

## 報 告

## 排尿障害を伴った抗アセチルコリン受容体抗体陰性 Myasthenia Gravis の一例

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部第一病理学教室<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学<sup>3</sup>公立昭和病院神経内科ヒロイ アツコ イイジマ ムツミ ウチガタ マサノブ  
廣井 敦子<sup>1</sup>・飯嶋 睦<sup>2</sup>・内潟 雅信<sup>3</sup>

(受理 平成19年11月27日)

## A Case of Acetylcholine Receptor Antibody-Negative Myasthenia Gravis With Voiding Dysfunction

Atsuko HIROI<sup>1</sup>, Mutsumi IJIMA<sup>2</sup> and Masanobu UCHIGATA<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine<sup>2</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine<sup>3</sup>Department of Neurology, Showa General Hospital

Voiding dysfunction is unusual in Myasthenia Gravis (MG). There are only 4 prior reports of voiding dysfunction in patients with MG. We report the fifth patient a 39 years old female with generalized MG who developed urinary incontinence. A review of the literature revealed 3 cases showing detrusor dysfunction on cystometry and accompanied by some autonomic symptoms. Voiding dysfunction responded to anti-acetylcholine esterase inhibitor or immunosuppressive therapy for MG. It is speculated that voiding dysfunction may be due to an autoimmune process including muscarinic acetylcholine antibody.

**Key words:** Myasthenia Gravis, voiding dysfunction, acetylcholine receptor antibody, negative, muscarinic acetylcholine receptor

## 緒 言

Myasthenia Gravis (MG) は、ニコチン性アセチルコリン受容体 (AChR) 蛋白に対する自己抗体に起因する自己免疫疾患で、骨格筋の筋力低下、易疲労性が主症状である。自律神経系の効果器である平滑筋は骨格筋と同様 ACh を伝達物質とするが、受容体はムスカリン性 AChR であるため、一般に MG には平滑筋障害はおこらないとされる。しかし、MG に排尿障害、毛様体筋、瞳孔括約筋、下部食道平滑筋等、平滑筋の障害がみられたという報告は稀ではあるがなされている。今回、平滑筋である排尿筋障害によると考えられる排尿障害を伴った抗ニコチン性 AChR 抗体陰性 MG の一例を経験したので、その発症機序に関する文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：39歳女性。

主訴：構音障害、嚥下障害、四肢脱力感。

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：2年程前から一過性の顔面筋筋力低下、構音障害、尿失禁があった。某日(第1病日)午後3時頃、尿失禁があった。翌日(第2病日)夕食時に構音障害を自覚した。第3病日21時頃、尿失禁があった。第4病日、朝食中に嚥下障害、構音障害を自覚し、その後複視、眼瞼下垂、四肢脱力感などが出現し、日内変動、易疲労性を伴い徐々に増悪した。第10病日、当科を受診し、edrophonium 静注で眼瞼下垂が改善し、MGの診断確定、加療のため同日入院した。

入院時現症：一般身体的所見に異常はなかった。神経学的には軽度の構音障害と、両側顔面筋筋力低下、眼瞼下垂があり、眼球運動障害はなかったが、側方注視28秒持続で複視が出現した。頸部・体幹・

四肢近位筋優位に、徒手筋力テストで4~5-程度の筋力低下と易疲労性があった。独歩は可能だが易疲労性があり、自律神経系では経過中少なくとも2回尿失禁がみられ、2回とも腹圧がかかる動作中ではなく、尿意切迫感もなかった。不随意運動、錐体路徴候、感覚系の異常はなかった。

**検査所見：**血算、生化学、甲状腺機能は正常で、膠原病関連の各種自己抗体価は正常範囲だった。抗AChR抗体は結合型、阻害型とも陰性で、抗VGCC抗体は陰性であった。抗muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)抗体は測定していない。胸部X線・CT上、胸腺腫はなかった。

