

特 集 難治性ニューロパチー

Charcot-Marie-Tooth 病の 治療の現状と展望*

● 中川正法** / 滋賀健介**

Key Words : hereditary neuropathies, ascorbic acid, curcumin, rehabilitation, mechanism-based therapeutic strategies

はじめに

これまでに40種類以上のCharcot-Marie-Tooth病(CMT)原因遺伝子が特定されている(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)が¹⁾, CMTの約半数はPMP22重複によるCMT1Aといわれている¹⁾. CMTの治療には, 理学療法, 手術療法, 薬物治療があるが, 治療薬の開発に関しては, ①神経栄養因子, ②プロゲステロン阻害薬, ③アスコルビン酸, ④クルクミンなどの研究が進められている. さらに, CMTの原因遺伝子の解明とその分子病態の解明に伴って, 新たな治療戦略が考えられている²⁾. 本稿では, CMT1Aを中心に最近の治療の現状とその展望について概説する.

これまでのCMT治療研究

遺伝子診断が現代のように行われていなかった時代の治療試験として, Cronassial筋注(ガングリオシド製剤)³⁾, linoleic/ γ -linoleic essential fatty acids, vitamin E⁴⁾, coenzyme Q10⁵⁾などが試みられている. CMT46例に対するcoenzyme Q10投与の小規模試験が行われているが⁶⁾, MFN2異常などのミトコンドリア機能に関連したCMTを対象を

絞った試験ではない(NCT00541164 at <http://www.clinicaltrials.gov>). ナルコレプシーに使用されるmodafinilを4例のCMT1A患者に投与し, 昼間の疲労感が改善したとの報告もある⁶⁾. いずれの研究も十分な規模の無作為化比較対照試験(randomized controlled trial : RCT)ではない.

CMT1Aの治療戦略

CMT1AはPMP22の重複によって引き起こされる病態であり, PMP22の過剰発現とSchwann細胞の機能障害の関連について研究が進んでいる. PMP22はミエリン形成におけるSchwann細胞の分化制御に重要であり, その軸索-髄鞘相互作用に関与している. 動物モデルでは, PMP22の過剰発現はユビキチン化PMP22凝集体を形成し, その蛋白分解系を傷害することが示唆されている. したがって, Schwann細胞におけるPMP22発現レベルの是正はCMT1Aの末梢神経障害の改善につながる合理的な治療戦略と考えられる.

1. アスコルビン酸

アスコルビン酸は, 後根神経節-Schwann細胞の培養系におけるmyelinationに必須であり, アスコルビン酸欠乏が大腿神経障害をひき起こすことが報告されている⁷⁾. アスコルビン酸がCMT1Aモデルマウスに有効であるとの報告があり注目されている⁸⁾. cAMPはCREBによるPMP22プロモーターへの結合を促進し, PMP22の発現

* Therapies for Charcot-Marie-Tooth diseases. The present and the future.

** Masanori NAKAGAWA, M.D. & Kensuke SHIGA, M.D.: 京都府立医科大学大学院神経内科学[〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465]; Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566, Japan.

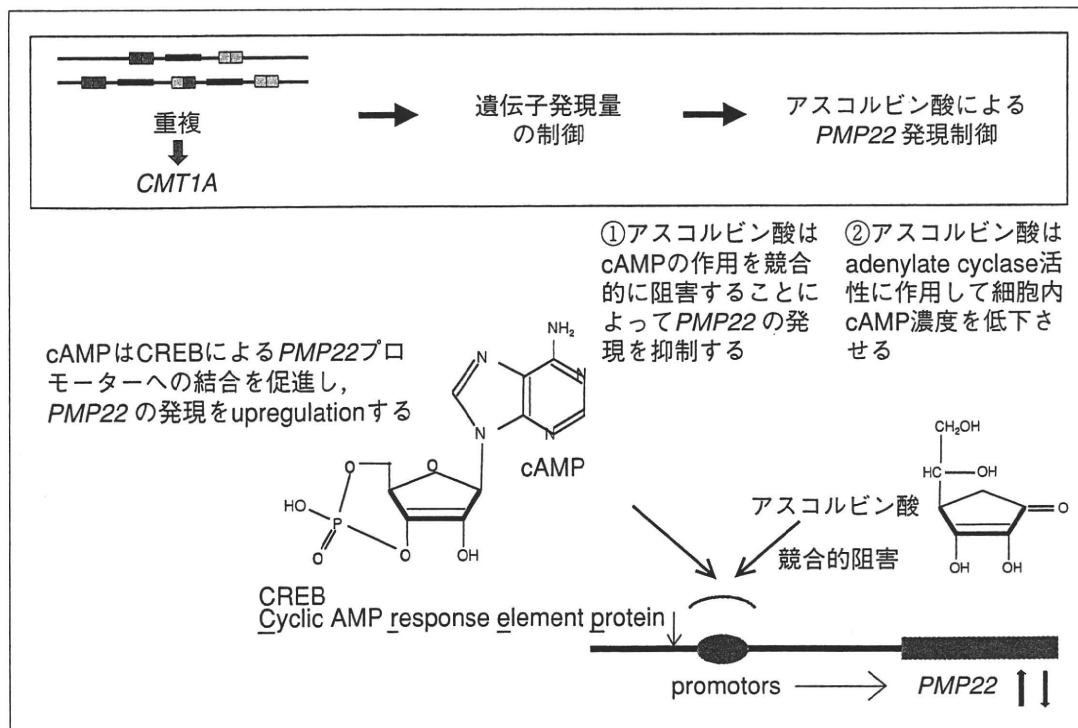


図1 CMT1Aの治療戦略

アスコルビン酸のPMP22mRNA発現抑制作用には、cAMPの競合阻害とadenylate cyclaseを介する機序が考えられている。cAMPはCREBによるPMP22プロモーターへの結合を促進し、PMP22の発現を増加させる作用がある。アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによってPMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。また、アスコルビン酸はadenylate cyclase活性の減少を介して細胞内cAMPレベルを低下させ、PMP22mRNAの発現を用量依存的に抑制することが報告されている。

を増加させる作用がある。アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって、PMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。また、アスコルビン酸はadenylate cyclase活性の減少を介して細胞内cAMPレベルを低下させ、PMP22mRNAの発現を用量依存的に抑制することが報告されている(図1)⁹⁾。アスコルビン酸は簡単かつ安価に合成でき、すでに临床上使用が認可されていることなどの臨床試験を行う上での利点を有している。

2. 海外でのアスコルビン酸RCT

北アメリカではCMT1A120例を対象にアスコルビン酸4g/日、またはプラセボの2年間経口投与、6カ月ごとにフォローアップの試験が行われている[A Randomized, Placebo-Controlled, Double Masked 120 Subject "Futility Design" Clinical Trial of Ascorbic Acid Treatment of Charcot Marie Tooth Disease Type 1A(NCT00484510 <http://www.clinicaltrials.gov>)]. この試験の主要アウトカム指標はCMT neuropathy score¹⁰⁾で、

副次アウトカム指標は皮膚生検による有髄末梢神経におけるPMP22mRNA量の測定である。

イタリアでは8施設共同でCMT1A220例を対象にアスコルビン酸1.5g/日またはプラセボの2年間経口投与、6カ月ごとにフォローアップの試験が行われている。この試験でも主要アウトカム指標はCMT neuropathy scoreである(CMT-TRIAL : EudraCT No : 2006-000032-27)¹¹⁾。副次アウトカム指標は、皮膚生検によるPMP22mRNA発現量、10m歩行時間、9-hole-peg test、疼痛疲労度、SF-36、電気生理検査などである。本試験は2006年3月に開始されており、その結果の発表が待たれる。

3. わが国でのアスコルビン酸臨床試験

4年前から厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班の「Charcot-Marie-Tooth病1Aに対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関する臨床試験」(UMIN試験ID : UMIN000001535)として行われている¹²⁾。2008年11月30日現在、

表1 アスコルビン酸の臨床試験(中間報告)を行ったCMT1A32例の臨床背景

	全例(mean±SD)	投与例(mean±SD)	非投与例(mean±SD)
男:女	18/14	6/9	12/5
発症年齢(歳)	37.8±18.4	38.1±18.1	37.5±19.2
現在年齢(歳)	50.3±15.4	47.1±16.6	53.1±14.0
罹病期間(年)	12.6±11.4	9.1±9.2	15.7±12.6
投与前CMTNS	18.1±6.3	18.0±6.5	18.2±6.4

CMTNS : CMT neuropathy score.

