

症例報告

多量飲酒を契機に一過性の中枢神経病変を呈した Charcot-Marie-Tooth 病の 1 例

清水 千聖¹⁾ 笠原 浩生¹⁾ 古田 夏海¹⁾ 柴田 真¹⁾²⁾
長嶋 和明¹⁾ 橋口 昭大³⁾ 高嶋 博³⁾ 池田 佳生^{1)*}

要旨：症例は 23 歳男性。海外旅行中に多量飲酒を行った 2 日後に、口周囲、右上肢しびれ感と右下肢脱力が出現。同症状は一時消失後、再発した。発症 3 日後の頭部 MRI で異常信号を認めたが、26 日後にほぼ消失した。一過性の中枢神経病変に加え、本人及び母の多発ニューロパチーが確認されたことから、GJB1 遺伝子変異による Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked dominant 1 (CMTX1) を疑った。遺伝子検査により c.530T>C (p.V177A) 変異を確認し、診断が確定した。多量飲酒は CMTX1 の中枢神経病変の誘因となり得るため、CMTX1 では多量飲酒を避ける指導が重要である。

(臨床神経 2018;58:479-484)

Key words：シャルコー・マリー・トゥース病, GJB1 遺伝子, X 連鎖性優性遺伝, 一過性中枢神経病変

はじめに

GJB1 遺伝子変異に起因する Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked dominant 1 (CMTX1) における、一過性の中枢神経病変を伴った症状出現は臨床的には稀な病態であるが、しばしば再発を認めるため本疾患についての理解が重要である。頭部 MRI は初期診断に有用であるが、中枢神経症状の出現時点でポリニューロパチーの存在に気づかれていない場合もあり、家族歴や身体所見より本疾患を疑うことが早期診断の鍵となる。我々は、多量飲酒を契機に中枢神経症状と特徴的な一過性頭部 MRI 異常を認めた CMTX1 症例を経験したので、文献的な考察を加えて報告する。

症 例

症例：23 歳男性

主訴：一過性の口周囲・右上肢のしびれ感、右下肢脱力

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母と兄に凹足を認めるが、日常生活に問題はない。

現病歴：2016 年 11 月某日海外旅行先でテキーラショット 5 杯、カクテル 4 杯を飲酒した。その 2 日後に口周囲・右上肢のしびれ感、右下肢脱力が 2 時間程出現したが一旦消失し

た。しかし翌日以降も症状が出現したため、発症から 3 日後に前医を受診した。頭部 MRI にて両側半卵円中心、脳梁膝部、左脳梁体部に拡散強調画像で高信号病変の出現を認め、Marchiafava-Bignami 病も疑われ、ビタミン B1 の経静脈投与が施行されたが、その後も間歇的に症状が出現したため、当院へ紹介され精査目的で入院した。

入院時現症：一般身体所見では身長 173.6 cm、体重 76.7 kg、体温 36.5°C、血圧 113/62 mmHg。両側の内反尖足および凹足を認めた (Fig. 1A, B)。

神経学的所見：意識は清明。脳神経領域には異常所見なし。運動系では徒手筋力検査 (MMT) にて前脛骨筋で右 4/左 5 であった。感覚系では両下肢遠位部で振動覚が右 9 秒/左 10 秒と軽度の低下を認めた。腱反射は四肢で消失し、病的反射は認めなかった。四肢に協調運動障害は認めなかったが、Romberg 徴候は陽性であった。

入院時検査所見：血算・生化学検査では、WBC 4,600/ μ l、Hb 15.3 g/dl、PLT 15.6×10^4 / μ l、CRP 0.05 mg/dl、AST 38 IU/l、ALT 57 IU/l、CK 559 IU/l (男性正常値 59~248 IU/l) であった。腎機能、ビタミン B1・B12 値、葉酸値のいずれも正常であった。免疫学的検査では抗核抗体陰性、抗 SS-A 抗体陰性、抗 SS-B 抗体陰性、MPO-ANCA 陰性、PR3-ANCA 陰性であった。髄液検査では色調は無色透明、初圧は 130 mmH₂O、細胞数

*Corresponding author: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 [〒 371-8511 前橋市昭和町 3-39-22]

