

症例報告

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーを合併した、
MME 遺伝子変異による軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病の 59 歳男性例藤澤美和子¹⁾²⁾ 佐野 泰照¹⁾ 尾本 雅俊¹⁾ 小笠原淳一¹⁾
古賀 道明¹⁾ 高嶋 博³⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：症例は 59 歳男性。両親がいとこ婚であり、50 歳より下肢筋力低下・下肢遠位のじんじん感が出現し、緩徐に進行した。MME 遺伝子変異をもつことが判明し autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease 2T (AR-CMT2T) と診断した。四肢筋力に左右差があり、後天性脱髄性変化を示す末梢神経伝導検査所見と神経生検結果から慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) の合併と考え、免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を行うことで症状の改善がみられた。本例は軸索型 CMT に CIDP が合併した初の症例報告である。

(臨床神経 2017;57:515-520)

Key words : Charcot-Marie-Tooth 病, MME 遺伝子変異, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) では最近の遺伝子解析技術の進歩によりめざましいスピードで新規原因遺伝子が同定されている¹⁾²⁾。しかし、依然として原因が同定されていない CMT は数多く存在し、未知の原因遺伝子の検索がすすめられている。

CMT の診断には後天性自己免疫性末梢神経障害である慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) との鑑別が重要である。脱髄型 CMT 患者では高率に CIDP が合併することが知られているが、軸索型 CMT に CIDP を合併した例は今までに報告がない。今回、2016 年に新規に報告された MME 遺伝子変異を有する CMT2 の CIDP 合併例を報告する。

症 例

59 歳, 男性

主訴：歩きにくさ, 手指の力の入りにくさ

既往歴：高血圧, 糖尿病, 脂質異常症。

家族歴：両親がいとこ婚 (Fig. 1)。血縁者に類症はいない。

現病歴：出生・発育に問題はなかった。2006 年 (50 歳) よ

り足に力が入りにくく全力で走れず、よく転倒するようになった。2009 年から両下腿に遠にじんじん感が出現し、歩行時に爪先が上がっていないことを周囲に指摘された。同年 8 月には両手指にもごく軽度のじんじん感を自覚するようになった。その後も緩徐に下肢の筋力低下が進行し、2012 年末からは杖歩行となった。2013 年からは両手指の使いにくさも出現し、財布から硬貨が出しづらい、ペットボトルの蓋が開けづらいといったことが増えた。2014 年には階段昇降に手すりを要するようになった。近医を受診し、CMT が疑われたが、2014 年 5 月時点での CMT 遺伝子解析 (MPZ, PMP22, SIMPLE, GJB1, TTR, HOX10, HK1, CNTF, TRPV4, MFN2, GARS, PRPS1, SETX, MED25, YARS, KARS, AARS, MTMR2, EGR2, NEFL, SOX10, GDAPI, SBF2/MTMR13, SH3TC2, NDRG1, PRX, RARB7, HSPB1, HSPB8, LMNA, GAN1, KCC3, TDPI, DHH の 34 種類の遺伝子解析) では変異はみられなかった。精査目的で 2016 年 1 月当科入院となった。

入院時現症：身長 158 cm, 体重 60 kg。一般身体所見に異常所見はみとめなかった。凹足や足関節・足趾変形はみられなかった。

神経学的所見：意識清明で、改訂長谷川式認知症スケールは 30 点であった。脳神経に異常所見はなかった。四肢遠位に軽度左右差のある MMT 3~4+ の筋力低下をみとめ、両下肢

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 755-0046 山口県宇部市南小串 1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学²⁾ 山口県立総合医療センター神経内科³⁾ 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 March 22, 2017; Accepted June 23, 2017; Published online in J-STAGE on August 31, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001036

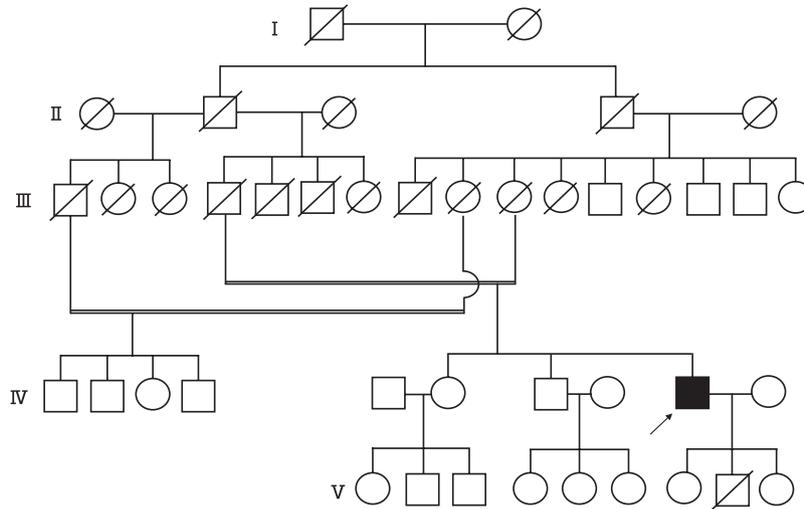


Fig. 1 Family pedigree.

Squares, male; circles, females; diagonal line, deceased; closed square, patient; arrow, proband.

は下腿にアクセントのある筋萎縮がみられた。片足立ち、爪先立ち、かかと立ち、ジャンプはできなかった。病的反射は両側陰性で、四肢腱反射は高度に低下していた。足関節に遠に軽度の触覚・痛覚低下がみられたが、振動覚や位置覚、小脳系、自律神経系は正常であった。

検査所見：血液検査では血球異常や炎症所見はなく、抗MAG抗体を含む各種自己抗体とM蛋白はともに陰性であった。HbA1c 5.8%, TG 96 mg/dl, 総Chol 178 mg/dl, HDL-Chol 51 mg/dl, LDL-Chol 109 mg/dlであり、糖尿病と脂質異常症のコントロールは良好であった。尿所見に異常はなく、脳脊髄液検査では細胞数 2/μl (多形核 0%, 単核 100.0%) は正常であったが蛋白は 51.0 mg/dl とごく軽度の上昇がみられた。頭部、頸椎、腰椎 MRI では占拠性病変はなく、神経根の左右差や腫大、造影効果はみられなかった。入院時 (2016年2月) の運動神経伝導検査では、下肢優位に遠位潜時の延長と複合筋活動電位振幅の著明な低下をみとめた (Table 1)。脛骨神経では CMAP に左右差のある時間的分散がみられた (Fig. 2)。軽度の感覚障害がみられた下肢では腓腹神経で感覚神経活動電位は導出できず、感覚障害がなかった上肢でも感覚神経活動電位は低下していた (Table 1)。前医入院時に施行した腓腹神経生検を確認すると、大径有髄線維が軽度脱落し、再生線維が多数観察された。神経内鞘には浮腫があり、軸索径に比して菲薄化した髄鞘を有する線維を多くみとめた (Fig. 3)。炎症細胞浸潤は伴っていなかった。神経束間で有髄線維密度に差はみられなかったが、同一神経束内で残存した有髄線維の分布と形態は均一ではなく、軽度の偏りをみとめた。ときほぐし標本では、Dyckらによる condition 分類で condition C, D, F, G は 8.6%, condition E, H は 1.4% であり、ともに同年代の正常値として記載された値³⁾と比較して有意な増加はみとめなかったものの節性脱髄や絞輪間距離のばらつきを有する線維が多数みられた。電子顕微鏡による検索では再生線維が多

く観察され、無髄線維は保たれていた。Onion bulb はみられなかった (Fig. 3)。

臨床経過：いとこ婚の家族歴があり、緩徐進行性の臨床経過を示し、下腿にアクセントのある筋萎縮がみられること、および診察上感覚障害は軽微であったにもかかわらず、腓腹神経で感覚神経活動電位が導出されなかったことから CMT を疑い、鹿児島大学での次世代シーケンサーを用いた CMT の網羅的遺伝子解析を再度依頼した。

その一方で、自覚的な異常感覚および左右差のある筋力低下に加え末梢神経伝導検査で左右差のある時間的分散をみとめ、腓腹神経病理では神経内鞘の浮腫と、同一神経束内での有髄神経密度と形態の差、脱髄性変化を認めたことより後天性脱髄性神経障害の関与を考えた。2016年2月に intravenous immunoglobulin (IVIg) (0.4 g/kg/日, 5日間) を施行し、投与3週間後に母指対立筋の筋力は MMT 4-/4 から 5/4 に、総指伸筋では 3/3 から 4-/4 に改善した。自覚的な四肢末端のじんじん感は軽減し、夜間眠りやすくなるといった症状の改善がみられた。末梢神経伝導検査では著明に延長していた左脛骨神経と右腓骨神経の遠位潜時は短縮し、複合筋活動電位が改善し、IVIg 前には導出できなかった左腓腹神経の波形を導出できるようになった (Fig. 4)。また、両側正中神経、右側尺骨神経の F 波出現率が改善した (Table 1)。IVIg の治療反応性があると判断し、追加で 2016年3月, 6月, 9月に IVIg を施行した。その結果、母指対立筋はさらに 5/5-, 総指伸筋は 5-/5- に改善がみられ、その他短母指外転筋は 4-/4- から 5-/4-, 小指外転筋は 3/3 から 4+/3+, 下腿三頭筋は 3+/4+ から 4+/5- に改善した。2016年11月の神経伝導検査では両側脛骨神経は F 波が出現するようになった (Table 1)。

その後、本例は 2016年に新たに報告された CMT 原因遺伝子である MME 遺伝子変異 (c.654+1G>A ホモ接合体) を有することが明らかになった。

Table 1 Results of nerve conduction study.

Nerve	Side	Date	DL	CMAP (mV)	MCV	F-latency	F-freq	SNAP	SCV
			(ms)	Distal/Proximal					
Median	L	2016. 2	4.4	3.1/2.3	39.3	37.6	56	9	42.4
		2016. 3	5.0	2.6/2.3	38.6	38.1	81	12	41.9
		2016. 5	4.9	2.9/2.1	41.7	31.6	88	12	43.2
		2016. 11	4.6	2.3/1.6	40.9	32.6	100	10	40.9
	R	2016. 2	5.4	1.7/1.1	35.2	45.0	25	9	36.6
		2016. 3	4.8	2.1/1.4	31.6	46.0	44	9	37.6
		2016. 5	—	—	—	—	—	—	—
		2016. 11	—	—	—	—	—	—	—
Ulnar	L	2016. 2	3.2	3.1/2.7	43.6	35.2	75	8	44.9
		2016. 3	3.4	3.1/2.3	42.6	34.5	63	10	44.3
		2016. 5	3.3	1.6/1.5	46.1	32.3	63	15	48.6
		2016. 11	3.4	1.5/1.1	43.2	32.7	50	8	44.6
	R	2016. 2	3.4	2.6/2.0	45.7	35.0	13	10	56.0
		2016. 3	3.3	2.4/2.1	46.3	36.4	88	12	42.4
		2016. 5	—	—	—	—	—	—	—
		2016. 11	—	—	—	—	—	—	—
Tibial	L	2016. 2	10.0	0.1/0.05	24.0	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 3	6.2	0.1/0.03	21.8	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 5	7.9	0.1/0.03	23.2	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 11	5.7	0.1/0.06	23.5	80.8	19	—	—
	R	2016. 2	10.3	0.3/0.01	35.1	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 3	6.3	0.3/0.02	22.6	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 5	5.4	0.1/0.01	18.9	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 11	5.9	0.2/0.05	27.7	72.2	44	—	—
Peroneal	L	2016. 2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 3	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 5	—	—	—	—	—	—	—
		2016. 11	—	—	—	—	—	—	—
	R	2016. 2	11.7	0.04/0.03	38.7	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 3	7.5	0.07/0.07	28.8	N.E.	N.E.	—	—
		2016. 5	—	—	—	—	—	—	—
		2016. 11	—	—	—	—	—	—	—
Sural	L	2016. 2	—	—	—	—	—	N.E.	N.E.
		2016. 3	—	—	—	—	—	3	33.2
		2016. 5	—	—	—	—	—	4	33.0
		2016. 11	—	—	—	—	—	3	36.6

DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, F-freq: F wave frequency, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, N.E.: not evoked, R: right, L: left.

考 察

本症例は CIDP を合併した *MME* 遺伝子変異をもつ CMT であり, IVIg を行うことで筋力低下と末梢神経伝導異常が改善した. *MME* 遺伝子は, 最近発見された新規の CMT の変異遺伝子である⁴⁾. *MME* 遺伝子は neprilysin (NEP) をコードしている. NEP は全身に分布しているが, 中枢神経では線条体黒質, 海馬, 皮質の軸索やシナプス前終末に存在している.

NEP はアミロイド β の分解酵素として働いており, NEP の機能低下が Alzheimer 病発症に関与している可能性が考えられているが⁵⁾, 末梢神経での役割についてはまだ不明である. 今までに報告されている *MME* 遺伝子変異をもつ CMT 患者には認知機能低下を示す例はなく, 本例でも認知機能は保持されていた. NEP の mRNA はスプライシング開始点の違いにより 4 タイプ (Type 1, 2a, 2b, 3) あり, 臓器ごとに発現するタイプの割合が異なる. 例えば, 腎臓では Type 2b が多い

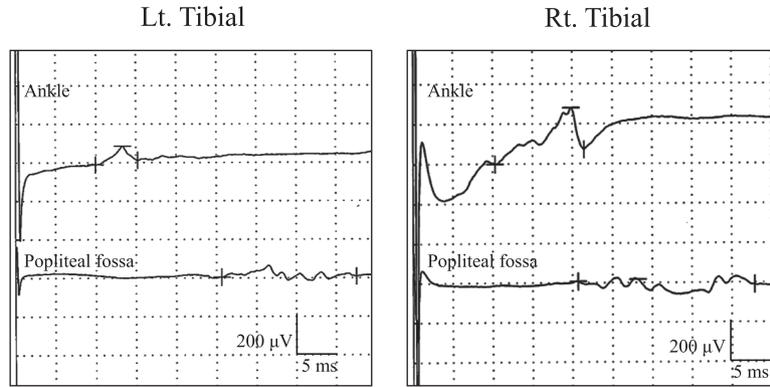


Fig. 2 Results of nerve conduction study.

Lt: left, Rt: right.

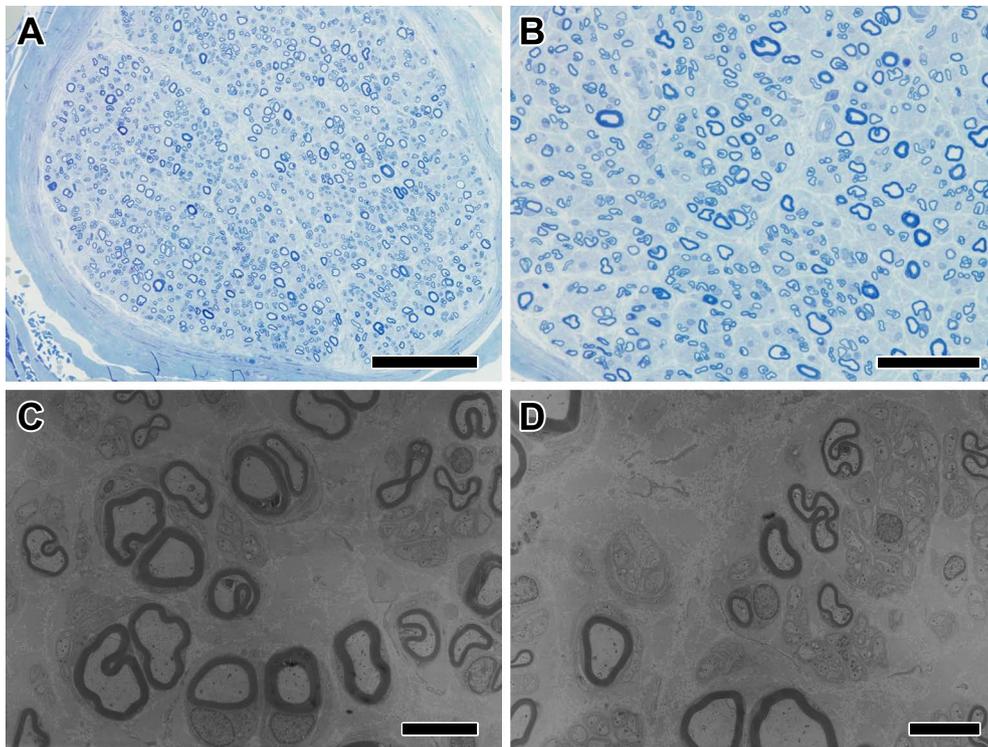


Fig. 3 Pathological findings of left sural nerve.

(A) Semithin section shows endoneurial edema. Density of large myelinated fibers is moderately decreased. Toluidine blue stain of epon embedded section. Bar = 100 μm . (B) The number of large myelinated fibers with thin myelin sheaths is increased. Remnant myelinated nerve fibers are unevenly distributed. No myelin ovoid is observed. Toluidine blue and safranin stained Epon section. Bar = 50 μm . (C) Small myelinated fiber clusters are frequently observed. No onion bulb is observed. Electron microscopy, bar = 5 μm . (D) Unmyelinated fibers are intact. Electron microscopy, bar = 5 μm .

のに対し、脳では Type 1 が主体となっており⁶⁾、NEP の臓器特異性が様々な表現型を生み出している要因と考えられる。Alzheimer 病患者では脳の NEP 発現は低下しているが、その他の臓器での NEP 発現はコントロール群と差がない⁷⁾。本例をはじめ、CMT を発症する遺伝子変異は末梢神経の NEP に特異的な変異が生じている可能性がある。

2016 年、Higuchi ら⁴⁾ は常染色体劣性 CMT の原因遺伝子として *MME* 遺伝子変異を報告した。本例においても 2014 年の時点では CMT 遺伝子変異が確定していなかったが、その後の再検により新規遺伝子変異をもつことが判明し、確定診断に至った。したがって、CMT が疑わしい症例の場合は、一度の検査で既知の CMT 遺伝子異常が見つからなくとも、後に

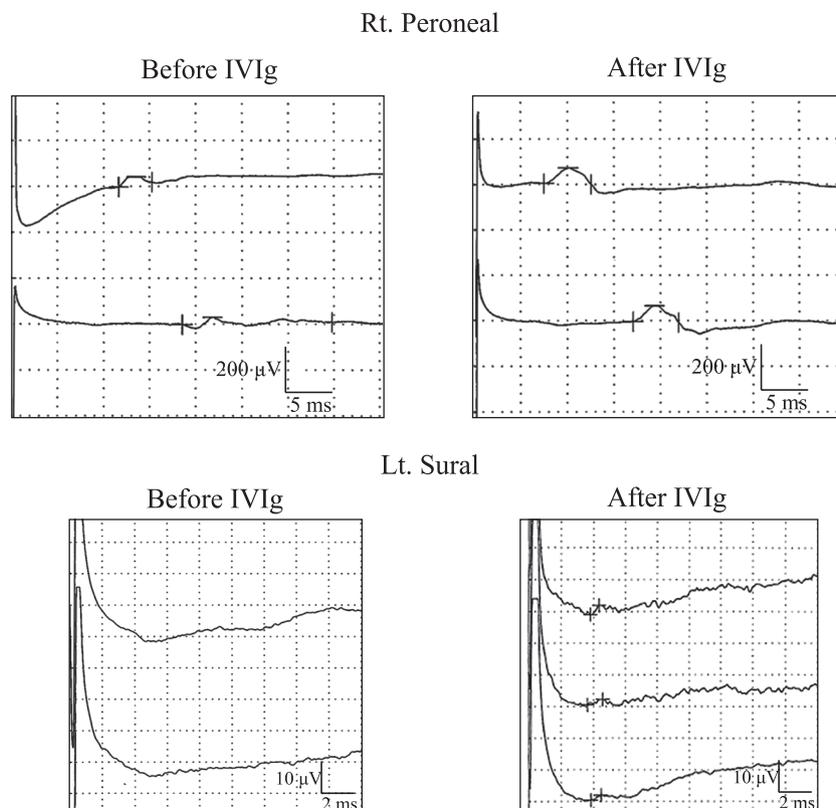


Fig. 4 The change of nerve conduction study after treatment.

IVIg: intravenous immunoglobulin. The amplitude and distal latency of right peroneal nerve was improved after treatment. Left sural nerve was not evoked before treatment, but sensory nerve action potential (SNAP) of left sural nerve was detected after treatment.

該当する遺伝子変異が新たに判明する可能性があり、再検討する意義がある。

MME 遺伝子変異をもつ CMT 症例の共通点として、常染色体劣性遺伝形式をとり、遅発性(発症年齢 36~56 歳、中央値 50 歳)で、軸索型運動感覚神経障害を呈し、末梢神経上における NEP の欠損または発現量の低下が確認される点が挙げられる。末梢神経病理では大径有髄線維密度の低下や再生クラスターがみられ、炎症細胞や onion bulb はみられない。Higuchi らが報告した MME 遺伝子変異をもつ CMT の末梢神経病理⁴⁾と比較すると、本例では軸索径に比し菲薄化した髄鞘をもつ線維を多くみとめた。これは本例においては軸索型 CMT に加えて脱髄を呈する CIDP の合併を反映したものと考えられた。CIDP の有病率は一般人口 100 万人に 1 人であるのに対し CMT 患者を母集団とした場合は 250 人に 1 人となり、CMT 症例ではより CIDP を起こしやすい⁸⁾。したがって、治療介入により症状が軽減する場合があります、CMT と診断しえても CIDP の合併の可能性を想定して臨床像や検査所見に後天性変化の要素がないかを検討する必要がある。

今まで CIDP 合併の報告がある CMT は、CMT1 や CMTX1、CMT4⁸⁾⁻¹⁴⁾であり、すべて脱髄型 CMT である。軸索型 CMT と CIDP の合併は、我々の検索しえた範囲では今までに報告はない。CMT に CIDP が合併する機序は未だ明らかになって

いない。既存の報告は脱髄型 CMT の合併例であるため、障害された髄鞘成分に対して過剰な免疫応答が起こり、それにより炎症性ニューロパチーが生じるという仮説がある⁸⁾。実際に、CIDP の中で P0 蛋白に対する抗体が検出される場合がある¹⁵⁾。MME 遺伝子変異をもつ CMT は軸索型を呈するが、MME 遺伝子産物である NEP は軸索より髄鞘に多く発現している⁴⁾。このため本例では軸索のみならず髄鞘にも脆弱性が存在することが予想され、前述の仮説のように障害された髄鞘に対する免疫が CIDP の発症に関与した可能性が考えられる。NEP の末梢神経での機能はいまだ不明であるが、今後の研究の進歩により CMT 発症機序だけでなく、MME 変異を有する CMT の CIDP 合併機序についても解明されることが期待される。

※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) Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, et al. The genetics of Charcot-Marie-Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *Appl Clin Genet* 2015;8: 235-243.

- 2) 橋口昭大, 樋口雄二郎, 高嶋 博. CMT の遺伝子診断の現況. *Brain Nerve* 2016;68:7-19.
- 3) Dyck PJ, Dyck JB, Engelstad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Elsevier saunders; 2005. p. 733-829.
- 4) Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, et al. Mutations in *MME* cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth Disease type2. *Ann Neurol* 2016;79:659-672.
- 5) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain A β by neprilysin. *Science* 2001;292:1550-1552.
- 6) Li C, Booze RM, Hersh LB. Tissue-specific expression of rat neutral endopeptidase (neprilysin) mRNAs. *J Biol Chem* 1995; 270:5723-5728.
- 7) Yasojima K, Akiyama H, McGeer EG, et al. Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of β -amyloid peptide. *Neurosci Lett* 2001;297:97-100.
- 8) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain* 2004;127:193-202.
- 9) Marques W Jr, Funayama CA, Secchin JB, et al. Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010;42:598-600.
- 10) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy disclosed by massive nerve root enhancement in CMT1A. *Muscle Nerve* 2012;45:451-452.
- 11) Kume K, Deguchi K, Ikeda K, et al. Usefulness of the modified F-ratio for assessments of proximal conduction in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy superimposed on Charcot Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurol Sci* 2014;343: 237-239.
- 12) Watanabe M, Yamamoto N, Ohkoshi N, et al. Corticosteroid-responsive asymmetric neuropathy with a myelin protein zero gene mutation. *Neurology* 2002;59:767-769.
- 13) Houlden H, Laura M, Ginberg L, et al. The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:264-269.
- 14) Donaghy M, Sisodiya SM, Kennett R, et al. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:799-805.
- 15) Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, et al. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:286-292.

Abstract

Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by homozygous *MME* gene mutation superimposed by chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Miwako Fujisawa, M.D.^{1,2)}, Yasuteru Sano, M.D.¹⁾, Masatoshi Omoto, M.D.¹⁾, Jyun-ichi Ogasawara, M.D.¹⁾, Michiaki Koga, M.D.¹⁾, Hiroshi Takashima, M.D.³⁾ and Takashi Kanda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medical Science

²⁾Department of Neurology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

³⁾Department of Neurology and Geriatrics Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

We report a 59-year-old Japanese male who developed gradually worsening weakness and numbness of distal four extremities since age 50. His parents were first cousins, and blood and cerebral spinal examinations were unremarkable. Homozygous mutation of *MME* gene was detected and thus he was diagnosed as autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease 2T (AR-CMT2T); however, electrophysiological examinations revealed scattered demyelinative changes including elongated terminal latency in several peripheral nerve trunks. Sural nerve biopsy showed endoneurial edema and a lot of thinly myelinated nerve fibers with uneven distribution of remnant myelinated fibers within and between fascicles. Immunoglobulin treatment was initiated considering the possibility of superimposed inflammation and demyelination, and immediate clinical as well as electrophysiological improvements were noted. Our findings indicate that AR-CMT2T caused by *MME* mutation predisposes to a superimposed inflammatory demyelinating neuropathy. This is the first report which documented the co-existence of CMT2 and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP); however, in the peripheral nervous system, neprilysin, a product of *MME* gene, is more abundant in myelin sheath than in axonal component. The fragility of myelin sheath due to mutated neprilysin may trigger the detrimental immune response against peripheral myelin in this patient.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:515-520)

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, *MME* mutation, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy