

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って、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、区別が付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。

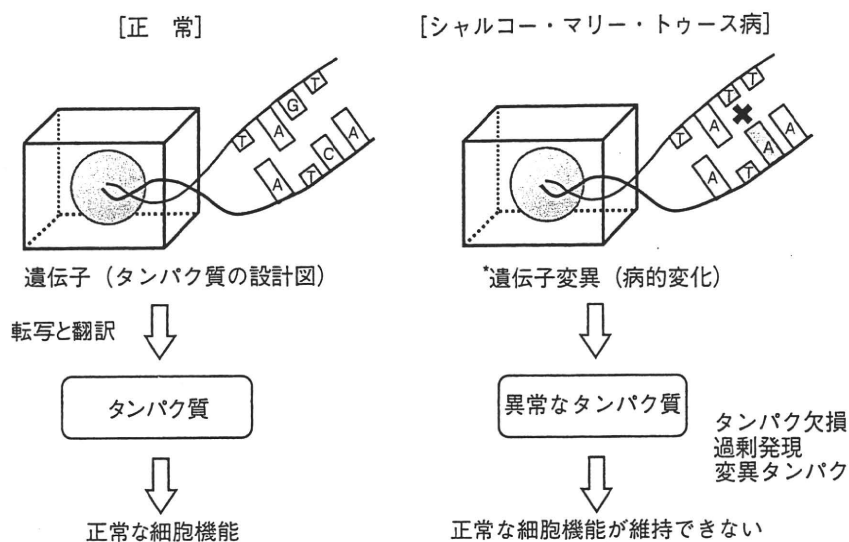


図3 遺伝子異常による異常なタンパク産生

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、オナプ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、歩み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。

筋力低下があり、運動時の足関節固定が不十分なため、足の捻挫を起こしやすいのも、もう一つの特徴です。症状は両足にみられ、ほぼ左右対称性です。

▶手に症状は広がる<4

足に始まった症状は、徐々に手指に広がります。手指に関する訴えで多いのは「ボタンを嵌めたり外したりするのがしにくい」「ジッパーを開けたり、手指を使って細かいことをすることが難しい」などで、これは、上肢の最遠位筋である手内空筋（母指球筋や骨間筋など、筋の付着部と起始部が手に存在する筋群）の筋萎縮・筋力低下のためと考えられます。このため、箸を使ったり、鉛筆を使ったりするのも難しいことがあります。買ったばかりのペットボトルの蓋を開けたり、固めのドアノブを回したりするのも困難なことがあります。これは回外筋・回内筋の筋力低下によるものと思われます。上肢筋力低下も基本的には左右差はなく、両手が同じ程度に障害されます。

▶骨格の変形と易疲労性<4

CMTの臨床経過が長くなりますと、骨格系の変形を伴うことがあります。足の前後長は短縮しますが足の甲が高くなるため、足の変形が生じ、足の前後長からすると大きめのサイズの靴をはかれている方もおられます。またこれとは別に、易疲労性による症状もあります。長い距離を歩くと筋痙攣が起きたり、長い時間字を書き続けたりしていると手の痙攣が起きたりすることはしばしば経験されます。歩行の異常を矯正されていない方は腰痛をよく訴えられますが、これは歩行時の傍脊柱筋の過緊張が原因と考えられます。さらに、内反尖足のため、中足骨背側や足外側面に有痛性の胼胝ができることもよくありますが、褥瘡ができることはまれといわれています。

▶手足が冷えやすい<4

冷たい気候が耐えられないというのもよくある訴えです。足先は特に冷えやすく、四肢先端の皮膚や筋の温度は通常より5℃から10℃ほど低くなることが知られています。これは筋肉量の減少によるものだといわれています。



フットノート

内在筋：筋肉には起始部と終始部があるが、その両者とも手関節よりも先にある筋を手内在筋、足関節よりも先にある筋を足内在筋という。最も初期から障害されるのは、最遠位部に存在する足内在筋になる。

内反尖足：足の底が内側を向き（内反）、足関節がピンと伸展する（尖足）、足関節の変形をいう。先天的なもの（CMTなど）と後天的なもの（脳梗塞後遺症など）があるが、小指側しか着地できなくなり、また足関節の可動域が制限されることでバランスをとる能力が低下するため、歩行時に障害となる。

筋萎縮

CMTは、下肢から始まる遠位優位の筋萎縮・筋力低下を初発症状とし、左右対称性、長さ依存性（長い神経ほど症状出現が早く、かつ症状が強い）の遺伝性の末梢神経障害（ニューロパチー）と捉えることができます。上肢では手内在筋が障害されやすいこと、骨格系の変化、疲労性の問題などもこの点から理解することができます。

神経学的診察でどんなことがわかるのでしょうか

厳密には神経内科医・小児科医による神経学的診察が必要ですが、一般開業医の先生方あるいはパラメディカルの方が観察されるだけでも、下記のような所見について評価いただけるのではないかと思います。ここでは、CMTで最もよくみられるCMT1Aを例にとって示します。

筋萎縮

CMTの筋萎縮・筋力低下の特徴は、遠位筋ほど早期から障害されやすく症状が強いということです。したがって筋力低下はまず足の内在筋から始まり、次に下腿筋である前脛骨筋に広がっていきます。さらに腓腹筋、そして大腿四頭筋遠位部へと及びます。このような経過から推測されるように、筋萎縮は下肢遠位部にいくほど強調されるため、「逆シャンパンボトル変形」（図1）といわれるような特徴的な筋萎縮パターンを取ります（ただし、女性の場合などは皮下脂肪に覆われて下腿の筋萎縮が目立たないこともあります）。上肢

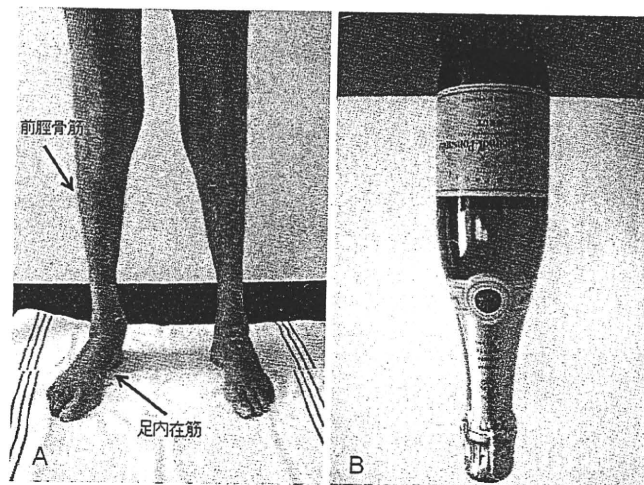


図1 CMTの患者さんの下肢筋萎縮

筋萎縮は足内在筋で最も強いが、下腿筋の筋萎縮が大腿筋の筋萎縮よりも強調される（A）ため、ちょうどシャンパンボトルを逆にした形（B）に似ているため、逆シャンパンボトル変形といわれることがあります。

の筋萎縮も遠位部に強く、手内在筋の萎縮が目立ちます。母指球筋の筋力が低下しているため母指は外反し「猿手 ape hand」を呈し、骨間筋萎縮により指と指の間に溝ができ「鷲手 claw hand」を呈します。

▶ 腱反射 ◀

病初期には低下しながらも保たれている場合もありますが、まずアキレス腱反射が消失し、次いで膝蓋腱反射が、最終的には上肢の腱反射も低下・消失していきます。腱反射の低下の順序や程度も、走行距離の長い神経が関係している腱反射（アキレス腱反射＞膝蓋腱反射＞上肢腱反射）ほど早期から障害されやすく、長さ依存性の原則にしたがっています。足底反射は常に底屈し、バビンスキー反射は陰性です。

▶ 感覚系 ◀

患者さんから感覚症状の訴えが聞かれることはまれですが、実際に診察してみると多くの患者さんでは、下肢に靴下型（四肢遠位部が近位部よりも症状が強く、ちょうど靴下を履いたような広がりをもつこと）の感覚低下がみられることが多いようです。たとえば、足関節の内踝に128Hzの音叉を当ててみると、振動覚が低下していることがわかります。上肢に感覚低下がみられることは病初期には少ないですが、進行とともに遠位部から障害され、感覚障害は靴下手袋型となります。

▶ 歩行 ◀

足内在筋や下腿筋を支配する神経が最も長く、したがって早期から障害されるため、歩行障害はCMTで最初に気づかれる症状のうちの一つです。一見、歩行が正常のようであっても、よく観察すると一歩ごとに足趾がわずかに伸展していることがあります。患者さんに「踵（かかと）で歩いてみてください」と指示しても、前脛骨筋が弱いため踵立ちが維持できないためうまく歩けません。徐々に進行すると、前脛骨筋の背屈が重力に抗することができなくなり、一歩ごとに足を前方へ投げ出し、膝を挙上するような歩容になります。この歩き方が、ちょうど鶏の歩き方と似ているため、鶏歩 steppage gait ということがあります。



フットノート

逆シャンパンボトル：シャンパンは、製造過程において瓶内で二次発酵させるため発生した炭酸ガスにより内圧が上昇する。これに耐えるボトルは肉厚ガラスで、太くなで肩である。シャンパンボトルを逆さにすると、遠位部に行くほど徐々に細くなる患者さんの下肢の形態と似ていることから、逆シャンパンボトルの名がついた。

腱反射：打腱器（ハンマー）で特定の筋の腱を叩く（急速に伸展させる）と、一定の潜時（ほとんど一瞬のうちに）を経て筋が収縮する。これを腱反射といい、末梢神経が障害されていると、腱反射は低下ないし消失する。

神経学的所見

健康な人では普通末梢神経を外表面からみることはできませんが、CMTの患者さんの20%近くで体表から実際に末梢神経を見たり触れたりすることができ、その神経が肥厚していることを示しています。触れることができる神経として大耳介神経、尺骨神経、腓骨神経などがあり、それぞれ、頸部外側面、尺骨神経溝から数cm近位部、腓骨頭後面で触れることができます。図2に示したのは、肥厚した腓腹神経です。接線方向から光を当てるとその凹凸がよく判別できます。

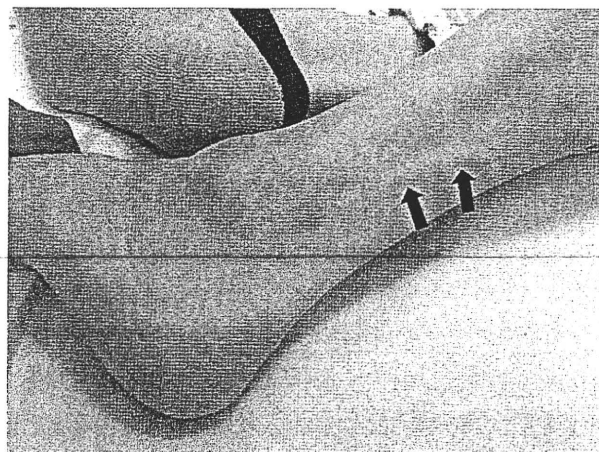


図2 CMT1Aの患者さんの肥厚した腓腹神経

通常は外表から観察できないが、CMTの患者さんでは神経が触れたり、凸面として観察できたりすることがあります。

足の変形

前後長の短い足と不釣り合いに高い足甲によって特徴づけられる踵骨 (heel bone) が最もよくみられます。この足の変形は、足底部内在筋の筋力低下と筋萎縮が進み、それに足趾屈筋・伸筋が応じることができず足の縦アーチが高くなることによって生じます。さらに、足の底屈と内反が加わり、さらに進行すると足趾が屈曲しながら縮退し、槌状足趾 (hammer toe) を呈します。ここまで変形すると、足に痛みを生じることが多く、ま



フットノート

凹足: 足趾は屈曲、近位指節関節は伸展し、足の前後の長さは短縮する。このため、足弓は高位をとり、また内在筋の筋量がないため、凹型の足となる。脊髄や小脳変性症やCMTでよくみられる。

