

—症例報告—

COVID-19 感染後に発症した思春期重症筋無力症の1男児例

太田 悠佳¹ 早川 潤¹ 松井 亮介¹ 渡瀬絵里加¹ 井出 彩香¹
橋本 康司¹ 宮本 雄策² 酒巻 雅典³ 右田 真¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院小児科

²聖マリアンナ医科大学小児科

³日本医科大学武蔵小杉病院脳神経内科

A Case of a Boy with Myasthenia Gravis in Adolescence after COVID-19 Infection

Haruka Ota¹, Jun Hayakawa¹, Ryosuke Matsui¹,

Erika Watase¹, Sayaka Ide¹, Koji Hashimoto¹,

Yusaku Miyamoto², Masanori Sakamaki³ and Makoto Migita¹

¹Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Pediatrics, St.Marianna University School of Medicine

³Department of Neurology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Childhood-onset myasthenia gravis (MG), which is more common in children under 5 years of age than in adolescents, is generally characterized by ocular symptoms and an absence of anti-acetylcholine receptor (AChR) and anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibodies. We treated a 13-year-old boy presenting with a chief complaint of ptosis after COVID-19 infection. Magnetic resonance imaging of the head showed no brain abnormalities, and no anti-AChR or anti-MuSK antibodies were detected. Nor did repetitive nerve stimulation reveal any abnormal decrement. However, a Tensilon test proved positive for MG, leading to a diagnosis of ocular MG. Treatment with a cholinesterase inhibitor brought about no improvement in the patient's symptoms. Prednisolone was administered to treat the diplopia caused by his ocular motility disorder, again with no symptomatic relief. By contrast, steroid pulse therapy was effective in resolving the patient's drooping eyelids and ocular motility issues. No recurrence of symptoms was observed after prednisolone was discontinued. Of note, the exacerbation of the patient's symptoms coincided with the detection of previously undetected AChR antibodies. Routine electromyography and testing for anti-AChR antibodies may prove useful in selecting treatment and predicting outcomes in patients with adolescent MG.

(日本医科大学医学会雑誌 2024; 20: 216-220)

Key words: myasthenia gravis, anti-acetylcholine receptor antibody, COVID-19

緒 言

重症筋無力症 (Myasthenia gravis : MG) は自己抗体が神経筋接合部のシナプス後膜にある標的抗原に作用することで、神経筋接合部の刺激伝達が障害され生じる自己免疫疾患である。小児では眼筋型が多いとされ、抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 AChR 抗体) と神経筋接合部に存在する抗筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific tyrosine kinase : MuSK) 抗体は陰性のことが多い。日本神経学会が 2022 年に監修した重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドラインでは、18 歳以下発症の MG を小児期発症 MG と定義されている¹⁾。しかし小児期 MG は 5 歳未満にピークがあり、思春期発症例の報告は少ない。われわれは 13 歳男児で COVID-19 の感染後に眼筋型 MG を発症し、臨床症状の増悪と連動して抗 AChR 抗体価の変動を認めた症例を経験した。

症 例

13 歳男子

【現病歴】

1 カ月前に COVID-19 に罹患、その 10 日後から右眼瞼下垂を夕方に認めるようになり近医眼科を受診した。無治療で経過観察していたが軽快せず、両側眼瞼下垂を認め、当科を紹介された。脳神経所見や MRI で異常所見なく、抗 AChR 受容体抗体、抗 MuSK 抗体陰性であった。テンシロン試験、アイスパック試験がともに陽性であり、当初 seronegative MG の診断でピリドスチグミン 60 mg 内服を外来通院で開始した。その後、ピリドスチグミンを 240 mg まで増量したが効果が得られず、むしろ眼瞼下垂は増悪し、1 カ月後には外転障害による複視も合併したため、精査加療目的で入院となった。

【既往歴】

左母指多指症 (1 歳で手術)、骨性斜頸

【入院時現症】

身長 146 cm、体重 40 kg、血圧 105/75 mmHg、脈拍 76 回/分、体温 36.9℃、SpO2 98%、心肺聴診所見に異常なく、呼吸苦や嚥下障害も認めなかった。瞳孔径左右差なし、両側対光反射迅速であった。両側眼瞼下垂 (右側優位)、左眼の外転制限がみられた。眼症状のみでその他の神経学的異常所見は認めなかった。2022 年のガイドラインに示された QMG (Quantitative MG) スコア¹⁾で身体症状を評価すると 12/39 点であっ

た。

【検査所見】

血液検査では有意な異常なく、入院時の COVID-19 PCR 検査は陰性であった。抗 MuSK 抗体は初診時同様に陰性であったが、外来では陰性であった抗 AChR 抗体は入院時 0.6 nmol/L と陽転化を認めた。テンシロン試験では眼瞼下垂の改善がみられ陽性と判断した (Fig. 1)。低頻度反復刺激誘発筋電図検査では眼輪筋と僧帽筋に減衰現象はみられなかった。縦隔 MRI では、甲状腺尾側の上縦隔内に異所性胸腺を認めた (Fig. 2a)。

【入院後経過】

入院後プレドニン (PSL) 内服で開始し、4 日おきに 10 mg、20 mg、30 mg と増量した、しかし症状改善は認められず、メチルプレドニン (mPSL) パルス療法 (1,000 mg/日、3 日間) を施行した。1 コース終了日当日より眼瞼下垂、外転障害ともに消失し、その後も再燃なく、PSL 30 mg 内服を継続し、入院 35 日目に退院した。外来通院で PSL を約 1 カ月間隔で 30 mg、20 mg、10 mg、5 mg と漸減し終了した (Fig. 3)。発症後 7 カ月に MRI で再評価した異所性胸腺に腫大傾向は認められなかった (Fig. 2b)。退院後 6 カ月の現在まで抗 AChR 抗体は陰性を維持しており、症状再燃はみられていない。

考 察

日本神経学会の 2022 年ガイドラインでは 18 歳以下の発症を小児期発症と定義した。眼筋型が多く、5 歳未満では 80.6%、5 歳から 10 歳未満は 61.5% とされる¹⁾。小児期発症 MG は多くは 5 歳以下であり思春期発症の報告はまれである。本邦での全国調査によると 2015 年から 2017 年の 3 年間に発症した 1,195 例中わずか 1.8% のみが 10 代での発症であった²⁾。性別に関しては思春期発症例も他の年代同様に女児の方が多い。抗 AChR 抗体陽性率は成人が 70~90% であるのに比し小児期は約 50% と低く、成人同様に小児においても眼筋型よりも全身型で抗体陽性率は高くなる。また、胸腺腫合併率は非常にまれである³⁾。一方、成人では完全寛解に至る場合は少ないが、小児期発症例では多くが寛解に至るとされる⁴⁾。感染症が発症の起点となることが多いとされるが、特定のウイルスが契機となるわけではないとされる⁵⁾。EB ウイルスや水痘感染などの報告もあるが⁶⁾、近年 COVID-19 感染後の MG 発症も報告されるようになってきた^{7,8)}。その原因として ACh 受容体と SARS-CoV-2 受容体の構造的な

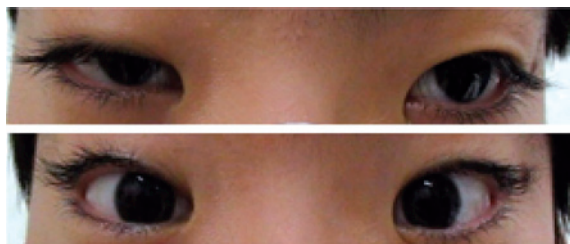


Fig. 1 患児の眼症状
上段：投与前
下段：テンシロン 2 mg 投与 30 秒後
投与後眼瞼下垂の著明な改善を認めた。
(本人，家族に承諾を得て掲載)

