



顕著な足部チアノーゼを呈した *MME* 遺伝子変異にともなう

Charcot-Marrie-Tooth 病の 1 例

山城 正喬^{1)*} 大成 圭子¹⁾ 樋口雄二郎²⁾
橋口 昭大²⁾ 高嶋 博²⁾ 岡田 和将¹⁾

要旨：症例は生来健康な 44 歳男性。両親にいとこ婚あり。42 歳頃から両足指の脱力が出現し、同時期から両足部のチアノーゼを自覚。その後、症状進行し 44 歳時には走れなくなった。両足部に顕著なチアノーゼと下肢遠位筋脱力とアキレス腱反射の消失を認め、神経伝導検査で軸索型多発ニューロパチーを認めた。網羅的遺伝子検査により *membrane metalloendopeptidase (MME)* 遺伝子変異を伴う autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease 2T と診断した。本例の足部チアノーゼは高度であり背景病態に *MME* 遺伝子変異との関連が推測された。

Key words：*MME* 遺伝子変異, Charcot-Marrie-Tooth 病, チアノーゼ, ネプリライシン

はじめに

現在までに複数の Charcot-Marrie-Tooth 病 (Charcot-Marrie-Tooth disease, 以下 CMT と略記) の原因遺伝子が特定され¹⁾, CMT の病態解明の端緒となり新規治療標的としての可能性が示されてきた。Higuchi らによって明らかにされた *membrane metalloendopeptidase (MME)* 遺伝子変異は本邦で報告されている成人発症常染色体劣性遺伝型 CMT のなかで最も頻度の高い変異であり, Autosomal Recessive Charcot-Marrie-Tooth 2T (AR-CMT2T) が提唱されている¹⁾。われわれは中年以降に発症し顕著な足部チアノーゼを呈した *MME* 遺伝子変異を伴う CMT 症例を経験した。チアノーゼが AR-CMT2T の臨床診断上重要な所見であると考えられ文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：44 歳, 男性

主訴：両足の脱力と異常感覚, 両足のチアノーゼ

既往歴：腰椎椎間板ヘルニア。

家族歴：両親がいとこ婚 (Fig. 1)。血縁者に類症なし。

現病歴：出生・発育に問題はなかった。42 歳頃から両足の第 1 足趾を背屈させられなくなり, 歩行時に躓きやすくなった。その後も両足部の脱力とジンジン感を自覚する様になり

歩きづらくなっていた。また同時期から両足部のチアノーゼを自覚していた。両足部の脱力は徐々に増悪し, 44 歳時には小走りすることが出来なくなった。

入院時現症：一般身体所見：身長 177.3 cm, 体重 79.9 kg, BMI 25.4, 血圧 134/84 mmHg, 脈拍 74 bpm 整, 呼吸回数 16 回/分, 体温 36.4°C。両足部冷感とチアノーゼを認めた (Fig. 2A)。大腿動脈, 膝窩動脈, 両足背動脈の触知は可能であった。凹足などの足部変形はなし。

神経学的所見：意識清明で認知機能は正常であり, 脳神経系に異常所見を認めなかった。握力は右手 37.5 kg/左手 37.8 kg で両上肢の筋力は正常であった。徒手筋力テストでは腸腰筋 5/5, 大腿四頭筋 5/5, 大腿屈筋 5/4, 前脛骨筋 4/4, 腓腹筋 4+/4, 足趾伸筋 2/2, 足趾屈筋 2/2 と両下肢遠位部優位に筋力低下を認めた。両側の前脛骨筋, 腓腹筋に軽度の筋萎縮を認めた。歩容は正常だが踵歩きと爪先立ちは出来なかった。腱反射についてはアキレス腱反射が両側で消失していた。病的反射は陰性であった。感覚系では足関節以遠に軽度の異常感覚と深部覚低下が認められた。触覚と温痛覚は正常であった。自律神経系に関しては性功能, 発汗, 排便排尿は正常で起立性低血圧を認めなかった。

検査所見：血算, 生化学, 内分泌検査, 凝固は正常で, 抗核抗体など膠原病関連の自己抗体及び M 蛋白は認めず, 血清 VEGF も正常値であった。抗ガングリオシド抗体は抗 GM2 IgG 抗体と抗 GalNac-GD1a IgG 抗体が陽性 (++) で, 抗