槌状足趾変形: 第2～4趾の近位趾間関節の屈曲・変形が生じ、槌 (ハンマー) 様にみえるのでこの名前がある。ハイヒールの靴や足に対して小さすぎる靴を長く履くことによって生じる場合が多いが、CMTや関節リウマチ、脳卒中などによる筋・末梢神経・関節への障害によっても生じる。

れに褥瘡が生じるケースもあります。凹足と逆に、足の縦アーチが失われる扁平足 pes planus は、まれながら 10% の患者さんで認められます。脊椎の骨格変形については、脊椎後弯はしばしばみられ、とても重症になる場合があります。側弯はまれですが、中には進行するとみられることもあります。青年期に股関節形成異常がみられることがあり、痛みやびっこを引く原因になり、この場合は外科治療の対象となります。

▶呼吸機能◀

進行性筋ジストロフィーなどの筋疾患とは異なり、CHN など小児期発症例を除けば CMT において肺活量が低下するなどの拘束性呼吸機能障害が問題となることはあまりありません。また呼吸器系の合併症は比較的まれであると考えられます。

▶振戦◀

CMT 患者さんが自分のほうから振戦があることを教えてくれることはあまりありませんが、改めてこちらから問診すると「40% の患者は振戦があると答える」との報告があります。振戦は主として手指に認められ、30 歳代半ばまでに気づかれることが多いようです。

振戦は CMT の重症度との相関はなく、また本態性振戦に類似した特徴をもっています。

▶経過と予後◀

CMT はゆっくり進行する疾患ですので、症状の重症度は発症からの時間に依存して進みます。30 歳くらいまでに上記に述べたような症状がだいたい出揃うことが多いですが、一般的に発症時期が早い患者さんほど、神経学的障害が重度になる傾向にあります。下肢装具や杖などの歩行補助具を用いて歩行可能な患者さんが多いですが、車椅子を必要とする患者さんもいます。

● 臨床症状の多様性

CMT の症状は、患者さん一人ひとりで異なっており、多様であることに注意する必要があります。症状や診察所見は、異なる家系間では違うことがありますし、また同じ家系内であっても症状や重症度が少しずつ異なることもあります。下肢だけでなく上肢を含め高度な筋萎縮と筋力低下を呈し、骨格の変形を伴う方がおられる一方で、下肢のわずかな筋萎縮だけの軽症や、中にはまったく無症状の方もおられます。無症状の方の中には、電気生理学的検査や遺伝子検査を受けて初めて CMT と診断される場合もあります。

● どのようにしてCMTの臨床診断はなされるのでしょうか

▶ CMTの臨床診断 ◀

診断は、患者さんの病歴（家族歴も含む）と身体所見、検査所見を総合して、主に神経内科医や小児科医によって行われます。検査の中でも最も重要なものは、神経伝導検査と遺伝子検査です。遺伝子検査については、第4章および第5章で詳説しますので、ここでは主として神経伝導検査について説明いたします。なお、血液検査や髄液検査ではCMTを診断できませんが、他のニューロパチーと鑑別するため、これらの検査が初診時に行われることがあります。

▶ 神経伝導検査とは ◀

末梢神経を電気生理学的に評価することは、CMTに限らずニューロパチー全般においてきわめて重要であり、心電図なしに心疾患を評価するのが困難なことに似ています。CMTにおいて施行される電気生理学的診断は、神経伝導検査と針筋電図の2つです。とりわけ神経伝導検査は、簡便で痛みも少ないことから、スクリーニング的に行うことが望ましい検査です。まず、神経伝導のしくみについて簡単に説明し、次に神経伝導検査とはどんな検査かを示し、最後にCMTにおいて神経伝導検査で何がわかるのかという点について説明しましょう。

▶ 神経伝導のしくみ ◀

末梢神経は大きく運動神経と感覚神経に分類されますので、それぞれにおいて神経伝導のしくみがどのようにになっているのか、示しましょう。運動神経とは、脊髄運動神経から筋線維を動かす指令を骨格筋に伝える神経です（図3）。運動神経では、脊髄前角に存在する神経細胞体から筋接合部に向けて神経線維が伸びており、この部分は軸索 axon（アクソン）と呼ばれています。次に、この軸索の周囲を何重も薄い膜状の構造物が巻いており、この構造は髄鞘 myelin（ミエリン）と呼ばれています。髄鞘は、神経伝導において重要な

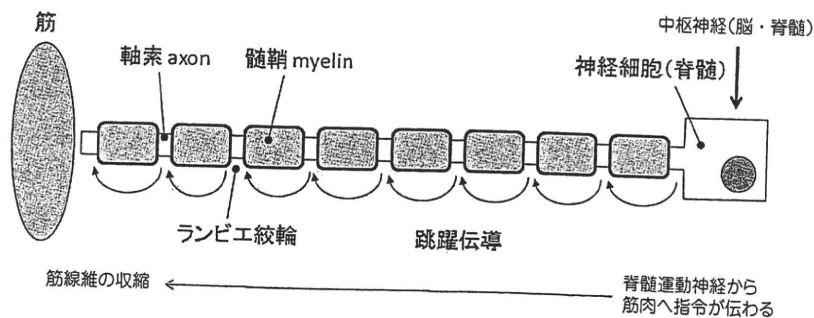


図3 運動神経のしくみ

絶縁体の役割を果たしており、長さは約 1mm で、約 1 μ m の小さな隙間を置いて並んでいます。この隙間をランビエ絞輪といい、有髄線維（軸索の周りを髄鞘が巻いている神経線維）では、神経の興奮（脱分極といいます）はランビエ絞輪においてのみ生じるという特徴を有しています。したがって、神経伝導は、ランビエ絞輪から隣のランビエ絞輪にあたかも跳ぶように伝わり（これを「跳躍伝導」といいます）、このため無髄線維（軸索の周囲を髄鞘が取り巻いていない神経線維）に比べるとはるかに効率のよい（早く、減衰しない）神経伝導が保証されています。一方、感覚神経では、まず皮膚や関節、筋紡錘などにある感覚受容器に加えられた刺激が脱分極電位を生じ、それが神経軸索を伝わり、脊髄・脳などの中枢神経系へと刺激が伝えられていきます（図 4）。感覚神経の伝導方向は、末梢から中枢へ向かうため運動神経伝導の伝わる方向とちょうど逆になります。しかし、軸索や髄鞘などの末梢神経の基本構造や跳躍伝導のしくみは、運動神経と基本的には同様です。

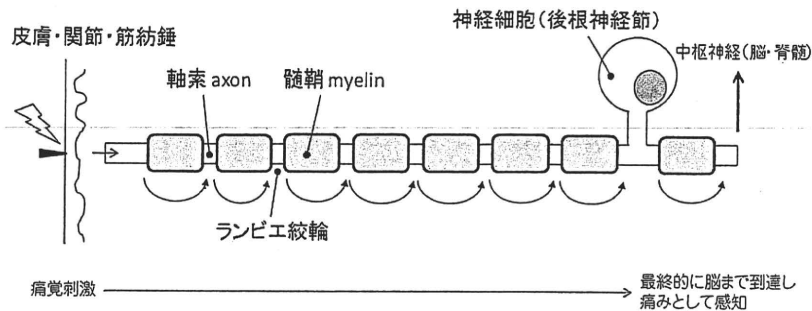


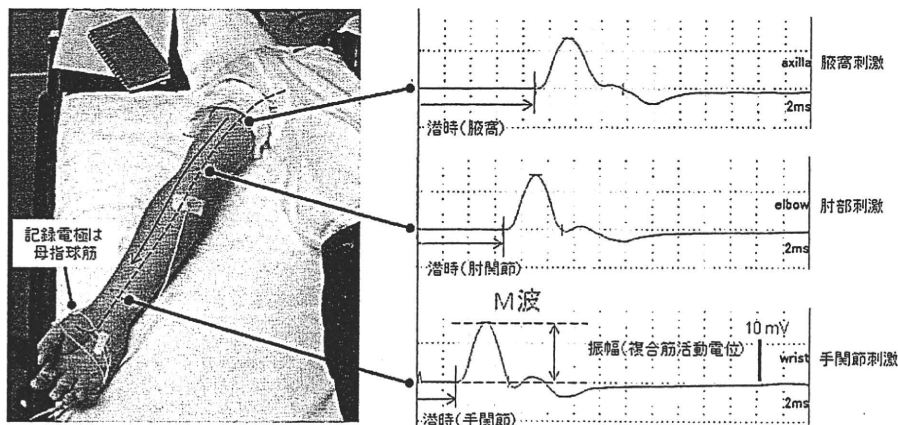
図 4 感覚神経のしくみ

▶神経伝導検査とは◀

神経伝導検査とは、外部から電気刺激を与えることによって末梢神経に人工的な脱分極を生じさせ神経伝導に類似した状態を再現し、末梢神経の生理学的機能を評価する方法です。具体的には、直下に末梢神経が走行している体表のさまざまな場所に電流で刺激を与えて（専門用語では「脱分極させ」）その先にある神経や筋の反応をみる検査です。刺激された神経は、その神経に沿って刺激が遠方の離れた部位へ次々と伝導します。感覚神経伝導検査では感覚神経そのものから発生した電位を刺激部位から離れた体表部位から記録し、運動神経伝導検査ではその神経が支配する筋の活動を記録することにより、評価することができます。刺激部位を変更することにより、刺激部位間での神経伝導の状態（神経伝導速度など）を評価することが可能です。記録電極として、径約 1cm 大の皿電極を体表に貼り付けるだけでよく、きわめて短時間の電気刺激を加えるだけで評価できる簡便な検査です。

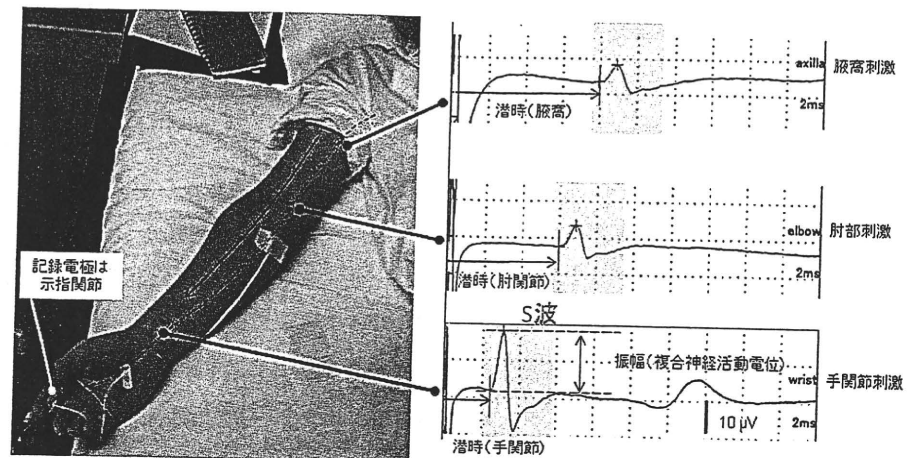
運動神経伝導検査

図5に、正常者の正中神経で評価した運動神経伝導検査の様子とその結果を示します。ここで記録電極は、正中神経支配筋である母指球筋の筋腹とそこから数cm遠位部に置かれています。刺激電極は、手関節部、肘関節部、腋窩部での正中神経走行部位に置かれて電気刺激を与えます。図5の右に、それぞれの刺激部位で刺激したときの母指球筋で記録された波形を示しています。どの波形も、電気刺激から一定の時間を経てから、最初は上向きになだらかな波で始まり、その後下向きになり基線を超えて少し下がった後また上向きに転じ、最終的にもとの基線に戻るという形をしています。この波形をM波(motorのM)と呼び、母指球筋の収縮の始まりから終わりまでを示しています。M波の立ち上がりから頂点までの高さを振幅(あるいは複合筋活動電位 compound muscle action potential: CMAP)と呼び、刺激開始からM波の立ち上がり(初期上向き成分の始まり)までの時間を潜時(latency)と呼びます。図6に示したのが、正常者での正中神経感覚神経伝導検査の結果です。記録電極が示指近位指節関節に置かれている(この部位で感覚神経の脱分極電位を記録しています)以外、刺激部位などは運動神経伝導検査と同様です。波形としてはM波よりやや鋭く、振幅が1/100程度の小さい波(S波, sensoryのS)が記録されます。S波の高さを複合神経活動電位 compound nerve action potential (CNAP), あるいは sensory nerve action potential (SNAP) と呼びます。潜時については運動神経と同様です。図6で示した方法で評価されている神経伝導は、生理学的な感覚神経の伝わる方向と逆向きですので「逆行性感覚神経伝導検査」といわれています。



$$\text{運動神経伝導速度 [MCV](m/s)} = \frac{\text{肘関節 - 手関節間の距離(mm)}}{\text{潜時(肘関節) - 潜時(手関節)(ms)}}$$

図5 運動神経伝導検査
(正常者, 正中神経)



$$\text{感覚神経伝導速度 [SCV](m/s)} = \frac{\text{肘関節 - 手関節間の距離(mm)}}{\text{潜時(肘関節) - 潜時(手関節) (ms)}}$$

図6 感覚神経伝導検査
(正常者, 正中神経, 逆行性)

▶神経伝導検査でどんなことがわかるか◀

運動神経伝導検査において、振幅 (CMAP) は、筋を支配している神経線維の数とだいたい比例関係にあります。つまり、言い換えますと CMAP は神経軸索の数を反映していることとなります。ここで、軸索が減少するような病理的な変化が生じると障害の程度に応じて CMAP は低下します。したがって、軸索変性 axonal degeneration が主な病理変化である場合 (このような CMT を CMT2 といいます), CMAP は低下することとなります。軸索変性が主体のニューロパシーでは、髄鞘機能のパラメータである潜時や神経伝導速度はあまり変化しないのが特徴です。

一方で髄鞘に病理変化が生じた場合はどうなるのでしょうか？ この場合は、髄鞘の絶縁体としての機能も低下したりするため、あるランビエ絞輪が脱分極してから隣のランビエ絞輪が脱分極するまでの時間が余計にかかるようになってしまいます。したがって脱分極電位が軸索上を伝わっていく時間が余計にかかることになり、潜時が延長します。潜時が延長すると神経伝導速度 (ここでは運動神経伝導速度 motor conduction velocity: MCV) が低下することとなります。つまり髄鞘障害が主な病理変化 (このような病理変化を脱髄 demyelination といいます) である CMT の場合 (このような CMT を CMT1 といいます), 潜時延長と伝導速度低下という2つのパラメータの異常が生じます。

CMT1 では、CMAP は病初期には正常ですが進行すると軸索変性が進むためやがて CMAP が低下してきます。そのため、電気生理学検査上の CMT1 と CMT2 との区別は、基本的には MCV が低下しているかどうか で判断しています。便宜上、 $MCV < 38\text{m/s}$ であるケースを CMT1 (脱髄型 CMT), $MCV \geq 38\text{m/s}$ のケースを CMT2 (軸索変性型

CMT) としています。CMT2においては、前述のように CMAP が低下することが電気生理学的な所見ですが、下肢優位のニューロパチーという特性から、初期には CMAP は上肢の神経では正常で、下肢神経でのみ低下していることがあります。図7に CMT1 と CMT2 の患者さんの正中神経運動神経伝導検査の結果を提示しています。図7Aの患者さんでは、CMAP は 20.2mV と正常ですが、神経伝導速度 (MCV) が 26.3m/s (手関節-肘間)、29.5m/s (肘-腋窩間) と CMT1 の基準である 38m/s 未満を満たしています。つまり患者さん A では脱髄性的変化が主体である CMT1 と診断されます。一方、図7Bの症例では、神経伝導速度 (MCV) は 47.0m/s (手関節-肘間)、54.0m/s (肘-腋窩間) と 38m/s 以上でほぼ正常ですが、CMAP は 3.4mV と低下しています。したがって患者さん B では、髄鞘の機能は保たれていますが神経軸索が減少していることが推測され、軸索変性が主体であり、CMT2 と診断されます。

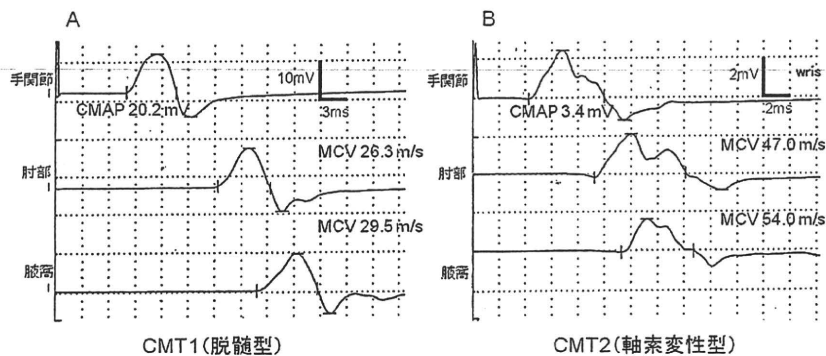


図7 CMTの患者さんの運動神経伝導検査
(正中神経)

CMAP = 複合筋活動電位, MCV = 運動神経伝導速度

1) 運動神経伝導検査

このように神経伝導検査は、ニューロパチーが脱髄 (CMT1) か軸索変性 (CMT2) かという問いに答えてくれる重要な検査です。CMTの原因遺伝子は、CMT1とCMT2では大きく異なりますので、神経伝導検査の結果は続いて行われる遺伝子検査を施行するにあたって、候補遺伝子を推測する上で重要な判断材料になります。また、CMTでの神経伝導検査での所見は臨床症状と同様、①左右差がほとんどないこと、②下肢の所見の方が上肢よりも重篤であることが多い、などが特徴であるため、神経伝導検査で左右差が目立つ場合や上肢の異常所見が下肢よりも強い場合は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) など他疾患を考えるきっかけになる場合があり、鑑別診断上も重要です。

2) 筋電図

針筋電図とは、被検筋内に針電極を挿入し、同一筋内の異なる部位で随意収縮時あるい

は安静時の筋の活動電位を記録する検査法です。筋内には神経が豊富に存在するので、少し痛みを伴う検査法です。

安静時では、正常な筋では、自発的な活動電位が発生しないため電氣的に無音ですが、神経変性が生じ神経支配から解き放たれた筋では、筋線維が間欠的かつ自発的に脱分極を生じ、線維自発電位 fibrillation potentials や陽性棘波 positive sharp waves といわれる自発放電を発生します。このような自発放電があれば、その筋を支配している神経に軸索変性が生じている証拠となります。

随意収縮では、1個の脊髄運動ニューロンが支配する多くの筋線維の活動電位から構成される1かたまりの電位（これを運動単位電位 Motor Unit Potential といいます）を解析することになります。代表的なMUPの振幅（電位の高さ）・持続時間（電位の時間的な幅）・形態（何回基線を挟んで上下するか、これを相 phase といいます）を解析することにより、慢性的な脱神経および再神経支配が存在するかどうか、推測することができます。一旦、神経軸索が変性しますと、その神経が支配していた筋線維は、近くの残存している神経軸索によって再神経支配を受けます。そのため、新しく支配された神経軸索がもともと支配していた筋線維の活動電位と同時に（しかし新しい再生軸索は伝導が遅いため少し遅れて）脱分極するため、持続が長く多相性のMUPが新たに生じます。一般的には、振幅が高く、持続時間が長く、多相性のMUPが多く認められる場合、その筋は再神経支配を受けているということになります。このように、神経軸索の変性が生じても、運動単位電位の巨大化で代償されるため、神経伝導検査においてCMAPの低下が目立たないことがあります。このようにとりわけCMT2（軸索変性型CMT）の初期段階での評価には、針筋電図が有効な場合があります。しかしCMT1では、神経伝導検査による評価で十分であると思われます。

▶遺伝子診断◀

CMTは遺伝性ニューロパシーですので、原因遺伝子を同定することが最終的な診断法となります。しかし原因遺伝子が30以上と非常に多いこと、遺伝的多様性があることから、正確な家族歴を聴取することが重要です。兄弟、両親に類似症状がないかどうか、場合によっては直接診察させていただいたり、神経伝導検査を施行させていただいたりすることにより、家族歴があるかどうか明らかにすることができます。このことは遺伝形式（常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、伴性劣性遺伝、突然変異）を明らかにする上で重要です。

CMTの最も多い遺伝子変異は、*PMP22*の重複であり、それに次いで*Cx32* (*GJB1*)、*MPZ* (*P0*)、*PMP22*変異と続きます。CMT1であれば、*PMP22*重複の有無をFISH法などで確認後その後の検索を行うことがよいと考えられます。CMT2の原因遺伝子は、CMT1よりも多様であり、近年鹿児島大学神経内科で開発されたCMT-DNAチップでス

クリーニングを依頼するのも一法であろうと考えられます。その一方で、未発症者に関してはむやみに遺伝子診断を行わず、遺伝カウンセリングを繰り返すなど慎重な配慮が望まれます。

CMTに似たような疾患の可能性はないのですか

特徴的な症状と電気生理学的検査、家族歴が得られれば、CMTの診断は比較的容易です。その場合、さらにこれまでCMTとして報告されている遺伝子異常が見い出されれば、ほぼ確定診断となります。しかし、下記のように類似の末梢神経障害を呈する疾患は数多く存在しますので、慎重に鑑別診断をすることが必要です。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)

抗MAG抗体を伴うニューロパチー

POEMS症候群

ビタミンB₁欠乏ニューロパチー (脚気)

アルコール性多発ニューロパチー

アミロイドーシス

Aprataxin, senataxin, frataxin など脊髄小脳変性症によるニューロパチー

Refsum病

異染性白質ジストロフィー

Krabbe病

Tangier病

特に下記のような病歴や症状がみられる場合、CMT以外の疾患の可能性も十分考える必要があります。1) 家族歴がない場合、2) 症状あるいは電気生理検査で左右非対称である場合、3) 上肢のほうが下肢より症状が強い場合、4) 近位筋優位である場合、5) 経過が早い場合 (たとえば数ヶ月で悪化したなど)。CMTの診断 (と鑑別診断) に関しては、お近くの神経内科医や小児神経医のいる専門施設にご紹介いただいたほうがよいと考えます (巻末の専門施設リストを参照ください)。

(滋賀健介)

シャルコー・マリー・トゥース病の専門医療機関・リンク集

CMT のホームページへのリンク集

- ▶ CMT の診断・治療・ケアに関する研究
 本研究班のホームページ (HP) <http://www.cmt-japan.com/index.html>
- ▶ CMT 友の会
 日本の代表的な CMT 患者会の HP <http://www.j-cmt.org/>
- ▶ CMT Association
 米国の CMT 患者会の HP <http://www.charcot-marie-tooth.org/>
- ▶ CMT United Kingdom
 英国の CMT 患者会の HP <http://www.cmt.org.uk/>
- ▶ Charcot-Marie-Tooth Association AUSTRALIA
 オーストラリアの CMT 患者会の HP <http://www.cmt.org.au/>
- ▶ Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database
 遺伝性ニューロパチーのデータベース <http://www.molgen.ua.be/CMTMutations/>
- ▶ NIH medlineplus (CMT に関するガイド)
 NIH の CMT に関するガイド
 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/charcotmarietoothdisease.html>
- ▶ Facts about CMT
 Muscular dystrophy association の CMT に関するオーバービュー
 <http://www.mdausa.org/publications/fa-cmt.html>

CMT の専門医療機関・施設リスト

- ・ CMT の患者さんを診療可能な病院のリストを示します。このリストは、2009 年本研究班で施行した CMT に関するアンケートを全国の診療施設に施行した結果をもとに作成したものです。アンケートで CMT の患者さんを 1 人以上診療していると回答いただいた施設、あるいは大学病院神経内科・小児科で本マニュアルへの記載に同意いただいた施設を掲載しております。
- ・ 診断・検査に関しては神経内科・小児科に、外科的治療に関しては整形外科に、リハビリテーションに関してはリハビリテーション科に相談されることをお勧めします。ただ

