

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))

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス
構築のための臨床研究 (H28- 難治等 (難) - 一般-019)

平成 2 8 年度 総括・分担研究報告書
研究代表者 梶 龍兒

平成 2 9 (2 0 1 7) 年 5 月

研究報告書目次

目 次

| | |
|--|----------|
| I . 総括研究報告 | |
| 遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療 ガイドラインに関するエビデンス構築のため の臨床研究に関する研究 | ----- 1 |
| 国立大学法人徳島大学 梶 龍児 | |
| II . 分担研究報告 | |
| 1 . 遺伝子診断ガイドラインに関する研究 | ----- 2 |
| 瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部 | |
| 2 . ハンチントン病ガイドラインの作成に 関する研究 | ----- 4 |
| 長谷川一子 国立病院機構相模原病院 | |
| 3 . 軽症例の実態調査に関する研究 | ----- 6 |
| 坂本 崇 国立精神神経医療研究センター | |
| 4 . 動作特異性ジストニアについての疫学 調査に関する研究 | ----- 7 |
| 望月秀樹 大阪大学神経内科・脳卒中科教授 | |
| 5 . 軽症例の実態調査に関する研究 | ----- 9 |
| 三村 治 兵庫医科大学神経眼科治療学特任教授 | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 10 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括）研究報告書

遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究

研究代表者 梶 龍児 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部教授

研究要旨：特定疾患に指定された遺伝性ジストニアの実態調査は遺伝子検査が必須で、新規に遺伝子も次々と発見されるため、本研究では、この検査が出来る組織を創り、かつまた、遺伝性ジストニアをふくむジストニア診療ガイドラインを日本神経学会と協力して作成し、ハンチントン病についても実態調査を行った。

梶龍児

国立大学法人徳島大学・大学院医
歯薬学研究部・教授

A . 研究目的

ジストニアは捻転性・反復性のパターンをもった動作や姿勢の異常をきたす疾患であり、特定疾患に指定された遺伝性ジストニアの実態調査は遺伝子検査が出来る施設が少なく、新規に遺伝子も次々と発見されるため診断が困難であった。本研究はこの検査が出来るジストニアコンソーシアムを組織し、かつまた、遺伝性ジストニアをふくむ診療ガイドラインを日本神経学会と協力して作成し、ハンチントン病についても実態調査を行うことを目的とする。

B . 研究方法

ジストニアは全身性から音楽家のジストニアまで多彩な症状を示すため、神経内科、整形外科、耳鼻科、脳外科、小児科などの他領域のガイドライン作成委員を神経学会と協力して指名し、遺伝性を含むジストニア診療ガイドラインを作成する。また遺伝子検査を請け負う施設を紹介できるジストニアコンソーシアムを組織する。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査や臨床情報の管理に当たっては匿名・非連結化をはかり個人情報の保護に努める。

C . 研究結果

遺伝性をふくむジストニア診療ガイドラインを日本神経学会とともに作成し2017年に発刊の予定とした。ハンチントン病については作成中である。

D . 考察

軽症例（音楽家のジストニアなど）でも遺伝性のもも見られ、生活に支障をきたしている例が見られた。

E . 結論

遺伝性ジストニアについてのBarthel Indexを用いた重症度評価に加えて、QOLを反映したスケールを用いることも検討すべきと考えられた。

F . 健康危険情報

遺伝性ジストニアには軽症例もあり、ジストニアの予防として、単純反復動作を避けるなどの、職業上の留意が必要である。

G . 研究発表

1. 論文発表・書籍

- 梶龍児：不意随意運動の診断と治療（診断と治療社）
- Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlicchio and Ryuji Kaji
Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with utosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16.
JAMA Neurology. 2016;73:888-890
- 長谷川一子：ハンチントン病と基底核 Clin Neuroscience 35:75-79,2017

2. 学会発表

HasegawaKazuko:Huntington ' sdisease -update. Symposium03 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

H . 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

遺伝子診断ガイドラインに関する研究

研究分担者 瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部

ジストニア患者の臨床情報の蓄積、候補遺伝子解析を行った結果、
遺伝子異常と臨床表現型は既報告のものとはほぼ一致していることが
確認できた。また、新規ジストニア遺伝子KMT2Bを発見することが
できた。

A. 研究目的
遺伝子異常に基づくジストニアの分子
生物学的研究から、ジストニアの病態解
明を行う。また遺伝子異常によるジスト
ニア患者の日本国内での有無を調べる
など、分子疫学的研究も行う。

B. 研究方法
Japan Dystonia Consortiumを通してジ
ストニア患者の臨床情報、血液を集める。
Phenomenologyの評価を行い、遺伝性ジ
ストニアの除外が必要と判断した場合、
候補遺伝子のシーケンス解析を
Sanger法により行った。さらに、若年発
症の全身性ジストニアの場合、両親と患
者のtrioで全エクソームシーケンス
解析を行った。
（倫理面への配慮）
徳島大学で認可されている「ヒトゲノム
・遺伝子解析研究」に従って同意を得た。

