

総説

傍腫瘍性神経症候群とアフェレシス

本村政勝^{*1}・白石裕一^{*1}・吉村俊朗^{*2}^{*1}長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・病態解析制御学講座(神経内科学), ^{*2}同医学部保健学科

Therapeutic Apheresis in Paraneoplastic Neurologic Syndrome

Masakatsu Motomura, Hirokazu Shiraishi and Toshiro Yoshimura

First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Summary Plasma exchange (PE) may be a useful adjunct to management of patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) although it cannot be considered standard therapy for the other paraneoplastic neurologic syndrome at present. LEMS is an autoimmune disorder of neuromuscular junctions in which IgG autoantibodies lead to presynaptic loss in the P/Q-type voltage-gated calcium channel (VGCC), resulting in defective neuromuscular transmission. Clinically, LEMS is characterised by proximal muscle weakness initially affecting gait, autonomic symptoms (dry mouth, etc), augmentation of strength during initial voluntary activation, and depressed tendon reflexes with post-tetanic potentiation. The disorder is paraneoplastic (small cell lung cancer) in about 60% of cases. PE with immunosuppressive drug therapy has been used to treat severely affected patients. PE appears to be effective and shorten the duration of the myasthenic crisis in LEMS patients. Clinical improvement induced by PE is thought to be a result of the accumulation of newly synthesized P/Q-VGCC due to a decrease in the rate of antibody-mediated P/Q-type VGCC loss. From our antibody data, the titre of anti-P/Q-type VGCC antibody decreased after plasmapheresis, but increased to the pretreatment levels 7 days after the last plasmapheresis without immunosuppressive drug therapy. After adding the immunosuppressive drug, the patient's clinical state and CMAP improved markedly and autoantibody titres decreased. These results suggest that it is important not only to remove the autoantibodies but also to suppress the synthesis of autoantibody for the treatment of LEMS. Finally, considering our experiences and the literature, we discuss the indication of apheresis in paraneoplastic cerebellar degeneration and stiff-person syndrome.

Key words: apheresis, plasma exchange, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic cerebellar degeneration, stiff-person syndrome

1. はじめに

傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurologic syndrome: PNS)とは、悪性腫瘍の患者において、腫瘍細胞と正常細胞とのあいだに免疫学的交叉性が成立するために、正常の神経細胞に対する自己抗体が産生され、自己免疫の機序で神経障害を来すものをいう。表1に示すように、今日では多くの自己免疫性神経疾患が挙げられる¹⁾。これらのPNSのうち、Lambert-Eaton筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS)と重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は、ともに自己免疫機序によって慢性に経過する神経筋接合部疾患である。両疾患とも、患者血中に出現する特異的な自己抗体によって病態が形

成されることが解明されてきた。アフェレシスはこれらの病原性のある自己抗体を除去するという理論的かつ臨床的に優れた治療手段として臨床利用され、その有用性が証明されてきた²⁾。従来より、MGの治療においては、呼吸・嚥下障害が急速に進行する筋無力症性急性悪化(myasthenic crisis)、いわゆるクリーゼ状態において、アフェレシスは第一選択の位置付けを確立している。近年、LEMSにおいても、その経過中にMGと同様なクリーゼが生じることが明らかとなり、アフェレシスが第一選択となると考えられる。一方、傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)の多くは、特異的な神経細胞抗体が出現する。しかしながら、これらの特異抗体の病原性を証明する報告は少なく、患者の抗体を用いた

表1 傍腫瘍性神経症候群とアフェレシスの有用性

Syndrome	Antibody	Tumor	Procedure	Indication categories
Myasthenia gravis	Anti-AChR	Thymoma	Plasma exchange	I
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Anti-P/Q-type VGCC	SCLC	Plasma exchange	II
Paraneoplastic cerebellar degeneration	Anti-Yo	Ovary, Breast	Plasma exchange	III
	Anti-Hu	SCLC	Plasma exchange	III
	Anti-P/Q-type VGCC	SCLC	Plasma exchange	?
	Anti-GAD, amphiphysin	Breast	Plasma exchange	III
Stiff-person	Anti-GAD, amphiphysin	Breast	Plasma exchange	III
Opsoclonus-myoclonus syndrome	Anti-Ri	Breast	Plasma exchange	?

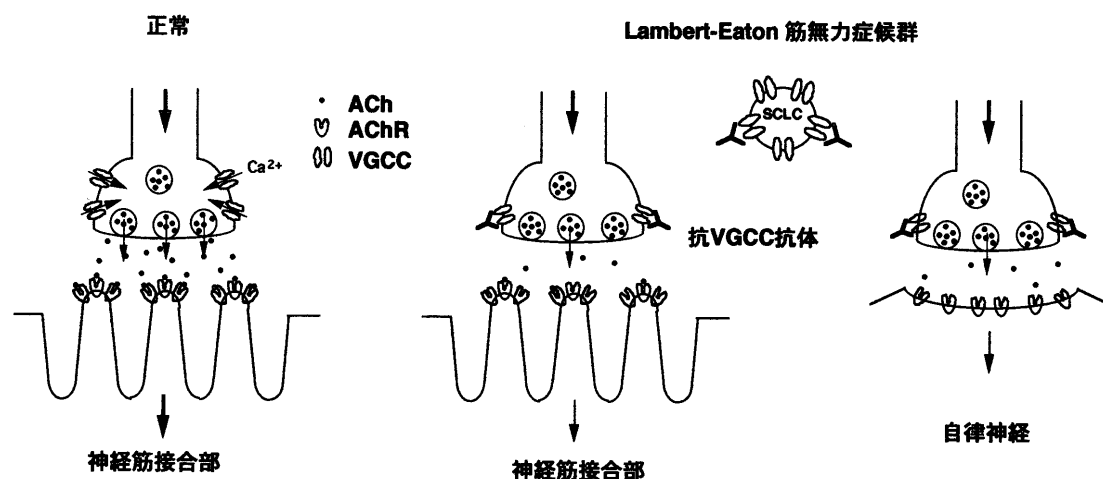


図1 LEMSの発症機序

正常の神経筋接合部では、活動電位が神経終末に達すると電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) を通じて、神経終末内にカルシウムイオンが流入する。次に、シナプス小胞内のアセチルコリンが神経終末より放出され、運動終板のアセチルコリン受容体に結合する。その結果、膜が脱分極し、筋収縮へと至る。生理学的に、P/Q型VGCCがヒト神経筋接合部のアセチルコリンの放出に深く関与していると考えられている¹¹⁾。神経外胚葉由来の肺小細胞癌 (SCLC) 細胞には、VGCCなどの多くの神経細胞由来の蛋白質が発現している¹⁰⁾。LEMS患者では、まずSCLC細胞表面のP/Q型VGCCに対して抗体が生じ、この自己抗体が神経筋接合部・自律神経系の神経終末VGCCに免疫学的交叉反応をすると考察されている。「抗P/Q型VGCC抗体がどのような機序でVGCCの数を減少させて、神経終末からのアセチルコリン遊離障害を生じさせるか」その詳細な機序は不明であるが、その結果、筋力低下や口渇などの自律神経症状が出現すると考えられている。

移入実験では、動物実験モデルの作製に成功していない。また、PCD患者に対するアフェレシスの有用性の報告は少なく、実際には臨床的にはあまり用いられていない。その他のPNSでは、最近、辺縁系脳炎³⁾とオブソクロヌス・ミオクロヌス症候群⁴⁾においてアフェレシス治療の有効性の報告がなされた。本稿では、第一にPNSの代表的疾患であるLEMSのアフェレシス治療を自験例を含めて概説する。次に、PCD, stiff-person症候群とアフェレシス治療についても考察した。

2. LEMSの病態生理

LEMSは、肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) を60%に合併する傍腫瘍性神経症

候群の代表である^{5~7)}。一方、LEMSは、神経終末部でのアセチルコリン放出障害をその病態の基盤とする神経筋接合部・自律神経疾患^{8,9)}でもある。LEMSの発症機序としては、肺小細胞癌に発現している電位依存性カルシウムチャネル (P/Q-type voltage-gated calcium channel: VGCC)¹⁰⁾に対する自己抗体が、神経筋接合部・自律神経の神経終末VGCCに免疫交叉し、発症すると推察されている (図1)。現在、LEMSの標的抗原としては、ヒト神経筋接合部の薬理学研究¹¹⁾、抗P/Q型VGCC抗体測定の結果^{12~18)}、さらには、VGCCを発現させた培養細胞のCa²⁺流入実験結果より¹⁹⁾、P/Q型VGCCが重要であると考えられているが、VGCCの多様性から最終的結論には至っていない。LEMSでは、神経終末部で機能する

P/Q 型 VGCC の量が減少することが基本的な病態である。P/Q 型 VGCC 量が減少する機序としては、次の 3 つの仮説が考えられる。

(1) P/Q 型 VGCC 機能の直接的な阻害：P/Q 型 VGCC の阻害剤である ω -conotoxin MVIIC を用いて、blocking 抗体が検出されているが、その陽性率は低く、その病原性は少ないと考えられる¹⁸⁾。

(2) P/Q 型 VGCC の崩壊促進：P/Q 型 VGCC を発現させた培養細胞の Ca^{2+} 流入実験結果より、抗 P/Q 型 VGCC 抗体が P/Q 型 VGCC 崩壊速度を亢進させ、P/Q 型 VGCC 量を減少させることが示されている¹⁹⁾。

(3) 補体系を介した前シナプス膜の破壊：MG では最も重要な機序と考えられているが、LEMS 患者の前シナプス膜には IgG や補体の沈着はなく、電子顕微鏡による観察でも形態学的変化は認められない²⁰⁾。さらには、LEMS 患者免疫グロブリンを動物へ投与する passive transfer 実験で、補体を抑制しても疾患移送は成功するという報告より²¹⁾、補体系の関与は少ないと考えられている。

現時点では、(2)P/Q 型 VGCC の崩壊促進が最も重要であると考えられている。

3. LEMS の疫学・症状・診断

LEMS の診断においては、神経学的所見と電気生理学的所見が必須である。例えば、癌年齢の患者で、下肢近位筋優位の筋力低下と深部腱反射低下を認めたなら、スクリーニング的に誘発筋電図を行うべきである。その際に、高頻度反復刺激で 2 倍以上の waxing 現象を認めたなら、LEMS と診断できる。検査では、血清中 P/Q 型 VGCC 抗体測定とサクソン試験などの自律神経系の評価は、LEMS の診断に有用である。また、本邦の LEMS は、その約 10% に小脳失調症を合併している。よって、原因不明の小脳症状を診た際にも、電気生理学的検査と血清中 P/Q 型 VGCC 抗体測定を行うべきである。詳細な症候の見方に関しては、以下の本邦 LEMS 110 例のまとめを参照して頂きたい²²⁾。

(1) 臨床的特徴：男女比は約 3:1、発症年齢は 17 から 80 歳で平均 62 歳であった。肺小細胞癌の合併率は 61%、その他の癌が 8%、そして、残りの 31% が癌非合併例であった。癌合併例では、その 84% が悪性腫瘍発見前に LEMS を発症していた。血清抗 P/Q 型 VGCC 抗体は LEMS の 85% で陽性であ

り、抗体が検出されない seronegative LEMS が残りの 15% に認められた²³⁾。

(2) 初発症状：70% 以上が下肢筋力低下にもとづく歩行障害で発症しており、次いで、易疲労感、上肢筋力低下を呈した。また、発症時より自律神経症状や重症筋無力症類似の眼症状を呈する例が、各々約 10% に認められた (図 2-1)。

(3) 初診時神経学的所見：97% の症例で下肢筋力低下が認められ、次に深部腱反射低下が 85%、上肢筋力低下が 80% と高率に認められた。眼症状では眼瞼下垂が 28% と多く、眼筋麻痺は 5% であった。興味深い合併症として、小脳失調症状が 9% に認められ、その全例に肺小細胞癌が合併していた。頻度的には稀

