

(Fig. 5A, g and h). Moreover, a *mirror* loss of function mutant *mirr<sup>SaiD3</sup>* similarly suppressed the rough eye phenotype (Fig. 5A, e and f). The *mirror* gene encodes a homeodomain-containing transcription factor that is thought to activate transcription of *rhomboid* [36]. In addition, immunostaining of eye imaginal discs with anti-dpERK antibody also pointed activation of ERK signals in the *Caz* knockdown flies (Fig. 5B). These results indicate a genetic link between *Caz* and the EGFR signaling pathway.

## Discussion

In this study, we found that *Caz* knockdown in eye imaginal discs induces a rough eye phenotype associated with apoptosis, abnormal differentiation of cone cells and pigment cells, and defects in ommatidia rotation in pupal retinae. However, apoptosis and differentiation of photoreceptor cells were not affected in larval eye imaginal discs expressing *Caz* dsRNA. Why did *Caz* knockdown in eye imaginal discs affect pupal retinae but not third instar larval eye discs? In situ hybridization and immunohistochemical analyses demonstrated that *Caz* mRNA and protein are enriched in the brain and CNS during embryogenesis, and *Caz* protein was detected in the nuclei of several larval tissues and in imaginal discs [21]. However, the expression level of *Caz* is higher in adult eyes than in larval eye discs (Flybase). Thus, it is possible that *Caz* plays a more important role in eye development in the pupal stage.

The observation that the rough eye phenotype of *Caz* knockdown flies was significantly suppressed by co-expression of P35 and that apoptotic cells detected by immunostaining with anti-cleaved Caspase-3 antibody were significantly increased in pupal retinae of flies expressing *Caz* dsRNA suggests that induction of apoptosis at least partially contributes to the rough eye phenotype. It is reported that the number of dying cells increases dramatically if interactions between cells are disrupted, for instance upon cell ablation [37]. Therefore, one possible explanation is that *Caz* knockdown disrupts interactions between cells in pupal retinae, as evidenced with anti-Cut immunostaining, that results in induction of apoptosis. In addition, it is well known that apoptosis is induced by JNK or p38 signaling [38–40]. It is also reported that persistent activation of the JNK or p38 signaling pathways mediates neuronal apoptosis in ALS [3–7,41], and that TDP-43 is related to JNK signaling [42]. Thus, another possible explanation is that *Caz* knockdown induces JNK or p38 signaling, resulting in increase of apoptosis in pupal retinae.

We found a genetic interaction between *Caz* and *Rhomboid*, a rate-limiting component of the EGFR signaling pathway. Appropriate levels of EGFR signaling are required for cone cell-fate and ommatidial rotation [30–33]. Knockdown of *Caz* in eye imaginal discs and pupal retinae induced abnormal differentiation of cone cells and defects in ommatidia rotation that eventually resulted in the rough eye phenotype in adults. The *rhomboid-1* mutant rescued the fusion of cone cells and mutations of *rhomboid-3* and *mirror* significantly suppressed the rough eye phenotype of *Caz* knockdown flies. In contrast, mutations of EGFR did not suppress the rough eye phenotype induced by knockdown of *Caz* (data not shown). These apparently contradictory results might be explained as follows. Once activated, the signaling cascade could be amplified progressively, so that only a half reduction of some components of pathway such as EGFR may not be sufficient to

suppress the effects of over-activation of the initiator such as *rhomboid*. In any event, the present study suggests that *Caz* negatively regulates EGFR signaling. Since the expression level of *Caz* is much higher in adult eyes than larval eye discs, negative regulation of EGFR signaling by *Caz* may play a role in controlling EGFR signaling less reactive to oxidative stress during adulthood. It should be noted that a hallmark of ALS is chronic neuronal exposure to oxidative stress and inflammation.

In summary, we have shown that knockdown of *Caz* in the *Drosophila* retina induces a rough eye phenotype associated with increased apoptosis, abnormal differentiation of cone cells and pigment cells, and defects in ommatidia rotation. Here we provide the first definitive evidence that *Caz* plays an important role in regulation of the EGFR signaling pathway. It should be noted that the neurodegeneration occurring in ALS can be accounted for deviation from strict control of MAPK signaling [3]. Thus, the *Caz* knockdown flies used in the present study should provide a useful tool for elucidating functions of FUS and pathological mechanisms of associated ALS.

## Acknowledgments

We thank Dr. Y. Hiromi and Dr. A. Plessis for supplying fly lines, and Dr. M. Moore for comments on the English in the manuscript. This study was partially supported by a scholarship and grants from Japan Science and Technology Agency and the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan and the JSPS Core-to-Core Program, B. Asia-Africa Science Platforms.

## Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.06.004>.

## REFERENCES

- [1] S. Boillee, C. Vande Velde, D.W. Cleveland, ALS: a disease of motoneurons and their nonneuronal neighbors, *Neuron* 52 (2006) 39–59.
- [2] S. Vucic, M.C. Kiernan, Pathology of neurodegeneration in familial amyotrophic lateral sclerosis, *Curr. Mol. Med.* 9 (2009) 255–272.
- [3] E.K. Kim, E.-J. Choi, Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases, *Biochim. Biophys. Acta* 2010 (1802) 396–405.
- [4] C. Bendotti, M. Bao Cutrona, C. Cheroni, G. Grignaschi, D. Lo Coco, M. Peviani, M. Tortarolo, P. Veglianesi, E. Zennaro, Inter- and intracellular signaling in amyotrophic lateral sclerosis: role of p38 mitogen-activated protein kinase, *Neurodegener. Dis.* 2 (2005) 128–134.
- [5] M. Tortarolo, P. Veglianesi, N. Calvaresi, A. Botturi, C. Rossi, A. Giorgini, A. Migheli, C. Bendotti, Persistent activation of p38 mitogen-activated protein kinase in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis correlates with disease progression, *Mol. Cell. Neurosci.* 23 (2003) 180–192.
- [6] S.S. Holasek, T.M. Wengenack, K.K. Kandimalla, C. Montano, D.M. Gregor, G.L. Curran, J.F. Poduslo, Activation of the stress-activated MAP kinase, p38, but not JNK in cortical motor neurons during early presymptomatic stages of amyotrophic lateral sclerosis in transgenic mice, *Brain Res.* 1045 (2005) 185–198.

- [7] M. Dewil, V.F. dela Cruz, L. Van Den Bosch, W. Robberecht, Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase activation and mutant SOD1(G93A)-induced motor neuron death, *Neurobiol. Dis.* 26 (2007) 332–341.
- [8] R. Lemmens, M.J. Moore, A. Al-Chalabi, R.H. Brown Jr., W. Robberecht, RNA metabolism and the pathogenesis of motor neuron diseases, *Trends Neurosci.* 33 (2010) 249–258.
- [9] I.R. Mackenzie, R. Rademakers, M. Neumann, TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, *Lancet Neurol.* 9 (2010) 995–1007.
- [10] M.A. Gitcho, R.H. Baloh, S. Chakraverty, K. Mayo, J.B. Norton, D. Levitch, K.J. Hatanpaa, C.L. White 3rd, E.H. Bigio, R. Caselli, et al., TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease, *Ann. Neurol.* 63 (2008) 535–538.
- [11] A. Yokoseki, A. Shiga, C.F. Tan, A. Tagawa, H. Kaneko, A. Koyama, H. Eguchi, A. Tsujino, T. Ikeuchi, A. Kakita, et al., TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis, *Ann. Neurol.* 63 (2008) 538–542.
- [12] E. Kabashi, P.N. Valdmanis, P. Dion, D. Spiegelman, B.J. McConkey, C. Vande Velde, J.P. Bouchard, L. Lacomblez, K. Pochigaeva, F. Salachas, et al., TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis, *Nat. Genet.* 40 (2008) 572–574.
- [13] J. Sreedharan, I.P. Blair, V.B. Tripathi, X. Hu, C. Vance, B. Rogelj, S. Ackerley, J.C. Durnall, K.L. Williams, E. Buratti, et al., TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis, *Science* 319 (2008) 1668–1672.
- [14] G.S. Pesiridis, V.M. Lee, J.Q. Trojanowski, Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis, *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009) R156–R162.
- [15] T.J. Kwiatkowski Jr., D.A. Bosco, A.L. Leclerc, E. Tamrazian, C.R. Vanderburg, C. Russ, A. Davis, J. Gilchrist, E.J. Kasarskis, T. Munsat, et al., Mutations in the *FUS/TLS* gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis, *Science* 323 (2009) 1205–1208.
- [16] C. Vance, B. Rogelj, T. Hortobagyi, K.J. De Vos, A.L. Nishimura, J. Sreedharan, X. Hu, B. Smith, D. Ruddy, P. Wright, et al., Mutations in *FUS*, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6, *Science* 323 (2009) 1208–1211.
- [17] C. Hewitt, J. Kirby, J.R. Highley, J.A. Hartley, R. Hibberd, H.C. Hollinger, T.L. Williams, P.G. Ince, C.J. McDermott, P.J. Shaw, Novel *FUS/TLS* mutations and pathology in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis, *Arch. Neurol.* 67 (2010) 455–461.
- [18] R. Rademakers, H. Stewart, M. DeJesus-Hernandez, C. Krieger, N. Graff-Radford, M. Fabros, H. Briemberg, N. Cashman, A. Eisen, I.R. Mackenzie, *Fus* gene mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve* 42 (2010) 170–176.
- [19] H. Zinszner, J. Sok, D. Immanuel, Y. Yin, D. Ron, *TLS (FUS)* binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling, *J. Cell Sci.* 110 (1997) 1741–1750.
- [20] C. Lagier-Tourenne, M. Polymenidou, D.W. Cleveland, TDP-43 and *FUS/TLS*: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration, *Hum. Mol. Genet.* 19 (2010) R46–R64.
- [21] D.T. Stolow, S.R. Haynes, Cabeza, a *Drosophila* gene encoding a novel RNA binding protein, shares homology with EWS and TLS, two genes involved in human sarcoma formation, *Nucleic Acids Res.* 23 (1995) 835–843.
- [22] H. Sasayama, M. Shimamura, T. Tokuda, Y. Azuma, T. Yoshida, T. Mizuno, M. Nakagawa, N. Fujikake, Y. Nagai, M. Yamaguchi, Knockdown of the *Drosophila* Fused in Sarcoma (*FUS*) homologue causes deficient locomotive behavior and shortening of motoneuron terminal branches, *PLoS One* 7 (2012) e39483.
- [23] M. Mlodzik, Y. Hiromi, U. Weber, C.S. Goodman, G.M. Rubin, The *Drosophila seven-up* gene, a member of the steroid receptor gene superfamily, controls photoreceptor cell fates, *Cell* 60 (1990) 211–224.
- [24] S. Kramer, S.R. West, Y. Hiromi, Cell fate control in the *Drosophila* retina by the orphan receptor *seven-up*: its role in the decisions mediated by the ras signaling pathway, *Development* 121 (1995) 1361–1372.
- [25] Y. Takahashi, F. Hirose, A. Matsukage, M. Yamaguchi, Identification of three conserved regions in the DREF transcription factors from *Drosophila melanogaster* and *Drosophila virilis*, *Nucleic Acids Res.* 27 (1999) 510–516.
- [26] J. Sun, J. Tower, FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster*, *Mol. Cell. Biol.* 19 (1999) 216–228.
- [27] Y. Azuma, T. Tokuda, M. Shimamura, A. Kyotani, H. Sasayama, T. Yoshida, I. Mizuta, T. Mizuno, M. Nakagawa, N. Fujikake, M. Ueyama, Y. Nagai, M. Yamaguchi, Identification of *ter94*, *Drosophila VCP*, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of *Caz*, *Drosophila FUS*, *Hum. Mol. Genet.* 23 (2014) 3467–3480.
- [28] N.E. Crook, R.J. Clem, L.K. Miller, An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif, *J. Virol.* 67 (1993) 2168–2174.
- [29] S.L. Zipursky, G.M. Rubin, Determination of neuronal cell fate: lessons from the R7 neuron of *Drosophila*, *Annu. Rev. Neurosci.* 17 (1994) 373–397.
- [30] K. Gaengel, M. Mlodzik, EGFR signaling regulates ommatidial rotation and cell motility in the *Drosophila* eye via MAPK/Pnt signaling and the Ras effector *Canoe/AF6*, *Development* 130 (2003) 5413–5423.
- [31] W. Fu, M. Noll, The *Pax2* homolog *sparkling* is required for development of cone and pigment cells in the *Drosophila* eye, *Genes Dev.* 11 (1997) 2066–2078.
- [32] J.D. Wasserman, S. Urban, M. Freeman, A family of rhomboid-like genes: *Drosophila rhomboid-1* and *roughoid/rhomboid-3* cooperate to activate EGF receptor signaling, *Genes Dev.* 14 (2000) 1651–1663.
- [33] B.Z. Shilo, Regulating the dynamics of EGF receptor signaling in space and time, *Development* 132 (2005) 4017–4027.
- [34] S. Yogev, E.D. Schejter, B.Z. Shilo, *Drosophila* EGFR signaling is modulated by differential compartmentalization of Rhomboid intramembrane proteases, *EMBO J.* 27 (2008) 1219–1230.
- [35] S. Urban, J.R. Lee, M. Freeman, *Drosophila* rhomboid-1 defines a family of putative intramembrane serine proteases, *Cell* 107 (2001) 173–182.
- [36] K.C. Jordan, N.J. Clegg, J.A. Blasi, A.M. Morimoto, J. Sen, D. Stein, H. McNeill, W.M. Deng, M. Tworoger, H. Ruohola-Baker, The homeobox gene *mirror* links EGF signalling to embryonic dorsoventral axis formation through notch activation, *Nat. Genet.* 24 (2000) 429–433.
- [37] A. Hidalgo, C.F. Constant, The control of cell number during central nervous system development in flies and mice, *Mech. Dev.* 120 (2003) 1311–1325.
- [38] F. Agnè, M. Suzanne, S. Noselli, The *Drosophila* JNK pathway controls the morphogenesis of imaginal discs during metamorphosis, *Development* 126 (1999) 5453–5462.
- [39] M. Tare, R.M. Modi, J.J. Nainaparampil, O.R. Puli, S. Bedi, P. Fernandez-Funez, M. Kango-Singh, A. Singh, Activation of JNK signaling mediates amyloid- $\beta$ -dependent cell death, *PLoS One* 6 (2011) e24361.
- [40] S.A. Correa, K.L. Eales, The role of p38 MAPK and its substrates in neuronal plasticity and neurodegenerative disease, *J. Signal. Transduct.* 2012 (2012) 649079.
- [41] S. Ackerley, A.J. Grierson, S. Banner, M.S. Perkinson, J. Brownlee, H.L. Byers, M. Ward, P. Thornhill, K. Hussain, J.S. Waby, B.H. Anderton, J.D. Cooper, C. Dingwall, P.N. Leigh, C.E. Shaw, C.C. Miller, p38 $\alpha$  stress-activated protein kinase phosphorylates neurofilaments and is associated with neurofilaments pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Mol. Cell. Neurosci.* 26 (2004) 354–364.
- [42] J. Meyerowitz, S.J. Parker, L.J. Vella, D.Ch. Ng, K.A. Price, J.R. Liddell, A. Caragounis, Q.X. Li, C.L. Masters, T. Nonaka, M. Hasegawa, M.A. Bogoyevitch, K.M. Kanninen, P.J. Crouch, A.R. White, C-Jun N-terminal kinase controls TDP-43 accumulation in stress granules induced by oxidative stress, *Mol. Neurodegener.* 6 (2011) 57.

## Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント

中川 正法<sup>1)</sup>

要旨：Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）はもっとも頻度の高い遺伝性ニューロパチーあり，その有病率は約 10 人 / 人口 10 万人と推定される．次世代シークエンサーによる解析で原因遺伝子が 50 種類以上同定されている．CMT の遺伝子診断は，予後予測，治療研究への展開などで重要である．外科的治療，リハビリテーション，装具療法，日常生活上の工夫が機能維持・改善に有用である．CMT の根治的な治療法の開発は不十分であるが，新たな治療の試みが始まっている．CMT 患者会と協力した研究班が組織されている．CMT の診療においては，他の希少性神経難病と同様に患者の訴えに真摯に耳を傾けることが必須である．

(臨床神経 2014;54:950-952)

Key words：シャルコー・マリー・トウース病，エクソームシークエンス，臨床病型，治療

## はじめに

CMT はもっと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，わが国でも 10.8 人 / 人口 10 万人との報告がある<sup>1)</sup>．次世代シークエンサーによるエクソームシークエンスにより，CMT 関連の原因遺伝子は 50 種類以上が特定されている (<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>2)</sup>．CMT の根治的な治療法の開発は不十分であるが，新たな治療の試みが始まっている．しかし，CMT の遺伝子診断，治療法開発，リハビリテーションなどの情報が医療関係者，CMT 患者に十分に普及しているとはいえない現状である．CMT の診療においては，他の希少性神経難病と同様に患者の訴えに真摯に耳を傾けることが必須である．

## CMT の臨床症状

CMT は，一般的に四肢，とくに下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す緩徐進行性の遺伝子異常による末梢神経疾患の総称である．発症年齢は，若年発症（0～20 歳）と中年期発症の二相性分布を示す．軽症の高齢 CMT 患者を見逃さないように注意が必要である．典型的には，凹足（時に扁平足），ハンマー趾，足関節の変形，歩行・走行困難，たれ足・鶏歩，筋萎縮・筋力低下，下肢優位の感覚障害，腱反射の消失，手指振戦，筋けいれん，疼痛，下肢皮膚温低下（cold feet），先端チアノーゼを示す．非典型的な症状として，脳神経障害，声帯麻痺，緑内障，視神経乳頭萎縮，錐体路障害，上肢優位障害，感覚または運動神経優位障害，近位筋優位障害などを示す例もある<sup>3)</sup>．

CMT は正中神経の運動神経伝導速度（MNCV）を基準に，脱髄型（CMT1/CMT4），軸索型（CMT2），中間型（intermediate-

CMT）に大別される．脱髄型 CMT では，一般的に正中神経の MNCV は 38 m/s 以下，活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し，腓腹神経所見では節性脱髄，onion bulb の形成をみとめる．軸索型 CMT では，MNCV は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し，腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す．しかし，いずれとも分けられない intermediate-CMT も存在する．CMT の臨床的重症度は，その原因遺伝子の局在にかかわらず，軸索障害の進行に相関しており，早期診断，早期治療が予後に大きく影響する．CMT の早期診断，早期治療を考えるばあい，着床前診断，発症前診断などの遺伝子診断の倫理的問題は避けられない．CMT 患者を対象とした自己記入式アンケート調査では，アンケート回答総数 131 名（3 歳～81 歳，中央値 52 歳，男：女 = 71：60）中，遺伝子検査を受けている患者は，31.3% に止まっており<sup>4)</sup>，適切な遺伝カウンセリングを踏まえた遺伝子診断を進める必要がある．CMT の遺伝子診断は，疾患の予後，合併症，治療研究への展開などを検討する上で重要である．

CMT と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（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．CMT 患者で臨床症状の急性悪化をみとめたばあいには，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>5)</sup>．

## 診断と鑑別診断

CMT の診断は，問診，神経学的診察，電気生理学的検査，神経超音波検査，家系調査，遺伝子検査でおこなわれる．CMT がうたがわれたばあいには，神経伝導検査をおこない，必要に応じて，針筋電図検査，神経超音波検査，腓腹神経生検を

<sup>1)</sup> 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男山 481〕  
(受付日：2014 年 5 月 23 日)

Table 1 CMT の診断において注意すべき鑑別疾患.

- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)
- 薬剤性ニューロパチー：抗腫瘍化学療法, HIV 薬など
- 中毒性ニューロパチー：鉛, シンナー
- 代謝性ニューロパチー：糖尿病, 尿毒症, アルコールなど
- 虚血性ニューロパチー：血管炎, 拘やく性
- 自己免疫性ニューロパチー：anti-MAG neuropathy, paraproteinaemic neuropathy
- 他の遺伝性ニューロパチー：家族性アミロイドニューロパチー, HNPP
- 係留脊髄症候群 (Tethered cord syndrome)
- 脊髄小脳変性症：Friedreich 失調症
- 遠位性ミオパチー・先天性ミオパチー
- 脊髄空洞症, 運動ニューロン疾患, 脊髄性筋萎縮症, 白質ジストロフィー

MAG; myelin-associated glycoprotein, HNPP; hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.

