

< 資料2 二次調査質問票 >

**本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究 二次調査のお願い**

皆様におかれましては益々のご健勝のこととお慶び申し上げます。過日は、当研究班の一次調査にご協力を頂きまして、有難うございました。先生方から頂いた一次調査の結果から、日本における反復性発作性運動失調症（Episodic Ataxia：以下 EA）について、非常に有用な疫学的情報が得られてきております。皆さまのご協力に心より深謝致します。

今回、一次調査でご提供頂いた先生方の中で、EA 疑い症例のご経験をお持ちの先生方に、各症例のより詳細な臨床情報についてご教示頂きたく、二次調査として本調査票をお送りさせて頂きました。EA は、主に EA1 もしくは EA2 とされていますが、稀なものも含めると 8 型以上に及びます。また、EA1 や EA2 でもその臨床像が多岐にわたることが報告されております。

本邦での EA の臨床像の特徴を明らかにするとともに、より確実な診断をするために有用な臨床情報は何かを同定・抽出する目的で、先生方のご協力をお願いしたいと考えております。

ご多忙中、大変恐縮ですが、本二次調査にご協力賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

本調査票は、患者別に記載する情報シートになっております。可能な限り、選択肢から該当するものに をして頂けるようにしておりますが、当てはまる項目がない場合や特記次項がある場合は（ ）空欄にご記入頂ければと存じます。以下に、EA の文献的なまとめをしております。ご回答頂く際の一助となれば幸いです。

貴施設の既存情報を受けるにあたりまして、「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」を同封させていただきました。貴施設は、本研究において「既存試料・情報の提供のみを行う機関（共同研究機関でない）」にあたり、指針に従いまして「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」による貴施設長への報告をもって、情報提供頂けることとなります。つきましては、お手数ですが、「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」記入の上、貴施設長への報告完了の後、その写しを本質問票の返信に同封頂きたく存じます。

また、指針において必須とはされておりませんが、可能であれば、貴施設の患者様に本研究の内容についてご通知頂ければと思ひ、本研究の研究代表機関である大阪大学での情報公開文書を同封させて頂いております。患者様にお渡し頂ければ幸いです。

ご不明点などございましたら、下記までご連絡頂ければと存じます。なにとぞよろしくお願い申し上げます。

2017 年 XX 月 XX 日

研究班員

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	教授	高橋 正紀
国立精神・神経医療研究センター	理事長	水澤 英洋
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	石川 欽也
福島県立医科大学 神経内科学	准教授	杉浦 嘉泰
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	助教	久保田 智哉

連絡先：

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1 - 7 D504

TEL/FAX : 06 - 6879 - 2587 E-mail: tomoya-k@sahs.med.osaka-u.ac.jp

## 反復性発作性運動失調症（Episodic Ataxia：以下EA）の臨床症状について

EAとして、同定されている症候群は下記の表1に示すものが過去に報告されていますが、その多くはEA1ならびにEA2です。EA1とEA2の臨床症状について、文献上報告されている知見について下記に述べます。

表1 現在までに同定されている Episodic ataxia 症候群<sup>1)2)</sup>

症候群名	随伴症状	原因遺伝子または遺伝座	備考
EA1	ミオキミア、てんかん	<i>KCNA1</i>	詳細は下記
EA2	Downbeat gaze-evoked nystagmus、てんかん、頭痛、片麻痺、	<i>CACNA1A</i>	詳細は下記
EA3	てんかん、耳鳴り、頭痛	1q42に連鎖	
EA4	てんかん、耳鳴り	unknown	30 - 60歳発症
EA5	てんかん、	<i>CACNB4</i>	
EA6	てんかん、片麻痺、頭痛	<i>SLC1A3</i>	
EA7		19q13に連鎖。一家系のみ	成人発症
EA8		1q36.13-p.34.3に連鎖。一家系のみ	乳児期発症
Episodic ataxia with paroxysmal choreoathetosis and spasticity	発作性舞踏様アテトーゼ、痙性、ジストニー		
Episodic ataxia of late onset	緩徐進行性、アセタゾラミド反応性低い	家族歴なし	60歳以降で発症

