



中高年以降に自律神経障害を併発し、GAN 新規変異を認めた 巨大軸索ニューロパチーの 1 例

井元万紀子^{1)*} 中村 航大¹⁾²⁾ 井上貴美子¹⁾³⁾ 安藤 匡宏⁴⁾
樋口雄二郎⁴⁾ 高嶋 博⁴⁾ 奥田 志保¹⁾⁵⁾

要旨：症例は 69 歳男性。5 歳時より歩行困難を認め、13 歳頃より杖歩行、17 歳頃より車椅子生活となった。他院でシャルコー・マリー・トゥース病と診断されたが、遺伝子検査や神経生検は施行されなかった。54 歳時当科初診。以降も四肢遠位筋の筋力低下や感覚障害が緩徐に進行し、60 歳時の遺伝子検査で GAN 新規変異 (c.1478A>C, p.E493A) を認めた。臨床的には巨大軸索ニューロパチー (giant axonal neuropathy, 以下 GAN と略記) の典型例とは異なり、知的能力は保たれ、縮れ毛はなく、61 歳以降は声帯麻痺や自律神経障害を併発し、過去の報告より GAN の軽症例と診断した。

Key words：巨大軸索ニューロパチー (GAN), GAN 軽症例, GAN 遺伝子, 自律神経障害

はじめに

巨大軸索ニューロパチー (giant axonal neuropathy, 以下 GAN と略記) は末梢および中枢神経障害をきたす、非常に稀な常染色体潜性遺伝性の神経変性疾患である¹⁾²⁾。

幼少期より重度の末梢神経障害をきたし、自律神経障害や認知機能低下、中枢神経症状を合併し、発症から 20~30 年で死亡する¹⁾²⁾。頭髪の強くカールした縮れ毛を認めることや腓腹神経生検で腫大した軸索を認めることも特徴的であり、遺伝子検査では GAN 遺伝子の変異を認め、責任遺伝子と考えられている³⁾。

今回我々は GAN と診断した 69 歳男性例を経験した。60 歳時に遺伝子変異が判明したが、発症からの経過が非常に長く、臨床所見も非典型的であり、最終的な診断に苦慮した。GAN では典型例のほかに軽症例の報告も散見されており、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：69 歳、男性

主訴：全身の脱力感、手足に力が入らない

既往歴：高血圧症、虫垂炎 (7 歳)、痙攣発作の既往なし。

生活歴：最終学歴は高等学校普通科卒、入院時の職業は事務職。

家族歴 (Fig. 1)：近親婚の有無は不明。類症なし。入院時の時点で、父は肺気腫で他界、母、姉は高血圧以外に既往はなく、独歩可能であった。

現病歴：出生や発達歴は正常で知的障害なし。5 歳時より歩行困難を自覚し、13 歳頃からは杖歩行、17 歳時からは車椅子生活となった。小児期に他院で筋ジストロフィーや小児麻痺と診断されたが、いずれの病院にも継続して通院しなかった。以降、緩徐に四肢の筋力低下や感覚障害が進行し、36 歳時からは手指の細かい動作が困難となった。43 歳時からは残尿感も出現し、44 歳時には他院でシャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease, 以下 CMT と略記) と診断されたが、神経生検や遺伝子検査は行われなかった。49 歳時からは排尿障害が顕著となり、当院泌尿器科外来を受診。

*Corresponding author: 兵庫県立リハビリテーション中央病院脳神経内科 [〒 651-2181 兵庫県神戸市西区曙町 1070]

¹⁾ 兵庫県立リハビリテーション中央病院脳神経内科

²⁾ 現：関西電力病院脳神経内科

³⁾ 現：大阪刀根山医療センターリハビリテーション科

⁴⁾ 鹿児島大学大学院神経病学講座、脳神経内科・老年病学

⁵⁾ 現：兵庫県立加古川医療センター脳神経内科

(Received November 30, 2022; Accepted June 20, 2023; Published online in J-STAGE on August 29, 2023)

臨床神経 2023;63:566-571

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001822

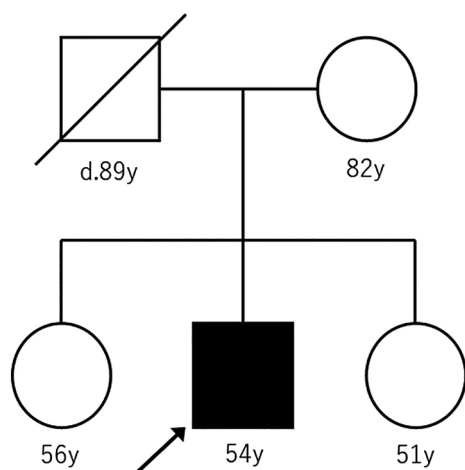


Fig. 1 Family tree.

The proband is indicated by an arrow. The filled symbols indicate the affected individual.

50 歳時には側腹部痛を認め、他院消化器内科で著明な腸管ガスの貯留を指摘された。54 歳時に四肢の脱力感が増悪し、車椅子への移乗も困難となったため、当院当科外来を受診し、低カリウム血症を認め入院した。

入院時現症：一般身体所見は、身長：175 cm、体重：60 kg、体温：36.8°C、脈拍：82 回/分・整、血圧：119/76 mmHg であり、下腹部の膨隆を認めた。頭髪は縮れ毛ではなかった。神経学的には、意識は清明で、脳神経領域に異常なく、眼振も認めなかった。四肢遠位筋の筋萎縮を認め、両手指は屈曲位、両足は尖足位で拘縮していた。四肢の筋力は、徒手筋力検査において、三角筋 5/5、上腕二頭筋 5/5、上腕三頭筋 5-5-、手関節背屈 3/0、手関節掌屈 2/0、腸腰筋 2/3、大腿四頭筋 0/0、大腿屈筋群 3-3-、前脛骨筋 0/0、下腿三頭筋 0/0 で、握力は両側共に 0 kg であった。腱反射は四肢全般に

低下から消失し、病的反射は認めなかった。感覚系では、遠位優位に四肢末梢の全感覚低下および異常感覚を認めた。また、自律神経障害として、排尿障害や腸管の著明な拡張、睡眠時無呼吸を認めた。

入院時検査所見：血液生化学検査では、血清カリウム値が 2.17 mEq/l と低値であり、AST、ALT はそれぞれ 96 U/l、53 U/l と軽度上昇し、CK は 1,341 IU/l と高値であった。内分泌検査では、レニン濃度 (PRC) 2.0 未満 pg/ml、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 28 pg/ml (臥位) と共に低値であった。心電図検査では異常なく、53 歳時の腹部レントゲン検査では、胃泡と腸管の著明な拡張および側弯を認めた。腹部単純 CT では、腹部全体で腸管の著明な拡張を認めたが、イレウスを示唆する所見は認めなかった。神経伝導検査では、右正中神経でのみ複合筋活動電位 (CMAP) が導出できたが、その他の神経では波形が導出できなかった (Table 1)。入院時の頭部 CT では異常所見なく、66 歳時に他院で施行された頭部 MRI では T₂WI、FLAIR で両側脳室周囲白質に高信号域を認め、シルビウス裂の軽度開大も認めた (Fig. 2)。遺伝子検査では、PMP22 遺伝子の欠失や重複を認めなかった。

経過：低カリウム血症の原因は、他院で芍薬甘草湯が処方されており、甘草による偽性アルドステロン症と考えられた。入院後は内服を中止し、カリウムの補充により四肢の脱力感は改善し、2 週間で退院した。退院後は入院中に指摘された睡眠時無呼吸の精査のため他院耳鼻科を受診し、終夜睡眠ポリグラフ検査が行われ、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (無呼吸低呼吸指数：AHI 58.8) の診断で夜間 CPAP を導入された。また、本人の同意を得て鹿児島大学へ CMT の遺伝子検査を依頼した。次世代シーケンサーを用いた全 Exome 解析によるスクリーニング検査で GAN 遺伝子 (c.1478A>C, p.E493A) の新規のホモ接合性変異を認めた。その他の既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子には明らかな病的変異は認めなかった。その後、母と姉の同意を得て遺伝子検査を行い、同

Table 1 Nerve conduction study.

Motor nerves	DL (ms)	CMAP Amplitude (mV)	MCV (m/s)
Rt. Median	7.2	0.01-0.02	44.1
Rt. Ulnar		NE	
Rt. Tibial		NE	
Sensory nerves	SNAP Amplitude (μV)		
Rt. Median		NE	
Rt. Ulnar		NE	
Rt. Sural		NE	

Results of motor and sensory nerve conduction studies of the right upper and lower extremities are shown. CMAP and SNAP were absent in all nerves. It was possible to derive reproducible waveforms only with a right median motor nerve conduction study. However, CMAP amplitude was remarkably small, thus impossible to evaluate. Abbreviations: DL; distal latency, CMAP; compound muscle action potential, MCV; motor conduction velocity, NE; not evoked, SNAP; sensory nerve action potential.

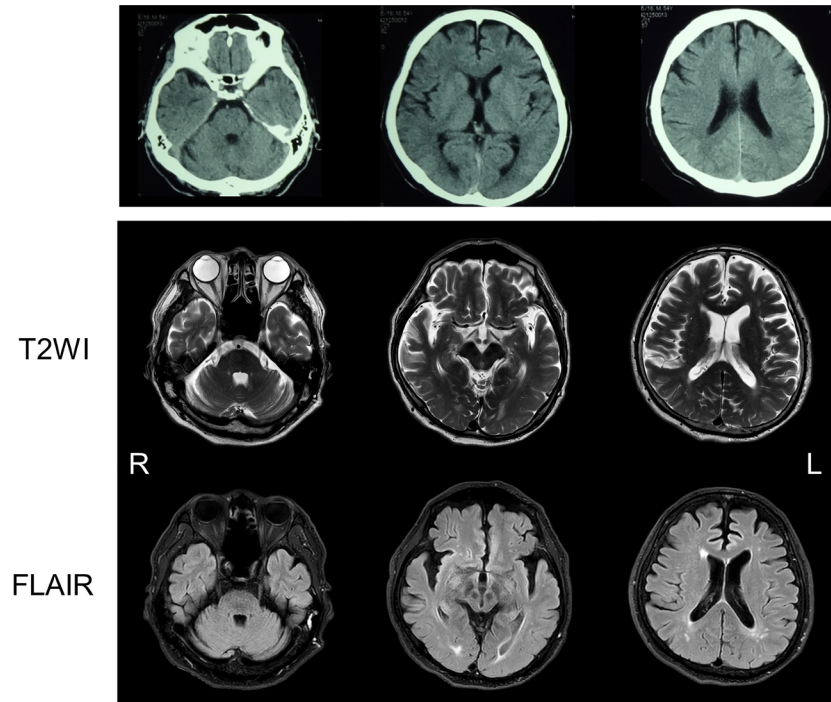


Fig. 2 Brain CT and MRI findings.

(A) CT images obtained at admission to our institution following the initial visit (age 54 years). (B) MR images at 66 years old. T₂-weighted, and FLAIR images showed hyperintensities of anterior and posterior periventricular white matter, and mild enlarged Sylvian fissures.

遺伝子のヘテロ接合性変異を認めた (Fig. 2)。61 歳頃からは構音障害 (slurred speech) や嗄声が出現し、声帯麻痺を指摘された。62 歳時には S 状結腸の麻痺性イレウスの診断で、他院で S 状結腸切除および人工肛門造設術を施行された。同時期に誤嚥性肺炎を繰り返したが、65 歳時でも常食摂取可能であった。68 歳時には水分摂取にトロミが必要となったが、経口での食事摂取は可能で、69 歳の現在も在宅療養を継続している。遺伝子検査による家系解析に矛盾がなく、表現型も GAN の軽症例と一致しており、最終的に GAN と診断した。

考 察

GAN は 1972 年に最初の症例報告があり⁴⁾⁵⁾、これまでに約 50 家系、80 症例以上の報告がある²⁾。病因は、2000 年に Bomont らが GAN 遺伝子の変異によることを報告し、コードする蛋白質を gigaxonin と命名した³⁾。Gigaxonin 量の低下や異常な gigaxonin の産生によりニューロフィラメントの正常なターンオーバーが阻害され、巨大軸索を生じ、神経障害をきたすと考えられている⁶⁾。

典型例では 3 歳前後に歩行困難で発症し、幼少期から重度の軸索型末梢神経障害を呈する。経過に伴い自律神経障害や認知機能低下、運動失調、構音障害、視力低下、てんかんなどの中枢神経障害を合併し、発症から約 10 年で車椅子生活となり、20~30 年で呼吸不全をきたし大半が死亡する¹⁾²⁾。ほぼ全例で頭髪の強くカールした縮れ毛を認め、側弯や足の変