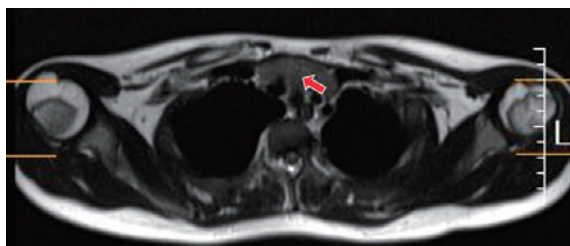


Fig. 2a 縦隔 MRI T2 強調像（入院治療前）
上縦隔内に異所性胸腺あり（矢印）。



Fig. 2b 縦隔 MRI T2 協調像（退院後）
異所性胸腺に腫大傾向はない（矢印）。

類似性，感染による潜在性自己免疫疾患の再活性化，小児多系統炎症症候群などのような免疫亢進などが考えられている⁹。

小児 MG は眼症状のみを呈する場合が多く抗コリン剤投与のみで寛解を得られるとされるが，瀬川らの報告¹⁰では，眼筋型のうち潜在性全身型がある一定数は含まれており，鑑別することが重要とされる。潜在性全身型は，臨床的には眼筋症状のみであるが，四肢筋の反復刺激誘発筋電図で減衰現象を呈する。統計的には小児では眼筋型が 20%，潜在性全身型が 50%，全身型が 30% であり，最も多いのは潜在性全身型である。発症から数年は半年ごとに誘発筋電図を実施し潜在性全身型を鑑別することが病勢の把握に重要であるとされている。本症例では退院 6 カ月後の寛解期に外来で反復刺激誘発筋電図（尺骨神経）の検査を行ったが，漸減現象はみられず，現時点では眼筋型と診断した。

そして，本症例では初診時は抗 AChR 抗体が陰性であったが，症状増悪時には陽性に転じた。mPSL パルス療法後に症状が消失すると再び陰性化し，退院後 6 カ月の経過で現在も陰性のままである。抗 AChR 抗体と病勢の関連については，Ullah らの横断的観察研究では，抗 Ach 抗体受容体抗体価と臨床症状に有意な相関が認められている¹¹。また，Peeler らの後方視的観察コホート研究¹²では，眼筋型から全身型への進行を認めた患者の群では，全身型に移行しなかった群よりも抗 AChR 抗体が有意に高いことが示されており，定期的な抗 AChR 抗体検査は病勢を把握する上で重要であると考えられる。

小児期発症 MG では成長発達の問題もあり，眼症状のみの場合は抗コリンエステラーゼ薬を第一選択とする。全身型ないしは抗コリンエステラーゼ薬に効果がみられない場合にはステロイドを導入する¹。小児

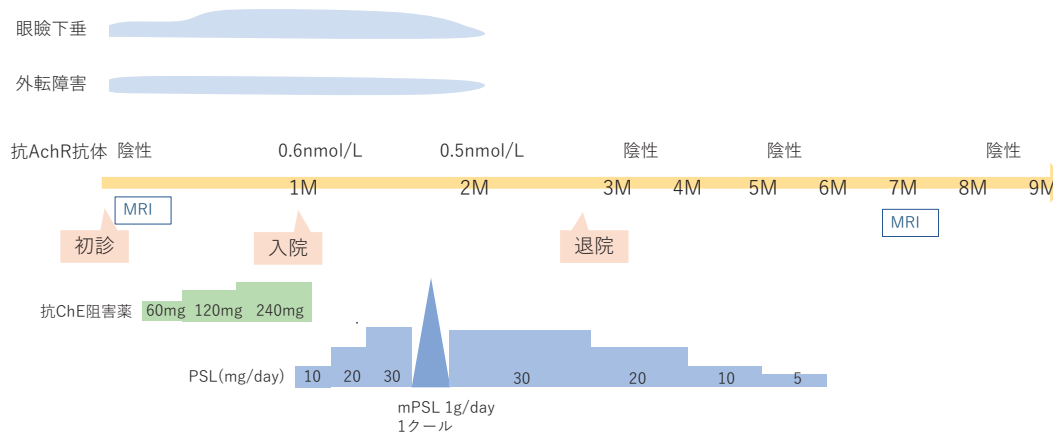


Fig. 3 入院後経過

期は骨形成に重要な時期であり、ステロイド長期投与による成長障害は思春期前後の男児で最も影響が大きく、投与量ならびに投与期間は慎重に検討する必要がある¹³。本症例では抗コリンエステラーゼ薬、PSL 30 mg でも効果が得られず、むしろ増悪したため、即効性が高いことが示されている mPSL パルス療法に切り替え¹⁴、速やかに症状は消失した。MG の重症度の判定には QMG スコアを使用するが、入院時 12/39 点が治療後退院時には 7/39 点まで改善を認めた（右方視、左方視時の複視出現までの時間、上方視時の眼瞼下垂出現までの時間の項目が Grade 0 となった）。

成人発症 MG については、早期の胸腺摘出が有効であるとされる¹⁵。本症例も異所性胸腺を指摘されており、病状増悪時に摘出術を検討したが手術は侵襲性も強く実施しなかった。退院後に MRI で再評価したところ、異所性胸腺は腫大傾向なく（Fig. 2b）、病状再燃や抗 AChR 抗体の再上昇もないため経過観察とした。成人では非胸腺腫例においても胸腺摘出が有効であるが、低年齢の小児においては寛解率が良いこと、手術は侵襲性も高く、特に低年齢での早期の胸腺摘出は免疫異常をきたす可能性も危惧される。しかし思春期 MG は 12~16 歳では寛解率は 22% と芳しくない報告もあり¹⁶、患児も今後の経過で全身型に移行し、異所性胸腺種が増大傾向に転じたとき、あるいは治療の反応性が乏しいときには胸腺摘出やカルシニューリン阻害薬の使用も検討すべきである。成人 MG ではタクロリムスやシクロスポリンなどの免疫抑制剤の併用も検討されるが、小児への保険適用はなく治療の選択肢は限られる。

このように、重症筋無力症は年齢に応じた治療を考える必要があるが、思春期発症の重症筋無力症はまれであり、臨床像や治療反応性に関する報告やデータが乏しく、治療計画を立てにくい。定期的な抗 AChR 抗体価検査や反復刺激誘発筋電図が、思春期 MG における予後の予測や治療計画に有用であると考えられる。

結 語

COVID-19 感染後に発症し、臨床症状の変化とともに抗 AChR 受容体抗体価の変動を認めた思春期発症の重症筋無力症を経験した。治療に難渋したもの、mPSL パルス療法により著明な改善が得られた。退院後 6 カ月が経過したが再発はなく、潜在性全身型との鑑別のため治療後半年で四肢筋電図を実施し、異常は認められなかった。今後全身型に移行して再燃する可能性もあり、定期的な抗 AChR 抗体価検査と反復刺

激誘発筋電図検査などで定期的なフォローアップを継続する。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

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. 日本神経学会監修：2022; 南江堂 東京.
2. Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, et al.: Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. *PLoS One* 2022; 17.
3. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al.: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; 305: 97-102.
4. Nomura Y: Myasthenia gravis in children: Issues and challenges. *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; 10: 96-104.
5. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO: Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol* 2018; 265: 1251-1258.
6. Taheri A, Davoodi L, Soleymani E, Ahmadi N: New-onset myasthenia gravis after novel coronavirus 2019 infection. *Respirol Case Rep* 2022; 10: e0978.
7. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, Daimee M, Sultan S: New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review. *J Neurol* 2021; 268: 2690-2696.
8. Tereshko Y, Gigli GL, Pez S, De Pellegrin A, Valente M: New-onset Myasthenia Gravis after SARS-CoV-2 infection: case report and literature review. *J Neurol* 2023; 270: 601-609.
9. Tugaworo D, Kurnianto A, Retnaningsih, Andhitara Y, Ardhini R, Budiman J: The relationship between myasthenia gravis and COVID-19: a systematic review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2022; 58: 83.
10. 瀬川昌也：小児期重症筋無力症—診断・病型・治療。最新医学 1991; 46: 2051-2056.
11. Ullah U, Iftikhar S, Javed MA: Relationship between Low and High Anti-acetylcholine Receptor Antibody Titers and Clinical Severity in Myasthenia Gravis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; 31: 965-968.
12. Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, Lemos J, Eggenberger ER, Cornblath WT: Clinical Utility of Acetylcholine Receptor Antibody Testing in Ocular Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1170-1174.
13. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR: Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005: CD002828.
14. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK: Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 370-373.
15. Andrews PI: A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 789-802.
16. Andrews PI, J F Howard Jr, D B Sanders: Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44:

1208-1214.

(受付：2024 年 2 月 22 日)

(受理：2024 年 3 月 28 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。