

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)、 どのように診断するか?

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), how is it diagnosed?

もと むら まさ かつ いけ こう じ し みず えつ ろう
本 村 政 勝 : 池 浩 司 : 清 水 悦 郎
Masakatsu MOTOMURA Koji IKE Etsuro SHIMIZU

はじめに

本誌の読者は、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) という病名を聞いた覚えはあるが、どのような病気であるかの記憶が定かで無い方が多いのではないだろうか。今回は、そのような読者を対象として、LEMS

を解説したい。重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) という病気をご存知であれば、LEMS の 90% は、神経終末の活性帯 (図 1)^{1,2)} に局在する P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channels: VGCCs) に対する自己抗体で発症する神経筋接合部・自律神経疾患であり、その 50% が小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) を合併している傍腫瘍性神経症候群でもあると理解

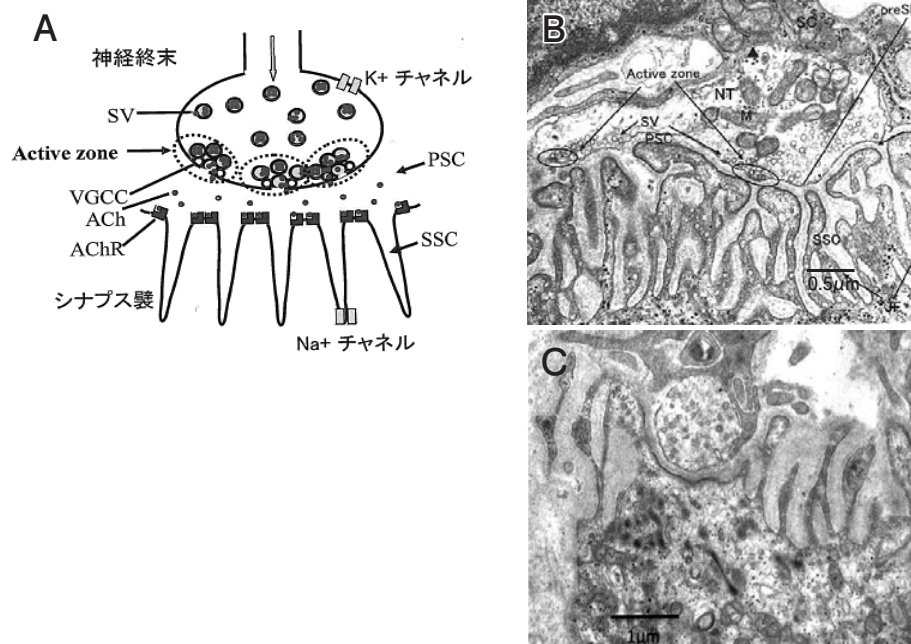


図 1 LEMS 患者の神経筋接合部の模式図と微細構造

神経筋接合部の模式図(A)を参照しながら、正常者の電子顕微鏡による微細構造図(B)を観察すると、神経終末膜の内側にシナプス小胞 (synaptic vesicle: SV) が集まり今にもアセチルコリンが放出されようとしている部位、活性帯 (active zone: AZ) が観察される (図Bの2つの○)。このAZがLEMSの病変部位であり、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q-type voltage-gated calcium channels: P/Q型VGCC) が局在していると推定されている。実際のLEMS患者・上腕二頭筋の微細構造(図C)では、神経終末に補体介在性の破壊像は無く、運動終板を含め、異常は認められない。

NT: nerve terminal, M: mitochondria, SV: synaptic vesicle, preSM: presynaptic membrane, PSC: primary presynaptic cleft, SSC: secondary presynaptic cleft.

