

# Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略

中川正法

NAKAGAWA Masanori/京都府立医科大学附属北部医療センター

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth: CMT)病は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、世界の患者数は約260万人と推定されている。CMTは、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。車椅子使用患者は約20%、寝たきり患者は1%である。シーケンス技術の進歩により、CMTの原因遺伝子は50種類以上が特定されている。クルクミン、アスコルビン酸、PXT3003などの有効性が検討されている。わが国を中心に下肢装着型ロボットスーツの医師主導臨床試験が進行している。モデル動物を用いたCMT治療法の研究が進んでおり、iPS細胞も確立されつつある。

## はじめに

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth: CMT)病は、1886年にJ. M. Charcot, P. Marie, H. H. Toothによって報告された最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、すべての民族に認められる。CMTの有病率は、欧米ではこれまで2,500人に1人と言われてきたが、最近の疫学調査でも人口10万人対9.7~82.4人とその頻度は高い<sup>1)</sup>。わが国では人口10万人対10.8人と報告があるが<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。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。エキソーム解析などのシーケンス技術の進歩により、CMT関連の原因遺伝子は50種類以上が特定され([http://www.molgen.ua.ac.be/CMT Mutations](http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations))、わが国においてもCMTの遺伝子診断に関しては大きな進展がみられている<sup>4)</sup>。エキソーム解析はCMT患者の遺伝子異常をより迅速、低コスト、かつ、より正確に見出すことが可能であり、今後は次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析が主流になると考えられる<sup>5)</sup>。CMTの治療法の開発は不十分であるが、治療法に関する新たな試みが始まっている。

## CMTに対する薬物治療(表1)

### 1. アスコルビン酸

アスコルビン酸は、後根神経節-Schwann細胞の培養系における my-

### Key words

- Charcot-Marie-Tooth 病(CMT)
- アスコルビン酸
- クルクミン
- PXT3003
- 下肢装着型ロボットスーツ

表1 CMT患者の治療に関する最近の報告

対象	治療薬	内容	参考文献
CMT1A	アスコルビン酸	CMT1A に対するアスコルビン酸の RCT が複数の国で行われたが有効性は認められなかった。	8, 9
CMT1A	アスコルビン酸	アスコルビン酸の RCT 後に 12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。	10
CMT1A	Neurotrophin-3	8例の CMT1A 患者に 150 μg/kg/週 3回, 24週またはプラセボ投与を行い, NT-3 投与群では末梢神経障害スコア (NIS) が改善し, 再生軸索が増加した。少数例の検討であること, その後この結果を再現する報告がなく, 運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。	11
CMT1A	PXT3003	Pharmext 社が CMT1A 80例を対象に PXT3003 (バクロフェン, ナルトレキソン, ソルビトールの合剤) の RCT を 2010~2012 年末にかけて行った。PXT3003 は, CMT1A ラットの PMP22 の発現を抑制し, 第 II 相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能が改善)が示された。	16, 17
CMT1B	クルクミン	PMP22 点変異 (Ser72Leu) を有する 15 歳女性患者にクルクミンを 50 mg/kg/日を 4 カ月, その後, 75 mg/kg/日を 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。	15

elination に必須であり, アスコルビン酸欠乏が大脳神経障害を引き起こすことが報告されている<sup>9)</sup>。CMT1A は PMP22 遺伝子の重複によって引き起こされる病態であり, PMP22 はミエリン形成における Schwann 細胞の分化制御に重要であり, その軸索-髄鞘相互作用に参与している。動物モデルでは, PMP22 の過剰発現はユビキチン化 PMP22 凝集体を形成し, その蛋白分解系を障害することが示唆されている。したがって, Schwann 細胞における PMP22 発現レベルの是正が CMT1A の末梢神経障害の改善につながる合理的な治療戦略と考えられる。cAMP は CREB による PMP22 プロモーターへの結合を促進し, PMP22 の発現を増加させるが, アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって, PMP22 mRNA 発現量を低下させる可能性がある。アスコルビン酸が CMT1A モデルマウスに有効で

あるとの報告があり<sup>7)</sup>, 国内外でランダム化比較対照試験 (randomized controlled trial: RCT) またはオープン臨床試験が行われた<sup>9)</sup>。いずれの研究でもアスコルビン酸の安全性は認められたが, 有効性は確認できなかった<sup>9)</sup>。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を 20 歳未満の CMT1A 患者 5例に行い, 複合筋活動電位 (CMAP) は減少したが四肢遠位部の筋力は有意に改善したと報告している<sup>10)</sup>。わが国の研究班で行った臨床試験でも, 右握力は優位に改善しており, ある程度の効果はあるのではないかと考えられる。現在, われわれは軸索興奮性を測定する Qtrac プログラム (ミユキ技研) を用いて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性を測定し, アスコルビン酸 20 mg/kg/日を 12カ月間投与し, 投与前後での変化を検討中である。

## 2. Neurotrophin-3 (NT-3)

CMT1A 患者末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し, 神経栄養因子である NT-3 を皮下注射し, Schwann 細胞増加と軸索再生が観察されることに基づいて, NT-3 を 8例の CMT1A 患者に 150 μg/kg/週 3回, 24週またはプラセボ投与が行われた。その結果, NT-3 投与群では末梢神経障害スコア (NIS) が改善し, 再生軸索が増加したとされている<sup>11)</sup>。この研究は, RCT で効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であるが, 少数例の検討であること, その後, この結果を再現する報告がなく, 運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

## 3. クルクミン

クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれている自然の黄色色素である。変異 *pmp22* を持つ Trembler-J

マウスの研究から、変異 *PMP22* 蛋白が小胞体(ER)に停留し細胞膜に局在できず、ER ストレス誘発性アポトーシスを来すと考えられている。クルクミンが変異 *PMP22* 蛋白を細胞膜へ解放し、変異 *PMP22* 発現によるアポトーシスを減少させることが報告されている<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。同様の病態が *MPZ* 点変異による CMT1B の場合にも指摘されており、セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンが *MPZ* R98C 変異マウスに有効であると報告された<sup>14)</sup>。*PMP22* 点変異 (Ser72Leu) を有する 15 歳の白人女性にクルクミンを 50 mg/kg/日を 4 ヶ月、その後、75 mg/kg/日を 8 ヶ月の計 12 ヶ月間経口投与し、安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかったとの報告がある<sup>15)</sup>。

#### 4. PXT3003

Network pharmacology (ネットワーク薬理学)というバイオインフォマティクスに基づく新しい治療薬開発法が注目されている。パリにある Pharnext 社が CMT1A 80 例を対象に PXT3003 (パクロフェン, ナルトレキソン, ソルビトールの合剤) の RCT を 2010~2012 年末にかけて行った。この 3 剤の特徴は、すでに臨床現場で使用されていること、および、通常用

量の 10~100 分の 1 量を使用していることである。2013 年 6 月にフランス Saint-Malo で開催された末梢神経学会で PXT3003 の基礎研究と臨床試験の結果が発表された。PXT3003 は、CMT1A ラットの *PMP22* の発現を抑制し<sup>16)</sup>、第 II 相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能の改善)が示された<sup>17)</sup>。PXT3003 研究の今後の進展が期待される。

### モデル動物を用いた治療法の開発の最近の進歩(表 2)

CMT のモデル動物による研究も進展しており、多くのモデル動物が報告されている (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>18)</sup>。プロゲステロンは Schwann 細胞や神経細胞で産生され、*PMP22*、*MPZ* などの発現を促進し、CMT1A 動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリストンが CMT1A 動物モデルに有効であることが報告されている<sup>19)</sup>。一方、プロゲステロン刺激薬は *PMP22*、*MPZ* の mRNA 発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示す hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) や nonsense-mediated mRNA decay 関連 *MPZ* 変異 CMT に有効である可能性がある。TrkB と TrkC に対する作動性抗体と Trembler-J マウスの運動機能、電気生理所見、病理所見の改善、間葉系幹細胞による脱髄性 CMT の治療、hNF-Lp22S 変異遺伝子マウス (hNF-

Lp22S ; tTa マウス) とドキシサイクリン、CMTX1 マウス と Colony-stimulating factor-1<sup>20)</sup>、CMT1A と Wlds 遺伝子、CMT2F / 遠位型 HMN2B と histone deacetylase 6 (HDAC6) 阻害薬<sup>21)</sup>、CMT2B 関連 Rab7 変異とバルプロ酸、MFN2 変異と MFN1 発現増加による効果<sup>22)</sup> など、モデル動物による治療法の開発研究は大きく進歩しており、その臨床応用が待たれる。

