



臨床的に stiff-person 症候群を呈し、ホルモン補充療法で速やかに改善した ACTH 単独欠損症の 1 例

種田 朝音¹⁾ 大河原舜太¹⁾ 滑川 将気¹⁾
梅田 能生¹⁾ 小宅 睦郎¹⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は 65 歳男性。6 年前から体幹・下肢の痛みを伴う筋硬直が進行し、自立歩行ができなくなった。関節拘縮はなく、触覚刺激で誘発される痛性筋痙攣から stiff-person 症候群 (SPS) と診断したが、SPS 関連の自己抗体は陰性であった。一方、ACTH とコルチゾールが低値で、負荷試験の結果、ACTH 単独欠損症と診断した。ヒドロコルチゾン 15 mg/日によるホルモン補充療法で、筋硬直は速やかに消失し、正常な歩行が可能になった。ACTH 単独欠損症による筋骨格系症状は flexion contracture として報告されてきたが、臨床的に SPS に該当する症例が含まれている可能性がある。

Key words：ACTH 単独欠損症、stiff-person 症候群、flexion contracture、ホルモン補充療法

はじめに

Stiff-person 症候群 (SPS) は、体幹・下肢を主とした持続性筋硬直と刺激に誘発される痛性筋痙攣により特徴付けられる疾患である¹⁾。抗グリシン (glycine, 以下 Gly と略記) 受容体抗体をはじめ複数の自己抗体の関与が報告され、自己免疫性疾患と考えられている。一方、ACTH 単独欠損症でも筋硬直症状を呈することが知られており、flexion contracture として報告されてきた²⁾。しかしながら、筋硬直症状を詳細に記録した報告は少なく、SPS と診断された報告はない。今回我々は、6 年間進行性の経過をたどり、臨床的に SPS の症状を呈した ACTH 単独欠損症を経験した、ホルモン補充療法で速やかに SPS の症状が消失し、日常生活レベルが著しく改善した。早期診断と治療が極めて重要と考え報告する。

症 例

患者：65 歳、男性

主訴：両下肢がつっぱり、痛くて歩けない

既往歴：橋本病、尿路結石。

生活歴：独身。独居。無職。飲酒は日本酒 0.5 合/日程度。

家族歴：神経筋疾患、内分泌疾患の家族歴なし。血族婚なし。

現病歴：2015 年に腰痛が出現し、両下肢の筋が張って歩行に支障を来すようになった。短期間で 10 kg 以上体重が減少し、娘から見てぼんやりとした様子であった。複数の医療機関を受診したが診断はつかず、2019 年には杖歩行になった。同時期、発汗過多を主訴に内科を受診し、血液検査で橋本病と診断されたが、通院を自己中断し治療はされていなかった。2021 年 6 月、駐車場で車両と衝突して転倒した際に、左後頭部を打撲して前医に経過観察入院した。進行性の歩行障害について当科を紹介され、精査目的に入院した。

入院時現症：身長 158 cm、体重 64 kg、BMI 25.6、血圧 139/105 mmHg、脈拍 78/分整、体温 37.4°C。心肺腹部に特記すべき所見はなかった。表在リンパ節の腫脹はなく、皮膚の乾燥や色素沈着、体毛の減少はなかった。

神経学的所見：意識は清明で、改訂長谷川式知能評価スケール (HDS-R) は 20 点であった。脳神経系に異常所見はなかった。運動系では、四肢に筋力低下や筋萎縮はなかった。両下肢の強い筋硬直が、触覚刺激で誘発され、股関節・膝関節の伸展に伴い増強し、同時に傍脊柱筋にも筋硬直が生じ、体幹

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒 940-2108 新潟県長岡市千秋 2 丁目 297-1]

¹⁾ 長岡赤十字病院神経内科

(Received April 14, 2022; Accepted May 2, 2022; Published online in J-STAGE on August 26, 2022)

