

重症筋無力症への胸腺摘除術 23 年後に発症した 抗 aquaporin 4 抗体陽性視神経炎の 1 例

辻井 智明 西川 典子* 田邊 奈千
岩城 寛尚 永井 将弘 野元 正弘

要旨：症例は 33 歳女性である。小児期に重症筋無力症 (myasthenia gravis ; MG) を発症し、ステロイド内服治療と胸腺摘除術を施行後、コリンエステラーゼ阻害薬のみで安定していたが、20 年以上を経て抗 aquaporin 4 抗体陽性視神経炎を発症した。視神経炎は難治性でステロイドパルス療法は奏功せず、単純血漿交換療法が軽度有効であった。本例では MG に視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) を発症する誘因は指摘できず、MG と NMO の合併例の病態を考える上で重要と思われる。

(臨床神経 2012;52:503-506)

Key words：重症筋無力症, 抗aquaporin 4抗体, 視神経炎, 単純血漿交換療法, 抗AChR抗体

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis ; MG) は、しばしばバセドウ病や橋本病などの自己免疫疾患を合併する¹⁾²⁾。一方、臨床的には頻度は高くないものの、MG に多発性硬化症を合併することは、古くから報告がある³⁾⁴⁾。

近年、MG と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) または抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性の NMO spectrum (NMOsp) と呼ばれる一群との合併例が散見される^{5)~8)}が、この二つの疾患に共通する病態の有無については明らかではない。今回われわれは小児期に全身型 MG に対して胸腺摘除術を施行され、20 年間以上 minimal manifestations (MM) にあったが、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：33 歳、女性

主訴：左視力低下

既往歴：1987 年、10 歳のときに MG を発症、全身型 (MGFA V) であったため prednisolone (PSL) 内服治療 (最大 PSL 60mg 隔日投与から漸減) と拡大胸腺摘除術を施行された。胸腺は過形成であった。左眼瞼下垂が時折みられる程度に改善、1990 年 (13 歳) より PSL は中止し pyridostigmine 180mg のみ内服していた。経過中、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 結合抗体価は 1,000~2,000nmol/L で推移した。

2 回の出産を経ても症状は増悪せず、MG は MGFA postintervention status で MM であった。

家族歴：妹が全身性エリテマトーデス、長男が高好酸球症候群。

現病歴：2010 年 2 月上旬、突然左視野に黒点が出現、翌日にはまったく見えなくなったため、同日入院となった。

神経学的所見：意識清明、右視力 1.2、左視力光覚はみとめなかった。眼底は左視神経乳頭部の発赤・腫脹をみとめた。対光反射は右眼正常、左眼消失していた。左の軽度眼瞼下垂がみられた。眼球運動は正常で、その他脳神経領域に異常はなかった。四肢の筋力正常、易疲労性はなく、腱反射は軽度亢進していたが病的反射は陰性であった。協調運動、起立歩行は正常で、感覚も正常で自律神経障害もみとめなかった。

検査所見：血算、生化学に異常はなかった。抗 AChR 抗体 1,150nmol/L、抗核抗体 640 倍、抗 ssDNA 抗体 258AU/mL、抗 dsDNA 抗体 60IU/mL、抗 SS-A 抗体 118 index、抗 SS-B 抗体 1.9 index、抗 TPO 抗体 1.3U/mL、抗 AQP4 抗体陽性。HLA では DRB1*080302、DQB1*060101、DPB1*0202、DPB1*0501 をみとめた。

脳脊髄液検査は細胞数 1/μL、蛋白 14mg/dl、糖 58mg/dl、IgG index 0.53 と正常で、オリゴクローナルバンドは陰性であった。脳 MRI 検査では脳内に異常信号域はみとめず、左視神経に造影効果を有する腫脹をみとめた (Fig. 1)。

入院後経過：左視力は光覚なく、視神経炎と診断し同日緊急入院しステロイドパルス療法 (mPSL 1g/day, 3days) を開始した。3クールおこなったが、視力は光覚弁に留まり効果がみられなかったため、単純血漿交換療法をおこなった。一日血

*Corresponding author: 愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科 [〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454]
愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科
(受付日：2011 年 9 月 7 日)

