

論文の要約

報告番号	① 乙 第1257号	氏名	島谷 佳光
学位論文題目	Abnormal gating of axonal slow potassium current in cramp-fasciculation syndrome		
<p>目的：Cramp-fasciculation syndrome (CFS) の原因を明らかにする。</p> <p>問題提起：神経内科疾患診療において、いたみ・しびれ・脱力を主訴とする患者が多数受診する。CFS の基礎疾患として、遺伝性または自己免疫性機序で起こるイオンチャネル異常、末梢神経障害、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病、代謝性疾患など様々である。一方原因が無い患者も実際は相当数見られ、idiopathic CFS と呼ばれている。</p> <p>方法：CFS患者において電気生理学的検討を行った。年齢は20代から50代までの男性1例と女性3例の計4名である。発症年齢は幼少期から50代であり、うち1例は卵巣癌による抗癌剤治療中に発症した。3例は誘因となるエピソードは見られなかった。</p> <p>結果：4例とも筋のピクツキが主症状であり脱力・易疲労性・自律神経症状は無かった。抗癌剤使用中の患者のみ軽度の感覚障害が見られたが、抗癌剤による多発神経障害の可能性が考えられた。既往歴には熱性痙攣を含めてんかんは無い。電気生理検査では4例とも反復放電、線維束攣縮が多数認められ、これらの所見は神経の過剰興奮性を示唆する。急性脱神経所見、再支配を示唆する所見は認められなかった。</p> <p>血液検査・遺伝子検査では電解質異常や内分泌異常は無く、抗 VGKC 抗体を含め各種自己抗体は陰性で、KCNQ チャネルの変異も認められなかった。</p> <p>閾値追跡法を実施したところ、4例とも同様の波形を呈した。Strength response curve は右方に偏位し、Strength duration time constant は低下した。Threshold Electrotonus 法では長い脱分極性刺激に対する accommodation が消失、recovery cycle 法では late subexcitability が消失していた。これらの所見は遅いカリウムチャネルの機能低下を示唆する。この仮説を検証する為に数学的モデリングを行った。健常者との対比では、遅いカリウムチャネルの Conductance が低下するだけでなく、activation slope factor の低下も見られた。早いカリウムチャネルの conductance が低下し、膜電位は過分極方向に偏位していた。SDTC と HCN 電流の低下が見られ、これらは代償性変化と考えられた。より詳細な検討の為に遅いカリウムチャネルに関するパラメーターの調整を行った。Conductance または activation slope factor のどちらがより一次的な変化であるかを評価する為である。前者を低下させても患者のデータを再現する事は出来なかった。一方後者の調整で再現は可能であった。この事から遅いカリウムチャネルにおけるゲートの開閉異常が主体的な役割を果たし、神経軸索における異常興奮性の原因となっていると考えられた。</p> <p>考察：今回新たに遅いカリウムチャネルにおけるゲート開閉異常を呈する患者群が認められた。CFS を呈する代表的疾患である Isaacs syndrome とは異なる結果であった。benign familial neonatal epilepsy は KCNQ チャネルの異常があり、今回認められた症例と閾値追跡法の結果が一部似ているが、本例では遺伝子変異は認められなかった。</p> <p>CFS の患者の中に、遅いカリウムチャネルのゲート開閉異常を原因とする一群が存在しており、閾値追跡法が CFS の病態解明に有用である可能性が示された。</p>			