

Q シャルコー・マリー・トゥース病とは、どんな病気ですか

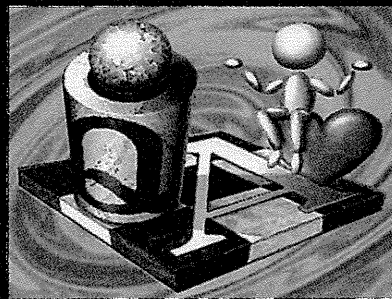
小学校中学年の頃から、足関節外果骨折や捻挫を起こしていた男児が、高学年になって、整形外科で「シャルコー・マリー・トゥース病」と診断されました。

初めて聞く病名ですが、どんな病気なのでしょう。今後、どのように経過していくのでしょうか。くわしく教えてください。

●北海道 H小学校 C・Y

QUESTION & ANSWER

あなたの質問にお答えします



京都府立医科大学附属
北部医療センター
病院長

中川 正法

シャルコー・マリー・トゥース病とは

A

遺伝子異常による末梢神経疾患。
多くは20歳頃までに発症します

シャルコー・マリー・トゥース病とは

ご質問にあるシャルコー・マリー・トゥース病（Charcot-Marie-Tooth disease、以下CMTと略）は、遺伝子異常による末梢神経疾患の総称です。一般的に、まれな病気と言われていますが、欧米の疫学調査では2,500人に1人、わが国でも1万人に1人との報告があります。

遺伝子異常の種類にもよりますが、基本的に男女差はありません。CMTは、一般的には0歳～20歳頃までに発症しますが、60歳以降に発症される方もおられます。

末梢神経障害により、手足の筋力や感覚の低下がゆっくりと進んでいきます

主な症状

CMT患者さんの症状は、足や下腿・手・前腕などの四肢遠位部の筋肉が、少しずつゆっくりと進行しながら（緩徐進行性）萎縮し、同部位の感覚が少し鈍くなることがあげられます（次頁写

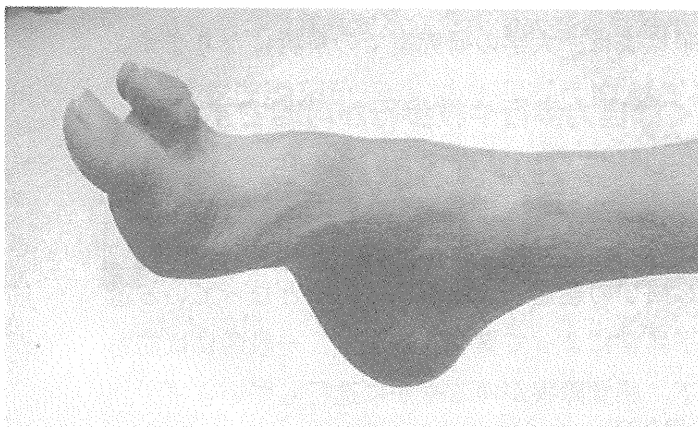
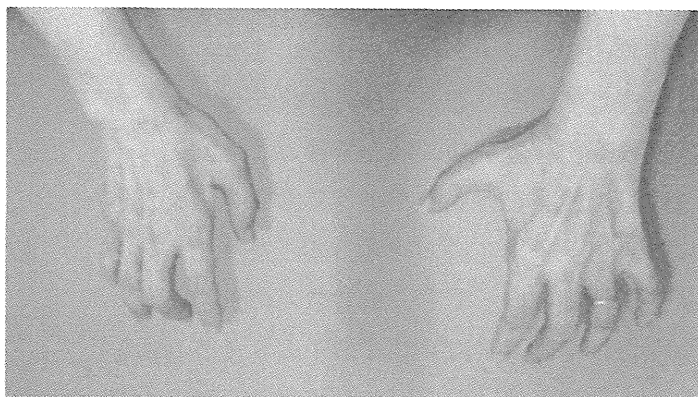
真）。

患者さんの多くは、青年期から中年期にかけて、足・足趾の変形（凹足）や足の筋力低下（スリッパが脱げやすい、段差につまずくなど）があり、特徴的な歩き方（鶏のように、両大腿をやや大きさに挙上し、両趾先を垂れて歩くので、「鶏歩」と言います）で気づかれます。