### 期待される CMT 治療戦略

遺伝子治療を含む新規治療法として、各病型の分子病態の解明に基づいて、①蛋白発現のコントロール：*PMP22* 発現抑制物質のスクリーニングなど、②変異アレルの発現抑制：siRNA、デオキシリボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、RNA トランスプライシング・アプローチなど、③欠損遺伝子・蛋白の補充：欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用、④凝集体形成抑制：凝集体形成や蛋白折りたたみ異常の阻害物質の探索などが期待される<sup>23)</sup>。ASO は、短い一本鎖 RNA または DNA 配列であり、ターゲット配列を抑制する。そのひとつである morpholino phosphorodiamidate ASOs (モルフォリノ) は、筋強直性ジストロフィー、Duchenne 型筋ジストロフィーにて有用性が示唆されている。RNA トランスプライシング・アプローチは、pre-mRNA の段階で変異配列を取り除き導入した正常な配列に

表2 CMTの動物モデルでの治療法やバイオマーカーに関する研究

対象	治療薬など	内容	参考文献
CMT1A	プロゲステロン拮抗薬	プロゲステロンは Schwann 細胞や神経細胞で産生され、PMP22、MPZ などの発現を促進し、CMT1A 動物モデルの症状を悪化させた。プロゲステロン拮抗薬であるオナプリストンが CMT1A 動物モデルに有効であった。	19
CMT1A	mRNA	CMT1A ラットモデルおよび CMT1A 患者の皮膚生検の mRNA 発現解析と CMT1A の軸索障害の重症度に関する研究	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	作動性抗体	TrkB と TrkC に対する作動性抗体が Trembler-J マウスの運動機能、電気生理所見、病理所見を改善した。	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	クルクミン	クルクミンが変異 PMP22 蛋白を細胞膜へ解放し、変異 PMP22 発現によるアポトーシスを減少させた。動物レベルにおいてもクルクミンは用量依存的に運動機能を改善し、坐骨神経の軸索径を増加させ、Schwann 細胞におけるアポトーシスを減少させた。	12, 13
CMT1B	クルクミン	セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンが MPZR98C 変異マウスの運動機能、電気生理学的所見、病理学的所見を改善させた。	14
CMT1B	タクロリムス	タクロリムスは P0 変異マウスモデルの病態を悪化させた。	24
CMT1	間葉系幹細胞	間葉系幹細胞は、ミエリン再生、神経保護的作用/抗アポトーシス作用、炎症抑制作用などがあり、脱髄性 CMT の治療に有効。	19
CMT2E	ドキシサイクリン	hNF-Lp22S 変異遺伝子とテトラサイクリン感受性遺伝子発現トランスジェニックマウス (hNF-Lp22S; tTa マウス) に変異遺伝子の発現を抑制するドキシサイクリンを3ヵ月投与し CMT 症状が改善した。	19
CMTX1	CSF-1	CMTX1 マウスと colony-stimulating factor-1 欠損マウスを交配して作成したマウスは脱髄と軸索障害の劇的な改善を認めた。	20
CMT1A	ニコチン酸アミド	CMT1A と Wallerian degeneration slow (Wlds) のダブルトランスジェニックラットでは軸索障害が改善する。	18
CMT2F/distal HMN2B	HDAC6 阻害薬	HDAC6 阻害薬が HSPB1TG トランスジェニックマウスの症状を改善させた。	21
CMT2B	バルプロ酸	CMT2B 関連 Rab7 変異発現培養細胞の異常がバルプロ酸添加により改善した。	18
CMT2A	MFN1	MFN1 発現増加が変異 MFN2 による軸索障害を改善した。	22

置き換えることが可能であり、CMT においても試みられるべき方法であろう。PMP22 変異や MPZ 変異の中で凝集体を形成する CMT では、アルツハイマー病と同様に凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害が治療法になる可能性もある。最近の RCT では、皮膚生検による末梢神経の形態および mRNA 発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲ

ートマーカーの開発も必要である。患者数が少ない CMT の場合、共通の臨床試験デザインによる国際共同研究が必要である。

#### 投与に注意した方がよい薬物

CMT 患者がほかの内科疾患などに罹患した場合、必要に応じて使用され

る薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、HIV 治療薬のジダノシン・ザルシタピン・サンルブジンなどが 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))。このデータベースに記載されていない薬剤でも

表3 CMTに対する外科的治療, リハビリテーション, 装具療法に関する研究

対象	内容	参考文献
CMT 33例	足変形矯正術後の平均56.9ヵ月後評価では、疼痛、歩行障害が有意に改善し、90%の患者が足変形の矯正に満足していた。	28
CMT1A 49例	CMTの症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが、重症例では利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下している。	31
CMT1A 10例	ボツリヌストキシンAを6ヵ月ごとに後脛骨筋と長腓骨筋に注射し、24ヵ月間観察したが凹足の進行予防効果はなかった。	37
CMT 9例	運動療法を20~34ヵ月間継続したCMT群では運動機能が維持されていた。	32
CMT 8例	トレッドミル、ストレッチ、呼吸、固有受容器刺激訓練を週2回、8週間行い、足関節角度および6m歩行時間の改善を認めた。	33
CMT 8例	24週間の運動療法はCMTの副交感神経機能を改善させた。	34
CMT 26例	普通靴、プラスチック短下肢装具、エラスティックバンド短下肢装具の効果を比較し、短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善した。	35
CMT 30例	4週間の足関節の夜間連続固定と足関節のストレッチングを行い、足関節の夜間固定は背屈角度を改善させた。	36

CMTの症状を悪化させる可能性はあり、CMT患者に投薬を行う際には「何らかの異常を自覚した場合は直ちに連絡するように」注意を喚起する必要がある。タクロリムスはP0変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある<sup>24)</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>25)</sup>。CMTの臨床症状を示さない潜在的なCMT患者がいる可能性があり、抗腫瘍薬(ビンクリスチンなど)投与前の神経伝導検査の実施は、末梢神経障害の重症化を防ぐ点で可能な限り推奨される。神経伝導検査と遺伝子検査を組み合わせることで、より安全・安心な癌化学療法が可能となり得る。

## 5 炎症性ニューロパチーとCMT

CMT1Aを代表とする遺伝性ニューロパチーと慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)との合併例の検討から、CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている<sup>26)</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してもよいと考える<sup>27)</sup>。

## 6 外科治療(表3)

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るた

めに筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。CMTの凹足に対する骨切り術と軟部組織術の短期~中期の手術成績のCMT 33例の後方視的検討では、疼痛、歩行障害が有意に改善し、90%の患者が足変形の矯正に満足していたとの報告がある<sup>28)</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。

## 7 CMTと麻酔

CMT患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要であ

る。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や硬膜外麻酔は避けるべきではあると言われている。全身麻酔時の入眠剤、静脈麻酔薬、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が高い場合があるので、尺骨神経刺激による母指内転筋の反応をモニターしながら用いた方がよいとする報告もある。CMTの重症例では、脳神経障害による嚥下反射の減弱・声帯麻痺・胸鎖乳突筋の筋力低下、自律神経障害による不整脈・低血圧、側弯症による拘束性換気障害、悪性高熱症、術後呼吸不全などの合併に注意すべきである。一方、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔で良好な結果が得られた帝王切開の例、吸入麻酔のみで骨折の観血的整復固定術を行った例、全静脈麻酔と閉鎖神経ブロックを併用した膀胱腫瘍手術例なども報告されている<sup>30)</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。

## リハビリテーション(表3)

これまでCMTに関して報告されたリハビリテーションに関する試験の中でCochrane Collaboration analysisでは1つだけレビュー基準に合致した垂れ足のリハビリに関する試験があるのみである<sup>30)</sup>。

「運動のしすぎはよくないでしょうか?」とCMT患者または家族から尋ねられることが多い。「過労による筋

力低下(overwork weakness)」についてはこれまでも論議が多い。CMTの症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが、重症例では利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下していると報告されている<sup>31)</sup>。しかし、CMT患者に日常生活において手の使用を控えるようにアドバイスする十分なデータはない。CMTの関節可動域制限の予防のために、発症早期から下腿三頭筋の持続伸張訓練を行う必要がある<sup>32)</sup>。CMT 8例にトレッドミル、ストレッチ、呼吸、固有受容器刺激訓練を週2回、8週間行い、足関節角度および6m歩行時間が改善したとの報告がある<sup>33)</sup>。CMT 8例に24週間の運動療法を行い、運動療法前後での24時間Holter心電図を検討し、運動療法がCMTの副交感神経機能を改善させたとの報告がある<sup>34)</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。

## 装具療法(表3)

装具使用においては、機能障害に合った装具を使用目的と使用時間帯を明確にして装着することが大切である。CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラストックバンド短下肢装具の効果を比較し、短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善したとの報告がある<sup>35)</sup>。CMT 30例に4週間の足関節の夜間連

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

## CMTに対するロボット技術の応用

下肢訓練支援ロボットでは、TEM(安川電機)、リハボット(山梨大学)、Gait Trainer(Free University)、Locomat(Hocoma)、歩行支援ロボット(安川電機、産業医科大学)などが開発されている。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究」班(研究代表者・中島孝先生)が組織され、CMTを含む本格的な臨床治験が開始された。

## CMT患者の日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法はいまだ開発されていないが、少しでも良い健康状態を維持することは重要である。日常的な運動習慣と食事療法が大切である。CMT患者は消費カロリー/日が健常者より有意に少なく、メタ

ポリックシンドロームが多い傾向がみられる。「現在の体重を維持する」ことが重要である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、胼胝<sup>へんち</sup>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>39)</sup>。

## さいごに

欧米に比べると、わが国ではCMTに対する医療従事者および一般社会の認知が不十分であり、単純に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないと思われる。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班(研究代表者・中川正法)が編成され、「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」の発刊<sup>39)</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・ケア方法の開発・改善のために、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、基礎医学研究者、そしてCMT友の会(<http://www.j-cmt.org>)と協力して新たな治療法の実現に取り組んで行きたい。

## 謝辞

厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究」(研究代表者：

高嶋 博先生)、厚生科学研究費補助金(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」班および「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班(研究代表者：中川正法)の班員・研究協力者の皆様ならびに京都府立医科大学神経内科電気生理グループの皆様へ深謝いたします。

## ●文献

- 1) Foley C, Schofield I, Eglon G et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 : 572-573, 2012
- 2) Kurihara S, Adachi Y, Wada K et al : Neuroepidemiology 21 : 246-250, 2002
- 3) 滋賀健介 : 厚生労働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, pp10-13, 2010
- 4) 高嶋 博 : 臨床神経 52 : 399-404, 2012
- 5) Choi BO, Koo SK, Park MH et al : Hum Mutat 33 : 1610-1615, 2012
- 6) Hood J : N Engl J Med 281 : 1292-1293, 1969
- 7) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P et al : Nat Med 10 : 396-401, 2004
- 8) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹ほか : 末梢神経 18 : 210-212, 2007
- 9) Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN et al : JAMA Neurol 70 : 981-987, 2013
- 10) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Ryan MM : J Peripher Nerv Syst 16 : 272-274, 2011
- 11) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS et al : Neurology 65 : 681-689, 2005
- 12) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U et al : Nat Med 9 : 1533-1537, 2003
- 13) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W et al : Am J Hum Genet 77 : 841-850, 2005
- 14) Okamoto Y, Pehlivan D, Wiszniewski W et al : Hum Mol Genet 22 : 4698-4705, 2013
- 15) Patzkó A, Bai Y, Saporta MA et al : Brain 135 : 3551-3566, 2012
- 16) Burns J, Joseph PD, Rose KJ et al : Pediatr Neurol 41 : 305-308, 2009
- 17) Chumakov I, Nabirovichkin S, Milet A et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S23, 2013
- 18) Attarian S, Dubourg O, Funalot B et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S7-S8, 2013
- 19) Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW : Br Med Bull 102 : 89-113, 2012
- 20) Groh J, Weis J, Zieger H et al : Brain 135 : 88-104, 2012
- 21) d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM et al : Nat Med 17 : 968-974, 2011
- 22) Misko AL, Sasaki Y, Tuck E et al : J Neurosci 32 : 4145-4155, 2012
- 23) Patzkó A, Shy ME : Curr Neurol Neurosci Rep 11 : 78-88, 2011
- 24) Ip CW, Kroner A, Kohl B et al : Neurobiol Dis 33 : 207-212, 2009
- 25) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S et al : Neurogenetics 13 : 77-82, 2012
- 26) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR et al : Brain 127 : 193-202, 2004
- 27) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M et al : Muscle Nerve 45 : 451-452, 2012
- 28) Leeuwesteijn AE, de Visser E, Louwerens JW : Foot Ankle Surg 16 : 142-147, 2010
- 29) Brock M, Guinn C, Jones M : AANA J 77 : 335-337, 2009
- 30) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT : Cochrane Database Syst Rev 2 : CD003908, 2007
- 31) Videler AJ, Beelen A, Nollet F : J

- Rehabil Med 42 : 380, 2010
- 32) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L : Muscle Nerve 42 : 456, 2010
- 33) Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L et al : Am J Phys Med Rehabil 90 : 628-637, 2011
- 34) El Mhandi L, Pichot V, Calmels P et al : Muscle Nerve 44 : 732-736, 2011
- 35) Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR : Am J Phys Med Rehabil 90 : 619-627, 2011
- 36) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K et al : J Physiother 56 : 113-119, 2010
- 37) Burns J, Scheinberg A, Ryan MM et al : Muscle Nerve 42 : 262-267, 2010
- 38) 滋賀健介, 中川正法 : 難病と在宅ケア 14 : 33-36, 2008
- 39) CMT 診療マニュアル編集委員会 (編) : シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 2010, 金芳堂, 京都, 2010



特 集 近位筋優位運動感覚ニューロパチー

# 近位筋優位運動感覚 ニューロパチーの疾患概念の確立\*

● 中川正法\*\* / 高嶋 博\*\*\*

Key Words : HMSN-P, TFG, neuronopathy, Okinawa, Kansai

## はじめに

沖縄地方に多発する感覚障害を伴う遺伝性神経原性筋萎縮症は、沖縄型神経原性筋萎縮症 (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement : HMSN-P) と命名される成人発症、常染色体優性遺伝の筋萎縮症である<sup>1)</sup>。本症の主病変は、脊髓前角、後索、後根神経節であり、運動・感覚性ニューロノパチー (neuronopathy) が本態である。本症は、ニューロパチー、脊髄性筋萎縮症、運動ニューロン病の病態を併せ持つ疾患と考えられる。HMSN-Pは、1985年に中原らにより「沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例」を厚生省(現、厚生労働省)研究班会議に報告されたのが最初の詳細な報告である<sup>2)</sup>。2012年にエクソーム解析によりTRK-fused gene (TFG) が原因遺伝子であることが明らかとなり<sup>3)</sup>、韓国<sup>4)</sup>、米国<sup>5)</sup>からHMSN-Pの報告がされた。また、ドイツからはTFGホモ接合体変異が家族性痙攣性対麻痺(FSP)をきたすことが報告され<sup>6)</sup>、TFG異常症としての新たな展開が始まったといえる。

## HMSN-P発見の経緯

1974年から鹿児島県、その後、沖縄県で鹿児島大学医学部第三内科(現、神経内科・老年病学)による難病検診が開始され、同地域の神経難病の実態が明らかとなった<sup>2)7)</sup>。特に、1980年から国立療養所沖縄病院に鹿児島大学第三内科から神経内科スタッフが派遣されるようになり、継続的かつ詳細な臨床的検討がなされるようになった。

1983年の厚生省「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」班(祖父江逸郎班長)において、川平らにより沖縄県の筋萎縮症の疫学が報告された<sup>8)</sup>。そのなかで、35~50歳代に発症し、creatin kinase (CK) 上昇を伴い約10年で歩行不能になる筋萎縮症が報告され、その症例が後にHMSN-Pと呼ばれる疾患となった。本症は常染色体優性遺伝の成人型脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy : SMA) にsensory neuropathyが合併した臨床像を持つ疾患であり、当時の常識では明らかに未報告の新疾患と考えられた。Kondoらによる琉球型筋萎縮症は、現代の疾患概念に置き換えると、Hereditary Motor Neuropathyに分類されると思われ、発症年齢、臨床所見、遺伝形式、地域性などからHMSN-Pとはまったく

\* The establishment of disease entity of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P).

\*\* Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学附属北部医療センター(〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字男山481); North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 629-2261, Japan.

\*\*\* Hiroshi TAKASHIMA, M.D., Ph.D.: 鹿児島大学医学部神経内科・老年病学; Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.

