

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

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関する
エビデンス構築のための臨床研究
研究代表者 梶 龍児 徳島大学大学院医歯薬学研究部

今回難病指定された遺伝性ジストニアをふくむジストニア・ハンチントン病の世界でも類を見ない広範なエビデンスを集積した診療ガイドラインを作成し、同時に種々の病型に関する病態や疫学に関する研究を行った。

瓦井 俊孝 徳島大学脳神経内科
長谷川一子 国立病院機構相模原病院
花島律子 鳥取大学脳神経内科
坂本崇 国立精神・神経医療研究センター病院
望月秀樹 大阪大学脳神経内科
三村治 兵庫医科大学・神経眼科
兵頭政光 高知大学耳鼻科

A. 研究目的

遺伝性ジストニアの診断と標準的治療を広めハンチントン病の診療も含めたガイドラインを作成し学会の承認を得ることを目的とした。

あわせて病態解明を進め病態に基づく治療法を開発することも目的とする。

B. 研究方法

日本神経学会ガイドライン作成委員会と協力し診療ガイドラインを議論するために会合を持ちMINDSに従ってエビデンスを集積し、CQ形式で作成した。合わせて遺伝子検査を集約して行うジストニア・コンソーシアムを組織した。

(倫理面への配慮)

徳島大学で認可されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」に従って同意を得た。

C. 研究結果

これまで国内では報告されていなかったPxMD-MR-1・KMT2B・ADCY5変異による症例を報告した。

D. 考察

これらの研究の結果、世界でも類をみない広範なエビデンスを集積したジストニア・ハンチントン病診療ガイドラインを完成させることができた。また、音楽家やゴルファーなどでジストニアがかなりの高率で発生している可能性が示唆された。

E. 結論

ジストニア・ハンチントン病診療ガイドラインを作成した。合わせてジストニアの病態や発生要因を解明した。

F. 健康危険情報

ゴルフなど一部のスポーツがジストニアの発症に関係している可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaji, R., Bhatia, K. & Graybiel, A. M.

Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89**, 488-492, (2018).

2. 著書

梶龍児 編 ジストニア診療ガイドライン
南山堂 東京 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) 無

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のた
めの臨床研究班（総合）研究報告書

ジストニア診療ガイドライン・ハンチントン病診療ガイドラインの作成

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 貫名信行²⁾，村田美穂³⁾，豊島至⁴⁾，新井哲朗⁵⁾，天野直二⁶⁾

斎藤加代子⁷⁾，広瀬源二郎⁸⁾，戸田達史⁹⁾，猿渡めぐみ¹⁾，公文彩¹⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科 2) 順天堂大学医学部神経変性疾患病態探索
講座 3) 国立精神神経センター病院神経内科 4) 国立病院機構あきた病院 5) 筑波
大学医学部精神神経科 6) 信州大学医学部精神神経科 7) 東京女子医科大学付属遺
伝子医療センター 8) 浅ノ川病院 9) 神戸大学神経内科

研究要旨

不随意運動を来す疾患の多くを占めるジストニア，および稀少難病であるハンチントン病の診療ガイドラインを策定することは，診断の確度，我が国における治療法の平均化を図る上で重要である。当研究班ではジストニアとハンチントン病の診療ガイドラインを作成することを研究目標がある。ジストニア診療ガイドラインについては日本神経学会，ハンチントン病診療ガイドラインについては日本神経治療学会の策定に関する承認を得，その後それぞれの学会に作成者それぞれの利益相反申告書の提出を行って，両ガイドラインについて策定作業を行った。両疾患ともに MINDS に従った策定を行っているが，双方ともエビデンスが乏しく，専門家の意見が多く反映される傾向に有り，また，論述的な記載が多いことが否めなかった。ジストニア診療ガイドラインについては 2018 年度末に完成し，ジストニア診療ガイドライン 2018 として発刊できた。

ハンチントン病診療ガイドラインについては最終稿をチェック後，日本神経治療学会事務局に提出し，査読に回っているところである。査読終了後，日本神経治療学会から学会誌として発行される予定である。

A.研究目的

運動障害疾患として頻度の高いジストニア診療ガイドライン，指定難病であるハンチントン病 Huntington's disease:HD 診療ガイドラインを策定する。

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にワーキンググループで検討した。また，ガイドラインについても検討した。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体のため，とくに倫理面で問題となることはない。

C.研究結果

- 1) 研究期間3年間にわたり、診断指針策定と診断のための申請書の改定と重症度基準を定めた。
- 2) ジストニア診療ガイドラインについては、委員の語彙の一定化、記載の一定化、一部内容を変更し、評価者およびパブリックコメントをえたのち、「ジストニア診療ガイドライン 2018」として出版した。
- 3) HD 診療ガイドライン策定については Q & A 方式を採用し、CQ を決定し策定作業を行った。現時点では最終稿を作成終了し、確認作業を行っている。このためガイドライン策定は平成 30 年度に完了予定である。小児期発症 HD に関する臨床上の問題、遺伝子診断を巡る問題、希少難病（全国で 1000 人未満）であり、パブリックコメントについてのコンセンサスの問題もあるため、ガイドライン評価者および患者会による監修を受けた。現在、最終稿を日本神経治療に提出し、査読中である。

D.考察

ジストニア、ハンチントン病ともに稀少難病で有り、海外でも診療指針、診断指針ともに策定されていない。遺伝性ジストニア、およびハンチントン病については遺伝子診断により確定診断ができることも診断指針が策定されていない要因と思われる。この度の難病法の法執行にあたり、ジストニアおよび HD の診断指針を刷新した。今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが期待される。診療ガイドラインについては現在、作業中にあるが、各委員と評価者間での遺伝子診断その他について会合を行い、コンセンサスを得ることができた。

E.結論

遺伝性ジストニアの HD 診断指針と難病申請書の改訂を行った。ジストニア診療ガイドラインについては発行した。HD 診療ガイドラインの最終原稿を作成し、日本神経治療学会に提出し、査読下にある。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：

1. 紙上発表

日本神経学会監修、「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会編集：ジストニア診療ガイドライン 2018. 南光堂

2. 学会発表

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

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

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究班（総合）研究報告書

軽症例の実態調査局所性ジストニアの脳興奮性変化の検査指標の開発に関する研究

研究分担者 坂本崇

研究要旨：ジストニア軽症例の調査を行った。ジストニアとして初診する中には、ボツリヌス治療や外科治療の適応ではない軽症例も多く、その対応として認知行動療法の有効性を検討した。ボツリヌス治療を行う場合も早期の介入が寛解に有効であることを示した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

ジストニア軽症例の実態調査とそれに対する認知行動療法（CBT）の有効性・安全性を検討する。

B. 研究方法

当院に「ジストニア」として受診した患者について、カルテ調査を行った。CBTについてはジストニア用のプログラムを作成し、7名に8セッション1クールを施行した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院の倫理委員会承認を得て行われている（A2014-95, A2015-97）。

C. 研究結果

ジストニア患者144名中症状は軽微でボツリヌス治療・外科治療を要さない軽症例は17名であった。内服治療が奏功したのは5例であった。痙性斜頸患者92名のうち、寛解した患者は33名であった（寛解率35.9%）。発症からボツリヌス治療開始までの時間は、寛解患者が9.5ヶ月で、治療継続中患者の44.0ヶ月に比べて有意に短かった。CBTプログラムを完遂した7名でうつ・不安のスケールが改善し、ジストニアの症状も

改善した。副作用は認めなかった。自覚的にもCBTプログラムの実践が症状の克服に有効であった。

D. 考察

寛解率の結果は既報告と同程度それ以上のものであり、ジストニア早期の診断治療で症状の悪化を抑制し、患者のADL向上に寄与するものと考えられた。既存の治療法では治療困難な軽症例ではCBTの有効性が示唆された。

E. 結論

ジストニアを早期に診断治療することの有用性を示すことができた。さらに軽症例では安全かつ有効なCBTの可能性も開発した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
坂本 崇ほか；痙性斜頸ボツリヌス治療の寛解率。第59回日本神経学会総会、2018。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

