

# Isaacs 症候群とアフェレシス

山 脇 健 盛<sup>\*1</sup>・服 部 学<sup>\*1</sup>・吉 田 篤 博<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> 名古屋市立大学神経内科, <sup>\*2</sup> 同人工透析部

## 1. Isaacs 症候群とは<sup>1)</sup>

Isaacs 症候群は、1961 年南アフリカの Isaacs<sup>2)</sup> が睡眠時にも持続する筋硬直や筋収縮後の弛緩障害、有痛性筋痙攣、発汗過多などを主徴とした 13 歳と 52 歳の 2 男性例を“a syndrome of continuous muscle fibre activity”として報告したことに端を発する。その後、本疾患の患者血清において、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体が検出され、その病態に関与していることが明らかとなり、Isaacs 症候群は、自己免疫性チャネルオパチーと考えられている<sup>3)</sup>。また、末梢神経の異常興奮という観点から peripheral nerve hyperexcitability と呼ばれることもある<sup>4)</sup>。

## 2. Isaacs 症候群の症候

遺伝例の報告もあるがほとんどの例が散発（非遺伝）性である。性差は認められないか、やや男性に多い。発症年齢は様々で、0 歳から 80 歳台までみられ、Hart らの報告<sup>4)</sup>では、40 歳台にピークがあり、平均 46 歳である。症状は数ヶ月から数年かけて徐々に出現することが多く、発症から診断までに時間がかかる例もある。

初発症状としては、四肢遠位部の筋硬直やそのための歩行障害を訴えることが多い。上肢よりも下肢が侵されやすく、神経の過興奮は神経の長さに依存している可能性がある。この筋硬直は、睡眠中も持続し（図 1）、運動により増悪する。有痛性または無痛性の筋痙攣もしばしばみられる。ミオキミアや筋線維束攣縮による筋の違和感、むずむず感、ピクつき等を最初に訴えることもある。筋痙攣は、安静時にも起こりうるが、激しい運動後により起こりやすい。その後、近位筋や上肢、軀幹にも広がっていく。筋硬直が高度になると関節拘縮や変形を生じ、日常生活に支障をきたすようになる。

一般に筋力低下がみられることは少ないが、筋硬直や筋痙攣のために力が入らない、と訴えることは少な

くない。四肢の異常感覚や筋痙攣によらない痛みを伴うこともある。構音障害、嚥下障害、呼吸障害などが生じることもある。

本症の特徴のひとつとして発汗過多がある。筋活動の亢進によると考えられているが、末梢でのコリン作動性神経の活動亢進による可能性もある。その他の自律神経症状を呈することは少ないが、排尿・排便障害を来すこともある。Isaacs 症候群（Hart らによる PNH）における症候の頻度（表 1）を示す<sup>7)</sup>。

他覚所見としては、皮膚にミオキミアや線維束攣縮が観察される。これらは、筋を収縮させた後に観察されやすい。多くの例では強い収縮の後に弛緩遅延がみられ、とくに手拳開排遅延がみられる（図 2）。ただし、筋由来のミオトニアと異なり叩打ミオトニアはみられず、偽性ミオトニアと呼ばれる。

## 3. 検 査 所 見

一般血液検査では、しばしばクレアチンキナーゼ（CK）上昇がみられる。とくに筋痙攣後で採血すると上昇していることが多い。髄液検査は一般に正常である。

神経伝導速度は、運動神経、感覚神経いずれも一般に正常であることが多い。針筋電図は本症の診断にあたっては最も重要な検査である。多くの被検筋で運動単位活動電位（MUAP）の持続発火が観察される。その多くは、線維束攣縮やミオキミア放電である。ミオキミア放電は、単一の運動単位電位が 5~150 Hz の頻度で群発発火するものであり、特徴的には、二重放電（doublet）、三重放電（triplet）、多重放電（multiplet）の様相を呈する。進行すると 150~300 Hz というさらに頻度の高いニューロミオトニア放電がみられるようになる。

約半数の例で血中に抗 VGKC 抗体が認められる。それ以外にも、抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、甲状腺抗体などの自己抗体や免疫グロブリン異常がしばしば検出される<sup>4)</sup>。



図1 睡眠中の Isaacs 症候群患者にみられた筋硬直  
上肢(A)は肘で屈曲，手首で伸展，下肢(B)では，膝，足首  
ともに伸展位をとり，他動的に曲げようとするが，全く曲がら  
ない状態。

表1 Isaacs 症候群 (PNH) における各症候の頻度

症候	割合 (%) n = 42
筋のピクつき (twitching, myokymia)	100
筋痙攣 (cramp)	88
筋硬直	69
発汗過多	55
筋力低下	36
偽性ミオトニア	36
感覚障害	33
中枢神経症状	29
筋肥大	21
偽性テタニー	19
筋萎縮	2
発汗異常以外の自律神経症状	2
運動による症状誘発	81

PNH: peripheral nerve hyperexcitability.

