

## Charcot-Marie-Tooth 病(1)

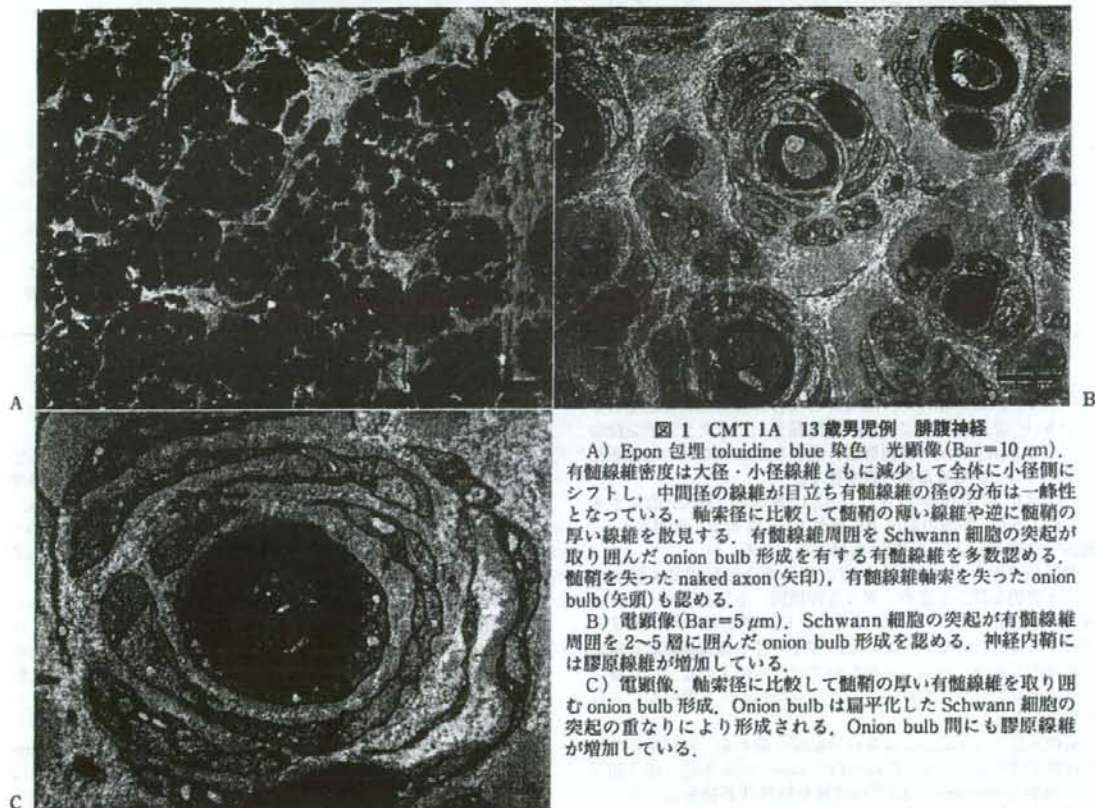
橋本 明子 東京大学医学部附属病院  
はしもと めいこ 神経内科清水 潤 同講師  
しみず じゅん

図1 CMT1A 13歳男児例 腓腹神経

A) Epon 包埋 toluidine blue 染色 光顕像 (Bar=10  $\mu$ m). 有髄線維密度は大径・小径線維ともに減少して全体に小径側にシフトし、中間径の線維が目立ち有髄線維の径の分布は一峰性となっている。軸索径に比較して髄鞘の薄い線維や逆に髄鞘の厚い線維を散見する。有髄線維周囲を Schwann 細胞の突起が取り囲んだ onion bulb 形成を有する有髄線維を多数認める。髄鞘を失った naked axon (矢印)、有髄線維軸索を失った onion bulb (矢頭)も認める。

B) 電顕像 (Bar=5  $\mu$ m). Schwann 細胞の突起が有髄線維周囲を2~5層に囲んだ onion bulb 形成を認める。神経内鞘には膠原線維が増加している。

C) 電顕像。軸索径に比較して髄鞘の厚い有髄線維を取り囲む onion bulb 形成。Onion bulb は扁平化した Schwann 細胞の突起の重なりにより形成される。Onion bulb 間にも膠原線維が増加している。

