

症例報告

近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの2症例

森 千晃¹⁾* 齋藤 朋子¹⁾ 齊藤 利雄¹⁾
藤村 晴俊¹⁾ 佐古田三郎¹⁾

要旨：中年以後に発症した緩徐進行性の近位筋優位筋力低下・筋萎縮，四肢遠位のしびれ，四肢腱反射消失を呈し，神経伝導検査で感覚神経が導出不能であった男性2例を報告した。1例は祖父母が沖縄県，もう1例は両親が滋賀県出身で，常染色体優性遺伝と考えられる家族歴を有していた。また，1例では四肢や体幹に有痛性筋けいれんが頻発していた。近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) の遺伝子検査では，2例とも既報告の変異をみとめた。HMSN-P は本邦では沖縄県と滋賀県に地域集積性のある疾患だが，患者およびその子孫は日本中に広がっていると考えられ，神経内科医が本疾患について熟知する必要がある。

(臨床神経 2015;55:401-405)

Key words：近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー，TRK-fused gene，運動ニューロン疾患

はじめに

近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) は，近位優位の筋力低下・筋萎縮，広範な線維束性収縮をともなう神経原性筋萎縮と感覚障害を特徴とする常染色体優性遺伝形式の疾患である。1997年に，沖縄家系の解析で，遺伝子座が3番染色体セントロメア近傍にマッピングされ，新しいタイプのHMSNとして提唱された¹⁾。次いで2012年にその原因遺伝子がTRK-fused gene (TFG) のミスセンス変異であると報告された²⁾。神経病理学的には脊髄前角細胞の減少，後根神経節細胞の減少をみとめた。また神経細胞質内封入体の存在や後索変性などの所見は，家族性筋萎縮性側索硬化症との共通点でもあり，運動ニューロン病との関連が注目されている^{2)~4)}。われわれは沖縄県および滋賀県家系と考えられるHMSN-P患者をそれぞれ経験したので，その臨床所見について報告する。

症 例

症例1：58歳，男性

主訴：著明なこむら返り，四肢しびれ，筋力低下

既往歴：本態性高血圧症，糖尿病にて内服加療中。

家族歴 (Fig. 1, Pedigree 1)：祖父母が沖縄県出身。父は50歳頃に寝たきりとなり，60歳で死亡。弟は本例と同様の症状で，他医にて家族性筋萎縮性側索硬化症と診断されていた。妹の症状はこむら返りのみであるが，診察上，腱反射は消失

していた。

現病歴：30歳代より運動後に夜間，下腿のこむら返りがおきやすくなり，40歳代には頻度が増し，体幹・四肢にも出現するようになった。50歳頃から上下肢の近位筋力低下や両手掌のしびれが出現し，54歳時に当科初診。筋力低下は緩徐に進行し，現在ADLは一本杖歩行で，頸部筋力低下のためネックカラーを使用している。転倒すると自力でおき上がるのが困難。こむら返りの程度は57歳頃から減弱している傾向にある。

現症：意識清明，認知機能は正常であった。脳神経領域では，対光反射・眼球運動正常，顔面筋力低下なし，構音，嚥下障害なし，舌萎縮・線維束性収縮なし。肩甲帯，大腿の筋萎縮あり。筋緊張は軽度低下し，四肢・体幹筋に線維束性収縮をみとめた。前腕を前に出した姿勢で両手指に多発する，振幅の小さい，出現に規則性のない素早い不随意運動がみられ，ミオクローヌスと考えられた。筋力は上下肢とも近位筋MMT3レベル，遠位筋4レベルであった。四肢腱反射は消失し，病的反射をみとめなかった。感覚は下肢振動覚・位置覚の消失，四肢遠位の触覚・温痛覚中等度低下，両手にじんじんとした異常感覚をみとめた。膀胱直腸障害をみとめなかった。Romberg徴候は陽性であった。

