

症例報告

繰り返す右心不全で発症し、強力な免疫治療でクリーゼを脱した 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の 1 例

松本 泰子^{1)*} 島 啓介¹⁾²⁾ 山口 和由¹⁾ 清水 愛³⁾

要旨：右心不全を繰り返し、最終的に CO₂ ナルコーシスとなり、人工呼吸器装着に至った 45 歳女性。顔面や四肢の筋無力症状は認めず、反復刺激誘発筋電図で waning なく、筋力低下がないためエドロホニウムテストも評価困難であり、抗 MuSK 抗体陽性のみで重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) と診断した。選択的血漿交換が奏功せず、大量免疫グロブリン療法、タクロリムス、プレドニゾロン内服免疫治療を追加した。その後、症状軽快したものの、呼吸器離脱に至らず、単純血漿交換を更に追加して約 5 か月で完全離脱した。再発性右心不全という MG として稀な初発症状であった点、および、抗 MuSK 抗体陽性だけが診断根拠であった点が、MG 診断に示唆に富むと考えた。

(臨床神経 2020;60:791-794)

Key words : 抗 MuSK 抗体, 重症筋無力症, 右心不全, 初発症状

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) 全体の推定罹患率は、100 万人当たり 8~10 人とされ¹⁾、そのうち、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症 (抗 MuSK 抗体陽性 MG) は、1~10%とされている²⁾。臨床徴候としては、抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (抗 AChR 抗体陽性 MG) と比較して、中年女性に多く、咽喉頭、顔面頸部、呼吸筋が優位に障害され、2~3 週間で病状悪化することが多い^{2)~4)}ことが知られている。

脳神経症状からクリーゼへ急速に進行する例が多く、特に球麻痺発症例は、その速度が速く、治療に関しては、抗 AChR 抗体陽性 MG よりも強力な免疫治療が必要とされている^{5)~7)}。診断・検査に関しても、眼瞼下垂や四肢筋力低下など典型的な症状でないこと、エドロホニウムテストで判断が困難な症例が多く^{2)~4)}、反復刺激誘発筋電図に waning が必ずしも認められない^{2)~5)}など、診断確定が難しく、強力な免疫治療をためらうこともありうる。今回、我々は、数か月にわたり、繰り返す右心不全を主訴とした非典型的な臨床経過の抗 MuSK 抗体陽性 MG を経験し、長期に及ぶ強力な免疫治療で寛解を得たので報告する。

症 例

症例：45 歳、女性

主訴：息切れ、下腿浮腫

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：2018 年 2 月初旬より動悸・息切れ・浮腫が出現し、2 月上旬にそれらの症状が増悪し、A 病院に入院した。右心不全と診断され、安静にて軽快、退院した。3 月末、再び動悸・息切れ・浮腫が出現増悪し、4 月初旬 B 病院に入院した。その際、心電図では、右軸偏位とストレイン型の ST 低下を、心エコーでは推定右室圧 74 mmHg と著明高値、および右房・右室の拡大を認めた。これらの所見から、右心不全が再燃したと診断され、利尿剤の内服・安静で軽快し、退院した。5 月に経過観察目的に B 病院を再診したところ、右心負荷所見の増悪が判明し、心臓カテーテル検査を含めた原因精査が予定された。5 月下旬 B 病院に精査目的に入院したが、入院当日、意識障害を発症し、動脈血ガス分析にて PaCO₂ 120 torr と著明上昇が判明した。II 型呼吸不全および CO₂ ナルコーシスとして、非侵襲的人工呼吸器を装着したが、呼吸状態は改善せず、同日、挿管、人工呼吸器を装着された。

*Corresponding author: 石川県立中央病院神経内科 [〒 920-8530 石川県金沢市鞍月東 2-1]

¹⁾ 石川県立中央病院脳神経内科

²⁾ 富山県立中央病院脳神経内科

³⁾ 国立病院機構金沢医療センター脳神経内科

(Received May 8, 2020; Accepted June 8, 2020; Published online in J-STAGE on October 27, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001475

