

## 症例報告

## 脳幹聴覚誘発電位の中樞伝導時間延長が手がかりとなり、Cx32 に新規の遺伝子変異が確認された CMTX1 の成人男性例

秋本 千鶴<sup>1)\*</sup> 森田 光哉<sup>1)</sup> 山本 正彦<sup>2)3)</sup> 中野 今治<sup>1)</sup>

**要旨：**幼児期に緩徐進行性の歩行障害で発症し、脳幹聴覚誘発電位 (brainstem auditory evoked potential : BAEP) にて中樞伝導時間の延長をみとめた Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の成人男性症例を報告した。運動神経伝導速度が中等度に低下し、BAEP の中樞伝導時間が延長していたことから CMTX1 をまずうたがいが、Connexin32 (Cx32) の遺伝子変異を検索した結果、ヌクレオチド 277-8 番の AT が欠失したためフレームシフトが起こり、93 番以降のアミノ酸が変異した新しい遺伝子変異をみとめた。BAEP は CMT の亜型診断に有用な方法と考えられた。

(臨床神経 2010;50:399-403)

Key words : CMTX1, 脳幹聴覚誘発電位

### はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は遺伝性ニューロパチーの中で運動および感覚神経が障害されるニューロパチーである。CMT は臨床的および遺伝的に多くの型に分けられており、CMTX1 は CMT 中で 2 番目に頻度が高く (全症例の 5~15%), Xq13.1 に遺伝子座を有する X 染色体優性遺伝性 (XD) 疾患である。その原因遺伝子はミエリンと軸索間の gap junction を形成する *GJB1* (gap junction protein beta-1, 別名 Connexin32 : Cx32) である。女性にくらべて男性で症状がより重症なことが多く、男性のばあいは  $17 \pm 9$  歳に歩行障害で発症し、下肢に強い四肢末梢の筋力低下と筋萎縮、pes cavus などの下肢変形および感覚低下を呈し、アキレス腱反射は消失する<sup>1)</sup>。

男性症例の正中神経運動神経伝導速度 (MCV) は通常 30 m/s から 40 m/s と中等度に低下しており、遠位潜時は延長している。腓腹神経生検では、軸索障害が主体の症例や、軸索障害と脱髄が混在する症例、onion bulb 様の変化が観察された症例も報告されている<sup>2)</sup>。中枢神経系も異常を呈し、頭部 MRI で異常を示す症例<sup>3)~7)</sup>、難聴や聴性脳幹反応 (BAEP) の異常がみられる症例<sup>8)~15)</sup>、知的障害を有する症例<sup>16)</sup>などの報告がある。

今回われわれは、BAEP で中樞伝導時間の延長をみとめ正中神経 MCV が中等度に低下していたことから、CMTX1 を

まずうたがいが遺伝子検索を進めた結果、Cx32 に新規の遺伝子変異を確認した CMTX1 の症例を経験した。この症例の臨床的特徴をもとに CMTX1 における補助診断としての BAEP の意義について考察した。

### 症 例

45 歳 男性

主訴：四肢筋力低下、下肢感覚低下

既往歴：5 歳時に気管支喘息。

家族歴：母は 40 歳台後半から歩行困難をみとめ、48 歳時アルコール性肝硬変にて死亡。

父の病歴は詳細不明。

母方の叔父・叔母 (7 人) には、いずれも歩行障害はみられない。

妹 (41 歳) には明らかな歩行障害はないが、年齢のわりに歩行はゆっくりである。

職業歴：有機溶剤の暴露なし。

現病歴：3 歳頃から転びやすく、走るのも極端に遅かった。小学生の頃、大腿部を高く持ち上げて歩いている事を周囲に指摘されていた。つま先が上がりずに地面に引っ掛けて転び、捻挫することが多かった。中学生の頃より捻挫してもあまり痛みを感じなくなってきていた。

40 歳頃より階段昇降に手すりをもちいるようになり、二足一段の昇降をするようになった。その後、歩行困難が徐々に進

\*Corresponding author: 自治医科大学神経内科 [〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1]