検査所見：血液生化学検査で，肝・腎機能に異常所見をみとめなかった。CK 436 U/l, LDL-C 155 mg/dl, TG 286 mg/dl, HbA1c 6.2% (糖尿病薬治療中)。CKは過去に，最高600 U/lまで上昇したことがあった。

58歳時 (筋力低下発症7年時) の筋CTで (Fig. 2A)，三角筋，腎筋，下肢屈筋群優位の脂肪置換・萎縮がみられた。

*Corresponding author: 国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1]

¹⁾ 国立病院機構刀根山病院神経内科

(受付日：2014年8月20日)

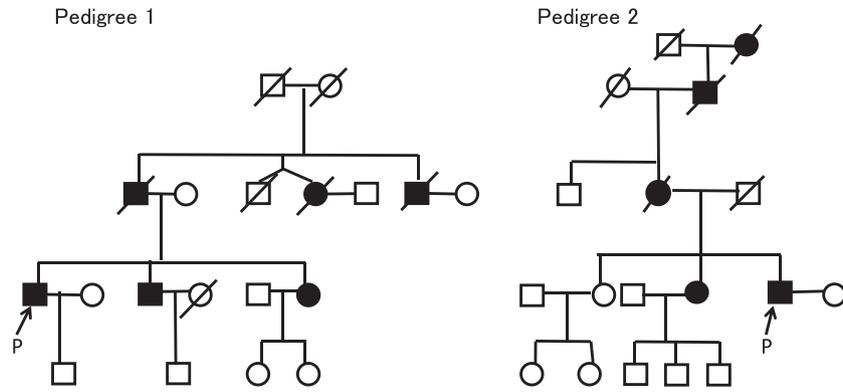


Fig. 1 Pedigrees of two families.

Pedigree 1 is an Okinawa family and pedigree 2 is a Shiga family. The arrow indicates a proband in each family. Squares represent males and circles do females. Filled symbol means affected person with HMSN-P symptoms. Diagonal bar indicates deceased individual.

