

症例報告

重症筋無力症の検査所見を呈した
運動ニューロン疾患類似進行性筋萎縮症の3症例

南 里 和 紀¹⁾ 春 川 肇²⁾ 新 山 和 秀²⁾
 石 河 朝 子¹⁾ 齋 藤 博 彦¹⁾ 田 口 丈 士¹⁾
 竹 口 将 文¹⁾ 山 口 哲 央²⁾ 内 海 裕 也²⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター神経内科

²⁾東京医科大学第三内科

【要旨】 四肢筋萎縮・筋力低下が進行性に増悪し、運動ニューロン疾患様の臨床所見を呈した3症例について、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性、エドロホニウムテスト陽性、末梢神経反復刺激検査低頻度刺激で複合筋活動電位振幅の減衰を示したことから、重症筋無力症の病態の関与を疑い、臭化ピリドスチグミン投与や免疫治療を行ったところ筋力の改善を示した。運動ニューロン疾患と考えられる症例には、重症筋無力症類似の病態や重症筋無力症に関連した自己免疫機序による運動性ニューロパチーが含まれている可能性があり、上記検査が陽性となれば、症状を軽減させるために、臭化ピリドスチグミンの投与や免疫治療を試みることも考慮すべきと考えられた。

はじめに

四肢筋萎縮、筋力低下が進行性に増悪する患者では、針筋電図など生理学的検査で神経原性変化が認められた場合、十分な鑑別診断がなされずに、運動ニューロン疾患 (MND) と誤診断されることがあり、当初、MND と診断された患者の 7.3~8% は、後に他の疾患に病名が変更されるとの報告もある¹⁾²⁾。我々は、四肢筋萎縮が進行性に増悪し、針筋電図で神経原性変化を認め、MND が疑われたが、その後の精査で、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体陽性、エドロホニウムテスト陽性、末梢神経反復刺激検査の低頻度刺激で複合筋活動電位振幅の減衰 (waning) を認め

たことより、重症筋無力症 (MG) の病態の関与を疑い、臭化ピリドスチグミンの投与、免疫治療により筋力の改善を示した3症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1: 65歳男性

主 訴: 上肢筋力低下、筋萎縮、呼吸困難

既往歴: 1997年3月、胸腺腫摘出術、胸腺腫は上皮細胞優位で悪性の所見はなかった。

現病歴: 1998年1月呼吸困難感を自覚。右心不全、肺高血圧と診断され、在宅酸素療法が導入された。1998年5月頃より右側優位上肢全体の筋力低下、筋萎

2006年3月17日受付、2006年4月18日受理

キーワード: 重症筋無力症、運動ニューロン疾患、運動性ニューロパチー、抗アセチルコリンレセプター抗体、エドロホニウムテスト

(別冊請求先: 〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター神経内科)

縮出現、徐々に増悪、呼吸困難も増悪し、1999年12月10日当科入院となった。

入院時現症：身長165 cm、体重50 kg、脳神経系は正常。右側優位上肢全体にMMT 3~4程度の筋力低下、筋萎縮、線維束性攣縮を認めた。深部腱反射は上肢消失、下肢では右アキレス腱反射の低下以外正常であった。病的反射は認められず、感覚障害はなかった。

検査所見：血液検査では、抗AChR抗体は1.0 nMol/l (正常<0.2 nMol/l)、抗核抗体は160倍 (正常<40倍)と陽性であった。髄液検査は正常。呼吸機能は拘束性障害の所見であった。顔面神経における末梢神経反復刺激検査では3 Hz刺激、鼻筋記録で19%のwaningを認めた(Table 1)。エドロホニウムテストでは、塩化エドロホニウム10 mgを緩徐に静注したが、肺活量、上肢筋力の改善を認めず陰性であった。運動神経伝導検査では両側正中・尺骨神経でM波の振幅の低下、潜時の延長を認め (Table 2)、F波は検出されなかった。針筋電図では、安静時に線維束性電位を認めた。頸椎ミエログラフィーでは、第5/6頸椎椎間板ヘルニアを認めたが、神経症状を呈するほどの所見ではなかった。

