

滋賀健介、中川正法	シャルコー・マリー・トゥース病患者診療 の現況 - 全国1次アンケート調査結果	末梢神経	21	360-361	2010
辻有希子、田中章浩、滋賀健 介ら	右腕神経叢症で発症した neuro-lymphomatosis の1例	末梢神経	21	353-354	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

4 遺伝疾患としての側面

4-1 総論 (CMT1/CMT2/CMT4/AR-CMT/CMTXなどの分類と遺伝子表)

● 遺伝性ニューロパチーの命名と分類

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、遺伝子異常が原因で末梢神経の変性を引き起こす疾患の総称ですが、その他にも、遺伝性運動感覚性ニューロパチー (hereditary motor and sensory neuropathy : HMSN) と呼ばれる場合もあります。遺伝的原因が明らかになるにつれ、遺伝子異常に基づいた分類が行われるようになり、その場合は一般的に HMSN ではなく、CMT の呼称が用いられます。また、近縁疾患として、運動神経だけが障害される遺伝性運動性ニューロパチー (hereditary motor neuropathy : HMN)、感覚神経だけが障害される遺伝性感覚性ニューロパチー (hereditary sensory neuropathy : HSN)、また感覚神経に加えて自律神経も障害される 遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー (hereditary sensory and autonomic neuropathy : HSAN) があります。

● CMT の命名と分類

CMT の分類で最も用いられているものについて述べたいと思います。CMT は、髄鞘の障害か軸索の障害、遺伝形式 (常染色体性優性、常染色体性劣性、X 染色体性)、遺伝子座および原因遺伝子により分類されます。通常、CMT の名称は、CMT1A というように、CMT のあとに数字とアルファベットを並べて記載されます。大きな分類では、髄鞘の障害が主体で常染色体性優性遺伝形式のものは CMT1、髄鞘障害で劣性遺伝形式のものは CMT4、軸索の障害によるもので優性遺伝のものは CMT2、劣性遺伝のものは AR-CMT2

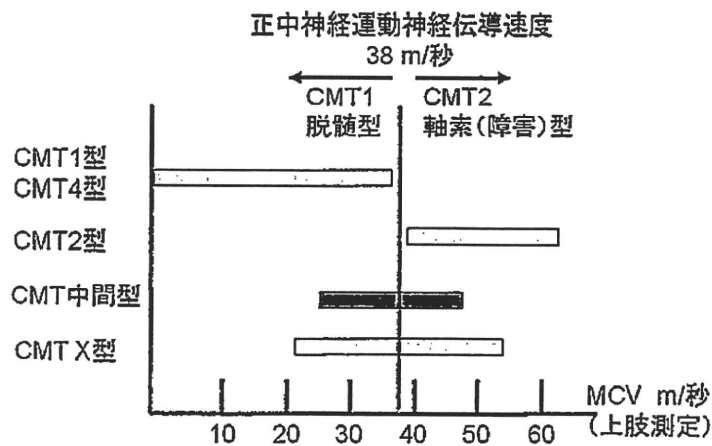
フットノート

遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー：高度の感覚障害を伴い、四肢の外傷、熱傷および皮膚・骨髄感染を繰り返す疾患。病型により、さまざまな合併症がある。末梢神経には髄鞘に囲まれている有髄神経と、髄鞘に囲まれていない無髄神経があり、CMT では有髄神経の障害が主体で、遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー、主に無髄神経の障害により起こる。

と呼ばれています。CMT3は、重症系のCMTであるデジェリン・ソッタス型 (Dejerine-Sottas型) をさしますが、ほとんど使われていません。また、X染色体性遺伝形式のものはCMTXと呼ばれます。遺伝子座や遺伝子異常の違いを、アルファベットで表し、たとえば劣性遺伝性髄鞘障害型で最初に遺伝子座が同定されたものは、“CMT4A”となります。

有髄神経の髄鞘が障害されることを脱髄と呼びますが、末梢神経障害において脱髄か軸索障害かは、容易には決められないため、CMTにおいては、便宜的に上肢の正中神経の運動神経伝導速度 (MCV) 38m/secを境として決定されます。それゆえ、CMTの診断、分類には、電気生理学的検査 (神経伝導検査) が必須となります (図1)。また、神経生検では、よりはっきりと、それぞれの特徴や病態が判別できます。慢性の末梢神経障害を引き起こす慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) は、CMTと症状的に類似している部分も多く、鑑別が難しい場合があります。CIDPは免疫療法が治療の主体となるため、CMTとCIDPの鑑別のため神経生検が必要となることもあります。病理学的には、CMT1は異常な形態の髄鞘がみられることが多く、CMT2型は、軸索の脱落を特徴としています。

先ほど述べたように、脱髄型か軸索型かは、正中神経の運動神経伝導速度 (MCV) 38m/secを境に電気生理学的に決定されますが、家系の中でもMCVが38m/secの上下にまたがる場合もあり、そのような中間的な伝導速度を呈する型は中間型CMT (intermediate CMT) と呼ばれます。GJB1遺伝子異常によるCMTXもCMT1とCMT2の中間的な値を示します (図1)。



38m/秒にまたがる場合は、中間型と呼ばれる
正常値は50m/秒以上

図1 CMTの病型別神経伝導速度の分布

● 脱髄型 CMT の臨床分類

脱髄型 CMT においては、臨床的に発症年齢や重症度でも分類され、先天性で生後から重症呼吸障害を呈する最重症型が先天性髄鞘形成不全 (congenital hypomyelinating neuropathy : CHN)、生後から幼少時期 (通常2歳以下) に発症する重症型はデジェリン・ソッタス病 (Dejerine-Sottas syndrome : DSS) と呼ばれます。また、圧迫などにより繰り返し起こる脱髄型のニューロパチーは圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : HNPP) と名づけられています (図2)。