## はじめに

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は 1886 年にフランス人 Charcot と Marie およびイギリス人 Tooth によって発表された疾患であり、臨床的に足の変形(凹足)や逆シャンペンボルトと呼ばれる下肢遠位筋萎縮の症状を持つことを特徴とする。CMT 病のうち、髄鞘障害型で臨床遺伝学的に優性遺伝形式をとるものは CMT1、劣性遺伝形式をとるものは CMT4、軸索障害型で優性遺伝形式をとるものは CMT2、劣性遺伝形式をとるものは AR-CMT2、X 染色体上に原因遺伝子異常が存在するものは CMTX と分類される。病型別の頻度としては、CMT1 は 50%、CMT2 は 20~40%、CMTX は 10~20%、CMT4 は稀とされる。CMT のうちの脱髄型は発症年齢や重症度でも分類され floppy infant で発症する最重症型が congenital hypomyelinating neuropathy (CHN)、生後から幼少時期に発症するものを Dejerine-Sottas syndrome (DSS) という。また圧迫などにより繰り返しおこる脱髄型ニューロパシーは hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) と呼

ばれる。近年原因遺伝子が次々に同定されつつあり、CMT は臨床病型と遺伝子異常により分類されるが、同じ臨床病型でも異なる遺伝子異常が原因である場合や、同じ遺伝子異常でも異なる臨床病型を呈する場合もあり注意を要する。本稿より2回にわたって、CMT1A、Dejerine-Sottas syndrome、CMTX、HNPP の4病型の臨床像と病理像に関して概説する。

## CMT1A (図1)

CMT1 は原因遺伝子により、PMP22 遺伝子に異常のある CMT1A (70~80%)、P0 遺伝子に変異のある CMT1B (5~10%)、LITAF/IMPLE 遺伝子に変異のある CMT1C (10~15%)、EGR2 遺伝子、SOX10 に原因がある CMT1D などに細分類される。したがって、CMT1A は、CMT の中で最も頻度の高い病型である。

主に小児期から発症し、初発症状は、つまづく、走れない、踵から足がつかない、バランスが悪いなどの下肢筋力低下である。進行すると下肢近位筋の筋萎縮が認められるようになり、逆シャンペンボルトや凹足などを呈するようになる。神経学的に

0289-0585/08/¥500/論文/JCLS



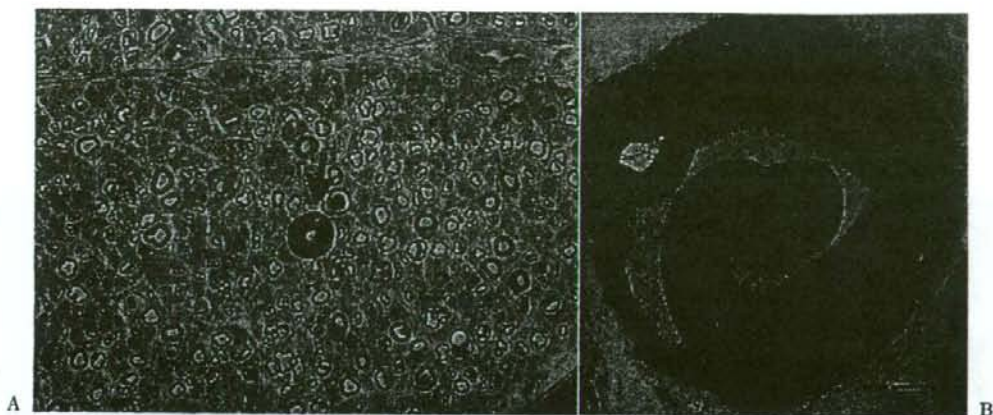


図2 HNPP症例 腓腹神経

- A) Epon包埋 toluidine blue染色 光顕像。軸索径に比較して髄鞘の薄い線維(thin myelinated fiber)を多数認める。直径が大きく髄鞘が肥厚し過剰な髄鞘の内外へのおりたたみを示す有髄線維を認める(矢印)。同線維の軸索は小径化している。有髄線維の密度、有髄線維径のサイズ分布の二峰性は比較的保たれている。
- B) 電顕像(Bar=1 $\mu$ m)。軸索は小径化し髄鞘は肥厚している。過剰な髄鞘の内外へのおりたたみ(tomacula formation)を認める。

