

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

平成 3 0 年度 総括研究報告書

研究代表者 高橋 正紀

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座

臨床神経生理学

平成 3 1 (2 0 1 9) 年 3 月

目次

I.	総括研究報告書	
	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	・・・ 1
	大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・教授	
	高橋 正紀	
II.	分担研究報告書	
1.	反復発作性運動失調症（EA）に関する臨床調査ならびに遺伝子解析研究	・・・ 4
	国立精神・神経医療研究センター・理事長	
	水澤 英洋	
2.	反復発作性運動失調症 2 型(EA2)成人例における発作の特徴について	・・・ 7
	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	
3.	反復発作性運動失調症における臨床型と遺伝子変異の相関について	・・・ 10
	国立病院機構福島病院・副院長	
	杉浦 嘉泰	
4.	本邦における反復発作性運動失調症 1 型について	・・・ 12
	大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・助教	
	久保田 智哉	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	・・・ 15
IV.	添付資料	・・・ 19
	（資料 1 一次調査アンケート）	
	（資料 2 二次調査アンケート）	
	（資料 3 反復発作性運動失調症 診断の手引き（第 1 版））	
	（資料 4 反復発作性運動失調症 診断基準および重症度分類）	

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 総括研究報告書

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とを目的とした。最終年度となる平成 30 年度では、初年度の一次調査で判明した 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、KCNA1 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

初年度の一次調査の結果、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

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、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. 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 .
2. 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 . 今日の疾患辞

典 印刷中(株)プレジジョン/(有)エイド出版 .

* 各研究分担者の発表論文については、それぞれの項目に譲る。

2：学会発表

1. 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
2. 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

* 各研究分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

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

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

反復発作性運動失調症（EA）に関する臨床調査ならびに 遺伝子解析研究

研究分担者：水澤英洋¹⁾

共同研究者：高橋祐二¹⁾

1) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 【目的】反復発作性運動失調症（EA）の実態を把握するとともに、EA 患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築する。【方法】記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状を調査する。判明した EA 経験例について、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。【結果】発作性失調症 2 型の原因遺伝子 *CACNA1A* の全エクソン配列解析の系を整備し、変異解析を行った。家族歴のある発作性めまいと軽度の小脳失調を来し、頭部 MRI で軽度の小脳萎縮を認めた一家系において EA2 の診断が確定した。【結論】EA の診断基準の確立は、効率の良い遺伝子検査の施行を可能にして、診断精度の向上につながる。家族性めまい・小脳失調の症例においては積極的な遺伝子解析が推奨される。

A：研究目的

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 患者の正確な診断・治療体制の基盤を作っていくことを目的とする。

二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。

（倫理面への配慮）

質問票を含めた研究計画について分担機関での倫理委員会での審査を完了した。

B：研究方法

EA 診療に携わる可能性の高いと考えられる医療機関に対し、記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状ならびに EA に対する認識について情報を得る。その結果、判明した EA 経験例について、さらに一次調査で捉えきれていない EA 経験例については関連する厚生労働省研究班や学会を通じて、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・

C：研究結果

本年度は発作性失調症 2 型の原因遺伝子 *CACNA1A* の全エクソン配列解析の系を整備し、候補症例におけるスクリーニングを行い EA2 の患者を探索した。*CACNA1A* 遺伝子の全 48 エクソンを挟む形で特異的なプライマーを設計し、ゲノム PCR を行い直接塩基配列

解析法による塩基配列解析を行った。家族歴のある発作性めまいと軽度の小脳失調を来し、頭部 MRI で軽度の小脳萎縮を認めた一家系において変異解析を行い、EA2 の診断が確定した。

本症例の臨床的特徴を参考に、反復発作性運動失調症の診断の手引き（第一版）と反復発作性運動失調症の診断基準と重症度分類を、班員全員の討議により作成した。

D：考察

反復発作性運動失調症 2 型はまれな疾患であり、原因遺伝子のサイズも大きく解析には労力とコストがかかる。従って、めまいを呈する患者一般に対する変異スクリーニングは推奨できない。一方で、発作性めまいを呈し小脳萎縮を認める家系例に限定して解析を行うと、一定の頻度で変異が検出される可能性がある。今後 EA の診断基準を確立することにより、効率の良い遺伝子検査が可能になり、診断精度の向上が期待できる。

E：結論

EA の診断基準の確立は、効率の良い遺伝子検査の施行を可能にして、診断精度の向上につながる。家族性めまい・小脳失調の症例においては CACN1A の変異が一定の割合で検出される可能性があり、積極的にスクリーニングすることが推奨される。

F：健康危険情報

特に健康危険情報はない。

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

- 1) 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.
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 高橋祐二, 水澤英洋. 11. 脊髄小脳変性症. 第 4 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

該当無し。

2 : 学会発表

3 : その他

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Mizusawa H. Prism adaptation test: Apractical and quantitative method to evaluate cerebellar fuction. Cerebellar Disorders and Their Evaluation 3. The 75th FUJIHARA Seminar Cerebellum as a CNS hab. Tokyo, 2018.12.3
- 5) Mizusawa H. SCAs in Japan. National Atxia Foundation, Las Vegas, 2019.3.27

該当無し。

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

該当無し。

2 : 実用新案登録

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

反復発作性運動失調症 2 型(EA2)成人例における発作の特徴について

研究分担者：氏名 石川欽也¹⁾²⁾

- 1) 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
- 2) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨

反復発作性運動失調症 (E A) の臨床像を明確にすることは本研究班の中心課題の一つである。本研究ではこの中心課題を明らかにする取り組みの一つとして、E A の中では最も患者数が多い反復発作性運動失調症 2 型(E A 2)の 1 症例について、発作の実態と発作時の薬剤反応性、間歇期の状態などについて検証した。その結果、発作期は在を採ることもできないほど強い神経症状と体のだるさを訴える症例があること、アセタゾラムドの劇的な効果が再現性をもって確認されることなど、特徴的な状態が観察された。これらの特徴を診断の際には考慮する必要性が考えられた。患者や、慢性化して脊髄小脳

A : 研究目的

反復発作性運動失調症(episodic ataxia; EA)は、脊髄小脳変性症の類縁疾患の一つとしてとらえられているまれな疾患概念である。本班は 2 年間の研究期間で正確な E A の臨床像を明らかにすることでその概念を確定し、疾患頻度や病状の実態を把握することを中心課題の一つにしている。E A には遺伝子の異常に基づく病型がいくつか知られており、その中でも反復発作性運動失調症 2 型 (EA2) は、頻度の上から最も一般的な疾患である。

EA2 は 1A-カルシウムチャンネル遺伝子 (CACNA1A)における点変異などの遺伝子異常により起きる常染色体優性遺伝性疾患であ

る。多くの場合、CACNA1A にナンセンス変異などにより鎖終止を起こす翻訳領域内の変異が見られる。臨床的には発作が数時間から数日続き、その発作時にはふらつき・バランス障害や構音障害などの運動失調 (小脳性失調) が見られる。発作間歇期には小脳症状がない、もしくは軽度に留まるが、注視眼振が残ることが特徴の一つとされている。また、発作期にはアセタゾラムドが有効である症例もあり、アセタゾラムド反応性反復発作性運動失調症と言われていたこともある。

今回の研究では本班の目的である、本邦における E A の実態把握のために、当研究分担者は E A 2 の 1 症例について、発作の実態と

発作時の薬剤反応性、間歇期の状態などについて検証した。

B：研究方法

東京医科歯科大学医学部附属病院における分担研究者の外来を受診している E A 2 症例について後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

研究は、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の遺伝子解析を通じた病態研究」として、東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会承認を得て行なわれた。

C：研究結果

調査の結果、E A 2 症例は 1 例発見された。この症例は、10 歳ころに走っているとバランスがとれづらいつという症状を自覚したのが最初の症状であった。その後月に一度ほどの頻度で、発作性に同様の症状を自覚したが、その後の経過は詳細には分からなかった。「発作時まっすぐ歩けない、ろれつが回らなくなる」を主訴に 42 歳時に当科を初診した。頭部 MRI では小脳溝の開大は指摘しがたいほどで少なくとも萎縮は判然としなかった。

この症例の発作間歇期の状態は、継ぎ足起立や片足立ちはバランスを崩して立っていらなくなるが、普通の歩行では他覚的に問題がないくらいの軽度の小脳失調を示した。眼振は注視方向に水平性の眼振が見られる時もあった。小脳性構音障害は間歇期には指摘すべきものはなかった。

一方、発作期は起立保持も困難なほどの状態であり、小脳失調と診断できるものではなく、開眼もできないために眼振も明瞭には観察されないことが多かった。自覚的には「体

がだるい」「めまいがする」という症状として感じられた。構音障害は増悪し、やや小脳性構音障害の要素も感じられた。

発作期のだるさは実態が判然としなかったが、めまいの供述と小脳性構音障害、立ってられないほどのバランス障害から E A 2 を疑い、遺伝子検査を実施した。その結果、あるエクソン内に 1 塩基のヘテロ接合性欠失を認め、フレームシフトによる鎖終止を起こす変異を検出した。母親にも軽度ながらふらつきがあることが後になって判明した。

発作期の治療ではアセタゾラミドは、経口では効果が得られなかった。このため同剤注射薬 500mg を点滴で静脈投与したところ 1 時間ほどで症状が劇的に改善した。このような発作を月に 1 回程度起こすこともあれば、3 か月くらい発作がないこともあった。発作時に同剤の静脈投与での改善は再現性が確認された。生理食塩水投与では改善しなかった。

また、発作の程度にも差があり、軽い時は安静にしていると自然に消失してしまうため、発作時間は 3 時間程度と考えられた。一方強い時は極期は半日くらいかかり、完全に回復するまでは 1 日ほど経過する必要があると判断された。

本症例の情報を参考に、反復発作性運動失調症の診断の手引き（第一版）と反復発作性運動失調症の診断基準と重症度分類を、班員全員の討議により作成した。

D：考察

今回の症例は、10 歳時に発症したがその後詳細は不明であるが毎月一度ほどの発作を自覚し、42 歳に至った時点で当科を初診した患者における観察である。

E A 2 の症例は小児期から若年成人期まで

別紙 1 分担研究報告書（石川欽也）

の記録が多く、発作性のめまいや小脳性失調が出現すると記載されていることが多い。本症例では、体がだるいという訴えが強く、座位保持が出来ない、開眼もできないという状況であったため、教科書的に知られている運動性失調とは差異があったため、E A 2 の診断が初診時から想定されなかったことが、重要であったと思われる。

一方、アセタゾラミドの点滴静脈投与は、本症例において劇的な効果を示した。診断を考える際には、同剤の有効性を考慮する必要性を示唆していると考えた。

E：結論

成人期の E A 2 症例について、発作の状態と治療反応性について報告した。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