C. 研究結果
133症例において遺伝子検査を行った。
myoclonus dystonia-SGCE-DYT11、次い
でPKD-PRRT2-DYT10において遺伝子異
常が多く見つかった。PNKD-MR-1-DYT8、
RDP-ATP1A3-DYT12、EID-GLUT1-DYT18は
現在のところ、見出されていない。
遺伝子変異が認められた症例で、家族
歴があったものは5%に留まり、95%の
症例では家族歴は認められなかった。
新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出し、
分子病態として haploinsufficiency
であることを証明した。

D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型との関連は既
報告と一致しており、Phenomenology
の正確な評価により候補遺伝子を絞り
込むことができる。遺伝子異常が検出
された症例の多くは家族歴は明らかで
なく、世代間における浸透率の変化、
重症度の変化が顕著である可能性があ
る。

E. 結論

Phenomenology の正確な評価と遺伝子
検査により診断がより確定し、臨床の
現場にフィードバックすることが可
能である。さらにジストニア診療ガイ
ドラインに役立てることができる。ま
た、未同定のジストニア遺伝子が存在
する可能性が高く、全エクソーム解析
や遺伝情報のプーリングにより新規ジ
ストニア遺伝子を見出せる可能性が
ある。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto,
Yoshimitsu Shimatani, Antonio
Orlacchio and Ryuji Kaji
Choreoathetosis, Dystonia, and
Myoclonus in 3 Siblings with
autosomal Recessive Spinocerebellar
Ataxia Type 16.
JAMA Neurology. 2016;73:888-890

2. 学会発表

沖 良祐, 宮本 亮介, 瓦井 俊孝, 和泉
唯信, 梶 龍兒

特異な頭頸部不随意運動を呈した STUB1
関連脊髄小脳変性症の一例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾
患 कांग्रेस (2016 年 10 月 6 日-10
月 8 日 (京都ホテルオークラ))

星野 恭子, 寺尾 安生, 林 雅晴,
長尾 ゆり, 木村 一恵, 八森 啓, 瓦井
俊孝, 梶 龍兒

軽度知的退行を呈した

DYT11 (myoclonus-dystonia
syndrome = MDS) の 1 例

第10回 パーキンソン病・運動障害疾患
 कांग्रेस (2016年10月6日-10月8日
(京都ホテルオークラ))

瓦井 俊孝, 宮本 亮介, 坂本 崇, 松本
真一, 山崎 博輝, 島谷 佳光, 和泉
唯信, 西田 善彦, 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾
患 कांग्रेस (2016 年 10 月 6 日-10
月 8 日 (京都ホテルオークラ))

塚越設貴, 笠原浩生, 長嶺俊, 牧岡幸樹,
瓦井俊孝, 藤田行雄, 梶龍兒, 池田佳生
書字障害で発症し, 緩徐に歩行障害が
進行した双生児の 43 歳姉妹例

第 216 回日本神経学会関東・甲信越地
方会 (2016 年 3 月 5 日、東京、砂防
会館)

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のた
めの臨床研究研究班（分担）研究報告書

ハンチントン病ガイドラインの作成

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 貫名信行²⁾，村田美穂³⁾，豊島至⁴⁾，新井哲朗⁵⁾，天野直二⁶⁾

齋藤加代子⁷⁾，広瀬源二郎⁸⁾，戸田達史⁹⁾，猿渡めぐみ¹⁾，公文彩¹⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科 2) 順天堂大学医学部神経変性疾患病態探索
講座 3) 国立精神神経センター病院神経内科 4) 国立病院機構あきた病院 5) 筑波
大学医学部精神神経科 6) 信州大学医学部精神神経科 7) 東京女子医科大学付属遺
伝子医療センター 8) 浅ノ川病院 9) 神戸大学神経内科

研究要旨

ハンチントン病診療ガイドラインの策定作業を継続している。現時点までに診断指針の改定，申請書の改定，重症度分類の付帯を行い，その上でガイドライン策定を開始した。現在，最終確認を行っており，評価委員の承認後，患者会による評価を得た後，発行する予定である。

A.研究目的

指定難病であるハンチントン病 Huntington's disease:HD の診断指針の策定，申請書の改定を行い，HD 診療ガイドラインを策定する。

床上の問題，遺伝子診断を巡る問題，希少難病（全国で 1000 人未満）であり，パブリックコメントについてのコンセンサスの問題もあるため，ガイドライン評価者および患者会による監修を受けることとしている。

