

ランバート・イートン筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討

長沼 亮滋¹⁾ 矢部 一郎¹⁾ 高橋 育子¹⁾
松島 理明¹⁾ 加納 崇裕²⁾ 佐々木秀直^{1)*}

要旨：3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) を投与した9例のランバート・イートン筋無力症候群患者の治療効果について後方視的に検討した。3,4-DAP は筋力低下と自律神経異常症に対し有効である一方、傍腫瘍性小脳変性症の小脳性運動失調に無効であった。有効例8例の投与期間は15～149ヵ月であった。3例が10年以上投与しており、長期間安全に投与できた。2例が小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) により死亡し、1例が SCLC の悪化で投与中止した。副作用が生じた2例のうち1例は投与中止したが1例は減量し投与継続した。維持用量や副作用の生じた用量には個人差があり、慎重な用量決定を必要とした。

(臨床神経 2018;58:83-87)

Key words：ランバート・イートン筋無力症候群, 3,4-ジアミノピリジン

前 文

ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) は四肢近位筋の筋力低下や自律神経異常症を特徴とする自己免疫性疾患である。LEMS の50～60%に小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) を合併することが知られており¹⁾、傍腫瘍性神経症候群としての側面を持つ。

LEMSではP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル(voltage-gated calcium channel; VGCC)の障害が生じることにより、神経筋接合部やアセチルコリン神経系の神経終末からのアセチルコリンの分泌が低下し、筋収縮の減弱や自律神経機能不全などの神経症候を呈する。発症には抗VGCC抗体が特異的に関与しており、LEMSの85～90%で陽性である²⁾。一方で悪性腫瘍を伴わないLEMSや抗VGCC抗体陰性のLEMSの存在も知られており、複数の病態により発症する症候群と考えられる。またLEMSと同様にSCLCに合併することが知られている疾患として、傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD)がある³⁾。PCDには小脳のVGCCが減少するという病理学的特徴があるため、その病態はLEMS同様に抗VGCC抗体が関与していることが推定されており⁴⁾、実際にLEMSと合併した報告もある。

LEMSの治療として腫瘍性LEMS患者であれば悪性腫瘍に

対する治療を行い、また悪性腫瘍の有無にかかわらずステロイド療法、免疫グロブリン療法、血漿交換療法などの免疫治療が行われる。また補助療法としてピリドスチグミン臭化物や3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)の有効性も確認されている⁵⁾。なかでも3,4-DAPは電位依存性カリウムチャンネル阻害作用を持つ薬剤であり、神経終末の脱分極時間を延長させることでアセチルコリンの分泌を促進し、LEMS患者の神経症候を改善する作用を持つ⁶⁾。2016年現在本邦では保険適用未承認であるものの、米国や欧州ではLEMSの神経症候を改善する治療薬として有効性と安全性が認められ承認されている⁷⁾。

当施設では北海道大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認日:平成16年5月10日 承認番号:医14-031)を得て、LEMS患者に対して説明同意のうえ3,4-DAPの投与を行ってきた。今回我々は複数のLEMS患者に対して3,4-DAPを投与した際の有効性や安全性について後方視的に検討したため報告する。

対象・方法

対象は2004年2月から2017年7月の期間中に、文書にて説明の上同意を得て3,4-DAPによる治療を導入したLEMS患者である。全例とも反復刺激を行い、3 Hzの低頻度刺激で10%以上の漸減現象を、30 Hzまたは50 Hzの高頻度刺激で

*Corresponding author: 北海道大学神経内科 [〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目]

¹⁾ 北海道大学神経内科

²⁾ 帯広厚生病院神経内科

(Received September 25, 2017; Accepted December 3, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001106