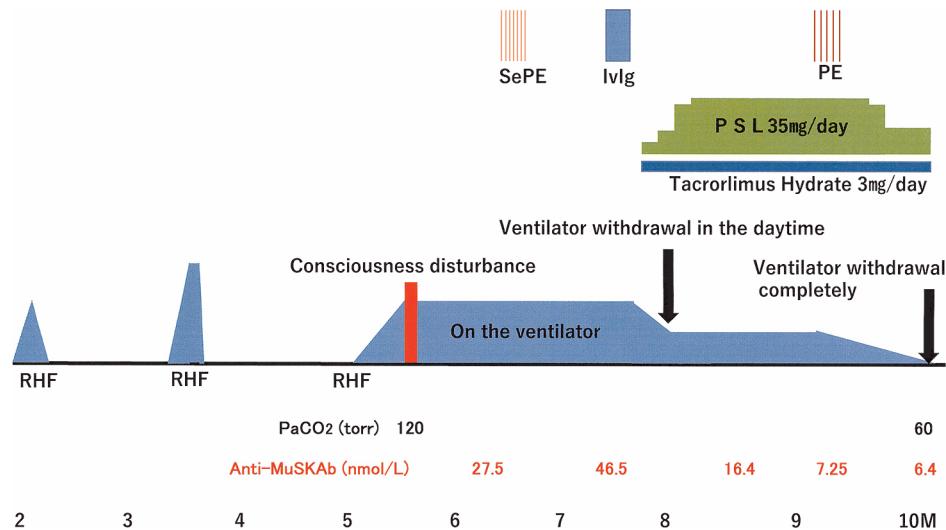


Fig. 1 Clinical course.

SePE couldn't improve her respiratory failure. Additional IVIg, oral immunotherapy and plasma exchange were performed and the symptoms gradually improved. RHF, right heart failure; SePE, selective plasma exchange; PSL, prednisolone; IVIg, intravenous immunoglobulin; PE, plasma exchange.

その後、右心不全治療にて人工呼吸器離脱を試みられたが、離脱不能であり、右心不全以外の病態の合併が疑われた。II型呼吸不全の原因検索の一環にて、抗 MuSK 抗体が 27.5 nmol/l と陽性であり、抗 MuSK 陽性 MG と診断し、選択的血漿交換 (selective plasma exchange, 以下 SePE と略記) を 7 回施行したが、人工呼吸器離脱が困難であったため、治療抵抗性として精査加療目的に、7 月下旬当院に転院した。

一般身体所見：155 cm, 34 kg, 著明るい瘦, 多毛あり。前頸部に気管切開, 人工呼吸器装着状態である以外特記事項を認めなかった。

神経学的所見：意識清明, 脳神経系では、眼瞼下垂・眼球運動制限や複視なく、眼輪筋・口輪筋の筋力低下なく、舌に軽度の萎縮を認めた。軟口蓋挙上は不良で、口周囲に線維束性収縮を認めた。構音障害の有無は人工呼吸器装着のため評価困難であった。運動系では、頸部、四肢体幹共に筋力低下を認めなかった。深部腱反射は四肢とも高度減弱、病的反射は陰性であった。感覚系・協調運動系・自律神経系に異常を認めなかった。

検査所見：血算・一般生化学検査では、HbA1c 7.0% と糖尿病を認める以外特記事項を認めなかった。抗 AChR 抗体は陰性、抗 MuSK 抗体は 46.0 nmol/l と高値であった。神経伝導検査では、F 波含めて特記事項なく、反復刺激誘発筋電図では、左正中神経、左尺骨神経、副神経にて waning を認めなかった。眼症状、四肢筋力低下などエドロホニウムテストで評価可能な症状を認めず、同テストは施行しなかった。針筋電図 (左上腕二頭筋、大腿四頭筋、舌) では、活動性脱神経所見、慢性脱神経所見ともに認めなかった。

臨床経過：当院転院後、大量免疫グロブリン療法を施行したところ、その後経口摂取が可能となり、日中は人工呼吸器

を離脱した。しかし、夜間は CO₂ モニターにて PaCO₂ 値上昇、酸素飽和度も 80% 台まで低下するため、夜間の人工呼吸器離脱は困難であった。経口摂取が可能となったため、タクロリムス 3 mg/日投与開始、プレドニゾン (PSL) 10 mg/日から内服を開始し、漸増した。PSL 1 mg/kg/day まで漸増した 8 月中旬には抗 MuSK 抗体価は 16.4 nmol/l に低下した。夜間の呼吸状態が改善傾向を示したものの、人工呼吸器離脱には至らなかった。9 月上旬には抗 MuSK 抗体価は 7.25 nmol/l と著明低下したが、依然として夜間の PaCO₂ 値が高値であるため人工呼吸器離脱が困難であり、単純血漿交換 (plasma exchange, 以下 PE と略記) を 5 回追加した。PE5 回終了後の 10 月上旬には抗 MuSK 抗体価は 6.4 nmol/l とそれまでの最低値となり、夜間の人工呼吸器が離脱可能となった (Fig. 1)。入院時から継続的に、眼症状や四肢体幹の筋力低下を認めず、日常生活動作が自立していたため、気管切開状態のまま、自宅退院し、その後、外来にて気管切開孔を閉鎖した。

