

の動作分析

被験者は45歳健常男性。動作解析は3次元歩行解析装置(MA2000、アニマ社、東京)、床反力計(設置型フォースプレート、アニマ社、東京)を用い、マーカーは中足骨頭、外果、膝、大転子、腸骨稜の左右それぞれ計10点に設置した。

動作パターンとして、

HALを装着しない歩行(自然歩行)

HALを装着した歩行(装着直後)

HALを装着した歩行(2時間装着後)

椅子からの立ち上がり

の動作を行い、解析を行った。

(倫理面への配慮)

HALを装着した動作解析に当たっては、研究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. 市民公開講座の実施

参加者は予想を上回り合計37名であり、活発な質疑応答が行われた。質疑応答のため予定時間を40分も超過した。

2. HALのCMT患者への臨床応用：健常者使用時の動作分析

歩行時の床反力上下成分(F_z)は、自由歩行では二峰性を呈するが、HAL装着時はこの二峰性の曲線は消失し上下に波打つ波形となった。床反力前後成分(F_x)は、自由歩行では足部の蹴り出しに応じて陰性から陽性に渡る曲線を呈するが、HAL装着時は蹴り出しの少ない波打つ波形となった。床反力左右成分(F_y)は、自由歩行では台形状の波形を呈するが、HAL装着時は台形状のピークがより大きくなり、左右への揺れが大きいことが示された。HALを装着した2時間後にはHAL装着直後に比べて床反力の各成分がやや滑らかになった。椅子からの立ち上がりは、通常は足関節を屈曲して体重を前方に移動しながら起立するが、HAL装着時は足関節が十分屈曲せず重心が後方に残りつつ起立していた。

D. 考察

1. 市民公開講座の実施

参加者の意見として、「専門的な用語が多かった。」「勉強になりました。次回も参加したい。」「たくさんの方々が参加されているので驚きました。リハビリの仕方や先生方のお話が参考になりました。もう少し広い部屋が良いです。」「本人と家族で更に勉強をして頑張っていきたいと思います。」などが寄せられた。

患者家族にとって有意義な会であり今後も続けていく必要がある。今後の課題として、専門用語を避けてより分かりやすい内容にすること、リハビリの実技等も含めて、より実践的にすることを検討した。

2. HALのCMT患者への臨床応用：健常者使用時の動作分析

健常者においてHAL装着時の起立動作や歩行動作は必ずしも正常動作とは一致しないことを確認できた。正常動作と異なることは、HALを装着して起立歩行を行う際に違和感や不安定感を訴える原因であると推察できる。

またHAL装着直後と比較しHAL装着2時間後では動作が円滑であったことから、動作を練習する必要性が伺われた。

健常者においてもHALを装着した起立歩行動作は正常動作とは異なり、今後、HALをCMT患者へ臨床適応するに当たっては、改善する点が多く、十分な検討を要するものと考えられる。

E. 結論

健常者のHAL装着時の起立動作や歩行動作は必ずしも正常動作とは一致せず、CMT患者がHAL装着歩行時の違和感や不安定感を訴える原因であると推察した。今後、HALをCMT患者へ臨床適応するに当たっては、十分な検討を要するものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 松嶋康之, 蜂須賀研二. シャルコー・マリー・トウース病のリハビリテーション
PeripheralNerve 22:31-38, 2011

2. 学会発表

- 1 松嶋康之, 蜂須賀明子, 蜂須賀研二. ロボットスーツ HAL®による訓練が有用であったシヤルコー・マリー・トウース病の1症例. 第22回日本末梢神経学会学術集会. 沖縄県宜野湾市. 2011年9月

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

研究協力者

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)

Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断法の開発

—実践とその問題点—

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学医学部 神経内科 教授

Charcot-Marie-Tooth 病（以下 CMT）の原因遺伝子は 35 以上報告されている。マイクロアレイ技術を活用した CMT の包括的遺伝子診断法を開発し、実践した。446 例の CMT 患者を対象に遺伝子検査を施行した。PMP22 重複による CMT1A を除く脱髄型 CMT では、MPZ 変異が最も多く、軸索型 CMT では MFN2 変異が最も多かった。薬剤性の重度ニューロパチー発症例が EGR2 変異による未発症の CMT であることを遺伝子チップで見いだした。既知の CMT 包括的遺伝子診断スクリーニングが可能となり、本邦の遺伝子異常の分布を確認できたが、一方で、陽性率の向上が課題である。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病（以下 CMT）は、臨床的および遺伝的に多様であり、少なくとも 30 以上の原因遺伝子が報告されている。我々は、27 の CMT の原因遺伝子を検出する診断用 DNA チップを完成させ、CMT の原因遺伝子を高速かつ低コストに診断する遺伝子検査を実際に実践した。

B. 研究方法

平成 17 年 4 月より平成 23 年 9 月末までに、我々は CMT 遺伝子検査を 446 症例（コントロール 50 例）について行ってきた。脱髄型 CMT に関しては FISH 法で PMP22 遺伝子重複の無い事を条件とし、軸索型・中間型・その他分類に関しては無条件として、DNA チップ解析を施行した。方法としてマイクロアレイ DNA チップによる検査を行い、検出された遺伝子異常は Sanger 法によるシーケンス解析でその存在を確認した。MPZ 変異症例、MFN2 変異症例、GJB1 変異症例（遺伝子学的 CMTX）については発症年齢、初発症状、合併症について症例を集積し検討した。

（倫理面への配慮）

対象患者全例において、遺伝子解析に関する承諾書に患者本人または代理同意人より、未成年患

者に関しては保護者より署名で同意を得た。

C. 研究結果

依頼のあった 446 例を臨床的かつ電気生理学的に分類すると、CMT1 が 102 例、CMT2 が 182 例、CMTX が 26 例、CMT4 が 25 例、分類不能 CMT が 94 例、その他疾患が 17 例であった。CMT1 では PMP22 重複を除外したため MPZ 変異が 11 例と最も多く、CMT2 では MFN2 変異が 18 例と最も多く、CMT4 では PRX と SBF2 に変異を認めた。CMTX では 9 例に GJB1 変異又は欠失を認めたが、その他病型にも GJB1 変異症例を認めたため、合計 17 例の GJB1 遺伝子異常症例を認めた。抗がん剤のビンクリスチンによる重度のニューロパチー発症例が EGR2 変異による未発症の CMT であることを遺伝子チップで見いだした。

D. 考察

MPZ 変異症例の発症年齢は幼少期から 50 代と幅広く、急速進行を認める症例は自己抗体を認める症例も見られた。MFN2 変異症例も発症年齢は幼児期から 50 代と幅広く、視神経障害のある症例は認めなかった。GJB1 変異症例でも発症年齢は幼児期から 60 代と更に幅広く、中枢神経障害を 6 例

に認めた。総合的な陽性率が10-20%と低く、その点が問題である。

抗がん剤による重症ニューロパチーはCMTがベースにあるという報告もあるが、多くの例では原因が不明であったが、サブクリニカルなEGR2変異によるCMT1D症例が、ビンクリスチンに過敏性を示すことを確認した。ビンクリスチンは、CMTに、有害なことは以前から知られているが、未発症例でCMT素因がわかった初めての報告となる。

遺伝子診断の陽性率の向上のため、新しい原因を数多く見つける必要があり、大規模エクソーム解析などが重要であろう。

E. 結論

マイクロアレイ DNA チップ解析により既知のCMT 包括的スクリーニングが可能となり、おおよその遺伝子異常の分布を確認できた。さらなる、遺伝子診断システムの改良が必要である。次世代シーケンシング技術を用いた方法が適しており、その導入を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, Uozumi K, Tokunaga S, **Takashima H**. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel EGR2 mutation. *Neurogenetics*. 2012, 13 (11):77-81
- 2 Zhao Z, Hashiguchi A, Hu J, Sakiyama Y, Okamoto Y, Tokunaga S, Zhu L, Shen H, **Takashima H**. Alanine-tRNA synthetase mutation in a family with distal hereditary motor neuropathy. *Neurology*, 2012, in press
- 3 Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, **Takashima H**. A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2011, 121(6):775-783
- 4 Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, **Takashima H**. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-CKemia. *Ann Neurol*. 2011, 70(3) 486-492
- 5 Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N, **Takashima H**, Nomoto M. Three SCA2 sibs with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy. *Internal Medicine*, 2011, 150(13): 1429-32
- 6 橋口昭大、高嶋 博. Charcot-Marie-Tooth 病の網羅的遺伝子診断. *Annual Review 神経2012*, 中外医学社, 267-273
- 7 橋口昭大、高嶋 博. Hereditary neuropathy: variety of disease-causing genes and progress of molecular genetic diagnosis. *Brain Nerve* 2012, 63(6):539-548

2. 学会発表

- 1 橋口昭大、中村友紀、徳永章子、岡本裕嗣、高嶋 博、有村公良. MFN2点変異を有する軸策型Charcot-Marie-Tooth病13例の検討. 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月、名古屋市
- 2 中村友紀、樋口雄二郎、橋口昭大、徳永章子、岡本裕嗣、高嶋 博. MPZ変異を伴うCMT11例の検討. 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月、名古屋市
- 3 橋口昭大、中村友紀、徳永章子、岡本裕嗣、高嶋 博、有村公良. MFN2点変異を有する軸策型Charcot-Marie-Tooth病17例の検討. 第22回日本末梢神経学会学術集会 2011年9月、宜野湾市

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

研究協力者

橋口昭大、徳永章子、樋口雄二郎、中村友紀、袁軍輝

（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学講座）

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 1A に対するアスコルビン酸の治療効果

-軸索興奮性測定を用いた評価-

研究分担者 滋賀健介 京都府立医科大学 神経内科 助教

CMT (Charcot-Marie-Tooth disease) 1A 患者 7 名を対象とし、アスコルビン酸投与前、投与後 12 週間後、48 週間後の 3 ポイントにおいて、(1) 握力、(2) Overall neuropathy limitation scale [ONLS]、(3) 非利き手正中神経手根部で軸索興奮性測定による評価を行い、治療前後での軸索興奮性の変化を評価した。軸索興奮性測定は Qtrac® システム (TROND XM2 プロトロール) を用いた。測定の全プログラムを投与前後でエラーなく完遂できたのは 7 名中 4 名であった。この 4 名での評価では、治療前評価では (1) 刺激-反応曲線は右下方へ偏倚し、(2) 閾値電気緊張法 (TE) では外側に fanning out しており (特に過分極側で)、Nodera らの先行研究と一致した結果であった。治療後 (1) 刺激反応曲線は左上方に偏倚し、(2) TE 法では投与後 12 週目において内側に戻ったものの、投与後 48 週目にはさらに外側に偏倚した。アスコルビン酸投与によって CMT1A の末梢神経軸索の軸索興奮性測定の変化が示唆されたが、少数例での検討であり、その意義を解釈するためには、さらに多数例での評価が不可欠と考えられた。

