

preliminary results are only descriptive, and must be confirmed in a larger group of patients allowing detailed statistical analyses before further conclusions can be drawn.

## References

- [1] Jurkiewicz, M.T., Mikulis, D.J., McIlroy, W.E., Fehlings, M.G., Verrier, M.C.: Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. *Neurorehabil. Neural Repair* 21, 527–538 (2007)
- [2] Martinez, M., Brezun, J.M., Zennou-Azogui, Y., Baril, N., Xerri, C.: Sensorimotor training promotes functional recovery and somatosensory cortical map reactivation following cervical spinal cord injury. *Eur. J. Neurosci.* 30, 2356–2367 (2009)
- [3] Wrigley, P.J., Press, S.R., Gustin, S.M., Macefield, V.G., Gandevia, S.C., Cousins, M.J., et al.: Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain* 141, 52–59 (2009)
- [4] Nishimura, Y., Isa, T.: Compensatory changes at the cerebral cortical level after spinal cord injury. *Neuroscientist* 15, 436–444 (2009)
- [5] Cohen, L.G., Roth, B.J., Wassermann, E.M., Topka, H., Fuhr, P., Schultz, J., et al.: Magnetic stimulation of the human cerebral cortex, an indicator of reorganization in motor pathways in certain pathological conditions. *J. Clin. Neurophysiol.* 8, 56–65 (1991)
- [6] Wrigley, P.J., Gustin, S.M., Macey, P.M., Nash, P.G., Gandevia, S.C., Macefield, V.G., et al.: Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cereb. Cortex* 19, 224–232 (2009)
- [7] Henderson, L.A., Gustin, S.M., Macey, P.M., Wrigley, P.J., Siddall, P.J.: Functional reorganization of the brain in humans following spinal cord injury: evidence for underlying changes in cortical anatomy. *J. Neurosci.* 31, 2630–2637 (2011)

## 《原 著》

Key words : 骨延長術 (bone lengthening), サルコメア (sarcomere), 筋内腱 (intramuscular tendon)

## 兔下腿骨延長における高齢と幼若個体間での骨格筋適応の違い

高橋光彦\*1 江西哲也\*2 佐藤 紀\*2 東野恒作\*1  
高田信二郎\*3 加藤真介\*2 安井夏生\*1,\*2Diverse Muscular Adaptation between Aged and Young Groups  
in a Rabbit Model of Tibial LengtheningMitsuhiro TAKAHASHI,\*1 Tetsuya ENISHI,\*2 Nori SATO,\*2 Kosaku HIGASHINO,\*1  
Shinjiro TAKATA,\*3 Shinsuke KATO,\*2 Natsuo YASUI\*1,\*2

**Abstract :** Skeletal muscles are overstretched following limb lengthening procedures. Muscles can adapt to this lengthening by adding new sarcomeres in series. Recent developments in limb lengthening provide adult patients more opportunities to undergo limb lengthening procedures. The purpose of this study was to clarify the difference in muscle adaptation between adult and young groups using a rabbit model of limb lengthening. Five mature (10-43 month old) and 6 immature (3-4 month old) white rabbits underwent tibial osteotomy. After a 1-week lag phase, tibial lengthening was applied at a rate of 1.4 mm/day for 2 weeks. Animals were euthanized after the completion of lengthening. Both hindlimbs were immersed in buffered formalin with the ankle and knee at a right angle. Muscle belly length, muscle fiber bundle length and sarcomere length were measured, and sarcomere number and internal tendon length were calculated in five representative muscles around the lengthened segment. Muscle belly length increased in all the lengthened muscles compared with the corresponding contralateral muscles regardless of the group. Aponeurosis length increased significantly in one muscle for the adult group and three muscles for the young group. Sarcomere length tended to be longer or was significantly longer in the lengthened muscles. Serial sarcomere number significantly increased in 3 lengthened muscles in the adult group with a more conspicuous increase in the amount, while this occurred in 2 muscles in the young group with only a tiny increase. The predominant processes of skeletal muscle adaptation to the limb lengthening are sarcomere number addition in muscle fibers for the adult group and elongation of internal tendon for the young group. (Jpn J Rehabil Med 2013 ; 50 : 43-47)

**要 旨 :** 骨延長術において骨格筋は過剰伸張され、骨格筋はサルコメア数を増やすなどして適応する。本研究の目的は兔骨延長モデルを用いて、年齢による筋適応の違いを明らかにすることである。白色家兎、高齢5羽(月齢10~43m)、幼若6羽(手術時月齢3~4m)を用い、下腿骨で1日1.4mmで2週間延長を行った。延長終了直後に両下肢を摘出、膝・足関節90度にてホルマリン固定した。下腿の代表的5筋について、筋腹長、筋線維長、サルコメア長を計測し、サルコメア数、筋内腱長を計算した。筋腹長は両群において非手術側と比べて全筋で増加を示した。筋内腱長において高齢兎は1筋、幼若兎は3筋で有意な増加を認めた。サルコメア長は両群で延長側が長い傾向があった。サルコメア数で有意増加を認めたのは高齢兎で3筋、幼若兎では2筋で、その増加量は前者が顕著であった。高齢ではサルコメア数増加が筋適応の主役で、幼若個体では筋内腱伸張寄与が多かった。

2012年9月14日受付, 2012年12月26日受理

\*1 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・運動機能外科学/〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15  
Department of Orthopaedics, Institute of Health BioSciences, the University of Tokushima Graduate School\*2 徳島大学病院リハビリテーション科/〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2-50-1  
Department of Rehabilitation Medicine, Tokushima University Hospital\*3 独立行政法人国立病院機構徳島病院・整形外科・リハビリテーション科/〒776-8585 徳島県吉野川市鴨島町敷地1354  
Department of Orthopaedics and Rehabilitation Medicine, National Hospital Organization Tokushima Hospital  
E-mail: w-tk@umin.ac.jp

## はじめに

骨延長術は、四肢先天性疾患や後天性骨端線発育障害後の四肢短縮、外傷や腫瘍性疾患後の骨欠損などの病態に対して、脚長差補正・四肢再建手術として近年応用されることが多くなっている<sup>1)</sup>。この手術では外科的な骨切り後に創外固定器で骨を緩徐に牽引し、延長部局所で新規に骨組織を形成させる。骨移植などの追加処置は通常必要としない。この治療では骨だけでなく、周辺の骨格筋も伸張を強制されることになる。そして延長肢の筋力低下、関節可動域制限や関節拘縮といった筋・腱複合体の適応不足に起因すると思われる合併症は決してまれではない<sup>2)</sup>。

骨格筋において張力発生の機能的最小単位はサルコメアである。現在一般的に受け入れられている sliding-filament theory<sup>3)</sup> において、サルコメアの発生する能動張力はミオシンフィラメントとアクチンフィラメントとの接触面で規定されていると考えられる。これらフィラメントの長さは動物種によって一定であると考えられており(ヒト骨格筋で前者は約1.7μm、後者は約1.3μm)、ヒトではサルコメア長が約2.6~2.8μmで最大の張力を発生することができると考えられている<sup>4,5)</sup>。この長さを至適サルコメア長という。サルコメアが過度に伸長された状態では、これらのフィラメント間の接触は減少しており、十分な張力を発生することができない。さらに過度に伸長された状態では受動張力が大きくなっており、もしこのような状態の筋が関節周囲に付着していればその関節を運動させることは非常に大きい力が必要と予想される。このため骨格筋は、筋自身の持続的な長さ変化(伸張または短縮)に対して、縦に並ぶサルコメア数を増やす、または減らすことによって「適応」することが知られている<sup>6,7)</sup>。

この骨格筋の適応能力は他の身体機能と同様、年齢とともに低下すると思われる<sup>7,8)</sup>。骨延長手術の普及とともに比較的高齢で手術を受けることも増加してきている。しかしながら、この年齢層における骨格筋適応については利用できるデータはいまだ存在しておらず、骨延長による伸張に対する骨格筋の適応能力の年齢による差を明らかにする必要がある。今回、家兎

下腿骨延長モデルを用いて、高齢と幼若群での骨延長に対する筋適応様式の違いを報告する。

## 方 法

本研究は前もって所属施設の動物実験倫理委員会において承認された。本研究で用いた動物は日本白色家兎、高齢群5羽(手術時月齢10~43 months, 体重3.63±0.38 kg)、幼若群6羽(手術時月齢3~4 months, 体重2.46±0.33 kg)、計11羽である。全身麻酔下に、片側の脛骨に4本のハーフピンで片側創外固定器を装着し、そのハーフピン2番目~3番目の間の脛骨中央部で骨切りを行った<sup>9)</sup>。術後1週間の待機期間を置いてから、1回当たり0.7mmを1日2回、2週間延長を行った(合計延長量は約20mmで、延長量は元々の脛骨長の20%以下)。対側の下腿を非手術側コントロールとした。延長終了直後に動物を屠殺し、両後肢を摘出した。正しく延長できているかについては1週間ごとの下腿X線撮影にて確認した。手術側は創外固定器を装着したままとして長さ変化をきたさないように配慮した。両側とも皮膚および筋膜は切除した。全ての標本で膝・足関節を90度屈曲位にて関節固定を行った上で、10%buffered formalinにて浸漬固定した。固定後には筋短縮をきたすことはなかった。

下腿に筋腹が存在し、足関節をまたいで足部に速に停止する筋のうち、1)前脛骨筋(TA)、2)長趾伸筋(EDL)、3)外側腓腹筋(GCL)、4)ヒラメ筋(Sol)、5)長母趾屈筋(FHL)の5筋を摘出した。これら5筋のうち、1)は長い筋線維束長を有する平行筋であり、これ以外は鳥の羽状に筋線維が配置する羽状筋である。また、3)から5)は足関節底屈筋(抗重力筋)で、1)と2)が背屈筋である。4)のみが遅筋線維を多く含む筋として知られ、残りは速筋優位である<sup>10,11)</sup>。なお、骨延長部より速位で起始する筋は存在しなかった。

摘出した各筋の筋腹長(近位の筋線維近位端から遠位の筋線維遠位端まで)を測定した。次いで各筋について、実体顕微鏡下にて近位と遠位から2本ずつ筋線維束をその起始部から停止部に及ぶ全長を採取し筋線維長を求めた。筋腹長から最近位の筋線維長を引いた

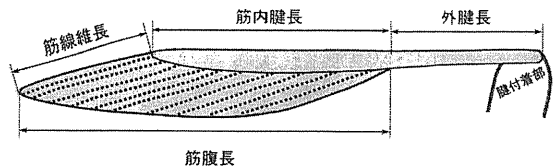


図1 筋腹長, 筋内腱長, 最近位筋線維束の筋線維長の関係を表わす模式図  
点線は各筋線維束。

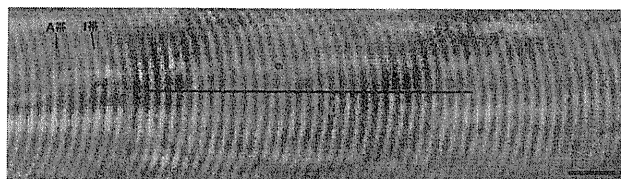


図2 偏光顕微鏡下で観察した強拡大筋線維束像  
濃淡の陰影はサルコメアのA帯とI帯であり, 図中央の線分は30サルコメアに相当する。右下のスケールバーは10 $\mu$ m。

ものを, 筋内の筋内腱(腱膜)長とした(図1)。筋線維束はスライドガラス上で封入した。封入された筋線維束を偏光顕微鏡(Nikon, Tokyo, Eclipse TE 2000-U & Digital Sight DS-L2)下(400倍)で観察し, 筋線維束あたり, 両端の筋腱移行部を除いてランダムに選択した5カ所において, 1カ所につきサルコメア30個分の長さ(図2), 平均単一サルコメア長を計測した。筋線維束中で縦列配置しているサルコメア数は, 筋線維長/平均サルコメア長で求めた。統計学的検定は延長側と非手術側との比較にはpaired t-testを用い, 有意水準は<0.05とした。標準偏差をエラーバーで表した。

結 果

結果は各グラフで, 検討した5筋について, 左から高齢群の延長側, 幼若の延長側, そしてそれぞれの非手術側を配置した。

1. 筋腹長(図3)

延長終了直後において, 延長側が非手術側と比べすべての筋で筋腹長は有意に増加していた。高齢群では平均5.9~15.8mmの増加で, 幼若群においてもほぼ同様の増加(5.9~18.6mm)であり, 筋腹長の増加率については高齢・幼若群間の差はなかった。

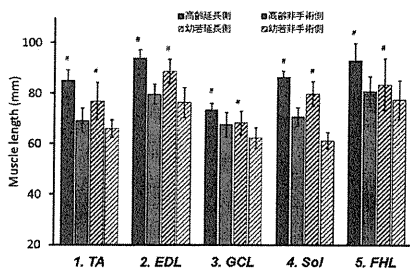


図3 筋腹長の変化

下腿の5筋: 1. 前脛骨筋(TA), 2. 長趾伸筋(EDL), 3. 外側腓腹筋(GCL), 4. ヒラメ筋(Sol), 5. 長母趾屈筋(FHL)のそれぞれについて, 左から高齢群延長手術側, 高齢群非手術側, 幼若群延長手術側, 幼若群非手術側で配置している。エラーバーは標準偏差。#; 対応する非手術側比較で有意差あり( $p < 0.05$ )。

2. 筋内腱長(図4)

高齢群では延長側が非手術側と比べヒラメ筋(平均8.5mm)で筋内腱長の有意な増加が認められた。一方, 幼若群では前脛骨筋(9.6mm), 長趾伸筋(10.1mm), ヒラメ筋(11.8mm)の3つの筋にて延長側の有意な増加が認められた。ヒラメ筋を除く足

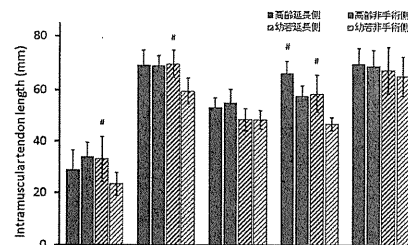


図4 筋内腱長の変化(配置は図1と同様)

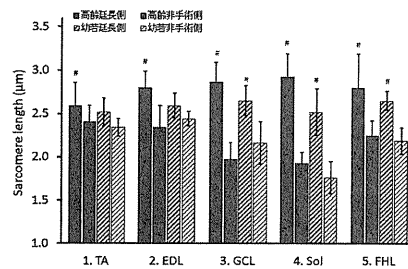


図5 サルコメア長の変化(配置は図1と同様)

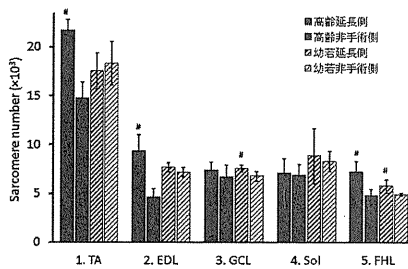


図6 サルコメア数の変化(配置は図1と同様)

節底屈筋(外側腓腹筋, 長母趾屈筋)では両群ともに延長側の筋内腱長の増加は認めなかった。

3. サルコメア長(図5)

高齢群では5筋全てにおいて, 延長側が非手術側と比べサルコメア長は有意に長かった。一方, 幼若群では外側腓腹筋, ヒラメ筋, 長母趾屈筋の3筋において, 延長側が有意に長かった。高齢群における残り2筋(前脛骨筋, 長趾伸筋)においても有意ではないものの, 延長側のサルコメア長は長かった。両群とも足

関節底屈筋(外側腓腹筋, ヒラメ筋, 長母趾屈筋)ではサルコメア長の延長側・非手術側の差が大きかった。

4. サルコメア数(図6)

非手術側においてTAのサルコメア数は他の4筋のそれのほぼ2倍であり, 平行筋の特徴を表していた。高齢群において延長側のサルコメア数が非手術側に比べて有意に増加していたのは, 前脛骨筋, 長趾伸筋, 長母趾屈筋の3筋であった。幼若群では外側腓腹筋と長母趾屈筋で有意な増加が認められた。高齢群では非手術側に比べてサルコメア数増加は, 前脛骨筋で6950 $\pm$ 1900, 長趾伸筋で4720 $\pm$ 1680であった。幼若群では増加が認められた2筋でも, 非手術側からの差はいずれも平均1000未満であった。

考 察

本研究では, 家兔下腿骨延長モデルを使用し, 下腿の延長部分周辺に存在する代表的5筋についてその伸長に対する適応様式の年齢差について調べた。筋の外観である筋腹長に関しては高齢群, 幼若群ともにほぼ同様の増加をきたしていた。一方, 筋線維の機能的な長さを意味する筋線維中の縦に並んだサルコメア数は, 高齢群の前脛骨筋と長趾伸筋において著明な増加が認められた。前脛骨筋における増加量(6950)は, サルコメア1個あたりの長さを2.4 $\mu$ mとすると, 今回骨延長によって伸長された量(約20mm)の8割以上がサルコメア数増加でまかなわれたことに相当する。このことは一般的にサルコメア数増加の能力が低下していると考えられた高齢群の骨格筋<sup>2)</sup>において予想に反する結果であった。足関節底屈筋においてはサルコメア数増加は, 両群とも顕著ではなかった。この結果はおそらく相対的に強力な足関節底屈筋が伸長に対して抵抗してあまり伸長せず, 足関節背屈筋が延長中はより強く伸長されて足尖位になっていることと関連があると思われる。家兎骨格筋のサルコメア至適長は2.3~2.4 $\mu$ mとされている<sup>2)</sup>。非手術側の足関節底屈筋群がこの至適長より短いサルコメア長を示していることは, 通常状態でこれらの筋群は足関節90度よりも背屈された状態(すなわち筋は伸張された状態)で最大張力を発揮するように調整されているものと考えられる。逆に延長側ではこの調整は両群とも失われており, 筋は底屈位(すなわち筋は短縮された状態)でないと自身の最大張力を発揮できないことになり, 跳躍などの家兎の運動生理を考えると不利な状況にある

と思われる。そして同一肢位下比較で高齢群で足関節底屈筋内でサルコメアがより伸長された状態であることは、高齢群における骨格筋適応能力低下を示唆するものであり、また筋力低下や可動域制限の原因になっていると考えられる。

骨格筋の構造を考えると骨延長に伴う骨格筋適応機序として、筋線維内のサルコメア数が増えて筋線維が伸長するもの、筋内腱成分が伸びることにより伸張に適応するものの2つに大別できると考えられる。今回の研究において、筋内腱長の増加は主に幼若群の筋で認められた。加えて今回、有意差はなかったが筋外腱伸長も幼若群において確認できた。これまでギプスによる関節伸張位固定モデル<sup>8)</sup>、骨延長モデル<sup>13)</sup>において骨格筋の伸長に対して幼若動物においては筋外腱も伸長しているという報告がなされており、これらの報告を追認するものと思われた。骨格筋適応における幼若群の筋内腱成分伸長に関連して、成長期に腱の長軸方向への成長が起こっていることはこれまでに明らかにされている<sup>14)</sup>。今回幼若群で認められた筋内腱伸長も腱成長に関連しているものと推察される。しかしながら、どのようなメカニズムで腱成分が成長しているかは不明である。今回幼若群で認められた腱成分伸長が、コラーゲンなどの腱細胞外間質増生や、腱の粘弾性伸長などの関与について明らかにすべき点は多数残されている。

今回の検討において、足関節底屈筋である外側腓腹筋と長母趾屈筋において、両群とも筋内腱長増加はほとんど認められなかった。外側腓腹筋とヒラメ筋は、下腿三頭筋の構成要素として足関節底屈の主要動作筋であり、遠位では共同のアキレス腱となって踵骨に付着している。しかしながら骨延長における筋適応の動態はこの両者で全く異なっていた。ヒラメ筋では幼若群のみならず高齢群においても、筋内腱伸長を伴って筋腹長の増加を認めた。一方、外側腓腹筋は両群とも筋内腱伸長は認められず、筋腹長増加もその増加量は他の筋よりも少なかった。これまで骨格筋持続伸張ストレスモデルにおいて、ヒラメ筋のサルコメア数増加が他の筋よりも早いことが明らかにされてきた<sup>7,15,16)</sup>。ヒラメ筋は姿勢維持の役割を担っている遅筋線維の多い筋であることが知られている<sup>10,11)</sup>。ヒラメ筋でのこのような筋線維内の違いが、筋線維外の腱成分伸長の大きかった理由となり得るのか今後の研究の課題である。

## 文 献

- 1) Ilizarov GA : Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 1990 ; 250 : 8-26
- 2) Paley D : Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop Relat Res* 1990 ; 250 : 81-104
- 3) Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ : Tension development in highly stretched vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 1966 ; 184 : 143-169
- 4) Walker SM, Schrodt GR : I segment lengths and thin filament periods in skeletal muscle fibers of the Rhesus monkey and the human. *Anat Rec* 1974 ; 178 : 63-81
- 5) Lieber RL, Loren GJ, Friden J : In vivo measurement of human wrist extensor muscle sarcomere length changes. *J Neurophysiol* 1994 ; 71 : 874-881
- 6) Williams PE, Goldspink G : The effect of immobilization on the longitudinal growth of striated muscle fibres. *J Anat* 1973 ; 116 (Pt 1) : 45-55
- 7) Tabary JC, Tardieu C, Tardieu G, Tabary C, Gagnard L : Functional adaptation of sarcomere number of normal cat muscle. *J Physiol (Paris)* 1976 ; 72 : 277-291
- 8) Tardieu C, Tabary JC, Tabary C, Huet de la Tour E : Comparison of the sarcomere number adaptation in young and adult animals. Influence of tendon adaptation. *J Physiol (Paris)* 1977 ; 73 : 1045-1055
- 9) Takahashi M, Yukata K, Matsui Y, Abbaspour A, Takata S, Yasui N : Bisphosphonate modulates morphological and mechanical properties in distraction osteogenesis through inhibition of bone resorption. *Bone* 2006 ; 39 : 573-581
- 10) Ariano MA, Armstrong RB, Edgerton VR : Hindlimb muscle fiber populations of five mammals. *J Histochem Cytochem* 1973 ; 21 : 51-55
- 11) Burke RE, Levine DN, Salzman M, Tsairis P : Motor units in cat soleus muscle : physiological, histochemical and morphological characteristics. *J Physiol* 1974 ; 238 : 503-514
- 12) Sosa H, Popp D, Ouyang G, Huxley HE : Ultrastructure of skeletal muscle fibers studied by a plunge quick freezing method : myofibril lengths. *Biophys J* 1994 ; 67 : 283-292
- 13) Szoke G, Lee SH, Simpson AH, Prescott J : Response of the tendon during limb lengthening. *J Bone Joint Surg Br* 2005 ; 87 : 583-587
- 14) Hamburger V, Hamilton HL : A series of normal stages in the development of the chick embryo. 1951. *Dev Dyn* 1992 ; 195 : 231-272
- 15) Tabary JC, Tabary C, Tardieu C, Tardieu G, Goldspink G : Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts. *J Physiol* 1972 ; 224 : 231-244
- 16) Spector SA, Simard CP, Fournier M, Sternlicht E, Edgerton VR : Architectural alterations of rat hind-limb skeletal muscles immobilized at different lengths. *Exp Neurol* 1982 ; 76 : 94-110

## 症例報告

## 両側腓腹部に局限した非進行性神経原性筋萎縮症を呈した孤発例の1例

原 賢寿<sup>1)\*</sup> 豎山 真規<sup>2)</sup> 鈴木 直輝<sup>2)</sup>  
柴野 健<sup>1)</sup> 田中 恵子<sup>3)</sup> 石黒 英明<sup>1)</sup>

要旨：症例は60歳女性である。約3ヵ月前からつま先立ちが困難となり受診した。両側腓腹筋の筋力低下と軽度のCK上昇をみとめ、MRIでは脊髄、馬尾には異常なく、両側腓腹筋、ヒラメ筋に局限した異常信号をみとめた。筋組織では慢性的神経原性筋萎縮症の像をみとめた。Dysferlinの免疫染色では筋細胞膜の染色異常はみとめなかった。退院後1年以上、症状の進行はみとめなかった。高齢発症、孤発性、両側腓腹部に局限した神経原性の筋萎縮を呈し、非進行性の経過をたどる類似例は本邦ではきわめてまれである。本例は未知の脊髄性筋萎縮症あるいはbenign calf amyotrophyと呼ばれる一群に属する疾患と考えられた。

(臨床神経 2013;53:551-554)

Key words：孤発性、腓腹筋、非進行性、良性腓腹筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症

## はじめに

下肢の神経原性筋萎縮症にはさまざまな病型があるが、特異な筋萎縮の分布を示す一群が以前から指摘されており、慢性神経原性大腿頭筋萎縮症 (chronic neurogenic quadriceps amyotrophy)<sup>1)</sup> や良性一側下腿筋萎縮症 (benign monomelic amyotrophy of lower limb; BMALL)<sup>2)</sup> などが挙げられる。BMALLは孤発性の一側下腿に局限した神経原性筋萎縮症で、緩徐進行性あるいは一定時期で進行停止の経過をとる疾患と定義されており、本邦では1963年以降少数ながら報告をみとめる<sup>3)</sup>。しかしBMALLとはことなり、高齢発症で両側腓腹部に局限した神経原性筋萎縮症の報告は本邦ではきわめてまれであり<sup>4)</sup>、海外ではbenign calf amyotrophyとして報告されている<sup>5)</sup>。われわれはこのbenign calf amyotrophyと考えられた1例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：60歳、女性  
主訴：つま先立ちができない  
既往歴：特記すべきことなし。  
家族歴：家系内に類症なし。両親の血縁婚なし。  
現病歴：約3ヵ月前から歩行時に右足で思うように踏ん張れなくなったことに気づき、その後両足でつま先立ちができなくなったため近医整形外科を受診した。腰部 magnetic

resonance imaging (MRI) では腰髄や馬尾の圧迫病変はみとめず、神経疾患をうたがわれたため当科に紹介され精査のため入院となった。

入院時身体所見：身長158 cm、体重51 kg、徒手筋力テストでは上肢および下肢近位部は両側5、前脛骨筋は両側とも5、腓腹筋は両側とも2であった。かかと歩きは可能だったが、つま先立ちではできなかった。明らかな筋萎縮や線維束性収縮、尖足などの形態異常はみとめなかった。四肢深部腱反射はアキレス腱反射が2個消失していたが、他は正常であった。感覚障害や小脳失調はみとめなかった。

検査所見：血算正常。血液生化学的にはCK 244 IU/l (基準値45~163 IU/l) とごく軽度の上昇をみとめる以外に異常をみとめなかった。

甲状腺機能は正常で、抗核抗体、抗Jo-1抗体はいずれも陰性だった。

末梢神経伝導検査では右脛骨神経のM波振幅の低下(1.1/0.9 mV)をみとめたが、運動神経伝導速度は正常で時間的分散もなく、軸索障害が示唆された。右尺骨神経、右正中神経、右腓腹神経ではいずれも異常をみとめなかった。

針筋電図では右腓腹筋に中振幅の多相性電位のsingle oscillationをみとめたが、右大腿頭筋、右上腕二頭筋、右第一背側骨間筋には異常所見をみとめなかった。

下肢筋MRI (脂肪抑制T<sub>2</sub>強調画像) (Fig. 1) では左右ほぼ対称性に腓腹筋、ヒラメ筋に一致して高信号域をみとめた。その後、右腓腹筋より筋生検を施行した。

著明な筋線維の大小不同と円形に萎縮した筋線維の集簇や

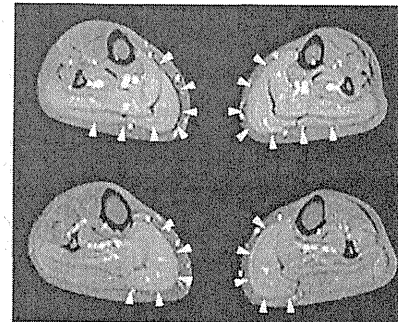


Fig. 1 MRI of calf muscles (1.5 T; TR 2,800 ms, TE 55 ms). Axial images of calf muscles showing hyper-intense signals localized in both gastrocnemius and soleus muscles (arrow heads).

