大量免疫グロブリン療法が著効したstiff-person症候群の1例

浜松医科大学第一内科

寺田達弘 杉本昌宏 鈴木洋司 高橋良知 宮嶋裕明 菱田 明

概要 stiff-person syndromeは筋硬直と発作性有痛性筋痙攣を主症状とする神経疾患である。症例は54歳女性、腰背部痛で発症し四肢・体幹の筋硬直と発作性の有痛性筋痙攣を呈した。頭部、脊髓MRIは正常。表面筋電図で持続性筋放電を認め、ジアゼパム投与で消失した。抗GAD抗体は陰性であったが、大量免疫グロブリン療法（400mg/kg、5日間）が著効した。〔日内会誌 92：2236～2237, 2003〕

Key words : stiff-person syndrome, 大量免疫グロブリン療法

症 例

患者：54歳、女性。主訴：右上下肢から右体幹部にかけてのつっぱり。既往歴：特記事項なし。家族歴：特記事項なし。生活歴：タバコ20本/日、アルコールは機会飲酒。現病歴：2001年10月下旬頃から右腰背部から右下肢の発作性有痛性筋痙攣が出現し歩行困難となった。以後、安静時でも持続的筋硬直が生じるようになった。11月下旬から症状は左下肢に及び、自力での起立困難となったため、精査加療目的にて11月28日入院となる。入院時現症：一般身体所見に特記事項なし。乳癌の合併を認めない。脳神経系では軽度の末梢性左顔面神経麻痺を認める。四肢、体幹に筋硬直を認める。深部腱反射は全般的に亢進。Babinski反射は陰性。感覚障害を認めないが、表在覚刺激で右腰背部、右下肢に有痛性筋痙攣が誘発される。自律神経系では膀胱直腸障害を認めない。入院時検査所見：尿所見、血算、一般生化学に異常を認めない。HbA1C 5.2%と糖尿病を認めない。NSE 7.6ng/ml, CEA 2.8ng/ml, CRP 0.1>mg/dl, ESR(1h/2h) 26/56mm, A-NA(-), RA因子(-), サイログロブリン

図1. 表面筋電図

持続性の筋放電を両側の四肢・体幹筋に認め、ジアゼパム 10mg静注後に筋放電は著減した

抗体(-), TPO抗体(-), 抗ミトコンドリア抗体(-), 抗GAD抗体 0.3未満, T3 144ng/ml, fT4 1.2ng/dl, TSH 0.74μU/ml, 髄液検査 細胞 3個/mm³ (多核0個, 単核3個), 蛋白 41mg/dl, 糖 62mg/dl, Cl 124mEq/l.

表面筋電図(図1)では、持続性の筋放電を両側の四肢・体幹筋に認め、ジアゼパム 10mg静注投与後に筋放電は著減した。Issacs症候群の鑑別のため、腓骨頭外側部にキシロカイン 15mlを皮下注射し腓骨神経をブロックしたところ、筋放電が消失した(図2)。頭部・脊髓MRIは正常。

〔平成14年6月1日 第187回東海地方会推薦〕

Stiff-person syndrome benefited by high-dose intravenous immunoglobulin

Tatsuhiko Terada, Masahiro Sugimoto, Youji Suzuki, Yoshitomo Takahashi, Hiroaki Miyajima and Akira Hishida ;

The First Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

図2. 腓骨神経キシロカインブロック
左前脛骨筋腓骨神経へキシロカイン15mlを皮下注射しブロックしたところ、筋放電が消失した

傍腫瘍症候群の鑑別のため、胸腹部CT、上部消化管内視鏡を施行したが異常を認めなかった。睡眠での筋硬直の消失は確認できていないが、以上からGordonらによる診断基準¹⁾を満たし、stiff-person症候群と診断した。

臨床経過

ジアゼパム投与では繰り返す筋硬直を抑制できなかったため、12月25日より大量免疫グロブリンIVIg (400mg/kg, 5日間)を投与した。投与2週間後より四肢・体幹の筋硬直は改善し、有痛性筋攣孙も誘発されなくなった。4週間目にはほぼ症状は消失した。半年の経過観察でジアゼパム投与なしでも筋硬直は出現していない。

考 察

stiff-person症候群は進行性の下肢体幹の有痛性発作性の筋硬直で、他動運動や感覚刺激で誘発され、発汗、頻脈、血圧上昇などの自律神経症状を伴う神経疾患である。症状改善にはジアゼパムが有効で^{2,3)}、神経伝達物質であるGABAの作用異常が本質と考えられる。病理学的には脊髓前角内側部の中小細胞の脱落とグリオーシスが報告されGABAを伝達物質としている介在ニューロンの障害が考えられている⁴⁾。本疾患で

は約60%で抗GAD抗体が検出され、更に抗アンフィフィシン抗体等他の自己抗体の関連も報告されており、本疾患が自己免疫疾患であることが示唆されている^{4,5)}。またIVIgが^{6,7)}Fcレセプターのブロック、サイトカインの抑制、補体結合の抑制とMAC (membranolytic attack complex)形成の阻害という作用機序にて本症に有効で^{3,8)}、Dalakas⁴⁾らとMikaeloff⁹⁾らは、抗GAD抗体陽性のstiff-person症候群の症例にIVIgが有効であったと報告しており、本症例は抗GAD抗体陰性であったがIVIgが有効であった。

文 献

- 1) Gordon EE, et al: A critical survey of stiff-man syndrome. *Am J Med* 42: 562, 1967.
- 2) 原田裕嗣, 他: 縦隔腫瘍を合併し、頭頸部と下肢に著明な反射性ミオクロヌスをみとめたstiff-person症候群の1例. *臨床神経* 39: 1025-1028, 1999.
- 3) 堀内 泉, 他: 80kDa蛋白を認識する抗神経抗体を認めたstiff-person症候群の1例. *臨床神経* 38: 936-940, 1998.
- 4) Dalakas MC, et al: High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *New Eng J Med* 345: 1870-1876, 2001.
- 5) Dropcho EJ: Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 39: 659, 1996.
- 6) Yu Z, Lennon VA: Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *New Eng J Med* 340: 227-228, 1999.
- 7) Dalakas MC, et al: Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 51 (Suppl 5): 2-8, 1998.
- 8) Warich-Kirches M, et al: Stiff-man syndrome: possible autoimmune etiology targeted against GABA-ergic cells. *Clin Neuropathol* 16: 214-219, 1997.
- 9) Mikaeloff Y, et al: Benefit of intravenous immunoglobulin in autoimmune stiff-person syndrome in a child. *J Pediatr* 139: 340, 2001.