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にワーキンググループで検討した。また，ガイドラインについても検討した。

（倫理面への配慮）

文献検索が主体のため，とくに倫理面で問題となることはない。

D.考察

HD の診断指針は遺伝子診断により確定診断ができるため，海外でも策定されていない。この度の難病法の法執行にあたり，HD の診断指針を刷新した。今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが期待される。診療ガイドラインについては現在，作業中にあるが，各委員と評価者間での遺伝子診断その他について会合を行い，コンセンサスを得ることができた。

C.研究結果

1) 診断指針策定と診断のための申請書の改定と重症度基準を定めた。

2) HD 診療ガイドライン策定については Q & A 方式を採用し，CQ を決定し策定作業を行った。現時点では最終稿を作成終了し，確認作業を行っている。このためガイドライン策定は平成 29 年度に完了予定である。小児期発症 HD に関する臨

E.結論

HD 診断指針と難病申請書の改訂を行った。HD ガイドラインの最終原稿を作成し，評価を得る段階にある。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：

Watanabe H, Atsuta N,,,,Hasegawa K, ,,Sobue G: A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. JNNP 2016

Nakamura R, Sone J,,,,, Hasegawa K, ,, Sobue G, JaCALS. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging 2016.

Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M , Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K.: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367:51-55, 2016.

長谷川一子,石田篤子,鎗田政男,原輝文：パーキンソン病患者に於けるロピニロール塩酸塩徐放錠の長期使用実態かにおける安全性と有効性の評価 特定使用成績調査の報告 Progress in Medicine 36：97-110, 2016.

長谷川一子：パーキンソン病 A病態と治療．内山靖，廣瀬隆一編集 神経症候障害学 病態とエビデンスに基づく治療と理学療法 文光堂 2016 pp169-182.

長谷川一子：抗パーキンソン病薬．Pp130-135. Practical Neurosurgery8 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際．飯原弘二，清水宏明，深谷親，三國信啓編集 文光堂 2016

長谷川一子：パーキンソン病の症状評価と公的支援．第5回 一日でわかる！パーキンソン病資料．

長谷川一子:duodopa.脳 21 19:94-103, 2016.

長谷川一子：急性ジストニアの診断と治療．診断と治療 105：75-78, 2017

長谷川一子：ハンチントン病と基底核 Clin Neuroscience 35:75-79,2017

1. 学会発表

Hasegawa Kazuko: Huntington's disease -update. Symposium03 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18～21

内野彰子, 藤ヶ崎純子, 長谷川一子, 柳下三郎, 大沼沙織, 荻野美枝子, 荻野豊, 中野裕太, 村山繁雄, 西山和利: Neuropathological examination of familial Parkinson's disease with LRRK2 I2020T mutation. 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18～21

宮下真信, 大沼広樹, 中村聖悟, 大沼沙織, 堀内恵美子, 長谷川一子, 公文綾, 小林由香: 当院におけるテトラベナジンの使用経験. 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18～21

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 |

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 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

軽症例の実態調査に関する研究
研究分担者 坂本 崇 国立精神神経医療研究センター

研究要旨 認知行動療法(CBT)遺伝性を含むジストニアに対する活用を検討した。

A．研究目的

医師・患者への啓発に伴って、以前は放置されていた軽症例のジストニアも正しく診断されるようになった。しかしながらこうした軽症例では、内服治療・ボツリヌス治療の効果よりも副作用が上回るものと考えられ、適応がないと考えざるを得ない。軽症例に限らず一般に、ジストニアにおいては心理的要因の関与が症状の増悪を来すことはしばしば経験する。こうした心理的要因のコントロールのために、認知行動療法(CBT)を活用することを検討した。

B．研究方法

ジストニア患者に対する心理検査結果を検討したうえで作成したCBTプログラムを作成した。通常の内服治療やボツリヌス治療で改善が得られたものの症状が若干残存して治療への満足度が低い者・そもそもこうした治療の適応となりにくい程度に症状の軽微な者を対象として希望者を募り、心理評価を施行した。一定の基準を満たすうつ・不安の強いジストニア患者10名が研究対象となった。8セッション1クールを完遂した研究参加者は7名、残り2名は施行中、1名は本人都合で中断した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理委員会承認を受けて実施された(A2014-95、A2015-97)。

C．研究結果

CBTプログラムを完遂した7名についてはCBT実施後にSF-36v2の「身体機能」・「日常役割機能(身体)」,「全体的健康感」、WHOQOL26の「身体的領域」・「心理的領域」・「環境」・「QOL平均値」、STAYの「状態不安」、GRID-HAMDの「総得点」およびジストニアの「機能障害スコア」で有意な改善を認めた。CBTによって好ましからざる影響が出現したものはなかった。全例が自覚的にジストニアに好影響であった。

D．考察

ジストニアに対するCBTは、うつ・不安の強い患者に対して有効である。CBTはインターネットベースでの配信可能性を探っており、ジストニアの治療においても有効であるとすれば医療の均てん化にも極めて有意義な媒体と成り得ると考える。

E．結論

特に軽症例のジストニアにおいてCBTは有効である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

H．学会発表

なし

J．知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

動作特異性ジストニアについての疫学調査に関する研究

研究分担者 望月秀樹 大阪大学神経内科・脳卒中科教授

研究要旨：音楽家のジストニアの疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

A. 研究目的

音楽家のジストニアについて本邦における実態を明らかにする。

B. 研究方法

国内の二つの音楽大学において音大生に年齢、性別、利き手、専門、疾病の認知、演奏時のジストニア症の有無の項目につき、質問を行った。A大学では1-4年の580名の学生に調査票を直接配布し、97.9%の回収率を得た。B大学では1-4年の900名の学生に調査票を郵送し、12.9%の回収率を得た。

（倫理面への配慮）

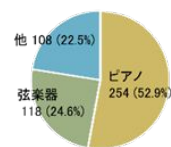
本研究は当院の倫理委員会の審査を通過後に行った。

C. 研究結果

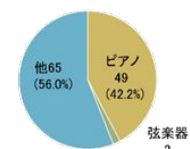
<得られた回答>

| | 年齢 | 性別 ^(人) | 利き手 ^(人) |
|-----|------------|-------------------|----------------------|
| A大学 | 19.5±1.4 歳 | F/M 417/63 | R/L/both 442/37/1 |
| B大学 | 21.4±5.9 歳 | F/M 111/5 | R/L/both 104/10/2 |

専門領域

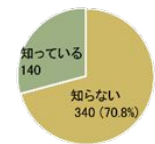


A大学

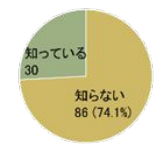


B大学 (人)

疾患の認知度

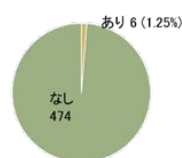


A大学

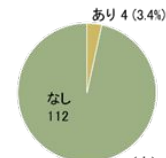


B大学 (人)

ジストニアを有するとの回答



A大学



B大学 (人)

D. 考察

疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが

成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

E. 結論

音楽大学生における音楽家のジストニアの疾病の認識は不十分である。音楽大学生における音楽家のジストニアの有病率を明らかにした。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

軽症例の実態調査に関する研究

研究分担者 三村 治 兵庫医科大学神経眼科治療学特任教授

研究要旨

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣に対するボツリヌス毒素注射の
長期的な有効性の検討を行った。

A．研究目的

原因不明の局所ジストニアの代表的疾患である眼瞼痙攣（BS），顔面神経への機械的圧迫で生じる器質的疾患の片側顔面痙攣（HFS）は，発症機序が異なるにもかかわらず両者ともにA型ボツリヌス毒素（以下BTX-A）注射が有効である。この両者のうち10年以上BTX-A治療を続けている難治例の診療録を後ろ向きに検討し，その長期にわたる治療効果が病態によって異なっているかを検証する。

B．研究方法

兵庫医科大学病院で過去10年以上にわたってBTX-A治療を継続したBS患者72例及びHFS患者86例の診療録を後ろ向きに解析した。評価項目は1か所当りの注射量，1回の治療当たりの総注射量，注射間隔である。

（倫理面への配慮）

研究計画に関して兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

初回の1か所当りの注射量はBS，HFSとも2.5単位で，時間の経過で変化しなかった。BSに対する最初の5回（初期）の平均総注射量は 31.94 ± 3.06 単位で，

最後の5回（後期）の平均総量は 36.76 ± 6.59 単位であった（ $p < 0.001$ ）。一方，HFSでの初期の平均総注射量は 16.6 ± 2.4 単位で後期は 9.3 ± 4.77 単位であった（ $p < 0.001$ ）。さらにBSの初期注射間隔は 3.3 ± 1.2 か月で，後期は 4.1 ± 1.7 か月であり（ $p = 0.0002$ ），HFSでは初期は 4.5 ± 1.4 か月で後期は 6.6 ± 2.7 か月であった（ $p < 0.0001$ ）。1か所当りの注射量は時間と共に変わらないが，治療当たりの総注射量，注射部位数と平均注射間隔は初期から有意に増加した。

D．考察

これまで難治性眼瞼痙攣は長期経過ではしばしば重症化や治療効果の減弱がみられるとされてきた。しかし，今回の結果からBTX-A治療は注射量の増加はあるものの長期にわたって二次耐性を起こすことなく寛解の維持と注射間隔の延長がみられた。

E．結論

我が国においても頭頸部局所ジストニアの代表的疾患である眼瞼痙攣は，長期にわたって継続治療する必要があり，しかもBTX-A治療により効果的な寛解の維持と注射間隔の延長が得られる。

G．研究発表

1. 論文発表

三村治，木村亜紀子，一色佳彦：難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の検討。神経眼科 2017：34巻（掲載予定）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

遺伝子診断ガイドラインに関する研究

研究分担者 瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部

ジストニア患者の臨床情報の蓄積、候補遺伝子解析を行った結果、
遺伝子異常と臨床表現型は既報告のものとはほぼ一致していることが
確認できた。また、新規ジストニア遺伝子KMT2Bを発見することが
できた。

A. 研究目的
遺伝子異常に基づくジストニアの分子
生物学的研究から、ジストニアの病態解
明を行う。また遺伝子異常によるジスト
ニア患者の日本国内での有無を調べる
など、分子疫学的研究も行う。

B. 研究方法
Japan Dystonia Consortiumを通してジ
ストニア患者の臨床情報、血液を集める。
Phenomenologyの評価を行い、遺伝性ジ
ストニアの除外が必要と判断した場合、
候補遺伝子のシーケンス解析を
Sanger法により行った。さらに、若年発
症の全身性ジストニアの場合、両親と患
者の trio で全エクソームシーケンス
解析を行った。
（倫理面への配慮）
徳島大学で認可されている「ヒトゲノム
・遺伝子解析研究」に従って同意を得た。

C. 研究結果
133症例において遺伝子検査を行った。
myoclonus dystonia-SGCE-DYT11、次い
でPKD-PRRT2-DYT10において遺伝子異
常が多く見つかった。PNKD-MR-1-DYT8、
RDP-ATP1A3-DYT12、EID-GLUT1-DYT18は
現在のところ、見出されていない。
遺伝子変異が認められた症例で、家族
歴があったものは5%に留まり、95%の
症例では家族歴は認められなかった。
新規ジストニア遺伝子 KMT2B を見出し、
分子病態として haploinsufficiency
であることを証明した。

D. 考察

遺伝子異常と臨床表現型との関連は既
報告と一致しており、Phenomenology
の正確な評価により候補遺伝子を絞り
込むことができる。遺伝子異常が検出
された症例の多くは家族歴は明らかで
なく、世代間における浸透率の変化、
重症度の変化が顕著である可能性があ
る。

E. 結論

phenomenology の正確な評価と遺伝子
検査により診断がより確定し、臨床の
現場にフィードバックすることが可
能である。さらにジストニア診療ガイ
ドラインに役立てることができる。ま
た、未同定のジストニア遺伝子が存在
する可能性が高く、全エクソーム解析
や遺伝情報のプーリングにより新規ジ
ストニア遺伝子を見出せる可能性が
ある。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto,
Yoshimitsu Shimatani, Antonio
Orlacchio and Ryuji Kaji
Choreoathetosis, Dystonia, and
Myoclonus in 3 Siblings with
utosomal Recessive Spinocerebellar
Ataxia Type 16.
JAMA Neurology. 2016;73:888-890

2. 学会発表

沖 良祐, 宮本 亮介, 瓦井 俊孝, 和泉
唯信, 梶 龍兒

特異な頭頸部不随意運動を呈した STUB1
関連脊髄小脳変性症の一例

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾
患 कांग्रेस (2016 年 10 月 6 日-10
月 8 日 (京都ホテルオークラ))

星野 恭子, 寺尾 安生, 林 雅晴,
長尾 ゆり, 木村 一恵, 八森 啓, 瓦井
俊孝, 梶 龍兒

軽度知的退行を呈した

DYT11 (myoclonus-dystonia

syndrome = MDS) の 1 例

第10回 パーキンソン病・運動障害疾患
 कांग्रेस (2016年10月6日-10月8日
(京都ホテルオークラ))

瓦井 俊孝, 宮本 亮介, 坂本 崇, 松本
真一, 山崎 博輝, 島谷 佳光, 和泉
唯信, 西田 善彦, 梶 龍兒

Japan Dystonia Consortium の構築

第 10 回 パーキンソン病・運動障害疾
患 कांग्रेस (2016 年 10 月 6 日-10
月 8 日 (京都ホテルオークラ))

塚越設貴, 笠原浩生, 長嶺俊, 牧岡幸樹,
瓦井俊孝, 藤田行雄, 梶龍兒, 池田佳生
書字障害で発症し, 緩徐に歩行障害が
進行した双生児の 43 歳姉妹例

第 216 回日本神経学会関東・甲信越地
方会 (2016 年 3 月 5 日、東京、砂防
会館)

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のため
の臨床研究研究班（分担）研究報告書

ハンチントン病ガイドラインの作成

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 貫名信行²⁾，村田美穂³⁾，豊島至⁴⁾，新井哲朗⁵⁾，天野直二⁶⁾

斎藤加代子⁷⁾，広瀬源二郎⁸⁾，戸田達史⁹⁾，猿渡めぐみ¹⁾，公文彩¹⁾

所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科 2) 順天堂大学医学部神経変性疾患病態探索講座 3) 国立精神神経センター病院神経内科 4) 国立病院機構あきた病院 5) 筑波大学医学部精神神経科 6) 信州大学医学部精神神経科 7) 東京女子医科大学付属遺伝子医療センター 8) 浅ノ川病院 9) 神戸大学神経内科

研究要旨

ハンチントン病診療ガイドラインの策定作業を継続している。現時点までに診断指針の改定，申請書の改定，重症度分類の付帯を行い，その上でガイドライン策定を開始した。現在，最終確認を行っており，評価委員の承認後，患者会による評価を得た後，発行する予定である。

A.研究目的

指定難病であるハンチントン病 Huntington's disease:HD の診断指針の策定，申請書の改定を行い，HD 診療ガイドラインを策定する。

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にワーキンググループで検討した。また，ガイドラインについても検討した。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体のため，とくに倫理面で問題となることはない。

C.研究結果

- 1) 診断指針策定と診断のための申請書の改定と重症度基準を定めた。
- 2) HD 診療ガイドライン策定については Q & A 方式を採用し，CQ を決定し策定作業を行った。現時点では最終稿を作成終了し，確認作業を行っている。このためガイドライン策定は平成 29 年度に完了予定である。小児期発症 HD に関する臨床上の問題，遺伝子診断を巡る問題，希少難病（全国で 1000 人未満）であり，パブリックコメントについてのコンセンサスの問題もあるため，ガイドライン評価者および患者会による監修を受けることとしている。

D.考察

HD の診断指針は遺伝子診断により確定診断ができるため，海外でも策定されていない。この度の難病法の法執行にあたり，HD の診断指針を刷新した。今後も研究の進歩により診断指針が改定されていくことが期待される。診療ガイドラインについては現在，作業中にあるが，各委員と評価者間での遺伝子診断その他について会合を行い，コンセンサスを得ることができた。

E. 結論

HD 診断指針と難病申請書の改訂を行った。HD ガイドラインの最終原稿を作成し、評価を得る段階にある。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表：

Watanabe H, Atsuta N, Hasegawa K, Sobue G: A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. JNNP 2016

Nakamura R, Sone J, Hasegawa K, Sobue G, JaCALS. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging 2016.

Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K.: Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). J Neurol Sci 367:51-55, 2016.

長谷川一子, 石田篤子, 鎗田政男, 原輝文：パーキンソン病患者に於けるロピニロール塩酸塩徐放錠の長期使用実態かにおける安全性と有効性の評価 特定使用成績調査の報告 Progress in Medicine 36 : 97-110 , 2016.

長谷川一子：パーキンソン病 A 病態と治療。内山靖, 廣瀬隆一編集 神経症候障害学 病態とエビデンスに基づく治療と理学療法 文光堂 2016 pp169-182.

長谷川一子：抗パーキンソン病薬。Pp130-135. Practical Neurosurgery8 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際。飯原弘二, 清水宏明, 深谷親, 三國信啓編集 文光堂 2016

長谷川一子：パーキンソン病の症状評価と公的支援。第5回 一日でわかる！パーキンソン病資料。

長谷川一子：duodopa.脳 21 19 : 94-103 , 2016.

長谷川一子：急性ジストニアの診断と治療。診断と治療 105 : 75-78 , 2017

長谷川一子：ハンチントン病と基底核 Clin Neuroscience 35:75-79,2017

1. 学会発表

Hasegawa Kazuko: Huntington's disease -update. Symposium03 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

内野彰子, 藤ヶ崎純子, 長谷川一子, 柳下三郎, 大沼沙織, 荻野美枝子, 荻野豊, 中野裕太, 村山繁雄, 西山和利: Neuropathological examination of familial Parkinson's disease with LRRK2 I2020T mutation. 第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

宮下真信, 大沼広樹, 中村聖悟, 大沼沙織, 堀内恵美子, 長谷川一子, 公文綾, 小林由香: 当院におけるテトラベナジンの使用経験。第57回日本神経学会学術大会 神戸 2016.5.18~21

