CMT の足部変形に対する観血的治療の報告として Christina et らは内反凹足に対して第一中足骨伸展骨切り・後脛骨筋腱移行・足底腱膜解離を行った 25 例 41 足の長期成績を報告し、三関節固定術に比べて変形性関節症変化の出現率と再手術率が有意に低かったと述べている。また Leeuwesteijin らは、内反凹足に対して踵骨骨切り術・第一中足骨伸展骨切り術・腱移行術を行った 33 例 52 足の中期成績を報告し、疼痛と歩行障害が有意に改善し、90%の患者が足の変形矯正に満足していたと報告している。我々も、関節固定術は可能な限り避け、踵骨骨切り術を中心とした変形矯正を行っている。

踵骨骨切り術は低侵襲且つ距骨周囲関節機能を温存しつつ様々な変形に対応可能で、合併手術を組み合わせることによって変形の再発を予防でき、支持性も担保されるなど利点が多い。一方、骨片の移動距離が制約されることから、変形矯正能に限界があるなど、問題点もあるが、症例を吟味し適切な骨・軟部術式を併せて行なえば、良好な変形の矯正とその維持、立位動的安定性が獲得できる。

E.結論

1) Charcot-Marie-Tooth 病の足部変形に対し踵骨骨切り術を主体に、軟部組織および骨性手術を加えた観血的治療を行った。
2) 本術式により距骨下関節の動きを保ちながら良好な足部変形の矯正、足底胼胝の消失、立位動的安定性の改善が得られた。

F.健康危険情報

G.研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
   1) 第 39 回日本足の外科学会 特別企画
      H26.11.13（宮崎県）
      凹足変形に対する足底腱膜解離術の治療効果　若林健二郎、他
   2) 第 18 回東海足と靴の研究会
      H26.10.25（名古屋市）
      Charcot-Marie-Tooth 病に伴う足部変形に対する手術経験　白井康裕、他

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
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・トゥース病の下肢装具選定の指標作成に向けて

担当責任者　小林庸子
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

研究要旨
シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）に対する当院患者での下肢装具導入をまとめ、選定指標案を作成した。下垂足の有無、足関節背屈制限の程度、膝折れ、足部変形、蹴りだし困難でおおむね選定しており、活動性・装具の外観の受け入れが予想補装具を導入しない理由であった。作成した下肢装具選定指標は既製品の試用を取り入れており、試着直後の有効性の実感により実際使用する補装具を選定に近づけることを期待している。

研究協力者
矢島寛之
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

A.研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）に対する下肢装具は、医療機関のリハビリテーション部門で下垂足や内反凹足に対して足底板・靴型装具・短下肢装具使用することが一般的である。但し、現実的には、①受診に至らない（必要な時期にリハビリテーション科に紹介されず、当事者も必要性を理解されない等）②作成の困難さ（変形が強い場合の適合、膝コントロール筋力が弱い場合、通院困難のため修正フォローアップが困難等）③作成しても使用しない（外観、装着の煩わしさ、心理的な受け入れ等）のため、下肢装具使用の恩恵を逃している方が少なくない。患者・リハビリテーション関係者に加えて、難病新法により難病指定医である神経内科医が補装具意見書を記入する機会が増加することが予想され、有効かつ簡便な、本疾患の補装具作成時の指標を作成することが求められている。本年度は、当院での CMT 患者の下肢装具導入をまとめ、指標作成の基とする。

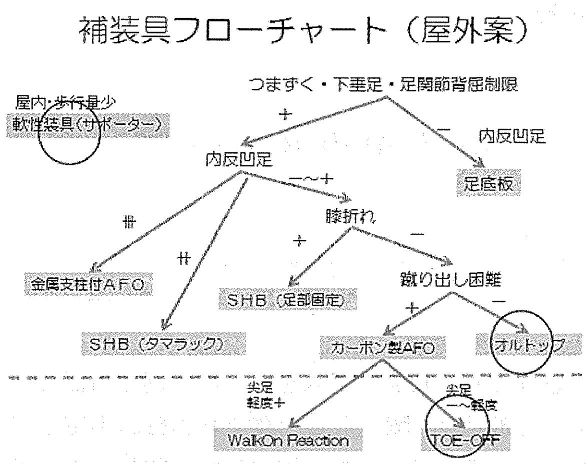
B.研究方法

【対象】2011 年から 2014 年までに当院身体リハビリテーション科で診療した CMT 患者 34 名（男性 19 女性 15 名、平均年齢 37 歳）
【方法】①診療録調査：運動機能について（下肢筋力、ROM、下肢変形、下肢手術歴、痛み、歩容、日常生活上の歩行量）、下肢装具について（作成の有無、種類、目的、使用の継続）　②①をもとに当院での導入指標を作成し、指標と導入装具の一致、作成した装具の不使用・不適合の原因を検討。
（倫理面への配慮）
疫学研究の指針に則り、当院倫理員会の承認を得て行った。

