



症例報告

抗アセチルコリン受容体抗体・抗横紋筋抗体陽性の非胸腺腫合併全身型重症筋無力症において拡大胸腺摘除術後に改善した高齢女性の1例

勝賀瀬智大^{1)*} 大津留 祥¹⁾ 森田ゆかり¹⁾
大崎 康史¹⁾ 古谷 博和¹⁾ 穴山 貴嗣²⁾

要旨：症例は74歳女性。眼筋型重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下MGと略記）と診断されていたが、頸部筋群や咬筋の疲労が出現し2021年8月上旬に当科に入院となった。各種検査から全身型MGと診断し、抗アセチルコリン受容体抗体、抗Kv1.4抗体、抗titin抗体が陽性であった。画像上胸腺腫はみられなかった。治療開始後に初期増悪を含む2回のクリーゼをきたし一時は心停止に陥り、通常の薬物治療には抵抗性であった。第73病日に拡大胸腺摘除術を施行したところ、術後数日で各種症状は軽減・消失した。抗体価も全て著しく低下し、気切閉鎖後に退院した。胸腺病理は退縮胸腺の像であった。

Key words：重症筋無力症、抗横紋筋抗体、胸腺腫

はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下MGと略記）は自己抗体による神経筋接合部の障害により筋の易疲労性をきたす疾患である。抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性例が多数を占めるが、このほかにも様々な抗体が検出されることがあり、中でも抗Kv1.4抗体や抗titin抗体をはじめとする抗横紋筋抗体は本邦において心筋傷害による不整脈や心筋炎、筋無力性クリーゼなどを伴う重症のMGに多く検出されると報告されている。今回我々は、抗AChR抗体および抗横紋筋抗体がともに陽性の70代女性の症例を経験したため、その詳細な臨床経過を報告する。

症 例

患者：74歳女性

主訴：両眼瞼下垂、首下がり

既往：陳旧性下壁梗塞、S状結腸癌術後（免疫チェックポイント阻害薬の使用歴なし）、2型糖尿病、高血圧。

家族歴：特記事項なし。

嗜好：喫煙・飲酒なし。

内服薬（1日量）：ピリドスチグミン臭化物30mg、アテノロール50mg、バイアスピリン100mg、テネリグリブチン

20mg、ロスバスタチン2.5mg、ファモチジン10mg。

現病歴：2型糖尿病などで近医かかりつけ。2018年秋頃から両眼瞼下垂をきたし同年11月近医脳神経内科で眼筋型MGと診断されたが受診は不定期であった。2021年7月中旬から休息で改善する頸部筋力低下や食事時の咬筋疲労、嚥下困難が次第に出現したため当科外来に紹介となった。エドロホニウム試験で眼瞼下垂と顔面・頸部筋力低下の改善を認め、臨床経過からも全身型MGへの移行が強く疑われたことから、外来でピリドスチグミン臭化物30mg/日を開始され精査加療目的に8月某日当科に入院となった。

入院時現症：身長152.7cm、体重61.0kg、BMI26.2。意識清明。血圧178/68mmHg、脈拍数66/分・整、呼吸数24/分、SpO₂98%（室内気）、体温36.9°C。呼吸様式正常。眼裂は2mm/1mm、強い疲労現象あり。第一眼位正常だが両眼とも内転不良、輻輳は良好。全方向で軽度の複視あり。顔面筋はやや右優位に軽度筋力低下あり。全体的に軽度の鼻声あり。筋萎縮はなく徒手筋力検査は頸部前屈4+、頸部後屈4、四肢はやや近位筋優位に4~4+程度の軽度筋力低下がみられるが筋の圧痛・把握痛はなく、歩行は正常。腱反射は概ね正常範囲で病的反射なし。両下肢に軽度の振動覚低下あり。失調なし。エドロホニウム試験では両眼瞼下垂、眼球運動障害、頸部・上肢近位筋の筋力低下、構音障害がいずれも著明に改善した（Fig.1）。MG-ADL score9点。

*Corresponding author: 高知大学医学部附属病院脳神経内科学教室〔〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮185-1〕

¹⁾ 高知大学医学部附属病院脳神経内科

²⁾ 高知大学医学部附属病院呼吸器外科

(Received October 16, 2022; Accepted November 8, 2022; Published online in J-STAGE on January 31, 2023)

臨床神経 2023;63:92-96

doi: 10.5692/clinicalneurology-001813



Fig. 1 Edrophonium test on Day 2.

Bilateral ptosis, ophthalmoplegia, diplopia, dysarthria and weakness of the upper extremities improved after the administration of edrophonium chloride 10 mg.

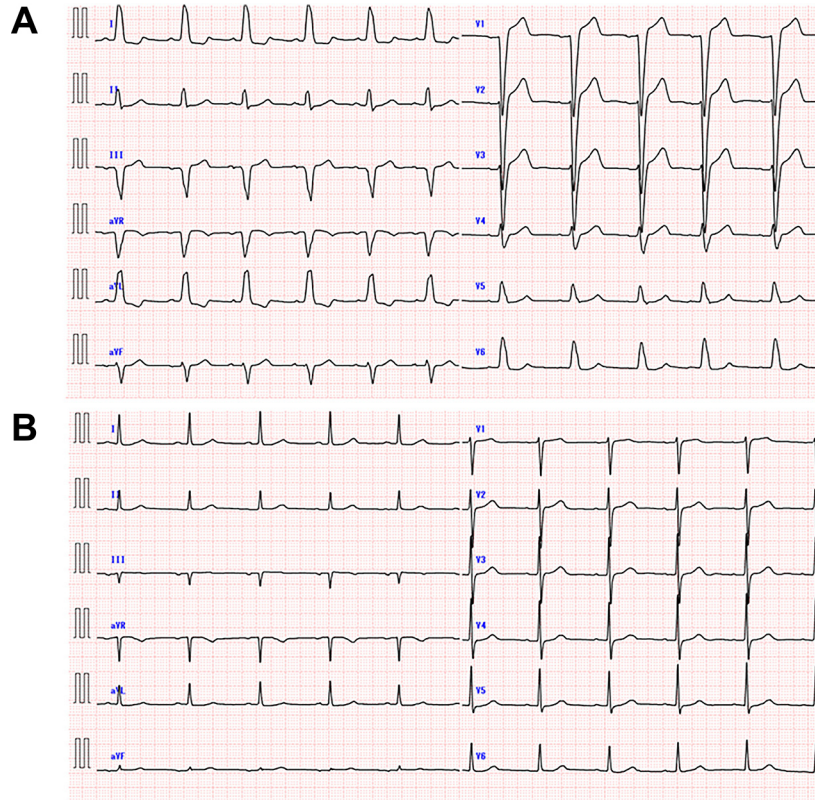


Fig. 2 12-lead ECG on Day 1 (A) and 10 months before admission (B).
Complete left bundle branch block (CLBBB) newly emerged on Day 1.

入院時検査所見：動脈血ガスでは pH 7.445, PaO₂ 91.2 mmHg, PaCO₂ 34.7 mmHg. 血算, 肝・腎機能, 電解質は正常. Glu 174 mg/dl, HbA1c 6.7%, LD 274 U/l, CK 164 U/l. 甲状腺機能正常. 抗 AChR 抗体 100 nmol/l, 抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 <0.01 nmol/l, 抗 Kv1.4 抗体 18.00, 抗 titin 抗体 27.73. 抗核抗体 40 倍 (speckled/diffuse), CH50 >60.0 U/ml, C3 108.7 mg/dl, C4 20.6 mg/dl. 抗 RNP 抗体 8.0 U/ml, 抗 recoverin 抗体弱陽性. その他の膠原病・甲状腺自己抗体, 筋炎関連および傍腫瘍性自己抗体は陰性. ビタミン類正常. 腫瘍マーカーは全て正常域. BNP 94.8 pg/ml, 高感度心筋トロポニン T 0.025 ng/ml. 12 誘導心電図で新規の完全左脚ブロックあり (Fig. 2). 肺機能は VC 2.13 l, %VC 88.8%, FEV 1.0% 84.2%. 反復刺激試験で左小指外転筋に 1 Hz および 3 Hz 刺激でそれぞれ 15.8%, 13.2% の waning あり. 造影 CT では縦隔に異常影なく, その他粗大な腫瘍性病

変もなし. 心臓超音波検査では左室収縮能は正常で壁運動異常なし, 軽度の大動脈弁狭窄症あり. 超音波検査上甲状腺内に異所性胸腺腫や浸潤性胸腺腫を示唆する所見なし.

経 過

治療経過を Fig. 3 に示す. 第 3 病日からプレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL と略記) 2.5 mg/日の連日投与で治療を開始したが, 第 4 病日 17 時頃突然全身倦怠感を訴え, 副呼吸筋を使用した浅く速い努力様呼吸と冷汗, 頸部・両上肢の脱力が出現した. 心電図および心臓超音波検査から新たな心筋虚血は否定的であった. 低酸素血症と CO₂ 貯留を認め, 初期増悪によるクリーゼと判断し非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation, 以下 NIPPV と略記) を開始したところ胸郭運動は著明に改善したが, NIPPV

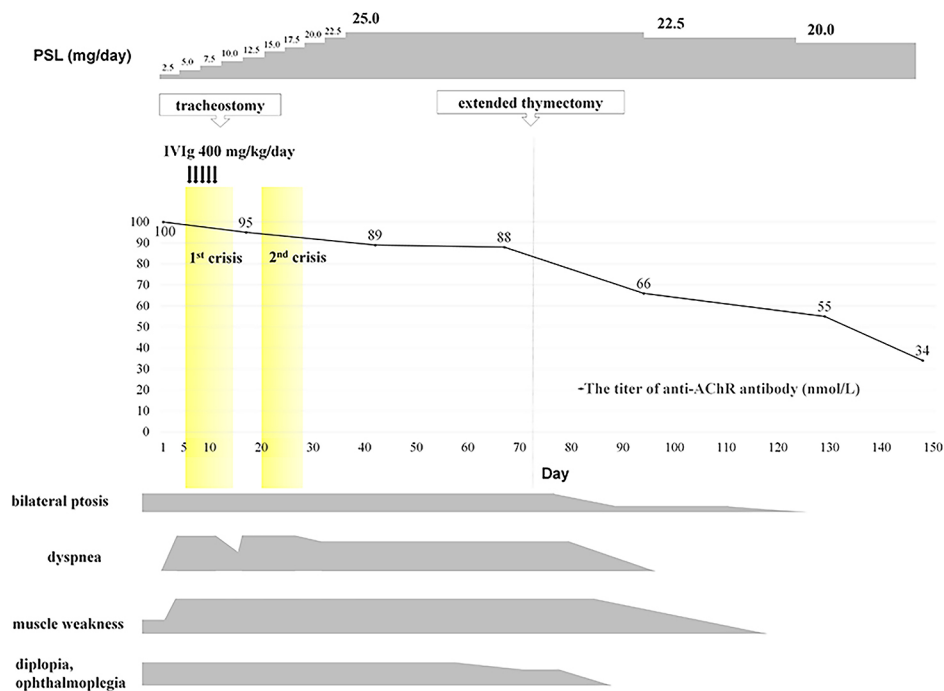


Fig. 3 Clinical course.

One day after the treatment initiation with prednisolone (PSL) 2.5 mg/day, she suddenly developed respiratory failure followed by cardiopulmonary arrest on Day 6. She was intubated instantly and was performed tracheostomy on Day 10. The gradual increase to PSL 25 mg/day as well as intravenous immune globulin (IVIg) was still not effective enough to control the furious surge of crisis, and extended thymectomy was eventually performed on Day 73. Soon after the operation her symptoms abated, and she was weaned off the ventilator.

の忍容性は不良であった。ICU 入室後第 5 病日から経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immune globulin, 以下 IVIg と略記) を開始したが嚥下・構音障害が次第に悪化し、第 6 病日夕方に努責を契機に自発呼吸が停止しその後十数秒で心停止となった。直ちに心肺蘇生を開始し 1 回のリズムチェックで心拍が再開したが各種検査で気道閉塞を含め心停止の原因になりうる所見はなく、呼吸筋疲労による低酸素血症が最大の原因と考えられた。モニター上心停止直前にみられた心室頻拍以外に明らかな不整脈はなく、超音波検査上も新規の心筋虚血や心筋炎は否定的であった。入院時からみられていた新規の左脚ブロックに対して後日施行した冠動脈造影検査でも有意狭窄は認められなかった。

その後第 10 病日に気管切開を行い、PSL を漸増しながら呼吸器離脱を図っていたが、第 19 病日夕方に嘔声と呼吸困難を訴えたのち間もなく意識消失・自発呼吸停止となり再び集中治療管理を要した。第 39 病日までに PSL 25 mg/日まで増量したが血糖コントロールが悪化し、また抗体価の低下は非常に遅く呼吸器離脱が困難であった。他の治療についても著明な高血糖やその他の基礎疾患のため難しく、非胸腺腫合併例ではあるが第 73 病日に両側胸腔アプローチによるロボット支援胸腔鏡下拡大胸腺摘除術を施行した。

術後はクリーゼの再発なく経過し、術後数日を経て急速に眼瞼下垂や頸部筋力低下が改善した。複視と眼球運動障害も間もなく消失し、術後 2~3 週間で呼吸器をはほぼ完全に離脱

し PSL 20 mg/日に減量のうえ退院となった。抗 AChR 抗体価は術後から低下に向かい、術後 75 日目には 34 nmol/l となった。抗横紋筋抗体についても術後約 2 か月で抗 Kv1.4 抗体 2.98, 抗 titin 抗体 3.16 と著明に低下した。摘出組織はほとんどが脂肪組織に置換され、小範囲に 2 箇所わずかな胸腺組織の散在を認めるのみの退縮胸腺像であり、悪性所見はみられなかった (Fig. 4)。その後 minimal manifestation までは到達できていないものの、外来で PSL 8 mg/日内服下で病勢をコントロールできている。

考 察

MG は骨格筋の易疲労性を特徴とする自己免疫疾患であり、抗 AChR 抗体以外にも多くの抗体の関与が示唆されている。本例では抗 AChR 抗体に加え 2 種類の抗横紋筋抗体が陽性となった。抗 Kv1.4 抗体は電位依存性カリウムチャネルの α サブユニットの一つであり、特に球症状やクリーゼを伴う重症例に多く、11~27% で心筋炎を、36~60% で心電図異常を合併するとされている¹⁾。一方白人 MG 例では抗 Kv1.4 抗体陽性例のほとんどは軽症であり、ヒト白血球型抗原をはじめとする遺伝学的差異を想定する向きもあるが人種差の原因についてははっきり分かっていない²⁾。また抗 titin 抗体は横紋筋に特異的に発現する細胞内蛋白である titin に対する抗体であり、主に抗 AChR 抗体陽性例で時に陽性となり筋炎や心筋炎