A. 研究目的

近年、欧米で行われた CMT (Charcot-Marie-Tooth disease) 1A 患者を対象とした複数のアスコルビン酸治療では、少なくとも 2 年間の投与期間で、プライマリーエンドポイントである CMT neuropathy score (CMTNS) や運動神経伝導速度 (MCV) などの改善はみられないことが示された。その一方で、若年者において MCV の改善傾向がみられたり、アスコルビン酸 3g 投与群では CMTNS の神経所見評価項目の改善がみられたりしたことから、プライマリーエンドポイントの設定が適切でなかった可能性も指摘されている。さて、軸索興奮性測定法は、神経伝導検査と異なり軸索膜電位とチャネル異常を評価することが可能であり、従来 of 神経伝導検査よりも微細な評価ができる可能性がある。Nodera らは CMT1A 患者において、閾値電気緊張法 (TE 法) において、閾値曲線が外側へ偏倚する fanning out 現象がみられることが示されている。

B. 研究方法

今回 CMT1A 患者に対しアスコルビン酸投与を

行い、投与前後における軸索興奮性測定による評価を行った。

B. 方法

対象は、遺伝子診断にて *PMP22* 重複を確認し文書による同意を得られた CMT1A 患者 7 名。アスコルビン酸 20mg/kg を経口投与する前と、投与後 12 週後と投与後 48 週後に、握力、overall neuropathy limitation scale [ONLS]、軸索興奮性測定を行った。軸索興奮性測定は、非利き手の正中神経で測定した。記録電極を非利き手の短拇指外転筋筋腹と 2cm 遠位部に置き、刺激電極 (陰極) を手根部遠位皮線上に、刺激電極 (陽極) をその 12cm 尺側に置いた。電気刺激は、刺激装置 (DS-5、ミユキ技研) を用い、あらかじめプログラムされた単発刺激あるいは連続刺激にて電気刺激し、刺激電流のプログラムとしては TROND-XM2 プログラム (Qtrac®) を用い、下記の測定法で運動神経の軸索興奮性を評価した: (1) 刺激反応曲線、(2) Strength-duration time constant (SDTC)

(3) TE 法、(4) 電流-閾値関係、(5) 回復曲線。

C. 研究結果

7名のうちわけは男性5名、女性2名、平均年齢48歳(23-69歳)であった。7例中3名は、刺激閾値が高いため、軸索興奮性測定プログラムを完遂することができなかった。また完遂できた4名は、23歳男性、38歳女性、61歳女性、69歳男性であった。

完遂することができた4名の結果を右に示す(正常コントロール平均値:灰色実線、CMT1A患者4名の投与前値:黒実線、投与後12週:大波線、投与後48週:小波線)。

治療前:正常コントロールとの比較において、刺激反応曲線においては閾値増大(図1)、TE法においてはfanning outを認めた(図2)。

治療後12週後、48週後と、刺激閾値は低下し同じ電流で得られるCMAPは増加した。また閾値緊張法においては、12週後は治療前よりも内側に偏倚し(図2:大波線)正常に近づいたように見えたが、投与後48週目ではもとにもどった(図2:小波線)。しかしながら、48週後の変化は、高齢の2症例(61歳、68歳)の影響が大きく、若年者では投与後48週でもfanning outの改善効果は認められていた。

回復曲線は治療前後で大きな変化は認められなかった(図3)。

図1.刺激反応曲線

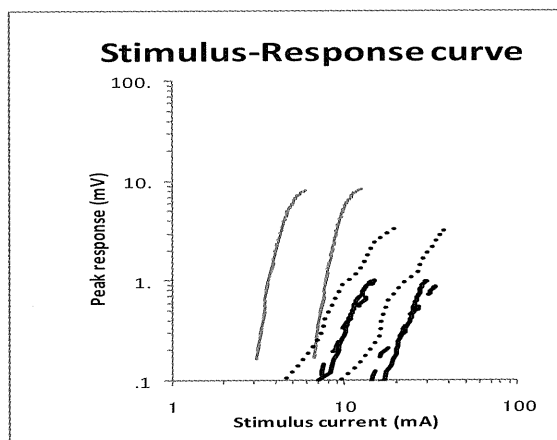


図2. 閾値緊張法

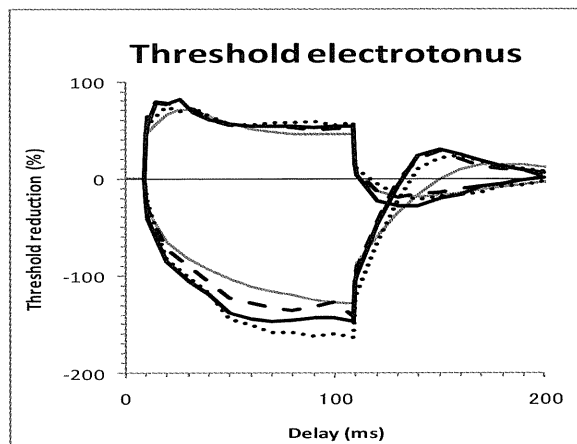
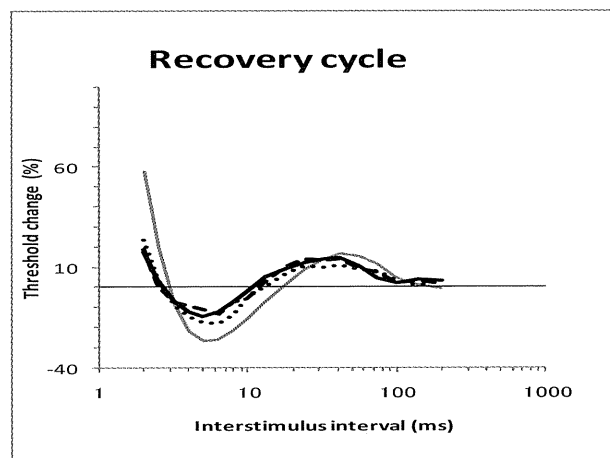


