

## 症例報告

# 関節リウマチとサルコイドーシスに重症筋無力症が合併した1例

澤田 潤<sup>1)2)\*</sup> 浅野目明日香<sup>1)</sup> 遠藤 寿子<sup>1)</sup>  
齋藤 司<sup>1)</sup> 片山 隆行<sup>1)</sup> 長谷部直幸<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は72歳女性である。65歳時に関節リウマチと診断された。67歳時に腹部や鼠径部のリンパ節腫大が出現し、リンパ節生検によりサルコイドーシスと診断された。69歳時より関節リウマチに対してエタネルセプトの投与が開始された。72歳時に両側眼瞼下垂が出現し受診。神経学的に左側優位に眼瞼下垂をみとめ、夕方に増強をみとめた。テンシロン試験は陽性で抗アセチルコリンレセプター抗体も陽性であったことから、重症筋無力症と診断した。関節リウマチとサルコイドーシスに重症筋無力症が合併した症例は検索した範囲でなく、貴重な症例と考えられた。重症筋無力症の発症にエタネルセプトが関与した可能性がある。

(臨床神經 2013;53:351-355)

**Key words :** 重症筋無力症、関節リウマチ、サルコイドーシス、エタネルセプト

## はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis; MG）は自己免疫性の神経・筋接合部疾患で、アセチルコリン受容体の障害に起因し、しばしば他の自己免疫疾患を合併する。しかし、サルコイドーシスとMG合併の報告はまれである。今回関節リウマチ（rheumatoid arthritis; RA）とサルコイドーシスが先行し、MGを合併した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：72歳、女性

主訴：眼瞼下垂

既往歴：62歳 一過性脳虚血発作。67歳 胃潰瘍、肛門膿瘍。71歳 肺炎。

家族歴：父 脳血管障害。母 上頸洞癌。兄 肝細胞癌。  
現病歴：65歳時に手指などに関節痛が出現し、他院でRAと診断され、非ステロイド性鎮痛薬などの投薬を受けていた。67歳時に胃潰瘍のために入院。その際に撮像されたCTで腹腔や骨盤内に多発性のリンパ節腫大がみとめられ、鼠径リンパ節生検を実施したところ、エオジンに好染し類上皮細胞や巨細胞が集簇する非乾酪性肉芽腫をみとめ、サルコイドーシスの診断となった（Fig. 1）。RAに対して、プレドニゾロンとメトレキサートの内服が開始された。プレドニゾロン投与後に腫大リンパ節の縮小をみとめた。68歳時にRAに対

してインフリキシマブを投与されたが、その後中止となり、69歳時にはミゾリビン投与後にエタネルセプトの投与が開始された。関節痛のために四肢の力の入りにくさを自覚することがあった。72歳時に両側眼瞼下垂が出現したため、受診した。

受診時現症：頭頸部および胸腹部に異常所見はなかった。手指や肩、膝、足関節にRAによる関節変形をみとめた。

神経学的所見：意識は清明。左側優位の眼瞼下垂をみとめ、疲労現象や夕方の増悪をみとめた。眼球運動障害や複視はみ

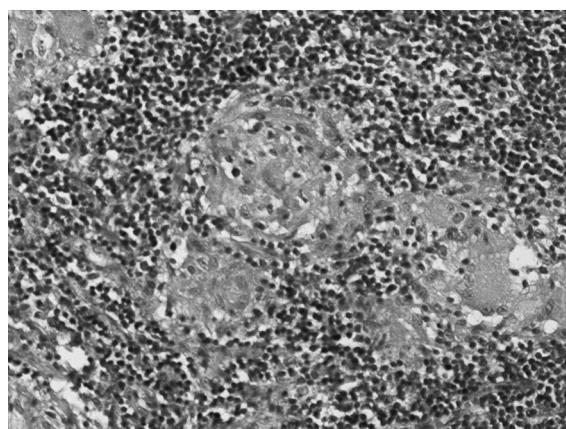


Fig. 1 Histopathological findings of inguinal lymph node. A inguinal lymph node contains multiple non-caseating granulomas with multinucleated giant cells. Hematoxylin-eosin stain. Magnification × 200.

