



図 15 症例 4

6-4. 症例 4

68 歳女性

乳児期にポリオに罹患し、学童期や成人期は装具なしで生活していた。40 歳の時に右足関節を骨折し、59 歳で左大腿部頸部骨折をして、そのときにシューホントタイプの短下肢装具を製作した。その後、左膝伸展筋の筋力低下が進み、また左足関節背屈制限や、4 cm の脚長差、足底部の母趾球の胼胝と槌趾変形ができ、本人の要望も含めて足関節を尖足位で固定としたカーボン製短下肢装具を製作した。問題の足底部母趾球胼胝の痛みは中足骨パッドを付けて胼胝部分を免荷し、槌趾変形から来る痛みは趾まくらをつけて除圧した (図 15)。

6. おわりに

カーボン製長下肢装具を多くのポリオ罹患者に利用出来るように工夫や改良を重ねてきたが、ポリオ罹患者も若い人で 50 歳代に入り高齢化が進みつつあるなか、残された年月はけっして長くはなく、そのなかで装具との

つきあいはポリオ罹患者にとっては大変大事な時間と思われる。その一端をになう義肢装具士の責任は大変重大である。

最近軽量なプリプレグを利用したドライカーボン製長下肢装具が一部で試み始められて、重量も今までのウエットカーボン製長下肢装具よりも約 10% 以上軽くなってきているのは、軽量な長下肢装具が求められるポリオ罹患者にとっては朗報である。いずれにしてもカーボン製長下肢装具を作るには高度の適合技術や、製作技術の習得、合わせて日々のアフターサービスも大事になってくる。今後、製作技術の紹介や、またそのサービスに見合うコスト、チェック用仮装具および炭素繊維使用による報酬の加算なども併せて検討する必要がある。

文 献

- 1) 吉田 渡ほか：ポリオ体験者の装具使用状況，第 18 回日本義肢装具士協会学術大会講演集，146～147，2011.
- 2) 和田 太ほか：カーボン製長下肢装具，義装会誌，29，18-21，2013.
- 3) 谷本晃一：ポリオ患者に対するカーボン製長下肢装具における踏み返しの工夫，日本義肢装具士協会研究会講演集，124-125，2005.
- 4) K. Hachisuka, et al: Clinical application of carbon fiber reinforced plastics leg orthosis for polio survivors and its advantages and disadvantages, *Prosthet. Ortho. Int.*, 30(2), 129-135, 2006.
- 5) K. Hachisuk, et al: Carbon fiber reinforced plastic knee-ankle-foot orthosis with a partially flexible thigh cuff: A modification for comfort to sit on a toilet seat, *Prosthet. Ortho. Int.*, 31(2), 133-137, 2007.
- 6) 荒井謙司ほか：ポリオ罹患者に対するカーボン製長下肢装具大腿部後面の工夫，第 16 回日本義肢装具士協会学術大会講演集，188-189，2009.
- 7) 蜂須賀研二：ポリオ後症候群：診断と治療：長下肢装具の処方とチェックポイント，義肢装具学会セミナー「ポリオの下肢装具」，5～13，2011.
- 8) 中村 健ほか：ポリオ後遺症重度反張膝に対する装具療法の経験，義装会誌，19，145-148，2003.
- 9) 荒井光男ほか：ポリオ罹患者に対するカーボン製長下肢装具の大腿部後面の工夫，義装会誌，22，3，2006.

神経筋疾患における **overwork weakness** *1

佐伯 覚*2 松嶋 康之*3 蜂須賀研二*3

Overwork Weakness in Patients with Neuromuscular Diseases *1

Satoru SAEKI,*2 Yasuyuki MATSUSHIMA,*3 Kenji HACHISUKA *3

Abstract : Overwork weakness (OW) or overuse weakness is a condition of “muscular weakness that originates in an excessive physical activity” seen due to neuromuscular disease (NMD) such as post-polio syndrome (PPS). The differential point between tiredness and OW is continuous muscular weakness for a certain period with no improvement by muscle-strengthening exercise. Pathophysiologically, OW is a secondary dysfunction that is caused by the excessive overload-damaged distal degeneration of massively enlarged motor units. Though patients with OW have muscular pain and progressive muscular weakness, it is very difficult to determine whether the cause is overwork or disuse. Measuring the serum creatine kinase (CK) value is one of the effective discrimination methods. PPS patients with OW have normal motor and sensory nerve conductions, but abnormal denervation potentials in needle EMG. Exercise for NMD patients who develop OW easily should be performed based on a policy of “low load and high frequency”, also lifestyle guidance and adjustment of braces are necessary. According to the Cochrane review on muscle strengthening exercise which relates to OW, clinicians are still afraid of OW, but there is insufficient evidence for the general prescription of exercise programs in peripheral neuropathy, amyotrophic lateral sclerosis and muscular dystrophy. (Jpn J Rehabil Med 2013; 50 : 795-798)

Key words : 神経筋疾患 (neuromuscular disease), 過用性筋力低下 (overwork weakness), ポリオ後症候群 (post-polio syndrome)

はじめに

Overwork weakness (過用性筋力低下, 以下 OW) は, リハビリテーション (以下, リハ) 医学における重要な概念であるが, その実態や対応については医療関係者の経験に頼っている部分が多い. 本稿では, OW の概念と病態, 臨床評価および治療・リハについて, 現在の知見に基づいて詳述する.

概念・病態

OW はポリオ後症候群 (PPS) などの神経筋疾患

(NMD) でみられる“過度の身体的活動に起因する筋力低下”の病態の総称であり, overuse weakness とも称される. OW のメカニズムは, 概念的には脱神経支配または再神経支配された筋線維や末梢神経終末部のいずれかが, 過剰な運動強度あるいは運動量のために二次障害を生ずるものと考えられている. OW の概念については, Bennett が急性期を過ぎたポリオ患者の臨床的観察により, ある一定期間の仕事の結果生じた絶対筋力と筋持久力の低下が持続することを OW として注意を喚起したことに始まる¹⁾. 単なる疲労との鑑別点は, 筋力低下が少なくとも一定期間持続するこ

2012年12月14日受稿

*1 本稿は第7回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会シンポジウム「神経筋疾患リハビリテーション—進歩と最先端—(50周年企画)」(2012年11月18日, 名古屋)をまとめたものである.

