

＜シンポジウム (3)—9—4＞重症筋無力症の新たな病態と疾患概念

心筋・骨格筋を標的とした重症筋無力症の新たな疾患概念

鈴木 重明

要旨：重症筋無力症 (MG) では筋炎・心筋炎が発症することが散発的に報告されてきた。われわれの検討によると 924 例の臨床経過中に心筋炎・筋炎を発症したのは 8 症例 (0.8%) であり、球症状をともなう中等症から重症の MG であった。心筋炎は 3 例で、筋炎は 6 例でみとめられ、抗横紋筋抗体出現が特徴的であり、疾患マーカーとしての有用性が示唆された。心筋炎の症例では抗横紋筋抗体の 1 つ、抗 Kv1.4 抗体がしばしば陽性であり、治療可能な致命的な病態でありその発症には充分な注意を要する。MG において筋炎・心筋炎は筋力低下の増悪や突然死の原因となり、心筋あるいは骨格筋も自己免疫の標的となることが示唆された。

(臨床神経 2012;52:1312-1314)

Key words：重症筋無力症, 筋炎, 心筋炎, 抗横紋筋抗体

はじめに

重症筋無力症 (MG) は神経筋接合部に対する自己抗体が原因となる疾患である。MG とくに胸腺腫関連 MG の筋組織にはリンパ球浸潤 “lymphorrhages” が観察されることがあるが、一般的には筋炎の症状はみとめない。しかし MG に加えて、臨床的に筋炎を合併する症例が散発的に報告されており “myasthenic myopathy” と呼ばれてきた¹⁾。一般的な炎症性筋疾患にくらべてこれらの症例ではしばしば心筋炎も併発する点が特徴的である。これらの症例から MG では神経筋接合部だけでなく、心筋あるいは骨格筋も自己免疫の標的となる可能性が示唆される。また MG の患者血清中には titin, ryanodine receptor (RyR), muscular voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex (Kv1.4) などの横紋筋に対する自己抗体 (抗横紋筋抗体) が検出され、特定の病型と関連していることが報告されている²⁾。

筋炎・心筋炎を合併する MG の臨床像

慶應義塾大学, 花巻総合病院, 金沢大学, 長崎大学, 順天堂大学に 2000 年から 2007 年までに通院した MG 患者 924 例を対象に筋炎・心筋炎を合併した症例に関して臨床像の解析をおこなった³⁾。心筋炎の診断は諸検査から虚血性心疾患など他の原因が除外でき、臨床像や心エコー上の所見に基づいた。筋炎の診断は臨床像に加えて CK 高値, 筋電図所見, 筋病理に基づいた。

MG 924 例の臨床経過中に心筋炎・筋炎を発症したのは 8 症例 (0.8%) であり、男性 1 例, 女性 7 例であった。MG の平均発症年齢は 55.3 歳であり、いずれも球症状をともなう MGFA 分類 class IIIb 以上の中等症から重症の MG で、5 例でクリーゼがあった。拡大胸腺摘出術は 6 例で施行され、この

中で胸腺腫は 4 例でみとめられた。いずれも浸潤型胸腺腫であったが病理像では一定の傾向がなかった。心筋炎は 3 例で、筋炎は 6 例でみとめられうち 1 例は両者ともにみとめ、平均発症年齢は 58.1 歳であった。心筋炎は MG 発症後 13~211 カ月後に発症した。心不全や不整脈は重篤であり、心電図上 T 波異常をみとめた。筋炎は 6 例でみとめられ、MG と同時期あるいは筋炎が先行していた。筋炎は四肢筋だけでなく傍脊柱筋にも病変がみとめられた。とくに頸さがりを主訴に来院した症例では、画像上傍脊柱筋の著明な萎縮が特徴であった。また針筋電図上筋原性変化をみとめ、CK 高値は 7 例でみとめられた。

筋病理は 6 例で検討がおこなわれており、いずれも炎症細胞浸潤をみとめていたがその程度は症例による差があった。もっとも重症であった症例は心筋炎・筋炎を同時にみとめ、心室頻拍のため死亡し剖検を施行した。心筋では巨細胞をともなう著明な細胞浸潤をみとめ、腸腰筋をはじめとする骨格筋では筋線維の大小不整が著明であり浸潤したリンパ球は CD8 が中心であった。他症例における上腕二頭筋からの筋病理所見では、比較的軽度の炎症細胞浸潤であり、同様に CD8 が中心であり、筋線維では MHC class I の発現をみとめた。

全例免疫治療がおこなわれ、MG と心筋炎・筋炎に対してステロイドと血液浄化療法、免疫グロブリン静注、カルシニューリン阻害薬などの併用が必要であった。死亡した 1 例を除き、治療は有効であり、pharmacological remission あるいは minimal manifestation の状態となった。

免疫学的特徴

免疫学的評価として各種自己抗体の測定と HLA class II のタイピングを施行した。抗 titin 抗体は市販の ELISA をもちいて測定した。抗 RyR 抗体はラビット由来の精製した RyR を抗原とした sandwich ELISA で測定した。Kv1.4 に対する



Fig. 1 Electrocardiogram in myasthenia gravis patients with anti-Kv1.4 antibodies. (A) ventricular tachycardia, (B) sick sinus syndrome and (C) complete atrioventricular block. (文献2より引用)

