

症例報告

一過性の繰り返す大脳白質病変を示し、*GJB1* 遺伝子点変異ヘテロ接合体の
X連鎖 Charcot-Marie-Tooth 病の女性例

竹丸 誠¹⁾ 下江 豊¹⁾ 佐藤 恒太¹⁾³⁾
橋口 昭大²⁾ 高嶋 博²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 32 歳の女性。一過性の中枢性顔面神経麻痺，球症状が出現し，脳画像で大脳白質，脳梁膨大部，内包後脚に拡散強調像で高信号を認めた。兄 2 人が四肢遠位優位の末梢神経障害を示し，コネクシン 32 をコードする *GJB1* 遺伝子点変異の X 染色体連鎖シャルコー・マリー・トウース病 (X-linked Charcot-Marie-Tooth disease; CMTX1) であり，本症例はヘテロ接合体である。神経伝導検査で脱髄型の軽度障害を示した。中枢神経 (central nervous system; CNS) 症状と画像変化は 3 症例とも極めて類似していた。CNS 症状を示す CMTX1 症例は数多く報告されているが，女性例は非常に少なく，本症例類似の女性例の報告例はない。一過性の CNS 症状を示す例は，誘発因子が認められており，予防が重要である。

(臨床神経 2018;58:302-307)

Key words：X 染色体連鎖シャルコー・マリー・トウース病，*GJB1* 遺伝子，一過性の中枢神経障害，大脳白質病変，誘発因子

はじめに

シャルコー・マリー・トウース病 (Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) は，四肢遠位部優位の緩徐進行性の遺伝子異常による末梢神経 (peripheral nervous system; PNS) 疾患で，臨床的，遺伝的に多様である^{1)~3)}。X 染色体連鎖形式を示すタイプを CMTX と名称され，CMT 全体の 7~15% の高頻度の疾患である⁴⁾⁵⁾。現在まで 6 型報告されており，*GJB1* 遺伝子の異常は CMTX1 で CMTX の 90% を占める⁶⁾。多くは脱髄型 PNS 障害を示し，男性例は中等から重症の症状を示すが，ヘテロ接合体の女性例の症状は潜在性あるいは症状を認めても軽症であることが多い^{7)~9)}。CMTX に中枢神経 (central nervous system; CNS) 症状を示す症例が多数報告されているが，一過性の繰り返す CNS 症状を示す興味ある CMTX1 症例が報告されている¹⁰⁾。我々は，同胞 3 例中の男性 2 例が典型的な CMT 特有の PNS 障害を示し，一過性の CNS 症状と大脳白質の可逆性病変を認め，*GJB1* 遺伝子の点変異が確認された家系を経験している¹¹⁾。今回，ヘテロ接合体の妹が，PNS 障害は潜在性であるが，兄 2 人と同様一過性の繰り返す CNS 症状と大脳白質の可逆性病変を示した。臨床的，病態的に貴重な症例であり文献的検討を含め報告する。

症 例

症例：32 歳，女性

主訴：両側顔面神経麻痺，嚥下障害，構音障害

現病歴：出生時異常なし。学童期から運動は苦手で徒競走も遅かった。20 歳の 8 月，交友関係のストレスで悩んでいた時期であったが，工作中に誤って蛍光灯を割って非常に驚いた。片付けている時に顔の筋肉や舌が動かしにくく，言葉が出づらくなり，約 30 分続いた。その後の数日で 10~30 分の同様な症状が 10 回程度出現した。片手が動かしにくい時もあった。病院受診したが異常はなかった。22 歳の 8 月，結婚話で精神的に非常に不安定な時期であったが，冷房のない部屋で昼寝し，汗だくで目を覚ました時，口の周りがおかしく話しにくかった。車を運転し実家に戻った。その後数日間，同様の症状が複数回起った。病院を受診したが，異常はなかった。その後の 10 年間は，症状出現はなく経過した。2017 年 11 月初旬第 1 子を帝王切開で出産した。妊娠中には異常はなかったが，骨盤位のため帝王切開になった。3 週間後，朝起床時，話しにくい症状が出現し 2 時間続いた。日中は異常なく，夜 7 時頃，同様の症状が出現し，近医受診し MRI で脳病変が認められ，当院を紹介された。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 鹿児島大学大学院神経病学講座，神経内科・老年病学