*2 産業医科大学若松病院リハビリテーション科/〒808-0024 福岡県北九州市若松区浜町1-17-1

Department of Rehabilitation Medicine, Wakamatsu Hospital of University of Occupational and Environmental Health

*3 産業医科大学リハビリテーション医学講座/〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health

E-mail : sae@med.uoeh-u.ac.jp

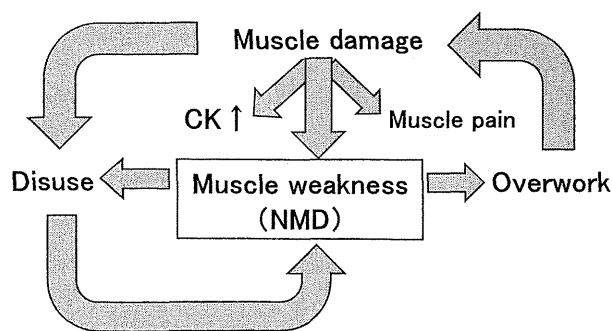


図2 神経筋疾患（NMD）における廃用と過用の共存

人に直近数日の行動を確認したところ「疲労がよくなったので、院外のコンビニまで買物に行った」とのこと、なだらかな坂もある往復約500mの屋外歩行を実施したことが判明した。その後3日間、リハはストレッチのみとして筋負荷を回避し、徐々にCK値の改善を認めた。

NMDに伴う筋力低下があれば、ごくわずかのOWでも筋障害を生じ、筋痛、CK値上昇などを招き、二次的に廃用を来し悪循環を繰り返す。NMDにおけるOWの特徴は、廃用と過用が同時に存在することである(図2)⁹⁾。

治療とリハ

臨床的には、筋に生じる張力が強い、あるいは、収縮している状態でさらに伸張される状態、すなわち運動強度が高い場合に筋障害を生じやすくなる。したがって、パワー（単位時間当たりの仕事量）を高める訓練よりも、主として低負荷多数回反復の、いわゆる筋持久力向上訓練を実施するのが安全である。この概念を図3に模式的に示した。筋への負荷・頻度が高い状態ではOWの危険性が増す。NMDは健常者より安全域が狭く、健常者で安全なレベルの筋張力がNMDでは危険となる。頻度に関しては、低負荷であればNMDでは安全域にある^{9,10)}。

しかし、実際の臨床で、どの程度の負荷・頻度で実施すれば安全なのか。OWに関係する神経筋疾患患者に対する筋力増強訓練に関するCochrane reviewによれば、末梢神経障害・筋萎縮性側索硬化症・筋ジストロフィーにおいて、OWを恐れて運動に対して慎重な姿勢の臨床家が多いとした上で、現時点では、どの程度の強度までの運動がよいのか明らかな見解が得られていないとしている¹¹⁻¹³⁾。

CK値高値を伴うOWを生じている場合、その対応

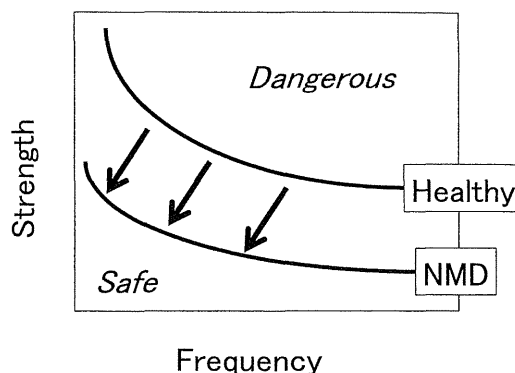


図3 運動強度と頻度との関係

の基本原則は、上述のように原因となった過大な運動強度と運動量の低減であり、提示した症例のように数日の可及的安静が必要となる。しかし、安静が長引くと二次的に廃用を生じる。OWをきたし易いNMD患者の筋力増強訓練は“低負荷・高頻度訓練”を基本とし、装具の調整や生活指導も合わせて実施する必要がある。

OW予防に関連したPPSの運動強度のガイドラインとして、European Federation of Neurological Societies Task Forceからの提案がある¹⁴⁾。推奨グレードレベルB、いわゆる「行うよう勧められる、少なくとも1つ以上のレベルIIのエビデンスがある」として表の項目が提示されている。監視下での筋力訓練、等運動性および等尺性の両者とも、軽度～中等度の筋力低下群において更なる筋力低下を安全かつ効果的に予防する。高度の筋力低下を有する患者における筋力訓練を評価した研究はなく、その長期効果は明らかになっていない。筋の過用を避けるという予防策として、間欠的な休憩、一連の運動中の十分な休憩時間を確保すること、最大下の運動負荷を考慮して運動療法を実施すべきであり、温暖な環境下での訓練、非水泳-水中

表 PPS患者におけるEFNSガイドライン（抜粋）
（文献14より引用）

Recommendation-Level B
<ul style="list-style-type: none"> ・ Supervised muscle training (isokinetic & isometric) : safe & effective for slightly or moderately weak muscle group, but unknown for severe weakness and long-term effect. ・ Prevention of overwork weakness <ul style="list-style-type: none"> - Intermittent breaks - Periods of rest between series of exercise - Submaximal exercise - Warm climate - Non-swimming water exercise

