

図1 CMT1Aの治療戦略

アスコルビン酸のPMP22mRNA発現抑制作用には、cAMPの競合阻害とadenylate cyclaseを介する機序が考えられている。cAMPはCREBによるPMP22プロモーターへの結合を促進し、PMP22の発現を増加させる作用がある。アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによってPMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。また、アスコルビン酸はadenylate cyclase活性の減少を介して細胞内cAMPレベルを低下させ、PMP22mRNAの発現を用量依存的に抑制することが報告されている。

を増加させる作用がある。アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって、PMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。また、アスコルビン酸はadenylate cyclase活性の減少を介して細胞内cAMPレベルを低下させ、PMP22mRNAの発現を用量依存的に抑制することが報告されている(図1)⁹⁾。アスコルビン酸は簡単かつ安価に合成でき、すでに临床上使用が認可されていることなどの臨床試験を行う上での利点を有している。

2. 海外でのアスコルビン酸RCT

北アメリカではCMT1A120例を対象にアスコルビン酸4g/日、またはプラセボの2年間経口投与、6カ月ごとにフォローアップの試験が行われている[A Randomized, Placebo-Controlled, Double Masked 120 Subject "Futility Design" Clinical Trial of Ascorbic Acid Treatment of Charcot Marie Tooth Disease Type 1A(NCT00484510 <http://www.clinicaltrials.gov>)]。この試験の主要アウトカム指標はCMT neuropathy score¹⁰⁾で、

副次アウトカム指標は皮膚生検による有髄末梢神経におけるPMP22mRNA量の測定である。

イタリアでは8施設共同でCMT1A220例を対象にアスコルビン酸1.5g/日またはプラセボの2年間経口投与、6カ月ごとにフォローアップの試験が行われている。この試験でも主要アウトカム指標はCMT neuropathy scoreである(CMT-TRIAL: EudraCT No: 2006-000032-27)¹¹⁾。副次アウトカム指標は、皮膚生検によるPMP22mRNA発現量、10m歩行時間、9-hole-peg test、疼痛疲労度、SF-36、電気生理検査などである。本試験は2006年3月に開始されており、その結果の発表が待たれる。

3. わが国でのアスコルビン酸臨床試験

4年前から厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班の「Charcot-Marie-Tooth病1Aに対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関する臨床試験」(UMIN試験ID: UMIN000001535)として行われている¹²⁾。2008年11月30日現在、

表1 アスコルビン酸の臨床試験(中間報告)を行ったCMT1A32例の臨床背景

	全例(mean±SD)	投与例(mean±SD)	非投与例(mean±SD)
男:女	18/14	6/9	12/5
発症年齢(歳)	37.8±18.4	38.1±18.1	37.5±19.2
現在年齢(歳)	50.3±15.4	47.1±16.6	53.1±14.0
罹病期間(年)	12.6±11.4	9.1±9.2	15.7±12.6
投与前CMTNS	18.1±6.3	18.0±6.5	18.2±6.4

CMTNS : CMT neuropathy score.

表2 アスコルビン酸投与試験プロトコール(抜粋)

試験名: Charcot-Marie-Tooth disease 1A(CMT-1A)に対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関するランダム化多施設オープン試験: A multicenter, randomized open trial of ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A(CMT-AA). UMIN試験ID: UMIN000001535 受付番号: R000001855

- ①試験デザイン: CMT-1Aに対するアスコルビン酸の20mg/kg/日, 12週間の経口投与による臨床的安全性と有効性をオープン試験にて検討する.
 - ・非投与群を設定する.
 - ・投与群30例, 非投与群30例とする.
- ②プライマリーエンドポイント: 運動障害度(CMTNS)の改善
- ③セカンダリーエンドポイント: 神経伝導速度の改善
- ④対象: 15歳以上, 75歳未満のPMP22重複(3 copies)が確認されたCMT-1A症例.
- ⑤試験薬剤: 日本薬局方アスコルビン酸
- ⑥薬剤投与スケジュール: アスコルビン酸20mg/kg/日を分3で12週間経口投与する.
- ⑦試験薬剤の提供: 各施設で購入し, 薬剤部で分包する.
- ⑧調査項目とその実施時期
 - 基本調査: 患者イニシャル, 性別, 年齢, 体重, 身長, アレルギー歴, 初診日, 初発症状, 症状発現時期, 罹病期間, 既往歴, 合併症, 治療歴, 併用薬剤, 現病歴
 - 調査時期: 投与前, 投与4週, 投与8週, 投与12週/投与終了時
 - 経過調査内容: 自覚症状, 運動機能障害度(CMTNS), 徒手筋力テスト, 血圧, 握力, 深部腱反射, 筋トーン, 感覚障害, 神経伝導検査, 血液生化学検査, 尿検査
 - 副作用調査: 薬剤に起因すると考えられる副作用について記載する.
- ⑨効果判定: 投与前, 投与4週, 投与8週, 投与12週または, 投与終了時に主治医が概括安全度, 運動機能改善度, 神経伝導検査の改善, 自覚的改善度, 全般改善度, 有用性について評価判定する.
- ⑩目標症例数 60例(各群30例)
- ⑪試験実施期間 2005年4月~2008年12月
- ⑫薬剤の割り付け
 - 全国共通試験としてコントローラーを置く. 性別, 年齢をマッチさせ層別無作為化する.
- ⑬試験実施施設: 難治性ニューロパチー研究班参加施設など
- ⑭各施設の倫理委員会に臨床試験計画書, 説明文書, 同意書を提出し承認を得る. 承認された説明文書および同意書に基づいて, 文書で患者の同意を得た上で本試験を行う.

CMT1A32例(男性18例, 女性14例)の試験が終了した. 全国共通試験コントローラーが無作為に, 投与群, 非投与群を割りつけ, それぞれ15例と17例となった(表1). 合併症は, 糖尿病(6例),

高血圧(5例), 外傷性視神経障害, 左膝骨折, 口角炎, メニエール, うつ病, 頸椎ヘルニア, 小児喘息, 高脂血症, 右大腿骨骨折, 前立腺肥大, 部分てんかん, 腰椎すべり症, HTLV1キャリア

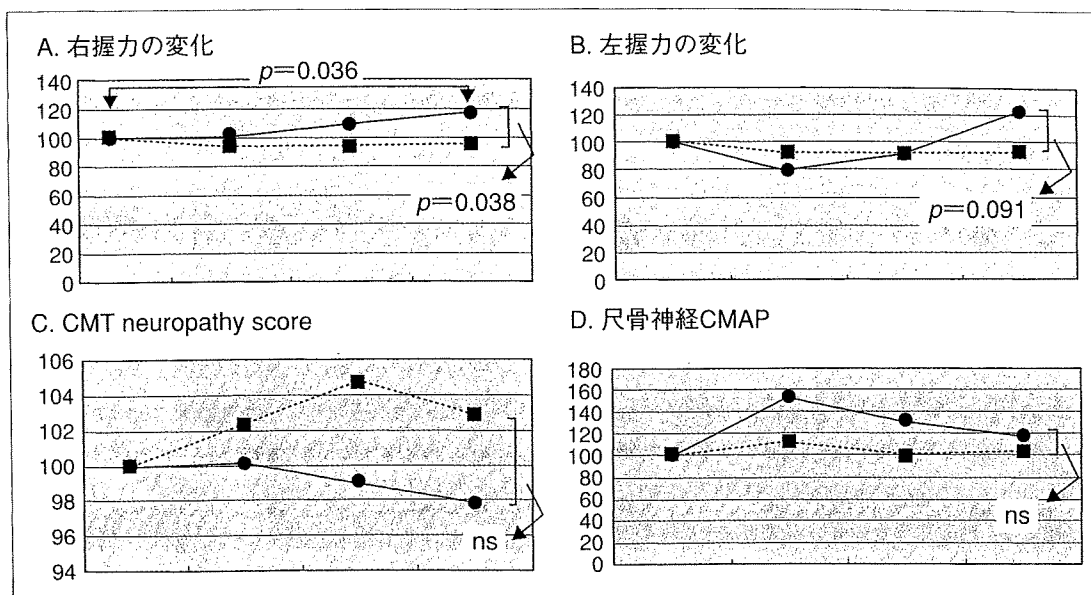


図2 CMT1A32例に対するアスコルビン酸投与試験結果
 試験開始時を100とした場合の変化量を示す。CMT neuropathy scoreは点数が低いほど軽症であり、この点数の低下は改善を示す。実線：投与群，破線：非投与群。

