

ュアル』の発刊<sup>27)</sup>，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．CMT の治療とケアには，神経内科医，整形外科医，リハビリテーション医，そして基礎研究者の協力が必要である．今後，CMT 患者会（「CMT 友の会」2008年6月設立，<http://www.j-cmt.org.jp>）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

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（研究代表者有村公良先生），「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 隆先生），厚生労働科学研究費補助金「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，「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」班の班員の皆様に深謝致します．特に，高嶋 博先生，滋賀健介先生のご指導に深謝致します．

中川 正法

## 文 献

- 1) Foley C, et al: Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 572-573, 2012.
- 2) Kurihara S, et al: An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology* 21: 246-250, 2002.
- 3) 滋賀健介: シャルコー・マリー・トゥース病患者に関するアンケート報告. 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」班平成 21 年度研究報告書 pp10-13. 2010.
- 4) Patzkó A, et al: Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11: 78-88, 2011.
- 5) 高嶋 博: 遺伝性ニューロパチーの診断と分子病態. *臨神経* 52: 399-404, 2012.
- 6) Choi B O, et al: Exome Sequencing is an Efficient Tool for Genetic Screening of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Human Mutation* 2012 On line
- 7) Bucci C, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and intracellular traffic. *Prog Neurobiol* 2012 [Epub ahead of print]
- 8) Hood J: Femoral neuropathy in scurvy. *N Engl J Med* 281: 1292-1293, 1969.
- 9) Passage E, et al: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*

- 10: 396–401, 2004.
- 10) 中川正法, 他: 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.
  - 11) Pareyson D, et al: Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 10: 320–328, 2011.
  - 12) Burns J, et al: Extended treatment of childhood Charcot-Marie-Tooth disease with high-dose ascorbic acid. *J Peripher Nerv Syst* 16: 272–274, 2011.
  - 13) Khajavi M, 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.
  - 14) Burns J, et al: Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol* 41: 305–308, 2009.
  - 15) Fledrich R, et al: A rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A recapitulates disease variability and supplies biomarkers of axonal loss in patients. *Brain* 135: 72–87, 2012.
  - 16) Ainsworth C: Networking for new drugs. *Nat Med* 17: 1166–1168, 2011.
  - 17) Fledrich R, et al: Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *British Medical Bulletin* 102: 89–113, 2012.
  - 18) Nakamura T, et al: Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-tooth disease with a novel EGR2 mutation. *Neurogenetics* 13: 77–82, 2012.
  - 19) Mazzeo A, et al: Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy disclosed by massive nerve root enhancement in CMT1A. *Muscle Nerve* 45: 451–452, 2012.
  - 20) Leeuwesteijn A E, et al: Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: a short-term to mid-term outcome study. *Foot Ankle Surg* 16: 142–147, 2010.
  - 21) 渡邊耕太, 他: シャルコー・マリー・トゥース病の外科的治療. *Peripheral Nerve* 22 (1): 22–30, 2011.
  - 22) Videler A J, et al: Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med* 42: 380, 2010.
  - 23) Maggi G, et al: Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 90: 628–637, 2011.
  - 24) Guillebastre B, et al: Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil* 90: 619–627, 2011.
  - 25) 松嶋康之, 他: 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.
  - 26) 滋賀健介, 他: シャルコー・マリー・トゥース病の治療. 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫. *難病と在宅ケア* 14: 33–36, 2008.
  - 27) CMT 診療マニュアル編集委員会 編: シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 金芳堂, 京都, 2010.

# Annual Review 神經 2013

2013年1月25日 発行

中外医学社

## 1) Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授 中川正法

**key words** diagnosis of CMT, medicinal therapy, surgical therapy, rehabilitation, social welfare, Mechanism-Based Therapeutic Strategies

### 要 旨

シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth: CMT) 病は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり世界の患者数は約260万人と推定されている。CMTは運動神経伝導速度に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。一般的に生命的予後はよいが、厚労省研究班報告では車椅子使用患者は約20%、寝たきり患者は1%とされている。CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され、CMTの遺伝子診断は大きく進展している。今後は次世代シーケンサーを用いた解析が主流になる。CMT1Aに対するアスコルビン酸臨床試験が国内外で行われたが、その有効性は確認できなかった。PMP22の発現抑制化合物を機械的にスクリーニングする方法が開発されている。Network pharmacologyによる新しい治療薬開発法が注目されている。最近、モデル動物を用いたバイオマーカーや治療法の研究が進んでいる。CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている。わが国を中心にロボットスーツ「HAL」の医師主導臨床治験が計画されている。外科的治療、リハビリテーション、装具療法、日常生活上の工夫もCMT患者の機能維持・改善にとって重

要である。

### 動 向

CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され、CMTの遺伝子診断は大きく進展している。今後は次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析が主流になる。CMT1Aに対するアスコルビン酸臨床試験が国内外で行われたが、その有効性は確認できなかった。PMP22の発現抑制化合物を機械的にスクリーニングする方法が開発されている。Network pharmacology (ネットワーク薬理学) というバイオインフォマティクスに基づく新しい治療薬開発法が注目されている。このネットワーク薬理学からデザインされたCMT1Aの治療法開発が進められている。最近、動物モデルでのバイオマーカーや治療法に関する研究が進んでいる。TrkB・TrkC作動性抗体とTremblerJマウス、間葉系幹細胞と脱髄性CMT、CMT1AとWlds、CMT2Eとテトラサイクリン感受性遺伝子、CMTX1とColony-stimulating factor-1、CMT2F/distal HMN2BとHDAC6阻害薬、CMT2Bとバルプロ酸などの研究が注目される。抗癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し、CMTの遺伝子変異が明らかとなった例が

報告されている。抗腫瘍薬投与前の神経伝導検査の実施は、末梢神経障害の重症化を防ぐ点で可能な限り推奨される。CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている。CMT患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には、CIDPの治療法に準じた対応を考慮してよいかもしれない。わが国を中心にロボットスーツ「HAL」の医師主導臨床試験が計画されている。外科的治療、リハビリテーション、装具療法、日常生活上の工夫もCMT患者の機能維持・改善にとって重要である。厚労省難治性疾患克服研究事業として、シャルコー・マリー・トゥース病に関する研究班が組織されている。

## A. CMTの臨床症状と遺伝子診断

シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth: CMT) 病は、1886年にJM. Charcot, P. Marie, HH. Toothによって報告された最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、すべての民族に認められる。CMTの有病率は、欧米ではこれまで2500人に1人といわれてきたが<sup>1)</sup>、最近の疫学調査でも人口10万人対9.7~82.4人とその頻度は高い<sup>2-6)</sup>。わが国では人口10万人対10.8人との報告があるが<sup>7)</sup>、実際の有病率はより高いと推定される。

