

## 症例報告

## 2週間持続する脱力発作を呈したナトリウムチャンネル異常症の1家系

滋賀 健介<sup>1)\*</sup> 水田依久子<sup>2)</sup> 能登 祐一<sup>2)</sup>  
 中川 正法<sup>3)</sup> 佐々木良元<sup>4)</sup> 山脇 正永<sup>1)</sup>

要旨：症例は73歳の男性である。2歳頃から2週間持続する下肢脱力発作をくりかえしていたが、CK高値のため入院した。下肢近位筋の筋力低下・眼瞼ミオトニーをみとめた。針筋電図でミオトニー放電をみとめ、prolonged exercise test陽性であった。発端者で、筋特異的電位依存性ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット遺伝子(SCN4A)のヘテロ接合変異(M1592V)をみとめた。家系解析で本変異と脱力発作との間に共分離を確認し、ナトリウムチャンネル異常症と診断した。一般的にSCN4A点変異による麻痺発作の持続時間は数分から1時間と短い、本家系では1週間以上つづく長い発作を有していた点が特徴的であった。

(臨床神経 2014;54:434-439)

Key words：周期性四肢麻痺，電位依存性ナトリウムチャンネル，家系解析，臨床的多様性

## はじめに

骨格筋特異的な電位依存性ナトリウムチャンネル( $\text{Na}_{v1.4}$ )をコードする遺伝子SCN4Aの変異による筋チャンネル病には、先天性パラミオトニー(paramyotonia congenita; PMC)、カリウム惹起性ミオトニー、高カリウム性周期性四肢麻痺(hyperkalemic periodic paralysis; HyperPP)、低カリウム性周期性四肢麻痺2型(hypokalemic periodic paralysis type 2; HypoPP2)がある<sup>1)</sup>。このうち、後2疾患で四肢麻痺発作を生じるが、発作持続時間は一般的にHyperPPで15分から1時間、HypoPP2で数時間から数日とされている<sup>1)2)</sup>。今回われわれは、発作間欠期に眼瞼ミオトニーをみとめ、電気生理学的にはHyperPPと考えられ、7日から2週間持続する長期の脱力発作をくりかえしていた1家系を経験した。本家系の家系調査・分離解析の結果を報告し、ナトリウムチャンネル異常症の臨床的多様性について考察する。

## 症 例

症例：73歳，男性

主訴：くりかえす脱力発作

現病歴：出生時は異常なし。2歳頃から、2週間持続する四肢脱力発作をくりかえしていた。2012年8月某日、下肢筋力低下と高CK血症のため当科紹介受診した。これまで経

験した脱力発作は、数分で終わることもあったが、2週間寝たきりになる発作が年に2~3回あった。脱力症状は下肢に強く、極期には立つことも困難となった。長時間の発作は、冬などの寒冷期に誘発されることが多かった。軽度の発作であれば白米を食べると筋力が回復しやすかった(麦飯では効果がないという)。また子供の頃から、寒い日に冷水で顔を洗うと目が開けにくかった。

既往歴：高血圧症，関節リウマチ，C型肝炎。

家族歴：同胞4人のうち妹2人に脱力発作がある。長男とその娘に脱力発作があるが、長女とその子供3人にはない。病歴上症状について確認できた9世代77名のうち脱力発作があったのは36名(男性23名，女性13名)であった(Fig. 1)。この家系では、脱力発作のことを「痲(かん)」といいならわして、「痲」のある人と「痲」のない人に二分されることに気づいていた。また87歳女性(V-16)は、姪・甥・孫の様子を観察し「赤ん坊のころに泣いてなかなか目を開けることができない子が、小学生頃になって『痲』の症状を出してくる」ことに気づいていた。

入院時現症(発作中所見)：一般身体所見は、身長167cm，63kg，血圧103/57mmHg，脈拍73/分・整，体温36.5°C。神経学的には、意識は清明。脳神経系では、眼瞼ミオトニーをみとめた。嚥下障害や構音障害はなし。下肢近位筋で徒手筋力テスト3程度の筋力低下をみとめたが、筋肥大や筋萎縮はみとめなかった。上肢筋の筋力低下はみとめなかった。叩打ミオトニーや把握ミオトニーはみとめなかった。協調運動・

\*Corresponding author: 京都府立医科大学総合医療・医学教育学 [〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465]

