

モーニングセミナーから

急速な症状の進行を認めた Acute oropharyngeal palsy (AOP) の1例

岡崎 真央 桑原 基 豊増 麻美 塩山 実章
三井 良之 楠 進

近畿大学医学部内科学教室 (神経内科部門)

抄 録

Acute oropharyngeal palsy (AOP) は口咽頭筋麻痺を主徴とする比較的稀な Guillain-Barré 症候群の亜型である。今回我々は、開鼻声、嚥下障害などの球症状が急速に進行し当初は脳血管障害を疑ったが、抗ガングリオシド抗体の測定により比較的早期に診断、加療し得た AOP の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

Key words : Guillain-Barré 症候群 (GBS), acute oropharyngeal palsy (AOP), 口咽頭筋麻痺, 抗 GT1a 抗体, 抗 GQ1b 抗体

緒 言

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は急性に発症する四肢の筋力低下、深部腱反射の消失を主徴とする単相性の末梢神経疾患であり、年間人口10万人あたり1人ないし2人の発症頻度である。約2/3の症例で先行感染を認め、急性期患者の血清中におよそ60%の頻度で抗ガングリオシド抗体が認められるため自己免疫機序に基づく急性末梢神経障害と考えられている。時に呼吸筋麻痺をきたすこともあり初期における診断が重要となる。GBS にはいくつかの亜型が存在し、それぞれの病型において検出される抗ガングリオシド抗体の種類と特徴的臨床像とに相関性が示されており、各神経組織におけるガングリオシド糖鎖の分布の違いが関係していると考えられている。今回 GBS の亜型の中でも比較的稀な Acute oropharyngeal palsy (AOP) の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例提示

患者：73歳、男性。
主訴：嚥下困難、開鼻声。
既往歴：特記すべき事項なし。
家族歴：特記すべき事項なし。
先行感染：なし。
現病歴：平成20年8月25日、朝7時頃洗顔しようと

したところ、両手指先端の異常感覚（痺れ感）を自覚。8時頃、妻と会話をしたときに話にくさを自覚。朝食時、飲み込みにくさも自覚しいつもより食事に時間を要したため、同日朝より当科外来を受診した。昼には水を飲もうとすると鼻に逆流しむせるようになり、会話もほとんど聞き取れない状態となっていた。球症状の急速な進行を認めため、精査加療目的にて同日当科に緊急入院となった。

入院時現症

一般内科所見：体温36.4℃、脈拍67回/分、血圧117/79 mmHg。

神経学的所見：意識清明、瞳孔径3.5 mm/3.5 mm、対光反射両側迅速、眼球運動異常なし、複視なし、眼瞼下垂なし、下顎反射亢進、顔面の筋力・感覚に異常なし、口蓋垂偏位なし、軟口蓋反射は減弱、咽頭反射は比較的保たれている。開鼻声を認める。四肢筋力正常。Barré 徴候陰性。深部腱反射は上下肢共に正常。Babinski 徴候・Chaddock 反射は両側陰性。表在覚、深部覚共に異常なし。自覚症状として両手指 DIP 関節以遠に異常感覚あり。Romberg 徴候陰性。協調運動は指鼻試験・回内回外運動に異常なし。歩行は右へのふらつきを認めるも独歩は可能、継ぎ足歩行不可、片足立ちは両側困難。

入院時血液検査所見は血沈の軽度亢進と総コレステロールの軽度上昇以外は各種免疫グロブリン、自己抗体、腫瘍マーカーに異常を認めなかった。(表1)

表1 入院時血液検査所見

血沈	14 mm	Tcho	231 mg/dl	抗核抗体	(-)
CRP	0.062 mg/dl	Trig	78 mg/dl	抗SS-A抗体	(-)
Na	141 mEq/l	HDL-C	53 mg/dl	抗SS-B抗体	(-)
K	4.9 mEq/l	LDL-C	162 mg/dl	P-ANCA	10>EU
Cl	105 mEq/l	HbA1c	5.4%		
Ca	9.7 mg/dl			ProGRP	19.6 pg/ml
BUN	10 mg/dl	WBC	7.5×10 ³ /μl	CEA	2.6 ng/ml
クレアチニン	0.84 mg/dl	RBC	4.54×10 ⁶ /μl	AFP	5 ng/ml
GLU	108 mg/dl	HGB	14.8 g/dl	CA19-9	8 U/ml
TP	7.4 g/dl	PLT	23.9×10 ⁴ /μl	PSA	1.44 ng/ml
Alb	4.4 g/dl			SCC	0.9 ng/ml
T. Bil	0.5 mg/dl	PT	10.9 sec	SLX	18.4 U/ml
ALP	224 IU/l	APTT	24.2 sec	CYFRA	1.0>ng/ml
AMY	67 IU/l			NSE	8.8 ng/ml
GOT	15 IU/l	IgG	1240 mg/dl	sIL2R	399 U/ml
GPT	13 IU/l	IgA	220 mg/dl		
LDH	201 IU/l	IgM	137 mg/dl		
CPK	97 IU/l	IgD	5.1 mg/dl		
γGTP	26 IU/l	IgE	53 IU/ml		
ChE	371 IU/l				
SAA	3.5 μg/ml				

