

重症筋無力症患者における心電図所見の解析

津川 潤¹⁾ 小川 正浩²⁾ 合馬 慎二¹⁾
 深江 治郎¹⁾ 坪井 義夫^{1)*}

要旨：われわれは重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) と心疾患の合併について検討するため、MG 患者 53 例の入院時心電図所見を解析した。33 例 (62.2%) に心電図異常を認め、異常所見としては早期再分極が最も多くみられた。早期再分極の頻度は健常者の有病率と比較して高い傾向が認められた。本研究から、MG 患者における心電図異常の頻度は高いことが示され、高齢 MG の増加も要因の一つと考えられるが、非高齢者でも重篤な心疾患を合併する場合があります、原疾患および喫煙との関連が推察された。また早期再分極の頻度が高く、今後 MG にまれに伴う突然死との関連の検討が必要であると考えられた。

(臨床神経 2016;56:832-836)

Key words：重症筋無力症，心電図所見，胸腺腫，早期再分極，心筋炎

背景・目的

重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) は、全身骨格筋の易疲労性や筋力低下を特徴とする疾患である。MG は様々な自己免疫疾患を合併することが知られているが、骨格筋以外の全身合併症には、辺縁系脳炎、赤芽球癆、円形脱毛、低ガンマグロブリン血症、心筋炎、筋炎、味覚障害などがある¹⁾。これまでに、心筋炎を合併した症例や心疾患が原因と考えられる突然死を来した症例など、MG と心疾患の関連性を示唆する症例がいくつか報告されている^{2)~5)}。また、MG と心電図変化について検討した報告では、MG 患者において、ST-T 変化などの心電図異常が約半数の症例にみられるとしているが⁶⁾⁷⁾、原因は MG によるものか 2 次的なものか必ずしも明らかではない。MG 患者においては、骨格筋アセチルコリン受容体抗体以外の自己抗体が検出される場合があり、Isaacs 症候群、辺縁系脳炎、心筋炎などの合併例では、関連を示唆する抗体も検出されている^{8)~10)}。近年 MG 患者の高齢化が進んでいることや、全身型 MG では胸腺摘除術を行う場合が少なくないことから、周術期管理を含め MG 治療を行う上で心疾患合併の有無は重要な要素の一つと考えられる。

本研究では当科における MG 症例において初期治療導入前の心電図所見を解析し、心電図異常の有無が心不全の合併や入院期間に影響を及ぼすかどうかについて検討した。

対象と方法

本研究は、2004 年 4 月～2013 年 9 月の期間に初期治療導入の目的で福岡大学病院神経内科に入院した MG 患者 53 例 (男性：17 例，女性：36 例，平均年齢：55.3 歳 (16～88 歳)) を対象とした (Table 1)。MG の診断は厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班の診断基準において「確実例」を満たすものとした。

MG に対する治療開始前の標準 12 誘導心電図 (以下心電図) 所見を解析し、心電図異常の頻度と異常所見の分類、心電図異常の有無と臨床的特徴の関連について検討した。尚、心電図所見の判定は、循環器内科専門医が行った。本研究は、福岡大学病院倫理審査委員会の承認を得た (倫理審査番号：15-12-15)。

結 果

対象となった 53 例のうち 33 例 (62.2%) に心電図所見の異常；早期再分極 (J 波 14 例，Brugada 型 1 例)：15 例 (45.7%)，陰性 T 波：9 例 (27.2%)，左室肥大：5 例 (15.1%)，QTc 延長：4 例 (12.1%) ST-T 低下：3 例 (9.0%)，異常 Q 波：2 例 (6.0%)，U 波増高：2 例 (6.0%)，その他：各 1 例 (3.0%) を認めた (Table 2)。

心電図異常の有無と臨床所見の関連について、解析結果を Table 3 に示す。心電図異常あり群では、喫煙者 ($P = 0.020$)

*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]

¹⁾ 福岡大学医学部神経内科学

²⁾ 福岡大学医学部心臓・血管内科学

(Received December 31, 2015; Accepted October 28, 2016; Published online in J-STAGE on November 25, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000839

Table 1 Patients' characteristics.