中には、下肢の筋力低下や変形のために、足首の捻挫や骨折をされることもあります。話をよくうかがうと、「子どもの頃からかけっこで遅いほうだった」「子どもの頃から足が小さかった」など、軽い症状は子どもの頃から出現している方が多いようです。また、症状の重い患者さんでは、幼少期、場合によっては、生まれたときにすでに症状が出ている場合もあります。

CMTの中核症状は、末梢神経障害による筋力低下や感覚低下などですが、中には、目が見えにくい・音が聞こえにくいなどの症状（網膜や聴神経の障害）が合併したり、病気の進行とともに、脊柱の変形を生じたりするなど、多様な症状を呈する患者さんもいます。

回答者連絡先 〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字男山481
京都府立医科大学附属北部医療センター



親から子に必ず遺伝するわけではなく、 原因となる遺伝子も多数あります

CMTと遺伝子

前述したように、CMTは遺伝子の異常によって生じる疾患です。

遺伝様式には、常染色体優性遺伝（両親のどちらかに症状があって、だいたい50%の確率で子どもに遺伝するもの）や、常染色体劣性遺伝（両親には症状がなくても、子どもに発症することがあるもの）、X染色体劣性遺伝（X染色体上の遺伝子の異常で、男子のみに発症するもの）などがあり、遺伝子に関係していても、親から子どもに必ず遺伝するわけではないことに注意する必要があります。

遺伝性疾患としてのCMTのもう一つの特徴は、「遺伝的多様性」と言われています。「遺伝的多様性」とは、異なる遺伝子の異常によって、同じ症状が出現するということです。つまり、遺伝子Aの異常でも、遺伝子Bの異常でも、区別が付き

にくい、同じような手足の筋力低下というCMTに共通した症状が出現するということであり、CMT患者さん同士であっても、原因となる遺伝子が異なっている場合があるということです。

現在までに分かっているだけでも、50個の異なるCMTの原因遺伝子が知られています。その中で、もっとも多いのがPMP22というタンパク質をコードしている遺伝子の異常です。CMTの40%の患者さんは、この遺伝子の異常であることが知られています（CMT1A型といいます）。

シャルコー・マリー・トゥース病の治療と経過

**まず、問診と神経学的診察を行ない、
必要に応じて各種検査を実施します**

診断

CMTの診断は、問診、神経学的診察、電気生理学的検査、遺伝子検査で行なわれます。

問診と神経学的診察でCMTが疑われた場合には、末梢神経の働きを調べる神経伝導検査を行います。必要に応じて、針筋電図検査、神経超音

波検査、神経生検（足のくるぶしのところにある腓腹神経の生検です）なども行ないます。神経超音波検査は痛くありませんが、神経伝導検査、針筋電図検査、神経生検は痛みを伴います。

これらの検査を行なった上で異常が見られた場合には、遺伝子検査にて確定診断となります。

遺伝子検査といっても、患者さんの負担としては採血だけです。PMP22遺伝子のFISH法という検査は健康保険が適用されますが、ほかの遺伝子検査は、大学の研究室での解析になります。

**多くは自力歩行や杖歩行が可能です、
約20%は車いすを使用**

経過

CMTの経過については、原因となっている遺伝子異常によって異なりますが、一般的には筋力低下、感覚障害がゆるやかに進行していきます。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業CMT研究班（CMT研究班）の調査では、多くの方は自力歩行または杖歩行が可能です、車いすを使用される方は約20%、寝たきりになる方は1%とされています。

**CMTに特異的に効果がある治療法は、
まだありません**

治療

残念ながら、現時点では、CMTに特異的に効果があると科学的に証明された治療はありません。

CMTのモデル動物では、オナプリストンという抗ホルモン剤や、ビタミンB₁₂、クルクミンなどの治療効果が報告されていますが、現時点では、これらの薬剤のヒトでの安全性や臨床効果については、十分検討されていません。

最近、CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験が、わが国と欧米で行なわれました。CMT1Aのモデル動物では有効性が見られたので期待されましたが、いずれの試験でもCMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性は証明されませんでした。

した。

わが国のアスコルビン酸投与試験では、握力の若干の改善がみられましたが、主要評価項目では投与群と非投与群で有意差がありませんでした。しかし、あきらめることなく、今後も新しい治療法を検討していきたいと思います。

