

## 症例報告

## 進行性のミオパチーを来し、筋病理で tubular aggregates を認めた 高カリウム性周期性四肢麻痺の 1 例

吉村 賢二<sup>1)3)\*</sup> 森畑 宏一<sup>1)</sup> 武田 清明<sup>1)</sup>  
 迫田 俊一<sup>2)</sup> 袁 軍輝<sup>2)</sup> 中野 智<sup>1)</sup>

要旨：症例は 33 歳男性。幼少期より、1 時間ほどで回復する一過性の筋痛、四肢脱力を繰り返していた。30 歳頃より左下腿の進行性の筋力低下、筋萎縮が出現した。筋 MRI で左下腿の筋萎縮、T<sub>1</sub>WI/T<sub>2</sub>WI 高信号を認め、筋病理で tubular aggregates (TA) を認めた。SCN4A 遺伝子に c.2111C>T/p.T704M のヘテロ変異を認め、高カリウム性周期性四肢麻痺 (hyperkalemic periodic paralysis; HyperPP) と診断した。HyperPP は稀な疾患だが進行性ミオパチーを高頻度に呈する。日常診療において、本症例で見られたような進行性ミオパチーの存在を認識しておくことは極めて重要であると考え、その病態機序に関する検討も併せ報告する。

(臨床神経 2018;58:663-667)

Key words：高カリウム性周期性四肢麻痺、進行性ミオパチー、tubular aggregates、ミオトニア

### はじめに

高カリウム性周期性四肢麻痺 (hyperkalemic periodic paralysis; HyperPP) は、幼少期に発症する四肢の一過性の弛緩性麻痺、および麻痺発作中の高カリウム血症を特徴とする遺伝性疾患である<sup>1)2)</sup>。四肢脱力の多くは短時間 (約 1~2 時間) で軽快するが、一部の患者では進行性の筋力低下や筋萎縮といったミオパチーを呈しうることが知られている<sup>3)</sup>。また、筋病理で tubular aggregates (TA) が出現することも知られている<sup>3)4)</sup>が、進行性ミオパチーが生じる原因や TA が形成されるメカニズム、頻度について検討した報告は過去にない。今回、我々は進行性のミオパチーを呈し、病理学的に TA を認めた HyperPP の 1 例を経験したため、その病態機序に関する検討も併せ報告する。

### 症 例

患者：33 歳、男性

主訴：左下肢筋力低下

家族歴：家系図 (Fig. 1) に示すように、同胞、母方の家系に一過性の四肢脱力発作の類症者が多数いるが、確定診断をされた者はいなかった。

既往歴、生活歴：特記すべき事項なし。

現病歴：幼少期より、1 時間ほどで回復する一過性の筋痛、四肢脱力を繰り返していたが特に精査はされていなかった。2014 年 6 月に同様の四肢脱力が出現した後、両上肢、右下肢の脱力は改善したが、左下肢の脱力のみ改善せず筋力低下が持続していた。2014 年 9 月頃から左下腿の萎縮も出現したため、同年 12 月に当院当科を受診した。外来で施行された発作間欠期の血液検査では Na 143 mEq/l、K 4.4 mEq/l と電解質は正常、CK 646 U/l と軽度上昇を認めた。左腓腹筋、ヒラメ筋の針筋電図では、安静時に刺入時電位の亢進と線維自発放電、陽性鋭波、強収縮時に低振幅電位を認めたが、ミオトニア放電は認めなかった。筋の MRI では左下腿の筋萎縮、T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> 強調画像、short tau inversion recovery (STIR) 画像での筋の高信号を認めた。原因不明のミオパチーとして経過観察されていたが、徐々に左下腿の筋力低下が進行したため、さらなる精査として筋生検目的に 2016 年 9 月に当科に入院となった。

入院時現症：体温 36.4°C、脈拍 70/分、血圧 156/96 mmHg、SpO<sub>2</sub> 99% (room air)。視診上、左下腿に萎縮を認めたが、それ以外に一般身体所見に特記すべき所見は認めなかった。