(文献1, 2)より転載)

できる³⁾。

本症候群は、1953年に英国Andersonら⁴⁾によって最初に報告された。その後、米国メイヨー・クリニックEatonとLambertは電気生理学的にMGとは異なり、SCLCなどの悪性腫瘍に関連する傍腫瘍性症候群と定義した⁵⁾。当初は、Eaton-Lambert症候群と呼ばれた。症例報告の集積により、神経筋接合部の症状に加えて、口渴などの自律神経症状が本症候群の症状に加わった⁶⁾。1982年に英国オックスフォード大学のNewsom-DavisがLambert先生の功績を讃えてLEMSと名称を変更し⁷⁾、現在に至っている。1995年にP/Q型VGCC抗体測定法がオックスフォード大学とメイヨー・クリニックで開発され、報告された^{8,9)}。その後、この測定法で多数例のLEMS患者が報告され、その臨床像が鮮明になった(表1)^{3,6,10~11)}。その結果、LEMS患者の約10%に傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)を合併することが判明した(表1の下線)^{10~12)}。

近年、厚労省研究班でLEMSの全国調査が行われ、その結果、2017年本邦に推計348人のLEMS患者数が報告された¹²⁾。並行して、日本神経学会監修のMG診療ガイドライン2014が改訂され、新規にLEMSの診療ガイドラインが取り上げられて、2022年5月にMG/LEMS診療ガイドライン2022が完成した。さらには、2021年9月に、LEMSの診断と治療に役立つP/Q型VGCC抗体測定法が保険収載

となった。本稿では、I. 症例を提示して、II. どのような病気であるか、そして、III. どのように診断するかについて解説する。

I. 症例

LEMSの臨床を理解するために、架空の典型症例を提示する。本症候群に特徴的な症状や検査結果を下線で、および、小細胞肺癌に関連する所見を網掛け文字で示す。

患者：63歳、男性。

主訴：複視、四肢筋力低下、歩行障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：会社員、喫煙1日に40本40年間。

現病歴：X年1月頃より階段を登ることが困難になり、同じ頃に複視を自覚するようになった。近医眼科を受診するも特に異常なく、経過観察されていた。その後、平地でも歩きづらさを感じるようになり、シャンプーする際に両手が拳上しにくくなった。さらに、口渴や頻尿を自覚するようになった。そのために、X年6月初旬、脳神経内科を受診した。

一般身体所見：身長169.7cm、体重68.2kg(半年で5kgの減少)、血圧160/91mmHg、脈拍80回/分・整、体温36.8℃、SpO2 98% (room air)、心肺、腹部に異常なし。

神経学的所見：意識清明、瞳孔は3/3mで正円同大、

表1 LEMSの臨床像、欧日中の比較

	O' Neill et al, 1998, n=50	Nakao et al, 2002, n=110	Titulaer et al, 2008, n=97	Liu et al. 2019, n=50
男女比	32 : 18	84 : 26	55 : 42	32 : 18
平均発症年齢(歳)	54	62	57	56
神経所見(%)				
上肢筋力低下	82	80	82	100
下肢筋力低下	90	97	100	100
腱反射低下	92	85	92	100
眼球運動障害	n.a.	5	38	48
眼瞼下垂	54	28	46	48
感覚障害	4	10	n.a.	n.a.
小脳失調	n.a.	<u>9</u>	<u>9</u>	<u>14</u>
呼吸不全	6	5	n.a.	10
自律神経症状(%)				
口渴	74	31	78	56
便秘	18	11	29	26
発汗障害	4	7	n.a.	n.a.
インポテンツ	26	4	65	19
SCLC合併率(%)	42	61	54	46
P/Q型VGCC Ab(%)	n.a.	85	93	n.a.

SCLC: small cell lung carcinoma, VGCC Ab: Voltage-gated calcium channel antibodies, n.a.: not available

(文献3)の転載および一部改変)

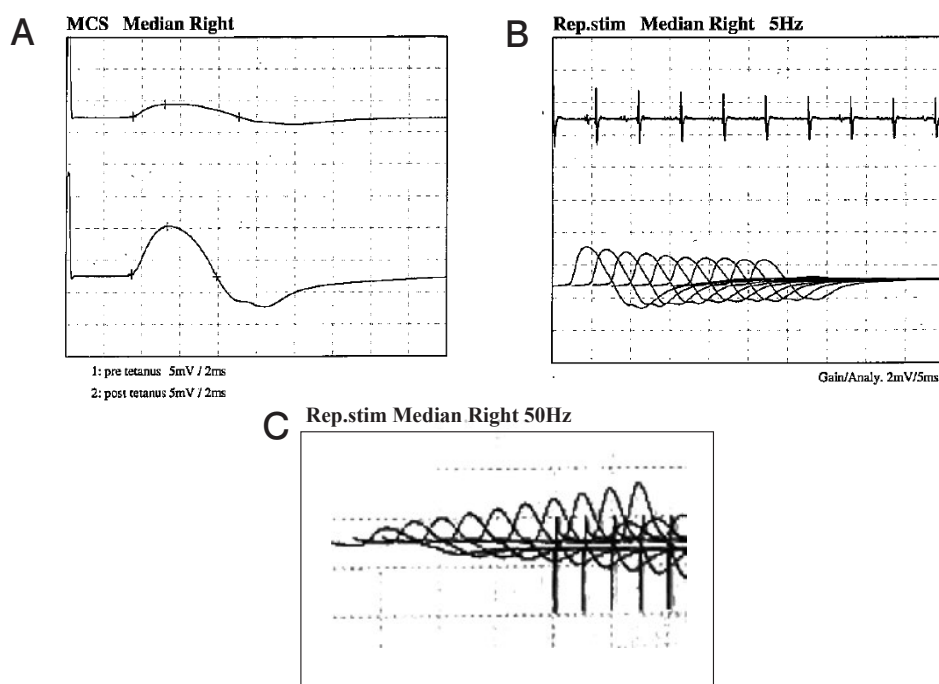


図 2 LEMS の診断に必須である電気生理検査

図2Aでは、短母指外転筋のCMAP振幅2.50mV低下し、強収縮後にCAMP振幅7.25mVと上昇した。図2Bでは、5Hz反復刺激で37.5%の漸減現象が認められた。図2Cは、50Hz高頻度反復刺激の漸増現象を示す。10発の刺激でCMAP振幅が約3倍、190%漸増現象が認められた。

(文献14)より転載)

眼振や視力障害はなかった。数秒間の上方視で複視と眼瞼下垂が出現した。四肢の腱反射は低下、病的反射は認めなかった。徒手筋力テストは、下肢近位筋優位の筋力低下があり、Gowers 徴候陽性であった。握力は、直後ではなく数秒後に最大筋力(右17.5kg、左14kg)となった。触覚と位置覚・振動覚は正常であった。歩行は平地では可能であったが、階段昇降は手すりが必要であった。日常生活動作は、外出時には介助が必要であるが、自宅内での歩行は自分で可能で、日本語版 modified Rankin Scale (mRS) 3に相当した。自律神経症状は口渴と頻尿を認め、便秘や発汗異常はなかった。

入院時検査所見：血算・一般生化学検査は異常を認めなかった。甲状腺機能は正常、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体は陰性であった。P/Q 型 VGCC 抗体は 248.7pmol/L (正常上限値：20.0pmol/L) であった。ProGRP (肺がんマーカーのガストリン放出ペプチド前駆体) は 1730pg/ml と異常高値であった。末梢神経伝導速度検査では、正中神経の複合筋活動電位 (compound muscle action potential:CMAP) が 2.50mV と低値で、強収縮後に 7.25mV と正常化した。低頻度反復刺激試験

では 37.5%の漸減を認めた (図 2)¹⁴⁾。針筋電図では軽度干渉が不良であったが、疲労により強収縮が不十分であると考えられた。シェロング試験では起立性血圧低下は認めなかった。胸部 CT では右下葉に約 33mm の辺縁不整な腫瘤を認め、右肺門部や気管分岐下リンパ節が腫大していた。大葉間裂の引き込みや胸水も見られた (図 3)¹⁵⁾。以上、電気生理検査とカルシウムチャネル自己抗体陽性により LEMS と診断され、癌検索のために呼吸器内科に入院した。入院後経過：気管支鏡検査で、病理組織は class V



図 3 胸部 CT、治療前

(文献15)より転載)

の小細胞癌であった。PET-CTでは転移を示唆するような異常集積は認めなかった。以上より、小細胞肺癌(cT2aN2M0; Stage III A)と診断し、癌化学療法と放射線療法を施行した。治療に伴い、筋力は改善し、独歩も安定した。X年12月診察時には眼瞼下垂や複視は消失し、外出も自分一人で出来、日常生活動作は著明に改善した(mRS1に相当)。P/Q型VGCC抗体は1.0以下pmol/L(前回採血時の血清と同時測定した)と陰転化した。反復刺激試験では、正中神経のCMAPは7.06mVと改善し、低頻度刺激では漸減現象を認めたものの、高頻度刺激での漸増現象は見られなかった。X+2年1月現在も歩行は自立しており、入退院を繰り返しながら呼吸器内科にて定期的に化学療法を繰り返している。

この症例は、SCLC合併LEMSの典型例で、LEMSの診断後SCLCが発見され、その治療によりLEMS症状が著明に改善した。まさしく、傍腫瘍性神経症候群の典型例とも言える。本例が示すように、LEMSを見逃さないためには病歴が重要であり、複視と四肢の脱力を伴う筋力低下は神経筋接合部が責任病巣であること、さらに、自律神経系も障害されていることが、LEMSという症候群を強く示唆する。

II. どのような病気か

1. 責任病巣と発症機序

脊髄前角から伸びる運動ニューロンの最先端にある神経終末と筋肉との接着部を神経筋接合部(neuromuscular junction: NMJ)といい、血液脳関門のようなバリアー機能が無いために、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい。その筋肉側の細胞膜にはアセチルコリン受容体(acetylcholine receptor: AChR)が高密度に凝集しており、運動終板(motor end-plate)と定義され、重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の病変部位である。一方、神経側の細胞膜では、アセチルコリン(acetylcholine: ACh)が神経終末から放出される部位を活性帯(active zone: AZ)と言い、LEMSの病変部位である(図1)。このAZにP/Q-VGCCsが局在し、活動電位が終板に到達するとその電位変化を認識してVGCCsが開き、神経細胞内にカルシウムイオンが流入する。これがきっかけとなって、シナプス小胞に囲まれたAChが神経終

末から放出される。その際、シナプス小胞の膜と神経終末基底膜との融合、そして、開口放出が行われる。この開口放出は、高度に組織化された多数の蛋白質複合体によりわずか300 μ sという短時間で行われる¹⁶⁾。

その発症機序は、SCLCの腫瘍細胞膜にP/Q型VGCCsが発現しており、腫瘍に対する免疫反応により自己抗体が生じる。次に、血液中に生じたP/Q型VGCC抗体が運動神経・自律神経の終末の活性帯に存在するP/Q型VGCCsの数を減少させ(VGCC down-regulation)、神経終末からのアセチルコリン放出を障害させ、筋力低下と自律神経障害などの症状が出現する。LEMSの一部では、PCD-LEMS患者のP/Q型VGCC抗体が血液脳関門を通過して、小脳分子層のP/Q型VGCCsを減少させ、運動失調症を引き起こす仮説が推測される¹⁷⁾。2019年Shimizuらは、PCD-LEMS患者の血液中にGRP78抗体が高頻度に出現し、この抗体が血液脳関門を障害させることを示し、上記の仮説を支持する報告を行った¹⁸⁾。

2. 臨床像

本邦のLEMS110症例の報告¹⁰⁾では、男女比は2:1、発症年齢は17から80歳で平均62歳、SCLCの合併率は62%であった。LEMS症状のほとんどは体幹、四肢筋、特に下肢筋力低下で発症し、歩行障害が生じる(表1)。症状のピーク時には球症状、眼瞼下垂を含む全身に筋力低下が現れる。MGのように、眼症状のみの症状を呈することはほとんどない。その他、口渇やインポテンツなどの自律神経障害、また、9-14%に小脳失調¹⁰⁻¹²⁾、傍腫瘍小脳変性症(Paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)が見られる。世界的にみても、人種を超えて特定の臨床像を示している(表1)。SCLC以外の悪性腫瘍合併も少数ながら報告があり、乳癌、前立腺癌、胃癌、直腸癌、リンパ腫、胸腺腫¹⁹⁾、メルケル細胞癌²⁰⁾などの神経内分泌癌などが報告されている。

