

- 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:電子顕微鏡の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うる。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、临床上利用可能であり、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
CACNA1S	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	
SCN4A	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

発症者の診断確定。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学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系が報告された。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は、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、Tsuji 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)。いっぽう、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。

甲状腺中毒症は遺伝性の低カリウム性あるいは正カリウム性周期性四肢麻痺の麻痺促進因子であり、低カリウム血症と麻痺発作を呈した全ての症例で以下の検査を行うべきと考えられる。

- 血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) : 正常値: 0.45–4.5 μU/mL
- フリーサイロキシン (FT4) : 正常値: 8.0-20 pg/mL
- フリートリヨードサイロニン (FT3) : 正常値: 1.4-4 pg/mL

注意。FT3 高値および FT4 高値で TSH 低値の場合は甲状腺機能亢進症と診断される。甲状腺機能亢進症の治療により TPP も根治可能である。

Andersen-Tawil 症候群は完全な臨床表現系としては、奇形(低身長、側わん、細く曲がった指、眼間離開、小顎、広い額、高口蓋、歯牙欠損)と周期性筋力低下、QT 延長および心室性不整脈、低カリウムまたは正/高カリウム血症を伴う周期性四肢麻痺を特徴とする。全ての症状が揃っていないこともありうる。Andersen-Tawil 症候群それ自身が、純粋な HOKPP のみを呈することもある。Andersen-Tawil 症候群の可能性を検討する上で、発作間欠期の心電図や Holter 心電図によるモニタリングは必須である。SET および LET による筋電図反応は HOKPP で見られるものと同様 (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) である。KCNJ2 遺伝子の変異が原因である。低い浸透率と表現型の多様性を伴った常染色体優性遺伝形式である。

カリウム摂取減少、腎排泄亢進、もしくは消化器性喪失による低カリウム血症。低カリウム血症の臨床症状が主に筋力低下であるため、症例によっては HOKPP による麻痺発作なのか他の原因による低カリウム血症による筋力低下なのか鑑別が困難な場合がありうる。そのような場合、血圧、尿中カリウム濃度、血中重炭酸濃度などの所見を正確に評価することで診断しうる (表 2)。

検査の項、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/クレアチニン比も参照。

表 2・二次性低カリウム血症の原因検索の適応

血圧	尿中カリウム	血中重炭酸	診断の説明
高値			一次性または二次性の不適切性(偽性)高アルドステロン血症 二次性高アルドステロン血症(血中レニン濃度上昇): レニン産生腫瘍、腎動脈狭窄症、悪性高血圧、 高グルココルチコイド血症(血中レニン濃度正常) 甘草(血中レニン濃度正常)
	>25 mmol/L	高値	Liddle 症候群 (tubulopathy) 利尿剤治療の既往
正常	<25 mmol/L	低値または正常	消化管からの喪失 カリウム摂取不十分
	>25 mmol/L	高値	嘔吐 利尿剤治療中 Bartter 症候群(尿中カルシウム濃度正常または上昇および尿中マグネシウム正常を伴う tubulopathy) Gitelman 症候群 (尿中カルシウム濃度低下および尿中マグネシウム低下を伴う tubulopathy)
		低値	遠位尿細管性アシドーシス 1 型および 2 型 (高カリウム血症を伴う 4 型は除く) 糖尿病性アシドーシス

臨床的マネジメント

最初の診断後における評価

低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)と診断された患者において、疾患の程度を確定するため、以下の基本的な評価が推奨される。

- 下肢の筋力評価のための神経学的検査
- 次に示す甲状腺機能の測定
- 血清甲状腺刺激ホルモン (TSH)
- フリーサイロキシン (FT4)

- フリートリヨードサイロニン(FT3)

臨床症状に対する治療

麻痺発作。HOKPPと診断された患者において麻痺発作の治療は次の二つの目的がある。:(1)血清カリウム濃度の正常化、および(2)麻痺発作持続時間の短縮である。血清カリウム濃度の正常化と筋力低下軽快は厳密には平行しない。筋力低下が軽快する数時間前から血清カリウム濃度が正常化していることもある。

経口もしくは経静脈的にカリウムを投与することが唯一の手段であり、低カリウム血症に対しては直接的に治療効果があるが、筋力低下に対してはあくまで間接的であり、麻痺発作の治療は不完全なものである。

- 0.2-0.4mmol/kgの量のカリウムを経口的に、1時間から3時間かけて15分から30分おきに投与する。
- 嚥下ができない症例や、経口的にカリウムを投与できない症例は、カリウムを経静脈的に投与してもよい。その場合、HOKPPの麻痺発作を誘発する可能性のあるグルコース溶液や塩化ナトリウム溶液は避けて、5%マンニトール溶液で希釈しなければならない。経静脈的に投与する場合のカリウム濃度は40mmol/Lを超えないようにし、投与速度も20mmol/時もしくは200-250mmol/日を超えないようにしなければならない。血清カリウム濃度が正常化した時点で、たとえ筋力低下が続いていても、カリウム投与を中止しなければならない。

低カリウム血症とそれに続く治療によるカリウム濃度の変化は心不整脈を起こす可能性があるため、治療前・治療中・治療後の心電図によるモニタリングは重要であり、繰り返し血清カリウム濃度を評価することも重要である。特に、低カリウム血症により起こる、U波振幅の増大が心電図上で見られる場合には、*torsades de pointes*として知られる心室性不整脈が生じる可能性が高い。軽度の低カリウム血症でも深刻な不整脈を起してしまう症例もある。

低カリウム血症の再発やカリウム過剰投与による二次的な高カリウム血症の検出のために、心電図と血清カリウム濃度のモニタリングは、血清カリウム濃度が正常化した後も、数時間は継続しなければならない。

ミオパチー。HOKPPにおける不可逆性ミオパチーに対しては、予防的治療も根治的治療も知られていない。麻痺発作の予防は、ミオパチーの進展予防にはつながらないようである。同じような筋力低下を呈する他疾患と同様の対処をする。

一次症状の予防

予防治療の目的は、麻痺発作の頻度と程度を軽減することである。誘因となる因子を同定し、可能なら避ける必要がある。

食事は低ナトリウム、低炭水化物とし、カリウムが多く含まれるようなものが望ましい。

経口的カリウム摂取(10-20mmol/回、3回/日)は発作を予防する可能性がある。特に、いつも発作を起こす時間帯の数時間前に服用するとよい(例えば起床時に麻痺が起こるなら夜間に服用するなど)。

アセタゾラミドはCACN1A5遺伝子のp.Arg528His変異とp.Arg1239His変異の患者には非常に有効である。しかしながら、SCN4A遺伝子変異をもつ患者のアセタゾラミドの作用ははっきりとしない。すなわち、p.Arg672Gly変異とp.Arg672Ser変異の症例には発作を増悪させることがあり、他のSCN4A遺伝子変異の患者では、効果がある場合がある。

アセタゾラミドは125mg/日から開始し、数週かけて最大1000mg/日まで増量できる。腎結石の予防のために、服用の際は十分な水分摂取が必須である。

アセタゾラミドの代替薬。アセタゾラミドに忍用性が得られない場合や、長期間の治療でも効果が認められなかった場合には、ジクロフェナミド(50-200mg/日)、トリアムテレン(50-150mg/日)やスピロノラクトン(25-100mg/日)といった代替薬が考慮される。

二次的症状の予防

術前・術後の麻痺。麻酔前後に麻痺の危険性があるため、HOKPP患者の麻酔導入については注意が必要である。揮発性麻酔薬やサクシニルコリンを用いた全身麻酔はHOKPP患者の少数例では安全であったとの報告があるが、HOKPP患者は悪性高熱症のリスクをもつと考え、誘発因子となりうる麻酔法を使用しないようにすべきである。

周術期の一般的なガイドラインとしては、血清カリウム濃度を厳密にコントロールし、大量のグルコース溶液や塩の投与を避け、低炭水化物食とし、体温と体内の酸塩基バランスを維持し、神経筋機能を絶えずモニタリングしながら、注意して神経筋遮断薬を使用することである。

経過観察

診察の頻度は、患者の兆候や症状、予防治療効果によって調整する必要がある。下肢筋力を評価する神経学的検査は、ミオパチーに伴う永久的な筋力低下を見出すために、注意深く行うべきである。

症状のある患者に、質問票を回答してもらうことも未治療での病気の重症度や治療に対する効果を評価する上で有用である。

回避すべき薬物/環境

麻痺発作を誘発する可能性のある次の因子は、可能ならば避けるべきである。

- 非日常的な強い運動

- 炭水化物の過剰摂取
- 菓子類
- アルコール

経口もしくは経静脈的コルチコステロイドは麻痺を誘発する可能性があり、HOKPP 患者で使用する場合には注意が必要である。

グルコース点滴投与は麻痺を誘発する可能性があり、他の点滴薬に変更するべきである。

リスクのある血縁者の検査

発端者の疾患原因遺伝子変異が同定されている場合、予想外の急性麻痺発作や悪性高熱の危険があるため、リスクのある無症状の血縁者について分子遺伝学的検査をすることは適切である。

発症前診断の結果が分からない場合、リスクのある血縁者は合併症の危険性があるものとして考えるべきである。特に麻酔薬の投与や麻痺の誘発因子を避けるなどの注意を払うべきである。

リスクのある血縁者の検査に関する遺伝カウンセリングについては遺伝カウンセリングを参照。

研究中の治療法

疾患と症状に対する臨床研究についての情報にアクセスするためには、ClinicalTrials.gov を検索されたい。

注：本症に対する臨床試験はないかもしれない。

その他

Genetics Clinics は遺伝専門家から構成されており、患者や家族に自然経過、治療、遺伝形式、患者家族の遺伝的発症リスクに関する情報を提供するとともに、患者サイドに立った情報も提供する。GeneTests Clinic Directory を参照のこと。

本疾患に対する疾患特異的あるいは包括支援組織については **Consumer Resources** を参照のこと。これらの組織は患者とその家族に情報、支援、他の患者との交流の場を提供するために設立されている。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)は常染色体性優性遺伝する。

患者家族のリスク

発端者の両親

- ほとんどの HOKPP の罹患者は、その病気を受け継ぐことになった罹患した親を持つ。常染色体遺伝形式は、世代を継ぐ中で非浸透性により隠されてしまう場合がある。
- しかしながら、HOKPP の発端者は新生突然変異により罹患している可能性がある。新生突然変異の症例として、CACNA1S 遺伝子の p.Arg528His 変異と p.Arg1239His 変異とが示されている。新生突然変異の症例の割合は不明である。
- HOKPP の家族歴を持たない発端者の親については、次の様な評価が推奨される。すなわち、過去に完全麻痺あるいは不完全麻痺の既往があるか注意深く聴取する。グルコース点滴、手術、一般的な麻酔をうけたときの過去の反応を聴取する。筋力評価。そして分子遺伝学的検査である。
- 両親のどちらか一方が臨床的・分子遺伝学的に確実に HOKPP と診断できない場合には、両親ともリスクを有する、すなわち予想外の急性麻痺や低カリウム血症、麻酔に際しては悪性高熱の危険性があるとして考えるべきである。

注：HOKPP と診断された多くの患者は罹患した親を持つが、家系内のメンバーが疾患に気付いていなかったり、浸透率が低いことのために、家族歴がないように見えることがある。

発端者の同胞

- 発端者の同胞のリスクは両親の遺伝的状況による。
- もし、親が症状をもつか、疾患原因変異を有していれば、発端者の同胞のリスクは 50%である。

- 疾患原因変異がどちらの親にも見つからなかった場合、発端者の同胞のリスクは低い。
- どちらの親にも、白血球から抽出した DNA に HOKPP の原因遺伝子が見つからなかった場合、発端者は新生突然変異を生じたと考えられ、その場合の同胞の罹患確率は新生突然変異の確率あるいは胚細胞系列のモザイクの確率に相当する。
- 胚細胞系列のモザイクによる報告は未だないが、可能性はある。

発端者の子

患者の子供たちにはそれぞれ 50%の確率で変異が遺伝する。

他の血縁者

他の血縁者のリスクは発端者の家族の両親の状況による。もしどちらかの親が罹患しているあるいは疾患原因変異を有していれば、その親の血縁者もまたリスクがある。

遺伝カウンセリングに関連した問題

早期診断と治療を目的としたリスクのある血縁者の検査に関する情報は臨床的マネジメントを参照のこと。

リスクを有する無症状の血縁者の検査。発端者の疾患原因遺伝子変異が同定されている場合、予想外の急性麻痺発作や悪性高熱の危険があるため、リスクのある無症状の血縁者について分子遺伝学的検査をすることは適切である。発症前診断の結果が分からない場合、リスクのある血縁者は合併症の危険性があるものとして考えるべきである。特に麻酔薬の投与や麻痺の誘発因子を避けるなどの注意を払うべきである。

明らかに新生突然変異と考えられる家系 常染色体優性遺伝と仮定し、発端者のどちらの親にも疾患原因変異が存在しないか、本症であるという臨床的徴候がない場合、発端者は新生突然変異を有すると考えられる。しかしながら、代替父親、代替母親（たとえば生殖補助医療）、非公開の養子などの非医学的説明の可能性まで調べることもできよう。

家族計画

- 遺伝学的リスク評価や出生前検査の可否などについての議論は妊娠前に行うのが望ましい。同じく、遺伝学的リスクを有する無症状の血縁者についての検査も妊娠前に決断する方が望ましい。
- 罹患している、あるいはリスクを有する若年成人に対し、遺伝カウンセリング（子孫についての想定される遺伝学的リスクや生殖医療の選択肢も含め）を行うことは適切である。

DNA バンキング は DNA（通常白血球から抽出）を将来の使用のために保存しておくものである。今後、検査手法や遺伝子、変異、あるいは疾患に対するわれわれの理解が進歩すると予想されるので、罹患患者 DNA の保存は考慮に値する。特に DNA バンキングは現在可能な検査手法の感受性が 100%に満たない場合に重要性を持つ。DNA バンキングを行っている研究所のリストを参照せよ。

出生前診断

リスクのある妊娠について出生前診断が技術的に可能である。DNA は胎生 15–18 週に採取した羊水中細胞や 10–12 週 * に採取した絨毛から調製する。出生前診断を行う以前に、罹患している家族において病因となる *SCN4A* の遺伝子変異が同定されている必要がある。

* 胎生週数は最終月経の開始日あるいは超音波検査による測定に基づいて計算される。

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。特に診断が早期診断でなく妊娠中絶を目的として考慮されている場合には、医療従事者の中や家族の間に出生前診断の利用については意見の相違が存在する可能性がある。多くのセンターは出生前診断の決定は両親の選択と考えているが、議論することが妥当である。

訳注: 日本では本症に対する出生前診断は行われていない。

着床前診断 は罹患している家族において原因となる遺伝子変異が同定されている場合は行うこともできる。着床前診断を行う研究所を参照せよ。

訳注: 日本では本症に対する着床前診断は行われていない。

高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型 (Hyperkalemic Periodic Paralysis Type 1)

Gene Review 著者: Karin Jurkat-Rott, MD, PhD, Frank Lehmann-Horn, 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: 2009.8.11. 日本語訳最終更新日: 2011.1.10.

