

2009362/0A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

シャルコー・マリー・トゥース病の
診断・治療・ケアに関する研究

総括・分担研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成22 (2010) 年 3月

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

シャルコー・マリー・トゥース病の
診断・治療・ケアに関する研究

総括・分担研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成22（2010）年 3月

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

研究課題：シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究
(H21-難治一一般-155)

研究代表者 中川 正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学 教授

研究要旨：本研究班では、シャルコー・マリー・トゥース病（以下、CMT）患者の現状に関するアンケート調査、ホームページの作成、市民公開講座、CMTの診断・治療・療養マニュアルの作成（CMTマニュアル）、CMTの分子疫学、CMT相談活動などの課題に取り組んだ。その結果、CMTの分子疫学、CMT相談活動以外は当初目標をほぼ達成したと考える（達成度80%）。CMT患者の診療実態調査では879施設（47.7%）から有効回答があり、合計540人（男性53.7%）のCMT患者が244施設で診療されていた。患者数は年齢とともに増加する傾向にあった。患者のADLに関しては、58%が杖なし歩行、22%が杖歩行、19%が車椅子使用、1%が寝たきりであった。CMT患者の31.4%が短下肢装具、1.3%が長下肢装具を使用しており、手術を受けた患者は9.1%、リハビリを受けている患者は12.2%、呼吸補助を受けている患者は1.1%であった。診療間隔は平均3.69カ月/回であった。約8割のCMT患者は、装具療法や手術を受けながら歩行レベルのADLを保っている一方で、2割近くの患者は車椅子を使用されている実態が明らかとなった。研究班では、CMTに関する市民公開講座を行い、CMTマニュアルを作成し発刊した。CMTの分子疫学に関しては、「ニューロパチーの病態解明に関する研究（高嶋博班長）」と連携して行った。本研究により、CMT研究の発展とCMT患者の診療環境の向上に寄与したと考える。

研究分担者

早坂 清
(山形大学医学部小児科 教授)
蜂須賀研二
(産業医科大学医学部
リハビリテーション医学 教授)
山下 敏彦
(札幌医科大学医学部整形外科 教授)
滋賀 健介
(京都府立医科大学
大学院神経内科学 助教)

大竹 弘哲
(CMT友の会副代表・公立七日市病院
神経内科リハビリ科 医師)
山田 隆司
(CMT友の会副代表・
楠メンタルホスピタル 作業療法士)

研究協力者

服部 直樹
(豊田厚生病院神経内科 部長)
小野寺 理
(新潟大学脳研究所神経内科 准教授)
高嶋 博
(鹿児島大学医学部神経内科 教授)

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。わが国の患者数は、約2000名と言われている。CMTは、四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきている。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経

障害が前面に出るタイプもある。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

これまでに40種類以上のCMT原因遺伝子が特定されている。CMTの約半数はPMP22重複によるCMT1Aと考えられている。同一遺伝子の異常であっても、異なる臨床型を示す場合がある。CMTの治療には、理学療法、手術療法、薬物治療があるが根治的な治療法はない。

わが国においてもCMTの遺伝子診断に関しては大きな進展が見られている。しかし、CMTの遺伝子診断の情報や治療法の開発状況、リハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT患者に普及していると言えず、単純に「CMTの治療はない」と思い込んでいる医療関係者、CMT患者が多いのではないかとと思われる。最近、CMT患者団体である「CMT友の会」が結成されたが、CMTの病型診断が確定していない患者が多いことに驚きを覚えた。CMTの治療、ケアに関する研究とその普及および療養環境整備および最新医療技術に関する情報を速やかに医療関係者、CMT患者に知らせるシステムづくりが必要となっている。

本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医およびCMT患者会と協力して、CMTの診断、治療、療養環境、研究状況などの情報を速やかに共有化することを主目的として、わが国のCMT実態調査、CMT療養マニュアル作成、ホームページ作成、公開講座等を行うものである。本研究により、CMT研究の発展とCMT患者の診療環境の向上に大きく寄与するものと考ええる。

B. 研究方法

1) CMT患者の診療実態調査

全国の神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設に手紙によるアンケート調査を行う。回答率を高めるため、質問項目は以下の通りに絞って行った：診療しているCMT患者数、男女数（割合）、年齢構成、患者のADL、装具療法・手術療法・リハビリテーションなどを受けている患者数、外来診療間隔。全国疫学調査の

実施に当たっては「CMT友の会」とも連携して行う。

2) ホームページの作成

本研究班のホームページの作成を専門業者に委託する。

3) 市民公開講座

交通の利便性のよい東京駅周辺で行う。

4) CMTの診断・治療・療養マニュアルの作成（CMTマニュアル）

研究分担者、研究協力者と分担して作成する。CMTの診療可能な病院のリストを作成する。

5) CMTの治療法の開発・分子疫学

治療法の開発・分子疫学に関しては、「難治性ニューロパチー班（有村公良班長）」、「ニューロパチーの病態解明に関する研究（高嶋博班長）」と連携して行う。

6) CMT相談活動

「CMT友の会」の交流会等を通じて行う。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。

C. 研究結果

1) CMT患者の診療実態調査

1,841施設のうち、879施設（47.7%）から有効回答があり、このうち244施設で合計540人のCMT患者が診療されていた。1施設で診療されているCMT患者数は1人～22人と幅があったが、3人以上のCMT患者を診療している施設は73施設であった。性別では、男性295人、

