

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、ナトリウムチャン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ンネル(*CLCN1*)の遺伝子変異による。優性遺伝をとるトムゼン病と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、ナトリウムチャンネルミオトニーはともに優性遺伝性で、骨格筋型ナトリウムチャンネル 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ォ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来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・筋力低下を来す例もある。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来すタイプもある。

○ 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。)
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(症状は生涯持続する。)
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
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（ナトリウムチャンネルミオトニー）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（ナトリウムチャンネルミオトニー）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

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、痛みや呼吸障害を来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様々である。

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ンネルの α サブユニットあるいは塩化物イオンチャン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 fluctans 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)。

骨格筋チャン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 (ナトリウムチャンネル 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
麻痺又はミオトニーの誘 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(例えば、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
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	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
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	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
	介助又は監視を要する	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、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取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、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取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あって、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ものについては、医療費助成の対象とする。