



## 症例報告

## クッシング症候群寛解期に両側手指伸展障害で発症し、 神経痛性筋萎縮症と考えられた1例

中島 章博<sup>1)</sup> 福島 隆男<sup>1)\*</sup> 森 秀樹<sup>1)</sup>  
野崎 洋明<sup>1)</sup> 牧野邦比古<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は57歳女性、副腎性クッシング症候群に伴う高コルチゾール血症を認めていた。副腎腫瘍摘出術後2ヶ月に、両側的手指から前腕に激しい疼痛が出現し、2週間で手指伸展障害を主としたまだら状の上肢麻痺をきたした。手内在筋萎縮と拘縮を伴い、神経痛性筋萎縮症 (neuralgic amyotrophy, 以下 NA と略記) と考えた。腕神経叢・前腕造影 MRI と超音波検査で末梢神経に異常を指摘できず、神経伝導検査で上肢の神経の複合筋活動電位が低下していた。IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体が検出され、免疫グロブリン大量療法を施行し、疼痛は消失し、筋力低下と拘縮は軽減した。本例は、免疫介在性の病態が示唆され、NA の疾患概念の整理を進めていく上で重要な症例である。

(臨床神経 2022;62:632-636)

**Key words：**神経痛性筋萎縮症, 抗 GalNAc-GD1a 抗体, クッシング症候群

### はじめに

神経痛性筋萎縮症 (neuralgic amyotrophy, 以下 NA と略記) は、感染症や過度な運動などが契機となり、疼痛後にまだら状に上肢麻痺や筋萎縮を呈する疾患群である<sup>1)</sup>。NA の病態メカニズムは未だ明確ではないものの、免疫学的機序、生物力学的機序、遺伝学的機序が関与していると考えられている。また、近年の臨床的知見によって、単独の神経麻痺から両側上肢麻痺まで臨床像が多様であること、神経症状の完全な改善が得られるのは少数であることが明らかとなり<sup>2,3)</sup>、適切な診断と治療が求められている。我々は、クッシング症候群寛解期に両側手指伸展障害で発症し、IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性の NA と考えられた稀な症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：57歳、女性

主訴：両手の指先が伸ばせない

既往歴：高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症、糖尿病 (52歳より食事療法のみで HbA1c 6% 前後でコントロールされていた)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙、飲酒習慣なし。

現病歴：2018年8月に転倒し、胸腰椎多発椎体骨折と肋骨骨折で整形外科に入院し、保存的加療を受けた。満月様顔貌、中心性肥満を呈し、血清コルチゾール 24.2 µg/dl (6.2~18.0) と高値であったこと、両側副腎腫瘍を認めたことから、クッシング症候群と診断された。高血圧、脂質異常症、糖尿病の他、骨密度は、第2~4腰椎平均 Young adult mean 値は59%と低下しており、高コルチゾール血症の影響が推定された。11月に左副腎腫瘍が摘出され、血清コルチゾール 5.35 µg/dl まで低下した。術後コルチゾール補充療法として、ヒドロコルチゾン 40 mg/日が投与され、全身状態や電解質の変動に応じて 10 mg/日まで漸減されていた。2019年1月上旬、両側の環指、小指が急に強く痛み、前腕まで広がった。その後、2週間で尺側優位に指先が伸ばせなくなった。2月上旬には、腕を高く挙げるができなくなり、手指と足趾にしびれ感を認めた。3月上旬には、手を握ることは可能であったが、指先が曲がったまま動かすことができず、調理などの作業が困難となった。原因精査のため4月に脳神経内科を受診した。

現症：身長 145.0 cm、体重 41.8 kg、BMI 19.8、血圧 130/97 mmHg、脈拍 97/分、体温 36.0°C、胸腹部異常なし、関節に腫脹や圧痛なし。神経学的に脳神経に異常なし。肩関節は拘縮し、外転、屈曲方向に可動域制限を認めた。筋力テスト (右/左) は、三角筋 4/4、上腕二頭筋 5/5、上腕三頭筋 5/5、

\*Corresponding author: 新潟県立新発田病院脳神経内科 [〒957-8588 新潟県新発田市本町1丁目2番8号]

<sup>1)</sup> 新潟県立新発田病院脳神経内科

(Received March 10, 2022; Accepted April 4, 2022; Published online in J-STAGE on July 22, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001759

