

201231181A

平成24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

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、
診断・治療法の開発に関する研究
(H24-難治等(難)一指定-002)

平成24年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成25 (2013) 年 3月

平成24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

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、
診断・治療法の開発に関する研究
(H24-難治等(難)一指定-002)

総括・分担研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成25 (2013) 年 3月

I 総括研究報告

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究 研究代表者 京都府立医科大学大学院神経内科学・教授 中川 正法 ……	3
---	---

II 分担研究報告

1. 足部の3次元のアライメント解析法と足関節靭帯の関節安定性における役割の研究 札幌医科大学・医学部・整形外科・教授 山下 敏彦、他 ……	11
2. 脳梗塞に遺伝性圧脆弱性ニューロパチーを合併した1症例 産業医科大学医学部・リハビリテーション医学・教授 蜂須賀研二、他 ……	13
3. シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした自己記入式アンケート調査報告 京都府立医科大学大学院神経内科学・助教 滋賀 健介 ……	16

III 研究成果の刊行に関する一表 ……	21
----------------------	----

IV 業績別刷り ……	24
-------------	----

V 研究班会議、班員名簿など ……	118
-------------------	-----

統 括 研 究 報 告 書

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法 の開発に関する研究

(H24-難治等（難）一指定-002)

研究代表者 中川 正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学 教授

研究要旨：シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth：CMT）病は、その原因遺伝子/遺伝子座が 40 種類以上特定されている希少神経難病のひとつである。CMT の診断・治療・ケアに関する研究、療養環境、最新医療技術などの情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発が求められている。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT 患者会と協力して、CMT の治療・ケア・研究に関する情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発を主目的として、①CMT 患者診療状況のアンケート調査の継続、②諸外国の CMT 患者療養状況の調査、③CMT 診療マニュアルの普及（関連学会での発表、CMT 友の会からの配付など）、④ホームページの充実（<http://www.cmt-japan.com/index.html>）、⑤公開講座の開催（札幌、岡山、東京）、⑥CMT 相談活動（CMT 友の会交流会への参加と助言）、⑦ロボットスーツ HAL[®]（CYBERDYNE 株）装着効果の評価、⑧CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性（Qtrac による測定）の検討、⑨分担研究者との共同による CMT 分子疫学研究の推進、⑩CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法の検討を行った。その結果、公開講座への CMT 患者参加者の増加、CMT 友の会の会員数増加、HAL[®]の改良点の解明、遺伝子解析の進展、アスコルビン酸が軸索興奮性を改善する可能性などが明らかとなった。本研究により、CMT 患者の療養環境の改善、医療関係者における CMT への理解の向上が進んだと考える。

研究分担者

蜂須賀研二

（産業医科大学医学部

リハビリテーション医学 教授）

山下 敏彦

（札幌医科大学医学部整形外科 教授）

研究協力者

札幌医科大学整形外科 渡邊耕太

山形大学医学部小児科 早坂 清、阿部暁子

豊田厚生病院神経内科 服部直樹

新潟大学脳研究所神経内科 小野寺 理

産業医科大学リハビリテーション医学

松嶋康之

鹿児島大学医学部神経内科 高嶋 博、

京都府立医科大学神経内科 滋賀健介、

京都府立医科大学リハビリテーション部

奥田求己

CMT 友の会・前橋赤十字病院リハビリテーション科 大竹弘哲、

CMT 友の会副代表・楠メンタルホスピタル作業療法士 山田隆司

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース（Charcot-Marie-Tooth：CMT）病は、その原因遺伝子/遺伝子座が 50 種類以上特定されている希少神経難病のひとつである。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 の遺伝子診断情報、治療法開発、リハビリテーション等の情報が医療関係者、CMT 患者に普及しているとは言いがたい。CMT の診断・治療・ケアに関する研究、療養環境、最新医療技術などの情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと希少難病としての CMT の病態解明と治療法開発が求められている。先行研究（H22-難治-一般-115 代表者中川正法）では、わが国の CMT 実態調査、HAL[®]（CYBERDYNE 株）の装着、CMT 療養マニュアルの刊行、ホームページ作成、公開講座、分子疫学研究を行った。

本研究では先行研究の結果を踏まえて、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT 患者会と協力して、CMT の治療・ケア・研究に関する情報を医療関係者と CMT 患者が共

有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発を主目的として、①国内外の CMT 患者診療状況の調査、②CMT に関する啓発活動（CMT 診療マニュアルの普及、啓発パンフレットの作成、ホームページの充実、CMT 公開講座の開催、CMT 相談活動）、③就労支援活動、④HAL®改良の取り組み、⑤CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性の検討、⑥CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み、⑦関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進、⑧CMT の病態解明と治療法の開発等を行う。

本研究により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療環境、生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になる。

