

# Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究

分担研究者 ○渡邊 修<sup>1)</sup>

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

## 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。

## 研究対象および方法

平成 21 年以降、28 年 10 月までに依頼を受けた延べ約 2000 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 H28 に当科にスクリーニング検査依頼があった中で、Isaacs 症候群に関する検査依頼は 411 件 (年平均 51.4 件) で、うち 131 検体 (32.1%) のみが抗体陽性であった。本邦

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

## 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・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

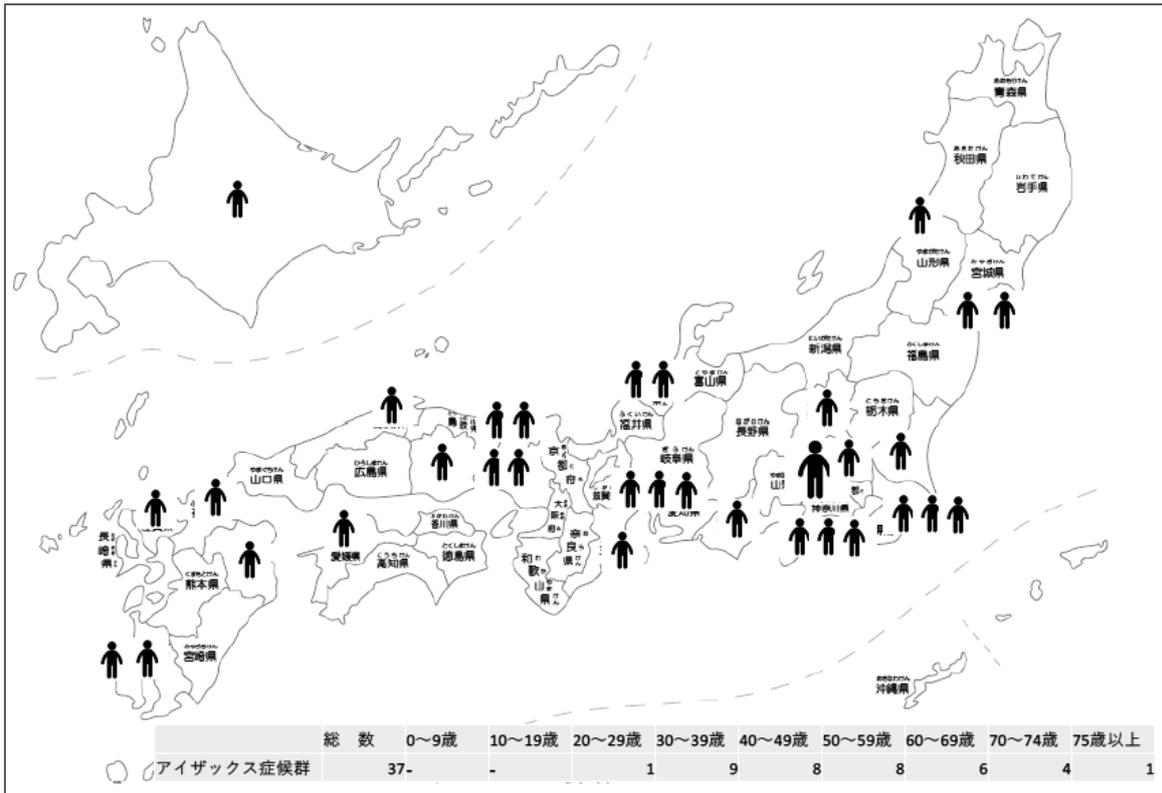
< 診断のカテゴリー >

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

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～数 100 人程度と予想される。



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。H27年7月1日より難病指定となった。

供与された臨床情報より Morvan 症候群と考えられる症例は6例に過ぎなかった。一方、自己免疫性辺縁系脳炎全体では約7%が抗VGKC複合体抗体が陽性であった。しかしながら、平成27年度において、Isaacs症候群の難病申請者は37名に留まり、また地域偏在も認められた。

### 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。

今回の検討では、実際の患者数と難病申請者との解離が認められた。また、現行の診断基準は、主要項目の比重が高く、結果、感度が低い可能性がある。支持症状・支持所見の比重を高くした、新たな probable カテゴリーの設定が必要である。

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。

現在の診断基準では、抗体有無、電気生理所見、免疫治療への反応性への比重が高く、感度の低い診断基準になっている可能性がある。

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

Isaacs 症候群 個人調査表に対する意見

暫定版への変更点

A 主要症状・所見に主要徴候の追加

1. ニューロミオトニア (末梢神経由来のミオトニア現象で、臨床的には把握ミオトニアはあるが、叩打ミオトニアを認めないもの)、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
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。

上記の変更に伴い、診断カテゴリーの変更

- 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)

暫定版への追加を検討する事項

- |   |  |
|---|--|
| <p>A) 神経電気生理検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 神経伝導検査での M 波や F 波後の after discharges の有無</li> <li>② 斜筋電図所見</li> </ol> <p>(ア) myokymic discharges (反復発火 doublet, multiplet)、fasciculation potential、</p> <p>(イ) neuromyotonic discharges の有無および部位 (筋)</p> <p>B) 筋超音波検査におけるミオキミアの有無</p> <p>C) 近縁疾患であるモルヴァン (Morvan) 症候群に関連して</p> <p>D) 自律神経症状の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 発汗過多</li> <li>② 頻脈</li> <li>③ 不安定血圧</li> <li>④ 排尿障害</li> </ol> <p>E) 中枢神経症状の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 食慾不全</li> <li>② 失見当識</li> <li>③ 近時記憶低下</li> <li>④ 不穏・躁狂</li> <li>⑤ 重篤な不眠</li> <li>⑥ 幻視</li> <li>⑦ 難治性てんかん</li> <li>⑧ 易怒性</li> <li>⑨ Faciobrachial Dystonic Seizure (一側顔面および肢におこる同期性不随意運動)</li> </ol> <p>F) 他の自己免疫疾患の合併</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 重症筋無力症</li> <li>② 甲状腺機能亢進症</li> </ol> | <p>G) その他の全身徴候</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 体重減少</li> <li>② 低ナトリウム血症</li> <li>③ 難治性疼痛</li> </ol> <p>H) 傍腫瘍性症候群として悪性腫瘍の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 胸腺腫 (浸潤性胸腺腫を含む)</li> <li>② 肺癌</li> <li>③ その他の悪性腫瘍</li> </ol> <p>I) 抗 VGKC 複合体抗体の詳細</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 抗 LGI-1 抗体</li> <li>② 抗 Caspr-2 抗体</li> </ol> <p>J) 中枢神経症状があれば</p> <p>(ア) 頭部 MRI 所見</p> <p>(イ) 髄液所見</p> <p>K) 過去に受けた治療の詳細</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① ステロイド療法</li> <li>② その他の免疫抑制剤</li> </ol> <p>(ア) アザチオプリン</p> <p>(イ) シクロスポリン</p> <p>(ウ) サイクロホスファミド</p> <p>(エ) リツキシマブ</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>③ 免疫グロブリン大量療法</li> <li>④ 血液浄化療法</li> </ol> <p>(ア) 免疫吸着</p> <p>(イ) 単純血漿交換</p> <p>(ウ) 二重膜濾過</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>⑤ 胸腺摘出術などの手術</li> <li>⑥ 放射線治療</li> <li>⑦ 対症療法として用いた薬剤 (抗てんかん薬など)</li> </ol> |
|---|--|

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