

## 症例報告

## 進行性球麻痺のみを呈した高齢発症重症筋無力症の1例

井上 学<sup>1)\*</sup> 小島 康祐<sup>1)</sup> 金星 匡人<sup>1)</sup>  
 中川 朋一<sup>1)</sup> 神田益太郎<sup>1)</sup> 柴崎 浩<sup>2)</sup>

要旨：症例は69歳女性である。進行性の嚥下困難で当科受診した。神経学的には、軟口蓋の挙上不全と著明な開鼻声と嚥下障害をみとめたが、四肢をふくめて易疲労性はなく、複視、眼瞼下垂もみとめなかった。3 Hz 反復刺激試験で口輪筋および上肢筋に漸減現象はみとめられなかったが、テンシロテストで球症状の改善をみとめた。抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体は陽性、抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体は陰性であった。球麻痺型重症筋無力症の診断でプレドニゾロンおよび臭化ピリドスチグミンを内服後、経口摂取可能となった。進行性球麻痺を単独に呈し、易疲労性がみとめられなくても重症筋無力症のことがあるので、注意を要する。  
 (臨床神経 2013;53:229-234)

Key words：重症筋無力症，進行性球麻痺，易疲労性の欠如，抗アセチルコリンレセプター抗体

## はじめに

重症筋無力症（以下 MG）は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在するニコチン性アセチルコリン受容体（以下 AChR）に対する自己抗体による神経筋伝達障害が原因と考えられている。眼瞼下垂や複視などの眼筋症状、嚥下障害、四肢体幹の筋力低下、呼吸障害などに加えて、反復運動による筋力低下（易疲労性）、夕方の症状増悪（日内変動）を特徴とし、典型例の診断は臨床症状から比較的容易と考えられる。今回、進行性の球症状を主訴とし、眼筋・四肢をふくめて易疲労性や日内変動を示さなかったため、長期にわたって診断がつかず経過観察となっていた MG 症例を経験したので報告し、類似報告例との対比を通して本症例の位置づけについて考察を加える。

## 症 例

患者：69 歳、女性

主訴：嚥下困難

現病歴：2009 年夏ごろ（68 歳）より開鼻声が生じ、進行した。同年 9 月ごろから食物や唾液を飲み込もうとしても飲み込み難くなったため、複数の診療施設を受診したがその原因を特定できずに経過観察となっていた。洗髪、洗面、家事や買い物などの日常生活動作で四肢の疲労を意識することは無かった。2010 年 3 月嚥下障害が悪化し食事困難をきたしたので当院受診し精査目的で入院した。2009 年 10 月に 96.5

kg あった体重が 2010 年 3 月には 75 kg まで減少していた。

既往歴：1990 年子宮筋腫。糖尿病のため 2003 年頃まで服薬歴あり。2003 年両手のしびれ感と書字困難を訴え、頸椎椎間板ヘルニアの診断で C3-6 椎弓形成術を受け、その後症状は改善した。

生活歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長 156 cm、体重 75 kg、体温 36.8℃、脈 77/分、血圧 137/66 mmHg、SPO2 96% (room air)。神経学的には意識清明、見当識障害なし。家庭内の問題で感情的になることあり。脳神経系では、瞳孔は正円同大、対光反射は両側とも迅速、眼瞼下垂はなく、複視や外眼筋麻痺はみとめられなかった。眼振なし。眼輪筋、口輪筋に筋力低下なし。発声開始から高度の開鼻声をみとめたが、病歴聴取中に会話を続けてもその程度は増悪しなかった。単音発声は 10 秒程度可能、ア音発声時に軟口蓋はほとんど挙上せず、ラ行多音節復唱はナ行へ置換した。球麻痺の程度は頻繁にむせるほど高度であった。開鼻性や嚥下障害に日内変動はみとめなかった。挺舌は可能で、舌に明らかな筋萎縮はみとめなかったが、舌に縦方向のしわをみとめた。四肢に明らかな筋萎縮なし。徒手筋力テストでは、頸部屈筋群（4+）、四肢近位筋群（4+）、四肢遠位筋群（5）であった。両上肢水平挙上は 2 分以上可能で易疲労性はみとめなかった。筋トーンスは正常。錐体外路徴候、不随意運動はなし。感覚系では両下肢に靴下状の振動覚低下あり。上肢の腱反射は正常、下肢の腱反射は亢進していた。膝間代、足間代なし。バビンスキー徴候、チャドック徴候陰性。上肢の回内回外運動、鼻指鼻試験に異常なし。片足立ち不可、歩行は可能であったが継ぎ足歩行はできなかった。