おこなう。さらに、遺伝子検査にて確定診断となる。PMP22 の FISH 法検査は健康保険が適用される。鹿児島大学神経内科などで CMT 遺伝子診断がおこなわれている (cmtdiag@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp)。CMT の約半数は PMP22 重複による CMT1A と考えられている。同一遺伝子の異常であっても、ことなる臨床型・重症度を示す遺伝的多様性がある。

鑑別すべき疾患として、CIDP, 抗 MAG 抗体をともなうニューロパチー, 薬剤性ニューロパチー, 虚血性ニューロパチー, POEMS 症候群, ビタミン B1 欠乏ニューロパチー, アルコール性多発ニューロパチー, アミロイドーシス, 脊髄小脳変性症にともなうニューロパチー, 傍腫瘍症候群, Refsum 病, 異染性白質ジストロフィー, Krabbe 病, Tangier 病, 遠位型ミオパチー, 先天性ミオパチー, 筋萎縮性側索硬化症, 係留脊髄症候群などがある (Table 1)。CMT に特異的な血液検査所見はないが、前述の疾患との鑑別に重要である。脱髄型 CMT では、髄液蛋白の上昇や脊髄 MRI で神経根の肥厚をみとめることがある。

## 治療

CMT に対する薬物治療として、アスכולビン酸, neurotrophin-3, クルクミン, PXT3003 に関する報告がある。アスכולビン酸は PMP22 mRNA 発現量を低下させる可能性がある。CMT1A に対するアスכולビン酸の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) またはオープン臨床試験が国内外でおこなわれたが、いずれの研究でもアスכולビン酸の有効性は確認できなかった<sup>6)</sup>。クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多くふくまれている自然の黄色色素である。クルクミンが CMT1A や CMT1B のモデル動物に対して有効であるとの報告がある<sup>7)</sup>。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 年末にかけておこなった。PXT3003 は、CMT1A ラットの PMP22 の発現を抑制し、第 2

相臨床試験でも安全性と有効性が示された<sup>8)</sup>。

## 投与注意が必要な薬物

CMT 患者が他の内科疾患などに罹患したばあい、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ばあいがある。とくに抗腫瘍薬であるビンクリスチン・シスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケードなどが 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))。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かぎり推奨される。

## 外科的治療, リハビリテーション, 装具療法

関節変形が進行し、装具をもちいても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきたばあい、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ばあいがある。CMT 33 例の凹足に対する骨切り術と軟部組織術の短期~中期の手術成績の後方視的検討では、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>9)</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が必要である。CMT 患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際には、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、側彎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。

「過労による筋力低下 overwork weakness」については論議が多い。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。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おこなう必要がある。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おさえる効果が期待できる。

装具使用においては、機能障害にあ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。短下肢装具の使用, 足関節の夜間固定などが有効との報告がある<sup>10)</sup>。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験 (代表者 中島孝先生) が CMT をふくむ希少性難治性神経疾患に対して進行中である。

## CMT の経過

CMT の経過は原因となっている遺伝子異常によってことなるが、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

CMT 研究班 (CMT 研究班, <http://www.cmt-japan.com/index.html>) の調査では, 短下肢装具使用 31.4%, 長下肢装具使用 1.3%, 車椅子使用 12.6%, 気管切開 1.0%, 補助呼吸 1.1% であった<sup>4)</sup>. CMT に対する有効な薬物療法は未だ開発されていないが, 少しでもよい健康状態を維持することは重要である. 手足のケアによる四肢遠位の冷感・浮腫・外傷・胼胝・潰瘍形成の予防, 深部静脈血栓症とそれに関連する肺塞栓症の注意なども重要である. CMT 患者は消費カロリー/日が健常者より有意に少なく, メタボリック症候群が多い傾向がみられる. 日常的な運動習慣と食事療法により, 「現在の体重を維持する」ことが肝要である.

### CMT 関連する研究班

CMT 患者会 (<http://j-cmt.org/>) と協力して, 厚生労働科学研究費補助金「シャルコー・マリー・トウース病の診断・治療・ケアに関する研究」班 (班長 中川正法) などがあり, これまでに CMT 市民公開講座, シャルコー・マリー・トウース病診療マニュアルの作成などの啓発活動をおこなっている. 文部科学省 再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」拠点である京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究が進行中である.

謝辞: 厚生労働科学研究費補助金「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, 「次世代遺伝子解析技術をもちいた希少難治性疾患の原因究明および病態解明に関する研究」班 (班長 高嶋 博先生). アンケート調査にご協力いただいた CMT 患者の皆様へ深謝いたします.

本研究は, 厚生労働科学研究費補助金「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」班によっておこなわれた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

### 文 献

- 1) Kurihara S, Adachi Y, Wada K, et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuro-epidemiology* 2002;21:246-250.
- 2) Baetsa J, De Jonghe P, Timmerman V. Recent advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol* 2014;27:532-540.
- 3) CMT 診療マニュアル編集委員会編. シャルコー・マリー・トウース病診療マニュアル. 京都: 金芳堂; 2010.
- 4) 滋賀健介. 厚生労働科学研究費補助金「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」総合研究報告書. 2014. p. 15-19.
- 5) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy disclosed by massive nerve root enhancement in CMT1A. *Muscle Nerve* 2012;45:451.
- 6) Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10:320-328.
- 7) Patzkó A, Bai Y, Saporta MA, et al. Curcumin derivatives promote Schwann cell differentiation and improve neuropathy in R98C CMT1B mice. *Brain* 2012;135:3551-3566.
- 8) Attarian S, Dubourg O, Funalot B, et al. A phase ii randomized, placebo-controlled multicenter clinical trial of three doses of pxt3003 in 80 adult patients with cmt1a treated for 1 year. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(Supplement):S7-S8.
- 9) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L. Self-reported follow-up post-intervention adherence to resistance exercise training in charcot-marie-tooth disease patients. *Muscle Nerve* 2010;42: 456.
- 10) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K, et al. Serial night casting increases ankle dorsiflexion range in children and young adults with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised trial. *J Physiother* 2010;56:113-119.

### Abstract

## Diagnosis and care of Charcot-Marie-Tooth disease

Masanori Nakagawa, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common form of inherited peripheral neuropathy and the prevalence rate is about 10/100,000 population in Japan. Next-generation sequencing techniques discovered more than 50 genes for CMT. Genetic diagnosis of CMT with genetic counseling is critical to speculate the prognosis, complications and therapeutic research development. Surgical therapy, rehabilitation, casting therapy, and weight control are useful to keep health-related quality of life for CMT. Although the disease-modifying therapy for CMT is not available now, new clinical trials to improve QOL are now on going. CMT research groups, which consist of researchers and CMT patient association, are organized in Japan with support of Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. It is the most important to listen to what afflicted patients may want to share with medical doctors.

(Clin Neurol 2014;54:950-952)

**Key words:** Charcot-Marie-Tooth disease, exome sequencing, clinical phenotype, therapy

## 足部アライメントの荷重による三次元的変化の検討

—加齢の影響—

鈴木 大輔<sup>\*1</sup> 渡邊 耕太<sup>\*2</sup> 寺本 篤史<sup>\*3</sup> 木井雄一郎<sup>\*3</sup>  
鈴木 智之<sup>\*3</sup> 名越 智<sup>\*1</sup> 山下 敏彦<sup>\*3</sup>

Three-dimensional analysis of foot alignment under weight-bearing condition.  
— effects of aging —

Daisuke SUZUKI, PhD., Kota WATANABE, MD., PhD., Atsushi TERAMOTO, MD., PhD.,  
Yuichiro KII, MD., Tomoyuki SUZUKI, MD., PhD., Satoshi NAGOYA, MD., PhD.,  
Toshihiko YAMASHITA, MD., PhD.

### Abstract

The purpose of this study was to assess the effects of aging on arch deformation using computed tomography (CT).

Sixteen healthy subjects were divided into a younger group (mean : 27.9, range : 27-29) and elderly group (mean : 53.0, range : 45-65). CT images were acquired under the condition of weight bearing (1/3 of body weight loaded) and no weight bearing (2 kg loaded). The 3D computer foot models were reconstructed from CT images and 3D motions of the eight bones constituting the medial and lateral longitudinal arch (the navicular, medial cuneiform, 1st metatarsal, 1st proximal phalanx, calcaneum, cuboid, 5th metatarsal, and 5th proximal phalanx) were calculated by six degrees of freedom, which included the three translational and three angular motions (medial/lateral, anterior/posterior, and proximal/distal, and adduction/abduction, inversion/eversion, and flexion/extension, respectively).

The mobility of each bone in the medial and lateral longitudinal arch was markedly reduced in the elderly group compared to the younger group. The differences were significantly larger on abduction and eversion at the talonavicular joint, extension at the cuneonavicular joint, and flexion at the MTP joint in the medial longitudinal arch. In the lateral longitudinal arch, the motion was significantly larger on abduction at the talocalcaneal joint, abduction and eversion at the calcaneocuboid joint, abduction and extension at the TMT joint, and inversion and flexion at the MTP joint.

The differences in foot arch deformation between the younger and elderly groups were greater than our prediction. The reduction of arch deformation might be brought about due to a decreasing shock-absorbing capacity. The present results may provide important basic data to analyze the pathological onset mechanism of foot diseases.

Key words : foot arch, three-dimensional image, weightbearing CT, three-dimensional kinematics, Age change.

- 
- ※ 1 札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座 〒060-8556 札幌市中央区南一条西十七丁目
  - ※ 2 札幌医科大学保健医療学部理学療法学講座 〒060-8556 札幌市中央区南三条西十七丁目
  - ※ 3 札幌医科大学医学部整形外科学講座 〒060-8543 札幌市中央区南一条西十六丁目

Corresponding Author : Daisuke SUZUKI. Department of Musculoskeletal Biomechanics and Surgical Development, Sapporo Medical University. South1 West17, Chuo-ku, Sapporo, 060-8556, Japan.

Tel : +81-11-611-2111 ext. 3920 Fax : +81-11-618-4288 E-mail address : daisuke@sapmed.ac.jp

## 緒 言

足アーチは、内側縦アーチ、外側縦アーチ、横アーチから構成され、荷重時にこれらのアーチがばねのように働き、荷重を吸収することが知られている (truss mechanism)<sup>6)</sup>。足アーチは足根骨と中足骨によって構築され、足底腱膜、長足底靭帯、短足底靭帯、スプリング靭帯、三角靭帯脛舟部などの静的構造<sup>7),13)</sup>と、後脛骨筋などの動的構造<sup>12)</sup>で保持されている。

距骨にかかった荷重の56.7%は内側縦アーチにかかり<sup>15)</sup>、足アーチが沈み込むことによって足底にかかる衝撃を減少させている<sup>9)</sup>。このため足アーチが荷重によって、どのような変形をするのかは単純X線像<sup>5)</sup>やCT<sup>3),14)</sup>を使って調べられてきた。特に内側縦アーチの変形は、扁平足<sup>10)</sup>や外反母趾<sup>17),18)</sup>といった足部疾患の診断や、これらの手術後の評価<sup>2)</sup>に重要であることが報告されてきた。一方で、疾患足の臨床的評価に大きく力点が置かれ、健常者のアーチ変化はあまり研究されてこなかった。加齢や運動不足の影響として、可動域が減少するなどの一般的な関節機能が低下すると考えられるが、荷重による足アーチの変化や、アーチを構成する各関節の動きがどれくらい低下するのかはほとんど調べられていない。また荷重自体の足アーチを構成する各骨への影響についても、3次元的定量評価は一部の関節を除きなされていない。筆者らはこの問題を明らかにするため、非荷重条件及び荷重条件でCT撮影をおこない、正常足における内側縦アーチ (1st ray)・外側縦アーチ (5th ray) の3次元的变化を計測し、若年群と中高年群間で比較検討した。

## 対象と方法

対象：足部アライメント異常のない若年群8人 (平均27.9歳, 27~29歳) と中高年群8人 (平均53.0歳, 45~65歳) とした。両群とも扁平足および外反母趾ではなく (外反母趾角20度以下, Calcaneal pitch 15度以下, 距骨第一中足骨角5度以下)、目立った外傷や変形はない。若年群は女性を集められなかったため、ボランティアの健常男性、中高年群は足部の骨学的異常のない患者とした。なおこれらの患者の反対側の疾患は距骨軟骨損傷2、距骨壊死1、異所性骨化1、外傷性関節症2、骨折後の疼痛1、変形性関節症1である。各群の年齢、男女比、外反母趾角、calcaneal pitch、距骨—第一中足骨角を計測し、年齢と男女比以外は有意差がないことを確認した (表1)。

### CT撮影およびデータ変換

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。この装置は足台とバンドで連結されたジャケットを着用し、バンドを縮めることにより、荷重量を変化させることができる。非荷重条件は足のアライメントを整えるため片脚2kgの軸荷重、荷重条件は片足に体重の1/3を負荷した。なお、この装置で軸荷重をかけた場合、足底圧の面積はやや減少したものの、圧分布は立位荷重のものに比べても前後方向および内外側方向の圧中心位置に有意差を認めなかった<sup>19)</sup>。

撮影によって得られたDICOMデータはコンピュータ・ソフトを使用し3次元構築した (Mimics ver.16, Materialise, Belgie)。この構築された画像から各骨を分離してSTLファイ

表1. Properties of the subjects.

	若年群(n=8)	中高年群(n=8)	p 値
年齢(範囲)	27.9 (27-29)	53.0 (45-65)	3.2x10 <sup>-06*</sup>
男:女	8:0	4:4	0.0047*
外反母趾角(°)	13.5 ± 4.2	17.9 ± 6.4	0.095
calcaneal pitch(°)	25.7 ± 4.4	21.2 ± 5.6	0.13
距骨第一中足骨角(°)	1.9 ± 1.8	3.58 ± 1.91	0.092

\*.p<0.05

ルとして書き出し, 3DCADソフト (3-matics ver.8, Materialise, Belgie) で以下の座標軸合わせ, 各骨の変位量を求めた.

#### 座標軸の設定

座標系は右手系を使用した. 荷重条件モデルの距骨の重心を原点, 鉛直方向をz軸, 第2中足骨の長軸をy軸, この両軸に垂直な方向をx軸とした. 運動の方向はx, y, z軸方向の並進と回転の6自由度で記述した. なお回転の順番はz軸, x軸, y軸とした.

運動方向に関する用語は, x軸方向の並進を内側・外側移動, y軸方向の並進を前方・後方移動, z軸方向の並進を近位・遠位移動とした. x軸周りの回転は屈曲・伸展, y軸周りの回転は内がえし・外がえし, z軸周りの回転は内転・外転とした. なお, 荷重モデルの距骨を原点としたため, アーチがつぶれる移動は下方移動ではなく上方移動になる.

#### 各関節における移動量および回転角度の算出

最初に1st Rayでは距舟関節, 内側楔舟関節, 第一足根中足 (TMT) 関節, 第一中足趾節 (MTP) 関節, 5th Rayでは距踵関節, 踵立方関節, 第五TMT関節, 第五MTP関節の移動量と回転角度を求めた. 最初に非荷重モデルの距骨を荷重モデルの距骨に重ね合わせ (図1), 非荷重および荷重モデルの舟状骨の重心の座標をそれぞれ求め, 重心の座標の差を移動量とした. 次に非荷重モデルの舟状骨の重心を荷重モデルの舟状骨の重心を中心としたz, x, yの回転角度を求めた. この操作を遠位の関節に順次適用し, 上記全ての骨の変位量を算出した. 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.

#### x, y, z軸に沿った各骨の移動

荷重モデルの距骨重心を原点として, 非荷重条件から荷重条件によって各骨の重心がx, y, z軸方向にそれぞれ, どれだけ移動したかを求めた. x, y, z軸の並進による変位は, 足の大きさに依存する値なので, 各足のx, y, z軸方向の最大長でそれぞれの変位を除し, さらに平均値を乗ずることにより, 標準化を行った. 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.

## 結 果

三次元構築した足部骨格モデルを距骨を重ね合わせると, 若年群, 中高年群とも外側, 上方に大きく変位した (図1).

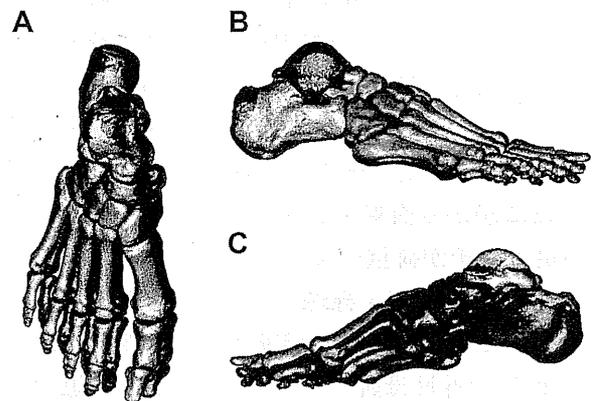


図1. One example of superimposition of the weight and unweight bearing model. A. the weight bearing model shifted laterally compared to the unweight bearing model. Dorsal view. B. Lateral view. The upper is weight bearing. C. Medial view.

①各関節における変位量: 中高年群は若年群に比べ, 各関節の変位が減少する傾向を示した. 各関節における近位骨に対する遠位骨の詳細な変位量は図2~5に示した.

1st rayの各関節の動き: 舟状骨は距骨に対し, 外側・前方・近位に移動し, 外転・外がえし・伸展する. その中でも外側移動および外転・外返し of 要素が強い. 中高年群では若年群に比べ外側移動, 外転, 外がえしで有意に小さかった (図2).

内側楔舟関節の動きは全体的に小さいが, その中でも内側楔状骨は舟状骨に対し, 主に近位に移動し, 内がえし・伸展する. 中高年群では若年群に比べ, これらの方向で有意に小さかった (図2).

第一TMT関節の動きも全体的に小さいが, その中でも第一中足骨は内側楔状骨に対し, 内側・近位に移動し, 内転・内がえし・伸展する.

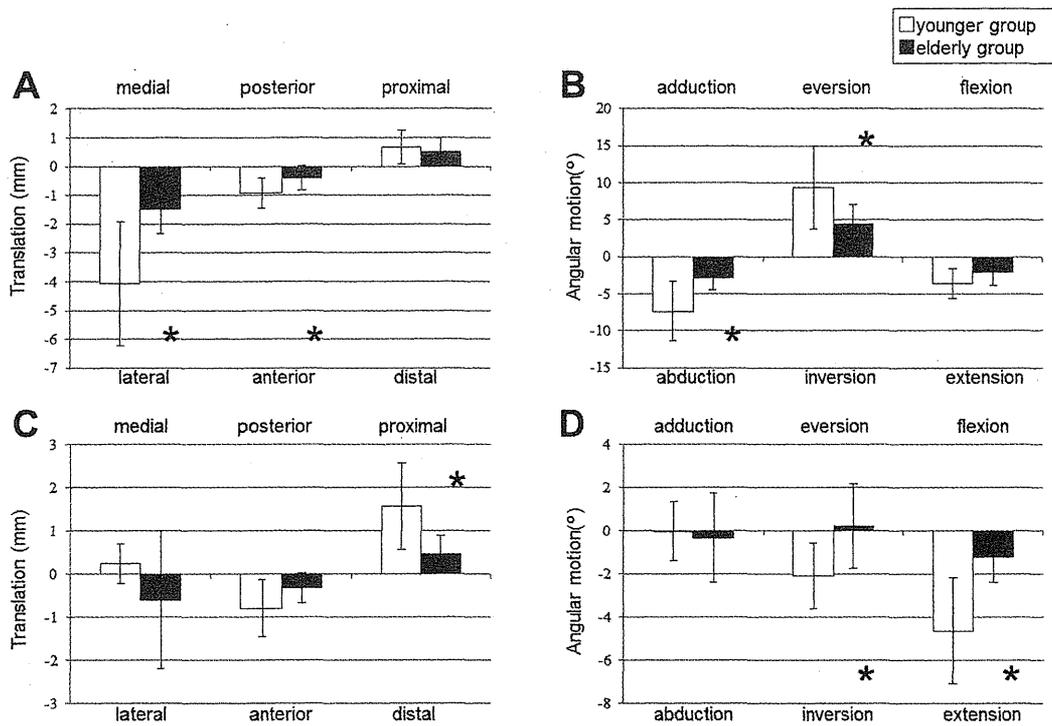


図2. A. Translations of the navicular to the talus, B. Rotation of the navicular to the talus. C. Translations of the medial cuneiform to the navicular, D. Rotation of the medial cuneiform to the navicular. \* shows  $p < 0.05$ .

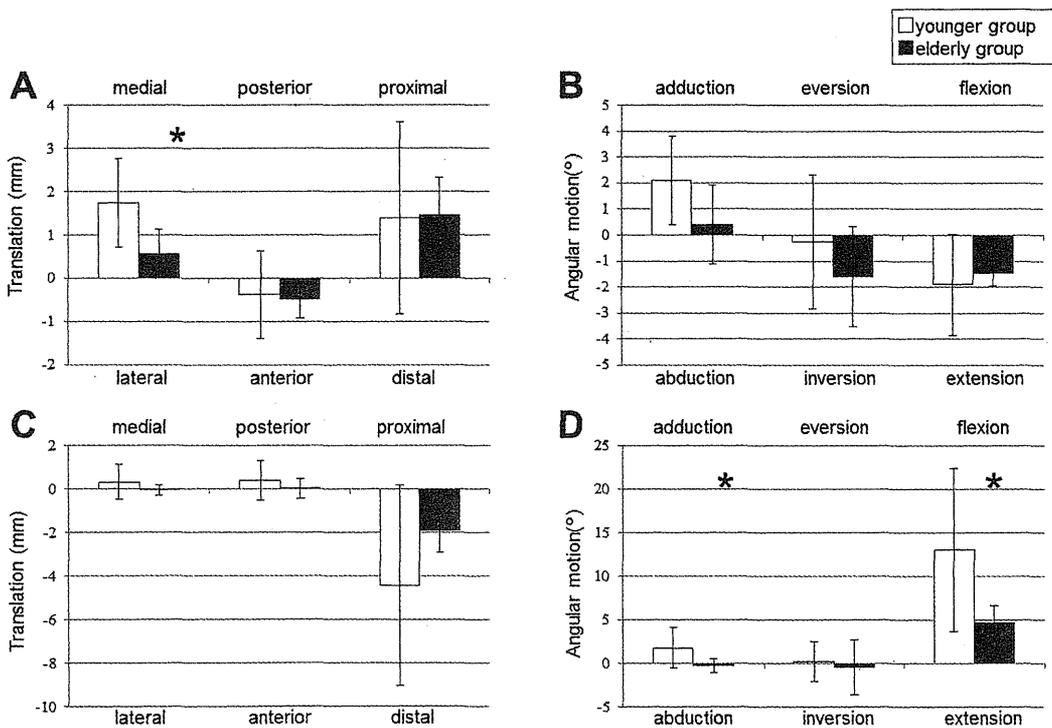


図3. A. Translations of the first metatarsal to the medial cuneiform, B. Rotation of the first metatarsal to the medial cuneiform. C. Translations of the first phalanx to the first metatarsal, D. Rotation of the first phalanx to the first metatarsal. \* shows  $p < 0.05$ .

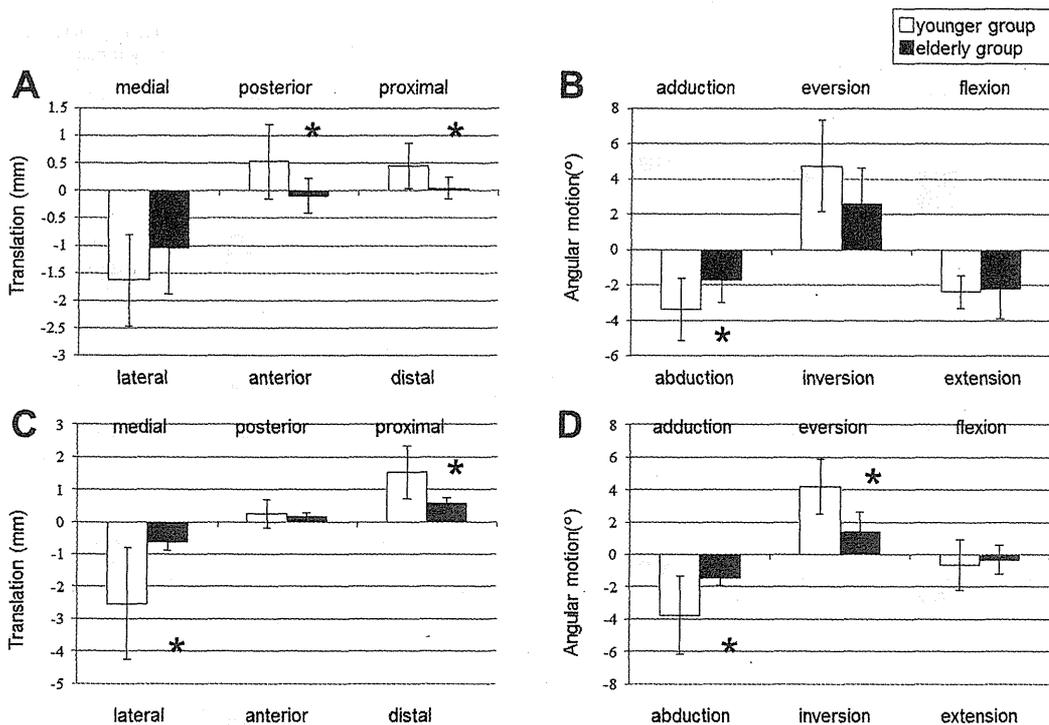


図4. A. Translations of the calcaneus to the talus, B. Rotation of the calcaneus to the talus. C. Translations of the cuboid to the calcaneus, D. Rotation of the cuboid to the calcaneus. \*shows  $p < 0.05$ .

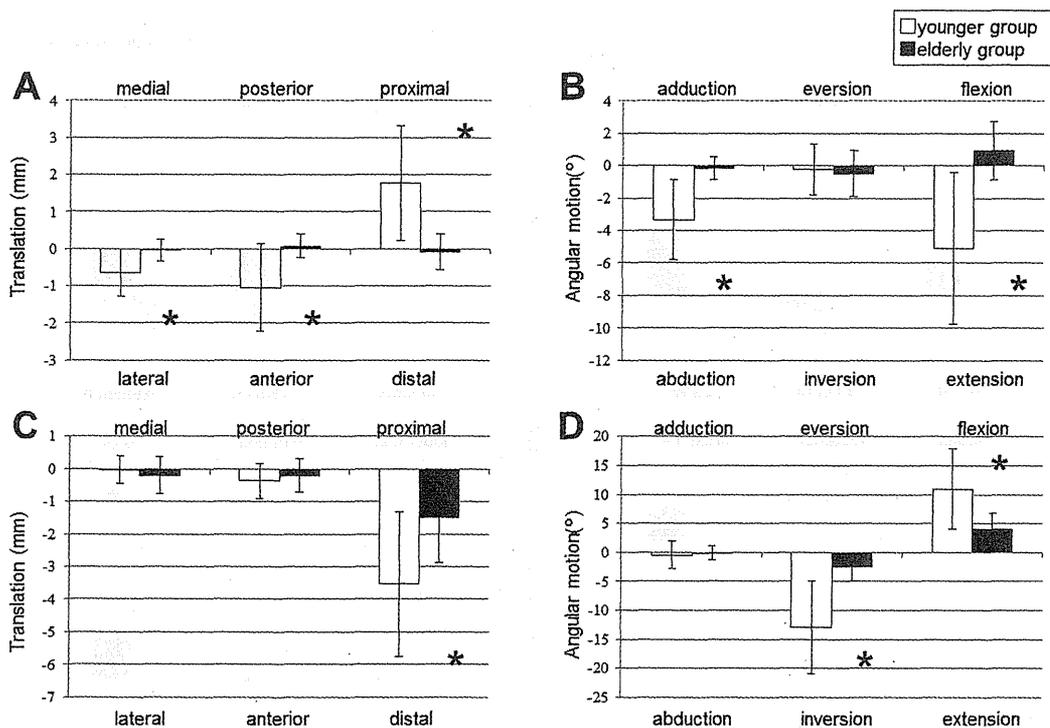


図5. A. Translations of the fifth metatarsal to the cuboid, B. Rotation of the fifth metatarsal to the cuboid. C. Translations of the fifth phalanx to the fifth metatarsal, D. Rotation of the fifth phalanx to the fifth metatarsal. \*shows  $p < 0.05$ .

中高年群では若年群に比べ、内側移動が有意に小さかった (図3)。

第一基節骨は第一中足骨に対し、主に遠位移動し、屈曲する。中高年群では若年群に比べ、内転・屈曲が有意に小さかった (図3)。

5th rayの各骨の動き：踵骨は距骨に対し、主に外側移動し、外転・外がえしする。中高年群では若年群に比べ後方、近位、外転で有意に小さかった (図4)。

立方骨は踵骨に対し、主に外側・近位移動し、外転・外がえしする。中高年群では若年群に比べこれらの動きが有意に小さかった (図4)。

第五TMT関節の動きは全体的に小さいが、その中でも第五中足骨は立方骨に対し、近位移動し、外転・伸展する。この関節の動きは中高年群で顕著に小さく、若年群に比べ外側・前方・遠位移動、外転・伸展で有意に小さかった (図5)。

第五基節骨は第五中足骨に対し、主に遠位移動し、内がえし・屈曲する。中高年群は若年群に比べこれらの動きで有意に小さかった (図5)。

1st Rayでは中足部での有意差が少なく、結

果として1st Rayは4関節、6方向で24方向のうち9方向、5th Rayでは15方向で有意差が認められた。

②距骨に対する各骨の重心移動量：多くの骨で中高年群の変位が小さくなる傾向を認めた (図6, 7, 表2)。XY面 (水平面) では、1st ray, 5th rayともに外側移動し、そのほとんどで有意差が認められた。前方移動に関しては1st rayで全関節に有意差が認められたが、5th rayでは踵骨以外には有意差が認められなかった。YZ面 (矢状面) では、上方移動に関して1st rayでは有意差が認められなかったが、5th rayでは踵骨と、第五中足骨に有意差が認められた。したがって、荷重時の内側縦アーチの沈み込みは中高年群と若年群間で有意差がなかったが、中高年群は外側縦アーチで沈み込みが少なくなっていることが示された。

### 考 察

健全な若年群と中高年群の足アーチが荷重によってどのような変形をするのか評価するため、軸荷重装置を用いて非荷重および荷重条件の足部をCT撮影した。本研究ではこのCT撮

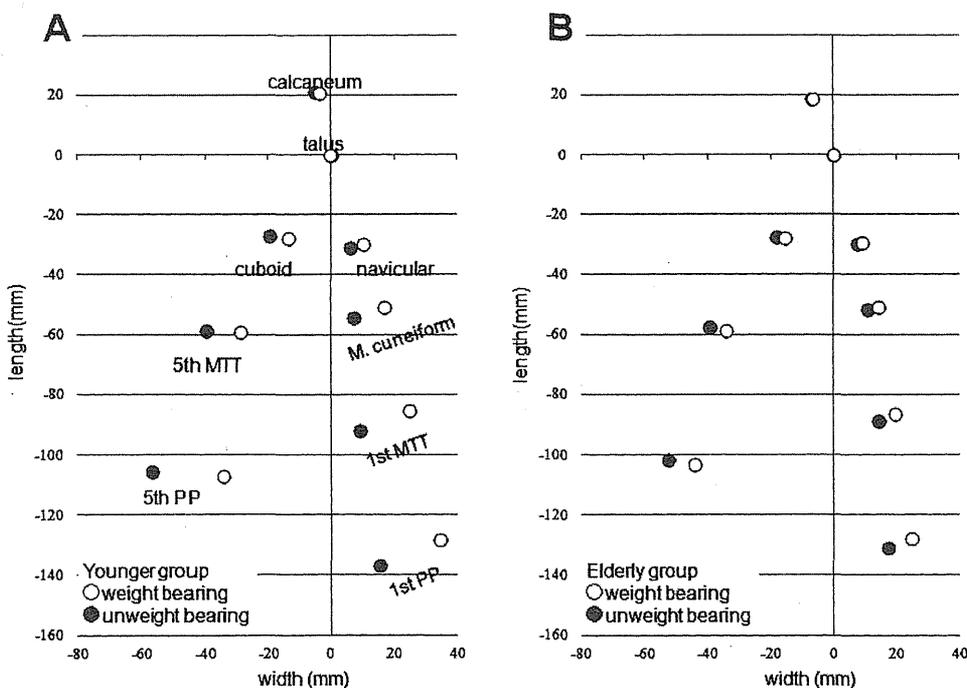


図6. Translation of each bone centroid including 1st and 5th rays. Left dorsal view. A. younger group. B. elderly group.

