

図23-6 DMDと正常対照の下腿筋の比較
 上段：正常対照とDMD 4歳男児の起立像。DMD児(右)では、下腿の仮性肥大が認められる。下肢を開いて起立している。
 下段：正常対照とDMD 4歳男児の骨格筋CT。DMD児(右)では、腓腹筋(矢印)の虫喰い状の低吸収域が認められる。

る。福山型筋ジストロフィーにおいても、坐位保持もしくは坐位にて移動が可能な幼児期に腓腹筋の仮性肥大を認める。

4 筋強直(ミオトニア) myotonia

骨格筋が収縮したあと、すぐに弛緩できない現象を筋強直(ミオトニア)という。筋強直性ジストロフィーや先天性筋強直症(Thomsen病, Becker病)でみられる。先天性パラミオトニアでも筋強直は認められるが、寒いと増強する特徴がある。

5 呼吸筋罹患

乳児期発症の重症な神経筋疾患では、呼吸筋の筋力低下が問題となる。SMA I型では肋間筋が

冒されるが横隔膜の障害が弱いので、横隔膜と腹筋を使った呼吸となる。吸気時に胸郭が陥没し、腹部が膨隆し、呼気には逆になる。これを奇異呼吸、シーソー呼吸という。先天性ミオパチーや先天性筋強直性ジストロフィーでは横隔膜が冒されやすい(図23-7)。

D 検査

1 血液検査

血清クレアチンキナーゼ(CK)値が高値の場合には、筋線維の壊死のプロセスがある疾患、すなわち筋ジストロフィー、筋炎を疑う。糖原病やミトコンドリア病などの代謝性疾患でも軽度～中等

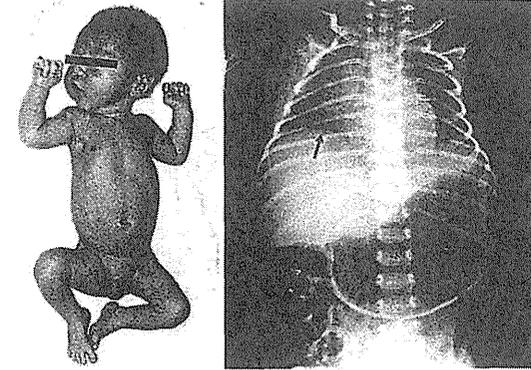


図23-7 先天性筋強直性ジストロフィー
 a: フロッピーインファントである。b: 横隔膜の挙上(矢印)。

度上昇を認める。CK値が上昇する筋疾患では、AST, ALT, LDHなどの値も上昇するため、肝疾患や肝機能障害と誤診をしないように留意すべきである。

乳酸、ピルビン酸の上昇はミトコンドリア病を考える。血清では上昇していなくても髄液で高値を示すこともある。筋痛やミオグロビン尿を示す場合には、阻血下運動負荷試験を行い、乳酸値の上昇の有無を調べる。糖原病では乳酸の上昇は認めない。

2 筋電図, 末梢神経伝導速度

針筋電図では針電極を用いて運動単位の状態を評価する。安静時所見、随意収縮所見、最大収縮所見を観察する。SMAのような神経原性疾患では、高電位、高振幅(high voltage, long duration)のgiant spikeがみられる(表23-1)。

末梢神経伝導速度は、Charcot-Marie-Tooth病などの遺伝性ニューロパチー、末梢神経病変を示す中枢神経疾患(Krabbe病, 異染性白質ジストロフィー)で遅延する。

3 画像検査(CT, MRI検査)

筋CT検査では、骨格筋の変性、萎縮などの変化を四肢・体幹の深部の筋の状態まで描出するこ

とができる。図23-6に示すような下腿のCT所見でDMDの確定診断ができる。筋炎においては、筋MRI検査で炎症の強い領域のT₂強調画像で高信号域として示される。

脳のMRI検査は福山型筋ジストロフィー(Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD))では特異な所見を示す。図23-8のように大脳の厚脳回、無脳回、小多脳回、白質の髄鞘化遅延によるT₂強調画像での高信号域、小脳内の小囊胞などの所見が認められ、FCMDの運動機能や知能の重症度とMRIの重症度が相関している。メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーでは、図23-9のように、頭部CTにおいて白質の低吸収域を、頭部MRIのT₂強調画像では高信号を認める。

4 筋生検

神経筋疾患において、骨格筋の生検による病理組織学(図23-10)、免疫組織化学、生化学的な診断が確定診断になることが多い。筋炎における炎症細胞浸潤や線維化などの間質の変化、糖原病における筋原線維の変性やグリコーゲンなどの蓄積、先天性ミオパチーにおけるネマリン小体、中心核、コアなどの特異的構造物の存在、表23-2, 23-3に挙げたジストロフィン、サルコグリカン、ジスフェルリン、メロシンなどの抗体を用いた免

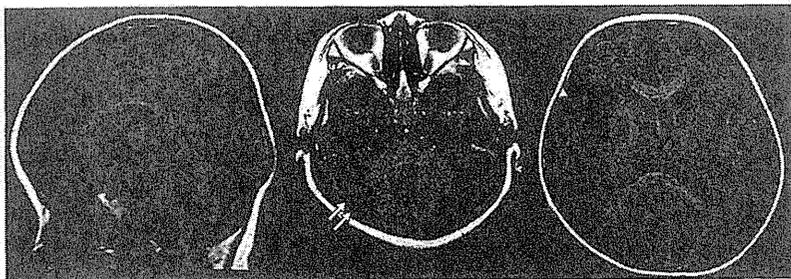


図 23-8 福山型筋ジストロフィー(FCMD)の頭部 MRI(T₁ 強調画像)(9 歳 9 か月, 女児)
矢状断にて脳幹部の低形成, 下→ム型の脳梁, 水平断にて小脳における小多脳回による小脳胞様構造(矢印)が多発, 厚脳回, 弁蓋の低形成(矢頭).

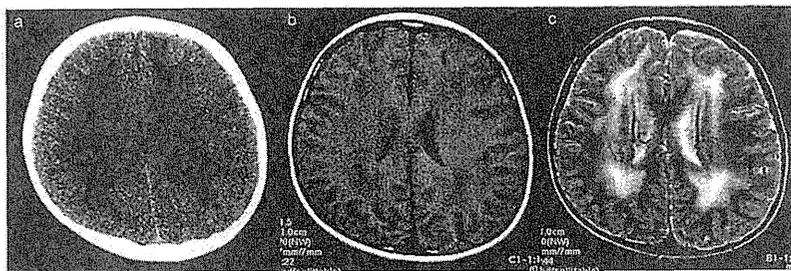


図 23-9 メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの頭部 CT と MRI
a: CT: 白質の低吸収域, b: MRI T₁ 強調画像: 白質に一部低吸収域, c: MRI T₂ 強調画像: 白質の高信号.

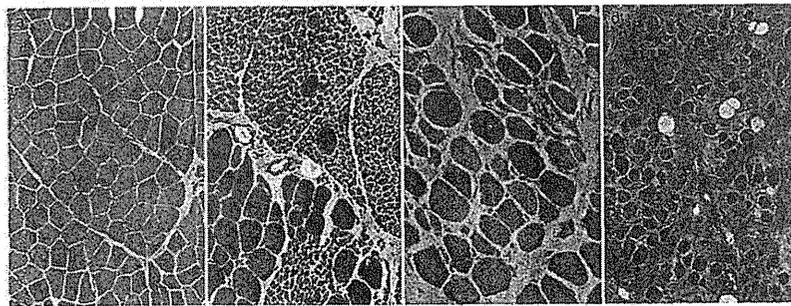


図 23-10 骨格筋の筋生検による病理組織学(HE 染色)
a: 正常, b: SMA II 型, 小径萎縮筋線維の群萎縮, c: DMD, 筋の大小不同, 壊死再生線維の存在がある, d: FCMD, 未熟な小径の筋線維, 結合織の増生, 筋線維の壊死再生.

疫組織化学的手法で証明される物質の欠損(図 23-11), ミトコンドリア異常症における筋材料を用いた遺伝子検査, 糖原病における筋組織にお

ける酵素の定量など, 確定診断に役立つものが多い。

表 23-3 主な筋ジストロフィーの分類

型	原因遺伝子	遺伝子座	遺伝形式	発症	罹患筋	臨床的特徴	血清 CK 値の範囲	進行
Duchenne 型	ジストロフィン	Xp21.2	X 連鎖劣性	2~3 歳	近位筋特に脛前筋→肩胛筋→全身	低性肥大, Gowers 徴候, 心筋障害, 知的障害合併あり	高度	高速, 20 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可
Becker 型	ジストロフィン	Xq21.2	X 連鎖劣性	5 歳~成人	近位筋特に脛前筋	下腿の筋痛, 低性肥大, 心筋障害	中等度	緩徐
	ミオチリン	5q31	X 連鎖劣性	10 歳~成人	近位筋特に脛前筋	心筋症の合併例あり	中等度	緩徐
	ラミン A/C	1q21.2	常染色体優性	2~20 歳	近位筋特に脛前筋	同一系統内でも症状の幅がある	中等度	緩徐~急速
	カベオリン-3	3q25	常染色体劣性	2~20 歳	近位筋特に脛前筋		中等度	緩徐
筋質型	カルパイン-3	19q15.1	常染色体劣性	10~20 歳	近位筋特に脛前筋, 顔面筋	感覚性難聴, 網膜の血管異常の合併あり	軽度~正常	緩徐
	ジスフェルリン	2p13.2	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 早期から四肢拘縮, けいれんを高率に合併, 知的障害, 胎内の異常, 心筋障害	中等度	乳児~幼児期死亡にあり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可
	サルコグリカン-γ	13q12	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 重症の知的障害, 脱臼の発症, 網膜低形成, 網膜低形成, 小眼球症	軽度~中等度	乳児死亡
筋膜型	サルコグリカン-α	17q21.33	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 重症の知的障害, 脱臼の発症, 網膜低形成, 網膜低形成	軽度~中等度	乳児~幼児期死亡にあり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可
	サルコグリカン-β	4q12	常染色体劣性	乳児期	近位筋, 顔面筋	運動発達遅滞, 重症の知的障害, 脱臼の発症, 網膜低形成, 網膜低形成	中等度	乳児~幼児期死亡にあり, 10 歳代: 人工呼吸管理, 30 歳代にて生存可, 部分欠損では軽症
McLeod 欠損型	ラミニン α2 鎖 (= メロシン)	6q22.33	常染色体劣性	5~20 歳	上腭筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸屈制限, 脊椎前屈制限, 不整脈	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり
	エメリン	Xq28	X 連鎖劣性	5~20 歳	上腭筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸屈制限, 脊椎前屈制限, 不整脈, 突然死もあり	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり
Emery-Dreifuss 型	ラミン A/C	11q23.2	常染色体劣性	5~20 歳	上腭筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸屈制限, 脊椎前屈制限, 不整脈, 突然死もあり	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり
	ラミン C	11q23.2	常染色体劣性	5~20 歳	上腭筋, 腓骨筋	アキレス腱短縮, 肘伸屈制限, 脊椎前屈制限, 不整脈, 突然死もあり	軽度	拡張型心筋症, 不整脈, 突然死もあり

