

症例報告

浸潤性胸腺腫合併重症筋無力症クリーゼに対し エクリズマブが有効であった1例

吉積 一樹^{1)*} 木村 卓¹⁾ 右近紳一郎¹⁾
渡邊 将平¹⁾ 笠間 周平¹⁾ 武田 正中¹⁾

要旨：症例は40歳男性である。2015年に浸潤性胸腺腫、重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下MGと略記）と診断された。2016年、2017年にそれぞれ浸潤性胸腺腫の増大に伴いMGが増悪するエピソードがあった。2018年に胸腺腫の増大に対し化学療法を施行され胸腺腫は縮小した。2か月後、高度の球麻痺と呼吸筋麻痺を伴うクリーゼが出現した。高用量のステロイドや単純血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法を行ったが症状の改善を認めなかった。エクリズマブ投与後に軽微症状まで改善した。浸潤性胸腺腫合併MGでのクリーゼに対するエクリズマブの有効性を示した初めての報告である。

(臨床神経 2020;60:865-868)

Key words：重症筋無力症, 浸潤性胸腺腫, クリーゼ, エクリズマブ

はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下MGと略記）は神経筋接合部の自己免疫疾患である。胸腺腫合併のMGはクリーゼに陥る頻度も高く、非胸腺腫合併のMGと比較しても重症な場合が多い¹⁾。MGクリーゼに対しては急性期治療として免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin, 以下IVIgと略記）や血液浄化療法が用いられ、中長期的にはステロイドや免疫抑制剤が使用される。近年、補体C5に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブがMGに対して有効であることが報告され使用例が増加している。しかし、胸腺腫合併MGやクリーゼ例への使用報告はまだ少なく、特に継続的な化学療法を必要とするような浸潤性胸腺腫合併MGへの使用報告はない。今回急性期治療に難渋していた浸潤性胸腺腫合併MGクリーゼに対し投与し、症状の改善を認めた症例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：40歳 男性

主訴：頸部筋力低下 呼吸困難

既往歴：特記すべき項目なし。

家族歴：類症なし。

内服薬：プレドニゾロン 10 mg/日、ランソプラゾール 15 mg/日。

現病歴：2015年に眼瞼下垂、複視、易疲労感が出現したため当科を受診、抗acetylcholine receptor (AChR)抗体が陽性であったためMGと診断され、プレドニゾロン 20 mgの内服が開始となった。胸部レントゲン、胸部CTで腫瘤を指摘され当院呼吸器内科を受診しCTガイド下針生検で胸腺腫と診断された。当院呼吸器外科紹介となり同年化学療法（ADOC療法；アドリアマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド）を2コース施行後に拡大胸腺腫摘除術、右胸腔播種巣部分切除術が行われ正岡分類IVa、WHO分類B1の浸潤性胸腺腫と診断された。2016年、2017年には胸腺腫の増大に伴いMGが増悪し化学療法、ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1,000 mg × 3日間）、IVIgでMGの症状は改善し、腫瘍は縮小した。2018年11月に胸腺腫の増大を指摘され（Fig. 1A）、同年12月からカルボプラチン、パクリタキセル、ババシズマブによる化学療法を開始された。2019年1月初旬頃から呼吸困難が出現、増悪したため当科入院した。

入院時現症：身長 170 cm、体重 54 kg、血圧 176/111 mmHg、BMI 18.69、体温 37.3°C、SpO₂ 96%（O₂ 6 l/minマスク）で、起座呼吸を認めた。

神経学的所見：意識清明。脳神経では眼球運動で両側外転

*Corresponding author: 兵庫医科大学脳神経内科 [〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]

¹⁾ 兵庫医科大学脳神経内科

(Received May 22, 2020; Accepted July 9, 2020; Published online in J-STAGE on November 20, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001483

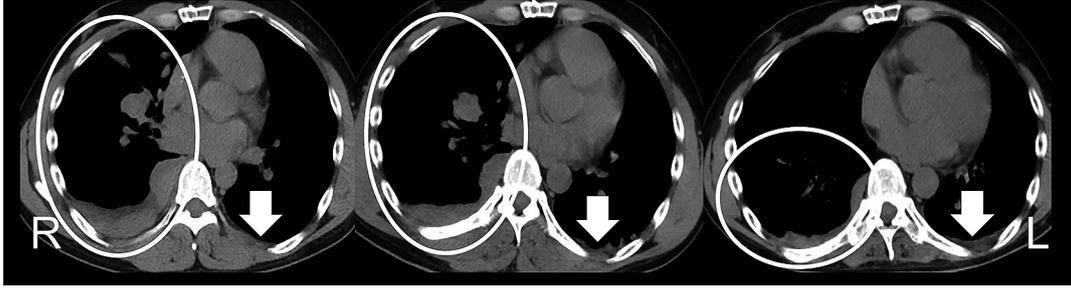


Fig. 1 Chest CT images of the patient.