B. 研究方法

- ①国内外の CMT 患者診療状況の調査：神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設にアンケート調査を行う（目標症例 200 例）。患者調査にあたっては CMT 友の会と連携して行う。
- ②CMT に関する啓発活動（CMT 診療マニュアルの普及、啓発パンフレットの作成、ホームページの充実、CMT 公開講座の開催、CMT 相談活動）：先行研究班で作成した CMT 診療マニュアルの普及、ホームページの充実を図る。市民公開講座を岡山、札幌、東京で開催する。CMT 相談活動を CMT 患者会と協力して行う。
- ③就労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を行う。
- ④ロボットスーツ HAL®（CYBERDYNE 株）の CMT 患者への装着および改良の取り組み：CMT 患者に HAL®を装着しその適応と改良点に関する検討を厚労省難治性疾患克服研究事業「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究班」（研究代表者中島 孝先生）と共同で行う。
- ⑤CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性（Qtrac による測定）の検討：アスコルビン酸 20mg/kg/日、48 週間の経口投与前後での Qtrac を用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行う。

⑥CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み：手の外科、足の外科の専門医と CMT 患者に対する手術適応、手術方法（アキレス腱延長術、筋腱移行術など）、術後療法、適切な麻酔法、リハビリテーション、装具療法について検討し、ガイドライン化を目指す。

⑦関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進：既知の遺伝子異常がない CMT については次世代シーケンサー、エキソーム解析等を用いて、その原因遺伝子を解明する。「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班（山村隆班長）、「次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究（高嶋博班長）」と連携して行う。

⑧CMT の病態解明・治療法開発：遺伝子異常が明らかな CMT に関しては、培養細胞、iPS（京都大学 iPS 研究センター）細胞、動物モデル（ショウジョウバエ：京都工芸繊維大学等との共同、マウスなど）等を用いて、その発症メカニズムを解明し治療法を開発する。特に、CMT1A のモデルマウスや培養細胞を用いて PMP22 の発現を抑制する薬剤のスクリーニングを行い、新規治療薬を開発する。臨床治験に関しては、CMT 臨床試験デザインの検討、新規バイオマーカー・サロゲートマーカーを開発する。

（倫理面への配慮）

調査研究の対象とする個人の人権（発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど）を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている（C-818）。

C. 研究結果

- ① CMT 患者を対象とした自己記入式アンケート調査報告
滋賀班員は、CMT 患者を対象とし、患者の発症年齢・初発症状や ADL、就労状況に関する自己記入式アンケート調査を行い

131名のCMT患者から回答を得た。発症年齢は平均27.1歳であったが、若年層と40歳台の二層性のピークが存在した。初発症状は76.2%が下肢症状であったが、上肢症状で気づかれる患者も16.4%存在した。76.1%の患者がmodified Rankin scale (mRS) 0-3であり、車椅子レベルの患者は約2割であった。回答者の35.7%が就労中、15.1%は主婦、8.7%は就学中であり、60%のCMT患者は何らかの社会活動に参加していた。その一方で11.9%が休職中、16.9%は就労を諦めており、この層はmRS 3-4レベルの患者が多かった。中等度のADLレベル障害のあるCMT患者への就労支援が重要と考えられた。

医療従事者およびCMT患者会との交流会にも27名が参加した。



図1. 東京会場 平成25年1月20日(日)

②CMTに関する啓発活動(CMT診療マニュアルの普及、啓発パンフレットの作成、ホームページの充実、CMT公開講座の開催、CMT相談活動) :

先行研究班で作成したCMT診療マニュアルの普及のために、CMTに関連する演題を日本整形外科学会、日本神経学会、日本末梢神経学会等で発表した。また、CMT友の会の会合等に出席し、CMT研究の最新の情報を知らせると共に、本マニュアルのCMT患者・家族への普及を行った。

先行研究班のホームページ(<http://www.cmt-japan.com/index.html>)を引き継いで、今年度のCMT市民公開講座などの情報の公開を行った。

本年度はCMT市民公開講座を下記のように3回開催した。

札幌会場 平成24年10月8日(月)
10時~14時 札幌国際ビル

岡山会場 平成24年11月4日(日)
13時~16時
岡山国際交流センター

東京会場 平成25年1月20日(日)
13時~17時

東京ステーションコンファレンス

札幌会場には27名の参加があり、CMT友の会の創始者の方も参加され、患者さんの様々な思い(生きづらさ)が語られた。

岡山会場には、24名の参加があったが、公開講座の準備に患者さんたちが積極的に取り組まれたことが印象的であった。

東京会場は、午前中の研究会議の後、CMT市民公開講座を行った。参加者は、58名で過去最高の参加数となった。その後、

参加者アンケートでは、「講演の中で特に印象深かったこと」として、

- ・初めての参加で全ての事が印象深かったです。大変参考になりました。CMTの事がよくわかった半面とても不安な気持ちになったのも事実です。患者アンケートは大変参考になりました。
- ・思った以上に医学が進んでいる事におどろいた。
- ・CMTと診断されて3年になりますが、こういった詳しい講座に参加したのは初めてでした。近年、沢山の研究が進んでいる話を聞くことができ良かったです。
- ・患者さんたちの実際に必要としているリハ職(PTの話聞いてみたい)の関わりとか、医者側から必要なことがもしあれば聞いてみたいと思いました。診断されたばかりの子供にとまどっている親御さんがいるので時期をみて紹介したいと思います。
- ・CMTとは何か基本的な知識もほとんどなかったもので、大変勉強になりました。CMTを持つ子の親として、どうあるべきか考える切欠となりました。研究に取り組んでおられる先生や病院等が分かったこと。

などの声が寄せられた。

③就労支援活動 :