表2 アスコルビン酸投与試験プロトコール(抜粋)

試験名 : 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 : A multicenter, randomized open trial of ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-AA). UMIN試験ID : UMIN000001535 受付番号 : R000001855

- ①試験デザイン : CMT-1Aに対するアスコルビン酸の20mg/kg/日, 12週間の経口投与による臨床的安全性と有効性をオープン試験にて検討する.
 - ・非投与群を設定する.
 - ・投与群30例, 非投与群30例とする.
- ②プライマリーエンドポイント : 運動障害度 (CMTNS) の改善
- ③セカンダリーエンドポイント : 神経伝導速度の改善
- ④対象 : 15歳以上, 75歳未満のPMP22重複(3 copies)が確認されたCMT-1A症例.
- ⑤試験薬剤 : 日本薬局方アスコルビン酸
- ⑥薬剤投与スケジュール : アスコルビン酸20mg/kg/日 を分3で12週間経口投与する.
- ⑦試験薬剤の提供 : 各施設で購入し, 薬剤部で分包する.
- ⑧調査項目とその実施時期

基本調査 : 患者イニシャル, 性別, 年齢, 体重, 身長, アレルギー歴, 初診日, 初発症状, 症状発現時期, 罹病期間, 既往歴, 合併症, 治療歴, 併用薬剤, 現病歴

調査時期 : 投与前, 投与4週, 投与8週, 投与12週/投与終了時

経過調査内容 : 自覚症状, 運動機能障害度 (CMTNS), 徒手筋力テスト, 血圧, 握力, 深部腱反射, 筋トーン, 感覚障害, 神経伝導検査, 血液生化学検査, 尿検査

副作用調査 : 薬剤に起因すると考えられる副作用について記載する.
- ⑨効果判定 : 投与前, 投与4週, 投与8週, 投与12週または, 投与終了時に主治医が概括安全度, 運動機能改善度, 神経伝導検査の改善, 自覚的改善度, 全般改善度, 有用性について評価判定する.
- ⑩目標症例数 60例 (各群30例)
- ⑪試験実施期間 2005年4月~2008年12月
- ⑫薬剤の割り付け

全国共通試験としてコントローラーを置く. 性別, 年齢をマッチさせ層別無作為化する.
- ⑬試験実施施設 : 難治性ニューロパシー研究班参加施設など
- ⑭各施設の倫理委員会に臨床試験計画書, 説明文書, 同意書を提出し承認を得る. 承認された説明文書および同意書に基づいて, 文書で患者の同意を得た上で本試験を行う.

CMT1A32例(男性18例, 女性14例)の試験が終了した. 全国共通試験コントローラーが無作為に, 投与群, 非投与群を割りつけ, それぞれ15例と17例となった(表1). 合併症は, 糖尿病(6例),

高血圧(5例), 外傷性視神経障害, 左膝骨折, 口角炎, メニエール, うつ病, 頸椎ヘルニア, 小児喘息, 高脂血症, 右大腿骨骨折, 前立腺肥大, 部分てんかん, 腰椎すべり症, HTLV1キャリア

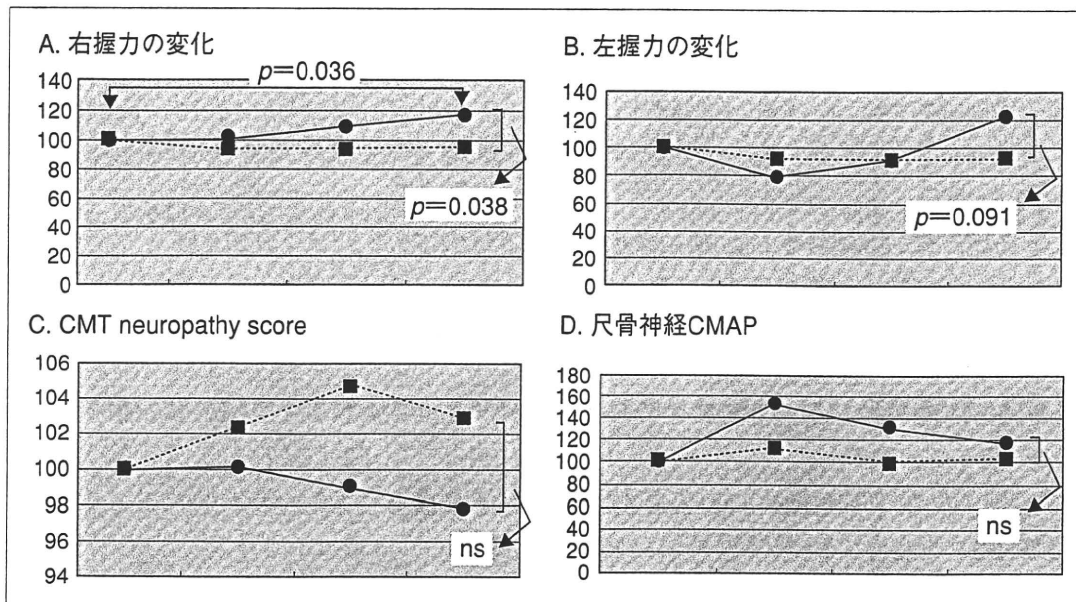


図2 CMT1A32例に対するアスコルビン酸投与試験結果

試験開始時を100とした場合の変化量を示す。CMT neuropathy scoreは点数が低いほど軽症であり、この点数の低下は改善を示す。実線：投与群，破線：非投与群。

であった。臨床試験プロトコルに従い、投与群にはアスコルビン酸 20mg/kg/日を12週間経口投与した。投与前、投与4週、投与8週、投与12週時に自覚症状、CMT neuropathy score、神経伝導検査、血液検査、有害事象調査を行い、非投与群との比較検討を行った(表2)。

アスコルビン酸投与群では、投与前を100とした場合、12週後の右握力は118(対非投与群 $p=0.038$, 対投与前 $p=0.036$)(図2-A)、左握力は122であったが、非投与群では、左握力は94と低下を認めた(図2-B)。CMTNSは前を100とした場合、12週後投与群は98、非投与群103であった(図2-C)。また、右尺骨神経の神経伝導検査では、CMAPは12週後投与群で118、非投与群で104であった(図2-D)。MCVは投与群100、非投与群98であった。尺骨神経のSNAP、SCVは2例を除き測定不能であった。自覚症状では、投与群の1例で下肢感覚症状の改善、1例で前脛骨筋の筋力改善を認めた。また、投与群2例に皮膚の「すべすべ感」を自覚した。試験期間中、1例で腹痛を認めた以外に明らかな有害事象は認めなかった。32例と少数例ではあるが、9施設での臨床試験の結果、12週後に右握力で投与群が非投与群に比較して増加傾向が示唆されたことはきわめて興味深い。今回、動物実験に比較して少なめに設

定したアスコルビン酸 20mg/kg/日でもCMT1Aに対して有効であることが示唆された。しかし、CMT neuropathy scoreや神経伝導検査ではアスコルビン酸投与による有意な改善は認めておらず、右握力増加傾向とこれらの指標との関連については不明である。2008年11月30日現在までに33例が本試験に登録されている。CMT患者会(<http://j-cmt.org/>)の協力も得て、本試験の速やかな終了とその評価を行い、多施設二重盲験試験/長期投与試験を実施し、CMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性を確認したい。

4. Neurotrophin-3(NT-3)

Sahenkらは、CMT1A患者末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し、神経栄養因子であるNT-3を皮下注射し、Schwann細胞増加と軸索再生が観察されることに基づいて、NT-3を4例のCMT患者に150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 3回、24週またはプラセボ投与を行った。その結果、NT-3投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し、再生軸索が増加したことを報告した¹³⁾。この研究はRCTで効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であるが、いくつかの問題点がある。第一に、CMT1A症例4例、対照例4例と少数例の検討であること、第二に、その後この結果を再現する報告がなく、エビデンスレベルとしてはIbにとどまっているこ

と、第三に、NT-3の改善効果は感覚スコアの改善が主体であって運動機能の改善はなかったことである。今後、NT-3の効果を確認するための多数例、長期間のRCTが必要である。

5. クルクミン

クルクミンは秋ウコンに含まれる自然の黄色色素であり、カレー粉にも多く含まれている。PMP22点変異によるDejerine-Sottas syndromeやcongenital hypomyelinating neuropathyなどでは、dominant negative effectが推定されている。その分子病態として、変異*pmp22*をもつtrembler Jマウスの研究から、変異PMP22蛋白が小胞体(ER)に停滞し細胞膜に局在できず、ERストレス誘発性アポトーシスをきたすと考えられている。Khajaviらは、クルクミンが変異PMP22蛋白を細胞膜へ解放し、変異PMP22発現によるアポトーシスを減少させることを報告した¹⁴⁾。動物レベルにおいても、クルクミンは用量依存的に運動機能を改善させている。病理学的にもクルクミンは坐骨神経の軸索径を増加させ、Schwann細胞におけるアポトーシスを減少させている。以上の検討からクルクミンが*pmp22*点変異マウスに有効であることが示された¹⁵⁾。同様の病態がMPZ点変異によるCMTの場合にもいわれており、ヒトのPMP22やMPZ点変異によるCMTにもクルクミンの有効性が期待される。

6. プロゲステロン拮抗薬

プロゲステロンはSchwann細胞や神経細胞で産生され、PMP22, MPZなどの発現に作用することが知られており、CMT1A動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリステロンがCMT1A動物モデルに有効であることが報告されている¹⁶⁾。しかし、オナプリステロンは肝毒性のためヒトに使用することはできない。ミフェプリストンはプロゲステロン拮抗作用と部分的な刺激作用をもっているが、その安全性は確立されており、髄膜種、子宮筋腫などの治療やAlzheimer病の治療に使用されている。今後、CMT1A動物モデルを用いたミフェプリストンの検討も含めて、安全なプロゲステロン拮抗薬の開発が望まれる。一方、プロゲステロン刺激薬はPMP22, MPZのmRNA発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示すhereditary

neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)やnonsense-mediated mRNA decay関連MPZ変異CMTに有効であるかもしれない。この点に関する細胞レベルでの研究も必要である。

今後期待されるCMT治療戦略

RNA干渉(siRNA:二本鎖RNA)やdeoxyribonucleasesなどは変異アレルの発現を抑制する機序があり、toxic gain of functionを示すCMTの治療に有効性が期待される。Triplex-forming oligonucleotideによるPMP22プロモーター領域の抑制なども検討されるべきアプローチであろう。Antisense oligonucleotides(ASO)は、短い一本鎖RNAまたはDNA配列であり、ターゲット配列を抑制する。その一つであるmorpholino phosphorodiamidate ASOs(morpholinos)は、筋強直性ジストロフィー、Duchenne型筋ジストロフィーに概念実証研究(a proof-of-concept study)として投与され有用性が示されている¹⁷⁾。RNA trans-splicingアプローチは、pre-mRNAの段階で変異配列を取り除き、導入した正常な配列に置き換えることが可能である。このような新たな方法はCMTにおいても試みられるべき方法であろう。PMP22変異やMPZ変異の中で凝集体を形成するCMTでは、Alzheimer病やHuntington病と同様に凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害が治療法になる可能性もある。

患者数が少ないCMTの場合、無益性試験デザインやN-of-1 trials(cross over trialの繰り返し)¹⁸⁾などの臨床試験デザインについても検討する必要がある。最近のRCTでは、皮膚生検による末梢神経の形態およびmRNA発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲートマーカーの開発も必要である。

装具, 外科治療, リハビリテーション, 生活上の工夫¹⁹⁾

1. 装 具

CMTの筋力低下は足内在筋から始まり、短腓骨筋、前脛骨筋、腓腹筋の順に障害され、鉤足、内反凹足などの足の変形が生じる。肢位の改善、関節の変形防止、疼痛改善などの目的で下肢装具が有効なことが多い。装具使用においては、

①機能障害にあった装具を、②使用目的と使用時間帯を明確にして、装着することが大切である。初期の段階では、ブーツやハイカット靴、足アーチサポートをつけた特注靴、中敷き(足底板)などで歩行の安定性が増加する。進行に応じて、足関節サポーター、短下肢装具、長下肢装具、ロフトランド杖の使用を検討する。ある程度長い距離を移動するには車椅子も考慮する方が関節の負担や筋疲労の軽減のためにより場合もある。骨折による廃用性障害が筋力低下を進めることになるので、転倒への注意と安定したフットウェアや装具を選ぶことが日常生活上重要である。

上肢装具では屈筋群の緊張が高まり、指の変形が進行することを予防し、残っている指運動の実用上の巧緻性を維持するために手関節装具を装着することが有効な場合がある。

2. 外科治療

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。外科手術の長所と短所をCMT患者、家族と十分に検討した上で施行することが重要である。

3. ダイエット

CMTに特異的に効果的なダイエットとして科学的に証明されたものはないが、大切なことは「現在の体重を維持する」よう心がけられることである。その第一の理由は、体重増加はすでに負担がかかっている足・膝関節や筋肉に対して、さらに負担をかけ、疼痛、疲労の増加に加えて、転倒や骨折のリスクが高まるからである。第二の理由は、CMTでは筋力低下から運動量が限られているため、いったん増えてしまった体重を運動により減量することがきわめて困難であることである。

4. リハビリテーション

これまで、CMTに関して報告されたりハビリテーションに関する試験の中で、cochrane collaboration analysisでは一つだけレビュー基準に合致した垂れ足のリハビリに関する試験があるのみ

である²⁰⁾。そのほかの試験はいずれも対象患者数などで不十分である。しかし、翌日に疲労を残さない程度の軽い運動療法は、筋力維持に役立つ可能性がある。週3回24週のリハビリテーションプログラムに参加することにより、膝関節伸展筋力の改善と大腿筋力の自覚症状の改善が認められたとの報告がある²¹⁾。日々の生活に運動療法を組み込むことで、疾患の自然経過による進行以上の悪化を抑える効果が期待できる。

5. 神経障害を悪化させる薬剤を避ける

CMT患者が他の内科疾患などに罹患した場合、必要に応じて使用される薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。とくに、抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、抗不整脈薬のアミオダロン、HIV治療薬のジダノシン・ザルシタピン・サンルブジン、ハンセン病治療薬のダブソンなどがCMTの症状を悪化させる可能性のある薬剤として有名である(http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php)。

おわりに

Charcot-Marie-Tooth病(CMT)の臨床的重症度は、その原因遺伝子の局在にかかわらず軸索障害の進行に相関しており、早期診断、早期治療が予後に大きく影響する。CMTの早期診断、早期治療を考える場合、着床前診断、発症前診断などの遺伝子診断の倫理的問題は避けられない。CMTに関する遺伝カウンセリングの充実も必要である。欧米に比べるとわが国では、CMTに対する医療従事者および一般社会の認知が十分ではないと考えられる。最近、わが国でもCMT患者会が結成され、そのホームページが立ち上げられた(<http://www.jcmt.org/>)。今後、CMT患者会とも協力して新たな治療法の開発に取り組んでいきたい。

本稿で紹介した、わが国のアスコルビン酸投与試験は、徳島大学医学部神経内科・野寺裕之先生、名古屋大学医学部神経内科・祖父江 元先生、服部直樹先生、糸魚川総合病院小児科・種市尋宙先生、信州大学医学部内科・池田修一先生、千葉大学医学部神経内科・桑原 聡先生、新潟大学脳研究所神経内

科・小野寺 理先生, 山形大学医学部小児科・早坂清先生, さいたま赤十字病院神経内科・井口正寛先生, 鹿児島大学医学部神経内科・高嶋 博先生, 有村公良先生, 愛媛大学医学部臨床薬理学・野元正弘先生との共同研究であり, ここに深謝いたします。

文 献

- 1) 中川正法. 遺伝性ニューロパチーの病態と治療. 末梢神経 2007 ; 18 : 1-13.
- 2) Herrmann DN. Experimental therapeutics in hereditary neuropathies : The past, the present, and the future. Neurotherapeutics 2008 ; 5 : 507-15.
- 3) Bradley WG, Badger GJ, Tandan R, et al. Double-blind controlled trials of cronassial in chronic neuromuscular diseases and ataxia. Neurology 1988 ; 38 : 1731-9.
- 4) Williams LL, O'Dougherty MM, Wright FS, et al. Dietary essential fatty acids, vitamin E, and Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology 1986 ; 36 : 1200-5.
- 5) Folkers K, Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q10(vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. Biochim Biophys Acta 1995 ; 1271 : 281-6.
- 6) Carter GT, Han JJ, Mayadev A, et al. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A : a case series. Am J Hosp Palliat Care 2006 ; 23 : 412-6.
- 7) Hood J. Femoral neuropathy in scurvy. N Engl J Med. 1969 ; 281 : 1292-3.
- 8) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 2004 ; 10 : 396-401.
- 9) Kaya F, Belin S, Bourgeois P, et al. Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. Neuromuscul Disord 2007 ; 17 : 248-53.
- 10) Shy ME, Blake J, Krajewski K, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. Neurology 2005 ; 64 : 1209-14.
- 11) Pareyson D, Schenone A, Fabrizi GM, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A(CMT-TRIAL): the study protocol[EudraCT no. : 2006-000032-27]. Pharmacol Res 2006 ; 54 : 436-41.
- 12) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹, ほか. Charcot-Marie-Tooth病 1Aに対するアスコルビン酸投与の有効性の検討. Peripheral Nerve 2007 ; 18 : 21012.
- 13) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. Neurology 2005 ; 65 : 681-9.
- 14) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W, et al. Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. Am J Hum Genet 2005 ; 77 : 841-50.
- 15) Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, et al. Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the trembler-J mouse : a potential therapy for inherited neuropathy. Am J Hum Genet 2007 ; 81 : 438-53.
- 16) Sereda MW, Meyer ZU, Hörste G, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nat Med 2003 ; 9 : 1533-7.
- 17) Hoffman EP. Skipping toward personalized molecular medicine. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2719-22.
- 18) Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. N-of-1 TRIALS. In evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh : Churchill Livingstone ; 2000. p.150-3.
- 19) 滋賀健介, 中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の治療. 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫. 難病と在宅ケア 2008 ; 14 : 33-6.
- 20) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, et al. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 2 : CD003908.
- 21) Lindeman E, Leffers P, Spaans F, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy : a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil. 1995 ; 76 : 612-20.

