

## 多彩な中枢神経症状を呈し、ステロイドパルス療法が著効した Isaacs 症候群の 1 例

進村 光規<sup>1)</sup> 前田 教寿<sup>1)</sup> 金藤 秀治<sup>1)</sup>  
高嶋 伸幹<sup>1)</sup> 高瀬敬一郎<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 44 歳男性である。2011 年 1 月頃より両手指がふるえ始め、集中力の低下や「視点が合わない」などの視覚異常も出現。7 月頃より両下肢のつっぱり感と筋痛が出現し、転倒するようになったため、前医受診した。CK 26,890 U/l と異常高値をみとめ、筋炎うたがいで当院紹介入院となった。針筋電図で myokymic discharge を多発性にみとめ、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体が強陽性であったため Isaacs 症候群と診断した。抗てんかん薬では効果不十分で、ステロイドパルス療法により劇的に症状は改善した。治療方法として、血漿交換 / 吸着療法や免疫グロブリン大量療法を第一選択にすることが多いが、ステロイド療法が著効する症例も一部存在するものと考えられる。

(臨床神経 2015;55:37-40)

Key words：Isaacs 症候群, 抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体, 高 CK 血症, ステロイド療法

### はじめに

Isaacs 症候群は有痛性筋強直・筋痙攣、myokymiaなどを主徴とする末梢神経の過剰興奮状態を呈する疾患で、電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel; VGKC)に対する自己抗体がその原因に関与すると考えられている。治療は血漿交換、免疫グロブリン大量療法(immunoglobulin therapy; IVIg)などの免疫療法が試みられるが、過去の報告では血漿交換が有効とされているものが多く、ステロイド単独での治療効果についての報告は少ない。今回、ステロイドが著効した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：44 歳、男性

主訴：両足のつっぱり感、両手のふるえ

既往歴：5 歳 虫垂炎手術。

生活歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：生来健康。2011 年 1 月頃より両手指のふるえが出現し、近医を受診するも原因不明とされた。また、同時期より視点が合わない感じ、そして喋りづらさを自覚するようになった。7 月初旬より両下肢のつっぱり感や筋肉痛、異常感覚をともない、歩きにくさから転倒をくりかえすようになり、

7 月中旬に前医を受診した。本態性振戦の診断でβ遮断薬を処方され両手指のふるえは多少改善したが、両下肢のつっぱり感に関してはまったく効果なく、徐々に症状が増悪し、8 月初旬の血液検査で CK 26,890 U/l と著明な高値をみとめたため、筋炎うたがいで同日当科に紹介入院となった。

入院時所見：身長 191 cm、体重 77.5 kg、バイタルサイン正常。一般理学所見で両下肢に腫脹・発赤・把握痛なく、Gottron 徴候・ヘリオトロープ疹をみとめなかった。神経学的所見では意識は清明。脳神経は視覚障害・喋りづらさの訴えはあるものの他覚的には明らかな異常をみとめなかった。運動系では両下肢(左側優位)の近位筋優位に筋硬直をみとめ、さらに左上肢で運動転換の拙劣さと両上肢の企図振戦をみとめた。その他ごく軽度の両手の grip myotonia と、睡眠中に四肢の筋痙攣を頻回にみとめた。感覚系は両下肢遠位部優位にジンジン感があった。自律神経系は排便・排尿に問題はないが、全身の発汗過多をみとめた。腱反射に亢進なく、病的反射は陰性であった。

検査所見：血算、および凝固系は正常で、血液生化学では CK 11,935 U/l をはじめとして LDH 477 U/l、AST 211 U/l と筋関連酵素が高値であった。抗 AChR 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 GAD 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗 gephyrin 抗体はいずれも陰性であったが、抗 VGKC 複合体抗体は 1,007 pM と異常高値を示した。髄液外観は無色透明であり、細胞数、蛋白とも

\*Corresponding author: 飯塚病院神経内科〔〒 820-0018 福岡県飯塚市芳雄町 3-83〕

<sup>1)</sup> 飯塚病院神経内科

(受付日：2013 年 11 月 7 日)

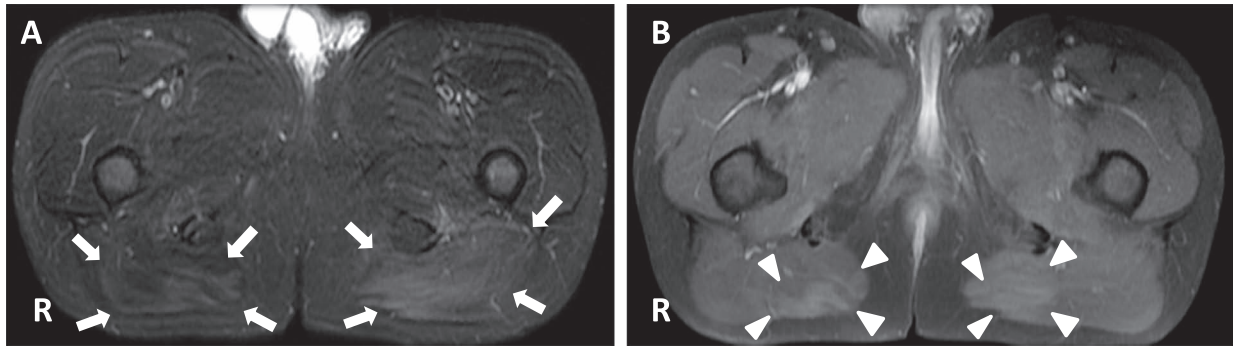


Fig. 1 Skeletal muscle MRIs on admission.

(A) Fat-suppressed  $T_2$ -weighted (axial, 1.5-T; TR 3,680 ms, TE 97.6 ms) and (B) contrast-enhanced  $T_1$ -weighted images (axial, 1.5-T; TR 400 ms, TE 11.2 ms).  $T_2$ -weighted image shows high intensity areas in the gluteus maximus muscles (arrows), which are clearly enhanced in contrast-enhanced  $T_1$ -weighted image (arrow heads).

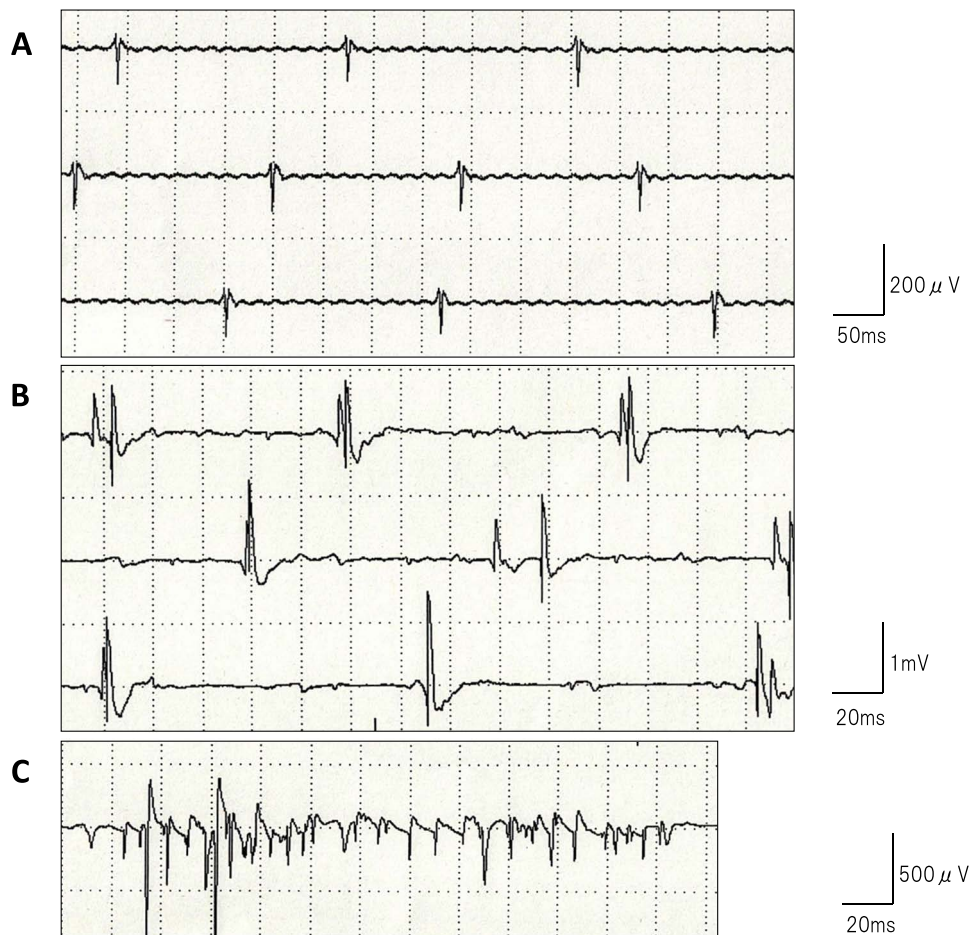


Fig. 2 Needle electromyography.