は、深部腱反射の低下あるいは消失、歩行障害、下肢の筋萎縮、神経肥厚、凹足を認める。感覚障害は自覚的症候に乏しいことが多い。また経過中にCIDPの併発や、ピンクリスチン投与によるGuillain-Barré症候群様の悪化を認めるなどの急性悪化を認めることがあるため注意を要す。

病因は第17染色体17p11.2-12におけるPMP22遺伝子を含む約1.5 Mb領域の遺伝子重複かPMP22遺伝子変異であり、遺伝子重複がCMT1Aの98%以上を占める。

神経伝導検査では、正中神経の運動神経伝導速度は20 m/s前後と著明な低下を認め、異なる神経間、もしくは同一神経の異なるsegment間での差が少なく、時間的分散の増大や伝導ブロックはみられない。また症状がなくても感覚神経活動電位の低下消失がみられる。針筋電図では筋力低下のない近位筋で高度の神経原性変化を認めるなど、subclinicalな所見が得られることがある。

病理所見では肉眼的には神経の肥厚を認める。組織学的には神経束は拡大しており、神経束内のonion bulb形成に伴う間質の増加やperineurium直下の浮腫や膠原沈着物を認める。有髄線維は、軸索径に比較して髄鞘の薄い線維(thin myelinated fiber)や厚い線維を認め、周囲のonion bulb形成を認めるのが特徴である。これは、有髄線維の周囲を扁平化したSchwann細胞の突起が数層にわたり、重なりあいながら不完全に取り囲む像で、慢性的脱髄と再髄鞘化を示唆する。Onion bulb形成は小さいものも含めると症例の100%に認められる。有髄線維は大径、小径線維とも密度が減少、中間径線維が増加し、線維径の分布は一峰性を示す。また、有髄線維脱落の程度は経過の長さ、病状の重症度によって様々であるが、同様にonion bulb形成を認めることのある慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーと異なり、神経束内および神経束間で所見の差が認められない。また、再生クラスター形成は目立たない。無髄線維の密度は通常正常とされるが形態的变化を認めることもある。電子顕微鏡所見では、有髄線維の周囲を扁平化したSchwann細胞の突起の重なりが同心円状に2~5層に取り囲んでおり、onion bulbを形成するSchwann細胞内に無髄軸索を認めることもある。また、間質には膠原線維や膠原沈着物の増加を認める<sup>1-3)</sup>。

遺伝性易圧迫性ニューロパチー hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP); tomaculous neuropathy(図2)

臨床的に疼痛を伴わない手根管、肘管などの、通常圧迫部位における神経障害による麻痺と感覚障害を反復することを特徴とする。HNPPの70~80%にCMT1Aと同じ遺伝子である、第17染色体17p11.2-12のPMP22遺伝子の欠失を認め、20~30%の症例ではloss of functionとして作用するPMP22遺伝子変異が確認される。

病理学的所見では有髄線維の密度は正常~軽度の低下を示しており、特徴的な所見は局所的に直径が大きく髄鞘が肥厚した有髄線維の多発で、同部位では過剰な髄鞘の内外へのおりたたみ(ミエリンの腫大した固まり)がみられ、厚い髄鞘を有する髄節(tomacula formation)を呈し、同部位では軸索は小径化していることが多い。一方、その他の有髄線維には軸索径に比較して髄鞘の薄い線維も認め、脱髄と再髄鞘化を示唆する。Onion bulb形成も認めることもあるが、目立つ所見ではない。この局所的な髄鞘の肥厚は、ときどきの検討で観察しやすく、internodeおよびparanodeに認める<sup>1,2,4)</sup>。

CMTの分類は、ワシントン大学医学部のNeuromuscular Disease Centerの公開しているサイトが有用である(<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html>)。

## 文 献

- Gyl M, Juan MB. Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. Washington: Butterworth-Heinemann; 1995. p. 353-409.
- Mendell J, Sahenk Z. Hereditary motor and sensory neuropathies and giant axonal neuropathy. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. New York: Oxford University Press; 2001. p. 429-59.
- Lupski J, Philip C. Hereditary motor and sensory neuropathies involving altered dosage or mutation of PMP22: the CMT1A duplication and HNPP deletion. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1659-80.
- Shy M, Lupski J, Chance P, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1623-58.