経過：入院当初は、著明な筋萎縮、線維束性攣縮を認めたことからMNDを第一診断として考えた。しかし、胸腺腫摘出後であり、抗AChR抗体、抗核抗体陽性、末梢神経反復刺激検査でwaningを認めたことから、重症筋無力症または胸腺腫に関連した自己免疫機序による運動性ニューロパチー(MN)を疑い、2000年1月13日より大量免疫グロブリン療法(IVIg)(400 mg/kg/日、5日間)を行った。しかし、上肢筋力のわずかな改善を認めたのみであった。その後、頸部筋群にも筋力低下が出現し、ステロイドパルス療法を施行したところ、MGの初期増悪類似の筋力、呼吸機能の急激な悪化を呈した。このため、エドロホニウムテストを再施行したところ、頸部の筋力について明らかな改善を示した。2月8日より免疫吸着療法(計8回)、プレドニゾロン(PSL)(50 mg/日)、臭化ピリドスチグミン(180 mg/日)投与を開始したところ、上肢筋力、呼吸機能ともに改善し転院した。しかし、転院後、上肢筋力低下、呼吸不全が進行し、臭化ピリドスチグミンの投与中止後さらに症状が増悪、下肢筋力低下も出現し、2001年5月呼吸不全のために永眠した。

症例2：67歳女性

主訴：四肢脱力、呼吸不全

既往例・家族歴：特記事項なし

現病歴：1998年9月頃より、複視、まぶたの重さを訴えるようになった。1999年3月頃、力がぬける、腰が曲がる、首が垂れるなどの易疲労性の脱力症状が出現した。6月12日当院精神科入院となった。入院時、呼吸不全を認め意識レベルが低下し、人工呼吸器管理となった。6月29日、神経疾患による呼吸筋筋力低下が疑われ、当科初診となった。

初診時現症：脳神経系に異常なし。四肢、頸筋にMMT4レベルの筋力低下を認め、両側握力は6 kg、四肢に軽度の筋萎縮を認めた。深部腱反射は正常、病的反射は認められなかった。

検査所見：エドロホニウムテストは四肢筋では陰性であったが、頸部前屈筋で明らかな陽性を示した。右正中神経における末梢神経反復刺激検査では2 Hz刺激、右短母指外転筋記録で24%のwaningを示し (Fig. 1)、塩化エドロホニウム静注でこのwaningは改善した (Table 1)。抗AChR抗体は0.3 nMol/lと陽性、胸部CTでは胸腺腫は認められず、針筋電図では、上下肢筋にてgiant spikeを認めた。

経過：当科初診時、眼症状、球症状を認めず、四肢筋萎縮・筋力低下が主徴候であり、四肢筋におけるエドロホニウムテストが陰性であったことから、第一診断としてはMNDが考えられた。しかし、その後上記検査所見を得たことより、MGとMGに関連した自己

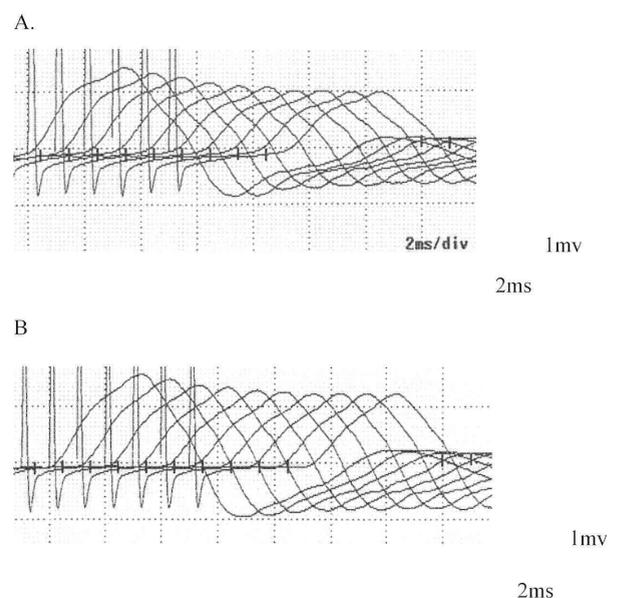


Fig. 1 Repetitive nerve stimulation test (case 2)
 A: Repetitive nerve stimulation test at 2 Hz of the median nerve showed a CMAP amplitude decrement of 24%.
 B: The decrement ratio regressed to 16% following intravenous administration of edrophonium chloride.

