トピックス V. 遺伝性ニューロパチー

遺伝性ニューロパチー

要 旨

遺伝性ニューロパチーは、遺伝性運動感覚性ニューロパチー、遺伝性運動性ニューロパチーならびに遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーに大別され、臨床所見や神経伝導検査により分類される。遺伝性運動感覚性ニューロパチーはCharcot-Marie-Tooth病と呼ばれる。遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子は100を超え、診断確定には網羅的遺伝子解析が必要である。

橋口 昭大

〔日内会誌 108：1545～1551, 2019〕

Key words Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、遺伝性運動性ニューロパチー（HMN）、遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー（HSAN）、網羅的遺伝子解析

はじめに

遺伝性ニューロパチーは、症状により遺伝性運動感覚性ニューロパチー（hereditary motor sensory neuropathy：HMSN）、遺伝性運動性ニューロパチー（hereditary motor neuropathy：HMN）ならびに遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー（hereditary sensory and autonomic neuropathy：HSAN）に大別される。HMSNはCharcot-Marie-Tooth病（Charcot-Marie-Tooth disease：CMT）の名前で知られており、電気生理学的分類、遺伝形式ならびに原因遺伝子によりCMT1A・CMT2A・CMTX1のように、アルファベットと数字を組み合わせて表現される。しかし、実際は家族歴のない孤発症例や、電気生理学的に分類不能な症例も多い。このような症例では、発症年齢や進行状況、免疫治療への反応等の臨床情報から、CMTの診断に苦慮する場合も少なくない。また、臨床的に感覚障害がある

にもかかわらず、電気生理学的には感覚性ニューロパチーがない、または、その逆で、臨床的には感覚障害がないにもかかわらず、電気生理学的には感覚性ニューロパチーが認められる場合等、HMSN（CMT）とするかHMNとするか困惑することも多い。また、HSANと臨床診断された患者において、CMTの原因遺伝子変異が見つかることも少なくない。遺伝性ニューロパチーの発症年齢は必ずしも小児期ではない。一部のCMTでは、免疫グロブリン治療に反応した症例も散見される。化学療法でニューロパチーが出現したことを契機に遺伝性ニューロパチーと診断された症例等もみられる。臨床症状から遺伝性ニューロパチーを鑑別に挙げることが重要である。遺伝性ニューロパチーを疑う臨床症状・所見を表1に示す。

我々は、過去10年間で2,000人以上の遺伝性ニューロパチー患者の網羅的遺伝子解析を実施し、600人以上に確定診断を行った。そのなか

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学

Neuropathy Update. Topics：V. Hereditary neuropathy.

Akihiro Hashiguchi：Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

表1 遺伝性ニューロパチーの臨床症状・所見

＜運動神経障害（筋萎縮・変形）＞
遠位筋優位の筋力低下
逆シャンペンボトル様下腿筋萎縮
凹足変形（pes cavus）
槌状足趾
下垂足
猿手
鷲手
下垂手
＜感覚神経障害＞
手袋靴下型感覚障害（感覚鈍麻・異常知覚）
皮膚潰瘍
骨髄炎
＜歩容＞
鶏歩
＜自律神経障害＞
発汗障害（無・低下・過多）
胃腸障害（嘔吐・下痢）
排尿障害
起立調節障害
体温調節障害
＜触知可能な肥大した末梢神経＞
大耳介神経
腓骨神経

から得られた知見と遺伝性ニューロパチーを疑うポイントを含め、それぞれの遺伝性ニューロパチーについて解説する。

1. Charcot-Marie-Tooth病（CMT）

CMTの診断においては、家族歴と臨床所見が重要である。家族歴があれば、容易にCMTの診断はつけられるが、CMTの詳細な分類はできない。自験例925例の発症年齢を解析すると、20歳未満のいわゆる小児期と50歳前後の壮年期にピークが認められる（図1）¹⁾。高齢発症でも、決してCMTを否定することはできない。

1) 臨床所見

凹足（pes cavus）は、ほとんどのCMT患者で見られる所見である（図2）。下肢では遠位優位の筋萎縮が特徴的で、シャンペンボトルを逆さにしたような萎縮（逆シャンペンボトル様萎縮）がみられる。上肢においては、母指球筋や骨間筋等遠位優位の筋萎縮がみられ、正中神経障害による猿手や尺骨神経障害による鷲手がみられることもある。筋力低下は緩徐に進行するため、自覚がない場合もある。感覚障害は軽度であることが多く、感覚障害の訴えない場合は、HMNと臨床診断される場合もある。深部腱反射は減弱あるいは消失するが、一部のCMTでは、上位運動ニューロン障害の合併により、深部腱反射は亢進し、Babinski反射等の病的反射がみられることもある。上位運動ニューロン障害を伴い、痙性対麻痺症状が合併する場合は、HMSN-Vと表現される。

2) 電気生理学的所見

電気生理学的分類では、正中神経伝導検査が重要である。正中神経運動神経伝導速度が38 m/秒未満なら脱髄型、38 m/秒より速ければ軸索型、38 m/秒前後のものを中間型に分類する。しかし、CMTのなかには、上肢の神経伝導検査で異常がなく、下肢の神経伝導検査でのみ異常所見がみられる場合もあるため、必ずしも上肢だけで判断する必要はない。遺伝形式と組み合わせ、常染色体優性（顕性）遺伝性の脱髄型はCMT1、軸索型はCMT2ならびに中間型はCMT-DI（dominant intermediate）に分類される。常染色体劣性（不顕性）遺伝性の脱髄型はCMT4、軸索型はAR-CMT2（autosomal recessive-CMT2）ならびに中間型はCMT-RI（recessive intermediate）に分類される。X染色体遺伝性はCMTXに分類される。

図1 CMTの発症年齢分布 (文献1より作成)

図2 凹足：pes cavus

3) 網羅的遺伝子解析

CMTの原因遺伝子は既に80以上同定されており、そのなかにはHMNや遺伝性痙性対麻痺等の神経疾患の表現型を呈する遺伝子も複数存在する。我々、鹿児島大学脳神経内科では、CMTをはじめとする遺伝性ニューロパチー患者の網羅的遺伝子解析を実施している。CMTの約50%は、*PMP22* (peripheral myelin protein 22) 重複によるCMT1Aと考えられている²⁾。*PMP22*重複は、FISH (fluorescence in situ hybridization) 法

検査で確認することができる。*PMP22*のFISH法検査は保険適用があり、外注委託可能である。CMT原因遺伝子は80以上あるため、個別の遺伝子解説はここでは割愛する。CMTには分類されないが、ニューロパチーを合併する遺伝子変異は、次々と報告されている。鹿児島大学脳神経内科では、CMTを中心とした遺伝性ニューロパチー網羅的遺伝子解析において、これまで600例を超える患者で遺伝子変異を検出してきた。事前にFISH法で*PMP22*重複の有無を確認し、CMT1A患者は網羅的遺伝子解析から除外しているため、CMT1A以外の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子を検索している。本邦の分類上の各CMTにおける原因遺伝子のうち、頻度の高いものを3つずつ示す。CMT1 (*PMP22*重複を除く) は*MPZ* (myelin protein zero), *PMP22*点変異, *NEFL* (neurofilament light chain polypeptide), CMT2は*MFN2* (mitofusin 2), *HSPB1* (heat-shock 27-kD protein 1), *MORC2* (MORC family CW-type zinc finger protein 2), AR-CMT2は*MME* (membrane metalloendopeptidase), *GDAP1* (ganglioside-induced differentiation-associated protein 1), *IGHMBP2* (immunoglobulin mu DNA

binding protein 2), CMT4 は *SH3TC2* (SH3 domain and tetratricopeptide repeat domain 2), *PRX* (periaxin), *FGD4* (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4) の変異が多く検出された。CMTXは、95%以上が *GJB1* (gap junction protein beta 1) で、他は少数であるが、*PRPS1* (phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1), *AIFM1* (apoptosis inducing factor mitochondria associated 1) が検出された。

2. 遺伝性運動性ニューロパチー

下位運動ニューロン障害により筋萎縮する。感覚障害はないか、あってもごく軽度である。遠位筋萎縮を主体とするものは遠位型遺伝性運動性ニューロパチー (distal HMN: dHMN)、近位筋萎縮を主体とするものは脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) と呼ばれるため、dHMNは遠位型脊髄性筋萎縮症 (distal SMA: dSMA) とも呼ばれる。SMAの大部分は、*SMN1* 欠失及び変異によるもので、2017年に本邦初のアンチセンスオリゴヌクレオチド療法が保険適用となり、注目を集めている。ここでは、いわゆるSMAについては触れず、dHMNについて解説する。dHMNの原因遺伝子を表2に示す。表2に示すように、dHMNの原因遺伝子にはCMT、遺伝性痙性対麻痺ならびに家族性筋萎縮性側索硬化症と共通する遺伝子が多数存在する。鹿児島大学脳神経内科における網羅的遺伝子解析で検出されたHMNで最も多かったのは、*BSCL2* (*BSCL2* lipid droplet biogenesis associated, seipin) 変異によるHMN5Cで、14例で変異を同定した。14例のHMN5Cは全例ミスセンス変異であり、*N152S*変異8例、*N152T*変異1例、*S154L*変異5例であった。変異部位は集中しており、hot spotと考えられる。*N152S*変異の8例において、発症年齢は10~60歳と幅広く、症状も上肢から始まったものが5例、下肢から始まったものが3例と、同じ変異でも臨床像に

かなり差がみられる。また、8例中3例は表在覚鈍麻・深部感覚障害等の感覚障害を合併しており、表現形としてはCMT様を呈していた。このように、同じ変異でありながら、表現型が多彩なことは、CMTにおいても後述するHSANにおいてもよくみられる。

3. 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー

感覚障害を主症状とする稀な遺伝性ニューロパチーである。表在覚障害、深部感覚障害、自律神経障害の程度はさまざまである。表在覚の低下あるいは消失により、無痛症を呈することも少なくない。無痛症では、足趾の外傷・感染に気付くのが遅れるため、壊疽・潰瘍や骨髄炎となり、足趾の切断を余儀なくされる場合も少なくない。むしろ、そのようなことをきっかけに診断されることもある。自律神経症状も多彩で、無汗症や発汗過多、体温調節障害、消化管障害 (嘔吐、便秘ならびに下痢) ならびに起立調節障害等がみられる。HSANの原因遺伝子を表3に示す。頭蓋変形を呈するものやCharcot関節を呈するものが多くみられる。Charcot関節は神経性関節症とも言われ、関節に炎症が生じて痛みを感じないために関節破壊が進行することで生じる関節の変形である。HSANの一部には筋力低下や筋萎縮を合併するものもあり、表現型として、感覚障害優位のCMTとも考えられる。

4. 遺伝性ニューロパチーの治療

1) 内科的治療

遺伝性ニューロパチーに対する有効な治療薬はない。前述したように、SMAに対しては、ヌシネルセンが本邦初のアンチセンスオリゴヌクレオチド療法として保険適用となったが、治療薬が非常に高価であることや実施施設が限られていることから、十分な治療を受けられている

表2 遠位型遺伝性運動性ニューロパチーの病型と原因遺伝子

病型	遺伝子座	遺伝子	遺伝形式	臨床的特徴	共通遺伝子による その他の病型
HMN1	7q34	不明	AD	平均10歳発症	
HMN2	12q24	<i>HSPB8/HSP22</i>	AD	成人発症, 足関節背屈障害	CMT2L
	7q11	<i>HSPB1/HSP27</i>	AD or AR	成人発症, 下肢優位筋力低下	CMT2F
	5q11	<i>HSPB3/HSP27</i>	AD	成人発症, 下肢優位筋力低下	
	5p31	<i>FBXO38</i>	AD	成人発症, 下肢優位筋力低下	
HMN3	11q13	不明	AR	小児～若年成人発症	
HMN4	1p36	<i>PLEKHG5</i>	AR	小児発症, 呼吸障害	CMTRIC
HMN5A	7p14	<i>GARS</i>	AD	10代発症, 上肢優位筋力低下	CMT2D
HMN5B	2p11	<i>REEP1</i>	AD	10代発症	SPG31
HMN5C	11q12	<i>BSC2</i>	AD	幼児～成人発症, 上肢優位筋力低下	SPG17/CMT2
HMN6 (SMARD1)	11q13	<i>IGHMBP2</i>	AR	新生児～乳幼児発症, 呼吸障害	AR-CMT2S
HMN7A	2q12	<i>SLC5A7</i>	AD	小児発症, 声帯麻痺	
HMN7B	2p13	<i>DCTN1</i>	AD	若年成人発症, 声帯麻痺, 顔面筋罹患	
	12q24	<i>TRPV4</i>	AD	先天性, 声帯麻痺, 非進行性	CMT2C
Other types HMN					
	9q34	<i>SETX</i>	AD	上位運動ニューロン障害	ALS4/AOA2
	9p13	<i>SIGMAR1</i>	AR	乳幼児発症	ALS16
	16q22	<i>AARS</i>	AD	乳幼児～50代発症	CMT2N
	5q31	<i>HARS</i>	AD	乳幼児～60代発症	
	14q32	<i>DYNC1H1</i>	AD	小児早期発症, 学習障害	CMT2O
	5q31	<i>HINT1</i>	AR	ミオトニア	AR-CMT2
(dSMA5)	2q35	<i>DNAJB2</i>	AR	若年成人発症, 下垂足	CMT2T
	11q22	<i>ATM</i>	AR	毛細血管拡張性運動失調症	
	14q32	<i>FBLN-5</i>	AD	小児～高齢発症, 加齢黄斑変性, 皮膚過伸展	CMT1
(HMN-J)	9p21	不明	AR	小児発症, 膝蓋腱反射亢進	
(SMA5)	Xq21	<i>ATP7A</i>	XR	乳幼児～60代発症, 温度過敏	
(SMARD2)	Xq12	<i>LA51L</i>	XR	乳幼児発症, 呼吸障害, 舌線維攣縮	
	mtDNA	<i>MTATP6</i>	mitochondrial	小児発症, episodic weakness	CMT2
	mtDNA	<i>MTATP8</i>	mitochondrial	小児～60代発症, episodic weakness	

HMN : hereditary motor neuropathy, dSMA : distal spinal muscular atrophy, SMA5 : spinal muscular atrophy, X-linked, SMARD : spinal muscular atrophy with respiratory distress, AD : autosomal dominant, AR : autosomal recessive, XR: X-linked recessive, ALS : amyotrophic lateral sclerosis, AOA : ataxia with oculomotor apraxia

わけではない。CMT, HMNならびにHSAN等
は対症療法が中心となる。しびれ・疼痛に対して
はプレガバリン, ガバペンチン, セロトニン・
ノルアドレナリン再取り込み阻害薬等を投与す

る³⁾。さまざまな治療研究が進行中ではあるが,
現在のところ, 実用化には至っていない。

表3 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーの原因遺伝子

病型	遺伝子座	遺伝子	遺伝形式	臨床的特徴
HSAN-IA	9q22	<i>SPTLC1</i>	AD	頭蓋変形, Charcot関節
HSAN-IB	3p24	不明	AD	胃食道逆流
HSAN-IC	14q24	<i>SPTLC2</i>	AD	頭蓋変形, Charcot関節
HSAN-ID	14q11	<i>ATL1</i>	AD	頭蓋変形, 稀に痙性対麻痺
HSAN-IE	19p13	<i>DNMT1</i>	AD	難聴, 認知機能障害
HSAN-IF	11q13	<i>ATL3</i>	AD	下肢のみ
HSAN-IIA	12p13	<i>WNK1/HSN2</i>	AR	頭蓋変形, 筋萎縮
HSAN-IIB	5p15	<i>FAM134B</i>	AR	頭蓋変形, 排尿障害, 稀に痙性対麻痺
HSAN-IIC	2q37	<i>ATSV</i>	AR	頭蓋変形, 遠位筋障害
HSAN-IID	2q24	<i>SCN9A</i>	AR	下肢筋力低下, 難聴, 下痢
HSAN-III	9q31	<i>IKBKAP</i>	AR	先天性, 腱反射消失, 側弯
HSAN-IV	1q21	<i>NTRK1</i>	AR	頭蓋変形, 無汗症, 精神発達遅滞
HSAN-V	1q13	<i>NGF-β</i>	AR	Charcot関節, 稀に精神発達遅滞
HSAN-VI	6p12	<i>Dystonin</i>	AR	無涙症, 慢性下痢, 下肢筋力低下
HSAN-VII	3p22	<i>SCN11A</i>	AD	発汗過多, Charcot関節
HSAN-VIII	9q33	<i>PRDM12</i>	AR	体温調節障害, 発汗低下
その他のHSAN				
先天性無痛症	22q11	<i>CLTCL1</i>	AR	眼振, 学習障害, 特徴的顔貌あり
ataxic neuropathy	19q13	<i>PLD3</i>	AD	感覚性失調+小脳失調 (眼振・構音障害)
ataxic neuropathy2	16q22	不明	AD	感覚性失調+小脳失調 (構音障害), 筋力低下

HSAN : hereditary sensory and autonomic neuropathy, AD : autosomal dominant, AR : autosomal recessive

表4 足部変形の種類と対応する手術療法

(文献3より作表)

内反凹足	足底解離術
	腓骨筋腱移行術
	後脛骨筋腱背側移行術
	中足骨骨切術
	踵骨骨切術
	中足部骨切術
	三関節固定術
槌状足趾	長母趾伸筋腱移行術 (Jones法)
	長趾伸筋腱移行術 (Hibbs法)
尖足	アキレス腱延長術
下垂足	後脛骨筋腱背側移行術
	足関節固定術

2) 外科的治療

内反凹足, 槌状足趾, 尖足ならびに下垂足等に

対し, 骨切り術や関節固定, 腱移行術等のさまざまな手術が施行される(表4). 股関節の障害を合併している場合は, 臼蓋形成術や大腿骨内反骨切術が考慮される. 手術を受けるタイミングとして決まったものではなく, 痛みの程度や日常生活への支障(特に歩行障害)の程度による³⁾.

3) リハビリテーションと装具療法

筋力強化及び維持の目的でリハビリテーションも有効である. 過用性筋力低下についてはさまざまな見解があり, 否定もできない. そのため, 残存する筋量に応じて, リハビリテーションを行う必要がある. 装具療法は, 関節を固定することで変形の予防や歩容の改善にもつながるため, 積極的に利用したい. 短下肢装具で下垂足の矯正をしたり, 足底板で荷重を分散した

表5 遺伝性ニューロパチーの増悪リスクが高い薬剤

ビンカルカロイド（抗腫瘍薬）
タキソール（抗腫瘍薬）
ボルテゾミブ（分子標的治療薬）
プラチナ系抗癌剤
コルヒチン
ダブソン（ハンセン病薬）
ジクロロ酢酸
ジスルフィラム（抗酒療薬）
金製剤
レフルノミド（抗リウマチ薬）
メトロニダゾール（抗トリコモナス薬）
笑気
ピリドキシン
スラミン（抗トリパノソーマ薬・抗オンコセルカ薬）
サリドマイド
ザルシタピン・サニルブジン・ジダノシン（抗HIV薬）
HIV：human immunodeficiency virus

りして変形の増悪を予防する³⁾。

5. 日常診療で注意すべき点

遺伝性ニューロパチーの患者が他の疾患に罹患した場合、疾患に応じた薬剤が使用されるが、薬剤によっては、ニューロパチーを増悪させてしまう場合がある。ニューロパチー症状の

ない患者において、少量の抗癌薬によりニューロパチーが顕在化し、潜在的なCMTが見つかった症例も報告されている⁴⁾。手術の際に受ける麻酔に関しては、ニューロパチーを増悪させないために、脊椎麻酔と硬膜外麻酔は避けた方がよいかもしれない。投与の際にニューロパチーを増悪させるリスクの高い薬剤を表5に示す。

表5の薬剤以外にもリスクのある薬剤はあるため、常に注意をしておく必要がある。

おわりに

CMT, dHMNならびにHSANを中心に解説した。臨床所見で四肢遠位優位の筋萎縮や筋力低下、手袋靴下型の感覚障害を認めた場合、常に遺伝性ニューロパチーを鑑別に挙げる必要がある。発症年齢や家族歴では、決して遺伝性ニューロパチーを否定することはできない。根治療法はないが、確定診断をつけることで、患者自身が自分の疾患を理解して疾患と向き合うことができる。原因遺伝子を特定することで、今後の治療研究の発展にも期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Yoshimura A, et al : Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 90 : 195–202, 2019.
- 2) Boerkoel CF, et al : Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies : mutation distribution and genotype-phenotype correlation. Ann Neurol 51 : 190–201, 2002.
- 3) CMT診療マニュアル編集委員会編：シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル改訂2版。金芳堂，京都，2015.
- 4) Nakamura T, et al : Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel *EGR2* mutation. Neurogenetics 13 : 77–82, 2012.