

症例報告

抗 AChR 抗体及び抗 P/Q 型 VGCC 抗体が共に陽性を示した重症筋無力症の 1 例

武田 侑己^{1)*}, 野田 佳克²⁾, 清家 尚彦¹⁾, 石原 広之¹⁾

1) 加古川中央市民病院脳神経内科

2) 中田医院

要旨: 症例は 79 歳女性。嚥下障害、両側眼瞼下垂を来し入院した。抗アセチルコリン受容体（抗 AChR 抗体）と共に抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体（抗 P/Q 型 VGCC 抗体）陽性が判明した。低頻度反復刺激試験で有意な decrement を認めたと、高頻度反復刺激試験と単線維筋電図では Lambert-Eaton 筋無力症候群として特徴的な所見を認めず、重症筋無力症と診断した。両抗体が共存する症例において、主たる病態の判定には電気生理学的な検索が有用である。

Key words: 抗アセチルコリン受容体抗体、抗 P/Q 型 VGCC 抗体、重症筋無力症、myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome (MLOS)

はじめに

抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）は重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下 MG と略記）の約 80~85% で陽性となり¹⁾、同疾患に特異度の高い病原性自己抗体として知られる^{2)~4)}。また、抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体（抗 P/Q 型 VGCC 抗体）も、Lambert-Eaton 筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 以下 LEMS と略記）に非常に特異的であるとされる⁵⁾。今回、我々は抗 AChR 抗体と抗 P/Q 型 VGCC 抗体が共に陽性を示し、電気生理学検査より MG と診断し得た 1 例を経験した。両抗体が陽性となる筋無力症は少数の報告があるのみであり、それらとの比較を交え本例の考察を行う。

症 例

患者：79 歳、女性

主訴：眼瞼下垂、嚥下困難

既往歴：左下葉肺腺癌（72 歳時に摘出術、74 歳時に再発部分切除術。以降は再発なし）、糖尿病（76 歳時に指摘されるも以降フォローアップされていなかった）、非弁膜症性心房細動、高血圧症。

内服薬：カンデサルタン 8 mg/日、アムロジピン 5 mg/日、アピキサバン 5 mg/日、酸化マグネシウム 500 mg/日。

家族歴：家系内に類症はない。近親婚もない。

現病歴：入院 3 ヶ月前に両側眼瞼下垂と唾液の飲み込みにくさを自覚した。入院 1 ヶ月前に両側眼瞼下垂を主訴に前医眼科を受診し、抗 AChR 抗体が陽性であったことから重症筋無力症

が疑われた。同時期より歩行困難も出現し、自宅内で杖歩行・伝い歩きとなった。X 日に当科を紹介受診した。

一般身体所見：身長 140.3 cm、体重 52.0 kg、BMI 26.5、体温 36.6°C、血圧 106/61 mmHg、脈拍 94 回/分・整、呼吸数 14 回/分、SpO₂ 94%（room air）。口腔乾燥なし。

神経学的所見：意識は清明。両側眼瞼下垂と複視、嚥下障害、構音障害を認めた。徒手筋力テストで頸部屈筋は 3、三角筋と腸腰筋は両側 4 と頸部四肢近位筋優位の筋力低下を認めた。四肢腱反射は減弱し、両側アキレス腱反射は消失していた。筋強収縮後の腱反射の回復は認めなかった。協調運動障害はみられなかった。自律神経障害として慢性的な便秘を認めた。来院には車椅子を使用し、診察室では点滴台を支えに短距離の歩行が可能であった。

検査所見：血液検査では、血算に異常を認めなかった。生化学検査では BUN 31.1 mg/dl、Cre 1.23 mg/dl と軽度高値で、HbA1c は 6.8% であった。抗 AChR 抗体は 60.0 nmol/l（基準値：0.3 nmol/l 以下）と陽性であったほか、抗 P/Q 型 VGCC 抗体も 36.0 pmol/l（基準値：30.0 pmol/l）と陽性を示した。その他の自己抗体として、抗核抗体は 40 倍（均質型）で、そのほか抗 SS-A/Ro 抗体と抗 GAD 抗体も陽性であった。腫瘍マーカーは ProGRP 106 pg/ml（基準値：81 pg/ml 未満）と陽性を示し、NSE は 12.7 ng/ml（基準値：16.3 ng/ml 以下）と正常範囲であった。胸部 CT で胸腺腫や肺内の腫瘍性病変はなかった。頭部 MRI では慢性虚血性変化のほかに特記すべき所見を認めなかった。末梢神経伝導検査では右正中神経、尺骨神経、脛骨神経いずれにおいても運動神経伝導検査に異常を認めなかった。感覚神経伝導検査では、右腓腹神経に SNAP 振幅および伝導速度の軽度低



