筋チャネル病

遺伝性周期性四肢麻痺（指定難病 115）

非ジストロフィー性ミオトニー症候群（指定難病 114）

診療の手引き（案）

厚生労働科学研究費　難治性疾患等政策研究事業

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班

厚生労働科学研究費　難治性疾患等政策研究事業
「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班
研究代表者
東北大学大学院医学系研究科神経内科学講座　教授　青木　正志

編集委員

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学講座
教授　髙橋　正紀
医療法人三州会　大勝病院　病院長　有村　公良
帝京大学医学部脳神経内科　主任教授　園生　雅弘
獨協医科大学脳神経内科　准教授　國分　則人
桑名市総合医療センター脳神経内科　部長　佐々木　良元

編集協力者

滋賀医科大学アジア疫学研究センター　特任教授　堀江　稔
東京都健康長寿医療センター脳神経内科・脳卒中科　医長　東原　真奈
帝京大学医学部神経内科　助教　北國　圭一
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学講座
准教授　久保田智哉

第一版　2017 年 2 月 13 日
第二版　2021 年 4 月 29 日

（日本神経学会理事会承認日　２０２１年７月１７日）

目次

I.　筋チャネル病の分類

II.　各病型の臨床的特徴

III. 診断のポイント
　1.　診断に有用な問診
　　【ミオトニーを示唆する症状】
　　【麻痺を示唆する症状】
　2.　診断に有用なベッドサイドでの手技
　　【眼瞼ミオトニー】
　　【アイスパックテスト】
　　【把握ミオトニー】
　　【叩打ミオトニー】
　3.　診断に有用な検査
　　【臨床神経生理検査】
　　【血液検査】
　　【心電図】
　　【遺伝子解析】

IV. 治療
　1.　麻痺発作急性期に対する治療
　2.　発作間欠期の治療（対処法及び予防治療）
　3.　マネージメント上の留意点

V.　追補
　1.　議論の定まっていない問題

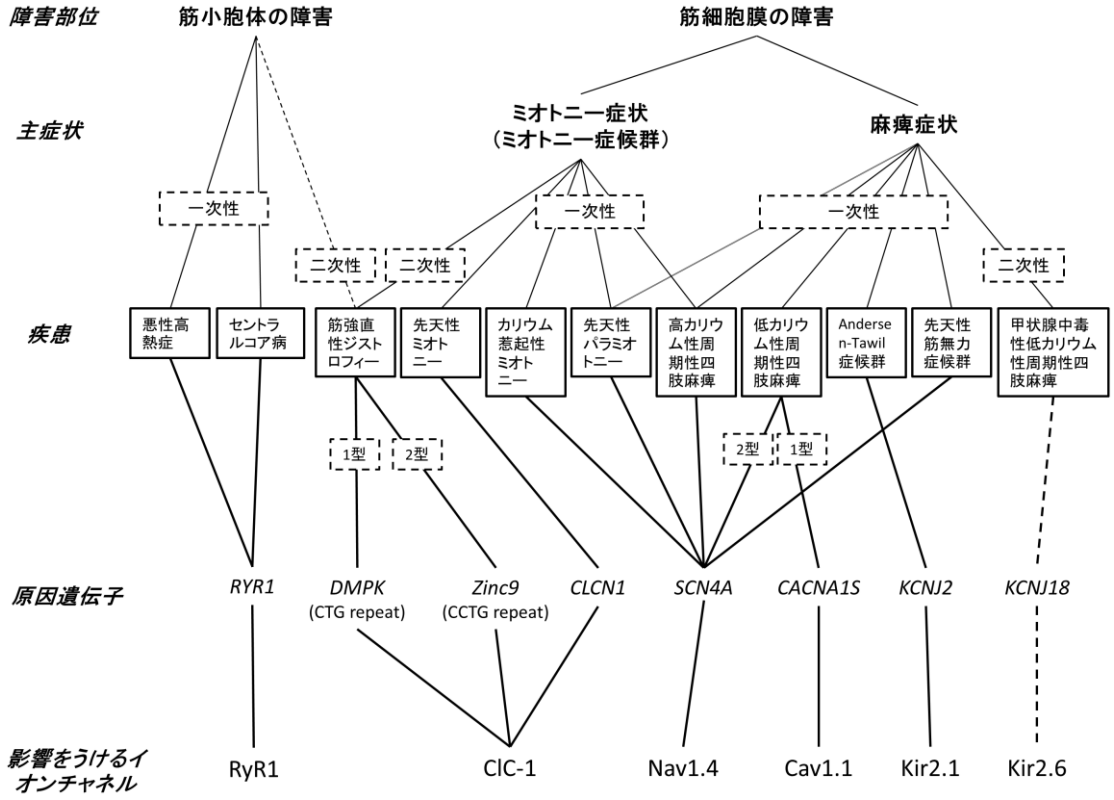
VI. 追補
　1.　診断のために必要な情報リスト
　2.　厚生労働省指定難病 疾患概要・診断基準・重症度分類

I. 筋チャネル病の分類

骨格筋細胞膜には、様々なイオンチャネルが存在し、骨格筋の電気的活動を担っている。これらのイオンチャネルの機能異常は、ミオトニーや麻痺といった症状を呈する疾患の原因となり、筋チャネル病と総称される。

筋チャネル病は、ミオトニーが主症状のものと、麻痺が主症状の疾患とに大別できるが、両者が混在し、はっきりと区別しがたい例もよく見られる。また、イオンチャネル遺伝子自体の変異によるもの（一次性または遺伝性）と、他の原因によりイオンチャネルの発現や機能が影響を受けて発症するもの（二次性）とがある。

図１　筋チャネル病の分類



II. 各病型の臨床的特徴

筋チャネル病に属する疾患の臨床的特徴の概要を表１に示す。

表１　筋チャネル病の臨床的特徴

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="2">先天性ミオトニー</td><td rowspan="2">カリウム惹起性ミオトニー
(Na チャネルミオトニー)
PAM</td><td rowspan="2">先天性パラミオトニー
PMC</td><td rowspan="2">高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP</td><td rowspan="2">低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP</td></tr>
<tr><td>Thomsen</td><td>Becker</td></tr>
<tr><td colspan="2">原因遺伝子</td><td colspan="2">CLCN1</td><td colspan="3">SCN4A</td><td>CACNA1S
SCN4A</td></tr>
<tr><td colspan="2">遺伝様式</td><td>AD</td><td>AR</td><td colspan="3">AD</td><td>AD</td></tr>
<tr><td colspan="2">発症年齢</td><td>数～10 歳</td><td>数～20 歳</td><td>0～10 歳</td><td>数～10 歳</td><td>数～10 歳</td><td>5～20 歳</td></tr>
<tr><td rowspan="2">麻痺発作</td><td>有無</td><td>なし</td><td>±</td><td>なし</td><td>あり</td><td>あり</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>発作時間</td><td></td><td>一過性</td><td></td><td>数十分～数時間</td><td>数十分～数時間</td><td>数時間～数日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">臨床的ミオトニー</td><td>程度</td><td>軽度～中等度</td><td>中等度～重度</td><td>動揺性～重度までさまざま</td><td>軽度～中等度</td><td>中等度</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>眼瞼</td><td colspan="2">あり</td><td>あり</td><td>あり</td><td>あり～ ±</td><td>なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">麻痺またはミオトニーの誘因</td><td colspan="2">安静</td><td>運動、
カリウム摂取</td><td>運動、寒冷</td><td>運動、寒冷、
カリウム摂取</td><td>炭水化物、運動後の安静、ストレス</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ミオトニーに対する影響</td><td>くりかえし運動</td><td colspan="2">改善
(warm-up 現象)</td><td>なし</td><td>悪化
(paramyotonia)</td><td>?</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>寒冷</td><td colspan="2">なし</td><td>はっきりしない</td><td>増悪</td><td>増悪</td></tr>
<tr><td colspan="2">筋肥大</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>軽度～中等度</td><td>±</td><td>±</td><td>なし</td></tr>
</table>

１.先天性ミオトニー（MC: Myotonia congenita）[1-3]

全身の骨格筋に見られるミオトニーと筋肥大を特徴とする。第 7 染色体上にある *CLCN1* 遺伝子にコードされている骨格筋型クロライドチャネル（ClC-1）の機能異常による遺伝性疾患である。報告されている遺伝子変異の場所は、ClC-1 全体に広がっている。ClC-1 は、二つの同一の分子（サブユニット）から構成されるダイマーで、各サブユニットは、プロトポアと呼ばれるイオン伝達経路を別々に形成している。同症は、ClC-1 の機能低下・発現量の低下（loss of function）による。常染色体優性遺伝型を Thomsen 病、常染色体劣性遺伝型を Becker 病と呼ぶ。Becker 病の方が Thomsen 病よりも重度となる傾向がある。常染色体優性遺伝形式でも発症する理由として、正常チャネルの機能に影響する優性陰性(dominant negative)変異によるとされている。男性は女性より症状が強い。幼少時に発症し、歩行時の第一歩が出にくく転ぶことなどで気づかれる。上方注視後に急速に下方を見ると上眼瞼の下降が遅れ、虹彩と上眼瞼の間に強膜が見られる Lid lag、姿勢が急に変えられない Frozen myotonia が見られる。同症状は、10 分以上の休息後に増悪傾向を示す。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)。

２．カリウム惹起性ミオトニー（PAM：Potassium aggravated

myotonia）または、Na チャネルミオトニー（SCM: Sodium channel myotonia）[1-3]

運動やカリウムを多く含む食べ物の摂取後の筋のこわばりを特徴とする。麻痺はない。第 17 染色体上にある *SCN4A* 遺伝子にコードされている骨格筋型電位依存性ナトリウムチャネル（Nav1.4）の機能異常による常染色体優性遺伝性疾患である。一言で言えば、「パラミオトニーも麻痺も認めない Nav1.4 異常によるミオトニー症候群」である。以前はカリウム惹起性ミオトニー（Potassium aggravated myotonia; PAM）、myotonia fluctuans、myotonia permanens、アセタゾラミド反応性ミオトニーなど様々な呼び名の混在する疾患群であった。まず、PAM という呼び名は比較的広く受け入れられていたが、カリウム摂取で必ずしも誘発されないうえに、カリウム負荷試験を施行すべきでないことから、この名でよばれることが少なくなっている。現在では Na チャネルミオトニー（SCM: Sodium channel myotonia）と総称する事が多い。

