

トピックス

VIII. 傍腫瘍性神経症候群

2. Lambert-Eaton筋無力症候群

2) 抗カルシウムチャンネル抗体と臨床

中尾 洋子 本村 政勝 末永 章人
中村 龍文 吉村 俊朗 辻畑 光宏
伊藤 正雄 河野 茂 江口 勝美

要 旨

Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) は、肺小細胞癌を高率に合併する傍腫瘍性神経症候群の代表例である。一方、患者血清IgGによる動物への疾患移送が証明され、重症筋無力症と同様に自己抗体によって発症する神経筋接合部疾患でもある。1995年、 ω -conotoxin MVIICを用いた抗P/Q型VGCC抗体測定法の開発によって、この抗体がLEMSの80%以上に陽性であることが示された。これは、P/Q型VGCCを標的とする自己抗体が、LEMSの発症に重要な役割を果たしていることを示唆する所見である。しかしLEMSでは、陽性率は低いもののP/Q型以外のVGCCあるいはVGCC関連蛋白であるシナプトタグミンに対する抗体も存在する。これらの中で、神経筋接合部での障害を引き起こしているのは何であるのかを明らかにすることが、LEMSの病因解明につながる今後の課題でもある。

〔日内会誌 87: 685~690, 1998〕

Key words : Lambert-Eaton筋無力症候群, 電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC), 抗VGCC抗体

はじめに

Lambert-Eaton筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は、肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) を高率に合併する傍腫瘍性神経症候群の代表例である。一方、本症患者血中IgGによって動物への疾患移送が可能であり、また血漿交換療法が

LEMS症状を明らかに改善させることから、重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) と同様に自己抗体によって発症する神経筋接合部疾患であると考えられている。その標的抗原は未だ確定していないが、LEMS患者血中では、神経筋接合部あるいは自律神経の神経終末に存在するP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) に対する自己抗体が高率に認められることから、この抗P/Q型VGCC抗体がLEMSの発症に重要な役割を果たしていることが示唆されている (図1)。本稿では、LEMSの臨床像と抗VGCC抗体の臨床的意義について概説する。

