

症例報告

首下がりで発症した原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーの1例

太田 浄文^{1)*} 小関 紗代²⁾ 池上 謙次³⁾
大西威一郎⁴⁾ 富満 弘之¹⁾ 新谷 周三¹⁾

要旨：症例は75歳女性。約6カ月で進行する首下がり精査のため入院した。頸部筋力はMMT 3レベル、四肢近位筋MMT 4レベルの筋力低下を認めた。針筋電図で低振幅短持続のMUPを認め筋原性変化であった。三角筋の筋生検は異常なし。血清Ca 11.8 mg/dl, P 2.3 mg/dl, intact PTH 104 pg/mlと副甲状腺機能亢進症の所見であった。画像検査で副甲状腺腫を認め、原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーと診断し腺腫摘出術後に症状は速やかに改善した。首下がりが初発症状となる原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーは稀であるが根治可能であり見逃さずに治療しなければならない。

(臨床神経 2018;58:193-197)

Key words：首下がり，副甲状腺機能亢進症，ミオパチー，副甲状腺腫

はじめに

首下がりの原因は神経筋接合部疾患、パーキンソン症候群、運動ニューロン疾患、筋疾患など多岐にわたり、神経内科領域ではしばしば遭遇する病態である。首下がりの原因疾患の一つに原発性副甲状腺機能亢進症がある¹⁾²⁾。原発性副甲状腺機能亢進症は首下がりの原因としては稀であるが根治可能な病態であり見逃さずに治療を行うことが重要である。

症 例

患者：75歳、女性

主訴：首が倒れる、疲れやすい

既往歴：糖尿病、高血圧、手根管症候群（右手根管開放術後）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2016年6月頃から家事を2時間程度していると頭が重くなり下がってくることを自覚した。徐々に症状は増悪し頭が下がるまでの時間が短くなっていた。歩行時の易疲労感も自覚し15分毎に休憩が必要になってきたため2016年11月に当院神経内科を初診し、精査目的に2016年12月に入院した。

入院時身体所見：身長150 cm 体重48 kg BMI 21.3 kg/m²。一般身体所見には異常を認めなかった。神経学的所見では意識清明、脳神経領域は嚥下機能を含めて異常なし。手根管症

候群による母指球の軽度萎縮を両側に認めたがそれ以外の筋に萎縮を認めなかった。徒手筋力テストでは頸部前屈3、頸部後屈3、三角筋4/4、腸腰筋4/4、ハムストリングス4/4と左右対称性の近位筋優位の筋力低下を認めた。徒手筋力テストでの明らかな易疲労性は認めなかった。上腕二頭筋、上腕三頭筋、手関節背屈、手関節底屈、大腿四頭筋、前脛骨筋、腓腹筋などの筋力は正常であった。握力は15/12 kgと軽度低下していた。爪先立ち、踵立ちは可能だがスクワットは1回のみ可能で努力様、起立時の姿勢は首下がりを補正するために後方重心であった。連続歩行は10分ほどで疲労のために休憩が必要であった。四肢の腱反射は正常から軽度亢進し左右差なかった。病的反射を認めなかった。表在感覚は両側正中神経領域のみ軽度の低下を認めた。

入院時検査所見：血液検査では血算は正常。Cre 0.83 mg/dl, eGFR 50.9 ml/min/1.73 m²と軽度の腎障害を認めた。Ca 11.8 mg/dl（正常値8.8～10.1 mg/dl）、イオン化Ca 1.53 mmol/l（正常値1.15～1.29 mmol/l）、P 2.3 mg/dl（正常値2.7～4.6 mg/dl）、intact PTH 104 pg/ml（正常値10～65 pg/ml）であり、副甲状腺機能亢進症に伴う高Ca、低P血症の所見であった。1,25-(OH)₂ビタミンDは51.5 pg/mlで正常、CK 81 U/l、乳酸8.8 mg/dl、ピルビン酸0.7 mg/dlと正常、カルニチン分画は総カルニチン66.9 μmol/l、遊離カルニチン49.8 μmol/l、アシルカルニチン17.1 μmol/lでカルニチン欠乏は認めなかった。その他一般生化学検査には異常なかった。抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗アセ

*Corresponding author: JA とりで総合医療センター神経内科〔〒302-0022 茨城県取手市本郷2丁目1-1〕

¹⁾ JA とりで総合医療センター神経内科

²⁾ JA とりで総合医療センター内分泌代謝内科

³⁾ JA とりで総合医療センター耳鼻咽喉科

⁴⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院病理部

(Received December 4, 2017; Accepted January 19, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001125

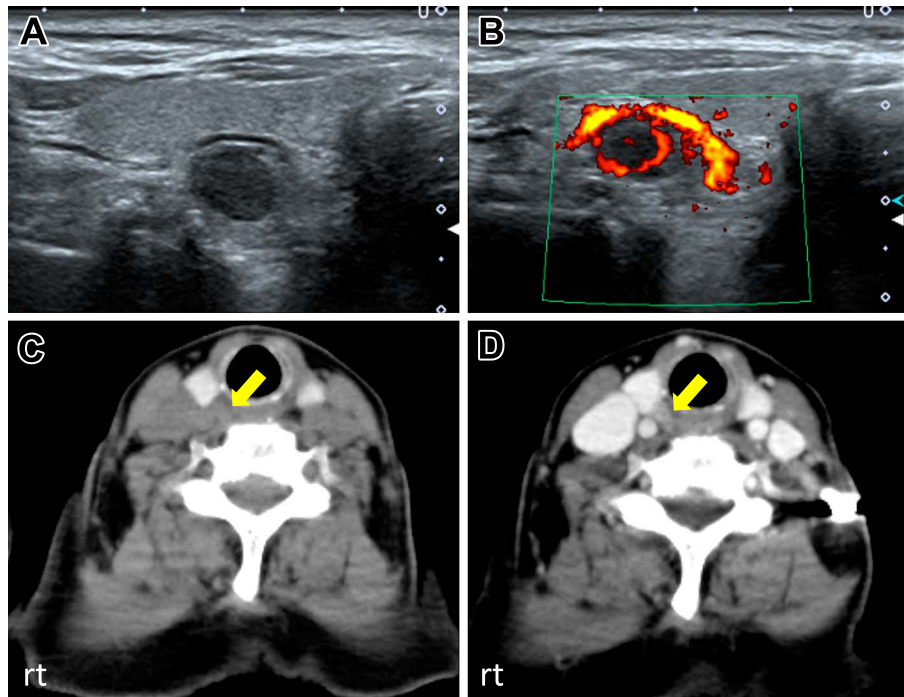


Fig. 1 Plain ultrasonography (A), echo-color doppler ultrasonography of parathyroid grand (B), plain CT (C), and enhanced CT (D). Plain ultrasonography of upper right parathyroid grand detected round shape tumor of which diameter was about 1 cm (A). Echo-doppler ultrasonography scan demonstrated vascular flow within and around the lesion (B). Plain neck CT detected parathyroid tumor (arrow) (C). Arterial phase CT demonstrated enhancement of the tumor (arrow) (D).

チルコリンレセプター抗体, 抗 MuSK 抗体, 抗 Jo-1 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 GM1 抗体は陰性, 副甲状腺機能以外の内分泌学的検査では TSH, Free T3, Free T4, GH, PRL, LH, FSH, ACTH, cortisol, ADH, glucagon, gastrin は全て基準範囲内であった。

画像所見では頸部超音波検査で右甲状腺上線近傍に径 1 cm の内部に血流のある円形の腫瘍を認め (Fig. 1A, B), 造影 CT では同部位に造影効果を伴う腫瘍を認めた (Fig. 1C, D). ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーでは腫瘍は同定できなかったが, これは腫瘍が小さかったため描出できなかったものと思われた。頸部, 上肢 MRI では筋内部に信号変化は認めなかった。腰椎骨密度は dual-energy X-ray absorptiometry 法で若年成人比較 93%, T スコア -0.6 であり骨粗鬆症は認めなかった。