研究要旨

研究要旨:音楽家のジストニアの疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

A. 研究目的

音楽家のジストニアについて本邦における実態を明らかにする。

B. 研究方法

国内の二つの音楽大学において音大生に年齢、性別、利き手、専門、疾病の認識、演奏時のジストニア症の有無の項目につき、質問を行った。A大学では1-4年の580名の学生に調査票を直接配布し、97.9%の回収率を得た。B大学では1-4年の900名の学生に調査票を郵送し、12.9%の回収率を得た。

（倫理面への配慮）

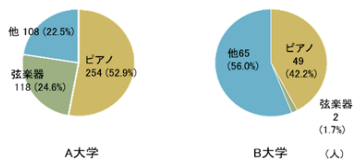
本研究は当院の倫理委員会の審査を通過後に行った。

C. 研究結果

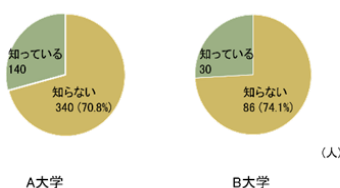
<得られた回答>

	年齢	性別(人)	利き手(人)
A大学	19.5±1.4歳	F/M 417/63	R/L/both 442/37/1
B大学	21.4±5.9歳	F/M 111/5	R/L/both 104/10/2

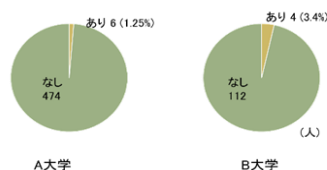
専門領域



疾患の認知度



ジストニアを有するとの回答



D. 考察

疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

E. 結論

音楽大学生における音楽家のジストニアの有病率を明らかにした。音楽家のジストニアの疾病の認識は不十分であった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

臨床神経 55:263-265, 2015, 「音楽大学生における音楽家のジストニアの実態調査, 小仲 邦, 望月秀樹.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（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 該当なし

研究要旨

イップスは、スポーツなどの極めて巧緻性の高い動作においてみられる不随意運動として知られているが、臨床的な特徴については不明な点も多い。我々は、本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査を行った。プロフェッショナルまたはトップアマチュアのゴルファーの約1/3がイップスを経験していた。これまでイップスの心因的要因が示唆されて来たが、我々の既報と同様に、ケガ・故障として器質的にスポーツパフォーマンスに影響することが明らかとなった。また、本アンケートで、治療を期待しつつも、受け皿となる医療機関が存在しないイップスのアンマッチ・ニーズが浮き彫りとなった。

A. 研究目的

イップスは、スポーツなどの極めて巧緻性の高い動作においてみられる不随意運動として知られている。特に、習熟したゴルファーがイップスを経験しやすいことが知られているが、臨床的な特徴については不明な点も多い。今回、本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査を行った。

B. 研究方法

日本ゴルフ協会、関西ゴルフ連盟に所属するプロフェッショナルまたはトップアマチュアのゴルファーを対象にアンケート調査を実施した。アンケートは背景情報、筋骨格系の状態、イップス関連項目等計 29 項目で作成し、各所属組織の研修会で配布・回収した。さらに、日本ゴルフ協会に所属するゴルファーに対して、イップスに関するより詳細なアンケートを追加で施行し、イップスのパターンと、イップスに関連するケガ・身体障害、イップスに対する治療方法についてより詳細に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当学倫理委員会での承認のもと施行した。

C. 研究結果

1576 名に配布し 1457 名 (92.4%) から回答を得た。イップス経験者は 35.4% で、症状はこわばって動かない、ガクッと動く、ふるえるの順に、ショットはパット、アプローチ、ティーショットの順に多かった。イップス経験者は非経験者と比較し年齢が高く、ゴルフ歴が長く、筋骨格症状を有する割合が多かった。また、筋骨格症状の程度が強いほどイップス経験者が多かった。イップス経験者ではトレーニング方法や打法の変更がイップス改善と関連していた。追加アンケートにおいて 1277 名から回答を得た。イップスのパターンでの重症度の違いはなかったが、ケガ・故障部位に一定の傾向を認めた。イップスの症状は多岐に渡るが、症状パターンの重複に着目してクラスタリング解析を行ったところ、ストレスと関連の強い症状、難度の高いショットと関連の強い症状、近距離パターでのイップス症状、遠距離パターでのイップス症状とに分かれる傾向を認めた。イップスについて、医療