下を認めた。3 Hz の低頻度反復刺激試験では、右尺骨神経と副神経で漸減現象を認めた（右小指外転筋：1 発目に対する 4 発目の複合筋活動電位の振幅減衰率 13.7%、右僧帽筋：1 発目に対する 4 発目の減衰率 29.0%）。右尺骨神経の高頻度反復刺激試験で漸増現象はみられなかった。アイスバックテストは陰性であった。また、退院後に実施した単線維筋電図試験 (stimulated SFEMG) では、左前頭筋で mean MCD 40.6 μ s で、abnormal jitter は 15 ペア中 4 ペアにみられた。Blocking の頻度は 0.9% で、刺激頻度の増加による Blocking の改善は認めなかった。

臨床経過：嚥下障害、歩行障害を認め、X 日緊急入院となった。抗 AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型 MG として、同日より大量免疫グロブリン療法を 5 日間実施し、経口プレドニゾロンを 5 mg/日より開始した。X+1 日に経口プレドニゾロンを 10 mg/日に増量したが、X+2 日に嚥下障害の増悪がみられたためプレドニゾロンは中断した。X+6 日、刻み食の摂取が可能となり、経口プレドニゾロンを 5 mg/日より再開した。X+7 日よりタクロリムス 2 mg/日を追加し、プレドニゾロンは 20 mg/日まで漸増した。歩行障害と嚥下障害、眼瞼下垂は経時的に改善し、X+10 日時点で MG-ADL スコアは 16 点から 8 点に改善した。X+16 日、抗 P/Q 型 VGCC 抗体の陽性が判明した。病態を再検討したが、LEMS 診断基準 2022¹⁾ は満たさず、電気生理学的検査で postsynaptic pattern を認めたことを踏まえ、重症筋無力症として治療を継続した。普通食の嚥下と、杖使用下での日常生活動作が可能となり、X+24 日自宅退院した。退院後 X+31 日に再検した ProGPR は 61.5 pg/ml と陰性化していた。その後外来でプレドニゾロンを 5 mg/日まで漸減し、X+624 日時点で再検した抗 P/Q 型 VGCC 抗体は陰性化 (<30 pmol/l) していた。

考 察

本例は筋無力症を呈した患者において抗 AChR 抗体と抗 P/Q 型 VGCC 抗体とが共に陽性を示し、電気生理学的検査から MG と診断した 1 例である。大量免疫グロブリン療法およびプレドニゾロンを主とする免疫治療により症状の改善を認めた。

神経筋接合部疾患は通常、シナプス前終末の障害またはシナプス後膜上の障害に分類される。MG はシナプス後膜上の障害で最も頻度が高く、LEMS はシナプス前終末の神経筋接合部の

伝達の障害としてよく知られている⁶⁾。一方で過去に MG と LEMS 両者の臨床的・電気生理学的特徴を有する症例が複数報告されている。それらは MG LEMS overlap syndrome (MLOS) と表現され、診断基準には LEMS の電気生理学的特徴を満たすことが含まれている⁷⁾。本例では MG、LEMS それぞれに特異的とされる抗 AChR 抗体および抗 P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であったが、電気生理学的検査でシナプス後膜上の障害のみが示唆されたことから、MG と診断した。肺小細胞癌の腫瘍マーカーである ProGRP は 3 ヶ月後の再検で陰性化しており、以降も悪性腫瘍の出現は認めなかった。ProGPR は腎不全により偽陽性となることがあり⁸⁾、本例における一過性の ProGRP 陽性は経口摂取困難による腎前性腎不全が原因であったと判断した。

次に、本例における抗 P/Q 型 VGCC 抗体の意義について考察する。本邦では本村らによる抗 P/Q 型 VGCC 抗体 RIA キットを用いた検討により、健常成人の抗体価分布の 100 パーセントイル値からカットオフ値が 30.0 pmol/l に定められており、健常群、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症での陽性率はいずれも 0.0% であった⁹⁾。一方で、Zalewski らは、Mayo clinic で腫瘍随伴性自己抗体を測定された 6,842 例のうち、236 例 (3.4%) が抗 VGCC 抗体陽性を呈し、更にその中で神経筋接合部障害を呈したのは 10 例 (陽性例の 4.2%) であったと報告している。10 例中 6 例は電気生理学的に LEMS と確定診断されたが、残りの 4 例は臨床的・電気生理学的にシナプス後膜上の障害を認め、うち 2 例では抗 AChR 抗体も陽性であった。また抗 VGCC 抗体陽性例の中で、神経筋接合部疾患の他に末梢神経障害、認知機能障害、自律神経障害、パーキンソンニズムなどが多彩な表現型がみられたが、抗体価の上昇が軽度から中等度の患者 (30~99 pmol/l) は高値の患者 (100 pmol/l 以上) と比較し、自己免疫性の機序が考えられる神経症状 (脳症や失調症、脊髄症、ニューロパチー、神経筋接合部疾患、ミオパチー) の頻度が有意に低かった¹⁰⁾。本例の抗体価も 36.0 pmol/l と低値であり、抗 P/Q 型 VGCC 抗体が病的意義を有していなかった可能性もあると考えた。

最後に、2023 年時点での抗 AChR 抗体と抗 P/Q 型 VGCC 抗体が共に陽性を示した神経筋接合部疾患のうち症状および電気生理学的評価が記載されている既報告を Table 1 に示す⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。

Table 1 A review of cases in which anti-acetylcholine receptor antibodies and anti-P/Q-type VGCC antibodies coexist.