| Characteristics | |
|----------------------------------|-------------------|
| No (Male/Female) | 53 (17/36) |
| Age | 59.0 [39.0, 75.0] |
| Age at onset | 58.0 [38.0, 74.0] |
| Hospitalizations (month) | 48.0 [32.0, 66.0] |
| MGFA Clinical Classification (%) | |
| 1 | 11.6 |
| 2a | 39.1 |
| 2b | 28.1 |
| 3a | 9.0 |
| 3b | 6.0 |
| 4b | 3.1 |
| 5 | 3.1 |
| MG-ADL scale | 7.0 [5.0, 11.0] |
| QMG score | 12.0 [8.0, 16.0] |
| AChR antibody titer | 20.1 [1.9, 58.3] |
| Immunoabsorption (%) | 30.1 |
| Thymoma (%) | 26.4 |
| Congestive heart failure (%) | 13.2 |
| Myasthenic crisis (%) | 18.8 |
| Ventilator (%) | 16.9 |
| Hypertension (%) | 30.1 |
| Hyperlipidemia (%) | 28.3 |
| Diabetes Mellitus (%) | 18.8 |
| Smoking (%) | 22.6 |
| Other complications (%)* | 18.8 |

*: Hashimoto's disease-2, Hypothyroidism-2, Hyperthyroidism-2, Limbic encephalitis-1, IgA nephropathy-1, Sjögren's syndrome-1, Systemic lupus erythematosus-1: Diagnosis of congestive heart failure was based on characteristic of clinical symptoms.

の割合が、心電図異常なし群と比較し有意に高かった。胸腺腫合併の割合も高い傾向がみられた ($P = 0.053$)。しかし、入院期間、QMG スコア、MG-ADL スケール、心不全の合併、クリーゼの発症、血漿交換療法の有無などには有意差はみられなかった。

心電図異常あり群 33 例のなかで、2 例は循環器内科での専門的治療を必要とする重篤な心疾患を合併した。

考 察

2000 年に行われた第 5 次循環器疾患基礎調査における心電図有所見率の解析対象者 5,198 人 (男性 2,120 人, 女性 3,078 人) の心電図検査結果より、心電図判定区分で異常と判定された割合は、41.9% (男性 49.1%, 女性 36.0%) であった¹¹⁾。本研究における心電図異常の割合は 62.2% (男性 14 例 :

Table 2 Prevalence of ECG abnormalities in our patients.

| ECG abnormality | No (Prevalence: %) |
|------------------------------|--------------------|
| Early repolarization | 15 (45.7) |
| Negative T wave | 9 (27.2) |
| Left ventricular hypertrophy | 5 (15.1) |
| Prolonged QTc interval | 4 (12.1) |
| ST depression | 3 (9.0) |
| Abnormal Q wave | 2 (6.0) |
| Increased U wave amplitude | 2 (6.0) |
| Others* | 1 each (3.0) |

*Paroxysmal supraventricular tachycardia/Premature ventricular contraction/Premature atrial contraction/Sick sinus syndrome/Complete right bundle branch block/Sinus tachycardia/Left bundle branch block/Nonspecific intraventricular conduction delay/Flat T wave. ECG: electrocardiographic.

42.4%, 女性 19 例 : 57.6%) であったことから、一般住民健診との比較において重症筋無力症患者における心電図異常の割合はきわめて高いと考えられる。但し、本研究は少数例での検討であり、両者を単純に比較する事はできないが、統計学的な検討においても有意差を確認した (P -value: 0.003, χ^2 乗検定)。

既報告における MG 患者の心電図変化に関する検討では、Gibson⁶⁾ は、245 例中 43 例に伝導障害、92 例に ST-T 変化、11 例に不整脈を認め、正常例は 119 例、49% であったと報告し、一般対照に比べ心電図異常の割合が高いことを指摘している。本邦における同様の検討では、清水ら⁷⁾ は、16 例中、伝導障害 1 例 (6%), ST-T 変化 8 例 (50%), 不整脈 6 例 (38%), 正常例 4 例 (25%) で明らかに心電図異常の割合が高いと報告しており、Gibson の報告と比較して伝導障害が少なかったことを指摘している。心電図異常の割合が高い理由として、1) 自律神経系の関与、2) 心筋自体の病変によるもの、3) 呼吸不全による低酸素、高二酸化炭素血症、4) 薬剤の影響、5) 加齢に伴う冠動脈疾患など他の心疾患の合併、など多様な原因を挙げている。

