

HIV 感染症を合併し、シクロスポリン投与を要した 抗 MuSK 抗体陽性・重症筋無力症の 1 例

黒川 隆史 西山 毅彦 山本 良央
岸田 日帯 波木井靖人 黒岩 義之*

要旨：症例は 5 年前に HIV 感染症が判明し、以後 HAART 療法を行っている 58 歳男性である。眼瞼下垂、嚥下違和感が出現し精査の結果、重症筋無力症と診断した。抗 AchR 抗体は陰性、抗 MuSK 抗体が陽性であった。コリンエステラーゼ阻害薬、ステロイド薬により症状は改善したが、仕事を再開したところ再増悪したため、シクロスポリン投与を開始した。投与数日後から筋無力症状は改善した。HIV 感染症と重症筋無力症合併例の報告はこれまでに 11 例あり、軽症が多いとされているが、本症例ではシクロスポリン投与を要した。シクロスポリンには抗 HIV 作用もあり、HIV を合併した重症筋無力症の治療において選択肢の一つになると考えられた。

(臨床神経, 48 : 666—669, 2008)

Key words：ヒト免疫不全ウイルス, 重症筋無力症, シクロスポリン, 抗 MuSK 抗体

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染症と重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の合併は、これまでに 11 例しか報告されていない。われわれは、highly active antiretroviral therapy (以下 HAART 療法と略す) の開始 5 年後に球症状で発症し、ステロイド薬での症状コントロールが困難で、シクロスポリンを導入して症状が軽快した筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) 抗体 (以下抗 MuSK 抗体と略す) 陽性の MG 症例を報告する。

症 例

患者：58 歳、男性。

主訴：しゃべりづらい、右まぶたが下がる。

既往歴：30 歳、肺結核。5 年前、口腔内カンジダ症を契機に HIV 感染症が判明し、HAART 療法 (エムトリシタビン、テノホビル、エファビレンツ) を開始した。2 年前から HIV RNA 量は 5.0×10 copy/ml 以下にコントロールされていた。

家族歴：類症なし。

嗜好歴：喫煙、15 年前まで 20 本/日。飲酒、ビール 350~700 ml/日。

現病歴：200X 年 6 月 Y 日夕方、しゃべりづらくなった。以後夕方にかけて症状が出現したが約 1 週間で徐々に消失し

た。39 日目から徐々にしゃべりづらさ、食べづらさが出現し、当院を受診した。診察時に右眼の眼瞼下垂をみとめたが、2~3 日で改善した。59 日目に右眼瞼下垂や嚥下障害がふたたび出現したため、精査加療目的で入院した (1 回目入院) (Fig. 1)。抗アセチルコリン受容体抗体 (以下抗 AchR 抗体と略す) 0.2 nmol/l 以下で陰性、テンシロンテスト陽性、反復刺激試験では短母指外転筋で 20% の waning をみとめた。胸腺腫はみとめなかった。悪性腫瘍はみとめず、薬剤性の筋無力症も否定的で、重症筋無力症 (MGFA IIb) と診断した。HIV 感染があるためステロイド薬は使用せず、臭化ピリドスチグミンを開始し、その結果症状は改善し退院した。退院後に仕事を再開したところ、右眼瞼下垂、構音障害が悪化したため、88 日目に 2 回目の入院をした。プレドニゾロン (以下 PSL と略す) による内服治療を開始し、50 mg/隔日とした時点で筋無力症状は改善し退院した。しかし徐々に眼瞼下垂、頸下がり、嚥下困難が出現し薬も飲み込めなくなり、145 日目に 3 回目の入院をした。

入院時身体所見：右眼瞼下垂、複視、顔面筋力低下、構音障害、頸部筋力低下をみとめ、QMG score 6 点、MG ADL score 3 点であった。

入院後経過：ステロイド薬の内服日と非内服日で症状の変動があったため、149 日目より PSL 30 mg 連日投与に変更したが、筋無力症状は改善しないため、152 日目にシクロスポリン (以下 CsA と略す) 275 mg/day (5 mg/kg/day) の内服治療を開始した。数日後から筋無力症状は劇的に改善し、QMG score 2 点、MG ADL score 0 点となって 171 日目に退院した。

*Corresponding author: 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学 [〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3 丁目 9 番地]
横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
(受付日：2008 年 4 月 1 日)

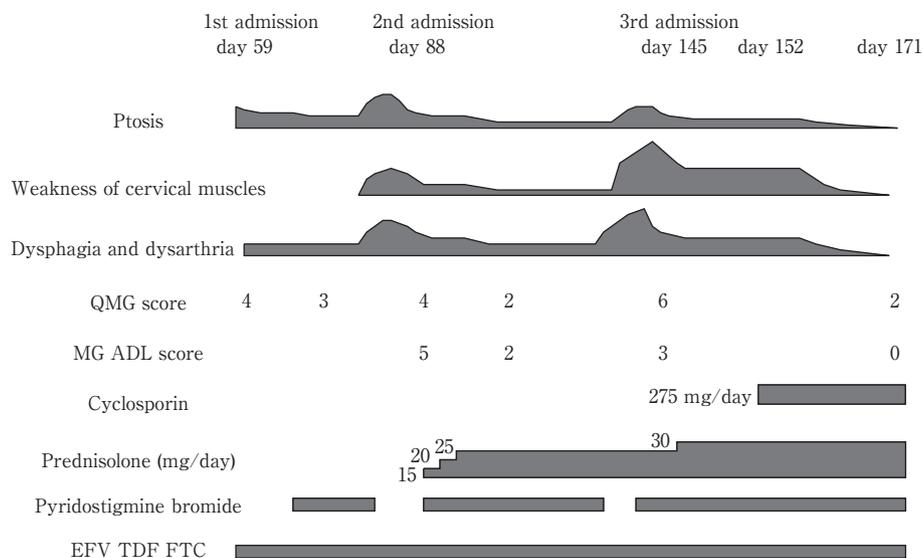


Fig. 1 Clinical course. After the first admission, treatment was begun with pyridostigmine bromide. The patient returned to work, and his myasthenia got worse. After the second admission, prednisolone was administered. No deterioration was observed in his myasthenia after starting prednisolone. At the third admission, prednisolone had been increased to 30 mg daily. However no improvement was observed in his myasthenia. After starting cyclosporin, his myasthenia was dramatically improved.

EFV = Efavirenz, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabine

Table 1 Reported cases of HIV infection with myasthenia gravis

No	Sex/age	Time from Diagnosis of HIV to diagnosis of MG	MGFA classification	Edrophonium responsiveness	CMAP decrement	Anti-AchR antibodies	Thymoma	Treatment	Authors
1	M/15	0	IIa	+	+	+	-	A-ChE	Wessel (1987)
2	M/36	3 months	IIa	+	+	+	?	A-ChE	Nath (1990)
3	M/18	18 months	IIa	+	+	+	-	A-ChE	Martini (1991)
4	F/38	7 years	IIa	+	+	+	-	A-ChE	Willenweber (1993)
5	M/45	?	IIa	+	+	+	-	A-ChE	Tiab (1993)
6	M/48	?	IIa	+	?	+	-	A-ChE	Tiab (1993)
7	F/48	3 months	IIa	+	+	-	-	A-ChE	Verma (1995)
8	F/62	0	IIb	+	+	-	-	A-ChE	Authier (1995)
9	F/28	0	IIa	+	+	+	?	A-ChE, PSL	Maradona (1995)
10	M/35	0	IIb	-	-	-	-	A-ChE, PSL, IVIg	Strong (1998)
11	M/48	0	IIa	+	+	+	-	A-ChE	Gorthi (2005)
12	M/58	5 years	IIb	+	+	-	-	A-ChE, PSL, CsA	Present case

M = male, F = female, MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America, CMAP = compound muscle action potential, AchR = acetylcholine receptor, A-ChE = anticholine esterase, PSL = prednisolone, IVIg = intravenous immunoglobulin, CsA = cyclosporin.

投与開始 1 週間後の CsA トラフ値は 56ng/ml であった。退院後に抗 MuSK 抗体 6.25nmol/l (正常上限値 0.05nmol/l) と陽性であることが判明した。

考 察

HIV 感染症と MG の合併例はこれまでに 11 例報告されて

いて (Table 1), その特徴をまとめると①眼筋型はない, ②胸腺腫をみとめない, ③全身型軽症例が多く, 筋無力症状は一過性でコリンエステラーゼ阻害薬や, ステロイド薬で軽快しやすいことなどが挙げられる。抗 AchR 抗体は 11 例中 7 例 (63.6%) で陽性であったが, 抗 MuSK 抗体陽性例は, これまでに報告がない。本症例は中等症の MG であり, コリンエステラーゼ阻害薬やステロイド薬で十分な改善がえられなかつ

たため CsA の投与を要し、抗 MuSK 抗体陽性であった点においてこれまでの報告とことなっていた。

HIV 感染症に合併した MG に対する確立した治療はない。今回利用した CsA は細胞内レセプターであるシクロフィリン (cyclophilin, CyP) と複合体を形成し、カルシニューリンを阻害することで免疫細胞の活性化をおさえる。一方、ヒト細胞への HIV 感染の成立には CyP が必要であり、CsA が CyP と複合体を形成することで HIV 感染を抑制できる¹⁾²⁾。CsA はステロイドで難治性の MG に対する有効性が示されており、HIV 感染症をおさえる可能性もあることから、本症例で CsA を選択した。