CMTは一般的に0~20歳頃までに発症する緩徐進行性の疾患である。厚労省難治性疾患克服研究事業報告によれば、車椅子使用患者は約20%、寝たきり患者は1%とされている<sup>8)</sup>。原因遺伝子の解明にともない中枢神経障害を含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。CMTは正中神経の運動神経伝導速度 (MNCV) 38m/秒を基準に、脱髄型 (CMT1/CMT4)、軸索型 (CMT2)、中間型 (Intermediate-CMT) に大別される。CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>9,10)</sup>、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<sup>11)</sup>。Choiらは、エキソーム解析法により通常のDNA解析法では異常を見いだせなかった25例中8例 (32%) に遺伝子異常を検出したと報告した。エキソーム解析はCMT患者の遺伝子異常をより迅速、低コスト、かつより正確に見いだすことが可能であり、今後は次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析が主流になると考えられる<sup>12)</sup>。

## B. CMTに対する薬物治療

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/ $\gamma$ -linoleic essential fatty acids, vitamin E, coenzyme Q10, modafinilなどの使用報告がある<sup>13)</sup>。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の薬物療法

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、PMP22はミエリン形成におけるSchwann細胞の分化制御に重要であり、その軸索-髄鞘相互作用に関与している。

### 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<sup>14)</sup>。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、PMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。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<sup>15)</sup>、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)が投与群と非投与群によるオープン試験として行われた<sup>16)</sup>。40例が本臨床試験に登録された。残念ながら、プライマリーエンドポイントであるCMT 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の結果もわが国の研究班の結果と同様にアスコルビン酸の有効性は証明されなかった<sup>17-21)</sup>。しかし、Burnsらは、12カ月のアスコルビン酸RCT後に、12カ月の追加オープン試験(アスコルビン酸25~37mg/kg/day)を7~16歳の5例のCMT1A(男性4例、女性1例)患者に行い、CMAPは減少したが、四肢遠位部の筋力は有意に改善した。以上から、比較的軽症の若年CMT1Aにはアスコルビン酸の大量長期投与が有効である可能性が示された<sup>22)</sup>。わが国の研究班で行った臨床試験でも、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運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸20mg/kg/日を12カ月間投与し、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  $\mu$ 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<sup>23)</sup>。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、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、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オナプリステロンがCMT1A動物モデルに有効であることが報告された<sup>24)</sup>。しかし、オナプリステロンは肝毒性のためヒトに使用することはできない。一方、プロゲステロン刺激薬はPMP22、MPZのmRNA発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示すhereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)やnonsense-mediated mRNA decay関連MPZ変異CMTに有効であるかもしれない。この点に関する細胞レベルでの研究が必要である。

最近、培養細胞にPMP22を発現させ、その発現を抑制する化合物をオートマチックにスクリーニングするハイスループットな方法が開発されている<sup>10)</sup>。

### 5. 点変異によるCMTの薬物療法

#### 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。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<sup>25)</sup>。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し、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<sup>26)</sup>。Burnsらは、*PMP22*点変異 (Ser72Leu) を有する15歳の白人女性にクルクミンを50 mg/kg/day (1500mg, 250mg×6カプセル/分2) 4カ月、その後、75 mg/kg/day (2500mg, 250mg×10カプセル/分3) 8カ月の計12カ月間、経口投与した。安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかった。しかし、幸福感、満足感に関する自覚的な改善があったと報告している<sup>27)</sup>。

## 6. バイオマーカーの開発

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<sup>28)</sup>。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。Fledrichらは、CMT1Aラットモデルの坐骨神経と皮膚組織のメッセンジャーRNA (mRNA) 解析の結果から、*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*などの脂質代謝に関わる遺伝子発現がCMTラットの重症度と関連することを見出した。さらに、46例のCMT1A患者の皮膚生検のRNA解析から、*glutathione S-transferase theta 2*と*cathepsin A*のmRNAレベルがCMT1Aの軸索障害のバイオマーカーになる可能性を示した<sup>29)</sup>。

## 7. Network pharmacology

Network pharmacology (ネットワーク薬理学) というbioinformaticsに基づく新しい治療薬開発法が注目されている。このネットワーク薬理学からデザインされたCMT1Aの治療法開発が進められている<sup>30)</sup>。パリにあるPharnext社がCMT1A 60例を対象にPXT3003 (バクロフェン、

ナルトレキソン、ソルビトールの合剤) の治験を2010年から行っている。この3剤の特徴は、すでに臨床現場で使用されている、通常量の10～100分の1量を使用している、対象となったCMT1A 60例全例がこの3剤の本来の適応症となる疾患に罹患していないことである。2012年末には治験結果が発表される予定である。この治験の結果によっては、他のCMTに対してもネットワーク薬理学に基づく新たな創薬が期待される。

## C. モデル動物を用いた治療法の開発の最近の進歩

CMTのモデル動物による研究も進展しており、脱髄型CMTでは約25種類の動物モデルが報告されている (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>31)</sup>。

Sahenkらは、TrkBとTrkCに対する作動性抗体がTremblerJマウスの運動機能、電気生理所見、病理所見を改善すると報告している<sup>32)</sup>。Lealらは、間葉系幹細胞は、ミエリン再生、神経保護的作用/抗アポトーシス作用、静注後障害部位に集積、炎症抑制作用などがあることから、CMT1Bを含む脱髄性CMTの治療として有望であると指摘している<sup>33)</sup>。*Neurofilament light subunit gene (NF-L)* は、CMT2Eの原因遺伝子である。Dequenらは、hNF-L<sup>p22S</sup>変異遺伝子とテトラサイクリン感受性遺伝子を発現させたトランスジェニックマウス (hNF-L<sup>p22S</sup>; tTaマウス) に変異遺伝子の発現を抑制するドキシサイクリンを3カ月投与したところ、hNF-L<sup>p22S</sup>; tTaマウスのCMT症状が改善したと報告している<sup>34)</sup>。CMT1A, 1B, および1Xではマクロファージが関与する軽度の炎症性変化がみられ、これらの疾患の脱髄や軸索障害に関与していることが示されている。Grohらは、CMTX1マウスとColony-

stimulating factor-1 (CSF1) 欠損マウスを交配して作成したマウスは脱髄と軸索障害の劇的な改善を認めたと報告した<sup>35)</sup>。このマウスでは、CSF1 依存性マクロファージ活性がなく、ランヴィエ絞輪周辺および前シナプス終末には損傷を認めなかった。CSF1 とその受容体がCMTの治療標的分子になる可能性が示された。Meyer zu Horsteらは、CMT1Aトランスジェニックラット (CMTラット) と Wallerian degeneration slow (Wlds) ラットを交配させたダブルトランスジェニックラットの研究から、Wlds遺伝子がCMT1Aの軸索障害を改善させることを示した。ニコチン酸アミドは圧挫損傷による軸索障害を一過性に遅らせる効果があるが、ニコチン酸アミドはこのダブルトランスジェニックラットの軸索障害を改善しなかった<sup>36)</sup>。

27-kDa small heat-shock protein gene (*HSPB1*) 遺伝子はCMT2Fまたは遠位型HMN2Bの原因遺伝子である。d'Ydewalleらは、*HSPB1* 変異 (S135FとP182L) を導入したトランスジェニックマウスの研究から、アセチル化 $\alpha$ -tubulinの減少が末梢神経軸索輸送の障害を引き起こしていること、そして、histone deacetylase 6 (HDAC6) 阻害薬がアセチル化 $\alpha$ -tubulinを増加させ軸索輸送を改善し、*HSPB1TG*トランスジェニックマウスの症状を改善したと報告した。HDAC6阻害薬が遺伝性軸索障害の治療に有効かもしれない<sup>37)</sup>。Yamauchiらは、N1E-115神経芽細胞腫細胞に種々のCMT2B関連*Rab7*変異を発現させ、バルプロ酸の効果を検討した。変異*Rab7*は神経突起形成を阻害するが、バルプロ酸添加によって神経突起形成が改善した。この効果には、c-Jun N-terminal kinase (JNK) シグナル経路が関与しており、JNKがCMT治療の標的になる可能性が示唆された<sup>38)</sup>。Miskoらは、*MFN2*変異を導入した培養細胞を用いてミトコンドリア局在異常と軸索変性の関連を明らかに

し、*MFN1*発現増加が変異*MFN2*による軸索障害を改善することを報告した<sup>39)</sup>。

以上のように、CMTのモデル動物による治療法の開発研究は大きく進歩しており、その研究成果が臨床に応用される日が待たれる。

## D. 期待されるCMT治療戦略

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) 蛋白発現のコントロール: *PMP22*発現抑制物質のスクリーニングなど、2) 変異アレルの発現抑制: siRNA, deoxyribozymes, Antisense oligonucleotides (ASO), RNA trans-splicingアプローチなど、3) 欠損遺伝子・蛋白の補充: 欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用、4) 凝集体形成抑制: 凝集体形成や蛋白折りたたみ異常の阻害物質の探索などが期待される<sup>10)</sup>。

## E. 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ビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、HIV治療薬のジダノシン・ザルシタビン・サニルブジンなどがCMTの症状を悪化させる可能性のある薬剤として有名である ([http://www.charcot-marie-tooth.org/med\\_alert.php](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。P<sub>0</sub>変異マウスモデルでは、CD8陽性T細胞やマクロファージの浸潤を認めることから、タクロリムスの投与が行われたが、タクロリムスはP<sub>0</sub>変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある<sup>40)</sup>。

最近、癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し、CMTの遺伝子変異が明らかとなった例が報告されている<sup>41)</sup>。臨床症状を示さない



潜在的なCMT患者がいる可能性があり、抗腫瘍薬（ビンクリスチンなど）投与前の神経伝導検査の実施は、末梢神経障害の重症化を防ぐ点で可能な限り推奨される。神経伝導検査と遺伝子検査を組み合わせることで、より安全・安心な癌化学療法が可能となりうる。

## F. 炎症性ニューロパチーとCMT

CMT1Aを代表とする遺伝性ニューロパチーとCIDPとの合併例の検討から、CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている<sup>42)</sup>。CMT1マウスモデルにおいても免疫系の関与が示唆されることから、末梢神経組織への軽微な炎症細胞の浸潤を来す炎症過程が遺伝的な脱髄を助長している可能性が指摘されている<sup>43)</sup>。CMT患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には、CIDP様の炎症性ニューロパチーの治療法に準じた対応を考慮すべきである<sup>44)</sup>。

## G. 外科治療とリハビリテーション

### 1. 外科治療

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。Leeuwesteijnらは、CMTの凹足に対する骨切り術と軟部組織術の短期～中期の手術成績の後方視的検討を行った。CMT 33例（男性14例、女性19例）、手術時年齢平均28.1歳（13～59歳）の術後56.9カ月（13～153カ月）の評価では、疼痛、歩行障害が有意に改善し、90%の患者が足変形の矯正に満足していたと報告している<sup>45)</sup>。内反尖足

の外科治療はCMT患者により安定した歩行をもたらすと考えられるが、その手術適応や外科的治療施行時期についてのより明確な基準作成が必要とされている<sup>46)</sup>。

### 2. 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はあるといわれている。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、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<sup>47)</sup>。CMTに対する麻酔に関しては不明な点も多く、今後、CMTに対する適切な麻酔法に関するEBMに基づいた臨床現場への推奨が必要である。

### 3. リハビリテーション

これまでCMTに関して報告されたりハビリテーションに関する試験の中でCochrane Collaboration analysisではひとつだけレビュー基準に合致した垂れ足のリハビリに関する試験があるのみである<sup>48)</sup>。

「運動のし過ぎはよくないでしょうか？」とCMT患者または家族から尋ねられることが多い。「過労による筋力低下（overwork weakness）」についてはこれまでも論議が多い。CMTの症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが、重症例では、利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下していると報告されている<sup>49)</sup>。しかしCMT患者に日常生活において手の使用をひかえるようにアドバイスする十分なデータはない。

CMTの関節可動域制限の予防のために、発症早期から下腿三頭筋の持続伸張訓練を行う必要が

ある<sup>50)</sup>。Maggiらは、CMT 8例のトレッドミル、ストレッチ、呼吸、固有受容器刺激訓練を週2回、8週間行ったところ、足関節角度および6m歩行時間の改善を認めたと報告している<sup>51)</sup>。CMTにおける自律神経障害はあまり注目されていないが、CMTの4割に何らかの心機能異常を認めたと報告がある。El Mhandiらは、CMT 8例(CMT1A 4例、CMT2 4例)と正常対照者8例に24週間の運動療法を行い、運動療法前後での24時間Holter心電図を行い心拍変動を検討した。その結果、運動療法がCMTの副交感神経機能を改善させたと報告している<sup>52)</sup>。

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。

#### 4. 装具療法

装具使用においては、1) 機能障害にあった装具を、2) 使用目的と使用時間帯を明確にして、装着することが大切である。Guillebastreらは、CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラスティックバン短下肢装具の効果を比較した。その結果、短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善したと報告している<sup>53)</sup>。Roseらは、7～20歳のCMT 30例の2群に分けて、介入群には4週間の足関節の夜間連続固定を行い、その後、4週間の足関節のストレッチを行った。その結果、足関節の夜間固定は背屈角度を改善させたと報告している<sup>54)</sup>。