\*Corresponding author: 旭川医科大学神経内科 [〒 078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号]

<sup>1)</sup> 旭川医科大学神経内科

<sup>2)</sup> 名寄市立総合病院神経内科

（受付日：2012年7月10日）

とめなかった。構音および嚥下障害はみとめず、舌の萎縮や線維束性収縮をみとめなかった。筋トーヌスに異常をみとめなかった。左側の上肢近位部や肩甲帯に、RAによる廃用性と考えられる筋萎縮や筋力低下をみとめた。徒手筋力試験で、左側三角筋は2程度、上腕二頭筋や上腕三頭筋では3から4程度の筋力低下であった。腱反射は正常で、病的反射はみとめなかった。感覺障害や運動失調、自律神経障害はみとめられなかった。起立や歩行はやや緩徐であるが、自力で可能であった。

入院時検査所見：血液検査では、血算は正常であった。生化学検査では、 $\gamma$ -GTP 59 IU/lと軽度の上昇をみとめ、尿素窒素も 29.2 mg/dl と上昇していた。総コレステロール 253 mg/dl、中性脂肪 178 mg/dl と脂質異常症をみとめ、HbA<sub>1c</sub> (JDS) は 6.1% と軽度上昇していた。甲状腺機能は正常で、免疫学的検査ではリウマチ因子 124 IU/ml、抗 CCP 抗体 300 U/ml と上昇しており、抗核抗体も 640 倍と上昇していた。その他の膠原病関連の自己抗体は陰性であった。アンギオテンシン変換酵素やリゾチームは基準範囲内であった。腫瘍壊死因子  $\alpha$  は 362.2 pg/ml (基準値 2.8 pg/ml 未満) と上昇していた。抗アセチルコリン受容体 (ACh-R) 抗体は 1,100 nmol/l (基準値 0~0.2 nmol/l) と上昇しており、テンシロン試験では、エドロホニウム 2 mg の投与後に眼瞼下垂の改善をみとめた。反復刺激試験では、小指外転筋の 3 Hz 刺激で waning をみとめた（最大漸減率 12%）。僧帽筋や眼輪筋では、明らかな waning や waxing はみとめなかった。胸部 CT で前縦隔脂肪組織内に小粒状構造をみとめ、胸腺過形成の可能性が考えられた (Fig. 2)。脳 MRI では両側大脳白質に不全軟化を示唆する所見をみとめたが、脳幹には明らかな病変をみとめなかった。

経過：臨床所見と、抗 ACh-R 抗体の上昇とテンシロン試験陽性をみとめたことから、MG と診断した。上肢の筋力低

下について、RAによる廃用性要素の関与を考えたが、小指外転筋で実施した低頻度刺激での反復刺激試験で waining をみとめたことから重症筋無力症の関与も否定できず、MG の病型が眼筋型か全身型であるかの判断が困難であった。ピリドスチグミンの内服を開始したが、下痢が出現したため、中止した。次にジスチグミンの内服を開始したが、めまいのために中止した。すでにプレドニゾロン 10 mg/日やメトトレキサート 4 mg/週を内服しており、高齢発症であることや耐糖能障害があったことから、ステロイドの增量や免疫抑制剤の追加投与、胸腺摘出術は施行しなかった。その後 RA の治療に関して、エタネルセプトからゴリムマブに変更し、約 5 カ月間投与したが、全身倦怠感が出現したためにふたたびエタネルセプトに変更した。その間眼瞼下垂に明らかな変化はみとめられなかった。

## 考 察

本症例は RA とサルコイドーシスの発症後に MG を合併した。MG とサルコイドーシスの合併症例の報告は、現在まで 20 例程度と比較的まれであり<sup>1)~20)</sup>、そのうち、詳細を知りえた報告例について Table 1 に示す。比較的若年の女性に多くみとめられるが、高齢者の症例も見受けられる。胸腺腫をともなう例が少なく、ほとんどの症例で抗コリンエステラーゼ阻害薬やステロイドなどの治療により症状の改善をみとめている。MG とサルコイドーシスの合併の発症機序に関して、Takanami らは胸腺の異常に活性化された T 細胞系が両病態の形成に関与しているのではないかと推測しており<sup>9)</sup>、西田らも両病態の共通病因として胸腺異常の可能性を指摘している<sup>13)</sup>。しかし一方で、De Bleeker らは両者の病態には必ずしも共通した病因はみとめられないとしており<sup>10)</sup>、両疾患の合併の機序は明らかにされていない。

重症筋無力症にはしばしば種々の自己免疫疾患が合併する。RA の合併は甲状腺疾患に次いで多いとされ、MG 症例中の RA 合併頻度は欧米で平均 2.8%、本邦で 2.2% とする報告がある<sup>21)</sup>。逆に RA 症例中の MG 合併頻度に関する報告は少ないが、藤森らはその合併頻度は約 0.4% と報告しており、MG 症例中の RA 発生頻度よりも低い<sup>22)</sup>。RA の治療に使用される D-ペニシラミンの投与により、MG を発症するばかりがあることが知られている<sup>23)</sup>。エタネルセプトについて、Fee らが RA に対して 6 年間使用した後に MG の発症をみとめ、同剤の投与を中止したところ、改善をみとめた症例を報告している<sup>24)</sup>。また、Rowin らが MG に対するエタネルセプトの効果をみるパイロット試験をおこなったところ、11 例中 6 例でエタネルセプトの投与後に筋力の改善や必要なステロイド投与量の減少をみとめたが、1 例ではエタネルセプトの投与後間もなく急激な症状の悪化をみとめたとしている<sup>25)</sup>。その詳細な機序は不明であるが、この症例では血中の腫瘍壊死因子  $\alpha$  が著明に増加していたことから、ある種の患者ではエタネルセプトが MG の病因に関与する炎症性サイトカイン反応を上方制御することにより、MG の



Fig. 2 Chest computed tomography findings.  
Chest computed tomography showing small granular structure in the anterior mediastinum, suggesting thymic hyperplasia (arrow).

Table 1 Reported cases of myasthenia gravis complicated by sarcoidosis.

Patients	symptoms	preceding disease	thymic abnormality	treatment	outcome	Author
40s F	diplopia, weakness, bulbar palsy	MG	no abnormality	steroid, ChE-I	improvement	Javitt, et al <sup>1)</sup>
30s M	diplopia, bulbar palsy, weakness	MG	no abnormality	steroid, ChE-I	improvement	Riehl, et al <sup>2)</sup>
30s F	ptosis	MG	ND	ChE-I	improvement	Wolf, et al <sup>3)</sup>
30s F	ptosis, bulbar palsy, weakness	MG	no abnormality	ChE-I	improvement	Saper, et al <sup>4)</sup>
30s F	ptosis, weakness	coincidence	retained thymus	thymectomy	ND	Tarota, et al <sup>5)</sup>
60s M	ptosis, diplopia, weakness	sarcoidosis	ND	thymectomy	improvement	Shimizu, et al <sup>6)</sup>
30s F	ptosis, bulbar palsy, respiratory failure	MG	no abnormality	steroid, ChE-I, thymectomy	improvement	Andonopoulos, et al <sup>7)</sup>
30s F	ptosis, weakness	MG	thymic hyperplasia	steroid, thymectomy	improvement	Miyasaka, et al <sup>8)</sup>
30s F	ptosis, diplopia, bulbar palsy	MG	ND	ChE-I, thymectomy	improvement	Takanami, et al <sup>9)</sup>
20s F	diplopia, weakness, respiratory failure	coincidence	thymic hyperplasia	ChE-I, thymectomy	improvement	De Bleecker, et al <sup>10)</sup>
40s F	diplopia, weakness, respiratory failure	sarcoidosis	thymic hyperplasia	steroid, ChE-I, thymectomy	improvement	De Bleecker, et al <sup>10)</sup>
60s F	ptosis, diplopia, respiratory failure	sarcoidosis	thymoma	steroid, thymectomy, immunoabsorption, ventilator	improvement	Iizuka, et al <sup>11)</sup>
30s F	diplopia, bulbar palsy, weakness	MG	thymic hyperplasia	steroid, ChE-I, thymectomy	improvement	Volpe, et al <sup>12)</sup>
60s F	ptosis, weakness	sarcoidosis	no abnormality	steroid, ChE-I	improvement	Nishida, et al <sup>13)</sup>
20s M	bulbar palsy, weakness	sarcoidosis	atrophic thymus	steroid, ChE-I, thymectomy, immunoabsorption, ventilator	improvement	Koge, et al <sup>14)</sup>
40s M	ptosis, diplopia, bulbar palsy, weakness, respiratory failure	coincidence	no abnormality	steroid, azathioprine, thymectomy, plasmapheresis, ventilator	improvement	Rozsa, et al <sup>16)</sup>
50s F	ptosis, diplopia, respiratory failure	sarcoidosis	thymoma	steroid, ChE-I, thymectomy, radiation	improvement	Kurukumbi, et al <sup>18)</sup>
70s M	ptosis, diplopia, bulbar palsy, weakness	coincidence	ND	steroid, ChE-I	improvement	Spengos, et al <sup>19)</sup>
70s M	ptosis, weakness, respiratory failure	coincidence	noncaseating granuloma	steroid, ChE-I, thymectomy	improvement	Handa, et al <sup>20)</sup>