３．先天性パラミオトニー（PMC: Paramyotonia congenita）[1-3]

寒冷により誘発される筋のこわばりを特徴とする。筋力低下や麻痺を起こすことがある。眼瞼の症状が目立ち、厳寒で外に出ると瞼がうまく開けられない、力強く開閉眼を繰り返すと開眼できなくなる症状などがみられる。このように反復運動で増悪するミオトニーをパラミオトニーという。SCM と同じく、*SCN4A* 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患である。近年、新生児で呼吸障害を示した SCM 症例や PMC 症例の報告が散見されている[4]。

４．高カリウム性周期性四肢麻痺（HyperPP: Hyperkalemic periodic paralysis）[1,2,5,6,]

SCN4A 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患である。前述の SCM、PMC とは原因遺伝子を同じくする allelic disorders であり、特に PMC とは臨床的にもオーバーラップする。麻痺間欠期に眼瞼・手指などに軽いミオトニーを有することがあるが強くはない。パラミオトニーは通常認めない。麻痺は下肢に強く、通常 10 歳以下から生じ、中年以降回数は減少する。呼吸不全は通常生じない。麻痺発作中は高カリウム（K）血症を認める。麻痺間欠期の血清クレアチンキナーゼ（CK）値は上昇していることが多い。カリウムを多く含

む食物の摂取、運動後の安静、寒冷や妊娠は、発作の誘因・増悪因子である。典型的な発作は、朝食前に生じ 15 分から 1 時間ほど持続した後消失する。この麻痺発作の短さから高 K 血症を確認できないこともしばしばある。麻痺発作のほかに慢性進行性のミオパチーの合併がよく認められる。

5．低カリウム性周期性四肢麻痺（HypoPP: Hypokalemic periodic paralysis）[1,2,5,6,]

低 K 血症を伴う弛緩性麻痺発作を特徴とする。HyperPP とは、病因・病態において異なる。欧米の疫学研究によれば、本疾患が疑われる例の 80%くらいは、骨格筋型電位依存性カルシウムチャネル（Cav1.1）をコードする *CACNA1S* 遺伝子、または *SCN4A* 遺伝子の変異により生じ、これら二つの遺伝子に変異を認めない原因不明例も 20%ほど存在するといわれる（後述の遺伝子解析の項を参照）。しかし、本邦では、SCN4A 遺伝子変異によるものと、原因不明のものの割合が、欧米に比べて多い傾向が見いだされた。原因不明のものの中には、家族歴のはっきりしない孤発型周期性四肢麻痺（Sporadic periodic paralysis : SPP）が存在し、疾患感受性一塩基多型が同定されている。

常染色体優性遺伝性疾患であるが、女性の症状は軽く、同一家系内の男性患者でも症状に個人差があり、遺伝性と気づかれていない例も多い。発作時の血清 K 値は通常 3.0mEq/l 以下と低値を示す。初回発作は HyperPP より遅く思春期ごろのことが多い。発作回数は一生に数回からほぼ連日までさまざまであり、中年以降発作回数は減る。発作持続時間は、HyperPP に比べて長く、数時間から半日程度であるが、数日持続することもある。下肢に強く、呼吸筋は侵されず、嚥下障害も比較的出現しにくい。早朝・夜間に起こりやすく、前日の激しい運動・高炭水化物食の大量摂取に加え、精神的ストレスなども誘因となる。

ほとんどは麻痺発作のみを示し発作間欠期には無症状である。全体の約 25%に緩徐進行性の下肢筋力低下を示すミオパチー型が存在する。麻痺発作を認めない純粋なミオパチー型も存在するが、稀である。

亜型として麻痺発作時の血清 K 値が正常の周期性四肢麻痺が報告され、正カリウム性周期性四肢麻痺と呼ばれる（追補参照）。

6. Andersen-Tawil 症候群（ATS: Andersen-Tawil syndrome）

[1,2,5,6,]

周期性四肢麻痺、不整脈・心電図異常、先天小奇形の 3 徴を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。3 徴がそろわない例も多い。発症は 10 歳前後で、心症状または麻痺発作で

発症するが、心電図検診で心室性不整脈の多発のため、発見されることも多い。Andersen-Tawil 症候群の臨床型は多彩で、同家系内に不整脈や心電図異常のみで四肢麻痺発作はないものと、四肢麻痺発作はあるものの不整脈はないものとが混在することがあり、単純な四肢麻痺発作の類症の聴取では家族歴を捉えきれない可能性があり注意を要する。麻痺発作は低 K 性が多いが、正 K 性・高 K 性を示すこともある。欧米からの報告では、心症状としては失神に注意を要し、致死性の心室性不整脈との関連が示されている [8]。QT 延長症候群 7 型(LQT7)とも呼ばれるが、むしろ U 波が特徴的で、QTc 延長の頻度はけっして高くない [6]。発作間欠期（血清 K 値正常）における、頻度の高い心電図上の特徴として、心室性不整脈や増高 U 波が挙げられる。奇形として、眼間解離、耳介低位、幅広い鼻、下顎低形成、歯牙異常、第 5 指弯曲指などが報告されている。精神症状や発達障害の合併は認めない。

内向き整流性 K チャネル 2.1（Kir2.1）をコードする *KCNJ2* 遺伝子に変異を約 2/3 の症例に認める。G タンパク共役型内向き整流性 K チャネル 3.4（Kir3.4）をコードする *KCNJ5* 遺伝子の変異による例が報告されている [9]。

7. 甲状腺中毒性低カリウム性周期性四肢麻痺 [10]

甲状腺機能亢進症患者に起こる二次性低カリウム性周期性四肢麻痺で，症状は遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺とほぼ同じである。日常診療上経験する周期性四肢麻痺のなかで最も多い。

白人では稀でアジア人に多く遺伝的素因が想定されている。通常男性におこり、女性では稀である。内向き整流性 K チャネル（Kir2.6）をコードする *KCNJ18* 遺伝子の変異が同定されたが、同疾患の約 30%を占めるにすぎず、本邦の患者にも現在のところ認められない。

参考文献

1. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 387–415.
2. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr. Physiol.* 2015; 5: 761–90.
3. Matthews E, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain.* 2010; 133: 9-22.
4. Männikkö R, et al. Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *Lancet.* 2018; 391: 1483-1492.
5. Statland JM, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve* 2018; 57: 522–530.
6. Venance, S. L. et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and

treatment. *Brain* 2006; 129: 8–17.

7. Kimura H, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 ;5(3):344-53.
8. Mazzanti A, et al. Natural history and risk stratification in Andersen-Tawil syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(15): 1772-1784.
9. Kokunai Y, et al. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology.* 2014; 82: 1058-64.
10. Ryan DP, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010;140(1):88-98.

III. 診断のポイント

鑑別診断に役立つと思われる問診や診察手技、検査などについて概説する。特に臨床神経生理検査と遺伝子解析は、筋チャネル病の診断に重要な項目である。

1. 診断に有用な問診

【ミオトニーを示唆する症状】

「手が開きにくい」「目が開きにくい」「よく転倒する」「運動が苦手」

【麻痺を示唆する症状】

「力が入らない」「朝起きたら起き上がれない」

2. 診断に有用なベッドサイドでの手技

【眼瞼ミオトニー】[1]

「力いっぱい目をつむったり、開けたりする」ことを繰り返して、ミオトニーが悪化する（パラミオトニー）か、ミオトニーが改善する（warm-up）かを観察する。（文献 1 動画参照）

【アイスパックテスト】

眼瞼にアイスパックをあてて、眼瞼ミオトニー（瞼が閉じた状態で開かない）が誘発されるかどうかを観察する（寒冷で悪化）。

【把握ミオトニー】[1]

「力いっぱい握ったり、開いたりする」ことを繰り返して、ミオトニーが悪化する（パラミオトニー）か、ミオトニーが改善する（warm-up）かを観察する。（文献 1 動画参照）

【叩打ミオトニー】

母指球などを打鍵器で叩打し、母指が屈曲したまま戻らないことを観察する。

参考文献

1. 山本　淳平　他．Becker 病に特徴的な運動開始時の一過性脱力を呈した Na チャネルミオトニー．臨床神経 2017; 57：287－292.
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneurol/57/6/57_cn-000980/_article/-char/ja/)動画付き

3. 診断に有用な検査

【臨床神経生理検査】

筋チャネル病の診療における電気生理検査の目的は、1）筋チャネル病の臨床診断　2）原因となるチャネルまたは遺伝子の種類の推定である。主に用いられる検査は針筋電図と、神経伝導検査の一種である Exercise test である。針筋電図はミオトニーの存在を証明する客観的検査として重要である。Exercise test は、電気生理学的に麻痺症状を再現する目的で行われ、prolonged exercise test（LET, long exercise test ともいう）と short exercise test（SET）がある。さらに SET では、通常の皮膚温に加えて、冷却下でも行うことで、より詳しく病態生理について知ることができる[1]。

なお、各検査の重要性は個々の病型により異なる。例えば、先天性ミオトニーであれば針筋電図や反復刺激試験が、周期性四肢麻痺では Prolonged exercise test が重要である。臨床症状から、有用な検査を適切に選び、患者負担軽減を特に小児例などでは心がけることが重要である。以下に検査の実際について述べる。

A. 針筋電図

ミオトニー放電（Myotonic discharge）の有無を判定する。ミオトニー放電は、非ジストロフィー性ミオトニー症候群および高カリウム性周期性四肢麻痺で観察される一方で、低カリウム性周期性四肢麻痺では認められない。

i. 被検筋

一箇所は、検査がしやすく安定した結果を得やすい筋を選ぶ。例えば、上腕二頭筋（biceps brachii）、前脛骨筋（tibialis anterior）など。その筋で十分量のミオトニー放電が観察されれば、それで針筋電図検査を終えてよい。最初の施行筋で陰性もしくは十分なミオトニー放電が観察できなかった場合、次の被検筋を選ぶ。候補筋を以下に挙げるが、日頃から検査をしている筋を選ぶことが推奨される。

