

ataxia, and motor neuronopathy. Motor neuron symptoms and signs may be a manifestation in SCA2. The SCA2 gene should be studied in families with heterogeneous neurodegenerative disorders, including motor neuron disease.

The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).

Acknowledgement

This work was supported by a grant-in-Aid from the Research Committee for CNS Degenerative Diseases, and Ataxic Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan and SRF. Authors are thankful to Professor Masatoyo Nishizawa, Department of Neurology at Niigata University Hospital, for his consulting the patients and suggestions and support for this case report, and Ms Mika Kaneta for performing genetic analysis of the cases.

References

1. Gispert S, Twells R, Orozco G, et al. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nat Genet* 4: 295-299, 1993.
2. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14: 269-276, 1996.
3. Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, et al. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 59: 1625-1627, 2002.
4. Lu CS, Wu Chou YH, Yen TC, Tsai CH, Chen RS, Chang HC. Dopa-responsive parkinsonism of spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 17: 1046-1051, 2002.
5. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14: 269-276, 1996.
6. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 189-194, 1999.
7. Infante J, Berciano J, Volpini V, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with levodopa-responsive parkinsonism culminating in motor neuron disease. *Mov Disord* 19: 848-852, 2004.
8. Sasaki H, Fukazawa T, Wakisaka A, et al. Central phenotype and related varieties of spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): a clinical and genetic study with a pedigree in the Japanese. *J Neurol Sci* 144: 176-181, 1996.
9. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 97: 306-310, 1999.
10. Kim JM, Hong S, Kim GP, et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 Parkinsonism. *Arch Neurol* 64: 1510-1518, 2007.
11. Charles P, Camuzat A, Benammar N, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 69: 1970-1975, 2007.
12. Momeni P, Lu CS, Chou YW, et al. Taiwanese cases of SCA2 are derived from a single founder. *Mov Disord* 20: 1633-1636, 2005.
13. Sasaki H, Wakisaka A, Sanpei K, et al. Phenotype variation correlates with CAG repeat length in SCA2: a study of 28 Japanese patients. *J Neurol Sci* 159: 202-208, 1998.
14. Matsuura T, Sasaki H, Yabe I, et al. Mosaicism of unstable CAG repeats in the brain of spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol* 246: 835-839, 1999.
15. Elden AC, Kim HJ, Hart MP, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466: 1069-1075, 2010.

特集 「シャルコー・マリー・トゥース病の診断と治療」

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*

滋賀 健介

要旨 Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、その電気生理学的・病理学的・遺伝学的な診断法は近年大きく進歩した。その一方で、CMTに対する内科的治療・理学療法に関しては、複数のランダム化対照比較試験で効果が示されたものは現時点では存在しない。しかしながら、CMTの分子病態が明らかにされ始めたこの10年間に、モデル動物での治療や、その結果に基づいたヒトを対照としたランダム化対照比較試験がなされており、内科治療に向けて大きな一歩を踏み出したとも言えよう。ここでは、これらの薬物治療について概説するとともに、CMT患者において副作用の点で注意すべき薬剤や麻酔法についても併せて議論したい。

Key Words : シャルコー・マリー・トゥース病, 治療, アスコルビン酸, クルクミン, 無作為化対照比較試験, 副作用, 麻酔

Peripheral Nerve 2011; 22(1): 12-21

はじめに

シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) は、遠位優位の筋萎縮と筋力低下など進行性の運動感覚ニューロパチーを呈する遺伝性疾患であり、現時点で40以上の疾患遺伝子・遺伝子座が明らかにされている。近年、CMTのモデル動物においてアスコルビン酸¹⁾やプロゲステロン受容体拮抗薬²⁾の有効性が示されているが、ヒトにおいては、複数の無作為化比較対照試験 (Randomized controlled trial) で有効性が確認された治療法は現時点では存在しない。

しかしながら、この10年間でCMTに対するいくつかの臨床治療試験が蓄積され、今後の治療研究の方向性を見通す上で重要と思われるので、ここでは最近10年間の知見を概説する。また、近年CMT患者に投与すると

ニューロパチーが悪化する薬剤の副作用報告も蓄積されていることからCMT患者で注意すべき薬剤について概説し、あわせて麻酔についても触れたい。

表1にこの2000年～2010年にかけて行われたCMT患者への観察研究および介入研究の概要を示す。内科的治療としては、大きく分けて薬物治療と理学療法的アプローチとがある。

1. CMTに対する薬物治療

薬物を用いたCMTの治療に関しては、(1) neurotrophin-3 (NT-3)、(2) アスコルビン酸、(3) クルクミン、(4) creatine、(5) modafinilなどに関する研究が報告されている。

1) neurotrophin-3 (NT-3)

neurotrophin-3 (NT-3) は、シュワン細胞に

* Therapeutic trials, medical alert for specific drugs and anesthesia for patients with Charcot-Marie-Tooth disease

Kensuke SHIGA, M.D.: 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上ル梶井町465]; Department of Neurology, Kyoto Prefectural University, Graduate School of Medicine, Kyoto

表1. CMT に対する主な無作為化比較対照研究と観察研究のまとめ

	薬物 / 介入 / 観察研究	方法	対象	エンドポイント	結果	文献
1	neurotrophin-3 (NT-3)	RCT	8人 (偽薬4人、NT-3 4人、)	投与前後での有髄線維数、NIS*, NCS, MRCスコア	有効: 神経線維数増加、NISの改善	3)
2	アスコルビン酸 (AA)	RCT	179人 (偽薬62人、AA 1g/日 56人、AA 3g/日 61人)	12か月後のCMTNS*	3群間で有意差なし 安全性に問題なし	7)
3	アスコルビン酸 (AA)	RCT	81人 (偽薬39人、AA 30mg/kg 42人)	12か月後の正中神経MCV	2群間で差なし MCVは軽度改善傾向	8)
4	creatine + 運動負荷	RCT	20人 (偽薬10人、creatine 10人)	12週間後のエネルギー代謝、筋線維タイプ、ADL	2群間で差なし 両群でtype I増加、ADL改善	10)
5	creatine + 運動負荷	RCT	18人 (偽薬9人、creatine 10人)	12週間後の筋線維タイプ、ADL	2群間で差なし、両群で運動後MHC type IIa/IIx増加、ADL改善	11)
6	リハビリテーションの効果	RCT	8人 (週3回 × 4週のトレーニング)	4週後の足関節背屈角度	疲労・痛み・等張性筋力の改善	18)
7	リハビリテーションの効果	RCT	16人 (12日間の動的バランストレーニング)	Berg balance scale、up & go test、10m歩行	Berg balance scaleと10m歩行が改善	19)
8	短母指外転筋 / 第一背側骨間筋のMRCスコア	観察研究	CMT 106人、コントロール48人	利き手と非利き手のMRCスコアの差	CMT患者65.5% (コントロールでは1%) で非利き手の筋力の方が上	13)
9	非利き手 / 利き手の筋力	観察研究	CMT 28人 デジタル筋力計で測定	利き手と非利き手の筋力差	有意差なし	14)
10	非利き手 / 利き手の筋力	観察研究	CMT 1A 49人 手内在筋筋力をデジタル筋力計で比較 (3回)	利き手と非利き手の筋力差	有意差なし、ただし重症者では利き手で低下	15)

RCT = randomized controlled trial, NIS = neuropathy impairment score, NCS = nerve conduction studies, MRC = medical research council, CMTNS = Charcot-Marie-Tooth disease neuropathy score, MCV = motor conduction velocity, ADL = activity of daily living, MHC = myosin heavy chain

発現して神経再生を促進し、シュワン細胞の生存ループの自己分泌的な栄養因子であり、シュワン細胞の生存と分化に重要な役割を果たしている。NT-3は、さらにinsulin like growth factorやplatelet-derived growth factorと協働的に作用して神経再生を促進するとされている。Sahenkらは、CMT1A患者8名をNT-3投与群 (n=4)、偽薬投与群 (n=4) の2群に無作為に割り当て、週3回6ヶ月間投与を行って両群間での効果を評価した³⁾。治療効果のプライマリーエンドポイントはsural nerve biopsy (fascicular biopsy) での治療前後での神経線維数の変化、セカンダリエンドポイントはneuropathy impairment score (NIS) での変化、電気生理学的評価、定量的筋力評価、ペグボードであった。6ヶ月間の治療の結果、NT-3治療群では偽薬投与群と比較して、再生神経群内での小径有髄線維数が有意に増加し (n = 0.001)、孤立した小径線維数も増加 (n = 0.0002)、NISも改善した (n = 0.0041)。以上の結果は、NT-3によるCMT1Aにおける神経障害の改善を、8例という少数ながらRCTで示しているが、この5年間この実験の再現性をみた報告はない。原因の一つとして、NT-3の半減期が短いため臨床応用されにくい点が指摘されている。最近Sahenkらはこの欠点をカバーするため、より半減期の長いneurotrophin受容体であるTrkB/Cのアゴニストに対する抗体をTrembler-Jマウスに20週間投与し、TrkB/C抗体投与群においてCMAPの改善・握力の改善を認めた⁴⁾と報告しており、今後の展開が期待される。

