

## 症例報告

抗横紋筋抗体陽性の重症筋無力症に合併した  
sporadic late-onset nemaline myopathy の 1 例金谷 優広<sup>1)</sup> 足立 正<sup>1)\*</sup> 阪田 良一<sup>1)</sup>  
渡辺 保裕<sup>1)</sup> 花島 律子<sup>1)</sup>

要旨：症例は 66 歳女性。重症筋無力症（myasthenia gravis; MG）の既往があり，Ⅱ型呼吸不全と右心不全が出現した。眼症状なく，球症状と顔面・四肢近位筋力軽度低下，肺活量低下を認めた。左上腕二頭筋生検にて，筋線維大小不同とネマリン小体を認め，筋周膜血管周囲に単核球浸潤と多数の筋線維に HLA-ABC 発現がみられた。抗横紋筋抗体（抗 titin 抗体，抗 Kv1.4 抗体）が陽性であり，MG に合併した筋炎を背景とした sporadic late-onset nemaline myopathy（SLONM）と診断した。タクロリムスにて呼吸機能は改善し自宅退院した。非典型 MG では SLONM の可能性も考慮して筋生検や抗横紋筋抗体測定を考慮すべきである。

（臨床神経 2020;60:489-494）

Key words：重症筋無力症，抗横紋筋抗体，sporadic late-onset nemaline myopathy，Good 症候群

## はじめに

ネマリンミオパチーは筋病理で筋線維にネマリン小体を持つことを特徴とする筋症であり<sup>1)</sup>，その中でも非遺伝性の孤発性成人発症例は sporadic late-onset nemaline myopathy（SLONM）と呼ばれる<sup>2)</sup>。SLONM 患者の背景には HIV 感染やヒト T 細胞白血病ウイルス II（human T-cell leukemia virus type 2; HTLV-2）感染，単クローン性高γグロブリン血症，原発性甲状腺機能低下症といった免疫疾患があることが多いとされている<sup>3)</sup>が，重症筋無力症（myasthenia gravis; MG）に合併した SLONM は検索しうる限り 1 例の報告に留まり<sup>4)</sup>，極めて稀であると思われる。今回我々は抗横紋筋抗体陽性の MG に SLONM を合併し，その背景に筋炎の病態があると考えられた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：66 歳，女性

主訴：呼吸苦，筋力低下

既往歴：慢性中耳炎，2012 年 7 月に舌潰瘍で歯牙鋭縁形態修正を実施，2013 年 12 月に肺炎球菌性肺炎，2015 年 2 月より口腔カンジダ症，扁平苔癬，2018 年 1 月に右上部尿路出血。  
常用薬：なし。

家族歴：祖母が胃癌。

現病歴：生来運動機能に問題はなかったが，2007 年頃より腰部熱感やだるさを感じ，階段昇降，食器洗いなどの際に疲労がめだつようになった。2011 年 12 月，近医脳神経内科紹介となり，近位筋筋力低下を指摘された。抗 AChR 抗体陽性（2.4 nmol/l）であり，MG 疑いにて 2012 年 1 月，当科紹介初診となった。初診時，左瞼裂やや狭小，疲労時の複視，嚥下障害，構音障害を軽度認め，上下肢近位筋 MMT4 の筋力低下，動揺性歩行を認めた。胸部単純 CT では 13 × 9 × 13 cm の巨大胸腺腫を認めた（Fig. 1）。当院胸部外科で，同年 2 月胸骨正中切開による拡大胸腺腫摘出術を施行された。病理検査では A 型と B1 型混在の AB 型の非浸潤型胸腺腫であった。手術後，複視や嚥下障害，筋力は一旦改善した。その後は免疫治療を拒否しており，緩徐に肺活量や筋力低下の進行を認めていた。2018 年 11 月下旬，浅呼吸，咳嗽出現し近医内科受診した。胸部 CT で右中葉に浸潤影，炎症反応上昇を認め，細菌性肺炎，Ⅱ型呼吸不全の診断で入院した。肺炎の治療を受け 12 月初旬退院したが，下腿浮腫増悪，労作時倦怠感，歩行困難を認めるようになった。2019 年 1 月上旬に，胸部 Xp で胸水貯留あり，当院胸部外科に紹介された。胸部 CT では心拡大と胸水貯留認め心不全疑われ，循環器内科に紹介となった。経胸壁心臓超音波検査にて右室拡大，右室収縮能低下，高度肺高血圧症を認め右心不全，Ⅱ型呼吸不全の

