

症例報告

シャルコー・マリー・トゥース病に類似した三頭酵素欠損症の成人例

山本 雄貴^{1)*} 松井 尚子¹⁾ 平松 有²⁾ 宮崎 由道¹⁾³⁾
 野寺 裕之¹⁾ 和泉 唯信¹⁾ 高嶋 博²⁾ 梶 龍兒¹⁾

要旨：症例は60歳男性。小児期より運動後の筋疲労感や褐色尿を自覚したが症状は軽微であった。45歳頃より両下肢遠位部優位の筋萎縮、感覚障害が進行した。神経伝導検査で軸索型末梢神経障害を呈し、シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) が疑われた。55歳より横紋筋融解症を繰り返すようになり、血清アシルカルニチン分析と遺伝子検査から三頭酵素欠損症と診断した。三頭酵素欠損症は先天性脂質代謝異常症の稀な一型であるが、末梢神経障害を合併してCMTに類似した臨床所見を呈しうる。筋症状を伴う進行性の末梢神経障害をみた場合、積極的に本疾患を疑って精査すべきである。

(臨床神経 2017;57:82-87)

Key words：三頭酵素欠損症, *HADHB* 遺伝子, 長鎖脂肪酸, 末梢神経障害, 横紋筋融解症

はじめに

三頭酵素欠損症はミトコンドリアの脂肪酸代謝障害をきたす稀な常染色体劣性遺伝病である¹⁾。臨床像は幅広く、新生児期や乳児期に発症するものは重度の心筋症や肝障害、非ケトン性低血糖などをおこし致死率が高い²⁾。一方で小児期以降に発症して反復性の筋痛や横紋筋融解症を主症状とする軽症例は遅発型あるいは筋骨格型と呼ばれる^{3)~5)}。遅発型の三頭酵素欠損症では高頻度に末梢神経障害を合併することが知られているが⁶⁾、筋症状よりも末梢神経障害が強く出現すると本疾患の診断が困難となる場合がある。小児期から間欠的な筋症状を有していたが確定診断に至らず、中年期以降に末梢神経障害が進行し、シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) に類似した臨床所見を呈した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳男性

主訴：歩行困難

既往歴：前立腺肥大症、特発性大腿骨頭壊死症、腎細胞癌 (59歳右腎摘出術)。

内服薬：タムスロシン塩酸塩 0.2 mg/日、ミラベグロン 50 mg/日、混合ビタミン製剤。

生活歴：喫煙1箱/日35年間、飲酒なし。

家族歴：家系内に類症なし。血族婚なし。父が腎不全、母が脳出血で死亡。

職業歴：製造業のエンジニア、婚礼用品の製作会社等で50歳まで勤務。

現病歴：出生や発達歴は正常。10歳頃から走ったり長距離を歩行したりすると両下肢の筋疲労感を自覚するようになった。また運動後に褐色尿を認めた。20歳頃から症状は軽快していたが、45歳頃から再び長距離歩行など持続的な運動後の筋疲労感が出現するようになり、下肢の脱力やふらつきのために徐々に歩行が困難となった。前医で筋生検と腓腹神経生検を施行されたが、診断には至らなかった。55歳時の夏に熱中症に高度の血清CK値の上昇 (40,000 IU/l) を伴って入院した。その後も毎年のように横紋筋融解症を繰り返すようになった (Fig. 1)。

一般身体所見：身長171 cm、体重72 kg、体温36.7°C、脈拍80回/分・整、血圧142/92 mmHg。両下腿の筋萎縮があり、凹足や槌状足趾変形を認めた (Fig. 2)。

神経学的所見：意識清明。認知機能や高次脳機能は正常。眼球運動正常。顔面筋力正常。構音障害なし。上肢筋力は正常であるが、下肢筋力は近位筋でMRCスケール4+、遠位筋で3-の左右差のない筋力低下を認めた。表在知覚の低下はなかったが、両下肢遠位部優位に振動覚が低下し、両母趾の位置覚は消失していた。腱反射は四肢で消失し、病的反射は

*Corresponding author: 徳島大学大学院医歯薬学研究所臨床神経科学 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15]

¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究所臨床神経科学

²⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科老年病学講座

³⁾ 兵庫県立淡路医療センター神経内科

(Received October 25, 2016; Accepted December 19, 2016; Published online in J-STAGE on January 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000976

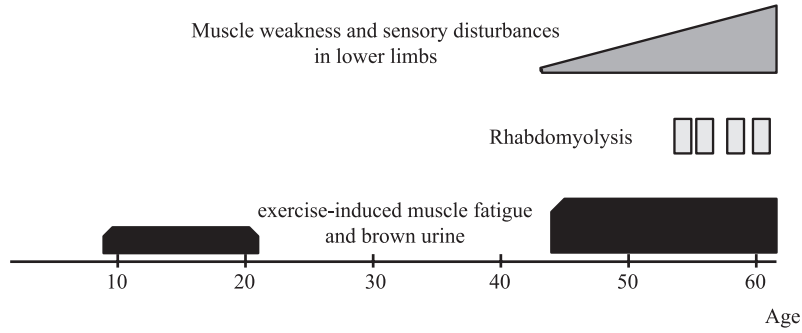


Fig. 1 Clinical course.

The patient reported multiple episodes of exercise-induced severe muscle fatigue and brown urine in his childhood, which disappeared by age 20. Since his 40's, he developed slowly progressive muscle weakness and sensory disturbances in his lower limbs. Since age 55, he recurrently developed severe rhabdomyolysis that required hospitalization.



Fig. 2 Deformation of the foot.

The patient photograph shows foot deformities with pes cavus and hammer toes.

認めなかった。協調運動試験は上肢正常、下肢は踵膝試験で両側拙劣であり、筋力低下よりも測定障害に基づく印象であった。開脚歩行かつ動揺性の歩行で杖を必要とした。

Romberg 徴候陽性. Gowers 徴候陽性. 便秘や起立性低血圧は認めなかった.

検査所見：尿検査：ミオグロビン 16 ng/ml.

血液検査：血算正常, AST 25 IU/l, ALT 39 IU/l, LDH 214 IU/l, CK 255 IU/l (40~200 IU/l), BUN 17 mg/dl, Cr 0.67 mg/dl, カルシウム 8.6 mg/dl, 無機リン 3.6 mg/dl, 血糖 90 mg/dl, HbA1c (NGSP) 5.7%, TSH 0.81 μ IU/ml, fT4 1.04 ng/dl, intact PTH 54 pg/ml, 乳酸 9.1 mg/dl, ビルビン酸 0.8 mg/dl. CK 値の軽度上昇以外は正常範囲内であった.

好気性運動負荷試験：乳酸, ビルビン酸の有意な上昇なし.

血清アシルカルニチン分析：C14-OH 0.06 nmol/ml (正常値：0.05 未満)

眼科的検査：特記事項なし.

心エコー：特記事項なし.

胸腹骨盤単純 CT：右腎摘出後、ほか特記事項なし.

頭部単純 CT：小脳歯状核や基底核、大脳皮質下や深部白質に左右対称の石灰化を認めた (Fig. 3).

