
 症 例 報 告

重症筋無力症と免疫性血小板減少症を合併した男児例

佐藤 大祐・今村 勝・大橋 伯・齋藤 昭彦

新潟大学医歯学総合病院 小児科

A Male Case of Myasthenia Gravis with Immune Thrombocytopenia

Daisuke SATO, Masaru IMAMURA, Tsukasa OHASHI and Akihiko SAITOH

Niigata University Medical and Dental Hospital, Department of Pediatrics

要 旨

【症例】8歳男児。8歳9か月時に複視が出現し、その78日後、啼泣後に目の周囲に点状出血を認めた。精査の結果、重症筋無力症と免疫性血小板減少症の合併と診断した。臨床症状は眼筋症状のみだったが、鼻筋の誘発筋電図でwaningを認めたことより、潜在全身型の重症筋無力症と診断した。眼瞼下垂症状が軽微であったこと、重症筋無力症と免疫性血小板減少症の合併は稀で小児の報告例は1例のみであることから診断に苦慮した。入院11日目よりプレドニゾロンの内服を開始し、漸増した。プレドニゾロンの漸増に伴い、血小板減少は改善した。眼瞼下垂と複視も改善傾向となったが、寛解は得られなかったため、入院32日目からステロイドパルス療法を1クール行った。ステロイドパルス療法後、眼瞼下垂と複視は消失した。プレドニゾロンの内服を継続し、入院40日目に退院した。退院後は症状の再燃なく経過し、プレドニゾロンを漸減・終了した。

【結語】重症筋無力症と免疫性血小板減少症の合併例は報告が少なく、確立された有効な治療はない。胸腺摘除の報告が多いが、小児期発症の場合、ステロイド治療が有効である。今後のより良い診療のためには、報告の蓄積が必要である。

キーワード：重症筋無力症、免疫性血小板減少症、ステロイド

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は骨格筋の神経筋接合部に発現する分子を標的とする自己免疫疾患で、運動神経から筋収縮までの刺激伝

達が障害されることによって筋力低下、易疲労性をきたす。自己抗体は抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 Ach-R 抗体) が最も多いが、他にも抗 MuSK 抗体、抗 LRP4 抗体などが関与している¹⁾。

免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia:

Reprint requests to: Masaru IMAMURA
Department of Pediatrics,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学医歯学総合病院 小児科

佐藤大祐

ITP)は、小児の代表的な血小板限定の血球減少症で以前は特発性血小板減少性紫斑病と言われていた。自己血小板に対する抗体が産生され、抗体に感作された血小板が早期に網内系にて破壊される血小板破壊亢進と骨髓における巨核球血小板産生障害をきたす自己免疫疾患であることが判明し、また、紫斑が出現しない場合もあるため現在の名称に変更された²⁾。血小板自己抗体の標的抗原は、血小板膜糖蛋白 GPIIb-IIIa, Gp I b-IX-V および Gp I a- II a が明らかにされている。

今回我々は、MGの経過中にITPを合併しステロイド治療により軽快した8歳男児の1例を経験した。両疾患の合併は稀であり、さらに、小児例は極めて少ないため報告する。

症 例

患 者：8歳、男児。

主 訴：複視、点状出血。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：8歳9か月時に複視が出現した。発症60日後に眼科クリニックを受診し、左眼の外転制限を指摘された。頭部CT、MRI検査では異常

を認めなかった。発症78日後に啼泣後に目の周囲に点状出血が出現した。血液検査で血小板数1.1万/ μ Lと血小板減少を指摘されたため、前医小児科を紹介された。眼症状と血小板減少をきたす疾患を一元的に説明するのが困難であったため、発症84日後に精査加療目的に当院に転院した。

現 症：身長138.5 cm, 体重45.1 kg, 血圧96/76 mmHg, 脈拍95/min・整, 体温36.5℃, 呼吸回数16/min。

下肢に点状出血を認めた。眼瞼結膜蒼白なし。表在リンパ節触知せず。甲状腺腫脹なし。心音・呼吸音異常なし。肝脾触知せず。意識清明。両眼の外転制限を認めた。正中視時に左眼球の内転を認めた。自覚的に正中視時および側方・上下方向視時に複視を認めた。左眼瞼下垂を認めた。筋緊張異常なし。筋力低下なし。深部腱反射異常なし。

