

Charcot-Marie-Tooth病の診断と治療・ケア*

中川 正法

要旨 シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth : CMT) 病は、1886年に Charcot, Marie, Tooth によって報告された遺伝性ニューロパチーである。その有病率は1/2500人とも言われて、世界中に約260万人のCMT患者がいると推定されている。CMTの原因遺伝子は40種類以上が特定され、わが国においてもCMTの遺伝子診断に関しては大きな進展が見られている。しかし、CMTの遺伝子診断の情報や治療法の開発状況、外科療法やリハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT患者に広く知られているとはいえず、単純に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないかとと思われる。今回のシンポジウムでは、平成21～23年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班（研究代表者中川正法）（<http://www.cmt-japan.com/index.html>）で行っている研究を中心に、CMTの遺伝子診断、内科的治療、外科的治療、リハビリテーション、日常生活上の工夫・社会資源の利用について概説する¹⁾。

Key Words : diagnosis of CMT (CMTの診断), medicinal therapy (内科的治療), surgical therapy (外科的治療), rehabilitation (リハビリテーション), social welfare (社会福祉)

Peripheral Nerve 2011; 22(2): 125-131

CMTの症状と遺伝子診断

CMTは一般的に0歳～20歳頃までに発症する緩徐進行性の疾患である。典型的症状として、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）、先端チアノーゼを認める。非典型的症状として、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。

CMTは電気生理学的検査所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。脱髄型CMTでは、一般的に正中神経の運動神経伝

導速度は38m/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の形成を認める。軸索型CMTでは、正中神経の運動神経伝導速度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中間型CMTも存在する（図）。CMTの場合、各病型である程度の臨床的特徴はあるものも臨床所見のみで確定診断を行うことが困難なことも多い²⁾。末梢神経障害をしめす例では、家族歴の有無に関わらず孤発例であっても、疾患の鑑別のために遺伝子学的検討を行う必要がある。鹿児島大学の高嶋らは遺伝性ニューロパチー遺伝子診断チップを開発し、全国的な遺

* Diagnosis, therapy and care for Charcot-Marie-Tooth disease

Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学大学院神経内科学 [〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路
上ル梶井町465]: Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University
of Medicine, Kyoto

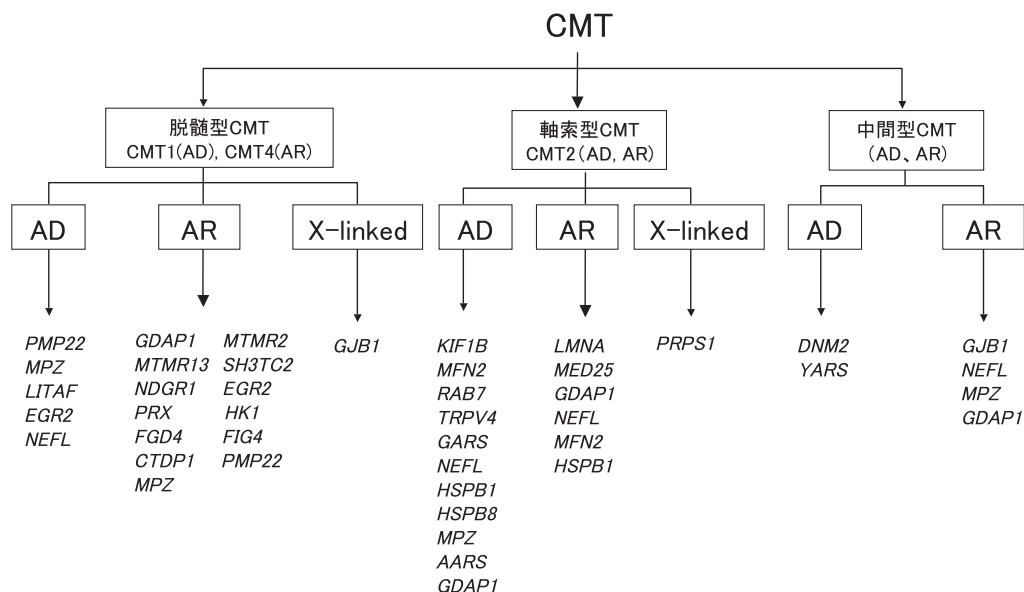


図. Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) 型と遺伝子異常

中間型 CMT：正中神経の運動神経伝導速度 38m/sec では分類不可の家系。AD：常染色体優性遺伝、AR：常染色体劣性遺伝。

J Peripheral Nervous System 2011; 16: 1-14 から引用改変

伝性ニューロパチーデータベースを構築しつつある。

CMT の内科的治療

最も頻度が高い CMT1A は *PMP22* の重複によって引き起こされる病態であり、アスコルビン酸が CMT1A モデルマウスに有効であると報告されて以降³⁾、国内外で臨床試験が行われた。わが国でも厚生労働省精神神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで、「Charcot-Marie-Tooth 病 1A に対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関する臨床試験」(UMIN 試験 ID: UMIN000001535) が行われた。残念ながら、プライマリーエンドポイントである Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS) に有意な改善はなくアスコルビン酸の有効性は確認できなかった。海外でのアスコルビン酸投与試験でもアスコルビン酸の有効性は証明されなかった。アルコールビン酸が

CMT1A に無効なのか、アスコルビン酸の投与期間・量の問題なのか、今後の検討が必要である。わが国で行った臨床試験では、右握力は有意に改善しており、ある程度の効果はあるのではかと考えられる。現在、軸索興奮性を測定する Qtrac プログラム (ミユキ技研) を用いて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸 (20mg/kg/日) 投与前後での変化を検討中である。

その他、Neurotrophin-3 (NT-3)⁴⁾、プロゲステロン拮抗薬⁵⁾、クルクミン⁶⁾などが CMT に試みられている。

患者数が少ない CMT の場合、臨床試験デザインについても検討する必要がある。最近の無作為化臨床試験では、皮膚生検による末梢神経の形態および mRNA 発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲートマーカーの開発も必要である。

遺伝子治療を含む新規治療法として、各病型の分子病態の解明に基づいて、1) 蛋白発現の

コントロール：PMP22発現抑制物質のスクリーニングなど、2) 変異アレルの発現抑制：siRNA、deoxyribozymes、Antisense oligonucleotides (ASO)、RNA trans-splicing アプローチなど、3) 欠損遺伝子・蛋白の補充：欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用、4) 凝集体形成抑制：凝集体形成や蛋白折りたたみ異常の阻害物質の探索などが期待される⁷⁾(表)。

CMT患者が他の内科疾患等に罹患した場合に使用される薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。特にビンクリスチンなどがCMTの症状を悪化させる薬剤として有名である(http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php)。最近、癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し、CMTの遺伝子変異が明らかとなった例が報告されている。CMTの臨床症状を示さない潜在的なCMT患者がいる可能性があり、抗腫瘍薬(ビンクリスチンなど)投与前の神経伝導検査の実施は、末梢神経障害の重症化を防ぐ点で可能な限り推奨される。神経伝導検査と遺伝子検査を組み合わせることで、より安全・安心な癌化学療法が可能となりうる。

CMTの外科的治療

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために腱延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。外科手術の長所と短所をCMT患者、家族と十分に検討した上で施行することが重要である。

手術適応：骨・関節の変形による痛みが強い場合、変形や筋力低下により歩行障害や日常生活での支障が著しい場合、変形により皮膚に潰瘍ができた場合などがCMTに対する手術適応となる。

手術方法：足に対する手術が最も多い。尖足・下垂足に対して、アキレス腱延長術、筋腱移行術が行われる。アキレス腱延長術(Sliding lengthening法)では、3か所でアキレス腱を横切し、足関節を背屈強制することでアキレス腱を延長する。この方法では腱縫合は不要である。後脛骨筋腱移行術は後脛骨筋腱を前方へ移行することで下垂した足をつり上げる。

表. Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の治療法の開発

CMT の遺伝子診断を踏まえて以下のような事項がCMT の治療法開発に必要である。

- 1) CMTの病型別自然経過の解明
疾患頻度が低いCMT病型も多く、その自然経過を明きからにするためには国際共同研究が必要
- 2) 臨床試験デザインの検討
少数例で有効性を検証する臨床試験方法の開発
- 3) サロゲートマーカーの開発
皮膚生検による末梢神経の形態およびmRNA発現による評価法の開発・改良
- 4) 遺伝子治療を含む新規治療法の開発
 - ・蛋白発現のコントロール：PMP22発現抑制物質のスクリーニング
 - ・変異アレルの発現抑制：siRNA、deoxyribozymes、Antisense oligonucleotides (ASO)、RNA trans-splicing アプローチなど
 - ・欠損遺伝子・蛋白の補充：欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用
 - ・凝集体形成抑制：凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害物質の探索
- 5) リハビリテーションの有効性に関するエビデンスの蓄積
 - ・病型別リハビリテーションプログラムの開発
 - ・ロボット工学の活用：歩行サポートロボット装具などの改良・活用
- 6) 外科治療、装具療法の開発・改良とエビデンスの蓄積
- 7) CMTに対する医療・福祉サービスの充実
- 8) CMTに関する啓発活動の充実

内反凹足に対して、足底解離術、筋腱移行術、骨切り術（中足骨骨切り術、踵骨骨切術）、三関節固定術（変形が高度で軟部組織手術や骨切術によって十分な矯正が得られない場合に適応）、創外固定術（イリザロフ法）などがある。鉤爪変形に対する手術には、長母趾伸筋腱を切離し、中足骨頭に作製した骨孔を通して固定する方法や長趾伸筋腱を切離し、第3楔状骨に固定する方法がある。鷲手（鉤爪手）変形に対して、腱移行術、関節固定術、軟部組織解離術が行われる。CMTでは、白蓋形成不全を合併することがある。白蓋形成不全に対して、骨盤骨切り術、大腿骨骨切り術が行われる。高度の脊柱側弯・後弯に対して脊椎固定術が行われることがある。

術後療法：筋腱移行術の場合は、約6週間のギプス固定後に歩行訓練、筋力訓練などのリハビリを行う。骨切り術・関節固定術の場合は5～6週間のギプス固定後に、歩行用ギプスを装着し歩行訓練を開始する。約10週後に骨癒合を確認しギプスを除去する。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の基準作成が必要とされている⁸⁾。

CMT患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要である。一般的に、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は避ける方がよいと言われている。全身麻酔時の入眠剤、静脈麻酔薬、筋弛緩薬に対する感受性が高いCMT患者がいる場合があるので注意が必要である。嚥下反射の減弱・声帯麻痺・胸鎖乳突筋の筋力低下、自律神経障害による不整脈・低血圧、側彎症による拘束性換気障害、悪性高熱症、術後呼吸不全などに注意が必要である。しかし、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、吸入麻酔のみ、全静脈麻酔＋神経ブロックなどで安全に手術が行われた例も報告されている。今後、CMTに対する適切な麻酔法に関する再検討・再評価が必要である。

CMTのリハビリテーション

CMTの筋力低下の特徴は、大腿部下1/3以下の筋萎縮・筋力低下、筋萎縮と筋力の不均衡により生じる凹足・内反、下垂足による鶏歩であり、それに廃用症候群が加わることが多い。CMTのリハビリテーションに関する研究はRCTレベルでは不十分であるが、週3回24週のリハビリテーションプログラムに参加することにより、膝関節伸展筋力の改善と大腿筋力の自覚症状の改善がみとめられたとの報告がある⁹⁾。

CMTの筋力強化訓練は、低負荷・高頻度が基本である。軽度の障害の場合は、仕事や学業を積極的に行うことで筋力は維持されることが多い。一般的に、翌日に疲労を残さない程度の軽い運動療法は、筋力維持に役立つ可能性がある。可能な範囲は自分で歩くこと、自分のことは自分で行う、毎日一定時間散歩、固定自転車こぎなどの定期的な運動などがよいとされる。進行例では廃用症候群を避け筋萎縮・筋力低下を防止することが重要となる。廃用症候群の予防目的に、椅子からの立ち上がり訓練を行い臀筋・大腿四頭筋を強化する。手内筋の筋力低下に対しては、書字や箸の使用などの細かい動作の訓練や粘土細工などによる訓練が有効である。一方、CMT患者では筋力低下や心肺機能低下のため疲労を生じやすい。最大酸素摂取量の50%程度の運動負荷強度が最適な有酸素運動とされている。翌日に疲労が残らない程度の負荷強度で10～30分間行う。この際に個人の能力に合わせた時間の設定が重要である。過用性筋力低下にも注意が必要である。運動翌日に普段とは異なる筋力低下、筋肉痛、疲労感などを認める場合や血液中CK値が普段よりも急に高くなった場合には、運動や生活強度が過剰であると判断し運動量を減らす必要がある。

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行う必要がある。また、踵の高い靴を履かないよ

うにすることも重要である。足関節の背屈方向へのストレッチ、手指MP関節屈曲方向へのストレッチ、母指の対立位保持、股関節の伸展方向へのストレッチ、膝関節の伸展方向へのストレッチなどが推奨される。関節可動域訓練に先行して温熱療法を行ことで組織の伸張性を増すことができる。ホットパック、極超短波、パラフィン浴を下腿や大腿の後部に15～20分間行う。関節可動域訓練、温熱療法などを十分量実施しても関節可動域の改善が難しければ、アキレス腱延長術などの外科的治療も検討する必要がある。

歩行時の転倒に対しては、装具療法、杖などの歩行補助具の適切な使用が転倒予防に有効である。CMTでは手内筋の萎縮があるので松葉杖やロフストランドクラッチ、プラットホーム型クラッチが推奨される。歩行器はキャスター付きの四輪型歩行器がよい。肢位の改善、関節の変形防止、疼痛改善などの目的で下肢装具が有効なことが多い。初期の段階では、ブーツやハイカット靴、足アーチサポートをつけた特注靴、中敷き（足底板）などで歩行の安定性が増加する。進行に応じて、足関節サポーター、短下肢装具、長下肢装具、ロフストランド杖の使用を検討する。ある程度長い距離を移動するには車椅子も考慮する方が関節の負担や筋疲労の軽減のためによい場合もある。骨折による廃用性障害が筋力低下を進めることになるので、転倒の注意と安定したフットウェアや装具を選ぶことが日常生活上重要である。

上肢装具では、屈筋群の緊張が高まり指の変形が進行することを予防し、残っている指運動の実用上の巧緻性を維持するために手関節装具を装着することが有効な場合がある。

CMTに対するロボット技術の応用

CMTには、「下肢自立支援ロボット」、「下肢訓練支援ロボット」の適応がある。下肢自立支援ロボットでは、入浴や移乗の支援をするロ

ボット：レジーナ[®]（日本ロジックマシン）、ロボットスーツHAL[®]（筑波大学）：Hybrid Assistive Limb (HAL) がある。HAL[®]は、近位筋の障害もある重度障害のCMT患者に適応があることが報告された¹⁰⁾。下肢訓練支援ロボットでは、TEM（安川電機）、リハボット（山梨大学）、Gait trainer（Free University）、Locomat（Hocoma）、歩行支援ロボット（安川電機・産業医科大学）などが開発されている。平成23年度に厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、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に関する治験準備研究」班（研究代表者 中島 孝先生）が組織され、補助ロボット技術の神経筋疾患への適応が検討されつつある。

CMT患者の日常生活の工夫、社会資源の利用

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。適切な運動負荷が症状を改善する可能性があり、日常的な運動の習慣を持つことは重要であると考え。食事療法では、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。「現在の体重を維持する」ことが重要である。体重増加はすでに負担がかかっている足・膝関節や筋肉に対して、さらに負担をかけ、疼痛、疲労の増加に加えて、転倒や骨折のリスクを高める。CMTでは筋力低下から運動量が限られているため、一旦増加した体重を運動により減量することが極めて困難である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、胼胝や潰瘍の形成に注意する。深部静脈血栓症とそれに関連する肺塞栓症にも注意が必要である。CMTでは、拘束性換気障害や中枢性睡眠時無呼吸症候群を来とし、パルスオキシメーター、非侵襲的換気療法が必要となる場合もある。

社会資源の有効な利用法の一例を以下に示す。身体障害者手帳の制度：携帯電話の基本使用料などの割引、鉄道やバス、飛行機の運賃割引など。障害者自立支援制度：介護給付、訓練等給付、補装具費や自立支援医療費支給、訪問サービス、通所サービスなど。身体障害者手帳、医師の意見書、106項目のアセスメント調査が必要である。医療費補助：CMTは特定疾患の指定を受けていない。例外として、東京都では「遺伝性ニューロパチー」として難病医療費助成の制度がある。身障手帳1・2級で「重度心身障害者」手続きを行うと医療費の助成が受けられる。福祉用具：治療用（訓練用）装具、更生用装具がある。T字杖は「日常生活用具」、多点杖・ロフトランド杖・松葉杖などは「補装具」に分類される。電動車椅子と手動車椅子はいずれも「補装具」である。自動車の改造費の一部に対して自治体の助成を受けられることがある。

わが国におけるCMT患者会である「CMT友の会」は2008年6月に設立され、現在の会員数は約200名である。「CMT友の会」の主な目的は、「患者のQOL向上」、「医療の発展」、「社会認知の向上」であり、具体的には『交流』と『情報発信』を中心に活動している (<http://www.j-cmt.org.jp>)。医療・研究機関との相互協力にも積極的に取り組んでいる。英国のCMT患者会は25年前に7名の会員で設立され、現在、1500名以上の会員を有している。毎年、神経内科医、整形外科医、小児科医、リハビリテーション医、理学・作業療法士、装具士、心理士などによる講演を含む総会を行っている。米国のCMT患者会は、約15000名の会員を有し、英国のCMT患者会同様に活発な活動を行っている。

CMTと遺伝カウンセリング

CMT患者会の調査では、遺伝子検査を受けている患者はわずかに26.7%であった。遺伝に関する適切な理解が得られていない場合が多

く、生涯独身を貫くなど結婚・出産に否定的に考える傾向がうかがえる。また、自分を産んだ親を受け入れられないなどの反応がみられる。CMTの早期診断、早期治療を考える場合、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ず、遺伝カウンセリングの充実が必要である。

欧米に比べるとわが国では、CMTに対する医療従事者および一般社会の認知が十分ではないと思われる。最近、厚生省研究班から「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」¹⁾が発刊されたが、今後、その普及が期待される。

CMTの治療とケアには、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、そして基礎研究者の協力が必要であり、まさしく本学会の目指すものと一致している。本学会員がCMTの治療とケアに大いに貢献して頂くことを期待するものである。

文 献

- 1) シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル。CMT診療マニュアル編集委員会編，2010，京都，金芳堂，京都，2010。
- 2) Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22-33.
- 3) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, *et al.* Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10: 396-401.
- 4) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, *et al.* NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005; 65: 681-689.
- 5) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U, *et al.* Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003; 9: 1533-1537.

- 6) Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, *et al.* Oran curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 438-453.
- 7) Schenone A, Nobbio L, Monti Bragadin M, Ursino G, Grandis M. Inherited neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 160-179.
- 8) 渡邊耕太, 山下敏彦. シャルコー・マリー・トウース病の外科的治療. *Peripheral Nerve* 2011; 22(1): 22-30.
- 9) Lindeman E, Leffers P, Spaans F, *et al.* Strength training in patients with Myotonic Dystrophy & Hereditary Motor & Sensory Neuropathy: A randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 612-620.
- 10) 松嶋康之, 蜂須賀研二. シャルコー・マリー・トウース病のリハビリテーション. *Peripheral Nerve* 2011; 22: 31-38.