

遺伝性運動感覚性ニューロパチータイプ I の 臨床遺伝学的検討

奈良県立医科大学神経内科学教室

村田 加代子

CLINICAL AND GENETIC STUDIES IN PATIENTS WITH HEREDITARY MOTOR SENSORY NEUROPATHY TYPE I

KAYOKO MURATA

Department of Neurology, Nara Medical University

Received August 26, 1998

Abstract: We investigated 12 Japanese patients whose diagnosis was hereditary motor sensory neuropathy type I (HMSN I) from clinical and pathological findings. We compared the genetic findings with their clinical features, MRI findings of the nerve roots, nerve biopsy findings, electrophysiological studies, and magnetic stimulation studies.

So far as we investigated, PMP-22 gene duplication was detected in one half of the patients while no genetic changes of PMP-22 or P₀ were observed in the other. Enlargement of peripheral nerves and nerve roots was remarkable in patients without abnormalities of PMP-22 or P₀, while some of them showed signs of radiculopathy or myelopathy. In patients with PMP-22 gene duplication, there was a significant correlation between the age at onset and MCV. This fact indicated that patients with younger onset and slower MCV had more severe symptoms. Though HMSN I is thought to be heterogeneous, we could detect significant features between clinical and electrophysiological findings according to the analysis of PMP-22 duplication. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 391~399, 1998)

Key words: hereditary motor sensory neuropathy type I (HMSN I), PMP-22 gene, duplication, P₀ gene, motor conduction velocity (MCV)

緒 言

脱髄を主病変とする遺伝性運動感覚性ニューロパチー (hereditary motor sensory neuropathy, 以下 HMSN と略) は、臨床的にタイプ I (HMSN I) およびタイプ III (HMSN III) に分類されてきた。近年、これらの脱髄性疾患は、遺伝子解析にて CMT1A, CMT1B, CMT1C などに分類されている¹⁾。CMT1A は、染色体 17p11.2 に連鎖し、PMP-22 遺伝子を含む 1.5 Mb の領域の重複例²⁾ および PMP-22 遺伝子の点変異例など³⁻⁶⁾ が報告されている。一方 CMT1B は、染色体 1q22-23 内に連鎖する P₀ 遺伝子の変異例が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。近年、HMSN III と

診断されていた症例のなかで、PMP-22, P₀ 遺伝子の変異例が報告されるなど⁵⁻⁷⁾、HMSN の病因遺伝子は少しずつ明確になってきている。

これまでも HMSN I と診断されていた症例に対し、様々な臨床的検討がなされてきたが¹¹⁻¹⁵⁾、遺伝子解析をふまえての報告は未だに少なく、検討の余地が多い。今回われわれは脱髄が主病変と考えられる HMSN に対し、遺伝子解析を行い、各々の臨床的ならびに神経生理学特徴との関連性を検討した。

対 象

対象は、1986 年から 1997 年の間に当院神経内科に通

院または入院した11家系12例(男性6例, 女性6例)である。全例で遺伝子解析の同意が得られ、①上下肢遠位部の筋萎縮、筋力低下②上下肢遠位優位の深部反射の低下～消失③下肢変形④手袋靴下型の知覚低下⑤末梢神経伝導速度の高度遅延などといったHMSN Iの臨床症候を有していた。

方 法

1. 遺伝子解析

まずPMP-22遺伝子の重複を検索し、重複をみとめない例については、P₀遺伝子の6つのエクソン、PMP-22遺伝子の4つのエクソンについて塩基変異を検索した。PMP-22遺伝子の重複は次の3つの方法により検討した。症例1～3, 5～12はproximal CMT1A-REPを認識するプローブを使用したサザン法¹⁶⁾を用い、うち症例2, 3, 5, 8, 9, 11, 12はPMP-22 complementary DNA (cDNA)を用いたサザン法¹⁷⁾にて検討した。一方症例4は染色体17pの6G1マーカー¹⁸⁾を用いた。proximal CMT1A REPのプローブを使用したサザン法では、ゲノムDNAを制限酵素EcoRIとSacIで消化後、7.8 kb (pLR 7.8) EcoRI fragment from c56 A 5を用いてハイブリダイゼーションした。PMP-22 cDNAを用いたサザン法では、制限酵素BamHIで消化後、PMP-22 cDNAおよび内部コントロールのHuman muscle specific phosphoglycerate mutase (PGAM)遺伝子でハイブリダイゼーションし、得られる2つのバンドのシグナルの比を比較した。PMP-22/PGAM値が1.2以上で重複ありと診断した。P₀遺伝子の塩基変異は、6つのエクソンをPCR法にて増幅し、SSCP法にて診断した⁹⁾。PMP-22遺伝子は4つのエクソンの翻訳部位の直接シーケンス法を行い塩基配列を決定し、塩基変異を検索した⁵⁾。

