

症例報告

突然の構音障害と左上肢麻痺で搬送され脳卒中との鑑別を要した 高齢発症重症筋無力症の1例

山口 裕佳¹⁾ 藤本 武士^{1)*} 林 信孝¹⁾²⁾
鳥村 大司¹⁾ 前田 泰宏¹⁾ 辻野 彰²⁾

要旨：症例は80歳女性。構音障害、左上肢麻痺を主訴に脳卒中を疑われて当院救急搬送となった。入院第6日目に呼吸状態の悪化を認め、人工呼吸器管理となった。呼吸不全の原因精査を行なったところ、筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性が判明し重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) の診断となった。免疫療法を行い、徐々に症状の改善がみられ、約3ヶ月後には人工呼吸器からの完全離脱も可能となった。高齢発症 MG では症状変動の訴えに乏しく突然の嚥下障害、構音障害といった脳卒中様症状 (stroke mimic) を呈した報告もある。高齢発症 MG では病歴上日内変動が明らかでなく、時に併存疾患の存在などで初期診断に難渋することがあり注意が必要である。

(臨床神経 2021;61:234-238)

Key words：重症筋無力症、脳卒中、MuSK抗体、構音障害、呼吸不全

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) は近年、本邦でも高齢発症患者が増加している^{1)~3)}。高齢患者では併存疾患や漠然とした症状によってしばしば原因の解明や初期診断が難しい場合がある⁴⁾。また高齢発症 MG では日内変動が明らかでなく、突然の構音障害や嚥下障害などで発見され、初期診断として脳卒中や運動ニューロン疾患と診断され治療を開始されるケースも報告されている^{4)~8)}。今回われわれは構音障害、左上肢不全麻痺を主訴に救急来院され、脳卒中疑いとして初期対応を行う経過中に呼吸状態の悪化を認め、MG の診断となった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳、女性

主訴：構音障害、左上肢不全麻痺

既往歴：2008年 他院にて右浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術 (詳細不明)、高血圧、狭心症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019年3月中旬、路上で倒れているところを通行人に発見された。救急隊接触時に構音障害と左優位の四肢脱

力を認めたため脳卒中が疑われ、当院へ救急搬送となった。

来院時一般身体所見：身長 145.0 cm、体重 35.0 kg、体温 36.7°C、脈拍 82 回/分・不整、血圧 139/73 mmHg、SpO₂ 94% (室内気)、左前頭部に新旧混ざった皮下出血を認め、左前頭部には搬送2週間前に転倒受傷し絆創膏が貼られていた。鼻根部周囲や右膝前面に挫創がみられたが活動性の出血は認めなかった。

神経学的所見：意識 JCS 1、転倒打撲による左眼瞼腫脹があったが左眼瞼下垂はあきらかでなく、眼球運動は正常、眼振や複視は認めなかった。瞳孔は 2.5 mm、正円同大で両側対光反射は正常であった。顔面に異常感覚はなく、顔面麻痺なし。構音は緩慢で不明瞭だが発語可能で軟口蓋挙上はやや不良であった。嚥下困難の訴えはなかった。舌偏倚や舌萎縮は認めなかった。運動系で頸部前屈は徒手筋力 (MMT) で 4、右上肢は 4、左上肢は MMT 2、両下肢 MMT 4 であった。右上肢指鼻試験は異常なく、四肢深部腱反射は正常で病的反射も認めなかった。四肢体幹の異常感覚はなかった。

入院時検査：血液検査は血算に異常はなく、肝・腎機能、電解質、糖代謝に異常はなく、CRP 1.78 mg/dl と軽度の炎症所見を認めた。凝固検査では、FDP 8.7 µg/ml (正常 5 µg/ml 以下)、D-dimer 3.8 µg/ml (正常 1 µg/ml 以下) と軽度上昇を認めた。心電図モニターでは時折心房細動波形を認めた。

*Corresponding author: 佐世保市総合医療センター脳神経内科 [〒 857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9 番地 3]

¹⁾ 佐世保市総合医療センター脳神経内科

²⁾ 長崎大学病院脳神経内科

(Received July 27, 2020; Accepted November 28, 2020; Published online in J-STAGE on March 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001523

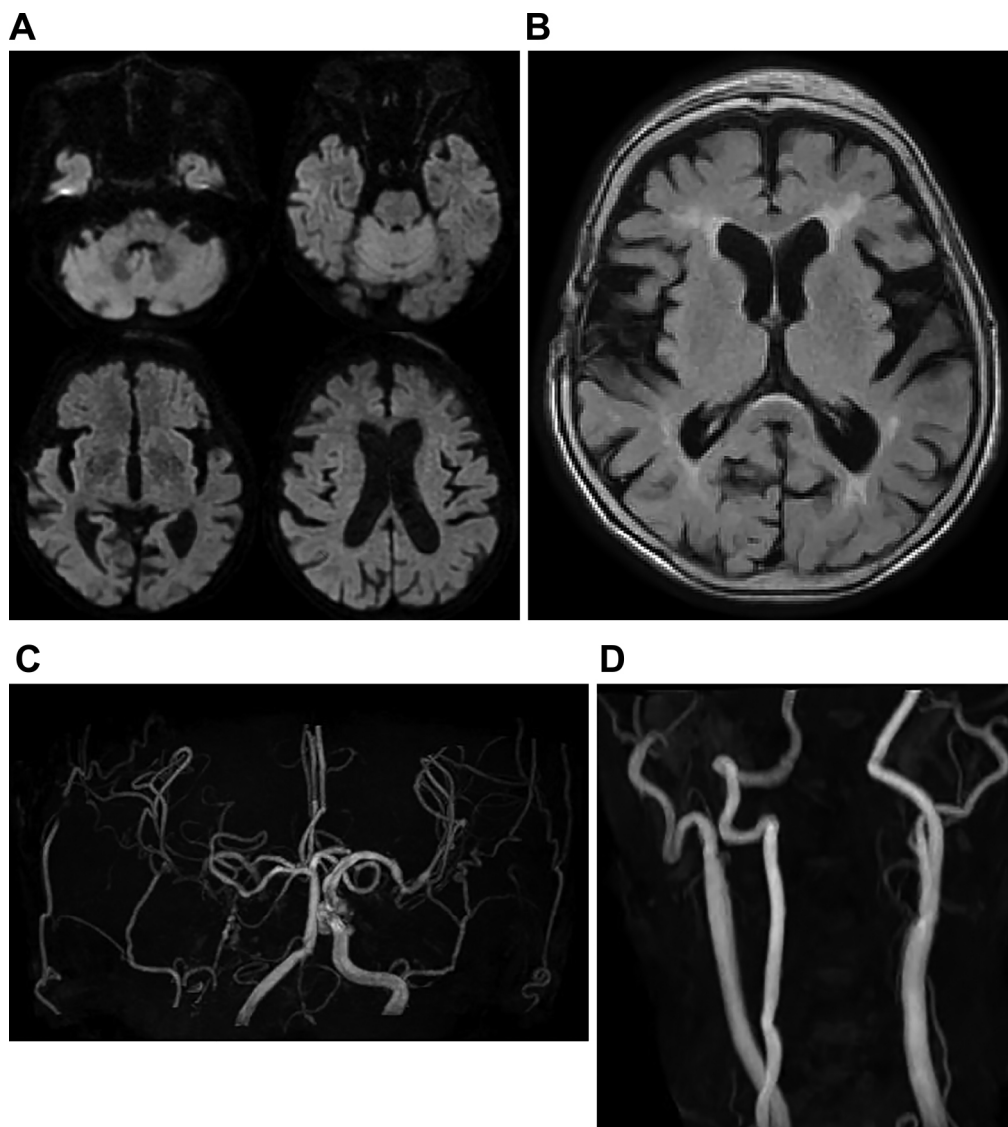


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging upon admission.

A) Diffusion-weighted magnetic resonance image shows no significantly abnormal signals. B) Fluid-attenuated inversion recovery (TR: 9,000, TE: 90.7) revealed a slightly hyperintensity around the lateral ventricles. C) Magnetic resonance angiography of the head shows right superficial temporal artery to middle cerebral artery (STA-MCA) bypass. The right internal cerebral artery and left vertebral artery are not shown. D) Magnetic resonance angiography of the neck shows occlusion from the right internal cerebral artery bifurcation. The left vertebral artery is not shown.

頭部 CT 所見：左前頭部に帽状腱膜下血腫，右前頭側頭部に右脳動脈吻合術の手術痕を認めたが，頭蓋内に出血や新鮮梗塞巣はなかった。頭部 MRI 所見：拡散強調画像で新規梗塞巣はなく，FLAIR 画像でも異常を認めなかった (Fig. 1A, B)。Magnetic resonance angiography では左椎骨動脈 (vertebral artery, 以下 VA と略記) は頸部より描出されず，右内頸動脈 (internal carotid artery, 以下 ICA と略記) は起始部より信号途絶を認めた (Fig. 1C, D)。Arterial spin labeling では灌流の左右差はなかった。

経過：当院搬送時は構音障害と左上肢不全麻痺を認めたが，10 分程度経過を見るうちに左上肢挙上保持が可能となった。

来院時の心電図モニターでは心房細動波形であったことや血液検査で FDP, D-dimer の軽度上昇を認め，頭部 CT および頭部 MRI で新規出血巣や梗塞巣は認めなかったことから一過性脳虚血発作を考え，ヘパリン 10,000 単位による治療を開始した。頸動脈超音波検査では両側頸動脈分岐部に石灰化プラークを認め，パルスドプラーで右 ICA は起始部に閉塞，左 VA は流速が確認できなかった。経胸壁心臓超音波検査では左室壁運動に明らかな異常はなく，左室駆出率は 64.4% と保たれており，心内血栓も認めなかった。ホルター心電図検査では持続性の心房細動や 2 秒以上の洞停止は認めなかった。入院後構音障害は持続・変動がみられ，左上肢は MMT 4 と

右上肢に比べて若干弱かった。入院第5日目より構音・嚥下の悪化がみられ、翌朝には構音障害は更に重度となった。酸素飽和度や血圧は問題なく、発熱は無かった。臥位での頭部挙上困難がみられたが、四肢は挙上可能 (MMT 3) だった。血液検査では WBC 11,270/ μ l, CRP 13.29 mg/dl と炎症反応の上昇を認め、CT で両肺下葉に淡い斑状のすりガラス状陰影を認めたため、院内肺炎と診断し同日より TAZ/PIPC 4.5 g を1日3回投与を開始した。入院第7日目の早朝に意識レベルの低下 (JCS 20) を認めた。バイタルは著変なく、頭部 MRI 検査を再度施行したが新たな頭蓋内病変は認めなかった。血液検査で高アンモニア血症や低血糖、電解質異常はなく、血液ガスでは酸素 1 l/分投与下で pH 7.195, pO_2 129 mmHg, pCO_2 106.0 mmHg, HCO_3 39.5 mmol/l と慢性の呼吸性アシドーシスを認めた。NPPV を装着後 SpO_2 は改善し、意識レベルは JCS 20 から 10 まで改善した。また胸郭運動の低下があり、日内変動を伴う構音障害の持続、繰り返す転倒エピソードからは慢性呼吸不全の原因として MG によるクリーゼも考え、自己抗体を提出した。入院後に家族からの詳細な問診により数年前から呂律が回っていない時やむせやすいといった症状がみられていたこと、最近2年間で 15 kg の体重減少を認めていたことが判明した。入院第7日目にアンチレクス試験を施行した。アンチレクス投与後、呼吸状態や空嚥下に著明な改善はなく陰性と判定した。CT で胸腺腫は認めなかったが、MG クリーゼ状態を想定し、肺炎を合併していることを考慮して、入院第8日目より大量免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) 0.4 g/kg/day を5日間投与を開始した。IVIg 投与後より次第に意識レベルと構音障害の改善を認めた。IVIg 施行後にアセチルコリン受容体抗体は陰性であったが、筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific kinase, 以下 MuSK と略記) 抗体が 40.9 nmol/l (正常値 0~0.01 nmol/l) と陽性であったことが判明し、慢性呼吸不全や構音障害といった一連の経過と合わせ、MuSK 抗体陽性 MG と診断した。追加治療として、入院第23日目から人工呼吸器管理の下、PE を計4回施行した。その後、全身管理を継続しつつ、入院第37日目よりブレドニゾロン 10 mg/日とプログラフ 3 mg/日、アンベノニウム 10 mg/日を開始した。入院第47日目に気管切開術を施行し、リハビリテーションを継続した。入院第60日目には日中の呼吸器離脱も次第に可能となり、人工鼻で酸素化を維持できるようになった。入院第66日目に呼吸状態が安定したため低頻度反復刺激試験を僧帽筋、短拇指外転筋記録で試みたが、明らかな waning 現象は認めなかった。入院第70日目の MuSK 抗体は 5.71 nmol/l と改善を認めた。その後、人工呼吸器離脱は終日離脱できるようになったため、カフ付きスピーチカニューレに交換した。発語も可能となり、嚥下機能の改善も徐々に認められたため、入院第105日目にリハビリテーション継続目的で転院となった。

考 察

MG は、神経筋接合部のシナプス後膜上の運動終板にあるいくつかの標的抗原に対する病原性自己抗体が生じ、それらの作用により神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である⁹⁾¹⁰⁾。2014年のMG診療ガイドラインでは胸腺腫非合併で50歳未満の発症を早期発症 early-onset MG (EOMG)、50歳以上の発症を後期発症 late-onset MG (LOMG)、胸腺腫関連 thymoma-associated MG (TAMG) に分類することを提唱している。LOMG は世界中で増加傾向であり、特に65歳以上の発症がめだっている^{11)~14)}。MG で最も頻度が高い症状は眼瞼下垂や複視であり、わが国の統計でも診断時に眼瞼下垂が81.9%、複視が51.9%と高頻度にみられている²⁾。LOMG は EOMG や TAMG に比し、筋筋型の頻度が高いとの指摘がある¹⁰⁾が、本症例では、転倒打撲による左眼瞼腫脹があったものの初診時より眼瞼下垂や複視の症状がみられず、これは症状回復時に数年前まで遡って病歴を聴取しても眼瞼下垂や複視等の眼症状の自覚がなかったため、初期判断を難しくした。近年、LOMG では眼症状がめだたず構音障害などの球症状を伴う場合も多く、重症化する症例も多いとの指摘もある¹⁵⁾。また LOMG 特に70歳代以降の年齢層では高齢者特有のフレイルや老年症候群の存在等によって、MG の特異的的症状とされる易疲労性や日内変動が気づかれにくいことが指摘されている^{4)10)~12)}。本症例では数年前より易疲労性を認めていたことがのちに判明したが、年齢によるものと考えて本人は敢えて医師に伝えていなかった。2年前から体重減少や易転倒のため外出頻度も減っていたが夫を亡くした時期と重なっていたことから精神的な落ち込みが影響しているものと、かかりつけ医でも判断されていた。さらに、右脳血管吻合術後の既往や心房細動があり、来院時に左上肢麻痺を呈していたため、初診時は一時的な脳循環動態が影響して TIA を生じた可能性を疑ったが、入院後の経過で必ずしも循環動態に関係なく同様の左上肢優位の筋力低下が反復してみられていたことから、MG の不安定な状態をみていたものと考えられた。また、突発的に嚥下障害や構音障害といった脳卒中様症状 (stroke mimic) を呈し、脳幹梗塞や多発性脳梗塞と診断されて脳梗塞の治療を開始されていたり、長年脳梗塞後の後遺症と考えられていた症例など MG の診断に脳卒中との鑑別を要した報告も認められる⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾。そこで、これまで stroke mimic として報告された主な MG 症例 11 報 16 例をまとめた (Table 1)。平均年齢 73 (58~91) 歳といずれも高齢者であり、男性 7 例、女性 9 例と女性がやや多かった。多くの症例が構音・嚥下障害を呈している他、左顔面神経麻痺や一側優位の両上肢筋力低下といった左右差を呈した症例もあり急性発症であれば臨床的に脳卒中との鑑別に苦慮される。Vincent らも 75 歳以上の高齢 MG は見落とされたり、脳卒中と誤診されていることを報告しており、超高齢 MG の診断の難しさを指摘している¹¹⁾。自己抗体については多くが acetylcholine receptor (AChR) 抗体で、MuSK 抗体陽性例は過去の文献では 1 例のみであった。全身型 LOMG の治療にお

Table 1 Previous reports of myasthenia gravis mimicking stroke.