CMT患者が就労する上での医学的問題点の問い合わせに対応した。

④ロボットスーツ HAL® (CYBERDYNE 株) のCMT患者への装着および改良の取り組み : CMT患者に HAL®を装着しその適応と改良点に関

する検討を厚労省難治性疾患克服研究事業「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究班」(研究代表者中島 孝先生)と共同で取り組んでおり、治験対象患者のスクリーニングを行い、1名から治験参加同意を得た。

⑤CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性(Qtracによる測定)の検討:

アスコルビン酸 20mg/kg/日、48週間の経口投与前後でのQtracを用いた末梢神経軸索興奮性を5例のCMT患者について検討中である。

⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み:

山下班員は、CMT患者の足部の3次元のアライメントや靭帯の役割を解明する目的で、CTによる3次元画像解析と、未固定人体標本を用いた足関節靭帯の生体力学的研究を行った。荷重時CTデータから足骨格を3次元化することで、荷重による構造の変化を詳細にとらえることが可能となった。また生体力学的研究からは、足関節を構成する靭帯の関節安定性における貢献度が解明された。これらの知見は、CMT足部障害の治療成績向上に寄与すると考えられた。

蜂須賀班員は、脳梗塞片麻痺のリハビリテーション目的で入院したが、臨床経過、神経学的所見、電気生理学的検査から遺伝性圧脆弱性ニューロパチー(HNPP)を疑い、遺伝子解析の結果HNPPと確定診断した症例を報告した。HNPPは圧迫や絞扼によって単ニューロパチーが誘発される稀な疾患であり、PMP22遺伝子の欠失によって生じ確定診断には遺伝子解析が必要である。HNPPの症例に対しては、圧迫を避けるような生活指導を行い、リハビリテーションでは過負荷を避けることが重要である。

⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進:

山村班、高嶋班と連携によって、遺伝子異常の解明が進んだ。

臨床的に遺伝性ニューロパチーが疑われ

た自験例75例(男41例、女34例)について遺伝子解析をおこなった。平均年齢は、 47 ± 18 歳、発症年齢 27 ± 23 歳であった。臨床症状、電気生理学的検査所見から脱髄型CMTが疑われた場合はPMP22重複または欠失の有無をFISH法で検討した。FISH法で異常を認めなかった例および軸索型CMTが疑われた例は、CMT遺伝子解析用DNAチップを用いて遺伝子解析を行った。73例から本人自身または両親の同意を得て遺伝子解析を行った。

臨床症状、遺伝形式、電気生理学的検査所見に基づいて、脱髄型CMT(CMT1、4、CM TX)と軸索型CMT(CMT2)に分類した。CMT1型39例中CMT1Aが28例で、男14例、女15例、平均年齢 52 ± 17 歳、平均発症年齢 31 ± 26 歳であった。CMT1Aの59歳男性と70歳女性が経過中にCIDPを疑われていた。CMT2型は28例で、男15例、女13例、平均年齢 48 ± 20 歳、平均発症年齢 29 ± 23 歳であった。車いす使用は3例でCMT1型例よりも重症例が多い傾向がみられた。CMT2型の70歳女性が経過中にCIDPを疑われて、IVIg治療を受けていたが改善はみられていない。CMT1型と2型の発症年齢は両型ともに20歳以下の発症が過半数であったが、50歳以降にもピークがあり発症年齢に二峰性を認めた。

遺伝子解析では73例中、PMP22重複が28例(38%)と最も多く、NFL変異3例、MFN2変異4例、EGR2変異2例、MPZ変異3例、PMP22欠失2例、DNMT1変異1例、TTR変異1例、TFG変異1例など計51例(70%)に遺伝子異常を認めた。未確定例が22例(30%)であったが、CMT2型の28例中17例(61%)で検索した限りでは遺伝子異常がみつからなかった点が特徴的であった。

これまでCMT疑い例の半数以上で遺伝子異常が未同定であると報告されているが、今回の自験例の検討ではCMT1の約9割、CMT2の約4割の症例で遺伝子異常が明らかとなった。これは、新たな原因遺伝子の発見と解析技術の向上によるものと考えられる。原因遺伝子未確定例が約3割であり、今後、エキソーム解析を含めた詳細な検討を計画している。

⑧CMTの病態解明・治療法開発：

遺伝子異常が明らかなCMTに関して、京都大学iPS研究センター井上治久先生と共同研究が進行している。当面は、軸索型CMTを中心にiPS細胞の確立をすすめる予定である。

E. 結論

本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医およびCMT患者会と協力して、「CMT診療マニュアル」の普及、ホームページの充実と研究内容の公開、国内におけるCMT患者の療養状況の調査、ロボット技術のCMT患者への活用、CMTの分子疫学研究、CMT遺伝子関連iPS細胞の研究、CMTに関する公開講座、CMT相談活動（遺伝カウンセリングを含む）などを行った。本研究は、CMTに関する医療関係者の理解度の向上、CMT患者の療養環境の整備・向上および就労を含む自立支援、CMTの分子疫学の解明・新規治療法への発展に確実に寄与し、適切な医療資源の活用を通じて国民全体の医療福祉に貢献するものである。

F. 研究発表

研究代表者 中川正法

論文発表

- 1 Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 91:320-329, 2012.
- 2 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病 1. 病態・治療。最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC75 末梢神経障害。152-160、2012
- 3 中川正法。「Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩」。Annual review 神経。211-222, 2013。