<sup>1)</sup> 京都府立医科大学総合医療・医学教育学

<sup>2)</sup> 京都府立医科大学神経内科

<sup>3)</sup> 京都府立医科大学北部医療センター

<sup>4)</sup> 三重大学医学部神経内科

(受付日：2013年9月5日)

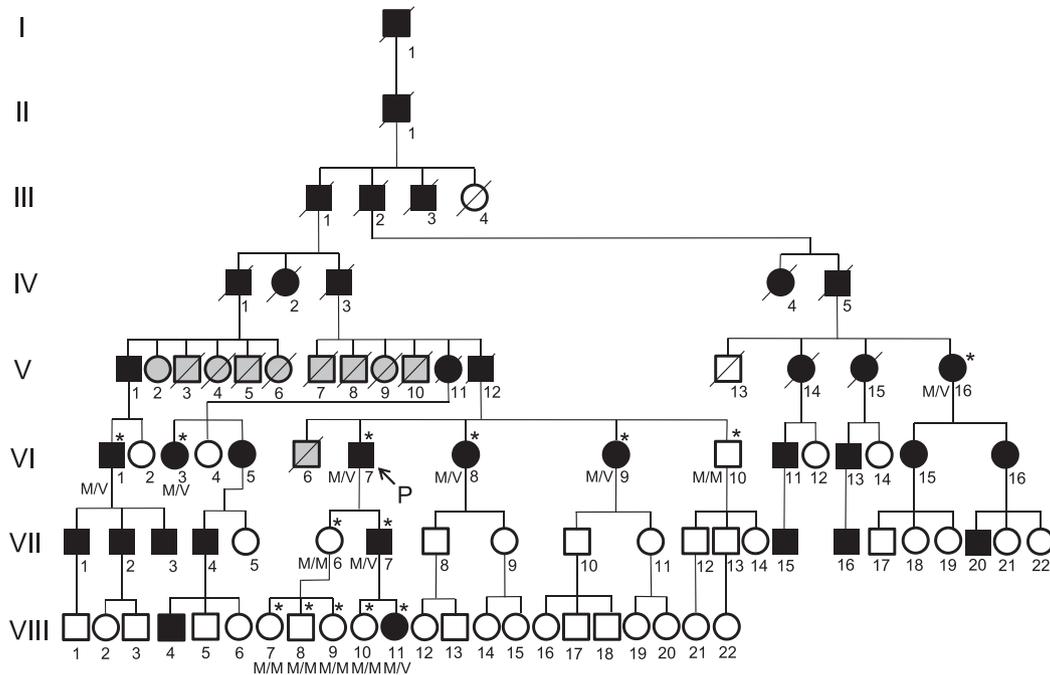


Fig. 1 The pedigree.

The filled symbols indicate individuals with periodic paralysis, whereas the open symbols show individuals without periodic paralysis. The half-toned (gray) symbols are individuals without sufficient information whether they had paralytic episodes or not. The fourteen individuals with asterisks (\*) were examined by one of the authors (KS). The proband (VI-7) is indicated by the letter "P". The first documented individual in this family dates back to a symptomatic male individual (I-1) who died in 1844 by the record. M/M = wild type homozygote for 1592<sup>nd</sup> nucleotide of *SCN4A*. M/V = heterozygote for M1592V.

感覚系・腱反射に異常はみとめなかった。

入院時検査：血算では血小板  $9.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。CK 3,482 U/l, アルドラーゼ 62.2 U/l, LDH 426 U/l, AST 143 U/l, ALT 87 U/l,  $\gamma$ GTP 78 U/l。甲状腺機能は正常, 血清カリウム値は 3.1 mEq/l と軽度低値。血沈は 1 時間値 13 mm, CRP 0.32 mg/dl。右腸腰筋で施行した針筋電図では, 安静時に線維自発電位とミオトニー放電をみとめた。随意収縮時に低振幅・短持続時間の運動単位電位をみとめ, 早期動員を示したことから, ミオトニー放電をともなう筋原性変化と考えた。右尺骨神経手関節部刺激で安静時の小指外転筋 CMAP (compound muscle action potential) を記録し, その後 5 分間小指外転筋の最大収縮を反復したのち, CMAP を 1 分毎に記録したところ, 運動負荷中から 60 分後にかけて CMAP の持続性低下 (負荷前の 62% まで低下) をみとめたため (Fig. 2), prolonged exercise test 陽性と判断した。

