

## 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療

本村 政勝

(臨床神経 2011;51:872-876)

Key words : 抗体依存性疾患, 重症筋無力症, Lambert-Eaton筋無力症候群, 筋特異的受容体型アセチルコリン受容体関連蛋白質4

本教育講演では、自己免疫性神経筋接合部疾患の代表である重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) と Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) の病態と治療について、最近の知見に基づいて概説する。神経筋接合部は血液神経関門の保護が無く、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい特徴を持つ。Table 1 に、これらの疾患の自己抗体が病原性を有するエビデンスとその発症機序を要約した。近年、神経筋接合部の基礎研究から、「アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AChR) がどのようにして集まって運動終板が形成され、そのシナプス機能を果たしているか」の問いに、飛躍的な進歩がみられた。1980 年後半に McMahan 博士は、運動神経終末から分泌される糖タンパク質 Agrin が骨格筋に作用し、後シナプス分化を誘導するという「Agrin 仮説」を提唱した<sup>1)</sup>。Agrin は、筋細胞表面に存在する筋特異的受容体型アセチルコリン受容体酪氨酸キナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase : MuSK) に作用し、AChR の凝集を誘導するが、Agrin の受容体は MuSK では無く、その間に仮想分子の存在が予想されていた。2006 年、Weathebee らは、LDL 受容体関連蛋白質 4 (LDL-receptor related protein 4 : Lrp4) 遺伝子異常マウスでは神経・筋接合部が形成されないことを報告した。2008 年、Agrin の受容体が Lrp4 蛋白質であるということが証明された<sup>2)</sup>。現在、Agrin-Lrp4/MuSK 仮説のもと、Dok7 などの幾つかの蛋白質がかかわり、Rapsyn 上の AChR が集中的に局在し運動終板が形成され、そのシナプス機能を果たしていると推定されている (Fig. 1)。これらの基礎研究に基づき、最近、MG 患者から新たな病因自己抗体の候補である Lrp4 自己抗体が発見された<sup>3)</sup>。

## 1. 重症筋無力症

MG は自己抗体の種類によって、1) AChR 抗体陽性 MG, 2) MuSK 抗体陽性 MG, そして、3) 前記の抗体が検出されない double seronegative MG に分類される。2011 年、Lrp4 に対する自己抗体が報告され、AChR/MuSK 抗体に次ぐ第 3 番目の病原性自己抗体として注目されている。本邦では、MG 全体の約 80% が AChR 抗体陽性で、残りの 5~10% に MuSK 抗体が検出される。AChR 抗体陽性 MG と MuSK 抗体陽性

MG の臨床像は、それぞれ眼筋麻痺などの眼症状と嚥下・構音障害を主徴とするが、診断を確定するためには自己抗体を検出することが必要である。

近年、世界中で高齢発症の MG (late-onset MG) の頻度が増加しており、MG はもはや高齢者の病気であるともいわれている。本邦の全国調査 2006 年では、50 歳以上で発症した MG 患者が 1987 年の 20% から 42% に増加したことが示された<sup>4)</sup>。それにともなって、2010 年日本神経治療学会から、50 歳以上の late-onset MG の診断と治療の考え方を示す標準的治療指針が公表された。その内容は、late-onset MG 治療に関しての限られたエビデンスと臨床報告や個々の経験から本標準的治療を、late-onset MG の疫学的特徴、その臨床症状の特徴、さらに、治療、すなわち胸腺摘出術の適応や副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法などについて記述されている。その要旨は、late-onset MG 患者では、若年発症 MG (early-onset MG) と比較して、眼筋型の比率が高かった。治療では、胸腺腫を合併しない高齢発症の MG 患者では、early-onset MG と比較して胸腺摘除の適応は少なく、ステロイドの副作用をおさえるために少量のステロイドと免疫抑制薬の併用が標準的治療となる。

自己抗体の作用機序は、Table 1 に示す如く、IgG 抗体サブクラス 1 が主体の AChR 抗体は補体介在性に運動終板を破壊することによって MG 症状をおこす。一方、抗 MuSK 抗体のサブクラスは IgG4 が主体で補体介在性運動終板破壊がほとんど無い神経筋接合部病理像が報告されている<sup>5)</sup>。近年、実験的動物モデルの研究や一過性新生児重症筋無力症の報告により、抗 MuSK 抗体の病原性が証明されつつあるが、その詳細な病態機序は不明である。分子レベルの研究からは、AChR $\alpha$  サブユニットの 67~76 領域を認識するモノクロナル抗体の研究より、この領域が MIR (main immunogenic region) と推測されている。MuSK に関しては、どの領域がもっとも抗原性があるか MIR は決定されていない。

治療は、AChR 抗体陽性 MG 患者では胸腺摘除術が最初に検討され、その後、ステロイド・免疫抑制薬の治療に移行するが、MuSK 抗体陽性 MG 患者では最初からステロイド・免疫抑制薬による治療をおこなう。本邦で保険適応されている治療は、コリンエステラーゼ阻害薬、ステロイド、免疫抑制薬、

Table 1 自己免疫性神経筋接合部疾患のエビデンスと作用機序.

