

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）スティッフパーソン症候群 診断基準の検証とバイオマーカー探索

研究分担者 和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野
共同研究者 松井 尚子 徳島大学大学院医歯薬学研究部 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。この際回収された二次調査をもとに診断基準の検証を行った。自己抗体の陽性率は55例中39例（71%）で、SPS関連の自己抗体がスクリーニングできていた症例は55例中25例（45%）であった。自己抗体の内訳ではGAD65抗体とGlyR抗体が大半を占めていた。またGAD65抗体陽性例に関しては少数ながら低力価例も存在した。表面筋電図・針筋電図検査は55例中11例が未施行で、施行された44例のうち36例（82%）で、作動筋と拮抗筋の持続性・反復筋放電が確認された。ジアゼパム投与後の筋硬直の改善は53例中52例（98%）で認められた。

また、27例のGAD65抗体陽性SPS患者のDNAを収集した。今後、国際共同研究に参加し、GWAS解析を用いて宿主側の要因を調べる予定である。

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、推定罹患率は100万人あたり2人であることを報告した。全国調査で得られた二次調査票を元に、診断基準の妥当性や検査の整備状況について検証する。また、現在進行中である国際共同研究について、経過報告する。

B. 研究方法

(1) SPS 診断基準の検証

SPS 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、臨床的特徴、検査所見、診断カテゴリーを検証した。

(2) 国際共同研究 GWAS 解析

多数のGAD65抗体陽性の自己免疫疾患患者のDNAを収集し、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を行う予定である。

（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) SPS 診断基準の検証

1. 臨床的特徴の結果

四肢および体幹における進行性の筋硬直は全例に認められ、筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣は43例（78%）、作動筋と拮抗筋の共収縮は50例（91%）にみられた。運動・感覚系は51例（93%）で正常であった。

2. 検査所見の結果

自己抗体は39例（71%）で陽性、電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の共収縮の追認は44例中36例（82%）に認められ、ジアゼパム投与もしくは睡眠による筋硬直の改善は53例中52例（98%）に認められた。

3. 自己抗体の検査体制と結果

GAD65抗体は商業ベースでRIA、EIA、ELISAいずれかの方法で調べられていた。GlyR抗体はCBA法、DPPX抗体はMosaic6を用いて新潟大学で測定可能となっている。Amphiphysin抗体は

商業ベースで Immunoblot により測定された。GAD65 抗体 32 例、GAD65+GlyR 抗体 1 例、GlyR 抗体 4 例、抗体陰性は 5 例であった。血清の GAD65 抗体陽性例のうち、低力価 1 例は髄液で高力価を示していた。別の低力価 2 例で経過とともに高力価を呈する症例が存在した。今回の調査で SPS 関連抗体のスクリーニングが行えたものは 55 例中 25 例 (45%) であった。

4. 診断のカテゴリー

Definite 13 例、Proable 23 例、Possible 2 例であった。その他の 17 例は臨床的特徴の 4 つ全てを満たさなかった。

(2) 国際共同研究 GWAS 解析

これまで、27例のGAD65抗体陽性SPS患者27例のDNAを収集した。ドイツのデュッセルドルフ・ハインリッヒ・ハイネ大学に送付し、今後国際共同研究を実施する予定である。

D. 考察

海外での大規模調査によると、SPS の自己抗体は、GAD65 抗体 (43%) が最も多く、GlyR 抗体 (20%) がそれに次いでいる。その他の自己抗体 (5%) の陽性率は非常に低いといえる。したがって SPS が疑われる症例をみた場合、まずは、GAD65 抗体、GlyR 抗体のスクリーニングを行うことが重要である。また、抗体陰性例については、慎重に鑑別を行う必要がある。また国際共同 GWAS 研究に参加することで、宿主側の要因について何らかの知見が得られる可能性がある。

E. 結論

2018 年の SPS の全国調査の結果をふまえて、診断基準の検証を行った。また、GWAS 国際共同研究に参加し、国内の症例について、サブ解析を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信
スティッフパーソン症候群. BRAIN and NERVE 75 (6): 749-754, 2023

2) Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, Izumi Y. Japanese SPS Study. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 32(7): e200165., 2023

2. 学会発表

1) Naoko Matsui, Keiko Tanaka, Yohei Yamamoto, Reiko Saika, Takahiro Iizuka, Makoto Matsui, Kokichi Arisawa, Ryuji Kaji, Satoshi Kuwabara, Yuishin Izumi. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey
The 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN)
2023 年 7 月 3 日 (Budapest)

2) 松井尚子、和泉唯信
Stiff-person 症候群の現状と課題
第 35 回日本神経免疫学会学術集会
2023 年 9 月 13 日 (東京)

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