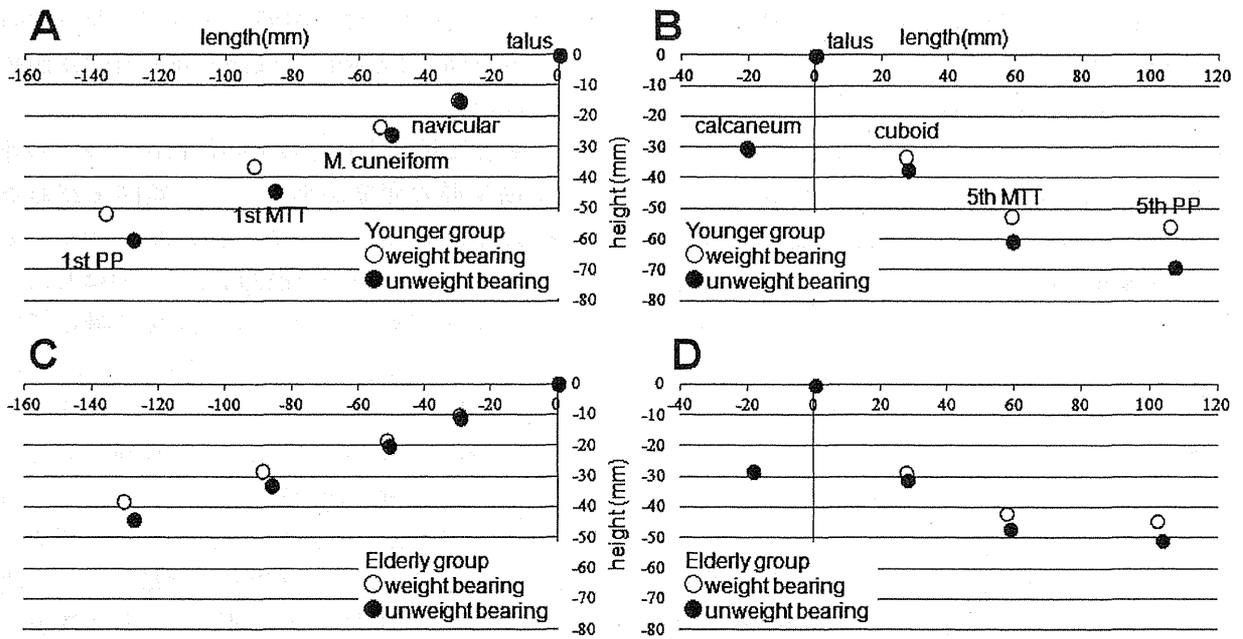


図7. Translation of each bone centroid including 1st and 5th rays. Left lateral view. A. 1st ray of younger group. B. 1st ray of elderly group. C. 5th ray of younger group. D. 5th ray of elderly group.

表2. Three dimensional translation of the centroid of the bones in the medial and lateral longitudinal arch.

Medial Longitudinal Arch		Navicular	M. Cuneiform	MTT1	PP1
younger group	lat/med	4.1 ± 2.1	10.0 ± 5.8	15.9 ± 8.8	19.1 ± 12
	ant/post	1.0 ± 0.6	3.5 ± 2.4	6.4 ± 3.8	8.4 ± 4.7
	prox/dist	-0.6 ± 0.4	-2.9 ± 2.6	-8.0 ± 5.1	-8.5 ± 5.6
elderly group	lat/med	1.5 ± 0.8*	3.2 ± 1.6*	5.3 ± 3.1*	7.7 ± 4.8*
	ant/post	0.4 ± 0.4*	1.1 ± 0.7*	2.4 ± 2.8*	3.1 ± 1.8*
	prox/dist	-0.5 ± 0.5	-1.4 ± 1.1	-4.5 ± 2.9	-5.8 ± 3.8
Lateral Longitudinal Arch		Calcaneum	Cuboid	MTT5	PP5
younger group	lat/med	1.6 ± 0.8	6.3 ± 4.2	11.1 ± 9.3	22.1 ± 2.1
	ant/post	-0.5 ± 0.7	-1.0 ± 1.2	-0.6 ± 2.6	-1.7 ± 2.6
	prox/dist	-0.4 ± 0.4	-4.2 ± 2.2	-8.2 ± 5.2	-13.2 ± 5.2
elderly group	lat/med	0.6 ± 0.3*	2.7 ± 1.4*	5.5 ± 2.8	8.3 ± 4.1*
	ant/post	0.1 ± 0.3*	-0.3 ± 0.5	-0.9 ± 1.0	-1.4 ± 1.6
	prox/dist	0.0 ± 0.2*	-2.7 ± 1.6	-5.4 ± 3.2	-6.2 ± 4.3*

lat/med: lateral translation was plus and medial translation was minus value. \*:p<0.05.

影で得られたデータより、内側及び外側縦アーチを構成するそれぞれ4関節、6自由度の変化量をもとめた。これらのデータを若年群と中年群との間で比較した結果、加齢により多くの関節で変化量が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。足部を構成する各関節の動きについては、骨のサイズが小さく形状が複雑で数も多いため詳細な評価が難しく、臨

床的に重要な距骨下関節や距舟関節などを除き報告は少ない。1st ray, 5th rayに沿った骨の3次元的な動きを扱うのは、渉獵しえた範囲で本研究が初めてである。

本研究では、荷重による関節個々の動きのデータも得られた。若年者においては、内側縦アーチのうち距舟関節では内転と外がえし、楔舟関節では伸展、MTP関節では屈曲で動きが大きかった。外側縦アーチのうち距踵関節で外

転, 踵立方関節で外転と外がえし, TMT 関節で外転と伸展, MTP 関節で内がえしと屈曲で動きが大きかった. これらの関節全てで中高年になってからの動きの低下が顕著であるため, 加齢による変化をチェックする部分として有用と考えられる.

距骨重心を原点として計測した各骨の重心移動を見ると, 内側及び外側縦アーチは荷重がかかると上方に変位する量よりも, 外側方向に変位する量の方が大きい. このため, 加齢変化はアーチ高の変化だけでなく, 外側移動量も考慮に入れた評価の方が, より荷重による変形の実態を把握できると考えられる.

足アーチが荷重によってどのように変形するのは様々な手法で研究されてきた. 未固定凍結人体標本を使った研究では, フットシミュレーターで歩行を復元した時や単純荷重時にアーチを構成する骨がどのように動くのかを, 3次元磁気センサーやViconを使用することにより解析している<sup>13), 16)</sup>. これらの結果は, 生体において荷重条件CTを用いて3次的に評価した本研究の値と大きな隔たりはなかった. 一方で, 臨床的には単純X線像を使用して扁平足や外反母趾の足アーチの荷重変化が評価されてきた. しかしながら, 単純X線像は二次元の画像であるために回転移動量の評価が難しく, 特に内がえし・外がえしを評価することはほとんど不可能であった. 近年は画像の撮影機器やソフトウェアの発達と様々な軸荷重装置の開発により, 3D-CTを用いた評価がいくつか行われている<sup>10), 11), 14)</sup>. 本研究で得られた値をKido et al. (2011, 2013) で示されている値と比較したところ, 大きな違いはなかった. 従って荷重条件に多少違いはあるものの, 荷重時のアライメント変化の傾向はほぼ一定であり, 本手法が他の手法に比べて偏った値がでることはないと考えられる. なおLedoux (2006) は独自の座標系をとっているため比較不能であった.

足アーチのこれまでの研究は主に扁平足や外反母趾などの疾患に関連して行われてきた. また機能を考察した研究でもその多くが内側縦アーチに焦点を当てたものが多く, 正常足の加

齢変化や外側縦アーチを検討した研究は少ない. 外側縦アーチは着地時の衝撃吸収に重要という報告もあり<sup>4)</sup>, 本研究の結果をあわせると中高年では接地時の衝撃吸収能力が低下していると考えられる. 荷重時の足アーチの変形が小さい状態はハイアーチにも多くみられる. このようなハイアーチでは通常の足に比べ, 使いすぎ症候群が起こる危険性が2倍に上ること<sup>8)</sup>や, 足底圧が高いこと<sup>1)</sup>が知られている. 衝撃吸収能の低下は, 身体各部位へのストレス増加につながると考えられるため, 本研究結果は中高年におけるスポーツ障害を含む足部疾患や下肢関節症の発生メカニズムや予防の基礎データになりうると考える.

本研究の限界として, 軸荷重装置は片脚に全体重の33%しかかけていないことがあげられる, そのため全荷重時に比べ, 関節の変位が小さいと考えられる. それにもかかわらず, 全ての関節で有意な差が出ており, 加齢による変化を評価するには十分な荷重であったと考えられる. また本研究での骨の運動は関節面上ではなく, 骨の重心を回転中心とした運動として解析したため, 見られるはずのない並進運動が示される場合がある. たとえば純粋な伸展のみの場合でも, 中足骨など長骨である場合は伸展+上方移動として表示されてしまう. 一方で多くの足根骨にみられるような関節面が平面であり, 回転軸が明らかでない場合, この表示は有効であると考えられる.

## 結 論

1. 非荷重と荷重条件下で撮影した足部CT画像を用い, 縦アーチを構成する各関節の荷重による変化を若年群と中高年群で比較した.
2. 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.
3. 若年者における荷重による変位量の大きい関節は, 内側縦アーチで距舟関節の内転と外がえし, 楔舟関節の伸展, MTP関節の

屈曲であった。外側縦アーチでは距踵関節の外転、踵立方関節の外転と外がえし、TMT関節の外転と伸展、MTP関節の内がえしと屈曲だった。これらの関節全てで変位量が中高年群で有意に低下していた。

