

第36回 日本神経免疫学会学術集会

The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

2024年10月3日(木)―5日(土) 富山国際会議場

会長：富山大学 学術研究部医学系 脳神経内科 教授
中辻 裕司先生



The Japanese Society for Neuroimmunology
日本神経免疫学会

神経免疫は
おもしろい



シンポジウム 4

重症筋無力症 (Myasthenia gravis : MG) の Hot topics

座長 | 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 診療講師 鵜沢 顕之先生
慶應義塾大学医学部神経内科 准教授 鈴木 重明先生

— SY4-1 — 眼筋型 (Ocular) MG の Hot topics

成田赤十字病院脳神経内科 / 千葉大学医学部附属病院脳神経内科 小澤 由希子先生

— SY4-2 — アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 MG の Hot topics

九州大学病院脳神経内科 助教 渡邊 充先生

— SY4-3 — 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性 MG の Hot topics

千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 特任助教 安田 真人先生

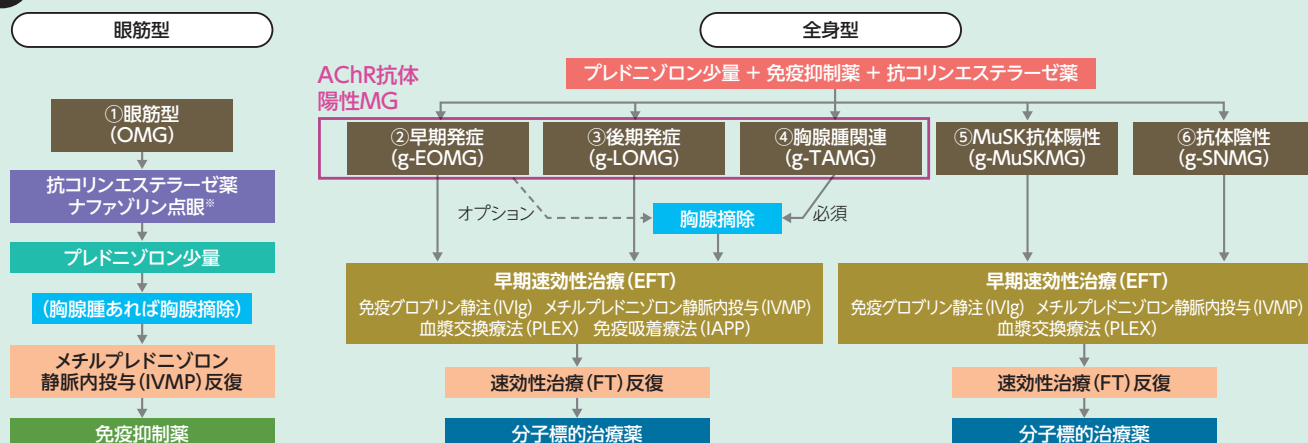
— SY4-4 — Seronegative MG

慶應義塾大学医学部神経内科 准教授 鈴木 重明先生

— SY4-5 — ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) の現在地

富山大学学術研究部医学系脳神経内科 准教授 中根 俊成先生

図1 MGの病型ごとの治療アルゴリズム



※本邦未承認

日本神経学会 監修：「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, p.47, 2022, 南江堂」より許諾を得て改変し転載

SY4-1

眼筋型(Ocular)MGのHot topics

成田赤十字病院脳神経内科 / 千葉大学医学部附属病院脳神経内科

小澤 由希子先生

■ OMGはMG全体の35~40%を占める

重症筋無力症(MG)は、眼筋型(OMG)と全身型(g-MG)に大別される(表紙 図1)¹⁾。OMGは、眼瞼下垂や複視といった眼筋症状のみがみられる。外眼筋は生理学的特徴や動眼神経の脆弱性から障害されやすく、免疫関連遺伝子異常のため補体介在性の障害を受けやすいのではないかとされている²⁾。世界的にはOMG患者はMG全体の15%程度³⁾といわれている。

日本の2018年の疫学研究では、MG推定患者数や有病率が増加し、男女比は1:1.15と性差が縮小し、高齢発症のMGが増えている。日本のOMGはMG全体の35~40%を占めている⁴⁾。

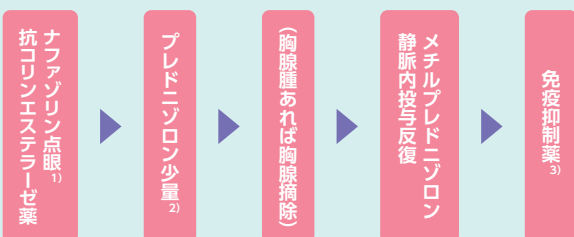
■ 発症後2年経過時点でOMGを診断するのが妥当

眼筋症状はg-MGの初期症状としても出現するため、発症時、眼筋症状に限局していたMG患者の50~60%で2年以内にg-MGへの進展がみられる¹⁾。そのため、「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022」では、Clinical Question 6-1に「眼筋型から全身型への進展が発症2年以降に起こる頻度は少なく、発症2年の時点で眼筋型MGと診断するのが妥当である」と推奨されている¹⁾。

■ OMG治療アルゴリズム(図2)

OMG治療はg-MGに比較して治療選択肢が少なく、免疫療法についての確立したエビデンスがないがガイドライン上は図2のように提案される¹⁾。対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が選択されることが多いが十分に効果が得られないことがある。少量の経口プレドニゾロン(PSL)の方が1ヵ月後の症状改善割合が高いとの報告もある⁵⁾。

対症療法としてのナファゾリン点眼薬は、本邦で保険適用外ではあるが、眼瞼挙筋のMuller筋収縮を増強し眼瞼下垂を改善するため、軽~中等症例には効果が期待できるといわれている⁶⁾。

図2 OMG治療アルゴリズム¹⁾

1) 保険適用なし 2) 5mg/日以下を推奨 3) タクロリムスのみ保険適用あり

日本神経学会 監修:「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022」p.47, 2022, 南江堂」より許諾を得て抜粋し転載

経口PSLは、5~10mg隔日投与で開始し、症状改善まで50mgまたは0.75mg/kg隔日投与までを推奨する⁷⁾ものがあるが、中等量(PSL 15~20mg/日)でも3ヵ月以上の使用で副作用が懸念されるため維持量としては5mg/日以下を目指す。漸減は、軽微症状(MM*)達成時の用量を1~2ヵ月維持した後に、維持量(MM-5mg)を目指す。減量過程で再燃した場合には、タクロリムスの併用を推奨している¹⁾。タクロリムスは単剤の有効性が報告されているためPSL減量のための早期導入も検討される⁸⁾。

* minimal manifestations

■ OMGの初期増悪は多くが眼筋症状のみにとどまる

ステロイドによる初期増悪は、OMGでは眼筋症状のみにとどまるため、g-MGよりもフリーゼ(呼吸不全など)に至ることは少ないといわれている⁹⁾。メチルプレドニゾロン静脈内投与(IVMP)を使用する場合は1クール500~1000mg/日3日間を3~5クール、または、1000mg/日を月1回程度繰り返すことが多い¹⁾。

OMGで経口PSLとIVMPの有用性比較を後方視的に行った研究では、IVMP群でMG activities of daily living profile(MGADL)スコアが治療開始から有意に改善した。また、特に複視においてIVMP群で3ヵ月後の有意な改善が認められた¹⁰⁾。さらに早期IVMP施行は、非早期施行に比べMM達成率、MM-5mg達成率が有意に高いことも報告されている¹¹⁾。そのため、OMGでADLが低下している患者では、早期IVMP施行が長期的なPSL減量やMM達成に寄与すると期待できる。

Q IVMPは、PSLと併用するのか、IVMP単独か。

A OMGではフリーゼリスクが低く、早期開始の有用性も考えられるため、合併症に注意してIVMP単独で開始も可能と考えられる。ただし発症早期はg-MGの一病態である可能性もあるため全身化に十分注意が必要である。

Q 眼瞼下垂や複視が長期に遺残するなどの場合は、眼瞼挙手術など対症的な手術施行も考えられるか。

A 外科的治療は内科的治療で改善が乏しいまま症状が固定している場合に検討される。最終的には形成外科・眼科での判断を要する。

- 1) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. 南江堂
- 2) Soltys J. et al. Ann N Y Acad Sci. 2008. 1132(1), 220-224.
- 3) Shuey NH. Clin Exp Optom. 2022. 105(2), 205-213.
- 4) Yoshikawa H. Clin Exp Immunol. 2023. 14(1), 13-18.
- 5) Kupersmith MJ. et al. Br J Ophthalmol. 2005. 89(10), 1330-1334.
- 6) Nagane Y. et al. Muscle Nerve. 2011. 44(1), 41-44.
- 7) Sussman J. et al. Pract Neurol. 2015. 15(3), 199-206.
- 8) Yagi Y. et al. Eur Neurol. 2013. 69(6), 344-345.
- 9) Komiyama A. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000. 68(2), 214-217.
- 10) Ozawa Y. et al. J Neurol Sci. 2019. 402, 12-15.
- 11) Uzawa A. et al. Neurotherapeutics. 2023. 20(2), 518-523.

アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性MGのHot topics

九州大学病院脳神経内科 助教

渡邊 充先生

■ AChR抗体陽性MGの治療概要

わが国の診療ガイドライン2022はMM-5mgを治療目標としている。早期目標達成に向けて、成人期発症AChR抗体陽性g-MGの治療アルゴリズムは、少量のPSL、免疫抑制薬、抗コリンエステラーゼ薬を基本とし、胸腺摘除の検討に続き、早期速効性治療(EFT: early fast acting treatment)として、免疫グロブリン静注療法(IVIg)、IVMP、血漿交換(PLEX)、免疫吸着療法(IAPP)などを行い、効果不十分の場合に分子標的治療薬を考慮するとしている(表紙 図1)¹⁾。ここでは、Hot topicsとして診療ガイドライン2022発行以降の知見を概説する。

■ 胸腺腫のない患者に対する胸腺摘除の適用と有効性

胸腺腫がなく発症5年未満のAChR抗体陽性g-MGを対象に胸腺摘除の効果を検討した試験では、50歳未満で、胸腺摘除群にquantitative myasthenia gravis (QMG)スコア改善(5年間継続)とPSL減量効果がみられ^{2,3)}、MM達成+PSL中止についても、より早期かつ高い達成率となった⁴⁾。

一方、胸腺摘除後には死亡やがん、自己免疫疾患のリスク上昇も報告されている⁵⁾。

EFT/免疫抑制薬と胸腺摘除併用の有用性の比較については、今後の検討が待たれる。

■ EFT/FTの有効性

Japan MG Registryのg-MG患者を対象に、背景因子を

調整したEFT群(350人)と非EFT群(350人)を比較にすると、EFT群で早期に多数の患者が「MM-5mg」達成に至った。また、EFTは病型や重症度にかかわらず、MM-5mg達成に有効な因子であり、中でもIVMPが最も寄与することが明らかになった(図3)⁶⁾。

一方、症状安定期にステロイド減量を目的としてIVIg反復療法を行う有用性をプラセボ群と比較したところ、両群でステロイド減量率・症状増悪率ともに有意差がなかったとの報告があり⁷⁾、ステロイド減量には別の選択肢を考慮する必要がある。症状増悪期のIVIg療法の効果は証明されている。

■ AChR抗体陽性MGの分子標的薬

現在、日本で使用可能な分子標的薬は、補体阻害薬のエクリズマブ、ラブリズマブ、ジルコプラン、および胎児性Fc受容体(FcRn)阻害薬のエフガルチギモド、ロザノリキシズマブ、エフガルチギモド+ボルヒアルロニダーゼ配合剤の計6剤である。

■ 補体阻害薬の有効性と安全性

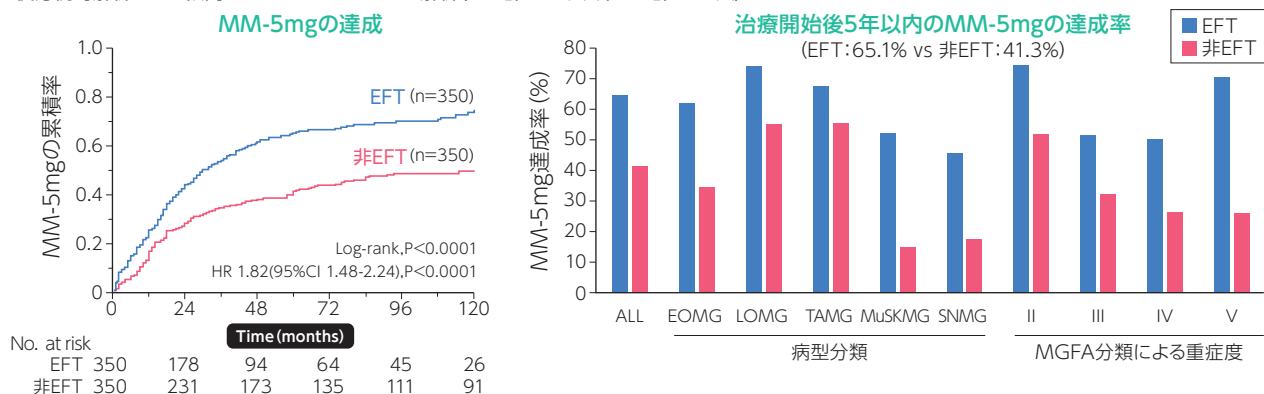
MG病態は、運動終板のAChRへの抗体結合に始まり、補体古典経路活性化によるC5補体の開裂が起き、膜侵襲複合体(MAC)形成、そして運動終板の破壊へと至る。補体阻害薬は、いずれもC5補体の開裂を阻害し、ジルコプランはC5bのC6への結合も阻害する⁸⁾。

