

## 症例報告

## 副交感神経障害を主徴としたMPZ遺伝子変異 Thr124Met による Charcot-Marie-Tooth 病の 1 例

中村 憲道 河村 信利\* 立石 貴久  
土井 光 大八木保政 吉良 潤一

要旨：症例は 49 歳男性である。37 歳より排尿困難，48 歳より羞明が出現した。神経学的には左眼の散瞳，両側対光反射の低下をみとめた。筋力は正常で，排尿障害，勃起障害をみとめた。0.125% ピロカルピン点眼試験での過敏性縮瞳，膀胱機能検査での無緊張性膀胱の所見から副交感神経節後性の障害が示唆された。交感神経機能検査は正常であった。遺伝子検査にて MPZ 変異 Thr124Met をみとめ Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) と診断した。本症例の家族 6 名にも同様の自律神経症状をみとめた。本変異にともなう CMT の自律神経障害は選択的な副交感神経節後性の分布を示すと考えられた。

(臨床神経, 49 : 582—585, 2009)

Key words : Charcot-Marie-Tooth病, MPZ遺伝子変異, 自律神経障害

## はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の原因遺伝子の 1 つである myelin protein zero (MPZ)/P0 遺伝子変異は 95 種類以上報告されており，脱髄型 CMT，軸索型 CMT，congenital hypomyelination，Dejerine-Sottas 症候群など様々な臨床病型を呈することが知られている<sup>1)</sup>。MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT は運動障害のほかに著明な感覚障害，瞳孔異常，聴力障害などの特徴的な症状を呈し，遠位筋萎縮，脱力を主徴とする通常の CMT の病像とはことなる<sup>2)</sup>。MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT において自律神経障害は主要な臨床徴候のひとつであるが<sup>3)</sup>，その障害分布の特徴は明らかにされていない。

今回，瞳孔異常，排尿障害，勃起障害，慢性咳嗽などの選択的な副交感神経障害を主徴とした MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT の 1 例を経験したので，同変異にともなう自律神経障害分布の特徴について文献的検討を加えて報告する。

## 症 例

患者：49 歳，男性。

主訴：羞明，排尿困難。

既往歴：48 歳時，腰部椎間板ヘルニア。

家族歴：父 (II : 3) は歩行障害，Adie 瞳孔，排尿困難，難聴，下肢筋力低下，慢性の下痢・便秘を指摘され，MPZ Thr

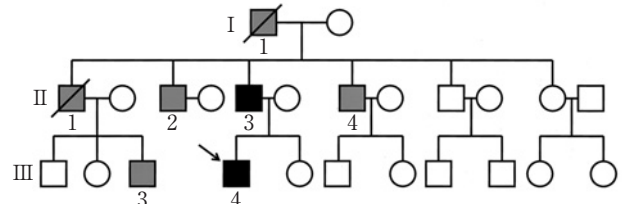


Fig. 1 Family pedigree.

squares, males; circles, females; diagonal line, deceased; blackly filled, CMT patients confirmed to carry the MPZ Thr124Met mutation; Greyly filled, CMT patients; arrow, proband.

124Met 変異による CMT と診断されている (Fig. 1)。遺伝子変異は確認されていないが，祖父 (I : 1) に歩行障害，瞳孔異常，慢性咳嗽を，叔父 (II : 1) には排尿障害をみとめていた。別の叔父 2 名 (II : 2 および II : 4) には歩行障害および慢性咳嗽の既往がある。従兄 (III : 3) は 30 歳代にて勃起障害が出現している。

現病歴：20 歳頃より慢性咳嗽が出現した。一旦咳き込むと数十分間咳が持続するために煙草が吸えなくなった。その後禁煙し，慢性咳嗽は自然消失した。28 歳頃より勃起障害を自覚するようになった。37 歳時より頻尿症状なく排尿困難が出現，増悪した。その後尿意低下が出現し，40 歳時より自己導尿の導入となった。48 歳時より日中屋外での羞明が出現，増悪するために精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 178cm，体重 64kg。一般理学的所見では

\*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]  
九州大学大学院医学研究院神経内科学  
(受付日：2009 年 6 月 29 日)

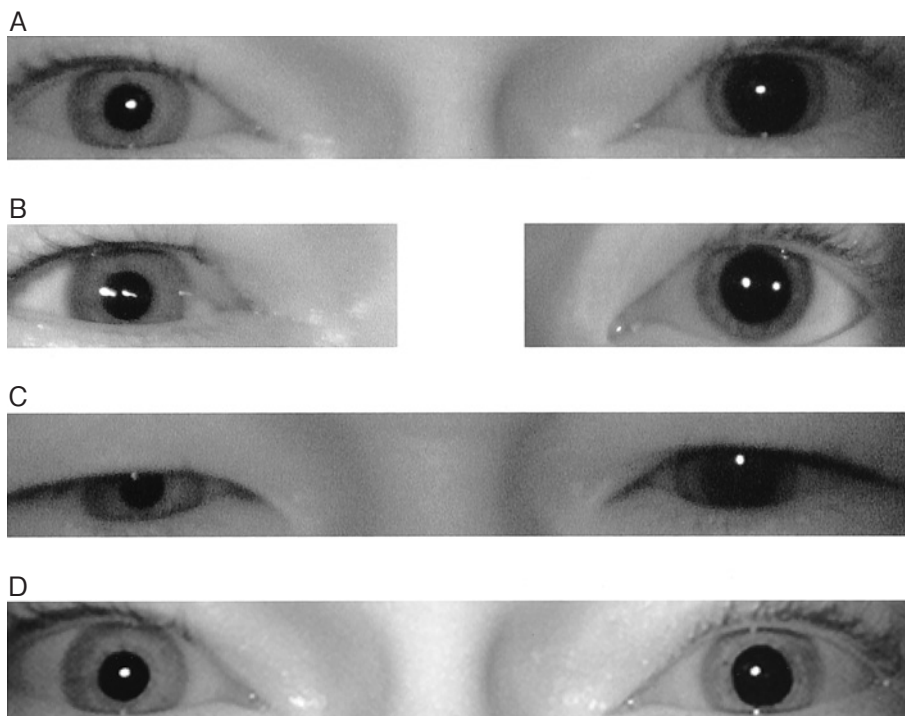


Fig. 2 Pupil abnormalities in the present patient.

A) Asymmetrically dilated pupils. B) Reduced reaction to prolonged light-stimulation in bilateral pupils. C) Absence of near vision reaction in the left pupil. D) The left tonic pupil responds hyperactively to instilled 0.125% pilocarpine (29% reduction in the left pupil and 0% in the right pupil at 45 minutes after instillation).

両側の凹足をもとめた。神経学的所見は意識清明で、知能正常。脳神経では左瞳孔の散大をもとめた (Fig. 2A)。両眼とも対光反射は軽度の遅延性反応のみとめ、輻輳反射は右眼で陽性、左眼で陰性であった (Fig. 2B, C)。聴力は正常であった。運動系は四肢に明らかな筋萎縮をもとめず、筋力、腱反射、歩行は正常であった。感覚系は両下肢遠位の異常感覚および軽度の表在覚低下をもとめた。自律神経系では排尿困難が著明で尿意の自覚はなく自己導尿をおこなっていた。勃起障害をもとめたが、起立性低血圧や下痢、便秘、嘔吐などの消化器症状はみとめなかった。

検査所見：血液検査では血算、生化学、感染、免疫系、甲状腺機能に異常をもとめず、髄液所見も正常であった。神経伝導検査では上肢は正常であったが、下肢の運動神経伝導速度は左脛骨神経で 33m/s (正常>41)、左腓骨神経で 34m/s (正常>40)、複合筋活動電位は左脛骨神経で 3.5mV (正常>2.9)、左腓骨神経で 1.0mV (正常>2.5) であった。左腓骨神経の感覚神経伝導速度は 34m/s (正常>45)、感覚神経活動電位振幅は 1.8μV (正常>10) であった。0.125% ピロカルピンによる薬物点眼試験にて左眼の縮瞳率は 29% (正常<25%)<sup>4)</sup> と過敏性瞳孔をもとめた (Fig. 2D)。40 歳時の膀胱機能検査において、膀胱内圧測定では蓄尿期における不随意排尿収縮や低コンプライアンス膀胱はみとめなかった。最小尿量は 370ml、最大膀胱容量は 500ml 以上と上昇しており、膀胱収縮性指数は 79 (正常：100~150) と排尿筋収縮力の低下をもとめ、無

緊張性膀胱を示唆する所見であった。深呼吸負荷による心拍変動、涙液および唾液分泌能検査は正常であった。交感神経機能検査では連続的の血圧・脈拍測定下でのバルサルバ試験は第 II 相前期・後期の血圧反応、第 IV 相の反跳性血圧上昇ともに正常 (バルサルバ比：1.96, 正常>1.21) で、MIBG 心筋シンチにおける心・胸隔比は早期相 2.48, 後期相 2.54 (正常：2.0~2.6) であった。起立試験および血漿カテコラミン濃度測定では臥位血圧 130/79mmHg, 脈拍 74/分, 血漿ノルアドレナリン 234pg/ml (正常：100~450), 起立 5 分後にて血圧 117/74 mmHg, 脈拍 63/分, 血漿ノルアドレナリン 515pg/ml (正常：60~100% の上昇) と明らかな異常をもとめず、アセチルコリンによる局所薬物発汗検査は正常であった。本人の同意のもとにおこなった遺伝子検査において MPZ 遺伝子 Thr124Met 変異をもとめた。