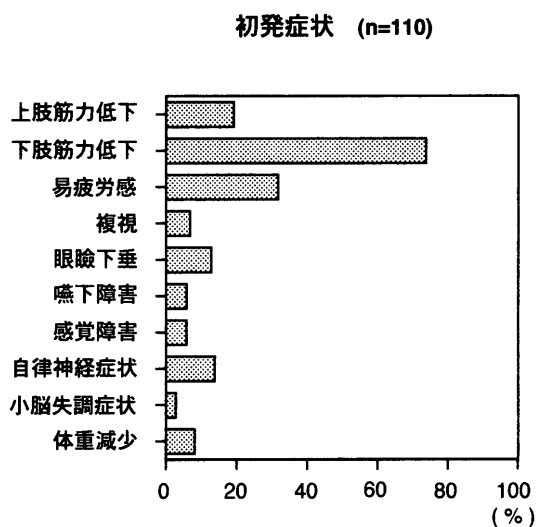


図 2-1 初発症状 (n=110)

70% 以上が下肢筋力低下にもとづく歩行障害で発症しており、次いで、易疲労感、上肢筋力低下を呈した。

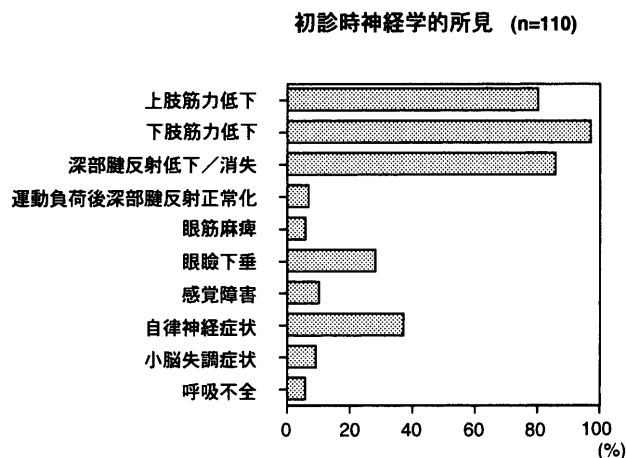


図 2-2 初診時神経学的所見 (n=110)

興味深い合併症として、小脳失調症状が 9% に認められ、頻度的には稀であるが、人工換気を要する呼吸不全が 3% に認められた。

であるが、人工換気を要する呼吸不全が3%に認められた(図2-2)。また、自律神経症状は37%の症例で認められ、その内訳は口渴が31%で最も多く、次いで、便秘が11%、その他、発汗低下、排尿障害、インポテンツ、霧視などがみられた(図2-3)。

4. LEMS の治療

LEMS 治療の基本原則は、「肺小細胞癌 (SCLC) の発見とその根治的治療である」。なぜなら、LEMS 患者の肺小細胞癌を化学療法、放射線治療、外科手術

などで治療し根治させると、LEMS 症状も著明に改善するからである²⁴⁾。この原則に従って、オックスフォード大学の Newsom-Davis 教授が提唱している LEMS の治療方針(図3)を示す²⁵⁾。彼らは、「LEMS を合併する SCLC は、LEMS を合併しない SCLC より予後が良い」と報告した²⁶⁾。この観察的事実は、LEMS の自己免疫機序が SCLC の成長を遅らせていることを示すことになる。以上のことを踏まえて、まず、薬理的治療、次に、癌合併と癌非合併について説明する。

4.1 薬理的治療

3,4-ジアミノピリジン治療は、癌の有無にかかわらず、第一に考慮すべき薬物療法である^{27,28)}。LEMS では、自己抗体によって神経終末に存在する VGCC が減少し、神経終末から放出されるアセチルコリンの遊離障害を来す。3,4-ジアミノピリジンは、電位依存性カリウムチャンネル阻害剤でアセチルコリン遊離促進作用を持つ、つまり、神経終末の障害に直接作用する有効な治療薬である。しかし残念なことに、この薬は本邦では試薬としてしか販売されておらず、その臨床使用には限界があるのが現状である。著者らは、大学の倫理委員会の承認を得て、患者から十分なインフォームド・コンセントを得た上で使用している。我々の経験では、初回量 5 mg、3 回から 4 回経口投与から開始し、その後、LEMS 症状と電気生理学的所見を参考にしながら増量し、最大量は 100 mg/日を超えない

自律神経症状 (n=110)

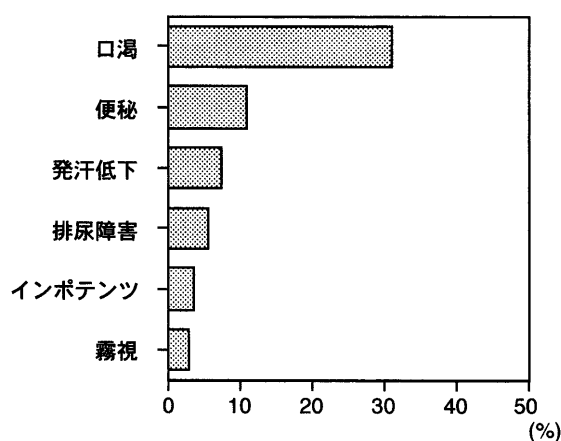


図2-3 自律神経症状 (n=110)