訓練は有用であるとしている。

また, Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) における OW の存在に関して, 英文誌上で興味ある論争がある。Vinci らは, 106 名の CMT 患者において, 日常の使用頻度がより高い利き手は非利き手より有意に筋力が低下している知見を得て, CMT 患者は OW を生じ易いという仮説を立て, 日常の手の使用のリスクに言及した¹⁵⁾。これに対して, van Pomeran らは, 28 名の CMT 患者の両手の筋力には違いがないと反論した¹⁶⁾。この van Pomeran の報告に対して, Vinci らは編集者への手紙の中で, 自らの研究の妥当性を述べるとともに, 両研究の不一致に対する議論と検証が必要であることを指摘した¹⁷⁾。これに対して, Videler らは, 編集者への手紙で自験例 49 名の CMT 患者で両手の筋力低下の差はなかったが, 重症例においては利き手が非利き手より筋力低下が著明であったとしている¹⁸⁾。すなわち, OW の仮説に適合するとしている。しかし, 日常の手の使用を制限すべきかどうかの結論には, 継時的な電気生理学的検査を含む研究が必要であるとしており, 明確な結論を避けている。

おわりに

上述したように, PPS をはじめとする NMD 患者では, 廃用と過用が同時に存在するという特徴があり, 廃用をベースに負荷が増大した時に OW を生じる。血清 CK 値測定は簡便で運動負荷量の設定やモニターに有用であるものの, 必ずしも臨床症状と一致しない場合もあり, 筋電図などの電気生理学的検査が必要となる。

OW の予防には, 低負荷・高頻度運動がよいとされているが, 具体的な方法はまだ確立していない。今後, エビデンスの集積を目的とした研究の推進と, OW を予防する具体的な訓練方法や基準を確立する必要がある。

文 献

- 1) Bennett RI, Knowlton GC : Overwork weakness in partially denervated skeletal muscle. *Clin Orthop* 1958 ; 12 : 22-29
- 2) 蜂須賀研二 : 自由走行がラットの acrylamide neuropathy に及ぼす影響—いわゆる overwork weakness について—。リハビリテーション医学 1983 ; 20 : 241-250
- 3) Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjögren N, Miliotis T, Von Bahr H, Khademi M, Eriksson B, Kjellström S, Vegvari A, Harris R, Marko-Varga G, Borg K, Nilsson J, Laurell T, Olsson T, Franzén B : Identification of novel

- candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome - implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics* 2009 ; 71 : 670-681
- 4) 松嶋康之, 伊藤英明, 蜂須賀明子, 小田太士, 蜂須賀研二, 佐伯 覚 : ポリオのリハビリテーション : 1. ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係 (第 1 報) : ポリオ患者での DNA 酸化障害. *Jpn J Rehabil Med* 2012 ; 49 (Suppl) : S152
- 5) Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saito H, Nishimura S : Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. *Nucleic Acids Res* 1984 ; 12 : 2127-2136
- 6) 蜂須賀研二 : 障害発生予防とリハビリテーション. 二次障害の発症と予防—廃用, 過用, 誤用—. *リハビリテーション医学* 1993 ; 30 : 634-638
- 7) Peach PE : Overwork weakness with evidence of muscle damage in a patient with residual paralysis from polio. *Arch Phys Med Rehabil* 1990 ; 71 : 248-250
- 8) Saeki S, Takemura J, Matsushima Y, Chisaka H, Hachisuka K : Workplace disability management in post-polio syndrome. *J Occup Rehabil* 2001 ; 11 : 299-307
- 9) 蜂須賀研二, 井手 陸, 緒方 甫 : 神経・筋疾患のリハビリテーション : ポリオ後遺症にみられた過用性筋力低下. *総合リハビリテーション* 1988 ; 16 : 513-518
- 10) 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯 覚, 蜂須賀研二 : ポストポリオ症候群のリハビリテーション. *総合リハビリテーション* 2012 ; 40 : 675-679
- 11) Dal Bello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS : Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD 005229
- 12) Voet NBM, van der Kooij EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BGM, Geurts ACH : Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 1 : CD 003907
- 13) White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L : Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 4 : CD 003904
- 14) Farbu E, Gihus NE, Barnes MP, Borg K, de Visser M, Driessen R, Howard R, Nollet F, Opara J, Stalberg E : EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 795-801
- 15) Vinci P, Esposito C, Perelli SL, Artano JA, Thomas FP : Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ; 64 : 825-827
- 16) van Pomeran M, Selles RW, van Ginneken BT, Schreuders TA, Janssen WG, Stam HJ : The hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth : a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009 ; 41 : 31-32
- 17) Vinci P, Perelli SL, Gargiulo P : About the hypothesis of overwork in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Rehabil Med* 2009 ; 41 : 778-779
- 18) Videler AJ, Beelen A, Nollet F : Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med* 2012 ; 42 : 380-381

Paper:

Comparison of Baselines in Extraction of F-Responses

Ryoji Fukuda*, Aoi Honda**, Akiko Hachisuka***, and Kenji Hachisuka***

*Oita University

700 Dan-noharu, Oita 870-1192, Japan

E-mail: rfukuda@oita-u.ac.jp

**Kyushu Institute of Technology

680-2 Kawazu, Iizuka, Fukuoka 820-8502, Japan

E-mail: aoi@ces.kyutech.ac.jp

***University of Occupational and Environmental Health

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-city, Fukuoka 807-8555, Japan

E-mail: {akih815, kenhachi}@med.uoeh-u.ac.jp

[Received February 28, 2013; accepted April 12, 2013]

The objective of this study is to eliminate slow responses that displace baselines positively. This is a key component of an automated technique for determining parameters of F-waves in an evoked potential obtained by limb stimulation. We investigate five methods and compare them to F-wave repeater data through visual observation by experts.

Keywords: F-wave, electrodiagnosis, waveform analysis, baseline, polynomial trendline

1. Introduction

The F-wave appears in evoked potentials of responses to stimulation of points on the arm or leg. It involves low-amplitude, inherently variable motor response produced by motor neurons. The appearance of the F-wave is known to be closely related to the neuromuscular condition and has several useful parameters that help in the diagnosis of nervous diseases [1]. To determine parameter such as the average of latency and amplitude, the number of repeater F-waves, the number of high-amplitude F-waves, and the number of measurable F-waves in a series of F-waves, 100 or more stimuli are required. This makes analyzing F-waves so cumbersome that it is now rarely performed in clinical medicine. Establishing an automatic method of doing so is therefore now in great demand in the clinic, and several attempts using computers have ever made to obtain such parameters [2–4].

