

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証  
分担研究報告書

スティッフパーソン症候群の全国調査第三報

研究分担者	和泉 唯信	徳島大学病院 脳神経内科
共同研究者	松井 尚子	徳島大学医歯薬学研究部 医療教育学分野
	山本 遥平	徳島大学病院 脳神経内科
	田中 恵子	新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野
	梶 龍兒	国立病院機構 宇多野病院

## 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行い、SPS 49 例の臨床調査票を回収した。今後患者数の推定、臨床像の解析を行う予定である。

### 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、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、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）を行った。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、症例ありと回答し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。その後、未返信の 3237 施設に対して、一次調査票を再度送付した。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。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、臨床調査を行った。

令和元年度の合同班会議において、二次調査から得られた 30 例の臨床調査について報告を行ったが、さらに二次調査票の回収が得られたため、最終報告を行う。

（倫理面への配慮）本研究は徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会の承認を得て施行した（3267-1）。

### 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 49 例となった。自己抗体の検索は、抗 GAD 抗体は全例に施行されており、29 例が陽性であった。抗 GlyR 抗体は 12 例中（田中ラボ 5 例、Dalmau ラボ 3 例、Vincet ラボ 1 例）で測定、3 例が測定ラボ不明 5 例で陽性であった。抗 amphiphysin 抗体は 16 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。

SPS 49 例の臨床像を記す。

- (1) 平均発症年齢 48.6 歳、女性 73.5%
- (2) 診断基準の内訳：Definite 12 例、Probable

12例、Possible 3例、分類不能 22例であった。  
(3)自己抗体の内訳：抗GAD抗体陽性29例、抗GAD抗体陰性14例、抗GlyR抗体5例、抗GABA<sub>B</sub>R抗体1例。

さらに抗GAD抗体陽性例については低力価10例、高力価19例に分類した。

抗体別にみた特徴を以下に記す。

・抗GAD抗体陽性（低力価）例（10例）：平均発症年齢52.1歳（26-83歳）、男性：女性=5：5、罹病期間12ヶ月（2-48ヶ月）、古典型4例、限局型2例、Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus（PERM）2例、その他1例、不明1例。1型糖尿病を2例（28.6%）、甲状腺疾患を2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。

・抗GAD抗体陽性（高力価）例（19例）：平均発症年齢59.4歳（23-71歳）、男性：女性=2：17、罹病期間44ヶ月（1-228ヶ月）、古典型12例、限局型5例、PERM2例。1型糖尿病を6例、甲状腺疾患を8例に認めた。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。

・抗GAD抗体陰性例（14例）：平均発症年齢40.9歳（7-81歳）、男性：女性=2：12、罹病期間40ヶ月（1-240ヶ月）。古典型8例、限局型3例、PERM1例、その他2例。甲状腺疾患を含む自己免疫疾患を5例に認めた。臨床経過では、免疫療法もしくは対症療法に反応がみられた。

・抗GlyR抗体陽性例（5例）：平均発症年齢58.0歳（43-72歳）、男性：女性=3：2、罹病期間31ヶ月（6-61ヶ月）。限局型1例、PERM4例。全例、免疫療法と対症療法後にmodified Rankin Scaleの改善を認めた。

・抗GABA<sub>B</sub>R抗体陽性例（1例）：81歳女性。罹病期間1年。免疫療法により発作性の筋硬直が改善。

#### D. 考察

抗GAD抗体陽性例では古典型が多いこと、抗GlyR抗体陽性例ではPERMが多いことは既報告と類似していた。抗GAD抗体陽性低力価群では抗GAD抗体陽性高力価群に比べ、罹病期間が短い傾向にあった。本調査では抗GABA<sub>B</sub>R抗体陽性も1例で認めた。今後もSPSが疑われる症例に対して積極的な自己抗体の検索が望まれる。

#### E. 結論

二次調査により、SPSの臨床像が明らかにされつつある。全国調査の結果から患者数の把握、治療アルゴリズムを確立したい。

#### 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