なかお ようこ、もとむら まさかつ、すえなが
あきひと、なかむら たつふみ、えぐち かつみ: 長
崎大学第一内科

よしむら としろう: 長崎大学医療技術短期大学部

つじはた みつひろ: 春回会長崎北病院

いとう まさお: 栄研化学工業RE研究

こうの しげる: 長崎大学第二内科

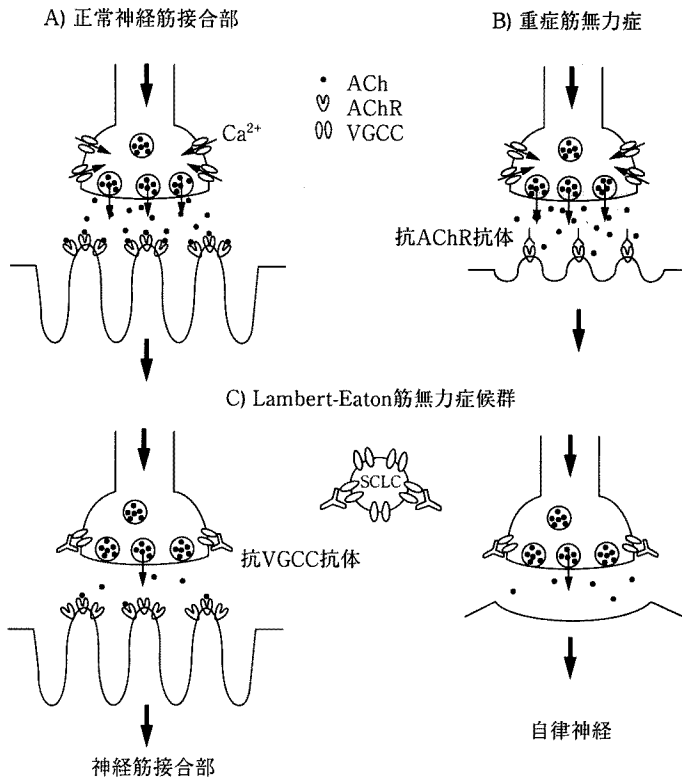


図1. 神経筋接合部模式図

(A) 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)が開き、カルシウムイオンが流入してシナプス小胞からアセチルコリンが放出される。これが運動終板のアセチルコリン受容体に結合し、膜の脱分極が起こる。(B) 重症筋無力症では、自己抗体が筋肉側のアセチルコリン受容体を攻撃し、運動終板の破壊を引き起こす。(C) Lambert-Eaton筋無力症候群では、肺小細胞癌のVGCCに対する抗体が、神経筋接合部と自律神経の神経終末のVGCCを攻撃すると考えられている。

1. LEMSの臨床的特徴

2対1で男性に多く、平均発症年齢は60歳代である。LEMSの70%以上は悪性腫瘍に合併し、そのうちの7割が肺小細胞癌であるが、その他の肺癌、胃癌などを合併することもある¹⁾。そのほとんどは、LEMS症状が悪性腫瘍発見に先行する。易疲労性、下肢筋力低下、深部腱反射の低下～消失はほぼ必発で、反復運動による筋力回復および運動負荷直後の反射の正常化を特徴とする。口渇、発汗障害、陰萎などの自律神経症状を伴うことも多い。悪性腫瘍のほかに、自己免疫性甲状腺炎、インスリン依存型糖尿病、諸膠原病などの自己免疫疾患と合併することもある。また、その他の傍腫瘍性神経症候群、とくに亜急性小脳変性症の合併が多い。電気生理学的には、単発刺激でM波振幅が低く、高頻度反復刺激で最初のM波振幅が2倍以上になる漸

増現象(waxing現象)が認められる。waxing現象は20Hz刺激でははっきりせず、50Hz刺激ではじめて明らかになることもあり、高頻度刺激法には50Hzの使用が望ましい。一方、血中抗P/Q型VGCC抗体は、LEMSの80%以上で陽性であり、血清学的診断に有用である。本症の治療は、悪性腫瘍に対する治療が最優先されることはいうまでもないが、抗コリンエステラーゼ薬、3,4-ジアミノピリジン(アセチルコリン遊離促進作用)、ステロイド薬、血漿交換療法、ヒト免疫グロブリン大量療法などが有効である。

2. 電位依存性カルシウムチャネル

電位依存性カルシウムチャネル(voltage-gated calcium channel:VGCC)は、電気生理学的にT, L, N型, P型, Q型の各サブタイプに分類されている(表1, 文献2より引用)。

表1. 電位依存性カルシウムチャネルの分類(文献2より引用)

VGCC	Class of $\alpha 1$ subunit	Antagonist	Antibody assay (seropositivity in LEMS)
L	C ($\alpha 1C$) D ($\alpha 1D$) S ($\alpha 1S$)	Dihydropyridine	El Far (抗N型 VGCC 抗体陽性の一部が陽性)
N	B ($\alpha 1B$)	ω -Conotoxin GVIA	Sher (90%), Lennon (52%), Leys (44%), Motomura (55%, 33%)
P	?	ω -Agatoxin VIA ω -Conotoxin MVIIC	報告なし
Q	A ($\alpha 1A$)	ω -Conotoxin MVIIC	Motomura (85%, 92%), Lennon (95%), Suenaga (74%)

本症に関わる標的抗原がどのサブタイプのVGCCであるのかは、まだ確定されていない。神経筋接合部では、活動電位が神経終末に達すると、VGCCを介してカルシウムイオンが細胞内に流入し、神経終末より神経伝達物質であるアセチルコリンが放出され、運動終板のアセチルコリン受容体に結合し、膜の脱分極がおこる(図1A)。最近、ヒトを含む哺乳動物で、末梢神経からのアセチルコリン遊離は、P/Q型阻害薬で抑制されるが、L型あるいはN型阻害薬では影響されないことが報告された。これは、P/Q型VGCCが神経筋接合部のアセチルコリンの放出に関与している可能性を示唆するものである。またP/Q型VGCCは、対応する抗体がLEMSで高率に見出されており、本症の病原性抗原としてもっとも注目されている。一方、単一のタイプのVGCCがアセチルコリンの放出を引き起こすのではなく複数のサブタイプが協調して働くとの説や、あるいは標的抗原が各サブタイプに共通のエピトープであるとの考え方、さらに、VGCCと同様にアセチルコリン遊離に重要なVGCC関連蛋白(シナプトタグミンなど)も標的抗原となりうることを示唆する所見もある³⁾。

3. 抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体

抗VGCC抗体測定法のこれまでの結果を表1に示す。1995年、Motomuraらは、神経筋接合部のアセチルコリンの放出を抑制する ω -conotoxin MVIICを用いて、抗P/Q型VGCC抗体測定法をはじめて報告し、この測定法により抗体価の陽性率が飛躍的に上昇したことを示した。彼らは、LEMS患者66例について抗P/Q型VGCC抗体を測定し、その56例(85%)が陽性であったと報告した。そして10例の正常コントロールと肺小細胞癌、重症筋無力症を含む疾患コントロール40例では、すべて陰性であり、この抗P/Q型VGCC抗体測定がLEMSに特異的で診断に有用であると結論した⁴⁾。しかし、その後、Lennonらは、同じ¹²⁵I- ω -conotoxin MVIICを用いて、LEMSの95%が陽性となるが、亜急性小脳変性症の50%、筋萎縮性側索硬化症の20%でも陽性になったと報告し、この抗体の疾患特異性について疑問を投げかけた⁵⁾。一方、Motomuraらは、LEMS患者におけるN型およびP/Q型VGCC抗体の陽性率と疾患特異性について比較検討を行い、抗N型VGCC抗体は、LEMS患者の33%で陽性となり、同じ対象で抗P/Q型VGCC抗体は92%で陽性になり、さらに、N型陽性者はすべてP/Q型も陽性となったことを示

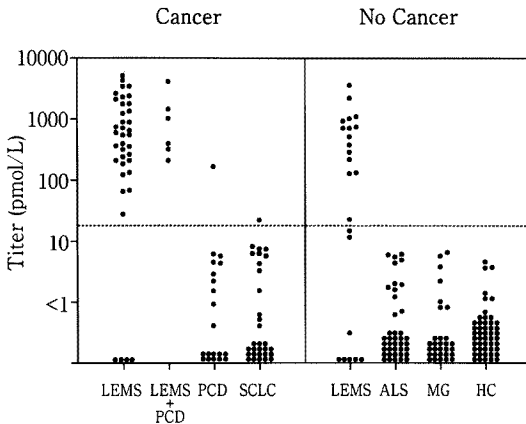


図2. 抗P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体価対象は、癌合併群と癌非合併群とに大きく分類し、左より、癌を合併しかつ亜急性小脳変性症(PCD)を合併していないLEMS患者38例、PCDを合併しているLEMS患者6例、よあるいはHu抗体陽性のPCD患者20例、肺小細胞癌(SCLC)患者31例、癌を合併していないLEMS患者23例、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者40例、重症筋無力症(MG)患者30例、そして正常コントロール(HC)50例。正常者の抗体価の平均+3SDを正常上限値とすると、LEMS患者の82%に陽性で、PCD 1例、SCLC 1例を除く疾患コントロールの99%は陰性であった。

した⁶⁾。そしてその論文の中で、Drachmanらによる筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)患者26例のN型およびP/Q型VGCC抗体測定の結果を紹介し、いずれの抗体も、1例(4%)のみで陽性となったことを報告した。さらに、ArsacらはALS患者25例を検討し、2例(8%)で抗N型VGCC抗体が陽性で、抗L型VGCC抗体はすべて陰性であったと報告し、VGCCに対する自己免疫反応がALSのプライマリーな原因であるという仮説に対して反論している⁷⁾。我々も、抗P/Q型VGCC抗体の疾患特異性について再検討を行うために、LEMS患者67例および亜急性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)20例、ALS40例を含む疾患コントロール246例について抗P/Q型VGCC抗体測定を行った(図2、表2)。その結果、抗P/Q型VGCC抗体はLEMS患者の82%に陽性で、疾患コントロールでは99%で陰性となり、PCDで1例、肺小細胞癌で1例のみが陽性となった。ALS40例では全例が抗

表2. 抗P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体価。図1に加えて、他の神経疾患、自己免疫疾患についても検討した。対象は、多発性硬化症(MS)患者18例、Guillain-Barré症候群患者17例、HTLV-I関連脊髄症(HAM)患者20例、多発筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)患者7例、全身性エリテマトーデス(SLE)患者18例、自己免疫性甲状腺炎(AITD)患者25例、インスリン依存型糖尿病(IDDM)患者20例。これらの疾患コントロールはすべて陰性であった。

Group and Diagnosis	No. of patients	% Positive for antibody
LEMS	67	82.1 (55/67)
Cancer without PCD	38	89.5 (34/38)
Cancer with PCD	6	100 (6/6)
No cancer	23	65.2 (15/23)
Controls	296	0.7 (2/296)
PCD	20	5.0 (1/20)
SCLC	31	3.2 (1/31)
ALS	40	0 (0/40)
MG	30	0 (0/30)
MS	18	0 (0/18)
Guillain-Barré syndrome	17	0 (0/17)
HAM	20	0 (0/20)
PM/DM	7	0 (0/7)
SLE	18	0 (0/18)
AITD	25	0 (0/25)
IDDM	20	0 (0/20)
Normal subjects	50	0 (0/50)

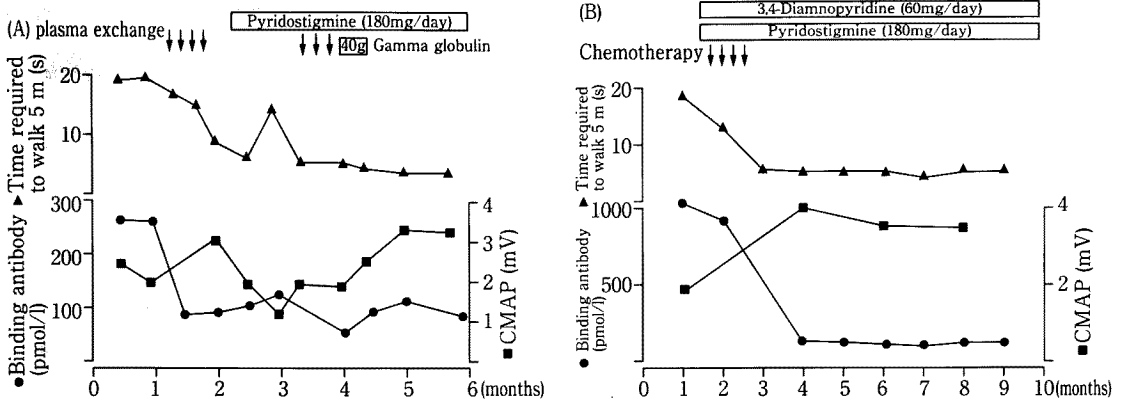


図3. 治療経過と抗P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体価

(A) 癌を合併していないLEMS患者。血漿交換療法と大量ガンマグロブリン療法が著効を示している。(B) 肺小細胞癌を合併しているLEMS患者。化学療法によりSCLCの改善を認め、LEMS症状も軽快している。両症例ともに治療により歩行時間の短縮と、M波振幅の回復が認められ、それに伴って抗体価も著明に減少し、ほぼ正常範囲となった。

