進行期の沖縄型神経原性筋萎縮症における舌および僧帽筋エコーの検討

吉田 剛^{1,2)}, 中村 洸太³⁾, 諏訪園 秀吾¹⁾, 末原 雅人^{1,4)}

¹⁾ 国立病院機構沖縄病院神経内科

²⁾ 沖縄県立中部病院神経内科

³⁾ 国立病院機構沖縄病院臨床生理検査部門

⁴⁾ 藤元総合病院神経内科

Ultrasound evaluation of tongue and trapezius muscles in advanced cases of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal predominance

Takeshi YOSHIDA^{1,2)}, Kouta NAKAMURA³⁾, Shugo SUWAZONO¹⁾, Masahito SUEHARA^{1,4)}

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Okinawa Hospital

²⁾ Department of Neurology, Okinawa Chubu Hospital

³⁾ Department of Physiological Laboratory, National Hospital Organization Okinawa Hospital

⁴⁾ Department of Neurology, Fujimoto Hospital

Purpose: Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal predominance (HMSN-P) presents with progressive weakness and atrophy of the proximal limbs and truncal muscles, although the literature has reported marked sparing of the bulbar muscles, distinguishing this pathology from amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We sought to clarify whether involvement of the bulbar muscles is present in advanced cases of HMSN-P.

Method: We conducted thorough clinical electrophysiological and ultrasonographic examinations in four patients with advanced HMSN-P. We evaluated the presence of fasciculation of the tongue on ultrasonography and fibrillation/positive sharp waves on needle electromyography.

Result: Mean age and disease duration were 69 years and 29 years, respectively. All patients showed near-complete paralysis of all four extremities. Three patients required mechanical ventilation. All four patients revealed tongue atrophy. Although none showed fasciculation of the tongue on visual examination or needle electromyography, ultrasonography detected fasciculation in two patients. Conversely, the two patients without fasciculation showed signs of active denervation on needle electromyography.

Conclusion: This study found evidence of cranial nerve involvement in patients with advanced HMSN-P, but the extent of involvement was much milder than that in ALS. In our patient series, the rate of detecting denervation of the lingual muscles improved with complementary use of both electromyography and ultrasonography.

Keywords: hereditary motor sensory neuropathy with proximal predominance, fasciculation, amyotrophic lateral sclerosis

(Received November 12, 2015; Accepted November 17, 2015)

はじめに

沖縄型神経原性筋萎縮症 (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement; HMSN-P) は, 1997 年 Takashima らにより沖縄の 8 家系 23 症例が報告され¹⁾, 本邦では沖縄県および滋賀県において発症がみられる。2012 年, TRK-fused gene (TFG) のミスセンス変異 p.Pro285Leu が沖縄症例およ

び滋賀症例において認められたことが報告された²⁾。TFG は小胞体から Golgi 体を通じて細胞内外への小胞輸送に関与しており³⁾, 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) 症例においても変異が報告されている⁴⁾ことから, HMSN-P と ALS の異同が注目されている。臨床像は 40 歳代から始まる四肢および体幹筋の緩徐進行性の筋萎縮を呈するが, 既報では障害部位の明らかな連続性の進展は示さず, さらに脳神経領域

Reprint request

吉田剛: 〒904-2293 沖縄県うるま市宮里 281

Takeshi YOSHIDA: Miyasato 281, Uruma City, Okinawa 904-2293, Japan

E-mail: yoshida_okinawahosp@yahoo.co.jp, Tel: +81-98-973-4111 (Okinawa Chubu Hospital)

Table 1 Clinical characteristics

	Age	Sex	Duration (y)	Tracheostomy (y)	Dysphagia	Gastrostomy	EOM dysfunction	Facial paresis	Tongue trophy	Tongue Fas
Case 1	78	F	35	5	-	-	-	-	Slight	-
Case 2	61	F	21	8	-	-	-	-	Slight	-
Case 3	73	F	33	3	-	+	-	+	Mild	-
Case 4	62	M	26	8	-	Due	-	-	Slight	-

Abbreviation. Due: scheduled to do, EOM; extraocular muscle, F; female, Fas; fasciculation, M; male, y; years

Table 2 Manual muscle testing (MRC scale, right/left)

	Trapezius	SCM	UE, proximal	UE, distal	LE, proximal	LE, distal
Case 1	2/3	2/2	0/0	1/0	0/0	2/0
Case 2	4/4	4/4	1/1	0/0	0/0	1/1
Case 3	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
Case 4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

Abbreviation. LE; lower extremity, SCM; sternocleidomastoid, UE; upper extremity

Table 3 Electromyography and ultrasound

	Trapezius Fib-P/PSW	Trapezius Fas-P	Tongue Fib-P/PSW	Tongue Fas-P	US-trapezius Fasciculation	US-tongue Fasciculation
Case 1	-	-	±	-	-	+
Case 2	+	-	-	-	-	+
Case 3	±	-	+	-	-	-
Case 4	-	-	2+	-	-	-

Abbreviation. Fib-P; fibrillation potential, PSW; positive sharp wave, Fas-P; fasciculation potential

の筋は比較的保たれると報告されている⁵⁾。この臨床像はALSのそれとは大きく異なっており、両者の病態の関連を考察するうえで重要であると考え、今回、我々は四肢の機能が廃絶している進行期のHMSN-Pにおいて、脳神経支配筋が保たれているどうかを検討し、本症とALSの進展様式の違いを明らかにしようと試みた。

方法

当院筋ジス病棟に長期療養入院中の進行期のHMSN-P患者4症例を対象として、罹病期間、気管切開の有無、嚥下障害（球麻痺）の有無といった臨床情報の収集、診察による筋力の評価（Medical Research Council (MRC) scale）とともに電気生理検査（神経伝導検査、針筋電図）、舌・僧帽筋のエコー検査を行った。エコー検査においては同一の機器（東芝APLIO500 TUS-A500）を用い、プローブは頸動脈用のものを用いて検査を行った。検査法についてはMisawaらの論文⁶⁾を参考にし、主に線維束攣縮の有無を調べた。

結果

Table 1に患者の臨床的特徴を、Table 2に徒手筋力検査の結果を示す。平均年齢は69歳、平均罹病期間は29年で、四肢の機能は廃絶し、全例が気管切開を受けていた（ただし、症例2については現在のところ人工呼吸管理を受けていない）。4例中3例は経口摂取を行っていたが、2例は臨床的に嚥下障害が認められ、1例は胃

瘻増設を予定されていた。顔面麻痺は1例に軽度認められるのみであった。舌萎縮は全例で認めたが、症例3を除けばその程度はごく軽度であった。全例で舌の運動は保たれ、舌の線維束攣縮は観察されなかった。僧帽筋および胸鎖乳突筋の筋力は4例中3例で部分的に残存していた。眼球運動は全例で正常であった。以上より、臨床的な評価からは障害が一部の脳神経領域に及んでいるものの、舌においては障害の有無を判断することが困難であった。

Table 3にエコー検査および針筋電図検査の結果を示す。針筋電図上では舌の線維束攣縮電位を認めた症例はなかったが、エコーでは2例（症例1、症例2）で線維束攣縮を検出可能であった。一方、針筋電図では4例中2例で線維束攣縮電位を検出した（症例3、症例4）。その結果、エコーと針筋電図と組み合わせることで、すべての症例において脱神経所見を検出することが可能となり、舌の障害が存在することを確認できた。

考察

HMSN-Pの進行例を対象とした今回の検討では、針筋電図検査と舌の超音波検査の結果は相補的なものとなり、両者を同時に行うことにより異常の検出率が上昇する可能性が示唆された。また、本症の進行例では舌を含む脳神経領域の筋の障害を生じるが、その程度はALSと比較して明らかに軽度であり、本症の重要な臨床的特徴であることが確認された。

Table 4 Difference in disease progression and other characteristics between ALS and HMSN-P¹⁾⁵⁾⁷⁾

	ALS	HMSN-P
Onset (y)	30-80	30-40
Genetics	Familial cases in 10% Few cases with TFG mutation	AD TFG mutation
Interval between onset and respiratory failure	0-60 months	20-30 years
Prognosis	49 months	30-40 years
Initial symptom	UE weakness 33% LE weakness 35% Bulbar palsy 21%	Trunk and proximal extremities
Continuous progression	+	Diffuse, and proximal dominant
Bulbar palsy	Inevitable in advanced cases	±
DTRs	Increased	Decreased-diminished
Sensory disturbance	-	+
Dementia	20%	-

Abbreviation. AD; autosomal dominant, DTRs; deep tendon reflexes, LE; lower extremity, UE; upper extremity, y; years

Misawa らは 81 例の ALS 患者をプロスペクティブに針筋電図およびエコーを用いて検討した⁶⁾。舌の針筋電図は一例も線維束攣縮電位を検出できなかったが、エコーは 60% の患者で検出可能であった。エコーによる線維束攣縮電位を Awaji criteria に加えることで definite ALS の割合が 31% から 53% まで 22% 増加し、そのうち 10% は舌の線維束攣縮電位を検出することによるものであった。我々の症例においても、針筋電図にエコー検査を加えることで脱神経所見の検出が可能な症例が 2 例から 4 例全例に増加した。このことは、舌の評価において 2 つの検査が相補的な関係であることを示唆している。

ALS と HMSN-P の相違点を Table 4 に示す。ALS は通常、一側の上肢あるいは下肢、あるいは球麻痺で初発し、連続性の進展を示す。一方、HMSN-P は症状に明らかな左右差は示さない代わりに近位優位の分布を示し、進展様式は連続性でなく四肢・体幹の脱力が同時に進行する。ALS では通常上位ニューロン障害により反射亢進を示すが、HMSN-P では腱反射は早期より低下または消失する。ALS の一部は認知症を合併するが、HMSN-P と認知症の関連についての報告は見られない。以上より、ALS は連続性の進展を示し、進行とともに広範な脳および脳幹の障害を呈するのに対し、HMSN-P では連続性の進展は見られず、脳幹よりも上位の障害は限定的であることがわかる。

HMSN-P と ALS 以外にも TFG 遺伝子変異と関連して複数の神経疾患が報告されている。変異部位による臨床像の相違の背景にある病態メカニズムの詳細は不明である。徳島大学神経内科より 2 例の TFG 遺伝子変異を有する ALS 症例が報告されており、孤発性 ALS に合致する臨床像を示した⁴⁾。痙性対麻痺、Charcot-Marie-

Tooth 病、および運動ニューロン病において、TFG をはじめとする多数の小胞体輸送に関与する遺伝子異常が報告されている。TFG の研究がさらに進むことにより、遺伝子変異から運動ニューロン死、そして臨床症状の発現に至るメカニズムが明らかになると期待される。

結語

進行期の HMSN-P では、舌を含む脳神経筋が障害されることが明らかとなった。舌の障害の有無の確認には、針筋電図と超音波検査が相補的な役割を果たした。国内外で TFG 遺伝子に関する研究が行われているが、各症例の臨床像の正確な評価には舌の超音波検査が有効であると考え、今後 HMSN-P が臨床面と分子生物学的な両面からさらに解明が進むことが期待され、その中で超音波検査は今後も重要な検査として活用されることが望まれる。

●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) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al.: The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 320-329.
- 3) Witte K, Schuh AL, Hegemann J, et al.: TFG-1 function in protein secretion and oncogenesis. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 550-558.
- 4) 瓦井俊孝, 森垣竜馬, 藤田浩司, 他: 近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの分子病態機序. *神経内科* 2013; 79: 751-756.
- 5) 末原雅人: 2. 神経ネットワークシリーズ 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症. *医療* 2001; 55: 101-103.
- 6) Misawa S, Noto Y, Shibuya K, et al.: Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011; 77: 1532-1537.
- 7) 辻省次, 他: すべてのがわかる ALS・運動ニューロン疾患, 東京: 中山書店, 2013, p14-30.