

## スティッフパーソン症候群の診断および重症度分類のための調査

分担研究者： 梶 龍兒

所属施設名： 徳島大学神経内科

### 研究要旨

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABA の生成に関わる抗 GAD 抗体や抗 amphiphysin 抗体が、特に重要視されている。本邦においては未診断例が存在すると想定され、診断基準、病型分類、重症度を作成し、将来の難病医療制度の拡充に役立てたい。

### A.研究目的

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、全身の筋硬直や筋痙攣 (こむらがり) をきたす自己免疫性疾患である。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABA の生成に関わる抗 GAD 抗体や抗 amphiphysin 抗体が、特に重要視されている。SPS はときに致死的になることもあり、診断基準と治療アルゴリズムの確立が急務である。今回我々は、自験例の調査とともに、SPS の診断基準、病型分類、重症度を作成した。

### B.研究方法

まず、当施設で経験した SPS 6 例について、臨床像を検討した。次に、診断基準、病型分類、重症度分類を作成した。

(倫理面への配慮)

全国二次調査の開始に先立ち、徳島大学病院倫理委員会の承認を得ることとする。

### C.研究結果

#### 自験例の検討：

男性 1 例と女性 5 例。平均発症年齢は 49 歳。病型分類では、古典型 SPS2 例、限局型 SPS3 例、脳幹症状随伴型 SPS1 例。すべて抗 GAD 抗体陽性 (抗体価 11500-95600 U/ml)。半数に 1 型糖尿病を合併した。

治療はステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、抗痙攣剤が投与されていた。その後、1 例が死亡、4 例が治療前後で modified Rankin Scale (mRS) に変化なく、1 例で改善 (mRS 5→2) を認めた。

#### 診断基準・病型分類・重症度分類：

アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所の神経筋疾患部門の診断基準を一部改変した SPS の診断基準案 (表 1) を作成した。また、病型分類 (表 2)、重症度分類 (表 3) についても策定した。

### D.考察

女性に多い点や平均発症年齢は既報告と類似していた (文献 1)。自験例では最重症期に血液浄化療法を行い、その後ステロイド、免疫抑制剤に加え、IVIg を併用している症例のみ、障害スケールが長期的に改善しており、複合的な免疫療法が予後を改善させる可能性がある。

近年、SPS の病型のひとつである PERM において抗 GlyR 抗体が高頻度に検出されることが報告されており、本邦においても抗体系の確立が望まれる。また、全国調査の結果から、患者数の把握、診断基準や重症度分類の適正についても検討したい。

### E.結論

SPS の診断基準、病型分類、重症度分類を作成した。

表1 SPSの診断基準案(文献(2)を改訂)

A. 臨床基準

- (1) 四肢および体幹における進行性の筋硬直  
(支持所見)腹部および胸腰部の傍脊柱筋は好発部位であり、体の回転と屈曲が困難となる。ただし、下肢のみに症状が限局することもある。
- (2) 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣  
(支持所見)予想外の音、触覚刺激、感情的な動揺により誘発される。発作性の痙攣は耐え難い痛みを伴うことがある
- (3) 作動筋と拮抗筋の連続共同収縮
- (4) 随意運動が困難となるが、原則として他覚的に運動・感覚系は正常\*

\*脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)やミオクローヌスを伴うことがある

B. 検査所見

- (1) 自己抗体の存在\*\*
- (2) 電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮の確認
- (3) ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直の改善

\*\*GAD65、amphiphysin、gepherin、GABA<sub>A</sub>R、GlyRの抗原に対する自己抗体

<以下は参考所見>

- ・ 抗 GAD 抗体陽性 SPS では、1 型糖尿病患者で検出されるような低力価の抗 GAD 抗体とは対照的に高力価の抗 GAD 抗体が検出される
- ・ 抗 GAD 抗体陽性 SPS では、髄腔内での抗体産生を認める
- ・ その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1 型糖尿病の合併

C. 鑑別診断

筋硬直と筋痙攣を症状とする他の疾患(アイザックス症候群、ジストニア、McArdle病など)の除外

<診断基準>

Definite : 臨床基準と検査所見のすべてを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Probable : 臨床基準の全てと検査所見の 2 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Possible : 臨床基準の全てと検査所見のうち 1 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

表2 SPSの病型

- ①古典型 : 体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS
- ②限局型 : 下肢に比較的限局、stiff-limb症候群(SLS)ともいう
- ③progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) : 強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型