Burnsらは、3～14歳の小児CMT1A 10例にボツリヌストキシンAを6カ月毎に後脛骨筋と長腓骨筋に注射し、24カ月間観察した。安全性に問題はなかったが、凹足の進行予防効果はなかったと報告している<sup>55)</sup>。

#### 5. CMTに対するロボット技術の応用

下肢自立支援ロボットでは、レジナー<sup>®</sup> (日本

ロジックマシン)、ロボットスーツHAL (Hybrid Assistive Limb)<sup>®</sup> (筑波大学)がある。HAL<sup>®</sup>は、近位筋の障害もある重度障害のCMT患者に適応があることが報告された<sup>56)</sup>。下肢訓練支援ロボットでは、TEM (安川電機)、リハボット (山梨大学)、Gait trainer (Free University)、Locomat (Hocoma)、歩行支援ロボット (安川電機・産業医科大学)などが開発されている。平成23年度に厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、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 (HAL-HN01) に関する 医師主導治験の実施研究」班 (研究代表者 中島 孝先生) が組織され、補助ロボット技術の本格的な臨床治験が始まろうとしている。

#### 6. CMT患者の日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法は未だ開発されていないが、少しでもよい健康状態を維持することは重要である。日常的な運動習慣と食事療法が大切である。CMT患者は消費カロリー/日が健康者より有意に少なく、メタボリック症候群が多い傾向がみられる。「現在の体重を維持する」ことが重要である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、胼胝や潰瘍の形成に注意する。深部静脈血栓症とそれに関連する肺塞栓症にも注意が必要である<sup>57)</sup>。

#### むすび

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不十分であり、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かと思われる。CMTに関する研究・医療情報の普及を目的に平成21年度から厚労省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・

表1 シャルコー・マリー・トゥース病に関する最近の研究

## 最近のCMT有病率に関する報告

国・地域	報告年	対象人口 (人)	有病率調査時点	CMT有病率 (人口10万人対)			参考文献
				全CMT	CMT1	CMT2	
セルビア (ベオグラード)	2011	1576124	2007年12月1日	9.7	7.1	2.3	2
アイスランド	2010	307675	2007年1月1日	12.0	10.1	2.0	3
英国 (ニューキャッスル)	2012	259536	2010年9月1日	15.2			4
イタリア中部	2002	332115	1999年12月31日	17.5			5
ノルウエー東部地域	2011	297539	1996年1月1日	82.4	37.6	35.9	6
日本 (鳥取県)	2002	176086	2000年4月	10.8			7

## CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験

国・地域	試験方法	一次目標	結果	アスコルビン酸 投与量 (日)	症例数	年齢 (歳) (範囲)	投与期間 (月)	参考論文
1 France	RCT	CMTNS	無効/ 安全	1g/3g/placebo	投与 61/56 Placebo 62	38 (36-56)	12	17
2 Netherlands	RCT	正中神経の MCV	無効/ 安全	成人2g/ 14-18歳1.8g/ 9-13歳1.2g	投与 6 Placebo 7	< 25	12	18
3 Australia	RCT	正中神経の MCV	無効/ 安全	30mg/kg	投与 42 非投与 39	40955	12	19
4 Canada	オープン 試験	許容性	非許容性	5g/2.5g	投与 12 非投与 10	36±5	24	20
5 Italy/UK	RCT	CMTNS	無効/ 安全	1.5g/placebo	投与 138 Placebo 133	18-70	24	21
6 日本	オープン 試験	CMTNS	無効/ 安全	20mg/kg	投与 21 非投与 19	51±15	3	in preparation

## CMT患者の治療に関する症例報告

対象	報告年	治療薬	内容	参考文献
CMT1A	2011	アスコルビン酸	アスコルビン酸RCT後に追加の12カ月の追加オープン試験を5例のCMT1Aに行い筋力は有意に改善した。	22
CMT1B	2009	クルクミン	PMP22点変異 (Ser72Leu) を有する15歳女性患者にクルクミンを50mg/kg/dayを4カ月, その後, 75mg/kg/dayを8カ月, 経口投与した。安全性に問題はなかったが, 評価指標の改善はなかった。	27

## CMT遺伝子解析関連

対象	方法	内容	参考文献
CMT 25例	エキソーム解析	エキソーム解析法により通常のDNA解析法では異常を見いだせなかった25例中8例 (32%) に遺伝子異常を検出した。	12
CMT1A	培養細胞	培養細胞にPMP22を発現させ, その発現を抑制する化合物を機械的にスクリーニングする方法	10

## Network pharmacology (ネットワーク薬理学)

対象	治療薬	内容	参考文献
CMT1A	PXT3003	Pharnext社がCMT1A 60例を対象に行っているPXT3003 (パクロフェン, ナルトレキソン, ソルビトールの合剤) の臨床試験	30

## 動物モデルでのバイオマーカーや治療法に関する研究 (文献31)

対象	治療薬等	内容	参考文献
CMT1A	mRNA	CMT1A ラットモデルおよび CMTA 患者の皮膚生検の mRNA 発現解析と CMT1A の軸索障害の重症度に関する研究	29
TremblerJ マウス	作動性抗体	TrkB と TrkC に対する作動性抗体が TremblerJ マウスの運動機能, 電気生理所見, 病理所見を改善した.	32
CMT1	間葉系幹細胞	間葉系幹細胞は, ミエリン再生, 神経保護的作用/抗アポトーシス作用, 炎症抑制作用などがあり, 脱髄性 CMT の治療に有望	33
CMT2E	ドキシサイクリン	hNF-Lp22S 変異遺伝子とテトラサイクリン感受性遺伝子発現トランスジェニックマウス (hNF-Lp22S を; tTa マウス) に変異遺伝子の発現を抑制するドキシサイクリンを3カ月投与し CMT 症状が改善した.	34
CMTX1	CSF-1	CMTX1 マウスと Colony-stimulating factor-1 欠損マウスを交配して作成したマウスは脱髄と軸索障害の劇的な改善を認めた.	35
CMT1A	ニコチン酸アミド	CMT1A と Wallerian degeneration slow (Wlds) のダブルトランスジェニックラットでは軸索障害が改善する.	36
CMT2F /distal HMN2B	HDAC6 阻害薬	HDAC6 阻害薬が HSPB1TG トランスジェニックマウスの症状を改善させた.	37
CMT2B	バルプロ酸	CMT2B 関連 Rab7 変異発現培養細胞の異常がバルプロ酸添加により改善した.	38
CMT2A	MFN1	MFN1 発現増加が変異 MFN2 による軸索障害を改善した.	39
CMT1B	タクロリムス	タクロリムスは P0 変異マウスモデルの病態を悪化させた.	40

