

# アイザックス症候群の早期診断基準に関する研究

分担研究者 渡邊 修<sup>1)2)</sup>

共同研究者 中村友紀<sup>1)</sup>、道園久美子<sup>1)</sup>、松浦英治<sup>1)</sup>、高嶋 博<sup>1)</sup>

所属施設名：1. 鹿児島大学脳神経内科 2. 鹿児島市立病院脳神経内科

## 研究要旨

アイザックス症候群は VGKC 機能異常による末梢神経過剰興奮を生じる。まず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。probable 群以上で抗 VGKC 複合体抗体 (VGKCC-Ab) 陽性率は 54.5% 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が key となる基準であった。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。また、国際共同研究で、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。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。

### A. 研究目的

- a) アイザックス症候群は、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。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
- b) 国際共同研究により、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。

### B. 研究対象および方法

- a) 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。
- b) 行われた国際共同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。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、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。

### 倫理面への配慮

本研究に際しては、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の倫理規定を遵守して行った。血清検体の利用に関

しては患者からはインフォームド・コンセントを得た。個人情報決して表にできないように、またプライバシー保護についても十分に配慮した。遺伝情報に関する取り扱いの該当はなかった。

### C. 研究結果

- a) アイザックス症候群に関する検査依頼は年平均 57.8 件であった。うち VGKCC-Ab 陽性例は 20 件であった。抗体陽性例と陰性例で年臨床的な末梢運動神経過剰興奮(ニューロミオトニアや筋けいれん)に差はなく、電気生理学的な末梢神経過剰興奮(針筋電図でのミオキミア放電など)、免疫療法の反応性は、抗体陽性例の方が約 1.5 倍高かった。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、末梢感覚神経過剰興奮 (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。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。一方、possible 症例では臨床的な末梢運動神経(あるいは筋肉)過剰興奮所見に加え、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 年度のアイザックス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。
- b) 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。

#### D. 考察

- a) アイザックス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。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の再考も含め、これらの一群への対応が課題である。
- b) 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。

#### E. 結論

アイザックス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結果、医療費助成対象基準としては妥当であると考えられる。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。

ま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。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。

#### F. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表	5件
原著論文による発表	0件
それ以外による発表	1件

そのうち主なもの

発表論文

渡邊 修, 電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)複合体抗体関連疾患 up to date. BRAIN and NERVE. 70(4). 315-328. 2018

学会発表

渡邊 修, シンポジウム 26 自己免疫性神経疾患と認知症 自己免疫性脳炎と認知症 VGKC複合体(LGI-1)抗体関連脳炎を中心に. 2017. 11 金沢市

##### (2) 海外発表

口頭発表	1件
原著論文による発表	1件
それ以外による発表	0件

そのうち主なもの

発表論文

Angela Vincent, Philippa Pettingill, Rosie Pettingill, Bethan Lang, Ron Birch, Patrick Waters, Sarosh Irani, Camilla Buckley, Osamu Watanabe, Kimiyoshi Arimura, Matthew C. Kiernan. Association of Leucine-Rich Glioma Inactivated Protein 1, Contactin-Associated Protein 2, and Contactin 2 Antibodies With Clinical Features and Patient-Reported Pain in Acquired Neuromyotonia. JAMA Neurol. 75(12). 1519-1527. 2018.

学会発表

O.Watanabe, et al. A disease easily misdiagnosed as a neuroimmunological disorder: meningeal amyloidosis. 14th ICNI 2018.8 Brisbane, Australia

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし