

味覚障害で発症し，胸腺腫摘除後に 再生不良性貧血を発症した重症筋無力症の1例

長田 治^{1)*} 岩崎 章¹⁾ 中橋 寛隆²⁾
金 佳虎²⁾ 兼子 耕³⁾

要旨：症例は45歳の男性である。2014年3月に味覚障害が出現した。左眼瞼下垂，頸部筋力の低下，テンシロン試験陽性から重症筋無力症と診断した。誤嚥性肺炎とクリーゼを発症したが，抗生剤，ステロイドパルス療法と免疫グロブリン静注療法で肺炎，クリーゼ，味覚障害のいずれも改善し，プレドニゾロン，タクロリムスの内服開始後，同年5月に胸腺腫摘除術が施行された。同年12月，再生不良性貧血を発症し，シクロスポリン内服治療と血液製剤投与が開始された。2015年5月より，網状赤血球数は急増し赤血球輸血が不要となった。味覚障害，再生不良性貧血，胸腺腫関連重症筋無力症の3者の関連が推定された過去に報告のない症例であった。

(臨床神経 2016;56:200-203)

Key words：胸腺腫，重症筋無力症，再生不良性貧血，味覚障害

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) は，抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体などの自己抗体が原因となる神経筋接合部疾患である。MG 患者の15~25%は胸腺腫に伴う胸腺腫関連 MG (thymoma-associated MG; TAMG) である。TAMG では，免疫不全，脱毛症，味覚障害，赤芽球癆などの自己免疫疾患を合併することがあり，胸腺腫由来の異常な自己反応性 T 細胞が原因と考えられている¹⁾。また稀であるが，胸腺腫に0~1.4%の頻度で再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) が合併する²⁾。

味覚障害で発症し，胸腺腫摘除後に AA を発症した MG の1例を経験した。味覚障害，AA，TAMG の3者の関連が推定された過去に報告がない貴重な症例であった。文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：45歳 男性

主訴：易疲労性

既往歴・家族歴：いずれも特記事項はない。

現病歴：2014年3月初旬頃から甘いものや味噌の味が薄く

感じられるようになった。夕方になると重量物の運搬が大変となり，食事中に噛む力が弱くなることも自覚した。同年3月下旬，当科を初診した。左眼瞼下垂，頸部筋力の低下 (MMT4) を認め，握力の連続測定で初回 24 kg から10回目に 14 kg へ低下する易疲労性を認めた。テンシロン試験陽性であり，MG と診断した。嚥下障害で食事がとれない状態となり入院した。抗 AChR 抗体価は 230 nmol/l と陽性であった。同年4月初旬，誤嚥性肺炎とクリーゼを発症したため，人工呼吸器管理として，タゾバクタム・ピペラシリン投与，ステロイドパルス療法 (methylprednisolone: mPSL; 1,000 mg/日 3日間) を2クール，免疫グロブリン静注療法 (ヒト免疫グロブリン; 400 mg/kg/日) を5日間施行した。肺炎，呼吸状態は改善し，同年4月中旬に呼吸器から離脱した。嚥下障害も改善し，食事摂取可能となった。味覚は発症以前の状態に戻っていた。眼瞼下垂は消失し頸部筋力も MMT5 に改善した。抗 AChR 抗体価は，29 nmol/l に低下した。同年4月中旬からプレドニゾロン，タクロリムスの内服を開始し一旦退院した。胸部 CT で左前縦隔に腫瘍を認め，同年5月中旬に腫瘍摘除術が施行された。病理診断は，AB型胸腺腫であった (Fig. 1)。術後，筋無力症症状は落ち着いていたが，同年10月下旬，WBC 減少 (2,100/ μ l)，好中球減少 (700/ μ l) を認め，ST 合剤の内服が追加された。同年12月初旬，歯磨き時の易疲労性が

*Corresponding author: 深谷赤十字病院神経内科 [〒 366-0052 埼玉県深谷市上柴町西 5-8-1]

¹⁾ 深谷赤十字病院神経内科

²⁾ 深谷赤十字病院内科

³⁾ 深谷赤十字病院病理部

(Received July 30, 2015; Accepted December 24, 2015; Published online in J-STAGE on February 13, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000792

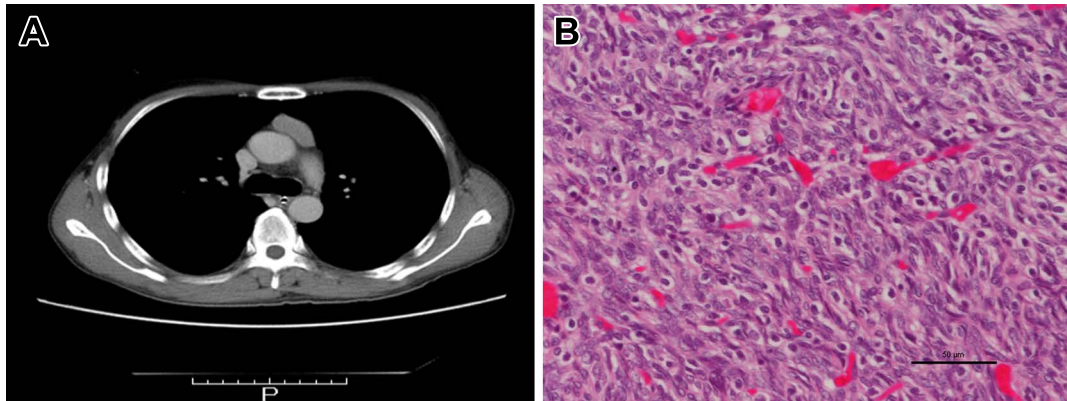


Fig. 1 Thymoma.

(A) Chest-enhanced CT revealed a solid tumor in the left anterior mediastinum. (B) Histology of the tumor showed the thymoma of type AB in World Health Organization (WHO) category. (Hematoxylin and eosin stain, Bar = 50 μ m).

出現した。汎血球減少の進行も認め、再入院した。

入院時の主な内服薬：プレドニゾロン 10 mg、タクロリムス 3 mg、ST 合剤 (sulfamethoxazole 400 mg, trimethoprim 80 mg) 一般身体所見：身長 165 cm、体重 55 kg、体温 36.8°C、血圧 135/79 mmHg、脈拍 82/分、眼瞼結膜貧血なし。心雑音なし。表在リンパ節腫脹なし。肝脾腫なし。貧血を示唆する所見は認めなかった。

神経学的所見：意識清明で眼瞼下垂なし。頸部および四肢の筋力は保たれていた。右握力の連続測定で初回 33 kg、10 回目 31 kg と握力は保たれ、MG による易疲労性は否定的と考えた。

検査所見：WBC 1,300/ μ l (好中球 30/ μ l)、Hb 10.7 g/dl、PLTs $1.4 \times 10^4/\mu$ l と汎血球減少および著しい好中球減少を認めた。網状赤血球は $1.4 \times 10^4/\mu$ l と低値であった。骨髄は、造血系系統いずれも減少した低形成の脂肪髄で、細胞の形態異常や細網線維は認めなかった。腰椎 MRI T₁ 強調画像で腰椎にびまん性に高信号、STIR 画像で低信号領域を認めた。造血能低下所見と考えた。骨髄液のフローサイトメトリー検査では B 細胞は著減し、ほぼ T 細胞が占めていた (CD3: 77%, CD20: 6%)。CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞は、ほぼ同数であり (CD4: 29%, CD8: 32%)、染色体異常は認めず、腫瘍性は否定的と考えた。

経過：薬剤に誘発された汎血球減少症も否定できないため、タクロリムス、ST 合剤の内服を中止して経過観察した。Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) を投与するとともに、PLTs がさらに $0.6 \times 10^4/\mu$ l まで低下したため、濃厚血小板製剤を投与した。2 週間後も血球回復がみられず、AA の発症 (重症度分類で最重症 Stage 5) と考えた。同年 12 月下旬より、cyclosporine A (CyA) の内服 (6 mg/kg/日) を開始した。経過中、貧血が進行し Hb が 6 g/dl 以下になったため、濃厚赤血球製剤投与を併用した。血球回復が停滞したため、2015 年 2 月中旬より、CyA を 8 mg/kg/日に増量した。同年 4 月下旬より、網状赤血球数は急増し、Hb は 7 g/dl 以上に維持され、濃厚赤血球製剤投与は不要となった。好中球、PLTs

も回復傾向がみられ、約 2 週間毎の G-CSF、濃厚血小板製剤投与で、それぞれ 1,000/ μ l 以上、 $1.0 \times 10^4/\mu$ l 以上に維持され、7 月初旬に退院した。

考 察

味覚障害と TAMG の関連、AA と TAMG の関連、さらに、味覚障害、AA、TAMG の 3 者の関連について考察した。

日本 MG レジストリー多施設研究 (Japan MG registry study) の調査によると、MG の味覚障害の有病率は 2.4% で、いずれも TAMG で抗 AChR 抗体陽性であった³⁾。また、Chabwine らによると、MG における味覚障害の有病率は 5% で、味覚は主に甘みが障害される。いずれも TAMG で抗 AChR 抗体陽性である。治療で筋無力症症状が改善すると抗 AChR 抗体価の低下とともに味覚障害も回復するとされる⁴⁾。本症例も甘みを主体とした味覚障害を呈し、TAMG で抗 AChR 抗体陽性であった。筋無力症の症状の改善とともに味覚障害も改善し抗 AChR 抗体価は低下している。本症例における味覚障害と TAMG の関連が推定された。

TAMG に AA を合併した報告は、これまで本例を除き 12 例あり^{5)~8)} (Table 1)、本邦からの報告が多い。40 歳から 50 歳代での発症が 8 例で男性に多い傾向がみられ、合併症の併発も 5 例にみられる。本例は 45 歳発症の男性であり、共通点がみられる。血球回復が得られたのは 5 例である。薬物治療への反応は、治療法の記載のあるなかで、CyA を含まない治療で血球回復が得られたのは 4 例中 1 例に過ぎないが、CyA を含む治療では 4 例中 4 例すべてで得られている。赤芽球癆で発症し AA に移行した症例は 3 例である。最近の NIH の臨床試験で CyA と antithymocyte globulin (ATG) の治療でほぼ 70% の症例で血球回復が認められたことから、AA の発症は主に免疫機序によると考えられている⁹⁾。胸腺腫関連赤芽球癆では CyA の奏効率は 95% であり、免疫機序によると考えられている¹⁰⁾。赤芽球癆で発症した 3 例の AA は免疫機序による

Table 1 Reported cases of aplastic anemia (AA) complicated by thymoma-associated myasthenia gravis (MG).

Patient	Authors	Age	Gender	Initial symptoms of MG	Associated diseases	Treatment for AA	Effect	Progress of blood disorder
1	Roland AS (1964)	68	Female	ptosis	ND	prednisone, pyridoxine testosterone propionate	not effective	AA after PRCA
2	Hinrichs VR, et al (1965)	47	Male	ptosis, diplopia muscle weakness	ND	ND	not effective	AA
3	Yoshinaga H, et al (1977)	68	Male	ptosis	pemphigus foliaceus, nephrose	betamethasone	not effective	AA
4	Watanabe Y, et al (1989)	72	Male	ocular myasthenia	ND	steroid	effective	AA
5	Aizawa I, et al (1991)	57	Male	ptosis, diplopia	alopecia	ALG, danazol, mPSL pulse plasma exchange	not effective	AA
6	Murato S, et al (1996)	54	Male	ND	ND	CyA, mPSL pulse	effective	AA
7	Ritchie DS, et al (2002)	50	Male	ND	ND	CyA, ATG, mPSL, G-CSF	effective	AA
8	Nakamura T, et al (2003)	52	Female	ND	ND	ND	ND	AA after PRCA
9	Suzuki Y, et al (2003)	43	Female	ptosis, diplopia	alopecia	CyA, ATG, G-CSF	effective	AA
10	Maslovsky I, et al (2005)	41	Male	ND	ND	ND	ND	AA after PRCA
11	Nakamura H, et al (2009)	74	Female	dyspnea	diabetes	ND	not effective	AA
12	Sada E, et al (2011)	50	Male	ptosis, diplopia	thyroiditis	CyA, ATG	effective	AA
13	Present case	45	Male	ptosis, muscle weakness	taste disorders	CyA, G-CSF	effective	AA

AA: aplastic anemia, MG: myasthenia gravis, Age: age at onset, ND: not described, PRCA: pure red cell anemia, ALG: antilymphocyte globulin, mPSL: methylprednisolone, CyA: cyclosporine A, ATG: antithymocyte globulin, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor.

可能性がとくに高いと考えられる。本症例では CyA 治療で Hb の回復が先行した血球回復がみとめられており、本症例の AA は、胸腺腫関連赤芽球癆との関連も示唆される。以上より、本症例の AA と TAMG との関連が推定された。なお、12 例のいずれにも味覚障害の記載はなかった。

本症例は、味覚障害、AA、TAMG の 3 者の関連が推定された過去に報告のない症例であった。

本報告の要旨は、第 213 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 前川理沙, 澁谷英樹, 日出山拓人ら. 浸潤性胸腺腫・重症筋無力症の経過中にびまん性汎細気管支炎, 脱毛症, 味覚障害, 胆管炎, 筋炎を合併した 1 例. 臨床神経 2014;54:703-708.
- Gaglia A, Bobota A, Pectasides E, et al. Successful treatment with cyclosporine of thymoma-related aplastic anemia. *Anticancer Res* 2007;27:3025-3028.
- Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol* 2013;20:205-207.
- Chabwine JN, Tschirren MV, Zekeridou A, et al. Sweet taste loss in myasthenia gravis: more than a coincidence?. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:50.
- Roland AS. The syndrome of benign thymoma and primary aregenerative anemia; an analysis of forty-three cases. *Amer J Med Sci* 1964;247:719-731.
- Ritchie DS, Underhill C, Grigg AP. Aplastic anemia as a late complication of thymoma in remission. *Eur J Haematol* 2002; 68:389-391.
- 鈴木靖士, 佐藤 卓, 藤田さやから. 胸腺摘出術後に再生不良性貧血を発症した重症筋無力症の 1 例 (会). 臨床神経 2003;43:218.
- 佐田絵里子, 白土基明, 大野博文ら. 胸腺腫摘出術後に発症し免疫抑制療法が奏効した再生不良性貧血. 臨血 2011;52:293-298.
- Yong NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:76-81.
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term response and outcome following immune-suppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica* 2008;93:27-33.

Abstract

A case of myasthenia gravis with transient taste disorders followed by aplastic anemia after thymectomy

Osamu Osada, M.D.¹⁾, Akira Iwasaki, M.D.¹⁾, Hirotaka Nakahashi, M.D.²⁾,
Yoshitora Kim, M.D.²⁾ and Kou Kaneko, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Fukaya Red Cross Hospital

³⁾Department of Pathology, Fukaya Red Cross Hospital

A 45-year-old man was admitted to our hospital because of taste disorders in March 2014. He exhibited cervical muscle weakness and left eye ptosis, which responded to Tensilon test, and was diagnosed with myasthenia gravis (MG). He developed aspiration pneumonia and myasthenic crisis, which was treated with intravenous immunoglobulin and steroid pulse therapy. All symptoms disappeared. Oral administration of prednisolone and tacrolimus was started. Chest CT revealed thymoma and extended thymectomy was performed in May 2014. In December 2014, seven months after the thymectomy, hematological examination showed pancytopenia including severe neutropenia. We diagnosed his illness as aplastic anemia (AA). Cyclosporine therapy with transfusion was administered and led to reticulocyte count recovery. Since May 2015, hemoglobin recovery reached a blood transfusion free period. To our knowledge, this is the first case report with the patient supposed of relationship among taste disorders, AA and thymoma-associated MG.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:200-203)

Key words: thymoma, myasthenia gravis, aplastic anemia, taste disorders
