

抗 GAD 抗体, 抗 glycine 受容体抗体, 抗 GM1 抗体が陽性の progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus の 1 例

小池 佑佳¹⁾ 諏訪部達也¹⁾ 今野 卓哉¹⁾
梅田 能生¹⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は 1 型糖尿病と診断されている 62 歳の女性である。発熱後、亜急性に両下肢筋力低下、尿閉をきたして入院した。頸部・上肢の筋強剛と上肢ミオクローヌス、感覚性運動失調をみとめた。血清抗 GAD 抗体, 抗 TPO 抗体, 抗ミトコンドリア M2 抗体, 抗 glycine 受容体抗体が陽性であり, 多腺性自己免疫症候群を背景に発症した, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) と診断した。経過中, 末梢神経障害が出現し, 抗 GM1 抗体が陽性であった。本例は多様な抗体が病態に関与し, 従来の PERM の臨床像を超えた多彩な神経症状をきたした症例である。

(臨床神経 2015;55:111-114)

Key words : progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM), 多腺性自己免疫症候群, 抗 GAD 抗体, 抗 glycine 受容体抗体, 抗 GM1 抗体

はじめに

Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) は, stiff-person 症候群 (SPS) の亜型で, 亜急性に筋強剛やミオクローヌスなどを呈する脳脊髄炎であり¹⁾²⁾, その病態に種々の抗体の関与が示唆される³⁾。本邦での報告も散見されるが⁴⁾⁵⁾, まだ PERM の概念は広く認知されていない。われわれは, 多腺性自己免疫症候群 (polyglandular autoimmune syndrome; PGA) を背景に, 抗 GAD 抗体, 抗 glycine 受容体 (GlyR) 抗体が共に陽性である PERM を発症し, 経過中, 抗 GM1 抗体による末梢神経障害を合併した症例を経験した。抗 GlyR 抗体は, 近年, PERM との関連が注目される抗体であり⁶⁾, 本邦例は飯塚らの報告のみである⁴⁾⁷⁾。また, 抗糖脂質抗体陽性例はこれまで報告がない。本例は, 自己免疫の機序により, 多様な抗体が産生され, 多彩な神経症状を呈した症例である。

症 例

症例：62 歳, 女性

主訴：身体がこわばる, 下肢の脱力, 尿閉

現病歴：2011 年に慢性甲状腺炎, 2012 年に 1 型糖尿病と診断された。2013 年 7 月某日, 両下肢脱力感を自覚した。発症第 3 日目に当科を初診し, 38.3°C と発熱があり, 徒手筋力テスト 4 レベルの両下肢近位筋筋力低下, 四肢腱反射亢進, 尿

閉をみとめた。同日夕より両下肢脱力が増悪し, 発症第 6 日目に尿閉となり, 入院した。

入院時一般身体所見：体温 37.8°C, 血圧 113/89 mmHg, 脈拍 117 回/分・整。発汗過多をみとめた。

入院時神経学的所見：認知機能低下はみとめないが, 質問への反応は鈍かった。眼球運動制限や眼振はなかった。開口制限があり小声であった。頸部に 3 レベル, 両上肢に 1~2 レベルの歯車様筋強剛があった。両下肢に軽い痙縮があり, 四肢腱反射は亢進していた。病的反射は陰性であった。両上肢の姿勢時振戦とミオクローヌスをみとめた。徒手筋力テストで, 腸腰筋 2/3, 大腿四頭筋 5/5, 大腿屈筋群 3/4, 前脛骨筋 0/3 と痙縮の程度に比して, 両下肢筋力低下がめだった。表在感覚に異常なかったが, 右足趾判別が困難で, 右足関節で振動覚は消失していた。感覚性運動失調のため, 座位保持困難であった。

入院時検査所見：血液検査で, 白血球数 12,540/ μ l, CRP 1.62 mg/dl, HbA1c 6.6%であった。抗 TPO 抗体 4.6 U/ml, 抗 GAD 抗体 84,300 U/ml, 抗ミトコンドリア M2 抗体 184 U/ml と陽性で, 抗 GlyR 抗体も検出された。抗核抗体, 抗 SS-A/B 抗体, ANCA, 抗 NMDA 受容体抗体, 抗 amphiphysin 抗体, 抗 gephyrin 抗体は陰性であった。髄液検査では, 細胞数 69/ μ l (単核球 66/ μ l), 蛋白 57 mg/dl, 糖 75 mg/dl と細胞数増多があり, オリゴクローナルバンド陽性で, ミエリン塩基性蛋白 88.2 pg/ml であった。髄液抗 GAD 抗体 96.9 U/ml であった。頭

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 (〒 940-2085 新潟県長岡市千秋 2 丁目 297 番地 1)

¹⁾ 長岡赤十字病院神経内科

(受付日：2014 年 2 月 24 日)

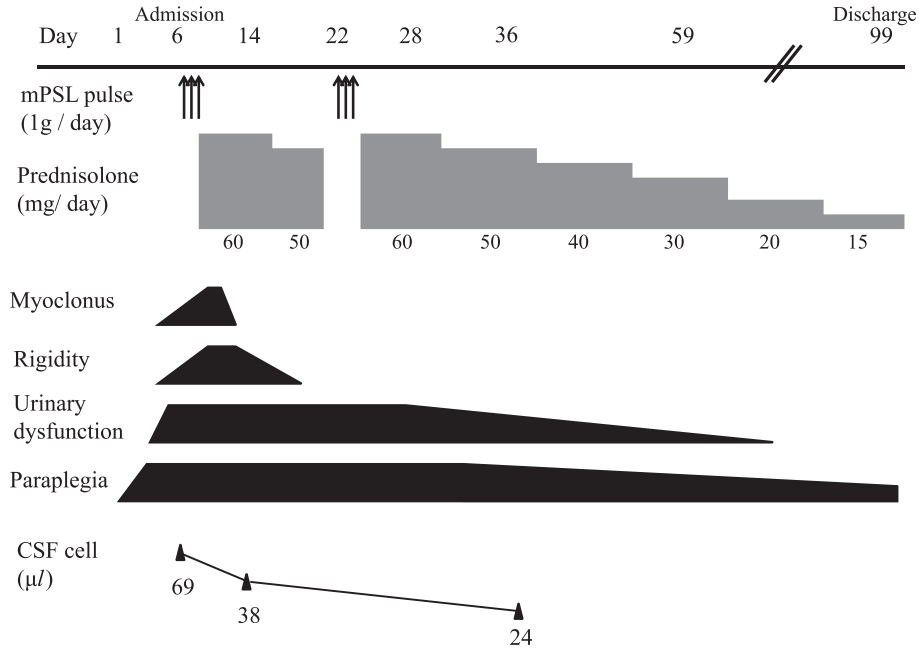


Fig. 1 Clinical course.

After intravenous high-dose methylprednisolone, rigidity and myoclonus disappeared, but paraplegia and urinary dysfunction gradually resolved with corticosteroid treatment. Pleocytosis in cerebrospinal fluid (CSF) also improved. mPSL pulse: methylprednisolone pulse, NCS: nerve conduction study.