C.研究結果

①下肢装具は 27 名に作成、足底板 6、靴型装具 2（採型 1・靴底加工 2）、足関節サポーター7、既製品プラスチック AFO1（足底加工 1）、採型プラスチック AFO7（足底加工 4、靴底加工１）、金属支柱付 AFO4（足底加工 4、靴底加工 2）、カーボン製ダイナミック AFO7(足底加工 6)、使用場面による使い分け、合わなくなった等のための変更による複数処方有。②下垂足なし・足関節背屈制限が軽症で足部変形の進行防止には足底板、下垂足なし・足関節背屈制限があり足部変形が軽度で膝周囲の安定性がある場合はカーボン製ダイナミック AFO、内反変形が著しい場合は採型によるプラスチック製 AFO、さらに変形が強く荷重時内反が増強する場合は金属支柱付 AFO を導入していた。運動機能がよい（走行可能）場合や、補装具の外観、手術予定のため強い強

制を期待しないこと等が適応装具を導入できない理由としてあげられた。



年齢	性別	適応した装具	下垂足	[illegible]	内反凹足	膝折れ	蹴り出し困難	[illegible]	理由
47	女	不要	−	−	−	−		○	
[illegible]	男	足底板	−	−	+	−	−	○	
55	男	足底板	−	−	++	−	−	○	
32	女	足底板	−	−	+	−	−	○	
17	男	足底板	−	−	+	−	−	○	
62	女	私の装具(長距離は車椅子)	+	+++	+	++	++	×	あまり歩かない 股・膝筋力不足
23	男	足底板・軟性(アンクルソフト)	+	−	−	−	−	オルトップ	外観
20	男	WalkOn Reaction・足底板	+	−	−(外反)	−	+	○	
57	男	イプシロン・足底板	+	−	+	+	+	○	
35	女	TOE-OFF・WalkOn Reaction・足底板	+	−	+	−	+	○	
42	男	TOE-OFF	+	−	+	−	+	○	
28	男	TOE-OFF・足底板	+	+	+	−	+	○	
39	女	TOE-OFF・足底板	+	+	+	−	+	○	
34	男	軟性(アンクルソフト)・TOE-OFF	+	+	+	−	+	○	
50	女	軟性(アンクルソフト)	+		+			カーボン	外観
21	女	SHB（Jなし）	+	−	++	−	−	SHB(タマラック)	3関節固定術を予定
11	女	TOE-OFF・SHB(タマラック)	−	+	++	−	−	○	
30	女	UDブレース(オルトップ)・足底板	+	−	++	−	?	SHB(タマラック)	外観
12	男	足底板・金属支柱付AFO	−	++	+	−	−	△	なくても走行可能・外観
9	男	リーバンド・夜間装具(KAFO)・足底板・ハイカットシューズ・支柱付AFO	+	−	++	+	+	△	自分でつけられないのであまり使わない
[illegible]	男	SHB(タマラック)・足底加工・軟性(アンクルソフト)	+	+	++	−	−	支柱付AFO	なくても走行・しゃがみ・学校生活・外観
13	男	SHB(タマラック)	+	+	++	−	−	支柱付AFO	なくても走行・しゃがみ・学校生活・外観
43	男	SHB([illegible])・[illegible]	+	−	++	+	+	○	
59	男	チャッカ靴・足底板	+	−	+++	−	−	支柱付AFO	野球でスライディング
29	女	金属支柱付AFO	+	+	+++	−	−	○	
[illegible]	女	金属支柱付AFO	+	+	+++	−	−	○	
39	男	SHB(タマラック)・足底板・軟性(アンクルソフト)	+	++	+++			支柱付AFO	手術覚悟

D.考察

カーボン製ダイナミック装具（既製品）は、軽量で立脚期に足底部の反発力を得られるので末梢優位の筋力低下をきたすCMTの足底接地の安定・つま先蹴りだしが得られ、歩幅・歩行スピードの改善がみられる。靴からの脱着が困難・足部変形に合わせることが困難という不利はあるが、歩行量の多い活動量の多い方に多く処方している。足底加工を加えても適合しない場合や、カーボンの反発力や設定角度に適合しない場合は、プラスチックや金属支柱付短下肢装具で調整をする。足変形による胼胝の痛みや内反変形の進行による不安定性のためかなりの不自由を引き起こすまで下肢装具を使用することを受け入れてこなかった患者も多い。症状が軽度のうちに、既製品を試着し、効果を実感していただくためにも、補装具の選定方法と有効性を示す基準が必要であると考えた。今回作成したフローチャートは、変形が軽度の場合の２種（カーボン製・プラスチック製）と、外観に違和感がなく変形が重度でも装着できる軟性のサポータータイプの装具から試着できるよう考えている。今後、詳細な有効性と長期的効果、患者会会員へのアンケート等で妥当性を検証していきたい。足部変形については、内反凹足が多いが、中には外反扁平を示す患者もあった。足部の筋バランス不均衡が個々の変形を引き起こし、運動時にかかる力が増悪させていると考えられる。足関節後足部・中足部・前足部それぞれに評価し、矯正の可能性を考慮した足底板作成を行う。

