

## Case 39-2011: A Woman in Her 90s with Unilateral Ptosis

## 【画像診断】

A Willis 動脈輪のレベルでの造影 CT アンギオ。頭蓋内に動脈瘤は認めない。

B 海綿静脈洞部内頸動脈のレベルでの CT アンギオ。左海綿静脈洞部内頸動脈の outpouching がみられる。潜在性の血栓化動脈瘤だと考えられる。

C 胸部 X 線。上縦隔の拡大がみられる。(本文中にはペースメーカーの植え込み、肺容量減少、両側胸水滲出像、両肺底部の無気肺、縦隔陰影軽度拡大、蛇行・石灰化した大動脈、骨減少とあり)

【症例のまとめ】生来健康であった 90 代女性。片側の眼瞼下垂で発症し、head drop、構音障害、発声障害、さらに嚥下障害、全身倦怠感を呈し、最終的に呼吸不全となった。症状は段階的に進行し、経過中に心不全、低 Na 血症、誤嚥性肺炎がみられた。

【鑑別診断】病変はどこか？

片側眼瞼下垂→上眼瞼挙筋の筋力低下

Head drop→頸部傍脊柱筋の筋力低下

構音・嚥下・発声障害→中咽頭、口蓋、声帯の筋の筋力低下

高 CO<sub>2</sub> 血症を伴う呼吸不全→呼吸筋(横隔膜・肋間筋)の筋力低下

起立・歩行障害、腕の協調運動障害→小脳失調

振戦→(基底核・)小脳の障害

意識状態、筋力、感覚、四肢の腱反射は保たれていた→末梢神経系 or 脳幹の障害では？



脳幹、小脳、末梢神経系の関与を疑う。各々どのような疾患が考えられるか考察を加える。

## 1. 脳幹

### 1-1 脳幹梗塞

眼瞼下垂、球性筋力低下、平衡失調は脳底動脈血栓で説明がつく。患者の年齢、心臓・血管のリスクファクター(右椎骨動脈の狭窄も含む)はこの疾患の可能性を上げる。

初期の脳幹梗塞の診断には MRI が CT より感度が高いがこの患者ではペースメーカーが植えこまれているため禁忌である。

だが、瞳孔には問題がなく、外眼運動も保たれており、不全片麻痺・四肢不全麻痺がなく、顔・四肢に感覚異常もなく、また意識レベルの低下もみられなかったのでこの疾患は考えにくい。

### 1-2 橋中心髄鞘崩壊症(CPM)

低 Na 血症を急速に補正することにより生じる。本患者には低 Na 血症があったので鑑別に挙がる。

しかし、症状は低 Na 血症発症より前からあり、眼瞼下垂・四肢麻痺がない重度の頸部の筋力低下・それによる呼吸不全はこの疾患の可能性を下げる。

MRI ほど感度は高くないが、serial CT を行うと橋の脱髄を反映して対称性の低吸収像がみえる。

### 1-3 Bickerstaff 脳幹脳炎

Bickerstaff 脳幹脳炎は稀な自己免疫性疾患で症状としては急性の外眼筋麻痺、眼瞼下垂、眼振、球性筋力低下、運動失調、重症例では呼吸不全を呈する。意識レベルの低下、昏睡、両側腱反射亢進、バビンスキー反射、四肢不全麻痺、感覚異常もよくみられるが、こういった症状がないのでこの疾患の可能性は低い。

## 2. 運動ニューロン

### 2-1 ALS

球症状は ALS の 20% でみられ、特に高齢女性では頻度が高い。病変が頸・胸髄運動ニューロンまで広がり、頸部筋力低下、head drop、呼吸不全となる。この症例では、発症・経過が急すぎるのでこの疾患は考えにくい。また、ALS で眼瞼下垂が起こるのは稀である。舌の萎縮・線維束攣縮、痙攣性構音障害、四肢の上位運動ニューロン徴候は本症でよくみられるが本患者ではみられなかった。