なし

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

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

反復発作性運動失調症における臨床型と遺伝子変異の相関について

研究分担者：杉浦 嘉泰¹⁾

共同研究者：松田 希²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構福島病院

2) 福島県立医科大学附属病院 神経内科

研究要旨

本邦における反復発作性運動失調症 (episodic ataxia; EA) の実態を明らかにするために、福島県立医科大学附属病院で経験された EA2 の症例について検討した。本症例の発端者は失調症状以外に、片麻痺を伴う片頭痛をもち、遺伝子解析で確定した変異は主に家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (familial hemiplegic migraine type 1; FHM1) の原因遺伝子変異として知られている T666M であった。EA2 と FHM1 との鑑別を考慮するにあたって貴重な症例であると考えられた。これらの結果に基づいて、EA の診断基準の作成を目指した。

A：研究目的

昨年度、本研究班で実施した一次調査より、EA は非常に稀な疾患であることが明らかになった。その実態を把握するためには、個々の症例についての情報収集が重要である。本研究では、福島医科大学で経験された 2 例の EA2 家系について検討し、本邦における EA の実態を明らかにすることを目的とした。

B：研究方法

一次調査で経験症例がある施設に対し、二次調査を行った、その中で、福島医科大学で経験された症例について、その臨床的特徴を抽出した。

C：研究結果

EA 診療経験のある 10 施設より二次調査で臨床情報を得た。

症例 1 は、86 歳男性。幼少期にふらつき、構音障害、協調運動障害の発作を初めて経験した。当初、脳梗塞の可能性を考えられたが、画像検査などで否定され、以後、1～2 日継続する同発作が続いていた。発作のときには、ときに意識障害、発熱、片麻痺を合併することがあった。発作の誘引で明らかなものはない。筋電図は未施行、脳波では異常を指摘されなかった。脳 MRI では小脳に萎縮を認めた。発作を繰り返し、現在では介護を要する状態にまで日常生活動作が困難になっている。

症例 2 は、症例 1 の家族で 57 歳女性。構音

障害の発作を 18 歳のときに初発した。以後、精神的にストレスがかかったときなどに 2~3 日継続するめまい、構音障害の発作を起し、ときに片麻痺や頭痛を合併することがあった。一過性脳虚血発作や脊髄小脳変性症の可能性を示唆されていたが、脳 MRI で小脳に限局性の萎縮を認めた。ほか、筋電図・脳波は未施行であった。

二例とも診断が不明であったが、福島県立医科大学附属病院神経内科にて、同意を得た上で遺伝子解析を施行したところ、*CACNA1A* 遺伝子に T666M の変異をヘテロ接合性に認めた。本変異は、主に家族性片麻痺性片頭痛 1 型の病原変異として既知のものであり、同家系を EA/FHM1 の症例と診断した。いずれの症例でも、アセタゾラミドは軽度奏功が見られた。

本家系の情報を参考に、反復発作性運動失調症の診断の手引き (第一版) と反復発作性運動失調症の診断基準と重症度分類を、班員全員の討議により作成した。

D: 考察

EA は本邦では希少な疾患であると考えられてきたが、今回の調査でも診断確定症例数が非常に少ないことが確認できた。そのため、個々の症例の詳細な臨床情報が、EA 病態の実態把握には重要であると考えられた。

福島医科大学で経験されていた症例について、*CACNA1A* 遺伝子に T666M 変異をヘテロ接合性に認めたが、同遺伝子変異は家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1) の病原変異として既報である。また本家系の表現型は、症例 1 は EA に近く、症例 2 は FHM1 に近い印象であった。EA2 と FHM1 は同じ *CACNA1A* 遺伝子の変異で起こる Allelic disorder として知られており、おおまかに EA2 は Premature

Stop codon などによる Loss of function、FHM1 は非同義変異を伴う Gain of function とも言われてきたが、本症例のように同一家系で表現型が混合することは、既報の論文でも議論されている。

ちなみに同じような例として、てんかん症候群では、*SCN1A* 遺伝子の変異で起こる Genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) と Dravet's syndrome の変異と表現型について、様々な報告があるが、変異チャネルの機能変化と臨床的表現型を一元的に説明するのは難しいと言われている。

EA2 と FHM1 との鑑別の困難さなどについても研究を進める必要がある。

E: 結論

EA は希少疾患である上に、Allelic disorder としての FHM1 との臨床型も混在することがあるため、今後、医療者に対する疾患啓蒙が重要と考えられた。

F: 健康危険情報

特になし

G: 研究発表

1: 論文発表

なし

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

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、今日の疾患辞典（株）プレジジョンノ（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

別紙 4

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
高橋祐二, 水澤英洋	11. 脊髄小脳変性症・第 1 章疾患各論 B小脳	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	南江堂	東京	2018	187-200
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」作成委員会	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	2018	v -x
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 完	「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会	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	2018	2-3
久保田智哉	Familial paroxysmal ataxia他 日本語訳監訳	医療イノベーション推進センター	Ophanet 日本語訳			準備中	
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	(株)プレシジョン	今日の疾患辞典	(有)エイド出版	東京	印刷中	

論文

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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	24(4)	52 - 55	2018

H30 年度「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」

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, <u>Mizusawa H</u> , Yokota T.	Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case.	Intern Med.	57(23)	3451-3458	2018
Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, <u>Mizusawa H</u> , 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
Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, <u>Mizusawa H</u> , Ito M.	Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum.	Proc Natl Acad Sci USA.	115(28)	7428-7433	2018

<資料1 一次調査質問票（本来は往復はがきのサイズだが、A4に拡大）>

本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究
一次調査のお願い

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す。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、CACNA1A 遺伝子変異によるEA2型（EA2）が最多、KCNA1 遺伝子変異によるEA1型が次に多いとされています。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す。

本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、EA患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築していくことを目的として、平成29年度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）に採択されました。そこでEAの診療機会をお持ちと考えられる神経内科医・小児神経科医の先生方のご協力を得て、小児例から成人例に広がるEAの実態全容の把握を図りたいと考えております。

つきましては、一次調査として、EA疑い例のご経験の有無を含めた裏面の調査にご協力頂きたく存じます。ご多忙中、大変恐縮ですが、2018年2月28日までにご返送を頂ければ幸いです。また、EA疑い例のご経験のあるご施設には、二次調査で個別患者情報を調査させて頂く予定です。二次調査へのご協力意思の有無につきましても御教示頂ければ幸いです。不明点・ご質問などありましたら、下記までお問い合わせください。

2018年1月5日

研究班員

大阪大学大学院医学系研究科 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 臨床神経生理学 助教 久保田 智哉

連絡先：〒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

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一次調査

ご協力頂ける場合には、下記 にチェックを入れてください。

同研究の主旨を理解し、本状のアンケート回答を研究利用されることに同意します。

ご施設名・診療科を御教示ください。

ご施設名 () 病院
() 科

調査項目

1 Episodic ataxia (EA) 疑い例の症例経験をお教えてください。

有 (症例)

内訳：臨床診断 EA1 例、EA2 例、他 例
そのうち遺伝子検索例 EA1 例、EA2 例、
他 例 (未確定例含む)

二次調査で個別患者情報を調査させて頂く予定です。

二次調査への協力意思の有無 (有り 無し)

有りの場合、ご施設名・診療科を御教示ください。

ご施設名 () 病院
() 科

無

2 貴科における各疾患の通院患者の概算をお教えてください。

前兆を伴う片頭痛 (例/年)

明らかな脳波異常を伴う全般性てんかん (例/年)

脊髄小脳変性症 (例/年)

ご協力有難うございました。

< 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¹⁾²⁾

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)³⁾

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 (EA 2) ²⁵⁾

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 人以下とされています。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 (_____)

反復発作性運動失調症 診断の手引き

(2019 年 4 月)

平成 29 - 30 年度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)

「本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究」班

反復性発作性運動失調症 診断の手引き（第一版）

前文

2019年3月31日

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す。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、CACNA1A 遺伝子変異によるEA2型（EA2）が最多、KCNA1 遺伝子変異によるEA1型が次に多いとされています。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りました。

そこで、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、EA患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築していくことを目的として、平成29-30年度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）により「本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究」班が発足しました。EAの診療に携わる本邦の神経内科医、小児神経科医の先生方のご協力のもと、得られたデータを元に、現状における「反復発作性運動失調症 診断の手引き（第一版）」を作成いたしました。

本邦のEA症例は数が少なく、確定的な診断基準を策定するに十分な客観性が得られていないことが実情です。しかしながら、現在までのデータと文献的考察を元に、EAの診断率向上を目指して本手引きを作成しました。本手引きでは、EA2との鑑別を要する家族性片麻痺性片頭痛との関連についても頭痛診療の専門家の先生方の協力を得て、診断に対する考え方を盛り込みました。今回の手引きや診断基準は、今後も妥当性検証を行う必要があると考えておりますが、日常の診療で、よりよいEA診療につながることを祈念しております。

編集協力者

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
国立病院機構 福島病院	院長	杉浦 嘉泰
国立精神・神経医療研究センター・病院 特命副院長・脳神経内科診療部長		高橋 祐二
社会医療法人寿会 富永病院	副院長	竹島 多賀夫
社会医療法人寿会 富永病院 頭痛センター	副センター長	團野 大介
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	准教授	久保田 智哉

反復性発作性運動失調症 (Episodic Ataxia : EA)

< 頻度 >

頻度は極めてまれで、欧米でも正確なデータはない。欧米を中心としたチャネル病のコンソーシアムである Clinical Investigation of Neurological Channelopathies における複数の専門医の意見として、10万人あたり1人に満たないとされている。日本では、本研究班の一次調査により見出された症例は、疑い例を含めて30例程度にとどまるが、未診断例もかなり多いと考えられる。

< 臨床症状 >

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るが、その多くは EA1 ならびに EA2 である。EA1 と EA2 の臨床症状について、文献上の知見と本研究班での結果をふまえて概説する。

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

症候群名	随伴症状	原因遺伝子または遺伝子座	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	不明	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)³⁾

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する。日本では極めて稀であり、遺伝子変異を同定し確定診断にいたった EA1 症例の報告は本邦ではなかったが、本研究班により初の確定診断例を同定した。

文献によればその臨床症状は、発作間欠期に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る。失調発作は、頻繁で多くの場合は数分の発作である。発作時の各種症状の出現頻度は表 2 のとおりである³⁾。また、発作の誘引として挙げられているものは表 3 のとおりである³⁾。

失調症状は発作性のものが大部分だが、中には失調症状を持続的に訴える例もある。また、随伴症状の中で最多はミオキミア(21.2%)^{注)}である。本邦の EA1 確定例の経験からは、「発作性の不随意運動」を見た場合にもミオキミアによる症状を想起することが、診断率向上に重要と考えられる。同症例では、「腰部の不随意運動」が主訴であり、当初は発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼと臨床診断されていた。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、変異チャンネルでは機能喪失 (Loss of function) を通常示す。

表 2 EA1 発作時の症状³⁾

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 EA1 発作の誘引³⁾

発作の誘引	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

注) ミオキミアとは？

皮膚の上から見て確認できる筋肉の自発的な収縮を線維束性収縮 (fasciculation) という。細かい収縮運動で、その出現間隔は不規則であり短時間で消失する。ミオキミア (myokymia) とは、線維束性収縮より、やや大きな筋束の収縮で起こり、緩徐で持続時間が長い特徴がある。筋が「波打っているように」見えると表現されることもある。臨床的な線維束性収縮およびミオキミアは、軽度のものは正常人でも見られる。

電気生理学的には、針筋電図検査において fasciculation は fasciculation potential、myokymia は myokymic discharge として捉えられる。fasciculation potential は、神経末端の異常興奮で生じる異常放電で、運動単位電位 (motor unit potential: MUP) に似た形をとる。安静時に不規則な自発的放電として捉えられる。一方、myokymic discharge は、fasciculation potential が繰り返して出現する、あるいはいくつかの fasciculation potential が組になって同時に出現するもので、規則的に繰り返す反復自発放電で捉えられることが多い。

Episodic ataxia type 2 (EA2)²⁾³⁾

常染色体優性遺伝形式を取り、EAの中で最多のタイプである。本研究班の一次調査の結果では、日本では、疑い例を含めて30例程度にとどまる。本邦より報告の多い欧米でも有病率は10万人あたり1人以下と言われている。

一般に思春期に発症することが多く、主症状は多くは数時間から数日、ときに数分間の小脳失調発作である。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る。随伴症状として、頭痛、片麻痺などの報告があり、片麻痺性片頭痛や、脳幹性前兆を伴う頭痛、前庭性片頭痛など片頭痛疾患との鑑別が問題となる⁶⁾。EA2と各種片頭痛との鑑別については後述する。

検査所見では、画像検査での小脳虫部の萎縮、全般性徐波を特徴とした脳波異常の報告がある。原因遺伝子は、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル(Ca_v2.1)のサブユニットをコードするCACNA1A遺伝子である。欧米を中心に、80以上の変異が同定されているが、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る。遺伝子解析について、全エクソン解析(全エクソンの直接塩基配列決定)により90%以上の変異が検出できるが、small deletionやduplicationによる症例の報告もあり、MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)法の併用も必要となる場合がある³⁾。CACNA1A遺伝子は、脊髄小脳失調症6型(SCA6)ならびに家族性片麻痺性片頭痛1型(FHM1)の原因遺伝子でもあり、EA2とはallelic disorderの関係にある。治療に関しては、アセタゾラミドに対する反応性が良い。本研究班の調査で得た、遺伝子診断確定例における各症状の頻度と特徴的検査所見、臨床的特徴について表4、5にまとめる。

表4 EA2発作時の症状

症状	二次調査確定診断 14 症例中
ふらつき・アンバランス	10 / 14 (71.4%)
構音障害	9 / 14 (64.2%)
上肢協調性運動障害	3 / 14 (21.4%)
筋力低下	0 / 14 (0%)
回転性めまい	9 / 14 (64.2%)
視覚障害	1 / 14 (7.1%)
頭痛	3 / 14 (21.4%)
嘔気・嘔吐	3 / 14 (21.4%)

表5 EA2確定例に多く見られる特徴

症状	二次調査確定診断 14 症例 (8 家系) 中
精神発達遅滞・知的障害, 家族歴	5 / 14 (35.7%), 5 / 8 家系 (62.5%)
てんかん(の既往)又は 全般性徐波を特徴とする脳波異常	8 / 14 (57.1%)
脳 CT/MRI での小脳萎縮	8 / 14 (57.1%)
アセタゾラミド反応性有(部分奏功以上)	10 / 14 (71.4%)

<EA と各種片頭痛との鑑別について>

随伴症状として頭痛がある場合には、症状の主が「発作性の失調症状」なのか、「頭痛」なのか、その程度・頻度を参考に判断する。「頭痛」が主症状である場合には、「国際頭痛分類」に従い、「脳幹性前兆を伴う片頭痛」「片麻痺性片頭痛」「前庭性片頭痛」のそれぞれの診断基準に従い診断をする。「発作性の失調症状」が主である場合には、本手引きのEA診断基準に照らして診断を行う。

EA と片麻痺性片頭痛との鑑別について

片麻痺性片頭痛では時に脳幹症状を伴い、「ふらつき」のみならず「運動失調」がみられることがあるため、失調発作があるから片麻痺性片頭痛ではないとは言えない。一方、片麻痺性片頭痛の診断基準では運動麻痺のみならず典型的な前兆症状（視覚症状、感覚症状、言語症状）*の存在を要求しており、この点は鑑別に有用なポイントになりうる。一方、同一のCACNA1A遺伝子変異をもつ家系内においてEAと臨床診断される家系内のメンバーと片麻痺性片頭痛と臨床診断されるメンバーとが存在する例も確認されており、両者を鑑別することが困難な症例の存在も確認されている。

（*前兆症状には 視覚症状、 感覚症状、 言語症状、 運動症状、 脳幹症状、 網膜症状の6つがあり、 ~ が典型的な前兆と呼ばれる。）

EA と脳幹性前兆を伴う片頭痛との鑑別について

脳幹性前兆の診断基準の項目に、「運動失調」が含まれており、EAとの鑑別が難しい。ただし、脳幹性前兆を伴う片頭痛の診断基準のコメントに、「ほとんどの頭痛発作中に脳幹症状に加えて、典型的な前兆症状（視覚症状、感覚症状、言語症状）が認められる」とされ、この点は鑑別に有用なポイントとなりうる。

EA と前庭性片頭痛との鑑別について

前庭性片頭痛については、その存在の証拠が不十分な点があるため、国際頭痛分類第3版ではAppendixへの記載となっている。

片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴う片頭痛の診断は、他の前兆症状や背景にある頭痛の性状などを加味して診断されるため、「片頭痛を熟知した」頭痛専門医と議論しながら診断を進めることが推奨される。

参考文献

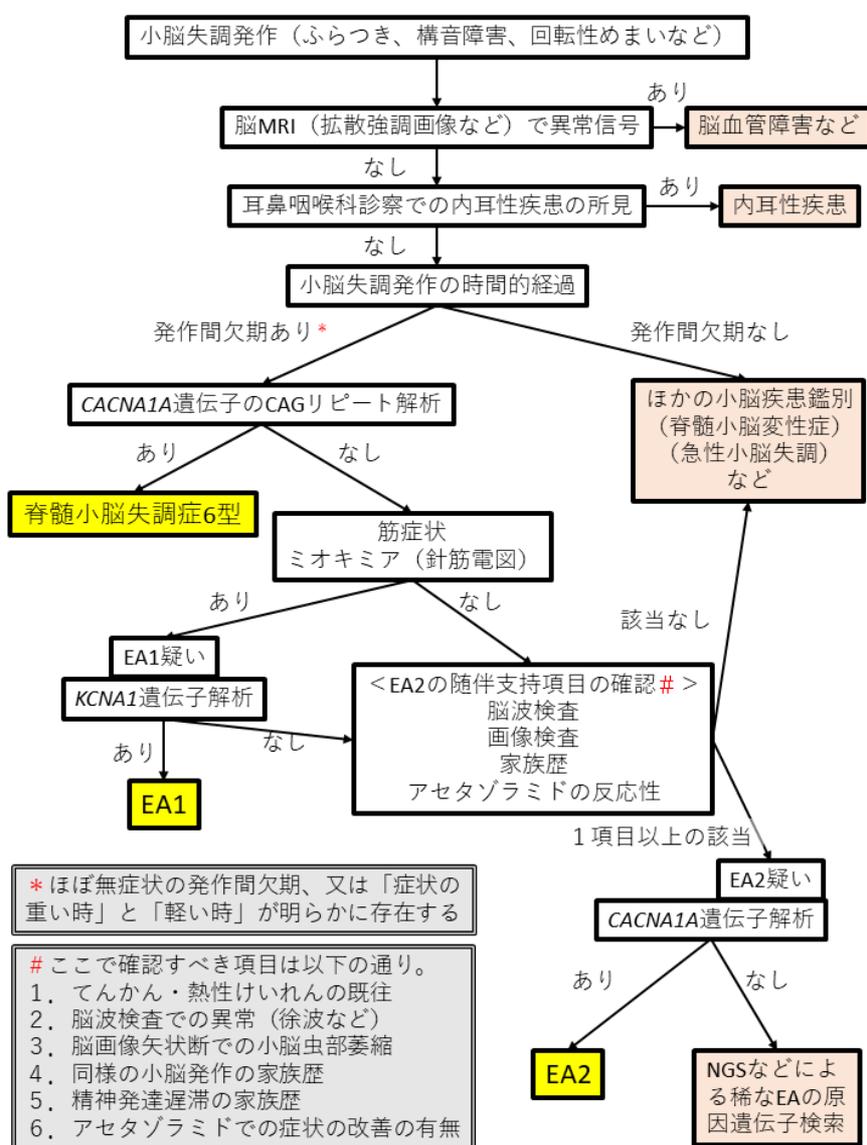
- 1) National Ataxia Foundation Fact Sheets: Episodic ataxia <https://ataxia.org/fact-sheets/>
- 2) Guterman EL, Yurgionas B and Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2. Neurology 2016;86:e239-241.
- 3) OMIM # 108500 Episodic ataxia type 2; EA2. <https://www.omim.org/entry/108500>.
- 4) Graves TD, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-

phenotype correlation. *Brain* 2014; 137; 1009-1018.

5) D'Adamo MC, et.al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 317.

6) 国際頭痛分類 第3版 訳 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会

＜診断のフローチャート＞



上図に、小脳失調発作の患者の鑑別診断フローチャートを示す。一般の頻度から考えて、小脳梗塞などの脳血管障害などや、良性発作性頭位めまい症などの耳鼻咽喉科疾患の方が多く、その鑑別は重要である。それでも診断のつかない、「ふらつき」「構音障害」「回転性めまい」などの小脳症状が繰り返される場合、小脳失調発作の時間的経過に注目する。発作間欠期がある場合、脊髄小脳失調症6型のめまい発作の可能性を考慮する。頭痛を伴う場合には、片頭痛関連めまいも鑑別に挙がる。それでも診断に至らないものでは、筋症状に注目してEA1の可能性について検討する。一方、小脳発作が持続的である場合や、筋症状を欠いて小脳発作を繰り返し起こす症例では、EA2の可能性が考慮される。EAでも軽度の小脳失調が持続して見られることがあるので、その場合は明らかな「重症時」と「軽症時」の存在に注目する（*）。支持項目としては、てんかんの既往や脳波異常、画像での小脳虫部萎縮、精神発達遅滞の存在やその家族歴などが挙げられる（#）。確定診断としてはCACNA1A遺伝子の解析による遺伝子変異の証明である。EA2で認められる変異はチャネル機能の機能喪失（Loss of function）を起こす変異であることがほとんどである。

