

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 総合研究報告書

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を目的とした。初年度である平成 29 年度では、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い、EA 診療の現状について情報を得た。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。平成 30 年度には、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、KCNK1 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

研究代表者・分担者の協力作業により、一次調査質問票および二次調査質問票を作成した。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 (資料 1) を用いた一次調査を行った。一次調査は、日本神経学会、日本小児神経学会、日本てんかん学会の教育施設の診療責任者を対象に、EA の診療経験の有無を問うアンケート調査である。EA 診療の経験の有無、臨床診断のみで診療をしているか、遺伝子解析まで施行しているか、など本邦における EA 診療の実態を把握できる内容を盛り込むようにした。また、前述のような事実確認条項とは別に、典型的でない軽症の失調症状患者に対して脳波検査まで実施しているかどうかなど、意識調査の内容も

盛り込んだ。

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

平成 30 年 1 月中旬に日本神経学会、てんかん学会ならびに日本小児神経学会の研修認定施設の責任者宛に送付し、回収できたアンケート結果について集計を行った。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。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、アセタゾラミドなど奏効しうる薬剤での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. Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I. GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):154-157. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.003. Epub 2017 Nov 22. PubMed PMID: 29307446.

2. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. WNK1/HSN2 founder mutation in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy: A Japanese cohort study. Clin Genet. 2017 Dec;92(6):659-663. doi: 10.1111/cge.13037. Epub 2017 Jul 20. PubMed PMID: 28422281.
3. Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. Intern Med. 57(23): 3451-3458, 2018.
4. Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. J Neurol Sci. 15;387:187-195, 2018
5. Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H, Ito M: Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 10;115(28):7428-7433, 2018.
6. Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. Neuron.94(1): 108-124, 2017 Apr.5
7. Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, Watase K. Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. Hum Mol Genet. 26(16):3094-3104, 2017 Aug 15
8. Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects. J Neurol Sci. 382:87-90, 2017 Nov 15
9. Shimmura M, Uehara T, Yamashita K,

- Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. J Neurol Sci. 2017 Oct 15;381:4-6.
10. 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 .
 11. 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 of 疾患辞典 印刷中 (株) プレシジョン / (有) エイド出版 .
 12. 板東杏太、水澤英洋. 多系統萎縮症におけるリハビリテーションのポイント . 難病と在宅ケア 5 . 23(2), 20-23, 2017.5.1
 13. 高橋祐二, 水澤英洋. 脊髄小脳変性症 . 神経疾患最新の治療 2018 - 2020. 南江堂, 東京, 196-199, 2018.
 14. 高橋祐二, 水澤英洋. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン . Annual Review 神経 2018. 中外医学社, 東京, 216-221, 2018.
 15. 高橋祐二, 水澤英洋. 11. 脊髄小脳変性症 . 第 章疾患各論 B 小脳 神経変性疾患ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ. 南江堂, 東京, 187-200, 2018.
 16. 水澤英洋. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018 について. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, v -x, 2018.
 17. 水澤英洋. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症とはどんな疾患か. 1. 総論 Clinical Question1-1 定義 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2-3, 2018.
 18. 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
1. 四本由郁、佐藤智佳、覚道真理子、階堂三砂子、高橋 正紀、中川 正法、戸田 達史、狭間 敬憲、澤田 甚一、玉置 知子 遺伝性神経難病ケア研究会における症例検討ロールプレイ研修の経験 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東大阪市 2017 年 6 月 23-24 日
 2. 奈古由美子 小仲邦 隅寿恵 井狩知幸 小西かおる 高橋正紀 望月秀樹. 同行訪問事業を通じた神経筋難病患者の在宅医療支援に対する当院の現状と課題 難病医療ネットワーク学会 2017 年 9 月 29-30 日 金沢市
 3. 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
 4. 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
5. 水澤英洋. 教育コース 17SCD・MSA の
診断と療育指導「遺伝性脊髄小脳変性症
Generic Spinocerebellar
Degeneration(gSCD). 第 59 回日本神経
学会学術大会, 札幌, 2018.5.25
 6. Honda T, Bando K, Ypshida H, Yodu A,
Kondo T, Yokota T, Ishikawa K,
Mizusawa H, Nagao S, Hanakawa T,
Kakei S. Relation of motor control
with cerebellar motor learning in
cerebellar degeneration. 第 41 回日本神
経科学大会, 神戸, 2018.7.26
 7. Mizusawa H. Prism Adaptation Test
(PAT)-A new quantitative test of
cerebellar motor learning. 1th
International Conference on
Neuroscience, Neuroinformatics,
Neurotechnology and
Neuro-Psycho-Pharmacology, Romania,
2018.11.15
 8. Mizusawa H. Prism adaptation test:
Apractical and quantitative method to
evaluate cerebellar function. Cerebellar
Disorders and Their Evaluation 3. The
75th FUJIHARA Seminar Cerebellum
as a CNS hub. Tokyo, 2018.12.3
 9. Mizusawa H. SCAs in Japan. National
Atxia Foundation, Las Vegas,
2019.3.27
 10. Mizusawa H: SCA31 -Is there any
relation to ALS ?-. Department of
Neurology Seminar. Shin Kong WHS
Memorial Hospital, Taipei, 2017.5.20
 11. 水澤英洋: 脊髄小脳変性症 31 型
(SCA31) の発生機序について 第 125
回ニューロサイエンス談話会. 北海道大
学大学院医学研究院, 札幌市, 2017.7.10
 12. Mizusawa H: Measuring cerebellar
function: Development of objective
evaluation methods for cerebellar
function. Educational Symposium 第 40
回日本神経科学大会, 千葉市,
2017.7.21
 13. 水澤英洋: 運動失調症の克服 - プリズム
順応テスト (PAT) と SCD・MSA 診断
ガイドライン. 第 60 回神経内科懇話会,
東京, 2017.8.5
 14. 水澤英洋: 遺伝性脊髄小脳変性症の最近
の知見. 第 14 回遺伝性神経難病ケア, 大
阪市, 2017.8.19
 15. 水澤英洋: 昔難病、現在は治療可能 市民
公開講座 神経難病に挑む -明るい未来
に向けて-. 第 58 回日本神経学会学術大
会/第 23 回世界神経学会議, 京都,
2017.9.3
 16. 水澤英洋: 神経疾患における最新研究と
治療のアップデート. Web Conference
Neurological Disease Conference, 東京,
2017.11.22
 17. Mizusawa H: ALS-TOP43 may be
cured with SCA31 related RNA repeats.
142nd annual meeting of the American
Neurological Association. San Diego
America, 2017.10.16
 18. Mizusawa H: SCA31 and its
pathomechanism. The 7th Xiangya
International clinical and Research of
Neurodegenerative Disorders.
Chongsha China, 2017.11.25
 19. 水澤英洋: SCD・MSA 診療ガイドライン

総合研究報告書（高橋正紀）

のめざす処. 大阪神経内科コロキウム,
大阪, 2018.2.10

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