160%以上の漸増現象を認め、LEMSと診断した。LEMSと診断した患者のうち悪性腫瘍の存在が明らかでないものについては悪性腫瘍検索を行い、背景に悪性腫瘍が存在するものを腫瘍性LEMS、悪性腫瘍が見出されないものを非腫瘍性LEMSと診断した。各々の患者背景として抗VGCC抗体の有無、悪性腫瘍患の有無および種類、症状を、治療経過として投与期間、投与前後の改訂ランキンスケール(modified Rankin Scale; mRS)、初期投与量、最大投与量、維持量、3,4-DAP投与との因果関係が否定できない副作用について検討した。抗VGCC抗体のカットオフは20 pmol/lとし、治療反応はmRSが1以上改善した場合を有効と判断した。

結 果

患者背景

上記期間に3,4-DAPによる治療を導入したLEMS患者は9例であった。うち男性6例、女性3例で、発症時の平均年齢は63.3 ± 4.3歳であった。4例が非腫瘍性、5例が腫瘍性であり、合併した悪性腫瘍はすべてSCLCであった。抗VGCC抗体は9例中7例で陽性であり、背景疾患別にみると非腫瘍性で3例、腫瘍性で4例が陽性であった。症状は多彩であり、四肢筋力低下が全例で認められ、4例はPCDによる小脳性運動失調を合併していた。また7例で自律神経異常症の合併が確認された。日常生活動作(activities of daily living; ADL)低下の主因となっていたのは、8例はLEMSによる四肢筋力低下であり、1例はPCDによる小脳性運動失調であった。なおこのうち4例は既報例である⁸⁾⁻¹⁰⁾。

有効性

治療経過についてTable 1にまとめた。3,4-DAPは、9例中8例で有効であった。PCDによる小脳性運動失調が主症状である症例9においてのみ無効であり、ADL改善がなかったた

め1ヵ月で投与を中止した。また症例8では筋力低下に有効であったためADLが改善したものの、小脳性運動失調には無効であり現時点でも残存している。一方、腫瘍性LEMS5例中4例には悪性腫瘍に対する化学療法が行われたが、悪性腫瘍の治療により3,4-DAPを減量や中止できた例はなかった。

投与量

3,4-DAPの初回投与量は全例5 mg/回であり、1~3回/日投与された。治療が有効であった8例については初回投与により症状の改善を認めたものの全例とも初回投与量では効果不十分であり、その後投薬調整を行った。投薬調整の方法には決まったものはないが患者の訴えに合わせて1回投与量または投与回数を調整し、いずれも1日総投与量は増加した。最終的な維持量としては1回投与量10~40 mg/回、投与回数3~7回/日、1日投与量36~100 mg/dayと個人差が大きかった。

副作用

副作用により3,4-DAPの投与継続の可否について検討が必要になったのは9例中2例(症例4, 7)であった。症例4は45 mg/day投与時に舌口唇しびれ感、嘔気、動悸を認め、症例7は100 mg/day投与時にしびれ感、めまい、過換気を認めた。このうち症例4は投与中止に至ったが、症例7は投与量を減量することで投与継続できている。

転帰

投与中止となったのは無効1例(症例9)、副作用1例(症例4)であった。また原疾患の増悪により死亡し投与終了となったのが2例(症例5, 6)、原疾患が悪化しADL改善が望めなくなったため投与終了となったのが1例(症例8)ある。

中止例および死亡例を除いた4例については投与継続できしており、うち3例は投与期間が100ヵ月以上に達する。

Table 1 Summary of the clinical courses of our cases.