< 反復発作性運動失調症 (EA : Episodic ataxia) 診断基準 >

< 診断基準 >

Definite と Probable を対象とする。

診断のカテゴリー

Definite

を満たし、< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Probable

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Possible

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

項目

次の2つの特徴を満たす小脳失調発作を過去に3回以上認める。

1) ぶらつき・構音障害・回転性めまいの少なくとも一つを呈する

2) ほぼ無症状の発作間欠期、または「症状の重い時」と「軽い時」が明らかに存在する原因遺伝子に疾患原因と考えられる変異(下記)を認める。

常染色体優先遺伝を示す小脳失調発作の家族歴

発作間欠期に眼振を認める。

発作性の不随意運動・上肢症状(協調運動障害、筋力低下、振戦、筋のぴくつき・こわばり)を認める。または、針筋電図検査によりミオキミア放電を認める。

てんかん(の既往)又は全般性徐波を特徴とする脳波異常を認める

CTやMRIにて小脳萎縮(特に虫部)を認める。

精神発達遅滞、あるいはその家族歴を認める。

< 鑑別を要する疾患 >

- 脊髄小脳変性症(特にSCA6など)
- 脳幹性前兆を伴う頭痛(下記 参考資料参照)
- 片麻痺性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 前庭性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 発作性運動誘発性ジスキネジア(PKD: Paroxysmal kinesigenic dyskinesia)、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(PKC: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis)
- 発作性非運動誘発性ジスキネジア(PNKD: paroxysmal nonkinesiogenic dyskinesia)
- ミトコンドリア病(ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症など)
- 尿素サイクル異常症(ornithine transcarbamylase 欠損症、carbamoylphosphate synthetase 1 欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症など)

- アミノ酸代謝異常（Hartnup 病、間欠型メープルシロップ尿症、イソ吉草酸血症など）
- グルコーストランスポータ 1 欠損症
- Issacs 症候群 / Morvan 症候群
- 遺伝性周期性四肢麻痺

<EA の既知の原因遺伝子>

- EA1 : *KCNA1* 遺伝子
- EA2 : *CACNA1A* 遺伝子
- EA5 : *CACNB4* 遺伝子
- EA6 : *SLC1A3* 遺伝子

<重症度分類>

非発作時の評価については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

非発作時の評価で Barthel Index で 86 点以上の症例は、下記の発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

発作時重症度評価 （最低 6 か月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均して月に 4 日以上

非発作時重症度評価 : Barthel Index をもちいて評価し、85 点以下を対象とする。

参考のための診断基準

脳幹性前兆を伴う頭痛

片頭痛の前兆症状の責任病巣が明らかに脳幹と考えられるもの。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛」に準ずる。

1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

下記の完全可逆性脳幹症状のうち少なくとも 2 項目を満たす。

- a. 構音障害
- b. 回転性めまい(動揺性めまいは含まない)
- c. 耳鳴り
- d. 難聴（耳閉感では不十分）
- e. 複視（霧視では不十分）
- f. 感覚障害に起因しない運動失調
- g. 意識レベルの低下（GCS 13）

運動麻痺（脱力）あるいは網膜症状は伴わない。

片麻痺性片頭痛の診断基準

運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛。家族性片麻痺性片頭痛 1 型（FHM1：Familial hemiplegic migraine type 1）は *CACNA1A* 遺伝子異常が原因であり、EA2 と Allelic disorder の関係にある。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.3 片麻痺性片頭痛」に準ずる。

1.2.3 片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

完全可逆性運動麻痺（脱力：不全麻痺）

完全可逆性視覚症状、感覚症状、言語症状のいずれか 1 つ以上

1.2.3.1. 家族性片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

B. 第 1 度近親者または第 2 度近親者の少なくとも一人が 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

1.2.3.1.1. 家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1): 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.2. 家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (FHM2): 上記に加え、*ATP1A2* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.3. 家族性片麻痺性片頭痛 3 型 (FHM3): 上記に加え、*SCN1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.4. 家族性片麻痺性片頭痛、他の遺伝子座: 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子、*ATP1A2* 遺伝子、*SCN1A* 遺伝子のいずれにも変異が証明されない。

前庭性片頭痛の診断基準

「国際頭痛分類第3版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「A1.6.6 前庭性片頭痛」に準ずる。

A1.6.6 前庭性片頭痛

<診断基準（「国際頭痛分類第3版」より抜粋）>

- A. CとDを満たす発作が5回以上ある。
- B. 現在または過去に1.1「前兆のない片頭痛」または1.2「前兆のある片頭痛」の確かな病歴がある。
- C. 5分～72時間の間で持続する中等度または重度の前庭症状がある。
- D. 発作の少なくとも50%は以下の3つの片頭痛の特徴のうち少なくとも1つを伴う。

