

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

本邦における反復発作性運動失調症 1 型について

研究分担者：久保田 智哉¹⁾

共同研究者：青天目 信²⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学科 助教

2) 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 講師

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、欧米では EA2 型（EA2）が最多、EA1 型が次に多い。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2 は電位依存性カルシウムチャネル Cav2.1 をコードする *CACNA1A* 遺伝子、EA1 は電位依存性カリウムチャネル Kv1.1 をコードする *KCNA1* 遺伝子に変異を持つ。本邦における EA についての各病型の有病率・自然歴など実態は不明であった。昨年度、本邦での EA 診療状況の把握を目的として、本研究班において 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った。最終的に、全体で 580 施設に送付し、計 268 施設より回答を得た（回収率 46.2%）。EA の経験施設は、全部で 22 施設、36 症例であり、EA1 が 3 例、EA2 が 25 例、その他が 1 例、不明無記載が 7 例であった。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、より詳細な臨床情報の解析を行った。遺伝子診断確定例は全部で 6 家系 8 例であり、すべて EA2 であった。また、大阪大学小児科での経験症例を調査し、遺伝子変異まで同定し得た本邦初の EA1 家系を見出した。本家系の症例は、非典型的な不随意運動を呈しており、EA に見られる症状が多彩であることを示す症例と考えられた。

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、根本的な治療法が存在しない希少難病であり、欧米では EA2 型（EA2）が最多、EA1 型が次に多いとされている。一方、昨年度、本研究班で行った一次調査では、EA 症例の経験施設数が 22

施設、EA 症例の総数も 36 例と、想定よりもずいぶん少なかった。また、EA と診断したという 36 症例の中には、詳細不明・無記載が 7 例あり、遺伝子診断施行例も少なく、より詳細な臨床情報の検討が必要と考えられた。そのため一次調査において EA を経験したとされる施設に二次調査への協力を依頼し、よ

り詳細な臨床情報を取得した。その臨床情報から、EA 診断に寄与すると考えられる症状や検査所見の抽出を試みた。

B：研究方法

一次調査において EA の診療経験のある 22 施設に対して、あらためて書面により二次調査協力依頼を送付、返信で同意を得られた施設に対し、資料 2 のような臨床情報に関する質問紙票を郵送した。返信で得られた情報と文献調査で得られた本邦の EA の臨床情報をもとに、EA の診療に有用と考えられる症状や検査所見などの抽出を行った。

（倫理面への配慮）

本二次調査は、個人識別符号を含まない既存情報の提供のみであるため、通常は施設長への届け出のみで提供・受領可能であるが、希少疾患であることを鑑み、各施設に対して本研究の意図について患者に説明し、オプトアウトの機会を確保することとした。その上で、提供施設からの情報提供を得た。

C：研究結果

一次調査で EA 診療経験ありとの回答を得た 22 施設に対して、二次調査協力の依頼をおこなった。最終的に 11 施設より EA 経験例について臨床情報を得た。また、過去の文献も調査した。結果、本調査で確認できた遺伝子確定例は、すべて *CACNA1A* 遺伝子に変異を持つ EA2、14 症例 8 家系であった。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。これらの情報は、診断基準の策定の参考にした（統合研究報告書参照）。

また、二次調査協力施設の EA 疑い症例より、遺伝子解析の結果本邦初と考えられる EA1 の遺伝子診断確定例を見出した。発端者は、16 歳男性で 3 人兄弟の長男。10 歳時より、「体幹が勝手に動くと同時に呂律が回らなくなる、ふらつく」という主訴で、大阪大学医学部附属病院小児科を受診。当初は発作性運動誘発性舞踏アテトーゼと臨床診断されていた。運動・精神的ストレス・気温上昇・発熱・疲労で発作誘発される。非発作時は特に症状なし。合併症として知的障害あり。妹（13 歳）は、2 歳発症。兄と同じく、発作時のみ「体幹の不随意運動」とふらつき、構音障害あり。上肢巧緻作業困難もあり。発作誘引も同様。カルバマゼピンで軽快。弟（3 歳）は 2 歳から「体幹の不随意運動」が出現し、家族性の疾患が疑われるきっかけにもなった。両親は無症状であった。書面を用いたインフォームドコンセント取得の上、遺伝子解析を施行、発端者と妹より *KCNA1* 遺伝子に既知の EA1 病原変異をヘテロ接合性に認めた。

D：考察

本調査で見出された、遺伝子診断により確定診断されている本邦での EA 例は、EA1 が 1 家系、EA2 が 14 症例 8 家系で、本邦でも EA2 が EA の中で最多であると考えられた。遺伝子診断確定の EA2 の臨床上的特徴として、てんかん・熱性けいれんの既往や徐波を

主とする脳波異常、画像検査での小脳虫部の萎縮、精神発達遅滞や知能障害の家族歴などが多く見られることが示唆された。これらは、今後、EA2 診断に有用な診断項目となりうると考えられた。一方、脳波異常の詳細な分類や頭痛合併時の鑑別など検討すべき課題も出てきており、班員全体でのメール協議により、「EA 診断の手引き」に盛り込む形とした（詳細は、総括研究報告書を参照）。本邦で初めて遺伝子診断された EA1 の家系については、非典型的な不随意運動が前景にたち、診断に苦慮した。EA の臨床診断は、症状が多彩であり、EA の可能性を想起しないしていると診断が難しい症例も存在すると考えられる。積極的に EA を疑い、遺伝子解析を施行する体制を整備することで、本邦の EA 診断体制の改善が得られる可能性が考えられる。

E：結論

EA の診断基準を策定し、積極的に EA の可能性を考慮するとともに、遺伝子解析を行う体制の確立が重要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

1. 発作性運動失調症、反復発作性運動失調 . 今日疾患辞典 (株)プレジジョン / (有)エイド出版 . 久保田智哉、高橋正紀 .
2. Familial paroxysmal ataxia 他 Ophanet 日本語訳 医療イノベーション推進センター 監訳 久保田智哉

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