

## ハンチントン病の疫学と修飾因子に関する検討

報告者氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>

共同報告者氏名 吉田邦広<sup>2)</sup>，土井由利子<sup>3)</sup>，武藤香織<sup>4)</sup>，吉田一人<sup>5)</sup>，菊池昭夫<sup>6)</sup>，  
狭間敬憲<sup>7)</sup>，森田光哉<sup>8)</sup>，保前英希<sup>9)</sup>，村田美穂<sup>10)</sup>，駒井清暢<sup>11)</sup>，  
平野成樹<sup>12)</sup>，藤村晴敏<sup>13)</sup>，成田裕吾<sup>14)</sup>，安井健一<sup>15)</sup>，太田康之<sup>16)</sup>，  
中井伴子<sup>17)</sup>，猿渡めぐみ<sup>1)</sup>，公文綾<sup>1)</sup>

所属

- 1) 国立病院機構相模原病院神経内科
- 2) 信州大学医学部神経難病学講座
- 3) 国立保健医療科学院
- 4) 東京大学医科学研究所公共政策研究分野
- 5) 旭川赤十字病院神経内科
- 6) 東北大学医学部神経内科
- 7) 大阪府急性期・総合医療センター神経内科
- 8) 自治医科大学神経内科
- 9) 帯広厚生病院神経内科
- 10) 国立精神・神経センター病院神経内科
- 11) 国立病院機構医王病院神経内科
- 12) 千葉大学医学部神経内科
- 13) 国立病院機構刀根山病院神経内科
- 14) 三重大学医学部看護学科
- 15) 鳥取大学医学部脳神経内科
- 16) 岡山大学医学部神経内科
- 17) 日本ハンチントン病ネットワーク代表補佐

### 研究要旨

わが国に於けるハンチントン病の有病率はコーカシアンの 1/10 程度である。ハンチントン病の病因は *HTT* における CAG リピートの異常伸長によるとされるが、他のポリグルタミン病よりも異常伸長の程度と病態の重症度、発症年齢との間の関連性が弱い傾向にあることが知られている。わが国のハンチントン病では欧米と同様の傾向にあるかについては未調査であるため、本年度は如何に多くの症例を収集し、何について解析を行っていくかについて会議を行い、次年度以降の方針を決定した。

### A. 研究目的

わが国のハンチントン病 Huntington's disease: HD の実数は平成 25 年度の医療受給者数が 897 名であることから、全患者数は 1000 人程度と推定できる。HD の病因は *HTT* における

CAG リピート数の異常伸長によるが、DRPLA など他のポリグルタミン病に比較してリピート数と発症年齢、症状の重症度との関連が弱い傾向にあることが報告されてきている。わが国に於ける実態について調査すると共に、HD の病態に対す

る修飾因子を探索することが本研究目的である。

## B.研究方法

研究開始にあたり、欧米の報告により既知の事項として コーカシアンで有病率が高いこと、表現促進現象があること、CAG リピート数が多いと発症年齢が若く、重症であること、CAG リピートの伸長は父親由来の際に著しいことを確認した。わが国の医療受給者および旧) 特定疾患調査表には遺伝子異常についての詳細は記載されていない。このため、現在および過去のそれぞれの施設の HD 患者背景を鑑みて、何について調査するか、遺伝子診断をどう取り扱うか、調査範囲および対象を如何にするかについて話し合った。

(倫理面への配慮)

本年度の研究に関しては文献、および特定した個人に対する調査では無いため、倫理面での問題となるような事象はない。しかし、臨床研究に関する指針に則って研究を行った。

## C.研究結果

### 1. 遺伝子診断および CAG リピート数について:

今後の調査に当たっては CAG リピート数との関連を調査するため、リピート数を明らかとすることが必要といえる。当面は遺伝子診断を行った症例では報告されたリピート数をそのまま使用、リピート数が不明、もしくは遺伝子診断を行っていない症例についてはインフォームドコンセント後に遺伝子診断、リピート数の確定を行う事とした。なお、intermediate allele での発症例に関する相談も受けた経験があり、今後診断指針でのリピート数についての銘記も必要と思われた。

### 2. 調査対象:

作業部会の施設は比較的 HD 診療数が多い施設であるが、できるだけ多数の患者から情報を得る必要があるため、患者会、およびテトラベナジンの販売実績などから施設を選定し、情報を袖手す

る事が了解された。

### 3. 調査項目:

CAG リピート数、発症年齢、性別、家族歴、臨床経過(エンドポイントとしての就業、就学、杖歩行、車椅子、臥床状態、嚥下障害としてのチューブ栄養などの導入、外傷、離婚、転倒、警察沙汰、自殺念慮など、経過観察項目として障害者支援法、精神保護法、介護保険、難病診断書の各項目)、生活習慣(食事、タバコ、生活リズムなど)、体重の経過、可能であれば画像所見(経時的であることが望ましい)、治療介入の有無など。

問題となったのは精神症状をどのように調査するかであり、精神神経科との連携により問題を解決することとした。

### 4. 幼児型および通常の若年型 HD に対する調査:

非常に症例数が少ないが、遺伝子診断の問題、各症状への対応が困難な症例が多い事から、患者会を中心とした調査を行っていく予定とした。

### 5. 研究方法について:

基本的には後ろ向きコホート研究であるが、調査開始時から前向きコホート研究が可能となるような研究デザインで研究を行う事とした。

### 6. 倫理審査受審:

疫学調査として班長もしくは長谷川が日本疫学会で審査を受審するか、個別施設での倫理審査を受審することとした。紙ベースのアンケート調査の場合には患者同意は特に必要としないということで合意を得た。

## D.考察

わが国では HD の患者数が少なく、欧米に比肩するような研究は困難と思われる。しかし、アジア全体を巻き込んだ研究を行うことにより、HD 遺伝子のハプロタイプが異なる人種でのコホート研究が可能となることが期待される。アジアオセアニアの運動障害学会との連携が今後、必要と思われた。

## E.結論

HD に関する疫学調査および臨床修飾因子に関する研究の方向性，方法の骨子を決定することができた．今後，調査方法，アンケート作成に進んでいく予定である

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

長谷川一子：ハンチントン病 pp860-861.  
今日の治療指針 私はこう治療している．  
監修 山口徹，北原光夫，総編集：福井次矢，高木誠，小室一成 医学書院 2014．  
長谷川一子：Huntington 病と認知障害．  
神経内科 80：24-33，2014  
長谷川一子：Huntington 病の症候・病態から新たな薬物療法まで．神経治療学 31：552，2014．  
長谷川一子：神経変性疾患 ハンチントン病．Brain Nursing 30：85-87，2014

### 2. 学会発表

長谷川一子ら：特定疾患調査表からみたハンチントン病．第 55 会日本神経学会学術総会 2014  
長谷川一子：ハンチントン病について．第 32 会日本神経治療学会総会 2014

## H.知的所有権の取得状況（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 |