Case	Duration of use		Initial dose		Maximum dose		Maintenance dose		mRS	Current medication status
	(months)	(mg/day)	(/day)	(mg/day)	(mg/day)	(/day)				
1 ⁸⁾	162	15	3	90	90	5	4 → 2	Continuing		
2 ^{8/9)}	151	10	2	87.5	87.5	6	4 → 2	Continuing		
3 ⁸⁾	123	15	3	60	55	7	4 → 3	Continuing		
4	17	15	3	45*	—	—	4 → 3	Discontinued because of adverse effects		
5 ¹⁰⁾	35	15	3	54	50	5	3 → 2	Discontinued because of death from cancer		
6	19	15	3	42	33	3	5 → 1	Discontinued because of death from cancer		
7	44	15	3	100*	67.5	7	4 → 3	Continuing		
8	15	15	3	150	100	4	4 → 3	Discontinued because cancer worsened		
9	1	15	3	60	—	—	3 → 3	Discontinued because non-effective		

mRS: modified Rankin Scale. *: adverse effect occurs.

考 察

本研究は9例のLEMS患者を対象に3,4-DAPの治療効果について後方視的に検討した症例報告である。3,4-DAPはLEMS患者のADL改善において高い有効性を示し、症状別には筋力低下、自律神経異常症に対して有効であった一方、小脳性運動失調症には無効であった。また年齢、性別、抗VGCC抗体価といった患者背景と3,4-DAPの有効性の間には関連性を認めなかった。有効性を示した用量、副作用を生じた用量については個人差が大きかったが、副作用を生じない用量であれば長期にわたり安全に投与を行うことができた。

過去の文献を渉猟した範囲では、本邦のLEMSに対する3,4-DAPの治療効果について報告した論文は12報告14例ある^{7)11)~18)}。そのうち今回の対象に含まれない10例についてTable 2にその要約をまとめたが、このうち多くが1例報告であった。これはLEMSの有病率が10万人中5人程度と低いこと¹⁹⁾に加え、3,4-DAPが本邦では未認可であり自主臨床研究として投与しなければならないことが関連していると推測される。今まで本邦からは3例の報告が最大であり、9例における治療効果の検討は本邦で最多である。

有効性については、本研究では3,4-DAPの投与後、9例中8例でmRSが1以上改善しており、有効性は89%と高いものであった。既報と比較してみるとTimらの報告ではADLの改善で、Ohらの報告ではQMGスコアの改善で有効性を判定しており、我々のmRSとは評価項目は異なっていたものの、それぞれの有効性は79%、67%と当科と同等の有効性を認めており²⁰⁾²¹⁾、3,4-DAPのLEMSに対する高い有効性が改めて確認された。

症状別に効果を検討してみると、まず全例において筋力低下が改善した。多くの例では四肢筋力低下がADL低下の主因となっていたため、筋力低下の改善に伴いmRSも改善したものと考えられる。また自律神経異常症の合併が確認された7例中6例で筋力低下に加えて発汗減少や口渇といった自律神

経異常症の改善も認めた。国内の既報を調べると自律神経異常症改善の報告は多く、口渇、起立性低血圧⁷⁾、陰萎¹⁶⁾に加えて心房細動が改善した例も報告がある⁹⁾。上北らも3,4-DAPはLEMS症状の中でも筋力低下と自律神経異常症に有効であることを報告している⁷⁾。一方でADL低下の主要因がPCDであった患者(症例9)は3,4-DAP投与により筋力低下は改善したもののmRSは改善しなかった。またPCDを伴っていたがADL低下の主要因が筋力低下であった患者(症例8)では、筋力が回復したためmRSが改善したものの、小脳性運動失調については改善を認めなかった。これらの症例の臨床経過は、3,4-DAPがPCDに無効であることを示す可能性がある。

患者背景別に3,4-DAPの有効性について検討してみると、年齢、性別、罹病期間、悪性腫瘍の有無、抗VGCC抗体の有無や抗体価にかかわらず3,4-DAPは有効であった。これは3,4-DAPは抗VGCC抗体陽性例、陰性例ともに有効であるというMotomuraらの報告と合致する²²⁾。年齢、性別、罹病期間、悪性腫瘍の有無と3,4-DAPの有効性を比較した報告は今までなされていないが、今回の対象において、mRSが2以上改善した群(著効群)と、それ以外の群について比較してみても、年齢、性別、罹病期間、悪性腫瘍の有無、抗VGCC抗体の有無や抗体価のそれぞれにおいて相違を認めなかった。以上の結果は、患者背景から3,4-DAPの有効性について予測することは困難であることを示している。

