

電気診断の復権；筋チャネロパチーの電気生理学的診断

有村由美子¹⁾ 中村 友紀¹⁾ 吉村 道由¹⁾ 上原 明子¹⁾
 有村 公良¹⁾²⁾ 迫田 俊一¹⁾ 高嶋 博¹⁾

(臨床神経 2012;52:1252-1255)

Key words : 筋チャネロパチー, 電気生理学的検査, prolonged exercise test, repeated short exercise test, repetitive stimulation

はじめに

筋チャネロパチーは筋イオンチャンネル (Na, Cl, Ca, K チャンネル) の遺伝子異常により, 周期性四肢麻痺 (PP) あるいはミオトニアなどの特徴的臨床症状を示す疾患群である。臨床症状だけからどの筋イオンチャンネルが異常であるかを鑑別することは困難なばあいが多く, 診断確定にいたるためには最終的に筋イオンチャンネル遺伝子すべての検査が必要となる。

一方, 筋チャネロパチーの病態は各筋イオンチャンネルの遺伝子異常による筋線維膜の興奮性異常であり, 異常をきたしたイオンチャンネルの種類により, ある程度特徴的な臨床症状を発現していると考えられる。したがって, それぞれの疾患での潜在する筋線維膜の興奮性異常の病態を電気生理検査により捉えることは診断にも遺伝子検索にも重要である。

周期性四肢麻痺およびミオトニアにおける 電気生理学的検査と電気生理診断

1. 針筋電図での myotonic discharges の有無
臨床的にミオトニアをみとめる大部分の症例で針筋電図にて myotonic discharges をみとめる。

2. Exercise tests

尺骨神経を手首で最大電気刺激し, 小指外転筋より複合筋活動電位 (CMAP) を記録する。

(1) prolonged exercise (PE) test¹⁾

PE test では 1 分毎に電気刺激をおこない, 安定した振幅がえられるまで 5 回以上測定して基準値を求める。それにひき続き運動負荷を 5 分間 (15~20 秒の運動と 2~3 秒の休みをくりかえす) おこない, 負荷直後より 1 分毎に電気刺激し, CMAP の振幅を運動負荷後 60 分まで測定する。判定は運動負荷後, 時間経過とともにしだいに CMAP の振幅が低下し, 基準値より 15% 以上の低下を陽性とする。

PE test は筋線維膜の興奮性が運動後にしだいに低下して

いくことを示しており, 原発性 PP および甲状腺中毒性周期性四肢麻痺 (TPP) では異常所見を示す¹⁾²⁾。TPP では原発性低 K 性 PP と類似した症状や病態を持ち, 何らかの遺伝子異常が示唆されていた³⁾が, 最近 K チャンネルの遺伝子異常が報告されている⁴⁾。その他の血清 K の著明な低下でおこる二次性 PP では PE test は異常を示さない。また, 原発性高 K 性 PP では PE test の異常のほか, 筋電図にて myotonic discharges がみられる。

(2) Short exercise (SE) test⁵⁾

方法は安定した基準値の測定後, 運動負荷を 20 秒間おこなう。直後から 10 秒毎に刺激し, 2~5 分後まで CMAP の振幅を測定する。

運動負荷直後 CMAP の振幅が一過性に低下し, ふたたび共に元に戻っていく所見が myotonia congenita (MC), とくに recessive type にみられるが, dominant type では異常が出にくく, その後, 下記の repeated PE test⁶⁾⁷⁾が報告されている。

(3) Cooling test⁵⁾

皮膚温を 20~25℃ に下げて SE test をおこなう検査で, 運動負荷後の CMAP の振幅の著明な低下を paramyotonia congenita (PMC) に高い頻度でみとめられる。

(4) repeated SE test (室温, 冷温)⁶⁾⁷⁾

SE test をさらに鋭敏にした検査法で, SE test を 3 回くりかえし, 室温と皮膚冷却後でおこない, ミオトニアの鑑別診断にもちいる。Pattern を三つに分類し, pattern I では運動負荷後, CMAP の振幅が 3 回とも低下し, とくに皮膚冷却時に低下がさらに顕著となり, PMC に特異的である。cooling test と同様で, 低温での筋線維膜の興奮性の低下を示しており, 寒冷時にミオトニアや軽度の四肢麻痺をきたす PMC の臨床症状を反映していると考えられる。Pattern II は運動負荷直後振幅が一過性に低下し, その後徐々にもとに戻る所見で, 3 回のくりかえしで後になるほど運動負荷直後の CMAP の振幅の低下率が少なくなり, MC で多くみとめられる。また, pattern III では運動負荷後に明らかな振幅の低下はおこらず, このパターンは Na チャンネルミオトニアに多くみとめら

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学 [〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1]

²⁾ 三州会大勝病院

(受付日: 2012 年 5 月 25 日)

