

Isaacs 症候群における早期診断基準の妥当性に関する検証

分担研究者 渡邊 修¹⁾ 2)

共同研究者 ○中村友紀¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

2) 鹿児島市立病院 神経内科

研究要旨

Isaacs 症候群は VGKC 機能異常による末梢神経過剰興奮を生じる。本年度の検討では、現在本邦で使用されている指定難病診断基準の妥当性を検証した。抗 VGKC 複合体抗体 (VGKCC-Ab) 陽性率は全体では 9.6%、診断カテゴリー毎で検討したところ、probable 群以上で抗体陽性率は 54.5%であった。抗体陽性例は電気生理学的異常や免疫反応性を認める例で多い傾向があり、臨床症状での鑑別は困難であった。現在の基準において助成対象となる probable 以上を満たす症例も、電気生理学的異常と免疫療法への反応性次第であった。一方で、運動神経由来症状以外の自律神経障害や感覚神経由来症状 (疼痛や異常感覚) を認める例もあり、QOL 低下を来すこれらの一群への対応も課題となった。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明が望まれる。

研究目的

電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) の機能異常は、中枢神経系から末梢神経系の過剰興奮性を生じる。Isaacs 症候群は、抗 VGKC 複合体抗体 (VGKCC-Ab) により末梢運動神経の過剰興奮が生じ、持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアなどを認める疾患である。Isaacs 症候群は、平成 27 年 7 月より厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の医療費助成対象疾患となった。VGKCC-Ab 測定を依頼された検体および臨床情報から、現在使用されている指定難病診断基準の妥当性を検証する。

研究対象および方法

平成 26 年 1 月～平成 29 年 10 月までに、当科に VGKCC-Ab 測定依頼があった延べ 1988 件 (年平均 518.6 件) を対象とし、臨床的特徴と診断基準の妥当性を検証した。診断基準は、厚生労働省指定難病診断基準を用いた。VGKCC-Ab カットオフ値は診断基準の 72pM とした。

研究結果

Isaacs 症候群に関する検査依頼は 208 件であった (年平均 57.8 件)。うち VGKCC-Ab 陽性例 (72pM 以上) は 20 件 (9.6% ; 167.9±92.2pM (75.5 - 561.5pM, median : 113.3pM)) であった (表 1)。抗体陽性例と陰性例で年齢および性差に明らかな差異を認めなかった。臨床的な末梢運動神経過剰興奮 (ニ

表1. VGKCC-Ab陽性・陰性例の背景

	陽性	陰性	total
N	9.6% 20	188	208
年齢	58.6±11.5	49.8±15.4	50.7±15.2
M : F	12 : 8	101 : 87	113 : 95
VGKCC-Ab (pM)	167.9±92.2 (75.5-561.5)	15.7±13.9 (0-67.7)	
中央値	113.3	9.7	

表2. VGKCC-Ab有無による主要項目の差異

VGKCC-Ab	陽性 20	陰性 188	Total 208
臨床的な末梢運動神経過剰興奮	90.0%	98.9%	98.1%
電気生理学的な末梢運動神経過剰興奮	63.2%	44.8%	46.7%
免疫療法に反応性あり	80.0%	55.3%	60.4%

表3. VGKCC-Ab有無による支持項目の差異

VGKCC-Ab	陽性 20	陰性 188	Total 208
発汗過多	40.0%	26.6%	27.9%
四肢の痛み・異常感覚	80.0%	49.5%	52.4%
胸腺腫	20.0%	3.2%	4.8%
色調変化	0%	0%	0%
自己抗体	20.0%	11.7%	12.5%
その他の自律神経障害	50.0%	27.1%	29.3%
精神的不安定所見	25.0%	14.4%	15.4%

ューロミオトニアや筋けいれん)に差はなく、

表4. 診断カテゴリー毎の差異 (主要項目)

N=208	Definite	Probable	Possible	満たさず
	5	17	119	67
臨床的な末梢運動神経過興奮	100%	100%	100%	97%
電気生理学的な末梢運動神経過興奮	100%	88.2%	44.3%	33.9%
VGKCC-Ab	100%	41.2%	4.2%	4.5%
免疫療法への反応性	100%	92.3%	39.1%	43.9%
治療反応性不明			1	4

電気生理学的な末梢神経過興奮（針筋電図でのミオキミア放電など）免疫治療の反応性は、抗体陽性例の方が約 1.5 倍高かった（表 2）、すなわち、抗体陽性例では、電気生理学的異常（63.2%）を認めやすく、治療反応性（80%）も高かった。支持項目では、末梢感覚神経過興奮（四肢の痛み・異常感覚）も抗体陽性例の方が約 1.5 倍高かった（表 3）。

診断基準の probable 以上においては、電気生理学的異常（90.9%）、免疫療法反応性（94.4%）、抗体陽性率（54.5%）、耐え難い疼痛や異常感覚（86.4%）、自律神経障害（40.9%）を高頻度に認めた（表 4 と 5）。一方、possible 症例では臨床的な末梢運動神経（あるいは筋肉）過興奮所見に加え、自律神経障害や主観的感覚障害のみの症例を含んでしまう可能性が考えられた。平成 29 年度の Isaacs 症候群の指定難病認定者は 47 名となっており、平成 28 年度と比較して、10 名の増加であった。

考察

Isaacs 症候群の中核症候は、「末梢運動神経」由来の過興奮所見（筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア、ミオキミア、線維束収縮など）であり、電気生理学的な証明、VGKCC-Ab、免疫療法への反応性を参考としている。本研究の VGKCC-Ab 陽性率はこれまでの報告（約 30%）よりも、かなり低いものとなった。しかしながら、診断カテゴリー毎での検討では、probable 群以上で抗体陽性率は 54.5%、possible 群以上で 12.1%であった。臨床症状のみで「末梢運動神経」由来と判断することが難しい点、また電気生理学的異常の信頼度などから、Possible 群以下のカテゴリーでは他疾患を含んでしまうことが影響したと推測された。

一方で、四肢の痛みや異常感覚、自律神経障害、精神的不安定など、運動神経以外の神経系過興奮所見が目立つ症例も確認された。臨床的な末梢運動神経過興奮症状（必須項目）がない場合、診断基準は満たせないが、異常感覚や自律神経障害は QOL 低下を来すため、支持項目の中で陽性率の高い、四肢の痛みや異常感覚を主要項目に移行するなど診断基準

表5. 診断カテゴリー毎の差異 (支持項目)

N=208	Definite	Probable	Possible	満たさず
	5	17	119	67
発汗過多	60%	35.3%	39.5%	3.0%
四肢の痛み・異常感覚	100%	82.4%	70.6%	9.0%
胸腺腫	0%	29.4%	2.5%	1.5%
色調変化	0%	0%	0%	0%
自己抗体	40%	25%	36.1%	17.9%
その他の自律神経障害	20%	11.8%	17.6%	3.0%
精神的不安定所見	20%	11.8%	16%	14.9%

の再考も含め、これらの一群への対応が課題である。

現在、VGKCC-Ab の標的抗原は、VGKC 自体ではなく、LGI-1、CASPR-2、contactin2 といった VGKC と複合体を形成する種々の分子であると考えられている。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明と測定可能な環境の確立が必要である。

結論

Isaacs 症候群における本邦指定難病診断基準の妥当性を検証した。医療費助成対象基準としては妥当であると考ええる。感覚神経や自律神経といった運動神経系以外の過興奮性所見が主体の症例は、QOL 低下を来すため、これらの一群への対応が課題である。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明と、本邦内で測定可能な環境の確立が必要である。

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