<sup>1)</sup>自治医科大学内科学講座神経内科学部門

<sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座神経内科学

<sup>3)</sup>愛知学院大学心身科学部健康科学科

(受付日：2009 年 11 月 25 日)

行し、44歳時には家の中を歩いて移動するようになった。2006年1月(45歳)、当科を受診し遺伝性運動感覚性ニューロパチーをうたがわれ入院となった。

入院時所見：一般身体的所見ではとくに異常をみとめなかった。神経学的所見では視力および眼底に異常なく、純音聴力検査は正常だった。起立や自力歩行は不可能であり、徒手筋

力テストにて上肢近位筋は5であったが、手背屈は4、手内筋は2であり、下肢近位筋は4、遠位筋は1と四肢末梢優位に筋力低下をみとめた。下腿は全周性に著明な筋萎縮がみられ、両手の背側骨間筋、母指球筋も萎縮していた。腱反射は上肢で低下、下肢で消失しており、病的反射はみとめられなかった。表在感覚は下肢遠位で低下から消失していたが、深部感覚は正常であった。

血液検査では異常なく、脳脊髄液検査で蛋白が75mg/dlと増加していたが細胞数および糖は正常であった。

末梢神経伝導検査では、運動神経および感覚神経において神経伝導速度が30~36m/sと中等度遅延、軽度の時間的分散をみとめたものの伝導ブロックはみとめられず、電位振幅が低下していたことから、均一の脱髄と軸索変性の合併を示唆する所見であった (Table 1)。

BAEPの頂点潜時は、両側95dB刺激にてI波1.8msec、III波4.8msec、V波8.2msecで、IからV波間が6.4msecと遅延をみとめた (Fig. 1)。また、SEPおよびVEP、MEP、脳MRIは未検査である。

腓腹神経の生検では、神経線維束ごとの差はみとめられず、大径有髄線維は広汎に脱落し、髄鞘が非薄化した大径あるいは中等径の神経線維がしばしばみとめられたが、onion bulbはみとめなかった (Fig. 2)。

遺伝子検査では、Cx32遺伝子の277-8番のATの欠失をみとめた。その結果、フレームシフトにより93番目以降のアミノ酸が変異し、アミノ酸数も283から108と短くなる新しい遺伝子変異であった (Fig. 3)。

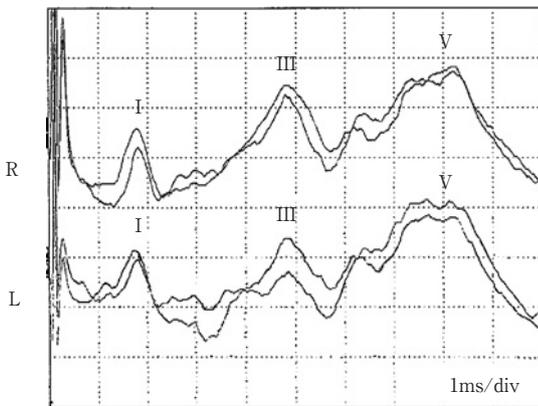
## 考 察

本報告例はConnexin32 (Cx32) 遺伝子解析の結果、ヌクレオチド277-8番のAとTが欠失した新規の遺伝子異常を有するCMTX1と診断された。また、BAEP検査でIからV波までの中枢伝導時間の明らかな延長をみとめている。I波

Table 1 Nerve conduction study results.

Nerve	Motor			Sensory	
	Distal CMAP amplitude (mV)	Distal latency (m/s)	NCV (m/s)	SNAP amplitude(μV)	NCV (m/s)
Median	1.0	5.4	34	1.6	36
Ulnar	2.9	3.1	33	1.0	33
Sural				0.6	30

CMAP=compound muscle action potential; SNAP=sensory nerve action potential; NCV=nerve conduction velocity.



Bilateral stimulation (95dB)	I	III	V	I-V
Latency (msec)	1.8	4.8	8.2	6.4

Fig. 1 Brainstem auditory evoked potential showed a prolongation of the central conduction (I-V wave) time.

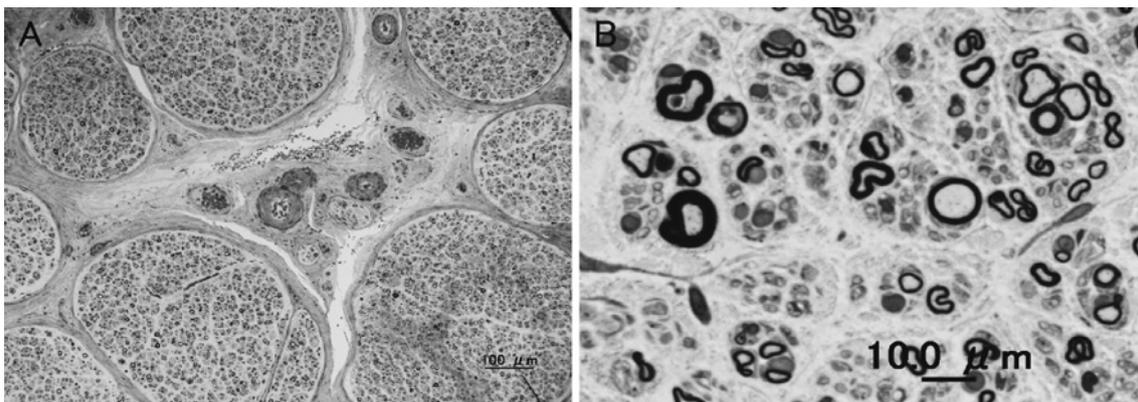


Fig. 2 Transversal section of the sural nerve. Toluidine blue staining.

(A) A marked and diffuse loss of large myelinated fibers. Bar=100μm.

(B) Large and intermediate nerve fibers with thin myelin sheaths are frequently observed. Onion bulb formation is not obvious. Bar=100μm.

潜時は正常範囲内であるが、これは発生源が聴神経であり伝導距離が短いために伝導遅延が検出できなかった可能性も否定できない。

CMTX1の他にCMT1AもBAEPの異常をとまうことがあるとされているが、両者においてBAEP検査を施行した報告<sup>8)</sup>によると、CMT1Aの原因遺伝子であるperipheral myelin protein22 (PMP22)は成熟した中枢神経での発現は無く、末梢のシュワン細胞に発現するため、聴神経障害の影響を受けてI波までの末梢伝導時間が有意に延長する。一方、CMTX1ではCx32が中枢のオリゴデンドロサイトでも発現しているため、遺伝子変異による中枢神経障害の影響を受けてBAEPのIからV波までの中枢伝導時間が延長するとい

われている。

しかしながら、現在判明しているCx32の遺伝子異常にかぎっても、同一家系内の男性患者においてすらBAEP伝導時間は症例ごとに末梢側、中枢側とも正常、異常と様々な組み合わせを呈している (Table 2)。さらに男性患者がBAEP中枢伝導時間延長を示す家系をふくめて、中枢伝導時間の延長を示した女性患者はなく、女性では四肢の末梢神経症候も軽微であり、BAEPもその一環として考えることができる。このように、CMTX1におけるBAEPの伝導時間延長の機序に関する上記の推察は理に適っているように見えるが、実際はそれほど単純ではない。

またBAEP異常と難聴の関係についても十分に解明されているとはいいがたい。Val 38 Alaの23歳女性の症例では6,000Hzで45dBの高音性難聴をみとめ、BAEPにて末梢伝導時間の延長をみとめていた<sup>14)</sup>。一方、BAEPの中枢伝導時間延長と難聴には関連が無いという報告もある<sup>8)</sup>。CMTにおける難聴に関しての日本の統計によると、難聴をみとめた確率はPMP22 duplication変異にとまうCMT1A患者では118人中2人の2%であったが、Cx32変異の患者では42人中4人の9%であった<sup>17)</sup>。

BAEP以外に中枢伝導をしらべる検査として、体性感覚誘発電位 (SEP) や視覚誘発電位 (VEP)、運動誘発電位 (MEP) があり、これまでにBAEPで異常をみとめた症例においてSEPをおこなった報告があるが、末梢神経障害をみとめているために中枢の異常が明確でなく、評価困難とのことであった<sup>8)</sup>。Asn205Serの家系では、男性症例においてVEPおよびMEPの潜時遅延をみとめている<sup>11)</sup>。

CMTの重症診断にはBAEPが重要な決め手になるばあいがあり、正中神経の運動神経伝導速度が中等度に低下しておりBAEPで中枢伝導時間の延長をみとめるCMT症例では、CMTX1をまずうたがうべきであるとの報告もある<sup>9)</sup>。本症例

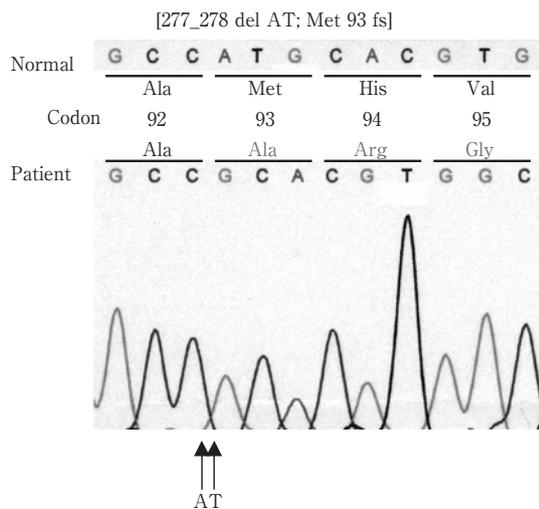


Fig. 3 Direct sequencing analysis demonstrated a two base-pair deletion mutation of the Connexin 32 gene.

Table 2 Brainstem auditory evoked potentials of CMTX1.

Mutation	Age/Sex	BAEP * I wave(msec)	BAEP I-V wave(msec)	Rt. Median MCV(m/s)	Reference
Arg 15 Trp	40 M	1.41/1.51	3.56/3.36	21	10)
Val 38 Ala	23 F	<b>2.47/2.36</b>	3.78/3.82	22	14)
Glu 41 Asp	38 F	1.74/1.78	4.06/4.02	41	15)
Glu 41 Asp	15 M	1.64/1.74	<b>5.28/5.42</b>	38	15)
Thr 55 Ile	19 M	1.58/1.72	<b>4.56/4.48</b>	36	10)
Thr 55 Ile	21 M	<b>2.20/1.62</b>	<b>5.02/4.60</b>	33	10)
Thr 55 Ile	63 M	<b>1.82/1.98</b>	<b>5.05/5.33</b>	29	10)
Met 93 fs	45 M	1.8	<b>6.4</b>	34	This case
Val 120 Glu	78 M	1.52/1.43	3.67/2.52	29	10)
Arg 164 Gln	58 M	1.68/1.85	<b>4.56/5.02</b>	31	10)
Asn 205 Ser	13 M	<b>2.3/2.0</b>	<b>5.1/4.4</b>	N.E.	11)
Asn 205 Ser	19 M	1.7/1.8	<b>5.2/5.3</b>	28	11)
Asn 205 Ser	21 M	NE/1.5	NE/3.7	35	11)
Asn 205 Ser	25 F	1.7/1.7	3.8/3.9	54	11)
Asn 205 Ser	46 F	1.6/1.5	3.9/3.6	49	11)

\* Right side/left side stimulation outcomes; NE=not examined.

**Bold:** abnormal data (normal range; I wave: 1.5-1.9 msec, I-V wave: 3.7-4.5 msec).

においても、正中神経の運動神経伝導速度が中等度に低下しておりBAEPで中枢伝導時間の延長をみとめた事から、CMTX1をまずうたがい遺伝子検索を進めた結果、新しいCx32遺伝子変異をともなったCMTX1と診断することができた。CMTX1の中枢神経障害について、今後症例の蓄積を経て、変異の種類とBAEPなどでの中枢伝導との関連、また性差をふくむ他の要因を詳細に検討することでCMTの病型診断、さらに病態解明に役立つものと思われる。

#### 文 献

- 1) 高嶋 博, 有村公良. 遺伝性ニューロパチーの進歩. *Clinical Neuroscience* 2007;25:752-754.
- 2) Birouk N, LeGuern E, Maisonobe T, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. *Neurology* 1998;50:1074-1082.
- 3) Schelhaas H, Van Engelen B, Gabreëls-Festen A, et al. Transient cerebral white matter lesions in a patient with connexin 32 missense mutation. *Neurology* 2002;59:2007-2008.
- 4) Paulson H, Garbern J, Hoban T, et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2002;52:429-434.
- 5) Taylor R, Simon E, Marks H, et al. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. *Neurology* 2003;61:1475-1478.
- 6) Hanemann C, 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.
- 7) 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.
- 8) Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:43-46.
- 9) Nicholson G, Yeung L, Corbett A. Efficient neurophysiologic selection of X-linked Charcot-Marie-Tooth families: ten novel mutations. *Neurology* 1998;51:1412-1416.
- 10) Panas M, Karadimas C, Avramopoulos D, et al. Central nervous system involvement in four patients with Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 extracellular mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:947-948.
- 11) Bähr M, Andres F, Timmerman V, et al. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:202-206.
- 12) Senderek J, Hermanns B, Bergmann C, et al. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical, electrophysiological, and morphological phenotype in four families with different connexin32 mutations (I). *J Neurol Sci* 1999;167:90-101.
- 13) Matsuyama W, Nakagawa M, Moritoyo T, et al. Phenotypes of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and altered trafficking of mutant connexin 32 (GJB1). *J Hum Genet* 2001;46:307-313.
- 14) Karadima G, Panas M, Floroskufi P, et al. A V38A mutation in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy with unusual clinical features. *J Neurol* 2004;251:222-223.
- 15) Murru M, Vannelli A, Marrosu G, et al. A novel Cx32 mutation causes X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with brainstem involvement and brain magnetic resonance spectroscopy abnormalities. *Neurol Sci* 2006;27:18-23.
- 16) Takashima H, Nakagawa M, Umehara F, et al. Gap junction protein beta 1 (GJB1) mutations and central nervous system symptoms in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand* 2003;107:31-37.
- 17) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003;126:134-151.

**Abstract****A novel mutation in X-linked Charcot-Marie-Tooth (CMTX1) disease associated with central conduction slowing on brainstem auditory evoked potential (BAEP)**Chizuru Akimoto, M.D.<sup>1)</sup>, Mitsuya Morita, M.D.<sup>1)</sup>, Masahiko Yamamoto, M.D.<sup>2,3)</sup> and Imaharu Nakano, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University<sup>2)</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine<sup>3)</sup>Department of Speech Pathology and Audiology, Aichi Gakuin University School of Health Science

CMTX1, the second most common type of inherited hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN), is associated with mutations of the gene for the gap junction protein connexin 32 (Cx32). In this condition, central conduction velocity is known to be delayed, presumably because mutated Cx32 is expressed in oligodendrocytes.

A 45-year-old man presented with a 5-year history of progressive gait disturbance due to leg muscle weakness. The family history revealed that the mother had also progressive gait disturbance in her early 40s, and the younger sister could not walk faster than before at the age of 41. On neurological assessment, the patient exhibited pes cavus, distal muscle atrophy and weakness, and absence of the knee and ankle jerks. Touch sensation was impaired in the both feet. Motor and sensory nerve conduction velocities were reduced to 30-36 m/s with mild temporal dispersion. Sural nerve biopsy revealed diffuse loss of large myelinated fibers with the remaining large and intermediate nerve fibers being frequently surrounded by a thin myelin sheath. Onion bulb formation was only occasional and mild in degree. His hearing acuity was normal on pure-tone audiometry, but BAEP test demonstrated prolonged central conduction time (-I wave 1.8 milliseconds, I-V wave 6.4 milliseconds). The BAEP findings prompted us to choose Cx32 gene to analyze first to find a novel mutation of two (A and T) base pairs deletion at codons 277 and 278 (Met93fs). Thus, the present case indicates that Cx32 gene mutation should be targeted first in case of HMSN with abnormal BAEP.

(Clin Neurol 2010;50:399-403)

**Key words:** CMTX1, BAEP

---