: 97—104, 1976
- 9) 里吉営二郎, 中里 厚: 重症筋無力症と筋無力症様症候. 里吉営二郎, 豊倉康夫編: 筋肉病学. 東京, 南江堂. pp. 497—509, 1973
- 10) 里吉営二郎, 古和久幸, 鈴木雍人, 福永 昇, 松本 光: 亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群を合併した肺癌の1剖検例. 臨床神経 13: 147—153, 1973
- 11) Takamori, M.: Caffeine, calcium, and Eaton-Lambert syndrome. *Arch. Neurol.* 27: 285—291, 1972

- 12) Santa, T., Engel, A. G. and Lambert, E. D.: Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure. II. Myasthenic syndrome. *Neurology (Minneapolis)* 22: 370—376, 1972
- 13) Satoyoshi, E., Kowa, H. and Fukunaga, N.: Subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome with bronchogenic carcinoma. A case report. *Neurology* 23: 764—768, 1973
- 14) Gutmann, L. and Takamori, M.: Effect of  $Mg^{++}$  on neuromuscular transmission in the Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 23: 764—768, 1973
- 15) 高橋和郎, 福田正彦: 小脳変性症, 肺癌を伴った Eaton-Lambert 症候群の1例. *神経内科* 1: 137—138, 1974
- 16) 高橋和郎, 高尾武男, 中村晴臣, 福田正彦: Eaton-Lambert 症候群, 亜急性小脳変性症を伴った肺癌の1剖検例; 特に streptomycin の影響について. *臨床神経* 15: 415—422, 1975