

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<sup>35)</sup>。このマウスでは、CSF1 依存性マクロファージ活性がなく、ランヴェイ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<sup>36)</sup>。

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -tubulin を増加させ軸索輸送を改善し、*HSPB1TG* 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<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。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<sup>39)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

## 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](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。P<sub>0</sub> 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 P<sub>0</sub> 変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある<sup>40)</sup>。

最近、癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し、CMT の遺伝子変異が明らかとなった例が報告されている<sup>41)</sup>。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<sup>42)</sup>。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<sup>43)</sup>。CMT患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には、CIDP様の炎症性ニューロパチーの治療法に準じた対応を考慮すべきである<sup>44)</sup>。

## 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<sup>45)</sup>。内反尖足

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

### 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<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>。

「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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>。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<sup>51)</sup>。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<sup>52)</sup>。

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。Guillebasteらは、CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラスト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<sup>53)</sup>。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<sup>54)</sup>。

Burnsらは、3～14歳の小児CMT1A 10例にボツリヌス毒素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<sup>55)</sup>。

#### 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<sup>®</sup> (日本

ロジックマシン)、ロボットスーツHAL (Hybrid Assistive Limb)<sup>®</sup> (筑波大学)がある。HAL<sup>®</sup>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<sup>56)</sup>。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/日が健康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<sup>57)</sup>。

#### 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
ノルウェー東部地域	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
1 France	RCT	CMTNS	無効/ 安全	1g/3g/placebo	投与 61/56 Placebo 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 Placebo 7	< 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 Placebo 133	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 (パクロフェン, 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; rTa 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 (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。	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	<a href="http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations">http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations</a>
薬剤関連	<a href="http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php">http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php</a>
CMT 患者会	<a href="http://www.j-cmt.org.jp">http://www.j-cmt.org.jp</a>
CMT 研究班	<a href="http://www.cmt-japan.com/index.html">http://www.cmt-japan.com/index.html</a>

**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<sup>58)</sup>, 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へ深謝いたします。

**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.

- 12) Choi BO, Koo SK, Park MH, et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat.* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
- 13) Carter GT, Han JJ, Mayadev A, et al. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a case series. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006; 23: 412-6.
- 14) Hood J. Femoral neuropathy in scurvy. *N Engl J Med.* 1969; 281: 1292-3.
- 15) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* 2004; 10: 396-401.
- 16) 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.
- 17) Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1103-10.
- 18) Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med.* 2009; 7: 70.
- 19) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 537-44.
- 20) Toth C. Poor tolerability of high dose ascorbic acid in a population of genetically confirmed adult Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Acta Neurol Scand.* 2009; 120: 134-8.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Sereda MW, Meyer zu Horste 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.
- 25) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W, et al. Curcumin treatment abrogates endoplasmic reticulum retention and aggregation-induced apoptosis associated with neuropathy-causing myelin protein zero-truncating mutants. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 841-50.
- 26) Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, et al. Oran curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 438-53.
- 27) Burns J, Joseph PD, Rose KJ, et al. Effect of oral curcumin on Dejerine-Sottas disease. *Pediatr Neurol.* 2009; 41: 305-8.
- 28) Reilly MM, Shy ME, Muntoni F, et al. 168th ENMC International Workshop: outcome measures and clinical trials in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). *Neuromuscul Disord.* 2010; 20: 839-46.
- 29) Fledrich R, Schlotter-Weigel B, Schnizer TJ, et al. A rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A recapitulates disease variability and supplies biomarkers of axonal loss in patients. *Brain.* 2012; 135: 72-87.
- 30) Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med.* 2011; 17: 1166-8.
- 31) Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW. Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Br Med Bull.* 2012; 102: 89-113.
- 32) Sahenk Z, John C. Lin JC, et al. TrkB and TrkC agonist antibodies improve function, electrophysiologic and pathologic features in TremblerJ mice. *Experimental Neurol.* 2010; 224: 495-506.
- 33) Leal A, Ichim TE, Marleau AM, et al. Immune effects of mesenchymal stem cells: Implications for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cellular Immunology.* 2008; 253: 11-5.
- 34) Dequen F, Filali M, Larivière RC, et al. Reversal of neuropathy phenotypes in conditional mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 2616-29.
- 35) Groh J, Weis J, Zieger H, et al. Colony-stimulating factor-1 mediates macrophage-related neural damage in a model for Charcot-Marie-Tooth disease type 1X. *Brain.* 2012; 135: 88-104.