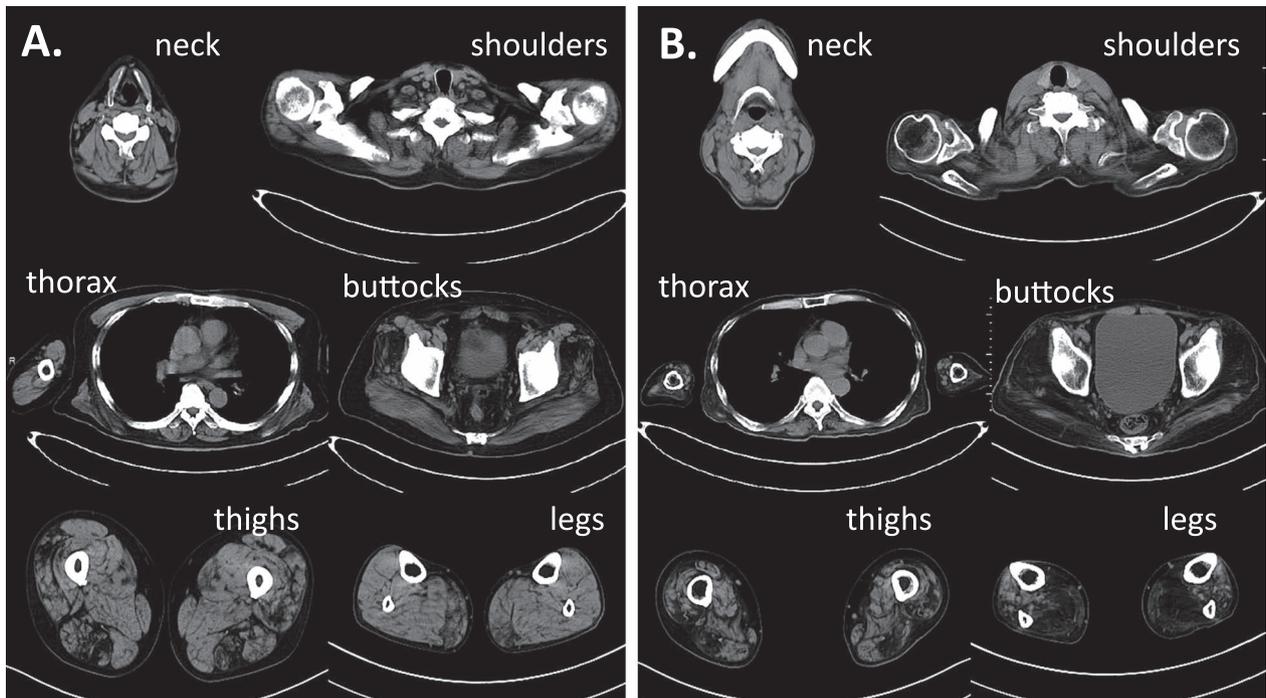


Fig. 2 CT scans of muscles at the level of neck, shoulders, thorax, buttocks, thighs and legs.

(A) Case 1; seven years after initial symptoms. Muscle atrophy and fatty changes are found in the shoulder girdle, paraspinal, buttocks and predominantly in flexor aspect of thighs. Muscle degeneration appears mild in legs. (B) Case 2; ten years after initial symptoms. Muscle atrophy and fatty changes are marked and severer compared with those in case 1.

大腿筋萎縮は下腿に比して顕著であった。

末梢神経伝導検査 (Table 1) は、運動神経ではほぼ正常範囲だが、感覚神経では四肢で導出不能であった。針筋電図では近位筋優位に線維自発電位・陽性鋭波あるいは高振幅長持続性運動単位などの急性および慢性脱神経所見をみとめ、神経原性変化と考えられた。

脳 MRI では、 T_2 強調画像で高信号の病変が深部白質に数個散在し、虚血性変化と考えられた。

症例 2 53 歳、男性

主訴：両手しびれ、筋力低下

既往歴：47 歳 大腿骨頸部骨折。

家族歴 (Fig. 1, Pedigree 2)：両親が滋賀県山間部の集落出身。母は 40 歳頃に発症し、60 歳で死亡した。姉の ADL は車いすレベルである。

現病歴：高校生の頃、運動後にこむら返りが頻発することを自覚していた。43 歳頃右上肢の挙げにくさと両手掌のしび

Table 1 Nerve conduction studies.

Case	Nerves	Type of nerve fibers	DL (msec)	Amplitude (mV)	CV (m/s)
Case 1	median	motor	3.9	5.937	54.8
	ulnar	motor	3.0	5.716	52.7
	tibial	motor	6.0	7.630	38.2
	median	sensory	Not evoked		
	ulnar	sensory	Not evoked		
Case 2	median	motor	3.9	5.508	56.4
	ulnar	motor	2.9	4.258	51.2
	tibial	motor	6.0	1.464	44.5
	median	sensory	Not evoked		
	ulnar	sensory	Not evoked		

DL: distal latency, CV: conduction velocity. All nerves investigated are right side.

れが出現し、症状は徐々に増悪し、46歳時に当科初診。47歳頃から歩行困難となり、現在ADLは車いすレベルである。

現症：意識清明、認知機能は正常であった。構音・嚥下障害なし。脳神経では、眼球運動正常、顔面筋力低下なし、舌萎縮なし。上肢・大腿に線維束性収縮をみとめた。近位優位の四肢筋萎縮をみとめ、筋力は上肢近位筋MMT1レベル、遠位筋2レベル、下肢近位筋1レベル、遠位筋3レベルであった。四肢腱反射は消失し、Babinski徴候は陰性であった。感覚は、下肢振動覚・位置覚が中等度低下し、四肢遠位の触覚、温痛覚が軽度低下していた。両膝関節以遠と手関節以遠のじんとした異常感覚があった。膀胱直腸障害をみとめなかった。