補装具導入後、実際にどのような頻度で使用したか、使用しても変形が進んで結果的には不適当であった可能性や、外科的治療の受容との関連についても検討して指標を更新していきたい。

E.結論

当院患者の経験を基に CMT 患者の下肢装具導入フローチャートを作成し、整合性を検証した。今後、詳細な有効性と長期的効果、患者会会員へのアンケート等で妥当性を検証していきたい。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

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

劣性軸索型および混合型 Charcot-Marie-Tooth 病における *COX6A1* 変異

担当責任者　阿部暁子
山形大学医学部小児科学講座　医員

研究要旨
劣性遺伝を示す軸索型および混合型 Charcot-Marie-Tooth (CMT)病の２家系について，SNPs マイクロアレイにより 12q24 への連鎖（LOD 4.23）を確認した．更に全ゲノムシークエンスを解析し，cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 1 (COX6A1)遺伝子の 5 塩基の欠失（c.247_10_247_6delCACTC）を検出した。末梢血白血球および EB ウイルス形質転換リンパ芽球を用いて、mitochondrial respiratory complex IV(cytochrome c oxidase [COX])活性，*COX6A1*mRNA および ATP 含量を測定し，有意な低下を確認した．*Cox6a1* knockout null mice では，歩行困難を呈し，神経原性の筋の萎縮，神経伝導速度の遅延，COX の活性低下および ATP 含量低下を確認した．COX6A1 変異は、劣性軸索型または混合型 CMT 病の病因である。

研究協力者
早坂　清　山形大学医学部小児科学講座

A.研究目的

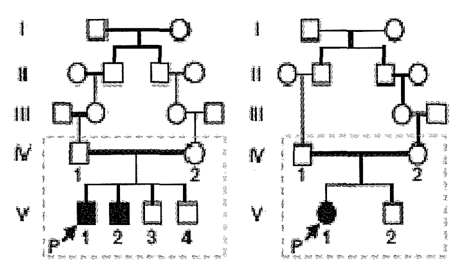
Charcot-Marie-Tooth (CMT)病は有病者が 2500 人に１人と，最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーである．現在までに，30 以上の病因遺伝子が明らかにされている．しかし，日本人 CMT 病では，約半数の病因遺伝子が不明であり，新規病因遺伝子の解明が待たれる．

B.研究方法

【対象】両親に血族婚がある２家系を対象とした．家系１には，混合型 CMT 病の罹患者が２名存在し，両親および同胞２人は健康である．小児期の電気生理学的検索では,電動速度の遅延を認めなかったが,成人となった病因確定後の検索では遅延が確認された．家系２では，軸索型 CMT 病の罹患者が１名存在し，両親および弟１名は健康である．両親，罹患者および健康な同胞を検索した．

【方法】

図1．対象のCMT病の2家系



1．２家系を対象とし，SNPs マイクロアレイを用いて連鎖解析を施行した．連鎖部位を特定した後，全ゲノムシークエンス解析を施行した．
2．末梢血白血球および EB ウイルス形質転換リンパ芽球を用いて，COX 酵素活性，*COX6A1*mRNA および ATP の含量を測定した．
３．*Cox6a1* knockout null mice の行動解析，組織の病理学的および生化学的解析を施行した．

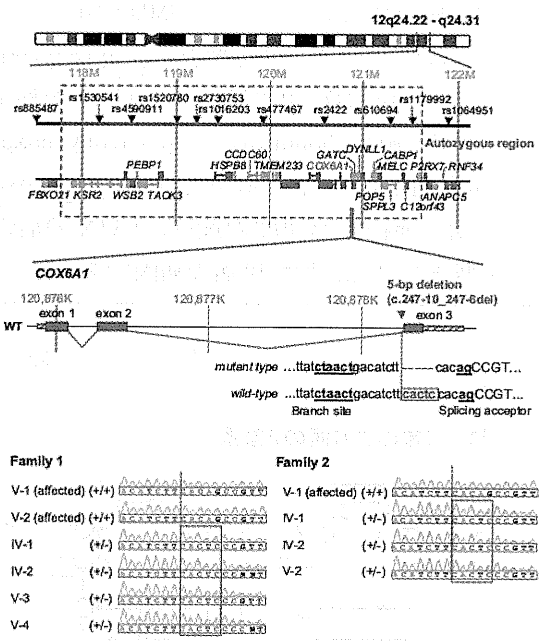
(倫理面への配慮)

