

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）アイザックス症候群の全国調査

研究分担者 和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
共同研究者 松井 尚子 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
佐藤 泰憲 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

2021 年にアイザックス症候群の全国調査を行い、国内の患者数は 114 人(95%信頼区間 89.63-138.92)、有病率は 10 万人あたり 0.091 人と推定された。二次調査では、49 例の調査票を回収し、44 例の臨床データを解析した。発症年齢の中央値は 40 歳、男性 20 例、女性 24 例と明らかな性差は認めなかった。発症から診断までの期間中央値は 24 ヶ月であった。LGI1 や Caspr2 に対する自己抗体の陽性率は低く、大半の症例で痛みや電気生理学的検査による末梢神経の過剰興奮、免疫療法への反応性が診断の根拠となっていた。対症療法は 44 例中 42 例、免疫療法は 44 例中 40 例に施行されており、治療前 mRS 2 (0-5)、治療後の mRS 1.5 (0-5)であった。また、治療前の重症度は予後に影響する可能性があり、早期診断が重要と考えられた。

A. 研究目的

アイザックス症候群 (Isaacs syndrome) は、末梢神経系の過剰興奮を主徴とする自己免疫疾患である。全国調査を実施したのでその経過について報告する。

89.63-138.92 人)、有病率は 10 万人あたり 0.09 人と推定された。東日本の患者は 59.8 人 (95%信頼区間 45.8-73.8 人)、西日本の患者は 54.2 人 (95%信頼区間 34.0-74.4 人) と推定された。

B. 研究方法

アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用いた。2021 年に 6234 名の脳神経内科専門医に一次調査(2018 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日に診療した患者)を送付した。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国調査マニュアル第 3 版に基づき、患者数を算定した。また、症例ありと回答のあった専門医に二次調査を行った。

(2) 二次調査の結果

症例ありと返信した 49 名の専門医宛に、二次調査票を送付し、38 名 (77.5%) の専門医より返信を得た。合計 49 例の調査票を回収し、5 例を除外し (3 名は他疾患の除外が困難、1 例は記載不十分、1 例は重複症例) 44 名を臨床像の解析に用いた。

(倫理面への配慮)

徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

発症年齢の中央値 40 歳 (17-78 歳)、男性 20 例、女性 24 例。罹病期間は 24 ヶ月 (1-372 ヶ月)。診断基準のカテゴリーは Definite 14 例、Probable 20 例、Possible 10 例であった。筋電図による末梢神経の過剰興奮は 40/44 例 (91%) に認められた。診断基準の各項目の陽性率を表 1 に示す。血清の VGKC 複合体抗体検査例での陽性は 11/20 例 (55%)、LGI1 と CASPR2 抗体が検査された中で、ともに陽性は 3/28 例 (11%)、LGI1 抗体単独陽性は 3/28 例 (11%) で、CASPR2 抗体単独での陽性例はなかった。免疫療法による症

C. 研究結果

(1) 一次調査の結果

一次調査は 1276 名 (20.5%) より返信があり、そのうち 49 名の専門医から 53 人の患者が報告された。患者数は 114.28 人 (95%信頼区間

状の軽減は 36/40 例 (90%) に認めた。治療前の mRS は 2 (0-5)、治療後の mRS は 1.5 (0-5)であった。9 例は治療後の mRS が 3 以上で、治療前の重症度が影響していた(オッズ比 10.33, 95%CI 1.67-63.99)。

D. 考察

アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く、大半の症例が、電気生理学的検査、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっている点は、渡邊らの報告と類似していた¹。また、治療前後の mRS の推移は、後天性ニューロミオトニアとして報告されているコホート研究の結果と類似していた²。

E. 結論

アイザックス症候群の疫学調査を行った。治療前重症度は予後に影響する可能性があり、早期の診断が重要である。

文献

1. 渡邊 修 電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 複合体抗体関連疾患 up to date BRAIN and NERVE 2018, 70(4):315-328.
- 2 Vincent A, et al. Association of leucine-rich glioma inactivated protein 1, contactin-associated protein 2, and contactin 2 antibodies with clinical features and patients-reported pain in acquired neuromyotonia. JAMA Neurol 2018, 75(12): 1519-1527.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 アイザックス症候群の診断基準の結果

診断基準	陽性率
A. 主要症状・所見	
1 ニューロミオトニア (必須)	全例
2 筋電図における末梢神経の過剰興奮	40/44 (91%)
3 抗 VGKC 複合体抗体 (LGI1、Caspr2 抗体含む) が陽性	16/43 (37%)
4 免疫療法による症状の軽減	36/40 (90%)
B. 支持症状・所見	
1 発汗過多	28/44 (64%)
2 四肢の痛み・異常感覚	42/44 (95%)
3 胸腺腫の存在	4/44 (9%)
4 皮膚色調の変化	9/44 (20%)
5 その他の自己抗体の存在	13/44 (30%)
C. 鑑別診断	
スティッフパーソン症候群や筋原性のミオトニア症候群などの除外	全例