

# CACNA1Sにミスセンス変異を認めた低カリウム性周期性四肢麻痺の1家系例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2022-03-08 キーワード (Ja): 低カリウム性周期性四肢麻痺, CACNA1S, 高クレアチニン血症, ミオパチー型 キーワード (En): 作成者: 林, 泰壽, 伊藤, 祐介, 漆畑, 伶, 石垣, 英俊, 平出, 拓也, 福田, 冬季子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004069">http://hdl.handle.net/10271/00004069</a>

原著(症例報告)

# CACNAISにミスセンス変異を認めた低カリウム性周期性四肢麻痺の 1家系例

## A family case of hypokalemic periodic paralysis with a missense mutation in CACNAIS

浜松医科大学小児科学教室<sup>1)</sup>, 浜松医科大学浜松成育医療学講座<sup>2)</sup>  
林 泰壽<sup>1)</sup>, 伊藤 祐介<sup>1)</sup>, 漆畑 侖<sup>1)</sup>, 石垣 英俊<sup>1)</sup>, 平出 拓也<sup>1)</sup>, 福田冬季子<sup>2)</sup>  
Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Hamamatsu Child Health and Development,  
Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>  
Taiju HAYASHI<sup>1)</sup>, Yusuke ITO<sup>1)</sup>, Rei URUSHIBATA<sup>1)</sup>, Hidetoshi ISHIGAKI<sup>1)</sup>, Takuya HIRAIDE<sup>1)</sup>,  
Tokiko FUKUDA<sup>2)</sup>

キーワード: 低カリウム性周期性四肢麻痺, CACNAIS, 高クレアチニン血症, ミオパチー型

### 〈概要〉

運動翌日や特に誘因なく脱力, 嚥下困難を示し, 父方の大家族歴から, 低カリウム性周期性四肢麻痺と診断した12歳女子例を経験した. CACNAISに父由来のミスセンス変異(c.4097T>G,p.Met1366Arg)が同定された. 同一家系内でも, ミオパチー型から周期性四肢麻痺のみを示す型まで臨床症状に多様性が見られた. 周期性四肢麻痺では, 原因遺伝子により, 誘因や治療法が異なるため, 遺伝子診断による治療方針の決定が重要である.

### 〈緒言〉

低カリウム性周期性四肢麻痺(hypokalemic periodic paralysis: 以下hypoPP)は周期性四肢麻痺

のなかで最も頻度が高く, 低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作を特徴とし, 罹患者の約25%は緩徐進行型の筋力低下を示すミオパチー型を呈する<sup>1)</sup>. 骨格筋型カルシウムチャンネル(Cav1.1)をコードするCACNAISは遺伝性hypoPPの原因遺伝子として知られている<sup>2)</sup>. 今回, 全エクソーム解析によりCACNAISに父由来のミスセンス変異が同定されたhypoPPの1家系例を経験したので報告する.

### 〈症例〉

【症例】12歳7か月 女子

【主訴】体に力が入らない

【家族歴】父, 父方祖父, 父方曾祖母, 父方伯母, 父方大伯父がhypoPPと診断されており, 父がミオパチー型の病型を呈している.

父(図1 III-2): 小児期から発作性の筋痛, 発声, 開口, 嚥下困難あり, hypoPP, ミオグロビン尿症と診断された. 発作時の低カリウム血症は数回のみであるが, 筋崩壊により低カリウム血症が出現しない

2021年10月31日受付, 2022年1月7日受理  
Corresponding Author: 林 泰壽  
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1  
TEL & FAX 053-435-2312・053-435-2311  
E-mail: thayashi@hama-med.ac.jp

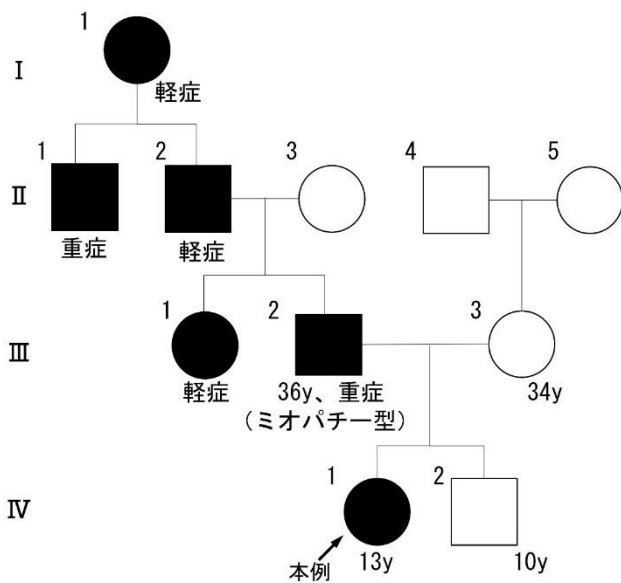


図 1 本症例の家系図

父、父方祖父、父方曾祖母、父方伯母、父方大伯父が低カリウム性周期性四肢麻痺と診断されており、このうち本症例の父(Ⅲ-2)が最重症で、ミオパチー型の病型を呈している。

と判断されていた。20歳代は2~3か月ごとに発作があり、発作時の血清カリウム値(以下血清K)は2.0 mEq/l~正常範囲、血清CK値は1300 IU/l程度であった。発作時に呼吸不全を来し気管挿管、人工呼吸器管理を要した既往が複数回ある。Acetazolamideは効果が乏しくカリウム製剤の内服を開始した。33歳頃をピークに発作頻度や発作時の重症化は減少しているが、非発作時にも階段昇降に手すりを要したり起立時に膝に手を置くなど、体幹・下肢の筋力低下を認めている。

**父方祖父(図1Ⅱ-2)**：20歳で初回の脱力発作で発症。初回発作以降は、倦怠感を時折感じる程度で明らかな脱力発作・筋力低下はなく、内服なし。

**父方曾祖母(図1Ⅰ-1)**：発症時期不明。成人期に脱力発作をしばしば認めていたが、内服なし。

**父方伯母(図1Ⅲ-1)**：中学生時に脱力発作で発症し、以降は数年に1回の頻度で脱力発作を来し入院加療を要した。カリウム製剤の内服を行っており、30歳頃をピークに発作時症状が軽症化し入院することはなくなった。非発作時は明らかな筋力低下なし。

**父方大伯父(図1Ⅱ-1)**：小児期から脱力発作を反復し、発作時の入院加療や自宅療養を要した。60歳代になった現在でも、脱力発作をしばしば認めている。非発作時には明らかな筋力低下なし。

**【周生歴】**在胎39週0日、自然経膈分娩で出生。出生体重2716g、身長49.0cm、頭囲32.0cm。筋緊張低下、呼吸障害、哺乳障害のためNICUに13日間入院し、酸素投与や輸液療法を受けた。

**【発達歴】**頸定3か月、はいはい7か月、つかまり立ち9か月、独歩14か月。

**【既往歴】**低身長(7歳時に精査を受け、内分泌学的異常なし)

**【内服歴】**サプリメント含めて内服なし。

**【現病歴】**1歳一過性に脱力し、他院小児科で精査したが原因は不明であった。

12歳6か月 自転車を引いて荷物を背負い登校した翌日に、全身の筋肉痛および頸部の脱力を認め起床できず、3~4日間脱力が続いた。父の主治医(神経内科)に相談し、小児科受診を勧められ当科外来を紹介初診した。hypoPPの可能性を指摘された。

12歳7か月 運動負荷や糖分摂取などの誘因なく、朝から頸部の脱力および全身倦怠感が出現した。翌日には両上肢の疼痛と開口困難、嚥下困難も伴うようになり、精査加療目的に当科に入院した。