研究に関しては，山形大学医学部附属病院倫理審査委員会により承認を受けており，検索に関しては，患者および家族からは書面による承諾を得ている．発表に際しては，患者および家族が特定されないように配慮している．

C.研究結果

２家系の連鎖解析から，12q24 部位に LOD 4.23 が得られた．罹患者（家系１V-1）を全ゲノムシークエンス解析し，cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 1 遺伝子（*COX6A1*）のエクソン３に隣接するイントロン２のスプライシング領域において，5 塩基の欠失（c.247_10_247_6delCACTC）を検出した（図２）．この変異について，キャピラリーDNA シークエンサーを用いて，家系１，２を解析し，変異

図2. 遺伝子検索結果



と疾病の連鎖を確認した．

また，末梢血白血球および EB ウイルス形質転換リンパ芽球を用いて *COX6A1* の機能を解析するために，mitochondrial respiratory complex IV(cytochrome c oxidase [COX])の活性，*COX6A1*mRNA および ATP の含量を測定し，有意な低下を確認した．さらに，Cox6a1 欠損マウスでは歩行困難を呈し，病理学的に神経原性の筋の萎縮を認め，神経伝導速度の遅延を確認した．COX の活性低下と ATP 量の低下も確認された（図３，４）．

以上のことから，*COX6A1* は，劣性遺伝を示す軸索型および混合型 CMT 病の病因であることが明らかにされた．

図3. *COX6A1*の機能解析

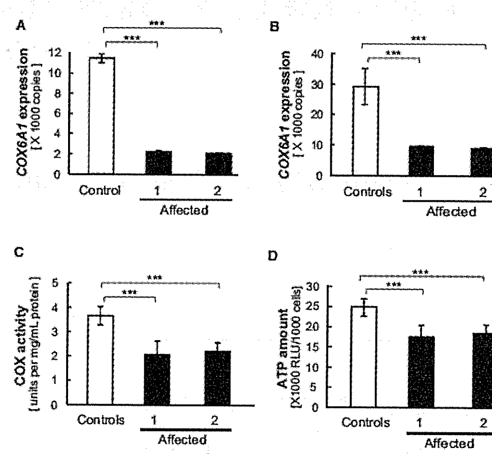
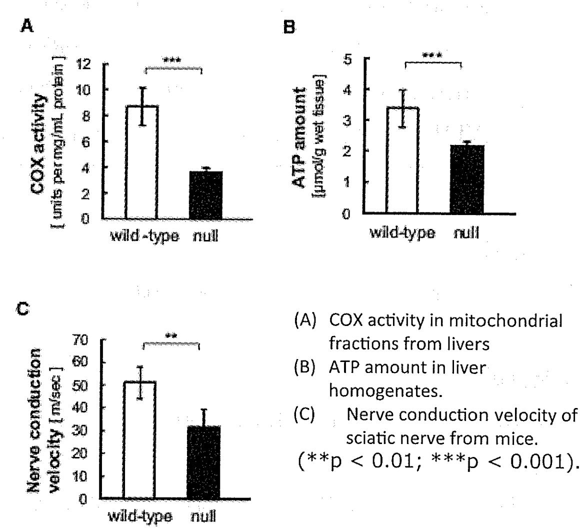


図4. Cox6a1欠損マウスにおけるCOX活性とATP量の低下、神経伝導速度



D.考察

COX6A1 は骨格筋以外のほとんどの臓器で発現しているにもかかわらず，遺伝子変異を有する症例は末梢神経症状のみを呈する．その機構の一つとして，このサブユニットが末梢神経において重要な役割を果たしていることが考えられる．更に，他の組織に於いてはアイソフォームである COX6A2 が代償している可能性があること，COX6A1 は COX の活性を担うサブユニットではなく，ホロ酵素の安定性や調節に関与するサブユニットと考えられ COX への影響が大きくないこと，また今回検出した変異はマイルドな変異のために COX への影響が大きくないことなどが考えられる．今回，ノックアウトマウスに関して他の臓器への影響を詳細に検討しておらず，重篤な変異によっては他の臓器の障害の可能性も否定出来ない．更なる症例の検討が待たれる．

E.結論

*COX6A1*変異は，常染色体劣性軸索型または混合型CMT病の病因の一つである．

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

（発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入）

論文発表

A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease.
Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K.
Am J Hum Genet. 2014;95:294-300.