*Corresponding author: 産業医科大学脳神経内科 [〒 807-8556 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 番 1 号]

¹⁾ 産業医科大学脳神経内科

²⁾ 鹿児島大学脳神経内科

(Received April 6, 2023; Accepted July 23, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:743-747

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001870

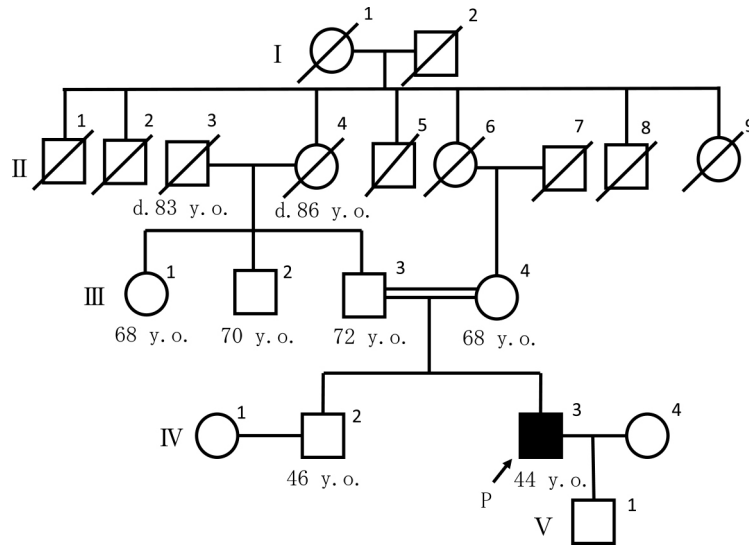


Fig. 1 Family pedigree.

Squares, male; circles, female; diagonal line, deceased; closed square, patient; arrow, proband. His parents were first cousins. None of his family members had similar symptoms.

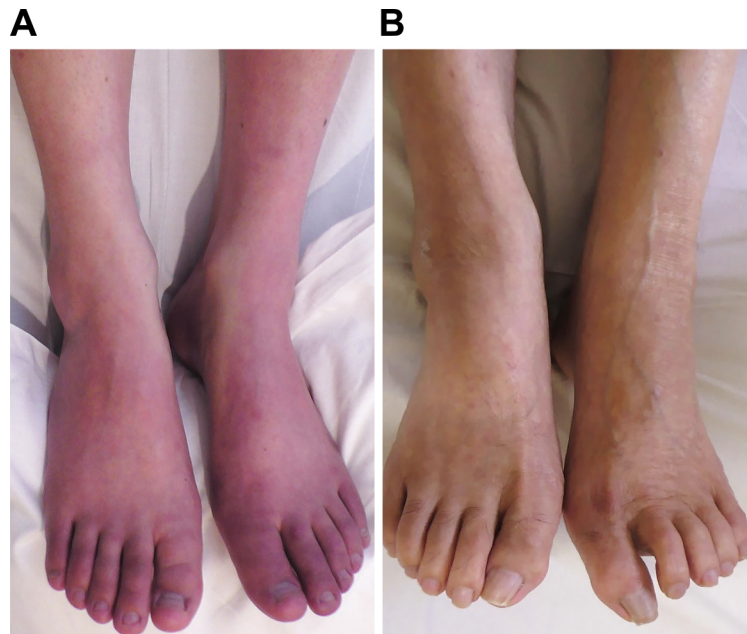


Fig. 2 Cyanosis presented in patients with Charcot–Marie–Tooth disease.

(A) Severe cyanosis of the feet in CMT2 patient with *MME* gene mutation, (B) Mild cyanosis of the feet in CMT1A patient with *PMP22* duplication.

GalNac-GD1a IgM 抗体が弱陽性 (+) であった。脳脊髄液検査では細胞数 $2/\mu\text{l}$ (単形核), 蛋白 46.1 mg/dl , IgG index 0.50, オリゴクローナルバンド陰性であった。神経伝導検査では上肢の感覚神経は正常で運動神経伝導速度が軽度低下していた (Table 1)。下肢神経の複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) は著明に低下しており, 脛骨神経に関しては近位刺激では誘発することが出

来なかった (Table 1)。腓骨神経で伝導速度の低下を伴っていたが伝導ブロックや時間的分散は認めなかった。針筋電図検査では第一背側骨間筋, 前脛骨筋において線維束自発電位を認め, 第一背側骨間筋には線維自発電位と陽性鋭波を認めた。随意収縮時は遅延動員と干渉不良を認め神経原性変化が考えられた。以上より, 軸索型ニューロパチーを示唆する所見であると考えられた。腰椎 MRI では神経根の腫大や造影効

Table 1 Results of nerve conduction study (peak to peak).

Nerve	Side	Motor nerve						Sensory nerve	
		DL (msec)	CMAP (mV) Distal	CMAP (mV) Proximal	MCV (m/sec)	F-latency (msec)	F-freq (%)	SNAP (μV)	SCV (m/sec)
Median	R	4.0	8.4	8.4	47.2	34.6	37	27.1	51.1
Ulnar	R	3.2	9.1	9.2	44.6	36.8	81	25.2	51.2
Tibial	R	5.9	0.061	N.E.	N.E.	N.E.	0		
Peroneal	R	6.7	0.32	0.33	21.9				
Sural	R							4.70	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.

果を認めなかった。全身 CT では臓器腫大や骨硬化像などの異常所見は認められなかった。両足部のチアノーゼを伴っていたため末梢血管系の異常も考慮し血圧脈波検査 (Ankle branch index: ABI), 下肢動脈エコー検査などを施行したが末梢血管障害を示唆する所見を認めなかった。

臨床経過: 本例はいとこ婚の家族歴が有り, 緩徐進行性の臨床経過, 両下肢遠位部に対称性の運動感覚障害と軽度の筋萎縮を呈していた。両下肢では神経伝導検査での軸索障害が著明であり CMT が疑われた。鹿児島大学での次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析により CMT の網羅的遺伝子解析を行い MME 遺伝子変異 (c.655-2A>G, homozygous の変異) に伴う CMT と診断した (本症のバリエントは既報告の変異であった。また遺伝子検査は本人の承諾を得て施行した)。

考 察

MME 遺伝子変異は 2016 年に Higuchi らにより報告された CMT の原因遺伝子である²⁾。2022 年の報告では 2021 年 5 月までに鹿児島大学で集積された PMP22 重複/欠失を除く 798 例の CMT 患者の遺伝子変異のうち 28 例で MME 遺伝子変異が認められており, 常染色体劣性遺伝の CMT のなかでは最も頻度の高い変異であった。さらに Higuchi らは MME 遺伝子変異に伴う CMT 患者 10 名の臨床的特徴についても報告しており, 発症時期は遅発性 (発症年齢 36~56 歳, 中央値 50 歳) で, 10 名のうち 6 名の両親にはいとこ婚が認められた。臨床症状に関しては全例で緩徐進行性の四肢遠位筋の脱力と同部位の筋萎縮, 歩行障害, 四肢遠位部の感覚障害, 腱反射低下または消失が認められ, 錐体路徴候や小脳失調, 認知機能障害などの中枢神経症状を呈した症例はなく典型的な CMT の特徴と合致していた。神経伝導検査では 1 例で正中神経伝導速度が軽度遅延 (37.4 m/s) を呈したため脱髄型もしくは中間型 CMT と診断されたが, その他の 9 例は軸索型 CMT の所見であった (正中神経運動神経の平均値潜時 4.12 s [3.2~6.3 s], distal CMAP 5.34 mV [1.7~10 mV], MCV 43.8 m/s [37.4~53 m/s] であった)。神経生検の病理所見については

onion bulb 形成は認められず有髄線維密度の著明な減少が認められ軸索型ニューロパチーを支持する所見であった。本例の神経伝導検査所見は下肢で CMAP 及び複合感覚神経電位の高度低下を呈しており, 上肢では僅かな MCV の低下を伴っていたが軸索型 CMT の範疇として矛盾しないレベルであり, 臨床像と合わせて典型的な MME 遺伝子変異による CMT であると考えられた (Table 2)。