候補筋：三角筋（deltoideus）、第一背側骨間筋（interossei dorsalis）、総指伸筋（extensor digitorum）、浅指屈筋（flexor digitorum superficialis）、外側広筋（vastus lateralis）など。

ii. ミオトニー放電の Variation

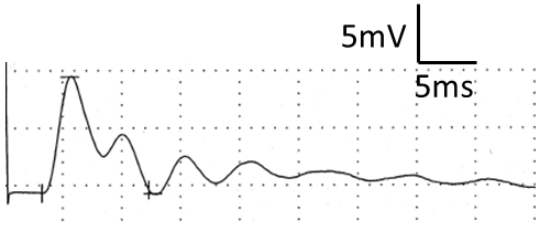
ミオトニー症候群に含まれる疾患の中でも、観察されるミオトニー放電は多様である。例えば、先天性ミオトニーは、臨床症状がほとんど確認できないような症例でも、針筋電図でミオトニー放電を認めることがある。また、先天性ミオトニーはミオトニー放電の確認は比較的容易で、被検筋のいずれでも確認できることが多いが、高カリウム性周期性四

肢麻痺の場合には、複数の筋を検索しても確認できないか、持続の短いミオトニー放電しか確認できない場合もある。たとえ小さな持続性のないミオトニー放電であっても、電気生理学的所見として観察し得た性状について記録することが望ましい。これらは、時に遺伝子検査の上で一助となりうる。また、Na チャネル異常症と Cl チャネル異常症のミオトニー放電の違いについて、発火周波数の違いを指摘する報告[2]や、印象として Na チャネル異常症のほうが典型的なミオトニー放電でないことが多いという意見もあるが、現在のところ鑑別する方法は確立されていない。

B.　神経伝導検査（NCS）

Post-Exercise Myotonic Potentials (PEMPs)と呼ばれる特徴的な複合筋活動電位（CMAP: Compound Muscle Action Potential）を認めることがあるが、頻度は高くない（図２）。運動前にはなく，運動後数十秒から数分で消えていく。また、繰り返し刺激することで、後ろに誘発される小さな CMAP は消えていく[3]。

図 2　Post-Exercise Myotonic Potentials (PEMPs)



(文献 3 より引用)

C.　Exercise test[1, 3-8]

麻痺症状の再現を電気生理学的に捉える。1. Prolonged exercise test (LET)、2. Short exercise test (SET)、3. SET の Muscle cooling test がある。

＜基本的な手技＞

皮膚温：手掌で 32-33℃以上にコントロールする必要がある。皮膚温が低ければ温め、皮膚温が一定になったところで検査を開始する。可能であればサーミスタで皮膚温が一定であることをモニタリングしながら行いたい。

被検筋：小指外転筋（ADM: Abductor digiti minimi）を用いる。筋肉の長さの変化が、波形の振幅に影響を与えうるため、手指の形が変化しないように注意を払う。ベルクロ付きのバンドなど手指の固定をすることも一助となりうるが、用手保持することが望ましい。

刺激：手首での尺骨神経刺激を行う。刺激強度は、最大上刺激の 1.5 倍～3 倍の刺激を用いることが望ましい。特に LET は、長時間の検査で、かつ途中でやり直しができないこ

とから、最大上刺激以上の十分な刺激をすることが重要である。また、筋電計によっては、刺激のタイミングなどをあらかじめプログラムして行うことも可能であり、検査施行の一助となる。

運動負荷：小指の外転の反復運動を行う。検査を始める前に、運動負荷の手技（LET の場合は、17 秒外転＋3 秒休憩を反復する、SET では 10 秒外転し休む）について患者に十分説明しておくと、スムーズである。

i. Prolonged exercise test または Long exercise test（LET）

「運動後、しばらくしてから麻痺が起こってくること」を電気生理学的に評価する。

（検査手技）

①基準となる CMAP を記録する。1 分ごとに最低 5 回記録し、安定して導出できた CMAP5 つの平均を基準とする。

②運動負荷；ADM に抵抗を加え、17 秒外転、3 秒休憩を 5 分間繰り返す。この時、運動負荷の間も 1 分ごとに刺激を加えて CMAP を記録しておくとよい。

③測定開始：負荷終了時（0 分）から 5 分まで 1 分毎に、その後は 40 分（もしくは 60 分）まで 1～5 分毎に CMAP の計測を行う。重要なことは、検査を通して刺激位置がずれて刺激が不十分になることや、手のポジションが変化することなどの技術的な要因により CMAP 波形が変化しないようにすることである。検査中、皮膚温が一定であることも重要である。計測した CMAP は全て記録保存する。

（評価法）

LET の判定は、陽性または陰性と判定するが、正常人のデータに人種差があることが報告されている。

日本人の正常値は、Arimura らが報告しており、日本人正常コントロール 20 名（13 歳～77 歳：平均 36 歳）では、40 分後の CMAP 振幅は基準の 97.3 ± 5.2%である[6]。このことから、基準 CMAP 振幅の 20%の低下を LET 陽性と判定することが提唱されている[6-8]。一方、海外の報告では、症状のない正常人においても、基準 CMAP 振幅の 11.6～21.6%の低下を認めており、陽性の判定基準としては基準 CMAP 振幅の 30%以上の減衰、もしくは LET 経過中で認めた最大 CMAP 振幅の 40%以上の低下とすることが提唱されている[5]。

また、近年では、診断が確定した同一患者でも発作直後と発作間欠期では LET の減衰幅が異なることなど、その正常値の判定には、いまだ議論が多い。現状では、40%以上の低下は陽性ととらえて良いと考えられるが、20%前後～40%に満たない範囲の減衰の場合には、臨床症状と合わせて解釈するべきである。

ii.　Short exercise test（SET）

「運動直後に麻痺が起こってくること」を電気生理学的に評価する。

（検査手技）

①基準となる CMAP を記録する。30 秒ごとに最低 5 回記録し、安定して導出できた CMAP5 つの平均を基準とする。

②10 秒の運動負荷；ADM に抵抗を加え、10 秒間外転させる。

③測定開始：負荷終了時（Time 0）から 8 秒ごとに 50 秒間 CMAP の計測を行う（1 セットにつき 7 個の CMAP が記録される）。これを 1 セットとして 3 セットを連続で行う（各セット 1 分×3）。計測した CMAP は全て記録保存する。

iii.　筋冷却下での Short exercise test

「寒冷時に麻痺が起こってくること」を電気生理学的に評価する。

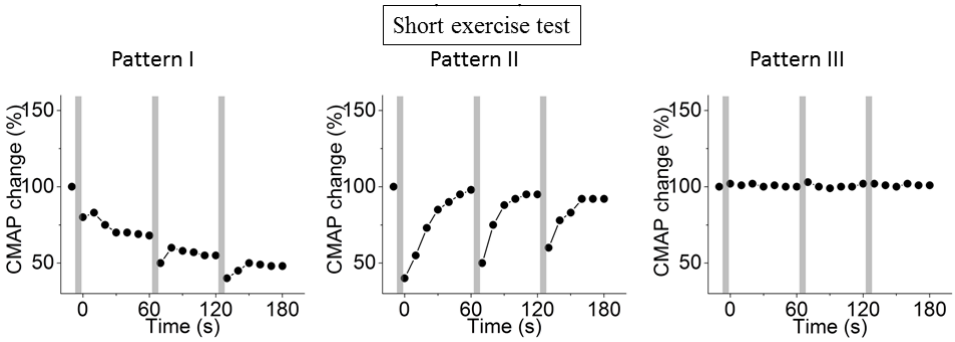
①被検筋の手を冷やし、皮膚温 15-20°C まで下げる。氷水をはった水につける、または氷嚢などで手を包むようにして 7-10 分程度冷やす。その後、ii と同様のやり方で SET を行う。重要なのは、温度が戻らないうちに SET を行うことで、電極・アースを付けた状態の前腕をビニールで覆い、サーミスタで皮膚温をモニタリングしながら冷やすなど工夫をすると、スムーズに SET に移行できる。

②③は ii. SET 参照

（SET の評価法）

CMAP 振幅の時間経過をプロットする。時間経過による変化パターンを定性的に判定する。

SET、Muscle cooling test については、連続 3 回の記録を並べて、そのパターンを評価する。漸減（Pattern I）、一過性減少後回復（Pattern II）、不変（Pattern III）、または漸増などのパターンが知られている（図 3）。



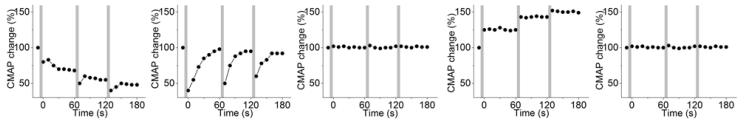
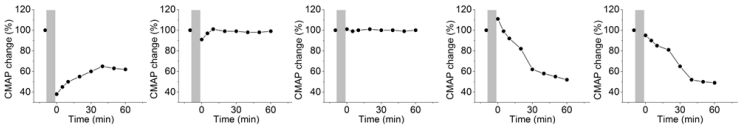
（文献 6.より引用）

図 3　Short exercise test（SET）のパターン分類

iv）LET と SET の結果による電気診断分類

Exercise test の結果によりチャネル病の臨床型を類推する分類法が提唱されている（図４）。分類どおりにならないこともあり、その感受性は必ずしも高くないが、電気生理学的手法で、臨床症状を客観的に評価できる点で有用な検査である。

図４　Fournier の電気診断分類

電気生理診断パターン		I	II	III	IV	V
代表的な臨床診断		PMC	MC	SCM その他	HyperPP	HypoPP
針筋電図	ミオトニー放電	＋＋	＋＋	＋＋	－又は稀	－
SET	PEMP	＋	＋又は－	－	－	－
SET	CMAP 変化					
LET	CMAP 変化					
検査感受性		100%	83%	63%	83%	84%

（文献 9.より引用）

D.　10Hz 反復刺激試験

脱分極性ブロックによる麻痺症状を電気生理学的に捉える。

被検筋：小指外転筋（ADM: Abductor digiti minimi）を用いる。筋肉の長さの変化が、波形の振幅に影響を与えうるため、手指の位置が変化しないように注意する。

刺激：手首での尺骨神経刺激で最大上刺激を 10Hz で 5 秒間、計 50 回の刺激による CMAP 記録を行う。

判定：ミオトニー疾患で漸減パターンを認める。とくに先天性ミオトニーで診断的意義がある。周期性四肢麻痺で、漸増パターンを認める。

E.　Muscle velocity recovery cycle[10-13]

近年、Muscle velocity recovery cycle と呼ばれる手法が開発され、筋線維の膜電位変化を推定することができるようになり、筋チャネル病をふくむ複数の神経筋疾患に対して応用されている。現状では研究目的となる。