**適切なフットケアや理学療法、運動で
機能的な改善や筋力を維持できます**

とはいえ、何も対応方法がないわけではありません。

患者さんに合った靴や下肢装具など、適切なフットケアを行なうことで、機能的な改善が期待できます。また、理学療法や適度の運動は、筋力と筋の耐性を維持する上で推奨されます。手術療法が機能改善や機能維持に役立つ場合もあります。

CMTは致死的な疾患ではありませんし、寿命に影響を与える疾患でもありません。CMTの患者さんの多くは、仕事を続けることが可能であり、杖が必要になることは多いですが、車いすのみの生活になることはまれです。太りすぎには注意してください。

**CMTの研究は進んでいます。現在の状態
を維持し、希望ある毎日を送ってください**

患者さんとご家族のみなさんへ

原因遺伝子が次々に明らかになり、CMT発症のメカニズムについての研究成果の報告も相次いでいます。5年前に、「CMT友の会」も発足しました。CMTについて正しく理解し、今後の研究成果を期待しながら、現在のADL（activities of daily living／日常生活動作）を少しでも維持し、希望のある毎日を送っていただければと考えています。

CMTの詳細については、CMT研究班から『シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル』（金芳堂）が出版されていますので、参考にしてください。

Charcot-Marie-Tooth 病

中川 正法 京都府立医科大学大学院教授/神経内科学
なか がわ まさ のり (現 京都府立医科大学附属北部医療センター病院長)

はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり世界の患者数は約 260 万人と推定され、わが国でも人口 10 万人対 10.8 人との報告がある¹⁾。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、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 50 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。本稿では、CMT の治療に関する最近の知見を概説する²⁾。

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。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脱髄型 CMT である。

A. アスコルビン酸臨床試験

アスコルビン酸は、後根神経節-Schwann 細胞の培養系における myelination に必須であり、アスコルビン酸欠乏が大腿神経障害を引き起こすことが報告されている。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、国内外で臨床試験が行われた。厚生労働省研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで行われた CMT1A に対するオープン試験(UMIN 試験 ID: UMIN000001535)では、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³⁾。海外でのアスコルビン酸投与試験で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⁴⁾。しかし、Burns らは 12 か月間の追加オープン試験(アスコルビン酸 25~37 mg/kg/日)を 7~16 歳の CMT1A 5 例に行い、四肢遠位筋力の有意な改善を認め、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⁵⁾。わが国の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ないかと考えられる。現在、非利き手正中神経の運動神経軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸 20 mg/kg/日/12 か月間投与前後での変化を検討中である。

B. Neurotrophin-3(NT-3)

Sahenk らは、8 例の CMT1A 患者に NT-3 を 150 μ g/kg/週 3 回 24 週、またはプラセボ投与を行なった。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⁶⁾。その後、この結果を再現する報告はなく、また、運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

C. 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ている⁷⁾。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出来ない。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 に有効である可能性がある。

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。

D. Network pharmacology

Network pharmacology という bioinformatics に基づく新しい治療薬開発法が注目されている。このネットワーク薬理学からデザインされた CMT1A の治療法開発が進められている。パリにある Pharnext 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)の治験を行なっている⁸⁾。

2. 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。クルクミンは用量依存的に *pmp22* 点変異マウスの運動機能を改善した。Burns らは、*PMP22* 点変異 (Ser72Leu) を有する 15 歳の女性患者にクルクミンを 50 mg/kg/日 (1500 mg、250 mg \times 6 カプセル/分 2)4 か月、その後、75 mg/kg/日 (2500 mg、250 mg \times 10 カプセル/分 3)8 か月の計 12 か月間、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⁹⁾。

モデル動物等を用いた CMT 治療法の開発

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/CMT_Mutations)。TrkB と TrkC に対する作動性抗体が TremblerJ マウスの運動機能を改善、間葉系幹細胞が CMT1B を含む脱髄性 CMT の治療として有望、ドキシサイクリンが hNF- κ p22S; tTa マウスの症状を改善、Colony-stimulating factor-1 とその受容体が CMT の治療標的分子、histone deacetylase 6(HDAC6)阻害薬が遺伝性軸索障害の治療に有効、c-Jun N-terminal kinase (JNK) が CMT 治療の標的、*MFN1* 発現増加が変異 *MFN2* による軸索障害を 0289-0585/13/¥500/論文/JCOPY

改善などの報告がある²⁾。最近、CMT 患者から iPS 細胞を確立し研究が進められている。

注意すべき薬物

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。とくに抗腫瘍薬であるビンクリスチン・シスプラチン・タキソール、HIV 治療薬などが CMT の症状を悪化させる可能性がある (http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php)。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¹⁰⁾。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推奨される。

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 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (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。CMT 患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には、CIDP の治療に準じた対応も考慮すべきである¹¹⁾。

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。Leeuwesteijn らは CMT の凹足に対する骨切り術後成績の検討を行い、CMT 33 例の術後平均 57 ヶ月の評価で疼痛、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¹²⁾。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が必要とされている。

麻 酔

CMT 患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要である。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や硬膜外麻酔は避けるべきであるといわれているが、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なった例、全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¹³⁾。

リハビリテーション

「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 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¹⁴⁾。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

果が期待される。

1. 装具療法

装具の使用においては、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。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の報告がある¹⁵⁾。

2. ロボット技術

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®(筑波大学: Hybrid Assistive Limb)がある。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験(研究代表者 中島 孝先生)が開始された。

3. 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になりやすい傾向がみられる。少なくとも「現在の体重を維持する」ことが重要である。四肢遠位の冷感、浮腫、外傷、肝膵、潰瘍の形成などに注意が必要である¹⁶⁾。

文 献

- 1) Kurihara S, Adachi Y, Wada K, et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology*. 2002; 21: 246-50.
- 2) 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩. *Annual review 神経* 2013. 中外医学社; 2013. p. 211-22.
- 3) 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.
- 4) Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 320-8.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med*. 2003; 9: 1533-7.
- 8) Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med*. 2011; 17: 1166-8.
- 9) Burns J, Joseph PD, Rose KJ, et al. Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol*. 2009; 41: 305-8.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Guillebaste 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.
- 16) CMT 診療マニュアル編集委員会, 編. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 金芳堂; 2010.

Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略

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¹⁾。わが国では人口 10 万人対 10.8 人との報告があるが²⁾、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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。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。

1 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 μ g/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 | Pharmext 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 <i>PMP22</i> 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 | <i>PMP22</i> 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 ヶ月, その後, 75 mg/kg/日を 8 ヶ月, 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腿神経障害を引き起こすことが報告されている⁶⁾。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, その蛋白分解系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⁷⁾, 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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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 8 例の CMT1A 患者に 150 μ g/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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。*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 ヶ月、その後、75 mg/kg/日を 8 ヶ月の計 12 ヶ月間経口投与し、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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾、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¹⁷⁾。PXT3003 研究の今後の進展が期待される。

2 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>)¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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、hNF-Lp22S 変異遺伝子マウス(hNF-

Lp22S; tTa マウス)とドキシサイクリン、CMTX1 マウス と Colony-stimulating factor-1²⁰⁾。CMT1A と Wlds 遺伝子、CMT2F/遠位型 HMN2B と histone deacetylase 6 (HDAC6) 阻害薬²¹⁾、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²²⁾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。

3 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²³⁾。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 (モルフォリノ)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、脱髄性 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ヵ月投与し 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 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。 | 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。

4 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)。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、装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 6 m 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、エラスティ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²⁴⁾。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²⁵⁾。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・安心な癌化学療法が可能となり得る。

5
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²⁶⁾。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²⁷⁾。

6
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²⁸⁾。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。

7
CMT と麻酔

CMT 患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要であ

る。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や硬膜外麻酔は避けるべきではあると言われている。全身麻酔時の入眠剤、静脈麻酔薬、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が高い場合があるので、尺骨神経刺激による母指内転筋の反応をモニターしながら用いた方がよいとする報告もある。CMTの重症例では、脳神経障害による嚥下反射の減弱・声帯麻痺・胸鎖乳突筋の筋力低下、自律神経障害による不整脈・低血圧、側弯症による拘束性換気障害、悪性高熱症、術後呼吸不全などの合併に注意すべきである。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、全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²⁹⁾。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。

8 リハビリテーション(表3)

これまでCMTに関して報告されたリハビリテーションに関する試験の中でCochrane Collaboration analysisでは1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³⁰⁾。

「運動のしす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³¹⁾。しかし、CMT患者に日常生活において手の使用を控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³²⁾。CMT 8例にトレッドミル、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歩行時間が改善したとの報告がある³³⁾。CMT 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心電図を検討し、運動療法がCMTの副交感神経機能を改善させたとの報告がある³⁴⁾。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。

