

[テキストを入力]

# 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
「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  
(分担)研究報告書

## 変形を伴う足部疾患に対する 3 次元のアライメント解析方法の研究

研究分担者 山下敏彦 札幌医科大学医学部 整形外科 教授

### 研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）は足部の変形と障害をきたすことが多く手術治療が必要になることがある。本研究では変形を伴う足部疾患について、3 次元にその変形を解析することと、動的条件下の足部骨の動きの解析法を確立することを目的とした。CT データと未固定凍結人体標本を用いた foot simulator により、足部変形を詳細に評価できることが示唆された。これらの方法を用いることで CMT における複雑な足部変形を詳細に検討し、その病態や治療方法の検討とともに治療成績の評価・向上に貢献できると考えられた。

### 研究協力者

渡邊耕太

札幌医科大学医学部整形外科

### A. 研究目的

CMT は四肢の麻痺に伴う変形・機能障害を生じ、特に足の障害が多い。変形には凹足、内反尖足、鉤爪趾などが知られている。これらの変形は 3 次元で複雑なものであり、個々の症例によってもその程度はさまざまである。これらの病状把握には 3 次元の詳細な評価が必要であるが、その方法はいまだ確立されているとは言えない。

本研究の目的は、変形を伴う足部疾患について、3 次元に詳細なアライメント解析法を研究することである。

### B. 研究方法

#### 研究 : CT 画像解析

対象は外傷やアライメント異常を有しない正常群 8 例 8 足と、当科にて手術を施行した外反母趾 8 例 8 足である。CT 撮影肢位は仰臥位で足関節中間位とした。足部に荷重をかけた条件での撮影も行うために軸荷重装置を使用し、非荷重条件では片脚 2kg、荷重時は片脚に体重の 1/3 を負荷した。CT 撮影で得られた画像データを PC に取り込み、解析ソフトを用いて足部の骨輪郭を抽出し 3 次元モデルを作製した

後、荷重時と非荷重時の足部骨モデルを各関節の近位の骨で重ね合わせ、その遠位骨の位置変化を非荷重と荷重の条件間で 3 次元に検討した。

#### 研究 : 未固定凍結人体足標本を用いた生体工学的解析

未固定凍結人体足標本 22 体を用いた。歩行の立脚期を再現する foot simulator に足標本を設置し、歩行中の脛骨に対する踵骨と第 1 中足骨の 3 次元の変位量を測定した。データは正常足と扁平足変形の条件で比較した。本研究は実験施設における倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

研究 : 得られた非荷重時と荷重時の 3 次元足骨モデルを重ね合わせることで、各関節における荷重による足構造の変化を可視化することが可能であった。正常足と外反母趾足の荷重による変化を比較すると、外反母趾になると距舟関節では伸展方向への変化が減少し（図 1）、中足楔状関節では前方移動せず後方移動量が増加し（図 2）、第 1 中足趾節関節では外方移動・外転・回内の動きが増加した（図 3）。

外反母趾になると距舟関節では伸展方向への変化が減少し（図 1）、中足楔状関節では前方移動せず後方移動量が増加し（図 2）、第 1 中足趾節関節では外方移動・外転・回内の動きが増加した（図 3）。

①距骨に対する舟状骨

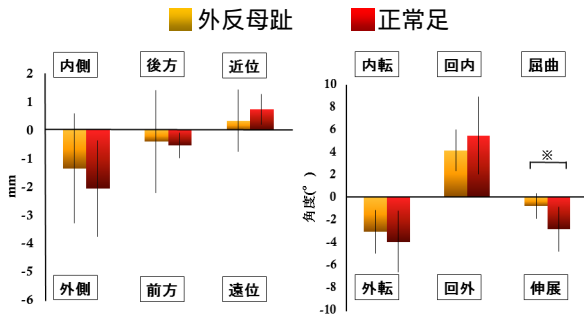


図 1 距骨関節 ( 距骨に対する舟状骨の動き )

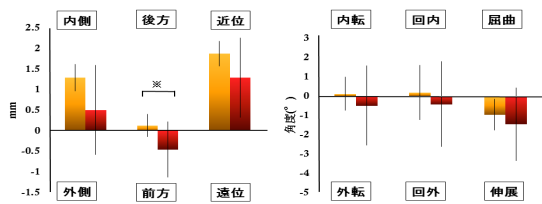


図 2 中足楔状関節 ( 内側楔状骨に対する第 1 中足骨の動き )

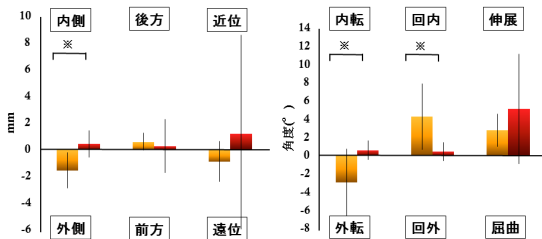


図 3 第 1 中足趾節関節 ( 第 1 中足骨に対する母趾基節骨の動き )

**研究** : 得られた歩行立脚時の 3 次元的な骨の動きを 図 4 に示す。ともに前額面の動きでは eversion(外がえし)方向、水平面では external rotation (外旋) 方向の動きが扁平足で有意に大きかった。この傾向は扁平足患者の歩行解析のデータと近似していた。

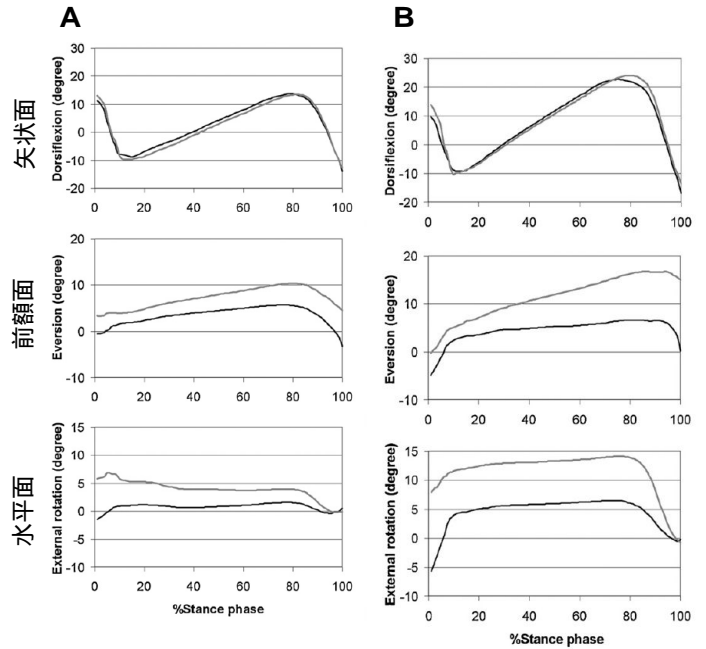


図 4 Simulator による歩行立脚期の足部骨の動き

A.脛骨に対する踵骨の動き B.脛骨に対する第 1 中足骨の動き  
黒線：正常足、灰色線：扁平足

#### D.考察

CT による荷重条件での 3 次元的な足部アライメント評価は、技術的な問題から今まで困難であった。本法によりこの条件における解析が可能となり、正常足と外反母趾間での相違を定量化しえた。Foot simulator を用いた研究では、3 次元的な検討により歩行立脚期の扁平足モデルを確立しえたと考えられた。

#### E.結論

本研究から、CT 画像や未固定凍結人体標本による動的な足部 3 次元アライメント解析が可能となった。これらの手法を用いることで、CMT における複雑な足部変形を詳細に検討し、その病態把握や治療方法の検討、治療成績の評価・向上に貢献できると考えられた。

#### F.健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Watanabe K, Kitaoka HB, Fujii T, Crevoisier X, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN :  
Posterior tibial tendon dysfunction and flatfoot: Analysis with simulated walking. Gait Posture. 37(2): 264-268, 2013

### 2. 学会発表

渡邊耕太 寺本篤史 神谷智昭 小林拓馬 倉秀治 山下敏彦：足関節固定術後の足部可動域とADL 評価．第 38 回日本足の外科学会 平成 25 年 10 月 31 日，11 月 1 日 於：仙台

池田康利 渡邊耕太 鈴木大輔 木井雄一郎 寺本篤史 山下敏彦：外反母趾における内側縦アーチの荷重による 3 次元のアライメント変化．第 38 回日本足の外科学会 平成 25 年 10 月 31 日，11 月 1 日 於：仙台

木井雄一郎，渡邊耕太，鈴木智之，寺本篤史，山下敏彦：内側縦アーチの荷重によるアライメント変化の検討．第 86 回日本整形外科学会 平成 25 年 5 月 23-26 日 於：広島

鈴木大輔、渡邊耕太、寺本篤史、木井雄一郎、鈴木智之、名越智、山下敏彦：足部アライメントの荷重による 3 次元的变化の検討 加齢の影響 ．平成 25 年 11 月 22 日，23 日 於：神戸．

## H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1．特許取得
- 2．実用新案登録
- 3．その他

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 ( 難治性疾患克服研究事業 )  
「 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  
( 分担 ) 研究報告書

## シャルコー・マリー・トゥース病患者における 三次元歩行分析を用いた短下肢装具の効果の検討

研究分担者 蜂須賀研二 産業医科大学医学部 リハビリテーション医学 教授

### 研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病 ( CMT ) 患者では下垂足による歩行障害が問題になり、短下肢装具を使用することが多い。今回、CMT 患者に対して三次元歩行分析装置を用いて短下肢装具の効果を検討した。短下肢装具を装着することで下垂足は改善し、歩行が安定することを確認できた。三次元歩行分析は CMT 患者でリハビリの効果や最適な装具を作製するために活用できる。

### 研究協力者

松嶋康之、蜂須賀明子、和田太  
( 産業医科大学リハビリテーション医学講座 )

### A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病 ( CMT ) では四肢末梢の筋力低下が徐々に進行し、下肢では下垂足による歩行障害が問題となることが多い。歩行能力の向上や転倒リスク軽減を目的として短下肢装具が用いられるが、装具装着が歩行に与える効果について客観的に評価を行うことは難しい。近年 CMT 患者に対して歩行分析を用いて短下肢装具が歩行に与える影響を調べた報告が散見される。今回 CMT 患者に対し三次元歩行分析による評価を行い、装具の効果について検討した。

### B. 研究方法

【症例】36 歳、女性。幼少時から歩行時によくつまずき、中学生頃から足関節を捻挫することが多かった。35 歳時に右膝蓋骨脱臼のため近医整形外科受診した際に両下肢遠位優位の筋力低下を指摘され当院神経内科で CMT ( 1B ) と診断された。リハビリ目的で当科紹介受診した。両下肢遠位部の筋萎縮があり、筋力 ( MMT ) は腸腰筋 5/5、大腿四頭筋 5/5、

前脛骨筋 3-/3-、腓腹筋 2/2 で、凹足、槌趾変形を認めた。杖や装具なしで歩行は自立していたが、両

下垂足、鶏歩を認め toe clearance 不良であり、左右のプラスチック製短下肢装具 ( ポリプロピレン製、踵くりぬき、足底板にインヒビターバー・内側アーチサポート付き ) を作製した。

【方法】症例に対し短下肢装具を作製後 1 週目に三次元歩行分析装置 ( アニマ社 MA-2000 ) にて装具装着の有無で歩行を比較した。マーカは両側の肩峰、肘頭、尺骨茎状突起、上前腸骨棘、大腿骨大転子、膝関節裂隙、腓骨外果、第 5 中足骨頭の計 16 点に設置した。評価項目として床反力、歩幅、歩行速度、スティックピクチャーでの質的評価を行った。

装具完成 1 ヶ月後に 10m 歩行試験を行い、最大努力下の歩行速度を装具装着の有無で比較した。

### C. 研究結果

三次元歩行分析の結果、装具装着により遊脚期での下垂足は改善し、床反力では立脚期の側方向の安定性が向上していた。その一方歩幅は減少し歩行速度は低下していた。

装具完成 1 ヶ月後の 10m 歩行試験の結果は、装具なしで 0.96m/s、装具装着で 1.06m/s と装具装着によって歩行速度は向上した。

### D. 考察

三次元歩行分析は歩行の量的、質的評価が可能であり、スティックピクチャーによって歩行状態をわかりやすく示すことができる。CMT 患者でもリハ

ビリの効果や最適な装具を作製するために三次元歩行分析が活用できる。

装具装着 1 週目の歩行分析で歩行速度が低下しており、1 ヶ月目には歩行速度は増加していたことは装具装着による歩行に慣れるために時間が必要であったためと思われる。

CMT に対する短下肢装具の効果としては、下垂足の改善、歩容の安定が期待できる。CMT 患者に対する三次元歩行分析による短下肢装具の効果としては、下垂足が改善し歩行速度が増加する ( Vinci P, et al, Eur J Phys Rehabil Med 46: 355-361, 2010 ), 下垂足が改善し遊脚期の股屈曲が減少するが、歩行速度・歩幅・歩行率は変化しない ( Gita M, et al, Muscle Nerve 46: 512-519, 2012 ) などが報告されている。ただし、CMT 患者では短下肢装具装着のコンプライアンスが不良であり、軟らかく装着感が良い装具の開発が必要である ( Vinci P, et al, Eur J Phys Rehabil Med 44: 27-31, 2008 ) 。

## E. 結論

CMT 患者の装具装着の効果を三次元歩行分析で確認することができた。三次元歩行分析は、CMT 患者の装具開発や選択、歩行訓練の効果確認などに有用であると思われる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 荒井光男, 蜂須賀研二. カーボン製長下肢装具のポリオ罹患者への応用. PO アカデミージャーナル 21: 173-179, 2013
- 2) 佐伯 覚, 松嶋 康之, 蜂須賀 研二. 神経筋疾患における overwork weakness. Jpn J Rehabil Med 50: 795-798, 2013
- 3) Fukuda, R., Honda, A., Hachisuka, A., Hachisuka, K. Comparison of Baselines in Extraction of F-Responses. JACIII 17:535-539, 2013

## 2. 学会発表

- 1) 松嶋康之, 蜂須賀明子, 岩永勝, 加藤徳明, 蜂須賀研二: 脳梗塞に遺伝性圧脆弱性ニューロパチーを合併した症例. 第 33 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 2013 年 2 月, 久留米市

## H. 知的所有権の取得状況 ( 予定を含む )

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
「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  
(分担)研究報告書

## 原因遺伝子別にみた Charcot-Marie-Tooth 病の神経超音波像の検討

研究分担者 滋賀 健介 京都府立医科大学 総合医療・医学教育学 准教授

### 研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病患者 35 名を対象とし、正中神経・C6 神経根・大耳介神経・腓腹神経において超音波装置を用いて神経横断面積(CSA)を計測し、CMT の原因遺伝子別に、正常コントロールと比較した。CMT1A・CMT1B・CMT1D など脱髄性 CMT では、コントロール群と比較して CSA が大きい傾向にあった。CMT1A の正中神経 CSA は、重症度指標である CMT neuropathy score (CMTNS)と正の相関を、正中神経運動神経伝導速度 (MCV) と負の相関を示した。末梢神経超音波検査は、重症度や MCV と相関することから、末梢神経機能評価において補完的役割を担う検査法と考えた。

### 研究協力者

能登祐一、辻有希子、藤井ちひろ、水田依久子

### A.研究目的

(1) CMT 病の原因遺伝子の違いによって神経根を含めた末梢神経の超音波像がどのように異なるかを明らかにし、(2)超音波画像所見と神経伝導検査パラメータあるいはニューロパチー重症度指標との相関を明らかにする。

### B.研究方法

2012 年 1 月から 2012 年 11 月までに当施設に来院した CMT 患者連続 35 例と正常コントロール 30 名に対し、正中神経・腓腹神経の末梢神経伝導検査を施行し compound muscle action potential (CMAP)振幅・遠位運動潜時(DML)・運動神経伝導速度(MCV)・感覚神経誘発電位(SNAP)振幅・感覚神経伝導速度(SCV)を記録した。次に超音波画像解析装置( GE Logic P5 system )を用い、正中神経( 手根部・前腕中央部・上腕中央部 )・腓腹神経・大耳介神経・第 6 頸髄神経根の計 7 か所において、末梢神経の最大横断面積( cross sectional area, CSA )を計測した。PMP22-FISH 法と MiSeq sequencing system (Illumina)を用いて原因遺伝子を同定した。

