

## 症例報告 (第28回若手奨励賞受賞論文)

### 重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例

亀井友志<sup>1)</sup>, 武藤浩平<sup>2)</sup>, 山本雄貴<sup>2)</sup>, 原倫世<sup>3)</sup>, 藤田浩司<sup>2)</sup>, 和泉唯信<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 徳島大学病院 卒後臨床研修センター

<sup>2)</sup> 同 脳神経内科

<sup>3)</sup> 同 内分泌・代謝内科

(令和4年10月31日受付) (令和4年11月26日受理)

症例は77歳女性。糖尿病に対して内服加療と食事制限を行っていたが改善に乏しかった。来院4ヵ月前から首下がりとなり夕方に増悪する眼瞼下垂を認め重症筋無力症を疑った。これらの所見は塩酸エドロホニウムテストで改善し、3Hz反復刺激試験は陽性であったが、抗AChR抗体、抗MuSK抗体は陰性であった。低K血症、血中コルチゾール・ACTH高値を認め、CRH負荷試験で過剰反応、8mgデキサメサゾン抑制試験でコルチゾールの抑制あり、造影下垂体MRIでmicroadenomaの所見を認めクッシング病と診断した。下垂体腫瘍摘出術後、症状の改善を認めた。眼瞼下垂は眼瞼浮腫によるものであった。クッシング病を重症筋無力症と誤診しステロイド加療を行えば、診断確定を困難にし症状を増悪させる可能性があるため、両疾患の鑑別は極めて重要となる。本症例では治療反応性に乏しい糖尿病が鑑別の一助となった。

重症筋無力症の特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下である。わが国の統計では初発症状として眼瞼下垂を含む眼症状が最も多く、次いで頸部四肢筋力低下が多い<sup>1)</sup>。一方クッシング病は下垂体腺腫によるACTH依存性のコルチゾール過剰をきたす疾患であり、多彩な症状を示すクッシング症候群の原因疾患の1つである。近位筋の筋力低下はクッシング症候群の主症候の1つである。またクッシング症候群における浮腫の合併頻度は約50%とされている<sup>2)</sup>。今回われわれは眼瞼浮腫による眼瞼下垂と、近位筋筋力低下に伴う首下がりを呈し、重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例を経験した。

### 症 例

【患者】77歳女性 主婦

【主訴】頭が挙げられない

【現病歴】近医で高血圧、糖尿病、脂質異常症に対して治療を受けていた。処方された薬剤は多数あったが内服を忘れることはなく、自己でも食事制限を行うなど熱心に治療に取り組んでいた。しかしX-1年7月頃に誘因なくHbA1cが6%台から8%台に悪化した。X-1年12月末から掃除中に下を向くと頭を挙げられなくなり、以降歩くときに首下がりを自覚した。同時期から眼瞼下垂が出現し視野が狭くなった。特に夕方に症状が増悪した。精査加療のためX年5月に当科に入院した。

【既往歴】高血圧、糖尿病、脂質異常症、右下肢動脈閉塞、逆流性食道炎、腰椎椎間板ヘルニア

【内服】アムロジピン10 mg, カルベジロール0.625 mg, オルメサルタン40 mg, トリクロルメチアジド2 mg, トラセミド4 mg, エンパグリフロジン10 mg, シタグリプチン100 mg, ピオグリタゾン15 mg, グリメピリド3 mg, ベザフィブラート200 mg, ポラプレジック75 mg, ボノプラザン10 mg, アコチアミド200 mg, 六君子湯2.5 g, アピキサバン5.0 mg, リマプロストアルファデクス30 µg, メコバラミン1.5 mg

【生活歴】飲酒なし, 喫煙なし

【身体所見】体温35.1℃, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気), 血圧137/76 mmHg, 心拍数61/分, 身長145 cm, 体重52 kg, BMI 25kg/m<sup>2</sup>, 呼吸音ラ音聴取せず, 心雑音なし, 腹部平坦軟, 下腿に圧痕性浮腫あり, 腹部に皮膚線条を認めず。神経学的所見: 意識清明, 瞳孔正円同大, 対光反

射両側迅速，眼球運動制限なし，両側の眼瞼下垂あり，顔面筋力低下なし，構音障害なし，胸鎖乳突筋はMMT 4/4+，僧帽筋はMMT 5/5，舌萎縮なし，頸部伸筋群のMMTは4，そのほか四肢体幹に筋力低下なし。協調運動：異常なし。感覚系：表在感覚，下肢内果で振動覚軽度低下。起立歩行：ロンベルグ徴候は陰性，歩行はやや不安定で継ぎ足歩行と片足立ちで動揺する。自律神経：膀胱直腸障害なし，起立性低血圧なし。

## 経 過

症候から重症筋無力症疑いとして精査を開始した。併せて治療中に誘因なく増悪した糖尿病についての評価も行った。血液検査では，好中球分画の上昇，好酸球分

画の低下がみられた。血清Kは低値で，前医採血では低下が顕著であった。中性脂肪，LDLコレステロールは高値，HbA1c 7.6%であった。抗AChR受容体抗体，抗MuSK抗体は陰性であった（表1）。塩酸エドロホニウムテストで眼瞼下垂と頸部伸筋群の筋力低下はともに改善を認めた（図1）。3Hz反復刺激試験では右鼻筋において10%のwaningを認めた（図2）。血漿ACTHとコルチゾールは高値で，尿中コルチゾール排泄量の増加もみられた（表1）。内分泌学的検査では血漿ACTH，コルチゾールの日内変動が消失し，デキサメタゾン抑制試験では8mg投与での抑制を認めた。CRH負荷試験ではACTHのピーク値が1.5倍以上に上昇していた（表2）。画像検査では，T1強調造影MRIで下垂体左側に結節状の造影欠損像があり，microadenomaの所見を認めた（図

表1. 血液検査・尿検査結果

<b>【血算】</b>		<b>【内分泌】</b>	
RBC	4.99 × 10 <sup>6</sup> /μL	<b>TG</b>	<b>301 mg/dL</b>
Hb	14.8 g/dL	<b>LDL-C</b>	<b>214 mg/dL</b>
WBC	7500 /μL	HDL-C	59 mg/dL
<b>neutrophil</b>	<b>84.6 %</b>	<b>随時血糖</b>	<b>187 mg/dL</b>
<b>eosinophil</b>	<b>0.2 %</b>	<b>HbA1c</b>	<b>7.6 %</b>
basophil	0.4 %	CRP	<0.05 mg/dL
monocyte	5.0 %	<b>抗AChR抗体</b>	<b>&lt;0.02 nmol/L</b>
<b>lymphocyte</b>	<b>8.9 %</b>	<b>抗MuSK抗体</b>	<b>&lt;0.01 nmol/L</b>
Plt	26.7 × 10 <sup>4</sup> /μL	総カルニチン	52.6 μmol/L
<b>【生化学】</b>		(基準値 45-91 μmol/L)	
T-Bil	0.5 mg/dL	遊離カルニチン	39.7 μmol/L
<b>AST</b>	<b>32 U/L</b>	(基準値 36-74 μmol/L)	
<b>ALT</b>	<b>35 U/L</b>	アシルカルニチン	12.9 μmol/L
<b>LDH</b>	<b>354 U/L</b>	(基準値 6-23 μmol/L)	
ALP	78 U/L		
γ-GTP	36 U/L		
CK	226 U/L		
BUN	29 mg/dL		
Cre	0.76 mg/dL		
Na	144 mmol/L		
<b>K</b>	<b>3.4 mmol/L</b>		
(前医検査では)	<b>2.9 mmol/L</b>		
Cl	102 mmol/L		
		<b>【尿検査】</b>	
		比重	>1.030
		蛋白	(-)
		<b>糖</b>	<b>(++++)</b>
		ケトン体	(-)
		潜血	(-)
		白血球反応	(-)
		<b>【内分泌】</b>	
		<b>ACTH</b>	<b>142.6 pg/mL</b>
		(基準値 7.7-63.1 pg/mL)	
		<b>コルチゾール</b>	<b>28.7 μg/dL</b>
		(基準値 5.1-17.0 μg/dL)	
		TSH	0.96 μIU/mL
		free T4	0.63 ng/dL
		free T3	2.2 pg/mL
		PRL	16.27 ng/mL
		GH	0.70 ng/mL
		IGF-1	76 ng/mL
		LH	28.4 μIU/mL
		FSH	67.6 μIU/mL
		<b>尿中遊離コルチゾール</b>	<b>124.1 μg/day</b>
		(基準値 11.2-80.3 μg/dL)	

