

**平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）**

**希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、
診断・治療法の開発に関する研究
（H24-難治等（難）一指定 - 002）**

統括・分担研究報告書

研究代表者 中川 正法

平成 26（2014）年 3 月

総括研究報告

希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究 研究代表者 京都府立医科大学附属北部医療センター 中川 正法……………	3
--	---

分担研究報告

1. 変形を伴う足部疾患に対する3次元のアライメント解析方法の研究 札幌医科大学・医学部・整形外科・教授 山下 敏彦、他……………	7
2. シャルコー・マリー・トゥース病患者における三次元歩行分析を 用いた短下肢装具の効果の検討 産業医科大学医学部・リハビリテーション医学・教授 蜂須賀研二、他……………	10
3. 原因遺伝子別にみた Charcot-Marie-Tooth 病の神経超音波像の検討 京都府立医科大学総合医療・医学教育学 准教授 滋賀 健介……………	12
研究成果の刊行に関する一表……………	15
研究班会議、班員名簿など……………	19

統 括 研 究 報 告 書

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 (H24-難治等(難)一指定-002)

京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、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。平成 25 年度は、下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) の医師主導治験、CMT 療養マニュアルの刊行・普及、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。

研究分担者：

産業医科大学リハビリテーション科 蜂須賀研二
札幌医科大学整形外科 山下 敏彦

労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を行う。

A. 研究目的

希少難治性神経疾患である Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病は、四肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患である。わが国でも CMT の遺伝子診断は大きな進展が見られ、最近、関連疾患の原因遺伝子 TFG 遺伝子が同定された。しかし、遺伝子診断、治療法開発、リハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT 患者に普及していると言いつい難しく、単純に「CMT の治療法はない」と思い込んでいる医療関係者、CMT 患者が多いと思われる。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、CMT 患者会などと協力して、CMT に関する情報を医療関係者と CMT 患者が共有するシステムと CMT の病態解明と治療法開発を主目的とする。

B. 研究方法

CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルの普及、ホームページの充実、市民公開講座を開催する。CMT 相談活動を CMT 患者会と協力して行う。

ロボットスーツ HAL® (CYBERDYNE 株) の CMT 患者への装着および改良の取り組み：「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。

CMT 1A 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 (Qtrac による測定) 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う。

CMT 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、装具療法のガイドライン化への取り組み。

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。

[テキストを入力]

CMT の病態解明・治療法開発：iPS(京都大学 iPS センターとの共同研究)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、マウスなど)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。

(倫理面への配慮)

本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている(C-818)。

C.研究結果

CMT に関する啓発活動：CMT 診療マニュアルは2010年に3000部作成したがほぼ完売した。市民公開講座を沖縄と東京で開催し、計70名の参加者があった。東京会場では装具の展示会も行った。CMT の遺伝相談を横浜、京都でCMT 患者会と協力して行った。

労支援活動：就労上の問題点に関する医学的支援を外来診療の中で行った。

「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」を2例のCMT 患者で完了した。

CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与1年間前後での末梢神経軸索興奮性の検討を7名のCMT 患者で行い、60歳未満のCMT 患者では進行が抑制されている可能性が示唆された。

CMT 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、装具療法のガイドライン化への取り組み：十分な症例数がなくガイドライン化は出来なかった。

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：TFG 遺伝子解析をはじめ、計400例以上の遺伝子解析を行った。

CMT の病態解明・治療法開発：文科省疾患特異的iPS細胞拠点である京都大学iPSセンターと協力し、iPS細胞作成等が進行中である。現在、MFN2患者4例、CMT1A患者1例の末梢血より、iPS細胞を作成し、

神経細胞に分化誘導することに成功した。現在、その機能解析および治療薬剤スクリーニングを行っている。

D.考察

本研究により、CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上がある程度計られたと考える。ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床治験(現在進行中)を行ったこと、次世代シークエンサーによる遺伝子診断の進展、CMT のiPS細胞作成と神経細胞に分化誘導の成功は学術的にも社会的にも評価されると考える。しかし、就労支援、外科手術適応の標準化などは不十分な結果になった。

本研究班および関連研究班の努力により、わが国におけるCMT 研究は明らかに進展していると考えられる。本研究を継続することにより、CMT に関するわが国発の治療法開発が期待される。

E.結論

本研究により、CMT に関する患者・患者家族および医療関係者の理解度の向上、ロボットスーツ HAL 改良型を用いた医師主導臨床治験への貢献、CMT の遺伝子診断の進展、CMT 患者血液からiPS細胞作成・神経細胞への分化誘導などの成果を得た。本研究の継続により、わが国におけるCMT 研究とCMT 患者の診療・生活環境をより高いレベルに引き上げることが期待される。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

Noto Y, Nakagawa M, Kuwabara S et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block. Clin Neurophysiol 124(9):1893-1898, 2013

Nakamura R, Atsuta N, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(12):1365-1371, 2013