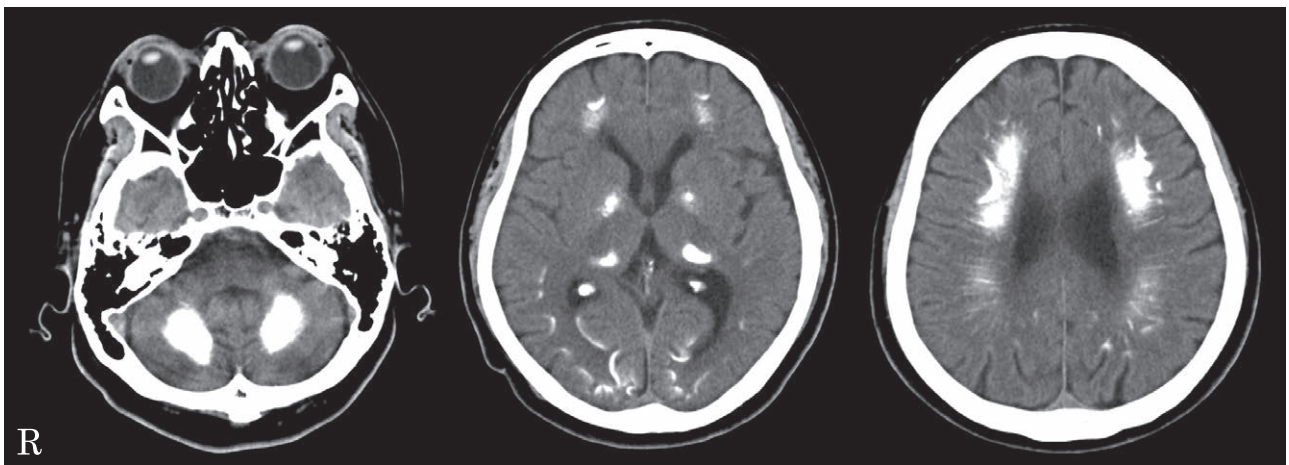


Fig. 3 CT scan of the head.

A CT scan of the head shows bilateral calcifications on the cerebellar dentate nucleus, basal ganglia, choroid plexus, subcortical and deep white matter.

Table 1 Nerve conduction study at the 56-year-old.

Motor nerve study	distal latency (normal values)	CMAP Amplitude (normal values)	MCV (normal values)
Median nerve (right)	3.5 ms (< 4.2)	0.4 mV (> 3.5)	54.5 m/s (> 48.0)
Ulnar nerve (right)	3.4 ms (< 3.4)	3.1 mV (> 2.8)	57.1 m/s (> 49.0)
Tibial nerve (right)	5.3 ms (< 6.0)	1.5 mV (> 2.9)	39.1 m/s (> 41.0)
Sensory nerve study		SNAP Amplitude (normal values)	SCV (normal values)
Median nerve (right)		3.6 μV (> 19.0)	48.4 m/s (> 44.0)
Ulnar nerve (right)		3.1 μV (> 18.0)	43.5 m/s (> 44.0)
Sural nerve (right)		Not Evoked	Not Evoked

CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory conduction velocity. Normal values of distal latency, CMAP and SNAP amplitude, MCV, and SCV are referred by reference 7.

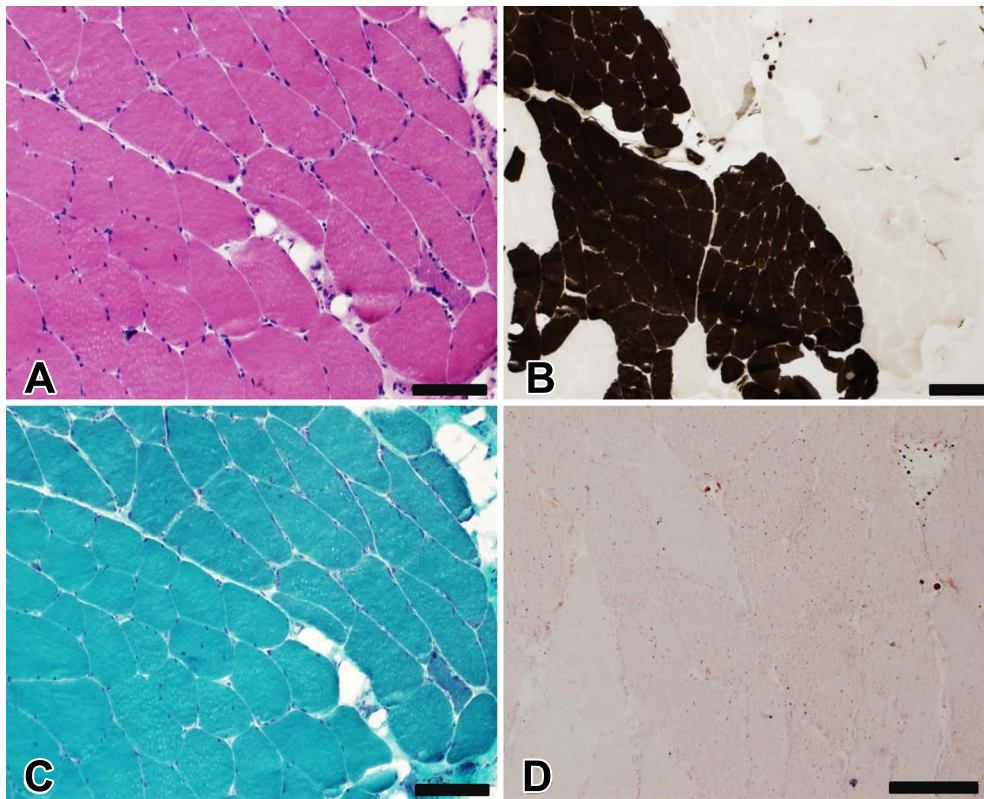


Fig. 4 Muscle pathology specimens.

(A) Hematoxylin and eosin staining of a biopsy specimen of left rectus femoris shows mild variation in muscle fiber size. Bar = 100 μ m. (B) ATPase pH 10.6 staining of the same field shows fiber type grouping. Bar = 200 μ m. (C) Modified Gomori trichrome staining shows no abnormal storage in muscle fiber. Bar = 100 μ m. (D) Oil red O staining shows no findings of lipid storage in muscle fiber. Bar = 100 μ m.

電気生理学的検査 (Table 1)⁷⁾: 複合筋活動電位の振幅は右正中神経で 0.4 mV, 右脛骨神経で 1.5 mV と低下していたが, 運動神経伝導速度は右脛骨神経で 39.1 m/s とわずかに遅延しているのみであった。感覚神経活動電位の振幅は右正中神経で 3.6 μ V, 右尺骨神経で 3.1 μ V と低下しており, 腓腹神経は

波形が導出されなかった。右大腿直筋と前脛骨筋の筋電図検査で運動単位電位の軽度振幅増大と不十分な漸増を認めたが, 安静時放電はなかった。

筋生検: 左大腿直筋より施行した。ヘマトキシリン・エオジン染色で筋線維の大小不同は軽度であったが (Fig. 4A),

ATPase 染色 (pH 10.6) で著明な fiber type grouping を認めた (Fig. 4B). 筋線維内の赤色ほろ線維や脂肪滴沈着は認めなかった (Fig. 4C, D).

経過：下肢遠位部優位の運動感覚障害が緩徐に進行し、神経伝導検査で軸索障害が主体のポリニューロパチーを呈していたことから、当初は CMT2 を疑った。本人の同意を得てマイクロアレイ法および全エクソーム解析による遺伝子検索をおこなったが、既知の CMT 原因遺伝子の異常を認めなかった。持続的な運動で誘発される筋症状と、50 歳代後半から横紋筋融解症を繰り返すようになったことから、エネルギー代謝疾患の可能性について評価した。好気性運動負荷試験の結果からは好気性解糖系および電子伝達系の機能異常はなく、糖代謝異常症やミトコンドリア病は否定的であった。脂質代謝異常症の可能性を疑い、血清アシルカルニチン分析をおこなったところ、C14-OH を中心とした長鎖脂肪酸群の軽度上昇を認めた。ミトコンドリア代謝に関連する遺伝子を対象を広げて全エクソーム解析の結果を再解析したところ、三頭酵素欠損症の原因遺伝子である *HADHB* (Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase, beta subunit) 遺伝子の exon14 に c.1192T>C (p.F398L) の新規のホモ接合体ミスセンス変異を認め、サンガー法でも同様の変異を確認した (Fig. 5A)。以上の結果から遅発型の三頭酵