臨床神経 2022;62:736-739

doi: 10.5692/clinicalneurology.001774



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/clinicalneurology>

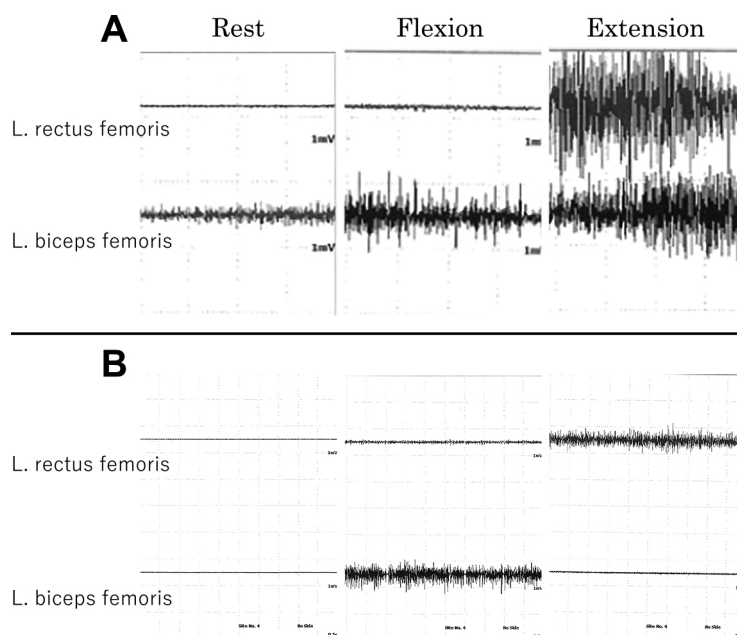


Fig. 1 Surface electromyography (EMG).

Surface EMG before treatment showed abnormal sustained action potentials in the biceps femoris muscle at rest and during leg extension (A). After 23 days of treatment, the abnormal action potentials in the biceps femoris muscle disappeared (B).

が棒状硬直した。筋硬直には強い痛みを伴ったが、睡眠時には消失した。歩容は前傾姿勢でありながら、体幹は板状にまっすぐ伸びており、股関節や膝関節の屈曲が維持されたままの不自然な歩行であった (Movie 1)。四肢腱反射は、上肢で正常、下肢で消失していた。両側のチャドック反射が陽性であった。感覚系、自律神経系に異常はなかった。

検査所見と入院後経過：入院時の血液検査では、CRP 8.8 mg/dl と炎症反応を認めた。白血球 6,460/ μ l で、好酸球が 5.6% とわずかに増加していた。肝・腎機能に異常はなく、Na 136 mEq/l, K 4.1 mEq/l であった。血糖 77 mg/dl, HbA1c 5.7% だった。甲状腺ホルモンは、FT₃ 2.45 pg/ml, FT₄ 0.7 ng/dl と正常であったが、TSH 7.1 mIU/ml と上昇しており、抗サイログロブリン抗体 54 IU/ml, 抗 TPO 抗体 27 IU/ml と陽性だった。髄液検査では、細胞数 32/ μ l (単核球 31/ μ l), 蛋白 84 mg/dl であった。表面筋電図検査 (大腿直筋, 大腿二頭筋) では、安静時と下肢伸展時に大腿二頭筋の異常な持続性活動電位を認めた (Fig. 1A)。針筋電図検査で myokymic discharge は見られなかった。体幹部造影 CT で悪性腫瘍はなかった。

痛みを伴い、触覚刺激により誘発される進行性の筋硬直症状があり、睡眠時には消失する特徴的な症状から、臨床的に SPS と診断した¹⁾。SPS との関連が報告されている自己抗体について、抗 Gly 受容体抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase, 以下 GAD と略記) 抗体、抗 dipeptidyl peptidase-like protein (DPPX) 抗体、抗 γ -aminobutyric acid-A (GABA_A) 受容体抗体は、いずれも陰性だった。一方、ACTH 1.0 μ g/dl 以下、コルチゾー

ル 1.5 pg/ml 以下と、測定感度以下に低下していた。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone, 以下 CRH と略記) /甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyrotropin releasing hormone) /黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone releasing hormone) による 3 者負荷試験を行い、CRH 負荷に対するコルチゾールの反応性分泌のみが低値していた。また、迅速 ACTH 負荷試験では、ACTH 負荷に対するコルチゾール分泌増加が低反応で、ACTH 単独欠損症と診断した。頭部造影 MRI で下垂体に器質的異常はなかった。

ヒドロコルチゾン 15 mg/日によるホルモン補充療法を開始したところ、数日で両下肢の筋硬直が軽減し始めた、日単位で症状は改善し、治療開始 1 ヶ月で、ほぼ正常の歩行が可能になった (Movie 2)。治療開始 23 日後の表面筋電図検査では、大腿二頭筋の異常な活動電位が消失していた (Fig. 1b)。治療開始 3 か月後の診察で、筋硬直は体幹部を含め消失し、日常生活レベルは完全に自立した。また、HDS-R は 24 点に改善した。ヒドロコルチゾンを継続し、症状の再燃はない。

考 察

本例は、臨床的に SPS を呈し、診断に 6 年を要した ACTH 単独欠損症の症例である。SPS に関連する自己抗体は陰性で、ヒドロコルチゾンによるホルモン補充療法で、筋硬直症状が改善した。