**【身体所見】**身長140.0cm(-2.1SD)、体重32.8kg(-1.4SD)、体温36.2℃、血圧101/64mmHg、脈拍83回/分、呼吸数20回/分、SpO<sub>2</sub>99%(室内気)。

頭頸部：甲状腺腫大なし、胸腹部：異常なし、外表奇形なし。

**【神経学的所見(麻痺発作時)】**脳神経：Ⅶ：開口4cm、閉眼可能 Ⅸ・Ⅹ：嚥下困難あり、声量は小さい。

筋緊張：両側上腕二頭筋の腫脹と圧痛あり。

筋肉量：あきらかな筋萎縮なし。

筋力：[徒手筋力テスト(右/左)] 頸部：前屈4後

屈4 肩関節：屈曲4/4伸展4/4外転4/4内転4/4，肘関節：屈曲4/4伸展4/4，手関節：背屈4/4掌屈4/4，股関節：屈曲5/5伸展5/5，膝関節：屈曲5/5伸展5/5，足関節：背屈5/5底屈5/5[握力]右11 kg/左9 kg (12歳女子の握力平均<sup>3)</sup>22.17 kg、標準偏差4.16)。

myotonia：なし。

深部腱反射（右/左）：上腕二頭筋（±/±），上腕三頭筋（±/±），腕橈骨筋（±/±），膝蓋腱（+/+），アキレス腱（+/+）。

神経学的所見のまとめ：開口・嚥下・発声の困難，頸部・上肢の筋力低下，上腕二頭筋の腫脹。

【入院時検査所見（表1）】血清Kや血糖，甲状腺機能は正常範囲内であったが，筋逸脱酵素の上昇（CK 5840 IU/l, AST 74 IU/l, ALT 19 IU/l, LDH 293 IU/l）を認めた。心電図異常は認めなかった。

【経過（図2）】入院時には低カリウム血症を認めず，心電図モニタリングを行いながら経過観察を行った。入院当日の昼食摂取後に，臨床的な症状の悪化がなかったにもかかわらず血清K 2.9 mEq/lに低下した。potassium gluconate 60 mg/kg（カリウムとして 0.24 mmol/kg）を約30分おきに2回内服し，約2時間後には血清K 4.0 mEq/lまで回復した。入院翌日にはCK 9121 IU/lまで上昇したが，嚥下困難・麻痺・筋

[血液検査]					
WBC	9370	/μl	BUN	7.7	mg/dl
RBC	510 × 10 <sup>4</sup>	/μl	Cre	0.30	mg/dl
Hb	14.4	g/dl	TP	6.9	g/dl
Hct	44.5	%	Alb	4.3	g/dl
Plt	30.1 × 10 <sup>4</sup>	/μl	FBS	78	mg/dl
Na	144	mEq/l	AST	74	IU/l
K	4.0	mEq/l	ALT	19	IU/l
Cl	106	mEq/l	LDH	293	IU/l
Ca	9.8	mg/dl	CK	5840	IU/l
P	5.1	mg/dl	TSH	1.39	μU/ml
			FT3	2.7	pg/ml
			FT4	1.4	ng/dl

[尿検査]	[12誘導心電図]
蛋白 (±)	正常洞調律
糖 (-)	
ケトン体 (2+)	
潜血 (±)	

表1 12歳7か月時 入院時検査所見

痛いずれの自覚症状も改善傾向であり，低カリウム血症の再燃もなく心電図異常も認めなかった。

患児の所見や家族歴から遺伝性 hypoPP と臨床診断し，麻痺発作の予防・軽減目的に acetazolamide 250 mg/day の内服を開始し，入院3日目に自宅退院した。

退院後は，麻痺発作の予防として，①生活指導（激しい運動，炭水化物・ナトリウムの過剰摂取といった誘発因子を避ける），②acetazolamide の内服を継続した。嚥下困難を伴う発作の出現はなく，入

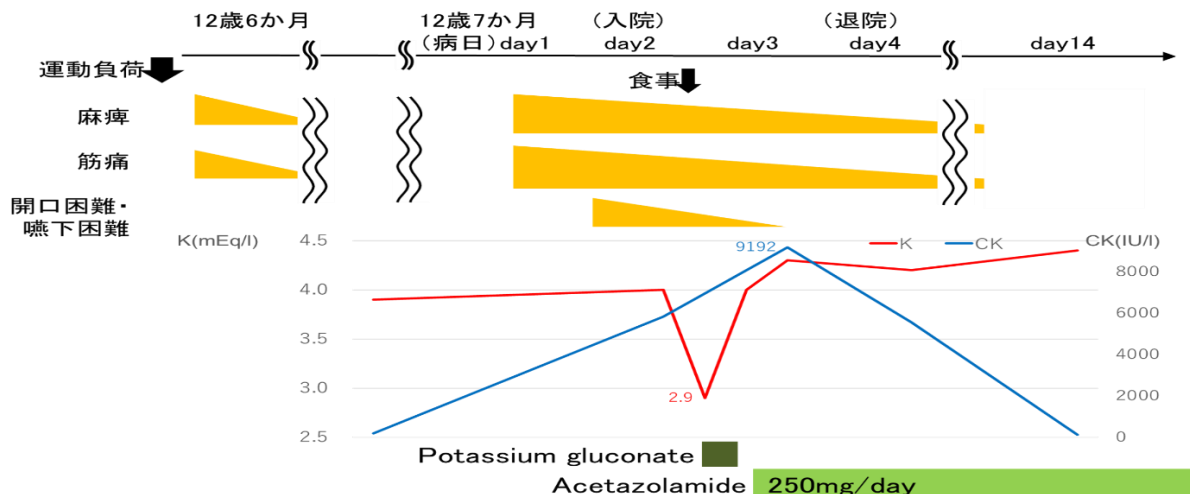


図2 症状及び治療の経過

院を要することなく経過している一方で、筋痛・麻痺のみ1~2日間持続する発作が1か月に1~2回程度みられており、acetazolamideを500 mg/dayに増量した。本患者の末梢血を用いて全エクソーム解析を行ったところ、CACNA1Sに父由来のミスセンス変異 (NM\_000069.3:c.4097T>G, p.Met1366Arg) を認め、CACNA1S変異による遺伝性 hypoPP と診断した。

なお、本症例の報告については本人および家族に説明を行い、同意を得た。

### 〈考察〉

周期性四肢麻痺は、運動負荷後の安静、糖質や炭水化物の大量摂取などによって誘発される発作性・間欠性の四肢麻痺で、発症時の血清カリウム濃度から低カリウム性、高カリウム性に分類され、hypoPPは周期性四肢麻痺のなかで最も高頻度である。また周期性四肢麻痺は原因により一次性（遺伝性）と二次性（症候性）に分類され、一次性周期性四肢麻痺は、骨格筋細胞膜イオンチャネルの遺伝子異常を背景とする疾患である<sup>2)</sup>。

遺伝性 hypoPP には骨格筋型カルシウムチャネル (Cav1.1) をコードする CACNA1S 変異による1型と、骨格筋型ナトリウムチャネル (Nav1.4) をコードする SCN4 変異による2型があり、ともに常染色体優性遺伝形式を呈する。HypoPP の約25%に、麻痺発作とは独立した緩徐進行性・不可逆性の筋力低下をきたすミオパチー型が存在する。ミオパチー型の初発年齢は様々であり、多くの場合下肢の運動不耐性として発症する<sup>2)4)</sup>。1型 hypoPP の病態として、CACNA1S の電圧検出ドメイン (voltage sensing domain : VSD) の機能喪失型変異により、ナトリウムイオン/または陽子が細胞内に漏洩する病的漏洩電流が生じ、電位依存性ナトリウムチャネルが不活性化される結果、筋細胞膜の興奮性に異常を来し、間接的に hypoPP の発作をもたらすと考えられている<sup>5)</sup>。

HypoPP の臨床像には、1) 初発年齢は1~20歳と幅がある、2) 最も発作の回数が多いのは15~35歳で、その後は年齢とともに発作回数が減少する、3) 男性患者が3~4倍多い、初発年齢は女性の方が平均して2~3年早い、女性の方が軽症の傾向がある、とい

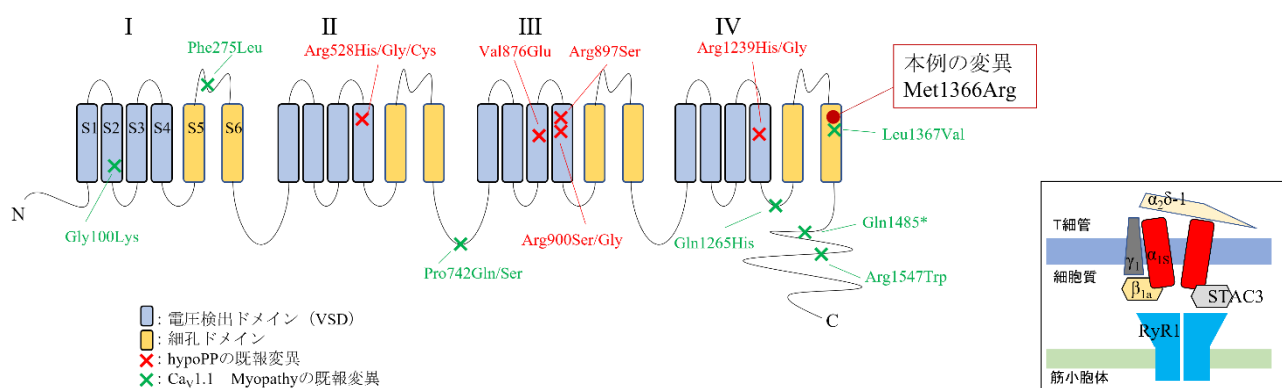


図3 CACNA1S の構造モデルと既報変異の位置 (文献5のFigure1および2を参考に作図)

電位依存型カルシウムチャネルは、チャネルの孔を形成する主サブユニット ( $\alpha_1$ ) と副サブユニット ( $\beta$ ,  $\alpha_2\delta$ ,  $\gamma$ ) とで形成される。骨格筋では、特に $\alpha_1S$ ,  $\alpha_2\delta-1$ ,  $\beta_1a$ ,  $\gamma_1$ サブユニットから構成される。STAC3は足場蛋白として $\alpha_1S$ と結合している。電位依存型カルシウムチャネルは筋小胞体の構造膜上に存在するリアノジン受容体1チャネル (RyR1) を活性化し、細胞内にカルシウムイオンが放出されることで、筋細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇し、筋肉の収縮が生じる。

CACNA1Sは4つの相同構造 (I~IV) を持ち、膜貫通セグメント4 (S4) は電圧検出ドメインであり、膜貫通セグメント5および6 (S5, S6) はチャネルの細孔を構成するドメインである。hypoPPもしくはミオパチーとしてHGMDに登録のあるCACNA1Sの変異、および当院例の変異位置を示す。hypoPPではS4に変異を有する既報が多いが、当院例の変異はS6に位置している。

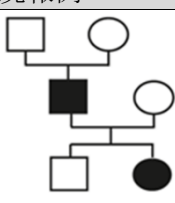
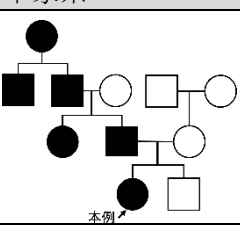
	既報例 <sup>6)</sup>		本家系	
家系図				
遺伝子変異	c.4099C>G (exon 33) p.Leu1367Val		c.4097T>G (exon 33) p.Met1366Arg	
	父	娘	父	娘 (本例)
発症時期	6~7 か月		学童期	
運動発達遅滞	あり		なし	
筋力低下	全身性 (上肢や下肢近位筋でより重度)		体幹、下肢近位筋	なし
顔面の症状	軽度の顔面筋罹患あり, 高口蓋を伴う		正常	
呼吸症状	軽症		発作時の人工呼吸管理	なし
食事摂取	時に嚥下困難あり		時に嚥下困難あり	
血清 CK 値	1000~2000 IU/l		正常~1300 IU/l	正常~9000 IU/l
筋 MRI	大腿筋に顕著な変化 (前面>後面) 下腿前面の筋は比較的保たれる		検査施行なし	

表 2 当院例と既報例<sup>6)</sup>の比較

った性差がある<sup>4)</sup>。本例では娘が父に比して臨床症状が軽症であり、女性の方が軽症の傾向があった hypopp の一般的な特徴に合致していた。

CACNAIS の変異に関連する疾患として、1 型 hypopp 以外にも悪性高熱症, Cav1.1 関連ミオパチー, 筋強直性ジストロフィー1 型がある<sup>6)</sup>。1 型 hypopp として既報のある CACNAIS の変異は、エクソン 21 や 30 の S4 (VSD を構成するセグメント) にあるアルギニンに変異を有するものが高頻度である<sup>1)4)</sup>。本家系例の変異はエクソン 33 の S6 (チャネルの細孔を構成するセグメント) に存在する点、置換されるアミノ酸残基はメチオニンである点が、頻度の高い報告の変異とは異なっていた (図 3)。今回検索した範囲では、チャネル細孔部分の変異で hypopp の臨床像を呈した他の報告はなかった。

本例の変異に隣接するアミノ酸置換 (c.4099C>G, p.Leu1367Val) により Cav1.1 関連ミオパチーを呈した家系の既報がある<sup>6)</sup>。この既報家系と本家系を比較すると (表 2)、嚥下困難や呼吸不全を呈する点は本例の父の臨床症状と類似している。hypopp では呼

吸筋や嚥下筋が侵されることはまれであるとされている<sup>2)</sup>。CACNAIS に変異が同定された hypopp の既報告をみても、麻痺発作時にチアノーゼを伴う呼吸不全を反復し一時的な人工呼吸器管理を要した c.1582C>G (p.Arg528Gly) 変異を有する 16 歳男性の症例<sup>7)</sup>や、麻痺発作時に動悸・息切れを認めた c.2627T>A (p.Val876Glu) 変異を有する 23 歳女性の症例<sup>8)</sup>と、呼吸器症状を合併した症例は非常に少ない。本例の父において呼吸不全や嚥下障害が生じたのは、hypopp としての症状ではなく、ミオパチーの症状が一過性に増悪した可能性があるかと推察した。現時点では、本例には非発作時の筋力低下がみられないが、同一の遺伝子変異を有する父がミオパチー型の表現型であることを踏まえると、将来的に本例についても固定した筋力低下が出現する可能性があると思われるため、今後も注意深く経過観察する必要がある。

hypopp の治療は、麻痺発作時の急性期治療と、発作間欠期の予防的治療に分かれる<sup>1)4)</sup> (表 3)。急性期治療は血清 K の正常化と発作持続時間の短縮を目

	急性期治療	発作間欠期治療
目的	血清Kの正常化 発作持続時間の短縮	麻痺発作の頻度・程度の軽減
治療方法	経口または経静脈的にカリウムを投与 経口：0.2～0.4 mmol/kg のカリウムを，1～3時間かけて15～30分おきに内服. 経静脈的：カリウム濃度は40 mmol/l 以下. 投与速度は20 mmol/hr 以下，カリウム投与量は200-250 mmol/日以下. 5%マンニトール溶液で希釈し，グルコース溶液や塩化ナトリウム溶液は避ける.  ※血清Kが正常化した時点でカリウム投与は中止. ※不整脈に注意. 心電図モニタリングと，繰り返し血清カリウム値を評価.	・生活指導による誘因回避 食事指導：低ナトリウム，低炭水化物. カリウムが多く含まれるようなものが望ましい. 避けるべき因子：炭水化物の過剰摂取，菓子類，アルコール多飲，非日常的な強い運動  ・内服薬 Acetazolamid (125 mg～1000 mg/日) 徐放性カリウム製剤 Triamterene (50–150 mg/日) spironolactone (25–100 mg/日) Dichlorphenamide (50–200 mg/日)

表 3 低カリウム性周期性四肢麻痺の治療<sup>14)</sup>

的とし，経口または経静脈的にカリウム投与を行う。血清カリウムが正常化した時点で補正を終了すること，また心電図・血清Kのモニタリングを行うことに留意する必要がある。予防治療は発作の頻度や程度を軽減することを目的とし，誘因を回避するような生活指導を行うことが最も重要である。内服治療としては acetazolamide が用いられ，無効の場合は徐放性カリウム製剤やカリウム保持性利尿剤などを使用する。HypoPP に対する acetazolamide の作用機序は十分に解明されていないが，acetazolamide による全身性アシドーシスが，周期性四肢麻痺への感受性を低下させるという仮説や，acetazolamide がカルシウム活性化カリウムチャネルの開口を強化するといった仮説がこれまでに唱えられている<sup>9)</sup>。また周期性四肢麻痺を合併した複合ヘテロ変異型の Cav1.1 関連ミオパチーにおいても acetazolamide が麻痺症状に有効であったとの既報があった<sup>6)</sup>。本例では acetazolamide の内服開始後に発作持続時間の短縮や症状の軽症化がみられている。しかし誘因を避ける生活指導も同時に行っており，また hypoPP は自然経過でも症状が変動する。さらに本例と同一変異

を持つ父に対しては，acetazolamide は無効であった。こうした点から，本例に対する acetazolamide の効果の有無については，短期経過だけでなく長期経過も追って判断する必要がある。

〈結論〉

CACNA1S に父由来のミスセンス変異が同定された遺伝性 hypoPP の1家系を経験した。チャネル細孔部分の変異であるにも関わらず hypoPP の病型を呈した点が，本家系の特徴である。発作予防として誘発因子を避ける生活指導および acetazolamide の内服を行っており，短期経過として発作持続時間の短縮や発作時症状の軽症化がみられているが，治療が奏功しているのか自然経過であるのかについては，現時点では不明である。父がミオパチー型を呈している点からは，本患者においても固定した筋力低下の出現を含め注意深い経過観察が必要である。

本論文の要旨は第75回静岡小児神経研究会（2021年7月10日，Web開催）にて発表した。

〈引用文献〉

- 1) 厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業「希少難治性筋疾患に関する調査研究」班.  
筋チャンネル病 遺伝性周期性四肢麻痺・非ジストロフィー性ミオトニー症候群 診療の手引き.  
2017年
- 2) 小泉健三. 周期性四肢麻痺の診断と治療. 診断と治療. 2017;105:93–98.
- 3) スポーツ庁. 令和2年度体力・運動能力調査報告. [https://www.mext.go.jp/sports/content/20210927-spt\\_kensport01-000018161\\_6.pdf](https://www.mext.go.jp/sports/content/20210927-spt_kensport01-000018161_6.pdf)
- 4) Gene Review Japan 低カリウム性周期性四肢麻痺 (Hypokalemic Periodic Paralysis)  
<http://grj.umin.jp/grj/hokpp.htm> (2021年7月閲覧)
- 5) Bernhard E, Flucher. Skeletal muscle  $Ca_v1.1$  channelopathies. *Eur J Physiol.* 2020;472:739–754.
- 6) Vanessa S, Norma B. Romero, Sandra D, et al. Dihydropyridine receptor (DHPR, CACNA1S) congenital myopathy. *Acta Neuropathol.* 2017;133:517–533.
- 7) Kil TH, Kim JB. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:278–281.
- 8) Yang H, Zhang H, Xing X. V876E mutation in CACNA1S gene associated with severe hypokalemic periodic paralysis in a Chinese woman. *J Formos Med Assoc.* 2015;114:377–378.
- 9) Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve.* 2018;57:522–530.