4. 本研究結果は、加齢に伴い足部の衝撃吸収能力が低下することを示唆しており、中高年者における下肢疾患の発生や予防についての基礎データになると考えられた。

## 文 献

- 1) Carson DW, Myer GD, et al. : Increased plantar force and impulse in American football players with high arch compared to normal arch. *The Foot*. 22 : 310-314, 2012.
- 2) Chi TD, Toolan BC, et al. : The lateral column lengthening and medial column stabilization procedures. *Clin Orthop Relat Res*. 365 : 81-90, 1999.
- 3) Ferri M, Scharfenberger AV, Goplen G, et al. : Weightbearing CT Scan of Severe Flexible Pes Planus Deformities. *Foot Ankle Int* 29 : 199-204, 2008.
- 4) Fukano M, Fukubayashi T. : Motion characteristics of the medial and lateral longitudinal arch during landing. *Eur J Appl Physiol* 105 : 387-392, 2009.
- 5) Gould N : Graphing the adult foot and ankle. *Foot Ankle* 2 : 213-219, 1982.
- 6) Hicks JH : The mechanics of the foot. II. The plantar aponeurosis and the arch. *J Anat* 88 : 25-30, 1954.
- 7) Huang CK, Kitaoka HB, et al. : Biomechanical evaluation of longitudinal arch stability. *Foot Ankle* 14 : 353-7, 1993.
- 8) Kaufman KR, Brodine SK, et al. : The effect of foot structure and range of motion on musculo-skeletal overuse injuries. *Am J Sports Med*. 27 : 585-93, 1999.
- 9) Ker RF, Bennett MB, et al. : The spring in the arch of the human foot. *Nature* 325 : 147-8, 1987.
- 10) Kido M, Ikoma K, et al. : Load response of the tarsal bones in patients with flatfoot deformity : in vivo 3D study. *Foot Ankle Int*. 32 : 1017-1022, 2011.
- 11) Kido M, Ikoma K et al. : Load response of the medial longitudinal arch in patients with flat-foot deformity : in vivo 3D study. *Clinical Biomechanics* 28 : 568-573, 2013.
- 12) Kitaoka HB, Luo ZP, et al. : Effect of the posterior tibial tendon on the arch of the foot during simulated weightbearing : biomechanical analysis. *Foot Ankle Int* 18 : 43-6, 1997.
- 13) Kitaoka HB, Ahn TK, et al. : Stability of the arch of the foot. *Foot Ankle Int* 18 : 644-8, 1997.
- 14) Ledoux WR, Rohr ES, et al. : Effect of foot shape on the three-dimensional position of foot bones. *J Orthop Res* 24 : 2176-2186, 2006.
- 15) Manter JT. : Distribution of compression forces in the joints of the human foot. *Anat Rec* 96 : 313-321, 1946.
- 16) Nester CJ, Liu AM, et al. : In vitro study of foot kinematics using a dynamic walking cadaver model. *J Biomech* 40 : 1927-1937, 2007.
- 17) Tanaka Y, Takakura Y, et al. : Hindfoot alignment of hallux valgus evaluated by a weight bearing subtalar x-ray view. *Foot Ankle Int* 20 : 640-5, 1999.
- 18) Tanaka Y, Takakura Y, et al. : Precise anatomic configuration changes in the first ray of the hallux valgus foot. *Foot Ankle Int* 21 : 651-6, 2000.
- 19) 渡邊, 木井 他: 足・足関節のバイオメカニクス—足部アライメントの荷重による変化の検討—。整形・災害外科 55 : 1417-1421, 2012.

## 足関節外側靭帯の力学機能： 関節力学試験ロボットシステムの応用

山川 学志<sup>\*1</sup> 小林 拓馬<sup>\*2</sup> 木村 圭<sup>\*1</sup> 渡邊 耕太<sup>\*2</sup>  
鈴木 大輔<sup>\*3</sup> 山下 敏彦<sup>\*2</sup> 藤江 裕道<sup>\*1</sup>

### Functional Analysis of the Lateral Ligaments in the Ankle Joint Using 6-DOF Robotic System.

Satoshi YAMAKAWA, Takuma KOBAYASHI, Kei KIMURA, Kota WATANABE,  
Daisuke SUZUKI, Toshihiko YAMASHITA, Hiromichi FUJIE.

#### Abstract

Ankle sprains are common injuries in daily and athletic activities. Better understanding of ankle biomechanics is therefore important to improve the clinical outcome following treatment. The objectives of the present study were to apply a 6-DOF robotic system to the ankles in a biomechanical cadaver study and to determine ankle joint instability due to transection of the anterior talofibular ligament (ATFL) and the calcaneofibular ligament (CFL) in response to either anterior drawer force or inversion moment on the human cadaveric ankle joints. Human ankle joints ( $n = 5$ ) were dissected down to the joint capsule and fixed to a 6-DOF robotic system. The anterior translation test (AT test) and inversion rotation test (IV test) were performed for the human ankle joints at  $-30^\circ$ ,  $-15^\circ$ ,  $0^\circ$  and  $10^\circ$  of dorsal flexion. In the intact ankle joint, anterior displacement was 3 mm in response to 30 N of anterior force at  $-30$  degrees of dorsi-flexion, increased to 5.2 mm at 0 degrees of dorsi-flexion, and then slightly decreased to 4.6 mm at 10 degrees of dorsi-flexion. Anterior translation significantly increased after transection of the CFL and ATFL. In the IV test, inversion rotation of the intact joint was approximately 8 degrees in response to 1 Nm of inversion moment at all dorsi-flexion angles. Inversion rotation significantly increased after transection of the CFL except at  $-30$  degrees dorsi-flexion. These trends of increased joint instability were similar to the data reported by previous studies. This study suggests that the robotic system is applicable to future studies of ankle biomechanics such as analysis of ligament function or effects of reconstructive surgeries.

Key words : Ankle joint, Anterior talofibular ligament, Calcaneofibular ligament, Joint laxity, Robotic system.

- 
- ※ 1 首都大学東京大学院システムデザイン研究科 〒191-0065 東京都日野市旭ヶ丘6-6
  - ※ 2 札幌医科大学医学部整形外科学講座 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
  - ※ 3 札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

Corresponding Author : Hiromichi Fujie, PhD. Faculty of System Design, Tokyo Metropolitan University.  
6-6 Asahigaoka, Hino, Tokyo 192-0065, Japan.  
Tel & Fax : 042-585-8628 E-mail address : fujie@sd.tmu.ac.jp

## 緒 言

足関節の捻挫は、日常動作やスポーツにおいて受傷する頻度が特に高い疾患の一つであり、そのほとんどが外側靭帯損傷である。Watermanらの報告<sup>6)</sup>によれば、足関節捻挫の罹患率は急性疾患のうちで約1000人に2人の割合であるとされ、競技者ではその割合は2倍にもなると見積もられている。足関節のバイオメカニクスを詳細に検討することは、足関節損傷、疾患の臨床処置に関する有用な知見を得るために非常に重要となる。過去の報告<sup>1), 2), 5)</sup>で足関節組織の力学機能解析、靭帯切離による動揺性変化などが数多くなされている。Bahrらは、足関節外側靭帯のうち前距腓靭帯と踵腓靭帯両方の切離損傷により関節の不安定性が大きく増すことを報告している。しかしながら、実験装置に関して実験中に変位のみを監視するような制御が行われるなど関節の生理的な動きをシミュレートできているか不明瞭で課題が残されているのが現実である。そこで本研究では、本研究室で開発された関節力学試験ロボットシステム<sup>3)</sup>を足関節に応用することを目的とした。また、踵腓靭帯 (Calcaneofibular Ligament : CFL) 単独切離および前距腓靭帯 (Anterior Talofibular Ligament : ATFL) との両切離前後における足関節のキネマティクスの変化をこのロボットシステムを用いて計測し、靭帯の力学機能についてバイオメカニクスの検討を行った。

## 実験方法

実験には関節力学試験ロボットシステム<sup>3)</sup> (図1) 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。このロボットは、以前より膝関節への応用が進められてきており、一定の成果が得られているが、本研究ではこれを足関節へと応用する。応用するにあたり、関節座標系を足関節に設定するためプロ

グラムの変更を行った。足関節座標系はWuらの報告<sup>7)</sup>を参照した (図2)。この座標系は、ロボットに膝関節を用いる際に使用しているGrood, Suntayの膝関節座標系<sup>4)</sup>と同様の機構を有している。

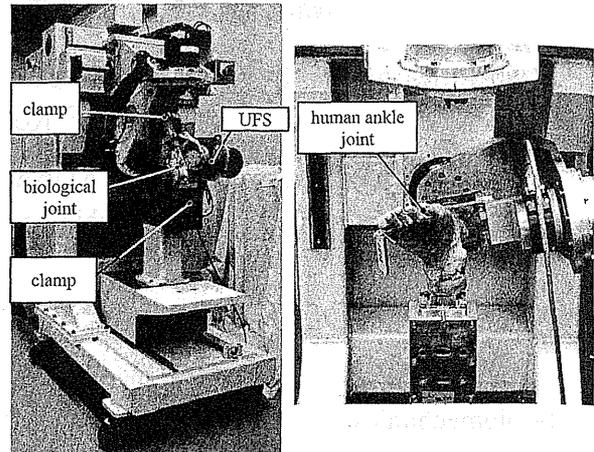


図1. Six-DOF robotic system for joint biomechanics tests.

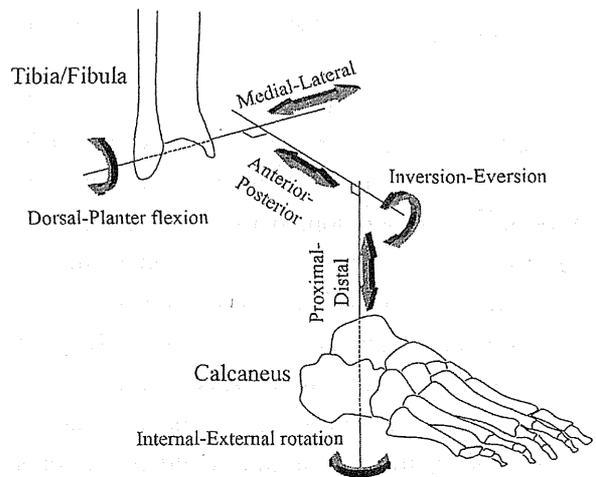


図2. Ankle joint coordinate system.

試料には、未固定凍結人体標本の足関節 (n = 5) を用いた。またロボットに足関節を取り付ける際は、クランプを通して取り付けを行うが、クランプに直接固定すると骨が破損する恐れがあるため、骨セメント (ジーシー オストロンII) により保護をした。標本は $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存し、試験24時間前から室温 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) にて解凍した。単純X線撮影と肉眼所見とにより、関節の異常な変性所見がないことを確認した。

脛骨と腓骨は外果から15 cm近位部で切断し、靭帯構造を除く軟部組織を骨切断部から足関節3 cm近位の範囲まで除去した。踵骨はATFLとCFLが露出しないように軟部組織を取り除いた。遠位脛腓間は、外果先端より近位5 cmの部位で足関節中間位でスクリューと骨セメントを用いて固定した。さらに脛骨腓骨断端は骨セメントを用いて円筒形樹脂チューブ内に固定した。踵骨には径6 mmのスタイマンピンとスクリューを刺入し、踵骨体部と共に踵腓靭帯附着部を避けて骨セメントを用いて円筒形樹脂チューブ内に固定した。これらの標本を固定した円筒形樹脂チューブを、専用のクランプを用いて関節力学試験ロボットシステムに取り付けた(図1)。

足関節の動きの基準となる中間位は、Wuらの設定方法<sup>7)</sup>を参照し、ロボットへの取り付け前にピンなどをランドマークとして足関節に設置し、取り付け後にそのランドマークを目安に座標系各軸の0点である中間位の設定を行った。設定後にレントゲン撮影を用いて、中間位が正確に設定されているかの確認も行った。

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。試験の手順を以下に示す。

**A) 前方力負荷試験**

- 1) 正常足関節 (Intact) を背屈角度 -30° (底屈30°) に固定した。
- 2) 足関節に前方力が30Nかかるまで前方変位させた (AT試験)。この時の足関節の6自由度に生じた力とモーメント、変位および6軸力センサに出力される3力3モーメントをコンピュータに記録した。
- 3) 足関節を背屈角度 -15°, 0°, 10° に固定し、それぞれについて2)と同様にAT試験を行い、出力を記録した。
- 4) 2) および3) をCFLを切離した状態 (CFLT), CFLとATFLの両靭帯を切離した状態 (CFLT + ATFLT) でそれぞれ繰り返した。

**B) 内がえしモーメント負荷試験**

- 1) 正常足関節 (Intact) を背屈角度 -30° に固定した。

- 2) 足関節に内がえしモーメントが1 N・mかかるまで内がえし変位させた (IV試験)。この時の足関節の6自由度に生じた力とモーメント、変位および6軸力センサに出力される3力3モーメントをコンピュータに記録した。
- 3) 足関節を背屈角度 -15°, 0°, 10° に固定し、それぞれについて2)と同様にIV試験を行い、出力を記録した。
- 4) 2) および3) をCFLを切離した状態 (CFLT), CFLとATFLの両靭帯を切離した状態 (CFLT + ATFLT) でそれぞれ繰り返した。

得られた数値は等分散を仮定するt検定を用いて統計学的に解析した (P<0.05)。

**結 果**

AT試験における底背屈0°での前後方移動量変化の例を図3に示す。荷重変位曲線はhysteresisを有するsigmoid curveとして得られた。計測された変位量は下腿に対する踵骨の動きである。前方へ変位するにつれて前方力が増加し、後方へ移動すると後方移動量が増加することが確認できた。また、CFLを切離した後は移動量に変化は見られないものの、CFLおよびATFL両靭帯を切離した後は前方移動量が著しく増加した。

移動量変化について5標本の平均値の結果を図4に示す。前方移動量はIntactでは背屈 -30°

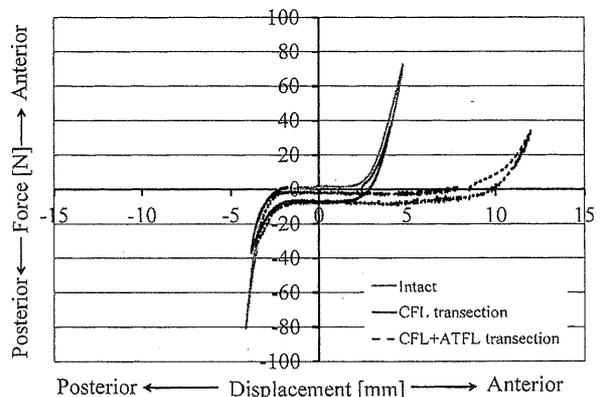


図3. AP force-displacement curves of a ligament-transected ankle joint at 0 degree of dorsiflexion.

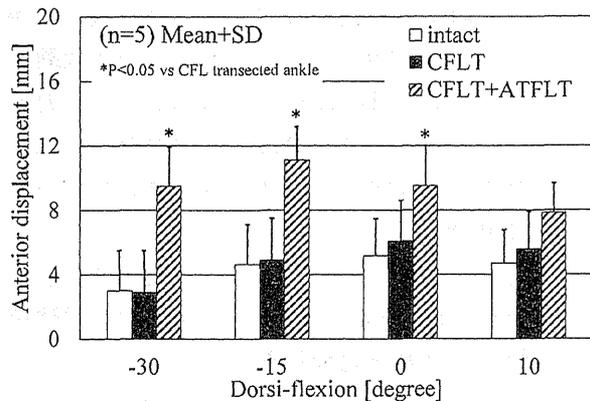


図4. Anterior translation of the ankle joints in response to 30 N of anterior force.

にて約3 mmと最小で、背屈させると増加し、0°にて約5.2 mmと最大になり、背屈位では減少するという傾向がみられた。CFLTではIntactに比べ増加傾向がみられるものの有意差はなく、0°にて約6 mmと最大であった。また、CFLT + ATFLTでは背屈10°以外で有意に増加し、底屈10°で約11.1 mmと最大であった。

IV試験における移動量変化の結果を図5に示す。内がえし移動量はIntactでは背屈角度による増減はなく全てにおいて内がえし約8°程度であった。CFLTでは底屈30°以外でIntactに比べて有意に増加し、背屈0°で約12°程度と最大であった。CFLT + ATFLTでは、底屈30°にてCFLTに比べて有意な増加が見られ、内がえし移動量は約15°であった。

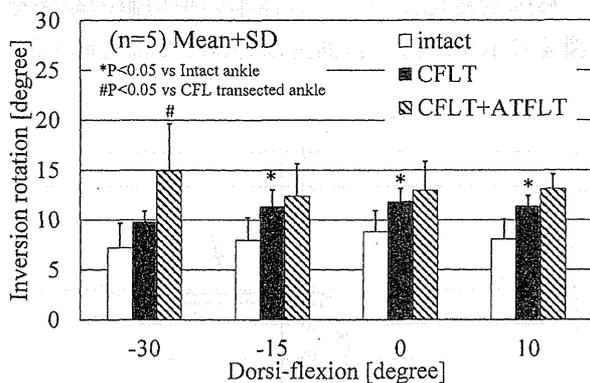


図5. Inversion rotation of the ankle joints in response to 1 Nm of inversion moment.

## 考 察

本研究では、関節力学試験ロボットシステム

を足関節に応用することを目的とした。過去に報告された足関節の座標系にのっとり足関節に力を加え、正常と靭帯切離後の条件で自由度を許容した変位量を測定した。

AT試験において、CFLT + ATFLTではintactに比べて背屈10°以外では有意に移動量が増加した。前方力負荷試験では、前方移動の方向がCFLTの靭帯走行方向とは異なる一方で、ATFLの靭帯走行方向とは合致するためATFLに張力が発生しやすい状態であり、ATFL切離後に移動量が増大したためと考えられる。両靭帯切離の影響が最も大きかったのは底屈位においてであった。これは、底屈位では脛骨と距骨の接触が弱まり、関節の剛性に靭帯が影響を及ぼす肢位となるためであると考えられる。

IV試験において、移動量はCFLTでは背屈30°以外で有意に増加した。この肢位では、CFLTの靭帯走行方向が内がえし移動方向に近づくためCFLTに張力が発生しやすい状態であり、CFLT切離により移動量が増大したためと考えられる。CFLT切離の影響は、底屈30°以外ではほぼ同程度であった。この肢位では、骨の接触状態に大きな変化がなく、靭帯が関節剛性に及ぼす影響が同程度に保たれていたためと考えられる。

今回得られたデータのATFL切離後の前方移動量増加やCFLT切離後の内がえし移動量増加の傾向は、過去の研究報告<sup>1), 2), 5)</sup>と矛盾しないものであった。関節座標系の共通性もあり、膝関節用に開発した関節力学試験ロボットシステムを足関節の力学試験にも応用することができたと考えられた。

## 結 論

関節力学試験ロボットシステムを足関節の前方力負荷試験および内がえしモーメント負荷試験に応用することができた。外側靭帯をCFLTから切離した場合、①足関節の前方移動量はCFLTとATFL両靭帯切離時に顕著に増大し、その増大量は中間位から底屈位で大きいこと、および②内がえし移動量はCFLT単独切離で有意に増大し、その増大量は軽度底屈位、中間位、

背屈位ではほぼ一定であること, が分かった.

<謝 辞>

本研究を行うにあたり, 科学研究費助成事業 (基盤研究B, 25282134), および首都大学東京 全学傾斜研究費 (医工連携) の支援を受けた. 謝意を表す.

文 献

- 1) Bahr R., Engebretsen L., et al, Mechanics of the anterior drawer and talar tilt tests, *Acta Orthop Scand*, 68 (5) : 435-441, 1997.
- 2) Choisine J., Anderson C., et al, Influence of kinematic analysis methods on detecting ankle and subtalar joint instability, *J Biomech.* 45, 46-52, 2012.
- 3) Fujie H., Arai S., et al, Application of robotics to palpation of injury of ligaments—development of a new method of knee instability test, *Tissue Eng-BED (ASME)*, 14 : 119-122., 1989.
- 4) Grood, E. S., Suntay, W. J., Ligamentous and Capsular Restraints Preventing Straight Medial and Lateral Laxity in Intact Human Cadaver Knees, *J. Biomech*, 105, 136-144., 1983.
- 5) Rosenbaum D., Glaes L., et al, Tenodeses do not fully restore ankle joint loading characteristics : a biomechanical in vitro investigation in the hind foot, *J Bone Joint Surg [Br]*, 80-B : 162-8, 1998.
- 6) Warterman B., Belmont P., et al, The Epidemiology of Ankle Sprains in the United States, *Am J Bone Joint Surg.*, 92, 2279-2284. 2010.
- 7) Wu G., Siegler S., et al, Standardization and Terminology Committee of the International Society of Biomechanics. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion—part I : ankle, hip, and spine., *J. Biomech. Eng. (ASME)* 35, 543-8. 2002.

---

## THREE-DIMENSIONAL ANALYSIS OF THE TIBIOTALAR JOINT OF INTACT MALE FEET UNDER UNLOADED AND AXIAL-LOADED CONDITIONS

Shuheï Nozaki\*<sup>†</sup>, Keigo Taniguchi<sup>†</sup>, Kota Watanabe<sup>†</sup>  
and Masaki Katayose<sup>†</sup>

*\*Graduate School of Health Sciences  
Sapporo Medical University, South-1, West-17  
Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan*

*†Second Division of Physical Therapy  
Sapporo Medical University, School of Health Sciences  
South-1, West-17, Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan*

*‡nozakis@sapmed.ac.jp*

Received 29 July 2014

Accepted 17 September 2014

Published 23 October 2014

### ABSTRACT

**Purpose:** We investigated the distribution of three-axis rotational directions of the tibiotalar joint in intact feet under axial loading and categorized them according to the combinations of the three-axis rotational directions of the tibiotalar joint as three-dimensional (3D) rotational patterns. **Methods:** The differences in rotational orientation of the talus relative to the tibia under unloaded and axial-loaded conditions were calculated from the 3D models of the tibiotalar joint that were reconstructed from magnetic resonance (MR) images in 27 intact male feet. **Results:** In the sagittal plane, the talus rotated into plantarflexion in 63% of the feet and into dorsiflexion in 30%. In the coronal plane, the talus rotated into inversion in 37% of the feet and into eversion in 33%. In the transverse plane, the talus rotated into adduction in 85% of the feet and into abduction in 4%. A total of 10 3D tibiotalar joint rotational patterns were observed under axial loading. There were no significant differences in the frequencies of the 10 tibiotalar joint rotational patterns ( $p > 0.05$ ). **Conclusions:** The 3D tibiotalar joint

‡Correspondence to: Shuheï Nozaki, Graduate School of Health Sciences, Sapporo Medical University, South-1, West-17, Chuo-ku, Sapporo 060-8556, Japan