シェーグレン症候群，重症筋無力症を疑われた 慢性疲労症候群の1症例

今井 浩三・山下 健太郎・林 敏 昭・村上 理絵子
高橋 裕樹・杉山 敏郎・千葉 進・谷内 昭

Jpn. J. Clin. Immun., 16 (4) : 324~328, 1993.

A case of chronic fatigue syndrome showing symptoms and signs with resemblance to Sjögren's syndrome and myasthenia gravis

Kohzoh Imai, Kentaro Yamashita, Toshiaki Hayashi, Rieko Murakami,
Hiroki Takahashi, Toshiro Sugiyama, Susumu Chiba and Akira Yachi

Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

【Summary】

A 31-year-old woman of 5 years-history of general malaise admitted because of lassitude, arthralgia, headache and blepharoptosis. Her symptoms and history indicate the diagnosis of chronic fatigue syndrome, according to the criteria from the Centers for Disease Control, USA, although differential diagnosis of Sjögren's syndrome and myasthenia gravis was needed in this case. While no autoantibodies were detected, gum test and Schirmer test were positive.

As to myasthenia gravis, blepharoptosis and ophtalmoplegia were observed in addition to a positive result of tensilon test. However, an evoked potential of electromyogram and anti-acetylcholine receptor antibody were negative, suggesting the diagnosis of myasthenia gravis to this patient is not definite at this moment. This case report may suggest that chronic fatigue syndrome shows several symptoms and signs which may associate with other autoimmune diseases.

Key words : chronic fatigue syndrome,
Sjögren's syndrome,
myasthenia gravis

【概 要】

31歳女性。数年の経過で全身倦怠感があり、自宅で臥床していたが、全身倦怠感、関節痛、頭痛および眼瞼下垂を主訴として、精査を求めて平成4年4月当科入院。諸検査より慢性疲労症候群（CFS）、シェーグレン症候群ならびに重症筋無力症を疑われたが、アメリカCDCの診断基準に基づいてCFSと診断した。一方、CFSは他の慢性疾患が除外されなければ診断できないため、鑑別診断を試みた。シェーグレン症候群に関しては唾液分泌能試験およびSchirmer試験陽性であり、疑い例とされたが、自己抗体を含めて他の検査は陰性であった。重症筋無力症については眼瞼下垂、外眼筋麻痺が認められ、またテンシロンテスト陽性と判断されたが、誘発筋電図、抗AChR抗体は陰性で確定診断に至らなかった。CFSは注目すべき疾患と思われるが、本症例のようにいくつかの自己免疫疾患と鑑別が困難な場合もあると思われる、その点で興味をもたれたので報告した。

I. はじめに

慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome, CFS）は臥床でも改善せず、かつ平均日常活動が50%以上制限されるほど激しい疲労を特徴とし、かつ6ヵ月以上に及ぶ微熱、筋力低下、関節痛などを自覚症状とするが、診断¹⁾のためには他の慢性疾患が除外される必要がある。今回われわれは全身倦怠感、関節痛などを主訴としたCFS様病態を示した症例を経験したが、シェーグレン症候群あるいは重症筋無力症との鑑別診断上興味ある症例と考えたのでここに報告する。

II. 症 例

症 例：31歳、女性。

主 訴：全身倦怠感、関節痛、頭痛、眼瞼下垂（軽度）。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年頃より全身倦怠感が強く、朝の起床が困難であった。平成元年、電話交換手の仕事を開始するが依然として倦怠感は強く、咽頭痛、不眠も自覚するようになったため近医を受診。トリアゾラム（ハルシオン®）0.25 mgを処方され症状は一時改善したが、1年後には0.5 mgの同薬剤も無効となり再び全身倦怠感が強くなった。また口腔内乾燥・嚥下困難も自覚するようになったため、平成2年4月某病院を受診、シェーグレン症候群（疑）と診断された。