## 3. 末梢神経・筋

球、頸部、呼吸筋の急性筋力低下があるものの、中枢神経症状に障害はないため、神経、筋、神経筋接合部の障害が疑われる。

### 3-1 cranial neuropathy

III, IX, X, XI の麻痺が本患者では疑われる。cranial neuropathy の原因として代表的なものは転移性髄膜炎(がん、リンパ腫)、肉芽腫性髄膜炎(サルコイドーシス、結核、真菌感染)がある。咽頭反射があり、頸部筋のトーン低下、他の眼症状や顔面感覚異常がないために本症例では考えにくい。左海綿静脈洞の病変は、III を圧迫し VI や V<sub>1</sub> の麻痺も起こしうるが、進行性の海綿静脈洞症候群を疑わせる徴候はなかった。

### 3-2 末梢神経障害

Guillain- Barré症候群では通常麻痺が下肢から上肢に進行するが、眼球運動障害、球麻痺、呼吸筋麻痺で発症

する患者もいる。だが顔面神経麻痺や上肢の麻痺がなく、経過中腱反射が保たれていたことがこの疾患の可能性を下げる。

Fisher症候群はGuillain- Barré症候群の亜型で、運動失調、腱反射消失、眼筋麻痺が三徴である。腱反射消失、眼筋麻痺(特にVI麻痺が多い)がみられないためにこの疾患の可能性は低い。

### 3-3 ミオパチー

急性の呼吸筋麻痺は酸性マルターゼ欠損症、ミトコンドリアミオパチー、PM/DMで稀にみられる。近位筋優位の筋力低下が初発。一側性の眼瞼下垂、球筋力低下がミオパチーの可能性を下げる。

### 3-4 神経筋接合部を侵す疾患

#### 3-4-1 Lambert-Eaton症候群

神経終末のpresynaptic P/Q型電位依存性Caチャンネルを阻害する自己抗体の関与により神経終末から放出されるAchが減少する。<sup>[1]</sup>

四肢近位筋の易疲労性と脱力が主症状で、障害は上肢より下肢に強い。眼瞼下垂以外の脳神経、呼吸障害は稀であるため本症例では考えにくい。反復動作で筋力は次第に強くなり、その後再び低下する。自律神経症状を呈するのが極めて重要である。

肺小細胞癌が高頻度(50-70%)に合併するため、本症と診断した時は肺癌の検索を行う。小脳症状を合併していることも多く、その場合PCD-LEMS (paraneoplastic cerebellar degeneration-Lambert-Eaton myasthenic syndrome)と表現する。<sup>[1]</sup>

#### 3-4-2 重症筋無力症

従来はAchRタンパクにより感作されたリンパ球が、自己抗体を産生することで惹起される2型アレルギーによる自己免疫疾患と考えられていたが、近年Th17細胞の関与が指摘されるなど、神経筋接合部・シナプス後膜上にあるAchR、MuSKなどの機能タンパクに対する自己抗体のために神経筋接合部の刺激伝導が障害される自己免疫性疾患へと、疾患概念が変わりつつある。<sup>[1]</sup>

眼筋麻痺が初発症状であることが多く、非対称的で単一の筋に症状が限局することもある。従って本症のように一側性の眼瞼下垂を呈することもある。

外眼筋の軽度筋力低下は眼振という形で表れ(麻痺性眼振)、頸部の筋の筋力低下はMGの特徴である。高CO<sub>2</sub>血症を伴う呼吸不全はよくみられ、重篤な合併症の一つである。呼吸不全は急速に起こることがあり、抗生剤、スタチン、βブロッカー、高容量ステロイドの使用で発症が更に早まることがある。感覚や反射の異常、意識レベルの変容もなかったことからMGの可能性は非常に高い。