検査所見：血液生化学検査は、肝・腎機能に異常所見はなく、CK 257 U/l, Total-Chol. 111 mg/dl, TG 123 mg/dlであった。CKは過去に、最高1,088 U/lまで上昇したことがあった。

53歳時（筋力低下発症10年時）の筋CT（Fig. 2B）では、三角筋、臀筋の筋萎縮が強く、下肢筋は屈筋群優位に萎縮が著明であった。

末梢神経伝導検査（Table 1）は、運動神経では脛骨神経の複合筋活動電位の振幅低下がみられ、感覚神経では四肢で導出不能であった。

脳MRIで特記すべき異常所見をみとめなかった。

2例とも常染色体優性遺伝と考えられる家族歴を有し、緩徐進行性の近位筋優位筋力低下、筋萎縮、筋線維束性収縮をみとめた。電気生理検査では感覚神経障害が強かった。また、症例1では有痛性筋けいれんが著明であった。特徴的な臨床所見とそれぞれの出身地からHMSN-Pがうたがわれたため、遺伝子検索をおこない、TFGに既報告のc.854C>T, p.Pro285Leu変異をみとめた。

考 察

HMSN-Pは本邦の沖縄県および滋賀県に集積していることが1980年代より知られており^{5,6)}、沖縄型患者は100名以上

存在することが推定され⁶⁾、関西型は2家系が報告されている⁵⁾。精力的な原因遺伝子の検索から、沖縄型・関西型は同一疾患と考えられている。

本2例が呈した、常染色体優性遺伝の家族歴、緩徐進行性の近位筋優位筋力低下、筋萎縮、有痛性筋けいれん、筋線維束性収縮、電気生理検査での感覚神経障害、高CK血症は、Takashimaらがまとめた本症の特徴¹⁾と高度に合致しており、沖縄型および関西型HMSN-Pと考えた。2例とも神経伝導検査における運動神経所見は軽いものの、筋力低下・筋萎縮がみとめられた理由としては、本症が著明な前角細胞脱落を示す¹⁾²⁾⁴⁾、neuropathyを根本としているためと考えられた。症例1と2の比較では、症例2が罹患年数が長く、筋力低下・筋萎縮もより重症であった。一方、感覚障害は症例1の方が強く、また有痛性筋けいれんが顕著で重篤であった。過去の報告において、沖縄型と関西型は同一の変異であり²⁾、臨床所見に差異はなかったが⁵⁾、症例間での症状の相違は存在するものと思われる。

関西型HMSN-Pの剖検病理所見では、後索、皮質脊髄路、脊髄小脳路の変性、脊髄前角細胞の著明な減少、Clarke柱、後根神経節の神経細胞減少、脳幹神経核ニューロンや中心前回のBetz細胞の軽度減少などが報告されている^{2)~4)}。病理学的には上位および下位運動ニューロン変性、感覚系中枢枝・末梢枝両者の変性が示されている。また、運動ニューロンや後根神経節のニューロンにTFG、ユビキチン、TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43)、optineurin (OPTN) 陽性の神経細胞質内封入体がみられ、家族性ALSをふくむ運動ニューロン病の神経病理像とも共通した部分があることが報告されている²⁾³⁾。このような病理所見は神経症状をよく説明しうるものと考えられる。一方、近年前頭側頭型認知症と運動ニューロン病がひとつの疾患スペクトラムをなすとの指摘があるが、本症ではこれまで高次脳機能障害の観察はない。

変異ヒトTFG (p.Pro285Leu) 発現細胞においてTDP-43の細胞内局在変化、封入体形成をひき起こすことが示されている³⁾。またYagiらの検討では⁷⁾、TFG1はubiquitin-proteasome

