

## 症例報告

## 胸腺腫摘出術後の重症筋無力症増悪に対するエクリズマブの有効性

竹内恵里子<sup>1)</sup> 梶山 裕太<sup>1)3)</sup> 安藤紘史郎<sup>2)4)</sup> 舟木壮一郎<sup>2)</sup>  
 奥野 龍禎<sup>1)\*</sup> 新谷 康<sup>2)</sup> 望月 秀樹<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は胸腺腫を合併した重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下 MG と略記）の 62 歳女性である。嚥下障害が著明で、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン大量静注療法（Intravenous immune globulin, 以下 IVIG と略記）、免疫吸着療法（immunoadsorption plasmapheresis, 以下 IAPP と略記）、免疫抑制剤により一旦改善したが、拡大胸腺腫摘出術後 3 週間で嚥下障害が再増悪した。IVIG, IAPP を行うも症状が残存し難渋したが、エクリズマブ開始後に症状は完全に消失し、MG の術後増悪に対して抗補体療法の有効性が示唆された。

（臨床神経 2022;62:277-280）

Key words：重症筋無力症、胸腺腫、抗アセチルコリンレセプター抗体、補体、エクリズマブ

## はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下 MG と略記）は抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体をはじめとした自己抗体の産生により神経筋接合部が障害される自己免疫疾患である。抗 AChR 抗体陽性 MG の病態機序の一つとして補体活性化、membrane attack complex (MAC) 形成によるシナプス後膜破壊が知られており<sup>1)2)</sup>、本邦でも抗 AChR 抗体陽性 MG に対して、補体 C5 の C5a, C5b への開裂を阻害するモノクローナル抗体であるエクリズマブが 2017 年に承認された。適応は広がりつつあるが、免疫グロブリン大量静注療法（Intravenous immune globulin, 以下 IVIG と略記）や血漿交換不応例に用いられることが多い。今回我々は胸腺腫摘出術直後の MG 症状の増悪に対してエクリズマブを用い、有効であった症例を経験した。抗 AChR 抗体陽性胸腺腫合併 MG の術後増悪の病態機序と抗補体療法の有効性に関する文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：62 歳、女性

主訴：飲み込みにくい、喋りにくい

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019 年 3 月より眼瞼下垂と複視、2020 年 4 月に嚥下障害を自覚し前医を受診した。眼瞼下垂と嚥下障害を認め、抗 AChR 抗体陽性、テンシロン試験陽性であったことから MG と診断された。また胸部 CT で前縦隔腫瘍を指摘され、胸部 MRI, PET-CT で胸腺腫が疑われたため手術的に当院呼吸器外科へ紹介、待機的に手術予定であった。アンベノニウム塩化物が開始され症状は一時軽減したが、5 月上旬に嚥下困難で前医に緊急入院した。副腎皮質ステロイド、タクロリムス（TAC）で加療するも経口摂取困難な状態が続き、治療目的に 6 月上旬に当科へ転院した。

入院時現症：身長 155 cm, 体重 41.3 kg, 血圧 102/71 mmHg, 体温 36.5°C, SpO<sub>2</sub> 98%（室内気）であった。意識清明で、脳神経系では上方視約 30 秒で両眼瞼下垂と複視が出現し、中等度の構音障害、嚥下障害を常時認めた。運動系では頸部筋に MMT4 の筋力低下があり、四肢の筋力は正常であった。腱反射は正常で病的反射はなく、感覚系や協調運動系に異常はなかった。疲労が強いが短距離歩行の歩容は正常であった。Quantitative MG (QMG) スコアは 9 点、MG activities of daily living profile (MG-ADL) スコアは 8 点であった。

入院時検査所見：血液検査では抗 AChR 抗体が 96 nmol/l と上昇していた。血液ガス分析で PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> は正常範囲で、%FVC 103%であった。胸部 CT で前縦隔に境界明瞭、辺縁やや不整の径 10 mm × 11 mm × 40 mm 大の結節を認めた（Fig. 1A）。明らかな大動脈や肺への浸潤はみられなかった。

\*Corresponding author: 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号]

<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

<sup>2)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

<sup>3)</sup> 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター脳神経内科

<sup>4)</sup> 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター呼吸器外科

(Received August 10, 2021; Accepted November 16, 2021; Published online in J-STAGE on March 29, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001682

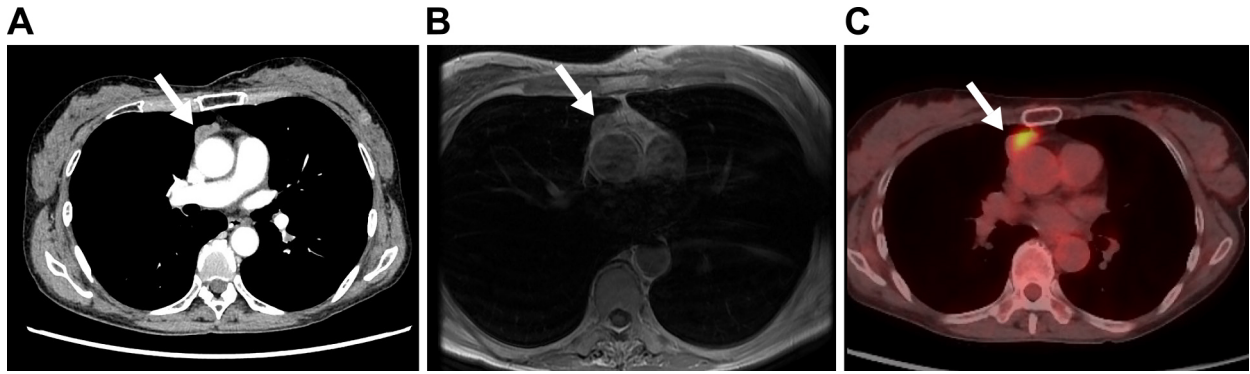


Fig. 1 The arrows indicates thymoma.

A. Contrast-enhanced CT shows a slightly irregular nodular shadow in the anterior mediastinum. B. Contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted black-blood fast spin-echo MRI shows an anterior mediastinum lesion. MRI imaging parameters: 3.0 T, TR 937.50 ms, TE 5.09 ms. C. PET-CT shows strong accumulation in soft tissue.

胸部 MRI でも同部位に径 23 mm の境界明瞭、辺縁整な腫瘤を認めた (Fig. 1B). PET-CT では強い集積を認め (SUVmax 5.2), 転移や播種を疑う異常集積はなかった (Fig. 1C).

入院後経過: 入院時, 経口プレドニゾロン (PSL) 25 mg/日および TAC 3 mg/日投与中であった. 前医での治療を経てなお経口摂取が困難であったため, 第 5 病日より免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis, 以下 IAPP と略記) (処理量 2,000 ml × 7 回) を行い, さらに第 24 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン (mPSL) 500 mg × 3 日間) を行い, 五分粥食が摂取可能になった. 第 30 病日から嚥下・構音障害が再燃し, 経口摂取困難となったため IVIG (15 g × 5 日間) を行った. mPSL 250 mg/日 3 日間の投与を 1クールとして 1週間ごとに 1クール行いながら, PSL を 10 mg/日まで漸減し, TAC を併用した. 第 61 病日より IVIG (15 g × 5 日間) を投与した. 嚥下障害が改善したため, 第 76 病日に胸腺摘出術を行った. 胸腔鏡下で摘出予定であったが術中, 心膜・右胸膜に播種病変を認めたため拡大胸腺摘出術へ術式が変更され, 右肺部分切除術, 播種巣切除術が追加された. 術後期間はヒドロコルチゾン投与 (手術当日 50 mg × 4 回, 手術翌日 25 mg × 4 回) によるステロイドカバーを行った. 摘出胸腺の病理所見は, 多核の腫瘍細胞とリンパ球が混在しながら分葉状に増生している像を認め, WHO 分類の Type B2 胸腺腫に相当した. 一部で皮膜を超えて周囲の脂肪組織への浸潤を認めたが, 肺への浸潤は明らかでなかった. 胸膜, 心膜に播種しており同様の病理所見を認めた. TAC 3 mg/日の血中トラフ濃度が 2.1 ng/ml と低値であり, 症状が不安定だったため術前は TAC 5 mg/日まで漸増したが, 血漿交換と IVIG の効果減弱後, 寛解維持が困難と予想されたために術後は第 88 病日より, TAC から用量制限のないシクロスポリン (CyA) へ変更した. 術直後は MG 症状が軽快していたが, 第 90 病日より再度嚥下・構音障害が出現し, 進行した. 第 95 病日より IVIG (15 g × 5 日間) を投与したが嚥下障害は改善せず症状は増悪傾向であった. 第 102 病日には再び経口摂取不可, 経腸栄養管理となった. 第 113 病日より IAPP (処理量

2,500 ml × 6 回) を行い嚥下障害は軽度改善し, 第 124 病日に経鼻胃管を抜去したが, 嚥下障害が残存したため通常食の摂取は困難であった. 髄膜炎菌ワクチンを入院第 122 病日に投与後, 自宅退院 6 日後 (第 133 病日) よりエクリズマブを開始した. エクリズマブ開始後数日で嚥下障害は消失した. エクリズマブ導入後に測定した血液中の CH50 は感度以下であった. 以後, 臨床症状の再発はなかったが抗 AChR 抗体価の上昇がみられたため, 自己抗体産生を抑制することにより, 将来的にエクリズマブの離脱と経口ステロイド減量を行うために第 223 病日から再入院の上で mPSL 250 mg/日 3 日間の投与を 1クールとして 1週間ごとに 2クール行った. 投与後の初期増悪はみられず自宅退院し, 以降も症状再燃なく経過している (Fig. 2).

## 考 察

本症例は, ステロイドや免疫抑制剤への反応性が悪く, さらに胸腺摘除術後の MG 増悪に対して IVIG が無効であり, 追加で施行した IAPP 後も嚥下障害が残存したため治療に難渋した. 残存した症状に対してはエクリズマブが有効であり, 導入後は寛解維持できている.

本症例で認められたように MG においては手術侵襲によりしばしば増悪を生じることが知られている<sup>3)</sup>. 胸腺腫合併 MG の胸腺摘出術においては MG 増悪の危険因子として, 術前の Osserman 分類 IIA~IV, WHO 分類 Type B2~B3 が報告されている<sup>4)</sup>が本症例はそれに一致して MG Foundation of America (MGFA) IIIb, WHO Type B2 であった. MG 術後管理として, 球症状や全身脱力, 肺機能異常がある症例に 3~5 回術前血漿交換を行う<sup>5)</sup> こと, 術中筋弛緩薬の使用を避けることが有用とされるが, ステロイド使用に関しては, Zieliński らによる 620 例の胸骨切開による胸腺摘除術の検討で, 術前ステロイド使用群はステロイド非使用群に対して術後の呼吸不全や死亡が少ないことが報告されており術前に充分ステロイドで病勢をコントロールすることは重要である. その一方で

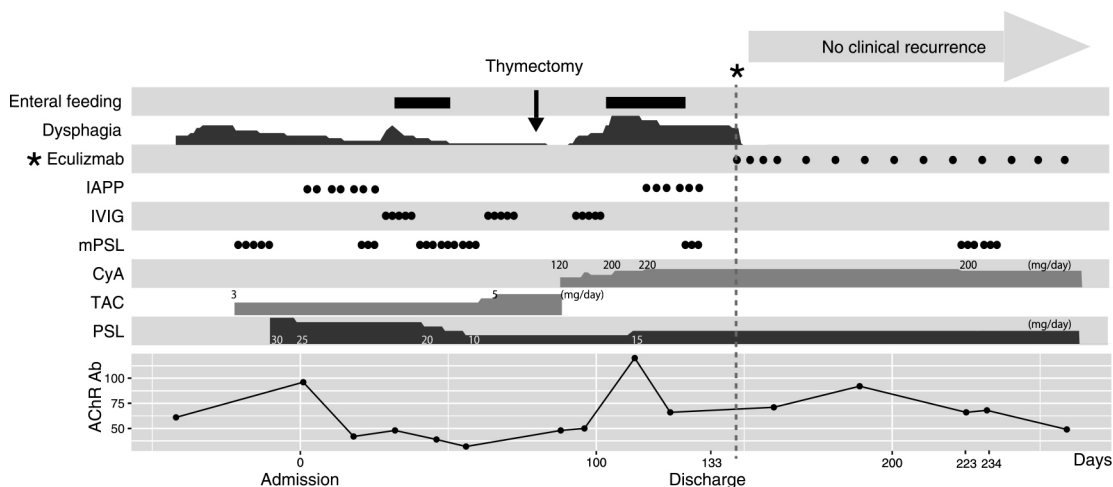


Fig. 2 The scheme of clinical course.

The top line shows the length of time the patient required enteral feeding. Abbreviations; CyA: cyclosporine; TAC: tacrolimus; PSL: prednisolone; IAPP: immunoadsorption plasma exchange; mPSL: methylprednisolone; AChR Ab: acetylcholine receptor antibody.

ステロイド高用量使用群 (>1 mg/kg/day) では低用量使用群 (<1 mg/kg/day) よりも、創部離開など術後合併症率が高かったことが示されていることや<sup>6)</sup>、またステロイドは骨形成を阻害する<sup>7)</sup> ことから高用量のステロイドは特に胸骨正中切開が行われた症例には使用が難しいことが多い。

MG 患者の胸腺摘除術では周術期に補体濃度が上昇し、特に胸腔鏡下手術と比較して拡大胸腺摘出術では術後 7 日目でも補体 C3、C4 濃度が上昇していることが示されている<sup>8)</sup>。