また他治療との併用について検討してみると、腫瘍性LEMS患者5例中4例は3,4-DAPによる治療と並行してそれぞれ悪性腫瘍に対する治療を行っていたが、悪性腫瘍治療により3,4-DAPを減量や中止できた例は1例もなかった。

Timらは26例の腫瘍性LEMS患者に対してSCLC治療を行ったところ、9例でLEMSによる筋力低下が改善しADLが向上したと報告しており、悪性腫瘍治療によるLEMSの症状改善率は高くはないことがわかる²⁰⁾。したがって3,4-DAPは原疾患の治療以上にLEMS症状の改善に有用な治療法といえることができる。

Table 2 Summary of the clinical features of previously reported cases with 3,4-DAP

Age Gender	Anti VGCC antibody (pmol/l)	Underlying disease	Observation period	Medication after observation
64M ¹¹⁾	- (16.8)	SCLC	1 month	Discontinued because of death from cancer
67M ¹¹⁾	+ (375.9)	SCLC	5 months	Discontinued because of death from cancer
21F ¹²⁾	+	—	3 months	Continuing
72F ¹³⁾	-	—	2 months	Continuing
69M ¹⁴⁾	+ (1,065)	SCLC		
74F ¹⁵⁾	-	drug induced	3 years	Discontinued because of remission
77M ⁷⁾	+ (1,194.9)	SCLC	10 months	Discontinued because of death from cancer
64M ¹⁶⁾	+ (1,321.2)	SCLC		
59M ¹⁷⁾	+ (51.1)	SCLC	1 year	Continuing
57F ¹⁸⁾	+ (1,003)	—	few days	Discontinued because of adverse effects

VGCC: voltage-gated calcium channel, SCLC: small cell lung carcinoma.

投与量については、3,4-DAPの初回投与量は15 mg/dayを1日3~4回に分割して投与するように欧州医薬品庁 (European Medicines Agency; EMA) により定められている²³⁾。自験例では9例中8例が15 mg/dayを1日3分割で投与開始されており、おおむねEMAの基準に倣った導入がなされていた。

一方維持量については、60 mg/day または20 mg/回を超えないように投与するようEMAにより定められている²¹⁾。当科では慎重な経過観察の上、患者の症状にあわせて用量調整を行ったところ、1日投与量36~100 mg/day、分割回数3~7回/日、1回投与量10~40 mgと個人差が大きかった。また副作用のため減量・中止に至った例は2例あった。Ohらは副作用により臨床試験を継続できなかった症例は8例中1例であったと報告しており²¹⁾、多くの症例では副作用をおこさない用量内で治療が行われた。またChanらは100 mg/day以上で痙攣、不整脈のリスクがあるが、それ以下であれば終末期においても安全に用いることができると結論づけており²⁴⁾、副作用が用量依存性に発生し、発生率はあまり高くないと推測される。自験例では一時的に150 mg/dayを投与しても副作用を生じなかった例がある一方、症例4は45 mg/dayにても投与中止を要する副作用を発症しており、副作用が発生する用量には個人差があった。HaroldsenらはN-アセチル化転移酵素2 (N-Acetyltransferase 2; NAT2) 遺伝子の多型のうち、rapid acetylator (RA) 型では3,4-DAPの最高血中濃度 (C_{max}) と血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) が低値になり半減期 ($t_{1/2}$) が短縮する一方、slow acetylator (SA) 型ではRA型よりも副作用が80%多くなると報告しており²⁵⁾、用量の個人差には3,4-DAPの代謝が関与している可能性がある。3,4-DAPの有効量や副作用を生じる量には個人差があることを念頭に、症状の経過観察をしながら慎重に薬剤調整を行う必要がある。

