

遺伝性ノイロパチー, その I

米 澤 猛

明治鍼灸大学 学長

I. 序 論

遺伝性神経疾患には数多くのものが報告されており, その分類も症例数の少ない事, 当時の分子生物学的理解の程度等もあって, 十分な理解に達していなかった. 現在, これら分野での進歩発展によっても, なお異論の多い領域であり, 十分な理解には達していない発展途上にある領域と言える. この遺伝性ノイロパチーの遺伝形式には常染色体優性, 劣性, 遺伝の他, X-染色体関連, ミトコンドリアDNAの異常によるもの等多彩なものがある. 数少ない症例を分類するのは至難の事ではあるが, 現在まで報告されている症例を強いて分類した. 現在, 遺伝性ノイロパチーの内には大別して遺伝的に代謝上の欠陥が明らかにされたノイロパチーと, 原因となる欠陥の不明なノイロパチーがある. 前者に属するものとしてAmyloid Neuropathy, Porphiria, Refsum 病等があり, 後者には所謂 Charcot-Marie-Tooth 病, Dejerine-Sottas 病等がある.

臨床的に Peroneal Muscular Atrophy を Phenotype とする Hereditary motor and sensory neuropathy の多くの家系を近代電気生理学的手法と末梢神経の生検例の精査により,

① Autosomal Dominant (常染色体優性)
② Autosomal Recessive (常染色体劣性) および
③ X-linked (X-染色体連鎖) の3型に分けられる事がわかった. その主要な変化として,

- ①. 刺激伝導速度の延長と髄鞘に異常をきたすもの, 脱髄性運動感覚性ノイロパチー (HMSN Type, Charcot-Marie-Tooth Syndrome, Type I)

- ②. 神経細胞ないし軸索に異常をきたすもの, ノイロン型

(HMSN Type, Charcot-Marie-Tooth Syndrome, Type II)

- ③. X-染色体に異常を来し髄鞘形成異常を伴うもの, (X-linked Neuropathy)

- ④. 髄鞘形成不全を来し神経の肥大性変化を来すもの (HMSN Type III, Dejerine-Sottas Disease)

- ⑤. ミトコンドリアDNA異常による Mitochondrial Neuropathy (HMSN Type IV) が区別されている.

本稿では上述の①, ②, ③, ④についてそれぞれ独立して述べ, ⑤の Mitochondrial Neuropathy は項を別にして, その分子遺伝学との関連をも考え, その病理像についても述べる.

II, 遺伝性脱髄性運動感覚性ノイロパチー (Hereditary Demyelinating Motor and Sensory Neuropathy)

遺伝性脱髄性運動感覚性ノイロパチーは遺伝学的にヘテロ接合体による疾患で1855年 Virchow (I-1) により21才男子の筋の遺伝性肥厚症の症例報告を Progressive Muskel Atrophie の名で行われたことに始まる. 次いで1873年 Friedreich により同一名称で報告を行っている (I-2). これらはいずれも現在 HMSN Type I と見なされているものである. その間 Charcot & Marie (I-3) および同年 Tooth (I-4) により Peroneal Muscle を侵襲する進行性遺伝性萎縮性疾患が報告され, それ以来 Charcot-Marie-Tooth 病あ

るいは遺伝性運動感覚性ノイロパチー (HMSN と略す)と呼ばれるようになった。その多数の患者の家系を近年の電気生理学的技法および生検材料の細部にわたる評価により調べると (I-5, I-6), その多様性が明らかになるとともに (I-7, I-14), 電気生理学的特徴, 生検材料の病理組織学的検索により I 型と II 型とに区別した。即ち I 型では刺激伝導速度の遅延と肥大性ないし脱髄性変化 (脱髄と肥大とは同意語として使用されている) (I-6), II 型では正常あるいは軽度に減少する伝導速度と軸索性神経変化を示す (I-14)。そして、これらの中には両者に属さない型も分離され、それぞれ特徴ある遺伝型式をとり、明らかに常染色体優性 (Autosomal Dominant) (I-15, I-16) と、常染色体劣性 (Autosomal Recessive) (I-17, I-18) とに分類された。さらに型と型が区別され、両者間の異同、ことに命名法に関する長い論争に終止符がうたれた (後述) (I-7, I-14)。

1. 常染色体優性脱髄性運動感覚性

ノイロパチー, I 型

(Autosomal Dominant Demyelinating Motor and Sensory Neuropathy, Type I) (Charcot-Marie-Tooth Disease, Type I)

1975年 Dyck (I-5) はそれまでに報告された遺伝性運動感覚性ノイロパチーの症例を臨床的特徴と電気生理学的技法ならびに生検材料の検索により、

①常染色体優性運動感覚ノイロパチー

(Autosomal Dominant Motor and Sensory Neuropathy Type I, Charcot-Marie-Tooth disease)

②常染色体劣性肥大性ノイロパチー

(Autosomal Recessive Hypertrophic Neuropathy, HMSN Type III, Dejerine-Sottas disease) に分けた。

1980年 Harding & Thomas (I-7) 即ち常染色体優位型の中に脱髄性変化よりも、神経細胞と軸索 (ノイロン) に病変の著しい症例が見られる事より、かつこれらは臨床的に劣性の遺伝型式を取る事より、それらを分離し、Autosomal Recessive HMSN, type II, Neuronal Form とした。この型 (HMSN Type I) に相当すると思われる

症例の多くの中に Nordborg et al (I-16) および Vital et al (I-17) の報告がある。前者では 31 例の患者中 10 例は散発的の例であるが総ての生検材料で Onion Bulb の形成が認められた。有髄線維は全例で減少している。しかし、同一の神経においても有髄線維の数には大きな差がある。電顕では光顕で見たと同様に様々の程度の Onion Bulb が見られる。この Onion Bulb は数少ないシュワン細胞と数多くの基底膜よりなる。その髄鞘は神経線維の径に関し比較的薄い。軸索再生像と見なされる線維の集積像も認められる。その他髄鞘の折り重なり (folding) は全例に見られ、髄鞘の全層から成るもの、外層の一部から成るものなど様々である。シュワン細胞の内には異常物質の蓄積などはない。しかし、軸索内に層状構造を示す変性物と思われる物質の出現を見ることがある。ミトコンドリアあるいは軸索内オルガネラの変性物とも考えられ、唯一の軸索内破壊物である。また、一つの線維においても部位により髄鞘には様々の病変を示す。

また、Vital et al (I-17) は 4 例の幼年者症例を報告している。いずれも運動機能の発育は遅れており、組織学的に髄鞘の異常を来している。Onion Bulb は非定型的なもので小数ながら認められる。即ちこの構造物は同心円状に配列する二層の基底膜とわずかのシュワン細胞からなり、わずかに薄い髄鞘により軸索が囲まれる。軸索には異常はない。したがって無髄神経は正常である。髄鞘の折れ重ね (folding) は前報告者の症例同様認められる。我が国での報告例は大西 (I-18) によりなされ、それによれば神経線維の消失が著しく、正常な線維は約 8% 程度に減少し、多数の Onion Bulb が見られるが、再生像が同時に見られる。軸索そのものの変化は付図を見る限り変化は見られない。髄鞘の層状構造の変化もない。

また、上記①の遺伝型式は常染色体優性 (Autosomal dominant) であるが、劣性 (AR) の症例も見出された (後述)。このように本型には AD と AR とがある。その上、HMSN には遺伝子座の上からいって少なくとも 3 つの異なった型があり、それぞれ別個の遺伝子と関連する。即ち HMSN type Ia 型は染色体 17 上に (I-20), HMSN 1b 型は染色体 1 上に (I-22) 関連する遺伝子が存在する。これなど染色体 1 および 17 の何れにも関連し

ない HMSN Non-1a Non-1b 型がある(I-24).

HMSN 1a では染色体 17 上のP11.2の重複があり (I-24,I-27), この1a 型の中には遺伝子 17P 11.2の重複なくしてこの17領域に含まれている末梢神経に特異な遺伝子 PMP-22 の点変異がある家系も報告されている (I-26,I-27). 上述の内さらに HMSN 1 型の症例で, 古典的玉ねぎ変性 (Onion Bulb)を示すものの中に散発的に発生する症例は新しい変異型と見なされる(I-37).

前記報告者の内,前二者(I-16,I-17)は分子遺伝学的記載は含まれていないが,大西は分子遺伝学的検索の結果を報じている. 彼の報告例では17P 11.2の重複はなく, 髄鞘遺伝子PMP-22での点変異のあることを述べている. このようなPMP-22の点変異をもつ症例は Charcot-Marie-Tooth Type I の中でも約1%とされ(I-20), 大西症例(I-18)はGlycineがArginineに置換されていることが明らかにされた. このようなPMP-22でのアミノ酸の置換はLeucineがProlineに置換された例(I-24), SerineがCysteineに置換した例(I-22)が報告されている.

この型 (HMSN Type I) の発症は幼時期で尖足と呼ばれる足の変形や歩行困難で始まり,症状は早期に固定する(I-29,I-30). 検査により患者は下肢遠位筋の脱力と消耗, 腱反射の低下ないし消失, および下肢遠位部の感覚障害を来す. 手の障害は下肢の障害に遅れて数年内に現れ, 所謂 "claw hands"と呼ばれる状態を示す. 症例により上肢の失調と振戦を示す (Roussy-Levy Syndrome). 時にこれら症状は長期間変化しない(I-7). 触診により神経の特微的な肥厚を触れる. 脳脊髄液蛋白は通常正常であるが, 時に軽度の上昇が見られる. 経過は進行性であるが不定である. 臨床的に神経の伝導速度の低下は PMP-22 に点変異を持つType 1a の家系ではより重症であるとされる(I-25, I-23, I-26).