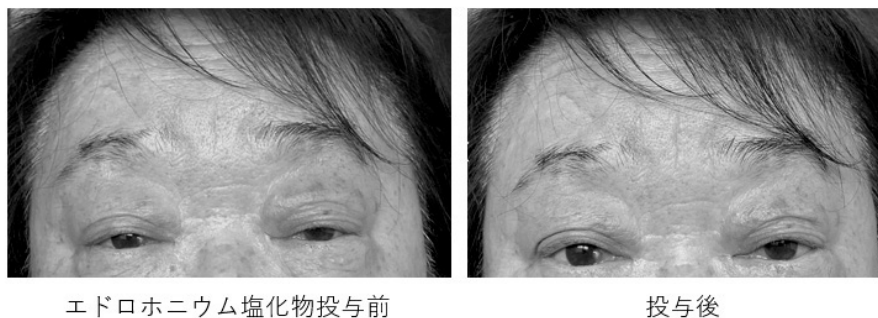


図1. 塩酸エドロホニウムテスト  
エドロホニウム塩化物投与後，眼瞼下垂は改善。頸部伸筋群のMMTが4+から5に改善。

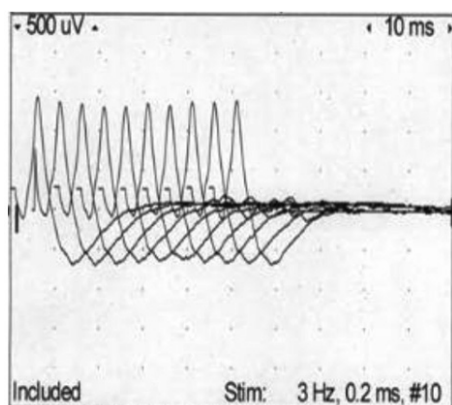


図2. 3 Hz 反復神経刺激試験  
右鼻筋に10%のwaningを認める。

表2. 内分泌関連検査成績

2-1. ACTH/コルチゾール日内変動		7時	23時
ACTH (pg/mL)		142.6	79.0
コルチゾール (μg/dL)		28.7	22.0

2-2. デキサメサゾン抑制試験		0.5mg	8mg
ACTH (pg/mL)		132.0	21.7
コルチゾール (μg/dL)		25.1	3.8

2-3. CRH負荷試験		負荷前	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/mL)		203.9	<b>920.5</b>	688.4	470.1	318.9
コルチゾール (μg/dL)		27.3	36.4	39.6	<b>39.8</b>	35.4

3)。

上記検査結果からクッシング病と診断した。過去の写真と比較すると眼瞼下垂は上眼瞼の浮腫によるものと考えられ(図4), 首下がり, 低K血症も含め一元的にクッシング病で説明可能であった。後方視的には, 中心性肥満や浮腫, 皮膚の菲薄化, 多数の皮下溢血も認め, これらもクッシング病の所見と一致していた。

クッシング病の診断以前に, 低K血症の補正と免疫グロブリン静注(IVIg)療法を実施し首下がりは一改善したように見えたが, その後症状は変動し十分な改善は得られなかった。眼瞼下垂は著変を認めなかった。クッシング病の診断確定後, 経鼻の下垂体腫瘍摘出術とヒドロコルチゾン15mg/日内服によるホルモン補充療法を行い, 頸部伸筋群の筋力低下, 眼瞼浮腫による眼瞼下垂は改善した(図4)。

## 考 察

本邦での重症筋無力症の初発症状としては眼症状(複視71.9%, 眼瞼下垂47.3%)が最も多く, 次いで頸部四肢筋力低下(23.1%)が多い<sup>1)</sup>。本症例においても, これらの症状から当初は重症筋無力症を疑った。しかし治療抵抗性の糖尿病精査により内分泌系の異常が判明し, 最終的にクッシング病の診断に至った。

眼瞼下垂の原因となった眼瞼浮腫は, 軽度の場合, 気づかれにくいことがある。既報告では一見して眼瞼下垂と鑑別が難しい眼瞼浮腫の例も散見される<sup>3,6)</sup>。本症例

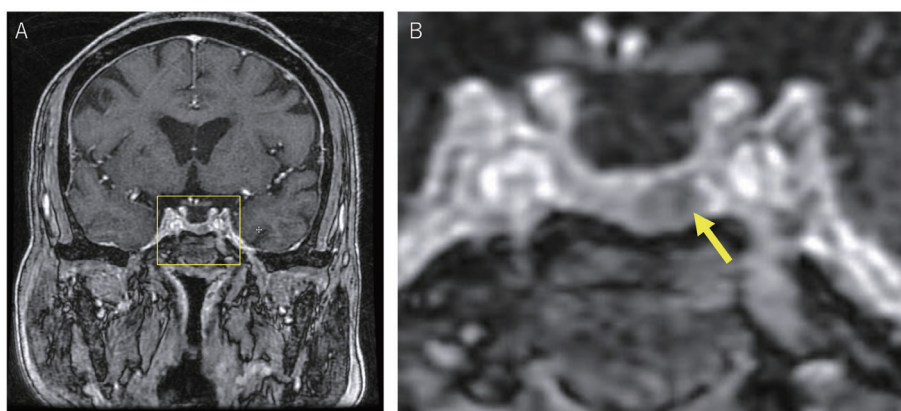


図3. 下垂体造影MRI(冠状断)  
BはAの枠内を拡大した図。下垂体左側に結節状の造影欠損像を認める。microadenomaの所見。

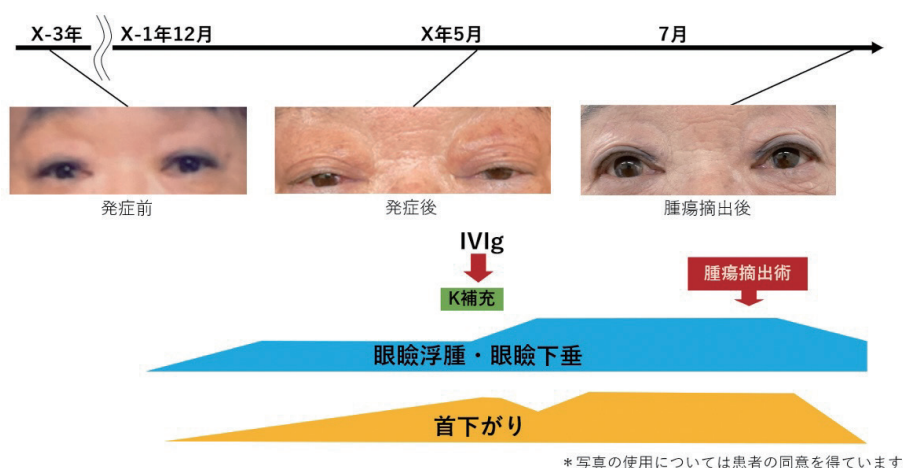


図4. 経過図

表3. 首下がり症候群の鑑別

神経筋疾患	筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 重症筋無力症, ミトコンドリア病, 筋ジストロフィー, 筋炎, など
内分泌代謝性疾患	甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能亢進症, Cushing症候群, 低K血症, カルニチン欠乏症, など
医原性	放射線照射後, ボツリヌス毒素治療, 薬剤関連性ミオパチー, 頸椎症術後, など
その他	頸椎症, うつ病 など

では過去の顔写真との比較により眼瞼浮腫に気づくことができた。ただし眼瞼浮腫の程度は長時間の姿勢, 睡眠と関連する可能性も示唆され日内変動をきたしうるため<sup>3)</sup>, 本症例のように, 重症筋無力症による眼瞼下垂と鑑別を要する場合がある。また, 首下がりの鑑別診断は重症筋無力症をはじめとする神経筋疾患の他にも, クッシング症候群を含む内分泌疾患など多岐にわたる<sup>4,5)</sup> (表3)。

これらの症候に加え, 本症例では塩酸エドロホニウムテスト, 3 Hz 反復刺激試験がそれぞれ陽性であった。これらの検査は重症筋無力症において高感度ではあるが特異度は高くなく<sup>7,8)</sup>, 特に本症例のように, 重症筋無力症の疾患特異的抗体が陰性の, いわゆる double seronegative MG やその他の疾患が鑑別に挙がる場合は結果の解釈に注意を要する。

