

重症筋無力症の胸腺摘出後、多発性硬化症を 合併した1例

塩山実章 三井良之 木原幹洋 高橋光雄 中尾雄三*

近畿大学医学部附属病院神経内科 *近畿大学医学部堺病院眼科

抄 録

症例は38歳女性。23歳で出産後左眼瞼下垂が出現し、重症筋無力症(MG)と診断された。以後経過良好であったが、36歳時重篤な呼吸困難を呈し(クリーゼ)、人工呼吸管理の上ステロイドパルス、血漿交換療法が行われた。翌年感冒の後、再度クリーゼとなり、胸腺摘出術施行(胸腺組織は過形成像を呈していた)。38歳時右眼視神経炎、約半年後左眼視神経炎を発症。多発性硬化症(MS)の合併と診断した。MGとMSの合併率は各疾患ごとの統計学的な推定値より高いことが知られている。この理由として共通の免疫異常の他に、MGに対する胸腺摘出術、その他の治療がMSの発症経過に何らかの関与の可能性があるとする指摘もある。本例はMGとMSの発症の原因や治療方針を考える意味で示唆に富む症例と考えられた。

Key words: 重症筋無力症(MG)、多発性硬化症(MS)、胸腺摘出術、胸腺過形成、自己免疫異常、HLA

緒 言

重症筋無力症(MG)と多発性硬化症(MS)の合併は、1980年の厚生省研究班の調査¹によると、MG 3212例、MS 1146例中、9例であった。両疾患の有病率はいずれも10万人に4人とされているが、この調査の合併率は推定される値よりはるかに高く、両者に共通する免疫異常の存在が示唆されている。またMGの治療がMSの発症経過に影響を与えるとの指摘^{6,7,8}もされている。今回我々はMGの診断にて、胸腺摘出術施行後、経過中にMSを発症した症例を経験したので報告する。

症 例

症例 38才 女性
主訴 右眼視力低下
家族歴 特記事項なし
既往歴 特記事項なし
生活歴 主婦、飲酒・喫煙歴なし
現病歴

1984年(23歳)出産後、左眼瞼下垂出現。テンシロンテスト陽性にてMGと診断され、抗コリンエステラーゼ剤の投与にて経過良好であった。1997年に

重篤な呼吸困難(クリーゼ)を呈し、人工呼吸管理の上ステロイドパルス療法、血漿交換療法にて軽快した。1998年にも再度クリーゼとなり、同様の治療に加え、胸腺摘出術を施行された(胸腺組織は過形成像)。以後、無治療で経過良好であったが、1999年1月に頻回の吃逆と、排尿障害、全身の知覚過敏が出現。一時軽快するも、6月頃には突然硬直するような発作が左下肢に出現。7月になり突然の右眼の視力低下があり、当院眼科受診。右視神経炎(MS疑い)にて、当科入院となった。

入院時理学所見

一般身体所見:体温36.8°C、血圧128/70 mmHg、脈拍60回/分 整、胸腹部に異常所見なし。皮疹認めず。リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。

神経学的所見:意識清明。視力 右0.01(矯正不能)左1.2、中心フリッカー値は右6 Hz 左41 Hzと右側で著明な低下。視神経乳頭異常なし、眼圧正常、視野 右中心暗点 右耳側視野欠損、瞳孔 右3 mm 左3 mm 正円、対光反射 両側(+), Marcus Gunn瞳孔 右陽性、眼底異常なし。眼瞼下垂左軽度、複視認めず、外眼筋麻痺認めず、輻輳可、顔面の筋力・知覚異常なし。球症状認めず、Lhermitte徴候(±)、協調運動異常なし、左下肢に有痛

性強直性痙攣を認め、深部腱反射正常、病的反射、筋力低下認めず。腰部部・両下腿でしびれを認めた、両下肢の振動覚は4～5秒と低下を認めた。関節位置覚は正常であった。

入院時検査所見

検尿・末梢血・凝固系・生化学は異常値なし。甲状腺機能も正常範囲。血清学検査では抗核抗体20倍 speckled & diffuse 型、免疫グロブリン正常、抗アセチルコリンレセプター結合抗体39.7 nmol/l (外来では40前後の値で経過)であった。髄液所見 細胞数3/μl 蛋白34 mg/dl 糖59 mg/dl オリゴクローナルバンド(-) 髄鞘塩基性蛋白(-)。HLA タイピング A11 A31 B61 B67 Cw3 Cw7 DR14(DRB1*1401) DR16(DRB1*1602)。胸腹部は画像上異常所見なし。頭部MRI像(STIR法)を図1に示す。右側大脳白質と右視神経に高輝度病変を認める。頸髄MRI像(造影法)を図2に示す。C6

