

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
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班 総括研究報告書

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¹⁾

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。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。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とを目的とした。最終年度となる平成 30 年度では、初年度の一次調査で判明した EA 経験施設 22 施設の中で、11 施設より二次調査協力の同意を得て実施し、より詳細な臨床情報の解析を行った。本調査で確認できた遺伝子確定例は、CACNA1A 遺伝子に変異を持つ EA2 が 14 症例 8 家系、KCNA1 遺伝子に変異をもつ EA1 が 1 家系 3 症例であった。それらの臨床症状の特徴をもとに、診断の手引き、診断基準・重症度を策定した

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（国立病院機構福島病院・副院長）
久保田 智哉（大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・助教）

研究協力者

高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター・神経内科・診療部長）
竹島 多賀夫（社会医療法人寿会 富永病院・副院長）
團野 大介（社会医療法人寿会 富永病院 頭痛センター・副センター長）
青天目 信（大阪大学大学院医学系研究科・小児科・講師）
松田 希（福島県立医科大学附属病院・神経内科・医師）

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

初年度の一次調査の結果、EA 診療経験のある医療施設に対して、二次調査の協力を依頼し、文書で同意が取れた施設に対して記述式質問表（資料 2）を郵送した。また、本邦における過去の EA 症例について文献検索を行った。

二次調査の結果、得られた情報を元に、EA の診断に寄与すると考えられる特徴を抽出し、診断の手引き（資料 3）、診断基準・重症度（資料 4）を策定した。

（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、研究共同機関での倫理委員会での審査・承認を得て、研究を遂行した。

C：研究結果

EA 経験施設 22 施設の中で、11 施設より二次調査協力の同意を得て、より詳細な臨床情報の解析を行った。本調査で確認できた遺伝子確定例は、*CACNA1A* 遺伝子に変異を持つ EA2 が 14 症例 8 家系、*KCNA1* 遺伝子に変

異をもつ EA1 が 1 家系 3 症例であった。

発作時の症状として、ふらつきが 71.4%、構音障害が 64.2%、回転性めまいが 64.2% と高率であった。また、非発作時の症状・随伴症状としては、てんかん・熱性けいれん（既往を含む）が 42.8%、精神発達遅滞や知能障害の家族歴を有するのが 62.5% で高かった。一方、本調査の結果では、眼振・頭痛はそれぞれ 28.6% とそれほど高い確率では認めなかった。検査所見などでは、徐波混入を主とする脳波異常が 57.1%、画像検査による小脳萎縮が 57.1% と高かった。治療に関しては、アセタゾラミドの有効例が 71.4% と高かった。これらの情報を元に、診断の手引き、診断基準・重症度を策定した。EA との診断が問題となる片頭痛とくに家族性片麻痺性片頭痛との鑑別点について、頭痛の専門家と会議を行い、鑑別点や問題点を整理した。結果、「反復発作性運動失調症 診断の手引き（第 1 版）」（資料 3）および「反復発作性運動失調症の診断基準・重症度分類」（資料 4）を作成した。

D：考察

本邦において、EA は非常に希少な疾患であることが再認識された。遺伝子診断確定までされている症例は 10 家系に満たない。臨床症状も多彩であり、今後も臨床情報と遺伝子診断による確定診断をもとに、症例の集積が重要である。また、EA2 とその Allelic disorder にあたる家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1) との鑑別は、頭痛の前兆症状に注目し、鑑別を進めることが一助となるが、同一変異をもつ家系内でも EA2 の表現型に近い患者と FHM1 に近い表現型に近い患者が混在することも論文や今回の調査でも認めており、いかに効率よく遺伝子診断を行うかも、重要な課題であると考えられた。*CACNA1A* 遺伝子自

体が巨大な遺伝子であり、その遺伝子解析は技術的・時間的・経済的負担が大きい。現状での研究方針としては、個々の症例の臨床情報と遺伝子解析を丁寧に進めながら、患者の集積をすることが重要であるが、その過程で、今回策定した診断基準の妥当性・感度・特異度などを検証していく必要がある。将来的には、遺伝子診断ができない状況でも診断できる精度の高い診断基準策定を目指すことが重要である。保険外適応ではあるが、確定診断のついたEA症例に対して、アセタゾラミドを使用している例も多く、またその多くが奏功していた。中には、内服による予防効果は少ないが、発作時の点滴が奏功した症例も認められた。治療法が存在する疾患であることを重視し、EAの診療環境の改善・拡充を進めることは重要である。

E：結論

本邦において、EAは非常に希少な疾患である。今後、診断基準の妥当性・感度・特異度を検証しながら、EAの診療体制の改善をすすめ、治療が適切に行われる体制づくりが重要である。

F：健康危険情報

該当なし

G：研究発表

1：論文発表

1. 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 2018; 24(4)52-55 .
2. 久保田智哉、高橋正紀 . 発作性運動失調症、反復発作性運動失調 . 今日の疾患辞

典 印刷中(株)プレジジョン/(有)エイド出版 .

* 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. 濱川菜桜、古結敦士、山崎千里、磯野萌子、久保田智哉、高橋正紀、真鍋史郎、武田理宏、松村泰志、今村幸恵、岩本和真、秀道広、加藤和人 ICTを利用した患者参画型の医学研究の実践 第6回難病ネットワーク学会 岡山 2018年11月16日
2. 高橋正紀 反復発作性失調症およびその関連疾患について 第10回福岡若手めまい研究会 福岡 2019年2月28日

* 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