したがって抗 AChR 抗体陽性 MG の胸腺摘出術周術期の増悪においては補体をコントロールし抗 AChR 抗体による補体活性化及び MAC 形成によるシナプス後膜破壊を抑制することは重要と考えられる。IVIG はイデオタイプ抗体の存在による病原性自己抗体の標的エピトープへの結合阻害、古典経路における補体 C3 の活性阻害による MAC 形成阻害<sup>9)10)</sup> により補体依存性細胞障害 (complement-dependent cytotoxicity, 以下 CDCC と略記) を抑制するが、補体 C3 活性の低下は 30 ~ 60 % 程度であることが報告されている<sup>11)</sup>。IAPP も抗 AChR 抗体および補体を低下させ、CDCC を抑制するが、補体に関して除去効率は 60 ~ 70 % 程度とされている。また抗 AChR 抗体に関しては 80 % 程度とされているが<sup>12)</sup>、本症例は IAPP 後も抗 AChR 抗体は 50 % 残存していた。したがって周術期には、本症例のように IVIG や IAPP のみでは抗 AChR 抗体の除去や補体活性の抑制が不十分な場合があると考えられる。一方エクリズマブは投与後速やかに C5 の下流で補体活性を阻害する。本症例でもエクリズマブ使用後の CH50 は感度以下になっており、補体活性がほぼ完全に抑制できていることが推定される。本症例では IVIG および IAPP で完全に抑制できなかった CDCC をエクリズマブが抑制し、残存した症状が改善した可能性がある。また退院後、抗 AChR 抗体価は上昇傾向であったが、症状の再燃はなかった。これは自己反応性リンパ球が活性化し、抗 AChR 抗体産生が増加しているにも

関わらず、エクリズマブの CDCC 抑制効果により神経筋接合部の破壊が防がれ、難治例にも関わらず寛解が維持できている可能性が高いと推定される。本症例のように拡大胸腺摘出術後に症状が増悪し、IVIG は無効で、IAPP 後も生活を障害する症状が残存する症例には考慮すべき治療と考えられた。また MG においては入院中のエクリズマブの使用は出来高算定とされず、DPC 包括評価対象とされることが多いため本症例では退院後に使用したが、術後の増悪時に速やかに使用できれば、早期退院できた可能性が考えられた。

一方で、エクリズマブは高額であり、髄膜炎菌による髄膜炎合併症が生じうることから使用期間は慎重に検討する必要がある。米国では 2008 年から 2016 年にエクリズマブの投与を受けた患者の 16 人に髄膜炎菌感染症の発症が確認された。発症者の中には 14 人のワクチン接種者も含まれる<sup>13)</sup>。本症例では初回退院後に糖尿病をきたし、感染リスク軽減の観点からもエクリズマブの離脱および経口ステロイド減量が望ましいと考えたが、難治例であり抗体が増加している時にエクリズマブを中止すると症状の再燃を来す可能性が高いと考え、ステロイドパルスを追加で行い、抗体値の減少を確認しながら、経口ステロイドを漸減している。

※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) Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1412:113-128.
- 2) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:259-268.
- 3) Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for

- prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260.
- 4) Xue L, Wang L, Dong J, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:692-697.
  - 5) Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004;24:75-81.
  - 6) Zieliński M, Kuzdzał J, Staniec B, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:407-411.
  - 7) Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PMR* 2011;3:466-471.
  - 8) Chen Z, Zuo J, Zou J, et al. Cellular immunity following video-assisted thoracoscopic and open resection for non-thymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:646-651.
  - 9) Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol* 2017;29:491-498.
  - 10) Lutz HU, Stammler P, Bianchi V, et al. Intravenously applied IgG stimulates complement attenuation in a complement-dependent autoimmune disease at the amplifying C3 convertase level. *Blood* 2004;103:465-472.
  - 11) Machimoto T, Guerra G, Burke G, et al. Effect of IVIG administration on complement activation and HLA antibody levels. *Transpl Int* 2010;23:1015-1022.
  - 12) Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 1995;45:338-344.
  - 13) McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:734-737.

### Abstract

#### The efficacy of eculizumab against post-thymectomy exacerbations in thymoma associated myasthenia gravis (MG)

Eriko Takeuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Yuta Kajiyama, M.D.<sup>1)3)</sup>, Koshiro Ando, M.D.<sup>2)4)</sup>, Soichiro Funaki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Shintani, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Sakai City Medical Center

<sup>4)</sup> Department of General Thoracic Surgery, Osaka Habikino Medical Center

We report a 62-year-old woman with thymoma associated myasthenia gravis (MG). She had significant dysphagia and was treated with corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), immunoadsorption plasmapheresis (IAPP), and immunosuppressive drugs, and the extended thymectomy. Her symptoms gradually improved, but 3 weeks after thymectomy, her bulbar symptoms recurred. Although she was treated with repeated IVIG and IAPP, her symptom remained. Finally, after starting eculizumab did her symptoms go into complete remission. This case suggests the efficacy of anti-complement therapy for postoperative exacerbation of MG.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:277-280)

**Key words:** myasthenia gravis, thymoma, anti-acetylcholine receptor antibody, complement, eculizumab