

重症筋無力症への胸腺摘除術後に発症した抗アクアポリン 4 抗体陽性亜急性性脊髄炎の 1 例

高坂 雅之¹⁾ 田中 正美^{1)*} 田原 将行¹⁾
荒木 保清¹⁾ 森 敏²⁾ 小西 哲郎¹⁾

要旨：重症筋無力症への胸腺摘除術後に抗アクアポリン 4 抗体陽性亜急性性脊髄炎を呈した 60 歳女性例を報告した。本例は視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) と同じ病態を有すると考えられている, limited form of NMO と考えられた。文献例では, 胸腺摘除術後に発症する多発性硬化症の病型は NMO がほとんどで, 古典型とは病態がいちじるしくことなる証左と考えられた。

(臨床神経 2010;50:111-113)

Key words：重症筋無力症, 胸腺摘除術, 抗アクアポリン4抗体, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎

はじめに

抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の発見や 3 椎体以上の長い脊髄中央部の病変 (Long spinal cord lesion : LCL) などにより, 視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) の疾患概念が確立されつつあり, 病態の違いから, 古典型多発性硬化症 (MS) と区別しつつある¹⁾. 抗 AQP4 抗体が陽性となる一群を NMO と同じ病態として, NMO spectrum (NMO sp) と呼ぶ²⁾. MS と重症筋無力症 (MG) との合併は古くから知られており, MG の本邦での全国調査では MG の 0.2% に NMO をふくむ MS の合併が知られているし, 177 例の NMO 中 11% で抗ニコチン性アセチルコリン受容体抗体が陽性で, 2% で臨床的にも重症筋無力症であったという報告³⁾もある。筆者らは MG 患者への胸腺摘除術後に limited form of NMO を発症した一例を経験し, NMO の病態を考える上で重要と思われるので報告する。

症 例

患者：60 歳, 女性

主訴：四肢の脱力感, 両手指から前腕にかけてのしびれ感

既往歴：1999 年 11 月両側眼瞼下垂, 複視, 四肢筋力低下が出現し, 誘発筋電図で waning 現象があり, 血清抗 AChR 抗体は陽性で, 重症筋無力症と診断された。2000 年にバセドウ病と診断された。2001 年 5 月, 拡大胸腺摘除術を施行され, 病理学組織像は胸腺過形成であった。胸腺摘出術前から副腎皮

質ホルモン剤 (ス剤) が漸減投与され, 術直後には 100mg 隔日まで増量された。しかし, 効果がなかったため, 2002 年 2 月からシクロスポリン剤 150mg を併用して症状は軽減し, 2005 年 3 月には中止された。2006 年 3 月にはス剤は 15 mg 隔日にまで減量されていた。

現病歴：2008 年 9 月, 排尿困難, 両手指から前腕にびりびりとしたしびれ感が出現し, 10 月右半身の臍の高さから右下肢にかけての温度覚の低下を自覚し, 12 月より四肢の脱力感が出現した。その後歩行困難となり, 前医の頸髄 MRI で C2~C4 レベルの造影効果をとともう T₂ 高信号病変がみとめられ, 当院へ転院した。

神経学的所見：意識は清明。脳神経領域に異常はなかった。上肢に 3~3+, 下肢に 3 程度の筋力低下があった。深部腱反射は両側上下肢で亢進し, 両側 Babinski 徴候は陽性であった。両側 C3~C6 領域と右側の Th10 レベル以下の温痛覚の低下, 右側 C6 レベル以下の振動覚の低下をみとめた。

検査所見：血算, 生化学検査に異常はなく, 抗 AQP4 抗体は陽性, 抗 AChR 抗体 4.1nmol/l, 抗 TSH 受容体抗体 11.8%, マイクロゾームテスト 6,400 倍, サイロイドテスト 1,600 倍と高値であり, 抗核抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体などの自己抗体は陰性であった。HTLV-1 抗体も陰性であった。HLA は DRB1*0405, DRB1*090102, DQB1*030302, DQB1*0401, DPB1*020102, DPB1*0501 がみとめられた。髄液検査は初圧 110mmH₂O, 細胞数 2.3/μl, 糖 66mg/dl と正常で, 蛋白は 67mg/dl, IgG index 0.63, オリゴクローナルバンドは陰性であった。脳 MRI では大脳に非特異的な T₂ 高信号病変があったが, 古典型 MS に特徴的な脳室周囲病変などはな

*Corresponding author: 宇多野病院 MS センター [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8]

¹⁾ 国立病院機構宇多野病院 MS センター

²⁾ 松下記念病院神経内科

(受付日：2009 年 7 月 13 日)



Fig. 1 Cervical cord MRI on admission. Gadolinium-enhanced lesion mainly at C3-5 on T1-weighted image (A) and long spinal cord lesion from C2 to C5 on T2-weighted image (B).