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

²⁾ 高崎総合医療センター神経内科

³⁾ 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

(Received December 20, 2017; Accepted June 11, 2018; Published online in J-STAGE on July 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001130

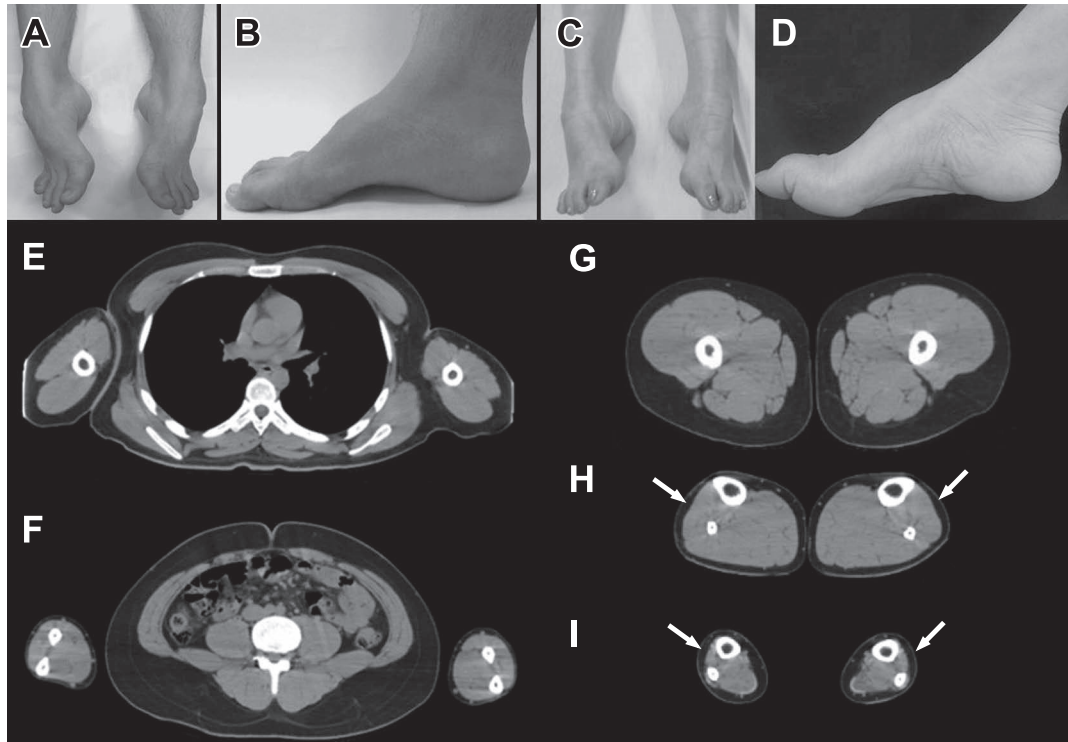


Fig. 1 Clinical features of the patient and his mother.

Pes cavus, pes equinovarus, and hammer toe were observed in the patient (A and B) and his mother (C and D). The CT images of the patient (E–I) showed a volume reduction of the tibialis anterior muscles (H and I, arrows), while the muscles of other regions were preserved.

1/ μ l (単核球), 蛋白 49 mg/dl, 糖 69 mg/dl (同時血糖 109 mg/dl), Cl 128 mEq/l, IgG 4.11 mg/dl, ADA 陰性, 乳酸 12 mg/dl, オリゴクローナルバンド陰性, ミエリン塩基性蛋白正常であった. 神経伝導検査では, 運動神経伝導速度は正中神経で右 42.9/左 40.2 m/s, 尺骨神経で右 44.1/左 42.0 m/s, 脛骨神経で右 47.6/左 40.3 m/s, 腓骨神経で右 39.3/左 32.5 m/s であり, いずれも低下を認めたが, 近位部と遠位部の刺激で複合筋活動電位の頂点間振幅に有意な変化はなく, 明らかな伝導ブロック所見は認めなかった. 感覚神経伝導速度は正中神経で右 40.3/左 31.6 m/s, 尺骨神経で右 34.2 m/s と低下を認めたが, 左尺骨神経および両側腓腹神経では導出不能であった.

骨格筋 CT では両側前脛骨筋に軽度萎縮を認めた (Fig. 1E~I). 前医受診時の頭部 MRI では両側半卵円中心, 脳梁膝部, 左脳梁体部に拡散強調画像で高信号 (Fig. 2A), ADC マップで低信号 (Fig. 2B), T_2 強調画像で軽度高信号 (Fig. 2C) の病変の出現を認めたが, その 2 か月後には同病変は消退していた (Fig. 2D~2F).

本症例の母の神経学的所見では, MMT にて前脛骨筋で右 4/左 5-であり, 下肢遠位部の振動覚は右 3 秒/左 5 秒と明らかな低下を認め, 腱反射は四肢で消失しポリニューロパチーの存在が強く疑われた. また本症例と同様に凹足と槌趾を認めた (Fig. 1C, D).

本症例とその母に凹足・槌趾, 前脛骨筋筋力低下, 振動覚

低下, 腱反射消失を認めたことから, X 連鎖性優性遺伝性または常染色体優性遺伝性の CMT 病を疑い, 遺伝子検査にて GJB1 遺伝子に c.530T>C (p.V177A) 変異を認め, CMTX1 と診断した.

考 察

CMTX1 において頭部画像検査で一過性の中枢神経病変を伴い, かつ家族歴を有する症例の報告は, 本症例以外に 17 例の報告があった (Table 1)^{1)~16)}. また, 家族歴は明らかでないが遺伝学的に診断された CMTX1 で一過性の中枢神経病変を伴う症例は 6 例あった. しかしながら, GJB1 遺伝子以外の遺伝子変異に起因するシャルコー・マリー・トゥース病型では一過性の中枢神経病変の出現を認めた報告は確認できなかった. 中枢神経病変出現の誘因としては, 高度変化 (高地への移動), 感染症や頭部外傷等を認めたが, 本症例のように多量飲酒が契機となった患者は認めなかった. 既報の CMTX1 における脳画像上の中枢神経病変の出現部位は, 脳梁, 半卵円中心, 脳室周囲, 中小脳脚, 頭頂葉, 内包などであった. 中枢神経病変に対する特異的な治療はなく, 多くの症例において中枢神経病変は数か月間持続して認められたが, その後無治療で脳画像上の病変は完全に消失した. 過去の症例報告では, 1 例のみ 4 年にわたる永続的な中枢神経病変を認めた¹⁷⁾.

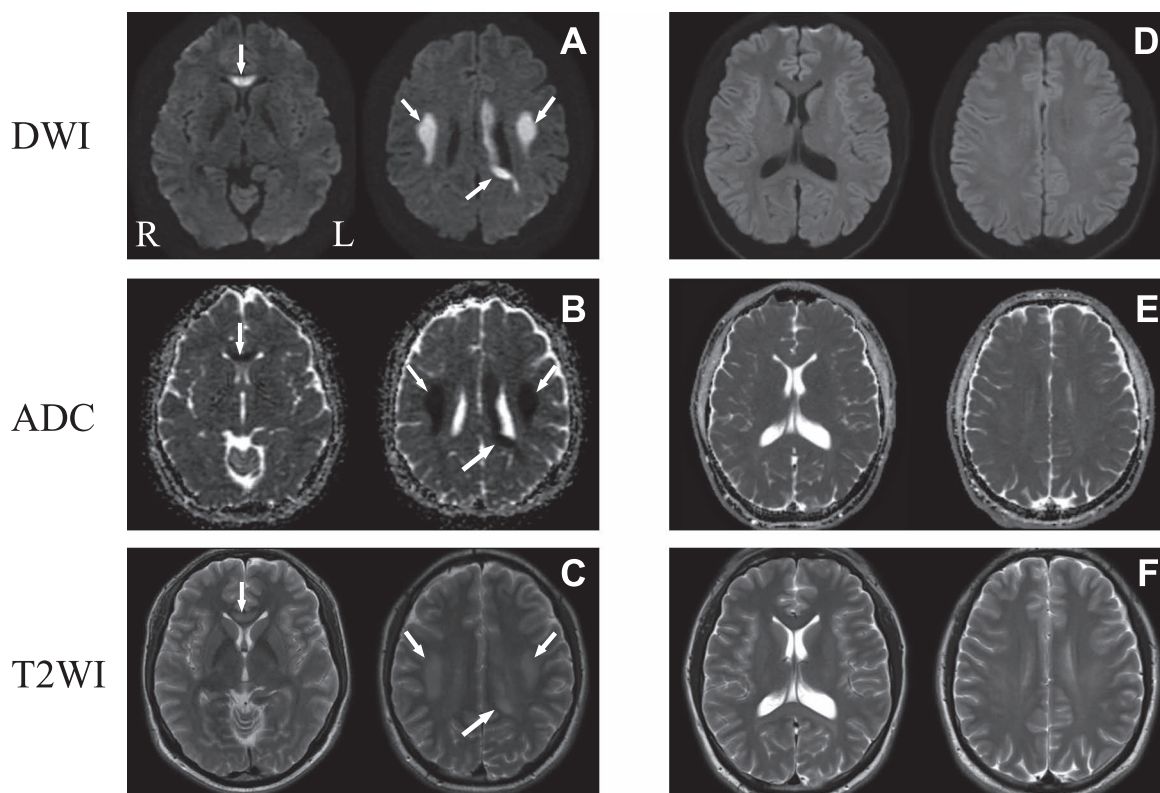


Fig. 2 Cerebral magnetic resonance images of the patient.

Cerebral MRI diffusion-weighted images (DWI), apparent diffusion coefficient images (ADC), and T_2 -weighted images (T_2 WI) were obtained at onset (A–C, left column) and two months after onset (D–F, right column). At onset, DWI showed hyperintensities in the bilateral centrum semiovale, genu of corpus callosum, and left body of the corpus callosum (A, arrows). ADC showed reciprocal hypointensities in the same region (B, arrows). The T_2 WI showed mild hyperintensities in the same region (C, arrows). At 2 months after onset, the lesions with abnormal intensities had completely disappeared (D–F).

CMTX1 で中枢神経病変が生じる病態は解明されていないが、想定される説としては以下のようなものがある。CMTX1 の原因蛋白である Cx32 が Cx47 と相互作用を起こし、オリゴドンドロサイト同士、あるいはオリゴドンドロサイト/アストロサイト間の結合を減少させる。その条件下で炎症性サイトカインへの暴露、高所適応による髄液 pH の低下等の環境変化によりギャップ結合の働きが阻害されることで中枢神経病変を生じると推測されている¹⁸⁾。また、細胞内に異常な Cx32 が存在することで、炎症等の状況下で小胞体ストレスを生み、オリゴドンドロサイトの機能不全から中枢神経病変を増悪させることが推測されている¹⁹⁾。また、多量飲酒により一過性の中枢神経病変が惹起された原因としては、アルコールが gap junction の結合を阻害したことが考えられる²⁰⁾。

本症例と同一の GJB1 遺伝子変異を有する CMTX1 の既報告例は 1 例あり²⁰⁾、上気道感染症を契機として一過性の左不全片麻痺と嚥下障害を認めた。明らかな家族歴は認めなかった。頭部 MRI では、脳梁膝部と脳室周囲に T_2 強調画像で高信号病変の一過性出現を認めた²¹⁾。

本症例の診断過程では、本症例とその母に凹足・槌趾、前

脛骨筋筋力低下、振動覚低下、腱反射消失を認めたことから、X 連鎖性優性遺伝性または常染色体優性遺伝性の CMT 病を疑った。CMT 病で一過性の中枢神経病変を伴う報告例を検索すると全て CMTX1 であったことから、本症例も当初から CMTX1 を疑った。最終的に遺伝子検査の結果から CMTX1 の診断が確定したが、本症例のように特徴的な一過性中枢神経病変を認めた場合、身体所見や神経所見、また家族歴を詳細に調査して CMTX1 の可能性を検討することが重要であると考えられた。本症例においては、海外旅行歴多数あるものの、これまで症状出現を認めなかった。そのことより、海外旅行に伴う高度変化に加えて多量飲酒が中枢神経病変出現の契機となったことが示唆された。CMTX1 と確定した後は、このような中枢神経病変出現の誘因を避けるよう、生活指導をすることが重要である。

本報告の要旨は、第 221 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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。

Table 1 CMTX1 patients with transient brain lesions.