(A) Fibrillation potentials in tibialis anterior muscle. (B) Myokymic discharges (doublet or triplet motor unit discharges). (C) Increased insertional activity in the left tibialis anterior muscle at rest.

に異常なく、oligoclonal bands は陰性であった。全身造影 CT では胸腺腫や肺癌などの腫瘍をみとめず、特記所見はなかった。軽度の腰部脊柱管狭窄所見がある他は頭部・全脊椎 MRI は正常であったが、下肢造影 MRI では筋痛が著明であった大臀筋に脂肪抑制 T<sub>2</sub> 強調画像で左側優位に淡い高信号、造影 T<sub>1</sub> 強調では両側に淡い増強効果のみとめた (Fig. 1)。脳波や末梢神経伝導検査・体性感覚誘発電位はいずれも正常範囲内であった。針筋電図検査を筋硬直がめだつた大腿四頭筋や前脛骨筋に施行したところ、神経原性変化や脱神経所見の他、doublets, triplets といった myokymic discharge をみとめた (Fig. 2)。Neuromyotonic discharge はみられなかった。

入院後経過：入院後、安静と輸液のみで CK 値は徐々に改善したが、両下肢の筋硬直に変化はなかった。第 6 病日からフェニトイン 200 mg/ 日内服で薬物治療を開始したところ、筋硬直は軽度軽快したが、依然として歩行困難であったため、第 13 病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g/ 日 × 3 日間) を施行した。パルス療法 2 日目より筋硬直や異常感覚の他、両手指の企図振戦や視覚異常感・喋りづらさの著明な改善のみとめた。治療効果ありと判断し、第 21 病日より 2 クール目をおこなったところ、両下肢の筋硬直はほぼ消失した。フェニトイン 300 mg/ 日内服を継続し 8 月下旬に自宅退院した。退院後、入院時の血清で抗 VGKC 複合体抗体が陽性と判明し、Isaacs 症候群と診断した。外来通院開始約 1 ヶ月後 (1,184 pM) に味覚障害 (味を感じない) や眠気・ふらつき感が出現し、フェニトイン中毒や亜鉛欠乏症が否定的であったため、症状の再発と診断し、抗てんかん薬からプレドニゾン 20 mg/ 日内服に切りかえたところ、症状はすみやかに消失した。その後、ステロイドは漸減中止し、2013 年 1 月中旬の時点において再燃なく経過している。

## 考 察

Isaacs 症候群の原因として VGKC に対する自己抗体が関与すると思われるが<sup>1)</sup>、近年 Morvan 症候群や辺縁系脳炎の一部、側頭葉てんかんの一部にも抗 VGKC 複合体抗体がみとめられており、leucine rich glioma inactivated 1 protein (LGI-1) や contactin-associated protein 2 (Caspr-2)、および contactin 2 を標的抗原とする抗体がつきつぎに判明してきており、それらを包括して抗 VGKC 複合体抗体関連症候群という疾患概念になりつつある<sup>2)</sup>。

本症例は筋硬直を中核症状として、感覚異常や発汗過多などの Isaacs 症候群に典型的な症状以外に、傾眠・味覚異常・企図振戦・運動失調・喋りづらさ・視覚異常感・睡眠時の筋痙攣と多彩な症状を呈した。Isaacs 症候群の症状には個人差が多く<sup>3)</sup>、抗 VGKC 複合体抗体陽性患者において neuromyotonia 以外に認知機能障害、てんかん、ミオクローヌス、錐体外路障害 (振戦ふくむ)、小脳症状など多彩な中枢神経症状がみられたとの報告もあり<sup>2)</sup>、抗 VGKC 複合体抗体関連症候群の症候が多岐にわたる要因の一つは標的抗原の組み合わせや違いによると考えられる<sup>4)</sup>。本症例は、その後の検討で LGI-1 や