Tomita M, Koike H, Nakagawa M, Sobue G, et al. Clinicopathological features of neuropathy

[テキストを入力]

associated with lymphoma. Brain. 136 (Pt 8): 2563-2578, 2013

Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M. Contrasting chogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve 2013 Aug 27. doi: 10.1002/mus.24056. [Epub ahead of print], 2013

中川正法。シャルコー・マリー・トゥース病とは、どんな病気ですか。健。42(4):8-10, 2013
中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病。Clinical Neuroscience 31(8):980-981, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略。Brain Medical 25(3):243-250, 2013

中川正法、高嶋 博。近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立。神経内科 79(6):726-731, 2013

中川正法。Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩。編集 鈴木則宏他。Annual review 神経 2013,中外医学社, 東京 2013, 211-222

中川正法。多巣性運動ニューロパチー。編集 山口 徹他。今日の治療指針。医学書院、東京、2013、831

2.学会発表

第 54 回日本神経学会学術集会
中川正法。教育講演「遺伝子変異 Up date」
平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

第 54 回日本神経学会学術集会
中川正法、能登祐一、水田依久子、滋賀健介、高嶋 博、橋口昭大。「遺伝性ニューロパチー75 例の臨床的、遺伝学的研究」
平成 25 年 5 月 31 日 東京国際フォーラム、東京

The morning lecture in Sao Paulo University, Department of Neurology.
Masanori Nakagawa.
「What are the news in HMSN-P？」
Aug 8 (Fri), 2013. Sao Paulo, Brazil.

第 66 回日本自律神経学会総会
丹羽 文俊, 徳田 直輝, 笠井 高士, 栗山 長門,
中川 正法。軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT2J) の一例における心拍変動スペクトル解

析を用いた自律神経障害の評価。2013 年 10 月 24 日 名古屋

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

渡邊 耕太	札幌医科大学整形外科
早坂 清	山形大学医学部小児科
阿部 暁子	山形大学医学部小児科
小野寺 理	新潟大学脳研究所
服部 直樹	豊田厚生病院神経内科
井上 治久	京都大学 iPS 細胞研究所
山口 政光	京都工芸繊維大学
松嶋 康之	産業医科大学 リハビリテーション医学
高嶋 博	鹿児島大学医学部神経内科
滋賀 健介	京都府立医科大学医学教育
大原 亮	京都府立医科大学神経内科
能登 祐一	京都府立医科大学神経内科
小泉 英貴	京都府立医科大学神経内科
奥田 求己	京都府立医科大学 リハビリテーション部
大竹 弘哲	CMT 友の会・前橋赤十字病院 リハビリテーション科
山田 隆司	CMT 友の会副代表・ 楠メンタルホスピタル

[テキストを入力]

分 担 研 究 報 告 書

変形を伴う足部疾患に対する 3 次元のアライメント解析方法の研究

研究分担者 山下敏彦 札幌医科大学医学部 整形外科 教授

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）は足部の変形と障害をきたすことが多く手術治療が必要になることがある。本研究では変形を伴う足部疾患について、3 次元にその変形を解析することと、動的条件下の足部骨の動きの解析法を確立することを目的とした。CT データと未固定凍結人体標本を用いた foot simulator により、足部変形を詳細に評価できることが示唆された。これらの方法を用いることで CMT における複雑な足部変形を詳細に検討し、その病態や治療方法の検討とともに治療成績の評価・向上に貢献できると考えられた。

研究協力者

渡邊耕太

札幌医科大学医学部整形外科

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を非荷重と荷重の条件間で 3 次元に検討した。

A. 研究目的

CMT は四肢の麻痺に伴う変形・機能障害を生じ、特に足の障害が多い。変形には凹足、内反尖足、鉤爪趾などが知られている。これらの変形は 3 次元で複雑なものであり、個々の症例によってもその程度はさまざまである。これらの病状把握には 3 次元の詳細な評価が必要であるが、その方法はいまだ確立されているとは言えない。

本研究の目的は、変形を伴う足部疾患について、3 次元に詳細なアライメント解析法を研究することである。

研究 : 未固定凍結人体足標本を用いた生体工学的解析

未固定凍結人体足標本 22 体を用いた。歩行の立脚期を再現する foot simulator に足標本を設置し、歩行中の脛骨に対する踵骨と第 1 中足骨の 3 次元の変位量を測定した。データは正常足と扁平足変形の条件で比較した。本研究は実験施設における倫理委員会の承認を得た。

B. 研究方法

研究 : CT 画像解析

対象は外傷やアライメント異常を有しない正常群 8 例 8 足と、当科にて手術を施行した外反母趾 8 例 8 足である。CT 撮影肢位は仰臥位で足関節中間位とした。足部に荷重をかけた条件での撮影も行うために軸荷重装置を使用し、非荷重条件では片脚 2kg、荷重時は片脚に体重の 1/3 を負荷した。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