9 装具療法(表3)

装具使用においては、機能障害に合った装具を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。CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラスティックバン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との報告がある³⁵⁾。CMT 30例に4週間の足関節の夜間連

続固定と足関節のストレッチを行い、足関節の夜間固定は背屈角度を改善させたとの報告がある³⁶⁾。小児CMT1A 10例にボツリヌストキシンAを6ヵ月ごとに後脛骨筋と長腓骨筋に注射し、24ヵ月間観察したが、凹足の進行予防効果はなかったとの報告がある³⁷⁾。

10 CMTに対するロボット技術の応用

下肢訓練支援ロボットでは、TEM(安川電機)、リハボット(山梨大学)、Gait Trainer (Free University)、Locomat (Hocoma)、歩行支援ロボット(安川電機、産業医科大学)などが開発されている。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、CMTを含む本格的な臨床治験が開始された。

11 CMT患者の日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法はいまだ開発されていないが、少しでも良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

ボリックシンドロームが多い傾向がみられる。「現在の体重を維持する」ことが重要である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、胼胝や潰瘍の形成に注意する。深部静脈血栓症とそれに関連する肺塞栓症にも注意が必要である³⁸⁾。

さいごに

欧米に比べると、わが国ではCMTに対する医療従事者および一般社会の認知が不十分であり、単純に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないかと思われる。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」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³⁹⁾、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・ケア方法の開発・改善のために、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、基礎医学研究者、そしてCMT友の会(<http://www.j-cmt.org>)と協力して新たな治療法の実用化研究に取り組んでいきたい。

謝 辞

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 博先生)、厚生労働省研究費補助金(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」班および「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班(研究代表者：中川正法)の班員・研究協力者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) Foley C, Schofield I, Eglon G et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 : 572-573, 2012
- 2) Kurihara S, Adachi Y, Wada K et al : Neuroepidemiology 21 : 246-250, 2002
- 3) 滋賀健介 : 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班平成21年度研究報告書。pp10-13, 2010
- 4) 高嶋 博 : 臨床神経 52 : 399-404, 2012
- 5) Choi BO, Koo SK, Park MH et al : Hum Mutat 33 : 1610-1615, 2012
- 6) Hood J : N Engl J Med 281 : 1292-1293, 1969
- 7) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P et al : Nat Med 10 : 396-401, 2004
- 8) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹ほか : 末梢神経 18 : 210-212, 2007
- 9) Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN et al : JAMA Neurol 70 : 981-987, 2013
- 10) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Ryan MM : J Peripher Nerv Syst 16 : 272-274, 2011
- 11) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS et al : Neurology 65 : 681-689, 2005
- 12) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U et al : Nat Med 9 : 1533-1537, 2003

- 13) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W et al : Am J Hum Genet 77 : 841-850, 2005
- 14) Okamoto Y, Pehlivan D, Wiszniewski W et al : Hum Mol Genet 22 : 4698-4705, 2013
- 15) Patzkó A, Bai Y, Saporta MA et al : Brain 135 : 3551-3566, 2012
- 16) Burns J, Joseph PD, Rose KJ et al : Pediatr Neurol 41 : 305-308, 2009
- 17) Chumakov I, Nabirovichkin S, Milet A et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S23, 2013
- 18) Attarian S, Dubourg O, Funalot B et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S7-S8, 2013
- 19) Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW : Br Med Bull 102 : 89-113, 2012
- 20) Groh J, Weis J, Zieger H et al : Brain 135 : 88-104, 2012
- 21) d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM et al : Nat Med 17 : 968-974, 2011
- 22) Misko AL, Sasaki Y, Tuck E et al : J Neurosci 32 : 4145-4155, 2012
- 23) Patzkó A, Shy ME : Curr Neurol Neurosci Rep 11 : 78-88, 2011
- 24) Ip CW, Kroner A, Kohl B et al : Neurobiol Dis 33 : 207-212, 2009
- 25) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S et al : Neurogenetics 13 : 77-82, 2012
- 26) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR et al : Brain 127 : 193-202, 2004
- 27) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M et al : Muscle Nerve 45 : 451-452, 2012
- 28) Leeuwesteijn AE, de Visser E, Louwerens JW : Foot Ankle Surg 16 : 142-147, 2010
- 29) Brock M, Guinn C, Jones M : AANA J 77 : 335-337, 2009
- 30) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT : Cochrane Database Syst Rev 2 : CD003908, 2007
- 31) Videler AJ, Beelen A, Nollet F : J

- Rehabil Med 42 : 380, 2010
- 32) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L : Muscle Nerve 42 : 456, 2010
- 33) Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L et al : Am J Phys Med Rehabil 90 : 628-637, 2011
- 34) El Mhandi L, Pichot V, Calmels P et al : Muscle Nerve 44 : 732-736, 2011
- 35) Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR : Am J Phys Med Rehabil 90 : 619-627, 2011
- 36) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K et al : J Physiother 56 : 113-119, 2010
- 37) Burns J, Scheinberg A, Ryan MM et al : Muscle Nerve 42 : 262-267, 2010
- 38) 滋賀健介, 中川正法 : 難病と在宅ケア 14 : 33-36, 2008
- 39) 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. 2010, 金芳堂, 京都, 2010

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¹⁾。本症の主病変は、脊髄前角、後索、後根神経節であり、運動・感覚性ニューロノパチー (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²⁾。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³⁾、韓国⁴⁾、米国⁵⁾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(FSP)をきたすことが報告され⁶⁾、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²⁾⁷⁾。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⁸⁾。そのなかで、35～50歳代に発症し、creatine 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

* 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男山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.

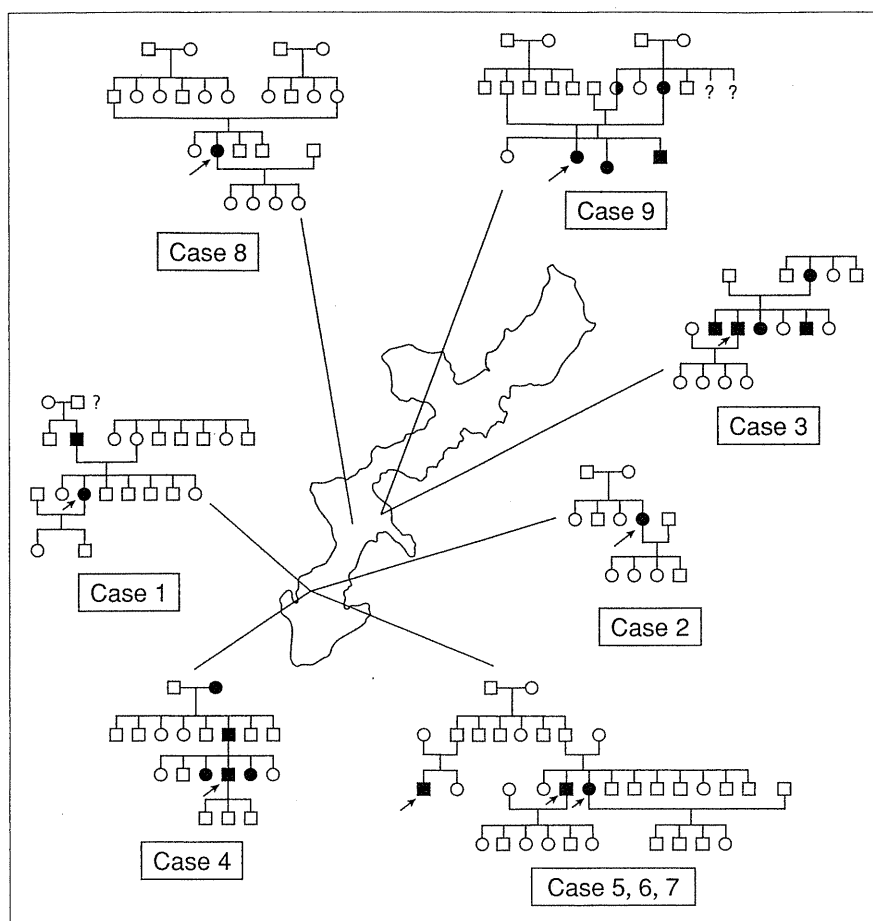


図1 1985年に厚生省(当時)研究会議で初めてHMSN-Pが報告された
その後の調査から、HMSN-Pは沖縄県の8人/人口10万人であり、沖縄本島を
中心に100名以上のHMSN-P患者がいると推定される。(文献²⁾より引用)

異なる疾患である⁹⁾¹⁰⁾。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²⁾、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)¹¹⁾。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こし、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、脊髓全長にわたる後索の著明な萎縮、神経線維の脱落、脊髓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¹⁾。

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

に絞り込んだ¹¹⁾。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¹²⁾。

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¹⁾。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¹¹⁾¹³⁾。

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

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 | <i>TFG</i> c.854C>T | <i>TFG</i> 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¹⁵⁾より引用)

HMSN-Pの世界的広がり

2007年, Maedaらは沖縄出身日系ブラジル人家系のHMSN-Pを報告した¹⁷⁾. 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¹⁸⁾, 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¹⁹⁾. 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²⁰⁾. 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²¹⁾. 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²²⁾. 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, Ishiura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³⁾. 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⁴⁾⁵⁾. 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痙性対麻痺例も報告されている⁶⁾. 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

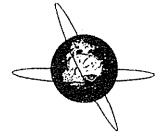
- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 771-80.
- 2) 大城盛夫, 中原啓一, 末原雅人, ほか. 沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例. 厚生省神経疾患委託研究費「筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究」班. 昭和59年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1985. p. 5-9.
- 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, 里吉宮二郎. “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) Patroclo 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 a

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

* * *



Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: Evidence of activity-dependent conduction block



Yu-ichi Noto^{a,b,*}, Sonoko Misawa^a, Masahiro Mori^a, Naoki Kawaguchi^a, Kazuaki Kanai^a, Kazumoto Shibuya^a, Sagiri Iose^a, Saiko Nasu^a, Yukari Sekiguchi^a, Minako Beppu^a, Shigeki Ohmori^a, Masanori Nakagawa^b, Satoshi Kuwabara^a

^a Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

^b Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

See Editorial, pages 1714–1715

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 30 April 2013

Keywords:

Spinal muscular atrophy
Spinal and bulbar muscular atrophy
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Fatigue
Stimulated-single fiber electromyography
Activity-dependent conduction block

HIGHLIGHTS

- We showed that patients with chronic lower motor neuron disease [spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy (SMA/SBMA)] frequently suffer disabling muscle fatigue.
- Single fiber electromyography with high-frequency stimulation revealed that SMA/SBMA patients might have activity-dependent conduction block phenomenon in distal motor axons.
- Activity-dependent conduction block is presumably produced by the reduced safety factor due to markedly increased axonal branching associated with collateral sprouting.

ABSTRACT

Objectives: To clarify whether patients with spinal muscular atrophy (SMA) or spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) suffer disabling muscle fatigue, and whether activity-dependent conduction block (ADCB) contributes to their fatigue. ADCB is usually caused by reduced safety factor for impulse transmission in demyelinating diseases, whereas markedly increased axonal branching associated with collateral sprouting may reduce the safety factor in chronic lower motor neuron disorders.

Methods: We assessed the fatigue severity scale (FSS) in 22 patients with SMA/SBMA, and in 100 disease controls (multiple sclerosis, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and axonal neuropathy). We then performed stimulated-single fibre electromyography (s-SFEMG) in the extensor digitorum communis (EDC) muscle of 21 SMA/SBMA patients, 6 CIDP patients, and 10 normal subjects.

Results: The FSS score was the highest in SMA/SBMA patients [4.9 ± 1.1 (mean \pm SD)], with 81% of them complaining of disabling fatigue, compared with normal controls (3.5 ± 1.0), whereas patients with multiple sclerosis (4.3 ± 1.6), myasthenia gravis (4.0 ± 1.6) or CIDP (4.3 ± 1.4) also showed higher FSS score. When 2000 stimuli were delivered at 20 Hz in s-SFEMG, conduction block of single motor axons developed in 46% of patients with SMA/SBMA, and 40% of CIDP patients, but in none of the normal controls.

Conclusion: SMA/SBMA patients frequently suffer from disabling fatigue presumably caused by ADCB induced by voluntary activity.

Significance: ADCB could be the mechanism for muscle fatigue in chronic lower motor neuron diseases. © 2013 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Address: Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan. Tel.: +81 75 251 5793; fax: +81 75 211 8645.
E-mail address: y-noto@koto.kpu-m.ac.jp (Y.-i. Noto).

1. Introduction

Fatigue and weakness are common complaints of neurological disorder patients and significantly impair the quality of life. It is