

症例報告

抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症の妊婦例と
新生児一過性重症筋無力症児例神崎 昭浩^{1)*} 本村 政勝²⁾

要旨：症例は 30 歳女性である。妊娠 2 カ月時に構音・嚥下障害が出現し、抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症 (MG) と診断。妊娠 8 カ月にとくに誘因なく球症状の増悪、四肢脱力をみとめ入院。妊娠 37 週で単純血漿交換 (PE) をおこない、38 週に帝王切開で女兒を出産した。出生児は血清・臍帯血の抗 MuSK 抗体陽性で、哺乳力が弱く、一過性新生児 MG と診断した。抗 MuSK 抗体陽性 MG の妊婦では、これまで妊娠中から計画的に MG を管理した報告はない。抗 AChR 抗体陽性 MG の妊娠・出産の通常の管理に加え、抗 MuSK 抗体陽性の MG では球麻痺による症状の管理が主体となり、母児の栄養障害や羊水過多に注意し、遅滞なく単純 PE をおこなう必要があると考えられた。

(臨床神経 2011;51:188-191)

Key words：抗 MuSK 抗体、妊娠、分娩、重症筋無力症、一過性新生児重症筋無力症

はじめに

抗アセチルコリン受容体 (AChR) 陽性の重症筋無力症 (MG) 患者では、妊娠が MG の症状に与える影響は一定ではなく、妊娠中の MG の治療としては抗コリンエステラーゼ阻害薬とステロイド薬が選択され、クリーゼのリスクがあれば血液浄化療法が選択肢に挙げられている¹⁾。また、新生児の一過性重症筋無力症 (transient neonatal myasthenia gravis, TNMG) も知られているが、新生児 MG と母親の筋無力症状の重症度との相関もない¹⁾。一方、抗 MuSK 抗体陽性の MG 患者における妊娠・出産の報告は少なく^{2)~5)}、妊娠中から計画的に MG 症状を管理した報告はない。今回、われわれは妊娠 2 カ月目に発症した抗 MuSK 抗体陽性の MG 症例を妊娠・出産・産後を通じて治療し、TNMG がうたがわれた出生児を経験した。抗 MuSK 抗体陽性の MG 患者における妊娠・出産について既報例と併せて検討した。

症 例

患者：30 歳、女性

主訴：嚥下障害、構音障害 (1 回目の入院時)

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：妊娠 2 カ月時に夕方の倦怠感、喉の違和感が出現。妊娠 3 カ月目に同僚にろれつが回っていないことを指摘され

た。その後、食事をしていると嘔めなくなり、飲み込むのが難しく、唇を閉じる力が弱く水がこぼれてしまうため妊娠 5 カ月時の 2006 年 9 月に当科に入院した。軽度の眼瞼下垂、両側の軽度の外転障害があり、両側方視で複視をみとめた。両側眼輪筋の軽度脱力、口輪筋の中等度脱力があり、笑い顔がつかれなかった。また、構音・嚥下障害をみとめた。頸筋には軽～中等度の脱力をみとめたが、四肢筋力は正常であった。易疲労性をみとめ、しゃべり始めると 1 分以内にろれつ困難となった。テンシロンテストは陽性。血液検査では血算・一般生化学検査は正常であった。甲状腺機能は正常、血清の IgG、IgA、IgM は正常で、抗核抗体、抗 DNA 抗体、リウマチ因子、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体は陰性であった。抗 AChR 抗体は陰性。抗 MuSK 抗体は陽性 3.25nmol/L (正常は 0.05 以下) であった。右正中神経刺激による反復誘発筋電図検査は正常範囲であった。胸部 MRI では胸腺腫はなかった。入院後より、塩化アンペノニウム 15mg/日の投与を開始したが、筋痙攣がめだち効果は不十分であった。その後も球症状は増悪し、食事の全量摂取が困難となったため、プレドニゾン (PSL) 5mg/日の追加投与を開始した。1 週間後にプレドニゾン 10mg に増量した。安静と食事を流動食とすることで、食事摂取可能となったため一旦 10 月に退院した。

