

スティッフパーソン症候群 初の全国疫学調査結果を報告

<ポイント>

- ・スティッフパーソン症候群の、我が国における初の全国疫学調査を行いました。
- ・2015-2017年の患者数は257人、罹患率は人口10万人あたり0.2人と推定されました。
- ・GAD抗体陽性例は女性に多く(76%)、発症年齢の中央値は51歳でした。臨床病型は古典型と呼ばれる典型例が最も多く、予後は欧米の報告と比べると良好でしたが、35%の症例は予後が不良でした。
- ・GlyR抗体陽性例は男性に多く(75%)、発症年齢の中央値は57歳でした。臨床病型はPERMと呼ばれるミオクロノスや脳幹症状を伴うタイプが最も多くみられました。治療前は重症度が高いにもかかわらず、治療後著明に改善している点は欧米からの報告と一致しました。

<報道概要>

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、間欠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自己免疫疾患です。これまで我が国では全国的な疫学調査は行われておらず、患者数や検査所見、治療やその有効性などの詳細は不明でした。徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野の松井尚子准教授、和泉唯信教授らの研究グループは、千葉大学大学院医学研究院の桑原聡教授、新潟大学、自治医科大学との共同研究により、SPSの全国調査を行い、患者数、罹患率を推計し、抗体の測定状況、病型、治療内容と予後を集計・解析しました。本研究は、今後の指定難病への登録、検査体制の整備、治療法の開発を進める上で重要な報告です。本研究成果は2023年9月22日、Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation (オンライン版)に掲載されました。

<研究の背景と経緯>

スティッフパーソン症候群は筋肉を緩める作用を持つ脳や脊髄の神経系統が、上手く働かないために生じる自己免疫疾患です。人間の体内には本来、体を動かす際、動かす筋肉と反対の働きをする筋肉がお互い邪魔をしないように働きますが、反対の筋肉を緩めることができず、同時に力が入ったままとなり、筋肉の硬直や痙攣(痛みを伴って持続的に筋肉の収縮がおこる)を引き起こします。1956年最初にこの疾患が報告され、100万人あたり1人から2人程度の患者がいることが推定されていますが、これまで、正式な疫学調査は存在しませんでした。また、1990年にSPSにおいて

グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamate decarboxylase : GAD) に対する自己抗体*1が存在することが報告され、その後グリシン受容体 (Glycine receptor:GlyR) 抗体*2など複数の自己抗体が知られるようになりました。GAD抗体は診断の一助として用いられますが、近年、病態との関連について疑問視する見方もありました。そこで、SPSの患者数や臨床像を把握するため、全国疫学調査によって実態調査を行いました。

<研究の内容と成果>

本研究では、SPSの疾患概念を確立し、指定難病に登録することを念頭に、これまで未着手となっていた診断基準の策定、全国調査の実施を行い、患者数を把握し、臨床的特徴、検査所見、予後に影響する因子などを明らかにすることを目的としました。

一次調査では、SPSをみる機会があると考えられる、脳神経内科、脳神経外科、精神科、内科、小児科を標榜する医療機関のうち、4429施設に、2015年1月1日から2017年12月31日の間に診療したSPS症例数をアンケートし、2156施設（回答率48.7%）から回答を得ました。この一次調査によって、2015年から2017年の推定患者数は257人（161-354人：95%信頼区間：以下同じ）、罹患率*3は人口10万人あたり0.2人（0.13-0.28人）と推定されました（表1）。

表1 推定罹患率

	推定人数（人）	95%信頼区間（人）	期間推定罹患率（人） （10万人あたり）
3年間の症例	257	161-354	0.2（0.13-0.28）

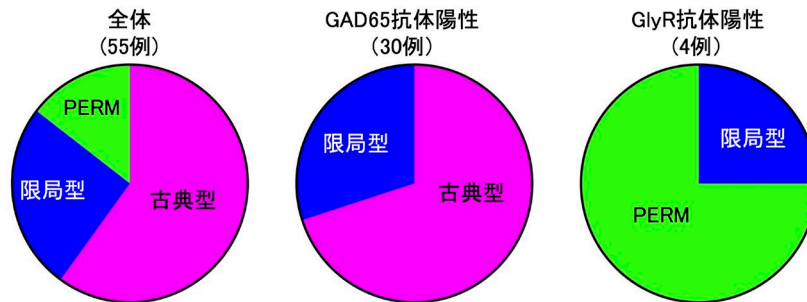
二次調査では、一次調査で「症例あり」と回答した施設に対して、各症例の発症時の年齢や症状、診断までの期間、臨床病型、自己抗体などの検査所見、治療内容、治療前後のmodified rankin scale (mRS) *4を調査しました。

二次調査の結果、55例の症例を集積し、全体の臨床病型*5は、古典型33例（60%）、限局型14例（25.5%）、PERM8例（14.5%）に分類されました（図1）。さらに、55例のうち30例をGAD抗体陽性、4例をGlyR抗体陽性と診断しました。GAD抗体陽性SPSは女性に多く（76%）、発症年齢の中央値は51歳でした。臨床病型は古典型が70%、限局型が30%でした。治療前mRSの中央値は4、治療後mRSの中央値は2でした。一方、GlyR抗体陽性例は男性に多く（75%）、発症年齢の中央値は57歳でした。臨床病型はPERMが75%、限局型が25%でした。治療前mRSの中央値は5、治療後mRSの中央値は0.5でした（図1）。解析はGAD抗体陽性例を中心に、低力価と高力価の群間比較や予後に影響する因子について単変量解析を行いました。