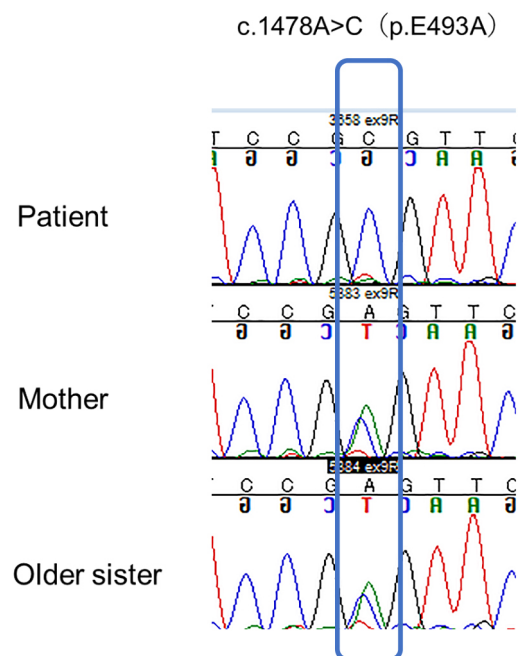


Fig. 3 Genetic analysis.

Genetic analysis that included family members identified a novel missense mutation, c.1478A>C (p.E493A), in the GAN gene. A homozygous form of this mutation was found in the patient, while a heterozygous form was noted in his mother and older sister.

Table 2 Literature review in 33 milder subjects with genetic or clinical diagnosis of giant axonal neuropathy (GAN).

Subject	Author	Age	Gender	Age of onset	Kinky hair	Age at loss of ambulation	CNS symptoms	Brain MRI abnormal findings	GAN mutations
1	Ben Hamida, 1990	53	M	Childhood	No	40	50-: Dysphagia, Dysarthria	1-6: Not listed	1-6: Clinical diagnosis
2		45	M	Childhood	No	Bedridden	Dysarthria		
3		30	M	Childhood	No	Not clear	No		
4		9	F	3	No	No	No		
5		9	F	3	No	No	No		
6		4	F	3	No	No	No		
7	Malandrini, 1998	17	F	Childhood	No	17	No	Cerebral atrophy, Cerebral white matter, Corpus callosum thinning	Clinical diagnosis
8	Zemouri, 2000	22	M	6	No	No	21-: Nystagmus, 22-: Dysarthria	Cerebral and cerebellar atrophy	8-11: c.413G>A, p.Arg413His
9		16	M	5	No	No (AmAs)	16-: Nystagmus, Dysarthria	Cerebral and cerebellar atrophy	
10		14	F	6	No	No	No	No	
11		9	M	7	No	No	No	No	
12	Tazir, 2009	27	M	6	No	No	Yes	No	12-15: c.413G>A, p.Arg138His
13		18	M	5	No	No	No	No	
14		22	F	6	No	No	No	No	
15		11	M	7	No	No	No	No	
16	Roth, 2014	22	M	3	No	18	Ataxia, nystagmus, SAS, dementia	Not listed	c.971C>T, p.Ala324Val; c.1391G>A, p.Cys464Tyr
17		12	M	1Y6M	No	No (AmAs)	Ataxia	Not listed	c.130C>T, p.Gln44X; c.1420G>C, p.Gly474Arg
18	Aharoni, 2016	39	M	Childhood	No	Mild 20s	Dysarthria	Not listed	18-21: c.103G>T, p.Val35Phe
19		33	M	Childhood	No	12	Mental retardation	Not listed	
20		15	M	6	No	No	No	No	
21		15	M	6	No	No	No	No	
22	Koichihara, 2016	11	M	3-5	No	No (AmAs)	No	No	c.808G>A, p.G270S; c.1727C>A, p.A576E
23	Bharucha-Goebel, 2021	8		8	7/10: mildly curly	No	No	No	c.1720C>T, p.R574C; c.837_839delTTGG, p.G280del
24		14		5	3/10: Yes	No	No	No	c.944C>T, p.P315L
25		13		5		No	No	No	c.1720C>T, p.R574C; c.837_839delTTGG, p.G280del
26		8		3		No	No	No	c.1391G>A, p.C464X; c.1477G>A, p.E493K
27		10		5		No	No	Cerebral white matter	c.633+2T>C; c.1241G>A, p.G414D
28		18		8		No	No	No	c.1506G>T, p.W502C; c.944C>T, p.P315L
29		8		2		No	No	No	c.283-1G>A; c.306C>G, p.1102M
30		8		2		No	No	No	c.545T>A, p.1182N; c.1729A>T, p.N577Y
31		16		13		No	No	No	c.944C>T, p.P315L
32	This case, 2022	21	M	3		No (AmAs)	Nystagmus, Decreased vision	No	c.413G>T, p.R138L
33		69	M	5	No	17	61-: Dysarthria, 68-: Dysphagia	No	c.1478A>C, p.E493A

Abbreviations: AmAs; requires assistance for ambulation, CNS; central nervous system, SAS; sleep apnea syndrome

形を認めることもある¹²⁾。腓腹神経生検ではニューロフィラメントの蓄積を伴う腫大した軸索を認めるが、CMT2E やアクリルアミド中毒などでも同様の所見を認めており⁷⁾⁻⁹⁾、GAN のみで見られる所見ではない点に留意する必要がある。頭部 MRI では、病初期に歯状核周囲の小脳白質、のちに側脳室周囲や大脳深部白質にも異常信号を認め、大脳皮質や脊髄の萎縮を認めることもある⁶⁾。GAN の病変は軸索障害が主体であるため白質病変が中心であり、皮質病変の報告はなく、灰白質病変は歯状核や基底核などで報告がある⁶⁾¹⁰⁾。治療は対症療法のみであるが、現在、米国でアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療の開発が行われている¹¹⁾。

1990 年以降、典型例の中に軽症の一群が存在すると報告されるようになり、検索したところ、これまでに 32 例の報告を認めた (Table 2)。それらの特徴として、軽症例は典型例より高齢で、縮れ毛はなく、発症年齢は 5~7 歳と典型例より遅く、歩行不能となる年齢も遅れ、中枢神経症状は発症から 10 年以上経過した後に出現していた。MRI 所見の記載がある 22 例のうち 18 例は異常なく、残り 4 例で小脳白質の高信号、大脳皮質下高信号、大脳・小脳の軽度萎縮、脳梁の軽度菲薄化の所見を認めたが、全て典型例と比べ軽微な所見で、3 例は発症から 10 年以上経過していた⁶⁾¹²⁾⁻¹⁸⁾。現時点において「軽症」として決められた定義はないが、これらの特徴にあてはまる症例であれば、軽症と判断して良いと思われる。

また、軽症例の報告以降、本疾患の多様性についても指摘されるようになった。これまでに GAN 遺伝子の様々な変異が報告されており、これらの遺伝的異質性や対立遺伝子異質性により多様な表現型を認めるのではないかと考えられている⁶⁾¹⁴⁾。更に、Tazir らは、全く同じ遺伝子変異を認めた GAN の 1 家系 4 症例で発症年齢や縮れ毛、足の変形の有無などがそれぞれ異なっていたと報告しており¹⁵⁾、環境因子の関与も示唆される。

本症例は、5 歳頃に発症し、軸索型の末梢神経障害を認め、縮れ毛はなく、歩行障害や感覚障害の進行は緩徐であった。神経因性膀胱の出現が 43 歳頃、消化器症状が 50 歳頃、睡眠時無呼吸が 54 歳頃と中年以降に多彩な自律神経障害を認め、中枢神経症状の出現も 61 歳頃と非常に遅く、Table 2 の特徴と類似しており、症候学的に GAN の軽症例として矛盾しないと考えられた。頭部 MRI では側脳室周囲白質の高信号を認めたが、発症から長期経過していたためと思われた。

遺伝学的には、GAN 遺伝子 (c.1478A>C, p.E493A) の新規のホモ接合性変異を認めた。この変異は、本人のみがホモ接合性変異であり、無症状である母と姉はヘテロ接合性変異であったことから家系解析に矛盾はなく、表現型の一致もあり、最終的に GAN と診断した。なお、この変異はコントロールデータベースにも存在せず、*in silico* でダメージと判断された変異であり、病的な変異と考えられる。また、これまでに同様の変異の報告もなく、新規の遺伝子変異であると思われた。更に、本症例のように高齢で存命している症例は珍しく、検索した限りでは最高齢の GAN 症例であると思われた。

以上のことから、軽症例の表現型は軸索型 CMT に類似し

ており、病初期には臨床的に鑑別困難であるため、見逃されている症例も多いと思われる。遺伝性の末梢神経障害が疑われ、臨床病型は軸索型 CMT に類似し、経過中に原因不明の自律神経障害や中枢神経症状を合併する症例では、GAN の可能性も疑い、遺伝子検査を含めた精査を行うことが大切であると思われた。

本報告の要旨は、第 123 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。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Johnson-Kerner BL, Roth L, Greene JP, et al. Giant axonal neuropathy: An updated perspective on its pathology and pathogenesis. *Muscle Nerve* 2014;50:467-476.
- 2) Opal P. GAN-Related Neurodegeneration. *Gene Rev* 2003. (updated 2021)
- 3) Bomont P, Cavalier L, Blondeau F, et al. The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/Kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. *Nat Genet* 2000;26:370-374.
- 4) Asbury AK, Gale MK, Cox SC, et al. Giant axonal neuropathy—A unique case with segmental neurofilamentous masses. *Acta Neuropathol* 1972;20:237-247.
- 5) Berg BO, Rosenberg SH, Asbury AK. Giant axonal neuropathy. *Pediatrics* 1972;49:894-899.
- 6) Bharucha-Goebel DX, Norato G, Saade D, et al. Giant axonal neuropathy: cross-sectional analysis of a large natural history cohort. *Brain* 2021;144:3239-3250.
- 7) Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004;62:1429-1431.
- 8) Cairns NJ, Lee VM, Trojanowski JQ. The cytoskeleton in neurodegenerative diseases. *J Pathol* 2004;204:438-449.
- 9) Yiu EM, Ryan MM. Genetic axonal neuropathies and neuronopathies of pre-natal and infantile onset. *J Periph Nerv Syst* 2012;17:285-300.
- 10) Garg M, Kulkarni SD, Hegde AU, et al. Giant axonal neuropathy: clinical, radiological, and genetic features. *Ann Indian Acad of Neurol* 2018;21:304-308.
- 11) Bailey RM, Armao D, Kalburgi SN, et al. Development of intrathecal AAV9 gene therapy for giant axonal neuropathy. *Mol Ther Methds Clin Dev* 2018;9:160-171.
- 12) Ben Hamida M, Hentatati F, Ben Hamida C. Giant axonal neuropathy with inherited multisystem degeneration in a Tunisian kindred. *Neurology* 1990;40:245-250.
- 13) Malandrini A, Dotti MT, Battisti C, et al. Giant axonal neuropathy with subclinical involvement of the central nervous system: case report. *J Neurol Sci* 1998;158:232-235.
- 14) Zemmouri R, Azzedine H, Assami S, et al. Charcot-Marie-Tooth 2-like presentation of an Algerian family with giant axonal neuropathy. *Neuromusc Disord* 2000;10:592-598.
- 15) Tazir M, Nouioua S, Magy L, et al. Phenotypic variability in giant axonal neuropathy. *Neuromusc Disord* 2009;19:270-274.
- 16) Roth LA, Johnson-Kerner BL, Marra JD, et al. The absence of

- curly hair is associated with a milder phenotype in Giant Axonal Neuropathy. *Neuromusc Disord* 2014;24:48-55.
- 17) Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, et al. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. *Brain Dev* 2016;38:350-353.
- 18) Aharoni S, Barwick KES, Straussberg R, et al. Novel homozygous missense mutation in GAN associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large consanguineous family from Israel. *BMC Med Genet* 2016;17:82-88.

Abstract

Involvement of autonomic nervous system since middle age in elderly patient with giant axonal neuropathy caused by novel genetic mutation

Makiko Imoto, M.D.¹⁾, Kota Nakamura, M.D.¹⁾²⁾, Kimiko Inoue, M.D.¹⁾³⁾, Masahiro Ando, M.D., Ph.D.⁴⁾, Yujiro Higuchi, M.D., Ph.D.⁴⁾, Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Shiho Okuda, M.D., Ph.D.¹⁾⁵⁾

¹⁾ Department of Neurology, Hyogo Prefectural Rehabilitation Central Hospital

²⁾ Present address: Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

³⁾ Present address: Department of Rehabilitation, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center

⁴⁾ Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

⁵⁾ Present address: Department of Neurology, Hyogo Prefectural Kakogawa Medical Center

A 69-year-old man began to experience difficulty with walking at the age of 5 years and started use of a cane at around 13 years, then finally started using a wheelchair at 17 years old. A diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease was previously determined at another hospital, though neither peripheral nerve biopsy nor gene analysis was conducted. He visited our institution at the age of 54 years and irregular outpatient examinations were started, which indicated slowly progressive muscle weakness and sensory disturbance of the limbs, leading to a decline in activities of daily living. Gene analysis at 60 years old identified a novel homozygous missense mutation in the *gigaxonin* gene, c.1478A>C, p.E493A. Intellectual capacity was preserved and kinky hair was not present, though complications such as vocal cord paralysis, paralytic ileus, and dysarthria were noted starting at age 61. Based on these findings, the patient was diagnosed with a mild form of giant axonal neuropathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:566-571)

Key words: giant axonal neuropathy (GAN), milder form of GAN, *GAN* gene, involvement of autonomic nervous system