Author	Age	Gender	Site of MRI lesion				Inducing factors	Family history of neuropathy	GJB1 mutation
			corpus callosum	periventricular	centrum semiovale	other			
this case	23	male	+	-	+	-	drinking, foreign travel	mother, brother	c.530T>C, p.V177A
Paulson <i>et al.</i>	29	male	+	-	+	-	transfer to high altitude	brother	c.565G>A, p.C168Y
Schelhaas <i>et al.</i>	14	male	+	-	+	-	infection	mother	p.R164W
Haneman <i>et al.</i>	10	male	-	+	+	middle cerebellar peduncle	transfer to high altitude	mother, brother	c.304_306delGAG, p.Q102del
Haneman <i>et al.</i>	19	male	-	+	+	-	infection	mother, brother	c.304_306delGAG, p.Q102del
Taylor <i>et al.</i>	12	male	+	-	+	-	-	mother, grandmother	c.285C>T, p.R75W
Halbrich <i>et al.</i>	16	male	+	+	+	-	infection	mother	p.V139M
Rosser <i>et al.</i>	10	male	+	-	+	-	-	grandmother	c.65G>A, p.R22Q
Sakaguchi <i>et al.</i>	15	male	+	-	+	-	infection	mother	c.397delT, p.W133fx
Basu <i>et al.</i>	21	male	+	-	+	parietal lobe	-	mother, grandfather	c.556G>T, p.E186X
Sagnelli <i>et al.</i>	29	male	+	-	-	middle cerebellar peduncle	transfer to high altitude	mother, grandmother	c.297_298insCAA, p.Q99_H100insQ
Zhao <i>et al.</i>	15	male	+	+	-	internal capsule	infection	mother, grandmother	c.278T>G, p.M93A
Wu <i>et al.</i>	20	male	+	-	+	parietal lobe	-	mother, grandmother	c.467T>G, p.L156R
Xie <i>et al.</i>	24	male	+	+	+	parietal lobe	manual labor	grandfather	c.445T>C, p.F149L
U-King-Im <i>et al.</i>	11	male	+	+	+	-	infection	mother	c.196G>A, p.D66N
Fusco <i>et al.</i>	14	male	-	-	+	-	-	mother	p.R164Q
Srinivasan <i>et al.</i>	10	male	+	-	+	internal capsule	minor head injury	mother	c.65G>A, p.R22Q
Shu <i>et al.</i>	13	male	+	+	+	-	-	mother, grandfather	c.490C>T, p.164R>W
Jennifer <i>et al.</i>	12	male	-	-	+	-	-	*1	c.98T>A, p.I33N
Al-Mateen <i>et al.</i>	14	male	+	-	+	-	transfer to high altitude	*2	c.260C>G, p.P87L
Al-Mateen <i>et al.</i> *3	17	male	+	+	+	-	-	mother	c.477G>A, p.V139M
Sato <i>et al.</i>	28	male	+	+	+	-	-	*4	c.A396G, p.W132X
Kanou <i>et al.</i>	19	male	+	-	+	parietal lobe	transfer to high altitude	*5	c.491G>A, p.R164Q
Anand <i>et al.</i>	7	male	+	+	+	-	infection	*6	c.530T>C, p.V177A

*1. The patient's mother had high arches in feet.

*2. The family history was not mentioned.

*3. The brain lesions were significantly decreased but partially persistent at two months after onset.

*4. The patient's brother and sister experienced similar episodes of transient limb weakness.

*5. The patient had no family history.

*6. The patient had no family history.

文 献

- 1) Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2002;52:429-434.
- 2) Schelhaas HJ, Van Engelen BG, Gabreels-Festen AA, et al. Transient cerebral white matter lesions in a patient with connexin 32 missense mutation. *Neurology* 2002;59:2007-2008.
- 3) Hanemann CO, 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.
- 4) Taylor RA, Simon EM, Marks HG, et al. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. *Neurology* 2003;61:1475-1478.
- 5) Halbrich M, Barnes J, Bunge M, et al. A V139M mutation also causes the reversible CNS phenotype in CMTX. *Can J Neurol Sci* 2008;35:372-374.
- 6) Rosser T, Muir J, Panigrahy A, et al. Transient leukoencephalopathy associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Child Neurol* 2010;25:1013-1016.
- 7) Sakaguchi H, Yamashita S, Miura A, et al. A novel GJB1 frameshift mutation produces a transient CNS symptom of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol* 2011;258:284-290.
- 8) Basu A, Horvath R, Esi B, et al. Recurrent stroke-like episodes in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2011;77:1205-1206.
- 9) Sagnelli A, Piscosquito G, Chiapparini L, et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth type 1: stroke-like presentation of a novel GJB1 mutation. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:183-186.
- 10) Zhao Y, Xie Y, Zhu X, et al. Transient, recurrent, white matter lesions in x-linked Charcot-Marie-tooth disease with novel mutation of gap junction protein beta 1 gene in China: a case report. *BMC Neurol* 2014;14:156.
- 11) Wu N, Said S, Sabat S, et al. Recurrent episodes of stroke-like symptoms in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy X Type 1. *Case Rep Neurol* 2015;7:247-252.
- 12) Xie C, Zhou X, Zhu D, et al. CNS involvement in CMTX1 caused by a novel connexin 32 mutation: a 6-year follow-up in neuroimaging and nerve conduction. *Neurol Sci* 2016;37:1063-1070.
- 13) U-King-Im JM, Yiu E, Donner EJ, et al. MRI findings in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease associated with a novel connexin 32 mutation. *Clin Radiol* 2011;66:471-474.
- 14) Fusco C, Frattini D, Pisani F, et al. Coexistent central and peripheral nervous system involvement in a Charcot-Marie-Tooth syndrome X-linked patient. *J Child Neurol* 2010;25:759-763.
- 15) Srinivasan J, Leventer RJ, Kornberg AJ, et al. Central nervous system signs in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease after hyperventilation. *Pediatr Neurol* 2008;38:293-295.
- 16) Shu XM, Tian MQ, Li J, et al. X-Linked hereditary motor sensory neuropathy Type 1 (CMTX1) in a three-generation gelao chinese family. *Neuropediatrics* 2015;46:424-427.
- 17) Siskind C, Feely SM, Bernes S, et al. Persistent CNS dysfunction in a boy with CMT1X. *J Neurol Sci* 2009;279:109-113.
- 18) Abrams CK, Scherer SS. Gap junctions in inherited human disorders of the central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 2012;1818:2030-2047.
- 19) Olympiou M, Sargiannidou I, Markoullis K, et al. Systemic inflammation disrupts oligodendrocyte gap junctions and induces ER stress in a model of CNS manifestations of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:95.
- 20) Dillon J, Andrianakis I, Mould R, et al. Distinct molecular targets including SLO-1 and gap junctions are engaged across a continuum of ethanol concentrations in *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J*. 2013;27:4266-4278.
- 21) Anand G, Maheshwari N, Roberts D, et al. X-linked hereditary motor sensory neuropathy (type 1) presenting with a stroke-like episode. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:677-679.

Abstract

Charcot-Marie-Tooth disease showing transient central nervous system lesions after a large amount of alcohol intake: A case report

Chisato Shimizu, M.D.¹⁾, Hiroo Kasahara, M.D.¹⁾, Natsumi Furuta, M.D., Ph.D.¹⁾,
Makoto Shibata, M.D.¹⁾²⁾, Kazuaki Nagashima, M.D., Ph.D.¹⁾, Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.³⁾,
Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.³⁾ and Yoshio Ikeda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

³⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 23-year-old man experienced numbness in the perioral region and right arm, and right leg weakness on the second day after drinking a large amount of alcohol during foreign travel. His symptoms disappeared but then reappeared repetitively. Cerebral MRI performed on the third day after onset showed multiple white matter lesions; however, these lesions disappeared 26 days after onset. Neurological examination and nerve conduction studies revealed demyelinating polyneuropathy. Genetic testing for Charcot-Marie-Tooth disease, X-linked dominant 1 (CMTX1) due to *GJB1* mutation was conducted based on the symptoms of transient central nervous system lesions and polyneuropathy exhibited by the patient and his mother. As a result, a c.530T>C (p.V177A) substitution in exon 2 of *GJB1* was identified. CMTX1 patients should be advised to avoid excessive drinking because this could induce central nervous system lesions.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:479-484)

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, *GJB1*, X-linked dominant, transient central nervous system lesion