臨床経過 (Fig. 3)：くりかえす脱力発作, 筋電図上のミオトニー放電, prolonged exercise test 陽性の結果から, ナトリウムチャンネル異常症による周期性四肢麻痺と診断した。とくに治療をせずに経過観察したところ, 10 日間で徐々に下肢筋力低下は回復し, 2 週後退院となった。退院後, 2012 年 9 月右顔面神経麻痺を発症し, 他院にてステロイドパルス療法を開始された直後, ふたたび重度の脱力発作を生じた (徒手

筋力テストで三角筋 3, 腸腰筋 2)。このときの血清カリウムと CK は, それぞれ発作前日で 3.7 mEq/l・108 IU/l, 発作直後で 4.2 mEq/l・136 IU/l であった。この脱力発作は, 無治療にて 2 週間で回復した。2013 年 3 月にアセタゾラミドを開始したところ, 1 ヶ月後血清 CK 値は 9,778 IU/l まで上昇した (カリウム 3.0 mEq/l)。このとき, 筋力低下をみとめなかったため無症候性高 CK 血症として輸液のみで治療したところ, CK は一旦 17,354 U/l まで上昇したのち, 1 ヶ月で正常化した。

遺伝子解析：患者の同意をえて, 筋特異的電位依存性ナトリウムチャンネル  $\alpha$  サブユニット (*SCN4A*) の遺伝子解析をおこなったところ, c.4126A>G (p.N1376D), c.4774A>G (p.M1592V) の 2 つの 1 塩基置換をみとめた。c.4126A>G は遺伝子多型, c.4774A>G は既報告変異であった (Fig. 4, c.4774A>G のみ示す)。

家系調査および segregation study：著者の一人 (KS) が, 家系内の有症状者 8 名・無症状者 6 名と面談し, 脱力症状の持続時間・好発時期・誘因・改善因子・寒冷ミオトニーについて調査し, また神経学的診察をおこなった (Table 1)。有症状者 8 名は, 調査時年齢 15~87 歳, 男性 3 名・女性 5 名。有症状者全員に数分程度の短い発作を有していたが, 8 名中 7 名に 7 日以上続く長時間の脱力発作を有していた。はじめて脱力発作を自覚したのは 2~20 歳 (中央値 7 歳)。発作は

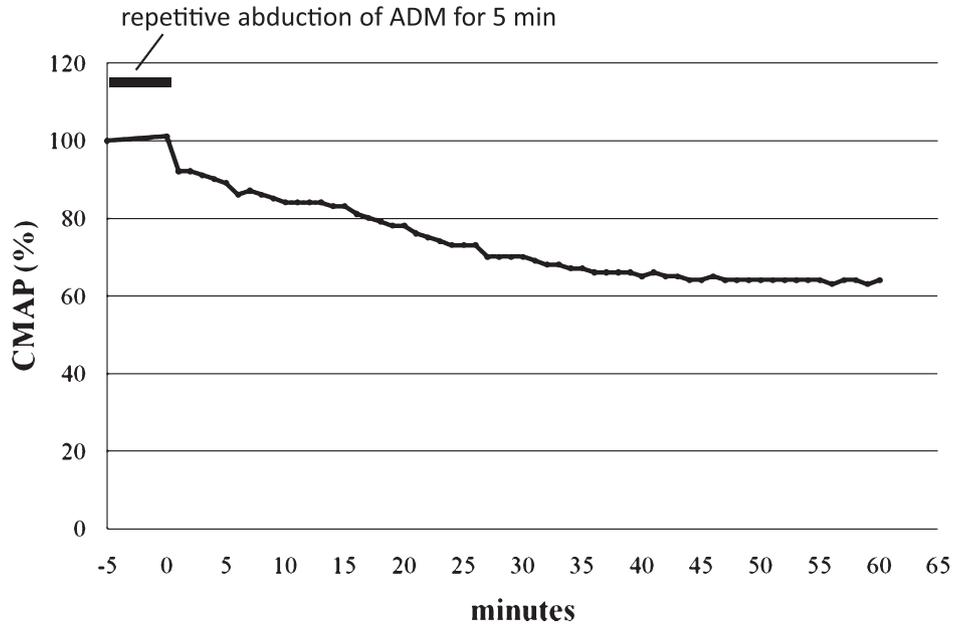


Fig. 2 Prolonged exercise test.

The compound muscle action potentials (CMAPs) of the right abductor digiti minimi (ADM) muscle were plotted every one minute before, during and after a repetitive maximal voluntary muscle contraction of ADM for 5 minutes.

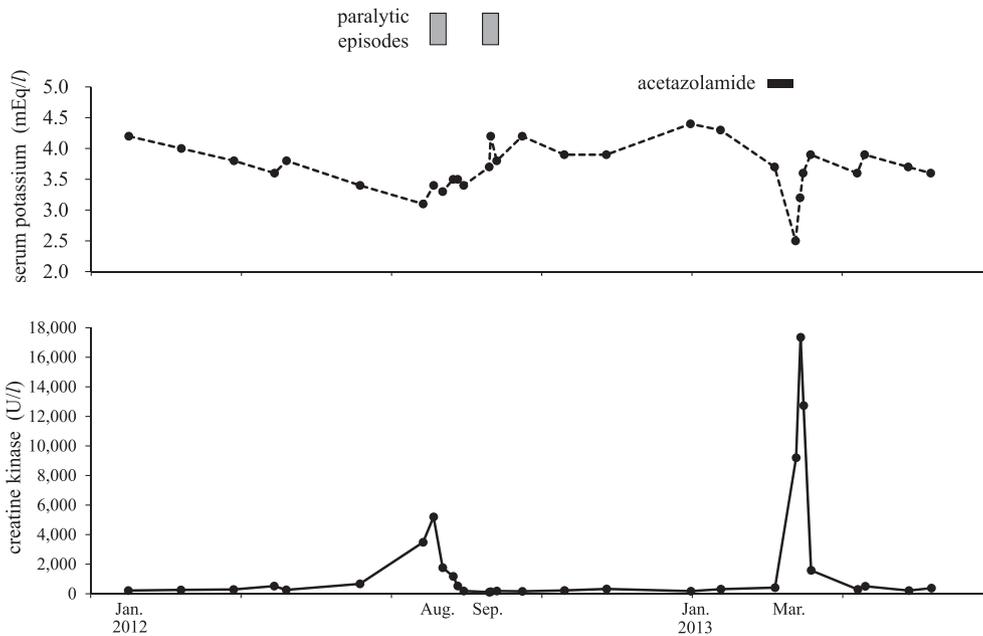


Fig. 3 One-year observation of the clinical course and the serum concentration of the potassium and creatine kinase of the proband.

During the one-year observational period, the patient saw two long paralytic episodes, each of which continued for two weeks (August and September in 2012). The serum concentration of potassium was 3.0 mEq/l in the first episode and 3.7 mEq/l in the second one. The maximum value of creatine kinase was 3,482 U/l during the first episode, while that in the second was 136 U/l. In addition, creatine kinase elevated to 17,354 U/l in March, 2013, without paralytic episode.

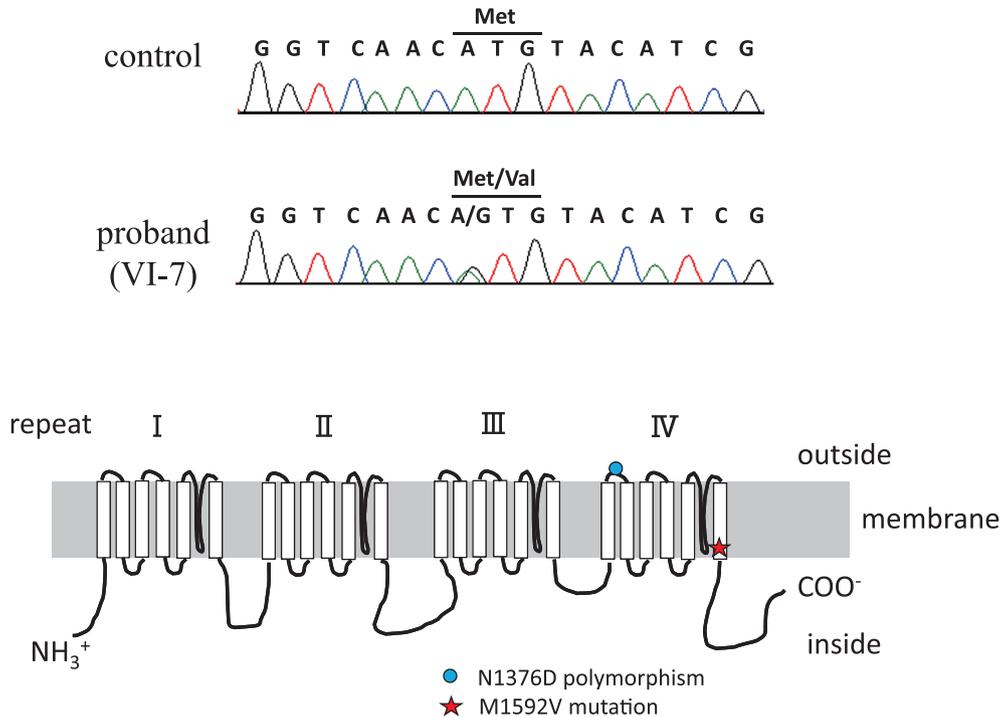


Fig. 4 Chromatograms of the PCR products and the location of the mutation.

Upper panel: The nucleotide sequences of *SCN4A* of the control and the proband (VI-7). The patient was heterozygotic for c.4774A>G. This single base alteration resulted in the change of 1592<sup>nd</sup> amino acid from methionine to valine (M1592V). Lower panel: The M1592V mutation is located in a functioning transmembrane domain (S6) of the repeat IV, whereas the N1376D polymorphism lies within a putatively non-functioning extracellular part in the repeat IV.

冬に多いが、3名は春に多かった。発作誘発因子としては、寒冷が8名全員にみられた。5名では発作直後なるべく早期に食事をとると、軽度の発作であれば改善することがあると話した。87歳女性(V-16)は「とろろ昆布」を食べると高頻度に発作が誘発された。神経学的診察では、発端者以外では筋力低下はみとめなかった。眼瞼ミオトニアを4名に、lid lagを3名にみとめた。文書による同意をえた上で、14名の末梢血リンパ球からDNAを採取し、*SCN4A*の1変異(M1592V)と1多型(N1376D)、について塩基配列決定をおこなった。1592番目のメチオニンについては、有症状者8名すべてがM1592Vのヘテロ接合体を有し無症状者6名すべてが野生型ホモ接合体であり、脱力発作との間に共分離を確認した(Fig. 1)。一方1376番目のアスパラギン酸については、有症状者2名(V-16, VI-7)・無症状者2名(VII-6, VI-10)がN1376Dのヘテロ接合体で、有症状者6名で野生型ホモ接合体であり、脱力発作と多型(N1376D)との間には関連をみとめなかった(なお、本研究は、当施設倫理委員会の認可をえておこなわれた)。

## 考 察

本症例は、2歳から2週間持続する四肢脱力発作をくりかえし、発作間欠期に眼瞼ミオトニアをみとめた1例である。

針筋電図でミオトニー放電を、prolonged exercise testで38%のCMAP低下をみとめたことから(Fig. 2)、電気生理学的にナトリウムチャンネル異常症と診断した<sup>3)</sup>。家系14人のsegregation studyにて、M1592V変異と脱力発作との間に共分離を確認し、本変異が麻痺発作の原因変異と結論した。

パッチクランプ法による解析によると、M1592V変異型のナトリウムチャンネルでは、野生型と比較して脱分極後の遅い不活化過程が障害されており、脱分極数秒から数分後に利用できるナトリウムチャンネルが少なくなり、結果として筋線維の興奮性が低下することが示されている<sup>4)</sup>。さらにコンピューターシミュレーションにおいて、M1592V型変異では、静止膜電位が脱分極側に偏寄しており、筋線維の興奮性低下から麻痺にいたる可能性が増すと推測されている<sup>5)</sup>。Na<sub>v1.4</sub>の1592番アミノ酸であるメチオニンは、チャンネル蛋白の第4リピート・第6膜貫通ドメイン(S6)の細胞内側、すなわちチャンネルポアの細胞内側を裏打ちする機能部位に位置する(Fig. 4)。M1592V変異型チャンネルでは、チャンネルポア内側の立体構造が変化することによって筋線維の興奮性が低下し、麻痺発作にいたりやすい可能性が推測される。

本家系の脱力発作特徴としては、(1)持続時間が2週間と高カリウム性周期性四肢麻痺(HyperPP)としては長いこと、(2)発作前後で血清カリウム高値をみとめないこと、(3)カリウム含有食品を食すると発作が誘発される患者がいること

Table 1 Clinical characteristics and SCN4A genotyping of the index family.

individual annotation		V-16	VI-1	VI-3	VI-7	VI-8	VI-9	VII-7	VIII-11
age and sex		87, F	68, M	69, F	74, M	72, M	69, F	42, M	15, F
nature of paralysis									
onset of periodic paralysis		7 y.o.	20 y.o.	n.a.	2 y.o.	8 y.o.	7 y.o.	2 y.o.	8 y.o.
duration of short episode		60 min.	60 min.	2 min.	2 min.	2 min.	2 min.	3 min.	2 min.
duration of long episode		10 days	7 days	0.5 days	14 days	14 days	10 days	10 days	7 days
frequency per year of longer paralysis		4	2	12	3	12	12	10	n.a.
susceptible season		spring	winter	winter	winter	winter	spring	spring	winter
provocative factors	coldness	+	+	+	+	+	+	+	+
	exercise	-	-	+	+	+	-	-	+
	meals	sea weeds	-	-	-	-	-	-	-
ameliorating factors	meals	-	-	-	+	+	+	+	+
clinical features									
eye lid myotonia		+	+	-	-	+	-	-	+
lid lag		+	+	-	-	+	-	-	-
SCN4A genotyping	N1376D	ND	NN	NN	ND	NN	NN	NN	NN
	M1592V	MV	MV	MV	MV	MV	MV	MV	MV

n.a. = data not available. y.o. = years old.

などがあげられる。一般的に、HyperPPの平均的な発作持続時間は15分から1時間<sup>1)</sup>、厚生労働省診断基準で数十分から数時間程度とされており<sup>2)</sup>、2週間におよぶ発作は一見すると長いように思われる。N1376Dは本来多型として登録されているが、発端者でみられたので本家系において発作の長期化に寄与する疾患修飾因子として関与している可能性を考え、家系解析をおこなった。しかしながら本家系では発作との共分離が確認できず (Table 1)、その可能性は否定的と考えた。HyperPPの頻度の高い2大変異であるT704M変異とM1592V変異の表現型を比較した研究では、麻痺発作の平均持続時間はそれぞれ8 ± 28時間、89 ± 58時間であり<sup>6)</sup>、M1592V変異では平均発作時間が他のナトリウムチャンネル変異と比較するとより長く、また家系間での発作時間の差が大きい可能性が考えられる。また、Kellyらの報告したM1592V変異によるHyperPP/PMC家系での発作時間は1~4週間<sup>7)</sup>、Chinneryらの報告したM1592V変異による正カリウム性周期性四肢麻痺 (normokalemic periodic paralysis; NormoPP) 家系における発作時間は2~3週間<sup>8)</sup>とされており、M1592V変異によるHyperPP/NormoPPでは、麻痺発作時間が長い家系が多いと考えられる。その一方で、同じM1592V変異であっても、Kellyらの報告したHyperPP/PMC家系内で、麻痺発作のまったくみられない2人のPMC症例<sup>7)</sup>が存在し、また本邦でも笠間らの報告したPMC症例<sup>9)</sup>など、麻痺発作自体をみとめない症例も散見される。つまり、M1592V変異によるナトリウムチャンネル異常症には、脱力発作がまったくないPMC症例から、発作持続が数時間までの古典的HyperPP症例、発作が数週間つづき発作時カリウム高値をみとめない本家系のような症例まで、臨床病型や発作時間に多様なひろが

りを有していると考えられる。このような多様性が生じる理由については現時点では不明であるが、本同一家系内においても軽症から重症まで幅広く存在したことから、ナトリウムチャンネル遺伝子変異以外の遺伝的素因 (他のチャンネル遺伝子の多型など) や環境因子 (摂取食物の違い) などの関与が推測される。

本家系では、脱力発作時のカリウム値が正常である一方で、体内でのカリウムの分布変動が脱力発作と関与していることを示唆する点を二つとめていた。第1に、とろろ昆布を食すると発作が高頻度に誘発される87歳女性 (V-16) の存在である。こんぶ (*laminaria digitata*) は、カリウム含有量が非常に高い食品 (湿重量100g当たり約2g)<sup>10)</sup>であり、V-16においてとろろ昆布で誘発された発作は、摂食後の細胞外カリウム値の軽微な上昇を契機としていた可能性がある。第2に、発作時に食事 (米飯) により軽度発作が回避できた点である。吸収された炭水化物はインシュリン分泌を刺激し、ナトリウム-プロトン交換輸送体、次いでナトリウム-カリウム-クロール交換輸送体を活性化させ、最終的にナトリウム-カリウムポンプを介してカリウムを筋細胞内に取り込ませる。一般に、食品のグリセミック指数 (GI) が高いほどインシュリン分泌が亢進し、カリウムの細胞内移動が急速に促進されると推測される。白米のGIは82、麦飯のGIは53であり<sup>11)</sup>、GIの高い白米の方がカリウムの細胞内移動効率がよいと推測される。麦飯よりも白米が推奨されていたことは、高GI食品によるカリウムの細胞内への移動で説明が可能かもしれない。したがって、本家系の少なくとも一部の患者では、カリウムの細胞内/細胞外への移動が発作の誘発あるいは改善に関与していたと考えられ、「カリウム惹起性」とい