3. 治療と予後

LEMS治療の基本原則は、SCLCの検索とその根治的治療である^{3, 21-24)}。発症早期にSCLCが発見された患者で、SCLCに対する治療が奏功した場合には、生命予後だけでなくLEMS症状も顕著に改善

する。一方、SCLCなどの原発性腫瘍検索が陰性である場合、数か月ごとに画像検索と腫瘍マーカー検査を、LEMS発症後2年間は繰り返すべきである。

これらの臨床的事実を踏まえて、Newsom-DavisのLEMS治療アルゴリズムを基に、治療のアルゴリズム(図4)²¹⁾を示す。残念ながら、これらの治

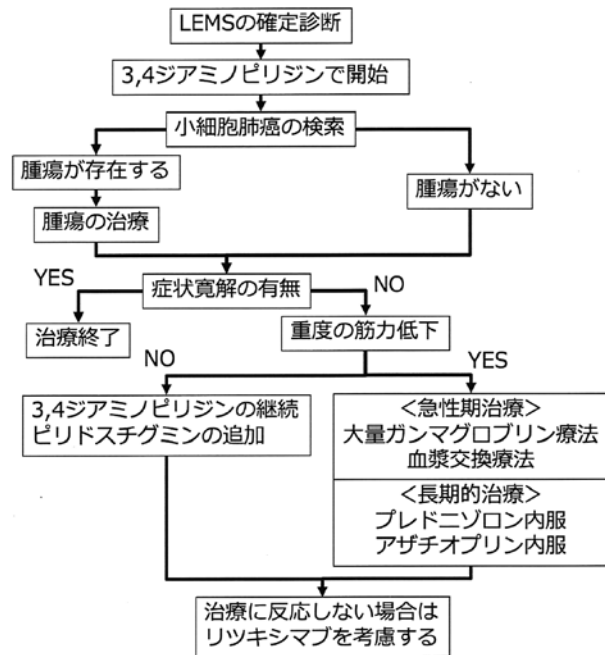


図4 LEMSの治療方針

3,4-ジアミノピリジンは、悪性疾患の有無にかかわらず、第一選択の対症療法である。LEMSの診断後は、SCLCの検索を行い、腫瘍が見つかった場合にはその根治療法を行う。一方、2年間、癌検索を行っても癌が無い場合には、MGの免疫治療に準じて、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの内服治療が行われ、重症例では血液浄化療法と免疫グロブリン大量静注療法、および、難治例にはリツキサンの生物製剤が選択される。

LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome,
3,4-DAP: 3,4-diaminopyridine,
IVIg: Intravenous immunoglobulin,
prednisolone ad: prednisolone alternate days.

(文献21)より転載)

療は、本邦では全て保険適用は無い。2011年コクランレビューでは、3,4-ジアミノピリジンと免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の2つがエビデンスのある治療として取り上げられている²⁵⁾。

LEMS患者の予後は、悪性腫瘍、特にSCLCを合併するかどうかによって大きく異なる。2017年Maddisonらは、前向きコホート研究で、LEMSという自己免疫疾患自体がSCLCの予後を改善させていることを報告した²⁶⁾。

Ⅲ. どのように診断するか

LEMSの診断は、症状、電気生理学的検査、および、病原性自己抗体に基づいて行う。歴史的背景から、LEMSの診断には、四肢の筋力低下に加えて、高頻度反復刺激検査の漸増現象が必須とされてきた。LEMSと同じ電気生理所見を呈する鑑別疾患としては、非常にまれであるが、AChR抗体陽性MG^{27, 28)}、ボツリヌス中毒、および、先天性LEMS²⁹⁾などの報告がある。このような症例では、P/Q型VGCC抗体は陰性となる。ここでは、LEMSの診断に必要な検査である筋電図検査とP/Q型VGCC抗体測定法をMGと比べながら説明し、MG/LEMS診療ガイドライン2022のLEMS診断基準(表2)³⁰⁾を解説する。

