

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

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、てんかん学の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)

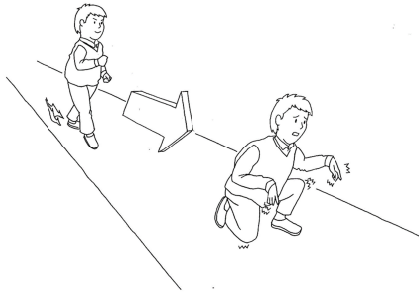


図 1 PKD の臨床像をイラストとして示した。

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。

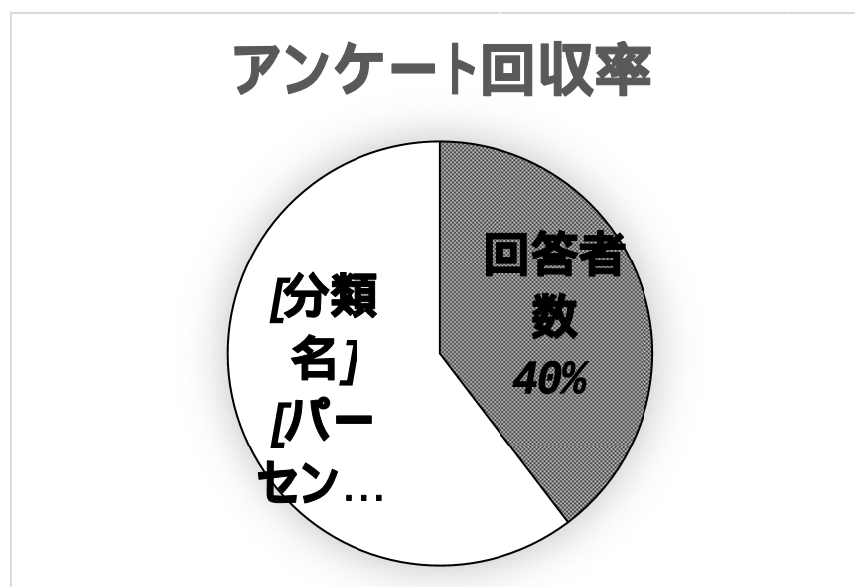


図2 回答者数2382名／6003名、非回答者数3621名／6003名

治療中の患者における合併症保有率

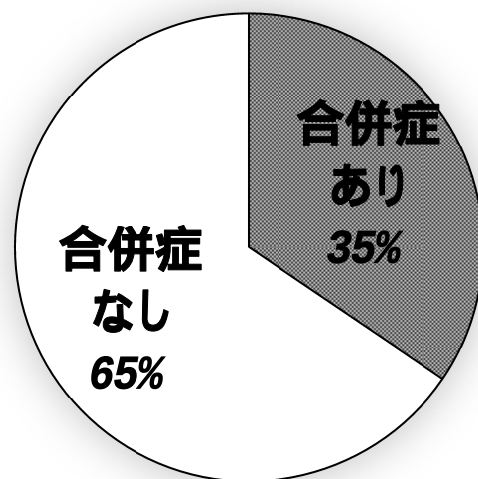


図3 合併症あり147名／425名、合併症なし279名／425名

合併症(合計)

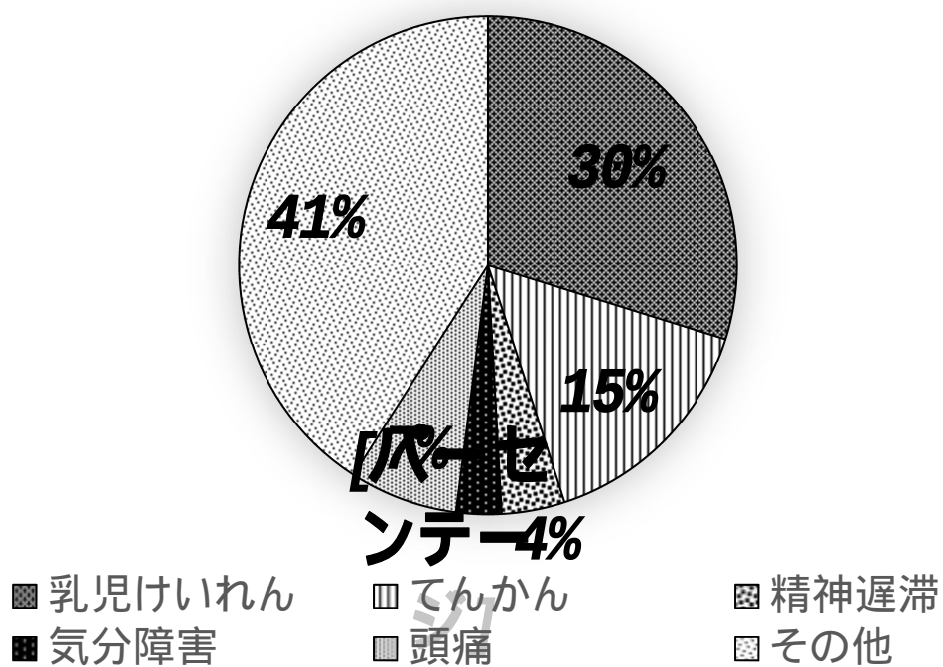


図4

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、けっして「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 P14 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