本研究においても、心電図異常あり群の平均年齢は 56.5 歳で、60 歳以上が 14 例 (42.4%) と半数近く含まれていた。また、心電図異常所見として、虚血性変化 (14 例 : 陰性 T 波 9 例, ST-T 変化 3 例, QS 波 2 例) や左室肥大 (5 例) の割合が高く、加齢に伴う動脈硬化性変化が関与した心電図変化が含まれており、近年、MG 発症の高齢化が指摘されている事もこれらの結果に関係している可能性がある¹²⁾。

また、本研究の結果において最も頻度の高かった心電図異常所見である早期再分極について考察する。早期再分極は、J 波とも呼ばれ、QRS 波の終末部と T 波の開始の接続部である J 点の上昇として診断され、心疾患を有さない健常者にも認められる¹³⁾。J 波が、右側前胸部誘導 (V1, 2, 3) にみられる場合が Brugada 症候群で、下側壁誘導 (II, III, aVf, V5, V6) にみられる場合を早期再分極といわれている。2008 年に

Table 3 Comparison of complications between two groups.

| | ECG abnormal group | ECG normal group | P-value |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| No (Male/Female) | 33 (14/19) | 20 (3/17) | 0.067 |
| Age | 57.0 [45.0, 75.0] | 65.5 [23.0, 74.0] | 0.666 |
| Age at onset | 57.0 [44.0, 75.0] | 65.0 [23.8, 74.0] | 0.686 |
| Hospitalizations (month) | 57.0 [32.5, 72.0] | 41.0 [24.3, 51.5] | 0.064 |
| MGFA Clinical Classification (%) | | | 0.901 |
| 1 | 18.2 | 5.0 | |
| 2a | 33.3 | 45.0 | |
| 2b | 21.2 | 35.0 | |
| 3a | 3.0 | 15.0 | |
| 3b | 12.1 | 0 | |
| 4b | 6.1 | 0 | |
| 5 | 6.1 | 0 | |
| MG-ADL scale | 6.0 [5.0, 11.0] | 7.5 [4.3, 10.8] | 0.905 |
| QMG score | 10.0 [7.0, 16.0] | 13.5 [10.0, 17.5] | 0.214 |
| AChR antibody titer | 16.7 [0.5, 36.7] | 37.2 [4.6, 106.5] | 0.044 a |
| Positive rate of AchR antibody (%) | 90 | 81.8 | 0.048 c |
| Immunoabsorption (%) | 33.3 | 25.0 | 0.758 |
| Thymoma (%) | 36.4 | 10.0 | 0.053 |
| Congestive heart failure (%) | 18.2 | 5.0 | 0.233 |
| Myasthenic crisis (%) | 24.2 | 10.0 | 0.286 |
| Ventilator (%) | 24.2 | 5.0 | 0.129 |
| Hypertension (%) | 30.3 | 30.0 | > 0.999 |
| Hyperlipidemia (%) | 24.2 | 35.0 | 0.531 |
| Diabetes Mellitus (%) | 18.2 | 20.0 | > 0.999 |
| Smoking (%) | 33.3 | 5.0 | 0.020 b |

P-value: a, Mann-Whitney U test; b, Fisher's exact test; c, Student's t-test. ECG: electrocardiographic.

Haïssaguerre らが器質的心疾患を認めない特発性心室細動患者において早期再分極がみられる頻度が健常者に比べて多いと報告して以来、同様の報告が相次いでおり、早期再分極は突然死のリスクとして注目を集めている^{14)~16)}。

本研究では、早期再分極 (J波) を 2 誘導以上で QRS 終末にみられる振幅 0.1 mV 以上の陽性のノッチあるいはスラーと定義した。中川らの報告で、健常人連続 6,860 例の標準 12 誘導心電図解析結果から、741 例 (10.8%) で J 波が検出されているのに対し¹⁷⁾、本研究における早期再分極 (J波) の頻度は、15/53 例 (28.3%) と高い頻度であった。Haruta らは連続 5,976 例の検討で、経時の変化が追えたものを含めると早期再分極の頻度は 23.9% で、早期再分極 (J波) の出現は個体内変動があることを報告しており、体内環境の影響により変化することがわかる¹⁸⁾。基礎心疾患と早期再分極に関する知見では、Inamura らは、66 例の冠攣縮性狭心症のうち 24 例 (36%) に J 波を同定し¹⁹⁾、Shimizu らは、たこつば型心筋症連続 31 例での検討で 9 例 (29%) に J 波などの脱分極異常が

