



全身型重症筋無力症に対して妊娠中にエクリズマブを使用した母体から出生した新生児一過性筋無力症の一例

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 静岡県母性衛生学会 公開日: 2023-03-15 キーワード (Ja): 重症筋無力症, 新生児一過性筋無力症, 抗アセチルコリン受容体抗体, エクリズマブ キーワード (En): 作成者: 平野, 芙実, 京, 清志, 原, 康一郎, 藤田, 瑞穂, 野口, 哲平, 香山, 一憲, 村林, 督夫 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00004292 |

全身型重症筋無力症に対して妊娠中にエクリズマブを使用した母体から出生した新生児一過性筋無力症の一例

Transient Neonatal Myasthenia Gravis Born to a Mother with Systemic Myasthenia Gravis Being Treated with Eculizumab in Pregnancy: A Case Report

平野芙実 京清志 原康一郎 藤田瑞穂 野口哲平 香山一憲 村林督夫
Fumi Hirano, Kiyoshi Kyo, Mizuho Fujita,
Teppei Noguchi, Kazunori Kayama, Masao Murabayashi

沼津市立病院 小児科
Department of Pediatrics, Numazu Municipal Hospital

<抄録>

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)の母体から出生した児の 10-20%が新生児一過性筋無力症(transient neonatal myasthenia gravis : TNMG)を発症する。TNMG は母体が有する神経筋接合部シナプスに対する自己抗体が経胎盤移行し、児の神経筋接合部シナプスに作用することで発症し、症状は移行抗体の減少とともに自然軽快する。妊娠中の使用薬剤は制限されるが、ヒトモノクローナル抗体エクリズマブは妊娠中の使用が可能である。今回妊娠中にエクリズマブを使用した母体から出生し、TNMG を発症した新生児例を経験した。母体は妊娠分娩による症状増悪はなく、児は TNMG を発症したが、症状は自然消退し早産や先天奇形等の薬剤による有害事象はなかった。本症例は母体管理におけるエクリズマブ使用の安全性を支持する結果であり、児においても有害事象は認めなかった。妊娠中の使用による TNMG への影響については報告数も少なく、今後さらなる症例蓄積が望まれる。

<索引用語>

重症筋無力症, 新生児一過性筋無力症, 抗アセチルコリン受容体抗体, エクリズマブ

I 緒言

新生児一過性筋無力症(Transient Neonatal Myasthenia Gravis : TNMG)は、重症筋無力症(Myasthenia Gravis : MG)の母体中に存在する神経筋接合部シナプスに対する自己抗体が児に経胎盤移行することで一過性に発症する。MG 母体から出生した児の 10-20%が TNMG を発症するが、発症のリスク因子は不明である。

また、母体の症状および抗アセチルコリン受容体(以下; 抗 AChR)抗体価と児の重症度は相関しない¹⁾²⁾³⁾。児の症状は生後3時間から72時間で出現することが多く、TNMG 症状は移行抗体の消退とともに軽快し、ほぼ全ての症例で4か月までに寛解するとされている¹⁾³⁾。妊娠中のMG管理は使用薬剤による催奇形性や早産などの胎児や新生児への影響を考慮して制

限される¹⁴⁾⁵⁾。ヒトモノクローナル抗体エクリズマブは、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な抗 AChR 抗体陽性の全身型 MG に対して 2017 年に承認され⁶⁾、妊娠中の使用が可能である。これまで他疾患において妊娠中にエクリズマブを使用した報告はあるが、MG 合併妊婦に対して使用した報告は少ない。今回妊娠中にエクリズマブを使用した MG 母体から出生した TNMG の一例を経験し、エクリズマブの母体および児への影響について検討した。

