

201024170A

平成22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23（2011）年 3月

平成22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23（2011）年 3月

I 総括研究報告

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

研究代表者 京都府立医科大学大学院神経内科学・教授 中川 正法 …………… 2

II 分担研究報告

1. シャルコー・マリー・トゥース病における手術療法

札幌医科大学・医学部・整形外科・教授 山下 敏彦、他 …… 12

2. Charcot-Marie-Tooth 病の新規遺伝子解明の試み

山形大学医学部・小児科・教授 早坂 清、他 …… 15

3. シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究

産業医科大学医学部・リハビリテーション医学・教授 蜂須賀 研二、他 …… 17

4. シャルコー・マリー・トゥース病患者会へのアンケート結果

京都府立医科大学大学院神経内科学・学内講師 滋賀 健介 …………… 20

III 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 28

IV 業績別刷り …………… 29

V 研究班会議、班員名簿など …………… 87

総括研究報告書

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
(H22-難治-一般-115)

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：平成 22 年度の研究成果として、1)「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」(CMT 診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2010.)の発刊とその普及活動(日本末梢神経学会での発表、各都道府県の難病対策部門および 80 医学部・医科大学への送付、CMT 友の会への配付など)、2)本研究班のホームページの開設(<http://www.cmt-japan.com/index.html>)、3)CMT 市民公開講座の開催(東京会場 1 回、大阪会場 1 回)、3)CMT 友の会交流会への参加と助言(年 2 回および電子メールの活用)、4)CMT 患者診療状況のアンケート調査、5)ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株)の CMT 患者への装着および「HAL」改良の取り組み、6)CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性(Qtrac による測定)の検討、7)当研究班の分担研究者および鹿児島大学神経内科高嶋班との共同による CMT 分子疫学研究の推進があげられる。CMT 患者アンケート調査、ホームページの充実、Qtrac 検査症例数、ロボットスーツ「HAL」の改良、わが国の CMT 分子疫学のまとめ、ハローワークなどへの働きかけ、遺伝カウンセリングを含む CMT に関する相談活動などで不十分な点があり、今後、これらの課題を推進していく必要があると考える。

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)

高嶋 博

(鹿児島大学医学部神経内科 教授)

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)

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。わが国における CMT の有病率は明かではないが、欧

米では人口の 2500 人に 1 人とされている。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た。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 種類近くの CMT 原因遺伝子が特定されている。わが国の CMT の約半数は *PMP22* 重複による CMT1A と考えられている。同一の遺伝子であっても、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いき、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思われる。2008 年 6 月、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と普及、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) ホームページの充実

昨年度の本研究班で作成したのホームページの充実を図る。

3) 市民公開講座

今年度は、大阪と東京で開催する。

4) 「シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 診療マニュアル」(CMT 診療マニュアル) の普及活動

研究分担者、研究協力者と分担して作成した CMT 診療マニュアルの普及に努める。

5) ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株) の CMT 患者への装着および「HAL」改良の取り組み

CMT 患者に「HAL」を装着してもらいその適応と改良点に関する検討を行う。

6) CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性 (Qtrac による測定) の検討

「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 (UMINID :

UMIN000001535)」を踏まえて、アスコルビン酸 20mg/kg/日、48 週間の経口投与前後での Qtrac を用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行う。

7) 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。

8) 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。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) CMT 患者の診療実態調査

昨年度われわれは、全国の関連医療機関計 1,841 施設を対象とし、CMT に関するアンケート調査を行い、医療機関から見た CMT の診療の実態について報告した。今年度は、CMT の患者会である「CMT 友の会」の協力いただき、患者および患者家族を対象とした未記銘式アンケート調査を行い、34 名から回答を得た。患者の構成は、男性 17 名・女性 17 名、平均年齢は 39.6 ± 17.0 歳であった。患者の ADL は、杖なし歩行が 61.8%、杖歩行が 17.6%、車椅子が 17.6%であり、約 8 割の患者が何らかの形で歩行可能であった。患者の社会的活動としては、就労者 47.1%、主婦

