

201442071A

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)))

シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に
関するエビデンスを構築する研究
(H26-委託 (難) ー一般ー071)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務責任者 中川 正法

平成27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、京都府公立大学法人が実施した平成 26 年度「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)))

シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に
関するエビデンスを構築する研究
(H26-委託 (難) 一般-071)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務責任者 中川 正法

平成27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に 関するエビデンスを構築する研究	
京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長 中川 正法	----- 2
II. 委託業務成果報告	
1. 足部における3次元的形態解析研究とバイオメカニクス的研究	
札幌医科大学医学部整形外科学講座 教授 山下 敏彦	----- 10
2. Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断	
鹿児島大学歯学部総合研究科 神経内科・老年病学講座 教授 高嶋 博	----- 12
3. シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究	
産業医科大学医学部リハビリテーション医学 講師 松島 康之	----- 15
4. シャルコー・マリー・トゥース病に伴う足部変形に対する観血治療法の成績 と治療術式の検証	
名古屋市立大学大学院リハビリテーション医学分野 教授 和田 郁雄	----- 17
5. シャルコー・マリー・トゥース病の下肢装具選定の指標作成に向けて	
国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部 医長 小林 庸子	--- 19
6. 劣性軸索型および混合型 Charcot-Marie-Tooth 病における <i>COX6A1</i> 変異	
山形大学医学部小児科学講座 医員 阿部 暁子	----- 21
7. Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システム構築	
京都府立医科大学 総合医療 医学教育学講座 准教授 滋賀 健介	----- 24
III. 学会等発表実績	----- 27
IV. 研究成果の刊行物・別冊	----- 33
V. 班会議・公開講座・班員名簿	-----193

委託業務成果報告(総括)

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業)))
委託業務成果報告

シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究

業務責任者 中川正法
京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth : CMT) 病は原因遺伝子が 50 種類以上ある希少神経難病である。CMT の遺伝子診断の進展に比して、CMT 診療に関するエビデンスは極めて不十分である。CMT の診断・治療・ケアに関するエビデンスの蓄積と病態解明・治療法開発が求められている。本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、小児科医、CMT 患者会と協力し、①CMT 患者レジストリー (CMT Patient Registry : CMTPR) のシステム構築、②CMT 啓発活動 (CMT 診療マニュアル改訂、CMT 公開講座開催など)、③就労支援活動、④下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) 医師主導治験への協力、⑤CMT1A 患者に対するアスコルビン酸投与と末梢神経軸索興奮性の検討、⑥CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法の診療マニュアルの作成、⑦関連研究班との共同による CMT の遺伝子診断・分子疫学研究の推進、⑧iPS 細胞による CMT の病態解明と治療法の開発等を行う。特に、初年度には CMT 患者レジストリー (CMTPR) のシステムを構築し、次年度より患者登録を開始する。本研究により、わが国における CMT の診療向上が図られ、CMT 患者の診療環境、生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になる。

担当責任者：

札幌医科大学整形外科	山下 敏彦
山形大学小児科学	阿部 暁子
国立精神・神経医療研究センター・ リハビリテーション医学	小林 庸子
名古屋市立大学リハビリテーション医学	和田 郁雄
産業医科大学リハビリテーション医学	松嶋 康之
鹿児島大学神経内科学	高嶋 博
京都府立医科大学総合医療・医学教育学	滋賀 健介

重症例もある。50種類以上の原因遺伝子があるが、同一遺伝子の異常でも異なる臨床型を示す場合がある。CMTの遺伝子診断は大きく進展しているが、CMTの診療内容に関するエビデンスは世界的に見ても極めて不十分である。CMTの診断・治療・ケアに関するエビデンスの蓄積と病態解明・治療法開発が求められている。先行研究では、CMT患者実態調査、HAL®の医師主導治験、CMT療養マニュアルの刊行・普及、ホームページ作成、市民公開講座、分子疫学研究を行った。文科省疾患特異的iPS細胞拠点と協力しiPS細胞作成等が進行中である。

本研究では、神経内科医、整形外科医、小児科医、リハビリテーション医、CMT患者会と協力し、CMTの診療向上に関するエビデンス構築とCMT患者の療養環境の改善を主目的として、①国内外のCMT患者診療状況の調査およびCMT患者レジストリー (CMT Patient Registry : CMTPR) のシステム構築、②CMTに関する啓発活動、③就労支援活動、④下肢装着型

A.研究目的

CMTは四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す希少神経難病である。わが国のCMT有病率は明かではないが、欧米では1/2500人とされている。CMTの臨床症状は多様で、呼吸不全・人工呼吸器を必要とする

補助ロボット (HAL-HN01) 医師主導治験への協力、
⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性の検討、⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のエビデンスの蓄積と診療ガイドライン化への取り組み、⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進、⑧iPS細胞によるCMTの病態解明と治療法の開発等を行う。

特に、初年度にはCMT患者レジストリー (CMTPR) システムの構築を研究班の最重要課題と位置づけ、次年度より患者登録を開始する。さらに、国際的な共同研究を進める。本研究により、わが国におけるCMTの診療エビデンスを作成し、CMTの診療向上が図られ、CMT患者の診療環境、生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になる。