かった。頸髄 MRI では C2~C5 までの約 3 椎体分の長い脊髄病変があり、C3~C5 を中心に造影効果がみとめられた (Fig. 1)。視覚誘発電位での P100 潜時は両側とも異常なく、中心フリッカー値は正常であった。

入院後経過：入院時、ス剤 15mg 隔日投与されていたが、翌日から 5 日間のメチルプレドニゾロンパルス療法 (1g/日) 施行後、ス剤 15mg 連日内服を開始した。温痛覚障害の軽度改善をみとめ、パルス療法を再度おこなった。十分な効果がないのでトリプトファンカラムをもちいた免疫吸着療法を 5 回施行し、2 回目施行後より左上肢筋力の改善を徐々にみとめた。ス剤 10mg/日に減量し、タクロリムス 1.5mg/日を開始した。筋力低下と感覚障害は徐々に改善し、頸髄の造影病変は消失して T₂ 高信号病変はわずかに残存するまで改善した。タクロリムス 3mg 併用しつつ、ス剤を 7mg/日まで漸減しているが、6 カ月後の現在、再発していない。

考 察

本例は全身型の MG が先行し、胸腺摘出術後に抗 AQP4 抗体陽性の亜急性脊髄炎 (NMO sp) が発症した例である。

胸腺摘出術を記述した報告例としては、NMO をふくむ MS 合併 MG30 例中 27 例が胸腺摘出術後に MS が発症しており、抗 AQP4 抗体や脊髄 MRI 所見の記載のある、病型を類推できた患者 17 例中 16 例が NMO と考えられ、LCL は全例にあり、抗 AQP4 抗体は 10 例中 6 例にみとめられた^{4)~7)}。Kister らは 4 例の NMO を報告したが、MS と比較してはいない⁶⁾。17 例中 1 例は視神経と脊髄に症状は限局していたが、抗 AQP4 抗体は測定されておらず、LCL もなく、報告の時点では古典型と類推された。1 例を除いた全例が胸腺摘除術後に発症していた。

胸腺摘出術後に自己免疫疾患が合併することは知られているが、文献例では MS 以外では全身性エリテマトーデス (SLE) が 18 例、赤芽球癆 3 例、橋本病 1 例、抗リン脂質抗体症候群 1 例、慢性関節リウマチ 1 例、潰瘍性大腸炎 1 例で、

NMO をふくむ MS が抜きんでて多い。NMO は自己抗体や自己免疫疾患の合併頻度が高いことが特徴とされるが、SLE とともに多いことは NMO が膠原病的な性質を有しており、古典型とは病態が顕著にことなることを示唆している。

胸腺摘出術後に発症する NMO の時期は、胸腺摘出術から NMO 発症までの期間は 1 年以内から 30 年とばらつきが大きく、平均値は 8.2 年、中央値は 7.0 年であった。自己免疫疾患が発症するのは胸腺摘出術施行した MG 患者のごく一部であり、発症機序は単純ではないことが予想される。本例は再発しておらず、subclinical な視神経炎さえなく NMO とはいえないが、胸腺摘出術後の NMO の経過 (本例では NMO への進展) が通常の経過とことなるのか否か、注意深く経過観察する必要がある。

本論文の要旨は、第 90 回日本神経学会近畿地方会 (2009 年 6 月 20 日、大阪) にて発表した。また、本論文は厚生労働省の「厚生労働科学研究費補助金」からの補助による。抗アクアポリン 4 抗体を測定していただきました。東北大学医学部神経内科・高橋利幸先生、同多発性硬化症治療学・藤原一男教授に深謝致します。

文 献

- 1) 三須建郎, 藤原一男, 糸山泰人. 視神経脊髄炎 (NMO) とアクアポリン 4 抗体. 脳神経 2008;60:527-537.
- 2) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6: 805-815.
- 3) McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009;39:87-90.
- 4) Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, et al. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 2004;62:978-980.
- 5) Furukawa Y, Yoshikawa H, Yachie A, et al. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteris-

- tic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol* 2006; 13:655-658.
- 6) Kister I, Gulati S, Boz C, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851-856.
- 7) Nakamura M, Nakashima I, Sato S, et al. Clinical and laboratory features of neuromyelitis optica with oligoclonal IgG bands. *Mult Scler* 2007;13:332-335.

Abstract

A case of subacute myelitis with anti-aquaporin 4 antibody after thymectomy for myasthenia gravis: Review of autoimmune diseases after thymectomy

Masayuki Kohsaka, M.D.¹⁾, Masami Tanaka, M.D.¹⁾, Masayuki Tahara, M.D.¹⁾,

Yasukiyo Araki, M.D.¹⁾, Satoru Mori, M.D.²⁾ and Teturo Konishi, M.D.¹⁾

¹⁾MS Center, Utano National Hospital

²⁾Department of Neurology, Matsushita Memorial Hospital

We report the case of a 60-year-old woman with myasthenia gravis (MG) and Basedow's disease who seven years after thymectomy developed subacute myelitis, a limited form of neuromyelitis optica (NMO). The patient presented with a centrally located long spinal cord lesion (LCL) on cervical cord MRI, anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody in serum, and HLA DPB1*0501. Brain MRI showed no specific findings of classic multiple sclerosis (MS). CSF study showed elevated protein (67 mg/dl) but a normal IgG index (0.63) and no oligoclonal IgG bands. After repeated methylprednisolone pulse and immunoabsorption therapies, the T₂-high signal lesion shrunk and tetraparesis improved.

We reviewed the English and Japanese literature and found reports of 30 patients showing MS including NMO complicated with MG; 27 had been diagnosed as MS after thymectomy. Among these 27, 16 of 17 who were examined by spinal cord MRI and for anti-AQP4 antibodies were NMO. Only one patient with signs and symptoms localized to the optic nerves and spinal cord showed no LCL and was not examined for anti-AQP4 antibodies. In autoimmune disorders of the central nervous system after thymectomy in patients with MG, NMO is more predominant than classic MS.

(*Clin Neurol* 2010;50:111-113)

Key words: Myasthenia gravis, thymectomy, anti-aquaporin4 antibody, multiple sclerosis, neuromyelitis optica