レベルに淡く造影される病変を認める。ほか、胸髄、腰髄MRIには異常所見認めず。末梢神経伝導速度は運動・知覚系ともに正常範囲。反復刺激試験にてwaning認めず。

経過

臨床経過表を示す。右の視神経炎と他の神経症状もあり、MSが疑われた。推定される病巣は2箇所以上、画像上の病巣3箇所であり、発作は初回と考え、この時点でPoserの診断基準より、臨床的MS疑い(C2)と診断した。治療として、ステロイドパルス療法を3クール施行した。結果、右眼の視力、光覚わずかに回復し、他の神経症状も軽快したため退院。外来に移行した。2000年1月下旬に、今度は突然、左眼の視力低下が出現。画像上も左の視神経に新しい病変を認めた。Poserの診断基準により、臨床診断確実MS(A1)と診断。治療として、ステロイドパルス療法を再度行った。経過中、MG症状の増悪は認めなかった。

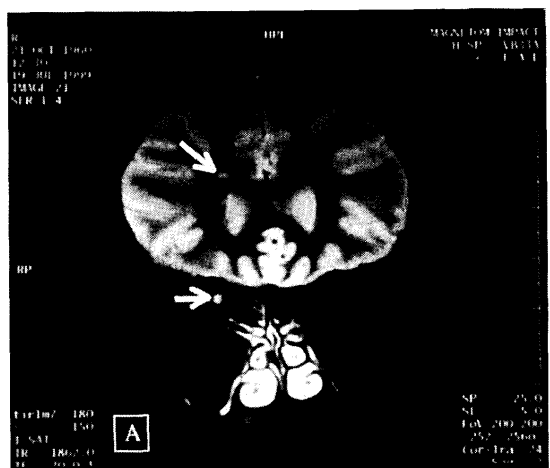


図1 入院時の頭部MRI像(1.0Tesla, STIR法)。A:冠状断(TR 1862 msec, TE 30 msec), B:水平断(TR 1710 msec, TE 20 msec)。右視神経と右大脳白質に高輝度病変を認める。

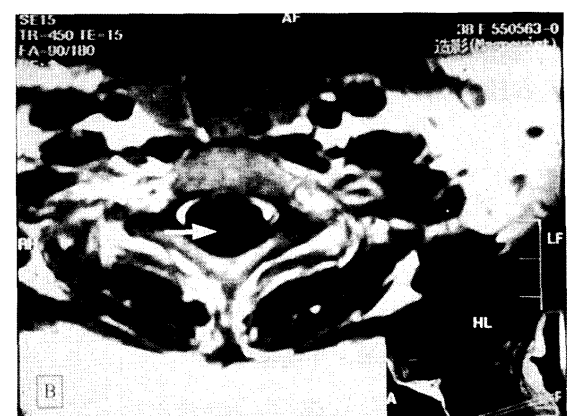
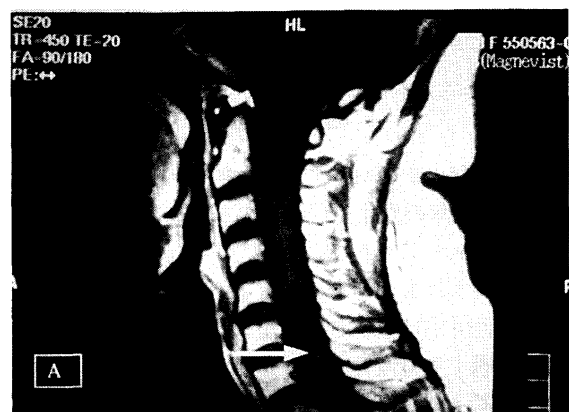
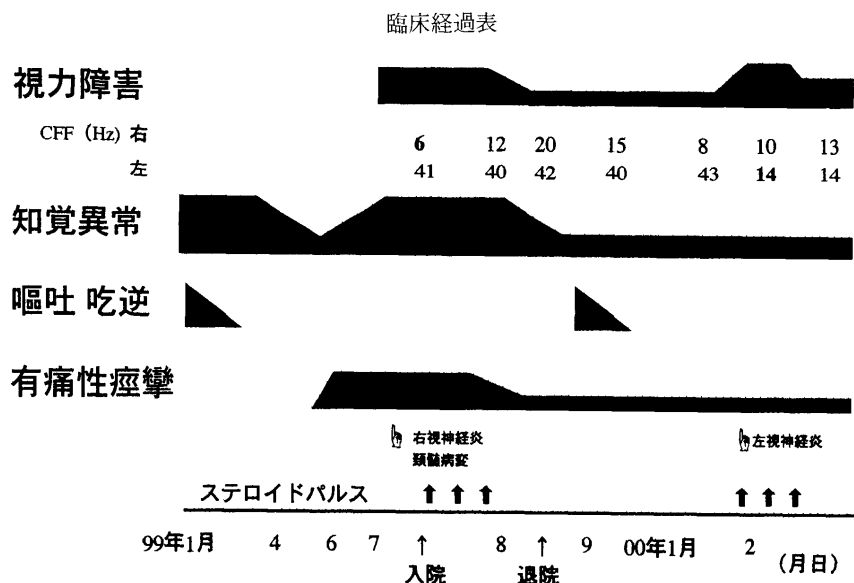


