

201324/53B

平成24－25年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

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  
(H24-難治等（難）一指定－002)

総合研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成26（2014）年3月

平成24－25年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業

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  
(H24-難治等（難）一指定－002)

総合研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成26(2014)年3月

## I 総合研究報告

- 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  
研究代表者 京都府立医科大学北部医療センター・教授 中川 正法…………… 3

## II 分担研究報告

1. 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法と  
足部の生体工学的研究  
札幌医科大学・医学部・整形外科・教授 山下 敏彦、他……………9
2. シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究  
産業医科大学医学部・リハビリテーション医学・教授 蜂須賀研二、他……………12
3. シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)患者のアンケート調査報告および  
原因遺伝子別にみたCMT患者の神経超音波像の検討  
京都府立医科大学総合医療・医学教育学・准教授 滋賀 健介……………15

## III 研究成果の刊行に関する一表……………23

## IV 業績別刷り……………29

## V 研究班会議、班員名簿など……………219

# 総合研究報告書



## 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

(H24-難治等(難)一指定-002)

京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

### 研究要旨

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す希少神経難病である。本研究では、CMT 患者実態調査、下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) の医師主導治験、CMT 療養マニュアルの刊行・普及、ホームページ作成、市民公開講座、分子疫学研究を行った。文科省疾患特異的 iPS 細胞拠点と協力し iPS 細胞作成等が進行中である。本研究の継続により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境をより高いレベルに引き上げることが期待される。

#### 研究分担者：

産業医科大学リハビリテーション科 蜂須賀研二  
札幌医科大学整形外科 山下 敏彦

#### A.研究目的

希少難治性神経疾患である Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患である。わが国でも CMT の遺伝子診断は大きな進展が見られ、最近、関連疾患の原因遺伝子 TFG 遺伝子が同定された。しかし、遺伝子診断、治療法開発、リハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT 患者に普及していると言えなく、単純に「CMT の治療法はない」と思い込んでいる医療関係者、CMT 患者が多いと思われる。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT 患者会などと協力して、CMT に関する情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発を主目的とする。

#### B.研究方法

①CMT 患者診療状況の調査：神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設にアンケート調査を行う。

②CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルの普及、ホームページの充実、市民公開講座を開催する。CMT 相談活動を CMT 患者会と協力して行う。

③労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を行う。

④ロボットスーツ HAL® (CYBERDYNE 株) の CMT 患者への装着および改良の取り組み：「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 孝先生) と共同で行う。

⑤CMT 1 A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性 (Qtrac による測定) の検討：アスコルビン酸 20mg/kg/日、48 週間の経口投与前後での Qtrac を用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行う。

⑥CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み。

⑦関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進：既知の遺伝子異常がない CMT については次世代シーケンサー、エキソーム解析等を用いて、その原因遺伝子を解明する。

⑧CMT の病態解明・治療法開発：iPS（京都大学 iPS センターとの共同研究）細胞、動物モデル（ショウジョウバエ：京都工芸繊維大学等との共同研究、マウスなど）等を用いて、その発症メカニズムを解明し治療法を開発する。

（倫理面への配慮）

本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている（C-818）。

### C.研究結果

①CMT 患者診療状況の調査：CMT 患者 131 名（3 歳～81 歳、中央値 52 歳、男：女＝71:60）から回答を得た。その結果、CMT は若年発症群と中年以降発症群の 2 相性分布をとる、3/4 が下肢症状で発症するが上肢症状で発症する一群も存在する、患者の 76%は歩行可能（<modified Rankin Scale:mRS 3）、就労をあきらめている患者は mRS が高い傾向にある、mRS 4-5 であっても就労している患者もいる、CMT 患者の 7 割は自分の CMT 病型について知らない、原因遺伝子が判明している患者は全体の約 3 割、罹病期間と ADL は必ずしもは相関しないなどが明らかとなった。

②CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルは 2010 年に 3000 部作成したがほぼ完売した。市民公開講座を札幌、仙台、沖縄、東京で開催し、計 100 名以上の参加者があった。東京会場では装具の展示会も行った。CMT の遺伝相談を横浜、京都で CMT 患者会と協力して行った。



平成 26 年 1 月 26 日の CMT 市民公開講座東京会場では、補助装具の展示と整形靴技術士による説明会を行った。

③労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を外来診療の中で行った。

④「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」を 2 例の CMT 患者で完了した。

⑤CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与 1 年間前後での末梢神経軸索興奮性の検討を 7 名の CMT 患者で行い、60 歳未満の CMT 患者では進行が抑制されている可能性が示唆された。

⑥CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のガイドライン化への取り組み：十分な症例数がなくガイドライン化は出来なかった。

⑦関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進：TFG 遺伝子解析をはじめ、計 400 例以上の遺伝子解析を行った。

⑧CMT の病態解明・治療法開発：文科省疾患特異的 iPS 細胞拠点である京都大学 iPS センターと協力し、iPS 細胞作成等が進行中である。現在、MFN2 患者 4 例、CMT1A 患者 1 例の末梢血より、iPS 細胞を作成し、神経細胞に分化誘導することに成功した。現在、その機能解析および治療薬剤スクリーニングを行っている。

## D. 考察

本研究により、CMT 患者の実態がある程度解明された。CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上がある程度計られたと考える。ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床治験（現在進行中）を行ったこと、次世代シーケンサーによる遺伝子診断の進展、CMT の iPS 細胞作成と神経細胞に分化誘導の成功は学術的にも社会的にも評価されると考える。しかし、就労支援、外科手術適応の標準化などは不十分な結果になった。

本研究班および関連研究班の努力により、わが国における CMT 研究は明らかに進展していると考えられる。本研究を継続することにより、CMT に関するわが国発の治療法開発が期待される。わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境を少しでも世界の先進国レベルに近づけ、さらにより高いレベルに引き上げるために継続的な研究が必要と考える。

## E. 結論

本研究により、CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上、ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床治験への貢献、CMT の遺伝子診断の進展、CMT 患者血液から iPS 細胞作成・神経細胞への分化誘導などの成果を得た。本研究の継続により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療・生活環境をより高いレベルに引き上げることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Noto Y, Misawa S, Nakagawa M, Kuwabara S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clin Neurophysiol* 123(2): 382-385, 2012

Ishiura H, Sako W, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 91(2):320-329, 2012

Sasayama H, Shimamura M, Tokuda T, Azuma Y, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Nagai Y, Yamaguchi M. Knockdown of the Drosophila Fused in Sarcoma (FUS) Homologue Causes Deficient Locomotive Behavior and

Shortening of Motoneuron Terminal Branches. *PLoS ONE* 7(6):e39483, 2012

Shiga K, Noto Y, Mizuta I, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 17(2):206-209, 2012

Shiga K, Tanaka E, Isayama R, Mizuno T, Itoh K, Nakagawa M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon  $\alpha$ -2b: a neuropathology case report. *Intern Med* 51(2):2017-221, 2012

Shiga K, Tsuji Y, Fujii C, Noto Y, Nakagawa M. Demyelinating features in sensory nerve conduction in Fisher syndrome. *Intern Med* 51(17):2307-2312, 2012

中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病 1. 病態・治療. 最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC75 末梢神経障害. 152-160, 2012

Noto Y, Nakagawa M, Kuwabara S et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. *Clin Neurophysiol* 124(9):1893-1898, 2013

Nakamura R, Atsuta N, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(12):1365-1371, 2013

Tomita M, Koike H, Nakagawa M, Sobue G, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain.* 136 (Pt 8): 2563-2578, 2013

Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Contrasting chogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2013 Aug 27. doi: 10.1002/mus.24056. [Epub ahead of print], 2013

中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病とは、どんな病気ですか。健。42(4):8-10, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病。Clinical Neuroscience 31(8):980-981, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略。Brain Medical 25(3):243-250, 2013

中川正法、高嶋 博。近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立。神経内科 79(6):726-731, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩。編集 鈴木則宏他。Annual review 神経 2013, 中外医学社, 東京 2013, 211-222

中川正法。多巣性運動ニューロパチー。編集 山口 徹他。今日の治療指針。医学書院、東京、2013、831

## 2.学会発表

### 第 97 回日本神経学会近畿地方会

中川正法, 水田依久子, 田邑愛子, 笠井 高士, 吉田 誠克, 上道 知之。TFG 遺伝子異常が確認された HMSN-P の 1 例。2012 年 12 月 8 日、大阪

### 第 97 回日本神経学会近畿地方会

徳田 直輝, 嶋本 早希, 森井 芙貴子, 濱野 愛, 能登 祐一, 村西 学, 笠井 高士, 滋賀 健介, 水田 依久子, 中川 正法。MPZ 遺伝子変異を認めた Adie 瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の一例。2012 年 12 月 8 日、大阪

### 第 54 回日本神経学会学術集会

中川正法。教育講演「遺伝子変異 Up date」平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

### 第 54 回日本神経学会学術集会

中川正法、能登祐一、水田依久子、滋賀健介、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチー 75 例の臨床的、遺伝学的研究」平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

The morning lecture in Sao Paulo University, Department of Neurology. Masanori Nakagawa.

「What are the news in HMSN-P?」  
Aug 8 (Fri), 2013. Sao Paulo, Brazil.

第 66 回日本自律神経学会総会  
丹羽 文俊, 徳田 直輝, 笠井 高士, 栗山 長門, 中川 正法。軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の一例における心拍変動スペクトル解析を用いた自律神経障害の評価。2013 年 10 月 24 日 名古屋

## H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

## 研究協力者

渡邊 耕太	札幌医科大学整形外科
早坂 清	山形大学医学部小児科
阿部 暁子	山形大学医学部小児科
小野寺 理	新潟大学脳研究所
服部 直樹	豊田厚生病院神経内科
井上 治久	京都大学 iPS 細胞研究所
山口 政光	京都工芸繊維大学
松嶋 康之	産業医科大学 リハビリテーション医学
高嶋 博	鹿児島大学医学部神経内科
滋賀 健介	京都府立医科大学医学教育
大原 亮	京都府立医科大学神経内科
能登 祐一	京都府立医科大学神経内科
小泉 英貴	京都府立医科大学神経内科
奥田 求己	京都府立医科大学 リハビリテーション部
大竹 弘哲	CMT 友の会・前橋赤十字病院 リハビリテーション科
山田 隆司	CMT 友の会副代表・ 楠メンタルホスピタル



# 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法と 足部の生体工学的研究

研究分担者 山下敏彦 札幌医科大学 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、手術治療を要することがある。変形の治療においては、その病態を 3 次元的に把握することや解剖学的構造の役割を理解することが必要となる。足部の 3 次元のアライメントや機能を解明する目的で、CT による 3 次元画像解析と、未固定人体標本を用いた生体力学的研究を行った。その結果、荷重条件 CT データから足骨格を 3 次元化することで、荷重による構造の変化を詳細にとらえ、足部変形を有する疾患の評価に応用することが可能となった。また生体力学的研究からは、足関節を構成する靭帯の関節安定性における貢献度が解明され、足部変形モデルの確立もなされた。これらの結果は、CMT 足部障害の病態把握や治療成績向上に寄与しうると考えられた。

### 研究協力者

渡邊耕太

### A. 研究目的

CMT に対する整形外科的治療は、四肢の麻痺に伴う変形・機能障害に対して行われる。用いる治療法は装具やリハビリテーションなどの保存的なものから、手術的治療まで多岐にわたる。CMT では特に足の障害が多く、手術適応となることもまれではない。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 次元的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。

本研究では、足部における荷重条件下での 3 次元アライメント解析法を確立し、その方法を変形を伴う足部疾患に応用することを目的とした。また、未固定凍結人体標本を用いて足部の生体工学的研究も行った。

### B. 研究方法

研究①：荷重条件下での足部 3 次元アライメント評価  
この研究のために CT 画像データを用いた。CT は

仰臥位での撮影となる。荷重条件下の足部 CT データを得るために、この条件をシミュレートする軸荷重装置を使用した。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。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舟状骨で重ね合わせ、骨の変位量を足根骨の位置変化を 3 次元的に検討した。初年度には正常足を用いて、解析法を確立するための研究を行った。次年度にはこの方法を用いて、足部変形を伴う代表的疾患の一つである外反母趾を評価した。

研究②：未固定凍結人体足標本を用いた生体工学的解析

未固定凍結人体標本を用いた研究は、生体では倫理的に許容されない侵襲的評価方法や手術法の実験的評価が可能であるという利点を有する。

本研究では、足関節靭帯の機能を調べるために、靭帯切離前後での足関節安定性を評価した。また、足部変形を動的に評価する目的で、歩行を再現する foot simulator を用いて扁平足モデルを作製し、その足部骨の動きを 3 次元的に計測した。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①：得られた非荷重時と荷重時の3次元足骨モデルを舟状骨で重ね合わせることで、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、中足楔状関節では前方移動せず後方移動量が増加し、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ていた。