であった。臨床試験プロトコルに従い、投与群にはアスコルビン酸 20mg/kg/日を12週間経口投与した。投与前、投与4週、投与8週、投与12週時に自覚症状、CMT neuropathy score、神経伝導検査、血液検査、有害事象調査を行い、非投与群との比較検討を行った(表2)。

アスコルビン酸投与群では、投与前を100とした場合、12週後の右握力は118(対非投与群 $p=0.038$, 対投与前 $p=0.036$)(図2-A)、左握力は122であったが、非投与群では、左握力は94と低下を認めた(図2-B)。CMTNSは前を100とした場合、12週後投与群は98、非投与群103であった(図2-C)。また、右尺骨神経の神経伝導検査では、CMAPは12週後投与群で118、非投与群で104であった(図2-D)。MCVは投与群100、非投与群98であった。尺骨神経のSNAP、SCVは2例を除き測定不能であった。自覚症状では、投与群の1例で下肢感覚症状の改善、1例で前脛骨筋の筋力改善を認めた。また、投与群2例に皮膚の「すべすべ感」を自覚した。試験期間中、1例で腹痛を認めた以外に明らかな有害事象は認めなかった。32例と少数例ではあるが、9施設での臨床試験の結果、12週後に右握力で投与群が非投与群と比較して増加傾向が示唆されたことはきわめて興味深い。今回、動物実験に比較して少なめに設

定したアスコルビン酸 20mg/kg/日でもCMT1Aに対して有効であることが示唆された。しかし、CMT neuropathy scoreや神経伝導検査ではアスコルビン酸投与による有意な改善は認めておらず、右握力増加傾向とこれらの指標との関連については不明である。2008年11月30日現在までに33例が本試験に登録されている。CMT患者会(<http://j-cmt.org/>)の協力も得て、本試験の速やかな終了とその評価を行い、多施設二重盲験試験/長期投与試験を実施し、CMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性を確認したい。

4. Neurotrophin-3(NT-3)

Sahenkらは、CMT1A患者末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し、神経栄養因子であるNT-3を皮下注射し、Schwann細胞増加と軸索再生が観察されることに基づいて、NT-3を4例のCMT患者に150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 3回、24週またはプラセボ投与を行った。その結果、NT-3投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し、再生軸索が増加したことを報告した¹³⁾。この研究はRCTで効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であるが、いくつかの問題点がある。第一に、CMT1A症例4例、対照例4例と少数例の検討であること、第二に、その後この結果を再現する報告がなく、エビデンスレベルとしてはIbにとどまっているこ

と、第三に、NT-3の改善効果は感覚スコアの改善が主体であって運動機能の改善はなかったことである。今後、NT-3の効果を確認するための多数例、長期間のRCTが必要である。

5. クルクミン

クルクミンは秋ウコンに含まれる自然の黄色色素であり、カレー粉にも多く含まれている。PMP22点変異によるDejerine-Sottas syndromeやcongenital hypomyelinating neuropathyなどでは、dominant negative effectが推定されている。その分子病態として、変異*pmp22*をもつtrembler Jマウスの研究から、変異PMP22蛋白が小胞体(ER)に停滞し細胞膜に局在できず、ERストレス誘発性アポトーシスをきたすと考えられている。Khajaviらは、クルクミンが変異PMP22蛋白を細胞膜へ解放し、変異PMP22発現によるアポトーシスを減少させることを報告した¹⁴⁾。動物レベルにおいても、クルクミンは用量依存的に運動機能を改善させている。病理学的にもクルクミンは坐骨神経の軸索径を増加させ、Schwann細胞におけるアポトーシスを減少させている。以上の検討からクルクミンが*pmp22*点変異マウスに有効であることが示された¹⁵⁾。同様の病態がMPZ点変異によるCMTの場合にもいわれており、ヒトのPMP22やMPZ点変異によるCMTにもクルクミンの有効性が期待される。

6. プロゲステロン拮抗薬

プロゲステロンはSchwann細胞や神経細胞で産生され、PMP22, MPZなどの発現に作用することが知られており、CMT1A動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリステロンがCMT1A動物モデルに有効であることが報告されている¹⁶⁾。しかし、オナプリステロンは肝毒性のためヒトに使用することはできない。ミフェプリストンはプロゲステロン拮抗作用と部分的な刺激作用をもっているが、その安全性は確立されており、髄膜種、子宮筋腫などの治療やAlzheimer病の治療に使用されている。今後、CMT1A動物モデルを用いたミフェプリストンの検討も含めて、安全なプロゲステロン拮抗薬の開発が望まれる。一方、プロゲステロン刺激薬はPMP22, MPZのmRNA発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示すhereditary

neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)やnonsense-mediated mRNA decay関連MPZ変異CMTに有効であるかもしれない。この点に関する細胞レベルでの研究も必要である。

今後期待されるCMT治療戦略

RNA干渉(siRNA:二本鎖RNA)やdeoxyribozymesなどは変異アレルの発現を抑制する機序があり、toxic gain of functionを示すCMTの治療に有効性が期待される。Triplex-forming oligonucleotideによるPMP22プロモーター領域の抑制なども検討されるべきアプローチであろう。Antisense oligonucleotides(ASO)は、短い一本鎖RNAまたはDNA配列であり、ターゲット配列を抑制する。その一つであるmorpholino phosphorodiamidate ASOs(morpholinos)は、筋強直性ジストロフィー、Duchenne型筋ジストロフィーに概念実証研究(a proof-of-concept study)として投与され有用性が示されている¹⁷⁾。RNA trans-splicingアプローチは、pre-mRNAの段階で変異配列を取り除き、導入した正常な配列に置き換えることが可能である。このような新たな方法はCMTにおいても試みられるべき方法であろう。PMP22変異やMPZ変異の中で凝集体を形成するCMTでは、Alzheimer病やHuntington病と同様に凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害が治療法になる可能性もある。

患者数が少ないCMTの場合、無益性試験デザインやN-of-1 trials(cross over trialの繰り返し)¹⁸⁾などの臨床試験デザインについても検討する必要がある。最近のRCTでは、皮膚生検による末梢神経の形態およびmRNA発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲートマーカーの開発も必要である。

装具, 外科治療, リハビリテーション, 生活上の工夫¹⁹⁾

1. 装 具

CMTの筋力低下は足内在筋から始まり、短腓骨筋、前脛骨筋、腓腹筋の順に障害され、鉤足、内反凹足などの足の変形が生じる。肢位の改善、関節の変形防止、疼痛改善などの目的で下肢装具が有効なことが多い。装具使用においては、

①機能障害にあった装具を、②使用目的と使用時間帯を明確にして、装着することが大切である。初期の段階では、ブーツやハイカット靴、足アーチサポートをつけた特注靴、中敷き(足底板)などで歩行の安定性が増加する。進行に応じて、足関節サポーター、短下肢装具、長下肢装具、ロフトランド杖の使用を検討する。ある程度長い距離を移動するには車椅子も考慮する方が関節の負担や筋疲労の軽減のためによい場合もある。骨折による廃用性障害が筋力低下を進めることになるので、転倒への注意と安定したフットウェアや装具を選ぶことが日常生活上重要である。

上肢装具では屈筋群の緊張が高まり、指の変形が進行することを予防し、残っている指運動の実用上の巧緻性を維持するために手関節装具を装着することが有効な場合がある。

2. 外科治療

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。外科手術の長所と短所をCMT患者、家族と十分に検討した上で施行することが重要である。

3. ダイエット

CMTに特異的に効果的なダイエットとして科学的に証明されたものはないが、大切なことは「現在の体重を維持する」よう心がけられることである。その第一の理由は、体重増加はすでに負担がかかっている足・膝関節や筋肉に対して、さらに負担をかけ、疼痛、疲労の増加に加えて、転倒や骨折のリスクが高まるからである。第二の理由は、CMTでは筋力低下から運動量が限られているため、いったん増えてしまった体重を運動により減量することがきわめて困難であることである。

4. リハビリテーション

これまで、CMTに関して報告されたりハビリテーションに関する試験の中で、cochrane collaboration analysisでは一つだけレビュー基準に合致した垂れ足のリハビリに関する試験があるのみ

である²⁰⁾。そのほかの試験はいずれも対象患者数などで不十分である。しかし、翌日に疲労を残さない程度の軽い運動療法は、筋力維持に役立つ可能性がある。週3回24週のリハビリテーションプログラムに参加することにより、膝関節伸展筋力の改善と大腿筋力の自覚症状の改善が認められたとの報告がある²¹⁾。日々の生活に運動療法を組み込むことで、疾患の自然経過による進行以上の悪化を抑える効果が期待できる。

5. 神経障害を悪化させる薬剤を避ける

CMT患者が他の内科疾患などに罹患した場合、必要に応じて使用される薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。とくに、抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、抗不整脈薬のアミオダロン、HIV治療薬のジダノシン・ザルシタピン・サンルブジン、ハンセン病治療薬のダブソンなどがCMTの症状を悪化させる可能性のある薬剤として有名である(http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php)。

おわりに

Charcot-Marie-Tooth病(CMT)の臨床的重症度は、その原因遺伝子の局在にかかわらず軸索障害の進行に相関しており、早期診断、早期治療が予後に大きく影響する。CMTの早期診断、早期治療を考える場合、着床前診断、発症前診断などの遺伝子診断の倫理的問題は避けられない。CMTに関する遺伝カウンセリングの充実も必要である。欧米に比べるとわが国では、CMTに対する医療従事者および一般社会の認知が十分ではないと考えられる。最近、わが国でもCMT患者会が結成され、そのホームページが立ち上げられた(<http://www.j-cmt.org/>)。今後、CMT患者会とも協力して新たな治療法の開発に取り組んでいきたい。

本稿で紹介した、わが国のアスコルビン酸投与試験は、徳島大学医学部神経内科・野寺裕之先生、名古屋大学医学部神経内科・祖父江元先生、服部直樹先生、糸魚川総合病院小児科・種市尋宙先生、信州大学医学部内科・池田修一先生、千葉大学医学部神経内科・桑原聡先生、新潟大学脳研究所神経内

科・小野寺 理先生, 山形大学医学部小児科・早坂清先生, さいたま赤十字病院神経内科・井口正寛先生, 鹿児島大学医学部神経内科・高嶋 博先生, 有村公良先生, 愛媛大学医学部臨床薬理学・野元正弘先生との共同研究であり, ここに深謝いたします。

文 献

- 1) 中川正法. 遺伝性ニューロパチーの病態と治療. 末梢神経 2007 ; 18 : 1-13.
- 2) Herrmann DN. Experimental therapeutics in hereditary neuropathies : The past, the present, and the future. Neurotherapeutics 2008 ; 5 : 507-15.
- 3) Bradley WG, Badger GJ, Tandan R, et al. Double-blind controlled trials of cronassial in chronic neuromuscular diseases and ataxia. Neurology 1988 ; 38 : 1731-9.
- 4) Williams LL, O'Dougherty MM, Wright FS, et al. Dietary essential fatty acids, vitamin E, and Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology 1986 ; 36 : 1200-5.
- 5) Folkers K, Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. Biochim Biophys Acta 1995 ; 1271 : 281-6.
- 6) Carter GT, Han JJ, Mayadev A, et al. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A : a case series. Am J Hosp Palliat Care 2006 ; 23 : 412-6.
- 7) Hood J. Femoral neuropathy in scurvy. N Engl J Med. 1969 ; 281 : 1292-3.
- 8) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 2004 ; 10 : 396-401.
- 9) Kaya F, Belin S, Bourgeois P, et al. Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. Neuromuscul Disord 2007 ; 17 : 248-53.
- 10) Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. Neurology 2005 ; 64 : 1209-14.
- 11) Pareyson D, Schenone A, Fabrizi GM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): the study protocol [EudraCT no. : 2006-000032-27]. Pharmacol Res 2006 ; 54 : 436-41.
- 12) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹, ほか. Charcot-Marie-Tooth病 1Aに対するアスコルビン酸投与の有効性の検討. Peripheral Nerve 2007 ; 18 : 21012.
- 13) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. Neurology 2005 ; 65 : 681-9.
- 14) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W, et al. Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. Am J Hum Genet 2005 ; 77 : 841-50.
- 15) Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, et al. Oran curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the trembler-J mouse : a potential therapy for inherited neuropathy. Am J Hum Genet 2007 ; 81 : 438-53.
- 16) Sereda MW, Meyer ZU, Hörste G, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nat Med 2003 ; 9 : 1533-7.
- 17) Hoffman EP. Skipping toward personalized molecular medicine. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2719-22.
- 18) Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. N-of-1 TRIALS. In evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh : Churchill Livingstone ; 2000. p.150-3.
- 19) 滋賀健介, 中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の治療. 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫. 難病と在宅ケア 2008 ; 14 : 33-6.
- 20) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, et al. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 2 : CD003908.
- 21) Lindeman E, Leffers P, Spaans F, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy : a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil. 1995 ; 76 : 612-20.

＜シンポジウム 12—1＞末梢神経疾患研究の現在

Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN) の広がり

中川 正法

臨床神経学 第49巻 第11号 別刷

(2009年11月1日発行)

Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN) の広がり

中川 正法

(臨床神経, 49 : 950—952, 2009)

Key words : 遺伝性運動感覚ニューロパチー, 近位筋優位型, 第3染色体, 自律神経障害, 海外調査

遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN)/Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は, 一般的に四肢遠位部優位の筋萎縮・感覚障害を示すが, われわれは近位筋優位の筋力低下を示す常染色体優性遺伝の HMSN を HMSN with proximal dominance (HMSN-P) として報告した¹⁾. 本稿では, 近位筋優位の筋力低下を示す HMSN に関する最近の知見について概説する.

1) 第3染色体連鎖 HMSN-P

第3染色体に遺伝子座をもつ HMSN には, われわれが報告した HMSN-P (3q12-13), Dominant optic atrophy (3q28-29/OPA1), CMT2B (3q13-q22/RAB7), Hereditary sensory neuropathy with chronic cough (3p22-p24) などがある.

第3染色体連鎖 HMSN-P (MIM*604484) の研究は, 1985 年中原らが「沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症 9 例」を厚生省の研究班会議で報告したことに始まる. HMSN-P の臨床的特徴を一言でいえば「軽度の感覚障害をともなった ALS」といえる. 詳細な臨床的, 病理学的検討から, その特徴は, ①常染色体優性遺伝, ②成人発症の四肢近位筋優位の筋力低下, ③緩徐進行性(気管切開・人工呼吸器を必要とするばあいもある), ④有痛性筋痙攣, 線維束性収縮, ⑤深部腱反射の低下・消失, ⑥深部感覚障害を主とする感覚障害, ⑦電気生理学的に軸索優位の運動・感覚神経障害, Neuromyotonia, ⑧高 CK 値血症, ⑨脂質代謝異常症・耐糖能異常の合併, ⑩脊髄前角細胞・後根神経節細胞の脱落, 後索障害, 末梢神経有髄神経の著明な脱落である. 沖縄本島を中心に 100 名以上の HMSN-P 患者がいると推定されている. われわれは, 遺伝子連鎖解析および連鎖不平衡解析より, HMSN-P 遺伝子座を 3q12-13 領域に同定し, 現在, 遺伝子解析をおこなっている.

一方, 滋賀県における HMSN-P の報告は, 高橋ら²⁾, Maeda ら³⁾によりなされている. Maeda K, Kaji R らは, 滋賀県の HMSN-P 家系の遺伝子連鎖解析からその遺伝子座を 3q13.1 に同定し, 関西型 HMSN-P として報告した³⁾. 沖縄型と関西型 HMSN-P は, 臨床的にもきわめて類似しており, 同一の疾患である可能性が高い (Table 1, Fig. 1).

これらの報告とは別に, Maeda らは日系ブラジル移民の

HMSN-P 家系を報告した⁴⁾. 興味深いことに, その日系ブラジル人は「家族性 ALS の疑い」と診断されていた. したがって, HMSN-P は沖縄県, 滋賀県にかぎられた疾患ではなく, 世界中に存在する可能性がある. 1908 年から始まった沖縄移民の人口は, ブラジル約 13 万人, 米国約 8 万人, ペルー約 4 万人, アルゼンチンなど他の南米諸国に約 4.5 万人である. したがって, 日系ブラジル人以外にも「家族性 ALS の疑い」と診断されている HMSN-P 日系移民患者が南米, 北米にいる可能性があり, 文部科学省科学研究費を受けて海外学術調査を予定している. 前述したように, 本症は臨床的に筋萎縮性側索硬化症, 脊髄性筋萎縮症と類似した疾患であり, その病態解明は本症のみならず運動ニューロン疾患の病態解明にも重要なインパクトを与えるものと考えている.

2) 第3染色体非連鎖 HMSN-P

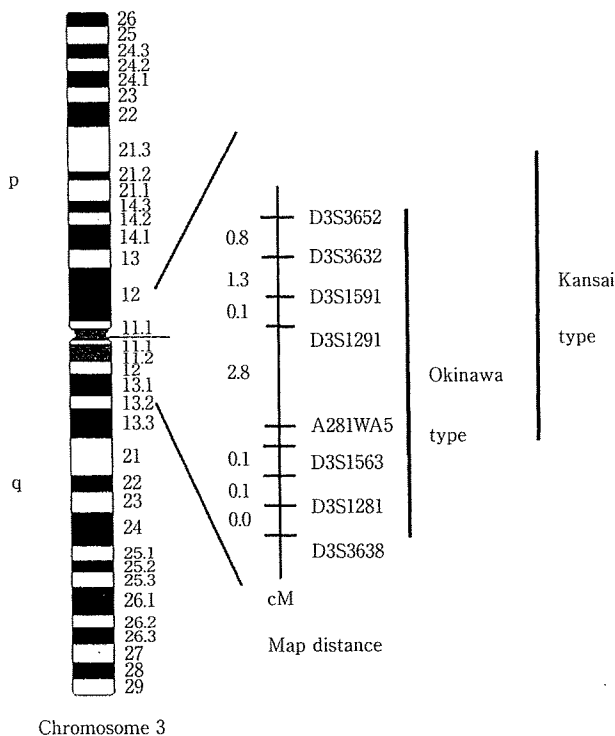
久留米大学の Miura S らは, 下肢近位筋優位の筋力低下, 感覚障害, 腱反射消失, 姿勢時振戦, 有痛性筋けいれん, CK 高値, 発作性空咳, 神経因性膀胱, 常染色体優性遺伝を示す家系の遺伝子連鎖解析をおこない, 第3染色体近傍には連鎖していないことを報告した⁵⁾. オーストラリアの Spring PJ らは, 慢性咳と胃食道逆流をともなう優性遺伝性感覚ニューロパチーの 2 家系の遺伝子連鎖解析をおこない, 3p22-p24 に連鎖していることを報告しているが⁶⁾, Miura らの家系は, この 3p22-p24 と連鎖をみとめていない.

3) その他の近位筋優位型遺伝性ニューロパチー

Jędrzejowska らは, PMP22 重複と SMN1 exons 7 と 8 の欠失を合併したポーランド家系を報告している⁷⁾. 臨床的には, 脊髄性筋萎縮症の表現型に CMT の足変形を合併しており, 電気生理学的所見では近位筋の慢性神経原性変化と運動・感覚神経伝導検査での脱髄性変化を示している. このような合併は, 1/18,000,000 の確率でおこると推定される. Berciano らは, CMT1A の中には長期の経過とともに下肢近位筋の障害が著明になる例があることを指摘している⁸⁾.

Table 1 HMSN-P の臨床症状・病理所見の比較

	沖縄型	関西型	Miura et al
遺伝形式	AD	AD	AD
発症年齢 (歳)	39.2±9.0	37.5±8.0	21.2±5.0
症状・経過			
緩徐進行性	+	+	+
近位筋優位の筋力低下	+	+	+
有痛性筋痙攣	+	+	+
病初期の線維束性収縮	+	+	-
深部腱反射の低下・消失	+	+	+
深部感覚障害をともなう感覚障害	+	+	+
発作性空咳・排尿障害	-	-	+
電気生理学的検査			
軸索優位の運動・感覚神経障害	+	+	+
末梢神経有髄神経の著明な脱落	+	+	未検
血清 CK 値の上昇	+	+	+
高脂血症, 耐糖能異常の合併	+	+	-
脊髄前角細胞, 後索障害	+	+	不明
疾患遺伝子座	3q12-13	3q13.1	不明



Chromosome 3

Fig. 1 HMSN-P 遺伝子は 3p11.2-3q13.1 領域にマッピングされる。

4) HMSN/CMT の治療

HMSN/CMT の治療法には, 理学療法, 手術療法, 薬物治療がある。薬物療法の開発に関しては, (1) Neurotrophin-3 などの神経栄養因子, (2) プロゲステロンの拮抗薬・刺激薬, (3) アスコルビン酸, (4) クルクミン, ユビデカレノンなどの研究が進められている。アスコルビン酸に関しては, イタリ

ア, 北米およびわが国 (UMIN000001535) で臨床試験が進行している。遺伝子治療としては, RNA 干渉, antisense oligonucleotides (ASO) などが有効である可能性がある。装具療法, 外科治療, リハビリテーションも重要であるが, 現時点ではそれらの治療に関する十分のエビデンスはない。生活上の工夫・注意としては, 体重のコントロール, 神経障害を悪化させる薬剤 (抗腫瘍薬など: http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php) を避けることが重要である⁹⁾。

5) HMSN/CMT の診断システム

HMSN/CMT の原因遺伝子は 40 種類以上報告されており, 臨床病態との関係はきわめて複雑で臨床症状のみからでは遺伝子異常を推定することが困難となっている。高嶋, 有村らは, Affimetrix 社 resequencing array システムによる遺伝子診断 DNA チップを開発した。このチップをもちいて, 既知の 28 遺伝子と 11 の候補遺伝子のスクリーニングが可能である。正中神経の運動神経伝導速度 (MCV) が 38m/sec 以下であれば PMP22 のコピー数を FISH 法 (委託検査として保険適応あり) で検査し, 重複/欠失がみとめられないばあいこの DNA チップによるスクリーニングの適応となる。当然のことながら, 慎重な臨床診断とインフォームドコンセントを踏まえた上で遺伝子診断は行わなければならない。鹿児島大学 CMT 遺伝子診断申し込みメールアドレスは, cmtdiag@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp である。

まとめ

HMSN/CMT は, 一般的には四肢遠位部から障害されるが, 本稿で述べたように近位部優位に障害される一群が存在する。したがって, HMSN/CMT は “四肢遠位部の運動・感覚障害を示す疾患” という概念だけでは捉えられない広がり

を示している。最近、CMT友の会 (<http://j-cmt.org/>) が結成されたが、患者会とも協力して、HMSN/CMT への理解を広げるとともに、その病態解明と治療法の開発に取り組んでいきたい。

謝辞：本研究は、鹿児島大学神経内科高嶋 博先生、有村公良先生、沖縄病院神経内科末原雅人先生、滋賀病院神経内科前田憲吾先生、徳島大学神経内科梶 龍兒先生、鹿児島大学難治性ウイルス研究センター出雲周二先生、Baylor 大学 Lupski 先生の研究グループおよび京都府立医大神経内科滋賀健介先生との共同研究であり、ここに深謝いたします。

文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al: A New Type of Hereditary Motor and Sensory Neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997; 41: 771—780
- 2) 高橋光雄, 三井良之, 依藤史郎ら：滋賀県でみいだされた近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの臨床報告. *臨床神経* 2007 ; 47 : 571—576
- 3) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al: Refinement of a locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J Hum Genet* 2007; 52: 907—914
- 4) Maeda K, Sugiura M, Kato H, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clinic Neurol Neurosurg* 2007; 109: 830—832
- 5) Miura S, Shibata H, Kida H, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy in the lower extremities, urinary disturbance, and paroxysmal dry cough. *J Neurol Sci* 2008; 273: 88—92
- 6) Spring PJ, Kok C, Nicholson GA, et al: Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain* 2005; 128: 2797—2810
- 7) Jędrzejowska M, Ryniewicz B, Kabzińska D, et al: A patient with both Charcot-Marie-Tooth disease (CMT 1A) and mild spinal muscular atrophy (SMA 3). *Neuromuscular Disorders* 2008; 18: 339—341
- 8) Berciano J, Gallardo E, A Garc'a A, et al: Charcot-Marie-Tooth disease type IA duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1169—1176
- 9) 中川正法, 滋賀健介：Charcot-Marie-Tooth 病の治療の現状と展望. *神経内科* 2009 : 70 : 366—372

Abstract

A wide spectrum of Hereditary Motor Sensory Neuropathy (HMSN)

Masanori Nakagawa, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Hereditary neuropathies are classified into HMSN/Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), familial amyloid polyneuropathy (FAP), hereditary motor neuropathies (HMN) and hereditary sensory (and autonomic) neuropathies (HSAN). The clinical features of HMSN are generally characterized as distal dominant motor and sensory involvements. However, we have reported a novel HMSN with proximal dominancy (HMSN-P) originated in Okinawa and Shiga prefectures, Japan. The gene locus is located in the centromere region of chromosome 3. In 2008, a new family with the HMSN-P was reported from Brazilians of Japanese ancestry. This Brazilian family was initially diagnosed as having "a familial ALS". The HMSN-P linked to ch.3 is not limited in Japan, but may be present in the worldwide. The overseas scientific research for the elucidation of the mechanism of HMSN-P supported by JSPS KAKENHI (21406026) is planning. Recently several other types of HMSN-P have been reported; HMSN-P with urinary disturbance and paroxysmal dry cough, a patient with both CMT 1A and mild spinal muscular atrophy and CMT1A with severe paresis of the proximal lower limb muscles. Therefore the clinical concept of HMSN is not limited as the disease with distal dominant motor sensory involvement. HMSN has the wider spectrum from distal to proximal and motor/sensory to autonomic neuropathies.

(*Clin Neurol*, 49: 950—952, 2009)

Key words: Hereditary Motor Sensory Neuropathy, Proximal dominancy, Chromosome 3, autonomic dysfunction, overseas research

肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性
ニューロノパチーの1例

能登 祐一 滋賀 健介 藤並 潤
水野 敏樹 中川 正法 田中 恵子

臨床神経学 第49巻 第8号 別刷

(2009年8月1日発行)

短 報

肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性
ニューロノパチーの1例能登 祐一^{1)*} 滋賀 健介¹⁾ 藤並 潤¹⁾
水野 敏樹¹⁾ 中川 正法¹⁾ 田中 恵子²⁾

要旨：症例は59歳男性である。四肢の異常感覚、神経根痛と深部感覚低下が3カ月で進行し、独歩不能となった。感覚神経誘発電位は低下・消失し、亜急性感覚性ニューロノパチー (SSN) と考えた。悪性腫瘍検索にて、気管支入口部および気管分岐部リンパ節生検より肺扁平上皮癌と診断した。抗神経抗体は陰性であったが、化学療法と放射線療法施行後に神経根痛の消失・深部感覚の改善をみとめたため、傍腫瘍性 SSN と考えた。傍腫瘍性 SSN は肺小細胞癌に合併することが多く肺扁平上皮癌に合併することはまれであり、原発腫瘍の早期発見と治療が SSN の症状改善に寄与することが示された重要な症例と考え報告する。

(臨床神経, 49: 497—500, 2009)

Key words: 傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロノパチー, 肺扁平上皮癌

はじめに

傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍全体の約0.01%に生じる比較的まれな病態である¹⁾。このうち傍腫瘍性の亜急性感覚性ニューロノパチー (subacute sensory neuropathy, SSN) は、進行性の感覚障害と感覚性失調を主徴とし、しばしば腫瘍の発見に先立って発症し、病理学的には後根神経節の神経細胞変性と脊髄後根・後索の変性を特徴とする²⁾。宿主の腫瘍免疫が発症に関与するとされ、抗Hu抗体陽性のことが多いが、抗体陰性例も存在する³⁾。一方、傍腫瘍性 SSN にともなう腫瘍は肺癌が多く小細胞癌・腺癌に合併する症例がほとんどで、扁平上皮癌に合併することはまれである⁴⁾⁵⁾。今回われわれは、肺扁平上皮癌に合併し化学療法と放射線療法にて症状改善をみとめ、傍腫瘍性 SSN と考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：59歳、男性。
主訴：四肢のしびれ、歩行障害。
既往歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙60本/日×40年、飲酒3.5合/日×40年。
現病歴：2008年3月に左手のしびれ感を自覚し、その後四肢遠位部に異常感覚が広がった。4月にはシャツのボタンを

留めにくい、靴をはいている感じがわかりにくいなどの症状が出現した。6月初旬には自動車のブレーキを踏みこむ感覚がわかりにくくなり、立位でもふらつくようになったため6月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長179cm、体重78kg(1年間で8kg減少)、脳神経に異常なし。四肢遠位部に異常感覚をみとめ、振動覚は橈骨茎状突起で6秒、脛骨内踝で3秒と低下していた。また遠位部に向けて放散する間欠的な電撃痛を両上下肢に自覚していた。遠位筋に徒手筋力テストで4程度の軽度筋力低下をみとめた。左上肢と両下肢に失調をみとめた。開脚失調性歩行でRomberg徴候は陽性。腱反射はすべて消失。自律神経症状はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液・生化学検査では異常なし。抗核抗体は320倍(granular型)。抗SS-A、抗SS-B抗体は陰性。CEA、CYFRA、ProGRP、SCCは正常範囲。抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗Tr抗体は陰性であった。なお、抗Hu・Yo・Ri・CV2・Ma-2抗体はリコンビナント蛋白を抗原としたdot plot hybridizationをもちい、抗amphiphysin・Tr抗体については神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットで解析した。髄液検査では、細胞数3/mm³・蛋白139mg/dlと蛋白細胞解離をみとめた。複合筋活動電位(CMAP)・運動神経伝導速度(MCV)は正常だったが、F波潜時の延長をみとめた。また感覚神経活動電位(SNAP)は右正中神経で0.8μVと低下し、右腓腹神経では誘発されな

*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科 (〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465)

¹⁾京都府立医科大学神経内科²⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

(受付日: 2009年4月7日)

Table 1 Nerve conduction studies on admission.

MCS	rt. median	rt. ulnar	rt. tibial
DL (msec)	3.8	3.28	4.06
CMAP (mV)	13.3	9.39	12.01
MCV (m/sec)	51.4	64.2	45.9
F-waves			
Persistence (%)	87	100	100
Latency (msec)	26.2	30.5	58.5
SCS	rt. median	rt. ulnar	rt. sural
SNAP (μ V)	0.7	0.5	not evoked
SCV (m/sec)	52.5	54.7	

MCS indicates motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction study, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. Both in median and ulnar nerves, the MCVs and SCVs were measured between wrist and elbow. The tibial MCV was measured between ankle and popliteal fossa.

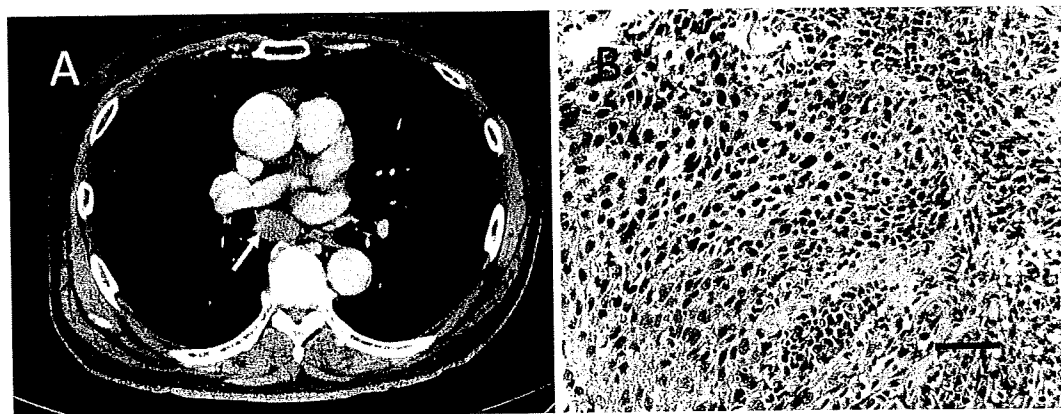


Fig. 1 The computed tomography (CT) of the chest and the biopsied specimen of the intrabronchial tumor. The enhanced CT of the chest showed an enlarged tracheobronchial lymph node (arrow, A). The biopsied specimen of the tumor was comprised of a cluster of atypical epithelial cells, indicating squamous cell carcinoma (Hematoxylin and eosin, $\times 400$, B). Scale bar = 50 μ m.

かった (Table 1).

経過：胸部CTにて気管分岐部リンパ節の腫大をみとめた (Fig. 1A)。気管支鏡検査にて右気管支B8入口部にも腫瘤性病変をみとめ、同部位およびリンパ節の病理検査から肺扁平上皮癌と診断した (Fig. 1B)。入院後も症状は進行し、入院12日目には、振動覚は茎状突起で2秒、内踝で1秒と悪化し、失調による歩行障害で車椅子移動レベルとなった。扁平上皮癌と診断した後に、放射線療法とシスプラチン・ドセタキセルによる化学療法が施行された。治療開始約2週間後より間欠的な電撃痛は消失し、四肢異常感覚も徐々に改善した。治療開始後2カ月で気管分岐部リンパ節は縮小し、同時期には振動覚の改善をみとめ (茎状突起で8秒、内踝で5秒)、30分の散歩も可能となった。入院170日目には、独歩にて自宅退院した。退院直前の感覚神経伝導検査では、SNAPは右正中神経で1.3 μ V、腓腹神経では誘発されなかった。退院より約6カ月後

の2009年5月現在、四肢末梢の異常感覚と軽度の失調、遠位筋の軽度筋力低下は残存しているが、独歩可能なまま経過している。

考 察

本症例は、数カ月の経過で左上肢から四肢に広がる異常感覚・感覚性失調を主徴とし、神経症状発症から4カ月後に肺扁平上皮癌がみいだされた59歳男性である。感覚障害は上肢から出現し、発症3カ月目でSNAPは高度に低下あるいは導出不能であった。SNAP低下の原因として、感覚神経軸索障害あるいは後根神経節障害の2つの可能性が考えられるが、感覚障害が上肢から進んでいる点、SNAPが上下肢で一様に低下している点からは、長さ依存性の軸索型ニューロパチーよりは後根神経節障害によるニューロノパチーの可能性が高い

と推測した。遠位筋の軽度筋力低下とF波の異常をみとめた点から、傍腫瘍性SSNでまれに報告されている軽度の運動神経障害が合併している²⁾⁵⁾⁶⁾可能性も考えられたが、CMAPの低下はみられず、本症例の主な病態はSSNと考えられる。入院後に腫瘍がみいだされた点⁶⁾、肺扁平上皮癌に対する化学療法と放射線療法により振動覚と歩行失調の改善がみられた点から、傍腫瘍性SSNが示唆された。

傍腫瘍性SSNに合併する腫瘍は、肺小細胞癌が70~80%ともっとも多く、次いで乳癌、胃癌、前立腺癌などが知られている⁹⁾。本例のように、肺扁平上皮癌に合併した報告は、われわれの検索したかぎり2例のみ⁷⁾⁸⁾であった。肺小細胞癌にともなう傍腫瘍性SSNでは、抗Hu抗体が87%と高率に陽性である⁹⁾が、肺扁平上皮癌で抗神経抗体がどのような頻度で検出されるについての検討はなされていない。本症例では7種類の抗神経抗体を検索したが陰性であった。しかし肺癌に対する治療により神経症状が改善していることから、宿主の腫瘍免疫、すなわち細胞性免疫障害や未知の抗神経抗体が本症例におけるSSN発症に関与していた可能性は残る。

抗Hu抗体陰性傍腫瘍性SSNでは、組織型に関係なく肺癌が占める割合は78%と高い⁹⁾。一般的に傍腫瘍性SSNでは、免疫吸着などの免疫療法は効果が不十分で、併存する腫瘍の治療が神経症状の軽減あるいは安定化に寄与すると考えられている¹⁰⁾。亜急性の経過で感覚神経優位のニューロパチーを呈したばあい、抗神経抗体が陰性であっても、悪性腫瘍の検索は重要で、腫瘍の治療によりSSNが改善する可能性があると考えた。

文 献

1) Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes involv-

ing the nervous system. *N Eng J Med* 2003; 349: 1543—1554

- 2) Horwich MS, Cho L, Porro RS, et al: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7—19
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138—1148
- 4) Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA: Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652—657
- 5) 三井良之, 楠 進: 傍腫瘍性神経症候群; 末梢神経の障害. *日内会誌* 2008; 97: 1771—1777
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140
- 7) Castleman B, Kibbie B: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1960; 263: 804—808
- 8) Croft PB, Urich H, Wilkinson M: Peripheral neuropathy of the sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain* 1967; 90: 31—66
- 9) Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al: Utility of Anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976—980
- 10) Honnorat J, Antoine JC: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22

Abstract

Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report

Yuichi Noto, M.D.¹⁾, Kensuke Shiga, M.D.¹⁾, Jun Fujinami, M.D.¹⁾,
Toshiki Mizuno, M.D.¹⁾, Masanori Nakagawa, M.D.¹⁾ and Keiko Tanaka, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We report a 59-year-old man who developed dysesthesia in all extremities with severe loss of deep sensation over three months. A radiating radicular pain was also noted in the extremities. The nerve conduction study barely elicited sensory nerve action potentials both in the median and in the sural nerve. An extensive search for anti-neuronal antibodies including anti-Hu and anti-CV2 antibody was negative. The biopsy specimen of an enlarged tracheobronchial lymph node revealed squamous cell carcinoma. The subsequent chemotherapy and radiation therapy for the neoplasm improved the radicular pain and the deep sensation to a moderate extent, leading to the diagnosis of paraneoplastic subacute sensory neuropathy (SSN). In general, cases with paraneoplastic SSN are associated mostly with small cell lung cancer, and quite rarely with squamous cell lung cancer. The early detection and the treatment of the primary tumor are crucial in a patient with subacute progression of sensory-dominant neuropathy.

(Clin Neurol, 49: 497—500, 2009)

Key words: paraneoplastic subacute sensory neuropathy, squamous cell lung cancer

Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype

YUICHI NOTO¹, TAKAHIKO TOKUDA¹, KENSUKE SHIGA¹, AKIKO TSUCHIYA²,
MASAHIDE YAZAKI², SATOAKI MATOBA³, & MASANORI NAKAGAWA¹

¹Department of Molecular Neurology and Gerontology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566, Japan, ²Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan, and ³Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566, Japan

Keywords: *Amyloidosis-hereditary, transthyretin, cardiomyopathy, polyneuropathy, carpal tunnel syndrome*

Abbreviations: *ATTR = transthyretin-related hereditary amyloidosis; Dct = deceleration time; FAP = familial amyloidotic polyneuropathy; IVSTd = thickness of diastolic interventricular septum; LVEF = left ventricle ejection fraction; PAC = premature atrial contraction; PVC = premature ventricular contraction; TTR = transthyretin*

Abstract

We report a Japanese family with transthyretin (TTR) amyloidosis caused by ATTRGlu61Lys that was associated with progressive cardiomyopathy, peripheral neuropathy, and bilateral carpal tunnel syndrome. Amyloidotic polyneuropathy in association with ATTRGlu61Lys was previously described in a Japanese family by Shiomi *et al.*, (*Biochem Biophys Res Commun* 1993;194:1090–1096), and the main clinical features of that family were late-onset sensorimotor polyneuropathy and severe autonomic disturbance. However, there have been no descriptions of either cardiac involvement or carpal tunnel syndrome. The Japanese family, we present here, had severe cardiomyopathy as a cardinal symptom, which is a new phenotype of the TTR amyloidosis with ATTRGlu61Lys. This report, along with a previous one, demonstrates the clinical variety of TTR amyloidosis caused by ATTRGlu61Lys.