# Charcot-Marie-Tooth 病 (2)

橋本明子 清水 潤

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 26 No. 5 2008年5月1日発行

中 外 医 学 社



## Charcot-Marie-Tooth 病(2)

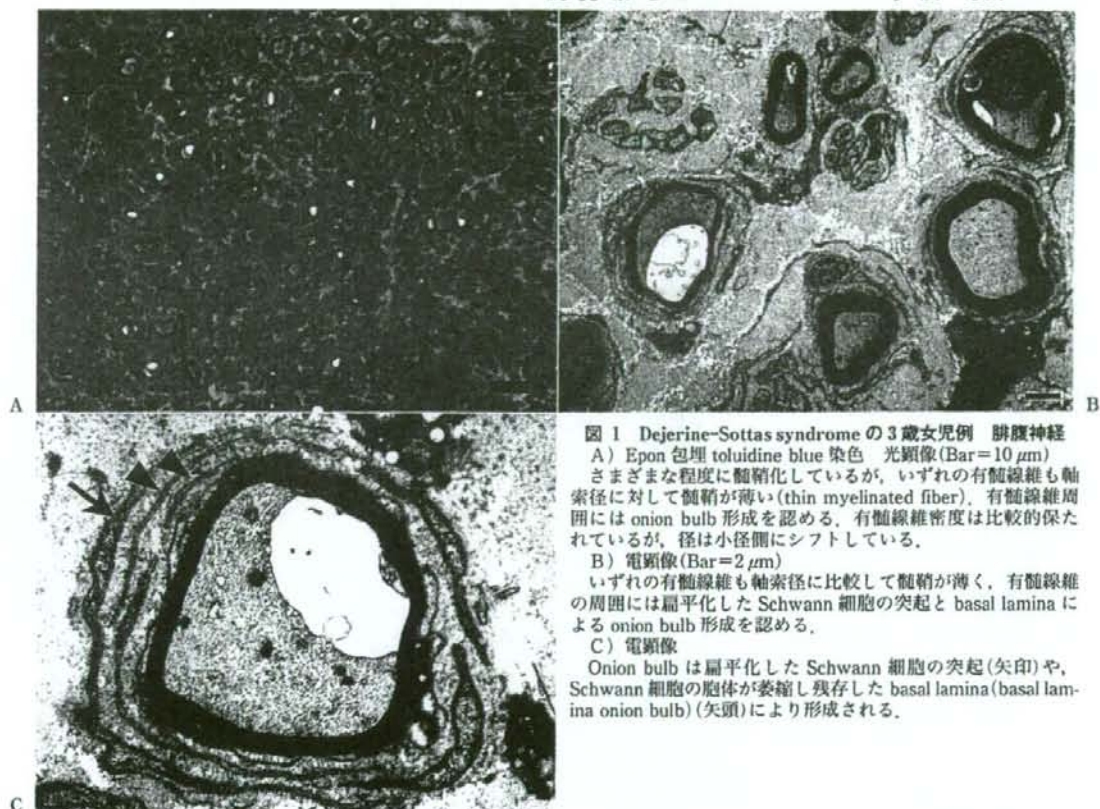
橋本 明子 東京大学医学部附属病院  
神経内科清水 潤 同 講師  
し みず じゅん

図1 Dejerine-Sottas syndrome の3歳女児例 腓腹神経  
A) Epon 包埋 toluidine blue 染色 光顕像(Bar=10 μm)  
さまざまな程度に髄鞘化しているが、いずれの有髄線維も軸索径に対して髄鞘が薄い(thin myelinated fiber)。有髄線維周囲には onion bulb 形成を認める。有髄線維密度は比較的保たれているが、径は小径側にシフトしている。  
B) 電顕像(Bar=2 μm)  
いずれの有髄線維も軸索径に比較して髄鞘が薄く、有髄線維の周囲には扁平化した Schwann 細胞の突起と basal lamina による onion bulb 形成を認める。  
C) 電顕像  
Onion bulb は扁平化した Schwann 細胞の突起(矢印)や、Schwann 細胞の胞体が萎縮し残存した basal lamina (basal lamina onion bulb)(矢頭)により形成される。

## はじめに

Charcot-Marie-Tooth(CMT)病は、臨床と遺伝形式から、優性遺伝形式をとる CMT 1(脱髄型)、CMT 2(軸索障害型)、劣性遺伝形式をとる CMT 4(脱髄型)、AR-CMT 2(軸索障害型)、X 染色体優性遺伝形式をとる CMTX に分類される。近年になりさまざまな原因遺伝子が明らかになり、CMT の分類が複雑化してきている点は前号で概説したとおりである。本稿では CMT 病のうち、Dejerine-Sottas syndrome(HMSN 3)、CMTX について解説する。

## Dejerine-Sottas syndrome(HMSN 3)(図1, 2)

Dejerine-Sottas syndrome(HMSN 3)は、乳幼児期に発症し運動発達遅れがみられ、臨床症状としては高度の筋力低下、深部反射の消失を認め、CMT 1型の重症型である。神経伝導検査では平均の運動神経伝導速度は 10 m/s 未満であり、髄液蛋白の上昇がみられる。遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、原因遺伝子は 17 p 11 における PMP 22 遺伝子、10 q 21 にお

488

る EGR 2 遺伝子、8 q 23 における遺伝子など複数知られる。病理学的には、症例により程度が異なるが、髄鞘形成不全があり軸索に比して極端に髄鞘の薄い軸索(thin myelinated fiber)や髄鞘を持たない軸索(naked axon)を高頻度に認める。Onion bulb を高頻度で認めるが、CMT 1A で認めるような典型的な onion bulb の他に、Schwann 細胞の胞体を失い基底膜のみから構成される basal lamina onion bulb を認めることが特徴的である。有髄線維の密度は減少し、有髄線維の径のサイズ分布では小径側にシフトし中間径から小径の線維が主となる<sup>1-3)</sup>。活動性の脱髄を示すマクロファージによる髄鞘の貪食像は乏しい。

## CMTX(図3)

CMT 病の 10~20% を占める、X 連鎖性遺伝であり、男性において症状が強く、小児期~20 歳台で、四肢遠位の筋萎縮と筋力低下で発症する。末梢神経の肥厚はなく、凹足など足変形を認めることが多い。運動神経伝導速度は CMT 1 と CMT 2 の中間程度のことが多く、男性例で女性例より遅く、女性では正

0289-0585/08/Y 500/論文/JCLS



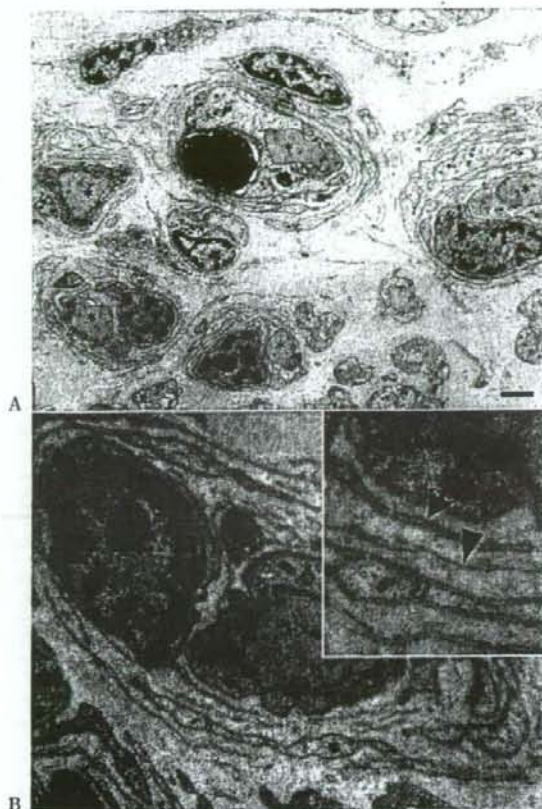


図 2 PMP 22 遺伝子の点変異が判明した Dejerine-Sottas syndrome の 1 歳 2 か月男児例 腓腹神経

A) 電顕像 (Bar=2  $\mu$ m)。髄鞘を持たない有髄線維 (naked axon) (\*) を多数認め、有髄線維軸索は小径化している。Naked axon を含む Schwann 細胞周囲には、扁平化した Schwann 細胞の突起や basal lamina よりなる onion bulb 形成を認める。

