

症例報告



抗 glycine 受容体抗体陽性の stiff-limb 症候群の 1 例

前田 憲吾^{1)*} 清水 芳樹¹⁾ 杉原 芳子¹⁾
 金澤 直美²⁾ 飯塚 高浩²⁾

要旨：症例は 48 歳女性。43 歳時に下肢硬直感が出現したが 3 か月で自然軽快した。両下肢の筋硬直が再発し、ミオクローヌスが出現し入院。意識清明，言語・脳神経は異常なし。両足趾は背屈位で，足関節は自他動で動かないほど硬直していた。神経伝導検査は異常なく，針筋電図では前脛骨筋に持続性筋収縮を認めた。血液・髄液一般検査は正常で，抗 GAD65 抗体・抗 VGKC 複合体抗体は陰性。脊髄 MRI にも異常なく，症候学的に stiff-limb 症候群 (SLS) と考え，ステロイドパルス療法を実施し筋強直は改善した。その後，血液・髄液の抗 glycine 受容体抗体が陽性と判明した。プレドニゾロン内服後，再発はない。

(臨床神経 2019;59:98-101)

Key words：stiff-limb 症候群，抗 glycine 受容体抗体，ミオクローヌス，副腎皮質ステロイド

はじめに

Stiff-person 症候群 (SPS) は，変動性の筋強直と有痛性筋攣縮を特徴とする疾患である¹⁾。古典的な SPS の他，progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)，stiff-limb 症候群 (SLS)，あるいはてんかん発作や脳炎に随伴する重複症候群も存在することから，これらを包括する stiff-person spectrum disorder (SPSD) という概念も提唱されている¹⁾。現在，SPSD に関連する自己抗原として，glutamic acid decarboxylase (GAD)65, amphiphysin, gephyrin, dipeptidyl peptidase-like protein (DPPX) 6, γ -aminobutyric acid-A 受容体 (GABA_AR)，あるいは glycine 受容体の $\alpha 1$ subunit (GlyR) の 6 個が知られている^{1)~3)}。しかし，DPPX, GABA_AR および GlyR に対する自己抗体は抗原を細胞表面に発現させた cell-based assay (CBA) でなければ同定できないため，報告数も少なく，病態・治療・経過については十分解明されていない。我々は，下肢硬直感で発症し，5 年後に抗 GlyR 抗体陽性と判明した SLS の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：48 歳，女性

主訴：両下肢の硬直感

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし，両親の近親婚なし。

生活歴：喫煙なし，機会飲酒，事務職に従事。

現病歴：2012 年 4 月に両下肢の硬直感が出現し当科を受診。その際，痙性歩行様の歩容を呈していたことから，頭部および頸胸髄 MRI・血清抗 HTLV-1 抗体の検査を受けたが異常なく，下肢の硬直感も約 3 か月で自然軽快した。しかし，入院 3 か月前から両下腿筋の筋硬直とそれに伴う歩行障害が出現し，さらに体幹から下肢にかけてのピクッとする不随意運動も出現し，睡眠障害も認めるようになったため，2017 年 7 月に精査目的で入院した。

入院時現症：意識は清明で，言語および脳神経系は異常なく，顔面表情筋・咬筋・頸部筋には筋硬直はなかった。上肢および下肢近位筋には筋力低下，筋強直，あるいは関節拘縮は認められなかったが，安静臥床しているにも関わらず両側の前脛骨筋・下腿三頭筋，足背および足底筋群は常に硬く収縮しており，両側足関節はほぼ直角に固定し，自他動ともに

*Corresponding author: 国立病院機構東近江総合医療センター神経内科 [〒 527-8505 滋賀県東近江市五智町 255]

¹⁾ 国立病院機構東近江総合医療センター神経内科

²⁾ 北里大学医学部神経内科学

(Received October 13, 2018; Accepted December 10, 2018; Published online in J-STAGE on January 31, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001239



Supplementary material for this article is available in our online journal.
 Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
 J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

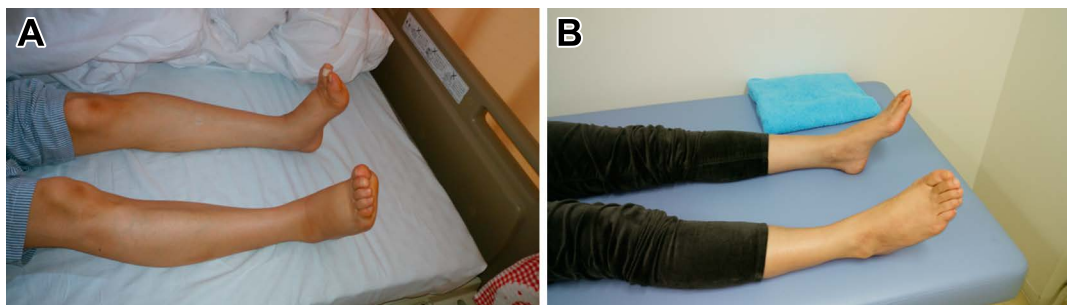


Fig. 1 Photographs of the patient's legs.