表3 SPSの重症度分類

modified Rankin Scale 3以上を対象とする

- (1) McKeon A, et al. Arch Neurol 2012
- (2) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

## F. 研究発表

### 1) 国内

- 口頭発表 (5) 件
- 原著論文による発表 (5) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

### そのうち主なもの

#### 論文発表

#### 1. 松井尚子、中根俊成、梶 龍兒

特集：免疫性・炎症性神経疾患-病態解明から疾患

修飾薬開発まで ステイフパーソン症候群

Modern Physician 2016;36(7):745-747

#### 2. 松井尚子、梶 龍兒

特集：免疫性神経疾患

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013 の要点

日本臨床 2015;73(7):419-421

#### 3. 松井尚子、宮城愛、古川貴大

特集：免疫性神経疾患

多巣性運動ニューロパチー(MMN)の疫学・症状と神経症候・発症機序

日本臨床 2015;73(7):422-426

#### 4. 松井尚子、古川貴大、梶 龍兒

多巣性運動ニューロパチー(MMN) 病態と検査所見

GBSとCIDP-診療 New Standards

Clinical Neuroscience 2014;32(3):324-326

#### 学会発表

#### 1. 武内俊明、松井尚子、古川貴大、中根俊成、

西田喜彦、梶 龍兒

ステイフパーソン症候群の臨床像と治療の検討

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

#### 2. 宮崎由道、松井尚子、梶 龍兒

免疫性ニューロパチーにおけるIVIg前後の血清IgG値の変動

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

#### 3. 松井尚子、野寺裕之、高松直子、寺澤由佳、

森敦子、島谷佳光、大崎裕亮、丸山サラデーニ恵子、

和泉唯信、梶 龍兒

下腿三頭筋におけるエコー輝度の解離は封入体筋炎に特徴的である

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

4. 古川貴大、松井尚子、宮城愛、野寺裕之、藤田浩司、和泉唯信、清水文崇、宮本勝一、高橋幸利、神田隆、楠 進、梶 龍兒

MMN のサイトカイン・ケモカインプロフィール

第 56 回日本神経学会学術大会、新潟、2015

### 2) 海外

- 口頭発表 (2) 件
- 原著論文による発表 (7) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

### そのうち主なもの

#### 論文発表

1. Nakane S, Furutani K, Harada M, Urushihara R, Matsui N, Izumi Y, Kaji R.

Multimodal analysis based on high-field magnetic resonance and motor evoked potentials: A case report of multiple sclerosis.

Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 doi: 10. 11 11/cen3.12352

2. Kamata M, Nakane S, Matsui N, Higuchi O, Sakai W, Fujita K, Izumi Y, Matsuo H, Kaji R.

Ocular myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: Two new cases and a systematic literature review.

Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 doi: 10. 11 11/cen3.12296

3. Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, Mori A, Terasawa Y, Shimatani Y, Osaki Y, Maruyama K, Izumi Y, Kaji R.

Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis.

Eur J Neurol, 2016; 23(3): 588-596

4. Sakai W, Matsui N, Ishida M, Furukawa T, Miyazaki Y, Fujita K, Miyamoto R, Yamamoto N, Sako W, Sato K, Kondo K, Nishida Y, Mitsui T, Izumi Y, Kaji R.

Late-onset myasthenia gravis is predisposed to

become generalized in the elderly.  
eNeurologicalSci, 2016;2:17-20

5. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation 2015; 2(5): e138 doi:10.1212/NXI.000000000000138.

6. Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, Nodera H, Izumi Y, Kuwabara S, Baba M, Komori T, Sonoo M, Mezaki T, Kawamata J, Hitomi T, Imai T, Kohara N, Arimura K, Hashimoto S, Arisawa K, Kusunoki S, Kaji R.

Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan.

Muscle Nerve 2014; 49(3): 357-61.

7. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Miyashiro A, Nodera H, Izumi Y, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Kaji R.

Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy.

J Neurol Sci 2014; 346(1-2):75-79.

doi: 10.1016/j.jns.2014.07.059.

#### 学会発表

1. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy.

1<sup>st</sup> Congress of the European Academy of Neurology Berlin, Germany, 2015

2. Matsui N, Kaji R.

Increased number of Hassall's corpuscles in myasthenia gravis patients with thymic hyperplasia.

The 66<sup>th</sup> American Academy of Neurology Annual Meeting

Philadelphia, USA, 2014

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし