

症例報告

Stiff-person 症候群や Isaacs 症候群との鑑別を要した 汎下垂体機能低下症の 1 例

水野 裕理¹⁾ 山口 浩雄¹⁾ 上原 平¹⁾
山下謙一郎¹⁾ 山崎 亮¹⁾ 吉良 潤一^{1)*}

要旨：症例は 56 歳女性。出産時大量出血した既往がある。53 歳頃より両下肢の筋硬直と腰曲がり徐徐に出現した。初診時は股関節と膝関節の可動域制限があり、触診で下肢筋に硬直と疼痛を認めた。抗 VGKC 複合体抗体が弱陽性だったことから、stiff-person 症候群や Isaacs 症候群を疑ったがジアセパム内服に反応しなかった。一方、血液検査で内分泌学的異常を認めたため精査し、出産時出血後の汎下垂体機能低下症と診断した。ホルモン補充療法の開始後下肢筋の硬直が著明に改善した。汎下垂体機能低下症で stiff-person 症候群様の症状を来す例を稀に認め、鑑別に挙げる必要がある。

(臨床神経 2017;57:298-302)

Key words：stiff-person 症候群, Isaacs 症候群, 抗 VGKC 複合体抗体, 汎下垂体機能低下症, ホルモン補充療法

はじめに

Stiff-person 症候群は持続性、進行性の筋硬直と有痛性筋痙攣を来す疾患であり、Lorish らの診断基準が用いられることが多い¹⁾²⁾。また同様に筋硬直、疼痛、筋痙攣を来す疾患として Isaacs 症候群があり³⁾、抗 VGKC 複合体抗体が関与している事が知られている⁴⁾。両疾患とも神経免疫異常が関与している。しかし、ACTH 単独欠損症、Addison 病、汎下垂体機能低下症等の、副腎皮質機能低下を来す複数の内分泌疾患でも、四肢や体幹の筋硬直や疼痛等の類似した症状を呈した症例が散見される⁵⁾⁶⁾。疾患ごとに臨床経過や重症度は異なるが、免疫療法は無効であり、ステロイド等のホルモン補充療法を行うことで著明に症状が改善する⁷⁾。我々は、両下肢の筋硬直と股関節および膝関節の可動域制限による腰曲がりを進行性に発症し、触診等の刺激で下肢の疼痛が誘発され、抗 VGKC 複合体抗体が陽性である等の所見から stiff-person 症候群や Isaacs 症候群を疑うも治療に反応せず、その後に汎下垂体機能低下症と判明し、ホルモン補充療法で筋硬直が著明に改善した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：56 歳、女性

主訴：膝関節・股関節の疼痛、可動制限、筋硬直、腰曲がり

既往歴：30 歳第 3 子出産時に子宮内反症を発症し手術。

家族歴：長女が甲状腺機能亢進症。類症なし。

生活歴：機会飲酒。喫煙あり。アレルギー歴なし。

現病歴：2011 年 7 月頃より誘因なく突然腰が曲がるようになり、徐々に症状が進行し腰曲がりの体勢で固定するようになった。両股関節、両膝関節の拘縮も出現し屈曲したままの状態となった。下肢関節の可動域制限のため仰臥位が出来なくなり、2011 年 8 月に近医を受診した。腰椎 MRI や脊髓造影等を施行したが原因は特定出来なかった。両股関節、両膝関節の屈曲拘縮は徐々に進行し、2012 年 12 月頃には、安静時の痛みはないが、股関節や膝関節の伸展を試みると疼痛が出現するようになった。2013 年頃から杖歩行となった。複数回整形外科を受診したが、原因は特定出来なかった。2014 年 11 月初旬に当科外来を受診した。情動変化での誘発や睡眠時の改善はなかったが、対称性の筋硬直と疼痛を認めることから stiff-person 症候群が疑われジアセパムが投与されたが、下肢の症状は改善しなかった。同年 11 月下旬に精査目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 157 cm。体重 55.9 kg。頸部に甲状腺腫大を認めた。両側股関節は 110 度以上に伸展出来ず外転制限も認め、膝関節は 140 度以上伸展出来なかった。足関節の可動性は正常範囲内だった。神経学的所見は意識清明で顔面、表情は特記すべきことなし。脳神経に特記すべきことなく、構音障害なく嚥下正常。上肢は痙縮なく、筋力は正常で萎縮