2. 発症年齢

発症年齢は、歩きにくい、力が入りにくい、上下肢のしびれなどの症状を初めて自覚した年齢、または他覚的に異常を指摘された年齢とした。

3. 神経生理学的検査

終末潜時(DL), F波潜時(FWL), M波振幅(AMP), 運動および感覚神経伝導速度(MCV, SCV)を測定した。体性感覚誘発電位(SEP)は正中神経を手首にて5 Hz/secの頻度で刺激し、腕神経叢(N 9), 頸椎棘突起上(N 13), 対側頭頂部(N 19)に表面電極を置き記録した。中枢運動神経伝導時間(CMCT)は、磁気刺激により得た。上肢の短母指外転筋と小指外転筋の筋腹中央表皮上に記録電極を固定し、不関電極をそれより2～3 cm 遠位

部の表皮上に固定した。経皮的パルス磁気により頭部、および頸部を刺激し、筋誘発電位の潜時の差を求め、CMCT-magを計算した。またCMCT-fは磁気刺激での頭部より筋までの潜時より(FWL-1+DL)/2 msecを引いた値とした。

結 果

1. 遺伝子解析(Fig. 1)

患者1～6は、PMP-22遺伝子の重複が確認された。尚、各検査法の間で互いに異なる結果には至らなかった。残る6例は、P₀遺伝子のSSCP法およびPMP-22遺伝子のエクソンのシーケンスでも異常は認めなかった。以上、今回検討した12例は、PMP-22遺伝子の重複群の6例とPMP-22, P₀遺伝子のエクソンには異常をみとめない非重複群の6例の2群に分類できた。

2. 臨床症候(Table 1)

家族歴は患者4は娘が同症と考えられ、患者9では父に凹足と槌状趾、下肢のしびれをみとめ、患者10と11は姉弟であった。一方、他の8例では、家族歴は明確ではなかった。さらに血族結婚はなく、患者2, 3の両親のMCVは正常範囲内であった。発症年齢の平均は、重複群37.5±29.8歳、非重複群33.5±11.7歳であり両群間に有意差はみられなかった。既往歴として、患者7, 8はそれぞれ14歳、29歳時に末梢性顔面神経麻痺に罹患している。臨床的には、筋力は全例で遠位、下肢優位に低下していたが、嚥下障害、構音障害、呼吸障害はみとめなかった。また、ほぼ全例で小指筋の萎縮、下腿の筋萎縮がみとめられたが、下腿筋の肥大は観察されなかった。深部反射は全例で上下肢とも低下～消失し、病的反射は全例でみとめなかった。知覚障害は患者2で足部の異常感覚をみとめたが、その他の症例では、ほぼ全例で手袋靴下型の知覚低下をみとめた。患者1, 7, 12で驚手、ほぼ全例で凹足、患者4, 5, 11以外の例に槌状趾をみとめた。患者7, 9, 12では、皮下の末梢神経肥厚が高度で、直接圧迫により放散痛を訴えた。また動作で増強する腰痛をみとめ、下肢を伸展挙上すると高度の疼痛を訴えた。なおこれらの症状は進行性で、歩行障害も徐々に進行した。画像所見では患者2, 5では神経根の明らかな肥厚はみとめなかったが、患者7, 9, 11, 12の4例で神経根の明らかな肥厚をMRIにて確認した(Fig. 2)。特に患者12では著明で、脊髄が肥厚した神経根により左右から圧迫され、達磨型に変形していた。治療面では、患者7, 8では末梢性顔面神経麻痺出現時にステロイド内服治療をうけたが、上下肢の症状については変化はみとめられなかった。また患者9, 12もステロイド内

Table 1. Summary of the patients

patient /sex	age at onset	age at examination	duplication of 17p11.2	initial symptoms	other findings	effect to steroid therapy	enlargement of roots	pathological findings of sural nerve
1/F	1	10	+	delay of gait, pes cavus	n. p.	n. d.	n. d.	n. d.
2/M	12	16	+	sole dysesthesia	n. p.	n. d.	no enlargement	n. d.
3/F	38	40	+	hand muscle atrophy, toe weakness	n. p.	n. d.	n. d.	n. d.
4/M	52	52	+		n. p.	n. d.	n. d.	n. d.
5/M	57	71	+	finger dysesthesia	n. p.	n. d.	no enlargement	n. d.
6/F	65	67	+	gait disturbance	n. p.	n. d.	n. d.	FD1958/mm ² onion bulb +
7/F	13	17	-	digit deformity, finger dysesthesia	peripheral facial palsy lumbago, Lasague's sign +	no change	enlargement ++	n. d.
8/M	30	31	-	facial nerve palsy	peripheral facial palsy	no change	no enlargement	FD2260/mm ² onion bulb +
9/M	31	31	-	weakness and dysesthesia of lower extremities	lumbago, Lasague's sign +	no change	enlargement ++	FD4245/mm ² onion bulb +
10/F	40	46	-	toe weakness,	n. p.	n. d.	n. d.	n. d.
11/M	42	43	-	dysesthesia of lower extremities	n. p.	n. d.	enlargement +	FD3384/mm ² onion bulb +
12/F	45	49	-	hand muscle weakness	lumbago, Lasague's sign + gait disturbance	no change	enlargement +++	few fibers onion bulb +

FD : fiber density, n. d. : not done, n.p. : nothing particular

scale of nerve roots enlargement : -no enlargement, +mild, ++moderate, +++severe

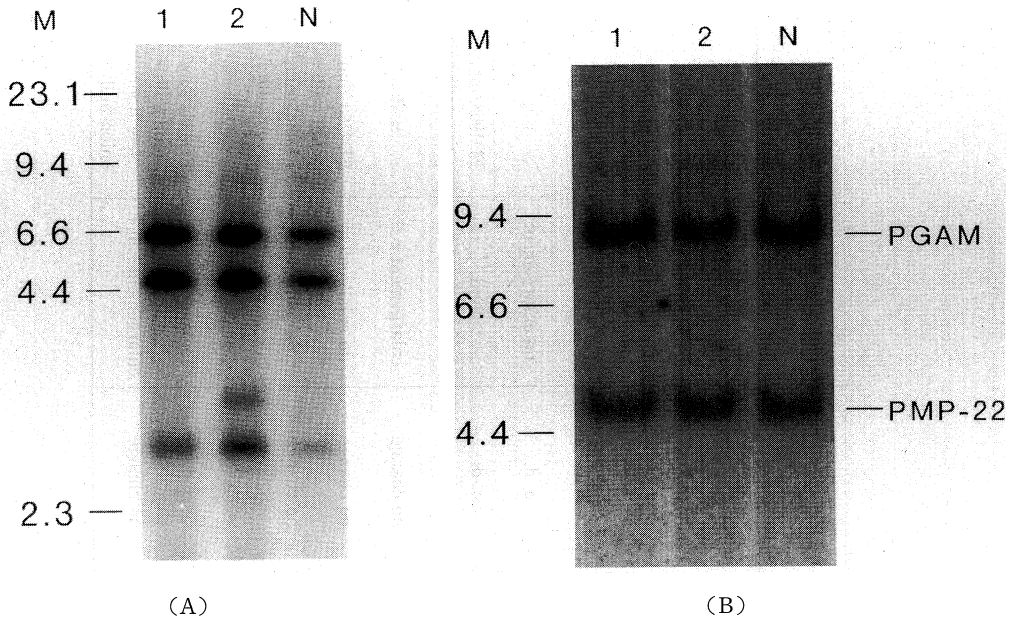


Fig. 1. Genetic analysis of the duplication on chromosome 17p11.2.
 1 : patient 11 (duplication-), 2 : patient 5 (duplication+), N : normal control, M : λ phage DNA-HindIII digestion size marker
 A : Southern blot analysis using the 7.8-kb Eco RI fragment as a probe. The novel junction fragment is observed in patient 5 (3.2kb).
 B : Southern blot analysis using PMP-22 cDNA as a probe. The signal ratio of PMP-22 to PGAM is 1.34 and 0.93 in patient 5 and 11 respectively.