C. 研究結果

研究 : 得られた非荷重時と荷重時の 3 次元足骨モデルを重ね合わせることで、各関節における荷重による足構造の変化を可視化することが可能であった。正常足と外反母趾足の荷重による変化を比較すると、外反母趾になると距舟関節では伸展方向への変化が減少し（図 1）、中足楔状関節では前方移動せず後方移動量が増加し（図 2）、第 1 中足趾節関節では外方移動・外転・回内の動きが増加した（図 3）。

外反母趾になると距舟関節では伸展方向への変化が減少し（図 1）、中足楔状関節では前方移動せず後方移動量が増加し（図 2）、第 1 中足趾節関節では外方移動・外転・回内の動きが増加した（図 3）。

①距骨に対する舟状骨

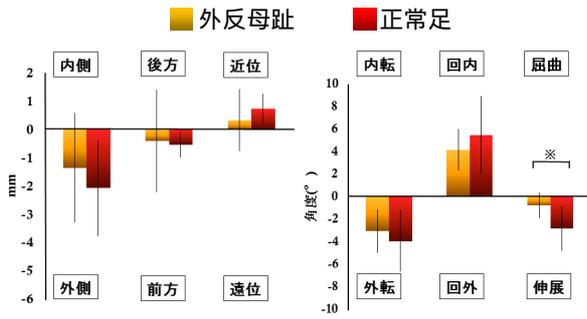


図 1 距骨関節 (距骨に対する舟状骨の動き)

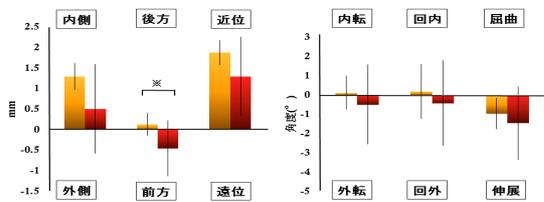


図 2 中足楔状関節 (内側楔状骨に対する第 1 中足骨の動き)

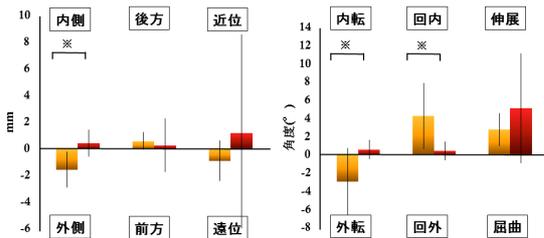


図 3 第 1 中足趾節関節 (第 1 中足骨に対する母趾基節骨の動き)

研究 : 得られた歩行立脚時の 3 次元的な骨の動きを 図 4 に示す。ともに前額面の動きでは eversion(外がえし)方向、水平面では external rotation (外旋) 方向の動きが扁平足で有意に大きかった。この傾向は扁平足患者の歩行解析のデータと近似していた。

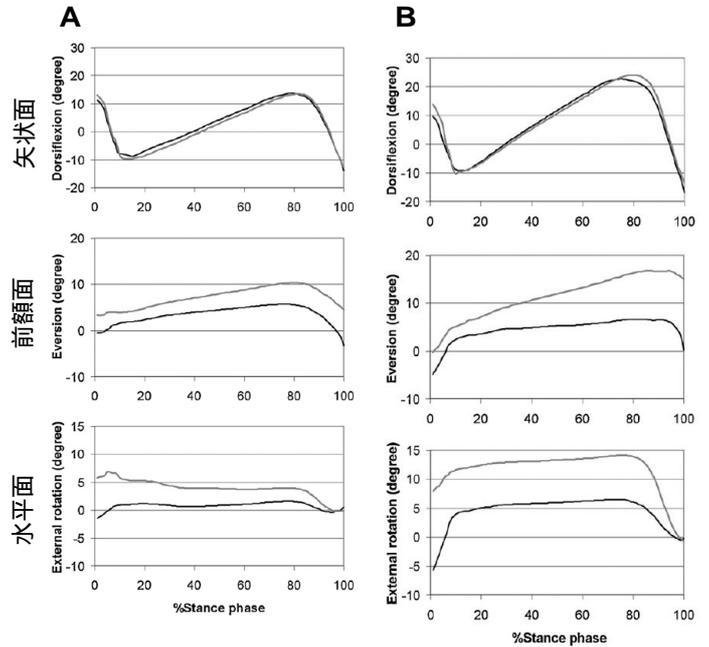


図 4 Simulator による歩行立脚期の足部骨の動き

A.脛骨に対する踵骨の動き B.脛骨に対する第 1 中足骨の動き
黒線：正常足、灰色線：扁平足

D.考察

CT による荷重条件での 3 次元的足部アライメント評価は、技術的な問題から今まで困難であった。本法によりこの条件における解析が可能となり、正常足と外反母趾間での相違を定量化しえた。Foot simulator を用いた研究では、3 次元的検討により歩行立脚期の扁平足モデルを確立しえたと考えられた。

E.結論

本研究から、CT 画像や未固定凍結人体標本による動的な足部 3 次元アライメント解析が可能となった。これらの手法を用いることで、CMT における複雑な足部変形を詳細に検討し、その病態把握や治療方法の検討、治療成績の評価・向上に貢献できると考えられた。

F.健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe K, Kitaoka HB, Fujii T, Crevoisier X, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN :
Posterior tibial tendon dysfunction and flatfoot: Analysis with simulated walking. Gait Posture. 37(2): 264-268, 2013

2. 学会発表

渡邊耕太 寺本篤史 神谷智昭 小林拓馬 倉秀治 山下敏彦：足関節固定術後の足部可動域とADL 評価．第 38 回日本足の外科学会 平成 25 年 10 月 31 日，11 月 1 日 於：仙台

池田康利 渡邊耕太 鈴木大輔 木井雄一郎 寺本篤史 山下敏彦：外反母趾における内側縦アーチの荷重による 3 次元のアライメント変化．第 38 回日本足の外科学会 平成 25 年 10 月 31 日，11 月 1 日 於：仙台

木井雄一郎，渡邊耕太，鈴木智之，寺本篤史，山下敏彦：内側縦アーチの荷重によるアライメント変化の検討．第 86 回日本整形外科学会 平成 25 年 5 月 23-26 日 於：広島

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 ．平成 25 年 11 月 22 日，23 日 於：神戸．

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)
「 希少難治性神経疾患の疫学、病態解明診断・治療法の開発に関する研究 」 班
(分担) 研究報告書

シャルコー・マリー・トゥース病患者における 三次元歩行分析を用いた短下肢装具の効果の検討

研究分担者 蜂須賀研二 産業医科大学医学部 リハビリテーション医学 教授

研究要旨

シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 患者では下垂足による歩行障害が問題になり、短下肢装具を使用することが多い。今回、CMT 患者に対して三次元歩行分析装置を用いて短下肢装具の効果を検討した。短下肢装具を装着することで下垂足は改善し、歩行が安定することを確認できた。三次元歩行分析は CMT 患者でリハビリの効果や最適な装具を作製するために活用できる。

研究協力者

松嶋康之、蜂須賀明子、和田太
(産業医科大学リハビリテーション医学講座)

A. 研究目的

シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) では四肢末梢の筋力低下が徐々に進行し、下肢では下垂足による歩行障害が問題となることが多い。歩行能力の向上や転倒リスク軽減を目的として短下肢装具が用いられるが、装具装着が歩行に与える効果について客観的に評価を行うことは難しい。近年 CMT 患者に対して歩行分析を用いて短下肢装具が歩行に与える影響を調べた報告が散見される。今回 CMT 患者に対し三次元歩行分析による評価を行い、装具の効果について検討した。

B. 研究方法

【症例】36 歳、女性。幼少時から歩行時によくつまずき、中学生頃から足関節を捻挫することが多かった。35 歳時に右膝蓋骨脱臼のため近医整形外科受診した際に両下肢遠位優位の筋力低下を指摘され当院神経内科で CMT (1B) と診断された。リハビリ目的で当科紹介受診した。両下肢遠位部の筋萎縮があり、筋力 (MMT) は腸腰筋 5/5、大腿四頭筋 5/5、

前脛骨筋 3-/3-、腓腹筋 2/2 で、凹足、槌趾変形を認めた。杖や装具なしで歩行は自立していたが、両

下垂足、鶏歩を認め toe clearance 不良であり、左右のプラスチック製短下肢装具 (ポリプロピレン製、踵くりぬき、足底板にインヒビターバー・内側アーチサポート付き) を作製した。

【方法】症例に対し短下肢装具を作製後 1 週目に三次元歩行分析装置 (アニマ社 MA-2000) にて装具装着の有無で歩行を比較した。マーカは両側の肩峰、肘頭、尺骨茎状突起、上前腸骨棘、大腿骨大転子、膝関節裂隙、腓骨外果、第 5 中足骨頭の計 16 点に設置した。評価項目として床反力、歩幅、歩行速度、スティックピクチャーでの質的評価を行った。

装具完成 1 ヶ月後に 10m 歩行試験を行い、最大努力下の歩行速度を装具装着の有無で比較した。

C. 研究結果

三次元歩行分析の結果、装具装着により遊脚期での下垂足は改善し、床反力では立脚期の側方向の安定性が向上していた。その一方歩幅は減少し歩行速度は低下していた。

装具完成 1 ヶ月後の 10m 歩行試験の結果は、装具なしで 0.96m/s、装具装着で 1.06m/s と装具装着によって歩行速度は向上した。

D. 考察

三次元歩行分析は歩行の量的、質的評価が可能であり、スティックピクチャーによって歩行状態をわかりやすく示すことができる。CMT 患者でもリハ

ビリの効果や最適な装具を作製するために三次元歩行分析が活用できる。

装具装着 1 週目の歩行分析で歩行速度が低下しており、1 ヶ月目には歩行速度は増加していたことは装具装着による歩行に慣れるために時間が必要であったためと思われる。

CMT に対する短下肢装具の効果としては、下垂足の改善、歩容の安定が期待できる。CMT 患者に対する三次元歩行分析による短下肢装具の効果としては、下垂足が改善し歩行速度が増加する (Vinci P, et al, Eur J Phys Rehabil Med 46: 355-361, 2010), 下垂足が改善し遊脚期の股屈曲が減少するが、歩行速度・歩幅・歩行率は変化しない (Gita M, et al, Muscle Nerve 46: 512-519, 2012) などが報告されている。ただし、CMT 患者では短下肢装具装着のコンプライアンスが不良であり、軟らかく装着感が良い装具の開発が必要である (Vinci P, et al, Eur J Phys Rehabil Med 44: 27-31, 2008) 。

E. 結論

CMT 患者の装具装着の効果を三次元歩行分析で確認することができた。三次元歩行分析は、CMT 患者の装具開発や選択、歩行訓練の効果確認などに有用であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荒井光男, 蜂須賀研二. カーボン製長下肢装具のポリオ罹患者への応用. PO アカデミージャーナル 21: 173-179, 2013
- 2) 佐伯 覚, 松嶋 康之, 蜂須賀 研二. 神経筋疾患における overwork weakness. Jpn J Rehabil Med 50: 795-798, 2013
- 3) Fukuda, R., Honda, A., Hachisuka, A., Hachisuka, K. Comparison of Baselines in Extraction of F-Responses. JACIII 17:535-539, 2013

2. 学会発表

- 1) 松嶋康之, 蜂須賀明子, 岩永勝, 加藤徳明, 蜂須賀研二: 脳梗塞に遺伝性圧脆弱性ニューロパチーを合併した症例. 第 33 回日本リハビリテーション医学会九州地方会, 2013 年 2 月, 久留米市

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
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明診断・治療法の開発に関する研究」班
(分担)研究報告書

原因遺伝子別にみた Charcot-Marie-Tooth 病の神経超音波像の検討

研究分担者 滋賀 健介 京都府立医科大学 総合医療・医学教育学 准教授

研究要旨

Charcot-Marie-Tooth 病患者 35 名を対象とし、正中神経・C6 神経根・大耳介神経・腓腹神経において超音波装置を用いて神経横断面積(CSA)を計測し、CMT の原因遺伝子別に、正常コントロールと比較した。CMT1A・CMT1B・CMT1D など脱髄性 CMT では、コントロール群と比較して CSA が大きい傾向にあった。CMT1A の正中神経 CSA は、重症度指標である CMT neuropathy score (CMTNS)と正の相関を、正中神経運動神経伝導速度 (MCV) と負の相関を示した。末梢神経超音波検査は、重症度や MCV と相関することから、末梢神経機能評価において補完的役割を担う検査法と考えた。

研究協力者

能登祐一、辻有希子、藤井ちひろ、水田依久子

A. 研究目的

(1) CMT 病の原因遺伝子の違いによって神経根を含めた末梢神経の超音波像がどのように異なるかを明らかにし、(2) 超音波画像所見と神経伝導検査パラメータあるいはニューロパチー重症度指標との相関を明らかにする。

B. 研究方法

2012 年 1 月から 2012 年 11 月までに当施設に来院した CMT 患者連続 35 例と正常コントロール 30 名に対し、正中神経・腓腹神経の末梢神経伝導検査を施行し compound muscle action potential (CMAP)振幅・遠位運動潜時(DML)・運動神経伝導速度(MCV)・感覚神経誘発電位(SNAP)振幅・感覚神経伝導速度(SCV)を記録した。次に超音波画像解析装置(GE Logic P5 system)を用い、正中神経(手根部・前腕中央部・上腕中央部)・腓腹神経・大耳介神経・第 6 頸髄神経根の計 7 か所において、末梢神経の最大横断面積(cross sectional area, CSA)を計測した。PMP22-FISH 法と MiSeq sequencing system (Illumina)を用いて原因遺伝子を同定した。

(1) 原因遺伝子ごとに、各部位における CSA がどのように異なるか検討した。

(2) また PMP22 重複が確認できた患者(CMT1A)については、年齢・CMT neuropathy score(CMTNS)と各部位 CSA との相関、神経伝導検査の各パラメータと相当部位 CSA との相関を検討した。統計は、Mann-Whitney 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした(STATA software)。本研究は、施設内倫理委員会の承認を得て、患者への文書による承諾を得て行われた。