CMTの50%をしめるCMT1Aは、第17番染色体短腕 (17p11.2-p12) 上の1.5Mb領域の重複により生じ、この区間に存在する遺伝子PMP22が3コピー存在することが重要である。CMT1Aでは、PMP22の過剰発現による量的効果とニューロパチー表現型とが相関することが示されており、PMP22の発現調節が

治療戦略となってくる。理論的にはsiRNAなどによる配列特異的な遺伝子抑制による治療が期待されるが、標的臓器へのデリバリーが困難なこともあり、現時点では実用化されていない。そこで現実的な戦略、すなわちPMP22の発現調整が可能な薬剤の探索とその薬剤による治療の試みがなされている。代表的な薬剤は、オナプリストンとアスコルビン酸である。

2) オナプリストン

一般的にステロイドホルモンは、遺伝子発現におけるエピジェネティックな調節因子であるが、プロゲステロンを投与すると培養シュワン細胞のPMP22遺伝子発現が増加することが知られていた。この点に注目したSeredaらは、トランスジェニックラット (オス) に対し、プロゲステロンあるいはその受容体拮抗薬であるオナプリストンを7週間投与し、Pmp22発現とニューロパチーフエノタイプが変化するかどうか検討した²⁾。このトランスジェニックラットでは、坐骨神経において野生型ラットの1.6倍のPmp22の発現がみられるが、プロゲステロン投与群では、坐骨神経におけるPmp22の発現レベルは野生型ラットの2.1倍に上昇していた。一方オナプリストン投与群では、坐骨神経のPmp22遺伝子発現は1.3倍程度まで抑制され、シュワン細胞の病理的变化は改善しラットの運動機能障害は改善した。さら5ヶ月間オナプリストン投与を続けたところ、治療群では、運動機能は野生型ラットの50%程度まで改善し、CMAP低下が抑制されていた⁵⁾。また、オナプリストン治療群では、髄鞘の厚さは変わっていなかったが、軸索消失が抑制されていた。この結果は、オナプリストン投与によってPmp22発現は抑制されるが、症状の改善は髄鞘が再生するというよりはむしろシュワン細胞の軸索支持機能を保つことにより軸索が残るためではないかということ投げかけている。残念ながら、

オナプリストンはヒトでは肝障害があるため臨床応用されていないが、薬物によるPMP22の遺伝子調節が可能であることをはじめて示した点、PMP22発現抑制により軸索支持機能が改善することを示した点で画期的な研究であったと考えられる。

3) アスコルビン酸

cyclic AMP (c-AMP) はCREBによるPMP22の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c-AMPと競合的に結合することによってPMP22の発現を抑制する可能性が培養細胞系で示されている⁶⁾。アスコルビン酸がPMP22発現を抑制する可能性に注目したPassageらは、CMT1Aモデルマウスにアスコルビン酸57mg/kgを経口投与したところ、マウスの運動機能は改善し、坐骨神経の有髄線維数が増加した¹⁾。アスコルビン酸治療群と偽薬投与群との間で神経線維の軸索径に違いはなかったが、アスコルビン酸治療群では、髄鞘の厚さは改善・G-ratioは低下し、髄鞘形態の改善がみられた。

マウスでのアスコルビン酸治療の結果を受けて、CMT1A患者を対象とした複数のアスコルビン酸治療が始まった。その中でも比較的大規模なものは欧米で行われた2つの治療である。1つ目の治療は、18～70歳のCMT1A患者179名を対象とし、偽薬投与群、アスコルビン酸1g/日投与群、3g/日投与群の3群に分け12ヶ月追跡した研究で、プライマリーエンドポイントをCMTNS (Charcot-Marie-Tooth disease neuropathy score) としている⁷⁾。その結果、1年後のCMTNS、定量的筋力検査、10m歩行時間、SF-36などのQOLに3群間での差はなかった。また、3群間で有害事象の頻度に差はなく、3g/日程度のアスコルビン酸は安全であることは示せたが、有用性は示せなかった。もう1つの研究は、2～16歳の若年CMT1A患者を対象としたBurnsらの臨床治療である⁸⁾。彼らは若年

CMT1A患者81名を対象とし、偽薬投与群とアスコルビン酸30mg/kg投与群に分け、プライマリーエンドポイントを正中神経伝導速度、セカンダリエンドポイントを手足の筋力・運動機能・歩行機能・QOLなどとして12ヶ月間追跡した。神経伝導速度は有意ではないものの、治療群において軽度の神経伝導速度の増加がみられた。ただし、両群間で筋力・運動機能・QOLに差は見いだせなかった。

これ以外にも小規模のアスコルビン酸臨床治療がいくつかなされているが、いずれもアスコルビン酸の有意な効果は確認されていない。ただし、前述したMicaleffらの治療の事後解析では、CMTNSの臨床症状評価項目であるCMTES (CMT examination score) のみに注目すると、偽薬群および1g/日投与群ではCMTESが悪化したのに対し、3g/日投与群ではCMTESは変化がなかった。また、Burnsらの報告の事後解析では、アスコルビン酸投与された5人の患者で正中神経伝導速度が改善していた。いずれもサンプルサイズが小さく統計学的なパワーが十分ではないため、これらの所見の意義は限られたものである。

このように事後解析で効果を必ずしも否定できない結果がでていたため、これらのアスコルビン酸の効果に関して否定的な結果となった原因としては、(1) アスコルビン酸の効果が十分ではない可能性とともに、(2) 評価項目としてのCMTNSやNCVが適確ではなかった可能性、(3) 研究デザインが楽観的な見通しに基づいており、1年間という短期間でこの程度の人数では有益性が証明できなかったという可能性、などが挙げられている^{9), 10)}。今後、プライマリーエンドポイントとしての評価項目や治療期間に関する再評価・再設定が重要と考えられる。

4) クルクミン

PMP22点変異では、Dejerine-Sottas syndromeやcongenital hypomyelinationなどより重症の

CMTを呈することが知られており、その分子病態としてはdominant negative effectが推測されている。すなわち、変異pmp22をもつtransfectionの実験系では、変異PMP22蛋白が小胞体(ER)に停滞し細胞膜に局在することができず、ERストレス誘発性アポトーシスを生じることが示唆されている。

クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれる自然の黄色色素であるが、Khajaviらはクルクミンを投与することによりERに滞留している変異PMP22蛋白をERから解放し、細胞膜に局在し、ERストレス誘発性のアポトーシスを減少させることを培養細胞系で示した¹¹⁾。また彼らは、マウスを用いた実験系でも、クルクミンが用量依存的にtrembler-Jマウスの運動機能を改善したことを示している。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、シュワン細胞のアポトーシスは減少した。同様のクルクミンの効果は、培養実験系だけではあるが、MPZ点変異による細胞モデルでも示されており、CMT1Bでの効果も期待される。

5) クレアチン・モダフィニル

クレアチンによる運動能改善の効果を試みた研究が2つある。Chetlinらの報告では、20人のCMT患者を、creatine 5g投与群・偽薬投与群にわけ、12週間耐性運動をさせ、運動前後で筋病理、筋力、時間計測した日常生活動作をみている¹²⁾。その結果、両群でtype I線維の線維径が増加し、筋力やADLは改善したが、クレアチン投与による効果ではなく運動による効果と考えられた。Smithらは、18人のCMT患者に自宅で運動をさせながら、クレアチン投与群と偽薬群で、運動前後での筋病理においてミオシン重鎖(MHC)のタイプが変化するかどうか、運動機能が改善するかについて解析されている¹³⁾。クレアチン投与群において、MHCタイプIが有意に減少していたが、タイプIIaおよびタイプIIxは増加していたものの有意ではなかった。また椅子から

の立ち上がり時間についてはクレアチン投与群で改善を認めており、MHCタイプIの減少およびタイプIIaの増加と相関していた。この2つの研究結果をまとめると、クレアチンは、筋組織の変化を生じさせるものの運動機能改善はほとんどないか、軽度の改善にとどまると言えよう。

モダフィニル投与により昼間の疲労度が改善したという報告もあるが、コントロールスタディではないためエビデンスレベルは低い¹⁴⁾。

2. CMTへの理学療法的介入

理学療法的介入に関する研究では、(1)観察研究としてoveruse weaknessの有無、(2)下肢装具着用の効果、(3)リハビリテーションの効果、などが取り上げられている。

overuse weakness(過使用による筋力低下の進行)があるかどうかについては、利き手(過使用手)筋力を非利き手筋力と比較する研究がなされている。Vinciらは、CMT患者106名と健常コントロール48名の短拇指外転筋および背側第一骨間筋の筋力の左右差を検討し、コントロール群では利き手筋力の方が弱かったものが約1%であったのに対し、CMT群では利き手筋力の弱かった患者が65.5%いたことから、過使用による筋力低下の可能性を指摘した¹⁵⁾。ところが、デジタル筋力計を用いて定量的解析では、CMT患者28人の手指筋力について利き手と非利き手の間に差は見いだせなかった¹⁶⁾。同様に、CMT1A患者49人の手内在筋の筋力について、デジタルダイナモメーターを用いて定量的に測定したところ、利き手と非利き手との筋力差は認めなかった¹⁷⁾。ただし彼らの研究では、筋力低下が著しいサブグループでは、利き手に有意な筋力低下を認めていた。まとめると、CMTでは過使用による筋力低下は定量的評価では一般的には認めないため運動制限を指示する必要はないと考えられるが、進行例では過使用に対する注意が必要な可能性がある。

下肢装具を夜間持続的に装着することによってCMT患者の足関節背屈角度が改善するかどうかについても検討がなされている。4週間連日装着では、装着群が非装着群よりも背屈角度が改善していたが、この効果は8週間経過時には消失していた¹⁸⁾。関節角度改善に関して下肢装具の短期的な効果は期待できるが、長期的には明らかな効果はないという結果と解釈できる。また、短下肢装具装着(AFO)のコンプライアンスについての研究では、AFOを処方して4か月後に使用を続けていたのは約20%で、それ以外の患者は自己判断で中止していた¹⁹⁾。自己中止の理由としては、「見た目が気になる」「必要性を感じない」「装着すると痛い」などであった。その一方で、症状の悪化を訴えた患者はいなかった。症例報告では、ADLの改善や好気性運動能力の改善を報告しているものもあり、CMT患者にAFOを装着することを妨げるものではないが、個々の患者においてその必要性や痛みなどを吟味する必要があると思われる。

リハビリテーションの効果については、ある程度の効果が期待できる可能性がある。週3回24週間のトレーニングでの運動耐性強化効果の有無を見た研究では、疲労と痛みが改善し、等尺性筋力は不変であったが等張性筋力は改善した²⁰⁾。また別の研究では、12日間の動的バランストレーニングにてBerg balance scaleと10m歩行が改善したとの報告がある²¹⁾。これらの効果の持続については十分検討はなされていないが、少なくとも短期的には痛みや疲労の改善、軽度のバランス改善といった、ある程度のリハビリテーションによる治療効果は期待できると考えられる。

3. CMT患者が注意すべき薬剤

CMT患者が他の内科疾患に罹患した場合、使用される薬物がCMT患者の既存の神経症状を悪化させたり、無症状のCMT患者であった場合、症状を顕在化したりすることがある。

NPO法人であるCMT協会(Charcot-Marie-Tooth Association)のホームページ上に、有害である可能性のある薬剤の広汎なリストが掲載されており、25の薬剤が取り上げられている²²⁾。取り上げられている薬剤のほとんどはCMT患者以外で使用されてもニューロパチーを生じる可能性のある薬剤であり、CMT患者での相対リスクなど詳細な点については示されていない。

しかしながら、特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンについては、(1)CMTでニューロパチーの悪化があったとする症例報告が最も多いこと、(2)通常ニューロパチーを生じるとされる薬剤量よりも少ない量でニューロパチーを生じる症例が複数報告されていること、(3)未発症患者で使用により症状が健在化した報告が多いことなどから、とりわけCMT1では使用を避けるべきであるというのが比較的一致した意見である。CMT2やCMTXでの有害事象報告例もあり、ビンクリスチンについては、他のタイプのCMTであっても使用には慎重であるべきと考えられる。

その他の薬剤で症状悪化の症例報告のある薬剤は、シスプラチン、ヌクレオサイド(HIV治療薬)、カルボプラチン、タキソールなどである。また、CMTNA(CMT North America)データベースには、209名のCMT患者およびその家族から報告されている996の薬剤がリストアップされている²³⁾。このデータベースにおいて複数例でリストアップされている薬剤としては、メトロニダゾール、笑気、スタチン、ニトロフランチオン、フェニトイン、セルトラリンなどがある。しかしながら、有害事象発症の詳細が不明なため、副作用の因果関係判定基準の1つであるNaranjo判定スケールにあてはめることはできず、十分な根拠をもってCMT患者において確実に有害と断定することは困難である。しかしながら、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、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。

4. CMT患者と麻酔

CMT患者が手術や出産のために麻酔を受ける際には十分な注意が必要であるが、CMT患者に対して同じ麻酔法・麻酔薬の使用が有害であるとする報告と安全であったという報告が共存することがある。前向き研究がなく、また多数例での後ろ向き研究も乏しいため、ある特定の麻酔法について有害かどうか客観的に判断することは実は難しい。

その中でも比較的多数のCMT患者を検討しているのがAntogniniの報告である²⁴⁾。彼は、CMT internationalの会員1000名にアンケートで外科手術の有無について尋ね、最終的にCMT患者86人に施行された計161回の手術を同定し、その診療録を後ろ向きに検討した。麻酔法のうちわけは、全身麻酔78人(139手術)・局所麻酔18人(22手術)であった。術後に力が入りにくいと訴えた患者は19名(22%)いたものの、客観的な筋力低下や挿管期間延長例や再挿管例はなかった。また41人(48%)でサクシニルコリンが使用されていたが問題はなかった。77人(90%)で悪性高熱を生じうる薬物が使用されていたが問題はなかった。術後死亡例が1例あったが、麻酔との因果関係は否定されている。一般的にCMT患者の麻酔では、脱力などに十分な注意が必要ではあるが、手術関連の合併症が161手術でみられなかったことから、麻酔がCMT患者においてとりわけ危険とする根拠は乏しいと言えるかもしれない。

局所麻酔においては、一般的に脊椎麻酔や硬膜外麻酔は、神経筋伝達の悪化を避けるため避けるべきであるといわれているが、その客観的根拠は示されていない。脊椎麻酔あるいは硬膜外麻酔を受けたCMT患者4例で、麻酔からの回復時間を比較検討した報告がある²⁵⁾。この報告では、脊椎麻酔を受けた3例では3～4.5

時間であったのに対し、硬膜外麻酔を受けた1例では12時間であったことから、とりわけ硬膜外麻酔について注意を喚起し、局所麻酔薬はできるだけ低濃度で使用した方がよいとしている。しかしながら、多数のCMT患者を含めた前向き研究がないこと、安全に行いえたとする局所麻酔報告例が多数あることから、局所麻酔法が有害かどうかの断定も結論づけられない。

脱分極性筋弛緩薬(サクシニルコリン)は、高カリウム血症をおこす可能性があるのを避けた方が良くと一般的には言われている一方で、前述のAntogniniらの報告では41例で安全に使用されていた²³⁾。非脱分極性筋弛緩薬mivacuriumを小児のCMT患者に使用し、加速筋電図を用いて神経筋ブロックの回復時間を測定したところ、神経筋疾患を持たない児と比較して差はなかったとする報告もあり²⁶⁾、非脱分極性筋弛緩薬の危険性についても結論は出していない。

全身麻酔については、笑気を使用した41例では有害事象はなかったとする多数例での使用経験の報告があり²⁷⁾、これはCMTNAの報告と矛盾するが²³⁾、Isbisterらの報告の方が母数が多いことから²⁷⁾、笑気は比較的に安全に用いることができる可能性の方が高いと考えてよいかもしれない。しかしながら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。

5. おわりに

以上、CMTに対するこの10年間の治療研究、注意すべき薬物、麻酔について概説した。現時点ではすぐに臨床応用可能な薬物療法は存在しないが、アスコルビン酸治験から学ぶべきCMT治験の特性(適切な評価項目・サン

プルサイズ・観察期間など)、いくつかの薬剤は少なくとも動物レベルではPMP22の発現を調整することが可能であることなど、この10年で明らかになってきた点も少なくない。今後、ハイスループットな薬剤の探索や、siRNAのデリバリーシステムの開発などを通じて治療法がより進化していくことが期待される。また、薬物や麻酔の有害情報の共有、前向き観察研究などが充実していくことも望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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* 2003; 9: 1533-1537.
- 3) Sahenk Z, Nagaranja HN, McCracken BS, *et al.* NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005; 65: 681-689.
- 4) Sahenk Z, Galloway G, Edwards C, *et al.* TrkB and TrkC agonist antibodies improve function, electrophysiologic and pathologic features in Trembler J mice. *Exp Neurol* 2010; 224: 495-506.
- 5) Meyer zu Hörste G, Prukop T, Liebetanz D, *et al.* Antiprogestosterone therapy uncouples axonal loss from demyelination in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *Ann Neurol* 2007; 61: 61-72.
- 6) Kaya F, Belin S, Bourgeois P, *et al.* Ascorbic acid inhibits PMP22 expression by reducing cAMP levels. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 248-53.
- 7) Micallef J, Attarian S, Dubourg O, *et al.* Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1103-10.
- 8) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, *et al.* Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 537-44.
- 9) Pareyson D, Solari A. Charcot-Marie-Tooth disease type1A: is ascorbic acid effective? *Lancet Neurol* 2009; 8: 1075-1077.
- 10) Shy M. Ascorbic acid for treatment of CMT1A: the jury is still out. *Lancet Neurol* 2009; 8: 505-507.
- 11) 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.
- 12) Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky MA, *et al.* Resistance training exercise and creatine in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2004; 30: 69-76.
- 13) Smith CA, Chetlin RD, Gutmann L, *et al.* Effects of exercise and creatine on myosin heavy chain isoform composition in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2006; 34: 586-94.
- 14) 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: 412-416.
- 15) Vinci P, Esposito C, Perelli SL, *et al.* Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 825-827.
- 16) van Pomeran M, Selles RW, van Ginneken BT, *et al.* The hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth: a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009; 41: 32-34.
- 17) Videler AJ, Beelen A, Nollet F. Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med* 2010; 42: 380-381.
- 18) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K, *et al.* Serial night casting increases ankle dorsiflexion range in children and young adults with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised trial. *J Physiother* 2010; 56: 113-119.
- 19) Vinci P, Gargiulo P. Poor compliance with ankle-foot-orthoses in Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44: 27-31.
- 20) El Mhandi L, Millet GY, Calmeis P, *et al.* Benefits of interval-training on fatigue and functional

- capacities in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2008; 37: 601-610.
- 21) Mathacić Z, Zupan A. Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 1455-1459.
- 22) http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php
- 23) Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. *J Neurol Sci* 2006; 242: 47-54.
- 24) Antognini JF. Anaesthesia for Charcot-Marie-Tooth disease: a review of 86 cases. *Can J Anaesth* 1992; 39: 398-400.
- 25) Schmitt H, Muesnster T, Schmidt J, *et al.* Central neural blockade in Charcot-Marie-Tooth disease. *Can J Anaesth* 2004; 51: 1049-1050.
- 26) Schmitt HJ, Wick S, Mnster T. Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade in children with Charcot-Marie-Tooth disease. A case series with five children. *Pediatric Anesthesia* 2006; 16: 182-187.
- 27) Isbister GK, Burns J, Prior F, *et al.* Safety of nitrous oxide administration in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci* 2008; 268: 160-162.

Therapeutic trials, medical alert for specific drugs and anesthesia for patients with Charcot-Marie-Tooth disease

Kensuke SHIGA, M.D.

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

Tremendous progress has recently been made in diagnostic procedures in neurophysiology, pathology, and genetics for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), one of the most common hereditary neuropathies. On the other hand, no beneficial effect has been shown in at least more than two randomized controlled trials (RCTs) in medical therapeutics or rehabilitation approach. However, this decade, in which the pivotal molecular mechanisms for CMT have been elucidated, has seen some beneficial effects in model animals for CMT. Based on the positive findings in these experiments, several RCTs were carried out in humans, a great leap in future therapies for CMT. The critical overview of animal experiments and human RCTs for CMT, together with potentially risky drugs and anesthesia for patients with CMT, is discussed.

Key Words: Charcot-Marie-Tooth disease, therapy, ascorbic acid, curcumin, randomized controlled trial, adverse effect, anesthesia

LETTER TO THE EDITOR

Dermatomyositis developed in a recipient of allogeneic BMT; the differentiation of chronic GVHD and autoimmune disease

Bone Marrow Transplantation advance online publication, 13 June 2011; doi:10.1038/bmt.2011.125

Dermatomyositis-like features occurring after allogeneic BMT were thought to be a rare presentation of chronic GVHD (cGVHD).^{1–4} Herein, we report a male patient who developed dermatomyositis 14 years after allogeneic BMT. This 24-year-old man was admitted to our hospital with myalgia and muscle weakness in his upper and lower extremities. Examination of his medical history revealed that he had received an allogeneic BMT from an HLA-matched unrelated female donor as a rescue for relapsed ALL at the age of 10 years. The transplant was performed with a conditioning regimen of BU, CY and etoposide with a GVHD prophylaxis of CsA and short-term MTX. A complete engraftment was obtained on day 16. Genotyping using XY-FISH analysis of a BM sample taken at day 26 revealed that 98.8% of whole nucleated cells were of donor origin, suggesting that complete chimera was achieved. The post-transplant course was smooth and uneventful with grade 1 acute GVHD of the skin. Since day 368, he has been free from immunosuppressants for over a decade.

On admission, he complained of proximal muscle weakness at all his extremities, with a grade 3/5 on Medical Research Council scale. Otherwise, there were no abnormal neurological findings. His skin was dry and thickened over the entire body, with scattered itchy/scaly papules suggesting the presence of cGVHD. Skin biopsy confirmed fibrosing dermatitis and hypertrophic sclerosis. In addition, a heliotrope rash of the face and Gottron's papules on the extensor surfaces were noted, indicating that he may have dermatomyositis rather than cGVHD. Laboratory examinations showed elevated values of creatine phosphokinase (1842 IU/L; reference values 36–177 IU/L), aspartate aminotransferase (108 IU/L; reference values 12–35 IU/L) and lactate dehydrogenase (697 IU/L; reference values 114–243 IU/L). The anti-nuclear Ab was positive at 1:640, but anti Jo-1 Ab was negative. A T2-weighted magnetic resonance imaging scan showed high signals in the deltoid and trapezius muscles. An electromyogram of the right deltoid showed fibrillations, and short-duration low-amplitude motor-unit potentials, consistent with a myopathic process. Muscle biopsy of the left deltoid demonstrated that muscle fiber was remarkably atrophic in the perifascicular areas. A substantial number of inflammatory mononuclear cells were noted in the endomysium, perimysium and perivascular regions. These infiltrating cells were predominantly CD4+ (Figures 1a–c). At this time, re-analysis of XY-FISH of whole nucleated cells in peripheral blood revealed that XY-positive cells increased up to 87%, indicating that he

was in a mixed chimeric status. Therefore, to determine the origin of infiltrating CD4+ cells, genotyping with XY-FISH analysis was carried out using a paraffin-embedded muscle specimen. It was revealed that infiltrating cells in the muscle clearly had a Y-positive phenotype (Figure 1d). On the basis of these findings, he was diagnosed with autoimmune dermatomyositis and not cGVHD, and treated with 60 mg/day oral prednisolone. His muscle weakness improved dramatically in a few days, and his creatine phosphokinase level decreased to 281 IU/L in 2 weeks. The prednisolone was gradually tapered to 20 mg/day over the following 4 months. At 6 months after admission, he had no recurrence of any muscle weakness or myalgia, and his skin eruption had improved. Although dermatomyositis is often associated with malignancy, there was no symptom or laboratory abnormal finding related to the presence of malignant disease including recurrence of ALL at the time of diagnosis. Furthermore, BM examination also confirmed no recurrence of ALL 18 months after the diagnosis of dermatomyositis.

Both polymyositis and dermatomyositis can occur after BMT.⁵ Dermatomyositis shows skin manifestations including a heliotrope rash and Gottron's papules.^{6,7} However, cGVHD-related muscle complications of fasciitis/myositis are very rare. We found only six cases of BMT-related dermatomyositis in the literature,^{1–4} which developed at 4–52 months after transplantation. Of a total of seven cases including ours, patients were aged 24–51 years, four were female, and five were diagnosed histopathologically. However, only ours was characterized for the immunophenotypes and genotyping of infiltrating mononuclear cells, which showed predominantly recipient-type CD4+ T-cell infiltration, compatible with the findings of dermatomyositis.^{6,7} However, in cGVHD-related diseases, interactions between donor CD8+ cells and host cells must take place, which lead to the inflammatory disease.

Clinical features of dermatomyositis/juvenile dermatomyositis can sometimes resemble those of cGVHD.⁸ Maternal microchimerism may have a role in the immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis, where chimeric cells include high frequencies of IFN- α -secreting T cells in response to host cells.^{6–8} However, it is undetermined whether the chimeric CD4+ T cell itself attacks host cells in targeted organs in (juvenile) dermatomyositis patients.⁸ However, in other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), type I IFN contributes to the peripheral tolerance breakdown through the activation of immature myeloid DCs, which activate autoreactive T cells.^{9,10} Collectively, we assume that the presentation of mixed chimerism probably contributed to the overexpression of IFN, which lead to the activation of the autoreactive recipient CD4+ T cells in the affected muscles in this case.

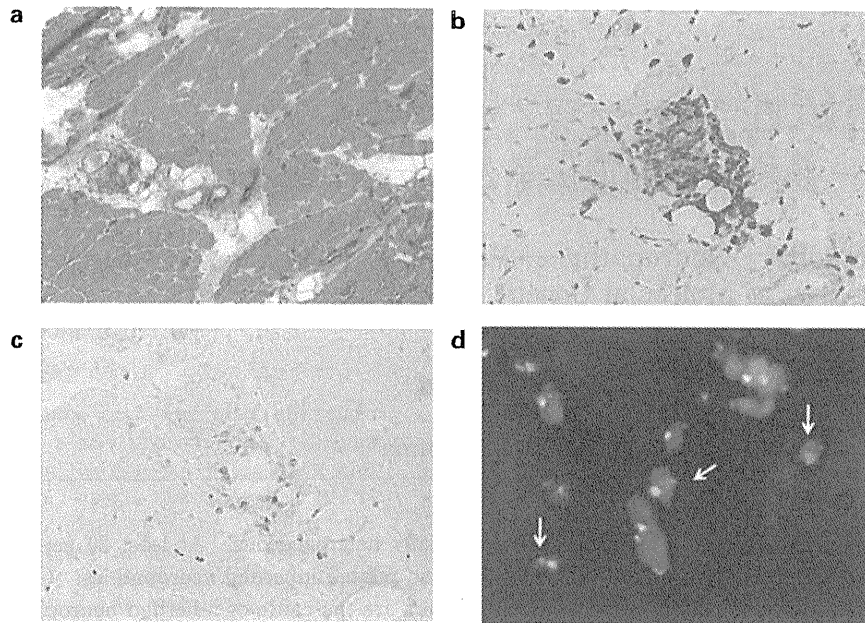


Figure 1 Cross section of a muscle biopsy sample. (a) Muscle fiber atrophy that was remarkable in the perifascicular areas. A substantial number of inflammatory mononuclear cells were noted both in the endomysium and perimysium (hematoxylin and eosin staining $\times 100$); (b) stained with anti-CD4 ($\times 200$); (c) stained with anti-CD8 antibodies ($\times 200$). Infiltrated T lymphocytes were predominantly stained for CD4+. (d) Genotyping analysis of infiltrating cells by FISH using a Y-chromosome-specific probe. Infiltrating cells show the Y-positive phenotype, indicating that these cells originated from the recipient. The green signal (arrow) indicates a Y-chromosome. The orange signal indicates an X-chromosome.