参考文献

1. Fournier E, et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol.* 2006; 60:356-65.
2. Drost G, et al. Myotonic discharges discriminate chloride from sodium muscle

channelopathies. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25:73-80.
3. Kubota T, et al. A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia. *Hum Mutat.* 2011; 32:773-82.
4. Fournier E, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004; 56:650-61.
5. Tan SV, et al. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2011; 69:328-40.
6. Arimura K, et al. Muscle membrane excitability after exercise in thyrotoxic periodic paralysis and thyrotoxicosis without periodic paralysis. *Muscle Nerve.* 2007;36: 784-8.
7. 有村由美子、有村公良．ミオトニア症候群と周期性四肢麻痺の神経生理学診断．神経筋電気診断の実際（園生雅弘、馬場正之　編）．初版．2004;161-165．星和書店．
8. 中村友紀、有村由美子、有村公良．ミオトニア・周期性四肢麻痺症候群．*臨床神経生理学.* 2013;41: 118-123.
9. 久保田智哉、古田充、高橋正紀．家族性高カリウム性周期性四肢麻痺．*別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ　骨格筋症候群* 2015;32:222-8.
10. Tan SV, et al. In vivo assessment of interictal sarcolemmal membrane properties in hypokalaemic and hyperkalaemic periodic paralysis. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(4):816-827.
11. Lee JH, et al. Sarcolemmal depolarization in sporadic inclusion body myositis assessed with muscle velocity recovery cycles. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(12):2272-2281.
12. Kristensen RS, et al. MScanFit motor unit number estimation (MScan) and muscle velocity recovery cycle recordings in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(8):1280-1288.
13. Tan SV, et al. Membrane dysfunction in Andersen-Tawil syndrome assessed by velocity recovery cycles. *Muscle Nerve.* 2012 Aug;46(2):193-203.

【血液検査】

血液検査は、二次性の周期性四肢麻痺の鑑別に有用である。抗アセチルコリンレセプター抗体や、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体の測定により、重症筋無力症の鑑別を行うことは重要である。そのほか、ミオトニーを有する疾患では CK 値が上昇していることもあるため、その評価は重要である。下記に評価を推奨する項目を挙げる。

「発作極期」において、HyperPP は高 K 血症を、HypoPP は低 K 血症を示すので、血清 K 値は重要である。しかし、実際の臨床では、麻痺発作を認めている状態が「発作極期」である保証はない。来院時に弛緩性麻痺を認めていても、筋細胞内ではすでに回復機転へ向かっている可能性が否定できず、その場合、HypoPP でも血清 K 値は高値を示すこともある。その点で、血清 K 値のみを根拠にした臨床診断には注意が必要である。

HyperPP では、発作間欠期に高 CK 血症を呈することがある。

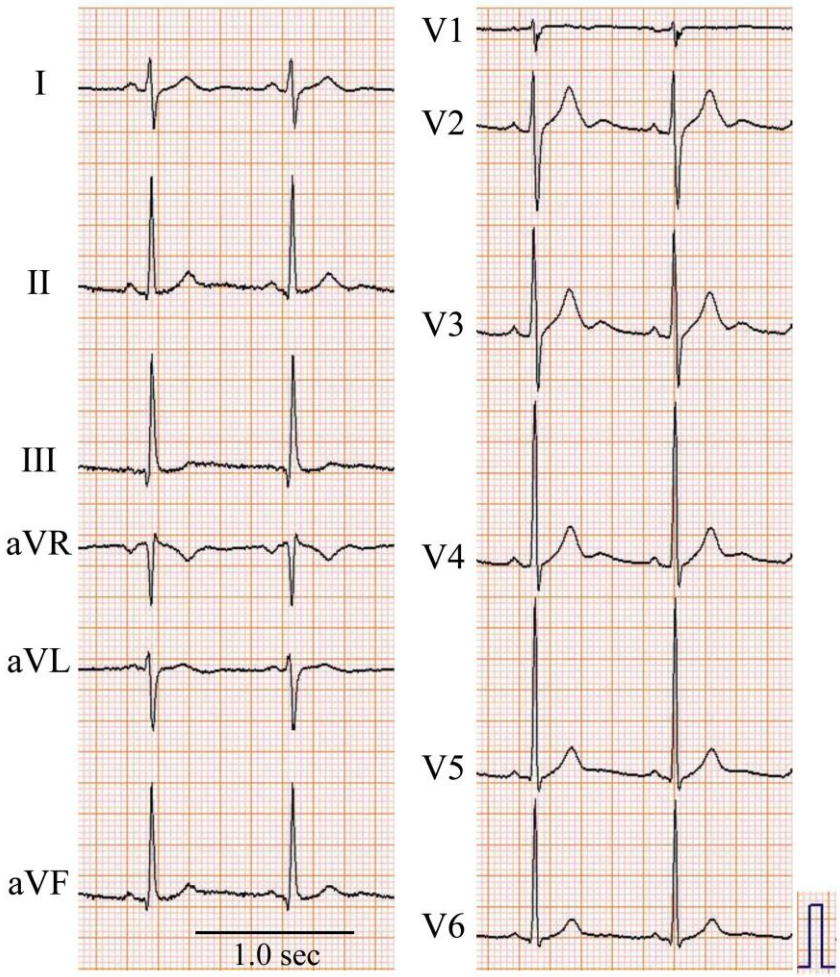
甲状腺機能の評価は、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺との鑑別に重要である。甲状腺機能の正常化により、発作の回復が得られることから、治療の大方針にも関わる。

Bartter 症候群や Gitelman 症候群などによる二次性の低カリウム性周期性四肢麻痺の鑑別には、各種の血液検査を要する。血中の酸塩基平衡、レニン・アルドステロン、血中マグネシウム、尿中カルシウムの測定が有用である。また、腎不全やアジソン病など二次性高 K 血症の除外には、腎機能評価、血中副腎皮質ホルモン（コルチゾール、アルドステロン、アンドロゲン）の測定が有用である。

【心電図】

チャネル病の評価においては、安静時心電図はほぼ必須と考えるべきで、特に Andersen-Tawil 症候群の鑑別に非常に重要な検査である。Andersen-Tawil 症候群では、心室性不整脈や増高 U 波が特徴的である（図 5）。血清 K 値の変動による心電図変化も、生命予後を規定する因子であり、麻痺の程度などの見た目の重症度が軽い場合においても、心電図のモニタリングは血清 K 値とともに必ず行うべきである。Holter 心電図などは、診断より Andersen-Tawil 症候群における心室性不整脈の危険性の評価として重要である（図 6）。

図 5　Andersen-Tawil 症候群（*KCNJ2* 遺伝子　p.Arg67Trp 変異例）の 12 誘導心電図



(Kokubun N, unpublished)

V2-3 に目立つ増高 U 波がみられる.

図 6　Andersen-Tawil 症候群（*KCNJ2* 遺伝子　p.Arg67Trp 変異例）で見られた

bidirectional VT

(Kokubun N, unpublished)

Ch1 は NASA 誘導、Ch2 は CM5 誘導。QRS の波形が交代性に変化している。

【遺伝子解析】

筋チャネル病の原因となるイオンチャネル遺伝子は複数あり、その中には蛋白に翻訳されるエクソン領域だけでも 5,500 塩基あまりまで及ぶ非常に大きいものがある。臨床神経生理検査をふくむ臨床診断で候補遺伝子を絞り込むことは、効率的な遺伝子診断のために重要である。

遺伝子解析までのおおまかなフローチャートは下図 7 に示すとおりである。個々の遺伝子に関して下記に述べる。

A. 周期性四肢麻痺が疑われる場合（フローチャート右側）

臨床上、周期性四肢麻痺の症状を有しうる疾患としては、二次性のものや甲状腺中毒性のものを別とすると、HypoPP、HyperPP、Andersen-Tawil 症候群に大別される。また、亜型として正カリウム性周期性四肢麻痺（NormoPP）があるが、その疾患の位置づけについては議論がある（追補参照）。

欧米では、HypoPP のうち、55-70%は骨格筋型電位依存性カルシウムチャネル(Cav1.1)をコードする *CACNA1S* 遺伝子の変異（HypoPP 1 型）、8-10%は骨格筋型電位依存性 Na チャネル(Nav1.4)をコードする *SCN4A* 遺伝子の変異（HypoPP 2 型）により生じ、両者で一次性 HypoPP 全体の約 80%を占める [1]（表 2）。しかもほとんどが、電位感受性ドメイン(Voltage sensing domain：VSD)中のセグメント 4（S4）にあるアルギニンに変異をもつ。中でも、*CACNA1S* 遺伝子では p.Arg528His、p.Arg1239His が、*SCN4A* 遺伝子では p.Arg669His の頻度が高い。下記のほか、近年は、特殊な表現型の周期性四肢麻痺報告がある（追補参照）。

本邦での HypoPP の変異例について、欧米とは異なる傾向が近年明らかになった [2]。本邦では、原因遺伝子の同定できない原因不明例の割合が欧米に比べて多く、また原因遺伝子変異が確定できた例では *SCN4A* 遺伝子変異による HypoPP2 型が、相対的に多い [2]。

表 2　低カリウム性周期性四肢麻痺の変異

遺伝子	同定される既報告の変異	変異検出率（欧米）
CACNA1S	各ドメインの S4 のアルギニンに変異を持つもの p.Arg528His/Gly p.Arg897Ser p.Arg900Gly/Ser p.Arg1239His/Gly S4 以外に変異を持つもの	55-70%

	p.Val876Glu p.His916Gln	
SCN4A	S4 のアルギニンに変異を持つもの p.Arg222Trp p.Arg669His p.Arg672His/Gly/Ser/Cys p.Arg1129Gln p.Arg1132Gln p.Arg1135His/Cys	8-10%

NormoPP として報告されている変異としては、*CACNA1S* 遺伝子の p.Arg1242Gly、*SCN4A* 遺伝子の p.Arg675Gly/Gln/Trp がある [3-5]。

