

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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に関する研究

平成30年度 総括研究報告書

研究代表者 梶 龍児

令和1（2019）年 5月

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	
梶 龍児	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 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	
瓦井 俊孝	----- 2
2. ジストニア診療ガイドライン・ハンチントン病診療ガイドラインの作成に関する研究	
長谷川 一子	----- 3
3. 多モダリティ計測によるゴルフチップス（ジストニア）評価の試みに関する研究	
望月 秀樹	----- 6
厚生三郎	
（資料）資料名	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 8

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 徳島大学大学院医歯薬学研究部

今回難病指定された遺伝性ジストニアをふくむジストニア・ハンチントン病の世界でも類を見ない広範なエビデンスを集積した診療ガイドラインを作成し、同時に種々の病型に関する病態や疫学に関する研究を行った。

瓦井 俊孝 徳島大学脳神経内科
長谷川一子 国立病院機構相模原病院
花島律子 鳥取大学脳神経内科
坂本崇 国立精神・神経医療研究センター病院
望月秀樹 大阪大学脳神経内科
三村治 兵庫医科大学・神経眼科
兵頭政光 高知大学耳鼻科

A. 研究目的

遺伝性ジストニアの診断と標準的治療を広めハンチントン病の診療も含めたガイドラインを作成し学会の承認を得ることを目的とした。

あわせて病態解明を進め病態に基づく治療法を開発することも目的とする。

B. 研究方法

日本神経学会ガイドライン作成委員会と協力し診療ガイドラインを議論するために会合を持ちMINDSに従ってエビデンスを集積し、CQ形式で作成した。合わせて遺伝子検査を集約して行うジストニア・コンソーシアムを組織した。

(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

これまで国内では報告されていなかったPxMD-MR-1・KMT2B・ADCY5変異による症例を報告した。

D. 考察

これらの研究の結果、世界でも類をみない広範なエビデンスを集積したジストニア・ハンチントン病診療ガイドラインを完成させることができた。また、音楽家やゴルファーなどでジストニアがかなりの高率で発生している可能性が示唆された。

E. 結論

ジストニア・ハンチントン病診療ガイドラインを作成した。合わせてジストニアの病態や発生要因を解明した。

F. 健康危険情報

ゴルフなど一部のスポーツがジストニアの発症に関係している可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaji, R., Bhatia, K. & Graybiel, A. M.

Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **89**, 488-492, (2018).

2. 著書

梶龍児 編 ジストニア診療ガイドライン
南山堂 東京 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) 無

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
 研究分担者 瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学研究部

日本国内において、頻度は少数であるが欧米で報告されている遺
 伝性ジストニア・ジスキネジア症例が存在していることを明らか
 にした。また、*KMT2B*変異で発症するジスキネジア症例で重症
 度が幅広いことも判明した

瓦井 俊孝 徳島大学大学院医歯薬学
 研究部 講師

A. 研究目的

ジストニアの分子疫学的研究および分子
 レベルでの病態解明を進め病態に基づく
 治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

Japan Dystonia Consortiumを通して集め
 られたジストニア症例の臨床情報、ビデオ
 ファイルを解析し、候補遺伝子を挙げて
 遺伝子解析を行った。候補遺伝子が複数の
 場合や既知のジストニア遺伝子に変異
 が認められなかった場合、全エクソーム
 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

これまで国内では報告されていなかった
*PxMD-MR-1*の症例が新たに見つかった。
 さらに*KMT2B*変異による症例における
 重症度が幅広いことが判明した。家族歴
 のある症例で既知のジストニア遺伝子に
 変異の認められない症例も存在するこ
 とが分かった。

D. 考察

*KMT2B*変異症例では重症度に幅があり、

またいくつかの不随意運動の要素の混在
 した症状(*mixed movement disorder*)を
 呈しており、候補遺伝子を絞り込むのが
 難しくなる場合もある。

E. 結論

大部分の遺伝性ジストニアにおいて
 症状の正確な評価を行うことで候補
 遺伝子を絞り込むことが可能である。
 しかし、*KMT2B*変異症例では難しい
 ことがある。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

- 論文発表
 F Nakazeki, —, T Kawarai, R Kaji,
 T Kimura, H Inoue, and K Ono.
 MiR-33a is a therapeutic
 target in SPG4-related hereditary
 spastic paraplegia human neurons.
Clin Sci (Lond). 2019 Feb 18
- 学会発表
T Kawarai, R Miyamoto, A Orlacchio,
R Kaji, and Japan Dystonia Consortium.
 COHORT PROFILE OF THE JAPAN DYSTONIA
 CONSORTIUM: GENETIC DIAGNOSIS AND
 CHARACTERISTICS OF MOVEMENT DISORDERS
 IN JAPAN. *The MDS 22th International
 Congress of Parkinson's Disease and
 Movement Disorders Society*
 October 5-9. 2018, Hong Kong