- 36) Meyer zu Horste G, Miesbach TA, Muller JI, et al. The Wlds transgene reduces axon loss in a Charcot-Marie-Tooth disease 1A rat model and nicotinamide delays post-traumatic axonal degeneration. *Neurobiol Dis.* 2011; 42: 1-8.
- 37) d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM, et al. HDAC6 inhibitors reverse axonal loss in a mouse model of mutant HSPB1-induced Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med.* 2011; 17: 968-874.
- 38) Yamauchi J, Torii T, Kusakawa S, et al. The mood stabilizer valproic acid improves defective neurite formation caused by Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant Rab7 through the JNK signaling pathway. *J Neurosci Res.* 2010; 88: 3189-97.
- 39) Misko AL, Sasaki Y, Tuck E, et al. Mitofusin2 mutations disrupt axonal mitochondrial positioning and promote axon degeneration. *J Neurosci.* 2012; 32: 4145-55.
- 40) Ip CW, Kroner A, Kohl B, et al. Tacrolimus (FK506) causes disease aggravation in models for inherited peripheral myelinopathies. *Neurobiol Dis.* 2009; 33: 207-12.
- 41) 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.
- 42) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain.* 2004; 127: 193-202.
- 43) Martini R, Toyka KV. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 457.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 渡邊耕太, 山下敏彦. シャルコー・マリー・トゥース病の外科的治療. *Peripheral Nerve.* 2011; 22: 22-30.
- 47) 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.
- 48) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, et al. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD003908.
- 49) Videler AJ, Beelen A, Nollet F. Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med.* 2010; 42: 380.
- 50) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutman L. Self-reported follow-up post-intervention adherence to resistance exercise training in Charcot-Marie-Tooth disease patients. *Muscle Nerve.* 2010; 42: 456.
- 51) Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L, et al. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011; 90: 628-37.
- 52) El Mhandi L, Pichot V, Calmels P, et al. Exercise training improves autonomic profiles in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve.* 2011; 44: 732-6.
- 53) 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.
- 54) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K, et al. Serial night casting increases ankle dorsiflexion range in children and young adults with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised trial. *J Physiother.* 2010; 56: 113-9.
- 55) Burns J, Scheinberg A, Ryan MM, et al. Randomized trial of botulinum toxin to prevent pes cavus progression in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve.* 2010; 42: 262-7.
- 56) 松嶋康之, 蜂須賀研二. シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーション. *Peripheral Nerve.* 2011; 22: 31-8.
- 57) 滋賀健介, 中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病の治療. 付・リハビリテーションと在宅生活の工夫. *難病と在宅ケア.* 2008; 14: 33-6.
- 58) 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. 京都: 金芳堂; 2010.



いことを特徴とする免疫介在性末梢神経疾患である(0.6人/10万人)。40歳代に上肢遠位部優位に初発することが多い。1985年に報告され、筋萎縮性側索硬化症(ALS)や非対称性の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)と類似した症状を示すことがあるが、予後、治療法が異なっている。電気生理学的所見では、生理的絞扼部位以外で運動神経に伝導ブロックを認め、感覚神経に異常を認めないことが特徴である。MMNの病態メカニズムは不明であるが、ガングリオシドGM1に対するIgM自己抗体がランビエ絞輪に作用していることが示唆されている。

**治療方針**

治療は無作為二重盲検試験で唯一MMNに対して有効性が証明されている免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)である。一般的にIVIgの効果持続は1-3か月で、1-2か月ごとにIVIg(1-2g/kg)の反復治療が必要となる。反復投与期間およびIVIg投与量は、初回IVIg投与後の反応性、寛解時の臨床症状などを考慮して決める。IVIgでは緩徐進行性の軸索変性を防ぐことは難しい。

●治療の変更・終了の指標 IVIg無効例または頻回に再発を繰り返す例では、IVIgと免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、リツキシマブなど、保険適用外)の併用を試みることもある。2-3か月で効果がみられない場合は中止する。プレドニゾロン、血漿交換は無効または症状を悪化させる。

**① 初回・再燃時治療**

**② 処方例**

新鮮血グロブリン静注 1回400mg/kg 1日1回  
 点滴静注 5日間 全投与量2g/kg

初回投与時には、投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用を認めなければ、投与速度を徐々に0.03mL/kg/分まで上げてよい。

**③ IVIg無効例または頻回に再発する例**

**④ 処方例**

ネオーラルカプセル (10・25・50mg) 3mg/kg・分2 (保外)

患者の症状および血中トラフ値(最低血中濃度。投与直前値:150ng/mL以下)に応じて投与量を調節し、副作用(腎・肝障害など)、他剤との併用に注意する。

15  
 神経・筋

**多巣性運動ニューロパチー**  
 multifocal motor neuropathy (MMN)

中川正法 京都府立医科大学大学院教授・神経内科学

**病態と診断**

多巣性運動ニューロパチー(MMN)は、緩徐進行性、非対称性の四肢筋力低下、感覚障害を伴わな

## 7 腎不全に伴う末梢神経障害例へのリハビリテーション

腎不全に伴う神経系の障害には、尿毒症性脳症 (uremic encephalopathy)、透析不均衡症候群 (dialysis disequilibrium syndrome)、透析脳症 (透析認知症) [dialysis encephalopathy (dialysis dementia)], 腎移植の神経系合併症、尿毒症性ニューロパチー (UN: uremic neuropathy)、手根管症候群、自律神経ニューロパチーなどがある。これらの合併症はリハビリの阻害要因となり、重複障害として重大な問題を生じることがある。本項では UN の病態を解説し、リハビリ処方のポイントを述べる。