本患者のように球・頸部筋、呼吸筋の筋力低下があり、眼・四肢の筋力低下はない、という症状はAchR抗体陽性のMG患者の20%にみられる。同様の筋力低下・呼吸不全は胸腺腫の傍腫瘍症候群として生じるMGでもみられる。頻度は劣るが、このような症状を呈するMGは、AchR抗体陰性でMuSK抗体陽性のものでもみられる。

50歳以上の中高年齢患者で診断されやすいが、本患者は筆者が経験した患者の中でも最高年齢とのことである。高齢者でのMGは見逃されやすいが、眼瞼下垂・構音障害・嚥下障害・倦怠感が高齢のせいと考えられるからだ。胸部X線では縦隔の軽度拡大がみられ、胸腺腫を疑う。胸腺腫はMG患者の10-15%でみられる。病変評価のためにCTを撮るべきだろう。

#### ★Lambert-Eaton 症候群と MG の症候の違いのまとめ<sup>[2]</sup>

Lambert-Eaton 症候群では四肢筋に麻痺を認め、眼筋麻痺と球筋麻痺は稀である。自律神経系にも Ach の放出障害が起きるために口渇、霧視、便秘、陰萎などの自律神経症状も呈する。肺小細胞癌に合併して起こることが多く、傍腫瘍神経症候群の一つである。

MG は眼瞼下垂、眼筋麻痺、球麻痺で発症することが多い。胸腺過形成を伴うことが多く、その摘出で症状が軽快することから、胸腺が Ach 受容体抗体の主な産生部位と考えられている。ニコチン性 Ach 受容体だけが破壊されるので自律神経障害はない。

#### MG の診断的技

##### ・アイステスト

眼瞼下垂のある方の瞼に氷の入った袋を1分([3][4]では2分)置き、眼瞼下垂の程度を評価する。軽減すれば陽性で、感度は80%ほど。低温では神経筋接合部での伝達が進められることによる<sup>[3]</sup>。[4]によると、アイステストの positive LR は 24.0(95% CI, 8.5-67.0)、negative LR は 0.16(95% CI, 0.09-0.27)であり、テンシロンテストの positive LR は 15.0(95% CI, 7.5-31.0)、negative LR は 0.11(95% CI, 0.06-0.21)である。アイステストの有効性はテンシロンテストに遜色ないと言えそうである。

本患者に行った診断的技はこのアイステストである。検査結果は非特異的であったが、MG を否定することはできない。

##### ・テンシロンテスト

指標とすべき所見を決め(眼瞼下垂、外眼筋麻痺の程度など)、エドロホニウム静注し、変化があるかどうかをみる<sup>[1]</sup>。

MG 患者の 80% で陽性となる。除脈の危険があるので、ECG モニターとアトロピンの準備が必須である。

### ・電気生理学的検査

#### ・反復刺激試験

運動神経(正中神経、顔面神経、腋窩神経、副神経など<sup>[1]</sup>)を 2-5Hz で刺激し、表面電極で複合筋活動電位を測定する。振幅が減衰していけば陽性である。

#### ・単一筋線維筋電図

同じ運動単位内に属する 2 つの筋線維の発火の潜時差変動平均は MG では脱力のない筋でも不安定となり、50 $\mu$  秒以上と延長したりブロッキングが明らかとなる<sup>[1]</sup>。反復刺激試験が陰性でも 95% 以上で陽性となるが、特異度が低い(30%)。

#### ・神経伝導速度検査、針筋電図

脱髄性ニューロパチーやミオパチーの検出に有用。MG に合併していることもある。

### ・血清ニコチン性 Ach 受容体抗体

MG の診断に感度も特異度も高い。胸腺腫のない患者の 80%、胸腺腫のある患者ならほぼ全員で陽性となる。胸腺腫合併患者ではティティンやリアノジン受容体に対する抗体が陽性となることもあり、その場合呼吸不全を起こす可能性がある。抗体陰性例の 30% が抗 MuSK 抗体陽性。