本研究は、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、小児科医、基礎研究者、理学療法士、作業療法士とCMT患者会との共同研究である点で独創的である。

B.研究方法

①CMT患者レジストリー (CMT Patient Registry : CMTPR) のシステム構築

初年度にCMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するシステムを構築する。将来的な臨床治験の体制を整える。

②CMTに関する啓発活動

CMT診療マニュアルの改訂・普及、啓発パンフレットの作成、ホームページの充実、市民公開講座の開催、およびCMT相談活動をCMT患者会と協力して行う。

③就労支援活動 就労上の問題点に関する医学的支援を行う。

④下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) 医師主導治験への協力

厚労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 孝先生) と共同で行う。

⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性の検討

アスコルビン酸 20mg/kg/日、48 週間の経口投与前後での Qtrac を用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行い、2 年間のまとめを行う。

⑥CMT患者の手・足変形に対する外科的療法、リハビリテーション、装具療法のエビデンス作成とガイドライン化への取り組み

手の外科、足の外科の専門医と共同して、CMT患者に対する手術適応、手術方法、術後療法、適切な麻酔法、リハビリテーション、装具療法についてのエビデンスを検討し、ガイドライン化を目指す。

⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進

既知の遺伝子異常がないCMTについては次世代シーケンサー、エキソーム解析等を用いて、その原因遺伝子を解明する。「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(山村 隆班長)、「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(高嶋博班長)」と連携して行う。

⑧CMTの病態解明・治療法開発

遺伝子異常が明らかなCMTに関しては、iPS細胞、培養細胞、動物モデル(ショウジョウバエ:京都工芸繊維大学等との共同研究)等を用いて、その発症メカニズムを解明し治療法を開発する。文科省疾患特異的iPS細胞拠点と協力し、iPS細胞(PMP22とMFN変異のiPS細胞は作成済み)やモデルマウスを用いて薬剤のスクリーニングを行い、新規治療薬を開発する。

(倫理面への配慮)

調査研究の対象とする個人の人権(発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど)を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得ている(BMRTC-818-1)。

C.研究結果

①CMT患者レジストリー（CMT Patient Registry : CMTPR）のシステム構築。

CMT患者診療状況の調査およびCMT患者レジストリーのシステム構築に関しては、富士通と委託契約を行い、CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するCMT Patient Registry (CMTPR) のシステムを構築した。平成27年3月から試験運用を行い、次年度より本格運用の予定である。

以下のような入力画面を作成した。



図1. 初期入力画面

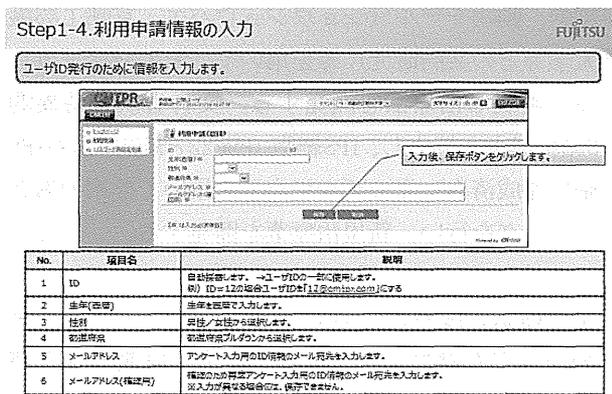


図2. 利用申請情報の入力画面

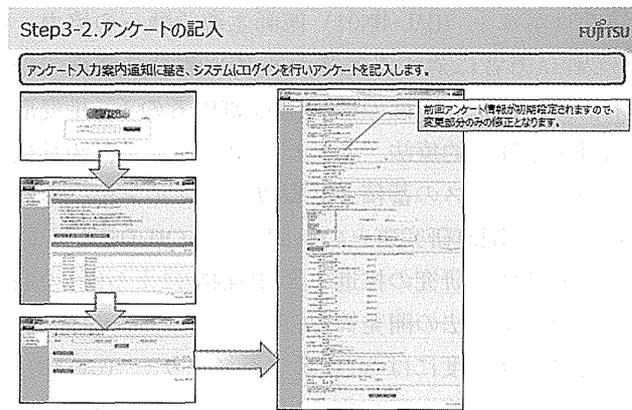


図3. アンケートの記入画面

②CMTに関する啓発活動。

CMT診療マニュアルの改訂・普及、啓発パンフレットの作成準備中である。市民公開講座を鹿児島市（平成26年11月9日、参加者43名）、名古屋市（平成26年12月7日、参加者44名）、東京都（平成27年1月18日、参加者72名）の3カ所で開催した（図4）。



図4. CMT公開講座名古屋会場

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）神経変性疾患領域における調査研究班（中島健二班長）と協力して、CMTに関する指定難病の認定基準および調査票の作成を行った。

③労支援活動。

労支援活動では、この間、複数名が企業へ就職した。

④下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) 医師主導治験への協力。

同医師主導治験をCMT患者2例に対して行った。

⑤CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性の検討。

平成26年度にQTRACを施行したCMT1A患者は男性6人、女性16人であった。アスコルビン酸非投与群との比較検討を行っている。

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

図5のようなフローチャートを作成し、検討中である。

補装具フローチャート (案)