うナトリウムチャンネル異常症の別の側面も有していた。

本家系は、7日～14日と長い脱力発作を呈したナトリウムチャンネル異常症の1家系である。ナトリウムチャンネル異常症の表現型は多様で、家系間および家系内でのオーバーラップがみられるのが特徴である。臨床診断や遺伝子検索に際しては、発作時間や血清カリウム値のみによらず、臨床症状や電気生理学的特徴から、原因イオンチャンネルを推測する必要があると考え、報告した。

本報告の要旨は、第98回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本研究は、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業の補助を受けておこなった。

※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) Lehmann-Horn F, Rüdel R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonia and periodic paralyses. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1257-1300.
- 2) 高橋正紀. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究」班平成21年度総括・分担研究報告書. 2010. p. 7-13.
- 3) 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. *臨牀生* 2013;41:118-123.
- 4) Hayward LJ, Sandoval GM, Cannon SC. Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis. *Neurology* 1999;52:1447-1453.
- 5) Hayward LJ, Brown RH Jr, Cannon SC. Slow inactivation differs among mutant Na channels associated with myotonia and periodic paralysis. *Biophys J* 1997;72:1204-1219.
- 6) Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 2004;63:1647-1655.
- 7) Kelly P, Yang WS, Costigan D, et al. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis associated with a Met 1592 Val substitution in the skeletal muscle sodium channel alpha subunit—a large kindred with a novel phenotype. *Neuromuscul Disord* 1997;7:105-111.
- 8) Chinnery PF, Walls TJ, Hanna MG, et al. Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist? *Ann Neurol* 2002;52:251-252.
- 9) 笠間周平, 木村 卓, 梶山幸司ら. 著明な高CK血症と軽微な眼輪筋の筋強直を呈したナトリウムチャンネル異常症の1例. *臨牀神経* 2011;51:120-124.
- 10) MacArtain P, Gill CI, Brooks M, et al. Nutritional value of edible seaweeds. *Nutr Rev* 2007;65:535-543.
- 11) 藤井達哉. ケトン食の基礎から実践まで. 東京：診断と治療社；2011. p. 64.

## Abstract

### Normokalemic periodic paralysis lasting for two weeks: a severe form of sodium channelopathy with M1592V mutation

Kensuke Shiga, M.D.<sup>1)</sup>, Ikuko Mizuta, M.D.<sup>2)</sup>, Yu-ichi Noto, M.D.<sup>2)</sup>, Masanori Nakagawa, M.D.<sup>3)</sup>, Ryogen Sasaki, M.D.<sup>4)</sup> and Masanaga Yamawaki, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medical Education, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>3)</sup>North medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Mie University

A 73-year-old man with recurrent periodic paralytic episodes lasting for two weeks each admitted to our hospital because of the leg weakness and the elevated value of serum creatine kinase. On admission, weakness in the proximal legs and mild eye lid myotonia were noted. Needle electromyography revealed abundant myotonic discharges. The prolonged exercise test showed a continuous reduction of compound muscle action potentials in the abductor digiti minimi muscle. Direct sequencing of *SCN4A* in the proband showed a G-to-A alteration at position 4774 that results in a change of 1592<sup>nd</sup> methionine to valine (M1592V). Cosegregation regarding the M1592V mutation and paralytic phenotype in this family was confirmed. Two cardinal features in this family were longer paralytic episodes compared to classical hyperkalemic/normokalemic periodic paralysis and the normal potassium value during the paralytic episodes. This study together with antecedent reports indicates that M1592V mutation shares a much greater clinical diversity ranging from congenital paramyotonia to periodic paralysis with a longer duration.

(*Clin Neurol* 2014;54:434-439)

**Key words:** periodic paralysis, voltage-gated sodium channel, segregaton study, clinical heterogeneity