20.6%、学生 11.8%、就労なし 20.6%であり、社会的にアクティブに活動されている患者が多かった。医療機関に通院している患者は 64.7%であり、通院患者の受診間隔は平均 3.1 ヶ月に 1 度であった。医療処置については、29.4%が短下肢装具を使用、17.6%がアキレス腱延長術を、17.6%がリハビリテーションを受けていた。遺伝子検査については、67.6%の患者が遺伝子検査を受け、そのうち約 4 割の患者で原因遺伝子が判明していた。今回の患者会アンケートの結果は、昨年度施行した医療機関アンケートと比較して、ほぼ同等の結果であった。しかしながら、年齢分布に関しては高齢者がやや少なく、この点に関しては調査対象である患者会がインターネットを基盤にして設立された組織であり、母集団中に高齢者の占める割合が相対的に低いためと推測された。

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。今年度は、「CMT 診療マニュアル」の普及に努めた。



3) 市民公開講座

今年度は2回開催した。平成22年9月5日（日）、阪急ターミナルスクエアで行

った公開講座には、CMT患者家族58名の参加があった。平成23年1月30日（日）に東京ステーションコンファレンスで行った公開講座では、CMT患者家族23名の参加を得た。

参加者アンケートでは、「講演の中で特に印象深かったこと」として、

- 当事者の積極的な質問が熱かった。
- リハビリ訓練のお話が聞けてよかった。活動的にすることが良いことがわかった。
- 色々な分野のお話が聞け大変勉強になった。
- 初めて参加いたしましたので、全てが印象深かったです。
- 細かいサブタイプによって、発現材料が違うこと、それに対して実験段階で様々な研究が進められていることを知りました。
- 自分の病気をよく知りたいと思いPMP22の検査を受けましたが、異常なしとのことで、それ以上の検査はあきらめていましたが、今回のお話で詳しい遺伝子検査をお願いしようと思いました。
- リハビリの内容がうすい。
- 今回初めて参加致しました。先生方のご講演興味のある内容も多く、リハビリテーション、運動療法のお話がとても参考になりました。足の変形も気になるので外科的手術が有効なら・・・と思いました。
- 患者さんがもっと病院にかかっていたら早く認定されるのではないかと。医者ももっと勉強してほしい。
- これほど多くの患者さんがいるとは思いませんでした。
- CMT患者について。自分の家族以外の患者さんの思いや様子がわかった。
- CMTについて今回初めて勉強会に参加し基本的なことを学ぶことができ

ました。知らないで不安を抱えるよりは知ること、研究者や当事者の方の話聞いて前向きに生活できることがわかり安心いたしました。

- 当事者の方がDrやOTとして発表されていることが印象的でした。子供が病気になっている親ごさんは将来に対して大変な不安を抱いておられると思いますが、このような姿はきっと大きな支えになるのだと思います。
- CMTに関する様々な局面について幅広く知ることができたと思います。特に、医療費補助の制度の選択肢についてが興味深かった。
- 痛みのことなど気のせいではなかったと、いろいろと知識の整理ができました。ストレッチのことも具体的に分かりやすかったです。治験のことなど新しいお話も聞きましたので、他の患者さんにも伝えられたらと思います。

などの声が寄せられた。

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

- 4) 「シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 診療マニュアル」(CMT診療マニュアル)の普及活動

本研究班で作成した、CMT診療マニュアルの普及のために、日本神経学会、日本末梢神経学会で発表を行った。また、各都道府県の難病対策部門および80医学部・医科大学への送付、CMT友の会への配付などを行った。

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 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



CMT 1 A 患者に「HAL」を装着し階段昇降を行った。

5) ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株)の CMT 患者への装着および「HAL」改良の取り組み

CMT 患者 5 名に「HAL」を装着してもらいその適応と改良点について検討した。CMT 患者は下肢遠位筋の筋力低下が主症状であるため、現在の「HAL」では(足関節には駆動装置がない)対応が難しいことが明らかとなった。今後の改良について継続的な検討が必要である。

6) CMT 1 A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性 (Qtrac による測定) の検討

「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 (UMIN ID: UMIN000001535)」のプライマーエンドポイントでは有効性が認められなかったが、右握力の有意な改善は示された。この結果を踏まえて、6 例の CMT1A 患者にアスコルビン酸 20mg/kg/日を 12 週間の経口投与し、その前後での末梢神経軸索興奮性を Qtrac を用いて検討を行った。一部の症例で検出状態が改善したが、今後、症例数を増やすとともに長期間 (48 週間) の検討が必要であると考えられた。

7) 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の診断技術と治療法の開発に関する研究 (山村隆班長)」、「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。この間で 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。今後は次世代シーケンサーによる遺伝子診断法を開発する予定である。

8) CMT相談活動

「CMT友の会」の交流会（平成22年4月17～18日、10月16～17日、いずれも横浜あゆみ荘）に参加し患者・家族との相談活動、ロボットスーツHALの試着に携わった。

D. 考察

平成22年度の研究成果として、1)「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」（CMT診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2010.）の発刊とその普及活動、2)本研究班のホームページの開設（<http://www.cmt-japan.com/index.html>）と充実、3)CMT市民公開講座の開催（東京会場1回、大阪会場1回）、4)CMT友の会交流会への参加と助言（年2回および電子メールの活用）、5)CMT患者診療状況のアンケート調査、6)ロボットスーツ「HAL」（CYBERDYNE株）のCMT患者への装着および「HAL」改良の取り組み、7)CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性（Qtracによる測定）の検討、8)当研究班の分担研究者および鹿児島大学神経内科高嶋班との共同によるCMT分子疫学研究の推進があげられる。しかし、CMT患者アンケート調査、ホームページの充実、Qtrac検査症例数、ロボットスーツ「HAL」の改良、わが国のCMT分子疫学のまとめ、ハローワークなどへの働きかけ、遺伝カウンセリングを含むCMTに関する相談活動などで不十分な点があり、今後、これらの課題を推進していく必要があると考える。

この間の本研究班の活動により、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作りが徐々に進んでいると考える。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

パチーの診断技術と治療法の開発に関する研究（山村隆班長）、「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と考える。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、「HAL」を含む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

著書

- 1 シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル。CMT 診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2010.

論文発表

- 1 中川正法。神経系疾患の遺伝子学。最新医学 65(9):2053-2068, 2010.
- 2 Noto Y, Kanai K, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M, Kuwabara S. Distal motor axonal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 302:58-62, 2011.
- 3 Ohara R, Hata K, Yasuhara N, Mehmood R, Yoneda Y, Nakagawa M, Yamashita T. Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons by a mechanism dependent on importin β . Biochem Biophys Res Commun. 405:697-702, 2011.

口頭発表

- 1) 第 51 回日本神経学会総会。中川正法、滋賀健介、桑原 聡、高嶋 博、有村公良、野元正弘。
「Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) 1A に対するアスコルビン酸投与試験の結果」。平成 22 年 5 月 東京
- 2) 第 21 回日本末梢神経学。中川正法、滋賀健介、早坂 清、蜂須賀研二、

山下敏彦、高嶋 博、服部直樹、小野寺 理、大竹弘哲、山田 隆司。「シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 診療マニュアルの作成」。平成 22 年 9 月 仙台

分担研究者

早坂 清

論文発表

Abe A, Nakamura K, Kato M, Numakura C, Honma T, Seiwa C, Shirahata E, Kishikawa Y, Hayasaka K. Compound heterozygous PMP22 deletion mutations causing severe Charcot- Marie-Tooth disease type 1. *J. Hum. Genet* 55:771-773, 2010

学会発表

Hayasaka K. Clinical and molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. Peripheral nerve society Satellite meeting, Sydney; July 5-7, 2010.

滋賀健介

論文発表

1. Shiga K, Mizutani R, Isayama R, Shimazaki C, Tokuda T, Nakagawa M. Amyloid myopathy: a therapeutic trial for the rare and underdiagnosed myopathy with bortezomib. *J Neurol* 2010; 257:2091-2093.
2. 諫山玲名、滋賀健介、田中瑛次郎、五影昌弘、徳田隆彦、中川正法. 構障害ともなった封入体筋炎の 1 例. *臨床神経学* 50; 695-699, 2010.

