

特異な経過をとったIsaacs症候群の1例

佐藤 智香、水戸 泰紀、田島 康敬

要 旨

今回われわれは、特異な臨床症状を呈したきわめて稀なIsaacs症候群の67歳男性例を経験し、発症機序にもとづいた適切な治療を行い、良好な経過をえることができたので報告する。

患者は約4年前に歩行時のふらつきを主訴に当科を初診した。胸腺腫を伴う感覚失調型ニューロパチーと診断し、胸腺腫摘除術と免疫グロブリン大量療法により症状は著明に改善した。軽度の四肢のしびれ感は残存していたが、1年程前から四肢のびくつきとつっぱり感を自覚し、症状の進行があり当科に入院となった。神経学的に両上肢に強い四肢のミオキミア、筋痙攣、筋硬直を認め、電気生理学的所見ともあわせIsaacs症候群と診断した。免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法を併用し症状は著明に改善した。Isaacs症候群に特異的とされる抗VGKC抗体も含め、検出可能な抗神経抗体は陰性であったが、興味あることに抗アセチルコリン受容体抗体は陽性であり、治療後に低下していた。このことは、従来までに同定されていない細胞膜表面抗原に対する自己抗体の関与が推測され、本例はIsaacs症候群の発症機序の解明に重要な一例と考えられた。

キーワード：Isaacs症候群、ミオキミア、抗VGKC抗体

はじめに

Isaacs症候群は、免疫学的機能異常により、全身性の末梢神経過剰興奮を生じ自発性かつ持続性に筋活動亢進をきたすきわめて稀な症候群である。全身性の筋痙攣、筋硬直などの運動器症状を主体とし、異常感覚や痛みなどの感覚障害、発汗異常などの自律神経症状、さらには記憶障害などの中枢神経症状も含め多彩な臨床症状を示す^{1)~3)}。近年本症候群において、抗voltage gated potassium channel (VGKC) 抗体が約35%の症例で陽性であることが報告されるようになり、発症機序との関連性が注目されている^{3),4)}。今回われわれは、特異な臨床症状を呈したIsaacs症候群の67歳男性例を経験し、その発症機序に関し考察を加え、良好な治療経過をえることができたので報告する。

症 例

67歳 男性
主訴：四肢のびくつきとつっぱり感
既往歴：異汗性湿疹
家族歴：父 肝臓癌、母 癌・腎臓病、長兄 心疾患、三妹 胃癌
生活歴：理容店経営、機会飲酒、喫煙5本/日
現病歴：4年前に歩行時のふらつきを主訴に当科を初診した。胸腺腫を伴う感覚失調型ニューロパチーと診断し、胸腺腫摘除術と免疫グロブリン大量療法により症状は改善した⁵⁾。3年前、血尿からIgA腎症と診断され、ステロイド治療により軽快していた。1年程前から四肢のびくつきとつっぱり感を自覚し、進行するため精査加療目的に当科に入院となった。
入院時現症：意識清明、体温36.5度、心拍数68回/分、血圧132/72mmHg、心肺腹部に特記事項を

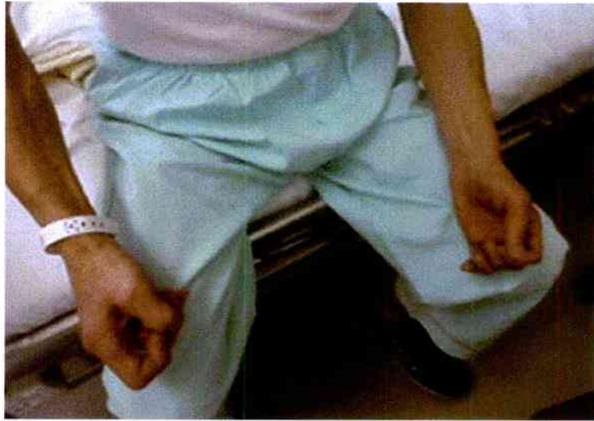


図1：筋硬直と運動制限
両上肢の筋緊張亢進により手指の開閉が非常に困難である

認めなかった。神経学的に、深部腱反射軽度低下、両上肢に強い四肢のミオキミア、持続性の有痛性筋痙攣を認めた。手指の筋硬直を認め、これによる運動制限を認めた(図1)。脳神経系、小脳系、感覚系には特記所見を認めなかった。

血液検査ではクレアチニンキナーゼの上昇(864U/L;正常35-164U/L)を認めたが、その他には特記所見を認めなかった。検索した範囲で各種抗神経抗体は陰性で、抗アセチルコリン受容体抗体(抗Ach-R抗体)のみが6.6nmol/Lと上昇を認めた(正常<0.2nmol/L)。抗VGKC抗体は陰性であった。髄液検査は正常範囲内であった。

画像所見では胸腺腫の再発を認めず、その他に腫瘍性病変は見いだせなかった。電気生理学的検査では右正中神経刺激時の複合筋活動電位(compound muscle action potential)に続く反

復放電を認めた(図2-A)。右腕橈骨筋における針筋電図では典型的なミオキミア放電を認めた(図2-B)。

経過：臨床所見、電気生理学的所見からIsaacs症候群と診断し、対症的治療としてバルプロ酸、フェニトイン、ガバペンチンの内服を開始した。免疫学的治療として免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法を行った(図3)。感染症の合併により一時的に症状の悪化を認めたが、治療後にはミオキミア、筋痙攣、筋硬直は著明に改善し退院となった。さらに抗Ach-R抗体は治療後には3.2nmol/Lと低下していた。

考 察

本症例は特徴的な持続性の筋痙攣、ミオキミア、筋硬直、神経伝導速度検査でCMAP(compound muscle action potential)に引き続く反復放電、針筋電図検査でミオキミア放電などを認めIsaacs症候群と診断した。

Isaacs症候群は後天性のニューロミオトニア症状を来す疾患の代表例であり、全身性に末梢神経過剰興奮による持続性の筋活動亢進状態をきたす。従来、本症候群に関連する自己抗体として抗voltage gated potassium channel(VGKC)抗体が知られている¹⁾⁻⁴⁾。抗体の作用部位は血液神経関門が脆弱である神経終末が推測されている。神経終末において抗VGKC抗体によりKチャンネル障害が惹起され、総量としてのK⁺電流が低下し、神経筋接合部でのアセチルコリン放出量が増

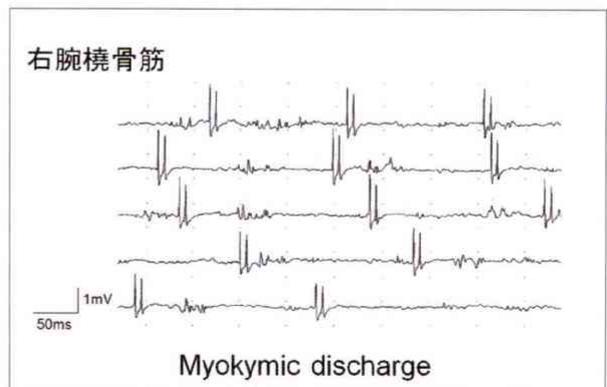
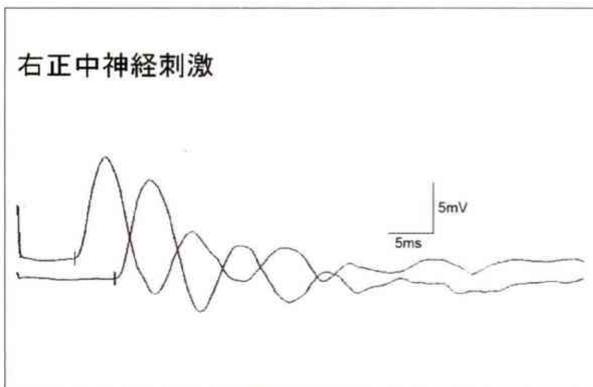