\*Corresponding author: 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野〔〒 683-8504 鳥取県米子市西町 36-1〕

<sup>1)</sup> 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

(Received February 4, 2020; Accepted March 2, 2020; Published online in J-STAGE on June 13, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001427



Fig. 1 Cest CT scan.

Gadolinium enhanced CT scan of the thorax showed a mediastinal soft-tissue mass measuring  $13 \times 9 \times 13$  cm (arrows). The mass was histopathologically diagnosed a non-invasive AB type thymoma after surgery.

診断で入院となった。心不全加療により右室機能や肺高血圧症は改善したが高  $\text{CO}_2$  血症が持続するため MG の関与が疑われ 1 月下旬に当科転科となった。

転科時現症：身長 158.9 cm，体重 32.7 kg，BMI 13.0 と著明なるいそを認めた。体温  $37.5^\circ\text{C}$ ，血圧 94/68 mmHg，脈拍 88 回/分，呼吸数 28 回/分と頻呼吸を認めた。 $\text{SPO}_2$  97%（鼻カヌラ  $0.5 \text{ l/min}$  吸入下），眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜に黄染や充血を認めなかった。頬粘膜，舌にびらん，白色偽膜形成を認めた。高口蓋はなかった。呼吸音に異常はなく，心雑音を認めなかった。腹部所見に異常を認めず，下腿浮腫はなかった。両足の爪甲は混濁。意識清明で高次脳機能に問題を認めなかった。眼瞼下垂認めず，眼球運動障害なく，複

視なし。眼輪筋筋力低下はなかったが口輪筋筋力は低下していた。構音障害を軽度認め，咽頭反射は減弱していた。筋萎縮をびまん性に認め，MMT は頸部屈曲 5，頸部伸展 5，僧帽筋 5/5，三角筋 4/4，上腕二頭筋 5/4，上腕三頭筋 5/4，手関節背屈 5/5，手関節掌屈 5/5，腸腰筋 4/4，大腿屈筋群 5/5，大腿四頭筋 5/5，前脛骨筋 5/5，腓腹筋 5/5 と軽度近位筋筋力低下を認めた。運動失調は認めず，四肢深部腱反射正常で病的反射は認めなかった。表在覚，深部覚は正常であった。労作時息切れはあるものの，起立歩行は可能であった。

検査所見：血液検査では血算は  $\text{WBC } 3.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ， $\text{Hb } 11.2 \text{ g/dl}$ ， $\text{Plt } 322 \times 10^3/\mu\text{l}$  と正常で， $\text{CD4 } 24.4\%$  と低下， $\text{CD8 } 56.6\%$  と上昇していた（ $\text{CD4/CD8 } 0.43$ ）。 $\text{CD19 } 0.1\%$ ， $\text{CD20 } 0.2\%$  と著明に低下していた。赤沈  $74 \text{ mm/h}$ ， $\text{CRP } 1.33 \text{ mg/dl}$  と炎症反応の上昇を認めた。アルブミン  $2.3 \text{ g/dl}$  と低アルブミン血症を認めた。CK  $19 \text{ U/l}$ ，BNP  $4.0 \text{ pg/ml}$  と上昇を認めなかった。IgG  $654 \text{ mg/dl}$ ，IgA  $110 \text{ mg/dl}$ ，IgM  $159 \text{ mg/dl}$  と低  $\gamma$ -グロブリン血症を認めた。蛋白分画では M peak を認めなかった。抗 AChR 抗体  $0.5 \text{ nmol/l}$  と弱陽性であり，抗 Musk 抗体陰性であった。凝固能に異常はなかった。HIV 抗原/抗体は陰性であった。動脈血液ガス検査では，酸素鼻カヌラ  $0.5 \text{ l/min}$  吸入下で  $\text{pH } 7.37$ ， $\text{pCO}_2$   $63.7 \text{ mmHg}$ ， $\text{pO}_2$   $76.1 \text{ mmHg}$ ， $\text{HCO}_3^-$   $35.6 \text{ mmol/l}$ ，BE  $8.8 \text{ mmol/l}$  と高  $\text{CO}_2$  血症を認めた。肺機能検査では  $\%VC$   $36.6\%$ ， $\text{FEV1.0}$   $81.8\%$  と著明な拘束性換気障害を認めた。エドロホニウム試験では呼吸機能の改善および構音障害の改善は認めなかった。反復刺激試験では右僧帽筋，右三角筋，右短母指外転筋で waning を認めなかった（Fig. 2）。右上腕二頭筋，右大腿直筋で行った針筋電図では fibrillation potential や positive sharp wave，fasciculation を認めなかったが，early recruitment を認め筋原性変化を示した。四肢筋 MRI では筋内の異常信号は認められなかった。