\*Corresponding author: 医仁会武田総合病院神経内科〔〒 601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1〕

<sup>1)</sup> 医仁会武田総合病院神経内科

<sup>2)</sup> 京都大学

（受付日：2012 年 7 月 5 日）

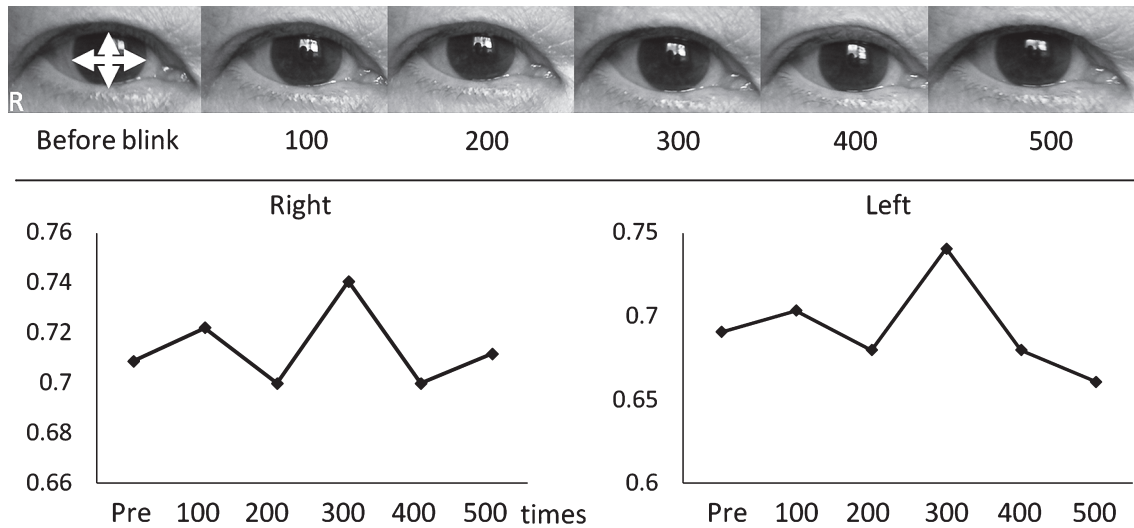


Fig. 1 Effect of repetitive blinks on the inter-palpebral fissure.

The inter-palpebral fissure measured as its ratio to the corneal diameter (lower graph) did not change with increasing number of the blinks. The numbers in the upper panel and those in the horizontal scale of the lower graph mean the number of blinks.

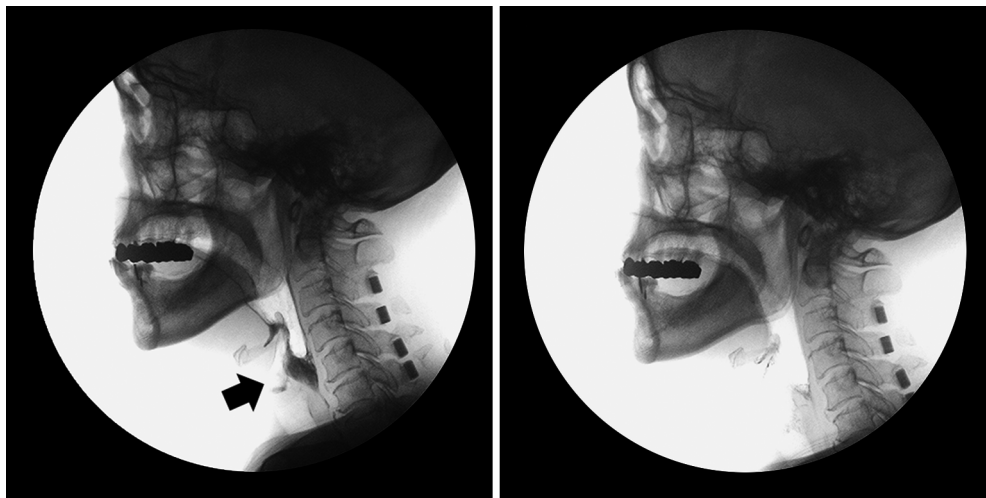


Fig. 2 Videofluorography before and after edrophonium administration.