その後は軽度の球症状や四肢の倦怠感はあったが、在宅で安静を心がけることで過ごせていた。12 月、(妊娠 8 カ月) とくに誘因なく球症状が増悪し、四肢の脱力がめだつ時間が増えてきたため再入院した。

*Corresponding author: 広島市立広島市民病院神経内科 [〒730-8518 広島市中区基町 7-33]

¹⁾広島市立広島市民病院神経内科²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (第一内科)

(受付日：2010 年 3 月 23 日)

入院時現症：身長 163cm, 体重 48.5kg, 血圧 105/58mmHg, 体温 36.2°C. 一般理学的所見は正常であった. 神経学的所見では, 眼瞼下垂はなく, 眼球運動は両側の外転障害をみとめた. 眼輪筋・口輪筋に軽度の脱力, 構音・嚥下障害をみとめた. 筋力では, 頸筋に中等度脱力があり, 徒手筋力テストで, 両側の三角筋 3/5(右/左), 両側の腸腰筋 4/5 以外は正常であった. 腱反射は正常で, 病的反射はなかった. Gowers 徴候は陽性, 歩行は可能であった.

入院後経過：入院後はベッド上安静として経腸栄養剤の経口摂取とした. PSL 10mg/日と臭化ピリドスチグミン 90mg/日を内服したが, 両側の外転障害, 球麻痺, 四肢脱力は続いた. 帝王切開を妊娠 38 週第 1 日に予定し, 37 週第 1 日から単純 PE (2L を 3 時間, 5% アルブミンで置換) を開始した. 連日, 血圧, 血清蛋白, アルブミン, 血液凝固能を PE の前に検査し, 当日の施行の有無を決定した. PE 終了初日より構音・嚥下障害が改善し, 翌日には四肢筋力低下が改善した. PE 前におこなった血清アルブミン, 凝固能の異常をみとめず, PE が著効したため, 連日 3 回で終了とした. PE 開始 4 日目には側方視の複視以外は, 神経学的異常は消失した. PE 終了 4 日目に帝王切開で女児を無事に出生した. 出生時の抗 MuSK 抗体は 1.38nmol/L であった.

出生児 (血清の抗 MuSK 抗体 0.88nmol/L, 臍帯血 0.60 nmol/L) : 2,482g, 身長 47cm の女児. 出生時 APS9/9. 生後, 呼吸障害なく, 酸素は不要で無呼吸なし. 呼吸, 四肢の動きはよいが, 哺乳力が弱く, 日齢 1 日から 14 日まで経管栄養をおこなった. 日齢 1~7 日は哺乳力がとくに弱く, 以後ゆっくりと改善した. 発達には問題をみとめず, 出生 3 カ月後の血清の抗 MuSK 抗体は陰性であった.

出生後の経過：出生後は, 治療開始による初期増悪のないタクロリムスで治療をおこなうこととし, 患者と相談の上, 母乳は断念することとした. 産後 2 日目からタクロリムス 1 mg/日で開始し, 4 日目から 3mg/日に増量 (トラフ値 4.7ng/ml) した. PE 終了 14 日目 (産後 10 日目) より喉のつかえる感じと構音障害が出現し増悪した. 産後 13 日目にステロイドパルス (1,000mg/日, 3 日間) をおこない, 経口 PSL 15 mg/日へ増量した. 軽度の初期増悪をみとめた. 産後 20 日目 (PE 終了 24 日目) に 2 クール目のステロイドパルス (1,000mg/日, 3 日間), 産後 35 日目に 3 クール目のステロイドパルス (1,000mg/日, 3 日間) をおこない PSL 20 mg/日と増量した. 症状が少し改善し, 退院したが, 軽度の眼球運動障害, 球麻痺, 四肢脱力は残っていた. ステロイドパルス 2 カ月後に球症状がふたたび増悪 (産後 3 カ月, 血清の抗 MuSK 抗体 5.35) したため, 追加のステロイドパルスをおこなった. 初期増悪はなかった. PSL 20mg/日による著明な moon face のため患者本人がステロイドの内服継続に消極的となり, 産後 7 カ月後に患者の希望により拡大胸腺摘除術が施行された. 術直後に一過性の改善をみとめたが理由は不明である. 術後 16 日目 (前回パルス終了より 30 日目) より複視, 球麻痺, 四肢脱力が増悪しステロイドパルスの追加投与 2 クールをおこない症状は軽減した. 内服 PSL の量をおさえながらステロイドパルスを