Table 1 Repetitive nerve stimulation test

	Case 1	Case 2	Case 3
Stimulated nerve	L. Facial nerve (3 Hz)	R. Median nerve (2 Hz)	L. Median nerve (3 Hz)
Recorded muscle	L. Nasalis muscle	R. APBM	L. APBM
Decrement ratio	19.0%	24.0%	14.0%
Decrement ratio (after edrophonium chloride)	4.5%	16.0%	3.3%

APBM: abductor pollicis brevis muscle

Table 2 Nerve conduction studies. (): normal ranges

Case 1					
	MCV (m/sec)	Distal latency (ms)	CMAP amp. (mV)	SCV (m/sec)	SNAP amp. (μ V)
R. Median nerve	37.1 (45.0-65.0)	6.00 (<4.2)	0.42 (>5.0)	62.0 (45.0-68.0)	18.0 (10.0-60.0)
L. Median nerve	39.6	5.48	0.71	55.0	18.0
R. Ulnar nerve	52.1 (45.0-65.0)	5.44 (<3.4)	0.32 (>5.0)	60.0 (45.0-65.0)	21.0 (10.0-60.0)
L. Ulnar nerve	51.6	3.52	2.96	64.0	20.0
Case 2					
	MCV (m/sec)	Distal latency (ms)	CMAP amp. (mV)	SCV (m/sec)	SNAP amp. (μ V)
R. Median nerve	45.3 (45.0-65.0)	3.80 (<4.2)	0.36 (>5.0)	46.8 (45.0-68.0)	14.8 (10.0-60.0)
Case 3					
	MCV (m/sec)	Distal latency (ms)	CMAP amp. (mV)	SCV (m/sec)	SNAP amp. (μ V)
R. Median nerve	49.0 (45.0-65.0)	4.36 (<4.2)	3.26 (>5.0)	61.3 (45.0-68.0)	14.5 (10.0-60.0)
R. Ulnar nerve	53.3 (45.0-65.0)	3.00 (<3.4)	3.55 (>5.0)	66.1 (45.0-65.0)	23.0 (10.0-60.0)

MCV: motor conduction velocity

SCV: sensory conduction velocity

CMAP: compound muscle action potential

SNAP: sensory nerve action potential

免疫機序のMNの合併と診断し、IVIg (400 mg/kg/日、5日間) を行い、PSL (60 mg/日)・臭化ピリドスチグミン (180 mg/日) を投与したところ、呼吸不全は改善し独歩可能となり転院した。しかし、転院後、PSLが中止された後、呼吸不全が再出現し、人工呼吸器管理となり、四肢筋力低下も進行した。2001年1月、4月にIVIg (400 mg/kg/日、5日間)、5月よりPSL再投与 (60 mg/隔日) も行われたが、上腕二頭筋に筋力改善が認められた以外は明らかな改善はなく、四肢筋力低下は進行し、人工呼吸器管理で、高度の四肢筋力低下、筋萎縮の状態となっている。深部腱反射は消失し、病的反射は認められていない。転院後の髄液検査では細胞数 $1/\mu$ l、蛋白 100 mg/dl (正常 < 40 mg/dl) と蛋白細胞解離を認めた。2003年4月の神経伝導検査では、運動神経で軸索障害の所見を認め、感覚神経においては異常を認めなかった (Table 2)。F波は導出されなかった。