入院後経過：循環器内科で利尿薬投与と，non-invasive

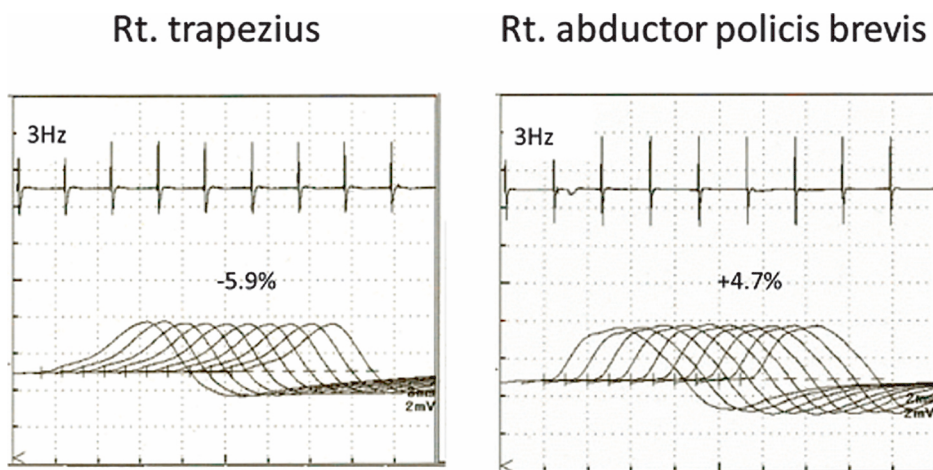


Fig. 2 Repetitive nerve stimulation test.

Repetitive nerve stimulation of the right trapezius, right abductor policis brevis and also right deltoid did not show a waning pattern.

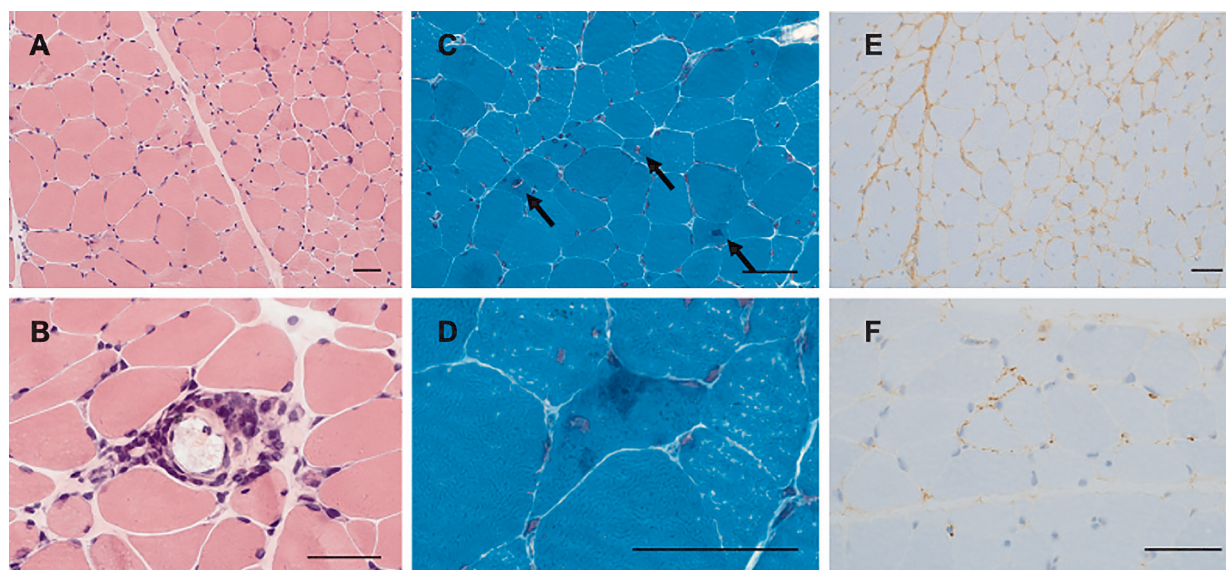


Fig. 3 Histopathological findings of the left biceps brachii muscle.

Hematoxylin-eosin stained section showed a marked variation in fiber size (A). Mild mononuclear cell infiltration was seen surrounding blood vessels in perimysium (B). Gomori-trichrome stained section showed nemaline bodies in some fibers (arrows) (C, D). Immunohistochemical stains showed many muscle fibers express HLA-ABC (E). MAC deposition on sarcolemma were seen (F). Bars in all panels indicate 50  $\mu$ m.

positive pressure ventilation (NPPV)を開始され、当科転科時には右心不全は改善を認めていたが、高  $\text{CO}_2$ 血症は持続していた。MG クリーゼも疑い免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg)を行なったが、呼吸症状の改善には乏しかった。呼吸症状と比較して四肢の筋力低下や疲労現象に乏しく、エンドロホニウム試験陰性、反復刺激試験で waning を認めず、MG 再燃としては非典型的と思われた。針筋電図で筋原性変化を認めたことから、ミオパチー合併の可能性を考え左上腕二頭筋から筋生検を施行した。組織学的には、ヘマトキシリン・エオジン染色にて筋線維の大小不同と筋周膜血管周囲に単核球浸潤を認めた (Fig. 3A, B)。Gomori Trichrome 染色にてネマリン小体を有する筋線維を一部に認めた (Fig. 3C, D)。ATPase 染色では Type 1 predominance and atrophy や Type 2B 欠損を認めなかった。免疫染色で HLA-ABC が軽度ながらも多数の筋線維で発現しており、膜侵襲複合体の筋線維膜上への沈着も一部の筋線維で認められた (Fig. 3E, F)。CD8 陽性リンパ球は筋内鞘にごく少数認めた。筋炎関連抗体、抗横紋筋抗体を提出したところ、筋炎関連抗体では抗 Ro-52 抗体のみ 1+で、抗 ARS 抗体、抗 SRP 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1- $\gamma$  抗体、抗 Mi2 抗体は陰性であった。抗横紋筋抗体では抗 titin 抗体 8.25、抗 Kv1.4 抗体 10.33 と陽性を認めた。病理所見から、MG に合併した SLONM と診断し、背景には筋炎の病態が存在していると考えた。タクロリムス 3 mg の内服を開始したところ、血液検査での炎症反応と高  $\text{CO}_2$ 血症、呼吸機能検査での肺活量は改善傾向となった (Fig. 4)。夜間の NPPV は必要な状態であったが、呼吸状態の改善が得られたため自宅退院となった。

## 考 察

抗横紋筋抗体陽性 MG に合併した SLONM の症例である。ネマリンミオパチーは筋病理所見として筋線維内にネマリン小体を認めることを特徴とする筋疾患であり、先天型と成人発症型がある<sup>1)</sup>。本症例は成人発症であり、家族歴がなく、高口蓋や外眼筋麻痺を認めなかったことから先天性ネマリンミオパチーは否定的と考え、SLONM と診断した。なおネマリン小体には疾患特異性はなく、多発筋炎、急性アルコール性筋症、甲状腺機能低下、脊髄性筋萎縮症、糖原病、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーなどでもみられる<sup>2)</sup>が、本症例では臨床所見、検査所見からそれらは否定的であった。SLONM におけるネマリン小体の形成は、炎症性機序の関与も考えられており、そのような患者の背景には HIV 感染や HTLV-2 感染、単クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症、原発性甲状腺機能低下症といった免疫疾患があることが多いとされている<sup>3)</sup>。MG に合併した SLONM は検索しうる限り 1 例の報告に留まり、その症例においては抗横紋筋抗体である抗 titin 抗体が強陽性であり、ネマリン小体の形成に関与したと考察されている<sup>4)</sup>。抗横紋筋抗体陽性 MG においては高率に筋炎や心筋炎を合併することが報告されており<sup>5)</sup>、本症例でも筋病理にて HLA-ABC 発現が認められたことから筋炎の合併があったと考えられたが、CK などの筋原性酵素上昇がなく、多発筋炎や免疫介在性壊死性ミオパチーとは異なるものと思われた。よって本症例では抗横紋筋抗体に関係した免疫異常に伴う筋炎が背景にあり、二次的にネマリン小体を形成したと推察できる。以上のことから本症例は筋炎を背景とした SLONM 合併 MG であると考えた。



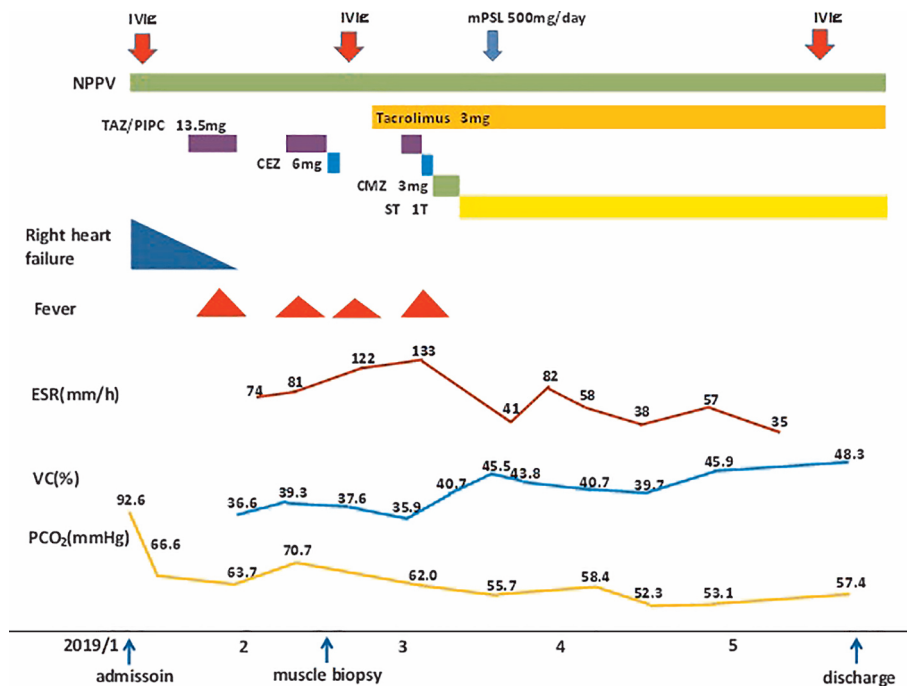


Fig. 4 Clinical course of the patient.

The patient admitted in our hospital in January 2019 and right heart failure was improved by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) and administration of diuretic. But her restrictive ventilatory impairment and hypercarbonemia persisted. She had aspiration pneumonitis and pyelonephritis, and was treated with antibiotics. The diagnosis of sporadic late-onset nemaline myopathy (SLONM) was made by histopathological findings of muscle biopsy. After administration of tacrolimus, her respiratory failure was improved gradually and she was discharged in May 2019. IVIg: Intravenous immunoglobulin, mPSL: Methylprednisolone, TAZ: Tazobactam, PIPC: Piperacillin, CEZ: Cefazolin, CMZ: Cefmetazole, ST: Sulfamethoxazole Trimethoprim, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, VC: Vital capacity

本症例のII型呼吸不全について、当初MGクリーゼの可能性も考慮されたが、エドロホニウム試験陰性であり、呼吸筋障害に比べ眼筋や四肢筋障害が軽度であったこと、IVIgの反応性に乏しかったことなどから、MGクリーゼとしては非典型であった。抗横紋筋抗体陽性であったことから心筋炎の合併も考慮されたが、NPPV、利尿薬使用により速やかに右心不全が改善し、その後心不全の再発や検査所見で心筋逸脱酵素やBNP上昇がなかったことなどから心筋炎の合併はないと考えた。ネマリンミオパチーでは呼吸筋が他の骨格筋に比べてより影響が及ぼされることが報告されており<sup>6)</sup>、呼吸不全と右心不全が初発症状であった成人型ネマリンミオパチーの報告もある<sup>7)</sup>ことからネマリンミオパチーが本症例でのII型呼吸不全の原因として考えられた。筋炎そのものによる呼吸筋障害も考慮されるが、多発筋炎、皮膚筋炎の中で呼吸筋の筋力低下がみられるものは全身の筋力低下が顕著でCK上昇を伴うとされ<sup>8)9)</sup>、本症例では全身の筋力低下はめだたず、CK上昇もなかったことから、現時点で活動性のある筋炎そのものによる呼吸筋障害というよりも、二次的に生じたネマリンミオパチーによる呼吸筋障害と考えた。よって本症例はネマリンミオパチーによる呼吸筋障害が先行して起こり、II型呼吸不全と二次性の右心不全を発症したものであり、その

背景には抗横紋筋抗体による筋炎の病態があると考えた。

SLONMの治療としては、第一選択としてIVIgが推奨され、単クローン性高γグロブリン血症を伴う場合には自家造血幹細胞移植が考慮される<sup>10)</sup>。本症例はIVIgのみでは効果が得られなかった。また血清蛋白分画検査でM peakを認めず、単クローン性高γグロブリン血症の合併は否定的であり副作用の観点からも自家造血幹細胞移植は施行しなかった。MGにおいては、抗Kv1.4抗体陽性患者でより重症となりやすく、カルシニューリン阻害薬の反応性が報告されている<sup>11)</sup>ことから本症例ではタクロリムスの内服を開始したところ症状の改善を得た。SLONMにタクロリムスを投与した報告はなく、SLONM自体に対するタクロリムスの効果は不明であるが、前述したように本症例では背景に自己免疫異常に伴う筋炎の病態があったと推測され、それに対しては効果があったものと考えた。

また本症例では難治性口腔カンジダ症や繰り返す細菌性肺炎などの既往があり、低γグロブリン血症を伴う免疫不全状態であった。胸腺腫に伴った低γグロブリン血症で易感染性を示す症候群はGood症候群と呼ばれ、稀な予後不良の疾患である<sup>12)</sup>。胸腺腫摘出後も免疫不全が持続することが多く、治療として著明な低γグロブリン血症を伴う症例に対して定

期的な  $\gamma$  グロブリン補充療法が必要とされる<sup>13)</sup>。本症例では入院後、誤嚥性肺炎や腎盂腎炎、難治性口腔カンジダ症に対して抗菌薬による治療を併行しながら、低  $\gamma$  グロブリン血症に対して MG の治療も兼ねて IVIg を行った。MG に Good 症候群を合併した症例も僅かな報告があるのみであり、自己免疫異常との関連が示唆されている<sup>14)</sup>。

本症例は自宅退院後、夜間のみ NPPV の使用を継続し、現在独歩で外来受診しており、呼吸筋障害の進行なく経過している。SLONM における筋力低下は多くの例が進行性で、急速に進行し数年で死亡する例もある<sup>15)</sup>が、本症例のように免疫異常を背景とした SLONM の場合には免疫治療が効果的である可能性がある。

抗横紋筋抗体陽性の MG に合併した SLONM の 1 例を経験した。呼吸筋障害に比べて眼筋や四肢筋障害が軽度であり、疲労現象に乏しいような非典型的な MG の場合には抗横紋筋抗体の測定や筋生検を考慮する必要があると思われる。

謝辞：本症例の診断および本論文の執筆にあたり、貴重なご助言、ご協力を賜りました、国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 西野一三先生に深謝致します。また本研究の一部は、国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（29-4）の支援を受けたものである。

本症例の要旨は第 107 回日本神経学会中国四国地方会（2019 年 12 月岡山）で発表した。

※著者全員に本論文に関連し、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) 永井太士, 砂田芳秀. 孤発性成人発症ネマリニンミオパチー. 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一ら編. Annual review 神経 2018. 東京: 中外医学社; 2018. p. 287-291.
- 2) Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late onset nemaline myopathy. Neurology 2005;65:1158-1164.
- 3) Gyure KA, Prayson RA, Estes ML. Adult-onset nemaline myopathy: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997;121:1210-1213.
- 4) Cao L, Wang Y, Liu X, et al. Adult-onset nemaline myopathy coexisting with myasthenia gravis. Medicine 2016;95:e2527.
- 5) 鈴木重明. 心筋・骨格筋を標的とした重症筋無力症の新たな疾患概念. 臨床神経 2012;52:1312-1314.
- 6) Sasaki M, Takeda M, Kobayashi K, et al. Respiratory failure in nemaline myopathy. Pediatr Neurol 1997;16:344-346.
- 7) 石黒 卓, 高柳 昇, 金澤 實ら. 呼吸不全と右心不全が初発症状であった成人型ネマリニンミオパチーの 1 例. 日呼吸会誌 2009;47:163-167.
- 8) Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum 1984;14:60-76.
- 9) 芳賀高浩, 福岡みずき, 森田瑞生ら. 呼吸不全を契機に診断された多発性筋炎の 1 例. 日呼吸会誌 2013;2:211-214.
- 10) Naddaf E, Milone M, Kansagra A, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy. Neurology 2019;93:298-305.
- 11) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. Autoimmune Diseases 2011;2011:740583.
- 12) Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. Clin Immunol 2010;135:347-363.
- 13) Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003;56:12-16.
- 14) 香月有美子, 鈴木重明, 高橋勇人ら. 重症筋無力症を伴う Good 症候群の一例: 免疫機能評価に関する検討. 日本臨床免疫学会誌 2006;29:102-106.
- 15) 中川正法. 成人発症型ネマリニンミオパチー. 埜中征哉編. 骨格筋症候群 (第 2 版) 上. 大阪: 日本臨牀社; 2015. p. 438-442.

## Abstract

**A case of sporadic late-onset nemaline myopathy associated with myasthenia gravis positive for anti-titin antibody and anti-Kv1.4 antibody**

Masahiro Kanatani, M.D.<sup>1)</sup>, Tadashi Adachi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Ryoichi Sakata, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yasuhiro Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Ritsuko Hanajima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

A 66-year-old woman who had myasthenia gravis (MG) admitted for type II respiratory failure and right heart failure. Although she had neither ptosis, eye movement disorder, nor diplopia, she had orbital muscles weakness, reduction of gag reflex, dysarthria, dysphagia, and mild proximal muscle weakness. Blood tests showed anti-striated muscle antibodies (anti-titin antibody and anti-Kv1.4 antibody). A muscle biopsy of the left biceps showed a marked variation in fiber size, mild mononuclear cell infiltration was seen surrounding blood vessels in perimysium and nemaline bodies in some fibers. Immunohistochemical stains showed many muscle fibers express HLA-ABC. The patient was diagnosed as sporadic late-onset nemaline myopathy (SLONM) with MG, and treated by tacrolimus. After treatment, her respiratory function gradually improved and she discharged. In the case of atypical MG, measurement of anti-striated muscle antibody or muscle biopsy should be considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:489-494)

**Key words:** myasthenia gravis, anti-striated muscle antibody, sporadic late-onset nemaline myopathy, Good syndrome

---