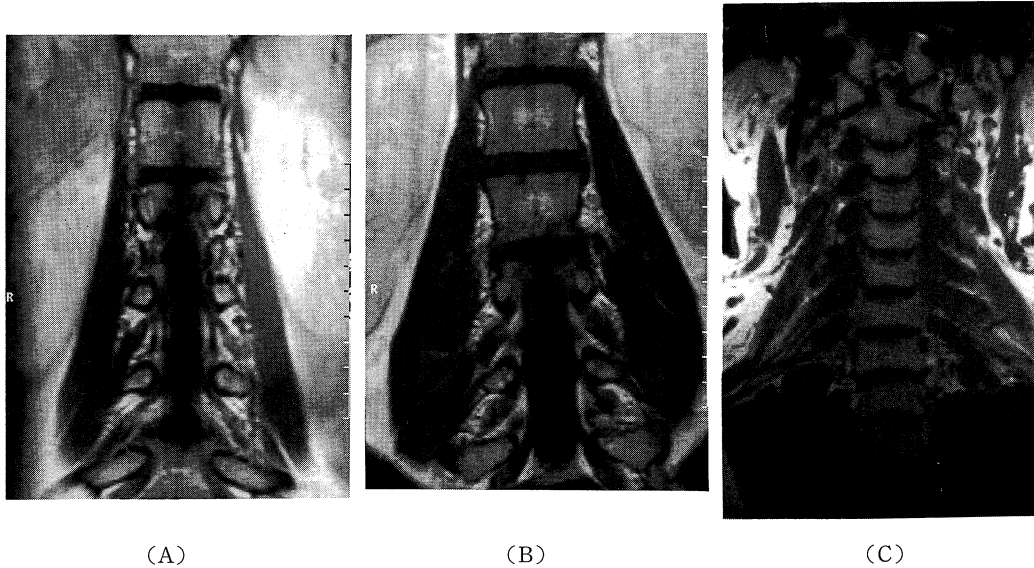


Fig. 2. Spinal MRI
 A : patient 7 (lumbar area, T1-weighted image). B : patient 9 (lumbar area, T1-weighted image). C : patient 12 (cervical area, T1-weighted image). Enlargement of nerve roots is remarkable in patient 12.

服治療を試みたことがあったが、症状の改善はみとめなかった。

3. 神経生理学的検査 (Table 2, 3)

神経伝導検査では conduction block, temporal dispersion は全例でみとめなかった。MCV の平均は、重複群 17.9±4.6 m/s(正中神経), 16.1±4.9 m/s(尺骨神経), 非重複群 15.6±5.8 m/s(正中神経), 14.7±6.2 m/s(尺骨神経)であり、重複群と非重複群の間で MCV の有意な差はみとめられなかった。一方、重複群では発症年齢と MCV 値は有意な(p<0.01)正の相関を示したが、

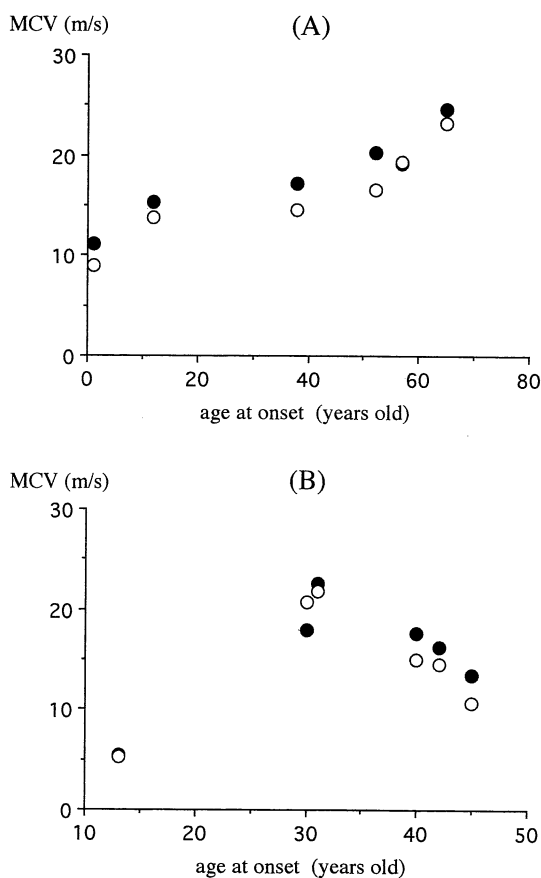


Fig. 3. The relationship between age at onset and MCV

A : duplication+, B : duplication-
 ● : median nerve, ○ : ulnar nerve
 In patients with duplication : R=0.94 (median nerve), R=0.93 (ulnar nerve). There is a significant positive correlation between the age onset and MCV (p<0.01).

Table 2. Nerve conduction studies

patient	age at onset		age at examination		median nerve				ulnar nerve				tibial nerve		sural nerve			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	DML (msec)	MCV (m/s)	FWL (msec)	SCV (m/s)	MCV (m/s)	SCV (m/s)
1	1	12	10	16	10.4	11.1	3.12	95.4	6.4	9.0	2.24	119.0	6.4	9.0	2.24	119.0	8.3	n.e.
2	12	38	16	40	12.2	15.3	3.14	74.2	9.8	13.8	6.10	83.8	9.8	13.8	6.10	83.8	17.0	n.e.
3	38	52	40	52	9.0	17.1	2.60	80.3	7.6	14.6	3.40	79.4	7.6	14.6	3.40	79.4	n.e.	n.e.
4	52	57	52	57	12.4	20.2	3.80	73.6	9.9	16.6	5.20	84.7	9.9	16.6	5.20	84.7	17.9	n.e.
5	57	65	71	67	8.8	19.1	3.10	57.1	6.5	19.4	1.97	n.i.	6.5	19.4	1.97	n.i.	18.1	14.7
6	65	13	67	17	14.9	24.6	1.03	n.i.	8.0	23.2	2.94	n.e.	8.0	23.2	2.94	n.e.	18.7	n.e.
7	13	30	17	31	11.9	5.4	0.37	n.e.	7.7	5.3	0.68	n.e.	7.7	5.3	0.68	n.e.	22.5	n.e.
8	30	31	31	31	12.6	17.9	1.28	n.e.	13.1	20.7	1.27	n.e.	13.1	20.7	1.27	n.e.	20.7	n.e.
9	31	40	31	46	12.0	22.6	4.88	71.0	6.9	21.8	9.45	68.4	6.9	21.8	9.45	68.4	18.8	n.e.
10	40	42	46	43	7.9	17.7	0.89	n.e.	5.4	15.0	6.50	68.7	5.4	15.0	6.50	68.7	12.2	n.e.
11	42	45	43	4	10.9	16.2	6.40	39.5	6.3	14.6	1.80	n.e.	6.3	14.6	1.80	n.e.	n.e.	n.e.
12	45		4		47.2	13.5	0.07	n.e.	24.0	10.6	0.44	n.e.	24.0	10.6	0.44	n.e.	n.i.	n.e.

DML : distal motor latency, MCV : motor nerve conduction velocity, AMP : amplitude of M-wave, FWL : F-wave latency, SCV : sensory nerve conduction velocity, * : SCV from elbow to wrist, ** : SCV from wrist to finger, n.e. : not evoked, n.i. : not identified.

Table 3. SEP and CMCT

patient	age at onset	age at examination	SEP			CMCT			
			P14 (ms)	N19 (ms)	CCT (ms)	APB(TA*)		ADM(ABH**)	
						CMCT-mag (ms)	CMCT-f (ms)	CMCT-mag (ms)	CMCT-f (ms)
1	1	10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	12	16	31.2	35.7	6.20	7.4	8.8	6.3	4.4
3	38	40	n.e.	39.5	—	15.1	10.1	13.8	8.6
4	52	52	n.d.	n.d.	n.d.	11.2	7.6	9.0	7.1
5	57	71	24.2	29.0	—	12.4	—	9.8	—
6	65	67	19.0	26.6	—	4.4	n.e.	3.4	n.e.
7	13	17	22.3	28.6	—	(23.4*)	—	(15.0**)	—
8	30	31	31.1	35.5	—	11.5	—	5.6	—
9	31	31	26.4	31.5	—	10.9	9.0	9.5	8.9
10	40	46	n.e.	31.1	—	6.4	—	5.8	—
11	42	43	n.e.	n.e.	—	16.8	—	13.1	—
12	45	49	n.e.	40.7	—	(32.6*)	—	(71.4**)	—

Mean±SD in normal control : APB 8.7±1.3 msec (CMCT-mag), 7.9±1.2 msec (CMCT-f), ADM 9.2±1.5 msec (CMCT-mag), 8.6±1.3 msec (CMCT-f), TA 16.5±4.6 msec (CMCT-mag), ABH 18.5±4.0 msec (CMCT-mag).

SEP : somatosensory evoked potential, CMCT : central motor conduction time, APB : abductor pollicis brevis, ADM : abductor digiti minimi, TA : tibialis anterior, ABH : abductor hallucis, — : not available, n.e. : not evoked, n.d. : not done.

The value of CMCT-mag is short in case 6 because of the weak contraction of the recorded muscle.