H. 知的財産権の出願・登録状況
 （予定を含む。） 無

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
めの臨床研究班（分担）研究報告書

ジストニア診療ガイドライン・ハンチントン病診療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) 東京女子医科大学附属遺
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

ジストニア診療ガイドラインについては日本神経学会，ハンチントン病診療ガイドラインについては日本神経治療学会の策定に関する承認を得，その後それぞれの学会に作成者それぞれの利益相反申告書の提出を行って，両ガイドラインについて策定作業を行った。両疾患ともに MINDS に従った策定を行っているが，双方ともエビデンスが乏しく，専門家の意見が多く反映される傾向に有り，また，論述的な記載が多いことが否めない。ジストニア診療ガイドラインについては 2018 年度末に出版社に送り，ジストニア診療ガイドライン 2018 として発刊できた。

ハンチントン病診療ガイドラインについては最終稿をチェック後，日本神経治療学会事務局に提出し，査読に回っているところである。査読終了後，日本神経治療学会から学会誌として発行される予定である。

A.研究目的

指定難病であるジストニア診療ガイドライン，ハンチントン病 Huntington's disease: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) ジストニア診療ガイドラインについては、委員の語彙の一定化、記載の一定化、一部内容を変更し、評価者およびパブリックコメントをえたのち、「ジストニア診療ガイドライン 2018」として出版した。
- 3) 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 30 年度に完了予定である。小児期発症 HD に関する臨床上的問題、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た。現在、最終稿を日本神経治療に提出し、査読中である。

D.考察

ジストニア、ハンチントン病ともに希少難病で有り、海外でも診療指針、診断指針ともに策定されていない。遺伝性ジストニア、およびハンチントン病については遺伝子診断により確定診断ができることも診断指針が策定されていない要因と思われる。この度の難病法の法執行にあたり、ジストニアおよび 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

遺伝性ジストニアの HD 診断指針と難病申請書の改訂を行った。ジストニア診療ガイドラインについては発行した。HD 診療ガイドラインの最終原稿を作成し、日本神経治療学会に提出し、査読下にある。

F.健康危険情報：特になし

G.研究発表：

1. 紙上発表

日本神経学会監修、「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会編集：ジストニア診療ガイドライン 2018.
南光堂

2. 学会発表

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

多モダリティ計測によるゴルフイップス(ジストニア)評価の試み

G.S. Revankar¹、小笠原一生²、鵜野裕基³、梶山裕太¹、中野智仁¹、服部憲明¹、中田研³、望月秀樹¹

1:大阪大学大学院医学系研究科 神経内科 2:同 健康スポーツ科学講座運動制御学

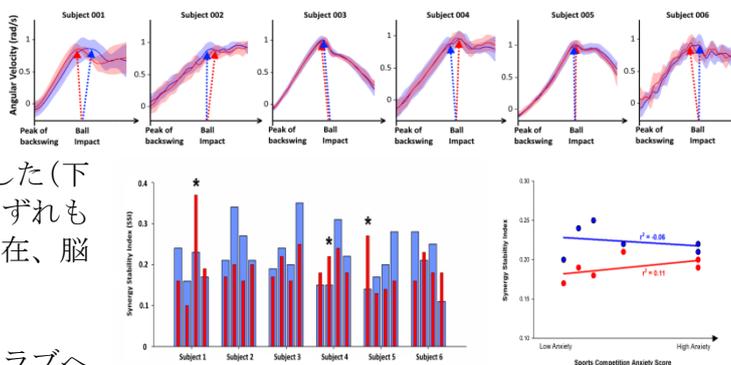
3:同 健康スポーツ科学講座スポーツ医学

A. 研究目的 イップス、ゴルファーのスポーツパフォーマンスに影響を及ぼし、その基盤には神経学的側面（ジストニア）と不安などの心理的側面が混在すると考えられている。我々は過去に行った全国アンケートを元にイップスを伴うゴルファーを募集し、多モダリティ計測により、イップスの機序の解明を試みた

B. 研究方法 6人の男性ゴルファーを対象に測定を行った。心理的背景について状況・特性不安尺度、スポーツ関連不安尺度を用いて定量化した。パフォーマンス測定として、50回のパターンショットを行い無線筋電計、モーションキャプチャシステム(OptiTrack Prime 17W, NaturalPoint社)、32ch脳波計(ActiveTwo, Biosemi社)および心電図を用いて筋活動、脳活動、心電活動を記録した。