誘発筋電図は顔面神経で施行した。初回M波の振幅は正常で、3Hz刺激で最大41%のwaningがあり、edrophonium静注で減衰率は16%に改善した。Post tetanic potentiationは認められなかった。

排尿機能検査は、pyridostigmineの投与開始5日後の第17病日と、pyridostigmine内服を中止し24時間経過した第24病日に行った(図)。非内服時には初発尿意25ml、最大尿意148ml、最大膀胱容量308mlで排尿困難感があり、最大膀胱容量記録時の膀胱内圧は60cmH<sub>2</sub>Oを越え、高圧であった。内服時には初発尿意51ml、最大尿意96ml、最大膀胱容量115mlと非内服時に比し最大膀胱容量は減少した。いずれも残尿はなかった。括約筋筋電図は非内服時には最大尿意を感じた後、内服時は排尿開始後に電位の増強がみられた。

**入院後経過：**臨床症状・経過、検査結果から、抗AChR抗体陰性MGと診断した。Pyridostigmine 180mg/日分3を開始し、筋無力症症状は改善、尿失禁も消失した。

### 考 察

MG患者に排尿障害を認めることは稀であり、調べ得た限り、本邦からは過去1編<sup>1)</sup>、世界では3編<sup>2)~4)</sup>の計4編の報告をみるのみである。これらと本例の比較を表に示した。5例中4例が女性、3例が抗AChR抗体陰性、3例に胸腺腫あるいは過形成がみられた。抗MuSK抗体は全例で測定されていない。排尿障害の出現時期は、4例でMGの症状出現と同時に、あるいは増悪時であり、治療との関連では、4例でMGに対する治療開始により排尿障害の改善がみられている。排尿機能検査では、排尿筋緊張低下ないし無緊張が3例に、骨盤底筋群や括約筋障害が2例にみられた。本例の経過中みられた尿失禁において、鑑別すべきは腹圧性、切迫性、溢流性であ

るが、発生時の状況から前二者は否定的で、溢流性であった可能性が推測される。排尿機能検査では特徴的なパターンは得られなかったが、本例の排尿機能検査は治療開始後に施行しており、治療前の状態を反映していない可能性がある。最大膀胱容量がpyridostigmine内服中止24時間後は308mlで、内服時は115mlと減少しており、潜在的な排尿筋機能異常があった可能性が示唆された。膀胱内圧と括約筋電図は排尿筋外尿道括約筋協調不全が示唆される結果であったが、検査時以外に排尿困難の自覚はなく、検査による精神的負荷等の非病的機序の影響が考えられた。この他、毛様体筋障害<sup>5)</sup>や便失禁・放屁<sup>3)</sup>、便秘<sup>4)</sup>など、排尿障害以外の自律神経症状の合併が3例にみられた。以上より、骨格筋MG症状との時間的關係や、治療に対する反応性から排尿障害もMGの症状とみなすのが妥当で、同様に自己免疫的機序により生じていると考えられる。また、排尿障害を伴うMGには平滑筋である排尿筋障害が関与している可能性が推測された。

排尿筋の収縮は副交感神経の作用で行われ、受容体はムスカリン性AChRである。ムスカリン性AChRにはM<sub>1</sub>~M<sub>5</sub>の5つのsubtypeがあり、膀胱にはM<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>型ムスカリン性AChRが存在している。また、運動神経終末や、自律神経節後線維終末にはM<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>型ムスカリン性AChRが存在し、神経終末からのAChの放出をそれぞれ促進性、抑制性に調節しているとされる<sup>6)</sup>。排尿筋の収縮が障害される機序として、①ムスカリン性AChRに対する抗体の存在、②既知の抗体がムスカリン性AChR障害作用を持つ、③平滑筋構成成分に対する未知の抗体の存在、等が考えられる。①についてはMG患者の血清に含まれるIgG成分がムスカリン性AChRを阻害したという報告<sup>7)</sup>や、ニコチン性AChR陽性MG患者25例中7例にM<sub>1</sub>型ムスカリン性AChR抗体が検出されたという報告<sup>8)</sup>がある。前者についてはいかなるsubtypeに対する阻害作用なのかは述べられていない。後者の報告ではM<sub>1</sub>型ムスカリン性AChR抗体のMG病態における関与は不明であるとされるが、排尿障害という観点においては、M<sub>1</sub>型ムスカリン性AChR抗体の存在により副交感神経節後線維終末からのACh分泌が低下し、排尿筋の収縮が障害される可能性が考えられる。また、運動神経終末にはムスカリン性AChRだけでなく、α3 subunitを含む神経型ニコチン性AChRも存在<sup>9)</sup>し、やはりAChの放出の調節をしている可能性が示唆

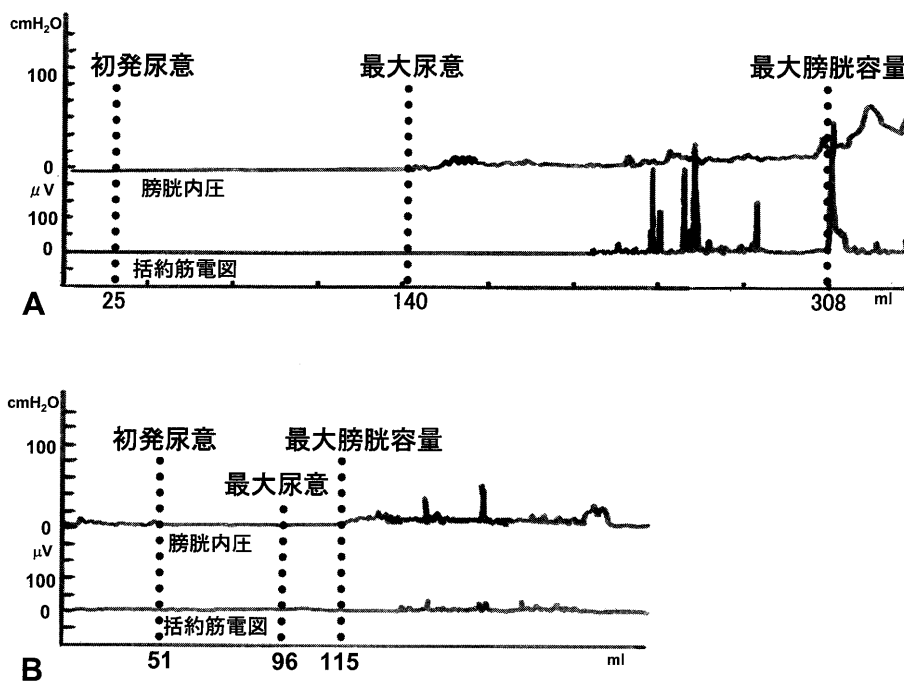


図 排尿機能検査  
 A : pyridostigmine 非内服時, B : pyridostigmine 内服時.

表 排尿障害を伴った MG 症例

	Howard et al <sup>2)</sup>	Matsui et al <sup>1)</sup>	Berger et al <sup>3)</sup>	Sandler et al <sup>4)</sup>	本例
症例	31 歳女性	20 歳女性	76 歳男性	39 歳女性	39 歳女性
胸腺	胸腺腫 摘出	過形成 摘出	異常なし	胸腺腫 摘出	異常なし
抗 nAChR 抗体	不明	陰性	陰性	陽性	陰性
MG 症状との関連	増悪時	同時	先行	増悪時	同時
排尿機能検査	膀胱頸部開大 骨盤底筋群収縮不全 膀胱壁過収縮 括約筋異常	無緊張性膀胱	排尿筋緊張低下 骨盤底筋群収縮不全 括約筋収縮不全	無緊張性膀胱	pyridostigmine 内服下 膀胱容量減少
自律神経症状		毛様体筋障害	便失禁・放屁	便秘	
治療	血漿交換	corticosteroid	pyridostigmine predonisone	自己導尿	pyridostigmine

