



第113回日本内科学会総会
教育講演
2016年4月17日
東京国際フォーラム



シャルコー・マリー・トゥース病の遺伝子診断 の進歩と治療戦略

京都府立医科大学附属北部医療センター

中川正法

mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp

日本内科学会 COI 開示

発表者名： 中川 正法

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき

COI 関係にある企業などはありません。

本日の講演の内容

- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー (CMTPR)

シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth Disease : CMT)

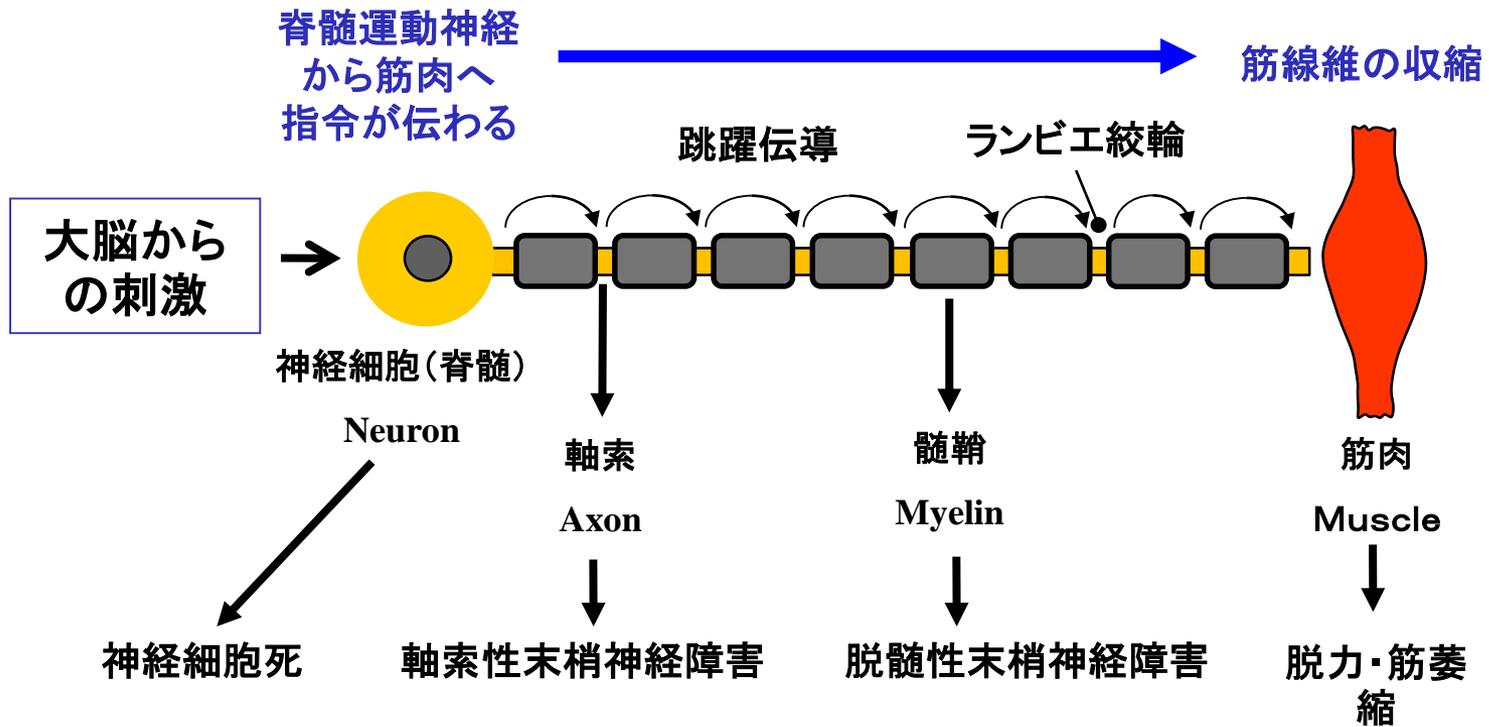
平成27年度日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)

「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」班

(研究代表者 中川正法)(平成26～27年)

班 員 研 究 協 力 者	山下 敏彦	札幌医科大学・医学部・整形外科	教 授
	阿部 暁子	山形大学医学部小児科	非常勤講師
	小林 庸子	国立精神・神経医療研究センター・リハビリテーション医学	医 長
	和田 郁雄	名古屋市立大学大学院・リハビリテーション医学	教 授
	松嶋 康之	産業医科大学医学部・リハビリテーション医学	講 師
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・神経内科学	教 授
	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
	渡邊 耕太	札幌医科大学保健学科	教 授
	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	教 授
	服部 直樹	豊田厚生病院神経内科	神経内科部長
	井上 治久	京都大学 iPS細胞研究所	教 授
	山口 政光	京都工芸繊維大学昆虫バイオメディカル研究センター	教 授
	水野 敏樹	京都府立医科大学神経内科	教 授
	能登 祐一	京都府立医科大学神経内科	客員講師
	辻 有希子	京都府立医科大学神経内科	大学院生
	森井美貴子	京都府立医科大学神経内科	大学院生
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	
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	部 長	
山田 隆司	CMT友の会副代表・楠メンタルホスピタル	作業療法士	

末梢神経の構造と障害部位：運動神経



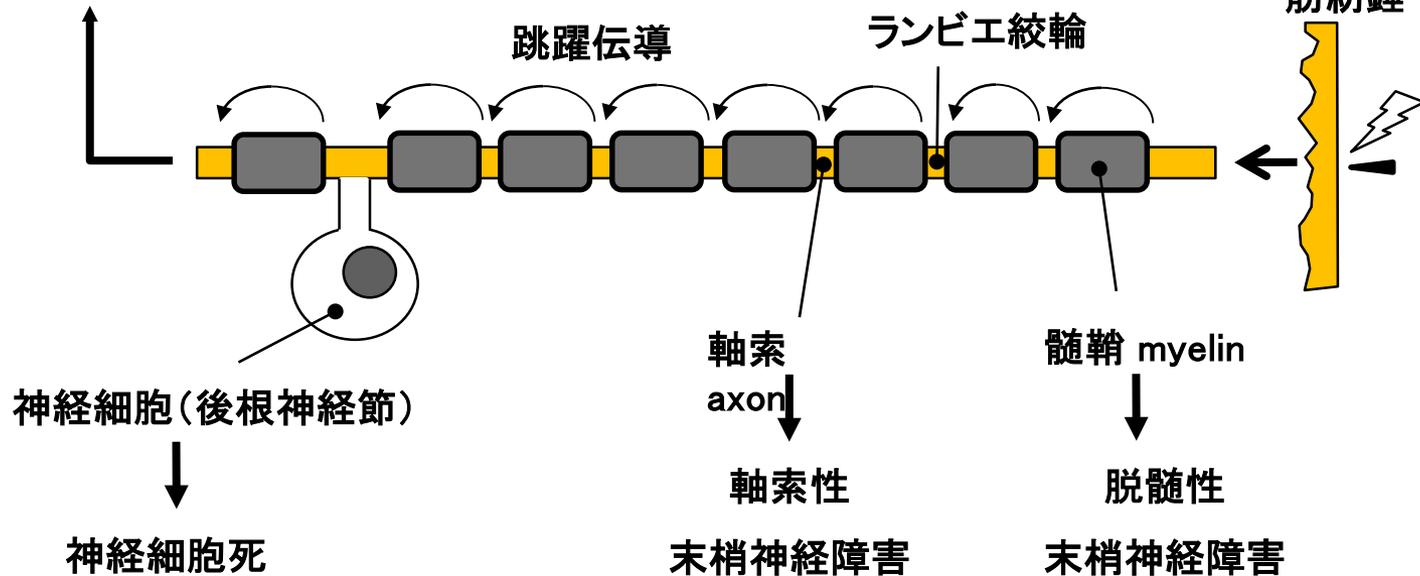
末梢神経の構造と障害部位：感覚神経

最終的に脳まで到達し痛み・しびれなどとして感知

感覚刺激

中枢神経
(脳・脊髄)

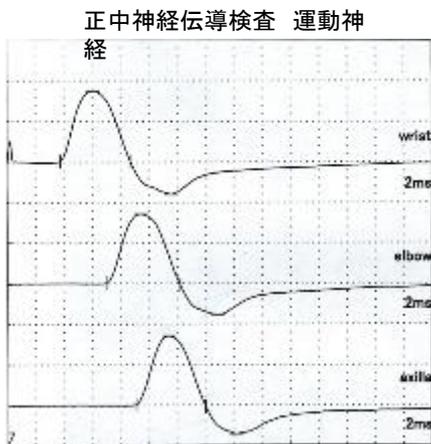
皮膚・関節・筋紡錘



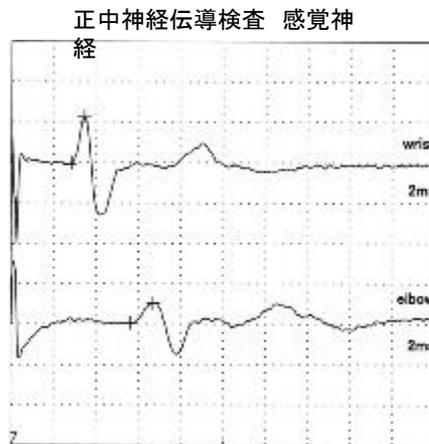
末梢神経伝導検査

目的

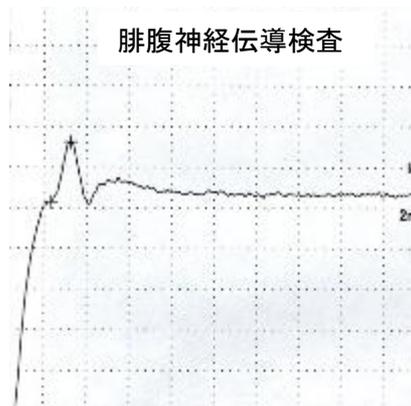
運動障害、知覚障害の原因が、末梢神経障害によるものか、また、その障害部位や障害程度などを調べるための検査
神経を電気刺激して伝わる速さ、波形を測定する。



CMAP 12.72mV
MCV 58.7 m/s



SNAP 5.83 μ V
SCV 68.6 m/s



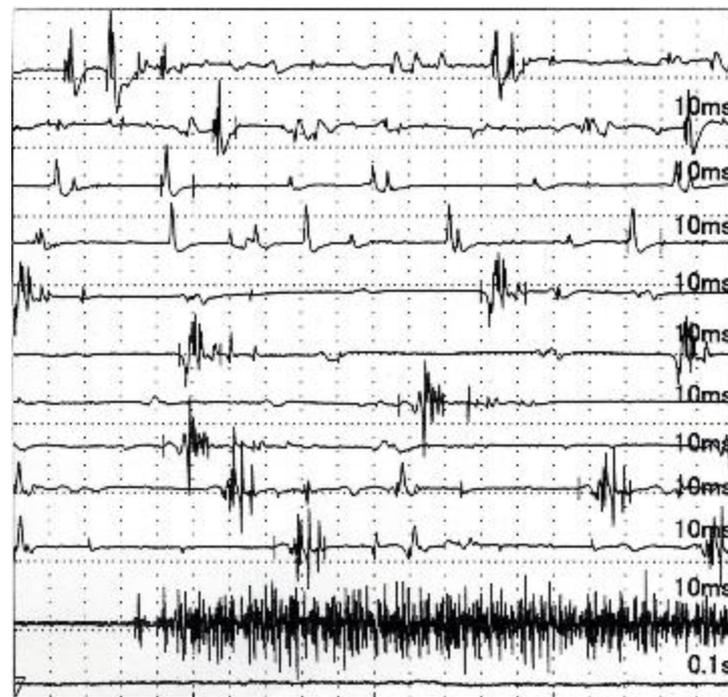
SNAP 7.37 μ V
SCV 59.8 m/s

針筋電図検査

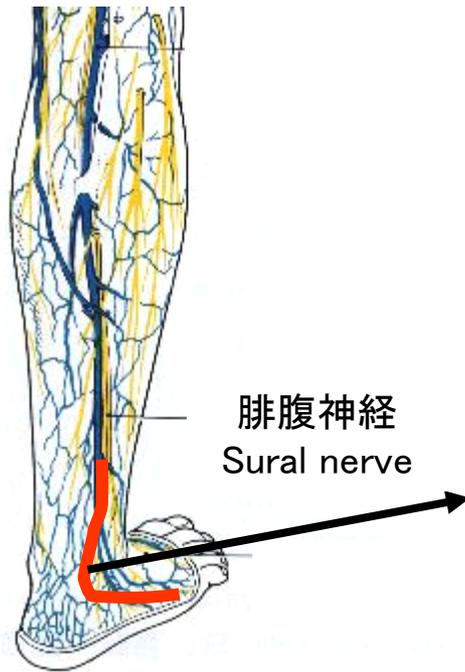
目的

筋肉の運動障害、痩せ、脱力、痛みなどの原因が、筋原性か、神経原性か、進行期か、慢性期かなどを調べる。

針電極を筋肉に刺して行う痛みを伴う検査



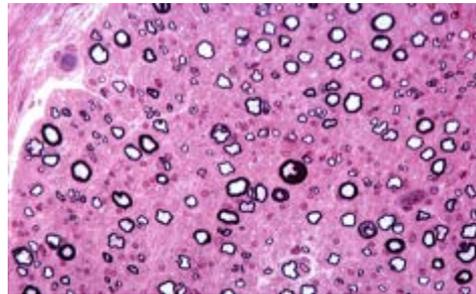
神経生検



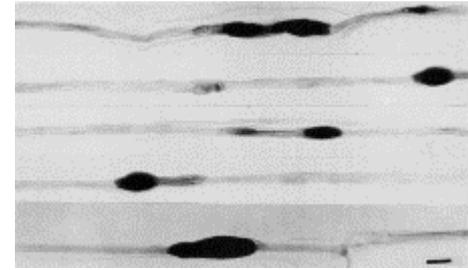
目的

感覚性末梢神経である腓腹神経を切除し、光学顕微鏡、電子顕微鏡で血管なども含めてその形態変化を観察する。

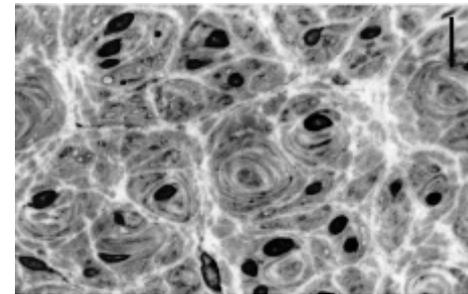
光学顕微鏡写真



ときほぐし法



電子顕微鏡写真



本日の講演の内容

- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー(CMTPR)

末梢神経疾患の分類

非遺伝性

- 免疫性 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、
多巣性運動性ニューロパチー (MMN)
Guillain-Barré症候群 (GBS)、汎自律神経失調症など
- 中毒性 鉛中毒、シンナー中毒、メチル水銀中毒など
- 薬剤性 スモン (キノホルム)、タキソテール (抗ガン剤) など
- 癌性 接浸潤、傍腫瘍症候群など
- 代謝性 糖尿病、尿毒症、クリオグロブリン血症、ポルフィリン症、
二次性アミロイドーシス、異染性白質ジストロフィーなど
- 血管炎 結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎
- 圧迫性 手根管症候群
- 感染性 ハンセン病、ジフテリア
- 外傷

CMTの鑑別診断として
注意すべきである！

遺伝性

Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)、家族性アミロイドーシス (FAP) など

遺伝性末梢神経障害の分類

1) Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN)

/Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)

Familial amyloid polyneuropathy (FAP)

2) Hereditary motor neuropathies (HMN)

3) Hereditary sensory (and autonomic) neuropathies (HSAN)

4) 他の神経症状に合併するニューロパチー

痙性脊髄麻痺、運動失調、視神経萎縮など

CMT病型と遺伝子異常(抜粋)

CMT病型	遺伝形式	Locus	Gene
CMT1A	AD	17p11.2	PMP22 duplication
CMT1B	AD	1q22-q23	MPZ (P0)
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF (SIMPLE)
CMT1D	AD	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT1E	AD	8p21	NEFL
CMT4A	AR	8q13-q21	GDAP1
CMT4B2	AR	11p15	SBF2 (MTMR13)
CMT4B1	AR	11q23	MTMR2
CMT4C	AR	5q23-q33	SH3TC2 (KIAA1985)
CMT4D	AR	8q24	NDRG1
CMT4E	AR	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4F	AR	19q13.1-q13.3	PRX
CCFDN	AR	18q23-qter	CTDP1
CMT4G	AR	10q23	unknown
CMT4H	AR	12p11.1-q13.11	FGD4
CMT4J	AR	6q21	FIG4
DI-CMTB	AD	19p12-p13.2	DNM2
DI-CMTC	AD	1p34-p35	YARS
DI-CMT	AD	1q22-q23	MPZ

本日の講演の内容

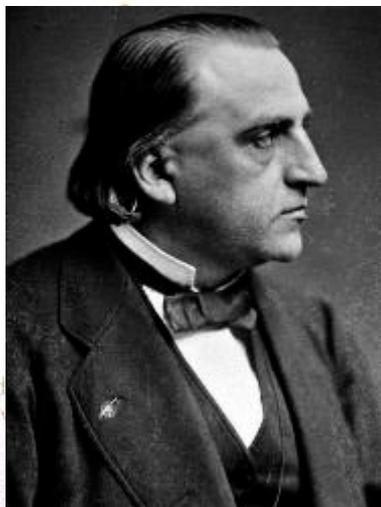
- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー(CMTPR)

Cx32

MPZ

PMP22

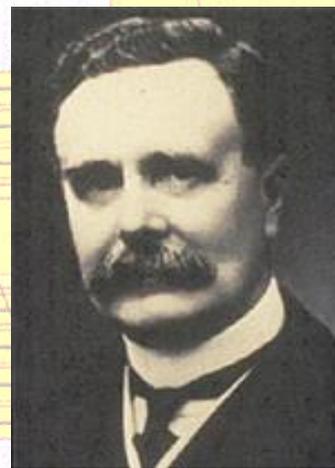
Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーあり、すべての民族に認められている。1886年、Charcot、Marie、Toothの3人によって報告された。世界中に260万人のCMT患者がいると推定されている。