非重複群では有意な関連はみとめなかった(Fig. 3). SEPではほぼ全例でP14やN19は得られたが、症例2のみN9, 11, 13が得られ中枢神経伝導時間(N9-N13)は正常範囲であった(Table 3). CMCT-magは重複群中で2例、非重複群中で2例延長していた。CMCT-fは得られた範囲内では、ほぼ正常範囲内であった(Table 3).

考 察

今回検討した、12例のうち6例ではPMP-22遺伝子を含む領域の重複が明らかとなり、CMT1Aと診断できたが、残りの6例はPMP-22, P0遺伝子の遺伝子異常は検索し得た範囲内では存在しなかった。非重複例の場合、まず慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)を鑑別する必要がある^{19,20}。我々の症例では、症状の寛解、増悪のエピソードはなく、電気生理学的にtemporal dispersion, conduction blockが明らかでなかった。また末梢神経生検で細胞浸潤などはみとめず、さらに患者7, 8, 9, 12ではステロイド内服を行うも症状の改善や変動はみとめられなかったことにより、CIDPは否定的であった。次にHMSN Iと類似の臨床的特徴を有するCMTXを鑑別する必要がある。CMTXは、X染色体に連鎖するConnexin 32遺伝子の変異により生じ、女性例

より男性例に高度な症状が出現し、MCVは高度には遅延しない²¹。男性例の患者8, 9, 11では、MCVは高度に遅延し、末梢神経生検で有髄神経線維数の高度な低下、多くのonion bulbが認められ、その点が従来の報告²¹とは異なる。以上より、今回重複が確認されなかった6例もHMSN Iと診断可能と考えられた。しかし、今回の検討はあくまでも、PMP-22, P0遺伝子のエクソンのみであり、イントロンなどエクソン以外の異常の検出は行っていない。さらにCMT1Cなど、未知の遺伝子座が関与している可能性もあるので今後も引き続き検討が必要である。

今回、染色体17p.11.2の重複群と非重複群との間には臨床的には、発症年齢、上下肢の筋力低下、知覚障害などの症状には明らかな相違はみとめられなかった。しかし非重複群のうち、患者7, 9, 12では、皮下に肥厚した末梢神経をみとめ圧迫すると放散痛を訴えたほか、ラセーグ徴候があり、歩行困難になるほどの下肢の痛みを訴えた。これらの患者では、画像にて神経根の高度な肥厚が確認されており、相対的に狭くなった椎間孔により神経が圧迫され、神経根症を引き起こしたものと考えられる。特に患者12では脊髄を圧迫するほど神経根は肥厚し、脊髄症状を呈していた。このほか患者11でも画像にて根が肥厚していた。これに対し、重複群では、皮下

に特に肥大した神経は触れず、患者 2, 5 では画像でも神経根の肥厚は明らかでなかった。末梢神経の高度な肥厚は、PMP-22 や P₀ 遺伝子の塩基変異などで報告されているが^{5,9,10}、重複陽性例においては同様の報告はみあたらない。以上のことから、神経根の肥厚は重複例以外の HMSN で認められる臨床的特徴の可能性が示唆された。

HMSN の CMCT の延長に関しては以前より議論がある¹¹⁻¹⁴。今回の検討では CMCT-mag は、PMP-22 遺伝子の重複の有無にかかわらず 4 症例で延長していた。肥厚した神経根が脊髄を圧迫し、脊髄症を引き起こしている患者 12 は、特に高度に延長していたが、他の 3 患者では、中枢神経の病変を疑わせるような所見はみとめられなかった。磁気で脊髄を刺激する際、実際には神経根を刺激するため、CMCT-mag には神経根の近位部分の伝導の要素が入る^{22,23}。そこで F 波を用いて神経根の要素を修正した CMCT-f を検討したが、F 波が得られた範囲内では高度の延長はなかった。以上のことにより、CMCT-mag の延長は、重複群・非重複群に関らず神経根近位部の伝導遅延を反映していると推察された。

今回の検討では、重複群において発症年齢と MCV 値に正の相関がみとめられた。これまでの重複例を対象とした検討では、発症年齢および MCV 値が低下するにつれ、重症化すると報告され^{24,25}、発症年齢と MCV は予後判定に有用としている。今回の結果は、これらの報告を裏付けると考えられる。しかしながら、同一の遺伝子異常を有しながら、MCV や発症年齢に差が認められる理由については明らかではない。同じ 17 p. 11.2 の重複でも、微妙に重複領域が異なるとの報告があり²⁶、これが PMP-22 遺伝子自身や同一の領域の他の蛋白の発現に影響を及ぼしている可能性が考えられる。また遺伝子の発現については、環境要因も考慮に入れる必要がある。

