

## コリンエステラーゼ阻害薬が著効し、ADL が改善した LEMS 患者の 2 例

研究分担者 本村 政勝 長崎総合科学大学 医療工学コース 教授  
共同研究者 山崎 浩<sup>1</sup>, 二村 直伸<sup>1</sup>, 舟川 格<sup>1</sup>, 幸原 伸夫<sup>2</sup>, 吉村 俊祐<sup>3</sup>  
1 国立病院機構 兵庫中央病院 脳神経内科  
2 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科  
3 長崎大学病院 脳神経内科

### 研究要旨

本邦で、LEMS治療アルゴリズムで一番の問題点は、欧米で第一選択となっている3,4-ジアミノピリジン(3,4-DAP)内服治療が保険適用されて無いことである。現在、本邦で3,4-DAPを臨床応用している施設は数カ所と限られ、10年以上前に倫理委員会で承認されている場合が多い。近年では、倫理委員会自体の審査が非常に厳しくなっており、劇薬扱いの3,4-DAPの承認が困難であり、臨床応用が出来ないようである。今回、私達は、コリンエステラーゼ阻害薬が著効したLEMS患者を経験し、症例報告を行った。症例数は2と少ないものの、本邦のLEMS治療ガイドラインを検討する上で、非常に臨床的意義のある症例報告であると考えられた。

### A. 研究目的

前研究班にて、Lambert-Eaton 筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)の診断基準が定められて、全国調査が行われた。その結果、平成29年に本邦に推計348人のLEMS患者数が報告された<sup>1)</sup>。その後、その臨床像や治療内容が明らかになりつつある。また、重症筋無力症(Myasthenia gravis, MG)診療ガイドライン2014が改訂中であり、今回の改訂には、LEMSの診療が取り上げられている。LEMSの治療アルゴリズムで一番の問題点は、欧米で第一選択となっている3,4-ジアミノピリジン(3,4-DAP)内服治療を本邦では使用できないことである。現在、本邦で3,4-DAPを臨床応用している施設は数カ所と限られ、10年以上前に倫理委員会で承認されている場合が多い。近年では、倫理委員会自体が非常に厳しくなっており、劇薬扱いの3,4-DAPの承認が困難であり、臨床応用が出来ないようである。このような状況下で、今回、私達が経験したコリンエステラーゼ阻害薬が著効したLEMS患者の報告は、本邦のみならず3,4-DAPの臨床応用出来ない国で、LEMSの治療に役立つのではと考えた。

### B. 研究方法

貴重な2LEMS患者の症例報告を行うことで、LEMSの治療ガイドラインに参考となると考えた。

### (倫理面への配慮)

保険適応外検査のLRP4抗体およびP/Q型VGCC抗体を測定することおよびそれらの結果と診療内容を匿名化した上で学会発表および論文報告されることについて患者本人より同意を得た。

### C. 研究結果

患者1は、76歳男性。X年2月小細胞肺癌(T4N3M1b)と診断され化学療法により経過良好だったが、6月から複視、ふらつき、下肢筋力低下が出現し8月当科受診、小脳失調、近位筋優位の下肢筋力低下、腱反射低下を認めた。エドروفonium試験は著効で陽性と判断した。実際、注射後10数秒後には、立位が容易に可能となり複視が消失し、30分間持続した。MGを疑って、AChR抗体、MuSK抗体、及び、LRP4抗体を測定したが、全て陰性であった。その後、電気生理学的検査でCMAP低下と160%のwaxingを認めた(図1左)。P/Q型VGCC抗体(107.0 pmol/L, 正常上限値:20.0)、Hu抗体、SOX1抗体陽性が判明し、小細胞肺癌(SCLC)の治療中に発症したLEMSと診断した。治療は、対症療法として、ピリドスチグミン180mg/日を開始し、QMGスコアが12点から7点、MG-ADLスコアが11点から6点、mRSで4点から3点となった。治療開始後10ヶ月後にSCLCのために永眠された。

患者2は、68歳男性。2-3年前から口が乾きやす

くなる。X年4月から全身倦怠感、階段を上がる  
ときの足のだるさを自覚した。また、両側のま  
ぶたが下がると感じていた。同年5月より歩行時  
のふらつき、歩行後の疲労感が強くX年6月当科  
を受診した。神経学的所見では、軽度の眼瞼下  
垂があり、複視は認めなかった。四肢では、近  
位筋優位の下肢筋力低下、腱反射低下を認めた。  
電気生理学的検査（尺骨神経）でCMAP低下と160%  
のwaxingを認めた（図1右）。エドロフォニウム  
試験は陰性で、眼瞼下垂の程度は変化なしであ  
った。AChR抗体は陰性、P/Q型VGCC抗体（193.2  
pmol/L, 正常上限値:20.0）陽性であった。胸部CT  
やPETなどの悪性腫瘍検索は陰性であり、癌なし  
のLEMSと診断した。治療は、対症療法として開  
始したジスチグミン臭化物5mg/日が著効し、下  
肢の疲労感、眼瞼下垂、口渇が改善した。4年経  
過した時点でも症状は安定し、悪性腫瘍も見つ  
かっていない。mRSは初診時2、ジスチグミン臭  
化物5mg開始後1、4年経過の時点で0である。

#### D. 考察

LEMSのガイドライン上の第一選択治療は、  
3,4-DAPである。コリンエステラーゼ阻害薬は、  
3,4-DAPとの併用としての位置付けと考えられ  
ている<sup>2)</sup>。実際、唯一行われたRCTでは、  
pyridostigmineの効果は否定されている<sup>3)</sup>。一  
方、Ohらのエキスパートの意見では、  
pyridostigmineの効果について肯定的で、症例  
によっては単独で効果がある場合があると報告  
している<sup>4)</sup>。以上より、頻度は高くないもの  
の場合によっては、pyridostigmine単独で著効し、  
ADLの改善が認められるLEMS患者がいるのでは  
と推測される。それでは、「どのような患者が、  
コリンエステラーゼ阻害薬の著効するのか？」  
その疑問に対して、「LEMSが重症であれば放出  
されるアセチルコリンの量がそもそも少なすぎ  
るためコリンエステラーゼ阻害薬の効果は乏しく  
臨床症状の改善にそれほど寄与しない。一方、  
LEMSが軽症であればある程度アセチルコリンが  
放出され、放出されたアセチルコリンがコリン  
エステラーゼ阻害薬によって分解が抑えられ臨  
床症状の改善に寄与する。」という可能性を考  
えた。

文献的には、SCLCの無いLEMS患者の長期予後  
を予測する因子は、CMAP振幅やP/Q型VGCC抗  
体価ではなく、初診時の筋力計測（軽症LEMS）  
であると報告されている<sup>5)</sup>。また、無症候性LEMS  
の症例報告では、CMAP振幅が3mV台で収縮15  
秒後にCMAP振幅も3倍以上と増強効果があった<sup>6)</sup>。  
我々の2症例は、CMAP振幅が3mV台で収縮  
10-20秒後にCMAP振幅も増強効果があり軽症

LEMSに相当するのではと推測した。今後は、こ  
のような電気生理学的指標が検討されるべきで  
ある。何れにせよ、本邦では3,4-DAPが臨床応  
用できないために、コリンエステラーゼ阻害薬  
は最初に試みる対症療法と考えられる。

#### 文献

1. 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, 清水優  
子, 仁中, 園生雅弘, et al. 重症筋無力症  
ならびにランバート・イートン筋無力症候群  
の全国疫学調査 一次調査による患者数推  
計. 厚生労働省神経免疫疾患のエビデンス  
による診断基準・重症度分類・ガイドライン  
の妥当性と患者QOLの検証班平成30年度研  
究報告書.
2. Oh SJ. Amifampridine for the treatment of  
Lambert-Eaton myasthenic syndrome.  
Expert Rev Clin Immunol.  
2019 ;15:991-1007.
3. Wirtz PW, et al. Efficacy of  
3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in  
the treatment of Lambert-Eaton myasthenic  
syndrome: a randomized, double-blind,  
placebo-controlled, crossover study. Clin  
Pharmacol Ther. 2009 ;86:44-8.
4. Oh SJ, et al. Wide spectrum of symptomatic  
treatment in Lambert-Eaton myasthenic  
syndrome. Ann N Y Acad  
Sci. 1998;841:827-31.
5. 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.
6. Denys EH, Lennon VA. Asymptomatic  
Lambert-Eaton syndrome. Muscle Nerve.  
2014 ;49:764-7.

#### E. 結論

本症例のような電気生理所見を呈するLEMS  
患者では、コリンエステラーゼ阻害薬が著効す  
る可能性がある。

#### F. 研究発表

無し

##### 1. 論文発表

無し

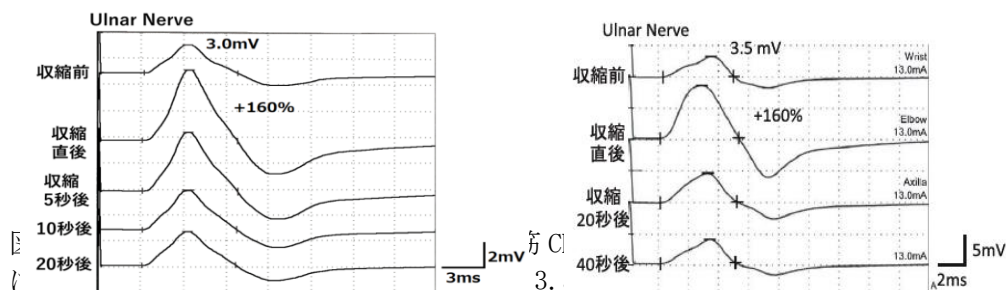
##### 2. 学会発表

1) 山崎 浩<sup>1</sup>, 横田 一郎<sup>1</sup>, 武中 優<sup>1</sup>, 西田 勝也<sup>1</sup>, 二村 直伸<sup>1</sup>, 舟川 格<sup>1</sup>, 金森 斎修<sup>2</sup>, 本村 政勝<sup>3</sup> エドロホニウム試験陽性でコリンエステラーゼ阻害剤が著効した傍腫瘍性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群(PCD-LEMS)の一例 第116回近畿地方会  
2020年9月6日(日)大阪国際交流センター

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

図1 症例1(左)と症例2(右)の電気生理検査結果



図の説明：尺骨神経刺激による小指外転筋 CMAPは、左の症例1で3.0mV、右の症例2で3.5mVで、両患者ともに2倍以上の post-exercise facilitation を認めた。収縮10-20秒後も、CMAP 振幅の増強効果が残っていた。