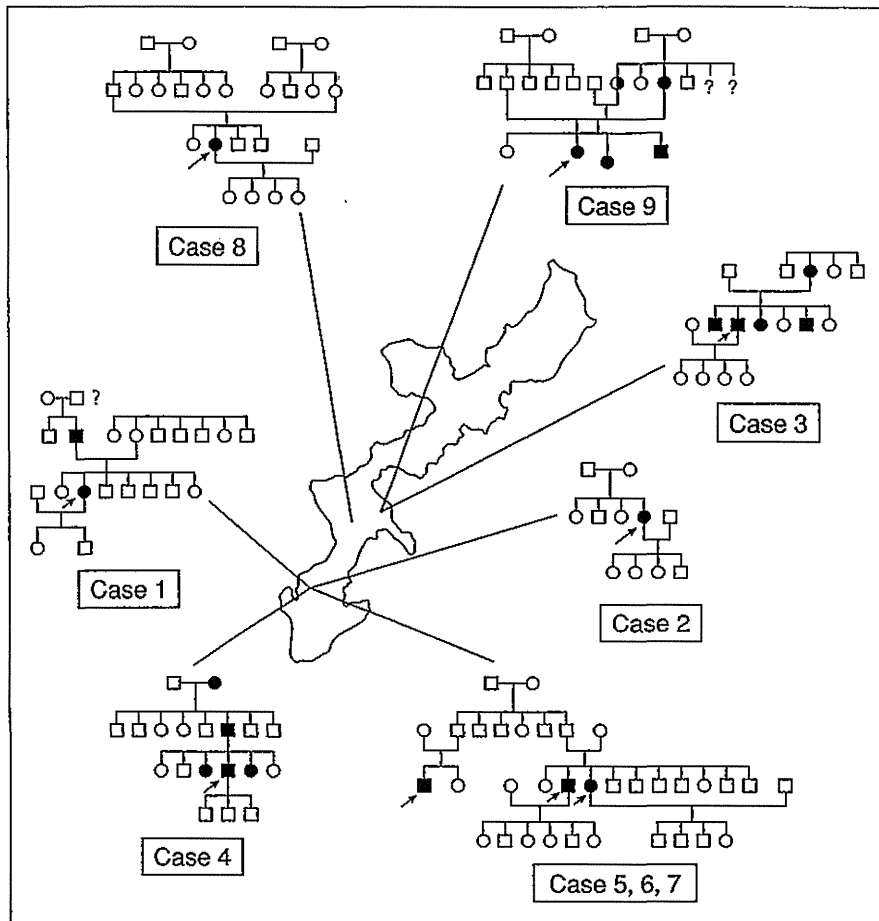


図1 1985年に厚生省(当時)研究班会議で初めてHMSN-Pが報告された  
 その後の調査から、HMSN-Pは沖縄県の8人/人口10万人であり、沖縄本島を  
 中心に100名以上のHMSN-P患者がいると推定される。(文献<sup>2)</sup>より引用)

異なる疾患である<sup>9)10)</sup>。これまで「琉球型」という言葉は、Kondoらによる琉球型筋萎縮症にしか用いられたことがなく、HMSN-Pに対して使用することは混同するため避けなければならないと考える。

中原らが、1985年に厚生省(現、厚生労働省)「筋ジストロフィー症の疫学、病態および治療開発に関する研究」班会議で報告し<sup>2)</sup>、1989年に「沖縄本島にみられる特異なHMSN」として17例中9例の臨床的特徴を記載している(図1)<sup>11)</sup>。この中で本症は、常染色体優性遺伝形式であり、CKの上昇を伴う近位優位の筋力低下、電気生理学的にも明確にとらえられる感覚障害、約10年で歩行不能となる特徴を持ち、進行すると人工呼吸器を必要とするほどの筋萎縮を起こし、頸部以下はほとんど動かなくなるほどに悪化することを明らかにした。また、この報告の中で、本症は、motor neuron disease(MND)、HMSN、

SMAのような分類でははっきりと分けられない病型であることも述べられている。

当時、沖縄病院ではご遺族から病理解剖の承諾を頂くことはきわめて困難であったが、1994年に初めてHMSN-P例の病理解剖が行われ、1995年3月4日に沖縄病院で行われた第159回沖縄神経懇話会でCPCが行われた。その病理学的特徴は、脊髄全長にわたる後索の著明な萎縮、神経線維の脱落、脊髄前角神経細胞の著しい脱落とグリオシス、後根神経節細胞の脱落、末梢神経有髄線維の著明な脱落であった<sup>1)</sup>。

### HMSN-Pの遺伝子座

1997年、われわれはマイクロサテライトマーカーを用いた遺伝子連鎖解析を行い、DNAマーカー-D3S3652, D3S1591, D3S1281でそれぞれ最大lod score 4.63, 3.13, 3.09( $\theta=0.0, 0.043, 0.031$ )を得たことより、疾患遺伝子座を3q13領域

に絞り込んだ<sup>11)</sup>。この領域の9種類のDNAマーカーを用いたDISMULTによる分析では、lod score 4.93 ( $p < 0.00000095$ )であり、この領域に強い連鎖不平衡が示された。さらに家系を超えて疾患に連鎖したハプロタイプが共通であることを見出し、創始者効果についても報告した<sup>12)</sup>。

### HMSN-P疾患単位の確立

1997年、われわれは詳細な臨床症候、電気生理検査所見、筋病理所見、剖検病理所見も含めて報告し、新しい疾患として世界的に認識されるに至った<sup>11)</sup>。この報告により、メンデル遺伝病のデータベースであるOMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) に登録された。本症の臨床的な特徴は、①常染色体優性遺伝形式、②成人発症、緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下、③四肢、体幹の筋痙攣、fasciculations、④深部腱反射の低下・消失、⑤異常知覚、深部感覚障害を伴う感覚障害、⑥電気生理学的検査にて軸索優位の運動・感覚神経障害、⑦血清CK値の上昇、⑧脂質異常症、耐糖能異常の合併、⑨末梢神経有髄神経の著明な脱落である。

電気生理学的検査では、針筋電図においてchronic denervation, reinnervationの所見、fasciculationの頻発、complex repetitive discharge (CRD)、neuromyotonic dischargeなどを認め、神経伝導検査では病初期からF-wave後のafter-dischargeが出現し、中期以降にはCMAPの低下ないし消失がみられる。感覚障害の自覚症状に比べて感覚神経の障害が強く、上肢、下肢ともに導出不能例もしばしば経験する<sup>11)13)</sup>。

病理所見として、前角細胞と後根神経節、後索の強い障害を認めたため、当時の定義に当てはめると、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やSMAなどの運動ニューロン病に分類することは考えにくく、われわれは本疾患をHMSN-Pと名づけた。OMIMでは、OMIM604484の番号を与えられ、Hereditary Motor and Sensory Neuropathy, Okinawa type (HMSNO)、proximal type (HMSNP)などと命名されている。疾患の位置づけは、成人型のSMAと似るが感覚障害の合併の点でSMAには合致しない。CMT2とは、近位筋優位の障害という点で異なる。最も類似する疾患は、球脊髄性筋

萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy : SBMA) で、muscle crampや近位優位の筋力低下の症候、CK上昇など、多くの点で類似している。SBMAはX染色体遺伝の疾患で遺伝子異常も同定されており完全に異なる疾患であるが、臨床的にはHMSN-PはSBMAに比べ、球症状が軽く、逆に感覚障害はより強い点が鑑別点となる。HMSN-Pの発症は、17~50歳で通常40歳前後にmuscle crampで始まる。経過はSBMAに比べ、筋力低下の進行が早くまた重篤で、5~20年の経過で歩行不能となり、10~25年の経過で呼吸不全に陥る。進行期には人工呼吸器管理となり、頸部以下の運動機能はALSと同様に著しく制限される重篤な疾患である。Fujitaらは、HMSN-Pの脳幹病変に着目し、運動神経にALSの原因遺伝子の一つであるoptineurinの異常を認めている<sup>14)</sup>。その結果に基づいて、HMSN-Pは家族性ALSに分類すべきとの指摘もある<sup>15)</sup>。今後、HMSN-Pの名称もより病態にふさわしいものに替わっていくかもしれない<sup>16)</sup>。

現在の遺伝性神経筋疾患の分類を主導する米国ワシントン大学のNeuromuscular homepage (<http://neuromuscular.wustl.edu/>)によると、HMSN-Pは、常染色体優性遺伝性のCMT axonal typeに分類され、一方で、hereditary motor syndromeのSMAの特殊型としても分類されている。この疾患が発見された当時では、運動ニューロン病やHMSNの種類は数えるほどしかなかったが、現在はHMSNだけでも80種類以上、運動ニューロン病も70以上の型に分けられている。HMSN-Pはこの中間的な位置にあるが、HMSNの多様性から考えればこのような疾患が存在することも当然であり、TFG異常としての今後の分子遺伝学的病態解析の発展が期待される。

HMSN-Pは、後根神経節細胞の障害を中心とした後索・末梢神経障害と脊髄前角の脱落を主病変とする疾患であると考えられる。したがって、“neuropathy”ではなく、“neuronopathy”と考えるべきである。HMSN-Pは、成人発症の常染色体優性遺伝であり、本人の発症時点ですでに遺伝的リスクが次世代に広がっている可能性が高く、血縁者への適切な遺伝カウンセリングが必要とされる遺伝性神経疾患である。

表 1 沖縄型と関西型HMSN-Pの比較検討

	沖縄型	関西型
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性
筋力低下の発症年齢(歳)	40~50歳代	40~50歳代
歩行不能年齢(歳)	50~60歳代	50~60歳代
症状・経過		
緩徐進行性*	+	+
四肢近位筋優位の筋力低下	+	+
四肢・体幹の筋痙攣, fasciculation	+	+
腱反射の低下・消失	+	+
深部感覚障害を伴う感覚障害	+	+
電気生理学的検査		
軸索優位の運動・感覚神経障害	+	+
末梢神経有髄神経の著明な脱落	+	+
血清CK値の上昇	+	+
脂質異常症, 耐糖能異常の合併	+	±
脊髄前角細胞, 後索障害	+	+
疾患遺伝子変異	<i>TFG</i> c.854C>T	<i>TFG</i> c.854C>T
ハプロタイプ		
MS1	309	313
Ss532644308	T	C

\* 数年の経過で死亡する例も報告されている。(文献<sup>15)</sup>より引用)

## HMSN-Pの世界的広がり

2007年, Maedaらは沖縄出身日系ブラジル人家系のHMSN-Pを報告した<sup>17)</sup>. 注目すべき点は, 沖縄家系, 後で述べる関西家系と同様に, このブラジル人家系も「家族性ALS」と診断されていたことである. したがって, HMSN-Pは, 海外においても他の類似疾患と診断されている可能性が高く, 沖縄県, 滋賀県以外の国内のみならず, 世界中に広く存在する可能性が高いと考えられた. ブラジル移民開始後, 100年以上経過しているが, 沖縄県からは1908年以来, ブラジルに約13万人, アメリカ合衆国に約8万人, ペルーに約4万人, アルゼンチンに約3万人, ポリビアに約1万人, カナダに1,500人, メキシコに650人, その他の国々に約7,250人が移住している. 沖縄から移住した先祖をもつ日系ブラジル人のHMSN-P家系が見出されたことは<sup>18)</sup>, HMSN-Pが単に沖縄県に限定されたものではなく, 沖縄県民が移住した国々に広く存在することを示唆している.

## 関西型(滋賀型)HMSN-P

高橋らは, 1984年滋賀県C町の検診を行い,

筋萎縮症を呈する2家系を見出し, 常染色体優性遺伝, 近位筋優位の筋萎縮, 軸索性末梢神経障害, CK値の軽度上昇などの特徴を報告している<sup>19)</sup>. おそらく, 関西型の最初の学会報告は, 水田らによる報告であろう<sup>20)</sup>. その後, 高橋らは沖縄型との臨床的類似点と相違点を指摘している<sup>21)</sup>. 一方, 梶らは, 関西型の家系調査と連鎖解析を進め, その遺伝子座を沖縄型HMSN-Pとほぼ同じ第3染色体セントロメア近傍に遺伝子座をマッピングした<sup>22)</sup>. 以後, 関西型HMSN-Pと呼ばれ, 沖縄型HMSN-Pとの類似点・相違点が論議されてきた(表1).

## HMSN-P原因遺伝子*TFG*の解明

2012年, IshiuraらによりついにHMSN-Pの原因遺伝子がTRK-fused gene(*TFG* c.854C>T, p.Pro285-Leu)変異であることが解明された<sup>3)</sup>. ハプロタイプ解析の結果, 沖縄家系と滋賀家系の*TFG*変異は独立した起源をもっていることも明らかとなった. *TFG*の解明は大きな反響を呼び, 諸外国から類似家系の報告が行われている<sup>4,5)</sup>. HMSN-Pにおける変異と異なる新たな*TFG*ホモ接合変異による家族性痙攣性対麻痺例も報告されている<sup>6)</sup>. われわれが当初から予想していたように,

HMSN-Pが国内のみならず世界中に広く存在すること、HMSN-Pの研究が運動ニューロン病の病態解明につながる事が明らかとなった。

今後、HMSN-P家系および類似家系の国際疫学調査、HMSN-P患者の神経組織における分子病理学的検討、TFGの詳細な機能解明、TFG変異マウス・iPS細胞の作成などによる病態解明と治療法の開発が期待される。

## 文 献

- 1) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997 ; 41 : 771-80.
- 2) 大城盛夫, 中原啓一, 末原雅人, ほか. 沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例. 厚生省神経疾患委託研究費「筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究」班. 昭和59年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1985. p. 5-9.
- 3) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 320-9.
- 4) Lee SS, Lee HJ, Park JM, et al. Proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance association with mutation in the TRK-fused gene. *JAMA Neurol* 2013 ; 70 : 607-15.
- 5) Campellone JV. Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal predominance (HMSN-P). *J Clin Neuromuscul Dis* 2013 ; 14 : 180-3.
- 6) Beetz C, Johnson A, Schuh AL, et al. Inhibition of TFG function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 5091-6.
- 7) Nakagawa M, Nakahara K, Yoshidome H, et al. Epidemiology of progressive muscular dystrophy in Okinawa, Japan. *Neuroepidemiology* 1991 ; 10 : 185-91.
- 8) 川平 稔, 中原啓一, 末原雅人, 納 光弘. 沖縄県における筋萎縮症について. 厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究」班. 昭和58年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1983. p. 167-9.
- 9) Kondo K, Tsubaki T, Sakamoto F. The Ryukyuan muscular atrophy. An obscure heritable neuromuscular disease found in the islands of southern Japan. *J Neurol Sci* 1970 ; 11 : 359-82.
- 10) 中里 厚, 木下真男, 里吉啓二郎. “琉球型筋萎縮症”の一例. *臨床神経* 1977 ; 17 : 353-6.
- 11) 中原啓一, 末原雅人, 中島洋明, ほか. 南九州における神経疫学の実態—筋萎縮性疾患を中心として. *神経研究の進歩* 1989 ; 33 : 840-52.
- 12) Takashima H, Nakagawa M, Suehara M, et al. Gene for hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form) mapped to 3q13.1. *Neuromuscul Disord* 1999 ; 9 : 368-71.
- 13) 末原雅人. 神経ネットワークシリーズ. 沖縄型家族性神経原性筋萎縮症. *医療* 2001 ; 55 : 101-3.
- 14) Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 1402-3.
- 15) Maeda K. Heterogeneous prognosis for hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance. *J Neurol Disord Stroke* 2013 ; 1 : 1006.
- 16) Nakagawa M. Optineurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 1299.
- 17) Maeda K, Sugiura M, Kato H, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 ; 109 : 830-2.
- 18) Patroclo CB, Lino AM, Marchiori PE, et al. Autosomal dominant HMSN with proximal involvement: new Brazilian cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 ; 67 : 892-6.
- 19) 高橋光雄. 滋賀県家族性筋萎縮症の検診の思い出. *末梢神経 Peripheral Nerve* 2006 ; 17 : 87-8.
- 20) 水田英二, 斉田恭子, 斉田隆彦, ほか. Proximal dominant weaknessを呈したhereditary motor sensory neuropathy type IIの1家系(会). *臨床神経*

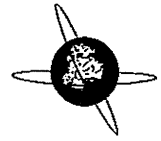
1988 ; 28 : 1082.

21) 高橋光雄, 三井良之, 依藤史郎, ほか. 滋賀県で  
みいだされた近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロ  
パチーの臨床報告. 臨床神経 2007 ; 47 : 571-6.

22) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al. Refinement of a

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

\* \* \*



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



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

<sup>a</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>b</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

See Editorial, pages 1714–1715

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Available online 30 April 2013

#### Keywords:

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

### HIGHLIGHTS

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

### ABSTRACT

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

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

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

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

**Significance:** ADCB could be the mechanism for muscle fatigue in chronic lower motor neuron diseases.

© 2013 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author. Address: Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan. Tel.: +81 75 251 5793; fax: +81 75 211 8645.

E-mail address: [y-noto@koto.kpu-m.ac.jp](mailto:y-noto@koto.kpu-m.ac.jp) (Y.-i. Noto).

### 1. Introduction

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

widely known that fatigue is one of the most disabling symptoms in patients with multiple sclerosis (MS) (Krupp et al., 1988) and those with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (Boukhris et al., 2005; Bissay et al., 2008). Activity-induced fatigue and weakness were also described in not only patients with MS and CIDP but also with multifocal motor neuropathy (Capellen-Smith et al., 2000; Kaji et al., 2000; Vucic et al., 2010; Straver et al., 2011).

In addition to demyelinating diseases, patients with a neurodegenerative motor neuron disorder often complain of fatigability. Persistent fatigue is a common complaint in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and spinal muscular atrophy (SMA) (Piepers et al., 2008; McElhiney et al., 2009), and is associated with an impaired quality of life (Robbins et al., 2001). Straver et al. demonstrated that SMA patients had activity-induced weakness more often than normal subjects (Straver et al., 2011). Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is also a slowly progressive lower motor neuron disease, and SBMA patients may therefore show fatigability.