### 1 神経系障害の概要

尿毒症性脳症は急性あるいは慢性腎不全で腎機能低下が増悪する際に発症する。初期には意欲低下、倦怠感、注意障害、被刺激性亢進などがみられ、進行すると錯乱、構音障害、振戦、姿勢保持困難などを生じる<sup>1)</sup>。透析不均衡症候群は、透析導入開始時にみられる一過性の脳症であり、頭痛、悪心、有痛性筋痙攣、被刺激性亢進などを生じる。透析脳症は透析導入後1年以上を経過して亜急性に進行する脳症で、吃音や構音障害、発語失行、嚥下障害、てんかん、知的低下、精神症状を呈する。透析液中のアルミニウムが原因であり<sup>2)</sup>、透析液の適切な管理により発症はなくなった。腎移植による神経系合併症として、中枢神経原発の悪性リンパ腫、感染症が報告されている。

UN は腎不全に伴う神経系障害のなかでも最も頻度が高く、四肢遠位部に対称性の感覚運動麻痺を生じる。尿毒症性単ニューロパチーとしては手根管症候群が代表的であり、前腕に造設した動静脈シャントによる影響もあるが、透析で除去されない $\beta_2$ ミクログロブリンからなるアミロイド沈着が原因である。自律神経ニューロパチーでは、起立性低血圧、発汗障害、インポテンツ、透析中の低血圧を生じる<sup>3)</sup>。糖尿病の患者では、糖尿病性ニューロパチーや末梢循環障害を生じていることが多く、これらが相乗的に作用して複雑で重度な障害となる。

### 2 尿毒症性ニューロパチー

#### ① 成因

UN は透析を導入する患者の2/3に認められ、すでに透析を受けている患者の70%に UN があり、30%は中等度か重度の UN がある<sup>4)</sup>。この UN は、通常は痛みを生じることなく、進行する対称性の遠位優位の感覚運動障害がある。一方、足の灼熱感、むずむず感、痒痒感を訴える患者もいる。そのなかで、感覚異常のため脚をじっとしていることが困難で夜間に増悪し、レストレスレッグ症候群 (restless legs syndrome) (むずむず足) とよばれる病態がある (p349 参照)。

UN は腎不全の進行に伴い増加し、透析を導入すると軽減する。腹膜透析は血液透析よりも UN 改善効果が大きく、腎移植を行うと6~12カ月の経過で UN は消失する。これらの臨床経験より、血液透析では除去されにくい300~12,000 Daの中分子量物質がニューロパチーの原因と考えられ

ていた<sup>5)</sup>。中分子量物質として副甲状腺ホルモン、 $\beta_2$ ミクログロブリン、メチルグアニジン、ミオイノシトールなどが想定され、透過性に優れる膜を利用すると UN の発症は劇的に減少する。しかし、ミオイノシトールは感覚神経伝導速度に関連はあるが神経毒性を示す証拠はない。副甲状腺ホルモンは動物実験では運動神経伝導速度の遅延と関連するが、腎不全患者では関連は明確ではない。結局、中分子量物質には神経障害を引き起こす直接的な証拠がなく、依然として原因は不明である。

Krishnan は総説の中で、尿毒素が軸索の  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ポンプの活動を抑制してニューロパチーを生じるという Nielsen の仮説を提示している<sup>6)</sup>。軸索の興奮性を調べる新しい測定方法を用いると、透析前は末梢神経の慢性的な脱分極状態にあるが、透析後は膜電位が改善した。また、脱分極の程度は血中  $\text{K}^+$  と関連があり、慢性的な高カリウム性脱分極が神経障害の発症に重要な役割を果たしていた。したがって、腎機能が低下しても透析導入までの間、血中  $\text{K}^+$  を正常範囲内に維持して高カリウム血症を防止すると、UN の発症頻度を減少させ、障害を軽減できる可能性がある。

## ② 臨床所見

UN は慢性腎不全の一般的な合併症と考えられていたが、透析が導入され腎移植も行われるようになり、重度の UN は減少してきた。UN の基本形は、左右対称性で四肢遠位優位の感覚運動多発ニューロパチーであり、下肢は上肢よりも障害が高度である。初期症状は、アキレス腱反射の消失、振動覚の閾値上昇であるが、重症度、障害の進行と分布、dysesthesia (錯感覚) には個人差が大きい。一般に歩行障害は軽度であるが、下肢遠位部の筋力低下により遊脚期のつま先接地や立脚後期の蹴り出しが低下することがある。

筋痙攣やレストレスレッグ症候群は慢性腎不全の患者にしばしばみられる所見であるが、筋力低下や感覚障害はないこともある。筋痙攣は非特異的所見であり必ずしも UN の存在を示すものではないが、レストレスレッグ症候群は UN を伴うことが多い。多くの患者は手掌や足底に dysesthesia を認めるが、灼熱感よりもチクチクする感じ、不快な感じ、締め付けられる感じ、むくんだ感じと表現する。

