

## 洞不全症候群による意識消失をくりかえした 胸腺腫をともなう重症筋無力症

津川 潤<sup>1)</sup> 坪井 義夫<sup>1)\*</sup> 井上 展聡<sup>1)</sup> 鈴木 重明<sup>2)</sup> 山田 達夫<sup>1)</sup>

**要旨：**意識消失発作をくりかえす全身型重症筋無力症の51歳男性例を経験した。ホルター心電図で洞不全症候群をみとめ、意識消失の原因はAdam-Stokes発作と診断した。胸腺腫摘除術および免疫療法後におこなったホルター心電図では、洞停止はなく不整脈は消失しており、本症例における心伝導障害が免疫療法に反応した可能性が示唆された。重症筋無力症患者でまれに心筋炎などの心疾患を合併することが知られているが、近年、筋炎や心筋炎をともなう重症筋無力症で抗kv1.4抗体が高率に検出されるとの報告がある。本例は臨床経過に加えて、抗kv1.4抗体が陽性であったことから、免疫異常による心疾患を合併した可能性が示唆された。

(臨床神経 2011;51:32-34)

**Key words：**重症筋無力症、胸腺腫、洞不全症候群、抗Kv1.4抗体

### はじめに

これまでに胸腺腫・重症筋無力症(Myasthenia gravis: MG)を背景に筋炎・心筋炎が生じて重篤な経過をたどる症例が報告されている<sup>1)</sup>。今回われわれは、MGの臨床経過とともにAdam-Stokes発作をくりかえし、洞不全症候群をみとめた胸腺腫合併の重症筋無力症の症例を経験した。本例の血清中に検出された電位依存性カリウムチャンネルに対する自己抗体(抗kv1.4抗体)は、MGにおける新規自己抗体であり、筋炎・心筋炎を合併したMGにおいて高率に検出されることが知られている<sup>2)3)</sup>。胸腺腫を合併したMGにおいて、抗Kv1.4抗体を有する症例は心疾患の合併に留意する必要がある。

### 症 例

症例：51歳、男性

主訴：四肢・体幹の筋力低下、眼瞼下垂、意識消失

既往歴：特記事項なし。

現病歴：X-1年8月、運転中に突然、数秒間の意識消失が出現した。12月下旬より両上肢の脱力のため着衣が困難となり、夕方になると左眼瞼下垂をみとめた。X年1月上旬頃から首が支えられなくなり、食事中に下顎の疲労感が出現し当科を受診。テンシロンテストで症状の改善を示し、血清中の抗アセチルコリン受容体抗体陽性で、全身型MGと診断した。ま

た、胸部CTで胸腺腫がうたがわれた。1月下旬頃より全身倦怠感、四肢・体幹の筋力低下が増悪した。1月末にふたたび数秒間の意識消失をみとめ、飲み込みにくさや息切れも出現するようになり当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見では胸腹部に異常所見なく、甲状腺腫大や表在リンパ節の触知もみとめなかった。神経学的所見では、左側優位に両側眼瞼下垂と外眼筋麻痺、複視をみとめた。頸筋・四肢近位筋は徒手筋力テスト4-程度の筋力低下をみとめた。協調運動および感覚系に異常なく、深部腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。入院時QMG scoreは19点であった。

一般検査所見：血算、生化学、凝固系に異常所見なし。抗アセチルコリン受容体抗体：57.2nmol/lであった。12誘導心電図では、脈拍77/分、正常洞調律。心臓超音波検査では心機能正常であった。スパイログラムでは%肺活量：45%、1秒率：48%と混合型の異常をみとめた。ホルター心電図では3秒以上の洞停止を2回と頻脈性発作性心房細動をみとめた。胸部CTでは、前縦隔に境界明瞭であるが分葉状を呈する胸腺腫をみとめた。

臨床経過：入院後prednisolone(PSL)20mg隔日投与を開始し、漸増した。治療開始後、MG症状は悪化し第3病日にはQMG scoreが25点となった。安静時の息切れも自覚するようになり、第10病日より免疫吸着療法を5回おこなった。治療追加後は徐々に改善し、眼瞼下垂や複視が消失、四肢・体幹の筋力も回復し安静時の息切れや嚥下障害も消失した。第15病日にPSL80mg隔日投与まで増量した。ホルター心電図で

\*Corresponding author: 福岡大学医学部神経内科学教室 [〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1]

<sup>1)</sup>福岡大学医学部神経内科学教室

<sup>2)</sup>慶應義塾大学神経内科

(受付日：2010年3月1日)

Table 1 Holter ECG findings before and after immunotherapy in our patient.