Panel A (taken on admission day before treatment) shows abnormal posture of the patient's ankles and toes; the ankles are being fixed at dorsiflexion, and the foot joints were not able to be moved volitionally or passively. Note sustained dorsiflexion of the toes. Panel B (6 weeks after initiation of intravenous methylprednisolone) shows resolution of abnormal posture of the patient's ankles and toes.

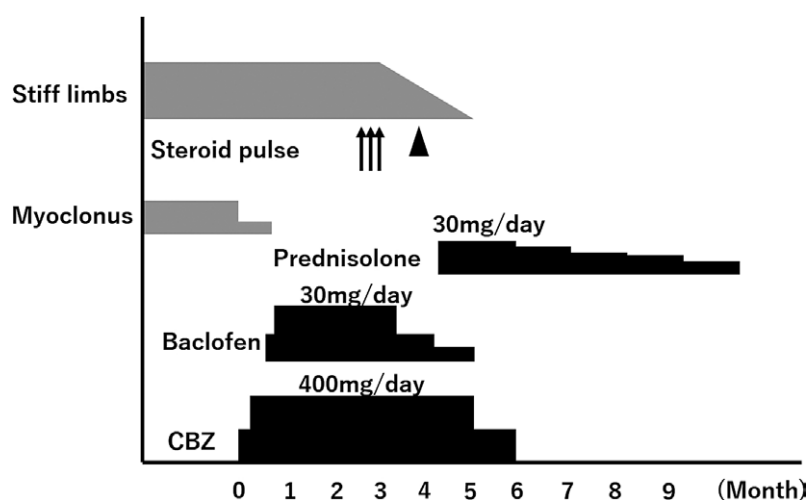


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The admission day is Day 0. Arrows indicate intravenous high-dose methylprednisolone (500 mg/day, 3 days). Arrowhead indicates the day when the positive result of the serum anti-glycine receptor antibody was reported. CBZ; carbamazepine.

背屈と底屈のいずれも不可能であった。また、両足趾は背屈位をとったまま動かすこともできなかった (Fig. 1A)。膝関節以遠の筋強直に加え、ミオクローヌス発作が体幹から下肢にかけ、誘因なく自発性に出現した。光・音刺激によるミオクローヌスの誘発はなかったが、膝蓋腱叩打により誘発された。表在感覚と深部感覚はともに正常であった。アキレス腱反射は筋強直のため観察不能であったが、その他の腱反射は正常で、病的反射は陰性であった。協調運動は上肢では異常はなかったが、下肢では筋強直のため評価不能であった。起立性低血圧、排尿困難、高度の便秘などの自律神経症状はみられなかった。日常生活面では、起立にも介助を要し、歩行には杖が必要で、痙性歩行のように下肢のしなやかさが損なわれた固い歩容を呈していた (Supplementary video 1)。

検査：血算、肝腎機能、電解質、糖脂質代謝、および甲状腺機能には異常はなく、炎症所見もみられなかった。血清CKは222 IU/lと軽度上昇していた。血清中の自己抗体については、

抗 TSH レセプター、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗核抗体、抗アセチルコリン受容体抗体、抗 GAD65 抗体は陰性であった。髄液所見としては、細胞数 $1/3 \text{ mm}^3$ 、蛋白 28 mg/dl、糖 64 mg/dl、IgG index 0.43、オリゴクローナル IgG バンド陰性、ミエリン塩基性蛋白正常範囲で、炎症や脱髄を示唆する所見はなかった。神経伝導検査では、無症候性の手根管部伝導障害に伴うと推測される、右正中神経の終末潜時の軽度延長と複合筋活動電位の振幅低下以外には異常所見はみられず、Isaacs 症候群を示唆するような F 波に引き続き起こる反復放電はなかった。針筋電図では、前脛骨筋で安静時にも関わらず、持続する筋収縮を認めたが、上肢筋や大腿筋では認められなかった。前脛骨筋の持続的筋収縮は足関節の底屈を指示した時にも持続していた。表面筋電図による作動筋と拮抗筋での同時記録は実施しなかった。脳波ではてんかん性放電はみられなかった。全脊髄の単純および造影 MRI は異常なく、胸腹部 CT でも胸腺腫や卵巣腫瘍、あるいは悪性腫瘍を