SPS は、主に体幹や下肢に持続性筋硬直と、刺激に誘発さ

れる有痛性筋痙攣を生じるまれな疾患である¹⁾。Renshaw 細胞, 1a 抑制性介在ニューロンなどの抑制性ニューロンが, 脊髄前角で筋収縮を抑制しているが, この抑制性神経伝達に関わる種々の物質に対する自己抗体により α 運動ニューロンが抑制から解放され, 異常な筋緊張が惹起されると考えられている。関連する自己抗体として, 抗 Gly 受容体抗体, 抗 amphiphysin 抗体, 抗 GAD 抗体, 抗 Gephyrin 抗体, 抗 GABA_A 受容体関連蛋白抗体が報告されており, 悪性腫瘍に随伴するものもある²⁾。SPS の臨床像は多彩であるが, 典型的な SPS では, ①四肢・体幹, 特に腹部や傍脊柱筋に著明な筋硬直があり, ②刺激によって誘発され, 睡眠やジアゼパムで改善する痛みを伴う不規則な痙攣が筋硬直に重なって出現し, ③臨床的及び電気生理学的に作動筋と拮抗筋の持続的共収縮を示すこと, が特徴的で¹⁾, 本例も, これらの項目を満たしていた。

一方, 副腎機能不全の 6~13% に筋骨格系症状を生じる³⁾。その症状は, 刺激に誘発される有痛性筋痙攣関節拘縮ではなく, 多くは関節の関節拘縮を伴った下肢の筋硬直である。汎下垂体機能低下症⁴⁾ や Sheehan 症候群⁵⁾, Addison 病⁶⁾ で, flexion contracture として報告されている⁷⁾。ACTH 単独欠損症による flexion contracture は, 矢吹らにより初めて報告され²⁾, 以降複数の症例報告がなされている^{2)3)8)~16)}。これらの ACTH 単独欠損症による flexion contracture の既報 11 例を参照すると, “痛みや筋痙攣を伴わない関節拘縮”を呈した症例だけでなく, 本例に類似した“刺激で誘発される有痛性筋痙攣”を呈した症例が含まれており²⁾³⁾¹⁰⁾, これまで ACTH 単独欠損症による flexion contracture として記載されてきた症候は, 単一の症候ではない可能性がある。本例では 6 年の経過を経ても関節の拘縮は認めなかったが, 関節拘縮は長期経過の SPS による局所的廃用によるものではなく, ACTH 単独欠損症による筋骨格系症状として SPS とは異なる病態で生じている可能性がある。

ACTH 分泌不全症の患者の筋硬直症状がヒドロコルチゾン 20 mg/日 で改善し, 症候や筋電図所見は SPS の診断基準を満たしたとする報告はあるか¹⁷⁾, ACTH 単独欠損症で臨床的に SPS を呈したとする報告は, 本例がはじめてである。これまで報告されてきた ACTH 単独欠損症による筋骨格系症状には, SPS と関節拘縮がそれぞれ存在し, これまで flexion contracture として混同して報告されてきた可能性がある。

ACTH 単独欠損症を含む副腎不全が筋骨格系に障害を生じる機序は明らかになっていないが, コルチゾールの不足が原因と考えられている。筋膜の興奮性に寄与する電解質異常の存在, 骨筋筋の萎縮や腱の短縮などが病態として考えられてきた¹⁶⁾。しかし, 本例で電解質異常はなく, またホルモン補充開始後数日で改善した経過からは器質的な障害よりも機能的な障害が想定される。臨床像の類似性から, 自己抗体の関与する stiff-person 症候群のように, グルココルチコイドが脊髄前角の抑制性神経伝達において何らかの役割を担っており, グルココルチコイドの不足により抑制性神経伝達が障害されている可能性がある。

SPS では, 自己免疫疾患としての位置づけがなされているが¹⁾, ACTH 単独欠損症でも臨床的に SPS を呈する可能性があり, ACTH やコルチゾールの測定が早期診断と治療に重要であると考ええる。

Movie Legend

Movie 1 Before treatment.

Painful muscle spasms induced by joint movement and tactile stimulation were seen in the lower limbs without any limitation of joint range of motion. The patient was walking clumsily with his hip and knee joints in the flexion position.

Movie 2 After treatment.

Five days after treatment, the muscle spasms in the lower limbs disappeared. After 40 days, the patient was able to walk normally.

Movies are published with patient's permission.

謝辞: 本症例の抗体検査をしていただきました北里大学医学部脳神経内科学飯塚高浩先生, Barcelona 大学 Josep Dalmau 先生に深謝致します。

※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, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 松井尚子, 田中恵子, 和泉唯信. スティッフパーソン症候群. *Brain Nerve* 2021;73:640-646.
- 2) 矢吹聖三, 塩見文俊. Contracture facio-brachio-abdomino-crurale en flexion を呈した ACTH 単独欠損症の 1 例. *臨床神経学* 1984;24:729-735.
- 3) Kinoshita H, Mizutani S, Sei K, et al. Musculoskeletal symptoms and neurological investigations in adrenocortical insufficiency: a case report and literature review. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:281-285.
- 4) 水野裕理, 山口浩雄, 上原 平ら. Stiff-person 症候群や Isaacs 症候群との鑑別を要した汎下垂体機能低下症の 1 例. *臨床神経学* 2017;57:298-302.
- 5) Ikeuchi M, Izumi M, Ikemoto T, et al. Flexion contractures of the legs as the manifestation of secondary adrenal insufficiency due to Sheehan's syndrome. *J Orthop Sci* 2014;19:502-506.
- 6) Wisenbaugh EP, Heller MH. Flexion contractures in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:792-794.
- 7) Nishikawa T. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism. *Intern Med* 2003;42:629-631.
- 8) Sato M, Yanagisawa K, Kondo H, et al. Treatment of neurological complications in isolated ACTH deficiency by glucocorticoid replacement. *Jpn J Med* 1991;30:243-246.
- 9) Choy EH, Corkill MM, Gibson T, et al. Isolated ACTH deficiency presenting with bilateral frozen shoulder. *Br J Rheumatol* 1991;30:226-227.
- 10) 中馬越清隆, 大越教夫, 石井重紀子ら. Contracture facio-

brachio-abdomino-crurale en flexion を呈した ACTH 単独欠損症の筋・末梢神経所見. 臨床神経 1994;34:250-254.

- 11) Odagaki T, Noguchi Y, Fukui T. Flexion contractures of the legs as the initial manifestation of adrenocortical insufficiency. Intern Med 2003;42:710-713.
- 12) Syriou V, Moisisidis A, Tamouridis N, et al. Isolated adrenocorticotropin deficiency and flexion contractures syndrome. Hormones (Athens) 2008;7:320-324.
- 13) Hoshino C, Satoh N, Narita M, et al. Painful hypoadrenalism. BMJ Case Rep 2011;2011:bcr0120113735.
- 14) Tanaka T, Terada N, Fujikawa Y, et al. Treatable bedridden elderly—recovery from flexion contracture after cortisol replacement in a patient with isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency. Intern Med 2016;55:2975-2978.
- 15) Berger J, Herregods P, Verhelst J, et al. Flexion contractures in secondary adrenal insufficiency. Clin Rheumatol 2010;29:115-117.
- 16) Harbuz V, Bihan H, Salama J, et al. Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism: two case reports. J Neurol 2010;257:1129-1133.
- 17) George TM, Burke JM, Sobotka PA, et al. Resolution of stiff-man syndrome with cortisol replacement in a patient with deficiencies of ACTH, growth hormone, and prolactin. N Engl J Med 1984;310:1511-1513.

Abstract

Isolated ACTH deficiency clinically presented as stiff-person syndrome, successfully treated by hormonal replacement: a case report

Tomone Taneda, M.D.¹⁾, Shunsuke Okawara, M.D.¹⁾, Masaki Namekawa, 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 65-year-old man was admitted to our hospital with a 6-year history of painful muscle stiffness in his trunk and lower limbs, preventing him from walking. Stiff-person syndrome (SPS) was diagnosed because the patient had symptoms of painful muscle spasms elicited by tactile stimulation without joint contracture. Although SPS-related autoantibodies in the serum, including anti-glycine R, anti-amphiphysin, anti-glutamic acid decarboxylase (GAD), anti-dipeptidyl peptidase-like protein (DPPX) and anti- γ -aminobutyric acid-A (GABA_A) R, were negative, the ACTH and cortisol levels were low. On the basis of additional loading tests for anterior pituitary function and ACTH, isolated ACTH deficiency (IAD) was diagnosed. Hormonal replacement therapy with hydrocortisone at 15 mg/day ameliorated the condition quickly, and the patient became asymptomatic after three months. Flexion contractures have been reported as musculoskeletal symptoms of IAD, but are not usually evident in patients with SPS. The present case illustrates that the painful muscle spasms elicited by tactile stimulation without joint contracture characteristic of SPS can also be symptoms of IAD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:736-739)

Key words: isolated ACTH deficiency, stiff-person syndrome, flexion contracture, hormonal replacement therapy