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

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）））
「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」
委託業務成果報告

Charcot-Marie-Tooth Patient Registry（CMTPR）システム構築

担当責任者　滋賀健介
京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学　准教授

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry （CMTPR）」を構築し、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を構築する。初年度は、Charcot-Marie-Tooth 病（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。患者登録に際しては、CMT 患者会と協力して行う。患者自身による WEB 登録と研究班事務局からの電話調査を併用することとした。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。

研究協力者
能登祐一[1]　辻　有希子[1]　中川正法[2]
1)京都府立医科大学大学院・神経内科学
2)京都府立医科大学附属北部医療センター

A.研究目的

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 の遺伝子診断は進展しているが、CMT の診療内容に関するエビデンスは世界的にも極めて不十分である。本研究では、CMT 患者が自主的に登録する「CMT Patient Registry （CMTPR）」を構築し、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・診療環境の改善を目指す

B.研究方法

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。

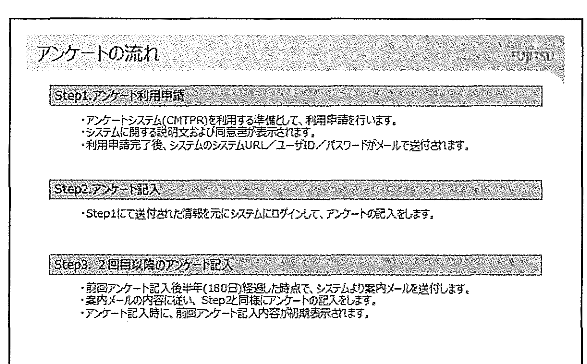
調査内容に関しては、研究班会議およびメール会議に詳細を検討した。特に、現在の障害度を評価するために、modified Rankin Scale (mRS)および Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)を参考に、CMT 患者自身が記入できる内容に変更し、自動的に障害度スケールが計算できるようにした。

（倫理面への配慮）

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

以下のような入力画面を作成した。



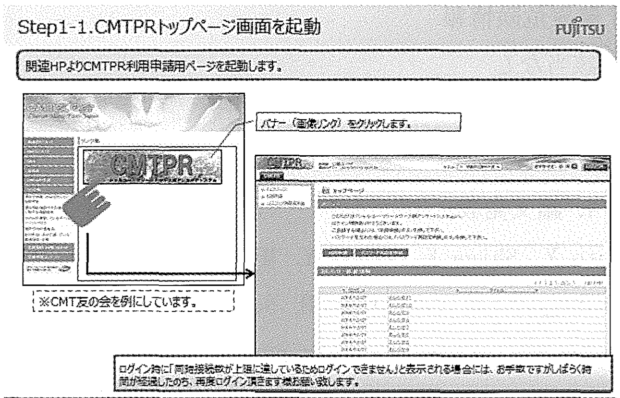


図１．初期入力画面

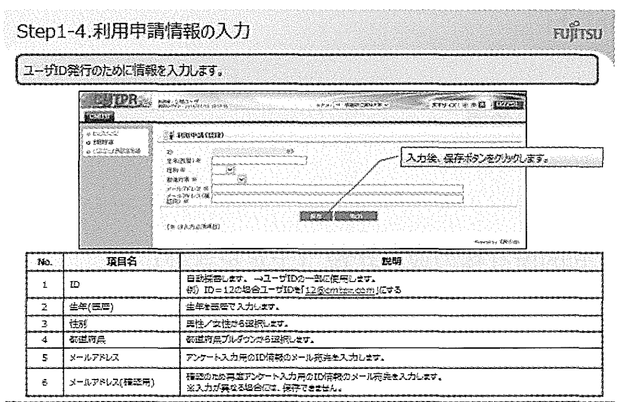


図２．利用申請情報の入力画面

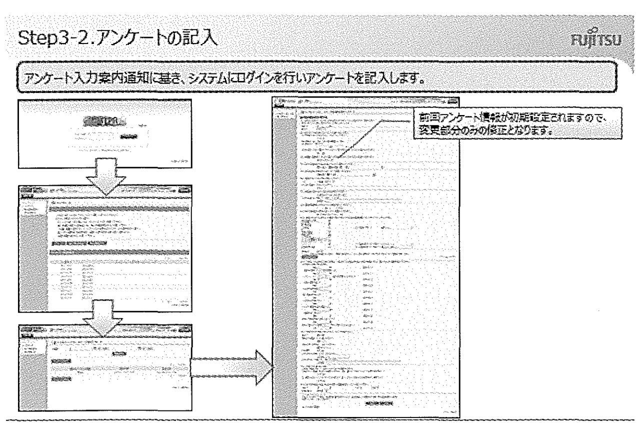


図３．アンケートの記入画面

現在の障害度を評価するために、Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)を参考に、CMT 患者自身が記入できるように以下のような内容とした。