Japan MG Registryの調査では、エクリズマブ治療は難治性MG患者の70%に効果がみられていた⁹⁾。

エクリズマブの臨床試験のサブ解析で、治療開始12週まで

図3 EFT/FT治療の有効性⁶⁾

- Japan MG Registry登録患者1,710人中g-MG患者1,343人を対象に、MM-5mg達成の関連因子を検証
- 後方視的解析および傾向スコアマッチングによる解析(EFT群:350人、非EFT群:350人)

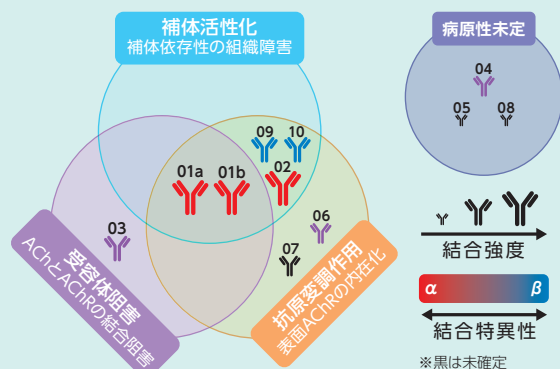


に多くの患者で効果発現が認められる一方、約15%は無効例であった¹⁰⁾。また、12週以降に効果発現する例も約17%あり、どのタイミングで効果判定を行うべきかについては今後の課題である。

次に、C5補体阻害薬の無効例を考察する。病原性をもつAChR抗体は複数タイプ存在し、その病原性機序は、補体活性化の他にAChR結合阻害、AChR内在化による表面抗原変調があるとされる。そのため、補体活性化能が高くない自己抗体をもつ患者が一定数みられる(図4)¹¹⁾。また、日本人の3.5%がC5ヘテロ接合型変異(c.2654G->A)をもち、エクリズマブ・ラブリズマブ無効例として知られている¹²⁾。なお、ジルコプランは本遺伝子変異の影響はない。

図4 C5阻害薬無効例の病態機序の考察

異なるAChR病原性抗体の存在: 3系統の病原性機序に分類



Reproduced from Pham MC. et al. Acta Neuropathologica 146: 319-336. 2023 with permission from Spring Nature.

最後に、安全性について考察する。補体は莢膜をもつ細菌の排除に重要な役割を担っている¹³⁾。そのため、エクリズマブ治療で髄膜炎菌感染症リスクが1000~2000倍に増加する¹⁴⁾。髄膜炎菌感染症は1~2日以内で致死の転帰をとる可能性もあ

るため、菌培養結果を待たず速やかに抗菌薬治療を開始すべきである¹⁵⁾。(要点)にC5阻害薬共通の注意点としてまとめた。

■ FcRn阻害薬の有効性と安全性

FcRnは内因性免疫グロブリンG(IgG)をリサイクリングして血中に戻す機能に関わる。FcRn阻害薬は、このIgGリサイクリングを阻害し、IgGの分解を促進して血中IgG濃度(IgG1~4の全てのサブクラス)を減少させる。これにより、循環血中のAChR抗体を中心としたIgG自己抗体を減少させる¹⁶⁻¹⁸⁾。

エフガルチギモドのAChR抗体陽性MG患者22人を対象とした海外多施設研究では、改善・増悪を繰り返し一定間隔で再投与を要する例(55%)だけでなく、投与・追加投与を経て増悪せず改善する例(25%)も報告された。また、PSL減量が可能であった¹⁹⁾。

FcRn阻害薬の安全性については、IgGを減少させるため理論上は感染症のリスク上昇が考えられるが、現状、プラセボ群と比べ明らかに高い感染症頻度は報告されていない。

■ 今後期待され開発中の薬剤

FcRn阻害薬の新薬が開発中であり、またC5以外を標的とする補体標的薬の検討も進んでいる。さらに、AChR抗体はB細胞や形質細胞が活性化を介して産生されることを根拠に、抗CD19抗体などのB細胞除去薬の検討も進んでいる。

分子標的治療薬はどのように使い分けるか。また今後、分子標的薬の早期使用について、どう考えるか。

A 現在、使い分け指標やバイオマーカーが見いだせておらず、患者の希望を考慮しつつ安全性と有効性のバランスを確認しながら治療を進めるべきだろう。分子標的薬の早期使用については、EFTの施行が困難な患者に対して、速効性が期待できるFcRn阻害薬を使用する可能性はあるだろう。

要点 C5阻害薬共通の注意点: 髄膜炎菌感染症

- 莢膜を持つ細菌排除に補体が重要な働きをする¹³⁾
- エクリズマブで髄膜炎菌感染症発症率が1,000~2,000倍増加¹⁴⁾
 - 24~48時間以内の急速な進行: DIC・ショック等、致死の転帰も
 - 抗菌薬治療の早期開始(菌培養結果を待たず)¹⁵⁾
- 髄膜炎菌ワクチン事前接種
 - 4価髄膜炎菌ワクチン(血清型*: A, C, W, Y) ※B群ワクチンは日本未承認
 - 用法: C5阻害薬開始2週間前まで、+8週後、以後5年ごと
- 髄膜炎菌以外にも以下の菌の感染症にも注意¹³⁾
 - 淋菌 ● 肺炎球菌 ● インフルエンザ桿菌 など

- 1) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランパート・イトン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂
- 2) Wolfe GL. et al. N Engl J Med. 2016. 375(6), 511-522.
- 3) Wolfe GL. et al. Lancet Neurol. 2019. 18(3), 259-268.
- 4) Lee I. et al. Neurology. 2020. 95(6), e755-e766.
- 5) Kooshesh KA. et al. New Engl J Med. 2023. 389(5), 406-417.
- 6) Uzawa A. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023. 94(6), 467-473.
- 7) Brit V. et al. Neurology. 2023.100(7), e671-e682.
- 8) Lee JD. et al. Semin Immunopathol. 2021. 43(6), 817-828.
- 9) Tokuyasu D. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024.11(5),1338-1346.
- 10) Howard JF Jr. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2021. 8(7), 1398-1407.
- 11) Pham MC. et al. Acta Neuropathologica 2023.146(2), 319-336.
- 12) Nishimura J. et al. N Engl J Med. 2014. 370(7), 632-639.
- 13) 堀内孝彦. 日内誌. 2020. 109(9), 1925-1931.
- 14) McNamara LA. et al. MMWR. 2017. 66(27), 734-737.
- 15) 日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会監修 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 南江堂
- 16) Al-Samkari H. et al. Br J Haematol. 2023. 203(1), 65-78.
- 17) ウィフガートインタビューフォーム(2023年6月)
- 18) リスティーゴ適正使用ガイド(2023年11月)
- 19) Fuchs L. et al. J Neurol. 2024. 271(6), 3462-3470.

筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性MGの Hot topics

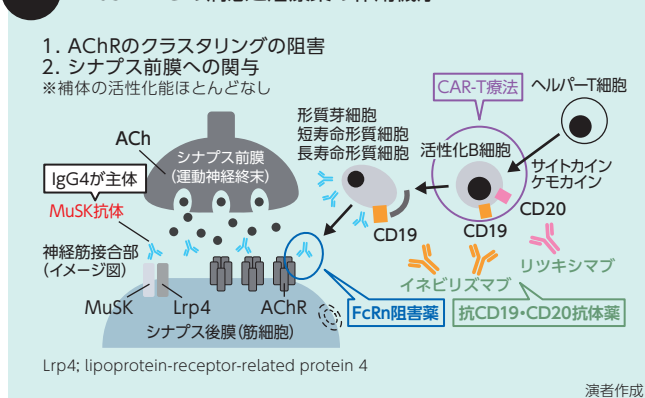
千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 特任助教

安田 真人先生

MuSK 抗体陽性MG (MuSK-MG) の病態

MuSK-MGは、AChR抗体陽性MG (AChR-MG)とは異なるメカニズムで病態を形成する。MuSKは、神経からの信号を筋肉に伝達するために、神経筋接合部の細胞膜上で起こるACh受容体の集積現象(クラスティング)に重要な役割を果たす分子である。このクラスティング機能をMuSK抗体が阻害し、結果として神経筋伝達に障害を来す。また、シナプス前膜への関与も報告されている¹⁾。MuSK抗体のIgGサブクラスは、主としてIgG4で補体活性化能をほとんど持たないため、膜侵襲複合体(MAC、C5b-9)を介した神経筋運動終板の破壊は病態の主要因ではないと考えられる(図5)²⁾。

図5 MuSK-MGの病態と治療薬の作用機序



MuSK-MGの臨床的特徴

MuSK-MGは、Japan MG Registry 2021年の調査では、全MGの3%を占めた³⁾。全例が全身型で、98%が球症状(筋低下による嚥下・発声・呼吸などの障害)を伴い、50歳未満の女性に多くみられた⁴⁾。また、他の特徴として舌や顔面筋に萎縮が比較的多くみられることが知られている⁵⁾。

予後解析では、調査時点でのMM以上の達成率が、g-MG全体では52%であるのに対し、MuSK-MGでは39%と低く、サブタイプの中でも特に予後不良であることがわかる(図6)^{3,4)}。

分子標的薬によるMuSK-MGの治療

上記の調査後に分子標的薬であるFcRn阻害薬が保険収載された。日本の実臨床データに基づく分析では、FcRn阻害薬エフガルチギモドに対するMuSK-MG患者のレスポンス率は83%と高値を示しており⁶⁾、従来予後不良とされてきた