電気生理学的検査では眼輪筋, 僧帽筋の反復刺激試験で減衰を認めず, 末梢神経伝導検査では正中神経で両側手根管症候群の所見を認めたが左右で施行した尺骨神経, 脛骨神経, 腓腹神経に異常はなかった。左三角筋で施行した針筋電図では安静時自発放電は認めず, 最大収縮時の干渉は良好, 弱収縮時に低振幅短持続の motor unit potential を少量認めた。右三角筋から施行した筋生検では炎症細胞浸潤や筋線維の大小不同などの異常は認められなかった。

入院後経過: 血液検査, 頸部エコー, 頸部造影 CT 所見などから副甲状腺腫による高 Ca 血症, 低 P 血症と診断した。国際的なガイドラインでは血清 Ca 値が正常上限よりも 1.0 mg/dl

以上高値, クレアチニークリアランス 60 ml/min 以下, 骨密度 T-score < -2.5 または脆弱性骨折, 50 歳未満のいずれかに該当するものを無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応としており³⁾, 原発性副甲状腺機能亢進症が筋力低下の原因でなかったとしても血清 Ca 値からは手術適応であり, かつ原発性副甲状腺機能亢進症が原因か否かに関しては腺腫摘出術が診断的治療となると判断し手術の方針となった。一旦退院した後に 2017 年 1 月に再入院し当院耳鼻咽喉科にて副甲状腺腫摘出術を施行した。摘出した腺腫は径 $9 \times 8 \times 5.5 \text{ mm}^3$, 境界明瞭な腫瘍で鏡検では類円形核と淡明な胞体を有する上皮様細胞が小胞状に増生, 被膜形成し被膜辺縁に萎縮した正常線組織を伴っており副甲状腺腫として典型的な所見であった (Fig. 2A~C)⁴⁾。手術翌日から易疲労感, 筋力低下の改善を自覚し, 血清 Ca は 9.4 mg/dl と正常化していた。手術翌日の徒手筋力テストでは頸部前屈 4, 頸部後屈 4 と改善し, スクワットは 3 回連続可能になった。手術後 4 日には頸部前屈, 後屈ともに徒手筋力テストで 5 に回復し, スクワットも 5 回連続可能になった。術後経過良好にて手術後 6 日に自宅退院した。手術 1 か月後の外来での診察では自覚症状は完全に消失し徒手筋力テストでの筋力低下も認められず, 首下がりや首下がりを補正するために後方重心であった立位の姿勢も正常化し後遺症なく回復した (Fig. 3A, B)。その後の外来での経過観察でも筋力低下なく血清 Ca, P, intact PTH はいずれも基準値内であった。

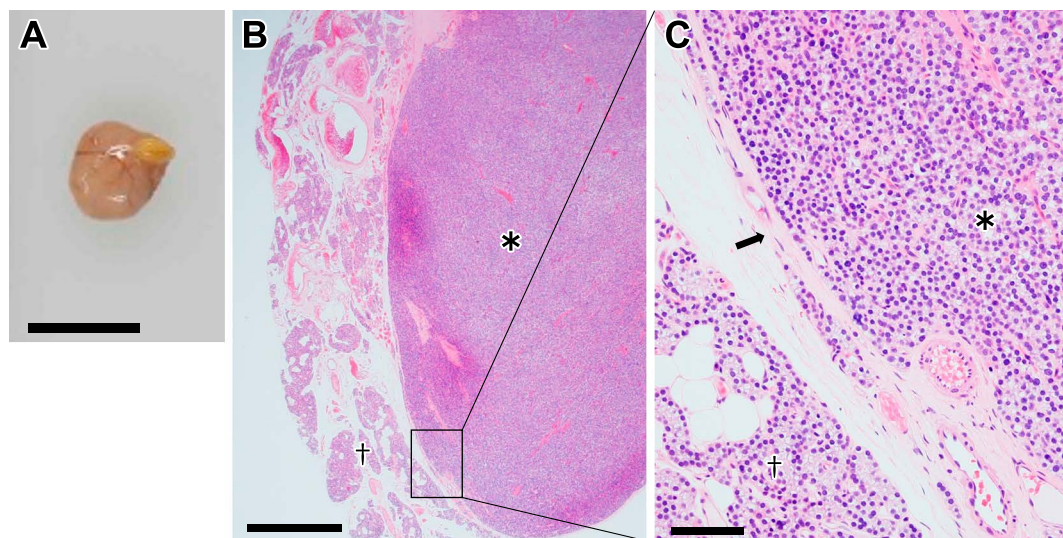


Fig. 2 Specimen of removed parathyroid adenoma of this case.

Gross appearance showed a smooth surface with minimal hemorrhage (A). Microscopic examination (B, C) revealed parathyroid tumor was well-circumscribed with capsule (arrow), composed of chief cells (*), surrounded by atrophic rim of normal parathyroid tissue (†). These findings were typical for parathyroid adenoma. Scale bar = 1 cm (A), 1 mm (B), 100 μm (C).



Fig. 3 Standing posture of the patient, before (A) and a month after (B) operation.

It was difficult for the patient to keep lifting her head before the operation (A). A month after the operation the head drop had gone (B).

考 察

首下がりを初発症状とした原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーに対して副甲状腺腫摘出術を施行し完治し得た症例である。

首下がりとは頸椎疾患、神経筋接合部疾患、運動ニューロン

疾患、パーキンソン症候群、筋疾患、内分泌疾患、薬剤性など原因は多岐にわたる (Table 1)^{1)2)5)~9)}。原因疾患の中でも原発性副甲状腺機能亢進症は稀な病態である。原発性副甲状腺機能亢進症による首下がりの多数例での報告はないものの文献内容が閲覧可能であった既報2例と本例を Table 2 に示した¹⁾²⁾。3例ともに高齢発症、血清 Ca 上昇は軽度で留まっている。本例と Rymanowski らの報告では軽度の四肢筋力低下があったが Beekman らの報告では頸部のみの筋力低下であった。針筋電図では1例は神経原性変化、2例は筋原性変化を認めた。3例とも副甲状腺腫が原因で1例は PTH 抑制薬である cinacalcet 内服で治療され、2例は腺腫摘出術を施行されており3例ともに改善を認めている。

原発性副甲状腺機能亢進症の多数例の報告では血清 Ca 値は 10.9 ± 0.9 から 12.55 ± 1.77 mg/dL、血清 P 値は 1.81 ± 0.68 から 3.1 ± 1.9 mg/dL とされており¹⁰⁾、Ca 上昇も P 低下も軽度に留まることが多いため、軽度の Ca、P 値の異常でも PTH を測定し、見落とさないように注意が必要である。原発性副甲状腺機能亢進症に伴う症状は病的骨折、尿路結石、消化管潰瘍、関節痛、抑うつ、筋力低下などがあり、筋力低下は14~40%程度に認められると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。文献的には原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーの筋症状は左右対称性の近位筋優位の筋力低下を呈し、ミオパチーであるが腱反射は亢進するため臨床症状からは筋萎縮性側索硬化症との鑑別を要することもある¹⁾²⁾¹²⁾。筋病理は非特異的なタイプ2線維萎縮を認めるのみで¹³⁾、針筋電図では神経原性変化の報告も筋原性変化の報告もあり一致した見解はない。血清 Ca、P 値は筋症状には相関しないとされる²⁾。本症例においては首下がりがめだつものの四肢筋力低下は軽度で腱反射は保たれていた。筋 MRI、筋生検では明らかな異常なく、針筋電図でも

Table 1 Differential diagnosis of dropped head syndrome.

Cervical spondylosis
Peripheral neuropathy
Neuromuscular junction disease
Myasthenia gravis
Lambert-Eaton syndrome
Motor neuron disease
Amyotrophic lateral sclerosis
Post-polio syndrome
Inflammatory myopathy
Polymyositis
Dermatomyositis
Inclusion body myositis
Muscular dystrophy
Myotonic dystrophy
Facioscapulohumeral muscular dystrophy
Lamin A/C congenital muscular dystrophy
Other myopathies
Mitochondrial myopathy
Isolated neck extensor myopathy
Nemaline myopathy
Metabolic/endocrine
Carnitine deficiency
Pompe disease
Hypothyroidism
Hyperparathyroidism
Hypokalemic myopathy
Cushing syndrome
Parkinson syndrome
Parkinson disease
Multiple system atrophy
Drug-induced
Botulin toxin treatment
Dopamin agonist
Amantadine
Olanzapine
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
Licorice
Colchicine
Zidovudine
Vincristine
Steroid
Quinolone
Others
Radiation induced
Tardive dyskinesia
Cerebral infarction

軽度の筋原性変化を呈するのみであった。血清 Ca、P 値の変化も軽度であったが intact PTH が高値であった。これらは原発性副甲状腺機能亢進症性ミオパチーとして矛盾はなかった。原発性副甲状腺機能亢進症に伴う筋力低下の病態機序としては高 Ca、低 P 血症が原因ではなく PTH 自体によるものであるとされており、PTH が骨格筋でのカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ活性を阻害し、遊離カルニチンからアシルカルニチンへの変換が障害されることで長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への輸送が阻害される。それにより骨格筋の脂肪酸代謝が阻害され骨格筋でのエネルギー産生が低下するという機序が想定されている^{14)~16)}。本例の特徴である首下がり、近位部筋力低下、易疲労性は立位時や歩行時に姿勢を保持するために頸部、体幹に負荷が連続的にかかることにより脂肪酸代謝が阻害されている状況下では骨格筋のエネルギーが早期に枯渇し、頭部や体幹を持続的には支えきれなくなり特徴的な症状を呈していると思われる。しかし骨格筋は脂肪酸だけでなく糖質もエネルギー源として利用しているため、反復刺激試験での減衰のような即時的な易疲労性は示さないものと推測される。腫瘍摘出後速やかに症状が改善したことからは、本症は骨格筋のエネルギー代謝が改善されることで回復可能な可逆性の機能性疾患であると考えられる。本例では血清遊離カルニチンおよびアシルカルニチンは正常であったことから、カルニチン阻害作用以外の未解明の機序が存在する可能性やカルニチン阻害作用が筋に限局するために血液検査に反映されないという可能性が考えられる。

本症例での副甲状腺腫摘出は診断的治療の側面もあったものの、治療により筋症状は急速に改善し完治し、原発性副甲状腺機能亢進症が筋力低下の原因と特定した。首下がりやミオパチーの原因として原発性副甲状腺機能亢進症は稀であるが、治療可能な疾患であり見逃さずに診断し治療することが重要である。

本報告の要旨は、第 221 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

Table 2 Summary of cases of dropped head syndrome in hyperparathyroidism.

No	author	age	sex	cause of hyperparathyroidism	serum Calcium (mg/dl)	serum PTH (pg/ml)	weakness of upper and lower limbs	nEMG	treatment	therapeutic effect
1	Rymanowski J.V.	84	F	parathyroid adenoma	11.1	301.4	mild	mild chronic reinnervation without active denervation	oral cinacalcet	slow improvement in 6 months after treatment
2	Beekman R.	73	M	parathyroid adenoma	12	126.3	no	short duration, polyphasic MUPs, no fibrillation potential or positive sharp wave	tumor resection	gradual improvement in 2 months after operation
3	Ota K. (present case)	75	F	parathyroid adenoma	11.8	104	mild	low amplitude, short duration MUPs, no fibrillation potential or positive sharp wave	tumor resection	rapid improvement in a week after operation

PTH: parathyroid hormone, F: female, M: male, MUP: motor unit potential, EMG: electromyogram.

文 献

- 1) Beekman R, Tijssen CC, Visser LH, et al. Dropped head as the presenting symptom of primary hyperparathyroidism. *J Neurol* 2002;249:1738-1739.
- 2) Rymanowski JV, Twydell PT. Treatable dropped head syndrome in hyperparathyroidism. *Muscle Nerve* 2009;39:409-410.
- 3) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
- 4) Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* 2015;68:771-787.
- 5) Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, et al. Isolated neck extensor myopathy: a common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 1996;46:917-921.
- 6) 熱田直樹, 祖父江元. 筋萎縮性側索硬化症と首下がり. *神経内科* 2014;81:57-61.
- 7) 亀山 隆. 頸椎病変に伴う首下がり症候群. *神経内科* 2014;81:62-67.
- 8) 滋賀健介, 水野敏樹, 中川正法. 筋疾患による首下がり症候群. *神経内科* 2014;81:68-74.
- 9) 赤石哲也, 菊池昭夫, 長谷川隆文ら. DPP-4 阻害薬ほか薬剤による首下がり症候群. *神経内科* 2014;81:88-92.
- 10) Misgar RA, Dar PM, Masoodi SR, et al. Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in Kashmir Valley: A single-center experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:696-701.
- 11) Walker RP, Paloyan E, Gopalsami C. Symptoms in patients with primary hyperparathyroidism: muscle weakness or sleepiness. *Endocr Pract* 2004;10:404-408.
- 12) Jackson CE, Amato AA, Bryan WW, et al. Primary hyperparathyroidism and ALS: is there a relation? *Neurology* 1998;50:1795-1799.
- 13) Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:64-69.
- 14) Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1806-1821.
- 15) Baczynski R, Massry SG, Magott M, et al. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 1985;28:722-727.
- 16) Smogorzewski M, Piskorska G, Borum PR, et al. Chronic renal failure, parathyroid hormone and fatty acids oxidation in skeletal muscle. *Kidney Int* 1988;33:555-560.

Abstract

Dropped head syndrome as first manifestation of primary hyperparathyroid myopathy

Kiyobumi Ota, M.D., Ph.D.¹⁾, Sayo Koseki, M.D.²⁾, Kenji Ikegami, M.D.³⁾,
 Ichiroh Onishi, M.D., Ph.D.⁴⁾, Hiroyuki Tomimitsu, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shuzo Shintani, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, JA Toride Medical Center

²⁾Department of Endocrinology and Metabolism, JA Toride Medical Center

³⁾Department of Otorhinolaryngology, JA Toride Medical Center

⁴⁾Department of Pathology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

75 years old woman presented with 6-month history of progressive dropped head syndrome. Neurological examination revealed moderate weakness of flexor and extensor of neck and mild weakness of proximal appendicular muscles with normal deep tendon reflexes. The needle electromyography showed short duration and low amplitude motor unit potential. No fibrillation potentials or positive sharp waves were seen. Biopsy of deltoid muscle was normal. Laboratory studies showed elevated levels of serum calcium (11.8 mg/dL, upper limit of normal 10.1) and intact parathyroid hormone (104 pg/mL, upper limit of normal 65), and decreased level of serum phosphorus (2.3 mg/dL, lower limit of normal 2.7). Ultrasonography and enhanced computed tomography revealed a parathyroid tumor. The tumor was removed surgically. Pathological examination proved tumor to be parathyroid adenoma. Dropped head and weakness of muscles were dramatically improved within a week after the operation. Although hyperparathyroidism is a rare cause of dropped head syndrome, neurologists must recognize hyperparathyroidism as a treatable cause of dropped head syndrome.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:193-197)

Key words: dropped head syndrome, hyperparathyroidism, myopathy, parathyroid adenoma