胸腺腫のある患者では、多くの自己抗体が見つかり、多様な傍腫瘍症候群を合併する。神経性筋強直、辺縁系脳炎、PM、stiff-person syndrome、亜急性難聴などである。本患者における運動失調は、傍腫瘍性の亜急性小脳変性症が原因だと考える。

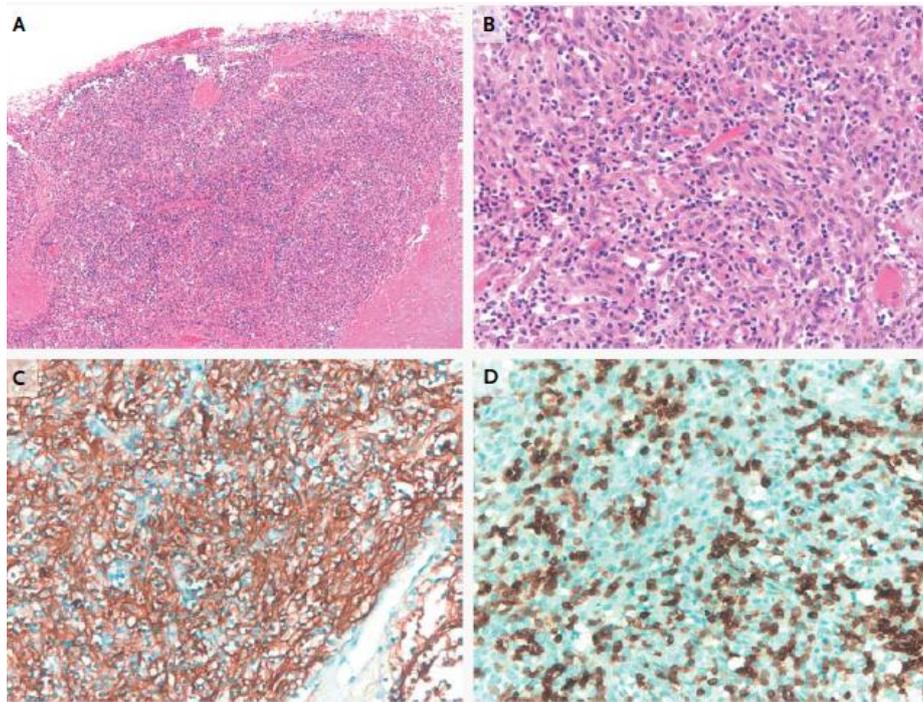
### クリーゼ

急激に筋力低下が増強し、呼吸困難、嚥下困難、構音障害などを呈した状態。発症機転の上から筋無力症性クリーゼとコリン作動性クリーゼがあり、テンシロンテストにより鑑別する方法もあるが、実際にはアシドーシスや感染により相対的コリン作動性機序も加わり判定の困難なことが多い。筋無力性クリーゼでは縮腫していないためまず瞳孔をみる<sup>[1]</sup>。