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

軽症例の実態調査に関する研究
研究分担者 坂本 崇 国立精神神経医療研究センター

研究要旨 認知行動療法(CBT)遺伝性を含むジストニアに対する活用を検討した。

A．研究目的

医師・患者への啓発に伴って、以前は放置されていた軽症例のジストニアも正しく診断されるようになった。しかしながらこうした軽症例では、内服治療・ボツリヌス治療の効果よりも副作用が上回るものと考えられ、適応がないと考えざるを得ない。軽症例に限らず一般に、ジストニアにおいては心理的要因の関与が症状の増悪を来たすことはしばしば経験する。こうした心理的要因のコントロールのために、認知行動療法(CBT)を活用することを検討した。

B．研究方法

ジストニア患者に対する心理検査結果を検討したうえで作成したCBTプログラムを作成した。通常の内服治療やボツリヌス治療で改善が得られたものの症状が若干残存して治療への満足度が低い者・そもそもこうした治療の適応となりにくい程度に症状の軽微な者を対象として希望者を募り、心理評価を施行した。一定の基準を満たすうつ・不安の強いジストニア患者10名が研究対象となった。8セッション1クールを完遂した研究参加者は7名、残り2名は施行中、1名は本人都合で中断した。
(倫理面への配慮)
本研究は当院の倫理委員会承認を受けて実施された(A2014-95、A2015-97)。

C．研究結果

CBTプログラムを完遂した7名についてはCBT実施後にSF-36v2の「身体機能」・「日常役割機能(身体)」,「全体的健康感」、WHOQOL26の「身体的領域」・「心理的領域」・「環境」・「QOL平均値」、STAYの「状態不安」、GRID-HAMDの「総得点」およびジストニアの「機能障害スコア」で有意な改善を認めた。CBTによって好ましからざる影響が出現したものはなかった。全例が自覚的にジストニアに好影響であった。

D．考察

ジストニアに対するCBTは、うつ・不安の強い患者に対して有効である。CBTはインターネットベースでの配信可能性を探っており、ジストニアの治療においても有効であるとすれば医療の均てん化にも極めて有意義な媒体と成り得ると考える。

E．結論

特に軽症例のジストニアにおいてCBTは有効である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

H．学会発表

なし

J．知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

動作特異性ジストニアについての疫学調査に関する研究

研究分担者 望月秀樹 大阪大学神経内科・脳卒中科教授

研究要旨：音楽家のジストニアの疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

A. 研究目的

音楽家のジストニアについて本邦における実態を明らかにする。

B. 研究方法

国内の二つの音楽大学において音大生に年齢、性別、利き手、専門、疾病の認知、演奏時のジストニア症の有無の項目につき、質問を行った。A大学では1-4年の580名の学生に調査票を直接配布し、97.9%の回収率を得た。B大学では1-4年の900名の学生に調査票を郵送し、12.9%の回収率を得た。

（倫理面への配慮）

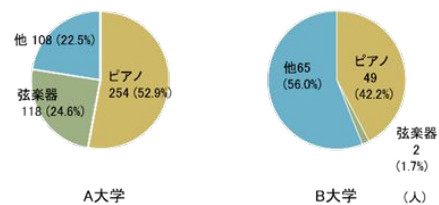
本研究は当院の倫理委員会の審査を通過後に行った。

C. 研究結果

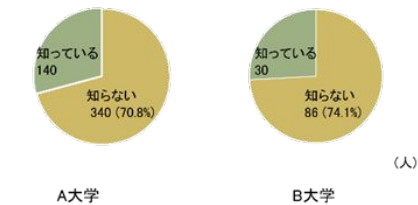
< 得られた回答 >

| | 年齢 | 性別 ^(人) | 利き手 ^(人) |
|-----|------------|-------------------|----------------------|
| A大学 | 19.5±1.4 歳 | F/M 417/63 | R/L/both 442/37/1 |
| B大学 | 21.4±5.9 歳 | F/M 111/5 | R/L/both 104/10/2 |

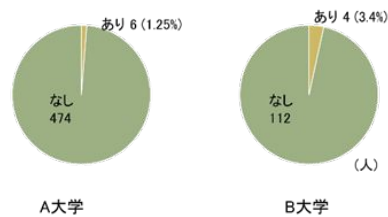
専門領域



疾患の認知度



ジストニアを有するとの回答



D. 考察

疾病の認知度は70%台であり、疾患の周知が必要と考えられる。音楽家のジストニアはこれまで報告されていた初発年齢である35.7歳より早期に出現している可能性がある。音楽家としてキャリアが

成熟する頃、極めて精緻な運動が要求される時期に出現する傾向があるとされていたが実際には早期よりジストニアが出現することは手指の運動以外の要素が病態に影響する可能性が考えられる。

E. 結論

音楽大学生における音楽家のジストニアの疾病の認識は不十分である。音楽大学生における音楽家のジストニアの有病率を明らかにした。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

軽症例の実態調査に関する研究

研究分担者 三村 治 兵庫医科大学神経眼科治療学特任教授

研究要旨

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣に対するボツリヌス毒素注射の
長期的な有効性の検討を行った。

