

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）ランバート・イートン筋無力症候群—全国疫学調査 2018 より判明したわが国の課題—

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	自治医科大学大学自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学主任教授
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院小児科学准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック院長
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科顧問
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部教授
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学診療講師
	今井 富裕	国立病院機構箱根病院院長
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科准教授
	中根 俊成	日本医科大学脳神経内科准教授
	足立 由美	金沢大学保健管理センター教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学看護学部教授
	古川 裕	国立病院機構金沢医療センター脳神経内科医長
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター助教

研究要旨

2018年に実施したランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)の疫学調査の2次調査結果から治療状況を解析した。LEMS 30例中、腫瘍合併LEMS (P-LEMS)は14例、腫瘍非合併LEMS (AI-LEMS)は16例であった。modified Rankin scale (mRS)の中央値（四分位範囲）は、P-LEMSで3.5 (2.3-4), AI-LEMSで2 (2-3)であった。LEMS症状に対する第1選択である3, 4-diaminopyridine (DAP)の投与率は、P-LEMSでは21.4%であり、AI-LEMSでは56.3%であった。わが国では、DAPの市販薬が認可されておらず、治療上の困難があることが明らかになった。

A. 研究目的

ランバート・イートン筋無力症候群

(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) は重症筋無力症(MG)に似た臨床像を呈するが、病的には別の疾患である。MGは神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己免疫疾患であるが、LEMSの免疫学的標的は神経筋接合部の運動神経終末部にあるP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル (P/Q-type voltage gated calcium channel, VGCC) である。古典的三徴は、近位筋力低下、深部腱反射低下、自律神経症状であるが、10%程度の患者が小脳症状を持つとされている。疫学調査は病態解明手段の一つであるとともに、医療政策策定の根拠となる患者の実態を把握するのに欠かせない。しかし、わが国では全国規模の疫学調査は実施されてこなかった。我々は2018年の重症筋無力症 MG 全

国疫学調査と並行して、LEMSの全国疫学調査を実施した。その結果、わが国には348人のLEMS患者がいると推定され、有病率は人口1000,000人当たり2.7人であることが判明した。この有病率は他国の既報告とほぼ合致した。2次調査による患者像の解析から、わが国にも腫瘍合併LEMS (paraneoplastic LEMS, P-LEMS)と腫瘍非合併LEMS (a primary autoimmune form of LEMS, AI-LEMS)の2群に分類される患者がいることが分かった。今回、両者の予後と治療実態について解析をした。

B. 研究方法

2018年に全国疫学調査を行った。1次調査として、ランダムに選んだ7545の医療部門を対象に、2017年1月1日から同年12月31日までに受診した患者の人数を調べた。次にLEMS患者を診療したと回答した医療機関に2次調査票を送り、

患者の臨床像、治療状況に関する情報を入手した。LEMS患者の腫瘍合併の有無と予後、治療状況について検討した。本研究は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版 (2017年)」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業[難治性疾患政策研究事業]難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 研究代表者 中村好一)を参照した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に従って実施された。研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認された。

C. 研究結果

2次調査から、30人のLEMS患者の調査票を入手できた。P-LEMSは14人、AI-LEMSは16人であった。P-LEMSとAI-LEMSの罹病期間(中央値[四分位範囲])はそれぞれ2(1-6.3)年、7.6(5-11.8)年であり、P-LEMSの予後は好ましくないことがわかった($p=0.0134$, Wilcoxon/Kruskal-Wallis test)(Figure)。

また、治療状況を、P-LEMSとAI-LEMSに分けて調べると、P-LEMSではLEMS症状に対する第1選択である3,4-diaminopyridine(DAP)投与率が21.4%と低く、AI-LEMSでは56.3%がDAPを投与されていた(Table)。一方、P-LEMSに対しPlasmapheresisは100%行われていること、modified Rankin scale(mRS)の中央値(四分位範囲)が、P-LEMSで3.5(2.3-4)、AI-LEMSで2(2-3)であったことより、P-LEMS群はより重篤な臨床症状を呈していることが推定された。

D. 考察

P-LEMSはAI-LEMSより罹病期間が短く、生命予後がよくないことが推定された。また、P-LEMSはmRSの得点がAI-LEMSより高く、より障害度が高いにも関わらず、LEMS治療薬の第1選択となる3,DAPの投与率が20%程度であることが判明した。わが国では、DAPの治療薬が市販されておらず、投与する場合は、それぞれの医療機関の審査を経て、試薬の投与が行われている。AI-LEMSでは予後が良好であるため、長期にわたりDAP製剤の恩恵を受けられる可能性がある。どちらのタイプも、DAPが治療薬とし

て投与できれば、受けられる恩恵は大きい。わが国のLEMS診療における課題と考えられる。

E. 結論

P-LEMSはAI-LEMSより生命予後がよくなく、mRSが高い。DAPの投与率は、P-LEMSで21.4%、AI-LEMSでは56.3%であった。わが国では、DAPの市販薬が認可されておらず、治療上の困難がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.

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, 桑原 聡: ランバート・イートン筋無力症候群の臨床像—腫瘍の有無による比較—. 第63回日本神経学会学術集会 東京 2022.5.18-21

2) 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 京都 (Web開催) 2021.5.19-22

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

Disease duration (years)

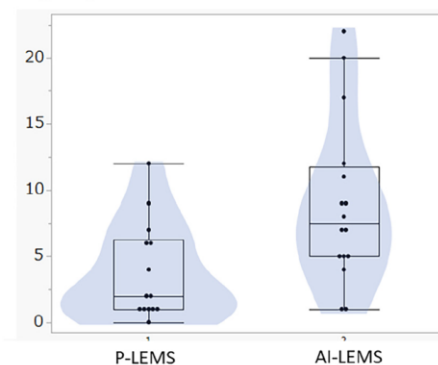


Figure Disease duration (years) of P-LEMS and AI-LEMS. Overlapping of the box, scatter and violin plots. The disease duration of AI-LEMS was significantly longer than P-LEMS (Wilcoxon/Kruskal-Wallis test, $p=0.0134$). LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; P-LEMS, paraneoplastic LEMS; AI-LEMS, a primary autoimmune form of LEMS.

Cited from: Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, [Kuriyama N](#), [Murai H](#), Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, [Kuwabara S](#), Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.

Table Therapies of LEMS patients with or without tumour			
	With tumour (n=14)	Without tumour (n=16)	P value
Therapies n (%)			
3,4-diaminopyridine (DAP)	3 (21.4)	9 (56.3)	0.0717*
AChEI	8 (57.1)	12 (75.0)	0.4421*
PSL	2 (14.3)	7 (43.8)	0.1184*
Maximum amount of PSL median (IQR)	40 (30–50)	25 (20–30)	0.2316†
Immunosuppressant	0 (0.0)	4 (25.0)	
		1. Azathioprine x2 2. Tacrolimus x2	
Steroid pulse therapy	3 (21.4)	2 (12.5)	0.6424*
Plasmapheresis	14 (100)	14 (87.5)	0.4851*
IVIg	6 (42.9)	5 (31.3)	0.7065*

*Fisher's exact test.
†Wilcoxon/Kruskal-Wallis test.
AChEI, acetylcholine esterase inhibitor; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; PSL, prednisolone.

Cited from: Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, [Kuriyama N](#), [Murai H](#), Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, [Kuwabara S](#), Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.