文献<sup>7)</sup>より改変引用。

#### 4. 症 例 呈 示<sup>7)</sup>

症例：27 歳（本症発症時）女性。

主訴：全身の筋硬直。

既往歴：18 歳時に全身性エリテマトーデス

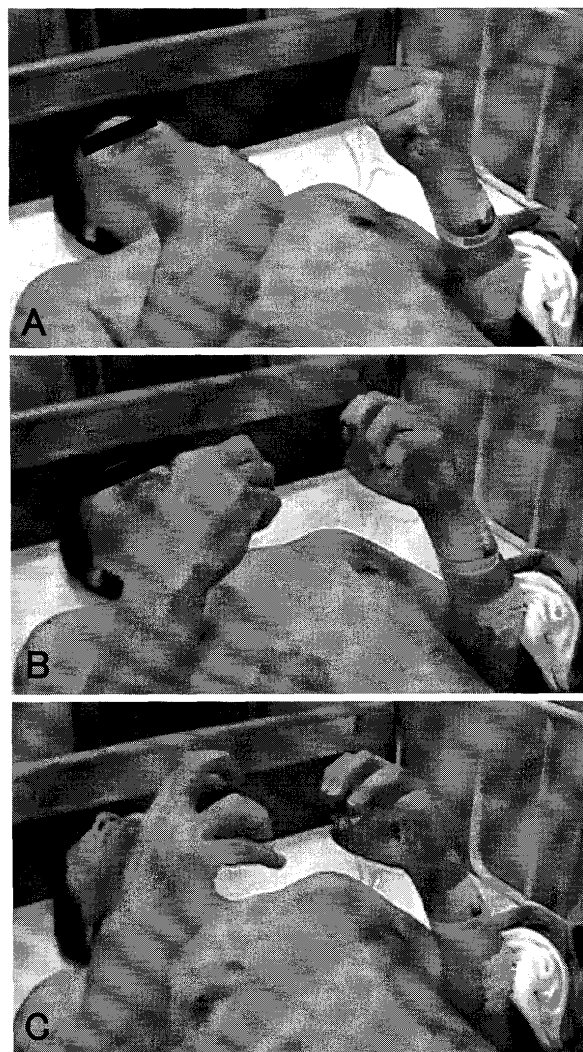


図2 Isaacs 症候群患者にみられた偽性ミオトニー  
5 秒間手指を把握した(A)後，開くように指示，5 秒後(B)，  
10 秒後(C)でも開排は不十分で，完全に開くまでに約 1 分かか  
った。10 秒後では痛みのため頸部が後屈している。

(SLE) を発症。

現病歴：27 歳時の 3 月に把握ミオトニアが出現，3 ヶ月後に突然，上下肢の筋硬直と疼痛が出現し，ベッ  
ド上 ADL となった。頸部・体幹の硬直も強かったが，  
ダントロレン静注がある程度有効であった。筋電図所  
見と併せ Isaacs 症候群と診断した。有痛性筋硬直が  
著しく血液浄化療法を開始した。二重膜濾過血漿交換  
療法 (DFPP) の反復で上肢の随意運動が可能となっ  
たが，下肢の硬直は不変であった。以後，シクロホス  
ファミド (CPA) パルス療法も併用したが白血球減  
少のため中止となった。12 月に大量  $\gamma$  グロブリン療  
法を施行したが，むしろ筋硬直は悪化，またこのとき  
血清抗 VGKC 抗体陽性が判明した。

28 歳時に全身の筋硬直が悪化し，意識混濁を認め

た。DFPP を反復し徐々に車椅子からベッドへの移乗が可能となり、筋硬直もほぼ消失した。再度 CPA パルス療法を施行。その後、CPA 100 mg/日の内服が開始された。10 月から立位保持が可能となり、以後、歩行訓練が順調に進み 12 月には車の運転や松葉杖での歩行が可能となり退院した。

29 歳時に CPA をアザチオプリン (AZP) に変更。以後少しずつ歩行可能となっていた。SLE の活動性は認めなかった。30 歳時に乳腺炎となり AZP を中止した。

31 歳時に、再び四肢の筋硬直が悪化、歩行不能となった。上肢は肘、手首が過伸展、下肢は膝が伸展、内反尖足位で硬直した状態となった。4 月に免疫吸着療法 (IAPP) を 2 回施行した。IAPP 有効であり、手指、手首、肘の運動もスムーズに行え、足先も随意的に動かせるまでに回復していた。しかし、5 月に入ってから、再び筋硬直が悪化し、その都度、フェニトインやダントロレンの静注で対応したが、効果は今ひとつで硬直による苦痛が著明であった。5 月から 6 月にかけて IAPP を 5 回施行。IAPP 施行中から症状の改善を認め、手の総握り、開排がスムーズに行えるようになった。しかし、上肢近位筋と下肢の硬直は著明であり依然としてベッド上の ADL であった。IAPP は有効であったが、カテーテル感染および易血栓傾向 (上大静脈血栓症) が出現し、カテーテルを抜去し IAPP を中止した。

以後、筋硬直悪化時に、昏睡状態となることが多くなり、呼吸筋障害による CO<sub>2</sub> ナルコーシスと考えられた。7 月から、nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) を導入し、タクロリムスの投与を開始した。昏睡状態は NIPPV 導入後 1~2 日程度で軽快するようになった。調子のよいときは、ベッド上坐位が可能で、両上肢も比較的自由に動き、手指巧緻運動 (食事、書字、パソコンの使用) も可能となった。しかし、四肢の痛性筋硬直のため、ほぼ毎日ダントロレンの静注を必要とし、下肢はほとんど随意運動が不可能でベッド上の生活を余儀なくされている。

本例は、SLE に続発した Isaacs 症候群の症例である。高度の筋硬直により、長期にわたる臥床生活を強いられている。血液浄化療法は有効であったが、合併症のため継続は不可能であった。抗てんかん薬等の対症療法は、QOL 改善にあまり寄与しているとはいえない。免疫抑制剤に関しては、AZP は以前の寛解の

維持には有効であったと思われるが症状の軽減には無効、CPA は悪心等の副作用が強く使用は困難。タクロリムスは症状の軽減には有効であるが効果は限定的である。

## 5. 治 療

薬物療法では、カルバマゼピン、フェニトインがしばしば著効を示す。その他、メキシレチン、バルプロ酸、アセタゾラミド、パクロフェン、ダントロレン、ボツリヌス毒素注射などの有効性が報告されている。

自己免疫疾患という観点からは種々の免疫療法が行われている。なかでも血漿交換が最も有効で、しばしば著効を示す。Sinha ら<sup>6)</sup> は、血漿交換療法の有効性を初めて報告するとともに、患者血清または免疫グロブリンによるマウスへの受動免疫後、横隔膜神経筋標本の興奮性亢進を誘発することが可能であることを示し、以後自己免疫性疾患として認識されるようになった。アフェレシスの方法としては、単純血漿交換 (PE)<sup>6~9)</sup>、二重膜濾過法 (DFPP)<sup>10~13)</sup>、免疫吸着療法 (IAPP)<sup>14,15)</sup> いずれも有効例が報告されている。上記例を含めた自験 3 例でもいずれの例もアフェレシスが有効であった。アフェレシスのうち、どの方法がよいかは明らかでない。上記の自験例では、DFPP が有効であったが、効果は限定的で、IAPP の方が負担は少なく、かつ有効性も高いと考えられた。IAPP は、抗体除去が一義的と考えられているが、免疫 modulation 作用の可能性も指摘されており、抗体が不明な場合でも神経疾患においてしばしば有用とされる<sup>16)</sup>。血漿置換が少なくてもすむ利点もあり、今後抗 VGKC 抗体の推移も含め検討されるべきと考えられる。アフェレシスの効果の持続は 1 日程度から、長い場合は数ヶ月におよぶこともあり、症例により異なる。ある一定期間行くと、その後内服薬でコントロール良好となることもある。一般には、持続性や費用、ブラッドアクセス等の問題もあり頻回に行うことは困難な場合も少なくない。上記の自験例でも、感染や易血栓性のため継続が困難であった。