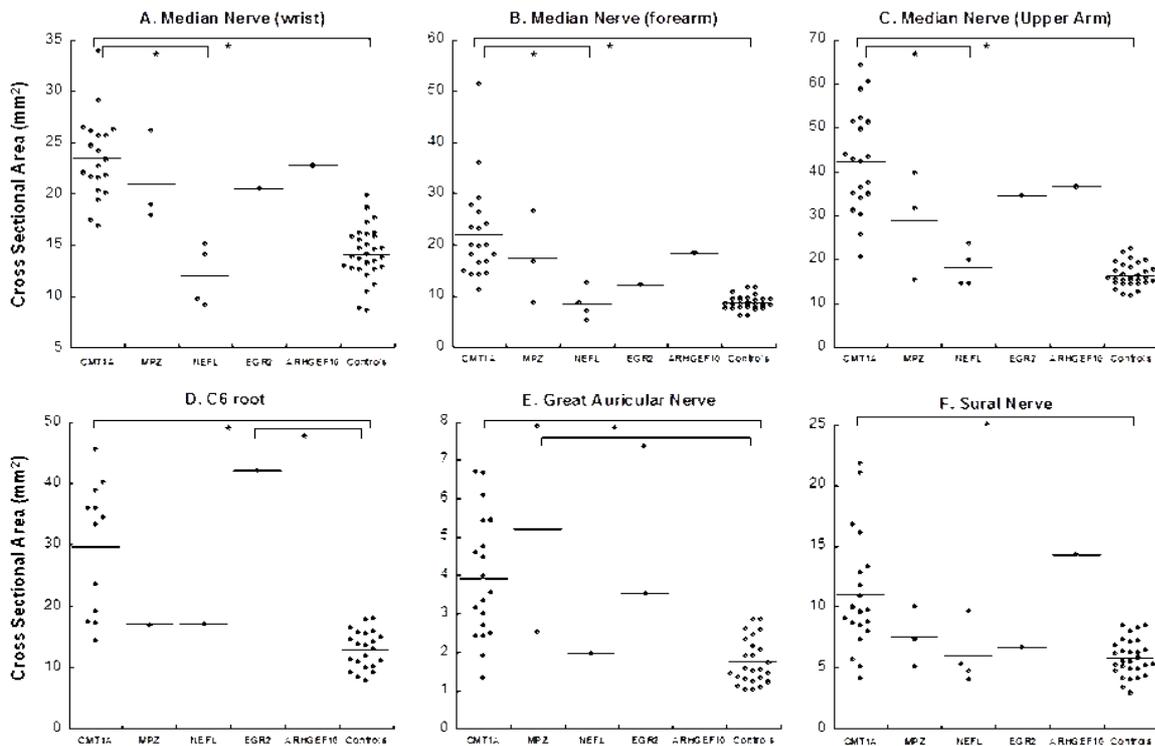
C. 研究結果

(1) 35 例のうち原因遺伝子が判明したのは 29 例(82.9%)であった。PMP22 重複例 20 例、MPZ 変異 3 例、NEFL 変異 4 例、EGR2 変異 1 例、ARHGF 変異 1 例であった。

(2) PMP22 重複患者(CMT1A)では正中神経のすべての分節・C6 神経根・大耳介神経・腓腹神経における CSA が、コントロール群と比較して有意に増加していた(図 1)。MPZ 遺伝子異常(CMT1B)・EGR2 遺伝子異常(CMT1D)でも、正中神経・大耳介神経において、コントロール群と比較して CSA が増加していた。一方、NEFL 遺伝子異常の患者では CSA はコントロール群と差は認めなかった(図 1)。

[テキストを入力]

(3) CMT1A では、正中神経 CSA は CMT 重症度 常別の末梢神経各部位での横断面積 (CSA)



(CMTNS) と正の相関を示し (図2) MCV とは負の相関を示していた (図3) 図1. CMT 遺伝子異

図1. CMT 遺伝子異常別の末梢神経各部位での横断面積 (CSA)