①手または腕に自覚症状（しびれ感・感覚鈍麻・筋力低下など）がありますか

□はい（片側）　□はい（両側）　□いいえ

②以下の動作ができますか

1)洗髪・髪をとかすことができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

2)鍵を差し込んでまわすことができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

3)ナイフとフォークを使うことができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

4)ボタンかけ外しファスナーの開閉ができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

5)上半身の着替えができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

③上記全てが不可能な場合、手や腕で目的を持った動作ができますか

□可能　□実用的でない　□不可能

④走ることはできますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑤階段昇降はできますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑥歩くことはできますか　すか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑦歩く姿がおかしいといわれますか

□はい　□いいえ

以下の状態で１０m歩行できますか

⑧杖なし・介助なしで歩行

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑨片方の杖または介助で歩行

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑩両方の杖または介助で歩行

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑪車椅子使用で移動

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑫車椅子使用の場合、一人の介助で立って１m歩くことができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑬上記の歩行ができない場合、下肢で目的を持った動作ができますか

□可能　□障害はあるが可能　□不可能

⑭上肢装具を使用していますか

□使用していない　□使用している（右・左）

⑮下肢装具を使用していますか

□使用していない　□使用している（右・左）

その他、現在の福祉サービスの利用状況、指定難病の申請状況などの設問を設けた。

6カ月毎に、再入力を依頼するメールを登録したCMT患者に送る事とした。また、必要に応じて、事務局よりメールによる問い合わせを行うこととした。

D.考察

初年度は、Charcot-Marie-Tooth病（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。

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。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

Noto Y, 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]

2. 学会発表

なし

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

学 会 等 発 表 実 績

Ⅲ. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期
The effect of hand dominance on peripheral nerve excitability（ポスター）	Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa.	Berlin, Germany The 30th International Congress on Clinical Neurophysiology of the IFCN.	2014 年
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」（口頭）	中川正法	福岡 第 55 回日本神経学会学術集会	2014 年
Symposium 34 “Clinical Impact of Nerve Excitability Testing” [Insights into nerve excitability in Charcot-Marie-Tooth disease]（口頭）	能登祐一	福岡 第 55 回日本神経学会学術集会	2014 年
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（ポスター）	辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。	福岡 第 55 回日本神経学会学術集会	2014 年
Axonal excitability changes immediately after IVIg in CIDP（ポスター）	Yukiko Tsuji, Yu-ichi Noto, Kensuke Shiga, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa.	Dusseldorf, Germany The 7th Conference of the Peripheral Nerve Society (PNS)/Inflammatory Neuropathy Consortium (INC).	2014 年
軸索興奮性測定を行った acute motor conduction block neuropathy の 2 症例（口頭）	辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。	京都 第 25 回日本末梢神経学会学術集会.	2014 年
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（口頭）	辻有希子、能登祐一、滋賀健介、水野敏樹、中川正法。	福岡 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会.	2014 年

Ⅲ．学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期
Functional Analysis of Lateral Ligaments in the Human Ankle Joint（ポスター発表）	Yamakawa S, Kobayashi T, Kimura K, Otsubo H, Watanabe K, Suzuki D, Fujimiya M, Yamashita T, Fujie H	第60回 Orthopaedic Research Society, New Orleans(USA)	2014年
In Situ Force of the Calcaneofibular Ligament and the Contribution of the ligament to Ankle Joint Stability(ポスター発表)	Kobayashi T, Yamakawa S, Watanabe K, Kimura K, Otsubo H, Teramotol A, Suzuki D, Fujimiya M, Fujie H, Yamashita T	第60回 Orthopaedic Research Society, New Orleans(USA)	2014年
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（口頭発表）	渡邉耕太、寺本篤史、小林拓馬、黄金勲矢、鈴木智之、山下敏彦	第87回日本整形外科学会 於：神戸	2014年
ロボットシステムを用いた足関節外側靱帯修復術の生体力学的評価（口頭発表）	小林拓馬，渡邉耕太，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	第87回日本整形外科学会 於：神戸	2014年
扁平足のバイオメカニクス（口頭発表）	渡邉耕太、寺本篤史、神谷智昭、山下敏彦、内山英一、倉秀治	第39回日本足の外科学会 於：宮崎	2014年
荷重による足アーチの3次元的変化（口頭発表）	鈴木大輔，渡邉耕太，寺本篤史，木井雄一郎，鈴木智之，名越智，山下敏彦	第39回日本足の外科学会 於：宮崎	2014年
ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係（第3報）、口頭	松嶋康之、蜂須賀明子、伊藤英明、佐伯覚、蜂須賀研二	名古屋市（第51回日本リハビリテーション医学会学術集会）	2014年