MG: myasthenia gravis, ND: not documented, ChE-I: choline esterase inhibitor.

病態を悪化させるのではないかと推測している<sup>25)</sup>。本症例においてもエタネルセプトの投与中にMGの出現をみとめ、血中の腫瘍壞死因子αが増加していたことから、エタネルセプトがMGの発症に関与した可能性も否定できないと考えられた。本症例ではRAの活動度が高く、生物学的製剤の投与を中止することが困難であったため、その後エタネルセプトから同じ生物学的製剤であるゴリムマブに変更してみたが、眼瞼下垂に明らかな変化はみとめられず、今後の経過観察が必要と考えられた。

検索した範囲でRAとサルコイドーシス、MGの3疾患の合併例は報告されておらず、本症例は貴重な症例と考えられた。前述3疾患はともに詳細な病態は不明だが、背景に何らかの共通した自己免疫性の要素が関与している可能性も考えられる。治療には副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などが使用されるが、合併例においては重症度のより高い疾患の治療薬を優先して使用するのが妥当ではないかと考えられた。ただし、D-ペニシラミンやエタネルセプトのように、一つ

の疾患の治療薬が他疾患の発症に関与している可能性もあり、治療後の症状経過には注意を払い、症状が悪化したばいには原疾患の悪化以外に薬剤の影響の可能性についても検討する必要があると考えられる。MGの病態は未だに不明な点が多いが、MGと他の自己免疫疾患や薬剤との関係からMGの原因の解明につながる手がかりをえられる可能性もあり、今後他の自己免疫疾患との合併例や薬剤との関連がうたがわれるMG症例を蓄積し、検討していく必要があると考えられた。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただいた名寄市立総合病院眼科 伊藤はる奈先生、関節リウマチのご加療をいただいた同院整形外科 梅本貴央先生、サルコイドーシスのご加療をいただいた同院循環器内科齊藤江里香先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第90回日本神経学会北海道地方会（2012年3月3日、札幌）において発表した。

