

ヘルペス脳炎の剖検例（図1）を経験し、ヘルペスウイルスによる神経感染症に興味をもった。ひきつづき、東大脳研神経内科において、特徴的な神経症状と血清抗体価の推移から本症と診断した生存例を報告する機会を得た<sup>5)6)</sup>。自然寛解した点が特徴的であり、元来急性壊死性脳炎と呼ばれ、致命的な疾患として怖がられていたが、本症の臨床像の幅のあることを指摘した。

#### 4. その後の展開

ヘルペス脳炎のウイルス学的確立、病理学的特徴の集積とともに、臨床例を診断できるのか、治療の可能性について関心が集まった。1970年代から英米を中心として、脳生検による早期診断の確立、抗ヘルペスウイルス薬の投与、HSV-1, 2型別、さらには脳波、頭部CT、頭部磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging, MRI）の特徴が集積されるなど、本症の臨床レベルでの診断、治療をめぐる、急速な展開をみてきた。特に、致命率の高い本症への抗ウイルス療法を定着させた Whitley ら<sup>7)</sup>の臨床治験は特筆されよう（図2）。



図2 Whitley 博士, 1984年9月大磯

我が国においても臨床例が集積され、1984年からビダラビン（vidarabine, ara-A）、次いで1985年アシクロビル（acyclovir）の一般市販が認可された<sup>8)9)</sup>。検査手段として酵素抗体法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA

or EIA), ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction, PCR) 法が導入され, 1990年代に入るとMRIの普及と相俟って臨床レベルで早期診断, 治療可能な疾患として認識されるに至った. 緊急性, 症状の多彩さなどから, 救命医学, 内科, 小児科, 神経内科, 精神科と幅広い診療科で取り扱われている点も注目される.

一方, 水痘・帯状疱疹ウイルス, エプスタイン・バーウイルス, ヒトヘルペスウイルス-6, -7などのヘルペス属ウイルスも, 共通して感覚神経節などに潜伏する性質をもち, しばしば皮膚粘膜・神経系を侵し, それらの神経感染症も拡がりを見せている.

#### 文 献

- 1) Smith MG, Lennette EH, Reames HR : Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusion in a case of acute encephalitis. *Am J Pathol* 17 : 55-68, 1941
- 2) 安東清, 藤崎優次郎, 木村チエ子, 他 : 髄膜脳炎患者材料より分離せる一病毒株について. *日本臨床* 14 : 1120-1128, 1956
- 3) Bennett DR, ZuRhein GM, Roberts TS : Acute necrotizing encephalitis. *Arch Neurol* 6 : 96-113, 1962
- 4) Drachman DA, Adams RD : Herpes simplex and acute inclusion-body encephalitis. *Arch Neurol* 7 : 61-79, 1962
- 5) 庄司紘史, 青山友三, 荻原博 : ウイルス分離を伴うヘルペス脳炎の1剖検例. *臨床神経学* 10 : 281-285, 1970
- 6) 庄司紘史, 高須俊明, 塚越広, 他 : Herpes simplex 脳炎と考えられる1自然治癒例. *臨床神経学* 11 : 307-312, 1971
- 7) Whitley RJ, Soong S-J, Dolin R et al : Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Eng J Med* 297:289-294, 1977
- 8) 大谷杉士, 青山友三, 倉田毅 他 : Ara-aによる単純ヘルペスウイルス脳炎治療の臨床試験成績. *感染症誌* 56 : 799-824, 1982
- 9) 大谷杉士, 小暮久也, 関沢剛 他 : ヘルペス脳炎髄膜炎に対する抗ウイルス剤アシクロビルの臨床試験成績. *臨床とウイルス* 11 : 282-295, 1983

## 第2章 G

## 疾患編 神経疾患

### 3

## 脳炎・髄膜炎

脳炎は、脳実質の炎症を主体とし、発熱、意識障害、けいれん、髄膜刺激症状などが出現する。髄膜炎は、脳の表面を被う脳軟膜とくも膜の炎症で、発熱、頭痛、項部硬直などの髄膜刺激徴候、髄液細胞増加などを認める。これらは、しばしば髄膜脳炎としてみられる。近縁あるいは同一疾患群として、脳膿瘍、急性脳症、二次性脳炎、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、遅発性ウイルス感染症、プリオン病などがあり、病原は多岐にわたる（表1、2）。急性脳症では意識障害を主徴とし、髄液細胞増加はみられない。二次性脳炎、ADEMは風疹、麻疹などのウイルス感染に伴って発症する。この他、炎症所見に乏しく、慢性の経過をたどる遅発性ウイルス感染症〔亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）、クロイツフェルト・ヤコブ病（C-J病）、プリオン病〕などがあるが、本稿では急性型の脳炎・髄膜炎を主体に述べる。

### 初診時の対応

#### 1. 現病歴の聴取、既往歴・家族歴の聴取

現病歴の聴取は意識障害などのため、同居人からの聴取がポイントとなる。海外渡航歴、動物の飼育歴、基礎疾患の有無なども併せて尋ねる。発疹、リンパ節腫大などの随伴症状の有無に注目する。意識レベルを含めたバイタルサイン、一般理学的所見、神経学的には、精神症状、脳神経症状、錐体路、錐体外路症状、髄膜刺激徴候を調べ、後述する髄液所見（表3）などと併せ脳炎・髄膜炎の鑑別を進め、迅速に治療を開始する<sup>1)</sup>。

表1 脳炎・髄膜炎の病原

ウイルス、その他
1. RNAウイルス コクサッキーA、B、エコー、 日本脳炎、ムンプス、麻疹、風疹、 狂犬病、インフルエンザA、B、HTLV-1、HIV
2. DNAウイルス 単純ヘルペス1、2、水痘・帯状ヘルペス、 サイトメガロウイルス、Epstein-Barr、 HHV-6、アデノ
3. プリオン：蛋白質感染性粒子
細菌、その他
1. 細菌 グラム陽性菌：肺炎球菌、連鎖球菌、リステリア グラム陰性菌：インフルエンザ菌、髄膜炎菌 抗酸菌：結核菌 スピロヘータ：梅毒トレポネーマ、ボレリア
2. 真菌 クリプトコッカス、カンジダ
3. 原虫、他 トキソプラズマ、マラリア

表2 脳炎・髄膜炎と類縁疾患

1. ヘルペス脳炎、日本脳炎、二次性脳炎
2. 髄膜炎（ウイルス性、細菌、結核、真菌、他）
3. 脳膿瘍、脳静脈洞感染
4. 脳幹脳炎
5. 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）
6. 遅発性ウイルス感染症、プリオン病
7. 寄生虫・原虫感染症

#### 2. 脳炎・髄膜炎患者の診療指針

急性期においては、バイタルサインの把握と迅速診断である。血圧、呼吸はもちろんのこと意識レベルの変化、けいれん発作、脳圧亢進症状などに注意を払う。静脈路の確保、気道確保を行ったのち、一般治療、抗ウイルス薬、抗菌薬の適応の検討、けいれんおよび脳浮腫対策などを行う。しかし、本症では高次病院への依頼時期が遅れては

表3 髄液所見による脳炎・髄膜炎の鑑別

項目	外観	圧(側臥位) mmH <sub>2</sub> O	細胞数 /mm <sup>3</sup>	蛋白 mg/dl	糖 mg/dl	その他
正常	水様透明	70~180	5以下	15~45	50~80	
ウイルス性脳炎・ 髄膜炎	水様 (日光微塵)	正常~上昇	30~500 リンパ球, 単球	50~200	50~80	PCR, 各種抗体検査
細菌性髄膜炎	混濁, 膿性	200~600	500以上 多核白血球	50~1,000	0~20	PCR, 塗沫, 培養 ラテックス凝集反応
結核性・真菌性 髄膜炎	水様 (日光微塵)	200~600	30~500 リンパ球, 単球	50~500	40以下	PCR, ADA*

髄液糖/血糖値比=0.6~0.8, \* adenosine deaminase

ならない。

その判断の指標としては、1) 感冒などでも2~3日頭痛を伴うが遷延する場合、2) 意識障害、けいれん発作、頭蓋内圧亢進症状がある場合、3) ICUなどの管理施設がない場合、4) 病原検査、CT、MRI、脳波などの補助診断や病期の把握に必要な設備がない場合、である。

なお、ウエストナイル熱(脳炎)、日本脳炎、ライム病は4類感染症(全数把握)、ヘルペス脳炎などの急性脳炎、C-J病、髄膜炎菌髄膜炎、破傷風などは5類全数把握に指定され、保健所に届け出ることが義務づけられている。細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎などは5類定点把握に指定されている<sup>2)</sup>。

### 3. 緊急処置

いずれの疾患においても必要不可欠なことはバイタルサインの把握である。意識レベルの低下が認められ、舌根沈下による気道閉塞や呼吸抑制が認められた場合は、低酸素による二次性脳障害を防止するためにも躊躇することなく気管挿管を行うべきである。また併発する痙攣に対しては速やかに抗痙攣薬や鎮静薬の投与を行う。頭蓋内圧亢進に対しては脳圧降下薬の投与を行う。発熱に対しては解熱薬を投与すると熱型がわからなくなるため安易にこれを行わない。

## 脳炎・髄膜炎の概念

### 1. 脳炎

急性脳炎ではヘルペス脳炎の頻度が高く、年間100万人に1人、約300~400例の発症とされ、主として単純ヘルペスウイルス1型(HSV1型、口部ヘルペス)による。ヘルペス脳炎は側頭葉・大脳辺縁系が好発部位であり、意識障害、けいれん発作、記憶障害などの頻度が高い<sup>3)</sup>。日本脳炎の場合7~9月小流行がみられる。ウエストナイル熱・脳炎は、元来中近東の風土病であるが、1999年ニューヨークに発生しアメリカ全土に拡大し大きな脅威となっている。日本への侵入も懸念されているが、現在のところウエストナイル熱の発生は確認されていない。インフルエンザ、風疹、麻疹などに伴って意識障害、けいれんを認める場合、これらのウイルスによる急性脳炎・急性脳症(二次性脳炎)と考えられる。

### 2. 髄膜炎

原因からみた主な髄膜炎は以下の4つである。1) ウイルス性髄膜炎、2) 細菌性(化膿性)髄膜炎、3) 結核性髄膜炎、4) 真菌性(クリプトコッカス)髄膜炎である。その他、癌性髄膜炎(髄膜癌腫症)や寄生虫による髄膜炎などがある。髄液所見による各種髄膜炎の鑑別要点を表3に示す。ウイルス性・細菌性髄膜炎は急性髄膜炎で、

結核性・真菌性髄膜炎は亜急性・慢性経過をたどる。細菌性髄膜炎の起因菌は年齢によって異なり、新生児では大腸菌、B型連鎖球菌、3ヵ月以降の乳幼児においてはインフルエンザ菌、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌、リステリア菌の頻度が高い。髄膜炎菌による髄膜炎は5類感染症（全数把握）に指定され、7日以内に届け出が必要である。細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎（ウイルス性髄膜炎）は、指定機関での定点把握と定められている。

## 脳炎・髄膜炎の診断と治療

### 1. 脳炎の診断のポイント

赤沈の亢進、CRP上昇などの炎症所見、髄液所見で細胞数増加がみられ、糖値の低下は細菌性、結核性、真菌性髄膜炎を鑑別する必要がある。CT・MRI、脳波を施行する。ヘルペス脳炎では側頭葉・辺縁系に好発し（図1）、日本脳炎では視床、基底核、黒質に異常がみられ、ADEMにおいては散在性病変を示す。脳波では、ヘルペス脳炎において周期性一側てんかん放電（PLEDs）

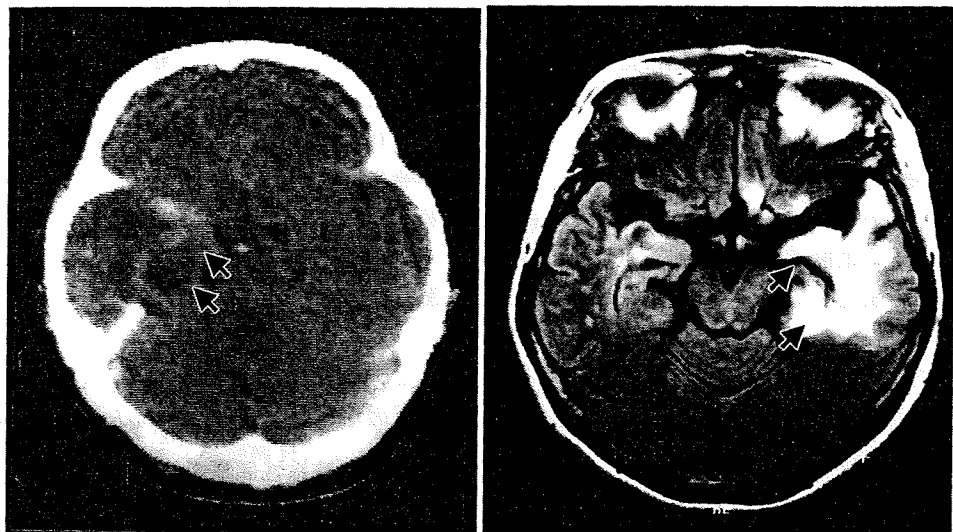
がみられる。非ヘルペス性辺縁系脳炎は、ヘルペス脳炎を集積している中でウイルス学的検索においてHSV陰性で、MRI上の病変が側頭葉内側-海馬・扁桃体にほぼ限局した症例群として見出された。免疫学的機序が考えられているが、病因は多彩であることが判明してきた<sup>4)</sup>。

病原診断では、各種ウイルスに対する髄液からのPCR法を含む病原検索、血清、髄液の酵素抗体（EIA）、補体結合抗体（CF）、血球凝集抑制抗体（HI）などの抗体価検査がポイントになる。PCRによるウイルスゲノム検出は発症10日以内の急性期で陽性率が高く、抗体価は回復期にかけて上昇を調べる。髄腔内の局所抗体産生をみる場合、血清・髄液抗体価比（正常100以上）、抗体価指数（正常0～1.91）<sup>5)</sup>を検索する。なお、経時的な検索のため、血清・髄液の一部を-80℃に保存しておく。

### 2. 脳炎の治療

#### 1) ヘルペス脳炎

ヘルペス脳炎が疑われる場合、10 mg/kg、1日3回、14日間のアシクロビル点滴静注に踏み切



造影CT；右側側頭葉内側の病変

MRI；左扁桃体・海馬-海馬傍回・側頭回の高信号病変を示す。

図1 ヘルペス脳炎の急性期CT・MRI

る。投与開始は、髄液所見でウイルス性脳炎と診断した時点を目安とする。

ヘルペス脳炎は主としてHSV 1型によるが、HSV 2型による髄膜炎・脳炎、水痘、帯状疱疹に伴う脳炎にもアシクロビルは適応になる。遷延例に対しては、アシクロビルの1クールの追加投与、あるいはピダラビンに切り替える。非ヘルペス性辺縁系脳炎への初期治療は、抗ヘルペスウイルス薬と副腎皮質ステロイドの投与を考慮する。

けいれん発作にはジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインの静注、筋注、痙攣重積には呼吸管理下でジアゼパム、ミダゾラム（2～3g/日）の持続点滴投与を行なう。脳浮腫に対しては10%グリセロール500ml/日を点滴投与する。

## 2) ウイルス脳炎（二次性脳炎）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

麻疹、風疹、ムンプスなどに伴って意識障害、痙攣を認める場合、二次性脳炎が考えられる。また、ADEMに対し副腎ステロイドの適応がある。

## 3. 髄膜炎の診断のポイント

発熱、頭痛、髄膜刺激徴候を認め、髄液検査による細胞数増加が決め手である。髄液所見における細胞の種類、蛋白、糖値、細菌・ウイルス学的検査によって各種髄膜炎の推定診断ができる（表3）。細菌性、結核性、真菌性髄膜炎では、髄液糖値の低下がみられる。ウイルス、細菌に対する髄液からのPCR検査が迅速診断に威力を発揮しており、グラム染色、抗酸菌染色、墨汁染色、一般細菌、血液培養、髄液培養検査、各種抗体検査と併せ行う。

## 4. 髄膜炎の治療

病原によって治療が異なるので、的確な病原診断、抗ウイルス薬、抗菌薬の選択が大切である。一般的に解熱剤、鎮痛剤、症例によっては脳圧降下剤、抗痙攣剤の投与も必要である。頭痛、嘔吐に対し、鎮痛剤の投与、制吐剤の投与、脳圧亢進に対し、グリセロールなどの脳圧降下剤の点滴静

注を行う。

### 1) ウイルス性髄膜炎

エンテロウイルス（エコー、コクサッキー）、ムンプスが多く対症療法が中心で、通常特別な治療を必要としない。HSV 1, 2, 水痘・帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎が疑われる場合、アシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬による治療を行う。Mollaret 髄膜炎（良性再発性髄膜炎）は、ウイルス感染、頭蓋内腫瘍、膠原病などで引き起こされるが、HSV 2型性器ヘルペスに伴う再発性髄膜炎の報告が増加している。

### 2) 細菌性髄膜炎

一般的に発症後24時間で病変はピークに達するので早期診断、早期治療がポイントとなる。実際の治療にあたっては緊急性が要求されるため、髄液所見より細菌性髄膜炎が疑われた場合には起炎菌の同定結果を待つことなく抗菌薬の投与を開始する。起炎菌が同定されるまでは、スペクトラムの広い抗菌薬であること、髄液移行性がよいこと、髄液濃度を十分に上げる必要があることなどが挙げられる。主要起炎菌のペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の増加を考慮すると、パニペナム・ベタミプロン、あるいはセフトリアキソン+バンコマイシンで開始する。グラム染色で起炎菌が想定、検出されれば抗菌薬を変更する<sup>5)</sup>。

適切な抗菌薬投与で数日以内に髄液中の菌は陰性化し、約2～3週間で髄液の性状も正常化する。臨床所見、赤沈、CRP、髄液所見を目安に2～4週間抗生剤投与を継続する。この他、抗脳浮腫薬、抗痙攣薬、鎮痛・解熱薬の投与を行う。

### 3) 結核性髄膜炎

亜急性の発症で特徴づけられ、脳底部が侵されやすい。治療にはイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ピラジナミド（PZA）、ストレプトマイシン（SM）の4者併用が標準的な組み合わせである。一般に症状の回復に3ヵ月以上長期になることが多く、抗結核薬の副作用にも十分注意を払う。

#### 4) 真菌性（クリプトコッカス）髄膜炎

エイズなどでの日和見感染症として注目されているが、アンホテリシンB, 5-フルオロシトシン, フルコナゾール, ミコナゾールが用いられている。アンホテリシンBは5%ブドウ糖に溶解し3～6時間で点滴静注する。投与中の過敏反応, 長期投与での骨髄抑制, 腎機能障害などの副作用に注意する。副作用の少ない点からフルコナゾールの投与も一般化しており, 点滴静注, あるいは経口投与も可能である。

#### 文 献

- 1) 広橋伸之, 庄司紘史: 脳炎・髄膜炎・脳膿瘍. 総合臨床—救急マニュアル. 53: 1018-1022, 2004
- 2) 感染症の診断・治療ガイドライン2004, 日本医師会誌 132: 43-59, 2004
- 3) Shoji H, Azuma K, Nishimura Y et al: Acute viral encephalitis. Intern Med 41: 420-428, 2002.
- 4) 特集 自己免疫性辺縁系脳炎—病態研究の進歩. Clin Neurosci 26: 497-570, 2008
- 5) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 医学書院, 東京 2007

(庄司 紘史・貴田 秀樹)

**症候性てんかん**

symptomatic epilepsy

栗山 勝 福井大学教授・内科学2（神経内科）

**病態と診断**

てんかん発作 (epileptic seizure) とは、なんらかの原因により脳に同期した異常な電気活動が生じたために起きた発作で神経症候の1つである。てんかん (epilepsy) とは、反復して出現するてんかん発作を主徴とする慢性疾患である。したがって、両者を区別してよぶべきである。近年、活動電位の異常が、ナトリウムなどのイオンチャネルやレセプター遺伝子変異により生じていることが明らかにされてきた。症候性てんかんとは、原因として脳腫瘍、脳炎、脳梗塞などの病変や全身の異常によりてんかん発作が出現するものをいう。

診断にあたっては、発作状況は本人の自覚がないため、目撃者などからの情報を得て、診察所見、および脳波、画像所見などを加味して診断する。発作型の診断をすることは効果的な治療を行うことから重要であり、てんかん発作の国際分類 (ILAE) を用いて診断する (Epilepsia 1981, 1989)。わが国における症候性てんかんの頻度は、局在関連性のものが約 50%、全身性のものが約 10% である。成人の症候性てんかんは、局在関連性のものがさらに頻度が高い。

本疾患は社会的問題も重要であり、包括的医療を考えていくべきである。日本神経学会ではホームページに、てんかんのガイドラインを掲載しており参考にしていただきたい。

**治療方針**

てんかん発作の抑制のためには抗てんかん薬を投与するが、症候性の場合にはまずその原因を明らかにし治療を行う。抗てんかん薬の投与は単剤による治療が原則である。下記処方例の第1選択薬の投与を行うが、抑制効果が認められない場合、血中濃度を測定し、モニタリングしながら増量する。増量が困難な場合、第2選択薬に変更するが、場合によっては多剤併用を考える。コントロールが安定したときにも、年間に1-2回の血中濃度の確認を行う。

投与は長期になることが多いため、起こりうる副作用には十分注意する。2年間、発作がなく脳波上もてんかん性の異常が認められない場合、状況に



よっては薬の減量も考慮しうるので、患者および家族とよく相談する。

### A. 部分発作の場合

カルバマゼピンが第1選択薬である。第2選択薬はフェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸である。また、最近新しく発売されたガバペンチンも投与可能である。

**〔処方例〕** 下記のいずれかを用いる。

(カルバマゼピン)

1) テグレートール錠 (200mg) 1-6錠 分1-2

(フェニトイン)

2) アレビアチン錠 (100mg) 1-3錠 分1-3

(バルプロ酸)

3) デパケンR錠 (200mg) 2-6錠 分1-2

1) セレニカR錠 (200mg) 2-6錠 分1-2

テグレートールはしばしば皮疹、時に骨髄抑制など重篤な副作用を引き起こすことがある。特に投与初期には十分注意する。また眠気、ふらつきなども起こることが多く、特に高齢者では注意が必要であり、少量から増量する。デパケンも同様の副作用や干渉も起こりうる。アレビアチンは長期になると、歯肉増殖、容貌変化なども起こるため、若い女主の投与には美容上の配慮も必要である。また小脳E状も起こりうる。

### 3. 全般性発作の場合

バルプロ酸を第1選択薬とすべきである。効果がよい場合、アレビアチンを考える。発作型により効果が異なる。

**〔処方例〕** 下記のいずれかを用いる。

1) デパケンR錠 (200mg) 2-6錠 分1-2

1) セレニカR錠 (200mg) 2-6錠 分1-2

### 患者説明のポイント

患者のみならず家族に対して病気の理解が重要である。

発作の誘因になる睡眠不足、極度の疲労、アルコール・甘いものなどの嗜好、ストレス、発熱、水分の取りすぎや脱水などに対する対応など十分に説明する。

妊娠・車の運転など社会的な問題もあり、よく理解してもらう。

服薬は長期になることが多いため、副作用に関しては医療者側のみならず患者および家族にもよく理解してもらう。相互のチェックが重要であり、そのことが早期発見につながる。

代謝され、またCYP3Aを誘導するため、この酵素により代謝される多くの薬物と相互作用を生じるので注意が必要である。

- ・アレビアチン（フェニトイン）の代謝には飽和があるため、投与量のわずかな増加によって血中濃度が急激に上昇することがあり、投与を中止しても血中濃度が長時間低下しないこともあるので注意が必要である。本剤は主にCYP2C9で代謝され、またCYP3Aを誘導するため、多くの薬物と相互作用を生じるので注意が必要である。
- ・デパケン（バルプロ酸）はカルバペネム系抗生物質との併用により血中濃度が著しく低下し、てんかんが再発するおそれがある。
- ・てんかんに用いられる医薬品はいずれも薬物治療モニタリング（TDM）を行うことにより、患者個々に適した投与設計をすることができる。特に、通常用量を投与しているにもかかわらず効果が不十分あるいは副作用が出現した患者、ならびに肝や腎障害のある患者ではTDMを行って最適な投与量を設定すべきである〔詳しくは付録薬物治療モニタリング（TDM）、⇒1217頁を参照〕。

### 服薬指導 薬物情報 (小林道也)

テグレートール（カルバマゼピン）は肝代謝酵素であるチトクロームP450（CYP）3Aにより

## 2. 結核性髄膜炎の最新の治療法は

### 1 序論

結核は長い間、人類を悩ませた感染症の一つであり、多数の患者を死に至らしめた。コッホによる結核菌の発見以来、根本的な化学療法による治療が始まり、劇的に予後がよくなった。本邦では結核罹患率は年毎に減少していったが、1997年頃から罹患率が上昇し、1999年に結核緊急事態宣言が出された。2005年には結核予防法の一部改正がなされ、結核感染に対する対策が強化されている。結核性髄膜炎（TBM）が合併すると、炎症が脳底部に強いため、水頭症による脳圧亢進が起こることがあり、死亡率および後遺症が増加する。よって、早期診断と早期治療がきわめて重要である。近年、高齢者人口の増加とともに高齢者のTBM、あるいはHIV陽性患者のTBM合併など新たな問題点も起こっている。

### 2 指針

基本的治療としては、抗結核剤、ステロイド剤の投与、および脳圧亢進に対する対応を行う。TBMの治療では、有効な髄液中移行濃度を考慮する必要がある。血液脳関門の良好な抗結核剤を選択する。抗結核剤のうちisoniazid（INH）とpyrazinamide（PZA）は髄液移行がよい。Rifampicin（RFP）はある程度移行する。Streptomycin（SM）とethambutol（EB）は髄液移行するが、EBのほうが良好である。また、肺結核で用いるkanamycin（KM）およびparaaminosalicylate（PAS）は髄液移行が悪いためTBMには用いない。またINH、RFP、SMは殺菌作用を示し（SMは他の2剤に比べやや弱い）、PZA、RFPは滅菌的作用であるが、INHとの併用で作用は増強される。EBは静菌作用のみである。以上を考慮して治療プロトコールが決められている。

標準的な治療法はINH+RFP+SMまたはEB+PZAを2カ月間投与し、経過がよければその後10カ月間、INH+PZAを投与継続する（米国小児科学会感染症部会の推薦、1992年）。成人例では、INH+RFP+PZAの3剤で開始し、4剤目として必要ならばSMまたはEBを考慮する（英国感染症学会作業部会、1999年）。TBMの基本的な治療は上記のように、ほぼ確立している<sup>1-3)</sup>。具体的な投与方法と各薬剤の副作用および各薬剤の特徴を表1、2に示す<sup>4)</sup>。

最新の治療としての問題はステロイドを併用するか否かであり、長い間議論されている。問題点としては、ステロイドを使用することにより、髄液所見の改善が阻害されるのではないかという点と、髄液への抗結核薬の移行を阻害するのではないかという点が危惧されていた。しかし共に影響することはなく、死亡率、後遺症発生率、小児における知能改善率、転帰不良率など検討し、いずれもアウトカムを改善していることが報告されるようになり、また結核腫の改善、脳画像の改善も示し、脳圧や脳梗塞の発症にも影響がないことが明らかになった。以下のエビデンス研究により、現在HIV陰性のTBM患者にはステロイド使用により、死亡率およ

**表 1** 抗結核薬の投与量と副作用

薬剤名	副作用
INH 経口 400~500 mg/日 または 4~15 mg/体重 kg 分 1~3, 9カ月~2年	末梢神経障害 (ビタミンB <sub>6</sub> 補充で予防) 肝障害
RFP 経口 400~600 mg/日 原則朝食前 1回, 服用 9カ月~2年	肝障害, 胃腸障害, 血小板減少, 尿着色など
SM 筋注 1g/日 初期の2~3カ月 高齢者には 0.5~0.75 g/日	難聴, 平衡機能障害, 腎機能障害
EB 経口 500~750 mg/日, 分 1~2, 初期 2~3カ月	球後視神経炎 (視力障害, 視野狭窄, 色覚異常 など), 胃腸障害, 幻覚, 不安感
PZA 経口 1.0 ~1.5 g/日 分 1~3, 初期の2カ月	肝障害, 関節痛, 高尿酸血症

**表 2** 抗結核薬の特徴

薬剤名	殺菌/制菌	正常髄膜での移行 (移行率, 血清レベルの%)	炎症髄膜での移行 (移行率, 血清レベルの%)
INH	殺菌的 (細胞内・外の菌に対して)	+(20%)	+++ (90%)
RFP	殺菌的 (細胞内・外の菌に対して)	-	+(10%)
SM	殺菌的 (弱い)	-	++ (25%)
EB	静菌的	-	++ (10~50%)
PZA	滅菌的 (高濃度で細胞内の菌に対して)	+++ (ほぼ 100%)	+++ (ほぼ 100%)

び後遺症発生率は低下することが統計学的に有意であることが証明された。しかし、HIV陽性 TBM 患者にはいまだエビデンスは充分ではない。ほとんどの研究ではデキサメタゾン (DEX) を使用しているが、プレドニゾン (PLS) を使用している研究もあり、どちらがより有用かの直接的比較研究はない。DEX 投与方法は大人では 12~16 mg/日を 3 週間使用し、その後 3 週間以上かけて漸減し中止する。小児では 0.3~0.4 mg/kg/日を 2~3 週間使用し、その後 2 週間以上かけて漸減し中止する。初期は静脈注射を行い、経口が可能となれば経口投与とする。PLS の場合、大人では 60 mg/日、小児では 2 mg/kg/日で同様期間使用し、その後同様に漸減中止する。なお、ステロイドの効果の機序としては、脳浮腫の改善、血管炎の防止、髄膜癒着や線維化の防止などが考えられている。

### 3 エビデンス

#### 1) Girgis NI, et al (Pediatr Infect Dis. 1991; 10: 179-83)<sup>5)</sup>

目的: 5年間で経験した TBM 患者に対する DEX 併用療法の効果についての RCT. エジプトで行われ, 観察期間は2年間以上.

対象: D-TBM (TBM 確定例) 160 例, C-TBM (臨床的 TBM) 120 例. I. DEX 群 1457 例 (年齢 5 カ月 ~ 55 歳, 平均 8 歳); ① D-TBM 75 例, ② C-Probable TBM 70 例, II. プラセボ群 135 名 (平均 10 歳): ① D-TBM 85 例, ② C-Probable TBM 50 例) に分けて検討した.

治療: 患者は INH 2 年間, EB 2 年間, SM 2 週間の 3 剤併用投与を受けた. DEX の投与量は, 成人には 12 mg/日, 体重 25 kg の小児に 8 mg/日を 3 週間筋注しその後 3 週間で漸減中止した.

結果: D-TBM 160 例が検討された. 死亡率 51% であったが, DEX 群ではプラセボ群より優位に死亡率は低く, 特に嗜眠状態の患者と少なくとも 10 日間治療を受けた患者で差は明らかであった. 神経学的後遺症出現率, 持続的後遺症発生率も DEX 群で優位に少なかった.

結論: TBM 患者の治療には DEX 併用療法有用である.

#### 2) O'Toole RD, et al (Ann Int Med. 1969; 70: 39-48)<sup>6)</sup>

目的: 14 カ月間で経験した TBM 患者に対する DEX 併用療法の効果についての RCT. インドで行われ, 観察期間は 1 カ月間.

対象: 23 例の C-TBM. DEX 群 11 例とプラセボ群 12 例で検討した.

治療: 患者は INH・SM の併用投与を受けた. DEX の投与量は, 成人には 9 mg/日 1 週間, 6 mg/日 1 週間, 3 mg/日 1 週間, 1.5 mg/日 1 週間の計 4 週間投与. 小児は体表面積あたりで計算し投与した.

結果: 死亡率, 髄液圧, 髄液所見などで評価した.

#### 3) Kumarvelu S, et al (Tuber Lung Dis. 1994; 75: 203-7)<sup>7)</sup>

目的: 13 カ月間で経験した TBM 患者に対する DEX 併用療法の効果についての RCT. インドで行われ, 観察期間は 3 カ月.

対象: 連続 47 例 (年齢 12 ~ 78 歳, 平均 26.9 歳) の C-Probable-TBM. 重症度で軽度, 中等度, 高度の 3 段階に分けて, DEX 群とプラセボ群で検討した.

治療: 患者は INH・RFP・PZA の 3 剤併用投与を受けた. DEX の投与量は, 成人には 16 mg/日 (静注) 1 週間, 8 mg/日 (経口) 3 週間, その後 2 週間で漸減中止した. 小児では 0.6 mg/kg/日 1 週間, 0.3 mg/kg/日 3 週間, その後 2 週間で漸減中止した.

結果: 41 例が検討された. DEX 群ではプラセボ群より後遺症は軽く, 神経症状の改善, ADL の改善ともに良好であった. しかし症例数が少なく, 統計学的には有意差

は認めず。

結論: DEX 併用療法有用であると思われた。特に重症患者にその傾向が強かった。統計学的には有意差は認めず。

4) Chotmongkol V, et al (J Med Assoc Thai. 1996: 79: 83-90)<sup>8)</sup>

目的: 2年6カ月間で経験した成人 TBM 患者に対する PLS 併用療法の効果についての RCT。タイで行われ、観察期間は6カ月。

対象: 連続59例(15歳以上)の C-TBM, HIV 陰性患者。DEX 群(29例)とプラセボ群(30例)で検討した。

治療: 患者は INH・RFP・PZA・SM の4剤併用投与を受けた。DEX の投与量は 60 mg/日1週間, 45 mg/日1週間, 30 mg/日1週間, その後1週間で 10 mg 漸減し5週間で中止した。

結果: 死亡率, 6カ月後の後遺症, 体温が正常となるまでの時間, 副作用出現などで評価して PSL 群とプラセボ群で有意差は認めなかった。

結論: PSL 併用によって有意差は認めず。

5) Schoeman JF, et al (Pediatrics. 1997: 99: 226-31)<sup>9)</sup>

目的: 中等～重症の小児 TBM 患者に対して PSL 併用療法の効果について、頭蓋内圧, CT スキャン所見, 転帰への影響を検討した RCT。南アフリカ共和国で行われ、観察期間は6カ月。

対象: 連続141例の C-Probable-TBM。持続的腰椎部髄液圧測定モニター, 造影 CT を施行。PLS 群70例, プラセボ群71例で検討した。

治療: 患者は INH・RFP・PZA・ETH の4剤併用投与を受けた。PSL の投与は、最初の16例は 2 mg/kg/日, 残り54例では 4 mg/kg/日を1カ月間投与した。

結果: 1カ月後においては、頭蓋内圧, 水頭症の程度, 基底核部梗塞の出現頻度に優位差は認めず。結核腫出現頻度とは PSL 群(5%)ではプラセボ群(8%)より低く、結核腫の治療効果も PSL 群で良好であった。1カ月以降では、脳底部髄膜造影度, 死亡率, IQ 程度も PSL 群が優位に優れていた。

結論: 小児 TBM 患者に対して、PSL 併用は優位に改善効果が認められた。

6) Lardizabal DV, et al (Philippines J Neurol. 1998: 4: 4-10)<sup>10)</sup>

目的: 9カ月間で経験した TBM 患者に対する DEX 併用療法の効果についての RCT。フィリピンで行われ、観察期間は60日間。

対象: 58例(年齢18歳以上)の C-Probable-TBM。DEX 群29例とプラセボ29群例で検討した。

治療: 患者は INH・RFP・PZA・ETH の4剤併用投与を受けた。DEX の投与量は、16 mg/日3週間, その後5日間で 4 mg ずつ漸減中止した。

結果: 死亡率, FIM (Functional Independence Measure), 副作用などを評価した。

7] Thwaites GE, et al (N Engl J Med. 2004; 351: 1741-51)<sup>11)</sup>

目的: TBM 患者に対する DEX 併用療法の効果についての RCT. ベトナム共和国で行われ、観察期間は9カ月。

対象: 14 歳以上の TBM の 545 例. I. DEX 群 274 例 (年齢 15 ~ 88 歳, 平均 36 歳): ① D-TBM 98 例, ② C-Probable-TBM 130 例, ③ C-Possible-TBM 44 例, ④ その他 2 例. (HIV 陽性 44 例, HIV 陰性 227 例, HIV 未検 3 例), II. プラセボ群 271 名 (年齢 15 ~ 84, 平均 35 歳): ① D-TBM 89 例, ② C-Probable-TBM 131 例, ③ C-Possible-TBM 47 例, ④ その他 4 例). 重症度を Glasgow Coma Scale (GCS) により 3 段階 (grade I: 15 点, grade 2: GCS 11 ~ 14 点または 15 点以下) あるいは局所神経徴候を有す場合, grade 3: GCS 10 点以下) に分けて検討した。

治療: 患者は INH・RFP・PZA・SM の 4 剤併用を 3 カ月間, その後, SM を除く 3 剤併用を 6 カ月間投与された. HIV 陽性患者では SM の代わりに EB を投与した. DEX の投与量は, Grade I には 2 週間の DEX (0.3 mg/kg/日を 1 週間静注, その後 0.2 mg/日を 1 週間静注) その後 4 週間の経口投与 (0.1 mg/日を 1 週間, 以後 3 mg/日にして 1 週間毎に 1 mg 漸減し中止) を行った. Grade 2 ~ 3 には 1 週間の DEX (0.4 mg/日を 1 週間その後 0.3 mg/日を 1 週間, 以後 1 週間毎に 0.1 mg 減量静注), その後 4 週間経口投与 (4 mg/日を 1 週間毎に漸減し中止) を行った。

結果: DEX 群では死亡率は有意に減少したが, 重度後遺症の割合は両群で有意差はなかった. 治療効果の程度は, 重症度の程度と HIV 感染の有無に相関していた. なお, 重篤な合併症も DEX 群では有意に少なかった。

結論: DEX 併用療法は, 14 歳以上の TBM 患者の生存率を改善するのに有効であるが, 重度後遺症を予防するには有効ではないかもしれない。

8] Prasad K and Singh MB (Cochrane Database Syst Rev. 2008: CD 002244)<sup>12)</sup>

このレビューは上記 1] ~ 7] の論文を, メタ解析したものであり, EBM としては信頼性が高いものである。

結論: 1. ステロイド投与群により明らかに死亡が減少する. 1] ~ 7] の研究, 患者数 1400 例の分析, RR 0.78, 95% CI 0.67 ~ 0.91. ステロイドを併用することにより 22% の relative risk reduction がある. NNT は 10 である。

2. ステロイド投与群により明らかに死亡あるいは神経学的重症後遺症の発現率が低下する. 3] 6] 7] の 3 研究, 患者数 720 例の分析, RR 0.82, 95% CI 0.70 ~ 0.97. ステロイドを併用することにより 17% の relative risk reduction がある. NNT は 10 である。

3. 症状の重症度に応じて層別化し死亡率を分析し, stage I (RR 0.52) stage II (RR 0.73) stage III (RR 0.70) であり, すべての stage でステロイド投与群で死亡率の減少を認めたが, 重症度に対して無作為層別化していないので, 解釈は慎重を要する。

4. HIV 感染に対しては<sup>2)</sup>の研究で、98 症例が分析されたが、症例数が少なく統計学的に有意に達していない。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

TBM にステロイドを投与することにより、特に問題となる副作用もなく、死亡率および重症神経後遺症を有意に低下することは、統計学的に有意である。しかし、臨床疫学的には、無作為化、割り付けなどがまだ不十分である臨床研究がみられる。今後の問題点としては、使用するステロイドの種類と投与期間に関する研究を行う必要がある。これまでの研究では、DEX を使用した研究が多いが、DEX と PSL、あるいはメチル PLS などいずれのステロイドがより効果的なのか、また適切な投与期間の比較研究が必要である。これから HIV 患者がさらに増加することが予想される。HIV 患者では TBM 合併の頻度が高く、重症化しやすい傾向があり、今後問題になるが、まだ十分な臨床研究が行われていない。

#### 5 コメント

結核は現在でも、世界で年間 800 万人の新規感染発症者と年間 200 万人の死亡者を出している世界最大の感染症である。Global Alliance for TB Drug Development (GATB または TB-Alliance) という国際組織が、指導的立場で新しい抗結核薬の開発を行っている。次世代の新規抗結核薬を開発せねばならない理由はいくつかあり、①現行の結核治療は治療期間が長く、標準治療期間を短縮化できる新規のより効果的な抗結核薬が必要である。②多剤耐性結核 (multi-drug-resistant tuberculosis) が増加しており、さらに 3 剤以上の耐性を獲得した耐性菌も広がっており新たな脅威として恐れられており、新規の抗結核薬が必要である。③ HIV 患者が増加し、HIV 陽性患者の 1/3 が結核に感染しているといわれているが、この両者の感染症は互いに拮抗する化学療法を行うため、現在使用できる抗結核薬では同時治療が困難である。よって、両者を同時に治療できる新規の抗結核薬が必要である<sup>13)</sup>。結核は、現在でも特に未開発国では恐れられている感染症であり、また開発国でも新たな解決すべき問題が起こっている。結核撲滅、効果的 TBM 治療に向けて、新たな展開が望まれる。

#### ■文献■

- 1) Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 1359-74.
- 2) Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 633-9.
- 3) Small PM, Fujiwara PL. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med.* 2001; 345: 189-200
- 4) Garcia-Monco JC. CNS Tuberculosis and Mycobacteriosis. In: Ross KL, editor. *Principles of Neurologic Infectious Diseases.* New York: McGraw-Hill; 2005. p. 195-213.
- 5) Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 179-83.
- 6) O' Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, et al. Dexamethasone in tuberculous

- meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med.* 1969; 70: 39-48.
- 7) Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, et al. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis.* 1994; 75: 203-7.
  - 8) Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai.* 1996; 79: 83-90.
  - 9) Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1997; 99: 226-31.
  - 10) Lardizabal DV, Roxas AA. Dexamethasone as adjunctive therapy in adult patients with probable TB meningitis stage II and stage III: An open randomized controlled trial. *Philippines J Neurol.* 1998; 4: 4-10.
  - 11) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1741-51.
  - 12) Prasad K and Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD 002244.
  - 13) 土井教生. 抗結核薬. 新感染症学 上. 日本臨牀増刊号. 2007. p.367-74.

<栗山 勝



## 5. 筋無力症候群の薬物治療はどうか

## 1 序論

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は、神経筋接合部、自律神経終末での acetylcholine (Ach) を介した刺激伝導が、抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) 抗体で、Ach 放出が障害されることにより生じる自己免疫疾患である<sup>1-6)</sup>。過半数は肺小細胞癌に伴う傍腫瘍性神経症候群であり、他は自己免疫病である。易疲労性・筋力低下・自律神経症状を呈し、深部腱反射が消失、運動神経刺激での複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) がきわめて低い。癌合併例では癌の治療で症状が軽快する場合がある。自己免疫病の場合は長期の免疫抑制療法が選択され、副腎皮質ホルモンとアザチオプリン併用療法で寛解から軽度改善例の報告もある。また 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) 60 mg 以下の量を 5 年以上にわたって長期間経口投与し、良好な経過であったとの報告がある。

## 2 指針

LEMS の治療として、randomised controlled study がなされたのは、以下の 2 剤による 3 つの study のみであり、筋力評価スコアあるいは電気生理学的に CMAP の増幅を目標に、Ach の放出を増強する 3,4-DAP の経口投与、または大量  $\gamma$ -グロブリンの静脈内投与 (IVIg) が施行された。多数例での二重盲検試験による明らかなエビデンスはないが、これらの薬剤を用いた小規模試験で、筋力改善に対する有用性が報告されている。

## 3 エビデンス

1) IVIg study (Bain PC, et al. Neurology 1996; 47: 678-83)<sup>7)</sup>

方法: double-blind randomized crossover controlled trial

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 10 例

評価方法: myometer (Penny & Giles transducers, model no: 60107) にて三角筋・上腕二頭筋、背側骨間筋、腸腰筋などの筋力を年齢平均比で評価、肺活量測定、150 ml の飲水時間を測定し、抗 VGCC 抗体価とともに、週 2 回、8 週間の間評価した。

治療: 静注用免疫グロブリン (1 g/kg/day) 対 0.3% albumin (placebo infusion) 2 日間 → 8 週後、IVIg グループはプラセボに、プラセボグループは IVIg に交代。

結果: プラセボに比し、IVIg 投与後には筋力が著明に改善した。

2) 3,4-diaminopyridine study (McEvoy KM, et al. New Engl J Med. 1989; 321: 1567-71)<sup>8)</sup>

方法: double-blind randomized crossover controlled trial

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 12 例

評価方法: neurological disability score (筋力, 腱反射), isometric myometry limb strength, CMAP, autonomic function testing を第 1, 3, 5, 9, 12, 15 日目に施行.

治療: 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) を 1 日 4 回 (max. 100 mg まで), 3 日間の経口投与またはプラセボ錠剤を 3 日間→引き続き 3,4-DAP グループはプラセボに, プラセボグループは 3,4-DAP に交代.

結果: プラセボに比し, 3,4-DAP 投与後には neurological disability score および CMAP が著明に改善した.

### 3] 3,4-diaminopyridine study (Sanders DB, et al. Neurology 2000; 54: 603-7)<sup>9)</sup>

方法: double-blind randomized parallel group controlled trial

対象: LEMS の診断基準を満たす成人 LEMS 26 例

評価方法: 一次評価は Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score の変化, 二次評価は CMAP (abductor digiti minimi, abductor pollicis brevis, extensor digitorum brevis) の変化.