Chest CT was performed two months before admission (Day -60, A), on admission (Day 1, B), and 1 month after admission (Day 30, C). Chest CT shows an intrathoracic mass (circles and arrows) before the chemotherapy (A) and reduction of the tumor after the chemotherapy (B, C).

制限を認め、全方向で常時複視があった。両側眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害を認めた。運動系では頸部筋に高度の筋力低下があり、握力は右 50 kg 左 41 kg、四肢筋力は正常であった。歩行は疲労感が強く短距離のみ可能であった。感覚系、協調運動は正常、自律神経系は異常を認めなかった。Quantitative MG (QMG) スコアは 26 点、MG activities of daily living profile (MG-ADL) スコアは 23 点であった。

入院時検査所見：血液検査では AST 640 U/l、ALT 295 U/l、CK 996 1 U/l と上昇していた。CRP 5.35 mg/dl、WBC 12,960/ μ l と炎症反応が上昇していた。抗 AchR 抗体価は 99 nmol/l と上昇していた。動脈血ガス分析では PaO₂ 64.0 mmHg、PaCO₂ 54.9 mmHg であった。胸部 CT では右肺野背側、右肺野肺門部、左肺野背側に残存する胸腺腫を認めた (Fig. 1B)。

入院後経過：MG のクリーゼによる酸素化不良、換気障害著明であったため非侵襲的陽圧換気を開始した。プレドニゾロンを 70 mg/日へ増量し単純血漿交換 (血漿処理量 3,300 ml \times 3 回)、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 \times 3 日間) を 2 コール、IVIg (0.4 g/kg \times 5 日間) を 1 コール行ったが症状の改善は認めなかった。

集学的治療を行っても改善しない原因として浸潤性胸腺腫の増悪を考えた。しかし入院 1 か月後の胸部 CT (Fig. 1C) では胸腺腫は残存しているものの、化学療法前 (Fig. 1A) や入院時 (Fig. 1B) と比較すると明らかに縮小しており、化学療法は行わなかった。

早期の症状改善を目指してエクリズマブを導入する方針とした。第 15 病日からエクリズマブを開始し、髄膜炎菌感染予防のためセフトリアキソン 1 g/日を同日より 14 日間投与した。プレドニゾロン 70 mg/日投与中で免疫抑制状態と考えられたため感染予防目的での髄膜炎菌ワクチンは第 15 病日、第 70 病日と 2 回投与した。エクリズマブの投与量としては導入 4 週目までは 900 mg を週に 1 度、その後は維持療法として 1,200 mg を 2 週に 1 度の投与とした。

エクリズマブ開始後 2~3 週間は呼吸器の離脱が困難であったことから単純血漿交換 (血漿処理量 3,300 ml \times 3 回) を追加したが、症状の改善は認めなかった。単純血漿交換によりエクリズマブが体内から除去されるため、エクリズマブの添付文書²⁾に従い、血漿交換終了後 60 分以内にエクリズマブ

の投与を行った。第 36 病日・第 42 病日の定期投与は血漿交換後とし、第 39 病日に 600 mg を補充投与した。

第 50 病日頃から抗 AchR 抗体は 300 nmol/l と改善が不十分であったにも関わらず、頸部筋筋力低下、呼吸困難、構音障害、嚥下障害といったクリーゼ症状の改善が認められた。第 57 病日には食事を再開し、第 62 病日には非侵襲的陽圧換気を離脱した。抗 AchR 抗体価も 96 nmol/l と低下し QMG スコアは 6 点、MG-ADL スコアは 4 点となった。プレドニゾロンを漸減し 40 mg/日で第 97 病日に退院した。

退院後もエクリズマブを継続しプレドニゾロンを漸減した。プレドニゾロン 25 mg で明らかな MG 症状の増悪はなく、抗 AchR 抗体価も 10 nmol/l 以下で推移している (Fig. 2)。

考 察

エクリズマブは補体 C5 に対するモノクローナル抗体で補体活性経路の C5 から C5a/b の開裂を阻害し膜侵襲複合体の形成を阻害する作用を持つ。

MG においては神経筋接合部での抗 AchR 抗体による補体介在性の AchR の破壊を阻止する³⁾。エクリズマブの第 III 相国際共同臨床試験である REGAIN 試験において抗 AchR 抗体陽性の難治性 MG に対する有効性及安全性が確認されているが⁴⁾、同試験では胸腺腫合併例やクリーゼ例は除外されている。