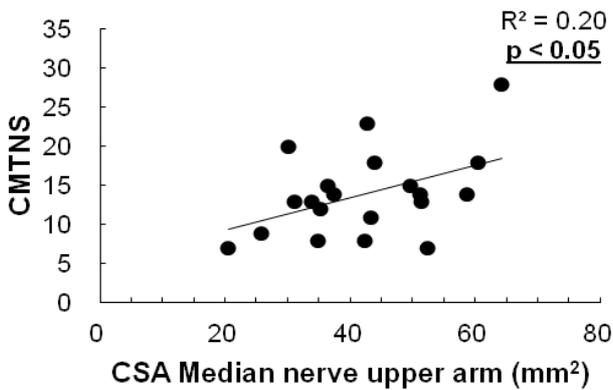


図2. 正中神経上腕部 CSA と CMT neuropathy score (CMTNS)の相関

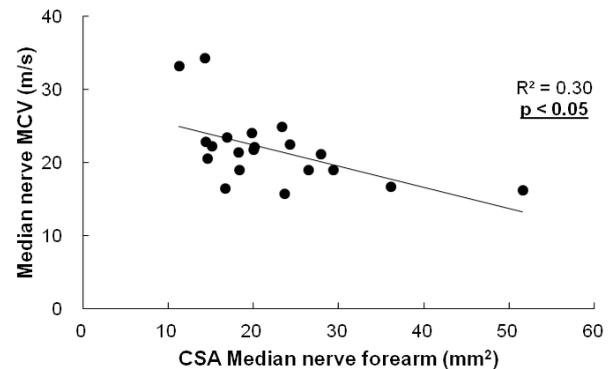


図3. 正中神経上腕部 CSA と MCV の相関

D. 考察

脱髄性の CMT (CMT1A・CMT1B・CMT1D) では、末梢神経の部位に関わらず横断面積が大きかった。NEFL 遺伝子異常では脱髄型・軸索型かわからず、神経横断面積は増加していなかった。このことは神経伝導検査と組み合わせると、CMT 原因遺伝

子の推測に役立つ可能性がある。CMT1A においては、CSA と CMTNS・MCV とが相関を示すことから、超音波検査での末梢神経横断面積は末梢神経機能と相関すると考えられ、機能評価において従来の電気生理学的評価を補完する役割がある可能性がある。

[テキストを入力]

E. 結論

神経超音波検査は、神経伝導検査と組み合わせて評価することで、CMT の遺伝子型の推測に役立つかもしれない。CMT1A では、髄鞘機能や臨床的重症度と相関することから、長期にわたる評価に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

とくになし

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. 能登祐一、滋賀健介、藤井ちひろ、辻有希子、中川正法. CMT1A 患者に対するアスコルビン酸治療の効果：軸索興奮性測定による治療前後評価を中心に. *Peripheral Nerve* 23; 246-247, 2012.
2. 中川正法、滋賀健介、能登祐一、水田依久子、橋口昭大、高嶋博. 遺伝性ニューロパチーの臨床的、遺伝学的研究：自験例 60 例の検討. *Peripheral Nerve* 23; 243-244, 2012.
3. 滋賀健介、能登祐一、中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病患者を対象とした自己記入式アンケート調査結果. *Peripheral Nerve* 23; 397-398, 2012.

2. 学会発表

1. 滋賀健介、辻有希子、藤井ちひろ、能登祐一、中川正法. ボルテゾミブによる中毒性ニューロパチーの評価:週 1 回投与法で軸索興奮性は変化するか? 第 24 回日本末梢神経学会学術集会、2013 年 8 月、新潟市.
2. 能登祐一. 神経超音波検査と電気生理検査による combination diagnosis: CMT 病型診断を中心に. 第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月、東京.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

[テキストを入力]

研究成果の刊行に関する一覧表

* 雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
中川正法	シャルコー・マリー・トゥース病とは、どんな病気ですか。	健	42(4)	8-10	2013
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病	Clinical Neuroscience	31(8)	980-981	2013
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略	Brain Medical	25(3)	243-250	2013
中川正法、高嶋博。	近位筋優位運動感覚ニューロパチーの疾患概念の確立	神経内科	79(6)	726-731	2013
Noto Y, Nakagawa M, Kuwabara S et al.	Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: evidence of activity-dependent conduction block.	Clin Neurophysiol	124(9)	1893-1898	2013
Nakamura R, Atsuta N, Imai T, Nakagawa M, Tsuji S, Kaji R, Nakano I, Sobue G, et al.	Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	84(12)	1365-1371.	2013
Tomita M, Koike H, Nakagawa M, Sobue G, et al.	Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma.	Brain	136(Pt 8)	2563-2578	2013
Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, Nakagawa M.	Contrasting echogenicity in FDP-FCU: A diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis.	Muscle Nerve	2013 Aug 27. doi: 10.1002/mus.24056. [Epub ahead of print]		2013

[テキストを入力]

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年 (西暦)
Sekiguti T, Kanouti T, Shibuya K, Noto Y, Yagi Y, Inaba A, Abe K, Misawa S, Orimo S, Kobayashi T, Kamata T, Nakagawa M Kuwbara S, Mizusawa H, Kokota T,	Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions –multifocal hits and local propagation ?	J Neuro Neurosurg Psychiatry	85	85-91	2014
Watanabe K, Kitaoka HB, Fujii T, Crevoisier X, Berglund LJ, Zhao KD, Kaufman KR, An KN	Posterior tibial tendon dysfunction and flatfoot: Analysis with simulated walking.	Gait Posture.	37(2)	264-268	2013
寺本篤史、渡邊耕太、高島弘幸、山下敏彦 .	トモシンセシスを用いた遠位脛腓靭帯結合荷重撮影 .	整形災害外科	56(11)	1509-1512	2013
渡邊耕太	成人 lesser toe 障害: 槌趾、ハンマー趾、鉤爪趾 .	関節外科	32	80-86	2013
荒井光男 , 蜂須賀研二	カーボン製長下肢装具のポリオ罹患者への応用	P0 アカデミージャーナル	21	173-179	2013
佐伯覚 , 松嶋康之 , 蜂須賀研二	神経筋疾患における overwork weakness	Jpn J Rehabil Med	50	795-798	2013
Fukuda, R. , Honda, A. , Hachisuka, A. , Hachisuka, K.	Comparison of Baselines in Extraction of F-Responses	JACIII	17	535-539	2013