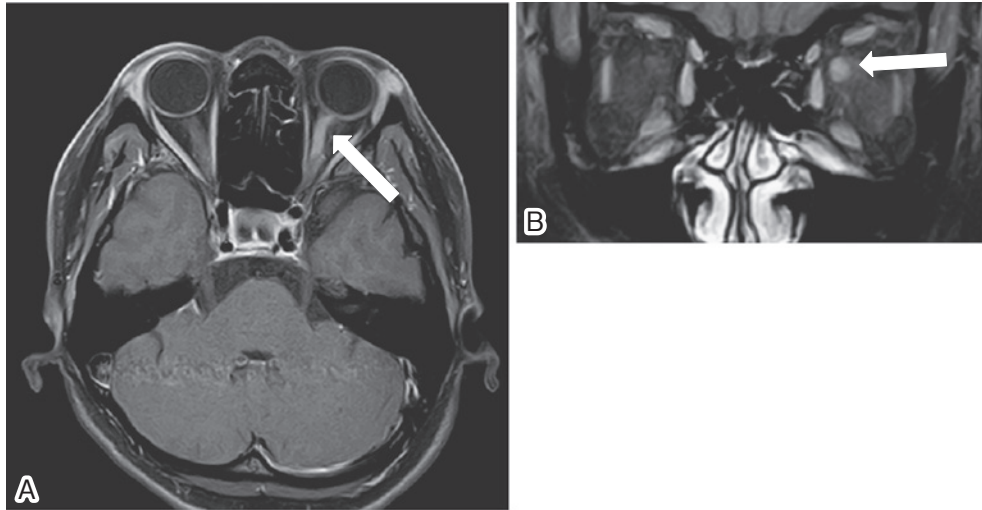


Fig. 1 Brain MRI with contrast medium on admission.

The gadolinium-enhanced T₁ weighted images show swelled and enhanced left optic nerve.
A: axial view B: coronal view.

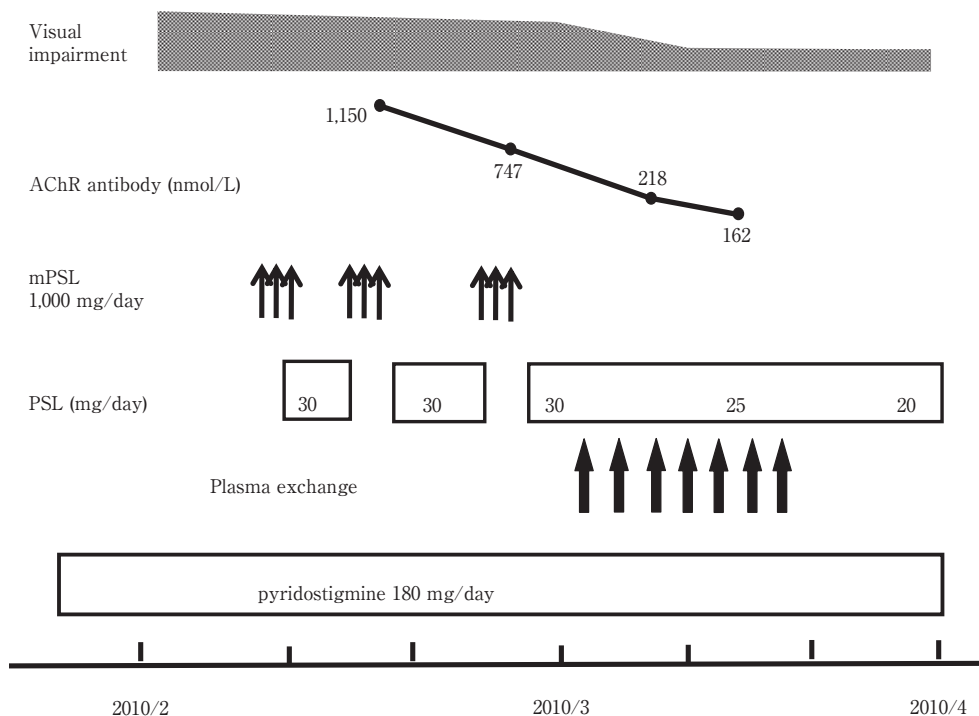


Fig. 2 Clinical course.

mPSL = methylprednisolone, PSL = prednisolone, AChR = acetylcholine receptor

漿処理量は2,800mLで、新鮮凍結血漿で置換し、週3回のペースで計7回施行した。視機能は視力0.15、中心フリッカー値は19Hz、中心暗転の縮小とわずかながら改善をみとめた(Fig. 2)。抗AQP4抗体陽性であったためAQP4抗体関連視神経炎と診断した。PSLは30mgから開始し20mgまで漸減し3月下旬に退院した。以後は外来にてPSL15mgを継続した。経過中、MGはステロイド治療による初期増悪はみとめ

ず、単純血漿交換療法後から眼瞼下垂は消失した。

考 察

本例は小児期に全身型MGを発症し、胸腺摘除術とステロイド治療を受けた後、20年以上免疫治療を必要とせず安定していたMGであったが、突然に抗AQP4抗体陽性視神経炎を