学会発表

第 21 回日本末梢神経学会、2010 年 9 月 4 日、フォレスト仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分 担 研 究 報 告 書

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」

シャルコー・マリー・トゥース病における手術療法

研究分担者 山下敏彦 札幌医科大学医学部 教授

CMT に対する手術治療について、臨床と基礎研究の双方の面から検討した。臨床症例では、凹足変形や麻痺が存在しても疾患と認識せずに放置していた例が存在した。尖足の持続した例では、足底に皮膚潰瘍が生じ感染を併発していた。このような例では局所の治療のみでは不十分で、足の変形と機能を改善する術式が有効であった。基礎研究としては、下垂足に対する術式についての未固定凍結下肢標本を用いた生体力学的研究を行った。この実験系により複数の術式間の効果について詳細な比較検討が可能であった。

研究協力者

渡邊 耕太

（札幌医科大学医学部整形外科）

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）症例における手術療法について、臨床と基礎研究の双方の面から検討した。

1. 臨床研究では、CMT 症例における手術の適応・必要性を検討した。
2. 基礎研では、CMT の足部変形に対する手術療法の効果を検討した。

B. 研究方法

1. 臨床研究：CMT 症例に対する問診、理学検査、画像検査を行い、経過や症状のバリエーション、足部変形の特徴と程度を評価した。

手術に至った症例では、手術前の変形や麻痺の程度、合併する症状を記録し、術後の状態と比較した。

2. 基礎研究：未固定凍結下肢標本に対し実際に手術を行い、正常足、下垂足、2種

類の手術後の各条件間で足部の変形や動きの変化を比較した。足標本を実際の歩行立脚期に近い動きを再現可能な歩行シミュレーターに設置し、その足部の動きを再現した。この歩行シミュレーターでは、筋収縮機能を制御することで正常歩行、下垂足歩行を再現可能である。正常歩行と下垂足歩行での足部の3次元的な動きを記録した後、下肢標本に対し手術を行い、再び下垂足の条件で足部の動きを記録し、それぞれの条件間での動きの違いを検討した。行った手術は①後脛骨筋腱前方移行術、②Bridle 法（前方に移行した後脛骨筋腱にさらに長腓骨筋腱と前脛骨筋腱を縫着する術式）である（図 1）。

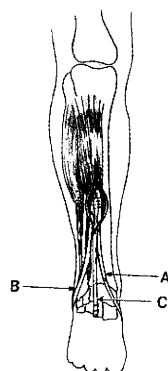


図 1：手術方法
後脛骨筋腱前方移行術は骨間膜を貫いて腱を前方に移行し、足根骨に縫着する（C）。

Bridle 法では、同様に移行した後脛骨筋腱に前脛骨筋腱（A）と長腓骨筋腱（B）を更に縫着する。

(倫理面への配慮)

1. 検査については通常の臨床検査の範囲を超えない。
2. 基礎研究については倫理委員会の承認済み。

C. 研究結果

1. 臨床研究：症例は2例であった。

1例目は50歳代女性。両足の凹足変形と筋力低下を自覚するも放置していた。右足は内反変形も合併していた(図2)。家族歴と電気生理学的検査で脱髄所見を認め、CMTと診断した。