原文 [Hyperkalemic Periodic Paralysis Type 1](#)

要約

疾患の特徴

高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型(HyperPP1)は以下の特徴を有する。すなわち、四肢(眼、咽頭、体幹筋にも及ぶことがある)の弛緩性麻痺発作があること、麻痺発作中に高カリウム血症(血清カリウム濃度 >5 mmol/L)あるいは血清カリウム値の少なくとも 1.5 mmol/L 以上の上昇を認めることあるいはカリウムの経口摂取による誘発・増悪を認めること、発作間欠期には血清カリウム値が正常で筋力も正常であること、20 歳以前の発症であること、パラミオトニー(寒冷や運動で惹起される筋のこわばり)を認めないことである。弛緩性の麻痺は通常 10 歳以下から生じる。当初発作頻度は低いが、次第に発作頻度・強度は 50 歳ごろまでひどくなるが、50 歳を超えると発作頻度は明らかに少なくなる。カリウムを多く含む食物、運動後の安静は麻痺を惹起しやすい。寒い環境、精神的ストレスや妊娠は、発作を引き起こしたり増悪させたりする。自然に生じる発作は、朝食前に良く生じ、15 分から 1 時間ほど持続した後消失する。麻痺発作中に不整脈や呼吸不全は通常生じない。麻痺間欠期に HyperPP1 は軽いミオトニー(筋のこわばり)を通常有するが、随意運動を妨げるほどではない。多くの年配の罹患者では慢性進行性のミオパチーをきたす。

診断・検査

診断は臨床所見に基づく。診断が不確実な時には、3つの誘発試験のうちのどれかを施行することができる。HyperPP1 は骨格筋電位依存性 Na チャネルをコードする *SCN4A* 遺伝子の点変異により生じる。9つの高頻度変異を対象とした標的変異解析で罹患者の約 55% に変異を見出すことができる。シークエンス解析も臨床利用可能である。

臨床的マネジメント

臨床症状に対する治療: 筋力低下のはじまりに軽い運動や炭水化物の摂取、サルブタモールの吸入、グルコンサンカルシウムの経静脈投与などで、発作を予防ないし中断することができることがある。

一次症状の予防: 麻痺発作は炭水化物を豊富に含む食事を頻回に取ること、サイアザイド系利尿薬やアセタゾラミドを継続的に服用することや、カリウムを多く含む食物や空腹、重労働、寒冷への暴露を避けることで予防することが可能である。

二次的症候の予防: 外科手術の時に脱分極性のあるスキサメトニウム、コリンエステラーゼ阻害薬、カリウムを避ける。これらはミオトニーを増悪させ、咬筋のスパズム・呼吸筋や他の骨格筋の強直をきたし気管内挿管や機械的人工換気を阻害する可能性がある。

経過観察: 予防的治療中は、利尿剤による著明な低カリウム血症を避けるため、年 2 回程度カリウム濃度を測定。神経学的評価や下肢近位 MRI を 3 年ごと。

回避すべき薬物/環境: カリウムの多い薬物や食物。空腹、肉体労働、寒冷への暴露

リスクのある血縁者の検査: 無症状の血縁者に対し、罹患者で同定された疾患原因変異を検査することは、外科手術前に予防的方策を始めることのためには適切である。

遺伝カウンセリング

HyperPP1 は常染色体優性形式で遺伝する。ほとんどの HyperPP1 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。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 HyperPP1 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 HyperPP1 の診断は以下のような所見にもとづく。

- 少なくとも 2 回の四肢(眼、咽頭、体幹筋にも及ぶことがある)の弛緩性麻痺発作の病歴
- 麻痺発作中の高カリウム血症(血清カリウム濃度 >5 mmol/L)あるいは血清カリウム値の少なくとも 1.5 mmol/L 以上の上昇。また/あるいはカリウムの経口摂取による誘発あるいは増悪

- 発作間欠期の血清カリウム値が正常で筋力も正常
- 20歳以前の発症である
- パラミオトニー（寒冷や運動で惹起される筋のこわばり）がない
- 発作間欠期に不整脈がない
- 正常の精神運動発達
- 典型的には、少なくとも1名の罹患した一親等親族
- 他の遺伝性高カリウム血症（鑑別診断参照）および後天性高カリウム血症（薬物、腎・副腎機能障害）

筋電図(EMG) 筋電図におけるミオトニーの徴候の存在により、診断は強く支持される。しかし、高頻度変異を持つ罹患者の約50%で電気的ミオトニーを観察することができない。

- 麻痺発作中には、筋電図は運動単位の減少を示し、電気的沈黙（刺入時、随意活動電位の消失）も示す
- 発作間欠期には、臨床的にミオトニー現象が認められなくても、筋電図でミオトニー活動（振幅・周波数が変動する活動電位の高頻度発射）が認められることがある
- 特に永続的な筋力低下を示す患者では、筋原性のパターンが見られることがある。

検査

血清カリウム濃度

- 麻痺発作中に、血清カリウム値は1.5-3 mmol/L上昇し、通常血清カリウム値は5 mmol/Lを十分に超える。
注意：発作の終わりには、腎からの排泄および筋への再取り込みのため、一過性の低カリウム血症を呈することがあり、低カリウム性周期性四肢麻痺と誤診される可能性がある。
- 心毒性を呈するほどの血清カリウム値の上昇は非常にまれであるが、心電図変化(T波の増高)を生じることはある。

血清クレアチンキナーゼ(CK)濃度 発作の間欠期に、血清CK値は上昇する(時に正常の5倍から10倍)。血清ナトリウムおよびカリウム濃度は正常である。

誘発試験 診断が不確実な時、すなわち発作時の血清カリウム値の測定がなく、分子遺伝学的検査も陰性の場合には、診断を確実にするために誘発試験が用いられる。全身的な誘発試験は重度の発作を引き起こす危険性を有しているため、経験のある医師のもとで麻酔科医待機の上で、心電図や血清カリウム値を注意深くモニターし施行すべきである。

- 古典的な誘発試験は2-10gのカリウムを臨床的管理下で投与し、20分ごとに血清カリウム濃度・筋力を測定する。通常発作は1時間以内に引き起こされ、約30-60分持続し、血清カリウム濃度の上昇を伴っており自然に生じる筋力低下の発作と類似する。もともと血清カリウム濃度の高い患者や、十分な腎機能・副腎機能を有さない患者には禁忌である。
- 別の誘発試験としては、自転車エルゴメーターを用いて、脈拍を120-160回/分程度に上昇する程度の30分間の運動の後、ベッド上で絶対安静とする。罹患者の血清カリウム濃度は、運動中に上昇し、運動後に低下、さらに終了後20分後に二度目の上昇が見られる。
- 局所的誘発試験は、複合筋活動電位(CMAP)の測定による。2-5分の運動後に通常以上のCMAP上昇が見られた後、通常以上のCMAP振幅の緩徐な減衰が見られる。減衰は運動後の最初の20分間が最も早い。減衰が一番重要な指標である。著者らの経験では、その結果はhyperPPに特異的ではなく、変異の種類にも特異的ではない。

筋生検 特異的所見がないこと、結果が治療方法・予後に影響を与えないことから、hyperPP1が疑われる患者に対する筋生検は一般的には推奨されない。脱力発作が出現し始めた年代には、電子顕微鏡レベルでも形態学的異常は認められない。発作の強さとは関係なく病気の進行の過程で、T管系の成分や筋小胞体の、増加・拡張・変性が生じ、空胞が形成され、いわゆる空胞性ミオパチー(vacuolar myopathy)に至る。

