

Case 18-2006: A 57-Year-Old Woman with Numbness and Weakness of the Feet and Legs

(New England Journal of Medicine 2006;354:2584-92)

【症例の特徴】

本症例の患者は、対称的なポリニューロパチーの症状を呈している。Sensory、motor、reflex の異常が、足部特につま先から徐々に下肢の近位部へと移行している。ポリニューロパチーには鑑別すべき疾患が多くあり、病歴、神経学的所見、電気生理学的検査、臨床的検査値を元に鑑別を進める。

【鑑別診断】

最初に行うべきことは、臨床的検査値から treatable なものを除外することである。先進国でもっとも多い treatable なものは、糖尿病によるものである。また、糖尿病と診断されなくても、ポリニューロパチーを呈する患者のうちかなりの割合が耐糖能障害を有する。そのため血糖値、HbA1c などによるスクリーニングや精査が必要である。その他 treatable なものでは、ビタミンB12に関する代謝異常も考えられ、ホモシステインなどの精査が必要である。本症例ではこれらに関してはあきらかにされておらず、不透明であるが、検査値の異常が提示されていないことから、その他の有力な鑑別疾患を優先とする。

ポリニューロパチーの時間的変化も鑑別に有用である。

急性のポリニューロパチーは、数日から数週間で発症するが、免疫に関与するもの、特にギランバレー症候群が代表的である。亜急性のものは、数ヶ月単位で発症する。代表的なものは中毒や代謝異常が挙げられる。慢性のものは、数年単位から数十年単位で発症し、糖尿病によるものや、Mタンパクの増殖に関与するもののほか、遺伝性のポリニューロパチーが挙げられる。

本症例では、慢性で緩徐な進行に加え、病歴、家族歴から遺伝性もしくは特発性の疑いが強く、遺伝性のポリニューロパチーが最も疑われる。

と、このあと本文ではCMTについて細かくタイプわけがされていきますが、臨床的にも国試的にもポリニューロパチーは重要度が高いテーマだと思うので、補足を加えて、そちらに重点をおきたいと思います。

ポリニューロパチーの分類

病因による分類

- ・自己免疫性: ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎
- ・内分泌・代謝性: 糖尿病性神経障害、甲状腺機能低下症、ビタミン欠乏症、アルコール、尿毒症、ポルフィリア
- ・中毒性、薬物性ニューロパチー ・遺伝性: CMT、家族性アミロイドニューロパチー
- ・傍腫瘍性ニューロパチー ・血管炎

