

201415036A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類  
と診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 保住 功

平成 27 (2015) 年 3 月

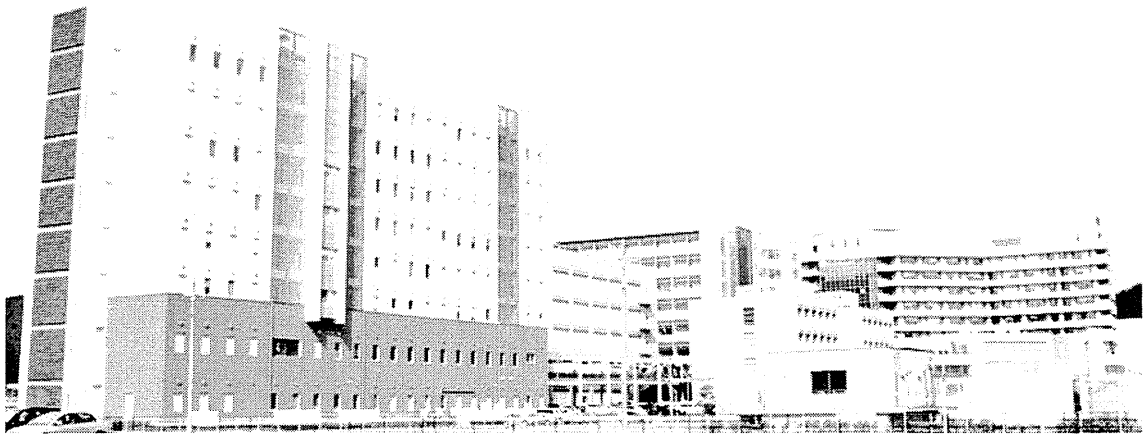


厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と  
診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書



平成 27 (2015) 年 3 月

研究代表者 保住 功

**Isao Hozumi, MD, PhD, FACP**

岐阜薬科大学薬物治療学

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの確立に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	保 住 功	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	教授
研 究 分 担 者	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	教授
	塩入俊樹	岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野	教授
	竹内登美子	富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学	教授
研 究 協 力 者	一瀬 宏	東京工業大学大学院生命理工学研究科	教授
	井上治久	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門	教授
	位田雅俊	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	小澤和弘	岐阜県立看護大学看護研究センター	准教授
	金子雅幸	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	講師
	栗田尚佳	岐阜薬科大学大学院薬物治療学	助教
	黒滝直弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学	講師
	小阪憲司	メディカルケアコートクリニック	院長
	柴山漠人	あさひが丘ホスピタル	名誉院長
	田中真生	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	院生
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
	林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	講師
	平田幸一	獨協医科大学神経内科	教授
	山田 恵	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	助教
	本田英輔	本田労働衛生コンサルタント事務所	所長
	村上永尚	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学	院生
	村岡宏子	東邦大学看護学部成人看護学	教授
吉田真理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理学	教授	
事 務 局	二木由紀子	岐阜薬科大学 薬物治療学 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8121 F A X 058-230-8121 e-mail nikiy@gifu-pu.ac.jp	
経理事務担当者	大野貴靖	岐阜薬科大学 庶務会計課政策係 〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4 T E L 058-230-8100 内線3590 F A X 058-230-8200 e-mail syomuk@gifu-pu.ac.jp	

# 目次

## I. 総括研究報告

特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と診療ガイドラインの  
確立に関する研究 . . . . . 1

岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功

## II. 分担研究報告

1. 特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の臨床的、遺伝学的解析 . . . 4

岐阜薬科大学 薬物治療学 保住 功他

2. 特発性基底核石灰化症 (IBGC) 患者の頭痛に関する疫学調査 . . . 6

岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 犬塚 貴他

3. 日本老年精神医学会専門医への特発性脳内石灰化症患者に  
関する疫学調査 . . . . . 10

岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野 塩入俊樹他

4. SLC20A2 に変異を持つ家族性特発性基底核石灰化症 (IBGC3) 患者の語り  
に基づく質的研究 . . . . . 12

富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学 竹内登美子他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 18

IV. 研究成果の刊行物・別冊 . . . . . 19

V. 参考資料 . . . . . 33

・ 班会議ポスター . . . . . 35

・ 岐阜大学病院神経内科専門外来のご案内 . . . . . 36

・ 特発性基底核石灰化症に関する HP

・ 難病情報センターHP「特発性基底核石灰化症」  
FAQ (よくある質問と回答) . . . . . 37

・ 疾患概要 . . . . . 38

・ 個人調査票(新規・更新(修正案)) . . . . . 42

## 特発性脳内石灰化症の遺伝子診断に基づいた分類と 診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学・教授）

研究分担者： 犬塚 貴（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野・教授）

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野・教授）

竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学・教授）

### 研究要旨

我々は継続して、特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の登録、DNAの収集を行っている。これまで200症例を超す患者の登録があった。これらのIBGC患者の中から、9症例に *SLC20A2*、4症例に血小板由来成長因子（*PDGF*）*B* 遺伝子変異をそれぞれ新規に見出した。IBGC患者の語りから少なからず頭痛を訴える症例があることがわかり、これまで登録された症例の頭痛に関する調査を行った。また、脳内の石灰化とびまん性神経原線維変化をきたす疾患（DNTC）をターゲットに、老年精神医学会専門医を対象として全国疫学調査を行った。今後は分子、遺伝子に基づいた分類、病態の解析を行っていく。また、*SLC20A2*に変異を認めた6症例の語りに基づく質的内容分析を行った。上記を基盤とした今後の診療ガイドラインの作成は、さらなる医療水準の向上に役立つ。