Oyama らは抗 AchR 抗体陽性の全身型 MG に対するエクリズマブの適応を検討している⁵⁾。11 例の MG 患者 (内 5 例は胸腺腫関連 MG クリーゼ、2 例は胸腺腫非合併 MG クリーゼ) に救急治療としての IVIg や血液浄化療法と併せてエクリズマブを投与した。ベースラインでの平均は QMG スコア 18.6 点、MG-ADL スコア 10.8 点であったが、エクリズマブ投与開始後 26 週の平均は QMG スコア 9.1 点、MG-ADL スコア 4.2 点と大幅に改善していた。血液浄化療法や IVIg のみを受けた 20 例の難治性 MG 患者の治療開始後 26 週における QMG スコアの平均は 16.2 点で、エクリズマブ投与群が有意に優れていた。Oyama らは MG クリーゼならびに胸腺腫合併 MG はエクリズマブの良い適応であると述べている。ただし、化学療法を必要とする浸潤性胸腺腫合併 MG に対しエクリズマブを

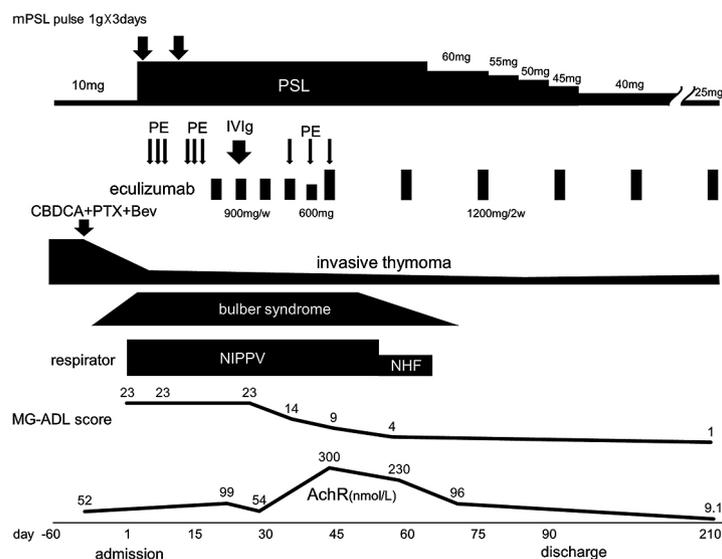


Fig. 2 Clinical course.

The patient received chemotherapy for thymoma. The thymoma shrank, but he experienced myasthenic crisis with muscle weakness and respiratory distress. He was admitted to our hospital and treated with NIPPV. High dose corticosteroid, PE, and IVIg did not improve his symptoms. The crisis was ameliorated on administration of eculizumab, and he was weaned off the NIPPV. His conditions were well controlled, allowing the reduction of corticosteroid dose. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, PE: plasma exchange, IVIg: intravenous immunoglobulin, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, Bev: bevacizumab, NIPPV: non-invasive positive pressure ventilation, NHF: nasal high flow, MG-ADL score: myasthenia gravis activities of daily living profile score, AchR: acetylcholine receptor.

使用した報告はこれまでない。また、胸腺腫や悪性腫瘍に対するエクリズマブの影響については現時点では判断出来ない。

MG クリーゼの急性増悪期の治療としては自己抗体の除去を目的として血漿交換療法や IVIg が有用とされており、中長期的には自己抗体産生を抑制するステロイドや免疫抑制剤が使用される。本症例では高用量のステロイドや複数回の単純血漿交換、IVIg を行ってもクリーゼからの離脱が困難であった。REGAIN 試験において MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は 1 週目からプラセボ群と有意差が認められるなど比較的早期からエクリズマブの効果が認められており、本症例でも早期のクリーゼからの離脱に効果を期待して導入した。集学的治療の効果が遅れて出現した可能性は否定出来ないが、エクリズマブ投与後に抗 AchR 抗体価が高値であったにもかかわらず MG 症状の改善が得られ、ステロイドの漸減に成功したことは明らかであった。

退院後もエクリズマブを継続したが、2 週に 1 度の通院が必要であることから中止も考慮された。しかし、ステロイドの減量に伴って症状が増悪する可能性、MG が増悪した際にはクリーゼに至るほど症状が進行すること、免疫抑制剤が使用出来なかったこと、浸潤性胸腺腫のコントロールが難しいことから継続した。

本症例ではリツキシマブや免疫抑制剤は使用しなかった。リツキシマブは投与後 2 週程度と比較的早期に効果が見られる報告⁶⁾もあるものの、本邦では保険適応外となる。本症例ではエクリズマブで効果が認められなかった場合に使用する

