

200936187A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 正紀

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究 ----- 1
高橋 正紀 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 助教)
- (資料) 診断基準
骨格筋チャンネル病とその関連疾患に関する診断基準

II. 分担研究報告

1. 本邦における骨格筋チャンネル病の現状に関する調査研究----- 14
高橋 正紀 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 助教)
- (資料) アンケート 2種
本邦におけるミオトニー症候群実態調査
本邦における周期性四肢麻痺実態調査
2. 筋強直性ジストロフィー症の各種合併症に関する受療動向調査研究----- 22
木村 卓 (兵庫医科大学内科学(神経・脳卒中科) 講師)
- (資料) アンケート 4種
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査—循環器科専門医
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査—糖尿病専門医
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査—眼科専門医
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査—産婦人科専門医
- アンケート結果報告 2種
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査の結果について—眼科
筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査の結果について—産婦人科
3. 筋強直性ジストロフィーの臨床データベース構築の試み ----- 39
松村 剛 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科 医長)
4. イオンチャンネルと神経細胞のオートファジー制御機構 ----- 41
荒木 敏之 (国立精神・神経センター 神経研究所 部長)

III. 本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究班 班会議プログラム ----- 46

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 48

V. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 49

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究」

主任研究者：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教

研究要旨：一次性筋チャンネル病である周期性四肢麻痺および先天性ミオトニーや先天性パラミオトニーなどの非ジストロフィー性ミオトニー症候群、および二次性チャンネル病である筋強直性ジストロフィーを対象とした。一次性筋チャンネル病については全国の小児科医・神経内科医へのアンケート調査および遺伝子診断施行施設の共同研究により、本邦における筋チャンネル病の各病型の頻度、高頻度な遺伝子異常とその臨床症状、専門医の日常臨床の実態、治療薬選択などについて、現状を明らかにすることができた。これらの成果を生かし診断基準を作成した。確実な臨床診断、遺伝子診断体制の確立などが喫緊の課題であることが浮き彫りになった。いっぽう、二次性チャンネル病である筋強直性ジストロフィーについては、種々の合併症の診療を行う機会の多い診療科に対するアンケート調査を行い現状および問題点を明らかにした。さらに、アンケート結果についてフィードバックを行い今後の緊密な連携のための一歩とした。また、個々の患者の合併症などの臨床的管理、疫学・臨床研究、トランスレーショナルリサーチに役立ち、国際化にも今後対応できるデータベースを構築し、運用を開始した。また、貴重な臨床試料を研究者・臨床医が共有し、病態に関する研究できる体制も整備し、共同研究を開始した。

分担研究者

木村 卓 兵庫医科大学 内科学(神経・脳卒中科) 講師
松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科 医長
荒木 敏行 国立精神・神経センター 疾病研究第5部長

研究協力者

有村 公良 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学 准教授
佐々木 良元 三重大学医学部附属病院 神経内科 助教
久保田 智哉 大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 医員
穀内 洋介 大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 医員

A. 研究目的

イオンチャンネルは骨格筋の電氣的興奮・収縮などに不可欠であり、近年その遺伝子異常が周期性四肢麻痺、ミオトニーなどの疾患の原因と

なることが判明した。これらは「チャンネル病」と総称される疾患に含まれる。これら骨格筋チャンネル病は、良性の疾患と考えられているが、実際には非常に幅があり、疾患の存在自身が医

療者に気づかれていない軽症例から、筋委縮・筋力低下・筋痛などを強く呈し ADL 障害の強い重症例までである。さらに非常にまれなため、専門医であっても経験することは少なく、検査・診断・治療などに困難を伴うことが多い。米国における Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies など諸外国ではチャンネル病に対する研究チームが発足しており、臨床診断、電気生理検査、遺伝子検索・治療について、体系的な研究体制が構築されつつあるが、本邦では症例報告が散見されるのみで全容はほとんど把握されていない。そこで、全国の小児科医・神経内科医へのアンケート調査ならびに遺伝子診断施行施設との協力により、骨格筋チャンネル病の各疾患の本邦における頻度、そのなかで高頻度な遺伝子異常とその臨床症状など、現状を把握することを大きな目的とした。また、これらの結果を踏まえ診断基準作成を目指した。

また、二次的チャンネル病である筋強直性ジストロフィーについても本研究で実態調査を行った。本疾患は骨格筋のみならず、不整脈・糖尿病・婦人科疾患のほか種々の症状を呈する全身疾患のため、多岐にわたる診療科で個別に治療を受けることも多く、総合的医療が十分に行っていない。本症は 10 万人当たり 7 人程度とやや頻度が高いため、1 年間という研究期間を鑑み、まず大阪地区における現状を医療機関と患者側からの両方向からアンケートで把握し、問題点を明確化し、責任ある総合的医療のための標準化、臨床データのデータベース化、各診療科のネットワークづくりを目指した。

さらに申請者らの研究グループはこれまでに、種々の組織・検体などを蓄積しておりそれを生

かして、筋変性の機序解明・治療法確立のためについての研究体制づくりも行うこととした。

B. 研究方法

一次性筋チャンネル病

1. 全国アンケート調査

日本神経学会および日本小児神経学会より専門医の住所ラベルの提供を受け、神経内科専門医 4,627 名および小児神経科専門医 1,116 名の全員計 5,743 名に対し、周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニー症候群の 2 種類のアンケート調査を無記名で往復はがきにより行った

2. 遺伝子診断確定例調査

遺伝子診断施行施設である大阪大学および三重大学の有する遺伝子診断確定例について、臨床データを匿名情報として共通のフォーマットで抽出し検討した。

二次性チャンネル病（筋強直性ジストロフィー）

1. 医療機関調査

合併症の診療を行う機会の多い診療科の大阪府下の専門医に対し（循環器科 975 名・糖尿病 357 名・眼科 914 名・産婦人科 882 名）、本症患者の受療動向、治療方針、疾患の認識などについて往復はがきによる無記名アンケート調査を行った。

2. データベース構築

データベースは Microsoft Access 2007 を用いて作成し、入力フォームの工夫により省力化と入力内容の統一化を図った。入力項目については、基礎情報、臨床症状・機能障害、合併症、検査データなど本症のほぼすべての臨床関連情

報をカバーできるようにした。また、将来の国際データベース化への動きに対応できるよう、米国の NIH registry の項目はすべて含むようにした。

筋チャンネル病の機序解明

神経系でのオートファジーの誘導機構を解析するため、神経系培養細胞を用い、様々な細胞外環境におけるオートファジーの誘導の有無を形態的・生化学的に検討した。オートファジー誘導機序の分子レベルでの解析のため、Na⁺/H⁺交換担体の関与について解析も行った。

筋強直性ジストロフィー症患者サンプル（脳・骨格筋）を用いた病態研究も共同で mRNA スプライシングの異常の有無などを中心に行った。

（倫理面への配慮）

アンケート調査は医師が対象でありしかも無記名（連結不可能匿名化）で行っているため倫理上の問題点はないと考える。

遺伝子診断確定例調査については、各大学のヒトゲノム研究審査委員会などにて承認済みで、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。臨床情報に関する共同研究については、大阪大学、三重大学の倫理委員会の承認を受け、連結可能匿名化を行い、臨床研究に関する倫理指針に準じて行った。

患者組織に関わる研究については大阪大学をはじめ各研究機関の倫理委員会にて承認をうけ、患者から同意を文書にて取得し、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮して行った。遺伝子組み換え実験は関係法令および指針に基づき、国立精神・神経センター神経研究所

の定める「組み換え DNA 実験安全規則」、「組み換え DNA 実験内部規則」に従って行った。

C. 研究結果

一次性筋チャンネル病

1. 全国アンケート調査

本邦における各疾患の頻度推定のほか、症状に対する専門医の認識、遺伝子診断施行率、治療薬の選択など診断・治療上の問題点が明らかになった。

2. 遺伝子診断確定例調査

詳細な臨床データを集められた大阪大学および三重大学の有する遺伝子診断確定例 31 家系について詳細な解析を行った。低カリウム性周期性四肢麻痺のうち原因遺伝子が Ca チャンネルであるものが 3 家系ですべて R528H 変異であり、残り 2 家系が Na チャンネル異常によるものであった。高カリウム性周期性四肢麻痺の原因としては、T704M および、M1592V 変異がほぼ同数であり、先天性パラミオトニーの原因変異としては R1448C が 3 家系と多かった。また、世界で初めてのイントロン領域の変異によるミオトニーの例も同定することができた。また、それぞれの臨床的特徴を明らかにすることができた。

なお、これらの両者の調査結果をふまえ、本報告書に添付したように一次性筋チャンネル病についての診断基準を作成した。

二次性チャンネル病（筋強直性ジストロフィー）

1. 医療機関調査

各診療科の現状、問題点が明らかとなった。また、どの診療科においても本症の存在を疑う症状として経験者と未経験者の間に差があり、

本症の特徴的な症状を理解しすることが早期発見につながり、見逃しを防ぐと考えられた。

なお、我々が学会などで情報発信しにくい眼科および産婦人科についてはアンケートの分析結果を専門医全員に郵送し、本症患者の臨床的管理について連携の強化の働きかけを行った。

2. データベース構築

データベースと入力フォーム案を作成した。現在、刀根山病院および大阪大学受診中の患者の入力を行っており、150名余りが入力された。入力を実施する中で、臨床の立場から入力項目内容やフォームの再検討を行っている。

病態機序解明・治療法の探索

神経細胞におけるオートファジーの誘導機構とイオンチャネルの機能に関する検討を行い、細胞内 pH もしくはリソゾーム内の pH を調節するメカニズムの重要性が示唆された。

筋強直性ジストロフィー患者のサンプル（脳・骨格筋）を共有し合い共同研究を行った結果、骨格筋においてカルシウム依存性 K チャネル、脳において CAMKII δ にスプライシングの異常がある可能性が判明した。

D. 考察

臨床診断、電気生理検査、遺伝子検索、治療についての共同研究体制の構築が遅れていた本邦でも、本研究班の発足によりようやく研究実施体制が整備されるにいたった。全国の小児神経・神経内科専門医への調査は現状把握に有用だったのみでなく、臨床医の関心を高めることにもなり遺伝子診断依頼の増加、ひいては本症患者の発掘にも寄与することになった。また、

遺伝子診断施行施設間の協力体制ができたことにより、骨格筋チャネル病の各疾患の頻度、高頻度な遺伝子異常とその臨床症状などが明らかとなった。これらの成果を広く周知する予定であり、筋チャネル病の正確な臨床診断、適切な電気生理検査、そして診断確定に役立つとともに、今後の標準治療法の確立および遺伝子変異にもとづく個別化治療にもつながると考えられる。

いっぽう二次性チャネル病のひとつである筋強直性ジストロフィーの合併症は先述のごとく多岐にわたるため、医療的問題を総合的に管理することは困難である。各診療科への受療動向を調査したが、本症について多数の診療科にまたがる横断的調査研究は世界的にもほとんどなく非常に貴重な情報である。明らかになった問題点は、すでに一部には結果報告としてフィードバックしており、日常臨床に役立つことはもちろんのこと、今後の総合的医療のため各診療科のネットワークづくりに向けての一步とも言えよう。

さらに、適切なデータベース（入力フォーム）の存在は、本症の種々の合併症も含めた総合的管理の補助としても有効なことが期待されるほか、疫学的研究・臨床研究の促進にも有効と思われる。諸外国でもデータベースや患者登録システムの運用が始まっているが、われわれのデータベースは医療アクセスの容易な本邦の医療事情を生かし検査結果データが充実している点で優れており、治療薬開発などの臨床研究に非常に有用であると考えられる。将来の臨床治験へ遅滞なく参加できると drug lag の解消にも有効と期待される。

また、病態解明のために、臨床試料の共有化

と共同研究による病態解明も開始している。今後、貴重な臨床試料を有意義に用いて、臨床家研究者が共同して病態、治療研究に取り組んでいく体制が形成されつつある状態である。

E. 結論

本邦における一次性骨格筋チャンネル病および筋強直性ジストロフィーについての現状・問題点が明白となった。一次性骨格筋チャンネル病については確実な臨床診断、遺伝子診断体制の確立などが喫緊の課題であり、筋強直性ジストロフィーについては多彩な合併症状を総合的に管理し、治療法確立につなげることが課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：

なし（準備中）

2. 学会発表：

国内学会

シンポジウム講演

高橋正紀 イオンチャンネル遺伝子異常による骨格筋疾患—周期性四肢麻痺・ミオトニー症候群の診断と病態生理 第 39 回日本臨床神経生理学学会学術大会 平成 21 年 11 月、北九州

一般演題

木村卓、末永浩一、中森雅之、高橋正紀、松村剛、藤村晴俊、陣内研二、芳川浩男 筋強直性ジストロフィー患者脳でのスプライシング異常の検討 第 50 回日本神経学会総会 平成 21 年

5 月、仙台

富樫 和也、荒木敏之 Na⁺/H⁺交換輸送体によるオートファジーの調節 第 32 回日本分子生物学会年会 平成 21 年 12 月、横浜、

末永 浩一、木村 卓、中森 雅之、高橋 正紀、松村 剛、藤村 晴俊、陣内 研二、玉置（橋本）知子、芳川 浩男 筋強直性ジストロフィー患者脳における CaMKII δ スプライシング異常の検討 第 51 回日本神経学会総会 平成 22 年 5 月（予定）、東京

高橋正紀、木村卓、松村剛、久保田智哉、穀内洋介、佐古田三郎 本邦のミオトニー症候群実態調査～小児神経および神経内科専門医に対するアンケート～ 第 51 回日本神経学会総会 平成 22 年 5 月（予定）、東京

木村卓、松村剛、久保田智哉、穀内洋介、高橋正紀、佐古田三郎 本邦の遺伝性周期性四肢麻痺実態調査～小児神経、神経内科専門医に対するアンケート～ 第 51 回日本神経学会総会 平成 22 年 5 月（予定）、東京

松村 剛、木村卓、穀内洋介、久保田智哉、高橋正紀、佐古田三郎 筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査～産婦人科専門医に対するアンケート調査～ 第 51 回日本神経学会総会 平成 22 年 5 月（予定）、東京

穀内洋介、久保田智哉、木村卓、松村剛、高橋正紀、佐古田三郎 筋強直性ジストロフィー受療動向実態調査～眼科専門医に対するアンケート

ト調査～ 第 51 回日本神経学会総会、平成 22 年 5 月 (予定)、東京

久保田智哉、高橋正紀、木村卓、穀内洋介、佐古田三郎 骨格筋型電位依存性 Na チャネル (NaV1.4) のスプライシング異常によるミオトニー 第 51 回日本神経学会総会、平成 22 年 5 月 (予定)、東京

T. Kubota, M.P. Takahashi, T. Kimura, S. Sakoda An intronic mutation of SCN4A associated with myotonia raises an aberrantly spliced isoform with disrupted fast inactivation. Biophysical Society 54th Annual Meeting 平成 22 年 2 月、サンフランシスコ (米国)

国際学会

一般演題

K. Suenaga, T. Kimura, M. Nakamori, M.P. Takahashi, K. Jinnai, H. Fujimura, T. Tamaoki-Hashimoto Altered splicing of CAMKII δ in brain from patients with myotonic dystrophy type 1. The 7th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, 平成 21 年 9 月 ヴュルツブルグ (ドイツ)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:

なし

2. 実用新案登録:

なし

3. その他:

なし

骨格筋チャネル病とその関連疾患に関する診断基準

- 1) 遺伝性（一次性）低カリウム性周期性四肢麻痺
- 2) 高カリウム性周期性四肢麻痺
- 3) （非ジストロフィー性）ミオトニー症候群
- 4) 筋強直性ジストロフィー

平成21年度 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

本邦における筋チャネル病の実態に関する研究班

1) 遺伝性（一次性）低カリウム性周期性四肢麻痺

ほぼ確実

①②③④をみとめること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること）

確実

①②③に加え⑥あるいは⑦を認めること（①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること）

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する
 - 意識は清明
 - 発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す
 - 呼吸筋・嚥下筋は侵されない
 - 発作持続は数時間から1日程度
 - 発作は夜間から早朝に出現することが多い
 - 誘発因子として、激しい運動後の休息、高炭水化物食、ストレスなどがある
- ② 発症は10歳から20歳ごろの思春期
- ③ 発作間欠期には、筋力低下やCK上昇を認めない
- ④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない
- ⑤ 発作間欠期にProlonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める
（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用）
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型CaあるいはNaチャンネル α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な異常を認める

除外診断 二次性の原因となる下記疾患の鑑別が必須

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

K排泄性の利尿剤

原発性アルドステロン症、Bartter症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある
- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検では空胞、tubular aggregateを認めることがある
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併するAndersen-Tawil症候群がある（原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル）

2) 高カリウム性周期性四肢麻痺

ほぼ确实

①②③④を認める (①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

确实

①②③に加え⑥あるいは⑦を認めること (①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること)

- ① 以下のすべての特徴を持つ麻痺 (筋力低下) 発作を呈する
意識は清明
発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す
呼吸筋・嚥下筋は侵されない
発作持続は数 10 分から数時間程度
誘発因子としては 寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹、安静 (不動) などがある
- ② 発症は 10 歳ごろまで
- ③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない (CK 上昇は認めてもよい)
- ④ ミオトニーを認める 1) あるいは 2)
 - 1) 臨床的にミオトニー現象 (筋強直現象) を認める
眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる (lid lag)
手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる (把握ミオトニー)
診察用ハンマーで母指球や舌を叩くと筋収縮が見られる (叩打ミオトニー)
なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある
繰り返しでの増悪 (パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある
 - 2) 針筋電図でミオトニー放電を認める
- ⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test (運動試験) で振幅の漸減現象を認める
(麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用)
- ⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある
- ⑦ 骨格筋型 Na チャネルの α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な異常を認める

除外診断 二次性的原因や他のミオトニーを呈する疾患の鑑別が必須

K 保持性の利尿剤

アジソン病

腎不全

筋強直性ジストロフィー

参考事項

- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー (Na チャネルミオトニー) と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては別紙参考。
- 発作時に筋痛を伴うことがある
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- 筋生検では空胞、tubular aggregate を認めることがある

3) (非ジストロフィー性) ミオトニー症候群

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別紙参考。

ほぼ確実

①②③を認める

確実

①②③に加え、④あるいは⑤を認める

① ミオトニーを認める 1) あるいは2)

1) 臨床的にミオトニー現象(筋強直現象)を認める

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる(把握ミオトニー)

診察用ハンマーで母指球や舌を叩くと筋収縮が見られる(叩打ミオトニー)

なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである

繰り返しでの増悪(パラミオトニー)、寒冷での悪化を認めることがある(特に先天性パラミオトニー)

繰り返しで改善することがある(warm up 現象)

2) 針筋電図でミオトニー放電を認める

② 発症は10歳以下

③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。

筋肥大(ヘラクレス様体型)を認めることがある。

④ 常染色体性優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある

⑤ 骨格筋型Naチャネルの α サブユニットあるいはClチャネル遺伝子に本疾患特異的な異常を認める

除外診断

筋強直性ジストロフィー

Shwartz-Jampel 症候群

Issacs 症候群(neuromyotonia)

糖原病 Pompe 病

参考事項

- 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある
- カリウム惹起性ミオトニー(Na チャネルミオトニー)は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctans などに細分されることがある
- 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある
- Short exercise test は原因遺伝子が Na か Cl チャネルかの推定に有用とされる

骨格筋チャネル病の各病型比較

	先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー (Naチャネルミオトニー) PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
	Thomsen	Becker				
原因遺伝子	CLCN1		CACNA1S SCN4A			
遺伝様式	AD		AD			
発症年齢	数~10歳	数~20歳	数~10歳	数~10歳	数~10歳	5~20歳
麻痺発作	有無	なし	なし	あり	あり	あり
	発作時間			数十分~数時間	数十分~数時間	数時間~数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度~中等度	動揺性~重度までさまざま	軽度~中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり	あり	あり	あり~±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静	運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善 (warm-up 現象)	なし	悪化 (paramyotonia)	?	
	寒冷	なし	はつきりしない	増悪	増悪	
筋肥大	軽度	中等度	軽度~中等度	±	±	なし

