

## 本邦における筋チャンネル病

### (非ジストロフィー性ミオトニー症候群および周期性四肢麻痺)

研究分担者:高橋 正紀<sup>1)</sup>

共同研究者:佐々木 良元<sup>2)</sup>、仲座 真希<sup>1)</sup>、久保田智哉<sup>1)</sup>、  
古田 充<sup>3)</sup>、中森 雅之<sup>3)</sup>、望月 秀樹<sup>3)</sup>

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

2)大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座

#### 研究要旨

骨格筋チャンネル病(非ジストロフィー性ミオトニー症候群および遺伝性周期性四肢麻痺)についての診療手引きを作成した。診断体制の整備として、広く神経筋のチャンネル病を標的とした遺伝子診断の体制を整えるとともに、孤発性周期性四肢麻痺の感受性一塩基多型について検討した。ADL障害が非常に軽度なにも関わらず、患者のQOLは疾患による影響を大きく受けていることが明らかになった。

#### 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。

筋チャンネル病は、進行性のADL障害をきたし難く、一部では発作時のみの症状であることなどから、一般に良性の疾患と考えられている。そのため、本邦では診断が未確定の患者が多いうえに、疾患が患者QOLに与える影響が十分に評価されていない。

診断の向上のために、診療の手引きの作成、遺伝子診断体制の整備や、遺伝子診断確定患者に対するQOL等の調査を目的とした。

## B: 研究方法

筋チャン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策定することとした。

従来のサンガー法に加え、IonPGM®を用いた骨格筋チャンネル病に反復発作性運動失調症(episodic ataxia)も標的とした、ターゲットアンブリコンシークエンスの系を構築し、原因変異の同定できない周期性四肢麻痺症例を中心に、遺伝子解析を行った。いっぽうで、アジア人甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(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 SPP 22 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、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。自記式評価票の記載依頼は手渡しあるいは郵送で行い、連結可能匿名化された評価票は、大阪大学に郵送により回収した。

(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を行った。

## C: 研究結果

大阪大学において、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。エキスパートの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。

骨格筋チャンネル病に反復発作性運動失調症(episodic ataxia)も標的とした、ターゲットアンブリコンシークエンスの系が確立できた。周期性四肢麻痺では従来は主要遺伝子の候補エクソンのみのシークエンスであったが、既知原因遺伝子の全エクソンについて簡便に解析することが可能となり、10 例近い解析を終了しているが、現在のところ原因と考えられる変異は見出されていない。いっぽうで、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](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。

また、本邦で筋チャンネル病患者の QOL についてまとめた症例数の調査はこれまでに行われていなかった。今回の調査では、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。日本のチャンネル病患者では ADL に比し QOL の低下が著明に認められ、今後解決すべき医療・社会的問題である。

## 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

久保田智哉 高橋正紀 骨格筋チャンネル病の最新知見—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 イオンチャンネル病のすべて pp. 38-45 2014

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. *Pediatr Neurol.* 2015 May;52(5):504-8.

高橋正紀 周期性四肢麻痺 今日の整形外科治療指針 医学書院 2016 295-296.

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

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 2014 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 2014 年 5 月 福岡

階堂三砂子、古田 充、中森雅之、湯浅義人、高橋正紀 著明な脳波異常を伴う反復発作性運動失調症 2 型 (EA2) の一家系 日本神経学会 第 102 回近畿地方会 2015 年 7 月 4 日 大阪国際会議場 大阪

高橋正紀、佐々木良元、久保田智哉、穀内洋介、古田充、中森雅之、望月秀樹、富本秀和、大野欽司 筋チャンネル病-周期性四肢麻痺およ

び非ジストロフィー性ミオトニー症候群の遺伝子解析と麻痺発作重症度分類 第 1 回日本筋学会学術集会 2015 年 8 月 7 日 国立精神・神経医療研究センター 小平 東京

高橋正紀、佐々木良元、久保田智哉、古田充、中森雅之、加藤秀紀、阿部達哉、國分則人、望月秀樹 骨格筋チャンネル病の電気生理学的分類の限界について 第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2015 年 11 月 6 日 大阪国際会議場 大阪

穀内洋介、Fernande Freyermuth、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 Maurice、堀江稔、Denis Furling Charlet-Berguerand Nicolas、高橋正紀 Na チャ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