

Weak and Winded

鎌状赤血球症と片頭痛の病歴がある 22 歳の女性が、筋力低下を訴えて救急受診しました。彼女は 6 ヶ月の間に徐々に筋力低下が進行し、ここ数週間で立ったり、階段を登ったり、子供を持ち上げたりすることが困難になったと言っていました。彼女の筋力低下は両腕と両足で対称的であり、手のこわばりと両側大腿に鈍い痛みがありました。彼女は認知障害、知覚異常、しびれ、尿失禁はないと言いました。

筋力低下の鑑別診断は広範です。腕と脚の近位筋の筋力低下はミオパチー、神経筋接合部障害、運動神経障害または神経細胞障害、および多発神経根障害などの末梢神経系機能障害の疑いを考えます。患者の精神状態は正常であり、感覚症状はなく、正常な膀胱制御が保たれており、病変として大脳半球、脳幹、または頸髄の可能性を下げる所見があります。漸進的な進行は炎症、感染、および血管病変よりも代謝および腫瘍を強く示唆しています。患者は鎌状赤血球症による疼痛発作の既往がなく、毎月の輸血療法に起因する慢性白血球増加症および鉄過剰に対して血液専門医がフォローしていました。彼女は脳卒中を発症して 5 歳でモヤモヤ病の診断を受けており、後遺症なく回復していました。3 年前の頭部の MRI および MRA では左大脳基底核および隣接する白質の高信号、左終末内頸動脈および中大脳動脈の閉塞、ならびに側副血行路を伴う右中大脳動脈の狭窄が指摘されました。

鎌状赤血球症はモヤモヤ病を引き起こす可能性があり、これは顕著な側副血行路の発達を伴った両大脳半球のウィリス動脈輪周囲の動脈の狭窄や閉塞を特徴とします。罹患した患者は虚血性脳卒中のリスクがあります。しかし再発性の虚血性脳卒中がこの患者の筋力低下を引き起こした場合、対称的な衰弱が徐々に進行するのではなく段階的な減少と非対称的な症状になると予想されます。

システムレビューにより、食欲があり定期的な食事を食べていたにもかかわらず、過去 6 か月間に患者の意図しない 18 kg の体重減少があったことが明らかになりました。彼女は、過去 2 か月間で断続的に息苦しい状態と嚥下困難を経験していましたが、咀嚼困難はないとのことでした。また、彼女は最小限の労作でも息切れがあったと言っていました。外来評価で低酸素血症が明らかになり、鼻カニューレで O₂: 2L/min で投与開始されました。胸部の CT 血管造影と外来評価中に行われた経胸壁心エコー検査の結果は正常でした。彼女は、過去 2 か月間に発熱、悪寒、寝汗、下痢、悪心、または嘔吐はありませんでした。複視について具体的に質問したところ、彼女は過去 2 週間にわたって断続的に複視があったため注視することが困難になったと報告しました。彼女には片頭痛に関連した視力障害の既往はありませんでした。

重度の意図しない体重減少は憂慮すべきものであり、彼女の嚥下障害とは釣り合いがとれていないため、がん、慢性感染症、または炎症状態を考える必要があります。彼女の呼吸困難および低酸素血症は肺疾患、心疾患、または呼吸筋の神経筋の衰弱が原因である可能性があります。CT 血管造影では肺塞栓症の所見は認めませんでした。断続的な複視はまれ

な症状です。複視、嚥下障害、および呼吸困難と四肢の脱力および易疲労の組み合わせは、神経筋接合部障害の可能性を考えます。

身体所見は体温：36.8℃、脈拍：112/min、血圧：105/68 mmHg、呼吸数 16/min、酸素飽和度 100% (O₂：2L) でした。彼女は衰弱し、無力で、慢性的に病気であるように見えたが、急性の苦痛ではありませんでした。彼女の瞳孔は左右さ無く、丸く、光に反応し、眼球運動は正常でした。彼女は黄色強膜を示していました。彼女の肺、心臓、腹部の検査は正常でした。彼女は大腿四頭筋に軽度の圧痛を示しました。発疹や関節の腫れは認められませんでした。彼女の神経学的検査では、左目の軽度の疲労性下垂が明らかになりました。複視の高感度検出を可能にする赤いフィルターレンズを使用して、30 秒間横方向の注視で水平複視が出現しました。脳神経は正常でした。彼女の筋力は、首の屈筋と腕と脚の近位筋で 4/5 であり、反射は全体に欠けていました。両足の足底反射は低下していました。軽く触る、ピンで刺す、および振動に対する感覚は正常でした。試験官の指を絞った後、握りを解除するのが遅く、打鍵器で軽くたたかれたときに母指筋が短時間持続して収縮しました。

一般的な検査結果は栄養不良と体の消耗を示唆しています。眼瞼下垂、複視、体幹および近位筋の脱力は重症筋無力症やランバート・イートン症候群などの神経筋接合部障害を強く示唆しています。臨床的ミオトニー（活性化または打診後の筋肉の弛緩遅延）は通常、筋緊張性ジストロフィーで見られ、神経筋接合部障害では一般的ではありません。筋肉の圧痛を伴う腕と脚の近位筋の筋力低下は皮膚筋炎、多発性筋炎、または免疫介在性壊死性ミオパチーなどの炎症性ミオパチーの疑いを引き起こしますが、複視および眼瞼下垂はこれらの診断と一致しません。感覚障害の欠如は、慢性炎症性脱髄性多発神経根障害などの免疫介在性神経障害の病態に反しています。上向きのつま先や活発な反射などの上位運動ニューロン兆候の欠如、対称性の肢の脱力、眼瞼下垂、および複視の存在は、運動ニューロン疾患に合致しません。

患者のヘモグロビンは 8.7 g/dL、ヘマトクリット 25%、血小板数 260,000/mm³、白血球数 19,600/mm³ でした。37 mmol/L の HCO₃⁻（正常範囲、22~32）を除き、電解質と腎機能は正常でした。ヘモグロビン電気泳動の結果、ヘモグロビン A は 74%、胎児ヘモグロビンは 1.2%、ヘモグロビン S は 22% でした。LDH は 619 U/L（正常範囲、120~240）であり、ハプトグロビンは検出できませんでした。アルブミンは 4.3g/dL であり、血清タンパク質 7.2g/dL でした。肝機能検査では、9.1 mg/dL（156 μmol/L）と総ビリルビン濃度の上昇が顕著でした（間接ビリルビン：8.2 mg/dL [140 μmol/L]）。CK は 47 U（基準範囲、25~190）で、アルドラーゼは 15.7 単位/L（基準値、<8.1）でした。TSH は正常値でした。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) およびリウマチ学パネル（抗核抗体 [ANA] および Ro [SSA]、La [SSB]、RNP、Smith、および Jo-1 に対する抗体）の結果は陰性でした。25-ヒドロキシビタミン D (25 [OH] D) は、6.9 ng/mL（参照範囲、30~100）、ビタミン B1（チアミン）<7 nmol/L（参照範囲、8~30）、ビタミン C <0.1 mg/dL（参照範囲、0.2~1.5）、およびビタミン A は

24 μ g/dL (参照範囲、38~98) でした。電位依存性カリウムチャンネル抗体の検査は陰性でした。患者が酸素投与を受けている間に得られた動脈血ガスの測定結果では pH 7.38、二酸化炭素分圧 (Pco₂) 66 mm Hg、酸素分圧 (Po₂) 163 mm Hg でした。ベッドサイド肺機能検査では、機能的残気量で 1.28 リットルの強制肺活量と -25cmH₂O の吸気力が示されましたが、どちらも年齢、性別、体重、身長に対してかなり低い値でした。胸部 X 線検査では急性心肺疾患は認められませんでした。胸部~骨盤の造影 CT の結果は正常でした。

貧血、LDH の上昇、ハプトグロビンの低下、間接ビリルビン高値、白血球増加症などの検査所見は、鎌状赤血球性貧血を反映した所見と考えられます。動脈血ガスの所見は、代償性の慢性呼吸性アシドーシスを示しています。吸気力が低いことから、横隔膜および肋間筋の筋力低下が示唆されます。胸部画像が正常であることから、換気低下の原因として実質性疾患ではなく、呼吸器系の神経または筋疾患の可能性を高めます。ビタミン D 欠乏は筋力低下を引き起こす可能性があります。彼女の症状全てを説明できる原因である可能性は低いです。複数のビタミン欠乏症は、おそらく彼女の嚥下困難と体重減少と栄養失調による慢性炎症の結果です。正常なクレアチンキナーゼレベルは、炎症性ミオパチーの可能性を大幅に下げます。画像診断により胸腺腫、肺がん、または腫瘍随伴症候群を示唆する他のがんの所見は明らかになりませんでした。

重症筋無力症を評価するためのアセチルコリン受容体の結合、遮断、および調節抗体の検査は陰性でした。筋電図では短時間の筋緊張性放電を伴う筋障害の所見を示しました。複合筋活動電位振幅を評価するための低周波刺激による反復神経刺激は、2つの神経の正常なベースライン振幅から 10%以上の減少を示しました (図 1)。指外転筋の 10 秒間の短い運動の後、振幅の実質的な増加はありませんでした。右三角筋からの筋生検標本は、炎症や中心核のない角化萎縮線維を認めました (図 2)

反復神経刺激中の低周波刺激による減少反応は、神経筋接合部障害の診断になります。10 秒間の運動後刺激による正常なベースライン振幅と促進なしは、重症筋無力症などのシナプス後障害の特徴です。筋障害性運動単位は、針筋電図で見ることができます。しかし、筋緊張性放電は重症筋無力症の典型ではありません。筋緊張性ジストロフィーでは筋緊張性放電が見られますが、筋生検の結果は、筋緊張性ジストロフィーまたは炎症性ミオパチーの所見を示しませんでした。アセチルコリン受容体抗体検査は陰性でしたが、重症筋無力症患者の 80%で陽性であるため、検査結果が陰性でも重症筋無力症を除外することはできません。

重症筋無力症の診断は、臨床症状と反復神経刺激試験の検査結果に基づいて行われ、患者は 5 日間にわたって 2 g/kg の免疫グロブリンを静脈注射で投与されました。彼女は、症状が改善し、陰性吸気流速が 25 cmH₂O から 40 cmH₂O に増加し呼吸機能が改善しました。1 日 4 回 60 mg のピリドスチグミンが処方されましたが、この治療法では筋力の主観的改

善は軽度でした。退院後間もなく実施された筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体は検査上では 87.5 nmol/L でした (正常値、<0.02)。

患者の衰弱には嚥下および呼吸筋が関与していたため、彼女の状態のさらなる悪化を防ぐための緊急かつ積極的な治療が必要でした。したがって、患者は最初に救命療法として免疫グロブリン静注で治療されました。免疫グロブリン静注による治療の効果は、数週間続きます。ピリドスチグミンは、重症筋無力症による筋力低下の治療に使用されます。筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体の存在は、重症筋無力症の診断の血清学的に確認し、次の治療の方向性を示します。

患者は退院の 1 週間後に神経内科でフォローアップされました。彼女の症状の重症度を考慮して、彼女はピリドスチグミンの投与を続け、プレドニゾンを 20 mg/日の用量で投与し始め、リツキシマブを 4 週間毎週投与しました。彼女はまた、1000 IU/日のビタミン D と、ビタミン A と C およびチアミンを含むマルチビタミンサプリメントの摂取が推奨されました。退院後 6 週間のフォローアップ受診で、彼女の呼吸はかなり改善し、衰弱、嚥下障害、および筋肉の硬直は軽快しました。反射は全体を通して 1+に改善されました。ビタミン A は 36 μ g/dL、ビタミン C は 1.0 mg/dL、ビタミン D は 12.9 ng/mL に増加しましたが、3 つともまだ正常範囲を下回っていました。退院の 6 か月後、患者は以前の活動を再開し、10 kg の体重増加がありました。眼瞼下垂、複視、近位上肢と下肢の脱力、および把握性筋硬直は解消しました。この 6 か月のフォローアップでの筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体の力価は、17.1 nmol/L に減少していました。

Commentary

進行性の脱力感と息切れを呈したこの患者は、重症筋無力症と筋肉特異的チロシンキナーゼに対する抗体を持っていることがわかりました。筋特異的チロシンキナーゼは、アセチルコリン受容体のクラスター化と神経終末の分化を誘導することにより、神経筋接合部の形成と維持に重要な役割を果たすシナプス後膜の受容体チロシンキナーゼです。筋肉特異的チロシンキナーゼに結合する自己抗体によるこの経路の破壊は、神経筋伝達障害につながります。

アセチルコリン受容体抗体に関連する重症筋無力症および筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体に関連する重症筋無力症は、疲労性の衰弱を特徴としていますが、いくつかの顕著な特徴があります。大規模な症例シリーズは、筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体を有する患者は、アセチルコリン受容体抗体を有する患者よりも、女性に多く、より早期の疾患発症(30代または 40代) することを示しています。眼瞼下垂および複視は、ほとんどがアセチルコリン受容体抗体による症状ですが、筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体ではあまり一般的ではなく、また典型的には症状は軽度です。筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体は、延髄機能障害 (患者の 67%)、軸性脱力 (92%)、顔面脱力 (96%)、および呼吸困難 (60%) に関

与し、多くの場合状態は危機的であり入院します。

重症筋無力症は、適切な臨床的特徴が存在する場合に診断され、検査では次の3つの所見：病理学的抗体、反復神経刺激の異常な減少、および単繊維筋電図の異常な結果の少なくとも1つが示されます。アセチルコリン受容体抗体は重症筋無力症患者の80%で見つかり、；筋肉特異的キナーゼ抗体は、わずか1~10%でしか見つかりません。反復神経刺激の結果は、低周波刺激（通常2~3 Hz）で複合筋活動電位振幅が10%以上減少する可能性があり、結果は重症筋無力症のタイプによって異なります。連続した減少パターンは、筋特異的キナーゼ抗体陽性の重症筋無力症で見られますが、アセチルコリン受容体抗体を伴う重症筋無力症では、3回目から4回目の刺激後のリバウンドが見られます。単繊維筋電図は高感度ですが非特異的であり、通常、患者が血清学的検査および反復神経刺激検査で陰性の結果を示し、重症筋無力症が依然として疑われる場合にのみ行われます。

本症例では、鎌状赤血球症と関連するモヤモヤ症候群の病歴があることで、早い段階で重症筋無力症を疑いにくい状況だったかもしれません。もやもや症候群とその結果生じる脳虚血により嚥下障害が起き、鎌状赤血球症の肺合併症が呼吸不全と低酸素症の原因であったかもしれません。しかし、詳細な病歴とさらなる評価は、これらの症状を原因として示しておらず、別の診断であることを示していました。複視は目立たず、患者は特に尋ねられるまで報告しませんでした。同様に、詳細な検査でのみ眼瞼下垂が確認されました。上肢下肢の衰弱は検査で軽度でしたが、日常生活で引き起こされた重度の機能障害とは対照的であり、神経筋接合部機能障害のもう1つの重要な特徴は、医師を欺き、機能障害の誤った結論に導く可能性があります。

筋肉痛、こわばり、反射障害、およびミオトニーの存在は、重症筋無力症では非典型的であるため、臨床像をさらに複雑にしました。筋肉痛とこわばりはビタミンD欠乏症で報告されています。チアミン欠乏症は神経障害と反射の低下を引き起こす可能性があります。しかし、ビタミン欠乏症では患者の様々な症状や治療に対する反応を説明できませんでした。反射低下の症状は、筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体陽性の重症筋無力症の患者ではめったに報告されず、この患者の病歴も筋電図の結果も神経障害を示唆していないため、原因は不明のままです。電気的ミオトニーは、筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者で1例の症例報告があります。しかし、臨床的ミオトニーの以前の報告を見つけることはできませんでした。ミオトニーは、筋緊張性ジストロフィー1型および2型、先天性ミオトニー、先天性ミオトニー、高カリウム周期性麻痺、炎症性ミオパチー、およびポンペ病を含むさまざまな病状で見られます。顔面の症状、眼瞼下垂、およびミオトニアの組み合わせは、筋強直性ジストロフィーを想定させました。しかし、筋生検では、重症筋無力症で見られる角状萎縮線維が明らかになり、集中型核の増加は見られず、筋緊張性ジストロフィーの併存は除外されました。さらに、彼女の筋硬直と把握性筋硬直は重症筋無力症とビタミン欠乏症の治療のあと改善しました。あるいは、筋肉特異的なチロシンキナーゼ抗体陽性患者の重症筋無力症患者で報告されている末梢神経過興奮症候群では、把握後の筋硬

直と解放困難が見られます。しかし、筋電図での典型的な所見（例：ミオトニー放電、神経ミオトニー、および2連または3連のモーターユニットの放電）は、患者では観察されませんでした。

重症筋無力症の治療は、臨床的重症度に合わせて調整する必要があります。呼吸不全を引き起こす急速に悪化する衰弱で定義される筋無力症の患者は、免疫調節剤（静脈内免疫グロブリンおよび血漿交換）で緊急に治療する必要があります。呼吸不全は、非侵襲的陽圧換気(NPPV)または人工呼吸器で管理されます。酸素補給だけでは、呼吸ドライブを抑えて換気を悪化させる可能性があります。通常、努力性肺活量と陰性吸気流速により呼吸機能を監視することが重要です。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるピリドスチグミンは、筋力を改善する可能性があります。筋力障害により唾液分泌が増加し、誤嚥の危険性があるため、筋無力症の際には注意して使用する必要があります。ピリドスチグミンは、この患者の場合には有効性は限定的であるようでした。これは、アセチルコリン受容体抗体の患者よりも筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体の患者では効果が低いという以前の報告と一致する所見です。プレドニゾンは、重症筋無力症に対する第一選択の免疫抑制治療薬であり、大規模症例検討および小規模な対照試験により有効性が裏付けられていますが、短期および長期の副作用があります。最近の多施設盲検前向き研究では、リツキシマブで治療されていない患者よりもリツキシマブで治療された筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者の方が、寛解率が高く、機能的転帰がよく、糖質コルチコイドおよび糖質コルチコイド温存剤の使用が少ないことが示されました。筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体価は、疾患の重症度と相関することが示されており、治療に対する反応を追跡するためのバイオマーカーとして使用できます。

典型的かつ非典型的な特徴を有し、鎌状赤血球症およびビタミン欠乏症により複雑化した筋肉特異的チロシンキナーゼ抗体陽性の重症筋無力症の症例を示しました。詳細な神経学的検査と適切な血清学的検査とともに詳細な病歴聴取が正確な診断を下し、救命処置を開始するには不可欠でした。