手術の必要性はまだ認めず、理学療法の適応と考え関節可動域拡大、筋力維持・増強訓練を行い経過観察している。

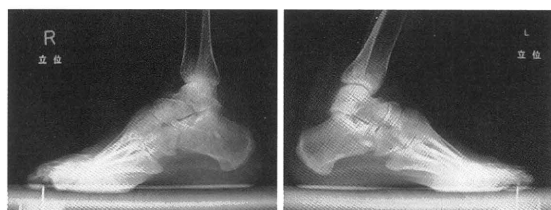


図2：症例1の足部立位側面レントゲン像
両側に凹足を認める。右は内反変形も合併していた(左のレントゲン像)。

2例目は40歳代男性。小児期からCMTと診断され両足に複数回の手術歴があった。凹足に対しては中足骨と踵骨の骨切術が施行されていた。徐々に尖足が進行し、左足前足底に皮膚潰瘍が生じ感染を合併していた(図3)。近医にて足底感染創の治療を約1年半行うも改善しなかった。以前の手術により凹足変形は強くはなかったが、尖足が存在し、歩行時には前足部で荷重していた。皮膚潰瘍と難治性の感染の原因は尖足が存在するためと考え、アキレス腱延長術と後脛骨筋腱前方移行術を施行した。術後は尖足が改善され足関節背屈可能となり歩容も改善、潰瘍は治癒した。尖足に合併した皮膚潰瘍・感染に対しては局所への治療のみでは不十分であった。



図3：症例2足底の外観
第2中足骨頭足底部に皮膚潰瘍を生じ、感染を併発していた

2. 基礎研究：歩行シミュレーターにより下垂足の特徴である歩行立脚期初期の足部背屈消失が再現された。後脛骨筋腱前方移行術、Bridle法を行った場合、立脚期初期の足部背屈は正常に近いレベルまで回復した。しかし、立脚期後期の足部底屈は正常よりも小さかった。また、2つの術式間で足部の動きに大きな相違はなかった。

D. 考察

1. 臨床研究からは、CMTの臨床像には大きなバリエーションがあることが分かった。程度の軽い例では日常生活に大きな支障がなく、患者、医療者双方から疾患として認識されにくい面があると考えられた。早期に診断に至ることができれば、理学療法などにより機能の改善・維持が可能な症例が存在すると思われる。

尖足に至った場合、皮膚潰瘍・感染などの合併症を生じることがあり、その場合局所の治療のみでは不十分で、足部変形や機能の改善を目的とした手術治療が有効であると考えられた。

2. 基礎研究では、下垂足に対して広く行われている後脛骨筋腱前方移行術と、より複雑な術式であるが改善効果も高いと考えられているBridle法とを比較した。両術式によって下垂足歩行の改善を認めた。また、2つの術式間において歩行立脚期における足部の動きの改善度に大きな違いは認めなかった。今回用いた実験系により、足部手術の効果を詳細に検討することが可能と考えられた。

E. 結論

①CMT 病の臨床像はバリエーションが大きく、早期診断により手術以外の方法を適応とすべき症例が存在する。

②足部変形が持続すると皮膚障害や感染併発などの問題が生じることがあり、変形と機能を回復させる術式の選択は重要である。

③下垂足に対する手術治療の基礎的研究の結果、シンプルな術式である後脛骨筋腱前方移行術により十分な治療効果が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表 なし

2.学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

Charcot-Marie-Tooth 病の新規遺伝子解明の試み

研究分担者 早坂 清 山形大学医学部小児科学 教授

Charcot-Marie-Tooth (CMT)病は有病者が 2500 人に 1 人と、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、多くの病因遺伝子が明らかにされている。しかし、欧米人と異なり、日本人 CMT 病では、約半数の病因遺伝子が不明であり、新規病因遺伝子の解明が待たれる。私達は、両親に血族婚がある CMT 病 1 家系について、genome-wide SNP microarray technology を用いた連鎖解析と次世代 sequencer を用いた遺伝子解析を試みたが、遺伝子変異は確認されなかった。他の連鎖部位を含め、検討する必要がある

研究協力者

阿部 暁子¹⁾、林 真貴子¹⁾

¹⁾ (山形大学医学部小児科学)

田宮 元²⁾

²⁾ (先端分子疫学研究所)

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth (CMT)病は有病者が 2500 人に 1 人と、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーである。現在までに、27 以上の病因遺伝子が明らかにされている。私達は CMT 病の病態を解明するために、多数の症例を解析してきた。しかし、欧米人と異なり、日本人 CMT 病では、約半数の病因遺伝子が不明であり、新規病因遺伝子の解明が待たれる。

