

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29 - 30年度 総合研究報告書

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31(2019)年3月

目次

I.	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	・・・ 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.	研究成果の刊行に関する一覧表	・・・ 8
III.	添付資料	・・・ 12
	(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、*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

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功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 . 今日疾患辞典 印刷中(株)プレジジョンノ(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.
Chsngsha 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

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	脊髄小脳変性症	水澤英洋、 山口周平、 園生雅弘	神経疾患最新 の治療2018- 2020	南江堂	東京	2018	196-199
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	鈴木則宏、 荒木信夫、 宇川義一、 桑原聡、塩 山浩明、 水澤英洋	Annual Revi ew 神経2018	中外医学 社	東京	2018	216-221
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	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 Qu estion1-1 完結	「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 paroxys mal 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)工 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
Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, <u>Takahashi MP</u> , Nishino I.	GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.	Neuromuscul Disord.	28(2)	154-157.	2018
Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, <u>Takahashi MP</u> , 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.	92(6)	659-663	2017.
<u>高橋正紀</u>	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
Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M,	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron.	94(1)	108-124	2017

「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」

Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Bergueran d N, <u>Mizusawa H</u> , Nagai Y, <u>Ishikawa K</u> .					
Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, <u>Mizusawa H</u> , 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
Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, <u>Mizusawa H</u> , <u>Ishikawa K</u> , 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
板東杏太、 <u>水澤英 洋</u>	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
Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, <u>Ishikawa K</u> , Kira	Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel	J Neurol Sci.	381	4-6	2017

「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」

Jl.	CACNA1A mutation.				
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 (EA2)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 # 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

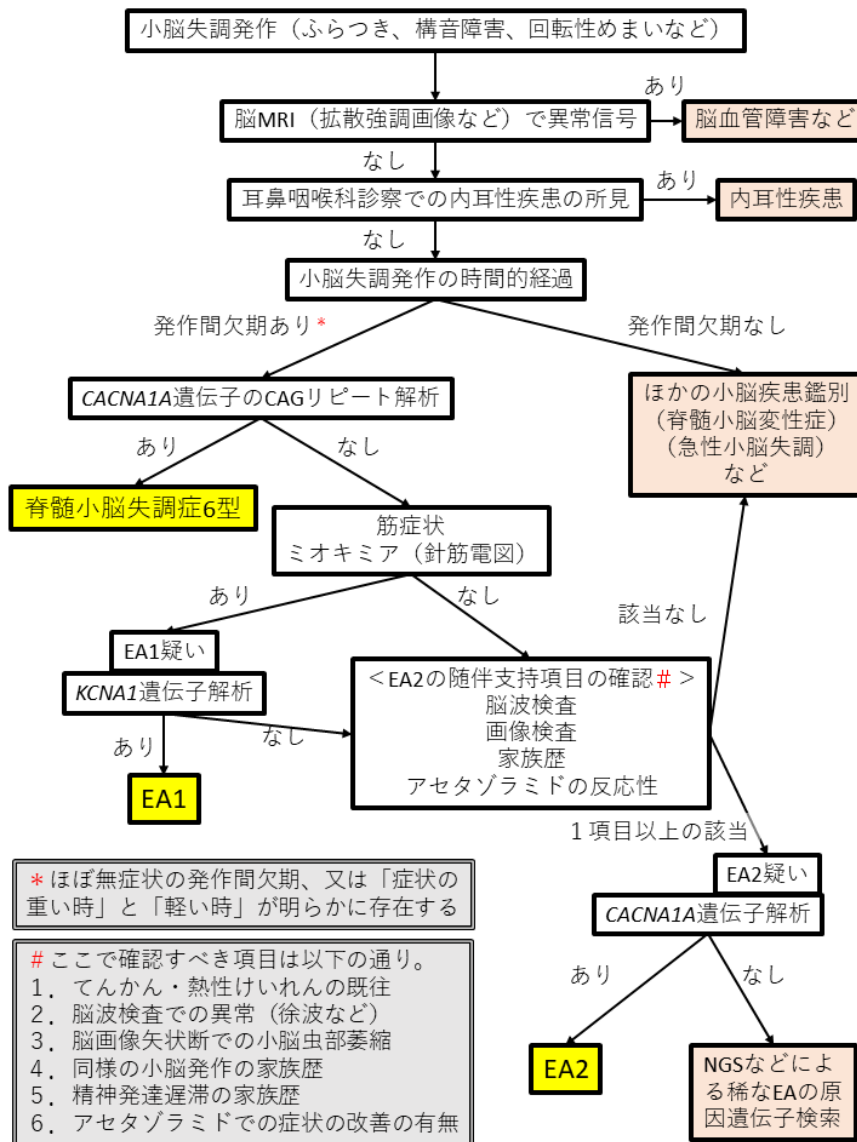
- 1) National Ataxia Foundation Fact Sheets: Episodic ataxia <https://ataxia.org/fact-sheets/>
- 2) Guterman EL, Yurgionas B and Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2. Neurology 2016;86:e239-241.
- 3) OMIM # 108500 Episodic ataxia type 2; EA2. <https://www.omim.org/entry/108500>.
- 4) Graves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

< 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。