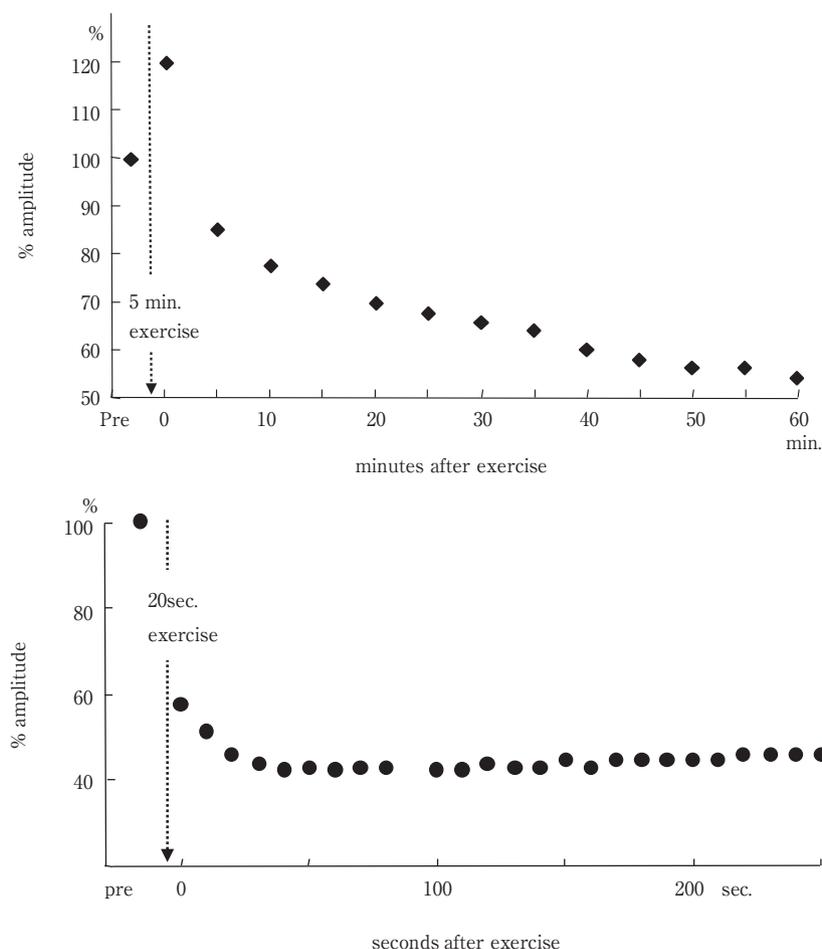


Fig. 1 A: Prolonged exercise test in patient 1 with primary hypokalemic periodic paralysis. The CMAP amplitude decreased gradually from 35 minutes after exercise.
 B: Cooling test in patient 2 with paramyotonia congenita. The CMAP amplitude decreased immediately after exercise. (modified from Arimura Y et al. 2001)

れる。20%以上の振幅の低下を陽性としている。

3. Repetitive stimulation

10Hzで5秒間の連続刺激をおこない、decremental responsesの有無をみるもので、MCのrecessive typeでは25%以上の減衰をみとめるが、dominant typeでは減衰は20%以下だったとしている⁸⁾。さらにmutation typeにより、減衰をみとめるものとみとめないものがあるとされる⁹⁾。

症 例

症例1(21歳男性)では7歳時流行性嘔吐下痢症にひき続いて四肢脱力をきたし、このとき血清K値2.3mEq/Lと低下していた。15歳頃より四肢麻痺発作が頻発し、下痢、嘔吐、食事、運動後に誘発されやすく、約1日で回復した。電気生理学的所見では針筋電図にてmyotonic dischargeはみとめず、PE testにて異常をみとめた(Fig. 1A)。以上よりCaチャンネル異常がうたがわれ、遺伝子検索にてCaチャンネル異常(Arg1239His)をみとめた¹⁰⁾。家族性が弧発性かの鑑別のため、両親の

PE testをおこない、正常であった。遺伝子検索でも症例1と同部位の異常はみとめず、本例でのCaチャンネル異常はde novoと考えられ、弧発性の原発性低K性PPと診断した。

症例2(65歳女性)は以前より身体のこわばりや筋ケイレンを自覚しており、寒冷時に多く出現していた。percussion myotoniaはみとめず、冬場にgrip myotoniaをみとめた。針筋電図にてmyotonic dischargesをみとめ、PE testおよびSE testは正常で、cooling testにて異常(Fig. 1B)をみとめた。これらの所見からPMCをうたがいが、Naチャンネルの遺伝子検索により、Naチャンネル異常(Arg1448His)をみとめた¹⁰⁾。

おわりに

筋チャネルopathiesの鑑別のための一連の電気生理学的検査についてフローチャートを作成した(Fig. 2)。症例がまだ少ないため、すべてが当てはまるとは限らないが、遺伝子検索に対しては経済的負担や時間もかかることを考えると、先に簡便な電気生理学的検査をおこなうことは臨床診断のみならず異

