

スティッフパーソン症候群の診断および重症度分類作成のための調査

分担研究者： 和泉 唯信

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少なからず存在すると想定されるため、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も役立てたい。

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。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。本邦においては、未診断例が少なからず存在すると想定され、実態把握に向け、SPS の全国調査を行う。

B. 研究方法

診断基準は、平成 28 年度本研究班で提唱した、2000 年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、SPS 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 4,855 施設に送付し、有効回答は 1,618 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 (表 2)、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なった。さらに一次調査の回収率を上げるため、未返信の 3,237 施設に対して、一次調査票を再度送付した。

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た。

C. 研究結果

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 例で検索され、陽性例はみられなかった。抗 GAD 抗体以外は未検証例が多かった。

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modified Rankin Scale (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。

未返信の3,237施設に対して、再度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。

D. 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を呈する割合が多く、罹病期間が長いことは、既報告と異なる点であった。

E. 結論

二次調査の再調査を進めると同時に、SPSの臨床的特徴を把握するには抗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の診断基準案(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、gepherin、GABA_AR、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

古典型: 体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS

限局型: 下肢に比較的限局、stiff-limb症候群 (SLS)ともいう

progressive 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

文献(1) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

F. 研究発表

1) 国内

- 頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (1) 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、田中恵子、梶 龍兒

ステイフ・パーソン症候群と自己抗体

Antibody Update 2018

Brain and Nerve 70(4): 357-362, 2018

2) 海外

- 頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (0) 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
該当なし

学会発表

該当なし

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

ステイフパーソン症候群の疫学調査ならびに治療アルゴリズム
に向けた診断基準の策定

	2016-2017 年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度 以降
診断基準 および 重症度分類	→				
実態および 疫学調査	一次	二次	一次	二次	
バイオリソース (血清・髄液)や 抗体測定整備		抗GlyR抗体 (田中先生)	抗Amphiphysin抗体?		
治療アルゴリズム の提唱					→
病態解明 治療ガイドライ ン作成					→