

## 症例報告



## Becker 病に特徴的な運動開始時の一過性脱力を呈した Na チャネルミオトニー

山本 淳平<sup>1)</sup> 北國 圭一<sup>1)\*</sup> 畑中 裕己<sup>1)</sup>  
 迫田 俊一<sup>2)</sup> 袁 軍輝<sup>2)</sup> 園生 雅弘<sup>1)</sup>

要旨：症例は 32 歳の男性である。運動開始時の四肢のこわばりや一過性の脱力, warm-up 現象を示す無痛性のミオトニー, ヘラクレス体型様の全身性筋肥大, ミオトニー放電などの所見を孤発性にみとめた。運動開始時の一過性脱力から Becker 病が疑われ, 10 Hz 神経反復刺激試験も陽性を示したが, 運動負荷試験は Cl チャネル異常ではなく, Na チャネル異常を示唆した。遺伝子検査では *CLCN1* 遺伝子に異常なく, *SCN4A* 遺伝子に新しいミスセンス変異 p.V1166A をみとめた。運動開始時に一過性脱力を呈した Na チャネルミオトニーは報告例がなく, 電気生理学的に診断が導かれた貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2017;57:287-292)

Key words：ミオトニー, 一過性脱力, Becker 病, Na チャネルミオトニー, *SCN4A*

## はじめに

ミオトニーは筋の随意収縮後の弛緩遅延を特徴とし, 症候として筋強直や筋クランプ, 叩打により誘発される不随意の筋収縮などがみられる。患者は安静後の運動開始時にこわばりを自覚することが多く, 他に筋力低下や骨格筋肥大などがみられることがある<sup>1)</sup>。病因としては骨格筋細胞膜のイオンチャネル障害=チャネルパチーが本態であり, 先天性ミオトニー (myotonia congenita; MC) として Cl チャネルをコードする *CLCN1* 遺伝子異常による優性遺伝の Thomsen 病や劣性遺伝の Becker 病がよく知られている。また, 骨格筋電位依存性 Na チャネルの  $\alpha$  サブユニットをコードする *SCN4A* 遺伝子異常による Na チャネルミオトニー (sodium channel myotonia; SCM), 先天性パラミオトニー (paramyotonia congenita; PMC), 高 K 性周期性四肢麻痺 (Hyperkalemic periodic paralysis; HyperPP) もミオトニー症候群として知られている。SCM はミオトニーが主体であり, ときに Cl チャネル異常の MC との鑑別が難しい症例がみられる。今回, Becker 病に特徴的な症候を呈し, 電気生理学的所見が遺伝子異常の推定の一助となった SCM を経験したので報告する。

## 症 例

患者：32 歳男性  
 主訴：運動開始時の四肢のこわばり, 一過性脱力  
 既往歴：出生時に口蓋裂。ほかに特記事項なし。  
 家族歴：祖父母, 両親, 同胞に類症なし。血族結婚なし。  
 現病歴：小学校高学年の頃から徒競走などで駆けだそうとする際に足がこわばって, つんのめるような感じがした。そのまま軽く運動を続けるとこわばりが軽快したためウォーミングアップをする癖がついた。階段の登り出しも足がこわばりバスの利用を避けていた。長い階段では 15 段位登るとスムーズに足が出るようになった。中学時代は野球の部活をしていたが, 守備で球を捕るなどのとっさの動きは身体がこわばって苦手であった。打席では打った直後にバットが手から離れなかった。この頃から洗顔時に顔をギュッと閉じると, すぐに開かなくなった。こわばりは無痛性で寒さの影響を受けやすく, クーラーの冷氣や冬季で増強がみられた。また, 冷たい食べ物も苦手でアイスクリームを食べると舌がこわばった。運動開始時, 四肢とくに下肢近位筋に一過性脱力をしばしば経験したが, 長時間動けなくなるような弛緩性麻痺

\*Corresponding author: 帝京大学医学部神経内科 [〒 173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1]

<sup>1)</sup> 帝京大学医学部神経内科

<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

(Received November 12, 2016; Accepted March 13, 2017; Published online in J-STAGE on May 26, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000980