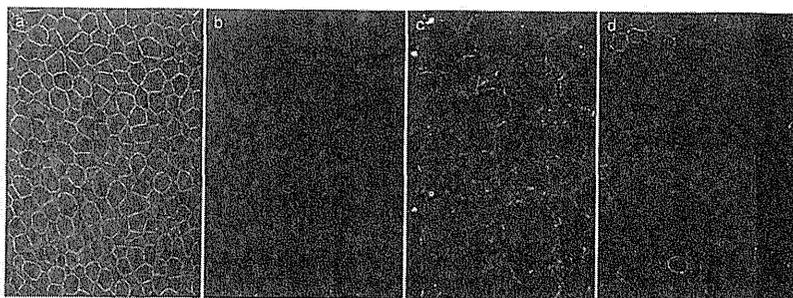


図 23-11 抗ジストロフィン抗体を用いた骨格筋の免疫組織化学染色

a: 正常, 筋細胞膜に一致して, 抗ジストロフィン抗体で陽性に染色される。b: DMD, 筋細胞膜は抗ジストロフィン抗体で染色されない。c: BMD, 筋細胞膜は抗ジストロフィン抗体で部分的に染色される。d: DMDの保因者女性, 筋細胞膜は抗ジストロフィン抗体で染色される細胞と染色されない細胞がモザイク状に混在する。

5 遺伝子検査

分子遺伝学の進歩により, 神経筋疾患においても, 表 23-2, 23-3 に示すような原因遺伝子の DNA 配列が明らかになり, その配列を調べる遺伝子検査が確定診断として実施されるようになった。採血により早期に正確な診断が下せる時代へと変わってきている。遺伝子変異の状態により, 臨床的な重症度の判定を下し, 適切な治療や療育の方針を立てることも可能となりつつある。一方で, 家族の保因者診断, 出生前診断, 発症前診断に関連する倫理的事項も考慮する必要があり, 遺伝力カウンセリングの重要性が認識されてきている。図 23-12 に DMD と FCMD の遺伝子検査の実例を示す。

E 治療

1 薬物治療

神経筋疾患には根本治療がないものが多く, さまざまな薬物療法が試みられてきた。DMD では副腎皮質ステロイドは唯一, 進行抑制に効果的な結果を示すが, 永続的なものではない。DNA の配列に直接影響を与える薬剤の開発研究がなされている。疾患特異的な薬物治療は各論に述べる。

2 理学療法

神経筋疾患では, 筋力の進行性低下を示し, 不均衡な筋力低下のための関節拘縮が生じる。可動域を良好に保ち, 関節拘縮を予防するための理学療法(リハビリテーション)が重要である。四肢関節, 脊柱, 呼吸筋の可動域を確保し, 運動することで廃用性の筋力低下を予防, 機能維持する。

3 呼吸管理

神経筋疾患において, 特に SMA I, II 型の一部, 先天性ミオパチーの一部, そして進行した DMD では, 呼吸筋の筋力低下により呼吸不全が生じ, 誤嚥に対する効果的な咳が困難となり呼吸器感染を繰り返す。さらに, 睡眠時呼吸障害, 進行すると覚醒時にも低換気が進行し, 高 CO₂ 血症, 低 O₂ 血症となり生命の危険が生じる。人工呼吸管理として, 鼻マスクなどを用いた非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV), 進行すると, 気管内挿管や気管切開人工呼吸管理が必要となる。

F 脊髄性筋萎縮症 spinal muscular atrophy (SMA)

概念
脊髄の運動神経細胞(脊髄前角細胞)の病変によって起こる筋萎縮症であり, 運動ニューロン病

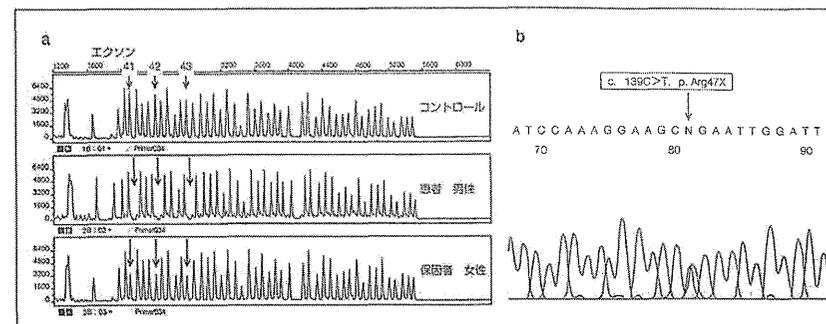


図 23-12 遺伝子検査

a: Duchenne 型ジストロフィー(DMD)における multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法による遺伝子検査。

上: コントロール。中: DMD 遺伝子のエクソン 41, 42, 43 の欠失を示す DMD 患者, 男性。下: DMD 遺伝子のエクソン 41, 42, 43 の半量欠失を示す保因者, 女性。

b: FCMD における塩基配列同定法(シーケンス法)による遺伝子検査。DNA 配列の 139 番目の C(シトシン)の T(チミン)への置換が生じた結果, 47 番目の R(アルギニン)が X(ストップコドン)となった。

の 1 つである。体幹, 四肢の近位部優位に筋力低下と筋萎縮を示す。発症年齢と重症度によって小児では I, II, III 型に分類される。成人発症は IV 型としている(→663 ページも参照)。

●原因

運動ニューロンは, 大脳皮質運動野から脊髄に走行する上位運動ニューロンと, 脊髄内の前角細胞から走行して, 筋肉を支配する下位運動ニューロンがある(図 23-1)。SMA は脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。常染色体劣性遺伝形式を示す。原因遺伝子は *SMN1* (survival motor neuron) 遺伝子であり, 第 5 染色体長腕 5q13 に存在し, 同領域に向反性によく似た配列の *SMN2* 遺伝子が存在している。I 型, II 型では 95% 以上, III 型 40~50% に *SMN1* 遺伝子の欠失変異を示す。

●臨床症状

近位筋優位の筋力低下を示す。上肢より下肢の障害が重く, 体幹を支持する筋力も弱い。

[I 型(図 23-13a): 重症型, 急性乳児型, Werdnig-Hoffmann(ウェルドニッヒ・ホフマン)病]

発症は生後 6 か月まで, 生涯坐位保持不可能。人工呼吸器を使わずに 2 歳以上生存できることはまれ。全身性であり, フロッピーインファントを

示す。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥没する奇異呼吸を示す。定額の獲得がなく, 支えなしに座ることができず, 哺乳困難, 嚥下困難, 誤嚥, 呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失し, 上肢の末梢神経の障害によって, 手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形の wrist drop が認められる。人工呼吸管理を行わない場合, 死亡年齢は平均 6~9 か月である。

[II 型(図 23-13b): 中間型, 慢性乳児型, Dubowitz(デュボヴィッツ)病]

発症は 1 歳 6 か月まで, 生涯起立, 歩行は不可能。乳児期早期に死亡することはまれ, 支えなしの起立, 歩行ができず, 坐位保持が可能である。舌の線維束性収縮, 手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II 型のうち, より重症な症例は呼吸器感染に伴って, 呼吸不全を示すことがある。

[III 型: 軽症型, 慢性型, Kugelberg-Welander(クーゲルベルグ・ウェランダー)病]

発症は 1 歳 6 か月以降, 自立歩行の獲得をするが, 次第に転びやすい, 歩けない, 立てないという症状が出る。後に上肢を挙げることも困難となる。

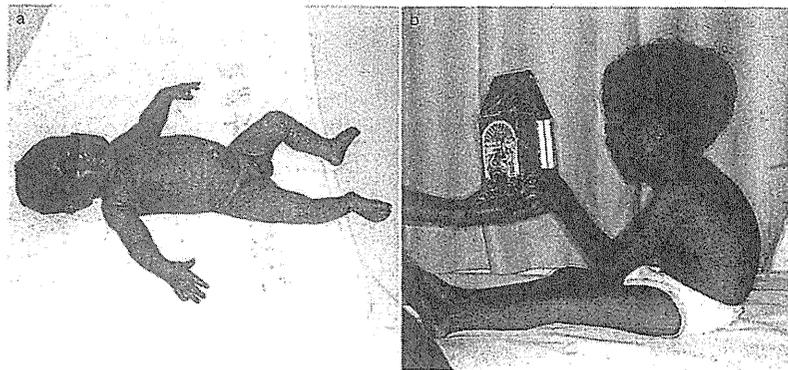


図 23-13 脊髄性筋萎縮症

a: I型。フロッピーインファント、体幹と四肢の抗重力運動がない。上肢は外転外旋し、左手関節は末梢神経障害による wrist drop を示す。大腿の外転外旋。下腿の外側を床につけている。

b: II型。膝を伸展させ長坐位を取っている。脊柱は後屈し亀背の状態で、骨盤は前屈して、仙骨を坐面としている。

検査

I, II型は, SMN1 遺伝子検査で, SMN1 遺伝子のホモ接合性欠失を示すことにより確定診断を行う。遺伝子検査で変異の同定ができなかった場合に, 筋電図検査, 筋生検を実施する。

筋生検

特徴的な筋組織所見は, 小径萎縮筋線維(5~10 μm 以下)の群萎縮 group atrophy である(図 23-10b)。萎縮筋線維は円形で, I 型, II 型線維両型から成り, 未熟なタイプ IIc 線維の増加も認められる。さらに, 年齢, 月齢相当の筋線維径より大径の肥大線維の存在も共通所見である。神経再支配の結果, 肥大線維は I 型のみから成り, 単一から大集団を成すまで, さまざまな存在形態を示す。一般に, 年齢が長し経過年数が長いほど, 肥大線維は大集団化する傾向がある。また, I 型のごく幼若例では, 肥大線維が認められず, 小, 中径線維のみで占められることも多い。

筋電図

針筋電図では神経原性のパターンを示す。脱神経を示す異常 denervation potential が現れる。これは表面陽性の振れをもつ一相性の発射で, 50~60 μV, 1 秒間に 1~3 回の頻度で出現する。高電位(high voltage)で, 幅が広い(long duration)いわゆる giant spike が認められる。