考 察

中年女性で、球麻痺、呼吸筋麻痺が主体で、クリーゼであったこと、舌の萎縮・顔面の線維束性収縮が疑われたこと、抗 MuSK 抗体が陽性、免疫治療が最終的には有効であったことから、後方的に考えると、抗 MuSK 抗体陽性 MG として矛盾のない臨床経過と思われる。

しかし、1) MG に特徴的な臨床徴候・経過ではなく、初発症状が、数か月間の再発性右心不全であったこと、2) 反復刺激誘発筋電図で傍証が得られず、また、SePE が著効していない臨床経過から、同症と診断する根拠が抗 MuSK 抗体陽性だけであったこと、この 2 点が本例の特徴と考える。

1) に関しては、抗 AChR 抗体陽性 MG、抗 MuSK 抗体陽性 MG とともに、心不全合併や先行例は稀で、クリーゼとして、急性呼吸不全となる例が一般的である。呼吸筋力低下による換気不全・ PaCO_2 値上昇という一般的 MG と同様の病態にも関わらず、なぜ本例が再発性右心不全を前景としたのかの問題である。MG では稀ではあるが心疾患が合併すること、また、心疾患合併と抗 Kv1.4 抗体との関連が報告されている。本邦の調査では MG 全体の 10.8% で抗 Kv1.4 抗体が陽性で、そのうちの 60% で心電図異常が認められ、同抗体と心筋障害との関連が示唆されている⁸⁾。本例では残念ながら同抗体を測定しておらず、再発性右心不全への免疫学的関与に関しては判断ができない。一方で、免疫学的な因子以外の要因を考慮すると、MG 症状としての呼吸不全が急性もしくは亜急性発症か、慢性潜在性かの違いが挙げられる。MG では、急性もしくは亜急性にクリーゼに陥ることが一般的で、慢性期つまり寛解期には、 PaCO_2 値上昇は見られないことが多い。一方、本例では、長期的潜在性に PaCO_2 値上昇が存在したと考えられる。実際、本例では、二回目の右心不全治療後の退院時点で、無症候ながら、 PaCO_2 は 70 torr であり、今回の入院契機となった意識障害出現時の PaCO_2 値は 120 torr であった。さらに、今回のエピソードから回復し、外来治療に移行した後も常に PaCO_2 60 torr 前後であることを確認している。これらの経過から、本例は、閉塞性肺疾患のように、慢性的な PaCO_2 高値と、それによる肺血管抵抗の上昇、慢性呼吸不全・肺性心⁹⁾ が潜在し、非代償期に陥ると、自覚症状が顕性化、つまり、右心不全が前景となったものと考ええる。類似例として、MG の寛解状態に右心不全症状が出現し、その原因が潜在性の II 型呼吸不全であると判断され、MG の治療と心不全の治療にて軽快した症例が報告されている¹⁰⁾。また、右心不全を初発症状とした成人型ネマリニンミオパチーの報告もあり¹¹⁾、これらの報告と本例の共通点として、無自覚の緩徐進行性もしくは慢性的 II 型呼吸不全が挙げられる。MG の初発症候として、右心不全は稀であるが、II 型呼吸不全が慢性に存在する場合には、自覚的な呼吸不全や四肢の筋力低下、眼症状など MG の典型的症候ではなく、右心不全のみが前景となりうる。また、抗 MuSK 抗体陽性 MG の一部がそのような臨床像を示すことがあることは、臨床上留意すべき点と考えた。後方的に病歴を聴取し直すと、右心不全のため入院退院を繰り返していた経過中に、階段昇降を四つ這いでしていた時期や、軽度の複視を認めた時期の存在など、筋力低下を示唆する病歴が明らかとなった。心不全が主徴候であったため、それらの症状は本人、医療者ともに注意をはらわれていなかったものと思われた。