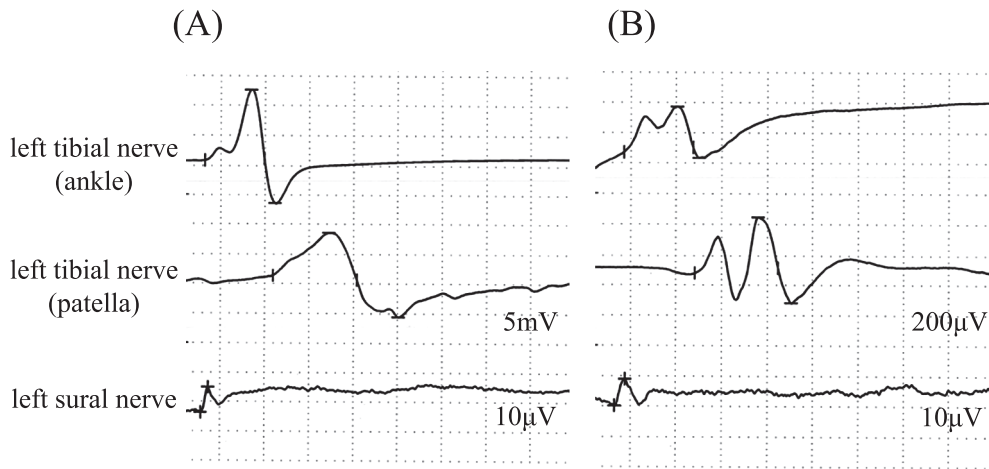


Fig. 2 NCS on admission and on day 59.

On admission, conduction velocity (CV) of the left tibial nerve and CV of the left sural nerve were normal (A). On day 28, compound muscle action potential (CMAP) of the left tibial nerve and sensory nerve action potential (SNAP) of the left sural nerve were not present. On day 59, CMAP of the left tibial nerve and SNAP of the left sural nerve were again present (B).

部・脊髄 MRI および体幹部造影 CT で異常をみとめなかった。末梢神経伝導速度検査 (nerve conduction study; NCS) では、左脛骨神経の複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) の振幅は 19.0 mV, 速度は 44.8 m/s, 左腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) の振

幅は 8.6 μV, 速度は 48.3 m/s と正常であった。針筋電図検査では右外側広筋および右前脛骨筋で運動単位の減少をみとめたが、急性脱神経所見はみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 各種の自己抗体が陽性で、亜急性に、頸部、上肢の筋強剛と上肢のミオクロームスをみとめたこと

から, PGA を背景とした, 抗 GAD 抗体, 抗 GlyR 抗体陽性の PERM と診断した. 発症第 7 日目よりステロイド大量療法をおこない, その後 prednisolone (PSL) 60 mg/ 日内服を始めた. ミオクローヌスと筋強剛は改善したが, 下肢筋力低下, 感覚性運動失調や尿閉は残り, 発症第 22 日目から再度ステロイド大量療法をおこなった. 充進していた下肢腱反射は減弱し, 発症第 28 日目の NCS では左脛骨神経の CMAP および左腓腹神経の SNAP の波形が導出不能となった. 後日, 抗 GM1 抗体が陽性であることが判明した. その後, 発症第 36 日目の髄液細胞数は正常化し, 下肢筋力低下, 感覚性運動失調, 尿閉は緩徐に改善した. 発症第 59 日目の NCS では, 左脛骨神経の CMAP の振幅は 336.1 μ V, 速度は 42.9 m/s, 左腓腹神経の SNAP の振幅は 8.8 μ V, 速度は 43.9 m/s と改善した (Fig. 2). PSL を漸減し, 発症第 99 日目に杖歩行で退院した(血清 GAD 抗体 96.9 U/ml).

考 察

1999 年に Brown らが⁸, 古典的 SPS と経過や症候がことなる群を SPS-plus として亜型に分類し, 筋強剛・ミオクローヌスをともなう亜急性脳脊髄炎を PERM と位置付けた²⁾. PERM の病態に, GAD, amphiphysin などの抑制性シナプス伝達にかかわる分子への抗体の関与が知られ³⁾⁴⁾, 近年, 抗 GlyR 抗体陽性例がみいだされ注目されている⁶⁾⁸⁾.

本例は抗 GAD 抗体, 抗 GlyR 抗体がともに陽性の PERM である. GAD は脳幹・脊髄に分布し, その抗体は GABA 作動性抑制経路を阻害する²⁾. Gly も脳幹・脊髄に分布し, その抗体は Gly 作動性抑制経路を阻害する. 抗 GAD 抗体は細胞質内抗原に対する抗体であるが, 近年, 抗 GAD 抗体陽性の SPS 症例でも, GAD 以外の細胞表面抗原に対する抗体を有する可能性が示されており⁹⁾, PERM において, 細胞表面抗原に対する抗体である GlyR 抗体がより pathogenic である可能性が高いと推定される⁷⁾.

本例でみとめた下肢筋力低下の原因は, 当初, PERM の剖検例で知られる脊髄前角の炎症¹⁾²⁾によると考えられたが, その後の NCS と腱反射の推移から, 末梢神経障害の合併がうたがわれた. 加えて, 後日判明した抗 GM1 抗体の存在は, 末梢神経障害をより一層支持する所見であった. なお, 抗糖脂質抗体が陽性の PERM の報告は本例がはじめてである.

本例のように, PGA を合併した PERM 例の既報もあり¹⁰⁾, PERM では自己免疫の機序が関与することにより, 多様な抗

体が産生され, それにより多彩な神経症状を呈しうることがあり, 注意が必要である.

謝辞: 本症例の抗 NMDA 受容体抗体測定にご協力くださいました金沢医科大学神経内科田中恵子先生, 抗 amphiphysin 抗体, 抗 gephyrin 抗体測定にご協力くださいました筑波大学神経内科石井亜紀子先生, 抗糖脂質抗体測定にご協力くださいました近畿大学神経内科楠進先生, 抗 glycine 受容体抗体測定にご協力くださいました Barcelona 大学 Josep Dalmau 先生に深謝します.

※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) Whiteley AM, Swash M, Urich H. Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 1976;99:27-42.
- 2) Brown P, Marsden CD. The stiff man and stiff man plus syndromes. *J Neurol* 1999;246:648-652.
- 3) Stern WM, Howard R, Chalmers RM, et al. Glycine receptor antibody mediated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): a rare but treatable neurological syndrome. *Pract Neurol* 2014;14:123-127.
- 4) Iizuka T, Leite MI, Lang B, et al. Glycine receptor antibodies are detected in progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) but not in saccadic oscillations. *J Neurol* 2012;259:1566-1573.
- 5) Uehara T, Murai H, Yamasaki R, et al. Thymoma-associated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus successfully treated with thymectomy and intravenous immunoglobulin. *Eur Neurol* 2011;66:328-330.
- 6) Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008;71:1291-1292.
- 7) 飯塚高浩, 富永奈保美, 金子淳太郎. 抗グリシン受容体抗体関連疾患の臨床スペクトラム. *臨床神経* 2013;53:1063-1066.
- 8) McKeon A, Hernandez EM, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70:44-50.
- 9) Chang T, Alexopoulos H, McMenamin M, et al. Neuronal surface and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in nonparaneoplastic stiff person syndrome. *JAMA Neurol* 2013;70:1140-1149.
- 10) Saidha S, Elamin M, Mullins G, et al. Treatment of progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonic jerks with rituximab: a case report. *Eur J Neurol* 2008;15:e33.

Abstract**A case of progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus associated with anti-GAD, anti-glycine receptor and anti-GM1 antibodies**

Yuka Koike, M.D.¹⁾, Tatsuya Suwabe, M.D.¹⁾, Takuya Konno, M.D.¹⁾,
Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Mutsuo Oyake, M.D.¹⁾ and Nobuya Fujita, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

A 62-year-old woman with one-year history of type 1 diabetes mellitus was admitted to our hospital with progressive weakness in the lower extremities and urinary dysfunction following high fever. On admission, she had rigidity and myoclonus in the upper extremities with sensory ataxia. Cerebrospinal fluid examination revealed mild pleocytosis and oligoclonal band. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies were detected at high titer in serum, but antibodies to glycine receptor (GlyR), thyroid peroxidase, mitochondrial M2, and GM1 were also detected. She was diagnosed with progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM), which probably developed on the basis of polyglandular autoimmune syndromes. The clinical symptoms began to improve after initiation of intravenous high-dose methylprednisolone. Muscle weakness might be related to GM1 antibodies. This is the first report of PERM, in which GM1 antibodies were detected with GAD and GlyR antibodies.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:111-114)

Key words: progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM), polyglandular autoimmune syndrome, anti-GAD antibody, anti-glycine receptor antibody, anti-GM1 antibody