機関を受診したことがあると回答したゴルファーは 6 名 (2.6%) で、受診したことのない者のうち 163 名 (73%) が治療を受けたいと回答した。

D. 考察・結論

これまでイップスの心因的要因が示唆されて来たが、イップス発症には長期に及ぶゴルフ歴や筋骨格系の異常が関係しており、ケガ・故障として器質的にスポーツパフォーマンスに影響することが明らかとなった。また、本アンケートで、治療を期待しつつも、受け皿となる医療機関が存在しないイップスのアンマッチ・ニーズが浮き彫りとなった。

E. 健康危険情報: 該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

『スポーツにおける職業関連ジストニア(イップス)』三原雅史、権 泰史、望月秀樹、神経内科 85 科学評論社 2016

2. 学会発表

『本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査』第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस、権泰史、三原雅史、加葉田大志朗、河村禎人、中田 研、新谷 歩、望月秀樹 (2016 年 10 月 7 日)

『ゴルフイップスを対象とした実態調査(第2報)』スポーツ庁「スポーツ研究イノベーション拠点形成プロジェクト(SRIP)」採択事業ジャパン・スポーツ・サイバー フィジカルシステム構築研究事業拠点若手人材育成発表会、梶山裕太、中野智仁、権康文、Gajanan S Revankar、服部憲明、河村禎人、中田研、望月秀樹 (2019 年 1 月 25 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (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: 該当なし

動作特異性ジストニアについての疫学調査に関する研究
研究分担者 望月 秀樹 大阪大学神経内科・脳卒中科教授

多モダリティ計測によるゴルフイップス(ジストニア)評価の試み

G.S. Revankar¹、小笠原一生²、鵜野裕基³、梶山裕太¹、中野智仁¹、服部憲明¹、中田研³、望月秀樹¹

1:大阪大学大学院医学系研究科 神経内科 2:同 健康スポーツ科学講座運動制御学

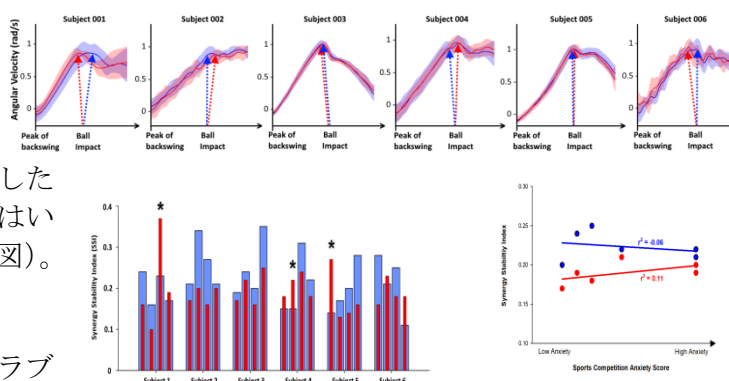
3:同 健康スポーツ科学講座スポーツ医学

A. 研究目的 イップス、ゴルファーのスポーツパフォーマンスに影響を及ぼし、その基盤には神経学的側面(ジストニア)と不安などの心理的側面が混在すると考えられている。我々は過去に行った全国アンケートを元にイップスを伴うゴルファーを募集し、多モダリティ計測により、イップスの機序の解明を試みた

B. 研究方法 6人の男性ゴルファーを対象に測定を行った。心理的背景について状況・特性不安尺度、スポーツ関連不安尺度を用いて定量化した。パフォーマンス測定として、50回のパターショットを行い無線筋電計、モーションキャプチャシステム(OptiTrack Prime 17W, NaturalPoint社)、32ch脳波計(ActiveTwo, Biosemi社)および心電図を用いて筋活動、脳活動、心電活動を記録した。

C. 研究結果 イップスのパットでは、インパクトの直前(400ミリ秒間)で有意な筋肉振幅の変化を同定した(右表)。モーションキャプチャ解析では、クラブヘッドの水平回転に注目し、平均角速度(\pm SD)を評価したところ、正常なパット(青)とイップス(赤)とで角速度のピーク潜時差を認めた(上図)。また、筋電図解析では、前腕の作動筋-拮抗筋間の筋シナジーを Synergy Stability Index (SSI) を用いて評価したところ、正常なヒット(青)に比して yips (赤)で SSI が減少したが、一部のシナジーで高い SSI を示した(下左図)。正常ショット時また yips 時の SSI はいずれも不安尺度と相関を認めなかった(下右図)。現在、脳波解析を進めている。

Swing state		Subject 01	Subject 02	Subject 03	Subject 04	Subject 05	Subject 06
Backswing (-1200ms to -400ms)	LEFT	T, P, S, FDS, ECR, ECU	P, FDS, ECR, ECU	T, FDS	S, FDS, ECR	T, EDC, ECR, ECU	T, P, EDC, ECU
	RIGHT	ALL	B, FDS, ECU	P, S, FDS, ECR, ECU	T, S	P, S, EDC, ECU	-
Forward swing (-400ms to 0ms)	LEFT	T, P, FDS, ECR, ECU	P, S, ECR	T, P, S	S, FDS, ECR, ECU	T, FDS	T, P
	RIGHT	ALL	P, EDC	T, ECU	B, T, EDC, ECU	T, FDS, ECR	S



D. 考察・結論 イップスのパットにおいて、クラブヘッドの角速度や筋シナジーの SSI に一定の変化を認めたが、SSI が不安尺度と関連を認めなかったことから、作動筋-拮抗筋の筋シナジーの障害が、イップスを有するゴルファーのショットの精度に影響を与えており、その背景にジストニアの病態がある可能性を示唆している。今回評価した筋シナジーは脊髄前角レベルの神経支配で説明されうるものであるが、ジストニアや心理的要因がイップスを引き起こすという我々の仮説を示すため、さらに脳波の解析が必要である。

E. 健康危険情報：該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. Revankar, I. Ogasawara, Y. Kajiyama, N. Hattori, Y. Uno, K. Konaka, Y. Gon, M. Mihara, S. Kawamura, K. Nakata, H. Mochizuki.

An EMG-Motion capture analysis of Golfers with the Yips [abstract]. Mov Disord. 2018; 33 (suppl 2).

G. Revankar, I. Ogasawara, N. Hattori, Y. Kajiyama, Y. Uno, T. Nakano, K. Nakata, H. Mochizuki.
i. Muscle Synergy Stability to identify the Yips dystonia. The 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018). December 6th, 2018

G. 知的財産権の出願・登録状況（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：該当なし

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長谷川一子	パーキンソン病A病態と治療	内山 靖 廣瀬隆一	神経症候障害学	(株) 文光堂	東京	2016	169-182
長谷川一子	抗パーキンソン病薬	橋本信夫 清水宏明	脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際	(株) 文光堂	東京	2016	130-135
梶 龍児	不随意運動の診かた	梶 龍児	不随意運動の診断と治療	診断と治療社	東京	2016	33-52

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonino Orlanducci and Ryuji Kajiwara	Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16.	JAMA Neurology	73	888-890	2016
Watanabe H, Atsuta N, Hasegawa K, Sobue G	A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. JNNP 2016	J Neurosurg Psychiatry	87(8)	851-8	2016
Nakamura R, Sonoe J, Hasegawa K, Sobue G, JaCALC	Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort.	Neurobiol Aging	39	219-228	2016
Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Hasegawa K, Sobue G, Nakashima K.	Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J).	J Neurol Sci	367	51-55	2016
長谷川一子	パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩錠の長期使用実態下における安全性と有効性の評価—特定使用成績調査の報告—	PROGRESS IN MEDICINE	36(6)	97-110	2016
長谷川一子	duodopa.	脳21	19	94-96	2016
長谷川一子	急性ジストニアの診断と治療	診断と治療	105	75-78	2016
長谷川一子	ハンチントン病と基底核	Clin Neuroscience	35 (1)	75-79	2016
三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦	難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の検討	神経眼科	34巻	掲載予定 (査読終了)	2017
三原雅史、権泰史、望月秀樹	スポーツにおける職業関連ジストニア（イップス）	神経内科	85	149	2016