This is the first report demonstrating the origin of infiltrating CD4+ T cells in a patient with dermatomyositis who was a recipient of allogeneic BMT. This is an extremely rare complication, and these findings suggest the importance of chimerism analysis in any allogeneic BMT-related dermatomyositis cases to define the precise nature of the disease.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Dr Shinsaku Imashuku for his critical reading of the manuscript.

K Sakamoto¹, T Imamura¹, F Niwa², S Komori³,
Y Ishihara⁴, K Shiga², M Ito⁵ and
H Hosoi¹

¹Department of Pediatrics, Graduate School of
Medical Science, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan;

²Department of Neurology, Graduate School of
Medical Science, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan;

³Department of Dermatology, Graduate School of
Medical Science, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan;

⁴Department of Pediatrics, Fukui Aiku Hospital,
Fukui, Japan and

⁵Department of Pathology, Nagoya First Red
Cross Hospital, Nagoya, Japan
E-mail: imamura@koto.kpu-m.ac.jp

References

- 1 Allen JA, Greenberg SA, Amato AA. Dermatomyositis-like muscle pathology in patients with chronic graft-versus-host disease. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 643–647.
- 2 Ollivier I, Wolkenstein P, Gherardi R, Wechsler J, Kuentz M, Cosnes A *et al*. Dermatomyositis-like graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 558–559.
- 3 Tsunemi Y, Ihn H, Nakamura K, Tamaki K. Post-transplantation chronic graft-versus-host disease with overlapping features similar to those of various collagen diseases. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 292–294.
- 4 Arin MJ, Scheid C, Hübel K, Krieg T, Groth W, Haerrmann G. Chronic graft-versus-host disease with skin signs suggestive of dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2006; **31**: 141–143.
- 5 Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology* 2003; **42**: 34–39.
- 6 Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; **371**: 2201–2212.
- 7 Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; **362**: 971–982.
- 8 Reed AM, McNallan K, Wettstein P, Vehe R, Ober C. Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol*. 2004; **172**: 5041–5046.
- 9 Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune disease. *Immunity* 2006; **25**: 383–392.
- 10 Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Sanoudou D, Tawil R *et al*. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann. Neurol* 2005; **57**: 664–678.



特集 脳ニューロパチー

遺伝性ニューロパチー

— 多様な原因遺伝子と遺伝子診断法の進歩

Hereditary Neuropathy — Variety of Disease-causing Genes and Progress of Molecular Genetic Diagnosis

橋口 昭大* 高嶋 博*

Akihiro Hashiguchi*, Hiroshi Takashima*

Abstract

Inherited neuropathies are clinically and genetically heterogeneous. At least 30 genes have been associated with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and related inherited neuropathies. Genetic studies have revealed that abnormalities in the following factors are the cause of inherited neuropathies: myelin components, transcription factors controlling myelination, myelin maintenance system, differentiation factors related to the peripheral nerve, neurofilaments, protein transfer system, mitochondrial proteins, DNA repair, RNA/protein synthesis, ion channels, and aminoacyl-tRNA synthetase.

On the other hand, a precise molecular diagnosis is often needed to confirm a clinical diagnosis, offer genetic counseling to the patient and family, and provide prognostic information to the patient. Unfortunately, along with the increase in the number of genes that must be screened for mutations, the labor and reagent costs of molecular genetic testing have increased significantly. On the basis of the recent progress of DNA analysis methods, the use of resequencing microarray seems to be an economical and highly sensitive method to detect mutations. In this study, we attempted to screen for CMT patients mutations using these methods.

Key words : Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), disease-causing genes, molecular genetic diagnosis, microarray, resequencing, hereditary neuropathy

はじめに

遺伝性ニューロパチーの最も代表的な疾患はCharcot-Marie-Tooth病(CMT)で、遺伝性運動感覚性ニューロパチー(hereditary motor sensory neuropathy: HMSN)とも表現される。近縁疾患としては、運動神経障害のみの遺伝性運動性ニューロパチー(hereditary motor neuropathy: HMN)や感覚障害のみの遺伝性感覚性ニューロパチー(hereditary sensory neuropathy: HSN)、感覚神経と自律神経が障害される遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー(hereditary sensory

and autonomic neuropathy: HSAN)などがある。これらは臨床的、遺伝学的に多くの型に分けられ、少なくとも30以上の原因遺伝子が報告されている。CMTは通常、少年期～中年期に、四肢遠位筋優位の進行性筋萎縮・筋力低下で発症するが、原因遺伝子の種類や変異部位によりさまざまで、発症時期の幅は広い。臨床症状は、大腿を高く上げて歩く鶏歩や、逆シャンペンボトル様下腿筋萎縮、凹足(pes cavus)などにより特徴づけられる。さらに、進行により足趾が屈曲し槌状趾(hammer toe)を形成することもある。上肢は手の骨間筋や母指球筋の萎縮が目立つ。正中神経の障害により母指球筋が萎縮し猿手(ape hand)、また尺骨神経障害のため骨間筋が萎縮

* 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学〔〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1〕Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science, Department of Neurology and Geriatrics, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-city, Kagoshima 890-8520, Japan

Table CMT の分類と原因遺伝子

	病型	連鎖部位	遺伝子	臨床的特徴
CMT 1 型 (脱髄型, AD)	CMT1A	17p.112	<i>PMP22</i>	脱髄型で最多 (約 70%)
	CMT1B	1q22	<i>MPZ</i>	伝導速度著明低下
	CMT1C	16p13.3-p12	<i>LITAF/SIMPLE</i>	10 代発症
	CMT1D	10q21.1-q22.1	<i>EGR2</i>	重症型
	CHN	22q13	<i>SOX10</i>	Waardenburg 症候群
	CMT1E	1q22	<i>MPZ</i>	難聴
	CMT1F	8p21	<i>NEFL</i>	難聴, 振戦
CMT 4 型 (脱髄型, AR)	CMT4A	8q13-q21.1	<i>GDAPI</i>	嚔声
	CMT4B1	11q22	<i>MTMR2</i>	幼少時発症 (平均発症 2 歳)
	CMT4B2	11p15	<i>SBF2 (MTMR13)</i>	若年性緑内障
	CMT4C	5q23-q33	<i>SH3TC2 (KIAA1985)</i>	緩徐進行性, 側弯
	CMT4D	8q24	<i>NDRG1</i>	難聴
	CMT4E	10q21-q22	<i>EGR2</i>	重症型
	CMT4F	19q13	<i>PRX</i>	早期発症, 感覚障害
	CMT4G	10q22	<i>HK1</i>	眼瞼下垂, 顔面神経障害
	CMT4H	12p11.2	<i>FGD4</i>	2 歳以下発症, 発達遅延
	CMT4J	6q21	<i>FIG4</i>	左右非対称
CMT X 連鎖型	CMTX1	Xq13	<i>GJB1</i>	薄いミエリン
	CMTX5	Xq22.3	<i>PRPS1</i>	難聴, 視神経障害
CMT 2 型 (軸索型, AD)	CMT2A1	1p35-p36	<i>KIF1B</i>	本邦に家系あり
	CMT2A2	1p35-p36	<i>MFN2</i>	軸索型で高頻度, 視神経萎縮
	CMT2B	3q13-q22	<i>RAB7</i>	下肢皮膚潰瘍
	CMT2C	12q23-q22	<i>TRPV4</i>	横隔神経麻痺
	CMT2D	7p14	<i>GARS</i>	上肢優位筋力低下
	CMT2E	8p21	<i>NEFL</i>	難聴, 振戦
	CMT2F	7q11-q21	<i>HSP27 (HSPB1)</i>	distal HMN の病型
	CMT2G	12q12-113.3	不明	10 代以降発症
	CMT2H	8q21.3	不明	錐体路障害
	CMT2I/J	1q22	<i>MPZ</i>	難聴, Adie 瞳孔
	CMT2K	8q13-q21.1	<i>GDAPI</i>	嚔声
	CMT2L	12q24	<i>HSP22 (HSBP8)</i>	distal HMN の病型
	CMT2M	19p12	<i>DNM2</i>	先天性白内障, 眼筋麻痺
	CMT2N	16q22	<i>AARS</i>	
	CMT 2 型 (軸索型, AR)	AR-CMT2A	1q21.2-q21.3	<i>LMNA</i>
AR-CMT2B		19q13.3	<i>MED25</i>	30 歳前後発症, 感覚失調
GAN		16q24.1	<i>GAN1</i>	顔面神経障害, 呂律障害
ACCPN		15q13-q15	<i>KCC3</i>	脳梁低形成, Andermann 症候群
CMT 2 型 (中間型)	CMT-DIB	19p12-p13.2	<i>DNM2</i>	軽症, 振戦
	CMT-DIC	1p34-p35	<i>YARS</i>	軽症