C. 研究結果 イップスのパットでは、インパクトの直前（400ミリ秒間）で有意な筋肉振幅の変化を同定した（右表）。モーションキャプチャ解析では、クラブヘッドの水平回転に注目し、平均角速度（±SD）を評価したところ、正常なパット（青）とイップス（赤）とで角速度のピーク潜時差を認めた（上図）。また、筋電図解析では、前腕の作動筋-拮抗筋間の筋シナジーを Synergy Stability Index (SSI) を用いて評価したところ、正常なヒット（青）に比して yips（赤）で SSI が減少したが、一部のシナジーで高い SSI を示した（下左図）。正常ショット時また yips 時の SSI はいずれも不安尺度と相関を認めなかった（下右図）。現在、脳波解析を進めている。

Swing state		Subject 01	Subject 02	Subject 03	Subject 04	Subject 05	Subject 06
Backswing (-1200ms to -400ms)	LEFT	T, P, S, FDS, ECR, ECU	P, FDS, ECR, ECU	T, FDS	S, FDS, ECR	T, EDC, ECR, ECU	T, P, EDC, ECU
	RIGHT	ALL	B, FDS, ECU	P, S, FDS, ECR, ECU	T, S	P, S, EDC, ECU	-
Forward swing (-400ms to 0ms)	LEFT	T, P, FDS, ECR, ECU	P, S, ECR	T, P, S	S, FDS, ECR, ECU	T, FDS	T, P
	RIGHT	ALL	P, EDC	T, ECU	B, T, EDC, ECU	T, FDS, ECR	S



D. 考察・結論 イップスのパットにおいて、クラブヘッドの角速度や筋シナジーの SSI に一定の変化を認めたが、SSI が不安尺度と関連を認めなかったことから、作動筋-拮抗筋の筋シナジーの障害が、イップスを有するゴルファーのショットの精度に影響を与えており、その背景にジストニアの病態がある可能性を示唆している。今回評価した筋シナジーは脊髄前角レベルの神経支配で説明されうるものであるが、ジストニアや心理的要因がイップスを引き起こすという我々の仮説を示すため、さらに脳波の解析が必要である。

E. 健康危険情報：該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. Revankar, I. Ogasawara, Y. Kajiyama, N. Hattori, Y. Uno, K. Konaka, Y. Gon, M. Mihara, S. Kawamura, K. Nakata, H. Mochizuki.

An EMG-Motion capture analysis of Golfers with the Yips [abstract]. *Mov Disord.* 2018;33 (suppl 2).

G. Revankar, I. Ogasawara, N. Hattori, Y. Kajiyama, Y. Uno, T. Nakano, K. Nakata, H. Mochizuki. Muscle Synergy Stability to identify the Yips dystonia. The 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018). December 6th, 2018

G. 知的財産権の出願・登録状況（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：該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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	大脳皮質基底核変性症	水澤英洋	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	(株)南光堂	東京	2018	100-121
長谷川一子		日本神経学会「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会	パーキンソン病診療ガイドライン2018	医学書院	東京	2018	
梶 龍児 (編)		日本神経学会「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会	ジストニア診療ガイドライン2018	(株)南光堂	東京	2018	
長谷川一子	パーキンソン病と類縁疾患.	高次機能障害のリハビリテーション		医歯薬出版	東京	2018	
兵頭政光	痙攣性発声障害		今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針,	医学書院	東京	2018	
兵頭政光	痙攣性発声障害	日本音声言語医学会・日本喉頭科学会(編):	音声障害診療ガイドライン	金原出版	東京	2018	

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
三好政輝、木村亜紀子、三村 治、五味 文	本態性眼瞼痙攣に対するボツリヌス注射時における局所麻酔薬の疼痛緩和効果.	日本眼科学会雑誌	123	276	2019
Kaji et al.	Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin?	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	89,	488-492	2018
Kuwabara, K. Kaji, R et al.	A novel compound heterozygous TH mutation in a Japanese case of dopamine-responsive dystonia with mild clinical course.	<i>Parkinsonism Relat Disord,</i>	46	87-89,	2018
Fumiko Nakazeki, ...Yuishin Izumi, Toshitaka Kawarai, Ryuji Kaji, Takeshi Kimura, Haruhisa Inoue, and Koh Ono.	MiR-33a is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons.	<i>Clin Sci (Lond)</i>			2019
瓦井俊孝	遺伝性ジストニア update	運動障害 (JMD)			2019
長谷川一子	脳内鉄蓄積を伴う神経変性症—NBIAの概要	<i>Clinical neuroscience</i>	37	271-278	2019