

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))
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

骨格筋チャンネル病の調査研究

診療手引き作成、患者 QOL 全国調査および
孤発性周期性四肢麻痺の遺伝的背景の検討

研究分担者:高橋 正紀¹⁾

共同研究者:佐々木 良元²⁾、國分 則人³⁾、仲座 真希¹⁾、久保田智哉¹⁾、古田 充⁴⁾、中
森 雅之⁴⁾、望月 秀樹⁴⁾、東原 真奈⁵⁾、北國 圭一⁶⁾、園生 雅弘⁶⁾、有村 公良⁷⁾、

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学講座
- 2) 国立病院機構三重病院 神経内科
- 3) 獨協医科大学神経内科
- 4) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座
- 5) 東京都健康長寿医療センター 神経内科
- 6) 帝京大学医学部 神経内科
- 7) 医療法人三州会 大勝病院

研究要旨

骨格筋チャンネル病(遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群)診療の手引きを、エキスパート8名からなる委員会を設置し、策定した。家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例(孤発性周期性四肢麻痺(SPP))が多く存在しているが、アジア他国の甲状腺中毒性周期性四肢麻痺で同定された疾患感受性一塩基多型が、本邦の患者でも頻度が有意に高く認められ、遺伝的素因が関与することが示された。筋チャンネル病一般に良性疾患と考えられているが、診断確定例について QOL 調査を行ったところ、本邦患者の QOL への影響は大きいことが初めて明らかになった。

A:研究目的

骨格筋チャンネル病は、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、先天性パラミオトニー、Naチャンネルミオトニー、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群など多くの疾患

が含まれる。臨床症状のみから、これら疾患を鑑別することは、一般の神経内科医・小児神経科医にとってはしばしば困難である。exercise test といったルーチンには施行しない神経生理検査が鑑別診断・原因遺伝子推定に有用とされる

が、まだまだ周知されておらず、検査法の標準化も望まれている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例(孤発性周期性四肢麻痺(SPP))が多数存在しており、臨床上の課題である。近年、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(TPP)の疾患感受性一塩基多型(SNP)が同定され、その一部はSPPにも認められるとの報告があり、SPPの病態に遺伝的素因が重要であることが示唆されている。

骨格筋チャネル病は良性と考えられているが、QOLへの影響は大きいことが海外より報告されている。

そこで本年度は臨床上の課題であるSPPの遺伝的素因の検討および骨格筋チャネル病診断確定患者のQOLについて検討した。

B: 研究方法

筋チャネル病に造詣の深い、臨床神経生理および臨床遺伝のエキスパート8名(有村公良、園生雅弘、國分則人、佐々木良元、東原真奈、北國圭一、久保田智哉、高橋正紀)からなる編集委員を設置し、筋チャネル病、遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群診療の手引きを策定することとした。

アジア人TPPを対象とした複数の研究で報告され、*KCNJ2*遺伝子近傍に存在する計9つの疾患感受性SNPについて、日本人のSPP22例を対象に多型の頻度について検討し、データベース上の一般日本人の集団と比較した。

三重大学あるいは大阪大学で遺伝子診断を施行し、遺伝性周期性四肢麻痺あるいは非ジストロフィー性ミオトニー症候群と診断確定した患者および家系内の16歳以上の罹患者に対し、麻痺発作の頻度、ミオトニーの部位・程度、

Barthel Indexに加えSF36、INQoLのQOL指標を調査した。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究については大阪大学ヒトゲノム研究審査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。患者のQOLなどの調査は大阪大学医学部附属病院のほか、国立病院機構三重病院でも承認をうけ、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮し行った。

C: 研究結果

久保田智哉、高橋正紀が内外の文献ならびに委員施設の症例情報を集約し、初稿を作成した。本症になじみの薄い神経内科医・小児神経科医にも使いやすいように、診断に重要な神経生理検査の手法の標準化を目指し、委員の間で特に議論を行った。合意に基づき最終案を策定し、研究代表者に提出した。本班が担当する他の疾患と合わせて、学会審査、承認を受ける予定である。

既報の9つのTPP疾患感受性SNPのうち6つでは、SPPで有意にリスクアレル頻度が高く、疾患感受性が存在すると考えられた。

QOL調査は36例より回収した。身体的健康度は諸外国と同様の傾向だったが、INQoLの自立や関係性、SF-36の心の健康など精神的健康度がより影響を受けていた。

D: 考察

臨床神経生理および臨床遺伝の専門家によ

る、骨格筋チャンネル病の診療の手引きを作成できた。特に、**exercise test** などの神経生理検査施行手技についても詳細に記述したことから、疾患の臨床経験のない臨床家にとって非常に実用的なものになったと考えている。この手引きは、案としてインターネット上、

http://square.umin.ac.jp/channel/2017guide_line.pdf に掲載しており、臨床現場で活用され未診断症例の同定につながることを期待される。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例について、遺伝的素因が明らかとなりつつある。今後の臨床診断に活用される可能性に加え、病態解明にも重要な知見となる可能性がある。

患者 QOL 調査では、本症の患者は ADL は良好であるものの、疾患が QOL に大きく影響を及ぼしている現状が浮き彫りとなった。本症は年齢により症状・発作の程度が変化することから、QOL データを経時的に蓄積していく必要性もあると考えられる。オックスフォード大や大阪大医の倫理と公共政策学、医療情報部との共同研究で、web 上で入力できるシステムを構築している。

E: 結論

一般専門医にも有用な診療の手引きが作成できた。孤発性を含む周期性四肢麻痺の原因として遺伝的素因が存在することを支持する結果を得た。周期性四肢麻痺患者の診断において有用な遺伝情報になるかもしれない。精神的健康度の低下が日本のチャンネル病患者の QOL をより悪化させている。

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

階堂三砂子, 古田 充, 中森雅之, 湯浅義人, 高橋正紀 てんかん性脳波異常を伴う反復発作性運動失調症 2 型の一家系 臨床神経 2016 56(4):260-264.

Kato H, Kokunai Y, Dalle C, Kubota T, Madokoro Y, Yuasa H, Uchida Y, Ikeda T, Mochizuki H, Nicole S, Fontaine B, Takahashi MP, Mitake S. A case of non-dystrophic myotonia with concomitant mutations in the SCN4A and CLCN1 genes. *J Neurol Sci.* 2016 Oct 15;369:254-8.

Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, Nishikawa M, Yoshida Y, Tanaka A, Morizane A, Kamon M, Araki T, Takahashi MP, Watanabe A, Inagaki N, Sakurai H. Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. *Sci Rep.* 2017 Feb 13;7:42522.

高橋正紀 周期性四肢麻痺 JMEDI 治療法便覧～私の治療～」猿田亨男、北村惣一郎 総監修 日本医事新報社 印刷中

2: 学会発表

穀内洋介、Freyermuth F、芦原貴司、伊藤英樹、紀嘉浩、中森雅之、木村卓、松村剛、藤村晴俊、望月秀樹、石浦章一、Swanson M、堀江稔、Furling D、Charlet-Berguerand N、高橋正紀 Na チャンネルのスプライシング異常が筋強直性ジストロフィーの心臓伝導障害の原因となる

第2回日本筋学会学術集会 2016年8月5日
東京

井村修、新垣ほのか、藤野陽生、齊藤利雄、藤
村晴俊、尾方克久、諏訪園秀吾、高田博仁、高
橋正紀、松村剛 筋ジストロフィーのQOLと自
己評価法 第70回国立病院総合医学会
2016年11月11-12日 沖縄

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