(1) 原因遺伝子ごとに、各部位における CSA がどのように異なるか検討した。

(2) また PMP22 重複が確認できた患者( CMT1A )については、年齢・CMT neuropathy score(CMTNS)と各部位 CSA との相関、神経伝導検査の各パラメータと相当部位 CSA との相関を検討した。統計は、Mann-Whitney 検定を用い、 $p < 0.05$  を有意とした( STATA software )。本研究は、施設内倫理委員会の承認を得て、患者への文書による承諾を得て行われた。

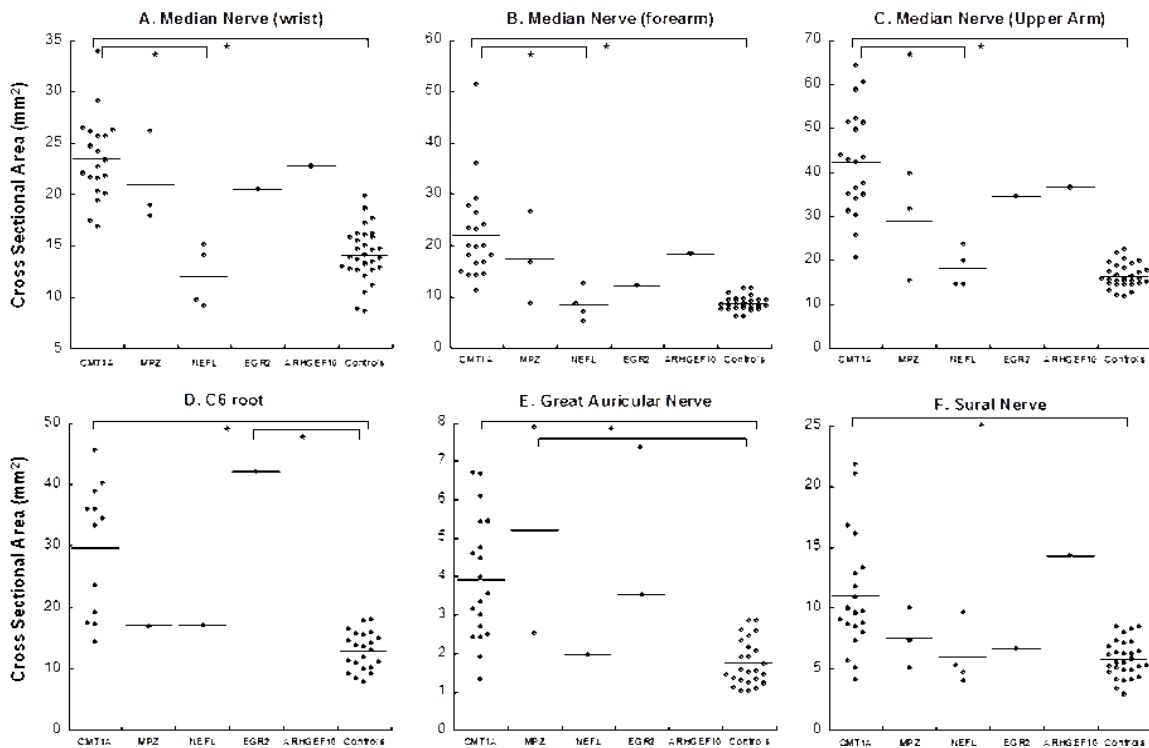
### C.研究結果

(1) 35 例のうち原因遺伝子が判明したのは 29 例( 82.9% )であった。PMP22 重複例 20 例、MPZ 変異 3 例、NEFL 変異 4 例、EGR2 変異 1 例、ARHGF 変異 1 例であった。

(2) PMP22 重複患者( CMT1A )では正中神経のすべての分節・C6 神経根・大耳介神経・腓腹神経における CSA が、コントロール群と比較して有意に増加していた( 図 1 )。MPZ 遺伝子異常( CMT1B )・EGR2 遺伝子異常( CMT1D )でも、正中神経・大耳介神経において、コントロール群と比較して CSA が増加していた。一方、NEFL 遺伝子異常の患者では CSA はコントロール群と差は認めなかった( 図 1 )。

[テキストを入力]

(3) CMT1A では、正中神経 CSA は CMT 重症度 常別の末梢神経各部位での横断面積 (CSA)



(CMTNS) と正の相関を示し (図2) MCV とは負の相関を示していた (図3) 図1. CMT 遺伝子異

図1. CMT 遺伝子異常別の末梢神経各部位での横断面積 (CSA)

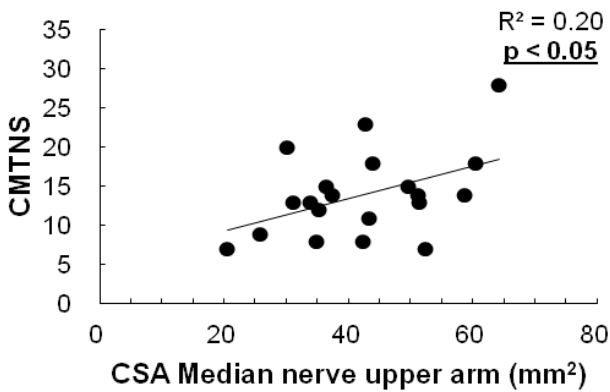


図2. 正中神経上腕部 CSA と CMT neuropathy score (CMTNS)の相関

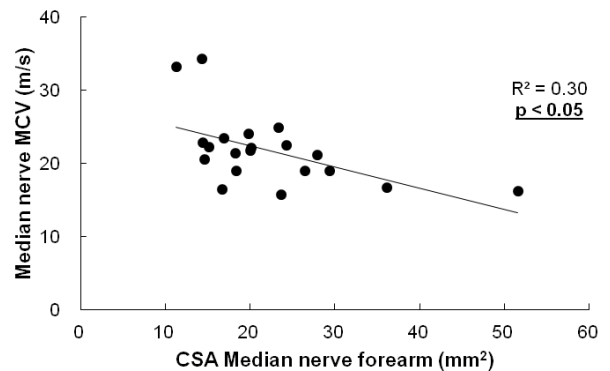


図3. 正中神経上腕部 CSA と MCV の相関

#### D. 考察

脱髄性の CMT (CMT1A・CMT1B・CMT1D) では、末梢神経の部位に関わらず横断面積が大きかった。NEFL 遺伝子異常では脱髄型・軸索型かわからず、神経横断面積は増加していなかった。このことは神経伝導検査と組み合わせると、CMT 原因遺伝

子の推測に役立つ可能性がある。CMT1A においては、CSA と CMTNS・MCV とが相関を示すことから、超音波検査での末梢神経横断面積は末梢神経機能と相関すると考えられ、機能評価において従来の電気生理学的評価を補完する役割がある可能性がある。



[テキストを入力]

## E. 結論

神経超音波検査は、神経伝導検査と組み合わせて評価することで、CMT の遺伝子型の推測に役立つかもしれない。CMT1A では、髄鞘機能や臨床的重症度と相関することから、長期にわたる評価に有用である可能性がある。

## F. 健康危険情報

とくになし

## G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

1. 能登祐一、滋賀健介、藤井ちひろ、辻有希子、中川正法. CMT1A 患者に対するアスコルビン酸治療の効果：軸索興奮性測定による治療前後評価を中心に. *Peripheral Nerve* 23; 246-247, 2012.
2. 中川正法、滋賀健介、能登祐一、水田依久子、橋口昭大、高嶋博. 遺伝性ニューロパチーの臨床的、遺伝学的研究：自験例 60 例の検討. *Peripheral Nerve* 23; 243-244, 2012.
3. 滋賀健介、能登祐一、中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした自己記入式アンケート調査結果. *Peripheral Nerve* 23; 397-398, 2012.

### 2. 学会発表

1. 滋賀健介、辻有希子、藤井ちひろ、能登祐一、中川正法. ボルテゾミブによる中毒性ニューロパチーの評価:週 1 回投与法で軸索興奮性は変化するか? 第 24 回日本末梢神経学会学術集会、2013 年 8 月、新潟市.
2. 能登祐一. 神経超音波検査と電気生理検査による combination diagnosis: CMT 病型診断を中心に. 第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月、東京.

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし