

2014/5040A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の重症度評価

及びQOLに関する研究

(H26-難治等(難)-一般-005)

平成26年度 総括研究報告書

研究者代表 黒滝直弘

平成 27(2015)年 5 月

## 厚生労働科学研究費補助金研究報告書への標記について

厚生労働科学研究費補助金に係る研究報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金による研究事業として、国立大学法人長崎大学が実施した平成26年度「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の重症度評価及びQOLに関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 総括研究報告	
発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の重症度評価及び QOLに関する研究	----- 1
 黒滝直弘	
 (別紙資料1) 「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の重症度評価及び QOLに関する研究」ご協力のお願い	
 II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13
 III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 35

# I. 総括研究報告

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ（PKD）の重症度評価及び QOL に関する研究

研究代表者：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

研究分担者：吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授

齋藤加代子 東京女子医科大学・遺伝子医療センター 教授

齋藤伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科小児神経学 教授

白石裕一 長崎大学医学部医学科臨床医学内科学第一 助教

### A:研究目的

本研究の目的は、発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の診断基準及び、重症度分類を確立することである。2009 年、申請者は厚生労働省科研の代表となり、PKD の疫学調査、及び発症メカニズムの解明に取り組んだ。中国から PKD の原因遺伝子は PRRT であることが報告された (Chen et al, 2011)。その後、PKD は良性家族性乳児けいれんとアレル病であること (Ono et al, 2012) が報告され、一方では PRRT 遺伝子の変異が熱性けいれんや、片側麻痺性片頭痛の症例でも同定された。これらのことから PRRT2 遺伝子は、他の発作性の神経疾患でも大きな関与を及ぼしていることが示唆され、てんかん学分野では極めて大きな発見であると 2 年連続して Nature Review Neurology でコメントされるに至った。現況で、私達は前回の疫学調査を発展させ、PKD の合併症の有無を中心とした臨床データを詳細に収集し、診断基準への一里塚を得ることが極めて重要であると考え、本計画を実施した。将来的には協力可能な範囲で患者の血液検体を用いて、PRRT2 遺伝子だけではなく全エクソーム解析による遺伝解析を実施し、その結果を用いた診断や重症度分類を作成したいとの計画も立てた。なお臨床症状の典型像をイラストに示した。急に走り出した小学生が上肢の不随意運動のためにへたり込んでしまう。この際、意識消失は伴わない。(図 1)

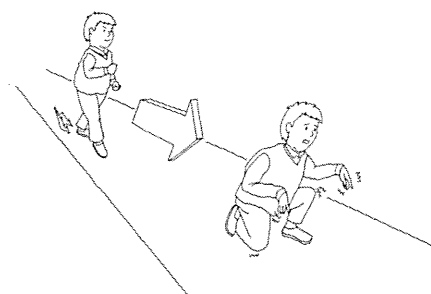


図 1 PKD の臨床像をイラストとして示した。

## B:研究方法

本研究期間は、単年度申請である。研究遂行の研究体制は1)全国の神経内科医、小児神経科医からの臨床情報の収集及び、血液検体の採取(黒滝、白石、斎藤加代子、斎藤伸二)、2)収集した症例の臨床評価(黒滝、白石、斎藤加代子、斎藤伸二)、3)診断に結びつく可能性のある遺伝疫学的解析(吉浦、黒滝担当)、である。研究は、遵守すべき研究に関係する指針に従い、疫学研究は長崎大学医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会(承認番号14121243)の元で、また遺伝解析は長崎大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会(承認番号1404072792)の元、実施される。

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の疫学や原因遺伝子解析から発症メカニズムを解明し有効な治療方法を構築することを目的として全国の神経内科(4952名)および小児神経(1051名)を専門とされる先生方(計6003名)に記銘式調査票(資料別紙1)を郵送にて配布し回答と返却をご依頼した。また今後の遺伝子変異解析を考慮し血液検体の収集の可能性も各医師にお聞きした。

## C:研究結果

その結果、回答を得られたのは2382名(2382/6003)で、全体の39.7%であった(図2)。また、この中で無記名回答者は94名(94/6003)で1.6%であった。それぞれの内訳は、神経内科専門医1633名で