し鷲手 (claw hand) となる。

感覚障害を発症初期に自覚することは少ないが, 診察すると手袋靴下型感覚消失や振動覚消失などが認められる。これらの症状は左右対称性で, 腱反射なども左右対称性に低下または消失する。

CMT は, 遺伝形式および電気生理学的に分類され, 正中神経の神経伝導速度が 38 m/秒以下を脱髄型, 神経伝導速度が 38 m/秒以上を軸索型と分類する。また, 電気生理学的に脱髄型とも軸索型とも分類できないタイプを中間型としている。

脱髄型で常染色体優性遺伝 (autosomal dominant: AD) のものを CMT1, 常染色体劣性遺伝 (autosomal recessive: AR) のものを CMT4, 軸索型は AD も AR

も CMT2 に分類される。CMT3 は, おおよそ 2 歳以下発症の Dejerine-Sottas 症候群 (DSS) と同義であるが, CMT3 の名称はあまり使用されていない。X 染色体連鎖性の CMT は CMTX に分類される。

I. 原因遺伝子

1991 年に Lupski らが, *peripheral myelin protein 22* (*PMP22*) の重複が CMT1A の原因であると同定してから, CMT の遺伝子研究は飛躍的に進歩してきた。その後 CMT の原因遺伝子は数多く同定され, これまでに 30 以上同定されている (Table)。しかし, それでも原因未同定の CMT 患者が数多く存在し, 今後さらに新規の原

(A) CMT全体像における遺伝子異常の頻度

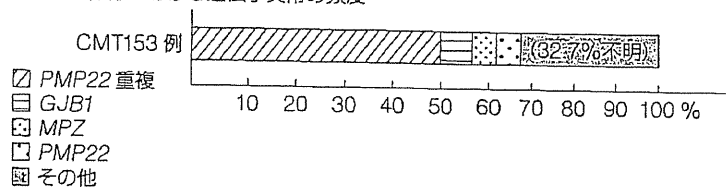


Fig. 1 CMTの原因遺伝子頻度

A: Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 51: 190-201, 2002 (文献2) より引用。B: Szigeti K, Nelis E, Lupski JR: Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *Neuromolecular Med* 8: 243-254, 2006 (文献3) より改変。

(B) CMT分類別における遺伝子異常の頻度

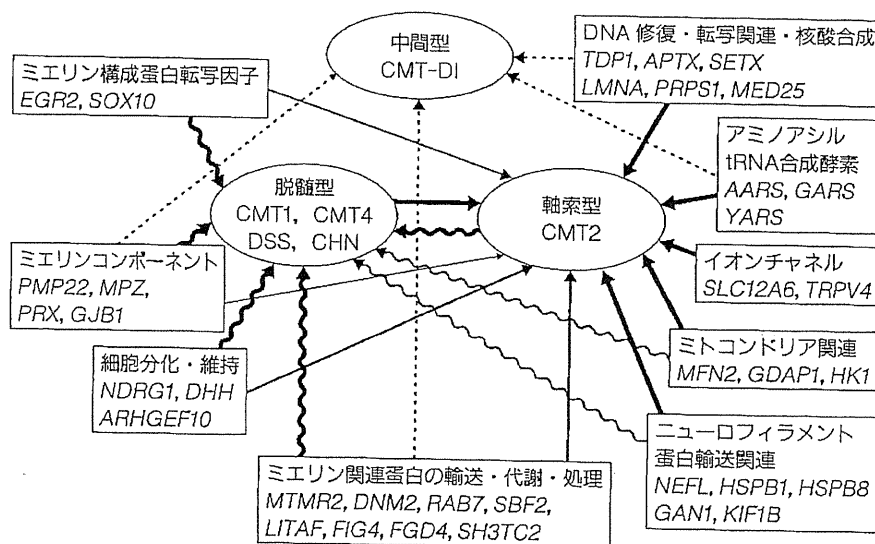
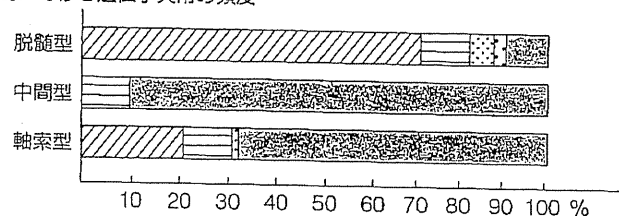


Fig. 2 病態別 CMT 原因遺伝子

因遺伝子を見つける努力が必要である。

CMTの原因遺伝子頻度で最も多いのは、CMT1Aを引き起こす *PMP22* の重複であり、CMT全体の約50%、脱髄型 CMTの約70%を占める。脱髄型の1番の原因として、*gap junction protein beta 1 (GJB1)* が挙げられ、*myelin protein zero (MPZ)* がこれに続く。中間型 CMTの原因は *GJB1* の異常が最も多く、そのほかは少数である。軸索型 CMTの原因では *mitofusin 2 (MFN2)*、*GJB1* が多く認められるが、現在でも多くの例で原因が同定されていない^{2,3)} (Fig. 1)。

原因遺伝子は、機序的に分けると大きく以下の9つに分類される。①ミエリンコンポーネント、②ミエリン関連蛋白転写因子、③ミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理、④細胞分化・維持、⑤ニューロフィラメント・蛋白輸送関連、⑥ミトコンドリア関連、⑦DNA修復・転写・核酸合成、⑧イオンチャンネル、⑨アミノアシル tRNA

(transfer ribonucleic acid) 合成酵素、などである。これらの異常は、脱髄障害と軸索障害の両方を起こし得ることが知られている (Fig. 2)。これらについて、発症機序別に原因遺伝子とその特徴について概説する。

1. ミエリンコンポーネント

PMP22、*MPZ*、*periaxin (PRX)*、*GJB1*などがこれにあたる。ミエリンコンポーネントの異常は髄鞘の形成不全のために脱髄型 CMTを起こす。前述の通り、CMT1Aの原因となる *PMP22* の重複が最も多い。*PMP22* はミエリン構成蛋白でミエリンの20%を占める。

PMP22 が重複するメカニズムとしては、*PMP22* 領域を挟んで非常に類似した領域が存在するために、減数分裂時の遺伝子組み換えの際に誤った場所で組み換わり、*PMP22* を含む 1.5 Mb の領域が2重に組み込まれてし

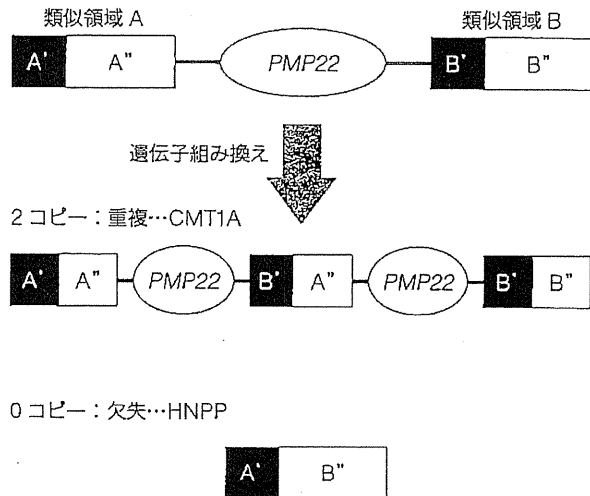


Fig. 3 PMP22 遺伝子組み換え (重複・欠失メカニズム)

まうためである (Fig. 3)。そのため1つの染色体上に PMP22 が2コピー存在することとなる。

PMP22 の重複は, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で確認できる。PMP22 を含む領域を蛍光色素で染めて核内に何コピーの PMP22 遺伝子があるかを調べるこの方法では, 同一核内に正常な1コピーの染色体と異常な2コピーの染色体という計3コピーが認められた場合に CMT1A と診断できる。逆に, 1つの核に1コピーしか認めない場合は PMP22 の欠失による遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary pressure sensitive neuropathy) となる⁹⁾。また, PMP22 の1塩基のアミノ酸置換によっても CMT や DSS が発症する⁹⁾。

MPZ は, ミエリンを構成する主要蛋白である P0 蛋白をコードしている。ミエリン構成成分の約半分を占めるコンパクトミエリンの接着に関与し, CMT1B の原因遺伝子として同定された⁹⁾。脱髄型 CMT の約10%を占める。また, 軸索型 CMT の CMT2I/J の原因となることも確認された。臨床的に DSS を呈する症例もみられ, 発症年齢や重症度など, 臨床型に多様性が認められる。

PRX は, Schwann 細胞がミエリンを形成する際のミエリンと軸索の接着に関与し, CMT4F の原因遺伝子として同定された⁷⁾。ミエリンループと軸索の結合が弱まり, 異常なミエリン形成が引き起こされる⁹⁾。早期の発症で感覚障害が強い点が特徴的である。

GJB1 は connexin32 (Cx32) をコードしており, CMTX1 の原因遺伝子として同定された⁹⁾。Cx32 は Schwann 細胞でミエリン鞘を形成する際のギャップ結合を構成する蛋白として重要である。病理学的には, 菲薄化したミエリンが観察されることが多い。たまねぎ形

成の顕著な例とそうでない例がある。通常は, ミスセンス変異により疾患が引き起こされ, X染色体性遺伝形式であるため男性がより重症であるが, 女性も発症する。一方, GJB1 の欠失の例も報告されるが, ミスセンス変異の例に比べ重症ではない。欠失変異をもつ家系の母親にも軽症のニューロパチーがあると報告されている¹⁰⁾。

2. ミエリン構成蛋白転写因子

Early growth response 2 (EGR2), sex determining region Y-box 10 (SOX10) などがこれにあたる。主に脱髄型 CMT の原因となるが軸索型の原因にもなる。EGR2 と SOX10 は胎生期の蛋白転写制御因子で, ミエリン構成蛋白の遺伝子発現に関与する^{11,12)}。胎生期の異常のため重症型となることが多い。EGR2 は, CMT1D, CMT4E, DSS, 先天性低ミエリン形成性ニューロパチー (congenital hypomyelinating neuropathy: CHN) などの原因遺伝子として同定され, 常染色体優性および劣性遺伝形式を呈する。SOX10 は CHN や Waardenburg-Shah 症候群や Waardenburg-Hirschsprung 病の原因遺伝子として同定され, さまざまな神経系の発達の異常を呈する。

3. ミエリン関連蛋白の輸送・代謝・処理

ミエリンの維持に関連する CMT の原因遺伝子は多く, myotubularin related protein 2 (MTMR2), SET binding factor 2 (SBF2), dynamin 2 (DNM2), rab-protein 7 (RAB7), lipopolysaccharide-induced TNF factor (LITAF), FIG4 homolog (FIG4), five (FGD4), SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (SH3TC2) などがこれにあたる。

MTMR2 は, tyrosine phosphatase をコードし, ミエリン形成に関するシグナル伝達に関連すると考えられ, CMT4B1 の原因遺伝子として同定された¹³⁾。MTMR2 は SBF2 と複合体を形成することでホスファターゼ活性が上昇し, 共同で働いていると考えられている。SBF2 は, MTMR2 同様シグナル伝達に関連し, CMT4B2 の原因遺伝子として同定された¹⁴⁾。CMT4B2 は若年性緑内障を合併することが知られている。

DNM2 は, 細胞分裂・融合に関連し, 中間型 CMT である CMT-DIB の原因遺伝子として同定された¹⁵⁾。

RAB7 は小胞輸送と膜貫通の調節機構により細胞内物質輸送と関連し, CMT2B の原因遺伝子として同定された¹⁶⁾。下肢に皮膚潰瘍を合併しやすい。

LITAF/SIMPLE は蛋白分解, 特にライソゾームの分解に関与すると考えられ, CMT1C の原因遺伝子で, 10

代で発症する¹⁷⁾。

SH3TC2/KIAA1985 はミエリン形成や Ranvier 絞輪の維持に関連し、CMT4C の原因遺伝子として同定された¹⁸⁾。

FIG4 は、CMT の原因として確認された遺伝子である。ホスファチジルイノシトール代謝に関連し、CMT4J の原因遺伝子として同定された¹⁹⁾。*FGD4* は *FIG4* 同様 2007 年に確認された原因遺伝子で、Schwann 細胞の分化調節に関連すると考えられており、CMT4H の原因遺伝子として同定された²⁰⁾。

4. 細胞分化・維持

N-myc downstream regulated 1 (NDRG1), *desert hedgehog (DHH)*, *Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10)* がこれにあたる。

NDRG1 は、細胞原形質蛋白の 1 つでストレス反応・ホルモン反応・細胞分化および成長に関連すると考えられており、CMT4D の原因遺伝子として同定された²¹⁾。本症は、難聴を併しやす。い。

DHH は、神経周膜や性腺の分化に関連し神経束形成不全の原因となる。46XY 性腺形成不全を伴う minifascicular neuropathy の原因遺伝子として同定された²²⁾。

ARHGEF10 は細胞の分裂・結合に関与していると考えられ、ミエリン低形成と関連している。臨床的には症状がないかもしくは非常に軽症で、神経伝導検査の異常が報告されている。

5. ニューロフィラメント蛋白輸送関連

Neurofilament, light polypeptide (NEFL), *heat shock 27kDa protein 1 (HSPB1)*, *heat shock 22kDa protein 8 (HSPB8)*, *gigaxonin 1 (GANI)*, *kinesin family member 1B (KIF1B)* などがこれにあたる。

NEFL はニューロフィラメント関連蛋白であり、CMT2E と CMT1F の原因遺伝子として同定された^{23,24)}。難聴や振戦を併しやす。い。

HSPB1, *HSPB8* は小熱ショック蛋白質 (small heat-shock protein) に関連すると考えられている。小熱ショック蛋白質はストレスから細胞を守る分子シャペロンの働きがあり、細胞骨格の維持のための中間フィラメントに関連すると考えられている。*HSPB1* は CMT2F の、*HSPB8* は CMT2L の原因遺伝子として同定された^{25,26)}。

GANI は、細胞形態の調節、特に微小管ネットワークに関連し、巨大軸索ニューロパチー (giant axonal neuropathy: GAN) の原因遺伝子として同定された²⁷⁾。巨大

な軸索を呈し、臨床的には失調や毛髪異常を合併する。

KIF1B は軸索輸送に関連し、CMT2A1 の原因遺伝子として報告されたが、染色体上の同部位にマップされる CMT2A のほとんどは、次に述べる *MFN2* の異常によることが知られている。

6. ミトコンドリア関連

MFN2, *ganglioside-induced differentiation associated protein 1 (GDAP1)*, *hexokinase 1 (HK1)* などがこれにあたる。

MFN2 は軸索型 CMT の最も多い原因遺伝子である。*MFN2* はミトコンドリア外膜に存在し、ミトコンドリアの融合に関連している。CMT2A2 の原因遺伝子として同定された²⁸⁾。亜急性の視神経障害を合併することが知られている。

GDAP1 もまたミトコンドリア外膜に存在し、*MFN2* とは逆にミトコンドリアの分裂を促進させる。嘔声を伴う CMT4A の原因遺伝子として同定された²⁹⁾。*GDAP1* と *MFN2* はともにミトコンドリア外膜にあり、ミトコンドリアの分裂・融合を調節し、ミトコンドリア数や分布を調節している。これらの遺伝子の異常により、ミトコンドリアの数や細胞内局在に異常が起こり、細胞内のミトコンドリアネットワークが障害を受ける。

HK1 は、ミトコンドリアの移動やグルコース代謝に関連し、2009 年に HMSN-Russe/CMT4G の原因遺伝子として同定された³⁰⁾。

7. DNA 修復・転写関連・核酸合成

Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDPI), *aprataxin (APTX)*, *senataxin (SETX)*, *lamin A/C (LMNA)*, *phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1 (PRPS1)*, *mediator complex subunit 25 (MED25)* などがこれにあたる。

TDPI, *APTX*, *SETX* は DNA の修復・転写に関連する。*TDPI* は軸索型ニューロパチーと脊髄小脳失調を合併する spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) の原因遺伝子として同定された³¹⁾。DNA は転写複製過程で問題が生じると、トポイソメラーゼにより一時的に切断され一本鎖となる。切断された DNA を修復する際に DNA に結合したトポイソメラーゼを取り除く酵素が *TDPI* である。*TDPI* を介する一本鎖 DNA 修復が障害され、SCAN1 患者のリンパ球では、一本鎖 DNA 修復遅延が観察されている。

APTX は、*TDPI* 同様一本鎖 DNA 修復に関与しており、軸索型ニューロパチーに小脳失調と眼球運動失行を

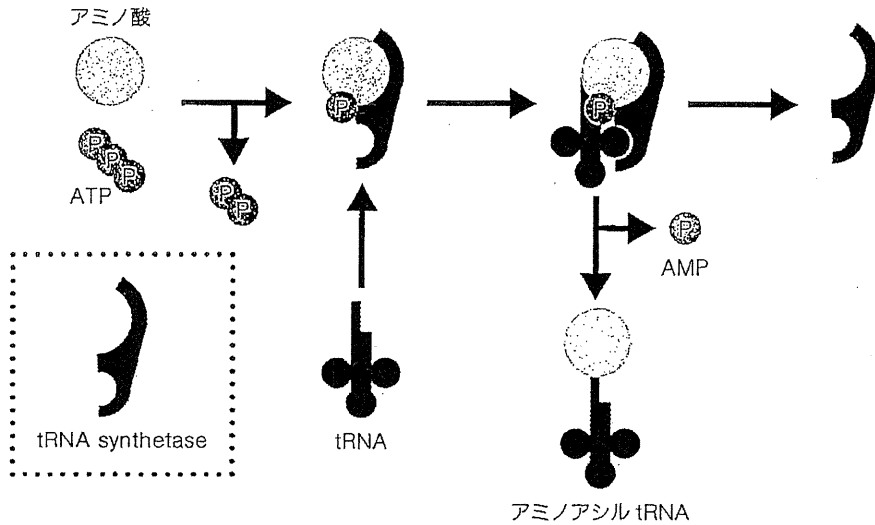


Fig. 4 tRNA synthetase による tRNA のアミノアシル化

合併する ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1) の原因遺伝子として同定された³²⁾。アブラタキシンは複数の蛋白と複合体を形成し、一本鎖 DNA 修復で重要な役割を担う³³⁾。