併用する方法では, 球症状を主体とする筋無力症状の改善維持が不十分にて, moon face に加え buffalo hump も出現してきたため, 免疫抑制剤を主体に治療をすることとした. タクロリムス 3mg/日をシクロスポリン 150mg/日 (トラフ値 77ng/ml) に置き換えることや, PSL15mg/日とタクロリムス 3mg/日にアザチオプリン 50mg/日の内服に加えたが, 処方変更から 2 カ月以内には球麻痺と四肢脱力の増悪を示した. また, 単純 PE にステロイドパルス 1 クールを併用しても同様であった. 現在は, PSL15mg/日とアザチオプリン 50mg/日にタクロリムスを 4mg/日 (トラフ値 5.7ng/ml) に増量し, 内服のみで 6 カ月以上ほぼ良好に推移している.

考 察

本症例が入院した 2006~2007 年には, 抗 MuSK 抗体陽性の妊婦の出産報告は, 日比ら²⁾の眼筋型が報告されているのみで, 全身型の抗 MuSK 陽性 MG の出産報告はなかったが, 現在, 本症例を除いて全身型抗 MuSK 抗体陽性妊婦の出産報告は 3 例^{3)~5)}ある. これまでの報告のまとめを Table 1 に示した. 既報例では 4 例中 2 例が妊娠前に抗 MuSK 抗体陽性が判明していたが, 妊娠中の経過は管理を必要とするほど重篤ではなかった. 妊娠前に抗 MuSK 抗体が判明していなかった case 3 が妊婦, 出生児ともに重篤であったが, MG の診断も産後であり妊娠中の分娩管理はおこなわれていない. これまで, 抗 MuSK 抗体陽性の妊婦で全身型の筋無力症状の管理をおこないながら妊娠・出産をおこなった報告はない.

抗 MuSK 抗体陽性の妊娠出産の既報 4 例と本症例を併せた 5 例の検討では (Table 1), 流産を経験した症例が 2 例あった. 妊娠中の投薬としては少量のステロイド使用例が 2 例, 抗コリンエステラーゼ阻害薬使用例が 2 例あった. 妊娠中に筋無力症状の増悪を示したのが 2 例あったが, 妊娠前の重症度とは関連なかった. 5 例中 3 例で拡大胸腺摘除術を受けていたが有効ではなかった. 出産方法は 4 例が帝王切開で, すべての症例が 38 週までには出産となった. TNMG を明らかにみとめたのは 4 例で, 球症状が主体であった. そのうち出産前の症状と考えられる羊水過多の症例が 2 例 (自験例はなし) あった. 母と新生児の筋無力症状の重症度には相関はなかった. 出生児で羊水過多を示さなかった児では 1 カ月以内に発達が正常となったが, 羊水過多を示した児では, case 3 が回復に 23 カ月, case 4 が 9 週間を要した.

本症例の出産管理としては, 腰椎麻酔下での帝王切開の予定日を決定した後に, 単純 PE を, 凝固因子の低下やアルブミン低下が帝王切開に与える影響も考慮しながら, 帝王切開の 1 週間前に開始した. また, 抗 MuSK 抗体は IgG クラス 4 に属し, IgG1, IgG3 に属する抗 AChR 抗体よりも胎盤移行性が悪く, TNMG リスクは抗 MuSK 抗体の方が少ないが³⁾, 抗 MuSK 抗体は臍帯を通して新生児にも移行しうるため²⁾, 羊水過多など胎児に嚥下障害の症状が出現するようであれば, 単純 PE を早期におこなう必要がある. 妊娠中に単純 PE をおこなうばあいは血漿交換の効果が減弱して筋無力症状が増

Table 1 Pregnant patients and their children with anti-MuSK-mediated myasthenia gravis.

| Case No | Age at Preg-nancy | Age at Diagnosis of MuSK-MG/Type of MG | First symptom | Age of Thymec-tomy | Treatment | Pregnancy History | Medicine Taken at Pregnancy | Clinical Course at Pregnancy | Parturition | Clinical Course after Childbirth (for mother) | Infant Born (sex, apgar score and weight) | Clinical Course after Childbirth (child) | Anti-MuSK antibody (child) |
|-----------------|-------------------|--|---|--------------------|--|---|-----------------------------|---|------------------------------------|--|---|---|--|
| 1 ²⁾ | 34 | 32/Ocular | At age 25: bilateral ptosis | 28/ Ineffective | PSL10-20mg + Ambenonium chloride | First child; caesarean section performed at age 25 (normal). | Amben-onium chloride | The MG symp-tom was steady. Ambenonium chloride was taken two hours before parturition. | 37 weeks 6 days, Caesarean section | The MG symptom was steady. | Boy, Apgar score 7, 2.558g | Apgar score 9 (5min after birth). Respiratory disturbances and hypertonia of lower limbs only during the day | Positive |
| 2 ³⁾ | 24 | 23/General-ized | At age 13: bilateral ptosis and general fatigue → bulbar palsy and neck paresis | 14/ Ineffective | | Miscar-riage two times (pyridostig-mine + PSL). Pregnancy (PSL) | PSL20mg (alternate day) | The MG symptom was steady. | 38 weeks 1 day, Normal | | Boy, Apgar score 10, 3.190g | After 8h: difficulty in drinking. After 16h: generalized hypotonia and a weak cry. After 32h: frog position and tube feeding. → pyr-idostigmine (0.2mg every 3h) → On day 4; Nursing began. On day 22: recovery. Further growth and develop-ment were normal. | Positive (IgG4 subclass) → nega-tive |
| 3 ⁴⁾ | 26 | 26 (after childbirth)/ Generalized | At age 22: bilateral ptosis, double vision and facial mild paresis | | PSL40mg → 5mg, At age 24: bulbar palsy | | | The MG symptom was steady. Polyhydramnios at the 33rd week. | 38 weeks, Caesarean section | Mild facial weakness and bulbar palsy at 4 months. | Boy, Apgar score 8, 2.950g | Hypotonia, stridor and sucking difficulties. After 6h: ventilation. Unresponsive to prostigmine → IVIG → On day 39; extubation. Hypotonia remained for 6 months. Intellectual development was normal. After 4 months; mild bulbo-facial symptoms. | Positive (13 days after birth) → negative (8 months after birth) |
| 4 ⁵⁾ | 30 | 30 (after childbirth)/ Generalized | At age 29: transient double vision and general fatigue | | | Miscar-riage at 10 weeks | | Double vision and weakness worsened during the second pregnancy. Polyhydramnios. | 34 weeks, Caesarean section | Bulbar palsy, facial weakness, limbs and breathing difficulties. | Boy, Apgar score 3 (1 min after birth) | Apgar score 5 (5 min after birth); floppy → intubation → pyridostig-mine not effective. On day 11; exchange transfusion. On day 23; IVIG. On day 44; extubation. After 2 years; Normal develop-ment. | Not examined |
| Present case | 30 | 30 (at pregnancy)/ Generalized | At age 30 (2 months of pregnancy): bulbar palsy | 31/ Ineffective | | | Pyridostig-mine + PSL10mg | Simple plasma-pheresis was performed three times daily on the 1st day of the 37th pregnancy week. | 38 weeks 1 day, Caesarean section | Bulbar syn-drome worsened at three weeks after childbirth. (steroid pulse + PSL 15mg + tacrolimus 3mg) | Girl, Apgar score 9, 2.482g | The infant's sucking power was weak, and tube feeding was initiated from the 1st to the 14th day. Further growth and develop-ment were normal. | Positive → negative (3 months after birth) |

MG: myasthenia gravis MuSK-MG: anti-MuSK mediated myasthenia gravis PSL: prednisolone IVIG: Intravenous immunoglobulin The blank part was no description in the text.