入院時神経学的所見：意識は清明、脳神経所見に異常は認めなかった。運動系では、左の腸腰筋、大腿四頭筋、ハムストリングス、前脛骨筋に徒手筋力テスト (MMT) で 5-, 腓腹

\*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

<sup>1)</sup> 大阪市立総合医療センター神経内科

<sup>2)</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学

<sup>3)</sup> 現：京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学

(Received January 4, 2018; Accepted August 31, 2018; Published online in J-STAGE on October 27, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001137

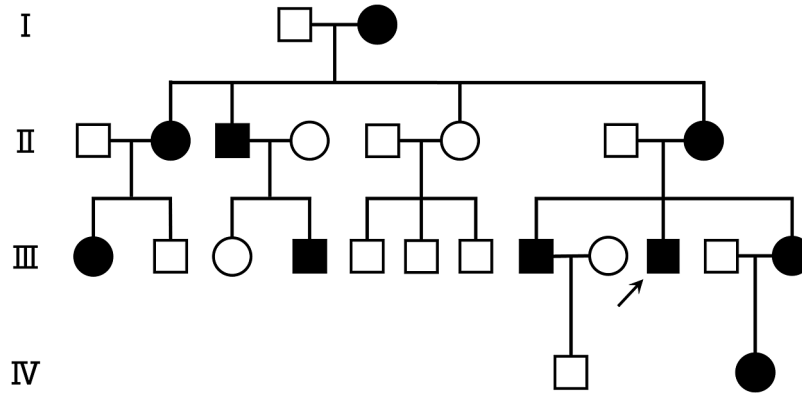


Fig. 1 The pedigree of the family.

The proband (our patient) is indicated by an arrow. His two siblings and many maternal relatives have the same periodic paralytic attacks.

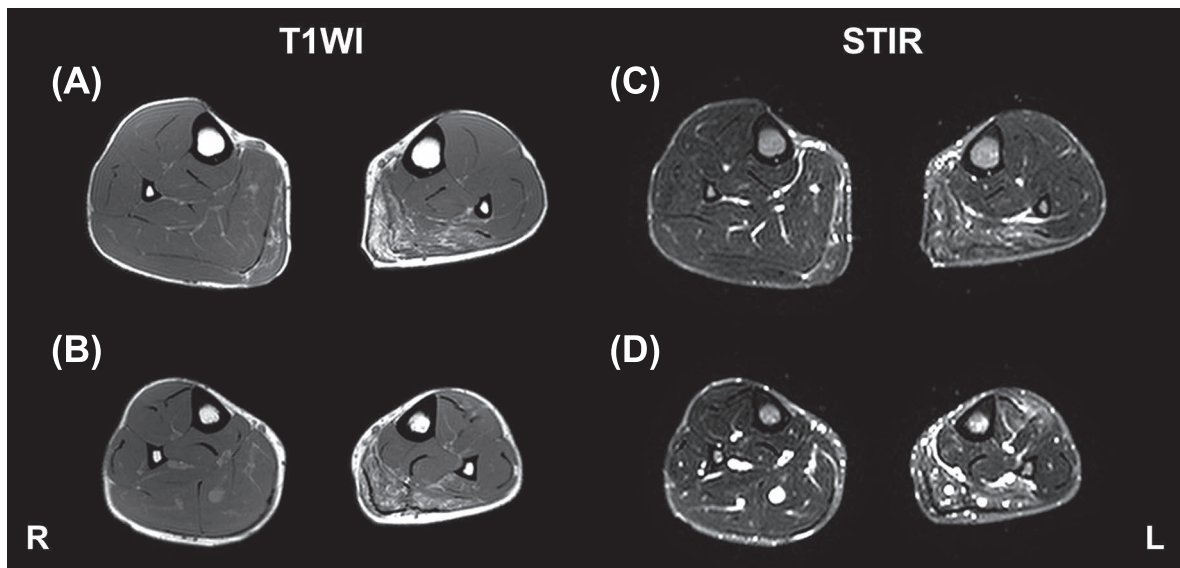


Fig. 2 Muscle MRI on admission.

Axial  $T_1$  weighted images ( $T_1$ WI, (A), (B)) (1.5 T; TR 939.76 ms, TE 15 ms) show marked atrophy and high intensity in left gastrocnemius and soleus muscles. Axial short tau inversion recovery (STIR, (C), (D)) (1.5 T; TR 7,738.75 ms, TE 80 ms) images show mild high intensity, which reflects that fat replacement is more dominant than edematous change.

筋に MMT 4 と軽度の筋力低下を認めた。その他には明らかな筋力低下はなく、ミオトニアも認めなかった。歩行は正常だったが、つま先立ちは困難であり、早歩きをすると左下肢を引きずる状態だった。その他、深部腱反射や協調運動系、感覚系、自律神経系に明らかな異常は認めなかった。

検査所見：入院時（発作間欠期）に施行した末梢血液検査では、Na 142 mEq/l, K 3.7 mEq/l と電解質に異常は認めなかったが、CK 585 U/l, アルドラーゼ 9.0 U/l と筋逸脱酵素の軽度上昇を認めた。その他、血算や生化学検査、自己抗体検査では特記すべき所見を認めなかった。

画像検査：入院時に撮像した下腿部単純 MRI では、外来時と同じく左下腿後面の筋群の萎縮を認め、同筋群は  $T_1$  強調画

像、STIR 画像で高信号を呈していた (Fig. 2)。

臨床経過：入院後、左腓腹筋より筋生検を行った。筋病理所見では、hematoxylin and eosin 染色で筋線維の著明な大小不同、高度の endomysial fibrosis、脂肪置換など進行期の筋ジストロフィー様の所見を認めたが、壊死・再生線維は認めなかった。また、筋線維内に modified Gomori-trichrome 染色、nicotinamide adenine dinucleotide 染色で濃染される TA を認めた (Fig. 3)。

上記筋病理所見より、周期性四肢麻痺に伴う進行性ミオパチーとして矛盾しないと考え、prolonged exercise test (PET) を施行した。小指外転筋記録で行ったところ、強収縮後 1 時間で compound muscle action potential (CMAP) に 31.2% の振

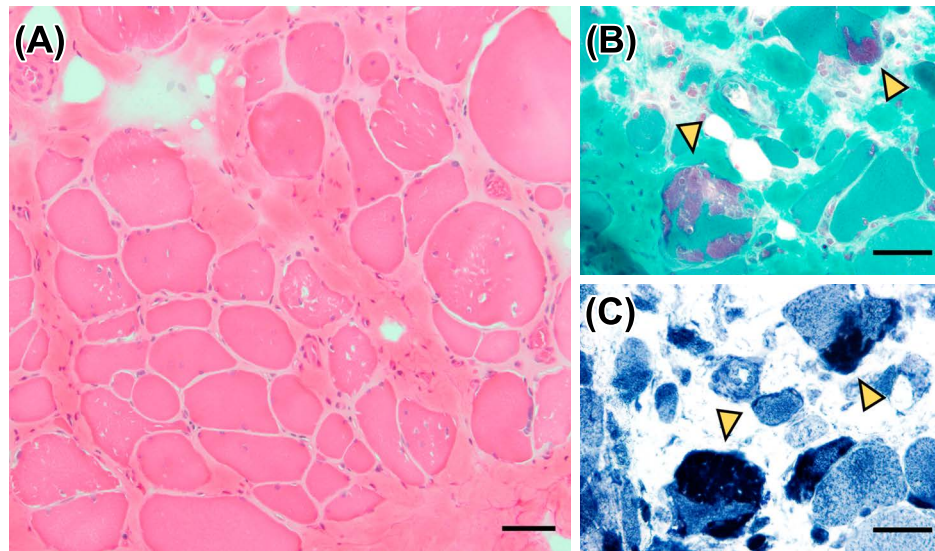


Fig. 3 Muscle biopsy findings from left gastrocnemius muscle.

(A) Hematoxylin and eosin (H&E) staining shows excessive endomysial fibrosis, variation of fiber size, central nucleus, and fat replacement. In (B) modified Gomori-trichrome, and (C) NADH staining, there are some tubular aggregates densely stained by both methods (pointed with arrowheads). The small bar on each picture indicates 50  $\mu\text{m}$ . NADH: nicotinamide adenine dinucleotide.

Table 1 The frequency of progressive/permanent myopathy in hyperkalemic periodic paralysis patients from previously reported case series.

	Ref. <sup>6)</sup> .	Ref. <sup>7)</sup> .	Ref. <sup>8)</sup> .	Ref. <sup>9)</sup> .	Ref. <sup>10)</sup> .	Ref. <sup>11)</sup> .
Frequency of permanent myopathy	43/67 (64%)	4/9 (44%)	6/12 (50%)	3/6 (50%)	33.3%	6/7 (85.7%)

幅低下を認め、PET 陽性と判断した。病歴、神経診察上ミオトニアはなく、針筋電図上もミオトニー放電を認めていなかったものの、臨床経過、PET 陽性から HyperPP を強く疑い、同意を得て遺伝子検査を施行したところ、*SCN4A* 遺伝子に c.2111C>T/p.T704M の既知の変異のヘテロ接合を認め、HyperPP と確定診断した。

## 考 察

HyperPP は、電位依存性ナトリウムチャネルである Nav1.4 の  $\alpha$ -subunit をコードする *SCN4A* 遺伝子の変異によって生じる常染色体優性遺伝性疾患である <sup>5)</sup>。本症例で認められた p.T704M 変異は最も頻度が多く、HyperPP 患者のうち約 30% の患者に見られる変異であるが、原因変異として p.T704M 変異も含め現在までに 9 種類のミスセンス変異が原因変異として同定されている。いずれの変異も、Nav1.4 の不活化障害を引き起こす gain-of-function mutation である <sup>5)</sup>。

本症例では、HyperPP の経過は典型的であったが、(1) 進行性のミオパチーを呈し、(2) 筋病理で TA を認めたという 2 点が特徴的であった。

HyperPP における進行性ミオパチーの頻度について言及している報告は、渉猟し得た限り 6 文献あった <sup>6)~11)</sup>。その結果

を Table 1 に示すが、HyperPP の患者では、およそ半数以上の患者で進行性の筋力低下、筋萎縮といったミオパチーが生じることが分かる。また、ミオパチーの分布について検討した報告は少ないが、特に下腿後面や大腿前面の筋がよく冒されるとされている <sup>11)</sup>。本症例でも、特に下腿後面の筋萎縮、筋力低下が強く、HyperPP に伴うミオパチーとして矛盾しない分布が見られた。

HyperPP の患者において、このような進行性のミオパチーが出現するメカニズムは解明されていない。MR spectroscopy で萎縮筋中の  $\text{Na}^+$  濃度の上昇が認められること <sup>8)</sup> や、筋線維内の  $\text{Na}^+$  濃度が上昇することにより  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$  exchanger (NCX) を介した細胞内への  $\text{Ca}^{++}$  流入が亢進し、細胞障害が生じるというマウスでの実験報告 <sup>12)</sup> からは、筋線維内の  $\text{Na}^+$  濃度上昇が病態に関与していることが示唆される。一方で、低カリウム血性周期性四肢麻痺 (HypoPP) 患者においても HyperPP 同様に進行性ミオパチーが生じること <sup>13)</sup> からは、進行性ミオパチーの発症には、細胞内  $\text{Na}^+$  濃度の上昇だけではなく多様な分子学的機序が関与していると考えられる。

また、HyperPP 患者のうち特に p.T704M 変異を伴う患者では、ミオトニアを伴わない患者ほどミオパチーの出現率が高いこと <sup>1)</sup> も報告されており、HyperPP 患者の診療においては、四肢麻痺発作の管理だけでなく、ミオトニアの有無をきん

と確認することや、慢性的な筋力低下、筋萎縮が出現しないか注意深く観察することが重要である。

本症例のもう一つの特徴として、筋病理で TA を認めた点が挙げられる。TA は筋小胞体が異常凝集した構造物であり、TA が見られる代表的な疾患として、HyperPP を含む周期性四肢麻痺の他、TA ミオパチー (TA myopathy; TAM)、肢帯型先天性筋無力症 (congenital myasthenia syndrome; CMS) などが挙げられる<sup>14)</sup>。一方で、筋萎縮性側索硬化症や全身性エリテマトーデスの患者の筋病理で TA が認められたという報告<sup>15)</sup>もあり、疾患特異性は低い可能性もある。

HyperPP における TA 形成のメカニズムに関しても依然として不明な点が多い。近年、TA を伴う先天性疾患のうち、TAM では *STIM1*<sup>16)</sup> や *ORAI1*<sup>17)</sup>、CMS では *GFPT1*<sup>18)</sup> といった原因遺伝子が明らかになってきている。これらの遺伝子がコードするタンパク質はいずれも、筋小胞体内の  $Ca^{++}$  枯渇に応じて筋線維内への  $Ca^{++}$  流入を調節する store-operated calcium entry (SOCE) という機構と関連している<sup>19)20)</sup>ことから、TA 形成における SOCE の機能異常が注目されている<sup>21)</sup>。その一方で、HyperPP のマウスモデルにおいては、筋線維中の AMP-activated protein kinase (AMPK) の異常な活性化が TA 形成に関連しているという報告<sup>22)</sup>もあり、TA 形成においても様々な分子学的機序が関与しているものと考えられる。

また、HypoPP 患者の筋病理でも TA が認められることがある<sup>14)</sup>が、HyperPP と HypoPP における TA 形成メカニズムの関係も解明されていない。HypoPP 患者では、*SCN4A* 遺伝子変異を伴う患者だけではなく、*CACNA1S* 遺伝子変異を伴う患者の筋病理でも TA が認められることも知られており<sup>6)</sup>、周期性四肢麻痺患者の TA 形成には、 $Na^{+}$  の代謝異常だけではなく、それ以外の分子学的機序も関与している可能性がある。

## 結 語

HyperPP は稀な疾患だが、進行性のミオパチーを高頻度に呈し、筋病理では TA を呈することがある。筋疾患の病態に関連する分子学的研究の進歩からは、これらの病態には  $Na^{+}$  の代謝異常に留まらない様々な病態機序が関与していると推測され、HyperPP 患者におけるさらなる研究、およびそれらを基礎とした治療法の開発が期待される。

遺伝子に関する研究は鹿児島大学倫理委員会の承認 (承認番号 218) を得て行った。

本報告の要旨は、第 108 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、日本医療研究開発機構 (AMED)、難治性疾患実用化研究事業、H26-委託 (難) 一般 014) の補助を受けて行った。遺伝子検査をサポート頂いた鹿児島大学神経内科の高嶋 博先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、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) Weber F, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Hyperkalemic Periodic Paralysis [Internet]. 2003 Jul 18 [Updated 2016 Jan 28]. [cited 2018 Aug 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1496/>.
- 2) Venance SL, Cannon SC, Fialho D, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006; 129:8-17.
- 3) Bradley WG, Taylor R, Rice DR, et al. Progressive myopathy in hyperkalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1990;47:1013-1017.
- 4) Rosenberg NL, Neville HE, Ringel SP. Tubular aggregates. Their association with neuromuscular diseases, including the syndrome of myalgias/cramps. *Arch Neurol* 1985;42:973-976.
- 5) Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics* 2007;4:216-224.
- 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) Luan X, Chen B, Liu Y, et al. Tubular aggregates in paralysis periodica paramyotonia with T704M mutation of *SCN4A*. *Neuropathology* 2009;29:579-584.
- 8) Amarteifio E, Nagel AM, Weber MA, et al. Hyperkalemic periodic paralysis and permanent weakness: 3-T MR imaging depicts intracellular  $^{23}Na$  overload—initial results. *Radiology* 2012; 264:154-163.
- 9) Cavel-Greant D, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. The impact of permanent muscle weakness on quality of life in periodic paralysis: a survey of 66 patients. *Acta Myol* 2012;31:126-133.
- 10) Charles G, Zheng C, Lehmann-Horn F, et al. Characterization of hyperkalemic periodic paralysis: a survey of genetically diagnosed individuals. *J Neurol* 2013;260:2606-2613.
- 11) Lee YH, Lee HS, Lee HE, et al. Whole-body muscle MRI in patients with hyperkalemic periodic paralysis carrying the *SCN4A* mutation T704M: evidence for chronic progressive myopathy with selective muscle involvement. *J Clin Neurol* 2015;11:331-338.
- 12) Burr AR, Millay DP, Goonasekera SA, et al.  $Na^{+}$  dysregulation coupled with  $Ca^{2+}$  entry through *NCX1* promotes muscular dystrophy in mice. *Mol Cell Biol* 2014;34:1991-2002.
- 13) Links TP, Zwarts MJ, Wilmink JT, et al. Permanent muscle weakness in familial hypokalaemic periodic paralysis. Clinical, radiological and pathological aspects. *Brain* 1990;113:1873-1889.
- 14) Schiaffino S. Tubular aggregates in skeletal muscle: just a special type of protein aggregates? *Neuromuscul Disord* 2012; 22:199-207.
- 15) Niakan E, Harati Y, Danon MJ. Tubular aggregates: their association with myalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:882-886.
- 16) Böhm J, Chevessier F, Maues De Paula A, et al. Constitutive activation of the calcium sensor *STIM1* causes tubular-aggregate myopathy. *Am J Hum Genet* 2013;92:271-278.
- 17) Endo Y, Noguchi S, Hara Y, et al. Dominant mutations in *ORAI1* cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated  $Ca^{2+}$  channels. *Hum*

- Mol Genet 2015;24:637-648.
- 18) Guergueltcheva V, Müller JS, Dusl M, et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol* 2012;259:838-850.
- 19) Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 2007;446:284-287.
- 20) KAKEN 科学研究費助成事業データベース. 2015 年度実績報告書—恒常的カルシウム流入により引き起こされる筋ジストロフィーの病態解明 [Internet]. 東京: 日本学術振興会; 2017 Jan 6. [cited 2018 Aug 18]. Available from: <https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-15H04846/15H048462015jisseki/>.
- 21) Lee JM, Noguchi S. Calcium dyshomeostasis in tubular aggregate myopathy. *Int J Mol Sci* 2016;17. pii: E1952.
- 22) Corrochano S, Männikkö R, Joyce PI, et al. Novel mutations in human and mouse SCN4A implicate AMPK in myotonia and periodic paralysis. *Brain* 2014;137:3171-3185.

## Abstract

### A case of hyperkalemic periodic paralysis presenting progressive myopathy with tubular aggregates

Kenji Yoshimura, M.D.<sup>1,3)</sup>, Hirokazu Morihata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kiyooki Takeda, M.D.<sup>1)</sup>,  
Shunichi Sakoda, M.D.<sup>2)</sup>, Jun-Hui Yuan, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Satoshi Nakano, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Osaka City General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>3)</sup>Present address: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

A 33-year-old man admitted to our hospital for the evaluation of progressive muscular atrophy of his left lower leg. From his childhood, he had suffered from transient attacks of limb paralysis and myalgia lasting about 1 hour. At age 30, the muscle weakness and atrophy of his left lower leg emerged and progressed gradually. Muscle MR images showed atrophy and fat replacement in left lower leg, and muscle biopsy revealed tubular aggregates (TA). Genetic analysis showed heterozygous c.2111C>T/p.T704M missense mutation of *SCN4A* gene, which causes hyperkalemic periodic paralysis (HyperPP). Although HyperPP is rare, it is quite critical for clinicians to recognize that the patients of HyperPP often present progressive myopathy. We emphasize the importance of paying attention to progressive myopathy and discuss the pathological mechanism of myopathy through this case report.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:663-667)

**Key words:** hyperkalemic periodic paralysis, progressive myopathy, tubular aggregates, myotonia

---