

# ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 診断における P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 (抗 VGCC 抗体) 検査の活用法 <後編>

帝京大学医学部脳神経内科学講座 准教授  
畑中裕己 (はたなか ゆうき) 先生

## 【ご略歴】

- 1993 年 札幌医科大学卒業
- 1997 年 帝京大学神経内科に勤務
- 2004 年 米国アラバマ大学に留学し、筋電図、臨床生理学、重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを研究
- 2006 年 帝京大学神経内科に戻り、現在に至る

はじめに

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) は、有病率が 10 万人あたり 0.27 人、日本には患者が約 348 人<sup>1)</sup>と報告されている希少疾患です。LEMS は症状から想起しにくかったり、確定診断のための電気生理学的検査でうまく判定ができなかったりと、診断が遅れがちです。

このたび、LEMS 診断の補助的な検査法として、病原性自己抗体「P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 (抗 VGCC 抗体)」が保険適用となり、臨床検査センターで測定できるようになりました。そこで、専門的に LEMS の研究・臨床に携わっている畑中裕己先生 (帝京大学医学部脳神経内科学講座 准教授) に、LEMS の電気生理学的検査のポイントや専用の歩行評価、抗 VGCC 抗体の活用法などについてお話を伺いました。

## ◆LEMS の電気生理学的検査と鑑別のポイント

——前回の記事で、電気生理学的検査として低頻度刺激試験だけでなく、高頻度刺激試験や運動負荷試験を追加すると診断精度が上がるということでしたが、これらについて詳しく教えてください。

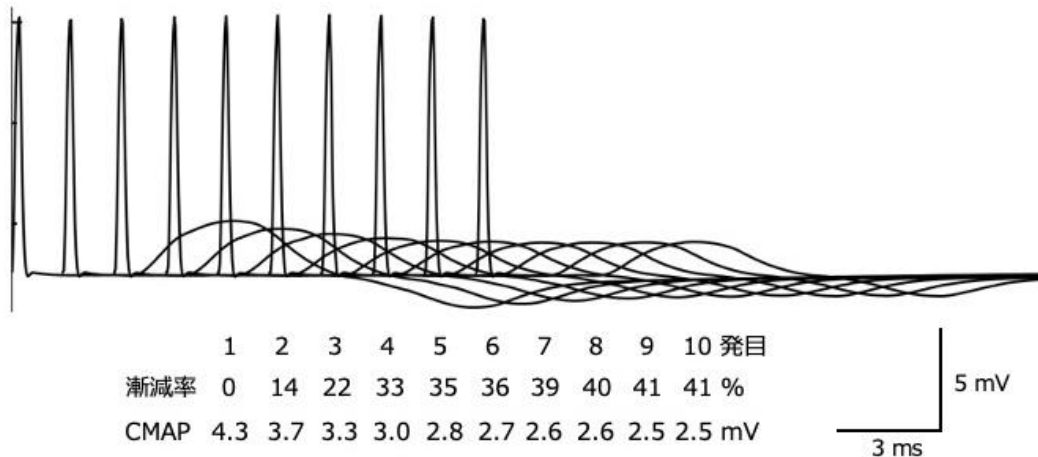
**低頻度刺激試験では正常でも、高頻度刺激試験や運動負荷試験を行うと異常が出る場合がありますので、できれば追加で実施していただきたいです。**

低頻度刺激試験の正常値は機器の特性などにより施設によって異なりますが、当院は peak to peak で小指外転筋では 10.3mV を正常値の目安としており、これより下がっていた場合は LEMS も疑います。私の場合は正常値より少しでも低い場合は電極を貼り替えて検

