

症例報告

前頭葉症状で初発した hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E
(HSAN1E) の 1 例

渡部 真志^{1)*} 松本 雄志¹⁾ 岡本 憲省¹⁾
奥田 文悟¹⁾ 水田依久子²⁾ 水野 敏樹²⁾

要旨：症例は 49 歳男性。5 年前から人格変化，歩行障害，難聴が徐々に進行した。前頭葉徴候，吃り，垂直性眼球運動障害，筋固縮，失調，両下肢の腱反射消失と深部覚優位の感覚障害を認めた。前頭葉優位の大脳半球，小脳，中脳被蓋に萎縮が見られた。進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) を疑ったが，神経伝導検査では SNAP が誘発不能であり，常染色体優性遺伝性ニューロパチーの家族歴が判明した。DNA methyltransferase 1 (*DNMT1*) 遺伝子の p.Y495H 変異を認め hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E (HSAN1E) と診断した。プリオン蛋白遺伝子検査では p.M232R 変異も判明した。HSAN1E では前頭葉症状で発症し PSP 様の症状を呈する例が存在する。

(臨床神経 2017;57:753-758)

Key words：hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E (HSAN1E)，*DNMT1* 遺伝子，前頭葉機能障害，進行性核上性麻痺，プリオン遺伝子

はじめに

Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN) は感覚神経障害と自律神経障害を主体とする稀な遺伝性末梢神経疾患である¹⁾。発症年齢，遺伝形式，感覚神経と自律神経の障害の様式から臨床病理学的分類がなされてきた²⁾。近年，DNA methyltransferase 1 (*DNMT1*) 遺伝子変異を伴う HSAN1E に関して症例の蓄積や病態機序の解明が進み，HSAN1E 症例では末梢神経のみならず中枢神経障害を呈することが指摘されている³⁾。今回，我々は当初は進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) を疑ったが最終的に HSAN1E と診断した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：49 歳，男性

主訴：人格変化，歩行障害，難聴

既往歴：吃音症，高脂血症。

家族歴：母が感音性難聴。

現病歴：2011 年から徐々に人格変化がめだつようになり，仕事や人間関係でトラブルが増加した。2012 年に離婚後，強

いストレスを感じて近医心療内科を受診したが，精神疾患の可能性は指摘されなかった。2015 年 1 月頃から狭い所を歩く際にバランスが取りづらくなった。2015 年 7 月頃から難聴を自覚した。同年 12 月に当院耳鼻咽喉科を受診して，左優位に高度の感音性難聴を指摘された。器質性病変を確認するため実施された頭部 MRI で小脳萎縮が認められた。神経疾患を疑われて当科へ紹介となった。

一般身体所見では，両下腿に複数の擦過傷があり，両足底に胼胝が認められた。その他に特記すべき異常所見は見られなかった。

神経学的には，病識の欠如，常同行為，口尖らし反射，把握反射等の前頭葉徴候が認められた。高次脳機能検査では，MMSE は 30/30 点であったが FAB は 13/18 点と低下していた。Trail Making Test はパート A で 46.58 秒，パート B で 117.06 秒 (B/A 比：2.51) と A・B 共に反応時間の延長を認めた。WAIS-III では全検査 IQ 72，言語性 IQ 83，動作性 IQ 65 と動作性優位に低下しており，特に作動記憶や処理速度の低下が顕著であった。高度の吃りと断綴性言語が見られた。垂直性眼球運動障害を認め，人形の眼現象は水平，垂直方向共に陽性であった。追従性眼球運動は衝動性で，slow, hypermetric であった。左優位に聴力が低下していた。体幹優位の筋固縮

*Corresponding author: 愛媛県立中央病院神経内科 [〒 790-0024 愛媛県松山市春日町 83]

¹⁾ 愛媛県立中央病院神経内科

²⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

(Received April 4, 2017; Accepted September 6, 2017; Published online in J-STAGE on November 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001043

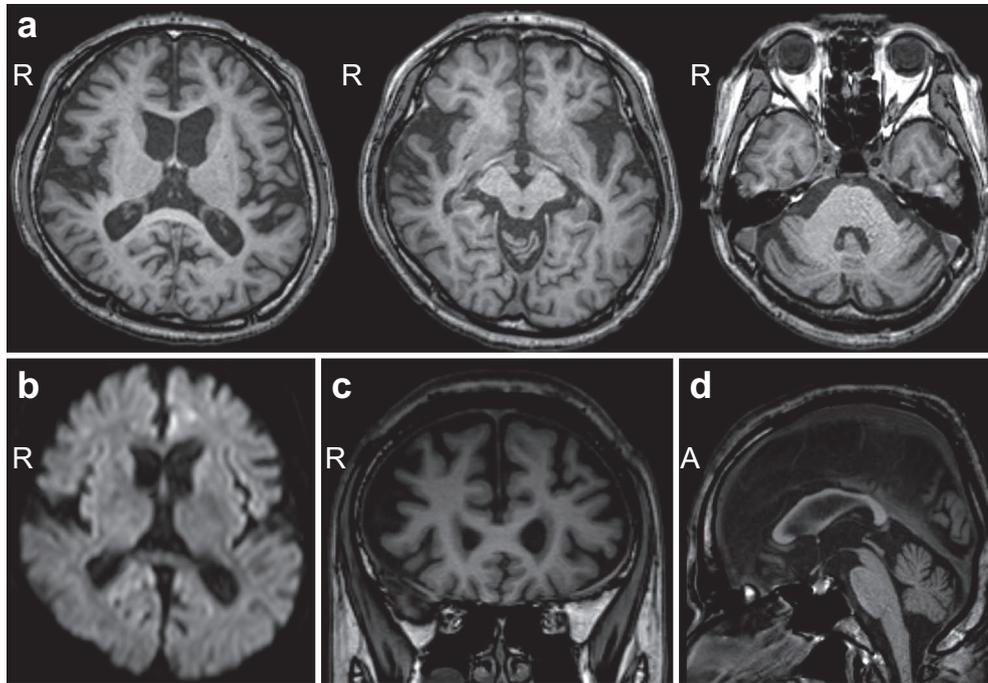


Fig. 1 Brain MRI.

Axial (a: 1.5 T, TR 5.4 ms, TE 1.5 ms), Coronal (c: 1.5 T, TR 5.4 ms, TE 1.5 ms), and sagittal (d: 1.5 T, TR 5.4 ms, TE 1.5 ms) images show atrophy in the cerebellum and midbrain tegmentum as well as cerebral atrophy, predominantly in the frontal lobe. The diffusion weighted image (b: 1.5 T, TR 5,702 ms, TE 45 ms) shows no abnormal lesions in the cerebral cortex, basal ganglia and thalamus.

を認めたが、不随意運動は見られなかった。四肢腱反射は、上肢では保たれていたが、下肢では消失していた。下顎反射が陽性であった。その他の病的反射は認められなかった。両膝関節以下で触覚、温痛覚の低下を認めた。両下肢の振動覚や位置覚は高度に低下しており、Romberg 徴候が陽性であった。指鼻試験、膝踵試験で測定障害を認め、指鼻試験では terminal oscillation が見られた。開脚・失調性歩行で、継ぎ足歩行は不安定であった。自律神経障害は認められなかった。

血液検査では、脂質の上昇 (T-Chol 236 mg/dl, TG 694 mg/dl) とビタミン B12 の軽度低下 (222 pg/ml) の他に異常所見はなかった。髄液検査では、細胞数 $< 1/\text{mm}^3$ 、蛋白 27 mg/dl と正常であった。頭部 MRI では、前頭葉優位の大脳半球の萎縮に加えて、小脳や中脳被蓋に萎縮が認められた (Fig. 1a, c, d)。慢性虚血性変化は軽度であった。拡散強調像では異常信号は認められなかった (Fig. 1b)。 ^{123}I -IMP SPECT では両頭頂葉、前頭葉背側上部、帯状回で血流が低下していた (Fig. 2a)。元画像では両視床に血流低下は見られなかった。 ^{123}I -イオフルパン SPECT では、SBR は施設基準値の 5 以上であったが、両被殻での集積の低下が認められた (Fig. 2b)。心筋 MIBG シンチグラフィは H/M 比が 2.8, Washout rate が 19% と正常であった。