図3. 回復曲線



D. 考察

治療前の軸索興奮性測定の結果は、Noderaらの先行研究を再現するものであった。また少なくとも治療後12週間後では、刺激強度の低下(閾値低下)、fanning out程度の改善、軸索膜のcapacitanceの増大を認め、アスコルビン酸投与による髄鞘機能障害が改善する可能性が示唆された。

しかしながら、高齢者のCMT1A患者2名では投与後48週時では、fanning outの改善効果が見られなかった。このため4名の平均値では48週後に再びfanning outが見られることになった。少数例であり結果の解釈は慎重でなければなら

ないが、若年者 CMT1A 患者へのアスコルビン酸投与が高齢患者よりも効果がある可能性があることが示唆された。

軸索興奮性測定は、神経軸索の膜電位の変化や、絞輪間部のチャンネル異常を評価することができる比較的新しい評価方法である。軸索数や脱髄病理変化などの形態的变化を反映する神経伝導検査よりも初期の変化を捉えることができる可能性があり、今後症例数を増やして検討することがのぞまれる。

E. 結論

アスコルビン酸投与により末梢神経の軸索興奮性低下が改善し、この効果は若年者でより多い可能性が示唆された。しかしながら今回は少数例での検討であることから、多数例で年齢別の検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

アスコルビン酸 20mg/kg/日の投与では特に有害事象は確認されなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 滋賀健介. シャルコー・マリー・トゥース病の内科的治療・注意すべき薬剤・麻酔について. *Peripheral Nerve* 22:12-21, 2011.
- 2 中川正法、滋賀健介. Charcot-Marie-Tooth 病の治療. *神経治療学* 28: 129-133, 2011.
- 3 Sakamoto K, Imamura T, Niwa F, Komori S, Ishihara Y, Shiga K, Ito M, Hosoi M. Dermatomyositis developed in a recipient of allogenic BMT; the differentiation of chronic GVHD and autoimmune disease. *Bone Marrow Transplant* 125, doi:10.1038/bmt. [epub ahead of print], 2011

2. 学会発表

- 1 滋賀健介、辻有希子、藤井ちひろ、能登祐一、中川正法. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における初期改善・再発時の電気生理学的指標の検討. 第 52 回日本神経学会総会、名古屋市、2011 年 5 月.
- 2 滋賀健介、辻有希子、藤井ちひろ、能登祐一、中川正法. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) の脱髄病変分布パターンとサイクロスポリンの治療反応性に関する検討. 第 22 回日本末梢神経学会、沖縄、2011 年 9 月.
- 3 滋賀健介、能登祐一、水田依久子、近藤正樹、橋口昭大、高嶋博、中川正法. 第 90 回京滋末梢神経研究会、京都、2011 年 11 月.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究協力者

能登祐一¹⁾、辻有希子²⁾

- 1) (京都府立医科大学)
- 2) (京都第一日赤)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果刊行に関する一覧表

* 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
中川正法、滋賀健介	Charcot-Marie-Tooth 病の 治療	神経治療学	28 (2)	129-133	2011
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病の 診断と治療・ケア	Peripheral Nerve	22 (2)	125-131	2011
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病の 治療戦略	臨床神経	51	1015-1018	2011
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(4)	697-702	2011
Noto Y, Misawa S, Kanai K, Sato Y, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Nakagawa M, Kuwabara S	Activity-dependent changes in impulse conduction of single human motor axons: A stimulated single fiber electromyography study	Clin Neurophysiol	122	2512-2517	2011
Muranishi M, Inokawa H, Yamada H, Ueda Y, Matsumoto N, Nakagawa M, Kimura M	Inactivation of the putamen selectively impairs reward history-based action selection	Exp Brain Res	209	235-246	2011
Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H	A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia	Ann Neurol	70(3)	486-492	2011

研究成果刊行に関する一覧表

* 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
Nakagawa M.	Optinurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	82	1299	2011
Nakagawa M.	A commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan	J Hum Genet	56	341-342	2011
Ohara R, Fujita Y, Hata K, Nakagawa M, Yamashita T	Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3	Cell Death Dis (on line)	—	—	—
渡邊耕太 山下敏彦	シャルコー・マリー・トゥース病の外科的治療	末梢神経学会誌	22	22-30	2011
木井雄一郎、鈴木智之、三好俊行、渡邊耕太、山下敏彦	足部横アーチの評価とその荷重による変化：CTによる3次元解析	北整災誌	53	91-94	2011
Abe A, Numakura C, Kijima K, Hayashi M, Hashimoto T, Hayasaka K	Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan	J Hum Genet.	56	364-368	2011
松嶋康之、蜂須賀研二	シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーション	Peripheral Nerve	22	31-38	2011

