

## ミオキミア／ニューロミオトニアのヨークシャーテリアの1例

宇津木真一 齋藤弥代子<sup>†</sup> 久末正晴

麻布大学獣医学部 (〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71)

(2010年2月8日受付・2010年9月24日受理)

## 要 約

8歳齢の雌のヨークシャーテリアが呼吸促迫および四肢の硬直を主徴とする発作を主訴に来院した。身体一般および神経学的検査で、体幹部および四肢の筋肉に律動的で波状のミオキミアに特徴的な動きが観察された。筋電図ではミオキミア放電を認めた。脳脊髄液検査は単核細胞増多を示したが、脳のMRIでは明らかな異常を認めなかった。これらの所見から炎症性脳疾患を伴うミオキミア／ニューロミオトニアと診断し、抗生剤とゾニサミド、プロカインアミドの投与を行った。初診から5カ月後の脳脊髄液検査は、正常に復していた。現在11カ月が経過し、ゾニサミドとプロカインアミドの投薬を継続中だが、呼吸促迫および四肢の硬直を示すニューロミオトニアは認められておらず、ミオキミアは頻度と程度が顕著に改善されている。——キーワード：犬，ミオキミア，ニューロミオトニア。

日獣会誌 64, 56～60 (2011)

筋の不随意的反復性収縮に伴い直上の皮膚が波打ち、まるで皮膚の下を虫がうごめくように見える臨床徴候は、ミオキミア (myokymia : MK) と呼ばれる [1-4]。また、運動や興奮により誘発される発作性の全身性筋硬直を特徴とする持続的筋収縮は、ニューロミオトニア (neuromyotonia : NMT) と呼ばれている [1-6]。MKとNMTはともに末梢神経軸索の興奮性の亢進により生じ、同一症例にてMKとNMTがともに認められることが多いため、同一の異常が背景にあると考えられている [2, 4, 6, 7]。獣医療におけるMK/NMTの報告は非常に少なく、8例の犬と1例の猫での報告があるのみである [6-9]。またわれわれの知るかぎり本邦における報告はない。今回、われわれは炎症性脳疾患に伴いMK/NMTを呈したヨークシャーテリア (YT) に遭遇し、診断と治療を行う機会を得たので、その臨床像を報告する。

## 症 例

8歳齢，体重2.4kg，雌のYTが約2年前から月に1，2回発作を起こし，悪化傾向にあるとの主訴で麻布大学附属動物病院神経科（以下当院）に紹介来院した。発作はおもに車での外出や来客，トリミング時に発現し，呼吸速迫から始まり四肢が硬直し，その後後肢が虚脱し起立不能に陥り重症時には横臥へと進行，それらが約2～5時間持続しこの間は呼びかけに反応するとのことだっ

た。発作が長時間に及ぶと全身を繰り返大きくピクッとさせる（ミオクローヌス (MC) 様）徴候に移行することがあるとのことだった。この発作以外にほぼ毎日間欠的に皮膚がピクピク動き頻繁にその部分を噛む動作が認められていた。この皮膚徴候の発現は前述の発作とほぼ同時期の発症であった。身体一般検査では四肢の近位筋の肥大が認められた。さらに体幹部および四肢の筋に，律動的で波状のあたかも皮膚の下を小さな虫がうごめいているかのようなMKに特徴的な動きが観察され，特に上腕と大腿外側面の筋で顕著であった。その他の身体一般検査と神経学的検査に異常は認めなかった。全血球算定と生化学的検査ではCKの軽度上昇 (177IU/l) 以外異常を呈さなかったが，総胆汁酸は空腹時25.1  $\mu\text{mol/l}$ ，食後2時間91.5  $\mu\text{mol/l}$ と高値を示した (表)。腹部単純X線で小肝を認めたが超音波検査では肝実質に異常はなく門脈体循環シャントを疑う所見も認めなかった。続いて全身麻酔下で神経系の精査を行ったが，全身麻酔中もさまざまな四肢や体幹の筋で前述と同様の波状の細かい動きが時折観察された。頭部MRIにおいて明らかな異常は認めなかった。大槽からの脳脊髄液 (CSF) 検査では，単核細胞増多症 (総有核細胞数49/ $\mu\text{l}$  (基準値0～5/ $\mu\text{l}$ )，大単核球と小単核球各50%) を呈した。蛋白は21.8mg/dl (基準値<25mg/dl)，糖は71mg/dlとともに正常であった。CSFあるいは血液にて，犬ジステンパー，*Toxoplasma gondii*，*Neospora caninum* の

<sup>†</sup> 連絡責任者：齋藤弥代子 (麻布大学獣医学部外科学第二研究室)

〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71 ☎042-754-7111 FAX 042-769-1639 E-mail: msaito@azabu-u.ac.jp

表 大学初診時血液検査結果

項目	結果	項目	結果	項目	結果
WBC ( $\times 10^2/\mu l$ )	118.0	TP (g/dl)	7.9	Ca (mg/dl)	11.8
RBC ( $\times 10^4/\mu l$ )	700.0	Alb (g/dl)	4.2	IP (mg/dl)	2.7
PCV (%)	48.6	Glu (mg/dl)	116.0	LDH (IU/l)	68.0
Hgb (g/dl)	16.6	AST (IU/l)	26.0	CK (IU/l)	177.0
MCV (fl)	69.3	ALT (IU/l)	38.0	Na (mmol/l)	143.0
MCH (pg)	23.8	ALP (IU/l)	337.0	K (mmol/l)	4.1
MCHC (g/dl)	34.3	Tbil (mg/dl)	0.4	Cl (mmol/l)	103.0
PLT ( $\times 10^4/\mu l$ )	54.6	Tchol (mg/dl)	269.0	総胆汁酸 (空腹時) ( $\mu mol/l$ )	25.1
		BUN (mg/dl)	15.0	総胆汁酸 (食後2時間) ( $\mu mol/l$ )	91.5
		Cre (mg/dl)	0.4		

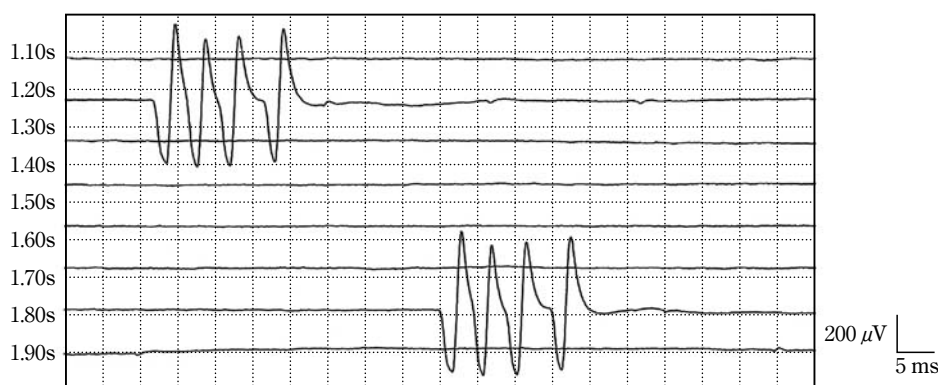


図1 左橈側手根屈筋の針筋電図検査で記録されたミオキミア放電の一部。

単一運動単位電位が短持続(約20ms)の群をなして発射し、約0.5秒の静止期の後、同一の群放電の反復が認められた。

IgG測定、犬ジステンパー抗原PCR検査、細菌・真菌培養を行ったが、いずれも異常は認めなかった。脳波検査では左前頭・側頭葉優位に突発性発射(棘波)を多数認めた。針筋電図検査(EMG)では、左側橈側手根屈筋から単一運動単位電位が130~250Hzの頻度で短持続の群をなして発射し、短い静止期の後、同一の群放電が反復するという、ミオキミア放電に一致する所見が認められた(図1)。また、左上腕三頭筋からは複合反復放電が得られたがその他の四肢、体幹、顔面の筋は異常を呈さなかった。EMG時にMK様の動きが視認された筋はなかったが、左側橈側手根屈筋においては筋がピクピクと動く感触を触知することは可能であった。以上を総合して、本症例における筋の波状の動きはMKであり、発作性の筋硬直はNMTの可能性が高いと判断した。CSF所見と臨床所見から髄膜脳炎を始めとする炎症性脳疾患が疑われたため、感染性疾患の検査結果を待つ間クリンダマイシン(ダラシカプセル、ファイザー(株)、東京)10mg/kg 1日2回およびドキシサイクリン(ビブラマイシン錠、ファイザー(株)、東京)5mg/kg 1日2回の経口投与を開始した。後日出的検査結果は感染性髄膜脳炎を示唆するものではなく特定の免疫介在性脳炎を裏付ける所見にも乏しかったため、原因不明の髄膜脳炎

として飼い主との相談の下合計2カ月間上記2種の抗生剤投与を継続した。初診から5日目に筋硬直から開始し全身をピクとする発作が半日持続したと連絡を受けた。そこでゾニサミド(ZNS)(エクセグラン散20%, 大日本住友製薬(株)、大阪)5mg/kg 1日2回の投与開始を紹介元獣医師へ指示した。その後3カ月間MKは改善なく持続したがNMTとMC様徴候は認めなかった。しかし初診から110日目にNMTが再発し、さらに117日目の当院再診時にも院内で呼吸速迫および軽度の四肢硬直を示すNMTを認めその際発熱(39.5℃)も確認された。安静と冷却処置を施したところ発作は急速に終息し平熱に復した。同日からプロカインアミド(PA)(アミサリン錠、第一三共(株)、東京)17mg/kg 1日3回の経口投与を開始した。同日行ったZNS血中濃度測定結果は7.6 $\mu g/dl$ (トラフ値)と低値を示し、粉末状ZNSの投与不良が判明したため10mg/kg 1日2回への増量と錠剤への変更を指示した。145日目に再度CSF検査を行ったところ細胞数は4/ $\mu l$ と正常に復していた。NMTは終息していたがMKは改善がなかったため、PAを26mg/kg 1日3回へ増量し、その後MKの頻度と程度が顕著に減少した。現在初診から11カ月が経過しZNSとPA投薬を継続中だが、NMTとMC様徴候は認めら

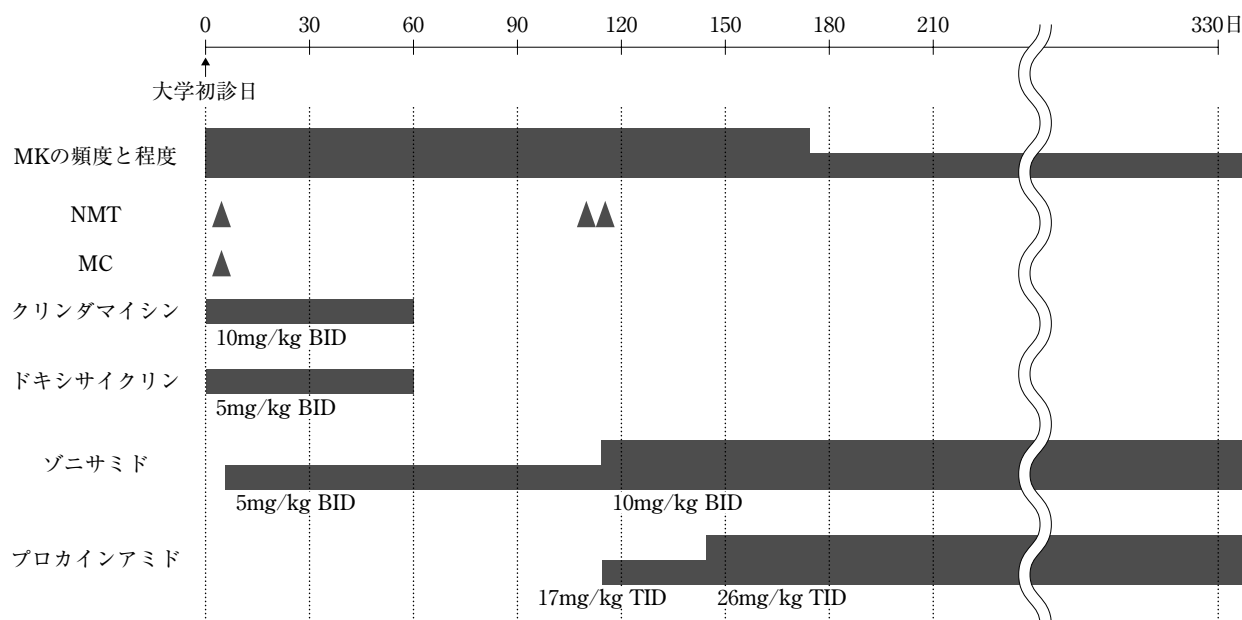


図2 治療およびMK/NMT, MC 徴候の経過  
(MK：ミオキミア, NMT：ニューロミオトニア, MC：ミオクロース様の発作)

れていない。さらに飼い主の報告や院内での観察では、MKの律動的で波状の筋の動きが程度と頻度ともに初診時よりも明らかに減少した状態が継続している（図2）。

### 考 察

本症例では体幹部および四肢の筋に律動的で波状の虫が這っているような動きが観察され、この動きは全身麻酔中も消失しなかった。これらは犬猫における過去のMKの報告と同一である [6, 8]。MKにおけるEMGでは、単一運動単位が5～400Hzの頻度で数秒間群をなして発射し短い静止期の後に同じ群放電を繰り返すミオキミア放電が認められるが [4, 6, 10]、われわれの症例でも同様のEMG所見が認められた。NMTは発作性の全身性筋硬直を特徴とする持続的筋収縮であるが、ストレスや興奮がNMTの引き金になる、発作中は意識が保たれる、高体温を示すなどの共通点が示されている [6-9]。さらにNMTはわれわれの症例を含めすべての犬猫でMKと併発している。NMTにおけるEMGはニューロミオトニー放電と呼ばれMKと同様突発性に生じる運動単位発射であるが、ミオキミア放電よりも持続時間が長く非律動性で典型例では電位の振幅が漸減する [7, 10]。われわれの症例のEMGでは、ニューロミオトニー放電は観察されなかった。MK/NMTはともに末梢神経軸索の興奮性の亢進によって生じるが、この亢進は電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 機能不全が原因とされる [11]。人の先天性MKではVGKC遺伝子変異が報告されている [12]。後天性の場合は、各種免疫介在性疾患との併発を始め感染症との併発あるいは腫瘍随伴症候群としての発症が知られ、患者血清中に抗VGKC抗体が

検出されることが多い [1-3, 5, 13, 14]。しかし獣医学領域では、MK/NMTの発症機序や併発誘因疾患についてはまったく解明されていない。MK/NMTを呈した1頭の猫での抗VGKC抗体測定の報告があるが陰性であった [6]。われわれの症例では炎症性中枢疾患に一致するCSF有核細胞数増多が認められたが、顔面MKの犬1頭においても原因不明のCSF有核細胞数増多が報告されている [9]。人では、NMTを呈した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の報告があるが [15]、一般的に本脳炎におけるNMTはまれであり、本脳炎とNMTとの関連性は不明と結論付けられている [15, 16]。われわれの症例では、人の抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎に類似したMRI所見や臨床所見は観察されなかった。われわれの症例におけるCSF有核細胞数増多の原因は不明であるが、炎症性脳疾患とMK/NMTが同一の免疫学的機序により発症した、あるいは炎症性脳疾患が先行感染としてMK/NMT発症に関与した可能性があるかもしれない。本症例ではさらに総胆汁酸の高値を認めたが飼い主の希望によりそれ以上の精査を行うことができなかった。過去の報告をみると、MK/NMTの犬において肝酵素の軽度上昇を認めるものがあるがMK/NMTとの関連性は言及されていない [6]。人ではB型肝炎とデルタ肝炎が併発したMKの報告が1例あるが、MKと肝炎との関連は不明とされている [17]。人におけるMK/NMTの治療は併発誘因疾患の治療が主体をなす。MK/NMTに対する治療として、カルバマゼピン、フェニトインなどの抗けいれん薬が人では使用され [3]、特に抗VGKC抗体陽性例において高い効果が認められている [18-20]。これらの薬剤の作用機序として、Na<sup>+</sup>チャネ

ルからのNa<sup>+</sup>の細胞内流入抑制による膜の安定化作用が考えられている [21]. 犬ではカルバマゼピンやフェニトインは薬物代謝が速く血中濃度を維持できないため通常使用されない [22]. 同様の作用機序を持つPA投与の効果はMK/NMTを呈した1頭のYTで報告されている [8]. その他免疫抑制量のプレドニゾロンやジアゼパム使用の報告があるがMK/NMTに効果は認められていない [6, 7]. 本症例の長時間のNMTに続発したMC様徴候をわれわれが直接観察する機会はなかったが, MC徴候は必ずNMT発現時に認められたため, NMTの一徴候として生じた可能性が考えられる. しかし鑑別のために行った脳波上でてんかん性異常波を多数確認したため, MC様徴候は炎症性脳疾患により生じたてんかん発作である可能性も考慮すべきと考えた. そのためNa<sup>+</sup>チャネル不活性化による膜の安定化作用を有し理論上MK/NMTにも効果がある可能性のある抗てんかん薬, ZNS投与をまず試みた. ZNS投与のコンプライアンスは良好とはいえなかったがZNS開始から3カ月間NMTの制御が可能であった. その後NMTが再燃したためZNS増量とともにPA投与を開始した. 以降NMTは認めておらずMKにおいても頻度や程度の改善が認められた. MK/NMTはまれな疾患であるが罹患動物のQOLを著しく落とし死亡例も報告されていることから見過ごしてはいけない疾患である. 未解明な点が非常に多く今後は世界レベルでの症例の蓄積を行い獣医療における本疾患の発症機序, 臨床像, さらに適切な治療法を明らかにする必要があると考えられた.

最後に, 症例をご紹介頂いた八王子市ノア動物病院に深謝する. なお, 本研究は科研費 (20580359) の助成を一部受けたものである.