素欠損症と診断した。過度の運動を避けるよう生活指導をおこなっていたが、妻の病氣介護中の 61 歳時に重度の横紋筋融解症と腎障害、電解質異常を合併し死亡した。

考 察

三頭酵素はミトコンドリア内膜に存在し、長鎖脂肪酸のβ酸化回路を形成する酵素の一つである。Long-chain enoyl-coenzyme A hydratase (LCEH), long-chain 3-hydroxy-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD), long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase (LCKT) の三つの酵素活性をもつ¹⁾。三頭酵素はαとβサブユニットから構成される8量体であり、それぞれのサブユニットをコードする遺伝子 (*HADHA*, *HADHB*) の異常により酵素活性が欠損し、脂肪酸の代謝障害をきたす¹⁾。脂肪酸は安静時や長時間の運動時に糖のかわりにエネルギー基質として用いられることから、三頭酵素欠損症を含む脂質代謝異常症では低強度の運動でも筋痛や横紋筋融解症などの筋症状をきたす可能性がある⁸⁾⁹⁾。欧米での遅発型三頭酵素欠損症 11 例の報告では発症年齢は 1~6 歳であったが、診断がつくまでの期間に 10 ヶ月~18 年 (中央値 8 年) とばらつきがある⁶⁾。本邦ではともに間欠的な筋痛を主訴として 15 歳で発症し 23 歳時に診断された例³⁾、3 歳で発症し 13 歳時に診断された例⁴⁾ が報告されている。本症例では 10 歳頃より筋症状がみられていたものの、一旦症状が改善したために確定診断に至ったのは発症から 50 年近くを経過してからであった。診断までに時間がかかる理由の一つとして、遅発型で症状の軽い三頭酵素欠損症では発作間欠期の異常所見に乏しく、生化学所見や病理所見も軽微な異常に留まることが多いことが挙げられる⁴⁾。本症例でも筋生検では脂肪の沈着を認めず、血清アシルカルニチン分析での長鎖脂肪酸群の上昇は基準値をわずかに上回る程度であった。これらの検査は遅発型の発作間欠期には偽陰性となりうることを念頭に置き、臨床的に疑われる症例では遺伝子検索などの追加精査をおこなうべきである。

CMT は一般に下肢遠位部優位の筋萎縮や感覚障害を認める¹⁰⁾。本症例では下肢遠位部優位の筋萎縮や感覚障害、足変形が進行し、CMT に類似する臨床所見を呈したことが特徴的であった。遅発型の三頭酵素欠損症では 80% 以上の頻度で末梢神経障害を合併する⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。神経伝導検査では軸索障害を主体としたポリニューロパチーを呈し、末梢神経障害が筋症状に先行して出現することもある⁶⁾。間欠的な筋症状に比べて末梢神経障害による四肢の運動感覚障害はより中核症状として認知されやすく、本症例のように脂質代謝異常症としての想定が困難になる場合がある。三頭酵素欠損症で末梢神経の軸索障害をきたす機序は不明であるが、筋症状については遺伝子型と表現型との相関関係が示されており、変異部位がタンパク構造の外側に位置して残存酵素活性が高いほど、より軽症の筋症状を呈するとされる¹²⁾。近年では筋症状のエピソードがなく末梢神経障害のみを呈した *HADHB* 遺伝子変異を持つ家系も報告されており¹³⁾、原因遺伝子の確定できない

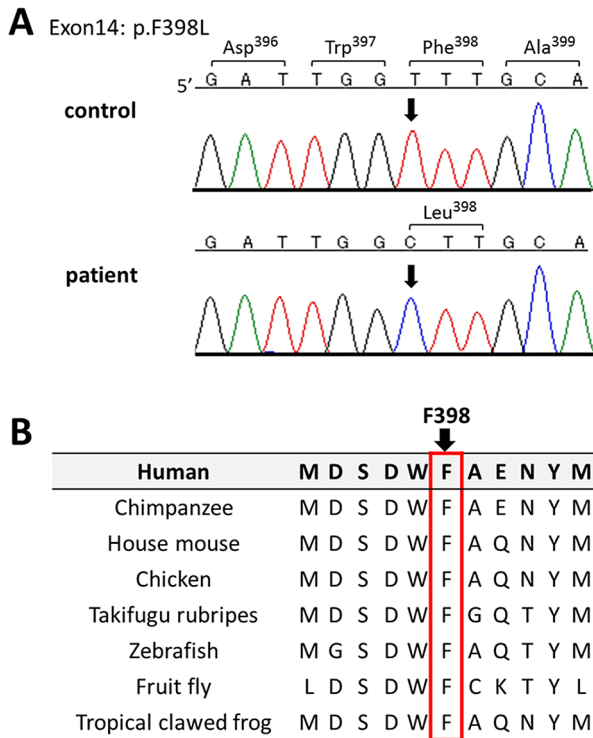


Fig. 5 *HADHB* gene analysis.

