

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

無し

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

「筋強直性ジストロフィーの初発症状および初診時主訴」

研究分担者：尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院臨床研究部長

研究要旨：MyD の初発症状と初診およびその主訴について後方視的に分析し、その特性を抽出した。MyD 患者は初発症状の出現から医療機関初診まで約 12 年の期間があった。初発症状、初診時主訴ともに「筋力低下」が最も多く、次いで「ミオトニア」であった。MyD 患者は運動障害として、ミオトニアより筋力低下に困っていることが示唆された。本人と家族への情報提供、非専門医や福祉職への情報発信、遺伝子診断の保険適用による診断の向上と専門医への相談体制の確保、発症後の経過に関する疫学調査が必要と考える。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) は、ミオトニア、筋萎縮、不整脈、白内障、糖尿病、禿頭といった多彩な症候を呈する遺伝性疾患である。DMPK 遺伝子の 3'UTR に存在する CTG 反復配列が患者では異常に長く、様々な遺伝子の転写調節に異常をきたし多彩な症候を呈すると考えられている。

DM1 の中核症状はミオトニアや筋力低下といった骨格筋症状と考えられているが、これらは患者自身がいつからあったか記憶が定かでないほどゆっくりと生じる。また症候があっても患者の自覚が乏しく患者があまり困らないため、診断されにくい傾向にある。MyD 患者が早期診断により、適切な医学的管理のもとでよりよい療養生活を送るため、MyD 患者の初発症状と初診およびその主訴について後方視的に分析し、その特性を抽出した。

B. 研究方法

国立病院機構東埼玉病院を平成 22 年 1～12 月に受診した DM1 患者で、診療録に初発症状とそ

の発症時期、および DM1 に関し初めて医療機関を受診した時期と受診科の記録があった患者 57 人（男性 35 人、女性 22 人）を対象とした。先天性筋強直性ジストロフィー患者は対象から除外した。

対象患者の診療録より以下の情報を抽出した。性別、初発症状とその発症時期、DM1 に関して初めて医療機関を受診した時期とその受診先診療科および初診時主訴、初診までにあった合併症。

（倫理面への配慮）

当研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守し、国立病院機構東埼玉病院倫理委員会の承認（課題番号 10-46）に基づき実施した。

C. 研究結果

1. 初発症状とその時期

診療録に記載された初発症状の発症時期の平均は 26.6 ± 14.8 歳であった。初発症状は「筋力低下」が 31 人と最も多く、「ミオトニア」17 人、「知的障害」8 人、「構音障害」1 人であった。

2.初診の時期と受診先診療科および初診時主訴

調査対象とした診療録に、DM1 に関して患者が初めて医療機関を受診したと記載されていた「初診」のときの年齢は平均 38.3 ± 12.9 歳であり、初発症状の発症から初診までの期間は平均 11.7 ± 9.8 年であった。

初診の受診先診療科は神経内科が 41 人と最も多く、整形外科が 4 人、内科・循環器科・消化器科・小児神経科が各 2 人、脳神経外科・精神科・未熟児新生児科・小児遺伝科が各 1 人であった。

初診時の主訴は「筋力低下」が 37 人と最も多く、「ミオトニア」7 人、「出産した子が MyD と診断された」2 人、「構音障害」「腰痛」「失神」「意欲低下」各 1 人、初診時に困っていることがなく「初診時主訴なし」であった患者が 7 人であった。

初発症状がミオトニアであった 17 人の初診時主訴は、「ミオトニア」が 7 人、「筋力低下」が 6 人、「出産した子が MyD と診断された」1 人、「意欲低下」1 人、「初診時主訴なし」2 人であった。

筋力低下およびミオトニアが初診時主訴であった 44 人のうち、歩行障害が明示的な主訴であったのが 19 人、手指の運動障害が主訴であったのが 12 人、上肢の挙上障害が主訴であったのが 2 人であった。

「初診時主訴なし」7 人の初診の契機は、「市役所福祉課の勧め」2 人、「MyD である家族がおり、家族の勧め」2 人、「感冒などで偶然診療したかかりつけ医が『何かおかしい』と思い紹介」1 人、「健診での受診の勧め」1 人、「入所施設の依頼」1 人であった。

3.初診前にあった合併症

MyD に関する初診よりも前に合併症があったと診療録に記載されていたのは 31 人であり、そ

の合併症は以下のとおりであった；白内障 15 人、子宮筋腫 6 人、高脂血症 6 人、糖尿病 5 人、不整脈・胆石・腸閉塞が各 3 人、子宮内膜症・卵巣嚢腫・耳下腺腫瘍・石灰化上皮腫・深部静脈血栓症・心筋梗塞・潰瘍性大腸炎・十二指腸潰瘍・甲状腺機能低下症・内反足・貧血・アスペルガー症候群が各 1 人。

D. 考察

診療録に記録された初発症状の出現時期と、MyD に関する医療機関への初診時期との期間は平均で 12 年近くあった。病歴で聴取できる有症状期間であれば、専門医による診断確定は難しくないと思われる。またこの間に各種の合併症が生じていた患者が半数以上であり、MyD に関する情報を非専門医に広く知らせることが早期診断と適切な医療管理に有益であることが示唆される。初診の受診先診療科および初診前にあった合併症から、とくに眼科、婦人科、整形外科、循環器科、消化器科といった診療科への MyD に関する情報提供が有益ではないかと思われた。

初発症状、初診時主訴のいずれも、筋力低下が最も多く、次いでミオトニアであった。ミオトニアが初診時主訴であった 7 人全員が、初発症状もミオトニアであったのに対して、初発症状がミオトニアであった 17 人のうち 10 人は医療機関初診時の主訴がミオトニアではなく、そのうち 6 人の初診時主訴は筋力低下であった。

MyD のミオトニアは、運動を繰り返すと軽減する「ウォームアップ現象」が知られており、患者自身が無意識のうちに動かし易くする術を身に付けて慣れてしまい、病気の症状とは自覚していないことが想定される。また、ミオトニアは MyD に特徴的で診断価値が高い症候である反面、患者自身はミオトニアにはさほど困らず、筋力低下に困って医療機関を受診することが多