図2 電気生理検査所見

A：右短拇指外転筋複合活動電位。
正中神経刺激で複合筋活動電位に続く反復放電を認める。

B：右腕橈骨筋針筋電図。
ミオキミア放電を認める。

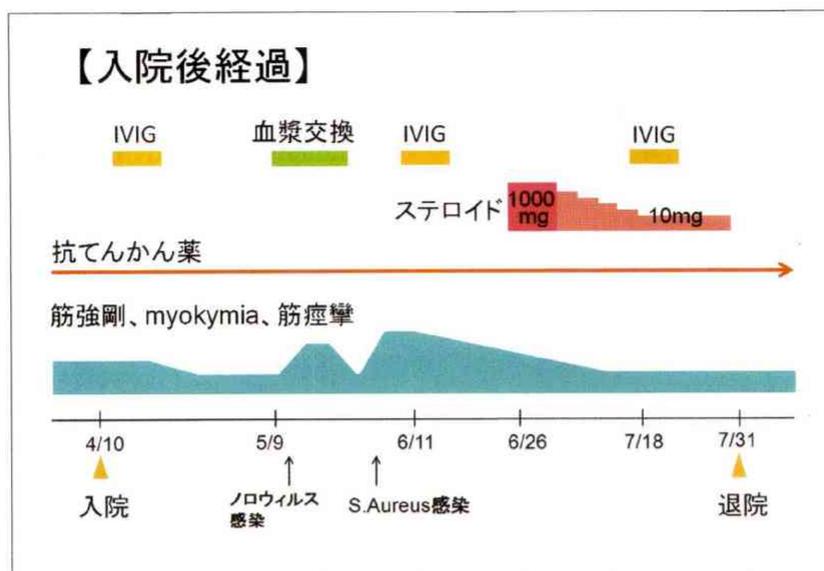


図3：臨床経過

症状は感染症合併時に一時的に増悪したが、免疫学的治療により著明に改善した。

大し、過剰な筋活動性が誘導されると考えられている。詳細なチャンネル障害のメカニズムは未だ一致した見解はないが、抗体による架橋形成からのチャンネル蛋白の崩壊促進やチャンネル関連蛋白への抗体結合によるチャンネルの密度低下、機能低下などが推測されている³⁾。本例では抗VGKC抗体は陰性であったが、抗Ach-R抗体が陽性であり治療後には低下していた。興味あることに、4年前の当科初診時に胸腺腫を合併していたが、抗Ach-R抗体は陰性であり、異常な筋活動亢進を示す臨床所見も確認されてはいなかった⁵⁾。以上から、この抗体価の上昇が今回のIsaacs症候群の発症に関与していることが示唆される。さらに、Isaacs症候群の約20%に抗Ach-R抗体が陽性であるとする報告もあり、我々の推測を支持するものと考えられる³⁾。ところで、我々の症例は検索した範囲では抗神経抗体はすべて陰性であったが、これらはほとんどが細胞内抗原に対する抗体であった。これに対しアセチルコリン受容体は細胞表面蛋白であり、それに対する抗体が陽性であったことは、この蛋白に関連する、抗VGKC抗体で認識される以外の膜表面蛋白を抗原とした抗体による症状の発現の可能性を示唆するものと考えられる。この仮説を支持する知見として、最近Isaacs症候群の一部、抗VGKC抗体が関与するとされている不眠、精神症状が主体のMorvan症候群、辺

縁系脳炎では、標的抗原はVGKCそのものではなく、VGKCの局在に必須の蛋白であるleucine rich glioma inactivated 1 protein (LGI 1) や contactin associated protein 2 (CASPR 2) などが真の標的抗原であるという報告がなされている^{4), 6)}。

また、Isaacs症候群は傍腫瘍症候群の範疇に分類されることもあり、約25%の症例で胸腺腫や肺癌の合併を認める。本症例ではIsaacs症候群の症状が発現する4年前に胸腺腫を伴う感覚失調型ニューロパチーの病態を呈しているが、今回は検索した範囲で胸腺腫の再発もなく腫瘍性病変は見いだされていない。他者の報告では、Morvan症候群で発症し、症状改善後にIsaacs症候群を呈した症例の報告もあり、標的抗原の局在性の違いで同一患者に異なる臨床症状を呈することが示されており、我々の症例と比較すると興味深い⁷⁾。

今回我々の症例は、アセチルコリン受容体に関連する、未知の細胞膜表面抗原に対する自己抗体により、持続性の末梢神経過剰興奮状態が生じ、免疫グロブリン大量投与、血漿交換療法、ステロイドパルス治療などの免疫学的治療が奏功したと考えられる。これらのことはIsaacs症候群の病態解明や、その治療法の樹立に対して非常に貴重な症例となる。

結 語

従来までに報告のない、特異な経過をとったきわめて稀なIsaacs症候群の1例を報告した。免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法を行い症状は著明に改善した。初診時胸腺腫を合併した時点では抗Ach-R抗体は陰性であったが、Isaacs症候群の症状発現時には陽性となり、治療により抗Ach-R抗体価は低下した。抗VGKC抗体は陰性であったが、何らかのVGKC以外の細胞膜表面抗原に対する抗体の関与が示唆された。

参考文献

- 1) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887-1895
- 2) Gutmann L, Gutmann L: Myokymia and neuromyotonia 2004. *J Neurol* 2004; 251: 138-142.
- 3) 有村公良、渡邊修：免疫介在性ニューロミオトニア (Isaacs症候群) *BRAIN and NERVE* 2010; 62: 401-410.
- 4) Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70: 1883-1990.
- 5) Tajima Y, Mito Y, Sudo K: Predominant sensory ataxic neuropathy showing marked improvement after resection of a thymoma followed by intravenous immunoglobulin therapy. *Intern Med* 2010; 49: 2621-2625.
- 6) Zuliani L, Graus F, Giometto B, et al: Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 638-645.
- 7) Takahashi H, Mori M, Sekiguchi Y, et al: Development of Isaacs' syndrome following complete recovery of voltage-gated potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *J of Neurological Sciences*. 2008; 275:185-187.

A case of Isaacs' syndrome: quite unusual clinical symptoms and successful treatments

Chika Sato, Yasunori Mito, Yasutaka Tajima

*Brain Science Center, Department of Neurology,
Sapporo City General Hospital*

Abstract

We report our experience with a very rare case of Isaacs' syndrome diagnosed in a 67-year-old man with unusual clinical symptoms. He was treated appropriately based on the pathogenic mechanism of Isaacs' syndrome and showed a favorable clinical course.

The patient first visited our department approximately 4 years prior to this report with a complaint of unsteadiness when walking. He was given a diagnosis of sensory ataxic neuropathy with thymoma. He underwent thymectomy and received high-dose immunoglobulin therapy, achieving significant amelioration of symptoms. However, mild numbness in the limbs persisted. He became aware of jerkiness and tightness in the limbs 3 years later and was admitted to our department for management of progressive symptoms. Myokymia in the limbs, particularly severe in the bilateral upper limbs, muscle cramping and stiffness were noted. Based on these neurological signs and the findings of electrophysiological studies, Isaacs' syndrome was diagnosed. He was concomitantly given high-dose immunoglobulin, plasma exchange and steroid pulse therapies, and his symptoms improved significantly. Anti-neuronal antibodies, including the anti-voltage-gated potassium channel antibody (anti-VGCK antibody) specific to Isaacs' syndrome, were negative. Interestingly, he was positive for anti-acetylcholine receptor antibody and the level declined after treatment. This suggests that unidentified autoantibodies against cell membrane surface antigens may be involved in the pathogenesis. We believe this case to be important for elucidation of the pathogenic mechanism of Isaacs' syndrome.

Keywords : Isaacs' syndrome, myokymia anti-VGCK antibody