悪する時期 (PE 終了より 1~2 週間後) を考慮して出産日を決定する必要もある。母乳については、本症例では球麻痺症状が強く、産後に PE の治療効果が減弱することや産後に MG の増悪の可能性があることを考え、産後早期から初期増悪のないタクロリムスを開始し母乳は与えないこととしたが、本症例の治療経過からは、初乳のみでも与える時間的余裕があったかもしれない。また、抗 MuSK 抗体陽性 MG が球麻痺を主体とすることから、栄養不良による児の発育障害も考慮し、経腸栄養剤の経口投与や経管栄養を積極的に利用することも必要と考えられた。産後の治療についてであるが、当院では抗 AChR 抗体陽性 MG にステロイドパルスをもちいることで PSL の内服維持量を減量してきたが、抗 MuSK 抗体陽性 MG では抗 AChR 抗体陽性 MG にくらべて、ステロイドパルスの効果は一過性で持続が短く、免疫抑制剤を主体に PSL も一定期間は十分量が必要と考えられた。

抗 MuSK 抗体陽性 MG の妊娠出産にあたっては、抗 AChR 抗体陽性 MG の妊娠出産管理¹⁾と共通項が多く、クリーゼのリスクがあれば血液浄化療法が選択される点や TNMG へ配慮も同様であった。抗 MuSK 抗体陽性 MG の妊娠出産では、抗 AChR 抗体陽性の妊娠出産の管理に加え、抗 MuSK 抗体陽性の筋無力症に特徴的な球麻痺症状を反映した管理のみがことなる点で、母児の栄養障害や既報例にある羊水過多に注

意し遅滞なく単純 PE をおこなう必要があると考えられた。さらなる抗 MuSK 抗体陽性 MG の妊娠・出産の症例の蓄積が今後も必要と考えられた。

文 献

- 1) 小西哲郎. 妊娠・分娩と重症筋無力症. 神経内科 2004;61:56-61.
- 2) 日比喜子, 安野哲也, 岡野創造. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症母体より出生した児の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2007;43:127-130.
- 3) Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-MuSK antibodies. *Neurology* 2008;70:1215-1216.
- 4) Behin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord* 2008;18:443-446.
- 5) O'Carroll P, Bertorini TE, Jacob G, et al. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MuSK-mediated myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11:69-71.
- 6) 川口直樹, 高橋宏和, 根本有子ら. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の治療. 神経内科 2006;65:360-363.

Abstract

A pregnant patient with anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis and her infant with transient neonatal myasthenia gravis

Akihiro Kanzaki, M.D.¹⁾ and Masakatsu Motomura, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Hiroshima City Hospital

²⁾Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

A 30-year-old healthy woman experienced speech disturbance and swallowing difficulty at two months of pregnancy. She was diagnosed as myasthenia gravis (MG) with anti-MuSK antibodies. At eight months of pregnancy, bulbar palsy, eye movement disturbance, and muscle weakness worsened unexpectedly. Plasma exchange was performed three times daily starting from the 1st day of the 37th pregnancy week (2 L/day, albumin substitution of 5%) and the patient underwent caesarean section and gave birth to the girl safely. The infant had anti-MuSK antibodies in the serum and umbilical cord blood. The infant's suckling power was weak. The infant was diagnosed as transient neonatal myasthenia gravis. There is no case where management of MG has been performed from the period of pregnancy for anti-MuSK positive patients. For the control of Anti-MuSK positive patients in addition to normal care for Anti-AChR antibodies positive patients, it is important to carefully observe symptoms caused by bulbar palsy, draw attentions on malnutrition and polyhydramnios, and perform simple plasmapheresis on regular basis without any delay.

(Clin Neurol 2011;51:188-191)

Key words: anti-MuSK antibodies, myasthenia gravis, transient neonatal myasthenia gravis, pregnancy, parturition