### A. 研究目的

IBGC患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、その臨床症状を明らかにする。それを基盤として、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高める。総合的な診療ガイドラインの作成を目指す。

### B. 研究方法

- ・IBGC患者において *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB* の遺伝子変異について解析を行う。次世代シーケンサー（NGC）による新規遺伝子の検索を行う。
- ・頭痛に関する調査をこれまで登録されたIBGC患者に対し、主に各医療機関を介して行い、得られた結果を解析する。

- ・日本老年精神医学会専門医へIBGCに関するアンケートを送付し、症例を収集し、解析を行う。
- ・*SLC20A2* 遺伝子変異を有する患者を対象として、インタビューを行い、記録された語りの質的内容分析を行う。

### （倫理面への配慮）

遺伝子解析に関する研究は、岐阜薬科大学、岐阜大学ならびに東京大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

疫学調査および研究計画は岐阜薬科大学および岐阜大学の倫理審査委員会の承認を受け、実施した。

語りに基づく質的研究は、富山大学と岐阜大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

IBGC 患者(112 症例)について検索を行い、現在まで IBGC 患者の DNA の検索から *SLC20A2* 遺伝子 9 症例、*PDGFB* 遺伝子 4 症例に新たな遺伝子変異を見い出した。頭痛に関する調査を IBGC 患者(178 症例)に対し主に各医療機関を介して行った。返信が得られた 66 例のうち、30%の症例(20 例)で頭痛が認められた。女性が約 2 倍多く、頭痛の性状は全体としては、前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。日本老年精神医学会専門医へ IBGC 症例に関するアンケートを送付し(884 通)、現在まで 37 症例が登録された。症例は女性が 3 倍多く、年齢は主に 60 歳から 90 歳であった。*SLC20A2* 変異を有する患者 (IBGC3 と分類) 6 名を対象として、語りに基づいた質的内容分析を行い、7つのカテゴリーと 18 のサブカテゴリーが抽出された。

## D. 考察

IBGC 患者の遺伝子 *SLC20A2*、*PDGFB* に変異を見い出したことで、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態の解明が進展する。頭痛のアンケート調査は継続中であり、今後、さらに症例数が集まれば、IBGC における頭痛の性状をより詳細に把握することができる。DNIC 症例の検索は進行中であり、登録症例が増えつつある。タウを可視化した PET 所見も踏まえ、臨床的に DNIC として、より診断が確実な症例を用いて臨床症状、病態の解明、原因・関連遺伝子の検索を行っていく。IBGC3 患者には家族性疾患ゆえの苦悩や思考過程があることが明らかとなった。ゆえに、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。

## E. 結論

IBGC 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に

基づいた分類、その臨床症状を明らかにしていく。それらを基盤に、病態の解明、治療薬の開発を目指す。患者やその家族の語りに基づく質的分析を行い、IT 機器を活用した心のケアと合わせて、診療の質を高めていく。今後も包括的な診療ガイドラインの作成を目指していく。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimosawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of *SLC20A2* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology*. 2014;82(8):705-12.
- 保住 功「神経症候群 V」(第 2 版) *Fahr 病 日本臨床社* 2014 年 11 月別冊: 30; 750-755.

### 2. 学会発表

- 第 55 回日本神経学会学術大会(2014/5/24, 博多) 本邦における特発性大脳基底核石灰化症の臨床的・遺伝学的検討 山田 恵、田中真生、高木麻里、小林清樹、田口芳治、高嶋修太郎、田中耕太郎、峠 哲男、初田裕幸、村山繁男、林 祐一、金子雅幸、石浦浩之、三井純、熱田直樹、祖父江元、下澤伸行、犬塚 貴、辻 省次、保住 功
- 第 28 回老年期認知症研究会 (2014/7/26、東京)「脳内石灰化と認知症」保住 功 平成 26 年 7 月 26 日、東京
- 第 5 回特発性脳内石灰化症班会議 平成 27 年 2 月 7 日、岐阜
- JST-再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」・

JST-CREST「iPS 細胞領域」合同シンポジウム「特発性基底核石灰化症 (IBGC) (‘フアール病’)の疾患特異的 iPS 細胞の作製と創薬)」位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、保住 功 (岐阜薬科大学大学院 薬物治療学) 村上永尚、井上治久 (京都大学 iPS 細胞研究所)

2015 年 2 月 23 日、東京

#### H. 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

## 特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の臨床的、遺伝学的解析

研究分担者： 保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

研究協力者： 金子雅幸、二宮勇平、位田雅俊（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

山田 恵、犬塚 貴（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

田中真生、辻 省次（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

### 研究要旨

継続して全国からの特発性基底核石灰化症（IBGC）の登録、DNA の収集を行った。収集できた症例の DNA から、現在まで 9 症例に *SLC20A2*、4 症例に血小板由来成長因子（*PDGF*）-*B* の遺伝子に新規の変異を見い出している。

