

＜シンポジウム(3)-9-1＞感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)：
疾患確立の歴史と分子病態

沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) の疾患概念の確立と歴史

高嶋 博¹⁾

要旨：沖縄地方に多発する感覚障害をともなう遺伝性神経原性筋萎縮症は、沖縄型神経原性筋萎縮症 (Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) と命名されている、成人発症、常染色体優性遺伝の筋萎縮症である。本症は、1983年(昭和58年)の厚生省の筋ジストロフィー班で報告された。1989年、中原らにより本症の病像が明確に記載され、1997年には、Takashimaらにより遺伝子座を同定とともに新しい疾患概念として海外で紹介された。本症の主病変は、脊髄前角、後索、後根神経節であり、運動・感覚性ニューロノパチーの病態である。本症は、ニューロノパチー、脊髄性筋萎縮症、運動ニューロン病の病態を併せ持つ疾患と考えられる。

(臨床神経 2013;53:1196-1198)

Key words : HMSN-P, 遺伝性ニューロノパチー, 運動ニューロン病, 沖縄型筋萎縮

われわれは、沖縄地方に多発する感覚障害をともなう遺伝性神経原性筋萎縮症を、沖縄型神経原性筋萎縮症(Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) と名付けた。本症は常染色体優性遺伝の成人型の脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) に sensory neuropathy が合併した臨床像の疾患であり、当時の常識では、明らかに未報告の新疾患と考えられた¹⁾。1983年(昭和58年)の厚生省「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」班(祖父江逸郎班長)において、川平らにより沖縄県の筋萎縮症の疫学が報告された²⁾。そのなかで、35歳から50歳台に発症し、creatine kinase (CK) 上昇をともない約10年で歩行不能になる筋萎縮症が報告され、その症例が後にHMSN-Pとよばれる疾患となった。琉球型筋萎縮症は、現代の疾患概念に置き換えると、Hereditary Motor Neuropathyに分類されると思われ、沖縄型神経原性筋萎縮症とはまったくことなる疾患である³⁾。これまで琉球型という言葉は、近藤らによる琉球型筋萎縮症にしかもちいられたことがなく、HMSN-Pに対して使用することは、混同するため避けなければならない。

1989年、中原らは、沖縄本島にみられる特異なHMSNとして、7家系9名を詳細に報告した。この中で本症は、常染色体優性遺伝形式であり、CKの上昇をともなう近位優位の筋力低下、電気生理学的にも明確にとらえられる感覚障害、約10年で歩行不能となる特徴を持つ。さらに進行すると人工呼吸器を必要とするほどの筋萎縮をおこし、頸部以下はほとんど動かなくなるほどに悪化することなどを明らかにした。また、この報告の中で、本症は、motor neuron disease (MND)、HMSN、SMAのような分類でははっきりと分けられない病

型であることも述べている⁴⁾。

1997年、われわれはマイクロサテライトマーカーをもちいた遺伝子連鎖解析をおこない、3番染色体の中央部の3p14.1-q13に強い連鎖があることをみいだした¹⁾⁵⁾。さらに家系を超えて疾患に連鎖したハプロタイプが共通であることをみだし、創始者効果についても報告した。さらに詳細な臨床症候、電気生理検査所見、筋病理所見、剖検病理所見もふくめて報告し、新しい疾患として世界的に認識されるにいたった¹⁾。この報告により、メンデル遺伝病のデータベースであるOMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)に登録された。本症の臨床的な特徴は、1. 常染色体優性遺伝形式、2. 成人発症、緩徐進行性の筋力低下、3. 四肢、体幹の筋痙攣、fasciculations、4. 深部腱反射の低下・消失、5. 異常知覚、深部感覚障害をともなう感覚障害、6. 電気生理学的検査にて軸索優位の運動・感覚神経障害、7. 血清CK値の上昇、8. 高脂血症、耐糖能異常の合併、9. 末梢神経有髄神経の著明な脱落である。

病理学的には、脊髄前角細胞のいちじるしい脱落とグリオーシスをみとめ、とくに頸髄、腰髄では細胞脱落が著明、後根神経節細胞は頸髄、腰髄、胸髄の順で脱落が強く、脊髄全長にわたる後索の著明な萎縮、末梢神経有髄線維の著明な脱落、脳神経系では、舌下、舌咽、迷走神経に変性をみとめる。核内封入体はみとめられていない。

電気生理学的検査では、針筋電図においてchronic denervation, reinnervationの所見、fasciculationの頻発、complex repetitive discharge (CRD)、neuromyotonic dischargeなどをみとめ、神経伝導検査では病初期からF-wave後のafter-dischargeが出現し、中期以降にはCMAPの低下ないし消失がみられる。