	2/16 On admission	2/26 After steroid therapy	3/17 After pacemaker implantation
Mean heart rate (/min) (range)	86 (28-192)	56 (42-90)	65 (63-80) Pacing rhythm
Number of sinus arrest over 3 second	2	-	-
Max R-R interval (second)	3.86	1.73	1.1
Paroxysmal atrial fibrillation	+	-	-

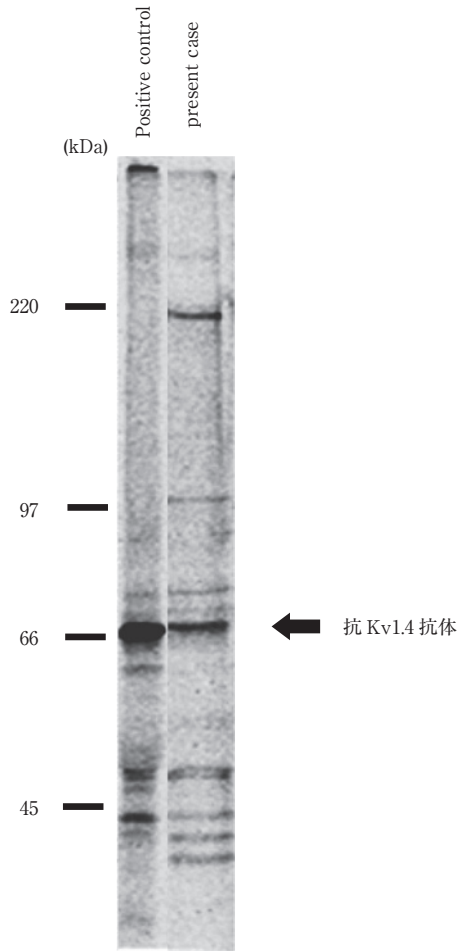


Fig. 1 Western blotting of kv1.4 immunoprecipitated with our patient serum. Autoradiograms of immunoprecipitated 35S-labeled RD extract by sera from our patient. Immunoprecipitated materials were analyzed on 7.5% SDS polyacrylamide gels. Arrow indicates the muscle-specific 70-kDa protein, which was identified as the voltage-gated K<sup>+</sup> channel 1.4 (Kv1.4).

洞不全症候群(徐脈頻脈症候群)と診断され、入院前に2回の意識消失があることから、拡大胸腺摘出術前にペースメーカー植え込み術をおこなう方針とした。ステロイド療法や免疫吸着療法後におこなった術前のホルター心電図では、発作性心房細動や3秒以上の long pause は消失しており (Table 1)、心電図モニターにおいても不整脈は観察されなかった。第

27 病日に永久ペースメーカー植え込み術(DDD モード 70)をおこない、第 41 病日に拡大胸腺摘出術をおこなった (WHO 分類: B2, 正岡分類: II)。術後 2~3 日は、体動時に持続時間の短い発作性心房細動をみとめたが、以後、心電図モニター上は同様の不整脈はみられず、意識消失や動悸の自覚もみとめなかった。QMG score は入院時: 25 点であったものが、退院時 (第 69 病日): 3 点まで改善した。

## 考 察

MG では約半数に心電図異常がみとめられるとされており<sup>4)5)</sup>、心疾患を合併した MG の報告も散見される<sup>6)7)</sup>。とくに胸腺腫合併例では心筋炎を発症することがあり、佐藤らはこれらの病態に心筋・骨格筋に対する何らかの自己抗体が関与している可能性を指摘している<sup>1)</sup>。

近年、MG において横紋筋由来蛋白やサイトカインなどに対する自己抗体が注目されており、抗横紋筋抗体の中には特定の病型や治療や予後との関連する自己抗体の存在が指摘されている<sup>3)</sup>。

2005 年に Suzuki らにより発見された抗 Kv1.4 抗体は、MG 全体の 12~18% に検出され、重症度と相関がみとめられた、MG にともない出現する新規自己抗体である<sup>2)3)8)</sup>。本症例の保存血清をもちいて同抗体を測定したところ、明瞭なバンドが免疫沈降法の 70kDa 付近に存在し、positive control と同じ分子量であり沈降抗原は Kv1.4 であると判断した (Fig. 1)。抗 Kv1.4 抗体陽性 MG は、陰性の群に比較して優位に筋炎・心筋炎合併率が高いとされている<sup>2)</sup>。

Kv1.4 は脱分極相にごく短時間開口する、一過性外向きカリウムチャンネルであり、刺激伝導系の異常である洞不全症候群に直接関連しない可能性がある。しかし、電位依存性カリウムチャンネルの  $\alpha$  サブユニットは 4 量体を形成しており、本抗体が抗原として認識するのはその 1 つであり、Kv1.4 以外のカリウムチャンネルにも影響を与える可能性がある。また、最近の心筋炎の病因として自己免疫の側面が注目されており、b1 アドレナリン受容体、ムスカリン M2 受容体、Na-K-ATPase に対する自己抗体が原因として考えられている<sup>9)</sup>。胸腺腫関連 MG 患者の血清中には複数の自己抗体が同時に存在することがあり、本症例においても抗 Kv1.4 抗体以外の自己抗体が存在し洞不全症候群を発症した可能性もある。したがって現時点では抗 Kv1.4 抗体と洞不全症候群との直接的な関連は証明できないものの、本抗体は MG 患者における心

臓合併症の疾患標的抗体としての役割を有している可能性がある。

本症例のように、胸腺腫合併 MG で抗 Kv1.4 抗体が陽性のばあいには、重篤な心疾患を合併する可能性もあり、術前によく注意深く心機能や不整脈の精査をおこなうことが望ましいと考えられる。

#### 文 献

- 1) 佐藤秀樹, 岩崎栄典, 野川 茂ら. 浸潤型胸腺腫・重症筋無力症の経過観察中に巨細胞性心筋炎・筋炎を併発した1例. 臨床神経 2003;43:496-499.
- 2) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibody to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. J Neuroimmunol 2005;170:141-149.
- 3) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Classification of

Myasthenia Gravis Based on Autoantibody Status. Arch Neurol 2007;64:1121-1124.

- 4) 清水腎巳, 元田 憲, 多賀邦章. 重症筋無力症の心電図変化. 心臓 1983;15:759-766.
- 5) Gibson TC. The heart in myasthenia gravis. Am Heart J 1975;90:389.
- 6) Hofstad H, Ohm OJ, Mørk SJ, et al. Heart disease in myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 1984;70:176-184.
- 7) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patient with MG characteristics and long-term outcome. Neurology 2002;59:1844-1850.
- 8) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. Arch Neurol 2009;66:1334-1338.
- 9) 吉川 勉. 自己免疫疾患としての心筋症. 総合臨床 2010;59:1715-1718.

#### Abstract

#### Recurrent syncope due to sick sinus syndrome in a patient with myasthenia gravis associated with thymoma

Jun Tsugawa, M.D.<sup>1)</sup>, Yoshio Tsuboi, M.D.<sup>1)</sup>, Hirosato Inoue, M.D.<sup>1)</sup>,  
Shigeaki Suzuki, M.D.<sup>2)</sup> and Tatsuo Yamada, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

We report a 51-year-old man who was admitted to our hospital due to repeated episodes of syncope associated with generalized myasthenic symptoms. Due to myasthenic symptoms with the presence of anti-AchR autoantibody, he was diagnosed as myasthenia gravis (MG) associated with thymoma. However, Holter ECG showed long pause with maximum R-R interval of 3.8 seconds and paroxysmal atrial fibrillation, indicating the diagnosis of sick sinus syndrome. After pace maker implantation and combination therapy with thymomectomy and steroid administration, no arrhythmia in repeated Holter ECG was found. In addition, an anti-kv1.4 antibody was positive in our case. The involvement of cardiomyopathy in patients with MG has been reported, including the association with sudden death. The anti-kv1.4 antibody was recently identified in cases of myasthenia gravis associated with cardiomyositis. After treatments, no arrhythmia was found in our case. Although the cardiomyopathy was not diagnosed in our case because of lacking of histological confirmation, clinical course associated with positive anti-kv1.4 antibody suggested that the cause of syncope might be immune-related cardiomyopathy. To prevent fatal complication of arrhythmia, appropriate examination and therapy against cardiomyopathy associated with myasthenia gravis should be considered.

(Clin Neurol 2011;51:32-34)

**Key words:** myasthenia gravis, thymoma, sick sinus syndrome, anti-kv1.4 antibody