

201324/12A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Isaacs 症候群の診断、疫学
および病態解明に関する研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 渡邊 修

平成 28 (2016) 年 12 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Isaacs 症候群の診断、疫学
および病態解明に関する研究

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 渡邊 修

平成 28 (2016) 年 12 月

目次

I.総括研究報告	
Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究	1
抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の疫学・病態解析に関する研究	3
Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究	5
指定難病の検討資料	7
生理学研究所プレスリリース資料	15
II.研究成果の刊行に関する一覧表	23
III.研究成果の刊行物・別冊	25

I 総括研究報告

Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究

研究代表者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 高田良治¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連症候群の中核である Isaacs 症候群は、筋けいれん、発汗過多、四肢の疼痛など多彩な臨床徴候を有する。電位依存性カリウムチャネルの機能異常による末梢神経の過剰興奮が病態に関与するものの、抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニング検査での陽性率は 30%に過ぎない。また症状が多彩であるために社会的認知度が十分であるとは言えない。実態調査により診断基準を完成させ、疫学調査による詳細な臨床像の解析を行うとともに、新たな疾患マーカーの開発が急務である。今年度は、臨床像、電気生理所見、血清学的診断を中心とした暫定診断基準を作成するとともに、VGKC 複合体の既知の構成分子に対する自己抗体の Cell-Based ELISA による定量法を完成した。

研究目的

Isaacs 症候群は、筋けいれん、発汗過多、四肢の疼痛など多彩な臨床徴候を呈する疾患として提唱されてきた。電位依存性カリウムチャネルの機能異常による末梢神経の過剰興奮の関与が明らかになり、抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングが用いられているが、陽性率は 30%に満たない。また症状が多彩であるために社会的認知度が十分とは言えない。実態調査により診断基準を完成させ、関連学会でのコンセンサスを得た上で疫学調査による詳細な臨床像解析を行う。標的抗原に関する定量的解析を行い、臨床像との関連性を明らかにし、病態解明を行う。

研究対象および方法

対象は、Isaacs 症候群およびその類縁疾患。

これまでの抗 VGKC 抗体検査の依頼例の解析や実態調査（患者会参加を含む）を行い、

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学・老年病学
- 2) 生理学研究所 細胞膜部門

病像の広がりを確認する。そのデータを元にして、暫定的に作成した診断基準を作成する。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

研究結果

抗VGKC複合体抗体の陽性率 (H21年1月-H24年12月)

	抗体測定依頼件数	Isaacs症候群 関連疾患抗体数	うち抗体陽 性抗体数	抗体陽性率%
H21年	255	31	10	32.3
H22年	229	48	21	43.8
H23年	283	47	13	27.7
H24年	318	59	18	30.5
合計	1085	185	62	33.5

H21 年以降の当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症例検体は 185 で、うち 62 検体 (33.5%) のみが抗体陽性であった。また、患者会に参加し、患者会参加者に対して実態調査を行った。抗 VGKC 複合体抗体検査依頼例の臨床像解析を行い、暫定診断基準を作成した (参考参照)。免疫性神経疾患調査研究班や神経免疫学会などでコンセンサスを得るべく、シンポジウム開催について

て協議を開始した。

既知の分子については、定量 Cell-Based ELISA にて症例毎の量比を検討した。多くの症例で複数の自己抗体を有することがあきらかになった。辺縁系脳炎群では、LGI1 抗体が有意に高い傾向にあるが、Isaacs 症候群例では、一定の傾向は得られなかった。

候補遺伝子の一つずつ CBA で検討するだけではなく、一例ずつことなる複数の抗原について Cell-Based ELISA にて網羅的に解析した。

参考

【Isaacs 症候群診断基準（暫定案）】

主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直（必須）
2. myokymic discharge, neuromyotonic discharge など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体（抗 Kv 抗体、抗 Caspr2 抗体、抗 LGI1 抗体など）が陽性
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる。

支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. 自己抗体の存在（抗 AChR 抗体、抗核抗体、抗甲狀腺抗体など）

診断

確実（definite）

主要症状・所見のうちすべてを満たす。

可能性が大きい（probable）

主要症状・所見のうち、1 と 2 または 1 と 3 または 1 と 4 を満たす。

疑い（possible）

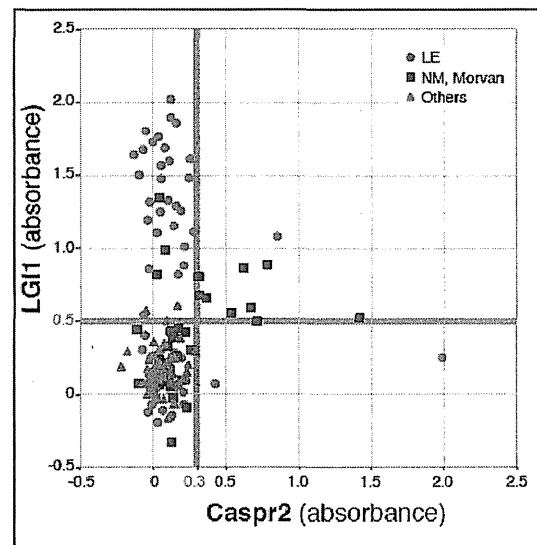
主要症状・所見のうち 1 を満たし、かつ支持症状・所見の 1 つ以上が見られる。

診断のポイント

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による MUP の自発反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経 origin なので叩打ミオトニアは、生じないが把握ミオトニア様にみえる手指の開排制限は起こりうる。

Stiff-man 症候群や筋原性の myotonia 症候群、McArdle 病などは EMG で除外出来る。

血漿交換療法やステロイド療法などの免疫療法が有効である。



考察

今回の検討では、同一の症例が、二つ以上の自己抗体を有する症例が散見された。一自己抗体→一疾患という今までの単純なパラダイムではなく、症例毎に、自己抗体の組み合わせやその量比による症状に差異が認められた。

結論

今回、作成した暫定診断基準を元に Isaacs 症候群およびその類縁疾患の一次調査に取り組む。

文献

参考文献なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の疫学・病態解析に関する研究

研究代表者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 野妻智嗣¹⁾、高田良治¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、
深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の発生頻度は少なくとも年 300 例以上と推定される。これらの疾患の新規疾患マーカーとして新たに六つの抗原に対する自己抗体の存在を明らかにした。また VGKC 複合体の既知の構成分子に対する自己抗体の Cell-Based ELISA による定量法を完成した。さらに抗 LGI-1 抗体が、その受容体である ADAM22 との結合を阻害することにより、脳内の興奮性シナプス伝達の大部分を担う AMPA 受容体機能を低下させることを明らかにした。

研究目的

抗 VGKC 複合体抗体 (VGKC-Ab) が関連する疾患は、末梢神経の過剰興奮症状による Isaacs 症候群 (IS) から、亜急性の自己免疫性辺縁系脳炎 (VGKC-LE) まで、多岐にわたる。また、末梢神経の過剰興奮症状に加え、不整脈に伴う失神や重篤な便秘など自律神経症状、不眠や失見当識などの中枢神経症状を合併する稀な疾患である Morvan 症候群 (MoS) もこれに含まれる。これらの疾患の我が国における発生頻度など疫学は明らかになっていない。抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングを依頼された検体・臨床情報から、頻度などを明らかにし、それぞれにおける自己抗体の真の標的抗原を明らかにする。

研究対象および方法

平成 21 年以降、25 年 10 月までに依頼を受けた延べ 1085 件を対象とした。抗 VGKC 複合体抗体 >400pM で抽出を行った。ラット海馬初代培養神経細胞表面に反応する自己抗体を認めた場合は、質量分析を用いて、新規標的抗原を同定した。対照も含め 246 検体で、既知の LGI-1、Caspr-2 に加え、新たに同定した標的抗原のうち主要なもの (DCC および DPP10) に対して、Cell-Based を用いた免疫生化学的定性試験と Cell-Based ELISA による定量試験を行った。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学
- 2) 生理学研究所 細胞膜部門