UN の診断は、腎不全があり下腿・足部や手内筋の萎縮または筋力低下、四肢遠位部の感覚障害、特に母趾の振動覚低下、神経伝導速度の遅延があれば容易である。

## ③ 電気生理学的検査

臨床所見に先立ち、運動神経や感覚神経の伝導速度遅延を認める。運動神経伝導速度が遅延しても複合筋活動電位の振幅は比較的保たれる。腓腹神経の感覚神経活動電位の振幅減少や下肢全体の伝導速度を反映する F 波の最短潜時も、UN のよい指標となる。単一線維筋電図 (single-fiber EMG) <sup>\*1</sup> によれば、運動単位における筋線維密度は正常であり再神経支配は起こりにくいと予想される。しかし、ジッター (2 個の筋線維電位が反復して放電する際の時間差) は増加するので、軸索変性に伴う節性脱髄を反映している可能性がある。単一線維筋電図のジッター異常は透析により改善する。

side memo

### \*1 | 単一線維筋電図

単一線維筋電図 (single-fiber electromyography) は、専用の特殊な針電極を用いて個々の筋線維からの活動電位を選択して判定する筋電図検査のことである。



【図 7-1】 尿毒症性ニューロパチーの有髄神経線維病変  
 腓腹神経生検試料をグルタルアルデヒドとオスミウムで固定し、グリセリンに浸漬した後で有髄神経を 1 本 1 本にときほぐした標本である。

#### ④ 病理学的検査

Asbury らの剖検例の報告によれば<sup>7)</sup>，末梢神経遠位部の軸索萎縮と変性が足底神経に際立っており，腓骨神経や脛骨神経にも同様の所見があった。下肢近位部では異常所見に乏しく，坐骨神経や神経根には異常はなかった。脊髄内では前角細胞の中枢性染色質溶解（central chromatolysis）があり，頸髄後索内側にある薄束では髄鞘の染色性低下を認めた。これらは軸索変性を伴う多発ニューロパチーの典型的な所見である。Dyck らは，腓腹神経生検により大径有髄線維の消失，節性脱髄および菲薄化した再生髄鞘を認め（図 7-1），定量的解析により軸索萎縮と変性に伴い髄鞘の変化や節性脱髄を生じると報告した<sup>8)</sup>。また，猫の下肢切断による軸索切断モデルを作成して，残存する末梢神経を詳細に観察し，髄鞘に不整や節性脱髄を生じると報告した<sup>9)</sup>。触覚，位置覚，振動覚に関与する大径有髄感覚神経では，神経節を経由して中枢側に伸びる薄束核近傍の軸索終末でも微細構造の変化を生じていた<sup>10)</sup>。これらの実験的軸索切断モデルにより，UN の軸索変性と随伴する節性脱髄および振動覚障害の病態をある程度説明することができる。

### 3 リハビリテーション

#### ① 障害の評価

UN の障害評価は原則として他のリハビリ対象疾患と同様である。

機能障害として，筋萎縮の有無（特に母指球，骨間筋，母趾外転筋），四肢主筋の徒手筋力テスト（特に第 1 背側骨間筋，短母指外転筋，前脛骨筋，腓腹筋，母趾屈筋・伸筋），感覚障害（特に手指の触覚，母趾の振動覚，足部・足趾の位置覚），主関節の可動域を診察する。四肢遠位部に軸索変性があるので<sup>7, 8)</sup>，手指や足部・足趾の筋力を，また，頸髄薄束および薄束核近傍の大径有髄線維に異常があるので<sup>7, 10)</sup>，手指触覚と母趾振動覚もていねいに診察する必要がある。UN は弛緩性麻痺なので関節拘縮は少ない。

[表 7-1] Karnofsky Performance Scale

スコア (%)	定義
100	正常. 自覚症状がない.
90	通常の活動ができる. 軽度の自覚症状がある.
80	通常の活動に努力を要する. 中等度の自覚症状がある.
70	自分の身の回りのことはできる. 通常の活動や活動的な作業はできない.
60	ときに介助が必要であるが, 自分でやりたいことの大部分はできる.
50	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要である.
40	活動にかなりの障害があり, 特別なケアや介助が必要である.
30	高度に活動が障害され, 入院が必要である. 死が迫った状態ではない.
20	非常に重篤で入院が必要である. 死が迫った状態ではない.
10	死が迫っており, 死に至る経過が急速に進行している.
0	死亡.

(Karnofsky et al, 1948 より)<sup>11)</sup>

[表 7-2] ニューロパチー重症度ステージ

ステージ 0	ニューロパチーなし 無症候性ニューロパチー
ステージ 1	神経学的所見, 伝導速度, 定量的検査所見の中で 2 項目以上該当する. 神経学的自覚症状はない. 症候性ニューロパチー
ステージ 2	神経学的所見, 伝導速度, 定量的検査所見の中で 2 項目以上該当する. 神経学的自覚症状があるが, 障害は生じていない. 障害のあるニューロパチー
ステージ 3	神経学的所見, 伝導速度, 定量的検査所見の中で 2 項目以上該当する. 神経学的自覚症状があり, 障害を生じている.

(Dyck, 1993 より)<sup>13)</sup>

活動制限・参加制約として, Barthel Index または Functional Independence Measure を用いて日常生活動作を評価し, 椅子からの立ち上がり, 移乗や歩行なども観察する. 全身的総合評価として Karnofsky Performance Scale (表 7-1)<sup>11)</sup>, 生活の質の評価として Short Form-36 (SF-36 日本語版)<sup>12)</sup> などを用いる.

疾患に特異的な機能障害評価に Neuropathy Symptom Score があるが, 包括的な重症度分類であるニューロパチー重症度ステージ (表 7-2) の方が有用である<sup>13)</sup>. これを用いて UN の重症度を分類すると, Laaksonen らによれば<sup>14)</sup>, ステージ 1 (無症候性ニューロパチー) 19%, ステージ 2 (症候性ニューロパチー) 48%, ステージ 3 (障害のあるニューロパチー) 14%であった.

## ② リハビリテーションの内容

典型的な UN であれば身体障害の程度は軽度であり, 必要に応じて起立訓練や抵抗運動による下肢筋力強化を行う. 遊脚期につま先接地や下垂足の傾向があれば, 足関節サポーターまたは後方板バネ型プラスチック短下肢装具 (オルソレン<sup>®</sup>) を処方する. また, 散歩やエルゴメーターなどを用いた体力向上を勧める. 日常生活動作の制限は少ない.

## ③ 問題となる病態

リハビリ医療上難渋するのは UN 患者の重複障害である. UN に脳卒中片麻痺が加わると, 非麻

[表 7-3] 症例の神経伝導速度

	運動神経			感覚神経		
	伝導速度 (m/sec)	遠位潜時 (msec)	振幅 (mV)	伝導速度 (m/sec)	遠位潜時 (msec)	振幅 (mV)
(右) 正中神経	46.2	4.34	4.5	41.7	3.36	11.7
(左) 正中神経	48.2	4.02	5.3	44.9	3.12	4.0
(右) 尺骨神経	48.7	3.12	4.8	44.8	3.06	11.4
(左) 尺骨神経	45.1	3.32	3.2	42.2	3.32	5.4
(右) 脛骨神経	39.6	6.36	1.9			
(左) 脛骨神経		—				
(右) 腓骨神経	No evoked response					
(左) 腓骨神経		—				
(右) 腓腹神経				38.3	3.36	2.0
(左) 腓腹神経				—		

上肢正常値：神経伝導速度 $\geq$  45 m/sec, 下肢正常値：神経伝導速度 $\geq$  40 m/sec

痺側下肢にも UN による筋力低下や感覚障害があるので立位・歩行がより不安定になる。一方、糖尿病があり、閉塞性動脈硬化症や壊疽を生じ大腿切断や下腿切断に至った場合はさらに問題は大きい。非切断下肢に UN による筋力低下や感覚障害があるので立位や歩行は不安定になり、手指巧緻性障害、糖尿病性白内障による視力障害、透析による断端周径変動が加わり、ソケット装着自体が困難になる。そのため、患者が装着しやすいソケット形状を選択し、ソケット型取りは断端周径が最大時に行い、周径減少時は断端袋で調節する。

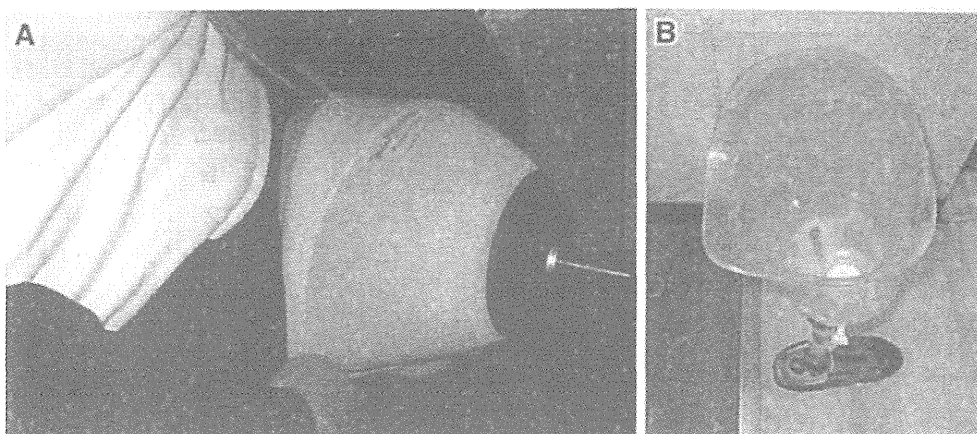
#### 4 ソケットに工夫を要した大腿切断症例

症例：49 歳，男性，運送業。

障害名：左大腿切断，末梢神経障害。

診断名：慢性腎不全，閉塞性動脈硬化症，2 型糖尿病，UN および糖尿病性ニューロパシー。

現病歴と入院後経過：X-7 年に糖尿病，X-5 年に慢性腎不全と診断され，血液透析を開始した。X-1 年に閉塞性動脈硬化症と診断され，X 年 2 月，左大腿切断術が施行された。6 月に義足作製目的でリハビリ科に紹介入院した。断端は中断端であり，透析前/後で周径変動があり，手指と足部に筋力低下と感覚障害を認め，神経伝導速度は遅延した（表 7-3）。最初に，断端周径変動を考慮し吸着式四辺形大腿義足を処方した。仮義足を用い歩行は自立したが，義足装着が困難であった。まず，位置覚障害のため，片脚で立ちながら断端に布を巻きつけソケットに差し込むのが不安定であった。さらに手指筋力低下と巧緻性障害のため，断端に巻いた布をソケット先端のバルブ穴から引き出し，断端を差し込みながら布を引き抜く動作が困難であった。そこでシリコンライナーを内ソケットとする二重ソケットに変更し，座位で断端にシリコンライナーを転がすように装着させるようにした（図 7-2A）。その後で立位になり，断端を外ソケット（図 7-2B）に差し込み，キャッチピンを外ソケット底部の接合装置に固定させるようにした。ソケット変更により義足装着がようやく自立した。



【図 7-2】 大腿義足

A：内ソケットを装着（有菌製作所 狩野綾子氏提供），B：外ソケット。ソケット底部に接合装置が見える。

UN は、慢性的な高カリウム性脱分極による軸索変性により発症する可能性があり、左右対称性で四肢遠位優位の感覚運動多発ニューロパチーを呈する。起立訓練や抵抗運動による下肢筋力強化や、要すれば下肢装具を処方し、体力向上のために散歩やエルゴメーターを勧める。重複障害では著しい障害となるので注意を要する。（蜂須賀研二，和田 太）

文献

- 1) Ropper AH, Samuels MA : Uremic encephalopathy, Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th ed, McGraw-Hill, New York, pp1093-1095, 2009
- 2) Alfrey AC, et al : The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294: 184-188, 1976
- 3) 岡安裕之：尿毒症性ニューロパチー。尿毒症性脳症。日本臨床別冊 神経症候群V, 日本臨床社, pp558-562, 2000
- 4) Ropper AH, Samuels MA : Uremic polyneuropathy, Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th ed, McGraw-Hill, New York, pp1295-1297, 2009
- 5) Vanholder T, et al : Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol* 14: 205-218, 1994
- 6) Krishnan AV, Kiernan MC : Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 35: 273-290, 2007
- 7) Asbury AK, et al : Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol* 8: 413-428, 1963
- 8) Dyck PJ, et al : Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc* 146: 400-431, 1971
- 9) Dyck PJ, et al : Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. *Ann Neurol* 9: 575-583, 1981
- 10) Hachisuka K, et al : Ultrastructural alterations of primary afferent axons in the nucleus gracilis after peripheral nerve axotomy. *J Neuropathol Exp Neurol* 48: 413-424, 1989
- 11) Karnofsky D, et al : The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1: 634-656, 1948
- 12) Fukuhara S, et al : Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-1044, 1998
- 13) Dyck PJ : Quantitating severity of neuropathy. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed (Dyck PJ, Thomas PK, eds), WB Saunders, Philadelphia, pp686-697, 1993
- 14) Laaksonen S, et al : Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle Nerve* 25: 884-890, 2002

## ポリオ後症候群

### A 疾患の概要

ポリオはポリオウイルス1型, 2型, 3型による感染症であり, 感染者の0.05~0.1%に上下肢麻痺あるいは嚥下障害や呼吸障害を生じる。急性灰白髄炎, 脊髄性小児麻痺あるいは小児麻痺と呼ばれることもある。わが国では1960年に大流行があったが, 経口生ポリオワクチン〔Sabin(セービン)ワクチン〕の導入により発症は急激に減少し, 1980年以降は野生株による発症はなくなった。しかし, ワクチン接種後あるいはワクチン服用者と接触した者に年間0~3件のポリオ発症を認める(ワクチン関連麻痺)。

ポリオ後症候群(post-polio syndrome)とは, ポリオ感染の後に安定した時期が続いた後で, 既存の障害が悪化するか, または新たな健康問題を生じる病態のことである。代表的な症状は, 筋力低下, 易疲労性, 全身倦怠, 筋痛, 下肢冷感などであるが, 自覚的には, 歩行時に膝折れを生じるようになった, しばしば転倒するようになった, 階段昇降が困難になった, 長く歩けなくなったと訴えることが多い。

ポリオ後症候群はポリオ罹患者の20~85%に生じる。ポリオ罹患者は, 運動神経の一部に変性が持続し骨格筋に脱神経を生じているが, 運動神経の側芽による筋再支配で機能的には代償されている。その結果として運動単位は拡大し筋力低下はある程度代償されるが, この再支配による代償が不十分になれば新たな筋萎縮や筋力低下を生じる。脱神経・再支配の過程に破綻を生じる機序は明らかではないが, 過用(使いすぎにより生じる障害)が大きな要因である。その他に, 加齢, 持続感染, 慢性炎症, 遺伝子などが関与している可能性がある。

### B 診断・評価

ポリオ後症候群の診断基準は以下のとおりである。

- ①運動ニューロン消失を伴うポリオによる麻痺があり, 神経学的診察で病歴, 筋力低下と筋萎縮, 筋電図で脱神経所見が確認される。
- ②ポリオ急性期を過ぎて, 部分的にあるいは完全に機能を回復して神経学的に安定している時期が15年以上持続する。
- ③進行あるいは持続する新たな筋力低下または易疲労性が, 次第にあるいは突然生じる。全身疲労, 筋萎縮, 筋または関節の痛みを伴うこともあり, まれに呼吸や嚥下に関する障害を生じることがある。
- ④これらの症状は1年以上持続する。
- ⑤これらの症状を呈する神経疾患, 内科疾患, 整形外科疾患を除外できる。

### C 医学的リハビリテーション

#### 1 筋力低下の対策

ポリオ罹患者の膝伸展筋力は年間8~9%, 膝屈曲筋力は2~5%低下する。筋力低下の誘因として, 過用と廃用が考えられる(図11-7)。過用の要素が大きい場合は, しばしば「頑張り気質」を認めるので(図11-8), 病態を十分説明して過度の筋力強化訓練を控えるように指示し, 特に, 遠心性筋収縮は筋傷害を生じやすいので, 階段昇降や山登りは避けるようにする。また, 仕事などでも頑張りすぎないように自分に合ったペース配分の習得を助言し, 装具, 杖, 車いすを適宜活用して負荷を軽減するように指導する。廃用の要素が大きい場合は, 身のまわりの動作は自分でを行い, 適度な散歩を勧め, 仕事や社会参加を促し廃用を予防するように指導する。



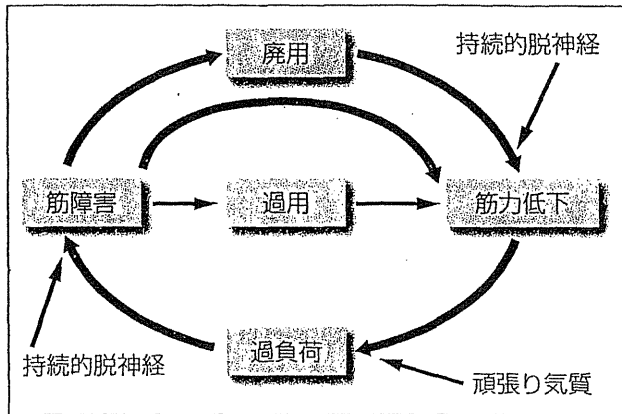


図 11-7 廃用と過用の関係

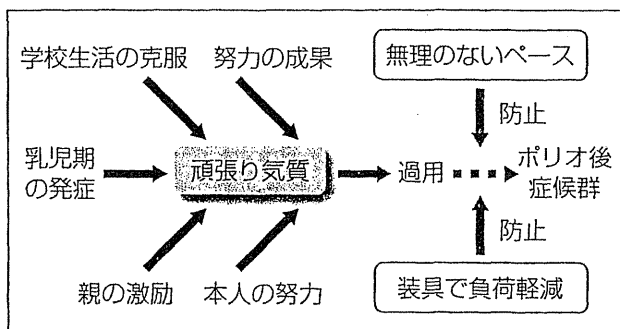


図 11-8 頑張り気質とポリオ後症候群

## 2 関節可動域の維持

ポリオは弛緩性麻痺なので、片麻痺ほどは関節拘縮を生じないが、拮抗筋筋力にアンバランスや脚長差があれば関節可動域 (range of motion ; ROM) が制限されることがある。たとえば、大腿四頭筋の筋力低下があれば膝伸展制限を生じやすくなる。ROM が減少するときはストレッチを指導する。

## 3 ライフスタイルの再構築

ポリオは乳児期の感染であり、両親は健常な子どもに負けないで学校生活で遅れないように激励し、実際、患者の努力により筋力は一定の回復を示し、歩行障害もある程度改善する。これらの体験の積み重ねで「頑張り気質」をもつようになるのであろう。中高年になってもこのライフスタイルを続けると、二次障害を促進する要因となるので、身体的に無理のないペースを見つけ、頑張りすぎないことを指導する。

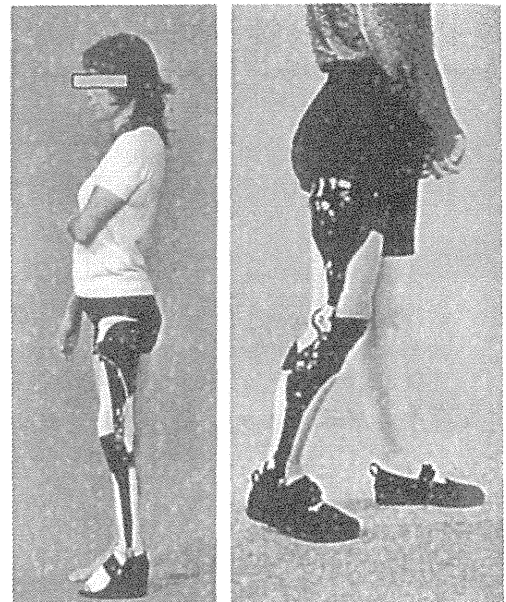


図 11-9 カーボン繊維強化プラスチック長下肢装具

左は膝継手にスイスロックを、右はオフセットを用いている。

## 4 補装具

歩行障害に対して装具や車いすを処方する。下垂足には短下肢装具、歩行時の膝の不安定感には足部をやや底屈位にしたプラスチック短下肢装具、歩行時の膝折れには膝継手を固定(リングロックまたはスイスロック)した両側支柱付き長下肢装具を処方する。カーボン繊維強化プラスチックを用いた長下肢装具は、通常の両側支柱付き長下肢装具よりも軽量でよく適合し耐久性にも優れており、ポリオ後症候群の患者にはもっとも適した装具である(図 11-9)。また、このカーボン製の装具は、両側支柱付き長下肢装具よりも歩行効率がよい。下肢に脚長差がある場合は、その 1/3~1/2 を靴底あるいは中敷きとして補高する。なお、歩行障害の程度に応じて、適宜、杖、車いすを併用し、過負荷を避けることが大切である。

[参考文献⇒ 398 頁]

平成24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」班

（研究代表者 京都府立医科大学神経内科 中川正法）

平成24年度第1回班会議

平成25年1月20日（日）11:00～12:00 東京ステーションコンファレンス

## 議題

1. 研究費の経理処理について  
今後の提出について（山崎）  
研究報告書類・経理報告書類

2. 分担研究発表

演題1. 遺伝性ニューロパチー研究の課題

京都府立医科大学大学院神経内科学  
中川正法

演題2. CMT病における神経超音波検査の有用性の検討

京都府立医科大学大学院神経内科学  
滋賀健介

演題3. 脳梗塞に遺伝性圧脆弱性ニューロチーを合併した症例

産業医科大学リハビリテーション医学  
松嶋康之 蜂須賀研二

3. 来年度の研究班の活動内容について

4. その他

本研究に関連する論文発表の際には本研究事業についての謝辞を必ず記載してください。

### <英文例>

This work was supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of Rare intractable Neurological Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

### <和文例>

この研究は厚生労働科学研究費補助金（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」（研究代表者 中川正法）の助成によっておこなわれた。

# シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)市民公開講座

皆さん、「CMT」ってご存じですか？

シャルコー・マリー・トゥース病という病気の略語です。「CMT」は、末梢神経が障害される疾患の総称です。CMT 患者さんの多くは、足や手の先の筋肉がゆっくりと進行性に痩せていく、痛みや冷たさに対する手足の感覚が鈍くなる病気です。私たちは厚生労働省の科学研究補助金 を受けて、「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」を行っております。その一環として、市民の皆様に「CMT」に対するご理解を深めて頂きたいと考え、今回の市民公開講座を企画致しました。一人でも多くの市民の皆様のご参加をお待ちしております。

日時：平成 24 年 10 月 8（月・祝） 10：30-13：00

会場：札幌国際ビル 8 階 A 会議室

入場無料

講演内容

主催者あいさつ

中川正法

CMT 病の病態と治療法および研究の現状について

中川正法

CMT の手術療法と術後後療法&痛みとしびれの対処法

渡邊耕太

CMT 病のリハビリテーション

松嶋康之

CMT 病患者を対象とした自己記入式アンケート調査

滋賀健介

日常生活と工夫、社会資源の利用

大竹弘哲

CMT 友の会～その活動について～

山田隆司

質疑応答

中川正法

主催

平成24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(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 (CMT 研究班)

(研究代表者 京都府立医科大学神経内科 中川正法)

# シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)市民公開講座

皆さん、「CMT」ってご存じですか？

シャルコー・マリー・トゥース病という病気の略語です。「CMT」は、末梢神経が障害される疾患の総称です。CMT 患者さんの多くは、足や手の先の筋肉がゆっくりと進行性に痩せていく、痛みや冷たさに対する手足の感覚が鈍くなる病気です。私たちは厚生労働省の科学研究補助金を受けて、「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」を行っております。その一環として、市民の皆様に「CMT」に対するご理解を深めて頂きたいと考え、今回の市民公開講座を企画致しました。一人でも多くの市民の皆様のご参加をお待ちしております。

日時：平成24年11月4（日） 13：00-15：30

会場：岡山国際交流センター 会議室（1）

入場無料

講演内容

主催者あいさつ

中川正法

CMT 病の病態と治療法および研究の現状について

中川正法

CMT の手術療法と術後療法&痛みとしびれの対処法

中川正法(渡邊耕太)

CMT 病のリハビリテーション

松嶋康之

CMT 病患者を対象とした自己記入式アンケート調査

滋賀健介

日常生活と工夫、社会資源の利用

大竹弘哲

CMT 友の会~その活動について~

山田隆司

質疑応答

中川正法

主催

平成24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(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(CMT 研究班)

(研究代表者 京都府立医科大学神経内科 中川正法)