短 報

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^{1)*} 滋賀 健介¹⁾ 藤並 潤¹⁾
水野 敏樹¹⁾ 中川 正法¹⁾ 田中 恵子²⁾

要旨：症例は59歳男性である。四肢の異常感覚、神経根痛と深部感覚低下が3カ月で進行し、独歩不能となった。感覚神経誘発電位は低下・消失し、亜急性感覚性ニューロノパチー (SSN) と考えた。悪性腫瘍検索にて、気管支入口部および気管分岐部リンパ節生検より肺扁平上皮癌と診断した。抗神経抗体は陰性であったが、化学療法と放射線療法施行後に神経根痛の消失・深部感覚の改善をみとめたため、傍腫瘍性SSNと考えた。傍腫瘍性SSNは肺小細胞癌に合併することが多く肺扁平上皮癌に合併することはまれであり、原発腫瘍の早期発見と治療がSSNの症状改善に寄与することが示された重要な症例と考え報告する。

(臨床神経, 49: 497-500, 2009)

Key words: 傍腫瘍性亜急性感覚性ニューロノパチー, 肺扁平上皮癌

はじめに

傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍全体の約0.01%に生じる比較的まれな病態である¹⁾。このうち傍腫瘍性の亜急性感覚性ニューロノパチー (subacute sensory neuronopathy, SSN)は、進行性の感覚障害と感覚性失調を主徴とし、しばしば腫瘍の発見に先立って発症し、病理学的には後根神経節の神経細胞変性と脊髄後根・後索の変性を特徴とする²⁾。宿主の腫瘍免疫が発症に関与するとされ、抗Hu抗体陽性のことが多いが、抗体陰性例も存在する³⁾。一方、傍腫瘍性SSNにともなう腫瘍は肺癌が多く小細胞癌・腺癌に合併する症例がほとんどで、扁平上皮癌に合併することはまれである⁴⁾⁵⁾。今回われわれは、肺扁平上皮癌に合併し化学療法と放射線療法にて症状改善をみとめ、傍腫瘍性SSNと考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：59歳、男性。
主訴：四肢のしびれ、歩行障害。
既往歴：特記事項なし。
生活歴：喫煙60本/日×40年、飲酒3.5合/日×40年。
現病歴：2008年3月に左手のしびれ感を自覚し、その後四肢遠位部に異常感覚が広がった。4月にはシャツのボタンを

留めにくい、靴をはいている感じがわかりにくいなどの症状が出現した。6月初旬には自動車のブレーキを踏みこむ感覚がわかりにくくなり、立位でもふらつくようになったため6月中旬に当科入院となった。

入院時現症：身長179cm、体重78kg(1年間で8kg減少)。脳神経に異常なし。四肢遠位部に異常感覚をみとめ、振動覚は橈骨茎状突起で6秒、脛骨内踝で3秒と低下していた。また遠位部に向けて放散する間欠的な電撃痛を両上下肢に自覚していた。遠位筋に徒手筋力テストで4程度の軽度筋力低下をみとめた。左上肢と両下肢に失調をみとめた。開脚失調性歩行でRomberg徴候は陽性。腱反射はすべて消失。自律神経症状はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液・生化学検査では異常なし。抗核抗体は320倍(granular型)。抗SS-A、抗SS-B抗体は陰性。CEA、CYFRA、ProGRP、SCCは正常範囲。抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗CV2抗体、抗Ma-2抗体、抗amphiphysin抗体、抗Tr抗体は陰性であった。なお、抗Hu・Yo・Ri・CV2・Ma-2抗体はリコンビナント蛋白を抗原としたdot plot hybridizationをもちい、抗amphiphysin・Tr抗体については神経組織を抗原とした免疫組織化学およびウェスタンブロットで解析した。髄液検査では、細胞数3/mm³・蛋白139mg/dlと蛋白細胞解離をみとめた。複合筋活動電位(CMAP)・運動神経伝導速度(MCV)は正常だったが、F波潜時の延長をみとめた。また感覚神経活動電位(SNAP)は右正中神経で0.8μVと低下し、右腓腹神経では誘発されな

*Corresponding author: 京都府立医科大学神経内科 [〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路の梶井町 465]

¹⁾京都府立医科大学神経内科²⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

(受付日: 2009年4月7日)

Table 1 Nerve conduction studies on admission.

MCS	rt. median	rt. ulnar	rt. tibial
DL (msec)	3.8	3.28	4.06
CMAP (mV)	13.3	9.39	12.01
MCV (m/sec)	51.4	64.2	45.9
F-waves			
Persistence (%)	87	100	100
Latency (msec)	26.2	30.5	58.5
SCS	rt. median	rt. ulnar	rt. sural
SNAP (μ V)	0.7	0.5	not evoked
SCV (m/sec)	52.5	54.7	

MCS indicates motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction study, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. Both in median and ulnar nerves, the MCVs and SCVs were measured between wrist and elbow. The tibial MCV was measured between ankle and popliteal fossa.

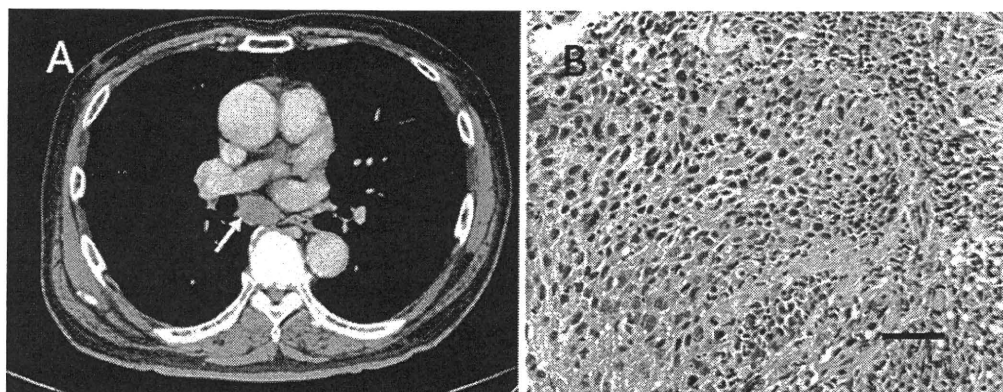


Fig. 1 The computed tomography (CT) of the chest and the biopsied specimen of the intrabronchial tumor. The enhanced CT of the chest showed an enlarged tracheobronchial lymph node (arrow, A). The biopsied specimen of the tumor was comprised of a cluster of atypical epithelial cells, indicating squamous cell carcinoma (Hematoxylin and eosin, $\times 400$, B). Scale bar = 50 μ m.

かった (Table 1).

経過：胸部CTにて気管分岐部リンパ節の腫大をみとめた (Fig. 1A)。気管支鏡検査にて右気管支 B8 入口部にも腫瘍性病変をみとめ、同部位およびリンパ節の病理検査から肺扁平上皮癌と診断した (Fig. 1B)。入院後も症状は進行し、入院 12 日目には、振動覚は茎状突起で 2 秒、内踝で 1 秒と悪化し、失調による歩行障害で車椅子移動レベルとなった。扁平上皮癌と診断した後に、放射線療法とシスプラチン・ドセタキセルによる化学療法が施行された。治療開始約 2 週間後より間欠的な電撃痛は消失し、四肢異常感覚も徐々に改善した。治療開始後 2 カ月で気管分岐部リンパ節は縮小し、同時期には振動覚の改善をみとめ (茎状突起で 8 秒、内踝で 5 秒)、30 分の散歩も可能となった。入院 170 日目には、独歩にて自宅退院した。退院直前の感覚神経伝導検査では、SNAP は右正中神経で 1.3 μ V、腓腹神経では誘発されなかった。退院より約 6 カ月後

の 2009 年 5 月現在、四肢末梢の異常感覚と軽度の失調、遠位筋の軽度筋力低下は残存しているが、独歩可能なまま経過している。

考 察

本症例は、数カ月の経過で左上肢から四肢に広がる異常感覚・感覚性失調を主徴とし、神経症状発症から 4 カ月後に肺扁平上皮癌がみいだされた 59 歳男性である。感覚障害は上肢から出現し、発症 3 カ月目で SNAP は高度に低下あるいは導出不能であった。SNAP 低下の原因として、感覚神経軸索障害あるいは後根神経節障害の 2 つの可能性が考えられるが、感覚障害が上肢から進んでいる点、SNAP が上下肢で一様に低下している点からは、長さ依存性の軸索型ニューロパチーよりは後根神経節障害によるニューロノパチーの可能性が高い