B) 電顕像。Naked axon を含む Schwann 細胞周囲には扁平化した Schwann 細胞の突起や、basal lamina よりなる onion bulb 形成を認める。Onion bulb を形成する basal lamina には Schwann 細胞を囲む basal lamina と連続した 2 層の empty basal lamina (矢印) や、basal lamina のみの 1 層のもの (矢頭) がある。(inset)

常例もある。また、異なる神経間で速度のばらつきを認めることもある。末梢神経障害は、髄鞘障害型としての病態を呈するものが多いが、軸索型として診断される症例も存在する。潜在性の中核神経障害として、痙性脳幹反応では高頻度の中核伝導時間の異常があることが知られている。病因は gap junction 蛋白の一つである X 染色体 Xq 13.1 の connexin 32 (Cx 32) の遺伝子変異であり、点変異によるアミノ酸置換やフレームシフト変異などを呈する。

病理学的には、有髄線維の脱落と再生軸索による cluster 形成が目立つ。有髄線維周囲には onion bulb 形成も認めるが、取り巻きの程度も不十分で層も薄く、onion bulb を認める有髄線維の頻度も少ない。軸索径に比較して髄鞘は薄い有髄線維を多く認め、慢性の節性脱髄と再髄鞘化、または髄鞘の低形成が示唆される。本疾患では病理像は症例ごとに比較的均一である

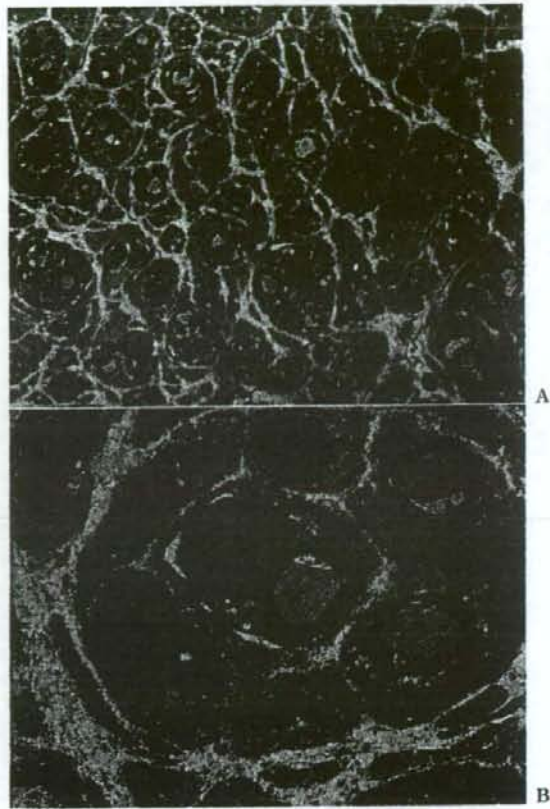


図 3 CMTX と遺伝子診断された 51 歳男性例 腓腹神経

A) Epon 包埋 toluidine blue 染色 光顕像 (Bar=10  $\mu$ m)。有髄線維は大径線維優位に中等度に脱落を認め、再生軸索による cluster 形成が目立つ。有髄線維周囲には onion bulb 形成も認めるが、取り巻きの程度も不十分で層も薄く、onion bulb を認める有髄線維の頻度も少ない。

B) 電顕像 (Bar=2  $\mu$ m)。Thin myelinated fiber による再生有髄線維による cluster 形成像。有髄線維の周囲に扁平化した Schwann 細胞の突起による onion bulb 形成を認めるものも観察される。

が、年齢に伴い有髄線維の脱落と再生軸索による cluster 形成が目立つ傾向がある<sup>1-4)</sup>。

#### 文 献

- 1) Gyl M, Juan MB. Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. Washington: Butterworth-Heinemann; 1995. p. 353-409.
- 2) Mendell J, Sahenk Z. Hereditary motor and sensory neuropathies and giant axonal neuropathy. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. New York: Oxford University Press; 2001. p. 429-59.
- 3) Shy M, Lupski J, Chance P, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1623-58.
- 4) Scherer SS, Kleopa KA. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1791-804.