その他の免疫療法としては、ステロイド内服、パルス療法、アザチオプリン、タクロリムスなどの有効性が報告されている。大量免疫グロブリン療法 (IVIG) の有効例も報告されている<sup>17)</sup> が、一般には無効であることが多く<sup>18,19)</sup>、むしろ悪化例も報告されている<sup>11,13)</sup>。自験例でも筋硬直の悪化がみられ、免疫グロブリンによる何らかの増悪作用が推定される。免疫

グロブリンが筋小胞体からの Ca 遊離を促し筋硬直を悪化させる可能性が指摘されている<sup>20)</sup>。なかには、血漿交換療法が無効で、IVIg が有効であったとする報告もある<sup>21)</sup>。

また、一定の期間治療後薬剤を必要としなくなった例や特異的な治療なしに軽快した例も報告されており、自然治癒する例も存在する<sup>22)</sup>。しかし多くの例では、治療薬の減量や変更により再燃し、治療継続が必要である。基礎疾患や腫瘍がある場合は、それらの治療により改善が期待できる。

## 文 献

- 1) 山脇健盛: Isaacs 症候群の臨床. 神経内科 **64**: 346-354, 2006
- 2) Isaacs H: A syndrome of continuous muscle-fibre activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry **24**: 319-325, 1961
- 3) 有村公良: イオンチャネルと末梢神経障害. 臨床神経生理 **29**: 391-399, 2001
- 4) Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Brain **25**: 1887-1895, 2002
- 5) 服部 学, 小栗卓也, 難波大夫, 他: 難治性 Isaacs 症候群の一例. 神経免疫 **14**: 115, 2006
- 6) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al: Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Lancet **338**: 75-77, 1991
- 7) Newsom-Davis J, Mills KR: Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. Brain **116**: 453-469, 1993
- 8) Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, et al: Neuromyotonia: Autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. J Neurol Sci **181**: 38-43, 2000
- 9) Ansell J, Kirby S, Benstead T: A case of Isaacs' syndrome with associated central nervous system findings. Muscle Nerve **20**: 1324-1327, 1997
- 10) Tanosaki M, Baba M, Miura H, et al: Reversible F-wave hyperexcitability associated with antibodies to potassium channels in Isaacs' syndrome. Eur J Neurol **6**: 95-98, 1999
- 11) Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al: Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**: 840-842, 1994
- 12) 松田信二, 高橋伸佳, 桑原 聡: 悪性胸腺腫の再発に先立って発症した Isaacs 症候群—異所性発火部位および治療に関する検討—. 臨床神経 **37**: 900-904, 1997
- 13) 林 明人, 大越敦夫, 中馬越清隆, 他: Isaacs 症候群と stiff-man 症候群の臨床的特徴及び神経生理学的検討. 運動障害 **6**: 1-10, 1996
- 14) Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, et al: Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. Acta Neurol Scand **102**: 271-273, 2000
- 15) Antozzi C, Frassoni C, Vincent A, et al: Sequential antibodies to potassium channels and glutamic acid decarboxylase in neuromyotonia. Neurology **64**: 1290-1293, 2005
- 16) Yamawaki T, Suzuki N: Can immunoadsorption plasmapheresis be used as the first choice therapy for neuroimmunological disorders? Ther Apher **1**: 348-352, 1997
- 17) Ho WK, Wilson JD: Hypothermia, hyperhidrosis, myokymia and increased urinary excretion of catecholamines associated with a thymoma. Med J Aust **158**: 787-788, 1993
- 18) Jamora RDG, Umpathi T, Tan LCS: Finger flexion resembling focal dystonia in Isaacs' syndrome. Parkinsonism Relat Disord **12**: 61-63, 2006
- 19) van den Berg JSP, vanEngelen BGM, Boerman RH, et al: Acquired neuromyotonia superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin, ATM, 1999
- 20) van Engelen BG, Benders AA, Gabreels FJ, et al: Are muscle cramps in Isaacs' syndrome triggered by human immunoglobulin? J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**: 393, 1995
- 21) Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J, et al: Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. Clin Neurol Neurosurg **102**: 173-175, 2000
- 22) Isaacs H, Heffron JJA: The syndrome of 'Continuous muscle-fibre activity' cured: Further studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry **37**: 1231-1235, 1974