【臨床診断】胸腺腫に伴う筋無力症性クリーゼ・亜急性小脳変性症

### 【病理】

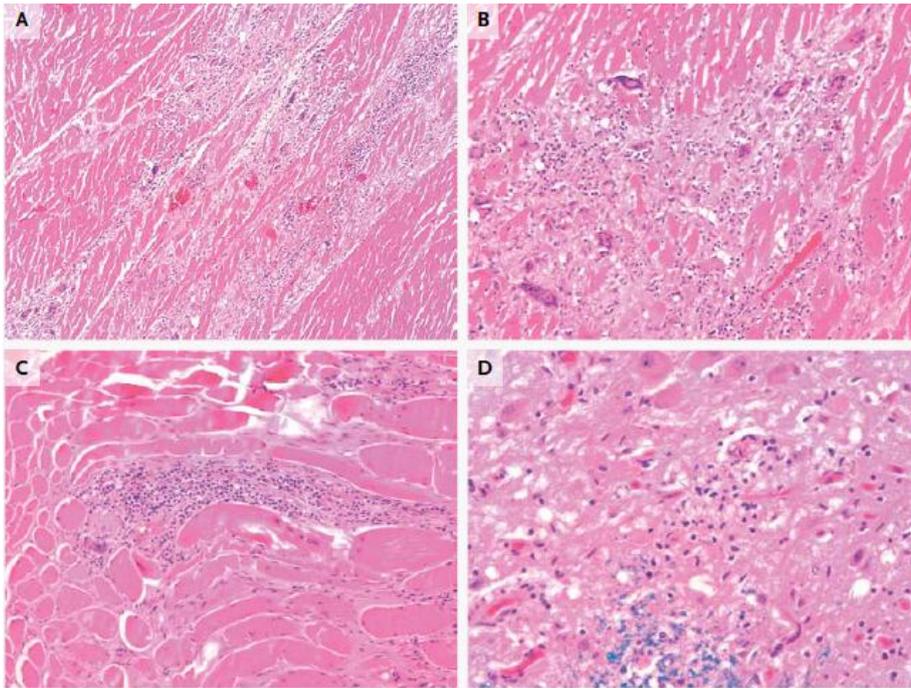
縦隔腫瘍



- A 弱拡大像。encapsulated cellular tumor
- B 腫瘍細胞の核は紡錘形 or 卵円形でクロマチンが散在
- C 散在する小さな成熟したリンパ球がみられる。紡錘細胞はケラチン陽性
- D リンパ球は CD3+ の T 細胞

診断: 胸腺腫 WHO type A

## 傍腫瘍症候群



A/B 左室の切片。巨細胞性心筋炎。小リンパ球と巨細胞が浸潤している。  
C 腰筋の切片。筋炎  
D 脳幹の切片。延髄・橋に小膠細胞の浸潤がある。大脳皮質や辺縁系に病変はなかった。

診断: 傍腫瘍症候群に矛盾しない

【病理診断】胸腺腫 WHO type A、傍腫瘍症候群として重症筋無力症、巨細胞性筋炎・心筋炎、脳幹脳炎

【考察】胸腺腫における傍腫瘍症候群

胸腺腫の患者の 50% で傍腫瘍症候群がみられる。WHO type B2 に最も多いが、全てのサブタイプで見られる。神経筋障害以外にも、赤芽球癆や低ガンマグロブリン血症などがみられる。MG・胸腺腫合併患者の 10% は傍腫瘍症候群を複数発症しており、本症例でもそうであった。心筋、骨格筋が自己免疫の標的となる患者は 0.9% で、PM は心筋炎の 2 倍の頻度であった。PM は MG より前もしくは同時期に起こり、心筋炎は MG 発症後に不整脈や心不全を起こす。

[5]は、胸腺腫が起こしうる傍腫瘍神経症候群として、MG以外にも脳脊髄炎(PEM)、辺縁系脳炎、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、感覚性運動失調型ニューロパチー、stiff-person syndromeなどを挙げている。

本患者の呼吸不全・心不全は、胸腺腫における傍腫瘍症候群として発症する PM も発症に関わっていたのかもしれない。小脳失調や眼振は脳幹脳炎によるものかもしれない。

【補足】眼瞼下垂を生じる疾患

[1]では、眼瞼下垂を生じる疾患として、

動脈瘤、Horner 症候群、糖尿病、Tolosa-Hunt 症候群、先天性眼瞼下垂、慢性進行性外眼筋麻痺、眼咽頭筋ジストロフィー、甲状腺性眼筋ミオパチー、Fisher 症候群を挙げている。

## References

- [1] 水野美邦編 神経内科ハンドブック第4版 医学書院 2010.3
- [2] 黒田康夫編 Q&A とイラストで学ぶ神経内科 新興医学出版社 2003.6
- [3] UpToDate “Diagnosis of myasthenia gravis”
- [4] Scherer K et al. “Does This Patient Have Myasthenia Gravis?” JAMA. 2005;293(15):1906-14.
- [5] 田中恵子 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体 臨床神経 2010;50:371-378