小角化線維、さらに肥大線維やsplitting fiberが小グループを形成していた。結合組織の増生や脂肪浸潤、炎症細胞浸潤、壊死再生線維はみとめなかった (Fig. 2A)。ATPase染色 (pH 4.5) ではtype 1線維の小群集萎縮をみとめ (Fig. 2B)、NADH-TR染色ではtype 1線維主体に小径線維とtarget/targetoid線維をみとめた (Fig. 2C)。Gomori-trichrome染色では縁取り空胞 (rimmed vacuole) や赤色ほろ線維 (ragged-red fiber) などの特殊な構造物はみとめなかったが、spheroid小体をみとめた (Fig. 2D)。また抗dysferlin抗体をもちいた免疫染色では明らかな筋細胞膜の染色異常はみとめなかった (Fig. 2E)。

退院後経過：退院後無治療で定期的に経過を観察したが、症状の進行はなく、半年後の下肢筋MRIでは両側腓腹筋、ヒラメ筋の高信号は変化なく、両側ヒラメ筋にごく軽度の萎縮をみとめるのみであった。

## 考 察

本例の特徴として筋力低下が両側の腓腹部に局限している点があげられるが、下腿後面を主に障害する筋疾患としてはdysferlin遺伝子変異による三好型遠位型筋ジストロフィー (Miyoshi myopathy; MM) が知られている<sup>6,7)</sup>。しかしMMの発症年齢は一般に若年 (12~30歳) であり、発症時のCKは高値を示すこと (平均5,898 IU/l)、筋組織において壊死、再生線維などのジストロフィーの変化や炎症細胞浸潤をみとめ、また抗dysferlin抗体による免疫蛍光染色で筋細胞膜の染色性が欠如すること<sup>7)</sup>などが本例と異なるしくこととなり、MMである可能性は否定的と考えた。本例の筋組織像が慢性に経過した神経原性筋萎縮を示している点からは脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) との鑑別が問題になる。現在SMAは発症年齢により四つのタイプに分類され

ており<sup>8)</sup>、成人発症のそれはSMA type 4と呼ばれ、中には73歳の高齢発症の特異な症例も存在する<sup>9)</sup>。しかし本例ではSMAの原因遺伝子であるsurvival motor neuron (SMN) 遺伝子の解析はおこなっていないものの、一般にSMAでは四肢近位筋の筋力低下が主症状であり、経過も進行性であるため<sup>8)</sup>、臨床的には既知のSMAの可能性は低いと考えられる。また下肢遠位筋優位の筋力低下を示すdistal SMAあるいはhereditary motor neuropathy (HMN) としては、heat shock protein (HSP) 22遺伝子変異による成人発症のHMN type 2が類似するが<sup>10)</sup>、HMN type 2は若年発症 (15~25歳) で、下腿前面の筋力低下が初発症状であり、進行が比較的急速 (5年以内に完全対麻痺になる) であることから、臨床的に本例とはことなると考えた。

本例のように高齢発症で、腓腹筋の筋力低下を初発症状とし、予後良好な神経原性筋萎縮症として、Boylanらが常染色体優性遺伝性のdistal SMAの大家系を報告している<sup>11)</sup>。この家系では発症年齢は14歳から62歳と高齢発症もみとめ、発症者10名中9名が腓腹筋の筋力低下で発症しており、発症後37年後も自力歩行が可能ほど緩徐な経過を示している点などは本例の臨床像に類似していると思われた。この家系では連鎖解析によりSMN遺伝子座 (5q11.2-13.3) への連鎖は否定されているため、未知の遺伝子変異の存在が示唆されている<sup>11)</sup>。また本邦でも本例と類似した特徴 (高齢発症、腓腹筋の慢性神経原性筋萎縮症、きわめて緩徐な経過) を示す姉妹例の報告をみとめるが<sup>12)</sup>、われわれが渉猟しえた範囲では、類似の特徴を呈する孤発例は学会報告の2例<sup>3)</sup>と江口らの報告のみであった<sup>4)</sup>。ただし江口らの例は臨床的には無症状であること、筋CTでは右外側広筋にも萎縮をみとめた点などは本例との差異として挙げられる。江口らの報告例ではSMN遺伝子の欠失は否定されており、未知のSMAの可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

孤発性で下腿屈筋群の筋萎縮を呈し、予後良好な神経原性筋萎縮症としては、良性一側下腿筋萎縮症 (BMALL) が従来から知られており、とくにインドからの報告が多い<sup>5)</sup>。BMALLは比較的若年発症 (10代後半から40代前半) であり、筋萎縮が一側性である点などが本例とことなるが<sup>2)</sup>、BMALLの原因は未だ不明であるため、本例がBMALLと同一のスペクトラム上にある可能性も完全には否定できない。

2003年Feliceらは孤発性の下腿屈筋群に局限した筋萎縮を呈する予後良好な8例につき臨床病理学的な検討をおこないい、benign calf amyotrophyとして報告した<sup>5)</sup>。平均発症年齢は57歳 (37~88歳) で本例のように高齢発症が多いこと、筋組織は慢性的神経原性筋萎縮像を示していること、さらに8例中4例が両側性であることなどが本例と類似している。この報告例ではSMN遺伝子やdystrophin遺伝子の欠失変異は否定されているものの原因は明らかにはされていない。ただし、benign calf amyotrophyという概念は発症年齢や両側性か一側性かを問わないため、従来のBMALLをふくめたheterogenousな症候群と考えられる。Feliceらはbenign calf amyotrophyの原因については、これまでBMALLとして報告

\*Corresponding author: 秋田赤十字病院神経内科 (〒010-1495 秋田市上北手環田字宮沢代 222-1)

<sup>1)</sup> 秋田赤十字病院神経内科

<sup>2)</sup> 東北大学医学部神経内科

<sup>3)</sup> 金沢医科大学神経内科

(受付日：2012年12月6日)

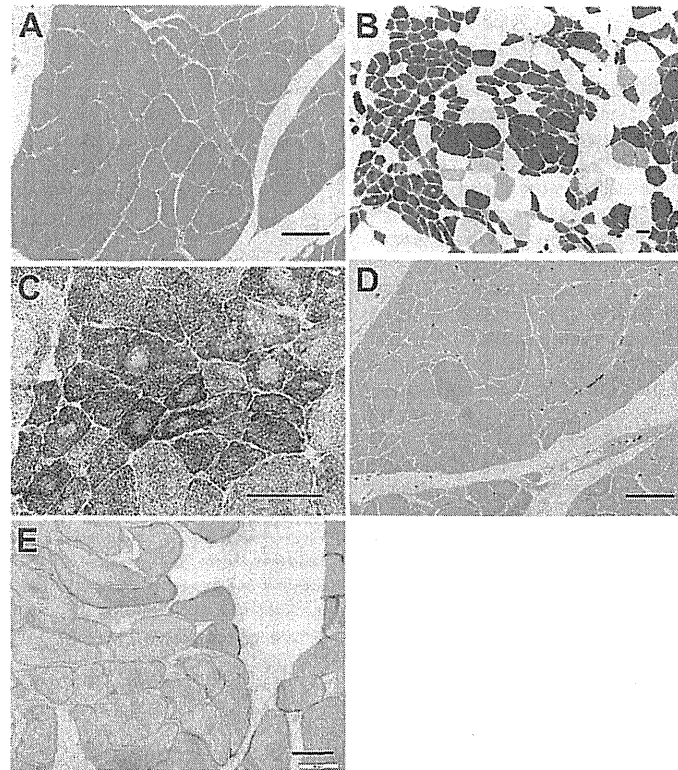


Fig. 2 Biopsy findings of right gastrocnemius muscle.

(A) Hematoxylin-eosin stained section showing marked variation in fiber size, small angular fibers, and hypertrophic and splitting fibers. No muscle fiber necrosis or regeneration or inflammatory cell infiltration was observed. (B) ATPase (pH 4.5) stained section showing small grouped atrophy of type 1 fibers. (C) NADH-TR stained section showing target/targetoid fibers predominantly in type 1 fibers. (D) Gomori-trichrome stained section showing spheroid bodies. (E) Dysferlin immunoreactivity was normal. Dysferlin was stained by anti-dysferlin mouse monoclonal antibody (1:400, Novocastra Laboratories Ltd, UK). Scale bar: 50 μm.

された例のいずれも家族内発症をみとめていないことから、遺伝子変異が原因である可能性は低いと考察している<sup>6)</sup>。一方で平山病<sup>10)</sup>のような脊髄硬膜管の前方移動ともなる前脊髄動脈の圧迫による脊髄前角細胞の慢性虚血の可能性も原因として考えにくいと考察している<sup>2)</sup>。実際 BMALL では同様の所見は明らかにされておらず、頸椎と腰椎の脊柱管と脊髄実質との相対関係はいちじるしくこととなり、腰椎での脊柱管は広く、硬膜管による腰髄の前脊髄動脈の圧迫はきわめておこりにくいとされ、MRI 画像でもそのような圧迫所見は観

察されていない<sup>2)</sup>。

本例は、1) 高齢発症、2) 孤発性、3) 腓腹筋に局限した慢性的神経原性筋萎縮症、4) 良好な予後などの特徴を呈するある一群に属する疾患と考えられるが、現段階では原因は明らかではない。今後剖検例の解析や Boylan らが報告した distal SMA の大家系<sup>11)</sup>の原因遺伝子同定などが原因究明に寄与する可能性もあるが、benign calf amyotrophy の特徴を浮き彫りにする意味で貴重な症例と考え報告した。

本報告の要旨は、第90回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Furukawa T, Akagami N, Maruyama S. Chronic neurogenic quadriceps amyotrophy. *Ann Neurol* 1977;2:528-530.
- 2) 斎藤豊和. 筋萎縮性下肢麻痺—良性一側下腿筋萎縮症について—. *神経内科* 2003;58:452-457.
- 3) 橋川優子, 原 賢寿, 田中恵子ら. 緩徐な経過で、下腿屈筋群優位の神経原性筋萎縮と高CK血症を呈した2例. *臨床神経* 2007;47:449.
- 4) 江口博人, 木下郁夫, 森田茂樹ら. 血清CKの上昇のみで発見された脊髄性筋萎縮症と思われる1例. *神経内科* 2003;58:89-92.
- 5) Felice KJ, Whitaker CH, Grunnet ML. Benign calf amyotrophy: clinicopathologic study of 8 patients. *Arch Neurol* 2003;60:1415-1420.
- 6) Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. *Brain* 1986;109:31-54.
- 7) 青木正志. ジスフェリンノパチー (Dysferlinopathy および三好型遠位型筋ジストロフィー). *Clin Neurosci* 2008;26:157-159.
- 8) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 2011;68:979-984.
- 9) Clermont O, Burlet P, Lefebvre S, et al. SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;346:1712-1713.
- 10) Irobi J, De Jonghe P, Timmerman V. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 2:R195-202.
- 11) Boylan KB, Cornblath DR, Glass JD, et al. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy in four generations. *Neurology* 1995;45:699-704.
- 12) 近藤昌秀, 谷口 彰, 成田有吾ら. 成人発症・常染色体優性遺伝の家族性脊髄性筋萎縮症の姉妹例. *神経内科* 1997;46:303-307.
- 13) Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, et al. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:285-290.

Abstract

Sporadic case of non-progressive neurogenic muscular atrophy localized in both calf muscles

Kenju Hara, M.D.<sup>1)</sup>, Maki Tateyama, M.D.<sup>2)</sup>, Naoki Suzuki, M.D.<sup>2)</sup>, Ken Shibano, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Tanaka, M.D.<sup>3)</sup> and Hideaki Ishiguro, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Tohoku University

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Kanazawa Medical University

A 60-year-old woman was admitted to our hospital because of difficulty in standing on her toes. Neurological examination showed muscle weakness in both calf muscles. Her serum creatine kinase (CK) level was slightly elevated. MRI revealed hyper-intense signals localized in both the gastrocnemius and soleus muscles. Histological examinations of biopsied muscle specimens showed a marked variation in fiber size, small angular fibers, and hypertrophic and splitting fibers, but no muscle fiber necrosis or regeneration or inflammatory cell infiltration. ATPase stained sections showed small grouped atrophy of type 1 fibers. NADH-TR stained sections showed target/targetoid fibers predominantly in type 1 fibers. Dysferlin immunoreactivity was normal. Follow-up clinical evaluation for one year showed no progression. This patient was diagnosed as having an unknown type of spinal muscular atrophy or benign calf amyotrophy. Sporadic cases characterized by elderly-onset, neurogenic muscular atrophy localized in both calf muscles, and non-progressive course are extremely rare in Japan.

