

自己免疫性小脳失調症に関連する自己抗体としてのカルシウムチャンネル抗体

班員 本村政勝^{1),2)} 入岡隆³⁾、内原俊記⁴⁾、石川欽也⁵⁾、矢部一郎⁶⁾、谷川聖⁷⁾、
町田明⁸⁾、北之園寛子²⁾、白石裕一²⁾、横田隆徳⁹⁾

研究要旨

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は免疫介在性疾患で、自己免疫性小脳失調症に含まれる。様々な抗腫瘍・免疫治療が PCD に対して試みられてきたが、概して治療抵抗性である。PCD では通常、細胞内抗原に対する自己抗体が診断マーカーとして重要であるが、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) の病因として知られる P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (P/Q-type voltage-gated calcium channels: P/Q-VGCCs) に対する自己抗体も検出されることがある。LEMS と同様に PCD においても、P/Q-VGCC 抗体が病態機序に関連することを示した既報もあるが、未だ結論を得ない。今回我々は LEMS を伴わない PCD 4 例の臨床的・病理学的検討を行い、各例の治療反応性を調べると共に、P/Q-VGCC 抗体が病態機序に関与する可能性について考察する。

研究目的

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は免疫介在性疾患で、自己免疫性小脳失調症に含まれる。腫瘍・神経細胞内抗原に対する自己

9: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学抗体が PCD 診断マーカーとして重要であるが、抗体の病態機序への関与は証明されていない。PCD では様々な抗腫瘍・免疫治療が試みられてきたが、一般に治療抵抗性であり、病理学的にはプルキンエ細胞の完全脱落が特徴とされている。

P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 (P/Q-type voltage-gated calcium channels antibodies: P/Q-VGCC-abs) はランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) の病因として知られるが、PCD にも関連しうる (P/Q-VGCC-ab-PCD)。LEMS のみならず PCD においても、P/Q-VGCC-abs が病因的に作用しうることを示した剖検病理報告・動物実験研究がある (文献 1,2)。その点からも免

- 1: 長崎総合科学大学工学部工学科
医療工学コース
- 2: 長崎大学病院脳神経内科
- 3: 横須賀共済病院神経内科
- 4: 新渡戸記念中野総合病院
神経内科・脳神経研究室
- 5: 東京医科歯科大学医学部附属病院
長寿・健康人生推進センター
- 6: 北海道大学医学部神経内科
- 7: 北海道大学医学部腫瘍病理学
- 8: 土浦協同病院神経内科

疫治療の有効性が期待されるが、実臨床においては P/Q-VGCC-ab-PCD もその他 PCD と同様に治療抵抗性と報告されており、研究と実臨床の間に乖離が存在する。我々は、今回 P/Q-VGCC-ab-PCD 症例の臨床的・病理学的検討を行い、自己抗体が病態機序に関与する可能性について考察する。

研究方法

共同研究者の施設で診療した P/Q-VGCC-ab-PCD 症例 4 例を対象とした。4 例のうち 2 例は既に本邦で症例報告されたものである（文献 3,4）。

P/Q-VGCC-abs は、¹²⁵I-omega-conotoxin MVIIC 兔小脳 P/Q-VGCCs 複合体を用いた放射線免疫沈降測定で行った（長崎大学医学倫理委員会と長崎総合科学大学倫理委員会の審査・承認済）。5 カ月でドロップアウトした 1 例を除き、3 例で癌進行による死亡までフォローアップを行った。そのうち 2 例で、患者あるいは家族の同意のもと病理解剖を行なった。診療カルテを後ろ向きに解析し、通常の保険診療を行なった中で得られた臨床データを抽出した。病理解剖を施行した 2 例については、現在も病理学的検討を継続中であるが、脳肉眼所見及びヘマトキシリン・エオジン染色標本を解析した（preliminary data）。

研究結果

1) 臨床データ：4 例中 3 例が男性で、発症年齢は 55-74 歳であった。全例が亜急性小脳失調で発症した。1 例のみ胸部異常陰影が発症前・偶発的に指摘されていたが、小脳失調の原因検索過程で、全例に肺小細胞癌が発見された。全例が発症後 1-1.5 カ月の時点で座位・立位保持が困難で、自立歩行が不可能であった。2 例で腱

反射低下を認めたが、全例で筋力低下、自律神経症状ならびに LEMS を示唆する神経筋電気検査異常を認めなかった。脳 MRI で各例に小脳萎縮を認めなかった。放射性免疫沈降法により、中・高力価の血清 P/Q-VGCC-abs を全例で認めた（117.2~1481.4 pmol/L, 正常上限 20.0）。

2) 治療経過（表 1）：神経症状発症後 1.5 カ月以内の早期に、全例で治療が開始された。免疫治療に先行して抗腫瘍治療が行われた 3 例が、治療により自立歩行可能となった。副腎皮質ステロイドホルモンによる免疫治療を化学療法に先行させた 1 例においても、小脳失調の改善を認めた。最も臨床経過が長かった症例（3.5 年）は、発症後 10~26 カ月の期間、癌の再発なく経過したが小脳失調の再燃に対して免疫治療を施行した（血漿交換 / 神経症状発症後 12 カ月, 大量免疫グロブリン / 発症後 18, 24, 28, 38 カ月）。いずれの免疫治療も極めて迅速に著効した（血漿交換 16 時間後など）。

3) 病理データ（preliminary）：2 例とも小脳萎縮は目立たなかった。1 例（死亡時 73 歳, 経過 3.5 年）で、小脳虫部上半にプルキンエ細胞の強い脱落を認めたが、虫部垂・小節など虫部下半ではプルキンエ細胞が残存していた。もう 1 例（死亡時 75 歳, 経過 15 カ月）においても、プルキンエ細胞脱落は部分的であった。

考察・結論

亜急性に重度の小脳失調を呈しながら、MRI で小脳萎縮を認めなかったこと、抗腫瘍・免疫治療に全例で明瞭な反応性が見られたこと、死亡時にも小脳萎縮が目立たず、プルキンエ細胞が部分的に残存する例があること、以上より P/Q-VGCC-ab-PCD におい

では、プルキンエ細胞脱落・変性 (degeneration) 以外に、何らかの機能的脳障害の機序が存在すると考えられた。加えて、少なくとも1例で血漿交換が迅速に著効したことより、P/Q-VGCC-absを含む液性免疫が機能的脳障害の一因である可能性が示唆された。

文献

- 1 Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
- 2 Martin-Garcia E, et al. J Neuroimmunol 2013; 261: 53-59.
- 3 白井真也ら . 日呼吸会誌 2001; 39: 40-44.
- 4 牧裕美ら . 分子呼吸器病 2002; 6: 339-343.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

特許取得：なし 実用新

表 1

結果 治療経過

- ✓ 全例で神経症状発現後1.5ヶ月以内の早期に治療を開始できた。
- ✓ 抗腫瘍治療を免疫治療に先行した3例*が治療によって自立歩行可能となった。

patient age at onset, gender	症例1★ 55, male	症例2★ 74, female	症例3★ 69, male	症例4 57, male
血清P/Q-VGCC-abs 抗体価(pmol/L)	1481.4	247.8	319.0	193.7
抗腫瘍治療 化学療法・放射線療法	1, 改善	1, 改善	1, 改善	2, 無効
免疫治療 血漿交換(PLEX)			2, 改善	
免疫治療 大量免疫グロブリン静注 (IVIg)	1, 改善 抗腫瘍治療と組み 合わせて施行		3, 改善	3, 無効
免疫治療 副腎皮質ステロイド	2, 無効	2, 無効		1, 有効
フォローアップ 期間(月)	8	15 ⁺	42 ⁺	5

注) 治療項目中の数字は治療を行った順番, +は剖検例