

原 著

重症筋無力症における味覚障害と抗電位依存性カリウムチャンネル (Kv) 1.4 抗体

¹東京女子医科大学神経内科²慶應義塾大学神経内科カバサワ 千昌¹・シミズ 優子¹・スズキ 重明²・ウチヤマシンイチロウ
蒲澤 千昌¹・清水 優子¹・鈴木 重明²・内山真一郎¹

(受理 平成25年7月2日)

Taste Disorders and Anti-voltage-gated Potassium-channel (Kv) 1.4 Antibody in Myasthenia Gravis

Chiaki KABASAWA¹, Yuko SHIMIZU¹, Shigeaki SUZUKI² and Shinichiro UCHIYAMA¹¹Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University²Department of Neurology, Keio University School of Medicine

The purpose of the present study was to investigate the prevalence and clinical characteristics of taste disorders, including the relevance of anti-muscular voltage-gated potassium channel (Kv) 1.4 antibody in patients with myasthenia gravis (MG). We studied 305 Japanese patients with MG (109 men, 196 women; mean age, 56.4 ± 16.9 years) consecutively evaluated between May and September 2010 in six neurological centers comprising the East Japan MG Study Group. We interviewed all patients to determine whether they experienced taste disorders during the clinical course of MG, then further evaluated those MG patients who had using a questionnaire. Taste disorders were observed in 13 (4.3%) of the 305 MG patients. Rates of positive results for anti-Kv1.4 antibodies and thymoma were significantly higher in MG patients with taste disorder than in those without. We concluded that after excluding other factors, taste disorders were associated with MG itself in 3.0% of MG patients. All patients with taste disorders had thymoma with seropositivity for anti-acetylcholine receptor antibodies. Five patients noticed taste disorders before the onset of MG. Sweet taste loss was more common than salty, bitter, or sour taste loss. Thymoma, history of bulbar involvement and myasthenic crisis were significantly more frequent in MG patients with taste disorder than in those without. These features resemble the features of anti-Kv1.4 antibody-positive MG. We speculated that taste disorders in MG patients might be caused by MG-related autoimmune mechanisms, and thymoma is particularly closely associated with the pathogenesis of taste disorder. This represents the first systematic multicenter survey of taste disorders in MG patients. Taste disorder is an important non-motor symptom in MG patients.

Key Words: myasthenia gravis, taste disorder, anti-Kv1.4 antibody, thymoma, sweet taste

緒 言

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は神経筋接合部に対する自己免疫疾患である。その病態には抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が関与していることが多いが、近年、神経筋伝達、筋収縮に関連する他の蛋白に対する自己抗体^{1)~3)}や抗神経性自己抗体^{4)~6)}が検出、報告されている。電位依存性カリウムチャンネル (Kv) のαサブユニットの1つであるKv1.4に対する自己抗体がMG患者で検出され、抗

Kv1.4抗体陽性のMG患者では球症状やクリーゼを合併する重症MGとの相関が報告され注目されている¹⁾⁷⁾。

MGは運動性障害を主徴とする疾患であるが、筋無力症状以外の非運動性障害により日常生活に支障が生じる場合がある。味覚障害はQOLを阻害する重要な因子であり⁸⁾、嗜好・味付けの変化や食事摂取量の低下から栄養状態・全身状態の悪化につながる⁹⁾ことが懸念される。重症筋無力症でも味覚障害が報

