慢性移植片対宿主病の臨床経過で発症した重症筋無力症

長井 恵¹, 坂田尚己¹, 上田悟史¹, 上田素子², 岡野意浩¹, 岡田 満¹, 竹村 司¹¹近畿大学医学部小児科²チャイルド・ライフ・スペシャリスト

12歳, 男子。8歳時に再生不良性貧血(再不貧)最重症型の診断で, HLA一致の妹より骨髓移植を施行した。急性GVHD(皮膚, 腸管, grade III)を認め, 特に消化管症状のコントロールに難渋し, 種々の免疫抑制剤等で加療中の移植後268日に移植関連微小血管障害を発症した。その後, 移植後1年11か月頃より苔癬様の皮疹が四肢中心に出現し, 血清IgG値2,172 mg/dL, リウマトイド因子や抗核抗体が陽性となり, 皮膚慢性GVHDと考えられた。Prednisolone(PSL)で加療し漸減中に, 嚥下障害, 眼瞼下垂が出現した。抗アセチルコリン受容体抗体が検出され, テンシロンテストも陽性で重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)と診断した。四肢や体幹の筋力低下も認め, cyclosporine, PSL, pyridostigmine, ガンマグロブリン大量療法により軽快した。骨髓移植後のMGは, 慢性GVHD治療中の免疫抑制剤漸減中に発症しやすく, 再不貧例に多いこと, 胸腺腫を伴わないこと, 特定のHLAを持つ患者に多いことなどの共通の臨床的特徴を認める。(日本造血細胞移植学会誌 6(4): 157-161, 2017.)

緒言

慢性移植片対宿主病(graft versus host disease, GVHD)の臨床像は多彩で全身性硬化症やシェーグレン症候群等の自己免疫性疾患に類似した症状が多臓器に出現し, しばしば自己抗体が陽性となる¹。抗アセチルコリン受容体抗体は重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)の原因となる自己抗体であるが, 造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)後の症例にしばしば検出されることが報告されており, 特に, 慢性GVHDを合併している症例の20%に検出される^{2,3}。一方, HSCT後にMGを発症することは稀であり, 抗体陽性だけが発症の十分条件ではなく, その他の要因が発症に関与する可能性がある⁴と推察される。今回, 私たちは, 再生不良性貧血(再不貧)の骨髓移植後にMGを発症した症例を経験した。臨床経過を報告し, これまでの報告例の臨床的特徴との共通点より発症要因について考察した。

症例

症例: 12歳, 男子。

臨床経過: 8歳時に再不貧最重症型と診断され, HLA一致の妹より fludarabine 120 mg/m²/cyclophosphamide 3,000 mg/m²/anti-thymocyte globulin(ATG) 5 mg/kgの前処置後に骨髓移植を受けた。移植後59日目より腸管GVHDと考えられる腹痛, 下痢が出現(Stage 3, Grade III), methylprednisolone, methotrexate, ATG(2.5 mg/kg), infliximab, tacrolimus等により加療したが, 移植後200日を越えても症状の寛解は得られなかった。移植後268日目に重症移植関連微小血管障害(TA-TMA)を発症した⁴。移植後1年11か月頃より体幹から四肢に広がる乾癬様皮疹が出現し, 抗核抗体などの自己抗体も陽性であり, 慢性GVHD(軽症, 皮膚スコア2, 消化管スコア1)と考えて prednisolone(PSL)で加療した。

移植後2年9か月後より, 嚥下困難, 構音障害, 眼瞼下垂が出現した。当初, PSLの漸減中のため, 慢性GVHDによる硬化性病変による嚥下障害を疑った。TA-TMAの既往のため, cyclosporine A(CsA)は避けて, ATG(2.5 mg/kg)の投与を行ったが, 症状の改善は認められなかった。その後, 血液検査で抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体72 nmol/L(基準値; 0.2以下)と上昇を認め, エドロホニウム静注にて眼瞼下垂は改善を認めたためMGと診断した。

Submitted April 23, 2017; Accepted May 29, 2017; Published online, October 16, 2017. (Handling Editor: Akihisa Sawada, Osaka Women's and Children's Hospital)

Key words: myasthenia gravis, chronic graft-versus-host disease, allogeneic stem cell transplantation

Correspondence: Noaoki Sakata, Kinki University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, 377-2 Onohigashi Osakasayama-shi, Osaka, 589-8511, Japan. E-mail: nsakata@med.kindai.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-17-004 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. 重症筋無力症発症後の臨床経過. ATG, anti-thymocyte globulin; PSL, prednisolone; CsA, cyclosporine A; IVIG, intra-venous immunoglobulin.

