

一卵性双生児姉妹の一方に発症した Isaacs 症候群の 1 例

岡山大学整形外科

浅海 浩二・三谷 茂・門田 弘明・相賀 礼子
菊地 剛・井上 一

社会保険栗林病院整形外科

竹井 義隆

要 旨 持続性筋線維活動症候群 (Isaacs 症候群) は、全身の筋肉硬直、それによる筋肉弛緩困難、fasciculation そして発汗過多を特徴とする疾患である。今回、我々の知りうる限りでは報告のない一卵性双生児姉妹の一方に発症した Isaacs 症候群と思われる 1 例を経験したので報告する。症例は 16 歳女子高生。主訴は筋肉硬直と筋肥大である。一卵性双生児の姉がいるが、現在のところ同症状は全く認めず正常である。13 歳時頃より両下腿の痙攣が頻繁に出現し、両下腿の筋肥大も徐々に認めるようになった。当初、原因不明であったが、Isaacs 症候群を疑い、carbamazepine 200 mg/day 投与を開始したところ症状は劇的に改善した。本症例は Isaacs 症候群の遺伝性について否定する症例である可能性がある。また診断および治療に際し carbamazepine が非常に有効であった。

はじめに

持続性筋線維活動症候群 (以下 Isaacs 症候群¹⁾) は、1961 年 Isaacs が報告してから、現在までに本邦でも数十例の報告があるのみの稀な疾患である²⁾。今回我々はきわめて稀な一卵性双生児姉妹の一方に発症した Isaacs 症候群の 1 例を経験し、現在治療しているので報告する。

症 例

症 例 : 16 歳、女子高生。

家族歴 : 一卵性双生児の姉がいるが、同症状は全く認めず正常である。

既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 13 歳時、山道を歩行中に両大腿部の痙攣が出現し、同時に両下肢の筋肥大を自覚した。同症状が頻回に出現したため近医受診し、高 CPK

血症を指摘された。この時腰部 MRI に異常所見はなかった。その 5 か月後、38.5°C の発熱のまま登校し、両下肢の痙攣、硬直が出現し歩行不能となったため、救急車にて当科に搬送となった。

【13 歳時、当科初診時所見】38.5°C の発熱と両下肢の痛性筋硬直および筋肥大を認め、両足部は尖足位に固定されていた。深部腱反射は両側やや低下し、両下肢に myokymia (筋の波打つような動き) を認めた。血液生化学検査の結果は WBC 10 260/ μ l, ALP 471 U/l とやや高値を示したものの、電解質その他に異常値はなく前医で指摘されていた CPK は 167 U/l と正常範囲内であった (表 1)。また神経伝導速度検査では、後脛骨神経の SCV, MCV 共に正常範囲内であり、針筋電図検査においては軽度の安静時自発放電を認めるものの病的意義に乏しく、また症状も少し改善を認めたため、経過観察を行うことになった。

Key words : Isaacs' syndrome (Isaacs 症候群), monozygotic twins (一卵性双生児), myokymia (ミオキミア)

連絡先 : 〒 700 8558 岡山県岡山市鹿田町 2 5 1 岡山大学整形外科 浅海浩二 電話 (086) 235 7273

受付日 : 平成 15 年 12 月 9 日

表 1. 13 歳時, 当科初診時血液検査所見

血液 : WBC 10 260/ μ l, RBC 426 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 12.5 g/dl, Ht 37.1%, Plt 19.4 \times 10 ³ / μ l
生化学 : GOT 18 U/l, GPT 11U/l, ALP 471 U/l, LDH 329 U/l, γ GTP 8 U/l, TP 7.3 g/dl, ALB 4.5 g/dl, AG 比 1.6, T Bil 0.8 mg/dl, BUN 10.9 mg/dl, CRE 0.54 mg/dl, UA 4.4 mg/dl, CHO 153 mg/dl, TG 54 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 108 mEq/l, Ca 9.4 mEq/l, P 2.4 mEq/l, CRP 0.2 mg/dl, CPK 167 U/l

その後、痙攣の出現頻度が徐々に増加してきたため、15 歳時に、市内総合病院内科を受診し、再度高 CPK 血症 (459 U/l) と両下肢の筋肥大を指摘された。翌月には筋ジストロフィー、糖原病およびミトコンドリア病などを疑い某大学病院内科に精査目的に検査入院となった。

【15 歳時, 某大学病院内科入院時所見】症状は軽快していたが、身体所見では両下腿の筋肥大、深部腱反射は両側やや低下していた。各種検査を行い、尿検査、血液生化学検査に異常はなかった(表 2)。電解質に異常なく、CPK(104 U/l)は正常化していた。また凝固系、免疫学的検査にも異常を認めず、血清学的検査、ホルモン、心電図、胸部 X 線にも異常所見はなかった。神経伝導速度検査に異常なく、針筋電図検査では軽度の安静時自発放電を認めるも、髄液検査、エルゴメーター負荷試験、前腕虚血試験、大腿四頭筋生検にそれぞれ異常は認めなかった。家族の採血の結果、父(CPK 260 U/l)、母(CPK 157 U/l)、一卵性双生児の姉

(CPK 203 U/l) と、軽度ではあるが家族性高 CPK 血症を認めるも、結局診断はつかず一過性筋痙攣の原因は不明ということで再度経過観察されることになった。

現 症 : 16 歳時に、歩行不能となり再び救急車にて当科搬送となった。来院時には意識は清明であり脳神経系に異常は認めなかった。身長は 151 cm、体重は 50 kg であり、全身状態に異常は認めないが、両下腿の有痛性筋硬直と筋肥大を認めた。深部腱反射は両側やや低下、両下腿に myokymia を認め、睡眠中も痙攣が持続していた(図 1)。両下肢の筋力は痙攣と痛みもあるためか徒手筋力検査にて大腿四頭筋(右 3、左 3)、前脛骨筋(右 3、左 3)、長母趾伸筋(右 3、左 3)、長母趾屈筋(右 3、左 3) と、軽度の筋力低下を認めた。両上肢、体幹には異常は認めなかった。

検査所見 : 血液、生化学検査は、WBC 11 070/ μ l, ALP 321 U/l の高値、および CPK 1045 U/l の異常高値を認めた。電解質その他には、異常所

表 2. 15 歳時, 某大学病院内科入院時血液検査所見

血液 : WBC 4700/ μ l, RBC 413 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 11.2 g/dl, Ht 34.5%, Plt 21.9 \times 10 ³ / μ l
凝固 : PT 13.1 sec, PT INR 1.08, APTT 32.9 sec, Fib 175 mg/dl, HPT 90.5%
生化学 : T Bil 1.1 mg/dl, GOT 16 U/l, GPT 13 U/l, ALP 207 U/l, LDH 146 U/l, γ GTP 15 U/l, TP 6.6 g/dl, ALB 4.2 g/dl, Amy 82 U/l, BUN 9 mg/dl, CRE 0.63 mg/dl, UA 3.9 mg/dl, CHO 138 mg/dl, TG 78 mg/dl, HDL Cho 57 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l, FBS 89 mg/dl, CRP 0 mg/dl, CPK 104 U/l
免疫学 IgG 1 150 mg/dl, IgA 173 mg/dl, IgM 188 mg/dl
血清学 : ガラス板法(), 凝集法(-), HBsAg(), HBsAb(), HCVAg(-) HTLV(), C3 80, C4 14, CH 50 31 抗核抗体(), 抗核抗体定性 <20, 免疫複合体 <1.5, 抗 RNP 抗体() 抗 SM 抗体(), 抗ミトコンドリア抗体(-), 抗 SCL 70 抗体() 抗 Jo 1 抗体(-)
ホルモン : FT 4 1.24, FT 3 2.4, TSH 1.46

表 3. 16歳時、当科入院時血液検査所見

血液	: WBC 11 070/ μ l, RBC 425 \times 10 ⁴ / μ l, Hb 10.3 g/dl, Ht 31.4%, Plt 26.8 \times 10 ³ / μ l
生化学	: G \bullet T 30 U/l, GPT 20 U/l, ALP 321 U/l, LDH 200 U/l, γ GTP 12 U/l, TTT 2.5, ZTT 8.0, LAP 50 U/l, TP 7.2 g/dl, ALB 4.1 g/dl, AG比 1.3, T Bil 0.5 mg/dl, BUN 11.8 mg/dl, CRE 0.60 mg/dl, UA 6.4 mg/dl, CHO 163 mg/dl, TG 34 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 105 mEq/l, Ca 9.1 mEq/l, P 3.1 mEq/l, CRP 0.0 mg/dl, CPK 1045 U/l



図 1.
16歳・当科入院時
両下腿の疼痛性筋硬直と筋肥大を認める。

見は認めなかった(表3)。再度、一番痙攣の強い部位での筋生検を行ったが異常なく(図2)、腰椎MRIも正常であった(図3)。

臨床経過：CPKが異常高値であるが、前医での検査結果では正常で、針筋電図や筋生検の結果よりも筋原性疾患は否定的であり、睡眠中も続く痙攣およびmyokymiaなどの所見より神経筋接合部での異常であるIsaacs症候群を疑った。Isaacs症候群にはcarbamazepineが著効し、またそのことがIsaacs症候群の診断的意味合いをもつ²⁾。そこで確定診断および治療目的に末梢神経のNaチャンネルをブロックする抗痙攣薬であるcarbamazepine 200 mg/dayの投与を開始したところ早期より痙攣とmyokymiaは消失し、翌日より歩行も可能となった。現在は内服を継続し痙攣とmyo-

kymiaなどの症状は消失している。両下肢の筋肥大は軽度残存しているが両下肢の筋力低下もなく通常の日常生活を送っている。また神経伝導速度検査と針筋電図検査を行ったが異常はなくCPKも正常化した。

