

アイザックス症候群の臨床像と自己抗体に関する検討

～国際共同研究結果を踏まえて～

分担研究者 渡邊 修¹

共同研究者 中村友紀²、野村美和¹、道園久美子²、松浦英治²、高嶋 博²、有村公良³

1. 鹿児島市立病院神経内科
2. 鹿児島大学学術研究院 医歯学域 脳神経内科
3. 医療法人三州会 大勝病院 脳神経内科

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系のアイザックス症候群から、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モルヴァン症候群まで多岐にわたる。アイザックス症候群は、いままで、系統的な研究がされていなかったが、今回、同疾患の臨床徴候と leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1)、contactin-associated protein 2 (CASPR2)などの自己抗体との関連について解析した。特に、疼痛、自律神経および中枢神経障害との関連について検討した。アイザックス症候群の臨床症状は多岐にわたり、不均一であり、自己抗体との関連については限定的であったが、CASPR2 抗体と LGI 抗体を共に有する場合は、より重篤でモルヴァン症候群の臨床像をとることが明らかになった。

研究目的

アイザックス症候群患者の臨床症状および血清自己抗体のスペクトラムを明らかにする。併せて Quality of Life に影響する疼痛の影響について明らかにする。

研究対象および方法

本研究は二つのコホートからなる。一つは、2007年2月から2009年8月までに鹿児島大学(23例)およびシドニー大学(15例)に集積された38例。①二肢以上の骨格筋で、特徴的な症状(筋けいれん、ミオキミアなど)が認められ、②筋電図で特徴的な所見をもって末梢神経の興奮性亢進が認められる、の二項目を満たす症例に限定した。血清学的な検査は2012年に行われ、抗 VGKC 複合体抗体は、放射元素標識の α デンドロトキシンを用いた免疫沈降法で、CASPR2 抗体等については、cell based assay で検討した。最終的な解析は2016年にオックスフォード大学で行われた。臨床データと主たるアウトカムの modified Rankin Scale (mRS) は、治療前後で評価され(項目

末表) 自己抗体との関連について解析した。

もう一つのコホートは、2012年4月から5月にかけて WEB 上 (Patient-Led Online Survey) で疼痛・日常生活動作などについておこなった患者アンケート群(米国、英国、豪州)。筋けいれんなど主症状の分布、疼痛の性状・分布、日常生活への影響(雇用、睡眠など)について質問した。

研究結果

アイザックス症候群 38 例のコホートでは、男性が 25 例 (65.8%) と多く、発症年齢の中心地は 55 歳 (12 歳~85 歳) であった。対症療法として抗てんかん薬はほとんどの軽症例 (12 例 mRS<3) で使用されていた。一方、mRS が 2 より大きい群では免疫療法が効果を示していた。表に示すように、抗 VGKC 複合体抗体は 17 例 (45%) で陽性で、内訳は、CASPR2 抗体 5 例 (13%)、contactin2 抗体 5 例 (うち一例は CASPR2 抗体も陽性)、LGI1 抗体 2 例 (5%)、CASPR2 抗体と LGI 抗体共陽性が 6 例 (16%) であった。共陽性群の 6 例

表 筋電図でconfirmされたアイザックス症候群38例の自己抗体と臨床像

抗体のパターン	患者数 (男女比)	臨床徴候				その他	mRS 中央値 (SD)		P Value
		疼痛	自律神経障害	不眠/その他の睡眠障害	不安/攻撃性/うつ		治療前	治療後	
自己抗体陰性 (18) or VGKC複合体抗体のみ (3)	21 (14:7)	11	11	4/0	4/2/2	胸腺腫1 前立腺1 CRPS1	2.92 (1.17)	1.25 (0.87)	0.002
特異抗体陽性	17 (11:6)	9	7	4/4	3/3/2	胸腺腫4 前立腺2 AChR-Ab 2	2.9 (1.2)	1.8 (0.68)	0.002
CASPR2 and LGI1	6 (5:1)	5	6	3/2	2/2/0	胸腺腫3 (浸潤性1 AChR-Ab1) 前立腺1 辺縁系脳炎1	3.83 (1.17)	1.67 (0.52)	0.002
CASPR2 (4) or CASPR2 and Contactin 2 (1)	5 (1:4)	1	0	0/2	0/0/1	胸腺腫1 前立腺1 AChR-Ab MG 1	2.50 (1.29)	1.75 (0.96)	0.39
Contactin 2のみ	4 (3:1)	3	1	1/0	1/1/1	None	2.25 (0.50)	1.75 (0.96)	0.39
LGI1 only	2 (2:0)	0	0	0/0	0/0/0	None	2.0	2.0	NA