(1633/4952)33.0%、小児神経専門医481名(481/1051)で45.8%である。また、この集計報告は初回時、リマインダーとともに合わせての集計結果であり初回時(11/17発送済、12/14締切:神経内科専門医4952名、小児神経専門医1051名、計6003名)、リマインダー(12/1発送済、12/29締切:神経内科専門医4952名、小児神経専門医1051名、計6003名)で、回答は、2382名(39.7%)であった。

調査票には計5つの質問(問1~問5)がありそれぞれに関して以下の報告とする。

全回答者(調査票を返却された医師)、2382名のうちまず、問1発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKC)の認知度についてである。聞いたことはないと回答した人が全体では232名(232/5652)、4.1%であり、そのうち神経内科専門医は156名

(156/4650)、3.35%、小児神経専門医は37名(37/1002)、3.69%、無記名者は39名(39/5652)、0.69%であった。聞いたことはあるが症状など詳しい病態については知らないと回答した人が全体では1161名(1161/5652)、20.5%であり、そのうち神経内科専門医は802名

(802/4650)、17.2%、小児神経専門医は200名(200/1002)、19.9%、無記名者は159名(159/5652)、2.81%であった。詳しい病態についても知っているとは回答した人が全体では1011名(1011/5652)、17.8%であり、神経内科専門医は660名(660/4650)、14.1%、小児神経専門医は

231名（231/1002）、23.0%、無記名者は120名（120/5652）、2.12%であった。また、無回答は全体で55名（55/5652）、0.97%であり、神経内科専門医は37名（37/4650）、0.79%、小児神経専門医は13名（13/1002）、1.29%、無記名者は5名（5/5652）、0.08%であった。

次に問2においては、治療経験のある医師は929人で、治療対象者となっていた患者は2102人であった。問3から、回答者の現在、担当している医師は311名でPKDの総患者数は425名で、うち合併症を有する患者は治療中147名であった（図3）。

この147名の患者を担当している医師に遺伝形式を質問したところ図3に示すように、家族内発症例が41.5%、患者以外に罹患者がいないとされた孤発例が57.1%であった。今回の研究目的の最も重要なポイントである合併症の診断は、主に1）乳児期の一過性のけいれん、2）成人にもわたるてんかん、3）精神発達遅滞、4）うつ病や躁うつ病などの気分障害、等主に神経疾患、精神疾患であった（図4）。またアスペルガー症候群、多動性障害の合併が3例にあった。

## アンケート回収率

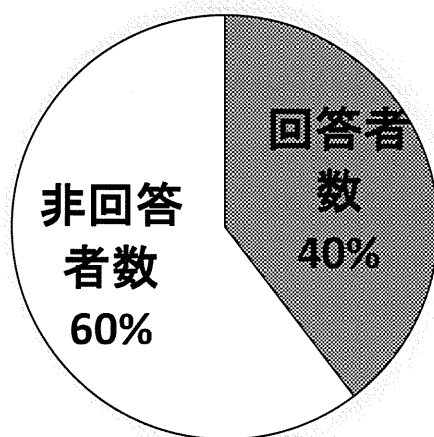


図2 回答者数2382名／6003名、非回答者数3621名／6003名

### 治療中の患者における合併症保有率

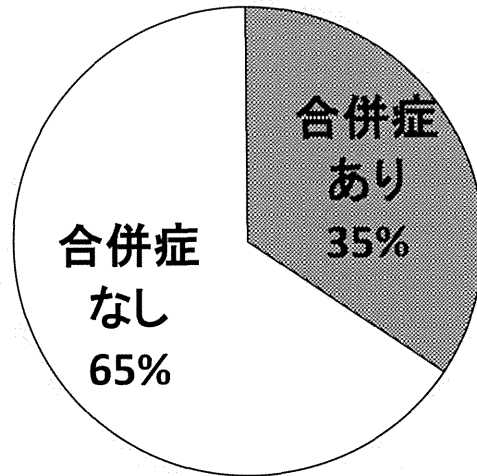


図3 合併症あり147名／425名、合併症なし279名／425名

### 合併症(合計)

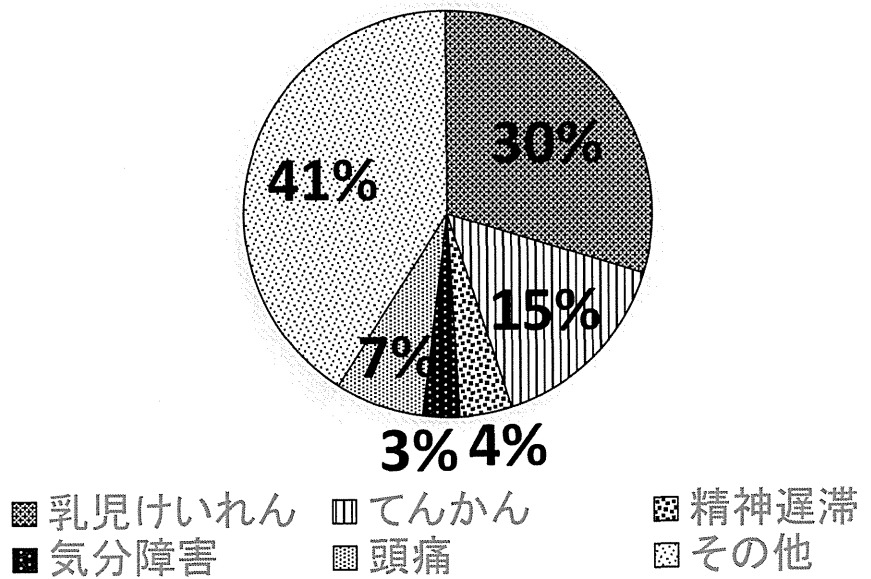


図4



## D：考察

一般に PKD は稀な神経疾患、と称される。しかし、調査を行った医師の経験した症例数は 2012 人に及ぶ。質問形式や回答の方法に臨床医個々の記憶が関与し若干の数字の幅はあるものの、決して「極めて」まれな病態ではないといえる。一方で、実際に把握できた現在治療中の患者の実数は 426 名である。

本研究で注目した 147 名の合併症の中では、全合併症のうち乳児の一過性のけいれん、てんかん、が計 45% であった。従来より PKD は良性家族性乳児性けいれん (BFIC) との合併が知られており、興味深いことに PKD の原因遺伝子 PRRT2 は BFIC 単独の原因であることも報告されている。本研究では BFIC をあくまで PKD の合併症として把握しているが単独での疫学調査も望まれると考えるゆえである。てんかんに関しては本来は詳細な臨床症状を検討すべきであったが時間の関係で、一括りにてんかん、と分類した。調査票自体の内訳は、全身性強直性けいれん、小児てんかん、良性後頭葉てんかん、局在関連てんかん、等である。いずれも 9 割以上の症例でカルバマゼピンが使用され、5 名がフェニトインで治療されていた。PRRT2 遺伝子変異がこれらの多様な原因となっている可能性を示唆するものである。精神遅滞の程度は今回の調査では不明である。双極性障害やうつ病などの気分障害を合併している症例もあった。臨床医の個別評価の中で、PKD の父とその長男が PKD 特有の診断のアテ

トーゼ様の発作のために周囲から偏見 (Stigma) を受けている、とのコメントがあった。臨床精神科医である研究代表者である私は改めて医療における偏見が残存することを痛感した次第である

## E：結論

国内の日本神経学会、日本小児神経学会の会員の先生方が現在、治療中の PKD 患者さんの合計は 425 名である。その中で小児けいれんやてんかん、精神発達遅滞等の合併症を有する患者さんは 147 名である。PKD は単に発作のコントロールだけではなく合併症の治療に留意する必要がある。なお、本研究は、平成 26 年度厚生労働科学研究委託業務、難治性疾患等実用化研究事業、「発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の発症メカニズムの解明及び新規治療薬の開発に関する研究」(26310301) と関連している。

## 謝辞

本研究にご協力頂いた日本神経学会、日本小児神経学会の会員の先生方に深謝致します。なお本研究は、日本精神神経学会の推薦で行われました。

## F：健康危険情報

なし。

#### G：研究発表

この項目は、本報告書 P13 からまとめて記載している。

#### H.：知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許得取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

関係各位殿

平成 26 年 11 月

「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の重症度評価及びQOLに関する研究」

ご協力をお願い

謹啓 時下ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

私どもは平成26年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策 研究事業)「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の重症度評価及びQOLに関する研究」を担当させて頂いております。PKDは古くは運動誘発性発作(PKD)と称され、何らかの突然運動を開始した直後に意識障害を伴わないまま、四肢のアテトーゼ様の不随意運動を示す疾患です。私どもは、平成21年11月、厚生労働科学研究費補助金「～発作性運動拮多両性舞蹈アテトーゼ(PKD)の有効薬治療開発のための分子メカニズムの解明に関する研究～」において、全国の先生方に対して主に、発症率、頻度を主とした調査をさせていただきました(平成22年度総括研究報告書)。

その後、精力的に原因となる遺伝子の探査を進めてまいりましたが、2011年、中国のChen らによって、16番染色体セントロメアにあるPRRT2遺伝子の突然変異がPKDの原因と判明しました(Chen et al.2011.Nat Genet.)。結果として私共が先んじられてしまったわけです。しかし一方で、1)PKDの患者さんの中にはPRRT2遺伝子変異のない方がおられること、2)PRRT2遺伝子変異は単にPKDだけの患者ではなく片頭痛や熱性けいれんでも変異が起きていること等が相次いで報告されております。今回、原因遺伝子が同定されたことから、今一度、PKDの臨床症状、特に合併症を「周辺症状」と呼ばせて頂き、その評価が重要であると認識し本調査をご依頼するものです。

失礼と存じますが現時点でのPKDの基本的な事項を記載させていただきます。

- ・ Burunoの分類(Neurology,2004)によれば、PKDの診断は、1)運動によって誘発される発作、2)発作は1分程度と短い、3)発作中は意識消失を伴わない、4)他に器質性疾患がない、5)フェニトインやカルバマゼピンが効く、6)孤発例の場合は1~20歳が主に発症年齢となる、です。
- ・ PKDの治療方法の一部はある程度確定されているものの根本的な治療法は確立されていない。
- ・ 片頭痛(HM)はこれまで原因として知られていたCACN1A,ATP1A2,SCN1Aの他にPRRT2遺伝子も原因となることが報告されている。
- ・ 良性家族性乳児けいれん(BFIS)もまたPRRT2遺伝子が原因であり、確かにPKDとHM、及びPKDとBFICの合併する症例の報告がある。
- ・ 多くはないものの、自閉症スペクトラム障害の患児においてもPRRT2遺伝子の変異が報告されている。

本研究は、PKDの臨床症状、現在行われている薬物療法、合併症の有無、経過、などの調査を主たる目的としてここに神経内科および小児神経を専門とされる先生方にアンケートをご依頼する次第です。本調査は別紙にございます。

また、本調査に基づき今後、PKDの分子生物学的な研究「平成26年度 厚労科研 難治性疾患等克服研究事業発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の発症メカニズムの解明及び新規治療薬の開発」にも取り組んでおります。よって検体採集の可能性につきましてもお伺いしています。

なお、本研究は長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会の認可のもと実施されます。

ご回答いただきましたアンケート票は厳重に管理し、統計的に処理いたします。結果につきましては、研究班の報告会および報告書で公表いたしますが、個人情報厳重に管理します。日々の臨床、研究、教育に大変にご多忙な中を誠に恐縮ですが、本研究の趣旨にご理解とご賛同を賜り、アンケート調査にご協力賜わりたく、お願い申し上げます。また、重ね重ね誠に恐縮に存じますが、アンケートにご回答を頂き、11月30日(日)までに同封の封筒にてご返信いただきますと幸甚に存じます。

ご不明の点などございましたら、下記までご連絡賜りますようお願い申し上げます。

謹白

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策 研究事業)

「発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ(PKD)の重症度評価及びQOLに関する研究」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座・精神神経科学

黒滝 直弘(研究代表)

同大学院・原爆後障害医療研究所 放射線生命科学部門

吉浦 孝一郎

東京女子医科大学・遺伝子医療センター

斎藤 加代子

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野

齋藤 伸治

長崎大学医学部医学科臨床医学内科学第一

白石 裕一

連絡先

〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

医療科学専攻展開医療科学講座・精神神経科学

TEL:095-819-7293 FAX:095-819-7296

E-mail:naokuro@nagasaki-u.ac.jp(黒滝直弘)