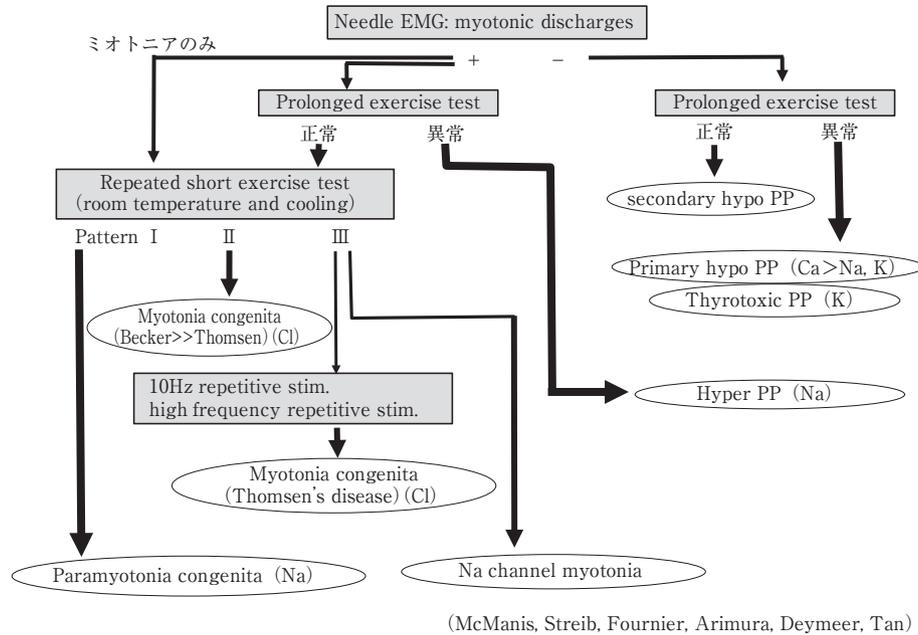


Fig. 2 Flow chart of electrophysiological tests in muscle ion channelopathies.

常な筋イオンチャンネルを推定し、遺伝子検索に際しての方向付けをおこなうのに役立つと考えられる。また、これらの電気生理学的検査は家族性が弧発性かの鑑別や、無症状のキャリアのsubclinicalな異常を検出するのにも有用であると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1986;9:704-710.
- 2) Arimura Y, Arimura K, Suwazono S, et al. Predictive value of the prolonged exercise test in hypokalemic paralytic attack. *Muscle Nerve* 1995;18:472-474.
- 3) Arimura K, Arimura Y, Arlene RN, et al. Muscle membrane excitability after exercise in thyrotoxic periodic paralysis and thyrotoxicosis without periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2007;36:784-788.
- 4) Ryan DP, da Silva MR, Soong YW, et al. Mutation in potassium channel Kir 2.6 cause susceptibility to Thyro-

toxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010;140:88-98.

- 5) Streib EW. AAEE minimonograph #27 Differential diagnosis of Myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 1987;10:603-615.
- 6) Fournier E, Viala K, Gervais H, et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356-365.
- 7) Tan SV, Matthews E, Barber M, et al. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2011;69:328-340.
- 8) Deymeer F, Cakirkaya S, Serdaroglu P, et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in Myotonia Congenita. *Muscle Nerve* 1998;21:1334-1337.
- 9) Colding-Jørgensen E, Dunø M, Schwartz M, et al. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2003;27:449-455.
- 10) 有村由美子, 迫田俊一, 有村公良. 筋チャンネル異常症の電気生理診断は可能か. *臨床神経生理学* 2001;29:221-227.

Abstract**The electrophysiologic diagnosis for muscle ion channelopathies**

Yumiko Arimura, M.D.¹⁾, Tomonori Nakamura, M.D.¹⁾, Michiyoshi Yoshimura, M.D.¹⁾, Akiko Uehara, M.D.¹⁾,

Kimiyoshi Arimura, M.D.¹⁾²⁾, Shin-ichi Sakoda, M.D.¹⁾ and Hiroshi Takashima, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

²⁾Ohkatsu Neurology & Rehabilitation Hospital

The periodic paralysis (PP) and myotonic syndromes have been recognized as muscle ion channelopathies (MIC) consequent to the discovery of genetic abnormalities of muscle ion channels. Genetic studies are therefore indispensable in the diagnosis of MIC. However, it is not practical to examine all muscle ion channels immediately upon identification of clinical symptoms.

Clinical symptoms of MIC occur due to the abnormal excitability of the muscle membrane which is in turn related to abnormal ion channel genes. Therefore, a series of electrophysiologic tests is useful in examining the characteristics of abnormal excitability and predicting the abnormal ion channel

Needle EMG studies can detect myotonic discharges while the prolonged exercise test can distinguish between primary and secondary PP. For myotonia, pattern I which includes the repeated short exercise test at room temperature or at cold skin temperature is specific for paramyotonia congenita, pattern II is characteristic for myotonia congenita, and pattern III is useful for Na channel myotonia. The decrement of CMAP with 10 Hz repetitive stimulation is related to mutation type in myotonia congenita.

Thus, these electrophysiological tests may be of use in screening for MIC to narrow down the diagnosis and the selection of candidates for gene analysis.

(Clin Neurol 2012;52:1252-1255)

Key words: Muscle ion channelopathies, electrophysiologic test, prolonged exercise test, repeated short exercise test, repetitive stimulation
