（課題名）アイザックス症候群・スティッフパーソン症候群疫学調査

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
	山本 遥平	高松赤十字病院 脳神経内科
	中村 幸志	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学
	栗山 長門	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部門
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

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。2018 年に行った一次調査の結果から、国内の患者数は 250 名と推定された。二次調査では、SPS 49 例の調査票を回収し、臨床像の解析を行った。アイザックス症候群も SPS と同様に全身の筋硬直を生じる自己免疫疾患である。2021 年に一次調査と二次調査を終了し、今後、患者数の推定と臨床像の解析を行う予定である。両疾患とも診断ならびに治療アルゴリズムの確立を目指したい。

A. 研究目的

アイザックス症候群（Isaacs syndrome）とスティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）は、ともに全身の筋硬直や筋痙攣を生じる自己免疫疾患である。

今回、本研究班で診断基準を策定し、全国疫学調査を実施したのでその経過について報告する。

B. 研究方法

1. アイザックス症候群

アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用い、2021 年に全国調査を行った。

2. SPS

SPS の診断基準については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 の診断基準と重症度分類を参照した。2017-2018 年に一次調査票を、2018-2019 年に二次調査を行い、患者数推定、抗体別からみた臨床像の解析を行った。

（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

1. アイザックス症候群

一次調査は 6234 名の脳神経内科専門医宛に発送し、1276 名から返信を得た（回答率 20.5%）。症例経験のある 53 名に対して二次調査を行い、現在調査票を回収中である。

2. SPS

2-1. 患者数の算定一次調査対象施設として、SPS 患者を診る機会があると考えられる「内科」、「脳神経内科」、「小児科」、「精神科」、「脳神経外科」のいずれかを標榜する全医療機関のうち、「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）により抽出した。調査対象数は 4429 施設、回収率は 48.7%（2156 施設）であった。その結果、患者数は 250 名と推定された。

平均発症年齢 48.6 歳、女性 73.5%であった。

2-1. 二次調査は49例回収した。自己抗体別にみた内訳は、抗GAD65抗体陽性（高力価）群19例、抗GAD抗体陽性（低力価）群10例、抗GAD65抗体陰性14例、抗GlyR抗体陽性群5例であった。抗GAD65抗体陽性（高力価）群は女性に多く（ $P=0.026$ ）なおかつ1型糖尿病の割合が多かった（ $P=0.029$ ）。抗GlyR抗体陽性群ではprogressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)が多かった（ $P=0.031$ ）。また治療前後のmRSで改善のあった症例（予後良好群）と治療後のmRS 3以上あるいは治療前後でmRSの改善がなかった（悪化も含む）症例（予後不良群）に分け、単変量解析を行ったところ、1型糖尿病では予後不良群が多い傾向にあった。

D. 考察

抗GAD65抗体陽性例では古典型と限局型が多いこと、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。

血清の抗GAD65抗体が高力価であることはSPSの特徴的な所見であるが、抗GAD65抗体が低力価である場合、非特異的な病態を反映することが知られている。今回の調査では抗GAD65抗体陽性の低力価群と高力価群間の臨床像に明らかな差異を認めなかった。しかしながら、抗GAD65抗体陽性の低力価群のうち2例では血清中よりも髄液中で抗GAD65抗体が高力価であった。Dalmauらは血清の抗GAD抗体価が高く古典型ではない場合には髄液中の抗体産生を確認することを推奨している¹⁾。血清抗GAD65抗体が低力価であってもSPSらしい症状がある場合、髄液中でも積極的に確認を行うことが望ましい。

また、今回1型糖尿病と予後との関連が示唆されたが、血清抗GAD抗体価の意義も含め、さらに症例の蓄積と積極的な抗体検索を行っていく必要がある。

E. 結論

SPSの患者数は250名と推定された。また、二次調査により、SPSの臨床像が明らかにされつつある。また、アイザックス症候群の全国調査も進行中である。両疾患とも患者数並びにその臨床像を明らかにし、診断および治療アルゴリズムの確立を目指す。

文献

- 1) Graus F, et al. GAD antibodies in neurological disorders – insights and challenges. Nat Rev Neurol 2020;16:353-65.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信. ステイツフ・パーソン症候群. 中枢神経の自己免疫性疾患ハンドブック. Brain and Nerve 73(5): 640-646, 2021

2. 学会発表

- 1) 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信. ステイツフパーソン症候群の全国調査. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021年10月22日. WEB開催

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