示唆する所見はなかった。

臨床経過 (Fig. 2) : 臨床症候から SLS を疑ったが、抗 GAD65 抗体は陰性であったことから、まずは、発作性ミオクロヌス抑制目的でカルバマゼピンの内服を入院第 8 病日から 200 mg/日 で開始し、400 mg/日 へ漸増した。これにより、ミオクロヌス発作は消失し、睡眠障害も改善したが、両下肢の硬直感とはれなかったため、入院第 22 病日からバクロフェン内服を 15 mg/日 で開始し、その後 30 mg/日 まで増加したが筋強直は改善しなかった。退院約 3 か月後の時点で、他の特異的自己抗体結果がまだ出ていなかったが、症状の改善に乏しいため、本人・家族に説明し同意を得て、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 500 mg/日, 3 日間) を実施した。点滴終了日には下肢の筋強直は変わらなかったが、自覚的には歩行が少し楽になったとのことであった。その後、患者同意の下、測定した各種抗神経抗体で、古典的傍腫瘍性抗神経抗体 (Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2/Ta, amphiphysin, recoverin, SOX1, titin, Zic4, Tr(DNER))・血清抗電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 複合体抗体・DPPX, GABAaR, GABA_bR, LGI1 および Caspr2 に対する抗体が陰性で、血清および髄液抗 GlyR 抗体陽性の結果を得て、抗 GlyR 抗体陽性の SLS と確定診断した。

ステロイドパルス療法 6 週後の外来受診時には、下腿筋および足関節の硬直は消失し (Fig. 1B), 歩行も改善していた (Supplementary video 2)。再発予防のため、プレドニゾン 30 mg/日 の内服を開始し、患者は元の職場に復職することができた。プレドニゾン内服下でバクロフェンとカルバマゼピンを漸減し中止したが、ミオクロヌスも再発していない。現在、症状を観察しながらプレドニゾンを 7.5 mg/日 まで漸減したが、症状は再燃していない。歩容は Supplement video 2 で示したよりさらに滑らかになり、ほぼ完全に正常化した。

考 察

SPS は 1956 年に Moersch らによって、stiff-man 症候群として初めて報告された、体幹の進行性筋強直、有痛性筋痙攣、および歩行障害を生じる疾患である⁴⁾。1988 年に抗 GAD65 抗体との関連が報じられ⁵⁾⁶⁾、本抗体が GAD 活性を抑制し、GABA 合成を阻害し、GABA 作動性抑制性経路が阻害されることによって神経症状が出現すると推測されている。しかし、GAD65 は細胞内抗原であり、抗 GAD65 抗体の病原性に関しては疑問視する意見もある⁷⁾。

本症例では、SPSD に関連する 6 種類の自己抗原のうち gephyrin を除いた 5 種類の抗原を検索し、GlyR の alpha1 subunit を発現させた cell-based assays 法によって、治療前の髄液および血清から抗 GlyR 抗体が検出された。本症例では抗 gephyrin 抗体を測定していないが、SPSD 関連抗体を調べた 121 例中 1 例からも抗 gephyrin 抗体が検出されていない¹⁾ ことから非常にまれにしか検出されない抗体であると思われる。

抗 GlyR 抗体は、2008 年に脳幹症状、hyperkplexia および rigidity を特徴とする PERM 症例で初めて報告された²⁾。その

後、抗 GlyR 抗体は、PERM のみならず、古典的な SPS や SLS でも陽性となることが報告され¹⁾⁸⁾、また、抗 GlyR 抗体と高力価の抗 GAD65 抗体両者を有する症例も報告されている⁹⁾。

本症例では、両側下肢の筋強直に加え、発作性ミオクロヌスが出現した点は、典型的な SLS とは異なっている。発作性ミオクロヌスは PERM に特徴とされる脳幹あるいは脊髄由来の徴候であるが、典型的な PERM では急速に進行する眼球運動障害や嚥下障害などの脳幹症状に加え、hyperekplexia, 著明な四肢体幹の筋強直、有痛性筋痙攣、錐体路徴候、自律神経症状および髄液細胞数増加を認めることが多い。しかし、PERM の症例であっても、全ての神経症状を同時に認めるとは限らない。本症例は下肢に局限した筋強直と発作性ミオクロヌスを認めたが、PERM と診断するには軽症であることから、SLS と診断した¹⁾。

本症例では、ステロイドパルス療法の効果が比較的短期間で現れ、歩容も改善した。SPSD では、抗 GAD65 抗体陽性例より抗 GlyR 抗体陽性例の方が治療反応性は良いと報告されている¹⁾。ステロイド抵抗例では、現在の保険適用ではないが、血液浄化療法、大量 γ グロブリン点滴療法、シクロフォスファミド大量療法が急性期治療として使用されている。本症例では、ステロイドパルス療法のみで急速に改善しており、免疫療法に対する反応性は抗 GAD65 抗体陽性の SPS や PERM に比べ、ステロイド反応性は非常に良好であった。本症例では下肢遠位筋に筋強直が局限していることから胸髄以下を主体とする限局性の障害が示唆され、脊髄 MRI も異常なく、髄液細胞数も正常で、5 年前には約 3 か月の経過で自然寛解した既往があることから、PERM に比べ軽症であったことが推測される。本症例では抗体価は測定していないため、臨床症状と抗体価の関係は不明であるが、血清および髄液中の抗体価は臨床症候の改善とともに減少することが報告されており⁹⁾、抗体価の測定は治療反応性や再発を予測する上で重要と思われる。

Movie legends

Video 1. Patient's gait before treatment.

Video 2. Patient's gait 6 weeks after intravenous high-dose methylprednisolone.

謝辞：抗 VGKC 複合体抗体を計測していただいた鹿児島大学神経内科・老年内科 松浦英治先生・鹿児島市立病院神経内科 渡邊修先生および、抗 NMDA 受容体抗体、抗 AMPA 受容体抗体、抗 GABA_aR 抗体、抗 GABA_bR 抗体、抗 LGI1 抗体、抗 Caspr2 抗体、および抗 GlyR 受容体抗体を測定していただいた Barcelona 大学 Josep Dalmau 教授に深く感謝申し上げます。

本報告の要旨は、第 110 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2016;73:714-720.
- 2) Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008;71:1291-1292.
- 3) Sarva H, Deik A, Ullah A, et al. Clinical spectrum of stiff person syndrome: a review of recent reports. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2016;6.
- 4) Moersch FP, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:421-427.
- 5) Solimena M, Folli F. Stiff-man syndrome and type I diabetes mellitus: A common autoimmune pathogenesis? *Ann Ist Super Sanita* 1988;24:583-586.
- 6) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-1020.
- 7) Vincent A. Stiff, twitchy or wobbly: are GAD antibodies pathogenic? *Brain* 2008;131:2536-2537.
- 8) Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014;137:2178-2192.
- 9) 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.

Abstract

A case of stiff-limb syndrome with anti-glycine receptor antibody

Kengo Maeda, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshiki Shimizu, M.D.¹⁾, Yoshiko Sugihara, M.D.¹⁾,
Naomi Kanazawa, B.S.²⁾ and Takahiro Iizuka, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Higashi-ohmi General Medical Center

²⁾Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

A 48-year-old woman with a 3-month history of spontaneously resolving stiff leg symptom at the age of 43 years presented with progressive onset of leg rigidity, walking difficulty, and myoclonic jerks. On admission she had marked stiffness in her foot joints with symmetric sustained dorsiflexion of the ankles and toes, with spontaneous and reflex myoclonic jerks easily provoked by knee tendon tap. She appeared to have a spastic gait due to stiffness in her legs. Needle electromyogram (EMG) examination revealed continuous motor unit activity in the tibialis anterior muscle at rest even when voluntary contraction of the gastrocnemius muscle was instructed, but no myokimic discharge or acute denervation sign was seen. The laboratory tests were unremarkable, including glutamic acid decarboxylase antibody. Cerebrospinal fluid (CSF) examination was also normal, without oligoclonal bands or elevated IgG index. She was diagnosed with stiff-limb syndrome based on neurologic examination and needle EMG findings, and she was treated with intravenous high-dose methylprednisolone (500 mg/day, 3 days), resulting in marked improvement in her symptoms. Anti-glycine receptor antibodies were subsequently identified in her archived serum and CSF obtained before immunotherapy. She was then started on oral prednisolone (30 mg/day) and had been free of symptoms.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:98-101)

Key words: stiff-limb syndrome, anti-glycine receptor antibody, myoclonus, corticosteroids