体陰性であった。問題のPCDについて注目すべきは、PCDを合併しているLEMSは全例が抗体陽性である点であり、今回抗体が陽性となったPCDの症例では電気生理学的検討がなされていないことから、本症例に潜在的なLEMSが合併していた可能性も否定できない。また、TanakaらはYo抗体陽性のPCD患者11例について抗P/Q型VGCC抗体を測定し、そのすべてが陰性であったと報告した⁹⁾。以上の結果より我々は、抗P/Q型VGCC抗体はLEMSに特異的で診断に有用であると考えている。

一方、LEMSの重症度と抗P/Q型VGCC抗体価は、抗アセチルコリン受容体抗体価が重症筋無力症の重症度と相関しないのと同様に、有意な相関は認められない。しかし、個々の患者を経時的にみると、抗体価と重症度は明らかな相関関係を示す症例が存在する。図3に代表的な症例を示す。このように、抗VGCC抗体は、LEMSの診断のみならず、治療成績の指標となる可能性も示唆されており、これはP/Q型VGCCを標的とする自己抗体の、LEMSにおける病原的意義をさらに強く示唆するものである。

4. LEMSの発症機序

神経外胚葉由来のSCLC細胞の表面には、VGCCが発現していることが確認されている。LEMS患者では、まずSCLC細胞表面のVGCCに対して抗体が作られ、この自己抗体が免疫学的交差反応により神経終末のVGCCを攻撃し、神経終末からのアセチルコリンの遊離障害をきたし、筋力低下などの症状をおこすと考えられている。しかしながら、SCLCを合併しないLEMSの発症機序は不明のままである。

一方、VGCC関連蛋白であるシナプトタグミンもまたLEMSの標的抗原となりうることが示されている³⁾。Takamoriらは、アセチルコリン遊離に重要なシナプス小胞膜蛋白質のひとつであるシナプトタグミンに注目し、本蛋白質の膜外露呈領域の合成ペプチドをラットに免疫し、LEMSに特有な電気生理学的所見を認め、疾患誘導を確認したと報告した。さらに、リコンビナントシナプトタグミンを抗原としてLEMS患者20例の血清をイムノブロットで検定し、6例(30%)に抗シナプトタグミン抗体を証明した。

このうち3例では抗VGCC抗体は陰性であり、VGCC以外の関連蛋白質であるシナプトタグミンもまたLEMSの病原性抗原決定基となりうることが示唆された。

このようにLEMSでは、L型、N型、P/Q型などのカルシウムチャンネルあるいはシナプトタグミンなどのVGCC関連蛋白質に対する自己抗体が存在する。今後LEMSの病因を明らかにするために、それらのなかで神経筋接合部での障害を引き起こしている自己抗体が何であるのかを解決することが求められている。

謝辞：本研究は、平成8年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患研究班（高守正治班）の援助を受けた。

文 献

- 1) 平成7年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班：本邦における傍腫瘍性神経症候群のアンケートによる実態調査。臨床神経 37:93, 1997.
- 2) 本村政勝：カルシウムチャンネル抗体とLambert-Eaton筋無力症候群。神経研究の進歩 41:268, 1997.
- 3) 高守正治：神経筋接合部の分子構造と免疫。神経研究の進歩 41:253, 1997.
- 4) Motomura M, et al: An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:85, 1995.
- 5) Lennon VA, et al: Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 332:1467, 1995.
- 6) Motomura M, 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, 1997.
- 7) Årsac C, et al: Immunoassays fail to detect antibodies against neuronal calcium channels in amyotrophic lateral sclerosis serum. Ann Neurol 40:695, 1996.
- 8) Tanaka K, 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, 1997.