2) に関しては、抗 MuSK 抗体の特異度が問題となるが、我々が調べ得た既知報告で抗 MuSK 抗体が、MG 以外の疾患で認められた報告がなく、特異度が高いと考える。また、動物実験にて、抗 MuSK 抗体が神経筋接合部の神経伝達を傷害する¹²⁾ことは証明されており、病因的意義を有することは明らかとなっている。これらから、抗 MuSK 抗体が陽性であることは、単独で、抗 MuSK 陽性 MG と診断する価値があると

考えられる。

治療経過に関しては、抗 MuSK 抗体価が当院での治療開始前の 46.0 nmol/l から、最終的には 6.45 nmol/l に低下し、人工呼吸器から離脱可能となっており、既知報告¹³⁾同様、病勢と抗体価は正の相関があると考えられた。前医での SePE で治療抵抗性であったことに関しては、抗 AChR 抗体陽性 MG よりも寛解導入が困難であるとの既知報告に矛盾しないと考えた。今回、SePE が奏功しなかった理由として、臨床的な寛解に至る閾値となる抗体価が存在する可能性や、本例では、顔面や四肢の筋力低下を認めなかったため、効果判定が困難であり、治療抵抗性と判断せざるを得なかった可能性がある。今回の経験から、抗 MuSK 抗体陽性 MG では初回の免疫治療が奏功したと判断しがたい場合でも、抗体価・症状の両方を指標として、抗 AChR 抗体陽性 MG 以上に強力に免疫治療を行うことで寛解導入を試みる必要があると考えた。

以上から、右心不全を見た場合、背景疾患として MG を失念しないこと、詳細な病歴を聴取すること、自覚症状がなくてもガス分析にて慢性呼吸不全の有無を確認しておくことが重要と考えられた。また、抗 MuSK 抗体陽性 MG の場合、MG の一般的診断に有用な、眼症状、四肢体幹筋力低下、エドロホニウムテスト、waning の有無に惑わされず、抗 MuSK 抗体が陽性であれば、ためらわずに免疫治療を強力に行っていくこと、抗体価が低下しても、症状が改善しない場合には、さらに免疫治療を強化して行うことが勧められる。

本報告の要旨は、第 150 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of Population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol 2010;18:10-46.
- 2) Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve 2011;44:36-40.
- 3) Zhou L, McConville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. Muscle Nerve 2004;30:55-60.
- 4) Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. Muscle Nerve 2010;41:370-374.
- 5) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126:2304-2311.
- 6) 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.
- 7) Evoli A, Alboini PE, Bisonni A, et al. Management challenges in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2012;1274:86-91.
- 8) 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.
- 9) MeiLan KH, Vallerie VM, Gerard JC, et al. Pulmonary disease and the heart. *Circulation* 2007;116:2292-3005.
- 10) Chisholm JC Jr, Gilson A. Rare cardiopulmonary complications of chronically decompensated myasthenia gravis. *J Natl Med Assoc* 1980;72:997-998.
- 11) 石黒 卓, 高柳 昇, 金澤 實ら. 呼吸不全と右心不全が初発症状であった成人型ネマリニミオパチーの 1 例. *日呼吸会誌* 2009;47:163-167.
- 12) Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 2012;135:1081-1101.
- 13) Bartocioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505-507.

Abstract

A case of anti-MuSK positive MG with recurrent right-sided heart failure as the initial manifestation

Yasuko Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Keisuke Shima, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Kazuyoshi Yamaguchi, M.D.¹⁾ and Ai Shimizu, M.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

²⁾ Department of Neurology, Toyama Prefectural Central Hospital

³⁾ Department of Neurology, Kanazawa Medical Center

We report a case of anti-MuSK antibody (Ab)-positive myasthenia gravis (MG) in a patient who developed recurrent right-sided congestive heart failure. The patient presented with right-sided congestive heart failure of unknown etiology, necessitating hospitalization on three occasions over a 6-month period. During the third episode of hospitalization, she developed disturbance of consciousness, and heart failure was attributed to carbon dioxide narcosis. We performed various investigations including an anti-MuSK Ab assay, which showed positive results, and she was diagnosed with MG based solely on anti-MuSK Ab positivity. Selective plasma exchange did not produce a satisfactory therapeutic effect, and she received additional intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, and oral immunosuppressive therapy after which she was successfully weaned off the ventilator. This case report highlights the following points: (a) Recurrent right-sided congestive heart failure may be the first manifestation of anti-MuSK Ab-positive MG and, (b) detection of the anti-MuSK Ab alone is a convincing rationale to diagnose patients with MG.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:791-794)

Key words: MuSK antibody, myasthenia gravis, right heart failure, first manifestation