## 引用文献

- [1] Gutmann L, Gutmann L : Myokymia and neuromyotonia 2004, *J Neurol*, 251, 138-142 (2004)
- [2] Gutmann L, Libell D, Gutmann L : When is myokymia neuromyotonia?, *Muscle Nerve*, 24, 151-153 (2001)
- [3] Vincent A : Understanding neuromyotonia, *Muscle Nerve*, 23, 655-657 (2000)
- [4] Dewey CW : A Practical Guide to Canine and Feline Neurology, 2nd, 482-485, Blackwell Publishing, Iowa (2008)
- [5] Gutmann L : facial and limb myokymia, *Muscle Nerve*, 14, 1043-1049 (1991)
- [6] Van Ham L, Bhatti S, Polis I, Fatzner R, Braund K, Thoonen H : Continuous muscle fibre activity in six dogs with episodic myokymia, stiffness and collapse, *Vet Rec*, 155, 769-774 (2004)
- [7] Galano HR, Olby NJ, Howard JF Jr, Shelton GD : Myokymia and neuromyotonia in a cat, *J Am Vet Med Assoc*, 227, 1608-1612 (2005)
- [8] Reading MJ, McKerrell RE : Suspected myokymia in a Yorkshire terrier, *Vet Rec*, 132, 587-588 (1993)
- [9] Walmsley GL, Smith PM, Herrtage ME, Jeffery ND : Facial myokymia in a puppy, *Vet Rec*, 158, 411-412 (2006)
- [10] 幸原伸夫, 木村 淳 : 刺入時電位と安静時電位, 神経伝導検査と筋電図を学ぶ人のために, 166-188, 医学書院, 東京 (2003)
- [11] Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang B, Vincent A : Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia, *Lancet*, 338, 75-77 (1991)
- [12] Browne DL, Ganchar ST, Nutt JG, Brunt ER, Litt M : Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, *KCNA1*, *Nat Genet*, 8, 136-140 (1994)
- [13] Grant R, Graus F : Paraneoplastic movement disorders, *Mov Disord*, 24, 1715-1724 (2009)
- [14] Basiri K, Fatehi F : Isaacs syndrome associated with chronic hepatitis B infection : a case report, *Neurol Neurochir Pol*, 43, 388-390 (2009)
- [15] Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis, *Brain*, 127, 701-712 (2004)
- [16] 高堂裕平, 下畑享良, 徳永 純, 河内 泉, 田中恵子, 西澤正豊 : 不眠と手指振戦を合併した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の1例, *臨床神経学*, 48, 338-342 (2008)
- [17] Cargnel A, Davoli C, Vigano P, Caccia MR, Zanetti AR, Zuckerman AJ : Seventh cranial nerve paralysis with myokymia during acute co-infection with hepatitis B and delta viruses, *J Med Virol*, 25, 245-247 (1988)
- [18] Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, Oguni E, Maeda M, Ueda Y, Ishii K, Arasaki K, Mizusawa H, Shoji S : Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 840-842 (1994)
- [19] 園田至人, 有村公良 : Isaacs 症候群と抗カリウムチャネル抗体, *Clinical Neuroscience*, 16, 84-87 (1998)
- [20] Ramseyer JC : Isaacs' syndrome, *West J Med*, 123, 130 (1975)
- [21] Bowman WC, Rand MJ : Textbook of pharmacology, 2nd ed, 31, Blackwell Scientific, Oxford (1980)
- [22] Frey HH : Anticonvulsant drugs used in the treatment of epilepsy, *Probl Vet Med*, 1, 558-577 (1989)

Generalized Myokymia and Neuromyotonia in a Yorkshire Terrier

Shinichi UTSUGI\*, Miyoko SAITO† and Masaharu HISASUE

\* School of Veterinary Medicine, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe, Sagamihara, 229-8501, Japan

SUMMARY

An eight-year-old female Yorkshire terrier presented with episodes of hyperpnea and stiffness of the limbs. A physical and neurological examination revealed rhythmic, undulating movement across the muscles of the trunk and limbs. This movement was characteristic of myokymia. An electromyogram demonstrated myokymic discharges. The cisternal cerebrospinal fluid (CSF) showed mononuclear pleocytosis, which was indicative of inflammatory central nervous system disease. The MRI of the brain was unremarkable. A clinical diagnosis of myokymia/neuromyotonia with inflammatory brain disease was made, and the dog was treated with antibiotics, zonisamide and procainamide. A follow-up CSF analysis performed 5 months after the initial examination was normal. At present, 11 months after the diagnosis, the dog is still being treated with zonisamide and procainamide. No episodes of hyperpnea or stiffness of the limbs have been observed, and the myokymia has decreased markedly in frequency and severity. — Key words : dog, myokymia, neuromyotonia.

† Correspondence to : Miyoko SAITO (Department of Veterinary Surgery II, Azabu University)

1-17-71 Fuchinobe, Sagamihara, 229-8501, Japan

TEL 042-754-7111 FAX 042-769-1639 E-mail : msaito@azabu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 56 ~ 60 (2011)