

図2. A, B: TDP-43 proteinopathy の病理サブタイプとリン酸化 TDP-43 の C 末側断片のバンドパターンの対応。(15%ゲルにより電気泳動後、pS409/410にて Western blot を施行)。断片の基本的な構成は、いずれのサブタイプにおいても、20 kDa 以上の 2-3 本の比較的強いバンド (断片 A 群) と 18, 19 kDa の弱いダブルレット (断片 B 群) から成っている。1 型 (DNs 主体) では、断片 A 群は 23, 24 kDa のダブルレットを示し、23 kDa の方が 24 kDa より強く、断片 B 群では 18 kDa の方が 19 kDa より強い。2 型 (NClS 主体) では、A 群は 23, 24, 26 kDa のトリプレットを示し、その中では 24 kDa が最も強く、B 群では 1 型とは逆に 19 kDa の方が 18 kDa より強い。3 型 (NClS+DNs) では、A 群は 23, 24, 26 kDa のトリプレットを示し、その中では 23 kDa が最も強く、B 群では 18 kDa と 19 kDa の強さがほぼ等しい。これは、1 型と 2 型が mix したパターンと考えられる。C: 典型的な 1 型, 2 型, 3 型の病理像を示す (pS409/410 抗体による免疫染色)。

したが、導入から 24 時間後には核に存在した内在性 TDP-43 が、72 時間後には細胞質で変異型 TDP-43 と共存するようになり、核には存在しなくなった。Western blot では、不溶性画分に回収される TDP-43 が増え、弱いながらスミアや TDP-43 の C 末側断片が検出された。以上の結果から、彼らは、TDP-43 の核-細胞質間輸送のバランスの障害が TDP-43 proteinopathy の病態に関与すると考察している。そして、TDP-43 の C 末側断片がまず細胞質内で凝集して核

となり、細胞質で新たに合成されたか、あるいは核から細胞質に移行してきた TDP-43 がそれに巻き込まれることにより、封入体の形成と核における TDP-43 の喪失が生じるという仮説を提唱した (Winton et al., 2008)。彼らの主張は興味深いですが、細胞質内封入体が形成されていない点や蓄積した TDP-43 のリン酸化が証明されていない点など細胞モデルとしては不十分な面がある。筆者らは、TDP-43 のある領域を欠失させた変異体を培養細胞に発現させる

と、TDP-43 が細胞質内あるいは核内に蓄積して封入体を形成し、蓄積した TDP-43 にはリン酸化およびユビキチン化が生じていることをすでに確認している（未発表データ）。

### おわりに

家族性 ALS において TDP-43 遺伝子の変異が同定されたことにより、TDP-43 の異常が神経変性を引き起こすことが確実となり、TDP-43 proteinopathy という概念の妥当性も証明された。変異の効果については現時点では不明な点が多いが、Sreedharan らは変異型 TDP-43 遺伝子をニワトリ胚の脊髄に導入し、脚および尾芽の形成阻害と、脊髄組織に多数の TUNEL 陽性アポトーシス細胞を認めたことから、toxic gain-of-function あるいはドミナントネガティブ効果を提唱している (Sreedharan et al., 2008)。今後、変異の効果に関する解析がさらに進むとともにモデル動物等も作製され、疾患の病態がより明らかになっていくと思われる。

患者脳および培養細胞を用いたこれまでの解析では、蓄積した TDP-43 にはリン酸化と断片化が生じることが一致して示されており、病態のマーカーであることは明らかである。リン酸化と断片化は、タウや  $\alpha$ -シヌクレインにおいても繰り返し報告され、重要視されてきたが、未だその病的意義については不明な点が多い。今後の TDP-43 の解析が、FTLD や ALS だけでなく、AD や LBD を含めた多くの神経変性疾患の病態解明のためのブレイクスルーとなることを期待したい。

### 文 献

Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, Duara R, Graff-Radford NR, Hutton ML, Dickson DW (2007) TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 61: 435-445  
 新井哲明 (2006) ユビキチン陽性タウ陰性封入体を伴う FTLD と progranulin 変異. *Dementia Japan* 20:

281-289  
 新井哲明, 秋山治彦, 長谷川成人 (2007) FTLD および ALS に出現するユビキチン陽性封入体の主要構成成分としての TDP-43 の同定. *Dementia Japan* 21: 89-103  
 Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T (2006) TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602-611  
 Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Nonaka T, Hasegawa M, Ishiguro K, Iritani S, Tsuchiya K, Iseki E, Yagishita S, Oda T, Mochizuki A (2004) Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 55: 72-79  
 Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442: 916-919  
 Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CLr, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM, Degeneration. CfFL (2007a) Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 114: 5-22  
 Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, Holm IE, Troost D, Hatanpaa KJ, Foong C, White CLr, Schneider JA, Kretschmar HA, Carter D, Taylor-Reinwald L, Paulsmeyer K, Strider J, Gitcho M, Goate AM, Morris JC, Mishra M, Kwong LK, Stieber A, Xu Y, Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM, Mackenzie IR (2007b) TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol* 171: 227-240  
 Cruts M, Gijselink I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Dermaut B, Martin J, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van



- den Broeck M, Cuij I, Vennekens K, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442: 920-924
- Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IRA, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Neary D, Snowden JS, Mann DMA (2007) Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathol (Berl)* 113: 521-533
- Filimonenko M, Stuffers S, Raiborg C, Yamamoto A, Malerod L, Fisher EMC, Isaacs A, Brech A, Stenmark H, Simonsen A (2007) Functional multivesicular bodies are required for autophagic clearance of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *J Cell Biol* 179: 485-500
- Geser F, Winton MJ, Kwong LK, Xu Y, Xie SX, Iqbal LM, Garruto RM, Perl DP, Galasko D, Lee VM, Trojanowski JQ (2007) Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Acta Neuropathol (Berl)* 115: 133-145
- Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, Mayo K, Norton JB, Levitch D, Hatanpaa KJ, White CLr, Bigio EH, Caselli R, Baker M, Al-Lozi MT, Morris JC, Pestronk A, Rademakers R, Goate AM, Cairns NJ (2008) TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* DOI: 10.1002/ana.21344
- Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, Nonaka T, Mori H, Hashimoto T, Yamazaki M, Oyanagi K (2007) TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain* 130: 1386-1394
- Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Kosaka K, Arai H (2007) Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 1184: 284-294
- 葛原茂樹 (2007) 紀伊 ALS 再訪—ALS-parkinsonism-dementia complex としての新しい概念, 疫学, 原因についての考察, *Brain and Nerve* 59: 1065-1074
- Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Neary D, Snowden J, Mann D (2006) Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 112: 539-549
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ (2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 58: 1803-1809
- Morita M, Al-Chalabi A, Anderson PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Belleruche J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson L-G, Brown Jr RH (2006) A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 66: 839-844
- Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, Xie SX, Hurtig H, Duda JE, Arnold SE, Siderowf A, Grossman M, Leverenz JB, Woltjer R, Lopez OL, Hamilton R, Tsuang DW, Galasko D, Masliah E, Kaye J, Clark CM, Montine TJ, Lee VM, Trojanowski JQ (2007) Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol (Berl)* 114: 221-229
- Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD, Taylor JP, Kretzschmar HA, Kimonis VE, Forman MS (2007) TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 152-157
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133
- Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A, Bruce J, Grossman M, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2006) Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 169: 1343-1352
- Shankaran SS, Capell A, Hruscha AT, Fellerer K, Neumann M, Schmid B, Haass C (2007) FTLU linked missense mutations in the progranulin gene reduce progranulin production and secretion. *J Biol Chem Paper in press*, DOI: 10.1074/jbc.M705115200
- Snowden J, Neary D, Mann D (2007) Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol (Berl)* 114: 31-38
- Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL,

- Buratti E, Baralle F, de Bellerocche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, Shaw CE (2008) TDP-43 Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* DOI: 10.1126/science.1154584
- Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith BN, Hu X, Sreedharan J, Siddique T, Schelhaas HJ, Kusters B, Troost D, Baas F, de Jong V, Shaw CE (2006) Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain* 129: 868-875
- Wang Q, Song C, Li CCH (2004) Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol* 146: 44-57
- Weihl CC, Dalal S, Pestronk A, Hanson PI (2006) Inclusion body myopathy-associated mutations in p97/VCP impair endoplasmic reticulum-associated degradation. *Hum Mol Genet* 15: 189-199
- Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, Kwong LK, Trojanowski JQ, Lee VM (2008) Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration and aggregate formation. *J Biol Chem* DOI: 10.1074/jbc.M800342200
- Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O (2008) TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, in press
- Zhang YJ, Xu YF, Dickey CA, Buratti E, Baralle F, Bailey R, Pickering-Brown S, Dickson D, Petrucelli L (2007) Progranulin mediates caspase-dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. *J Neurosci* 27: 10530-10534

### Recent advances in research on TDP-43 and FTL-D-U

Tetsuaki Arai<sup>1)</sup>, Masato Hasegawa<sup>2)</sup>, Takashi Nonaka<sup>2)</sup>,  
Fuyuki Kametani<sup>2)</sup>, Haruhiko Akiyama<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry

<sup>2)</sup>Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is a common cause of dementia, second only to Alzheimer's disease in the population below 65 years of age. Two important work performed in 2006 significantly advanced a molecular understanding of FTLD. One was a discovery of mutations in progranulin (PGRN) gene in familial cases of FTLD with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions (FTLD-U). Another was identification of TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) as a major component of ubiquitin-positive inclusions in FTLD-U and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Intraneuronal and/or glial accumulation of TDP-43 was further identified in inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia caused by mutations in valosin-containing protein gene, familial FTLD-U linked to chromosome 9, and ALS/parkinsonism-dementia complex of Guam and Kii. These are now referred to as TDP-43 proteinopathy. Biochemical analyses of accumulated TDP-43 in affected brains consistently showed phosphorylation and fragmentation of TDP-43. Recent discovery of the missense mutations in the TDP-43 gene in families with dominantly inherited ALS proves a direct link between altered TDP-43 function and neurodegeneration. Elucidating the biochemical processes responsible for phosphorylation and fragmentation of TDP-43 and its neuronal toxicity may provide important insights into the pathogenesis of TDP-43 proteinopathy and other neurodegenerative disorders.

---

Address correspondence to Drs. Arai & Hasegawa, Department of Psychogeriatrics and Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry (2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan)



脳底動脈解離により Top of the basilar syndrome をきたした  
若年性脳梗塞の 1 例

東京大学医学部附属病院 神経内科  
清水 潤, 辻 省次

東京内科医会会誌第 24 巻第 1 号 別刷

(平成 20 年 8 月 31 日 発行)

# 臨床研究会

## 脳底動脈解離により Top of the basilar syndrome をきたした 若年性脳梗塞の1例

東京大学医学部附属病院 神経内科  
清水 潤, 辻 省次

[ 第170回:平成20年5月31日(土) ]  
[ 会 場:東京大学医学部附属病院 ]

症 例:36歳男性  
主 訴:頭痛, 視力障害  
既往歴:特記すべきものなし, 頭痛なし.  
家族歴:脳梗塞(父), 高血圧・糖尿病(母)  
生活歴:喫煙 なし, 飲酒 ビール2~3杯/日

### 現病歴:

2004年6月4日頃より, 後頭部~後頭部痛を自覚. 自宅でマッサージ器を使用して経過観察していた. 6月10日, 右眼痛も出現, 頭痛も徐々に増強.

同日23時30分, 頭痛の増強と嘔気の出現のため, 某病院を受診するも, 異常所見を認めず, また, 頭部CTで異常がないため帰宅.

6月11日, 午前2時, 明かりのついた部屋で「真っ暗で何も見えない」, 「頭が痛い」と本人が興奮し始めたのに家族が気づく. 家族に連れられて, 再度某病院受診.

瞳孔不同(5mm, 4mm), 対光反射右遅鈍を認めたが, 頭部CT再検では異常を認めなかった.

同日午前5時, 当院に救急搬送となった.

### 一般身体所見:

体温37.2℃, 血圧120/80, 脈拍88/分整, 顔面, 頭頸部, 心臓, 腹部に異常なし.

### 神経学的所見:

意識はJCS I-3~II-10(変動性であり, 不穏, 興奮状態)と低下していた. 脳神経系では, 両側

の視力は高度に低下し, 視野も両側とも光覚弁で対光反射遅鈍. 瞳孔径は右3mm, 左6mmと瞳孔不同を認めた. しかし, 眼球運動は正常で眼振なく, 顔面筋, 聴力, 咽頭筋, 舌にも異常を認めなかった. また, 四肢の筋力, 深部反射, 病的反射を含めた運動系, 小脳系および感覚系には異常は認めなかった. 髄膜刺激徴候は認めなかった.

### 神経所見のまとめ:

#1. 意識障害 JCS I-3~II-10, #2. 両側視力低下(光覚弁) #3. 瞳孔散大, 対光反射消失

### 検査所見:

血液:血算, 生化学, 血糖, 凝固に異常なし.  
髄液:初圧150mmH<sub>2</sub>O, 細胞数1個, TP 91mg/dl, Glu 77mg/d, Cl 128mEq/l.

心電図:心拍数60/分, 洞調律, モニター上でも不整脈なし.

経胸壁心臓超音波検査(6月15日):IVS/PW 10/9mm, LVDd/Ds 46/31mm, EF 0.61

弁膜症なし, 心内血栓なし, 右-左シャントなし.  
頸動脈超音波検査(6月27日):両側椎骨動脈のflow patternは正常.

脳波検査(6/11):基礎律動8~10Hz, CPO dominant, 基礎波は変動し5Hz程度の徐波の混入がめだつが, 発作波なし.

### 画像検査所見:

胸部X線:CTR 62%, 肺野異常なし, 心拡大なし. 腹部X線:異常なし.

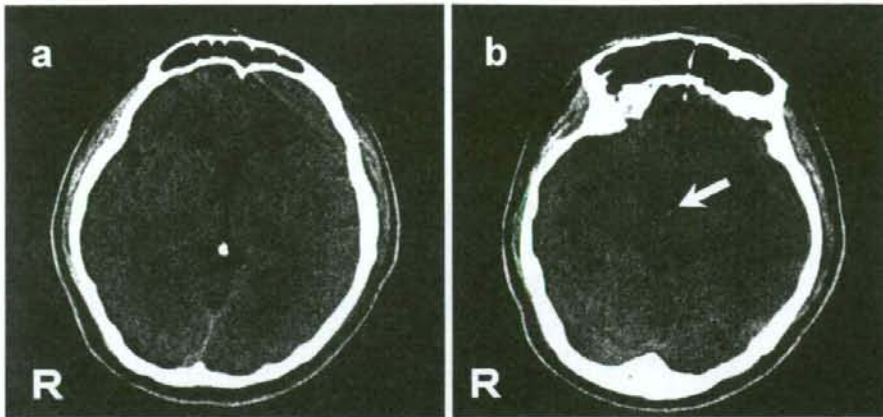


図1 入院時単純CT

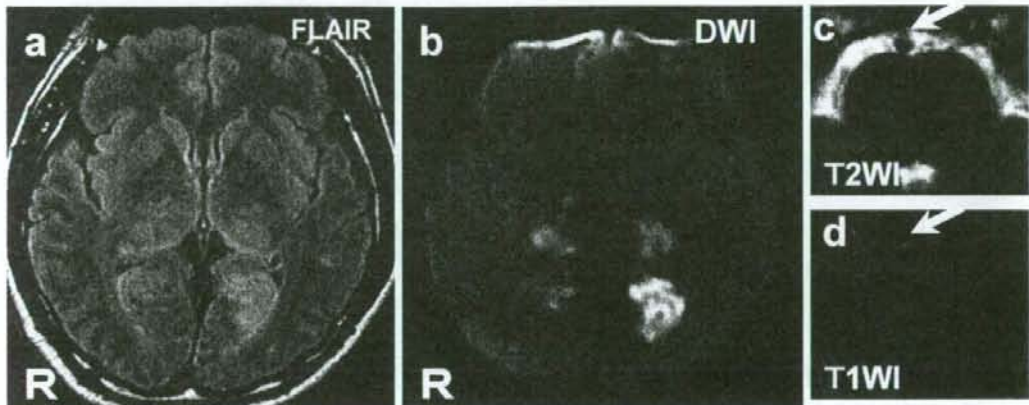


図2 入院時MRI

頭部単純CT (6月11日)：入院時の頭部単純CTで、左後頭葉の皮質と髄質の境界は一部不鮮明化が疑われたが(図1a)、その他の脳実質には明らかな異常は認めなかった。また、脳底動脈はhigh densityを示し、血栓の存在が疑われた(図1b 矢印)。

頭部MRIおよびMRA (6月11日)：両側の後頭葉内側、両側の視床、右の側頭葉の内側にFLAIRとDWIの各条件にて高信号で示される急性期梗塞を認めた(図2a, b)。また、脳底動脈は、T2WIで血管壁の一部が肥厚し管腔の不規則な狭小化を認め、T1WIでは肥厚した壁の一部は高信号を呈していた(図2c, d)。MRAでは、脳底動脈の壁不整を認め、全長にわたりdouble lu-

men様であった(図3 矢印)。

頭部単純CT (第4病日)：両側の後頭葉・視床(図4)、橋・延髄に梗塞巣を認めた。

脳血管造影 (第18病日)：脳底動脈は広狹不整を示し、高度の狭窄部位とその遠位からの拡張を認めた(図5)。

局在診断：脳底動脈、両側視床、後頭葉

入院時の臨床診断：脳梗塞 (Top of the basilar 症候群)、脳底動脈解離

入院後経過：

第1入院病日に施行した頭部MRIで、両側後頭葉、両側視床、および右側頭葉内側面に急性期



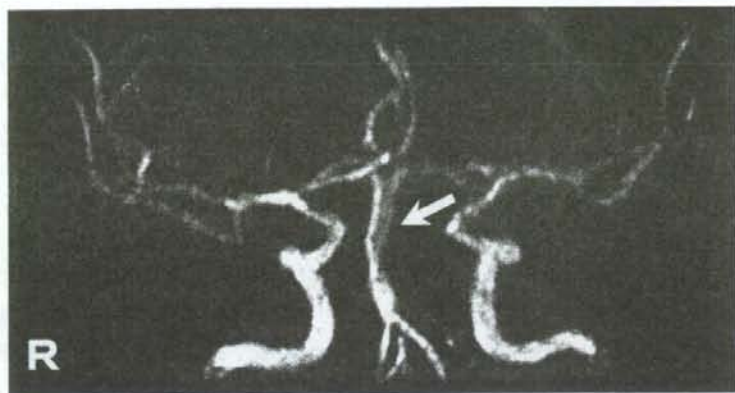


図3 入院時 MRA



図4 第4病日 単純CT像

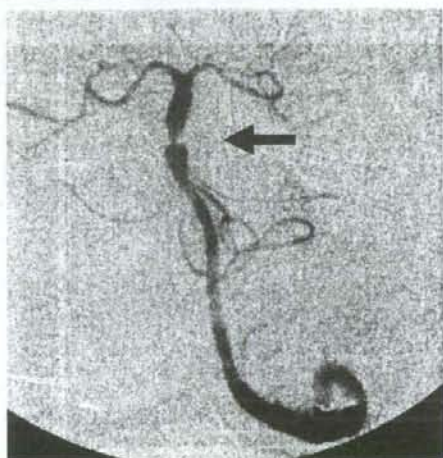


図5 第18病日 血管造影像

梗塞を認め、脳底動脈の解離が確認された。出血のリスクを考え、抗血栓療法を施行せず、グリセオール+エダラポン投与により経過観察した。しかし、意識障害、脳幹障害所見（瞳孔不同、眼位異常、睫毛反射消失、角膜反射消失）が変動しながら悪化したため、解離血管の flap の動きや血栓形成によって虚血の程度が変動しているものと考え、ヘパリン 10000 単位/日による抗凝固療法を開始した。第4病日には新たに、右不全片麻痺が出現し、頭部 CT で橋正中・延髄右側に梗塞を認めたが、その後は、変動しながら徐々に意識レベルは改善していった。第18病日頃には、発語がみられ、意識障害もさらに改善したが、それに伴い、短期記憶障害が明らかになってきた。第35

病日には、嚥下可能となったため、ヘパリンをワーファリンに変更し、脳底動脈狭窄に対してバイアスピリンを併用した。視力障害、右不全片麻痺も徐々に改善し、9月の時点では軽い右錐体路徴候を認めたが ADL は自立、10月11日（第133病日）、短期記憶障害と両上方視野の暗さの症状は残存したが、自宅退院となった。

#### 考 察

本例は、急性に両側視力低下、瞳孔散大と対光反射消失、意識障害を発症した患者である。入院時の急性期の CT では出血巣がなく、脳血管障害、中毒、脳炎なども鑑別に上がるが、発症が時間単位で急速であることより、脳梗塞が最も疑われた。

また、頭痛を伴う脳梗塞であること、若年発症であることより、脳梗塞の原因として動脈解離が疑われた。そこで、動脈解離を念頭に入院時のCTを読むと、軽微な所見であるが、左の後頭葉の皮髄境界の不鮮明さが急性期の虚血を示唆し、脳底動脈に一致する high density が血管内血栓を疑わせ、動脈解離の所見に合致した。しかし、臨床像とCT画像所見のみでは、診断は確定的ではないため、鑑別検査を進めると同時に、入院後の早期に頭部MRIとMRAを施行し、脳底動脈解離の確定診断をえることができた。

一般に脳梗塞では頭痛を伴わない。したがって、頭痛に伴い脳梗塞を発症した場合には、動脈解離、片頭痛に伴う梗塞、炎症や出血の関与した梗塞など、特殊な病態による脳梗塞を考える必要がある。器質的な頭痛の鑑別診断では、過去に同様な頭痛があったかどうかは、問診上重要である。本例の場合、もともと頭痛もちではなく、先行する頭痛と急性の虚血症状を認めたこと、頭痛が後頭部～頸部に持続的で高度であったこと、CTで出血を認めないことは、動脈解離による脳梗塞を強く示唆する。また、軽微な外傷が動脈解離の原因となることは、よく知られており、本例では、発症前に頸部にマッサージを加えていたことも注意すべき病歴といえる。

ところで、本例の神経所見の特徴として、両側の視力障害（光覚弁）と左右差を伴う対光反射消失、および意識障害を認めたが、明らかな麻痺を伴っていない点が挙げられる。両側視力障害

と対光反射消失の原因病巣の局在を脳内に求めると、両側の視覚路および後頭葉の障害を示唆し、麻痺を伴わない変動性の意識障害の局在は、脳幹の局所病変や視床病変を示唆する。本例では、脳底動脈の末端の支配領域である両側後頭葉、両側視床および右側頭葉内側面に、MRIのDWIで急性期の梗塞巣を認め、症状を説明した。

脳底動脈の最上部が閉塞した場合には、中脳、視床、側頭葉、後頭葉などの梗塞がおき、特徴的な臨床像である脳底動脈先端症候群（Top of the basilar syndrome）を呈する。Top of the basilar syndromeでは、中脳および視床の梗塞で、眼球運動障害や瞳孔異常、傾眠、幻覚、せん妄、および健忘が生じたり、後頭葉の梗塞で半盲、皮質盲、変形視、視覚失認が生じることがあるが、運動麻痺を呈さないことが多い。塞栓が原因で突然発症することが多く、急性の錯乱症状と行動異常のために、脳症や急性精神病と誤診されることもある。本例の場合、比較的典型的なTop of the basilar syndromeの臨床像を呈したといえる。

## 結 語

脳梗塞として、若年発症であること、先行する後頭部～後頭部痛、軽微な頸部外傷の存在は、脳動脈解離による脳梗塞の可能性も考えて精査と加療を行なう必要がある。診断のうえでは、神経学的診察にて中枢所見を確認することと、頭部MRI・MRA検査で脳梗塞巣と解離血管の確認をすることが必要である。

## 脳動脈解離の診断と治療

東京大学医学部附属病院 神経内科  
清 水 潤

### 定 義

血管の内腔を流れる血流が何らかの原因で血管壁の中に侵入し壁が裂けて血管壁が内腔に突出し

た状態が動脈解離であり、一方、血管の裂けた結果、血管壁が外側に膨らんだ状態が解離性動脈瘤と定義されるが、両者の区別は難しいことも多く、脳動脈解離と呼ぶことが多い。

# 脳動脈解離の診断と治療

東京大学医学部附属病院 神経内科

清水 潤

東京内科医会会誌第 24 巻第 1 号 別刷

(平成 20 年 8 月 31 日 発行)



また、頭痛を伴う脳梗塞であること、若年発症であることより、脳梗塞の原因として動脈解離が疑われた。そこで、動脈解離を念頭に入院時のCTを読むと、軽微な所見であるが、左の後頭葉の皮髄境界の不鮮明さが急性期の虚血を示唆し、脳底動脈に一致する high density が血管内血栓を疑わせ、動脈解離の所見に合致した。しかし、臨床像とCT画像所見のみでは、診断は確定的ではないため、鑑別検査を進めると同時に、入院後の早期に頭部MRIとMRAを施行し、脳底動脈解離の確定診断をえることができた。

一般に脳梗塞では頭痛を伴わない。したがって、頭痛に伴い脳梗塞を発症した場合には、動脈解離、片頭痛に伴う梗塞、炎症や出血の関与した梗塞など、特殊な病態による脳梗塞を考える必要がある。器質的な頭痛の鑑別診断では、過去に同様な頭痛があったかどうかは、問診上重要である。本例の場合、もともと頭痛もちではなく、先行する頭痛と急性の虚血症状を認めたこと、頭痛が後頭部～頸部に持続的で高度であったこと、CTで出血を認めないことは、動脈解離による脳梗塞を強く示唆する。また、軽微な外傷が動脈解離の原因となることは、よく知られており、本例では、発症前に頸部にマッサージを加えていたことも注意すべき病歴といえる。

ところで、本例の神経所見の特徴として、両側の視力障害（光覚弁）と左右差を伴う対光反射消失、および意識障害を認めたが、明らかな麻痺を伴っていなかった点が挙げられる。両側視力障害

と対光反射消失の原因病巣の局在を脳内に求めると、両側の視覚路および後頭葉の障害を示唆し、麻痺を伴わない変動性の意識障害の局在は、脳幹の局所病変や視床病変を示唆する。本例では、脳底動脈の末端の支配領域である両側後頭葉、両側視床および右側頭葉内側面に、MRIのDWIで急性期の梗塞巣を認め、症状を説明した。

脳底動脈の最上部が閉塞した場合には、中脳、視床、側頭葉、後頭葉などの梗塞がおき、特徴的な臨床像である脳底動脈先端症候群（Top of the basilar syndrome）を呈する。Top of the basilar syndromeでは、中脳および視床の梗塞で、眼球運動障害や瞳孔異常、傾眠、幻覚、せん妄、および健忘が生じたり、後頭葉の梗塞で半盲、皮質盲、変形視、視覚失認が生じることがあるが、運動麻痺を呈さないことが多い。塞栓が原因で突然発症することが多く、急性の錯乱症状と行動異常のために、脳症や急性精神病と誤診されることもある。本例の場合、比較的典型的なTop of the basilar syndromeの臨床像を呈したといえる。

## 結 語

脳梗塞として、若年発症であること、先行する後頭部～後頭部痛、軽微な頸部外傷の存在は、脳動脈解離による脳梗塞の可能性も考えて精査と加療を行なう必要がある。診断のうえでは、神経学的診察にて中枢所見を確認することと、頭部MRI・MRA検査で脳梗塞巣と解離血管の確認をすることが必要である。

## 脳動脈解離の診断と治療

東京大学医学部附属病院 神経内科  
清 水 潤

### 定 義

血管の内腔を流れる血流が何らかの原因で血管壁の中に侵入し壁が裂けて血管壁が内腔に突出し

た状態が動脈解離であり、一方、血管の裂けた結果、血管壁が外側に膨らんだ状態が解離性動脈瘤と定義されるが、両者の区別は難しいことも多く、脳動脈解離と呼ぶことが多い。

## 分 類

成因により、外傷性と特発性に分けられる。特発性と思われる例でも、詳しい病歴聴取により、本人が自覚しないほどの軽微な外傷が契機となっている例がある。カイロプラクティック、ヨガ、頸部の過伸展、激しい咳、嘔吐などが発症のきっかけとなることがある。遺伝的素因をもつものとして、線維筋形成異常 (fibromuscular dysplasia)、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、 $\alpha 1$  antitrypsin 欠損症、ホモシスチン尿症などが知られている。結節性多発動脈炎、髄膜血管梅毒なども原因となると考えられている。

発症様式より、出血性と非出血性に分けられるが、両方同時に発症する場合もある。発症部位により解離が中膜と内膜の間に生じる内膜下解離と、中膜と外膜間に生じる外膜下解離に分けられる。頭蓋内動脈は内膜が薄く外弾性板を欠くため、内膜下解離を生じやすく、多くは内腔狭窄ないし閉塞により梗塞で発症するが、解離が外膜まで進展するとクモ膜下出血をおこすことがある。外膜下解離は頭蓋外内頸動脈、頭蓋外椎骨動脈、頭蓋内椎骨動脈に多くみられ、仮性動脈瘤として腫瘤を形成したり、塞栓源となることがある。

## 本邦における疫学検討

山浦らにより 1995 年 7 月～1996 年 6 月までの 1 年間に発症した 357 例の解析を行ったものが唯一のものである。しかし、山浦らの検討は、脳神経外科施設を対象とし、頭蓋内動脈瘤に限定した検討であり、また、MRI の出現以前のものである。そのため、本邦における脳動脈解離の臨床像全体を把握しているとはいえない可能性がある。

山浦らの検討によると、発症形式は、クモ膜下出血 58%、脳虚血発作 33%、頭痛 7%、症状なし 2% となっており、障害血管は、内頸動脈系 7%、椎骨動脈系 93% であった。年齢は出血性、非出血性ともに 40 歳代から 50 歳代にかけてピークがあり、男性に多い。既往歴では、高血圧が多く、症状の再発は出血群で 14.1%、虚血群で 4.2% に認め、虚血群の 3.4% で観察中にクモ膜下出血の発症を認めたとしている。

## 症 状

解離そのものによる症状 (頭痛、頸部痛) と 2 次的な血管障害による症状 (瘤による局所の圧迫症状、虚血、出血) に分けられる。MRI の普及に伴い、以前では筋緊張型頭痛や、前庭性眩暈と思われる症例中にも解離症例がみつかることがある。

頭痛、頸部痛は血管壁の解離により生じるもので血管に分布する神経の関連痛と考えられている。虚血や出血の数分～数週間先行して出現する例や、頭痛や頸部痛のみしか示さない例もある。また、虚血で発症する例で頭痛や頸部痛の伴わない例もある。

血管障害による症状としては、解離した血管により内腔が狭窄または閉塞し、hemodynamic な要因による解離血管の支配領域の梗塞や、解離部位から遠位部への血栓塞栓、また、解離した血管から分岐する動脈を直接閉塞する機序で梗塞が発症する場合もある。一方、解離性動脈瘤が破裂した場合、クモ膜下出血を発症し、頭痛、意識障害などを呈する。また、頻度はまれであるが、解離性動脈瘤による圧迫で、脳神経や脳幹の圧迫症状がみられることがある。

## 診 断

頸部痛、頭痛を伴う脳梗塞や、若年者の脳幹梗塞では動脈解離を疑い画像検査をすすめる必要がある。診断の確定には、血管解離を画像的に証明するために、脳血管造影、頭部 MRI・MRA、CT アンギオが用いられる。MRI・MRA が用いられるようになってからは、まず、最初に用いられることが多く、診断精度が格段に向上した。CT アンギオは頭蓋内の内頸動脈解離や MRI 施行不能例で有用である。また、血管造影は血管動態の把握や、解離の状態をさらに詳細に検討する場合に用いることが多い。

MRI では、T1 強調画像では intramural hematoma (血管壁内血栓) (図 1a)、T2 強調画像では intramural hematoma や intimal flap (解離腔と血管腔の両者の境界の描出) の存在に注意する。MRA、CT アンギオ、血管撮影では、double lu-



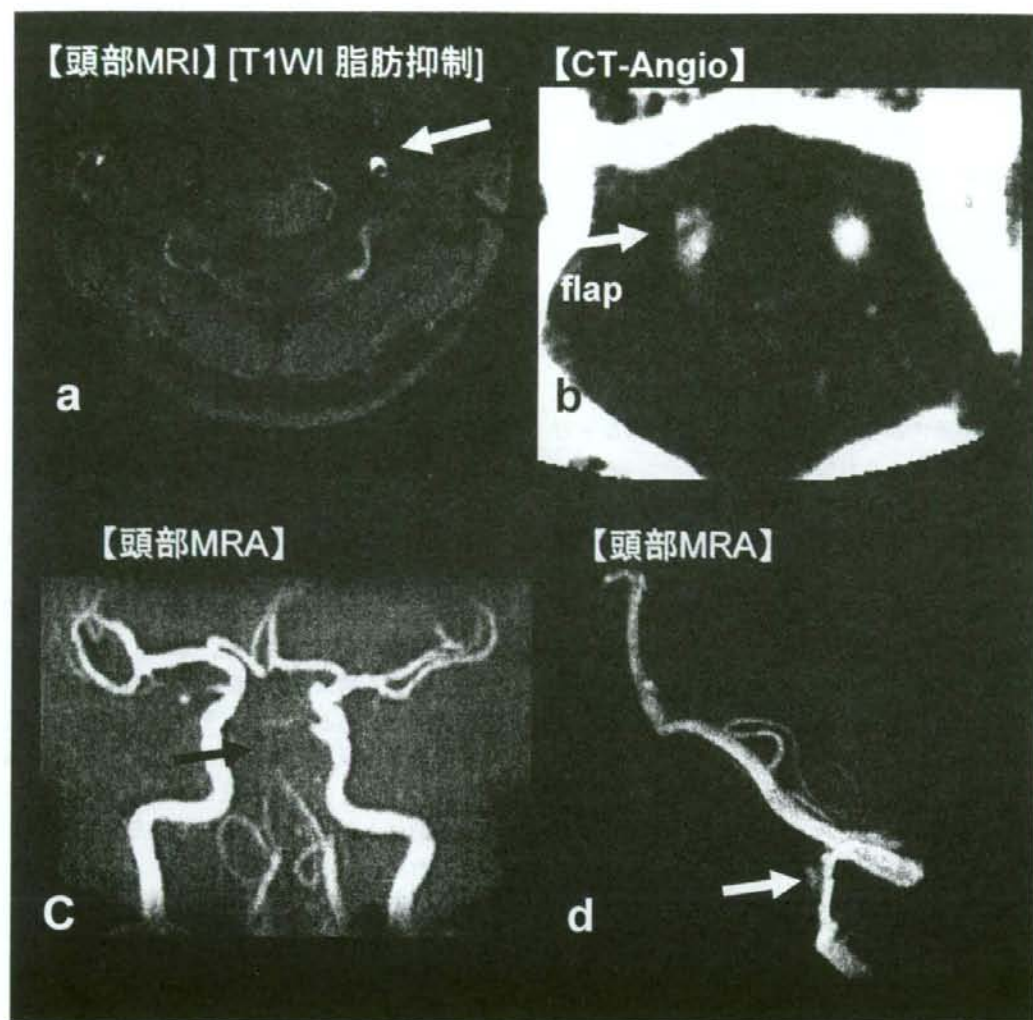


図1 脳動脈解離の画像診断

men (二重管腔構造), intimal flap (図1b), pearl and string sign (血管拡張と狭窄の混在), tapered narrowing (先細り状の閉塞) (図1c), aneurysmal outpouching (動脈瘤状の突出) (図1d) などの所見が診断的である。画像解像度の向上により、MRAでは脳血管とほぼ同様の所見が得られるようになった。血管解離は短期間のうちに所見が大きく変わるのが特徴であり、この点からも非侵襲的に繰り返し検査ができるMRI・MRAは診断と局所病態把握のうえで有用である。

## 治療

治療法に関しては、小規模の検討や経験に基づくところが多く、エビデンスに基づく治療法は現在のところ確立されていない。出血性か非出血性か、頭蓋内か頭蓋外か、動脈瘤の拡張性変化の有無、症状の進行性の有無により、治療方法の選択がなされる。出血性、虚血性にかかわらず、安静、補液、血圧管理が大事である。特に血圧上昇は解離の進展や出血の危険を増大させるため厳密な血圧管理が重要である。

先に述べた山浦らの検討では、本邦では保存的



治療は非出血群で82.1%，出血群で38.8%，外科的治療は非出血群で17.9%，出血群では60.7%でなされていた。治療成績は出血群では外科的治療群で有意に良好であったと報告している。一方、非出血群において抗血栓療法の有無で予後の差を検討した結果では優位差はなく、抗凝固療法や抗血小板療法の有効性は認められなかったと結論している。

しかし、解離部位における血栓形成による狭窄や、解離部位で形成された血栓が剥離して遠位に飛ぶ血栓塞栓が虚血の原因となる例も多く、臨床の場合では抗血栓療法がなされていることが多い。また、抗血栓療法により良好な経過をとった症例の臨床報告も多数なされている。非出血症例に対する抗血栓療法の有効性については、さらに症例の特徴ごとに検討する必要がある。山浦らの検討は、脳外科施設を対象とし、MRIの普及が十分でない時代での検討であり、今後、新しいエビデンスの構築が望まれる。

現在のところ、脳動脈解離の部位、出血の有無による治療法の基本は以下のとおりであるが、症例の事情に応じて対応がなされている。

頭蓋外の虚血性病変の場合、虚血の原因は局所から遠位への血栓塞栓の可能性が高いと考えられており、一般に抗血栓療法が選択され、抗凝固療法が行なわれる。

頭蓋内の虚血性病変場合、頭蓋内の血管の血管壁に外弾性板がないため、クモ膜下出血をきたしやすく、抗血栓療法により解離が進行する可能性も指摘され、抗血栓療法の適応に関しては意見が分かれる。臨床の場合では抗血栓療法が行われていることが多いが、画像にて解離血管の拡張性の変化が認められた場合には出血のリスクもあり抗血栓療法は避ける必要がある。

頭蓋内のクモ膜下出血で発症した場合、再出血

の予防のために手術が選択されることが多い。特に頭蓋内椎骨動脈解離による出血には、proximal clipping, trapping, wrappingなどが行われる。また、最近では血管内治療が行われるようになり stenting や coil embolization が行われる場合もある。

## おわりに

脳動脈解離に関する発生頻度、病態、自然歴および治療成績に関しては、不明な点が多い。ガイドラインでも、「動脈解離は、椎骨脳底動脈系が内頸動脈系よりも多く(Ⅱb)、一般の脳梗塞より若年者に多い。Wallenberg 症候群の重要な原因である(Ⅱb)。治療としては、血圧管理は抗血栓薬の使用が考慮されるが、十分な資料はない」とし、治療法に関するエビデンスも「動脈解離が梗塞だけでなく、動脈瘤やクモ膜下出血もきたしうるために、治療は症例の特殊事情に応じて検討すべきである(グレードC1)」としている。現在、国立循環器病センターを中心として、脳動脈解離に関する国内多施設研究が進行中である。脳動脈解離症例の特徴ごとの、エビデンスに基づく治療法の確立が期待される。

## 参考文献

- 1) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). 脳卒中の外科, 26: 79-86, 1998.
- 2) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第2報). 脳卒中の外科, 26: 87-95, 1998.
- 3) 山浦晶, 小野純一, 久保田基夫: 頭蓋内解離性動脈瘤について. Neurosurgeon, 15: 54-61, 1996.
- 4) 山脇健盛: 頭蓋内および頭蓋外の動脈解離. 神経内科, 58 (suppl. 3): 476-487, 2003

「ニューロパチー」の「神経性」は「自律神経性」を意味する。自律神経性ニューロパチーとは、自律神経系の異常による神経障害を指す。自律神経系は、体の機能を調節する神経系で、意識的にコントロールできない。自律神経性ニューロパチーは、遺伝的要因によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。

## 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー

「遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー」は、自律神経系の異常による神経障害を指す。自律神経系は、体の機能を調節する神経系で、意識的にコントロールできない。自律神経性ニューロパチーは、遺伝的要因によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。この病気の発症は、遺伝子の異常によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。

### 清水 潤

清水 潤 (Shimizu Jun) は、遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーの研究に貢献した。彼は、この病気の発症メカニズムを明らかにし、診断方法の確立に貢献した。また、患者の生活の質を向上させるための治療法を開発した。彼の研究は、この病気の患者にとって大きな福音となっている。

### Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 26 No. 11 2008年11月1日発行

中外医学社

「遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー」は、自律神経系の異常による神経障害を指す。自律神経系は、体の機能を調節する神経系で、意識的にコントロールできない。自律神経性ニューロパチーは、遺伝的要因によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。この病気の発症は、遺伝子の異常によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。

この病気の発症は、遺伝子の異常によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。この病気の発症は、遺伝子の異常によるもので、特定の神経繊維に障害が生じる。症状は、手足のしびれ、痛み、温度感覚障害、発汗異常などである。

# 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー

清水 潤

## はじめに

Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN) は、遺伝性に一次感覚神経系と自律神経系が発達障害または変性をおこす病態である。従来より、遺伝形式、臨床像、電気生理的、病理学的特徴から5型に分類をされてきた。近年になり、HSAN-IVの原因遺伝子がNGF (nerve growth factor) のシグナル受容体である *TRKA* (tyrosine receptor kinase A gene) であることが明らかになったのがきっかけとなり、原因遺伝子が次々と同定され、遺伝マーカーとの対応からより正確な分類がなされるようになってきている(表)。

## HSAN-I

HSAN-I は、最も頻度の高いHSANでありDenny-Brownにより最初に記載され、DyckによりHSAN-Iと名称された。常染色体優性遺伝を示し、原因遺伝子は *SPTLC1* (serine palmitoyl transferase long chain subunit 1) であり、本遺伝子の point mutation により発症する。*SPTLC1* は sphingolipid の合成に関与し、本疾患の変異により ceramide の合成が増加し、それにより細胞死がおこると考えられている。

しみず じゅん 東京大学医学部附属病院/神経内科講師

10~20歳代で発症するが、より若年発症の例や、50歳以上での発症例も報告されている。初発症状として灼熱痛様の疼痛を下肢に認めることが多く、その後下肢遠位より温痛覚の障害が上行性に進行する。障害は左右対称性で上肢より下肢に強く、四肢近位や体幹は保たれる。圧迫を受け易い第一中足骨頭または趾先には傷や水疱を生じ、爪周囲炎や潰瘍形成をしばしば認める。触覚、振動覚、関節位置覚も障害されるが、温痛覚に比して程度は軽い。発汗低下を下肢遠位に認めるが、膀胱直腸障害、インポテンツ、起立性の血圧低下を認めることは稀である。また、多くの例では運動系は比較的保たれるが、病状の進行に伴い下肢遠位に筋萎縮や筋力低下が出現する場合がある。深部腱反射はアキレス腱反射が低下か消失する以外は保たれることが多い。下肢の潰瘍形成が進行すると蜂巣炎を繰り返したり、深部の瘻孔を形成し骨髓炎を生じたり、さらに進行すると骨破壊より下肢の変形を認める。また、関節の感覚障害よりCharcot関節を認めることがある。なお、Charcot-Marie-Tooth病と間違えるほどの筋力低下がめだつ例も報告されており、高度の感覚障害の存在する場合には本疾患の可能性も考えて鑑別を進める必要がある。

電気生理検査では、感覚神経活動電位は下肢では消失、上肢では正常から軽度低下していることが多い。運動神経

Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN)

発症	遺伝	障害神経線維			発汗低下	遺伝子	染色体	遺伝子機能
		有髄線維		無髄線維				
		大径	小径					
HSAN-I	10~20歳代	AD	↓	↓↓	↓↓	<i>SPTLC1</i>	9q22	Sphingolipidの合成
HSAN-II	先天性	AR	↓↓	↓↓	↓↓	<i>HSN2</i>	12p13	不明
HSAN-III	先天性	AR	↓↓	↓↓	↓↓	<i>IKBKAP</i>	9q31	不明
HSAN-IV	先天性	AR	N	N~↓	↓↓	<i>TRKA</i>	1q21	Neurotrophin受容体
HSAN-V	先天性	AR	N	↓↓	N~↓	<i>NGFB</i>	1q13	Nerve growth factor
						<i>TRKA</i>	1q21	Neurotrophin受容体

*SPTLC1*: serine palmitoyl transferase long chain subunit 1

*IKBKAP*: inhibitor of  $\kappa$  light polypeptide gene enhancer in B cells, kinase complex-associated protein

*TRKA*: tyrosine receptor kinase A gene

*NGFB*: nerve growth factor- $\beta$  gene



伝導速度は正常の例から 35 m/sec 以下の報告例もある。針筋電図では、遠位筋で中等度から高度の慢性神経原性変化を認める。

病理所見は、大径および小径有髄線維が減少しているが、小径優位の有髄線維の脱落がめだち、遠位ほど強い傾向がある。また、無髄線維は高度に減少している。有髄線維や無髄線維の高度脱落のわりに、個々の神経束のサイズが保たれる傾向がある。脊髄神経節の神経細胞は消失し、脊髄後索の変性を認めるが前根は相対的に保たれる。また、進行例では運動神経の脱落を認める。

治療としての特異的なものはない。日ごろより足先の傷や爪の手当てをし、傷感染から骨髓炎や敗血症をおこさないようにすることが大事である。適切な靴をはき、長期起立が必要な職業をさける。また、発汗障害から温度調節能が低下しているので、直射日光や過度の活動を避ける。

### HSAN-II

頻度は稀であり、常染色体劣性の遺伝形式で原因遺伝子は 12p13 に存在する *HSN2* (nervous system specific exon) である。フランス系カナダ人に集中して発症がみられ、*HSN2* の 2 種類の創始者変異遺伝子が原因となつていると考えられている。

発症は新生児期または先天性であるが、小児になり無痛性の外傷で気がつかれることが多い。ポケットの中の物が手触りで分からないなどの深部感覚障害の症状も認める。温痛覚に加え触覚、深部感覚などの全種類の感覚障害を認める。障害の分布は、四肢の遠位で下肢にめだつが体幹にも認める場合がある。腱反射は消失しているが、筋力は多くの例で正常である。自律神経障害は軽度であり、四肢遠

位の発汗障害を認めるが、発作性の発汗亢進を認める場合もある。進行するにつれて、下肢の繰り返す骨折や、潰瘍形成、爪を失い指節骨が変形するなど四肢末端の変形を認める。稀に精神発達遅滞例の報告がある。

電気生理検査では、感覚神経活動電位は消失しており、運動神経伝導検査では多くの例で正常か軽度低下している。筋電図検査では下肢遠位部の神経原性変化を認める。

病理所見は、有髄線維は大径、小径線維ともに高度減少を認め、活動性の変性像には乏しい。一方、無髄線維の脱落は軽度であるが小径側へのシフトを認める。神経束は低形成であり、神経は小型の神経束の集まりとして認める。皮膚の感覚受容器や感覚神経は消失している。

治療としての特異的なものはない。下肢に潰瘍が生じた時には、速やかに治療をし、重症感染を防ぐことが大事である。直射日光、過度の熱は避けるようにする。

### HSAN-III

Riley-Day syndrome または familial dysautonomia とも呼ばれる。ほとんどすべての症例がユダヤ人である。常染色体劣性遺伝であり原因遺伝子は染色体 9q31 に存在する *IKBKAP* (inhibitor of  $\kappa$  light polypeptide gene enhancer in B cells, kinase complex-associated protein) である。

生下時より発症し、出生体重は軽く、低体温、低緊張であることが多い。出生直後より繰り返す嘔吐、嚥下障害を生じ発達障害を認める。また、間歇的な原因不明の発熱、



図 1 HSAN-I 症例に認めた足底の潰瘍 (村山繁雄博士提供)

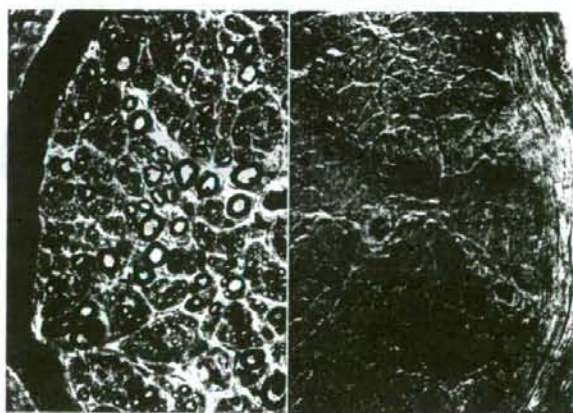


図 2 HSAN-I 症例の腓腹神経所見  
左の正常コントロールに比較して、右の HSAN-I 症例では、神経束内の有髄線維は消失している (村山繁雄博士提供)。

無涙液症、軽度の興奮に伴う発汗過多、頻脈、血圧変動および皮膚発赤を生じる自律神経発作を認める。また、全身で温痛覚の低下を認め、角膜の無痛性潰瘍が特徴的である。触覚、振動覚、位置覚は比較的に保たれている。筋力は正常であるが深部反射は消失している。嚥下反射は低下し、消化器の運動障害や嘔吐発作を認める。本疾患では舌の茸状乳頭は欠損しており、成長に従い味覚障害が明らかになる。また、繰り返す四肢や椎体の骨折や、精神症状を認めるようになる。患者の多くは、新生児期、または小児期に繰り返す肺炎で死亡する。

電気生理検査では、感覚神経活動電位は減少か消失しており、運動神経伝導速度および活動電位は正常または軽度低下している。

腓腹神経では有髄線維と無髄線維の両方の減少を認めるが、無髄線維の減少が高度である。有髄線維密度は比較的保たれているが12  $\mu\text{m}$  以上の大径線維はない。また、脊髄神経節の神経細胞は減少している。自律神経障害に関係し、交感神経節や副交感神経節の神経細胞、脊髄の中間質外側柱の神経細胞の減少を認める。

特異的な治療はなく、栄養管理、繰り返す誤嚥性肺炎に対する対症療法がなされる。

#### HSAN-IV

従来、congenital insensitivity to pain with anhidrosis と呼ばれてきた。遺伝形式は常染色体劣性遺伝で、原因遺伝子は染色体1q21に存在する *TRKA* (tyrosine receptor kinase A gene) である。*TRKA* は NGF のシグナル受容体であり、末梢の感覚神経以外に中枢の cholinergic neuron にも発現しており、本疾患で精神発達遅滞を認めることと関係する。

出生時の筋緊張は低下しており、運動発達遅延を認める。また、発汗低下より繰り返す発熱を認める。痛み刺激に対して正常に反応できず、その結果、舌や唇、四肢先端の外傷や潰瘍を生じ、骨折と骨吸収から指先や足先の変形、および神経原性関節症を生じる。触覚、振動覚、四肢の固有感覚は保たれる。また、本疾患では自傷行為や精神発達遅滞を認める。HSAN-III と比較し、本疾患では発汗を認めないこと、生下時より無痛であること、発汗は正常であることが特徴である。

電気生理検査では、感覚および運動神経伝導検査は正常である。SSR (sympathetic skin response) は消失している。

末梢神経病理では、大径有髄線維は保たれるが小径有無

髄線維が選択的に減少しており、無髄線維は消失か高度に減少している。後根神経節では小型神経細胞の消失を認める。皮膚、汗腺への小径の有髄線維および無髄線維は減少している。

治療としては特異的なものはない。無汗で、温度調節ができないので体温管理に注意する。他の型と同様に外傷の手当てが大事であるが、精神発達遅滞があるので、指導が難しい場合がある。

#### HSAN-V

HSAN の中で最も頻度が少ないタイプである。Low らにより記載された6歳の例が最初で、その後 Dyck ら、Landrieu らによっても同様の症例が報告されている。遺伝形式は常染色体劣性。原因遺伝子として、*TRKA* や *NGFB* (nerve growth factor- $\beta$  gene) の変異が報告されている。

発症は新生時期か小児期であり、運動発達遅延を認める。四肢の温痛覚の欠落を認めるが、他の種の感覚は保たれている。四肢には潰瘍や無痛性の骨折を生じ、神経原性関節症を生じる。自律神経系は正常であるが、症例によっては発汗低下を示すものがある。筋力や腱反射は保たれている。

感覚、運動神経伝導検査は正常で、遠位潜時や振幅は保たれている。針筋電図は正常である。

組織学的には、小径有髄線維は症例により程度が異なるが減少しており、無髄線維はよく保たれている。

治療としては特異的なものはない。

過去の HSAN の臨床的特徴を示す報告例の中には、五型の分類に当てはまらない例も報告されている。その中には、HSAN-I 型の特徴を示しながら X 染色体劣性遺伝形式を示す例 (HSAN-VI)、幼小児期より瘰癧を示す例、角膜混濁を伴う例、緊張性瞳孔を伴う例などが報告されている。

#### 文献

- 1) Llein CJ, Dyck PJ. Hereditary sensory autonomic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 1809-44.
- 2) Mendell JR. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR, editors. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 460-76.
- 3) Bilbao JM, Schmidt R, Hawkins C. Disease of peripheral nerve. In: Love S, Louis DN, Ellison DW, editors. *Greenfield's Neuropathology*. 8th ed. Hodder Arnold; 2008. p. 1639-41.



# Charcot-Marie-Tooth 病 (1)

橋本明子 清水 潤

**Clinical Neuroscience** 別冊

Vol. 26 No. 4 2008 年 4 月 1 日発行

中 外 医 学 社