

報 告

家族性低カリウム性周期性四肢麻痺が疑われる慢性ミオパチーの1例

東京女子医科大学医学部神経内科学（主任：内山真一郎教授）

コバヤシ マサキ タケウチ メグミ スズキ ミキ ウチヤマシシチロウ
小林 正樹・竹内 恵・鈴木 美紀・内山真一郎

（受理 平成26年1月3日）

A Case of Suspected Familial Hypokalemic Periodic Paralysis Presenting as Chronic Myopathy

Masaki KOBAYASHI, Megumi TAKEUCHI, Miki SUZUKI and Shinichiro UCHIYAMA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Periodic paralysis (PP) is a rare inherited channelopathy that manifests as episodic flaccid paralysis related to changes in serum potassium levels. Although PPs are characterized by episodic flaccid weakness, progression to chronic myopathy occurs in up to 70% of cases, and about 10% of patients present only as chronic myopathy. We present herein a case of suspected familial PP showing chronic progressive muscular weakness without episodes of overt paralytic attacks. Needle electromyography and muscle magnetic resonance imaging suggested necrotizing myopathy with muscular degeneration. Pathological examination showed non-inflammatory necrotizing myopathy with numerous vacuolated fibers, which are a PP-related pathological finding. Previous reports have suggested the benefit of acetazolamide for permanent weakness and we continued this treatment. The clinical spectrum of PP appears wider than expected, and we should be aware of the potential for cases of PP presenting as predominant chronic myopathy with inconspicuous episodes of flaccid paralysis.

Key Words: periodic paralysis, electromyography, MRI, muscle biopsy, necrotizing myopathy

緒 言

家族性周期性四肢麻痺（periodic paralysis：PP）は、繰り返す筋力低下あるいは弛緩性麻痺を主症状とする常染色体優性遺伝の疾患である。発作中の血清カリウムが低値を示す低カリウム性と高値を示す高カリウム性に大別される。発作性の疾患ではあるが、ごく一部の症例では脱力発作を伴わず慢性ミオパチーの経過をとることがある¹⁾。

今回我々は、慢性に経過し、明らかな一過性の筋力低下あるいは弛緩性麻痺の発作を欠き、家族歴より家族性PPが疑われた症例を経験したので、筋電図、筋magnetic resonance imaging (MRI)および筋病理所見を中心に報告する。

症 例

患者：43歳，女性。

主訴：運動能力の低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父（75歳）は50歳頃から筋力低下を自覚

し、66歳で大腿骨頸部骨折の手術の際に筋の脂肪変性を指摘され、入院精査をしたが確定診断にいたらなかった。次女（15歳）は9歳時に起床時の四肢麻痺発作があり、この時の血清カリウムは2.0mEq/lで、遺伝子診断により家族性低カリウム性PPと診断された。

現病歴：10年来、検診で肝酵素の上昇を指摘され、血清CPK値を測定したところ、250~300U/lと軽度上昇がみられたが、特に症状はなく様子を見ていた。6年前より階段昇降がづらくなり、しゃがみ立ちや全力疾走が難しいなど、下肢の筋力低下を自覚するようになった。この頃次女が某大学病院に精査のため入院し、家族性低カリウム性PPと診断された。父や本人には一過性の脱力発作はみられなかったが、PPが疑われ前医でアセタゾラミドの内服が開始された。入院の直前にはランニングなど比較的激しい運動の後に、足首が曲げにくいなどの症状がみられた。血清CPK値は安定していたが今後の