1. 筋電図

LEMSの反復刺激試験はMGと異なり、遠位筋を被検筋としても感度は低下しない。よって、固定しやすい小指外転筋等の手内在筋を被検筋として行う³¹⁾。MGでは、複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)振幅の低下はないが、

表2 LEMS診断基準

A. 症状
(1) 四肢近位筋の筋力低下
(2) 腱反射低下
(3) 自律神経症状
B. 反復刺激試験の異常
(1) 1発目の複合筋活動電位の振幅低下
(2) 低頻度刺激(2-5Hz)で10%以上の漸減現象
(3) 高頻度刺激(20~50Hz)あるいは10秒間の最大随意収縮後に60%以上の漸増現象
C. 病原性自己抗体
P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体
D. 判定
以下の場合、LEMSと診断する。
Aのうち(1)を含む2項目以上があり、Bが3項目とも認められる。
Aのうち(1)を含む2項目以上があり、Bは1あるいは2項目を満たし、Cが陽性。

(文献30)より転載)

LEMSではCMAP振幅が著明に低下する(図2A)。2～5Hzの低頻度刺激では、MG同様にCMAPの漸減が見られる(図2B)。一方、20～50Hzの高頻度刺激では、CMAPの漸増、waxing現象が見られる(図2C)。LEMSに特異的なこの漸増現象は、10秒間の最大随意収縮後(post-exercise stimulation)でも記録することができる。Ohらは、両検査法を検討して通常の100%漸増から60%漸増を電気生理学的診断基準とすることを提案した³²⁾。最近では、高頻度刺激による痛みを避けるために、10秒間の最大随意収縮後のCMAPの増大を記録する(post-exercise facilitation: PEF)検査法が推奨されている³³⁾。このPEFは非常に高感度で(84-96%)、特異度が100%と報告されている³⁴⁾。

2. P/Q型VGCC抗体

P/Q型VGCC抗体測定検査は、その病因、自己免疫機序を明らかにすることは出来るが、LEMSの診断に必須ではない。SCLC合併LEMSのほぼ全例、non-SCLC LEMSの90%近くでP/Q型VGCC抗体が陽性となる^{8,9)}。一方、Mayo Clinicにおいて抗VGCC抗体陽性患者236人の腫瘍随伴神経症状を調べたところ、筋無力症候群以外に脳症、小脳失調、脊髄症、ミオパチー等多岐にわたっていた³⁵⁾。このような偽陽性の結果は、抗原としてのP/Q型VGCCsが、神経筋接合部だけでなく、自律神経系、および、小脳などに広く分布していることを反映しているためと考察される。以上より、P/Q型VGCC抗体陽性であっても、LEMSと診断するためには、電気生理検査で神経筋接合部の異常を証明する必要がある。

3. LEMS診断基準(表2)

本診断基準は、重症筋無力症診断基準2022と同様に、偽陰性“false negative”患者を少なくするように配慮して作成された。MGの診断基準は、複視などの症状とAChR抗体陽性で確定診断できるが、LEMSでは、電気生理検査が診断に必須である。Aの症状には、LEMSで90%以上にみられる四肢近位筋の筋力低下、腱反射低下、および、自律神経症状の3項目を取り上げた。Bの反復刺激試験の異常として、(1)1発目の複合筋活動電位の振幅低下、(2)低頻度刺激(2-5Hz)で10%以上の漸減現象、(3)高頻度刺激(20～50Hz)あるいは10秒間の最大随

意収縮後に160%以上の漸増現象の3項目を採用した。Cの病原性自己抗体としてP/Q型VGCC抗体を取り上げたが、反復刺激試験の異常を補完する診断項目にとどめた。その詳細は、実際のMG/LEMS診療ガイドラインをご参照戴きたい。

