

## 痙性対麻痺診断基準案の妥当性の検討

研究分担者： 瀧山嘉久 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座

研究協力者： 三輪道然、高 紀信、長坂高村、新藤和雅 山梨大学大学院医学工学総合  
研究部神経内科学講座

石浦浩之、辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学講座,  
Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

### 研究要旨

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。均一な疾患ではなく、遺伝学的には常染色体優性、劣性、X染色体関連性の様式が知られているが、一部に孤発症例も認められる。臨床像も均一ではなく、ほぼ痙性対麻痺のみで経過する純粋型と、随伴症状を認める複合型に分類される。一方、臨床像として痙性対麻痺を呈する疾患は他にも多数あり、変性疾患だけでなく脱髄性疾患や感染症、代謝性疾患、脊椎性疾患でも認められる。本邦においてこれらの疾患との鑑別を目的とした、変性疾患としての痙性対麻痺の診断指針はまだない。そこで我々は昨年、臨床の場で活用できる診断基準案を作成して提案をした（表1）。今回この診断基準案について、臨床の現場における有用性と妥当性を評価すべく、JASPAC（Japan Spastic Paraplegia Research Consortium）登録症例の臨床データを用いて検討を行った。その結果、感度は99%、特異度は93%であり、ほぼ満足のいくものであった。今後は、前向きな検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。遺伝子診断により病型が確定されるが、臨床的多様性がある。同じ病型でも臨床像が異なることがある一方で、異なる病型でも同様の臨床像を呈することもあり、臨床の場では診断が確定できないことが多く、他の特定疾患のような診断基準が本邦にないことも一因であると考えられる。昨年我々は、臨床の場において、他の疾患との鑑別や特定疾患申請の際の参考になるような診断基準案を作成し、運動失調班会

議にて提案した。その診断基準案について、実際の症例における妥当性を評価すべく、既にJASPACにおいて蓄積されている臨床情報を用いて検討した。

### B. 研究方法

#### （倫理面への配慮）

JASPACへの研究参加について、患者から文書にて同意を得た。なお、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

JASPACでは、施設より登録症例の臨床情報提供時に、紹介元施設にて既に連結可能匿名化を行っており、事務局で扱っているデー

タには個人を特定するような情報は含まれていない。

統計学的検討において感度を計算する際、疾患群は真の陽性群である必要があるため、JASPAC 登録症例のうち、遺伝子診断にて遺伝性痙性対麻痺の病型診断が確定している患者を疾患群とした。また特異度に関しては、当院に痙性対麻痺の精査目的で受診・入院し、他の診断となった患者を非疾患群とし、本診断基準案を適用して算出した。認定基準としては診断基準案の主要項目を2つとも満たし、各種検査によって鑑別疾患が除外できるとした。

- 1) 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下
- 2) 両下肢の腱反射亢進、病的反射

項目1に関して、今回の検討では1年以上の経過を持つ症例を慢性進行性とした。また、項目2に関して、腱反射亢進と病的反射の両方を認めることを必須とする条件(A条件)と、どちらかを満たせば可とする条件(B条件)を設定したうえで計算をした。疾患群・非疾患群それぞれから算出された感度・特異度から尤度比を求めた。疾患群について、山梨大学の症例のみを抽出し、非疾患群と合わせ陽性的中率・陰性的中率についても求めた。

### C. 研究結果

JASPAC 登録症例において、153例で病型が確定しており、内訳は SPG4 : 94 例、SPG3A : 11 例、SPG31 : 12 例、SPG10 : 4 例、SPG11 : 8 例、SPG46 : 4 例、SPG2・15・28 がそれぞれ2例、SPG7・8・12・35・52・54・55・56・57 が1例、ARSACS : 5 例であった。一方、2011年1月~2014年9月に当院に受診・入院した患者で、下肢痙縮による歩行障害を認めながら、遺伝性痙性対麻痺以外の診断となった症例は15例であり、内訳は多発性硬化症 : 3 例、視神経脊髄炎 : 1 例、運動ニューロン病 : 2 例、神経ベーチェ

ット病 : 4 例、サルコイドーシス : 1 例、破傷風 : 1 例、頸髄損傷 : 1 例、キアリ奇形 : 1 例、診断未確定 : 1 例であった。診断未確定の症例は、経過中に症状の改善傾向を認めたため、遺伝性痙性対麻痺は否定的であると考えられた症例であった。確定診断はつかなかったが、何らかの脊髄炎が疑われた。

結果は、疾患群での感度はA条件で78%、B条件で99%。非疾患群での特異度はA条件・B条件ともに93%という結果であった。参考に、特異度に関しては鑑別疾患の除外を含めずに主要項目のみで判断すると、A条件で60%、B条件で53%となった。感度・特異度から尤度比を計算すると、A条件で11.14、B条件で14.14であり、有用性の指標とされる5は十分超えていた。また、山梨大学よりJASPACに登録している症例で、遺伝子診断まで確定しているものは8例あり、これと非疾患群の15例にて検討した。結果は感度100%、特異度93%、陽性的中率89%、陰性的中率100%であった。

### D. 考察

今回算出された数値の意義を評価するために、他の疾患の診断基準や検査について、妥当性を検討した過去の報告を調べた。2013年にTsuboi<sup>1)</sup>らが欧・米・日のシェーグレン症候群の診断基準について評価した報告があり、その中で本邦の診断基準については感度79.6%、特異度90.4%であった。また同年、Fereydoun<sup>2)</sup>らがベーチェット病の診断基準について評価しており、やはり本邦のものでは感度86.0%、特異度99.1%であった。

また、診断基準ではないが、疾患の診断に有用な検査について同じ神経内科の領域で検討されたものもあった。2007年に高橋<sup>3)</sup>はNMOにおける抗AQP4抗体の意義について報告しており、この中で抗AQP4抗体は感度88.6%、特異度100%であった。また2014年、

眞鍋ら<sup>4)</sup>は Lewy 小体型認知症における MIBG 心筋シンチグラフィの早期像のみでの有用性を評価しており、感度 98%、特異度 100%であった。

これらと比較すると、感度・特異度に関しては遜色なく、ほぼ満足の出来る結果であったと考えられたが、特異度に関しては主要項目のみでは、不十分で、やはり各種検査による鑑別疾患の除外が必要であることが確認された。

## E. 結論

JASPAC 登録症例の臨床情報を活用し、痙性対麻痺の診断基準案について妥当性を検討した。認定基準について条件を 2 つ設定し、感度は 78%と 99%、特異度は 93%、尤度比は 11.14 と 14.14 となり、本診断基準案の有用性が示唆された。

## [参考文献]

- 1) 瀧山嘉久ら. 痙性対麻痺の診断基準の提案. 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業, 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班, 平成 25 年度研究報告書. 2014: 87-90.
- 2) Tsuboi H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol. 2013; 23; 219-225.
- 3) Fereydoun D, et al. Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2013; 23; 125-132.
- 4) 高橋利幸. NMO における抗 AQP4 抗体価の意義. Neuroimmunology. 2007; 15(2); 169-173.
- 5) 眞鍋雄太 他. Lewy 小体型認知症の鑑別診断における簡易版 MIBG 心筋シンチグラ

フィの有用性. 神経内科. 2014; 80(3); 390-393.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. BRAIN and NERVE 2014; 66; 1210-1217.
- 2) 瀧山嘉久. 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制 (JASPAC). 脊椎脊髄 2014; 27; 737-745.

### 2. 学会発表

なし

## H. 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. 痙性対麻痺 診断基準案

痙性対麻痺 診断基準 (案)	
主要徴候	1. 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下 2. 両下肢の腱反射亢進、病的反射
随伴症状	複雑型では末梢神経障害、精神発達遅滞、小脳失調、てんかん、骨格異常、視神経萎縮 網膜色素変性症、魚鱗癬などを伴うことがある (純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴ってもよい)
遺伝性	常染色体優性 (最多)、常染色体劣性 (稀)、X連鎖性 (非常に稀) を認め、一部家族歴の明らかでない孤発例もある
初発症状	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く、複雑型では小脳失調での発症もある (末梢神経障害、精神発達遅滞、てんかんでの発症もある)
検査所見	MRIにて大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脊髄萎縮、脳梁の非薄化、脳幹の線状病変を認めることがある
鑑別診断	脱髄性疾患 (多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎) その他の変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、 脊髄小脳変性症、家族性アルツハイマー病、アレキサンダー病 Charcot-Marie-Tooth病、dopa-responsive dystonia) 感染症 (HTLV-1関連性脊髄症、HIV脊髄症、梅毒、プリオン病) 代謝性疾患 (副腎白質ジストロフィー、亜急性混合変性症、ミトコンドリア異常症) 膠原病類縁疾患、サルコイドーシス、脊髄空洞症、脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害 外傷性脊髄障害、脊髄疾患、Chiari奇形、Chédiak-Higashi症候群
診断の判定	主要徴候 1、2 を認め、上記疾患を鑑別できる (末梢神経障害を伴う場合は 2 を認めないこともある) 病型診断は遺伝子診断により確定する (同じ病型であっても臨床像が異なっていたり、異なる病型でも同じような臨床像が見られることがある)

