

本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症の臨床的特徴

班 員 本村政勝^{1),2)}、北之園寛子²⁾、吉村俊祐²⁾、白石裕一²⁾、辻野 彰²⁾、入岡 隆³⁾、
矢部一郎⁴⁾、佐藤 聡⁵⁾、辻畑光宏⁵⁾

研究要旨

本研究では、本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症(PCD-LEMS)患者の臨床的特徴を検討した。1995 年以降、当研究室に P/Q 型 VGCC 抗体測定に依頼があった症例を対象とし、小脳失調と LEMS、及び、小細胞肺癌を合併する症例を系統的に追跡調査した。その結果、小脳症状と LEMS を合わせ持つ 36 症例が抽出された。その臨床像は、男性 30 例、女性 6 例で、51 歳から 85 歳で発症し、平均発症年齢は 66.9 ± 8.2 歳であった。癌合併率は 86.1%で、31 例中 30 例で小細胞肺癌を合併した。発症から治療までの期間は 1 週間から最長 10 か月間を要していた。36 例中 35 例は、小脳失調症状と LEMS 症状で発症し、神経所見は小脳失調が主であった。P/Q 型 VGCC 抗体は、36 例中 34 例 (94.4%) で陽性であった。癌に対する治療が詳細にフォロー出来た 11 例中 9 例で神経学的所見が改善した。治療前後で P/Q 型 VGCC 抗体が測定された 6 例では、全員の PCD-LEMS 症状が改善し、その抗体価も低下した。以上より、PCD の病態には、LEMS と同じく P/Q 型 VGCC 抗体の関与が強く示唆された。

研究目的

人種の壁を超えて Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)患者の 10%未満に亜急性に発症する小脳失調を認め¹⁾²⁾、LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS: PCD-LEMS)と提唱されている³⁾。これまでに、PCD-LEMS 患者の剖検病理報告³⁾、及び、P/Q 型 VGCC 抗体陽性の PCD と LEMS を合併する症例報告が海外と国内で集積されている。

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)北海道大学医学部 神経内科、

5)長崎北病院

特に、本邦においては、癌を合併する PCD-LEMS 患者の詳細な症例が多く報告されてきた。本研究では、本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症(PCD-LEMS)患者の臨床的特徴を検討した。

研究方法

P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channels, VGCCs) 抗体測定が報告された 1995 年以降、当研究室に P/Q 型 VGCC 抗体測定に依頼があった症例を対象とした。小脳失調と LEMS、及び、小細胞肺癌を合併する症例を系統的に追跡調査した。研究の実施に際しては、長崎大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

研究結果

1) 小脳症状と LEMS を合わせ持つ 36 症例が抽出された。その臨床像は、男性 30

例、女性 6 例で、51 歳から 85 歳で発症し、平均発症年齢は 66.9 ± 8.2 歳であった。

2) 癌合併率は 86.1%で、観察期間中に癌が見つかっていない 5 例を除いて 31 例中 30 例 (29 例は肺、1 例は中咽頭) で小細胞癌を合併し、残り 1 例は、S 状結腸癌を併発していた。

3) 発症から治療までの期間は 1 週間から最長 10 か月間を要していた。例外的に、36 例中 1 例が初診時に LEMS と診断され、その後の治療経過中に小脳失調を発現した。残りの 35 例 (97.2%) は、小脳失調症状と LEMS 症状で発症し、神経所見は小脳失調が主であった。その後、LEMS が電気生理検査と自己抗体で診断され、小細胞癌が見つかった。このような一定の臨床経過をたどる病態を PCD-LEMS と定義した。

4) P/Q 型 VGCC 抗体は、36 例中 34 例で陽性であり、その抗体価は 23.0 から 1920.0 pmol/L と分布し、LEMS 単独の抗体価を比べて必ずしも高力価では無かった。

5) 癌に対する治療が、詳細にフォロー出来た 11 例の PCD-LEMS 中 9 例で神経学的所見を改善させた。治療前後で P/Q 型 VGCC 抗体が測定された 6 例では、全員の PCD-LEMS 症状が改善し、その抗体価も低下した (表 1)。

考察

1) 本邦の PCD-LEMS 患者数は?

平成 29 年の全国調査で推計 LEMS 患者が 348 名と報告された。今後、PCD-LEMS 患者さんの総数や、さらには、LEMS の無い PCD (入岡隆発表、演題番号 21) の調査が必要である。

2) PCD の病因は?

今回の我々の臨床データに加えて、PCD-LEMS の病理報告³⁾、及び、受動免疫の実験

結果より⁴⁾⁵⁾、PCD の病態には、LEMS と同じく P/Q 型 VGCC 抗体の関与が強く示唆された。

結論

PCD-LEMS 患者の臨床像は、1 週間から 10 ヶ月間経過する小脳失調、神経所見で LEMS 疑われ電気生理と自己抗体測定で診断確定、及び、癌検索で小細胞肺癌などの癌発見の順に、一定の特徴的様式を取ることが判明した。

文献

1. Nakao et al, Neurology. 2002;59:1773-5.
2. Titulaer et al, J Neuroimmunol 2008; 15;201-202:153-8.
3. Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
4. Liao YJ, et al, Natl Acad Sci U S A 2008; 105:2705-2710
5. Martin-Garcia E, et al. J Neuroimmunol 2013; 261: 53-59

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Table 1 Clinical features of reported Japanese cases with PCD-LEMS(n=13)

Author (year)	Age/sex	Initial symptoms	tumor	Time to treatment (months)	Follow up time (months)	Response to treatment	P/Q-type VGCC antibodies(pmol/L)
Fujii(1999)	57/M	dysarthria	SCLC	5	21	+	2472.0→429.0
Shimamura(2000)	52/M	ataxic gait	SCLC	4	8	++	329.7→64.0
Funaguchi(2005)	62/M	gait disturbance	SCLC	1	n.d.	+	1718.4→102.3
Seki(2006)	51/M	ataxia, diplopia	SCLC	0.75	n.d.	+	1920.0→451.8
Nagayama (2008)	62/M	dysarthria, ataxia, gait disturbance	SCLC	1	16	+ → -	88.2→26.4→67.6
Nakamura(2008)	62/F	Weakness in the distal portion of lower limbs	Not detected	4	1	+	59.3→128.6
Iwanami(2009)	50/M	double vision, slurred speech, gait disturbance	SCLC,bronchioloalveolar carcinoma	0.25	n.d.	-	487.5
Wakatsuki(2011)	65/M	Weakness of upper and lower limbs	SCLC	10	n.d.	+	(-)
Koriyama(2012)	62/M	instability of gait,double vision	SCLC	2	14	+	23.0
Yamamoto(2014)	63/M	dysarthria, ataxic gait	SCLC	2	8	+	282.0
Nakano(2017)	72/F	dysarthria, gait disturbance	Not detected	9	2	0-0	93.4
Takasugi (2018)	78/M	dysarthria,ataxic gait,muscle weakness	Small-cell NEC of the oropharynx	7	16	+	44.0
Kitonozono(2018)	63/F	diplopia, dizziness	SCLC	10	21	++	248.7→(-)

The hatched two cases did not strictly fulfill our definition of PCD with LEMS, because the coexisting cancer had not been found. n.d: not described, ++: remarkably effective, +: effective, -: not effective