

症例報告

エクリズマブを使用している難治性全身型重症筋無力症患者で COVID-19 関連肺炎を罹患するも重症化しなかった 1 例

黒田 祐介¹⁾²⁾, 渡辺 源也^{1)*}, 佐藤 一輝²⁾, 小野 紘彦²⁾, 突田 健一¹⁾, 鈴木 靖士¹⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター脳神経内科
2) 東北大学病院脳神経内科

要旨: 症例は 74 歳女性, 30 歳代で重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) を発症し, 翌年に胸腺腫を摘出したが MG 症状が安定せず, fast-acting treatment strategy (FT) 目的の頻回な入院治療が必要だった。X-2 年 3 月よりエクリズマブを開始し, MG 症状が軽快したため外来で経過観察していた。X 年 2 月に全身倦怠感, 発熱が出現し SARS-CoV2 PCR 検査で陽性となり胸部 CT で軽度の肺炎像を認め, 入院した。入院中は MG と COVID-19 関連肺炎の症状は重症化しなかったが, その際にエクリズマブがそれぞれの病態に良好に作用した可能性があるため文献的考察を踏まえて報告する。

Key words: 重症筋無力症, エクリズマブ, COVID-19, 筋無力症クリーゼ

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) は神経筋接部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対して自己抗体が神経筋接部の刺激伝達を障害することによって生じる自己免疫疾患である。原因となる自己抗体としては抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, 以下 AChR と略記) 抗体, 抗筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase: MuSK) 抗体が判明しており, 近年では抗低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4: LRP4) 抗体の関与の可能性も検討されている。

抗 AChR 抗体陽性の難治性全身型 MG に対して本邦では 2017 年より抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブ (ソリリス®) の使用が認可された。エクリズマブは発作性夜間ヘモグロビン尿症に関して承認されて以降, 非典型溶血性尿毒症症候群, MG, 視神経脊髄炎スペクトラム障害などにも適応が拡大されている薬剤であるが, 最近では COVID-19 関連肺炎に対してその重症化を防ぐ可能性が示唆されている。エクリズマブを使用している MG 患者が COVID-19 関連肺炎を続発した 1 例を経験し, その治療経過や転機について, 文献的考察を踏まえ報告する。

症 例

症例: 74 歳, 女性

主訴: 呼吸困難感

既往: 71 歳より骨髄異形成症候群, 2 型糖尿病, 糖尿病性腎症, 高血圧, 頸椎性脊髄症, 狭心症, 下肢深部静脈血栓症。

現病歴: 30 歳代で MG を発症し, その翌年に拡大胸腺摘出術を施行された。X-10 年頃に MG 症状は安定していたため, プレドニゾロン (prednisolone, 以下 PSL と略記) を中止された。X-6 年頃から MG 症状の増悪を繰り返すようになり, X-6 年から X-3 年の 3 年間で 7 回に及ぶ免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) やステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone: IVMP), 血漿浄化療法といった fast-acting treatment strategy (FT) 目的に入院していた。MG 症状が不安定で難治性であるため, X-2 年 3 月よりエクリズマブを使用開始した。以降は MG 治療目的の入院はなく, 外来経過観察のみで MG 症状は安定していた。X 年 2 月に全身倦怠感と発熱が出現, その 3 日後に家族の SARS-CoV2 PCR 陽性が判明し, 38.6°C の発熱, SpO₂ 90~91% であり当院に救急搬送され入院した。

入院時現症: 身長 158.6 cm, 体重 83 kg, BMI 33.2, 血圧 123/59 mmHg, 脈拍 71 bpm, 体温 37.5°C, SpO₂ 97% (2 l/min, 経鼻カニューレ)。軽度の咽頭発赤を認めた。肺野に肺雑音を聴取しなかった。

神経学的所見: 意識清明。複視なく, 両眼瞼下垂が常時ではないが毎日見られ, 嚥下機能は軽度低下していた。四肢筋力は易疲労性がなく正常で, 感覚障害や小脳運動失調は認めなかった。自律神経系の異常所見を認めなかった。固形物の咀嚼で疲労, 体動時の息切れあり, MG activity of daily living scale (MG-ADL) は 5 点であった。

検査所見: 白血球 9,000/μl, CRP 7.0 mg/dl と炎症反応が高値で, D-dimer 1.8 μg/ml と軽度の血栓傾向を認めた。BUN 40 mg/dl, クレアチニン 3.48 mg/dl で高度の腎機能障害が見ら





Fig. 1 Chest CT image of the patient.