治療

根本治療はいまだない。I 型, II 型では, 経管栄養が必要な場合がある。I 型のほぼ全例で, 救命のためには気管内挿管, 後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。II 型においては非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法)は有効と考えられる。すべての型において, 筋力に合わせた運動訓練, 理学療法を行う。III 型では歩行機能の長期維持や関節拘縮の予防のために, 理学療法や装具の検討が必要である。I 型や II 型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。II 型の脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる。

G 遺伝性ニューロパチー, 遺伝性運動感覚性ニューロパチー(HMSN), Charcot-Marie-Tooth 病

概念

遺伝性の末梢神経疾患で, 慢性的運動および感覚神経障害を示す。大腿の下 1/3 から下腿の筋萎縮により, 逆シャンペンボトル型の下肢と凹足変形が特徴である。髄鞘(ミエリン)障害が主因の I 型, 軸索障害が主因の II 型, 混合性で重症な先天性(Dejerine-Sottas 病)の III 型, 軸索障害と二次

的な髄鞘変化を示す X 連鎖性遺伝を示す X 型などに分類される(→664 ページも参照)。

病因

末梢神経の髄鞘を構成する蛋白質である PMP22, PO の遺伝子変異が I 型に, 軸索輸送関連蛋白質の KIF1B 遺伝子の変異が II 型に, connexin 32 の変異は X 型に証明されている。I 型では髄鞘に高度の節性脱髄がみられ, onion bulb の形成が顕著であるが, II 型では軸索再生像がさきわめて高度である一方, onion bulb はなく, 軸索輸送に関わるモーター蛋白の異常が想定されている。

臨床症状

I 型, II 型は学童期に歩行異常(跣歩, 垂れ足)で発症する。緩徐に進行する下肢の筋力低下, 筋萎縮, 凹足変形, 深部腱反射の消失, その後の蹠手変形, 手袋靴下型の感覚障害が特徴である。

検査

I 型では運動神経伝導速度(MCV)の遅延がみられる。II 型では MCV はわずかに低下か正常であるが, 感覚神経伝導検査で誘発電位の消失が認められる。I 型, III 型では MRI で, 仙髄神経根, 馬尾の肥厚がみられる。髄液蛋白上昇を認める例もある。近年, 遺伝子診断が可能になってきている。

治療

根本治療はない。生命予後は良好である。緩徐に進行するため, 理学療法や足の変形に対する装具の使用や外科的治療が行われる。

H Guillain-Barré 症候群 (GBS)

第 22 章「神経疾患」(→644 ページ)参照。

I 重症筋無力症 myasthenia gravis

概念

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する主にアセチルコリン受容体や筋特異的チロシンキナーゼに対する自己免疫疾患で, 反復する運動により容易に筋疲労を来し, 筋力低下を示す疾患である。本症は女児に多く, 症状は日内変動を示すことが特徴である。

病因

自己免疫機構により血清アセチルコリン受容体に対する抗体の上昇が認められる。神経筋接合部(NMJ)において, 骨格筋細胞膜のアセチルコリン受容体に対する抗体が反応して, 受容体が変性し数が減少する。神経末端(終板)から分泌されたアセチルコリンに対して受容体が反応できず, 筋力低下を生じる。胸腺腫, 胸腺過形成が合併することがある。胸腺摘出により症状の改善がみられることから, 胸腺の免疫学的な関与があると考えられる。

臨床症状

眼筋型と全身型があり, 小児では眼筋型の頻度が高い。運動の反復により筋の易疲労性がみられ, 休息により改善する。症状の日内変動がみられ, 夕刻になると易疲労性が増し, 筋力が強くなる。眼瞼下垂, 複視, 眼球運動障害, 閉眼困難などの眼症状は必発である。全身型では, 球症状として, 嚥下困難, 発語の障害がみられる。近位筋の症状が出現しやすく, 上肢挙上困難, 動揺性歩行が認められることがある。

[-過性新生児型重症筋無力症]

重症筋無力症に罹患している母親から出生した児に, 筋緊張低下, 哺乳力低下, 眼瞼下垂, 呼吸困難などの症状を生下時から認めることがある。抗コリン薬, チューブ栄養, 補助呼吸が必要なこともある。生後 1 か月以内に自然治癒する。

[クリーゼ]

本症の経過中に感染, 外傷, ストレスなどが誘因で, 急激に全身の筋肉が麻痺し, 特に呼吸筋麻痺のため人工呼吸器管理が必要となる。これには, 病氣自体が増悪したときにみられる筋無力性クリーゼと治療に用いられる抗コリンエステラーゼ薬の過剰投与で起こるコリン作動性クリーゼがある。

検査

臨床症状で診断が可能であるが, 確定診断のためには以下の検査を行う。

[エドロホニウム(アンチレクス®)試験]

抗コリンエステラーゼ薬(アニチレクス®; エドロホニウム塩化物)はアセチルコリンの分解を阻害する薬剤であり, その静脈注射により筋無力症状の改善をみる検査である。眼瞼下垂, 複視, 筋力低下などが改善した場合, 重症筋無力症と診

※ やってはいけないこと

重症筋無力症の症状を悪化させたり、クリーゼとさせる薬剤として、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬(セルシン®, デパス®)、拮てんかん薬(リボトリール®)、抗パーキンソン薬(アーテン®, アキネトン®)、排尿障害治療薬(バップフォー®)などがある。

断される。効果のない場合は陰性とする。副作用として一過性の流涙、顔面紅潮、悪心、腸蠕動の亢進などが生じる。

[血中抗アセチルコリン受容体抗体]

重症筋無力症の多くの例に陽性で診断に有用である。特に胸腺腫例、若年発症例で高値を示し、高齢発症例や眼筋型では低い値を示す。抗体陰性群が存在する。

[Harvey-Masland 試験(誘発筋電図)]

筋の表面に電極を置き、その筋を支配する末梢神経を電氣的に反復刺激して誘発される筋の活動電位を測定する検査である。反復神経刺激(特に低頻度 1~5 Hz)で誘発される活動電位が次第に減衰するのが特徴である。これを漸減現象(waning)という。

[胸部 X線検査、胸部 CT 検査、胸部 MRI 検査]

胸腺を調べる検査である。胸腺は前縦隔に位置している。病理組織学的には、腫瘍性と胸腺過形成がある。

治療

副腎皮質ホルモンの大量投与(ステロイドパルス療法)、ピリドスチグミン臭化物(メスチノン®)、アンベノニウム塩化物(マイテラーゼ)などの抗コリンエステラーゼ剤投与を行う。小児に多い眼筋型では、これで寛解に入る例も多い。全身型では発症より 2~3 年以内の早期の拡大胸腺摘出術が有効の場合がある。血漿交換(免疫吸着)は、球症状を伴う症状の急性増悪時、クリーゼ、胸腺摘出の術前や術後、副腎皮質ステロイドが使用できない例などに対して行う。胸腺摘出や副腎皮質ステロイド薬で効果が十分でない場合、免疫抑制剤(アザチオプリン)を用いる。

J 筋ジストロフィー muscular dystrophy

1 Duchenne 型筋ジストロフィー Duchenne muscular dystrophy (DMD), Becker 型筋ジストロフィー Becker muscular dystrophy (BMD) (表 23-3)

概要

DMD は小児期発症の筋ジストロフィーにおいて、最も頻度が高く進行が早い。男児出生 3,500 人に 1 人の頻度で認められる。

病因

DMD, BMD はともに筋細胞の細胞膜下に存在する巨大な蛋白質ジストロフィンの異常によって起こる(図 23-3)。X 染色体短腕 Xp21.2 に存在するジストロフィン遺伝子変異により生じる X 連鎖性劣性遺伝病であり、2/3 は母親が保因者であるが、1/3 の症例では新生突然変異による。DMD はジストロフィンが合成されず、BMD は異常なジストロフィン合成や合成量の減少による。女性も X 染色体の不活化(ジストロフィン遺伝子のメチル化)の程度により、骨格筋において、ジストロフィン発現がある細胞とない細胞のモザイクとなり(図 23-11)、症状を示す場合がある。

臨床症状

DMD では、2~3 歳で、運動発達の遅れ、歩行開始の遅れ、転びやすい、段差があっても飛び降りない、階段昇降を嫌がるなどで気づかれる。下腿腓腹筋の仮性肥大(図 23-6)が著しく、運動後に筋痛を訴えることが多い。床からの立ち上がりにおいて、登攀性起立(Gowers 徴候)を示す(図 23-14)。近位筋の筋力低下により、両足間の幅を取りそれぞれの足に重心をかけて体幹を揺らす動揺性歩行を示すようになる。12 歳までには車イスとなる。腰椎前彎、脊柱側彎、足、股、膝関節、肘、手関節の拘縮が進む。15 歳を過ぎると心筋障害が生じてくる。20 歳前後で呼吸不全と心不全が進行してくる。DMD では知能障害を認めない例から知能障害を認める例まであり、自閉的傾向を示す例もある。

BMD では発症年齢も進行の程度も DMD より遅いが、症状の程度には DMD に近い臨床像を示

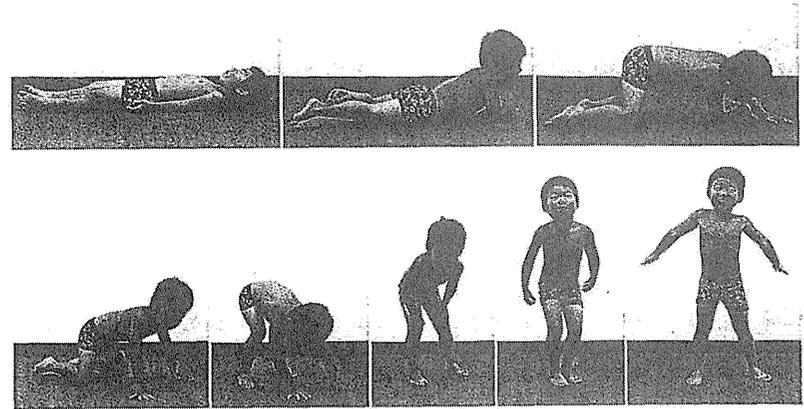


図 23-14 DMD における Gowers 徴候(6 歳男児)

床からの立ち上がりにおいて、床に四つ這い姿勢となり、腰を挙げながら両手を床から膝に移動させ、膝を押すようにして、股関節を伸展させて体幹を伸展させる。症状が進行してくると、膝に両手をつく姿勢から、大腿部に手を移動させつつ体幹を伸展させて起こしていく。