症例3: 51歳女性

主 訴: 四肢筋力低下

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1993年より四肢筋力低下、筋萎縮出現し徐々に進行した。1995年、当科入院、上肢筋はMMT4レベルで、下肢筋は4~5レベルであり、上肢優位に筋萎縮を認めた。針筋電図で上肢筋、胸鎖乳突筋にgiant spikeを認めたことからMNDと診断された。その後、筋力低下は進行し2001年2月再入院となった。抗AChR抗体0.9 nMol/lと陽性、左正中神経における末梢神経反復刺激検査では、4 Hz刺激、左短母指外転筋記録で14%のwaningを示した。塩化エドロホニウム静注にてこのwaningは改善した (Table 1)。エドロホニウムテストでは頸部前屈筋にて陽性であった。神経伝導検査では、M波振幅の低下を認めた (Table 2)。胸部CTでは胸腺腫は認められなかった。また抗GM1抗体が中等度力価で陽性であった。以上の所見より、MGに関連した自己免疫機序のMNと診断し、臭化ピリドスチグミン (180 mg/日)、PSL (20 mg/日) を投与

したところ、仰臥位における頭部挙上は入院時は不能であったが、10 秒間挙上可能となるまでに改善し、四肢筋力低下も軽度であるが改善を示した。その後、PSL を漸減し 5 mg/日として経過をみたところ、再び四肢筋力低下は進行した。2002 年 5 月、IVIg (400 mg/kg/日、5 日間)を行ったところ、治療前、仰臥位で頭部挙上不能であったが、治療後、8 秒間挙上可能となるまでに改善し上肢筋力も軽度改善した。

考 察

呈示した 3 症例は、進行性に四肢筋萎縮、筋力低下が増悪し、針筋電図で神経原性変化を認めたことから、MND が疑われた。しかし、抗 AChR 抗体、エドロホニウムテスト、末梢神経反復刺激検査の MG の検査所見がすべて陽性を示したことが MND としては非典型的であり、MG の病態、MG に関連した自己免疫機序による MN を疑い、臭化ピリドスチグミンの投与、免疫治療 (PSL は少量から開始し症例呈示内に記

載した最高投与量を約 1 ケ月間維持した後漸減した)を行ったところ、筋力の改善を認めた。

MND におけるエドロホニウムテストと誘発筋電図の waning についての報告は散見されており、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)³⁾、脊髄性筋萎縮症⁴⁾、球脊髄性筋萎縮症⁵⁾等の報告がある。また、抗 AChR 抗体についても、典型的な ALS 症例⁶⁾、68 例の ALS 患者のうち 2 例で低力価陽性を示した⁷⁾等の報告がある。しかし、検索しえた限りでは、これまでに本症例のようにエドロホニウムテスト、抗 AChR 抗体、末梢神経反復刺激検査と MG の検査所見がすべて陽性を示した MND の報告例はなく、本 3 症例は MND と簡単に診断することはできない。

症例 1 では胸腺腫摘出術後に筋萎縮が出現、進行したことが特徴的であった。症例 1 同様に、胸腺腫摘出術後に MN 類似の四肢筋萎縮をきたした MG 症例⁸⁾や発症時に MND と診断され、その後、胸腺腫摘出術後に球麻痺症状が出現し、免疫治療により改善した

Table 3 Cases of motor neuropathy associated with thymoma

	Stoll et al (1984) ²⁴⁾	Witt et al (1988) ⁹⁾	Asanuma et al (1999) ⁸⁾	Case 1
Age of Onset/Sex	51-year-old/Male	41-year-old/Male	48-year-old/Female	65-year-old/male
Onset and Progression	Subacute	Subacute	Subacute	Subacute
Weakness	Upper & Lower extremities	Upper & Lower extremities	Upper extremities	Upper extremities
Deep tendon reflex	Hyporeflexia	Hyporeflexia	Normal	Areflexia in upper extremities
Babinski reflex	—	—	—	—
Fasciculation	+	—	—	+
Sensation	Normal	Normal	Normal	Normal
Nerve conduction study	Prolongation of F-response	Reduction of CMAP Prolongation of F-response	Normal	Reduction of CMAP No F-response
Needle electromyogram	Denervation potentials	Denervation potentials	Neurogenic & myogenic change	Denervation potentials
Muscle biopsy	Neurogenic amyotrophy	n.d.	Neurogenic amyotrophy	n.d.
Spinal fluid	Normal	n.d.	Normal	Normal
Autoantibody	—	AChR antibody	AChR antibody, Anti-nuclear antibody and SS-A antibody	AchR antibody and Anti-nuclear antibody
Therapy	Radiation therapy	Steroid therapy and pyridostigmine bromide	Plasmapheresis and steroid therapy	Plasmapheresis, steroid therapy and pyridostigmine bromide
Course	No change	Improved	Partially improved	Initially improved