### A. 研究目的

IBGC 患者の遺伝子を検索し、遺伝子診断に基づいた分類、診療ガイドラインの作成を目的とする。

### B. 研究方法

IBGC 患者（112 症例）の DNA について、*SLA20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB* の遺伝子変異についてそれぞれ直接塩基配列決定法による解析を行った。

次世代シーケンサー（NGC）による新規遺伝子の検索を行う。

Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia (PKD) 患者の DNA を対象に *SLA20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB* の遺伝子変異について検索を行う。

Diffuse Neurofibrillary Tangle with Calcification (DNTC) 患者の剖検ブロック、また血液から抽出した DNA を対象に、*SLA20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB* の遺伝子変異について検索を行う。

### （倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、岐阜大学、岐阜薬科大学ならび

に東京大学の医学研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。DNA の採取にあたっては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得し、また、個人情報には匿名化、管理を厳格に行い、研究を遂行した。

### C. 研究結果

IBGC 患者において、9 症例に *SLC20A2*、4 症例に *PDGFB* 遺伝子に新たな変異を見出した。

NGC による検索からアイカルディ・ゴーティエ症候群 (AGS) の遺伝子変異が 2 症例で見つかった。

PKD を対象とした検索は検討中である。

DNTC 剖検ブロック 2 症例の検討では検索に十分な DNA が抽出できなかった。

### D. 考察

本邦において、IBGC 患者の遺伝子を検索し、*SLC20A2*、*PDGFB* に変異を見出したことで、遺伝子診断に基づいた分類、遺伝子、ターゲット分子に基づいた病態の解明が進展する。PKC 症例については次年度検索を行う。また DNTC 症例についてはパラフィンブロックからの DNA の抽出方法を検討する。タウを可視



化した PET 所見も踏まえ、臨床的に DNTC とし  
てより診断が確実な症例を用いて遺伝子検索  
を行う。これらの成果は分子病態を基盤とし  
た診療ガイドラインの作成に寄与する。

## E. 結論

現在まで、継続した IBGC 患者の DNA の検  
索から *SLC20A2* で 9 症例、*PDGFB* で 4 症例に  
新たな遺伝子変異を見い出した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, Hozumi I. Evaluation of *SLC20A2* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology*. 2014;82(8):705-12.
- 保住 功「神経症候群 V」(第 2 版) *Fahr 病* 日本臨牀社 2014 年 11 月別冊: 30 ; 750-755.
- Evaluation of *PDGFB* and *PDGFRB* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. in preparation.

### 2. 学会発表

- 第 55 回日本神経学会学術大会(2014/5/24, 博多) 本邦における特発性大脳基底核石灰化症の臨床的・遺伝学的検討 山田 恵、田中真生、高木麻里、小林清樹、田口芳治、高嶋修太郎、田中耕太郎、峠 哲男、初田裕幸、村山繁男、林 祐一、金子雅幸、石浦浩之、三井純、熱田直樹、祖父江元、下澤伸行、犬塚 貴、辻 省次、保住 功
- 第 28 回老年期認知症研究会(2014/7/26、東京)「脳内石灰化と認知症」保住 功 平

成 26 年 7 月 26 日、東京

- 第 5 回特発性脳内石灰化症班会議(平成 27 年 2 月 7 日、岐阜市)にて報告した。

## H. 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

## 特発性基底核石灰化症（IBGC）患者の頭痛に関する疫学調査

研究分担者： 犬塚 貴（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）

研究協力者： 栗田尚佳、位田雅俊、保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

平田幸一（獨協医科大学神経内科）

### 研究要旨

IBGC における診断ガイドライン確立・策定のための検討項目の 1 つとして、我々は頭痛に注目し、IBGC 患者に対する全国的な頭痛のアンケート調査を実施した。本調査では、IBGC のにおける頭痛症状の詳細な調査を行うことで、脳内石灰化の程度などの IBGC 症状と頭痛の関連性を見出し、診療ガイドライン確立・策定に役立てる。アンケートは平成 26 年 12 月中旬に送付し、平成 27 年 1 月 31 日現在において、アンケート回収率は 38.4%であった（送付総数:178 通、返信数: 66 通、宛名不明:6 通）。返信があった 66 例のうち、30%の症例(20 例)で頭痛があった。頭痛があった 20 症例のうち、性別割合は男性に比べ、女性の方が約 2 倍多かった。頭痛に関する性状について、アンケートの結果を基に集計したところ、現時点での集計結果からは、全体では前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。しかしながら、引き続き症例を集め、集計を進める必要がある。

### A. 研究目的

IBGC における診断ガイドライン確立・策定のための検討項目の 1 つとして、我々は頭痛に注目し、IBGC 患者に対する全国的な頭痛のアンケート調査を実施した。本調査では、IBGC のにおける頭痛症状の詳細な調査を行うことで、脳内石灰化の程度などの IBGC 症状と頭痛の関連性を見出し、診療ガイドライン確立・策定に役立てる。

### B. 研究方法

頭痛に関する質問票を IBGC 患者(178 症例)に対し各医療機関を介して郵送した（総数:884 通）。質問票の質問項目ごとに、集計し頭痛の性状について解析する。研究計画、アンケート調査は、岐阜大学および岐阜薬科大学の倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

### (倫理面への配慮)

アンケート調査および研究計画は岐阜大学および岐阜薬科大学の倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

### C. 研究結果

アンケートは平成 26 年 12 月中旬に送付し、平成 27 年 1 月 31 日現在において、アンケート回収率は 38.4%であった（送付総数:178 通、返信数: 66 通、宛名不明:6 通）。返信があった 66 例のうち、30%の症例(20 例)で頭痛があった。頭痛があった 20 症例のうち、性別割合は男性に比べ、女性の方が約 2 倍多かった。頭痛に関する性状について、アンケートの結果を基に集計したところ、現時点では、全体では前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められた。

## D. 考察

現時点では、まだアンケート調査は継続中である。したがって今回の報告は途中経過報告である。今後、さらに症例数が集まれば、IBGCにおける頭痛の性状を把握することができると考えられる。

## E. 結論

現時点での集計結果からは、全体では前兆なしの片頭痛に近い傾向が認められたが、明確な結論を導き出すには、引き続き症例数を集め、集計を進める必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし(準備中)

### 2. 学会発表

(学会は未発表)

- ・第5回特発性脳内石灰化症班会議(平成27年2月7日、岐阜市)にて報告した。

## H. 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



頭痛についてお聞きします。以下の質問では、最もよくあてはまるものを 1 つ選んで、回答欄口に番号で記入してください。また、[ ]には該当する数字や回答を記入してください。

1. これまでの頭痛	
1) これまでにも頭痛があった(二日酔いや風邪による頭痛を除く) …発症年齢 [ ]歳	<input type="checkbox"/>
2) 一度も頭痛を感じたことはない → <u>ご回答が2)でしたら、ここで質問は終わりです。</u>	
2. 頭痛の頻度	
1) 発作的に月に 1~3 回痛くなるが、頭痛のない日はとても元気	<input type="checkbox"/>
2) 持続的に 1 週間から 10 日以上痛みが続く	
3) 毎日 1~2 回の頭痛が数週間集中的に続く時期が、年に 1~2 回ある	
3. 頭痛の起こる場所	
1) 頭の片側または両側	<input type="checkbox"/>
2) 後頭部から首すじに多い(肩こりがくることが多い)	
3) ほとんど片側(目の奥が痛む)	
4. 頭痛の特徴	
1) 「ズキンズキン」「ズキズキ」「ドクドク」と脈打つような痛み	<input type="checkbox"/>
2) 頭全体がはちまきでぎゅっと締めつけられるような痛み	
3) 「突き刺さるような」「えぐられるような」「焼けるような」激しい痛み	
5. 頭痛の持続 (薬を飲まない場合)	
1) 痛みは 4 時間から 3 日間くらい続く	<input type="checkbox"/>
2) 痛くても 3 時間以内にはおさまる	
6. 痛みの程度 (薬を飲まない場合)	
1) ひどい時は寝込むほどつらい、何もできない、じっとしていたい	<input type="checkbox"/>
2) 我慢できる(仕事や家事はなんとかできる程度)	
3) じっとしていられず、頭をかかえて転げまわるほど痛い	
7. 痛みの悪化	
1) 走ったり、階段を降りたり、入浴(女性では生理の前後)などで悪化する	<input type="checkbox"/>
2) 同じ姿勢をずっととり続けたときに痛みが出やすい	
3) 年に 1, 2 回の痛みが集中する時期にお酒を飲むと、痛みが出やすくなる	
4) 特にどういう動作で悪化するということはない	
8. 頭痛以外の症状	
1) 気持ちが悪くなって吐き気がしたり、吐いてしまうことがある	<input type="checkbox"/>
2) 光や音に対していつもより過敏に反応しやすくなる	
3) 肩や首すじがこる	
4) 痛いほうの目から涙がでたり充血したりする、鼻汁がでたり鼻づまりになる	
5) 頭痛だけで、他の症状はない	
9. 頭痛の予感・前ぶれ	
1) 頭痛がくる前に目の前で光がちらついたり、文字が見えにくくなることがある	<input type="checkbox"/>
└─ a. その症状(前ぶれ)はどのくらい続きますか? [ ]分くらい	
└─ b. 症状(前ぶれ)がでてから頭痛がくるまでにどのくらいかかりますか? [ ]分くらい	
2) 特にそういうことはなく、いきなり頭痛がくる	
10. あなたの家族の頭痛	
1) 身内にも頭痛持ちがいる…あなたとの関係=父・母・配偶者・子供・兄弟(姉妹)・祖父・祖母	<input type="checkbox"/>
2) 身内には頭痛持ちはいない (○をつけてください)	

11. 仕事への影響 1) 頭痛のために欠勤したり, 能率が半分以下におちることがある …年に[ ]日くらい 2) 仕事への影響はまったくない	<input type="checkbox"/>
12. 家事への影響 1) 頭痛のために家事の能率が半分以下におちることがある …年に[ ]日くらい 2) 家事への影響はまったくない	<input type="checkbox"/>
13. 家族・友人への影響 1) 頭痛のために家族や友人との用事が果たせなくなる …年に[ ]日くらい 2) 家族や友人への影響はまったくない	<input type="checkbox"/>
14. 頭痛への対策 1) すぐに薬をのむ (常に持ち歩くか職場で手に入る)      2) とくに対策はとらず我慢している ↳ どのような薬をのんでいますか? a. 薬局で買う薬:薬品名[ ] b. 医師の処方薬:薬品名[ ] c. その他:薬品名[ ]	<input type="checkbox"/>
15. 医師の診察 (頭痛対策として) 1) 受けたことがある                      2) 受けたことがない ↳ a. どのような医療機関でしたか? [1] 大きな病院      [2] クリニックや診療所 b. どの診療科でしたか? [1] 内科    [2] 神経内科    [3] 外科    [4] 脳神経外科    [5] 整形外科 [6] 眼科    [7] 耳鼻科      [8] 麻酔科(ペインクリニック) [9] その他[ ]                      [10] わからない	<input type="checkbox"/>

**慢性頭痛の分類 … 回答の組み合わせにもとづく** ( )は回答

1. 片頭痛

- ・前兆なし=問 2(1)+問 5(1)+問 3(1), 4(1), 6(1), 7(1)のうち 2 つ以上+問 8(1)または(2)
- ・前兆あり=問 2(1)+問 9(1)+問 9a(4分以上)+問 9b(60分以下)

2. 緊張型頭痛

問 2(2)+問 3(2)+問 4(2)+問 6(2)+問 7(2)+問 8(3)+問 9(2)+問 10(2)

3. 群発頭痛

問 2(3)+問 3(3)+問 4(3)+問 5(2)+問 6(3)+問 7(3)+問 8(4)+問 9(2)+問 10(2)

(獨協医科大学神経内科 平田幸一先生より)

## 日本老年精神医学会専門医への特発性脳内石灰化症患者（IBGC）に関する疫学調査

研究分担者： 塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野）

研究協力者： 栗田尚佳、位田雅俊、保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学）

### 研究要旨

我々はこれまで、倫理委員会の承認のもと、日本神経学会、日本小児神経学会の協力で、IBGC 症例に関する全国疫学調査を行い、患者から同意書を得て、IBGC の症例、検体の収集を行ってきた。本調査ではさらに、日本老年精神医学会の協力を得て、生前診断の難しい diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC、小阪・柴山病)を含む、特に高齢者の IBGC 症例のアンケート調査を施行し、実態の把握、検体収集を行うことを目的とする。アンケートは平成 26 年 12 月中旬に送付し、平成 27 年 1 月 31 日現在において、アンケート回収率は 18.7%であった(送付総数:884 通、返信数:165 通、宛名不明:3 通)。返信があったアンケートにおいて、現時点までで報告があったのは 37 症例であり、症例数は性別では男性に比べ、女性の方が 3 倍程多く、年齢では、主に 60 歳から 90 歳の年齢層に分布していた。これらの 37 症例については、既に 2 次調査（具体的な症状、脳内の石灰化部位・程度など）を行っており、現時点で 2 次調査の回収率は 56.8%(返信数:21 症例)となっている。今後も引き続き、アンケート結果の収集、2 次調査、検体協力を目的とした 3 次調査を行い、実態の把握と検体収集を行っていく予定である。

### A. 研究目的

我々はこれまで、倫理委員会の承認のもと、日本神経学会、日本小児神経学会の協力で、全国疫学調査を行い、患者から同意書を得て、IBGC の症例、検体の収集を行ってきた。本調査ではさらに、日本老年精神医学会の協力を得て、生前診断の難しい diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC、小阪・柴山病)を含む、特に高齢者の特発性脳内石灰化症症例のアンケート調査を施行し、実態の把握、検体収集も行うことを目的とする。

### B. 研究方法

日本老年精神医学会の協力を得て、専門医

へ IBGC 症例に関するアンケートを送付した(総数:884 通)。さらにアンケートにおいて報告があった症例について、2 次調査、3 次調査を行い、DNTC を含む IBGC の実態把握、検体収集を行う。研究計画、アンケート調査は、岐阜大学および岐阜薬科大学の倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

#### (倫理面への配慮)

アンケート調査および研究計画は岐阜大学および岐阜薬科大学の倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

### C. 研究結果

アンケートは平成 26 年 12 月中旬に送付し、平成 27 年 1 月 31 日現在において、アンケー



ト回収率は 18.7%であった(送付総数:884 通、返信数:165 通、宛名不明:3 通)。返信があったアンケートにおいて、現時点までで報告があったのは 37 症例であり、症例数は性別では男性に比べ、女性の方が 3 倍程多く、年齢では、主に 60 歳から 90 歳の年齢層に分布していた。これらの 37 症例については、既に 2 次調査(具体的な症状、脳内の石灰化部位・程度など)を行っており、現時点で 2 次調査の回収率は 56.8%(返信数:21 症例)となっている。

#### D. 考察

現時点では、まだアンケート調査は継続中である。今回の報告は途中経過報告であり、今後、さらに症例数が収集できれば、DNTC を含む、特に高齢者における IBGC 患者の実態を明確に把握することができると考えられる。

#### E. 結論

今後も引き続き、アンケート結果の収集、2 次調査、検体協力を目的とした 3 次調査を行い、実態の把握と検体収集を行っていくことが重要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし(準備中)

##### 2. 学会発表

(学会は未発表)

- ・第 5 回特発性脳内石灰化症班会議(平成 27 年 2 月 7 日、岐阜市)にて報告した。

#### H. 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

## SLC20A2 に変異を持つ家族性特発性基底核石灰化症（IBGC3）

### 患者の語りに基づく質的研究

研究分担者： 竹内登美子（富山大学大学院医学薬学研究部老年看護学・教授）

研究協力者： 村岡宏子（東邦大学看護学部成人看護学・教授）

西尾由里（岐阜薬科大学基礎教育大講座英語学・教授）

保住 功（岐阜薬科大学大学院薬物治療学・教授）

#### 研究要旨

本研究は、希少難病である家族性特発性基底核石灰化症（IBGC3）と告げられた患者の体験を明らかにし、今後の医療支援への示唆を得ることを目的として、半構成的インタビューを6名の患者に実施した。

得られたデータを質的記述的に内容分析した結果は、以下の通りであった。IBGC3患者は、当初、異変を感じて近医を受診しても原因がわからず、進む症状と病名がつかない不安を抱えていた。幾つかの病院を経た後に専門医を受診するが、知らない病名を告げられて困惑し、その後は、疾患遺伝子を有するがゆえに結婚や出産に関する苦悩を抱え、徐々に進行する症状に慎重な生活を余儀なくされていた。しかし、病を通して意識変容を自覚した人もいた。また、医師には話しにくい医療体制への要望や、専門家への質問事項を得た。

以上から、IBGC3 患者には家族性疾患ゆえの苦悩や思考過程があることが明らかとなった。ゆえに、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。

#### A. 研究目的

特発性脳内灰化症（IBGC）の患者の中で、遺伝子診断を受け、SLC20A2 変異を有する家族性の（IBGC3）患者を対象とした。病と共に生きる体験を明らかにし、今後の医療支援への示唆を得ることが目的である。

#### B. 研究方法

SLC20A2 変異を有することが明らかとなった患者（IBGC3）で、自らの体験を語るという意思のある20歳以上の6名を対象として、半構成的面接法を実施した。インタビューはプ

ライバシーが保てる静かな場所を確保し、許可を得てICレコーダーに録音した。病の体験を自由に語ってもらうことを重視しながら、「病気が見つかった経緯」、「始めて病名を聞いた時の思い」、「今の病気に対する思い」、「診断がついてからの家族に対する思い」、「病の体験を通して得られたこと」、「医療、支援体制に望む事」に関して語ってもらえるようガイドした。

インタビューは2012年12月～2014年2月に実施し、逐語録を作成して質的内容分析（Mayring, 2000, 2004; Flick, 1995）を行った。

## (倫理面への配慮)

本研究は、富山大学と岐阜大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：倫認 25-17 号（富山大学）、24-412（岐阜大学））。研究参加の同意を得る際には、研究目的・意義・内容について説明し、自由意思で参加・不参加を決めて欲しいこと、研究参加に同意した後も随時これを撤回することができ、そのことによって不利益になることはないことを説明した。また、面接の途中で疲労や気分不良等を感じた場合には、直ぐに面接を中止すること、および本研究で取得した研究資料は研究用の識別コードで管理し、個人情報の保護に努めること、研究結果の公表の際には、個人が特定されないようにすることを文書と口頭で説明した。この際、認知機能低下のある人には家族（代諾者）同伴で説明を行ない、家族の同意も得た。

## C. 研究結果

### 1. 研究参加者の概要

研究参加者は女性 2 名、男性 4 名の 6 名であった（表 1）。

表 1 研究参加者の概要

ID	F1	F2	M1	M2	M3	M4
居住区	北海道地方	中部地方	北海道地方	中部地方	四国地方	広東省
性別	女性	女性	男性	男性	男性	男性
異変 自覚	58歳	58歳	46歳	不明	15歳	13歳
確定 診断	60歳	63歳	50歳	22歳	23歳	26歳
告知後	12年	3年	数か月	3年	3年	2年
面談時 主訴	物忘れ 頭痛	話にくさ 歩行障害 物忘れ 頭痛	頭痛 指の痺り 物忘れ	スキップ に支障	手足・顔 面引き 痺り	頭痛 転倒
石灰化 を認め た血族	妹弟4人 姪 息子(M1)	息子(M2)	叔父叔母4人 いとこ 母(F1)	母(F2)	母	祖母 叔父 いとこ

インタビュー時の年齢は、20 代後半～70 代前半であり、IBGC と告げられてから、数か月～12 年が経っていた。F1 と M1、および F2 と M2 は親子であり、M1、M2、M3 の 3 人は未婚者であった。また、異変を感じてから受診した 5 人に対し、1 人（M2）は異変を自覚し

ていなかったが、母親に勧められて受診していた。

インタビュー回数は各 1 回であり、所要時間は 50～90 分であった。

### 2. 家族性の希少難病と告げられた患者の語り

内容分析の結果、7つのカテゴリーと 18 のサブカテゴリーが抽出された。以下、そのカテゴリーを【 】, サブカテゴリーを《 》で示した。

IBGC3 患者は、当初、異変を感じて近医を受診しても原因がわからず、【進む症状と病名がつかない不安】を募らせていた。幾つかの病院を経て、たどり着いた大学病院の専門医からは、【知らない病名を告げられて困惑】し、病名が明らかになった後は【疾患遺伝子を有するゆえの苦悩】や【見えにくい障害ゆえの慎重さ】を抱きながら生活していた。また、医師には話しにくい【医療体制への要望】や【専門家への質問】が語られた。そして、病気になるって気付いた【病を通しての意識変容】を自覚した人もいた。