GAD抗体陽性高力価群では、低力価群に比べ、発症から診断までの期間が長く、診断により長い時間を要している可能性が示唆されました（低力価群：1.3ヶ月、高力価群：2.5ヶ月）。また1年以上経過を追跡できた29例のうち、治療後のmRSが3以上で

ある症例を予後不良群と定義したところ、19例が予後良好群（65%）、10例が予後不良群（35%）でした。単変量解析の結果、1型糖尿病の合併や十分な免疫治療が施されていないことが、予後に影響していることがわかりました。免疫治療は、ステロイド大量静注療法、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）、経口ステロイド、経口免疫抑制剤などが用いられていました。

図1 臨床病型



<結論と今後の展望>

我が国におけるSPSの推定患者数は、2015年から2017年の間で257人、罹患率は人口10万人あたり0.2人（0.13-0.28人）と推定されました。GAD抗体陽性例は、古典型が最も多く、次いで限局型が多いことが判明しました。治療への反応は欧米の報告と比べると比較的良好でしたが、治療への反応の乏しい症例も存在しました。治療後も改善が得られにくい原因として、1型糖尿病の合併や免疫治療が十分に行われていないことが考えられました。また、GlyR抗体陽性例はPERMの割合が多く、重症であるにもかかわらず、治療反応性が良好であることは、既報告と一致しました。本研究を通じて、今後、SPSの指定難病への登録、検査体制の整備、有効かつ安全な治療方針の確立へと繋がることを期待されます。

[用語解説]

*1 GAD抗体：グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamate decarboxylase：GAD）は抑制性シナプス伝達物質である、 γ アミノ酪酸（ γ -aminobutyric acid：GABA）を放出する運動神経細胞の終末に存在し、GABA合成に関与する。SPSにおいては、抗体によりGABAを介した神経伝達が障害され、脳幹・脊髄の運動ニューロンのGABA作動性抑制性経路が障害され、筋硬直や筋痙攣などが出現する。GAD抗体は1型糖尿病の診断目的に測定が可能だが、SPSとしては保険適応外で、また近年の測定法では抗体の定量化が難しいことが問題となっている。

*2 GlyR抗体：グリシン受容体（glycine receptor：GlyR）は、嗅球、網膜、海馬、脳幹、小脳、脊髄に発現し、シナプス後膜の興奮性を抑制している。このため、GlyRが抑制されると、多彩な脳神経症状や、顔面四肢体幹筋の持続性硬直が生じると推

定される。これまで海外においてcell-based assay (CBA) 法によって測定されていたが、本邦でも新潟大学の田中恵子らにより、CBA法を用いた検出が可能となっている。

*3 罹患率：一定期間の罹患数（ある病気と診断された数）を単純にその期間の人口で割った率。

*4 mRS：modified Rankin scale (mRS) は神経運動機能に異常をきたす疾患の重症度を評価するためのスケールです。このスケールでは患者さんを「まったく症候のない=0」から「死亡=6」まで7つの段階に分類する。

*5 臨床病型：

主に体幹（腹部や腰など）を中心として、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古典型SPS、下肢に比較的症状が限局する限局型SPS (Stiff-limb syndrome: SLS)、強直とミオクローヌス、脳幹症状（眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など）を伴うPERM (progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus) が主に知られている。

[謝辞]

本研究は上記の徳島大学に加え、千葉大学の桑原聡教授、新潟大学の田中恵子氏（福島県立医科大学特任教授）、琉球大学の中村幸志教授、静岡社会健康医学大学院大学の栗山長門教授、自治医科大学の松原優里講師、中村好一前教授、並びに、アンケート調査に返信頂いた多数の医師の協力の元、行われました。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「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 の検証研究班」(研究代表者：千葉大学桑原聡教授として、厚生労働科学研究費補助金 (20FC1030) の支援を受けて行われました。

[論文]

掲載誌：Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation

論文名：Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey(スティッフパーソン症候群の疫学的、臨床的及び予後に関する全国調査)

著者名：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 (和訳：松井 尚子[#]、田中恵子、石田 光代、山本 遥平、松原 優里、雑賀 玲子、飯塚 高浩、中村 幸志、栗山 長門、松井 真、有澤 孝吉、中村 好一、梶 龍兒、和泉 唯信) ([#]責任著者)

DOI番号：10.1212/NXI.000000000200165

【問い合わせ先】

＜研究に関する事＞

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野
准教授 松井 尚子

電話番号 088-633-7207

メールアドレス naoko@tokushima-u.ac.jp

＜報道に関する事＞

徳島大学蔵本事務部医学部総務課総務係

電話番号 088-633-9116

メールアドレス isysoumu1k@tokushima-u.ac.jp