系の抑制的調節因子であり、その変異が細胞内蛋白ホメオスターシスの崩壊と ER ストレスとなっていることが示唆されている。TFG の他の変異によりおこる疾患として、近年、遺伝性痙性対麻痺 (SPG57) と CMT2 の報告がある。前者は常染色体劣性遺伝の、末梢神経障害、視神経萎縮をともなう、痙性対麻痺の兄弟例で、TFG のホモ接合体変異 (p.Arg106Cys) が示された⁸⁾。後者は優性遺伝の台湾家系で、TFG のヘテロ接合体変異 (p.Gly269Val) により、軸索性の末梢神経障害、遠位有意の筋萎縮と軽度の感覚障害が報告された⁹⁾。これらが末梢神経障害のみであるのか、前角細胞まで巻き込むような病態であるかは不明である。いずれも HMSN-P とは臨床病型がことになっているが、TFG 変異が ER 機能障害をもたらす神経変性に関与することが示唆されている。

本症は、診断にいたる過程において、家族歴や出身地の聴取が重要な役割を果たす疾患である。地域集積から広域に拡散しつつある現況では疾患概要の周知が望ましい。運動ニューロン疾患をうたがわせる末梢神経障害の患者をみたばあいには、本疾患を念頭に診断を進める必要がある。また、緩徐進行性ながら ADL 障害が強く、根本治療のない現在、十分な支援体制を確立していかなければならない。とくに 65 歳以下の患者では現行の社会福祉事業の中では限られたサポートしか受けられないのが現状であり、新たな神経難病として、社会サービスを導入できるよう働きかけていく必要がある。臨床医としては、できるだけ多数の患者を発掘し、病理学的検索をふくめ積極的な病態解明への知見の集積を果たしていくことが重要である。

遺伝子検査は、本人の同意をえて、徳島大学倫理委員会の承認のもとにおこなった。また、本症例報告については国立病院機構刀根山病院臨床研究審査委員会の承認を受けた。

本報告の要旨は、第 99 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：TFG の解析をしていただいた、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 感覚情報医学講座 臨床神経科学分野 瓦井俊孝先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997;41:771-780.
- 2) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012;91:320-329.
- 3) Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1402-1403.
- 4) 吉田眞理. 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの病理所見. *神経内科* 2013;79:738-745.
- 5) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al. Refinement of a locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J Hum Genet* 2007;52:907-914.
- 6) 中川正法, 高嶋 博. 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立. *神経内科* 2013;79:726-731.
- 7) Yagi T, Ito D, Suzuki N. Evidence of TRK-fused gene (TFG1) function in the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol Dis* 2014;66:83-91.
- 8) Beetz C, Johnson A, Schuh AL, et al. Inhibition of TFG function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5091-5096.
- 9) Tsai PC, Huang YH, Guo YC, et al. A novel TFG mutation causes Charcot-Marie-Tooth disease type 2 and impairs TFG function. *Neurology* 2014;83:903-912.

Abstract**Two cases of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P)**

Chiaki Mori, M.D.¹⁾, Tomoko Saito, M.D.¹⁾, Toshio Saito, M.D.¹⁾,
Harutoshi Fujimura, M.D.¹⁾ and Saburo Sakoda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

We, herein, report two independent cases with hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) inherited in an autosomal dominant fashion. Their common clinical features are slowly progressive proximal dominant muscular atrophy, fasciculations and mild to moderate distal sensory disturbance with areflexia. Nerve conduction study revealed an absence of sensory nerve action potentials, in contrast to almost normal compound muscle action potentials. Gene analysis in both patients elucidated heterozygous mutation (c.854C>T, p.Pro285Leu) in the *TFG*, which is an identical mutation, already described by Ishiura et al. Okinawa and Shiga are two foci of HMSN-P in Japan. Eventually, one patient is from Okinawa and the other is from a mountain village in Shiga prefecture. When we see a patient who has symptoms suggestive of motor neuron disease with sensory neuropathy, HMSN-P should be considered as a differential diagnosis despite the patient's actual resident place.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:401-405)

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, TRK-fused gene, motor neuron disease