ということが明らかになった。今後の治療開発にあたり、治療戦略の目標設定や、治療効果を判定するエンドポイントの選定にあたり、重要な情報と思われる。

運動障害に関する初診時主訴として、歩行障害と手指運動障害が多かった。MyD の療養支援において重要な点と思われる。

初診時主訴がなかった7人の初診動機として、「偶然診察した医師の勧め」「福祉職の勧め」「家族歴があって、家族の勧め」に大別できる。福祉職の勧めで初診した患者には、原因不明の知的障害者としてそれまで対応されていた例があった。MyD に関する非専門医への周知の他に、福祉職に対する周知、本人や家族への適切な疾患の説明と情報提供が重要であると言える。

初診の契機が「出産した子が MyD と診断されたから」という患者が2人いた。2人とも遺伝子検査により診断が確定した後に紹介されていた。遺伝子診断は、早期に適切な医学的管理を導入できる点で極めて有益であるが、子の遺伝性疾患発症に責任を感じる例があることが容易に想像される。親と子では必ずしも同じ臨床経過をたどるとは限らず、遺伝子検査の前に適切な医学的情報を提供してインフォームド・コンセントに基づいて遺伝子検査を実施することは容易ではない。「子が先天性 MyD と診断されたことが契機で、自覚症状がない親が MyD と診断される」という事例は少なくないと思われ、それに対してどのような対応の体制が適切なのか、今後の検討が必要と考える。

この研究で、初発症状がら初診まで12年近くかかる MyD に対し、早期に適切な医学的管理を導入することの困難さが明らかにされた。MyD に関する情報を発信して啓蒙を図るとともに、遺伝子診断の保険適用による診断の向上、専門医への相談体制の確保、医学的管理と情報提供

のための基礎的資料としての発症後の経過に関する疫学調査が必要と考える。

E. 結論

MyD 患者は初発症状の出現から医療機関初診まで約12年の期間があった。初発症状、初診時主訴ともに「筋力低下」が最も多く、次いで「ミオトニア」であった。MyD 患者は運動障害として、ミオトニアより筋力低下に困っていることが示唆された。本人と家族への情報提供、非専門医や福祉職への情報発信、遺伝子診断の保険適用による診断の向上と専門医への相談体制の確保、発症後の経過に関する疫学調査が必要と考える。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1.論文発表：

尾方克久 筋ジストロフィー患者が来院したら？ 医師・歯科医師のための口腔診療必携，金原出版，2010年，p.189

2.学会発表：

なし

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
<u>Ishiura S</u> , Kino Y, Oma Y, Sasagawa N, Nukina N.	MBNL proteins regulate alternative splicing of the skeletal muscle chloride channel <i>CLCN1</i>	Takeda S	Discovery of serum creatine kinase as a diagnostic marker of muscular dystrophy.	シュプ リンガ ー	日本	2011	印刷中
<u>Ohno K</u> , Masuda A.	A. RNA pathologies in neurological disorders	Abel Lajtha	Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology 3rd edition. Vol. 25	Springer	New York	2011	399-416
<u>Ohno K</u> , Engel AG	Molecular defects of acetylcholine receptor subunits in congenital myasthenic syndromes.	Hugo R. Arias	Pharmacology of nicotinic acetylcholine receptors from the basic and therapeutic perspectives.	Research Signpost	Kerala, India		印刷中
尾方克久	筋ジストロフィー患 者が来院したら？		医師・歯科医師の ための口腔診療 必携	金原出 版	日本	2010	189

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
笠間周平、 <u>木村卓</u> 、 梶山幸司、武田正 中、 <u>高橋正紀</u> 、芳 川浩男	著明な高CK血症と軽微な 眼輪筋の筋強直を呈した ナトリウムチャネル異常 症の一例	臨床神経学	51(2)	120-124	2011
Nakamori M, <u>Takahashi MP.</u>	The role of dystrobrevin in striated muscle.	Int. J. Molecular Sciences	12	1660-1671	2011
Kubota T, Roca X, Kimura T, Kokunai Y, Nishino I, Sakoda S, Krainer AR, and <u>Takahashi MP.</u>	A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia.	Human Mutation			印刷中
Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, <u>Sasaki R</u> , Goto J, Nishizawa M,	TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	153B	310-313	2010
Li L, Funayama M, Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, <u>Sasaki R</u> , Kokubo Y, Kuzuhara S, Mizuno Y, Hattori	No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients.	Neurosci Lett	479	245-8	2010
Sasabe T, Futai E, <u>Ishiura S</u>	Polypyrimidine tract-binding protein 1 regulates the alternative splicing of	J. Neurochem	116	76-81	2011
Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, Smith EC, Stickler DE, Bite AV, <u>Ohno</u>	Myasthenic syndrome caused by plectinopathy.	Neurology	76	327-336	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Uchida K, Hama T, Niimi Y, Ito M, <u>Ohno K</u> , Sobue G.	Urinary 8-hydroxydeoxy- guanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease.	Parkinsonism Relat Disord	17	46-49	2011
Fu Y, Masuda A, Ito M, Shinmi J, <u>Ohno K</u> .	AG-dependent 3' splice sites are predisposed to aberrant splicing due to a mutation at the first nucleotide of an exon.	Nucleic Acids Research			印刷中
大野 欽司	神経領域のRNA病	細胞工学	29	131-136	2010
石浦 章一	筋強直性ジストロフィーの 成因	生体の科学	62	103-105	2011

その他・資料

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および 新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究班

平成22年度 ワークショップ

筋強直性ジストロフィー症治療の諸問題

— 診療ガイドラインの作成をめざして —

全身疾患である本症は筋症状のみならず多彩な症状を呈するが、それら合併症に対し既存の治療法をいかに適用すべきか、より積極的に適用することで予後の改善が図られるのか、など解決すべき疑問点は多い。
今回、糖尿病・耐糖能異常および不整脈・心伝導障害をとりあげ、その分野の専門家と神経内科（あるいは近い側）の立場から各1名ずつ発表をしていただき、意見交換を行い、今後の診療科連携、診療ガイドライン作成に向けての一歩としたい。