(Clin Neurol 2013;53:551-554)

Key words: sporadic, calf muscle, non-progressive, benign calf amyotrophy, spinal muscular atrophy

## 症例報告

### 歩行開始困難を認めた Orthostatic tremor の 75 歳男性例

山口 哲人<sup>1)</sup> 石井 一弘<sup>1)</sup> 河野 豊<sup>2)</sup> 玉岡 晃<sup>1)</sup>

要旨：症例は成人期にてんかんと診断され、歩行困難を主訴に受診した75歳男性。49歳から上肢の姿勢時振戦を認め、50歳時に全身性強直間代痙攣を認めた。59歳時より歩行開始時の膝のふるえ、不安定感が出現し、緩徐に進行した。神経学的所見では上肢の姿勢時振戦、姿勢反射障害、歩行開始困難、広基性歩行を認めた。表面筋電図で立位時にのみ下肢に振戦とミオクローヌスが見られたので、Orthostatic tremor (OT) と考えた。C-reflex, giant SEP, Jerk-locked back averaging法を行い不随意筋放電に先行する陽性棘波を認めたことから皮質反射性ミオクローヌスと診断した。ミオクローヌスの治療としてクロナゼパムを投与したところ、歩行開始困難が改善したことより、立位時の振戦およびミオクローヌスが歩行開始困難の原因と考えられた。

(JMDD 2013; 23: 15-19)

#### 緒言

Orthostatic tremor (OT)とは、起立時に下肢、体幹、頸部に速い振戦様不随意運動、ふらつき、不安定感を生じる症候であり、臥位や坐位では消失するという特徴を持つ。表面筋電図にて下肢の筋肉で13-18 Hz程度の規則的振戦を認め、時にミオクローヌス成分も認める<sup>1)</sup>。他の症候を伴わないprimary OTと、基礎疾患に伴うOTが報告されているが、様々な病態機序が想定されている。今回我々は皮質反射性ミオクローヌスを伴うてんかんにOTを合併し、歩行開始困難を認めた症例を経験したので、報告する。

#### 症例提示

症例：75歳男性  
主訴：歩行開始困難  
現病歴：49歳時に手指のふるえが出現し、50歳時に全身性強直間代痙攣をきたし、てんかんの診断でフェノバルビタールを内服中であった。55歳頃より立位時に膝がふるえるようになり、59歳時より歩行時のふらつき、方向転換の困難が出現した。68歳時より歩行開始時に足が出にくくなった。70歳時に近医を受診し、すくみ足が疑われ抗パーキンソン病薬を内服したが症状は改善しなかった。その後も症状は徐々に進行し、75歳時に当科入院となった。  
既往歴：45歳：腰椎椎間板ヘルニア

Key words：Orthostatic tremor, 歩行開始困難, 皮質反射性ミオクローヌス, てんかん

1) 筑波大学 医学医療系 神経内科学

(〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL 029-853-3900 FAX 029-853-3224)

2) 茨城県立医療大学附属病院 神経内科

(受理日 2013年4月18日)

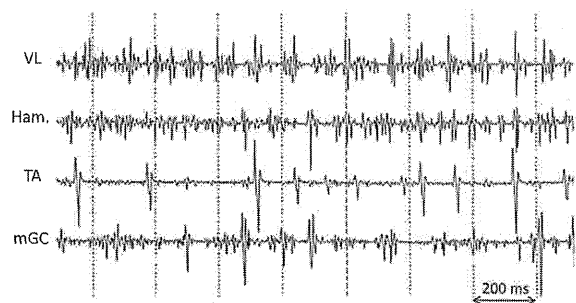


図1 左下肢の表面筋電図(立位時)

立位時では、拮抗筋間に主に相反性の律動的筋放電を認める。臥位時や坐位時ではこれらは消失した。

VL: 外側広筋, Ham: ハムストリングス, TA: 前脛骨筋, mGC: 腓腹筋内側頭。

家族歴: 特記事項なし

現症: 一般身体所見に異常なし。神経学的所見は、脳神経領域に異常はなく、眼球運動も正常であった。両上肢の姿勢時振戦を認めた。また両下肢は立位で振戦様不随意運動が生じ、臥位や坐位で消失した。Mann 姿勢をとると振戦様不随意運動が増強した。歩行開始時、振戦様不随意運動による下肢・体幹の動揺が強く、第一歩を床から上げるのが困難であり、時間を要した。歩行は広基性で、方向転換も困難であり、一見するとすくみ足様であった。安静時振戦、筋強剛などのパーキンソニズムや奇異性歩行は認めなかった。前方、後方への姿勢反射障害を認めた。高次機能障害、感覚障害、小脳失調、自律神経症状は認めなかった。

検査所見: 一般血液・尿検査に異常はなく、甲状腺機能、乳酸・ビルビン酸、白血球ライソゾーム活性も正常であった。DRPLA 遺伝子のリポート数も正常であり、髄液検査に異常は認めなかった。頭部MRI検査では基底核・中脳被蓋部・橋・小脳の異常信号や萎縮は認めず、脊椎MRI検査ではC4-C6レベルで脊柱管狭窄を認めたが、軽度であった。脳血流IMP-SPECTでは有意な血流低下や左右差などなく、心筋MIBGシンチではH/M比は遅延相で2.02と正常であった。眼底にcherry-red-spotは認めなかった。

立位時にのみ出現する下肢の振戦様不随意運動に対してOTを疑い、神経電気生理学的検査を施行

した。表面筋電図・脳波にはNeurofax EEG 1200(日本光電)を、神経伝導検査・体性感覚誘発電位・Jerk-locked back averaging法にはNeuropack(日本光電)を使用した。

### 結果

表面筋電図では、立位時に左大腿および下腿の筋群に10-20 Hzの律動的筋放電を認めた(図1)。拮抗筋間に主に相反性(61%)で、一部は同期(39%)していた。これらは坐位や臥位では消失し、OTと考えられた。記録中に足踏みを指示すると、非接地側の下肢では律動的筋放電は消失した。また左脛骨神経刺激での体性感覚誘発電位では約17.5  $\mu$ Vの giant SEPを認め(図2-a)、左前脛骨筋の不随意筋放電を triggerとして施行したJerk-locked back averaging法では筋電図のピークに約38 ms先行するミオクローヌ関連棘波(図2-b, 矢印)を認めた。神経伝導検査では、末梢神経障害は認めず、脛骨神経の最大上刺激でF波の後に長潜伏反射(潜時80.5 ms)を認め、C-reflexと考えた。脳波では棘波や鋭波が多量に認められ、高振幅徐波や棘徐波複合も混入していた。光刺激賦活では光駆動が認められ、光過敏性を有していると思われた。以上の検査所見より皮質反射性ミオクローヌを伴うてんかんと診断した。家族歴はないものの、良性成人型家族性ミオクローヌスでてんかん(benign adult

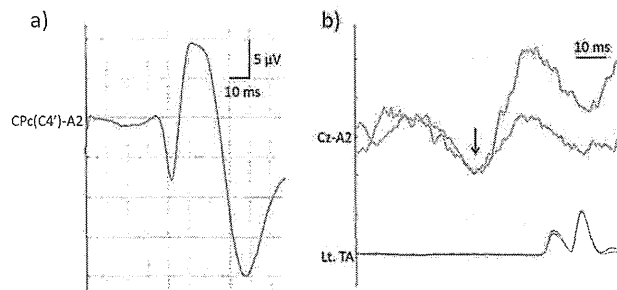


図2 神経電気生理学的検査

a) 左脛骨神経刺激による皮質SEP

P35以降の成分の巨大化(P35-N50=約17.5  $\mu$ V)を認め、Giant SEPと考えられる。

b) Jerk-locked back averaging法

左前脛骨筋の不随意筋放電のピークに約38 ms先行する陽性棘波を認める。

familial myoclonus epilepsy; BAFME)に類似したものと考えられた。

入院後経過: OTおよび皮質反射性ミオクローヌスに対して、クロナゼパム 3.0 mgの投与を開始したところ、歩行開始困難や方向転換困難は改善し、up & go testでの歩行時間も短縮した。両上肢の姿勢時振戦も改善傾向であった。

### 考察

OTはHeilmanによって提唱された症候であり、起立時に下肢、体幹、頸部に速い振戦とともに著明なふらつき、不安定感を生じる状態を示す<sup>1)</sup>。表面筋電図では下肢拮抗筋間に、相反性もしくは同期性の13-18 Hzの律動的筋放電が認められる。クロナゼパム、プリミドン、ガバペンチンなどが奏功し、本態性振戦において有用である $\beta$ -blockerや、抗パーキンソン病薬は無効である<sup>2)</sup>。病態機序は明らかになっていない。基礎疾患を伴わないOTはprimary OTとされており、一方でパーキンソン病や多系統萎縮症に伴うOTも報告されている。後者では、primary OTと同様に13-18 Hzの筋放電を認める症例と、6.5-12 Hzの筋放電を認める症例が混在しているが、抗パーキンソン病薬の効果も示されており、異なる病態を有している可能性が示唆される<sup>3,3)</sup>。またGerschlaglerらが41例のOTを検討した結果、primary OT 31例のうち24例に上肢にも振

戦を認め、5例では家族歴を有していた<sup>2)</sup>。本邦では河野らが皮質反射性ミオクローヌスを伴うOTの症例を報告しており、上肢の姿勢時振戦を伴うことや家族歴、脳波異常を認めることより、BAFMEなどの疾患概念に属するてんかんであったと考察している<sup>4)</sup>。自験例では明らかな家族歴はないものの、上肢の姿勢時振戦や神経電気生理学的検査より、既報告例と同様の皮質反射性ミオクローヌスを伴うOTと考えた。

歩行開始困難(Gait ignition failure; GIF)は、一般的にはパーキンソン病や進行性核状性麻痺において頻度の高い症候である。GIFを認めたOTの症例はMyersらにより報告されているが、抗てんかん薬は無効であった。彼らはGIFを前頭葉性失調や皮質下性平衡障害などを含む、歩行の高次機能障害としての側面からとらえ、OTとの関係を考察している<sup>5)</sup>。またGlassらはOTと同様に立位時の不安定性を認めるものの、表面筋電図の筋放電がOTとは異なる15例を検討しOrthostatic myoclonusという概念を提唱しており、ここでは7例でGIFが報告されている。クロナゼパムにより改善したのは1例のみであった<sup>3)</sup>。自験例では姿勢反射障害は認められたものの、明らかな高次機能障害や前頭葉徴候はなく、脳血流SPECTでも前頭葉や皮質下に有意な血流低下は認めなかった。抗てんかん薬も奏効しており、振戦様不随意運動の抑制自体が安定性を改善し、直接GIFの改善に繋がったと考えられた。GIFに関して



もOTと同様に、単一の機序ではなく複数の病態が関与している可能性が示唆される。今後、GIFやすくみ足の病態機序が明らかにされ、分類整理され、治療法が開発されることが期待される。

#### 文 献

- 1) Panida P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. *Mov Disord* 2005; 20: 1455-1461.
- 2) Gerschlagner W, Munchau A, Katzenschlager R, et

al. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients. *Mov Disord* 2004; 19: 788-795.

- 3) Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. *Neurology* 2007; 68: 1826-1830.
- 4) 河野 豊, 林 明人, 大越教夫ら. Cortical reflex myoclonusを呈したorthostatic tremor 2症例の臨床的・生理学的検討. *運動障害* 1997; 7: 57-64.
- 5) Myers BH, Scott BL. A case of combines orthostatic tremor and primary gait ignition failure. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 277-280.

#### Abstract

### A case of orthostatic tremor presenting with gait ignition failure

Tetsuto Yamaguchi<sup>1)</sup>, Kazuhiro Ishii<sup>1)</sup>, Yutaka Kohno<sup>2)</sup> and Akira Tamaoka<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, University of Tsukuba

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences Hospital

Orthostatic tremor (OT) is a condition manifested by high frequency tremor predominantly involving the trunk and legs while standing. We report the case of a man with orthostatic tremor and cortical reflex myoclonus who presented with gait ignition failure. He was diagnosed as having epilepsy in adulthood. At the age of fifty-nine, he became aware that his knees were shaking while standing, and walking, particularly at gait initiation. Surface electromyography revealed high frequency tremor and myoclonus while standing, which disappeared on sitting down, a characteristic finding of OT. Other electrophysiological studies revealed C-reflex, giant SEPs and premovement cortical spike by the jerk-locked back-averaging method. The tremor satisfied the criteria of cortical reflex myoclonus, and the patient's pathological condition was assumed to be that of benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME). Including gait ignition failure (GIF), his symptoms associated with OT responded moderately to clonazepam. There have been reports of associations between OT and cortical reflex myoclonus, and between OT and GIF. GIF has been described as a symptom of Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and other conditions. OT should be considered when a patient presents with gait disturbance such as GIF or hesitation.

(JMDD 2013; 23: 15-19)

**Key words:** orthostatic tremor, gait ignition failure, cortical reflex myoclonus, epilepsy

## STEM CELLS

## Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells"

Naohiro Egawa,<sup>1,2\*</sup> Shiho Kitaoka,<sup>1,2\*</sup> Kayoko Tsukita,<sup>1,2</sup> Motoko Naitoh,<sup>3</sup> Kazutoshi Takahashi,<sup>1</sup> Takuya Yamamoto,<sup>1,4</sup> Fumihiko Adachi,<sup>1</sup> Takayuki Kondo,<sup>1,5</sup> Kelsuke Okita,<sup>1</sup> Isao Asaka,<sup>1</sup> Takashi Aoi,<sup>1</sup> Akira Watanabe,<sup>1,4</sup> Yasuhiro Yamada,<sup>1,4</sup> Asuka Morizane,<sup>1,6</sup> Jun Takahashi,<sup>1,6</sup> Takashi Ayaki,<sup>5</sup> Hidefumi Ito,<sup>5</sup> Katsuhiro Yoshikawa,<sup>3</sup> Satoko Yamawaki,<sup>3</sup> Shigehiko Suzuki,<sup>3</sup> Dai Watanabe,<sup>7,8</sup> Hiroyuki Hioki,<sup>9</sup> Takeshi Kaneko,<sup>9</sup> Kouki Makioka,<sup>10</sup> Koichi Okamoto,<sup>10</sup> Hiroshi Takuma,<sup>11</sup> Akira Tamaoka,<sup>11</sup> Kazuko Hasegawa,<sup>12</sup> Takashi Nonaka,<sup>13</sup> Masato Hasegawa,<sup>13</sup> Akihiro Kawata,<sup>14</sup> Minoru Yoshida,<sup>15</sup> Tatsutoshi Nakahata,<sup>1</sup> Ryosuke Takahashi,<sup>5</sup> Maria C. N. Marchetto,<sup>16</sup> Fred H. Gage,<sup>16</sup> Shinya Yamanaka,<sup>1,4,17</sup> Haruhisa Inoue<sup>1,2,17†</sup>

Our work and the study of Bilican *et al.* highlight the need for complementary assays to detect subtle phenotypic differences between control and mutant induced pluripotent stem cell lines.

We thank Bilican *et al.* for their thought-provoking comments and for providing new data about cell survival of motor neurons derived from control and mutant M337V induced pluripotent stem cell (iPSC) lines (1). In their new data presented in Fig. 1A of their Letter (1), Bilican *et al.* demonstrate that there is no difference in cytotoxicity determined by the lactate dehydrogenase (LDH) release assay between motor neurons derived from mutant M337V iPSC lines and control iPSC lines under basal conditions, which is compatible with our results reported in (2). In their original paper (3), Bilican *et al.* did not show the data for cytotoxicity of motor neurons derived from mutant M337V and control iPSCs under basal conditions measured by the LDH release assay. We agree with Bilican *et al.* that it is necessary to examine not only cell survival but also cytotoxicity using a variety of different assays including the LDH release assay, caspase-3 activity, and TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling) staining under basal conditions and in the presence of stressors.

We understand that the LDH release assay in their original paper [Fig. 5C in (3)] was not measuring cytotoxicity under basal conditions but rather in the presence of stressful stimuli, which revealed the greater vulnerability of motor neurons derived from M337V mutant

iPSCs versus control iPSCs. In our paper (2), we addressed the fact that our results from the LDH release assay measuring cytotoxicity [fig. S11C in (2)] confirmed our results from the cell survival assay [fig. S11, A and B, in (2)]. In the cell survival assay, we transfected motor neurons with HB9::GFP lentivirus, and we counted total green fluorescent protein (GFP)-positive motor neurons once every other day, focusing on overall cell survival at a fixed time point (day 10). We concluded that there was no difference in the cell viability of motor neurons derived from mutant M337V iPSCs versus control iPSCs.

Bilican *et al.* point out in their Letter (1), and we agree, that estimating an increased risk of death by real-time single-cell longitudinal survival analysis (single-cell assay) is an elegant approach. They used this approach in their paper (3) and determined a difference in survival of mutant iPSC-derived versus control iPSC-derived motor neurons over a 10-day time period under basal condition [Fig. 5B in (3)]. In their study, they used an HB9::GFP plasmid vector to label motor neurons. Regarding this point, Bilican *et al.* note that real-time single-cell longitudinal survival analysis may be a more sensitive technique for detecting dynamic phenotypes that may otherwise be masked by variations arising from static measurements. Their new results using the LDH release assay presented in their Letter do not show differences in cytotoxicity under basal conditions [Fig. 1A in (1)]. Other sensitive assays for detection of cytotoxicity under basal conditions such as caspase-3 cleavage could also be used.

In our study (2), we used the HB9::GFP lentivirus vector, which integrated into the genomic DNA of motor neurons with stable expression of the GFP fluorescence signal. We observed GFP expression by motor neurons for 10 days after repassage of the cells infected by HB9::GFP lentivirus 2 weeks previously. We suggest that labeling by HB9::GFP lentivirus may make it possible to continue analyzing GFP-positive motor neurons in long-term cultures for more than 10 days and to determine whether death of motor neurons under basal conditions can be recapitulated. We agree with Bilican *et al.* that clonal variation can make it difficult to identify potentially important survival phenotypes. It may take different techniques to interpret subtle cellular vulnerabilities of motor neurons labeled with the HB9::GFP plasmid vector (3) versus the HB9::GFP lentivirus vector (2). Discussion concerning labeling methods for specific cell types derived from iPSCs is extremely important for the accurate assessment of cellular vulnerabilities.

<sup>1</sup>Center for iPS Cell Research and Application (CIRA), Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. <sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency (JST), Tokyo 332-0012, Japan. <sup>3</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. <sup>4</sup>Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan. <sup>5</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. <sup>6</sup>Department of Biological Repair, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. <sup>7</sup>Department of Biological Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan. <sup>8</sup>Department of Molecular and Systems Biology, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan. <sup>9</sup>Department of Morphological Brain Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan. <sup>10</sup>Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi 371-8511, Japan. <sup>11</sup>Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8576, Japan. <sup>12</sup>Department of Neurology, Sagami Hospital, Sagami 252-0392, Japan. <sup>13</sup>Department of Neuropathology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo 156-8506, Japan. <sup>14</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo 183-0042, Japan. <sup>15</sup>Chemical Genetics Laboratory Molecular Ligand Biology Research Team, Chemical Genomics Research Group, RIKEN Advanced Science Institute, Wako, Saitama 351-0198, Japan. <sup>16</sup>The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037, USA. <sup>17</sup>Yamanaka iPS Cell Special Project, JST, Kawaguchi 332-0012, Japan. \*These authors contributed equally to this work. †Corresponding author. E-mail: haruhisa@cira.kyoto-u.ac.jp

We hope that Bilican *et al.*'s Letter and our Response will contribute to a clearer understanding of the subtle vulnerabilities of motor neurons derived from amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient iPSCs, which could become a useful platform for screening new drug candidates for treating this fatal disease.

## REFERENCES

1. Bilican, A. Serio, S. J. Barmada, A. L. Nishimura, G. J. Sullivan, M. Carrasco, H. P. Phatnani, C. A. Puddifoot, D. Story, J. Fletcher, I. H. Park, B. A. Friedman, G. Q. Daley, D. J. A. Wyllie, G. E. Hardingham, I. Wilmot, S. Finkbeiner, T. Maniatis, C. E. Shaw, S. Chandran, Comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells." *Sci. Transl. Med.* 5, 188le2 (2013).
2. N. Egawa, S. Kitaoka, K. Tsukita, M. Naitoh, K. Takahashi, T. Yamamoto, F. Adachi, T. Kondo, K. Okita, I. Asaka, T. Aoi, A. Watanabe, Y. Yamada, A. Morizane, J. Takahashi, T. Ayaki, H. Ito, K. Yoshikawa, S. Yamawaki, S. Suzuki, D. Watanabe, H. Hioki, T. Kaneko, K. Makioka, K. Okamoto, H. Takuma, A. Tamaoka, K. Hasegawa, T. Nonaka, M. Hasegawa, A. Kawata, M. Yoshida, T. Nakahata, R. Takahashi, M. C. N. Marchetto, F. H. Gage, S. Yamanaka, H. Inoue,

Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci. Transl. Med.* 4, 145ra04 (2012).

3. B. Bilican, A. Serio, S. J. Barmada, A. L. Nishimura, G. J. Sullivan, M. Carrasco, H. P. Phatnani, C. A. Puddifoot, D. Story, J. Fletcher, I. H. Park, B. A. Friedman, G. Q. Daley, D. J. A. Wyllie, G. E. Hardingham, I. Wilmot, S. Finkbeiner, T. Maniatis, C. E. Shaw, S. Chandran, Mutant induced pluripotent stem cell lines recapitulate aspects of TDP-43 proteinopathies and reveal cell-specific vulnerability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 5803-5808 (2012).

Submitted 11 January 2013  
Accepted 15 May 2013  
Published 5 June 2013  
10.1126/scitranslmed.3005697

Citation: N. Egawa, S. Kitaoka, K. Tsukita, M. Naitoh, K. Takahashi, T. Yamamoto, F. Adachi, T. Kondo, K. Okita, I. Asaka, T. Aoi, A. Watanabe, Y. Yamada, A. Morizane, J. Takahashi, T. Ayaki, H. Ito, K. Yoshikawa, S. Yamawaki, S. Suzuki, D. Watanabe, H. Hioki, T. Kaneko, K. Makioka, K. Okamoto, H. Takuma, A. Tamaoka, K. Hasegawa, T. Nonaka, M. Hasegawa, A. Kawata, M. Yoshida, T. Nakahata, R. Takahashi, M. C. N. Marchetto, F. H. Gage, S. Yamanaka, H. Inoue, Response to comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells." *Sci. Transl. Med.* 5, 188le2 (2013).

## 脳・神経疾患と転倒・骨折

玉岡 晃\*

脳・神経疾患は転倒の危険因子との関連が密であり、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経疾患、脳卒中後遺症など多種多様な脳・神経疾患が易転倒性を生じる。その予防のためには、原疾患の治療を可能な限り行い、転倒の既往がある場合は特に、原疾患から由来した如何なる徴候が転倒を生じやすくしているのかを検討し、それに基づく合理的な対策を行わなければならない。即ち、居住環境の整備や介護の工夫、受傷予防の配慮、転倒防止のためのリハビリテーションなどである。歩行状態に合わせて、転倒しにくい履物に配慮するとともに、適切な装具の着用や杖・歩行器・車椅子の使用も重要である。

### Fall Risk and Fracture.

#### *Falls and fractures in patients with neurological disorders.*

*Department of Neurology, Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan.*

*Akira Tamaoka*

Neurological disorders are frequently associated with risk factors for falls, such as gait and balance disorders, deficits of lower extremity strength, sensation and coordination, in addition to cognitive impairments. Patients with various kinds of neurological disorders, including Parkinson's disease, Parkinson's syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, peripheral neuropathy, stroke, etc, easily suffer from falls. To prevent falls among such patients, treatments of the underlying neurological diseases and assessments risk factors for falls are most important to cope effectively with these patients. In general, maintenance of the appropriate environment, consideration of the injury prevention, rehabilitation for increasing muscular strength, etc, are useful for the prevention of falls in patients with neurological disorders.

\*筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経病態医学分野(筑波大学医学医療系神経内科学)教授(たまおかあきら)

## はじめに

転倒は、何らかの要因で意志に反して偏位した姿勢に対して、立ち直り反応で対応し得ない結果生じ、防御反射の出現状況によっては、骨折などの合併症を招き、更に重篤な影響を生じることになる。転倒は高齢者ではその頻度が増加し、わが国において65歳以上の「不慮の事故」による死亡原因の19.2%を占め<sup>1)</sup>、要介護となる原因の11.8%を占めている<sup>2)</sup>。したがって、高齢者の死亡率を低下させ、生活の質を維持するためにも、転倒の危険因子や原因疾患を把握することは極めて重要である。

本稿では、転倒をきたしやすい脳・神経系疾患を中心に概説する。

## 転倒の原因

転倒を反復する原因は内的要因と外的要因に分類されているが、これらが絡み合った複合的な場合が多い<sup>3)</sup>。外的要因には、照明不良、不慣れた環境、障害物、床面の凹凸、不適切な履物等がある。内的要因は更に、空間不安や再転倒不安などの心因性要因、白内障や屈折異常などの眼科的な問題による環境認知の障害、鎮静剤や睡眠剤などの薬剤によるもの、循環器系や神経系、筋骨格系などの疾患によるものに分類されている<sup>3) 4)</sup>。欧米からの報告では、脳卒中、認知症、歩行・バランス障害、歩行補助具の使用で転倒リスクが高いとされている<sup>5)</sup>。また、米国の危険因子の評価では、①めまい/歩行不安定/バランス障害、②記憶あるいは判断障害、③筋力低下(麻痺)、④転倒の既往、の4項目が転倒との関連が有意であるとされており、さらに要注意項目として、⑤車椅子使用者、が挙げられている<sup>6)</sup>。したがって、これらの要因を有する脳・神経疾患は、転倒の原因疾患として特に注目しなければならない。

PD: Parkinson's disease (パーキンソン病)

## 脳・神経疾患と転倒(表)

## 1. パーキンソン病

## (1) 概念

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、黒質線条体系のドパミンニューロンの変性により、安静時振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害(4大徴候)の運動症状、うつや認知症、嗅覚障害、自律神経症状(便秘、起立性低血圧、排尿障害、発汗過多、脂顔など)の非運動症状が出現する神経変性疾患である。わが国での有病率は150人/10万人程度で、加齢とともに増加し、70歳以上では約1%とされており、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。大半は孤発例であるが、10%程度に遺伝性PDがみられる。治療としては、ドパミン補充療法を中心とする薬物療法、運動療法(リハビリテーション)、深部脳刺激術などの手術療法が行われている。

表 転倒の原因となる脳・神経疾患

脳・神経疾患は転倒の危険因子との関連が密であり、パーキンソン病、パーキンソン症候群、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経疾患、脳卒中後遺症など多種多様な脳・神経疾患が易転倒性を生じる。

- パーキンソン病
- パーキンソン症候群
  - ・進行性核上性麻痺
  - ・大脳皮質基底核変性症
  - ・多系統萎縮症
  - ・脳血管性パーキンソン症候群
  - ・薬剤性パーキンソン症候群
  - ・特発性正常圧水頭症
- 脊髄小脳変性症
- 筋萎縮性側索硬化症
- 末梢神経疾患
- 脳卒中後遺症
- 認知症
- てんかん
- 亜急性脊髄連合変性症
- 脊髄症性脊髄障害

(筆者作成)

## (2) 転倒の特徴

PDにおける歩行障害には、無動と姿勢反射障害により、小刻み歩行、すくみ足、突進現象などがみられるが、転倒もこれらが関係することが多い。一人の患者は、同様のパターンで転倒を繰り返す傾向がある。立ち上がり、腰掛け、方向転換などの際には姿勢反射障害により、特に後方に転倒しやすい。歩行開始時にはすくみ足で、歩行中はつまずきやすいため、前方への転倒が多い。座位で自然に体が傾いて(ななめ徴候)、そのまま転倒することがある。

## (3) 転倒の予防

PD患者の転倒を予防するには、PDの治療を十分に行って、パーキンソン病(PDの運動症状)をできるだけ緩和することが重要であるが、患者の転倒パターンを把握して、転倒しやすい状況での慎重な行動を指導する。運動療法により、身体の柔軟性や筋力維持に努めることも必要である。履物はスリッパではなく、運動靴や着脱のしやすいリハビリ用のものを考慮する。また、狭い所で動きが悪くなることが多いので、居住空間の整理整頓を指導することや、床面の凹凸の改善や障害物の除去など、環境面での配慮も大切である。

## 2. パーキンソン症候群

PDの4大徴候のうち2つ以上が認められ、PDと類似した病像を呈する場合はパーキンソン症候群と呼ばれる。神経変性疾患では、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)、多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)が主なものであり(有病率は概ねPD:PSP: CBD: MSA = 100:10:1:10)、その他、脳血管性パーキンソン症候群、薬剤性パー

キンソン症候群、正常圧水頭症などが含まれる。パーキンソン症候群においても、しばしば転倒が認められる。

## (1) PSP

核上性眼球運動障害(特に垂直性眼球運動)、仮性球麻痺、錐体外路症状(パーキンソニズム、ジストニア)、皮質下性認知症(思考過程の渋滞、知識の利用障害、想起の障害)などが特徴的であり、パーキンソニズムでは姿勢反射障害が目立ち、病初期から転倒しやすい。脳MRIでは中脳被蓋の萎縮がみられ、病理学的には黒質、中脳被蓋の萎縮、視床下核などが変性し、神経原線維変化の出現が認められる。治療としては、抗PD薬のほか、セロトニン系を刺激するために抗うつ薬を用いることもあるが、いずれも十分な効果は期待できない。

## (2) CBD

大脳皮質と基底核が左右差をもって障害されるのが特徴である。画像検査で頭頂葉を中心とする大脳皮質の非対称的な萎縮が特徴的であり、記憶障害、見当識障害、計算障害、失語などに加えて、失行、構成障害、眼球運動障害、錐体外路症状(パーキンソニズム、ジストニア、不随意運動)などがみられる点に特徴がある。初期の症状は左右どちらか片方みの場合が多く、一側上肢の筋固縮や巧緻運動障害で気付かれることが多い。進行すると姿勢反射障害などにより、転倒しやすくなる。パーキンソニズムに対して抗PD薬を用いるが、効果は少ない。

## (3) MSA

黒質、オリブ、橋、小脳、線条体の変性を認め、パーキンソン症状、小脳症状、錐体路症状、自律神経症状を呈する神経変性疾患である。パーキンソン症状が主体であるものをMSA-P、小脳

PSP: progressive supranuclear palsy (進行性核上性麻痺)

CBD: corticobasal degeneration (大脳皮質基底核変性症)、MSA: multiple system atrophy (多系統萎縮症)

症状が主体であるものをMSA-Cと呼ぶ。進行すると、パーキンソン症状による姿勢反射障害、小脳症状によるふらつき、自律神経症状による起立性低血圧などによって、日常生活動作の障害とともに転倒も生じやすくなる。診断には、MRIでの小脳や脳幹の萎縮、T2強調画像の橋横断面での十字架状の高信号変化(十字サイン)、被殻の低信号化、被殻外側のスリット状の高信号などの特徴的所見が有用である。治療は、抗PD薬や小脳症状に対するタリチレン、起立性低血圧に対する昇圧薬、排尿障害治療薬、自己導尿などを行う。PDと比較すると、抗PD薬の効果は少ない。

(4) 脳血管性パーキンソン症候群

線条体(被殻と尾状核)、淡蒼球、視床などの大脳基底核や深部白質の多発性ラクナ梗塞により、パーキンソン症状を呈することが多く、MRI上これらの部位の梗塞病変がみられる。典型例では下肢の症状が目立ち、すくみ足や小刻み歩行がみられるが、やや足を広げて(小脳失調性歩行に似た開脚歩行)、緩慢なすり足での歩行が特徴的である。パーキンソン症状のみでなく、仮性球麻痺、不全片麻痺、腱反射亢進、パピンスキー徴候などが合併することが多く、種々の神経症候により易転倒性が生じる。治療には、抗PD薬を用いるが、PDと比較すると効果は少ない。高血圧、糖尿病、脂質異常症などの血管障害の危険因子を有することが多いため、これらに対する配慮が必要である。

(5) 薬剤性パーキンソン症候群

ドパミン受容体を阻害する薬剤によりパーキンソン症状が生じる。最も頻度が高いのは抗精神病薬によるものであるが、抗うつ薬(スルピリド、三環系、四環系)や消化管運動調整薬(メトクロプラミド、ドンペリドン)によるものもしばしばみら

れる。薬剤性の特徴は、パーキンソン症状が急激に、数週間から月単位で進行することであり、易転倒性の時期を経ずに歩行不能に至ることも多い。治療は原因薬剤の中止が第一であるが、中止してもすぐには症状が改善しない場合は、抗PD薬を用い、症状をみながら漸減中止とする。

(6) 特発性正常圧水頭症

特発性正常圧水頭症(idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus : INPH)は、髄液循環障害により、脳脊髄液圧は正常でありながら(180 mmH<sub>2</sub>O以下)、慢性的な緩やかな圧迫により脳室が拡大し、歩行障害、尿失禁、認知症を三大症状とする原因不明の疾患である。歩行障害の特徴は、歩幅の減少(petit-pas)、足の拳上低下(magnet gait)、歩幅の拡大(broad-based gait)であり、歩行は緩徐で、すくみ足や起立時・方向転換時のバランス障害がみられ、進行すると立位や座位の保持ができなくなる。初期から易転倒性がみられ、push testで陽性となる。脳のCTやMRIでは、脳室の拡大の他、高位円蓋部の脳溝狭小化、シルビウス裂の拡大、脳溝の局所的拡大、が特徴的所見としてみられる。髄液を30 mL位排除することによって、症状の改善の有無を調べる髄液排除試験(タップテスト)が診断的治療上有用である。タップテストで症状が改善する場合は、脳室腹腔シャントや腰部くも膜下腔腹腔シャントなどのシャント術を行う。

3. 脊髄小脳変性症

脊髄小脳変性症(spinocerebellar degeneration : SCD)は、小脳を中心に脊髄やその他の神経系が変性し、歩行時のふらつきやろれつ障害などを呈する30以上の疾患群である。SCD全体の有病率は10万人当たり7~10人と言われてい

るが、個々の疾患は比較的稀である。わが国では全体の約30%が遺伝性であり、そのほとんどが常染色体性優性遺伝性である。優性遺伝性のものは多くはポリグルタミン病と呼ばれ、原因遺伝子のエクソン内に三塩基CAGリピートの異常伸長がみられる。孤発性のものは半数以上が前述のMSAであり、残りは皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy : CCA)である。CCAは小脳皮質が主に障害され、ほぼ純粋な小脳性運動失調症状を呈する。SCDの主要症状は小脳性運動失調症状であり、体幹や四肢の協調運動障害、失調性構音障害などを呈する。歩行の特徴は、失調性であり(酩酊歩行)、安定をはかるために開脚している(広基性歩行)。初期から継ぎ足歩行が困難で、転倒傾向がみられる。疾患によっては、様々な小脳以外の症候、即ち錐体路徴候、パーキンソン症状、不随意運動などを伴い、これらも易転倒性の要因となる(SCDに分類されている遺伝性慢性対麻痺では錐体路徴候が中心)。

4. 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis : ALS)は、運動ニューロンが選択的に障害される神経変性疾患であり、全身の筋萎縮と筋力低下が進行する、予後不良の神経変性疾患である。有病率は10万人当たり4~6人であり、5~10%は遺伝性である。上位運動ニューロン徴候(錐体路徴候)としては、痙縮、腱反射亢進、パピンスキー徴候などの病的反射がみられる。下位運動ニューロン徴候(脊髄前角細胞徴候)としては、腱反射の低下、筋萎縮、筋力や筋緊張の低下、線維束性収縮(fasciculation)、こむら返りがみられる。四肢の筋萎縮は通常は遠位筋優位である。横隔膜や肋間筋が障害されると呼吸障害を呈する。下部脳幹の運動ニューロンの障害では球症状

が生じ、構音障害や嚥下障害が出現し、誤嚥性肺炎を起こしやすくなる。

各患者によって、これらの症状が様々な出現の仕方をするので、腱反射は亢進、正常、低下の可能性がある。歩行障害は、上位運動ニューロン障害が優位であれば痙性歩行となるが、下位運動ニューロン障害が優位の場合は下垂足となり、いずれも易転倒性の要因となる。根本的な治療薬はなく、グルタミン酸拮抗薬のリルゾールが唯一の保険適用薬であるが、症状の進行を止めることはできない。

5. 末梢神経疾患

ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、糖尿病性ニューロパチー、遺伝性ニューロパチー、各種膠原病などの諸種の疾患により、末梢神経障害が生じる。臨床型は疾患により、また病期により様々であるが、多発ニューロパチー、多発単ニューロパチー、単ニューロパチーのパターンを呈し、当該末梢神経支配領域の運動障害(筋力低下や筋萎縮)、感覚障害(感覚鈍麻、異常感覚、錯感覚)、自律神経障害(起立性低血圧、陰萎)、腱反射低下を発現するようになる。下垂足をきたす下肢の筋力低下により、起立時や歩行中の転倒が生じやすくなり、上肢の筋力低下による不十分な支持動作が易転倒性を促進する。深部感覚障害が存在すると、感覚性運動失調症状(sensory ataxia)が生じ、特に暗所で転倒しやすくなる。

6. 脳卒中後遺症

脳梗塞(脳血栓、脳塞栓)、脳出血、くも膜下出血などの脳卒中の後遺症として、運動障害、感覚障害、平衡障害などが認められる場合は、易転倒性の要因となる。認知症や半側空間無視、病態失

INPH : idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (特発性正常圧水頭症)  
SCD : spinocerebellar degeneration (脊髄小脳変性症)

CCA : cortical cerebellar atrophy (皮質性小脳萎縮症)、ALS : amyotrophic lateral sclerosis (筋萎縮性側索硬化症)

認知などの高次脳機能障害が存在する場合は、注意力や判断力の低下も加わり、より転倒しやすくなる。また、活動性が低く床上横臥の時間が長い患者は、急に立ち上がると起立性低血圧による失神を生じることがあるため、段階的に体を起こすように指導する必要がある。

### 7. その他

各種認知症において、視空間認知障害や注意障害がみられる場合は特に転倒の危険がある。てんかんによる意識障害、脊髄後索障害による深部感覚障害でも易転倒性に注意しなければならない。また、鎮静催眠薬、抗てんかん薬、末梢血管拡張薬などの脳・神経疾患で用いることがある薬剤は転倒を生じやすいため、注意が必要である。

### 脳・神経疾患による転倒に対する予防対策

上述のように多種多様な脳・神経疾患が易転倒性を生じるが、その予防のためには、原疾患の治療を可能な限り行い、転倒の既往がある場合は特に、原疾患から由来した如何なる徴候が転倒を生じやすくしているのかを検討し、それに基づく合理的な対策を行わなければならない。歩行状態に合わせて、転倒しにくい履物に配慮するとともに、適切な装具の着用や杖・歩行器・車椅子の使用も重要である。

以下、多くの脳・神経疾患に共通する転倒予防対策を列挙しておく。

#### 1. 居住環境の整備

つまずくと転倒しやすいので、部屋の照明に配慮するとともに、床の凹凸や障害物を除去する。バリアフリーや手すり、状況によってはポータブルトイレの設置も有用である。物を取ろうとした際にも転びやすいので、日常よく使用するもの落下防止や小物の整理などの工夫をする。

### 2. 介護の工夫

認知症や難聴があつて、何度注意しても勝手に動いて転倒する場合があるので、毎回声に出して説明したり、内容を書いて貼っておいたりする。屋外は危険箇所も多く転倒しやすいので、必ず付き添うようにする。トイレや風呂場ではできるだけ傍を離れないようにする。トイレに関連した転倒を防ぐために、定期的にトイレを促して、余裕をもって付き添えるようにすることも推奨されている。

### 3. 受傷予防の工夫

転倒による骨折を防ぎ、外傷を最小限とするために、車いす用安全ベルトや保護帽子、家具の角などへのコーナークッションテープやコーナーゴム、ベッド柵へのライトカバー、小物の滑り止めとしての粘着マット、風呂場など転びやすい場所のマット、などが使用されている。

### 4. 転倒防止のためのリハビリテーション

適度な運動により、下肢・体幹の筋力が改善し、起立・歩行に関するバランス機能が安定すれば、転倒予防に有用である。具体的には、腹部、背部、臀部、大腿部(特にハムストリングス)、下腿部(特に前脛骨筋)の筋力増強を行う。

### おわりに

本稿では触れなかったが、多発筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、各種筋ジストロフィーなどの筋疾患では、罹筋筋の筋力低下や筋萎縮が生じ、特に下肢の筋力低下がみられる場合は易転倒性がみられる。また、高齢者では加齢に伴う筋肉量の減少や筋力低下がみられ(サルコペニア)、これによる転倒・骨折をきたす場合も多い。


転倒しやすい患者、特に高齢者では、複数の内的・外的要因が関与している場合が多く、本項で紹介した脳・神経疾患を含めた転倒要因の評価・

抽出により、転倒予防に向けて効果的に介入するとともに、薬剤の整理や環境調整を行うことが重要である。

### 文献

- 1) 平成 20 年 厚生労働省人口動態統計年報.
- 2) 平成 13 年 厚生労働省国民生活基礎調査.
- 3) 江藤文夫：高齢者の転倒の原因. 日医雑誌 122 (13) : 1950-1954, 1999.

- 4) 小川純人：転倒・骨折. レジデント 5 (5) : 22-24, 2012.
- 5) Thurman DJ, Stevens JA, Rao JK : Practice pacemaker : assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review. Report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 70 (6) : 473-479, 2008.
- 6) Brians LK, Alexander L, Grota P, et al : The development of the RISK tool for fall prevention. Rehabil Nurs 16 (2) : 67-69, 1991.



骨粗鬆症の  
マネジメント

# 骨粗鬆症のマネジメント

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学教授 松本 俊夫 編

A4変型判 224頁 定価 4,620円 (本体 4,400円+税5%) 送料実費  
ISBN 978-4-7532-2468-5 C3047

おもな内容

**I. 概念**

- 骨粗鬆症の定義と骨強度
- 骨密度と骨強度
- 構造特性と骨質
- 材質特性と骨質

**II. 疫学**

- 骨粗鬆症の疫学
- 骨折の疫学と危険因子

**III. 予防**

- 食事と栄養
- 運動と日常生活

**IV. 分類と病態**

- 分類
- 閉経後骨粗鬆症
- 男性骨粗鬆症
- ステロイド性骨粗鬆症
- 不動性骨粗鬆症
- 関節リウマチと骨粗鬆症

**V. 診断基準と治療ガイドライン**

- 骨粗鬆症の診断基準
- 骨粗鬆症の治療ガイドライン
- ステロイド性骨粗鬆症の治療ガイドライン
- WHO 骨折リスク評価ツール (FRAX®) とその応用

**VI. 治療薬の使い方とコスト**


- ビスホスホネート
- SERM
- ホルモン補充療法 (HRT)
- ビタミンD・カルシウム
- ビタミンK
- 副甲状腺ホルモン

**VII. 生活指導と骨折防止**

- 栄養管理
- 転倒防止・生活指導とQOL
- 骨折患者の管理

**VIII. 治療上の課題と今後の展望**

- ビスホスホネート関連顎骨壊死の病態とそのマネジメント
- 新規開発中の治療薬


**医薬ジャーナル社** 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-4-33353  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索。ご注文などはインターネットホームページから便利です。

- 344 -

50 (684)

CLINICAL CALCIUM Vol.23, No.5, 2013

CLINICAL CALCIUM Vol.23, No.5, 2013

51 (685)

特集 近位筋優位運動感覚ニューロパチー

近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立\*

中川正法\*\* / 高嶋 博\*\*\*

Key Words : HMSN-P, TFG, neuropathy, Okinawa, Kansai

はじめに

沖縄地方に多発する感覚障害を伴う遺伝性神経原性筋萎縮症は、沖縄型神経原性筋萎縮症 (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement : HMSN-P) と命名される成人発症、常染色体優性遺伝の筋萎縮症である<sup>1)</sup>。本症の主病変は、脊髄前角、後索、後根神経節であり、運動・感覚性ニューロパチー (neuropathy) が本態である。本症は、ニューロパチー、脊髄性筋萎縮症、運動ニューロン病の病態を併せ持つ疾患と考えられる。HMSN-Pは、1985年に中原らにより「沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例」を厚生省(現、厚生労働省)研究班会議に報告されたのが最初の詳細な報告である<sup>2)</sup>。2012年にエクソーム解析によりTRK-fused gene (TFG) が原因遺伝子であることが明らかとなり<sup>3)</sup>、韓国<sup>4)</sup>、米国<sup>5)</sup>からHMSN-Pの報告がされた。また、ドイツからはTFGホモ接合体変異が家族性痙攣性対麻痺 (RSP) をきたすことが報告され<sup>6)</sup>、TFG異常症としての新たな展開が始まったといえる。

HMSN-P発見の経緯

1974年から鹿児島県、その後、沖縄県で鹿児島大学医学部第三内科(現、神経内科・老年病学)による難病検診が開始され、同地域の神経難病の実態が明らかとなった<sup>7)</sup>。特に、1980年から国立療養所沖縄病院に鹿児島大学第三内科から神経内科スタッフが派遣されるようになり、継続的かつ詳細な臨床的検討がなされるようになった。

1983年の厚生省「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」班(祖父江逸郎班長)において、川平らにより沖縄県の筋萎縮症の疫学が報告された<sup>8)</sup>。そのなかで、35~50歳代に発症し、creatin kinase (CK) 上昇を伴い約10年で歩行不能になる筋萎縮症が報告され、その症例が後にHMSN-Pと呼ばれる疾患となった。本症は常染色体優性遺伝の成人型脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) にsensory neuropathy が合併した臨床像を持つ疾患であり、当時の常識では明らかに未報告の新疾患と考えられた。Kondoらによる琉球型筋萎縮症は、現代の疾患概念に置き換えると、Hereditary Motor Neuropathyに分類されると思われ、発症年齢、臨床所見、遺伝形式、地域性などからHMSN-Pとはまったく

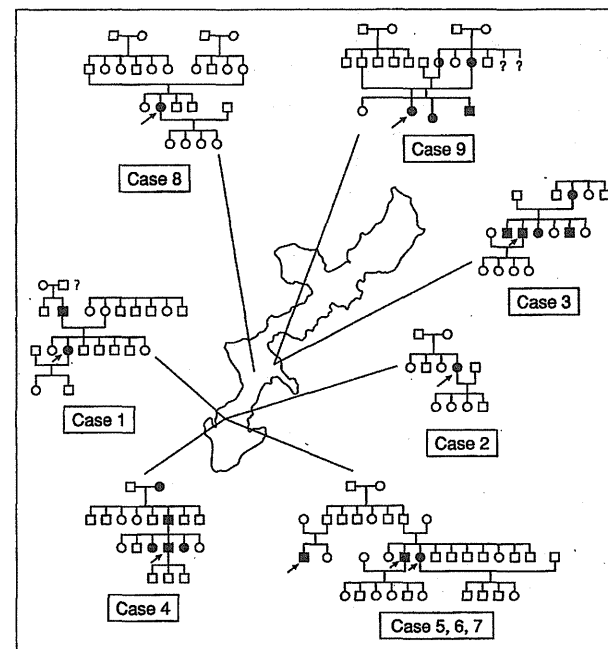


図1 1985年に厚生省(当時)研究班会議で初めてHMSN-Pが報告された。その後の調査から、HMSN-Pは沖縄県の8人/人口10万人であり、沖縄本島を中心に100名以上のHMSN-P患者がいると推定される。(文献<sup>2)</sup>より引用)

異なる疾患である<sup>9)10)</sup>。これまで「琉球型」という言葉は、Kondoらによる琉球型筋萎縮症にしか用いられたことがなく、HMSN-Pに対して使用することは混同するため避けなければならないと考える。

中原らが、1985年に厚生省(現、厚生労働省)「筋ジストロフィー症の疫学、病態および治療開発に関する研究」班会議で報告し<sup>2)</sup>、1989年に「沖縄本島にみられる特異なHMSN」として17例中9例の臨床的特徴を記載している(図1)<sup>11)</sup>。この中で本症は、常染色体優性遺伝形式であり、CKの上昇を伴う近位優位の筋力低下、電気生理学的にも明確にとらえられる感覚障害、約10年で歩行不能となる特徴を持ち、進行すると人工呼吸器を必要とするほどの筋萎縮を起し、頸部以下はほとんど動かなくなるほどに悪化することを明らかにした。また、この報告の中で、本症は、motor neuron disease (MND)、HMSN、

SMAのような分類でははっきりと分けられない病型であることも述べられている。

当時、沖縄病院ではご遺族から病理解剖の承諾を頂くことはきわめて困難であったが、1994年に初めてHMSN-P例の病理解剖が行われ、1995年3月4日に沖縄病院で行われた第159回沖縄神経懇話会でCPCが行われた。その病理学的特徴は、脊髄全長にわたる後索の著明な萎縮、神経線維の脱落、脊髄前角神経細胞の著しい脱落とグリオーシス、後根神経節細胞の脱落、末梢神経有髄線維の著明な脱落であった<sup>12)</sup>。

HMSN-Pの遺伝子座

1997年、われわれはマイクロサテライトマーカーを用いた遺伝子連鎖解析を行い、DNAマーカー-D3S3652, D3S1591, D3S1281でそれぞれ最大lod score 4.63, 3.13, 3.09 ( $\theta=0.0, 0.043, 0.031$ )を得たことより、疾患遺伝子座を3q13領域

\* The establishment of disease entity of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P).

\*\* Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学附属北部医療センター [〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字山481]; North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 629-2261, Japan.

\*\*\* Hiroshi TAKASHIMA, M.D., Ph.D.: 鹿児島大学医学部神経内科・老年病学; Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.

に絞り込んだ。この領域の9種類のDNAマーカーを用いたDISMULTによる分析では、lod score 4.93 ( $p < 0.00000095$ )であり、この領域に強い連鎖不平衡が示された。さらに家系を超えて疾患に連鎖したハプロタイプが共通であることを見出し、創始者効果についても報告した<sup>12)</sup>。

### HMSN-P疾患単位の確立

1997年、われわれは詳細な臨床症候、電気生理検査所見、筋病理所見、剖検病理所見も含めて報告し、新しい疾患として世界的に認識されるに至った<sup>1)</sup>。この報告により、メンデル遺伝病のデータベースであるOMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)に登録された。本症の臨床的な特徴は、①常染色体優性遺伝形式、②成人発症、緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下、③四肢、体幹の筋痙攣、fasciculations、④深部腱反射の低下・消失、⑤異常知覚、深部感覚障害を伴う感覚障害、⑥電気生理学的検査にて軸索優位の運動・感覚神経障害、⑦血清CK値の上昇、⑧脂質異常症、耐糖能異常の合併、⑨末梢神経有髄神経の著明な脱落である。

電気生理学的検査では、針筋電図においてchronic denervation, reinnervationの所見、fasciculationの頻発、complex repetitive discharge (CRD)、neuromyotonic dischargeなどを認め、神経伝導検査では病初期からF-wave後のafter-dischargeが出現し、中期以降にはCMAPの低下ないし消失がみられる。感覚障害の自覚症状に比べて感覚神経の障害が強く、上肢、下肢ともに導出不能例もしばしば経験する<sup>13)</sup>。

病理所見として、前角細胞と後根神経節、後索の強い障害を認めたため、当時の定義に当てはめると、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やSMAなどの運動ニューロン病に分類することは考えにくく、われわれは本疾患をHMSN-Pと名づけた。OMIMでは、OMIM604484の番号を与えられ、Hereditary Motor and Sensory Neuropathy, Okinawa type (HMSNO), proximal type (HMSNP)などと命名されている。疾患の位置づけは、成人型のSMAと似るが感覚障害の合併の点でSMAには合致しない。CMT2とは、近位筋優位の障害という点で異なる。最も類似する疾患は、球脊髄性筋

萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) で、muscle crampや近位優位の筋力低下の症候、CK上昇など、多くの点で類似している。SBMAはX染色体遺伝の疾患で遺伝子異常も同定されており完全に異なる疾患であるが、臨床的にはHMSN-PはSBMAに比べ、球症状が軽く、逆に感覚障害はより強い点が鑑別点となる。HMSN-Pの発症は、17~50歳で通常40歳前後にmuscle crampで始まる。経過はSBMAに比べ、筋力低下の進行が早くまた重篤で、5~20年の経過で歩行不能となり、10~25年の経過で呼吸不全に陥る。進行期には人工呼吸器管理となり、頸部以下の運動機能はALSと同様に著しく制限される重篤な疾患である。Fujitaらは、HMSN-Pの脳幹病変に着目し、運動神経にALSの原因遺伝子の一つであるoptineurinの異常を認めている<sup>14)</sup>。その結果に基づいて、HMSN-Pは家族性ALSに分類すべきとの指摘もある<sup>15)</sup>。今後、HMSN-Pの名称もより病態にふさわしいものに替わっていくかもしれない<sup>16)</sup>。

現在の遺伝性神経筋疾患の分類を主導する米国ワシントン大学のNeuromuscular homepage (<http://neuromuscular.wustl.edu/>)によると、HMSN-Pは、常染色体優性遺伝性のCMT axonal typeに分類され、一方で、hereditary motor syndromeのSMAの特殊型としても分類されている。この疾患が発見された当時には、運動ニューロン病やHMSNの種類は数えるほどしかなかったが、現在はHMSNだけでも80種類以上、運動ニューロン病も70以上の型に分けられている。HMSN-Pはこの中間的な位置にあるが、HMSNの多様性から考えればこのような疾患が存在することも当然であり、TFG異常としての今後の分子遺伝学的病態解析の発展が期待される。

HMSN-Pは、後根神経節細胞の障害を中心とした後索・末梢神経障害と脊髄前角の脱落を主病変とする疾患であると考えられる。したがって、“neuropathy”ではなく、“neuronopathy”と考えるべきである。HMSN-Pは、成人発症の常染色体優性遺伝であり、本人の発症時点ですでに遺伝的リスクが次世代に広がっている可能性が高く、血縁者への適切な遺伝カウンセリングが必要とされる遺伝性神経疾患である。

表1 沖縄型と関西型HMSN-Pの比較検討

	沖縄型	関西型
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性
筋力低下の発症年齢(歳)	40~50歳代	40~50歳代
歩行不能年齢(歳)	50~60歳代	50~60歳代
症状・経過		
緩徐進行性*	+	+
四肢近位筋優位の筋力低下	+	+
四肢・体幹の筋痙攣, fasciculation	+	+
腱反射の低下・消失	+	+
深部感覚障害を伴う感覚障害	+	+
電気生理学的検査		
軸索優位の運動・感覚神経障害	+	+
末梢神経有髄神経の著明な脱落	+	+
血清CK値の上昇	+	+
脂質異常症, 耐糖能異常の合併	+	±
脊髄前角細胞, 後索障害	+	+
疾患遺伝子変異	TFG c.854C>T	TFG c.854C>T
ハプロタイプ		
MS1	309	313
Ss532644308	T	C

\*数年の経過で死亡する例も報告されている。(文献<sup>15)</sup>より引用)

### HMSN-Pの世界的広がり

2007年、Maedaraらは沖縄出身日系ブラジル人家系のHMSN-Pを報告した<sup>17)</sup>。注目すべき点は、沖縄家系、後で述べる関西家系と同様に、このブラジル人家系も「家族性ALS」と診断されていたことである。したがって、HMSN-Pは、海外においても他の類似疾患と診断されている可能性が高く、沖縄県、滋賀県以外の国内のみならず、世界中に広く存在する可能性が高いと考えられた。ブラジル移民開始後、100年以上経過しているが、沖縄県からは1908年以来、ブラジルに約13万人、アメリカ合衆国に約8万人、ペルーに約4万人、アルゼンチンに約3万人、ボリビアに約1万人、カナダに1,500人、メキシコに650人、その他の国々に約7,250人が移住している。沖縄から移住した先祖をもつ日系ブラジル人のHMSN-P家系が見出されたことは<sup>18)</sup>、HMSN-Pが単に沖縄県に限定されたものではなく、沖縄県民が移住した国々に広く存在することを示唆している。

### 関西型(滋賀型)HMSN-P

高橋らは、1984年滋賀県C町の検診を行い、

筋萎縮症を呈する2家系を見出し、常染色体優性遺伝、近位筋優位の筋萎縮、軸索性末梢神経障害、CK値の軽度上昇などの特徴を報告している<sup>19)</sup>。おそらく、関西型の最初の学会報告は、水田らによる報告であろう<sup>20)</sup>。その後、高橋らは沖縄型との臨床的類似点と相違点を指摘している<sup>21)</sup>。一方、梶らは、関西型の家系調査と連鎖解析を進め、その遺伝子座を沖縄型HMSN-Pとほぼ同じ第3染色体セントロメア近傍に遺伝子座をマッピングした<sup>22)</sup>。以後、関西型HMSN-Pと呼ばれ、沖縄型HMSN-Pとの類似点・相違点が論議されてきた(表1)。

### HMSN-P原因遺伝子TFGの解明

2012年、IshiyamaらによりついにHMSN-Pの原因遺伝子がTRK-fused gene (TFG c.854C>T, p.Pro285-Leu)変異であることが解明された<sup>23)</sup>。ハプロタイプ解析の結果、沖縄家系と滋賀家系のTFG変異は独立した起源をもっていることも明らかとなった。TFGの解明は大きな反響を呼び、諸外国から類似家系の報告が行われている<sup>24)</sup>。HMSN-Pにおける変異と異なる新たなTFGホモ接合変異による家族性急性対麻痺例も報告されている<sup>25)</sup>。われわれが当初から予想していたように、



HMSN-Pが国内のみならず世界中に広く存在すること、HMSN-Pの研究が運動ニューロン病の病態解明につながる事が明らかとなった。

今後、HMSN-P家系および類似家系の国際疫学調査、HMSN-P患者の神経組織における分子病理学的検討、TFGの詳細な機能解明、TFG変異マウス・iPS細胞の作成などによる病態解明と治療法の開発が期待される。

#### 文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997; 41 : 771-80.
- 2) 大城盛夫, 中原啓一, 末原雅人, ほか. 沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例. 厚生省神経疾患委託研究費「筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究」班. 昭和59年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1985. p. 5-9.
- 3) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012; 91 : 320-9.
- 4) Lee SS, Lee HJ, Park JM, et al. Proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance association with mutation in the TRK-fused gene. *JAMA Neurol* 2013; 70 : 607-15.
- 5) Campellone JV. Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal predominance (HMSN-P). *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14 : 180-3.
- 6) Beetz C, Johnson A, Schuh AL, et al. Inhibition of TFG function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 : 5091-6.
- 7) Nakagawa M, Nakahara K, Yoshidome H, et al. Epidemiology of progressive muscular dystrophy in Okinawa, Japan. *Neuroepidemiology* 1991; 10 : 185-91.
- 8) 川平 稔, 中原啓一, 末原雅人, 納 光弘. 沖縄県における筋萎縮症について. 厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の疫学, 臨床およ

び治療に関する研究」班. 昭和58年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1983. p. 167-9.

- 9) Kondo K, Tsubaki T, Sakamoto F. The Ryukyuan muscular atrophy. An obscure heritable neuromuscular disease found in the islands of southern Japan. *J Neurol Sci* 1970; 11 : 359-82.
- 10) 中里 厚, 木下真男, 里吉菅二郎. “琉球型筋萎縮症”の一例. *臨床神経* 1977; 17 : 353-6.
- 11) 中原啓一, 末原雅人, 中島洋明, ほか. 南九州における神経疫学の実態—筋萎縮性疾患を中心として. *神経研究の進歩* 1989; 33 : 840-52.
- 12) Takashima H, Nakagawa M, Suehara M, et al. Gene for hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form) mapped to 3q13.1. *Neuromuscul Disord* 1999; 9 : 368-71.
- 13) 末原雅人. 神経ネットワークシリーズ. 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症. *医療* 2001; 55 : 101-3.
- 14) Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 : 1402-3.
- 15) Maeda K. Heterogeneous prognosis for hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance. *J Neurol Disord Stroke* 2013; 1 : 1006.
- 16) Nakagawa M. Optineurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82 : 1299.
- 17) Maeda K, Sugiura M, Kato H, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109 : 830-2.
- 18) Patrolo CB, Lino AM, Marchiori PE, et al. Autosomal dominant HMSN with proximal involvement: new Brazilian cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67 : 892-6.
- 19) 高橋光雄. 滋賀県家族性筋萎縮症の検診の思い出. *末梢神経 Peripheral Nerve* 2006; 17 : 87-8.
- 20) 水田英二, 斉田恭子, 斉田隆彦, ほか. Proximal dominant weaknessを呈したhereditary motor sensory neuropathy type II の1家系(会). *臨床神経*

1988; 28 : 1082.

- 21) 高橋光雄, 三井良之, 依藤史郎, ほか. 滋賀県でみいだされた近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチーの臨床報告. *臨床神経* 2007; 47 : 571-6.
- 22) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al. Refinement of

\* \* \*

locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J Hum Genet* 2007; 52 : 907-14.

# Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略

# 8

中川正法

NAKAGAWA Masanori/京都府立医科大学附属北部医療センター

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、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。車椅子使用患者は約 20%、寝たきり患者は 1% である。シーケンス技術の進歩により、CMT の原因遺伝子は 50 種類以上が特定されている。クルクミン、アスコルビン酸、PXT3003 などの有効性が検討されている。わが国を中心に下肢装着型ロボットスーツの医師主導臨床試験が進行している。モデル動物を用いた CMT 治療法の研究が進んでおり、iPS 細胞も確立されつつある。

## はじめに

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth : CMT)病は、1886 年に J. M. Charcot, P. Marie, H. H. 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 2,500 人に 1 人と言われてきたが、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>1)</sup>、わが国では人口 10 万人対 10.8 人との報告があるが<sup>2)</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。厚生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>3)</sup>。CMT は正中神経の運動神経伝導速度(MNCV) 38 m/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。エキソーム解析などのシーケンス技術の進歩により、CMT 関連の原因遺伝子は 50 種類以上が特定され([http://www.molgen.ua.ac.be/CMT Mutations](http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations))、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みられている<sup>4)</sup>。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、より正確に見出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>5)</sup>。CMT の治療法の開発は不十分であるが、治療法に関する新たな試みが始まっている。

## CMT に対する薬物治療(表 1)

### 1. アスコルビン酸

アスコルビン酸は、後根神経節 - Schwann 細胞の培養系における my-

### Key words

- Charcot-Marie-Tooth 病(CMT)
- アスコルビン酸
- クルクミン
- PXT3003
- 下肢装着型ロボットスーツ

表1 CMT患者の治療に関する最近の報告

対象	治療薬	内容	参考文献
CMT1A	アスコルビン酸	CMT1Aに対するアスコルビン酸のRCTが複数の国で行われたが有効性は認められなかった。	8, 9
CMT1A	アスコルビン酸	アスコルビン酸のRCT後に12ヵ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。	10
CMT1A	Neurotrophin-3	8例のCMT1A患者に150 μg/kg/週3回、24週またはプラセボ投与を行い、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。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、運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。	11
CMT1A	PXT3003	Pharnext社がCMT1A 80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RCTを2010~2012年末にかけて行った。PXT3003は、CMT1AラットのPMP22の発現を抑制し、第Ⅱ相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能が改善)が示された。	16, 17
CMT1B	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50 mg/kg/日を4ヵ月、その後、75 mg/kg/日を8ヵ月、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。	15

elinationに必須であり、アスコルビン酸欠乏が大脚神経障害を引き起こすことが報告されている<sup>8)</sup>。CMT1AはPMP22遺伝子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。動物モデルでは、PMP22の過剰発現はユビキチン化PMP22凝集体を形成し、その蛋白分解を障害することが示唆されている。したがって、Schwann細胞におけるPMP22発現レベルの是正がCMT1Aの末梢神経障害の改善につながる合理的な治療戦略と考えられる。cAMPはCREBによるPMP22プロモーターへの結合を促進し、PMP22の発現を増加させるが、アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって、PMP22 mRNA発現量を低下させる可能性がある。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>9)</sup>。国内外でランダム化比較対照試験(randomized controlled trial: RCT)またはオープン臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。いずれの研究でもアスコルビン酸の安全性は認められたが、有効性は確認できなかった<sup>9)</sup>。しかし、Burnsらは、12ヵ月のアスコルビン酸RCT後に、12ヵ月の追加オープン試験を20歳未満のCMT1A患者5例に行い、複合筋活動電位(CMAP)は減少したが四肢遠位部の筋力は有意に改善したと報告している<sup>10)</sup>。わが国の研究班で行った臨床試験でも、右握力は優位に改善しており、ある程度の効果はあるのではないかと考えられる。現在、われわれは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において運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸20 mg/kg/日を12ヵ月間投与し、投与前後での変化を検討中である。

## 2. Neurotrophin-3(NT-3)

CMT1A患者末梢神経をス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8例のCMT1A患者に150 μg/kg/週3回、24週またはプラセボ投与が行われた。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とされている<sup>11)</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、運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

## 3. 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。変異*pmp22*を持つTrembler-J

マウスの研究から、変異PMP22蛋白が小胞体(ER)に停留し細胞膜に局在できず、ERストレス誘発性アポトーシスを来すと考えられている。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が報告されている<sup>12)</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>13)</sup>。同様の病態がMPZ点変異によるCMT1Bの場合にも指摘されており、セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンがMPZ R98C変異マウスに有効であると報告された<sup>14)</sup>。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/日を4ヵ月、その後、75 mg/kg/日を8ヵ月の計12ヵ月間経口投与し、安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかったとの報告がある<sup>15)</sup>。

## 4. PXT3003

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。パリにあるPharnext社がCMT1A 80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RCTを2010~2012年末にかけて行った。この3剤の特徴は、すでに臨床現場で使用されていること、および、通常用

量の10~100分の1量を使用していることである。2013年6月にフランスSaint-Maloで開催された末梢神経学会でPXT3003の基礎研究と臨床試験の結果が発表された。PXT3003は、CMT1AラットのPMP22の発現を抑制し<sup>16)</sup>、第Ⅱ相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能の改善)が示された<sup>17)</sup>。PXT3003研究の今後の進展が期待される。

## モデル動物を用いた治療法の開発の最近の進歩(表2)

CMTのモデル動物による研究も進展しており、多くのモデル動物が報告されている(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>18)</sup>。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トンがCMT1A動物モデルに有効であることが報告されている<sup>19)</sup>。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に有効である可能性がある。TrkBとTrkCに対する作動性抗体とTrembler-Jマウスの運動機能、電気生理所見、病理所見の改善、間葉系幹細胞による脱髄性CMTの治療、hNFP-Lp22S変異遺伝子マウス(hNFP-

Lp22S:tTaマウス)とドキシサイクリン、CMTX1マウスとColony-stimulating factor-1<sup>20)</sup>。CMT1AとWlds遺伝子、CMT2F/遠位型HMN2Bとhistone deacetylase 6(HDAC6)阻害薬<sup>21)</sup>、CMT2B関連Rab7変異とバルプロ酸、MFN2変異とMFN1発現増加による効果<sup>22)</sup>など、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、その臨床応用が待たれる。

## 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、デオキシリボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、RNAトランスプライシング・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>23)</sup>。ASOは、短い一本鎖RNAまたはDNA配列であり、ターゲット配列を抑制する。そのひとつであるmorpholino phosphorodiamidate ASOs(モルフォリン)は、筋強直性ジストロフィー、Duchenne型筋ジストロフィーにて有用性が示唆されている。RNAトランスプライシング・アプローチは、pre-mRNAの段階で変異配列を取り除き導入した正常な配列に

表2 CMTの動物モデルでの治療法やバイオマーカーに関する研究

対象	治療薬など	内容	参考文献
CMT1A	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た。プロゲステロン拮抗薬であるオナプリストンが CMT1A 動物モデルに有効であった。	19
CMT1A	mRNA	CMT1A ラットモデルおよび CMT1A 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	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	作動性抗体	TrkB と TrkC に対する作動性抗体が Trembler-J マウスの運動機能、電気生理所見、病理所見を改善した。	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	クルクミン	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た。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た。	12, 13
CMT1B	クルクミン	セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンが MPZR98C 変異マウスの運動機能、電気生理学的所見、病理学的所見を改善させた。	14
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。	24
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、脳髄性 CMT の治療に有効。	19
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 ; 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 ヶ月投与し CMT 症状が改善した。	19
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。	20
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。	18
CMT2F/distal HMSN2B	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。	21
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。	18
CMT2A	MFN1	MFN1 発現増加が変異 MFN2 による軸索障害を改善した。	22

置き換えることが可能であり、CMT においても試みられるべき方法であろう。PMP22 変異や MPZ 変異の中で凝集体を形成する CMT では、アルツハイマー病と同様に凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害が治療法になる可能性もある。最近の RCT では、皮膚生検による末梢神経の形態および mRNA 発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲ

ートマーカーの開発も必要である。患者数が少ない CMT の場合、共通の臨床試験デザインによる国際共同研究が必要である。

### 投与に注意した方がよい薬物

CMT 患者がほかの内科疾患などに罹患した場合、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](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。このデータベースに記載されていない薬剤でも

表3 CMTに対する外科的治療、リハビリテーション、器具療法に関する研究

対象	内容	参考文献
CMT	33 例 足変形矯正術後の平均 56.9 ヶ月後評価では、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。	28
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。	31
CMT1A	10 例 ボツリヌストキシン A を 6 ヶ月ごとに後脛骨筋と長腓骨筋に注射し、24 ヶ月間観察したが凹足の進行予防効果はなかった。	37
CMT	9 例 運動療法を 20~34 ヶ月間継続した CMT 群では運動機能が維持されていた。	32
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。	33
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。	34
CMT	26 例 普通靴、プラスチック短下肢装具、エラストックバンド短下肢装具の効果を比較し、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。	35
CMT	30 例 4 週間の足関節の夜間連続固定と足関節のストレッチングを行い、足関節の夜間固定は背屈角度を改善させた。	36

CMT の症状を悪化させる可能性はあり、CMT 患者に投薬を行う際には「何らかの異常を自覚した場合は直ちに連絡するように」注意を喚起する必要がある。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<sup>24</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>25</sup>。CMT の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・安心な痛化学療法が可能となり得る。

### 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慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (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>26</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してもよいと考える<sup>27</sup>。

### 外科治療(表3)

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。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 CMT 33 例の後方視的検討では、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の報告がある<sup>28</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。

### 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