### Episodic ataxia type1 (EA1)<sup>3)</sup>

EA1は、主に小脳と末梢神経の症状を呈する常染色体優性遺伝型のチャンネル病で、発作性の小脳失調を主症状とします。発作のないときは、患者はほとんど無症状か、非常に軽微な神経症状を呈するのみで一般にその症状は進行しないとされています。失調発作は、頻繁で多くの場合は数分の発作です。失調症状発作時の訴えの頻度は下記表2のとおりです。また、失調発作のきっかけとして挙げられているものは表3のとおりです

失調症状は発作性のものが大部分ですが、中には失調症状を継続的に訴える例もあります。また、随伴症状の中で最多はミオキミア（21.2%）です。原因遺伝子は、神経細胞に発現する電位依存性カリウム

チャンネル (Kv1.1) をコードする *KCNA1* 遺伝子で、遺伝子変異によりチャンネル機能低喪失 (Loss of function) により症状が呈するとされています。

表 2 発作時の訴え

症状	頻度 (%)
ふらつき・アンバランス	93.9
構音障害	93.9
上肢協調性運動障害	84.8
筋力低下	84.8
振戦	81.8
筋肉のびくつき	78.8
筋肉のこわばり	63.6
回転性めまい	42.4
視覚障害	39.4
嘔気	18.2
頭痛	12.1
嘔吐	3.0

表 3 発作のきっかけ

発作のきっかけ	頻度 (%)
運動	87.9
精神的ストレス	84.8
気温上昇	54.5
発熱	30.3
カフェイン	27.3
アルコール	27.3
急な動き	27.3
食事	27.3
運動後の休息	27.3
驚いた時	24.2
長時間の休息	21.2
妊娠	31.6 (女性比)
月経時	26.3 (女性比)
疲労	6.1
刺激臭	3.0
不安	3.0
身体を曲げた時、見下ろした時	3.0

。

### Episodic ataxia type 2 (EA2)<sup>25)</sup>

EA の中で、最多の常染色体優性遺伝形式を取るチャンネル病です。有病率は、本邦より報告の多い欧米でも 10 万人あたり 1 人以下と言われています。一般に思春期に発症することが多く、主症状は数時間から数日に及ぶ小脳失調発作で、発作間欠期にはしばしば眼振を認め、下方視時に Downbeat nystagmus が誘発されやすいとされます。随伴症状として、頭痛、片麻痺などの報告もあり、脳波での脳波異常も報告があります。原因遺伝子は、P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (*Cav2.1*) をコードする *CACNA1A* 遺伝子です。80 以上の遺伝子変異が同定されていますが、典型的には、ナンセンス変異もしくはフレームシフトにより不完全なチャンネルが生成されることによると考えられています。*CACNA1A* 遺伝子は、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) ならびに片麻痺性片頭痛 1 型 (HM1) の原因遺伝子でもあり、EA2 とは Allelic disorder の関係になります。発作時の治療に関しては、アセタゾラミドに対する反応性が良いとされます。

## 参考文献

- 1 ) National Ataxia Foundation FAQ
- 2 ) Guterman EL, Yurgionas B and Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2. *Neurology* 2016;86:e239-241.
- 3 ) Graves TD, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain* 2014; 137; 1009-1018.
- 4 ) D'Adamo MC, et.al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 317.
- 5 ) OMIM # 108500 Episodic ataxia type 2; EA2. <https://www.omim.org/entry/108500>.