Caspr-2 に対する自己抗体はいずれも陰性であった。未知の標的抗原に対しての今後のさらなる検討が必要と思われる。

また、Isaacs 症候群の約半数に CK 上昇をみとめるといった報告があるが<sup>5)</sup>、多くは数十～数百 U/l 程度の上昇であり、本症例のような数万 U/l といったいちじるしい高値の報告はない。本症例では尿検査を施行しておらず、腎障害もなかったため、横紋筋融解症の合併は正確には不明であるが、同様に筋硬直を生じる疾患として stiff-person 症候群で横紋筋融解症を合併した報告が散見される<sup>6)</sup>。本症例の CK 高値は安静と輸液のみですみやかに改善しており、自己免疫性の機序よりは過剰な持続性の筋収縮によって横紋筋融解症様の変化が生じたものと考えた。

本症例の特徴として、ステロイドパルス療法が著効したことが挙げられる。薬物療法に抵抗性もしくは重症例の Isaacs 症候群の治療においては、血漿交換が第一選択で使用されるが、費用、感染、血圧低下やブラッドアクセスなどの問題がある。IVIg は有効例と増悪例があり、ステロイドに関しては他の免疫療法と併用して使用されることが多い。本症例のようにステロイド単独で著効した報告は検索しえたかぎりでは 2 報告のみであった<sup>7)8)</sup>。本症例にステロイドパルス療法が著効した機序は不明だが、抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎にステロイド剤のみで良好な転帰をえている報告が散見され<sup>9)10)</sup>、本症例のように中枢神経症状をとまうばあいにはステロイドの効果期待できる可能性がある。侵襲性の面からも、安価で簡便なステロイドパルス療法から治療を開始し、効果が不十分なばあいに IVIg、もしくは血漿交換を併用するという方法も選択肢の一つではないかと考えた。

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体の解析をしていただいた鹿児島大学渡邊修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、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11:55-58.
- 2) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883-1990.
- 3) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-1895.
- 4) Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013;33:18161-18174.
- 5) Merchut MP. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin* 2010;28:941-959.
- 6) Petzold GC, Marcucci M, Butler MH, et al. Rhabdomyolysis and paraneoplastic stiff-man syndrome with amphiphysin autoimmunity. *Ann Neurol* 2004;55:286-290.

- 7) Elalaoui-Faris M, Ouahabi H, Slassi I, et al. Syndrome D'Isaacs: rémission clinique après bolus de méthylprednisolone. *Rev Neurol(Paris)* 1993;149:426-427.
- 8) Panagariya A, Kumar H, Mathew V, et al. Neuromyotonia: clinical profile of twenty cases from northwest India. *Neurol India* 2006;54:382-386.
- 9) 高堂裕平, 下畑享良, 徳永 純ら. 不眠と手指振戦を合併した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例. *臨床神経* 2008;48:338-342.
- 10) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-1182.

### Abstract

#### A case of Isaacs' syndrome causing various central nervous symptoms successfully treated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy

Mitsunori Shimmura, M.D.<sup>1)</sup>, Norihisa Maeda, M.D.<sup>1)</sup>, Shuji Kanetou, M.D.<sup>1)</sup>,  
Nobuyoshi Takashima, M.D.<sup>1)</sup> and Kei-ichiro Takase, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Iizuka Hospital

A 44-year-old man with a bilateral hand tremor suffered from a decline in concentration and abnormal vision for several months. He also complained of easily falling down because of muscle stiffness and cramps in his lower limbs. On admission, he demonstrated lower limb stiffness, muscle cramps, diplopia, hyperhidrosis, left upper limb ataxia and dysesthesia in all limbs. Laboratory examination showed a marked elevation in his serum creatine kinase level (26,890 U/l), and needle electromyography demonstrated myokymic discharges in the muscles of his lower extremities. Isaacs' syndrome was diagnosed based on a positive voltage-gated potassium channel antibody titer of 1,007 pM. Administration of an anticonvulsant (phenytoin, 200 mg/day) did not resolve his symptoms; however, high-dose intravenous methylprednisolone therapy (1 g/day for 3 days) resulted in marked clinical improvement. This case suggests that high-dose intravenous methylprednisolone therapy for Isaacs' syndrome might be as effective as other immunosuppressive therapies such as plasma exchange or intravenous immunoglobulin.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:37-40)

**Key words:** Isaacs' syndrome, anti voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibody, elevating serum creatine kinase, steroid therapy

---