病理学的には髄鞘の玉ねぎ様変化 (Onion Bulb) の存在が指摘されている. この変化は長引く髄鞘の変性と再生の繰り返しによる非特異的变化であるとされている(I-27). 幼児期の症例では脱髄は激しく, 玉ねぎ様変化は少なく, かつ不完全である(I-28, I-29, I-30). 10才以降ではこれら変化は少なくなる. 脱髄機能は低下し, 刺激伝導速度は小児後期以降は変化しない(I-32, I-43).

一方軸索の変化は個々の症例で異なる. 慢性脱髄, 古典的玉ねぎ様変性は存在するもののその数は少ない. この変性物の多くは, 一層ないし多層のシュワン細胞基底膜より成り, 細胞質突起の存在は少なく, 基底膜のみから成るのが特徴である. これは同一神経束内でも個々の線維により侵襲の程度が異なることを意味し, 本症に際しての遺伝情報が個々の構成成分に対し時期を異にして作用している為と考えられ,異なる表現型として発現しているものと理解される(I-11, I-15, I-32).

2. Autosomal Recessive Demyelinating

HMSN Type 1 (AR HMSN Type 1 with Basal Lamina Onion Bulbs)

この AR HMSN type 1 の病理学的所見に関する最初の報告は1992年 Gabreels-Festen et al による(I-11). しかし, それ以前にも同一所見を呈する症例が散発的に報告されている (I-16, I-30case 1, I-32case 1 & 2, I-49, I-50). また同一の形態学を示す症例は常染色体劣性の遺伝型式をとる (I-11 cases 8, & 9, I-16, I-30 case 1, I-35)が散発的に現れたものとされる(I-11 cases 8 & 9, I-15, I-32 cases 1 & 2, I-33, I-36, I-37). それらはいずれも AR 型遺伝型式を取っている.

発症は小児期初期で臨床所見は多くの例で運動機能の発育は遅延している.

臨床像は AD HMSN type 1 と似ているが, 一般により一層重症である. 多くの患者では腱反射は消失し, 脊椎彎曲症は初期からみられ, 本症の初期像であることが多い. 車椅子使用を要することが多い(I-11, I-15, I-32, I-37). 加えて知覚性失調がある. 神経の肥厚は著明ではない(I-18, I-32, I-33, I-35). 脳脊髄液蛋白は軽度の上昇が見られる. 刺激伝導速度(MNCV)は 7.9-33m/s-1 と低下する (I-11, I-32).

病理学的に慢性節性脱髄が認められ, 古典的玉ねぎ様変性 (Onion Bulb)が見られるものの, その数は比較的少ない. このOnion bulbは一層あるいは二層の短いシュワン細胞の基底膜から成る. この基底膜Onion Bulbを認めるには電子顕微鏡的検索が必要であるが, それによると基底膜が小径, 中径の有髄線維および無髄線維を取り巻いている. シュワン細胞へのなんらかの侵襲によ

る同細胞質の退縮や消失をもたらす, 基底膜の残存となり, 一方では過った髓鞘形成への関与により, 不規則な鎖を形成し, 幅広い囲い込みを作ることが示唆される. この小さな局所的髓鞘肥厚 (Tomacula) が出現すると見なされる. 無髓神経の軸索の変性は明らかではないが, 大径の軸索消失が小児晩期以後著明となる. 脊髄前角細胞や後根神経節での細胞消失は明らかではないが, 有髓線維の消失や内鞘の線維化が下肢遠位部で著明であることは, 一つの遺伝性疾患に際し, しかも責任遺伝子が明らかにされている疾患において, 髓鞘形成と破壊とが同時に進行する例として興味ある問題である.

正中神経横断面でのヒストグラムでは AD type 1 と同様の大小および小径の線維の消失が報告されている (I-11). Smith et al による剖検報告 (I-44 case 1) によれば, 軽度であるが脊髄後索の変性像と有髓線維の消失, 内鞘の線維化が見られる. 脊髄前角細胞や後根神経節細胞には消失などの変化はない. 本症を示す症例について DNA 分析の結果, 染色体 17P11.2 の重複は認められない. 節性脱髓や Tomacula 形成はシュワン細胞・軸索関連 (Axon-Schwann Cell Interaction) の一次的欠陥によるものとされている.

3. AR HMSN Type I

with Focally folded Myelin

本型の最初の報告は Joosten et al (I-33) によるとされている. 18 例の散発性の症例が記載されている (I-10, I-11, I-16 case 2, I-38 case 5, I-39, I-40 cases 2 & 3, I-41, I-42 case 14, I-43). 遺伝型式は AR で健康な血縁関係の両親 (I-10, I-44) から, または健康な非血縁関係の両親から (I-16) 生まれた例が報告されている.

発症は乳幼児または幼児期で, 成人例が一例報告されている (I-10). 侵襲は様々であるが一般に重症で, 早晚車椅子依存となる. 手の筋, 近位下肢筋は通常侵され, 腱反射は消失する. 尖足と脊椎弯曲は常に存在する. 感覚機能も侵され, 感覚性失調を来す. 神経の肥厚は少ない. 脳脊髄液蛋白は一部の患者で上昇する. 正中神経での MNCV は $2-3\text{m/s}$ (I-11). 最大の場合でも 24m/s とされ (I-41), 髓鞘の破壊が示唆される.

病理像として慢性節性脱髓は常に存在するが,

玉ねぎ様変性は多い. これは二層の基底膜をそなえた薄いシュワン細胞突起よりなる. Tomaculous myelin 肥厚が見られる. 小児期以降大径および小径軸索の消失が HMSN Type と同様著明となる.

DNA 検索により 17P11.2 の重複はない. 遺伝的責任病因は まだ充分検索されていない.

参考文献 I の項

- I-1. Virchow, R : Ein Fall von progressive Muskelatrophie. Arch. Path. Anat. 8:537, 1855.
- I-2. Friedreich, N : Eigene Beobachtungen. in Hirschwald Verlag. Berlin, p.11, 1873.
- I-3. Charcot, J. M. & Marie, F : Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive souvent familial debutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev. Med. (Paris) 6: 97-137, 1886.
- I-4. Tooth, H. H : The peroneal type of progressive muscular atrophy. Thesis, Lewis HK. & Co. Ltd. Univ. of Cambridge, London, 1886.
- I-5. Dyck, P. J : Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. in: Peripheral Neuropathy, Dyck, P.J. Thomas, P.K. Lambert, E.H. (eds.), Vol. 2, pp. 829-86, WB Saunders: Philadelphia, London, 1975.
- I-6. Dyck, P.J., Lambert, E.H : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch. Neurol. 18: 603-618. 1968.
- I-7. Hoogendijk, J.E., Hensels, G.W., Gabreels-Festen, AAWM. et al : De novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy types. Lancet 339: 1081-1082, 1992.
- I-8. Brust, JCM., Lovrlace, RE. & Devi, S : Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. Acta Neurol. (Scand.) 68: 1-142, 1978.
- I-9. Westerberg, B : Neuropaediatric aspects of hereditary peripheral neuropathies in children. Ph.D. thesis, University of Goteborg, Sweden. 1982.
- I-10. Ohnishi, A., Murai, Y., Ikeda, M. et al : Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin out-folding. Muscle Nerve 12: 568-575. 1989.
- I-11. Gabreels-Festen, AAWM., Joosten, EMG., Gabreels, FJM. et al : Congenital demyelinating motor and sensory neuropathy with

- focally folded myelin sheath. *Brain* 113: 1629-1643. 1990.
- I-12. Gabreels-Festen, AAWM., Gabreels, FJM., Jennekens, FJM. et al : Autosomal recessive form of hereditary motor and sensory neuropathy type .*Neurol.* 42: 1755-1762. 1992.
- I-13. Thomas, PK., Ladon, DN. & King, RHM : Diseases of the peripheral nerves. in Greenfield's Neuropathology, Adams J.H., Duchen L.W. (eds.), pp. 1116-1245.
- I-14. Gabreels-festen, A. & Gabreels, F : Hereditary demyelinating motor and sensory neuropathy. *Brain Pathol.* 3: 135-146. 1993.
- I-15. Lewis, RA. & Summer, AJ : The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and aquired demyel-inative neuropathies. *Neurology*, 32: 592-596. 1982
- I-16. Nordborg, C., Conradi, N., Sourander, P. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy of demyelinating and remyelinating inchildren: Ultrastructural and morphometric studies on sural nerve biopsyspecimens from tensporadic cases. *Acta Neuropath.* 65: 1-9. 1984.
- I-17. Vital, A., Vital, C., Rivier, JP : Variability of morphological features in early infantile polyneuropathy withdefective myelination. *Acta Neuropath.* 73: 295-300, 1987.
- I-18. 大西晃生, 山村建夫, 金久禎秀ら : Peripheral myelin protein (PMP)-22遺伝子の新しい型の変異を示す遺伝性運動感覚性ニューロパチータイプIの1例臨床神経学, 35, 788-792, 1995.
- I-19. Charnas, I., Trapp, B. & Griffin, J : Congenital absence of peripheral myelin: Abnormal Schwann cell developmentcauses lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurol.* 38: 966-978. 1988.
- I-20. Vance, JM., Nicholson, GA., Yamaoka, LH. et al : Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chrosome 17. *Exper. Neurol.* 104: 186-189.
- I-21. Kennedy, WR., Sung, JH. & Berry, JF : A case of congenital hypomyelination neuropathy: Clinical, morphological, andchemical studies. *Arch. Neurol.* 34: 337-345, 1977.
- I-22. Lebo, TV., Chance, PF., Dyck, PJ. et al : C hromosome 1 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1B) locus in the Fc γ receptorgene region. *Hum Genet* 88: 1-12. 1991.
- I-23. Chance, PF., Bird, TD., O'Connell, P. et al : Genetic linkage and heterogeneity in type Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor and sensory neuropathy type. *Am J. Hum. Genet.* 47: 915-925. 1990.
- I-24. Lupski Jr, Montes de Oca-luna, R. Slausenhaupt, S. et al : DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 66 : 219-232. 1991.
- I-25. Raeymaekers, P., Timmerman, V., Nelis, E. et al : Duplication in chromosome 17p112 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a(CM T 1a). *Neuromusc. Disord.* 1: 93-97, 1991.
- I-26. Roa, BB., Garcia, CA., & Suter, V. et al : Charcot-Marie-Tooth disease type IA: association with a spontaneous mutation in the PMP 22 gene. *New Engl. J. Med.* 329: 96, 1993.
- I-27. Hoogendijk, JE., Janssen, EAM., Gabreels-Festen, AAWM. et al : Alleic Heterogeneity in hereditary motor and sensory neuropathy type a (Charcot-Marie-Tooth disease 1a) *Neurology* (in press), 1993.
- I-28. Valentijn, L.J., Bass, F. Wolterman, R. A. et al : Identical point mutations of of PMP-22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie-Tooth type IA. *Nature Genet.* 2: 288-291, 1992.
- I-29. Gabreels-Festen, AAWM., Joosten, EMG. Gabreels, FJM. et al : Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (Hmsn type 1). *J. Neurol. Sci.* 107: 145-154. 1992.
- I-30. Palix, C. & Coignet, J : Un cas de polyneuropathie peripherique neo-nataleparamyelisation. *Pediatric* 33: 201-207. 1978.
- I-31. Thomas, PK. & Lascelles, RG : Hypertrophic neuropathy. *Q. J. Med.* 36: 223-238, 1967.
- I-32. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy type I and .*Brain*, 103 : 259-280, 1980.
- I-33. Ouvrier, RA., McLeod, JG. & Conchin, TE : The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy: a study of hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease (HMSN type I) and Dejerine-Sottas disease (HMSN type III) in childhood. *Brain* 110 : 121-148. 1987.
- I-34. Guzzetta, F., Ferriere, G. & Lyon, G : Congebital hypomyelination polyneuropathy : Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *brain* 105 : 395-416. 1982.
- I-35. Meier, C., Meibach, R., Isler, W. et al : Dynamic aspects of peripheral nerve changes in progressive neural muscularatrophy : Light and electron microscopic studies of serial nerve biopsies. *J. Neurol.* 211: 111-124, 1976.
- I-36. Harding, AE. & Thomas, PK : Autosomal

- recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43: 669-678, 1980.
- I-37. Lyon, G : Ultrastructural study of a nerve biopsy from a case of early infantile chronic neuropathy. *Acta Neuropath.* 13 : 131-142, 1969.
- I-38. Joosten, E., Gabreels, F., Gabreels-Festen, et al : Electron-microscopic heterogeneity of onion-bulb neuropathies of the Dejerine-Sottas type : Two patients in one family with the variant described by Lyon (1969). *Acta Neuropath.* 27: 105-118, 1974.
- I-39. Buchthal, F. & Behse, F : Peroneal muscular atrophy (PMA) and related syndrome. 1. Clinical manifestations as related to biopsy findings. nerve conduction and electromyography. *Brain* 103: 41-66. 1977.
- I-40. Gabreels-Festen, A. & Gabreels, F : Hereditary demyelinating motor and sensory neuropathy. *Brain Path.* 3 : 135-146, 1993.
- I-41. Davis, CJF., Bradley, WG. & Madrid, R : The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, and electrophysiological findings and classification. *J. Genet. Hum.* 103 : 311-349. 1978.
- I-42. Bouche, P., Gherarch, R., Cathala, HP. et al : Peripheral muscular atrophy. part 1. Clinical and electrophysiological study. *J. Neurol. Sci.* 61: 389-399. 1989.
- I-43. Roy, EP., Gutmann, L., & Riggs, JE : Longitudinal conduction studies in hereditary motor and sensory neuropathy type. *Muscle Nerve* 12 : 52-55, 1989.
- I-44. Smith, TW., Bhawan, J., Keller, RB. et al : Charcot-Marie-Tooth disease with hypertrophic neuropathy: A neuropathologic study of two cases. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 39 : 420-440. 1980.
- I-45. Vital, Cl., Julien, J., Vallat, J-M. et al : Amyotrophie neurogene familiale ploche de maladie de Charcot-Marie-Tooth : Etude clinique et ultrastructurale. *Rev. Neurol(Paris)* 122 : 15-28. 1970.
- I-46. Hopt HC. & Volles, E : Spinocerebellar ataxia with neural myatrophy. *Neuropaediatric* 3 : 97-105. 1971.
- I-47. Bouldin, TW., Riley, E., Hall, CD. et al : Clinical and pathological features of an autosomal recessive neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 46: 315-323. 1980.
- I-48. Hagberg, B., Westerberg, B., Hagne, I. et al : Hereditary motor and sensory neuropathies in swedish children. *Acta Paediatr. Scand.* 72: 537-544. 1983.
- I-49. Harati, Y. & Butler IJ : Congenital hypomyelinating neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 48: 1269-1276. 1995.
- I-50. Joosten, E., Gabreels-Festen, A., Gabreels, F. et al: Idiopathic infantile chronic demyelinating neuropathy: evidence for a third type, morphologically distinct from the classical and Lyon-type. in abstracts of the 11th World Congress of Neurology, Amsterdam, pp. 296. 1977. International Congress Series No.427, Excerpta Medica. Amsterdam, Oxford.
- I-51. Lutschg J., Vassella, F., Boltschauser, E. et al : Heterogeneity of congenital motor and sensory neuropathies. *Neuropediatrics* 16: 33-38, 1985.
- I-52. Vallat, JM., Gill, R., Leboutet, MJ. et al : Congenital hypo- and hypermyelination neuropathy: two cases. *Acta neuropath.* 74: 197-201. 1987.
- I-53. Drac, H : Congenital hypo- and hypermyelination neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 90: 286 (abstr), 1990.
- I-54. Ohnishi, A., Murai, Y., Narazaki, O. et al : Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) with excessive myelin outfolding. *J. Neurol. Sci.* 90:401-402 (abstr), 1990.
- I-55. Ouvrier, RA. McLeod, JG., Pollard, JD : Miscellaneous neuropsthis. in: *Peripheral Neuropathy in Childhood.* pp.203-217, 1990. Raven Press: New York.
- I-56. Schenone, A., Uccelli, A., Bianchini, D. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy with excessive myelin folding. *Clin. Neuropathol.* 10: 164 (abstr), 1991.
- I-57. Kasman, M., Bernstein, L. & Schulman, S : Chronic polyradiculoneuropathy of infancy: A report of three cases with familial incidence. *Neurology* 20: 565-573, 1976.
- I-58. Bouche, P., Gherardi, R., Cathala, HP. et al : Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J. Neurol. Soc.* 61: 389-399. 1983.

II. 遺伝性運動感覚性ニューロパシー II型. (ノイロン型)

(Hereditary Motor and Sensory
Neuropathy, Type II. Neuronal Form)

この型は遺伝学的にヘテロ接合体による疾患で Peroneal Muscular Atrophy または Charcot-Marie-Tooth 症候群, HMSN II型と呼ばれる。Charcot-Marie-Tooth症候群の多数の患者の家系を近代的技法(電気生理学的手法)や生検材料の検索により, HMSN Type I と Type II とに分類し(II-1, II-4, II-5, II-8, II-16, II-17, II-18), 後者では刺激伝導速度の低下は著明ではないこと, 神経細胞ないし軸索の変性が明らかなことにより特徴づけられる。したがって後者は神経細胞を侵すHMSN II型 (Neuronal Form)として, 他の脱髄を主病変とするHMSNから独立分離された。この型は他のHMSNに比しその頻度ははるかに少ない(II-3, II-7, II-8, II-9, II-14, II-15)。このNeuronal FormをHMSN Typeとして独立した型であることは明らかでBuchthal & Behse (II-16) Harding ら(II-29)およびBoucheら(II-46)によりまとめられた。Buchthal & Behse (II-16) および Bouche et al (II-46) は多数のTypeの症例を集め, その調査の結果を報じているが, それらの約半数は散発的の症例であった。

それとは別に Harding & Thomas (II-18) の報告では常染色体優性遺伝を示すHMSNの家系の1/4が Neuronal Typeであるとしている。しかし Hagberg & Westerberg (II-6) はスウェーデン人の子供の間では Autosomal Dominant HMSN Type II (Neuronal form)の比率が高いことが報告された。この違いは遺伝子の頻度に地域的な差があるのか, あるいは散発的症例の割合の差により, あるいは単に非遺伝学的現象であるのか明らかでないとしている。

この型(Neuronal Form)のHMSNには遺伝型式の相違により3つの型が区別されている。即ち, ①常染色体優性 (Autosomal Dominant), ②常染色体劣性 (Autosomal Recessive), ③X-染色体連鎖優性 (X-linked Dominant)。