A．研究目的

原因不明の局所ジストニアの代表的疾患である眼瞼痙攣（BS），顔面神経への機械的圧迫で生じる器質的疾患の片側顔面痙攣（HFS）は，発症機序が異なるにもかかわらず両者ともにA型ボツリヌス毒素（以下BTX-A）注射が有効である。この両者のうち10年以上BTX-A治療を続けている難治例の診療録を後ろ向きに検討し，その長期にわたる治療効果が病態によって異なっているかを検証する。

B．研究方法

兵庫医科大学病院で過去10年以上にわたってBTX-A治療を継続したBS患者72例及びHFS患者86例の診療録を後ろ向きに解析した。評価項目は1か所当りの注射量，1回の治療当たりの総注射量，注射間隔である。

（倫理面への配慮）

研究計画に関して兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

初回の1か所当りの注射量はBS，HFSとも2.5単位で，時間の経過で変化しなかった。BSに対する最初の5回（初期）の平均総注射量は 31.94 ± 3.06 単位で，

最後の5回（後期）の平均総量は 36.76 ± 6.59 単位であった（ $p < 0.001$ ）。一方，HFSでの初期の平均総注射量は 16.6 ± 2.4 単位で後期は 9.3 ± 4.77 単位であった（ $p < 0.001$ ）。さらにBSの初期注射間隔は 3.3 ± 1.2 か月で，後期は 4.1 ± 1.7 か月であり（ $p = 0.0002$ ），HFSでは初期は 4.5 ± 1.4 か月で後期は 6.6 ± 2.7 か月であった（ $p < 0.0001$ ）。1か所当りの注射量は時間と共に変わらないが，治療当たりの総注射量，注射部位数と平均注射間隔は初期から有意に増加した。

D．考察

これまで難治性眼瞼痙攣は長期経過ではしばしば重症化や治療効果の減弱がみられるとされてきた。しかし，今回の結果からBTX-A治療は注射量の増加はあるものの長期にわたって二次耐性を起こすことなく寛解の維持と注射間隔の延長がみられた。

E．結論

我が国においても頭頸部局所ジストニアの代表的疾患である眼瞼痙攣は，長期にわたって継続治療する必要がある，しかもBTX-A治療により効果的な寛解の維持と注射間隔の延長が得られる。

G．研究発表

1. 論文発表

三村治，木村亜紀子，一色佳彦：難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の検討。神経眼科 2017：34巻（掲載予定）

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------|---------------|--------------|---------------------------|---------|-----|------|---------|
| 長谷川一子 | パーキンソン病A病態と治療 | 内山 靖 廣瀬隆一 | 神経症候障害学 | (株) 文光堂 | 東京 | 2016 | 169-182 |
| 長谷川一子 | 抗パーキンソン病薬 | 橋本信夫 清水宏明 | 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際 | (株) 文光堂 | 東京 | 2016 | 130-135 |
| 梶 龍児 | 不随意運動の診かた | 梶 龍児 | 不随意運動の診断と治療 | 診断と治療社 | 東京 | 2016 | 33-52 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|------------------------|-------|----------|------|
| Toshitaka Kawarai, Ryosuke Miyamoto, Yoshimitsu Shimatani, Antonio Orlacchio and Ryuji Kajiwara | Choreoathetosis, Dystonia, and Myoclonus in 3 Siblings with Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 16. | JAMA Neurology | 73 | 888-890 | 2016 |
| Watanabe H, Atsuta N, Hasegawa K, Sobue G | A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. JNNP 2016 | J Neurosurg Psychiatry | 87(8) | 851-8 | 2016 |
| Nakamura R, Sonoe J, Hasegawa K, Sobue G, JaCALCALS. | Next-generation sequencing of ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. | Neurobiology of Aging | 39 | 219.e1-8 | 2016 |
| Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Hasegawa K, Sobue G, Nakashima K. | Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). | J Neurol Sci | 367 | 51-55 | 2016 |

| | | | | | |
|------------------|---|----------------------|-------|----------------|------|
| 長谷川一子 | パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩叙法錠の長期使用実態下における安全性と有効性の評価 特定使用成績調査の報告 - | PROGRESS IN MEDICINE | 36(6) | 97-110 | 2016 |
| 長谷川一子 | duodopa. | 脳21 | 19 | 94-96 | 2016 |
| 長谷川一子 | 急性ジストニアの診断と治療 | 診断と治療 | 105 | 75-78 | 2016 |
| 長谷川一子 | ハンチントン病と基底核 | Clin Neuroscience | 35(1) | 75-79 | 2016 |
| 三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦 | 難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の検討 | 神経眼科 | 34巻 | 掲載予定 (査読終了) | 2017 |