入院時検査所見：血小板減少, PAIgG(血小板関連IgG), 抗Ach-R抗体の上昇を認めた(表1)。骨髓像は有核細胞数12万, 巨核球数270/ μ lで、異形成や芽球の増生を認めなかった。反復刺激誘発筋電図で左小指外転筋, 左僧帽筋は異常無かったが、鼻筋でwaningを認めた(16.3%減衰)。Edrophonium chloride 静注試験陽性であった。胸部造影CT検査で胸腺の軽度腫大を認めた。

表1 検査結果

■血算

WBC	8,810	/ μ l	Na	137	mEq/l	ANA	<5.0
Neut	72.7	%	K	4.2	mEq/l	RF	<5.0
Lym	21.2	%	Cl	102	mEq/l	Coombsテスト直接	(-)
RBC	495	$\times 10^4$ / μ l	BUN	16	mg/dl	間接	(-)
Hb	14.2	g/dl	Cre	0.40	mg/dl	■凝固	
Hct	39.4	%	CRP	0.42	mg/dl	PT	122 %
Plt	1.2	$\times 10^4$ / μ l	TSH	2.98	μ U/ml	APTT	32.1 秒
■生化学			FT3	3.4	pg/ml		
AST	34	U/l	FT4	1.3	ng/dl		
ALT	52	U/l					
LDH	338	U/l	PAIgG(基準値<27.6)			34.2	ng/ 10^7 cells
TP	7.3	g/dl	抗Ach-R結合抗体(基準値<0.2)			0.6	nmol/l
Alb	4.5	g/dl	抗Musk抗体(基準値<0.02)			<0.01	nmol/l
CK	126	U/l	PT抗体産生B細胞			21.0	個

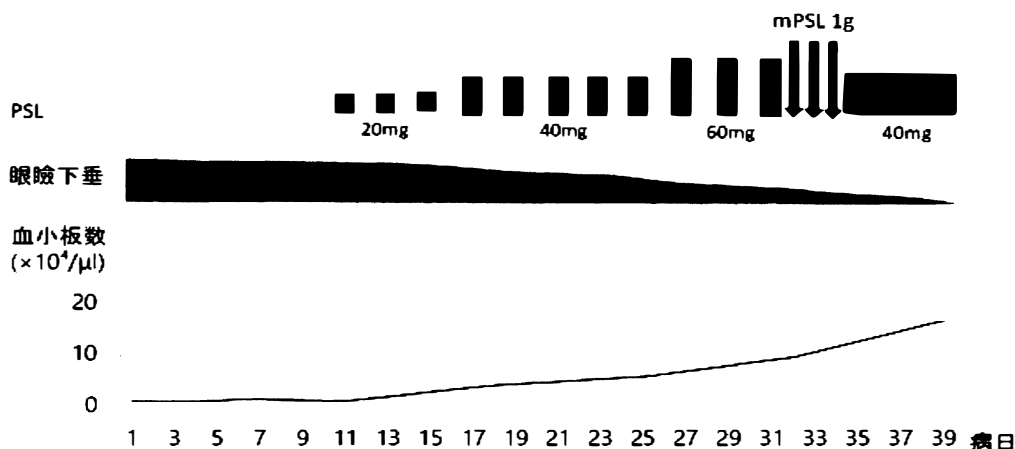


図1 入院後経過

入院後経過：血小板減少に関しては、血算や骨髓穿刺の結果から入院1日目にITPと診断した。

眼症状に関しては、入院後の詳細な症状の観察および問診により、夕方に症状が悪化する日内変動を確認した。日内変動を伴う眼症状および抗Ach-R抗体陽性、反復刺激誘発筋電図検査にて鼻筋でwaningを認めたことより、入院7日目に潜在性全身型のMGと診断した。

入院11日目よりプレドニゾロンの内服を開始し、漸増した。MGの初期増悪は見られなかった。プレドニゾロンの漸増に伴い、血小板減少は改善した。眼瞼下垂と複視も改善傾向となったが、寛解は得られなかったため、入院32日目からステロイドパルス療法を1クール行った。ステロイドパルス療法後、眼瞼下垂と複視は消失した。プレドニゾロンの内服を継続し、入院40日目に退院した(図1)。退院後は症状の再燃なく経過し、プレドニゾロンを漸減・終了した。

