

胸腺腫を合併した抗筋特異的受容体チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症の1例

伊藤 愛^{1)*} 佐々木良元¹⁾ 伊井裕一郎¹⁾
 中山 茂穂²⁾ 本村 政勝³⁾ 富本 秀和¹⁾

要旨：症例は60歳男性である。2010年10月頃より複視，眼瞼下垂，嚥下困難が出現した。2011年2月，他院で外眼筋麻痺，眼瞼下垂，軽度の球麻痺，反復運動での易疲労性を指摘され，塩酸エドロホニウム試験が陽性であった。右顔面神経の反復刺激誘発筋電図でwaningをみとめ，重症筋無力症と診断された。抗アセチルコリン受容体抗体陰性，抗筋特異的受容体チロシンキナーゼ抗体は陽性，胸部MRIで縦隔腫瘍をみとめ胸腺腫がうたがわれた。プレドニゾロン内服を開始し，拡大胸腺胸腺腫摘除術を施行した。病理所見は胸腺腫type B1であった。胸腺腫を合併したMuSK抗体陽性重症筋無力症は既報2例のみで，貴重と考え報告する。

(臨床神経 2013;53:372-375)

Key words：重症筋無力症，胸腺腫，拡大胸腺胸腺腫摘除術，抗アセチルコリン受容体抗体，抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) は神経筋接合部の自己免疫疾患である。わが国における患者数は15,100人，10万人あたり有病数は11.8と推定される¹⁾。MGは抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor; AChR) 抗体陽性MGと抗筋特異的受容体チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase; MuSK) 抗体陽性MG，両抗体陰性MGに分けられる。抗AChR抗体陽性MGはMG全体の80～85%を占め，抗AChR抗体陰性全身型MGの27%で抗MuSK抗体がみられる²⁾。MGにおける胸腺腫の頻度は10～15%であり，ほぼ全例で抗AChR抗体が検出される。一方，抗MuSK抗体陽性MGにおける胸腺異常は低頻度で，胸腺との関連性は低いとされる³⁾⁴⁾。

症 例

症例：60歳，男性
 主訴：眼瞼下垂，複視，嚥下障害
 既往歴：うつ病，両眼緑内障・虫垂炎手術歴あり。
 家族歴：特記事項なし。
 現病歴：2010年10月頃ものが二重にみえるようになった。

その後，瞼が垂れ，飲み込みにくさも自覚するようになった。2011年2月他院を受診し，両側眼瞼下垂，眼球運動障害を指摘された。塩酸エドロホニウム試験陽性でMGと診断され，当科に紹介された。

現症：身長164cm，体重55kg，体温35.7°C，血圧111/73mmHg，脈拍65/分，整，その他身体所見に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明，瞳孔径は右3mm，左2mm，右瞳孔は変形，対光反射が消失しており，緑内障手術の影響と考えられた。眼球運動は全方向で-2から-3の制限があった。両側眼瞼下垂をみとめ，眼裂は右4mm，左2mm，enhanced ptosis陽性で，反復運動で増悪した。構音障害はなかったが，嚥下障害をみとめた。四肢筋力はほぼ正常，腱反射は正常，感覚系に異常はなく，QMGスコアは15点だった。

検査所見：血算，生化学は異常なし。甲状腺機能は正常で，TSHレセプター抗体，抗サイログロブリン抗体，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体，リウマチ因子，抗核抗体はすべて陰性だった。sIL-2 receptorや腫瘍マーカーは正常，抗AChR抗体は0.3nmol/l以下 (cut-off値：0.3nmol/l) で陰性，抗MuSK抗体は66.8nmol/l (cut-off値：0.05nmol/l) と陽性であった。

頭部MRIは正常，胸部MRIで上行大動脈左側に境界明瞭な腫瘍をみとめ，胸腺腫がうたがわれた (Fig. 1)。胸腺播種や浸潤，縦隔リンパ節腫大，胸水貯留はなかった。右顔面神

*Corresponding author: 三重大学医学部神経内科 [〒514-8507 津市江戸橋2丁目174番地]

¹⁾ 三重大学医学部神経内科

²⁾ 松阪市民病院神経内科

³⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科・神経内科

(受付日：2012年6月28日)