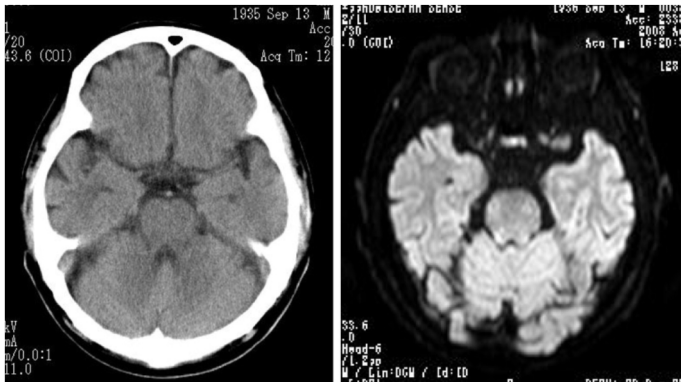


図1 入院時頭部CTならびに頭部MRI拡散強調画像

入院時施行の頭部CTは異常所見なく、頭部MRIでは拡散強調画像で橋右背側にアーチファクト様の信号を認めるのみで、その他ははっきりとした異常信号は確認できなかった。(図1)

この時点での鑑別疾患として脳梗塞、重症筋無力症、GBS、脳幹脳炎などが考えられた。高齢であること、症状が比較的急速に完成したこと、脳幹部梗塞は初期には拡散強調画像でもはっきりと異常信号がとらえられないこともある、などの理由から脳梗塞をまず第一に考え、治療を開始した。

入院後の経過を(図2)に示す。脳梗塞に準じてエダラボンとオザグレルナトリウムによる加療を開始した。同時にGBSも否定できないため、第2病日に末梢神経伝導検査を施行したが明らかな異常所見を認めなかった。第4病日に抗ガングリオシド抗体のIgG抗GQ1b抗体、IgG抗GT1a抗体が陽性と判

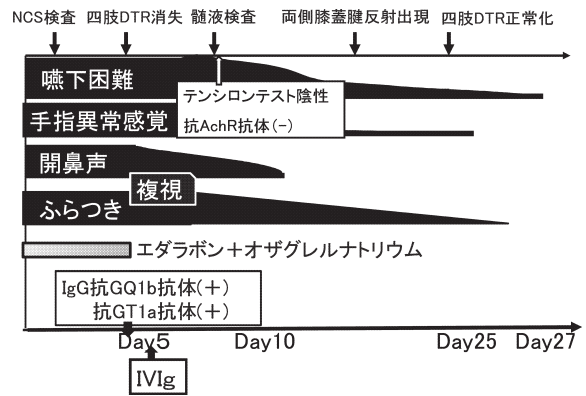


図2 治療経過

明した。また、同日の診察では入院時に正常であった四肢深部腱反射の消失が認められた。再度施行した頭部MRIでは脳幹部を含めて異常信号を認めな

	第1病日	第19病日
GQ1b	0.387	0.238
GT1a	1.251	0.925

図3 抗ガングリオシド抗体 IgG 抗体測定結果 (値は OD 値で表示)

抗原特異性	臨床像
GM1	急性運動軸索ニューロパチー (AMAN)、純粋運動型 GBS
GalNAc-GD1a	急性運動軸索ニューロパチー (AMAN)、純粋運動型 GBS
GM1b	急性運動軸索ニューロパチー (AMAN)、純粋運動型 GBS
GD1b	運動失調
GQ1b	Fisher 症候群、外眼筋麻痺を伴う GBS
GT1a	咽頭麻痺を伴う GBS (AOP 含む)、咽頭頸部上腕型 GBS (PCB)

図4 抗ガングリオシド抗体と GBS の臨床像の相関

かったため、入院時の頭部 MRI の異常信号はアーチファクトであると判断した。以上の経過より GBS の亜型である AOP と診断した。そのためエダラボン、オザグレルナトリウムの投与を中止し、第5病日より免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を開始した。この時期より一時的に複視が出現するも、3日間程で消失を認めた。第7病日に髄液検査を行ったが細胞数、蛋白値は正常であった。またこの頃、抗アセチルコリン受容体抗体が陰性と判明し、テンシロンテストで球症状の改善を認めなかったことから重症筋無力症も否定的であると考えられた。IVIg 開始後、比較的急速に症状は改善を認め、経口摂取も可能となり、消失していた四肢深部腱反射も正常化した。入院時の症状はほぼ消失したため、第27病日に退院となった。また、IVIg 後に測定した抗ガングリオシド抗体価も低下を認めた。(図3)退院後、神経症状の増悪や再発は認めていない。

考 察

GBS は急性に発症する四肢の筋力低下、深部腱反射の消失を主徴とする末梢神経疾患である。1859年に Landry によって最初に記載され¹、その後1916年に Guillain, Barré, Strohl らによって髄液の蛋白細胞解離、電気生理学的検査での脱髄を示唆する所見とともに深部腱反射消失を伴った急性・単相性運動麻痺を呈した2症例が報告された²。GBS 患者の約2/3で何らかの先行感染症状がみられ、*Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウィルス、*Mycoplasma pneumoniae* の4つが先行感染因子として多く報告されている³。また、急性期 GBS 患者の約60%に血清中にシアル酸をもつ糖脂質であるガングリオシドに対する自己抗体がみられる。C. jejuni の表面上にある糖鎖と神経細胞膜上に存在するガングリオシドの構造が類似しているため、感染後患者血中に抗ガングリオシド抗体が誘導され GBS を発症するという分子相同性機序が提唱されている⁴。GBS は臨床症状、あるいは電

気生理学的所見によりいくつかの亜型に分類されており、検出される抗ガングリオシド抗体の種類と臨床像の相関が示されている。(図4)

Acute oropharyngeal palsy (AOP) は1996年に O'Leary らによって口咽頭筋麻痺を主徴とし、深部腱反射の減弱、消失を伴うが四肢の筋力低下は目立たず、外眼筋麻痺や眼瞼下垂を伴わない3例として報告された GBS の亜型である⁵。その後国内においても AOP の報告が散見されるが比較的稀な亜型である⁶⁻⁹。一方で Ropper らは1986年に口咽頭、頸部、肩から上肢近位部に限局した筋力低下をきたし上肢深部腱反射が減弱、または消失するが下肢における筋力、深部腱反射が正常である3例を GBS 亜型の pharyngeal-cervical-brachial weakness (PCB) として報告している¹⁰。共通する特徴として急性期患者血清中に IgG 抗 GT1a 抗体、IgG 抗 GQ1b 抗体を認める事が多く、咽頭筋麻痺が主徴となる。GQ1b 糖鎖抗原はヒト外眼筋を支配する脳神経の傍絞輪部に強く局在していることが示されており¹¹、外眼筋麻痺、失調、深部腱反射消失を三徴とする GBS 亜型の Miller Fisher 症候群 (MFS) において約90%の患者で IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性となり、特に外眼筋麻痺への関与が強く示唆されているが¹²、失調にも関与している可能性が考えられている¹³。GT1a 糖鎖抗原はヒト舌咽神経、迷走神経から抽出された糖脂質成分に GT1a が存在することが確認されており、抗 GT1a 抗体がこれら咽頭筋麻痺に関与している可能性は示唆されているが¹⁴、その局在に関して GQ1b 糖鎖抗原のように未だ同定はされていない。本症例ではその他の症状として MFS でみられるようなふらつきや一時的な複視が認められたが、既報告の中には AOP から PCB へ移行した症例もあり⁶ AOP, PCB そして MFS などは主徴となる症状の違いはあるものの連続したスペクトラムの病態である可能性が考えられる。