There was a pale frosted shadow in the lower lobe of the right lung (↓).

れ、空腹時血糖 321 mg/dl、HbA1c (NGSP) 9.6%で糖尿病のコントロールは不良であった。入院日から直近 (X年1月) の抗 AChR 抗体は 2.7 nmol/l、CH50 は検出感度以下、来院時 SARS-CoV2 PCR は陽性であった。胸部 CT では右肺下葉、左肺上葉に淡い濃度上昇を認め、軽度の肺炎所見であった。胸腺は摘出済みであった (Fig. 1)。

入院後経過：入院時、MG に対して、ピリドスチグミン 120 mg/日、PSL 6 mg/日、シクロスポリン 50 mg/日を内服していた。入院期間中にエクリズマブの投与予定があったが、入院医療費制度を考慮し延期した。入院後、COVID-19 関連肺炎に関しては、ソトロビマブ 500 mg を単回投与し、デキサメタゾン 6.6 mg/日を 7 日間静注、未分画ヘパリン 10,000 単位/日の 15 日間静注を併用した。入院第 10 病日には酸素需要が消失し、第 16 病日に退院した。入院期間中、MG 症状は安定しており、MG の治療薬は同量で継続した。退院 1 週間後の外来診察で、

MG-ADL は 3 点 (嚥下、呼吸、眼瞼下垂の項目で 1 点ずつ加点) で入院時点より悪化はなく、抗 AChR 抗体は 2.7 nmol/l で不変、CH50 は 36.0 U/ml で正常値の下限程度で、その後エクリズマブを外来で再開した。一連の臨床経過を図に示した (Fig. 2)。

考 察

エクリズマブは難治性 MG において使用されるが実際は、Quantitative MG score (QMG)、MG-ADL などの MG の評価スケールが有意に改善するのは 60%程度と言われている¹⁾。本症例においては X-2 年にエクリズマブ導入するまでは頻回な入院治療を要していたが、導入後は MG 悪化による入院、レスキュー治療は行われていない。Minimal Manifestations with PSL 5 mg or better (MM-5 mg) の達成までは至っていないが、経口ステロイドや免疫抑制薬の用量は減量傾向で治療経過は導入前後で明らかに改善している。

MG 患者が COVID-19 に罹患した場合 MG の増悪や筋無力症クリーゼ発症の危険性がある。Muppidi らは COVID-19 を罹患した MG 患者 91 例の 40%で MG の増悪または筋無力症クリーゼを、24%に死亡をもたらす²⁾と報告しているが、一方、2023 年の Thomas らの 39 例の報告ではそれぞれ 12.8%、10.5%³⁾と述べられている。これらの報告は、MG 患者が COVID-19 に感染した場合に普遍的なリスクは存在しているが、治療やワクチンの開発により改善している可能性を示唆している。また、米国の Electronic Health Record dataset を解析した研究によると COVID-19 を発症した MG 患者 377 例のうち 38.5%が入院、12.7%が ICU 管理と報告され、これは非 MG 患者よりも有意に多かった⁴⁾。同研究では年齢が 75 歳以上、嚥下機能障害を有することが死亡リスクである⁴⁾と示唆しているが、COVID-19 発症前に Myasthenia Gravis Foundation of America classification (MGFA) \geq IV の患者では、COVID-19 が重症化しやすく、ICU

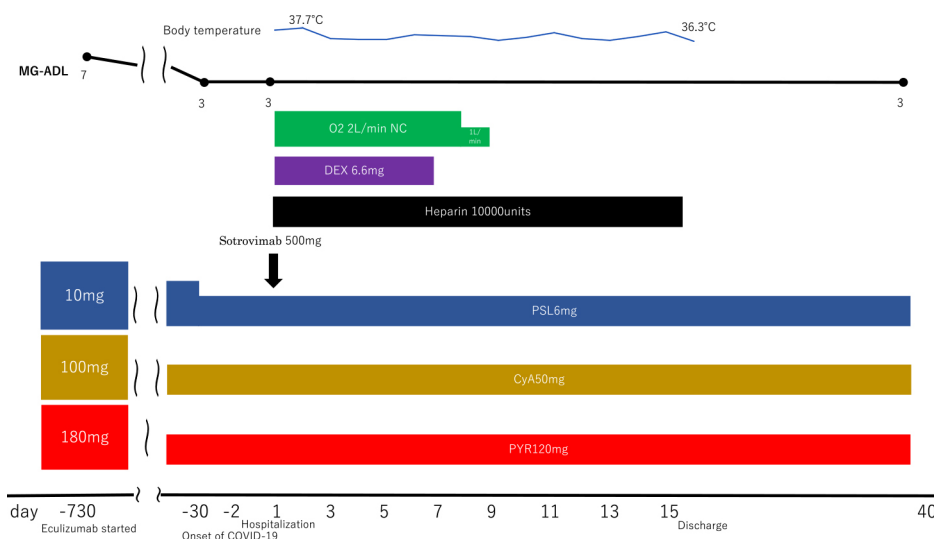


Fig. 2 Clinical course.

MG-ADL improved from the time eculizumab was introduced two years ago in March, and oral prednisolone, cyclosporine, and pyridostigmine doses were reduced. Oral medications were the same as before the onset of COVID-19. Ach-R ab: anti acetylcholine receptor antibody, CyA: cyclosporine A, DEX: dexamethasone, MG-ADL: myasthenia gravis activities of daily living, PSL: prednisolone, PYR: pyridostigmine bromide.

入院を必要とする場合が多いと指摘する既報も認め⁵⁾、MG の重症度が転帰に影響する可能性が考察されている。MG の速効性治療や免疫療法自体は COVID-19 の重症化には関係しないよう⁶⁾、COVID-19 発症中に MG 症状が増悪した場合は、IVIg や血液浄化療法といった FT の施行により良好な転帰をとりやすい^{6)~8)}。本症例では COVID-19 の経過中に MG の増悪を認めなかったため、MG に対する治療介入の必要性はなかった。

本症例では入院前の MG の病勢が安定していたことと、本邦の保険制度の関係によりエクリズマブは継続されなかった。エクリズマブは補体を介して免疫を抑制するために *Neisseria meningitidis* による髄膜炎や上気道感染症のリスクを認め、COVID-19 感染下の使用が有益かどうか明確ではない。一方で Mimori らの報告では、二度の筋無力症クリーゼの既往がある治療抵抗性の MG 患者が、COVID-19 に罹患した際にエクリズマブの投与を継続したところ、MG 症状の悪化やクリーゼを認めず、COVID-19 が悪化せずに従来通りに治療可能であったため、COVID-19 発症下においてもエクリズマブの投与を慎重に継続することを推奨していた⁹⁾。Alis らの報告では、エクリズマブ以外の免疫療法に対して抵抗性の MG 患者において、エクリズマブ投与中に COVID-19 感染症を発症したが、肺炎には至らなかった。感染中に MG 症状の指標である QMG、MG-ADL の悪化が見られ、IVIg を施行、速やかに MG 症状が改善し、最終的にクリーゼを起こさず、COVID-19 感染症は治癒した¹⁰⁾。

COVID-19 患者において様々な臓器の微小血管に補体の沈着が観察される場合があり、補体の過剰な活性化が病態へ関与している可能性が示唆されており、エクリズマブが COVID-19 の転帰を改善する可能性がある^{11)~14)}。本症例で MG が重症化しなかった要因の一つに、外来でエクリズマブを定期使用していたことが挙げられる。エクリズマブは抗 C5 抗体であるため CH50 を抑制するが、本症例では COVID-19 発症直前の CH50 は検出感度以下にまで抑制されていた。そのため、エクリズマブの定期投与を一度中断したものの、エクリズマブが COVID-19 の治療経過に関与している可能性が高いと推察した。

エクリズマブが COVID-19 に影響せず、単に MG 症状に対して寄与したのみで、COVID-19 治療薬により重症化しなかったと推測することもできるが、我々はエクリズマブ投与により入院前の MG 症状を良好にコントロールしていたこと、加えて COVID-19 における補体経路の阻害の両面で良好な転機に影響したと考察している。エクリズマブと COVID-19 感染症の関係について、我々が渉猟した範囲では報告が少なく、今後さらなる症例の蓄積が期待される。