研究成果刊行に関する一覧表

*雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, Uozumi K, Tokunaga S, Takashima H.	Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel EGR2 mutation.	Neurogenetics	13 (11)	77-81	2012
Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H.	A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy.	Acta Neuropathol.	121(6)	775-783	2011
Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H.	A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-CKemia.	Ann Neurol.	70(3)	486-492	2011
Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N. Takashima H, Nomoto M.	Three SCA2 siblings with Ataxia, Parkinsonism, and Motor Neuronopathy.	Internal Medicine	150(13)	1429-32	2011
橋口昭大、高嶋 博	Hereditary neuropathy: variety of disease-causing genes and progress of molecular genetic diagnosis.	Brain Nerve	63(6)	539-548	2012
滋賀健介	シャルコー・マリー・トゥ ース病の内科的治療・注意 すべき薬剤・麻酔について.	Peripheral Nerve	22	12-21	2011

研究成果刊行に関する一覧表

* 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
中川正法、滋賀健介	Charcot-Marie-Tooth 病の 治療	神経治療学	28	129-133	2011
Sakamoto K, Imamura T, Niwa F, Komori S, Ishihara Y, Shiga K, Ito M, Hosoi M.	Dermatomyositis developed in a recipient of allogenic BMT; the differentiation of chronic GVHD and autoimmune disease	Bone Marrow Transplant	125	doi;10.103 8/bmt	2011

* 書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ
橋口昭大、 高嶋 博.	Charcot-Marie-Too th 病の網羅的遺伝 子診断.	鈴木則宏、 祖父江元、 荒木信夫、 宇川義一、 川原信隆	Annual Review 神経 2012	中外医学社	東京 都	2012	267-273

Charcot-Marie-Tooth病の治療*

中川 正法**

滋賀 健介**

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

はじめに

Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療があり、治療薬の開発研究が最近進められている。今後はCMTの原因遺伝子の解明とその分子病態の解明に伴って、新たな治療法が開発が期待される^{1,2)}。本稿では、CMT治療の最近の研究とCMTの患者が手術のため麻酔を受ける際の注意点およびロボットスーツ「HAL®」の利用などについて述べる。

I. CMTに対する薬物治療研究

遺伝子診断が不十分な時代のCMT治療研究として、Cronassial筋注 (ガングリオシド製剤)、linoleic/γ-linoleic essential fatty acids, vitamin E, coenzyme Q10などが試みられている。CMT 46例に対するcoenzyme Q10投与試験が行われているが、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。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³⁾。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。

1. CMT1Aの薬物治療

CMT1AはPMP22の重複によって引き起こされる病態であり、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-髄鞘相互作用に参与している。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、その蛋白分解系を障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発現レベルの是正が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。

的治療戦略と考えられる。

2. アスコルビン酸臨床試験

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引き起こすことが報告されている⁴⁾。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が、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、PMP22 mRNA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、PMP22 mRNAの発現を用量依存的に抑制することが報告されている⁵⁾。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⁶⁾、国内外で臨床試験が行われた。

厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパシーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで、「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: UMIN 000001535)が行われた⁷⁾。臨床試験プロトコールに従い、投与群にはアスコルビン酸 20mg/kg/日を12週間経口投与し、非投与群との比較検討を行った。CMT患者会 (<http://j-cmt.org/>) の協力も得て2009年11月30日時点で、40例が本試験に登録された。残念ながら、プライマリーエンドポイントであるCharcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMT-NS) に有意な改善はなくアスコルビン酸の有効性は確認できなかった (Fig. 1)。海外でのアスコルビン酸投与試験でもアスコルビン酸の有効性は証明されなかった (Table 1)⁸⁾。アスコルビン酸がCMT1Aに無効なのか、アスコルビン酸の

* Therapies for Charcot-Marie-Tooth Diseases.

** 京都府立医科大学大学院神経内科学 Masanori NAKAGAWA, Kensuke SHIGA : Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

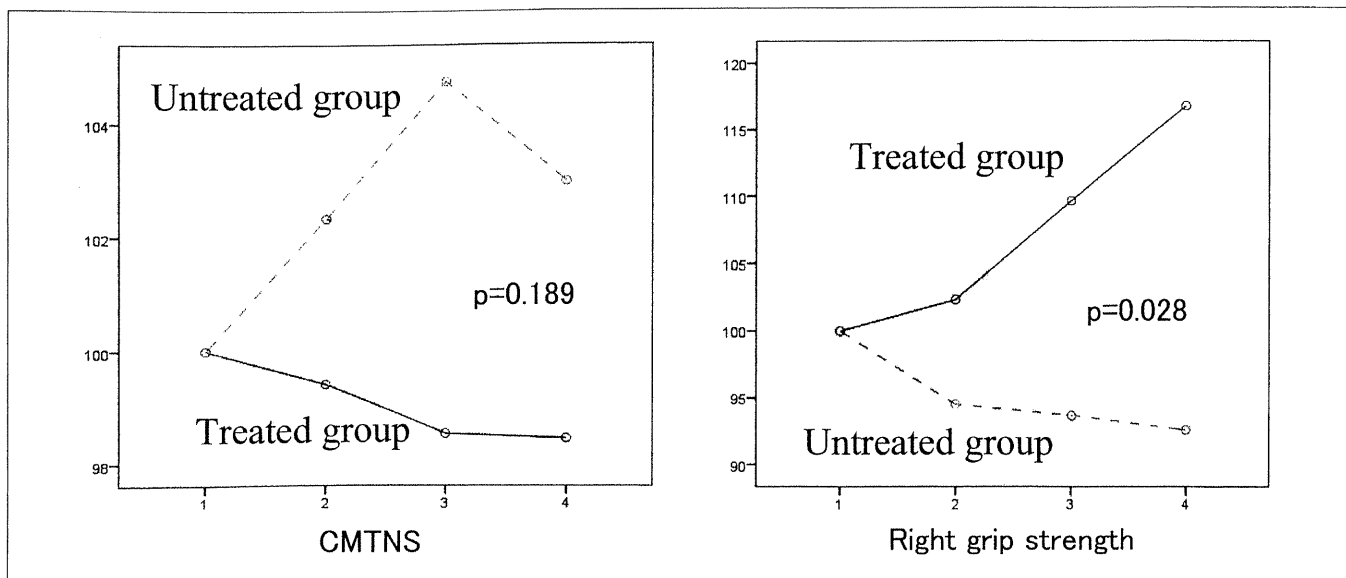


Fig. 1 Results of the clinical trial of ascorbic acid for 40 patients with CMT1A.