Ⅲ. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期
ポストポリオ症候群のトピックスと専門医、口頭	松嶋康之	鹿児島市（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）	2014年
凹足変形に対する足底腱膜解離術の治療効果（特別企画 口演）	若林健二郎,服部一希,白井康裕 河 命守,大塚隆信 和田郁雄,伊藤錦哉 佐久間英輔	宮崎県 （第39回日本足の外科学会）	2014年
Charcot-Marie-Tooth病に伴う足部変形に対する手術経験（口演）	白井康裕,若林健二郎, 服部一希,河 命守,大塚隆信 和田郁雄,伊藤錦哉 佐久間英輔	名古屋市（第18回東海足と靴の研究会）	2014年
遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床(口頭)	髙嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014年
次世代シークエンサーを用いたCharcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断（ポスター）	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、髙嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014年
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(ポスター)	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、髙嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014年
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（ポスター）	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、髙嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014年

Ⅲ. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期
次世代シークエンサーを利用したCharcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断（ポスター）	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、髙嶋 博	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、東京	2014 年
シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺伝子診断（ポスター）	吉村明子，橋口昭大，樋口雄二郎，袁 軍輝，中村友紀、岡本裕嗣，髙嶋 博	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、東京	2014 年
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（ポスター）	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，髙嶋博	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、東京	2014 年
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（ポスター）	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、髙嶋 博	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、東京	2014 年
遺伝性ニューロパチーの治療とその分子メカニズム(口頭)	岡本 裕嗣	第 25 回日本末梢神経学会学術集会	2014 年
軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断（口頭）	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、髙嶋 博	第 26 回日本末梢神経学会学術集会	2014 年

研究成果の刊行物・別刷

IV. 研究成果の刊行物・印刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期
Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease	Noto, Y. Shiga, K. Tsuji, Y. Mizuta, I. Higuchi, Y. Hashiguchi, A. Takashima, H. Nakagawa, M. Mizuno, T.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	2014年
Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic	Gallardo, E. Noto, Y. Simon, N. G.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	2015年
Identification of ter94, Drosophila VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, Drosophila FUS.	Azuma Y, Tokuda T, Shimamura M, Kyotani A, Sasayama H, Yoshida T, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Ueyama M, Nagai Y, Yamaguchi M.	Hum Mol Genet	2014年
Genetic link between Cabeza, a Drosophila homologue of Fused in Sarcoma (FUS), and the EGFR signaling pathway.	Shimamura M, Kyotani A, Azuma Y, Yoshida H, Binh Nguyen T, Mizuta I, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Tokuda T, Yamaguchi M.	Exp Cell Res.	2014年
Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント	中川正法	臨床神経	2014年

Ⅳ．研究成果の刊行物・印刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期
足部アライメントの荷重による３次元的変化の検討―加齢の影響	鈴木大輔、渡邉耕太、寺本篤史、木井雄一郎、鈴木智之、名越智、山下敏彦.	臨床バイオメカニクス 35: 245-253	2014 年
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	山川学志、小林拓馬、木村圭、渡邉耕太、鈴木大輔、山下敏彦、藤江裕道.	臨床バイオメカニクス 35: 265-269	2014 年
THREE-DIMENSIONAL ANALYSIS OF THE TIBIOTALAR JOINT OF INTACT MALE FEET UNDER UNLOADED AND AXIAL-LOADED CONDITIONS	Nozaki S, Taniguchi K, Watanabe K, Katayose M.	J Musculoskelet Res 17(3)	2014 年
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	松嶋康之	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
A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease.	Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K.	Am J Hum Genet. 2014 95:294-300.	2014 年
Partial deficiency of emerin caused by a splice site mutation in EMD.	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.	Intern Med　53(14)	2014 年

Ⅳ．研究成果の刊行物・印刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期
Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis.	Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.	J Neurosci. 34(24):8151-63	2014年
Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy.	Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H.	J Diabetes Investig. 5(6)	2014年
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	Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Nakamura T, Okamoto Y, Mitsui J, Tsuji S, Takashima H.	Peripheral Nerve 25(1)	2014年
Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs.	Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H.	J Peripher Nerv Syst.	2015年
A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1.	Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H.	Intern Med. 53(15)	2014年

Ⅳ．研究成果の刊行物・印刷

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期
Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease.	Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizun T.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	2014年
Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation.	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.	Neuropathol Appl Neurobiol.	2014年
Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset.	Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M.	Pediatr Neurol. 51(5)	2014年
A novel mutation in glycyl-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement.	Kawakami N, Komatsu K, Yamashita H, Uemura K, Oka N, Takashima H, Takahashi R.	Rinsho Shinkeigaku. 54(11)	2014年

JNNP Online First, published on August 4, 2014 as 10.1136/jnnp-2014-308211

RESEARCH PAPER

Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease

Yu-ichi Noto,[1] Kensuke Shiga,[2] Yukiko Tsuji,[1] Ikuko Mizuta,[1] Yujiro Higuchi,[3] Akihiro Hashiguchi,[3] Hiroshi Takashima,[3] Masanori Nakagawa,[4] Toshiki Mizuno[1]

[1]Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
[2]Department of Medical Education and Primary Care, Graduate School of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
[3]Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan
[4]North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Correspondence to
Dr Yu-ichi Noto, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan; y-noto@koto.kpu-m.ac.jp

Received 31 March 2014
Revised 6 July 2014
Accepted 13 July 2014

ABSTRACT

Objective To elucidate the ultrasound (US) features of peripheral nerves including nerve roots in patients with different types of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), and the association between US findings, clinical features and parameters of nerve conduction studies (NCS) in CMT1A.

Methods US of median, sural and great auricular nerves and the C6 nerve root was performed in patients with CMT1A (n=20), *MPZ*-associated CMT (n=3), *NEFL*-associated CMT (n=4), *EGR2*-associated CMT (n=1), *ARHGEF10*-associated CMT (n=1) and in controls (n=30). In patients with CMT1A, we analysed the correlations between US findings and the following parameters: age, CMT Neuropathy Score (CMTNS) and NCS indices of the median nerve.

Results Cross-sectional areas (CSAs) of all the nerves were significantly increased in patients with CMT1A compared with that in controls. In *MPZ*-associated CMT, increased CSAs were found in the median nerve at wrist and in the great auricular nerve, whereas it was not increased in patients with *NEFL*-associated CMT. In patients with CMT1A, there was a positive correlation between CMTNS and the CSAs in the median nerves or great auricular nerves. In median nerves in patients with CMT1A, we found a negative correlation between the nerve conduction velocity and the CSA.

Conclusions Nerve US may aid in differentiating among the subtypes of CMT in combination with NCS. In CMT1A, the median nerve CSA correlates with the disease severity and peripheral nerve function.

INTRODUCTION

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a clinically and genetically heterogeneous inherited neuropathy, characterised by distal muscle atrophy, weakness and sensory loss with reduced tendon reflexes. Nerve conduction studies (NCS) differentiate CMT into the demyelinating type (median nerve motor conduction velocity (MCV) <38 m/s) and axonal type (median nerve MCV >38 m/s).[1] Autosomal dominant (AD) demyelinating (CMT1), AD axonal (CMT2), autosomal recessive (AR; CMT4) and X linked (CMTX) forms of CMT exist. The main pathology of CMT4 is demyelinating. CMTX type 1 (CMT1X) is the second most common form of CMT. Most males with CMT1X have intermediately slow MCV between 30 and 45 m/s, and the pathology of CMT1X is axonal loss and some segmental demyelination.[2] Over the last decade, there have been rapid advances in identifying genetic abnormalities in patients with CMT. More than 45 different CMT-causing genes have been described.[3] Furthermore, Hattori *et al*[4] reported that patients with *MPZ*, *PMP2* and *Cx32* mutations present both demyelinating and axonal types.

High-resolution ultrasound (US) has been increasingly used for the non-invasive assessment of peripheral nerve diseases.[5 6] US features of some CMT subtypes have been reported.[7 8] Schreiber *et al*[9] reported direct comparisons of nerve US findings between CMT subtypes and the correlation between nerve US indices and NCS parameters. However, detailed studies, including those on US assessment of nerve roots and clarification of the correlation between US findings and the disease severity, remain limited.

The purpose of this study was to describe US features of peripheral nerves including C6 nerve root in different types of CMT, and analyse the correlation between US findings and clinical/neurophysiological parameters.

METHODS

The study was conducted at Kyoto Prefectural University of Medicine Hospital between January and November 2012. Informed consent was provided by each participant, and the study protocol was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Subjects

We examined 35 consecutive patients (21 males and 14 females; age range 10–80 years; mean±SD 46.7±19 years) with hereditary motor and sensory neuropathy, 4 of whom were blood relatives to at least one other patient of the study group. In all patients, the diagnosis was based on the results of NCS and a family history of the disease.

Thirty sex-matched and age-matched controls (19 males and 11 females; age range 24–84 years; mean±SD 42.7±16 years) were recruited from the staff of Kyoto Prefectural University of Medicine and their families, who were free of any neuromuscular symptoms (eg, numbness and tingling or weakness of limbs), diabetes mellitus and alcoholism.

Genetic testing

First, we investigated whether patients with the demyelinating type of CMT have PMP22 duplication or deletion by fluorescence in situ hybridisation. For patients with the demyelinating type of CMT who

To cite: Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, *et al*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: [*please include* Day Month Year] doi:10.1136/jnnp-2014-308211