MuSK-MGの治療成績向上に期待が寄せられている。また、自己抗体産生抑制という観点から、B細胞を標的とした治療も注目を浴びている。B細胞表面抗原CD20に対する抗体製剤であるリツキシマブ⁷⁾は、AChR-MGと比べMuSK-MGで有効性が高いことが知られている⁷⁾。これは、MuSK抗体の多くが形質芽細胞や短寿命形質細胞で産生されることから、B細胞除去が、より直接的に影響すると考えられる。

また、B細胞のみならず一部の形質細胞にも発現するCD19を標的とした抗体製剤イネビリズマブ⁸⁾の治験も進行中である。

※本邦未承認

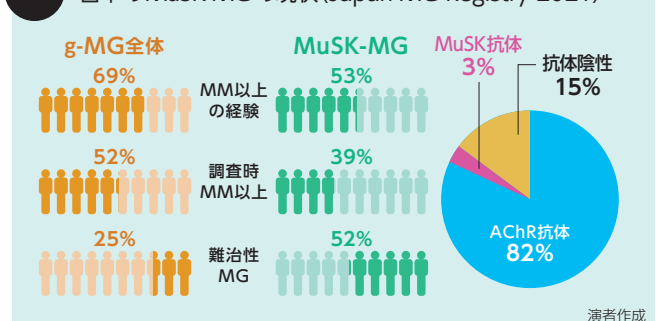
キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法(CAR-T療法)

新たなB細胞除去のアプローチとして、CAR-T療法も注目を集めている。CAR-T療法は、B細胞由来の血液がんに対してすでに保険適用されているが、MGなど自己免疫性疾患にも効果が期待される。

患者のT細胞を採取し、B細胞表面抗原(CD19、B細胞成熟抗原:BCMA)と結合するCARを発現するよう遺伝子改変する(CAR-T細胞)。増幅後に患者へ再投与されたCAR-T細胞は、CD19など標的抗原を認識してB細胞を直接攻撃・殺傷する。

MGに対しては、従来型CAR-T療法やRNA-CAR-T療法の臨床試験が進行中であり^{8,9)}、MuSK-MGに対しては、さらに疾患特異的なアプローチとしてMuSK-キメラ自己抗体受容体T細胞(CAAR-T)療法の開発も進められている¹⁰⁾。

図6 日本のMuSK-MGの現状(Japan MG Registry 2021)^{3,4)}



1) Niks EH. et al. Muscle Nerve. 2010. 42(2), 283-288.

2) Konecny I. et al. J Autoimmun. 2017. 77, 104-115.

3) Suzuki S. et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2023. 14(1), 5-12.

4) Yasuda M. et al. J Neuroimmunol. 2023. 385, 578241.

5) Nikolic AV. et al. Acta Neurol Belg. 2015. 115(3), 361-5.

6) Suzuki S. et al. Neurol Clin Pract. 2024. 14(3), e200276.

7) Tandan R. et al. Muscle Nerve. 2017. 56(2), 185-196.

8) Haghikia A. et al. Lancet Neurol. 2023. 22(12), 1104-1105.

9) Granit V. et al. Lancet Neurol. 2023. 22(7), 578-590.

10) Oh S. et al. Nat Biotechnol. 2023. 41(9), 1229-1238.

SY4-4

Seronegative MG

慶應義塾大学医学部神経内科 准教授

鈴木 重明先生

Seronegative MG の定義

MG/LEMS 診療ガイドライン2022では、病原性自己抗体未検出MG (抗体陰性MG : SNMG) をAChR抗体陰性かつMuSK抗体陰性のdouble seronegative MGと分類・定義している¹⁾。SNMGは国内MG患者の11%を占め、50歳未満の発症、女性優位などが特徴である²⁾。

全身型(g-SNMG)の臨床上の課題は、症状からMGが疑われても他疾患との鑑別が困難で、診断や治療開始が遅延することである。また、血漿浄化療法の治療反応性により診断に至ることもあるが、煩雑な手技のため診断根拠が乏しい場合、適用を見送る傾向がある。

g-SNMGにおける自己抗体探索研究の限界

g-SNMGにおける病態解明は喫緊の課題であり、SNMGでも未同定の自己抗体が存在する可能性が指摘されている。横紋筋由来抗原³⁾やサイトカイン・ストレスタンパクに対する自己抗体の報告があるが、臨床的意義の確立には至っていない。そこで、血清学的アプローチ以外の方法として免疫細胞の解析を試みた。

g-SNMGの病態解明に向けた免疫細胞解析

g-SNMG女性患者10例を対象に、末梢血の免疫細胞13種(単球、樹状細胞 : DCs、形質細胞様樹状細胞 : pDCs、B細胞、CD4陽性T細胞、制御性T細胞 : Tregなど)を解析し、健康人および免疫療法非実施のAChR抗体陽性MG患者と比較した(対照群)⁴⁾。