の特徴は、①mRS が高い(3.8±1.7)、②胸腺腫(4例) ③疼痛(5例) ④自律神経障害(6例) ⑤睡眠障害(5例)でありモルヴァン症候群が示唆された。56例の応答者のあったWEB調査では、疼痛は全身に広がり、失業やQOL低下を訴えていた。

考察

アイザックス症候群の臨床像、自己抗体、治療反応性について検討した。EMGで確定した38例の患者中、8例(21%)で腫瘍の合併を認めた。また筋けいれんなど主要症状以外に、自律神経障害、疼痛、中枢神経障害の合併が認められた。抗VGKC複合抗体は、17例(45%)で陽性であり、そのうち6例(16%)は、CASPR2抗体およびLGI1抗体共に陽性であり、より重篤で、胸腺腫を合併し(50%)モルヴァン症候群に傾向を呈していた。治療反応性についても単独療法で少なくとも1ランクのmRSの改善が認められ、対症療法と免疫療法の併用で2ランク程度のmRSの改善が認められた。疼痛の合併は20例(53%)と高頻度であった。Websiteベースのコホートでは、疼痛が雇用や日常生活への悪影響をもたらすことが明らかになった。

しかしながら、半数例以上で自己抗体が陰性であり、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

アイザックス症候群の臨床症状は多岐にわたり、不均一であり、自己抗体との関連については限定的であった。半数以上で自己抗体は陰性であり、今なお筋電図などの電気生理学的検査が診断において鍵を握る。しかしながらCASPR2抗体とLGI1抗体を共に有する場合は、より重篤でモルヴァン症候群の臨床像をとることが明らかになった。

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

Patient's code 記入不要.....; 年齢; 性: M / F	
経過中、悪性腫瘍を診断し得たでしょうか。 Y / N. Yの場合、悪性腫瘍の種類は?	
神経症候出現から、悪性腫瘍診断までの期間は?	
血清ストックの時期は?	
免疫療法前に血清ストックはされたでしょうか?	
初発症状(s)	出来るだけ詳細に記載していただけます
関連する先行感染または前駆症状	
発汗過多は?	
筋けいれんは?	
筋の Twitching?	
筋の Pseudomyotonia?	
Stiffness or weakness?	
EMG/NCSの結果 - Multiplets or doublets? - High frequency bursts (eg 400/sec)? - 伝導の遅延またはニューロパチーを示唆する所見は?	
痛み、しびれ等の感覚症状の有無は? もし可能ならば、「焼け付くような・・・」「刺すような・・・」など具体的に記載していただくと助かす。	
自律神経症状の有無について? Tachycardia? Constipation? Excessive secretions? Urinary symptoms?	
睡眠障害について? Insomnia? Hypersomnia? REM 睡眠期異常行動?	
増強する不安や興奮などの精神症状は? - e.g. increased anxiety or agitation	
さらに突出した精神症状は? - e.g. confusion/ disorientation/ amnesia / psychosis / depression	
てんかん発作について(病型、頻度)? その他の神経症候がありましたか?	
既往歴、合併症について Hypertension, diabetes, other autoimmune disorders? or 明らか家族歴がありますか? MRI, EEG, CSFの結果は如何だったでしょうか?	
腫瘍の有無について? PET, CTなどの情報がありましたら、ご教示下さい。 その他の症状、臨床徴候、検査結果がありましたら記載して下さい。	
重症度、治療に対する反応、予後について 治療前の modified Rankin Scale についてご教示下さい。	
どのような治療を試みましたか? それらの効果についてもご教示下さい。 Phenytoin Carbamazepine Steroids Plasma exchange Intravenous immunoglobulins Others	
治療後に残った症状と治療後の mRS	
<p>**0. 無症状; 1. 何らかの症状はあるが通常の仕事や活動はすべて行える; 2. 軽微な障害; これまでの活動はすべては出来ないが、身の回りのことは介助なしに行える。 3. 中等度の障害; 何らかの援助を必要とするが、援助なしで歩行出来る。 4. 中等度から重度の障害; 援助なしには歩行出来ない。身の回りのことも介助なしではできない。介助は四六時中必要ではない。 5. 重度の障害; 嚥下し、失禁、四六時中の全面的な介助が必要 6. 神経疾患による死亡(modified Rankin scale from Graus et al 2001, Brain 124;1138-48)</p>	