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、( ) 内に記述ください

患者 # 1

性別 ( 男 女 ) 発症年齢 歳 ( 現在 歳 )  
診断 ( EA1 EA2 他 ) 家族歴 ( 有 無 )  
遺伝子解析 ( 未 済 )  
( 原因遺伝子 *KCNA1*、*CACNA1A*、*CACNB4*、*SLC1A3*、他 ( ) まで原因が特定できていない )  
( 変異 )

現在の症状

小脳症状 ( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ( ) )  
随伴症状 ( 筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ( ) )

modified Rankin Scale ( ) 社会生活 ( 支援不要・支援を要する・介護を要する )

発症時から診断までの経過について

初発症状

( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ( ) )

初診から診断までの期間 ( 年 ヶ月 )

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ ( 当該医療機関を含めて合計 \_\_\_\_\_ 施設 )

確定診断前の暫定的な診断 ( 複数回答可 )

( )

発作の引き金 ( 運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲げた時、他 ( ) )

発作の持続時間 ( およそ 日 時間 分 )

検査所見 ( 現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください )

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他

( )

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他

( )

MRI：未施行、異常なし、萎縮 ( 部位 ) 他

( )

他検査：

( )

治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、

他 ( )

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、( ) 内に記述ください

患者 # 2

性別 ( 男 女 ) 発症年齢 歳 ( 現在 歳 )  
診断 ( EA1 EA2 他 ) 家族歴 ( 有 無 )  
遺伝子解析 ( 未 済 )  
( 原因遺伝子 KCNA1、CACNA1A、CACNB4、SLC1A3、他 ( ) ) まだ原因が特定できていない)  
( 変異 )

現在の症状

小脳症状 ( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ( ) )  
随伴症状 ( 筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ( ) )

modified Rankin Scale ( ) 社会生活 ( 支援不要・支援を要する・介護を要する )

発症時から診断までの経過について

初発症状

( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ( ) )

初診から診断までの期間 ( 年 ヶ月 )

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ ( 当該医療機関を含めて合計施設 )

確定診断前の暫定的な診断 ( 複数回答可 )

( )

発作の引き金 ( 運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲げた時、他 ( ) )

発作の持続時間 ( およそ 日 時間 分 )

検査所見 ( 現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください )

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他

( )

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他

( )

MRI：未施行、異常なし、萎縮 ( 部位 ) 他

( )

他検査：

( )

治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、

他( )

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、( ) 内に記述ください  
患者 # \_\_\_\_\_ (3 症例以上の場合には、こちらをコピーしてお使いください。)  
性別 ( 男 女 ) 発症年齢 \_\_\_\_\_ 歳 ( 現在 \_\_\_\_\_ 歳 )  
診断 ( EA1 \_\_\_\_\_ EA2 \_\_\_\_\_ 他 \_\_\_\_\_ ) 家族歴 ( 有 無 )  
遺伝子解析 ( 未 済 )  
( 原因遺伝子 KCNA1、CACNA1A、CACNB4、SLC1A3、他 ( \_\_\_\_\_ ) まだ原因が特定で  
きていない )  
( 変異 \_\_\_\_\_ )

#### 現在の症状

小脳症状 ( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ( \_\_\_\_\_ ) )  
随伴症状 ( 筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、  
視覚障害、耳鳴り、他 ( \_\_\_\_\_ ) )

modified Rankin Scale ( \_\_\_\_\_ ) 社会生活 ( 支援不要・支援を要する・介護を要する )

#### 発症時から診断までの経過について

##### 初発症状

( ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てん  
かん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ( \_\_\_\_\_ ) )

初診から診断までの期間 ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ ヶ月 )

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ ( 当該医療機関を含めて合計  
施設 )

確定診断前の暫定的な診断 ( 複数回答可 )  
( \_\_\_\_\_ )

発作の引き金 ( 運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、  
食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲  
げた時、他 ( \_\_\_\_\_ ) )

発作の持続時間 ( およそ \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分 )

#### 検査所見 ( 現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください )

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他

( \_\_\_\_\_ )

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他

( \_\_\_\_\_ )

MRI：未施行、異常なし、萎縮 ( 部位 \_\_\_\_\_ ) 他

( \_\_\_\_\_ )

他検査：

( \_\_\_\_\_ )

#### 治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、

他( \_\_\_\_\_ )