Supplementary material for this article is available in our online journal.  
 Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>  
 J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

は起きなかった。

一般身体所見：異常なし。神経学的所見：筋力は正常で腱反射異常はなかった。全身性の筋肥大が明らかでヘラクレス様体型であった（著しく発達した大腿四頭筋を示す：Fig. 1）。強く閉眼すると眼輪筋の収縮が持続し、開眼困難となり完全に開眼できるまでに20～30秒を要した（Movie 1）。強くこぶしを握り締めると手指の伸展が困難になり、完全に手指の伸展ができるようになるまで10～20秒を要した（Movie 2）。母指球、大腿四頭筋などに叩打ミオトニーをみとめた。ミオトニーは無痛性で筋クランプはみとめなかった。高次脳機能、脳神経系、協調運動などに異常はみとめられなかった。

検査所見：血液検査ではCK 628 IU/lと軽度上昇、血清K値は4.2 mEq/lと正常で甲状腺機能は正常であった。その他の血算・生化学・凝固系マーカーに異常はみとめなかった。電



Fig. 1 The left thigh of the patient.  
The quadriceps of the patient shows extreme hypertrophy.

気生理学的検査では、針筋電図で右上腕二頭筋に明瞭なミオトニー放電を豊富にみとめた（Movie 3）。10 Hz 神経反復刺激試験（repetitive nerve stimulation study; RNS）<sup>2)</sup>では30%（当施設基準値：5%未満）と有意なCMAP振幅の漸減をみとめた（Fig. 2）。Repeated short exercise（SE）test（室温・冷温）<sup>3)</sup>では複合筋活動電位（compound muscle action potential; CMAP）の振幅に有意な変化はなかった（Fig. 3）。Prolonged exercise（PE）test<sup>4)</sup>ではCMAP振幅が経時的に低下して基準値から約30%（CMAP振幅低下の基準値：15%未満）の減衰をみとめた（Fig. 4）。本症例とミオトニー症候群の電気生理学的所見を比較した（Table 1）<sup>3)~8)</sup>。10 Hz RNSの所見はBecker病を示唆し<sup>2)</sup>、repeated SE testはThomsen病かSCMを、PE testはNaチャンネル異常を示唆した。

入院後経過：臨床的にはBecker病に近いと考えられたが<sup>2)9)</sup>、運動負荷試験はSCMの可能性を示唆して相違がみられた。このため、遺伝子検査の同意を得て末梢白血球からDNAを抽出し、次世代シーケンサーMiseqにてCLCN1遺伝子とSCN4A遺伝子の塩基配列を調べた。CLCN1遺伝子に変異はなく、SCN4A遺伝子にヘテロなミスセンスのバリエーションc.3497T>C, p.V1166Aをみとめた。無症状の両親からも同意を得て親子でSanger法により塩基配列を調べた。患者のみにバリエーションをみとめたため、*de novo*変異と考えられた。このバリエーションはdbSNP, 1000 Genomes, ExAC(Exome Aggregation Consortium), HGVD (Human Genetic Variation Database)などの公共データベースに未登録だった。また、この部位のアミノ酸残基配列はアカゲザル、ハツカネズミ、トラフグ、ゼブラフィッシュで種を越えて保存されていた。変異の蛋白機能に及ぼす影響をコンピューターで予測するPROVEAN<sup>10)</sup>、PolyPhen-2<sup>11)</sup>、SIFT<sup>12)</sup>はいずれも悪影響を示唆した。以上よりp.V1166Aは新しい原因変異と考えられた。本症例をSCMと診断後、メキシレチン200 mg/日を開始した

#### 10 Hz Repetitive Nerve Stimulation Test at the median nerve

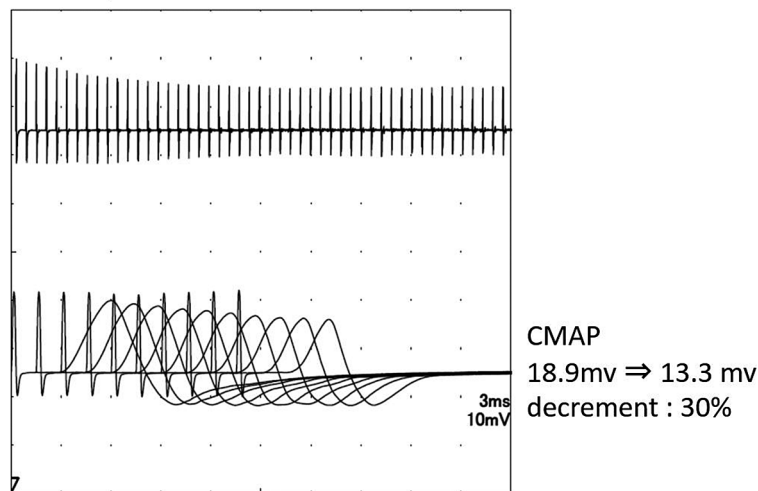


Fig. 2 10 Hz repetitive nerve stimulation study on the right abductor pollicis brevis.  
Compound muscle action potentials (CMAP) in the 10 Hz repetitive nerve stimulation study show 30% decrement (Significant decrement is defined as the decrementing of CMAP amplitude > 5%).

## Repeated short exercise test

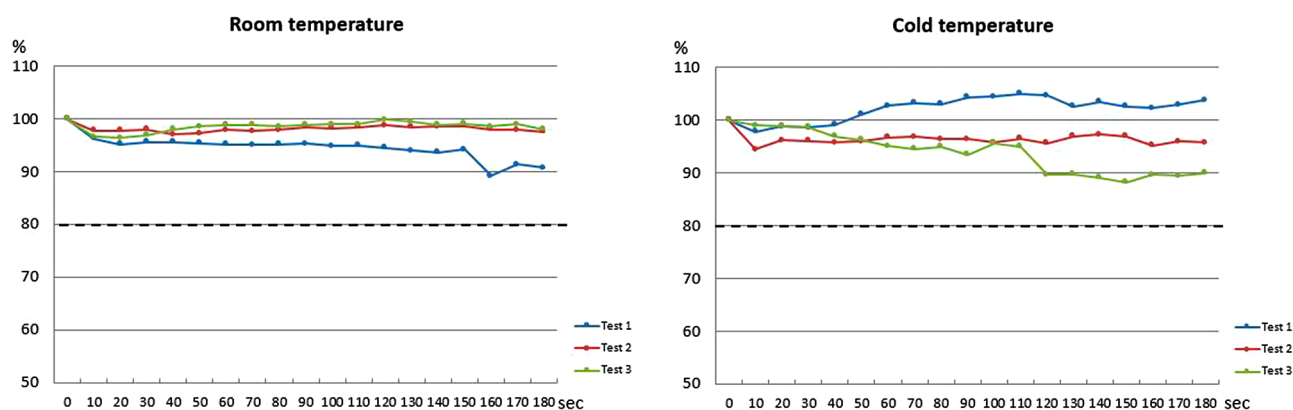


Fig. 3 Repeated short exercise test on the right abductor digiti minimi.

Compound muscle action potentials (CMAP) in the short exercise test show slight chronological changes in the repeated three studies in both room temperature and cold temperature (Significant decrease is defined as the decreasing of CMAP amplitude > 20%).

## Prolonged Exercise Test

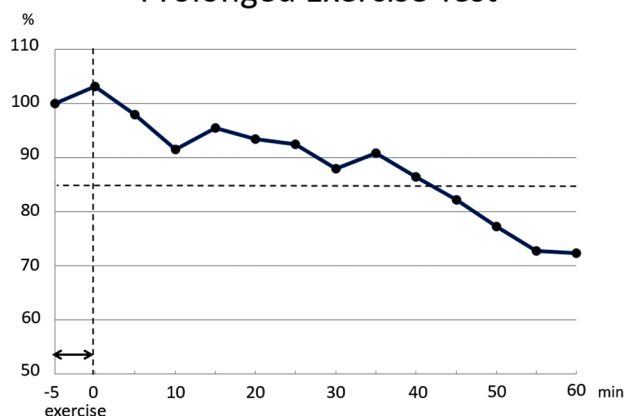


Fig. 4 Prolonged exercise test on the right abductor digiti minimi. Compound muscle action potentials (CMAP) in the prolonged exercise test show gradual decreasing. The bottom of the CMAP amplitude shows 28% decreasing from the initial CMAP amplitude (Significant decrease is defined as the decreasing of CMAP amplitude > 15%).