数的異常の検討では、健康人に比べg-SNMGでは、単球割合の上昇と、有意なB細胞・Treg割合の低下がみられた。特に重症例ではこれら細胞数減少が顕著で、臨床スコア(MGC、MG-ADL、MG-QOL15)とも相関した。また、IVIg施行後の症状改善に伴い、DCs、pDCs、B細胞、ナイーブCD4陽性T細胞、CD4陽性T細胞、Tregが増加した。g-SNMGでは臨床スコアの改善とTreg、B細胞の増加(回復)は相関しておりg-SNMG病態に関連することが示唆された。

質的異常は発現変動遺伝子解析により検討した。Tregに

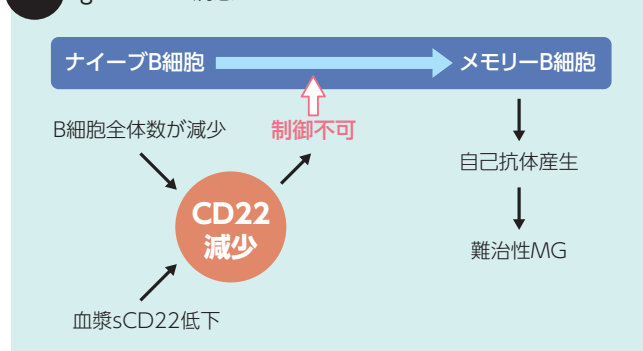
は、増殖能や抑制機能異常は認められなかった。B細胞サブpopulation解析では、g-SNMGは、メモリーB細胞を中心としたCluster Aが多く、対照群は、ナイーブB細胞を中心としたCluster Bが多数を占めた。臨床症状との関連をみると、Cluster Aの比率が高いほど重症で、Cluster Bの比率が高いほど軽症であった。

加えて、プロテオーム解析で免疫関連タンパク402種と、MG病態(重症度、免疫細胞数、mRNA発現)との関連を検討した。その結果、CD22タンパクの血漿中濃度が低いほどg-SNMGは重症となりB細胞数の減少もみられた。また、CD22タンパクとmRNA発現にも相関が認められた。

CD22はB細胞表面抗原であり、分化や活性化に関わり、B細胞受容体シグナル伝達を阻害する働きをもつ。つまり、B細胞活性化を抑制する^{5,6)}。

まとめ

以上から、g-SNMG病態は、CD22の枯渇によるB細胞の活性化抑制不全を基軸とすると考えられる。CD22の枯渇は、長期にわたる抑制により消費されることによるが、枯渇後も自己抗体の産生は継続されるため、血漿可溶性CD22低下として病態に反映される。以上の結果は、CD22が難治性SNMGのバイオマーカーとなり得る可能性を示すものである(図7)。

図7 g-SNMGの病態⁵⁾

MGC : MG composite 尺度

MG-ADL : MG activities of daily living 尺度

MG-QOL15 : 15-item MG Quality of life 尺度

1) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022. 南江堂

2) Suzuki S. et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2023. 14(1), 5-12.

3) Suzuki S. et al. J Neuroimmunol. 2011. 237(1-2), 87-92.

4) Okuzono Y. et al. Front Immunol. 2024. 15, 1382320.

5) Macauley MS. et al. Nat Rev Immunol. 2014. 14(10), 653-66.

6) Duan S. Paulson JC. Annu Rev Immunol. 2020. 38, 365-395.

ランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)の現在地

富山大学学術研究部医学系脳神経内科 准教授

中根 俊成先生

LEMS基礎と疫学

LEMS (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) は、「がん合併にかかわらず、シナプス前終末の活性体からのアセチルコリン放出障害により、四肢の筋力低下と腱反射低下および自律神経症状を呈する神経接合部・自律神経の自己免疫疾患」と、MG/LEMS診療ガイドライン2022で定義されている¹⁾。また、LEMSには、腫瘍を有するLEMS (P-LEMS)と腫瘍のない(自己免疫性の)LEMS (AI-LEMS)がある。

日本の2017年全国調査におけるLEMSの有病率は0.27人/10万人、患者数は推定348人とされる。さらに同調査から30例抽出した二次調査より、P-LEMSが46.7% (14/30例)、うち71.4% (10/14例)が小細胞肺癌 (SCLC)、78.6% (11/14例)が男性であった。

一方、AI-LEMSは68.8% (11/16例)が女性であった。また、SCLC患者の3~4%にLEMSが合併すると報告されている。発症年齢は60代前後とされる¹⁾。

LEMSの診断のポイント

LEMSの診断は難渋することが多く、四肢の近位筋力低下、腱反射の低下・消失、小脳失調などの症状を確認するとともに、自律神経症状である口渇、疲労感、脱力感の訴えなどに着目した聴取が重要になる。