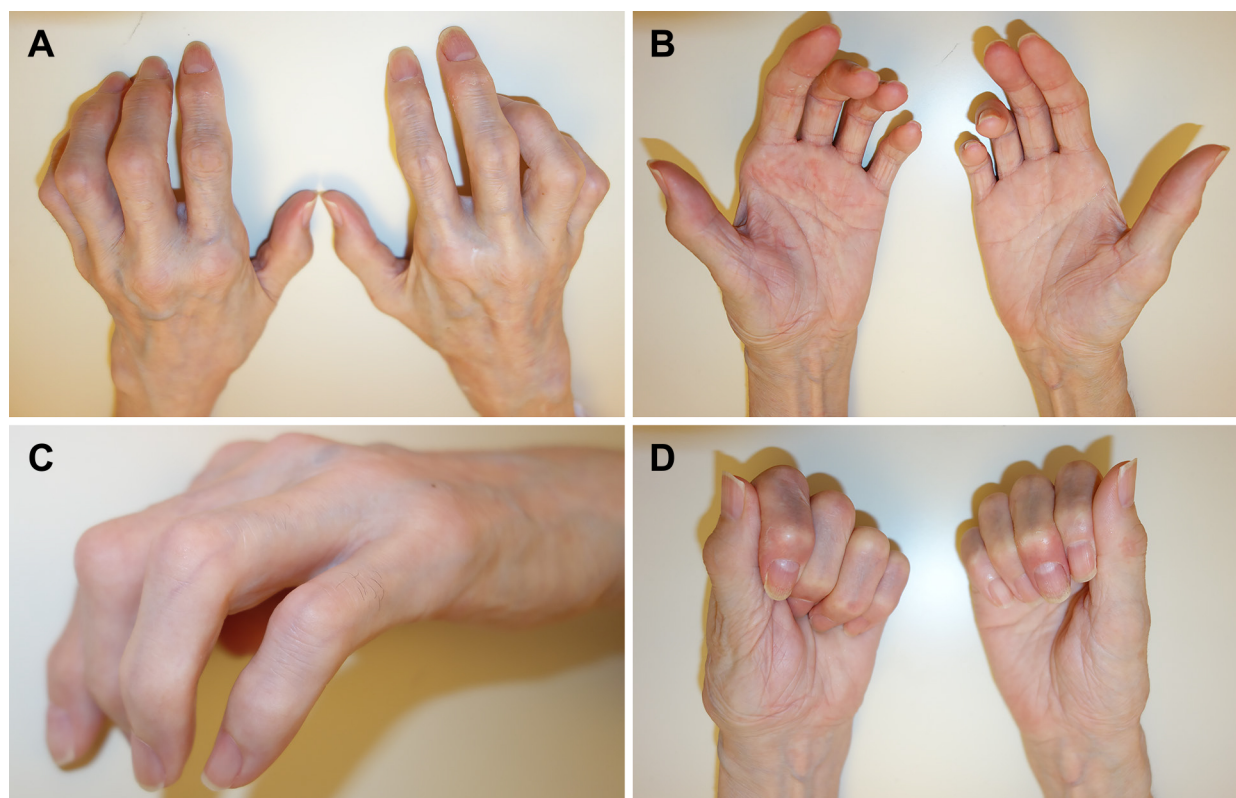


Fig. 1 Clinical pictures of hands are shown at maximum finger extension position (A–C) and maximum finger flexion position (D) on admission.

手関節伸展 5/5, 手関節屈曲 5/5, 短母指外転筋 4/4, 短母指伸筋 4/4, 小指外転筋 4/4 であった。中手指節間関節においては, 伸展 (総指伸筋) 3/3, 屈曲 4/4 であり, 伸展側に可動域制限を認めた (Fig. 1)。近位・遠位指節間関節は尺側優位に屈曲肢位で強く拘縮し, 筋力評価は困難であった。握力は, 3 kg/3 kg であった。背側骨間筋, 掌側骨間筋, 母指球筋, 小指球筋といった手内在筋萎縮を認めた。正中, 尺骨, 橈骨神経に Tinel sign を認めなかった。下肢筋力は正常であり, 四肢腱反射亢進, 病的反射陰性であった。肩から手指にかけて疼痛と, 手指足趾に異常感覚を認めるも, 触圧覚・温痛覚・深部覚の低下はなかった。