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1〕

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学

(Received February 1, 2017; Accepted March 31, 2017; Published online in J-STAGE on May 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001008

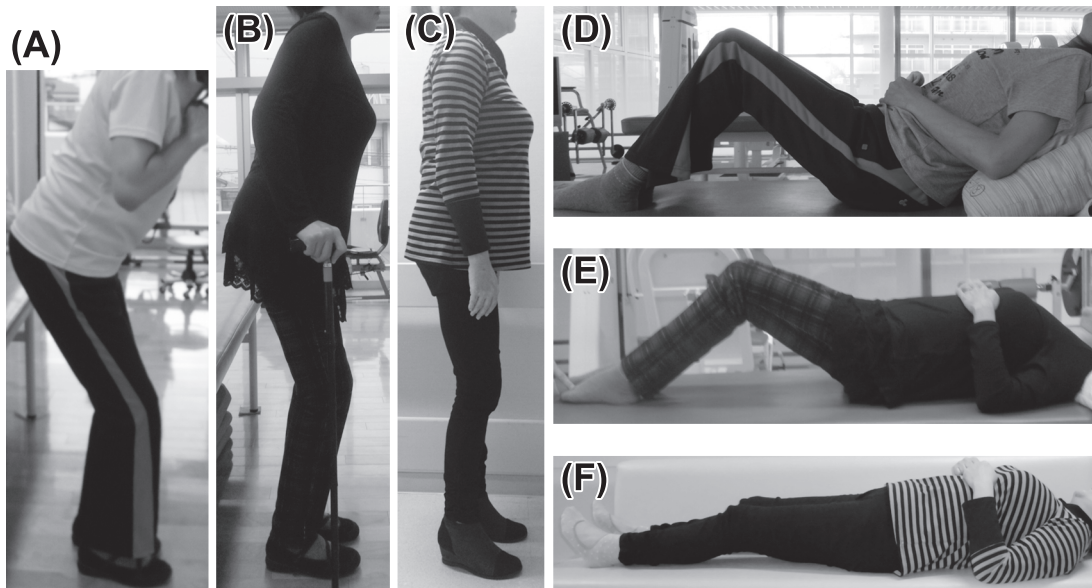


Fig. 1 The figure of the patient.

At the time of admission, flexion contractures were observed in the hips and knees (A, D). But flexion contractures of her hips and legs improved at two months after treatment (B, E). Two years later, the flexion contractures had almost completely resolved (C, F).

は認めなかった。両下肢は左右差なく筋硬直があり睡眠時も改善せず、触診等の筋への刺激により硬直が増悪し、筋の過収縮による下肢の疼痛が出現した。ミオキミアは認めなかった。筋萎縮はなく、施行範囲内で筋力低下は認めなかった。小脳機能低下を示唆する所見はなかった。四肢の反射は亢進なく、病的反射は全て陰性だった。股関節と膝関節の伸展不良により起立時に高度の前傾姿勢となり、歩行が困難だった (Fig. 1A, D)。感覚鈍磨や異常感覚、感覚過敏はなく、発汗、発熱、血圧上昇などの自律神経系の異常は認めなかった。

入院時検査所見：白血球は $8,550/\mu\text{l}$ で分画の異常は認めず、Hb は 13.3 g/dl で貧血はなかった。肝腎機能は正常で、CK の上昇はなく、Na 143 mmol/l 、K 4.2 mmol/l で正常範囲であり、Cl、Ca、P も異常は認めなかった。血糖値は 100 mg/dl 、HbA1c は 5.6% だった。HBV、HCV、梅毒等の感染症は陰性だった。自己抗体に関しては抗 GAD 抗体が陰性で、抗 TG 抗体と抗 TPO 抗体が陽性だった。抗 amphiphysin 抗体や抗 gephyrin 抗体の測定は行わなかった。また内分泌機能に関して、GH $< 0.1 \text{ ng/ml}$ 、FT4 0.62 ng/dl 、E2 $< 5.0 \text{ pg/ml}$ と複数のホルモン値の低下が認められた。脳脊髄液所見は単核球 $3/\mu\text{l}$ 、多形核球 $0/\mu\text{l}$ 、蛋白 28 mg/dl で、細菌培養は陰性で、細胞診で異常細胞は認めなかった。脳脊髄液中の抗 GAD 抗体は陰性だった。頭部及び全脊椎造影 MRI では明らかな異常は認められなかった。頸部超音波検査を施行したところ、甲状腺が腫大し腺内血流も増加しており、血液検査結果も併せて自己免疫性甲状腺疾患に罹患していると考えられた。左傍脊柱筋、左大腿四頭筋と大腿屈筋での針筋電図検査では、正常な運動単位電位を認め、myokymic discharges, fasciculation potential, neuromyotonic discharge は認めなかった。大腿四頭筋・大腿屈筋と、腸腰