検出され心筋ダメージ、心臓死や心室頻脈性不整脈の発生が関連していたと報告している²⁰⁾。早期再分極 (J波) の電気生理学的発生機序として、再分極異常、脱分極異常または両者のよるものと想定され未だ議論されているが、いずれの異常も基礎心疾患など不全心筋の存在により出現しやすい。本研究において、早期再分極 (J波) の出現率が高くなった理由として、心機能の低下した基礎心疾患を有している症例を含んだ影響は除外できないが、MG 患者の心電図異常所見として、早期再分極 (J波) を指摘した報告はこれまでになく、この基礎疾患と早期再分極を呈す心電現象との関連は興味深い。MG 患者の突然死と J 波の直接的な関連を説明することはできないが、MG の突然死の報告も散見されることから²¹⁾、両者の可能性を示した結果と考えられ、MG 患者の中には、突然死などの不整脈発生リスクを有する症例を多く含んでいる可能性があり、診察時には注意すべき心電図異常所見の一つと考えられる。

これまでも MG が心筋を標的とした抗心筋抗体による心筋

炎⁴⁾を合併したとする報告や、心疾患による突然死の報告³⁾、たこつば型心筋症を合併した報告⁵⁾など、MGと心疾患の間に一定の関連性を示唆する報告が散見される。

神里ら²²⁾は、巨細胞心筋炎を合併した重症筋無力症の症例において、免疫学的検査で抗心筋抗体・抗骨格筋抗体を検出したと報告しており、Suzukiら¹⁰⁾は、炎症性筋疾患を合併したMGについて免疫学的な検討を行い、心筋炎を合併した3例について、心筋組織において多核巨細胞を含む炎症細胞浸潤や患者血清から抗Titin抗体、抗ryanodine receptor (RyR)抗体、抗Kv1.4抗体、抗myositis-specific抗体(MSA)などの自己抗体が検出されたことから、MGにおいて骨格筋以外に筋炎・心筋炎を来す可能性について報告している。心疾患を合併したMG症例の中には、不整脈による突然死⁹⁾や巨細胞性心筋炎による心不全により不幸な転帰をたどる症例⁴⁾もあり、稀ではあるが胸腺腫合併例では特に心疾患の合併に注意する必要があると考えられる。また、今回の検討で基礎疾患のない非高齢MGの中に、不整脈や心筋症を合併した2症例を認めた。いずれも胸腺腫を合併しており、全身管理に加えMGに対する免疫療法を行うことで、MG症状に加え心疾患も改善している。このことから、2症例の心疾患発症に胸腺腫に伴う免疫学的機序が関与している可能性が示唆される。

さらに本研究で注目すべき点として、心電図異常を認めた33例のうち6例(18.1%)が治療経過中にうっ血性心不全を発症していることが挙げられる。これまでにMG患者におけるうっ血性心不全の頻度について検討した報告はない。いずれの症例も早期の治療介入により良好な経過を辿っているが、高齢者におけるうっ血性心不全は、生命予後に関わるのみではなく、MG治療に伴い安静臥床期間の延長からADL低下をまねき、入院期も延長する場合が多いと考えられる。

全身型MGでは、胸腺摘除術が選択される場合が少なくないため、周術期管理にはうっ血性心不全の合併に十分注意する必要がある。したがって、入院時に心電図異常を認める症例では、経過中に注意深く観察することで、うっ血性心不全の発症を予防できる可能性があると考えられる。

本研究において、MG患者における心電図異常の頻度が高いことが示されたが、MG患者の多くは他の内科疾患を合併していることやMGの高齢化が進んでいることから、本研究結果はMGに関連したのではなく、合併症による心電図異常も含んでいること考慮しておく必要がある。

近年の高齢発症MGの増加もあり、MGに合併する心筋炎に加え、加齢に伴う冠動脈疾患や高血圧性の心疾患を合併する可能性がある。また、心血管系の基礎疾患のない非高齢MG患者においても胸腺腫合併例では稀に心疾患を合併する事がある。その際に、治療前の心電図所見を改めて注意深く解析し、早期に心機能を評価し、心電図異常のある症例では、経過中に心疾患の合併に常に注意して治療を行う必要があると考えられた。