と推測した。遠位筋の軽度筋力低下とF波の異常をみとめた点から、傍腫瘍性SSNでまれに報告されている軽度の運動神経障害が合併している²⁾⁵⁾⁶⁾可能性も考えられたが、CMAPの低下はみられず、本症例の主な病態はSSNと考えられる。入院後に腫瘍がみいだされた点⁵⁾、肺扁平上皮癌に対する化学療法と放射線療法により振動覚と歩行失調の改善がみられた点から、傍腫瘍性SSNが示唆された。

傍腫瘍性SSNに合併する腫瘍は、肺小細胞癌が70~80%ともっとも多く、次いで乳癌、胃癌、前立腺癌などが知られている⁵⁾。本例のように、肺扁平上皮癌に合併した報告は、われわれの検索したかぎり2例のみ⁷⁾⁸⁾であった。肺小細胞癌にともなう傍腫瘍性SSNでは、抗Hu抗体が87%と高率に陽性である⁹⁾が、肺扁平上皮癌で抗神経抗体がどのような頻度で検出されるについての検討はなされていない。本症例では7種類の抗神経抗体を検索したが陰性であった。しかし肺癌に対する治療により神経症状が改善していることから、宿主の腫瘍免疫、すなわち細胞性免疫障害や未知の抗神経抗体が本症例におけるSSN発症に関与していた可能性は残る。

抗Hu抗体陰性傍腫瘍性SSNでは、組織型に関係なく肺癌が占める割合は78%と高い⁹⁾。一般的に傍腫瘍性SSNでは、免疫吸着などの免疫療法は効果が不十分で、併存する腫瘍の治療が神経症状の軽減あるいは安定化に寄与すると考えられている¹⁰⁾。亜急性の経過で感覚神経優位のニューロパチーを呈したばあい、抗神経抗体が陰性であっても、悪性腫瘍の検索は重要で、腫瘍の治療によりSSNが改善する可能性があると考えた。

文 献

1) Darnell RB, Posner JB: Paraneoplastic syndromes involv-

ing the nervous system. *N Eng J Med* 2003; 349: 1543—1554

- 2) Horwich MS, Cho L, Porro RS, et al: Subacute sensory neuropathy: A remote effect of carcinoma. *Ann Neurol* 1977; 2: 7—19
- 3) Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138—1148
- 4) Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA: Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652—657
- 5) 三井良之, 楠 進: 傍腫瘍性神経症候群: 末梢神経の障害. *日内会誌* 2008; 97: 1771—1777
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135—1140
- 7) Castleman B, Kibbie B: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1960; 263: 804—808
- 8) Croft PB, Urich H, Wilkinson M: Peripheral neuropathy of the sensorimotor type associated with malignant disease. *Brain* 1967; 90: 31—66
- 9) Molinuevo JL, Graus F, Serrano C, et al: Utility of Anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976—980
- 10) Honnorat J, Antoine JC: Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22

Abstract

Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report

Yuichi Noto, M.D.¹⁾, Kensuke Shiga, M.D.¹⁾, Jun Fujinami, M.D.¹⁾,
Toshiki Mizuno, M.D.¹⁾, Masanori Nakagawa, M.D.¹⁾ and Keiko Tanaka, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

We report a 59-year-old man who developed dysesthesia in all extremities with severe loss of deep sensation over three months. A radiating radicular pain was also noted in the extremities. The nerve conduction study barely elicited sensory nerve action potentials both in the median and in the sural nerve. An extensive search for anti-neuronal antibodies including anti-Hu and anti-CV2 antibody was negative. The biopsy specimen of an enlarged tracheobronchial lymph node revealed squamous cell carcinoma. The subsequent chemotherapy and radiation therapy for the neoplasm improved the radicular pain and the deep sensation to a moderate extent, leading to the diagnosis of paraneoplastic subacute sensory neuropathy (SSN). In general, cases with paraneoplastic SSN are associated mostly with small cell lung cancer, and quite rarely with squamous cell lung cancer. The early detection and the treatment of the primary tumor are crucial in a patient with subacute progression of sensory-dominant neuropathy.

(Clin Neurol, 49: 497—500, 2009)

Key words: paraneoplastic subacute sensory neuropathy, squamous cell lung cancer

(会)

ペグインターフェロン α -2b投与後 CIDPを発症した1例*

滋賀 健介, 諫山 玲名, 田中瑛次郎,
水野 敏樹, 中川 正法

Peripheral Nerve 2009; 20(2): 197-198

はじめに

インターフェロン α の副作用として約0.03%にニューロパチーを発症することがあり、cranial neuropathy、mononeuropathy multiplex、polyneuropathyなど様々なパターンをとる¹⁾。今回われわれは、ペグインターフェロン α -2b (PEG-IFN α -2b) 投与開始後1か月で発症した慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (CIDP) の1例を経験したので報告する。

症例提示

症例：35歳男性。2008年6月C型慢性肝炎に対しPEG-IFN α -2b・ribavirin併用療法が開始されたが、7月四肢先端部に異常知覚が出現、9月には階段が登りにくくなった。10月にはワイシャツのボタンをとめられなくなり、11月入院となった。

入院時現症：神経学的所見では、徒手筋力テストで近位筋4・遠位筋3程度の筋力低下を認めた。手袋靴下型の異常知覚を認め、遠位部で温痛覚・関節位置覚が低下していた。三頭筋反射以外の腱反射は消失していた。

検査所見：血算・生化学検査は正常、各種自己抗体・抗ガングリオシド抗体も陰性であった。髄液検査は、細胞数3/ μ l・蛋白50mg/dlであった。

電気生理学的所見：運動神経伝導検査では、左右正中・左尺骨・左脛骨神経にて遠位潜時延

長あるいは運動神経伝導速度低下を認め、左右正中・左尺骨・右脛骨神経にて時間的分散を、左腓骨・左脛骨神経にて伝導ブロックを認めた。感覚神経伝導検査では、左正中・左尺骨・左浅腓骨神経でSNAPは著明に低下していた。

神経生検所見 (右腓腹神経)：ときほぐし標本では、節性脱髄と髄鞘変性を認めた。エボン包埋超薄切片では、有髄線維の減少と再髄鞘化線維を認めた。

経過：本症例は、4ヶ月にわたって進行を認め、電気生理学的・病理学的検査で脱髄性変化を認めたこと、PEG-IFN α -2b投与1か月後に発症していることから、インターフェロンに関連したCIDPと考えた。PEG-IFN α -2bを中止し、免疫グロブリン大量静注療法 (0.4 g/kg \times 5日間) を計3クール行った (図1)。3クール目後、再び神経学的所見は悪化し始めたが、経過観察していたところ自然に筋力は回復し、徒手筋力テストではすべての筋で5まで回復し、左正中神経での時間的分散も改善した。

考 察

インターフェロン α (IFN α) 投与と関与したCIDPの症例報告は、検索したかぎりでは現時点で5症例の報告がある²⁾⁻⁶⁾。IFN α 、IFN α 2a、IFN α 2bなどが投与されており、投与から発症までの期間は6週間～6か月、経口prednisoloneや血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法により症状改善を認めている。いずれの治療も発症1年後以降まで治療継続を要したものはなく、本症例のようにself-limitingな経過をたどることも特徴的である。インターフェロン α 投与中止により免疫賦活作用がある時点で停止し、髄鞘に対する自己免疫応答が消失していく機序が推測される。

* Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with Peginterferon α -2b: A case report

Kensuke SHIGA, M.D., Reina ISAYAMA, M.D., Eijiroh TANAKA, M.D., Toshiki MIZUNO, M.D. and Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学医学部神経内科 [〒602-8566 京都市上京区梶井町465]; Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