し、外科治療やリハビリテーションを受けるためには、あらかじめ神経内科や小児科で正確な診断が必要です。

- ・この病院リストは、現時点ではまだまだ不十分な点があると思います。「この病院でもCMTを診てくれる」「私の病院でもCMTを診ている」などの情報がありましたら、出版社あるいは中川 (mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp) までご連絡ください。改訂版を出版する際にアップデートの参考にさせていただきます。

都道府県	施設名	郵便番号	住所	電話番号	
北海道	旭川医科大学医学部 神経内科	〒078-8510	旭川市緑ヶ丘東二条1-1-1	0166-68-2442	
	旭川医科大学医学部 小児科	〒078-8510	旭川市緑ヶ丘東二条1-1-1	0166-68-2481	
	帯広厚生病院 神経内科	〒080-0016	帯広市西六条南8-1	0155-24-4161	
	五輪橋内科病院 神経内科	〒005-0802	札幌市南区川沿2条1丁目2-54	011-571-8221	
	札幌医科大学 神経内科	〒060-8543	札幌市中央区南1条西16丁目291番地	011-611-2111	
	札幌山の上病院	〒063-0006	札幌市西区山の手6条9-1-1	011-621-1200	
	市立札幌病院 小児科	〒060-8604	札幌市中央区北11条西13丁目1-1	011-726-2211	
	北海道大学医学部 神経内科	〒060-8648	札幌市北区北14条西5丁目	011-716-1161	
	北海道大学医学部 小児科	〒060-8648	札幌市北区北14条西5丁目	011-716-1161	
	クラーク病院	〒065-0042	札幌市東区本町2条4丁目8-20	011-782-6160	
	札幌医科大学 整形外科	〒060-8543	札幌市中央区南1条西16丁目291	011-611-2111	
	札幌羊ヶ丘病院	〒062-0051	札幌市豊平区月寒東1条19丁目1-1	011-853-2211	
	北海道立子ども総合医療・療育センター 神経科	〒006-0041	札幌市手稲区金山1条1丁目240番6	011-691-5696	
	青森県	弘前大学医学部 神経内科	〒036-8563	弘前市本町53	0172-33-5111
	秋田県	秋田大学医学部 神経内科	〒010-8543	秋田市本道1-1-1	018-834-1111
秋田大学医学部 小児科		〒010-8543	秋田市本道1-1-1	018-834-1111	
国立病院機構あきた病院		〒018-1393	由利本荘市岩城内道川字井戸ノ沢84-40	0184-73-2002	
岩手県	岩手医科大学 神経内科・老年科	〒020-8505	盛岡市内丸19-1	019-651-5111	
山形県	県立河北病院 神経内科	〒999-3511	西村山郡河北町谷地字月山堂111	0237-73-3131	
宮城県	広南会広南病院 神経内科	〒982-8523	仙台市太白区長町南4-20-1	022-248-2131	
	神経内科クリニック仙台	〒980-0021	仙台市青葉区中央3-1-22エキニア青葉通6F	022-723-6523	
	仁明会 齋藤病院	〒986-0873	石巻市山下町1丁目7番24号	0225-96-3251	
	東北大学医学部 神経内科	〒980-8574	仙台市青葉区星陵町1-1	022-717-7735	
	宮城県立こども病院 小児科	〒989-3126	仙台市青葉区落合4-3-17	022-391-5111	
	宮城県拓桃医療療育センター	〒982-0241	仙台市太白区秋保町湯元字鹿乙20	022-398-2221	
	仙台赤十字病院 整形外科 (整形外科的対応のみ)	〒982-0801	仙台市太白区八木山本町2-43-3	022-243-1111	
福島県	福島県立医科大学 神経内科	〒960-1295	福島市光が丘1番地	024-547-1248	

都道府県	施設名	郵便番号	住所	電話番号	
福島県	福島県立医科大学 小児科	〒960-1295	福島市光が丘1番地	024-547-1111	
茨城県	茨城県立医療大学付属病院 神経内科	〒300-0331	稲敷郡阿見町阿見4733	029-888-9200	
	筑波大学医学部 脳神経内科	〒305-8576	つくば市天久保2-1-1	029-853-3571	
	東京医科大学茨城医療センター 神経内科	〒300-0395	稲敷郡阿見町中央3-20-1	029-887-1161	
栃木県	自治医科大学 神経内科	〒329-0498	下野市薬師寺3311-1	0285-58-7352	
	自治医科大学 小児科	〒329-0498	下野市薬師寺3311-1	0285-58-7352	
	自治医科大学とちぎ子ども医療センター 整形外科	〒329-0498	下野市薬師寺3311-1	0285-44-2111	
群馬県	群馬大学医学部 脳神経内科	〒371-8511	前橋市昭和町3-39-15	027-220-8538	
	前橋赤十字病院 神経内科	〒371-0014	前橋市朝日町3-21-36	027-224-4585	
	公立七日市病院 神経内科	〒370-2343	富岡市七日市643	0274-62-5100	
	東前橋整形外科 足の外科センター	〒379-2104	前橋市西大室町1317-3	027-268-5777	
埼玉県	埼玉医科大学総合医療センター 神経内科	〒350-8550	川越市鴨田辻道町1981	049-228-3603	
	埼玉医科大学医学部 神経内科	〒350-0495	入間郡毛呂山町毛呂本郷38	049-276-1208	
	埼玉医科大学医学部 小児科	〒350-0495	入間郡毛呂山町毛呂本郷38	049-276-1218	
	さいたま市立病院 神経内科	〒336-8522	さいたま市緑区三室2460	048-873-4111	
	自治医科大学付属さいたま医療センター 小児科	〒330-0834	さいたま市大宮区天沼町1-847	048-647-2111	
	防衛医科大学校 神経内科	〒359-8513	所沢市並木3-2	04-2995-1511	
	獨協医科大学越谷病院 小児科	〒343-0845	越谷市南越谷2-1-50	048-965-1111	
千葉県	国保直営総合病院君津中央病院 神経内科	〒292-8535	木更津市桜井1010	0438-36-1071	
	国保松戸市立病院 神経内科	〒271-8511	松戸市上本郷4005	047-363-2171	
	順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 脳神経内科	〒279-0021	浦安市富岡2-1-1	047-353-3111	
	千葉大学医学部 神経内科	〒260-8670	千葉市中央区亥鼻1-8-1	043-222-7171	
	千葉大学医学部 小児科	〒260-8677	千葉市中央区亥鼻1-8-1	043-222-7171	
	帝京大学ちば総合医療センター 神経内科	〒299-0111	市原市姉崎3426-3	0436-62-1211	
	東京歯科大学市川総合病院 神経内科	〒272-8513	市川市菅野5丁目11-13	047-322-0151	
	東京慈恵医科大学附属柏病院 神経内科	〒277-8567	柏市柏下163-1	04-7164-1111	
	東邦大学医療センター佐倉病院 神経内科	〒285-8741	佐倉市下志津564-1	043-462-8811	
	東邦大学医療センター佐倉病院 小児科	〒285-8741	佐倉市下志津564-1	043-462-8811	
	日本医科大学千葉北総病院 神経内科	〒270-1694	印旛郡印旛村鎌苅1715	0476-99-1111	
	千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション科	〒260-8677	千葉市中央区亥鼻1-8-1	043-222-7171	
	千葉子どもとおとなの整形外科	〒266-0033	千葉市緑区おゆみ野3-24-2	043-293-4111	
	東京都	岡部医院	〒106-0031	港区西麻布2-24-12	03-3407-0076
		関東中央病院 神経内科	〒158-8631	世田谷区上用賀6-25-1	03-3429-1171
北神経内科平山記念クリニック		〒153-0064	目黒区下目黒5-16-16	03-5768-1235	

都道府県	施設名	郵便番号	住所	電話番号	
東京都	杏林大学医学部 神経内科	〒181-8611	三鷹市新川6-20-2	0422-47-5511	
	杏林大学医学部 小児科	〒181-8611	三鷹市新川6-20-2	0422-47-5511	
	慶応義塾大学医学部 神経内科	〒160-8582	新宿区信濃町35	03-3353-1211	
	順天堂大学医学部 脳神経内科	〒113-8421	文京区本郷2-1-1	03-3813-3111	
	順天堂大学医学部 小児科	〒113-8421	文京区本郷2-1-1	03-3813-3111	
	帝京大学医学部 神経内科	〒173-8605	板橋区加賀2-11-1	03-3964-1211	
	東京慈恵会医科大学附属青戸病院 神経内科	〒125-8506	葛飾区青戸6-41-2	03-3603-2111	
	東京慈恵会医科大学 神経内科	〒105-8461	港区西新橋3-25-8	03-3433-1111	
	東京慈恵会医科大学 小児科	〒105-8471	港区西新橋3-19-18	03-3433-1111	
	東京女子医科大学東医療センター 神経内科	〒116-8567	荒川区西尾久2-1-10	03-3810-1111	
	東京女子医科大学 神経内科	〒162-8666	新宿区河田町8-1	03-3353-8111	
	東京女子医科大学 小児科	〒162-8666	新宿区河田町8-1	03-3353-8111	
	東京大学医学部 神経内科	〒113-8655	文京区本郷7-3-1	03-3815-5411	
	東京都保健医療公社荏原病院	〒145-0065	大田区東雪谷4-5-10	03-5734-8000	
	東邦大学医療センター大森病院 神経内科	〒143-8541	大田区大森西6-11-1	03-3762-4151	
	東邦大学医療センター大森病院 小児科	〒143-8541	大田区大森西6-11-1	03-3762-4151	
	日本大学医学部附属板橋病院 神経内科	〒173-8610	板橋区大谷口上町30-1	03-3972-8111	
	日本大学医学部附属練馬光が丘病院 神経内科	〒179-0072	練馬区光が丘2-11-1	03-3979-3611	
	NTT東日本関東病院 神経内科	〒141-0022	品川区東五反田5-9-22	03-3448-6470	
	武蔵野赤十字病院 神経内科	〒180-8610	武蔵野市境南町1-26-1	0422-32-3111	
	公立福生病院 小児科	〒197-8511	福生市加美平1-6-1	042-551-1111	
	東京北社会保険病院 小児科	〒115-0053	北区赤羽台4・17・56	03-5963-3311	
	杏林大学医学部 リハビリテーション科	〒181-8611	三鷹市新川6-20-2	0422-47-5511	
	東京慈恵会医科大学 リハビリテーション科	〒105-8471	港区西新橋3丁目19-18	03-3433-1111	
	東京都立神経病院 リハビリテーション科	〒183-0042	府中市武蔵台2-6-1	042-323-5110	
	心身障害児総合医療療育センター 外来療育部小児科	〒173-0037	板橋区小茂根1-1-10	03-3974-2146	
	神奈川県	徳洲会茅ヶ崎徳洲会総合病院 神経内科	〒253-0052	茅ヶ崎市幸町14-1	0467-85-1122
		北里大学医学部 小児科 (遺伝カウンセリングのみ)	〒228-8555	相模原市北里1-15-1	042-778-8431
		横浜市立大学医学部 神経内科	〒236-0004	横浜市金沢区福浦3-9	045-787-2725
		横浜市立大学医学部 小児科	〒236-0004	横浜市金沢区福浦3-9	045-787-2669
横浜南共済病院 神経内科		〒236-0037	横浜市金沢区六浦東1-21-1	045-782-2101	
昭和大学藤が丘病院 神経内科		〒227-8501	横浜市青葉区藤が丘1-30	045-971-1151	
昭和大学横浜市北部病院 神経内科		〒224-0032	横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1	045-949-7000	
市立川崎病院 神経内科		〒210-0013	川崎市川崎区新川通12-1	044-233-5521	