Activity-induced fatigue and weakness are caused by repetitive activity or exertion. It has been suggested that this phenomenon is attributable to activity-dependent conduction block (ADCB) arising in demyelinated axons. After repetitive firing, ionic concentration gradients in the axon are restored by increased  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump activity (Bostock and Grafe, 1985). Thus, with each pump-cycle, three  $\text{Na}^+$  ions are expelled and only two  $\text{K}^+$  ions enter (i.e., electrogenic pump), and the axons hyperpolarized by the pump (Schoepfle and Katholi, 1973), resulting in a decrease in the safety factor for impulse transmission. Nerve conduction is blocked if the safety factor is below unity due to leakage of the driving current caused by demyelination. In lower motor neuron disorders, the safety factor could also be reduced at the distal branching points due to collateral sprouting. Therefore, it is possible that ADCB could occur and may contribute to fatigue and weakness in SMA and SBMA patients.

We have developed a novel method to assess axonal activity-dependent hyperpolarization at a constant stimulus frequency using intra-muscular axonal stimulated-single fiber electromyography (s-SFEMG) (Noto et al., 2011). It was shown that tetanic stimulation at a constant rate (5, 10, and 20 Hz) resulted in a significant latency increase in single human motor axons, the extent of which depended on the stimulus frequency. This technique may detect ADCB if the safety factor is significantly reduced by demyelination or increased branching.

Given the recent interest in the mechanism of fatigue and weakness in demyelinating or chronic neurogenic diseases, the aim of this study was to assess the severity of fatigue in patients with SMA or SBMA, and to investigate whether ADCB contributes to fatigue in such patients.

## 2. Patients and methods

The study was conducted at Chiba University Hospital between October 2009 and March 2011. Informed consent was provided by each subject, and all experiments and the study protocol were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with the approval of the Ethics Committee of Chiba University School of Medicine for Human Research Studies.

### 2.1. Subject

The present study included five different patient groups [SMA/SBMA, CIDP, MS, myasthenia gravis (MG), and axonal neuropathy] and normal subjects. The SMA/SBMA group ( $n = 22$ ) consisted of 5 SMA patients and 17 SBMA patients; one of the 5 SMA patients had

mutation of the SMN gene and the remaining SMA patients did not have genetic testing and were diagnosed based on the clinical/familial history and electrophysiological examination. All SBMA patients had expanded CAG repeats of the androgen receptor. Disease durations of SMA and SBMA patients were  $22.6 \pm 9.5$  (mean  $\pm$  SD) years and  $10.2 \pm 6.4$  years, respectively. Modified Rankin Scale scores were  $3.2 \pm 0.8$  and  $2.2 \pm 0.4$ .

The CIDP ( $n = 16$ ), MS ( $n = 31$ ), and MG ( $n = 33$ ) groups consisted of consecutive patients in the study period. Neuropathy patients ( $n = 20$ ) consisted of 13 patients with diabetic polyneuropathy, 6 with vasculitic neuropathy and 1 with vitamin B12 deficiency. This study also included 58 normal healthy subjects; none of whom had a neurological disorder, systematic disease, or was taking medication affecting the peripheral nerve function.

s-SFEMG was performed in 21 SMA/SBMA patients, 6 CIDP patients, and 10 normal subjects who consented to the examination protocol.

### 2.2. Assessment of fatigue

Fatigue was assessed by the Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al., 1989). The FSS was developed as a method of evaluating fatigue in patients with MS and other conditions such as systemic lupus erythematosus. The FSS questionnaire is composed of the following 9 statements related to patients' subjective perception of fatigue and its consequences for everyday activities: 1. My motivation is lower when I am fatigued, 2. Exercise brings on my fatigue, 3. I am easily fatigued, 4. Fatigue interferes with my physical functioning, 5. Fatigue causes frequent problems for me, 6. My fatigue prevents sustained physical functioning, 7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities, 8. Fatigue is among my three most disabling symptoms, 9. Fatigue interferes with my work, family, or social life. Patients are asked to rate their level of agreement (toward 7) or disagreement (toward 0) with the 9 statements. The final score represents the mean value of the 9 items.

### 2.3. Stimulated-single fiber electromyography

s-SFEMG was performed in the extensor digitorum communis muscle (EDC) using a Nicolet Viking 4 EMG machine (Nicolet Biomedical Japan, Tokyo, Japan), as described previously (Noto et al., 2011). The recordings were made intra-muscularly with a concentric needle electrode (30 G; TECA elite US53153). The high pass filter was set to 2 kHz and the low pass filter to 10 kHz. Intra-muscular axonal stimulation was performed with a monopolar needle electrode (28 G; TECA U0809P02) and a reference surface electrode placed 2 cm laterally (Fig. 1). The stimulus duration was 0.1 ms. The distance between the stimulating and recording electrodes was 2 cm. The stimulus intensity was initially determined as 20% above the activation threshold of the target muscle action potential (MAP).

Before this study was performed, we predicted that blockings might occur due to slight movement of either the stimulating or recording electrodes produced by the muscle twitch. To avoid this phenomenon, the fingers of subjects and electrodes were fixed with a strap or a strut as shown in Fig. 1. In fact, during 20-Hz stimulation, the muscle twitch of the EDC muscle was not observed because 20-Hz axonal-stimulation produced persistent contraction of muscle bundles in all subjects. Therefore, the probability of blockings due to the movement of electrodes was low. We also observed the return of a previously blocked muscle action potential after rest in some recordings with blocking. However, we had to wait for over 15 min in each site in order to clear the effect of axonal hyperpolarization (Kiernan et al., 2004), and long time waiting





Fig. 1. The set up of stimulated-single fiber electromyography technique. To avoid slight movement of the stimulating and recording electrodes produced by the muscle twitch, fingers of the subject and electrodes were fixed with a strap or a metallic strut.

could not be tolerated for patients. For this reason, the re-stimulation after the rest was omitted.

When intermittent or persistent blockings were observed during stimulation, we increased the stimulus intensity by a further 20% of the previous intensity to secure supra-threshold stimulation. In consideration of tolerability of subjects, the extent of increasing stimulus intensity was up to 20%. A total of 2000 stimuli at 20 Hz were delivered. We examined 5 sites in the EDC in each subject and recorded the latency and shape of some MAPs, and calculated the percentage of MAPs with persistent or intermittent blockings. In this method, we defined persistent blocking as the condition whereby no MAP was evoked during the last 100 stimuli (1901–2000 times). The judgment of blocking was done by latency plotting with a special program for latency measurements (Medical Try System Co. Ltd., Tokyo, Japan).

#### 2.4. Data analysis

The Fisher exact test was used to analyze gender ratio, the differences in proportion of subjects who have high FSS score ( $\geq 4.0$ ) between groups. The Wilcoxon rank-sum test was used to compare differences in FSS between genders in the normal control group. The correlation between the FSS scores and age in normal controls was tested with Spearman's rank correlation coefficient. Dunnett's multiple comparison tests were applied between normal controls and disease groups. In all comparisons, a  $p$ -value of less than 0.05 was considered to be significant. All statistical analyses were performed using STATA software (Stata Corp., Texas, USA) and R software, which is open source and freely available (see <http://www.R-project.org>).

### 3. Results

#### 3.1. The fatigue severity scale scores

Clinical profiles and the fatigue severity scale (FSS) scores are shown in Table 1. The mean FSS score was significantly higher in the SMA/SBMA groups than in normal controls. Among the patient groups, the mean FSS score was higher in the SMA/SBMA group than in the other disease groups, although the differences were not significant. There was no significant association of the FSS scores with age or gender. When disabling fatigability was defined as an FSS score of 4.0 or above, as in previous studies (Armutlu et al., 2007; Kaynak et al., 2006), 36% of the normal subjects and 81% of the patients with SMA/SBMA had the degree of fatigue. The percentage of patients with fatigue was higher in the SMA/SBMA group than in the other disease groups.

On analyzing the correlation of the FSS scores with the age, disease duration, or modified Rankin scale score in each disease group, a positive correlation between the FSS scores and disease duration was found only in the MS group.

#### 3.2. Blockings in stimulated-single fiber electromyography

Total numbers of MAPs examined were 41 from 10 normal controls, 85 from 21 SMA/SBMA patients (5 SMA and 16 SBMA patients), and 23 from 6 CIDP patients. The number of examined MAPs per subject ranged from 1 to 9. Table 2 shows the detection rates of intermittent/persistent blocking in normal controls, as well as SMA/SBMA and CIDP patients. Also, in this population, the mean FSS score in the SMA/SBMA group was significantly higher than in normal subjects.

In normal controls, no blocking was observed during 2000 stimuli. A representative recording and the latency scattergraph of a single MAP from a single normal subject are shown in Fig. 2A, 3A, and Supplementary Video 1. The latency prolonged linearly. Although increased jitter with intermittent blockings was found in normal subjects because of subthreshold stimulation, the jitter and blockings disappeared with an increasing stimulus intensity.

In SMA/SBMA and CIDP patients, intermittent or persistent blockings were similarly observed at the 2000th stimulus. We calculated the detection rates of persistent/intermittent blockings at the 2000th stimulus. The percentages of them in SMA/SBMA and CIDP groups were 11.8/45.8 and 13.3/40.0%, respectively (Table 2). Fig. 2B, 3B, and Supplementary Video 2 illustrate a characteristic recording and latency plot of intermittent blocking (finally leading to persistent blocking) from a single SBMA patient. Jitter and blocking were clearly visible in real-time (Supplementary Videos 2, 3). Such a phenomenon was never detected in normal controls. No significant correlation between the FSS score and percentage of intermittent/persistent blockings was demonstrated in SMA/SBMA and CIDP patients.

Table 1  
Demographic, clinical findings and fatigue severity scale (FSS) score.

	Normal controls (n = 58)	SMA/SBMA (n = 22)	CIDP (n = 16)	Multiple sclerosis (n = 31)	MG (n = 33)	Neuropathy (n = 20)
Gender (M:F)	28:30	19:3**	13:3*	2:29**	16:17	9:11
Age; mean (range)	50 (20–85)	59 (37–75)	54 (23–79)	45 (20–65)	61 (24–83)**	60 (31–71)**
Disease duration (years); mean (range)	N/A	13.3 (1.5–34.0)	8.7 (0.2–22.0)	10.7 (1.3–38.0)	5.1 (2.0–6.9)	9.7 (0.2–30.0)
Modified Rankin Scale; median (range)	0	2 (2–4)**	2 (1–4)**	2 (1–4)**	1 (0–2)**	1 (1–4)**
FSS score; mean (SD)	3.5 (1.0)	4.9 (1.1)**	4.3 (1.4)	4.3 (1.6)*	4.0 (1.6)	3.6 (1.6)
FSS score $\geq 4.0$ (%)	36	81**	63	65*	61*	35

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. Normal control. SMA/SBMA, spinal muscular atrophy/spinal and bulbar muscular atrophy; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; MS, multiple sclerosis; MG, myasthenia gravis; N/A, not applicable.

Table 2

Detection rates of intermittent and persistent blockings during 2000 stimuli at 20 Hz in stimulated-single fiber electromyography and fatigue severity scale score.

	Normal controls	SMA/SBMA	CIDP
	n = 10	n = 21	n = 6
Gender (M:F)	6:4	18:3	5:1
FSS score; mean (SD)	3.8 (1.0)	4.9 (1.1)*	4.3 (1.5)
Intermittent blocking (%)***	0.0 (0.0)	11.8 (16.7)	13.3 (24.2)
Persistent blocking (%)***	0.0 (0.0)	45.8 (32.9)**	40.0 (23.5)*

$P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. Normal control, \*\*\*mean (SD); SMA/SBMA, spinal muscular atrophy/spinal and bulbar muscular atrophy; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; FSS, fatigue severity scale.

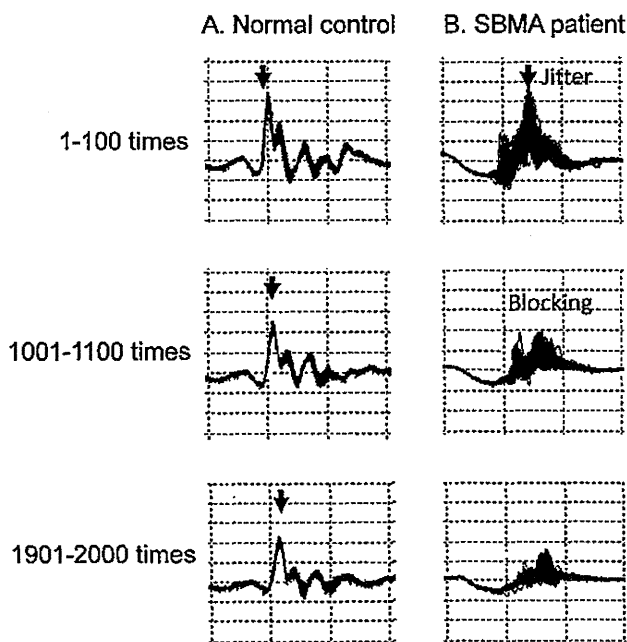


Fig. 2. Examples of superimposed single muscle action potentials during prolonged 20-Hz intramuscular microstimulation in the extensor digitorum communis muscle of a normal control (A) and a spinal and bulbar muscular muscular atrophy (SBMA) patient (B). Traces 1–100, 1001–1100, and 1901–2000 are shown separately. Note a gradual increase in latencies with no block of a muscle action potential (MAP) in a normal control (arrow in A), and jitter and subsequent blocking of a MAP in an SBMA patient (arrow in B).

#### 4. Discussion

The present study demonstrates that patients with SMA/SBMA have prominent muscle fatigue, as well as patients with MS or CIDP. s-SFEMG studies have shown that SMA/SBMA and CIDP patients might have ADCB phenomenon induced by high-frequency axonal stimulation, and that both baseline neuromuscular transmission failure and axonal hyperpolarization could contribute to the activity-dependent changes observed in this study. The pathophysiology and mechanisms of fatigue are different among the disorders. This study firstly shows evidence that ADCB could contribute to muscle fatigue in SMA/SBMA.

##### 4.1. Fatigue in neurodegenerative lower motor neuron disorders

In this study, "fatigue" means activity-induced muscle weakness and fatigability, not baseline muscle weakness and clinical severity. Demyelinating diseases, such as MS, MMN, and CIDP, often cause fatigability (Krupp et al., 1988; Boukhris et al., 2005; Bis-sen et al., 2008), and ADCB has been regarded as a mechanism of

fatigue in MS and MMN (Vucic et al., 2010; Kaji et al., 2000). A recent report showed that SMA patients exhibited fatigue to the same extent as MMN and CIDP patients using FSS (Straver et al., 2011). Our study confirmed that fatigue was a frequently disabling symptom in not only SMA but also SBMA patients.

There is no widely used method to assess activity-dependent weakness or fatigue. Although FSS alone could not discriminate between psychological disinclination and fatigue due to an impairment of nerve, neuromuscular junction or muscle, some questions of FSS are to assess activity-induced fatigue, and the FSS score correlated with motor function deficits (Huisinga et al., 2011).

##### 4.2. Mechanisms for blocking during 20-Hz stimulation

Our s-SFEMG technique detected axonal conduction failure during 20-Hz stimulation in SMA/SBMA and CIDP patients, whereas our method could not identify the site of blocking (axon, neuromuscular junction or muscle) accurately. This was a main limitation of our method. However we considered the main site of conduction failure we observed was axons. The possibility of electrode dislocation cannot be excluded as explanation of disappearance of some potentials. However we think it is possible that the change in the muscle action potential's shape is induced by hyperpolarization of the muscle fiber membrane as Bergmans (2012) emphasized in his recent commentary. This phenomenon was also consistent in this study. The change was generally observed in all subjects, and occurs not at random.

Our previous study demonstrated that tetanic stimulation at 20-Hz results in a significant latency increase in normal subjects (Noto et al., 2011). Along with previous studies, this phenomenon is believed to be induced by activation of the electrogenic  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump and resulting axonal hyperpolarization which leads to axonal conduction slowing (Vagg et al., 1998; Kuwabara et al., 2001; Kuwabara et al., 2002; Bergmans, 1970; Lin et al., 2000). Meanwhile, our previous study demonstrated the muscle action potential's shape became smaller and less sharp during stimulation. This phenomenon might be physiological, and was not due to a recording needle dislocation. Bergmans commented to this phenomenon in our previous study that the changes in waveforms and amplitudes in muscle action potentials during stimulation were caused by hyperpolarization of the muscle fiber membrane (Bergmans, 2012).

Regarding the physiological aspects of axonal firing, a 20-Hz stimulation is almost equivalent to physiological maximum voluntary contraction in EDC, and causes axonal hyperpolarization (Burke and Jankelowitz, 2009). This is the reason why we selected 20-Hz stimulation. As seen in Fig. 3B, the latency is gradually prolonged until the blocking occurs, although the dispersion of latencies (i.e., jitter) is also observed simultaneously. These findings may reflect activity-dependent hyperpolarization in the axon and the following blocking (i.e., ADCB).

This technique could not deny that blockings occur at the neuromuscular junction due to dysfunction of the synaptic terminal (e.g., the deficiency of acetylcholine in the axon). 20-Hz s-SFEMG with administration of cholinesterase inhibitor could solve this problem. However, it was difficult to perform it because of invasiveness. A further improvement in methodology is needed in future. In addition, recent studies reported that survival motor neuron protein deficiency produce neuromuscular junction dysfunction (Ling et al., 2012; Martinez et al., 2012). Although this factor might contribute to findings obtained from SMA patients, they were similar to findings in SBMA patients, and were not necessarily specific in SMA patients.

Also, our method was unable to calculate jitter values accurately. For this reason, we judged the intermittent/persistent blocking by latency plotting. Most of the blockings occurred a

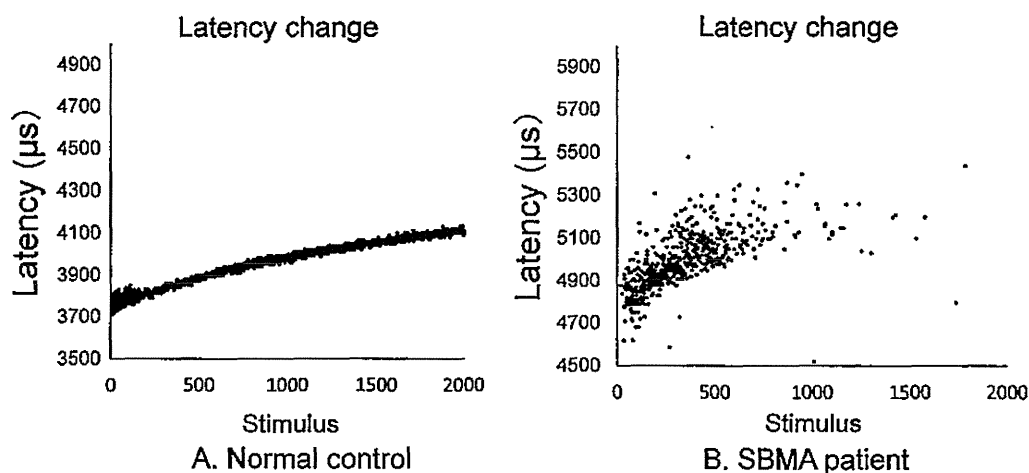


Fig. 3. Examples of the scatter plot of the latencies of single muscle action potentials during 20-Hz stimulation recorded from the extensor digitorum communis muscle of a normal control (A) and a spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) patient (B). The 2 subjects are the same as in Figure 2. Note a progressive increase in latencies during 2000 stimuli at 20 Hz in a normal control, and the dispersion of latencies and subsequent blocking in an SBMA patient.

few seconds after the start of stimulation, and they were judged as absolute blockings by enhancing the stimulus intensity. Enhancing level was set a further 20% of the previous intensity. Although it was difficult to ensure suprathreshold stimulation, the findings of SMA/SBMA and CIDP patients were distinctly different from that of normal controls in our method.

While there were some methodological limitations, blockings observed only during 20-Hz stimulation were likely to suggest conduction failure due to axonal hyperpolarization. Thus, these findings may reflect the existence of ADCB in physiological voluntary activity.

#### 4.3. Activity-dependent conduction block in SMA and SBMA

The mechanism of ADCB in demyelinating neuropathy has been discussed in previous studies (Burke and Jankelowitz, 2009; Park et al., 2011). In SMA and SBMA, the main pathology is slowly progressive axonal loss. ADCB in neurodegenerative lower motor neuron disorders may be related to increased multiple axonal branches associated with collateral sprouting. Computer model by Zhou et al. simulated action potential propagation from a parent myelinated branch through a single branch point to two myelinated daughter branches (Zhou and Chiu, 2001). In the study, action potentials in daughter branches were smaller than that in the parent branch. If an axon has many sprouting branches, an axonal driving current in each nerve terminal branches will be extremely small. Thereby the safety factor could become critically lowered in the nerve terminals. This condition leads to a vulnerability to conduction failure when axons are hyperpolarized. Stålberg et al. reported that paired blocking was seen in ALS and SMA patients using a voluntary-single fiber electromyography method (Stålberg and Thiele, 1972). They proposed that this type of blocking occurred in newly formed sprouts because myelination in new branches was premature and offered a low safety factor for transmission. However, we assume that blocking could also occur in the terminals of many mature branches considering the existence of an axonal hyperpolarization mechanism induced by activity.

This reinnervation mechanism may also partly contribute to ADCB in chronic demyelinating disease, such as CIDP and MMN, because denervation and collateral sprouting are seen in the pathology of these diseases (Bouchard et al., 1999; Van Asseldonk et al., 2003). In addition to reinnervation, axons with higher firing rates might be involved in ADCB in motor neuron disorders. Vucic

et al. demonstrated relatively larger increases in the threshold following activity in ALS patients than in healthy controls (Vucic et al., 2007). The central drive for higher firing rates in surviving axons would cause a greater impulse load on the axon also in SMA and SBMA. It is clinically relevant to explore the ionic mechanisms for muscle fatigue, which may provide a new treatment option by modulating the pump activity and specific ionic currents.

#### Disclosure

Drs. Noto, Misawa, Mori, Kawaguchi, Kanai, Shibuya, Iose, Nasu, Sekiguchi, Beppu, Ohmori, and Nakagawa report no disclosures. Dr. Kuwabara serves as an Associate Editor of *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, and as an Editorial Board Member of *Clinical Neurophysiology*.

#### Acknowledgement

Supported in part by Grants-in-Aid for the Research Committee of CNS Degenerative Diseases (M.N. and S.K.), Research Committee of Intractable Diseases (Neuroimmunological Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (M.N. and S.K.), and Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (23591269) (K.K.).

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.12.053>.

#### References

- Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007;30:81–5.
- Bergmans J. Characteristics of post-tetanic hyperpolarisation of a bundle of myelinated nervous fibers. *C R Seances Soc Biol Fil* 1970;164:1254–61.
- Bergmans J. Serendipity in nerve excitability research. *Clin Neurophysiol* 2012;123:422–3.
- Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. Fatigue as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;38:1653–7.
- Bostock H, Grafe P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J Physiol* 1985;365:239–57.

- Bouchard C, Lacroix C, Plante V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;52:498–503.
- Boukhris S, Magy L, Gallouedec G, Khalil M, Couratier P, Gil J, et al. Fatigue as the main presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of 11 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:329–37.
- Burke D, Jankelowitz SK. Fatigue in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009;39:713–4.
- Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, Mogyoros I, Burke D. Activity-dependent hyperpolarization and conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2000;48:826–32.
- Huisinga JM, Filipi ML, Schmid KK, Stergiou N. Is there a relationship between fatigue questionnaires and gait mechanics in persons with multiple sclerosis? *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:1594–601.
- Kaji R, Bostock H, Kohara N, Murase N, Kimura J, Shibasaki H. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2000;123:1602–11.
- Kaynak H, Altintas A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Agaoglu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:1333–9.
- Kiernan MC, Lin CS, Burke D. Differences in activity-dependent hyperpolarization in human sensory and motor axons. *J Physiol* 2004;558:341–9.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435–7.
- Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS, Mogyoros I, Burke D. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve* 2002;25:176–84.
- Kuwabara S, Lin CS, Mogyoros I, Cappelen-Smith C, Burke D. Voluntary contraction impairs the refractory period of transmission in healthy human axons. *J Physiol* 2001;531:265–75.
- Lin CS, Mogyoros I, Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Burke D. Accommodation to depolarizing and hyperpolarizing currents in cutaneous afferents of the human median and sural nerves. *J Physiol* 2000;529:483–92.
- Ling KK, Gibbs RM, Feng Z, Ko CP. Severe neuromuscular denervation of clinically relevant muscles in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2012;21:185–95.
- Martinez TL, Kong L, Wang X, Osborne MA, Crowder ME, Van Meerbeke JP, et al. Survival motor neuron protein in motor neurons determines synaptic integrity in spinal muscular atrophy. *J Neurosci* 2012;32:8703–15.
- McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, Goetz R, Mitsumoto H. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1146–9.
- Noto Y, Misawa S, Kanai K, Sato Y, Shibuya K, Iose S, et al. Activity-dependent changes in impulse conduction of single human motor axons: a stimulated single fiber electromyography study. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2512–7.
- Park SB, Lin CS, Burke D, Kiernan MC. Activity-dependent conduction failure: molecular insights. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:159–68.
- Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, van Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 2008;255:1400–4.
- Robbins RA, Simmons Z, Bremer BA, Walsh SM, Fischer S. Quality of life in ALS is maintained as physical function declines. *Neurology* 2001;56:442–4.
- Schoepfle GM, Katholi CR. Posttetanic changes in membrane potential of single medullated nerve fibers. *Am J Physiol* 1973;225:1501–7.
- Stålberg E, Thiele B. Transmission block in terminal nerve twigs: a single fibre electromyographic finding in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:52–9.
- Straver DC, van den Berg LH, van Doorn PA, Franssen H. Symptoms of activity-induced weakness in peripheral nervous system disorders. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:108–12.
- Vagg R, Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D. Activity-dependent hyperpolarization of human motor axons produced by natural activity. *J Physiol* 1998;507:919–25.
- Van Asseldonk JT, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke JH, Franssen H. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. *Brain* 2003;126:186–98.
- Vucic S, Krishnan AV, Kiernan MC. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1202–8.
- Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin Neurophysiol* 2010;121:809–17.
- Zhou L, Chiu SY. Computer model for action potential propagation through branch point in myelinated nerves. *J Neurophysiol* 2001;85:197–210.