研究結果

Isaacs 症候群 抗 VGKC 複合体抗体の陽性率 (H21年1月-H25年10月)				
	抗体測定依頼件数	Isaacs 症候群検体数	抗体陽性検体数	抗体陽性率%
H21年	255	31	10	32.3
H22年	229	48	21	43.8
H23年	283	47	13	27.7
H24年	318	59	18	30.5
H25年	439	72	19	26.4
合計	1085	257	81	32.1

陰性検体は、単回測定に止まり、陽性検体は、経過を追うために複数回測定依頼がある。

H21 年以降の当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症例検体は 257 で、うち 81 検体 (32.1%) のみが抗体陽性であった。

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患において、6 つの新規抗原 (DCC、DPP10、TMEN132A、ODZ1、CSMD1、GABA_AR、ADAM23) を同定した。

標的抗原解析を行った IS48 例中、33 例 (68.8%) が主要な標的抗原に対する自己抗体が陰性であった。11 例 (22.9%) で LGI-1 に対する自己抗体を、11 例で Caspr-2 抗体を、7 例で DCC 抗体を、2 例で DPP-10 抗体を認めた。うち 9 例が二つ以上の自己抗体を認めた。MoS3 例では一例が LGI-1 抗体のみ、一例が 4 つの主要抗原に対する抗体すべて陽性。他の一例はすべて陰性であった。VGKC-LE59

各自己抗体と臨床徴候の関連

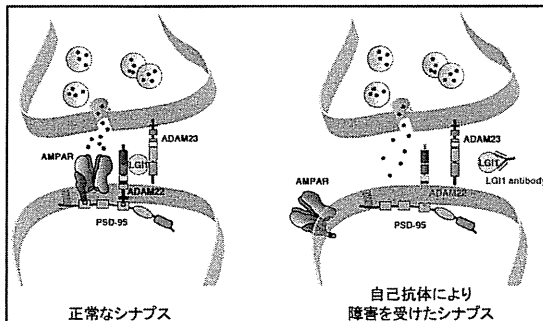
	total	LGI-1		LGI-1 alone		CASPR-2		DCC		DPP10	
	n=145	n=34	P*	n=28	P*	n=12	P*	n=12	P*	n=5	P*
臨床徴候											
記憶障害	77	27	0.0004	23	0.0006	4	NS	5	NS	3	NS
混迷	82	26	0.0106	22	0.0187	4	NS	5	NS	3	NS
てんかん	62	22	0.0052	21	0.0002	2	NS	1	NS	1	NS
ニューロミオトニア	42	6	NS	2	NS	11	<0.0001	7	0.0404	4	0.0255
胸腺腫	18	8	0.0372	3	NS	10	<0.0001	10	<0.0001	4	0.0008
重症筋無力症	5	1	NS	0	NS	3	0.004	5	<0.0001	2	0.0092
自律神経障害	27	6	NS	4	NS	6	0.0178	5	NS	3	NS
VGKC-Ab (>400pM)	69	32	<0.0001	26	<0.0001	11	0.0016	11	0.0016	4	NS
診断											
辺縁系脳炎	59	29	<0.0001	26	<0.0001	3	NS	4	NS	1	NS
NMT/MoS	35	5	NS	2	NS	9	<0.0001	7	0.0086	3	NS
その他	51	0	NS	0	NS	0	NS	1	NS	1	NS

例では、47例(79.7%)でLGI-1抗体を認めた。5例でCaspr-2抗体を、5例でDCC抗体を、2例でDPP-10抗体を認めた。8例で二つ以上の自己抗体を認めた。

各抗体と臨床徴候の関連は(表)、LGI-1抗体は、記憶障害と強くリンクし、Caspr-2抗体は、筋けいれんと胸腺腫に関連していた。DCC抗体は、胸腺腫と重症筋無力症の合併例に認められた。

さらにLGI-1抗体の機能解析を行ったところ、この抗体により、LGI-1とその受容体であるADAM22との結合が阻害されることを明らかにした。その結果、AMPA型グルタミン酸受容体の数の減少が引き起こされることを明らかにした。

考察



IS症例での抗VGKC複合体抗体陽性率は、約3割であるが、抗体陽性者のうち7割弱が、未知の抗原に対しての自己抗原を有している。また2割強で、中枢神経症状に関与する抗LGI-1抗体が陽性であった。ISにおいては、感度のよい疾患マーカーなど未解明な部分も多い。VGKC-LE群では、約8割で抗LGI-1