「糖尿病・耐糖能異常について」 首都大学東京 木下正信
大阪大学 内分泌・代謝内科 岩橋博見

「不整脈・伝導障害について」 国立病院機構東埼玉病院 田村拓久
国立循環器病研究センター 鎌倉史郎

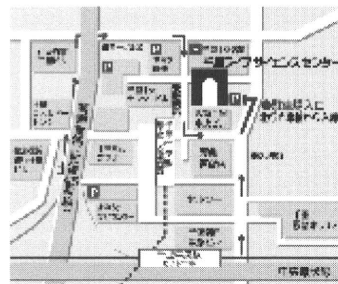
(敬称略)

日時：平成22年10月31日(日)

14:30~16:30

会場：千里ライフサイエンスセンター 6階 601号室

大阪府豊中市新千里東町1-4-2



事務局 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学教室内

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL: 06-6879-3571
FAX: 06-6879-3579

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた
基盤整備のための研究班

平成22年度班員会議・ワークショップ
プログラム

日時 平成22年10月31日(日) 13:30-16:30
会場 千里ライフサイエンスセンター 6階 601号室
大阪府豊中市新千里東町1-4-2
電話 06-6873-2010

事務局

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた
基盤整備のための研究班」事務局

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D-4
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学教室内
TEL 06-6879-3571
FAX 06-6879-3579

プログラム

班員会議 (13:30-14:15)

班員紹介

情報提供 Marigold Foundation 会議 (東京大学・石浦先生)

プロジェクトについて

今後の予定について

来年度申請・報告書など連絡事項

<休憩>

ワークショップ (14:30-16:30)

筋強直性ジストロフィー症治療の諸問題

—診療ガイドラインの作成をめざして—

全身疾患である本症は筋症状のみならず多彩な症状を呈するが、それら合併症に対し既存の治療法をいかに適用すべきか、より積極的に適用することで予後の改善が図られるのか、など解決すべき疑問点が多い。今回、糖尿病・耐糖能異常および不整脈・心伝導障害をとりあげ、その分野の専門家と神経内科（あるいは近い側）の立場から各1名ずつ発表をしていただき、意見交換を行い、今後の診療科連携、診療ガイドライン作成に向けての一步としたい。

司会 国立病院機構東埼玉病院 川井充

糖尿病・耐糖能異常について

首都大学東京 木下正信

大阪大学 内分泌・代謝内科 岩橋博見

不整脈・伝導障害について

国立病院機構東埼玉病院 田村拓久

国立循環器病研究センター 鎌倉史郎 (敬称略)

セミナー

seminar

セミナー

日時

2010年12月16日(木)
18時~19時

場所

大阪大学医学系研究科
共同研7階セミナー室

Protein displacement therapy for myotonic dystrophy.

 **Thurman M. Wheeler**

Assistant Professor

Departments of Neurology, Pharmacology and Physiology University of Rochester

Thurman Wheeler博士はロチェスター大学（米国NY）のCharles Thornton博士の教室で筋強直性ジストロフィーモデルマウスに対し、モルフォリノを用いた治療を行い、下記のようにすばらしい結果を発表されています。筋ジストロフィー研究班会議（武田班）の招きで今回来日されましたので、この機会を利用し講演をお願いいたしました。ぜひご参加くださいますようお願いいたします。

Wheeler TM et al. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. *J Clin Invest.* 117(12):3952-7 2007.

Wheeler TM et al. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA. *Science.* 325(5938):336-9 2009

【 問い合わせ先 】 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
高橋 (06-6879-3571)

低カリウム性周期性四肢麻痺 (Hypokalemic Periodic Paralysis)

Gene Review 著者: Damien Sternberg, MD, PhD, Nacira Tabti, MD, PhD, Bernard Hainque, PharmD, PhD, Bertrand Fontaine, MD, PhD,
日本語訳者: 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に
向けた基盤整備のための研究班

Gene Review 最終更新日: 2009.4.28. 日本語訳最終更新日: 2011.02.03.

原文 [Hypokalemic Periodic Paralysis](#)

要約

疾患の特徴

低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)は麻痺型とミオパチー型とで特徴づけられる。麻痺型は、低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作を特徴とし、多くの場合は対麻痺もしくは四肢麻痺にまで達するが呼吸筋や心筋は侵されない。急性の麻痺発作は通常、少なくとも数時間から時には数日間続く。生涯で一回しか発作を経験しない罹患者もいるが、たいていは毎日、毎週、毎月あるいはより稀な頻度で繰り返すことがほとんどである。主たる誘発因子は、高炭水化物食摂取や運動後の休息であり、珍しい例としては寒冷刺激で誘発された低カリウム性周期性四肢麻痺の報告もある。発作の間の期間は一定しておらず、カリウムやアセタゾラミドといった予防薬で発作間隔が延びることもある。発作の初発年齢は1歳から20歳と幅があり、最も発作の回数が多いのは15歳から35歳の間で、その後は年齢とともに発作回数は減少していく。罹患者の約25%はミオパチー型になり、進行性不可逆性の筋力低下が主に下肢に出現し、その結果下肢の運動耐性が低下する。その発症時期は一定していない。ミオパチー型は麻痺発作との相関はなく、それ自体が低カリウム性周期性四肢麻痺の唯一の症状であることもある。低カリウム性周期性四肢麻痺の罹患者は麻酔による周術期の筋力低下のリスクが高く、また、常染色体優性遺伝悪性高熱患者(MHS)ほどではないにしても、悪性高熱のリスクも有する。

診断・検査

低カリウム性周期性四肢麻痺の診断は、次の様な特徴に基づく。すなわち、弛緩性麻痺の病歴があること。血清カリウム値が、発作時には低下(0.9mmol/L以下~3mmol/L)するが、発作間欠期には低下していないこと。臨床的にも電気生理学的にもミオトニー症候を認めないこと(温熱誘発性ミオトニー/寒冷誘発性低カリウム性周期性四肢麻痺の一家系は例外)。甲状腺機能亢進症を認めないこと。身体奇形や心臓不整脈を認めないこと。ならびに常染色体優性遺伝性の家族歴を認めることである。これらの全ての診断基準を満たす場合は、およそ55%から70%の確率で *CACNA1S* 遺伝子に変異を持ち、8%から10%の確率で *SCN4A* 遺伝子に変異をもつ。分子遺伝学的検査は臨床上利用可能である。

臨床的マネジメント

臨床症状に対する治療: 麻痺発作は経口あるいは経静脈のカリウム投与により治療し血清カリウム値を正常化させ、発作時間を短縮する。治療中は、心電図と血清カリウム値のモニタリングが必須である。

一次症状の予防: 炭水化物が少なく、ナトリウム含有が少なく、カリウムを豊富に含む食事を取ることで、経口的にカリウムを服用することで麻痺発作は予防できる。患者によってはアセタゾラミドが有効な場合もある。

二次的合併症の予防: 悪性高熱の危険因子に留意すべきである。

経過観察: 症状と予防薬に対する反応性によってさまざまである。麻痺発作の頻度、重症度、持続時間に注目し経過観察する。神経学的診察は、ミオパチーによる不可逆的な筋力低下の発見のために、下肢の筋力に注目する。

回避すべき薬物/環境: 通常以上の激しい運動や、高炭水化物食、菓子類、アルコール類、グルコース点滴投与などの麻痺発作の誘因は避ける。副腎皮質ステロイドは使用に注意を要する。

リスクのある血縁者の検査: 家系内の原因変異が分かっている場合、リスクのある無症状血縁者は、遺伝子診断によって予想外の急性麻痺発作や悪性高熱のリスクがあるかどうか明らかにすることができる。

遺伝カウンセリング

HOKPPは常染色体優性形式で遺伝する。HOKPPと診断された患者のほとんどは罹患した親を持つ。新生突然変異の症例の割合は不明である。罹患者の子供が変異を受け継ぐ可能性は50%である。原因変異によるが、男性の場合の浸透率はおよそ90%で、女性の場合は50%程度である。遺伝するリスクのある妊娠に対し、出生前診断は家系における原因変異が判明していれば可能ではある。しかしながら、知能に影響がなく何らかの治療が存在するHOKPPのような疾患に対する出生前診断の要望はあまりない。

診断

臨床診断

診断基準 低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)には、麻痺発作と永続的なミオパチーという2種類の異なった筋障害の型があり、これらは単独でも同時にでも起こりうる。純粋な麻痺発作型が最も多く、緩徐進行性ミオパチーを伴う麻痺発作型は少ない。麻痺発作のないミオパチーのみの型はまれである。

- 麻痺発作。低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作であり、多くの場合は対麻痺もしくは四肢麻痺にまで達するが呼吸筋は侵されない。
- ミオパチー型。緩徐進行性で、主に下肢の運動不耐性として初発する不可逆性の筋力低下で、通常深刻な身体障害まではきたさない。この不可逆性の筋力低下は、一部の患者に見られる発作間欠期の可逆性筋力低下とは区別されるべきである。

検査

一回以上の麻痺発作の既往のある場合、骨格筋イオンチャンネル遺伝子の異常による一次性HOKPPなのか他の原因によるのかを鑑別するのにいくつかの検査が有用である。

血清カリウム濃度

- 麻痺発作中に、血清カリウム値は0.9-3 mmol/Lとなる(正常値:3.5-5.0 mmol/L)。
注意:発作中の血清カリウム値の測定は、低カリウム性麻痺発作と分類するために必須である。

麻痺発作時の尿細管(内外)カリウム濃度勾配(Transtubular potassium concentration gradient)とカリウム-クレアチニン比。腎(尿)からの喪失による低カリウム血症なのか筋細胞内へ取り込まれたための低カリウム血症(イオンチャンネル遺伝子異常による一次性HOKPPで見られる)なのかを鑑別するのに、以下の様な検査が有用である。

- 尿中カリウム値が20 mmol/L以上の場合、腎尿細管からのカリウムの喪失が示唆される。
注意:低カリウム血症の腎性而非腎性との鑑別において、20mmol/Lのカットオフ値は十分とはいえない。
- 尿中カリウム/クレアチニン比が2.5以上の場合、腎尿細管からのカリウム喪失が示唆される。
- 尿細管(内外)カリウム濃度勾配(Transtubular potassium concentration gradient)(TTKG)*が3.0以上の場合、腎性低カリウム血症が示唆される。

* $TTKG = (\text{尿中カリウム} / \text{血清カリウム}) / (\text{尿浸透圧} / \text{血液浸透圧})$

注意:身体奇形や心伝導障害による不整脈を合併する場合、鑑別診断として Andersen-Tawil 症候群を考慮すべきである。

血清甲状腺刺激ホルモン、フリーサイロキシン、フリートリヨードサイロニン濃度。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(Thyrotoxic periodic paralysis: TPP)は一次性HOKPPの鑑別診断として主要なものの一つである。そのため、低カリウム血症を伴う麻痺発作の場合には、以下の検査測定が推奨される。

- 血清中甲状腺刺激ホルモン(TSH):正常値:0.45-4.5μU/mL
- フリーサイロキシン(FT4):正常値:8-20 pg/mL
- フリートリヨードサイロニン(FT3):正常値:1.4-4 pg/mL

TSHが低値かつFT3およびFT4が高値を示す場合は甲状腺機能亢進症の存在が示唆され、麻痺発作の原因として可能性が非常に高い(かつ治療可能)事が示唆される。

TPPは甲状腺機能亢進症に対する治療により完治可能である。TPPは家族性遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺(FHOKPP)とは明確に区別される。しかしながら、FHOKPP確定例において、甲状腺機能亢進症合併が低カリウム性麻痺発作の誘因となった例が、少なくとも2例報告されている。

筋電図(EMG)

- 発作中の筋電図所見は非特異的である。運動単位の減少がみられ、筋原性変化が認められる可能性がある。
- 発作間欠期において、ミオパチー合併患者では筋原性変化を示す。
- ミオトニー放電は、HOKPPでは通常見られない。しかしながら、温熱誘発性ミオトニー/寒冷誘発性低カリウム性周期性四肢麻痺の1家系では報告がある。

特異的運動負荷試験(エクササイズテスト, exercise test)は周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニーの診断補助に有用である:

- ショートエクササイズテスト(short exercise test, SET)。SETは短時間運動負荷(5-12秒)後に1分間にわたって10秒ごとに複合筋活動電位(CMAP)を記録する。

- ロングエクササイズテスト(Long exercise test, LET)。LETは長時間運動負荷(15-45秒ごとに3-4秒の短い休息を入れながら、2-5分間の負荷)後に最初は1-2分毎、その後は5分毎に、30-45分にわたってCMAPを記録する。

周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニーでは、SETとLETの結果の組み合わせにより5パターン(I-V)に分類されている。遺伝性周期性四肢麻痺(高カリウム性および低カリウム性)確定例では、以下の2パターンをとる。

- パターンIV(ミオトニー放電は認めない、もしくはまれで、SETでCMAPの上昇がみられ、LETでCMAPの一過性上昇および後期に明らかな減少を認める)は、高カリウム性周期性四肢麻痺でよく見られる。
- パターンV(ミオトニー放電は認めない、SETは正常型、LETではCMAPの一過性上昇はなく、後期の明らかな減少を認める)は低カリウム性周期性四肢麻痺でよく見られる。

疾患原因変異を持っていても偽陰性で正常型を示す場合があることに留意する。特に無症状の場合や最近麻痺発作が無い場合は注意する。

筋生検。HOKPPのミオパチー型の場合、適切な組織化学的・組織酵素学的染色による筋生検検査は診断の根幹となる。光学顕微鏡では空胞形成がみられ、時にtubular aggregateが見られる。後者はHOKPPにより非特異的であるが、症例によっては唯一の所見である場合がある。注意:電子顕微鏡的検索は必要ではない。

分子遺伝学的検査

遺伝子 低カリウム性周期性四肢麻痺の原因遺伝子として以下の二つが知られている。

- *CACNA1S*、HOKPPのおよそ55-70%。
- *SCN4A*、HOKPPのおよそ8-10%。

他の遺伝子座。カリウムチャンネル遺伝子である*KCNE3*の変異によってHOKPPと甲状腺中毒性周期性四肢麻痺を起しうることが、ある研究で示唆された。しかしながら、ほかの二つの研究結果ではこの仮説は支持されておらず、正常人でも0.8-1.5%の割合で同じ点変異を認めることが示されている。

臨床的にHOKPPと診断される症例の20-36%では、*CACNA1S*と*SCN4A*で高頻度に見られる9つの変異は認められない。このことは、この疾患がまだ同定されていない*CACNA1S*遺伝子・*SCN4A*遺伝子上の他の変異や他の遺伝子上での変異に関連しているなど、多様性を有する可能性を示唆している。しかしながら、未だ他の遺伝子座は同定されていない。

臨床的検査

- *CACNA1S* (低カリウム性周期性四肢麻痺1型)

標的変異解析。エクソン11とエクソン30に分布する4つの変異(p.Arg528His, p.Arg1239His, p.Arg1239Gly, p.Arg528Gly)は、HOKPPのおよそ55-70%に認められる。p.Arg528Hisとp.Arg1239Hisはp.Arg1239Glyとp.Arg528Glyとに比べて更に多い。5番目の変異(p.Arg897Ser)がエクソン21に最近報告された。

選択的エクソンシーケンス解析。エクソン11とエクソン30の直接シーケンス解析は考慮される。上記4つの高頻度の変異のほか、これらのエクソン上の他の多型も同定できる。エクソン21のシーケンス解析も施行されるべきである。

全翻訳領域のシーケンス解析は、臨床利用可能であり、上記の標的変異解析や選択的エクソンシーケンス解析で陰性であった場合には考慮されるべきである(検査手順参照)。

- *SCN4A* (低カリウム性周期性四肢麻痺2型)

選択的エクソンシーケンス解析。エクソン12を解析することでHOKPPの約10%を占める5つの変異(p.Arg669His, p.Arg672Ser, p.Arg672His, p.Arg672Gly, p.Arg672Cys)を同定しうる。6番目の変異(p.Arg1132Gln)が報告された、エクソン18の解析も施行されるべきである。

SCN4A 全翻訳領域のシーケンス解析/変異探索は、非常に稀な変異や新生突然変異を同定しうる。Sugiuraらによって報告された温熱誘発性ミオトニー/寒冷誘発性麻痺を呈する一家系がその例である。

表 1 低カリウム性周期性四肢麻痺に用いられる分子遺伝学的検査

遺伝子記号	検査方法	同定される変異 1	変異検出率	検査の実施可能性
<i>CACNA1S</i>	標的変異解析 ²	p.Arg528His, p.Arg1239His, p.Arg1239Gly, p.Arg528Gly p.Arg897Ser ¹	55%-70%	臨床レベル Testing
	エクソン 11、21、30 のシーケンス解析 ²	多型	55%-70%	
	全翻訳領域のシーケンス解析	多型	不明	
<i>SCN4A</i>	標的変異解析	p.Arg669His, p.Arg672Ser, p.Arg672His, p.Arg672Gly, p.Arg672Cys p.Arg1132Gln ³	8%-10%	臨床レベル Testing
	エクソン 12、18 のシーケンス解析	多型 ³	8%-10%	
	全翻訳領域のシーケンス解析	多型	不明	

検査の利用可能性については、Gene Tests Laboratory Directory 参照のこと。Gene Review では US CLIA-licensed laboratory もしくは non-US clinical laboratory によって Gene Tests Laboratory Directory に記載されている場合のみ、分子遺伝学的検査は臨床的に利用可能と位置付けている。GeneTest は検査機関の提供情報の正確性を確認したり、検査機関のライセンスや実績を保障していない。臨床家は直接検査機関に問い合わせ、情報の正確性について確認しなければならない。

1. 検査機関により検査される変異は異なる。
2. シーケンスされるエクソンは検査機関によって異なる。
3. p.Arg669His, p.Arg672Ser, p.Arg672His, p.Arg672Gly, p.Arg672Cys, p.Arg1132Gln の同定を含むが、その限りではない。検査機関により、同定される変異にはばらつきがある。

検査結果の解釈 シーケンス解析の結果の解釈に関しては[こちら](#)参照のこと

検査手順

発端者の診断確定。分子遺伝学的検査の手順のひとつは以下のとおりである。

1. *CACNA1S* のエクソン 11 および 30 の高頻度変異を標的変異解析またはシーケンス解析で検索する。
2. 上記で陰性の場合、*SCN4A* のエクソン 12 および 18 と *CACNA1S* のエクソン 21 のシーケンス解析を行う。
3. 上記で陰性の場合、正カリウム性周期性四肢麻痺と高カリウム性周期性四肢麻痺の原因遺伝子の検索を目的として、*SCN4A* の全翻訳領域のシーケンス解析を行う (HOKPP の診断が正しくない場合を考慮)。
4. 上記で陰性の場合、新規もしくは稀な変異の検索を目的として、*CACNA1S* の全翻訳領域のシーケンス解析を行う。
5. 上記で陰性の場合、HOKPP と類似する Andersen-Tawil 症候群の変異検索を目的として、*KCNJ2* の全翻訳領域のシーケンス解析を行う。

発症前診断 遺伝するリスクのある家系内の無症状例に対する発症前診断には、家系における原因変異の事前の同定が必要である。

出生前診断と着床前遺伝子診断 遺伝するリスクのある妊娠に対する発症前診断と着床前遺伝子診断には、家系における原因変異の事前の同定が必要である。

遺伝学的に関連する(同一原因遺伝子による)疾患

CACNA1S エクソン 11 および 30 の点変異は HOKPP を引き起こしうるが、エクソン 26 の点変異 (p.Arg1086Cys, p.Arg1086His) は HOKPP を呈さない常染色体優性遺伝性悪性高熱症 (MHS) を引き起こすことが少なくとも 2 家系で報告されている。変異は同定されていないが、HOKPP と MHS を両方とも引き起こす 1 家系が報告されている。*CACNA1S* 遺伝子の変異による MHS 症例は、MHS 全体の 1% にあたる。

MHS は骨格筋カルシウム制御における薬理的遺伝学的異常である。MHS の疑われる例では、揮発性麻酔薬 (ハロセン、セボフルレン、デスフルレン、エンフルレン、イソフルレン) や脱分極性筋弛緩薬 (サクシニルコリン) に反応し、制御不能な骨格筋の異化亢進が起こる。誘因となる薬剤が筋小胞体からのカルシウムの放出を引き起こし、骨格筋の収縮・解糖系亢進・細胞の代謝を亢進させ、結果、熱と

過剰な乳酸の産生を引き起こす。発症した場合、アシドーシス、高炭酸血症、低酸素血症、血清クレアチンキナーゼ(CK)濃度上昇を伴う横紋筋融解症、心伝導障害ひいては心停止の危険性さえ伴う高カリウム血症、腎不全の危険性を伴うミオグロビン尿症を呈する。ほとんどの場合、悪性高熱の症状は手術室で初発する。適切な治療がなされない場合は死に至る。

SCN4A エクソン 12 の点変異は HOKPP2 型を引き起こしうるが、その他のエクソンには、筋細胞膜の興奮性亢進を特徴とする常染色体優性遺伝疾患の点変異が多く報告されている。

- **高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型 (HyperPP1)** HyperPP1 は以下の特徴を有する。すなわち、弛緩性麻痺発作(眼筋、咽頭筋、体幹筋も同様に筋力低下を呈しうる)。発作中の高カリウム血症 (>5mmol/L) もしくは血清カリウム濃度が少なくとも 1.5mmol/L の上昇、およびあるいは経口カリウム摂取による麻痺症状の誘発・悪化。発作間欠期の血清カリウム濃度と筋力は正常。20 歳代以前の発症。パラミオトニー(寒冷や運動により悪化する筋のこわばり)を欠くことである。弛緩性麻痺発作は通常、10 歳までには始まり、最初はそれほど頻度が多くないが、50 歳代までは年齢とともに発作の頻度と強さは重症化し、その後は頻度がかなり減少する。

カリウムを多く含む食事の摂取または運動後の休息などが発作を引き起こしうる。寒い気候、精神的ストレス、グルココルチコイド、妊娠は発作を引き起こしたり悪化させたりする。発作は通常、朝食前に始まり、15 分から数時間続いた後、消失する。多くの場合、発作中の心不整脈や呼吸不全などは起こさない。

発作間欠期は HyperPP1 では、自発的な運動に邪魔にならない程度の軽いミオトニー(筋のこわばり)をとまなう。HyperPP1 患者は年齢を重ねると多くの場合、緩徐進行性のミオパチーを呈してくる。

- **Paramyotonia Congenita (PC)** PC は通常、筋力低下を伴うミオトニー症状を呈する。症状は反復運動や寒冷暴露などにより悪化する。SCN4A のコドン 1313 および 1448 番目の変異が主な原因である。
- **カリウム惹起性ミオトニー (PAM) と関連疾患** この疾患グループは運動によって明らかには軽快(先天性ミオトニーのように)せず、運動や寒冷によって増悪(先天性パラミオトニーのように)しないミオトニー症状を主とする。症状は、時に変動(myotonia fluctuans)したり、永続(myotonia permanens)したり、カリウム摂取により悪化したりする。アセタゾラミドに反応(acetazolamide-responsive myotonia)する事もある。PAM とその関連疾患は、SCN4A のコドン 1306 の変異が主な原因である。これらのミオトニー症状は、DMPK 遺伝子内の 3 塩基繰り返し配列により発症する筋強直性ジストロフィー 1 型(DM1)や、ZNF9 遺伝子内の 4 塩基繰り返し配列により発症する同 2 型(DM2)(別名 Proximal myotonic myopathy: PROMM)のミオトニー症状とは異なる。