Author	Age/Sex	Neurological signs	Myasthenic crisis	Positive antibody	Year
Kleiner-Fisman et al. ⁵⁾	91/F	dysarthria, dysphagia	None	AChRAb	1998
	77/F	left ptosis, diplopia, bifacial weakness, dysphagia, weakness of neck flexion, quadriparesis	None	AChRAb	1998
Libman et al. ¹⁸⁾	66/F	bilateral ptosis, right third nerve palsy, left facial palsy, dysarthria, bilateral leg dominant quadriparesis	Yes	negative	2001
	58/F	bilateral ptosis, dysarthria, right hemiparesis	None	negative	2001
Suberikawa et al. ⁴⁾	85/F	bilateral ptosis, dysarthria, dysphagia	yes	AChRAb	2003
Komachi et al. ¹⁷⁾	79/F	dysphagia, dysarthria	None	AChRAb	2005
Sai et al. ¹⁹⁾	74/F	dysarthria, left ptosis, weakness of neck flexion and respiration	None	MuSKAb	2008
Shaik et al. ⁶⁾	85/M	dysphagia, dysarthria	None	AChRAb	2014
Oka et al. ²⁰⁾	75/M	right ptosis, dysphagia, dysarthria	None	AChRAb	2015
Tremolizzo et al. ⁷⁾	70/F	bilateral ptosis, dysarthria, dysphagia, dyspnea	Yes	AChRAb	2015
	69/M	dysphagia, dysarthria, distal amyotrophy and weakness at the lower limbs	None	AChRAb	2015
	81/M	left facial palsy, dysarthria, dysphonia, rhinolalia, dysphagia, bilateral lagophthalmos, weakness of neck flexion	None	AChRAb	2015
	62/M	dysarthria, bifacial weakness	None	AChRAb	2015
Golden et al. ²¹⁾	58/M	unilateral ptosis with subtle ipsilateral facial droop	None	AChRAb	2015
Sotoyama et al. ²²⁾	64/F	bilateral ptosis, diplopia, bifacial weakness, dysarthria, left dominant quadriparesis	None	AChRAb	2017
Kim et al. ²³⁾	75/M	ptosis, dysphagia, dysarthria	None	double negative	2017

AChR, acetylcholine receptor; MuSK, muscle-specific kinase; Negative, AChR antibody is negative; double negative, AChR and MuSK antibodies are negative.

いては、指標となるエビデンスが今のところないものの免疫療法に対する反応は一般に良好のことが多いため、薬理的寛解導入を目指した積極的治療が考慮される¹⁰⁾²⁴⁾。MuSK抗体MGではAChR抗体MGよりも呼吸筋クリーゼを来しやすいと報告されており²⁵⁾²⁶⁾、本症例では肺炎の合併もみられたことから免疫療法としてIVIg治療を開始し、肺炎の改善確認とクリーゼからの脱却が得られていないことを考慮しPEを追加した。救急診療においてLOMGはstroke mimicとして搬送される場合があり、その際AChR抗体MGのみならずMuSK抗体MGも念頭においた診療を行う必要がある。

謝辞：本例の治療方針等について貴重な御助言をいただきました長崎総合科学大学 本村政勝先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、第226回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 武内 透, 杉田幸二郎, 佐藤 温ら. 高齢発症重症筋無力症における臨床的検討. 日老医誌 1995;32:362-369.
- 2) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調査結果から—, 脳 21 2008;11:227-231.
- 3) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011;305:97-102.
- 4) 滑川道人, 藤本健一, 中野今治. 嚥下障害が脳梗塞に伴う仮性球麻痺と誤診され続けた高齢女性—高齢発症の重症筋無力症. こころのりんしょう a・la・carte 2003;22:46-48
- 5) Kleiner-Fisman G, Kott HS. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. Mayo Clin Proc 1998;73:1077-1078.
- 6) Shaik S, Ul-Haq MA, Emsley HC. Myasthenia gravis as a 'stroke mimic'—it's all in the history. Clin Med 2014;14: 640-642.
- 7) Tremolizzo L, Giopato F, Piatti ML, et al. Myasthenia gravis mimicking stroke: a case series with sudden onset dysarthria. Neurol Sci 2015;36:895-898.
- 8) Keivan B, Behnaz A, AliAsghar O. Life-threatening misdiagnosis of bulbar onset myasthenia gravis as a motor neuron disease: how much can one rely on exaggerated deep tendon reflexes. Adv Biomed Res 2015;4:58.
- 9) Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. Ann Neurol 1995;37: S51-S62.
- 10) 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂; 2014. p. 2-4.
- 11) Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in

- older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-1108.
- 12) 長谷川浩, 田中政道, 神崎恒一. 超高齢社会におけるフレイルの意義を考える, 実臨床におけるフレイル, 老年症候群とフレイルとの関連を考える. *Modern Physician* 2015;35:857-861.
- 13) 本村政勝. 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療. *臨床神経* 2011;51:872-876.
- 14) 水野美邦編. 神経内科ハンドブック第5版. 東京:医学書院;2016. p. 1169-1197.
- 15) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療: 高齢発症重症筋無力症. *神経治療* 2010;27:241-254.
- 16) Donaldson DH, Ansher M, Horan S, et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786-790.
- 17) 小町太郎, 三枝英人, 愛野威一郎ら. 診断に苦慮した高齢発症の重症筋無力症による嚥下障害の1例. *日気食会報* 2005;56:286-291.
- 18) Libman R, Benson R, Einberg K. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke. *J Neurol* 2002;249:1512-1514.
- 19) 崔 啓子, 三好智裕, 櫻井靖久ら. 脳梗塞との鑑別を要した筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体重症筋無力症 (会). *日内会誌* 2008;97:220.
- 20) 岡阿沙子, 補永 薫, 大高洋平ら. 脳梗塞後の嚥下障害とされた重症筋無力症の1例. *J Clinic Rehabil* 2015;24:310-314.
- 21) Golden SK, Reiff CJ, Painter CJ, et al. Myasthenia gravis presenting as persistent unilateral ptosis with facial droop. *J Emerg Med* 2015;49:e23-e25.
- 22) 外山晶子, 海老原由佳, 高妻美由貴ら. 脳幹梗塞との鑑別に苦慮した後期発症 (late-onset) 重症筋無力症の1例. *宮崎医師会誌* 2017;41:33-36.
- 23) Kim SJ, Park GY, Choi YM, et al. Bulbar myasthenia gravis superimposed in a medullary infarction diagnosed by a fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing with simultaneous tensilon application. *Ann Rehabil Med* 2017;41:1082-1087.
- 24) 本村政勝. 高齢発症重症筋無力症の標準的治療. *臨床神経* 2011;51:576-582.
- 25) Lacomis D. Myasthenia crisis. *Neurocrit Care* 2005;2:189-194.
- 26) 向井栄一郎, 加賀友継, 橋本里奈ら. 進行性球麻痺について呼吸筋麻痺を示した抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の1例. *神経内科* 2004;61:484-486.

Abstract

A case of elderly-onset myasthenia gravis mimicking stroke with dysarthria and left upper extremity paresis

Yuka Yamaguchi, M.D.¹⁾, Takeshi Fujimoto, M.D.¹⁾, Nobutaka Hayashi, M.D.¹⁾²⁾,
Daiji Torimura, M.D.¹⁾, Yasuhiro Maeda, M.D.¹⁾ and Akira Tsujino, M.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sasebo City General Hospital

²⁾ Department of Neurology and Strokology, Nagasaki University Hospital

An 80-year-old woman presented with sudden-onset dysarthria and left-side dominant quadriparesis and transferred to our hospital. A neurologic examination revealed slurred speech, prominent left upper extremity weakness and mild weakness of the other extremities. Brain MRI revealed a history of right-side cerebral artery bypass surgery, but no new lesions indicative of stroke. Left upper extremity weakness had improved soon after admission, so a transient ischemic attack was suspected. After admission, the dysarthria fluctuated. The patient's respiratory condition deteriorated several days later and she required ventilation support. Assessment of the cause of the respiratory failure revealed positive muscle-specific kinase (MuSK) antibodies, which suggested myasthenia gravis (MG). The symptoms gradually improved with immunotherapy and we were able to completely withdraw her from the ventilator after a few months. There were some reports that dysphagia and dysarthria present suddenly like stroke without fluctuation of symptoms in elderly-onset MG. It is necessary to note that MG diagnosis may be difficult if elderly patients have multiple comorbidities and unclear diurnal fluctuations.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:234-238)

Key words: myasthenia gravis, stroke mimic, MuSK antibodies, dysarthria, respiratory failure