抗体が陽性であり、この抗体が病態と強く関連している。AMPA受容体を介したシナプス伝達の制御機構は記憶、学習の根幹を成すと考えられていることから、LGI1抗体によるAMPA受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶障害やてんかん症状を引き起こすと考えられる。

結論

抗VGKC複合体関連疾患においては、LGI-1やCaspr-2以外に多彩な標的抗原が存在することが明らかになった。

LGI1抗体によるAMPA受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶障害やてんかん症状を引き起こすと考えられる。

文献

参考文献なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究

研究者代表者 ◦渡邊 修¹⁾

共同研究者 野妻智嗣¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の患者数は少なくとも 100 例程度と推定される。暫定診断基準を作成し、関連学会での発表を通じ意見の集約を行い確立した。重症度分類については暫定的に、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。診断基準の主要症状・所見の抗 VGKC 複合体抗体については、約 3 割の陽性率であり、早期診断のためには、新たな疾患マーカーが必要である。

研究目的

抗 VGKC 複合体抗体 (VGKC-Ab) が関連する疾患は、末梢神経の過剰興奮症状による Isaacs 症候群 (IS) から、亜急性の自己免疫性辺縁系脳炎 (VGKC-LE) まで、多岐にわたる。また、末梢神経の過剰興奮症状に加え、不整脈に伴う失神や重篤な便秘など自律神経症状、不眠や失見当識などの中枢神経症状を合併する稀な疾患である Morvan 症候群 (MoS) もこれに含まれる。これらの疾患の我が国における発生頻度など疫学は明らかになっていない。抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングを依頼された検体・臨床情報から、頻度などを明らかし、診断基準を確立し、重症度分類の作成を行う。

研究対象および方法

平成 21 年以降、25 年 10 月までに依頼を受けた延べ 1085 件を対象として実数調査をおこなった。

Isaacs 症候群診断基準を作成し、関連学会等での発表し意見聴取を行った。

研究結果

H21 年から H25 に当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症候群に関する検査依頼は 257 件 (年平均 51.4 件) で、うち 81 検体 (32.1%) のみが抗体陽性であった。本邦での確定診断例は極めて少なく、本

邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人程度と予想される。

Isaacs 症候群の診断基準

A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直 (必須)
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性 (72pM 以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在 (抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えてその他2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学・老年病学
2) 生理学研究所 細胞膜部門

<診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位 (MUP) の自動反復発火がおり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる

重症度分類については、暫定的ではあるが、他疾同様、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。

考察

Isaacs 症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア（叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延）と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。

早期診断・治療が行われない場合は、このように重篤な障害が生じるため、疾患に対する周知に努めると共に早期診断のための新たな病態マーカーが求められる。

結論

Isaacs 症候群は、本邦において少なくとも 100 人程度は罹患している。診断基準および重症度分類の作成を行ったが、難治例も多く早期診断のための新たな疾患マーカーの開発が期待される。

文献

参考文献なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

指定難病の検討資料

(研究病名) アイザックス症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい ~~いいえ~~

(不要な選択肢を消去して下さい)

②別名がある場合は全て記載して下さい

アイザックス症候群、後天性ニューロミオトニア

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

アイザックス症候群

④主として関係する学会(注3)

日本神経学会、日本神経免疫学会、

⑤その他関係する学会(注4)

日本神経治療学会、日本臨床神経生理学会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症腭炎→腭炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (症例の一部が浸潤性胸腺腫と関連)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 (より重症型のモルバン症候群は、重篤な不眠、健忘、失見当識、およびてんかんを伴う)

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
d.生活習慣が原因とされている
e.原因不明または病態が未解明
f.検討中、定まった見解がない
(混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(e)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 ()

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b,c)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(b)

a. 疫学調査等により患者数が推計できる
本邦における患者数の推計: 100 人程度
根拠となった調査:

b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される

根拠となった検索: 診断根拠となる抗 VGKC 複合体抗体の検査依頼が年平均 51.4 人(H21-H25)であり、その中の 81 名(32.1%)が抗体陽性である。