診断・検査で最も重視されるのが、反復刺激試験、次いで、病原性自己抗体のP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC) 抗体の検出、悪性腫瘍の検出である。電気生理学的診断である反復刺激試験では、1発目の複合筋活動電位 (CMAP) の低下が特徴であり、強収縮後の振幅増大の評価も有用である¹⁾ (図8)。

図8 診断するまでのプロセス¹⁾

四肢 (特に下肢) の脱力

▶口渇、疲労感、脱力感◀

MGよりも筋炎、GBS、CIDP、MNDなどを考慮

電気診断

①手筋・10秒

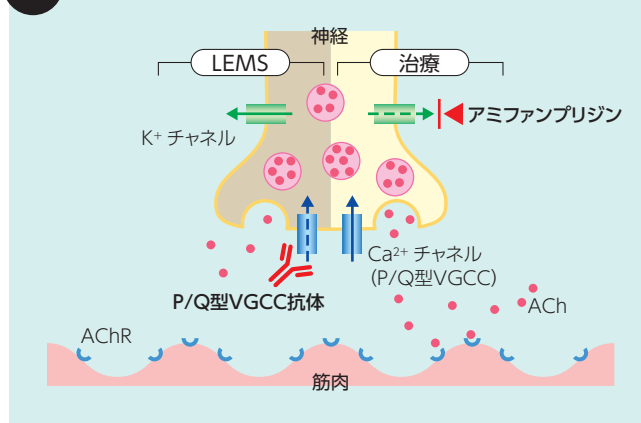
②強収縮後刺激

診断の確認・確定

P/Q型VGCC抗体の測定
悪性腫瘍のスクリーニングGBS:ギランバレー症候群
CIDP:慢性炎症性脱髄性多発神経炎
MND:運動ニューロン疾患

LEMSの病因と病態

LEMSは、神経終末に存在するP/Q型VGCCに対する自己抗体が主な原因と考えられ、この抗体によりCa²⁺流入が障害され、ACh放出量 (放出量子数) が減少する。これは神経筋接合部での信号伝達の低下を引き起こし、筋力低下などの症状を招く (図9)²⁾。

図9 病因と病態の捉え方と治療薬の作用機序²⁾

また、一部には小脳失調を伴う場合もあり、「傍腫瘍性小脳変性症 (PCD) with LEMS」と言われる。PCD with LEMSは、SCLCに伴うLEMSの10%にみられ、ほとんどがP/Q型VGCC抗体陽性などの特徴を持つが、P/Q型VGCC抗体陽性のPCD without LEMSも存在するなど病態は複雑である³⁻⁵⁾。

LEMSの治療のポイント

LEMS治療は、まず、腫瘍の有無にかかわらずアミファンプリジン (3,4-ジアミノピリジン: 3,4-DAP) 製剤を用いる。3,4-DAPは電位依存性カルシウムチャンネルを阻害し細胞内へのCa²⁺流入を促進、AChの放出を増加させ症状を改善する (図9)。2024年に日本でLEMS治療薬として承認された。

P-LEMSでは腫瘍治療を優先し、腫瘍がなくても最低2年間SCLC探索を行う¹⁾。

免疫治療はAI-LEMSに推奨されるが、3,4-DAPや腫瘍治療で改善しないP-LEMSにも検討される。AI-LEMSで約50%、P-LEMSで33%に導入され、PSLで治療を開始し、増悪時にIVIg/PLEXを行う。免疫チェックポイント阻害薬との関連も注目されている。

- 1) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 南江堂
- 2) Titulaer MJ. et al. Lancet Neurol. 2011. 10(12), 1098-107.
- 3) 本村政勝, 入岡隆. BRAIN NERVE. 2023. 75(7), 837-845.
- 4) Fukuda T. et al. Ann Neurol. 2003. 53(1), 21-28.
- 5) Liao Y.J. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105(7), 2705-2710.

Reimagining Medicine

医薬の未来を描く

 NOVARTIS



中外製薬は、神経難病に立ち向かう
患者さん・ご家族・医療関係者に寄り添い、
革新的な創造と情報提供活動で
明るい未来の実現に貢献します。

 CHUGAI
NEUROLOGY

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ



2021年12月作成

 日本神経免疫学会
The Japanese Society for Neuroimmunology

発行 者／一般社団法人日本神経免疫学会 理事長 中島一郎
一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員長 海田賢一
企画制作／一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員 幾田祐子
医療情報発信事業事務局／株式会社くすりリンク

〒604-8006 京都市中京区河原町通御池下る下丸屋町390-2 QUESTION office@kusulink.co.jp

※本冊子の無断転載、無断配布は禁じます。転載や配布を希望される場合には、上記事務局までご連絡ください。

作成年月 2025年5月