自律神経症状は37%の症例で認められ、口渴が31%で最も多かった。

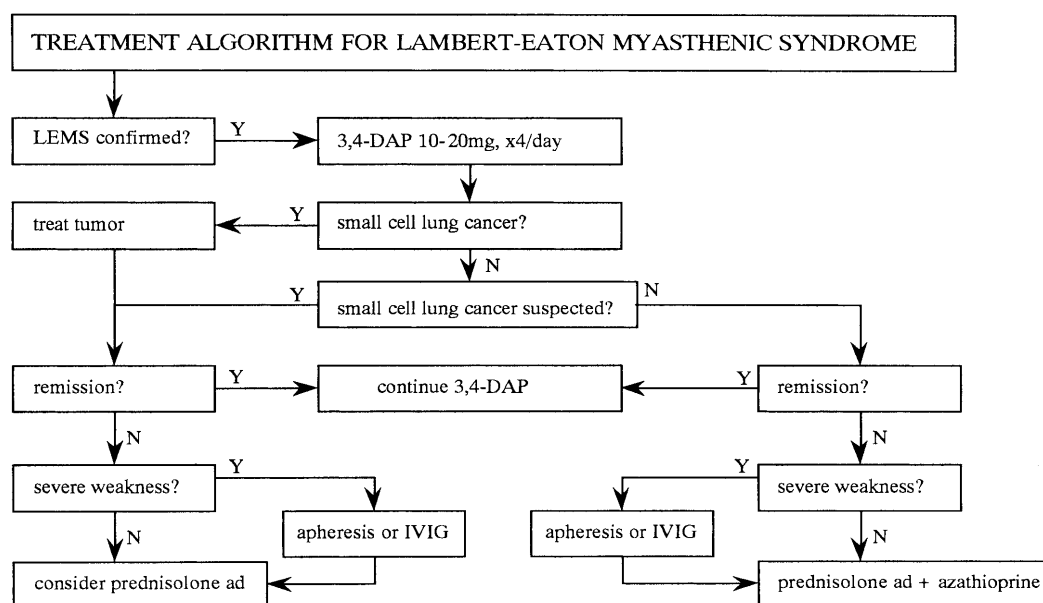


図3 Lambert-Eaton 筋無力症候群の治療方針 (Newsom-Davis, 1998)²⁵⁾

LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; 3,4-DAP, 3,4-diaminopyridine; IVIg, intravenous immunoglobulin; prednisolone ad, prednisolone alternate days.

ようにしている。抗コリンエステラーゼ阻害剤を併用すると、3,4-ジアミノピリジンの量を抑えることができる²⁸⁾。副作用に関しては、口周囲や手掌の異常感覚、腹痛・下痢などが認められるが、初回量を少なくしロートエキスを併用することにより、消化器症状を軽減することができる。

4.2 癌合併 LEMS の治療

本邦の LEMS では約 60%に肺小細胞癌の合併が認められ、その 80%以上が悪性腫瘍発見前に LEMS を発症している²²⁾。従って、LEMS と診断した後は、肺小細胞癌を主体とした悪性腫瘍の検索を積極的に行うべきである。O'Neill ら⁶⁾は、「LEMS と診断してから少なくとも 2 年間は、最大の注意を払って肺小細胞癌の発見に努めなければならない」と提言している。癌合併例では、強力に副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤による治療を行うと、癌の進展を促進する可能性が高くなる²⁵⁾。よって、癌合併 LEMS 患者には、3,4-ジアミノピリジンと抗コリンエステラーゼ阻害剤で LEMS 症状を薬理学的に改善させる程度に留め、免疫抑制療法は行わずに、SCLC の治療に専念すべきである。

4.3 癌非合併 LEMS の治療

LEMS の診断後少なくとも 2 年間、SCLC の検索をしても見つからない症例が対象となる。本邦の LEMS では、約 30%が癌非合併例である²²⁾。このような症例では、既に、3,4-ジアミノピリジンと抗コリンエステラーゼ阻害剤などで治療されている。その効果が不十分であれば、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑

制剤で治療することになる²⁹⁾。一般的に、LEMS の免疫治療は、同じ神経筋接合部疾患である重症筋無力症に準じて行われる。これらの治療法でも、筋無力症状が改善せず高度な運動機能障害や呼吸不全がある場合、あるいは、これらの治療が副作用や合併症のために十分に使用できない場合、血漿交換³⁰⁾や大量免疫グロブリン静注療法³¹⁾が適応になる。

5. LEMS と呼吸不全

従来より、LEMS 増悪による急性呼吸不全（クリーゼ）を来したという報告が散見されている（表 2）^{32~45)}。本邦 LEMS の報告でも、110 例中 3 例に急性呼吸不全が認められた²²⁾。文献的考察を含め、その頻度は 3~6%と推察される^{6,22)}。文献上、これまでに人工換気を必要とする呼吸不全を来した LEMS 20 症例が報告されている（表 2）。その内訳は、男：女＝11：9、20 例中 15 例に肺小細胞癌を合併していた。その誘因としては、表 2 に示すように、手術に伴う筋弛緩剤などの薬物投与、肺炎などの感染症、そして、LEMS 自体の増悪がある。さらに、球麻痺症状が記載のあった 12 例中 11 例に認められ、呼吸不全の臨床的指標になることが示唆された。その治療は、重症筋無力症のクリーゼと同様に、血漿交換が第一選択と考えられる。以上より、LEMS 増悪による呼吸不全はその経過中に常に考慮されるべきである。以下に、著者らが経験した症例を示す。