Arrow shows residue in vallecula of epiglottis before edrophonium administration (left), which is no longer seen after edrophonium administration (right).

検査所見：末梢血液像に特記すべき所見なし。CK 90 IU/l/37°C (正常値 50～250 以下) をふくめ血液生化学的検査に特記すべき異常はみとめなかった。血糖値 84 mg/dl, HbA1C 5.4% で糖尿病を示唆する所見はみとめなかった。甲状腺機能は異常なし。抗核抗体は 40 倍, 抗 DNA 抗体, 抗 RNP 抗体 (EIA), 抗 SM 抗体 (EIA), 抗 SS-A 抗体 (EIA), 抗 SS-B 抗体 (EIA), PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗 JO-1 抗体はいずれも陰性であった。抗 AChR 抗体は 16.8 nmol/l (正常値 0.2 以下) と上昇していた。抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 (抗 MuSK 抗体) は検出されなかった。単純 CT で胸腺腫は無く, 胆嚢, 総胆管に小結石がうたがわれる以外特記すべき所見はみとめな

かった。

上眼瞼挙筋の易疲労性の確認のため, 瞬きを反復する課題を与えて角膜径に対する瞼裂間距離の比率を求めたが漸減現象 (眼瞼下垂) はみとめられなかった (Fig. 1)。

呼吸機能検査では肺活量 % VC が 78.3%, 1 秒量 % FEV<sub>1.0</sub> が 87.5% であった。

二重盲検法によるテンシロンテストで開鼻声, 嚥下障害は改善した。嚥下造影検査では, 液体・固体両方で食道入口部の造影剤貯留をみとめ, 塩化エドロホニウム (10 mg) 投与後に造影剤の送りこみ運動が改善し, 薬剤投与前にみられた造影剤の食道入口部の貯留が消失した (Fig. 2)。