[テキストを入力]

* 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中川正法	Charcot-Marie-Tooth 病に対する治療の進歩	鈴木則宏 他。	Annual review 神経 2013	中外医学社	東京	2013	211-222
中川正法	多巣性運動ニューロパチー	山口 徹 他。	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	831

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班（CMT研究班）

（研究代表者 京都府立医科大学大学院医学研究科 中川正法）

平成25年度第1回班会議

平成26年1月26日（日）11:00～12:00 東京ステーションコンファレンス

議題

1．研究費の経理処理について

今後の提出について（山崎）

研究報告書類・経理報告書類

2．分担研究発表（演題名、ご所属、演者、研究分担者）

演題1．シャルコー・マリー・トゥース病患者患者における三次元歩行分析を用いた
短下肢装具の鉤科の検討

産業医科大学リハビリテーション医学

松嶋康之

蜂須賀研二

演題 2．Charcot-Marie-Tooth 病 原因遺伝子別の末梢神経超音波像の解析

京都府立医科大学 神経内科

中川正法

滋賀健介

3．来年度の研究班継続の可能性について

4．その他

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

< 英文例 >

This work was supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of Charcot-Marie-Tooth Disease, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

< 和文例 >

この研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」（研究代表者 中川正法）の助成によっておこなわれた。

シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)市民公開講座

皆さん、「CMT」ってご存じですか？

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

日時：平成 25 年 7 月 7 日（日） 13：30-16：00

会場：沖縄市町村自治会館 ホール

入場無料

講演内容

主催者あいさつ

中川正法

CMT 病の病態と治療・ケアおよび研究の現状

中川正法

CMT の手術療法と術後療法 & 痛みとしびれの対処法

中川正法(渡邊耕太)

CMT 病のリハビリテーション

松嶋康之

CMT 病患者を対象とした自己記入式アンケート調査

滋賀健介

日常生活と工夫、社会資源の利用

山田隆司(大竹弘哲)

CMT 友の会～その活動について～

山田隆司

質疑応答

中川正法

主催

平成25年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班(CMT 研究班)

(研究代表者 京都府立医科大学大学院医学研究科 中川正法)

[テキストを入力]

シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)市民公開講座

皆さん、「CMT」ってご存じですか？

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

日時：平成 26 年 1 月 26 日（日） 13：00-16：30

会場：東京ステーションコンファレンス 503 号室

入場無料

装具展示

13：00～14：00

講演内容

主催者あいさつ

中川正法

CMT 病の病態と治療・ケアおよび研究の現状

高嶋 博

CMT の手術療法と術後療法 & 痛みとしびれの対処法

中川正法(渡邊耕太)

CMT 病のリハビリテーション

松嶋康之

CMT 病患者を対象とした自己記入式アンケート調査

中川正法(滋賀健介)

日常生活と工夫、社会資源の利用

山田隆司(大竹弘哲)

CMT 友の会～その活動について～

山田隆司

質疑応答

中川正法

主催

平成25年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班(CMT 研究班)

(研究代表者 京都府立医科大学神経内科 中川正法)

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

主任研究者	中川 正法	京都府立医科大学・大学院医学研究科	教授
研究分担者	蜂須賀研二	産業医科大学医学部・リハビリテーション医学	教授
〃	山下 敏彦	札幌医科大学・医学部・整形外科	教授
研究協力者	渡邊 耕太	札幌医科大学・医学部・整形外科	講師
〃	早坂 清	山形大学医学部小児科	教授
〃	阿部 暁子	山形大学医学部小児科	医師
〃	小野寺 理	新潟大学脳研究所・生命科学リソース研究センター・脳疾患リソース解析部門・分子神経疾患資源解析学分野	教授
〃	大竹 弘哲	CMT 友の会・前橋赤十字病院リハビリテーション科	医師
〃	山田 隆司	CTM 友の会副代表・楠メンタルホスピタル・作業療法室	作業療法士
〃	服部 直樹	豊田厚生病院・神経内科	神経内科部長
〃	滋賀 健介	京都府立医科大学・大学院・総合医療医学教育学	講師
〃	奥田 求己	京都府立医科大学リハビリテーション部	理学療法士
〃	松嶋 康之	産業医科大学リハビリテーション医学	講師
〃	高嶋 博	鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・神経病学講座	教授
事務局	山崎 広美	京都府立医科大学・神経内科学 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町4 6 5 Tel: 075-251-5793 Fax: 075-211-8645	
経理事務担当者	塔下あけみ	京都府立医科大学・事務局経理課	