患者：82 歳、女性。

主訴：歩行障害。

表 2 人工換気を必要とする呼吸不全を来した LEMS 症例の文献的考察

報告者	報告年	年齢/性	腫瘍	誘因など	人工換気の期間	球麻痺症状
Sanders AP et al ³²⁾	1980	61/M	SCLC	サクシニルコリン投与	不明	(+)
Lundh H, et al ²⁷⁾	1984	70/F	(-)	LEMS の増悪、誤嚥	不明	(+) 嚥下障害
Collins LC ³³⁾	1986	64/M	SCLC	両側胸水、穿刺後	不明	(+) 嚥下障害
Krendel DA, et al ³⁴⁾	1986	63/F	SCLC	ペラパミル投与	2 週間	記載なし
Gracey DR, et al ³⁵⁾	1987	*	全例 SCLC	術後、サクシニルコリン	不明	記載なし
		* 5 例報告男性 4/女性 1 年齢 64, 66, 69, 69, 59				パンクロニウム投与 慢性間質性肺炎, COPD
Anderson TJ, et al ³⁶⁾	1990	68/M	SCLC	LEMS の増悪	4 週間	(+) 嚥下障害
山田ら ³⁷⁾	1990	63/M	SCLC	胃癌手術直後	7 ヶ月	(+) 嚥下障害
Pelosi G ³⁸⁾	1991	61/M	SqCC	肺腫瘍摘出術後	2 時間	記載なし
Barr CW, et al ³⁹⁾	1993	69/F	(-)	副鼻腔炎, cephalixin 内服	3 ヶ月	(+)
Beydoun SR ⁴⁰⁾	1994	75/F	SCLC	腹腔鏡下胆摘術直後	4 ヶ月	記載なし
Smith AG, et al ⁴¹⁾	1995	62/F	SCLC	LEMS の増悪	8 日間	(+)
Nicolle MW, et al ⁴²⁾	1996	74/M	SCLC	LEMS の増悪	3 ヶ月	(+) 嚥下障害
	1996	73/F	SCLC	LEMS の増悪	2 ヶ月	(+) 嚥下障害
中島ら ⁴³⁾	1997	21/F	(-)	LEMS の増悪	6 ヶ月	(+) 嚥下障害
自験例 ⁴⁴⁾	1999	80/F	(-)	LEMS の増悪, 急性上気道炎	1 ヶ月	(+) 嚥下障害
杉江ら ⁴⁵⁾	2001	63/M	SCLC	LEMS の増悪	2 ヶ月	(-)

既往歴：脳出血。

家族歴：脳血管障害あり。その他特記事項なし。

現病歴：生来健康。1991年2月頃より坂道を上るとき下肢に力が入りにくく、疲れやすいことに気付いた。5月頃より杖歩行となった。7月、歩行障害の精査目的で当科第1回入院となった。下肢近位筋優位の筋力低下、運動負荷後の深部腱反射の正常化を認めた。誘発筋電図（短母指外転筋：複合筋活動電位2.4 mV、低頻度刺激でwaning、高頻度刺激で275%のwaxing現象）と血清抗P/Q型VGCC抗体陽性（782.1 pmol/L）より、LEMSと診断。肺小細胞癌など悪性腫瘍は認めず。以後、入退院を繰り返し、血漿交換、ステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法（IVIg）、抗コリンエステラーゼ阻害剤（メスチノン®）などにて加療された。1998年10月、LEMS症状の増悪により、自力歩行が困難となり、第6回目入院となった。

入院時現症：身長134.5 cm、体重24.7 kg、血圧136/74 mmHg、脈拍84/分、体温36.5°C、呼吸数12/分、胸腹部等、その他の所見に特記事項なし。

神経学的所見：意識：清明、脳神経系：構音障害（+）、嚥下障害（-）、筋力：上肢；4/5、下肢；近位3/5、遠位4/5、膝蓋腱反射（-）、アキレス腱反射（-）、病的反射（-）、感覚、協調運動：異常なし。歩行：自力による起立・歩行は不可。自律神経系：dry mouth（+）。

検査所見：鉄欠乏性貧血（Hb；8.9 g/dl、Fe；36）、その他生化学、血清学的検査は正常。

電気生理学的所見（右短母指外転筋）：複合筋活動電位0.66 mV、高頻度反復刺激にて300%のwaxing現象を認めた。

治療経過：下肢を中心とした筋力低下、腱反射減弱、筋電図所見で複合筋活動電位の著明低下、高頻度刺激でのwaxing現象増加が認められ、LEMSの増悪が考えられた。11月18日よりイムラン25 mg、経口投

与を開始したが、肝機能異常が出現したため中止となった。12月14日よりトリプトファン吸着カラムを用いた免疫吸着血漿交換を計3回施行した。抗P/Q型VGCC抗体は929.7 pmol/L（12/14）→546.3 pmol/Lと低下したが、筋電図では複合筋活動電位；0.5 mV（12/14）→0.375 mV（12/25）であり、臨床的にもLEMS症状の明らかな改善は認められなかった。12月28日より喀痰、咳嗽がみられ、12月31日には体温が38°Cまで上昇した。1999年1月1日、朝食後の内服の際、看護師がベッドサイドで見ている前で、突然、呼吸が減弱、意識レベルの低下、SPO₂が低下した。その後、意識はやや改善したもの、自発呼吸は弱かったため、気管内挿管、人工呼吸管理となった。呼吸不全時所見（入院第64病日）

一般内科的所見

血圧50～60/—mmHg、脈拍112/分、体温38.4°C。

胸部所見：自発呼吸減弱～消失、ラ音（-）、喘鳴（-）。その他異常なし。

神経学的所見

意識：III-100（JCS）、人工呼吸器装着後は、ほぼ清明。

嚥下障害（+）。

筋力：上肢；3/5、下肢；近位2/5、遠位3/5。

膝蓋腱反射（-）、アキレス腱反射（-）、病的反射（-）。

検査所見：WBC 22,900/mm³、RBC 402×10⁴/mm³、Hb 11.7 g/dl、Hct 35.0%、PLT 22.6×10⁴/mm³。血清生化学：CRP 5.10 mg/dl（<0.17）、Na 128 mEq/L、K 4.2 mEq/L、Cl 84 mEq/L、その他異常なし。心電図：117/分、洞調律、整。

血液ガス（酸素5 L、経鼻）：PH 7.182、PO₂ 168.6 torr、PCO₂ 91.0 torr、HCO₃ -32.8 mmol/L、酸素飽和度98.9%。