## 考 察

本症例は家族歴のある自律神経障害を主徴とし、神経伝導検査にて末梢神経障害を、遺伝子検査にて MPZ Thr124Met 変異をもとめ CMT と診断した。本家系では自律神経症状、とくに副交感神経障害にともなう徴候が主徴のひとつであった。MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT における自律神経障害に関する報告は散見されるが<sup>3)5)~8)</sup>、その分布の特徴は知られていない。本症例の自律神経機能検査では副交感神経

**Table 1** Dysautonomic characteristics of the present CMT family and those previously reported with dysautonomia caused by the MPZ Thr124Met mutation.

	No. of cases	Pupillary abnormality	Bladder dysfunction	Erectile dysfunction	Chronic cough	Orthostatic hypotension
Present family	7	3 cases	3 cases	2 cases	5 cases	None
Kurihara et al. <sup>3)</sup>	16	14 cases	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Misu et al. <sup>6),7)</sup>	10	7 cases	None	N.D.	N.D.	None
Stjkovic et al. <sup>8)</sup>	3	2 cases	2 cases	1 case	N.D.	1 case (borderline)
Baloh et al. <sup>5)</sup>	9	6 cases	1 case	1 case	9 cases	N.D.

N.D.: not described

節後性の異常をみとめたが交感神経機能は正常であり、選択的な副交感神経節後性の障害が示された点が特徴かつ新しい知見と考えられた。

本症例の瞳孔異常は0.125%ピロカルピンでの薬物点眼試験にて過敏性瞳孔をみとめたことから、動眼神経の副交感神経節または節後線維の障害と考えられた。膀胱機能検査においては膀胱容量の増大、尿排出力、尿意の低下の所見から過伸展膀胱を呈し、副交感神経である骨盤神経の障害が主であると考えられた。慢性咳嗽は自律神経障害をきたすその他の末梢神経疾患においてもみられる<sup>9)</sup>。その詳細な機序はあきらかではないが、肺・気管支からの迷走神経の節後性障害による脱神経性過敏<sup>5)</sup>や交感神経障害による相対的な副交感神経機能亢進が機序として推察されている<sup>9)</sup>。本例では交感神経機能障害をみとめず、慢性咳嗽は中年以降に消失していることから迷走神経節後性障害による脱神経過敏が原因としてより考えられる。これらの結果は本例における副交感神経系とくに節後性の障害を示唆している。一方、比較的感受度が高い連続的の血圧・脈拍測定下でのバルサルバ試験をふくめた交感神経機能検査は正常であり、著明な副交感神経障害とは対照的に明らかな交感神経障害は示唆されなかった。本症例の家族も瞳孔異常、排尿障害、勃起障害、慢性咳嗽などの症状をみとめており、MPZ Thr124Met 変異に関連した副交感神経障害による症状であると推察される。

MPZ Thr124Met 変異による CMT は通常の CMT とはことなり晩期発症、著明な感覚障害、難聴、瞳孔異常などの特徴的な臨床像を呈することが知られている。自律神経症状を呈した MPZ Thr124Met 変異による CMT の過去の報告例<sup>3)5)~8)</sup>と本家系のまとめを Table 1 に示す。過去に報告されている家系においても本家系と同様に緊張性瞳孔、排尿障害、勃起障害、慢性咳嗽などの自律神経障害をみとめ、一部の症例では本症例のように運動障害をともなわずに自律神経症状が主徴であった症例も報告されているが、自律神経障害分布の特徴は明らかにされていない。興味あることに、本変異では排尿不能などの著明な副交感神経障害がみとめられるにもかかわらず、われわれが検索しえた範囲では明らかな起立性低血圧などの交感神経障害を示唆する所見は報告されていない。このことは副交感神経優位の障害が本家系だけの特徴ではなく、MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT の特徴である可

能性が考えられる。

MPZ 蛋白は末梢神経における髄鞘構成成分の 50% を占め、髄鞘の接着に重要な役割を果たしている。MPZ 変異は変異蛋白の細胞膜発現による髄鞘接着の障害、核内からの輸送障害による細胞膜での発現低下、シュワン細胞—軸索相互作用の障害などそれぞれの変異にてことなる機序により末梢神経障害をきたしていると考えられている<sup>10)</sup>。MPZ と自律神経との関連についての研究は非常に少ない。MPZ 蛋白はラット交感神経節にはほとんど発現していない<sup>11)</sup>。一方で動眼神経の副交感神経線維は節前、節後線維ともに薄い髄鞘に包まれているとされ<sup>12)</sup>、これらの髄鞘化に関する解剖学的な違いが MPZ Thr124Met 変異による CMT での瞳孔異常に関連している可能性が指摘されている。しかし、本例では有髄線維である運動・感覚神経の障害は神経伝導検査上、典型的な length-dependent pattern を呈していた。一方で、本例における自律神経障害の主座は走行距離が短い副交感神経節後性の障害であり、限局性、非連続的な左右差をともなう自律神経障害分布はポリニューロパチーよりむしろガングリオノパチーの特徴に類似していた。Adie 瞳孔は病理学的に毛様体神経節の障害が主因として考えられており<sup>13)</sup>、MPZ Thr124Met 変異にともなう CMT による自律神経症状には選択的な副交感神経節後性障害、とくに副交感神経節の障害が関与している可能性を考慮する必要があると考えられた。