方針としていた。免疫抑制剤に関しては MG に用いられるカルシニューリン阻害薬にタクロリムス、シクロスポリンが挙げられる。添付文書上では、タクロリムスは「胸腺腫への影響は明らかになっていない」とされており⁷⁾、シクロスポリンは胸腺腫についての記載はないものの「悪性腫瘍について進行するおそれがある」とされている⁸⁾。浸潤性胸腺腫にタクロリムスとステロイドを併用することで縮小したという報告もあり⁹⁾、浸潤性胸腺腫が存在していても免疫抑制剤の使用は不可ではないと考えられた。しかし、浸潤性胸腺腫がこれまで複数回増悪しており治療にも難渋しているため腫瘍増大のリスクを考慮し投与しなかった。

本症例のような胸腺腫合併例ではクリーゼを生じやすくなるという報告がある¹⁾。本症例においてこれまで MG 増悪はこれまで胸腺腫の増大によって起こっていた。しかし今回は化学療法後に腫瘍が縮小したにも関わらず MG が増悪した。

また、MG 増悪の原因として入院時に CK の著明な上昇と AST 優位の AST、ALT の上昇を認めていたことから筋炎の合併が疑われた。浸潤性胸腺腫を伴う MG に筋炎合併の報告があり¹⁰⁾、ステロイド投与後に CK、AST、ALT が改善したことから筋炎の可能性が考えられた。しかし各種抗体検査も行っておらず、呼吸状態不良であったことから MRI での筋肉における炎症所見を確認出来ておらず針筋電図も未施行で、CK が正常化した後にも呼吸困難や頸部筋力低下は改善しなかったことから筋炎の診断には至らなかった。

おわりに

本症例のような浸潤性胸腺腫合併 MG のクリーゼにおいて単純血漿交換や IVIg, ステロイドが無効である難治例に対してエクリズマブの導入が有用である可能性が示唆された。

本論文の要旨は, 令和 1 年 11 月 6 日に開催された第 37 回日本神経治療学会学術集会で発表した。

※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) Meriggioli MN. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8: 475-490.
- 2) 医療用医薬品の添付文書情報 [Internet]. 東京: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構; 2019 Nov. [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399424A1023_1_15/. Japanese.
- 3) Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs* 2018;78:367-376.
- 4) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-

positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3 regain study. *Muscle Nerve* 2018;58:21-22.

- 5) Oyama M, Okada K, Masuda M, et al. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420904207.
- 6) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis: experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:225-228.
- 7) 医療用医薬品の添付文書情報 [Internet]. 東京: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構; 2019 Jun. [cited 2020 Apr 16]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999014D1022_3_28/.htm. Japanese.
- 8) 医療用医薬品の添付文書情報 [Internet]. 東京: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構; 2020 Feb. [cited 2020 Apr 16]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999004M3021_2_29/. Japanese.
- 9) 鈴木秀和, 鈴木聖子, 榎 孝俊ら. ステロイドと免疫抑制薬にて浸潤性胸腺腫の退縮と臨床症状の軽快が得られた重症筋無力症 (MG) の 2 例. *神経治療学* 2007;24:3:364.
- 10) 清水健一郎, 斉藤那由多, 大本周作ら. 多発性筋炎による呼吸障害を認めた浸潤型胸腺腫の 4 例. *日呼吸会誌* 2014;3: 427-431.

Abstract

Eculizumab in the treatment of myasthenia gravis crisis complicating invasive thymoma: a case study of efficacy

Kazuki Yoshizumi, M.D.¹⁾, Takashi Kimura, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinichiro Ukon, M.D., Ph.D.¹⁾, Shohei Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾, Shuhei Kasama, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masanaka Takeda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Hyogo College of Medicine

A 40-year-old male patient was diagnosed with invasive thymoma and myasthenia gravis in 2015. In 2016 and 2017, he experienced myasthenic crises, with an increase in size of invasive thymoma. In 2018, he received chemotherapy for the invasive thymoma. After 2 months, his symptoms rapidly progressed to myasthenic crisis with severe bulbar and respiratory symptoms, despite the significant effect of chemotherapy for the thymoma. High-dose corticosteroid, multiple plasma exchanges, and intravenous immunoglobulin did not improve the symptoms. Thus, eculizumab was administered, resulting in an improvement in his conditions. To our knowledge, this is the first report showing that eculizumab may improve myasthenic crisis with invasive thymoma.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:865-868)

Key words: myasthenia gravis, invasive thymoma, crisis, eculizumab