呼吸機能：1回換気量30～120 ml、分時換気量<2,000 ml。

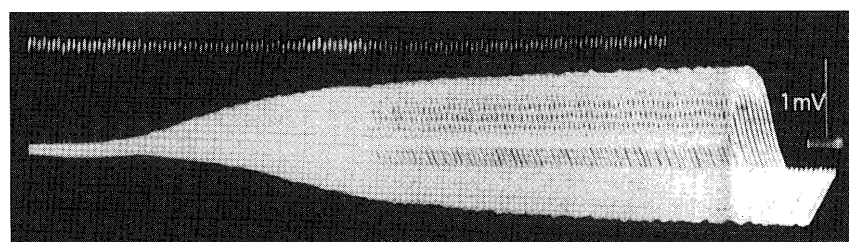


図4-1 急性呼吸不全発症より4日後の電気生理学的所見

右正中神経刺激（50 Hz）で短母指外転筋記録。複合筋活動電位が0.05 mVから1 mV（2000%のwaxing現象）に漸増している。

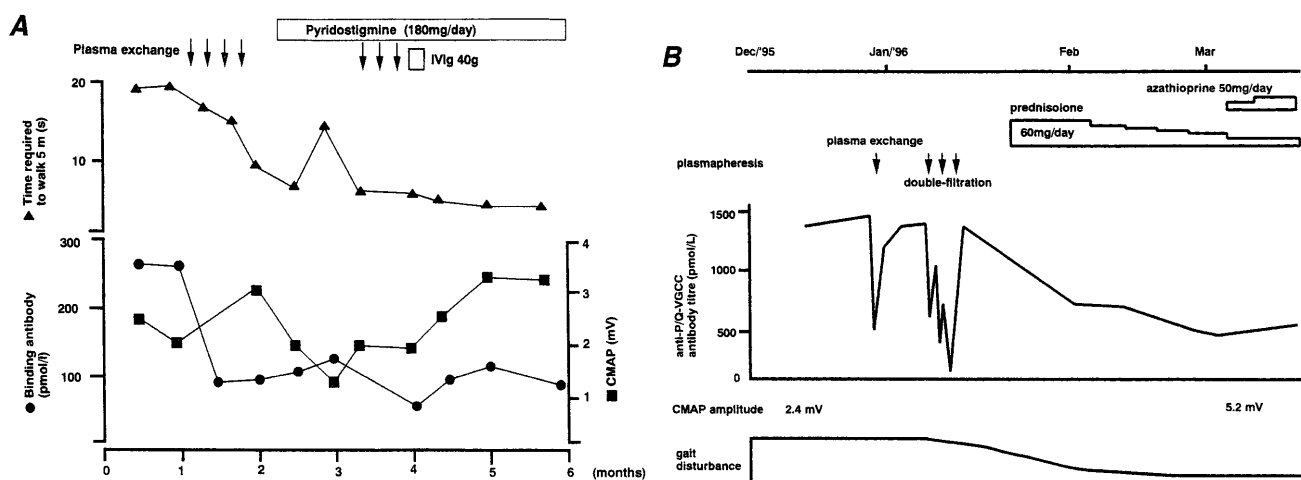


図5 LEMSとアフェレシス

症例 A (72 歳女性) は単純血漿交換, 症例 B (73 歳男性) では, 単純血漿交換と血漿二重膜濾過が施行された. 2 症例ともにアフェレシスの効果は不十分で, 免疫グロブリン大量療法, 副腎皮質ステロイド剤, そして, 免疫抑制剤を追加した. 抗 P/Q 型 VGCC 抗体はアフェレシスにより急速に除去されたが, アフェレシスの効果は一過性で持続的に抗体価を減少させるためには, 抗体産生を抑制する免疫抑制剤が必要であった.

7. LEMS 治療におけるアフェレシスの位置付け

LEMS 治療の大原則は, 前述したように肺小細胞癌の発見とその治療が何よりも優先される. 一方, 癌非合併例では, 3,4-diaminopyridine と抗コリンエステラーゼ阻害剤などの効果をみた後, 副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤で治療することが一般的である. これらの治療法でも, 筋無力症状が改善せず高度な運動機能障害や呼吸不全がある場合や, これらの治療が副作用や合併症のために十分に使用できない場合, アフェレシスが適応になる. あるいは, ステロイド剤や免疫抑制剤はその効果発現までに数週間以上を要するので, その時間を短縮するためにアフェレシスは有用な治療法と考えられる.

現在, 本邦では, 単純血漿交換, 二重膜濾過血漿交換, そして, 免疫吸着療法の 3 法が臨床の場で行われている. 以下に, これらの 3 つの方法を説明する.

(1) 単純血漿交換 (plasma exchange): 遠心分離器または膜型血漿分離器を用いて血漿を分離し廃棄する方法である. 置換液としてアルブミン液や新鮮凍結血漿を必要とする.

(2) 二重膜濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis): 膜型血漿分離器で分離された血漿を血漿分離膜 (2 次フィルター) を使い, 原因物質を選択的に除去する. 血漿補充液を節減できるために, コストが節約でき, さらには補充液による副作用もなくなる. LEMS の原因物質である抗 P/Q 型 VGCC 抗体は IgG 分画 (分子量 15 万) にあるので, その分画を

除去する 2 次フィルターを選択しなければならない.

(3) 免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis): トリプトファンをリガンドとして固定した吸着カラム (IM-TR) が, 重症筋無力症, ギラン・バレー症候群に臨床応用されている. 重症筋無力症の原因物質である抗 AChR 抗体を 60% 以上除去可能で置換液の補充の必要がない⁴⁸⁾. 我々の *in vitro* の実験結果では, LEMS の抗 P/Q 型 VGCC 抗体も抗 AChR 抗体と同様にトリプトファン吸着カラムに吸着され, 臨床的にも有用と思われる.

これまで, LEMS に有効であると報告されてきたのは主に単純血漿交換であり, 血漿二重膜濾過と免疫吸着の有効性のエビデンスは少ない. それとともに, 本邦では, LEMS に対するアフェレシス治療は保険適応となっておらず, 今後の重要な検討課題である.