※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) Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:989-994.
- 2) Hofstad H, Ohm OJ, Mørk SJ, et al. Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1984;70:176-184.
- 3) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002;59:1844-1850.
- 4) 佐藤秀樹, 岩崎栄典, 野川 茂ら. 浸潤性胸腺腫・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.
- 5) 荒井元美, 浮海洋史, 宮田晴夫. 血液浄化療法中に“たこつば型心筋症”を発症した筋無力症クリーゼ. *臨床神経* 2004;44:207-210.
- 6) Gibson, TC. The heart in myasthenia gravis. *Am Heart J* 1975;90:389-396.
- 7) 清水賢巳, 元田 憲, 多賀邦章ら. 重症筋無力症の心電図変化. *心臓* 1983;15:756-766.
- 8) Vernino S, Auger RG, Emslie-Smith AM, et al. Myasthenia, thymoma, presynaptic antibodies, and a continuum of neuromuscular hyperexcitability. *Neurology* 1999;53:1233-1239.
- 9) Monstad SE, Nostbakken JK, Vedeler CA. CRMP5 antibodies found in a patient with limbic encephalitis and myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:241-242.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- 11) 厚生労働省. 循環器疾患基礎調査【国民健康・栄養調査に統合】平成12年第5次循環器疾患基礎調査 [Internet]. 東京:厚生労働省;2001 Jun 6. [cited 2015 Nov 7]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/junkanki_chousa.html.
- 12) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調査結果から—. *脳* 2008;11:227-231.
- 13) 渡部 裕. 突然死リスクとしての早期再分極. *心臓* 2012;44:1237-1241.
- 14) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023.
- 15) Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and match control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231-1238.
- 16) Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7:549-558.
- 17) 中川幹子, 江崎かおり, 宮崎寛子ら. 健常人にみられるJ波・早期再分極の特徴. *心電図* 2012;32:292-299.
- 18) Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011;123:2931-2937.
- 19) Inamura Y, Nishizaki M, Shimazu M, et al. Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with zoster-associated angina. *Int J Cardiol* 2015;196:7-13.

- 20) Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al. J wave fragmented QRS formation during the hyperacute phase in Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:943-949.
- 21) Suzuki S, Baba A, Kaida K, et al. Cardiac involvement in myasthenia gravis associated with anti -Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol* 2014;21:223-230.
- 22) 神里尚美, 仲宗根いづみ, 砂川長彦ら. 重症筋無力症・橋本病の合併例に心不全症状なく発覚した巨細胞性心筋炎の1例. *臨床神経* 2001;41:813-817.

Abstract

Prevalence of electrocardiographic abnormalities in patients with myasthenia gravis

Jun Tsugawa, M.D.¹⁾, Masahiro Ogawa, M.D.²⁾, Shinji Ouma, M.D.¹⁾,
Jiro Fukae, M.D.¹⁾ and Yoshio Tsuboi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine

²⁾Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine

Objective: Myasthenia gravis (MG) is an immunological disorder of the neuromuscular junction, characterized by easy fatigability and weakness of the skeletal muscles. However, it has sometimes been reported that heart diseases including cardiomyopathies leading to sudden death have been observed in patients with MG. We studied the prevalence of electrocardiographic (ECG) abnormalities and heart disease in patients newly diagnosed with MG who had not received immunotherapy. **Methods:** Fifty-three patients with MG were enrolled in our study. We reviewed the ECG recordings of all patients on admission, and assessed the prevalence of ECG abnormalities and heart diseases associated with MG. **Results:** Thirty-three (62.2%) patients had ECG abnormalities, including early repolarization (15 patients), negative T waves (9 patients), left ventricular hypertrophy (5 patients), and prolonged QTc (4 patients). A higher frequency of early repolarization was observed in patients with MG compared to healthy subjects. **Discussion:** ECG abnormalities in patients with MG were more prevalent in our series than in the general population. This may be because of the increasing incidence of MG in the elderly. However, we also observed that younger patients developed severe heart disease, indicating the possibility of other mechanisms, such as the presence of antimyocardial antibodies. Clinicians should be aware of the complications of heart disease in patients with MG, especially during the perioperative period for thymectomy or thymomectomy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:832-836)

Key words: myasthenia gravis, ECG abnormality, thymoma, early repolarization, cardiomyositis