味覚障害について

1. 味覚障害があったのはいつごろですか。筋無力症状との相関はありますか？

2. 味覚について

・甘み

0 まったく感じない 5 変化なし、よくわかる



・塩味

0 まったく感じない 5 変化なし、よくわかる



・酸味

0 まったく感じない 5 変化なし、よくわかる



・苦味

0 まったく感じない 5 変化なし、よくわかる



a 食べ物が本来の味と異なった味として感じる

b 何を食べても嫌な、不快な味がする。

c 何も食べなくても特定の味が続いている→どのような味ですか

3. 味覚障害があったとき、口の中が乾いたり、舌が荒れていたりしましたか。

そのほかの皮膚の症状はありましたか？鼻閉はありませんでしたか？

4. 味覚障害があったとき薬は飲んでいましたか。受診しましたか。何か処方されましたか。

5. 味覚障害があったとき、食事はとれていましたか。

Figure Questionnaire about taste disorders

We interviewed all patients to determine whether they experienced taste disorders during the clinical course of MG, then further evaluated those MG patients who reported taste disorders using a questionnaire. Questions about the type of taste disturbance (e.g., sweet, salty, sour, and bitter), severity, correlation to clinical course of MG, medication side effects, other conditions including intraoral or intranasal diseases, and diet problems were included.

告されており^{10)~18)}、我々も9例をすでに報告している¹⁹⁾が、その発症機序は不明である。今回、多施設共同研究によりMGの味覚障害を、抗Kv1.4抗体との関連性も含めて検討した。

対象および方法

1. 対象

2010年5月から9月までに多施設共同研究であるEast Japan MG study group登録施設のMG患者から、同意が得られ、採血が可能であった305例(男:女=109:196,平均56.4±16.9歳)を抽出した。MGの診断は臨床症状,反復筋電図,免疫学的検査に基づき行った²⁰⁾。全例で味覚障害の有無を聴取,過去の病歴から最重症時のMG Foundation of America (MGFA)分類,球症状やクリーゼのエピソードの有無,胸腺腫,内服歴(ステロイド,カルシニューリンインヒビター(CNIs),抗アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬)を確認し,抗AChR抗体,抗Kv1.4抗体を測定した。

2. 抗体測定

抗AChR抗体の測定は,従来のラジオイムノアッセイ(株式会社エスアールエル,東京都)を用い,0.3nM以上を陽性とした。抗Kv1.4抗体の測定は,ヒト横紋筋肉腫細胞抽出液と患者血清中のIgGを吸着させたプロテインA-セファロース粒子と反応させ,形成された免疫沈降物を7.5%SDS-ポリアクリルアミドゲルで泳動の上,BAS-5000®(富士写真フイルム)によるオートラジオグラフィーで70-kDaのバンドが検出されたものを陽性とした¹⁾。

3. 味覚障害の聴取

味覚障害がある患者には質問票(Figure)を用いて各味覚(甘味・塩味・酸味・苦味)の障害程度,筋無力症状との関連,咽頭や鼻腔の症状の有無,偏食などを聴取した。

4. 統計

連続変数の表記は平均±標準偏差で示した。各群間の連続変数は平均値の比較を対応のないt検定で行った。名義変数の解析は χ^2 検定を用いた。統計解

Table 1 Patient background (n = 305)

Age (years)		56.4 ± 16.9
Sex (M/F)		109/196
Worst MGFA classification	I	73 (23.9)
	II	137 (44.9)
	III	59 (19.3)
	IV	12 (3.9)
	V	24 (7.9)
History of bulbar involvement		136 (44.6)
History of myasthenic crisis		30 (9.8)
Thymoma		82 (26.9)
Anti-AChR antibody-positive		243 (79.7)
Anti-Kv1.4 antibody-positive		50 (16.4)
Treatment	Steroid	172 (56.4)
	CNIs	112 (36.7)
	AChE inhibitors	162 (53.1)

AChR, acetylcholine receptor; AChE, acetylcholinesterase; CNIs, calcineurin inhibitors; F, female; Kv, voltage-gated potassium channel; M, male; MG, myasthenia gravis; MGFA, MG Foundation of America. Data are given as number (percentage) of each group unless otherwise indicated.

Table 2 Comparison of MG patients with and without taste disorder

		With taste disorder (n = 13)	Without taste disorder (n = 292)	p
Age (years)		49.0 ± 7.1	56.7 ± 17.1	0.0025
Sex (M/F)		2/11	107/185	0.1176
Worst MGFA classification	I	0 (0.0)	73 (25.0)	
	II	3 (23.1)	134 (45.9)	
	III	5 (38.5)	54 (18.5)	
	IV	1 (7.7)	11 (3.8)	
	V	4 (30.8)	20 (6.9)	
History of bulbar involvement		10 (76.9)	126 (43.2)	0.0152
History of myasthenic crisis		4 (30.8)	26 (8.9)	0.0098
Thymoma		9 (69.2)	73 (25.0)	0.0004
Anti-AChR antibody-positive		13 (100)	230 (78.8)	0.0627
Anti-Kv1.4 antibody-positive		7 (53.9)	43 (14.7)	0.0002

AChR, acetylcholine receptor; AChE, acetylcholinesterase; CNIs, calcineurin inhibitors; F, female; Kv, voltage-gated potassium channel; M, male; MG, myasthenia gravis; MGFA, MG Foundation of America. Data are given as number (percentage) of each group unless otherwise indicated.

析は JMP 8.0.1[®] software (SAS Institute) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

5. 倫理審査

すべての過程は、各施設の倫理委員会を通して倫理審査承認済みである（東京女子医科大学倫理委員会承認番号 1674）。全被検者にインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。

結 果

1. 全対象の臨床像

対象の臨床像を Table 1 に示す。全 305 例の最重症時 MGFA 分類の内訳は、I 73 例 (23.9%)、II 137

例 (44.9%)、III 59 例 (19.3%)、IV 12 例 (3.9%)、V 24 例 (7.9%) であり、136 例 (44.6%) に球症状、30 例 (9.8%) にクリーゼの経験があった。82 例 (26.9%) に胸腺腫を認めた。243 例 (79.7%) で抗 AChR 抗体が陽性、50 例 (16.4%) で抗 Kv1.4 抗体が陽性であった。全経過を通じて 172 例 (56.4%) がステロイド、112 例 (36.7%) が CNIs、162 例 (53.1%) が AChE 阻害薬を内服していた。

2. 味覚障害について

MG 305 例中 13 例 (4.3%) に味覚障害を認めた (Table 2)。味覚障害のある MG 13 例での、最重症時

Table 3 Clinical features of 9 MG patients with taste disorders

MG Onset age/sex	MGFA classification	Thymoma (WHO type/Masaoka stage)	Anti-Kv1.4 antibody	MG treatments	Post-interventional status	Taste disorders				
						Preceding MG	Correlation with MG	Predominance of sweet taste loss	Response to MG treatment	Relapse with thymoma recurrence
26/M	V	+	-	PSL, CsA, PP	I	-	+	+	+	+
37/F	IIIb	+	+	PSL, CsA, FK, PP, IVIg	I	+	+	+	+	+
40/F	IIIb	+	+	PSL, CsA, PP	PR	+	+	+	+	-
40/F	V	+	-	PSL, PP	MM	-	+	-	-	-
48/F	V	+	+	PSL, CsA, PP	I	-	-	+	-	-
48/M	V	+	+	PSL, FK, PP, IVIg	I	+	-	+	-	-
49/F	IVb	+	+	PSL, CsA, PP	I	+	+	+	-	-
52/F	IIIb	+	+	PSL, CsA, PP	PR	+	+	+	+	+
58/F	Ila	+	-	PSL	MM	-	+	+	+	+

CsA, cyclosporine A; F, female; FK, tacrolimus; I, improved; IVIg, intravenous immunoglobulin; Kv, voltage-gated potassium channel; M, male; MG, myasthenia gravis; MGFA, MG Foundation of America; MM, minimal manifestation; PP, plasmapheresis; PR, pharmacological remission; PSL, prednisolone