研究②：

- ・足関節靭帯の足関節安定性に対する貢献度

垂直荷重のかからない条件では、外側靭帯は足関節前方安定性の70~80%に、三角靭帯は後方安定性の50~80%を担っていた。両靭帯は回旋安定性の50~80%を担っていた。

- ・歩行立脚期における扁平足モデルの足部骨の3次元の動き

脛骨に対する踵骨と第1中足骨の動きは、ともに前額面ではeversion(外がえし)方向、水平面ではexternal rotation(外旋)方向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。

なお、詳細なデータは平成24年度と25年度の分担研究報告書に記載済みである。

## D.考察

足部は荷重状態でその機能を発揮する。そのためその評価は荷重条件下で行われるべきである。しかし、CTによる荷重条件での3次元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。本研究で用いた方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。また、未固定凍結人体標本を用いた研究により、足関節靭帯の関節安定性に対する役割が明らかとなった。Foot simulatorを用いた研究では、3次元的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

## G.研究発表

### 1.論文発表

- ・渡邊耕太, 木井雄一郎, 鈴木智之, 寺本篤史, 山下敏彦: 骨・関節のバイオメカニクス—最近の進歩, 足・足関節のバイオメカニクス—足部アライメントの荷重による変化の検討. 整・災外 55: 1417-1421, 2012.
- ・Watanabe K, Kitaoka HB, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN. The role of ankle ligaments and articular geometry in stabilizing the ankle. Clin Biomech 27:189-195, 2012
- ・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

- ・木井雄一郎, 鈴木智之, 渡邊耕太, 寺本篤史, 山下敏彦: 足部の荷重によるアライメント変化の画像解析—距舟関節—. 第85回日本整形外科学会 平成24年5月17-20日 於: 京都
- ・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3次元的アライメント変化の検討. 第37回日本足の外科学会学術集会 平成24年10月18, 19日 於: 箱根
- ・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—.
- 第40回日本臨床バイオメカニクス学会 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

## シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究

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

脳梗塞片麻痺のリハビリテーション目的で入院したが、遺伝子解析の結果、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（HNPP）と確定診断した症例を経験した。HNPP の症例に対しては、圧迫を避けるような生活指導を行い、リハビリテーションでは過負荷を避けることが重要である。

シャルコー・マリー・トゥース病（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，加藤徳明，岩永勝，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

#### 1. 遺伝性圧脆弱性ニューロパチーの診断とリハビリテーション

遺伝性圧脆弱性ニューロパチー（hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: HNPP）は、圧迫や絞扼によって単ニューロパチーが誘発される稀な疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病（CMT）1A が PMP22 遺伝子の重複によって生じるのに対し、HNPP は PMP22 遺伝子の欠失によって生じる。今回、脳梗塞片麻痺のリハビリテーション目的で入院したが、複数回の絞扼性ニューロパチーの既往、深部腱反射減弱、非定型な麻痺の経過により HNPP を疑い、遺伝子解析の結果 HNPP と確定診断した症例を経験した。

#### 2. 三次元歩行分析による短下肢装具の効果の検討

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

#### 1. 遺伝性圧脆弱性ニューロパチーの診断とリハビリテーション

##### 症例検討

#### 2. 三次元歩行分析による短下肢装具の効果の検討

【症例】CMT（1B）と診断された 36 歳の女性。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

### 1. 遺伝性圧脆弱性ニューロパチーの診断とリハビリテーション

【症例】80 歳，男性．主訴：左上肢の使いにくさ  
現病歴：H11 年に脳梗塞左片麻痺を発症した．発症後 3 ヶ月の時点では左手指がわずかに集団屈曲する程度の重度の麻痺を認めていたが，発症 4 ヶ月以降に左手指の機能が著しく回復した．自宅退院後，左上肢の脱力を生じ脳卒中の疑いで頭部 MRI を撮影したが脳卒中を否定されたことが数回あった．H24 年に脳梗塞片麻痺に対する経頭蓋磁気刺激療法目的で当科に入院した．

既往歴：複数回の尺骨神経麻痺，腓骨神経麻痺あり．  
狭心症・高血圧あり．家族歴：類症なし．

現症：左片麻痺軽度（Brunnstrom stage 上肢 V 手指 V 下肢 V）．両母指球筋・第一背側骨間筋に筋萎縮あり．深部腱反射は四肢で減弱．感覚は左下腿前面から足底に表在覚低下・しびれあり．