MME 遺伝子異常による末梢神経障害の機序については十分に明らかにされていない。MME 遺伝子は neprilysin (NEP) をコードしており, この NEP はヒトを含む哺乳類の中枢神経系と末梢神経系で多く発現していることが明らかにされている²⁾³⁾。中枢神経系ではアミロイド β の分解酵素として作用することから, 近年 NEP の機能低下が Alzheimer 病発症に関連していることが報告されている⁴⁾。一方で末梢神経系において NEP は軸索・髄鞘の両方に発現しているが, 髄鞘により多く発現していることが明らかにされており, 健常者では NEP が末梢神経の発生に関与することや軸索損傷時に NEP が末梢神経で増加し軸索再生に関連することが推測されている¹⁾⁵⁾。このことから MME 遺伝子変異に伴う CMT においては末梢神経の発生に何らかの異常が生じていることや軸索再生が正常に行われず軸索障害が進行していると推測される。

本例の特徴として著明な足部のチアノーゼを認めたが, Higuchi らの報告例にはチアノーゼの記載はないため AR-CMT2T におけるチアノーゼの頻度や程度については不明である。

CMT では足部のチアノーゼが出現することは知られているが⁶⁾, CMT におけるチアノーゼに関するまとまった報告はなく CMT の病型や遺伝子異常とチアノーゼの合併頻度や程度との関連などは不明である。本例のチアノーゼの特徴としては病初期から出現し, チアノーゼの程度が運動感覚障害の程度と相関せず顕著であった点である。Fig. 2B には CMT type 1A (自験例) で認められたチアノーゼとの比較を提示している (Fig. 2B)。このようなチアノーゼの合併が MME 遺伝子異常と関連するかは不明であるが, NEP がエンケファリン, サブスタンス P, 心房性ナトリウム利尿ペプチドなどの多くの基質の分解に関与していることから, MME 遺伝子異常が血

Table 2 Genetic, clinical, and laboratory findings.

	Our case	Report example (n = 10)
Age, year	44	Median 50 (36–56)
Sex	Men	Men (80%), Female (20%)
Inheritance pattern	AR	AR
Consanguinity	+	+ (60%)
Initial symptom	Motor	Motor 80%, Sensory 20%
MMT (distal lower limbs) at first visit	4	1–4
Sensory disturbance	+	+ (90%)
Decreased DTRs	+	+ (100%)
Cyanosis	+	No data
Dementia	–	–
Brain atrophy	–	–
Type	Axonal neuropathy	Axonal neuropathy (90%) demyelinating and axonal neuropathy (10%)

AR = autosomal recessive; DTRs = deep tendon reflexes.

管機能の異常を引き起こす可能性がある⁷⁾。MME ノックアウトマウスでの実験では NEP 欠損に伴いその基質であるエンドセリン 1 やサブスタンス P といった血管作動性を有する物質の産生が毛細血管で上昇することが報告されている⁸⁾。特にエンドセリン 1 は末梢血管収縮を、サブスタンス P は血管透過性亢進を惹起することから、こうした物質の過剰が cold complex regional pain syndrome (CRPS) 様のチアノーゼ、冷感、浮腫などの症状を引き起こすと考えられている⁸⁾。本例のチアノーゼの病態としても MME 遺伝子異常を背景として NEP の機能異常による末梢循環障害を生じている可能性が推測された。一方で本例は軸索型 CMT であることから小径無髄線維である自律神経の障害が下肢遠位部で生じていた可能性はある。しかしながら、MME 遺伝子異常を伴う CMT における皮膚生検の解析では小径無髄線維の異常が指摘されていない⁹⁾。本症例では臨床的に自律神経障害を認めていないものの、精密な自律神経系の解析を行っていないため足部のチアノーゼにおける自律神経障害の関与については不明である。

本例では抗ガングリオシド抗体が陽性であったが、抗 GM2 IgG 抗体については cytomegalovirus 感染後の顔面神経麻痺を伴う脱髄型のギラン・バレー症候群との関連性が、抗 GalNAc-6S IgG 抗体については acute motor axonal neuropathy との関連性が報告されているが、両者とも慢性進行性軸索型ニューロパチーでの報告はなく本例におけるこの抗体の意義は不明である¹⁰⁾。一方で CMT 患者では慢性炎症性脱髄性多発神経炎が合併しやすく¹¹⁾、免疫療法が部分的に有効であることが報告されている¹²⁾。抗ガングリオシド抗体が陽性であったことから本例でも同様の背景病態を伴っている可能性を考慮して γ グロブリン大量静注療法を施行したが臨床症状と神経伝導検査では変化を認めなかった。以上からは本例における抗ガングリオシド抗体の臨床的意義は乏しいと考えられる。MME 遺伝子変異を有する CMT では MME 遺伝子から産生さ

れる NEP が髄鞘にも多く発現していることから髄鞘にも脆弱性が存在することが推測され、長期間にわたり髄鞘破壊による髄鞘成分が比較的多く免疫系に曝露されたことで抗ガングリオシド抗体が二次的に産生された可能性はある。

結 語

本例で認められた顕著なチアノーゼは MME 遺伝子変異を伴う CMT 症例ではこれまで報告されていないが、MME 遺伝子変異を伴う CMT の重要な所見である可能性があり、今後の症例の集積が必要であると考えられる。

謝辞: ガングリオシド抗体を測定いただきました近畿大学脳神経内科楠進先生および本例におけるガングリオシド抗体に関する貴重なご意見をいただきました山口大学脳神経内科古賀道明先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、第 237 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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

- Higuchi Y, Takashima H. Clinical genetics of Charcot–Marie–Tooth disease. *J Hum Genet* 2023;68:199-214.
- Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, et al. Mutations in *MME* cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol* 2016;79:659-672.
- Kioussi C, Crine P, Matsas R, et al. Endopeptidase-24.11 is suppressed in myelin forming but not in non-myelin-forming Schwann cells during development of the rat sciatic nerve. *Neuroscience* 1992;50:69-83.
- Fujisawa M, Sano Y, Kanda T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by homozygous *MME* gene mutation superimposed by chronic inflammatory demyelinating poly-

- neuropathy. Clin Neurol 2017;57:515-520.
- 5) Kioussi C, Mamalaki A, Matsas R, et al. Expression of endopeptidase-24.11 (common acute lymphoblastic leukaemia antigen CD10) in the sciatic nerve of the adult rat after lesion and during regeneration. Eur J Neurosci 1995;7:951-961.
 - 6) Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol 2009;8:654-667.
 - 7) Yamamoto K, Rakugi H. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: comprehensive review and implications in hypertension treatment. Hypertens Res 2021;44:1239-1250.
 - 8) Heidrun H, Lan H, Sommer C, et al. Increased pain and neurogenic inflammation in mice deficient of neutral endopeptidase. Neurobi Dis 2009;35:177-183.
 - 9) Grumbach M, Togel S, Schabhuettl M, et al. Rare variants in MME, Encoding metalloprotease neprilysin, are linked to late-onset autosomal-dominant axonal polyneuropathies. Am J Hum Genet 2016;99:607-623.
 - 10) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. GuillainBarré syndrome with antibody to a ganglioside. N-acetylgalactosaminyl GD1a. Brain 2000;123:116-124.
 - 11) Ginsberg L, Malik O, Kenton A, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain 2004;127:193-202.
 - 12) Yasuo M, Masahiko T, Masayuki B, et al. A family with IVIg-responsive Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol 2013;260, 1147-1151.

Abstract

A case of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 caused by homozygous *MME* gene mutation

Masataka Yamashiro, M.D.¹⁾, Keiko Ohnari, M.D.¹⁾, Yujiro Higuchi, M.D.²⁾, Hiroaki Hashiguchi, M.D.²⁾, Hiroshi Takashima, M.D.²⁾ and Kazumasa Okada, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

²⁾ Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Kagoshima University Graduate School of Medical Science

The patient is a 44-year-old man. His parents are consanguineous. He experienced muscle weakness in his toe and distal tingling sensation in his feet at 42 years of age, which gradually progressed. Additionally, a marked cyanotic discoloration of the feet appeared and worsened progressively. Neurological examination revealed loss of tendon reflexes and distal muscle weakness in the lower extremities. Findings from nerve conduction studies indicated axonal polyneuropathy. Upon detection of the *MME* gene mutation, the patient was diagnosed with autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease 2T (ARCMT2T). In this case, cyanosis of the lower extremities possibly was associated with ARCM2T, and it was suggested to be due to neprilysin deletion linked with the *MME* mutation. This represents the first documented occurrence of cyanosis as a distinctive feature of CMT with *MME* mutation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:743-747)

Key words: *MME* mutation, Charcot-Marie-Tooth disease, cyanosis, neprilysin