ところ、運動開始時の四肢のこわばりや一過性脱力に明らかな改善をみとめた。

## 考 察

本症例でみられた運動開始時の四肢のこわばり、眼瞼・把握・叩打ミオトニー、warm-up 現象、寒冷による増悪、骨格筋肥大は MC と SCM のどちらでもみとめられる所見であるが、warm-up 現象は MC に多く、寒冷による増悪と眼瞼ミオトニーは SCM に多くみられる傾向がある<sup>13)</sup>。運動開始時の一過性脱力は MC とくに Becker 病に特徴的な所見と考えられており<sup>13)</sup>、10 Hz RNS が脱分極性ブロックとして検出すると考えられている<sup>2)</sup>。これまで SCM で運動開始時の一過性脱

力が報告されたことはなく<sup>9)</sup>、本症例は一過性脱力と 10 Hz RNS 陽性を示した初めての SCM と考えられた。

ミオトニー症候群における電気生理学的検査の有用性はほぼ確立されている (Table 1)<sup>3)-8)</sup>。Repeated SE test は運動開始直後の脱分極性ブロックを検出し、運動開始時のこわばりや脱力と関連している。運動負荷後の CMAP 振幅の推移が三つのパターンに分類されている<sup>3)</sup>。パターン I は PMC の paradoxical myotonia を反映し、パターン II は MC の warm-up 現象を反映している。パターン III は振幅に変化がみられず、Thomsen 病と SCM にみられる。PE test は運動負荷後徐々に出現する脱分極性ブロックを検出するもので、PP の病態を反映し、陽性は Na チャネル異常を示唆する。本症例に PP の病歴はないが PE test で陽性を示し、遺伝子診断導入に大きな役割を果たした。脱分極性ブロックが検出された可能性があるが、PE test の感度と特異度を解析した臨床研究はまだなく、今後の研究が待たれている。

骨格筋電位依存性 Na チャネル Na<sub>v</sub>1.4 は二つのサブユニット  $\alpha$  と  $\beta$  により構成されている<sup>14)</sup>。SCN4A 遺伝子は  $\alpha$  サブユニットをコードしており、Na<sup>+</sup> イオンが通過する孔 (ポア)、筋細胞膜の脱分極を検知する電位センサー、速い不活化と遅い不活化の機序など主要なチャネル機能が含まれている。筋細胞膜が脱分極後、チャネルが活性化してポアが開き Na<sup>+</sup> イオンが筋細胞内に流入する。数 msec 後にはすぐに速い不活化によりポアが閉じられ、閉じなかったチャネルも脱分極が数百 msec 以上続くと遅い不活化によりポアが閉じられる<sup>15)</sup>。筋細胞膜の再分極で脱活性化により不活化が解除されてポアが閉じた状態に戻る。二次構造としては四つのドメイン DI~DIV が連なっており、各ドメインは六つのセグメント S1~S6 から構成されている。S4 にはリジン残基やアルギニン残基の正電荷を持つアミノ酸残基が二つ置きに並んで電位センサーを担っており、S5, S6 はポア形成に関与している<sup>15)</sup>。本症例の p.V1166A はポア形成に関与する DIII の S5 の膜内側寄りに

Table 1 Characteristics of electrophysiological studies in myotonic syndromes.

	Chloride channelopathy				Sodium channelopathy			
	Corresponding mechanism <sup>5)</sup>	Corresponding symptoms <sup>5)</sup>	Present case	Becker type (recessive type)	Thomsen's disease (dominant type)	Paramyotonia congenita	Hyperkalemic periodic paralysis	Sodium channel myotonia
Needle EMG	Hyperexcitability of muscle fibers	Transient myotonia	Abundant	Abundant	Abundant	Abundant	None or rare	Abundant
Repetitive nerve stimulation study (10 Hz)	Depolarizing block due to continuous electrical stimulation	Myotonia or weakness immediately post-exercise	Decrement in CMAP amp	Marked CMAP amp decrement (> 50%) <sup>12,15)</sup>	No or mild CMAP amp decrement <sup>3),12,15)</sup>	No or mild decrement in CMAP amp <sup>3,8)</sup>	No change in CMAP amp <sup>8)</sup>	No or mild decrement in CMAP amp <sup>1,7,9)</sup>
Repeated SE test (room temperature)	Post-exercise depolarizing block	Transient myotonia or weakness immediately post-exercise	No change in CMAP amp	Marked transient decrease in CMAP amp immediately post-exercise with repetition (warm-up phenomenon) <sup>1,7,9)</sup>	No change or transient decrease in CMAP amp immediately post-exercise and improving with repetition (warm-up phenomenon) <sup>1,7,9)</sup>	Increase in CMAP amp <sup>1,7,9)</sup>	Increase in CMAP amp <sup>1,7,9)</sup>	No change in CMAP amp <sup>1,7,9)</sup>
Repeated SE test (cold temperature)	Enhanced post-exercise depolarizing block with cold	Worsening of myotonia or weakness with cold	No change in CMAP amp	No difference in CMAP amp compared to room temperature <sup>1,7,9)</sup>	No change or transient decrease in CMAP amp compared to room temperature <sup>1,7,9)</sup>	Marked decrease in CMAP amp compared to room temperature <sup>1,7,9)</sup>	Not available	No change in CMAP amp <sup>1,7,9)</sup>
Fourier pattern			III	II	II/III	I	IV	III
Prolonged exercise test	Depolarizing block gradually appears after exercise	Periodic paralysis	Initial increase and delayed gradual decrease in CMAP amp	No change in CMAP amp <sup>5-8)</sup>	No change in CMAP amp <sup>5-8)</sup>	Gradual decrease in CMAP amp <sup>5-8)</sup>	Initial increase and delayed gradual decrease in CMAP amp <sup>8)</sup>	No change in CMAP amp <sup>1,6)</sup>

SE test = short exercise test; CMAP amp = compound muscle action potential amplitude.



位置している。これまでに報告されたSCM変異の多くがチャネル蛋白の膜内側～セグメント上の内側寄りに位置している<sup>8)</sup>。

SCM, PMC, HyperPPを起こす遺伝子変異によってNa<sub>v</sub>1.4チャネルには①活性化の亢進, ②速い不活化の障害, ③遅い不活化の障害のいずれかが生じるが, SCMとPMCでは活性化の亢進や速い不活化の障害が関与していることが多い。また, HyperPPでは活性化の亢進や遅い不活化障害の関与が指摘されている<sup>16)</sup>。いずれもNa<sup>+</sup>イオンの筋細胞内への流入が増加する“gain of function”のチャネル機能異常である。筋細胞膜と横行小管から構成されるモデルのコンピューターシミュレーションによると, ミオトニーの発生にはK<sup>+</sup>イオンが蓄積する横行小管が必要なことと<sup>17)</sup>, 速い不活化が緩徐となるとミオトニーが出現するSCMとなり, 速い不活化の緩徐化に加え不活化されないNaチャネルが全体の2.5%に達するとPMCとなり, 不活化されないNaチャネルが全体の5%に達すると速い不活化の緩徐化がなくてもHyperPPとなることが示されている<sup>16)</sup>。一方, Clチャネル異常によるMCでは筋細胞膜の脱分極後にCl<sup>-</sup>イオンを流入させて横行小管の膜電位を安定させる機能が低下あるいは喪失する“loss of function”である<sup>16)</sup>。Becker病に特徴的な症候を呈した本症例のp.V1166AがNa<sub>v</sub>1.4の機能にどのような影響を与えたのか非常に興味深い。

本邦でも電気生理学的検査と遺伝子検査の普及によりチャネルオパチーに関する知見が集まりつつあるが, 本症例では電気生理学的診断の有用性を改めて証明する結果となった。

### Movie legends

#### Movie 1. Eyelid myotonia.

The patient cannot open his eyes immediately due to involuntary continuous contraction of the orbicularis oculi muscle after strong eye closure. The contraction persists more than 10 seconds.

#### Movie 2. Grip myotonia.

It takes more than 10 seconds to fully extend the fingers after a sustained grip.

#### Movie 3. Myotonic discharges on the right biceps brachii.

Needle EMG shows typical myotonic discharges. The waxing and waning of the amplitude and frequency are observed.

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212回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し, 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, 電気生理学的所見を評価頂いた鹿児島大学神経内科の中村友紀先生に深謝致します。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Heatwole CR, Moxley RT 3rd. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics* 2007;4:238-251.
- 2) Deymeer F, Cakirkaya S, Serdaroglu P, et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 1998;21:1334-1337.
- 3) Fournier E, Viala K, Gervais H, et al. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356-365.
- 4) Fournier E, Arzel M, Sternberg D, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56:650-661.
- 5) 中村友紀, 有村由美子, 有村公良. ミオトニア症候群と周期性四肢麻痺の電気生理診断(1). *臨床脳波* 2009;51:253-257.
- 6) 有村由美子, 中村友紀, 吉村道由ら. 電気診断の復権: 筋チャネルオパチーの電気生理学的診断. *臨床神経* 2012;52:1252-1255.
- 7) Heatwole CR, Statland JM, Logigian EL. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2013;47:632-648.
- 8) Yoshinaga H, Sakoda S, Shibata T, et al. Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. *Pediatr Neurol* 2015;52:504-508.
- 9) Matthews E, Fialho D, Tan SV, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133:9-22.
- 10) Choi Y, Sims GE, Murphy S, et al. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. *PLoS One* 2012;7:e46688.
- 11) Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 2010;7:248-249.
- 12) Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009;4:1073-1081.
- 13) Dupre N, Chrestian N, Bouchard JP, et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. *Neuromuscul Disord* 2009;19:330-334.
- 14) 追田俊一, 樋口逸郎. XIII. 筋疾患 2. Naチャネルミオトニー. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠ら編. *Annual Review 2007 神経*. 東京: 中外医学社; 2007. p. 246-253.
- 15) 久保田智哉, 高橋正紀. 骨格筋チャネル病の最新知見—ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に. *医のあゆみ* 2013;245:732-738.
- 16) Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:387-415.
- 17) Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. Theoretical reconstruction of myotonia and paralysis caused by incomplete inactivation of sodium channels. *Biophys J* 1993;65:270-288.

## Abstract

**An unusual case of sodium channel myotonia with transient weakness upon initiating movements which is characteristic in Becker disease**

Junpei Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup>, Keiichi Hokkoku, M.D.<sup>1)</sup>, Yuki Hatanaka, M.D.<sup>1)</sup>,  
Shunichi Sakoda, M.D.<sup>2)</sup>, Jun-Hui Yuan M.D.<sup>2)</sup> and Masahiro Sonoo, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine

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

We reported a 32-year-old man who was a sporadic case of myotonic syndrome with muscle stiffness or transient weakness of limbs upon initiating movements after rest. On examination, he showed painless myotonia with warm-up phenomenon, Hercules-like hypertrophic musculature and myotonic discharges in EMG. The clinical findings resembled to those of Becker disease rather than Thomsen disease. But electrodiagnosis suggested sodium channel myotonia instead of chloride channelopathy. Genetic testing detected a novel missense mutation (p.V1166A) in the *SCN4A* gene but not in the *CLCN1* gene. Transient weakness upon initiating movements is usually observed in Becker disease but rare in Thomsen disease, which is not reported in sodium channel myotonia so far. He was probably the first case of sodium channel myotonia with transient weakness upon initiating movements, which was confirmed by 10 Hz repetitive nerve stimulation test as depolarization block.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:287-292)

**Key words:** myotonia, transient weakness, Becker disease, sodium channel myotonia, *SCN4A*

---