神経伝導検査・針筋電図検査：両手根管症候群，両肘部管症候群，左腓骨神経麻痺の所見あり．

経過：複数回の絞扼性ニューロパチーの既往，深部腱反射減弱，非定型的な麻痺の経過があり，両手根管症候群，両肘部管症候群，左腓骨神経麻痺が判明し，臨床的に HNPP を想定した．家族歴は明らかでなかったが，遺伝子解析（FISH 法）を実施したところ PMP22 遺伝子の欠失を認め HNPP と確定診断した．HNPP の診断後，胡坐や正座，腕枕など圧迫肢位を避けるように日常生活の指導を行い，訓練では運動負荷が過度にならないように注意した．

### 2. 三次元歩行分析による短下肢装具の効果の検討

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

### 1. 遺伝性圧脆弱性ニューロパチーの診断とリハビリテーション

脳梗塞による中枢性麻痺に HNPP による末梢性麻痺を合併した症例を経験した．

脳卒中後の片麻痺の回復は，通常発症 3 ヶ月以降はあまり起こらず，手指機能は 3 ヶ月時点で分離運動がないと将来実用的にならないと考えられている．本症例では発症 3 ヶ月時点では手指はわずかに屈曲する程度であり，発症 4 ヶ月以降に急速に麻痺が改善する非典型的な経過であった．麻痺の改善が遅れて起こったのは，脳梗塞発症時に絞扼性ニューロパチーの合併があり，その回復がみられた可能性がある．また左上肢脱力を生じ脳梗塞が疑われたエピソードも絞扼性ニューロパチーであった可能性がある．

HNPP は常染色体優性遺伝であるが男性に多く，症状に気づかないことも多い．腓骨神経麻痺や手根管症候群などの絞扼性ニューロパチーを呈し，症状は一般に軽度であり，麻痺は数日から数か月で回復する．しかし進行するとポリニューロパチーの所見を示し，電気生理学的検査のみでは診断が困難であり，確定診断には遺伝子解析が必要である．

HNPP のリハビリテーションは，四肢の圧迫肢位を避けるような生活指導が中心となる．片麻痺患者では圧迫を避けるために装具の適合も重要である．また，加圧トレーニングのような末梢神経を圧迫する危険がある訓練は避けるべきである．重労働により HNPP が顕在化した報告（大西晃生他，産衛誌 39:66-67,1997）もあり，訓練は過負荷を避ける必要がある．

### 2. 三次元歩行分析による短下肢装具の効果の検討

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が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

片麻痺で非定型的な経過や所見を示す場合はニューロパチーの合併を念頭におき精査を行う必要がある。HNPP の診断には遺伝子解析が必要であり、リハビリテーションでは圧迫肢位を避ける生活指導を行い、過度な運動負荷を避けることが重要である。

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) 蜂須賀研二, 和田太. 腎不全に伴う末梢神経障害例へのリハビリテーション. 腎臓リハビリテーション. 第1版, 上月正博 (編著), 医歯薬出版, 東京, 2012, 414-419.
- 2) 蜂須賀研二. ポリオ後症候群. 標準リハビリテーション医学. 第3版, 伊藤利之, 大橋正洋, 千田富義, 永田雅章 (編集), 医学書院, 東京, 2012, 387-388
- 3) 蜂須賀明子, 松嶋康之, 蜂須賀研二: 腕神経叢損傷後の複合性局所疼痛症候群にドラッグチャレンジテストが有用であった1例. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 49:512-517, 2012

- 4) 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 40:675-679, 2012
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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, 伊藤英明, 蜂須賀明子, 小田太士, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係 (第1報): ポリオ罹患者でのDNA酸化障害. 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012年5月, 福岡市
- 2) 蜂須賀明子, 岩永勝, 小田太士, 松嶋康之, 和田太, 蜂須賀研二, 佐伯覚: ポリオ患者におけるF波出現率と波形の検討. 第49回リハビリテーション医学会学術集会, 2012年5月, 福岡市
- 3) 蜂須賀明子, 阿部達哉, 小森哲夫, 岩永勝, 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二: ポリオ患者の反復F波に関する検討. 第42回臨床神経生理学学会, 2012年11月, 東京
- 4) 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

## シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)患者のアンケート調査報告 および原因遺伝子別にみた CMT 患者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

わが国におけるシャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) の実態を把握するため、CMT 患者を対象として自己記入式アンケートを行い、患者の発症年齢・初発症状や ADL、就労状況に関して調査を行った。合計 131 名の CMT 患者から回答を得た。発症年齢は平均 27.1 歳であったが、若年層と 40 歳台の二層性のピークが存在した。初発症状は 76.2%が下肢症状であったが、上肢症状で気づかれる患者も 16.4%存在した。76.1%の患者が modified Rankin scale (mRS) 0-3 であり、車椅子レベルの患者は約 2 割であった。回答者の 35.7%が就労中、15.1%は主婦、8.7%は就学中であり、60%の CMT 患者は何らかの社会活動に参加していた。その一方で 11.9%が休職中、16.9%は就労を諦めており、この層は mRS 3-4 レベルの患者が多かった。中等度の ADL レベル障害のある CMT 患者への就労支援が重要と考えられた。

CMT の新しい機能評価法として、末梢神経超音波検の有用性について検討した。CMT 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 と関連することから、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  
(京都府立医科大学神経内科学)

ケートを施行し CMT の実態把握を行ったので報告する。

### (1) シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)患者のアンケート調査報告

#### A.研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)は、遠位優位の筋萎縮・筋力低下を主症状とする進行性の遺伝性ニューロパチーである。「進行は緩徐で軽症疾患である」との必ずしも正しくない認識から、医師や患者自身が継続診療を中断する場合も多く、長期的な実態把握は十分ではない。今回、医療機関を通じて CMT 患者自身に記入してもらった自己記入式アン

#### B.研究方法

2010 年に施行した全国神経内科学会・小児科学会・足の外科学会教育関連施設に対して行ったアンケート調査<sup>1)</sup>で、1 人以上の CMT 患者を診療していると回答した 244 施設を対象とした。該当施設に通院中の CMT 患者に自己記入式アンケートの配布を依頼し、患者あるいは家族に回答してもらった。アンケートの内容は、年齢・就労状態・発症年齢・初発症状・家族歴・現在の ADL(推定 modified Rankin Scale、以下 mRS)・しびれや痛みの有無・受けている医療処置・通院頻度などである。mRS = 2 につい

では、2a（自立し、動作も遅くない）と2b（自立しているが動作には時間を要する）に二分した<sup>2)</sup>。なお、本研究は京都府立医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

- (1) 計 131 名から回答を得た。患者の年齢は 3 歳～81 歳（中央値 52 歳）、男性 71 名・女性 60 名であった。
- (2) 発症年齢は平均 27.1±20.0 歳、中央値は 22 歳。20 歳未満に発症した患者が 46.9%を占めたが、40 歳台にもピークがある二相性分布を示した（図 1）。初発症状については、下肢症状発症(76.2%)、上肢症状発症(16.4%)、上下肢同時(5.7%)と約 3/4 の症例が下肢症状で発症していた。処女歩行が遅れていた患者は全体の 26.2%であった。
- (3) 患者の ADL・就労状況について：推定 mRS は、0 (2.3%)、1 (20.0%)、2a (17.7%)、2b (26.9%)、3 (9.2%)、4 (20.8%)、5 (3.1%) であった。就労状況等については、就労中 (35.7%)、休職中 (11.9%)、就労をあきらめている (16.9%)、主婦 (15.1%)、就学 (8.7%)、就学前 (1.6%) であった。就労状況別の mRS 中央値は、就労中の患者は 2a、休職中の患者は 2b、就労をあきらめている患者は 3 であった（図 2）。一方、就労中の CMT 患者の 22.2%は mRS3-4 であった（図 2）。
- (4) 自分の CMT 病型について知っている患者は全体の 31.3%であった（CMT1 は 57.1%、CMT2 は 34.3%、CMT-I は 8.6%）。
- (5) 痛みがある患者は 48.8%、しびれがある患者は 56.8%であった。医療機関への受診間隔の中央値は 3 カ月で、受けた医療処置で多いものとしては、短下肢装具(44.3%)、杖 (37.4%)、下肢リハビリ (40.5%) であった。

図 1 CMT患者の年齢別度数分布

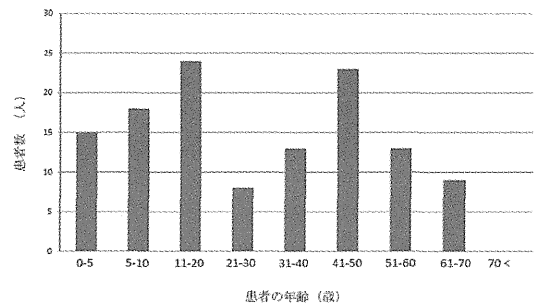
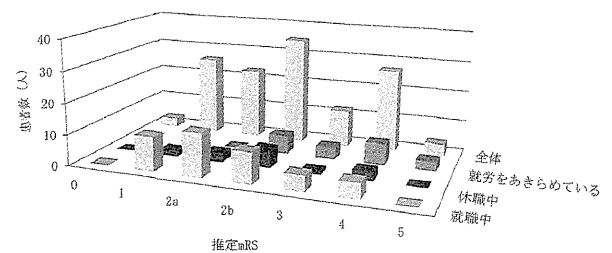


図 2. 就職状況別の推定modified Rankin Scale



### D. 考察

欧米の CMT1A に関する報告では、10 歳までに発症する患者の占める割合は 50-75%<sup>3)4)</sup>とされているが、本調査結果では 10 歳までに発症した患者は全体の 27.3%で、若年者が少なく高齢発症者が比較的多いという結果で、2 相性の発症年齢分布となっていた。欧米の報告と比べて若年発症者が少ない原因としては、人種による発症年齢の違いが関与している可能性が考えられる。患者の ADL は、mRS 4=20.8%、mRS 5=3.1%と車椅子を利用する患者が約 20%を占めていた。これは、これまでの行ってきた医療機関アンケートや CMT 患者会へのアンケート<sup>2)</sup>とも一致する結果であるが、欧米の報告にくらべると(mRS 4= 0-2%、mRS 5=0%)<sup>2)5)</sup>、重症患者がやや多いのが特徴であった。また今回の調査で、患者の ADL が就労状況に影響していることが明らかとなった。今後 CMT の就労支援を考えていく上で重要であると考えられる。

## E.結論

CMT 患者の約 8 割は杖など何らかの手段を用いて歩行できている一方、軽度から中等度の歩行障害が就労に支障をきたしている。今後 CMT 患者への積極的な就労支援が望まれる。

### (2) 原因遺伝子別にみた CMT 患者の神経超音波像の検討

#### 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)。

(3) CMT1A では、正中神経 CSA は CMT 重症度 (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)。

## 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・軸索型かわかわらず、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。

## 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。



図 1. CMT 遺伝子異常別の末梢神経各部位での横断面積 (CSA)

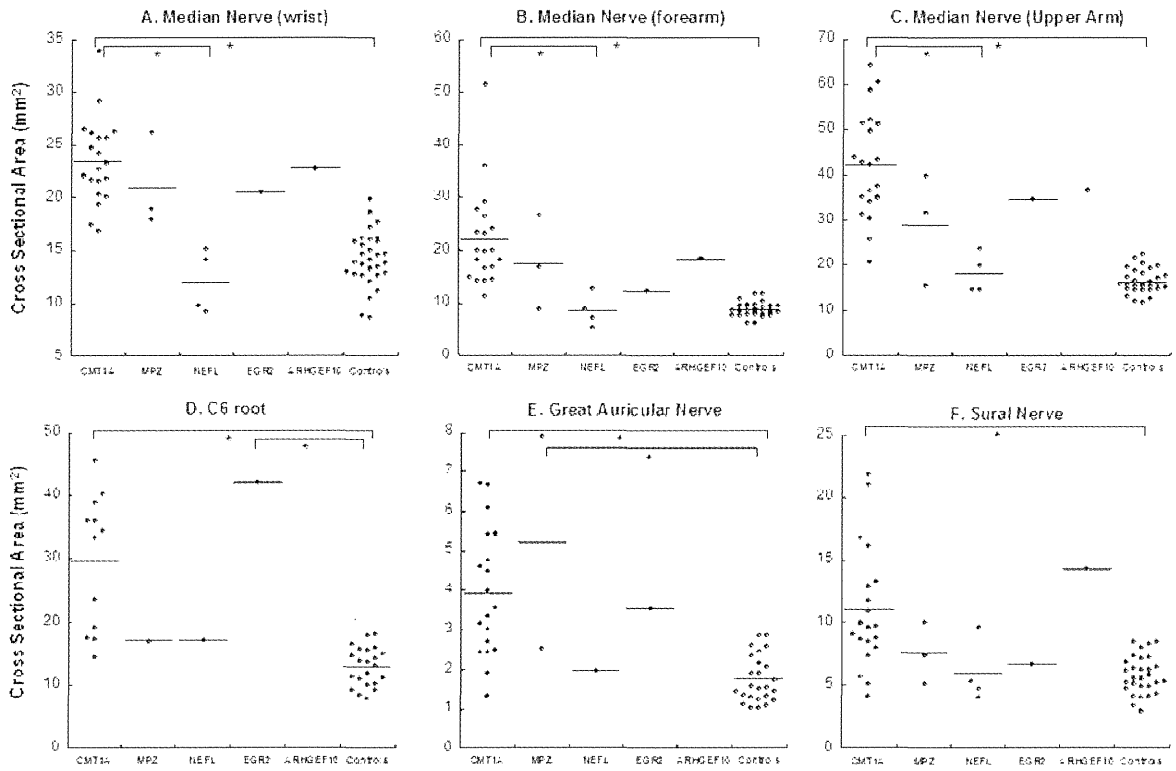


図 2. 正中神経上腕部 CSA と CMT neuropathy score (CMTNS) の相関

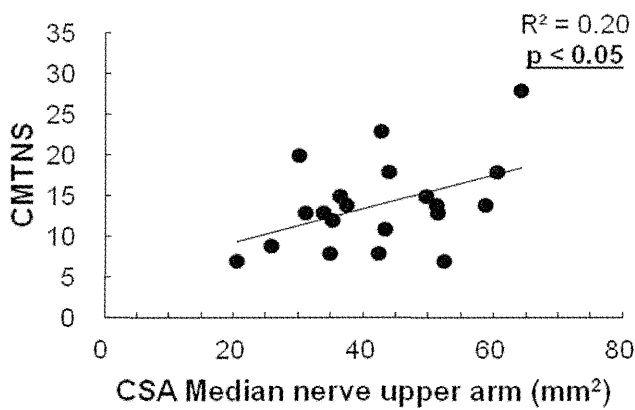
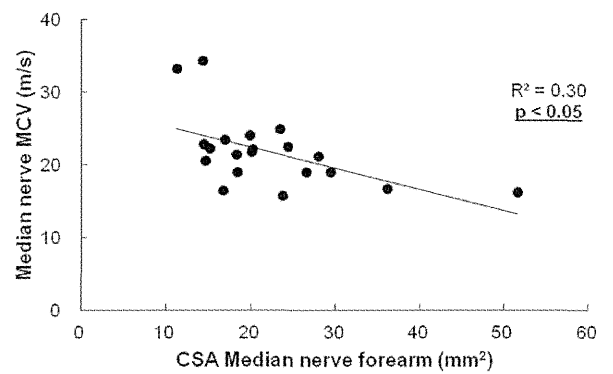


図 3. 正中神経上腕部 CSA と MCV の相関



## F.健康危険情報

得になし

## G.研究発表

### 1.論文発表

1. Kensuke Shiga, Yuichi Noto, Ikuko Mizuta, Akihiko Hashiguchi, Hiroshi Takashima, Masanori Nakagawa. A novel EGR2 mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. **J Periph Nerv Syst** 17:206-209; 2012.
2. Kensuke Shiga, Yukiko Tsuji, Chihiro Fujii, Yu-ichi Noto, Masanori Nakagawa. Demyelinating features in sensory nerve conduction in Fisher syndrome. **Intern Med** 51: 2307-2312; 2012.
3. Kensuke Shiga, Eijiroh Tanaka, Reina Isayama, Toshiki Mizuno, Kyoko Itoh, Masanori Nakagawa. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to administration of pegylated interferon- $\alpha$ 2b:a neuropathological case report. **Intern Med** 51:217-221; 2012.
4. 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.
5. 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.
6. 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、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. 第 23 回日本末梢神経学会, 2012 年 8 月 31 日、博多市.

2. 徳田直輝、島本早希、森井芙貴子、濱野愛、能登祐一、村西学、笠井高士、滋賀健介、水田依久子、中川正法. MPZ 遺伝子変異を認め Adie 瞳孔を伴った軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の 1 例, 第 98 回日本神経学会近畿地方会、2012 年 12 月、大阪市.
3. 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.
4. 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