Introduction

Hereditary transthyretin (TTR) amyloidosis is a hereditary systemic amyloidosis caused by mutated forms of TTR. The disease is most frequently characterised by a fatal neuropathic systemic amyloidosis, familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). In the vast majority of patients who show the typical clinical characteristics of FAP, the disease is caused by ATTRVal30Met (the most common mutation of the TTR gene, with a substitution of methionine for valine at position 30). However, to date, more than 90 different amyloidogenic TTR point mutations have been described in patients with TTR amyloidosis [1]. Patients with TTR amyloidoses harbouring mutated TTR other than Val30Met (Non-ATTRVal30Met) seem to have markedly diverse clinical phenotypes corresponding to various TTR gene mutations [2]; in the nervous system, peripheral nerve involvement sometimes starts as carpal tunnel syndrome, in addition to peripheral somatic and autonomic neuropathy. Brain and spinal cord dysfunctions due to leptomeningeal amyloidosis infrequently appear.

Severe involvement of the heart is a common finding in the visceral organs, and can lead to poor prognosis for patients with this form of TTR amyloidosis.

TTR amyloidosis caused by ATTRGlu61Lys has previously been reported in a Japanese family, in which clinical features were late-onset sensorimotor polyneuropathy and severe autonomic disturbances such as orthostatic hypotension and intractable diarrhoea [3,4]. Here, we report a Japanese family with TTR amyloidosis caused by ATTRGlu61Lys, and that was associated with a new phenotype remarkably different from the family originally reported, suffering from progressive cardiomyopathy and carpal tunnel syndrome, in addition to sensorimotor polyneuropathy.

Case report

In September 2007, a 66-year-old Japanese man was admitted to our hospital because of dyspnea on exertion, tingling and numbness of his hands and lower limbs, weakness of the lower limbs, leg edema

Correspondence: Dr. Takahiko Tokuda, Department of Molecular Neurology and Gerontology, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan. Tel: +81-75-251-5793. Fax: +81-75-211-8645. E-mail: ttokuda@koto.kpu-m.ac.jp

and diarrhea. The patient was born in Okayama Prefecture that is not an endemic focus of FAP in Japan, and had worked as a civil servant. His mother died at age 73 of heart failure of unknown etiology. His sister underwent surgery for bilateral carpal tunnel syndrome at age 65, and at age 68, echocardiography revealed hypertrophic cardiomyopathy and decreased left ventricular function. Biopsy specimens of the gastric mucosa were positive for amyloid with Congo red staining, and she was diagnosed as having cardiac amyloidosis at the age of 68. She is now suffering from congestive heart failure, weakness in the lower limbs and diarrhea. Two cousins on his mother's side suffer from weakness of the lower limbs and diarrhoea.

Our patient has had several episodes of syncope since the age of 55. At age 60, he developed erectile difficulties. Since the age of 62, he has repeatedly suffered from intractable diarrhoea and numbness in his fingers. Nine months before admission, he developed urinary retention and has worn an indwelling urethral catheter. Seven months before admission, he started to feel numbness in his fingers and soles, which gradually extended and resulted in numbness below the knees within 3 months. Four months before admission, he could no longer walk without a cane because of weakness of the lower legs and loss of position sense. One week before admission, dyspnea on exertion and leg edema appeared.

On examination, he was 172 cm in height and weighed 52 kg; blood pressure was 132/88 mmHg and pulse rate was irregular at 60 beats per minute. Other physical findings were normal except for edema in the lower legs. Neurological examination revealed a severe decrease in pain and temperature sensations with a mild decrease in vibratory sensation in the bilateral lower legs. He also had tingling and numbness with positive Tinel's signs in the bilateral palms. He demonstrated 4/5 strength in the bilateral

hamstring, anterior tibialis and gastrocnemius muscles, whereas muscle strength in other muscles were intact. He had severe orthostatic hypotension; in the Schellong test, blood pressure fell from 120/50 mm Hg when lying to 85/35 mm Hg on standing, and pulse rate remaining unchanged at 60/min. He also had urinary retention and impotence.

On laboratory examination, a stool specimen was negative for occult blood and there was no proteinuria. Complete blood cell count and routine blood chemistry were normal. A monoclonal protein was not detected in the serum and urine electrophoresis. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) was elevated (222.1 pg/ml; normal, <18.4 pg/ml).

Chest radiograph showed small pleural effusions. An electrocardiogram (ECG) showed normal voltage QRS complexes with numerous premature ventricular and atrial contractions (PVC and PAC), and a QS pattern in leads II, III and aVF. Echocardiography revealed concentric left ventricular hypertrophy with a granular sparkling appearance of the myocardium (IVSTd = 15 mm). The left ventricular wall motion was diffuse hypokinetic and the left ventricle ejection fraction (LVEF) was estimated to be 43%. Doppler echocardiography revealed severe diastolic dysfunction with moderate decrease in myocardial contractility ($E/e' = 21.19$, normal <10; $E/A = 1.7$; $Dct = 170$ ms). Late-enhancement images of cardiovascular magnetic resonance showed diffuse enhancement circumferentially involving the subendocardial myocardium (Figure 1A and B). Myocardial scintigram using technetium-99m pyrophosphate ($^{99m}\text{Tc-PYP}$) showed high uptake of radioactive tracer (Figure 1C), while the heart to mediastinum (H/M) ratio of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake was decreased (1.54 for the early image, 1.46 for the delayed image).

Electrophysiological study showed a prolonged motor distal latency in his bilateral median and right

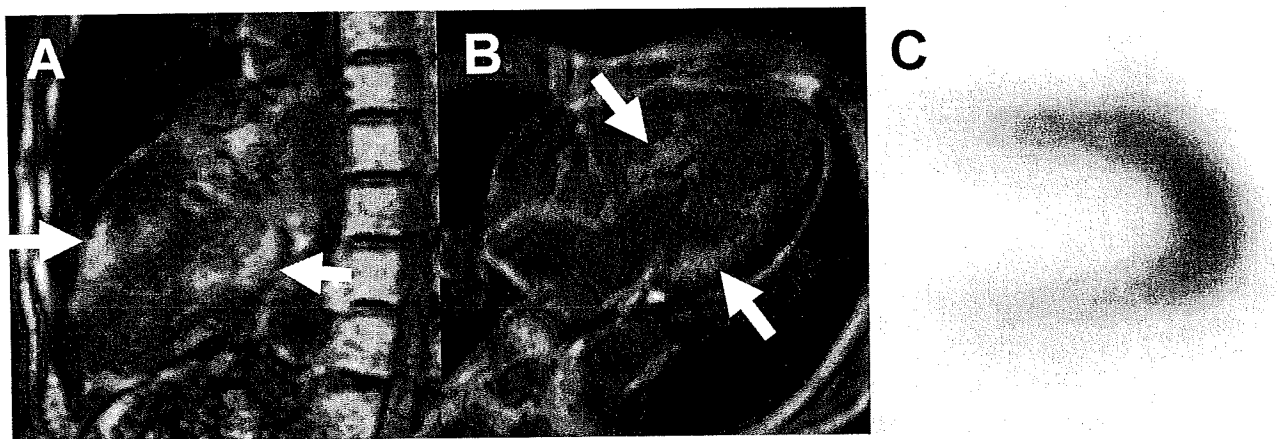


Figure 1. Sagittal (A) and axial (B) view of late-enhancement images of cardiovascular magnetic resonance showing diffuse enhancement circumferentially involving the subendocardial myocardium (arrows). (C) Myocardial scintigram using technetium-99m pyrophosphate ($^{99m}\text{Tc-PYP}$) showing high uptake of radioactive tracer.

tibial nerves, as well as a prolonged sensory distal latency in the bilateral median nerves. The amplitude in compound muscle action potential in the bilateral tibial nerves decreased, as did that in sensory nerve action potential in the right median and bilateral tibial nerves. Sensory response in the sural nerves was absent. The latency recording from the fourth digit after stimulation of the median nerve is bilaterally prolonged compared with the latency after ulnar nerve stimulation. The differences in median-ulnar sensory latency were 0.98 ms on the right side and 0.80 ms on the left side, confirming the presence of bilateral carpal tunnel syndrome.

Duodenal mucosal biopsy was performed under endoscopic control. In the biopsied tissues, a small amount of amyloid deposition was primarily seen in the submucosa with Congo red staining, and positive TTR immunostaining was noted.

Molecular analysis

Genomic DNA was prepared from leukocytes collected from the patient. All four exons of the TTR gene were amplified by PCR, and were then sequenced as described previously [5]. Direct sequencing of the four PCR-amplified exons of the TTR gene revealed a one-point mutation (substitution of A for G at the first base of codon 61: substitution of lysine (Lys) for glutamate (Glu) at the protein level) (Figure 2).

Discussion

We reported a family with TTR amyloidosis caused by ATTRGlu61Lys, in which cardiac amyloidosis,

carpal tunnel syndrome, sensorimotor polyneuropathy and autonomic disturbances are predominant symptoms. The ATTRGlu61Lys mutation has only previously been reported in a Japanese family originated from Fukuoka Prefecture. The present family from Okayama Prefecture was not related to the family originally reported. In the original family, reported symptoms and signs were neurological, including late-onset polyneuropathy presenting with sensorimotor and autonomic disturbances [3,4], and there was neither symptomatic cardiac involvement nor carpal tunnel syndrome. Thus, the clinical features of the present family with ATTRGlu61Lys, who showed cardiac amyloidosis as a dominant symptom, are remarkably different from the previously reported phenotype of ATTRGlu61Lys mutation.

TTR amyloidosis with the ATTRVal30Met mutation shows a clinical phenotype of FAP, but it is known that clinical features of cases with ATTRVal30Met unrelated to endemic foci in Japan are markedly different from those in endemic foci [6,7]. Typical cases with ATTRVal30Met in endemic foci are characterised by early age at onset, sensory-dominant polyneuropathy with marked autonomic dysfunction, and atrioventricular conduction block requiring pacemaker implantation [8,9]. In contrast to these early-onset cases in endemic foci, a late-onset type of FAP TTR Met30 exists widely throughout Japan. Features of these cases were onset at ages over 50 years, polyneuropathy with relatively mild autonomic dysfunction, and frequent presence of restrictive cardiomyopathy [6,7].

From these previous reports, it has been suggested that the difference in clinical features between FAP with ATTRVal30Met in endemic foci and those unrelated to endemic foci is determined by the severity of cardiomyopathy and that of autonomic polyneuropathy; one shows less severe autonomic disturbances and predominant cardiomyopathy, and the other has severe autonomic disturbances without apparent cardiomyopathy. A similar phenotypic variance in FAP with ATTRVal30Met may occur in families with ATTRGlu61Lys, as shown in the family originally reported [3,4] and the family we report here.

TTR amyloidoses often involve the heart [2,10,11]. About half of reported TTR mutations show symptoms and signs related to cardiac amyloidosis. Echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging should be considered when cardiac involvement is suspected in a patient with a certain TTR mutation, even though cardiac amyloidosis has not been previously reported in TTR amyloidosis caused by that mutation.

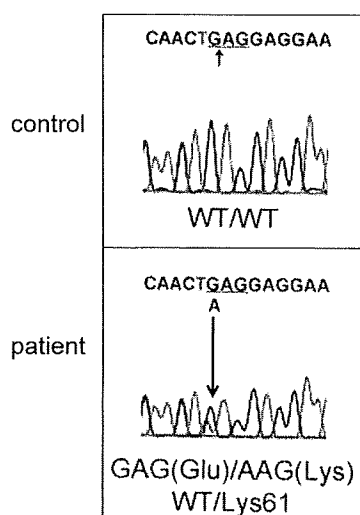


Figure 2. Identification of the Glu61Lys substitution (G to A nucleotide change) in exon 3 by DNA direct sequencing. Top, sequence of wild-type, control sample; bottom, patient sequence. Arrow indicates heterozygous mutation.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

References

1. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2003;10:160–184.
2. Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001–1007.
3. Shiomi K, Nakazato M, Matsukura S, Ohnishi A, Hatanaka H, Tsuji S, Murai Y, Kojima M, Kangawa K, Matsuo H. A basic transthyretin variant (Glu61 → Lys) causes familial amyloidotic polyneuropathy: protein and DNA sequencing and PCR-induced mutation restriction analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194:1090–1096.
4. Yamamoto T, Matsunaga K, Ohnishi A, Nakazato M, Murai Y. A late onset familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) with a novel variant transthyretin characterized by a basic-for-acidic amino acid substitution (Glu61 → Lys). *Rinsho Shinkeigaku* 1996;36:1065–1068.
5. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li YF, Masuda Y, Ikeda S. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1999;6:282–288.
6. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Takei Y, Hanyu N, Usui Y, Tanaka F, Harada T, Inukai A, Hashizume Y, Sobue G. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999;122:1951–1962.
7. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, Yamamoto M, Hattori N, Sobue G; Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- versus late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771–1776.
8. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, Kobayashi T, Tsukagoshi H, Ito N, Yokota T. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 1987;110:315–337.
9. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998;5:288–300.
10. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, Grigioni F, Riva L, Cooke RM, Ferlini A, Rimessi P, Bacchi-Reggiani L, Ciliberti P, Pastorelli F, Leone O, Bartolomei I, Pinna AD, Arpesella G, Branzi A. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid: J Protein Folding Disord* 2006;13:143–153.
11. Ikeda S. Cardiac amyloidosis: heterogeneous pathogenic background. *Intern Med* 2004;43:1107–1114.

1. 本邦における Charcot-Marie-Tooth 病の特徴

山形大学医学部発達生体防御学講座小児医科学分野教授 早坂 清
同 小児医科学分野 阿部暁子

key words Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease, axonal Charcot-Marie-Tooth disease, CMT1A duplication, MFN2

要 旨

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、日本においては人口10万人に1.5~4人と推定される。臨床的には電気生理学および病理学的に大きく髄鞘型と軸索型に分類される。私たちが解析した337症例では、髄鞘型60%、軸索型33%、X型(X連鎖性CMT病)7%であり、欧米の報告と有意な違いは認めない。髄鞘型では、CMT1A遺伝子重複が欧米においては約70%を占めるが、本邦においては25~40%と少なく、また病因が同定されない症例が約50%と多いことが特徴である。軸索型では、MFN₂変異が最も多い病因であり約10%の症例に検出され、中国や欧米の報告では、20~30%にMFN₂変異が検出されている。MFN₂変異を有する症例を除くほとんどの症例では、欧米と同様に病因が不明である。本邦におけるCMT病では、いずれの病型においても病因不明な症例が多く、CMT1A遺伝子重複例に対するアスコルビン酸療法の治験が開始されており、病因の解明は臨床的にも重要な課題である。

動 向

Charcot-Marie-Tooth(CMT)病は最も頻度の高

い遺伝性ニューロパチーである。遺伝形式(常染色体優性,劣性,X連鎖性遺伝)や連鎖部位によって分類され、臨床的には電気生理学および病理学的に大きく2つの病型に分類されてきた。髄鞘型では末梢神経伝導速度の遅延(NCV \leq 38m/sec)、末梢神経の肥厚、節性脱髄およびオニオンバルブの形成(反復する脱髄、再生により形成されるSchwann細胞のタマネギ様構造)を認める。軸索型では神経伝導速度の遅延はないかごく軽度(NCV $>$ 38m/sec)の遅延を認め、誘発電位の振幅の低下があり、オニオンバルブの形成はまれである。それぞれ、主たる病変部位を表していると考えられる。

最近、末梢神経の生検は術後の疼痛などの問題から施行されることは少なくなり、主に末梢神経伝導速度のデータに基づき分類される。Cx32やNEFL変異など病因によっては神経伝導速度の遅延が認められても形態学的には必ずしも脱髄などの所見を認めない。一方、新たな病因の解明に伴い、髄鞘型と軸索型の間中型といったカテゴリーも用いられるが、今回は2つの分類に基づき解説する。従来、髄鞘と軸索の相互作用は以前から知られていたが、さまざまな病因遺伝子の解明とともに、密接な関係が裏づけられている。