図2 入院時の頸髄MRI像(1.5Tesla, 造影法)。A:矢状断(TR 450 msec, TE 20 msec), B:軸位断(TR 450 msec, TE 15 msec)。C6レベルに淡く造影される病変を認める。



考 察

本症例の経過をまとめる。

- ①23歳時発症のMG。今までに感染を機に2回のクリーゼの既往。
- ②36歳時に胸腺摘出術を施行。以後、MGは無治療で症状安定。
- ③37歳時にしびれ感、有痛性痙攣、振動覚の低下、それに続き右眼の急激な視力低下が出現。MRIにて右視神経炎と脳白質、脊髄に脱髄斑を認めた。(臨床的MS疑い)
- ④38歳時に左眼の急激な視力低下。MRIにて左視神経炎を認めた。(臨床的診断確定MS)

MGとMSの合併は、1980年の厚生省研究班の調査によると、MG 3212例、MS 1146例中、9例であった。各疾患の有病率は何れも10万人に4人とされているので、これらの合併率は推定される値よりはるかに高く、このことは、両者に共通する免疫異常の存在が示唆されてきた¹⁾。

1991年の古口らの報告²⁾によると両者の合併例は23例あり、MG先行例は16例で、全体の70%と多く、16例中15例は女性であった。MG先行型でMS発症までの期間および、手術施行の有無には一定の関係がなかった。また、MG先行例の16例中MS発症時にMG症状の増悪があったのは、胸腺摘出術施行例8例中1例のみであったが、胸腺摘出術をしていない症例では8例中6例で増悪が認められたとも報告している。本例もMG先行型で、胸腺摘出術を施行し、MSの発症時にMGの増悪がみられなかったことは、この報告を支持するものと思われた。

しかも、MG先行型で、胸腺摘出術を行った症例

の胸腺組織像は本例と同様に全例過形成像を呈していた。

他に、胸腺摘出後に発症したMSはDevic型(視神経脊髄型)が多いとの報告もある⁷⁾。本症例も潜在的病変は大脳白質に存在するものの、視神経と脊髄を主病変としている。

一方、MS先行例もPattenら³⁾、Aitaら⁴⁾、Achariら⁵⁾、Sommerら⁶⁾により4例報告されている。SommerらはMGの合併後に胸腺摘出術を施行し、両疾患の症状が寛解したとも報告している⁶⁾。

中村ら⁸⁾、石坂ら⁷⁾は、MSとMGの発症の機序を以下のように推定している。MGとMSの両者の発症の原因となる明らかな共通抗原はまだ明らかではないが、根治的療法として胸腺摘出術をした場合、胸腺液性因子(胸腺ホルモン)が減少し、抗体産生を抑制するサブプレッサーT細胞の機能が低下し、結果として他の自己免疫疾患をひき起こす可能性があるとしている。ただ本症例において、胸腺摘出後に新たな自己抗体の出現はなく、検索し得た範囲で免疫の異常を証明できる検査成績はなかった。

