

上肢優位の疼痛と fasciculation のみを呈した 抗 VGKC 複合体抗体陽性例の 1 例

原 賢寿^{1)*} 渡邊 修²⁾ 柴野 健¹⁾ 石黒 英明¹⁾

要旨：症例は 21 歳男性である。1 週間前から右上肢の激しい痛みとぴくぴくする感覚が出現した。筋強直やミオキミア、発汗過多はなく、右前腕に fasciculation をみとめた。針筋電図では右上腕二頭筋、右長橈側手根伸筋に fibrillation potential のみをみとめた。抗てんかん薬の内服により症状は改善したが左上肢と両側大腿にも激痛が出現し、血清抗 VGKC 複合体抗体が陽性であったため、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) とステロイドパルス療法をおこなったところ疼痛は軽減した。本例は Isaacs 症候群とくらべミオキミアや有痛性筋攣縮などの運動症状に乏しく、上肢優位の疼痛が主体である点が特徴的であった。

(臨床神経 2012;52:677-680)

Key words：上肢、疼痛、fasciculation、抗VGKC複合体抗体、ステロイドパルス療法

はじめに

Isaacs 症候群は臨床的には四肢遠位部優位の有痛性筋攣縮、筋強直やミオキミア、発汗過多などの自律神経症状をみとめる症候群であり¹⁾²⁾、その原因として電位依存性 K⁺チャネル複合体 (voltage-gated potassium channel : VGKC-complex) に対する自己抗体が関与していることが明らかにされている³⁾。またミオキミアや発汗過多などを欠き、主に下肢の有痛性筋攣縮、筋痛、筋強直を呈する Cramp-fasciculation 症候群も Isaacs 症候群と同一のスペクトラムの疾患として知られている⁴⁾。われわれはミオキミアや有痛性筋攣縮を欠き、上肢優位の激痛と fasciculation を主体とした、上記疾患としては非典型的な抗 VGKC 複合体抗体陽性例を経験したので報告する。

症 例

21 歳、男性

主訴：右上肢の痛みとぴくつき

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011 年 9 月上旬(第一病日)、起床時に右上腕外側に痛みを自覚。第 8 病日の夜間に右上腕全体に激しい痛みが発生し、その後右前腕にも同様の痛みが出現した。右上腕と右前腕および右側腹部の筋肉がピクピクする感覚も自覚し、同日当院救急外来を受診した。軽度の CK 上昇 (349IU/l；基

準値 62~287IU/l) をみとめたが、電解質異常はみとめなかった。第 12 病日、精査のため当科入院となった。

神経学的所見：意識は清明で脳神経に異常なし。右前腕に fasciculation をみとめたが、ミオトニアやミオキミアは明らかでなかった。感覚系、小脳系、自律神経系は異常をみとめなかった。

入院時検査所見：CK は正常化 (256IU/l) しており、血算、電解質、甲状腺機能も正常だった。抗核抗体や抗 GAD 抗体、抗アセチルコリン受容体抗体はいずれも陰性で、可溶性インターロイキン 2 受容体は正常値であった。脳脊髄液検査では細胞数 1/mm³ (単核球)、蛋白 14mg/dl、糖 65mg/dl と正常だった。頸椎単純 X 線像では椎間孔の狭小化や骨棘、頸椎の変形は明らかでなかった。針筋電図では右上腕二頭筋と右長橈側手根伸筋に安静時において fibrillation potential をみとめたが (Fig. 1A, 1B)、ミオキミアの反復放電はみとめなかった。末梢神経伝導検査では右正中神経、右尺骨神経、右脛骨神経、右腓腹神経のいずれも異常所見はなく、M 波にひき続く反復放電 (stimulus induced repetitive discharge : SIRD) もみとめなかった。胸部 CT では胸腺腫や肺腫瘍、リンパ節腫大はみとめなかった。血清抗 VGKC 複合体抗体 (IgG) を測定したところ陽性であった (194.2pM；有意基準 100pM 以上)。

入院後経過：入院後、loxoprofen sodium (180mg/日) の内服を開始したがほとんど効果をみとめなかったため、phenytoin (200mg/日) の内服に切りかえたところ軽度の改善がみとめられた。その後 gabapentin (400mg/日) も追加し徐々に右上肢の疼痛は軽減し、第 20 病日に退院した。退院 1 カ月後

*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科 [〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢 222-1]

¹⁾秋田赤十字病院神経内科

²⁾鹿児島大学大学院歯学総合研究科神経内科・老年病学

(受付日：2011 年 11 月 24 日)

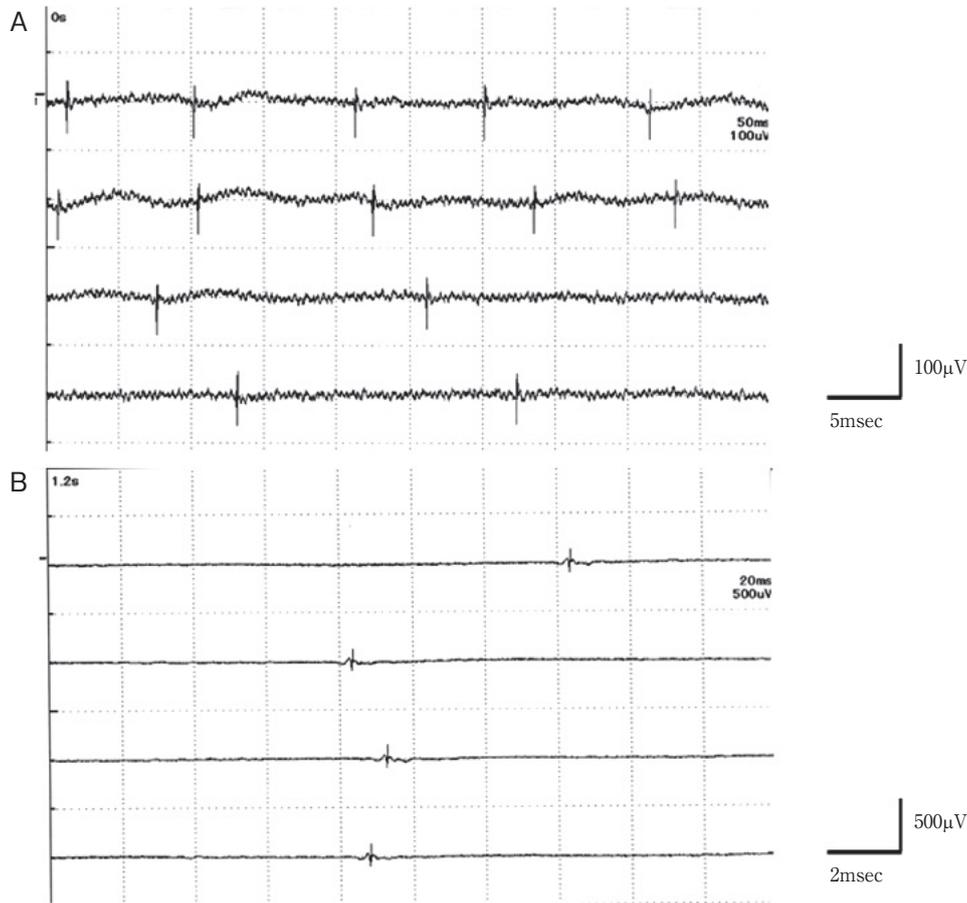


Fig. 1 Needle electromyography.

Fibrillation potentials were observed in the right biceps brachii muscle (A) and extensor carpi radialis longus muscle (B) at rest.

の時点では仕事に右上肢を動かさばあいにとどき疼痛を自覚するのみで、痛みの程度は Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (WBS) にて 4 から 1 まで軽減した。しかし退院 3 カ月後には右上肢外側の疼痛の増悪に加え (WBS 1→4)、左上肢外側、両側大腿前面に激痛と左上肢、左前腕のびくつきが出現したため当科に再入院した。他覚的にはミオキミアや fasciculation はみとめず、針筋電図検査では両側の上腕二頭筋、長橈側手根伸筋、第一背側骨間筋のいずれにおいても異常放電は指摘できなかった。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg 400mg/kg/日×5 日間) をおこなったところ疼痛は一時的に軽減したが (WBS 4→1)、ふたたび疼痛が増悪したため (WBS 1→4)、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000mg/日×3 日間) を追加したところ両側大腿の疼痛は消失し (WBS 4→0)、両側上肢の疼痛も軽減した (WBS 4→1)。

考 察

本例の特徴として、1) 自覚的には上肢優位の四肢の疼痛が主体であること、2) 他覚的には有痛性筋攣縮、筋強直、ミオキミアを欠き fasciculation のみをみとめたこと、3) 針筋電図

ではミオトニー放電やミオキミアの反復放電はなく、fibrillation potential のみをみとめたことなどが挙げられる。本例が Isaacs 症候群の典型像とことなることは明らかと思われるが、Isaacs 症候群の亜型である Cramp-fasciculation 症候群としても、本例の症状が上肢優位であること、他覚的に有痛性筋攣縮、筋強直を欠き、さらに末梢神経伝導検査において M 波にひき続く反復放電 (SIRD) もみとめない点などから典型的とはいえない⁴⁾。本例の四肢の疼痛は近位筋優位であり、当初高 CK 血症をともなっていた点からは筋痛であることが推察されるが、他覚的には有痛性筋攣縮や筋強直をみとめず、針筋電図にて末梢神経障害を示唆する所見をみとめた点などからは末梢神経由来の神経痛である可能性も考えられる。

疼痛や感覚障害は Isaacs 症候群の中核症状ではないが、60 例の Isaacs 症候群を検討した海外の報告では 33%~39% に異常感覚やしびれをともなうとされており、感覚神経の過剰興奮症状と考えられている⁵⁾。また本邦の抗 VGKC 複合体抗体陽性例のまとめでは、半数以上の症例で異常感覚や痛みをともなっており、当初 complex regional pain syndrome と診断された例 (2 例) もふくまれている²⁾。これらの症例では経過とともに運動症状が明らかとなり、針筋電図所見と抗

VGKC 複合体抗体陽性から Isaacs 症候群と診断されているため、本例も今後の経過に注意していく必要がある。また、本例を取って Isaacs 症候群との関連で考えたばあいは、感覚障害(疼痛)が前景となった表現型と考えることも可能かもしれない。なお傍腫瘍性ニューロミオトニアについては、検査所見からは少なくとも胸腺腫、肺腫瘍、悪性リンパ腫の可能性は低いと考えられた。

最近の研究では、抗 VGKC 複合体抗体関連神経疾患としては Isaacs 症候群や Cramp-fasciculation 症候群⁹⁾のほかに、Isaacs 症候群と同様の症状に幻覚、不眠などの精神症状をとまう Morvan 症候群⁶⁾、さらに中枢神経症状のみを呈する辺縁系脳炎⁷⁾や一部の側頭葉てんかん⁸⁾もあり、抗 VGKC 複合体抗体関連神経疾患は幅広い臨床スペクトラムを呈することが明らかにされている。ただし、VGKC は全身の神経系に存在しているにもかかわらず、なぜその表現型が多様であるかについては十分に解明されていない。最近抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎の真の標的抗原が leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGII) であること⁹⁾¹⁰⁾、さらに Morvan 症候群や Isaacs 症候群の一部の標的抗原が contactin-associated protein-2 (Caspr-2) であることが報告され¹⁰⁾、これらの標的抗原の違いが多様な臨床病型を説明できる可能性が示唆されている。本例における解析では LGII および Caspr-2 に対する抗体はみとめられなかったが、軸索ガイダンスに関与する新規抗原に対する抗体がみとめられた。この標的抗原の詳細については現在検索中である。

本例は抗 VGKC 抗体複合体関連疾患の中で、感覚障害を主体とした病態を示唆する貴重な症例と考えられ、今後、四肢の激痛をみとめる例では、ミオキミアやミオトニアなどの運動症状に乏しい例であっても抗 VGKC 抗体複合体関連疾患を鑑別に入れる必要がある。

本報告の要旨は、第 89 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:319-325.
- 2) 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 Nerve* 2010;62:401-410.
- 3) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991;338:75-77.
- 4) Tahmouh AJ, Alonso RJ, Tahmouh GP, et al. Cramp-fasciculation syndrome: a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 1991;41:1021-1024.
- 5) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-1895.
- 6) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417-2426.
- 7) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
- 8) Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894-899.
- 9) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 10) Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.

Abstract**A case of anti VGKC-complex antibody associated disorder presenting with severe pain and fasciculations predominant in unilateral upper extremity**

Kenju Hara, M.D.¹⁾, Osamu Watanabe, M.D.²⁾, Ken Shibano, M.D.¹⁾ and Hideaki Ishiguro, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

²⁾Department of Neurology, and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 21-year-old man complained of severe pain and muscle twitching localized in his right arm. Neurological examination showed muscle fasciculations in his right forearm but no myokymia or myotonia. Needle electromyography revealed fibrillation potentials in his biceps brachii muscle and extensor carpi radialis muscle at rest but no myokymic discharges. His serum anti-voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibody level was significantly high (194.2 pM; controls <100 pM). Although anticonvulsant therapy relieved his pain, he was re-admitted to our hospital because of severe pain in his left arm and both thighs three months later. A high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy followed by steroid pulse therapy relieved his pain. This case with neither muscle cramp nor myokymia expands the phenotype of anti VGKC-complex antibody associated disorder.

(Clin Neurol 2012;52:677-680)

Key words: arm, pain, fasciculation, anti-VGKC complex antibody, steroid pulse therapy