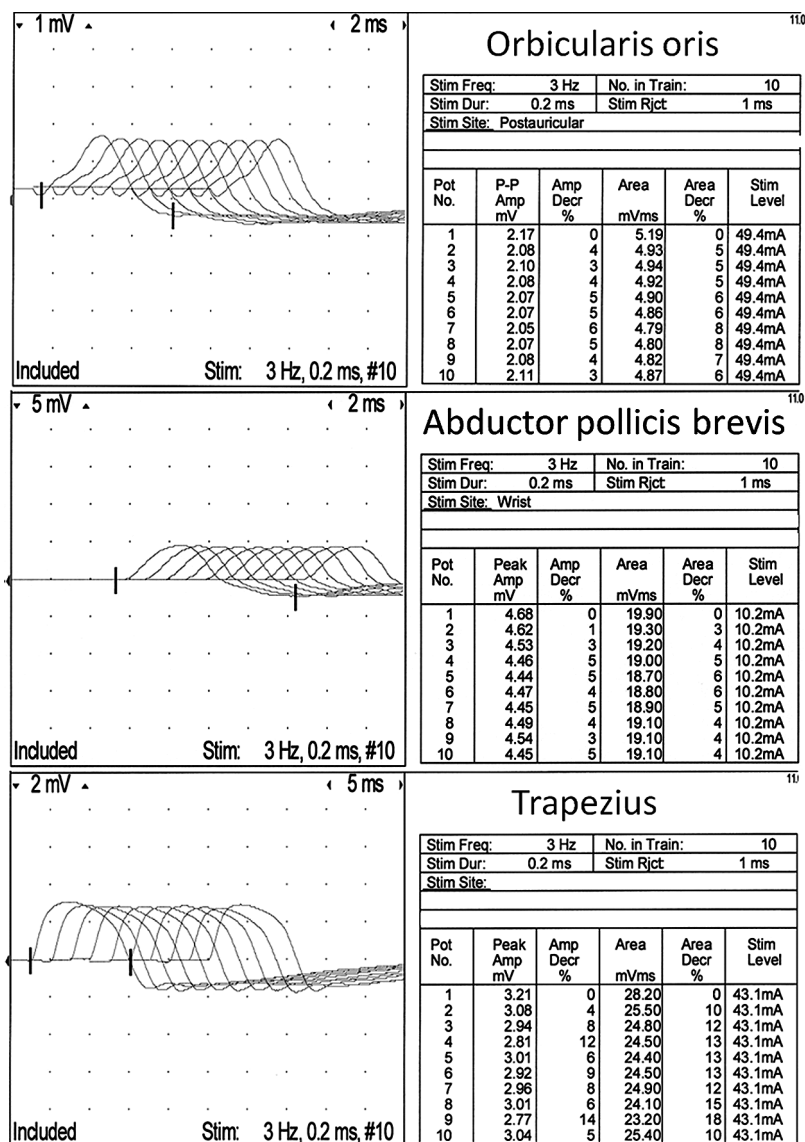


Fig. 3 Harvey-Masland test with 3 Hz repetitive stimulation.

Note no waning in left orbicularis oris, abductor pollicis brevis and trapezius muscles during the stimulation.

神経伝導検査では、両側正中神経で運動感覚とも遠位潜時の延長と振幅低下をみとめ手根管症候群の存在が示唆された。正中神経、脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位はN20, P40とも両側正常範囲であった。針筋電図では、右三角筋、上腕二頭筋で多相性ユニットをみとめたが、口輪筋、舌、胸鎖乳突筋、前脛骨筋に特記すべき所見はみとめなかった。

3 Hz 反復刺激検査結果を Fig. 3 に提示する。左口輪筋、右短母指外転筋、左僧帽筋、右三角筋に漸減現象はみとめられなかった。

経過：臨床経過を Fig. 4 に示す。上眼瞼挙筋および上肢に易疲労性は証明できず、電気生理学的検査でも明らかな waning はみとめなかったが、抗 AChR 抗体が陽性、かつテ

ンシロンテスト陽性であることから MG と診断した。MGFA clinical classification で Class IIIb, Quantitative MG Score for Disease Severity: QMG score は 9 点（握力検査、挙上検査時間の厳密な測定はおこなっていないため参考値）であった。治療のためプレドニゾン（最大 20 mg/日）と臭化ピリドスチグミン（最大 120 mg/日）を投与した。投与 1 週間後から嚥下障害が軽減し始め、増量とともに徐々に改善し食事可能となった。その後、臭化ピリドスチグミンを中止しプレドニゾン 10 mg を維持量として外来で服薬を継続した。球症状出現から 3 年間にわたって経過を観察した結果、眼筋症状、全身症状は出現しなかった。

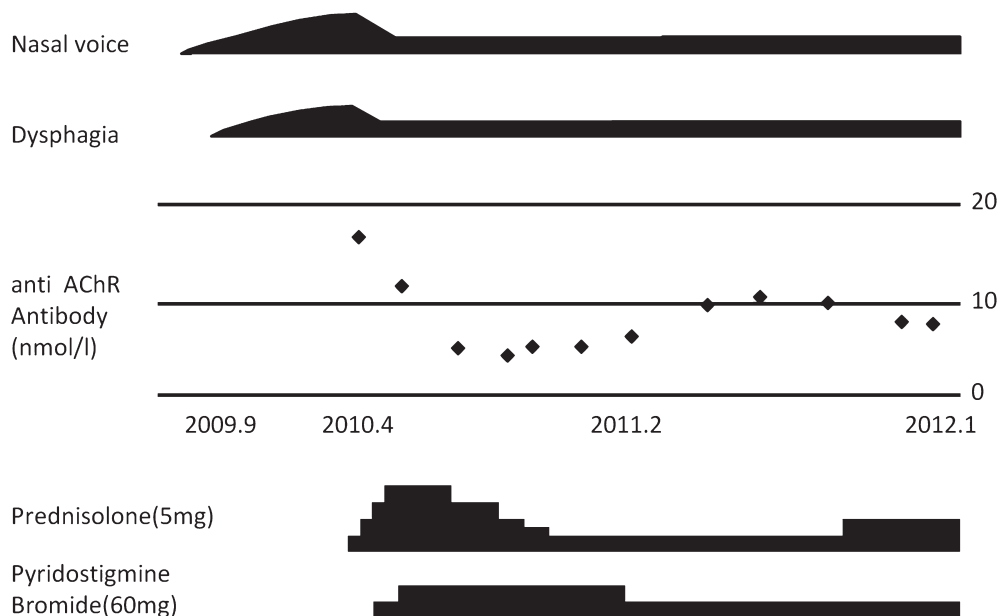


Fig. 4 Clinical course.

Bulbar palsy clearly improved after administration of methylprednisolone and pyridostigmine. The maximum dose of methylprednisolone was 20 mg per day and that of pyridostigmine was 120 mg per day.

## 考 察

本症例は、進行性の球症状のみで眼筋や四肢に症状をともなわない球麻痺型 MG である。進行性の球症状を示す疾患の鑑別としては、運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症など）や各種筋原性疾患（筋ジストロフィーや内分泌・代謝性筋疾患、多発性筋炎、封入体筋炎など）、神経筋接合部疾患（MG など）が挙げられたが、運動ニューロン疾患に関しては錐体路徴候や線維束性収縮なく電気生理学的に急性期下位運動ニューロン障害を示唆する所見をみとめないことなどから否定された。また、筋原性疾患は筋痛や筋把握痛、筋萎縮なく入院中の複数回の血液検査で CK 値 35 ~ 90 IU/l/37°C と筋関連酵素の上昇をみとめなかったことなどから否定した。下肢振動覚低下や易疲労性をともなわない四肢近位筋の軽度筋力低下は病歴と電気生理学的検査から頸椎疾患や糖尿病既往の影響が考えられた。

嚥下障害などの球症状は MG の中核症状の一つである。球症状で発症するかあるいは球症状を主訴とする症例は、国内報告では、中里<sup>1)</sup>によると 200 例中 10.2% で女性に多く、森松ら<sup>2)</sup>によると 54 例中 9.3% (5 例)、松岡ら<sup>3)</sup>によると 76 例中 6.6% (5 例) にみとめた。このように球症状を主訴とした成人発症の報告例は複数みとめるが、そのうちの多くが眼筋症状や全身症状も合併しており、本例のように進行性の球症状を単独に呈した症例はまれである。本例と同様に球症状のみを呈した症例の国内報告はしらべえた範囲では 4 例みとめ、全例男性であった<sup>4)~7)</sup> (Table 1 上段)。海外からも

同様の症例は報告されているが、男女差はなかった<sup>8)~13)</sup> (Table 1 下段)。

球症状のみを呈した上記国内報告例 4 例のうち 2 例は抗 AChR 抗体陰性で、その内 1 例は抗 MuSK 抗体が陽性であった<sup>5)</sup>。嚥下障害を主にした成人発症例では抗 AChR 抗体陽性例と陰性例の両方のタイプが存在した<sup>13)</sup>。国内、国外とも抗 AChR 抗体陰性例のなかではテンシロンテスト、反復刺激試験 (Harvey-Masland test) 陰性例を多くみとめた。そのようなばあい、Llabrés らは単線維筋電図検査をもちいて二つの筋線維の発射の時間差の変動 (jitter 現象) を計算し、jitter 現象の大きさと筋線維の興奮が消失する現象 (blocking 現象) を確認することで診断している<sup>14)</sup>。