文 献

- 1) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study. *Lancet Neurol* 2017;16:976-986.
- 2) Muppidi S, Guptill JT, Jacob S, et al. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol* 2020;19:970-971.
- 3) Thomas EV, Bou G, Barton S, et al. COVID-19 infection in myasthenia gravis: Clinical course and outcomes. *Muscle Nerve* 2023;68:171-175.
- 4) Kim Y, Li X, Huang Y, Kim M, et al. COVID-19 outcomes in myasthenia gravis patients: analysis from electronic health records in the United States. *Front Neurol* 2022;13:802559.
- 5) Solé G, Mathis S, Friedman D, et al. Impact of coronavirus disease 2019 in a French cohort of myasthenia gravis. *Neurology* 2021;96:e2109-e2120.
- 6) Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, et al. Myasthenia gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol* 2020;11:1053.
- 7) Anand P, Slama MCC, Kaku M, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020;62:254-258.
- 8) Dely F, Syed MJ, Lisak RP, et al. Myasthenic crisis in COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;15:414.
- 9) Mimori M, Komatsu T, Maku T, et al. Generalized myasthenia gravis patients infected with COVID-19 should continue eculizumab. *Neurol Sci* 2022;43:4081-4083.
- 10) Alis C, Emre DH, Karaali Savrun F, et al. A mild course of COVID-19 infection in a generalized Myasthenia gravis patient under eculizumab treatment. *Neurol Sci* 2022;43:5185-5187.
- 11) Pitts TC. Soliris to stop immune-mediated death in COVID-19 (SOLID-C19)—a compassionate-use study of terminal complement blockade in critically ill patients with COVID-19-related adult respiratory distress syndrome. *Viruses* 2021;13:2429.
- 12) Ruggenenti P, Di Marco F, Cortinovis M, et al. Eculizumab in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) requiring continuous positive airway pressure ventilator support: Retrospective cohort study. *PLoS One* 2021;16:e0261113.
- 13) Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol* 2020;220:108598.
- 14) Peffault de Latour R, Bergeron A, Lengline E, et al. Complement C5 inhibition in patients with COVID-19—a promising target?. *Haematologica* 2020;105:2847-2850.

COI : 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。

***Corresponding author** : 渡辺源也

国立病院機構仙台医療センター脳神経内科 (〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-11-12)

Eculizumab led to beneficial clinical course in a patient with generalized myasthenia gravis who developed COVID 19-associated pneumonia

Yusuke Kuroda, M.D.¹⁾²⁾, Gennya Watanabe, M.D.¹⁾, Kazuki Satou, M.D.²⁾, Hirohiko Ono, M.D., Ph.D.²⁾, Kennichi Tsukita, M.D.¹⁾ and Yasushi Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of neurology, NHO Sendai Medical Center

2) Department of neurology, Tohoku University Hospital

Abstract: A 74-year-old woman developed myasthenia gravis (MG) at the age of 32. She had a thymoma removed the following year, but her MG symptoms did not stabilize, and she required frequent hospitalization for fast-acting treatment (FT). She started eculizumab in March of two years ago and was followed up on an outpatient basis as her MG symptoms became milder. In February of this year, she was admitted to our hospital due to mild COVID-19-associated pneumonia with general malaise and fever. Her COVID-19-associated pneumonia was treated with intravenous sotrovimab, dexamethasone, and unfractionated heparin, and oral therapy for MG stayed the same. Eculizumab was not administered during hospitalization due to the combination of stable MG symptoms and the fact that the drug is not paid for by the Japanese insurance system. The patient's MG and COVID-19-associated pneumonia were not severe during hospitalization. However, the risk of myasthenic crisis and death is high when patients with MG develop COVID-19-associated pneumonia. Several reports suggest that the condition of patients with eculizumab-treated MG who develop COVID-19-associated pneumonia is not severe, and that that inhibition of the complement pathway with eculizumab is effective for COVID-19-associated pneumonia. Complement deposition in organ microvessels has been observed in patients with COVID-19, which suggests that complement overload may be a risk factor for COVID-19-associated pneumonia. Excessive complement activation may be involved in the pathogenesis; thus, eculizumab may function by inhibiting this pathway. In this case, eculizumab was discontinued while the patient had COVID-19-associated pneumonia, however, CH50, which is an indicator of complement, was suppressed during hospitalization due to the COVID-19-associated pneumonia. Therefore, eculizumab may have interfered with this course of events. This case demonstrates that eculizumab may be safe for and tolerated by patients with MG and COVID-19-associated pneumonia, but more cases need to be accumulated to support this conclusion.

Key words: myasthenia gravis, eculizumab, COVID-19, myasthenia crisis

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:109-112

doi: 10.5692/clinicalneurology-001922