

## 本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究

研究代表者：高橋 正紀<sup>1)</sup>

1) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学科 教授

### 研究要旨

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病である。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、EA2型（EA2）が最多、EA1型が次に多いとされている。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2はカルシウムチャンネル、EA1はカリウムチャンネル遺伝子に変異を持つ。本邦におけるEAについては、EA2の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明である。失調に対してアセタゾラミドがEA2の50-75%で有効という報告もあり、正確な診断は重要である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることを目的とした。初年度である平成29年度では、EA診療に携わる可能性の高い医療機関に対し、郵送による記述式質問表を用いた一次調査を行い、EA診療の現状について情報を得た。576施設に送付し、計259施設より回答を得た（回収率45.0%）。内訳は、日本神経学会教育施設376施設中155施設、小児神経学会教育施設145施設中80施設、てんかん学会教育施設（神経学会との重複除）57施設中24施設であった。EAの経験施設は、全部で21施設、29症例（EA1：2例、EA2：19例、その他：1例、不明無記載：7例）であった。遺伝子解析施行例は9例で、全てEA2であった。

### 研究分担者

水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター・理事長）

石川 欽也（東京医科歯科大学 医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター・教授）

杉浦 嘉泰（福島県立医科大学・神経内科学・准教授）

久保田 智哉（大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・助教）

### A：研究目的

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病である。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、EA2型（EA2）が最多、EA1型が次に多いとされている。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2はカルシウムチャンネル、EA1はカリウムチャンネル遺伝子に変異を持つ。本邦におけるEAについては、EA2

の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明である。失調に対してアセタゾラミドがEA2の50-75%で有効という報告もあり、正確な診断は重要である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることを目的とした。

## B：研究方法

EA診療に携わる可能性の高い医療機関に対し、郵送による記述式質問表（資料1）を用いた一次調査を行った。EA診療の経験の有無、臨床診断のみで診療をしているか、遺伝子解析まで施行しているか、など本邦におけるEA診療の実態を把握できる内容を盛り込むようにした。また、前述のような事実確認条項とは別に、典型的でない軽症の失調症状患者に対して脳波検査まで実施しているかどうかなど、意識調査の内容も盛り込んだ。

（倫理面への配慮）

質問票を含めた研究計画について研究代表機関での倫理委員会での審査を完了した。

## C：研究結果

平成30年1月中旬に日本神経学会、てんかん学会ならびに日本小児神経学会の研修認定施設の責任者宛に送付し、2月28日までに回収できたアンケート結果について集計を行った。全体で576施設に送付し、計259施設より回答を得た（回収率45.0%）。内訳は、日本神経学会教育施設376施設中155施設、小児神経学会教育施設145施設中80施設、てんかん学会教育施設（神経学会との重複除）57施設中24施設であった。EAの経験施設は、

全部で21施設、29症例であり、EA1が2例、EA2が19例、その他が1例、不明無記載が7例であった。遺伝子解析施行例は9例で、全てEA2であった。

## D：考察

EA診療に携わる可能性の高い医療機関からの一次調査の結果、29例のEAの経験例があることがわかり、希少疾患であることが再認識された。遺伝子解析施行はその半数に満たず、全てEA2であった。本邦におけるEAの大部分がEA2であるという従来の見解を支持するデータである。有病率の推定のために、頭痛・てんかん・脊髄小脳変性症の経験数の情報を取得したが、それら自体が施設により大きな幅があった。有病率の推定には更なる検討を要する。また、今回、存在が示唆された19例について、その臨床的特徴について二次調査を通じて行っていくことが、本邦でのEAの実態を把握することに繋がると考えられる。

## E：結論

本年度行った一次調査で、本邦では19例のEAの存在が示唆され、希少疾患であることがあらためて確認された。

## F：健康危険情報

該当なし

## G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

### 1：論文発表

1. Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi

MP, Nishino I. GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.

Neuromuscul Disord. 2018

Feb;28(2):154-157. doi:

10.1016/j.nmd.2017.11.003. Epub

2017 Nov 22. PubMed PMID:

29307446.

2. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. WNK1/HSN2 founder mutation in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy: A Japanese cohort study. Clin Genet. 2017 Dec;92(6):659-663. doi: 10.1111/cge.13037. Epub 2017 Jul 20. PubMed PMID: 28422281.

3. 高橋正紀 遺伝学的検査の最近の進歩と臨床的課題 難病と在宅ケア 印刷中

\* 各研究分担者の発表論文については、それぞれの項目に譲る。

## 2 : 学会発表

1. 四本由郁、佐藤智佳、覚道真理子、階堂三砂子、高橋正紀、中川正法、戸田達史、狭間敬憲、澤田甚一、玉置知子 遺伝性神経難病ケア研究会における症例検討ロールプレイ研修の経験 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東大阪市 2017年6月23-24日

2. 奈古由美子 小仲邦 隅寿恵 井狩知幸 小西かおる 高橋正紀 望月秀樹。同行訪問事業を通じた神経筋難病患者の在宅医療支援に対する当院の現状と課題 難病医療ネットワーク学会 2017年9月29-30日 金沢市

3. 木村円、高橋正紀 Remudyの現状 平成29年度AMED臨床研究・治験推進研究事業「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム(患者レジストリ)の構築」班(中村班)班会議 平成29年12月22日(金)フクラシア東京ステーション会議室L

\* 各研究分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

## H : 知的所有権の取得状況(予定を含む)

### 1 : 特許取得

該当なし

### 2 : 実用新案登録

該当なし

### 3 : その他

なし