分子遺伝学的検査

遺伝子 HyperPP1は骨格筋電位依存性NaチャンネルをコードするSCN4A遺伝子の点変異により生じる。

臨床的検査

標的変異解析 9の高頻度の変異(表1)に対する分子遺伝学的検査で、臨床診断基準を満たしたhyperPP1の約60%に変異が同定される。

シークエンス解析 SCN4Aのシークエンス解析は、9の高頻度変異が陰性であった罹患者において変異を同定するために行われる。

表 1 hyperPP1 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
SCN4A	標的変異解析 ²	p.Leu689Ile	<1%	臨床レベル Testing
		p.Ile693Thr	~15%	
		p.Thr704Met	~59%	
		p.Ala1156Thr	<1%	
		p.Met1360Val	<1%	
		p.Met1370Val	<1%	
		p.Ile1495Phe	<1%	
		p.Met1592Val	<25%	
		p.[Phe1490Leu; Met1493Ile]	<1%	
	シーケンス解析		80%	

1. 検査機関により同定される変異にはばらつきがある。
2. 標的変異解析とは *SCN4A* の高頻度の変異の特異的な解析をさす

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

発端者の診断確定には、以下の検査が適応となる

- 発作の間欠期および可能であれば麻痺発作中の血清カリウム濃度
- QT 延長症候群および心室性不整脈を除外するための心電図記録
- 筋電図記録(ミオトニー活動は低カリウム性周期性四肢麻痺 HOKPP よりも hyperPP を支持する)
- 血清 CK 濃度(通常軽度上昇)
- *SCN4A* の分子遺伝学的検査。もし *SCN4A* が陰性であれば *KCNJ2* と *CACNA1S* の解析。いっぽう *KCNE3* のシーケンス解析は必要ではない。
- 臨床症状が非典型的であったり、*SCN4A* 変異を認めない症例では、誘発試験、ホルター心電図、筋生検

予後 p.Thr704Met 変異を有する患者の多くは永続的な筋力低下に至る。

発症前診断 遺伝するリスクのある妊娠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。

遺伝学的に関連する(同一原因遺伝子による)疾患

いくつかのタイプのミオトニーや周期性四肢麻痺は *SCN4A* 遺伝子変異により生じる。

カリウム惹起性ミオトニー カリウム惹起性ミオトニーの患者では、激しい運動やカリウムの経口摂取の後、強いこわばりを示す。軽症(myotonia fluctuans)から非常に強い(myotonia permanens)までスペクトラムに幅がある。

- Myotonia fluctuans 最も軽いタイプである。罹患者は筋のこわばりに気づいていなかったり、日によって変動するこわばりを経験している。数分の安静の後の、1回の筋の収縮により、数時間動けなくなるほどの強いこわばりが誘発されることがある(delayed myotonia)。痛みを時に伴う、この運動誘発性の筋痙攣は高カリウム血症や脱分極性の薬剤により生じることがある。こわばりは運動を続けることでおさまる(warm-up 現象)
- Acetazolamide-responsive myotonia 別名 atypical myotonia congenita としても知られている。運動により筋肉痛が誘発され、アセタゾラミドが症状を緩和する。
- Myotonia permanens 非常に症状の強い型であり、筋電図で持続的なミオトニー活動が認められる。持続的な電気的ミオトニーは著明な全身(顔も含む)の筋肥大を呈し、Schwartz-Jampel 症候群と以前混同されたことがある。特定の *SCN4A* 遺伝子変異により生じる。

先天性パラミオトニー 主要な症状は寒冷により引き起こされ、持続活動で増悪する筋のこわばりである(paradoxical myotonia)。特徴的なものに、続けて何回か力強く目を閉じると、開けられなくなるというものがある。パラミオトニーは通常カリウムで惹起されることはない。多くの患者では、激しい運動や寒冷によるこわばりから、弛緩性の筋力低下や麻痺にさえ至ることがある。

- p.Arg1448Ser, p.Arg1448Cys, p.Arg1448His および p.Arg1448Pro 置換の家系では、安静やカリウム摂取後により引き起こされ、1時間弱続く全身性の高カリウム性周期性四肢麻痺発作を伴う。いっぽう、寒冷により引き起こされた筋力低下はたとえ筋肉を温めても通常数時間続く。
- p.Met1370Val 変異を伴う日本人の一家系において、1名がパラミオトニーを呈し、その他は高カリウム性周期性四肢麻痺を呈した。
- p.Thr704Met や p.Met1592Val といった典型的な hyperPP を引き起こす変異において、パラミオトニー徴候が報告されている。

低カリウム性周期性四肢麻痺 2 型 低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)は血清カリウム値の低下(低カリウム血症)を伴う、弛緩性の筋力低下の発作を特徴とする。血清カリウム濃度の変化は hyperPP1 に見られるのと逆であり、誘発試験に対する反応も逆である。例えば、カリウムの経口投与は高炭水化物食で誘発された発作を抑制する。本症ではミオトニーは認められない。発作は hyperPP1 に比べて持続時間が長い。ミオパチーや永続的な筋力低下も生じる。SCN4A のコドン 672 のアミノ酸が置換する変異(p.Arg672Ser, p.Arg672Gly, p.Arg672Cys, p.Arg672His)および p.Arg669His が HOKPP2 を引き起こす。

正カリウム性周期性四肢麻痺(命名参照)脱力発作時、血清カリウムが正常で、hyperPP や HOKPP 両者に共通点のある周期性四肢麻痺のタイプが報告されている。カリウム感受性は hyperPP に類似するが、他のすべての症状は HOKPP に似ている。このタイプは、正カリウム性周期性四肢麻痺と名付けられており、SCN4A のコドン 675 のアミノ酸置換変異により生じる。コドン 675 はナトリウムチャネルの 2 番目のドメインの電位センサーにあるアルギニンをコードしており、HOKPP の原因となるコドン Arg669 や Arg672 のすぐ隣に位置する。現時点では、正カリウム性周期性四肢麻痺という用語が今後使用されていくのかどうか不明である。著者らのコホートのほとんどの患者では麻痺発作の折には低カリウムであった。

先天性筋無力症候群 本症は易疲労性の全身筋力低下と生後からの繰り返す呼吸および球麻痺発作を特徴とする。先天性筋無力症候群は SCN4A の変異により生じる。

臨床像

自然経過

高カリウム性周期性四肢麻痺(hyperPP1)における弛緩性の麻痺は通常 10 歳以下から生じる。年齢とともに発作頻度・強度はひどくなる。カリウムを多く含む食物の摂取、運動後の安静は麻痺を惹起しやすい。また、寒い環境、精神的ストレス、糖質コルチコイドや妊娠は、発作を引き起こしたり増悪させたりする。

自然に起きる発作は、通常朝食前に始まり、15 分から 1 時間ほど持続しその後消失する。一部の患者では、おそらく高カリウム血症によって引き起こされた異常感覚が、筋力低下の前ぶれとなる。脱力発作中、腱反射は減弱ないし消失する。

激しい運動をした後に持続的に軽い運動を続けることにより、運動を続けた筋でのみ麻痺の出現を遅らせたり防いだりすることができるが、安静にしていた筋では筋力低下が生じる。

発作中に不整脈や呼吸不全は通常起きない。

発作間欠期に HyperPP1 の約 50%の患者は軽いミオトニー(筋のこわばり)を通常有するが、随意運動を妨げるほどではない。ミオトニーは顔面・舌・母指球・手指筋で簡単に認められる。もし、ミオトニーが存在すれば、他のタイプの家族性周期性四肢麻痺よりもむしろ hyperPP1 の診断を支持する。

当初発作頻度は低いが、次第に発作頻度・強度は約 50 歳までひどくなるが、50 歳を超えると発作頻度は明らかに少なくなる。しかし多くの年配の罹患者では気づかれないまま慢性進行性にミオパチーをきたす。ミオパチーは主に下肢帯(骨盤肢帯)や下肢近位・遠位筋を侵す。

