

（課題名）スティッフパーソン症候群全国調査最終報告とバイオマーカー探索

研究分担者 和泉 唯信 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野
共同研究者 松井 尚子 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
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

2018年にスティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）の全国調査を行い、国内の患者数は257名と推定された。二次調査では、SPS 55例の調査票を回収した。本年度は、一部の症例について、自己抗体の検索や長期経過を追跡した。SPS 関連の自己抗体がスクリーニングされた24例について、主な内訳はGAD65抗体陽性11例（46%）、GlyR抗体陽性5例（21%、うち1例はGAD65抗体陽性）、GABA_BR抗体1例（4%）、抗体陰性7例（29%）となった。GAD65抗体陽性SPS患者の予後は比較的良好で、診断や治療までの期間が既報告に比べ短いことが影響している可能性が示唆された。また、1型糖尿病合併のSPS患者では、経口ステロイドなどの免疫療法が不十分であることが、予後に影響した可能性がある。

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を生じる自己免疫疾患である。2018年の全国調査の結果、国内の推定患者数が257名であることを昨年報告した。その後、一部の症例について、自己抗体の検索や長期経過を追跡しえたので、最終報告を行う。

B. 研究方法

SPSの診断基準については本研究班で提唱したDalakasらの診断基準を一部改変したSPSの診断基準を用いた。2018年の全国調査により得られた55例のうち、GAD65抗体が陽性であった32例について、低力価群（8例）と高力価群（24例）について臨床像を検討した。次に、SPS関連の自己抗体がスクリーニングされた24例について、GAD65抗体陽性群（11例）、GlyR抗体陽性群（4例）、抗体陰性群（7例）での臨床像を検討した。またGAD65抗体陽性例については、1年以上追跡しえた30例について、予後良好群20例（治療後mRS：0-2）と予後不良群10例（治療後mRS：3以上）に分け、予後に影響する因子

を単変量解析により検討した。

（倫理面への配慮）徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

C. 研究結果

1. GAD65抗体陽性低力価群と高力価群の臨床像

高力価群は低力価群に比べ、診断までの期間が長く（ $P=0.03$ ）、治療前mRSが有意に高かった。治療後のmRSには有意差を認めなかった。

2. GAD65抗体陽性例の予後解析

発症から診断までの期間、診断から免疫治療開始までの期間、治療前重症度（mRS 4以上）は予後に影響していなかった。1型糖尿病の合併は予後不良因子であった（オッズ比16.0、95%信頼区間2.8-139.4、 $P=0.001$ ）。

3. 抗体別からみた検討

55例のうち24例で、GAD65、Amphiphysin、DPPX、GlyR、GABA_BR抗体の抗体をスクリーニングした。結果の内訳は、GAD65抗体陽性11/24例（46%）、

GlyR 4/24 例(17%)、GAD65 および GlyR 抗体陽性 1/24 例(4%)、GABA_BR 抗体陽性 1/24 例(4%)、抗体陰性 7/24 例(29%)であった。
GAD65 抗体陽性群、GlyR 抗体陽性群、抗体陰性群間で臨床像を比較検討したところ、GlyR 抗体陽性群では膀胱直腸障害の割合が有意に高かった ($P=0.04$)。

D. 考察

SPS の発症年齢、性差、罹患率、GAD65 抗体や GlyR の陽性率は既報告と類似していた。GAD65 抗体陽性 SPS 患者の予後は比較的良好で、診断や治療までの期間が既報告に比べ短いことが影響している可能性が示唆された。

1 型糖尿病合併の SPS 患者では、経口ステロイドなどの免疫療法が不十分であることが、予後に影響した可能性がある。

E. 結論

SPS の疫学調査について報告した。GAD65 抗体陽性 SPS 患者の予後は海外の報告と比べ比較的良好であった。今後は、早期診断のための抗体測定系の整備や、治療反応性を予測するバイオマーカー研究が必要になってくる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信

Stiff-person syndrome, Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus 免疫性神経疾患 (第2版)

IV. 脱髄以外の中枢神経免疫疾患 日本臨床 80 巻 増刊号 5 355-360 2022 年 5 月 31 日発行 日本臨床社

2) Yamazaki H, Matsui N, Takamatsu N, Yoshida T, Fukushima K, Takata T, Osaki Y, Tanaka K, Kubo Y, Izumi Y.

Application of ultrasound in a case of eosinophilic fasciitis mimicking stiff-person syndrome

Neuromuscul Disord. 2022 Jul;32(7):590-593.

doi: 10.1016/j.nmd.2022.05.009.

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

スティッフパーソン症候群の全国調査

第 63 回日本神経学会学術大会

2022 年 5 月 20 日 東京

2) 和泉唯信、松井尚子、山本遥平、田中恵子、雑賀玲子、飯塚高浩、松井真、梶龍兒、桑原聡

Stiff-person 症候群の全国調査

第 34 回日本神経免疫学会学術集会

2022 年 10 月 20 日 長崎

3) 松井尚子、山崎博輝、高松直子、吉田剛、福島功士、高田忠幸、大崎裕亮、田中恵子、久保宜明、和泉唯信

Stiff-person 症候群との鑑別に筋超音波検査が有用であった好酸球性筋膜炎の一例

第 34 回日本神経免疫学会学術集会

2022 年 10 月 22 日長崎

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