す例から筋力低下を示さず単に筋痛のみの症例や拡張型心筋症だけを示す例まで幅がある。歩行不能になる年齢は 16 歳以上である。

検査所見

[血液検査]

歩行可能年齢では血液検査で著しい高 CK 血症(正常の数十倍)を示すが、歩行不能になると次第に低下する。無症状の乳児期に採血にて CK, AST, ALT の高値で診断されることもある。肝機能障害として検査・治療がなされてしまう例もあるので注意が必要である。

[筋 CT 検査]

図 23-6 に示すように、下腿は同年齢の対象より大きいが、筋 CT 検査では腓腹筋の虫喰い状の低吸収域が認められる。

[遺伝子検査]

DMD や BMD ではジストロフィン遺伝子の欠失、重複、点変異を示し、約 60% はエクソン単位の大きな欠失である。図 23-12 に示すような遺伝子増幅法や塩基配列同定(シークエンス)法を行う。DMD では、変異の塩基数がアミノ酸の構成のコドン単位である 3bp の倍数ではないためフレームシフト変異により終止コドンができ、翻訳停止によりジストロフィン蛋白は合成されな

い。BMD では変異の塩基数が 3bp の倍数であるため、インフレーム変異となり、短くなったジストロフィン蛋白が合成される。

[筋生検]

病理組織染色(HE 染色)では、筋の大小不同、壊死再生線維の存在がみられる。抗ジストロフィン抗体を用いた免疫組織化学染色(ジストロフィン染色)で、図 23-11 のように DMD では筋細胞膜が染色されない。BMD では部分的に染色され、DMD の保因者女性では染色される細胞と染色されない細胞がモザイク状に混在する。

[骨格筋生検]

肢帯型筋ジストロフィーではジストロフィン染色で筋細胞膜が染色される。脊髄性近位萎縮症では近位筋筋力低下、Gowers 徴候がみられるが、仮性肥大がなく神経原性である。

治療

呼吸不全に対して、近年の鼻マスクによる非侵襲的な体外式人工呼吸の導入によって気管切開の時期を遅らせ、生命予後は延長している。心不全に対する薬物治療を行う。理学療法により関節拘縮の防止を行う。

2 梅山型筋ジストロフィー Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) (表 23-3)

概要

先天性筋ジストロフィーに胎児期からの中枢神経細胞の遊走障害による大脳・小脳の形成障害を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、日本人における発生率は高く、約 80 人に 1 人は保因者であり、小児期に症状がみられる筋ジストロフィーの中で DMD に次いで 2 番目に多い。

病因

FCMD では、フクテン蛋白質の欠損により、図 23-3 に示すような α -ジストログリカンの糖鎖修飾の障害を引き起こし、中枢神経系では神経細胞遊走障害を生じる。骨格筋細胞ではラミニンなどの細胞膜の蛋白質との結合ができない。

臨床症状

運動発達遅滞を示す。症状の発現は緩慢であり、発症時期はとらえにくい。新生児期に呼吸不全、哺乳力微弱を認めることもある。初発症状は、自発運動が少ない、体がやわらかいなどが挙げられる。フロッピーインファントの場合も多い。全身性左右対称性に筋緊張低下、運動減少を認める。6~12 か月ごろから股や膝関節が屈曲して硬くなる。下腿筋の仮性肥大、顔面表情筋の罹患(ミオパチー顔貌)に気づかれる。関節の拘縮、変形は徐々に増強し、ミオパチー顔貌の程度も強くなる。中枢神経症状が特徴的であり、知能発達遅滞を認め、言語発達遅滞を認める。有熱時、無熱時のけいれん発作は半数以上にみられる。本症では、大部分は坐位をとるが、坐位にての移動に止まり、つかまり立ち以上の起立歩行機能を獲得する例はまれである。近視・遠視、網膜の形成異常、白内障、小眼球症を合併する場合もある。

検査

血液検査では骨格筋逸脱酵素(CK, AST, ALT, LDH, アルドラゼなど)の値が上昇する。頭部 MRI 検査では、厚脳回、側脳室の拡大、髄鞘化の遅延により、T₂強調像における白質の高信号、脳幹の低形成、小脳の多症脳回による小嚢胞(図 23-8)などの特徴的な所見を示す。遺伝子検査ではフクテン遺伝子変異を示す(図 23-12)。

K 筋強直症候群 myotonic syndrome

1 筋強直性ジストロフィー

骨格筋、平滑筋、眼、心臓、内分泌、中枢神経が障害される。わが国では 10,000 人に 1~5 人で認められる。染色体 19q13 に存在する *DMPK* 遺伝子(ミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子)の 3' 端の非翻訳領域で CTG という DNA 配列が繰り返されて長くなること(CTG リピートの伸長)による。症状は軽症から重症まで存在し、重症度と発症年齢、CTG リピート数は関係がある。表現促進現象がみられ、母親が筋強直性ジストロフィーの場合には、児が先天性筋強直性ジストロフィー(図 23-7)になることがある。成人発症でミオトニーと白内障のみを示す軽症型、小児期から成人発症を含む古典型、生下時からの発症の先天性に分類される。

A 古典型筋強直性ジストロフィー

側頭筋、胸鎖乳突筋、四肢遠位優位の筋力低下と萎縮を示す。発症が早い例では精神運動発達遅滞を示す。手を強く握ったり、診察用ハンマーで母指球を叩打した時のミオトニー(筋強直現象)が特徴である。心伝導障害、心筋障害、中枢神経症状、眼症状(白内障、網膜変性症)、内分泌異常(耐糖能障害)などを示す。顔が細く、ミオパチー顔貌を示す。筋電図では、ミオトニア放電 myotonic discharge が認められ、骨格筋に針の刺入時に急降下爆撃音がとらえられる。ミオトニーに対して、フェニトインがカルバマゼピンが有効である。

B 先天性筋強直性ジストロフィー

出生前には羊水過多を示し、生後すぐに呼吸障害、筋緊張低下、哺乳力低下、顔面筋力低下などのフロッピーインファントを示す(図 23-7)。先天性筋強直性ジストロフィーをもつ子どもを出産してはじめて母親が筋強直性ジストロフィーと診断される例もある。新生児期の呼吸障害の危機を乗り越え、運動機能を獲得し、歩行可能となる場合も多い。特徴的なミオパチー顔貌を示し、上

NO やってはいけないこと

筋強直性ジストロフィーではバリビツール系、脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)は禁忌である。

口唇が逆 V 字である。精神運動発達遅滞を示す。呼吸管理を必要とすることが多い。

2 先天性筋強直症(Thomsen(トムゼン)病, Becker(ベッカー)病)

先天性筋強直症は、手を握ったら開かない、目をつぶると開眼が困難になる、などの筋強直(ミオトニー)を呈する非進行性遺伝性疾患である。痛みを伴わず、軽い運動やウォーミングアップによって改善する。常染色体性優性遺伝形式をとる Thomsen 病と常染色体性劣性遺伝形式をとる Becker 病がある。Becker 病は全身性である。膜のイオンチャネルの異常が原因であり、クロールチャネル(*CLCN1*)遺伝子の変異の同定により診断をする。抗不整脈薬のメキシレチンや、抗けいれん薬のフェニトイン、カルバマゼピンが筋強直に効果を示す。

Advanced Studies

ミオトニアは先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、周期性四肢麻痺、Schwartz-Jampel 症候群などの疾患において認められる。これらの疾患において、イオンチャネルの異常が関係している。先天性筋強直症(Thomsen 病, Becker 病)では、骨格筋細胞膜の Cl⁻イオンチャネルの遺伝子変異により、Cl⁻イオンの透過性が減少することが病因である。遺伝子は *CLCN1* と呼ばれる。Na⁺イオンチャネルの変異により、先天性パラミオトニア、高 K 血性周期性四肢麻痺、正 K 血性周期性四肢麻痺が生じる。Thomsen 病と Becker 病の遺伝子は 7q35 に局在し、T-cell-receptor beta (TCRB) locus と連鎖する。また、先天性筋強直症では Cl⁻イオンの透過性の低下のみならず、Na⁺チャネルの re-opening も病因であることがわかった。

L 先天性ミオパチー congenital myopathy

出生時または乳児期早期からフロッピーイン

ファント(図 23-4, 23-5)として発症し、呼吸障害や哺乳障害を呈することもある。筋力低下、筋緊張低下が続く、運動発達遅滞を示す。非進行性または緩徐進行性であるが、新生児期から乳児期早期に死亡する重症例もある。瘦せてきゃしゃな体格で、細長い顔、ミオパチー顔貌、テント状の上口唇(fish-like mouth)、眼瞼下垂、眼球運動制限を示すこともある。高口蓋、側彎、股関節脱臼、漏斗胸などの骨格の異常を伴う。腱反射は減弱または消失する。血清 CK 値は正常か軽度高値を示す。

特徴的な骨格筋病理組織学的所見から、ネマリンミオパチー、ミオチューブラーミオパチー、セントラルコア病などが診断される。

1 ネマリンミオパチー nemaline myopathy

先天性ミオパチーの中で最も頻度が高く、原因遺伝子により複数の型が発見されている。病理組織学的に Gomori-trichrome 変法染色で筋線維内に紫色のネマリン小体 rods という構造物が認められ、微細構造は Z 帯と同様である。呼吸障害や哺乳障害を示す重症例から、遅い発症の軽症例まで存在する。

2 ミオチューブラーミオパチー myotubular myopathy

胎生期に発症し、胎動の減少・羊水過多を、新生児期には嚔下・哺乳障害を示し、眼瞼下垂・眼球運動制限を認め、乳児期に死亡する重症型がある。病理組織学的に、筋線維の中心に核を認め発生途中の筋管細胞 myotube に類似している。遺伝形式は X 連鎖性劣性、常染色体性劣性、常染色体性優性があり、原因蛋白質はミオチューブラリンという。

3 セントラルコア病 central core disease

ハロセンなどの全身麻酔下で高熱、筋強直、呼吸性・代謝性アシドーシスを示す悪性高熱症の原因遺伝子、リアノジン受容体遺伝子の変異を示

10 やってはいけないこと

セントラルコア病はリアノジン受容体の異常により生じる疾患である。ハロセンなどの全身麻酔下で、悪性高熱症として高熱、筋強直、呼吸性・代謝性アシドーシス、ミオグロビン尿症を引き起こす。

し、常染色体性優性遺伝を示す。悪性高熱のリスクを有しており、患者の直系の家系の者は全身麻酔時に厳重な注意が必要である。筋線維の中心部に筋小胞体やミトコンドリアがなく酸化酵素染色(NADH-TRなど)で中央部が果物の芯(core)のように染色されないのが特徴である。

M 代謝性ミオパチー metabolic myopathy

1 糖原病

第9章「先天性代謝異常」(→179ページ)を参照。

2 ミトコンドリア脳筋症

第22章「神経疾患」(→661ページ)を参照。

3 脂質代謝異常

A カルニチン欠損症

長鎖脂肪酸がミトコンドリア内に入るときにカルニチンが必要である。カルニチン欠損症では、脂肪蓄積性ミオパチーを示す。筋型カルニチン欠損症では進行性の筋力低下を示す。全身型カルニチン欠損症では、筋症状とともにReye症候群様の脳症、ジカルボン酸尿、肝と筋への脂肪の蓄積を示す。L-カルニチン治療が有効である。

B カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)欠損症

長鎖脂肪酸はカルニチンと結合してアシルカルニチンとなり、アシルカルニチンはCPTによってミトコンドリア内膜を通過する。CPT欠損症では長時間の運動、飢餓により、筋力低下、筋

痛、ミオグロビン尿を来す。そのとき、血清CK値は高値となる。高糖質、低脂肪、頻回の食事、運動時の糖質の補給がミオグロビン尿の予防法である。

4 周期性四肢麻痺

突然、一時的に筋力低下と麻痺が出現する。自然に回復するが、発作は反復することが特徴である。発作時の血清K濃度により、低K血症周期性四肢麻痺、正K血症周期性四肢麻痺、高K血症周期性四肢麻痺に分類される。甲状腺機能亢進症に合併して出現する場合もある。低K血症周期性四肢麻痺、高K血症周期性四肢麻痺とも常染色体性優性遺伝である。イオンチャネルの異常による。

A 低K血症周期性四肢麻痺

Caチャネル遺伝子(CACNA1S)の遺伝子変異または、Naチャネル遺伝子(SCN4A)の遺伝子変異による。発症年齢は5~20歳。運動、寒冷、感染などが誘因で、炭水化物を多く含んだ食事を摂った後に発作性の弛緩性麻痺、筋力低下を起こす。食後数時間で起こることもあれば、翌日に起こることもある。炭水化物を摂取した後に激しい運動を行ってエネルギーを消費すると、Kが糖とともに細胞に取り込まれる結果、血中K濃度が低下して生じると考えられる。

数時間から数日間にわたって顔面、呼吸筋を除く下肢に強い全身の弛緩性麻痺を生じる。発作を繰り返し永続的な筋力低下を示すこともある。発作時に心電図異常(不整脈)を生じることもある。甲状腺機能亢進症の合併がある(甲状腺中毒性周期性四肢麻痺)。

B 高K血症周期性四肢麻痺、正K血症周期性四肢麻痺

Naチャネル遺伝子(SCN4A)の遺伝子変異を認める。10歳までに発症する。運動の後の休息、Kの多い食事、空腹などが誘因で発作性に筋力低下が起こる。起床直後の激しい運動、寒冷、ストレスも誘因である。発作性に筋力低下を生じ、四肢の麻痺を生じる。麻痺の持続時間も短く程度も軽いが、しばしば筋強直(ミオトニー)を伴う。

治療

血液のpHを変化させるアセタゾラミド(グアイアモックス®)はすべてのタイプの周期性四肢麻痺の発作の予防に有効である。低K血症周期性四肢麻痺では、発作の時にKの経口投与、糖を含まない輸液にKClを加えたものを点滴する。発作の間欠期に低塩食として糖質の制限をする。高K血症周期性四肢麻痺では、炭水化物の多い食事を頻回に摂取することで予防する。

5 ミオグロビン尿症 myoglobinuria, 悪性過高熱 malignant hyperthermia, 横紋筋融解症 rhabdomyolysis

ミオグロビンは骨格筋に多く存在するヘモグロビンと似た構造のヘム蛋白である。筋細胞の融解・壊死により血中に遊離し、尿から大量に排泄される状態をミオグロビン尿症という。腎障害を合併することがある。呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシス、体温上昇、筋硬直を生じ、尿はコーラのような赤褐色を呈し、潜血反応は陽性になるが、尿沈渣に赤血球が認められず、血清のCK、ALT、AST、LDHが上昇する。

原因は、糖原病V型(筋ホスホリラーゼ欠損によるMcArdle病)、糖原病Ⅷ型(ホスホフルクトキナーゼ欠損によるTarui病)、全身麻酔に使用される薬(揮発性吸入麻酔薬、ガス麻酔薬、神経筋遮断薬スキサメトニウム)による悪性高熱症などがある。リアノジン受容体遺伝子を原因遺伝子とする先天性ミオパチー(セントラルコア病)では、全身麻酔で悪性高熱を生じる体質である。DMDやFCMDなどの筋疾患においては、ウイルス感染症に引き続き、ミオグロビン尿症が生じることもある。治療として直接リアノジン受容体に働き、カルシウムの放出を阻害する筋弛緩薬であるダントロレン投与を行う。

N 内分泌障害に伴うミオパチー

1 甲状腺中毒性ミオパチー

甲状腺機能亢進症において、主に近位筋の筋力

低下と易疲労性が生じる。呼吸筋の筋力低下によって息切れや補助換気が必要とする呼吸不全を起こすこともある。筋痛もしばしば認められる。血清CK、AST、LDHは正常か低値を示す。腱反射は正常または弛緩期の短縮を認める。重症筋無力症の合併がある。甲状腺ホルモンにて筋力低下は改善する。

2 甲状腺機能低下性ミオパチー

甲状腺機能低下症において、近位筋の筋力低下、易疲労性、緩慢な動き、反射の遅延、筋痛、筋けいれん、筋肥大をみることがある。筋腹をハンマーで叩打することによって、筋の局所的な膨隆を観察することがあり、これをmounding現象という。血清CK値は上昇する。

3 副腎皮質ステロイドミオパチー

副腎皮質ステロイドの投与によって、筋力低下と易疲労性を生じることがある。骨格筋の蛋白の合成の低下と分解の亢進、糖の代謝におけるグリコーゲンの蓄積が起こる。主にタイプ2線維が障害される。

P 炎症性ミオパチー、皮膚筋炎、多発性筋炎

第14章「リウマチ性疾患」(→310ページ)を参照。

□ III. 各種疾患 8. 末梢神経障害

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。

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キ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¹⁾、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²⁻⁶⁾。わが国では人口10万人対10.8人との報告があるが⁷⁾、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⁸⁾。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>)^{9,10)}、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¹¹⁾。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¹²⁾。

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/ γ -linoleic essential fatty acids, vitamin E, coenzyme Q10, modafinilなどの使用報告がある¹³⁾。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腸神経障害を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾。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¹⁵⁾, 国内外で臨床試験が行われた。

厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパシーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで、「Charcot-Marie-Tooth病IA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¹⁶⁾。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¹⁷⁻²¹⁾。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²²⁾。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(ミユキ技研)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 μ g/kg/週3回、24週またはプ

ラセボ投与を行った。その結果、NT-3投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し、再生軸索が増加したことを報告した²³⁾。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²⁴⁾。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¹⁰⁾。

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²⁵⁾。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²⁶⁾。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 \times 6カプセル/分2) 4カ月、その後、75 mg/kg/day (2500mg, 250mg \times 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²⁷⁾。

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²⁸⁾。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²⁹⁾。

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の治療薬開発が進められている³⁰⁾。パリにあるPharmext社がCMT1A 60例を対象にPXT3003(パクロフェン、

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、通常用量の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>)³¹⁾。

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³²⁾。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³³⁾。Neurofilament light subunit gene (NF-L)は、CMT2Bの原因遺伝子である。Dequenらは、hNF-L^{P225}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^{P225}; 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^{P225}; tTaマウスのCMT症状が改善したと報告している³⁴⁾。CMT1A, 1B, およびIX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³⁵⁾。このマウスでは、CSF1 依存性マクロファージ活性がなく、ラングリエル細胞輪周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 Horst 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³⁶⁾。

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 α -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 α -tubulin を増加させ軸索輸送を改善し、*HSPB1* 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³⁷⁾。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³⁸⁾。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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。

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・ザルシタピン・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)。P₀ 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 P₀ 変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある⁴⁰⁾。

最近、癌化学療法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⁴¹⁾。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⁴²⁾。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⁴³⁾。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⁴⁴⁾。

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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。

2. CMT と麻酔

CMT 患者が手術や出産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髄麻酔 (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⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾。

「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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。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いう報告がある。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⁵²⁾。

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。Guillebasteらは、CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラストックパ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⁵³⁾。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ングを行った。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⁵⁴⁾。

Burnsらは、3~14歳の小児CMT1A 10例にボツリヌス毒素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⁵⁵⁾。

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、レジーナ[®](日本

ロジックマシン)、ロボットスーツHAL (Hybrid Assistive Limb)[®](筑波大学)がある。HAL[®]は、近位筋の障害もある重度障害のCMT患者に適用があることが報告された⁵⁶⁾。下肢訓練支援ロボットでは、TEM (安川電機)、リハロボット(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/日が健常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、肝臓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⁵⁷⁾。

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
ノルウェー東部地域	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)	参考文献
					投与	Placebo			
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	Pharmext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	hNP-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 (hNP-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 の症状が重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	http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations
薬剤関連	http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php
CMT 患者会	http://www.j-cmt.org.jp
CMT 研究班	http://www.cmt-japan.com/index.html

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」 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⁵⁸⁾, 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, Egion 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) Kurthara 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-TRIAL 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. 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, Schlöter-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 Trembler-J 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, Müller 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.

第 11 章

医療情報と権力

美馬達哉

はじめに 情報と権力の現代的位相

4千万人以上が利用する日本最大の共通ポイントサービス「Tポイント」が、ドラッグストアで会員が買った医薬品の商品名をデータとして取得し、会員に十分な説明をしないまま販促活動などに使っていることがわかった。医薬品の購買履歴には、本人が他人に明らかにしたくない情報が含まれることが多い。日本薬剤師会などは「育毛剤を買った人にかつらの広告を送ったり、関節の痛みを和らげる薬を買った人に健康食品を勧めたりしないか」と懸念。厚生労働省も問題視している^[1]。

ここに引用したのは、朝日新聞のスクープ記事（2012年7月17日）だ。「Tポイント」とは、DVD レンタルと書店で知られる TSUTAYA などのポイントカードを用いたサービスであり、提携店でカードを提示すれば、支払い・利用金額の一定割合（0.5-1%）をポイントとして集めることができる。そして、支払時には、ポイントを円に換算して利用することもできるシステムである。この「Tポイント」に加盟しているドラッグストアで医薬品を購入した場合に、処方薬医薬品では「調剤」として代金の数値情報のみが自動的に収集される。だが、処方箋のいらない一般医薬品やサプリメントであれば、購入した商品名と金額がデータとして収集され、カードに登録された個人データと連結した形で蓄積されていく。

小売店であるドラッグストアの立場から見れば、どのような商品がどのように売れているかを知ることは、効率的な在庫管理をするのに有用である。また、その地域やその時間帯での売れ筋商品は何かを知ることは、今後の販売促進活動の戦略を立てるのに重要だろう。だが、「Tポイント」のデータベースに蓄積された個人情報の利用は、そうした単純な目的だけに留まるものではない。「個人情

報保護法」の経済産業分野ガイドラインでは、取得時の利用目的の範囲内であれば、ポイント制度などで提携した企業間では個人データを共同利用することが認められている。会員規約^[2]によれば、個人情報の利用目的には、「会員のライフスタイル分析のため」「会員のライフスタイル分析をもとに、または当社が適切と判断した企業のさまざまな商品情報やサービス情報その他の営業案内や情報提供のため」などの項目が挙げられている。こうした点から、医薬品購入履歴によって推測可能な個人の健康状態のデータというセンシティブな情報に基づいた販売促進活動（慢性疾患の人々に健康食品や健康本を薦めるなど）の可能性が懸念されているわけだ。さらに一歩進めて考えれば、何時頃にどこ（自宅住所そばか勤務先か）で何を購入しているか、ほかの提携店ではどんな商品を購入しているか、提携インターネットサイトでは何を購入し何を閲覧しているか、などの情報がすべて集約されれば、その個人の生活のかなりの詳細までわかるということもあり得る。もちろん、先ほど会員規約を記したとおり、法令やガイドラインを遵守して、「Tポイント」カード申込時に示される約款の中に、個人データの利用目的など法的に必要な事項は明記されている。また、そこには「Tポイント」システムで収集される個人情報として、「閲覧履歴、購入の履歴を含むサービスご利用履歴」や「モバイル端末による位置情報」があることも記されている。だが、約款の詳細を読んで理解し、企業による個人情報の収集が生活上にどのように影響するかまで考える人は実態としてみれば皆無といっても良いだろう。

医薬品の購入履歴という個人の健康状態に直結する一種の医療情報が、当人がそれをあまり意識しない間に、これほど簡単にオンラインで継続的に収集されていく事態は、現代社会における情報をどう扱うべきかという問題の困難さを象徴的に表している。それは、医療情報とはすなわちカルテ（診療録）であるという一般的なイメージを大きく塗り替えつつある事態といっても良い。

医療者患者関係の中でのインフォームド・コンセントやインフォームド・チョイスの枠組みで、診療の目的や内容に関する医療情報を取り扱ってきた従来の医療倫理の方法論で、医療情報と権力の現代的位相を分析し、その諸問題を別扱していくことはできるだろうか。この疑念こそ、本章の根幹にある問題設定である。

本章では、まず簡単に、従来の医療倫理における医療情報の扱われ方を述べた後に、医療情報に限ることなく現代社会における情報の一般について個人情報の規制の枠組みを紹介し、情報と権力という観点から考察する。また、医療情報を含むビッグデータの歴史的淵源として、近代医学における「リスクの医学」の誕

生を考察する^[3]。

他章でも詳述されるだろうが、本稿で使用する用語を確認しておく^[4]。「医療情報」とは、医療に関わる情報一般を意味している。その中でも「診療の過程で、患者の身体状況、病状、治療などについて医療従事者が知り得た情報」は、「診療情報」と呼ばれる（「診療情報の提供等に関する指針（平成15年9月12日厚生労働省医政局長通知）」）。いわゆるカルテ（診療録）は、医師法第24条にしたがって医師が診療内容を記載したものである。この診療録を中心に看護記録や処方箋や検査所見など書類や画像などを総称して「診療記録」と呼ぶ。また、「個人情報」という場合は、日本では「個人情報保護法」に基づいて定義され、生存する個人（自然人）に関する情報であって、氏名、生年月日、性別、住所などの記述から特定の個人を識別できるものを意味している。

1 インフォームド・コンセントと医療情報

これまでの医療倫理についての議論の中で、医療情報はどのように扱われてきただろうか。

トム・ビーチャムとジェイムズ・チルドレスの古典『生命医学倫理』^[5]では、生命倫理の基本原則として、自律、無危害、善行（仁恵）、正義の四つを列挙している。この4原則の中に医療情報を位置づけるとすれば、患者や被験者の自律性の尊重を支える前提条件としての「情報の開示と理解」に関連していると思われるだろう。

医療者が患者の意思決定を特定の治療法へと誘導する目的、あるいは研究者が特定の臨床実験に被験者を参加させる目的で、意図的に情報をゆがめて伝えたり、不正確な情報を伝えたりすることが、倫理的に許されないことはいうまでもない。こうした手法が否定されるべきという点について議論の余地はないからだ。だが、そうしたこと以上に、実際の医療情報の開示について、生命倫理の文脈でよく議論されるのは、患者を落胆させて心身に悪影響を及ぼさないために、医療者が善意から、悪い予後についての医療情報を患者本人に対して秘匿するという状況である。この場合は、患者に害を与えないという無危害の原理や患者にとって良いことをするという善行の原理と患者の自己決定権という自律の原理が対立すると考えられるからだ。

こうした4原則の相互でのジレンマがある場合でも可能な限り、患者の自律を

一番に尊重して真実を伝えるという医療倫理・生命倫理の基本的な考え方は、米国で1960年代頃に確立された。法廷においてその画期となったのは、たんなる自己決定や強制をされない自発的同意が重要なだけでなく、開示された真正な医療情報を十分に理解した上で提案された治療に同意することが必要という考え方が示された判例「サルゴ判決」（1957年）だった^[6]。腹部大動脈造影検査後に下半身麻痺を生じたマーティン・サルゴは、技術的過失としてではなく、患者の知的な同意のために必要なあらゆる事実（医療情報）が開示されていなかったことが過失であるという趣旨で医療者を訴えた。そして、法廷はサルゴの主張に同意し、同意（コンセント）ではなく、今日で言う「インフォームド」コンセントが重要であることを指摘したのである。

こうした流れを受けて、インフォームド・コンセントとその前提条件としての情報の開示と理解の医療における重要性をはっきりと述べているのが、1973年に発表された米国病院協会「患者の権利章典」である^[7]。この権利章典は、米国社会全般を変えた1960年代の公民権運動の考え方の影響を色濃く受けており、人権としての患者の自己決定権を明確化する宣言としてその後の医療のあり方に強い影響を及ぼした。歴史社会学者デイヴィッド・ロスマンが生命倫理の歴史を論じた『医療倫理の夜明け』で述べるとおり、それは「あまねく米国社会に権利の概念を広めた新しいイデオロギーの方向を反映していた」のである^[8]。

権利章典に挙げられた12項目の中で、医療情報に関するものは7項目におよぶ。それらは、2. 診療に関する最新の完全な情報を得る権利、3. インフォームド・コンセントのための情報を事前に得る権利、5. 診療方針に関わるプライバシーに万全の配慮を受ける権利、6. 診療情報に関わる通信記録を部外秘とされる権利、7. 自分がかかっている病院と他の医療機関や教育施設との関連についての情報を得る権利、11. 請求書を調べてその説明を受ける権利、12. 病院のどのルールや規則が自分に適用されるのかを知る権利である。21世紀のこんにちからみれば、どれも当然と思われる内容であるが、こうした宣言が画期的であったところに、1970年代までの世界での医療者患者関係の風通しの悪さを感じ取ることができる。

さらに、1981年の世界医師会の「患者の権利に関するリスボン宣言」^[9]では、「情報の権利（Right to information）」が一つの項目として独立している。それは、患者には、患者が理解できるように医療情報の説明を受け、それを受け取る権利、あるいは知らされない権利があるという内容だ。

こうしたインフォームド・コンセントの考え方が20世紀後半の米国の医療現場に与えた影響は甚大であった。その一例は、(末期)がんの診断の患者への告知のあり方の変化である。1961年の医師へのアンケート調査では、患者が心理的に動揺することを恐れて、通常は真実の病名を告げないとの回答が88%であった^[10]。ところが、1979年のほぼ同様の調査では、医師の98%が、がんと言う病名を告知すると答えている^[11]。日本でも、インフォームド・コンセントの考え方が広まった1990年代以降に、同様の変化が生じつつあるようだ。

医療情報の正直な開示が最も重要になるのは、医療過誤の有無が問われる場合である^[12]。従来、日本では、医療機関が医療情報を開示しない場合には、患者が医療過誤裁判を前提として証拠保全請求をするしかなかった。だが、医療過誤被害者からの告発や患者の権利運動などを受けて、1990年代半ば頃からは診療情報の開示への流れができた。その中で1999年には、日本医師会が「診療情報の提供に関する指針」(2002年に改定)を発表し、診療情報の開示を原則として認めている。

さらに、2003年には、厚生労働省の「診療情報の提供等に関する指針」が出されている。「個人情報の有用性に配慮しつつ、個人の権利利益を保護すること」(第1条)を目的とする「個人情報の保護に関する法律(個人情報保護法、2003年成立、2005年施行)」以降の現状では、「個人情報保護法」と厚労省のガイドラインに基づいて、医療情報も個人情報の一種として取り扱われる、と要約できるだろう。

こうした法的・制度的な取り扱いの背景となる考え方を見ていこう。まず、インフォームド・コンセントにおける医療情報は、患者の実質的に有効な同意(自己決定)の前提となるべき情報を医療者が患者に説明することと関連づけられていた、と見ることができる。これは、身体への侵襲を伴い得る診療行為(例えば外科手術)は、本人の同意を明示的に得ない限りは、その行為自体としてみれば暴行や傷害であるという法理論に基づいているものだ。そこで問題になっているのは、情報の内容やその取り扱いではなく、臨床現場における説明と同意という仕組みでの社会関係だ。一方、個人情報保護の文脈の中での医療情報とは、説明と同意という文脈に置かれているわけではなく、プライバシー権の枠組みの中に位置づけられている。最初に挙げた「Tポイント」での医療情報の扱いの問題性も、インフォームド・コンセントとはあまり関係なく、このプライバシー権として問題化されたと言える。

以上から、医療情報をめぐる議論の文脈は、診療行為に先立って医療情報を説明する医療者の義務(説明義務)から、医療情報を患者が理解する権利(自己決定権)を経て、自己に関する情報の流通を本人がコントロールする積極的権利(プライバシー権)へと移行しつつあるとまとめられるだろう。

2 プライバシー権と情報のコントロール

前節では、医療情報を位置づける文脈が、現代社会において変容しつつあることを指摘した。さらに近づいてこの点を見れば、プライバシー(権)という概念自体も1980年代以降大きく変容しつつあることがわかる^[13]。

もともと、人権としてのプライバシー権は人格不可侵の原則に基づいた「放っておいてもらう権利(the right to be left alone)」として、1890年代に米国のルイス・ブランドイスとサミュエル・ウォーレンによって定義された^[14]。これは、新聞のゴシップ記事による名誉毀損を、心の平安を乱すプライバシー権の侵害として位置づけたものだった。日本では、1964年の「宴のあと」判決(東京地裁)で、「私事をみだりに公開されないという保障」としてのプライバシー権を、人格権の一部として認めたのが、その始まりとされる。この裁判は、元外務大臣の有田八郎が、三島由紀夫の小説「宴のあと」のモデルとされてプライバシーを侵害されたとして、1961年に作者と出版社を訴えた裁判だった^[15]。

その後の情報通信技術(Information and Communication Technology: ICT)の進展によって、監視やデータベース検索の技術が拡大していった結果、1960から70年代にかけてプライバシー権の内容はより具体的かつ積極的なものとなっていった。そのことを明確化したことで知られるのが、たんにどこまでが私事かという境界線を引くだけの内容ではなく、「個人、団体もしくは機関が、いつ、どのように、どの程度、自己に関する情報を第三者に伝達するかを決定する権利」^[16]というアラン・ウェスティンによる定義である。つまり、こんにちの意味でのプライバシー権は、自己に関する情報を勝手に取得されたり、公表されたりすることを禁止するだけでなく、そうした情報の流通や利用を広い意味でコントロールする権利と理解されるようになってきているのだ。それは、身体の不可侵性という原理が人格不可侵へと拡大され、さらに人格の意味内容が自己に関するさまざまな情報を含むように広がっていったとも考えることができる。

一方、従来の「放っておいてもらう権利」と現在のプライバシー権の間に大き

な断絶を見る立場もある。個人の心の平安という内面性ではなく、個人の外部にあって個人による直接の制御の及ばなくなった個人情報の断片的な電子的データから作られた集合やプロフィールをどう保護するかが、こんにち問題となっているからだ。監視研究者のケヴィン・ハガティとリチャード・エリクソンは、こうした電子的プロフィールのことを、個人のある種の分身という意味で「データ・ダブル (data-double)」と呼んで、次のように特徴づけている^[17]。

監視の多くは人間の身体に向けられている。観察された身体とは、はっきりとハイブリッド化された構成物となっている。まず、領土的配置から抽象化される。次に、データの流れとなって別の配置として再び集合させられる。その結果が、脱身体化された身体であり、完全にバーチャルな「データ・ダブル」だ。

こうして、プライバシー権が保護する対象が、個人の内面性や私的な空間や親密性の領域から、客観的データや情報システムに移行しつつある事態を、社会学者の阪本俊生はポスト・プライバシーと名づけている^[18]。それは、他者のまなざしから逃れた私秘性である(従来の)プライバシーとは異なり、現代社会のプライバシーが、情報通信技術のまなざしに「自己」がさらされ続けていることを前提とした上での情報保護となっていることを意味している。

こんにち個人情報をどのように保護するか、また同時に情報の自由な流通をどのように保障するかについて国際的な基本とされているのは、1980年にOECD理事会が発表した「プライバシー保護と個人データの国際流通についてのガイドライン」^[19]である。ガイドラインは事業者などのデータ管理者を対象として、次の八つの最低限の基本原則を定めている。なお、日本の「個人情報保護法」は、この8原則に準拠した立法措置である。

1. 収集制限 (適法かつ公正な手段でのデータ収集)
2. データ内容 (利用目的にそって正確、完全、最新なデータ内容)
3. 目的明確化 (事前にデータ収集の目的の明確化)
4. 利用制限 (本人の同意や法的規定によらない限り、目的外使用できない)
5. 安全保障 (盗難、漏洩、破壊などからの保護)
6. 公開 (事業者はどのようなデータを保持しているかを公開)

7. 個人参加 (本人からの要求があればデータの開示、修正、削除に応じる)
8. 責任 (データ管理者にはこれらの原則を実施する責任がある)

19世紀的なプライバシー権のもともとの意味であった「放っておいてもらう権利」に対応する内容がここで消え去っていることは、現代社会におけるプライバシー権の変容を象徴している。前節で紹介したインフォームド・コンセントで想定されている医療情報と、このOECDガイドラインで扱われている現代的意味での個人情報としての医療情報との間にもいくつかの差異がある。

その一つは、OECDのガイドラインが、大学などの研究機関や企業のような事業者がデータ管理者として個人情報データベースを運営管理することを前提としている点だ。これは、インフォームド・コンセントでの医療情報が、医療者患者関係という二者間での対人サービスを暗黙の前提としているのとは大きく異なっている。現代的意味での医療情報の保護とは、多数分の個人情報が集積した巨大なデータベースをコンピュータのサーバー上でどう管理するかという問題となっている。したがって、法学者のローレンス・レッシング^[20]が指摘するとおり、法律や倫理の問題だけでなく、コンピュータの情報通信コードやデータベースのアーキテクチャ(建築構造)という技術的な仕様もまた重要となる。こうした観点からは、法律やガイドラインで事後的に規制するのではなく、すべての個人情報の処理に関して、システムのデフォルト設定として、あらかじめアーキテクチャの設計段階で、プライバシー保護が容易になるようにしておくべきだという考え方(プライバシー・バイ・デザイン)が登場している^[21]。

第二の違いは、データ収集の制限が大きく問題化されている点に見いだされる。診療情報に代表される医療情報であれば、データ収集の行為は臨床現場すなわち診察や各種の検査を通じて明示的に行われる。その場合には、患者は日常生活から休みを取って、診療に関する効率的なデータ収集に協力することを目的として病院やクリニックを訪れている以上、医療者が検査や診療の目的を意図的に偽らない限りは、知らないうちにデータ収集されるということはない。問診や採血やX線検査などから病理検査のための身体の一部の採取(バイオプシー)まで侵害性の程度はさまざまだが、本人が、データ収集の目的を十分理解できない場合はあっても、データ収集されたことに気づかないことはあり得ないことだ。一方、最初の「Tポイント」の例で示したタイプの医療情報(医薬品購入履歴など)の場合は、日常生活の一環として行われるデータ収集であるため、同意・不同意への

ハードルはきわめて低い。その上、身体に直接触れたりするわけでもないので、本人がデータ収集されていることを自覚していない事態は大いにあり得る。非接触型のRFID（Radio Frequency Identification：無線認証）技術を用いたICタグやICカードであれば、モノとモノとが無線で情報通信するなかで持ち主である人間が意識しない間に、その人間の個人情報がデータとして収集されていく。手間もコストもほとんどかけずに、こうした網羅的なデータ収集をリアルタイムで実現できる情報通信技術があらゆる場所に拡散しているのが現代社会なのだ。

さらに、現代の高速化・大容量化した情報通信技術が持つこの網羅的なデータ収集という側面は、「目的明確化の原則」をその原則の精神に忠実に遵守することを、ある意味で困難にしている。これが第三の違いだ。例えば、こんにちの巨大化したデータベースを用いた研究（データサイエンス）は、データ駆動型であって仮説駆動型ではない。これまでの標準的な科学研究のパラダイムであれば、まず仮説が設定され、その仮説を検証するための手法があって、その目的に沿って必要なデータを集めるという順序になる。臨床研究であれば、研究目的があって初めて研究プロトコルが定まり、施設内審査委員会の評価を受けた上で研究が開始される。診療行為であれば、そもそも目的は病気の治療や苦痛の軽減であって、そのために診療情報を収集することになっている。これに対して、こんにちのデータサイエンスと呼ばれる方法論は、一見すると無秩序な網羅的データの集積に、各種の統計的分析や推計の方法を応用したデータマイニングの手法を適用して法則性を見つけ出すものだ。明確化された目的なしに収集されたデータを解析したり、収集された当初の目的とは違う視点からの分析を行ったりすることで、あらかじめ想定されていなかった新発見が見いだされるという意味で、「データは原油である（The data is the new oil）」とも表現される場合も多々見られる。

3 医療情報とビッグデータ

ここで、現代社会での医療情報の特質として列挙した三つの点は、個人情報がいわゆる「ビッグデータ」となっている現状と密接に関連している。ビッグデータとは文字通りには巨大な情報量を意味しているが、「既存の一般的な技術では管理することの困難な大量のデータ群」^[22]と定義される。2008年8月の科学誌*Nature*^[23]で大きく取り上げられ、その後さまざまな分野でも広く使われるようになった。その特質としては、量（volume）、多様性（variety）、速度（velocity）

の三つのVとも言われている^[24]。まず、ハードディスクなどの記憶媒体の高速化・価格低下に加えて、クラウド技術の拡大によって、コンピュータが効率的に取り扱うことのできる情報量が増大し続けていることがその背景にある。それが、量としてのビッグデータだ。また、従来からの数値や文字データに加えて、音声や画像のデータ、モバイル機器からのGPS（Global positioning system：全地球測位システム）での位置データなど、コンピュータの取り扱う情報の種類は拡大を続けている。診療情報の中でも、MRIやレントゲンの画像データは、いまではレントゲンフィルムではなくCDに焼き付けてコンピュータ画面で閲覧したり、デジタル画像情報として電子カルテ上に保存されたりすることが多くなってきている。こうした多様な種類のデータが互いに関連づけられながら集積されている状態が、多様性としてのビッグデータだ。三つ目の特色は、コンピュータでのメールから携帯電話やスマートホンでのメールへ、またブログからツイッターへの変化に象徴されるように、データの生成とその収集はリアルタイムでつながりつつある点だ。最初に取り上げた小売業でのICカード利用も、レジでのバーコード入力を用いた販売時点情報管理システム（POS：point of sale）の一部として、商品の売れ具合だけでなく、誰が購入したかまでも即時に知るために用いられている。そこに万引き防止のための監視カメラ情報を組み合わせれば、個人の生活履歴をリアルタイムで詳細に知ることができる。実際、犯罪捜査に、これらのデータを組み合わせる手法が用いられていることはよく知られている。これらが、速度としてのビッグデータだ。

ビッグデータとしての個人情報や医療情報という観点からすれば、もう一つ現代社会における電子化されたデータには、従来の（書類）情報とは異なる重要な特徴がある。それは、検索可能性が高いという点だ。近代国家は、これまでも、行政文書や戸籍などさまざまな「ビッグデータ」を公的書類としてファイルしてきた。だが、書類の山を適切に検索して必要なデータだけを取り出すソフト（選別分類）には多大な時間とコストを必要とする。これに対して、電子化されたデータであれば、さまざまな観点からのソフトが非常に容易となっている。また、これまでは管理やソフトが困難だった画像や音声についても、デジタルデータとして処理する技術が生み出されつつある。近年に発展の著しい音声認識や顔認識ソフトはその例だ。この検索可能性の強化は、現代社会における医療情報の第4の特徴である。診療情報が電子カルテとなっていれば、特定の病気の人々や特定の治療を受けた人々のリストを作り出す作業は簡単な操作になる^[25]。検索可能性

の上昇は情報のデジタル化の最大の特徴だと言っても良いだろう。

ビッグデータの応用には大きく分けて三つの方向性があると言われる。一つは、過去と現状の精密な把握である。これは、多様なデータが大量にリアルタイムに蓄積されて、それをすぐに分析することができれば当然実現できることだ。一番の応用は、ビジネスの領域での在庫管理に直結する有用性だ。後の二つの方向性は、この精密な把握に基づいてデータマイニングでパターンを発見することで可能になる手法、すなわち未来予測と個別的な最適化という戦略だ。

未来予測という方向性では、カーナビのデータを用いた交通状態予測がよく知られている。カーナビでのGPSによる位置情報と移動速度情報を組み合わせることで、リアルタイムでの渋滞状況を知ったり、渋滞予測をしたりするサービスが提供されている。医療情報でいえば、エスエス製薬のウェブサイトである「カゼミルプラス」は、ツイッター上でのつぶやきを自動解析して風邪に関する話題を収集し、天気予報情報と組み合わせることで、都道府県ごとの風邪の流行を予測する試みである^[26]。さらに、未来予測と外れたパターンを異常として察知するシステムは患者や独居高齢者のモニタリングなど医療分野への応用が可能だと考えられている。

個別的な最適化（パーソナライゼーション）でよく知られているのは、購買歴や閲覧歴のような行動パターンの分析を利用した行動ターゲティング広告だ。特定の分野に興味を持つ購買層を絞り込むことで効率的に販売促進を行うことができる。アマゾンでの書籍のウェブ購入・閲覧歴に基づいた「おすすめの本」や「商品の関連商品」がウェブ上にでてくるのはその一例だ。最初の例で出した「Tポイント」の問題は、医療情報が行動ターゲティング広告に用いられることの是非に関わっている。

4 現代社会における医療情報と監視

では、医療情報を含む個人情報、多種多様なタイプの情報を含みつつ、大量にリアルタイムで収集され、必要に応じて自在に検索可能なデータベースとなっていることには、どんな問題があるだろうか。個人情報の収集と利用に限界が必要だとすれば、どんな歯止めを掛けるべきだろうか。

先に紹介したレッシングは、個人情報の収集と利用に対する（現代的な）プライバシー権による歯止めの論拠として、法律の領域では三つの議論があったとまと

めている。

一つ目は、そうした情報収集によって得られる利益と害のバランスという視点だ。これは、もともとの「放っておいてもらう権利」の流れをくむ考え方である。つまり、政府が（例えば犯罪捜査のような公益のために）個人の生活に侵入してくることによる負担を最小限にする原則である。この考え方からすれば、個人情報を当初の目的外に二次利用することは、プライバシー権を侵害する程度が弱いと判断される。個人情報を収集するためにその個人を何らかの形で煩わせることに比べて、いったん収集された情報を使用することの侵害性は低いからだ。また、最初に挙げた例のようにICカードではほぼ自動的に情報が収集される場合も、データ収集による負担は低いので、プライバシー権の侵害は少ないことになる。

二つ目は、本人の同意無しでの勝手な情報収集やその情報の流通は、個人の人格の尊厳を傷つけるという議論だ。それは、データ収集や監視による負担がほとんど無いとしても、私生活を搜索されたり、持続的に行動が逐一追跡されたりすることは、そもそも個人の尊厳を傷つけているという考え方だ。政府がそうした情報収集を行う場合には、何らかの容疑者としての扱いと同様だし、その情報は思想信条の自由を制限することにも利用できる。ただし、個人情報は個人の尊厳としての保護が100%認められるわけではなく、最初に挙げた論拠である利害のバランスという観点から、政府や事業者による個人情報の収集や検索が容認される場合もある。2001年に米国を震撼させた9・11同時多発テロ事件以降、空港などでのセキュリティ検査が強化されたのはその例だ（形式的には本人の同意があっても、検査無しでは飛行機搭乗が困難である以上は強制に等しい）。

三つ目は、プライバシー権を、個人の自由を守り、国家や事業体からの無用な干渉を防ぐための実質的な防護壁と解釈する考え方だ。これは少しわかりにくい表現だが、次のことを意味している。基本的人権という理念は近代社会の中でそれなりに共有されている価値観だ。だが、その一つとしてのプライバシー権が保護しようとする具体的な内容は時代の差異や技術の進展に応じて変化することがあり得る。尊厳という考え方は個人の内面性と結びついている価値観なので、現代社会でのデータ・ダブルとなった電子的個人情報とはしっくり合わないところがある。だから、尊厳という言葉の歴史的重みに頼らないで、現代社会において個人情報をなぜ保護しなくてはならないかをじっくり考え直す必要があるだろう。ということだ。ウェブと個人情報の絡まり合いを先入観にとらわれずに考えようというレッシングの呼びかけは、本章の立場と共通している。

さて、個人情報の収集と利用を肯定するもう少し具体的な論拠はいくつかある。一つは、ちょっとした個人情報であれば個人の尊厳を傷つけるわけではないという主張だ。ただし、これは、侵害の有無を確定できるわけではなく、どの程度の侵害であるかに違いがある。街角や小売店内にある監視カメラ（閉鎖回路テレビジョン、closed-circuit television : CCTV）、レジでの購買履歴の収集、空港内での頻繁な身元確認と金属探知機でのチェックなどは、受け取り方の個人差はあるだろうが、それほど個人の尊厳に侵害的とは言えない。さらに監視のレベルを上昇させて、一部の空港のセキュリティチェックで使われているミリ波を使った全身スキャナーを考えてみよう。2000年代半ば以降にテロ防止用として各地で導入されているが、衣服を取り除いた身体の輪郭線が三次元で明確に見えてしまうことから、全裸にされるのと同じで人格の尊厳を傷つけるとの批判が出ている。また、現代の日本であれば、健康増進のためにメタボ検診を受けることは、腹囲を計測されるので不快と感じる人もいるだろう。

もう一つは、個人情報の受ける保護が私有財産と同じ保護なのだとすれば、いったん個人の手を離れて情報を収集した主体の所有となった情報について、消去や訂正や流通制限などの手間のかかる扱いを、元の所有者である個人が要求するのは不当な負担だという個人情報利用の肯定論だ。それは、この本を合法的に入手した読者が、この本を燃やしてしまおうと鼻紙に使おうとじっくり読もうと自由であって、書店や出版社や著者に指図されないのと同じである。ただし、書籍の場合は、著作権という観点からコピーには制限がある。この本の例からもわかるように、私有財産の権利という考え方はあらゆる事物のあらゆる側面に及ぶものではない。したがって、人身売買や臓器売買が禁じられているのと同じで、人格の尊厳に関わるデータ・ダブルである個人情報は自由に売買できる商品とは違う慎重な取り扱い（歯止め）が求められるという意見が支配的だ。

三つ目は、こうした行動履歴などの個人情報は監視とコントロールのためだけに使われるのではなく、その個人をターゲットとした割引クーポンや新製品情報提供のような利益・便宜供与の目的にも使われるという肯定論だ。最初の「Tポイント」への批判論にあった「育毛剤の購入歴のある人にかつらを勧める」のは反感を招く可能性が高く賢いマーケティングとはいえない気がする。だが、「コンタクトレンズ洗浄液の購入歴のある人にレーシック手術のクーポン券」、「スポーツクラブの会員にダイエット食品の試供品」などは、気の利いたサービスとして受け入れられるかもしれない。一方、このように購買層を絞り込んだ行動

ターゲティング広告は、なんとなく私生活をのぞき見されているようで気持ち悪いという人々もいる。

個人情報の収集と利用を何らかの形で制限すべきだという論拠をわかりやすい形で示している有名な事例がハサン・エラヒだ^[27]。メディア・アーティストであるエラヒは、1972年にバングラデシュで生まれ、7歳からニューヨークで育った米国市民である。2002年に芸術祭ダカール・ビエンナーレでの出品を終えて米国に戻る際、デトロイト空港で尋問を受けたことを皮切りに5ヶ月間にわたってFBIによる調査を受けることになった。それは、9・11同時多発テロ事件以降のパニック的状况の中で、アラブ風の名前で、ニューヨークに貸倉庫（アート作品保存用）を持ち、西アフリカなどのムスリム諸国にも出入りするエラヒが、「危険人物」として扱われたことによる。疑いを晴らすために、その後も国外に出るときは旅程などを逐一FBIに報告するように忠告されたエラヒは、2004年から自分のサイトにGPSとカメラ（現在はiPhone）を用いて自分の行動の全てをリアルタイムで記録する（ライフログ^[28]）というアートプロジェクト（後に「トラッキング・トランシェンス（tracking transience）」^[29]と呼ばれる）を開始した。FBIとの問題はこうして解決したと安心していただけ、2007年に、今度はケネディ空港で再び、彼は「9・11後の疑わしい動き」の容疑で国土安全保障省の取り調べを受けた。ニューヨークの貸倉庫というかつての容疑ではなく再び疑われたことについて、ネットワーク科学者のアルバート＝ラズロ・バラバシは次のように推測している^[30]。すなわち、国際的アーティストで、一カ所に定住することは嫌って旅行を好むエラヒの移動パターンは、人間の移動パターンのビッグデータ解析による予測からの外れ値である疑わしい移動パターンとして自動的に検出されたのではないかと、ということだ。

ハサン・エラヒの陥った苦難と彼の編み出したユーモアに満ちたアートには、個人情報の収集と利用をめぐる三つの重要な問題が含まれている。一つはデトロイト空港での事件のように、客観的な証拠ではなく、個人情報のプロフィールから疑われた場合には、個人情報を収集された個人にその疑いを晴らすという負担が生じることだ。しかも、どんなに努力しても、疑いという性質上、疑惑が完全に払拭されるわけではない。第二に、ケネディ空港での事件のように、個人情報のプロフィールで作り上げられたデータ・ダブル（「9・11後の疑わしい動き」）は、自動アルゴリズムによって導き出された誤った幻影に過ぎない場合があることだ。個人情報のビッグデータを利用してコンピュータがはじき出した答えであっ