考 察

Isaacs症候群の病態は神経内科領域で非常に研究が進んでいる¹⁾⁻⁵⁾⁸⁾。Isaacs症候群の病態機序として、患者血清中の抗電位依存性K⁺チャンネル(以下VGKC)抗体が神経終末においてVGKCあ



図 2. 筋生検
組織学的な異常所見を認めない。



図 3. 腰椎MRI
腰椎の画像上異常所見を認めない。

るいは関連蛋白と結合し、VGKCの発現を抑制または崩壊させ興奮の抑制ができなくなり、神経終末の過興奮をきたし筋硬直、筋痙攣などの症状をきたすことが解明されてきた^{1)~3)6)}。簡単に言えば神経終末付近でのVGKC抗体によるKチャンネル異常により神経の興奮の異常な亢進、反復する活動電位がおこる。

Isaacs症候群と他疾患を鑑別するためのキーワードをあげると、まず症状は四肢遠位筋優位の筋緊張、さざ波のような痙攣、睡眠により消失せず、深部腱反射は低下その他発汗過多という特徴があり、本症例は全て満たしている¹⁾²⁾⁸⁾。今回CPK値が時期により変動していたのは、CPK値は痙攣がおこり筋のピクツキにより二次的に高値になった可能性がある。また神経生理学所見として筋電図にて持続性運動単位電位を認め、神経終末付近での異常なので全身麻酔や末梢神経ブロックは無効であり、今回のようにNaチャンネルをブロックするcarbamazepineが著効する。

治療は、筋緊張・痙攣がVGKCの抑制によるという観点からVGKCのアゴニストが有効と考えられるが、臨床的に有用な薬剤は現在のところない。対症療法としてcarbamazepineなどの末梢神経のNaチャンネルをブロックすることにより膜電位を安定させ神経の過興奮を抑制する抗痙攣薬が有効だが、最近の研究により病態が解明され血症交換療法、免疫療法などが効果的であるとする報告がある⁴⁾⁵⁾。現在のところはcarbamazepineにてコントロールできているが、いずれ効かなくなる可能性がありその際には試みる必要があるかもしれない。

最後に本症例は一卵性双生児姉妹の一方のみに発症しており、このことはIsaacs症候群の遺伝性を否定する非常に興味深い症例の可能性もある。

同じ遺伝子を持つ妹の発症後5年経過した現在においても姉の発症を見ないことは今後も発症しない可能性が高い。またIsaacs症候群の多くは0~20歳代に発症し、家族歴は1例を除いて他になく遺伝性は考えにくいといわれている⁷⁾。今後姉の発症の有無についても注意深く経過を見ていきたい。

結 語

一卵性双生児姉妹の一方に発症したIsaacs症候群の1例を経験し、Isaacs症候群の遺伝性は否定的であると思われた。診断および治療に際しcarbamazepineが非常に有効であった。

文 献

- 1) 有村公良：Isaacs症候群とstiff man症候群。日本内科学会雑誌 87：39-44, 1998.
- 2) 有村公良、園田至人：Isaacs症候群。脳の科学増刊号：147-151, 1999.
- 3) Hart IK, Waters C, Vincent A et al: Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. Ann Neurol 41: 238-246, 1997.
- 4) 林 明人、大越教夫：Isaacs症候群。神経内科 49：50-51, 1998.
- 5) 林 明人、大越教夫、中馬越清隆ほか：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.
- 6) Isaacs H: A syndrome of continuous muscle fiber activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 24: 319-325, 1961.
- 7) 酒井徹雄：持続性筋線維活動症候群(Isaacs)。神経内科 18：79-85, 1983.
- 8) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A et al: Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC 12 cell lines. Muscle Nerve 19: 1439-1446, 1996.

Abstract

Isaacs' Syndrome in One of Monozygotic Twin Sisters : A Case Report

Koji Asaumi, M.D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery,

Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

We describe a 16 year old female, one of monozygotic twin sisters, with Isaacs' syndrome. She had difficulty in gait initiation. Muscle stiffness and myokymia were found in all the muscles of the lower extremities. Her myokymia and pseudomyotonia were characteristic, and muscle stiffness and cramps were observed even during sleep. Her calf muscles were large. There was no evidence of wasting or weakness, except that the tendon reflex of the lower extremities was a little weak.

Laboratory examinations showed no remarkable findings, except for an elevation in CPK. In open biopsy and surface EMG, there was no abnormality. In needle EMG, a spontaneous discharge was recorded at rest.

According to these data, she was diagnosed as having Isaacs' syndrome. Carbamazepine, 200 mg daily, was administered and showed a dramatic relief from the symptoms.

Isaacs' syndrome is a disorder characterized by muscle stiffness, impaired relaxation after muscle contraction (pseudomyotonia) and generalized myokymia. This disorder is rare. Since this case occurred in one of monozygotic twin sisters, we believe that this case suggests Isaacs' syndrome is not hereditary.