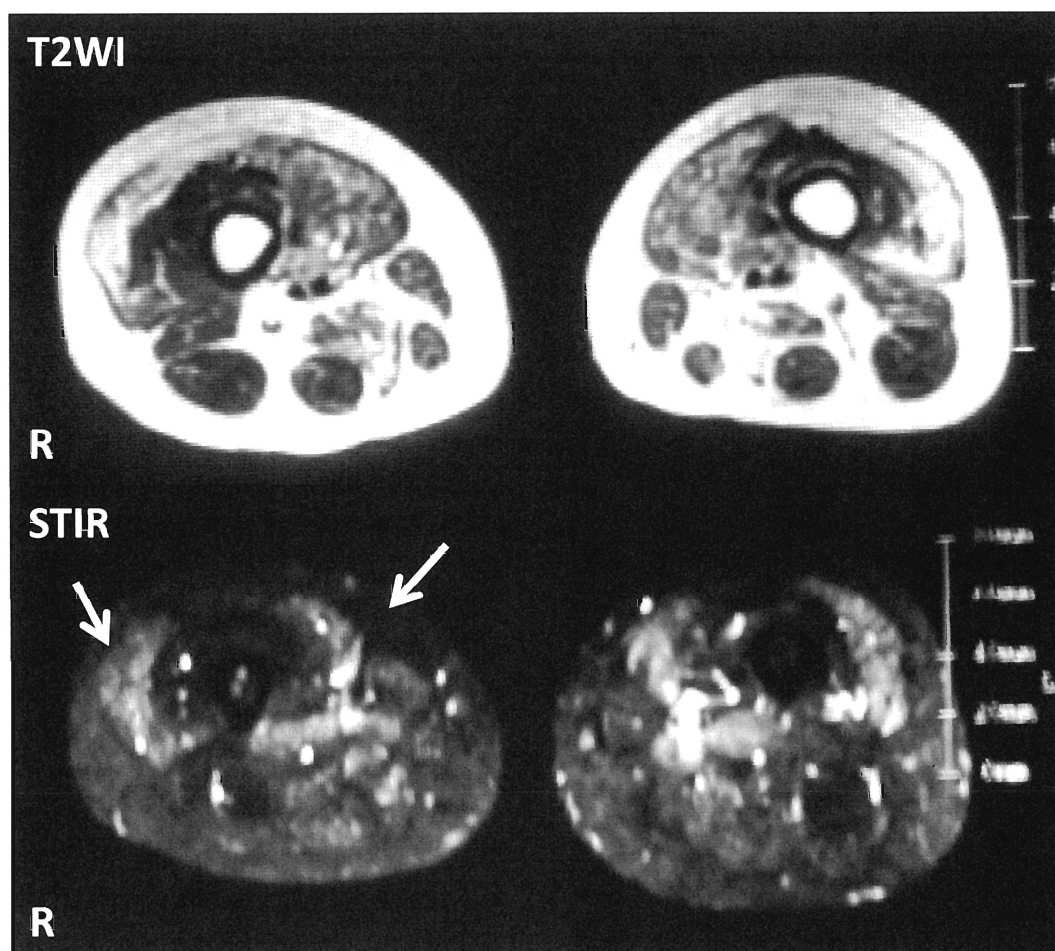


Fig. 1 Femoral MRI

Proximal thigh muscles are diffusely atrophic.

T2-weighted imaging shows high intensity at the vastus medialis, vastus lateralis, semitendinosus and semimembranosus muscles. These lesions show mixed low and high intensity on short T1 inversion recovery (STIR) imaging (arrows).

症状の進行が心配になり、当院の外来を紹介され、受診した。筋 MRI 検査 (Fig. 1) では大腿筋群は全体に軽度の萎縮がみられ、内側・外側広筋、半腱様筋、半膜様筋を中心に T2 強調画像で高信号、short tau inversion recovery (STIR) 画像で低信号と高信号の混在を認めた。また、筋電図 (Table 1) では、外側広筋を中心に豊富な安静時活動とともに低振幅、短持続および多相性の運動単位電位 (motor unit potential: MUP) がみられ、壊死性ミオパチーの可能性が示唆された。筋生検を目的に当科に入院し、生検後に退院した。

入院時現症：一般身体所見では特記事項なし。神経学的所見では、意識清明、会話正常、脳神経に特記すべき異常はない。運動系で握力は右 25kg、左 27kg、徒手筋力テストは腸腰筋 4/4-、大腿二頭筋 4/4 である他はすべて正常だった。Gowers 徴候が陽性

で爪先立ち、踵立ちはいずれも可能であった。腱反射は四肢ともに正常で足底反応は両側で底屈だった。表在および深部感覚は正常、協調運動にも異常はみられなかった。

入院時検査所見：尿検査、血算には異常はなかった。血液生化学検査では、CPK 192U/l、Cl 110mEq/l 以外に異常はなかった。Na は 140mEq/l、K は 4.0 mEq/l と正常範囲であった。甲状腺機能は正常で、免疫学的検査ではリウマチ因子、抗核抗体、抗 Jo-1 抗体はいずれも陰性で、補体価も正常だった。

筋生検：文書による同意を得て、局所麻酔下で左大腿四頭筋 (大腿直筋) 開放筋生検を施行した。Hematoxylin-Eosin 染色では筋線維の大小不同や円形化があり、中心核の増加および多発する線維を認めた。また壊死線維がみられ、空胞形成を伴う筋線維を多数認めた (Fig. 2)。炎症性細胞浸潤はなく、間

Table 1 EMG findings of this case

Muscle/Side	MMT	Fib	PSW	Normal MUPs	Low-amplitude MUPs	High-amplitude MUPs	Polyphasic MUPs	Short duration	Recruitment
Vastus medialis, right	5	2-3+	2-3+	1-2+	-	±	1-2+	-	Normal
Iliopsoas, right	4	1-2+	1-2+	1+	1-2+	-	1-2+	1+	Normal
Deltoid, middle, right	5-	1+	1-2+	2+	1+	-	1+	±	Normal

EMG, electromyography ; MMT, manual muscle test ; Fib, fibrillations ; PSW, positive sharp waves ; MUPs, motor unit potentials. 1+, less 0-33% ; 2+, moderate 34-66% ; 3+, frequent 67-100% ; ±, rare ; -, none.

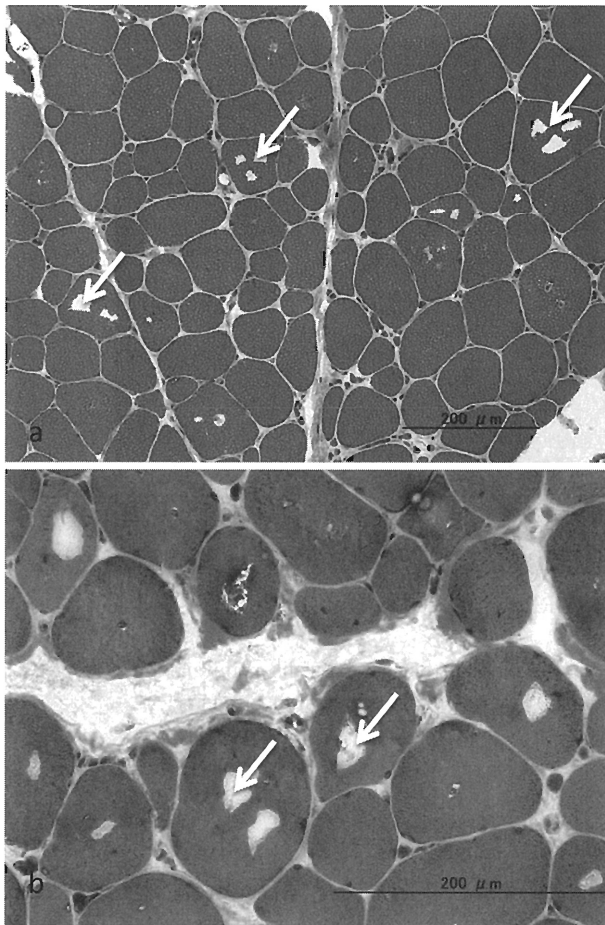


Fig. 2 Muscle biopsy from quadriceps femoris muscle. Muscle fibers show variations in size, with some rounded fibers (a). Interstitial space is enlarged and fibrotic changes are evident (a). Many fibers show vacuolation, which is typical of hypokalemic periodic paralysis type 1 (a, b: arrows).

a) Hematoxylin and eosin; b) modified Gomori trichrome.

質の結合織の増生がみられた。明らかな脂肪変性はみられなかった。NADH-TR染色では筋原線維の構築の乱れ、萎縮線維のミトコンドリア酵素の濃縮現象を認めた。Gomori-trichrome変法染色では空胞を有する線維を豊富に認め、一部の線維は内部に赤紫色調の顆粒を有していた。赤色ほろ線維や縁取り空

胞はみられなかった。PAS染色でグリコーゲン顆粒の蓄積はみられなかった。Oil Red O染色で病的な脂肪滴の増加はみられなかった。筋生検の所見は、非炎症性壊死性ミオパチーで筋炎などの合併はなかった。

筋MRI検査：大腿筋群はびまん性に軽度の萎縮を認め、伸筋群、屈筋群、内転筋群での選択性は明らかではなかった。内側・外側広筋、半腱様筋、半膜様筋を中心にT2強調画像で高信号、STIR画像で低信号と高信号の混在を認めた (Fig. 1)。

筋電図 (Table 1)：右腸腰筋、右外側広筋、右三角筋で施行した。右外側広筋を中心に豊富な安静時活動と低振幅、短持続および多相性のMUPがみられ、壊死性ミオパチーの可能性が示唆された。

考 察

家族性PPは発作時の血清カリウムの値から低カリウム性と高カリウム性に大別され、大多数は常染色体優性遺伝をとるイオンチャネル異常症である²⁾。非遺伝性のPPは甲状腺疾患やアルコール中毒に合併する。また、遺伝子変異の種類や筋病理の特徴により低カリウム性はさらに1型、2型の2種類に分けられる²⁾。本症例には家族歴があり、次女が家族性の低カリウム性PPと診断され、本人および父親は慢性ミオパチーの表現型をとり、明らかな脱力発作はみられていない。今回、慢性ミオパチーの鑑別のため、各種検査を行った。一般に、筋電図ではPPに特徴的な所見はない。低カリウム性PPではミオトニア放電もみられず、発作時に筋活動電位が誘発されないことが診断のポイントとなる。本症例では安静時活動を伴う筋原性変化がみられ、壊死性ミオパチーに合致する所見だった。臨床症状は軽微であったが、筋MRIでは明らかな変化が認められた。大腿筋群の萎縮は軽度であったが、T2強調画像での高信号域や、STIR画像で低信号と高信号の混在が広範囲にみられた。STIR画像の基本的な撮像法はT2強調画像に類似している。したがって、脂肪組織