	Age/ gender	Oculo-bulbar weakness	Depressed or absent DTR	Dysautonomia	Antibody		EMG pattern	Comorbidities
					AChR (nmol/l)	type P/Q VGCC (pmol/l)		
Kanzato et al ¹¹⁾	57/M	+	+	-	0.3	342.7	Presynaptic	benign adenoidal hypertrophy
Katz et al ¹²⁾	47/F	+	+	+	9.3	94	Presynaptic	
Roohi ⁶⁾	70/F	+	+	-	3	n.a.	Postsynaptic	diabetes mellitus, abdominal/uterine leiomyosarcoma
Our case	79/F	+	+	+	60	36	Postsynaptic	diabetes mellitus

n.a: not available.

本例を含む 4 例中、電気生理学的に MG と診断された症例は 2 例で、他方は LEMS と診断されている。LEMS で比較的頻度が低い眼球運動障害を全例に認めており、共陽性例の特徴である可能性がある。同様に深部腱反射も全例で低下・消失していたが、本例を含む MG の 2 例はいずれも糖尿病の影響を否定できなかった。抗体価の記載がある LEMS の 2 例と本例の比較では、前者で抗 P/Q 型 VGCC 抗体の抗体価が高かった。前述の Zalewski らの報告¹⁰⁾ も考慮すると、抗 AChR 抗体と抗 P/Q 型 VGCC 抗体が共に陽性を示す症例において、抗体価の多寡が表現型に反映されることが示唆された。

抗 P/Q 型 VGCC 抗体は LEMS に特異的な抗体であるとされてきたが、MG を含め、多様な表現型を呈しうる。本邦のガイドラインにおいても、LEMS の診断においては反復刺激試験の異常を証明することが必須とされており、抗 P/Q 型 VGCC 抗体は反復刺激試験の異常を補完する診断項目に留められている¹⁾。本邦では 2021 年 9 月より RIA 法による抗 P/Q 型 VGCC 抗体検査が保険収載され測定が従来と比べ容易となったが、偽陽性や MLOS の可能性を考慮し、その抗体価と臨床症状、そして電気生理学的検査をもとに病態を正確に評価することが重要である。

文 献

- 1) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022. 東京: 南江堂; 2022. p. 2, 159-162.
- 2) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
- 3) Cruz PMR, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015;72:642-649.
- 4) Maddison P, Sadalage G, Ambrose PA, et al. False-positive acetylcholine receptor antibody results in patients without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2019;332:69-72.
- 5) Alboini PE, Damato V, Iorio R, et al. Myasthenia gravis with presynaptic neurophysiological signs: two case reports and literature review. *Neuromuscul Disord* 2015;25:646-650.
- 6) Roohi F, Smith PR, Bergman M, et al. A diagnostic and management dilemma: combined paraneoplastic myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting as acute respiratory failure. *Neurologist* 2006;12:322-326.
- 7) Oh SJ. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome. *Muscle Nerve* 2016;53:20-26.
- 8) Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 2005;25:1773-1778.
- 9) 本村政勝, 北之園寛子, 白石雄一. 放射性免疫沈降法による P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体測定キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 2020;77:1057-1063.
- 10) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016;54:220-227.
- 11) Kanzato N, Motomura M, Suehara M, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. *Muscle Nerve* 1999;22:1727-1730.
- 12) Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, et al. Acetylcholine receptor antibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998;50:470-475.

本報告の要旨は、第 124 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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** : 武田侑己

加古川中央市民病院脳神経内科 (〒 675-0081 兵庫県加古川市加古川町本町 439 番地)

A case of myasthenia gravis with coexistence of anti-acetylcholine receptor antibodies and anti-P/Q-type VGCC antibodies

Yuki Takeda, M.D.¹⁾, Yoshikatsu Noda, M.D., Ph.D.²⁾, Naohiko Seike, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroyuki Ishihara, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Division of Neurology, Kakogawa Central City Hospital

2) Nakata Clinic

Abstract: A 79-year-old woman who presented ptosis and dysphagia were admitted to our hospital. Anti-acetylcholine receptor antibodies and anti-P/Q-type VGCC antibodies were both positive. Electrophysiological examination showed postsynaptic pattern which supported myasthenia gravis. She did not meet the diagnostic criteria for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). In cases which these antibodies coexist, careful electrophysiological evaluation is required for the diagnosis. In addition, although anti-P/Q-type VGCC antibodies have been specific to LEMS, patients with these antibodies represent various symptoms other than LEMS. Low and middle titer of the antibodies may be not specific to LEMS.

Key words: anti acetylcholine receptor antibodies, anti-P/Q-type VGCC antibodies, myasthenia gravis, myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome(MLOS)

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:292-295

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001945