エビデンス	AChR 抗体陽性 MG	MuSK 抗体陽性 MG	P/Q 型 VGCC 抗体陽性 LEMS
特異的自己抗体	○ (Lindstrom et al, 1976)	○ (Hoch et al, 2001)	○ (Motomura et al, 1995)
一過性新生児筋無力症	○ (Gans & Forsdick, 1953)	○ (Niks et al, 2008)	○ (Lecky, 2006)
患者免疫グロブリンの疾患移送	○ (Toyka et al, 1975)	○ (Cole et al, 2008)	○ (Fukunaga et al, 1983)
免疫動物モデル作成	○ (Patrick & Lindstrom, 1973)	○ (Shigemoto et al, 2006)	—
MIR モノクロナル抗体の疾患移送	○ (Tzartos et al, 1987)	—	—
抗体サブクラス	サブクラス 1 (McConville et al, 2004)	サブクラス 4 (Rødgaard et al, 1987)	—
結合阻害	(Besinger et al, 1983)	—	(Nakao et al, 1999)
崩壊促進	(Drachmann et al, 1987)	—	○ (Lambert & Lennon, 1998)
補体介在性膜破壊	○ (Engel AG, 1979)	× (Shiraishi et al, 2005)	× (Tsujihata et al, 1987)

acetylcholine receptor (AChR), myasthenia gravis (MG), muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK), voltage-gated calcium channel (VGCC), Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), main immunogenic region (MIR), — : not reported

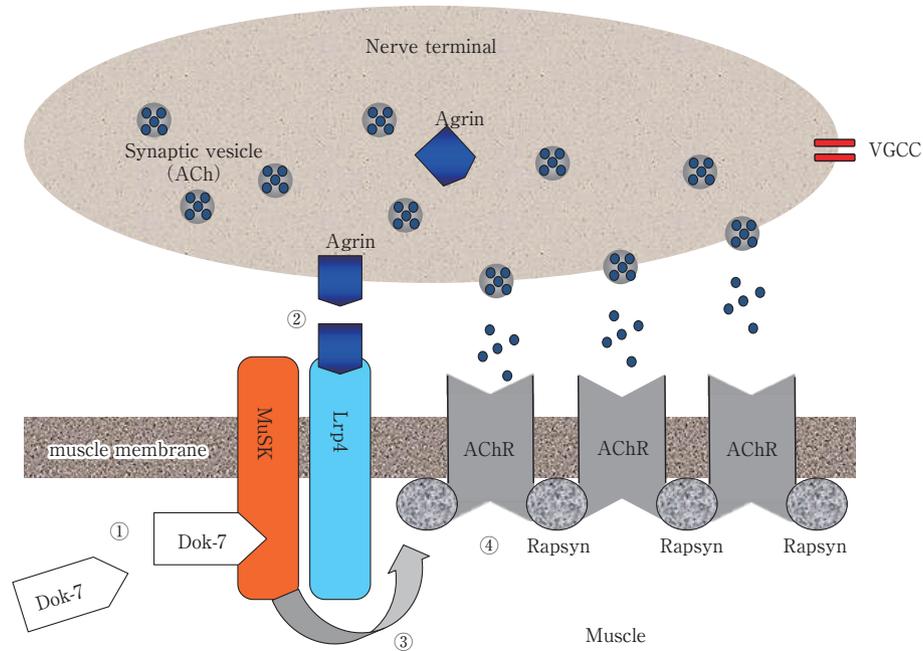


Fig. 1 神経筋接合部と病原性標的抗原.

神経終末には、LEMSの標的抗原であるP/Q型カルシウムチャンネルが存在する。一方、筋側には、アセチルコリン受容体の集中的な発現 (clustering) にかかわる幾つかの蛋白質が存在する。その主役であるMuSKは分子量110kDの膜貫通型の蛋白質で、筋膜上に位置しLrp4蛋白質と複合体を成し、細胞内からはDok7蛋白質が結合している。その機能はAChRのclustering (分散しているAChRが集合してくる現象) を制御し、運動終板の形成・発達にかかわっている。現在、以下のようなAgrin-Lrp4/MuSK仮説のもとDok7などの幾つかの蛋白質がかかわり、神経筋接合部のAChRが集中的に局在し、シナプス機能を果たしていると考えられている。

- ① Dok-7は筋細胞内面よりMuSKに結合し、MuSKをリン酸化し、活性化させる。
- ② Agrinは神経終末から分泌され、筋細胞膜のLrp4に結合し、その結果、MuSKを活性化させる。
- ③ Dok7およびAgrinによって活性化したMuSKは、矢印で示した部分で連鎖的にいくつかの蛋白質を介したシグナル伝達が行われ、Rapsynの活性化がおこる。
- ④ Rapsynの活性化によりAChRは群化し、運動終板にAChRが高密度に集積する。

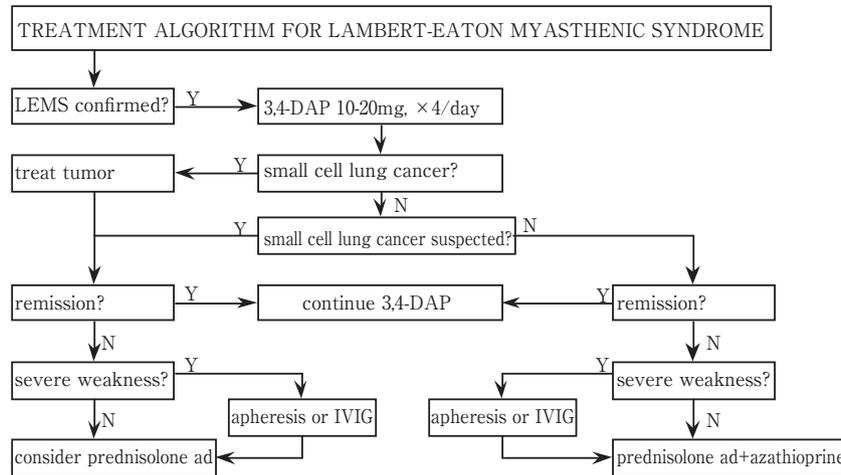


Fig. 2 Lambert-Eaton 筋無力症候群の治療アルゴリズム<sup>9)</sup>.

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), Intravenous immunoglobulin (IVIg), alternate day (ad)

血漿交換,そして,胸腺摘除術である. EBM の立場から, 従来からの「胸腺腫非合併の全身型 MG 患者では, 発症からできるかぎり早く胸腺摘除術をおこなうべき」との治療原則に疑問が投げ掛けられた<sup>6)</sup>. 一方, MuSK 抗体陽性 MG では胸腺摘除術の有効性は低い. 現在, 胸腺腫を合併しない重症筋無力症患者に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性を検討する“MGTX study”が世界の約 70 施設で, 前向き試験が進行中である. 近い将来, 上記の疑問に対する答えが解明されることを期待したい.

## 2. Lambert-Eaton 筋無力症候群

LEMS は, 約 85% で P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) に対する自己抗体が検出される神経筋接合部・自律神経疾患であり, 約 60% に肺小細胞癌 (small cell lung carcinoma : SCLC) を合併する傍腫瘍神経症候群でもある. 本邦の臨床像は, 男女比は 3 : 1, 発症年齢は 17 から 80 歳で平均 62 歳, SCLC 合併率は 61% であった<sup>7)</sup>. 症候学的には, LEMS 症状のほとんどは下肢近位筋の筋力低下と自律神経症状で発症するが, 約 10% 弱に小脳失調 (paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS : PCD-LEMS) がみられ, そのほとんどは SCLC を合併している.

LEMS の発症機序は, Table 1 に示すように, 自己抗体による P/Q 型 VGCC の崩壊促進が主体であり, 結合阻害や補体介在性膜破壊の機序は無い. 血液中に生じた抗 P/Q 型 VGCC 抗体が運動神経終末に存在する P/Q 型 VGCC に結合し, その数を減少させる. その結果, 神経終末からのアセチルコリン放出が障害され, 筋力低下, 自律神経障害などの症状が出現する. 一方, PCD-LEMS 剖検症例の小脳分子層において, N 型 VGCC や電位依存性カリウムチャネルは減少せず, P/Q 型 VGCC 量が選択的に減少していることが判明した<sup>8)</sup>. 以上

の結果から, 「LEMS 症状をひきおこしている抗 P/Q 型 VGCC 抗体が血液脳関門を通過して, 小脳の分子層に高密度に分布する P/Q 型 VGCC を標的抗原としてその数を減らして, 運動失調症をひきおこす」という仮説が考えられている<sup>8)</sup>. 分子レベルの研究からは, P/Q 型 VGCC $\alpha$ 1 サブユニットが, 抗体の標的となる MIR をふくむと推測されている. しかしながら,  $\alpha$ 1 サブユニットのどのドメインのどの領域がもっとも抗原性があるか MIR は決定されていない.

LEMS の治療では, 本邦で保険適応されている治療は残念ながら無い. 治療の基本原則は, SCLC の発見とその根治的治療である. LEMS 患者の SCLC 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. この原則にしたがって, LEMS の治療アルゴリズム (Newsom-Davis J, 1998) が提唱されている (Fig. 2)<sup>9)</sup>. 3,4-ジアミノピリジンは 2010 年より欧州では, LEMS の治療薬として保険適応となっている. 本邦での臨床応用が急がれる.

LEMS 患者の生命予後は, SCLC の有無で大きくことなる. LEMS 発症時早期に SCLC が発見された症例で, SCLC に対する治療が奏効したばあいには, 生命予後も LEMS 症状自体も予後も良好である. 一方, SCLC の治療が上手く行かなかったばあいには, 生命予後が限られる. 最近, オランダと英国の共同研究で, LEMS 発症時に SCLC を予測する Clinical Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction Score (DELTA-P スコア) が報告された<sup>10)</sup>. オランダ人 LEMS107 症例と英国 LEMS112 症例を多変量解析した. その結果, 発症時年齢 (50 歳未満 : 0 点, 50 歳以上 1 点), 発症時喫煙歴 (無 : 0 点, 有 : 1 点), 体重減少 (5% 未満 : 0 点, 5% 以上 : 1 点), Karnofsky performance score (70~100 : 0 点, 0~60 : 1 点), 球症状, 構音・嚥下・咀嚼障害, あるいは首の筋力低下 (無 : 0 点, 有 : 1 点), 男性のインポテンツの有無 (女性は無 : 0 点, 男性で無 : 0 点, 有 : 1 点) の 6 項目の評価し, DELTA-P スコアが 0, 1 は, SCLC を合併する危険率はそれぞれ 0%, 2.6% と

低く、一方、DELTA-P スコアが 4, 5, 6 は、SCLC を合併する危険率はそれぞれ 93.5%, 96.6%, 100% であった。上記したように、SCLC の有無は治療方針を大きく左右することなので、今後の臨床応用が期待される。

謝辞：本原稿、とくに、発症機序について多くのご助言をいただきました長崎北病院名誉院長の辻畑光宏先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) McMahan UJ. Agrin hypothesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990;55:407-418.
- 2) Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008;135:334-342.
- 3) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to LDL receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
- 4) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011;305:97-102.
- 5) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005;57:289-293.
- 6) Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:7-15.
- 7) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002;59:1773-1775.
- 8) 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* 2003;53:21-28.
- 9) Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:817-822.
- 10) Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) Tumor Association Prediction Score Accurately Predicts Small-Cell Lung Cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011;29:902-908.

**Abstract****The pathophysiology and treatment of autoimmune neuromuscular junction diseases**

Masakatsu Motomura, M.D.

Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

The neuromuscular junction lacks the protection of the blood-nerve barrier and is vulnerable to antibody-mediated disorders. Myasthenia gravis (MG) is caused by the failure of neuromuscular transmission mediated by autoantibodies against acetylcholine receptors (AChR) and muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)/LDL-receptor related protein 4 which are AChR-associated transmembrane post-synaptic proteins involved in AChR aggregation. The seropositivity rates for AChR positive and MuSK positive MG in Japan are 80-85% and 5-10% / less than 1%, respectively. The incidence of late-onset MG, defined as onset after age 50 years, has been increasing worldwide. A nationwide epidemiological survey in Japan also revealed that the rates of late-onset MG had increased from 20% in 1987 to 42% in 2006. In 2010, a guideline for standard treatments of late-onset MG was published by the Japanese Society of Neurological Therapeutics. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction and approximately 60% of LEMS patients have a tumor, mostly small cell lung cancer (SCLC), as a paraneoplastic neurological syndrome. The clinical pictures of Japanese LEMS patients are as follows; male dominant sex ratio (3 : 1), mean age 62 years (17-80 years), 61% of LEMS have SCLC, and the remaining are without cancer. In less than 10% of cases there are signs of cerebellar dysfunctions (paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS; PCD-LEMS) as well, often associated with SCLC. Most patients benefit from 3, 4-diaminopyridine plus pyridostigmine. In paraneoplastic LEMS, treatment of the tumor often results in neurological improvement. In non-paraneoplastic LEMS, prednisone alone or combined with immunosuppressants are treatment options. In both MG and LEMS, where weakness is severe, plasma exchange or intravenous immunoglobulin treatment may provide short-term benefit.

(Clin Neurol 2011;51:872-876)

**Key words:** antibody-mediated disorders, myasthenia garvis: MG, Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS, muscle-specific receptor tyrosine kinase: MuSK, LDL-receptor related protein 4: Lrp4

---