II 症例

症例：日齢 0，女児

母体情報：30 歳 3 妊 2 産。X-14 年，四肢の筋力低下が出現し，テンシロンテスト陽性かつ抗 AChR 抗体価 454.0 nmol/L と高値であり，抗 AChR 抗体陽性の全身型 MG と診断された。X-13 年，胸腔鏡下胸腺摘出術を施行した。X-6 年，第 1 子妊娠した。妊娠 5 週，抗 AChR 抗体価 457.0 nmol/L。タクロリムス/アムベノニウム/ピリドスチグミン/プレドニゾロンからピリドスチグミン/プレドニゾロンのみに管理変更した。妊娠 9 か月に入り閉口障害や上肢易疲労感が出現し，プレドニゾロンを増量した。増悪時抗体価採血なし。第 1 子は 在胎 38 週 0 日 2504g で分娩停止のため緊急帝王切開で出生し，TNMG 症状を呈さなかった。出産後，タクロリムスを再開した。X-4 年，第 2 子妊娠し，第 1 子妊娠判明時と同様の薬剤に変更した。妊娠 7 週，抗 AChR 抗体価 785.0 nmol/L。第 2 子の妊娠経過中は MG 症状 4 出現なく経過した。第 2 子は 38 週 0 日 2460 g で出生し，初回哺乳から吸啜減弱が見られたが経過観察のみで日齢 5 に症状消退

した。新生児黄疸に対して光線療法を実施し，日齢 11 に退院となった。なお，第 1 子・第 2 子ともに児の抗 AChR 抗体価の測定は行われていない。X-2 年，授乳終了後にタクロリムスを再開したが呼吸困難感が出現し，免疫グロブリン大量静注療法および免疫吸着療法を施行した。X-1 年，眼瞼下垂を認め，難治性の全身型 MG としてエクリズマブを導入し，以後 1200 mg/回，2 週間毎に投与された。X 年，本児を妊娠したが，使用薬剤の変更はなく，エクリズマブとプレドニゾロンにより管理された。MG 管理については他院管理となっており，妊娠中抗 AchR 抗体価は 500 nmol/L 前後で推移した。妊娠 9 週から母体基礎疾患を考慮して当院にも通院していた。X-7 日，出産前最後のエクリズマブ投与が行われ，出産翌日の抗 AChR 抗体価は 220.7 nmol/L と高値であったが，妊娠分娩期に MG 症状はみられなかった。出産後 11 日目にエクリズマブの投与が再開され，以後 2 週間毎に投与継続されている。

臨床経過：在胎 37 週 6 日既往帝王切開のため，予定帝王切開で出生した。Apgar Score 1 分値 9 点(皮膚色-1)・5 分値 10 点であり，呼吸障害や筋緊張低下は認めなかった。Light for date(以下，LFD)のため NICU に入院とした。

身体所見：身長 48.5 cm，体重 2232 g。体温 36.0°C，呼吸数 51 回/分，SpO₂ 100%(室内気)，脈拍 136 /分，血圧 62/30 mmHg。チアノーゼなし，四肢抗重力運動可能。吸啜減弱あり，啼泣時表情欠如あり。外表奇形なし。Moro 反射，探索反射，吸啜反射，把握反射 正常。

表 1. 血液検査所見

| | | | | | |
|------|------------------------------|---------|--------------|-------------------------------|-------------|
| WBC | 13,300 / μ L | T-Bil | 2.2 mg/dL | 血液ガス分析 (静脈血) | |
| RBC | 5.54 $\times 10^6$ / μ L | D-Bil | 0.2 mg/dL | pH | 7.242 |
| Hb | 18.2 g/dL | AST | 26 IU/L | pCO ₂ | 52.8 mmHg |
| Hct | 57.9 % | ALT | 5 IU/L | HCO ₃ ⁻ | 22.2 mmol/L |
| PLT | 30.9 $\times 10^4$ / μ L | LDH | 343 IU/L | BE | -5.1 mmol/L |
| Na | 140 mmol/L | BUN | 6.9 mg/dL | Lac | 4.85 mmol/L |
| K | 4.2 mmol/L | Cre | 0.69 mg/dL | | |
| Cl | 104 mmol/L | Glu | 検知感度以下 | | |
| Ca | 9.6 mg/dL | CRP | 0.01 mg/dL | | |
| In-P | 4.3 mg/dL | IgG | 1184 mg/dL | | |
| | | 抗AChR抗体 | 282.4 nmol/L | | |