#### カテゴリー 1 : 【進む症状と病名がつかない不安】

運動時や疲労時に手足が引き攣るという PKC 症状のある人（M3、M4）は、《10 代の頃は異変を気にしていなかった》が、20 代になってから、足の引き攣りに気付いた同僚や、度々の転倒を心配した両親など《周囲から勧められて受診する》という行動をとっていた。また、物忘れや、母音が聞き取れないことなどを心配した配偶者や娘など、家族の勧めによって受診行動をとっていた（F1、F2）が、原因や《病名不明のまま症状が進む不安》を抱えて病院巡りをする期間は、2～13 年という長期に亘っていた。



## カテゴリー 2 :【知らない病名を告げられた困惑】

同じような症状のある友人から勧められて大学病院を受診した人 (F2) と、自らインターネットを調べて来日し大学病院の専門医を受診した人 (M4) 以外は、近医から紹介状を受けて大学病院の専門医にたどり着いていた。専門医の元で遺伝子検査を含む諸検査を受け、確定診断名 (IBGC3 ; 当時は家族性フェール病) を告げられた時に、症状の進行に不安を抱いていた 5 名は《遺伝性の難病だと告げられ気が動転》していたが、スキップの支障を“誰にでもあること”と受け止めており、まだ発病していないとの考えを語った 1 名 (M2) は、《遺伝性の難病だと告げられ静かに受止める》という姿勢であった。

病名告知後、帰宅した若い人 (M1、M3、M4) は《病気についてインターネットで調べるが情報不足》であり、多種多様としか書いてないことに戸惑っていた。症状を自覚していない人 (M2) は、《知る怖さがあり調べない》という選択をしていた。

## カテゴリー 3【疾患遺伝子を有するゆえの苦悩】

家族性の疾患であると告げられた後、《症状のない兄や姉妹とは病気の話をしなさい》(M1、M2、M3) という、家族間の人間関係に微妙な変化が生じていた。また、職場の人々に病気を知られるのは嫌であったが、《受診のため職場の上司に病気を告げる》という決断をしていた (M1、M3)。

婚約者がいた人 (M3)、既婚だが子供のいない人 (M4) からは、《結婚・出産について考え悩む》語りが多くあった。例えば、婚約者は病気を理解してくれているが、家族や親戚からの反対にあって悩んでいること、養子について真剣に考えるなどであった。

## カテゴリー 4【見えにくい障害ゆえの慎重さ】

物忘れや頭痛、手足の動きにくさ等は、本人が語らなければ家族であっても、気がつきにくいものであるが、《症状の出現によって生活上に支障》があり、ミスしないよう、迷惑をかけないよう、症状に気が付かれないよう、慎重な生活を心がけていた。例えば、車の運転中に自然に中央に寄ってってしまう (F2) ことへの注意や、疲れると手指が動かず文字が書けなくなることを隠す (M1)、運動時の転倒が怖くて競えない (M4) 等であった。このような状況のため、《不安を抱きながらの対処》となり、なるようにしかならない (F1)、難病だと考えないようにする (M2) といった回避的対処が多くみられた。しかし、定期的に受診し検査を受ける (M2、M4)。障害が出る前に医療保険に入るつもり (M3) といった積極的対処もみられた。

## カテゴリー 5【病を通しての意識変容】

病気に関する情報不足から、《同病者と繋がりを持ちたい》という意識が芽生えていた。具体的には患者会への参加 (F2、M1、M2、M3、M4) や、インターネットを通じた情報交換 (M1)、で、情報を共有し関心事を分かち合いたいという意志の表出であった。ただ、患者会に昔参加したことがある 1 名 (F1) は、“患者会では人の事ばかり話すので参加したくない”とのことであった。また、患者会に参加しても症状の軽い自分の事は、重症の人に悪くて話せない (M2、M3) という複雑な心情も語られた。

そして、家族性の希少難病と告げられてから、《自分だけの人生ではないと気付く》では、配偶者のためにも健康生活に留意して症状の悪化を防ぐ (M4)、母方からの遺伝と分かったが、誰も悪くないと思う (M2、M3) などの意識変容が語られた。

## カテゴリー6【医療体制への要望】

確定診断がつく前に専門外の医師から「・・・だと思う」ばかりを聞かされ、不安が増した体験（F2、M3、M4）から《専門医が増え、受け入れ病院が増える》がみいだせた。また、再就職したが転倒で大怪我をして退職（F2）、仕事の能率が落ちて夜勤から外される（M1）等、経済的心配から《医療費の助成を望む》が全ての人の語りからみいだせた。CT画像で大きな石灰化があった1名（M1）は、外国で認められている安楽死について調べており、《安楽死制度を望む》と強く話された。

## カテゴリー7【専門家への質問】

《専門家への質問》を表2に示した。頭痛と病気の関係を知りたいという人（M1、F2）は、“誰でも頭痛持ちだと思うので、頭痛があるということを医師には話していないが、どうなのだろうか”と問いかけられた。また、

表2 専門家への質問事項

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・罹患率は？</li><li>・現代病なのか昔からあった病なのか</li><li>・実際に診た人で多かった症状は？</li><li>・後頭部痛は病気に関係する？</li><li>・石灰化があっても何もなく過ごす人もいる？</li><li>・石灰化が大きくなると脳圧が高まる？</li><li>・脳内石灰化は豆腐の中に石がある状態で、強い衝撃を受けたら脳が壊れていく？</li><li>・脳血管にも石灰化があるが、血栓を生じる？</li><li>・定期受診の理想的な間隔は？</li><li>・画像検査など、全ての検査費用はいくら？</li><li>・治療法確立に向けての進捗状況は？</li></ul> |
|---|

“脳は豆腐のようなもので、石灰化は石のようなものだから、頭を強く振ると脳が壊れていくのではないかと、頭を振らないように注意して生活している”（M1）、と話された。脳血管にも石灰化が認められると言われた人（M3）は、“血栓となって脳卒中を起こすのではないかと”心配していたが、医師に説明を求める働きかけはしていなかった。

## D. 考察

### 1. IBGC3 と共に生きる患者体験の理解

SLC20A2 に変異を持つ本研究参加者は、家族性疾患であることの説明を受けた時点から、先に発症した母親や親族の状態を描き出し、そこから自らの症状の進行や将来の発症を予測するという家族性疾患ゆえの思考過程を有していた。そして、結婚や出産に関する苦悩や、将来被介護者になるという心配を抱えながら、症状の進行が進まないよう自らの健康に留意したり、他者に迷惑をかけないように慎重に生活したりしていることが明らかとなった。

また、書籍やインターネット検索では、病気に関する十分な情報が得られないため、専門医からの明確な説明を切に望んでいたが、聞いたこともない病名を告げられて、どのような質問をしていいのか分からないという状況にあることも明らかとなった。そして、頭を振らないように恐る恐る生活したり、脳血栓の出現を心配したりしながら生活するなど、当事者ならではの具体的な心配事を理解することができた。これらの疑問や心配事は、症状の進行と共に変化していくことであろう。

さらに、未だ有効な薬剤がない病気であることから、死が身近にあると感じて、安楽死を望む声さえもあったように、余命を予測し有意義に過ごしたいという気持ちがある一方で、死はどのように訪れるのかという恐怖もあり、精神的に揺れ動いているという特徴が見いだせた。

このような家族性の難病と共に生きる体験から、将来は自分だけの人生設計ではないということに気が付き、病気を通しての意識変容を自覚した人がいたことも特徴的な体験であると考えられた。すなわち、配偶者や家族のためにも定期的に受診をし、健康生活に留意して生きるという自覚である。終中ら

(2013)によると、家族性アミロイドポリニューロパチ一家系員においても、「遺伝病発症を見定めて生きる決意」について語られており、遺伝子変異陽性である自分を受け入れてくれている配偶者への負い目、子供に遺伝させるかもしれないという負い目が、彼らを積極的な受診行動や健康への意識の高まりに駆り立てていると述べられている。

さらには、本研究に参加協力することによって、新薬や治療に期待と希望を寄せながら生きていくことも推察された。

## 2. 今後の医療への示唆

IBGC3 であることの説明を受けた患者には、疾患遺伝子を有するゆえの苦悩があり、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。

プリオン病診療ガイドライン 2014 の冊子の中に、「プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援」の頁があり、“大きな困難に直面した人々が、怒り、悲嘆、苦悩、不安などを抱くのは自然なことであると理解することが重要である”と記載されている。まさに、家族性特発性脳内灰化症 (FIBGC) 患者も大きな困難に直面しており、同様の理解が必要であると言える。この理解があれば、苦悩を抱える人々の気持ちを否定しないで受止めることができ、そのことによって語り手は癒され、自ら気持ちの整理をする力を得ていくと考えられる。

医療者が積極的に介入すべきことは、情報の少なさからくる誤った思いこみや、進行に伴って生じる疑問に答えることである。最新情報をとりいれた定期的な Q&A の発行や、定期的な受診を伝えて、早期介入による指導等が効果的であろう。

また、本研究参加者は同病者との繋がりを求めていた。他の疾患とは異なり、希少難病の患者会発足には地理的な課題があるが、イ

ンターネットを利用した繋がり等を組み込みながら検討していく必要がある。この際、さまざまな症状・進行度の患者心理、家族性疾患ゆえの苦悩を把握して交流内容を検討し、同病者ならではの共感や、人生設計の見直し等ができる体験の支援が求められる。

## E. 結論

希少難病である家族性特発性基底核石灰化症 (IBGC3) と告げられた患者の体験と、今後の医療への示唆は、次のようなものであった。

1. 先に発症した親や親族の状態から、自らの症状進行や将来の発症を予測していた。そして、症状が進む親への気遣いがあったが、症状の有無による兄弟姉妹の人間関係には変化が生じていた。

2. 余命を予測し有意義に過ごしたいという気持ちがある一方で、死はどのように訪れるのかという恐怖もあり、精神的に揺れ動く心理状態であった。

3. 専門医からの明確な説明を望んでいたが、聞いたこともない病名に関して、どのような質問をしていいのかわからないという状況や、正確な知識が無いがゆえの思いこみで心理的負担を感じていた。

4. 結婚や出産に関わる病であり、かつ将来は介護が必要になるという予測から、自分だけの人生ではないことを自覚し、健康生活に留意して生きるという意識変容をした者もいた。

5. 以上のことから、十分な遺伝カウンセリング体制と心理的支援が必要であることが改めて認識された。この際、情報の少なさからくる誤った思いこみや、進行に伴って生じる疑問に答えること、および、家族性疾患ゆえの苦悩に共感できる患者会・家族会の必要性が示唆された。

## G. 研究発表