

## 抗 MuSK 抗体陽性全身型重症筋無力症の 抗コリンエステラーゼ薬の効果

小西 哲郎<sup>1)\*</sup> 高坂 雅之<sup>1)</sup> 山川健太郎<sup>1)</sup> 松井 大<sup>1)</sup> 太田 潔江<sup>2)</sup>

**要旨**：近年，muscle specific kinase (MuSK) に対する抗体をもつ全身型重症筋無力症 (MG) の存在が確立され，抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 MG や両抗体陰性 MG との治療法の相違が問題となっている．今回，抗 AChR 抗体陰性全身型 MG のうち，抗 MuSK 抗体陽性と両抗体陰性の 2 群の MG 患者の臨床症状と抗コリンエステラーゼ薬 (抗コ薬) に対する反応の違いを検討した．その結果，抗 AChR 抗体陰性 MG 患者において，少量の塩化エドロフonium に対して過敏な反応を示すばあいには，抗 MuSK 抗体陽性 MG をうたがひ，また抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者に抗コ薬を使用するばあいには，過敏反応や cholinergic crisis に注意して，少量を慎重に使うべきである．

(臨床神経, 49 : 660—663, 2009)

**Key words** : 全身型重症筋無力症, 抗MuSK抗体, 抗体陰性MG, 抗コリンエステラーゼ薬, テンシロン試験, 過敏反応

### はじめに

全身型重症筋無力症 (MG) は，血清中に存在する特異抗体から抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 MG (seropositive myasthenia gravis ; SPMG) と AChR 抗体陰性 MG (seronegative myasthenia gravis ; SNMG) に区別され，SNMG のうち欧米では 40~50% が，国内では約 30% が<sup>1)</sup>，抗 muscle specific kinase (MuSK) 抗体陽性 MG であり，残りが両抗体陰性 MG である．抗 MuSK 抗体陽性 MG は，抗コリンエステラーゼ薬 (抗コ薬) に対し，無効例が多いのみならず過敏反応を示す症例が多く報告されている<sup>2)3)</sup>．今回われわれは，抗 MuSK 抗体陽性 MG の臨床上的特徴を明らかにすることを目的として，抗 MuSK 抗体陽性と陰性の SNMG 患者を対象として，抗コ薬の効果を検討した．

### 対象と方法

対象は全身型 SNMG 患者 18 例で，うち抗 MuSK 抗体陽性 MG 7 例 (女 7 例，平均発症年齢 : 49.0 歳，31~70 歳) と両抗体陰性 MG 11 例 (男 5 例，女 6 例，平均発症年齢 : 43.7 歳，17~64 歳) の臨床症状と抗コ薬に対する反応を比較検討した．これらの症例のテンシロン試験の判定は，治療開始前において実施された結果をカルテ記載からえた．抗コ薬の効果は，服用による他覚的所見と自覚症状から有効あるいは無効の判

定をおこなった．

テンシロン試験による効果と副作用を見る目的で，18 例中の 9 例の SNMG (抗 MuSK 抗体陽性 MG 5 例，陰性 MG 4 例) において，抗コ薬を服用しているばあいは 24 時間以上の服薬中止期間において，テンシロン試験の目的とおこりうる副作用を説明し，同意をえたうえで実施した．方法は，生理食塩水 20ml に塩化エドロフonium 10mg を溶解し，30 秒くらいの時間をかけてゆっくりと 2mg を静注し副作用を見た上で，追加するばあいは数分かけて静注した．5 例の抗 MuSK 抗体陽性 MG のうち 2 例 (Table 2, before) は治療開始前に施行し，治療中の他の 3 例は一時期抗コ薬が使用された例があったが，効果がないあるいは fasciculation のために使用してはいなかった (Table 2, none)．陰性 MG 4 例は 1 例を除き抗コ薬が使用されていた．

### 結 果

全例，程度の差はあるが眼瞼下垂や複視の眼症状がみられた．抗 MuSK 抗体陽性群と両抗体陰性群と比較して，平均発症年齢には有意差はなく，抗 MuSK 抗体陽性群に有意に頻度が高かったのは，球症状を示しやすい (7/7 と 4/11) ことと，テンシロン試験での有効頻度 (3/7 と 10/11) の少なさであった (Table 1)．抗 MuSK 抗体陽性群は全例女性であったが，性差に有意差はなかった ( $p=0.10$ )．抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者は，球症状が強い割には四肢の筋脱力症状が軽度であっ

\*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構宇多野病院 [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8]

<sup>1)</sup> 国立病院機構宇多野病院神経内科

<sup>2)</sup> 同 臨床研究部

(受付日 : 2009 年 6 月 5 日)