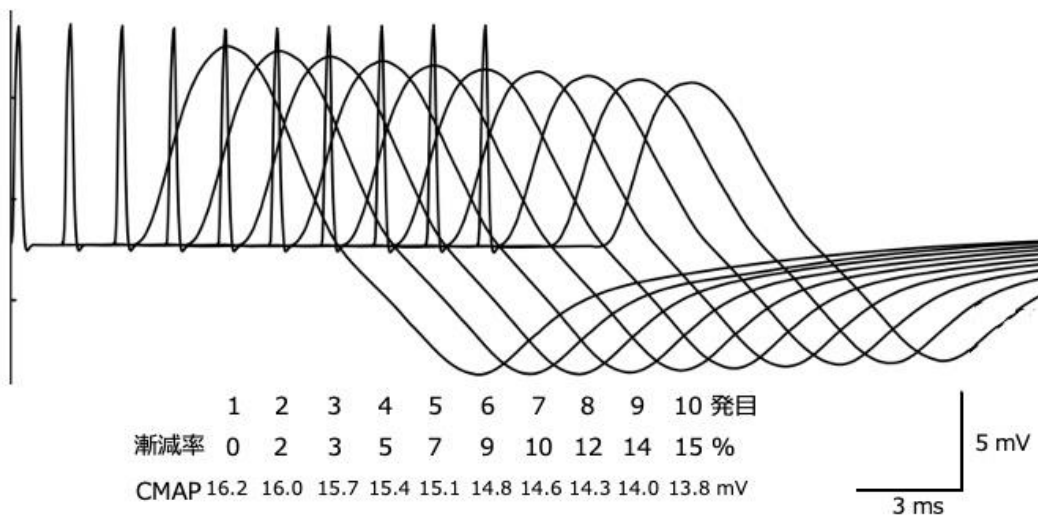
査をやり直すなどしています。LEMS も正常と異常の狭間があるので、ウインドウ幅を少し広げて観察しています。

## 診断基準

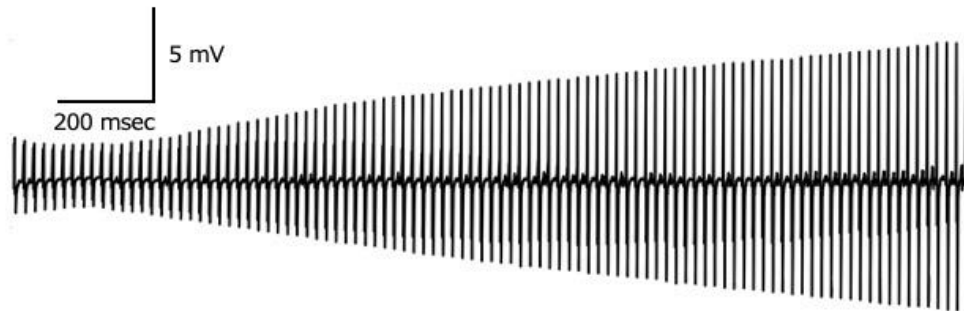
- (1) 1発目の複合筋活動電位の振幅低下
- (2) 低頻度刺激 (2~5Hz) で10%以上の漸減現象
- (3) 高頻度刺激 (20~50Hz) あるいは10秒間の最大随意収縮後に60%以上の漸増現象



LEMS 症例の小指外転筋における低頻度 3Hz10 回 RNS 運動負荷前  
低頻度刺激では、一般に重症筋無力症では 4,5 発目が最も漸減現象が著明に確認されるが、LEMS では 10 発目まで下がっていくことが多い。



同一 LEMS 症例の小指外転筋における低頻度 3Hz10 回 RNS 10 秒間運動負荷後  
運動負荷により 1 発目の CMAP 振幅が 4.3 から 16.2mV まで上昇(277%の post exercise facilitation)を認め、漸減率の 1-10 発目が 41%から 15%に軽減している。  
(注：一般に運動負荷は単発刺激で比較することで十分である)



刺激	1	6	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100 発目
漸増率	0	-17	-15	23	58	105	128	148	173	196	225	253 %
CMAP	4.0	3.3	3.4	4.9	6.3	8.2	9.0	9.9	10.9	11.9	13.0	14.1 mV

### LEMS 症例の小指外転筋における高頻度 20Hz100 回 RNS

刺激 7 回までは一時漸減(waning)するが、その後に漸増(waxing)し 253%の振幅増大を認める。

(注：この検査は疼痛を伴う old style の試験であり、運動負荷の観察のみで十分である)

低頻度刺激試験は 3Hz の刺激を与えますが、高頻度刺激試験では 20Hz もしくは 50Hz で刺激します。LEMS であれば波形が 60%以上の漸増現象(waxing)が見られます。LEMS に特異的な検査で有用ですが、痛みが強い検査なので患者に負担をかけてしまうというデメリットがあります。

運動負荷試験は、指先に電極をつけた状態で指を開き、5~10 秒間ほど被験筋に力を入れていただき、その直後に手首に電気刺激を与えて CMAP 振幅変化を計測するというものです<sup>2)</sup>。この運動負荷前に CMAP 振幅が正常以下でも運動負荷後は CMAP 振幅が著明に増大します。この現象を PEF(Post Exercise Facilitation)といいます。これも LEMS に特徴的に見られる所見です。