本症例の要旨は第 61 回日本自律神経学会総会 (2008 年 11 月 6 日、横浜) にて発表した。

**謝辞**：遺伝子検査を施行していただきました鹿児島大学医歯学総合研究科神経内科・老年病科 高嶋博先生、有村公良先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Shy ME, Jáni A, Krajewski K, et al: Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain* 2004; 127: 371—384
- 2) De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, et al: The Thr 124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999; 122: 281—290
- 3) Kurihara S, Adachi Y, Imai C, et al: Charcot-Marie-Tooth

- families in Japan with MPZ Thr124Met mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1492—1494
- 4) 大野新治, 石川 哲: Adie 症候群. 神経研究の進歩 1976; 20: 229—243
  - 5) Baloh RH, Jen JC, Kim G, et al: Chronic cough due to Thr 124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ gene). Neurology 2004; 62: 1905—1906
  - 6) 翠健一郎, 吉原 剛, 山本正彦ら: P0 蛋白遺伝子変異 (Thr124Met) を示し Adie 瞳孔, 軸索型ニューロパチーを呈する高齢発症 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の 2 家系. 臨床神経 2000; 40: 149—154
  - 7) Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, et al: An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the peripheral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 806—811
  - 8) Stojkovic T, de Seze J, Dubourg O, et al: Autonomic and respiratory dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease due to Thr124Met mutation in the myelin protein zero gene. Clin Neurophysiol 2003; 114: 1609—1614
  - 9) 三宮邦裕, 工藤欣邦, 森 敏雄ら: Acute idiopathic pandysautonomia (AIDP) の 1 例. 臨床神経 1989; 29: 895—900
  - 10) Berger P, Niemann A, Suter U: Schwann cells and the pathogenesis of inherited motor and sensory neuropathies (Charcot-Marie-Tooth disease). Glia 2006; 54: 243—257
  - 11) Brunden KR, Ding Y, Hennington BS, et al: Myelin protein expression in dissociated superior cervical ganglia and dorsal root ganglia cultures. J Neurosci Res 1992; 32: 507—515
  - 12) Hanemann CO, Gabreëls-Festen AAWM, De Jonghe P, et al: Axon damage in CMT due to mutation in myelin protein P0. Neuromuscul Disord 2001; 11: 753—756
  - 13) Brazis PW, Lee AG: Disorders of the pupils and lacrimal glands. In Clinical autonomic disorders, 3rd ed, ed by Low PA, Benarroch EE. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp 588—611

### Abstract

#### Predominant parasympathetic involvement in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease caused by the MPZ Thr124Met mutation

Norimichi Nakamura, M.D., Nobutoshi Kawamura, M.D., Takahisa Tateishi, M.D.,  
Hikaru Doi, M.D., Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Erectile dysfunction, dysuria, photophobia, and chronic cough developed insidiously in a 49-year-old man from his third decade. Severe difficulty of urination resulted in intermittent catheterization. He had six family members who had suffered similar autonomic symptoms with or without motor deficits. He presented asymmetrical tonic pupils, a neurogenic bladder, and mild sensory impairment in the distal parts of the bilateral lower limbs without orthostatic hypotension and motor deficits. Nerve conduction studies revealed mild axonal changes with slightly reduced conduction velocities in the lower limbs. His left pupil over-responded to instillation with 0.125% pilocarpine. Functional bladder tests showed an atonic bladder, suggesting postganglionic parasympathetic involvement. Autonomic evaluation for sympathetic components including head-up tilt, beat to beat responses to Valsalva's maneuver, cardiac MIBG imaging, plasma catecholamine levels and sweat tests were all normal. A genetic test disclosed a heterozygous mutation of myelin protein zero (MPZ); p.Thr124Met. Selectively distributed dysautonomia in this pedigree may indicate parasympathetic postganglionic components including the ganglion as the primary target of this mutated MPZ in the autonomic nervous system.

(Clin Neurol, 49: 582—585, 2009)

**Key words:** Charcot-Marie-Tooth disease, MPZ mutation, autonomic dysfunction