HyperPP は *SCN4A* 遺伝子の変異により起こる。ミオトニーの合併や、麻痺発作時間や誘発因子の違いなどから HypoPP と鑑別できる場合もあるが、針筋電図でもミオトニー放電が検出できず、麻痺発作も典型的でない場合には、鑑別が困難な場合もある。HyperPP では下記の変異が、高頻度に検出される（表 3）。

表 3　高カリウム性周期性四肢麻痺の頻度の高い変異例

遺伝子	同定される既報告の変異	変異検出率（欧米）
SCN4A	p.Ile693Thr p.Thr704Met p.Met1592Val	~15% ~59% <25%

周期性四肢麻痺に小奇形・心電図異常を伴う場合には、Andersen-Tawil 症候群（ATS）が疑われる。ATS の心電図では、高頻度に QT を含む QU 時間の延長が認められる。ATS は、QT 延長症候群の 7 型に分類されており、先天性 QT 延長症候群として保険適用で遺伝子検査が可能である。

内向き整流性カリウムチャネル Kir2.1 をコードする *KCNJ2* 遺伝子 [6]、G 蛋白共役型内向き整流性カリウムチャネル Kir3.4 をコードする *KCNJ5* 遺伝子 [7] が、原因遺伝子とされる。なお、*KCNJ5* 遺伝子は、家族性アルドステロン症の原因遺伝子としても知られる。

このほかにも、近年になり、周期性四肢麻痺に関連するとされる遺伝子が報告されている。内向き整流性カリウムチャネル Kir2.6（*KCNJ18* 遺伝子）[8]、ミトコンドリア合成酵素（*MT-ATP6* 遺伝子、*MT-ATP8* 遺伝子）[9]、リアノジン受容体 1 型（*RyR1* 遺伝子）[10]、Na^{+}-K^{+}-ATPase2 型（*ATP1A2* 遺伝子）[11]、Minichromosome maintenance 3–associated protein（*MCM3AP* 遺伝子）[12] などがその例である。そのほか、フローチャートに沿っても遺伝子

変異同定に至らない症例が数多く存在し、本邦では欧米に比べてその割合が大きい。それらの多くは、孤発性で、疾患感受性一塩基多型が近年報告されている[13-17]が、その病態メカニズムは明らかではない。

B. ミオトニー症候群が疑われる場合（図 5　フローチャート左側）

臨床上、ミオトニーを呈しうる疾患として、*SCN4A* 遺伝子異常による SCM、PMC、HyperPP、*CLCN1* 遺伝子異常による先天性ミオトニー（Thomsen 病、Becker 病）などがある。それぞれの正確な頻度は不明だが、本邦と欧米の違いが明らかになってきている。

先天性ミオトニーは、筋チャネル病の中で最多といわれるが、本邦での *CLCN1* 遺伝子確定例は *SCN4A* 遺伝子変異の確定例と比べて多くはない[2]。欧米では常染色体劣性遺伝形式が多く、家族歴から常染色体優性遺伝に見える場合でも、そのほとんどは複合ヘテロ接合性変異例である。一方、本邦での確認例では、常染色体劣性遺伝形式よりも常染色体優性遺伝形式のものの方が多かった[2]。さらに、欧米とは遺伝子変異も異なることが示唆されている。

SCM や PMC で見られる *SCN4A* 遺伝子の変異部位は、遺伝子全体に広がっている。文献や本邦での遺伝子診断の結果から、*SCN4A* 遺伝子変異によるミオトニーの中で比較的頻度の高い変異は表 4～5 のとおりである。

表 4　SCM の頻度の高い変異

遺伝子	同定される既報告の変異
SCN4A	p.Val445Met p.Val1293Ile p.Gly1306Ala/Val/Glu

表 5　PMC の頻度の高い変異

遺伝子	同定される既報告の変異
SCN4A	p.Thr1313Met p.Arg1448His/Cys/Pro/Ser

ほかにミオトニーを呈するものの中で圧倒的に頻度の高い疾患として、筋強直性ジストロフィーは常に可能性として考慮すべき疾患である。保険適応である *DMPK* 遺伝子（筋強直性ジストロフィー1 型）検査を行い、場合によっては *CNBP* 遺伝子（筋強直性ジストロフィー2 型）の検索を検討する。

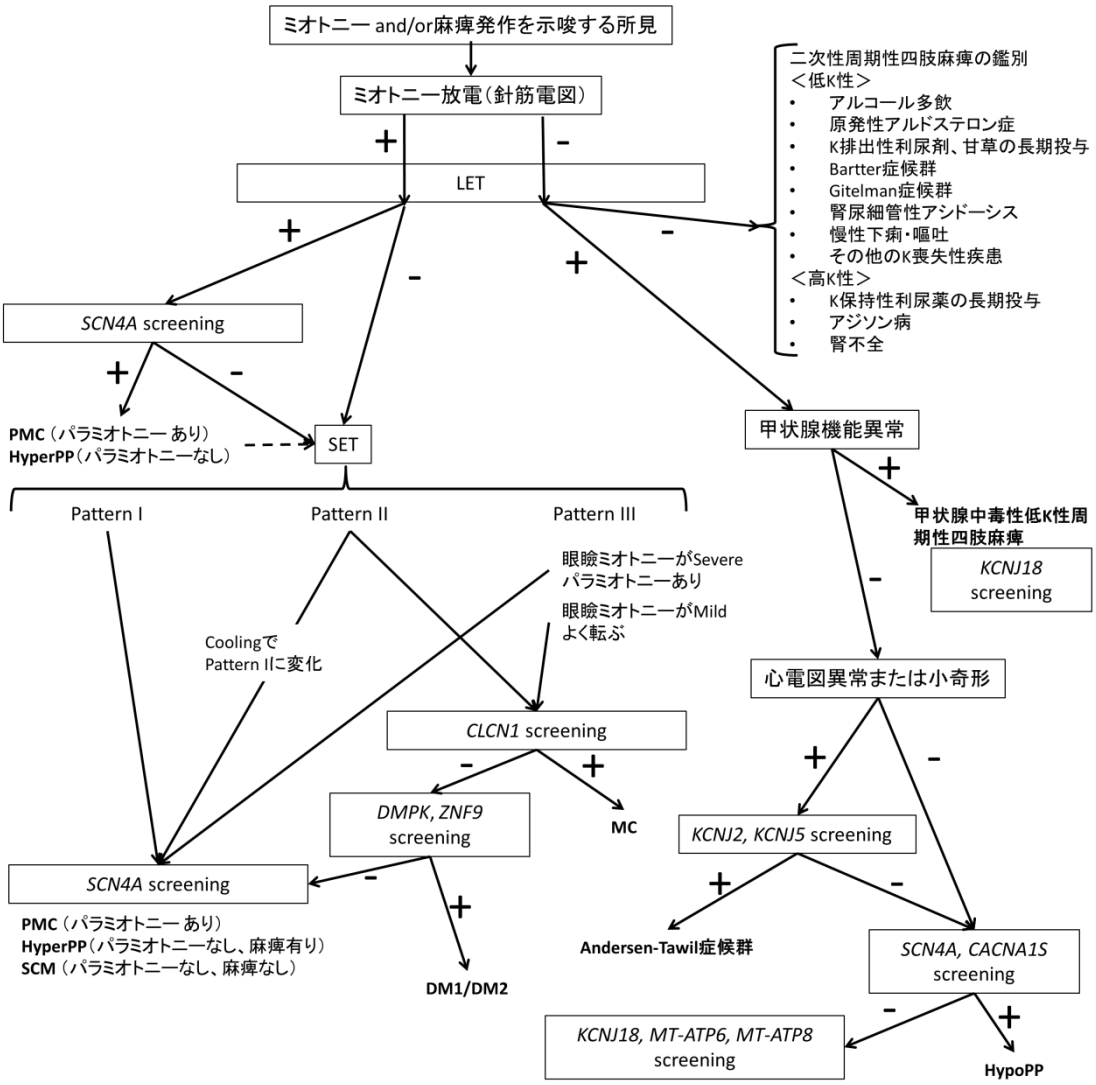
2019 年より、かずさ DNA 研究所にて、衛生検査所で行う診療に供することのできる遺伝学的検査として、「非ジストロフィー性ミオトニー症候群」「遺伝性周期性四肢麻痺」が施行可能になっている（保険非適応）[18]。

参考文献

1. Statland JM, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):522-530.
2. Sasaki R, et al. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan. Neuromuscul Disord. 2020;30(7):546-553.
3. Vicart S, et al. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 2004; 63: 2120–7.
4. Fan C, et al. Transient compartment-like syndrome and normokalaemic periodic paralysis due to a Cav1.1 mutation. *Brain*. 2013:136: 3775–86.
5. Sokolov S, et al. Depolarization-activated gating pore current conducted by mutant sodium channels in potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*. 2008:105:19980–5.
6. Plaster NM, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell.* 2001; 105: 511–9.
7. Kokunai Y, et al. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1 *Neurology.* 2014; 82: 1058-64.
8. Ryan DP, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010; 140: 88-98.
9. Aure K, et al. Episodic weekness due to mitochondrial DNA MT-ATP6/8 mutations. *Neurology.* 2013; 81: 1810-8.
10. Matthews E, et al. Atypical periodic paralysis and myalgia: A novel *RYR1* phenotype. *Neurology*. 2018; 90(5): e412-e418.
11. Sampedro Castañeda M, et al. A novel ATP1A2 mutation in a patient with hypokalaemic periodic paralysis and CNS symptoms. *Brain*. 2018; 141(12): 3308-3318.
12. Gustavsson EK, et al. Family with primary periodic paralysis and a mutation in MCM3AP, a gene implicated in mRNA transport. *Muscle Nerve*. 2019; 60(3): 311-314.
13. Jongjaroenprasert W, et al. A genome-wide association study identifies novel susceptibility genetic variation for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Hum Genet.* 2012; 57: 301-4
14. Cheung CL, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for thyrotoxic periodic paralysis at 17q24.3. *Nat Genet.* 2012; 44: 1026-9.

15. Li X, et al. The clinical and genetic features in a cohort of mainland Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis. *BMC Neurol.* 2015; 15: 38.
16. Song IW, at al. Novel susceptibility gene for nonfamilial hypokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 2016; 86: 1190-8.
17. Nakaza M, et al. Analysis of the genetic background associated with sporadic periodic paralysis in Japanese patients. *J Neurol Sci.* 2020; 412: 116795.
18. 公益財団法人かずさ DNA 研究所　かずさ遺伝子検査室　遺伝学的検査リスト（非保険検査）https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_non_insured.html

図 7　筋チャネル病診断フローチャート



Ⅳ．治療 [1-2]

１．麻痺発作急性期に対する治療

A. 低カリウム性周期性四肢麻痺

徐放性でないカリウム製剤 25-50mEq 程度を、経口あるいは糖を含まないジュースなどに溶かして服用させる。嚥下障害がある場合も、経静脈投与よりも経胃管投与の方が望ましい。嘔吐がある時には、経静脈投与を行うが、血管痛により十分な投与が出来ないこともある。血清 K 濃度と心電図の両方をモニタリングしながら数時間おきに上記をくりかえす。当初は、カリウム投与にもかかわらず、筋への取り込みのため血清 K 濃度はなかなか上昇しないことも多い。しかし、回復機転に移行すれば、筋からのカリウムの流出が生じ、リバウンドの高 K 血症が生じるので、筋力の回復や血清カリウムの上昇の兆しが見られれば投与を中止し、慎重に血清カリウム濃度をモニターする。

B. 高カリウム性周期性四肢麻痺

麻痺発作そのものは軽いことが多いうえに短い時間で自然軽快する事が多いため、麻痺に対し急性期治療を要することは少ない。まず高 K 血症による心停止の可能性に留意する。必要時には、グルコン酸カルシウムやループ利尿薬の経静脈投与を行う

２．発作間欠期の治療（対処法及び予防治療）

A. ミオトニーに対する治療

ミオトニーに対してはメキシレチン（メキシチール®）が第一選択薬である。最近報告された国際的な多施設二重盲険試験において、筋のこわばりの軽減と把握ミオトニーの軽減に効果があることが示された [3]。症状軽減に 1 日 300mg を超える量を要することもしばしばである。その他、カルバマゼピン（テグレトール®）などを使用することもある。

生命予後は良好ではあるものの、学校生活、日常生活などでは支障を認め、いじめ・からかいの対象になったり、精神的な影響もきたしたりすることがしばしばで、医療者の積極的対応が望まれる。

B. 低カリウム性周期性四肢麻痺

予防には食事・生活指導による誘因回避が最重要である。高炭水化物食や糖分を含むジュース類をとらないこと、アルコール多飲や非日常的な激しい運動をさけることも重要である。ナトリウム摂取の制限も有効である。予防としてアセタゾラミド（ダイアモックス®）、徐放性カリウム製剤もしくは抗アルドステロン薬（スピロノラクトン®）が使われるが、症例によっては無効あるいは増悪させたり、副作用が出現したりして、継続できないこともあ

る。

無作為二重盲検試験で、Dichlorphenamide（ジクロフェナミド：炭酸脱水素酵素阻害薬）が、麻痺発作頻度の減少に有効であることが示され、FDA に治療薬として承認されている[4]。日本ではダラナイド錠®の名前で発売されていたが、平成 25 年 3 月に薬価収載廃止となっている。

C. 高カリウム性周期性四肢麻痺

麻痺発作予防には、寒冷をさけて保温すること、発作が起きそうと感じたときに食事をとること、長時間の安静・座位を避けて途中で体を動かすことなどが有効である。アセタゾラミド（ダイアモックス®）、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬が予防薬として用いられる。上記で述べたジクロフェナミドについては、発作頻度の減少傾向が見られるものの、統計的に有意ではなかったと報告されている。

D. 甲状腺中毒性低カリウム性周期性四肢麻痺

予防には、抗甲状腺剤投与による甲状腺機能の正常化が最重要である。効果発現が早いため β 遮断薬が初期に併用されることもある。

E. Andersen-Tawil 症候群の不整脈

KCNJ2 変異を伴う Andersen-Tawil 症候群では、双方向性心室頻拍 bidirectional VT など、時に致死的な不整脈が出現しうる。Holter 心電図などで不整脈のチェックを行うとともに、不整脈の家族歴があった場合は四肢麻痺発作がなくとも本症を疑う必要がある。Andersen-Tawil 症候群の心室性不整脈は通常の Na チャネル拮抗薬が無効なことが多い。フレカイニド（タンボコール®）の有用性が報告されている[5,6,]。

３．マネージメント上の留意点

筋チャネル病のいずれでも、周術期の合併症・症状の悪化や妊娠中の症状増悪がありうる。遺伝子診断を受けた筋チャネル病 70 例の周術期全身麻酔経験例と 87 例の妊娠例を対象とした近年の欧米からの報告によれば、75%が妊娠中の症状悪化を経験し、31%が麻酔管理後の症状増悪を経験したと報告されている[7]。

従来、悪性高熱のリスクの上昇、麻酔前後の筋力低下などの症例報告があり、注意喚起されてきた。ミオトニー症候群ならびに HyperPP については、脱分極性筋弛緩薬（スキサメトニウムなど）はミオトニーを増悪させ、咬筋のスパズムや呼吸筋、その他の骨格筋のミオトニー増悪をきたし、気管内挿管や機械的人工換気を阻害する可能性や、また術後は逆に麻痺が遷延する可能性があるため、上記薬剤は使用禁忌とされるほか、注意を要する薬剤として、コリンエステラーゼ阻害剤やカリウム製剤の静脈注射などがある。しかしながら、周術

期管理で使用される薬剤も開発が進んできている。前出の欧米のコホートでは、周術期全身麻酔において悪性高熱症を発症した例はなかった（*RyR1* 遺伝子変異をもつ HypoPP 症例を含む）[7]。

妊娠出産に関しては、筋チャネル病の妊娠において流産の率が高かった一方、出産前や出産時の合併症率は、正常と変わりはなかったという報告がある[7]。出産後の新生児については、*SCN4A* 遺伝子変異による筋チャネル病の母親から病原遺伝子を引き継いでいた場合に、チアノーゼや喉頭スパズムなどを起こす例が報告されている[8-11]。また、小規模ではあるが、新生児突然死症候群（Sudden infant death syndrome: SIDS）の一部に *SCN4A* 遺伝子変異による筋チャネル病症例が含まれていたことが報告されている[12]。出産後の新生児に関しては、注意深いモニタリングが推奨され、場合によっては妊娠出産に関しての遺伝カウンセリングも重要となる。

参考文献

1. Statland JM, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):522-530..
2. Jitpimolmard N, et al. Treatment Updates for Neuromuscular Channelopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(10):34.
3. Statland JM, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in non-dystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308: 1357-65.
4. Sansone VA, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology.* 2016;12;86(15):1408-16.
5. Kuroda, et al. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. Biochemistry and Biophysics Reports, 2017; 9: 245-256.
6. Miyamoto, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. Heart Rhythm, 2015; 12(3): 596-603.
7. Raja Rayan DL & Hanna MG. Managing pregnancy and anaesthetics in patients with skeletal muscle channelopathies. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(7):539-545.
8. Matthews E, et al. Neonatal hypotonia can be a sodium channelopathy: recognition of a new phenotype. *Neurology.* 2008; 71: 1740-1742.
9. Portaro S, et al. Flecainide-responsive myotonia permanens with SNEL onset: a new case and literature review. *Pediatrics.* 2016;137(4): pii: e20153289.
10. Kubota T, et al. New mutation of the Na channel in the severe form of potassium-aggravated myotonia. *Muscle Nerve.* 2009;39:666-673.

11. Horie R, et al. EF hand-like motif mutations of Nav1.4 C-terminus cause myotonic syndrome by impairing fast inactivation. *Muscle Nerve.* 2020;61(6):808-814.
12. Männikkö R, et al. Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *Lancet.* 2018;391:1483-1492.

Ⅴ．追補

１．議論の定まっていない問題

A.　正カリウム性周期性四肢麻痺という疾患概念

周期性四肢麻痺は大きく、低 K 性、高 K 性の二つに大別し、その臨床症状、原因遺伝子、病態メカニズムが違うことは、既述したとおりである。一方、歴史的に、正カリウム性周期性四肢麻痺（NormoPP：Normokalemic periodic paralysis）という報告がある[1]。そのいくつかは、HypoPP と同じように電位感受性ドメインの S4 にあるアルギニン、特に細胞外から数えて 3 番目のアルギニン（R3）の変異が多い傾向にある[2]。これらは、細胞物理学的観点から述べれば、特性の異なる Gating pore 電流をもつ[3]。その点からは、R3 変異による NormoPP は、HypoPP の亜型と考えるべき疾患群と説明されている。一方、電位感受性ドメイン以外の変異ももつ NormoPP も報告があり、臨床症状からは HyperPP の亜型と考えるべき症例が存在する。現在、NormoPP という病名については以上のような二つの立場から診断されたものが混在している。

B.　周期性四肢麻痺において、Gating pore 電流以降の病態メカニズム

HypoPP において、Gating pore 電流の発見は非常に大きなブレイクスルーであった[4]。しかし、それ以降のメカニズムに関しては不明のままである。当初、Na-K-ATPase の関連が疑われていたが、明確なエビデンスはないままである。現在は、モデルマウスを用いた実験により、Na-K-Cl 共輸送体の関与が示唆されているが、明確な病態メカニズムは解明されていない[5,6]。Gating pore 電流の存在で、どのような細胞内環境変化がもたらされているかは不明である。

C.　特殊な表現型をしめす *SCN4A* 遺伝子変異について

典型的な HypoPP の症状は、低カリウム血症を伴う脱力発作が繰り返し、ミオトニー症状を欠いている。そのような HypoPP のほとんどが電位感受性ドメインのアルギニンの変異により、Gating pore 電流が生成されることで起こる疾患とされている。しかし、近年は特殊な表現型を示す周期性四肢麻痺やその類症を示す *SCN4A* 遺伝子変異例の報告が集積している。このような変異例として、p. Arg225Trp 変異[7,8]、p.Ala204Glu 変異[9]、p.Pro1158Ser[10-12] などが挙げられる。

このほか、*SCN4A* 遺伝子変異により、先天性筋無力症候群の病型を示す症例が報告されてきており、例としては、p.Val1442Glu と p.Ser246Leu の複合ヘテロ接合性変異[13]、p.Arg1457His のホモ接合性変異[14]、p.Arg1457Trp のホモ接合性変異例[15] が報告されている。また、*SCN4A* 遺伝子変異により、先天性ミオパチーを呈した家系も複数報告されており[8,16]、*SCN4A* 遺伝子変異による病型が広がりを見せている。

D. 複数の遺伝子変化を認める特殊な表現型の筋チャネル病

先天性ミオトニーにおける *CLCN1* 遺伝子の複合ヘテロ接合性は、以前より欧米をはじめ報告されてきており、本邦でも確認されている。一方、*CLCN1* 遺伝子と *SCN4A* 遺伝子の両方に変異をもつことで、特殊な周期性四肢麻痺様の症状を呈する症例が、報告されている[17,18]。非典型的な症状や Exercise test で非典型なパターンを示す症例の場合、複数の原因遺伝子を全て解析する必要がある場合がある。

参考文献

1. Vicart S, et al. New mutations of SCN4A cause a potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 2004; 63:2120–7.
2. Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol* 2010; 588:1887-95.
3. Sokolov S, et al. Depolarization-activated gating pore current conducted by mutant sodium channels in potassium-sensitive normokalemic periodic paralysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105:19980-5.
4. Sokolov S, et al. Gating pore current in an inherited ion channelopathy. *Nature* 2007; 446:76-8.
5. Wu F, et al. Beneficial effects of bumetanide in a CaV1.1-R528H mouse model of hypokalaemic periodic paralysis. *Brain* 2013; 136: 3766-74.
6. Wu F, et al. Bumetanide prevents transient decreases in muscle force in murine hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2013; 80:1110-6.
7. Lee SC, et al. Clinical Diversity of SCN4A-Mutation-Associated Skeletal Muscle Sodium Channelopathy. *J Clin Neurol.* 2009; 5(4):186-91.
8. Zaharieva IT, et al. Loss-of-function mutations in SCN4A cause severe foetal hypokinesia or 'classical' congenital myopathy. *Brain.* 2016;139(Pt 3):674-91.
9. Kokunai Y, et al. A204E mutation in Nav1.4 DIS3 exerts gain- and loss-of-function effects that lead to periodic paralysis combining hyper- with hypo-kalaemic signs. *Sci Rep.* 2018;8(1):16681.
10. Sugiura Y, et al. Cold induces shifts of voltage dependence in mutant SCN4A, causing hypokalemic periodic paralysis. *Neurology.* 2003 Oct 14;61(7):914-8.
11. Webb J & Cannon SC. Cold-induced defects of sodium channel gating in atypical periodic paralysis plus myotonia. *Neurology.* 2008;70(10):755-61.

12. Ghovanloo MR, et al. A Mixed Periodic Paralysis & Myotonia Mutant, P1158S, Imparts pH-Sensitivity in Skeletal Muscle Voltage-gated Sodium Channels. *Sci Rep.* 2018;8(1):6304.
13. Tsujino A, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(12):7377-82.
14. Arnold WD, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol.* 2015;77(5):840-50.
15. Habbout K, et al. A recessive Nav1.4 mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis. *Neurology.* 2016;86(2):161-9.
16. Elia N, et al. Myasthenic congenital myopathy from recessive mutations at a single residue in Nav1.4. *Neurology.* 2019;92(13): e1405-e1415.
17. Furby A, et al. Heterozygous CLCN1 mutations can modulate phenotype in sodium channel myotonia. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(11):953-9.
18. Kato H, et al. A case of non- dystrophic myotonia with concomitant mutations in the SCN4A and CLCN1 genes. *J Neurol Sci.* 2016; 369:254-258.

Ⅵ. 追補

１．診断のために必要な情報リスト

問診・診察	□　ミオトニーの有無
	□　麻痺の有無
	□　発症年齢
	□　発作の誘因（寒冷・食事・休息・運動負荷）
	□　家族歴
	□　小奇形の有無
検査	血液検査 □　血清 K 値、CK、甲状腺機能、 □　酸塩基平衡、レニン・アルドステロン、血中マグネシウム、血中および尿中カルシウム、 □　腎機能、血中コルチゾール
	□　心電図　（不整脈・QT 延長・U 波の有無）
	□　針筋電図　（ミオトニー放電の有無）
	□　Exercise test（LET、SET、Muscle cooling test）
使用している治療薬	□　なし □　メキシレチン □　カリウム製剤
	□　ほか（　　）

⇛遺伝子検査　（*SCN4A*、*CLCN1*、*CACNA1S*、*KCNJ2*、*KCNJ5*）

ほか（　　）

2. 厚生労働省指定難病　疾患概要・診断基準・重症度分類

115 遺伝性周期性四肢麻痺

○ 概要

1. 概要

発作性の骨格筋の脱力・麻痺をきたす遺伝性疾患で、血清カリウム値の異常を伴うことが多い。発作時の血清カリウム値により低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に分類される。

2. 原因

骨格筋型カルシウムチャネルαサブユニット(*CACNA1S*)や骨格筋型ナトリウムチャネルαサブユニット(*SCN4A*)の遺伝子異常が原因となる。周期性四肢麻痺に不整脈(QT(QU)延長)と骨格奇形を伴うAndersen-Tawil 症候群では、カリウムチャネル(*KCNJ2*、*KCNJ5*)の遺伝子異常が原因となる。変異が見出せない例もあることから他にも原因遺伝子が存在すると考えられる。

3. 症状

脱力発作の持続は1時間から数日まで、程度も下肢のみといった限局性筋力低下から完全四肢麻痺まである。発作頻度も毎日から生涯に数回までとかなり幅がある。顔面・嚥下・呼吸筋の麻痺はあまり見られず、感覚や膀胱直腸障害はない。高カリウム性は低カリウム性より程度も軽く持続も短い。一方、初回発作は低カリウム性が思春期ごろであるのに対し、高カリウム性は小児期と早い。発作の誘発因子として、低カリウム性では高炭水化物食、運動後の安静など、高カリウム性であれば寒冷、運動後の安静などがある。特殊なタイプとして周期性四肢麻痺に不整脈(QT(U)延長)と骨格奇形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。

高カリウム性では筋強直現象を臨床的にあるいは電気生理学的にしばしば認める。発作間欠期には筋力低下を認めないことが多いが、とくに低カリウム性において進行性・持続性の筋力低下を示す例が存在する。

4. 治療法

根本治療は無く、麻痺発作急性期の対症療法、間欠期の麻痺予防治療に分けられるが、十分な効果が得られないこともしばしばである。

麻痺発作時の急性期治療としては、低カリウム性ではカリウムの経口あるいは経静脈投与が中心となる。重度の麻痺発作では投与にも関わらず、カリウム値の上昇が投与開始直後はなかなか見られないことが多い。高カリウム性では麻痺は軽度で持続も短いことが多いが、高カリウムによる不整脈、心停止に注意する必要がある。

麻痺の予防として低カリウム性および高カリウム性の両方にアセタゾラミドが有効な例があるが、逆に無効や増悪例もある。その他に、低カリウム性では徐放性のカリウム製剤、カリウム保持性利尿薬、高カリウム性ではカリウム喪失性利尿薬なども用いられる。

5．予後

小児期から中年期まで麻痺発作を繰り返すが、初老期以降回数が減ることが多い。進行性・持続性の筋力低下を示す症例が少なからずあり、低カリウム性の約 1/4 に認められるとされる。

○ 要件の判定に必要な事項

1．患者数

約 1,000 人

2．発病の機構

不明（骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャネル遺伝子異常によることが多いが発病機構は不明。）

3．効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

4．長期の療養

必要（幼少期から長期にわたり発作を繰り返し、一部は進行性の筋力低下を示す。）

5．診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

6．重症度分類

持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者　東北大学　教授　青木正志

＜診断基準＞

1）または2）の Definite、Probable を対象とする。

1）遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺

診断のカテゴリー

Definite

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、④⑤を認めること。）。

Probable

①②③④を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する。

意識は清明。

発作時血清カリウム濃度が著明な低値を示す。

呼吸筋・嚥下筋は侵されない。

発作持続は数時間から1日程度。

発作は夜間から早朝に出現することが多い。

激しい運動後の休息、高炭水化物食あるいはストレスが誘因となった発作がある。

② 発症は5歳から 20 歳。

③ 発作間欠期には、筋力低下や CK 上昇を認めない。

④ 針筋電図でミオトニー放電を認めない。

⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める[注1]。

（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。）

⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。

⑦ 骨格筋型カルシウムあるいはナトリウムチャネル α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める[注2]。

除外診断　二次性低カリウム性周期性四肢麻痺の原因となる下記疾患の鑑別が必須。

甲状腺機能亢進症

アルコール多飲

カリウム排泄性の利尿剤　カンゾウ（甘草）の服用

原発性アルドステロン症、バーター（Bartter）症候群、腎細尿管性アシドーシス

慢性下痢・嘔吐

参考事項

- 女性は男性に比べ症状が軽いことが多く、遺伝歴が見逃されることがある。
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に高値を示すことがある。

- 高カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は重く、持続も長い。
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。
- 特殊なタイプとして低カリウム性周期性四肢麻痺に不整脈、骨格変形を合併する Andersen-Tawil 症候群がある。（原因遺伝子は、内向き整流カリウムチャンネル）

注1　Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。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。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する、（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）

注2　本疾患特異的な変異

骨格筋型ナトリウムチャネルαサブユニットの遺伝子(*SCN4A*)の変異によっては、低カリウム性周期性四肢麻痺のみならず高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。低カリウム性周期性四肢麻痺を呈する *SCN4A* 遺伝子の代表的変異として、p.Arg669His や p.Arg672Cys/Gly/His/Ser などがある。

2）遺伝性高カリウム（正カリウム）性周期性四肢麻痺

診断のカテゴリー

Definite

①②③に加え⑥あるいは⑦を認め、除外診断を除外できること（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

Probable

①②③④を認め、除外診断を除外できる（①の項目を一部しか満たさない場合、⑤を認めること。）。

① 以下のすべての特徴を持つ麻痺（筋力低下）発作を呈する。

意識は清明

発作時血清カリウム濃度が高値あるいは正常を示す。

呼吸筋・嚥下筋は侵されない。

発作持続は数 10 分から数時間程度

寒冷、果物など高カリウム食の摂取、空腹あるいは安静（不動）が誘因となった発作がある。

② 発症は 15 歳まで。

③ 発作間欠期には通常筋力低下を認めない。

④ ミオトニーを認める　1）あるいは2）

1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める。

（具体例）

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる(lid lag)。
手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）。
診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）。
なお、ミオトニーの程度は、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものもある。
繰り返しでの増悪（パラミオトニー）、寒冷での悪化を認めることがある。

2）針筋電図でミオトニー放電を認める

⑤ 発作間欠期に Prolonged exercise test（運動試験）で振幅の漸減現象を認める[注1]。
（麻痺発作時の臨床的観察ができていない場合には有用。）

⑥ 常染色体性優性遺伝の家族歴がある。

⑦ 骨格筋型ナトリウムチャネルの α サブユニットの遺伝子に本疾患特異的な変異を認める[注2]。

除外診断　二次性高カリウム性周期性四肢麻痺の原因（カリウム保持性の利尿薬、アジソン病、腎不全など）および他のミオトニーを呈する疾患（筋強直性ジストロフィーや先天性ミオトニーなど）。

参考事項

- 先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー(ナトリウムチャネルミオトニー)と症状がオーバーラップする疾患である。それぞれの特徴・鑑別などについては非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準を参照。
- 発作時に筋痛を伴うことがある。
- 発作からの回復期にはむしろ血清カリウム値が一時的に低値を示すことがある。
- 低カリウム性周期性四肢麻痺に比べ麻痺発作の程度は軽く、持続も短い。
- 発作間欠期には筋力低下を認めないが CK 上昇は認めることがある。一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- 筋生検は診断のために必要ではないが、空胞、tubular aggregate を認めることがある。

注1　Prolonged exercise test について

典型的な麻痺発作が確認出来ない症例では、Prolonged exercise test による麻痺の再現が有用である。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。一般に 40%以上の CMAP 振幅・面積の低下がある場合異常と判定されるが、人種差が指摘されており注意を要する（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2004; 56: 650-661 など参照）。

注2　本疾患特異的な変異

骨格筋型ナトリウムチャネル α サブユニットの遺伝子(*SCN4A*)の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺のみならず低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。高カリウム性周期性四肢麻痺を呈する *SCN4A* 遺伝子の代表的変異として、p.Thr704Met や p.Met1592Val などがある。

＜重症度分類＞

非発作時における持続性筋力低下については Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。持続性筋力低下を示さない症例や Barthel Index で 86 点以上の症例は研究班作成の麻痺発作重症度において中等症以上を満たす場合に対象とする。

〇麻痺発作重症度　（最低6か月の診療観察期間の後に判定する。）

軽症

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、平均で月に1日未満

中等症

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、平均で月に1日以上

重症

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、平均して月に4日以上

〇機能的評価：Barthel　Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1　食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2　車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3　整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
4　トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5　入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6　歩行	45m 以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0

7	階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5
		不能	0
8	着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
		部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

114　非ジストロフィー性ミオトニー症候群

○　概要

1．概要

筋線維の興奮性異常による筋強直（ミオトニー）現象を主徴とし、筋の変性（ジストロフィー変化）を伴わない遺伝性疾患である。臨床症状や原因遺伝子から先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャネルミオトニーなどに分類される。筋強直性ジストロフィーは同様に筋強直現象を示す関連疾患ではあるが、非ジストロフィー性ミオトニー症候群には含めない。

2．原因

先天性ミオトニーは塩化物イオンチャネル（*CLCN1*）の遺伝子変異による。常染色体優性遺伝をとるトムゼン病と常染色体劣性遺伝をとるベッカー病がある。一方、先天性パラミオトニー、ナトリウムチャネルミオトニーはともに常染色体優性遺伝性で、骨格筋型ナトリウムチャネルαサブユニット（*SCN4A*）の遺伝子異常による。

3．症状

外眼筋・顔面筋・舌筋を含む全身の骨格筋にみられる筋のこわばり（筋強直）が主症状である。手を強く握ったあと開きにくい（把握ミオトニー）、診察用ハンマーで筋肉を叩くと筋が収縮する（叩打ミオトニー）などが観察される。筋強直は痛みを伴うこともある。運動開始時に見られることが多く、先天性ミオトニーなどでは筋を繰り返し収縮させることにより筋強直が軽減するウオームアップ現象が見られることが多い。逆に悪化するパラミオトニー（paradoxical myotonia）は先天性パラミオトニーで見られる。筋強直は寒冷で増悪することが多く、先天性パラミオトニーでは一過性の麻痺をきたすこともしばしばである。筋肥大を伴いヘラクレス様体型となることもあるが、一方で進行性に筋萎縮・筋力低下をきたす例もある。また、幼少期からの筋強直により関節拘縮、脊柱側弯などの骨格変形を伴うことがある。

4．治療法

対症療法のみである。メキシレチンなど抗不整脈薬、カルバマゼピンなど抗てんかん薬などが筋強直症状を緩和する。

5．予後

非進行性と一般にされているものの、筋力低下、筋萎縮を呈する例が少なからず存在する。乳幼児期に強度の筋強直によりチアノーゼなどの呼吸不全や哺乳困難をきたすタイプもある。

○ 要件の判定に必要な事項

7. 患者数

約 1,000 人

8. 発病の機構

不明（骨格筋型ナトリウムチャネルあるいは塩化物イオンチャネル遺伝子の異常による事が多いが発病機構は不明。）

9. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである。）

10. 長期の療養

必要（症状は生涯持続する。）

11. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり）

12. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東北大学 教授 青木正志

＜診断基準＞
Definite を対象とする。

非ジストロフィー性ミオトニー症候群の診断基準

先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー（ナトリウムチャネルミオトニー）などが含まれる。先天性パラミオトニー、カリウム惹起性ミオトニー（ナトリウムチャネルミオトニー）などは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患である。各病型を分けるのに有用な特徴などについては別表を参考にする。

診断のカテゴリー

Definite

① ②③に加え、④あるいは⑤を認めた上で除外診断を行い診断する。

Probable

①②③を認めた上で除外診断を行い診断する。

① ミオトニーを認める 1）あるいは2）

1）臨床的にミオトニー現象（筋強直現象）を認める

（具体例）

眼瞼の強収縮後に弛緩遅延がみられる（lid lag）。

手指を強く握った後に弛緩遅延が認められる（把握ミオトニー）。

診察用ハンマーで母指球や舌などを叩くと筋収縮が見られる（叩打ミオトニー）。

なお、ミオトニーの程度は、痛みや呼吸障害をきたすような重篤なものから、軽い筋のこわばり程度で気づきにくいものまでさまざまである。

繰り返しでの増悪（パラミオトニー）、寒冷での悪化を認めることがある（特に先天性パラミオトニー）。

繰り返しで改善することがある（warm up 現象）。

2）針筋電図でミオトニー放電を認める

② 発症は 10 歳以下。

③ 病初期には筋力低下・筋萎縮を認めない。

④ 常染色体優性あるいは劣性遺伝の家族歴がある。

⑤ 骨格筋型ナトリウムチャネルのαサブユニットあるいは塩化物イオンチャネル遺伝子に本疾患特異的な変異を認める（注1）。

除外診断

筋強直性ジストロフィー

シュワルツ・ヤンペル症候群

アイザックス症候群（neuromyotonia）

糖原病2型（ポンペ（Pompe）病）

参考事項

- 特に、先天性パラミオトニーは高カリウム性周期性四肢麻痺とオーバーラップする疾患であり、一過性の麻痺発作を呈することがある。
- 筋肥大（ヘラクレス様体型）を認めることがある。
- カリウム惹起性ミオトニー（ナトリウムチャネルミオトニー）は、非常に強いミオトニーを呈する myotonia permanens、症状の変動する myotonia fluctuans などに細分されることがある。
- 一部に進行性に軽度の筋力低下を示すことがある。
- Short exercise test は原因遺伝子がナトリウムか Cl チャネルかの推定に有用とされる（注2）。

注1　本疾患特異的な変異

骨格筋型ナトリウムチャネル α サブユニットの遺伝子（*SCN4A*）の変異によっては、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、先天性筋無力症候群などの原因ともなる。非ジストロフィー性ミオトニー症候群の原因となる *SCN4A* 遺伝子の代表的変異として、先天性パラミオトニーを示す p.Thr1313Met や p.Arg1448His/Cys/Pro/Ser、ナトリウムチャネルミオトニーを示す p.Val445Met、p.Val1293Ile、p.Gly1306Ala/Val/Glu などがある。

注2　short exercise test

short exercise test は短時間運動負荷（5～12 秒）後に1分間にわたって 10 秒ごとに複合筋活動電位（CMAP）を記録する。これを続けて3回施行するのが通常である（repeated short exercise test）。さらに cooling 下での short exercise test や臨床症状を加えることで原因遺伝子の候補推定がある程度可能と報告されている（臨床神経生理学 2001; 29: 221-7、Ann Neurol 2006; 60: 356-365, Ann Neurol 2011; 69: 328-40 など参照）。

骨格筋チャネル病の各病型比較

		先天性ミオトニー		カリウム惹起性ミオトニー（ナトリウムチャネルミオトニー）PAM	先天性パラミオトニー PMC	高カリウム性周期性四肢麻痺 HyperPP	低カリウム性周期性四肢麻痺 HypoPP
		トムゼン病	ベッカー病				
原因遺伝子		*CLCN1*		*SCN4A*			*CACNA1S* *SCN4A*
遺伝様式		AD	AR	AD			AD
発症年齢		数～10 歳	数～20 歳	0 ～10 歳	数～10 歳	数～10 歳	5 ～20 歳
麻痺発作	有無	なし	±	なし	あり	あり	あり
	発作時間		一過性		数十分～数時間	数十分～数時間	数時間～数日
臨床的ミオトニー	程度	軽度～中等度	中等度～重度	動揺性～重度までさまざま	軽度～中等度	中等度	なし
	眼瞼	あり		あり	あり	あり～±	なし
麻痺またはミオトニーの誘因		安静		運動、カリウム摂取	運動、寒冷	運動、寒冷、カリウム摂取	炭水化物、運動後の安静、ストレス
ミオトニーに対する影響	くりかえし運動	改善（warm-up 現象）		なし	悪化（paramyotonia）	?	
	寒冷	なし		はっきりしない	増悪	増悪	
筋肥大		軽度	中等度	軽度～中等度	±	±	なし

＜重症度分類＞

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1　食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2　車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3　整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
4　トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5　入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6　歩行	45m 以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7　階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8　着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9　排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10　排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

１．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。

２．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近６か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

３．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。