女性229人と男性がやや多かった。年齢別では、10歳未満37人、11歳～20歳：77人、21歳～30歳：56人、31歳～40歳：65人、41歳～50歳：68人、51歳～60歳：92人、60歳以上：128人と11歳～20歳に小さいピークがある以外は、高齢者ほど患者数が多かった。整形外科関連施設を除くと11歳～20歳に見られたピークは消失した。

ADLでは、杖なし歩行58%、杖歩行22%と何らかの形で歩行可能な患者は80%を占めていた。その一方で車椅子部分的使用8%、車椅子全面的使用11.0%、寝たきり1%と、ADLの制限されている患者も2割いた。短下肢装具使用は31.4%、長下肢装具使用は1.3%、車椅子使用は12.2%、手術療法を受けている患者は9.1%、リハビリテーションを受けている患者は12.2%、気管切開を受けている患者は1.0%、補助呼吸療法を受けている患者は1.1%であった。

診療間隔は0.5カ月毎～24カ月毎と広く分布しているが、平均値3.69カ月、中央値は3カ月であった。

2) ホームページの作成

本研究班のホームページ (<http://www.cmt-japan.com/index.html>) を作成し情報の公開を行った。



3) 市民公開講座

平成22年2月21日（日）に東京ステーションコンファレンス6階605号室で公開講

座を開催した。CMT患者家族50名以上の参加を得た。



講演内容は以下の通りである。

- | | |
|---------------------------|-------|
| 主催者あいさつ | 中川正法 |
| CMTの臨床症状と診断法 | |
| 成人発症のCMT | 高嶋 博 |
| 小児発症のCMT | 阿部暁子 |
| CMTのリハビリテーション | 蜂須賀研二 |
| 薬物治療、注意した方がよい薬物、
麻酔関連 | 滋賀健介 |
| 手術療法、術後後療法、
痛み・しびれへの対応 | 山下敏彦 |
| 日常生活と工夫、
社会資源の利用 | 大竹弘哲 |
| CMT患者会と
その活動について | 山田隆司 |
| 質疑応答 | |

4) CMTの診断・治療・療養マニュアルの作成 (CMTマニュアル)

研究分担者、研究協力者と分担して作成した。CMTの患者を少なくとも1人以上診療されている施設、あるいは大学病院神経内科・小児科関連施設で、本マニュアルへの記載に同意いただいた施設のリストを掲載した。

CMTマニュアルの主な内容

- ① シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) とは? 中川正法
- ② 臨床症状と診断 滋賀健介
- ③ 病理 服部直樹
- ④ 遺伝疾患としての側面
 - 4-1. 総論 高嶋 博
 - 4-2. PMP22/CMT1A 高嶋 博
 - 4-3. MPZ/CMT1B 早坂 清
 - 4-4. Cx32/CMTX 小野寺理
 - 4-5. その他の遺伝子 小野寺理
- ⑤ 遺伝カウンセリング、出生前診断 早坂 清
- ⑥ リハビリテーション (装具療法、ロボット・ロボットスーツなど) 蜂須賀研二
- ⑦ 薬物治療、注意した方がよい薬物、麻酔関連 中川正法
- ⑧ 痛み・しびれへの対応 山下敏彦
- ⑨ 手術療法、術後後療法 山下敏彦
- ⑩ 日常生活と工夫、社会資源の利用 大竹弘哲
- ⑪ CMT患者会とその活動について 山田隆司
- ⑫ シャルコー・マリー・トゥース病の専門医療機関・リンク集 滋賀健介

5) CMTの治療法の開発・分子疫学

CMTの治療法の開発・分子疫学に関しては、「難治性ニューロパチー班 (有村公良班長)」、「ニューロパチーの病態解明に関する研究 (高嶋博班長)」と連携して行った。

CMTの治療法の開発では、難治性ニューロパチー班の下で、「Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT-1A) に対するアスコ

ルビン酸の安全性・有効性に関するランダム化多施設オープン試験 (UMIN000001535)」を行った。内容は、アスコルビン酸20mg/kg/日、12週間の経口投与のオープン試験で、投与群と非投与群を設定した。プライマーエンドポイントは、運動障害度の改善、セカンダリーエンドポイントは神経伝導速度の改善とした。CMT1A40例が試験に参加した。結果は、一次エンドポイントの運動障害度に有意な改善を認めなかったが、右握力の改善傾向が認められた ($p=0.028$)。尿路結石による脱落を1例認めた。今回のCMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験では有用性を証明できなかった。

CMTの分子疫学は、研究協力者の鹿児島大学高嶋教授と共同で研究を進めている。この間、MPZ変異、Cx32変異、SETX変異などの同定をCMT遺伝子診断DNAチップを用いて行った。

6) CMT相談活動

「CMT友の会」の交流会 (平成21年3月1日 神戸しあわせの村、平成21年4月19日、11月1日横浜あゆみ荘) に参加し患者・家族との相談活動を行った。

本研究内容の一部を国立精神・神経センター主催の平成21年度神経班市民公開講座 (平成22年2月6日 (土) 新宿住友ホール) にて発表した。

D. 考察

この1年間で、CMT患者の実態調査、CMTのマニュアル作成、ホームページの開設と研究内容の公開、市民公開講座、CMT相談活動を行った。本研究により、CMTに関する研究状況、療養環境整備、最新医療技術に関する情報を速やかに医療関係者、CMT患者に知らせるシステムを作る意義は極めて高いと考える。本研究は、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT患者会と協力で行われており、CMT患者の診療環境の向上に大きく寄与

すると考える。また、「難治性ニューロパチー班（有村公良班長）」、「ニューロパチーの病態解明に関する研究（高嶋博班長）」と連携して行うことでわが国のCMT分子疫学を明らかに出来るようになる。これまでにCMTに関するこのような研究はわが国では行われておらず、本研究により適切な医療資源の活用を通じて国民全体の医療福祉に貢献すると考える。本研究によりわが国におけるCMT研究とCMT患者の診療・生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になると考える。

2～3年以内に達成すべき課題とその研究方針

① CMT の医療情報の共有化と CMT 患者の療養環境の整備および就労支援

CMT実態調査の継続、CMT療養マニュアルの改訂、CMT研究に関するレビュー、ホームページの充実、公開講座の開催等を行う。遺伝カウンセリングを含むCMTに関する相談活動を遺伝子診療部が設置されている施設と連携して行う。ハローワークとの連携による就労促進をすすめる。これらの課題はCMT患者会と協力して推進する。

② CMT の迅速診断システムの構築と分子病態の解明研究の充実

CMTの迅速診断システムを充実させ、わが国におけるCMT分子疫学を明らかにする。既知の遺伝子異常がないCMTについては次世代シーケンサー等を用いて、その原因遺伝子を解明する。遺伝子異常が明らかなCMTに関しては、培養細胞、iPS細胞、動物モデル等を用いて、その発症メカニズムを解明する。

③ 新規の CMT 治療薬の開発研究の促進

CMTの中でも疾患頻度が高い遺伝子異常によるCMTの分子病態の解明と治療法の開発をすすめる。特に、CMT1Aのモデル

マウスや培養細胞を用いてPMP22の発現を抑制する薬剤のスクリーニングを行い、新規治療薬を開発する。臨床治験に関しては、少数例でのCMT臨床試験デザインの検討、新規バイオマーカー・サロゲートマーカーを開発する。

④ BMI・ロボット技術の応用研究

CMT患者の多くは主に下肢遠位部の機能障害を有しており、ロボット技術の応用による下肢筋力補助装置の開発は患者のADL・QOLを大きく改善すると考えられる。更には就労状況の改善にも寄与すると考えられる。医療工学分野の研究者、神経生理学者、リハビリテーション医、整形外科医等との連携が不可欠である。

中・長期的な課題とその研究方針

① CMT の病態解明と新たな診断法・治療法の確立

培養細胞、iPS細胞、動物モデルによる病態解明、RNA干渉、deoxyribozymes、oligonucleotide、antisense oligonucleotides、trans-splicing、凝集体形成・蛋白折りたたみ異常の阻害等による治療法を開発を行う。CMTの遺伝子検査に関しては、DNAチップなど用いた迅速診断システムを開発する（微量血液を用いたコンパクトな卓上型遺伝子診断装置などの開発）。

CMTの臨床的重症度は、軸索障害の進行に相関しており、早期診断による早期治療が予後に大きく影響する。BMIによる神経軸索刺激などを病初期より筋肉に与える方法などの新たなリハビリテーション法を開発し、筋萎縮の予防、筋力改善を行う。

ロボット技術の応用による筋力補助装置を実用化し、CMT患者のADL・QOLを健常者と同レベルまで改善する。

② CMT 患者が普通に就労し生活できる社会の実現

CMT患者の療養環境の整備、CMT相談活動、ハローワークとの連携、CMTに対する社会の理解をすすめる啓発活動、CMT患者会への援助などを行うことによって、CMT患者が社会の一員として健常者と一緒に

就労し、生活できる社会を目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

主任研究者

論文発表

- 1) Noto Y, Tokuda T, Shiga K, Tsuchiya A, Yazaki M, Matoba S, Nakagawa M. Cardiomyopathy in a Japanese family with the Glu61Lys transthyretin variant: a new phenotype. *Amyloid* 16:99-102, 2009
- 2) 中川正法。Hereditary Motor Sensory Neuropathy (HMSN)の広がり。臨床神経 49: 950-952, 2009.
- 3) 中川正法, 滋賀健介。Charcot-Marie-Tooth病の治療の現状と展望。神経内科 70: 163-168, 2009.
- 4) 能登祐一, 滋賀健介, 藤並潤, 水野敏樹, 中川正法, 田中恵子。肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性ニューロノパチーの1例。臨床神経, 49: 497-500, 2009.

口頭発表

- 1) 第50回日本神経学会総会 シンポジウム：末梢神経疾患研究の現在「Hereditary Motor Sensory Neuropathy (HMSN)の広がり」平成21年5月 仙台
- 2) 第27回日本神経治療学会「Charcot-Marie-Tooth病の治療戦略」平成21年6月 熊本

分担研究者

早坂清

論文発表

- 1) Abe A, Numakura C, Nakayama T, Saito K, Koide H, Oka N, Ando K, Honma A, Kishikawa Y, Hayasaka K. Neurofilament light chain

polypeptide (NEFL) gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: Nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. *J. Hum. Genet.* 54: 94-97, 2009