おわりに

本邦のLEMS研究は、世界を先導してきた。現在、一番の課題は、治療の第一選択である3,4-ジアミノピリジンの保険収載が実現できていないことである³⁶⁾。2021年末より、その治験が本邦で開始され、近い将来に臨床の現場で処方できるようになることが期待される。

文 献

- 1) 辻畑光宏 重症筋無力症-病態解明と診療の進歩 神経筋接合部に微細構造 Clinical Neuroscience, 2008; 26(9): 959-961.
- 2) 福留隆泰他, Lambert-Eaton筋無力症候群: update, 神経内科, 2017; 87(4): 404-410.
- 3) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. [Antibody Update 2018]P/Q型カルシウムチャンネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩(1881-6096), 2018; 70(4): 341-355.
- 4) Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT: Bronchial neoplasm with myasthenia; prolonged apnoea after administration of succinylcholine. Lancet. 1953; 265: 1291-1293.
- 5) Eaton LM, Lambert EH: Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. J Am Med Assoc. 1957; 163: 1117-1124.
- 6) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. Brain 1988; 111: 577-596.
- 7) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. Muscle Nerve. 1982; 5: S17-20.
- 8) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al: An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 85-87.
- 9) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, et al: Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med. 1995; 332: 1467-1174.
- 10) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al: Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. Neurology 2002; 59: 1773-1775.
- 11) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al: The Lambert-Ea-

- ton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 12) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci*. 2019; **65**: 41-45.
 - 13) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, et al. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5; **4**(2): e000291.
 - 14) 吉村俊祐, 白石祐一, 本村政勝 ランバート・イートン筋無力症候群 アクチュアル脳・神経疾患の臨床NEXT 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて 2016; 370-377.
 - 15) 北之園寛子, 本村政勝ら.ランバート・イートン筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症 がん治療が著効した1症例報告と本邦PCD-LEMS症例の系統的文献検索 *BRAIN and NERVE*: 2019; **71**(2): 167-174.
 - 16) Takamori M: Structure of the neuromuscular junction: function and cooperative mechanisms in the synapse. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; **1274**: 14-23.
 - 17) 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.
 - 18) Shimizu F, Takeshita Y, Sano Y, et al. GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 2019; **142**: 2253-2264.
 - 19) Oyaizu T, Okada Y, Sagawa M, Yet al: Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with an anterior mediastinal small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; **121**: 1005-1006.
 - 20) Iyer JG, Parvathaneni K, Bhatia S, Tet al: Paraneoplastic syndromes (PNS) associated with Merkel cell carcinoma (MCC): A case series of 8 patients highlighting different clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2016; **75**: 541-547.
 - 21) Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 817-822.
 - 22) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al: Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
 - 23) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2011; **10**: 1098-1107.
 - 24) Evoli A, Liguori R, Romani A, Mantegazza R, Di Muzio A, et al: Italian Working Group on Myasthenic Syndromes. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci*. 2014; **35**: 515-520.
 - 25) Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P: Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; **16**: CD003279.
 - 26) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B: Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2017; **88**: 1334-1339.
 - 27) 松本理器, 本村政勝, 吉村俊朗ら: Lambert-Eaton筋無力症候群型の神経筋伝達障害を示した重症筋無力症 血清自己抗体と神経筋接合部生検の有用性. *臨床神経学* **39**: 531-537, 1999
 - 28) Matsumoto H, Ohtomo G, Akahori T, Hashida H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with anti-acetylcholine receptor antibody and anterior mediastinal tumor. *J Gen Fam Med*. 2017; **18**: 282-284.
 - 29) Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, et al. How to Spot Congenital Myasthenic Syndromes Resembling the Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome? A Brief Review of Clinical, Electrophysiological, and Genetics Features. *Neuromolecular Med*. 2018; **20**: 205-214.
 - 30) 日本神経学会、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.
 - 31) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 213-217.
 - 32) Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, et al. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2005; **32**: 515-20,
 - 33) Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 572-575,
 - 34) Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: review of recent literature. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 455-462.
 - 35) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 220-227.
 - 36) Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, et al. Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors. *Intern Med*. 2021 Sep 18.