4) 筋強直性ジストロフィー（筋緊張性ジストロフィー）タイプ1

この診断基準は思春期以降発症の患者を主として対象としたものである。先天性筋強直性ジストロフィーには適さないことに留意すること。

疑い（以下のいずれかの組み合わせを満たす）

- ①を認める
- ②③を認める
- ③④を認める

ほぼ確実（以下のいずれかの組み合わせを満たす）

- ①②③を認める
- ①③④を認める
- ③④⑤を認める

確実（以下のいずれかの組み合わせを満たす）

- ①②③に加え⑤を認める
- ①③④に加え⑤を認める
- ⑥を認める

- ① ミオトニーを認める。 1) あるいは2)
 - 1) 臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める
手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）
診察用ハンマーで母指球や舌を叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）
 - 2) 針筋電図でミオトニー放電を認める
- ② 進行性の筋萎縮あるいは筋力低下を認める
胸鎖乳突筋、手指、前腕、前脛骨筋、足底筋などに初期から認められることが多い
- ③ 本症に特徴的な顔貌・頭部症状を有する
前頭部の脱毛、西洋斧様顔貌（側頭筋萎縮）、ミオパチー顔貌、高口蓋、睫毛兆候・兔眼
- ④ 他に明らかな原因がなく、下記症状のいずれかを認める
 - 1) 若年性白内障
 - 2) 糖尿病・耐糖能異常
 - 3) 心伝導障害・不整脈
 - 4) 低 IgG 血症
- ⑤ 家族歴 常染色体性優性遺伝の家族歴がある（表現促進現象を勘案すること）
- ⑥ 遺伝子検査 DMPK 遺伝子の CTG 反復配列の異常伸長を認める

鑑別診断

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、Na チャネルミオトニー、高カリウム性周期性四肢麻痺
そのほかの筋ジストロフィー（遠位型筋、顔面肩甲上腕型、肢帯型、Emery-Dreyfus 型など）
多発性筋炎

参考事項

- 先天性筋強直性ジストロフィーは、母親が本症に罹患している場合に生まれることが多い。先天性筋強直性ジストロフィーでは早期にはミオトニー症状などは呈さないことが多いため、上記の診断基準は適用せず親の症状・家族歴も手がかりにして診断する。
- 本症の臨床像は、高齢になっても白内障のみしか呈さないような非常に軽度のものから、先天性筋強直性ジストロフィー症と呼ばれる重度でやや特殊なタイプまで、程度はさまざまである。重症度

と DMPK 遺伝子の CTG 反復配列の異常伸長の程度が相関するとされている。

- 遺伝形式は常染色体性優性遺伝であるが、DMPK 遺伝子の CTG 反復配列は、親の世代より子の世代でより伸長する傾向にあり、症状が強くなるという、表現促進現象が認められる。軽症例の家族歴が見逃されやすい。とくに、子の世代への影響を考えると、軽症女性患者を見逃さないことが重要である。
- 本症の遺伝子診断は検査会社で施行できるが（保険適応外）、本人・家族に対する影響なども考え、遺伝カウンセリングを行った上で施行する。
- 本症は骨格筋障害のみを呈する疾患でなく、別表に示すような多彩な各種臓器症状を呈する全身疾患であることを理解した上で、患者の臨床的な管理を行う必要がある。
- 原因が DMPK 遺伝子の異常によらない、筋強直性ジストロフィー タイプ 2 が存在する。欧米では頻度が高いが、本邦では非常にまれである。筋痛が強かったり、近位筋の筋力低下が目立ち上記診断基準が主に対象とする通常の筋強直性ジストロフィー タイプ 1 とはやや症状が異なる。

筋強直性ジストロフィーの合併症状

呼吸器	呼吸調節障害（低酸素血症、睡眠時無呼吸症候群）、肺泡低換気、無気肺
心臓	心伝導障害、洞不全症候群、心筋症
消化器	嚥下障害、食道拡張、胃拡張、巨大結腸、イレウス、便秘、胆石
中枢神経	白質脳症、老人性変化（神経原性変化、tau 蛋白沈着）、低活動性、過眠、痴呆、精神発達遅滞（特に先天性筋強直性ジストロフィー）
内分泌	耐糖能障害、高インスリン血症、男性ホルモン低下（男性不妊、禿頭）、月経困難症、高脂血症、甲状腺機能障害、副甲状腺機能障害
眼	白内障、網膜色素変性症、眼瞼下垂、斜視（特に先天性筋強直性ジストロフィー）
耳	感音性難聴
腫瘍	子宮筋腫、卵巣腫瘍、石灰化上皮腫、甲状腺腫瘍、種々良性・悪性腫瘍
骨格系	頭蓋骨肥厚、副鼻腔巨大化、後縦靭帯骨化症
免疫系	低 γ グロブリン血症（特に IgG）

II. 分担研究報告

「本邦における骨格筋チャネル病の現状に関する調査研究」

分担研究者：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教

研究要旨：骨格筋に発現するイオンチャネルの遺伝子異常に起因する筋チャネル病は、稀少疾患である上に、症状やその程度も幅広く、正確な診断が困難であることもしばしばである。全国の小児科医・神経内科医へのアンケート調査により本邦における筋チャネル病の各病型の頻度、専門医の日常臨床の実態、治療薬選択の問題などの現状を明らかにした。また、遺伝子診断施行施設の共同研究により、骨格筋チャネル病の各疾患の本邦における頻度、そのなかで高頻度な遺伝子異常とその臨床症状などを明らかにするとともに、アンケート調査の裏付けもした。これらの研究から、確実な臨床診断、遺伝子診断体制の確立などが喫緊の課題であることが浮き彫りになった。

A. 研究目的

イオンチャネルは骨格筋の電氣的興奮・収縮などに不可欠であり、近年その遺伝子異常が周期性四肢麻痺、ミオトニーなどの疾患の原因となることが判明した。これらは「チャネル病」と総称される疾患に含まれる。これら骨格筋チャネル病は、良性の疾患と考えられているが、実際には非常に幅があり、疾患の存在自身が医療者に気づかれていない軽症例から、筋委縮・筋力低下・筋痛などを強く呈しADL障害の強い重症例までである。さらに非常にまれなため、神経内科専門医であっても経験することは少なく、検査・診断・治療などに困難を伴うことが多い。米国における Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies など諸外国ではチャネル病に対する研究チームが発足しており、臨床診断、電気生理検査、遺伝子検索・治療について、体系的な研究体制が構築されつつあるが、本邦では症例報告が散見されるのみで全容はほとんど把握されていない。そこで、全国の小児科医・神経内科

医へのアンケート調査ならびに遺伝子診断施行施設との協力により、骨格筋チャネル病の各疾患の本邦における頻度、そのなかで高頻度な遺伝子異常とその臨床症状など、現状を把握し、本邦における臨床上的問題点を明らかにすることを大きな目的とした。

B. 研究方法

1. 全国アンケート調査

日本神経学会および日本小児神経学会より専門医の住所ラベルの提供を受け、神経内科専門医 4,627名および小児神経科専門医 1,116名の全員計 5,743名に対し、周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニー症候群の2種類のアンケート調査を無記名で往復はがきにより行った（添付資料参照）。

質問項目は添付資料にあるごとく、診療科、卒業後年数、医療機関の種類、患者診療時の対応（問診・検査など）、電気生理検査（Exercise test）の知識・経験、各疾患の臨床経験、遺伝子診断の経験、治療薬（ミオトニーに対し）など

とした。

2. 遺伝子診断確定例調査

遺伝子診断施行施設である大阪大学および三重大学の有する遺伝子診断確定例 31 家系について、臨床データを匿名情報として共通のフォーマットで抽出し検討した。

(倫理面への配慮)

1の全国アンケート調査は医師が対象でありしかも無記名（連結不可能匿名化）で行っているため倫理上の問題点はないと考える。

2の遺伝子診断確定例調査については、各大学のヒトゲノム研究審査委員会などにて承認済みであった。遺伝子診断時にすべての患者から同意を文書にて取得した。研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由に行えること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

臨床情報に関する共同研究については、大阪大学、三重大学の倫理委員会の承認を受け、連結可能匿名化を行い、個人情報保護に最大限の配慮のうえ、臨床研究に関する倫理指針に準じて行った。さらに、紹介元医療機関に対して、研究内容の周知、研究目的使用についての確認を念のため行った。

C. 研究結果

1. 全国アンケート調査

周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニー症候群の2種類のアンケートに対し、それぞれ1842名(32%)、1488名(26%)の回答を得

た。回答者背景としては、病院勤務が77%と大多数であり、臨床経験は卒後21年以上が約半数、11年から20年が1/3を占めていた。

周期性四肢麻痺を念頭に置いた「脱力発作」の患者診療時の対応（問診・検査など）として、食事・飲酒などの誘発因子についての問診、筋痛・筋のこわばりについての問診、甲状腺機能検査を「必ず行う」とした割合が神経内科医では70%以上であったのに対し、小児科では半数程度と低かった。

非ジストロフィー性ミオトニー症候群を念頭に置いた「筋のこわばり」の患者診療時の対応（問診・検査など）については、神経内科医と小児神経科医では大きな差は認めなかった。叩打・把握ミオトニーの診察、CK測定については80%程度と高かったが、果物摂取や寒冷での増悪についての問診、反復運動での症状増悪・改善の診察については50%程度と低く、針筋電図検査の施行については50%以下と低かった。

筋チャンネル病の原因遺伝子推定に有用とされるExercise testについて「知らない」との回答は、神経内科医で33%、小児神経科医で45%であり、小児神経科医で認知度が低かった。

骨格筋チャンネル病の各種病型の臨床経験、遺伝子診断施行経験のべ症例数を図1に示した。低カリウム性周期性四肢麻痺がのべ2834例と非常に多く、先天性ミオトニーがそれに続いた。遺伝子診断の施行率は低カリウム性周期性四肢麻痺で2%と非常に低い反面、臨床経験の少ない疾患で数割と高い傾向にあった。また、神経内科医と小児神経科医との比較では、低カリウム性周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺の経験が小児神経科医で非常に低かった。

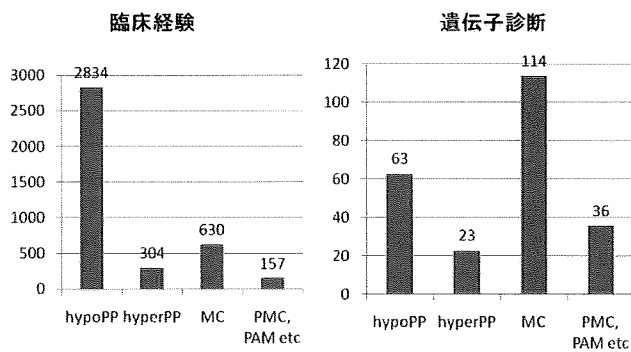


図 1 各種病型の臨床経験と遺伝子診断症例数
hypoPP:低カリウム性周期性四肢麻痺、hyperPP:高カリウム性周期性四肢麻痺、MC:先天性ミオトニー、PMC:先天性パラミオトニー、PAM:カリウム惹起性ミオトニー

また、ミオトニーの治療には通常フェニトイン、メキシレチンなどナトリウムチャンネルをブロックする有効とされるが、実際には下表のように驚くほど様々な薬剤が用いられていた。

表 1 ミオトニーに使用していると回答があった薬剤

フェニトイン	134
メキシレチン	66
カルバマゼピン	54
ダントリウム	20
プロカインアミド	15
クロナゼパム	13
芍薬甘草	6
筋弛緩薬(エペリゾンなど)	10
使用せず	70
未記入	1092

2. 遺伝子診断確定例調査

まず、詳細な臨床データを集められた阪大学および三重大大学の有する遺伝子診断確定例 31 家系の臨床診断の内訳は、低カリウム性周期性四肢麻痺 5 家系、高カリウム性周期性四肢麻痺 5 家系、先天性パラミオトニーとカリウム惹起

性ミオトニーの合計が 17 家系、先天性ミオトニーが 4 家系であった。北欧などで頻度の高い C1 チャンネル異常による先天性ミオトニーが、Na チャンネル異常によるミオトニーよりかなり少なかった。低カリウム性周期性四肢麻痺 5 家系のうち原因遺伝子が Ca チャンネルであるものが 3 家系ですべて R528H 変異であり、残り 2 家系が Na チャンネル異常によるものであった。高カリウム性周期性四肢麻痺の原因変異としては、T704M および、M1592V 変異がほぼ同数であり、先天性パラミオトニーの原因変異としては R1448C 変異が 3 家系と多かった。また、遺伝子異常が見いだされなかった症例の症状を検討してみると、検体送付時の臨床診断に問題があり、異なるチャンネル遺伝子の検索が必要と思われる症例も数例見出された。

D. 考察

研究目的の主要なものの一つが骨格筋チャンネル病の頻度などを明らかにすることである。全国アンケート調査の臨床経験数の解釈には、回答率が 3 割であること、さらに疾患への関心度から回答者のバイアスがあるであろうということなどに加え、同一例を数人の専門医が経験していると回答している可能性があり、注意を要する。なかでも発作性麻痺で救急受診することの多い低カリウム性周期性四肢麻痺などで、より顕著であると考えられる。しかしながら、全国アンケート調査における遺伝子診断例の延べ人数と遺伝子診断確定例調査(鹿児島大学での検索数を含めた)での家系数とは比較的一致することから、全国アンケート調査の遺伝子診断例延べ人数は実際の遺伝子診断例の合計に近い数字といえるだろう。しかしながら実際の患者