投与期間について、本対象のなかには162ヵ月 (症例1)、151ヵ月 (症例2)、123ヵ月 (症例3) と、100ヵ月以上安全に投与している例が3例含まれるが、いずれも長期投与に伴う明らかな副作用を認めていない。本邦においてこのような長期間3,4-DAPを投与し続けた症例に関する報告はない。3例に共通する患者背景はいずれも非腫瘍性LEMSであり、LEMS症状を制御できれば生命予後が良好であることが推定される。本邦では非腫瘍性LEMSが30%を占めることもあり²⁶⁾、このような長期投与例が多く存在することが推測される。

Schneiderらも102ヵ月間、156ヵ月間投与例を報告しており、長期投与の安全性・有効性について述べている²⁷⁾。

LEMS患者における3,4-DAPによる治療経験を後方視的に検討した結果、3,4-DAPは筋力低下、自律神経異常症などのLEMS症状に高い有効性が期待される一方、同じ抗VGCC抗体関連疾患であるPCDには効果が期待できない可能性が示唆された。3,4-DAPは長期間安全に投与することが可能である一方で、有効量や副作用の生じる用量は個人差が大きいため、3,4-DAPの用量調節の際には慎重な対応が必要である。

本研究の課題として、治療効果の評価方法があげられる。mRSは治療効果の有無の判断には有用と考えられるが、廃用

や筋骨格系疾患の既往などLEMSの直接的な症状以外にも影響を受けるため、治療効果の程度を正確に反映していない可能性がある。既報でも評価方法が報告ごとに異なっていたように、LEMSに特異的な臨床評価尺度が存在していない²⁰⁾²¹⁾。今後、電気生理学的検討などの他覚的評価を併用することも考慮したLEMSに特異的な臨床評価尺度の開発が必要である。

また3,4-DAPの投与量や副作用出現頻度の個人差については、NAT2遺伝子多型との関連も含め今後のさらなる検討が必要である。

本報告の要旨は、第96回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：症例1, 2, 3, 4, 5, 9の抗VGCC抗体を測定していただいた長崎総合科学大学 本村正勝先生に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 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.
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-1474.
- 3) 本村政勝, 福田 卓. Lambert-Eaton 筋無力症候群. *Brain Nerve* 2011;63:745-754.
- 4) 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.
- 5) Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1275:78-84.
- 6) Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome—Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 2014;125:2328-2336.
- 7) 上北久美, 石田 卓, 関根聡子ら. 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *日呼吸会誌* 2009;47:76-80.
- 8) 矢部一郎, 佐藤和則, 宮崎雄生ら. Lambert-Eaton 筋無力症候群3例に対する3,4-diaminopyridine 治療経験. *神経治療* 2006;23:433-438.
- 9) Nakamura M, Yabe I, Sato K, et al. Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome after intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:480-483.
- 10) 松島理明, 矢口裕章, 岸本利一郎ら. 3,4-diaminopyridine が効果的であった肺小細胞癌合併 Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *日内会誌* 2007;96:1709-1711.
- 11) 小原一葉, 平田 彰, 只野 豊ら. 3,4-diaminopyridin が一過性にADL拡大に寄与した Lambert-Eaton Myasthenic syndrome の2症例. *都医雑誌* 1998;50:2041-2045.
- 12) 菊池昭夫, 小野寺淳一, 中島一郎ら. 若年発症の治療抵抗性 Lambert-Eaton 筋無力症候群における3,4-diaminopyridine の

- 効果. 神経治療 1999;16:505-509.
- 13) 大石健一, 大矢 寧, 山本敏之ら. ランバート・イートン筋無力症候群に対する3,4-ジアミノピリジン治療の, 動的筋力測定装置をもちいた定量的評価. 臨床神経 2001;41:515-518.
 - 14) 米津太志, 土井 賢, 深井希ら. Lambert-Eaton 症候群で初発した肺小細胞癌の経過中に発症した異所性 ACTH 症候群の一例. Acth Related Peptides 2002;12:155-160.
 - 15) Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca²⁺ channel antagonist. Jpn Heart J 2003;44:139-144.
 - 16) 片田栄一, 中村友彦, 渡邊宏久ら. 肺扁平上皮癌に合併した抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性の Lambert-Eaton 症候群の 1 例. 臨床神経 2010;50:17-19.
 - 17) 福原和秀, 中野喜久雄, 鳥居 剛ら. 人工呼吸管理を要し, 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の 1 例. 肺癌 2014;54:962-968.
 - 18) Ikeda K, Kuroda H, Ono H, et al. paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting dropped head and respiratory failure with normoreflexia. Neurol Clin Neurosci 2015;3:188-189.
 - 19) Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 2003;998:500-508.
 - 20) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Electrodiagnostic findings and response to treatment. Neurology 2000;54:2176-2178.
 - 21) Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. Muscle Nerve 2009;40:795-800.
 - 22) Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, et al. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ther Apher 2000;4:287-290.
 - 23) European Medicines Agency. Firdapse [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 Jun 02 [cited 2017 Jul 31]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001032/human_med_001298.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. English.
 - 24) Chan KY, Chang RS, Lau VW, et al. Palliative care for a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: role of 3,4-diaminopyridine. Ann Palliat Med 2016;5:311-314.
 - 25) Haroldsen PE, Garovoy MR, Musson DG, et al. Genetic variation in aryl N-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine) phosphate. Pharmacol Res Perspect 2015;3:e00099.
 - 26) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. 臨床神経 1999;39:1237-1239.
 - 27) Schneider I, Kornhuber ME, Hanisch F, et al. Long-term observation of incremental response and antibodies to voltage-gated calcium channels in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: two case reports. J Med Case Rep 2015;9:59.

Abstract

A retrospective study of the effects of 3,4-diaminopyridine treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Ryoji Naganuma, M.D.¹⁾, Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.¹⁾, Ikuko Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Masaaki Matsushima, M.D., Ph.D.¹⁾, Takahiro Kano, M.D., Ph.D.²⁾ and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

²⁾Department of Neurology, Hokkaido P.W.F.A.C. Obihiro Kosei General Hospital

In this independent clinical study, we analyzed retrospectively the clinical features of 9 cases (6 male and 3 female) of Lambert-Eaton myasthenic syndrome that were administered 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP). Four cases showed no cancer and 5 cases had small cell lung carcinoma. Seven cases were positive for anti voltage-gated calcium channel antibodies. Activities of daily living (ADL) were improved by 3,4-DAP in 8 cases that showed mainly weakness of the extremities, but did not improve ADL in 1 case with cerebellar ataxia of paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD). Seven cases showed autonomic symptoms, and 6 cases were improved with 3,4-DAP. The maintenance dose varied widely among individuals, with a single dose ranging from 10 to 40 mg. Each patient was prescribed a maintenance dose 3 to 7 times a day. The daily dosage ranged from 36 to 100 mg. Two cases showed adverse effects to the treatment. Of those 2 cases, 1 case treated at 45 mg/day discontinued treatment, but another case treated at 100 mg/day reduced the dosage and continued treatment. The administration period was 1 to 149 months. Three cases have continued 3,4-DAP for more than 10 years. Four cases have discontinued 3,4-DAP, with 2 cases discontinuing due to death, 1 case discontinuing due to progression of cancer, and 1 case discontinuing due to an adverse reaction. Our results suggest that 3,4-DAP treatment is effective for weakness and autonomic symptoms, but may be ineffective for ataxia of PCD. Treatment with 3,4-DAP can be tolerated for a long period, but the optimal dosage varies widely among individuals.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:83-87)

Key words: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 3,4-diaminopyridine