³⁾ 現：岡山大学大学院神経内科

(Received January 12, 2018; Accepted April 5, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001138

入院時現症:一般内科所見は, 163 cm/78 kg, 血圧 114/56 mmHg で, 脈拍は整で 84 回/分で異常所見なし. 神経学的所見は意識清明で両側中枢性顔面神経麻痺を示し, 舌運動できず挺舌が不可能. 構音障害, 嚥下障害あり, 流涎が著明であった. 上肢筋力骨間筋 5 ±, 握力右 28 kg, 左 26 kg. 下肢筋力は前脛骨筋 5 ±, 他は正常. 腱反射は全般に低下~消失. 両側 pes cavus を認めた. 血液検査:末梢血で白血球 9,700/ μ l と増加, 他は正常. 肝・腎機能, 電解質, 血清脂質, 糖尿病など異常なし. その他, 炎症反応認めず, 抗核抗体は陰性であった.

神経伝導検査:正中神経の運動神経で複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) 振幅は正常であったが, 伝導速度の低下を認め, 感覚神経で感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) 振幅の低下と軽度の伝導速度の低下を認めた. 尺骨神経の運動神経伝導検査所見は正常範囲であったが, 感覚神経は SNAP 振幅, 伝導速度とも低下していた. 脛骨神経は CMAP 振幅の低下と時間的分散の延長を認め, 伝導速度も軽度低下していた. 腓腹神経は感覚神経電位が誘発されなかった. 以上より軽度の脱髄型の PNS 障害が示唆された (Table 1).

MRI 画像所見と治療経過:入院時, 拡散強調像 (diffusion weighted image; DWI), T₂ 強調像, FLAIR 画像で大脳白質,

内包後脚, 脳梁膨大部に高信号を認めた. 特に DWI で高信号は明らかで, 拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) は低値を示した (Fig. 1A). 入院後, 高用量メチルプレドニゾン (mPSL) 1 g/日を 3 日間の点滴を行なった. 1 回目の点滴開始約 60 分後から改善を示した. 入院時に認めた舌運動障害, 構音障害, 嚥下障害などは 3 時間後にはほぼ消失し, 8 時間後入院 2 日目の起床時には違和感もなく完全に回復していた. 画像の変化は徐々に改善し, 約 1 ヶ月後にはほぼ正常となった.

家族歴 (Fig. 2) と遺伝子解析:2 人の兄が CMTX1 である. 次兄 (III-6) は 28 歳時, 突然左半身の脱力が出現し約 1 時間続いた. 症状消失後, 当院を受診し, MRI の DWI で高信号異常所見を認め入院した (Fig. 1C). 同様の一過性の運動障害は 12 歳, 16 歳, 21 歳にも出現したが, 病院受診はしていない. 入院 2 日目に軽度の意識障害が出現し, 軽度の構音障害, 嚥下障害, 両側の四肢運動不全麻痺が出現し約 10 時間続いたが, mPSL 1 g/日と維持液の点滴で次第に軽快した. MRI の DWI 高信号は入院 19 日目にも認めたが, 改善傾向で入院 25 日目に退院した. 退院後 75 日目の MRI では異常所見は消失していた. 入院時に, 遺伝子検査を行い, *GJB1* 遺伝子 c.396G>A, p.W132X のヘミ接合体が確認された. (報告済み)¹¹⁾. この時母親 (II-4) と本人 (III-7) が同遺伝子のヘテロ接合体も確認された (Fig. 3). 長兄 (III-5) は, 31 歳時 (2011 年) 腸炎で下痢が 1 週間続いた 10 日後, 作中に舌が動かしにくくなった. 1 時間休憩し回復した. 帰宅し夕食を済ませ就寝した. 翌日午後 3 時頃から同様の症状が出現し, 3 時間続いた. 当院を受診し, MRI で大脳白質病変を認めたが (Fig. 1B), 入院は希望せず帰宅した. 翌日, 休息していたが, 午後 4 時頃, 同様の症状が出現し入院した. 次兄と同様の症状であり, 3 日間検査と治療を行なった. 遺伝子検査は拒否された. 母親の同胞は 4 人で, 姉 (II-1) は養女に出され, 子供は 2 名いるが詳細は不明, 上の兄 (II-2) の子供は男 2 名であるが, この家族とも交流がなく発症は不明である. すぐ上の兄 (II-3) は PNS 症状なく元気で, 子供はいない.

症例間の比較:長兄と次兄の PNS 障害は, CMT として典型的な臨床徴候を示し, 四肢遠位部の筋力低下及び感覚低下を示した. 神経伝導検査は長兄 (B, 31 歳時の検査), 次兄 (C, 27 歳時) の結果を Table 1 に示す. 2 名ともに脱髄型の障害を示し, 次兄は長兄に比べより重症であった. 本症例と母親の筋力低下は軽微で生活に支障はない. 4 名ともに両側に pes cavus を認めた. 一過性の CNS 症状発現時の MRI 所見は 3 例できわめて類似し, DWI, T₂WI, FLAIR 画像で大脳白質, 内包後脚, 脳梁膨大部に高信号を認めた (Fig. 1B, C). 母親は本症例と同様に *GJB1* 遺伝子異常のヘテロ接合体であるが, 一過性の白質病変など CNS 症状はない.

考 察

CMTX1 は connexin 32 (Cx32) をコードする *GJB1* 遺伝子の変異により発症する疾患で¹²⁾, 現在までに 400 以上の異な

Table 1 Nerve conduction study results of the family.

	Nerves	Motor nerves		Sensory nerves	
		DL/CMAP/MCV		SNAP/SCV	
Present case (III-7)					
Rt	Median	3.7/9.9/48.6		6.3/42.2	
Rt	Ulnar	2.9/9.7/56.9		10.0/40.8	
Rt	Tibial	4.0/0.6/40.1		—	
Rt	Sural	—		n.e.	
Brother 1 (III-5)					
Rt	Median	5.1/7.2/40.5		5.5/37.7	
Rt	Ulnar	4.8/10.7/39.2		12.8/38.1	
Rt	Tibial	0.6/3.1/32.7		—	
Rt	Sural	—		n.e.	
Brother 2 (III-6)					
Lt.	Median	5.3/0.8/26.6		n.e.	
Lt.	Ulnar	5.8/0.3/37.2		1.7/37.2	
Rt	Tibial	n.e.		—	
Rt	Sural	—		n.e.	

The present case (III-7) manifested no clinical peripheral neuropathy but showed electrophysiologically mild demyelinated changes. Brothers 1 (III-5) and 2 (III-6) showed moderate and severe demyelinated changes, respectively.

Abbreviation; DL: distal latency (ms), CMAP: compound muscle action potential (mV), MCV: motor nerve conduction velocity (m/s), SNAP: sensory nerve action potential (μ V), SCV: sensory nerve conduction velocity (m/s), n.e.: not evoked, —: not examined. Rt: right, Lt: left.

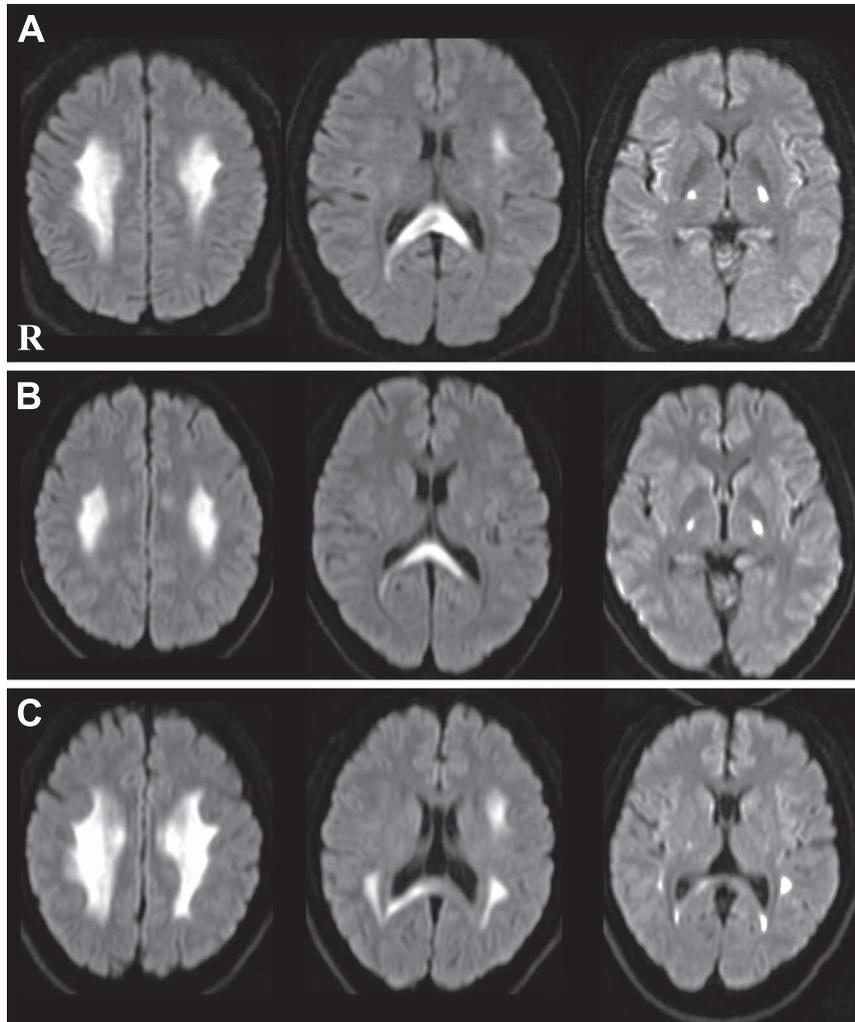


Fig. 1 Brain MRI of the present case and siblings.

A (upper panel): present case, III-7 in Fig. 2; Diffusion weighted image (DWI), 1.5 T, axial, TR 5,206 ms, TE, 86.5 ms. B (middle panel): brother 1, III-5 in Fig. 2; DWI, 1.5 T, axial, TR 4,000 ms, TE, 80 ms. C (lower panel): brother 2, III-6 in Fig. 2; DWI, 1.5 T, axial, TR 3,800 ms, TE, 80 ms. Brain MRI of the present case (A) shows the very similar findings to those of the brothers (B, C). DW, T_2 -weighted, and FLAIR images showed hyperintensities of the centrum semiovale, splenium of corpus callosum, and posterior limb of the internal capsule. DW images showed a marked hyperintensity in these areas, which indicated by a low apparent diffusion coefficient (ADC).

る変異が報告されている¹³⁾。Cx32はミエリンの形成や神経細胞の代謝産物などの透過に関与する gap junction の蛋白であり、PNSのシュワン細胞に発現する以外、CNSのオリゴデンドロサイトにも発現するため、Cx32の機能異常によりPNS障害のみならずCNS障害も発生すると考えられている^{14)~17)}。既報告では、運動失調、錐体路徴候、構音障害などのCNS障害を呈する症例や、MRI画像で白質病変を示す症例など報告され、また症状を示さなくても電気生理学的検査で潜在性の異常を示すことが指摘されている¹⁰⁾。

CMTX1でCNS障害を呈する症例が70例以上報告されている。1. 症状は潜在性であるが電気生理学検査で異常を示す例、2. 神経学的診察あるいは脳画像検査で異常を示し、症状

を示す場合もある例、3. 重篤な一過性のCNS症状を示しMRI画像で白質病変を示す例、4. 種々の程度の認知機能障害を示す例、5. 持続性のCNS症状を示す例などが報告されている。特に、一過性の、繰り返す白質脳症を示す興味あるCMTX1症例が注目され、現在までに24報告32例が報告されている¹⁰⁾。Wangらのレビューで示されたこれら症例の臨床症状を分析した。症例は若年者に多く男性例が31例で、年齢は 17.2 ± 7.3 歳で、女性は43歳の症例が1例報告されている。31例の男性例の突然発症一過性の症状は、複数回繰り返し発症しているため、例数は重複しているが、片麻痺18例、四肢麻痺10例、単麻痺5例、周期性四肢麻痺様の全身麻痺が2例、構音障害21例、嚥下障害14例、脳神経障害(III, V, VII, XII)

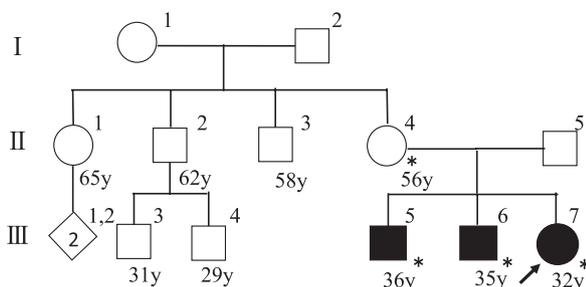


Fig. 2 The pedigree of the family.

The closed squares (males) or circles (females) are the affected patients manifesting transient cerebral white matter lesions. Two brothers (III-5 and III-6) showed peripheral neuropathy that is characteristic of Charcot-Marie-Tooth disease. The mother (II-4) and present case (III-7) showed subclinical peripheral neuropathy. All four cases showed pes cavus in both legs. The hemizygote (III-6) and heterozygotes (II-4 and III-7) of the point mutation *GJB1*:(c.396G>A) have been confirmed.

6例、運動性失語4例、運動失調4例、失見当識障害2例、錐体路徴候2例、麻痺側の感覚障害2例、めまい1例、呼吸障害1例などである。四肢の運動麻痺や、我々の症例と同様の顔面筋麻痺や、舌の運動麻痺による球麻痺が多い。また数日間て複数回繰り返した症例が15症例で記載されており、一過性の症状の持続時間は、数時間から12時間以内が18例、24時間から72時間以内が9例、72時間以上の長時間持続した症例が1例で、短い症例は10分間の症例が1例あった。MRI画像所見は、T₂WIやDWIの所見が記載されており、15例の大脳白質病変は、脳室周囲、深部白質、放線冠などの部位が14例で多く、その他白質では半卵円中心6例、頭頂～後頭葉7例、前頭葉1例、脳梁周囲1例である。脳梁も好発部位で膨大部13例、膝部3例、脳梁のみの記載が6例であった。その他内包が2例、錐体路1例、テント下の小脳脚2例、橋1例である。MRIの変化は次第に改善し、1ヶ月以内が2例、2ヶ月以内が7例、3ヶ月以内が7例、6ヶ月以内が2例、1年以内が2例、2年以内が2例で、長期に及ぶ症例も報告されている¹⁰⁾。

CMTX1女性例の症状は潜在性ないし軽症とされている^{7)~9)}。CNS症状を呈したCMTX1女性例の臨床徴候とMRI所見を検討した。持続的な徴候を呈した症例は6例 (Table 2)^{18)~21)}、一過性の症状を示した症例は1例 (Table 3)²²⁾ 報告されている。PNS障害は軽症が5例で1例は中等症であり、CNS障害は腱反射亢進あるいは足底反射陽性が5例、運動失調が1例で認められている。MRI所見は2例で大脳白質の散在性病変が2例、びまん性の大脳白質の高信号が1例であり、3例は示されていない。いずれにしろ、臨床徴候はPNS障害の中等症が1例認められるが、その他PNSもCNS障害とともに軽症である。本症例の様な一過性の重篤な球症状を呈し、びまん性の大脳白質、内包後脚、脳梁膨大部にMRI特にDWIで高信号の所見を呈した女性例はこれまで報告されていない。

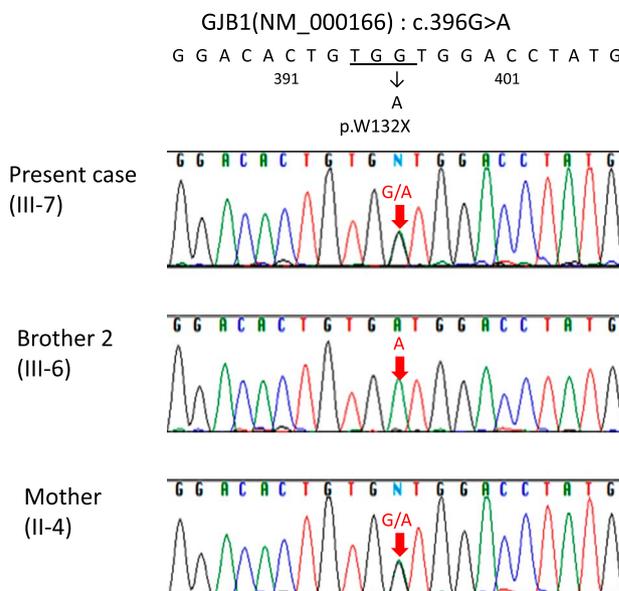


Fig. 3 Genetic analysis.

Genetic analysis in the family revealed a single-base substitution *GJB1*:(c.396G>A), encoding the connexin 32 protein, that resulted in a tryptophan to nonsense change at codon 132. The hemizygous and heterozygous forms of this mutation have been shown in the brother 2 (III-6) and the mother (II-4) and present case (III-7), respectively.

一過性の繰り返す CNS 症状を呈する CMTX1 の本病態で、臨床的に重要な点を指摘したい。発症前に誘発因子が認められる症例があり、報告されている事項としては、肺炎2例を含む発熱9例、標高の高い山からの下山4例、激しい運動3例、嘔吐・下痢、過呼吸、頭部の衝撃、頭痛などが各1例ずつである¹⁰⁾。本症例では精神的ストレス、驚愕、脱水、産後などが考えられた。特に、精神ストレス、驚愕、産後などの誘発因子はこれまで指摘されておらず、既報告の因子に加え、これら事項は発症予防のための指導、管理上非常に重要である。さらに鑑別診断も重要であり、既報告では副腎白質ジストロフィー、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、周期性四肢麻痺、ミトコンドリア脳筋症などの鑑別疾患が挙げられている¹⁰⁾。本症例は、兄の診断が確定し本症例もヘテロ接合体と確認されていたため、本病態を診断できた。しかし、PNS障害は潜在的であり、家族歴の情報なしで受診した場合、診断は非常に困難と思われた。

本疾患は *GJB1* 遺伝子の変異により gap junction の蛋白である connexin 32 (Cx32) の機能異常が発現する疾患である。MRI の大脳白質の変化に関しては、我々は次兄 (III-6) の症状出現時に diffusion tensor imaging で神経線維の異方性 (anisotropy) が出現していること、magnetic resonance spectroscopy では N-acetyl-aspartate (NAA) レベルが低下し、可逆性の軸索の障害が出現していることを報告した¹¹⁾。これら CNS 障害は誘発因子が刺激になりオリゴデンドロサイトの物質の透過性の異常が関与すると推測される。本症例の治療には、mPSL

Table 2 The female patients with type 1 of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1) having persistent clinical manifestations in the central nervous system.

Year	Ref.	Author	Case	Age (y)	Sex	mutation	PNS	Persistent CNS	
								clinical manifestations	MRI
2002	18	Lee	1	30	F	Try24Cys	+	extensor plantar response	not shown
			2	33	F	Glu109stop	+	not described	spoty high signals
2006	19	Kleopa	3	78	F	Leu143Pro	+	brisk reflex. extensor plantar response	not shown
2007	20	Basri	4	41	F	Arg142Try	++	extensor plantar response	scattered lesions in whight matter
2008	21	Mazzeo	5	60	F	Ser128Leu	+	ataxia, brisk reflex. extensor plantar response	diffuse hyperintensity in frontal white matter
			6	36	F	Ser128Leu	+	brisk reflex. extensor plantar response	not shown

Abbreviation; Ref.: reference, F: female, PNS: peripheral nervous system. CNS: central nervous system, +: mildly affected, ++: moderately affected.

Table 3 The female patients with type 1 of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1) having transient or episodic manifestations in the central nervous system.

Year	Ref.	Author	Case	Age (y)	Sex	mutation	PNS	Transient or Episodic CNS				
								clinical manifestations	duration	precipitating factors/ risk factors	recurrence	MRI
2003	22	Hanemann	1	43	F	Glx102del	+	transient para- or monoparesis	few hs-2 dys	respiratory infection	irregulaly for 10 ys	not shown
			present	2	32	F	Try132X	sub	dysarthria, dysphagia, fcial palsy	2-3 hs	stress, dehadration, postpartum	at age 20, 22

Abbreviation; Ref.: reference, F: female, PNS: peripheral nervous system. CNS: central nervous system, +: mildly affected, sub: subclinical, hs: hours, dys: days, ys: years, CC: corpus callosum, Int C: internal capsule: WML: white matter lesion.

投与を行なったが、約1時間で改善しており、ステロイドの抗浮腫作用、抗炎症作用が、ある程度効を奏したと思われるが、既往歴で2度の症状出現時には自然寛解している。次兄も一過性の症状が3度出現しているが、受診歴はなく自然寛解している。ステロイドの投与なしでも、gap junctionの透過性が改善し症状も改善するものと推察された。CNS症状は一過性、再発性、可逆性に出現し、極めて興味ある病態であるが、今のところその発生機序は不明でありこれからの課題である。本症例は、PNS障害は潜在的であったが、CNS障害は重篤な球症状とMRIの白質脳症を思わせる所見であり、PNS障害とCNS障害の解離が認められた。また、母親も本症例と同様のヘテロ接合体であるが、CNS症状は発症していない。X染色体性の場合、一方のX染色体が細胞ごとに不活化されるため、PNS障害とCNS障害の解離、母親との症状の差異が生じているものと推測された⁷⁾⁸⁾。

謝辞: 研究費 (高島博): 本研究は、「神経筋疾患の原因究明および革新的治療法開発に関する研究」および「シャルコー・マリー・トゥース病の診療エビデンスの創出と臨床試験の基盤を構築する研究」難治性疾患実用化研究事業日本医療研究開発機構 (AMED) (201442014A, 201442071A) により行われた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 高嶋 博. 遺伝性ニューロパチーの分子遺伝学. 臨床神経 2006;46:1-18.
- 2) 高嶋 博. 遺伝性ニューロパチーの診断と分子病態. 臨床神経 2012;52:399-404.
- 3) 橋口昭大, 樋口雄二郎, 高嶋 博. CMTの遺伝子診断の現状. 多様な原因遺伝子. Brain Nerve 2016;68:7-19.
- 4) Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, et al. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. Neurology 2011;76:461-466.
- 5) Kennerson ML, Yiu EM, Chuang DT, et al. A new locus for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX6) is caused by mutations in the pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 3 (PDK3) gene. Hum Mol Genet 2013;22:1404-1416.
- 6) Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011;69:22-33.
- 7) Siskind CE, Murphy SM, Ovens R, et al. Phenotype expression in women with CMT1X. J Peripher Nerv Syst 2011;16:102-107.
- 8) Murphy SM, Ovens R, Polke J, et al. X inactivation in females with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromuscul Disord 2012;22:617-621.
- 9) Panosyan FB, Laura M, Rossor AM, et al. Cross-sectional analysis of a large cohort with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1). Neurology 2017;89:927-935.

- 10) Wang Y, Yin F. A review of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Child Neurol* 2016;31:761-772.
- 11) Sato K, Kubo S, Fujii H, et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy of transient cerebral white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci* 2012;316:178-180.
- 12) Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993;262:2039-2042.
- 13) Kleopa KA, Abrams CK, Scherer SS. How do mutations in GJB1 cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res* 2012;1487:198-205.
- 14) Scherer SS, Deschênes SM, Xu YT, et al. Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS. *J Neurosci* 1995; 15:8281-8294.
- 15) Rash JE, Yasumura T, Dudek FE, et al. Cell-specific expression of connexins and evidence of restricted gap junctional coupling between glial cells and between neurons. *J Neurosci* 2001; 21:1983-2000.
- 16) Sargiannidou I, Vavlitou N, Aristodemou S, et al. Connexin32 mutations cause loss of function in Schwann cells and oligodendrocytes leading to PNS and CNS myelination defects. *J Neurosci* 2009;29:4736-4749.
- 17) Kleopa KA, Sargiannidou I. Connexins, gap junctions and peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2015;596:27-32.
- 18) Lee MJ, Nelson I, Houlden H, et al. Six novel connexin32 (GJB1) mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:304-306.
- 19) Kleopa KA, Zamba-Papanicolaou E, Alevra X, et al. Phenotypic and cellular expression of two novel connexin32 mutations causing CMT1X. *Neurology* 2006;66:396-402.
- 20) Basri R, Yabe I, Soma H, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX) in a severely affected female patient with scattered lesions in cerebral white matter. *Intern Med* 2007;46:1023-1027.
- 21) Mazzeo A, Di Leo R, Toscano A, et al. Charcot-Marie-Tooth type X: unusual phenotype of a novel CX32 mutation. *Eur J Neurol* 2008;15:1140-1142.
- 22) Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, et al. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003;60:605-609.

Abstract

Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with heterozygote mutation of *GJB1* gene: case report of a female patient

Makoto Takemaru, M.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾, Kota Sato, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾, Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences

³⁾Present address: Department of Neurology, Okayama University Hospital

A 32-year-old woman showed transient central type facial nerve palsy and bulbar symptoms. Brain MRI revealed high intensity signals in the cerebral white matter, splenium of corpus callosum, and posterior limb of internal capsule. Two elder brothers of the patient had distal dominant peripheral neuropathies in four limbs. In this family, the point mutation of GJB1 gene, encoding connexin 32, was revealed and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1) was diagnosed. The presented case was a heterozygote of this mutation. She showed severe transient central nervous system (CNS) symptoms and subclinical demyelinating peripheral neuropathy. The CNS symptoms and alterations of brain images were very similar among three siblings. There are many reports on male patients with CMTX1 who show associated CN symptoms, but female patients are very rare. There has been no previous report of a CMTX1 patient similar to the patient presented here. The trigger factors have been recognized at the onset of transient CN symptoms in these cases. The prevention of these factors is important for the management of such patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:302-307)

Key words: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, *GJB1* gene, transient central nervous manifestation, cerebral white matter lesions, trigger factors