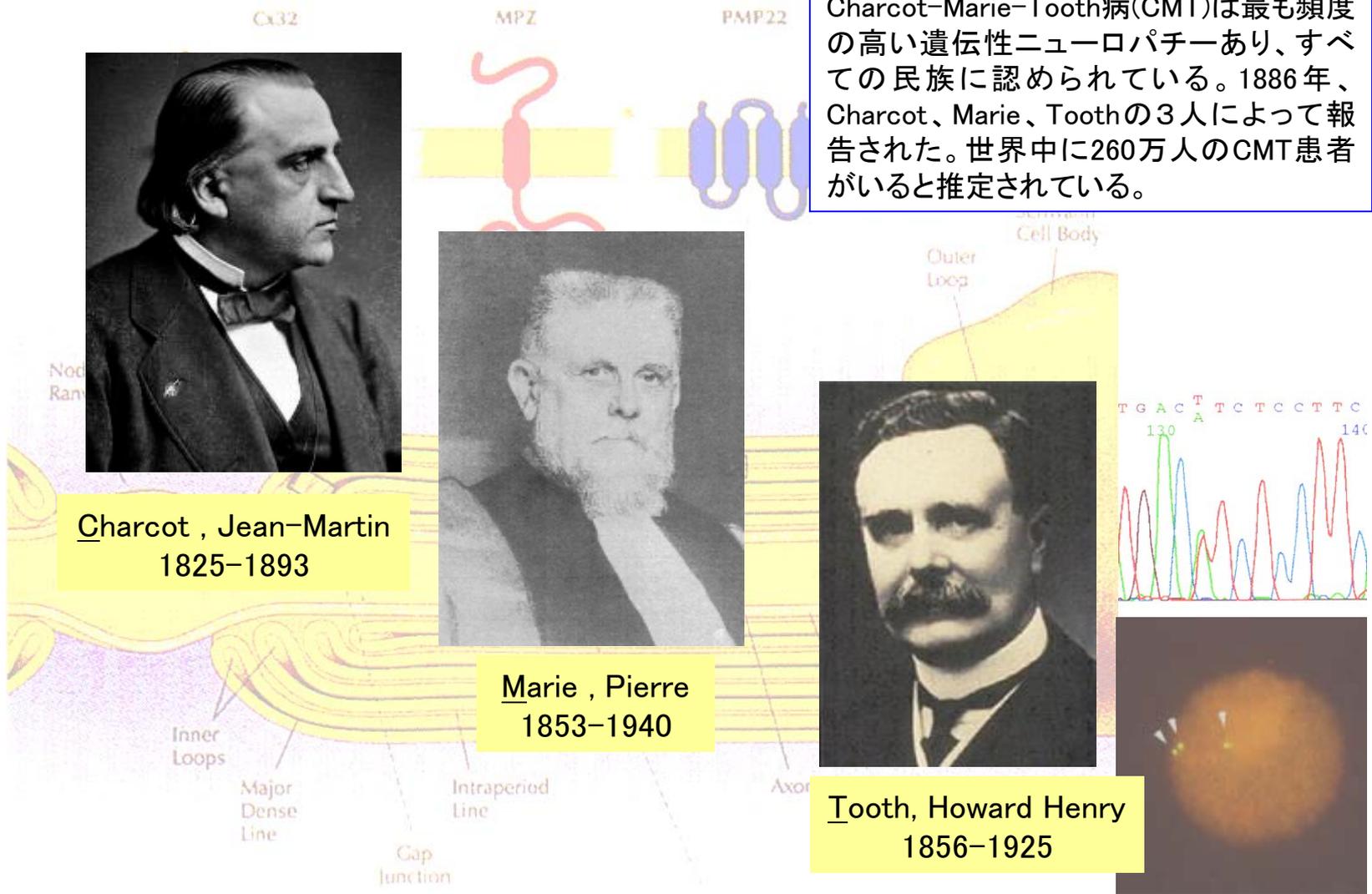
Charcot , Jean-Martin
1825-1893



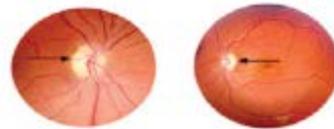
Marie , Pierre
1853-1940



Tooth, Howard Henry
1856-1925



CMTの臨床症状



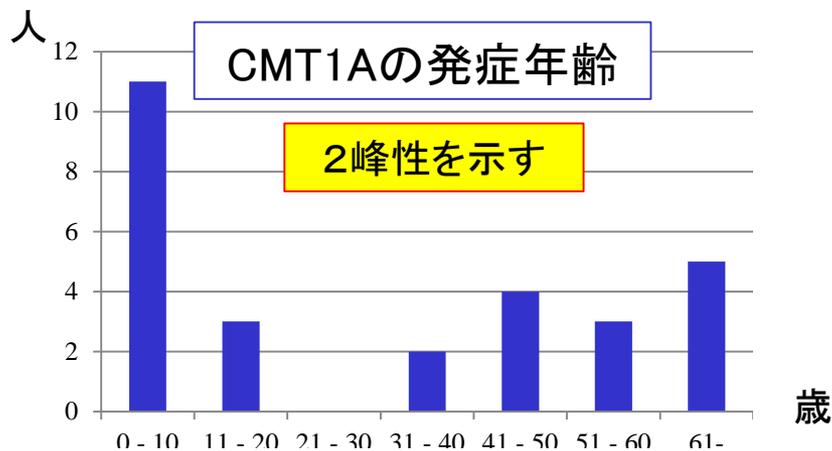
一般的には、0歳～20歳頃までに発症し、緩徐進行性である。

典型的症状

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。

非典型的症状

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。

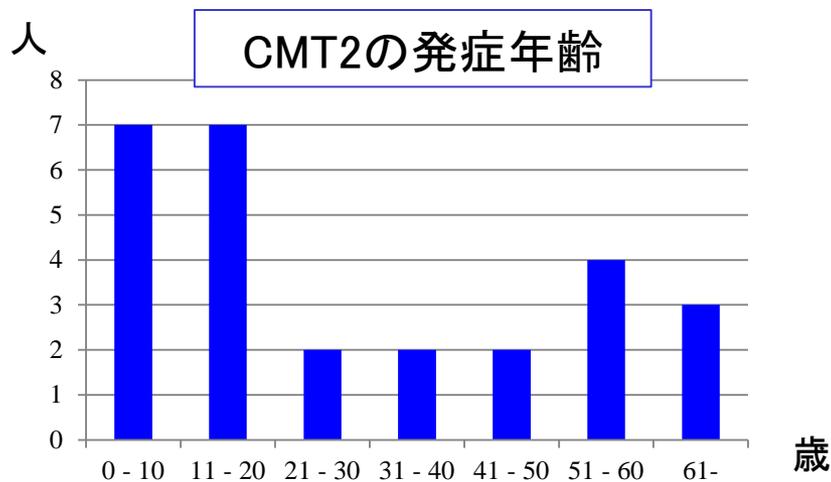


男/女 平均年齢 平均発症年齢
 14/14 51±17歳 31±25歳

車いす使用 0例

59歳男性と70歳女性が経過中にCIDPを疑われている。

59歳男性と70歳女性が経過中にCIDPを疑われている。



男/女 平均年齢 平均発症年齢
 14/13 48±21歳 29±23歳

車いす使用 3例

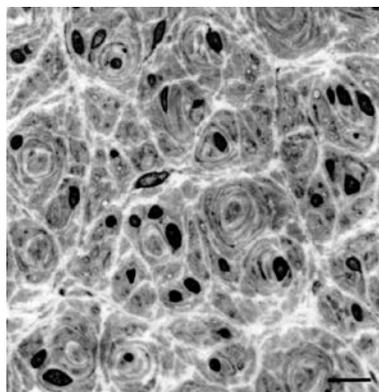
70歳女性が経過中にCIDPを疑われている。

脱髓型CMT

中間型CMT

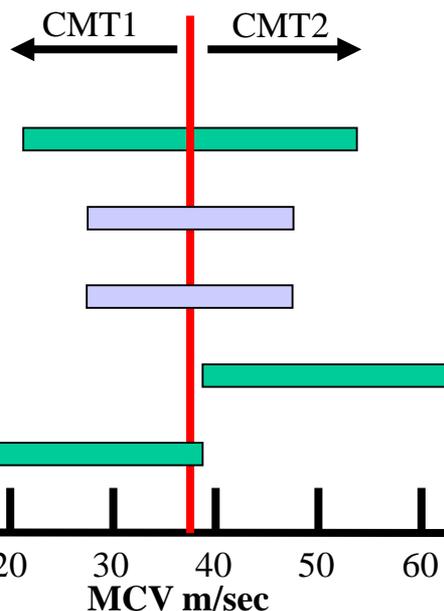
軸索型CMT

脱髓型CMT
CMT1(AD),
CMT4(AR)

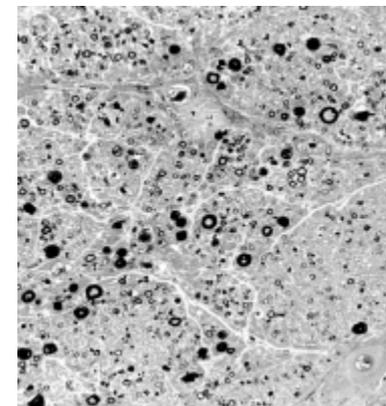


CMAP: ほぼ正常・軽度低下
節性脱髓
Onion bulb形成

正中神経
運動神経伝導速度
38m/sec



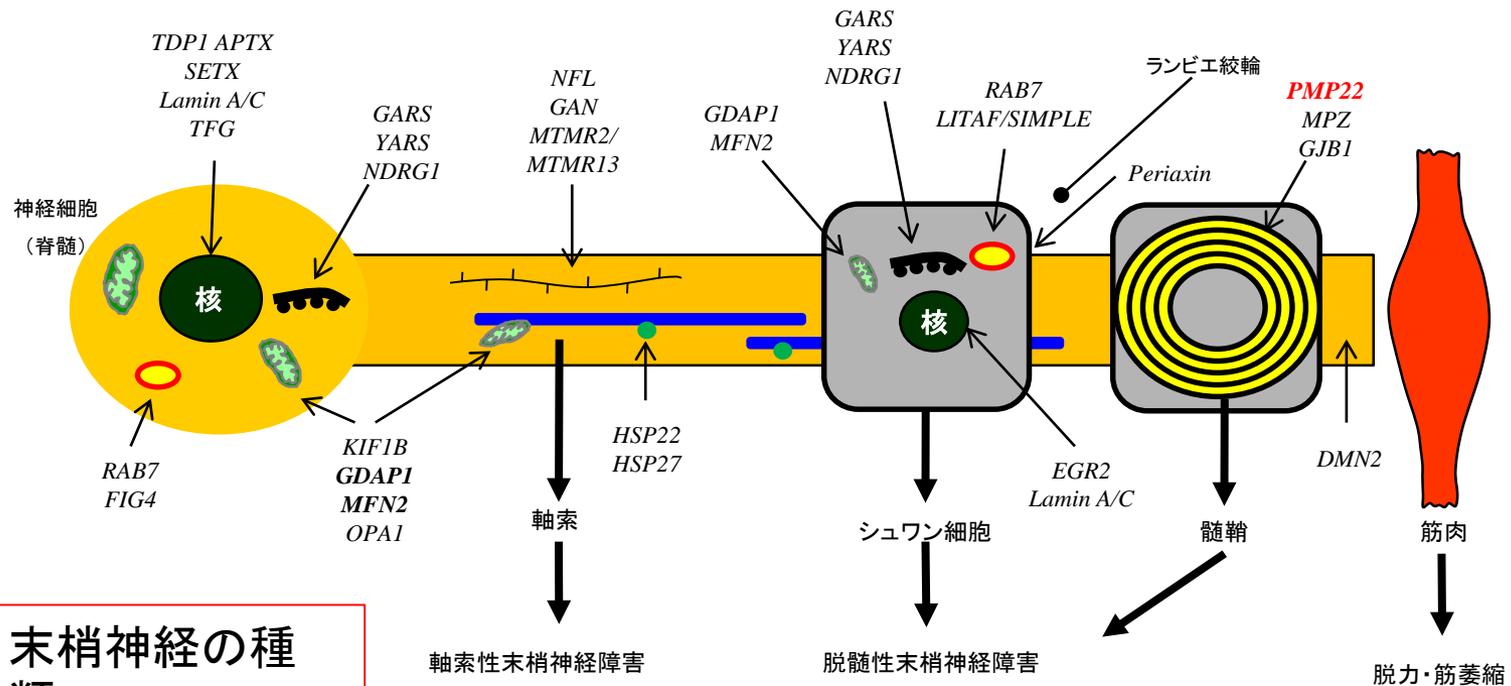
軸索型CMT
CMT2 (AD, AR)



CMAP: 明らかに低下
有髓線維の著明な減少

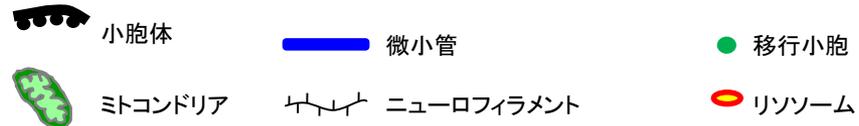
中間型CMT : 38m/sceでは分類不可の家系、常優遺伝、常劣遺伝

CMT関連遺伝子とその発現部位



末梢神経の種類

運動神経
感覚神経
自律神経



同じ遺伝子でも変異の種類によって病型が異なる！

Charcot-Marie-Tooth 病1A型 (CMT1A)

平均発症年齢 20.3歳
 10歳以下の発症も多い 性差なし

下肢遠位筋の筋萎縮(83%) 筋力低下(100%)
 下肢感覚障害(89%)
 Areflexia(100%)

CSFの蛋白上昇 (52%)

CMTの中では一番頻度が高い(約50%)

電気生理(平均値)

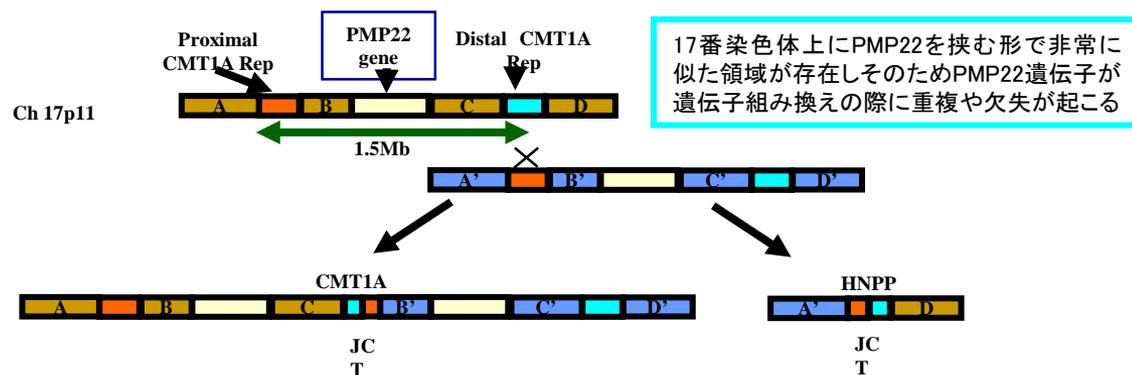
Median MCV 21.1 m/sec,
 CMAP 3.3mV

Tibial N MCV 21.7m/sec,
 CMAP 0.9mV

Hattori N et al. Brain 2003



CMT1A: 減数分裂時における不等交差による重複



FISHによるPMP22 欠失／重複の検出

この検査は染色体異常症として保険適応(17番染色体PMP22重複)

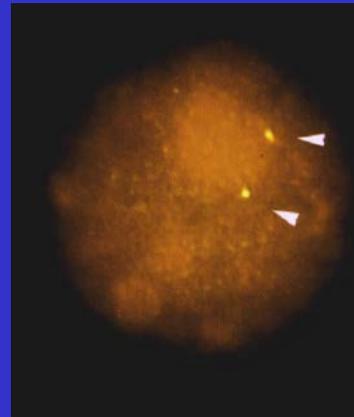
One copy of *PMP22*



HNPP

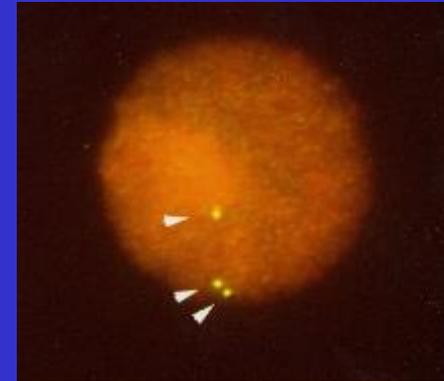
(Hereditary Neuropathy with liability to pressure palsies)

Two copies of *PMP22*



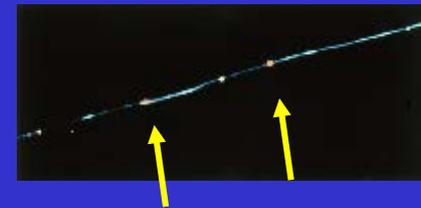
Normal

Three copies of *PMP22*

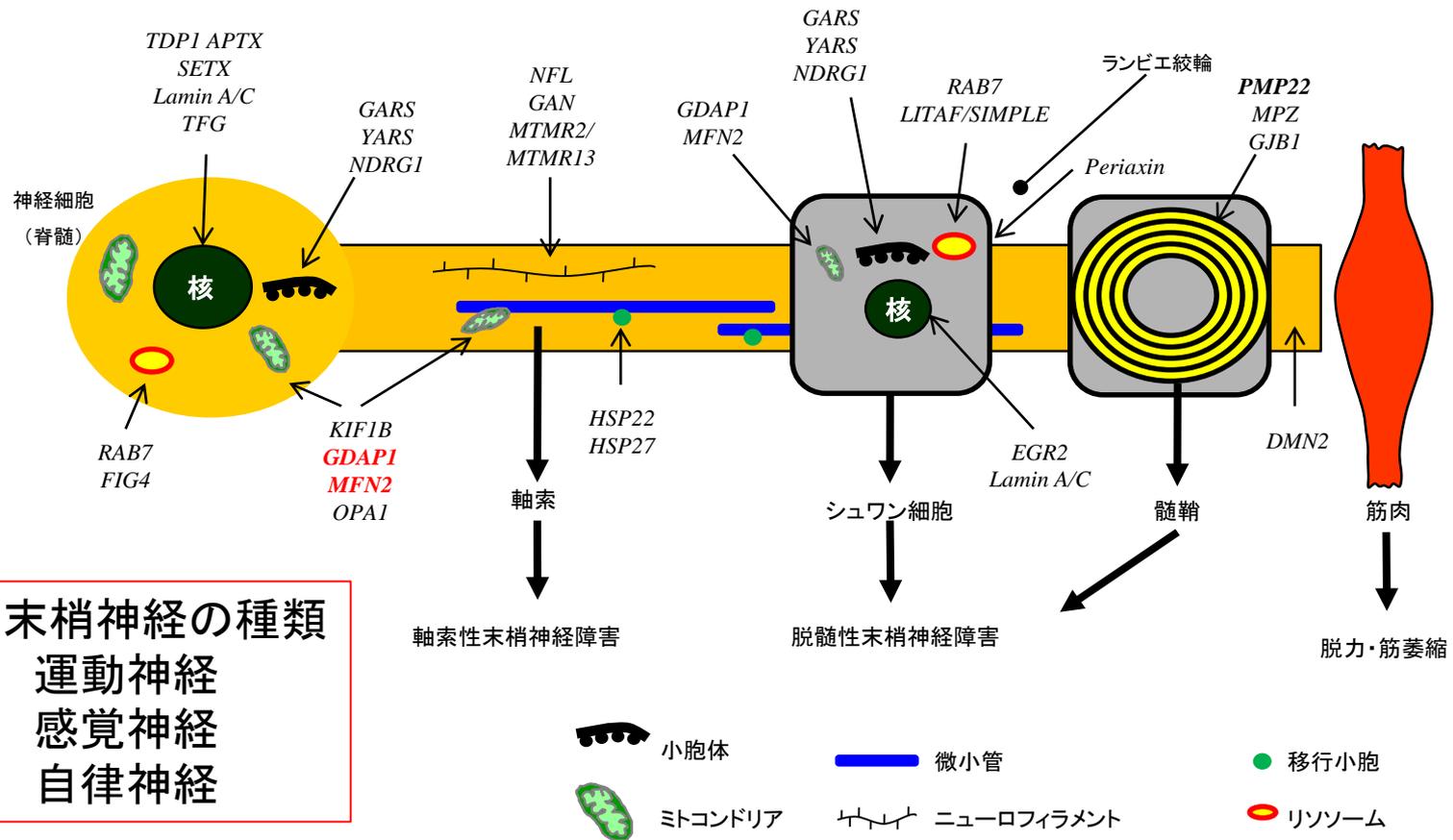


CMT1A

Fiber FISH



CMT関連遺伝子とその発現部位



同じ遺伝子でも変異の種類によって病型が異なる！

ミトコンドリア関連CMT病

MFN2 と *GDAP1*

CMT2A 1p35-36

MFN2 (大多数の症例)

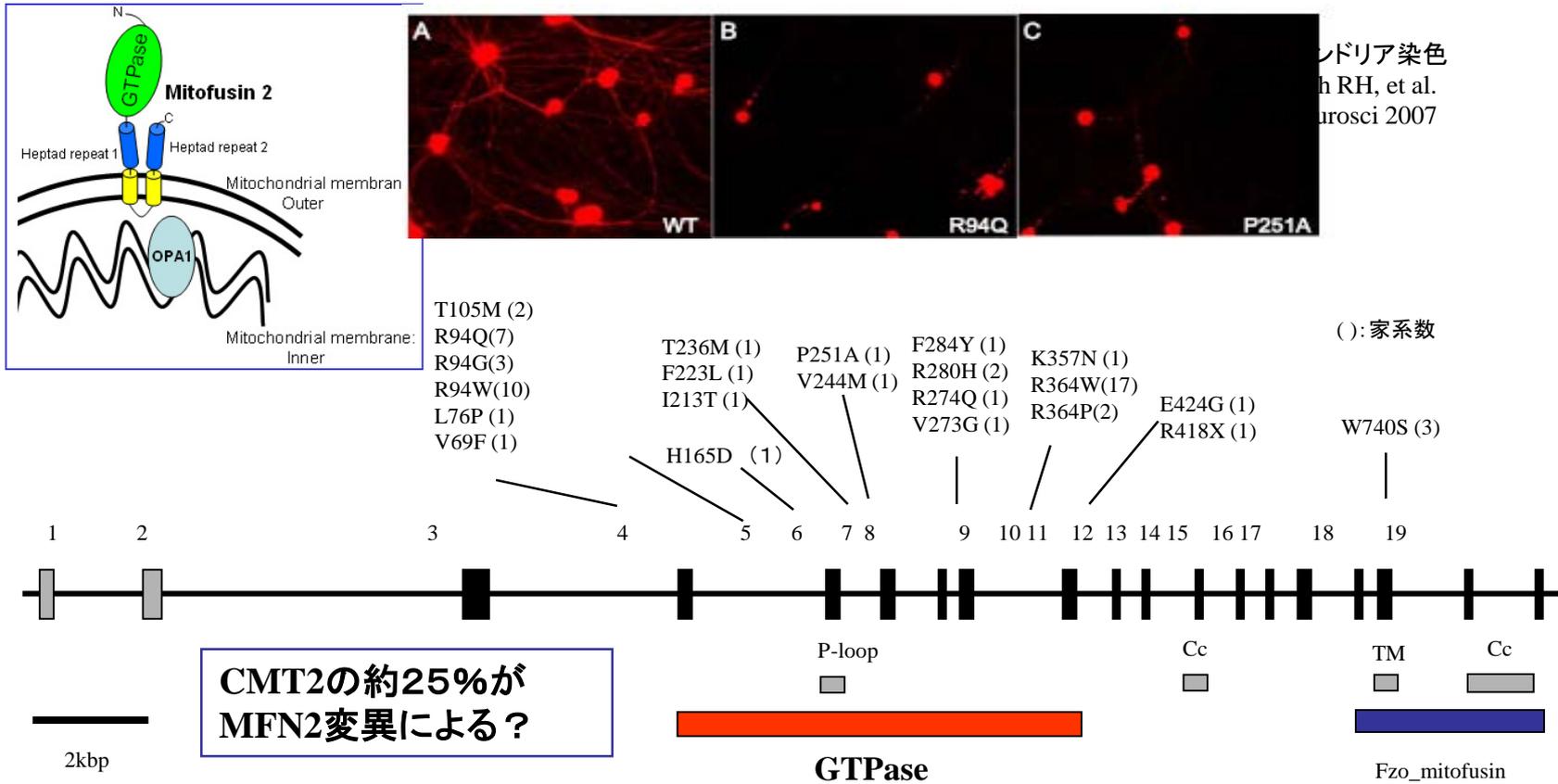
KIF1B (一部の症例)

CMT4A 8q21.1

GDAP1 (ganglioside-induced differentiation-associated protein 1)

Mitochondrial fusion protein mitofusin 2 (MFN2)

Mitochondrial transmembrane GTPase: ミトコンドリア外膜にあり、ミトコンドリアの凝集・融合に関与



ミトコンドリア染色
Lawson RH, et al.
Neurosci 2007

Züchner S, et al. Nature Genet 36: 449-451, 2004
Zhu D, Kennerson ML, et al. Neurology 65: 496-497, 2005

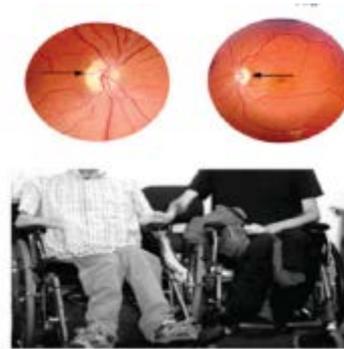
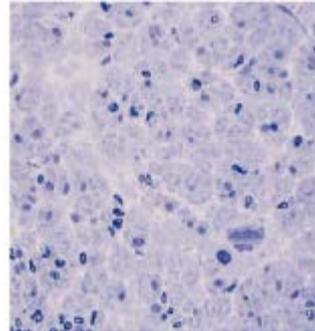
Kijima K, et al. Hum Genet 116: 23-27, 2005
Lawson VH, et al. Neurology 65: 197-204, 2005. Stuppia G, et al. J Neurol Sci (2015) on line.

MFN2 変異を示すCMT2Aの臨床的特徴

10歳以下の発症(重症型)

下肢筋力低下 筋萎縮 +++
上肢筋力低下 筋萎縮 ++
側彎 視神経萎縮

神経伝導検査 ほとんど導出不能



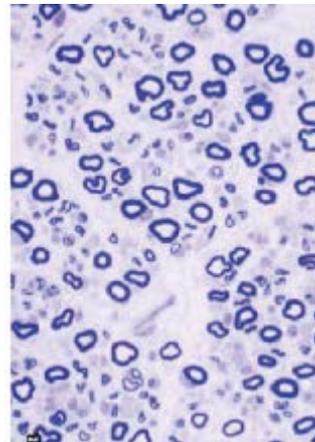
Zuchner S, et al.
Ann Neurol.
2006

10歳以後発症(軽症型)

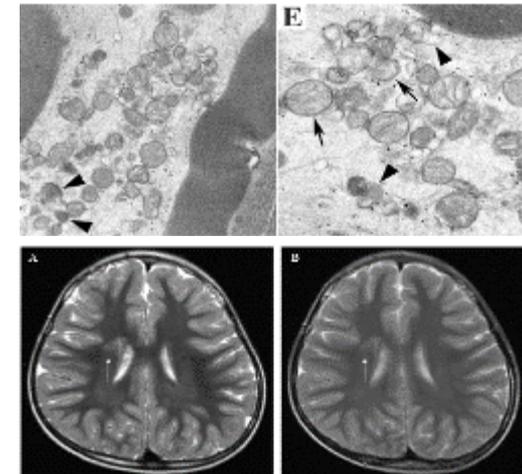
発症年齢 10-50歳

下肢筋力低下 筋萎縮 +~++
上肢筋力低下 筋萎縮 -~+
手指振戦

神経伝導検査 上肢MCV 45-60m/sec
 CMAP 8-20mV
 下肢MCV30-43m/sec
 CMAP 著明低下



Sural nerveのミトコンドリア異常

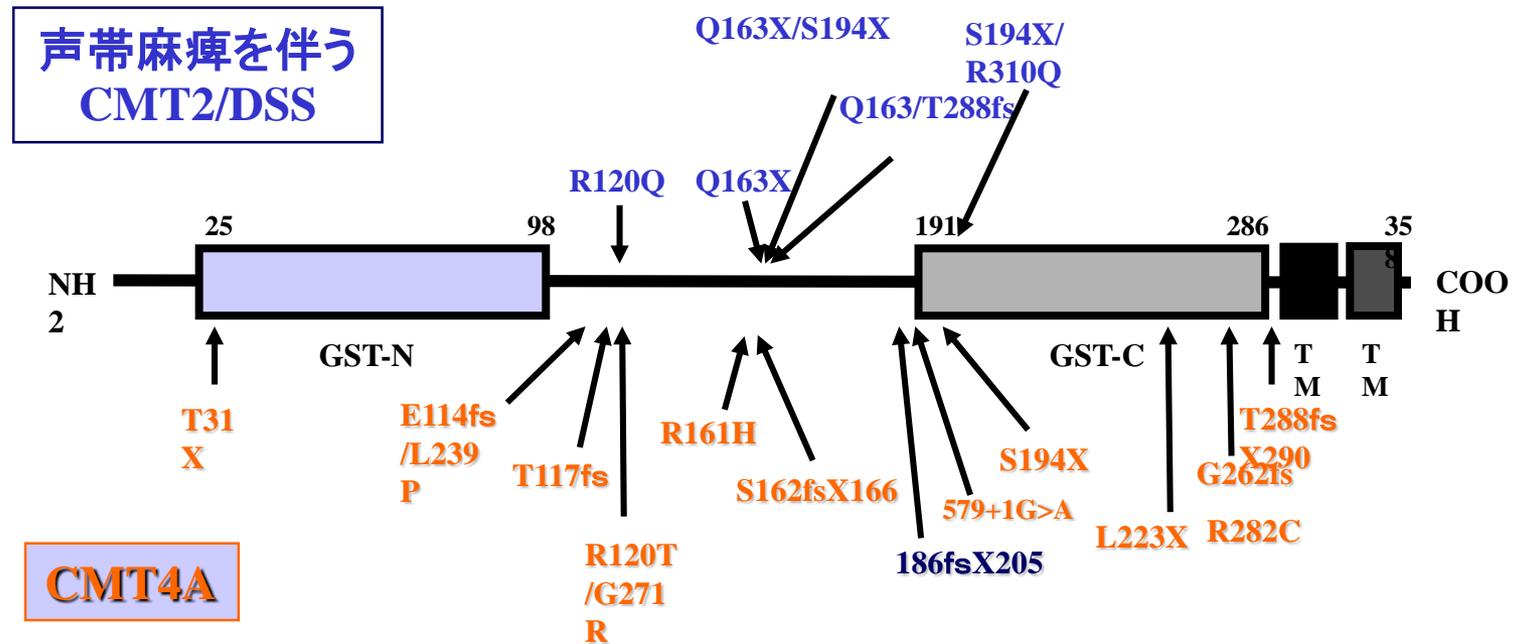


大脳白質病変を認める例もある

Chung KW et al. Brain 2006、Verhoeven K et al, Brain 2006

GDAP1 変異と表現型

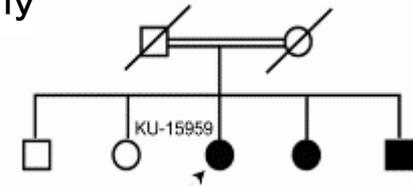
GDAP1 は mitochondrial protein でミトコンドリアの外膜上に存在し、神経細胞とシュワン細胞の両方に発現する



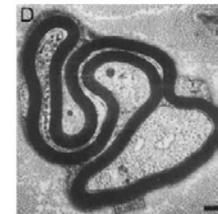
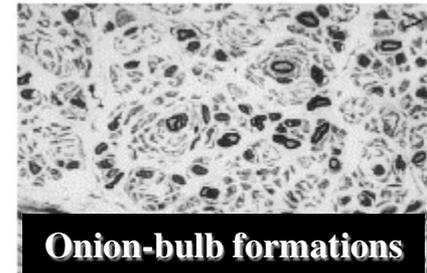
GST : glutathione S-transferase domains

GDAP1変異を示すCMTの臨床的特徴

- 13kb/6 exon: Glutathione S-transferase superfamily
ミトコンドリアの分裂機能に関与
- 常染色体劣性遺伝
- CMT4A/CMT2+声帯麻痺/DSS+声帯麻痺
脱髄型、軸索型ニューロパチー
- 臨床症状
発症年齢 2歳以下
遠位部優位の高度の筋力低下、感覚障害
声帯麻痺、顔面神経麻痺などを伴うことがある
- 神経伝導検査
 - MCV: 導出不能～40m/s
 - SCV: 導出不能例が多い

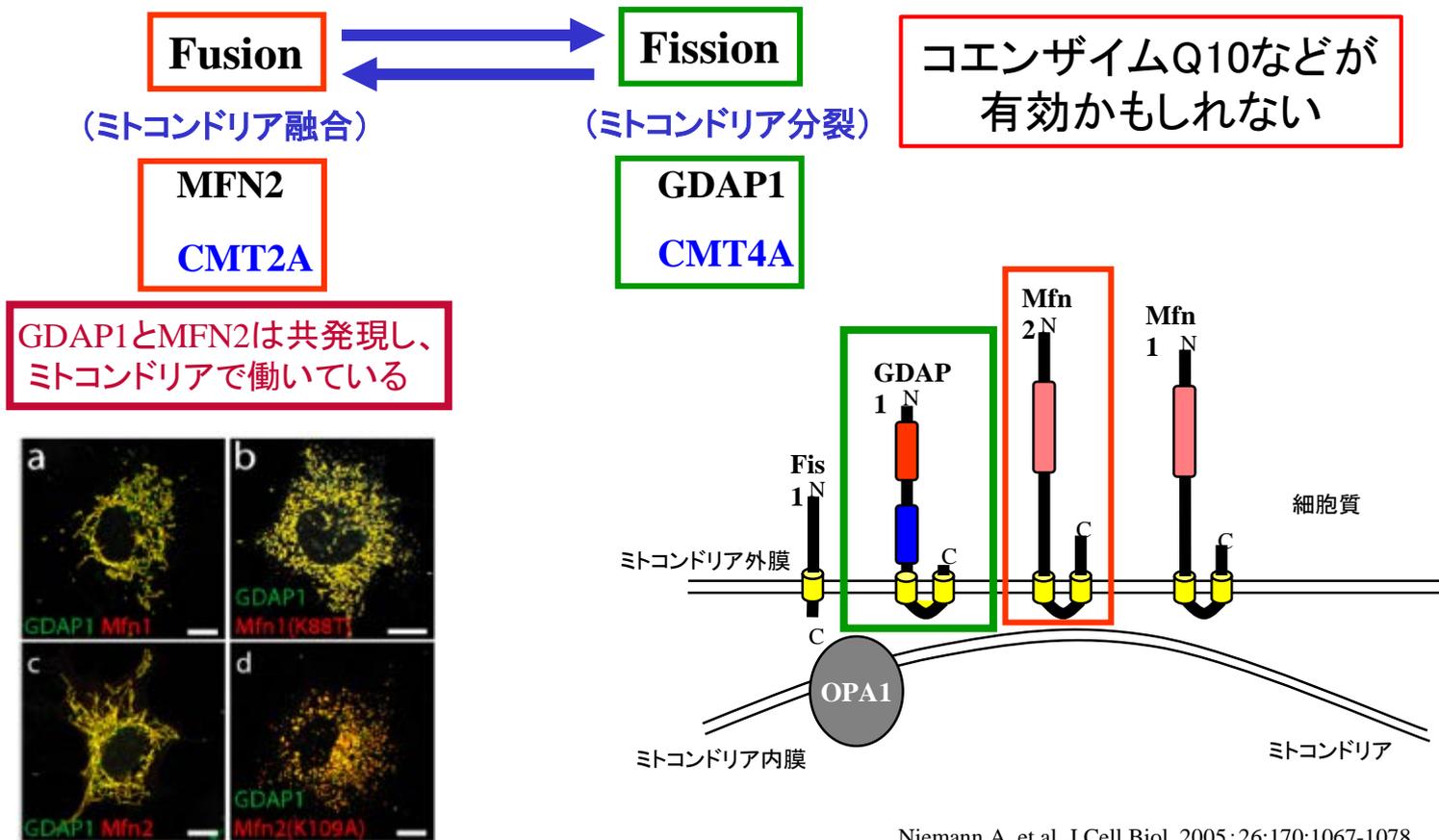


Homo
Arg120Gln



Boerkoel CF, Takashima H, Nakagawa M, et al. *Ann. Neurol* 2003

MFN2 と GDAP1 はミトコンドリアの融合と分裂に関与



Niemann A, et al. J Cell Biol. 2005;26;170:1067-1078.

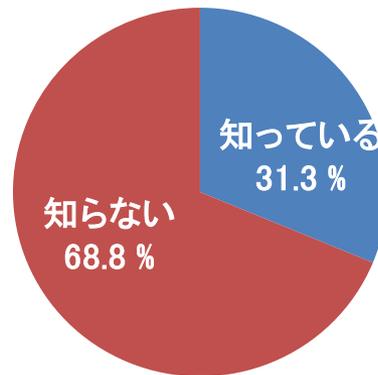
本日の講演の内容

- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー(CMTPR)

CMTと遺伝カウンセリング

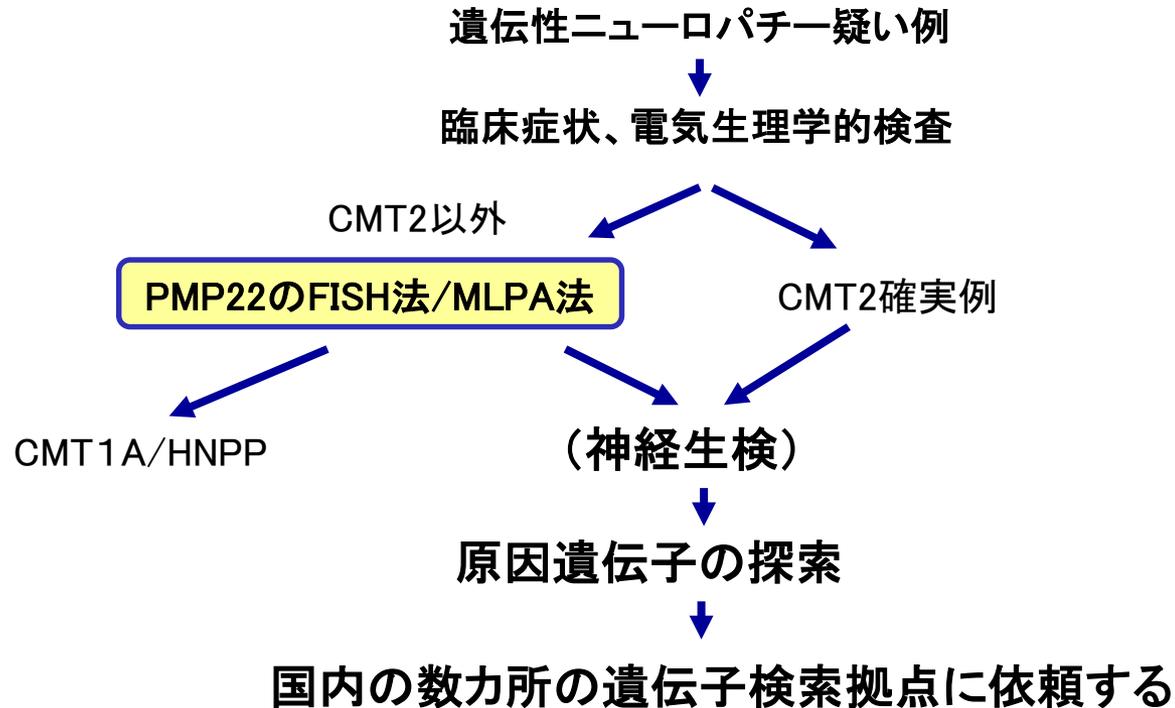
- 遺伝子検査を受けている患者さんは約3割
- 遺伝に関する適切な理解が得られていない例
- 生涯独身を貫く。結婚・出産に否定的に考える
- 自分を産んだ親を受け入れられない