The vertical line is indicating the relative value of CMT neuropathy score (CMTNS) compared to the starting point of the trial. The lowering of CMTNS indicates clinical improvements. Solid line : treated group, Dotted line : untreated group. CMTNS : Charcot-Marie-Tooth neuropathy score.

Table 1 Results of clinical trials of ascorbic acid for CMT1A patients.

Authors	Micallef J et al.	Verhamme C et al.	Burns J et al.	Toth C.	Research group study in Japan
Nation	France	Netherlands	Australia	Canada	Japan
References	Lancet Neurol 8 : 1103-1110, 2009	BMC Med 7 : 70, 2009	Lancet Neurol. 8 : 537-544, 2009	Acta Neurol Scand 120 : 134-138, 2009	in preparation
Methods	a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial	a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial	An open-label cohort-controlled pilot study	An open-label cohort-controlled pilot study
Primary outcome measure	CMTNS	Motor nerve conduction velocity of median nerve	Motor nerve conduction velocity of median nerve	tolerability	CMTNS
Results	Not effective/safe	Not effective/safe	Not effective/safe	Intolerable	Not effective/safe
Ascorbic acid / day	1g/3g/placebo	Adults : 2 g/day, children (14 to 18 years) : 1.8 g/day, Children (9 to 13 Years) : 1.2 g/day	30mg/kg	5g/2.5g	20mg/kg/day
Number of patients	Ascorbic acid 3g for 61, 1g for 56	Ascorbic acid 6	Ascorbic acid 42	Ascorbic acid 12	Ascorbic acid 21
	Placebo 62	Placebo 7	Placebo 39	No treatment 10	No treatment 19
Dropout cases	16	2	1	5	1
Age (year) (range)	38 (36-56)	< 25	2-16	36 ± 5	51 ± 15
Duration of therapy (month)	12	12	12	24	3

CMTNS : Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score

投与期間・量の問題なのかに関する検討が必要である。わが国の研究班で行った臨床試験では、右握力は有意に改善しており、ある程度の効果はあるのではないかと考えられる。現在、軸索興奮性を測定するQtracプログラム（ミュキ技研）を用いて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸（20mg/kg/日）投与前後での変化を検討中である。

3. 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 μ g/kg/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⁹⁾。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、CMT1A症例4例、対照例4例と少数例の検討であること、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に留まっていること、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などの問題点がある。

4. 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などの発現を促進し、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onapristoneがCMT1A動物モデルに有効であることが報告されている¹⁰⁾。しかし、onapristoneは肝毒性のためヒトに使用することは出来ない。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持っているが、その安全性は確立されており、髄膜腫、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mifepristone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、プロゲステロン受容体作動薬は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が必要である。

5. 点変異によるCMTの薬物療法

a. クルクミン

クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれている自然の黄色色素である。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（endoplasmic reticulum：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来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¹¹⁾。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¹²⁾。同様の病態がMPZ点変異によるCMTの場合にも指摘されており、ヒトのPMP22点変異や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. 期待されるCMT治療戦略

RNA干渉やdeoxyribozymes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。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。そのひとつである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て有用性が示唆されている¹³⁾。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り、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、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。

II. 装具、外科治療、リハビリテーション、生活上の工夫

1. 装具・ロボットスーツ「HAL®」

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。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い場合もある。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。

最近、ロボットスーツ「HAL®」の利用が可能になった。数名のCMT患者に「HAL®」を装着し、その有用性の検討をはじめている。今後、「HAL®」のプログラム改良などを行いCMT患者に適応したロボットスーツを作成し、CMT

患者の quality of life (QOL) の改善と就労能力の向上を図りたい。

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腱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。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。更に、CMT では筋力低下から運動量が限られているため、一旦増えてしまった体重を運動により減量することが極めて困難である。

4. リハビリテーション

CMT のリハビリテーションに関する研究は RCT レベルでは不十分である。一般的に、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みとめられたとの報告がある¹⁴⁾。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. 投与に注意した方がよい薬物

CMT 患者が他の内科疾患等に罹患した場合、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。特に抗腫瘍薬である vincristine や cisplatin・taxol・thalidomide・bortezomib、抗不整脈薬の amiodarone、HIV 治療薬の didanosine・zalcitabine・sanilvudin、Hansen 病治療薬 dapsone 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)。このデータベースに記載されていない薬剤でも CMT の症状を悪化させる可能性はあり、CMT 患者に投薬を行う際には「何らかの異常を自覚した場合は直ちに連絡するように」注意を喚起する必要がある。

6. CMT と麻酔

CMT 患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要である。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔（脊髄くも膜下麻酔）や硬膜外麻酔は避けるべきであると言われている。高カリウム血症をおこす可能性があるため脱分極性筋弛緩薬（suxamethonium chloride）は避けた方がよい。全身麻酔時の入眠剤、静脈麻酔薬、非脱分極性筋弛緩薬（例、vecronium）に対する感受性が高い場

合があるので尺骨神経刺激による母指内転筋の反応をモニターしながら用いた方よしとする報告もある。CMT の重症例では、脳神経障害による嚥下反射の減弱・声帯麻痺・胸鎖乳突筋の筋力低下、自律神経障害による不整脈・低血圧、側彎症による拘束性換気障害、悪性高熱症、術後呼吸不全などの合併に注意すべきである。

一方、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔で良好な結果が得られた帝王切開の例、吸入麻酔のみで骨折の観血的整復固定術を行った例、全静脈麻酔と閉鎖神経ブロックを併用した膀胱腫瘍手術例なども報告されている。局所麻酔薬による神経毒の問題もあり出来るだけ低濃度の局所麻酔薬を使用した方がよいと考えられる。今後、CMT に対する適切な麻酔法に関する再検討・再評価が必要である。

おわりに

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。平成21年度から厚生労働省科学研究費難治性疾患克服事業として「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」班（研究代表者中川正法）が編成され、「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」の発刊¹⁵⁾、ホームページの開設 (<http://www.cmt-japan.com/index.html>)、CMT に関する市民公開講座の開催などが行われている。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。

謝辞：本稿で紹介したわが国のアスコルビン酸投与試験は、厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパシーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班（研究代表者有村公良先生）および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、ここに感謝いたします。

文 献

- 1) Pareyson D, Marchesi C : Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 8 : 654-667, 2009
- 2) Herrmann DN : Experimental therapeutics in hereditary neuropathies : The past, the present, and the future. *Neurotherapeutics* 5 : 507-515, 2008
- 3) 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* 23 : 412-416, 2006
- 4) Hood J : Femoral neuropathy in scurvy. *N Engl J Med* 281 : 1292-1293, 1969
- 5) Kaya F, Belin S, Bourgeois P et al : Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. *Neuromuscul Disord* 17 : 248-253, 2007

- 6) 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* 10 : 396-401, 2004
- 7) 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* 18 : 210-212, 2007
- 8) Shy M : Ascorbic acid for treatment of CMT1A : the jury is still out. *Lancet Neurol* 8 : 505-507, 2009
- 9) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS et al : NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 65 : 681-689, 2005
- 10) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U et al : Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 9 : 1533-1537, 2003
- 11) 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* 77 : 841-850, 2005
- 12) Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W et al : Oran curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse : a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet* 81 : 438-453, 2007
- 13) Hoffman EP : Skipping toward personalized molecular medicine. *N Engl J Med* 357 : 2719-2722, 2007
- 14) 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* 76 : 612-620, 1995
- 15) 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

Therapies for Charcot-Marie-Tooth Disease

Masanori NAKAGAWA, Kensuke SHIGA

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common inherited neuropathy. There have been substantial advances in elucidating the molecular bases of this genetically heterogeneous neuropathy and molecular diagnosis is now possible in most cases. In the premolecular era, Linoleic/ γ -linoleic essential fatty acids, vitamin E and coenzyme Q10 were evaluated by non-randomized controlled trials for patients with CMT without genetic diagnosis. For the last decade, neurotrophic factors, progesterone antagonists, ascorbic acid, and curcumin have been shown to be promising in experimental models of CMT, leading to several pilot trials in human. However, randomized controlled trials of ascorbic acid for CMT1A unfortunately did not prove clinical benefit. In an open-label clinical trial of ascorbic acid for CMT1A conducted by Japanese researchers, the right hand grip strength was increased in the group treated with ascorbic acid (20mg/kg/day for 12 weeks), while CMT neuropathy score, the primary outcome measure in the trial, did not improve. It needs to be elucidated whether these negative results in human are due to the lack of efficacy of ascorbic acid or to the lack of statistical power in those studies which had been conducted for a relatively shorter

period of time with a smaller number of patients.

Rehabilitation and surgical therapies are currently available treatments for CMT. Recently, robot suit HAL (Hybrid Assistive Limb[®]) has been developed and a pilot study for patients with CMT using HAL has been started by the Research Committee of CMT Disease supported by Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. As the best approaches to rehabilitative therapy and foot surgery still have to be defined, prospective studies will be important.

Patients with CMT should avoid taking drugs that can cause peripheral nerve toxicity. In the case of surgery and delivery, best practice of local and general anesthesia for patients with CMT has not been defined. Proper information and genetic counseling is also important for patients with CMT and their families. Careful discussion for prenatal and preimplantation genetic diagnosis should be needed, taking ethical concerns and the national regulations and laws into account. The advances in mechanism-based strategies will provide realistic hope that therapies will emerge to slow or partly reverse several forms of CMT.

Charcot-Marie-Tooth病の診断と治療・ケア*

中川 正法

要旨 シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth: CMT) 病は、1886年に Charcot, Marie, Toothによって報告された遺伝性ニューロパチーである。その有病率は1/2500人とも言われて、世界中に約260万人のCMT患者がいると推定されている。CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され、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、外科療法やリハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT患者に広く知られているとは言いがたく、単純に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないと思われる。今回のシンポジウムでは、平成21~23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」班(研究代表者中川正法)(<http://www.cmt-japan.com/index.html>)で行っている研究を中心に、CMTの遺伝子診断、内科的治療、外科的治療、リハビリテーション、日常生活上の工夫・社会資源の利用について概説する¹⁾。

Key Words : diagnosis of CMT (CMTの診断), medicinal therapy (内科的治療), surgical therapy (外科的治療), rehabilitation (リハビリテーション), social welfare (社会福祉)

Peripheral Nerve 2011; 22(2): 125-131

CMTの症状と遺伝子診断

CMTは一般的に0歳~20歳頃までに発症する緩徐進行性の疾患である。典型的症状として、凹足(時に扁平足)、ハンマー趾、足関節の変形、歩行・走行困難、たれ足・鶏歩、筋萎縮・筋力低下、下肢優位の感覚障害、腱反射の消失、手指振戦、筋けいれん、疼痛、下肢皮膚温低下(cold feet)、先端チアノーゼを認める。非典型的症状として、脳神経障害、声帯麻痺、緑内障、視神経乳頭萎縮、錐体路障害、上肢優位障害、感覚または運動神経優位障害、近位筋優位障害などを示す例もある。

CMTは電気生理学的検査所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。脱髄型CMTでは、一般的に正中神経の運動神経伝

導速度は38m/s以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulbの形成を認める。軸索型CMTでは、正中神経の運動神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。しかし、いずれとも分けられない中間型CMTも存在する(図)。CMTの場合、各病型である程度の臨床的特徴はあるものも臨床所見のみで確定診断を行うことが困難なことも多い²⁾。末梢神経障害をしめす例では、家族歴の有無に関わらず孤発例であっても、疾患の鑑別のために遺伝子学的検討を行う必要がある。鹿児島大学の高嶋らは遺伝性ニューロパチー遺伝子診断チップを開発し、全国的な遺

* Diagnosis, therapy and care for Charcot-Marie-Tooth disease

Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学大学院神経内科学 [〒602-0841 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

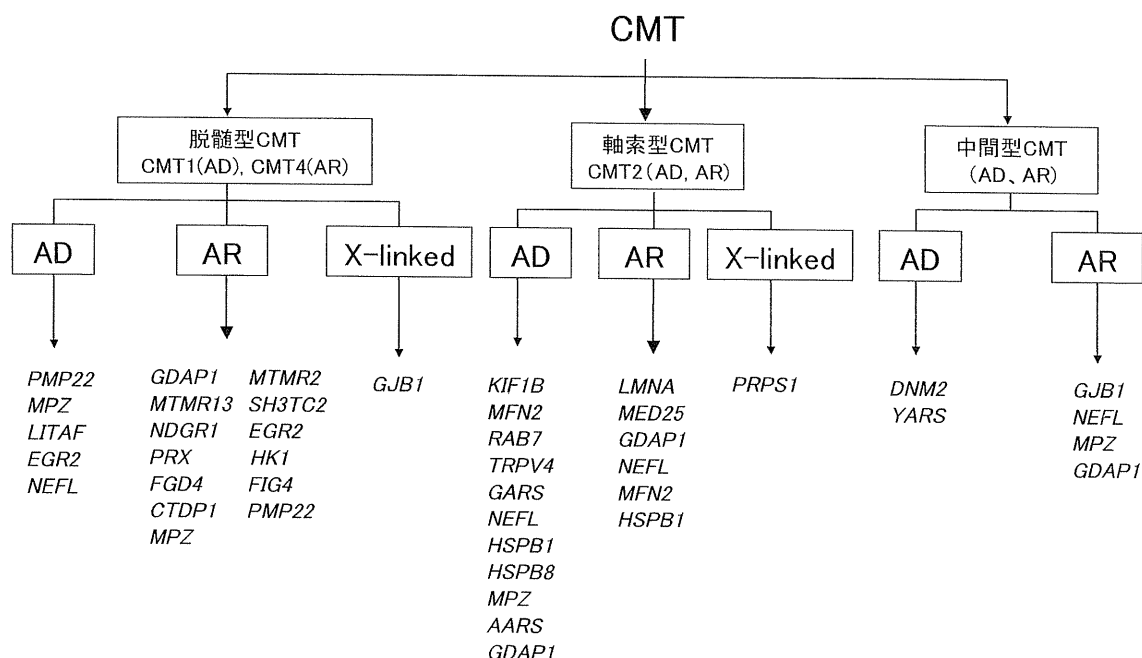


図. Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) 型と遺伝子異常
 中間型CMT：正中神経の運動神経伝導速度38m/secでは分類不可の家系。AD：常染色体優性遺伝、AR：常染色体劣性遺伝。

J Peripheral Nervous System 2011; 16: 1-14から引用改変

伝性ニューロパチーデータベースを構築しつつある。

CMTの内科的治療

最も頻度が高いCMT1AはPMP22の重複によって引き起こされる病態であり、アスコルビン酸がCMT1Aモデルマウスに有効であると報告されて以降³⁾、国内外で臨床試験が行われた。わが国でも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」研究班のもとで、「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)が行われた。残念ながら、プライマリーエンドポイントであるCharcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS)に有意な改善はなくアスコルビン酸の有効性は確認できなかった。海外でのアスコルビン酸投与試験でもアスコルビン酸の有効性は証明されなかった。アルコルビン酸が

CMT1Aに無効なのか、アスコルビン酸の投与期間・量の問題なのか、今後の検討が必要である。わが国で行った臨床試験では、右握力は有意に改善しており、ある程度の効果はあるのではかと思える。現在、軸索興奮性を測定するQtracプログラム(ミュキ技研)を用いて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸(20mg/kg/日)投与前後での変化を検討中である。

その他、Neurotrophin-3 (NT-3)⁴⁾、プロゲステロン拮抗薬⁵⁾、クルクミン⁶⁾などがCMTに試みられている。

患者数が少ないCMTの場合、臨床試験デザインについても検討する必要がある。最近の無作為化臨床試験では、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。

遺伝子治療を含む新規治療法として、各病型の分子病態の解明に基づいて、1) 蛋白発現の