発症した。今回が初回の視神経炎であり脊髄炎もみられず、NMO の criteria を満たさないが、抗 AQP4 抗体が陽性であり NMOsp と診断した。視神経炎は難治性で、ステロイドパルス療法はまったく奏功せず単純血漿交換療法が軽度有効であった。

近年 MG と NMO/NMOsp の合併例の報告が散見される^{5)~8)}。これまでの報告例によると、抗 AChR 抗体陽性 MG が先行して発症し、胸腺摘除術後に NMO/NMOsp を発症する症例がほとんどである。これまでも胸腺摘除術後には全身性エリテマトーデスなどの膠原病を発症しやすくなること指摘されており、胸腺摘除による免疫機能変化が NMO 発症に関与すると推測されている。胸腺摘除術後に NMO を発症するまでの期間は、1 年以内のものが多いが平均 8.2 年で、中には 30 年も経過したものもみられた⁸⁾。しかし、胸腺摘除術を受けていない MG に NMO を発症した報告例もあり⁷⁾、必ずしも胸腺摘出がトリガーとなる訳ではないと考えられる。

本例の MG は胸腺摘除術後 23 年間も安定していたが、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎を発症した。本例がなぜ NMOsp を発症したのかは不明であるが、胸腺摘除術やステロイド後に NMO を発症するまでの期間が長期であり、MG の治療によって免疫機能が変化し NMO を発症することを支持する例とは考えにくい。一方、家族歴に自己免疫疾患が多く、本人も各種自己抗体が陽性であり、NMO など膠原病を発症しやすいリンパ球の免疫応答を有していたことが推測される。本例の HLA 解析では、日本人の NMO 患者に多いとされる HLA-DPB1*0501 をみとめた⁹⁾。

今後、MG と NMO の合併例について症例を蓄積し、その発症素因や予防法について検討していく必要がある。

本論文の要旨は、第 89 回日本神経学会中国・四国地方会（2010 年 12 月 4 日、鳥根）にて発表した。

謝辞：抗 aquaporin 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いたします。

※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) Mao ZF, Yang LX, Mo XA, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci* 2011;121:121-129.
- 2) Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, et al. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur J Neurol* 2007;14:1403-1404.
- 3) Somer H, Muller K, Kinnunen E. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis, epidemiological survey and immunological findings. *J Neurol Sci* 1989;89:37-48.
- 4) Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, et al. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler* 2003;9:550-553.
- 5) Uzawa A, Mori M, Iwai M, et al. Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neurolyelitis optica with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2009;287:105-107.
- 6) Furukawa Y, Yoshikawa H, Yachie A, et al. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol* 2006;13:655-658.
- 7) Kay CS, Scola RH, Lorenzoni PJ, et al. NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 2008;275:148-150.
- 8) 高坂雅之, 田中正美, 田原将行ら. 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 抗体陽性亜急性脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 2010;50:111-113.
- 9) Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, et al. Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* 2009;73:171-176.

Abstract**Myasthenia gravis complicated with optic neuritis showing anti-aquaporin 4 antibody: a case report**

Tomoaki Tsujii, M.D., Noriko Nishikawa, M.D., Nachi Tanabe, M.D.,
Hiroataka Iwaki, M.D., Masahiro Nagai, M.D. and Masahiro Nomoto, M.D.
Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Hospital

We report a 33-year-old woman with myasthenia gravis (MG) who developed optic neuritis after the treatment of MG for 22 years. At 10 years of age, she was diagnosed with generalized MG (MGFA V) and at 11 years, she underwent thymectomy. She had been treated successfully only with anti-cholinesterase inhibitors for 22 years despite lasting high titer of anti-acetylcholine receptor antibody. She could manage everything in her life and had two children. At 33 years of age, she experienced acute visual loss in her left eye. Laboratory examination showed positive anti-acetylcholine receptor, antinuclear, anti-ssDNA, anti-dsDNA, anti-SS-A, and anti-aquaporin 4 (AQP4) antibodies. Brain MRI showed an enlarged left optic nerve with enhancement by gadolinium. Three courses of steroid pulse therapy did not show any effect on her visual acuity.

However, plasma exchange therapy mildly ameliorated her visual acuity.

Her MG symptoms were not exacerbated during the course of the optic neuritis. Furthermore blepharoptosis caused by MG has disappeared completely after the treatment with steroid pulse and plasma exchange.

This case had 23 years of immunosuppressive treatment free durations with stable condition. The cause of development of optic neuritis would be her predisposed tendency other than thymectomy or treatment with immunosuppressive therapies.

(Clin Neurol 2012;52:503-506)

Key words: Myasthenia Gravis (MG), anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody, Optic neuritis, plasma exchange therapy, anti-acetylcholine receptor antibody