HMSN I は脱髄を主病変とするが、様々な遺伝子異常、臨床所見、電気生理学的所見を有する多様性に富んだ疾患である。今回 PMP-22 遺伝子の重複の有無を検索することにより、多彩な臨床的・神経生理学的所見を見出すことが可能であった。HMSN を遺伝子解析に基づき病型分類することは、臨床上有用と考えられる。今後、さらなる症例の蓄積と検討が望まれる。

ま と め

1. 臨床症候、神経生理学的検査、末梢神経生検より HMSN I と診断可能であった 12 例について、原因遺伝子とされる PMP-22, P₀ 遺伝子の異常を検索した。対象 12 例中 6 例が PMP-22 遺伝子の重複を有したが(重複

例)、他の 6 例は遺伝子異常は明確ではなかった(非重複例)。

2. 非重複例では末梢神経、神経根肥厚が高度であり、神経根症を呈する症例が目立った。

3. 重複例では、発症年齢と MCV 値の間に有意な正の相関をみとめた。このことは、重複例において、発症年齢および MCV 値が低い患者ほど、より重症であるという事実を裏付ける結果であった。

4. HMSN I は臨床的、遺伝学的に多様な疾患であるが、PMP-22 遺伝子の重複の検討により、臨床および神経生理学的所見に特徴を見出すことが可能であった。

謝 辞

山形大小児科 早坂 清先生、産業医大神経内科 大西晃生先生にはそれぞれ PMP-22 cDNA, proximal CMT1A-REP のプローブを御恵与頂きました。厚く御礼申し上げます。また稿を終えるにあたり、御指導、御高見を賜りました奈良医大神経内科学教室高柳哲也教授に深謝致しますとともに、御指導、御助言を賜りました、北海道大学リハビリテーション医学真野行生教授、奈良医大神経内科学教室生駒一憲先生、松村隆介先生に深謝致します。

文 献

- 1) **Harding, A. E.** : From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 118 : 809-818, 1995.
- 2) **Patel, P. I., Roa, B. B., Welcher, A. A., Schoener-Scott, R., Trask, B. J., Pentao, L., Snipes, G. J., Garcia, C. A., Francke, U., Shooter, E. M., Lupski, J. R. and Suter, U.** : The gene for the peripheral myelin protein PMP-22 is a candidate for Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. *Nature Genet* 1 : 159-165, 1992.
- 3) **Roa, B. B., Garcia, C. A., Suter, U., Kulpa, D. A., Wise, C. A., Mueller, J., Welcher, A. A., Snipes, G. J., Shooter, E. M., Patel, P. I. and Lupski, J. R.** : Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP 22 gene. *N. Engl. J. Med.* 329 : 96-101, 1993.
- 4) **Marrosu, M. G., Vaccargiu, S., Marrosu, G., Vannelli, A., Cianchetti, C. and Muntoni, F.** : A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP 22) gene associated with Char-

- cot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 48 : 489-493, 1997.
- 5) **Tyson, J., Ellis, D., Fairbrother, U., King, R. H. M., Muntoni, F., Jacobs, J., Malcolm, S., Harding, A. E. and Thomas, P. K.** : Hereditary demyelinating neuropathy of infancy. A genetically complex syndrome. *Brain* 120 : 47-63, 1997.
 - 6) **Roa, B. B., Dyck, P. J., Marks, H. G., Chance, P. F. and Lupski, J. R.** : Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP 22) gene. *Nature Genet* 5 : 269-272, 1993.
 - 7) **Hayaska, K., Himoro, M., Sawaishi, Y., Nanao, K., Takahashi, T., Takada, G., Nicholson, G. A., Ouvrier, R. A. and Tachi, N.** : De novo mutation of the myelin P₀ gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nature Genet* 5 : 266-268, 1993.
 - 8) **Nelis, E., Timmerman, V., Jonghe, P. D., Vandenberghe, A., Pham-Dinh, D., Dautigny, A., Martin, J. J. and Broeck, C. V.** : Rapid screening of myelin genes in CMT 1 patients by SSCP analysis : Identification of new mutation and polymorphisms in the P₀ gene. *Hum. Genet* 94 : 653-657, 1994.
 - 9) 三井良之, 松井隆明, 中村雄作ら : 新しい P₀ 蛋白の変異を認めた Charcot-Marie-Tooth 病 IB 型の 1 家系—その臨床的, 病理学的特徴について—. *臨床神経*. 34 : 1162-1167, 1994.
 - 10) **Bird, T. D., Kraft, G. H., Lipe, H. P., Kenney, K. L. and Sumi, S. M.** : Clinical and pathological phenotype of the original family with Charcot-Marie-Tooth type 1B : A 20-year study. *Ann. Neurol.* 41 : 463-469, 1997.
 - 11) **Hess, C. W., Mills, K. R. and Murray, N. M. F.** : Central motor conduction in hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) (abstr). *Electroencephalogr. Clin. neurophysiol.* 66 : S 46, 1987.
 - 12) 真野行生, 中室卓也, 生駒一憲, 高柳哲也 : 遺伝性運動感覚ニューロパチー I 型における運動ニューロン伝導性に関する臨床生理学的研究. *臨床神経*. 30 : 487-491, 1990
 - 13) **Claus, D., Waddy, H. M., Harding, A. E., Murray, N. M. F. and Thomas, P. K.** : Hereditary motor and sensory neuropathies and Hereditary spastic paraplegia : A magnetic stimulation study. *Ann. Neurol.* 28 : 43-49, 1990.
 - 14) **Solder, G., Andersson, T. and Persson, A.** : Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I. *Muscle. Nerve.* 14 : 1074-1079, 1991.
 - 15) **Aramideh, M., Hoogendijk, J. E., Aalfs, C. M., Meyjes, F. E. P., Visser, M. D. and Visser, B. W. O. D.** : Somatosensory evoked potentials, sensory nerve potentials and sensory nerve conduction in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *J. Neurol.* 239 : 277-283, 1992.
 - 16) **Reiter, L. T., Murakami, T., Koeth, T., Pentao, L., Muzny, D. M., Gibbs, R. A. and Lupski, J. R.** : A recombination hotspot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a mariner transposon-like element. *Nature Genet* 12 : 288-297, 1996.
 - 17) **Yoshikawa, H., Nishimura, T., Nakatsuji, Y., Fujimura, H., Himoro, M., Hayasaka, K., Sakoda, S. and Yanagihara, T.** : Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsied peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. *Ann. Neurol.* 35 : 445-450, 1994.
 - 18) **Lebo, R. V., Lynch, E. D., Bird, T. D., Golbus, M. S., Barker, D. F., O'Connell, P. and Chance, P. F.** : Multicolor in situ hybridization and linkage analysis order Charcot-Marie-Tooth type I (CMT1A) gene-region markers. *Am. J. Hum. Genet* 50 : 42-55, 1992.
 - 19) **Ginsberg, L., Platts, A. D. and Thomas, P. K.** : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy mimicking a lumbar spinal stenosis syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 59 : 189-191, 1995.
 - 20) **Dyck, P. J., Swanson, C. J., Low, P. A., Bartleson, J. D. and Lambe, E. H.** : Prednisone-responsive hereditary motor and sensory neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 57 : 239-246, 1982.
 - 21) 大西晃生, 由村健夫, 高澤亜希子, 橋本朋子, 山本辰典, 福嶋義光 : Connexin 32 の点変異を示す X 連鎖性運動感覚性ニューロパチーの 1 家系. *臨床神経*.

- 35 : 843-849, 1995.
- 22) **Britton, T. C., Meyer, B. U., Herdmann, J. and Benecke, R.** : Clinical use of the magnetic stimulator in the investigation of peripheral conduction time. *Muscle. Nerve.* **13** : 396-406, 1990.
- 23) **Mills, K. R. and Murray, N. M. F.** : Electrical stimulation over the human vertebral column : Which neural elements are excited?. *Electroencephalogr. Clin. neurophysiol.* **63** : 582-589, 1986.
- 24) **Birouk, N., Gouider, R., Guern, E. L., Guern, M., Tardieu, S., Maisonobe, T., Forestier, N. L., Agid, Y., Brice, A. and Bouche, P.** : Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* **120** : 813-823, 1997.
- 25) **Hoogendijk, J. E., Visser, M. D., Bolhuis, P. A., Hart, A. A. M. and Visser, B. W. O. D.** : Hereditary motor and sensory neuropathy type I : Clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype. *Muscle. Nerve.* **17** : 85-90, 1994.
- 26) 山本正彦, 祖父江元, 安田武司, 山本浩二, 熊沢和彦, 満間照典 : PMP-22 遺伝子の重複を有する Charcot-Marie-Tooth 病(CMT1A)の臨床徴候の多様性. *臨床神経.* **35** : 1085-1091, 1995.