本症例は CsA 開始後すみやかに症状が改善した。これまで CsA の神経筋接合部に対する直接的作用の報告はなく、CsA の P 糖蛋白に対する阻害作用が関与しているものと思われる。P 糖蛋白は細胞膜に存在する輸送蛋白で、ステロイドのような薬剤を細胞内から排出することによって薬剤耐性をきたす。全身性エリテマトーデスの患者では、ステロイドに対する治療反応性が低い群では P 糖蛋白の発現が亢進していたという報告がある³⁾。治療抵抗性患者のリンパ球にデキサメタゾンを加えても、細胞内濃度は低下していたが、CsA の添加によりそれらの細胞内デキサメタゾン濃度が有意に回復したとされる。このように CsA は P 糖蛋白を競合的に阻害することで、ステロイドに対する薬剤抵抗性を解除する可能性がある。MG 患者でも治療反応群と治療抵抗群と比較すると、後者で優位に P 糖蛋白の活性が亢進していたという報告がある⁴⁾。本症例で CsA 投与後数日以内に症状改善をみとめたのは、CsA により P 糖蛋白を介した薬剤抵抗性が解除され、PSL の免疫抑制効果が発現した可能性が考えられた。P 糖蛋白の発現はステロイド薬や抗 HIV 薬 (エファビレンツ) で亢

進する⁵⁾とされ、本症例でもエファビレンツやステロイド薬の使用により P 糖蛋白発現が亢進していたと考えられた。HIV 感染症に合併したステロイド抵抗性 MG の治療方法として CsA が有効である可能性が考えられた。

謝辞：抗 MuSK 抗体の測定をしていただいた長崎大学医学部第一内科の本村政勝先生、白石裕一先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Towers GJ, Hatzioannou T, Cowan S, et al: Cyclophilin A modulates the sensitivity of HIV-1 to host restriction factors. *Nat Med* 2003; 9: 1138—1143
- 2) Cullen BR: HIV-1 infection: fooling the gatekeeper. *Nat Med* 2003; 9: 1112—1113
- 3) Tsujimura S, Saito K, Nakayama S, et al: Clinical relevance of the expression of p-glycoprotein on peripheral blood lymphocytes to steroid resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1676—1683
- 4) Rechard-Patin Y, Vega Boada F, Vidaller A, et al: Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders IV. P-glycoprotein overfunction in lymphocytes from myasthenia gravis patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 320—324
- 5) Chandler B, Almond L, Ford J, et al: The effects of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on p-glycoprotein expression in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 551—556

Abstract**Anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis with HIV infection successfully treated with cyclosporin:
a case report**

Takashi Kurokawa, M.D., Takehiko Nishiyama, M.D., Ryoo Yamamoto, M.D.,
Hitaru Kishida, M.D., Yasuhito Hakii, M.D. and Yoshiyuki Kuroiwa, M.D.

Departments of Clinical Neurology and Stroke Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Yokohama City University

A 58-year old man presented with fluctuating ptosis and dysphagia. When he was 53 years old, he developed oral candidiasis and serum human immunodeficiency virus (HIV) RNA was detected. After starting highly active antiretroviral therapy, serum HIV RNA became undetectable. Neurological examination revealed ptosis and bulbar symptoms. Myasthenia gravis was confirmed by a positive edrophonium test, showing 20% decrement of the compound muscle action potential on repetitive stimulation. Anti-acetylcholine receptor antibodies were negative and anti-muscle specific tyrosine kinase (MuSK) antibodies were positive. The chest CT scan was normal. He experienced transient clinical remission with pyridostigmine bromide and prednisolone. However relapse occurred after he returned to work. Persistent clinical remission was first observed after cyclosporin administration. There are eleven reports in which patients had concomitant myasthenia gravis and HIV infection. Most of those cases were benign in clinical course and required only anticholinesterase therapy. In our case, however, anti-MuSK antibodies were positive, and symptoms of myasthenia gravis remained despite prednisolone administration. Cyclosporin is directly active against HIV, and thus, cyclosporine therapy may be helpful in patients with concomitant myasthenia gravis and HIV infection.

(Clin Neurol, 48: 666—669, 2008)

Key words: human immunodeficiency virus, myasthenia gravis, cyclosporine, anti-muscle specific tyrosine kinase antibody