頭痛は以下の4つ特徴のうち少なくとも2項目を満たす。

- a. 片側性
- b. 拍動性
- c. 中等度又は重度
- d. 日常的な動作により頭痛が増悪する

光過敏と音過敏

視覚性前兆

- E. ほかに最適なICHD-3の診断がない、または他の前庭疾患によらない。

< 反復発作性運動失調症 (EA : Episodic ataxia) 診断基準 >

< 診断基準 >

Definite と Probable を対象とする。

診断のカテゴリー

Definite

を満たし、< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Probable

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

Possible

を認め、 ~ のうち3つ以上の項目を認め、かつ< 鑑別を要する疾患 > を鑑別できる。

項目

次の2つの特徴を満たす小脳失調発作を過去に3回以上認める。

1) ふらつき・構音障害・回転性めまいの少なくとも一つを呈する

2) ほぼ無症状の発作間欠期、または「症状の重い時」と「軽い時」が明らかに存在する原因遺伝子に疾患原因と考えられる変異(下記)を認める。

常染色体優先遺伝を示す小脳失調発作の家族歴

発作間欠期に眼振を認める。

発作性の不随意運動・上肢症状(協調運動障害、筋力低下、振戦、筋のぴくつき・こわばり)を認める。または、針筋電図検査によりミオキミア放電を認める。

てんかん(の既往)又は全般性徐波を特徴とする脳波異常を認める

CT や MRI にて小脳萎縮(特に虫部)を認める。

精神発達遅滞、あるいはその家族歴を認める。

< 鑑別を要する疾患 >

- 脊髄小脳変性症(特にSCA6など)
- 脳幹性前兆を伴う頭痛(下記 参考資料参照)
- 片麻痺性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 前庭性片頭痛(下記 参考資料参照)
- 発作性運動誘発性ジスキネジア(PKD: Paroxysmal kinesigenic dyskinesia)、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(PKC: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis)
- 発作性非運動誘発性ジスキネジア(PNKD: paroxysmal nonkinesiogenic dyskinesia)
- ミトコンドリア病(ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症など)
- 尿素サイクル異常症(ornithine transcarbamylase 欠損症、carbamoylphosphate synthetase 1 欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症など)

- アミノ酸代謝異常（Hartnup 病、間欠型メープルシロップ尿症、イソ吉草酸血症など）
- グルコーストランスポータ 1 欠損症
- Issacs 症候群 / Morvan 症候群
- 遺伝性周期性四肢麻痺

<EA の既知の原因遺伝子>

- EA1 : *KCNA1* 遺伝子
- EA2 : *CACNA1A* 遺伝子
- EA5 : *CACNB4* 遺伝子
- EA6 : *SLC1A3* 遺伝子

<重症度分類>

非発作時の評価については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

非発作時の評価で Barthel Index で 86 点以上の症例は、下記の発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

発作時重症度評価 （最低 6 か月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日未満

中等症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均で月に 1 日以上

重症

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く発作のあった日が、平均して月に 4 日以上

非発作時重症度評価 : Barthel Index をもちいて評価し、85 点以下を対象とする。

参考のための診断基準

脳幹性前兆を伴う頭痛

片頭痛の前兆症状の責任病巣が明らかに脳幹と考えられるもの。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛」に準ずる。

1.2.2 脳幹性前兆を伴う片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

下記の完全可逆性脳幹症状のうち少なくとも 2 項目を満たす。

- a. 構音障害
- b. 回転性めまい(動揺性めまいは含まない)
- c. 耳鳴り
- d. 難聴（耳閉感では不十分）
- e. 複視（霧視では不十分）
- f. 感覚障害に起因しない運動失調
- g. 意識レベルの低下（GCS 13）

運動麻痺（脱力）あるいは網膜症状は伴わない。

片麻痺性片頭痛の診断基準

運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛。家族性片麻痺性片頭痛 1 型（FHM1：Familial hemiplegic migraine type 1）は *CACNA1A* 遺伝子異常が原因であり、EA2 と Allelic disorder の関係にある。「国際頭痛分類第 3 版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「1.2.3 片麻痺性片頭痛」に準ずる。

1.2.3 片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2. 「前兆のある片頭痛」の診断基準と下記の B を満たす頭痛がある。

B. 前兆として下記の二項目の両方を認める。

完全可逆性運動麻痺（脱力：不全麻痺）

完全可逆性視覚症状、感覚症状、言語症状のいずれか 1 つ以上

1.2.3.1. 家族性片麻痺性片頭痛

< 診断基準（「国際頭痛分類第 3 版」より抜粋） >

A. 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

B. 第 1 度近親者または第 2 度近親者の少なくとも一人が 1.2.3 「片麻痺性片頭痛」の診断基準を満たす発作がある。

1.2.3.1.1. 家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1): 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.2. 家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (FHM2): 上記に加え、*ATP1A2* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.3. 家族性片麻痺性片頭痛 3 型 (FHM3): 上記に加え、*SCN1A* 遺伝子の変異が証明されている。

1.2.3.1.4. 家族性片麻痺性片頭痛、他の遺伝子座: 上記に加え、*CACNA1A* 遺伝子、*ATP1A2* 遺伝子、*SCN1A* 遺伝子のいずれにも変異が証明されない。

前庭性片頭痛の診断基準

「国際頭痛分類第3版 訳日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会」の「A1.6.6 前庭性片頭痛」に準ずる。

A1.6.6 前庭性片頭痛

<診断基準（「国際頭痛分類第3版」より抜粋）>

- A. C と D を満たす発作が 5 回以上ある。
- B. 現在または過去に 1.1 「前兆のない片頭痛」または 1.2 「前兆のある片頭痛」の確かな病歴がある。
- C. 5 分～72 時間の間で持続する中等度または重度の前庭症状がある。
- D. 発作の少なくとも 50% は以下の 3 つの片頭痛の特徴のうち少なくとも 1 つを伴う。

頭痛は以下の 4 つ特徴のうち少なくとも 2 項目を満たす。

- a. 片側性
- b. 拍動性
- c. 中等度又は重度
- d. 日常的な動作により頭痛が増悪する

光過敏と音過敏

視覚性前兆

- E. ほかに最適な ICHD-3 の診断がない、または他の前庭疾患によらない。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 高橋 正紀・タカハシ マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人
機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 水澤 英洋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・理事長
（氏名・フリガナ） 水澤 英洋 （ミズサワ ヒデヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤 靖之

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター・教授
(氏名・フリガナ) 石川 欽也 (イシカワ キンヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構福島病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 氏家 二郎

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 国立病院機構福島病院 副院長

（氏名・フリガナ） 杉浦 嘉泰（スギウラ ヨシヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構福島病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・助教
(氏名・フリガナ) 久保田 智哉・クボタ トモヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。