## 調査票

1 枚目

説明書に記しましたように前回(平成 21 年度)と一部質問が重複しておりますが、各医療機関の体制の変化を鑑みあえて下記の質問をさせていただきます。

はじめに先生の年齢、性別、ご専門をお聞かせください。

また、もしよろしければ、御名前と施設の御連絡先を教えてください。

年齢 \_\_\_\_\_ 歳

性別 男・女

御専門 \_\_\_\_\_

御名前 \_\_\_\_\_

御施設名 \_\_\_\_\_

施設住所 \_\_\_\_\_

施設の電話番号、または先生の e-mail アドレス \_\_\_\_\_

問1 先生は発作性運動誘発性舞蹈アトーゼ(PKD)という疾患をご存知ですか。A,B,C のいずれかを○で囲んでください。

- A 聞いたことはない
- B 聞いたことはあるが、症状など詳しい病態については知らない。
- C 詳しい病態についても知っている。

問2 これまでに本疾患を診断なさったことはありますか。A,B のいずれかを○で囲んでください。

- A ある  
→何年間でいくつの症例を診断されましたか。 \_\_\_\_\_年間で \_\_\_\_\_例
- B ない

問3 本疾患の治療を現在されていますか。A,B のいずれかを○で囲んでください。

- A 現在治療している  
→何人ですか。 \_\_\_\_\_人
- B 治療していない

問4 問3でAとお答えいただきました先生にお聞きします。なお本問は今回の研究で最も焦点を当てているところです。

- A それぞれの患者さんのイニシャル、性別、現在の年齢、PKD の発症年齢、薬物治療での主剤、合併症、遺伝形式について 2 枚目にご記入ください。なお遺伝形式は単に家族例または孤発例という記載で結構です。家族内発症例の場合、特に本人さん以外の方々の臨床診断、合併症(特に片頭痛、小児期の痙攣、自閉症など)の有無にご留意ください。
- B 上記、家族例の患者さんを担当されている先生方をお願いします。非常にお手数をおかけしますが、お知りになれる範囲で家系図を書き疾患名をいれていただければと思います。例を記入しております。3 枚目にご記入ください。

問5 問4 のいずれかでAと答えられた先生(現在治療中の患者さんがおられる先生)にお聞きします。原因遺伝子解明のための遺伝子解析を今後計画しています。採血による遺伝子研究にご協力いただけますか。

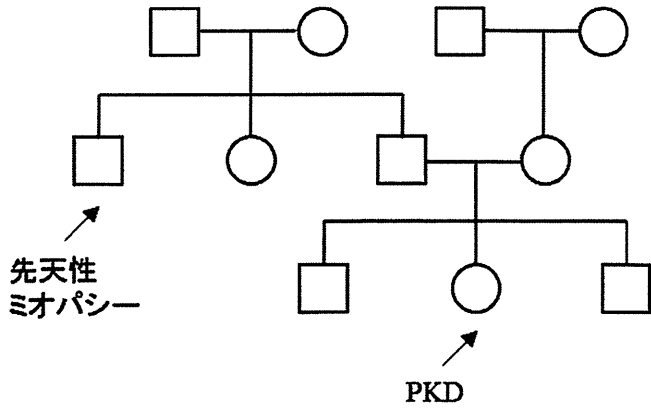
- A 協力できる  
→研究ご依頼に関する連絡は電話と e-mail のどちらがよろしいですか。○をつけてください。
  - 1 電話
  - 2 e-mail
- B 協力できない

調査票

問 4A のご回答

イニシャル	性別	現在の年齢	PKDの発症年齢	薬物治療での主剤	孤発例、家族例	合併症	備考(家族例の患者の症状) 別紙、調査票4, 5ページに家系図をお書きください
	男・女	歳	歳				
	男・女	歳	歳				
	男・女	歳	歳				
	男・女	歳	歳				

問 4B のご回答  
(例)



下記に家系図をお書きにいただければ幸いです。

(症例 1)

(症例 2)

(症例 3)

(症例 4)

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究課題名 「発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKD) の重症度評価及び QOL に関する研究」				
機関名 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学				
1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・ 外の別
有床総合病院精神科における身体合併症医療・精神科リエゾンチーム加算算定病院の立場から	黒滝直弘 (シンポジスト)	第 110 回日本精神神経学会学術総会	2014	国内
015-2. マウスにおける低濃度リチウム長期投与による衝動性の変化の検討	山口尚宏, 森本芳郎, 小野慎治, 松本一隆, 松本俊二, 中根秀之, 今村明, 黒滝直弘, 吉本静志, 中根允文, 岡崎祐士, 小澤寛樹	第 36 回日本生物学的精神医学会	2014	国内
長崎大学病院精神神経科におけるラモトリギンの使用状況～抗うつ薬の減量効果をふまえて～	吉田真太郎, 山口尚宏, 橋口知喜, 楠本優子, 岩倉由佳, 黒滝直弘, 小澤寛樹	第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会	2014	国内
留学生のメンタルヘルスにおける問題点～双極性感情障害を発症し入院に至った一例から～	小林典子, 田山達之, 鬼塚英美, 久保達哉, 黒滝直弘, 小澤寛樹	第 67 回九州精神神経学会, 第 60 回九州精神医療学会	2014	国内

Gender Identity Disorder (GID) in Asia	Toshikazu SAITO, Hai-Gwo HWU, Kazuyoshi YAMAMOTO, Yosuke MATSUMOTO, Cheng LEE, Naohiro KUROTAKI	第5回アジア精神医学会	2015	国内
性差構築からみる同一障害の治療戦略 Strategies of GID Medicine Based on Sex Differences	山本和儀, 黒滝直弘, 尾形勉, 宮島英一	GID学会第17回研究大会	2015	国内
2. 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・ 外の別
ベンゾジアゼピン系薬およびmECTでの治療にて改善した緊張病（カタトニア）症候群の2症例	久保達哉, 森本芳郎, 田中大三, 大橋愛子, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹	精神科	2014	国内
ソトス症候群	黒滝直弘	日本臨床 (0047-1852)別 冊神経症候群IV	2014	国内
Recent global movement on mental health	Shunsuke Nonaka, Naohiro Kurotaki, Yuko Kusumoto, Hirohisa Kinoshita, Tadashi Takashima, Hiroki Ozawa	Acta Nagasaki	in press	国内
長崎大学病院性同一性障害外来における FtM の文章完成法およびバウム・テストの特徴について	舟木優子, 生塩詞子, 福田和久, 岩倉由佳, 楠本優子, 井上統夫, 木下裕久, 今村明, 黒滝直弘, 中根秀之, 小澤寛樹	GID学会雑誌 第7巻	2015	国内

<p>長崎大学病院性同一性障害外来における受信者の特徴</p>	<p>福田和久, 舟木優子, 生塩詞子, 井川掌, 井上統夫, 金子賢一, 田中克己, 岩永竜一郎, 木下裕久, 黒滝直弘, 今村明, 中根秀之, 小澤寛樹</p>	<p>GID学会雑誌 第7巻</p>	<p>2015</p>	<p>国内</p>
---------------------------------	--	------------------------	-------------	-----------

研究課題名「発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ（PKD）の重症度評価及びQOLに関する研究」				
機関名：長崎大学原爆後障害医療研究所				
1. 学会等における口頭・ポスター発表				
発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・ 外の別
産婦人科における臨床遺伝学-ゲノム医療の展開- 総論	吉浦孝一郎	平成 25 年度長崎県医師会母体保護法指定医師研修会	平成 26 年 3 月 2 日	国内
「小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性」次世代シーケンサーを用いた疾患解析法～総論	吉浦孝一郎	第 18 回小児血液セミナー	平成 26 年 4 月 5 日	国内
特別企画「予防的乳房切除の今後」 特別企画 1-1 遺伝子診断が医療にもたらすもの	吉浦孝一郎	第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会	平成 26 年 4 月 9 日（水）～11 日	国内
長崎県佐世保北高校. 医学系研究のための高等学校理科から医学部学生教育について	吉浦孝一郎	平成 26 年度長崎県高等学校理科教育研究会第 55 回定期大会総会	2014 年 5 月 31 日	国内
次世代シーケンサーで何が出来るのか	吉浦孝一郎	第 23 回日本組織適合性学会大会 @長崎大学良順会館 ランチョンセミナー	2014 年 11 月 19 日～22 日	国内