- c. 疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d. 複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(a,b)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：日本神経学会、日本神経免疫学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：H23-H25 免疫性神経疾患に関する調査研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（出典及び活用事例：〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

注：上記の学会および研究班で提示した結果、異論は全くなかった。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（Barthel Index _____）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

アイザックス症候群

○ 概要

1. 概要

アイザックス症候群は持続性の四肢・躯幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患である。電位依存性カリウムチャンネルに対する自己抗体（抗 VGKC 複合体抗体）が関連する。より重症型のモルバン症候群は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を呈する。また健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状のみを呈する抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎という疾患単位もある。

2. 原因

発症機構については不明である。一部の症例に胸腺腫が関連している。免疫介在性に末梢神経終末部の電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)の機能障害が起こるとされている。抗 VGKC 複合体抗体の陽性率は、約 3 割程度である。

3. 症状

アイザックス症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、躯幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア(叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延)と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。一方、モルバン症候群は、アイザックス症候群の典型的な症状に、大脳辺縁系の異常を示唆する空間的・時間的記憶力障害、幻覚、近時記憶障害、不眠、複雑な夜間行動障害や、不整脈、便秘、尿失禁などの多彩な自律神経症状を伴う。

4. 治療法

根治治療は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。もし胸腺腫や肺癌を合併している場合は、その切除により臨床症状の改善が見られる。しかし切除後もある程度症状が持続することがあり、その際には後療法として免疫療法や対症療法が必要なことがある。

基本的な治療方針は、日常生活にさほど影響がなければ、まずは、末梢神経の Na チャンネルを抑制することで過剰興奮性を抑える抗てんかん薬などによる対症療法を行う。

抗 VGKC 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治症例や、日常生活に著しい支障を来す場合は、血漿交換による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である。重症筋無力症合併例では、血漿交

換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。また一部の症例でリツキシマブ投与が有効である。

5. 予後

発症要因は不明で、発症すると症状は持続し自然寛解は稀である。症状は寒冷などの自然環境や運動、日常生活の負荷により変動する。治療によって症状の改善を見るが、完治までは至らないことが多く、長期にわたる治療を要する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 100人
2. 発病の機構
不明(自己抗体などによる末梢神経終末部での電位依存性カリウムチャネルの機能異常と関連)
3. 効果的な治療方法
未確立(抗てんかん薬による対症療法、ステロイド、血漿交換療法)
4. 長期の療養
必要(再発性の疾患である)
5. 診断基準
あり(免疫性神経疾患に関する調査研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究」

研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 講師 渡邊 修

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

アイザックス症候群の診断基準

A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直(必須)
2. Myokymic discharges、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性(72pM 以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在(抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aのうち1に加えてその他2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち1項目以上

<診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる

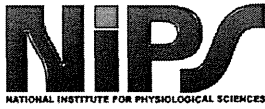
<重症度分類>

機能的評価:Barthel Index 85 点以下を対象とする。

		質問内容	点数
1	食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
		部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
		全介助	0
2	車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
		軽度の部分介助または監視を要する	10
		座ることは可能であるがほぼ全介助	5
		全介助または不可能	0
3	整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
		部分介助または不可能	0
4	トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
		部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
		45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
新聞 : 日本時間 11 月 13 日 (水) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11 月 13 日 (水) 午前 6 時



平成 25 年 11 月 6 日

記者クラブ 各位

自然科学研究機構 生理学研究所 (せいりけん)
広報展開推進室 学術情報発信担当主幹 柿木 隆介

<プレスリリース>

けいれん・記憶障害をきたす自己免疫性辺縁系脳炎の病態を解明

— てんかん原因分子 LGI1 の機能障害が辺縁系脳炎をも惹起する —

自然科学研究機構生理学研究所の深田正紀教授、深田優子准教授、大川都史香院生の研究グループは、鹿児島大学医学部の高嶋博教授、渡邊修講師、北海道大学医学部の渡辺雅彦教授らとの共同研究により、国内の自己免疫性神経疾患患者の血清を網羅的に解析し、痙攣や記憶障害をきたす辺縁系脳炎の病因となる自己抗体の種類とその頻度を明らかにしました。そして、てんかん原因分子 LGI1 に対する自己抗体がシナプス機能異常を引き起こし、辺縁系脳炎を惹起している可能性が極めて高いことを突き止めました。さらに、辺縁系脳炎の診断、治療効果の判定に実用可能な検査法を開発しました。本研究成果は米国の神経科学誌 (Journal of Neuroscience) に掲載されます (2013 年 11 月 13 日号)。

記者会見なし、配布資料のみ。本資料 8 ページ

<研究に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 生体膜研究部門
深田 正紀 (フカタ マサキ) 教授 E-mail : mfukata@nips.ac.jp
〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 3 8
Tel : 0564-59-5873 Fax : 0564-59-5870

<広報に関すること>

自然科学研究機構生理学研究所 広報展開推進室
学術情報発信担当主幹 柿木 隆介 (カキギ リュウスケ) 教授
TEL : 0564-55-7723 FAX : 0564-55-7721 E-mail : pub-adm@nips.ac.jp

研究成果の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
新聞 : 日本時間 11 月 13 日 (水) 朝刊
テレビ・ラジオ・インターネット : 日本時間 11 月 13 日 (水) 午前 6 時

プレスリリース内容

けいれん・記憶障害をきたす自己免疫性辺縁系脳炎の病態を解明

—てんかん原因分子 LGI1 の機能障害が辺縁系脳炎をも惹起する—

辺縁系脳炎は亜急性に近時記憶障害や痙攣、見当識障害をきたす重篤な脳疾患であり、原因としてウイルス感染や細菌感染、腫瘍随伴、自己免疫などが知られています。自己免疫性脳炎は、主に成人に発症し、国内患者は年間約 700 人と推定されています。自己免疫性脳炎は、なんらかの原因で自身の神経細胞が有する蛋白質に対する抗体（自己抗体）が生じるために、自身の神経細胞の機能が障害されて発症します。しかしながら、自己抗体と標的蛋白質（自己抗原）の全容が未だ不明であり、診断が極めて困難な疾患です。本研究では、国内の 145 名の辺縁系脳炎を含む自己免疫性神経疾患の患者血清を網羅的に解析し、既知の自己抗体に加え、別の 6 種類の蛋白質に対する新規自己抗体を発見しました（図 1）。さらに、各患者血清中のこれら自己抗体価を体系的に測定した結果、てんかん原因蛋白質である LGI1 に対する自己抗体価と辺縁系脳炎発症との間に極めて高い相関があることを見出しました（図 2）。

LGI1 は遺伝性側頭葉てんかんの原因遺伝子として多くの研究者の注目を集めています。これまでに、深田らの研究グループは LGI1 が ADAM22 受容体を介してシナプス伝達を制御すること、そして、LGI1 欠損マウスではシナプス伝達異常により、生後 2-3 週間で致死性てんかんを必発することを報告してきました。一方ごく最近、海外の研究者らにより辺縁系脳炎患者血清中に抗 LGI1 自己抗体が存在することが報告されました。しかし、LGI1 自己抗体が他のさまざまな自己抗体と比較してどれほど強く自己免疫性辺縁系脳炎の発症と関連するのか、そして、LGI1 自己抗体がどのようにして痙攣発作や記憶障害といった臨床症状を引き起こすかは不明でした。

本研究では国内の自己免疫性神経疾患患者の血清を網羅的に解析することにより、LGI1 自己抗体を高値かつ単独で有するほぼ全ての患者が辺縁系脳炎と診断されていたことを見出しました。さらに、LGI1 自己抗体が LGI1 とその受容体である ADAM22 との結合を阻害することにより、脳内の興奮性シナプス伝達の大部分を担う AMPA 受容体機能を低下させることを突き止めました（図 3）。AMPA 受容体を介したシナプス伝達の制御機構は記憶、学習の根幹を成すと考えられていることから、LGI1 抗体による AMPA 受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶障害やてんかん症状を引き起こすと考えられます。本研究成果は米国の神経科学誌（Journal of Neuroscience）に掲載されます（2013 年 11 月 13 日号）。