B. 研究方法

対象は、両親に血族婚（またいとこ）があり、両親および同胞 2 人は健康、罹患者が 2 名存在する軸索型 CMT 病の 1 家系である。ほぼ全ての既報の遺伝子について、DHPLC 法や MLPA 法を用いてスクリーニングし、変異が検出されなかった。方法としては、genome-wide SNP microarray technology (Illumina 社) を用いた連鎖解析と次世代

sequencer を用いた遺伝子解析である。
(倫理面への配慮)

書面により遺伝子検索に対する承諾書を得た。研究内容については、山形大学医学部倫理委員会の承諾を得ている。

C. 研究結果および考察

genome-wide SNP microarray technology により 12 番染色体長腕に連鎖していることが確認された。次世代 sequencer を用いて、連鎖部位のほぼ全ての遺伝子の配列を決定し、一部は PCR 法により直接塩基配列を決定したが、遺伝子変異は確認されなかった。他の連鎖部位を含め、検討する必要がある。

D. 結論

日本人における CMT 病では、多くの症例について病因遺伝子が特定されておらず、スクリーニング法の改善をはかるとともに、次世代 sequencer などを用いた遺伝子解析が必要と考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Abe A, Nakamura K, Kato M, Numakura C, Honma T, Seiwa C, Shirahata E, Kishikawa Y, Hayasaka K. Compound heterozygous PMP22 deletion mutations causing severe Charcot–Marie–Tooth disease type 1. *J. Hum. Genet* 55:771-773, 2010

2. 学会発表

Hayasaka K: Clinical and molecular diagnosis of Charcot–Marie–Tooth disease in Japan. Peripheral nerve society Satellite meeting, Sydney; July 5-7, 2010.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）：

なし

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」

シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究

研究分担者 蜂須賀研二 産業医科大学リハビリテーション医学講座 教授

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）患者の交流会を開催し、疾病、診断、リハビリテーションに関する講演を行い、患者家族からの相談に応じた。また、交流会に参加した患者に遺伝子解析を行い、PMP22の重複を認めた。重度のCMT患者1例に対してロボットスーツ HAL[®]を装着した起立歩行訓練を行い、HAL[®]の適用を検討した。四肢近位筋の筋力が低下する重度障害のCMT症例においてはロボットスーツ HAL[®]が起立歩行支援に有用であると考えられた。

研究分担者

松嶋康之、岩永勝、蜂須賀明子、加藤徳明
（産業医科大学リハビリテーション医学講座）

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）では四肢筋力低下、関節可動域制限、起立歩行障害などの障害を生じ、それぞれの障害に応じて筋力強化訓練、関節可動域訓練、下肢の装具療法などのリハビリテーションを行うことが重要である。しかし、リハビリテーションの方法についてのエビデンスは不十分であり、ロボット技術などの新しい治療法も試みる価値がある。

ロボットスーツ HAL[®]は下肢に装着し、筋収縮に伴う微弱な生体電位信号を皮膚表面に取り付けたセンサーが感知し、コンピューター制御によって各関節を動かして装着者をアシストするもので、起立や歩行の補助をするロボット機器である。HAL[®]は高齢者や下肢の筋力低下を生じる疾患で動作の介助やリハビリに用いられているが、使用方法や適応は確立しておらず、CMTで適用可能か否かは明らかではない。今回、CMTでのHAL[®]の適用を検討するために、重度のCMT症例に対しHAL[®]を用いた訓練を実施した。

B. 研究方法

1. 患者交流会・遺伝子検査の実施

産業医科大学病院リハビリテーション科外来を受診しているCMT患者に呼びかけ参加者を募り、下記の内容で交流会を開催した。
日程：平成22年6月11日（金）15:45-17:00
場所：産業医科大学病院リハビリテーション科外来カンファレンス室

内容：1. 交流会開催の趣旨

2. CMTの診断 大成 圭子

3. リハビリテーション 蜂須賀研二

4. ROM訓練 岩永 勝

平成21年度に作成した「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル、CMT診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、2010」を配布し、マニュアルの内容に沿って、疾病、診断、リハビリテーションに関する講演を行い、患者家族からの相談に応じた。

交流会に参加したCMT患者1名に、後日CMTの遺伝子解析を行った。遺伝子解析は、産業医科大学病院リハビリテーション科外来で採血を実施し、検体を三菱化学メディエンスへ送り解析を実施した。

2. 重度症例に対するロボットスーツ HAL[®]を用いた訓練の実施

CMTによる重度障害のため歩行が困難な

症例に対し HAL[®]を用いた訓練を行った。症例は 70 歳、男性。48 歳頃から両下肢の筋力低下を生じ、58 歳時に CMTX と診断された。両足に靴型装具を装着し屋外歩行可能であったが、徐々に筋力低下、歩行障害が進行し、63 歳時には屋外の移動に普通型車椅子が必要となり、65 歳時には電動車椅子を使用するようになった。現症は、両手指および両下肢の筋萎縮が著明で、筋力 (MMT 右/左) は大臀筋 3+/3+、中臀筋 3+/3+、腸腰筋 2/2、大腿四頭筋 3/3、前脛骨筋 0/0、腓腹筋 0/0 で、立ち上がりには支持が必要で、歩行は屋内で短距離のつたい歩きが何とか可能な程度であった。平成 23 年 1 月から週に 1 回の HAL[®]を装着した起立歩行訓練を行った。HAL[®]装着前、装着時、装着後の起立動作を比較した。

(倫理面への配慮)

CMT 患者に対する遺伝子解析は、個人情報保護に留意し、産業医科大学の倫理規定に基づいて行った。ロボットスーツ HAL[®]の装着訓練に関しては、訓練の利点と欠点について十分な説明を行い同意を得て実施した。

C. 研究結果

1. 患者交流会・遺伝子検査の実施

3 名の CMT 患者、1 名の家族が交流会に参加した。参加した患者家族の感想として、配布したシャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアルと講演の内容が非常にわかりやすく有意義であったとの意見を得た。

CMT の遺伝子解析の結果、検査を行った 1 名は PMP22 の重複を認めた。

2. 重度症例に対するロボットスーツ HAL[®]を用いた訓練の実施

HAL[®]を装着することで起立動作が容易になり、普段は支持なしでは起立できない 40cm の高さの椅子から支持なしで起立できた。また、HAL[®]を装着した起立訓練を 20～30 回実施した直後には、HAL[®]を外した後にも、普段は支持なしでは起立できない 40cm

の高さの椅子から支持なしで起立することができた。また HAL[®]を装着した歩行訓練を実施した。HAL[®]を装着した歩行はすぐにはできるようにならず、最適なアシストレベルの設定に時間を要し、何回かの訓練実施でようやく歩行器を用いて近接監視で歩行を行うことができるようになった。

D. 考察

1. 患者交流会・遺伝子検査の実施

患者交流会は実際に役立つ情報が得られ、次回開催希望があり、来年度も対象を広め企画する予定である。この機会を活用して障害評価やリハビリ的助言を行うことも有用であり、必要があれば遺伝子検査も実施したい。

2. 重度症例に対するロボットスーツ HAL[®]を用いた訓練の実施

HAL[®]は、下肢近位筋である臀筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群に電極を装着し、股関節と膝関節の動きをアシストするため、下肢近位筋の筋力が弱く起立歩行が困難な症例に対し起立歩行訓練や起立歩行動作の補助を行うことができる。一方 CMT は、下肢遠位筋の筋力低下から始まり近位筋の筋力は比較的保たれる。よって、CMT では近位筋の筋力を利用する HAL[®]を使用することができる。しかし、CMT の軽度の症例の症状は遠位筋の筋力低下のみで近位筋の筋力補助を行う必要がなく、HAL[®]は有用ではない。CMT で HAL[®]が有用となるのは、今回の症例のように重度の症例で近位筋の筋力低下のある症例であると考えられる。

また、HAL[®]を装着した訓練を行った直後に起立動作が容易になった。HAL[®]の効果として、筋力を補助するだけでなく、訓練効果があると思われる。HAL[®]を装着した訓練が筋力強化や動作の獲得に有用である可能性があり、訓練効果や訓練方法については今後検討する必要がある。

HAL[®]の問題点として、装着が面倒なこと、動作に慣れが必要なこと、最適なアシスト設定に時間を要することなどがある。今回