## 外科的治療, リハビリテーション, 装具療法, 日常生活上の工夫

対象	内容	参考文献
CMT 33例	足変形矯正術後の平均 56.9 カ月後評価では, 疼痛, 歩行障害が有意に改善し, 90% の患者が足変形の矯正に満足していた.	45
CMT1A 49例	CMT の症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが, 重症例では利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下している.	49
CMT 9例	運動療法を 20~34 カ月間継続した CMT 群では運動機能が維持されていた.	50
CMT 8例	トレッドミル, ストレッチ, 呼吸, 固有受容器刺激訓練を週 2 回, 8 週間行い足関節角度および 6m 歩行時間の改善を認めた.	51
CMT 8例	24 週間の運動療法は CMT の副交感神経機能を改善させた.	52

## その他の CMT 関連研究

対象	内容	参考文献
EGR2	癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し, CMT の遺伝子変異が明らかとなった例.	41
CMT と CIDP	CMT 患者 250 人に 1 人が CIDP 様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている.	42-4

## CMT 関連ウェブサイト

内容	ホームページ
遺伝子変異	<a href="http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations">http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations</a>
薬剤関連	<a href="http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php">http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php</a>
CMT 患者会	<a href="http://www.j-cmt.org.jp">http://www.j-cmt.org.jp</a>
CMT 研究班	<a href="http://www.cmt-japan.com/index.html">http://www.cmt-japan.com/index.html</a>

**厚生労働省関連研究班**

- 厚生労働省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」 研究代表者 中川正法
- 厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「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」 研究代表者 高嶋 博
- 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「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 研究代表者 山村 隆
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器, 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 (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」 研究代表者 中島 孝

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<sup>58)</sup>, 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。

CMTの治療とケアには, 神経内科医, 整形外科医, リハビリテーション医, そして基礎研究者の協力が必要である。今後, CMT患者会 (「CMT友の会」2008年6月設立, 現在の会員数は約230名, ホームページ<http://www.j-cmt.org.jp>) 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**

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 (研究代表者有村公良先生) ならびに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」班の班員の皆様ならびに京都府立医科大学神経内科電気生理グループの皆様に深謝いたします。

**文献**

1) Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet.* 1974; 6: 98-118.

2) Mladenovic J, Milic Rasic V, Keckarevic Markovic M, et al. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in the population of Belgrade, Serbia. *Neuroepidemiology.* 2011; 36: 177-82.

3) Guthmundsson B, Olafsson E, Jakobsson F, et al. Prevalence of symptomatic Charcot-Marie-Tooth disease in Iceland: a study of a well-defined population. *Neuroepidemiology.* 2010; 34: 13-7.

4) Foley C, Schofield I, Eglon G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 572-3.

5) Morocutti C, Colazza GB, Soldati G, et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a central-southern region of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology.* 2002; 21: 241-5.

6) Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, et al. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 39-48.

7) Kurihara S, Adachi Y, Wada K, et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology.* 2002; 21: 246-50.

8) 滋賀健介. シャルコー・マリー・トゥース病患者に関するアンケート報告. 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」班平成21年度研究報告書. 2010. p.10-3.

9) Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011; 69: 22-33.

10) Patzko A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11: 78-88.

11) 高嶋 博. 遺伝性ニューロパチーの診断と分子病態. *臨床神経.* 2012; 52: 399-404.

- 12) Choi BO, Koo SK, Park MH, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat.* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
- 13) Carter GT, Han JJ, Mayadev A, et al. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a case series. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006; 23: 412-6.
- 14) Hood J. Femoral neuropathy in scurvy. *N Engl J Med.* 1969; 281: 1292-3.
- 15) 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.
- 16) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹, 他. Charcot-Marie-Tooth病1Aに対するアスコルビン酸投与の有効性の検討. *Peripheral Nerve.* 2007; 18: 210-2.
- 17) Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1103-10.
- 18) Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med.* 2009; 7: 70.
- 19) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 537-44.
- 20) Toth C. Poor tolerability of high dose ascorbic acid in a population of genetically confirmed adult Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Acta Neurol Scand.* 2009; 120: 134-8.
- 21) Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 320-8.
- 22) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Extended treatment of childhood Charcot-Marie-Tooth disease with high-dose ascorbic acid. *J Peripher Nerv Syst.* 2011; 16: 272-4.
- 23) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology.* 2005; 65: 681-9.
- 24) Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med.* 2003; 9: 1533-7.
- 25) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W, et al. Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 841-50.
- 26) 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.
- 27) Burns J, Joseph PD, Rose KJ, et al. Effect of oral curcumin on Dejerine-Sottas disease. *Pediatr Neurol.* 2009; 41: 305-8.
- 28) Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, et al. 168th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). *Neuromuscul Disord.* 2010; 20: 839-46.
- 29) Fledrich R, Schlotter-Weigel B, Schnizer TJ, et al. A rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A recapitulates disease variability and supplies biomarkers of axonal loss in patients. *Brain.* 2012; 135: 72-87.
- 30) Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med.* 2011; 17: 1166-8.
- 31) Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW. Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Br Med Bull.* 2012; 102: 89-113.
- 32) Sahenk Z, John C, Lin JC, et al. TrkB and TrkC agonist antibodies improve function, electrophysiologic and pathologic features in TremblerJ mice. *Experimental Neurol.* 2010; 224: 495-506.
- 33) Leal A, Ichim TE, Marleau AM, et al. Immune effects of mesenchymal stem cells: Implications for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cellular Immunology.* 2008; 253: 11-5.
- 34) Dequen F, Filali M, Larivière RC, et al. Reversal of neuropathy phenotypes in conditional mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 2616-29.
- 35) Groh J, Weis J, Zieger H, et al. Colony-stimulating factor-1 mediates macrophage-related neural damage in a model for Charcot-Marie-Tooth disease type 1X. *Brain.* 2012; 135: 88-104.

- 36) Meyer zu Horste G, Miesbach TA, Muller JI, et al. The Wlds transgene reduces axon loss in a Charcot-Marie-Tooth disease 1A rat model and nicotinamide delays post-traumatic axonal degeneration. *Neurobiol Dis.* 2011; 42: 1-8.
- 37) d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM, et al. HDAC6 inhibitors reverse axonal loss in a mouse model of mutant HSPB1-induced Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* 2011; 17: 968-874.
- 38) Yamauchi J, Torii T, Kusakawa S, et al. The mood stabilizer valproic acid improves defective neurite formation caused by Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant Rab7 through the JNK signaling pathway. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 3189-97.
- 39) Misko AL, Sasaki Y, Tuck E, et al. Mitofusin2 mutations disrupt axonal mitochondrial positioning and promote axon degeneration. *J Neurosci.* 2012; 32: 4145-55.
- 40) Ip CW, Kroner A, Kohl B, et al. Tacrolimus (FK506) causes disease aggravation in models for inherited peripheral myelinopathies. *Neurobiol Dis.* 2009; 33: 207-12.
- 41) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, et al. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel EGR2 mutation. *Neurogenetics.* 2012; 13: 77-82.
- 42) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain.* 2004; 127: 193-202.
- 43) Martini R, Toyka KV. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 457.
- 44) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy disclosed by massive nerve root enhancement in CMT1A. *Muscle Nerve.* 2012; 45: 451.
- 45) Leeuwesteijn AE, de Visser E, Louwerens JW. Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: a short-term to mid-term outcome study. *Foot Ankle Surg.* 2010; 16: 142-7.
- 46) 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. *Peripheral Nerve.* 2011; 22: 22-30.
- 47) Brock M, Guinn C, Jones M. Anesthetic management of an obstetric patient with Charcot-Marie-Tooth disease: a case study. *AANA J.* 2009; 77: 335-7.
- 48) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, et al. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD003908.
- 49) Videler AJ, Beelen A, Nollet F. Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med.* 2010; 42: 380.
- 50) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L. Self-reported follow-up post-intervention adherence to resistance exercise training in Charcot-Marie-Tooth disease patients. *Muscle Nerve.* 2010; 42: 456.
- 51) Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L, et al. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011; 90: 628-37.
- 52) El Mhandi L, Pichot V, Calmels P, et al. Exercise training improves autonomic profiles in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve.* 2011; 44: 732-6.
- 53) Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011; 90: 619-27.
- 54) 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: 113-9.
- 55) Burns J, Scheinberg A, Ryan MM, et al. Randomized trial of botulinum toxin to prevent pes cavus progression in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve.* 2010; 42: 262-7.
- 56) 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.* 2011; 22: 31-8.
- 57) 滋賀健介, 中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の治療. 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫. *難病と在宅ケア.* 2008; 14: 33-6.
- 58) CMT診療マニュアル編集委員会, 編. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 京都: 金芳堂; 2010.

## 特 骨・関節のバイオメカニクス 集 ー最近の進歩

### 足・足関節のバイオメカニクス

#### ー足部アライメントの荷重による変化の検討ー

渡 邊 耕 太\* 木 井 雄 一 郎\* 鈴 木 智 之\*  
寺 本 篤 史\* 山 下 敏 彦\*

**要旨:** 筆者らはこれまで、荷重下の CT 撮影を行い、荷重による足部の三次元的アライメント変化を報告してきた。仰臥位で専用の軸荷重装置を使用し、体重の 2/3 を両脚に負荷して CT 撮影を行い、画像解析ソフトにより骨表面三次元モデルを作製した。非荷重時と荷重時モデルの距骨を完全に重ね合わせることで、両条件間で距骨に対する舟状骨の変位が視覚化された。距骨に直交座標系を設定し、舟状骨の三次元的な変位量を定量的に計測した。その結果、荷重によって舟状骨は距骨に対して外側方向へ移動し、かつ外返し・背屈・外転するという複合運動であることが示された。足・足関節の生体内三次元画像解析の研究に荷重条件を付加することにより、アライメント異常や関節不安定性をきたす疾患の病態解明や治療法の検討に有用な情報が提供できると考えられた。

#### はじめに

CT 像は骨の輪郭を明瞭に描出できるという利点を有する。一方、立位や立位の状態を模倣した長軸方向の荷重を足部にかけての撮影は困難であるため、下肢の荷重関節における荷重条件下の評価には不向きであった。しかし、近年荷重をかけての CT 撮影が試みられ、さらには画像解析技術の進歩により CT 像を三次元化することが容易となってきたため、これらを組み合わせた生体内三次元画像解析が可能となった。下肢の関節のアライメントや動きの評価では、これらが荷重関節で

あるという特徴から荷重状態で評価されることが望まれる。筆者らは、非荷重と荷重条件間で足部のアライメントがどのように変化するかについて、CT データを用いて三次元的に定量化し報告してきた<sup>1)2)</sup>。本稿では、まず筆者らが行っている方法を紹介し、次に諸家による研究報告をまとめることで、足・足関節の CT 像によるバイオメカニクス研究の現状を述べる。

#### I. 非荷重・荷重条件 CT データを用いた足部アライメントの荷重による変化の三次元的検討

##### 1. 方 法

##### 1) CT 撮影時の荷重方法

仰臥位で CT 撮影を行う際に、専用の軸荷重装置 (L-Spine, Dynawell 社) を用いて荷重状態を再現した。被験者は、CT 撮影台上で仰臥位にてジャケットを着用し、ジャケットと足台とを連結

\* Kota WATANABE et al, 札幌医科大学医学部, 整形外科学教室

Analysis of foot alignment using three-dimensional CT image in weight-bearing condition

**Key words:** Three-dimensional image analysis, Weight-bearing CT, Talonavicular joint/foot





図 1 軸荷重装置を用いた CT 撮影

装置は足台 (体重計内蔵), ジャケットとそれらをつなぐバンドから構成されている。

したバンドを縮めることでジャケットと足台との間に軸荷重がかかる。この装置により, 下肢への荷重下での CT や MRI の撮影が可能となる。足台には体重計が内蔵されているため, 撮影時の軸荷重計測が可能である (図 1)。

筆者らの研究では, 非荷重時と荷重時の 2 条件を設定して比較した。荷重時には被験者の負担も考慮して体重の 1/3 を片脚に負荷することとした。したがって, 両脚で体重の 2/3 が負荷された状態で, 両足を同時に CT 撮影することが可能である。

## 2) 軸荷重装置による荷重状態の検証

この軸荷重装置による荷重状態を検証する目的で, 健康者の男性 7 名 (平均年齢 33 歳; 27~44 歳) を用いて足底圧を測定した。足底圧の測定には Win-Pod (Medicapteurs, フランス) を用いた。この足底圧計測装置は圧センサーのサイズが 8 mm×8 mm で, 計 2,304 (48×48) 個の圧センサーからなるプレートである。足底圧の分布, 圧中心, 足部接地面積などのデータが得られる (図 2)。

通常の立位時条件と, 臥位で軸荷重装置を用いて被験者の 2/3 の体重をかけた条件との間で, 足部接地面積と圧中心の位置を比較検討した。圧中心の位置については, 前後方向は踵の後方端から圧中心までの距離を足長との比で表した。内外側方向は, 後足部と前足部の内側接線から圧中心までの距離を, 内外側の接線間の距離との比で表した (図 2)。

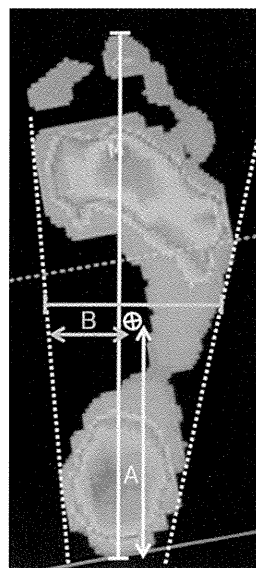


図 2 足底圧画像と圧中心の評価法

⊕: 圧中心, A: 前後方向, B: 内外側方向

## 3) 荷重による足部アライメントの変化 (距舟関節)

距舟関節の荷重による変化を検討した際に対象としたのは, 足部外傷・障害の既往のない男性 7 例 7 足で, 平均年齢は 29 歳 (26~40 歳) であった。CT 撮影肢位は仰臥位で足関節中間位とした。CT 撮影は脛骨遠位から足趾先端までの 0.5 mm スライスで行った。荷重には前述の軸荷重装置を使用した。非荷重時として 2 kg, 荷重時として体重の 1/3 を片脚に負荷した。荷重時には両脚で体重の 2/3 が負荷された状態で, 両足を同時に CT 撮影した。次に, 得られた digital imaging and communication in medicine (DICOM) 形式の CT 像を三次元再構築用ソフト (Mimics, Materialise 社) に取り込んだ。しきい値は皮質骨レベルとし, 骨表面三次元モデルを作製した。作製した三次元モデルを画像解析ソフト (3-matic, Materialise 社) に取り込み, 非荷重時, 荷重時の距骨にそれぞれ解剖学的特徴点 7 点を, 距骨を取り囲むようにポイントし, 荷重時と非荷重時モデルの距骨を完全に重ね合わせた。重ね合わせた距骨が zebra 状パターンを示すように正確に重ね合わせた<sup>3)</sup> (図 3)。

Beimers ら<sup>4)</sup> の報告に則り直交座標系を定義し

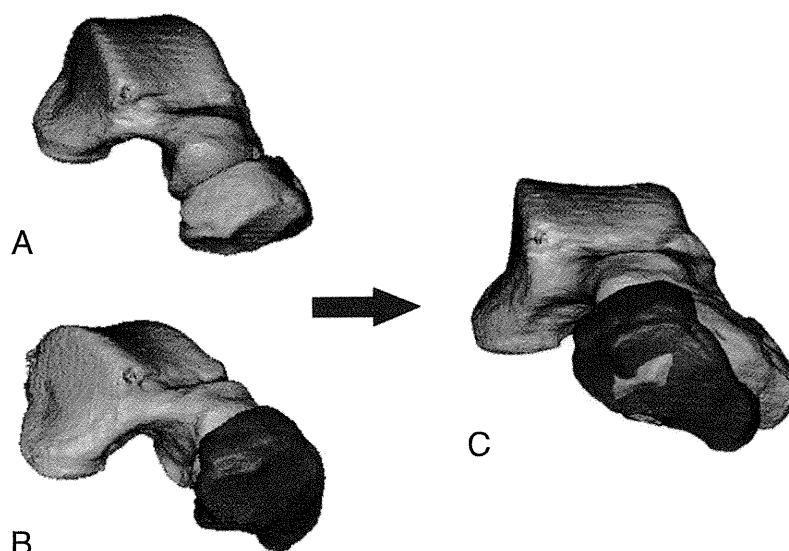


図3 非荷重時と荷重時に得られた骨表面三次元モデルの重ね合わせ

この操作によって、距骨に対し舟状骨が荷重によりどのように変位したかが、視覚的・定量的に理解される。

A 非荷重時（灰色：距骨，ライトグリーン：舟状骨）

B 荷重時（黄色：距骨，紫：舟状骨）

C AとBの距骨をPC画面上で重ね合わせた状態

た（図4）。 $x$ 軸を第2中足骨軸に平行、 $y$ 軸は足関節内外果を結んだ線に平行とし、 $z$ 軸は $x$ 軸、 $y$ 軸を通る平面に垂直な線とした。原点は距骨の重心に置いた。 $x$ 軸の正の方向は前方、 $y$ 軸の正の方向は内側、 $z$ 軸の正の方向は近位とした。 $x$ 軸周りの運動を内返し/外返し、 $y$ 軸周りの運動を底屈/背屈、 $z$ 軸周りの運動を内転/外転と定義した。座標情報の付加された三次元骨モデルを再び三次元再構築用ソフト(Mimics, Materialise社)にインポートし、距骨に対する舟状骨の非荷重から荷重への変化の生体内三次元解析をsemi-automaticに行った。

## 2. 結果と考察

### 1) 軸荷重装置による荷重状態の検証

立位時と軸荷重装置を用いた臥位時の足部接地面積と圧中心の位置を表1に示した。接地面積は臥位で有意に小さく、荷重量が通常の立位よりも小さかったことを反映したと考えられた。一方、圧中心の位置には、立位と軸荷重装置を用いた臥位との間で有意差は認められなかった。

以上より、軸荷重装置を用いた荷重条件では、立位条件と比べて足部にかかる圧の中心位置に大きな違いはなく、立位の状態をある程度反映した荷重状態であると考えられた。

### 2) 荷重による距舟関節の変化

骨表面三次元モデルを重ね合わせることで、肉眼的に舟状骨は荷重によって距骨に対して外側、背側、外返し方向へ変位する様子が観察された。座標上での変位量を定量した結果、舟状骨は距骨に対し、荷重により前方へ $2.4 \pm 0.4$  mm、外側方向へ $5.1 \pm 0.6$  mm、近位方向へ $1.2 \pm 0.6$  mm移動した。また回旋については、荷重によって舟状骨は $15.6 \pm 2.3^\circ$ 外返しし、 $8.8 \pm 1.5^\circ$ 背屈し、 $4.9 \pm 0.8^\circ$ 外転した。

距舟関節の距骨関節面は楕円形で凸型の表面形状を有している。その楕円の長軸は外側で高く内側で低くなるように傾いている。Sarrafi<sup>5)</sup>によると、距舟関節の動きはこの関節表面形状によって、屈曲-内転-回外と伸展-外転-回内という複合運動となり、舟状骨関節面は“slide”, “roll”, “spin”

すると記述されている。しかし、これまでに荷重による距舟関節のアライメント変化を検討した報告はなく、荷重による詳細な動態は不明であった。距舟関節は足内側縦アーチの頂点に位置しており、荷重によるアーチ変化において大きな比重を