(A) Sanger sequencing indicates homozygous mutation of T>C at nucleotide position 1192 in exon 14 of *HADHB* gene. (B) Conservation of *HADHB* amino acid sequences among different animal species. The phenylalanine residue at codon 398 is highly conserved among different species (shown in red).

CMTの一部に *HADHB* 遺伝子変異を持つ症例が存在する可能性がある。また他の脂質代謝異常症では末梢神経障害を合併することは稀であり、繰り返す筋痛や横紋筋融解症に末梢神経障害を合併する場合には三頭酵素欠損症を疑うきっかけとなりうる。

本症例では新規の *HADHB* 遺伝子ホモ接合体変異 (p.F398L) を認めた。正常コントロールのデータベースとして Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP)¹⁴⁾, Exome Aggregation Consortium (ExAC)¹⁵⁾, Human Genetic Variation Database (HGVD)¹⁶⁾, 1000 genomes¹⁷⁾ を用いて確認をおこなったが、正常多型としての報告はなかった。本変異 (p.F398L) は進化上よく保存されたアミノ酸の変異であり (Fig. 5B), *in silico* 解析では PolyPhen-2¹⁸⁾ で probably damaging (score 1.000), Mutation Taster¹⁹⁾ で disease causing (score 0.99), SIFT²⁰⁾ で damaging (score 0.01) であった。家系内で本症例以外の検体が得られず分離解析はおこなっていないが、臨床所見とあわせて今回の *HADHB* 遺伝子変異が三頭酵素欠損症の病原性変異である可能性が推察された。

本症例は CT で高度の頭蓋内石灰化病変を認めた。三頭酵素欠損症に頭蓋内石灰化を合併した報告はこれまでにないが、小児例で副甲状腺機能低下症の合併が報告されている^{21)~23)}。本症例では 60 歳時の血液検査で副甲状腺ホルモンや血清カルシウム、無機リン値の異常は認めなかったが、長期間の経過中に無症候性の副甲状腺機能異常を伴い、頭蓋内石灰化の原因となった可能性がある。

遅発型の三頭酵素欠損症では末梢神経障害が症状の前景に立ち、CMT に類似した臨床所見を示す場合がある。本疾患を疑った場合、運動後の筋痛や褐色尿などの詳細な問診をおこなうとともに、血清アシルカルニチン分析や遺伝子解析を積極的に検討すべきである。

本報告の要旨は第 100 回日本神経学会中国・四国地方会 (2016 年 6 月) で発表した。

謝辞: 血清アシルカルニチン分析を施行頂いた島根大学医学部小児科 山口清次先生、筋生検の病理評価をして頂いた国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部 西野一三先生に深謝致します。

※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

- Boutron A, Acquaviva C, Vianey-Saban C, et al. Comprehensive cDNA study and quantitative analysis of mutant HADHA and HADHB transcripts in a French cohort of 52 patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2011;103:341-348.
- Den Boer MEJ, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003;142:684-689.
- Miyajima H, Orii KE, Shindo Y, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency associated with recurrent myoglobinuria in adolescence. *Neurology* 1997;49:833-837.
- Yagi M, Lee T, Awano H, et al. A patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency due to the mutations in the HADHB gene showed recurrent myalgia since early childhood and was diagnosed in adolescence. *Mol Genet Metab* 2011; 104:556-559.
- Liewluck T, Mundi MS, Mauermann ML. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A rare cause of adult-onset rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2013;48:989-991.
- Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B, et al. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve* 2004;29:66-72.
- 木村 淳, 幸原伸夫. 神経伝導検査と筋電図を学ぶ人のために. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2010. p. 110, 114, 129, 131.
- 山本詞子. 反復する運動後の筋痛により診断に至った筋骨格型極長鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素欠損症の成人例. *日内会誌* 2015;104:2381-2387.
- Berardo A, Dimauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10: 118-126.
- Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009;8:654-667.
- Ibdah JA, Tein I, Dionisi-Vici C, et al. Mild trifunctional protein deficiency is associated with progressive neuropathy and myopathy and suggests a novel genotype-phenotype correlation. *J Clin Invest* 1998;102:1193-1199.
- Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, et al. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to β -subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21: 598-607.
- Hong YB, Lee JH, Park J-M, et al. A compound heterozygous mutation in HADHB gene causes an axonal Charcot-Marie-tooth disease. *BMC Med Genet* 2013;14:125-132.
- Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) [Internet]. USA: NCBI. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.
- Exome Aggregation Consortium (ExAC) [Internet]. Exome Aggregation Consortium; 2014 Oct 15. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://exac.broadinstitute.org/>.
- Human Genetic Variation Database (HGVD) [Internet]. Kyoto: Kyoto University; 2013 Nov 12. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>.
- 1000 genomes [Internet]. UK: EMBL-EBI; 2008. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.1000genomes.org/>.
- PolyPhen-2 [Internet]. USA: Harvard Medical School; 2010 Dec 9. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>.
- Mutation Taster [Internet]. USA: NBCI; 2012 Dec. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://www.mutationtaster.org/>.
- SIFT [internet]. USA: J. Craig Venter Institute; 2011 Apr. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://sift.jcvi.org/>.
- Dionisi-vici C, Garavaglia B, Alberto B. Hypoparathyroidism in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Pediatr*. 1996; 129:159-162.

- 22) Labarthe F, Benoist JF, Brivet M, et al. Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Eur J Pediatr.* 2006;165:389-391.
- 23) Naiki M, Ochi N, Kato YS, et al. Mutations in *HADHB*, which encodes the β -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy. *Am J Med Genet A.* 2014;164:1180-1187.

Abstract

Mitochondrial trifunctional protein deficiency: an adult patient with similar progress to Charcot-Marie-Tooth disease

Yuki Yamamoto, M.D.¹⁾, Naoko Matsui, M.D.¹⁾, Yu Hiramatsu, M.D.²⁾, Yoshimichi Miyazaki, M.D.¹⁾³⁾, Hiroyuki Nodera, M.D.¹⁾, Yuishin Izumi, M.D.¹⁾, Hiroshi Takashima, M.D.²⁾ and Ryuji Kaji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

²⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

³⁾Department of Neurology, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center

A 45-year-old man presented to us due to slowly progressive muscle weakness and sensory disturbances in his lower limbs since his 40's. He reported multiple episodes of exercise-induced severe muscle fatigue and brown urine in his childhood, which disappeared by age 20. A nerve conduction study showed peripheral axonal neuropathy and then Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) was considered as the most likely diagnosis; however, exome sequencing failed to identify a mutation in the known genes of CMTs. Since age 55, he recurrently developed severe rhabdomyolysis that required hospitalization. On suspicion of lipid metabolism disorders, we performed serum acylcarnitine analysis, and which revealed mildly elevated long-chain fatty acids. We re-examined variants obtained via exome sequencing and found a mutation in *HADHB*. Mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficiency is a rare autosomal recessive disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation caused by *HADHA* or *HADHB* mutation. It can be a life-threatening multiorgan disorder with early infantile onset, but it can also present in childhood or adolescence with peripheral neuropathy and recurrent rhabdomyolysis. This case of adult-diagnosed MTP deficiency was characterized by slowly progressive peripheral neuropathy masquerading CMT in addition to muscular symptoms. MTP deficiency should be considered in patients with the combination of peripheral neuropathy and recurrent rhabdomyolysis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:82-87)

Key words: mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficiency, *HADHB* gene, long-chain fatty acid, peripheral neuropathy, rhabdomyolysis