

本邦における骨格筋チャンネル病の実態について 重症度分類および診断ガイドラインに向けて

研究分担者：高橋 正紀¹⁾

共同研究者：古田充¹⁾、久保田智哉¹⁾、中森雅之¹⁾、木下正信²⁾、
佐々木良元³⁾、望月秀樹¹⁾

- 1) 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学
- 2) 首都大学東京 健康福祉学部
- 3) 三重大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨

骨格筋チャンネル病の重症度分類の策定および診断確定のための適切な指針が重要である。なかでも周期性四肢麻痺は発作性疾患のため、症度分類が困難であるが、本年度われわれは3段階（軽・中等・重症）の分類を提案しその有用性を示した。また、診断指針（ガイドライン）策定のための検討として、神経生理学的検査、とくに Fournier らによるショートおよびロングエクササイズテストにもとづく骨格筋チャンネル病の神経生理学的分類の有用性を検討したが、その特異度は低い可能性が示された。

A：研究目的

骨格筋の電氣的興奮・収縮などに不可欠なイオンチャンネル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。われわれは平成 21 年度「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究（H21-難治-一般-132）」、平成 22～23 年度「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（H22-難治-一般-118）、平成 24～25 年度「希少難治性筋疾患に関する調査研究」（H24-難治等（難）-

一般-028）（研究代表者 青木正志教授）の一連の研究の中で、全国アンケート調査、啓蒙活動、遺伝子診断の推進を図るとともに、診断基準案の策定とその学会承認を受けた。

骨格筋チャンネル病の実態解明には、重症度分類の策定および診断確定のための適切な指針が重要である。とくに周期性四肢麻痺は発作性疾患のため、重症度分類が困難であるが、本年度われわれが提案した3段階（軽・中等・重症）の分類について、診断確定例で検討することを目的とした。

また、骨格筋チャンネル病の診断確定のためには、臨床神経生理学的検査が重要である。

そこで、診断指針の策定のため、神経生理学的検査の有用性をまず検討することにした。とくに、Fournier らによるショートおよびロングエクササイズテストにもとづく骨格筋チャネル病の神経生理学的分類が、原因遺伝子推定や診断確定に有用と示されているため、まだその妥当性を本邦の症例で検討することとした。

B：研究方法

大阪大学および三重大学が全国から遺伝子解析依頼を受けた筋チャネル病のうち、遺伝子診断が確定した症例について、その症例要約について後方視的に検討した。

今年度、研究協力者など専門家の討議により、周期性四肢麻痺の麻痺発作重症度について検討した。さらに、周期性四肢麻痺 25 症例のうち 12 家系 19 症例の病歴について、この重症度に基づき分類し特徴を検討した。

またすべての骨格筋チャネル病の診断確定例のうち十分な神経生理学的検査データの存在する 16 例の神経生理検査結果について検討した。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究、患者情報を用いた研究については、それぞれ大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会、大阪大学医学部附属病院倫理委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、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できること、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。

C：研究結果

重症度分類については、今年度、研究協力者など専門家の討議により、周期性四肢麻痺の麻痺発作重症度について以下の様に提案した。

麻痺発作重症度(最低 6 カ月の診療観察期間の後に判定する)

歩行に介助を要する状態が 1 時間以上続く麻痺発作のあった日が、

軽症	平均	月に 1 日未満
中等症	平均	月に 1 日以上
重症	平均	月に 4 日以上

われわれの提案する発作頻度による重症度分類を適用すると、低カリウム性周期性四肢麻痺(hypoPP)では軽症と重症に 2 極化する傾向があった。いっぽう高カリウム性(hyperPP)では重症に分類されるものはなかった。永続的筋力低下を示す症例は hypoPP および hyperPP 1 例ずつ存在した。

Fournier らによる I から V の分類では、Cl チャネル異常による先天性ミオトニー(MC)は II に分類されるが、本邦の 5 例はすべて III に分類された。周期性四肢麻痺の再現といわれるロングエクササイズテストは hypoPP および hyperPP の半数で陽性を示し、先天性パラミオトニーでも 1 例で陽性を呈した。

D：考察

麻痺発作は低カリウム性が高カリウム性よりも重度であり、年齢とともに軽症化していくことが知られている。われわれの提案した重症度分類はこれらの特徴を良く表すことができることが判明した。遺伝子診断を依頼された発端者症例は、家系内でも重症であることが多いことから、家系内のすべての発症者についての調査をすることにより、本邦の症

例の全体像が明らかになると考えられる。

今回のわれわれの検討同様、Fournier らによる I から V の分類が、原報告ほどの特異度がないことが報告されている。しかしながら、われわれの結果は非常に特異度が低かった。各施設の手技的問題が存在することも考えられるが、典型例の少なさ、人種による違いなどの影響も考えられる。今後、前向き多施設共同研究なども検討すべきであると考えられた。

E : 結論

周期性四肢麻痺の重症度分類は有効である可能性が示された。Fournier らによる神経生理学的分類を診断指針に用いることについては、更なる検討が必要である。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

Yoshinaga H, Sakoda S, Shibata T, Akiyama T, Oka M, Yuan J-H, Takashima H, Takahashi MP, Kitamura T, Murakami N, Kobayashi K Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. *Pediatric Neurology*. in press.

久保田智哉 高橋正紀 骨格筋チャネル病の最新知見 ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に 別冊 医学のあゆみ イオンチャネル病のすべて pp. 38-45 2014

高橋正紀 周期性四肢麻痺 今日の整形外科治療指針 第7版 印刷中

2 : 学会発表

古田 充、中田智彦、穀内洋介、坂田宗平、木村紘美、相庭武司、吉永正夫、大崎裕亮、中森雅之、伊藤英樹、佐藤貴子、久保田智哉、門田一繁、進藤克郎、望月秀樹、清水 渉、堀江 稔、岡村康司、大野欽司、高橋正紀 Kir3.4 変異は Kir2.1 に対する抑制作用を通して Andersen-Tawil 症候群を引き起こす。第 55 回日本神経学会学術大会 平成 26 年 5 月 23 日 福岡

加藤秀紀, 湯浅浩之, 三竹重久, 打田佑人, 池田知雅, 間所佑太, 穀内洋介, 高橋正紀 遺伝子解析にて診断しえた Thomsen 病 3 例の臨床像と電気生理学的検査の検討 第 55 回日本神経学会学術大会 平成 26 年 5 月 福岡

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし