

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 分担研究報告書

反復発作性運動失調症 2 型(EA2)成人例における発作の特徴について

研究分担者：氏名 石川欽也¹⁾²⁾

- 1) 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
- 2) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨

反復発作性運動失調症 (E A) の臨床像を明確にすることは本研究班の中心課題の一つである。本研究ではこの中心課題を明らかにする取り組みの一つとして、E A の中では最も患者数が多い反復発作性運動失調症 2 型(E A 2)の 1 症例について、発作の実態と発作時の薬剤反応性、間歇期の状態などについて検証した。その結果、発作期は在を採ることもできないほど強い神経症状と体のだるさを訴える症例があること、アセタゾラミドの劇的な効果が再現性をもって確認されることなど、特徴的な状態が観察された。これらの特徴を診断の際には考慮する必要性が考えられた。患者や、慢性化して脊髄小脳

A : 研究目的

反復発作性運動失調症(episodic ataxia; EA)は、脊髄小脳変性症の類縁疾患の一つとしてとらえられているまれな疾患概念である。本班は 2 年間の研究期間で正確な E A の臨床像を明らかにすることでその概念を確定し、疾患頻度や病状の実態を把握することを中心課題の一つにしている。E A には遺伝子の異常に基づく病型がいくつか知られており、その中でも反復発作性運動失調症 2 型 (EA2) は、頻度の上から最も一般的な疾患である。

EA2 は 1A-カルシウムチャンネル遺伝子 (CACNA1A)における点変異などの遺伝子異常により起きる常染色体優性遺伝性疾患であ

る。多くの場合、CACNA1A にナンセンス変異などにより鎖終止を起こす翻訳領域内の変異が見られる。臨床的には発作が数時間から数日続き、その発作時にはふらつき・バランス障害や構音障害などの運動失調 (小脳性失調)が見られる。発作間歇期には小脳症状がない、もしくは軽度に留まるが、注視眼振が残ることが特徴の一つとされている。また、発作期にはアセタゾラミドが有効である症例もあり、アセタゾラミド反応性反復発作性運動失調症と言われていたこともある。

今回の研究では本班の目的である、本邦における E A の実態把握のために、当研究分担者は E A 2 の 1 症例について、発作の実態と

発作時の薬剤反応性、間歇期の状態などについて検証した。

B：研究方法

東京医科歯科大学医学部附属病院における分担研究者の外来を受診している E A 2 症例について後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

研究は、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の遺伝子解析を通じた病態研究」として、東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会承認を得て行なわれた。

C：研究結果

調査の結果、E A 2 症例は 1 例発見された。この症例は、10 歳ころに走っているとバランスがとりづらいつという症状を自覚したのが最初の症状であった。その後月に一度ほどの頻度で、発作性に同様の症状を自覚したが、その後の経過は詳細には分からなかった。「発作時まっすぐ歩けない、ろれつが回らなくなる」を主訴に 42 歳時に当科を初診した。頭部 MRI では小脳溝の開大は指摘しがたいほどで少なくとも萎縮は判然としなかった。

この症例の発作間歇期の状態は、継ぎ足起立や片足立ちはバランスを崩して立っていらなくなるが、普通の歩行では他覚的に問題がないくらいの軽度の小脳失調を示した。眼振は注視方向に水平性の眼振が見られる時もあった。小脳性構音障害は間歇期には指摘すべきものはなかった。

一方、発作期は起立保持も困難なほどの状態であり、小脳失調と診断できるものではなく、開眼もできないために眼振も明瞭には観察されないことが多かった。自覚的には「体

がだるい」「めまいがする」という症状として感じられた。構音障害は増悪し、やや小脳性構音障害の要素も感じられた。

発作期のだるさは実態が判然としなかったが、めまいの供述と小脳性構音障害、立ってられないほどのバランス障害から E A 2 を疑い、遺伝子検査を実施した。その結果、あるエクソン内に 1 塩基のヘテロ接合性欠失を認め、フレームシフトによる鎖終止を起こす変異を検出した。母親にも軽度ながらふらつきがあることが後になって判明した。

発作期の治療ではアセタゾラミドは、経口では効果が得られなかった。このため同剤注射薬 500mg を点滴で静脈投与したところ 1 時間ほどで症状が劇的に改善した。このような発作を月に 1 回程度起こすこともあれば、3 か月くらい発作がないこともあった。発作時に同剤の静脈投与での改善は再現性が確認された。生理食塩水投与では改善しなかった。

また、発作の程度にも差があり、軽い時は安静にしていると自然に消失してしまうため、発作時間は 3 時間程度と考えられた。一方強い時は極期は半日くらいかかり、完全に回復するまでは 1 日ほど経過する必要があると判断された。

本症例の情報を参考に、反復発作性運動失調症の診断の手引き（第一版）と反復発作性運動失調症の診断基準と重症度分類を、班員全員の討議により作成した。

D：考察

今回の症例は、10 歳時に発症したがその後詳細は不明であるが毎月一度ほどの発作を自覚し、42 歳に至った時点で当科を初診した患者における観察である。

E A 2 の症例は小児期から若年成人期まで

別紙 1 分担研究報告書（石川欽也）

の記録が多く、発作性のめまいや小脳性失調が出現すると記載されていることが多い。本症例では、体がだるいという訴えが強く、座位保持が出来ない、開眼もできないという状況であったため、教科書的に知られている運動性失調とは差異があったため、E A 2 の診断が初診時から想定されなかったことが、重要であったと思われる。

一方、アセタゾラミドの点滴静脈投与は、本症例において劇的な効果を示した。診断を考える際には、同剤の有効性を考慮する必要性を示唆していると考えた。

E：結論

成人期の E A 2 症例について、発作の状態と治療反応性について報告した。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

なし

2：学会発表

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