自己抗体は S-35 でラベルした横紋筋肉腫細胞 (RD) の抽出液を抗原とした免疫沈降法で同定した⁴⁾。

全例抗 AChR 抗体が陽性で、抗 titin 抗体は 5 例 (63%) で、抗 RyR 抗体は 6 例 (75%) で、抗 Kv1.4 抗体は 6 例 (75%) で陽性であり、4 例はいずれの自己抗体も検出されていた。心筋炎を合併した 3 例は抗 Kv1.4 抗体が全例陽性であった。一方、HLA class II は末梢血からえた genomic DNA を PCR-RFLP 法により DR、DQ 領域について genotyping をおこなったが共通の分子はみとめなかった。

抗横紋筋抗体

抗横紋筋抗体が出現する MG は基本的には抗 AChR 抗体が陽性であり、MG の診断目的では抗横紋筋抗体測定に意義はない。しかし、抗横紋筋抗体は MG の特定の臨床像との関連が明らかになっている²⁾。今回の検討からも titin、RyR、Kv1.4 などの横紋筋に対する自己抗体が筋炎・心筋炎を合併した MG 患者に高率に検出されたことから、疾患マーカーとしての有用性が強く示唆された。

われわれが発見した muscular VGKC-complex を構成する抗原蛋白の中心は Kv1.4 (抗 Kv1.4 抗体) であり、MG に特異的な自己抗体である⁴⁾。これまでの知見を総括すると抗 Kv1.4 抗体は性差なく MG 患者の約 12% で検出され、とくに胸腺腫関連 MG で高頻度に検出される。Norway における MG 患者でもほぼ同様の頻度であった⁵⁾⁶⁾。臨床的意義として①クリーゼや球症状など重篤な MG の臨床症状との関連性、②筋

炎・心筋炎を合併する MG で検出される点、③サイクロスポリンや FK506 などのカルシニューリン阻害薬が有効である responder の指標となることが挙げられる。

MG と心筋炎

免疫療法が確立した近年では MG 自体による死亡率はほぼゼロになっている。MG に重篤な心筋炎を合併することは“Herzmyasthenie”として以前より知られていた⁷⁾。心筋炎は致命的な不整脈から死にいたる危険性のある病態であるものの治療可能であり、その発症には十分な注意を要する。Evoliらは胸腺腫関連 MG の予後を検討した際に、死亡した 50 例中 7 例は突然死であることから、心筋炎の可能性を指摘している⁸⁾。Hofstadらによると MG に関する心臓病変の頻度は 16% であり、心電図異常や剖検で心筋にリンパ球浸潤がみとめられる⁹⁾。

これまで蓄積されてきた症例に対する検討から抗 Kv1.4 抗体陽性 MG の 59% に何らかの心電図異常をみとめている。中には心室頻拍、洞不全症候群¹⁰⁾、完全房室ブロックなどの致命的な不整脈がふくまれ (Fig. 1)、MG の生命予後に密接に関連している²⁾。したがって MG 患者の経過観察では心病変合併の可能性を考え、心電図や心エコーを実施する必要がある。

まとめ

MG において筋炎・心筋炎は筋力低下の増悪や突然死の原因となる病態であり、抗横紋筋抗体が高頻度に検出される。MG では心筋あるいは骨格筋も自己免疫の標的となることが示唆された。

※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) Aarli JA. Inflammatory myopathy in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 1998;11:233-234.
- 2) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;740583.
- 3) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- 4) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-149.
- 5) Romi F, Suzuki S, Suzuki N, et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:1312-1316.
- 6) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch*

- Neurol 2007;64:1121-1124.
- 7) Aarli JA. Hertmyasthenie. Myasthenia of the heart. Arch Neurol 2009;66:1322-1323.
- 8) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. Neurology 2002;59:1844-1850.
- 9) Hofstad H, Ohm O, Mork SJ, et al. Heart disease in myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 1984;74:176-184.
- 10) 津川 潤, 坪井義夫, 井上展聡ら. 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. 臨床神経 2011;51:32-34.

Abstract

New clinical entity of myasthenia gravis with autoimmune targets of heart and skeletal muscles

Shigeaki Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Since previous case reports have shown inflammatory myopathies in a few patients with myasthenia gravis (MG), heart and skeletal muscles are speculated to be autoimmune targets in MG. We screened to investigate the clinical, histological and immunological features of MG patients, who also developed myocarditis and/or myositis at 5 Japanese hospitals. Of 924 MG patients, eight (0.9%) had inflammatory myopathies. The onset age of MG was 55.3 ± 10.3 years. All patients showed severe symptoms with bulbar involvement accompanied by myasthenic crisis in 5 and invasive thymoma in 4. Myocarditis was found in 3 patients and myositis in 6. Myocarditis, developing 13-211 months after the MG onset, was characterized by heart failure and arrhythmias. Myositis, developing before or at the same time as MG, affected limb and paraspinal muscles. Histological findings of skeletal muscles showed CD8 + lymphocyte infiltration. Seven patients had one of these anti-striational autoantibodies (those to titin, ryanodine receptor, muscular voltage-gated potassium channel, Kv1.4). Immunomodulatory therapy was required in all patients and was effective for both MG and inflammatory myopathies, except for one autopsy case. Heart and skeletal muscles are autoimmune targets in some MG patients. This autoimmunity has a broad clinical spectrum with anti-striational autoantibodies.

(Clin Neurol 2012;52:1312-1314)

Key words: myasthenia gravis, myositis, myocarditis, anti-striational autoantibodies