- 2) Ikeda Y, Abe A, MD, Ishida C, Takahashi K, Hayasaka K, Yamada M A. clinical phenotype of distal hereditary motor neuronopathy type II with a novel HSPB1 mutation. *J Neurol Sci* 277:9-12, 2009
- 3) Abe A, Numakura C, Nakayama T, Saito K, Koide H, Oka N, Ando K, Honma A, Kishikawa Y, Hayasaka K Neurofilament light chain polypeptide (NEFL) gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: Nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. *J. Hum. Genet.* 54: 94-97, 2009
- 4) Abe A, Hayasaka K. The GARS gene is rarely mutated in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy *J. Hum. Genet.* 54: 310-312, 2009

蜂須賀研二

論文発表

- 1) Takahashi M, Saeki S, Hachisuka K. Characteristics of disabilities in patients with subacutemyelo-optico-neuropathy living at home: Satisfaction in daily life and short form-36. *Disabil Rehabil* 2009;31: 1902-6.
- 2) Mitsuhiro Ochi, Kenichiro Makino, Futoshi Wada, Satoru Saeki, Kenji Hachisuka. A walker with a device of partial suspension for patients with gait disturbance: body weight supported walker. *J UOEH* 2009;31: 259-263.
- 3) Satoru Saeki, Kenji Hachisuka. Change in lower limb isokinetic muscle strength of polio survivors over 5-year follow-up. *J UOEH* 2009;31: 131-142.
- 4) 高橋真紀, 佐伯覚, 蜂須賀研二. FAI. リハビリテーションにおける評価法ハンドブック. 赤居正美(編集), pp249-252, 医歯薬出版, 東京, 2009年9月
- 5) 蜂須賀研二, 大峯三郎. 大腿義足. 義肢装具学. 第4版, 川村次郎, 陳隆明, 古川宏, 林義孝(編集). pp135-156, 医学書院, 東京, 2009年3月
- 6) 松嶋康之, 蜂須賀研二. 神経疾患のリハ

- ビリテーション：運動療法. 神経疾患最新の治療. 小林祥泰, 水澤英洋 (編集). pp355-358, 南江堂, 東京, 2009年2月
- 7) 蜂須賀研二. ロボット訓練の適応と機能画像. Jpn J Rehabil Med 2009;46(1):26-31
 - 8) 牧野健一郎, 佐伯覚, 蜂須賀研二. カーボン製下肢装具の臨床応用. Jpn J Rehabil Med 2009;46:375-379
 - 9) 賀好宏明, 舌間秀雄, 木村美子, 中元洋子, 古田奈美, 本田香奈恵, 和田太, 蜂須賀研二. 歩行支援ロボットとその臨床効果. 産業医科大学雑誌 2009;31:207-218
 - 10) 賀好宏明, 舌間秀雄, 木村美子, 佐伯覚, 蜂須賀研二. 軸索型ギランバレー症候群に対する急性期理学療法の経験—重症例4例を通して—. J UOEH 2009;31:71-79
 - 11) 蜂須賀研二. ロボット訓練の適応と機能画像. Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (リハ医学) 2009;46(1):26-31
- Takahashi A, Torigoe T, Kawaguchi S, Kimura S, Wada T, Uchihashi Y, Kondo T, Yamashita T, Sato N. Side population cells have the characteristics of cancer stem-like cells/cancer-initiating cells in bone sarcomas. Br J Cancer, 101: 1425-1432, 2009.
- 7) Iba K, Hatakeyama N, Kojima T, Murata M, Matsumura T, Wewer UM, Wada T, Sawada N, Yamashita T. Impaired cutaneous wound healing in mice lacking tetranectin. Wound Repair Regen 17: 108-12, 2009. Moriya T, Aoki M, Iba K, Ozasa Y, Wada T, Yamashita. Effect of triangular ligament tears on distal radioulnar joint instability and evaluation of three clinical tests: a biomechanical study. J Hand Surg 17 Eur:219-23, 2009.
 - 8) Wada T, Moriya T, Iba K, Ozasa Y, Sonoda T, Aoki M, Yamashita T. Functional outcomes after arthroscopic treatment of lateral epicondylitis. J Orthop Sci 14:167-74, 2009.

山下敏彦

論文発表

- 1) 山下敏彦, 射場浩介: 末梢神経疾患. 図解整形外科問題集. 金谷文則, 久保俊一編. 金芳堂, 京都, 231-246, 2009.
- 2) 山下敏彦: 胸腰椎移行部. 1章 手術のための局所解剖. 最新整形外科学体系. 6手術進入法と基本手技—脊椎・脊髄. 戸山芳昭編. 中山書店, 東京, 24-28, 2009.
- 3) 山下敏彦: 運動器と痛み. 運動器慢性疾患に対する運動療法. 黒澤 尚編. 金原出版, 東京, 40-46, 2009.
- 4) Tsukahara T, Kawaguchi S, Torigoe T, Murase M, Wada T, Kaya M, Nagoya S, Yamashita T, Sato N. HLA-A*0201-restricted CTL epitope of a novel osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor. J Transl Med, 7:44, 2009
- 5) Tsukahara T, Kimura S, Ichimiya S, Torigoe T, Kawaguchi S, Wada T, Yamashita T, Sato N. Scythe/BAT3 regulates apoptotic cell death induced by papillomavirus binding factor in human osteosarcoma. Cancer Sci, 100: 47-53, 2009.
- 6) Murase M, Kano M, Tsukahara T,

滋賀健介

論文発表

- 1) Polymyositis with atypical pathological features associated with thymic carcinoma. Azuma Y, Shiga K, Ishii R, Yamaguchi T, Niwa F, Nakagawa M. Intern Med 48: 163-8; 2009.
- 2) 後頭神経痛で発症した多発性硬化症の1例. 東裕美子, 滋賀健介, 木村彩香, 水野敏樹, 中川正法. 神経内科 71: 410-412; 2009.
- 3) 肺扁平上皮癌に対する治療により改善をみた亜急性感覚性ニューロノパチーの1例. 能登祐一, 滋賀健介, 藤並潤, 水野敏樹, 中川正法, 田中恵子, 臨床神経学 49: 497-500; 2009
- 4) 遠位筋優位の筋萎縮を呈した成人型ネマリンミオパチーの1例. 丹羽文俊, 滋賀健介, 木村正志, 山口達之, 近藤正樹, 中川正法 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 61: 695-699; 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分 担 研 究 報 告 書

シャルコー・マリー・トゥース病患者に関するアンケート報告

研究分担者 滋賀 健介 京都府立医科大学神経内科学 助教

研究要旨

わが国におけるシャルコー・マリー・トゥース病患者さんの診療実態は十分把握されているとは言えない。そこで今回われわれは、全国の神経内科教育関連施設、小児科教育関連施設、リハビリテーション科教育関連施設、足の外科学会関連施設など合計1,841施設に一次アンケートを送付し、その診療実態調査を行った。879施設(47.7%)から有効回答を得、合計540人(男性53.7%)のCMT患者が244施設で診療されていた。このうち3人以上のCMT患者を診療している施設は73施設であった。患者数は、全体的には年齢とともに増加する傾向にあったが、10歳代から20歳代にかけて別のピークがあった。患者のADLに関しては、58%が杖なし歩行、22%が杖歩行、19%が車椅子使用、1%が寝たきりであった。装具療法や手術・リハビリに関しては、31.4%が短下肢装具、1.3%が長下肢装具を使用しており、手術を受けた患者は9.1%、リハビリを受けている患者は12.2%、呼吸補助を受けている患者は1.1%であった。診療間隔は平均3.69カ月に1回であった。約8割のCMT患者は、装具療法や手術を受けながら歩行レベルのADLを保っている一方で、2割近くの患者は車椅子を使用されている実態が明らかとなった。

A. 研究目的

CMT患者の遺伝子頻度などに関してはわが国でも報告されているが、CMT患者の診療実態についてはこれまで報告されていない。われわれは全国のCMT診療関連科を有する施設に、手紙によるアンケートを行い、性・年齢層・ADLレベル・装具療法や手術療法、リハビリテーションを受けている患者の割合、診療間隔などの診療実態調査を行った。

B. 研究方法：

全国の神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設計1,841施設に手紙によるアンケート調査を行った。回答率を高めるため、質問項目は以下の通りに絞って行った：診療しているCMT患者数、男女数(割合)、年齢構成、患者のADL、装具療法・手術療法・リハビリテ

ーションなどを受けている患者数、外来診療間隔。

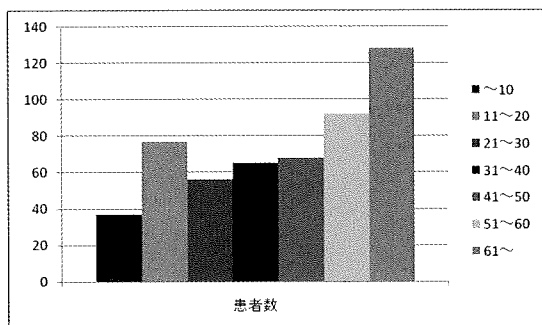
C. 研究結果

結果概要：1,841施設のうち、879施設(47.7%)から有効回答があり、このうち244施設で合計540人のCMT患者が診療されていた。1施設で診療されているCMT患者数は1人～22人と幅があったが、3人以上のCMT患者を診療している施設は73施設であった。

性別と年齢分布：性別では、男性295人、女性229人と男性がやや多かった。年齢別では、10歳未満37人、11歳～20歳：77人、21歳～30歳：56人、31歳～40歳：65人、41歳～50歳：68人、51歳～60歳：92人、60歳以上：128人と11歳～20歳に小さいピークがある以外は、高齢者ほど患者数が多かった(図1)。整形外

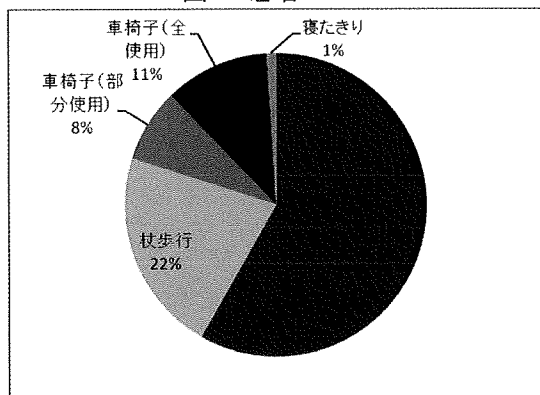
科関連施設を除くと11歳～20歳に見られたピークは消失した。

図1. 患者数の年齢別分布 (人)



患者のADL：杖なし歩行58%、杖歩行22%と何らかの形で歩行可能な患者は80%を占めていた。その一方で車椅子部分的使用8%、車椅子全面的使用11.0%、寝たきり1%と、ADLの制限されている患者も2割いた(図2)。