遺伝子型と臨床型の関連

同じ家系(すなわち同じ変異を有する患者の間)の中にも臨床像にばらつきがあり、変異の違いが、ある定まった症状を引き起こすというよりも、ある臨床型を呈する傾向を示すというように解釈すべきである(表 2 参照)。

もっとも明らかな傾向として、発作間欠期にミオトニーを示さない患者は、ミオトニーを有する患者に比べ進行性のミオパチーや永続的な筋力低下に至りやすいということがある。この傾向は p.Thr704Met 変異を有しミオトニーを示さない患者で明らかであり、約半数が永続性のミオパチーに至る。さらに、「正カリウム性周期性四肢麻痺」(もはや使用されない用語。命名参照)の患者の一部においても同様に、この変異を有している。

表 2 HyperPP1 における遺伝子型と臨床型の関連

SCN4A 変異	特別な症状	初報
p.Leu689Ile	筋痙攣による痛み	Bendahhou et al [2002]
p.Ile693Thr	寒冷で誘発される筋力低下	Plassart et al [1996]
p.Thr704Met	永続的な筋力低下、ミオパチー	Pta'cek et al [1991]
p.Ala1156Thr	低い浸透率	McClatchey et al [1992]
p.Met1360Val	低い浸透率	Wagner et al [1997]
p.Met1370Val	一例でパラミオトニー、残りは hyperPP	Okuda et al [2001]
p.Ile1495Phe	筋痙攣痛、筋萎縮	Bendahhou et al [1999]
p.Met1592Val	筋電図でミオトニーを呈し、典型的な症状	Rojas et al [1991]
p.Phe1490Leu+ p.Met1493Ile	悪性高熱感受性 ¹	Bendahhou et al [2000]

1. 麻酔関連症状は、他のナトリウムチャネルの機能獲得変異を有する患者でみられたのと同様に、過大になったミオトニーによる可能性がある。

浸透率

通常、浸透率は高い(>90%)。臨床的徴候を有さず、筋電図でのみミオトニーが示される患者が稀な変異に伴うものの中に一部存在する。

促進現象

促進現象は本症では認められない

命名

高カリウム性周期性四肢麻痺は 1950 年代にはじめて報告された。“adynamia episodica”あるいは Gamstorp 病として知られていた。カリウムが脱力発作を惹起することや、自然発症の発作時に血清カリウム濃度上昇を伴うことから、高カリウム性周期性四肢麻痺 (hyperPP) という用語が推奨される。

正カリウム性周期性四肢麻痺という用語は用いるべきではないと示唆されている。この用語は二つの報告に対し使われたものが最初である。多くの点で正カリウム性周期性四肢麻痺は hyperPP に類似している。真に異なっているのは、非常に強い発作の際でも正カリウム性の四肢麻痺発作であること、ブドウ糖投与の効果がないことである。最初の報告にあった家族を含む正カリウム性周期性四肢麻痺の家系で、カリウム感受性や SCN4A 遺伝子変異が証明されたことから、疾患単位として正カリウム性周期性四肢麻痺の存在が疑問とされた。麻痺発作中あるいは発作後のカリウム濃度が正常であることのみから正カリウム性周期性四肢麻痺としばしば診断されていることや、臨床的あるいは遺伝的に別箇の実体であることが明確に証明されていないことから、この用語は廃すべきであろう。

カリウム感受性の周期性四肢麻痺で、SCN4A のコドン 675 のアミノ酸置換変異により生じる、正カリウム性で hyperPP や HOKPP 両者に共通点のある周期性四肢麻痺が、正カリウム性周期性四肢麻痺として報告された (遺伝学的に関連する疾患 参照)。現在のところこの用語が学界で用いられていくのかどうか不明である。

頻度

hyperPP1 の頻度はおよそ 1:200,000 である。

鑑別診断

遺伝学的に関連する疾患でのべた allelic disorder に加え、高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型 (hyperPP1) の診断の際に考慮すべき、周期性四肢麻痺あるいは高カリウム血症を伴う遺伝性疾患について以下に述べる。成人での発症は、Andersen-Tawil 症候群や二次性後天性高カリウム性周期性四肢麻痺を示唆する。

SCN4A 遺伝子変異により生じる hyperPP1 は hyperPP の 60-70%をしめる。hyperPP の原因となる他の遺伝子は知られていない。

- 少なくとも一つの locus Xp27.3 がマップされている。原因遺伝子は同定されていない。カリウムレベルは正常に近いが、罹患者の中でも変動がある。強い脱力のエピソードは、典型的には発熱性疾患で惹起され、体幹・四肢筋に加え顔面や外眼筋も侵される。数週から数カ月の経過で改善する。家系内の若い罹患者は、発作間欠期には正常で、発作時には全身の筋力低下、眼瞼下垂を示し、筋力は変動する。一部の例では、易疲労性が認められ、後に慢性的な筋力低下が起きることがある。

- hyperPP および低カリウム性周期性四肢麻痺(HOPKPP)の両者が別の遺伝子 (*KCNE3*) の変異、あるKチャンネルのベータサブユニット (MiRP2) の p.Arg83His 置換、により生じると報告された。その後の研究により p.Arg83His は正常人口の 1%以上に認められる正常多型であることが判明し、*KCNE3* は周期性四肢麻痺の原因ではない。

Andersen-Tawil 症候群 (カリウム感受性 心調律異常型の周期性四肢麻痺) Andersen-Tawil 症候群は周期性弛緩性筋力低下(すなわち周期性四肢麻痺)、心室性不整脈と QT 延長に加え、耳介低位、眼間離開、小顎、小指斜指、合指症、低身長、側弯といった奇形、の3徴を特徴とする。10 歳以下あるいは 10 歳代に罹患者は心症状(動悸や失神)か、長時間の安静や運動後の安静によって自然に生じる筋力低下を示す。カリウムチャンネルである *KCNJ2* 遺伝子の変異が原因である。遺伝は常染色体性優性である。

分子遺伝学的検査、心電図、発作間欠期に記録されたホルター心電図が、hyperPP1 と Andersen-Tawil 症候群とを区別するのに非常に重要である。

入眠時 REM 睡眠を伴う高カリウム性周期性四肢麻痺 特発性 hyperPP に加え、入眠時 REM 睡眠を伴い日中過眠を示す一例が報告された。症状は血清カリウム濃度を低下させる利尿剤により改善した。遺伝的解析は行われていない。

高カリウム血症を主徴とする遺伝性疾患

- 副腎不全は高カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖を特徴とする。新生児期における副腎不全は先天性副腎過形成(21-ヒドロキシラーゼ欠損が最も多い原因である)や X 連鎖性先天性副腎形成不全を含む先天性副腎形成不全によることがある。副腎皮質機能低下症(アジソン病)は家系内集積を認める自己免疫性疾患であることもあり、他の内分泌異常、特に副甲状腺機能低下症を合併することもある。アジソン病は X 連鎖性の副腎白質ジストロフィーでも生じる。
- 劣性遺伝性新生児低アルドステロン症は、高カリウム血症性疾患であり、生後 1 年以内に致死的にもなりうる、稀なタイプの塩類喪失を引き起こす。軽度の低ナトリウム血症と高カリウム血症を伴い、繰り返す脱水症と著明な発育障害が典型的な症状である。血漿レニン/血清アルドステロン比や血清 18-hydroxycorticosterone/アルドステロン比の上昇が検査所見上みられる。
- 偽性低アルドステロン症 1 型は、鉍質コルチコイド抵抗性の新生児期塩類喪失を特徴とする。成人まで症状が続く常染色体性劣性遺伝型式のものは、アミロライド感受性上皮ナトリウムチャンネル ENaC を形成する 3 つの相同のサブユニットのうちの一つの機能喪失性変異による。このチャンネルは、特に尿細管の遠位部において、起電性ナトリウム再吸収の律速段階にある。常染色体性優性あるいは弧発症性症例は症状が軽く、年齢ともに軽快する。ある家系で鉍質コルチコイド受容体の truncation が見出されている。
- 偽性低アルドステロン症 2 型は、Gordon 高カリウム血症—高血圧症候群としても知られているが、高血圧、腎からの塩類の再吸収増加、カリウムとプロトンの排出障害を特徴とする。排出障害の結果高カリウム血症となるが、サイアザイド系利尿剤により改善することがある。塩類、カリウム、pH 調節に重要な腎の遠位ネフロンに存在する WNK ファミリーに属するセリン・スレオニンキナーゼのメンバーに変異が同定されている。

後天性持続性の高カリウム血症による二次性周期性四肢麻痺 このタイプの周期性四肢麻痺は血清カリウム濃度が 7mmol/L を超えるような人にも生じる。筋力低下は手袋靴下型の異常感覚を伴うことがある。高カリウム血症は不整脈(通常頻脈)や典型的な心電図異常(すなわち T 波増高、P 波の消失)を示すことがある。運動後の安静が hyperPP1 と同様に筋力低下を引き起こす。診断は、発作中の非常に高い血清カリウム濃度、発作間欠期にも持続する高カリウム血症や原因疾患により示唆される。血清カリウム濃度は hyperPP1 に見られるものよりはるかに高い。よくある原因は、スピロラクトン、ACE 阻害薬、トリメプリム、非ステロイド性抗炎症薬、ヘパリンなどの薬物の慢性使用によるものである。発作性ミオグロブリン血症を呈するミオパチー(たとえば McArdle 病、carnitine palmitoyltransferase II transferase 欠損症)は腎障害をきたしその結果カリウムの蓄積に至る可能性がある。後天性持続性高カリウム血症の治療は、食事中的カリウム摂取の制限と高カリウムを引き起こしている原疾患の治療である。

臨床的マネジメント

最初の診断後における評価

高カリウム性周期性四肢麻痺(hyperPP1)と診断された患者において、疾患の程度を確定するため、以下の基本的な評価が推奨される。

- 神経学的評価
- 筋の水分蓄積や脂肪変性を同定するための下肢近位の 1H MRI(STIR 法)。浮腫は利尿薬の継続的投与で改善されるべきである。治療開始後 4 週で、筋力測定と MRI で評価する。

臨床症状に対する治療

hyperPP1 の治療は対症療法であり根治的ではない。

筋力低下のはじめに軽い運動を継続することや炭水化物(たとえば体重 1 kg あたり 2 g のブドウ糖)を摂取することで、予防あるいは中断することがしばしばできることがある。発作は通常より長くベッドにいる祝日や週末に生じやすい。罹患者は早く起床し、十分な朝食をとることが勧められる。

一部の患者において、糖質コルチコイドの経静脈投与あるいは 0.1 mg サルブタモールの 2 回の吸入で発作を中断あるいは軽減することができる。

一部の患者において、グルコン酸カルシウム(0.5-2 g 経静脈投与)が発作を止めることができる。

一次症状の予防

hyperPP1 の患者の予防治療は、炭水化物の豊富な食事を頻回に摂ること、カリウムを多く含む薬物や食物(たとえば果物、フルーツジュース)、空腹、重労働、寒冷暴露を避けることである。

高カリウム性麻痺発作を防ぐために、サイアザイド系利尿薬やアセタゾラミドの継続的使用が勧められる。利尿薬は1日2回から週2回程度で、控え目な処方量で用いる。アセタゾラミドによる副作用の可能性を考えると、サイアザイド系利尿薬が好まれる。処方量はできるだけ少量にすべきである(たとえば25 mg のヒドロクロチアジドを毎日あるいは隔日)。重症の例では50 mg あるいは75 mg のヒドロクロチアジドを毎日早朝に服用すべきである。これらの患者では、血清カリウム濃度が3.3 mmol/L 以下にならないよう、血清ナトリウム濃度が135 mmol/L 以下にならないようモニターすべきである。

二次的症状の予防

正常体温を保つ、血清カリウム濃度を低く維持する、低血糖を避けるなどの手術前の予防策が発作予防に有用である。

注: 発作に伴う全身性の筋 spasms は体温の上昇に至ることから、hyperPP1 の罹患者は悪性高熱になりやすいと考えられてきた。悪性高熱が疑われる麻酔関連副作用は、おそらく非常に強いミオトニー反応によるものであろう。

経過観察

予防治療中は、利尿剤による著明な低カリウム血症を避けるため、年2回程度カリウム濃度を測定。値は3.0 から3.5 mM の間であるべきである。

神経学的評価や下肢近位筋 MRI は3年ごとが適当である。

回避すべき薬物/環境

脱分極性の麻酔薬、スキサメニウム、コリンエステラーゼ阻害薬、カリウムはミオトニーを増悪させる。咬筋の spasms や呼吸筋その他の骨格筋の強直をきたし気管内挿管や機械的人工換気を阻害する可能性がある。麻酔覚醒後、hyperPP1 罹患者は数時間麻痺している可能性がある。これらの薬剤は絶対に禁忌である。

リスクのある血縁者の検査

無症状の血縁者について同定された疾患原因変異を検査することは、外科手術前に予防的方策を始めることのためには適切である。

リスクのある血縁者の検査に関する遺伝カウンセリングについては遺伝カウンセリングを参照。

研究中の治療法

疾患と症状に対する臨床研究についての情報にアクセスするためには、ClinicalTrials.gov を検索されたい。

注: 本症に対する臨床試験はないかもしれない。

その他

hyperPP1 にともなう麻痺発作に対しメキシレチン(本症と原因遺伝子を同じとする類縁疾患には適応薬である)が影響するかどうかは不明である。

ミオパチーへの進行に対する治療薬の効果についてのデータはない。

hyperPP1 の治療に陽イオン交換体は効果がない。

Genetics Clinics は遺伝専門家から構成されており、患者や家族に自然経過、治療、遺伝形式、患者家族の遺伝的発症リスクに関する情報を提供するとともに、患者サイドに立った情報も提供する。GeneTests Clinic Directory を参照のこと。

本疾患に対する疾患特異的あるいは包括支援組織については Consumer Resources を参照のこと。これらの組織は患者とその家族に情報、支援、他の患者との交流の場を提供するために設立されている。

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型(hyperPP1)は常染色体性優性遺伝形式をとる。

患者家族のリスク

発端者の両親

- ほとんどの hyperPP1 の罹患者は、その病気を受け継ぐことになった罹患した親を持つ
- hyperPP1 の発端者は新生突然変異により罹患している可能性がある。新生突然変異の症例の割合は不明である。
- 明らかに新生突然変異に伴う発端者の親については、発端者の原因変異が同定されていれば、分子遺伝学的検査も含めた評価が推奨される

注: hyperPP1 と診断された多くの患者は罹患した親を持つが、家系内のメンバーが疾患に気付いていなかったり、浸透率が低いことのために、家族歴がないように見えることがある。

発端者の同胞

- 発端者の同胞のリスクは両親の遺伝的状況による。
- もし、親が疾患原因変異を有していれば、発端者の同胞のリスクは 50% である。
- 疾患原因変異がどちらの親にも見つからなかった場合、発端者の同胞のリスクは新生突然変異を生じる確率あるいは親における胚細胞系列のモザイクの確率に相当する。これらの可能性は低いですが、発端者の同胞もリスクがあるとみなし、発端者に見出された変異を検査することは妥当である。