近年、MG に対して抗 AChR 抗体以外に様々な抗体が報告されており、検出抗体による臨床経過・治療効果の違いが指摘されている<sup>15)16)</sup>。抗 MuSK 抗体は、2001 年 Hoch ら<sup>17)</sup>によって報告された自己抗体で、それが陽性の MG では眼症状や四肢の症状を示す割合が比較的低く、球麻痺を起こしやすいと報告されている<sup>18)</sup>。したがって、本例のような球症状中心の MG では抗 AChR 抗体が上昇していても抗 MuSK 抗体も同時に上昇している可能性が考えられ、事実、抗 AChR 抗体と抗 MuSK 抗体の両方をみとめた例も報告されている<sup>19)</sup>。Llabrés らは自験例と抗 MuSK 抗体との関連の可能性について述べているが<sup>13)</sup>、同様の症状を呈した抗 AChR 抗体陽性を示す既報告例の中で抗 MuSK 抗体の測定結果を記載したものは見当たらなかった。本例のように抗 MuSK 抗体が陰性のばあいがあることから、嚥下障害のみを呈する例において抗 AChR 抗体陽性で発症する例と抗 MuSK 抗体陽性で発



Table 1 The cases of myasthenia gravis without weakness or easy fatigability in extraocular muscles and extremities.

Age, gender	Chief bulbar symptoms	Other complicated symptoms	AChR antibody	MuSK antibody	Tensilon test	Harvey-Masland test	Others	References
69, F	dysphasia, dysarthria	—	+	—	+	—		present case
76, M	dysphagia, dysarthria	—	+	undescribed	+	undescribed	appearance of ptosis and diplopia 4 months after the first symptoms	4
76, M	dysphagia	—	—	+	—	—	positive finding of tensilon test two years after the first symptom	5
76, M	dysphagia, vocal cord paralysis	—	+	undescribed	+	undescribed		6
74, M	dysphagia	—	—	undescribed	+	undescribed		7
84, F	dysphagia	—	+	undescribed	+	+		8
77, M	dysphonia followed by dysphagia	—	+	undescribed	undescribed	undescribed		9
77, M	dysphagia and dysphonia	facial weakness	+	undescribed	undescribed	+		10
70, M	dysphagia	—	undescribed	undescribed	+	+		11
68, M	dysphonia followed by dysphagia	bilateral weakness of orbicularis oculi and orbicularis oris	+	undescribed	+	+		12
28, F	dysphagia	—	—	undescribed	—	—		13
28, F	dysphagia	—	+	undescribed	±	—		13
25, M	dysphagia	—	—	undescribed	—	—		13

症する例が存在すると考えられる。ただし、今後嚥下障害を示す抗体が新たに検出される可能性も想定され、さらに抗体検査の共通の問題点として挙げられることではあるが、抗 MuSK 抗体の量が少なく抗体測定感度以下であった可能性や、MuSK に対する親和性の低下の結果である可能性が否定されたわけではない。また、本例では測定していないが、抗横紋筋抗体の抗 titin 抗体や抗 Kv1.4 抗体、抗リアノジン受容体抗体は球症状との関連が指摘されており、とくに抗 Kv1.4 抗体、抗リアノジン受容体抗体陽性例では高頻度に球症状が出現するとされている。また、これら抗横紋筋抗体は MG 重症例で検出されることが多く筋炎や心筋炎の合併が指摘されている<sup>16)</sup>。本例では針筋電図で多相性ユニットをみとめたものの経過を通して CK などの筋関連酵素の上昇をみとめなかったことから筋炎の合併なく否定的と考えられた。