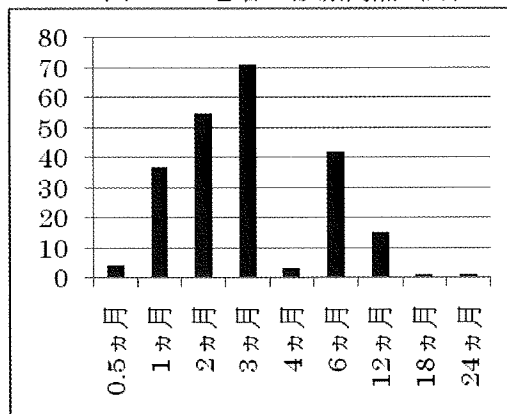
図2. 患者のADL



装具療法など：短下肢装具使用は31.4%、長下肢装具使用は1.3%、車椅子使用は12.2%、手術療法を受けている患者は9.1%、リハビリテーションを受けている患者は12.2%、気管切開を受けている患者は1.0%、補助呼吸療法を受けている患者は1.1%であった。

診療間隔：診療間隔は0.5カ月毎～24カ月毎と広く分布しているが、平均値3.69カ月、中央値は3カ月であった(図3)。

図3. CMT患者の診療間隔 (月)



D. 考察

全国244施設でCMTが診療されている実態が明らかとなったが、その一方で3人以上のCMT患者を診療されている施設は73施設とあまり多くなかった。また年齢分布では、10歳代で小さなピークがある以外は加齢とともに患者数が増えており、(1) CMTは一般的には疾患自体の生命予後がよいことを示していると同時に、(2) 高齢化社会を反映したものと推測される。10歳代に見られる小さなピークは整形外科関連施設を除くと消失し、このピークは成長時期に一致して整形外科的手術をされることを反映したものと思われた。

患者のADLは、杖歩行を含めると歩行が確保できている患者は全体の79.1%を占め、約8割の患者は何らかの手段で歩行できていることが明らかとなった。その一方で約2割の患者は車椅子を使用し、1%の患者は寝たきりであった。生命予後が一般的によい一方で、ADLの低下は、CMTの治療や診療・ケアを考える上で重要と考えられた。

患者が受けている医療処置でもっとも多いのは短下肢装具であり、約3割の患者が受けていた。長下肢装具を受けている患者は1.3%と少数であり、多くの患者は短下肢装具や杖で歩行が確保できない場合は車椅子(12.2%)を使用している実態が浮かび上がってくる。また手術療法を受けている患者は9.1%と、決

して大多数ではないが約1割の患者が手術療法を受けている実態が把握できた。またリハビリテーションを受けている患者も12.2%と少なくないことが示されたが、これらは多くはリハビリテーション科で診療されている患者であり、今後非リハ科以外に通院されている患者のリハビリテーションの適応判断が重要になると思われる。1%の患者が、気管切開や人工呼吸を受けており、このような重度のCMT患者も存在することを認識することは大切である。

E. 結論

多く(80%)のCMT患者は、装具療法(32.7%)や手術(9.1%)を受けながら、歩行レベルのADLを保っているが、その一方で約20%の患者は車椅子を使用している実態が明らかとな

った。また寝たきりや気管切開など重篤な患者はいずれも1%と比較的少数であった。今回アンケートに回答いただいた施設では、このようなCMT患者さんを平均3月に1度診療している実態があきらかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

中川正法, 滋賀健介. Charcot-Marie-Tooth病の治療の現状と展望. 神経内科 70: 163-168, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

シャルコー＝マリー＝トゥース病患者の現状に関するアンケート

このたび、厚生労働省科学研究費「シャルコー＝マリー＝トゥース病(以下CMTと略)の診断・治療・ケアに関する研究」により、CMTの現状把握調査を行うことになりました。貴施設にて診ておられるCMTの患者さんについて下記のアンケートに御回答いただき、同封の封筒にて御返送をお願い致します。

なお、勝手ながら、平成21年12月31日を提出期限とさせていただきます。

- (1) 先生の御所属と、さしつかえなければ御芳名をお願いいたします。
(病院・施設名)
(所属科：□神経内科 □整形外科 □リハビリ科 □小児科医 □その他())
(御芳名：)
- (2) 現在、入院・外来合わせて約何人のCMT患者を診療されていますか？ (人)
- (3) 先生が診療されているCMT患者さんの男女比を教えてください。
(男性 人、女性 人)あるいは(男性が %))
- (4) 先生が診療されているCMT患者さんの年齢構成について教えてください。
10歳以下 人 11-20歳 人
21-30歳 人 31-40歳 人
41-50歳 人 51-60歳 人
61歳以上 人
- (5) 先生が診ておられるCMT患者さんのADLについてお伺いします。
杖なし 人 杖歩行 人
車椅子(部分的使用) 人 車椅子のみ(常時使用) 人
寝たきり 人
- (6) 下記の医療処置を受けておられる方は何人いらっしゃいますか？
短下肢装具 人 長下肢装具 人
車椅子 人 手術 人
リハビリテーション 人 気管切開 人
呼吸補助療法 人
- (7) 患者さんの外来診療頻度は平均どの程度の期間をおいてされていますか？
(平均 か月毎)

ご多忙のところ、ご協力頂き有り難うございました。

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」
京都府立医科大学神経内科 中川正法(研究代表)
滋賀健介(研究分担)

〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

TEL 075-251-5793, FAX 075-211-8645, E-mail: mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp

Po 蛋白 (Myelin Protein Zero: MPZ) 遺伝子異常 と遺伝カウンセリング

研究分担者 早坂 清 山形大学医学部・小児科・教授

研究要旨 : Po 蛋白 (Myelin Protein Zero: MPZ) は、ホモフィリックな接着因子であり、コンパクトなミエリン形成および軸索の成長促進に重要な役割を果たしている。MPZ 遺伝子変異は、髄鞘型および軸索型 CMT 病の病因である。本遺伝子変異と臨床症状には、ある程度の相関が認められ、遺伝子型と表現型について、報告をもとに考察した。また、CMT 病の遺伝カウンセリングにおいては、病因不明症例が多いこと、遺伝子型と表現型との関係が明らかでない病型が多いことが問題であり、個別の対応が必要である。

研究協力者

阿部暁子

A. 研究目的

Po 蛋白は、末梢神経のミエリン（髄鞘）を構成する主要な蛋白であり、コンパクトな髄鞘の形成に重要な役割を果たしている。1993 年、Po 蛋白をコードする遺伝子 MPZ の遺伝子座と CMT 病 1B 型の連鎖部位（1q21-q23）と一致すること、および KO マウスが末梢神経障害を呈することなどから検索され、髄鞘型 CMT 病（1B 型）の病因と同定された。その後、軸索型（CMT2I/J 型）の病因であることも明らかにされた。いずれの病型も優性遺伝を示す。今回、MPZ 遺伝子異常と CMT の関連および CMT の遺伝カウンセリングについて報告する。

B. 研究方法

自験例のまとめおよび論文レビューを行い、MPZ 遺伝子異常と CMT の関連を検討した。CMT 患者および家族向けの遺伝カウンセリングのポイントをまとめた。

C. 研究結果

MPZ 遺伝子異常と CMT の関連

1. Po 蛋白について

Po 蛋白は分子量約 28,000 の糖蛋白であり、末梢ミエリンを構成する蛋白の約 50% を占める。シグナルドメイン、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインの 4 つのドメインから構成される。細胞外ドメインは 4 量体を形成し、対側のミエリン膜から突出している Po 蛋白の細胞外ドメインの 4 量体と接着し、コンパクトな髄鞘を形成する。言わば、重層するミエリン膜を互いに固定するボルトのような役割を果たしている。膜貫通ドメインには、疎水性アミノ酸が配列し、両端に陽性に荷電するアルギニンが存在し、膜へ固定すると考えられる。細胞内ドメインには塩基性アミノ酸とリン酸化を受けるアミノ酸が存在し、陰性に荷電する細胞膜との静電的な相互作用および情報を伝達する役割を担っている。遺伝子変異は、接着因子としての機能に重要な細胞外ドメインをコードする配列に集

中しているが、細胞外ドメインおよび細胞内ドメインに変異のある蛋白の発現実験では、接着因子としての機能が障害されている。

Po 蛋白はコンパクトなミエリンを形成するとともに、軸索との相互作用にも関与し、軸索を成長促進させる作用や、Schwann 細胞の分化誘導や他の髄鞘を構成する蛋白の発現調節作用を持つことが知られている。

2. MPZ 遺伝子について

この遺伝子は約 7kb に広がり 6 個のエクソンより構成され、各エクソンは、それぞれ機能的な領域をコードし、エクソン 1 はシグナルペプチドを、エクソン 2 および 3 は細胞外領域を、エクソン 4 は膜貫通部を、エクソン 5 と 6 は細胞内領域をコードしている。In vitro における MPZ cDNA の発現実験では、細胞と細胞の接着が観察され、ホモフィリックな接着作用が確認される。また、MPZ 遺伝子のノックアウトマウス (null mutation) では、末梢ミエリン形成が障害され運動障害、振戦、痙攣などの症状が認められ、ミエリンの形成・維持における Po 蛋白の重要な役割が示された。

現在では MPZ 遺伝子に 100 以上の変異が検出されている。臨床型に関しては、CMT 病 (髄鞘型) および重症型の Dejerine-Sottas 病 や congenital hypomyelination の原因であることも明らかにされた。当初は、髄鞘型 (IB 型) の病因遺伝子として明らかにされましたが、軸索型 (2I/J 型) の病因であることも明らかにされた。優性遺伝を示し、症例は変異のヘテロ接合体であるが、両親に変異が検出されず、突然変異によるものも少なからず存在する。また、稀ではあるが、両親は軽症 (ヘテロ接合体) であるが、児は変異のホモ接合体で重症な Dejerine-Sottas 病を呈している報告もある。

3. 臨床型

1) 髄鞘型 (IB 型)

MPZ 変異は、髄鞘型 CMT 病の約 5-10%を

占める。当初は、早期発症の重篤な症例が多く報告されたが、その後、他の病型同様に軽症～重症な症例も確認された。一般的に、小児早期に発症する症例は重篤で運動発達が遅延し、生涯歩行が不可能なこともある。思春期や成人に至り発症する症例も存在し重篤さは様々である。病態としては、Po 変異蛋白のミエリン膜への移送が障害されたり、変異蛋白が dominant negative に作用し、ミエリンの形成・維持を障害する。また、時に chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) としての病態も呈し、ステロイド剤の投与が一時的に有効な症例もあり、免疫学的因子の病態への関与も考えられる。