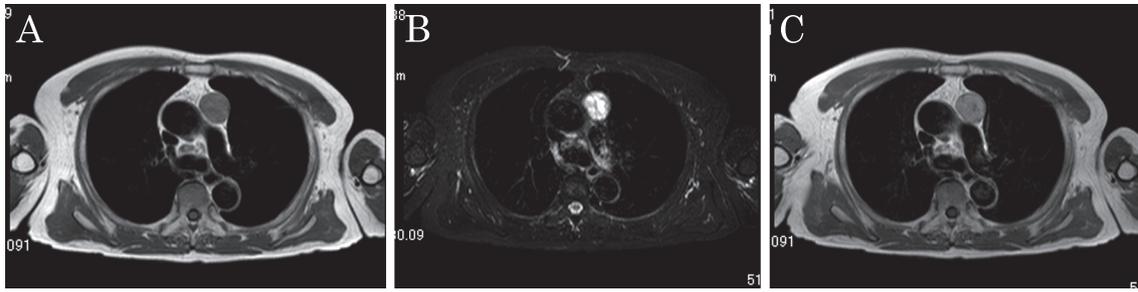


Fig. 1 Chest MR images.

A: T₁ weighted image (1.5 Tesla; TR 909 ms, TE 20 ms) showed a low intensity mass in the anterior mediastinum.

B: T₂ weighted image (1.5 Tesla; TR 2,180 ms, TE 80 ms) showed a high intensity mass.

C: Gadolinium enhanced T₁ weighted image (1.5 Tesla; TR 909 ms, TE 20 ms) showed an enhanced mass suggestive of thymoma, without pleural dissemination, pleural invasion and adjoining lymph node swelling.

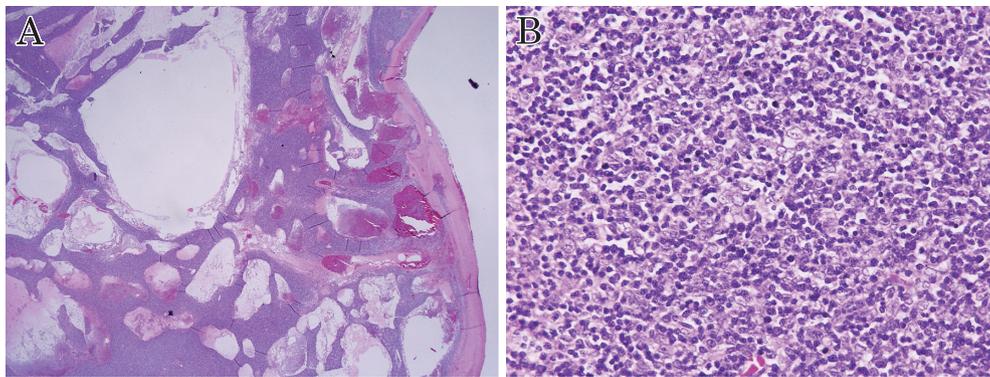


Fig. 2 Microscopic findings of the thymoma.

Photomicrographs show many cysts in the tumor (A), and lymphocyte-predominant tumors with scattered neoplastic epithelial cells (B).

経の反復刺激誘発筋電図では3 Hz 刺激で16%の振幅低下をみとめた。呼吸機能検査は正常であった。

経過：MG (MGFAIIa) と診断し、プレドニゾロン 50 mg 隔日投与まで増量し、3月下旬に拡大胸腺腫摘除術を施行した。病理所見は胸腺腫、8.5×24 mm、WHO分類 type B1、正岡病期分類Iであった (Fig. 2)。術後、症状は不変であった。免疫抑制剤の併用を考慮したが、同意がえられず、プレドニゾロンを100 mg 隔日まで漸増した。眼球運動制限はほぼ消失し、嚥下障害・眼瞼下垂も改善した。

考 察

本例は胸腺腫を合併した抗 MuSK 抗体陽性 MG の本邦第1例である。Ohta ら²⁾ は日本人抗 AChR 抗体陰性 MG 85 例、抗 AChR 抗体陽性 MG 272 例、対照 161 例で抗 MuSK 抗体をしらべたところ、眼筋型では検出されず、全身型抗 AChR 抗体陰性 MG では27%にみとめたとしている。抗 MuSK 抗体陽性 MG では、発症は女性に高率で年齢は18~72 歳 (平均

45 歳)、眼症状と球症状は100%、呼吸筋麻痺は35%でみられ、四肢筋力低下は52%で存在し軽度であった。本例も全身型で球症状をともない、四肢筋力低下はごく軽度であり、抗 MuSK 抗体陽性 MG の特徴に一致した。

抗 AChR 抗体陽性 MG は AChR 特異的 T 細胞の発生と持続的活性化の2段階で発症し、胸腺腫合併 MG では第1段階が胸腺腫内で生じていると推定される。一方、抗 MuSK 抗体陽性例の胸腺では、軽度の lymphoid cell の浸潤、小さな胚中心が存在することはあるが、一般的に過形成や胸腺腫はみとめない^{3,4)}。MuSK は AChR の凝集やシナプス後膜の分化を誘導する機能⁵⁾、アセチルコリンエステラーゼを神経筋接合部につなぎとめる役割²⁾などを担っており、その障害は神経筋伝達障害の原因となりうる。

胸腺腫を合併した抗 MuSK 抗体陽性 MG は、文献的に検索したかぎり Saka ら⁶⁾、Evoli らの各1例のみであった⁷⁾。Saka らの症例は30 歳女性で、眼症状と球麻痺を呈し、抗 AChR 抗体陰性、抗 MuSK 抗体 1.5~2.5 nmol/l、病理組織検査で5 mm の胸腺腫がみとめられた。Evoli らの症例も抗

AChR 抗体陰性で抗 MuSK 抗体陽性、病理組織検査で 1 cm 以下の胸腺腫がみられた。いずれも画像検査では指摘できない微小胸腺腫であり本例と異なっていた。抗 MuSK 抗体陽性例で軽微な胸腺機能異常があり例外的に胸腺腫が発生した可能性もあるが、偶発の可能性も否定できない。また、2008 年に両抗体陰性 MG の 66% に抗 AChR のクラスターに反応する高感度抗 AChR 抗体が陽性であり、その MG の臨床像や胸腺の病理は従来の抗 AChR 抗体陽性 MG と類似していると報告された⁸⁾。高感度抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体がともに陽性の例も報告されており、本例でも高感度抗 AChR 抗体は陽性の可能性はある。抗体産生における胸腺腫の意義について今後の症例の蓄積が必要である。

本例では胸腺腫をみとめ、胸腺腫摘除術を施行した。抗 MuSK 抗体陽性 MG では胸腺異常をとまなう例は少なく、術後の抗体の減少がないこと、抗 AChR 抗体陽性例とくらべ寛解率が低いことから胸腺摘除術の適応はないとされてきた。Evoli らの検討では 57 例中 54 例が免疫抑制療法を要し、35 例は血漿交換や IVIg を受けている。完全寛解率は 8.8%、免疫抑制療法を離脱できたのは 10 例のみで、30% に顔面や球麻痺症状が遺残した。胸腺摘除はほとんど無効であったとしている⁷⁾。一方で、Lavrnic らは、MuSK 抗体陽性 MG 17 例で 9 例が胸腺摘除術を受け、2 例が完全寛解、2 例が薬物学的寛解となったと報告しており⁹⁾、胸腺摘除の適応については今後の検証が必要と考える。本例では術後寛解にはいたっておらず、胸腺摘除術の効果、免疫抑制療法からの離脱について経過をみる必要がある。

※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) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011;305:97-102.
- 2) Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007;14:1029-1034.
- 3) Leite MI, Strobel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444-448.
- 4) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and-negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
- 5) Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, et al. Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996;85:513-523.
- 6) Saka E, Topcuoglu MA, Akkaya B, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65:782-783.
- 7) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:76-83.
- 8) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
- 9) Lavrnic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1099-1102.

Abstract**A case of thymoma-associated myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies**

Ai Ito, M.D.¹⁾, Ryogen Sasaki, M.D.¹⁾, Yuichiro Ii, M.D.¹⁾, Shigeho Nakayama, M.D.²⁾,
Masakatsu Motomura, M.D.³⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Matsusaka City Hospital

³⁾Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

We report a 60-year-old male with thymoma-associated myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. In October 2010, he had diplopia, ptosis, and dysphagia. He was diagnosed to have MG in February 2011. The neurological examination disclosed external ophthalmoplegia, bilateral ptosis, mild dysphagia, and fatigability. Repetitive nerve stimulation of the right facial nerve showed CMAP decrement greater than 10%. Patients showed an improvement in ptosis after administration of edrophonium.

Anti-acetylcholine receptor antibody was negative, and anti-muscle specific receptor tyrosine kinase antibody was 66.8 nmol/l (cut-off value: 0.05 nmol/l). Prednisolone (50 mg every other day) were started. Contrast-enhanced chest MRI showed a mediastinal mass suggestive of thymoma. Extended thymectomy was performed in March 2011. Histological examination disclosed a type B1 thymoma. After resection of the tumor, the symptoms of MG improved with prednisolone (100 mg every other day). This is a rare case of MG with anti-MuSK antibodies and thymoma, which has been reported previously only in 2 cases.

(Clin Neurol 2013;53:372-375)

Key words: myasthenia gravis (MG), thymoma, extended thymothymectomy, anti-acetylcholine receptor antibody, anti-muscle specific receptor tyrosine kinase antibody
