厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）腫瘍合併の有無によるランバート・イートン筋無力症候群の臨床像

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	自治医科大学医学部公衆衛生学 教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 裕之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科学 准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック 院長
	足立 由美	金沢大学保健管理センター 教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢大学医薬保健学域医学類脳神経内科 助教
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター 助教
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科 顧問
	桑原 聡	千葉大学医学部脳神経内科 教授

研究要旨

2018年に実施したわが国のランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）疫学調査のデータを用い、腫瘍合併の有無で患者を2群に分け、それらの特徴を解析した。解析対象は30例であった。その結果、腫瘍非合併LEMSは腫瘍合併例よりも発症年齢が低かった。また腫瘍非合併LEMSは女性に多く、腫瘍合併例は男性に多いことがわかった。一方、臨床症状、合併症については両者で差がなかった。両群ともに、橋本病の合併が10%程度みられたが、その他の自己免疫疾患の合併はなかった。また家族内に同症を持つ患者はいなかった。

A. 研究目的

Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）では、54%に肺小細胞がん（SCLC）が合併するとされている。わが国で2018年に実施したLEMS疫学調査のデータを解析し、日本人LEMSでは、腫瘍合併の有無で臨床症状に差があるかを検討した。腫瘍の有無で、臨床症状に明確な差異があれば、別疾患として分類できる可能性がある。逆に臨床症状から腫瘍の合併を推測できる可能性もあり、診断・治療に有用である。その結果、難病対策のプランニングに役立てることができ

（倫理面への配慮）

本研究は、事前に金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。研究実施本部（金沢大学保健管理センター）では、患者を特定できる対応表を保存せず、協力医療機関で保存した。本研究は、患者カルテ記載内容をレトロスペクティブに調査するものであるため、同意書の取得は行わず、病院内に研究実施を周知するためのポスターを掲示し、オプトアウトの機会を提供した。

B. 研究方法

神経免疫班と疫学班の共同研究として実施したLEMS全国疫学調査2018の2次調査データを用いて解析を行った。この調査は、重症筋無力症の全国疫学調査と並行して行われた。2017年1月1日から12月31日までに各施設を受診した全てのLEMS患者を調査対象とした。LEMSの診断基準は当班で作成し、2019年11月に日本神経学会に承認され、2021年9月に改訂された診断基準を用いた（表）。

C. 研究結果

2次調査のデータから、LEMSと診断された患者は30例であった。腫瘍合併例は14例（46.7%）であった。男性:女性は16:14で若干男性が多かった。腫瘍合併例に限ると、男性:女性は11:3で男性が多かった。一方、腫瘍非合併例では、男性:女性が5:11で女性に多いことが分かった（ $p<0.05$ ）。平均発症年齢は、腫瘍合併例が67.1歳、腫瘍非合併例が57.8歳で、腫瘍非合併例の年齢が若かった（ $p<0.05$ ）。初発症状について、近位筋力低下はともに80%以上陽性であり、自律神

経症状は10%程度、深部腱反射低下は10-30%程度にみられたが、腫瘍合併の有無で有意な差はなかった。小脳症状は腫瘍合併例が20%程度、被合併例で10%程度であったが、統計学的な差はなかった。そのほかの自己免疫疾患については、橋本病の合併が腫瘍合併例、非合併例ともに10%程度にあった。家族内にLEMSもしくは他の自己免疫疾患を合併する者はいなかった。

検査所見においては、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体が腫瘍合併例で90%、非合併例で80%程度の陽性率であったが、統計的な差はなかった。電気生理学的には、反復神経刺激誘発筋電図において、1) 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下が、ともに80%以上にみられ、2) 低頻度刺激 (2-5Hz) における漸減現象 (waning) (>10%) がともに80%程度、3) 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (50Hz) 後のCMAP 漸増現象 (waxing) (1.6 倍以上) が、ともに90%以上にみられた。検査所見では、腫瘍の合併と非合併で差はなかった。

D. 考察

臨床症状と検査所見から、LEMSの腫瘍合併例、非合併例を分けることはできなかった。しかし、男女比と発症年齢において、腫瘍合併例と非合併例では統計学的に有意な差がみられた。LEMS非腫瘍合併例は、抗腫瘍免疫を介さずとも、自

然発症する個体として、自己免疫機序が誘導されやすい特性を持っていることが疑われた。

E. 結論

腫瘍非合併 LEMS は腫瘍合併例よりも、発症年齢が低かった。腫瘍非合併 LEMS は女性に多く、腫瘍合併例は男性に多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 吉川弘明、中村好一、栗山長門、村井弘之、酒井康成、野村芳子、足立由美、岩佐和夫、古川 裕、東 昭孝、松井 真：ランバート・イー トン筋無力症候群の全国疫学調査(2018)。第62回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22. 京都 (Web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

(表)

ランバート・イートン筋無力症候群の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性
2. 生理学的所見
反復神経刺激誘発筋電図の異常
 - ① 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下
 - ② 低頻度刺激 (2-5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)
 - ③ 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (50 Hz) 後の CMAP 漸増現象 (waxing) (1.6 倍以上)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症、有機リン中毒

<診断のカテゴリー>

- Definite : D1 Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + B1 + すべての B2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの
D2 Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + すべての B 2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの
- Probable : Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + B1 + 少なくとも一つの B 2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの

Definite または Probable に該当する患者を、ランバート・イートン筋無力症候群と診断する