遺伝子変異と臨床症状の関係については、MPZ 変異を有する多くの症例では、遺伝子変異と症状に相関関係が認められる (表 1)。但し、CMT1A 遺伝子重複による病型と同様に、変異によっては、同一遺伝子変異を有する家族間においても症状の多様性が報告されている。

2) 軸索型

軸索型 CMT 病の約 4%を占める。発症年齢が遅く、成人後に発症する。病態としては、特定の Po 蛋白の遺伝子変異との関係が認められ、変異によりミエリンの形成は軽度に障害されるが、ミエリン機能の障害のため軸索が二次的に障害されることが考えられている。軸索が障害されるまでに、時間を要し、発症年齢が高くなると考えられている。髄鞘と軸索の密接な関係を反映している。

CMT の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、個人および家族が意思決定する時に利用することができる、正確で、十分な、偏りの無い遺伝病に関する情報を提供することを意味している。CMT 病の遺伝カウンセリングに際しては、他の遺伝性疾患と異なり幾つかの問題がある。一つには、病因遺伝子が約 40 個と多数存在するが、多くの症例では、病因遺伝子が同定されていない。

特に、日本人 CMT 病では不明な症例が多く、髄鞘型では約 50%、軸索型では約 80% の症例の病因は不明である。未だ明らかにされていない病因遺伝子が存在することが考えられる。病因遺伝子が不明であると、正確な遺伝カウンセリングは困難である。但し、病因遺伝子は同定されない場合でも、詳細な家系の情報が得られれば、優性遺伝、劣性遺伝、X連鎖性遺伝などの遺伝形式や症状が明らかにされる。しかし、CMT 病の 2 つ目の問題点として、同一遺伝子変異を持つ家族、時には一卵性双生児間においても症状が異なる事がありえる。極端な場合には、遺伝子変異を持っていても、無症状の方も存在する。また、若年者では未だ発症していない場合もあり、正確な家系分析が出来ないこともある。このように、CMT 病の遺伝カウンセリングは容易ではない。個々の症例の丁寧なカウンセリングが必要である。遺伝子の解析に際しては、症状を認めない家族の検査には慎重さが求められる。症状を認めない成人では、遺伝カウンセリングを行い承諾を得た後に検査を施行し、症状の無い小児では遺伝子解析は行わべきではない。

出生前診断について

遺伝医学関連 10 学会の遺伝学的検査ガイドラインでは、「新生児期もしくは小児期に発症する重篤な疾患の場合には、出生前診断、出生前検査が実施される場合がある」と記載されている。出生前診断に際しては、病因遺伝子が同定されなければ、技術的にも不可能であり、病因遺伝子の同定が前提となる。遺伝子変異型と臨床型（重症度）との関係をもとに、出生前診断は検討される。この視点から、最も頻度の高い CMT1A では、比較的症状が軽く出生前診断の適応にはならないと考える。また、同一遺伝子を有していても症状が異なる場合もあり、慎重な判断が求められ、症例毎の丁寧な遺伝カウンセリングが必要となる。

D: 考察

自験例を含む MPZ 遺伝子異常と CMT の関連について概説した。また CMT の遺伝カウンセリングの重要なポイントを明らかにした。今後、CMT 患者とその家族だけでなく、医師、看護師、理学療法士、作業療法士などの医療従事者、さらにはひろく国民に向けた CMT に関する医療情報の普及が重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda Y, Abe A, Ishida C, Takahashi K, Hayasaka K, Yamada M. A clinical phenotype of distal hereditary motor neuropathy type II with a novel HSPB1 mutation. J Neurol Sci 277:9-12, 2009
- 2) Abe A, Numakura C, Nakayama T, Saito K, Koide H, Oka N, Ando K, Honma A, Kishikawa Y, Hayasaka K Neurofilament light chain polypeptide (NEFL) gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: Nonsense mutation probably causes a recessive phenotype. J. Hum. Genet.54: 94-97, 2009
- 3) Abe A, Hayasaka K. The GARS gene is rarely mutated in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy J. Hum. Genet.54: 310-312, 2009

2. 学会発表

- 1)阿部暁子, 沼倉周彦, 斎藤加代子, 小出博義, 早坂清: Charcot-Marie-Tooth病におけるNEFL遺伝子異常と病型. 第112回日本小児科学会学術集会 奈良; 2009年4月19日
- 2)阿部暁子, 木島一己, 白幡恵美, 早坂清: 髄鞘型Charcot-Marie-Tooth病の遺伝子診断について. 第51回日本小児神経学会総会 鳥取; 2009年5月28日
- 3)阿部暁子 中村和幸 沼倉周彦 本間友美 清和ちづる 白幡恵美 加藤光広 早坂清: PMP22 遺伝子欠失の複合ヘテロ接合変異による遺伝性ニューロパチーについて. 第51回日本先天代謝異常学会 東京; 2009年11月6日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

- | | |
|-----------|----|
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

表. Po遺伝子変異と臨床型

発症時期	変異ドメイン	変異性質	遺伝子変異
早期発症	細胞外	1. 荷電変化	G64E, G74E, K67E, N102, N87H
		2. システイン変化	C21Y, C38del, S25C, S34F, V39C, Y53C, R69C
	膜貫通部 細胞内	3. トリプトファン変化 フレームシフト フレームシフト	W72C G138fs/G138R A158fs, M192fs, S204fs
遅発性	細胞外	1. 糖鎖結合部近傍	N93S, Y90C, T95M
	細胞内	2. システイン近傍 リン酸化部位	Y90C R198S