脱髄型の臨床分類

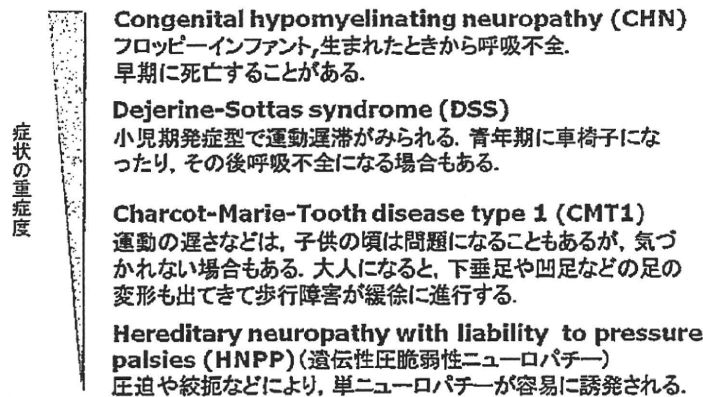


図2 脱髄型の臨床分類

● CMT の原因と病態

CMT は、臨床的および遺伝的に多くの型に分けられ、少なくとも34の原因遺伝子に加え、8以上の遺伝子座が報告されており、多くの型に分けられることがわかっています。表1に現在までに、明らかにされ原因遺伝子、遺伝子座、臨床病型、その特徴などが脱髄型、軸索型、中間型の順に記載され、疾患の遺伝的、臨床的な多様性が認識できます。

脱髄型 CMT の原因別に示しました (図3)。原因の多くは髄鞘の主な構成タンパクやシュワン細胞で重要なものです。髄鞘の構成タンパクの20%を占める PMP22 の質的な異常も末梢神経障害を引き起こします。また、病気の原因となる MPZ は、髄鞘の50%を占め、髄鞘の接着に関与しています。GJBI (Gap junction protein, beta-1, Cx32) は髄鞘と軸索間の結合をとりもち、栄養物質の交換にも関与しています。髄鞘形成時に必要な転写因子である EGR2, SOX10 は、髄鞘形成に必要なタンパクの転写を誘導する働きがあり

フットノート

転写因子：いろんな遺伝子の発現量を調節する遺伝子群のこと。

表1 遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子とその臨床的特徴

遺伝子座	原因遺伝子	原因蛋白の機能	臨床病型	臨床的特徴
Myelinopathy (脱髄型)	常染色体優性			
17p11.2-p12	<i>PMP22</i>	髄鞘構造蛋白, シュワン細胞の分化成長	CMT1A, HNPP, DSS	
1q22	<i>MPZ</i>	髄鞘構造タンパク, 接着	CMT1B, DSS, CHN, Focal folding	伝導速度遅延
16p13	<i>SIMPLE/LITAF</i>	タンパク分解系	CMT1C	10歳代に発症
10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	髄鞘形成の転写調節因子	CMT1D, DSS	重症型
CMT4	常染色体劣性			
8q13-q21.1	<i>GDAPI</i>	ミトコンドリア数, 形態の調節, 維持	CMT4A	嗄声
11q22.1	<i>MTMR2</i>	シグナル伝達	CMT4B1	平均発症2歳
11p15	<i>SBF2/MTMR13</i>	MTMRと2関連, シグナル伝達	CMT4B2	若年性緑内障
5q23-q33	<i>SH3TC2</i>	ミエリン形成, ランビエ絞輪の維持	CMT4C	進行はゆっくり, 側弯
8q24	<i>NDRG1</i>	細胞分化の調節?	CMT4D (Lom type)	難聴
19q13.13-q13.2	<i>PRX</i>	シュワン細胞と軸索結合の支持	DSS, CMT4F	早期発症, 感覚障害強い
10q22	<i>HK1</i>	グルコース代謝?ミトコンドリア関連?	CMT4G	
12p11.2-q13.1	<i>FGD4</i>	シュワン細胞の分化の調節と関連?	CMT4H	
6q21	<i>FIG4</i>	ホスファチジルイノシトール代謝関連	CMT4J	
	X染色体優性			
Xq13.1	<i>GJB1</i>	ミエリン軸索結合 栄養交換	CMTX1	薄いミエリン
Xq22.3	<i>PRPS1</i>	プリン, 核酸代謝		難聴, 視神経障害
Axonopathy (軸索型)	常染色体優性			
1p35-p36	<i>KIF1B</i>	軸索輸送	CMT2A1	
1p35-p36	<i>MFN2</i>	ミトコンドリアの維持	CMT2A2	視神経萎縮, CMT2で高頻度
3q13-q22	<i>RAB7</i>	細胞内物質輸送	CMT2B	下肢皮膚潰瘍
12q23-q24	<i>TRPV4</i>	カチオンチャンネル	CMT2C	横隔神経麻痺
7p14	<i>GARS</i>	グリシル tRNA 合成酵素	CMT2D, HMN5A, SMAD1	上肢優位の筋力低下
8p21	<i>NEFL</i>	ニューロフィラメント関連	CMT2E, CMT1F	難聴, 振戦
7q11-q21	<i>HSPB1 (HSP27)</i>	細胞骨格の維持, 中間フィラメント関連	CMT2F, dHMN	
12q24-qter	<i>HSPB8 (HSP22)</i>	熱ショックタンパク, 詳細不明	CMT2L, dHMN2	
16q22	<i>AARS</i>	アラニル tRNA 合成酵素	CMT2M	
	常染色体劣性			
1q21.2-q21.3	<i>LMNA</i>	Lamin A/C; 核膜タンパク	AR-CMT2A	
19q13.3	<i>MED25</i>	RNA ポリメラーゼ関連	AR-CMT2B	平均30歳代発症
16q24.1	<i>GAN1</i>	細胞形態の調節(微小管ネットワーク関連)	GAN; 巨大軸索性ニューロパチー	巨大軸索
15q13-q15	<i>KCC3</i>	イオン交換 (K-Cl)	ACCPN, Andermann 症候群	脳梁低形成
CMT (中間型)	常染色体優性			
19p12-p13.2	<i>DNM2</i>	細胞分裂融合関連	CMT DIB (中間型 B 型)	
1p34	<i>YARS</i>	チロシル tRNA 合成酵素	CMT DIC (中間型 C 型)	
神経束形成不全	常染色体劣性			
12q13.1	<i>DHH</i>	神経周膜, 性腺分化	46XY 性腺形成不全	女性化症, 小さい神経束
Neuronopathy (神経細胞型)	常染色体優性			
3q12-13			HMSN-P (沖繩型, 関西型)	近位筋優位筋力低下, 筋痙攣

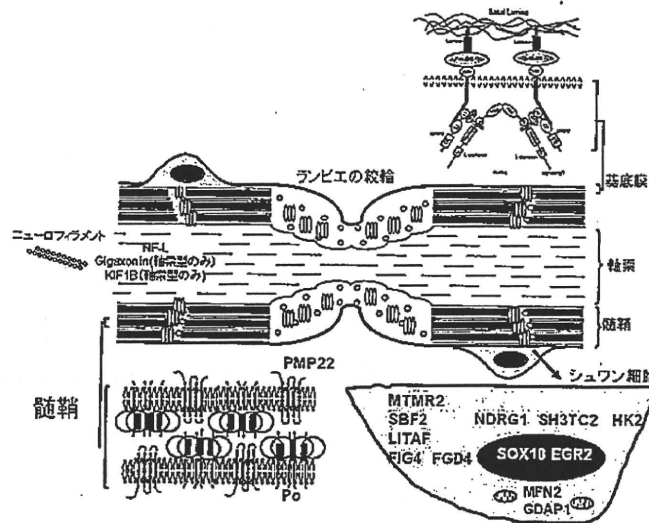


図3 末梢神経の構造と脱髄型 CMT の原因

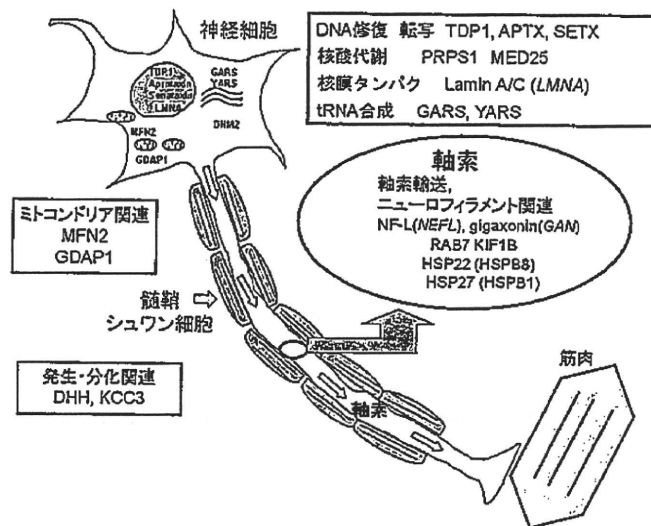


図4 軸索型 CMT の病態

ます。この他にもシュワン細胞で働くさまざまな遺伝子の異常が脱髄型 CMT を引き起こします。

軸索型 CMT (CMT2) についても示しました (図4)。軸索型にも多くの病型と遺伝子異常があります。CMT2の原因としては、体のエネルギーを生み出すミトコンドリアに関連したもの、軸索の構造を支える神経線維、軸索内の物質輸送に関わるもの、DNA、RNA 関連および核膜タンパクなど神経細胞を支えるタンパク合成と関わるもの、末梢神経の発生分化に関連するものなどがあります。

遺伝性ニューロパチーの原因別の頻度について、最も頻度の高い CMT は、CMT1A と呼ばれる型で常染色体優性遺伝形式 (AD) であり、欧米から CMT 全体の約 50%、脱髄型の約 70% を占めると報告されています (図5)。わが国でも類似の頻度ではないかと考え

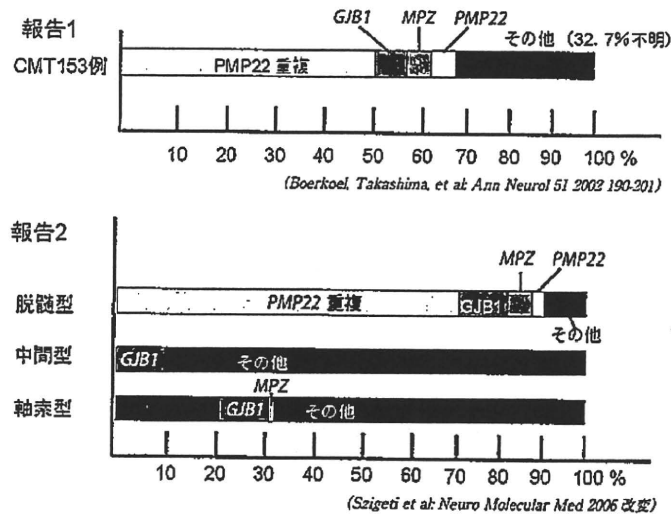


図5 CMTの遺伝子異常とその頻度

られており、CMTの二人に一人はCMT1Aといえます。一方では、わが国ではもう少し頻度が少ないという報告もありますが、検査会社からCMT1Aの臨床検査も提供されており、実際の正確な全体の頻度を出すのが困難になってきております。CMT1Aの原因はミエリン構成タンパクであるPMP22 (peripheral myelin protein 22) を含む染色体17p11.2領域の1.4Mbのゲノム (染色体の一部) の重複により起こります。脱髄型で2番目に頻度の高いものはGJB1/Cx32の異常で、X染色体性遺伝形式のためCMTXと呼ばれます。その次にミエリン構成タンパクであるMPZの遺伝子異常の順に続きます。日本ではGJB1よりMPZの遺伝子異常が多いとの報告もあります。中間型では、GJB1の異常が多く、その他の遺伝子は少数しか明らかになっていません。軸索型 (CMT2) では、MFN2、GJB1であり、その他は少数で、原因の同定できない場合も多いようです。わが国で報告されているCMT4の原因は、GDAPI、SBF2、PRXなどがあります。他の遺伝子異常症は、頻度としてはおおよそ1~5%以下と推定されます (図5)。

● 遺伝子検査

これまでに同定された遺伝子数の多さから、CMTの原因遺伝子の同定は容易ではありません。しかし、治療の可能性を示唆する報告もあり、今後の治療への可能性や臨床的な予後を考える上でも、その同定は必要性が高まると思われれます。先に示した遺伝子異常の頻度を踏まえ、以下のような順序で遺伝子検査を行うのが効率的と考えられます。

まず、神経伝導検査の結果から脱髄型と考えられる場合、これまでの報告では60~70%がCMT1Aであり、遺伝子診断としてPMP22の重複をスクリーニングする必要があります。また、CMT全体でも半数はCMT1Aであるため、CMTの型がはっきりしない場合についても、はじめに、PMP22の重複を確認すべきと考えられます。一方、上肢の

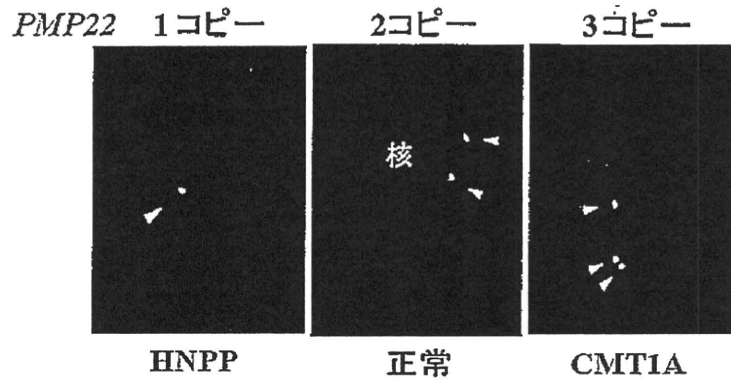


図6 PMP22 遺伝子の欠失と重複の検出 FISH 法

FISH 法は、患者の細胞核を、PMP22 を含む領域を蛍光色素で染め分け、細胞あたり何個の PMP22 遺伝子をもつか染め分ける検査であります。正常型は、17 番染色体 1 本あたり、1 つの PMP22 遺伝子があるのが正常で、17 番染色体は 1 つの細胞あたり 2 本ありますので、2 スポット (2 コピー) みられるものが正常であります (中央)。1 コピーのものは HNPP (左)、3 コピーのものは CMT1A になります。CMT1A においては、2 つのコピーと 1 つのコピーに分かれますが、2 コピーは必ず近接して存在します。

MCV が 38m/sec を超える CMT1A の報告はほとんどなく、この場合には、PMP22 の重複の検査は省略可能と思われます。この PMP22 の重複を調べるために、さまざまな方法が考案、実施されています。わが国では、比較的高感度の方法である FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法を用いた検査が、三菱化学メディエンス社から提供されています。これは、蛍光色素でラベルした PMP22 遺伝子を含むオリゴヌクレオチドプローブを患者の細胞に反応させ、直接蛍光顕微鏡で細胞核に遺伝子がいくつあるかをみる方法です (図 6)。CMT1A の原因は髄鞘の構成タンパクである PMP22 (peripheral myelin protein 22) を含む染色体 17p11.2 の 14Mb のゲノムの重複により起こり、また、HNPP は同じ領域の PMP22 遺伝子の欠損により引き起こされます。この FISH 検査 (図 6) は、CMT1A、HNPP とともに検出可能で、その精度は高く、染色体検査の 1 項目として保険適応となっています。また、最近 MLPA 法によって、より高い精度で安価に検出できるとの報告もありますが、今のところ保険適応はありません。

PMP22 の重複以外の遺伝子異常の検出には、米国などではシーケンス解析による遺伝子変異の検出が、CMT の遺伝子検査として Athena diagnostics 社から商業ベースで提供されております。一方、わが国では数カ所の研究施設が、研究の一環として遺伝子検査を行っています。遺伝子変異の検索は、一般的にはシーケンス解析により行われ、比較的頻度の高い *GJB1*、*MPZ*、*PMP22* などの遺伝子がはじめに検査されます。これらの 3 つの遺伝子は比較的小さくエクソンも少ないため、シーケンス解析は可能であり、いくつかの施設において無償で提供されてきました。しかしながら、現在までにさらに 34 以上の原因遺伝子が報告され、すべてをサンガー法によるシーケンス解

析で行うことは、1検体あたり100万円以上のコストと膨大な労力を要するため、シーケンス法による網羅的な解析を行うことは困難でありました。そこで、多数例の遺伝子異常を比較的高感度で調べる方法の一つにDHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography) があり、遺伝子異常をスクリーニングすることができます。これは、液体クロマトグラフィーと厳密な温度コントロール可能なオープンと特殊なDNA分離カラムを組み合わせ、遺伝子異常を同定する方法です。より簡便に実施できるように設計され、高感度、ハイスループット、比較的低ランニングコストという特徴があります。DHPLC法は、シーケンスの必要な検体を簡単に減らせられるという点で、有用なスクリーニング法の一つであります。

一方、近年の遺伝学の進歩により、網羅的で高速、低コストのマイクロアレイ技術を用いた遺伝子配列決定法が登場しました。マイクロアレイのリシーケンス技術を用いる方法で、シーケンス配列を決定する方法です(図7)。本法により網羅的なCMT遺伝子診断が現実的なものとなってきました。ただ、シーケンス解析に比べ、欠失や挿入の変異の検出が難しいことがあります。病気の原因としてさまざまな遺伝子異常があるため、その異常の検出を単独で100%検出する方法はないので、コストを考慮しながらいくつかの方法を組み合わせることが必要だと思われます。実際、鹿児島大学の神経内科で開発したCMT遺伝子診断用DNAチップには、CMTおよびその類縁疾患の27の原因遺伝子を搭載し、研究レベルでの遺伝子検査が受けられるようになっています。今後多くの遺伝子異常が同定され、臨床像と遺伝子異常との関連が明らかになるとと思われます。