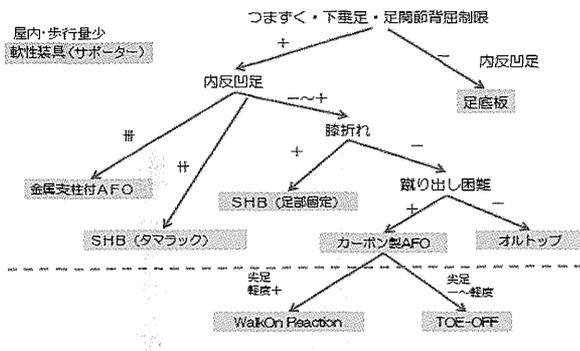


図5. 装具フローチャート (小林庸子先生案)

⑦関連研究班との共同によるCMTの遺伝子診断・分子疫学研究の推進。

既知の遺伝子異常がない場合は、高嶋班と協力して次世代シーケンサー、エキソーム解析等を用いて、その原因遺伝子を解明している (図6)。新規の遺伝子変異に関しては連鎖解析を行っている。

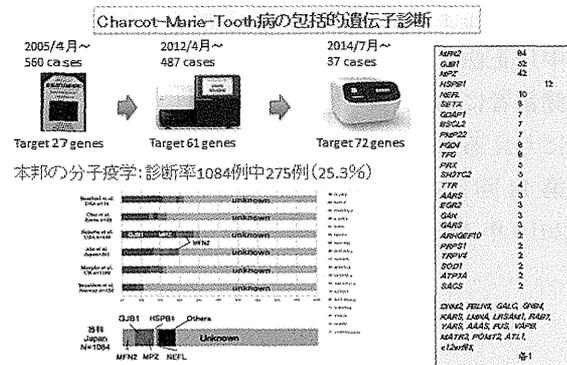
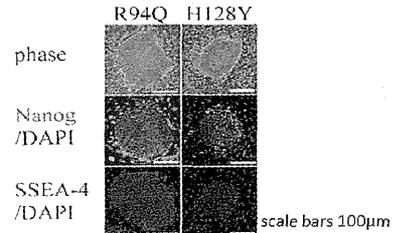


図6. CMTが疑われた1084例の解析結果。

⑧CMTの病態解明・治療法開発。

遺伝子異常が明らかなCMTに関しては、iPS細胞 (PMP22とMFN変異のiPS細胞は作成済み) (図7) やモデルマウスを用いて薬剤のスクリーニングを行い、新規治療薬の探索を行っている。

①CMT2A2(MFN2変異)患者iPS細胞



②CMT2A2患者iPS細胞由来運動神経細胞

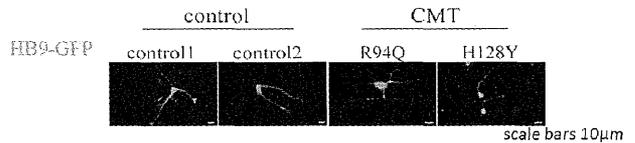


図7. CMT患者血液から作成したiPS細胞とiPS細胞由来の運動神経細胞

D. 考察

初年度は、CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するCMTPRシステムをシステム会社 (富士通) と共同で構築し、試験運用を行った。次年度より、患者登録を本格的に開始する予定である。本システムにより、CMT患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT患者の自然史が明らかになることが期待される。

調査内容の作成に関して、現在の重症度を評価する方法に苦慮した。CMT患者自身の主観的評価と医師による客観的評価の両方が行われることが理想である。しかし、現在、医療機関への定期的な通院をしていないCMT患者が多くいる可能性もあり、また、医師への負担なども考慮して、今回は前述したアンケート項目を作成した。今後は、今回の自覚的障害度評価法とCMT neuropathy scale (CMTNS)のような確立された評価法との相関性を調査する必要がある。

他の研究項目に関しても、研究分担者および研究協力者の献身的努力により確実に進歩していると考える。

E. 結論

CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry (CMTPR)」を構築した。本研究により、CMT 患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた臨床試験が行える体制が構築されると考える。本研究班の取り組みにより、CMT に関する診療内容の向上が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究代表者 中川正法

1. 論文発表

1. Azuma Y, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Identification of ter94, Drosophila VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, Drosophila FUS. Hum Mol Genet. 2014 Jul 1;23(13):3467-80.
2. Shimamura M, Nakagawa M, Yamaguchi M, et al. Genetic link between Cabeza, a Drosophila homologue of Fused in Sarcoma (FUS), and the EGFR signaling pathway. Exp Cell Res. 2014 Aug 1;326(1):36-45.
3. Noto Y, Shiga K, Nakagawa M, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Aug 4. on line.
4. Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb 4. [Epub ahead of print]
5. 中川正法. Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント。臨床神経 2014;54:950-952

2. 学会発表

1. 中川正法. 第 55 回日本神経学会学術集会 レクチャーシリーズ 6 診療に役立つ遺伝性ニューロパチーの話「Charcot-Marie-Tooth 病の診

療ポイント」2014 年 5 月 23 日 福岡

2. 能登祐一 第 55 回日本神経学会学術集会 Symposium 34 “Clinical Impact of Nerve Excitability Testing” [Insights into nerve excitability in Charcot-Marie-Tooth disease] 2014 年 5 月 24 日 福岡
3. Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. The 30th International Congress on Clinical Neurophysiology of the IFCN. “The effect of hand dominance on peripheral nerve excitability.” 2014 年 3 月 22 日 Berlin, Germany
4. Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa. The 7th Conference of the Peripheral Nerve Society (PNS)/Inflammatory Neuropathy Consortium (INC). “Axonal excitability changes immediately after IVIg in CIDP.” 2014 年 7 月 16 日 Dusseldorf, Germany
5. 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。
「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー患者に対する IVIg 投与直後の軸索興奮性評価。」
第 55 回日本神経学会学術大会。
2014 年 5 月 23 日 福岡
6. 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。
「軸索興奮性測定を行った acute motor conduction block neuropathy の 2 症例。」
第 25 回日本末梢神経学会学術集会。
2014 年 8 月 30 日 京都
7. 辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。
「健常者における利き手、非利き手が軸索興奮性に与える影響の検討。」
第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会。
2014 年 11 月 19 日 福岡

研究分担者の論文発表、学会発表は各研究者の報告書に記載

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

研究協力者

札幌医科大学整形外科 渡邊 耕太

新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野

小野寺 理

豊田厚生病院神経内科

服部 直樹

京都大学 iPS 細胞研究所

井上 治久

京都工芸繊維大学

昆虫バイオメディカル研究センター 山口 政光

京都府立医科大学地域保健医療疫学 渡邊 能行

京都府立医科大学神経内科

大原 亮、能登祐一、辻 有希子

京都府立医科大学リハビリテーション部

奥田 求己

CMT 友の会・前橋赤十字病院

リハビリテーション科 大竹 弘哲

CMT 友の会副代表・楠メンタルホスピタル

作業療法士 山田 隆司

委託業務成果報告

足部における 3 次元的形態解析研究とバイオメカニクス研究

担当責任者 山下敏彦
札幌医科大学医学部整形外科学講座 教授

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病 (以下 CMT) の整形外科的問題点として、四肢の麻痺に伴う変形とそれによる機能障害、疼痛が挙げられる。特に足部における障害が大きな問題である。本研究では足部の荷重による 3 次元的変化を画像解析技術により詳細に評価を行った。またバイオメカニクスの手法を用いて足部機能を解析した。その結果、CT 画像解析や未固定凍結標本を用いた足の研究手法を確立しえたと考えられた。本研究で用いた手法を用いると、CMT 病でみられる複雑な足変形の病態の解析が可能である。このような成果が得られれば、より有効な治療方法の考案につながると考えられた。

研究協力者

渡邊耕太 (札幌医科大学保健医療学部理学療法学講座)

A. 研究目的

CMT では四肢の麻痺に伴う変形とそれによる機能障害、疼痛が生じる。特に足部における障害が問題となることが多くその対策は重要である。CMT による足部変形は 3 次元的複雑な変形で個々の症例によりその程度も異なることから、治療に際してその病態を画像的に把握することが必要となる。近年の画像解析技術の進歩により、四肢変形に対する 3 次元的な病態解析が可能となってきた。本研究ではこの画像解析技術を用いて、足部の形態解析手法の確立とその臨床応用について研究する。また筆者らが以前から行ってきたバイオメカニクス (生体工学) の手法を用いた足部の機能解析を行うことも目的とする。

B. 研究方法

研究①：画像解析研究

足部アライメント異常のない若年群 8 人 (平均 27.9 歳) と中高年群 8 人 (平均 53.0 歳) とした。仰臥位、足関節中間位とし、専用の軸荷重装置

(L-Spine, Dynawell Int.) を用いて、非荷重条件および荷重条件の撮影を行った。CT 撮影で得られた画像データを PC に取り込み、解析ソフトを用

いて足部の骨輪郭を抽出し 3 次元モデルを作製した後、荷重時と非荷重時の足部骨モデルを各関節の近位の骨で重ね合わせ、その遠位骨の位置変化量を算出した。求めた計測値は若年群と中高年群の間で危険率 $p < 0.05$ で t 検定を行った。

研究②：足のバイオメカニクス研究

実験には関節力学試験ロボットシステムを用いた。このシステムは、関節の 6 自由度それぞれを位置制御または力制御することで、関節の自然な動きを許容しつつ、特定自由度方向に力・モーメントをあたえる多自由度力学試験を行うことが可能である。未固定凍結人体標本の足関節 (n=5) をこの装置に設置した。試験は、前方力負荷試験と内がえしモーメント負荷試験を行った。これらの力を加えた際の変位量を正常、踵腓靭帯切離 (CFLT)、前距腓靭帯切離 (ATFLT) の 3 条件で比較した。

なお、研究は研究施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

研究①：本研究で用いた手法により足部の 3 次元的アライメントとその荷重による変化が詳細に評価可能であった。各関節の変位量は多くの部位で中高年群において有意に低下していた。また内側縦アーチに比べ、外側縦アーチで統計学的有意差を示す関節が多かった (Figure 1)。

研究②：

前方力負荷試験では踵腓靭帯と前距腓靭帯の両者を切離すると有意に前方移動量は増加した (Figure 2)。一方、内がえしモーメント負荷試験では踵腓靭帯切離で内がえし移動量は有意に増大した (Figure 3)。