8. 傍腫瘍性小脳変性症とアフェレシス

傍腫瘍性小脳変性症 (PCD) を呈する病態は, (1) 卵巣癌や子宮癌を合併する抗 Yo 抗体陽性例, (2) 肺小細胞癌を合併する抗 Hu 抗体陽性例, (3) 乳癌を合併する抗 Ri 抗体陽性例, (4) Hodgkin 病合併例, そして, (5) LEMS 合併例などに分類される⁴⁹⁾. これらの PCD においては, 幾つかの抗神経細胞抗体が存在し, これらの抗体がその発症機序に関与していると推測されてきたが, その証拠となる結果は未だ得られていない. 特に, Hu と Yo に関しては, リコンビナント蛋白質を動物に免疫し, 高力価の抗体は産生されるが, 臨床症状や病理学的病変は生じないと報告

されている¹⁾。現時点では、抗 Yo・Hu 抗体の病原性は全く証明されていない。また、臨床的にも、抗 Yo・Hu 抗体陽性 PCD 患者に対するアフェレシスが有効であったという報告は少ない⁵⁰⁾。一方、最近、LEMS に合併する PCD の剖検症例で、その小脳症状の発現に P/Q 型 VGCC に対する自己抗体が重要であることが示された⁵¹⁾。このことは、PCD の一部には血漿交換の有用であることを示唆し、今後の検討が必要である。

9. Stiff-person 症候群とアフェレシス

Stiff-person (man) 症候群は、躯幹筋に初発する間欠的な有痛性筋痙攣、硬直を特徴とし、症状は数週間、または数ヶ月で四肢に広がり、全身性、持続性となり、随意運動が障害される。この有痛性筋痙攣は音、痛み、情動などの刺激で容易に誘発される。またしばしば、血圧上昇、頻脈、発汗などの自律神経症状を伴う。本疾患において、分子量 65 kDa の GABA 産生酵素である抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) に対する抗体が約 60% に陽性であり、また血漿交換、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) で症状の軽減をみることから、自己免疫疾患と考えられている^{52,53)}。また IDDM、橋本病、重症筋無力症などの自己免疫疾患の合併例も知られている。

Stiff-person 症候群の臨床型は多様であるが、1997 年、下肢に局限した有痛性筋痙攣を呈する stiff-leg (limb) 症候群の報告例がなされ⁵⁴⁾、その後、13 例の stiff-leg (limb) 症候群の解析より、stiff-person 症候群とは異なる病態と考えられている⁵⁵⁾。また本症では乳癌、肺小細胞癌、大腸癌、Hodgkin リンパ腫、咽頭癌、胸腺腫などの合併例が知られており、傍腫瘍性神経症候群と考えられる一群がある。特に乳癌合併例では、128 kDa にバンドを呈する、シナプス小胞関連蛋白でエンドサイトーシスに関わる amphiphysin に対する抗体が検出されている⁵⁶⁾。

発症のメカニズムについては、電気生理学的には脊髄前角細胞に対する GABA 作動性の抑制ニューロン、大脳皮質運動細胞の抑制に関与すると考えられる GABA 作動性ニューロンの障害が明らかになっているが⁵⁷⁾、自己抗体による直接的な発症機序は、癌合併例も含めてこれまでのところ明らかにはなっていない。

治療は GABA 作動系を増強させるジアゼパム、バクロフェン、フェニトイン、バルプロ酸、カルバマゼピンが有効である。また免疫異常、特に自己抗体の除

去、抑制を目的とした血漿交換⁵⁸⁾、IVIg、副腎皮質ステロイドが有効であり、IVIg については著効例も報告されている⁵⁹⁾、2001 年、Dalakas ら⁶⁰⁾ は 16 例の stiff-person 症候群の患者群に対し、ランダム化比較試験を行い、IVIg の有効性を証明している。一方、癌合併例については癌そのものに対する治療に加え、副腎皮質ステロイド、血漿交換が有効であったとの報告がある。Wessig らは乳癌に伴う stiff-person 症候群に opsoclonus, encephalopathy を合併した症例に対し、計 11 回の血漿交換を施行し、抗 amphiphysin 抗体価の減少とともに症状の改善を認めたと報告している³⁾。本症をみた場合には、特に乳癌などの悪性腫瘍の合併を念頭におき、全身の検索を行うことが、生命予後の上でも必要である。

文 献

- 1) Posner JB: Neurologic complications of cancer. FA Davis Company, Philadelphia, 1995, 353-471
- 2) Weinstein R: Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* **15**: 74-128, 2000
- 3) Wessig C, Klein R, Schneider MF, et al: Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* **61**: 195-198, 2003
- 4) Yiu VW, Kovithavongs T, McGonigle LF, Ferreira P: Plasmapheresis as an effective treatment for opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Neurol* **24**: 72-74, 2001
- 5) Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED: Defect of neuromuscular condition associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* **187**: 612-613, 1956
- 6) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J: The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* **111**: 577-596, 1988
- 7) 本村政勝: カルシウムチャネル抗体と Lambert-Eaton 筋無力症候群. *神経研究の進歩* **41**: 268-276, 1997
- 8) Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J: Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* **42**: 147-156, 1997
- 9) Houzen H, Hattori Y, Kanno M, et al: Functional evaluation of inhibition of autonomic transmitter release by autoantibody from Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* **43**: 677-680, 1998
- 10) Benatar M, Blaes F, Johnston I, et al: Presynaptic neuronal antigens expressed by a small cell lung carcinoma cell line. *J Neuroimmunol* **113**: 153-162, 2001
- 11) Protti DA, Reisin R, Mackinley TA, Uchitel OD: Calcium channel blockers and transmitter release at the normal human neuromuscular junction. *Neurology* **46**: 1391-1396, 1996
- 12) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al: An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**: 85-87, 1995
- 13) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al: Calcium-

- channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* **332**: 1467-1474, 1995
- 14) Arsac C, Raymond C, Martin-Moutot N, et al: Immunoassays fail to detect antibodies against neuronal calcium channels in amyotrophic lateral sclerosis serum. *Ann Neurol* **40**: 695-700, 1996
 - 15) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al: The incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* **147**: 35-42, 1997
 - 16) Tanaka K, Motomura M, Nakao Y, et al: Absence of anti-P/Q calcium channel antibody in the sera of patients with anti-Yo antibody-positive paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology* **49**: 895-896, 1997
 - 17) Voltz R, Carpentier AF, Rosenfeld MR, et al: P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Muscle Nerve* **22**: 119-122, 1999
 - 18) Nakao YK, Motomura M, Suenaga A, et al: Specificity of omega-conotoxin MVIIC-binding and -blocking calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol* **246**: 38-44, 1999
 - 19) Pinto A, Gillard S, Moss F, et al: Human autoantibodies specific for the alpha 1 A calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 8328-8333, 1998
 - 20) Tsujihata M, Kinoshita I, Mori M, et al: Ultrastructural study of the motor end-plate in botulism and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* **81**: 197-213, 1987
 - 21) Lambert EH, Lennon VA: Selected IgG rapidly induces Lambert-Eaton myasthenic syndrome in mice: complement independence and EMG abnormalities. *Muscle Nerve* **11**: 1133-1145, 1988
 - 22) 本村政勝: Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. *臨床神経* **39**: 1237-1239, 1999
 - 23) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al: Sero-negative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* **59**: 1773-1775, 2002
 - 24) Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al: Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* **40**: 1552-1556, 1990
 - 25) Newsom-Davis J: A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* **841**: 817-822, 1998
 - 26) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL: Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* **353**: 117-118, 1999
 - 27) Lundh H, Nilsson O, Rosen I: Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* **34**: 1324-1330, 1984
 - 28) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA: 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* **321**: 1567-1571, 1989
 - 29) 本村政勝: Lambert-Eaton 症候群患者の治療. *神経治療* **17**: 535-538, 2000
 - 30) Dau PC, Denys EH: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* **11**: 570-575, 1982
 - 31) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **47**: 678-683, 1996
 - 32) Sanders AP, Baylin GJ: A common denominator in the etiology of adult respiratory distress syndrome. *Med Hypotheses* **6**: 951-965, 1980
 - 33) Collins LC: Respiratory failure secondary to Eaton-Lambert syndrome. *J Ky Med Assoc* **84**: 665-666, 1986
 - 34) Krendel DA, Hopkins LC: Adverse effect of verapamil in a patient with the Lambert-Eaton syndrome. *Muscle Nerve* **9**: 519-522, 1986
 - 35) Gracey DR, Southorn PA: Respiratory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Chest* **91**: 716-718, 1987
 - 36) Anderson TJ, Carroll GJ, Avery SF, et al: Eaton-Lambert myasthenic syndrome: two cases with typical and atypical features. *N Z Med J* **103**: 240-242, 1990
 - 37) 山田淳夫, 竹内博明, 峠 哲男, 他: 高度の呼吸筋障害を呈した Eaton-Lambert 症候群の 1 例. *臨床神経* **30**: 780-783, 1990
 - 38) Pelosi G, Perilli V, Sollazzi L, et al: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a clinical contribution. *Acta Anaesthesiol Belg* **42**: 41-44, 1991
 - 39) Barr CW, Claussen G, Thomas D, et al: Primary respiratory failure as the presenting symptom in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* **16**: 712-715, 1993
 - 40) Beydoun SR: Delayed diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient presenting with recurrent refractory respiratory failure. *Muscle Nerve* **17**: 689-690, 1994
 - 41) Smith AG, Wald J: Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *Neurology* **46**: 1143-1145, 1996
 - 42) Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, et al: Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. *Muscle Nerve* **19**: 1328-1333, 1996
 - 43) 中島一郎, 菊地昭夫, 小野寺淳一, 他: 著明な痩を呈した 17 歳発症の Lambert-Eaton 症候群の 1 例. *臨床神経* **37**: 402-406, 1997
 - 44) 福田 卓, 渡辺めぐみ, 本村政勝, 他: クリーゼを呈した Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例. *臨床神経* **40**: 315, 2000
 - 45) 杉江美穂, 柳本真市, 森 啓, 上野 聡: 呼吸不全で発症した Lambert-Eaton 筋無力症候群と抗 Hu 症候群を呈した多発性傍腫瘍性神経症候群の 1 例. *臨床神経* **41**: 418-422, 2001
 - 46) 本村政勝, 辻畑光宏, 竹尾 剛, 他: Lambert-Eaton myasthenic syndrome に対する大量免疫グロブリン療法の有効性の検討. *神経治療* **11**: 377-383, 1994
 - 47) 姉崎利治, 本村政勝, 中村龍文, 本間義章: Lambert-Eaton 症候群患者における血液浄化療法と電位依存性カルシウム・チャンネル抗体価の変動の検討. *神経治療* **14**: 465-468, 1997
 - 48) Shibuya N, Sato T, Osame M, et al: Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**: 578-581, 1994

- 49) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al : Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* **42** : 1944-1950, 1992
- 50) Graus F, Vega F, Delattre JY, et al : Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* **42** : 536-540, 1992
- 51) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al : Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* **53** : 21-28, 2003
- 52) Levy LM, Dalakas MC, Floeter MK : The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann Intern Med* **131** : 522-530, 1999
- 53) Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al : The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* **55** : 1531-1535, 2000
- 54) Brown P, Rothwell JC, Marsden CD : The stiff leg syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **62** : 31-37, 1997
- 55) Barker RA, Revesz T, Thom M, et al : Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65** : 633-640, 1998
- 56) De Camilli P, Thomas A, Cofell R, et al : The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* **178** : 2219-2223, 1993
- 57) Sandbrink F, Syed NA, Fujii MD, et al : Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain* **123** : 2231-2239, 2000
- 58) Brashear HR, Phillips LH 2nd : Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* **41** : 1588-1592, 1991
- 59) 白石裕一, 本村政勝, 岩永 洋, 他 : 血漿交換・免疫グロブリン大量療法が著効を呈した右下肢に局限する stiff-person 症候群の一例. *臨床神経* **42** : 766-770, 2002
- 60) Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al : High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* **345** : 1870-1876, 2001