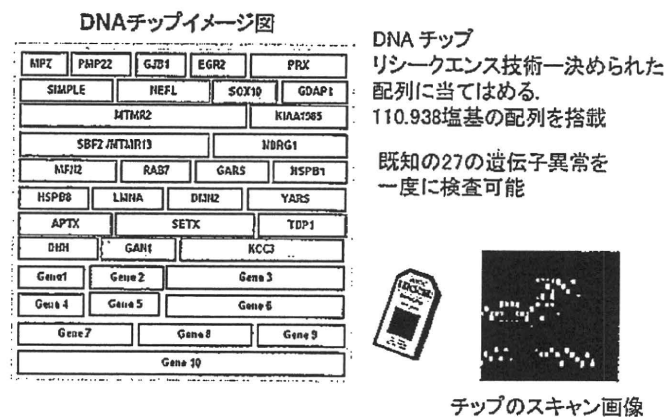


図7 遺伝性ニューロパチー遺伝子診断 DNA チップ

参考文献

- 1) 高嶋 博: Charcot-Marie-Tooth 病の遺伝子診断. 神経内科 70 (4): 357-365, 2009

(高嶋 博)



PMP22/CMT1A

CMT1A Peripheral myelin protein 22 (PMP22 duplication)

● 疾患遺伝子頻度

PMP22 (peripheral myelin protein 22) は、主要なミエリン構成タンパクの一つで、ミエリンタンパク全体の20%を占めるものであります。その遺伝子異常により、CMTで最も頻度の高いCMT1Aが引き起こされています。CMT1Aの頻度は、米国の報告ではありませんが、CMT全体の約50%、脱髄型の約70%を占めています。CMT1Aの原因は、PMP22を含む17p11.2の1.4Mbのゲノムの重複が原因で、PMP22タンパクの発現量が増加することにより疾患が引き起こされます。圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: HNPP) は同じ領域の欠失により引き起こされます。厚生労働省研究班(祖父江班)における全国集計では、PMP22重複とGJB1変異、MPZ変異は、約6:2:2の割合で、日本では欧米より、MPZ変異の割合が多いことが確認されています。

● 疾患メカニズム

診断方法として、4-1章で述べたように、細胞核の染色体を直接染めるFISH法により決定されています。PMP22を含む1.4MBのゲノムの重複により、通常2コピーのPMP22遺伝子が3コピーになるため、正常では2つのシグナルが3つにみえることで診断できます。ゲノムが重複するメカニズムとして、PMP22をはさんで、たまたま非常に類似した配列をもつ領域が17番染色体にあり、これが染色体の組換え(精子や卵子を作る過程で起こる)のときに、誤った部位で組換えが起こり、PMP22を重複してもつ染色体や、PMP22が欠失した染色体が作られます。一度作られた異常染色体は遺伝性もありますが、自然発生的にも作られます(図8)。このようにCMT1Aは、PMP22という遺伝子・タンパクの発現量が1.5倍多いことで疾患が起こっているメカニズムが解明されました。

CMT1A 17番染色体遺伝子重複のメカニズム

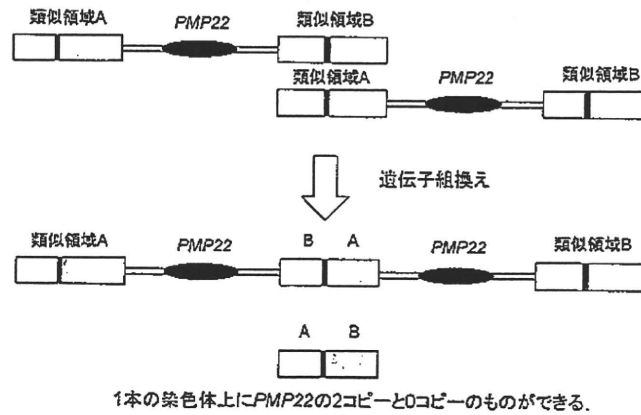


図8 17番染色体重複のメカニズム

本来は、精子や卵子を作る過程での減数分裂が起こる際に、領域Aは領域Aというように同じ場所で組み変わりますが（染色体の相同組み換え）、PMP22遺伝子を挟んで、領域Aと領域Bの両方が非常に似ていることから、あやまって領域Aと領域Bに異常な組み換えが起こり、PMP22のコピー数に異常が起こります。通常、染色体一つひとつのPMP22遺伝子があるが、2つになったものと0のものができる。ヒトの染色体は2本あるため、正常の1つのPMP22遺伝子と異常な2つのPMP22をもつものが存在することとなり、3コピーになるとCMT1Aになり、正常の1つのPMP22遺伝子と異常なPMP22遺伝子欠失するものがあるとHNPPとなります。このような現象は、まれではあるがある頻度で起こっているものと推定されます。

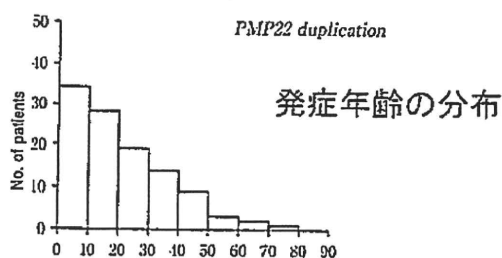
● 臨床像

最も多いCMTであるCMT1Aが最も平均的なCMTといえると思いますが、わが国の厚生労働省研究班の遺伝性ニューロパチー研究グループからの報告では、平均発症年齢20.3歳で35%は10歳以下の発症ですが、60歳以上での発症も数%みられます。生活に介助が必要な方はごくわずかで、多くの患者さんは自立した生活を営むことができます。CMT1Aの場合は寿命の短縮に関わる可能性はほとんどありません。症状としては、下肢の運動感覚障害、感覚障害、反射の低下はほぼ全例にみられます。多くの障害は、下肢遠位に集中しており、凹足や、その他の足の変形により、歩行時のバランスが悪くなります。感覚低下は、自覚的にはわかりにくいのですが、振動覚や触覚、温痛覚の低下がみられます。足の冷えもよくあります。下肢をMRIなどで検査をすると、比較的早期から足底部の筋群には明らかな萎縮があり、また下腿筋にも遠位部から萎縮が起こっています。足関節を固定する力が弱く、下垂足になる場合もあります。また他の検査では、髄液タンパクの上昇も半数にみられます。

電気生理検査では、正中運動神経の伝導速度は平均21.1m/秒（正常50m/sec以上）と高度の遅延を認め、典型的な脱髄性ニューロパチーの所見を呈します。CMT2型の38m/秒以上の伝導速度を呈するCMT1Aは、ほとんどありません（図9）。

平均発症年齢 20.3歳
10歳以下の発症も多い 性差なし

下肢遠位筋の筋萎縮(83%)
筋力低下(100%)
下肢感覚障害(89%)腱反射消失(100%)
髄液のタンパク上昇 (52%)



電気生理(平均値)

正中神経 MCV 21.1 m/sec, CMAP 3.3mV
脛骨神経 MCV 21.7m/sec, CMAP 0.9mV

日本人205例のまとめ
神経伝導速度の分布

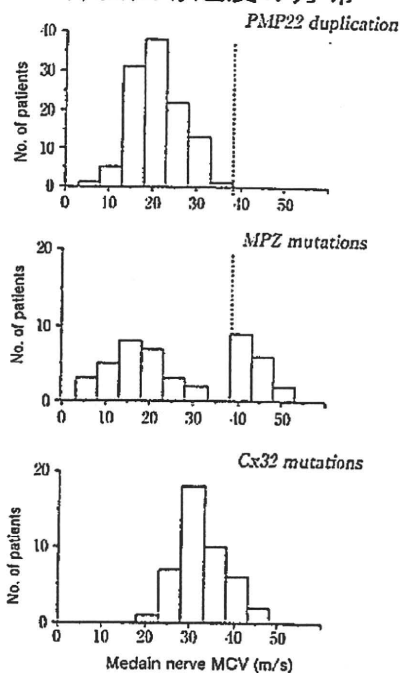


図9 CMT1Aの臨床像と神経伝導検査

● 治療の展望

現在までに根治的な治療は確立されていません。しかし、疾患のメカニズムから、1.5倍量発現している *PMP22* の発現を1倍に抑制することで、治療を行うというアイデアが考えられました。その有効性を証明するために、CMT1Aのモデルマウスを用いて *PMP22* の発現量を減らすことができないかという検討が行われました。実際、マウスモデルにおいては、アスコルビン酸(ビタミンC)の投与により *PMP22* の発現を確かに抑制でき、マウスに運動障害の治療に効果があることが発見されました。マウスにおいて確認されたことが、ヒトにおいても認められ、実際に治療効果があるのかどうかについての検討が必要となっていました。その臨床試験が、わが国においても厚生労働省の研究班を通じて、実際の患者にも行われております。本研究は、京都府立医大の神経内科中川正法教授を中心にマルチセンターで行われ、握力など一部の症状に効果のある可能性も指摘されています。一方、海外においても、イタリアやオランダなどにおいて、実際に効果があるか確認を行っていますが、はっきりとした効果は確認できていない状況です。今後さらに詳細な解析が行われるものと思われます。

また、CMT1A患者に対し、neurotrophin-3 (NT-3) 治療のパイロット試験が米国で行われ、臨床効果が得られたとの報告もあります。もともとCMT1Aは命を奪われるような

重篤な疾患でないため、遺伝子治療など依然として安全性の確立されていない治療は試みられていません。急速に進歩する医学全体の流れの中で、近い将来、新たな治療が開発されるものと考えられます。

参考文献

- 1) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, Robaglia-Schlupp A, Pellissier JF, Fontés M: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* Apr 10(4): 396-401, 2004.
- 2) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, Ohnishi A, Hayasaka K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Nakashima K, Kira J, Kaji R, Oka N, Sobue G: Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32) : a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain Jan*: 126 (Pt 1) :134-151, 2003.
- 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(4): 366-372, 2009.
- 4) 高嶋 博: 【シャルコー・マリー・トゥース病の現状と展望】 Charcot-Marie-Tooth 病の病態と治療基礎医学的に見た難病と在宅ケア 14 (6) : 40-44, 2008.

(高嶋 博)

シャルコー・マリー・トゥース病とは

① CMT とは

シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease, 以下 CMT と略します) は, 末梢神経が障害される遺伝性疾患の総称です。

CMT 患者さんの症状の特徴は, 足や下腿 (すね)・手・前腕など, 四肢遠位部の筋肉が, ゆっくりと進行性に萎縮 (やせてくること) し (図 1), また痛みや冷たさに対する手足の感覚が少し鈍くなることがあげられます。患者さんの多くは, 青年期から中年期にかけて, 足・足趾の変形や足の筋力低下 (スリッパが脱げやすい, 段差につまずくなど), 特徴的な歩き方 (鶏のように, 両大腿をやや大げさに挙上し両足先を垂れて歩くので, 「鶏歩」といいます) で気づかれます。話をよくうかがうと「子供の頃からかけっこで遅い方だった」「子供の頃から足が小さかった」など, 軽い症状は子供の頃から出現している方が多いよ

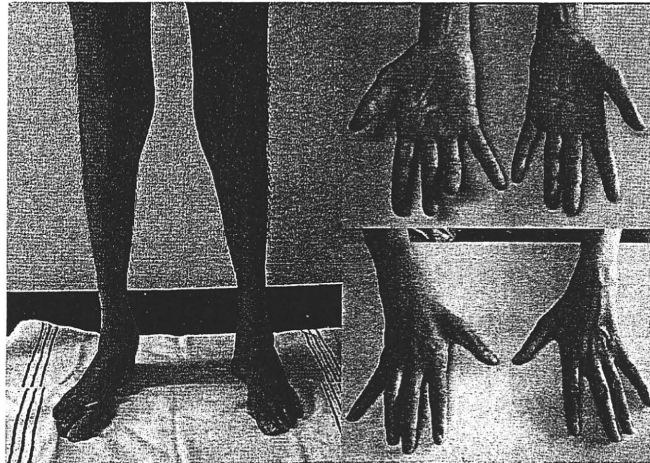


図 1 CMT の手と足の萎縮

② フットノート

筋萎縮: 筋肉がやせていく現象で, 神経に原因がある場合 (神経原性) と筋肉自体に原因がある場合 (筋原性) がある。CMT の場合は, 神経の障害により筋萎縮が生じる。

うです。また、中には症状の強い患者さんもおられ、幼少期、場合によっては生まれたときにすでに症状が出ている場合もあります。

● 筋力が低下するしくみ

いったいCMTでは、身体のどこに異常があって、筋力低下や筋萎縮が生じるのでしょうか？ このことを理解していただくために、筋力を発生する仕組みを簡単に図解しました(図2)。ヒトが手や足を動かそうとするときには、まず大脳の前方に位置する前頭葉の「運動野」という場所にある上位運動神経細胞が興奮し、この神経細胞の一部(「軸索」といいます)が脊髄の中を下降し、脊髄前部に存在する下位運動神経細胞に、シナプスという接点を通じて、興奮性の刺激を送ります。興奮した下位運動神経は、脊髄を出ると末梢神経となり、手足の筋肉に「動け」という指令を送ります(実際には、もう少し複雑な微調整のしくみも存在します)。CMTで障害されるのは、実はこの末梢神経なのです。つまり、末梢神経に障害があると、たとえ脳や脊髄が正常であっても、「動け」という命令が

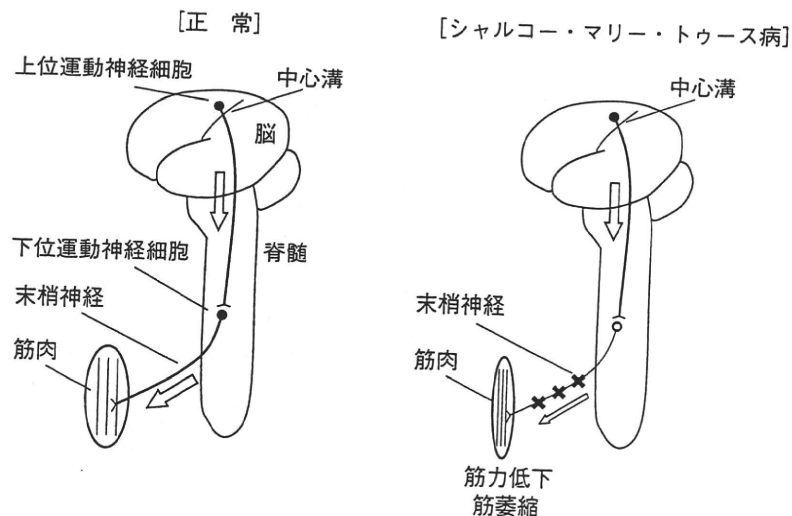


図2 筋力が発生するしくみ

📌 フットノート

運動野：大脳皮質で、骨格筋に随意運動の命令を出す領域。主として前頭葉の中心溝の前側の部位。
末梢神経：動物の神経系のうち、中枢神経と末端の効果器ないし受容器とを結ぶ神経のこと。

筋に到達しにくいいため、筋力を十分に出すことができません。また筋肉に栄養がいきわたらないため、筋萎縮も生じます。またこのような運動機能とは別に、末梢神経には、皮膚の「熱い」「冷たい」などの感覚を脊髄に伝えるという、もう一つの重要な役割があります。末梢神経が障害されると感覚を伝える機能も低下するため、手足の感覚が鈍くなるなどの症状も出現するわけです。このように、CMTの中核症状は、末梢神経障害による筋力低下や感覚低下などですが、中には、目が見えにくい・音が聞こえにくいなどの症状（網膜や聴神経の障害）が合併したり、病気の進行とともに脊柱の変形を生じたりするなど多彩な症状を呈する患者さんもおられます。

CMTと遺伝子

さて、最初にお伝えしたように、CMTは遺伝性の神経疾患です。つまり遺伝子（タンパク質の設計図で、その物質的な本体はDNA〔 〕といわれます）の異常によって生じる疾患です。遺伝子（DNA）はRNA（リボ核酸）に転写された後、タンパク質に翻訳されます。CMTでは、タンパク質の設計図に異常が生じており、正常な機能をしていないタンパク質が作り出され、正常な末梢神経機能を果たせなくなるわけです（図3）。遺伝様式には、常染色体優性遺伝（両親のどちらかに症状があつて、だいたい50%の確率で子供に遺伝するもの）、常染色体劣性遺伝（両親には症状がなくても子供に発症することがあるもの）、連鎖劣性遺伝（X染色体上の遺伝子の異常で、男性のみに発症するもの）などがあり、遺伝子に関係していても、親から子供に必ず遺伝するわけではないことに注意する必要があります。遺伝性疾患としてのCMTのもう一つの特徴は、「遺伝的多様性」といわれています。「遺伝的多様性」とは、異なる遺伝子（つまり異なるタンパク質の設計図）の異常によって、同じ症状が出現するということです。つまり、遺伝子Aの異常でも、遺伝子Bの異常でも、区別がつきにくい同じような手足の筋力低下というCMTに共通した症状が出現するということであり、同じCMT患者さん同士であっても原因となる遺伝子が異なっていることがあるということでもあります。現在わかっているだけで、40個の異なるCMTの原因遺伝子が知られています。その中で、最も多いのがPMP22というタンパク質をコードしている遺伝子の異常です。CMTの50%の患者さんは、この遺伝子の異常であることが知られています（CMT1A）。



フットノート

：遺伝子（DNA）のこと。その生物がもつ遺伝情報を規定する化学物質で、DNAは2本の鎖が逆方向に合わさってできた二重らせん構造をとっている。

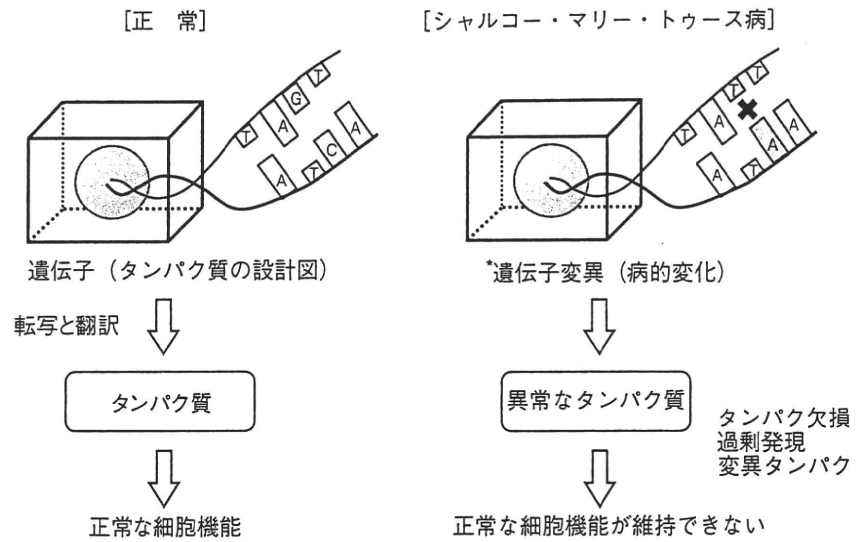


図3 遺伝子異常による異常なタンパク産生

● 治療と予後

残念ながら、現時点ではCMTに特異的に効果があると科学的に証明された治療はありません。CMTのモデル動物では、オナブリストンという抗ホルモン剤や、アスコルビン酸、クルクミンなどの治療効果が報告されていますが、現時点ではこれらの薬剤のヒトでの安全性や臨床効果については十分検討されていません。最近、CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験がわが国と欧米で行われました。CMT1Aのモデル動物では有効性がみられたので期待されましたが、いずれの試験でもCMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性は証明されませんでした。わが国のアスコルビン酸投与試験では握力の若干の改善がみられましたが、主要評価項目では投与群と非投与群で有意差がありませんでした。しかし、あきらめることなく今後も新しい治療法を検討していきたいと思います。患者さんに合った靴や下肢装具など適切なフットケアを行うことで、機能的な改善が期待できます。また理学療法や適度の運動は、筋力と筋の耐性を維持する上で推奨されます。中には、手術療法が機能改善や機能維持に役立つ場合もあります。CMTは致死的な疾患ではありませんし、また寿命に影響を与える疾患でもありません。CMTの患者さんの多くは仕事を続けることは可能であり、杖が必要になることは多いですが、車椅子のみの生活になることはまれです。

希望をもつ

原因遺伝子が次々に明らかになり、CMT発症のメカニズムについての研究成果の報告も相次いでいます。最近、「CMT友の会」も発足しました。CMTについて正しく理解し、今後の研究成果を期待しながら、現在のADLを少しでも維持され希望のある毎日を送っていただければと考えます。

(中川正法・滋賀健介)

臨床症状と診断

● シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) を発症する年齢は何歳頃ですか

10歳から30歳頃までに、歩きにくさやつまずきやすさ、足の変形などで気づかれ医療機関を受診される方が多いようです。CMTは、基本的には何年もかけて緩徐に進行する疾患ですので、いつ症状が出現したのか患者さんに聞いてもはっきりしないことがほとんどです。そのため、自分の症状に気づかない方すらおられます。中には中年になってようやく医療施設を受診される方もおられますが、そのような方でも、よくお話を伺うと「子供の頃から走ることやスポーツをすることは苦手だった」「もともと足が他の人と比べて小さかった」と打ち明けられることがあります。まれに、生下時や小児期に運動発達の遅れなどで気づかれる方もありますが、こうした患者さんは、CMTの中では先天性髄鞘形成不全 (congenital hypomyelinating neuropathy: CHN) といわれていて、やや症状が強いことが多いようです。

● CMTの患者さんはどんな症状をもっているのですか

▶ 初発症状は足から ◀

患者さんが医療機関を受診するきっかけになった症状の多くは「つまずいてよく転倒する」「階段が登りにくい」「スリッパが脱げやすい」など、両下肢遠位筋の筋力低下に起因するものです。これは、前脛骨筋の筋力低下のため歩行周期における遊脚期に足関節の十分な背屈・挙上ができないため、足先がものに引っかかったり、1つ上のステップにつま先がのらなかったり、踵 (かかと) が固定されていないスリッパなどが脱げやすくなったりすることが原因です。足関節の背屈や外反 (外払い) を行う筋 (前脛骨筋や腓骨筋) の

📝 フットノート

遊脚期: 歩行周期は、立脚期 (脚が地面に着いている時期) と遊脚期 (脚が地面を離れて振り出されている時期) に分けられ、自然歩行では歩行周期のそれぞれ60%、40%を占める。特に遊脚期において、正常な踵着地を行うために前脛骨筋は背屈位に固定される必要がある。