以上の所見から、当初は PSP 等の神経変性疾患を疑った。しかし、神経伝導検査で上下肢ともに SNAP が誘発不能であったことから感覚性ニューロパチーが示唆された。更に詳細な家族歴を聴取した結果、母方の祖母、伯父、伯母が難聴、

下肢感覚障害、人格変化や認知症を発症していることが判明した。また、従兄弟は難聴と感覚障害、実弟は人格変化と感覚障害を認めた (Fig. 3)。難聴と認知症を伴う常染色体優性遺伝性ニューロパチーを疑って、*DNMT1* 遺伝子解析を実施したところ、exon 20 に既報の c.1483T>C (p.Tyr495His) ミスセンス変異が認められたことから (Fig. 4)、HSAN1E と確定診断した。また鑑別疾患として Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群を考慮してプリオン病の精査を依頼した。髄液総 Tau 蛋白、14-3-3 蛋白は陰性であった。プリオン遺伝子は codon129 では Met/Met, codon219 では Glu/Glu であったが、codon232 に Met/Arg 変異 (M232R) が認められた (Fig. 4)。

考 察

HSAN1E の原因遺伝子である *DNMT1* 遺伝子は、第 19 番染色体 p13.3-13.2 に存在し、DNMT1 は DNA メチル化、遺伝子調整、クロマチン安定化に必要な分子である⁴⁾。*DNMT1* 遺伝子関連疾患には、exon 20 に変異が集中する HSAN1E と³⁾⁵⁾⁶⁾、exon 21 に変異が集中する autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy (ADCA-DN) の 2 疾患が知られている³⁾⁷⁾。p.Tyr495 に関わる *DNMT1* 遺伝子変異は過去 6 家系が報告されており、HSAN1E の発症に関わる hot spot とされている⁴⁾。そのうち、本例と同じ p.Tyr495His の変異は現在まで 2 家系 (ノルウェー⁸⁾、本邦⁹⁾) のみで報告されている。HSAN1E は難聴、感覚性ニューロパチー、認知症を 3 主徴とし、多くの

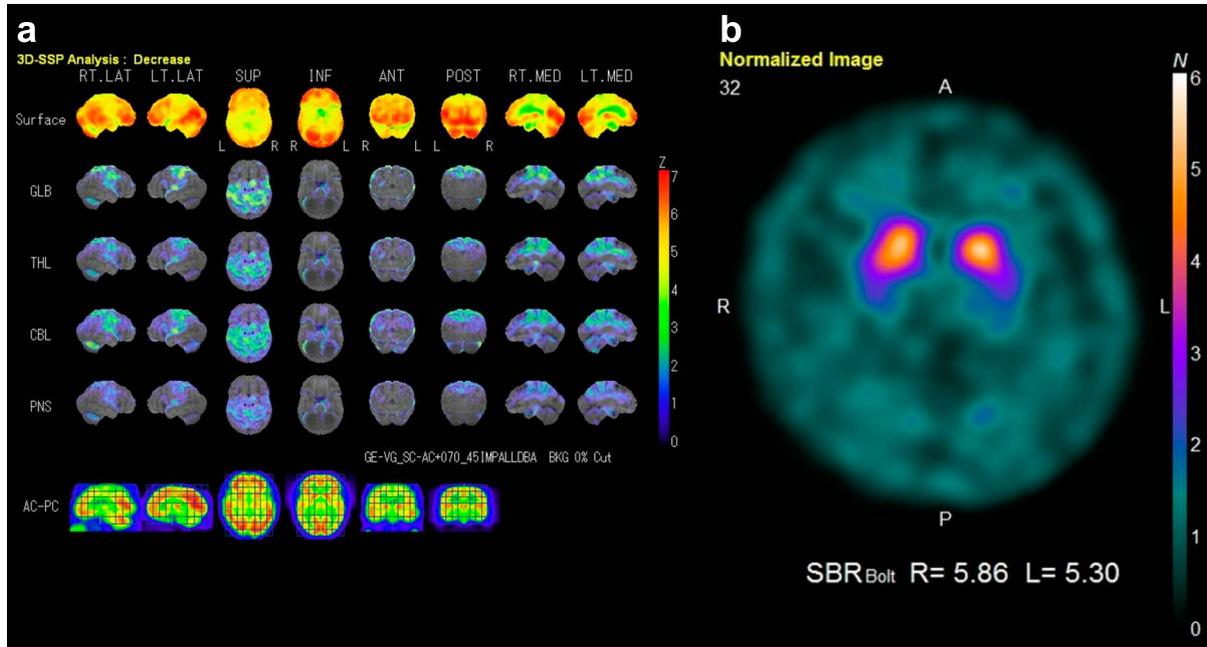


Fig. 2 Single photon emission computed tomography (SPECT).

a: Three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) images generated from ¹²³I-IMP SPECT show hypoperfusion bilaterally in the parietal lobe, dorsolateral frontal lobe, and cingulate gyrus. b: ¹²³I-Ioflupane SPECT shows a decrease in uptake in the dorsal portion of the bilateral putamen.

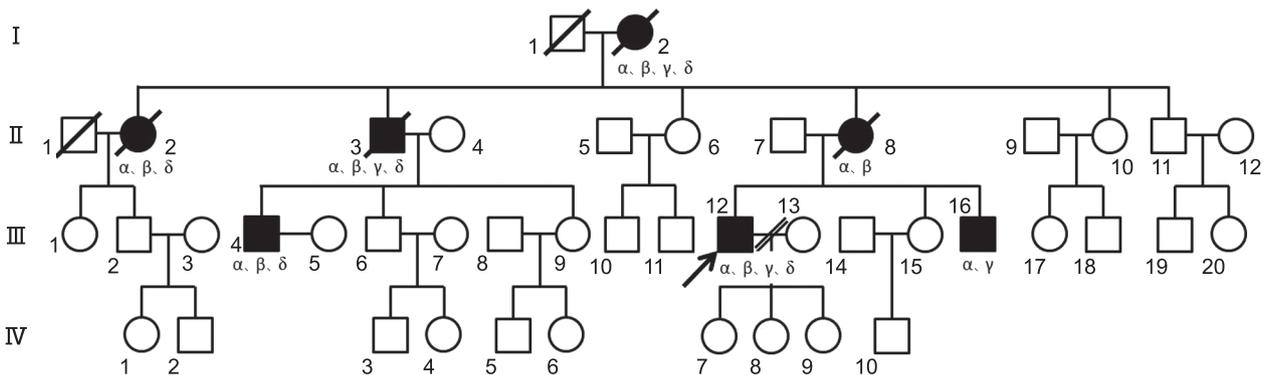


Fig. 3 Pedigree of this case.

He has a family history of sensory neuropathy, hearing loss, personality change, and cognitive impairment. α: sensory neuropathy, β: hearing loss, γ: personality change, δ: cognitive impairment.

場合 30 歳代で発症し 50 歳代で死亡する³⁾。Genotype-phenotype correlation に関しては、最も頻度の高い p.Tyr495Cys 家系と比較すると、p.Thr481Pro と p.Pro491Leu は若年発症で進行が速く、p.Cys353Phe は進行が遅く認知症発症率も低い傾向がある³⁾。p.Tyr495His 家系は p.Tyr495Cys と同様の臨床経過をとるが、本例同様、他の 2 家系にも FTD を呈する例があり³⁾⁹⁾、前頭葉症状と本変異の関連性が示唆される。DNMT1 変異の分子病態に関して、同一グループから 2 通りの仮説が提唱されている。一つは、患者検体を用いたゲノムワイドメチル化解析から導かれた、変異 DNMT1 の DNA メチル化機能異常

説である¹⁰⁾。もう一つは、変異 DNMT1 を発現させた細胞で aggresome と呼ばれる蛋白凝集が検出されたという実験結果に基づく、蛋白のホメオスタシス不均衡説である³⁾。

本例の特徴として、人格変化や歩行障害から発症し、PSP 類似の臨床症状を呈したことが挙げられる。9 家系、45 症例の報告では、HSAN1E の初発症状は難聴が 36%、下肢感覚障害や足部潰瘍が 33% と大多数を占めたが、認知機能障害で発症する例が 7% と稀ながら存在する³⁾。そこで本家系における初発症状に注目して検討した (Fig. 5)。下肢感覚障害や足部異常 (鶏眼、胼胝) が初発症状であった 5 例は通常の感覚

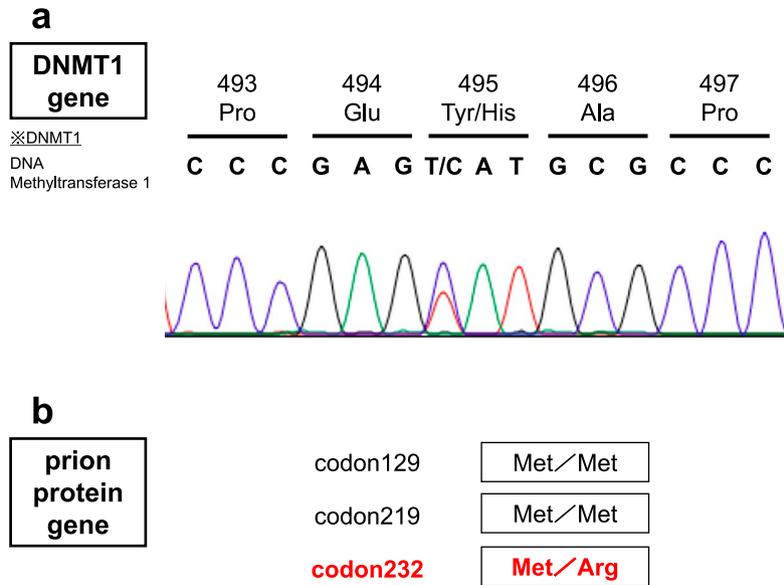


Fig. 4 Gene analysis.

a: Analysis of DNA methyltransferase 1 (*DNMT1*) gene shows the missense mutation in codon 1483 T>C (p.Tyr495His). b: Analysis of prion gene shows the mutation in codon 232 Met>Arg (M232R mutation).

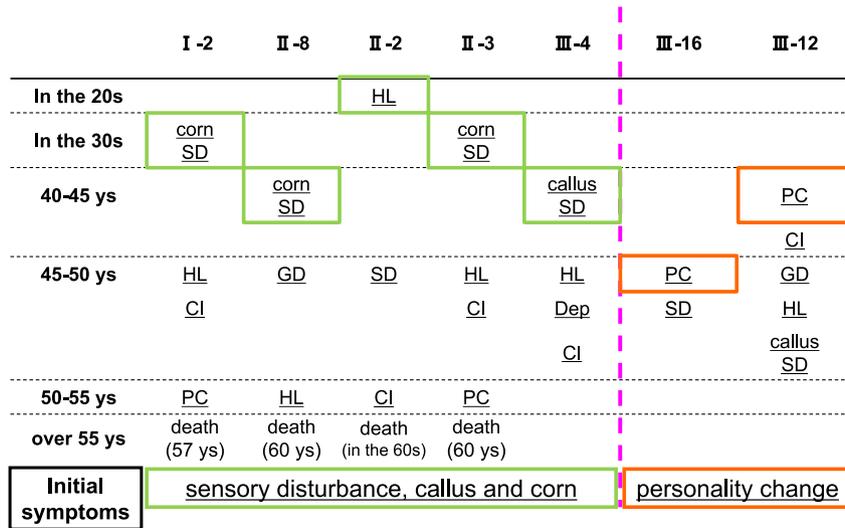


Fig. 5 Clinical features in his relatives.

Five persons (grandmother, mother, aunt, uncle, and cousin) had sensory disturbance, callus, and corn of their lower extremities as initial symptoms. They developed hearing loss, followed by cognitive impairment. On the other hand, two persons (younger brother and this case) showed personality change as an initial symptom, followed by sensory neuropathy with hearing loss. SD: sensory disturbance, HL: hearing loss, PC: personality change, CI: cognitive impairment, GD: gait disturbance, Dep: depression.

性ニューロパチーと診断された。その後、人格変化や認知機能障害が徐々に顕在化して、多くは60歳前後で死亡していた。しかし、本例のように前頭葉徴候や歩行障害が初発症状であった2例は、初診時は神経変性疾患や精神疾患が疑われていた。一方、初発症状が典型的であっても、後続する精神

症状のために診断が遅れる例もある。Kleinらは、40歳代前半で難聴にて発症し、45歳で全身性痙攣、50歳で認知機能障害を呈し、当初は前頭側頭型認知症と診断されていた症例を報告している⁸⁾。

DNMT1 遺伝子変異による表現型は様々ではあるが、末梢

神経障害だけでなく中枢神経障害を起こすことが知られている³⁾。頭部 MRI が施行されていた 14 例のうち 12 例においてびまん性脳萎縮が指摘されている³⁾。本例の¹²³I-IMP SPECT や¹²³I-イオフルパン SPECT の所見も広範な中枢神経の機能障害を反映した結果と考えられる。更に、剖検症例での脳病理学的検討では、大脳皮質のみならず大脳基底核、脳幹、小脳においても神経細胞の消失や膨張化、軸索変性、線維化したアストロサイトの増加、ミクログリアの活性化等の所見が報告されている¹¹⁾。以上のことから、*DNMT1* 遺伝子変異を有する疾患は、遺伝性ニューロパチーの範疇を超えて「*DNMT1* methylopathy⁷⁾」というより広義な疾患概念で捉えるべき病態と考える。従って、本例の PSP 様の症候に関しては、報告例は無いが、HSAN1E の症状の一部であると推測する。もちろん、HSAN1E と PSP の合併の可能性は否定できない。また、後述のように、本例でのプリオン病の発症は否定的なもので、PSP 様症状をプリオン病と関連づけることは難しい。

本例ではプリオン遺伝子の M232R 変異も併存していた。M232R 変異は本邦特有の変異で、遺伝性プリオン病の 15.3% を占める。また、M232R 変異の 25% では、不安、焦燥、性格変化などの非典型的な症状から発症して、緩徐に神経症状が進行していくことが報告されている¹²⁾。しかしながら、ほとんどの症例は孤発性で、浸透率は低く、家族内発症例は報告されていない¹³⁾。従って、本例では髄液総 Tau 蛋白や 14-3-3 蛋白は陰性であり、MRI 拡散強調画像で異常信号が見られなかったことも踏まえると、本家系内で見られる人格変化や認知機能障害はプリオン遺伝子 M232R 変異が原因であると考えられるよりも HSAN1E の症状であると考えの方が妥当である。ただし、本例の発症において M232R 変異が何らかの影響を及ぼしていた可能性は否定できない。その関連性については今後の更なる症例蓄積による検討が期待される。

結 語

DNMT1 遺伝子解析で c.1483T>C (p.Tyr495His) ミスセンス変異を有する HSN1E としては世界第 3 家系目となる 1 例を報告した。同疾患では前頭葉症状で発症して PSP 類似の臨床像を呈する例が存在することに留意すべきである。本症例に見られたプリオン遺伝子変異の影響については今後の課題である。