筋・大臀筋の表面筋電図では、主動筋と拮抗筋の相反性抑制消失が見られた (Fig. 2)。複数のホルモン値が低下していたため、内分泌学的な精査を行なった。負荷試験では、ACTH が負荷後に前値の 2 倍以上増加する基準に達せず、LH が負荷前より 10 IU/ml 以上増加する基準に達せず、PRL が負荷後に前値の 2 倍以上増加する基準に達せず等、複数の下垂体前葉ホルモンの反応性が不十分だった。また GH は負荷試験に反応しなかった。病歴を再聴取すると第 3 子出産後に体毛脱落、乳汁分泌不全、無月経が出現していたことが判明した。下垂体造影 MRI を行ったところ、下垂体が菲薄化し、empty sella の状態だった (Fig. 3)。以上より、分娩時大出血に伴う下垂体壊死による汎下垂体機能低下症と診断した。

臨床経過：Lorish らの stiff-person 症候群の診断基準に当てはめると¹⁾、四肢近位へ症状が緩徐進行性に波及し歩行困難になる、運動感覚系は正常、知能正常、などの項目は該当したが、筋電図が正常であることや、ジアゼパムの投与に無反応だったことは支持しない所見だった。また、睡眠時に症状が改善しないことや、血清と髄液の抗 GAD 抗体が陰性であることも stiff-person 症候群とすると非典型的だった。一方、汎下垂体機能低下症に関しては、稀ではあるが関節の屈曲拘縮を合併する例が報告されている⁶⁾⁸⁾。本症例に関しては両疾患の鑑別は困難だったが、汎下垂体機能低下症が 20 年以上未治療で放置されており、速やかな治療介入が必要と考え、診断的治療も含め、まずホルモン補充療法を行う方針とした。12 月中旬よりヒドロコルチゾン 10 mg/日 の投与を開始し、その後 12.5 mg/日 に増量し以後維持量とした。またレボチロキシン $25 \mu\text{g/日}$ の投与も行い、FT4 値が正常となるまで漸増し $75 \mu\text{g/日}$ を維持量とした。ヒドロコルチゾン内服開始約 1 週

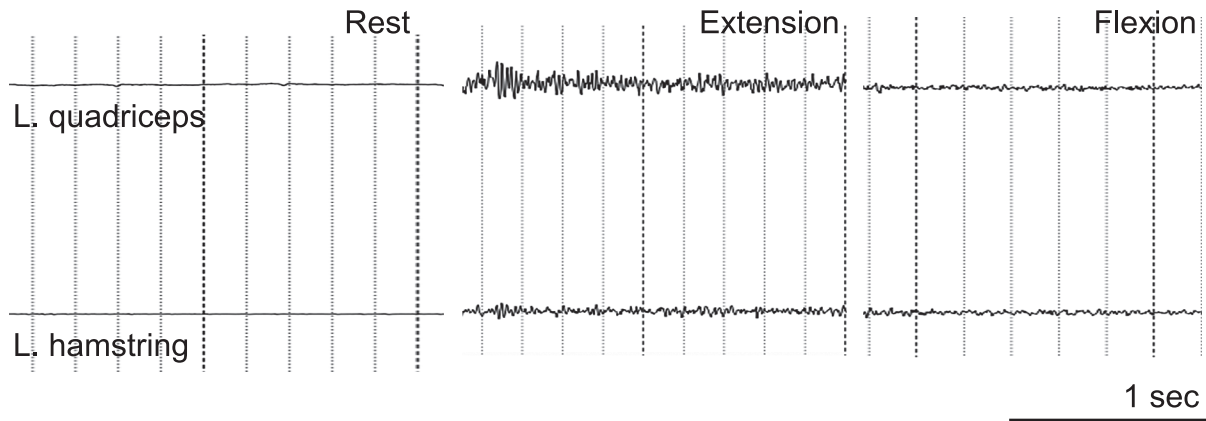


Fig. 2 Surface electromyography.