考 察

MGでは、各種自己免疫疾患を合併することが知られている。合併する機序はまだ明らかになってはいないが、EBウイルス感染症を契機とした発症の可能性が示唆されている²⁾。MGに合併する自己免疫疾患としては甲状腺疾患が最も多く、

鈴木らの報告では、MG患者の16%に甲状腺疾患を合併している¹⁾。一方、MGとITPの合併は稀であり、特に小児例は極めて稀である。検索し得た限りでは、1965年から2021年の56年間で、MGとITPの合併例の報告は本邦10例、欧米10例のみであり、小児例はJansenらが1987年に報告した13歳の女児1例のみであった⁴⁾⁻⁶⁾。

ITPのうち、血小板減少の原因がはっきりしているものを二次性ITP(secondary ITP)という。原因として、薬剤、自己免疫疾患、HIV感染、ヘリコバクター・ピロリ菌感染などが挙げられる⁷⁾。原因となる自己免疫疾患は全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)が有名で、MGは稀である。二次性ITPの治療は原因となる疾患の治療が重要であり、原因となる疾患の改善に伴ってITPの症状も改善する場合が多い。

小児期発症MGとは一般的に15歳以下発症MGを指す。小児期発症MGは基本的には成人発症のMGと同じであるが、発達過程に発症する自己免疫疾患として臨床的、治療上の特徴がある。小児期発症MGの臨床型は眼筋型、潜在性全身型、全身型に分類される⁸⁾。本症例では、臨床症状は眼筋症状のみであったが、鼻筋の誘発筋電図でwaningを認めたことより、潜在性全身型と診断した。潜在性全身型とは臨床的には眼筋症状のみであるが、四肢筋の誘発筋電図でwaningを呈す

る症例を指す。潜在性全身型では、発症からほぼ1年以内に3-4ヶ月毎に施行した誘発筋電図検査でwaningを認めることが多いとされている。本症例の誘発筋電図検査では、左小指外転筋と左僧帽筋でwaningを認めなかったが、これは発症から3か月と比較的発症早期の検査であったことが原因の可能性はある。

小児期発症MGの初発症状は多くの場合眼症状である。一側優位の眼瞼下垂で発症することが多いが、間もなく眼位異常、眼球運動障害を呈してくる。本症例は複視を主訴とし、発症60日目の眼科診察で左目の外転障害を指摘された。初期から眼瞼下垂症状があった可能性はあるが、眼瞼下垂の所見が軽微であり、また、本人や家族が症状の日内変動を自覚していなかったため、診断に苦慮した。症状の日内変動を自覚できなかった原因として、患児の年齢が8歳と若年だったことも影響している可能性がある。

潜在性全身型は、早期の適切なステロイド薬にて完全寛解に至る例が多い⁹⁾。抗コリンエステラーゼ薬で治療を開始する場合もあるが、効果が乏しい場合が多い。ステロイド薬は隔日投与、漸増法で、比較的速やかに、反応を見つつ2ヶ月くらいのうちに適量にもってくる。最高2 mg/kg/隔日であるが、通常1-1.5 mg/kgで症状が消失する。ステロイドパルス療法は短期効果に限り、RCTでその有用性が確かめられており¹⁰⁾、小児例でも有効であるという報告が多数ある¹¹⁾。メチルプレドニゾロン 30 mg/kgを3時間かけて1日1回点滴静注する。3日間連続投与、4日間休薬を1クールとし、通常2-3クール行う。ステロイド薬で寛解に達しない時は、タクロリムスなど他の免疫抑制薬に切り替える。潜在性全身型では通常ここまでの治療で症状が消失することが多い。思春期以降は胸腺摘除術を考慮してもよいが、思春期前は寛解率が高いこと、早期の胸腺摘除により免疫異常をきたす可能性が示唆されることから、積極的には行われていない¹²⁾。本症例はITPを合併した潜在性全身型のため、ITPの治療も兼ねてステロイド薬での治療を開始した。20 mg (0.44 mg/kg) 隔日投与で開始し、漸増した。60 mg (1.33

