

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における臨床型と遺伝子変異の相関について

研究分担者：杉浦 嘉泰¹⁾

共同研究者：松田 希²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構福島病院

2) 福島県立医科大学附属病院 神経内科

研究要旨

本邦における反復発作性運動失調症 (episodic ataxia; EA) の実態を明らかにするために、福島県立医科大学附属病院で経験された EA2 の症例について検討した。本症例の発端者は失調症状以外に、片麻痺を伴う片頭痛をもち、遺伝子解析で確定した変異は主に家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (familial hemiplegic migraine type 1; FHM1) の原因遺伝子変異として知られている T666M であった。EA2 と FHM1 との鑑別を考慮するにあたって貴重な症例であると考えられた。これらの結果に基づいて、EA の診断基準の作成を目指した。

A：研究目的

昨年度、本研究班で実施した一次調査より、EA は非常に稀な疾患であることが明らかになった。その実態を把握するためには、個々の症例についての情報収集が重要である。本研究では、福島医科大学で経験された 2 例の EA2 家系について検討し、本邦における EA の実態を明らかにすることを目的とした。

B：研究方法

一次調査で経験症例がある施設に対し、二次調査を行った、その中で、福島医科大学で経験された症例について、その臨床的特徴を抽出した。

C：研究結果

EA 診療経験のある 10 施設より二次調査で臨床情報を得た。

症例 1 は、86 歳男性。幼少期にふらつき、構音障害、協調運動障害の発作を初めて経験した。当初、脳梗塞の可能性を考えられたが、画像検査などで否定され、以後、1～2 日継続する同発作が続いていた。発作のときには、ときに意識障害、発熱、片麻痺を合併することがあった。発作の誘引で明らかなものはない。筋電図は未施行、脳波では異常を指摘されなかった。脳 MRI では小脳に萎縮を認めた。発作を繰り返し、現在では介護を要する状態にまで日常生活動作が困難になっている。

症例 2 は、症例 1 の家族で 57 歳女性。構音

障害の発作を 18 歳のときに初発した。以後、精神的にストレスがかかったときなどに 2~3 日継続するめまい、構音障害の発作を起し、ときに片麻痺や頭痛を合併することがあった。一過性脳虚血発作や脊髄小脳変性症の可能性を示唆されていたが、脳 MRI で小脳に限局性の萎縮を認めた。ほか、筋電図・脳波は未施行であった。

二例とも診断が不明であったが、福島県立医科大学附属病院神経内科にて、同意を得た上で遺伝子解析を施行したところ、*CACNA1A* 遺伝子に T666M の変異をヘテロ接合性に認めた。本変異は、主に家族性片麻痺性片頭痛 1 型の病原変異として既知のものであり、同家系を EA/FHM1 の症例と診断した。いずれの症例でも、アセタゾラミドは軽度奏功が見られた。

本家系の情報を参考に、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

EA は本邦では希少な疾患であると考えられてきたが、今回の調査でも診断確定症例数が非常に少ないことが確認できた。そのため、個々の症例の詳細な臨床情報が、EA 病態の実態把握には重要であると考えられた。

福島医科大学で経験されていた症例について、*CACNA1A* 遺伝子に T666M 変異をヘテロ接合性に認めたが、同遺伝子変異は家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1) の病原変異として既報である。また本家系の表現型は、症例 1 は EA に近く、症例 2 は FHM1 に近い印象であった。EA2 と FHM1 は同じ *CACNA1A* 遺伝子の変異で起こる Allelic disorder として知られており、おおまかに EA2 は Premature

Stop codon などによる Loss of function、FHM1 は非同義変異を伴う Gain of function とも言われてきたが、本症例のように同一家系で表現型が混合することは、既報の論文でも議論されている。

ちなみに同じような例として、てんかん症候群では、*SCN1A* 遺伝子の変異で起こる Genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) と Dravet's syndrome の変異と表現型について、様々な報告があるが、変異チャネルの機能変化と臨床的表現型を一元的に説明するのは難しいと言われている。

EA2 と FHM1 との鑑別の困難さなどについても研究を進める必要がある。

E : 結論

EA は希少疾患である上に、Allelic disorder としての FHM1 との臨床型も混在することがあるため、今後、医療者に対する疾患啓蒙が重要と考えられた。

F : 健康危険情報

特になし

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