

カルシウムチャンネル抗体は LEMS 以外の傍腫瘍性神経疾患の診断にも有用である。

分担研究者 本村政勝^{1),2)}

共同研究者 入岡隆³⁾、五十嵐奨³⁾、北之園寛子²⁾、白石裕一²⁾、飯塚高浩⁴⁾、横田隆徳⁵⁾

研究要旨

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) に対する自己抗体は、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) において病因的に作用し、特異的な診断マーカーとしても実臨床において極めて有用である。P/Q-VGCCs 抗体は、LEMS に約 10% の頻度で合併しうる傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) でも陽性になりうるということが知られているが、それに加えて、LEMS や PCD 以外の様々な神経疾患 (傍腫瘍性あるいは特発性の両者を含む) でも P/Q-VGCCs 抗体が陽性となりうるということが近年欧米より報告された。今回我々は、演者の施設で経験した LEMS を伴わない傍腫瘍性神経疾患 2 例において、1) 臨床的特徴, 2) P/Q-VGCCs 抗体に共存するその他自己抗体の有無, を検索し、P/Q-VGCCs 抗体がより広く傍腫瘍性神経症候群の診断に有用である可能性を検討した。

【研究目的】

腫瘍を契機とする自己免疫病態は、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS), 傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) などを含めて様々な中枢・末梢神経系障害を引き起こす (傍腫瘍性神経症候群: paraneoplastic neurological syndromes: PNS)。PNS の診断には血清・脳脊髄液中に

おける自己抗体の検出が重要であるが、保険適応外検査であること, commercially available な検査だけでは関連する自己抗体を網羅的に検査することが難しいことなどから、実臨床において PNS の診断を確定することは未だ難しい。

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) に対する抗体は LEMS の診断に特異度が高く、その病態において病因的に作用することが知られている。一方欧米において、P/Q-VGCCs 抗体は LEMS 以外にも様々な神経疾患に関連しうるということが報告されている (文献 1)。今回我々は、P/Q-VGCCs 抗体に関連する LEMS 以外の PNS を呈した 2 症例の臨床的特徴, 自己抗体プロフィールを検討し、P/Q-VGCCs 抗体がよ

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: 北里大学医学部脳神経内科学

5: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

り広く PNS 診断に有用である可能性を考察する。

【研究方法】

演者の施設で診療した P/Q-VGCCs 抗体陽性 PNS 症例 2 例を対象とした。患者あるいはその家族より口頭・文書説明によって同意を得た上で、カルテ情報を後ろ向きに解析し、臨床的特徴を抽出した。P/Q-VGCCs 抗体は、¹²⁵I-omega-conotoxin MVIIIC・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（長崎大学医学部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）。

【研究結果】

1) 臨床データ：症例 1 は発症時年齢 69 歳の男性で、亜急性小脳失調症を発症した。症例 2 は発症時年齢 71 歳の男性で、月単位で進行する慢性感覚性末梢神経障害（感覚性失調症）を呈した。2 例とも、神経症状出現後の診断過程で小細胞肺癌が見つかった。症例 1 は死亡に至るまでの 42 ヶ月間、症例 2 は神経症状出現からの 20 ヶ月間、神経診察と神経筋電気診断を反復して行なったが、ともに LEMS の合併を認めなかった。

2) 自己抗体のプロファイル（表 1）：いずれの症例も血清 P/Q-VGCCs 抗体を認めた（症例 1: 319.0 pmol/L, 症例 2: 44.6 pmol/L, 正常上限 20.0）。なお後者は低力価陽性であったが、化学療法を施行した後の保存血清を用いた結果であり、治療前保存血清で行なった commercially available な検査（Mayo Clinic）では 0.26 nmol/L（正常上限 0.02）と中力価を呈した。共存自己抗体は、検索した限りで以下の結果であった；抗核抗体陽性（症例 1）、SS-A/-B 抗体

陰性（症例 1, 2）、glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体陰性（症例 1, 2）、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体を含めた神経表面抗体陰性（症例 1）、onconeural antibodies (Hu, Ri, Yo, Tr, amphiphysin, CV2/CRMP5) 陰性（症例 1, 2）、anti-glial nuclear antibody, type 1 (AGNA, Sox1 抗体) と N-type VGCCs 抗体陽性（症例 2）、糖脂質抗体（近畿大学医学部脳神経内科）陰性（症例 2）。

【考察・結論】

LEMS を伴わない PNS においても P/Q-VGCCs 抗体が陽性となることがあり、より広く診断マーカーになる可能性が示された。過去の実験論文では P/Q-VGCCs 抗体が PCD においても病因的に作用する可能性が報告されている（文献 2）。一方、末梢神経障害については報告例が少ないこと（文献 1）、症例 2 においてその他の自己抗体（Sox1 抗体）も陽性であったこと（文献 3-5）から、P/Q-VGCCs 抗体が病因的に作用しているかどうかは不明であり、今後の症例蓄積が望まれる。

【文献】

- 1 Zalewski N et al. Muscle Nerve 2016; 54:220-227.
- 2 Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
- 3 Tschernatsch M et al. J Neuroimmunol 2010; 226:177-180.
- 4 Graus F et al. J Neuroimmunol 2005; 165:166-171.
- 5 Sabater L et al. Neurology 2008; 70:924-928.

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(2) 自己抗体のプロファイル

	Case 1 (PCD)	Case 2 (neuropathy)
P/Q-VGCCs antibodies ^{1,2}	(+) medium titer	(+) low~medium titers
膠原病関連自己抗体 ³	ANA*(+), SS-A/-B (-)	ANA (-), SS-A/-B (-)
GAD ₆₅ 抗体 ³	(-)	(-)
Onconeural antibodies (Hu, Ri, Yo, Tr, CRMP5, amphiphysin) ²	(-)	(-)
N-VGCCs antibodies ²	(-)	(0.12 nmol/L +) [<0.03]
Anti-glial nuclear antibody, type 1 (AGNA, Sox1 antibody) ²	(-)	(1:960 +) [<1:240]
NSA** antibodies ⁴	(-)	not checked
glycolipids antibodies ⁵	not checked	(-)

*ANA: antinuclear antibodies, ** NSA: neuronal surface antigens including NMDAR, AMPAR, GABA_AR, GABA_BR, mGluR1, mGluR5, LGI1, Caspr2, DPPX, Neurexin3, and IgLON5; these antibodies were determined with rat brain immunohistochemistry and cell-based assays.

Antibodies were examined at ¹Nagasaki Univ, ²Mayo Clinic's Laboratory, ³SRL, Inc., ⁴Prof. Dalmau's laboratory (Barcelona), and ⁵Kinki Univ.