Table 1

MuSK ab (cases)	range of onset of age	male/female	thymus hyperplasia	bulbar symptom	neck weakness	artificial respirator	positive Tensilon test	effective oral anti-cholinesterases	positive response to steroids
positive (7)	31-70	0/7	1/3	7/7 ★	5/7	1/7	3/7 ★	2/7	7/7
negative (11)	17-64	5/6	6/10	4/11	5/11	1/11	10/11	7/11	1/11

MuSK ab: anti-MuSK antibodies ★:  $p < 0.05$

Clinical characteristics and effects of anti-cholinesterases of seven patients with anti-MuSK antibodies (upper column) and eleven patients without anti-MuSK antibodies (lower column) in eighteen seronegative generalized myasthenia gravis. Asterisks show a presence of significant difference of frequency of each parameter among two groups estimated by 2-tailed Fisher's exact test ( $p < 0.05$ ).

Table 2

MuSK ab	gender	age at examination	anti-cholinesterase medication	dose of edrophonium (mg)	response to edrophonium	side effects
+	F	43	before	2	worsening	fasciculation of facial muscles, dysarthria, dyspnea, stuffy sensation of throat
+	F	48	none	4	worsening	lacrimation, worsening of ptosis
+	F	61	none	5	negative	fasciculation of facial muscles, stuffy sensation of throat
+	F	69	none	5	positive	fasciculation of facial muscles, improvement of ptosis
+	F	71	before	10	negative	fasciculation of facial muscles
-	M	26	none	5	positive	none
-	F	59	pyridostigmine 180 mg/day	10	positive	none
-	F	63	ambenonium 10 mg/day	10	positive	none
-	F	70	pyridostigmine 120 mg/day	8	positive	fasciculation of facial muscles

MuSK ab: anti-MuSK antibodies

F: female

before: before treatment

M: male

Response of intravenous injection of edrophonium chloride on five patients with anti-MuSK antibodies (upper five columns) and four patients without anti-MuSK antibodies (lower four columns).

た。抗 MuSK 抗体陽性例で呼吸器装着を必要としたクリーゼに陥った症例は 1 例 (14%) のみで、両群ともに全例がステロイド薬やその他の免疫抑制薬に反応して臨床症状が改善した。

抗 MuSK 抗体陽性 MG (5 例) と両抗体陰性 MG (4 例) に施行したテンシロン試験結果では、抗 MuSK 抗体陽性 4 例は 5mg 以下の少量の塩化エドロフoniumの静注で顔面 (眼輪・口輪筋) に fasciculation が出現、3 例では咽頭の詰まる感を訴え、1 例では眼瞼下垂の悪化がみられた。1 例の抗 MuSK 抗体陽性例では 2mg の少量で、顔面・舌の fasciculation と発語・開口困難と呼吸苦を訴えたため、それ以上の投薬を中止した。副作用なく 10mg 投与ができた抗 MuSK 抗体陽性例は 1 例のみで、眼瞼下垂の改善を示し、テンシロン試験は陽性結果を示した。両抗体陰性 4 例では 1 例をのぞき 5mg 以下の静注では fasciculation は誘発されず、全例が 5mg を超えて投与可能で、眼瞼下垂や筋力の改善を示し、テンシロン試

験は陽性結果であった (Table 2)。

## 考 察

MG 治療ガイドライン<sup>4)</sup>に示されているように、臨床の現場では MuSK 抗体の有無にかかわらず MG の治療薬として抗コ薬が使用されている。今回自験 7 例の抗 MuSK 抗体陽性 MG において、テンシロン試験の陽性率 (43%, 3/7) および臨床での抗コ薬の有効率 (29%, 2/7) は海外の報告<sup>2)</sup>でのそれぞれ 50% (5/10) と 22% (3/14) と近似した低い頻度であった。海外の他の多数例 (57 例) の検討でも、抗コ薬に対する効果は、同様に 21% (12 例) しか有効でなく、全症例の 79% (45 例) においてコリン作動性の副作用がみられ、9% (5 例) は悪化した<sup>3)</sup>。抗コ薬でみられる過敏反応の内容は、ニコチン性として臨床症状の悪化、fasciculation や muscle cramp、ムスカリン性として胃腸障害、過量の唾液分泌であり<sup>2)3)5)</sup>、注意

すべきは通常量の抗コ薬の使用で、臨床症状が悪化するばかりでなく cholinergic crisis を誘発した抗 MuSK 抗体陽性症例が報告されていることである<sup>2)3)</sup>。