嚥下障害を呈する疾患の中で MG は比較的良好な治療経過をたどる疾患である。既報告例には、診断される前に嚥下障害が進行し誤嚥性肺炎などの合併症を呈した症例もあるが<sup>7)</sup>、本例は MG 鑑別目的の抗 AChR 抗体陽性をきっかけに検査が進み診断にいたった。MG におけるテンシロンテストや反復刺激試験の陽性率は 80% 程度との報告があり<sup>3)</sup>、さらに抗 AChR 抗体陰性例ではテンシロンテストや反復刺激試験も陰性を示す傾向があることから、同様の臨床症状を呈する症例ではさらに MG の診断が困難となることが予想されるので、注意が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 中里 厚. 重症筋無力症の臨床. 東邦医会誌 1984;30:551-556.
- 2) 森松光紀, 小松美鳥, 平井俊策ら. 50 歳以後に発症する重症筋無力症—50 歳未満発症例との比較. 日老医誌 1983;20:376-384.
- 3) 松岡正敬, 斉藤豊和, 古和久幸. 高齢者重症筋無力症の臨床的検討—60 歳未満発症例との比較—. 北里医 1995;25:8-14.
- 4) 木村明裕, 渡辺大介, 木内章裕ら. 嚥下障害で発症した高齢重症筋無力症の 1 例. 日老医誌 2003;40:644.
- 5) 向井栄一郎, 加賀友継, 橋本里奈ら. 進行性球麻痺について呼吸筋麻痺を示した抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の 1 例. 神経内科 2004;61:484-486.
- 6) Kanemaru S, Fukushima H, Kojima H, et al. A case report of myasthenia gravis localized to the larynx. Auris Nasus Larynx 2007;34:401-403.
- 7) 宮下典子, 田中 尚, 野崎園子ら. 構音・嚥下障害のみを呈した重症筋無力症の一例. 臨床神経 2004;44:225.
- 8) Brostoff JM, Dahdaleh D, Birns J. A cause of reversible dysphagia: an unusual presentation of myasthenia gravis. Eur J Intern Med 2008;19:70.
- 9) Montero-Odasso M. Dysphonia as first symptom of late-onset myasthenia gravis. J Gen Intern Med 2006;21:4-6.
- 10) Cucurachi L, Cattaneo L, Gemignani F, et al. Late onset generalized myasthenia gravis presenting with facial weakness and bulbar signs without extraocular muscle involvement. Neurol Sci 2009;30:343-344.
- 11) McIntyre K, McVaugh-Smock S, Mourad O. An adult patient with new-onset dysphagia. Can Med Assoc J 2006;175:1203.

- 12) Schwartz DC, Wacławik AJ, Ringwala SN, et al. Clinical utility of videofluorography with concomitant Tensilon administration in the diagnosis of bulbar myasthenia gravis. *Dig Dis Sci* 2005;50:858-861.
- 13) Llabrés M, Molina-Martinez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1297-1300.
- 14) Valls-Canals J, Montero J, Pradas J. Stimulated single fiber EMG of the frontalis muscle in the diagnosis of ocular myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:779-783.
- 15) 小西哲郎. アセチルコリン受容体抗体と MuSK 抗体と重症筋無力症. *Brain Nerve* 2011;63:695-704.
- 16) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;Epub 2011.
- 17) Hoch W, McConville J, Irlms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
- 18) 太田潔江, 阪上芳男, 小西哲郎. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の疫学と症状. *神経内科* 2006;65:333-339.
- 19) Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:405-410.

### Abstract

#### A case of myasthenia gravis presenting solely with bulbar palsy unassociated with easy fatigability

Manabu Inoue, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yasuhiro Kojima, M.D.<sup>1)</sup>, Masato Kinboshi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Tomokazu Nakagawa, M.D.<sup>1)</sup>, Masutaro Kanda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hiroshi Shibasaki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Ijinkai Takeda General Hospital

<sup>2)</sup>Emeritus Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 69-year-old Japanese female was admitted because of progressive nasal voice and dysphagia. Neurological examination revealed paresis of the soft palate with marked dysphagia and rhinolalia. Otherwise there was no weakness or easy fatigability in extraocular muscles and extremities. On laboratory test, anti-acetylcholine receptor antibody (anti-AChR Ab) was positive, while anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody (anti-MuSK Ab) was negative. Edrophonium test was positive, resulting in clear improvement in phonation and swallowing. Harvey-Masland test of ocular and extremity muscles did not show any waning. With the diagnosis of bulbar myasthenia gravis, the patient was treated with methylprednisolone and pyridostigmine, resulting in clear improvement of the symptoms. The present case shows that it is important to consider MG even in cases presenting solely with progressive bulbar palsy without easy fatigability. So far, cases of bulbar myasthenia gravis with positive anti-MuSK Ab have often been reported. As shown in the present case, bulbar myasthenia gravis can also be associated with positive anti-ACh-R Ab but negative anti-MuSK Ab.

(Clin Neurol 2013;53:229-234)

**Key words:** myasthenia gravis, progressive bulbar palsy, loss of easy fatigability, anti-acetylcholine receptor antibody