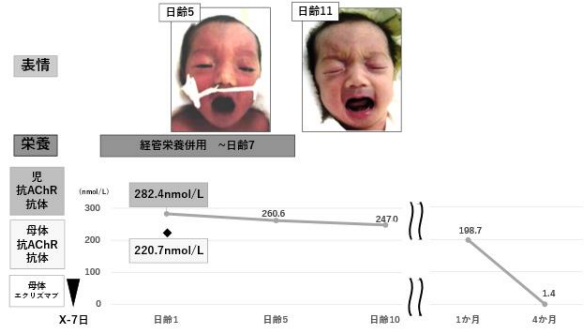


図 1. 入院経過

入院後経過：生後 6 時間から経口哺乳を開始したが、吸啜が弱く胃管注入の併用が必要であった。啼泣は微弱で、眉間や額の皺は乏しく表情は欠如していた。日齢 1 の抗 AChR 抗体価は 282.4 nmol/L で、移行抗体の存在を確認した。入院時から認めた低血糖も原因として疑われたが、クリティカルサンプルは正常であり、血糖値の変化と臨床所見に相関関係はなかったことから、TNMG として対症療法を行い症状の経過を観察した。低血糖症は LFD の影響と考え対症療法を行い、日齢 6 に改善が得られた。児の症状は日々改善し、日齢 7 に経管栄養を終了し、日齢 11 には図 1 に示すような表情となり TNMG 症状は完全に消退した。体重増加を待ち、日齢 15 に退院とした。入院中と退院後の抗 AChR 抗体価の推移は表 1 の通りであり、4 か月時には 1.4 nmol/L まで減少した。退院後は完全母乳栄養で 1 か月健診および 4 か月健診では成長発達ともに問題なく、TNMG 症状の再燃は認めていない

表情欠如や吸啜不良などの症状を呈したが、対症療法で日齢 11 に症状は消退した。抗 AChR 抗体価は日齢 1 では母児ともに高値、児の抗体価は生後 4 か月で明らかな減少を確認した。

(本画像の論文掲載に関し、保護者に同意を得た)

III 考察

妊娠中の MG 管理

MG の有病率は人口 10 万人あたり約 20-40 人とされ、男女比は約 1:2 で女性に多い。発症年齢は女性では 30 代にピークがあり、妊娠出産期と重複する¹⁾⁴⁾⁵⁾。妊娠によりそれぞれ約 1/3 の割合で増悪・改善・不変の転帰をとるとされている⁵⁾⁷⁾。また、妊娠に伴う生理的変化(循環血液量増加、消化管吸収率の変化)による薬剤必要量の変化や催奇形性、早産のリスクなど胎児や新生児への影響を考慮して使用薬剤の制限があり¹⁾⁴⁾⁵⁾、妊娠中の MG 管理はこれらに留意して行う必要がある。

エクリズマブの作用機序

MG および TNMG の原因となる抗 AChR 抗体は、アセチルコリンの AChR への結合阻害と AChR の内在化を誘導する他に、補体の活性化を介した AChR の破壊を起こす。特に終末補体活性化を介した運動終盤の細胞障害と炎症反応が MG 病態の中心と考えられている。

エクリズマブは補体 C5 に対する遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体であり, AChR の破壊に関与する C5 活性を抑制する⁶⁾⁸⁾. 本症例ではエクリズマブ導入前の第 1 子・第 2 子妊娠中は薬剤変更を行い, 第 1 子妊娠中は症状増悪のためプレドニゾン増量が必要となった. 一方で, 第 3 子妊娠の約 1 年前にエクリズマブが導入された後は症状コントロール良好となり, 第 3 子妊娠中は薬剤変更や増量をせずに管理可能であった. 難治性 MG においても妊娠中に使用できる薬剤が承認されたことで, 妊娠前後で同様の管理を継続することが可能であった. ただし, 妊娠中の病勢増悪予防の効果については報告がなく, 今後さらなる検討が望まれる. また, エクリズマブは髄膜炎菌の免疫にかかわる終末補体複合体の形成が阻害し髄膜炎菌感染症リスクを増加させるため⁸⁾¹⁰⁾, 感染徴候が見られた際は鑑別が重要である. 本症例は感染徴候を呈さなかったが, 妊婦への投与の安全性については今後検討が期待される.