Surface electromyography recordings of the left quadriceps and left hamstring. Both muscles were firing despite attempted relaxation. These images reveal a failure of reciprocal inhibition.

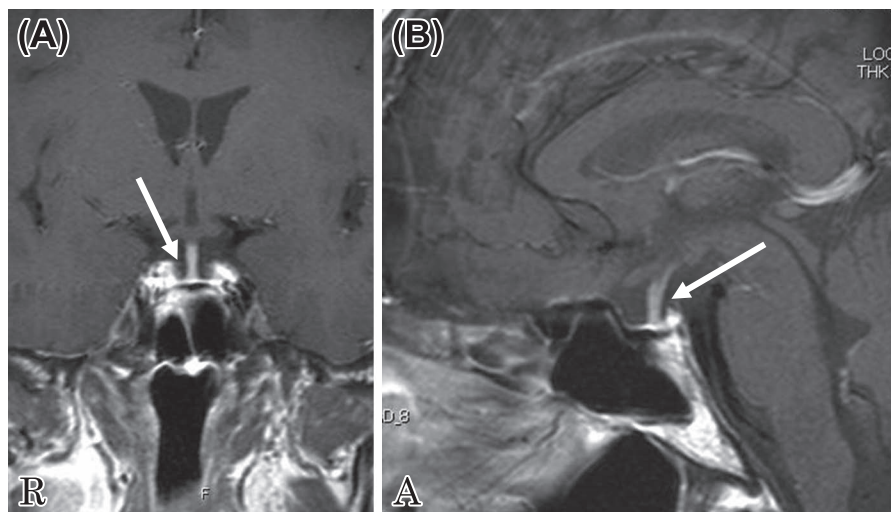


Fig. 3 MRI of the patient.

Coronal (A) (coronal, 3.0 T; TR/TE, 450/13 ms) and sagittal (B) (sagittal, 3.0 T; TR/TE, 453.54/13 ms) gadolinium-enhanced T₁-weighted images indicate the atrophic pituitary gland (empty sella) (arrows).

間で下肢硬直は著明に改善し始め、内服開始約60日後には両側股関節は160度まで伸展可能となり、自立保持や仰臥位が可能となった (Fig. 1B, E)。なお、治療経過中に抗VGKC複合体抗体が弱陽性 (133 pM, カットオフ値 72 pM, 強陽性は 400 pM 以上) と判明した。しかし、プレドニゾロンに換算すると 2.5 mg/日 という少量で明らかな治療反応性があり、臨床症状や検査所見で neuromyotonia を認めていないことから、免疫療法は行わなかった。また甲状腺腫大に関しては、甲状腺穿刺細胞診で悪性を示唆する所見はなく、甲状腺ホルモンの補充も行っていることから、超音波検査で経過観察を継続する方針とした。ヒドロコルチゾンの内服を継続し、治療開始約2年後には、下肢硬直はほぼ消失した (Fig. 1C, F)。

考 察

汎下垂体機能低下症による続発性の副腎機能低下により、筋硬直、疼痛、関節拘縮を発症し、ホルモン補充療法でこれらが著明に改善した1例を報告した。これまでに Addison 病、ACTH 単独欠損症、汎下垂体機能低下症等の、原発性及び続発性の副腎機能低下症で、顔面や四肢に硬直や疼痛を呈する症例が散見される^{7)~9)}。これらは flexion contracture や contracture facio-brachio-abdomino-crurale en flexion¹⁰⁾ と表現されている。原疾患の罹患時期と発症時期には個人差があるが、顔面や体幹、四肢に筋硬直、屈曲性拘縮、有痛性の筋痙攣が出現し徐々に進行する。発症機序は不明だが、ステロイドによるホルモン補充療法により、数日から数か月で症状が改善することか

ら、副腎皮質ホルモンの不足が関与していると考えられている¹¹⁾。血液検査、髄液検査、画像検査は原疾患に伴う変化以外は著変を認めず、針筋電図等の神経生理検査や筋生検でも、特異的な所見は認められない⁶⁾¹²⁾。従って類似する症状を呈する他疾患との鑑別が重要となる。

筋硬直を来す部位は、副腎機能低下症を来す疾患毎に、若干異なる傾向を示す⁷⁾。汎下垂体機能低下症に伴う flexion contracture は、2006 年に西川がまとめた症例⁷⁾と、他の既報告¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾を合わせた計 18 症例を検討すると、硬直は下肢や腹部に限局する割合が多く、上肢の硬直の合併は 18 症例中 4 症例で、顔面では硬直を呈した例はなかった (Table 1)。本症例は下肢の筋硬直と疼痛を認め、ヒドロコルチゾン投与により速やかに症状が改善し、汎下垂体機能低下症に伴う flexion contracture として矛盾しない経過であったが、当初は stiff-person 症候群との鑑別が困難であった。既報告でも stiff-person 症候群との類似点に言及し、鑑別に苦慮した症例が散見される⁷⁾。副腎機能低下症に伴う flexion contracture は診断基準がなく、最終的には診断的治療目的でホルモン補充療法を施行する場合もみられる。また本症例は FT4 が低値で抗 TG 抗体と抗 TPO 抗体が陽性であり、甲状腺機能低下に伴う筋硬直や筋痙攣も疑われたが、レボチロキシンの投与前に筋硬直が改善しており関与は否定的であった。

さらに、本症例では下肢筋に疼痛があり、抗 VGKC 複合体抗体が陽性であったことから、Isaacs 症候群等の自己免疫性疾患が鑑別に挙げられた。本症例に関しては、臨床所見や針筋電

図で neuromyotonia を認めず、また投与したステロイド量もプレドニゾロン換算で 2.5 mg/日と、免疫治療には至らない少量であり、抗 VGKC 複合体抗体が本症例の主因とは考えにくかった。検索し得た限りでは、副腎機能低下症に伴う flexion contracture で、抗 VGKC 複合体抗体を測定した報告はなかった。2001 年に行われた成人下垂体機能低下症全国疫学調査では、1,464 名の受診者が確認されており、実際の患者数は遥かに多いと推察されているが¹⁵⁾、flexion contracture がその一部にしか発症しない機序は不明である。抗 VGKC 複合体抗体など他の要因が発症に関わる可能性があり、今後も症例の蓄積が必要と思われる。

副腎機能低下症に伴う flexion contracture は、stiff-person 症候群をはじめ、類似した症状を来す疾患が複数あるが、ステロイドの治療に良好な反応を示すため、積極的に鑑別に挙げ検査や治療を進めるべきである。

本報告の要旨は、第 209 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。

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体の解析をして頂いた鹿児島大学渡邊修先生に深謝申し上げます。画像の提供をして頂いた友田病院黒木理秀先生及び、内分泌学的検査を行って頂いた九州大学大学院医学研究院病態制御内科学仲山倫子先生に、深謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
奨学寄付金：吉良潤一：ノバルティスファーマ

寄付講座：水野裕理，山口浩雄，上原 平，山下謙一郎，山崎 亮，
吉良潤一：田辺三菱製薬，日本血液製剤機構，バイエル薬品

Table 1 Flexion contracture with panhypopituitarism.

Authors	Sex/Age	Location other than LL	Improvement
Adams (1975)	F/—	(—)	6 months
Azerad, et al (1958)	F/72	Abd	5 days
Slater (1960)	M/64	(—)	7 days
Stewart, et al (1966)	F/69	UL	6 days
Stewart, et al (1966)	F/73	UL	3 days
Castaigne, et al (1975)	F/80	(—)	4 weeks
Aumaitre, et al (1982)	M/60	Abd	1 month
Leys, et al (1982)	F/67	Abd	4 days
George, et al (1984)	F/42	UL Neck Back	A few days
Tison, et al (1985)	M/67	(—)	4 days
Van Der Sande, et al (1986)	M/61	Abd	1 day
Ebinger, et al (1986)	M/64	(—)	2 months
Reznik, et al (1987)	M/66	(—)	2 weeks
Dubost, et al (1988)	F/61	Abd	1 week
Gherardi, et al (1992)	M/71	Abd UL	2 days
Chroni, et al (2000)	F/51	Abd Back	6 months
Harbuz, et al (2010)	F/50	(—)	A few days
Nakajima, et al (2014)	F/71	(—)	3 weeks

F: female, M: male, LL: lower limbs, UL: upper limbs, Abd: abdominal muscle.

文 献

- 1) Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM Jr. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989;64:629-636.
- 2) Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of stiff person syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:1018-1025.
- 3) Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:319-325.
- 4) Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome: a review. *Muscle Nerve* 2015;52:5-12.
- 5) Sato M, Yanagisawa K, Kondo H, et al. Treatment of neurological complications in isolated ACTH deficiency by glucocorticoid replacement. *Jpn J Med* 1991;30:243-246.
- 6) Ikeuchi M, Izumi M, Ikemoto T, et al. Flexion contractures of the legs as the manifestation of secondary adrenal insufficiency due to Sheehan's syndrome. *J Orthop Sci* 2014;19:502-506.
- 7) Nishikawa T. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism. *Intern Med* 2003;42:629-631.
- 8) Odagaki T, Noguchi Y, Fukui T. Flexion contractures of the legs as the initial manifestation of adrenocortical insufficiency. *Intern Med* 2003;42:710-713.
- 9) Ebinger G, Six R, Bruyland M, et al. Flexion contractures: a forgotten symptom in Addison's disease and hypopituitarism. *Lancet* 1986;2:858.
- 10) 矢吹聖三, 塩見文俊. Contracture facio-brachio-abdomino-crurale en flexion を呈した ACTH 単独欠損症の 1 例. *臨床神経* 1984; 24:729-735.
- 11) Chroni E, Papadimitriou A, Avramidis T, et al. Stiff-person like syndrome in a patient with multiple pituitary hormone deficiencies. *Acta Neurol Scand* 2000;102:403-405.
- 12) Piccolo G, Cosi V, Zandrini C, et al. Steroid-responsive and dependent stiff-man syndrome: a clinical and electrophysiological study of two cases. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:559-566.
- 13) Harbuz V, Bihan H, Salama J, et al. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism: two case reports. *J Neurol* 2010;257:1129-1133.
- 14) 中島進介, 福岡秀規, 関口兼司ら. 下肢関節拘縮を呈し補充療法によって改善した汎下垂体機能低下症. *日内分泌会誌* 2014;90:16-18.
- 15) 難病情報センター. 下垂体前葉機能低下症 [Internet]. 東京:厚生労働省. 2015 Mar 2. [cited 2016 Jul 10]. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4018>

Abstract

A case of stiff-person syndrome due to secondary adrenal insufficiency

Yuri Mizuno, M.D.¹⁾, Hiroo Yamaguchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Taira Uehara, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kenichiro Yamashita, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report a case of flexion contractures in a patient's legs secondary to postpartum hypopituitarism. A 56-year-old woman presented with a 3-year history of worsening flexion contractures of the hips and knees. On admission, her hips and knees could not be extended, and she had muscle stiffness and tenderness to palpation of the lower extremities. We first suspected stiff-person syndrome or Isaacs' syndrome because of her muscle stiffness. However, multiple hormones did not respond to stimulation tests, and an MRI of the brain showed atrophy of the pituitary gland with an empty sella. A subsequent interview revealed that she had suffered a severe hemorrhage while delivering her third child. She was diagnosed with panhypopituitarism and started on cortisol replacement therapy. After 1 week of treatment with hydrocortisone (10 mg/day), her symptoms quickly improved. We then added 75 µg/day of thyroid hormone. During the course of her treatment, autoantibodies against VGKC complex were found to be weakly positive. However, we considered the antibodies to be unrelated to her disease, because her symptoms improved markedly with low-dose steroid treatment. There are a few reports describing flexion contractures of the legs in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. As these symptoms are similar to those seen in stiff-person syndrome, adrenal and pituitary insufficiency should be taken into account to achieve the correct diagnosis and treatment in patients with flexion contractures and muscle stiffness.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:298-302)

Key words: stiff-person syndrome, Isaacs' syndrome, anti-VGKC complex antibody, panhypopituitarism, hormone replacement therapy