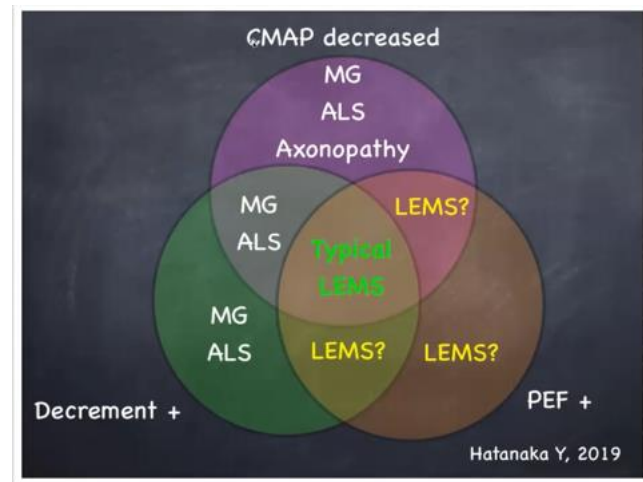
——高頻度刺激試験や運動負荷試験は、検査技師にオーダーすればやってもらえるものなのでしょうか。

検査技師さん向けにも教育ビデオや試験問題にこれらの知識をよくご紹介しておりますので、名前はみなさんご存知ではないのでしょうか。しかし、ご存知なのと実際に検査したことがあるのは違いますから、検査経験豊富な施設に紹介していただいた方が確実と思います。

——電気生理学的検査によって、類似疾患との鑑別はどの程度できるのでしょうか。

低頻度刺激試験で複合筋活動電位(compound muscle action potential :CMAP)が低い場合は、LEMS 以外にも重症筋無力症(MG)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、軸索変性症の可能性があり、漸減現象は MG や ALS でも見られます。運動負荷試験が陽性なら LEMS の

可能性が高いです。しかし、高頻度刺激でも運動負荷は正常の方でもある程度は増幅しますので6割ラインというのも重要です。典型的な LEMS では、これらすべての所見が揃うのですが、ボーダーラインのケースも少なくありません。



PEF, CMAP, Decrement の関係  
臨床病理 2019<sup>3)</sup>を改変引用

#### ◆LEMS 専用の歩行評価法がある

——LEMS では動作が遅くなるとのことですが、高齢者でよく行われるような歩行検査をすると気づきやすくなるでしょうか。

歩行を評価する試験は数多くありますが、近年では「**triple-timed up-and-go (3 TUG) test**」という、LEMS 専用の歩行評価が海外から提案されています。一般的に高齢者評価として行われている「timed up-and-go (TUG) test」を3回連続で行わせるというものです<sup>4)</sup>。この試験をすると、LEMS 患者は立ち上がりが遅く、歩行も時間がかかることを実感します。

具体的な方法は、椅子から立ち上がり、3m先の印まで歩き、ターンして戻ってきて、再び着席完了するまでの動作を3回繰り返すというものです。LEMS では筋肉に力を入れるとアセチルコリンが少し出てくる促進現象が見られますので、1回目よりは2回目が少し調子が出てくる場合もあり、その後3回目は疲れてくるような現象をみることもあります。

3TUG test は LEMS 専用の歩行評価で治療効果を見るにはとてもよい指標となりますが、これだけで診断はできません。やはり電気生理学的検査や抗 VGCC 抗体検査を組み合わせで診断する必要があります。

## ◆抗 VGCC 抗体検査が身近になった

—2021年9月に LEMS の補助診断法として抗 VGCC 抗体検査が保険収載されました。畑中先生はそれ以前から抗体を測っていましたか。

当院では基本的に LEMS 疑い患者の全例で抗 VGCC 抗体検査を実施しています。

日本のほとんどの施設は 20 年前から長崎大学の本村政勝 先生（現・長崎総合科学大学 工学研究科 教授）の精力的なご研究とご厚意に甘え血清を送って抗体を測定いただき、結果とともに我々脳神経内科医へアドバイスもいただいております。全国から長崎大学に検体が殺到しましたが、当然毎週計測してくださるのは不可能ですから結果が出るまでに少し時間を要しておりました。結果を伺う前に患者さんの治療を始めて、後から診断が間違いないなかったことを伺う形となっております。

—現在では、臨床検査センターに依頼すると 2~8 日後に検査結果が返ってきます。以前よりもぐっと身近で使いやすい検査になったのではないのでしょうか。先生ほどのタイミングで抗体検査をオーダーしていますか。

日本神経免疫学会が 2021 年 9 月 3 日付で『ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) の診断における抗カルシウムチャンネル抗体 (抗 VGCC 抗体) 検査の運用指針』を発表しています。そこには「診断基準に則り、LEMS が疑われる患者に対して、筋電図と同時もしくは筋電図の後に実施される」と記載されています。このようなことから LEMS が疑われるような症状のある患者に対して、電気生理学的検査を実施した上で抗 VGCC 抗体検査を実施しています。

## 抗VGCC抗体検査の保険適用について

ランバート・イートン筋無力症候群  
診断フロー

LEMS疑い

反復刺激誘発筋電図を行い、  
抗P/Q型VGCC抗体測定※

LEMSと診断

腫瘍検索

◆LEMS疑い患者の特徴◆

筋症状

- ・四肢の筋力低下
  - ・腱反射低下
  - ・球症状、眼筋症状
- 自律神経症状
- ・ドライマウス
  - ・性功能障害
  - ・便秘

保険点数:1000点

対象疾患:ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

※診療報酬D014(45) 抗P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体(抗P/Q型VGCC抗体)留意事項(2023年時点)  
本検査は、臨床症状によりランバート・イートン筋無力症候群が疑われる患者であって、**反復刺激誘発筋電図検査において異常所見を認める患者を対象として実施した場合に限り算定できる。**ただし、医学的な必要性から**反復刺激誘発筋電図検査において異常所見を認めない患者を対象として実施する場合**には、診療報酬明細書の摘要欄にその詳細な理由を記載すること。

もし、LEMS を疑わせる症状があつて、施設内に脳神経内科医がいなかったり、電気生理学的検査を施行できなかつたりする場合は、早めに脳神経内科医に相談いただければ、早期発見や患者の QOL 向上に貢献できると思います。

## ◆LEMS 診断後のフォローアップ（腫瘍検索）

——LEMS は小細胞肺癌などの悪性腫瘍を合併しやすいと言われていています。LEMS 診断後のフォローアップはどのように行っていますか。

当院では、LEMS の確定診断をした方に、**便潜血反応、上部・下部内視鏡検査と、半年に 1 回 PET を受けていただいています。このようながんを念頭においたフォローアップを 2 年間続けることが推奨されています<sup>5)</sup>**。当院でも最低 2 年間は追っていくつもりですし、3 年目以降も頻度を減らしてフォローを続けております。

もし可能であれば、腫瘍マーカーの計測や PET 検査をお勧めいたします。私は肺癌を疑わせるリンパ節が確認できれば、呼吸器外科医に依頼して生検していただくという、積極的なフォローアップをしています。腫瘍を早期発見して治療を積極的に行うことで LEMS の治療にも寄与できる可能性があります。

## ◆今後の LEMS 治療薬の登場を見据えて

——最後に、この記事を読んでくださっている方へのメッセージをお願いします。

LEMS を早期発見して免疫治療を始めると、歩行や立ち上がりが少し早くなったり、家事や仕事ができるようになることを実感していただき、患者の QOL を向上させることができます。LEMS 患者の中には MG の治療薬や免疫治療に反応する方もいます。さらに、米国では LEMS の新たな治療薬が 2 種類使えるようになっていきますので、そのうち日本でも処方できるようになるかもしれません。

LEMS は残念ながらもまだ指定難病ではありません。今後の治療費のことを考えて、難病指定していただけるように各学会から働きかけをしていただいておりますが、がんに起因する疾患はなかなか難しいそうです。

今回、抗 VGCC 抗体検査が登場したことで、見逃されがちな LEMS が注目され、より早期に診断される患者が増えることを期待しています。この記事がそれに貢献できれば幸いです。

### <引用文献>

1) 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

- 2) Hatanaka Y, et al. *Muscle Nerve* 2008;37(5):572-575.
- 3) 畑中裕己, 臨床病理 2019;67(7):744-751.
- 4) Donald B Sanders, et al. *Muscle Nerve* 2018;57(1):136-139.
- 5) Alexander F Lipka, et al. *Neurology* 2020;94(5):e511-e520.