¹⁾ 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・老年病学分野〔〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1〕(受付日：2013年5月31日)

感覚障害の自覚症状にくらべて感覚神経の障害が強く、上肢、下肢ともに導出不能例もしばしば経験する¹⁾⁴⁾⁶⁾。

病理所見として前角細胞と後根神経節、後索の強い障害をみとめたため、当時の定義に当てはめると、ALSやSMAなどの運動ニューロン病に分類することは考えにくく、われわれは本疾患をHMSN-Pと名付けた¹⁾。OMIMでは、OMIM% 604484の番号を与えられ、Hereditary Motor and Sensory Neuropathy, Okinawa type, HMSNO, proximal type; HMSNPなどと命名されている。疾患の位置づけは、成人型のSMAと似るが感覚障害の合併の点でSMAには合致しない。CMT2とは、近位筋優位の障害という点でことなる。もっとも類似する疾患は、球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung syndrome; KAS) で、muscle crampや近位優位の筋力低下の症候、CK上昇など、多くの点で類似している。KASはX染色体遺伝の疾患で遺伝子異常も同定されており完全にことなる疾患であるが、臨床的にはHMSN-PはKASに比し、球症状が軽く、逆に感覚障害はより強い点が鑑別点となる。HMSN-Pの発症は、17～50歳で通常40歳前後にmuscle crampで始まる。経過はKASに比し、筋力低下の進行が早くまた重篤で、5～20年の経過で歩行不能となり、10～25年の経過で呼吸不全に陥る。進行期には人工呼吸器管理となり、頸部以下の運動機能はALSと同様にいちじるしく制限される重篤な疾患であることはまちがいない。

現在の遺伝性神経筋疾患の分類を主導する米国ワシントン大学のNeuromuscular homepage (<http://neuromuscular.wustl.edu/>)によると、HMSN-Pは、常染色体優性遺伝性のCMT axonal typeに分類され、一方で、Hereditary motor syndromeのSMAの特殊型としても分類されている。この疾患が発見された当時には、運動ニューロン病やHMSNの種類は数えるほ

どしかなかったが、現在はHMSNだけでも80種類以上、運動ニューロン病も70以上の型に分けられている。HMSN-Pはこの中間的な位置にあるが、HMSNの多様性からいけばこのような疾患が存在することも当然であり、今後も分子遺伝・病態解析の発展とともにさらに多くの病型に分類が進み、神経原性筋萎縮症の解明が進むことが期待される。

※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) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997;41:771-780.
- 2) 川平 稔, 中原啓一, 末原雅人ら. 沖縄県における筋萎縮症について 1983年(昭和58年)の厚生省「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」班報告書(祖父江逸郎班長).
- 3) Kondo K, Tsubaki T, Sakamoto F. The Ryukyuan Muscular Atrophy. An obscure heritable neuromuscular disease found in the islands of Southern Japan. *J Neurol Sci* 1970;11:359-382.
- 4) 中原啓一, 末原雅人, 中島洋明ほか. 南九州における神経疫学の実態—筋萎縮症を中心として. *神研の進歩* 1989;33:840-852.
- 5) Takashima H, Nakagawa M, Suehara M, et al. Gene for hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form) mapped to 3q13.1. *Neuromuscul Disord* 1999;9:368-371.
- 6) 末原雅人. 神経ネットワークシリーズ 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症. *IRYO* 2001;55:101-103.

Abstract**History of Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P)**Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

We established a new disease autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSNP) in 1997, in Okinawa, Japan. This disease is characterized by proximal dominant neurogenic atrophy with fasciculations, painful muscle cramp, obvious sensory nerve involvement, areflexia, high incidence of elevated creatine kinase levels, hyperlipidemia and hyperglycemia. (MIM %604484). HMSNP is so called or HMSNO (HMSN OKINAWA type). These clinical features resembled those of Kennedy-Alter-Sung syndrome. Most HMSNP patients have severe muscle atrophy and finally the tracheostomy and artificial ventilation are required. Therefore, we initially thought to classify HMSNP into a subtype of motor neuron disease (MND) like familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) or spinal muscular atrophy (SMA). However, the general consensus for MND was no sensory involvement. Therefore, as the disease showed severe sensory involvement, we categorized HMSNP in subtype of HMSN at that time. We also reported the pathology of HMSNP, showing severely decreased anterior horn cells, decreased posterior horn cells, and loss of posterior funiculus in the spinal cord.

(Clin Neurol 2013;53:1196-1198)

Key words: HMSN-P, inherited neuropathy, motor neuron disease, HMSN(OKINAWA)