今回の抗 MuSK 抗体陽性 MG のテンシロン試験に対する過敏反応に注目した検討では、5 例中 3 例が 5mg 以下の塩化エドロフォニウムで顔面の fasciculation が誘発され、これまでの国内での報告<sup>6)</sup>と類似する所見と考えられた。とくに治療開始前にテンシロン試験を施行した 1 例において、2mg の少量で顔面・舌の fasciculation をともなって咽頭の閉塞感、構音障害、呼吸苦が出現し、塩化エドロフォニウムの投与を中止せざるをえなかった。海外の既報告の 2mg の投与で intolerance のためにテンシロン試験を中止した症例<sup>2)</sup>と類似していると考えられた。他方、両抗体陰性 MG4 例では、5mg 以下の少量で症状の悪化や fasciculation をきたすことはなく全例症状の改善を見た。これらの結果は、SNMG において 5mg 以下の塩化エドロフォニウム投与で、症状の悪化や顔面筋中心に fasciculation が誘発されたり、咽頭の閉塞感を訴えるばあいには、抗 MuSK 抗体陽性 MG を強くうたがいが、cholinergic crisis の誘発を危惧し、テンシロン試験を中断すべきである。

抗 MuSK 抗体陽性 MG における神経筋接合部においては、AChR の clustering の役割を担う MuSK の機能障害によって AChR の数の減少が想定される<sup>7)8)</sup>。一方、MuSK は acetylcholinesterase (AChE) を神経筋接合部につなぎとめる役割を担っていること<sup>9)</sup>から、抗 MuSK 抗体陽性 MG の神経筋接合部での AChE の数の減少が想定される。すなわち、抗 MuSK 抗体陽性 MG では、SPMG において主に AChR の数が減少する病態とはことなり、AChE も減少しているために、抗コ薬に対して過敏反応が出やすいと考えれば理解しやすい。現時点で、MuSK 抗体陽性 MG の神経筋接合部で AChE が減少しているとの証拠はないが、抗 MuSK 抗体陽性 MG において、通常量の抗コ薬やテンシロン試験で、過量の抗コ薬使用時にみられる repetitive discharge が観察されること<sup>10)</sup>からも AChE の減少ないし機能不全が示唆されている。抗 MuSK 抗体陽性 MG での治療としての抗コ薬は、過敏反応や cholinergic crisis を誘発しやすいため、使用するばあいには副作用

に注意して少量を慎重に使用すべきであると思われる。

## 文 献

- 1) 太田潔江, 阪上芳男, 小西哲郎: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の疫学と症状. 神経内科 2006; 65: 333—339
- 2) Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al: Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. Neurology 2005; 65: 1508—1509
- 3) 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
- 4) 日本神経治療学会, 日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会: 神経免疫疾患治療ガイドライン, 協和企画, 東京, 2004, pp 3—78
- 5) Lavrnica D, Losen M, Vujic A, et al: The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1099—1102
- 6) 近藤啓太, 神崎昭浩, 上利 大ら: 少量のテンシロンテストで著名な筋繊維束攣縮が誘発された抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症(MG)の 2 例(会). 臨床神経 2006; 46: 173
- 7) Hoch W, McConville J, Helms S, et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7: 365—368
- 8) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. J Clin Invest 2006; 116: 1016—1024
- 9) Cartaud A, Strohlic L, Guerra M, et al: MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. J Cell Biol 2004; 165: 505—515
- 10) Punga AR, Flink R, Askmark H, et al: Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. Muscle Nerve 2006; 34: 111—115

**Abstract****Effects of acetylcholinesterase inhibitors on patients with MuSK antibody positive myasthenia gravis**

Tetsuro Konishi, M.D.<sup>1)</sup>, Masayuki Kousaka, M.D.<sup>1)</sup>, Kentarou Yamakawa, M.D.<sup>1)</sup>,

Masaru Matsui, M.D.<sup>1)</sup> and Kiyoe Ohta, Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Utano National Hospital

<sup>2)</sup>Clinical Research Center, Utano National Hospital

In order to clarify the clinical characteristics and effects of acetylcholinesterase inhibitors of patients with generalized myasthenia gravis with antibodies to muscle specific kinase (MuSK), we investigated seven patients with MuSK antibodies and eleven patients without both antibodies of acetylcholine receptor and MuSK. All patients with MuSK antibodies showed bulbar symptoms, which frequency was significantly higher compared to those in patients without double antibodies. The frequency of positive result of Tensilon test was significantly lower in patients with MuSK antibodies than in those without double antibodies. In response to intravenous edrophonium chloride, MuSK positive patients showed adverse reactions in a small dosage of edrophonium chloride, less than 5 mg, such as fasciculation on facial muscles and stuffy sensation of throat.

The adverse responses to a small dosage of intravenous edrophonium chloride injection is useful information to distinguish patients with seronegative generalized MG, whether they have MuSK antibodies or not. When acetylcholinesterase inhibitors medication is tried to patients with MuSK antibodies, if necessary, a small dosage of inhibitors should be used to avoid cholinergic hypersensitivity.

(Clin Neurol, 49: 660—663, 2009)

**Key words:** generalized myasthenia gravis, anti-muscle specific kinase antibody, seronegative myasthenia gravis, acetylcholinesterase inhibitors, Tensilon test, hypersensitivity reaction

---