

## スティッフパーソン症候群の全国調査第二報

班 員 和泉唯信<sup>1)</sup>

共同研究者 松井尚子<sup>1) 2)</sup>、山本遥平<sup>1)</sup>、田中恵子<sup>3)</sup>、梶 龍兒<sup>4)</sup>

### 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関与するとされ、抗 GAD 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗グリシン受容体(GlyR)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、診断と治療アルゴリズムの確立のため、SPS の一次調査ならびに一部の二次調査を開始した。

### 研究目的

SPS は、全身の筋硬直や筋痙攣(こむらがえり)をきたす自己免疫性疾患である。本邦においては、未診断例が存在すると想定され、実態把握に向け、スティッフパーソン症候群全国調査を行う。

### 研究方法

診断基準は、平成 28 年度本研究班で提唱した、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(表 1)を用いる。一次調査対象施設として、スティッフパーソンを診る機会があると考えられる「神経内科」、「脳神経外科」、「精神科」、

「内科」、「小児科」のいずれかを標榜する全医療機関に対し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」(厚生労働省難治性疾患克服研究事業：難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班)に基づき、層化無作為抽出(層は8つ)を行い一次調査を実施した。対象は2015年1月1日～2017年12月31日(3年間)において、SPSの診断基準(Definite、Probable、Possibleのいずれか)を満たす症例とした。また、一次調査終了後、症例ありと返答のあった医療機関に対して二次調査票を送付した。

一次調査は 4855 施設に送付し、有効回答は 1618 施設(回収率 33.3)で、このうち 54 施設において SPS 患者の診療経験があった。一次調査終了後、症例ありと返答

- 
- 1) 徳島大学病院神経内科
  - 2) 徳島大学医歯薬学研究部医療教育学分野
  - 2)新潟大学脳研究所モデル動物開発分野
  - 4)国立病院機構 宇多野病院

のあった54施設に対して二次調査票を送付し、性別、発症年齢、診断時年齢、病型、症状、検査所見、治療内容、SPS関連自己抗体、臨床経過についての調査を行った。さらに一次調査の回収率を上げるため、未返信の3237施設に対して、一次調査票を再度送付した。

### 結果(1)

二次調査票は54施設中23施設より回答を得た。SPSは合計で30例あり、自己抗体別にみた内訳は、抗GAD抗体検査30例中、陽性21例、陰性7例、抗GlyR抗体陽性は4例中2例であった。抗amphiphysin抗体は6例で検出され、陽性例はみられなかった。

抗GAD抗体以外は未検出例が多かった。

以下に抗体別による臨床像を記す。

(1) 抗GAD抗体陽性例(21例): 平均発症年齢51.9歳(23-83歳)、男性:女性=5:16、古典型12例、限局型6例、Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) 2例、その他1例。1型糖尿病を6例(28.6%)、甲状腺疾患を9例(42.9%)に認めた。臨床経過では死亡1例を除き、免疫療法や対症療法に反応がみられた。

(2) 抗GAD抗体陰性例(7例): 平均発症年齢37歳(15-57歳)、男性:女性=1:6、古典型4例、限局型3例。シェーグレン症候群を1例、リンパ増殖性疾患を1例に認めた。3例は免疫療法や対症療法後にmRSの変化を認めず、治療反応性が乏しかった。

(3) 抗GlyR抗体陽性例(2例): 平均発症年齢57.5歳(43-72歳)、男性:女性=1:1、1例は限局型、もう1例はPERMでリンパ腫の発症ののちにSPSを併発した。2例とも免疫療法や対症療法後にmRSの改善を認めた。

### 結果(2)

未返信の3237施設に対して、一次調査票を送付し、783施設より返信が得られた。最終的に一次調査の回収率は49.5%となった。また、再調査の結果、23施設においてSPS患者の診療経験があり、二次調査の追加を予定している。

### 考察

抗GAD抗体陽性例では古典型が多いこと、1型糖尿病や甲状腺疾患の合併が多いことは既報告と類似していた。一方で、全体的に発症年齢がやや高く、抗GAD抗体陰性例や抗GlyR抗体陽性例では脳神経症状の割合が多く、罹病期間が長いことは、既報告と異なる点であった。

### 結論

二次調査の再調査を進めると同時に、SPSの臨床的特徴の把握には抗amphiphysin抗体や抗GlyR抗体の測定体制を整備する必要がある。

表1 SPSの診断基準(文献(1)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) 作動筋と拮抗筋の共収縮

(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、gephyrin、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
- ・ 抗 GAD 抗体陽性例では、その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1 型糖尿病の合併が多い。

## 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

## 文献

(1) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

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 実用新登録: なし