これらの内③として分類したX-linked Formは, その遺伝性因子が特異なX-染色体上にある所から別項にて述べる。これらHMSN II型は特徴

として運動および知覚の一部の神経細胞の変性と軸索の萎縮変性を伴い, むしろ脱髄性変化は少ない。大径の有髄線維は特に侵されやすく, 変性消失は末梢側より中枢側へと波及する。重症の幼児型以外では再生像を認める。

①Autosomal Dominant HMSN Type II,

臨床的には二つの常染色体優性のHMSNには (Type I とType II) かなりの類似があるとされている。しかし両者を区別する微妙な差はある(II-4, II-29, II-34)。その一つは発症年齢である。Type II型では発症は通常遅く10代である。症状が現れるのは60代のこともある。萎縮や脱力は一次的に下肢前側方の筋より始まり, その部の筋の萎縮脱力, 感覚消失, 反射消失を来す。

Type IIでは腓腹筋も同時に侵されることがあり, 臨床的な障害は非対称的である(II-22)。症状は個人により様々であるが男子の方が女子より重症である。母指球の消耗や脱力は他の手の筋より軽い。踝反射はほとんどすべての患者で消失する。しかしType Iと異なり上肢の反射の変化と全身の無反射状態は稀である。同様に感覚変化は通常少ない, しかもこの変化は遠位部のみである。しかもこれらは臨床的, 電気生理学的検査により示しうる。固有受容体感覚 (Proprioception) は最も侵されやすく, 脱力と変形のためその消失は歩行障害となって現れる。それゆえ患者は静止して起立することが不可能となる。これは平衡をとるための下肢筋の細かい運動が不能となるためである。疼痛は通常では両型共認められない(II-18)。筋の硬直はType II型の約1/3の症例にくる(II-23)。下肢の変形は両型に見られるが尖足や他の骨格変形はType IIでは少ない。上肢の振戦は少ない(II-24, II-23)。最近の報告では横隔膜の脱力が指摘されている。これは呼吸困難(II-41, II-42, II-44)を来す。この横隔膜神経の関与は現在考えられているよりも多いとされ, Harding & Thomasによれば上述の脱力はType IおよびType IIの間に差はなく, 時とともに増加する(II-18)。しかしHMSN Type Iと異なりNeuronal typeにおける脱力の重症度と罹患の長さとの間に有為な関連は無い。Buchthal & Behseにより経時的に調べられた結果, Type IIでは臨床的な進行は17年間の経過観察でも見られなかった。運

動性伝導速度は正常か、軽度ながら低下する。そして完全な臨床所見との一致が見られる(II-4, II-18)。正中神経での刺激伝導速度は38m/s以上である(II-18)。しかしBuchthal & Behse(II-16)はType IとType IIとの間には20%の症例で重なりが見られるとしている。そして知覚神経刺激伝導速度とSural nerveの生検例での病理像と一致するとしている。Neuronal TypeにおいてはSural Nerveの伝導速度は決して正常の60%以下になることはない。生検例で知覚神経動作電位の振幅は大径有髄線維の消失と比例して減少する。

Peroneal Muscle筋電図は慢性除神経と神経再生の所見である。しかし運動単位再現の像は減少しFibrillation PotentialのSharp waveの出現、Pseudotonic Burstは25-50%の患者でみられる。

Type IIの病理像は小数の生検例で報告されているにすぎない(II-6, II-7, II-12, II-17, II-36)。特記すべき変化は大径有髄線維の消失と小径線維の増加である。後者は変性消失に続く再生の所見とみなされる。この小径線維は塊を作り、しばしばSchwann細胞により囲まれ、小さなOnion Bulbをつくる。これは充分発育したOnion Bulbではない。

軸索の一部は不釣り合いに薄い髄鞘により取り囲まれる。ときほぐし標本では脱髄と髄鞘の再生所見があり、遠隔部に起り軸索反応とみなされている。Dyck et al(II-32)により実験的に証明されている。神経線維の変性消失は大径線維に限らず無髄の線維でも見られる。小径の再生線維の塊は遠隔部に最も多い。これらの変化は進行した萎縮性変化を示し、細かく破壊した有髄軸索の残存物・中身の無いSchwann細胞の破片・過剰の膠原線維の蓄積が見られる。

電顕では変性性軸索変化、即ちミトコンドリアの変性、神経原線維の凝集、ミエリン像出現などが見られる(II-29, II-43)。Yasuda et al(II-30)は軸索表面の広さに対する髄鞘螺旋の長さを計測し、それらを比較することにより軸索萎縮を調べた(II-30)。その値はHMSN Type IIでは明らかに低いことが判明した。このことはBercianoによっても確かめられた(II-34)。しかし、Vogt et alにより神経原線維の蓄積と巨大軸索腫脹が報告され、これは別種の疾患の可能性があると述

べている(II-33)。剖検例は少ないが(II-32, II-33, II-34, II-35)。これらの報告によれば、発病は腰仙髄レベルから始まり、前根での軸索変性、後根神経節の神経細胞の減少および薄束の軸索変性が見られる。しかし、クラーク柱や側角の神経細胞の消失は見られない。末梢神経の異なったレベルでの形態学および計測学的解析により求心性の勾配性神経線維消失を示す。これらを総合すると病的機序は腰仙部ノイロンに同時に始まり病変は求心性に進行し、同時に運動性および知覚性ノイロンを徐々に侵しつつ、再生所見を伴っている。

②Autosomal Recessive and Childhood

Forms of HMSN II

Harding & Thomas (II-19 & 39)は多数の患者の間で数名の常染色体劣性遺伝形式を取る症例に遭遇した。これらの家系の内、2家系で各々2名の同一症状を示す罹患幼児が見出された。それら患者の両親は臨床的にも、また、電気生理学的にも正常である。しかし両親の血族結婚は共通して認められる。これからもこの疾患が常染色体劣性遺伝形式を取る型であるとされている。このII型Typeに属する小児では、それら患者の症状が現れるのは十才以下で運動障害は手の筋、下肢末梢部筋に著しい(II-36)。その他本症に関する症例報告は(II-8, II-40, II-45)に見られ、Ouvrier et al(II-36)はProgressive neuronal motor and sensory neuropathy (early onset in early childhood)として、Gabreels-Festen et al(II-31)により18例につき総説として述べられている。特にその報告の大部分の症例は散発性のもので、上述のごとくある家系で二人のよく似た症状の子供で、両親は臨床的に、そして電気生理学的検索により正常であり、近親結婚であることなどは常染色体劣性遺伝の型式を取ることが確立される訳である。このような関係で本型をChild formとしてHMSN II typeの亜型として分類することが多い。

臨床症状は出生時から"limpy feet"あるいは"floppy child"として明らかであるが、そうでなくても症状は最初の3年以内に明かとなる(II-31, II-36)。歩行の開始は遅延し遠位下肢筋の萎縮や踝の背屈筋の脱力が見られる。尖足は症例により様々である(II-36)。通常手の筋肉の萎縮や

脱力は認められるが、その程度は様々である。10才までにそれらは近位下肢筋にまで達する。それまでに独立歩行は革帯や松葉杖の補助を要するようになる。近位上肢肩甲部の脱力は10代の終り頃までに明らかとなり、その時には歩行は不可能となる。知覚の症状特に疼痛は少ない。振動覚は遠位で消失、踝反射は消失、全腱反射は患者の1/3で消失する(II-36)。その他視神経萎縮、聴覚の脱落、軽度の精神發育遅延が稀に出現する。進行は通常遅く、時に数年間進行は停止する。電気生埋学的にはい骨神経や正中神経の動作電位は時に測定不能となる。記録可能の場合正中神経の伝導速度は正常か軽度に遅延するにすぎない。知覚誘発電位は消失し、電子顕微鏡による除神経の所見として自発性細動の所見が呈される。

Type II の病理像はSural Nerveの生検材料で検索されている(II-17, II-36, II-43)。しかし剖検例の報告は無い。臨床的にこの劣性型は優性型より一層重症である。それらの報告によれば遠位軸索変性が病変の主なものである。即ち HMSN Type II Dominant Formの基本的変化と見なされる変性所見はあるものの、小線維の再生の所見は認められない。しかし大径線維の変性は HMSN Type dominant Formと同様に著明であり、両者の類似点と相違点とは注意を要するところである。この変性は大径線維において特に顕著である。したがって横断面でのヒストグラムは小径側に移動する。無髄線維の消失も著明である。Onion Bulb は少ない。その他の病理変化として傍絞輪部での脱髄が見られるが、ワレル変性は少なく、軸索変性が主たる病変であることは一次的病変はNeuronにあることを物語るものであろう。即ち背景にあるMechanismは明らかではないが運動と知覚ノイロンと神経線維の障害に続く軸索変性によるものと考えられる。

参考文献 (HMSN type II 関連)

- II-1. Thomas, PK. & Caine, DB. : Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy. Evidence for genetic heterogeneity. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37: 68-75, 1974.
- II-2. Thomas, PK., Ladon, D.N. & King, RHM. : Diseases of the peripheral nerves. in Greenfield's Neuropathology, Adams J.H., Duchen L.W. (eds.), pp. 1116-1245. W B Saunders, 1975, Philadelphia, London.
- II-3. Dyck, P.J. : Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. in : Peripheral Neuropathy, Dyck, P.J. Thomas, PK. Lambert, EH. (eds.), Vol. 2, pp. 829-86, WB Saunders: 1975, Philadelphia, London.
- II-4. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch. Neurol. 18: 603-618. 1968.
- II-5. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. Arch. Neurol. 18: 619-625, 1968.
- II-6. Hagberg, B., Westerberg, B., Hagne, I. et al : Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children. Acta Paediatr. Scand. 72: 537-544. 1983.
- II-7. Gabreels-Festen, AAWM., Gabreels, FJM., Jennekens, FJM. et al : Autosomal recessive form of hereditary motor and sensory neuropathy type II. Neurol. 42: 1755-1762. 1992.
- II-8. Brust, JCM., Lovrlace, RE. & Devi, S. : Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. Acta Neurol. (Scand.) 68: 1-142, 1978.
- II-9. Westerberg, B. : Neuropaediatric aspects of hereditary peripheral neuropathies in children. Ph.D. thesis, University of Goteborg, Sweden. 1982.
- II-10. Lyon, G. : Ultrastructural study of a nerve biopsy from a case of early infantile chronic neuropathy. Acta Neuropath. 13: 131-142, 1969.
- II-11. Joosten, E., Gabreels-Festen, A., Gabreels, F. et al : Idiopathic infantile chronic demyelinating neuropathy: evidence for a third type, morphologically distinct from the classical and Lyon-type. in Proceeding 11th World Congress of Neurology, Amsterdam, pp. 296. International Congress Series No.427, 1977. Excerpta Medica. Amsterdam, Oxford. 1976.
- II-12. Gherardi, R., Bouche, P., Escourolle, R. et al : Peroneal muscular atrophy. Part 2. Nerve biopsy studies. J. Neurol. Sci. 61: 401-416, 1983.

- II-13. Luetschg, J., Vassalia, F., Boltschauser, E. et al : Heterogeneity of congenital motor and sensory Neuropathies. *Neuropediatrics* 16: 33-38, 1985.
- II-14. Berciano, J., Combarros, O., Figols, J. et al: Hereditary motor and sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. *Brain* 109: 897-914, 1986.
- II-15. Julien, J., Vital, C., Lagueny, A. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy type II with axonal lesions *J. Neurol.* 235: 254-255, 1988.
- II-16. Buchthal, F. & Behse, F. : Peroneal muscular atrophy (PMA) and related syndrome. Clinical manifestations as related to biopsy findings. nerve conduction and electromyography. *Brain* 100: 41-66, 1977.
- II-17. Behse, F. & Buchthal, F. : Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. Histological findings in sural nerves. *Brain* 100: 67-85, 1977.
- II-18. Harding, AE. & Thomas, PK. : The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types and. *Brain* 103: 259-280, 1980.
- II-19. Harding, AE. & Thomas, PK. : Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43: 669-678, 1980.
- II-20. Hallam, PJ., Harding, AE., Berciano, J. et al : Duplication of part of chromosome 17 is commonly associated with hereditary motor and sensory neuropathy type I (Charcot-Marie-Tooth disease type I). *Ann. Neurol* 31: 570-572, 1992.
- II-21. Nordborg, C., Conradi, N., Sourander, P. et al. : Hereditary motor and sensory neuropathy of demyelinating and remyelinating in children: Ultrastructural and morphometric studies on sural nerve biopsy specimens from ten sporadic cases. *Acta Neuropath.* 65: 1-9, 1984.
- II-22. Gabreels-Festen, AAWM., Joosten, EMG., Gabreels, FJM. et al : Congenital demyelinating motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheath. *Brain* 113: 1629-1643, 1990.
- II-23. Charnas, I., Trapp, B. & Griffin, J. : Congenital absence of peripheral myelin: Abnormal Schwann cell development causes lethal arthrogyriposismultiplex congenita. *Neurol.* 38: 966-978, 1988.
- II-24. Guzzetta, F., Ferriere, G. & Lyon, G. : Congenital hypomyelination polyneuropathy: Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *brain* 105: 395-416, 1982.
- II-25. Joosten, E., Gabreels, F., Gabreels-Festen, et al : Electron-microscopic heterogeneity of onion-bulb neuropathies of the Dejerine-Sottas type: Two patients in one family with the variant described by Lyon. *Acta Neuropath.* 27: 105-118, 1969.
- II-26. Harding, AE. & Thomas, PK. : The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathies type I and type . *Brain* 103 : 25, 1980.
- II-27. Hahn, AF. : Hereditary motor and sensory neuropathy: HMSN Type (Neuronal Type) and X-linked HMSN. *Brain Pathol.* 3: 147-155, 1993.
- II-28. Loprest, LJ. Pericak-Vance, MA., Staji, J. et al. : Linkage studies in Charcot-Marie-Tooth diseases type: Evidence that CMT types and are distinct genetic entities. *Neurol.* 42: 597-601, 1992.
- II-29. Harding, AE. & Thomas, PK.. : Genetic aspects of hereditary motor sensory neuropathy types (and). *J. Med. Genet.* 17:329-336 1980.
- II-30. Yasuda, H., Shigeta, Y. & Dyck, PJ. : Axon caliber and neurofilament content and three dimensional alterations of axon in hereditary motor and sensory neuropathy type II. in *Charcot-Marie-Tooth Diseases: Pathophysiology, Molecular Genetics and Therapy.* Lovelace, RE., Shapiro, HK. (eds), pp. 87-92, 1990, Wiley-Liss. New York.
- II-31. Gabreels-Festen, AAWM., Joosten, EMG., Gabreels, FJM. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. *Brain* 114: 1855-1870 1991.
- II-32. Dyck, PJ., Lais, AC., Kernes, JL. et al : Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. *Ann. Neurol.* 9: 575-583, 1981.
- II-33. Vogel, P., Gabriel, M., Goebel, HH. et al : Hereditary motor sensory neuropathy type with neurofilament accumulation. New finding or new disorder? *Ann Neurol.* 17: 455-461, 1935.
- II-34. Berciano, J., Combarros, O., Calleja, J. et al : The application of nerve conduction and clinical studies to genetic counseling in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *muscle nerve* 12: 302-306, 1989,

- II-35. Dupuis, M., Brucher, JM. & Gonsette, R. : Etude anatomoclinique d'une forme neuronale de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Rev. Neurol. (Paris) 139: 643-649. 1983.
- II-36. Ouvrier, RA., McLeod, JG., Morgan, et al : Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. J. Neurol. Sci, 51: 181-197. 1981.
- II-37. McLeod, JG. & Low, PA. : Peroneal muscular atrophy with autosomal dominant inheritance. Clin. Exp. Neurol. 14: 142-153, 1977.
- II-38. Sghiranzoni, A., Pareyson, D., Scaiola, V. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy type I and type II. Ital. J. Neurol. Sci. 11: 471-479, 1990.
- II-39. Chance, PF., Bird, TD. O'Connell, P. et al : Genetic linkage and heterogeneity in type I Charcot-Marie-Tooth disease hereditary motor and sensory neuropathy type . Am. J. Hum. Genet. 47: 915-925, 1990.
- II-40. Bercino, J., Combarros, O., Figols, J. et al : Hereditary motor sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. Brain 109: 897-914, 1986.
- II-41. Gilchrist, D., Chan, CK. & Deck, JHN. : Phrenic involvement in Charcot-Marie-Tooth disease. A pathologic documentation. Chest 96: 1197-1199, 1989.
- II-42. Chan, CK., Mohsenin, V., Loke, J. et al : Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). Chest 91: 567-570, 1987.
- II-43. Hughes, JT. & Brownell, B. : Pathology of peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth disease). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 648-657, 1972.
- II-44. Hardie, R., Harding, AE., Hirsch, N. et al : Diaphragmatic weakness in hereditary motor and sensory neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 53: 348-350, 1990.
- II-45. Harding, AE. & Thomas, PK. : Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 43: 669-678, 1980.
- II-46. Bouche, P., Gherald, R., Cathala, H.P. et al : Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. J. Neurol. Sci. 61: 389-399, 1983.

III. 遺伝性運動感覚ノイロパチー, III型 (Hereditary Motor and Sensory Neuropathy, Type III. Dejerine-Sottas Disease)

1975年 Dyck(I-5) はそれまでに報告された遺伝性運動感覚性ノイロパチー症例を臨床的, 電気生理学的ならびに形態学的所見を加味して次のごとく分類した.

常染色体優位性運動感覚ノイロパチー
(Autosomal Dominant Motor and Sensory Neuropathy Type III, Charcot-Marie-Tooth disease)

常染色体劣性肥大性 ノイロパチー
(Autosomal Recessive Hypertrophic Neuropathy, MSN Type III, Dejerine-Sottas disease) に分けた.

この型のノイロパチーは数多くの人により異なった名称で報告され, その報告された初期時代の理解や解釈の程度が反映している. 1889年, Gombault & Mallet(III-1)は58才患者の肥大性ノイロパチーの2症例を経験し, その臨床所見および剖検所見を報告した. しかしこの報告ではこの症状はTabes dorsalis(脊髄癆)に起因するものと考えた. 1893年Dejerine et Sottas(III-2)は "Nervite interstitielle hypertrophique et progressive" として2症例の報告を行った. 当時この疾患は 現在でいうHMSN Type(Charcot-Marie病)の一亜型と考えられた(III-3, III-4). これに対しMarie(III-6), Sainten(III-7)はこれは独立した新しく見出された疾患と考えた. 他方では Dejerine & Andre-Thomas(-5)は上述の反論に対し, 新しい疾患であるとの自説を固執した. このように本症はその帰属に関し多くの説が提唱された(III-8). しかし, Dawidenkowにより(III-9, III-10), また, Dyck ら(III-11)により光顕, 位相差顕微鏡, 電顕および電気生理学的手法により本症はHMSN Type IIIより分離し, 独立した疾患であるとする説が確認された.

本症の最初の報告である上述のDejerine-Sottasの報告では(III-2), 14才患児と幼児での所見につき記載し全身筋肉の脱力と萎縮, 筋線維束の萎縮, 脊椎後弯, 縮腫, 対光反射の低下を呈し, 45才死亡時には歩行不能となる. 剖検時末梢神経は肥厚し固くなり, 粘液様物質にて包まれていた. 光顕

により髄鞘は薄く, 時には欠損する. この様な神経線維の周囲には結合織の増加が見られ, 特に末梢部に著しい. 同様の变化は神経根にも達する. 脊髄前角細胞の消失, 後索の変性が見られる. これらDejerine-Sottas病として結論づけた主たる異常はHyperplastic endoneuriumで神経線維内鞘の線維症を原因としての意義を強調している. これと前後して発表された病理所見像として, 剖検例ではGombault & Mallet(Ⅲ-1), Dejerine & Sottas (Ⅲ-2), Dejerine et al (Ⅲ-5), Anderson et al (Ⅲ-12)らにより, 生検例については Dyck & Lambert (Ⅲ-13 & Ⅲ-14), Guzzetta et al(Ⅲ-15), Ouvrier et al(Ⅲ-16)により報告されている. これらをまとめると病変は末梢神経, 筋線維に認められ, 大径線維の減少, 髄鞘は薄くOnion bulbの形成が見られ, 末梢側の方がより著しい. 変性は脊髄後索にも及ぶ. 脊髄前角では神経細胞にも見られる. 筋束では脱神経の変化, 即ち, グループ萎縮, 支配神経細胞の小型化および多角化を来す. このHMSN Type I とⅢとの鑑別についてはそれら疾患の発表以来種々問題になったところである. HMSN Type Ⅲは末梢神経の髄鞘形成の程度およびOnion bulbの構成成分の種類により亜型が区別されている. その遺伝形式は常染色体劣性である. そして髄鞘形成の発育程度により三亜型に分類される.

① HMSN Type Ⅲ with Amyelination

(髄鞘無形成を伴うHMSN Type Ⅲ, Dejerine-Sottas 病)

全身のあるいはほぼ全身的に末梢神経系の髄鞘無形成があるが, 中枢神経系の髄鞘には侵襲は見られない(Ⅲ-17, Ⅲ-18 cases 1 & 2, Ⅲ-19, Ⅲ-20, Ⅲ-21). 遺伝は常染色体劣性型である. これは正常の両親から生まれた患児での観察に基づく(Ⅲ-19cases 1 & 2). 生下時より重症の関節弯曲症を示し, また先天性多発性関節弯曲症(Arthrogyriposis multiplex congenita)(Ⅲ-22)の所見を示す. そして呼吸困難, 燕下困難を伴う. 神経刺激伝導速度は著しく延長する. 時に測定不能となる. 脳脊髄液蛋白は上昇する.

病理学的には末梢神経には髄鞘は認められず(Ⅲ-17, Ⅲ-19), あるいはほとんど髄鞘形成は認められない(Ⅲ-17, Ⅲ-18, Ⅲ-20~22). 玉ねぎ

様変化(Onion Bulb)は無い. ただ1例に一層の基底膜より成る玉ねぎ様変化が報告された(Ⅲ-18). ヒストグラムでは大径および小径の有髄線維は消失している(Ⅲ-23).

Charnes et al(Ⅲ-19)は全く髄鞘形成の無い一症例を調べ, シュワン細胞は一般にMesaxonの延伸や突起の螺旋状囲堯などの発育段階であらゆる発育・分化を終了していることより, 本症ではシュワン細胞の分化発育に欠陥があると考えた. また, 他の報告では最小限の髄鞘形成のみ生じていることを報じている(Ⅲ-21, Ⅲ-22).

② AR HMSN Type Ⅲ with Basal Lamina Onion Bulbs

(Dejerine-Sottas 病, 基底膜玉ねぎ様変性)

これまで約30例ほど報告されている. Congenital Hypomyelination Neuropathyの名で報告される(Ⅲ-12, Ⅲ-14~16, Ⅲ-19, Ⅲ-29~32, Ⅲ-33 case 2, Ⅲ-34 cases 7~8, Ⅲ-35case 4, Ⅲ-36, Ⅲ-37 cases 3~5, Ⅲ-43 cases 1~4). 遺伝はAR型と見なされる. 即ち侵された患児は健康な近親結婚の両親から生まれている(Ⅲ-32, Ⅲ-33). または, 患児は非近親結婚の健康な両親から生まれていることが報告されている(Ⅲ-16, Ⅲ-28, Ⅲ-37, Ⅲ-44).

発症は生下時または幼児期で, 筋の先天性低緊張症・呼吸困難および燕下困難を伴う. 単独歩行は不能あるいは極端に遅延する, が早晚車椅子使用を強いられる. 手の機能は幼年期に障害され, 知覚障害は小児期に現れ, 感覚性失調をきたす. 無反射や尖足は通常見られる. 脊椎側弯症はほとんどの患者で認められる. CSF蛋白は上昇する. 正中神経での伝導速度は測定不能の低下を示すか極端に低下する. 通常6 m/s以下とされ, 多くても7.5m/s以下とされている.

病理学的には脱髄線維は多数見られ, 有髄線維に著明な脱髄像が見られる. 残存する髄鞘は極めて薄い. 大多数の患者では顕著な脱髄に加え, 玉ねぎ様変性物で囲まれている. このOnion Bulbは対を成すシュワン細胞膜よりなり, 軸索を取り囲んでいる. この型の神経変性の一次的欠陥は髄鞘形成にあるとされているが(Ⅲ-25, Ⅲ-45), Urich et al(Ⅲ-30)およびBoylan et al(-36)によりArthrogyriposis multiplex congenitaとし

て診断された症例は先天性低髄鞘形成ノイロパチーの初期症状とみなされる。そのための髄鞘低形成と考えられる。また髄鞘の変性も関与することを示唆している。

③ HMSN type III phenotype with classic Onion Bulb

(古典的玉ねぎ変性を伴うDejerine-Sottas 病)

この疾患は稀でこれまで8-9例が報告されているにすぎない。(Ⅲ-3, Ⅲ-12 Case-1, Ⅲ-33 Case-1, Ⅲ-37 CaseⅢ-12, Ⅲ-46 CaseⅢ-3, Ⅲ-47 Case-1, Ⅲ-48, Ⅲ-49)。これなどは散発的発症の例であるが、それらは遺伝的起源の証拠ではない。しかしその病理像はHMSN Type III の所見に一致する(Ⅲ-46)。患者は生下時には正常, 10代には歩行可能であるが、それ以降発育は低下し、貧弱な歩行を示す。または歩行開始は遅延する。そして貧弱なまま終始する。腱反射はない。尖足脊椎彎曲を来す。感覚性失調は多くの患者で見られる。脳脊髄液蛋白は著しく上昇する。MNCVは延長する。

病理像としては著しい脱髄が見られ、または、著しく薄い形成不良の髄鞘を示す。軸索は空虚なシュワン細胞基底膜よりなる玉ねぎ状変性物で同心円状にとり囲まれる。無髄線維のシュワン細胞は係わらない。正中神経でのヒストグラムは大径および小径の軸索消失を示す。同神経のMNCV(伝導速度)は著しく低下する。時にステロイドに反応する炎症性脱髄を示すことより(Ⅲ-42)、原因として後天的炎症性疾患をも考慮せねばならぬとされる。

参考文献 IIIの項

- Ⅲ-1. Gombault, D. & Mallet, R. : Une cas de tabes ayant debute dans l'enfrance:autopsie. Arch. Ned. Exp. Anat. Pathol. 1:386, 1889
- Ⅲ-2. Dejerine, J. & Sottas, J. : Sur la nevrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'entrance. C. R. Soc. Biol. (Paris), 45: 63, 1893.
- Ⅲ-3. Marinesco, C. : De l'amyotrophie Charcot-Marie. Arch. Med. Exp. Anat. Pathol. 6: 921, 1894.
- Ⅲ-4. Raymond. : Cited from referen I-5 by Dick, Ann. Neural, 1903
- Ⅲ-5. Dejerine J. & Andre-Thomas, J. : Sur la nevrite de l'enfance (2'observation suivie d'autopsie). Nouv. Iconig. Salpetriere. 19: 477, 1906
- Ⅲ-6. Marie, M.P. : Forme speciale de nevrite interstitielle hypertrophique progressive de l'enfance. Rev. Neurol. (Paris), 14: 557, 1906.
- Ⅲ-7. Sainten, P. : Contribution a l'etude anatomopathologique et clinique de l'amyotrophie Charcot-Marie. Nouv. Icong Salpetriere 12: 20, 1899.
- Ⅲ-8. Thomas, A. & Chausseblanche, L. : Un casde nevrite hypertrophique et progressive de l'enfance (maladi de Dejerine et Sottas). Encephale, 28: 504, 1933.
- Ⅲ-9. Dawidenkow, S. : Uber die neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie: Klinisch-genetische Studien. Z. Neurol. 107:259, 1927
- Ⅲ-10. Dawidenkow, S. : Uber die neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie: Klinisch-genetische Studien. Z. Neurol. 108:344, 1977.
- Ⅲ-11. Dyck, P.J. & Gomez, MR. : Segmental demyelination in Dejerine-Sottas disease. Light, phasecontrast and electron microscopic studyes. Mayo Clin. Proc. 43: 280-296, 1968.
- Ⅲ-12. Anderson, RM. Dennett, X., Hopkins, IJ. et al : Hypertrophic interstitial polyneuropathy in infancy: Clinical and pathologic features in two cases J. Pediatrics 82:619-624, 1979
- Ⅲ-13. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuro-pathy. Arch. Neurol. 18: 603, 1968.
- Ⅲ-14. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degeneations. Arch. Neurol. 18: 619, 1968.
- Ⅲ-15. Guzzetta, F., Ferriere, G. & Lyon, G. : Congenital hypomyelination polyneuropathy: pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life Brain 95: 395-416, 1982.
- Ⅲ-16. Ouvrier, R.A. McLeod, J.G. : The peroneal muscular atrophy syndrome. Sur la navrite interstitielle, hypertrophique progressive de l'enfance. in Peripheral Neuropathy in Childhood, pp.63-103, 1990, Raven Press.