MGFA 分類の内訳は、I 0 例、II 3 例 (23.1%)、III 5 例 (38.5%)、IV 1 例 (7.7%)、V 4 例 (30.8%) で、10 例 (76.9%) が球症状を、4 例 (30.8%) がクリーゼを経験していた。抗 AChR 抗体は 13 例 (100%)、抗 Kv1.4 抗体は 7 例 (53.9%) で陽性、胸腺腫は 9 例 (69.2%) であった。味覚障害患者は、味覚障害のない患者と比較し、平均年齢 (49.0 歳 vs 56.7 歳, $p = 0.0025$) が低く、抗 Kv1.4 抗体陽性例 (53.9% vs 14.7%, $p = 0.0002$)、胸腺腫 (69.2% vs 25.0%, $p = 0.0004$) が有意に多かった。味覚障害出現時のステロイド, CNIs, AChE 阻害薬内服はそれぞれ 6 例 (46.2%)、1 例 (7.7%)、4 例 (30.8%) であった。13 例中 3 例で内服薬と、1 例では風邪症状との関連があり、これら 4 例を除いた 9 例 (3.0%) は MG との関連性が疑われた。9 例の詳細を Table 3 に示す。5 例で筋無力症状に 2~3 ヶ月先行した味覚障害がみられ、7 例で筋無力症状と味覚障害の相関 (MG 再燃直前や再燃の度に味覚障害が出現する例や筋無力症状発症頃に味覚障害が出現し、免疫吸着などの治療により味覚障害も改善する例) がみられた。味覚障害は甘味の障害が主体である、解離性味覚障害であった。4 例では味覚障害出現と同時期もしくは後に胸腺腫の再発が認められ、5 例では MG 治療と共

に味覚障害が改善した。

3. 抗 Kv1.4 抗体について

抗 Kv1.4 抗体陽性例と陰性例の比較を Table 4 にまとめた。抗 Kv1.4 抗体は 305 例中 50 例で陽性であり、陽性者は全例抗 AChR 抗体も陽性であった。症状については、抗 Kv1.4 抗体陽性者の 29 例 (58%) が球症状を有し、11 例 (22%) がクリーゼを経験していた。抗 Kv1.4 抗体陰性例と比較しても有意に多かった。抗 Kv1.4 抗体陽性者の 58% に胸腺腫を認め、陰性例と比較し有意に多かった。

考 察

MG の味覚障害はまれであるが、過去には 9 例の報告があり (Table 5)、本研究では 305 例中 13 例 (4.3%) に認められた。国内の調査はないが、アメリカでの 1994~1995 年の調査では、一般人口での味覚障害の出現率は 0.93% とされている²¹⁾。日本での 2003 年の調査では、耳鼻咽喉科を訪れた味覚障害患者は年間 24 万人²²⁾で、全人口の 0.19% にあたる。また、味覚障害は加齢による影響も受ける。本研究での味覚障害患者の平均年齢は 49.0 ± 7.1 歳であった。前述したアメリカの調査で、45~54 歳の味覚障害の出現頻度は 0.87%²¹⁾であり、本研究での 4.3% は一般人口の有病率と比較しても高率である。

Table 4 Comparison of MG patients with and without positive anti-Kv1.4 antibody

		Anti-Kv1.4 antibody		P
		Positive (n = 50)	Negative (n = 255)	
Age (years)		59.2 ± 12.9	55.8 ± 17.5	0.2031
Sex (M/F)		22/28	87/168	0.1824
Worst MGFA classification	I	8 (16.0)	65 (25.5)	
	II	16 (32.0)	121 (47.5)	
	III	13 (26.0)	46 (18.0)	
	IV	4 (8.0)	8 (3.1)	
	V	9 (18.0)	15 (5.9)	
History of bulbar involvement		29 (58.0)	107 (42.0)	0.0375
History of myasthenic crisis		11 (22.0)	19 (7.5)	0.0017
Thymoma		29 (58.0)	53 (20.8)	<0.0001
Anti-AChR antibody positivity		50 (100)	193 (75.7)	<0.0001

AChR, acetylcholine receptor; F, female; Kv, voltage-gated potassium channel; M, male; MG, myasthenia gravis. Data are given as number (percentage) of each group unless otherwise indicated.

Table 5 Past reported cases of taste disorders in MG

Case	Authors	Age (years)	Sex	Anti-AChR antibody	Thymoma	Taste disorders	
						Predominance of sweet taste loss	Detail
1	Nakazato 2008 ¹⁰⁾	36	M	+	+	+	Not improved after thymectomy.
2	Kato 2008 ¹¹⁾	36	F	+	+	+	Appeared at onset of MG and improved after thymectomy.
3	Iseki 2007 ¹²⁾	28	F	+	unknown	+	Improved gradually after thymectomy.
4	Suenaga 2000 ¹³⁾	63	M	unknown	+	-	Taste disorder and myasthenia improved in parallel after plasmapheresis and steroid.
5	Takamori 1999 ¹⁴⁾	39	F	+	+	+	Improved after thymectomy.
6	Kanzato 1999 ¹⁵⁾	20	M	+	+	-	Just before myasthenic crisis and subsided after plasmapheresis.
7	Sera 1994 ¹⁶⁾	46	F	+	+	-	Before recurrence of malignant thymoma and relieved by plasmapheresis.
8	Fujioka 1993 ¹⁷⁾	42	F	+	hyperplastic thymus	-	With paresthesia of the right face and diagnosis of multiple sclerosis.
9	Musha 1993 ¹⁸⁾	62	M	+	+	+	Two years before onset of MG.

AChR, acetylcholine receptor; F, female; M, male; MG, myasthenia gravis

服薬は味覚障害の原因として重要である²³⁾。しかしながら、本研究中の味覚障害患者の味覚障害出現時のステロイドとCNI、AChE阻害薬の使用率はそれぞれ46.2%、7.7%、30.8%であり、MG経過中の内服率(ステロイド56.4%、CNI 36.7%、AChE阻害薬53.1%)と比較しても高いものではなかった。特に5例の味覚障害患者ではMG診断前に味覚障害が出現しており、これらの例の味覚障害はMGの治療薬とは関係がないと考えることができる。

味覚障害のある13例中、内服薬や風邪症状との関連が疑われる例を除いた9例(30%)ではMGとの関連性が疑われた(Table 3)。この9例についてはすでに報告済みである¹⁹⁾。味覚障害のあるMG患者の

特徴は、胸腺腫の存在、抗Kv1.4抗体陽性、甘味主体の障害(解離性味覚障害)、MGの病勢との関連・免疫療法での改善、であった。

Table 4に示すように、抗Kv1.4抗体は305例中50例で陽性であった。電位依存性Kチャネルは四量体からなる蛋白で、その α サブユニットは複数の種類が知られている。ニューロミオトニアや、Morvan症候群、自己免疫性の辺縁系脳炎では、Kv1 α サブユニットである、Kv1.1、Kv1.2、Kv1.6に対する抗体が検出される²⁴⁾²⁵⁾。Kv1.4は神経、横紋筋、心筋に存在する73kDaの蛋白である。このKv1.4に対する抗体はMGに特異的であり、抗Kv1.4抗体陽性のMG患者では球症状やクリーゼを合併するような重症例

が多く、また筋炎・心筋炎との関連が報告され、注目されている¹⁷⁾。今回の研究で、抗 Kv1.4 抗体陽性者の 29 例 (58%) が球症状を有し、11 例 (22%) がクリーゼを経験していた。過去の報告では抗 Kv1.4 抗体陽性の MG 患者では 73% で球症状がみられ、31% でクリーゼを経験し、抗 Kv1.4 抗体陰性例と比較しても有意に多かったが⁷⁾、今回の研究でも同様の結果であった。抗 Kv1.4 抗体は胸腺腫と深く関連していると言われ、今回の研究でも抗 Kv1.4 抗体陽性者の 58% に胸腺腫を認めた。

味覚障害を合併した MG 患者では胸腺腫、球症状、クリーゼ経験が多いが、これらは抗 Kv1.4 抗体陽性者に特徴的な所見であり、味覚障害患者では抗 Kv1.4 抗体陽性者が多かったことから、抗 Kv1.4 抗体陽性 MG の特徴を反映したものである可能性がある。

MG 患者の味覚障害は甘味の障害が主体であった。味覚には塩味、酸味、甘味、苦味、うま味の 5 種類の基本味があることが知られている²³⁾。味覚障害の原因の一般的な要因である亜鉛欠乏では、亜鉛は全味覚に関与するために甘味だけの障害とはなりえない。甘味のみを解離性味覚障害は、末梢神経障害や味覚伝導路の障害では説明困難で、味細胞の甘味受容体の選択的な障害が疑われる²⁶⁾。過去の報告 (Table 5) でも同様に 5 例で甘味を中心とした障害であり、7 例で胸腺腫が認められた。特に甘味が障害される原因として、甘味受容体を選択的に障害するような物質の存在が推定され、①直接抗 Kv1.4 抗体が甘味レセプターとその経路を阻害、②胸腺腫が甘味受容体に関係するレプチンに対する抗体を産生している¹⁰⁾²⁷⁾、③胸腺腫が未知の味蕾のレセプターに対する抗体を産生している、可能性が考えられた。今回の研究で味覚障害の評価は、質問票を用いた主観的な評価であった。自覚的な解離性味覚障害の中には、味覚検査の結果で訴えていた味覚のみならず他の味質も同時に障害されている仮性解離性味覚障害の場合がある²⁸⁾。調査時点では味覚障害を呈していた例がなく、客観的な評価は行えなかった。また、過去の報告でも定量的な検査を行ったものはなかった。今後、Taste Strips²⁹⁾や濾紙ディスク法³¹⁾²²⁾などの客観的な評価が必要であると考える。

MG の味覚障害は、筋無力症状に先行する場合や症状と相関がみられるケースがあった。味覚障害出現と同時にもしくは後に胸腺腫の再発が認められ、MG 治療と共に味覚障害が改善した例も見られた。

筋無力症状と共に出現する味覚障害に関しては、クリーゼなど全身状態悪化にともなう味覚障害であった可能性は否定できないが、MG 診断前や胸腺腫再発前に味覚障害が出現することがあり、胸腺腫と関連した免疫学的機序によるものの可能性がある。胸腺腫は、禿頭などの皮膚病変や赤芽球癆などの血液疾患を引き起こすことが知られており³⁰⁾、味覚障害も胸腺腫が引き起こしている可能性がある。過去の文献では、MG 症状のない胸腺腫患者において、味覚障害の報告は認められなかった。MG 症状のない胸腺腫患者において、味覚障害が見過ごされているのか、もしくは味覚障害は胸腺腫を合併した MG 患者に特徴的なものなのか、今後の症例蓄積が必要である。

MG の経過中に生じた味覚障害は、胸腺腫の再発や筋無力症状の悪化を示唆している可能性があり、注意深く経過を観察する必要がある。

結 論

MG の味覚障害について胸腺腫や抗 Kv1.4 抗体との関連性を示した研究は本例が初である。抗 Kv1.4 抗体陽性、胸腺腫は味覚障害を合併した MG 患者で有意に多く、特に甘味の低下がみられ、MG 発症前に味覚障害が先行する症例があった。今後 MG の味覚障害について客観的な検査を含めた症例の蓄積が必要である。

謝 辞

本研究に関し、データの収集に御尽力頂きました東京医科大学 神経内科 増田眞之先生、総合花巻病院 神経内科 長根百合子先生、檜沢公明先生、仙台医療センター 鈴木靖士先生、統計・解析に御助言頂きました東京女子医科大学総合研究所 清水悟先生に厚く御礼申し上げます。本研究は厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金 (免疫性神経疾患に関する調査研究班 研究代表者 楠進) の補助を受けて行いました。なお、本研究に関する博士号論文執筆については、事前に研究代表者の承諾を得ています。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H et al: Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* **170**: 141-149, 2005
- 2) Takamori M, Motomura M, Fukudome T et al: Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J*

- Neurol 14: 1230-1235, 2007
- 3) **Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S et al:** Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* **208**: 125-129, 2009
 - 4) **Balestra B, Moretti M, Longhi R et al:** Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders. *J Neuroimmunol* **102**: 89-97, 2000
 - 5) **Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA:** Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* **88**: 187-192, 2001
 - 6) **Vernino S, Lennon VA:** Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* **10**: 7270-7275, 2004
 - 7) **Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y et al:** Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* **64**: 1121-1124, 2007
 - 8) **Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ et al:** Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* **60**: 667-671, 2003
 - 9) **愛場庸雅:**「ランチョンセミナー 味覚障害の診断と治療」実地臨床の観点から. *口腔咽頭科* **22**: 21-24, 2009
 - 10) **Nakazato Y, Ito Y, Naito S et al:** Dysgeusia limited to sweet taste in myasthenia gravis. *Intern Med* **47**: 877-878, 2008
 - 11) **加藤 悠, 齊藤正明, 吉澤利弘ほか:** 甘味を主体とした味覚障害で発症した重症筋無力症の36歳女性例. *臨神経* **48**: 440, 2008
 - 12) **Iseki K, Mezaki T, Kawamoto Y et al:** Concurrency of non-myasthenic symptoms with myasthenia gravis. *Neurol Sci* **28**: 114-115, 2007
 - 13) **末永忠広, 内山智之, 大木 剛ほか:** 血漿交換とステロイドで改善した味覚障害や円形脱毛などを伴った重症筋無力症の1例. *臨神経* **40**: 289, 2000
 - 14) **Takamori S, Hayashi A, Tayama K et al:** Improvement of dysgeusia after thymectomy with thymoma. *Kurume Med J* **46**: 117-118, 1999
 - 15) **神里尚美, 大田守雄, 国吉真行ほか:** Total lymphoid irradiationが著効した難治性重症筋無力症の1例. *臨神経* **39**: 757-762, 1999
 - 16) **世羅至子, 柴山弘司, 本村政勝ほか:** 巨大乳房, 紅皮症および味覚障害を合併した重症筋無力症の1例. *臨神経* **34**: 77-79, 1994
 - 17) **藤岡俊樹, 石田哲朗, 栗原照幸ほか:** 重症筋無力症に多発性硬化症が合併し, 抗カルジオリピン抗体が陽性であった1例. *臨神経* **33**: 572-574, 1993
 - 18) **Musha M, Tanaka F, Ohuti M:** Psychoses in three cases with myasthenia gravis and thymoma—proposal of a paraneoplastic autoimmune neuropsychiatric syndrome. *Tohoku J Exp Med* **169**: 335-344, 1993
 - 19) **Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S et al:** Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol* **20**: 205-207, 2013
 - 20) **Meriggioli MM, Sanders DB:** Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* **8**: 475-490, 2009
 - 21) **Hoffman HJ, Cruickshanks KJ, Davis B:** Perspectives on population-based epidemiological studies of olfactory and taste impairment. *Ann N Y Acad Sci* **1170**: 514-530, 2009
 - 22) **Ikeda M, Aiba T, Ikui A et al:** Taste disorders: a survey of the examination methods and treatments used in Japan. *Acta Otolaryngol* **125**: 1203-1210, 2005
 - 23) **Spielman AI:** Chemosensory function and dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med* **9**: 267-291, 1998
 - 24) **Vincent A, Buckley C, Schott JM et al:** Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* **127**: 701-712, 2004
 - 25) **Kleopa KA, Elman LB, Lanq B et al:** Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* **129**: 1570-1584, 2006
 - 26) **Tomita H, Horikawa Y:** Dissociated taste disorder. *Auris Nasus Larynx* **13** Suppl 1: S17-S23, 1986
 - 27) **Horio N, Jyotaki M, Yoshida R et al:** New frontiers in gut nutrient sensor research: nutrient sensors in the gastrointestinal tract: modulation of sweet taste sensitivity by leptin. *J Pharmacol Sci* **112**: 8-12, 2010
 - 28) **堀川 縁:** 解(乖)離性味覚障害。「味覚障害の全貌」(富田 寛編), pp196-200, 診断と治療社, 東京(2011)
 - 29) **Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A et al:** “Taste Strips”—a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* **256**: 242-248, 2009
 - 30) **Evoli A, Minisci C, Di Schino C et al:** Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* **59**: 1844-1850, 2002