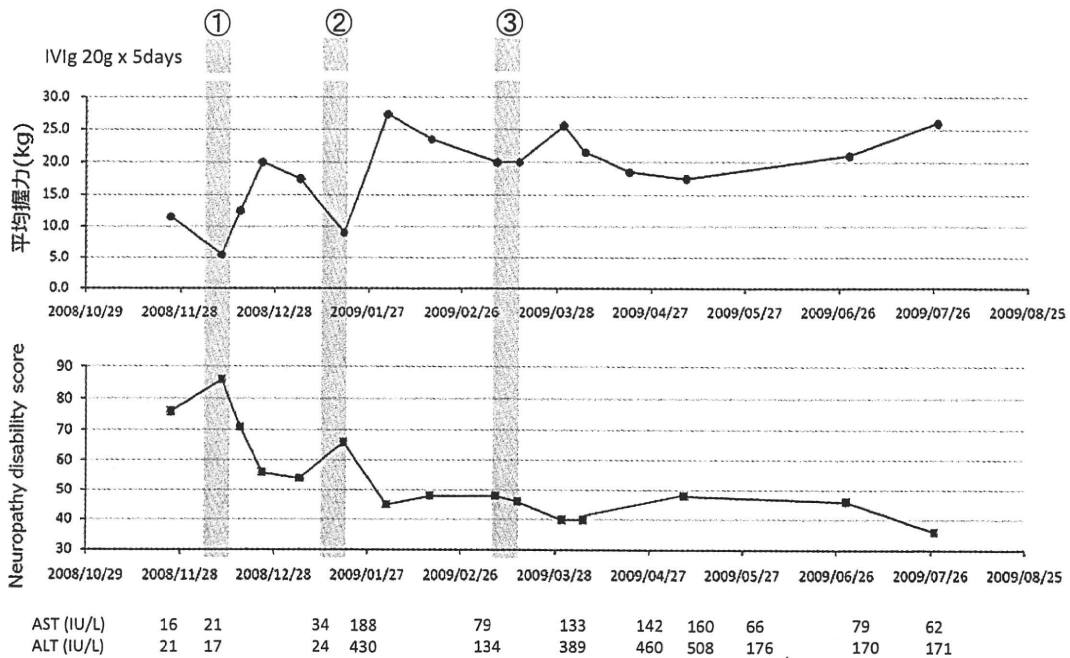


図1. 治療と臨床経過

謝 辞

エポソ包埋切片・電顕検体を解析いただいた京都府立医科大学分子病態病理学伊東恭子先生、辻本ユカ先生、抗ガングリオシド抗体を測定いただいた近畿大学医学部神経内科学楠進先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Fattovich G, Giustina G, Favaro S, *et al.* A survey of adverse events of 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 24-38.
- 2) Marzo ME, Tintore M, Fabregues O, *et al.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during treatment with interferon- α . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 604.
- 3) Meriggioli M, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon- α . *Muscle Nerve* 2000; 23: 433-435.
- 4) Anthony DA, Bone I, Evans TRJ. Inflammatory demyelinating polyneuropathy: A complication of immunotherapy in malignant melanoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 1197-1200.
- 5) Khiani V, Kelly T, Shibli A, *et al.* Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon α 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 318-321.
- 6) Kato-Motozaki Y, Komai K, Takahashi K, *et al.* Polyethylene glycol interferon α -2b-induced immune mediated polyradiculoneuropathy. *Inter Med* 2009; 48: 569-572.

Charcot-Marie-Tooth 病の病態と治療

～ 基礎医学的に見た ～

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座
神経内科・老年病学分野 助教

たかしま ひろし
高嶋 博



病気の分類と診断

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下、CMT) は、足の変形 (凹足) や逆シャンペンボトルと呼ばれる下肢遠位筋萎縮の症状を特徴とする遺伝性の運動・感覚ニューロパチー (末梢神経障害) であります。疾患頻度は、欧米では約2,500人に1人で比較的頻度の高い神経疾患であります。それにもかかわらず、根治的にも対照的にも有効な治療法がなく、また、働いていることが多く、定期的な通院をされていない場合も多いようです。一方、近年の医学研究の進歩により、原因は次々に明らかにされ、また病態もわかってきています。また、試みの状態ではありますが、新しい治療も始まってきました。病気の原因、病態などわかってきていること、および治療の試み、生活での注意などにつき、述べてみたいと思います。

末梢神経とは、神経脊髄から筋肉や皮膚の間の信号の通り道で肉眼では白銀色の糸の集まりであります。その末梢神経は、軸索 (じくさく) とよばれる真ん中の軸の部分と髄鞘 (ずいしょう) と呼ばれる杵の部分からなります。髄鞘に囲まれている神経を有髄神経、杵に囲まれていない神経を無髄神経と呼びますが、CMTでは有髄神経の障害が主体となります (図1, 2)。

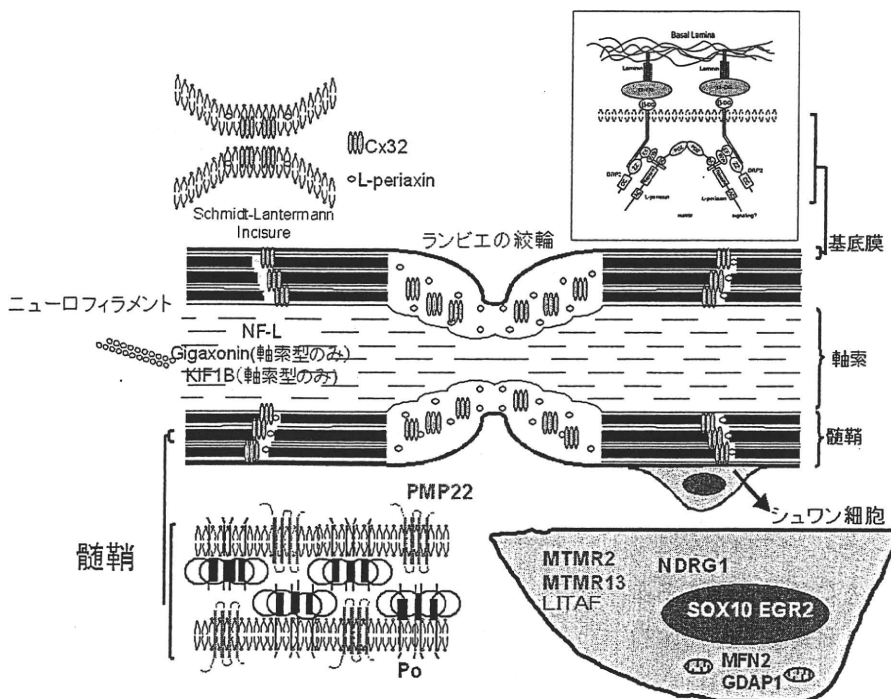


図1 脱髄型 CMTの病態

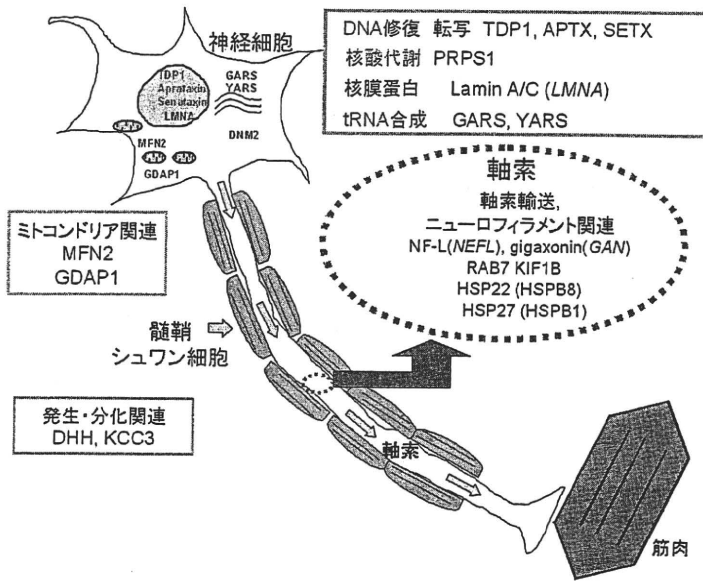


図2 軸索型CMTの病態

CMTの分類には、いくつかあります。CMTの基本的な原因は、末梢神経に関わる様々な蛋白の異常により引き起こされるため、遺伝子異常が原因です。遺伝性の末梢神経障害（ニューロパチー）全体でみた場合には、運動神経と感覚神経が障害されるということからHMSN (Hereditary Motor and Sensory neuropathy；遺伝性運動性感覚性ニューロパチー)と呼ばれることがあります。また、運動だけ障害されるHMN (Hereditary Motor neuropathy)や感覚神経だけ障害されるHSN (Hereditary Sensory neuropathy)、また自律神経も障害されるHSAN (Hereditary Sensory and Autonomic neuropathy)などに分類されます。

その中でも、遺伝形式やその他の特徴によりさらに細かく分けられます。しかし、現在最も使われているのは、髄鞘の障害か軸索の障害かという点と、遺伝形式により分類されるものであります。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はすべてCMT2と呼ばれています。CMT3は、定義がはっきりせず、使われていません。

髄鞘の障害されることを脱髄（だつずい）と呼びますが、その脱髄型か軸索障害型かは、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ているため、診断には、電気生理学的検査（神経伝導検査）が必須となります。また、神経生検という神経を直接顕微鏡で見て調べようという検査があり、この検査ではよりはっきりと、それぞれの特徴や病態がわかります。

CMTと似た臨床像の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)は、免疫療法が治療の主体となるため、両者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。