発端者の子

hyperPP1 の患者の子供たちにはそれぞれ 50% の確率で変異が遺伝する。

他の血縁者

他の血縁者のリスクは発端者の家族の両親の状況による。もしどちらかの親が罹患しているあるいは *SCN4A* の疾患原因変異を有していれば、その親の血縁者もまたリスクがある。

遺伝カウンセリングに関連した問題

早期診断と治療を目的としたリスクのある血縁者の検査に関する情報は臨床的マネジメント リスクのある血縁者の検査を参照されたい。

明らかに新生突然変異と考えられる家系 常染色体優性遺伝と仮定し、発端者のどちらの親にも疾患原因変異が存在しないか、本症であるという臨床的徴候がない場合、発端者は新生突然変異を有すると考えられる。しかしながら、代替父親、代替母親(たとえば生殖補助医療)、非公開の養子などの非医学的説明の可能性まで調べることもできよう。

家族計画

- 遺伝的リスクの評価や出生前診断の利用に関する話し合いは妊娠前に行われるのが望ましい。
- AS の子どもを持つリスクのある若い成人への遺伝カウンセリングの実施(子への発症リスクや生殖手段なども含む)を勧めることが望ましい。

DNA バンキング は DNA(通常白血球から抽出)を将来の使用のために保存しておくものである。今後、検査手法や遺伝子、変異、あるいは疾患に対するわれわれの理解が進歩すると予想されるので、罹患者 DNA の保存は考慮に値する。DNA バンキングを行っている研究所のリストを参照せよ。

出生前診断

リスクのある妊娠について出生前診断が技術的に可能である。DNA は胎生 16–18 週に採取した羊水中細胞や 10–12 週 * に採取した絨毛から調製する。成人発症型疾患の出生前診断の希望に対しては注意深い遺伝カウンセリングを必要とする。出生前診断を行う以前に、罹患している家族において病因となる *SCN4A* の遺伝子変異が同定されている必要がある。

* 胎生週数は最終月経の開始日あるいは超音波検査による測定に基づいて計算される。

知能に影響がなく何らかの治療が存在する HyperPP1 のような疾患に対する出生前診断の要望はあまりない。特に診断が早期診断でなく妊娠中絶を目的として考慮されている場合には、医療従事者の中や家族の間で出生前診断の利用については意見の相違が存在する可能性がある。多くのセンターは出生前診断の決定は両親の選択と考えているが、議論することが妥当である。

訳注: 日本では本症に対する出生前診断は行われていない。

着床前診断 は罹患している家族において原因となる遺伝子変異が同定されている場合は行うこともできる。着床前診断を行う研究所を参照せよ。

訳注: 日本では本症に対する着床前診断は行われていない。

先天性ミオトニー (Myotonia congenita)

Gene Review 著者: Morten Dun?, PhD, Eskild Golding-Jørgensen, MD.

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: 2008.7.8. 日本語訳最終更新日: 2011.02.03.

原文 [Myotonia congenita](#)

要約

疾患の特徴

先天性ミオトニー(Myotonia congenita)は、小児期より出現する筋のこわばり(ミオトニー)を特徴とする。この筋のこわばりは外眼筋、顔面筋や舌筋を含む全ての横紋筋群で見られる。男性例のほうが女性例よりも症状が強くなる。筋緊張は筋を繰り返し収縮させることにより軽減する(warm-up 現象)筋はたいていの場合、肥大している。常染色体劣性遺伝形式をとる筋強直症例の方が常染色体優性遺伝形式をとる症例よりもしばしばミオトニーがより重度となる。常染色体劣性遺伝形式をとる患者においては、進行性の遠位筋優位の筋力低下、休息後の運動により誘発される一過性の脱力発作を呈することもある。発症年齢は様々である。常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニーにおいては、たいてい乳児から幼児期初期であるのに対し、常染色体劣性遺伝形式の先天性ミオトニーでは、平均発症年齢が僅かに高い。双方において発症年齢が 30~40 歳代と遅い症例もある。

診断・検査

先天性ミオトニーの臨床診断は、幼児期初期から始まった筋強直のエピソードの存在、短い運動によるミオトニーの軽減、筋に叩打を加えることによるミオトニーの誘発、針筋電図でのミオトニー放電所見、血清クレアチンキナーゼ濃度の上昇、常染色体優性または劣性遺伝形式と一致する家族歴をもとに行う。塩化物イオンチャンネルをコードしている *CLCN1* が、先天性ミオトニーに関連していることが解明されている唯一の遺伝子である。シークエンス解析により、双方の遺伝形式の先天性ミオトニーを起こす症例の 95%以上で、*CLCN1* 遺伝子の変異が同定される。

臨床的マネジメント

症状に対する治療: ミオトニーは、メキシレチン(最も効果のある薬剤)、トカイニド(骨髄抑制の副作用)、プロカインアミド、キニジン、フェントインらの薬剤に反応しうる。それ以外にカルバマゼピン、ダントロレン(肝毒性の副作用)、アセタゾラミド(吐気、拒食症、異常感覚、腎結石形成の副作用)使用による有用な効果についても、報告されている。ミオトニーは運動により一時的には軽減する。

避けるべき医薬品/環境: 脱分極性の筋弛緩剤(スキサメトニウムなど)、アドレナリン、 β -アゴニスト、プロプラノロール、コルヒチンはミオトニーを悪化させる。

リスクのある血縁者の検査 先天性ミオトニーの患者においては麻酔に関連した事故が発生する危険性が高いことから、リスクのある血縁者については、小児期のうちにその遺伝状況について評価しておくことが適切である。

遺伝カウンセリング

先天性ミオトニーには常染色体優性遺伝形式(Becker 病)、常染色体劣性遺伝形式(Thomsen 病)、両方の遺伝形式を取りうる。同じ変異が、いずれの遺伝形式を有する家系内でも起こることがある。常染色体優性遺伝形式において、新生突然変異が原因で発症する症例の全体に対する割合は不明である。常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニーの子では、各々、50%の確率でその変異が遺伝する。常染色体劣性遺伝形式の先天性ミオトニーにおいて原則的には、ヘテロ接合の場合はたいてい無症状である、同胞では、発症する確率が 25%、無症候性のキャリアとなる確率が 50%、発症せず、キャリアでも無い確率が 25%である。つまり、遺伝リスクのある同胞が無症状である場合、その同胞がキャリアである確率は 2/3 である。遺伝学的検査にて疾患の *CLCN1* 原因遺伝子 2 つを同定することが出来なければ、孤発例(ある家系の中で発症者が 1 人のみ)の遺伝形式を同定することは困難である。このような症例は、常染色体劣性遺伝形式をとるものと推定される。リスクを有する血縁者に対するキャリアの検査は家系での二つの疾患原因遺伝子が判明している場合には可能である。高いリスクを有した妊娠における出生前診断はそれぞれの患者に対応した出生前検査(custom prenatal testing)を行っている検査機関では可能であるかもしれない。

診断

臨床診断

下記のような特徴を有する患者は先天性ミオトニーの診断を考慮すべきである

- 早期小児期より始まるミオトニーやこむら返りのエピソード(ミオトニーは骨格筋の随意収縮後の弛緩性が低下するものと定義される)

- 筋のこわばりは短時間の運動により軽減する。(warm-up 現象として知られている) 筋を叩打することによりミオトニー様の収縮が誘発される。
- 針筋電図を施行すると、ミオトニーの出現時のみに特徴的な持続性の自発的な電氣的興奮(ミオトニー放電)を認める。
注意: 常染色体劣性遺伝形式の先天性ミオトニー症例と、常染色体優性遺伝形式を呈する一部の変異(p. Pro 480Leu, p. Arg894X)症例では、10Hz 反復神経刺激により、誘発された複合筋活動電位の振幅の減少を認める。同様の効果は、10 秒間の随意収縮後にも誘発される。(ショートエクササイズテスト)
- 常染色体優性遺伝形式もしくは常染色体劣性遺伝形式と矛盾しない家族歴を有している。

検査

一般的な血液検査 先天性ミオトニー診断確定の助けにはならない。

血清クレアチンキナーゼ値 僅かに上昇している。(正常上限値の 3~4 倍以下)

筋生検所見 筋タイプ 2B 線維の欠損が認められることはあるが、たいていの場合は正常である。常染色体劣性遺伝形式をとる重度の先天性ミオトニーの場合、筋原性変化を認めることがある。

分子遺伝学的検査

遺伝子 塩化物イオンチャンネルをコードしている *CLCN1* は先天性ミオトニーに関連していることが知られている唯一の遺伝子である。

臨床的検査

シーケンス解析: 常染色体優性遺伝形式、常染色体劣性遺伝形式の先天性ミオトニーを発症する原因変異の大部分を検出できる。

注意: 常染色体優性、常染色体劣性先天性ミオトニーの両方が、同じ遺伝子変異により発症しうる為、遺伝形式(常染色体優性、常染色体劣性)の鑑別はおもに家族歴(すなわち、発症している親の存在など)を基にしておこなう。

表 1. 先天性ミオトニー症例に使用される分子遺伝試験のまとめ

遺伝子記号	検査方法	同定される変異	変異検出率	検査の実施可能性
<i>CLCN1</i>	シーケンス解析	多型	>95%	臨床レベル

検査の実施可能性とは Gene Tests Laboratory directory における実施可能性を意味している。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保証したり、検査機関のライセンスや実績を保証するものではない。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。

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

常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニーにおいて、疾患のリスクを有する血縁者に対するキャリアの検査には、同家系内で疾患原因遺伝子変異が前もって同定されている必要がある。

また、臨床症状を呈していないが、疾患遺伝のリスクのある血縁者の発症前診断においても、同家系内で疾患原因遺伝子が前もって同定されている必要がある。

遺伝学的に関連する疾患

CLCN1 のひとつの変異 p.Phe428Ser (NM 000083.2:c.1283T>C) は、パラミオトニー型の臨床型と関連するという一例報告がある。この発見は珍しく、慎重に解釈するべきである。先天性パラミオトニーの大部分は *SCN4A* 遺伝子変異に起因している。

臨床所見

自然経過

先天性ミオトニー(Myotonia congenita)は、小児期より出現するミオトニーを特徴とする。このミオトニーは外眼筋、顔面筋や舌筋を含む全ての横紋筋群に出現する。臨床医は、先天性ミオトニー患者が、握手したあとで指を広げることが不可能であることや、筋肉(舌筋、指の伸筋群、手掌筋群など)を叩打することでミオトニー収縮が誘発されることに気がつくかもしれない。

発症年齢は様々である。常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニーにおいては、発症がたいてい乳児期から幼児期初期であるのに対し、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性ミオトニーでは、平均発症年齢が前者と比べて僅かに高い。発症年齢が 30~40 歳代と遅い症例も双方においてみられる。

ミオトニーは筋を繰り返し収縮させることにより軽減する(warm-up 現象)。筋はたいていの場合、肥大している。

常染色体劣性遺伝形式をとる症例の方が常染色体優性遺伝形式をとる症例よりもしばしばミオトニーがより重度となる。男性例のほうが女性例よりも症状が強くなる。

常染色体劣性遺伝形式をとる患者においては、進行性の遠位筋優位の筋力低下、休息後の運動により誘発される一過性の脱力発作を呈しうる。近位筋の筋力低下と遠位筋の筋障害を呈した症例も報告もある。

若年性白内障、心伝導異常、内分泌機能障害などの筋症状以外の症状の合併はない。

遺伝子型と臨床型の関連

CLCN1 遺伝子は電位依存性塩化物イオンチャネルの一つである ClC-1(塩化物イオンチャネルタンパク、骨格筋)をコードする。各々の塩化物イオンチャネルは、二つの同一蛋白分子から構成される。その蛋白分子は各々、プロトポアと呼ばれる別々のイオン透過経路を形成している。常染色体劣性遺伝形式をとる先天性ミオトニーにおいては、両方のサブユニットに疾患原因遺伝子変異を認める。常染色体優性遺伝形式をとる先天性ミオトニーでは、一つの顕性不活性変異が両方のプロトポアのゲーティングもしくはいずれかのプロトポアのイオン選択性に影響を与えることにより発症すると考えられている。

- 100 以上の異なった *CLCN1* 遺伝子変異のほとんどが、常染色体劣性遺伝形式の先天性ミオトニーの原因となる。
- 常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニーの原因となる 15 以上の遺伝子変異が、報告されている。
- おおよそ 10 の遺伝子変異は常染色体劣性及び常染色体優性遺伝形式の先天性ミオトニー双方に関連しており、双方の遺伝形式を明確に区別することは困難である。明白な常染色体劣性及び常染色体優性遺伝形式を取る先天性ミオトニーの家系は、p.Gly230Glu、p.Ala531Val、p.Arg894X のみと記載されている。この不思議な現象は、下記により説明しうる。
 - 顕性不活性変異の浸透率の減少
 - 不完全な優性
 - 創始者効果
 - 遺伝子変異の同定の不完全さ
 - 対立遺伝子発現の差異

これらの優性と準優性変異の表現型の症状は、同一家系内においてでさえも様々である。

例えば p.Gly230Glu、p.Thr310Met の遺伝子変異を有する患者は、妊娠により誘発された動揺する表現型を呈したと報告されている。また、p.Phe428Ser (NM 000083.2:c.1283T>C)の遺伝子変異を有する患者は先天性パラミオトニーを思わせるような表現型を呈したと報告されている。

近位筋の筋力低下(p.Thr550Met [NM 000083.2:c.1649C>T]遺伝子変異に起因した症例)、もしくは遠位筋のミオパチー(p.Pro932Leu 遺伝子変異に起因した症例)も報告されている。しかしながら、これらの臨床的な特徴と *CLCN1* 遺伝子変異と相関については、現時点では解明されていない。

浸透率

常染色体優性遺伝形式の遺伝子変異の大多数は、低い浸透性を呈しうる。同一遺伝子異常をヘテロ接合体として有する家族内でも、ミオトニーを認めないものから重度のミオトニーまで様々な表現型を呈することがある。

促進現象

先天性ミオトニーに関しては現在のところ報告されていない。

命名

常染色体優性遺伝形式をとる先天性ミオトニーは、トムセン病として知られている。

常染色体劣性遺伝形式をとる先天性ミオトニーはベッカー病として知られている。

Myotonia levior は基本的には先天性ミオトニーと同義である。

有病率

Beckerらが1977年頃に検討したところ先天性ミオトニーは常染色体優性遺伝形式では1:23,000、常染色体劣性遺伝形式では1:50,000の頻度にて生じていると推測されていた。後の調査の結果、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性ミオトニーのほうが常染色体優性遺伝形式よりもよりありふれていることが示唆された。イギリスにおける症状を有する300症例以上のコホート研究では、常染色体優性遺伝形式をとる先天性ミオトニーは遺伝子変異陽性症例の僅か37%に認められたにすぎなかった。

スカンジナビア半島の北部においては先天性ミオトニーの有病率は、おおよそ1:10,000と推測されてきたが、世界的には有病率は1:100,000と考えられている。

鑑別診断

先天性ミオトニーの鑑別疾患にはミオトニーを主要徴候とする他の疾患が含まれる。先天性ミオトニーはこれらの疾患群から以下を参考にして鑑別できる。