また、HLAに関しては、現在、日本人(成人)のMGと相関関係が強いものとして、HLA-B12、全身型とDR8、眼筋型とDR9、30歳以下発症の女性とDPB1*0201、DR9、DR53などが報告されている^{9,10,11)}。同じくMSに関して相関関係が強いものに、視神経脊髄型とHLA-DP5(DPA1*0202-DPB1*0501)、通常型とHLA-DRB1*1501-DRB5*0101ハプロタイプなどが報告されている^{12,13,14)}。本症例は全身型MGと、いわゆる視神経脊髄型MSの合併と考えられるが、HLAに関しては、いずれも合致しなかった。

MG では胸腺摘出術が根治的療法として一般的に行われているが、MS 患者の胸腺が免疫異常の原因と推定し、MS 患者に対し胸腺摘出術を行ったが、臨床症状の改善は認めなかったとの報告¹⁵もある。胸腺が MG, MS の病態に及ぼす影響については、さらなる免疫学的な検討が必要と思われる。

しかしながら、中村ら、石坂らの仮説に従えば、MG の胸腺摘出例においては、他の自己免疫疾患の出現の危険性を考慮して、本例のように長期的な観察が必要と考えられる。

文 献

1. 井形昭弘, 福岡忠博, 中村尚人, 赤嶺俊彦 (1980) 重症筋無力症と多発性硬化症との合併に関する全国アンケート調査. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書: 15-18
2. 古口徳雄, 小島重幸, 平山恵造, 柿栖米次 (1991) 重症筋無力症の寛解後に発症した多発性硬化症. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 平成3年度研究報告書: 96-99
3. Patten BM, Hart A, Lovelace R (1972) Multiple sclerosis associated with defects in neuromuscular transmission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35: 385-394
4. Aita JF, Synder DH, Riechl W (1974) Myasthenia gravis and multiple sclerosis: an unusual combination of diseases. *Neurology* 24: 72-76
5. Achari AN, Trontelj JV, Campos R (1976) Multiple sclerosis and myasthenia gravis: a case report with single fiber electromyography. *Neurology* 26: 544-547
6. Somer H, Müller K, Kinnunen E (1989) Myasthenia gravis associated with Multiple sclerosis: epidemiological survey and immunological findings. *J Neurol Sci* 89: 37-48
7. 石坂裕司郎, 大井長和, 松倉 茂 (1991) 重症筋無力症で胸腺摘出術後に発症した多発性硬化症. *神経内科* 34: 183-186
8. 中村雄作, 高橋光雄, 依藤史朗, 狭間敬憲, 垂井清一郎 (1986) 重症筋無力症の胸腺摘出療法後発症した多発性硬化症の1症例. *臨神経* 26: 937-941
9. Yoshida T, Tsuchiya M, Ono A, Yoshimatsu H, Satoyoshi E, Tsuji K (1977) HLA antigens and myasthenia gravis in Japan. *J Neurol Sci* 32: 195-201
10. Horiki T, Moriuchi J, Inoko H, Morita K, Tsuji K, Shinohara Y, Ichikawa Y, Arimori S (1993) HLA-DPB1 allele associates with early-onset myasthenia gravis in Japan. *Neurology* 43: 771-774
11. Kida K, Hayashi M, Yamada I, Matsuda H, Yoshinaga J, Takami S, Yashiki S, Sonoda S (1987) Heterogeneity in myasthenia gravis: HLA phenotypes and autoantibody responses in ocular and generalized types. *Ann Neurol* 21: 274-278
12. Kira J, Kanai T, Nishimura Y, Yamasaki K, Matushita S, Kawano Y, Hasuo K, Tobimatsu S, Kobayashi T (1996) Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 40: 569-574
13. Fukuzawa T, Kikuchi S, Sasaki H, Hamada K, Hamada T, Miyasaka K, Tashiro K (1998) The significance of oligoclonalbands in multiple sclerosis in Japan: Relevance of immunogenetic backgrounds. *J Neurol Sci* 158: 209-214
14. Ito H, Yamasaki K, Kawano Y, Horiuchi I, Yun C, Nishimura Y, Kira J (1998) HLA-DP-associated susceptibility to the optico-spinal form of multiple sclerosis in the Japanese. *Tissue Antigens* 52: 179-182
15. Ferguson TB, Clifford DB, Montgomery EB, Bruns KA, McGregor EB, Trotter JL (1983) Thymectomy in multiple sclerosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85: 88-93