先ほどのように、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) とよばれます。

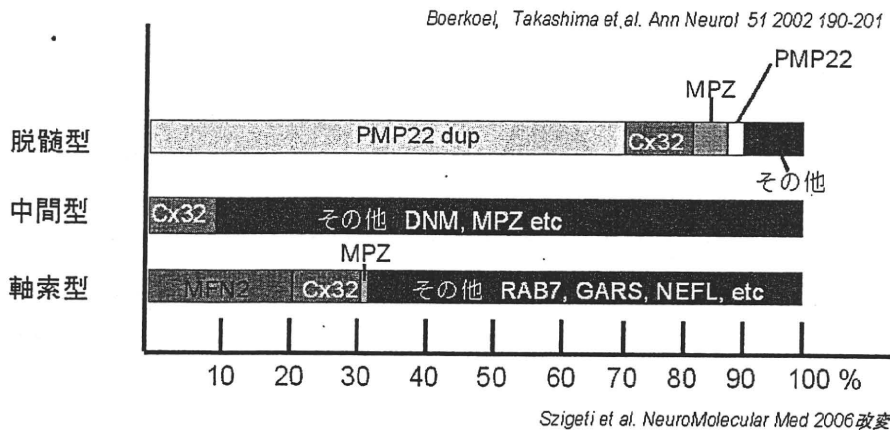
一方、脱髄型においては臨床的に発症年齢や重症度でも分類され、先天性で生後から重症呼吸障害を呈する最重症型が先天性髄鞘形成不全CHN (Congenital hypomyelinating neuropathy)、生後から幼少時期（通常2歳以下）に発症する重症型はデジェリン・ソッタス病(DSS; Dejerine-Sottas syndrome) とよばれます。また、圧迫などにより繰り返し起こる脱髄型のニューロパチーは圧脆弱性ニューロパチー (HNPP; Hereditary Neuropathy with liability to pressure palsies)と呼ばれます。

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28の原因遺伝子に加え、12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。遺伝性ニューロパチーの原因別の頻度ですが、最も頻度の高いCMTは、CMT1A

17p12 重複	79	51.6%	
GJB1 遺伝子異常(Cx32)	11	7.2%	
MPZ 遺伝子異常	5	3.3%	
PMP22 遺伝子異常	5	3.3%	
EGR2 遺伝子異常	1	0.65%	
PRX 遺伝子異常	1	0.65%	
MTMR2 遺伝子異常	0	0%	
NEFL 遺伝子異常	1	0.65%	
遺伝子異常見つからず	50	32.7%	CMT1 or 2患者 計153例

図3 CMT病の遺伝子異常とその頻度



と呼ばれる型で常染色体優性遺伝形式(AD)であり、CMT全体の約50%、脱髄型の約70%を占めています(図3)。

それゆえ、CMTのふたりにひとはCMT1Aと言えます。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 (メガベース; 100万塩基)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、PMP22の遺伝子異常の順に続きます。日本ではGJB1よりMPZの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。他の遺伝子異常症は、頻度としてはおおよそ5%以下と推定されます (図3)。

CMTの診断

診断方法として、CMT1Aの原因は、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つのPMP22遺伝子が3つになるため、正常では2つのシグナルが3つに見えることで診断できます。

これは、保険診療で検査することができます。ゲノムが重複するメカニズムとして、PMP22をはさんで非常に類似した配列の領域が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、誤った組換えが起こります。

その際にPMP22の重複や欠失が起こるということであり、これは遺伝もしますが、自然発生的にも起こっています。このようにCMT1Aは、PMP22という遺伝子の発現量が1.5倍多いことで疾患が起こっているため、このPMP22の発現を抑制することで治療するという方法が考えられました。

それを証明するために、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、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、マウスに治療効果があることが発見されました。マウスで確認されたことが人でも確認できるのかどうかについての検討が必要なわけですが、その試験が、実際の患者にも行われております。日本では難治性ニューロパチー研究班の京都府立医大の神経内科中川教授を中心に行われています (本誌の特集2の第1部参照)。また、海外でも、実際に効果があるかの確認を行っていますが、まだ結論は出ていません。

そのほかの脱髄型CMTの原因を示しました (図1)。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などです。髄鞘の主構成タン

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。GJB1 (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。鞘形成時に必要な転写因子であるEGR2、SOX10は、髄鞘形成に必要な蛋白の転写を誘導する働きがあります。このように、主にシュワン細胞で働く様々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2)。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蛋白合成と関わるもの、末梢神経の発生分化に関連するものなどがあります。軸索型では、原因としても頻度が高いのが、ミトコンドリア関連のMFN2ですが、現在のところ原因のわかっていない例のほうが多いようです。

遺伝子異常と関連する臨床的特徴は、いくつかは非常に特徴的な症状ですが、実際にはそれだけでは、原因遺伝子を予想することは難しいです。そこで私どもは、マイクロアレイ法のなかのリシークエンスという手法を利用し、CMTの遺伝子診断チップを作成いたしました。本チップは、既知の28のCMTの原因を一度に調べるものであります。現在はまだ、システムの構築中で結果判定に時間がかかりますが、私ども鹿児島大学神経内科で行っております。この解析では、110,000の遺伝子塩基配列を一度に決めるため、実際様々な遺伝子変異が見つかります。現在、迅速な結果判定のため、その変異が異常か正常多型かの判定するためのデータを蓄積しているところです。このような原因遺伝子の検索は、将来の治療も見据えた抜本的対策を立てるためにも、重要だとだと思っております。

臨床症状、経過、予後

CMTの臨床症状といっても、軽症から重症まで様々であります。先天性の先天性髄鞘形成不全(CHN)は、最も重症でフロッピー児(生まれたときから力が入らない)として生まれ、一般的に呼吸

不全や感染症の合併により、予後不良と考えられます。しかし、ときに成長に伴って運動機能の改善が続く場合もあり、遺伝子異常のタイプによってはすべてが予後不良とはかぎりません。

デジェリン・ソッタス病(DSS)は、幼児期発症で内反足、側彎、全身性筋力低下、感覚障害、協調運動障害、反射の消失、神経肥厚などの症状があります。本症は、様々な遺伝子異常により同様の病態が起こるため、経過も同様ではありません。一般的には成長に伴い、ある程度筋力が改善することが多いのですが、青年期頃から悪化し、年齢とともに歩行できなくなる場合、呼吸障害が起こり気管切開、人工呼吸器使用となる場合もあります。

最も多いCMTであるCMT1Aが一番一般的なCMTと言えると思いますが、名古屋大学の報告では、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、多くは自立した生活を営むことができます。CMT1Aの場合は寿命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。多くの方の障害は、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、温痛覚も落ちていることが多いようです。足の冷えもよくあります。下肢をMRIなどで検査をすると、足底の筋肉には明らかな萎縮があり、また下腿の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)で通常の2~3分の1の速度でありました。

軸索型のCMTも、個人ごとに重症度に大きな開きがあります。脱髄型よりも筋萎縮の程度が強いかもかもしれません。ほぼ上記と同様な症状が報告されています。

遺伝的な側面では、CMTは遺伝する場合もあり、様々な遺伝相談になることがあります。たとえば最も多いCMT1Aの場合、60歳過ぎまで発症しない場合もありますし、若くして発症しても確かに足が悪いということは外見上目立ちますが、考えようによっては、多くの人が持っている高脂血症、喘息、

糖尿病、高血圧、癌など寿命を短くしうる多くの病気にも相当の遺伝性があります。それら多くの人が普通に持っている遺伝的な病気とくらべて、一概にCMTのほうが人体に有害とは言えませんので、遺伝的な面について必要以上に悩む必要は無いのかもしれない。

障害はありますが、自分自身が意志をしっかりとって、有意義な人生を歩むことが大切だと思います。

治療

一般的には対症的に行われています。CMTの場合には足の問題が中心だと思われれます。足関節（足首の関節）が重要で、前脛骨筋（足首を上げる筋肉）が障害されやすく、筋力が低下すると下垂足になります。下垂足は、歩くときに足を高く上げなければ引っかかってしまうため、転倒の原因になります。軽い場合は、サポーターや足首まで覆うような靴を履くことにより改善します。

より程度が重い場合には、短下肢装具を装着します。足が変形している場合は、足底板の利用、調節、および手術療法で足の形を整える場合があります。入浴時は、下肢の筋力低下だけでなく感覚障害もあるため滑りやすく、ぴったりとした海で使う様なゴムシューズをはくと滑り止めになります。

リハビリテーションは、アキレス腱短縮の予防やその他変形の予防、筋力の維持、歩容の改善に有効と思われれます。よりハードな筋力の増強が有効かど

うかについては、議論のあるところではありますが、必要な筋力は維持することは大切です。

現在までに根治的な治療は確立されていません。先ほど述べたようなCMT1Aに対して、アスコルビン酸治療の有効性の確認が行われています。この治療が効く可能性があるのは、CMT1Aだけあります。また、CMT1A患者に対し、Neurotrophin-3 (NT-3)治療のパイロット試験がアメリカで行われ、臨床効果が得られたとの報告もあります。

もともとCMTの多くは命を奪われるような重篤な疾患でないため、遺伝子治療など安全性の確立されてない治療は、試みられていません。また、実験的にはMPZ蛋白の遺伝子異常のモデルマウスにクルクミン（ウコンの黄色い色素）を投与すれば、症状が改善したという報告もあります。実際に人に効果があるかどうかはわかっていませんので、今後の研究によりあきらかにされていくと思われれます。近年のiPS細胞に代表されるような、急速に進歩する医学全体の流れのなかで、近い将来、新たな治療が開発されるものと考えられます。

最後に、CMT友の会が運営されているホームページも友の会の方々の努力により立ち上がりましたので、ごらん下さい。日々の参考になることが記載されております。

CMT友の会ホームページは下記の通りです。

<http://j-cmt.org/contents/aboutcmt/index.html>

書籍のご案内

人工呼吸療法 30の謎

編／安本和正 昭和大学
小谷 透 東京女子医科大学

臨床の現場において疑問に思う数々のことがらをEBMに基づいて明快に解説。

定価 4,620 円 (本体 4,400 円 + 税 5%)
B5判 200 頁 ISBN978-4-7719-0339-5



脊髄 電気刺激 療法

手術手技の実際と注意点。
現時点で適応と考えられる疾患の解説。
さらに、関連領域での他の神経調節療法も紹介。

編著／森本昌宏 近畿大学

定価 7,980 円 (本体 7,600 円 + 税 5%)
B5判 310 頁 ISBN978-4-7719-0336-4



URL <http://www.kokuseido.co.jp>

克誠堂出版

113-0033 東京都文京区本郷3-23-5
Tel. 03-3811-0995 Fax. 03-3813-1866

(会)

マイクロアレイDNAチップによる Charcot-Marie-Tooth病の遺伝子診断*

高嶋 博¹⁾, 橋口 昭大¹⁾, 平野 隆城¹⁾, 中村 友紀¹⁾, 有村 公良¹⁾, 祖父江 元²⁾, 服部 直樹²⁾, 田中 章景²⁾, 中川 正法³⁾, 滋賀 健介³⁾

Peripheral Nerve 2008; 19(2): 390-392

はじめに

遺伝性ニューロパチー（特に Charcot-Marie-Tooth disease; CMT）は、現在まで少なくとも30の遺伝的な原因は解明されてきたが、その遺伝子数の多さにより、正確な遺伝子診断に対する費用と労力は膨大であり、個々の患者に対する十分な遺伝子検査は困難であった。しかしながら、近年急速な進歩を遂げているマイクロアレイ技術（resequencing array）により、一度に多数の遺伝子を診断しうるシステムを開発することが可能となってきた。そこで我々は、昨年度までに同定されたほぼすべての遺伝性ニューロパチー（CMT type）の遺伝子異常診断しうる遺伝子チップを開発し、遺伝子検査システムの確立を行う。また、同時に複数の候補遺伝子についても遺伝子チップに搭載し、新しい原因遺伝子の発見をめざす。

対象・方法

検体の収集

厚生労働省のニューロパチー研究班において収集された、遺伝性ニューロパチー Charcot-Marie-Tooth病患者のDNAがすでに1000検体以上収集されている。全例において、インフォームド・コンセントを得た症例について検査を開始する。具体的には、CMTの半数を占める、CMT1A（PMP22の重複例）については保険診療の検査であるPMP22の重複同定FISH検査を行い、その陰性例においてのみ、遺伝子チップによる検査を行う。

DNA Chipの作成と解析

CMT1, CMT2, DSS (Dejerine-Sottas syndrome), CHN (congenital hypomyelinating neuropathy), Giant axonal neuropathy や小脳失調症など特徴的な症状を持つもの (SCAN1, AOA1, AOA2) などの臨床型を示す疾患に対応するべく27遺伝子を遺伝子チップに搭載した。さらに、末梢神経関連遺伝子および既知の遺伝子の関連遺伝子の中から、遺伝性ニューロパチーの原因となりうる10の候補遺伝子を選択し、遺伝子情報（配列、構造、多型など）を入手し、プライマーを設定した。

DNA Chipには、既知の遺伝子として *PMP22*, *MPZ*, *SIMPLE*, *EGR2*, *NEFL*, *SOX10*, *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2/MTMR13*, *KIAA1985*, *NDRG1*, *PRX*, *GJB1*, *MFN2*, *RAB7*, *GARS*,

Key Words : Charcot-Marie-Tooth disease (シャルコー・マリー・トゥース病), microarray (マイクロアレイ)

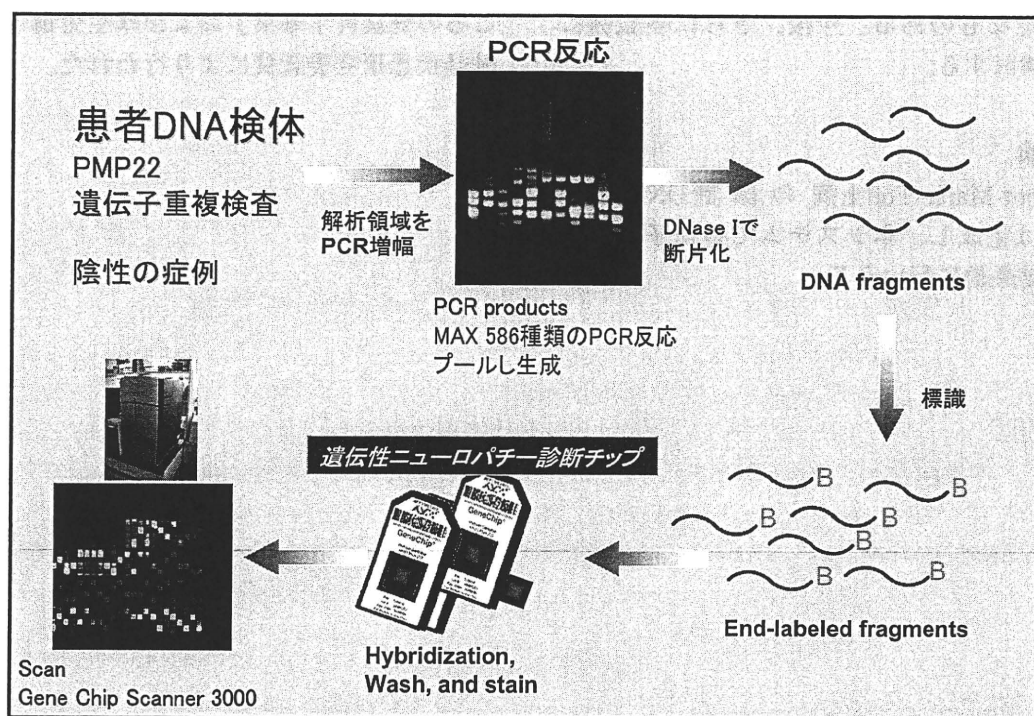
* Genetic diagnosis in Charcot-Marie-Tooth disease by DNA Chip

¹⁾ Hiroshi TAKASHIMA, M.D., Akihiro HASHIGUCHI, M.D., Ryuki HIRANO, M.D., Tomonori NAKAMURA, M.D. and Kimiyoshi ARIMURA, M.D. : 鹿児島大学大学院神経病学 [〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1]; Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima

²⁾ Gen SOBUE, M.D., Naoki HATTORI, M.D. and Fumiaki TANAKA, M.D. : 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65]; Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya

³⁾ Masanori NAKAGAWA, M.D., Kensuke SHIGA, M.D. : 京都府立医科大学神経内科 [〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465]; Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

遺伝性ニューロパチー遺伝子診断システム



HSPB1, HSPB8, LMNA, GAN1, KCC3, APTX, SETX, TDP1, DNMT2, DHH, YARS の配列、多型を決定し gene chip に搭載した。臨床報告のあるほぼすべての遺伝子をカバーした。さらに新規遺伝子候補として、10の遺伝子を搭載し、全配列で548エクソン110,938塩基であった。

患者DNAは、multiplex PCR法により必要領域が増幅され、1つのチューブで15-40の種類のPCR反応を行うため、最適化を行った。PCR反応後、プール後、DNase Iで断片化しラベル後、チップとハイブリダイゼーションし、Gene Chip Scanner 3000によりチップの情報が検出され、Gene Chip DNA Analysis Software (GDAS) により解析した。

結 果

はじめに、本アレイで実際に遺伝子配列が読めるかどうか検討し、その後PCRのステップの最適化などを行い、最終的には、最適化を

行うことで586のPCR反応を26本のチューブで増幅することが可能となり、増幅過程が飛躍的に簡素化された。

実際、CMT患者80例、について解析を行った。症例によっては、エクソン単位で配列がはっきりしない例も認められたが、一般的にはシーケンス解析より、遙かに精度が高いものであった。

実際、*PRX, MFN2, MPZ, SETX, MTMR13* 遺伝子において、病的異常が確認された。ほとんどの遺伝子において多型または病的と考えられる変異が同定された。

考 察

アレイによる遺伝子解析は、遺伝子異常を調べるコストと時間を飛躍的に小さくすると考えられる。実際患者1例あたりのスクリーニングの費用は従来の方法では140万円かかるものが、マイクロアレイ法では約7万円にまで20分の1に軽減できる。Multiplex PCRで