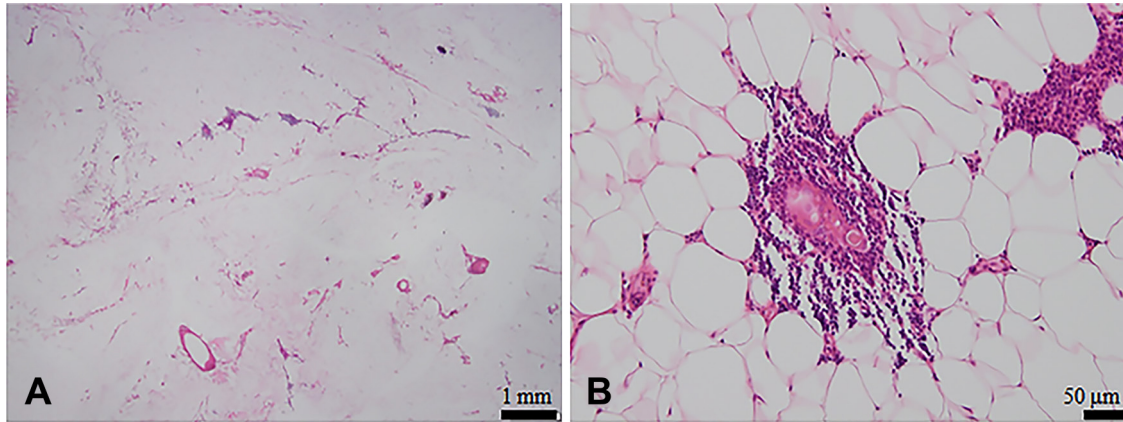


Fig. 4 Thymic histopathology.

The specimen is almost all replaced by fat with barely recognized thymic tissue. No neoplastic change is seen (hematoxylin and eosin staining, bar = 1 mm (A), 50 μ m (B), respectively).

を合併することがあり、総じて重症例に多い³⁾。本例は明確な筋炎・心筋炎を示唆する所見はなかったものの強い球症状や複数回のクリーゼを伴い、これまで報告された日本人での抗 Kv1.4 抗体陽性例に類似した重症 MG の像を呈していた。

2 回のクリーゼはいずれも呼吸様式が比較的安定していた状態からの急変であった。1 回目のクリーゼについては PSL 導入の約 36 時間後に発生しており、時期的にも経口ステロイド開始後の初期増悪として矛盾しないと考えた。Grune らは Kv1.4 抗体が自己免疫機序で QT 延長を起こしうることを述べている⁴⁾。本例の経過中のモニター心電図と心電図検査では QT 延長の所見はなく、心筋傷害の直接的な関与を疑わせる新規の致死性不整脈については心停止直前の心室頻拍を除いて確認されておらず、蘇生後の心臓超音波所見からも抗横紋筋抗体による心筋傷害の直接的関与は限定的と考えた。

非胸腺腫合併・抗 AChR 抗体陽性・後期発症の本症例は g-LOMG に該当し、胸腺摘除は基本的に first line の治療としては勧められていない⁵⁾。しかしながら 50 歳以上の非胸腺腫合併 MG においても胸腺腫合併例と同等もしくはそれ以上の症状改善効果が期待できるとする本邦からの報告もある⁶⁾。これに加え本症例では病勢が非常に強かったこと、IVIg を含む免疫治療に抵抗性である一方で糖尿病悪化や非可逆的腎機能障害への懸念から経口ステロイドの増量や免疫抑制薬の併用を行いにくい状況であったこと、冠動脈疾患のある比較的高齢の患者であり血液浄化療法にも積極的に踏み切れなかったことなどがあり、病勢コントロールのため胸腺摘除を選択することとなった。

本例で検出された抗横紋筋抗体について、抗 Kv1.4 抗体は特に胸腺腫合併例で陽性率が高いとされている⁷⁾。また抗 titin 抗体や抗リノジン受容体抗体の陽性化は胸腺腫の合併を強く示唆するとされ、特に 60 歳以下の場合抗 titin 抗体陽性を根拠に胸腺腫を粘り強く検索することは十分正当化されると訴えるものもある⁸⁾。また抗 titin 抗体は胸腺髄質の筋様細胞に反応して産生されていることが以前から指摘されているほ

か、抗 Kv1.4 抗体陽性に関しても胸腺腫合併例がほとんどである。胸腺腫検出において抗 titin 抗体は胸部 CT よりも高い感度を有すると報告している文献⁹⁾ もあり、また Fukuhara らによれば 2007 年から 2016 年の 10 年間に拡大胸腺摘除術を施行された MG 症例のうち 15% で術前に画像的異常を指摘できなかった径 1 mm 未満の microscopic thymoma が判明し、その全例で手術前後での抗 AChR 抗体価の有意な低下が得られていた¹⁰⁾。これらの文献報告もまた本症例で胸腺摘除に踏み切る根拠となった。

ところが摘出した組織には胸腺組織自体がほとんど確認できなかった。2 種類の抗横紋筋抗体が強陽性であるにも関わらず組織学的にも胸腺腫を全く確認できない本症例は非常に特異であり、特に退縮胸腺例で抗横紋筋抗体が陽性であり胸腺摘除が奏功した g-LOMG 相当症例は筆者の渉猟した範囲では見当たらなかった。本症例における抗横紋筋抗体の免疫学的由来は明らかでなく、病源性自己抗体としての関与の程度や、ほぼ全て脂肪組織に置換された胸腺の摘除がもたらした効果の機序は不明である。今後類似症例の蓄積を踏まえ、胸腺摘除の適応をさらに詳細に検討する意義は大きいと思われる。

結 語

抗 AChR 抗体および抗横紋筋抗体陽性の後期発症全身型 MG に対し、拡大胸腺摘除術が奏功した可能性を示した 1 例を経験した。各種薬物治療に抵抗性の MG において、退縮胸腺であるにも関わらず外科的治療に速やかに反応する例は稀であり、正確な免疫学的病態は不明である。

本報告の要旨は、第 111 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol* 2020;11:212.
- 2) Romi F, Suzuki S, Suzuki N, et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:1312-1316.
- 3) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshioka H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- 4) Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:547-564.
- 5) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 東京: 南江堂; 2022. p. 57-58.
- 6) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, et al. Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: a retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 2017;305:182-185.
- 7) Kufukihara K, Watanabe Y, Inagaki T, et al. Cytometric cell-based assays for anti-striational antibodies in myasthenia gravis with myositis and/or myocarditis. *Sci Rep* 2019;9:5284.
- 8) Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001;58:885-890.
- 9) Chen XJ, Qiao J, Xiao B, et al. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis: correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J Neurol* 2004;251:1006-1011.
- 10) Fukuhara M, Higuchi M, Owada Y, et al. Clinical and pathological aspects of microscopic thymoma with myasthenia gravis and review of published reports. *J Thorac Dis* 2017;9:1592-1597.

Abstract

A case of non-thymomatous refractory anti-AChR, Kv1.4 and titin antibodies positive generalized myasthenia gravis successfully treated by extended thymectomy

Tomohiro Shogase, M.D.¹⁾, Sho Ohtsuru, M.D.¹⁾, Yukari Morita, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasushi Osaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Hirokazu Furuya, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Anayama, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kochi Medical School Hospital

²⁾ Department of Respiratory surgery, Kochi Medical School Hospital

A 74-year-old Japanese woman, who had been previously diagnosed as ocular myasthenia gravis (MG), presented to our hospital complaining of dropped head and increased fatiguability while eating. The edrophonium test was positive and decremental response was recorded on repetitive nerve stimulation. Her clinical presentation was compatible with generalized MG, and anti-AChR, Kv1.4 and titin antibodies turned out positive. Contrast enhanced CT scan showed no tumorous lesion such as thymoma. We initiated her treatment with a minimum dose of oral prednisolone. However, her condition got worse even after intravenous immune globulin and experienced myasthenic crisis twice, the former of which led to cardiopulmonary arrest. As she did not respond to traditional treatments, we determined to perform extended thymectomy. The histopathology showed atrophic change but her condition rapidly improved in several days after the operation, and soon she was weaned off the ventilator. Shortly thereafter her symptoms disappeared, followed by the titers of the antibodies above found all markedly decreased. It remains unclear how the atrophic thymus acted on the pathogenesis of refractory generalized MG.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:92-96)

Key words: myasthenia gravis, anti-striational antibodies, thymoma