The goal of our study is to construct a system for automatically detecting these parameters, number of repeater F-waves, and high-amplitude F-waves. In this paper, we select a suitable baseline. F-waves are usually on unstable baselines that distort the F-wave. Removing the baseline of each line is thus effective for determining parameters. Five methods estimating the baseline for each line are considered. We select repeater F-waves by an automatic method after removing baselines using the five methods above. Preparing manual data for repeater F-waves based

on visual observation by experts, we compare these five methods.

2. Approximation Methods for Baselines

An F-response is a late muscle response that appears after an M-response. F-responses are distinctly smaller than M-responses and larger than baselines. Baselines may, however, significantly affect the shapes of F-responses. We try to remove the baseline for detailed comparison of F-responses.

To obtain a general view of response graphs, we set a range (interval) to exclude M-responses and include F-responses. We call this the *target range*. To approximate baselines, we set this range to include some baseline parts near both edges of the interval. We assume that baselines consist of basic cyclic functions like sine curves, and some variations in a local area. We approximate them by using linear functions or cubic functions.

We consider five methods for approximating baselines, i.e., a zero function for comparison (NULL), two least-square-error regressions Reg. 1 and Reg. 3, and two approximation methods using edge values and gradients Direct and Smooth. For regression methods, F-responses have large error, and these do not constitute zero mean noise. An approximated baseline may be influenced by the F-response. For latter methods, F-responses have no effect on approximated baselines, but these may fluctuate because of small errors near the both edges. We compare these advantages and disadvantages.

2.1. Regression Methods

Our objective is to eliminate a large oscillation wave (F-wave) from a smooth curve (baseline). We select regression methods using simple linear and cubic functions to remove a rapidly fluctuated wave. If the baseline is a sine curve, for example, and noise, including the F-response, is sufficiently small, cubic regression may give a better estimation than linear regression. Because of the influence of

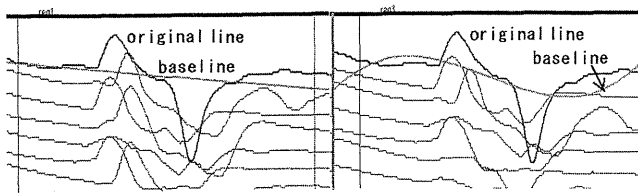


Fig. 1. Baselines by regressions.

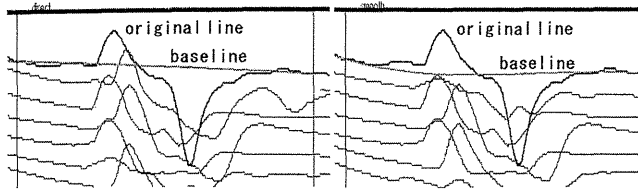


Fig. 2. Baselines by edge values.

the F-response, however, the approximated baseline may change, so it is difficult to determine which regression is better. Fig. 1 shows approximation results.

2.2. Approximation by Edge Value

We consider two estimation methods, Direct and Smooth, using edge values. Let $[a, b]$ be the target range and let function $f(t)$ ($t \in [a, b]$) represent response potentials. We assume that potential values are determined only by baseline potentials near both edge points of the target range.

Direct defines a straight line connecting two edge points $(a, f(a))$ and $(b, f(b))$. By using Smooth, we obtain a cubic function, defined by $(a, f(a), f'(a))$ and $(b, f(b), f'(b))$. In this case, coefficients of cubic function $f(t) = c_3t^3 + c_2t^2 + c_1t + c_0$ are calculated by the following equation:

$$\begin{pmatrix} a^3 & a^2 & a & 1 \\ 3a^2 & 2a & 1 & 0 \\ b^3 & b^2 & b & 1 \\ 3b^2 & 2b & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_3 \\ c_2 \\ c_1 \\ c_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(a) \\ f'(a) \\ f(b) \\ f'(b) \end{pmatrix}. \quad (1)$$

This matrix is invertible if $a \neq b$; $f'(a)$ and $f'(b)$ are obtained by local linear regression. Approximation results of these methods are shown in Fig. 2.

3. Comparison of Baseline Type Using Distance

Shapes of F-waves are assumed to be very similar when they are derived from the same motor unit. The number of motor units is then estimated by counting the groups of F-waves. This usually requires a human decision and grouping tasks are extremely difficult, especially when the data amount is large. To simplify these tasks, we propose several sort functions.

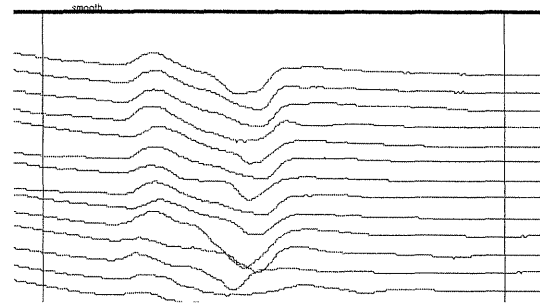


Fig. 3. Sort results.

3.1. Definition of Distance

We select a typical response curve and other curves are sorted according to the distances from the selected one. Let $\{f(t_k)\}_{k=1}^K$ and $\{g(t_k)\}_{k=1}^K$ be two time series of potentials. Each response curve has its own baseline. Let $\{f^{(b)}(t_k)\}_{k=1}^K$ and $\{g^{(b)}(t_k)\}_{k=1}^K$ be the corresponding baselines. The distance between f and g is defined by

$$d(f, g) = \left(\frac{1}{K_2 - K_1} \sum_{k=K_1}^{K_2-1} \left((f(t_k) - f^{(b)}(t_k)) - (g(t_k) - g^{(b)}(t_k)) \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (2)$$

where $[t_{K_1}, t_{K_2}]$ is the target range. We define five baseline types, so by the above definition, we define five distance operators.

3.2. Sort Results

The main objective of sort functions is to gather similar responses in a small area. Distances are summations of square values of differences. Distances between two similar responses then take small values. The distance is not large, however, compared to other similar pairs, even if typical shapes of the potential curve are different from each other. We therefore do not expect all top-ranked responses to be similar to the fixed response, while we expect all similar responses to have a higher rank in sort results. The operator then need only select similar responses while avoiding exceptional responses. Fig. 3 shows the first part of sort results for 100 responses from one person. The baseline type according to distance is Smooth.

Of 100 responses, we selected similar responses and created 4 groups. For each group, we selected one response and sorted all responses according to 4 distance operators. We obtained 4 arranged sequences for each group, and all group members had a higher rank for every sort result. Table 1 lists the last rank number of group elements. The average rank for Direct is the lowest among these sort methods.

3.3. Group Error

We assume that a baseline exists for each response and that apparent F-responses in the same group are given by

Table 1. Group element ranking.

	1	2	3	4	Ave.
Element Gr.	9	8	8	2	6.75
Baseline Type	Last rank of same group elements				
Null	20	20	8	3	12.75
Reg. 1	19	18	8	3	12.00
Reg. 3	19	19	8	3	12.25
Direct	19	16	8	3	11.50
Smooth	22	17	8	3	12.50

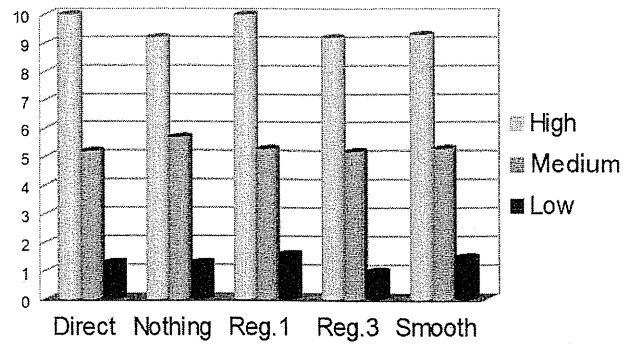


Fig. 5. Number of F-responses in extracted groups.

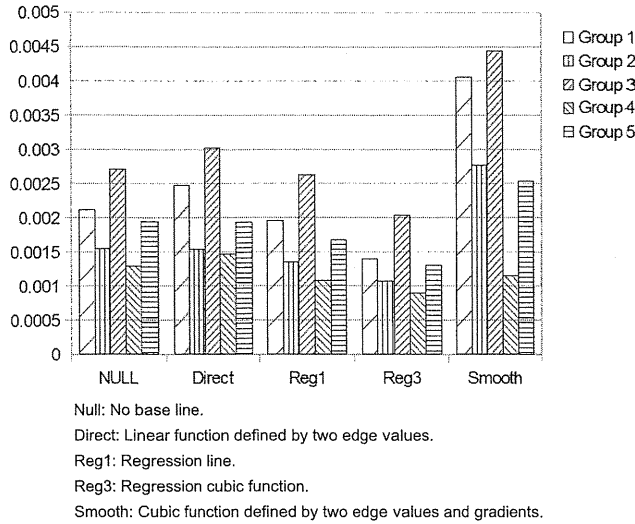


Fig. 4. Group errors.

adding a unique F-response to the corresponding baseline. All responses in the same group must then be nearly identical if we remove correct baselines.

We define five baseline types. We also define an evaluation value to estimate the correctness of a baseline type. Let $\{F_j = \{f_j(t_k)\}_{k=K_1}^{K_2} : j = 1, \dots, N\}$ be a group of similar F-responses and let $\{B_j = \{b_j(t_k)\}_{k=K_1}^{K_2} : j = 1, \dots, N\}$ be the corresponding baselines. We then define group error GE by

$$GE = \frac{\sum_{1 \leq i < j \leq N} \sum_{k=K_1}^{K_2} ((f_i(t_k) - b_i(t_k)) - (f_j(t_k) - b_j(t_k)))^2}{\frac{N(N-1)}{2} \times (K_2 - K_1 + 1)} \quad (3)$$

3.4. Comparison Results

We created groups of similar F-responses. These consist of 2 to 9 response potential series selected from among 100 data values by human decision. We defined 5 baseline estimation methods and obtained 5 group errors. **Fig. 4** graphs group errors. According to this result, cubic regression is the best method for estimating the baseline.

4. Comparison of Baseline Types Using Variance

In the early stage of F-response analysis, we must extract F- and non-F-responses automatically or semi-automatically. We also need unbiased data for these extractions. Our next objective is to create three groups of responses:

1. Define the time interval in which F-responses appear.
2. Create a baseline for each response.
3. Calculate the mean square differences between original and baseline curves.
4. Divide the minimax interval of mean square differences into three intervals.
5. For each interval, select 10 responses randomly from among data on 100 responses. Corresponding mean square differences are within the interval range.

If the correct baseline is selected for one response and if it is not an F-response, the mean square difference is close to zero. Assume that the variations of these values of F-responses are not large, so F-responses appear mainly in the largest group and almost all members in the smallest group are not F-responses. **Fig. 5** shows experimental results for 10 data files, each of which contains data on 100 response. The average number of F-responses for each group is calculated for five baseline types.

For the medium group, values of standard deviations are very large, (i.e., 3.6 ~ 4.2). The situation changes file by file. In some files, all responses in the medium group are F-responses, while in other files, there are no F-responses in this group. We could not extract a mixed family of F- and non-F-responses.