学会発表

- 1 中川正法第「整形外科医が知っておくべき神経内科疾患」85 回日本整形外科学会学術総会 教育研修講演36「日常診療の要点」平成24年5月19日（土） 京都
- 2 中川正法、滋賀健介、能登祐一、水田依久子、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチーの臨床的、遺伝学的研究：自験例60例の検討」第23回日本末梢神経学会学術集会 2012年8月31日 福岡

- 3 中川正法、水田依久子、田邑愛子、笠井高士、吉田誠克、上道知之。「TFG 遺伝子異常が確認されたHMSN-Pの1例」日本神経学会 第97回近畿地方会 平成24年12月8日（土） 大阪
- 4 Masanori Nakagawa. Morning Lecture in Division of Neurology of the Hospital das Clinicas of the University of Sao Paulo School of Medicine. "The Japanese Overseas Scientific research: from clinical basis to gene discovery". August 2th, 2012, Sao Paulo, Brazil.

分担研究者

山下 敏彦

論文発表

- 1) 渡邊耕太, 木井雄一郎, 鈴木智之, 寺本篤史, 山下敏彦: 骨・関節のバイオメカニクス—最近の進歩. 足・足関節のバイオメカニクス—足部アライメントの荷重による変化の検討. 整・災外 55: 1417-1421, 2012.
- 2) Watanabe K, Kitaoka HB, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN. The role of ankle ligaments and articular geometry in stabilizing the ankle. *Clin Biomech* 27:189-195, 2012

学会発表

- 1) 木井雄一郎、鈴木智之、渡邊耕太、寺本篤史、山下敏彦: 足部の荷重によるアライメント変化の画像解析—距舟関節—. 第85回日本整形外科学会 平成24年5月17-20日 於: 京都
- 2) 木井雄一郎、渡邊耕太、鈴木智之、寺本篤史、山下敏彦: 内側縦アーチの荷重による3次元のアライメント変化の検討. 第37回日本足の外科学会学術集会 平成24年10月18, 19日 於: 箱根

蜂須賀研二

論文発表

- 1) 蜂須賀研二, 和田太. 腎不全に伴う末梢神経障害例へのリハビリテーション. 腎臓リハビリテーション. 第1版, 上月正博 (編著), 医歯薬出版, 東京, 2012, 414-419.
- 2) 蜂須賀研二. ポリオ後症候群. 標準リハビリテーション医学. 第3版, 伊藤利之, 大橋正洋, 千田富義, 永田雅章 (編集), 医学書院, 東京, 2012, 387-388
- 3) 蜂須賀明子, 松嶋康之, 蜂須賀研二: 腕神

経叢損傷後の複合性局所疼痛症候群にドラッグチャレンジテストが有用であった1例. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 49:512-517, 2012

- 4) 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポストポリオ症候群のリハビリテーション. 総合リハ 40:675-679, 2012

学会発表

- 1) 松嶋康之, 伊藤英明, 蜂須賀明子, 小田太士, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係 (第1報): ポリオ罹患患者でのDNA酸化障害. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012年5月, 福岡市
- 2) 蜂須賀明子, 岩永勝, 小田太士, 松嶋康之, 和田太, 蜂須賀研二, 佐伯覚: ポリオ患者におけるF波出現率と波形の検討. 第49回リハビリテーション医学会学術集会, 2012年5月, 福岡市
- 3) 蜂須賀明子, 阿部達哉, 小森哲夫, 岩永勝, 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ患者の反復F波に関する検討. 第42回臨床神経生理学会, 2012年11月, 東京

滋賀健介

論文発表

- 1) Shiga K, Noto Y, Mizuta I, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. J Periph Nerv Syst 17:206-209; 2012.
- 2) Shiga K, Tsuji Y, Fujii C, Noto Y, Nakagawa M. Demyelinating features in sensory nerve conduction in Fisher syndrome. Intern Med 51: 2307-2312; 2012.
- 3) Shiga K, Tanaka E, Isayama R, Mizuno T, Itoh K, Nakagawa M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to administration of pegylated interferon- α 2b:a neuropathological case report. Intern Med 51:217-221; 2012.

学会発表

- 1) 滋賀健介, 能登祐一, 中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした自己記入式アンケート調査結果. 第23回日本末梢神経学会, 2012年8月31日, 博多市
- 2) 徳田直輝, 島本早希, 森井英貴子, 濱野愛,

能登祐一, 村西学, 笠井高士, 滋賀健介, 水田依久子, 中川正法. MPZ 遺伝子変異を認め Adie 瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の1例, 第98回日本神経学会近畿地方会, 大阪市

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分 担 研 究 報 告 書

足部の 3 次元のアライメント解析法と 足関節靭帯の関節安定性における役割の研究

研究分担者 山下敏彦 札幌医科大学医学部 教授

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）は足部の変形と障害をきたすことが多く、手術治療が必要になることがある。足部の 3 次元のアライメントや靭帯の役割を解明する目的で、CT による 3 次元画像解析と、未固定人体標本を用いた足関節靭帯の生体力学的研究を行った。荷重時 CT データから足骨格を 3 次元化することで、荷重による構造の変化を詳細にとらえることが可能となった。また生体力学的研究からは、足関節を構成する靭帯の関節安定性における貢献度が解明された。これらの知見は、CMT 足部障害の治療成績向上に寄与すると考えられた。

研究協力者

渡邊耕太

（札幌医科大学医学部整形外科）

A. 研究目的

CMT は四肢の麻痺に伴う変形・機能障害を生じ、特に足の障害が多い。変形には凹足、内反尖足、鉤爪趾などがあるが、麻痺や病状によりその程度は症例ごとに異なる。これらの病状把握には 3 次元的な画像評価が有用である。また手術治療法は靭帯などの軟部組織の処理や骨切り・関節固定など多彩である。

本研究の目的は以下の 2 つである。①足部の 3 次元的なアライメントを CT 画像を用いて解析する方法を確立すること、②足関節の靭帯の関節安定性に関する役割を解明すること。

B. 研究方法

研究①：対象は足部外傷・障害の既往のない男性 7 例 7 足、平均年齢 33 歳とした。CT 撮影肢位は仰臥位で足関節中間位とした。足部に荷重をかけた条件での撮影も行うために軸荷重装置を使用し、非荷重条件では片脚 2kg、荷重時は片脚に体重の 1/3 を負荷した。CT 撮影で得られた画像データを PC に取り込み、解析ソフトを用いて足部

の骨輪郭を抽出し 3 次元モデルを作製した後、荷重時と非荷重時の足部骨モデルを舟状骨で重ね合わせ、骨の変位量を足根骨の位置変化を 3 次元的に検討した。

研究②：未固定凍結人体足標本 16 体を用いた。力学試験機に標本を装着し、足関節へ前後、内外側、内外旋方向の力を作用させた際の変位量を測定した。また靭帯切離前後で同じ量だけ変位させる際に必要な力の変化量から、足関節安定性について各靭帯が担っている貢献度を算出した。本研究は実験施設における倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

研究①：得られた非荷重時と荷重時の 3 次元足骨モデルを舟状骨で重ね合わせることで、荷重による足構造の変化を可視化することが可能であった。舟状骨は荷重によって距骨に対して前方へ 2.4mm、外側へ 5.1mm、近位方向へ 1.2mm 移動していた。回旋方向の移動量は、外返し方向 15.6°、背屈 8.8°、外転 4.9° であった。

研究②：垂直荷重のかからない条件では、外側靭帯は足関節前方安定性の 70～80%に、三角靭帯は後方安定性の 50～80%を担っていた。両靭帯は回旋安定性の 50～80%を担っていた（図 1）。

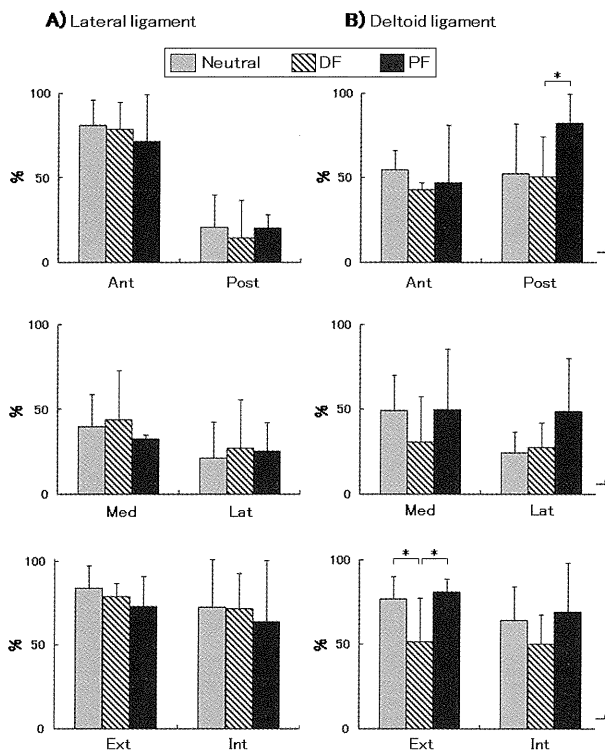


図 1 各靱帯の前後、内外側、内外旋方向での足関節安定性における役割（貢献度%）

Lateral ligament: 外側靱帯、
 Deltoid ligament: 三角靱帯
 Neutral: 足関節中間位、DF: 背屈位、PF: 底屈位
 Ant: 前方、Post: 後方、Med: 内側、Lat: 外側、
 Ext: 外旋、Int: 内旋
 *: $p < 0.05$

D. 考察

本研究①により、今まで難しかった CT による荷重時の足部 3 次元的变化を詳細に分析しえた。この方法を応用することで CMT における足部変形の詳細な病態把握が可能となり、手術術式決定の目安になりうると考えられた。

また研究②の結果からは、手術における靱帯解離術による足関節への影響を考察することができるだろう。

E. 結論

CT による 3 次元画像解析と足関節の生体力学的基礎研究により、CMT の足部障害の病態把握と

手術の選択や改良に有用な情報を提供できる。これらを通して、CMT 足部障害の治療成績向上に貢献できると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡邊耕太, 木井雄一郎, 鈴木智之, 寺本篤史, 山下敏彦: 骨・関節のバイオメカニクス—最近の進歩. 足・足関節のバイオメカニクス—足部アライメントの荷重による変化の検討. 整・災外 55: 1417-1421, 2012.

2) Watanabe K, Kitaoka HB, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN. The role of ankle ligaments and articular geometry in stabilizing the ankle. Clin Biomech 27:189-195, 2012

2. 学会発表

1) 木井雄一郎, 鈴木智之, 渡邊耕太, 寺本篤史, 山下敏彦: 足部の荷重によるアライメント変化の画像解析 —距舟関節—. 第 85 回日本整形外科学会 平成 24 年 5 月 17-20 日 於: 京都

2) 木井雄一郎, 渡邊耕太, 鈴木智之, 寺本篤史, 山下敏彦: 内側縦アーチの荷重による 3 次元アライメント変化の検討. 第 37 回日本足の外科学会学術集会 平成 24 年 10 月 18, 19 日 於: 箱根

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
該当なし

脳梗塞に遺伝性圧脆弱性ニューロパチーを合併した 1 症例

研究分担者 蜂須賀研二 産業医科大学 教授

研究要旨

脳梗塞片麻痺のリハビリテーション目的で入院したが、臨床経過、神経学的所見、電気生理学的検査から遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（HNPP）を疑い、遺伝子解析の結果 HNPP と確定診断した症例を経験した。HNPP は圧迫や絞扼によって単ニューロパチーが誘発される稀な疾患であり、PMP22 遺伝子の欠失によって生じ確定診断には遺伝子解析が必要である。HNPP の症例に対しては、圧迫を避けるような生活指導を行い、リハビリテーションでは過負荷を避けることが重要である。

研究協力者

松嶋康之，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）

岩永勝

（産業医科大学若松病院リハビリテーション科）

A. 研究目的

遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: HNPP）は、圧迫や絞扼によって単ニューロパチーが誘発される稀な疾患である。

Charcot-Marie-Tooth 病 1A が PMP22 遺伝子の重複によって生じるのに対し、HNPP は PMP22 遺伝子の欠失によって生じる。

今回、脳梗塞片麻痺のリハビリテーション目的で入院したが、複数回の絞扼性ニューロパチーの既往、深部腱反射減弱、非定型的な麻痺の経過により HNPP を疑い、遺伝子解析の結果 HNPP と確定診断した症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例検討

C. 研究結果

【症例】80 歳，男性．主訴：左上肢の使いにくさ

現病歴：H11 年に脳梗塞左片麻痺を発症した．発症後 3 ヶ月の時点では左手指がわずかに集団屈曲する程度の重度の麻痺を認めていたが、発症 4 ヶ月以降に左手指の機能が著しく回復した．自宅退院後、左上肢の脱力を生じ脳卒中の疑いで頭部 MRI を撮影したが脳卒中を否定されたことが数回あった．H24 年に脳梗塞片麻痺に対する経頭蓋磁気刺激療法目的で当科に入院した．

既往歴：複数回の尺骨神経麻痺，腓骨神経麻痺あり．狭心症・高血圧あり．家族歴：類症なし．

現症：左片麻痺軽度（Brunnstrom stage 上肢 V 手指 V 下肢 V）．両母指球筋・第一背側骨間筋に筋萎縮あり．深部腱反射は四肢で減弱．感覚は左下腿前面から足底に表在覚低下・しびれあり．

神経伝導検査・針筋電図検査：両手根管症候群，両肘部管症候群，左腓骨神経麻痺の所見あり．

経過：複数回の絞扼性ニューロパチーの既往，深部腱反射減弱，非定型的な麻痺の経過があり，両手根管症候群，両肘部管症候群，左腓骨神経麻痺が判明し，臨床的に HNPP を想定した．家族歴は明らかでなかったが，遺伝子解析（FISH 法）を実施したところ PMP22 遺伝子の欠失を認め HNPP と確定診断した．HNPP の診断後，胡坐や正座，腕枕など圧迫肢位を避けるように日常生活の指導を行い，訓練では運動負荷が過度にならないように

注意した。

D. 考察

脳梗塞による中枢性麻痺に HNPP による末梢性麻痺を合併した症例を経験した。

脳卒中後の片麻痺の回復は、通常発症 3 ヶ月以降はあまり起こらず、手指機能は 3 ヶ月時点で分離運動がないと将来実用的にならないと考えられている。本症例では発症 3 ヶ月時点では手指はわずかに屈曲する程度であり、発症 4 ヶ月以降に急速に麻痺が改善する非典型的な経過であった。麻痺の改善が遅れて起こったのは、脳梗塞発症時に絞扼性ニューロパチーの合併があり、その回復がみられた可能性がある。また左上肢脱力を生じ脳梗塞が疑われたエピソードも絞扼性ニューロパチーであった可能性がある。

HNPP は常染色体優性遺伝であるが男性に多く、症状に気づかないことも多い。腓骨神経麻痺や手根管症候群などの絞扼性ニューロパチーを呈し、症状は一般に軽度であり、麻痺は数日から数か月で回復する。しかし進行するとポリニューロパチーの所見を示し、電気生理学的検査のみでは診断が困難であり、確定診断には遺伝子解析が必要である。

HNPP のリハビリテーションは、四肢の圧迫肢位を避けるような生活指導が中心となる。片麻痺患者では圧迫を避けるために装具の適合も重要である。また、加圧トレーニングのような末梢神経を圧迫する危険がある訓練は避けるべきである。重労働により HNPP が顕在化した報告（大西晃生他、産衛誌 39:66-67, 1997）もあり、訓練は過負荷を避ける必要がある。

E. 結論

片麻痺で非定型的な経過や所見を示す場合はニューロパチーの合併を念頭におき精査を行う必要がある。HNPP の診断には遺伝子解析が必要であり、リハビリテーションでは圧迫肢位を避ける生活指導を行い、過度な運動負荷を避けることが

重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 蜂須賀研二, 和田太. 腎不全に伴う末梢神経障害例へのリハビリテーション. 腎臓リハビリテーション. 第 1 版, 上月正博 (編著), 医歯薬出版, 東京, 2012, 414-419.
- 2) 蜂須賀研二. ポリオ後症候群. 標準リハビリテーション医学. 第 3 版, 伊藤利之, 大橋正洋, 千田富義, 永田雅章 (編集), 医学書院, 東京, 2012, 387-388
- 3) 蜂須賀明子, 松嶋康之, 蜂須賀研二: 腕神経叢損傷後の複合性局所疼痛症候群にドラッグチャレンジテストが有用であった 1 例. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 49:512-517, 2012
- 4) 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポストポリオ症候群のリハビリテーション. 総合リハ 40:675-679, 2012

2. 学会発表

- 1) 松嶋康之, 伊藤英明, 蜂須賀明子, 小田太士, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係 (第 1 報): ポリオ罹患患者での DNA 酸化障害. 第 49 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012 年 5 月, 福岡市
- 2) 蜂須賀明子, 岩永勝, 小田太士, 松嶋康之, 和田太, 蜂須賀研二, 佐伯覚: ポリオ患者における F 波出現率と波形の検討. 第 49 回 リハビリテーション医学会学術集会, 2012 年 5 月, 福岡市
- 3) 蜂須賀明子, 阿部達哉, 小森哲夫, 岩永勝, 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ患者の反復 F 波に関する検討. 第 42

回臨床神経生理学会, 2012年11月, 東京

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした 自己記入式アンケート調査報告

研究分担者 滋賀健介 京都府立医科大学総合医療・医学教育学 講師

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）の患者を対象とし、患者の発症年齢・初発症状や ADL、就労状況に関する自己記入式アンケート調査を行ったところ、131 名の CMT 患者から回答を得た。発症年齢は平均 27.1 歳であったが、若年層と 40 歳台の二層性のピークが存在した。初発症状は 76.2% が下肢症状であったが、上肢症状で気づかれる患者も 16.4% 存在した。76.1% の患者が modified Rankin scale (mRS) 0-3 であり、車椅子レベルの患者は約 2 割であった。回答者の 35.7% が就労中、15.1% は主婦、8.7% は就学中であり、60% の CMT 患者は何らかの社会活動に参加していた。その一方で 11.9% が休職中、16.9% は就労を諦めており、この層は mRS 3-4 レベルの患者が多かった。中等度の ADL レベル障害のある CMT 患者への就労支援が重要と考えられた。

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)は、遠位優位の筋萎縮・筋力低下を主症状とする進行性の遺伝性ニューロパチーである。「進行は緩徐で軽症疾患である」との必ずしも正しくない認識から、医師や患者自身が継続診療を中断する場合も多く、長期的な実態把握は十分ではない。今回、医療機関を通じて CMT 患者自身に記入してもらう自己記入式アンケートを施行し CMT の実態把握を行ったので報告する。

B. 研究方法

2010 年に施行した全国神経内科学会・小児科学会・足の外科学会教育関連施設に対して行ったアンケート調査¹⁾で、1 人以上の CMT 患者を診療していると回答した 244 施設を対象とした。該当施設に通院中の CMT 患者に自己記入式アンケートの配布を依頼し、患者あるいは家族に回答してもらった。アンケートの内容は、年齢・就労状態・発症年齢・初発症状・家族歴・現在の ADL（推定 modified Rankin Scale、以下 mRS）・しびれや痛みの有無・受けている医療処置・通院頻度などである。mRS = 2 については、2a（自立し、動作も遅くない）と 2b（自立しているが動作には

時間を要する）に二分した²⁾。なお、本研究は京都府立医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- (1) 計 131 名から回答を得た。患者の年齢は 3 歳～81 歳（中央値 52 歳）、男性 71 名・女性 60 名であった。
- (2) 発症年齢は平均 27.1 ± 20.0 歳、中央値は 22 歳。20 歳未満に発症した患者が 46.9% を占めたが、40 歳台にもピークがある二相性分布を示した（図 1）。初発症状については、下肢症状発症(76.2%)、上肢症状発症(16.4%)、上下肢同時(5.7%)と約 3/4 の症例が下肢症状で発症していた。処女歩行が遅れていた患者は全体の 26.2% であった。
- (3) 患者の ADL・就労状況について：推定 mRS は、0 (2.3%)、1 (20.0%)、2a (17.7%)、2b (26.9%)、3 (9.2%)、4 (20.8%)、5 (3.1%) であった。就労状況等については、就労中 (35.7%)、休職中 (11.9%)、就労をあきらめている (16.9%)、主婦 (15.1%)、就学 (8.7%)、就学前 (1.6%)