されている。MG 患者の運動神経終末では ACh 分泌が亢進しており、その機序を説明することは抗 M<sub>1</sub> 型ムスカリン性 AChR 抗体のみでは困難であり、神経終末に存在するニコチン性あるいはムスカリン性 AChR に影響を及ぼす既知あるいは未知の抗体の存在も否定できない。

抗 MuSK 抗体と排尿筋障害との関連については、近年抗 MuSK 抗体陽性 MG の臨床的特徴が報告されているが、自律神経症状の有無についての記載はなく、不明である。しかし、MuSK は骨格筋膜上に存在する蛋白であり、平滑筋障害については関連が乏しいと推測される。

MG における自律神経系の症候については、排尿障害以外にも、毛様体筋<sup>2)10)</sup>、瞳孔括約筋<sup>10)</sup>、食道下部平滑筋障害<sup>11)</sup>などの報告がある。また、過去に報告された 4 例中 3 例で、排尿障害以外の自律神経症状がみられており、自律神経症状は従来考えられていたよりも多い可能性がある。自律神経症状が軽微であるため見逃されている可能性があり、診察時には十分留意する必要があると考える。

まとめ

稀な排尿障害を伴った抗ニコチン性 AChR 抗体陰性 MG の一例を経験した。文献的考察から、MG における排尿障害には排尿筋障害が関与しており、

その障害機序として抗ムスカリン性 AChR 抗体を含め、なんらかの自己抗体の関与が推察された。

この論文の要旨は、第 162 回日本神経学会関東地方会 (2002. 9. 7, 東京) で発表した。

#### 文 献

- 1) **Matsui M, Enoki M, Matsui Y et al:** Seronegative myasthenia gravis associated with atonic urinary bladder and accommodative insufficiency. *J Neurol Sci* **133**: 197-199, 1995
- 2) **James FH Jr, Kathleen D, Susan MT et al:** Urinary Incontinence in Myasthenia Gravis: A Single-Fiber Electromyographic Study. *Ann Neurol* **32**: 254, 1992
- 3) **Berger AR, Swerdlow M, Herskovitz S et al:** Myasthenia gravis presenting as uncontrollable flatus and urinary/fecal incontinence. *Muscle Nerve* **19**: 113-114, 1996
- 4) **Sandler PM, Avillo C, Kaplan SA et al:** Detrusor Areflexia in a patient with Myasthenia Gravis. *Int J Urol* **5**: 188-190, 1998
- 5) **Santafe MM, Lanuza MA, Garcia N et al:** Muscarinic autoreceptors modulate transmitter release through protein kinase C and protein kinase A in the rat motor nerve terminal. *Eur J Neurosci* **23**: 2048-2056, 2006
- 6) **Yoshimura N, Groat WC:** Neural Control of the Lower Urinary Tract. *Int J Urol* **4**: 111-125, 1997
- 7) **Michaelson DM, Korczyn AD, Sokolovsky M:** Antibodies to muscarinic acetylcholine receptors in Myasthenia Gravis. *Biochem Biophys Res Commun* **104**: 52-57, 1982
- 8) **Takamori M, Motomura M, Fukudome T et al:** Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* **14**: 1230-1235, 2007
- 9) **Tsuneki H, Kimura I, Dezaki K et al:** Immunohistochemical localization of neuronal nicotinic receptor subtypes at the pre- and postjunctional sites in mouse diaphragm muscle. *Neurosci Lett* **196**: 13-16, 1995
- 10) **Yamazaki A, Ishikawa S:** Abnormal pupillary responses in myasthenia gravis. *Br J Ophthalmol* **60**: 575-580, 1976
- 11) **Huang MH, King KL, Chien KY:** Esophageal manometric studies in patient with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **95**: 281-285, 1988