

眼瞼下垂を伴った Thomsen 型先天性筋強直症の 1 例

研究分担者 山下 賢¹⁾

研究協力者 加藤 麻衣¹⁾, 森 由紀子¹⁾, 増田 曜章¹⁾, 高松 孝太郎¹⁾
安東 由喜雄¹⁾

研究要旨

症例は 21 歳男性。幼少期から動作開始時のミオトニアを認めていた。周囲から異常を指摘され 21 歳時に受診。ヘラクレス様体型、増強法で誘発される両側眼瞼下垂、反復運動によって改善するミオトニアを認めた。CK 上昇や白内障、心伝導障害、内分泌障害はなかった。針筋電図でミオトニー放電がみられたが、筋生検でジストロフィー変化はなかった。CLCN1 遺伝子解析で、c.1439C>A のヘテロ接合性変異が認められた。母親、母方の祖父および曾祖父に同様の症状がみられ、優性遺伝形式の家族歴を有しており、Thomsen 病と診断した。Thomsen 病はまれながら眼瞼下垂を呈するものがあることに留意すべきである。

A. 研究目的

先天性筋強直症はミオトニア現象を主徴とする遺伝性疾患で、筋のジストロフィー変化は伴わない。骨格筋塩化物イオンチャンネル遺伝子 (CLCN1) の変異が原因であり、常染色体優性遺伝形式の Thomsen 病、常染色体劣性遺伝形式の Becker 病に分類され、Thomsen 病の有病率は 400,000 人に 1 人と推定されている (1)。先天性筋強直症は幼少期から症状を呈し、外眼筋や顔面筋、舌筋を含むすべての横紋筋にミオトニアが出現しうる。

われわれは眼瞼ミオトニアや lid lag は伴わず、眼症状として眼瞼下垂のみを認めた Thomsen 病の 1 例を経験したので報告する。本症例のような特異的な表現系を呈する症例を報告することにより、希少な難治性筋疾患のレジストリーの基盤を構築することが本研究の目的である。

B. 研究方法(症例呈示)

患者: 21 歳、男性

主訴: 動き始めの筋肉のこわばり

既往歴: アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎あり。

家族歴: 母、母方祖父、母方曾祖父に同様の症状あり。

嗜好歴: 喫煙はなく、飲酒は機会飲酒である。

現病歴: 出産に特に問題はなかったが、幼児期から四肢の動きのぎこちなさに家族は気づいていた。小学校ではソフトボール部に所属していた。小学 4 年生頃から走りだす時に足がこわばって動かしにくいことを自覚するようになったが、運動能力は普通で、日常生活で症状を自覚することはなかった。高校では野球部に所属していた。運動開始時の筋肉のこわばりは持続しており、一度動作を中断すると、再度動き出す時にも筋肉のこわばりが出現していた。高校 3 年生時には、歩行や階段昇降開始時などの日常生活でも足の動かしにくさを自覚するようになった。大学入学時から摂食開始時の開口困難もみられるようになったが、会話や嚥下には問題なかった。大学実習中に四肢の動きのぎこちなさを指摘され、2015 年 4 月に当科外来を受診し、精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 身長 167.7 cm、体重 71.85 kg、BMI 25.6、体温 36.4、血圧 122/72 mmHg、脈拍 83/分・整。全身の軽度筋肥大を認めた(ヘラクレス様体型)。神経所見では、意識清明で高次脳機能障害はなかった。脳神経系では、眼球運動制限や複視はなかったが、両眼裂がやや狭小化し、両側とも増強法で眼瞼下垂が誘発された。また、舌ミオトニアを認めた。筋力低下はなかった。叩打性ミオトニアおよび把握性ミオトニアを両側に認めたが、動作の繰り返して軽減した(warm-up 現象)。

(倫理面への配慮)

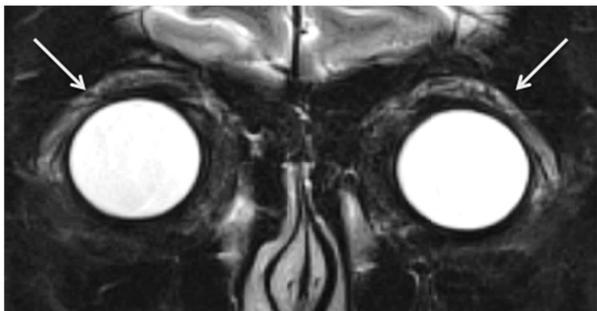
本研究における医療情報の収集に当たっては、患者自身より書面による説明と同意(インフォームド・コンセント)を取得し、個人情報特定されないように配慮した。

C. 研究結果

血算に異常ないが、生化学検査では TG 177 mg/dL と軽度上昇を認めた。血清 CK 値上昇はなく、糖尿病や甲状腺機能などの内分泌障害もなかった。24 時間心電図で心伝導障害はみられず、眼科的異常もなかった。針筋電図ではミオトニー放電と軽度の筋原性変化を認めた。50Hz の高頻度反復刺激試験で約 25% の waning がみられ、short exercise test と cooling test は正常であった。上腕および大腿部骨格筋 MRI で異常所見はなかった。頭部 MRI では STIR で上眼瞼挙筋を含む軟組織が高信号を呈したが(図 1)、その他の異常所見はなかった。本人の同意を得て、右上腕二頭筋からの筋生検と遺伝子検査を行った。筋病理では筋線維の軽度大小不同と僅かな内在核を認めたが、炎症細胞の浸潤はなく、筋線維タイプに異常はなかった。CLCN1 遺伝子解析で、c.1439C>A (p.P480H) ヘテロ接合性変異を認めた。

臨床所見および検査結果から Thomsen 病と診断した。ミオトニアによって日常生活に支障をきたしており、筋強直軽減のためメキシレチン 300 mg/日を導入した。

図 1 眼窩 MRI



D. 考察

本例は舌ミオトニア、叩打性ミオトニア、把握性ミオトニアを呈し、針筋電図でもミオトニー放電を認めたが、筋病理で明らかなジストロフィー変化はなかった。優性遺伝形式の家族歴を持ち、筋痛や麻痺発作はなく、安静がミオトニアの誘因となり、寒冷の影響は受けないが動作の繰り返して症状が軽減する warm-up 現象やヘラクレス様体型を認めたことから、Thomsen 病を疑い、遺伝子検査にて確定診断に至った。

CLCN1 は 7 番染色体に位置し、電位依存性 Cl⁻ イオンチャンネルである CLC-1 をコードしている。CLC-1 チャンネルは、イオン透過部であるポアを持つサブユニットがホモ二量体を形成しているため(2)、2 つのポアを有する

double-barreled チャンネルである(3)。機能としては静止膜電位の形成に関与しており、CLCN1 変異が存在すると、膜電位の脱分極が持続するためミオトニアが誘発される(4)。CLC-1 は主に骨格筋に発現しているが、腎臓や心臓、平滑筋、グリア細胞にもごく少数発現しているとの報告がある(4-6)。現在までに、200 以上の先天性筋強直症に関連した遺伝子変異が報告されているが(2)、変異のホットスポットは特になく、全体的に分布している(1)。優性遺伝形式でも発症する機序としては、変異のあるサブユニットが、正常のサブユニットの機能も抑制する dominant negative 効果が推定されている(7-8)。

外眼筋や顔面筋、舌筋を含むすべての横紋筋でミオトニアが出現するため、眼症状として眼瞼ミオトニアや lid lag を呈することもあり、衝動性眼球運動障害がみられた報告もある(9)。ただし、先天性筋強直症では四肢の症状が特徴的であり、眼症状の頻度は同じ骨格筋チャンネル病である Na⁺ チャンネル病よりも少ない(10-11)。本症例では、眼症状として眼瞼ミオトニアや lid lag、眼球運動障害は認めず、両側性の瞼裂狭小化がみられた。増強法で両側とも眼瞼下垂が誘発され、上眼瞼挙筋の関与が考えられた。眼瞼下垂に日内変動はなく、本人および家族はももとの顔貌と考えており、眼瞼下垂の認識はなかった。眼瞼下垂を呈した先天性筋強直症の報告は 1 例あるが、報告例の眼瞼下垂は変動しており、本症例のように持続的なものではなかった(12)。

E. 結論

眼瞼下垂を伴った先天性筋強直症の 1 例を報告した。本疾患における眼瞼下垂の合併は稀であり、病態解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) 佐々木良元. 先天性筋強直症: 常染色体優性型 (Thomsen 病). 骨格筋症候群. 第 2 版, 大阪: 日本臨床; 2015 .p192-196
- 2) Portaro S, Altamura C, Licata N, et al. Clinical, Molecular, and Functional Characterization of CLCN1 Mutations in Three Families with Recessive Myotonia Congenita. Neuromolecular Med 2015, 17: 285-296.
- 3) Saviane C, Conti F, Pusch M, et al. The muscle chloride channel CLC-1 has a double-barreled appearance that is differentially affected in dominant and recessive myotonia. J Gen Physiol 1999, 113: 457-468.
- 4) Tang CY, Chen TY. Physiology and pathophysiology

of CLC-1: mechanisms of a chloride channel disease, myotonia. J Biomed Biotechnol 2011,

- 5) Steinmeyer K, Ortlund C, Jentsch TJ. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel. Nature 1991, 354: 301–304.
- 6) Zhang XD, Morishima S, Ando-Akatsuka Y, et al. Expression of novel isoforms of the CIC-1 chloride channel, in astrocytic glial cells in vitro. Glia 2004,47: 46–57.
- 7) Steinmeyer K, Lorenz C, Pusch M, et al. Multimeric structure of CIC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen).EMBO J 1994, 13: 737-743.
- 8) Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, et al. Mutations in Dominant Human Myotonia Congenita Drastically Alter the Voltage Dependence of the CL-1 Chloride Channel. Neuron 1995, 15: 1455-1463.
- 9) Wakeman B, Babu D, Tarleton J, et al. Extraocular muscle hypertrophy in myotonia congenita. JAAPOS 2008, 12: 294-296.
- 10) Suetterlin K, Männikkö R, Hanna MG. Muscle channelopathies: recent advances in genetics, pathophysiology and therapy. Curr Opin Neurol 2014, 27: 538-590.
- 11) Trip J, Drost G, Gingaar HB, et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, 80: 647-652.
- 12) Odrzywolski K, Johnson NE, Twydell PT. Myotonia congenita in a patient who presented with diplopia and ptosis. Muscle Nerve 2013, 47: 307-308.

謝辞

CLCN1 遺伝子検索を施行頂きました三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野 佐々木良元先生に深謝申し上げます。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(投稿準備中)

2. 学会発表

加藤 麻衣、森由紀子、山下賢、増田曜章、高松孝太郎、熊本俊秀、安東由喜雄
第 212 回日本神経学会九州地方会、
2015 年 12 月 12 日、北九州

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