本症例は嚥下障害、開鼻声が出現したのちこれら球症状が比較的急速に完成しており、初期の鑑別と

して脳血管障害や GBS, 重症筋無力症などが挙げられた。頭部 MRI 拡散強調画像では明らかな梗塞病変は認めなかったが, 脳幹病変においては梗塞初期に病変を検出できない場合もある事^{15,16}, また症状が急速に進行した事や GBS, 重症筋無力症としては球症状以外の症状が乏しかった事からまず脳幹部梗塞を疑い脳梗塞に準じた初期治療を開始した。しかし入院時より GBS を鑑別に考え抗ガングリオシド抗体の測定を行い, IgG 抗 GT1a 抗体, 抗 GQ1b 抗体が陽性であった事により比較的早期での正確な診断が可能となり治療ガイドライン¹⁷ に準じて免疫グロブリン静注療法 (IVIg) による治療の開始とその後の速やかな症状の改善が得られた。AOP はその他の GBS 亜型である MFS や PCB などに比較して稀である事と, 急速な球症状の進行, 明らかな先行感染がない事, 初期には深部腱反射が正常であった事などが入院時の確定診断を困難とした。しかし, 抗ガングリオシド抗体の測定が本症例の診断には非常に有用であり, 検出された抗体と臨床症状との関係も過去の報告と矛盾しなかった。AOP の報告例が少ない理由として, 嚙下障害をきたさず, 開鼻声のみの症状を呈する軽症例の存在や⁹, 嚙下障害のみが主徴となった場合に正確な診断がなされていない例も存在すると考えられる。近年, MFS や外眼筋麻痺を伴う GBS において単独のガングリオシドには全く, もしくはほとんど反応しないが GQ1b または GT1a とその他のガングリオシドを混合することによって強い反応を示す抗ガングリオシド複合体抗体の存在が報告されている¹⁸⁻²⁰。また, 我々の教室での抗ガングリオシド抗体の測定において, IgM, IgG クラスの全ての単独の抗ガングリオシド抗体が陰性であってもこの複合体抗体のみが陽性となるケースも経験している。今後, 複合体抗体も測定することで GBS や MFS をはじめ, 免疫介在性ニューロパチーにおける診断, 病態の解明において有用であると期待される。

急性発症の球症状で脳血管障害が疑われるような症例においても, 初期の頭部 MRI などの画像検査で責任病巣が検出されない場合は初期治療をすすめながら常に AOP などの疾患も考慮して抗ガングリオシド抗体の測定を含めた鑑別検査を進めていく必要があると考える。

文 献

- Landry O (1859) Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gaz Hebd Med Med Paris* 472: 486
- Guillain G, et al (1916) Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-
- rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 40: 1462
- Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, van Doorn PA (1998) The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 51: 1110-1115
- Yuki N, and Kuwabara S (2007) Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst* 12: 238-249
- O'Leary CP, Veitch J, Durward WF, Thomas AM, Rees JH, Willison HJ (1996) Acute oropharyngeal palsy is associated with antibodies to GQ1b and GT1a gangliosides. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 649-651
- 永島隆秀, 小鷹昌明, 古賀道明, 結城伸泰, 平田幸一 (2002) Acute oropharyngeal palsy と連続性が示唆された pharyngeal-cervical-brachial weakness の 1 例. *臨神経* 42: 523-525
- 真崎勝久, 大八木保政, 村井弘之, 菊池仁志, 船越 慶, 薄敬一郎, 谷脇考恭, 吉良潤一 (2005) IgG 抗 GT1a 抗体単独陽性で味覚障害を伴った acute oropharyngeal palsy の 1 例. *末梢神経* 16: 49-54
- 山治憲司, 渥美正彦, 西郷和真, 葛本佳正, 佐田昌美, 平川美菜子, 森田大児, 三井良之 (2005) 内眼筋麻痺を伴った IgG 抗 GQ1b・抗 GT1a 抗体陽性の急性口咽頭麻痺. *脳神経* 57: 523-526
- 和田裕子, 柳原千枝, 西村 洋, 薄敬一郎 (2006) 開鼻声を主徴とした acute oropharyngeal palsy の 1 例. *脳神経* 58: 235-238
- Ropper AH (1986) Unusual clinical variants and sign in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 43: 1150-1152
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I (1993) Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 43: 1911-1917
- Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I (1992) Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679
- Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I (1999) Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 22: 1071-1074
- Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N (2002) Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 767-771
- Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C (2000) False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 21: 1434-1440
- Toi H, Uno M, Harada M, Yoneda K, Morita N, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S (2003) Diagnosis of acute brainstem infarction using diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 45: 352-356

17. 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会 (2004) 神経免疫疾患治療ガイドライン
18. Kaida K, Kanzaki M, Morita D, Kamakura K, Motoyoshi K, Hirakawa M, Kusunoki S (2006) Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1043-1046
19. Kanzaki M, Kaida K, Ueda M, Morita D, Hirakawa M, Motoyoshi K, Kamakura K, Kusunoki S (2008) Ganglioside complexes containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1148-1052
20. Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, Ueda M, Kimura F, Kamakura K (2009) Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 214: 125-127