上記より本症例では重症筋無力症との鑑別が問題になったが, 仮に重症筋無力症と誤ってクッシング症候群に対してステロイドを投与していた場合, 血中コルチ

ゾールを評価できず確定診断が困難になり<sup>9)</sup>, また, 臨床症状と糖尿病のさらなる増悪を招いた可能性がある。ステロイド増量により症状の増悪をきたした重症筋無力症のクッシング症候群合併例の報告もある<sup>10)</sup>。このためこれらの疾患の鑑別は临床上重要である。

## 結 語

眼瞼浮腫による眼瞼下垂と首下がりにより, 重症筋無力症と鑑別を要したクッシング病の1例を経験した。臨床症状からの鑑別は難しく, 治療抵抗性の糖尿病精査をきっかけに確定診断に至ることができた。

## 文 献

- 1) Murai, H., Yamashita, N., Watanabe, M., Nomura, Y., *et al.*: Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age : Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci.*, **305** : 97-102, 2011
- 2) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭, 三浦克之 他: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書, 11-55, 1999
- 3) Sami, M. S., Soparkar, C. N., Patrinely, J. R., Tower, R. N., *et al.*: Eyelid edema. *Semin Plast Surg.*, **21** : 24-31, 2007
- 4) 黒川勝己, 園生雅弘: ミオパチーによる首下がり症候群. *脊椎脊髄*, **28(11)** : 951-956, 2015

- 5) 石井賢, 船尾陽生, 石原慎一, 磯貝宜広 他: 首下がり症候群の病態と治療. 脊椎脊髄, **30**(5): 569-572, 2017
- 6) Artieda, J. A., Elias, I. T.: Tocilizumab in a case of refractory idiopathic orbital inflammation: 6-year follow-up outcomes. Case Rep Ophthalmol., **11**(2): 299-305, 2020
- 7) 畑中裕己: 重症筋無力症診断における臨床神経生理検査の感度と特異度. 臨床神経生理学, **46**: 79-84, 2018
- 8) 石垣景子: 重症筋無力症—ガイドライン診療のピットフォール—. 脳と発達, **49**: 87-93, 2017
- 9) 大月道夫: Cushing 症候群・副腎性 subclinical Cushing 症候群の診断と治療. 日内会誌, **107**: 674-680, 2018
- 10) Dzherieva, I., Brovkina, S., Volkova, N., Davidenko, I., *et al.*: The case of a glucocorticoid-induced myopathy and Myasthenia gravis combination: Is there a Border? J Endocr Soc., **5**: A160, 2021

## *Differentiating Cushing's disease from myasthenia gravis : A case report*

*Yushi Kamei<sup>1)</sup>, Kohei Muto<sup>2)</sup>, Yuki Yamamoto<sup>2)</sup>, Tomoyo Hara<sup>3)</sup>, Koji Fujita<sup>2)</sup>, and Yuishin Izumi<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The patient is a 77-year-old woman with a history of diabetes mellitus that was refractory to the medication and dietary restrictions. Four months prior to the admission, she developed a dropped head and ptosis that worsened in the evening. These symptoms were improved by the edrophonium test and the 3 Hz repetitive nerve stimulation testing was positive ; nevertheless, anti-acetylcholine and anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies were negative. Further examination demonstrated sustained hypokalemia and high levels of cortisol and ACTH. Moreover, CRH and high-dose dexamethasone suppression testings were positive and MRI demonstrated pituitary microadenoma. Based on these findings, she was subsequently diagnosed with Cushing's disease. After the resection of the pituitary tumor, ptosis improved with an alleviation of systemic edema, suggesting that it was caused by an eyelid edema. This case uniquely illustrates that Cushing's disease may mimic myasthenia gravis. Differentiation of the two disorders is crucial as treatment with steroids could compromise the interpretation of diagnostic testings for Cushing's disease and might result in a disease exacerbation. In this case, the history of treatment-refractory diabetes mellitus was helpful cue to differentiate the two disorders.

Key words : Cushing's disease, Myasthenia gravis, Dropped head, Ptosis, Eyelid edema