- New York. or C.R. Soc. Biol. (paris). 45: 280, 1968.
- III-17. Karch, SB. & Urich, H. : Infantile polyneuropathy with defective myelination: An autopsy study. *Dev. Med. Child Neurol.* 17: 504-511. 1975.
- III-18. Palix, C. & coignet, J. : Un cas de polyneuropathie peripherique neo-natale-paramyelisation. *Pediatric* 33:201-207. 1978.
- III-19. Charnas, I., Trapp, B. & Griffin, J. : Congenital absence of peripheral myelin: Abnormal Schwann cell development causes lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurol.* 38: 966-978. 1988
- III-20. Kasman, M., Bernstein, L., Schulman, S. : Chronic polyradiculoneuropathy of infancy: A report of three cases with familial incidence. *Neurology* 20: 565-573, 1976.
- III-21. Hakamada, S., Kumagai, T., Hara, K. et al : Congenital hypomyelination neuropathy in a newborn. *Neuropediatrics* 14: 182-183, 1983.
- III-22. Seitz, RJ., Wechsler, W., Mosny, DS. et al : Hypomyelination neuropathy in a female newborn presenting as arthrogryposis multiplex congenita. *Neuropediatrics* 17: 132-136. 1986.
- III-23. Lyon, G. : Ultrastructural study of a nerve biopsy from a case of early infantile chronic neuropathy. *Acta Neuropath.* 13: 131-142, 1969.
- III-24. Joosten, E., Gabreels, F., Gabreels-Festen, et al : Electron-microscopic heterogeneity of onion-bulb neuropathies of the Dejerine-Sottas type : Two patients in one family with the variant described by Lyon (1969). *Acta Neuropath.* 27: 105-118. 1974.
- III-25. Kennedy, WR., Sung, JH. & Berry, JF. : A case of congenital hypomyelination neuropathy: Clinical, morphological, and chemical-345. 1977.
- III-26. Harati, Y., Butler IJ. : Congenital hypomyelinating neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 48: 1269-1276. 1995.
- III-27. Vallat, JM., Gill, R., Leboutet, MJ. et al : Congenital hypo- and hypermyelination neuropathy: two cases. *Acta neuropath.* 74: 197-201, 1987.
- III-28. Vital, A., Vital, C., Rivier, JP. : Variability of morphological features in early infantile polyneuropathy with defective myelination. *Acta Neuropath.* 73: 295-300, 1987.
- III-29. Moss, RB., Sriram, S., Kelts, A. et al : Chronic neuropathy presenting as a floppy infant with respiratory distress. *Pediatrics* 64: 459-464, 1979.
- III-30. Ulrich, J., Hirt, H-R., Kleihues, P. et al : Congenital polyneuropathy: A case with proliferated microfilaments in Schwann cells. *Acta Neuropath.* 55: 39-46, 1981.
- III-31. Ono, J., Senba, E., Okada, S. et al : A case report of congenital hypomyelination. *Eur. J. Pediatrics*, 138: 265-270, 1982.
- III-32. Pages, M., Voisin, M., Echenne, B. et al : Neuropathie congenitale par hypomyelination. *Arch. Fr. Pediatr.* 40: 557-560, 1983.
- III-33. Tachi, N., Ishikawa, Y. & Minami, R. : Two cases of congenital hypomyelination neuropathy. *Brain Dev.* 6: 560-565, 1984.
- III-34. Ouvrier, RA., Mcleod, JG. & Pollard, JD. : The peroneal muscular atrophy syndrome. in: *Peripheral Neuropathy in Childhood*, pp. 63-103, Raven Press, N.Y. 1990.
- III-35. Routon, MC., Robain, O., Mayer, M. et al : Neuropathies hereditaires sensitivomotrices a debut congenital. *Rev. Neurol(Paris)* 147: 577-585. 1991.
- III-36. Boylan, KB., Ferriero, DM., Greco, CM. et al : Congenital hypomyelination neuropathy with arthrogryposis multiplex congenita. *Ann. Neurol.* 31: 337-340. 1992.
- III-37. Gabreels-Festen, AAWM. : Hereditary motor and sensory neuropathy types ,and: Present status of HMSN type and up-dated classification. in *Hereditary Motor and Sensory Neuropathies with Onset in Early Childhood*. pp. 91-109, PH.D.thesis. University of Nijmegen. The Netherland. 1992.
- III-38. Dyck, PJ., Lambert, EH., Sanders, K. et al : Severe hypomyelination and marked abnormality of conduction in Dejerine-Sottas hypertrophic neuropathy: Myelin thickness and compound action potential of sural nerve in vitro. *Mayo clin. Proc.* 46:432-436. 1971.
- III-39. Weller, R.O. : An electric study of hypertrophic neuropathy of Dejerine and Sottas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30: 111-135, 1967.
- III-40. Koto, A., Horoupiian, D.S., Spiro, A. et al : Sensory Neuropathy with onion-bulb formation. *AM. J. Dis. Child.* 132: 379-381, 1978.
- III-41. Barbieri, F., Santangelo, R., Banuso, S.S. et al : A case of Dejerine-Sottas disease with

- prominent ataxia and brain stem involvement. A clinical electrophysiological, otoneurologic, and ultrastructural study. Clin. Neurol. Neurosurg.89: 287-292, 1987.
- III-42. Sladky, J.T., Brown, M.J. & Berman, P.M. : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of infancy: A corticosteroid responsive disorder. Ann. Neurol. 20: 76, 1986.
- III-43. Harati, Y., Butler IJ. : Congenital hypomyelinating neuropathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 48: 1269-1276. 1995
- III-44. Lutschg, J, Vasselia, F., Boltshauser, E. et al : Heterogeneity of congenital motor and sensory neuropathies. Neuropediatrics 16: 33-38, 1985.
- III-45. Thomas, P.K., Landon, B.N. & King, R.H. M. : diseases of the peripheral nerves. in Greenfield's Neuropathology. Adams, J.M., Duchen, L.W.(eds.). pp.1115-1245, Edward Arnold, London. 1992.

4). X-染色体連鎖ノイロパチー

(HMSN X-linked Neuropathy)

この型のX-染色体連鎖性の遺伝形式を持つノイロパチーの存在は古い文献にも見られるが(X-1, X-3), 最近のまとまった記載はGal et al(X-4)により報告されている. 元来この疾患は分類上異なった意見が多く混乱した時期が長く続いた. 1968年Dyck & Lambertは本症を定義づけ(X-28 & 29), 次いでThomas & Calne (X-31)およびBuchthal & Behse(X-30)により本症がX染色体に連鎖するノイロパチーであることが明らかにされた. このHMSNXに対する遺伝子はX-染色体の長腕の上の近位部にあるとされ(X-5, X-6), さらにこれは別の二家系が存在することが確かめられ, それらはAllenらおよびGelらにより記載されている(X-2, X-6). この HMSNX 型の存在はWoratz(X-3)による60例を越す症例の記載によっても明らかにされた. この観察はHahn et al(X-7)の報告を含めRozear et al(X-9)によっても確かめられている. その他臨床所見の簡単な報告がある(X-17, X-19~21, X-22~25). この疾患の表現型は, 侵された家系やHMSN-1型の優性型のそれに似ている. 女子では症状は軽く, 男子の患者は女子の症例より一層重症で, 10-20才代に病状が現れ, 進行は緩慢である. 発症は10才代の後期かそれ以後とされる. そして40ないし50才には歩行不能となる. 女子では時に症状が明らかでなく, 注意深い検査によって罹患していることがわかる.

この型の病理所見は小数の生検例で調べられているが, Hahnなど(X-7)は16才および61才男子のPeroneal Nerve生検例の横断切片での報告を行っている. それによると中等度ないし高度の有髄線維の消失, ことに大径線維の消失が観察された. その病理像は慢性進行性軸索変性症である. と同時に多くの再生像を伴う神経線維の消失であるが, これらの変化はHMSNの優性型の変化に似ている. 同様の変化は Rozear et al (X-9), Mostacciuolo et al (X-20)によって報ぜられている. これら著者はこれらの変化を一次性脱髄性の変化としている. 再生像はHMSN 1では見られない. Onion Bulb 様変化は有髄線維の周りを Schwann 細胞質が同心円状に取り囲む真の Onion Bulb ではないとする (X-7). そして

Primary Neuronal Axonal Degenerationの結果としている。大径有髄線維には中等ないし高度の消失が見られ, また多数の小線維の塊が見られたと報じている。後者は同心円状に配列するシュワン細胞の突起から成り, 無髄線維を取り囲む玉ねぎ様構造に関与している。しかし, Hahnはこれは真のOnion Bulbではないとし, その理由としてこれら変化はChronic Axonal Degenerationでの軸索のOrganelleに変化が無いことと, 加えて髄鞘形成のプログラムの消失ないし破綻のためとし, HMSNのNeuronal FormのAutosomal Dominantと似ているとしている。さらに, Hahnらは6代にわたる家系と57名におよぶ患者につき臨床的ならびに電気生理学的検索を行っている(X-36)。

遺伝学的検索は本疾患に罹患した19/28の女子例, 13/32の男子例の子女について検索した結果, 罹患した女性の子女では半数の子が罹患し, しかも男女同数であった。これに対し罹患した男性の子女では女兒11例の全員が罹患し, 男児19例ではいずれも罹患していなかった。このことは本症の遺伝形式がX-遺伝子連鎖優性遺伝であることの証拠である。

これなどをまとめると本症はX-染色体連鎖型優位遺伝形式(X-linked dominant mode of inheritance)の遺伝性疾患で, 電気生理学的検索はHahn et al (X-7)により, 60家系および57症例について行われている。

運動神経伝導に関しては, Peroneal Nerveでの運動神経刺激伝導速度(MNCVと略す)および遠位運動潜時(distal motor latency)(DMLと略す)が測定された。

MNCVは非罹患患者や健康人に比べわずかに遅延し, 一方, 知覚神経伝導については表在性Peroneal NerveおよびSural Nerveで調べられた。

知覚神経での伝導速度は24例で正常であった。その振幅は年齢の進んだ2例で減少している。

病理像はPrimary neuronal and axonal degenerationであると理解する。

この様に本症は臨床的にはHMSN Type Iに類似し, 病理学的ならびに電気生理学的にはHMSN Type IIに似ている。

さらに, 遺伝子と関連する疾患はX-染色体関

連のBulbospinal Neuropathy(球脊髄ノイロパチー)がある。これは男子に進行性神経性筋脱力をもたらす遺伝性疾患であり, 発症年齢は25-50才とされる。筋の硬直が脱力の発現に数年先行する。これはしばしば脊髄性筋萎縮症(Spinale muscular Atrophy)と呼ばれるが正しくない。なぜならば同時に知覚神経細胞の関与があるからである。発症は筋の萎縮を伴い, 顔面や舌に多い。その他振戦, 反射消失, 知覚性軸索性ノイロパチー, 女性乳房, 不妊症, 糖尿病などを来す。責任遺伝子はX-染色体の長腕の近位部にある。

Vallet et alの記載によれば異常に厚い髄鞘と異常に薄い髄鞘より成るOnion bulbの存在が特徴であるとしている。このOnion bulbはシュワン細胞の細胞質と基底膜の突起が軸索周囲に同心円状に配列したものである。組織変化は先天性の髄鞘形成の低下(Hypomyelination)の所見である。そして種々の名で呼ばれて, 混乱をもたらしている。Dejerine-Sottas病, あるいはHMSNの一亜型と理解すべきである。

X-linked 劣性HMSNに関しては小数ではあるが報告されている(X-26, X-32, X-33, X-36)。しかし, 臨床的記載は一定せず, 精神症状を伴っている。いまだその帰属は未解決である。

参考文献, Xの項

- X-1. Finlay, J. : Neural progressive muscular atrophy: A study in heredity. Thesis, Aberdeen University: Scotland, 1935
- X-2. Allen, W. : Relation of hereditary pattern to clinical severity as illustrated by peroneal atrophy. Arch. Int. Med. 63:1123-1131, 1939
- X-3. Woratz, G. : Neuronale Muskelatrophie mit dominantem X-chromosomalem Erbgang, A bhandl. Dtsch. Akad. Wissensch. Klass Med. 2: 1-99, 1964.
- X-4. Gal A., Muecke, J., Theile, H. et al : X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease : Suggestion of linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq. Hum. Genet. 70: 38-40. 1985.
- X-5. Beckett, J. Holden, J.J.A., Simpson, N.E. et al : Localization of X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT 2) to Xq 13. J. Neurogenet. 3: 225-231, 1986.
- X-6. Fischbeck, K.H., Rushdi, N., Pericak-Vance,

- M. et al : X-linked neuropathy: Gene localization with DNA probe. *Ann. Neurol.* 20: 527-532, 1986.
- X-7. Hahn, A.F., Brown, W.F., Koopman, W.J. et al : X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 113: 1511-1525, 1990
- X-8. Harding, A.E. & Thomas, P.K. : The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy type I and *Brain* 103: 259-280, 1980.
- X-9. Rozear, M.P., Pericak-Vence, M.A., Fischbeck, K. et al : Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked: A half century follow up. *Neurology*, 37: 1460-1465, 1987
- X-10. Goebel, H.H., Zeman, W. & DeMyer, W. : Peripheral motor and sensory neuropathy of early childhood, simulating Werdnig-Hoffman disease. *Neuropediatric* 7: 182-195. 1980.
- X-11. Madrid, R., Bradley, W.G. & Davis, C.J.F. : The peroneal muscular atrophy syndrome: Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Part 2. observations on pathological changes in sural nerve biopsies. *J. Neurol. Sci.* 32: 91-122. 1977.
- X-12. Luetsch, J., Vasselia, F., Boltshauser, E. et al : Heterogeneity of congenital motor and sensory neuropathies. *Neuropediatrics* 16: 33-38, 1985.
- X-13. Ross, L.N., Luetsch, J., Meier, C. et al : Hereditary motor sensory neuropathies in childhood. *Develop. Med. Child Neurol.* 25: 19-31, 1983.
- X-14. Hagberg, B. : Polyneuropathies in pediatrics. *Eur J. Pediatr.* 148: 296-305, 1990.
- X-15. Colomer, J., Fabregues, I. & Fernandez-Alvarez, E. : Neuropatias hereditarias en la infancia. Estudio de 31 pacientes. *An Esp. Pediatr.* 19: 193-203, 1983
- X-16. Westerberg, B., Hagne, I. & Sellden, U. : Hereditary motor and sensory neuropathies in Swedish children. *Acta Paediatr Scand.* 72: 685-693, 1983.
- X-17. Ionasescu, V.V., Burns, T.L. : X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy with 15 cases in a family genetic linkage study. *Muscle Nerve* 11: 1154-1156, 1988.
- X-18. Goonewaden, P., Welihinden, J., Anvret, M. et al: A linkage study of the locus for X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin. Genet.* 33: 435-440, 1988.
- X-19. Haites, N., Fairweather, N., Clark, C. et al: Linkage in a family with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin. Genet.* 35: 399-403, 1989.
- X-20. Mostacciuolo, M.L., Mueller, E., Fardin, P. et al: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: A linkage study in a large family by using 12 probes of the pericentromeric region. *Hum. Genet.* 87: 23-27. 1991.
- X-21. Ionasescu, W., Trofatter, J., Haines, J.L. et al: Mapping of the gene for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neurol.* 42: 903-908. 1992.
- X-22. de Weerd, C.J.: Charcot-Marie-Tooth disease with sex-linked inheritance. linkage studies and abnormal serum alkaline phosphatase level. *Eur. Neurol.* 17: 336-344, 1978.
- X-23. Iselius, L. & Grimby, L. : A family with Charcot-Marie-Tooth's disease, showing a probable X-linked incompletely dominant inheritance. *Hereditas* 97: 157-158, 1982
- X-24. Phillips, L.H. & Kelly, T.E., Schatter, P. et al : Hereditary motor-sensory neuropathy (HMSN) : Possible X-linked dominant inheritance. *Neurology* 35: 498-502, 1985.
- X-25. Dyck, P.J., Karnes, J.L. & Lambert, E.H. : Longitudinal study of neuropathic deficits and nerve conduction abnormalities in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Neurology* 39: 1302-1308, 1989.
- X-26. Lyon, G. : Ultrastructural study of a nerve biopsy from a case of early infantile chronic neuropathy. *Acta Neuropath.* 13: 131-142, 1969.
- X-27. Harding, A.E., Thomas, P.K. : Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (type I and) *J. Med. Genet.* 17: 329-336, 1980.
- X-28. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 18: 603, 1968.
- X-29. Dyck, P.J. & Lambert, E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuromal degenerations. *Arch. Neurol.* 18: 619-625, 1968.
- X-30. Buchthal, F. & Behse, F. : Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. 1. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain* 100: 41-66. 1977

- X-31. Thomas, P.K. & Calne, D.B. : Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidence for genetic heterogeneity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37: 68-75, 1974.
- X-32. Ewing, EG. : A pedigree of sex-linked recessive peroneal atrophy. *J. Hered.* 35: 24-26, 1944.
- X-33. Fryns, JP. & Van den Berghe, H. : Sex-linked recessive inheritance in Charcot-Marie-Tooth disease with partial clinical manifestations in female carriers. *Hum. Genet.* 55: 413-415, 1980.
- X-34. Ionasescu, VV., Trofatter, J., Haines, JL. et al : Heterogeneity in X-linked recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.* 48: 1075-1083, 1991.
- X-35. Cowchock, FS., Duckett, SW., Streletz, L.J. et al : X-linked motor-sensory neuropathy type- with deafness and mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 20: 307-315, 1985.

Hereditary Neuropathy

YONEZAWA Takesi

President of Meiji University of Oriental Medicine.