mg/kg) まで増量したところで眼症状は改善傾向となったが、寛解は得られなかったため、ステロイドパルス療法を施行した。1クール施行したところで眼症状が寛解したため、2クール目以降は行わなかった。また、ITPもMGとともに改善した。ITPを合併した極めて稀な潜在性全身型の小児期発症MGであったが、治療への反応性は通常の潜在性全身型と同等であった。MGとITPの合併例の報告では、19例中9例が胸腺摘除術を施行されているが、本症例はステロイド治療で十分な治療成績が得られた。これは、小児期発症MGがステロイド治療への反応性が良好であることや、発症から約3か月という比較的早期での治療開始が有効であった可能性がある。これまでに報告されている唯一のMGとITP合併の小児例は全身型のMGであったが、抗コリンエステラーゼ薬で治療を開始された。一旦病状が軽快したが、再燃したためステロイド治療ではなく胸腺摘除術を選択された。ステロイド治療を行わなかった理由は明記されていない。本症例のような小児期のMGとITPの合併例の報告は少ないため、有効な治療法は定まっていない。小児期発症MGのステロイド薬の有効性を考慮すると、通常の小児期発症MGの治療同様、ステロイド薬での治療で十分な成績を得られる可能性がある。これを検証するためには、報告の蓄積が望まれる。

以上、本症例はMGの経過中にITPを発症し、ステロイドパルス療法により寛解した。希少な小児例であり、適切な治療方針の検討をするには症例の蓄積が必要である。

結 語

MG症状が先行し、経過中にITPを発症した8歳男児の症例を報告した。ステロイド投与によりMGの症状は改善し、血小板減少も改善した。MGとITP合併の小児例は極めて稀であり、有効な治療法は定まっていないが、ステロイド治療が有効である可能性がある。

文 献

- 1) 鈴木靖士：重症筋無力症の臨床症状と合併症。仙台医療センター医学雑誌 6: 21-26, 2016.
- 2) 富山佳昭：自己抗体の標的抗原－ITPを中心に－。日本内科学会雑誌 103: 1570-1579, 2014.
- 3) Michael P. Pender：Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. Trends in Immunology 24: 584-588, 2003.
- 4) 田中千絵, 河村英博, 赤荻 淳, 松田隆秀, 下條貞友, 飯野四郎：特発性血小板減少性紫斑病と重症筋無力症の合併例－胸腺摘出とステロイドによる長期寛解例－。神経治療 16: 747-751, 1999.
- 5) 山下静也, 高林治一, 吉田秀雄, 中島敏夫, 倉田義之, 高橋光雄, 垂井清一郎：特発性血小板減少性紫斑病の経過中に重症筋無力症を合併した1症例。日内会誌 73: 43-49, 1984.
- 6) Jansen P H, Renier W O, de vaan G, Reekers P, Vingerhoets D M and Gabreels F J：Effect of thymectomy on myasthenia gravis and autoimmune thrombocytopenic purpura in a 13-year-old girl. European journal of pediatrics 146: issue, 1987.
- 7) Francesco Rodeghiero, Roberto Stasl, Terry Gernsheimer, Marc Michel, Drew Provan, Donald M Arnold, James B Bussel, Douglas B Cines, Beng H Chong, Nichola Cooper, Bertrand Godeau, Klaus Lechner, Maria Gabriella Mazzucconi, Robert McMillan, Miguel A Sans, Paul Imbach, Victor Blanchette, Thomas Kuhne, Marco Ruggeri and James N George: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and Children: report from an international working group. BLOOD 113: 2386-2393, 2009.
- 8) 瀬川昌也：小児重症筋無力症－潜在性全身型。内科 31: 1222-1226, 1973.
- 9) 野村芳子：小児重症筋無力症. Clinical Neuroscience 26: 986-989, 2008.
- 10) Sathasivam S: Steroid and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clin Pract Neurol 4: 317-327, 2008.
- 11) 田中順子, 松崎香土, 荒井 洋, 永井利三郎, 松本義男, 岡田伸太郎：小児重症筋無力症におけるパルス療法. 脳と発達 26: 14-19, 1994.
- 12) Andrew PI: A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 841: 789-802, 1998.

(令和3年4月19日受付)