CMAP : Compound nerve action potential n.d. : not done

MG症例が報告されている (Table 3)。他にも胸腺腫とニューロパチーの合併例の報告は多く¹⁰⁻¹⁶⁾、症例1は胸腺腫に関連した自己免疫機序によるMNであった可能性が考えられる。MGの診断基準から判断した場合、必須項目の易疲労性がないためMGと診断することはできない。

症例2では、易疲労性を認め、MGの診断基準からもMG確定と診断可能である。また、1回目のIVIg、ステロイド療法により呼吸器からの離脱、独歩退院が可能となるなど劇的に改善したこと、髄液検査で髄液灌流ブロックがないにもかかわらず、著明な蛋白細胞解離を認めたことなど、MGやMGに関連した自己免疫機序のMNの存在を推測させる。

症例3では抗AChR抗体以外に抗ガングリオシド抗体も陽性であったことは自己免疫機序によるMNの存在を疑わせる所見であった。MGの診断基準からは、易疲労性がないため症例3はMGと診断することはできない。

Kinoshitaらは、易疲労性と線維束性攣縮を示し、筋電図や筋生検で神経原性変化がみられ、末梢神経反復刺激検査でwaning、エドロホニウムテスト陽性を示し、抗コリンエステラーゼ薬とステロイド治療が有効であった4症例をmyasthenic neuromyopathyとして報告している¹⁷⁾。本3症例はKinoshitaらの4症例と類似点が多く、また、他にもMGとニューロパチーの合併例は多数報告されており¹⁸⁻²³⁾、我々は本3症例を胸腺腫やMGに関連した自己免疫機序の運動性ニューロパチーと考え治療を行い、治療開始後に筋力の改善を認めた。

MNDと診断された場合、有効な治療法はなく、患者は希望のない闘病生活をしいられることとなる。しかし、MNDと考えられる症例の中には、上記のように臭化ピリドスチグミン投与、免疫治療が効果的な症例が含まれている可能性があり、抗AChR抗体、抗ガングリオシド抗体を含めた各種自己抗体検査、エドロホニウムテスト、末梢神経反復刺激検査を含めた詳細な電気生理学的検査を行い、筋力の改善、維持を目的として、検査結果に応じて、臭化ピリドスチグミンの投与や、免疫治療を試みる価値はあると考えられた。

文 献

- 1) Wilbourn AJ: Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: The Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci* **160** (Suppl 1): S25-29, 1998
- 2) Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O: Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. A population-based study. *Arch Neurol* **57**: 109-113, 2000
- 3) Mulder DW, Lambert EH, Eaton LE: Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **9**: 627-631, 1959
- 4) 尾野精一、栗崎博司: 筋無力症様症状を伴った脊髄性筋萎縮症の1例。臨床神経 **28**: 497-500, 1988
- 5) Yamada M, Inaba A, Shiojiri T: X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *J Neurol Sci* **146**: 183-185, 1997
- 6) Okuyama Y, Mizuno T, Inoue H: Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Int Med* **36**: 312-315, 1997
- 7) Mittag TW, Garosio J: False -positive immunoassay for acetylcholine-receptor antibody in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* **302**: 868-869, 1980
- 8) 浅沼光太郎、齋田恭子、大田光熙、小西哲郎: 胸腺腫摘出後、運動ニューロン疾患類似の運動神経障害を合併した重症筋無力症の1例。臨床神経 **39**: 739-744, 1999
- 9) Witt NJ, Bolton CF: Neuromuscular disorders and thymoma. *Muscle Nerve* **2**: 398-405, 1988
- 10) Bogousslavsky J, Regli F, Doret AM, Fulpius BW, Ostinelli B, Rabinowicz T, Ruzicka J: Encephalopathy, peripheral neuropathy, dysautonomia, myasthenia gravis, malignant thymoma, and antiacetylcholine receptor antibodies in the CSF. *Eur Neurol* **22**: 301-306, 1983
- 11) Bourourseques G, Delpuech F, Giudicelli R, Poncet M, Kleisbauer JP, Daniel F, Tafani B, Khalil R: Polyradiculoneuritis and myasthenia gravis. *Nouv Presse Med* **31**: 253-254, 1981
- 12) Garcia-Merino A, Cabello A, Mora JS, Liano H: Continuous muscle fiber activity, peripheral neuropathy, and thymoma. *Ann Neurol* **29**: 215-218, 1991
- 13) Heidenreich F, Vincent A: Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia, neuromyotonia, and peripheral neuropathy. *Neurology* **50**: 1483-1485, 1998
- 14) Miller H, Shenstone BD, Joffe R, Kannangara S: A case of invasive thymoma associated with myasthenia gravis, myositis and demyelinating neuropathy. *Clin Exp Neurol* **22**: 13-18, 1986
- 15) Perini M, Ghezzi A, Basso PF, Montanini R: Association of neuromyotonia with peripheral neuropathy, myasthenia gravis and thymoma: a case report. *Ital J Neurol Sci* **15**: 307-310, 1994
- 16) Sridhar KS, Cohen AB, Bruce-Gregorios JH, Ayyar DR: Sensorimotor myeloradiculoneuropathy in thymoma. *Am J Clin Oncol* **14**: 487-491, 1991
- 17) Kinoshita M, Nakazato H, Wakata N, Satoyoshi E:

- Myasthenic neuromyopathy. An unusual neuromuscular disorder. *Eur Neurol* **21**: 52-58, 1982
- 18) Patwa HS, Fecko JF, Goldstein JM: Concurrent myasthenia gravis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* **19**: 1059-1060, 1996
- 19) Kimura K, Nezu A, Kimura S, Otsuki N, Kobayashi T, Nomura Y, Segawa M: A case of myasthenia gravis in childhood associated with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuropediatrics* **29**: 108-112, 1998
- 20) Martinelli P, Patuelli A, Minardi C, Cau A, Riviera AM, Dal Pozzo F: Neuromyotonia, peripheral neuropathy and myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **19**: 505-510, 1996
- 21) Martyn JB, Wong MJ, Huang SH: Pulmonary and neuromuscular complications of mixed connective tissue disease: a report and review of the literature. *J Rheumatol* **15**: 703-705, 1988
- 22) Shankar V, Sayeed ZA: Myasthenia gravis with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—A case report. *Neurol India* **47**: 78-79, 1999
- 23) Weinreb H, Klein J, Kupersmith M: Ocular myasthenia gravis and chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *NY State J Med* **86**: 439-442, 1986
- 24) Stoll DB, Lublin F, Brodovsky H, Laucius JF, Patchefsky A, Cooper H: Association of subacute motor neuronopathy with thymoma. *Cancer* **54**: 770-772, 1984

Three cases of motor neuron disease resembling progressive amyotrophy with examination findings suggestive of myasthenia gravis

Kazunori NANRI¹⁾, Hajime HARUKAWA²⁾, Kazuhide NIIYAMA²⁾

Tomoko ISHIKO¹⁾, Hirohiko SAITO¹⁾, Takeshi TAGUCHI¹⁾

Masahumi TAKEGUCHI¹⁾, Tetsuo YAMAGUCHI²⁾, Hiroya UTSUMI²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

We encountered 3 cases of progressive weakness and atrophy of the muscles of the extremities in which electrophysiological test revealed neurogenic changes. In these 3 cases motor neuron disease was initially suspected. However, tests for anti-acetylcholine receptor antibody and the edrophonium test were both positive, and the repetitive nerve stimulation test revealed waning in all cases. The 3 patients were thus suspected to have myasthenia gravis and were treated with an anticholinesterase agent and immunotherapy which improved muscle weakness. In cases of progressive muscular atrophy suggestive of motor neuron disease, motor neuropathy due to immunological abnormalities associated with myasthenia gravis or thymoma may be present. Individuals yielding positive results on the above tests should be treated with an anticholinesterase agent and immunotherapy.

〈Key words〉 Myasthenia gravis, Motor neuron disease, Motor neuropathy, Anti-acetylcholine receptor antibody, Edrophonium test