占めている部位と考えられる。本法を用いて、扁平足や凹足、外反母趾などのアーチ異常を呈する疾患における非荷重と荷重間の変化を計測し正常データと比較することで、単に距舟関節の異常可動性や不安定性だけでなく、どの方向への可動性に異常をきたしているのかを三次元的に評価可能であると考えられた。

## II. 諸家による CT 像を用いた足・足関節の生体内三次元画像解析

ここでは足・足関節の生体における CT 像解析研究のうち、CT 撮影の際に荷重状態を再現した研究を取り上げた。

Ananthakrisnan ら<sup>6)</sup> は、CT データから距骨下関節の関節表面モデルを作製し、扁平足と正常アライメントの足とを比較した。その結果、後距踵関節の接触面は正常足で平均 92.2% が接触していたが、扁平足では平均 68.9% であり、距骨下関節に亜脱臼が生じていることを定量的に示した。この研究では CT 撮影時の荷重量は 75N にすぎなかった。

Ledoux ら<sup>7)</sup> は、凹足、正常足、扁平足において、以下の 5 つの骨間（距骨-第 1 中足骨、第 1-第 2 中足骨、距骨-楔状骨、舟状骨-楔状骨、距骨-舟状骨）の位置関係を、三次元化した CT 像を用いて比較した。この研究では体重の 20% の荷重をかけて CT 撮影を行っていた。

Ferri ら<sup>8)</sup> は、CT により扁平足と正常足を非荷重と荷重条件で比較した。荷重条件では、体重の 50% の垂直荷重を両足にかけて CT 撮影を行っ

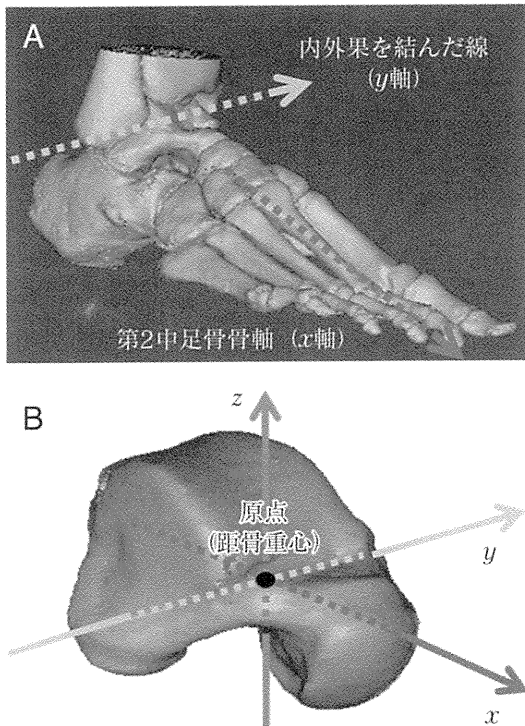


図 4

- A 直交座標系。x 軸を第 2 中足骨軸に平行、y 軸は足関節内外果を結んだ線に平行とし、z 軸は x 軸、y 軸を通る平面に垂直な線とした。
- B 直交座標系の原点は距骨の重心に置いた。

表 1 通常の立位と軸荷重装置による臥位荷重状態との比較 (平均値 [標準偏差])

	立位		臥位		p 値	
	右足	左足	右足	左足		
接地面積 (cm <sup>2</sup> )	102.1 (14.3)	105.4 (16.3)	91.0 (10.2)	89.7 (8.7)	<0.01	
圧中心位置 (%)	前後方向	44.9 (3.6)	47.1 (2.6)	41.0 (6.8)	43.4 (5.8)	ns
	内外側方向	49.2 (4.0)	49.4 (3.4)	54.5 (4.5)	49.2 (3.3)	ns

た。この際の撮影肢位は座位であった。解析したCT像は三次元に再構成したのではなく、前額断面像を用いていた。

Kidoら<sup>9)</sup>は、体重の100%の荷重をかけて撮影したCTデータにより、正常足と扁平足との間で足部関節の位置関係を三次元的に比較検討した。その結果、扁平足では正常足に比べて距腿関節では底屈し、距舟関節では外返ししており、距骨下関節では背屈・外返ししていることを示した。CT撮影時の荷重については、足部プレート、荷重プレート、支柱からなる装置を用いて膝90°屈曲位で大腿部と足部を挟み込むように軸圧をかけて荷重状態を再現した。これを用いると体重の100%の荷重をかけることが可能であるが、足底部の荷重分布が立位時に比べて後足部に集中するという特徴を指摘している。

#### おわりに

筆者らの用いた画像解析方法では、非荷重と荷重条件下で撮影したCTデータをそれぞれ三次元骨モデル画像化し、それらを距骨で重ね合わせることで距骨よりも遠位の骨が距骨に対しどのように変位したかを視覚的に認識できた。そして、その変位量を定量化できるという特徴を有していた。CT撮影では被曝という問題を有するが骨の形態を詳細に描出できるため、荷重状態を再現することにより非荷重と荷重間の足部アライメント変化について正常と疾患との比較、もしくは同じ被験者内での比較が可能である。これらの研究から得られた情報は、病態の解明や足部を構成する個々の関節の不安定性の評価、またそれらを踏ま

えたより有効な手術術式の選択や開発などにつながるものである。撮影技術やコンピュータ技術の進歩に伴ってさらに詳細な解析が可能になるであろうことから、CTを用いた生体内三次元画像解析は発展の期待される領域であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 木井雄一郎ほか：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
- 2) 木井雄一郎ほか：足部縦アーチの荷重による変化の検討—CTによる3次元解析。靴の医学 **25** : 155—159, 2011
- 3) Svedmark P et al : Three-dimensional movements of the lumbar spine facet joints and segmental movements ; in vivo examinations of normal subjects with a new non-invasive method. *Eur Spine J* **21** : 599—605, 2012
- 4) Beimers L et al : In-vivo range of motion of the subtalar joint using computed tomography. *J Biomech* **41** : 1390—1397, 2008
- 5) Sarrafian SK : *Anatomy of Foot and Ankle*, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- 6) Ananthakrisnan D et al : Subluxation of the talocalcaneal joint in adults who have symptomatic flatfoot. *J Bone Joint Surg* **81-A** : 1147—1154, 1999
- 7) Ledoux WR et al : Effect of foot shape on the three-dimensional position of foot bones. *J Orthop Res* **24** : 2176—2186, 2006
- 8) Ferri M et al : Weightbearing CT scan of severe flexible pes planus deformities. *Foot Ankle Int* **29** : 199—204, 2008
- 9) Kido M et al : Load response of the tarsal bones in patients with flatfoot deformity ; in vivo 3D study. *Foot Ankle Int* **32** : 1017—1022, 2011

\* \* \*

\* \*