検査所見: 血算生化学で特記すべき異常なく, 抗核抗体や膠原病, 血管炎を示唆する自己抗体はいずれも陰性であった。抗ガングリオシド抗体を網羅的に検索した結果, IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体のみ陽性 (+) であった。感染症検索で, Cytomegalovirus (CMV)-IgG 抗体陽性 (EIA) を認めた。髄液異常なし。頭部 MRI では, 橋や基底核, 大脳深部白質に T<sub>2</sub>WI で高信号となる慢性虚血性変化を認めた。脊髄造影 MRI で脊髄に異常信号なく, 有意な脊柱管狭窄なし, 神経根に圧迫や造影所見なし, 腕神経叢・前腕造影 MRI で異常なし, 超音波検査で前腕に神経束のくびれを指摘できなかった。

神経伝導検査で, 運動神経の神経伝導速度や遠位潜時は正常であり, 伝導ブロックや異常な時間的分散を認めず, 脱髄を支持する所見はなかった (Table 1)。正中, 尺骨, 橈骨

神経の複合筋活動電位が顕著に低下し, 運動神経の軸索障害を支持していた。F 波の潜時の軽度延長と出現率の低下を認めたが, 神経根や脊髄前角細胞の病変を積極的に疑う所見ではなく, 軸索障害の影響と考えた。感覚神経では, いずれの神経でも伝導速度は正常であった。尺骨神経の知覚神経活動電位の低下を認め, 軸索障害を支持していた。脛骨神経の F 波潜時が軽度延長し, 腓腹神経の知覚神経活動電位の軽度低下を認め, 糖尿病の 5 年以上の罹患歴があることから, 耐糖能異常もしくは糖尿病性多発ニューロパチーの合併も示唆された。

入院後経過: 疼痛に伴って髄節や単神経の支配で説明困難なまだら状の上肢麻痺を認めたこと, 神経伝導検査で正中, 尺骨, 橈骨神経で運動神経優位の軸索障害を認めたこと, 造影 MRI で腕神経叢に異常を指摘できなかったことから, 多発性単ニューロパチーを呈する NA と診断した。発症から 6 ヶ月経過後も, 疼痛の持続と拘縮の進行を認め, 治療介入が必要と判断した。既にクッシング症候群に伴う合併症を有していたため, ステロイド療法のリスクがあった。IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体が検出されことから, ギラン・バレー症候群に類似する病態も想定した。病態および治療薬の副作用を考慮し, 発症から 6 ヶ月の時点で, 免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) を施行した (0.4 g/kg/日×5 日間, 2 コース)。IVIg 施行 4 日目から疼痛と異常感覚は消失し, 6 日目に握力が 3kg から 6 kg に改善し

Table 1 Nerve conduction study.

| Nerve  | Side | DL (ms) | CMAP D/P (mV)    | MCV (m/s) | F-latency (ms) | F-freq (%) | SNAP (μV)   | SCV (m/s) |
|--------|------|---------|------------------|-----------|----------------|------------|-------------|-----------|
| Median | R    | 2.88    | <u>6.61/5.98</u> | 51.2      | 24.4           | 88         | 4.50        | 57.8      |
|        | L    | 3.20    | <u>1.47/1.43</u> | 52.0      | <u>28.8</u>    | <u>13</u>  | 2.50        | 54.0      |
| Ulnar  | R    | 2.52    | <u>2.10/1.87</u> | 58.6      | 26.2           | <u>31</u>  | <u>3.20</u> | 58.1      |
|        | L    | 2.16    | <u>3.96/3.84</u> | 55.3      | 24.1           | <u>19</u>  | <u>1.00</u> | 53.4      |
| Radial | R    | 3.02    | <u>3.20/2.97</u> | 69.7      | ND             | ND         | 13.3        | 58.2      |
|        | L    | 2.46    | <u>2.72/1.91</u> | 63.2      | ND             | ND         | 18.9        | 57.3      |
| Tibial | R    | 3.65    | 6.78             | 49.0      | <u>45.1</u>    | 100        |             |           |
| Sural  | R    |         |                  |           |                |            | <u>4.90</u> | 51.2      |

\*The abnormal values are underlined. CMAP and SNAP were measured from peak to peak. DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, D/P: distal/proximal, MCV: motor nerve conduction velocity, F-freq: F wave frequency, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory conduction velocity, ND: No data.

た。近位・遠位指節間関節の拘縮は概ね不変であったが、IVIg 施行とリハビリテーションを経て、近位の関節の拘縮および可動域制限は改善した。握力は 9 kg まで改善したことで、調理が可能となった。IVIg 施行後 7 ヶ月の血清にて、IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体は陰転化し、2 年間再燃を認めていない。

なお、本邦において IVIg は、NA に対する保険適用がない。適応外使用であるため、期待する効果と副作用について十分な説明を行い、書面でインフォームドコンセントを取得して IVIg を施行した。

## 考 察

本例は、運動優位の軸索障害を主病態とする多発性単ニューロパチーを呈した NA と考えられ、IVIg により神経症状の有意な改善を認めた。両側手指伸展障害を呈したこと、IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体が検出されたこと、クッシング症候群寛解期に発症したことが特徴的であった。

NA は、従来腕神経叢ニューロパチーと考えられていたが、多様な神経障害の分布を取り、腕神経叢に異常を指摘できる症例は稀であることから、多発性単ニューロパチーと想定されている<sup>1)</sup>。多くは片側症状であるが、両側例は約 3 割であり、両側対称例は 0.8% と報告されている<sup>2)</sup>。自然寛解する症例がある一方で、疼痛や麻痺が残存し、就労困難あるいは職業変更を余儀なくされる症例は多い<sup>2)3)</sup>。一部の NA で、免疫学的治療効果が得られること、末梢神経病理でリンパ球浸潤を認めることから免疫介在性機序が想定されており<sup>1)2)</sup>、*C.jejuni* の先行感染が契機となることや抗ガングリオシド抗体が検出されることから、ギラン・バレー症候群と類似する病態についても議論されている<sup>4)</sup>。近年の治療指針では、ステロイド療法が推奨されているが<sup>5)</sup>、発症早期（4 週間以内）での有効性に限られ、十分な神経症状の改善が得られない症例も多い<sup>5)6)</sup>。IVIg 療法は、少数例の検討に限られ統計学的な有意差はないものの、ステロイド単独療法以上の有効性を示した報告がある<sup>7)</sup>。本例では発症から 6 ヶ月の時点で IVIg を

行い、疼痛と筋力低下の改善が得られた。慢性期の NA における IVIg の有効性を示唆するが、一部の拘縮が残存しており、より早期の治療介入が必要であったといえる。

NA に対して網羅的に抗ガングリオシド抗体を検索した報告はないが、欧州での多数例での検討では、26% に抗 GM1 抗体を中心とした抗ガングリオシド抗体が検出されたと報告されている<sup>2)</sup>。本邦からは、4 例の抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 NA の報告がある。抗 GalNAc-GD1a 抗体は、運動神経軸索周囲膜と小径感覚神経に局在する糖脂質に対する自己抗体とされ<sup>8)</sup>、IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体は純粋運動型ギラン・バレー症候群や慢性運動軸索型ニューロパチーでの陽性が報告されている<sup>9)10)</sup>。IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体は、IgM 抗 GM2 抗体と交差反応を示すことが多いが、単独陽性または GM2 に比べて優位である際に、IgG タイプと同様に運動型又は軸索型ニューロパチーとの関連が指摘されている<sup>11)</sup>。IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体の病原性や疾患特異性は、十分に確立されていないが、本例の臨床的特徴と一致する点も多く、病態との関連を推察した。なお、IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体単独陽性 NA の 2 例の報告によれば、上肢又は両側下肢麻痺を呈し、早期の IVIg 投与により改善が得られていた<sup>12)</sup>。IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体が、IVIg の治療指標となる可能性について議論されているが、多数例での検討が必要である。

NA の半数程度に、感染症や手術、外傷などの契機となるイベントが先行することがあり、その多くが 2 週間以内に NA を発症することが知られている<sup>2)</sup>。本例では NA 発症前に副腎腫瘍摘出術や骨折を認めていたが、NA 発症時期から経過が離れており、契機となった可能性は低いと考えた。また、本例で認めた IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体の生成には、GM2 との交差反応を示す際には CMV 感染と、単独陽性例では消化器感染との関連が指摘されている<sup>9)12)</sup>。本例では検索時に CMV 既感染パターンを示したが、過去に明らかな感染のエピソードはなく、抗体生成の時期は定かではない。一方で、クッシング症候群の寛解期に Basedow 病やサルコイドーシス、関節リウマチなどの自己免疫疾患を発症した報告が散見されてい

る<sup>13)</sup>。これらの原因として、高コルチゾール血症が改善することで、潜在していた自己免疫疾患の発症リスクが高まることが推測されている<sup>10)</sup>。本例においても、高コルチゾール血症により抑制されていた自己免疫異常が、コルチゾールの低下に伴い顕在化した可能性が示唆される。

NAと推定される症例の中に、免疫介在性の病態を考慮し、適切な早期治療介入を行うべき症例も存在しうる。IVIgの適応や抗ガングリオシド抗体の意義について、さらなる検討が望まれる。

**謝辞:** 抗ガングリオシド抗体の測定をして頂いた近畿大学脳神経内科の楠進先生に深謝いたします。

※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) Gstoettner C, Mayer JA, Rassam S, et al. Neuralgic amyotrophy: a paradigm shift in diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:879-888.
- 2) van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129:438-450.
- 3) van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:435-439.
- 4) van Eijk JJ, van Alfen N, Tio-Gillen AP, et al. Screening for antecedent *Campylobacter jejuni* infections and anti-ganglioside antibodies in idiopathic neuralgic amyotrophy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:153-156.
- 5) van Eijk JJ, van Alfen N, Berrevoets M, et al. Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1120-1124.
- 6) van Alfen N, van Engelen BG, Hughes RA. Treatment for idiopathic and hereditary neuralgic amyotrophy (brachial neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006976.
- 7) Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med* 2012;51:1493-1500.
- 8) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. GalNAc-GD1a in human peripheral nerve: target sites of anti-ganglioside antibody. *Neurology* 2003;61:465-470.
- 9) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. Guillain-Barre syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol* 2001;113:260-267.
- 10) Kaji R, Kusunoki S, Mizutani K, et al. Chronic motor axonal neuropathy associated with antibodies monospecific for N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Muscle Nerve* 2000;23:702-706.
- 11) 神埼昭浩, 遠藤詩郎, 楠進ら. 抗 GalNAc-GD1a-IgM 抗体陽性で慢性に経過した運動ニューロパチーの1例. *脳と神経* 2003;55:609-612.
- 12) Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, et al. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. *J Neuroimmunol* 2011;238:107-109.
- 13) da Mota F, Murray C, Ezzat S. Overt immune dysfunction after Cushing's syndrome remission: a consecutive case series and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1670-1674.

**Abstract****A case of neuralgic amyotrophy with extension disturbance  
of fingers after Cushing's syndrome remission**

Akihiro Nakajima, M.D.<sup>1)</sup>, Takao Fukushima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hideki Mori, M.D.<sup>1)</sup>,  
Hiroaki Nozaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Kunihiro Makino, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

We describe a 57-year-old female patient who experienced hypercortisolemia caused by adrenal Cushing's syndrome. Two months post-adrenalectomy, she developed acute severe bilateral pain starting in her fingers and spreading up her arms. In the subsequent two weeks, the patient presented upper extremity patchy paralysis with extension disturbance of fingers. In the following two months, she experienced atrophy of the muscles in the hands and joint contracture. Consequently, we diagnosed her with neuralgic amyotrophy. Nerve conduction studies showed low compound muscle action potential of all the peripheral nerves in the forearms, suggesting motor neuron axonopathy. Gadolinium-enhanced MRI and ultrasound studies did not reveal any abnormalities in the brachial plexus and peripheral nerves of the forearms. The patient tested positive for anti-GalNAc-GD1a-IgM antibodies and received intravenous immunoglobulin 6 months after the onset of symptoms, which resulted in reduction of pain, muscle weakness, and contractures. This rare case of potentially immune-mediated bilateral patchy paralysis may have important implications in the understanding of clinical and pathological heterogeneity of neuralgic amyotrophy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:632-636)

**Key words:** neuralgic amyotrophy, anti-GalNAc-GD1a antibody, Cushing's syndrome

---