本報告の要旨は、第 101 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。また、若手奨励賞候補セッションに選出され、最優秀賞を受賞した。

謝辞：プリオン遺伝子解析を施行して頂いた東北大学大学院医学科病態神経学の北本哲之先生、ならびに髄液総 Tau 蛋白、14-3-3 蛋白

を測定して頂いた長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野の佐藤克也先生に深く感謝申し上げます。

※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) 清水 潤. Hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Peripheral Nerve* 2013;24:23-30.
- 2) Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary sensory autonomic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 1809-1844.
- 3) Baets J, Duan X, Wu Y, et al. Defects of mutant DNMT1 are linked to a spectrum of neurological disorders. *Brain* 2015; 138:845-861.
- 4) Rotherier A, Baets J, Timmerman V, et al. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012;8:73-85.
- 5) Kinariwala D, Yu J, Dhamija R. A patient with *DNMT1* gene mutation presenting with polyneuropathy, hearing loss, and personality changes. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142:193-194.
- 6) Nishihara H, Yuan J, Omoto M, et al. Novel mutation in the methyltransferase domain of *DNMT1* in a hereditary sensory and autonomic neuropathy patient with hearing loss, cataract, and dementia. *Neurol Clin Neurosci* 2015;3:74-77.
- 7) Moghadam KK, Pizzi F, La Morgia C, et al. Narcolepsy is a common phenotype in HSN1E and ADCA-DN. *Brain* 2014; 137:1643-1655.
- 8) Klein CJ, Bird T, Ertekin-Taner N, et al. *DNMT1* mutation hot spot causes varied phenotypes of HSN1 with dementia and hearing loss. *Neurology* 2013;80:824-828.
- 9) 松本雄志, 奥田真也, 鴨川賢二ら. 遺伝性脊髄小脳変性症と鑑別を要した hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss の 1 例. *臨床神経 (会)* 2013;53:68.
- 10) Sun Z, Wu Y, Ordog T, et al. Aberrant signature methylome by DNMT1 hot spot mutation in hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E. *Epigenetics* 2014;9:1184-1193.
- 11) Hojo K, Kawamata T, Tanaka C, et al. Inflammatory glial activation in the brain of a patient with hereditary sensory neuropathy type 1 with deafness and dementia. *Neurosci Lett* 2004;367:340-343.
- 12) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007;254:1509-1517.
- 13) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010;133: 3043-3057.

Abstract

**A case of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1E
with frontal lobe dysfunction as an initial symptom**

Masashi Watanabe, M.D.¹⁾, Yushi Matsumoto, M.D.¹⁾, Kensho Okamoto, M.D.¹⁾,
Bungo Okuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Ikuko Mizuta, M.D., Ph.D.²⁾ and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Ehime Prefectural Central Hospital

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 49-year-old man had developed gradually personality change, gait disturbance, and hearing loss for five years. On admission, he presented with frontal release signs, stuttering, vertical gaze palsy, sensorineural deafness, muscle rigidity, ataxia, and sensory disturbance with areflexia in the lower extremities. Brain MRI demonstrated atrophy in the cerebellum and midbrain tegmentum as well as cerebral atrophy, predominantly in the frontal lobe. He was tentatively diagnosed as progressive supranuclear palsy on the basis of clinical features and imagings. On nerve conduction study, no sensory nerve action potentials were elicited in the upper and lower extremities. Details of family history revealed a hereditary sensory neuropathy with autosomal dominant inheritance in his relatives. Because genetic analysis showed a rare missense mutation (c.1483T>C, p.Y495H) in DNA methyltransferase 1 gene, we diagnosed him as having hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1E (HSAN1E). In addition, p.M232R mutation in prion protein gene was detected. It should be kept in mind that there are some patients with HSAN1E presenting with frontal lobe dysfunction as an initial symptom and with clinical features mimicking progressive supranuclear palsy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:753-758)

Key words: hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1E, DNA methyltransferase 1 gene, frontal lobe dysfunction, progressive supranuclear palsy, prion protein gene