であった。就労状況別の mRS 中央値は、就労中の患者は 2a、休職中の患者は 2b、就労をあきらめている患者は 3 であった (図 2)。一方、就労中の CMT 患者の 22.2%は mRS3-4 であった (図 2)。

- (4) 自分の CMT 病型について知っている患者は全体の 31.3%であった (CMT1 は 57.1%, CMT2 は 34.3%, CMT-I は 8.6%)。
- (5) 痛みがある患者は 48.8%、しびれがある患者は 56.8%であった。医療機関への受診間隔の中央値は 3 カ月で、受けた医療処置で多いものとしては、短下肢装具 (44.3%)、杖 (37.4%)、下肢リハビリ (40.5%) であった。

図.1 CMT患者の年齢別度数分布

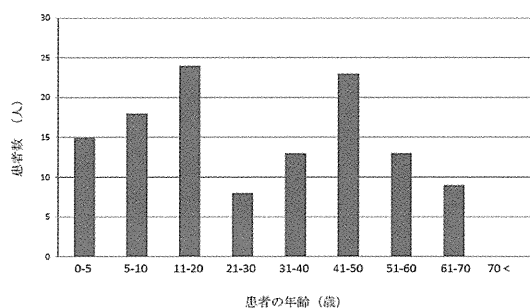
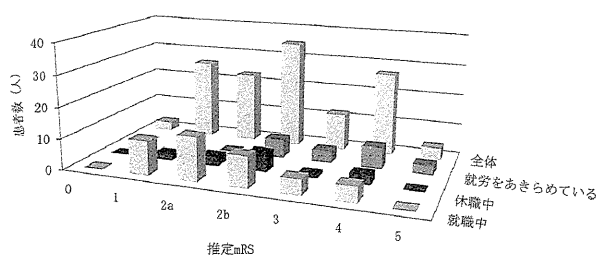


図2. 就職状況別の推定modified Rankin Scale



D. 考察

欧米の CMT1A に関する報告では、10 歳までに発症する患者の占める割合は 50-75%³⁾⁴⁾とされているが、本調査結果では 10 歳までに発症した患者は全体の 27.3%で、若年者が少なく高齢発症者が比較的多いという結果で、2 相性の発症年齢分布となっていた。欧米の報告と比べて若年発症者が少ない原因としては、人種による発症年齢の違いが関与している可能性が考えられる。患者の ADL は、mRS 4=20.8%、mRS 5=3.1%と車椅子

を利用する患者が約 20%を占めていた。これは、これまでの行ってきた医療機関アンケートや CMT 患者会へのアンケートよりも一致する結果であるが、欧米の報告にくらべると (mRS 4=0-2%、mRS 5=0%)²⁾⁵⁾、重症患者がやや多いのが特徴であった。また今回の調査で、患者の ADL が就労状況に影響していることが明らかとなった。今後 CMT の就労支援を考えていく上で重要であると考えられる。

E. 結論

CMT 患者の約 8 割は杖など何らかの手段を用いて歩行できている一方、軽度から中等度の歩行障害が就労に支障をきたしている。今後 CMT 患者への積極的な就労支援が望まれる。

謝辞

アンケート配付に御協力いただいた関係医療機関の先生方、アンケートに回答いただいた患者様に深謝いたします。

文献

- 1) 滋賀健介. シャルコー・マリー・トゥース病に関するアンケート結果. 「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」総合報告書、中川正法編、2012、27-40.
- 2) Pfeiffer G, Wicklein EM, Ratusinski T, et al., Disability and quality of life in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 548-550.
- 3) Birouk N, Guider R, Le Guern E, et al., Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p duplication in infancy and early childhood: clinical and electrophysiological phenotype and factors influencing disease severity in 119 cases. Brain 1997; 120:813-823.
- 4) Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, et al., The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. Brain 1997; 120:465-478.
- 5) Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, et al., Disease course of

Charcot-Marie-Tooth disease type 2: a
5-year follow-up study. Arch Neurol 2003;
60:823-828.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kensuke Shiga, Yuichi Noto, Ikuko Mizuta, Akihiko Hashiguchi, Hiroshi Takashima, Masanori Nakagawa. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. **J Periph Nerv Syst** 17:206-209; 2012.
- 2) Kensuke Shiga, Yukiko Tsuji, Chihiro Fujii, Yu-ichi Noto, Masanori Nakagawa. Demyelinating features in sensory nerve conduction in Fisher syndrome. **Intern Med** 51: 2307-2312; 2012.
- 3) Kensuke Shiga, Eijiroh Tanaka, Reina Isayama, Toshiki Mizuno, Kyoko Itoh, Masanori Nakagawa. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to administration of pegylated interferon- α 2b: a neuropathological case report. **Intern Med** 51:217-221; 2012.

2. 学会発表

- 1) 滋賀健介、能登祐一、中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした自己記入式アンケート調査結果. 第23回日本末梢神経学会, 2012年8月31日、博多市
- 2) 徳田直輝、島本早希、森井芙貴子、濱野愛、能登祐一、村西学、笠井高士、滋賀健介、水田依久子、中川正法. MPZ 遺伝子変異を認め Adie 瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の1例, 第98回日本神経学会近畿地方会、大阪市

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

研究成果の刊行に関する一覧表