※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) Javitt NB, Daniels RA. Myasthenia gravis with sarcoidosis; a case report. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1959;26:177-187.
- 2) Riehl JL, Hanley J. Myasthenia gravis syndrome in sarcoidosis and hyperthyroidism: a case report. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1966;31:100-106.
- 3) Wolf SM, Rowland LP, Schotland DL, et al. Myasthenia as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135:517-535.
- 4) Saper JR, Fry MB. Sarcoidosis presenting as a mediastinal mass in a patient with myasthenia gravis. *Dis Nerv Syst* 1977;38: 57-59.
- 5) 太郎田浩美, 宮地裕文. 重症筋無力症にサルコイドーシスを合併した1例(会). *臨床神経* 1988;28:227.
- 6) 清水貴子, 坂本政信, 宮嶋裕明ら. 肺サルコイドーシスの経過中に重症筋無力症を合併した1例(会). *臨床神経* 1990;30:342.
- 7) Andonopoulos AP, Papathanasopoulos PG, Karatza C, et al. Sarcoidosis in a patient with myasthenia gravis. Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1991;10:323-325.
- 8) 宮坂 崇, 久保田滋, 中島幹夫ら. 重症筋無力症の経過中にサルコイドーシスの合併が見られた一例. 日サルコイドーシス会誌 1995;14:134-135.
- 9) Takanami I, Imamura T, Kodaira S. Myasthenia gravis complicated by sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:183-184.
- 10) De Bleecker J, van Aken L, van Landegem W, et al. Myasthenia gravis and sarcoidosis: report of 2 cases. *Eur Neurol* 1996;36: 326-327.
- 11) 飯塚高浩, 飯ヶ谷美峰, 塚原信也. 特集 内科疾患に伴う神経障害:診断と治療の進歩 II. 免疫疾患・感染症に伴う神経障害 3. サルコイドーシスに伴う神経障害 日内会誌 1999;88:808-817.
- 12) Volpe C, Gorji N, Melato M, et al. Myasthenia gravis relapse associated with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:87-88.
- 13) 西田 浩, 田中優司, 中尾直樹ら. 橋本病とサルコイドーシスが先行した重症筋無力症の1例. *臨床神経* 2000;40:797-800.
- 14) 高下規絵, 千葉 進, 静川裕彦ら. サルコイドーシス発症7年後に重症筋無力症を合併した1例. *神經内科* 2001;54:469-471.
- 15) Bonnet F, Dubuc J, Morlat P, et al. Sarcoidosis and comorbidity: retrospective study of 32 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:619-623.
- 16) Rozsa C, Kis G, Komoly S, et al. Myasthenia in a patient with sarcoidosis and schizophrenia. *Ideggyogy Sz* 2004;57:242-244.
- 17) Zamecnik J, Ambler Z, Ehler E, et al. Granulomatous myopathy in patients with sarcoidosis and myasthenia gravis. *Cesk Patol* 2006;42:175-181.
- 18) Kurukumbi M, Weir RL, Kalyanam J, et al. Rare association of thymoma, myasthenia gravis and sarcoidosis: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:245.
- 19) Spengos K, Vassilopoulou S, Christou Y, et al. Sarcoidosis in a case of MuSK-positive myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2008;18:890-891.
- 20) 半田 寛, 笠井昭吾, 徳田 均ら. 重症筋無力症と自己免疫性甲状腺疾患とを同時合併したサルコイドーシスの1例. *日本胸部臨床* 2008;67:516-522.
- 21) 高守正治. 重症筋無力症におけるわが国の現況 全国症例調査成績. *神經内科* 1990;32:1-6.
- 22) 藤森十郎, 吉野慎一, 石神 伸ら. 慢性関節リウマチ(RA)と重症筋無力症(MG)の合併5例について 症例報告と文献的考察. *Connective Tissue* 1994;26:201-207.
- 23) Ciompi ML, Marchetti G, Bazzichi L, et al. D-penicillamine and gold salt treatments were complicated by myasthenia and pemphigus, respectively, in the same patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15:95-97.
- 24) Fee DB, Kasarskis EJ. Myasthenia gravis associated with etanercept therapy. *Muscle Nerve* 2009;39:866-870.
- 25) Rowin J, Meriglioli MN, Tuzun E, et al. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004; 63:2390-2392.

**Abstract****A case of myasthenia gravis following sarcoidosis and rheumatoid arthritis**

Jun Sawada, M.D.<sup>1,2)</sup>, Asuka Asanome, M.D.<sup>1)</sup>, Hisako Endo, M.D.<sup>1)</sup>, Tsukasa Saito, M.D.<sup>1)</sup>,  
Takayuki Katayama, M.D.<sup>1)</sup> and Naoyuki Hasebe, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Nayoro City General Hospital

We report an elderly woman with sarcoidosis and rheumatoid arthritis who subsequently developed myasthenia gravis. She was given a diagnose of rheumatoid arthritis at the age of 65 years and sarcoidosis, proved by multiple lymphadenopathy with noncaseating granuloma at the age of 67. Prednisolone, methotrexate, and etanercept had been administrated for rheumatoid arthritis. She consulted our hospital because of bilateral ptosis with diurnal fluctuation at the age of 72. Myasthenia gravis was confirmed by an elevated serum anti-acetylcholine receptor antibody titer (1,100 nmol/l, normal <0.2) and a positive edrophonium test. A chest CT showed a small granular structure in the anterior mediastinum, suggesting thymic hyperplasia. This is the first reported case of myasthenia gravis complicated by sarcoidosis and rheumatoid arthritis. Administration of etanercept may be involved in the onset of myasthenia gravis.

(Clin Neurol 2013;53:351-355)

**Key words:** myasthenia gravis, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, etanercept

---