(Figure 1). また、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体や胸腺腫は認めなかった。コリンエステラーゼ阻害薬 (pyridostigmine) を漸増して投与したが、効果は限定的であり CsA の内服を併用した。TA-TMA の既往があり、CsA 投与後に血圧の上昇を認めたことからトラフ血中濃度は 100 ng/mL 前後とした。しかし、嚥下障害は軽快・増悪を繰り返すため、ガンマグロブリン大量療法 (400 mg/kg × 5 日間) を追加したところ嚥下障害、眼瞼下垂および構音障害は軽快した (Figure 1)。以後、pyridostigmine は中止し、皮膚慢性 GVHD に対して CsA/PSL は投与継続中である。発症後 1 年 6 か月を経過し、血清抗 AchR 抗体は 8.2 nmol/L と陰性化はしていないが、MG 症状の再燃は認めていない。

考察

HSCT 後の MG の発症は、1983 年に第 1 例が報告され⁵、その後も症例報告は散見される⁶⁻¹³。Mackey らはこれまでの報告例を検討し、一定の臨床的特徴があることを報告した¹⁴。すなわち、①慢性 GVHD を発症している症例であること、②免疫抑制剤を減量したり中止したりした後に発症していること、③基礎疾患としては再不貧が多く、若年の男性に発症頻度が高く、レシピエントとドナーの間に性差があること、④特定の HLA (Cw1, Cw7, DR2) を持って

いる症例に多いこと、⑤胸腺腫を認めないこと、⑥通常の MG で行われる治療に反応性は良好であること、などである。本例でも検出された抗 AchR 抗体であるが、HSCT 後の患者で、特に慢性 GVHD 発症例に比較的高頻度で検出される^{2,3}。先に示した臨床的特徴を持つ症例が特定の状況下で、この自己抗体が陽性的の場合に MG が発症するものと推察される。本例は男児で、慢性 GVHD を発症しており、PSL の減量中に発症した。さらに、基礎疾患は再不貧で、ドナーとは性差があった。一方、頻度が多いとされる特定の HLA は持っていないのは、人種差による可能性が考えられる (Table 1)。

本例の MG に対する治療では、当初、慢性 GVHD の増悪と考えて投与した ATG は無効であった。TA-TMA の既往のため CsA/PSL 投与量が制限される中で、ガンマグロブリン大量療法が有効であった。現在、抗 AchR 抗体は陰性化していないが、MG 症状の再燃は発症後 18 か月を経過して認められておらず、従来の報告同様治療に対する反応性は良好であると考えられた。

著者役割

長井 恵と坂田尚己が論文執筆を行い、岡田 満と竹村 司がその内容に関して助言を行った。長井 恵、岡野意浩と上田 悟史が患者の診療を行い、坂田尚己が診断と治療について助言

Table 1. 造血幹細胞移植後の重症筋無力症発症例の臨床的特徴

ドナー HLA	本例	Mackey ¹⁴	Zajal ⁸	Shimoda ¹¹	Melms ⁷	Atkinson ⁶	Smith ⁵	Seely ¹⁵	Bolger ⁹	Bolger ⁹	Bolger ⁹	Grau ¹⁰	Dowell ¹³	Unal ¹²
一致	一致	一致	一致	不一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致	一致	不一致
原疾患	AA	AML	AML	CML	AA	AA	AA	AA	AA	AA	NHL	T-ALL	NHL	Grisocelli synd.
ドナーとの性差	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
慢性 GVHD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MG 診断年齢	12	23	30	37	22	22	12	19	25	11	15	26	31	2
移植後の月齢	33	100	46	29	60	19	27	35	33	25	26	46	26	22
抗 AchR 抗体	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
テニンロンテスト	+	+	NR	NR	NR	NR	+	+	+	+	+	+	+	NR
胸腺腫	-	-	-	-	NR	-	-	-	-	-	NR	-	NR	NR
治療効果	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
治療法														
Pyridostigmine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Prednisolone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azathioprine							+	+	+	+	+	+	+	+
Cyclosporine	+		+	+		+							+	+
Plasmapheresis														+
IVIg	+								+		+		+	+
Rituximab														+
免疫抑制剤減量中発症	+	+	+	+	+	+	+	NR	+	+	NR	+	+	+

AA, aplastic anemia; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; T-ALL, T-cell type acute lymphoblastic leukemia; NR, not reported; GVHD, graft-versus-host disease; AchR, acetyl choline receptor; IVIG, intra-venous immunoglobulin.

を行った。上田素子（チャイルド・ライフ・スペシャリスト）は、患児が納得して検査や治療に臨めるよう心理社会的サポートを行った。

利害相反の開示

本論文において、著者全員に申告すべき利害相反は存在しない。

本論文の内容は、第38回日本造血細胞移植学会学術集会（名古屋）で発表した。

文献

1. Sherer Y, Shoenfeld Y. Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; **22**: 873–881.
2. Lefvert AK, Bjorkholm M. Antibodies against the acetylcholine receptor in hematologic disorders: implications for the development of myasthenia gravis after bone marrow grafting. *N Engl J Med.* 1987; **317**: 170.
3. Smith CI, Hammarstrom L, Lefvert AK. Bone-marrow grafting induces acetylcholine receptor antibody formation. *Lancet.* 1985; **1**: 978.
4. Okano M, Sakata N, Ueda S, Takemura T. Recovery from life-threatening transplantation-associated thrombotic microangiopathy using eculizumab in a patient with very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2014; **49**: 1116–1118.
5. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, et al. Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation. Evidence for a donor origin. *N Engl J Med.* 1983; **309**: 1565–1568.
6. Atkinson K, Bryant D, Delprado W, Biggs J. Widespread pulmonary fibrosis as a major clinical manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1989; **4**: 129–132.
7. Melms A, Faul C, Sommer N, et al. Myasthenia gravis after BMT: identification of patients at risk? *Bone Marrow Transplant.* 1992; **9**: 78–79.
8. Zaja F, Russo D, Silvestri F, et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: a case report. *Bone Marrow Transplant.* 1995; **15**: 649–650.
9. Bolger GB, Sullivan KM, Spence AM, et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: relationship to chronic graft-versus-host disease. *Neurology.* 1986; **36**: 1087–1091.
10. Grau JM, Casademont J, Monforte R, et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: report of a new case and pathogenetic considerations. *Bone Marrow Transplant.* 1990; **5**: 435–437.
11. Shimoda K, Gondo H, Harada M, et al. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994; **14**: 155–156.
12. Unal S, Sag E, Kuskonmaz B, et al. Successful treatment of severe myasthenia gravis developed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with plasma exchange and rituximab. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; **61**: 928–930.
13. Dowell JE, Moots PL, Stein RS. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Bone Marrow.* 1999; **24**: 1359–1361.
14. Mackey JR, Desai S, Larratt L, Cwik V, Nabholz JM. Myasthenia gravis in association with allogeneic bone marrow transplantation: clinical observations, therapeutic implications and review of literature. *Bone Marrow Transplant.* 1997; **19**: 939–942.
15. Seely E, Drachman D, Smit BR, et al. Post bone marrow transplantation myasthenia gravis: evidence for acetylcholine receptor abnormality. *Blood.* 1984; **64** (Suppl. 1): 221 (Abstr. 793).

Myasthenia gravis during the clinical course of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation

Megumi Nagai¹, Naoki Sakata¹, Satoshi Ueda¹, Motoko Ueda², Munehiro Okano¹, Mitsuru Okada¹, Tsukasa Takemura¹

¹Department of Pediatrics, Kinki University Faculty of Medicine

²Child Life Specialist

Abstract

A 12-year-old boy with aplastic anemia underwent allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from an HLA-identical sister when he was 8 years old. After BMT, grade III acute graft-versus-host disease (GVHD) involving the intestinal tract, in particular gut symptom was refractory to the therapy. During the therapy, transplantation-associated thrombotic microangiopathy occurred on day 268. Twenty-three months after BMT, he presented with psoriatic skin eruptions on his extremities, suggesting the development of chronic GVHD owing to several positive autoantibodies such as rheumatoid factor or anti-nuclear antibody. Therefore, he was treated with PSL. He complained of dysphagia and ptosis and was diagnosed with myasthenia gravis (MG) based on the findings of positive anti-acetylcholine receptor antibodies and the edrophonium challenge test. In addition to PSL, he then received pyridostigmine and cyclosporine. The symptoms associated with MG finally dissolved after treatment with intravenous high-dose immunoglobulin. According to previous studies, the clinical features of MG post-BMT are universal and are associated with decreasing immunosuppression during chronic GVHD, most often occurring in patients with aplastic anemia, the absence of thymoma, and the presence of specific HLA antigens. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 6(4): 157–161, 2017.)