治療: 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) 20 mg を 1 日 3 回, 6 日間の経口投与 (12 例) またはプラセボ錠剤を 6 日間 (14 例)

結果: プラセボに比し, 3,4-DAP 投与後には QMG score および CMAP が著明に改善した.

このほか, 2 つの小規模 study が学会抄録として記載されている.

1) 3,4-DAP または pyridostigmine を単剤または両者同時, プラセボによる 9 例の LEMS を対象とした double-blind placebo-controlled cross-over study で, 投与 20 分前, 投与後 20 分毎 3 時間にわたり筋力・CMAP を評価し, 3,4-DAP 静注後のみが有意に改善を得られた (Wirtz: Mov Dis. 2002; 7-8: 76010).

2) 6 例の LEMS および 1 例の 10 年以上にわたる寛解期の LEMS を対象に, 3,4-DAP の効果を自覚症状スコア, MRC score および QMG score, 運動あるいは 50 Hz 刺激による反復刺激での CMAP の変化を指標としてプラセボとの比較を randomized double-blind cross-over test を行い, DAP 投与群で有意な改善を得られた. しかしながら長期投与の満足度は必ずしも高くはなかった (Oh: Neurol. 2006; 66 Suppl 2: 1, 190).

## 4 エビデンスの基となった臨床研究の問題点と限界

上記 3 つの study は, 対象はいずれも AAEM の診断基準<sup>12,3)</sup> を満たす症例であり, また盲検性が充分保たれた信頼できる study である. また, 3,4-DAP の 2 つの study は, CMAP の変化において, meta-analysis が可能であり, これにても治療による改善が明らかであった. しかしながら, LEMS 自体の症例数が少ないこと, 3 つの study とも対象症例数が少なくかつ評価法が一定ではないことから合算して評価することが困難なこと, 一部の例では薬剤特有の副作用がみられたなど, 厳正な盲検下で十分なエビデンスが得られたというほどの study には

なっていない。また、この study では、中長期予後に大きな影響を有すると考えられる、傍腫瘍性症候群としての LEMS 例と自己免疫病として生じた例との間の差違は検討できない。

## 5 コメント

エビデンスベースで選択すると、現在のところ、まとまった例でのデータは 3,4-DAP および IVIg の study しかない。いずれも投与群で有意に症状の改善が得られているが、コストの要因を組み合わせると、第一選択は 3,4-DAP となり、IVIg は第二選択に使用される治療となる<sup>14)</sup>。

悪性腫瘍を伴う例では、腫瘍の摘出・化学療法・放射線療法などで腫瘍が縮小することにより LEMS の症状も改善することが多いため、腫瘍の治療を優先する。逆に、腫瘍が治療不可能な状態になっている場合は、以下の各種免疫療法で LEMS の症状を改善させることは難しい。LEMS に対する治療としては、癌合併・非合併いずれにおいても 85% の症例で 3,4-DAP が筋力低下および自律神経症状に対して有効とされる。DAP は voltage-sensitive potassium channel をブロックして神経終末での活動電位を高いまま維持させることで、カルシウムの流入を増やし、シナプス小胞からのアセチルコリン放出を増強させるとされる。DAP は血液脳関門の通過が不良であるため、けいれんなどの副作用は少ないが、大量投与で口周囲や手指のしびれ、けいれん、喘息発作、消化管の蠕動亢進、不整脈などを生じることがある。DAP は 10 mg を分 3 または分 4 で投与し、症状に合わせて 2 週毎に 5 mg ずつ増量する。DAP の効果は 20 分後から出現し 4 時間くらい持続する。

また、グアニジンもミトコンドリアなどの細胞内小器官へのカルシウム取り込みを抑制することにより、細胞内カルシウム濃度を上昇させる。通常 5~10 mg/kg/日 で開始し、3 日毎に増量して 30 mg/kg/日 程度で維持することが多いが、骨髄抑制、腎尿管性アシドーシス、慢性間質性腎炎、心伝導障害、肝障害、膵臓障害、末梢神経障害、精神症状などの副作用が知られている。Pyridostigmine などの抗コリンエステラーゼ剤も、弱いながら LEMS の症状を改善させるが、重症筋無力症での改善効果に比べて乏しい。しかし口渇などには有効である。DAP あるいはグアニジンと抗コリンエステラーゼ剤を併用することで、効果が増強する。

多くの場合、DAP に加えて、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIg 療法が選択される。重症筋無力症に対する治療と同様に、IVIg および血漿交換療法は速やかな症状改善に有効であるが、長期治療には免疫抑制療法を併用する必要がある。Maddison ら<sup>15)</sup> は SCLC を伴わない LEMS の 47 例を 1.3~17 年追跡した結果を報告している。ほとんどの例で副腎皮質ホルモンに加え azathioprine, cyclosporin あるいは methotrexate を長期間併用しており (平均 6 年)、治療により 88% で筋力改善がみられ、52% で VGCC 抗体価が低下、治療後 2 年で CMAP が 2.7 mV から 8.8 mV に改善した。症状の寛解を維持できたのは 43% であったが、免疫抑制剤を必要としなかったのはその 1/5 にとどまる。また、治療前の抗体価や CMAP の振幅と予後との関連はみられず、初期の筋力低下の程度が予後に関連した。

一般に、悪性腫瘍に伴う LEMS は、腫瘍の治療が良好に経過した場合、それに伴って LEMS の症状も改善することが多いが、自己免疫病としての LEMS は比較的長期間、免疫抑制療法の継続が必要な場合が多い。

■文献■

- 1) Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia: prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet*. 1953; 2: 1291-3.
- 2) Lambert EH, et al. Defect of neuromuscular condition associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol*. 1956; 187: 612-3.
- 3) 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: 1117-24.
- 4) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 85-7.
- 5) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci*. 1997; 147: 35-42.
- 6) Lennon VA, Krtzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1467-74.
- 7) Bain PC, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 1996; 47: 678-83.
- 8) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, et al. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1567-71.
- 9) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000; 54: 603-7.
- 10) Wirtz PW, van Gerven JMA, van Dijk JG, et al. The effects of 3,4-diaminopyridine (DAP) and pyridostigmine (PS) on muscle function in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Mov Dis*. 2002; 7-8: 760.
- 11) Oh SJ, Hatanaka Y, Claussen G, et al. 3,4 Diaminopyridine is effective over placebo in a randomized double cross-over drug study. *Neurol*. 2006; 66 Suppl 2: 1, 190.
- 12) AAEM. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle and Nerve*. 2001; 24: 1236-8.
- 13) AAEM. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle and Nerve*. 2001; 24: 1239-47.
- 14) Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2: 1-13. CD 003279.
- 15) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 212-7.

<田中恵子>