The most suitable baseline for the extraction of F-responses may be Direct or Reg. 1, and of non-F-responses, Reg. 3. For the extraction of F-response curves, approximation by a cubic function sometimes gets trapped in overfitting and, in general, boundary directions are not stable. When there is no large variation, i.e., in the non-F-response case, the shapes of the graph are very simple and higher-degree regression may be effective. Both

baselines, Direct and Reg. 1 are suitable enough for semi-automatic analysis of F-responses. Some additional human checks will be performed.

5. Conclusions

We have discussed several methods for approximating baselines using sort results according to corresponding distances, mutual square error in groups, and mean square differences between an original response curve and the corresponding baseline. Direct (straight line joining ends together) is the best method according to sort results, while square errors of Reg. 3 (cubic regression) in the same F-response group are the smallest. Direct and Reg. 1 (linear regression) are more accurate for extracting F-response using a mean square difference, whereas Reg. 3 is more accurate for non-F-response extraction. There is no significant difference among them, although Reg. 3 marks good – sometimes even best – results for each analysis. We therefore consider this baseline to be the best among 5 baseline types. Future studies should consider the following topics:

1. Clarifying which features are advantageous for each baseline type and establishing suitable usage.
2. Creating a database of groups of similar F-responses.
3. Finding feature values according to which F-responses can be compared.
4. Evaluating the degree of similarity between F-responses.

References:

- [1] A. Morris and M. A. Fisher, "The contemporary role of F-wave studies. F-wave studies: Clinical utility," *Muscle & Nerve*, Vol.21, No.8, pp. 1098-1101, 1998.
- [2] D. W. Stashuk, T. J. Joherty, A. Kassam, and W. F. Brown, "Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses," *Muscle & Nerve*, Vol.17, No.8, pp. 881-890, 1994.
- [3] M. A. Fisher, "Comparison of automated and manual F-wave latency measurements," *Clinical neurophysiology*, Vol.116, No.2, pp. 264-269, 2005.
- [4] B. H. Tracey, D. Iyer, E. A. Lesser, F. J. Potts, and S. N. Gozani, "Comparison of expert and algorithm agreement in measurement of nerve conduction study parameters," *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol.5, No.2, pp. 158-163, 2010.



Name:
Ryoji Fukuda

Affiliation:
Associate Professor, Faculty of Engineering,
Oita University

Address:
700 Dan-noharu, Oita 870-1192, Japan
Brief Biographical History:
1991- Associate Professor, Oita University

Main Works:
• evaluation and fuzzy measure
Membership in Academic Societies:
• Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics (SOFT)



Name:
Aoi Honda

Affiliation:
Associate Professor, Department of Systems Design and Informatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

Address:
680-4 Kawazu, Iizuka 820-8502, Japan
Brief Biographical History:
2000- Assistant Professor, Department of Control Engineering and Science, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology
2004-2005 Visiting Scientist, Department of Computer Science and Mathematics, University of Paris I, Panthéon-Sorbonne
2011- Associate Professor, Department of Systems Design and Informatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

Main Works:
• A. Honda and M. Grabisch, "An axiomatization of entropy of capacities on set systems," *European J. of Operational Research*, Vol.190, pp. 526-538, Elsevier, 2008.
• A. Honda, Y. Okazaki, and H. Sato, "An Lp-function determines Ip," *Proc. of the Japan Academy*, Vol.84, Series A: Mathematical Science, pp. 39-41, Japan Academy, 2008.

Membership in Academic Societies:
• The Mathematical Society of Japan (MSJ)
• Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics (SOFT)
• The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers (IEICE)
• Information Processing Society of Japan (IPJSJ)

**Name:**

Akiko Hachisuka

Affiliation:

Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health (OEH)

Address:

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Brief Biographical History:

2007- Resident, National Kyushu Medical Center

2009- Resident, Department of Neurology, University of OEH

2010- Resident, Department of Rehabilitation Medicine, University of OEH

2012- Lecturer, University of OEH

Main Works:

- "Post-polio syndrome: diagnosis and evaluation," Sogo Rehabilitation, Vol.40, pp. 43-47, 2012.
- "The effectiveness of pharmacological classification for CRPS due to brachial plexus palsy: a case report," The Japanese J. of Rehabilitation Medicine, Vol.49, pp. 512-517, 2012.

Membership in Academic Societies:

- The Japanese Academy of Rehabilitation Medicine
- The Japanese society of Clinical Neurophysiology

**Name:**

Kenji Hachisuka

Affiliation:

Professor and Chairman, Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health (OEH)

Address:

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Brief Biographical History:

1975- Resident, Department of Rehabilitation Medicine, Keio University Hospital

1981- Instructor, Keio Tsukigase Rehabilitation Center and Department of Rehabilitation Medicine, Keio University

1987- Assistant Professor, Department of Rehabilitation Medicine, University of OEH

1999- Professor and Chairman, University of OEH

Main Works:

- "Community-based survey of amputation derived from medical certificates for the physically disabled person's certification in Kitakyushu city, Japan," Prosthetics and Orthotics International, Vol.36, pp. 196-202, 2012.
- "Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients," J. Rehabil. Med., Vol.45, pp. 137-140, 2013.
- "Induction of arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein expression in the locus coeruleus following kainic acid-induced seizures in rats," Stress Vol. 15, pp. 435-442, 2012.

Membership in Academic Societies:

- The Japanese Academy of Rehabilitation Medicine
- World Stroke Organization
- International Society of Prosthetics and Orthotics

1) Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授 中川正法

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

要 旨

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

要である。

動 向

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

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

A. CMTの臨床症状と遺伝子診断

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

CMTは一般的に0～20歳頃までに発症する緩徐進行性の疾患である。厚労省難治性疾患克服研究事業報告によれば、車椅子使用患者は約20%、寝たきり患者は1%とされている⁸⁾。原因遺伝子の解明にともない中枢神経障害を含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。CMTは正中神経の運動神経伝導速度 (MNCV) 38m/秒を基準に、脱髄型 (CMT1/CMT4)、軸索型 (CMT2)、中間型 (Intermediate-CMT) に大別される。CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)^{9,10)}、わ

が国においてもCMTの遺伝子診断に関しては大きな進展が見られている¹¹⁾。Choiらは、エキソーム解析法により通常のDNA解析法では異常を見いだせなかった25例中8例 (32%) に遺伝子異常を検出したと報告した。エキソーム解析はCMT患者の遺伝子異常をより迅速、低コスト、かつより正確に見いだすことが可能であり、今後は次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析が主流になると考えられる¹²⁾。

B. CMTに対する薬物治療

遺伝子診断が不十分な時代のCMT治療研究として、Cronassial筋注 (ガングリオシド製剤)、linoleic/ γ -linoleic essential fatty acids, vitamin E, coenzyme Q10, modafinilなどの使用報告がある¹³⁾。いずれの研究も十分な規模の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial: RCT) ではない。

1. CMT1Aの薬物療法

最も頻度が高いCMT1AはPMP22の重複によって引き起こされる病態であり、PMP22はミエリン形成におけるSchwann細胞の分化制御に重要であり、その軸索-髄鞘相互作用に関与している。

2. アスコルビン酸臨床試験

アスコルビン酸は、後根神経節-Schwann細胞の培養系におけるmyelinationに必須であり、アスコルビン酸欠乏が大腿神経障害を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾。cAMPはCREBによるPMP22プロモーターへの結合を促進し、PMP22の発現を増加させるが、アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって、PMP22mRNA発現量を低下させる可能性がある。アスコルビン酸がCMT1Aモデルマウスに有

効であるとの報告があり¹⁵⁾、国内外で臨床試験が行われた。

厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで、「Charcot-Marie-Tooth病1Aに対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関する臨床試験」(UMIN試験ID: UMIN000001535)が投与群と非投与群によるオープン試験として行われた¹⁶⁾。40例が本臨床試験に登録された。残念ながら、プライマリーエンドポイントであるCMT neuropathy score (CMTNS)に有意な改善はなくアスコルビン酸の有効性は確認できなかった。海外でのアスコルビン酸投与試験での結果もわが国の研究班の結果と同様にアスコルビン酸の有効性は証明されなかった¹⁷⁻²¹⁾。しかし、Burnsらは、12カ月のアスコルビン酸RCT後に、12カ月の追加オープン試験(アスコルビン酸25~37mg/kg/day)を7~16歳の5例のCMT1A(男性4例、女性1例)患者に行い、CMAPは減少したが、四肢遠位部の筋力は有意に改善した。以上から、比較的軽症の若年CMT1Aにはアスコルビン酸の大量長期投与が有効である可能性が示された²²⁾。わが国の研究班で行った臨床試験でも、右握力は有意に改善しており、ある程度の効果はあるのではかと考えられる。現在、軸索興奮性を測定するQtracプログラム(ミユキ技研)を用いて非利き手正中神経運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸20mg/kg/日を12カ月間投与し、投与前後での変化を検討中である。

3. Neurotrophin-3 (NT-3)

Sahenkらは、CMT1A患者末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し、神経栄養因子であるNT-3を皮下注射し、Schwann細胞増加と軸索再生が観察されることに基づいて、NT-3を4例のCMT患者に150 μ g/kg/週3回、24週またはプ

ラセボ投与を行った。その結果、NT-3投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し、再生軸索が増加したことを報告した²³⁾。この研究は、RCTで効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であるが、少数例の検討であること、その後、この結果を再現する報告がなく、エビデンスレベルとしてはIbに留まっていること、運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

4. プロゲステロン拮抗薬

プロゲステロンはSchwann細胞や神経細胞で産生され、PMP22、MPZなどの発現を促進し、CMT1A動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリステロンがCMT1A動物モデルに有効であることが報告された²⁴⁾。しかし、オナプリステロンは肝毒性のためヒトに使用することはできない。一方、プロゲステロン刺激薬はPMP22、MPZのmRNA発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示すhereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)やnonsense-mediated mRNA decay関連MPZ変異CMTに有効であるかもしれない。この点に関する細胞レベルでの研究が必要である。

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

5. 点変異によるCMTの薬物療法

クルクミン

クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれている自然の黄色色素である。Khajaviらは、クルクミンが変異PMP22蛋白を細胞膜へ解放し、変異PMP22発現によるアポトーシスを減少させることを報告した²⁵⁾。動物レベルにおいてもクルクミンは用量依存的に運動機能を改善し、坐骨

神経の軸索径を増加させ、Schwann細胞におけるアポトーシスを減少させている。以上の検討からクルクミンが*pmp22*点変異マウスに有効であることが示された²⁶⁾。Burnsらは、*PMP22*点変異 (Ser72Leu) を有する15歳の白人女性にクルクミンを50 mg/kg/day (1500mg, 250mg×6カプセル/分2) 4カ月、その後、75 mg/kg/day (2500mg, 250mg×10カプセル/分3) 8カ月の計12カ月間、経口投与した。安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかった。しかし、幸福感、満足感に関する自覚的な改善があったと報告している²⁷⁾。

6. バイオマーカーの開発

患者数が少ないCMTの場合、臨床試験デザインについても検討する必要がある²⁸⁾。最近の無作為化臨床試験では、皮膚生検による末梢神経の形態およびmRNA発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲートマーカーの開発も必要である。Fledrichらは、CMT1Aラットモデルの坐骨神経と皮膚組織のメッセンジャーRNA (mRNA) 解析の結果から、*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*などの脂質代謝に関わる遺伝子発現がCMTラットの重症度と関連することを見出した。さらに、46例のCMT1A患者の皮膚生検のRNA解析から、*glutathione S-transferase theta 2*と*cathepsin A*のmRNAレベルがCMT1Aの軸索障害のバイオマーカーになる可能性を示した²⁹⁾。

7. Network pharmacology

Network pharmacology (ネットワーク薬理学) というbioinformaticsに基づく新しい治療薬開発法が注目されている。このネットワーク薬理学からデザインされたCMT1Aの治療法開発が進められている³⁰⁾。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2010年から行っている。この3剤の特徴は、すでに臨床現場で使用されている、通常用量の10~100分の1量を使用している、対象となったCMT1A 60例全例がこの3剤の本来の適応症となる疾患に罹患していないことである。2012年末には治験結果が発表される予定である。この治験の結果によっては、他のCMTに対してもネットワーク薬理学に基づく新たな創薬が期待される。

C. モデル動物を用いた治療法の開発の最近の進歩

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

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

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

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

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

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

D. 期待される CMT 治療戦略

遺伝子治療を含む新規治療法として、各病型の分子病態の解明に基づいて、1) 蛋白発現のコントロール: *PMP22* 発現抑制物質のスクリーニングなど、2) 変異アレルの発現抑制: siRNA, deoxyribozymes, Antisense oligonucleotides (ASO), RNA trans-splicing アプローチなど、3) 欠損遺伝子・蛋白の補充: 欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用、4) 凝集体形成抑制: 凝集体形成や蛋白折りたたみ異常の阻害物質の探索などが期待される¹⁰⁾。

E. 投与に注意した方がよい薬物

CMT 患者が他の内科疾患等に罹患した場合、必要に応じて使用される薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、HIV 治療薬のジダノシン・ザルシタビン・サニルブジンなどが CMT の症状を悪化させる可能性のある薬剤として有名である (http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php)。P₀ 変異マウスモデルでは、CD8 陽性 T 細胞やマクロファージの浸潤を認めることから、タクロリムスの投与が行われたが、タクロリムスは P₀ 変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある⁴⁰⁾。

最近、癌化学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⁴¹⁾。臨床症状を示さない

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

F. 炎症性ニューロパチーとCMT

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

G. 外科治療とリハビリテーション

1. 外科治療

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

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

2. CMTと麻酔

CMT患者が手術や出産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髄麻酔（脊髄くも膜下麻酔）や硬膜外麻酔は避けるべきではあるといわれている。一方、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔で良好な結果が得られた帝王切開の例、吸入麻酔のみで骨折の観血的整復固定術を行った例、静脈麻酔と閉鎖神経ブロックを併用した膀胱腫瘍手術例なども報告されている⁴⁷⁾。CMTに対する麻酔に関しては不明な点も多く、今後、CMTに対する適切な麻酔法に関するEBMに基づいた臨床現場への推奨が必要である。

3. リハビリテーション

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

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

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

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

日々の生活に運動療法を組み込むことで、疾患の自然経過による進行以上の悪化を抑える効果が期待できる。

4. 装具療法

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

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

5. CMTに対するロボット技術の応用

下肢自立支援ロボットでは、レジーナ[®] (日本

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

6. CMT患者の日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法は未だ開発されていないが、少しでもよい健康状態を維持することは重要である。日常的な運動習慣と食事療法が大切である。CMT患者は消費カロリー/日が健常者より有意に少なく、メタボリック症候群が多い傾向がみられる。「現在の体重を維持する」ことが重要である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、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⁵⁷⁾。

むすび

欧米に比べるとわが国では、CMTに対する医療従事者および一般社会の認知が不十分であり、単純に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないかと思われる。CMTに関する研究・医療情報の普及を目的に平成21年度から厚労省難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・

表1 シャルコー・マリー・トゥース病に関する最近の研究

最近のCMT有病率に関する報告

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

CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験

国・地域	試験方法	一次目標	結果	アスコルビン酸投与量 (日)	症例数		年齢 (歳) (範囲)	投与期間 (月)	参考論文
					投与	Placebo			
1 France	RCT	CMTNS	無効/安全	1g/3g/placebo	61/56	62	38 (36-56)	12	17
2 Netherlands	RCT	正中神経のMCV	無効/安全	成人2g/ 14-18歳1.8g/ 9-13歳1.2g	投与6	Placebo7	<25	12	18
3 Australia	RCT	正中神経のMCV	無効/安全	30mg/kg	投与42	非投与39	40955	12	19
4 Canada	オープン試験	許容性	非許容性	5g/2.5g	投与12	非投与10	36±5	24	20
5 Italy/UK	RCT	CMTNS	無効/安全	1.5g/placebo	投与138	Placebo133	18-70	24	21
6 日本	オープン試験	CMTNS	無効/安全	20mg/kg	投与21	非投与19	51±15	3	in preparation

CMT患者の治療に関する症例報告

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

CMT遺伝子解析関連

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

Network pharmacology (ネットワーク薬理学)

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

動物モデルでのバイオマーカーや治療法に関する研究 (文献31)

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

外科的治療, リハビリテーション, 装具療法, 日常生活上の工夫

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

その他の CMT 関連研究

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

CMT 関連ウェブサイト

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

厚生労働省関連研究班

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」 研究代表者 中川正法
- 厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究」 研究代表者 高嶋 博
- 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」 班研究代表者 山村 隆
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器, 生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」 研究代表者 中島 孝

治療・ケアに関する研究」班 (研究代表者 中川正法) が編成され, 「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」の発刊⁵⁸⁾, ホームページの開設 (<http://www.cmt-japan.com/index.html>), CMTに関する市民公開講座の開催などが行われている。

CMTの治療とケアには, 神経内科医, 整形外科医, リハビリテーション医, そして基礎研究者の協力が必要である。今後, CMT患者会 (「CMT友の会」2008年6月設立, 現在の会員数は約230名, ホームページ<http://www.j-cmt.org.jp>) とも協力して新たな治療法の開発に取り組んでいきたい。

謝辞

厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班 (研究代表者有村公良先生) ならびに厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班の班員の皆様ならびに京都府立医科大学神経内科電気生理グループの皆様に深謝いたします。

文献

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

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

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

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

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

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

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

8) 滋賀健介. シャルコー・マリー・トゥース病患者に関するアンケート報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班平成21年度研究報告書. 2010. p.10-3.

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

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

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