エクリズマブの児への影響

妊娠中のエクリズマブ投与の児への影響については, 以前からエクリズマブが使用されている発作性夜間血色素尿症(PNH), 非定型溶血性尿毒症症候群(aHUS), HELLP 症候群について報告が蓄積されつつある. エクリズマブ投与 PNH 合併妊娠については 2019 年 4 月までに本邦で報告のある 23 症例全てで児に催奇形性はなく, 1 例のみ発育遅延を認めているがエクリズマブとの因果関係は明らかでない⁹⁾とされた. 妊娠中にエクリズマブを投与した PNH および aHUS 患者 335 例の大規模解析では, 経過の判明している 206 例のうち 150 例 (72.8%)が健児出産に至っており, 児の先天奇形等の頻度は一般人口頻度と同等であっ

た¹⁰⁾. これまでの報告の多くは, 妊娠中のエクリズマブ使用の安全性を示すものとなっている. しかし, MG 母体にエクリズマブ投与が行われた新生児の報告は TNMG 発症のなかった Vu らの報告などに限られ, 児への影響を考察する既報はない¹¹⁾. 本症例では TNMG 発症以外に先天奇形等はなく, 発育遅延については前子と同等の出生体重であり, エクリズマブとの関連は明らかではなくこれまでの他疾患における報告と一致した. また, PNH, aHUS, HELLP 症候群患者の報告では妊娠中のエクリズマブ投与は児の補体活性に影響を及ぼさず, 母乳への薬剤移行もないことが示されており⁸⁾¹²⁾¹³⁾妊娠中および授乳期においてもエクリズマブの使用は TNMG 症状に影響しないと予想された. 本症例は反復妊娠のうち初めて妊娠中にエクリズマブを使用しているが, 母体の症状は抑制されていたにもかかわらず児は TNMG を発症しており, 母体の症状抑制効果と TNMG 発症抑制効果は相関しないことが示唆された. また, 本児は完全母乳栄養であるが, 児への有害事象は確認されず, 母体へのエクリズマブ投与の継続が可能であった.

IV 結語

妊娠中のエクリズマブ投与は TNMG 発症を抑制しなかったが, 一方で母体の症状コントロールは良好で児に対する有害事象は確認されなかった. エクリズマブは難治性 MG における妊娠中の病勢コントロールにおいて有用性があり, かつ児への影響は少なく安全に使用出来る薬剤と考えられた. 本症例は MG 合併妊娠の母体に対してエクリズマブを投与し, 児が TNMG を発症した貴重な症例であった. 報告数が少ないため, 母体投与の安全性や TNMG 症

状への影響を評価するためにさらなる症例集積が期待される。

<参考文献>

- 1) Hassoun M, Turjuman UE, Chokr I, et al. Myasthenia Gravis in the Neonate. *Neo Reviews*. 2010, 11, e200-205
- 2) Gomella TL, Eyal FG, Mohammed FB, et al. GOMELLA'S NEONATOLOGY. New York, McGraw-Hill Education, 2020, 988-991.
- 3) Bardhan M, Dogra H, Samanta D. Neonatal Myasthenia Gravis. *StatPearls [Internet]*, Treasure Island(FL), StatPearls Publishing, 2021.
- 4) Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019, 37, 113-120
- 5) Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, et al. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2008, 8, 979-988
- 6) 鶴沢顕之, 桑原聡. 重症筋無力症. *BRAIN and NERVE*. 2019, 71(6), 565-570
- 7) 清水優子. 免疫性神経疾患の妊娠と出産 update. *臨床神経*. 2012, 52, 878-881
- 8) Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2015, 220, 452-459
- 9) 金倉讓. PNH 妊娠の参照ガイド(付記)令和1 年度改訂版. 2020.
- 10) Socié G, Tosi MPC, Jing L, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year

pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019, 185, 297-310

- 11) Vu T, Harvey B, Suresh N, et al. Eculizumab during Pregnancy in a Patient with Treatment-Refractory Myasthenia Gravis: A Case Report. *Case Rep Neurol*. 2021, 13, 65-72
- 12) Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, et al. Eculizumab in Pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol*. 2019, 32, 17-25
- 13) Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015, 373, 1032-1039