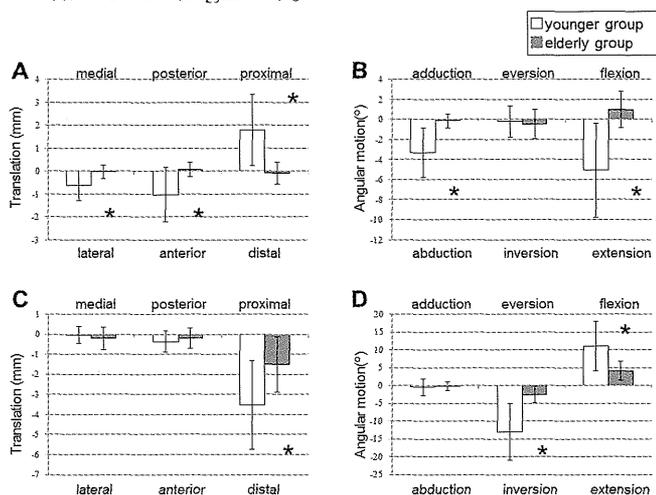


Figure 1. A. Translations of the fifth metatarsal to the cuboid, B. Rotation of the fifth metatarsal to the cuboid, C. Translations of the fifth phalanx to the fifth metatarsal, D. Rotation of the fifth phalanx to the fifth metatarsal. *shows $p < 0.05$.

D. 考察

本研究から CT 画像解析や未固定凍結標本を用いた足の研究手法を確立しえた。

E. 結論

本研究で用いた手法を用いると、CMT 病でみられる複雑な足変形の病態の解析が可能である。このような成果が得られれば、より有効な治療方法の考案につながると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Nozaki S, Taniguchi K, Watanabe K, Katayose M. Differences in alignment of the tibiotalar joint in un-loaded and axial loaded condition in intact male feet. *J Musculoskelet Res* 17(3), 2014.

鈴木大輔、渡邊耕太、寺本篤史、木井雄一郎、鈴木智之、名越智、山下敏彦. 足部アライメントの荷重による 3 次元的变化の検討—加齢の影響.

臨床バイオメカニクス 35: 245-253, 2014.

山川学志、小林拓馬、木村圭、渡邊耕太、鈴木大輔、山下敏彦、藤江裕道. 足関節外側靭帯の力学的機能：関節力学試験ロボットシステムの応用. *臨床バイオメカニクス* 35: 265-269, 2014.

2. 学会発表

Yamakawa S, Kobayashi T, Kimura K, Otsubo H, Watanabe K, Suzuki D, Fujimiya M, Yamashita T, Fujie H. Functional Analysis of Lateral Ligaments in the Human Ankle Joint. 第 60 回 Orthopaedic Research Society, 平成 26 年 3 月 15—18 日, New Orleans (USA)

Kobayashi T, Yamakawa S, Watanabe K, Kimura K, Otsubo H, Teramoto A, Suzuki D, Fujimiya M, Fujie H, Yamashita T. In Situ Force of the Calcaneofibular Ligament and the Contribution of the ligament to Ankle Joint Stability. 第 60 回 Orthopaedic Research Society, 平成 26 年 3 月 15—18 日, New Orleans (USA)

渡邊耕太、寺本篤史、小林拓馬、黄金勲矢、鈴木智之、山下敏彦. 距骨広範囲欠損を呈する病態に対する軟部組織温存腓骨移植を用いた脛距踵骨固定術. 第 87 回日本整形外科学会 平成 26 年 5 月 22-25 日、於：神戸

小林拓馬、渡邊耕太、山川学志、鈴木大輔、大坪英則、寺本篤史、藤江裕道、藤宮峯子、名越智、山下敏彦. ロボットシステムを用いた足関節外側靭帯修復術の生体力学的評価. 第 87 回日本整形外科学会 平成 26 年 5 月 22-25 日、於：神戸

渡邊耕太、寺本篤史、神谷智昭、山下敏彦、内山英一、倉秀治. 扁平足のバイオメカニクス. 第 39 回日本足の外科学会 平成 26 年 11 月 13 日、14 日、於：宮崎

鈴木大輔、渡邊耕太、寺本篤史、木井雄一郎、鈴木智之、名越智、山下敏彦. 荷重による足アーチの 3 次元的变化. 第 39 回日本足の外科学会 平成 26 年 11 月 13 日、14 日、於：宮崎

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断

担当責任者 高嶋 博

鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科・老年病学講座 教授

研究要旨 (10 ポイント程度)

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT) は、臨床的および遺伝的に多様であり、60 以上の原因遺伝子が報告されている。我々は、2007 年から CMT 原因遺伝子の包括的遺伝子診断を実践し、2012 年 5 月から、次世代シーケンサー (Next generation sequencer:NGS) を利用して対象遺伝子を増やし、遺伝子診断を進歩させてきた。最終的に、CMT 確実例の 30%以上の陽性率を得られるようになった。今後、陽性率を高めるには、新規の原因遺伝子の発見が必要である。

研究協力者

橋口昭大¹⁾ 樋口雄二郎¹⁾ 岡本裕嗣¹⁾
鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内
科・老年病学講座¹⁾
石浦浩之²⁾ 三井 純²⁾ 辻 省次²⁾
東京大学 神経内科²⁾
中川正法³⁾
京都府立医科大学 大学院医学研究科
神経内科³⁾

報告のある 27 遺伝子と 10 の候補遺伝子を含む DNA チップを作成し、平成 23 年 9 月より平成 24 年 3 月までは新たに原因として同定された 6 つの遺伝子を追加した DNA チップを作成し、マイクロアレイ法で解析した。平成 24 年 4 月以降は illumina® 社製 Miseq を用いて対象遺伝子を 61 に増やして遺伝子解析を施行した。平成 26 年 7 月以降はライフテクノロジー社製 Ion-Proton™ を用いて対象遺伝子を 72 に増やして遺伝子解析を施行した。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT) は、臨床的および遺伝的に多様であり、少なくとも 60 以上の原因遺伝子が報告されている。また、CMT 以外の疾患にも遺伝性ニューロパチーを合併するものも多数あり、臨床的に正確に分類することは不可能に近い。我々は、CMT を代表とする遺伝性ニューロパチーの包括的遺伝子診断の診断率向上を目指し、実践した。

B. 研究方法

脱髄型 CMT に関しては FISH 法で PMP22 遺伝子重複及び欠失のない事を条件とし、軸索型、中間型、その他分類不能型などは無条件として、患者本人あるいは家族から書面で同意の得られた症例のみを対象とした。平成 17 年 4 月より平成 23 年 8 月までは、平成 15 年時点で CMT の原因遺伝子として

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子研究を遵守し、鹿児島大学の倫理審査委員会による審査会により承認されている。

C. 研究結果

平成 17 年 4 月から平成 26 年 10 月までに 1099 症例の検査依頼があった。その内、14 例は検体が送付された後に PMP22 遺伝子重複が確定して除外した。1 例は患者本人から同意の取り消しがあり除外した。15 例を除いた 1084 例に対して CMT 包括的遺伝子解析を施行した。1084 例中、560 例をマイクロアレイ法で、487 例を Miseq で、37 例を Ion-Proton™ で解析した。マイクロアレイ法では 560 例中 68 例 (12.1%) で原因遺伝子を同定した。陰性症例の中から家族歴、病歴、臨床像などから CMT が強く疑われた 304 例を抽出し、東京大学でエ

クソーム解析を施行し88例の原因遺伝子を同定した。Miseqによる解析では487例中114例(23.4%)で原因遺伝子を同定した。Ion-Proton™を用いた解析では37例中5例で原因遺伝子を同定した。合計すると1084例中275例(25.4%)で原因遺伝子を同定した。原因遺伝子の中ではMFN2変異が64例(23.3%)、GJB1変異が52例(18.9%)、MPZ変異が42例(15.3%)と多く、その他は37の遺伝子で変異を同定した。その中にはCMT以外の遺伝性ニューロパチーの症例も数多く見られた。また、臨床的にHereditary Motor and Sensory Neuropathy - proximal (HMSN-P)と考えられ、包括的遺伝子検査は施行せずTFG遺伝子変異のみを検査して変異を確定した症例が47例あった。

D. 考察

CMTの遺伝子診断の陽性率は、マイクロアレイ法で行っていたときに比し改善し、これまでの総計で25.4%となった。検査以来検体の30%がCMTとは異なる臨床像を持つことを考えると30%以上の診断率となる。CMTは遺伝子診断以外の確定診断がないことから、さらに陽性率を高める必要がある。

HMSN-Pについては、臨床的に鑑別ができるため、陽性率は極めて高い。今後エクソーム解析を加えた解析法で、既知の遺伝子の2重のチェックと新規の遺伝子の発見を行っていく必要がある。

現在のシステムで、これまで発見されたほぼすべての遺伝子を検査に取り入れており、今後、陽性率を高めるには、新規の原因遺伝子の発見が必要である。

E. 結論

CMT1Aを除いたCMT及び遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子頻度を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1. Yuan J, Ando M, Higuchi I, Sakiyama Y, Matsuura E, Michizono K, Watanabe O, Nagano S, Inamori Y,

Hashiguchi A, Higuchi Y, Yoshimura A, Takashima H. Partial deficiency of emerin caused by a splice site mutation in EMD. *Intern Med.* 53(14):1563-8. 2014

2. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 53(15):1655-8. 2014

3. Noto YI, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug 4. [Epub ahead of print]

4. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]

5. Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol.* 51(5):726-9. 2014

6. Kawakami N, Komatsu K, Yamashita H, Uemura K, Oka N, Takashima H, Takahashi R. A novel mutation in glycyl-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement. *Rinsho Shinkeigaku.* 54(11):911-5. 2014

7. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* Jun 11;34(24):8151-63, 2014

8. Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig.* 5(6):709-13, 2014

9. 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋博. 臨床的にCharcot-Marie-Tooth病が疑われた304例の

エクソーム解析による網羅的遺伝子診断
Peripheral Nerve 25(1), 93-99, 2014

10. Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs. J Peripher Nerv Syst. [Epub ahead of print] 2015.

2. 学会発表

1. 高嶋 博 遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床 第55回日本神経学会学術大会、2014、福岡

2. 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博 次世代シーケンサーを用いた Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡

3. 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡

4. 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡

5. 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博 次世代シーケンサーを利用した Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京

6. 吉村明子、橋口昭大、樋口雄二郎、袁 軍輝、中村友紀、岡本裕嗣、高嶋 博 シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京

7. 樋口雄二郎、橋口昭大、袁軍輝、石原聡、田邊肇、吉村明子、中村友紀、岡本裕嗣、吉村淳、土井晃一郎、森下真一、石浦浩之、三井純、辻省次、高嶋博 臨床的に Charcot-Marie-Tooth 病が疑わ

れた304例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京

8. 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白を中心とした新規遺伝子探索の試み 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京

9. 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博ニューロフィラメントに関連した Charcot-Marie-Tooth 病の新規原因遺伝子同定の試み 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京

10. 岡本 裕嗣 遺伝性ニューロパチーの治療とその分子メカニズムシンポジウム2 「末梢神経障害の分子病態」第25回日本末梢神経学会学術集会(2014)、京都

11. 橋口昭大、吉村明子 樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第25回日本末梢神経学会学術集会(2014)、京都

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

7つのCMT新規原因遺伝子の同定および遺伝子診断への応用 (特願2014-093044)

(国内特許取得、国際特許準備中)

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業)))
委託業務成果報告

シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーションに関する研究

担当責任者 松嶋康之
産業医科大学医学部リハビリテーション医学 講師

研究要旨

リハビリ科に定期受診しているシャルコー・マリー・トゥース病患者の障害像を調査した。機能障害として、前脛骨筋の筋力低下、足関節の関節可動域制限、巧緻動作障害を認めた。日常生活動作は比較的保たれていたが、短下肢装具の使用や身体障害者手帳の所持は多かった。シャルコー・マリー・トゥース病患者の障害像を把握するには、補装具の使用状況の確認や適切な評価法の確立が必要である。

研究協力者

蜂須賀明子、伊藤英明、和田太
(産業医科大学リハビリテーション医学講座)

(倫理面への配慮)

調査研究の対象とする個人の人権を擁護し、プライバシーの確保に関する対策を行った。

A.研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) のリハビリのエビデンスは十分でない。平成 27 年 1 月 1 日から新たな難病医療費助成制度が実施され、CMT は指定難病に加えられることとなり、その対策は一層重要となった。今回 CMT 患者の障害像や定期診察の実情を明らかにするため、リハビリ科で定期的に診察している CMT 患者について調査した。

B.研究方法

2014 年 5 月から 10 月の 6 か月間に産業医科大学病院リハビリ科を受診した CMT 患者を対象に後方視的にカルテを調査した。

調査項目は、CMT の病型、初診からの期間 (年)、大腿四頭筋と前脛骨筋の筋力 (MMT)、足関節背屈の関節可動域 (ROM)、巧緻動作障害の有無、歩行能力 (Functional Ambulation Classification: FAC)、日常生活動作 (ADL) の評価である Barthel index と modified Rankin Scale、装具・車椅子の使用・作製の有無、身体障害者手帳の所持・申請の有無、介護保険・障害者総合支援法の認定の有無とした。

C.研究結果

定期的に診察している CMT 患者は 14 名 (49.9±13.6 歳、34~74 歳、男性 5 名、女性 9 名) で、初診からの期間は 6.1±5.2 年 (1~17 年) であった。CMT の病型は 1A が 5 名、1B が 5 名、X が 2 名、不明が 2 名であった。

大腿四頭筋の筋力は比較的保たれていたが、前脛骨筋は MMT で右 2.3、左 2.4 と低下しており、足関節背屈の ROM 制限を認めた (表)。14 名中 12 名 (86%) で巧緻動作障害を認めた。歩行能力 FAC は中央値が 5 (平地歩行が自立) であり、6 (階段や坂道が自立) が 6 名、5 が 6 名、3 (一人介助で軽く触れる程度) が 1 名、1 (歩行不能) が 1 名であった。

Barthel index は 96.0±12.2 点で、11 名が 100 点満点、2 名が 95 点、1 名が 54 点であった。modified Rankin Scale は 1 (症状があるが日常生活に問題はない) が 4 名、2a (自立した生活が可能だが動作がやや遅い) が 4 名、2b (自立した生活が可能だが動作がかなり遅い) が 4 名、3 (何らかの介助が必要だが自分で歩くことができる) が 2 名、4 (介助が必要で自分で歩くことが困難) が 2 名であった。

10名が短下肢装具を使用しており、全例当科で作製していた。装具の種類はサポーター6名、靴型装具2名、プラスチック製短下肢装具2名であった。車椅子は4名が使用しており（普通型1名、電動3名）、3名は当科で作製した。

身体障害者手帳は9名で所持しており、肢体不自由1級が4名、2級が5名であった。9名中8名は当科で身体障害者手帳の申請を行っていた。介護保険は2名、障害者総合支援法は2名で認定を行っていた。

表 筋力と関節可動域

	右	左
MMT: 大腿四頭筋	4.3±0.6	4.2±0.6
MMT: 前脛骨筋	2.3±1.2	2.4±1.2
ROM: 足背屈(膝伸展位)	3.1±3.3	3.5±3.2

D. 考察

リハビリ科に定期受診しているCMT患者の障害像を調査した。機能障害として、前脛骨筋の筋力低下、足関節ROM制限、巧緻動作障害が問題となり、短下肢装具の作製が必要となるが多かった。下垂足による歩行障害に対して短下肢装具を使用して代償していることが示唆された。

Barthel indexは平均96.0点と日常生活動作が比較的保たれており、平地歩行が可能の方が多かった。一方、身体障害者手帳は64%が1、2級を所持していた。CMT患者で難病に指定されるには基本的にBarthel index 85点以下が対象であるが、今回対象となる方は14名中1名(7.1%)のみであった。Barthel indexやFACでは補装具を用いて評価するのにに対して、身体障害者手帳では補装具を用いずに評価することの違いが影響していると思われる。また、Barthel indexがCMT患者の障害像を正確に反映しないことが示唆された。

今回の調査の制限としては、リハビリ科の患者に限定した対象であること、症例数が少ないこと、後方視的で横断的な評価であることがある。

E. 結論

リハビリ科に定期受診しているCMT患者の障害像を調査した。機能障害として、前脛骨筋の筋力低下、足関節のROM制限、巧緻動作障害を認めた。ADLは比較的保たれていたが、短下肢装具の使用や身体障害者手帳の所持は多かった。CMT患者の障害像を把握するには、補装具の使用状況の確認や適切な評価法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

第10部 疾患別リハビリテーション, 第8章 末梢神経障害 3 シャルコー・マリー・トゥース病, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎. 服部リハビリテーション技術全書第3版・蜂須賀研二編. pp. 532-545. 2014年4月. 医学書院

2. 学会発表

第51回日本リハビリテーション医学会学術集会 松嶋康之、蜂須賀明子、伊藤英明、佐伯覚、蜂須賀研二. ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係(第3報). 2014年6月、名古屋市

第9回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会

松嶋康之. ポストポリオ症候群のトピックスと専門医. 2014年11月、鹿児島市

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究委託費
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業)))
委託業務成果報告

シャルコー・マリー・トゥース病に伴う足部変形に対する観血治療法の
成績と治療術式の検証

担当責任者 和田郁雄
名古屋市立大学大学院リハビリテーション医学分野 教授

研究要旨 シャルコー・マリー・トゥース病の足部変形に対する手術治療術式を吟味し、その効果について、当院で手術治療を行った3例4足の術後成績を調査、検討した。その結果、調査時には全例足部変形は消失ないしは改善し、足部評価も術前に比べ著明に改善していた。同様にレントゲン各計測値も調査時には改善していた。筋力不均衡によって生ずる本症の足部変形は重度且つ保存治療抵抗性で、変形矯正には観血治療を余儀なくされることが多い。その術式として、腱移行術など各種軟部組織手術に加え、関節の温存が可能な骨切り術等を加えた複合手術が有用である。

A.研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病 (以下、CMT) は遺伝性運動感覚性ニューロパチーと呼ばれる進行性神経疾患で、内反凹足など重度且つ治療抵抗性を示す足部変形を合併する。我々が行っている CMT の足部変形に対する手術治療について吟味、その効果を検討した。

B.研究方法

対象は手術的治療を行った CMT を基盤とした足部変形3例4足、手術時年齢は平均 14.9 歳、術後経過観察期間は平均1年8ヵ月であった。手術は、足底腱膜解離、後脛骨筋腱の延長ならびに外側移行、アキレス腱延長などの軟部組織手術に加え、踵骨骨切りや第1中足骨背屈骨切りなどの骨性手術を行った。

最終観察時の変形ならびに有痛性胼胝の有無と JSSF scale を調査し、X線画像から正面・側面距踵角、脛踵角、側面距骨第一中足骨角を計測した。

C.研究結果

調査時には全例足部変形の消失ないしは改善を見た。また、術前は全例に認めた第5中足骨骨頭あるいは基部の有痛性胼胝は、調査時には消失していた。JSSF scale は術前平均 66.5 点であったが、調査時には平均 93.2 点と著明な改善を認めた。

レントゲン計測値は、正面距踵角は術前平均 32° が調査時 35.8°。側面距踵角は術前平均 38.5° が調査時 45.5°。脛踵角は術前平均 74.7° が調査時 60.5°。側面距骨第1中足骨角は術前平均 12.5° が調査時 7° となり、各計測値ともに改善を認めた。

D.考察

麻痺性足部変形は様々な様態を呈するが、内反凹足あるいは内反尖凹足は、その代表的病態で、麻痺自体とあいまって 足裏歩行や動的バランス障害、更には胼胝や潰瘍をも惹起する。その原因には筋力不均衡や痙性など筋緊張異常、あるいは不良肢位や荷重などが挙げられる。これら複合的問題に対し、変形の予防はもちろんの事、その是正、立位・歩行機能や支持性の維持、改善などを目的に、整形外科やリハビリ医療などが連携して集学的ケアが行われるが、要をなす足部変形に対しては観血治療を余儀なくされる場合が少なくない。

従来、下肢・足部の支持性を担保しつつ、変形矯正や足裏歩行の獲得、胼胝・潰瘍など二次障害を消滅せしめる術式として、腱手術や軟部組織解離などを組み合わせた距骨周囲関節の固定がよく行われてきた。しかし、活動性の高いものでは、長期的にみると、固定が足関節あるいはその周辺に及ぼす影響も少なくない。