SCN4A の遺伝子変異で起こる疾患は HyperPP と PC の中間型や混合型、PC と PAM の中間型や混合型などを呈しうる。

- **悪性高熱症** Moslehi らにより、MHS 合併例と非合併例が混在する高カリウム性周期性四肢麻痺の大家族が報告された。MHS のみを呈する者はいなかった。原因が SCN4A の p.[Phe1490Leu + Met1493Ile] という重複変異として後に同定された。サクシニルコリン誘発性の咬筋のこわばりと、悪性高熱とは異なる麻酔合併症を呈し、SCN4A の p.Gly1306Ala 変異が原因である一家系が、Vita らによって報告された。
- **先天性筋無力症候群** 先天性筋無力症候群(CMS)は、生直後ないし間もなくから発症する眼筋・球筋・四肢筋を含む疲労性筋力低下を特徴とする。CMS のタイプによっては、筋無力症上は軽いこともある。しかし、発熱、感染症や精神興奮を契機として、筋力低下の急激な悪化や突然の呼吸不全発作を呈することもある。新生児期に発症した場合、主な症状は次のとおりである。すなわち、哺乳困難、吸引力低下や啼泣力の低下、息のつまり、眼瞼下垂、顔面筋、咽頭喉頭筋および全身の筋力低下である。突然の呼吸停止やチアノーゼによる呼吸不全が起こりうる。小児期後期に発症した場合は、筋疲労性の異常を認め、走ったり階段を昇ったりすることが困難である。運動発達は遅延することがある。変動する眼瞼下垂や、変動性あるいは持続性の外眼筋の筋力低下を示す。心筋や平滑筋は侵されない。速い不活化の明らかな亢進を示す SCN4A 点変異を原因変異とする、特徴的な運動終板機能異常を呈する孤発例が、Tsujiño らにより報告された。

臨床像

自然経過

HOKPP には麻痺型とミオパチー型の二つの異なった型がある。自然経過は症例により異なる。

麻痺型 麻痺型の主症状は、低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作であり、多くの場合は対麻痺もしくは四肢麻痺にまで達するが呼吸筋や心筋は侵されない。血清カリウム濃度と筋力低下の重症度とは相関は無い。生涯で一度しか発作を経験しない例もあるが、多くの場合は毎日、毎週、毎月もしくはそれよりも低い頻度で繰り返す事がほとんどである。発作の間隔は様々であり、カリウム摂取やアセタゾラミドといった予防的治療によって延長しうる。

発作の初発年齢は 1 歳から 20 歳と幅がある。麻痺発作の初発年齢の平均は遺伝子変異(遺伝子型と臨床型の関係参照)や性別により異なる。平均して女性の方が男性よりも 2~3 年早く初発する。たいていの場合、発作頻度は 15 歳から 35 歳の間が最も多く、その後年齢とともに減少する。

主な発作の誘因は高炭水化物食の摂取と運動後の休息である。発作の誘因となる閾値は症例によって異なる。非常に強いストレス、長時間の旅行、医療的介入(グルコース投与や手術など)といった非常に稀なことを契機として、生涯に数回しか発作を経験しない人もいれば、普段の夜間の睡眠(多くの場合、発作は夜中もしくは起床時に起こる)、スポーツのあとの休息、炭水化物の摂取、月経といったことを契機として頻回に発作を経験する人もいる。

多くの場合急性発作は、少なくとも数時間から時には数日に及ぶ。症例によっては、連続して生じる完全あるいは不全麻痺のために不可逆的な筋力低下や重度の障害に至ることもある。スポーツが出来ないといったことから日常生活動作にも支障をきたすほどの場合もある。

麻痺間欠期に、カリウム摂取やアセタゾラミドによる治療で回復する程度から自然軽快する程度の亜急性筋力低下を経験する患者もある。この亜急性筋力低下とミオパチー型で見られる不可逆性筋力低下を区別するのはしばしば困難である。一方、発作間欠期では活動や運動に全く支障をきたさない症例もある。このように、HOKPP の障害度は一個人の生涯の中でも変化するし、症例によっても様々である。

ミオパチー型 HOKPP のミオパチー型は、HOKPP の約 25%にみられ、進行性不可逆性の筋力低下をきたす。その初発年齢は様々であり、多くの場合下肢の運動不耐性として発症する。筋力低下は麻痺発作とは独立して起こり、時には筋力低下のみが HOKPP の唯一の症状である場合もある。

悪性高熱(MH)のリスク上昇 HOKPP の患者では程度は不明だが、悪性高熱症のリスクが上昇している。その程度は、真の常染色体優性遺伝性悪性高熱症ほどではない。HOKPP 症例から得た筋組織を用いて、試験管内での収縮試験をしたところ、異常とまでは言えず多くの場合はあいまいな結果となっている。今までに悪性高熱症を発症した HOKPP 例が 3 例報告されている。しかしながら、1 症例は、同時に起こった RYR1 遺伝子の変異が、明らかな原因であった(二次性合併症の予防参照)。

麻酔前後の筋力低下のリスク上昇 HOKPP 症例では、麻酔前後に筋力低下をきたすことがしばしば報告されており、そのリスクについては予防的処置と注意深い麻酔科的な経過観察を要する。(治療参照)

筋病理 ミオパチーに関連する病理学的所見は、遺伝子変異により異なる。*CACNA1S* 遺伝子の p.Arg528His 変異を持つ症例では、空胞形成が良く見られる。*SCN4A* 遺伝子の p.Arg672Gly 変異を持つ家系のうち二症例では、*tubular aggregates* のみしか見られなかった。

遺伝子型と臨床型の関連

麻痺発作の初発年齢 *CACNA1S* 遺伝子の p.Arg528His 変異または p.Arg1239His 変異、または *SCN4A* 遺伝子の p.Arg672His 変異をもつ多くの発端者について後方視的解析を行った結果、それぞれの変異について初発年齢の傾向が見出されている。

- p.Arg1239His 変異の初発年齢 (10±5 歳 [Sternberg et al 2001]、7±4 歳 [Miller et al 2004])は p.Arg528His 変異の初発年齢 (14±3 歳 [Sternberg et al 2001]、14±5 歳 [Miller et al 2004])に比べて低年齢である。
- *SCN4A* 遺伝子の変異例の平均初発年齢は高い (16±5 歳 [Sternberg et al 2001, Miller et al 2004])。
- *CACNA1S* 遺伝子の新生突然変異 p.Arg897Ser による 1 例の初発年齢は 通常よりも若い。

麻痺発作中の血清カリウム濃度 Miller らの報告では、麻痺発作中の血清カリウム濃度は、*CACNA1S* 遺伝子の p.Arg1239His 変異が最も低く(1.9±0.4 mmol/L)、*SCN4A* 遺伝子変異では高く (2.2±0.8 mmol/L)、*CACNA1S* 遺伝子の p.Arg528His 変異は更に高い(2.9±0.7 mmol/L)。いつぼう、Sternberg らは p.Arg528His 変異例(1.69±0.49 mmol/L)は、p.Arg1239His 変異例 (2.23±0.86 mmol/L)に比べて血清カリウム濃度が低かったと報告している。

麻痺発作の頻度、持続時間、誘発因子 Miller らの報告によれば、

- *CACNA1S* 遺伝子の p.Arg528His 変異、p.Arg1239His 変異、*SCN4A* 遺伝子変異をもつ症状を有する例において、麻痺発作の頻度に差はなかった。
- *SCN4A* 遺伝子変異例(平均 1 時間)では、*CACNA1S* 遺伝子変異例(平均 10 時間)に比べて、発作持続時間は短かった。
- 最も発作を誘発しやすい因子は
p.Arg1239His 変異もしくは *SCN4A* 遺伝子変異例では、運動後の休息。
p.Arg528His 変異では高炭水化物食や菓子類。

治療反応性 アセタゾラミドに対する反応性も遺伝子変異によって異なる。

- *SCN4A*、p.Arg672Gly 変異 の家系の複数症例および p.Arg672Ser 変異の一症例では、アセタゾラミドによる治療は症状を増悪させた。しかしながら、*SCN4A* 遺伝子変異例におけるアセタゾラミドによる症状増悪は予測できるものではなく、p.Arg669His 変異や p.Arg672Ser 変異例の少なくとも 4 例がアセタゾラミドで症状が軽快したと、Venance らは報告している。
p.Arg672His 変異の中国人症例に対しては有効ではなかった。
- *CACNA1S*、p.Arg528His 変異または p.Arg1239His 変異を有する患者では、アセタゾラミド治療は多くの場合有効である。

筋病理

- *CACNA1S*、p.Arg528His 変異または p.Arg1239His 変異においては、*tubular aggregate* ではなく、空胞形成(より頻度は低い)が非特異的筋原性変化が病理学的所見として見られる。
- *SCN4A*、p.Arg672Gly 変異では *tubular aggregate* が主要な病理学所見のようである。しかしながら、他の *SCN4A* 遺伝子変異例では空胞形成が主要な所見のようである。

浸透率

疾患原因遺伝子をもつ症例の中では、女性の方が男性よりも症状が軽い傾向がある。

- ● **CACNA1S**。p.Arg528His 変異をもつ女性のおよそ 1/2 と p.Arg1239His 変異を持つ女性のおよそ 1/3 は無症状である。一方、疾患原因遺伝子をもつ男性の 90%以上が有症状である。
- SCN4A。p.Arg672His 変異については、著者の施設では男性の診断確定例しか経験が無く、女性の浸透率は低いと思われる(著者の個人的観察)。中国人の家系では、Keらによるとp.Arg672His 変異の女性への浸透はないとのことである。

促進現象

促進現象は本症では認められない。

命名

以下は、低カリウム性周期性四肢麻痺の名称としてもはや使用されていない。

- Cavare'-Romberg syndrome
- Cavare'-Westphal syndrome
- Cavare'-Romberg-Westphal syndrome
- Westphal's disease
- Westphal's neurosis

この疾患は古くは、1727 年に Musgrave が、1853 年に Cavare' が、そして 1857 年に Romberg が“periodic palsy”として記載してきたが、Karl Friedrich Otto Westphal (1833-1890)が最初にこの疾患の主な特徴を広く確立して記載したことから、Westphal's disease として広く知られていた。Hartwig は 1875 年に運動後の休息により筋興奮性が消失し麻痺を呈する症例を報告した。Westphal は孤発性として記述(すなわち家族の中で一人しかいない)し、それは優性遺伝性の家系の報告は 1887 年に Cousot の報告までなかった。

頻度

HOKPP の頻度は不明だが、おおよそ 1:100,000 と考えられる。

鑑別診断

HOKPP は周期性四肢麻痺の中ではもっとも頻度の高い原因疾患である。4 つの主な鑑別診断がある。

正一および高カリウム性周期性四肢麻痺(normo/HyperPP)はいくつかの点で HOKPP と異なる。

- 麻痺発作中の血清カリウム濃度は正常か上昇している。
- HOKPP 発作の誘発因子のいくつかは当てはまらない(高炭水化物食など)
- 四肢麻痺の初発年齢はより若い
- 通常発作の持続時間はより短い
- 発作間欠期の筋電図検査ではほとんどの症例でミオトニー放電を認める。しかしながら、SET や LET に対する反応は区別がつかない。Fournierらにより定義されているパターン IV もしくはパターン V は低カリウム性であっても正/高カリウム性であっても両方で見られうる。

HyperPP1 は電位依存性骨格筋型ナトリウムチャンネルをコードする *SCN4A* 遺伝子の点変異により起こる。多くの場合、HOKPP と normo/HyperPP との区別は臨床的、生物学的(発作時高カリウム血症)、筋電図所見によって鑑別しうるが、分子遺伝学的検査により確定できる。

甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(TPP)は通常家族性ではない。しかし、症例によっては家族性を示唆する傾向もみられる。TPP の臨床的および生物学的な特徴は HOKPP で見られるそれと同一である。さらに、甲状腺中毒性が見られる場合は、SET および LET の筋電図反応(Fournierらにより定義されているパターン IV もしくはパターン V)も家族性遺伝性 HOKPP と TPP は同一である。アジア人男性に加え、ラテンアメリカ人やアフリカ系アメリカ人を祖先にもつ人はおそらく、他の人種よりも、甲状腺中毒性による周期性四肢麻痺を起すリスクが高い。

たいていの場合 TPP は、典型的な HOKPP 原因遺伝子変異では起こらないが、遺伝学的に診断の確定している HOKPP や normoPP と TPP との関連性については報告がある。*CACNA1S* 遺伝子の 5' 非翻訳領域やイントロンに存在する一塩基多型(SNPs)との関連が示唆されているが、確定はしていない。