運動・感覚・自律神経障害の程度による分類

・筋力低下主体

ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎など

・感覚障害を主体とするもの

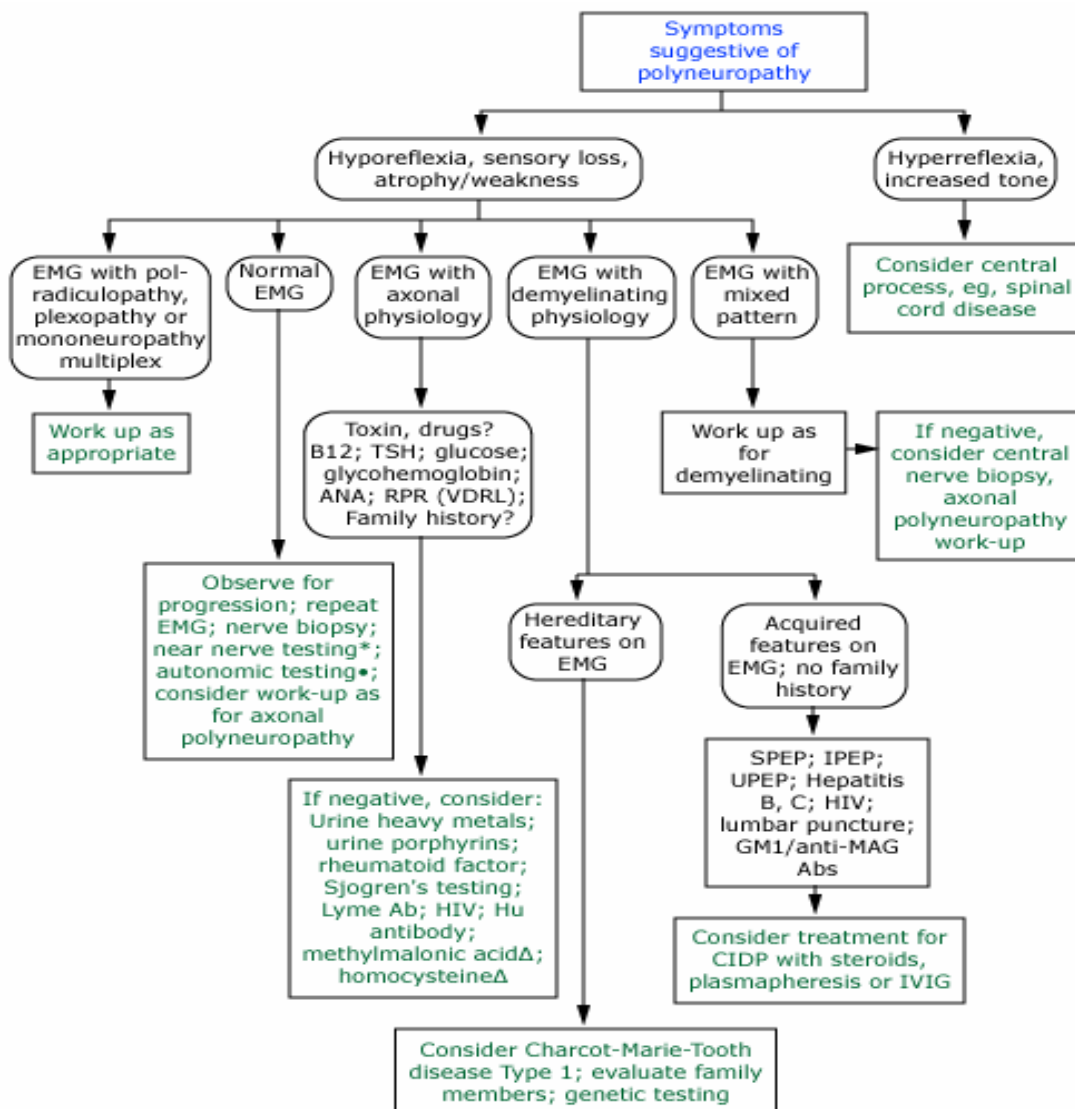
全感覚障害: 遺伝性感覚性、代謝性、傍腫瘍性ニューロパチー

深部感覚障害主体: 膠原病に伴うもの、ビタミン欠乏症、シスプラチン中毒など

自立神経障害を伴うもの

アミロイドポリニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、遺伝性感覚性の一部、ポルフィリアなど

ポリニューロパチー鑑別のアルゴリズム



ポリニューロパチーの鑑別は非常に複雑であり、本文のとおり病歴、神経学的所見、電気生理学的検査、臨床的検査値を軸として鑑別を行うが、大きなポイントは

- ①急性か慢性か
- ②Sensory 優位か motor 優位か
- ③axonal か demyelinating

臨床検査値で treatable なものを除外した後①と②を中心に全体像を把握し、電気生理学的検査で③を確認する、という流れが、原因による分類やアルゴリズムから、一番鑑別を行いやすいのではないかと思います。

以下本文の流れに戻ります。

遺伝性のポリニューロパチーで最も多いのはCMTである。

CMTは、たいていは常染色体優性遺伝の疾患で、distal legs を中心に緩徐に sensory、motor がともに傷害されていく。特徴的な理学所見は凹足と槌趾である。これらは筋力低下が原因とされている。ただこれらの所見は必ずしも出るわけではなく、上記症状を呈しないからといって、本症例がCMTではないと否定することはできない。

CMTは、病理学的な面と、遺伝的な面から、次の表のように分類される。

Charcot–Marie–Tooth Disease	Physiology	Inheritance	Locus	Gene*	Miscellaneous
Type 1A	Demyelination	Autosomal dominant	17p11.2	<i>PMP22</i>	Most common type of Charcot–Marie–Tooth disease
Type 1B	Demyelination	Autosomal dominant	1q22	<i>MPZ</i>	
Type 1C	Demyelination	Autosomal dominant	16p13.1–p12.3	<i>LITAF</i>	
Type 1D	Demyelination	Autosomal dominant	10q21.1–q22.1	<i>EGR2</i>	
Type 2A1	Axonal	Autosomal dominant	1p35–36	<i>KIF1B</i>	
Type 2A2	Axonal	Autosomal dominant	p35–36	<i>MFN2</i>	
Type 2B	Axonal	Autosomal dominant	3q21	<i>RAB7</i>	Foot ulcers common
Type 2C	Axonal	Autosomal dominant	12q24	Unknown	Involvement of diaphragm and vocal cords
Type 2D	Axonal	Autosomal dominant	7p15	<i>GARS</i>	Hands affected worse than feet
Type 2E	Axonal	Autosomal dominant	8p21	<i>NEFL</i>	
Type 2F	Axonal	Autosomal dominant	7q11–q21	<i>HSPB1</i>	
Type 2	Axonal	Autosomal dominant	1q22	<i>MPZ (CMT2I)</i>	Pupillary involvement
Type 3A	Demyelination	Autosomal dominant	17p11.2	<i>PMP22</i>	Dejerine–Sottas disease (severe congenital hypomyelination)
Type 3B	Demyelination	Autosomal dominant	1q22	<i>MPZ</i>	
Type 3C	Demyelination	Autosomal dominant	10q21.1–q22.1	<i>EGR2</i>	
Type 4A	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	8q13–21.1	<i>GDAP1</i>	
Type 4B1	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	11q22	<i>MTMR2</i>	
Type 4B2	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	11p15	<i>MTMR13</i>	
Type 4C	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	5q32	Unknown	
Type 4D	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	8q24	<i>NDRG1</i>	
Type 4E	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	10q21.1–q22.1	<i>EGR2</i>	
Type 4F	Axonal or Demyelination	Autosomal recessive	19q13	<i>PRX</i>	
Type X	Axonal or Demyelination	X-linked	Xq13.1	<i>GJB1</i>	

家族歴からCMT type1かtype2に絞られる。Type1とtype2はdemyelinationかaxonalの違いがあり、これらを鑑別するために電気生理学的所見を参考にする。両者の鑑別は、伝導速度の低下の程度によって行い、本症例での伝導速度の低下から、axonalと診断した。したがって、上記の表より、CMT type2と診断した。CMT type2に特徴的なこととして、典型的な臨床所見を有することが多い。

本症例では、CMTでは説明困難である、瞳孔異常、自立神経障害、難聴といった所見を呈している。

ここで、1998年に報告された、MPZ遺伝子のmutationを伴うCMT type2には、Adie症候、自立神経障害、難聴が伴うことが知られており、本症例でもMPZ遺伝子のmutationが疑われる。また、一般的にCMTでは、motorに比べsensoryの障害の程度は低く、それほどsensoryの異常所見は示さないのに対し、本症例では病歴や現症にあるように多彩な感覚障害の症状を呈しており、これもMPZ遺伝子のmutationを伴うCMT type2に一致する。

【行われた手技】

MPZ遺伝子の解析を行った。

【臨床診断】

CMT type2

【病理学的考察】

遺伝子解析を行ったところ、予想通り、MPZ遺伝子にmutationが見られた。なお、高容量のcorticosteroidがMPZ遺伝子のmutationを伴う患者の病気の進行を緩めるという報告がいくつかある。

おまけ

MPZ遺伝子について

詳しいことはわかりません・・・すみません。

簡単にまとめると、髄鞘の形成のみならず細胞内シグナリングにも関与しているかもしれない、ホモ四量体を形成し、お互いを近づけ橋渡しをすることで髄鞘の圧縮に寄与しているなどがいえるそうです。詳しくは下の説明文参照。

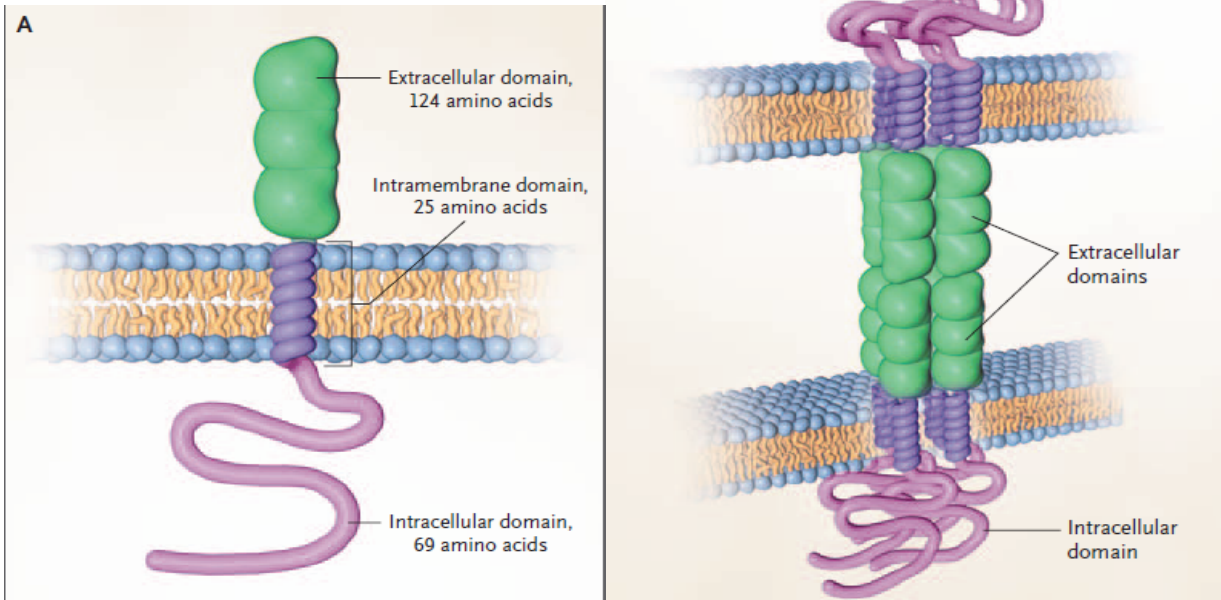


Figure 2. Structure and Function of the Myelin Protein Zero (MPZ) Gene.

Myelin protein zero is a member of the immunoglobulin superfamily. It has distinct extracellular, transmembrane, and intracellular domains (Panel A). It has 218 amino acids — an initial 29 amino acids cleaved before insertion into the membrane, an immunoglobulin-like extracellular domain containing 124 amino acids, a transmembrane domain containing 25 amino acids, and a cytoplasmic domain of 69 amino acids. It is post-translationally modified to add a single oligosaccharide in the extracellular domain and many other groups (e.g., sulfate, acyl, and phosphate). Myelin protein zero forms homotetrameric structures (Panel B), which in turn form homophilic bonds across the extracellular space. In essence, myelin protein zero functions as an adhesion molecule by forming doughnut-like homotetramers within the plane of the membrane. These interact homophilically with an analogous doughnut on the opposite membrane to provide intermembrane adhesion. The latter is essential for compaction of myelin; mice lacking myelin protein zero show early failure of membrane compaction. Activity of the cytoplasmic domain (and a protein kinase C domain) is necessary for the adhesive properties of myelin protein zero. It also functions in the regulation of myelinogenesis, through a myelin protein zero-triggered signal cascade. Mutations that affect the adhesive function produce severe, early-onset neuropathy, whereas those that affect the signaling function are associated with milder, late-onset disease.