その後も倦怠感は徐々に増強し、平成3年秋頃より関節痛、頸部圧迫感、頭痛、耳鳴、微熱（37.4～38.2℃）も自覚するようになった。平成4年3月より休職を余儀なくされ、自宅安静（主として臥床）としていたが症状が改善せず、集中力低下、抑うつなどの

症状も出現したため精査目的で4月23日当科入院となった。

入院時現症：身長159 cm、体重50 kg、血圧124/78 mmHg、脈拍84/min、体温36.0℃、眼球結膜に貧血なく眼瞼結膜に黄染を認めず、咽頭扁桃の発赤・腫大、甲状腺の腫大を認めない。耳下腺、顎下腺の腫脹および圧痛を認めず、表在リンパ節を触知しない。入院時皮膚に湿疹・紅斑などを認めない（8年ほど前より毎年6～7月ごろになると両側肘部・膝部に径5～7 mmの輪状小紅斑が多数出現、癒合して大紅斑になり1ヵ月ほどで自然消失していた）。異常心音・心雑音、肺野にラ音聴取せず。腹部理学的所見に異常を認めない。両側、特に左の肘関節、膝関節、股関節に関節痛（だるさ）を訴え、かつ疼痛部位は日により移動したが、発赤・腫脹・圧痛は認めなかった。また、関節X-P上も異常所見はなかった。握力が右50 mmHg、左38 mmHgと低下。なお、1～2年前より夕方になると瞼が重い感じがすると訴え、軽度の眼瞼下垂がある他は特記すべき異常所見なし。

入院時検査所見（表1）：白血球数および分画に異常なく、LDH、CPK、GOT、アルドラーゼなどの筋原性酵素も正常範囲であった。抗核抗体陰性の他、抗SS-Aおよび抗SS-Bは陰性、また抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体（binding assay, SRL）も0.6 pmol/ml以下と陰性であった。一方、K562細胞に対するNK活性（⁵¹Cr release法）は低下し、CD16（Leu-11a）およびCD57（Leu-7）のNKマーカーは減少していた。Paul-Bunnell反応は32×と正常域で、EBウイルス抗体価もVCA IgG抗体が320倍とやや高値を示した他はすべて正常域であった。

入院後の経過：以上よりシェーグレン症候群、重症

表 1 入院時検査所見

血液一般		免疫学的検査	
RBC	407万 / μ l	CRP	<0.29 mg/dl
Hb	11.9 g/dl	RF	<19 IU/ml
Ht	35.8 %	ASO	51 IU/ml
WBC	6.200 / μ l	HIV	(-)
neutro	48.9 %	Paul-Bunnell	×32
lymph	41.3	IgG	1,238 mg/dl
mono	5.4	IgA	175 mg/dl
eosino	3.3	IgM	202 mg/dl
baso	1.2	CH50	37.3 U/ml
PLT	22.2万 / μ l		
生化学		NK 活性	12 % (18~40)
		CD4	48.5 % (31~60)
		CD8	31.1 % (17~36)
		CD16	1.7 % (3~27)
		CD57	1.0 % (4~37)
TP	7.2 g/dl	EBV 抗体	
Alb	3.9 g/dl		
TTT	2.2 U		
ZTT	5.2 U		
T bil	0.5 mg/dl	VCA	IgG ×320
GOT	10 IU/l	VCA	IgM <×10
GPT	10 IU/l	EBNA	×40
LDH	186 IU/l		
ALP	108 IU/l	自己抗体	
γ -GTP	13 IU/l		
LAP	18 IU/l		ANA (-)
ChE	283 IU/l		ENA (-)
CPK	105 IU/l		DNA (-)
Aldolase	2.0 IU/l		Sm (-)
BUN	11 mg/dl		SS-A (-)
Cr	0.7 mg/dl		SS-B (-)
UA	3.9 mg/dl		Scl-70 (-)
Na	140 mEq/l		AchR (-)
K	4.1 mEq/l	甲状腺機能検査	
Cl	105 mEq/l		
Ca	9.1 mg/dl		抗 TG 抗体 (-)
T-Chol	175 mg/dl		抗 CH 抗体 (-)
TG	95 mg/dl		TSH 1.99 mmU/ml
Fbg	341.8 mg/dl		FT3 4.6 pg/ml
ESR	13 mm/hr		FT4 1.3 ng/dl
尿一般		サイトカイン	
糖	(-)	TNF α	(-)
タンパク	16 mg/dl	Interferon α	(-)
潜血	10 μ g/dl	Interferon γ	(-)
pH	4.9		
比重	1.025		
沈渣	異常なし		

表 2 シェーグレン症候群に関する検査

唾液分泌能試験（ガムテスト）	分泌低下（6 ml/10 min）
唾液腺生検	唾液腺細胞の著明な破壊・萎縮は認めないが、リンパ球、マクロファージの軽度の浸潤を認める。
耳下腺造影	小塊状の造影剤の貯留や導管の拡張は認めない。
Schirmer 試験	分泌低下（右 7 mm, 左 4 mm）
ローズベンガル試験	陰性
フルオレスセイン（蛍光色素）試験	陰性

表 3 重症筋無力症に関する検査

テンシロン試験	edrophonium chloride 10 mg 静注後、眼瞼下垂が改善した。また握力も右 71, 左 62 mmHg がそれぞれ 116, 116 mmHg と改善した。
誘発筋電図（Harvey-Masland 法）：母指球筋、大腿直筋では waning 現象は明らかでなかった。	
胸部 CTX 線像, MRI 像	胸腺腫は認められなかった。

筋無力症および慢性疲労症候群を疑い検索を進めた。シェーグレン症候群に関する検査成績を一括して表 2 に示した。唾液分泌能試験（ガムテスト）および Schirmer 試験陽性であることより、厚生省シェーグレン病調査研究班（昭和 52 年）診断基準に照らして疑い例と診断された。

また重症筋無力症に関して神経学的検討を加えた結果、自覚的には複視を訴えなかったものの red glass test では両側内側直筋、右上直筋の軽度の筋力低下が認められ、また、瞬目運動を 30 回ほど行わせると、眼瞼下垂は自覚的にも他覚的にも増強した。一方、MMT は四肢近位筋で 4⁺/5、遠位筋では 5/5 と、軽度の近位筋力低下を認めたが、反復運動をさせても明らかな筋力低下の増悪は見いだせなかった。しかし、握力は右、左それぞれ 68, 50 mmHg と低下しており、5 回の反復運動により両側とも 15 mmHg ほどさらに低下した。なお、その他錐体路徴候、感覚障害などの異常所見は認められなかった。以上より重症筋無力症を疑い、さらに行った検査成績を一括して表 3 に示した。テンシロン試験では眼瞼下垂は改善したが、外眼筋麻痺は変化なく、陽性と判断されたものの診断的意義については疑問が残った。一方、誘発筋電図（母指球筋、大腿直筋）による waning phenomenon や抗 AChR 抗体がみられず、テンシロンの効果も重症筋無力症に特異的とはいえないため、確定診断には至らなかった。

III. 考 案

CFS は原因不明であり、わが国でも最近ようやく

厚生省研究班（班長：木谷照夫教授）が発足し、わが国独自の診断基準が作られつつある新しい症候群である。これまでのアメリカ CDC から提唱された診断基準¹⁾により本症例をふり返ると、大基準 2 項目および自覚症状 7 項目（微熱、咽頭痛、筋力低下、頭痛、移動性非炎症性関節炎、集中力低下および抑うつなどの神経症状、睡眠障害）ならびに身体所見 2 項目（微熱および非滲出性咽頭炎）を満たし、CFS と診断される。この場合 CFS は他の慢性疾患や悪性腫瘍が除外されなければ診断できないが、一方、CFS には膠原病あるいは自己免疫疾患に出現する症状・検査成績の得られることが知られている²⁾。橋本³⁾は 24 例の CFS 症例中 6 例に抗核抗体が陽性であったとして注目している。われわれも典型的な CFS の 1 例⁴⁾において抗核抗体の出現を経験している。本症例については抗核抗体は陰性であったが、シェーグレン症候群および重症筋無力症の疑いがもたれ検索が進められた。

まずシェーグレン症候群については、唾液分泌能試験および Schirmer 試験陽性であることから疑い例とされるが、耳下腺造影、ローズベンガル、フルオレスセイン試験および唾液腺生検の成績からは、確定診断に至らなかった。したがって、これのみで長期間にわたる全身倦怠感の説明は困難と思われる。一方 CFS とも関連し、シェーグレン症候群との強い関連性が疑われているウイルスとして EB ウイルス（EBV）があげられる。CFS と EBV との関係については議論がある^{5,6)}が、シェーグレン症候群については Saito ら⁷⁾、Marette ら⁸⁾が PCR 法により本症患者の唾液腺組織より、健康人と比較して高率に EBV-DNA を

検出したとしており興味深い。また松岡ら⁹⁾は、シェーグレン症候群における EBV に対する抗体価は、特に VCA-IgG 抗体価が健常人に比較して有意に高いと報告しているが、本症例においても EBV 抗体価中、特に VCA-IgG 抗体価がやや上昇していた。他方、軽度の眼瞼下垂、外眼筋麻痺に関して重症筋無力症を疑い検査を行ったが、テンシロンテストが陽性であるものの誘発筋電図、抗 AChR 抗体などからはむしろ否定的であった。この点に関しては、眼筋型重症筋無力症では ACh-R 抗体は約 70% にのみ陽性であり¹⁰⁾、四肢筋の誘発筋電図でも所見が得られないことから、その診断は全身型よりも困難であることも事実であ

り、CFS の鑑別診断をすすめるうえで留意すべきであるが、本例のように終日臥床をしても消失しない疲労感は、本質的に重症筋無力症の易疲労感と異なるものであることも、臨床的に重要な鑑別点ともいえるよう。

CFS は注目されるべき疾患と思われるが、本症例のようにいくつかの自己免疫疾患と鑑別が困難な場合もあると思われ、その点で興味がもたれたので報告した。

本症例は第 6 回北海道膠原病談話会で報告した。

文 献

- 1) Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M., Komaroff, A.L., Schonberger, L.B. et al.: Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann. Intern. Med.*, 108: 387~389, 1988.
- 2) Buchwald, D., Komaroff, A.L.: Review of laboratory findings for patients with chronic fatigue syndrome. *Rev. Infect. Dis.*, 13(Suppl. 1): S 12~18, 1991.
- 3) 橋本信也: 慢性疲労症候群の臨床像. *MODERN MEDICINE*, 20: 22~28, 1991.
- 4) 高橋裕樹・今井浩三・潟沼朗生・菅谷寿晃・久野和成・本谷 聡・青木繁雄・杉山敏郎・谷内昭: 硫酸マグネシウムの経静脈投与が奏効したと考えられる Chronic Fatigue Syndrome の 1 例. *アレルギー*, 41: 1605~1610, 1992.
- 5) Straus, S.E.: EB or not EB-that is the question. *JAMA*, 257: 2335~2336, 1987.
- 6) Gold, D. et al.: Chronic fatigue. A prospective clinical and virologic study. *JAMA*, 264: 48~53, 1990.
- 7) Saito, I. et al.: Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J. Exp. Med.*, 169: 2191~2198, 1989.
- 8) Mariette, X. et al.: Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am. J. Med.*, 90: 286~294, 1991.
- 9) 松岡 浩・斉藤一郎: シェーグレン症候群のポリクローナル B 細胞活性化現象における各種ウイルスの関与. *臨床免疫*, 24(3): 380~385, 1992.
- 10) Vincent, A., Newsom-Davis, J.: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: Results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48: 1246, 1985.