SETX は、DNA/RNA ヘリケースの構造を持ち DNA の転写・修復・複製に関与し、ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) の原因遺伝子として同定された³⁴⁾。これらは小脳失調を合併することが特徴的である。SETX は若年性 ALS (amyotrophic lateral sclerosis; ALS4) の原因遺伝子としても同定されている³⁵⁾。

LMNA は、核膜蛋白の lamin A/C をコードしており、AR-CMT2A の原因遺伝子として同定された³⁶⁾。LMNA は Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーや Hutchinson-Gilford progeria 症候群の原因遺伝子であることも知られている。

PRPS1 は X 染色体にあり、プリン・核酸代謝に関連する。2007 年に難聴や視神経障害を合併する CMTX5 の原因遺伝子として同定された³⁷⁾。

MED25 は ARC (activator-recruited cofactor) のサブユニットをコードしており RNA polymerase II を介する転写に関与する。AR-CMT2B の原因遺伝子として同定された³⁸⁾。

B. イオンチャネル

Solute carrier family 12, member 6 (SLC12A6), transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 (TRPV4) などがこれにあたる。

SLC12A6 は K-Cl cotransporter (KCC) family の 1

つで KCC3 とも呼ばれる。K-Cl を共輸送する蛋白をこのまま合成する。脳梁低形成と精神発達遅滞を特徴とする Andermann 症候群 (agenesis of the corpus callosum with peripheral neuropathy: ACCPN) の原因遺伝子として同定された³⁹⁾。

TRPV4 は Ca^{2+} 浸透圧性カチオンチャネルをコードしており、全身の浸透圧調節に関与している。2010 年、横隔神経麻痺により呼吸障害をきたしやすい CMT2C の原因として同定された⁴⁰⁾。

9. アミノアシル tRNA 合成酵素

Alanyl-tRNA synthetase (AARS), glycyl-tRNA synthetase (GARS), tyrosyl-tRNA synthetase (YARS) などがこれにあたる。特定の tRNA に対応するアミノ酸を結合させるアミノアシル化と関連する (Fig. 4)。それぞれ、AARS はアラニン tRNA 合成酵素をコードし CMT2N の原因遺伝子として、GARS はグリシル tRNA 合成酵素をコードし CMT2D の原因遺伝子として、YARS はチロシル tRNA 合成酵素をコードし中間型 CMT の CMT-DIC の原因遺伝子として同定された⁴¹⁻⁴³⁾。このアミノアシル tRNA 合成酵素は、それぞれのアミノ酸に対応しているため、この 3 種類以外にも数多く存在する。そのため、今後、この 3 種類以外にも CMT の原因遺伝子として確認されることが予想される。

II. 遺伝子検査

PMP22 の重複・欠失は前述の FISH 法が三菱化学メ

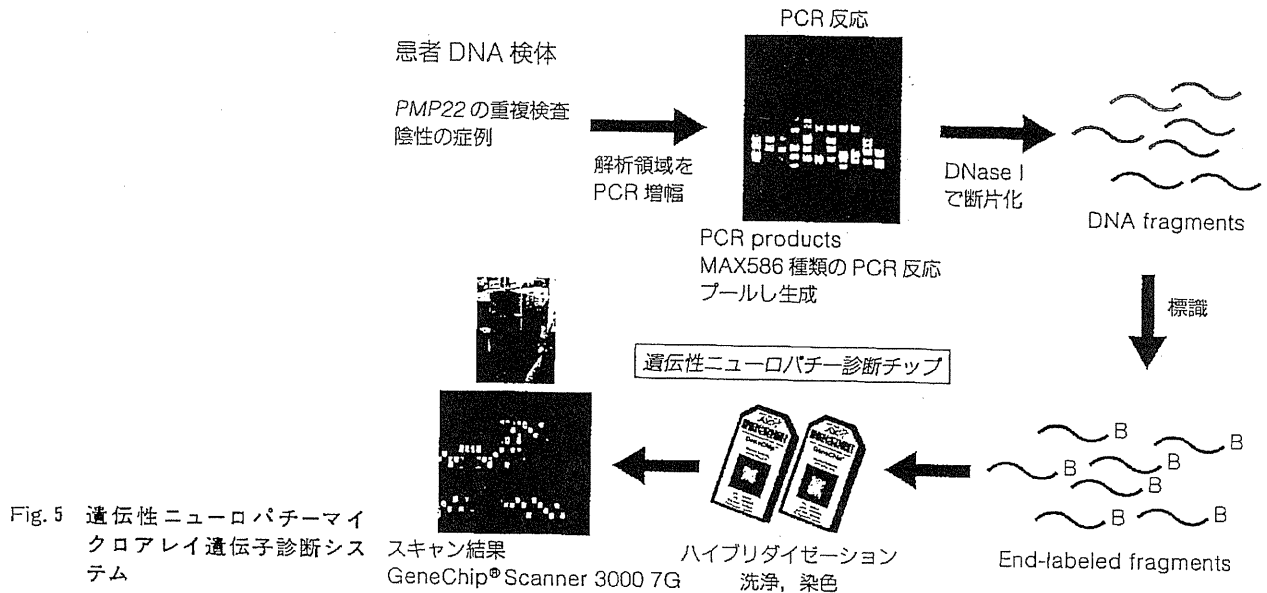


Fig. 5 遺伝性ニューロパチーマイクロアレイ遺伝子診断システム

ディエンス株式会社にて検査可能である。前述のように、その他の原因遺伝子は非常に多く、個々の症例すべての原因遺伝子について、従来の Sanger 法によるシーケンスで解析するには莫大な費用と時間を要するため、多数例に検査を思考することは不可能である。臨床症状から原因遺伝子を推測することは、一部の例では可能な場合もあるが、同じ原因でも脱髄型や軸索型を呈することもあり、通常は臨床症状から原因遺伝子を推測できない。

近年の分子遺伝学的検査法の発展により、マイクロアレイ法を用いたりシーケンス技術を応用して網羅的で高速にかつ低コストで遺伝子配列を決定することが可能となった。マイクロアレイ法は、検体から抽出し増幅した DNA を、あらかじめ配列をデザインした DNA オリゴマーが配置されたチップに、ハイブリダイゼーションし、専用のスキャナ (GeneChip® Scanner 3000 7G・Affymetrix 社製) で信号を読むことで配列を決定する方法である (Fig. 5)。鹿児島大学では、2006 年時点で CMT の原因遺伝子として確認されていた 27 遺伝子と新規遺伝子候補 10 遺伝子を搭載した CMT-DNA チップを作成し、2007 年より解析を開始している。脱髄型 CMT 例では FISH 法で *PMP22* コピー数が正常だった症例を、軸索型・中間型 CMT は全例を対象とし、2010 年までに 350 例を超える症例と 50 例のコントロールを解析した。その結果、脱髄型 CMT の原因遺伝子は、既報告で *PMP22* の次に多いのは *GJB1* であったのに対して、本邦では *MPZ* が明らかに多かった。軸索型 CMT は既報告同様 *MFN2* が最も多かった。中間型も既報告同

様 *GJB1* が最多であった。しかし、原因が特定できない症例も多く、近年新しく発見された遺伝子の追加や新規遺伝子の同定が重要と思われる。さらに今後は、マイクロアレイ法とともに、現在発展著しい次世代ゲノムシーケンス法が遺伝子診断に用いられると考えられる。次世代シーケンス法は、数千万~1,000 億塩基配列を 1 度に決定する方法で、1 ランでヒトゲノム全体を決定できる能力を持つ機械も登場している。しかし、本法のランニングコストは高いこと、データ量が膨大で、解析に計算能力の高いコンピュータが必要などの問題点があった。近年、症例あたりのコストが比較的安価な機械が登場しており、将来はゲノムシーケンス法が、遺伝子診断の主力になる可能性が高い。

III. 治療

CMT は原因遺伝子が多様なため病態も多様である。将来的には原因遺伝子別に遺伝子治療や酵素補充療法など病態に応じた治療も考え得るが、現状はそのような治療は困難である。これまでにガングリオシド製剤である Cronassial® の筋肉注射や γ -リノール酸、ビタミン E、コエンザイム Q10 などが試験的に投与されたことはあるが、いずれも有効性の証明を得るまでには至らなかった。

現在もアスコルピン酸、クルクミン、neurotrophin-3 (NT-3)、プロゲステロン拮抗薬などの治療研究が進められている。