が信号処理により低信号になっている以外は、水分濃度の上昇が反映される。水分濃度の上昇とは浮腫や炎症であり、病理学的な確認が必要になる。本症例では病理学的には目立った炎症像はみられず、細胞内のNa⁺イオン、水分の増加を反映している可能性が考えられた。外側広筋はMRIで斑状の信号変化を呈していたが、筋電図でも安静時活動が豊富に認められた。筋生検は大腿直筋で施行したが、第一の特徴は空胞を伴う線維の増加であった。これは低カリウム性PPの1型に矛盾しない病理所見である³⁾。空胞を伴うその他疾患の鑑別のため、各種染色を行った結果、糖原病、脂質蓄積症およびミトコンドリア異常症などその他の代謝性ミオパチーの可能性は否定的であった。以上の点と家族歴から、低カリウム性PPによる二次的な非炎症性の壊死性ミオパチーの可能性が高いと判断した。なお、本症例では低カリウム性PPの2型や高カリウム性PPで見られることの多い細管集合体 (tubular aggregates) は見られなかった。その一方、STIR画像では脂肪変性が示唆されたが、生検標本で病理学的に証明することはできなかった。サンプリングの問題が考えられるが、正確な原因は不明である。

PPでは発作を繰り返し、持続的な筋力低下に進行する場合と、そもそも発作がなく、慢性ミオパチーの病態として進行する症例がある。発作を繰り返す症例では高齢になるにしたがって周期的な弛緩性麻痺の頻度が低下するとともに持続的な筋力低下の訴えが増加する¹⁾。発作を繰り返した結果として持続的な筋力低下を伴う症例は約60~68%とも報告されている¹⁾⁴⁾⁵⁾。一方、家族歴や遺伝子異常が発端で精査された症例の11%では周期性麻痺の発作がなく、慢性ミオパチーの病態を呈したとされる¹⁾。不可逆的、進行性の変化をきたす原因として、線維化や筋の脂肪変性の関与が考えられている¹⁾。筋線維の変性のメカニズムにはいくつかの説があるが、PPの病態が密接に関連していると考えられている。高カリウム性PPはNa⁺チャネルのサブユニットあるいは低カリウム性PPではCa²⁺チャネルの遺伝子異常に伴うATP感受性K⁺チャネルの機能異常のため膜電位が変化することにより生じる²⁾。すなわち異常な脱分極が起こり、Na⁺チャネルが不活化して筋が不応性になると考えられている。このプロセスを通して、細胞内にはNa⁺イオンがたまることになり²⁾⁶⁾⁷⁾、筋線維の障害を引き起こす。3 Tesla ²³Na-MRIを用いた研

究では、筋力低下を示す筋内にNa⁺イオンが蓄積していることが報告されている⁷⁾。この事実は治療についても示唆的である。アセタゾラミドは炭酸脱水素酵素阻害薬であるが、細胞内の炭酸脱水素酵素に作用し、細胞内pHを低下させる効果やクロライド電流の増加を通してNa⁺イオンの筋内への蓄積を抑える効果がある。したがって、周期性麻痺の予防のみならず、変性による筋障害とそれに引き続く進行性のプロセスを抑えることができる⁵⁾⁶⁾。同様に本症例のように、弛緩性発作を欠きNa⁺の蓄積による非炎症性、慢性壊死性ミオパチーが主体の症例に対しても効果が期待できると推測される。

最後に、本症例のように明瞭な「周期性麻痺」のエピソードを伴わない慢性ミオパチーの症例をPPと呼んでもよいのかという疑問である。現在の疾患概念では家族歴などを踏まえるとPPのミオパチー型と分類されるが、今後議論を深める必要がある。

結 論

家族性PPが疑われる症例の中に本症例のような周期性麻痺が明らかでない慢性ミオパチーの経過をとる症例があることを認識し、筋力低下が軽度であっても筋MRI、筋生検を施行し、病態を明らかにすることが重要である。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 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* 31: 126-133, 2012
- 2) Venance SL, Cannon SC, Fialho D et al: The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 129: 8-17, 2006
- 3) Amato AA, Russell JA: Chapter 29 Nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *In Neuromuscular Disorders*, pp669-674, The McGraw-Hill (2008)
- 4) Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA et al: Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology* 63: 1647-1655, 2004
- 5) Griggs RC, Engel WK, Resnick JS: Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis. Prevention of attacks and improvement of persistent weakness. *Ann Intern Med* 73: 39-48, 1970
- 6) Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M et al: K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 4036-4041, 2009
- 7) Burge JA, Hanna MG: Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12: 62-69, 2012