自分のCMT病型について知っていますか？



適切な遺伝カウンセリングが必要！

CMTの診断システム



鹿児島大学CMT遺伝子診断申し込みメールアドレス
cmtdiag@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

鹿児島大学神経内科でのCMT包括的遺伝子診断

(橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、岡本裕嗣、高嶋 博先生のご厚意による)

2005/4月～
57例/560例 (12.6%)



対象 27 遺伝子
マイクロアレイ法

2012/4月～
114例/487例 (23.4%)



対象 61 遺伝子
MiSeq iLLumina社

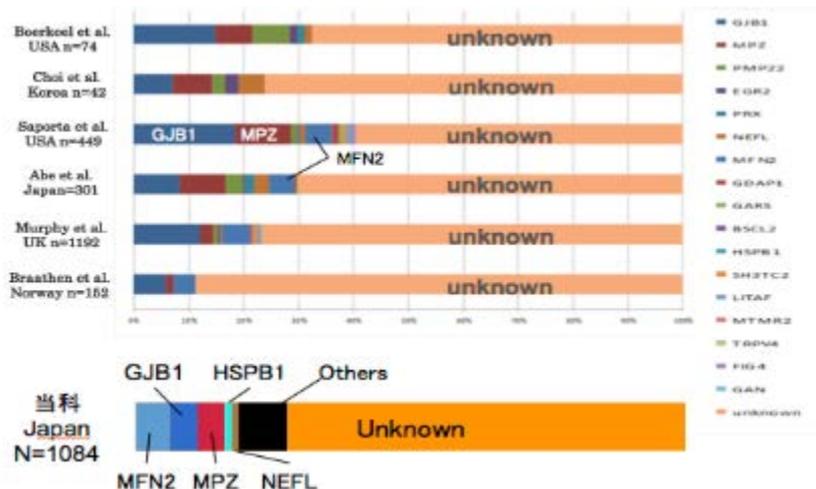
2014/7月～2015/7月
83例/244例 (34.0%)



対象 72 遺伝子
Ion Proton Life Tech社

MFN2	64
GJB1	52
MPZ	42
HSPB1	12
NEFL	10
SETX	8
GDAP1	7
BSCL2	7
PMP22	7
FGD4	6
TFG	6
PRX	5
SH3TC2	5
TTR	4
AARS	3
EGR2	3
GAN	3
GARS	3
MME	2
ARHGEF10	2
PRPS1	2
TRPV4	2
SOD1	2
ATP7A	2
SACS	2

本邦の分子疫学: 診断率1084例中275例 (25.3%)



DNM2, FBLN5, GALC, GNB4, KARS, LMNA, LRSAM1, RAB7, YARS, AAAS, FUS, VAPB, MATR3, POMT2, ATL1, c12orf65, 各1



対象遺伝子：72種類

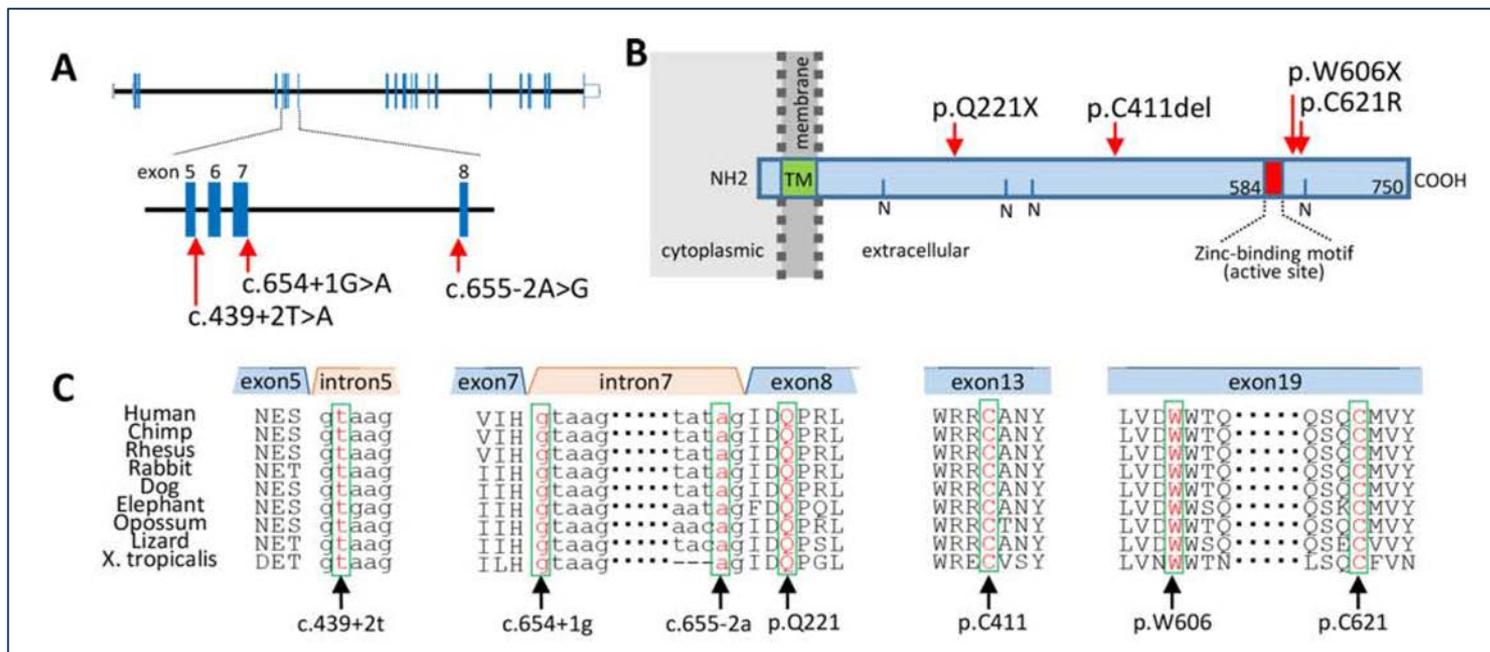
CMT
 HMN
 FALS
 HMSN-P
 HSP*
 HS(A)N
 other hereditary neuropathy
 候補遺伝子

*ニューロパチーを伴う痙性対麻痺

<i>AARS</i>	<i>MARS</i>	<i>BSCL2</i>	<i>SURF1</i>
<i>APTX</i>	<i>MED25</i>	<i>DCTN1</i>	<i>SACS</i>
<i>ARHGEF10</i>	<i>MFN2</i>	<i>DHTKD1</i>	<i>GALC</i>
<i>DHH</i>	<i>MPZ</i>	<i>DYNC1H1</i>	<i>PLEKHG5</i>
<i>DNM2</i>	<i>MTMR2</i>	<i>FBLN5</i>	<i>MME</i>
<i>EGR2</i>	<i>NDRG1</i>	<i>FBXO38</i>	候補A
<i>FGD4</i>	<i>NEFL</i>	<i>GJB3</i>	候補B
<i>FIG4</i>	<i>PMP22</i>	<i>GNB4</i>	候補C
<i>GAN</i>	<i>PRPS1</i>	<i>HSPB3</i>	候補D
<i>GARS</i>	<i>PRX</i>	<i>IGHMBP2</i>	候補E
<i>GDAP1</i>	<i>RAB7A</i>	<i>INF2</i>	候補F
<i>GJB1</i>	<i>SBF2</i>	<i>KIF1A</i>	候補G
<i>HARS</i>	<i>SETX</i>	<i>LRSAM1</i>	候補H
<i>HK1</i>	<i>SH3TC2</i>	<i>PDK3</i>	
<i>HOXD10</i>	<i>SLC12A6</i>	<i>REEP1</i>	
<i>HSPB1</i>	<i>SOX10</i>	<i>SBF1</i>	
<i>HSPB8</i>	<i>TDP1</i>	<i>SLC5A7</i>	
<i>KARS</i>	<i>TRPV4</i>	<i>TFG</i>	
<i>LITAF</i>	<i>TTR</i>	<i>TRIM2</i>	
<i>LMNA</i>	<i>YARS</i>	<i>DCAF8</i>	

Mutations in MME Cause an Autosomal-Recessive CMT2

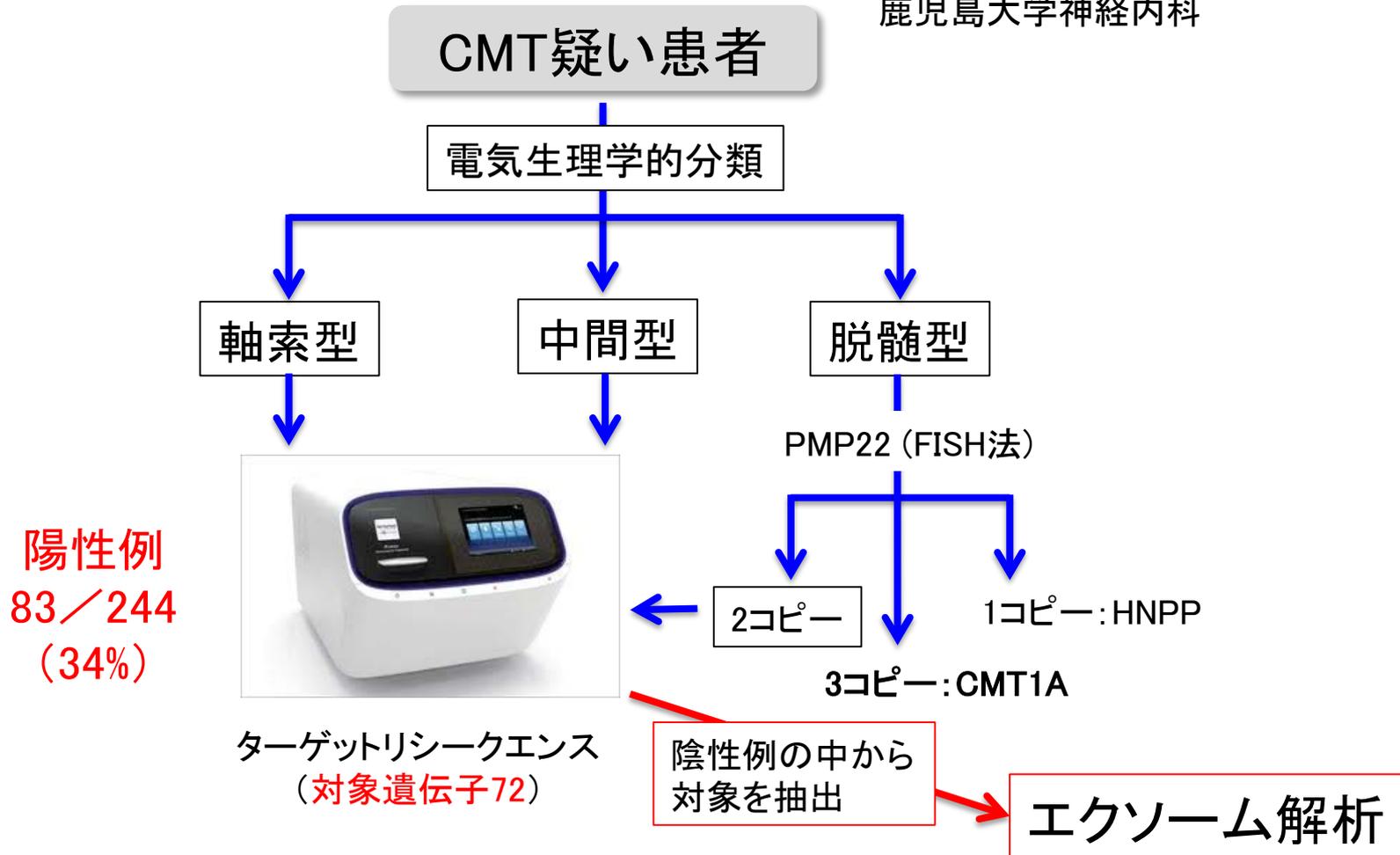
Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H, et al. *Ann Neurol* 2016



MME: membrane metalloendopeptidase 遺伝子 neprilysin (NEP)をコードしている。

CMT遺伝子診断チャート

鹿児島大学神経内科



*2015年1月～2015年12月の1年:280例

本日の講演の内容

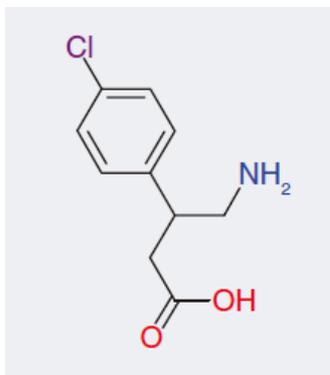
- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー(CMTPR)

CMTの治療法の研究

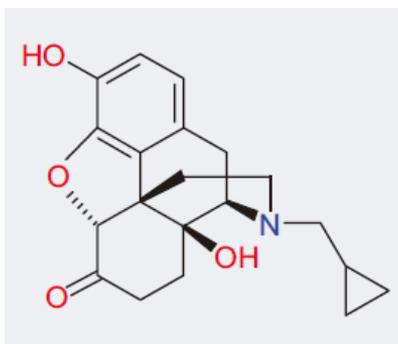
- 1) PXT3003(バクロフェン、ナルトレキソン、ソルビトールの合剤)、
クルクミン、ニューロトロフィン3などの開発
- 2) 遺伝子治療を含む新規治療法の開発
 - ・ニューロトロフィン3の遺伝子治療
 - ・ニューグレリン-1治療:シグナル伝達の改善
- 3) リハビリテーションの有効性に関するエビデンスの蓄積
 - ・病型別リハビリテーションプログラムの開発、
 - ・ロボット工学の活用
- 4) 外科治療、装具療法の開発・改良とエビデンスの蓄積
- 5) iPS細胞を用いたCMTの病態解明

PXT3003を構成する3化合物の構造式

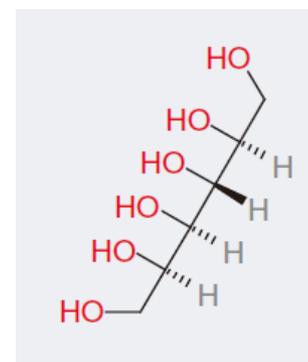
バクロフェン



ナルトレキソン



ソルビトール



バクロフェンはGABA(B)受容体、ナルトレキソンはオピオイド受容体をそれぞれ標的とする。ソルビトールはシャペロン様の作用、またはムスカリン性アセチルコリンG蛋白結合受容体に結合すると考えられている (Ekins S, et al. F1000Res 2015, 4:53.より引用)。

CMTに対する 小分子クルクミンによる治療

クルクミン curcumin/ターメリックTurmeric
カレー粉に含まれる自然の黄色色素

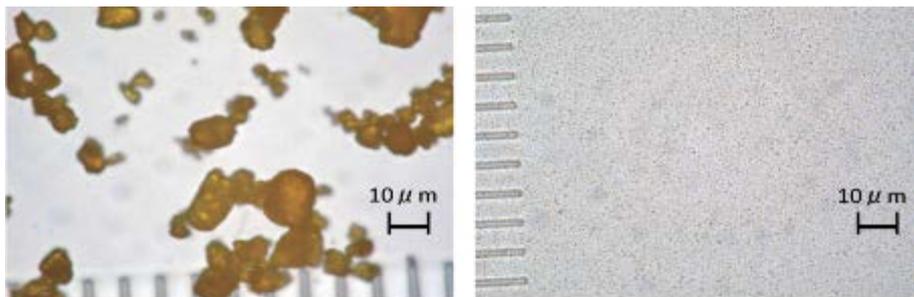


クルクミンはウコンの黄色色素成分
秋ウコンに多く含まれる



鹿児島大学神経内科 岡本祐嗣先生のご厚意による

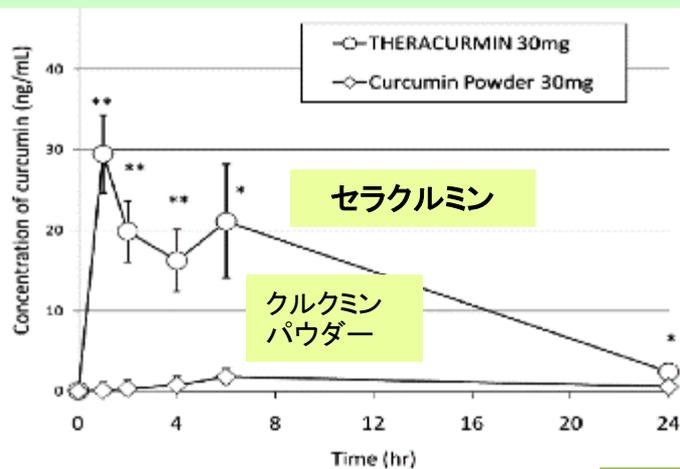
人への投与-バイオアベイラビリティの解決-



A Curcumin powder

B THERACURMIN

ナノ粒子化・表面加工技術を利用し、
バイオアベイラビリティの問題を解決



セラクルミン

クルクミン
パウダー

吸収率
が約27
倍に上昇

0 hour

1 hour

1 day

28 day



A Curcumin powder

B THERACURMIN

長期間にわたり、沈殿せず安定

Sasaki et al. Biol Pharm Bull 201より引用、改変

神経障害を悪化させる薬剤を避ける

CMT患者が他の内科疾患等に罹患した場合、使用される薬剤が末梢神経障害が悪化させる場合がある

特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、抗不整脈薬のアミオダロン、HIV治療薬のジダノシン・ザルシタビン・サニルブジン、ハンセン病治療薬のダブソンなどが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

外科治療

- 関節変形の進行
 - 装具を用いても関節が不安定で歩行に支障
 - 関節の安定性を図る
 - 筋延長術や骨切り術など
- 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

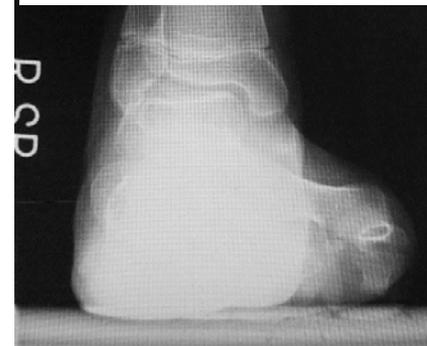
- 10歳 男性 CMT 右内反尖足
- アキレス腱延長術・後脛骨筋腱前方移行術
- 長腓骨筋腱の短腓骨筋腱への移行術



1年後



内反変形は矯正



(札幌医科大学整形外科山下先生、渡邊先生
のご厚意による)

適切なリハビリテーションが重要

- 活動的なライフスタイルや足関節のストレッチ

 - ある程度、障害の進行を防止する

- 軽度・中等度の運動負荷は下肢筋力と歩行能力を改善する

- 筋力に応じた適切な装具の選択

- 重度の歩行障害には電動・電動補助車椅子の適応

- ロボットを用いた訓練やロボット機器も今後期待される

CMTに対する下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)の医師主導治験が行われ医療機器として承認された

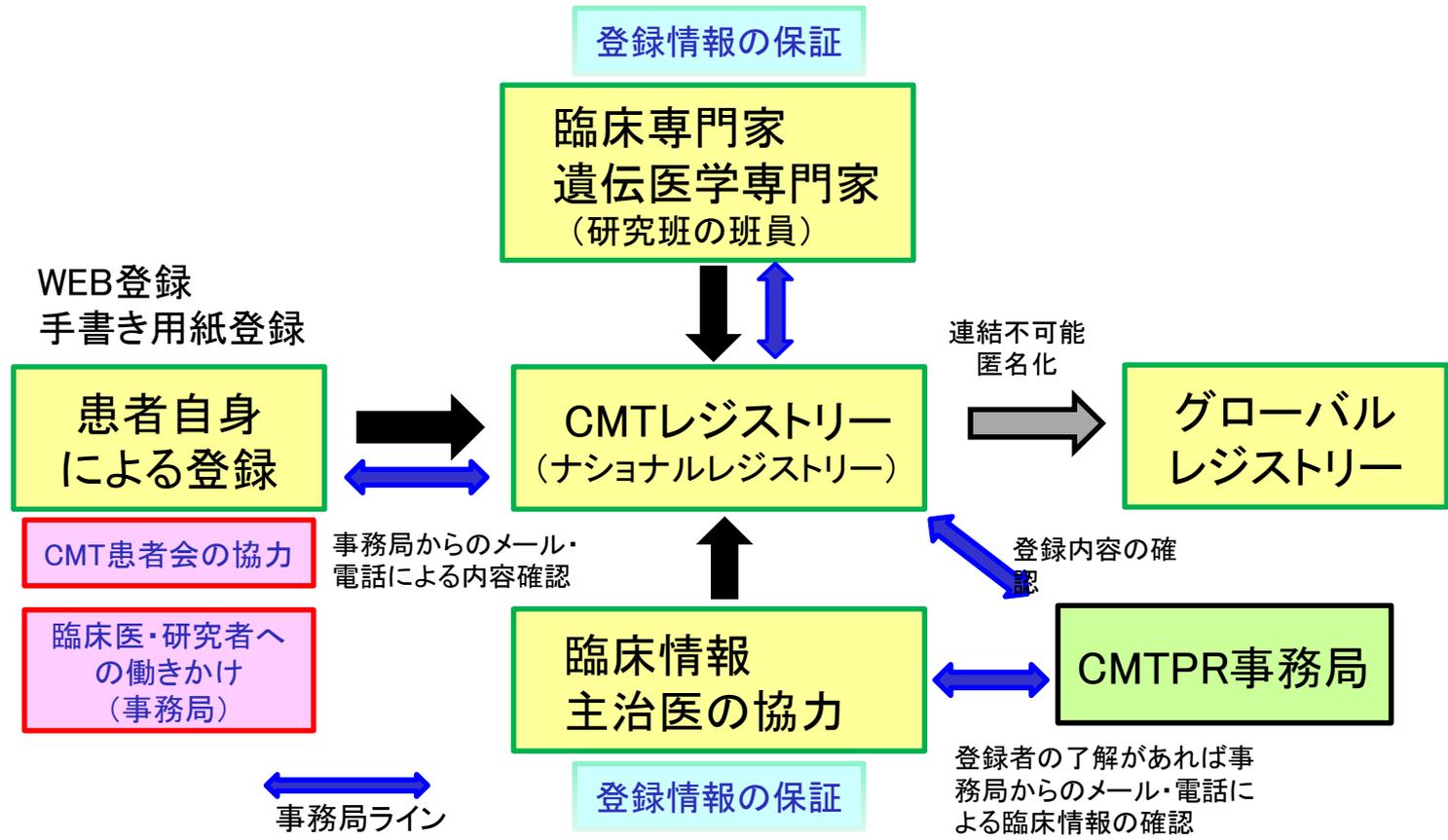


ホイスต์のみの場合と
ホイスต์とHAL-HN01を併
用した場合の比較試験

本日の講演の内容

- 1) 末梢神経の構造と検査法
- 2) 末梢神経障害の分類
- 3) CMTの病態
- 4) CMTの遺伝子診断
- 5) CMTの治療戦略
- 6) CMT患者レジストリー(CMTPR)

CMTPRの登録システム



★登録の手順は以下の通りです.

- 1) インターネットで「cmt-japan.com」を入力し検索
- 2) “**CMTPR**”のタブをクリック

京都府立医科大学大学院神経内科学教室

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

品 [サイトマップ](#)

- 最新研究情報
- 本研究について
- CMTについて
- CMT実態調査
- CMT療養マニュアル
- 公開講座
- 関連リンク

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth; CMT)病
末梢神経の異常によって四肢の感覚と運動が徐々に障害されていく、
遺伝性の進行性神経疾患です。

CMTPR
シャルコー・マリー・トゥース病アンケートシステム

CMT友の会

CMTnet

難病情報センター
Japan Intractable Diseases
Information Center

2015年4月24日
平成27年度厚生労働科学研究委託費疾病対策関連事業難治性疾患実用化研究の成果発表会を開催

2015年4月24日
シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)患者さんのWEBアンケートを開始

一覧はこちら

ここをクリック!

利用申請情報の入力

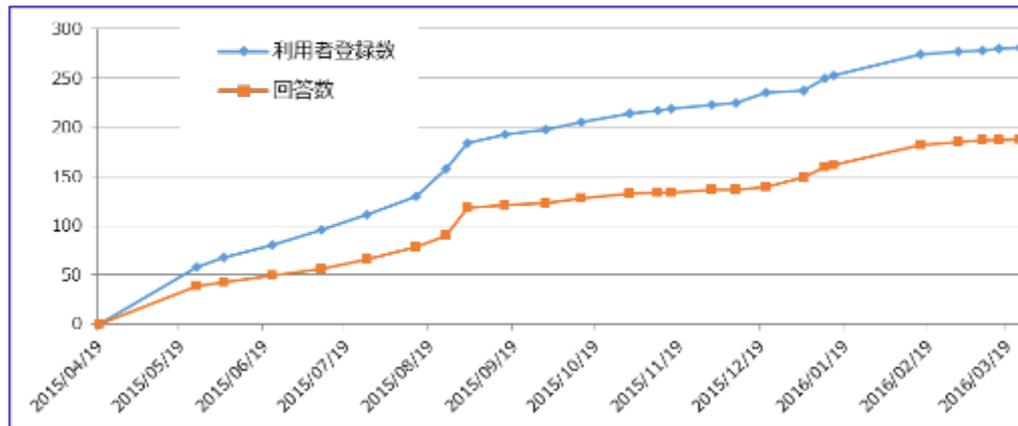
ユーザID発行のために情報を入力します。

入力後、保存ボタンをクリックします。

アンケート画面

No.	項目名	説明
1	ID	自動採番します。 →ユーザIDの一部に使用します。 例) ID = 12の場合ユーザIDを「12@cmtpr.com」にする
2	生年(西暦)	生年を西暦で入力します。
3	性別	男性／女性から選択します。
4	都道府県	都道府県プルダウンから選択します。
5	メールアドレス	アンケート入力用のID情報のメール宛先を入力します。
6	メールアドレス(確認用)	確認のため再度アンケート入力用のID情報のメール宛先を入力します。 ※入力が異なる場合には、保存できません。

CMTPRの登録状況



2016年3月24日現在

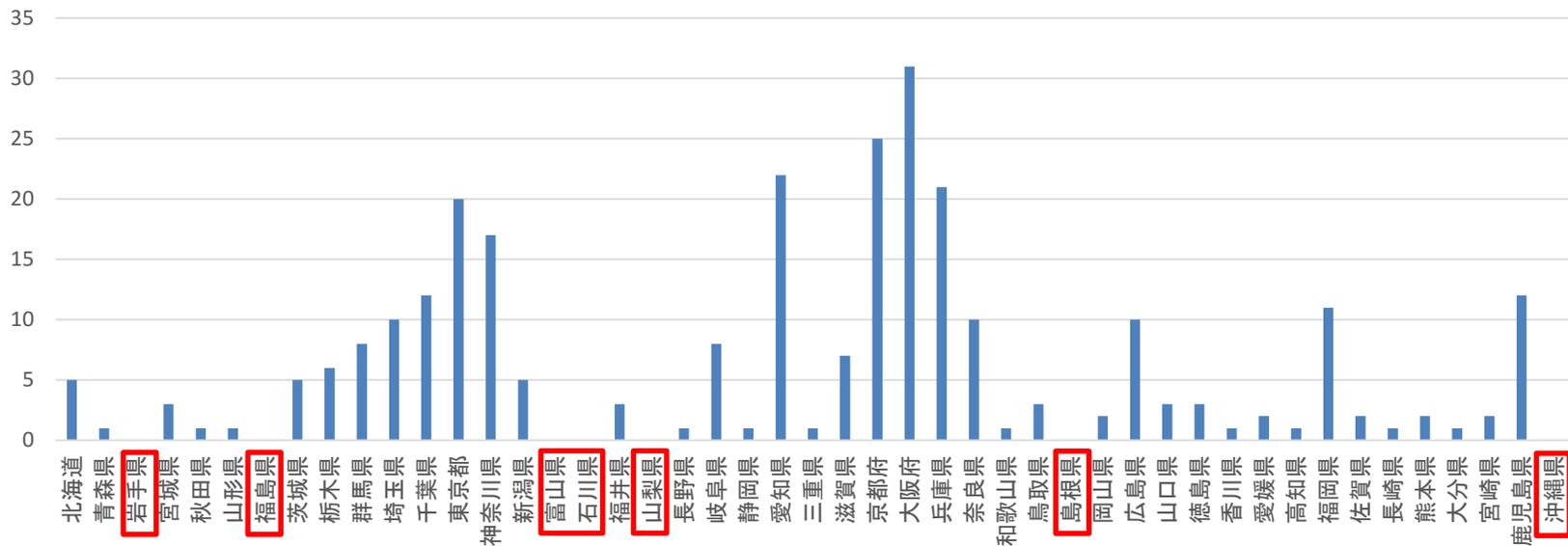
遺伝子検査済 126名 (71%)

<i>PMP22</i> dup	59
<i>PMP22</i> pm	2
<i>PMP22</i> del	1
<i>MPZ</i>	6
<i>GJB1</i>	8
<i>MFN2</i>	7
<i>GDAP1</i>	1
<i>BSCL2</i>	1
<i>LMNA</i>	1
<i>MTMR2</i>	2
<i>NEFL</i>	1
<i>PRX</i>	1
<i>SETX</i>	1
HSP27	1
検査中	13
結果不明	13
未検査	13

Date confirmed	No. of patients registered	No. of questionnaires answered	Days after registration started
2015/04/19	0	0	0 day
2015/06/04	68	42	46
2015/07/10	96	56	82
2015/08/14	130	78	117
2015/08/25	158	90	128
2015/09/16	193	121	150
2015/10/14	205	128	178
2015/11/11	217	134	206
2015/12/01	223	136	226
2015/12/21	235	139	246
2016/01/04	237	149	260
2016/03/24	281	188	340

【都道府県別申請登録状況】

2016年 3月24日 現在



□ CMT患者未登録県(7県)

登録件数に地域的偏りが見られます

平成2年度（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」班 主催



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称です。「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瘦せていく、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、「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」を行っております。その一環として、市民の皆様は「CMT」に対するご理解を深めて頂きたいと考え、昨年に引き続きCMT市民公開講座を企画しました。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。

平成27年度 市民公開講座 京都会場

平成27年7月11日(土)13:30-16:30

京都市南区東九条西山王町31 ホテル京阪京都 桜の間

TEL075-661-0321

平成27年度 市民公開講座 金沢会場

平成27年10月18日(日)10:30-13:30

金沢市広岡1-9-28 APAホテル金沢 こはくの間

TEL076-231-8111

平成27年度 市民公開講座 東京会場

平成28年1月17日(日)13:30-16:30

東京都千代田区丸の内1-7-12 サビアタワー6階603号室

TEL03-6888-8080

参加費無料



シャルコー・マリー・トゥース病 診療マニュアル

Charcot-Marie-Tooth
disease (CMT)

CMT診療マニュアル編集委員会 編

改訂2版



「CMT」ってご存じですか？

シャルコー・マリー・トゥース病研究の
更なる発展と療養環境の向上をめざして

5年ぶりの大幅改訂版発刊!

定価(本体4,200円+税)

Kinpodō

学校関係者向けのパンフレットを作成しました！

学校関係者・保護者のみなさまへ

みなさんは「シャルコー・マリー・トゥース病」という病名を聞かれましたか？ おそらく、初めて聞かれる方がほとんどではないでしょうか？ 聞き慣れない病名かもしれませんが、すでに130年前に報告されている、遺伝性の末梢神経疾患です。この病気を初めて報告した3人の医師の名前を取って、「シャルコー・マリー・トゥース病（以下その頭文字をとってCMTと略します）」と名づけられています。CMTは、平成27年1月に、厚生労働省の「難病」の一つに指定されました。

CMTは、小児期あるいは学童期によく転んだり脚がやせていたりするということで気づかれることが多い末梢神経疾患です。1万人に1人と比較的にまれなため認知度が低く、学校教員や関係する人たちに子どもたちの症状が十分理解されず、体育の授業や学校生活で、人知れずつらい思いや苦労をしています。そんな彼らが充実した学校生活を送るためにも、皆さまには是非CMTについて少しでも理解していただきたいのです。このパンフレットが、皆さまの理解のお役に立てばと願っています。



Q4

CMTの経過と治療法について教えてください。

- 基本的に**寿命に影響を与える疾患ではありません。**
- CMTの神経障害に対し有効性が証明された**治療法は現時点ではありません。**
- しかし、**装具療法・手術・リハビリテーション・対症療法など、医療処置が必要なタイミングを逃さないためにも、医療機関への通院は重要です。**

CMTは、走る・歩く・ものをつかむなどの機能障害のために、日常生活に影響が及ぶ疾患ですが、基本的に心臓や呼吸器などは障害されないこともあって、基本的に寿命に影響を及ぼす疾患ではありません。ただ、症状の進行に伴い、下肢装具や杖、場合によっては車いすの利用が必要になることがあります。症状の進行は、患者さんによってさまざまです。装具療法や手術療法、リハビリテーションなどの、適切なタイミングを逃さないためにも、定期的な医療機関への通院がのぞましいと考えられます。

残念ながら、CMTの末梢神経障害に対して直接効果が証明された治療法は、現時点ではありません。世界あるいは日本の研究者が、この疾患の原因究明・治療法開発に向けて日夜研究を続けています。また日本の研究班も、この疾患の認知度をあげるために、全国各地で市民公開講座を開催したり、医療者向けの診療マニュアルを作成したりしています。今後も、なお一層のCMTの認知度向上・診療の質向上・治療法開発が望まれています。



Q6

CMTの子どもたちに、学校関係者ができることは何でしょうか？

- まずは**CMTってこんな病気なのだ**と理解してもらうだけで、違います。担任や体育の先生だけではなく、学年主任や管理職の先生方で情報を共有してもらうことも大切です。
- 学校生活でのちょっとした困りごとは、**CMTによる末梢神経障害の結果である**ことを理解してあげてください。
- 無理は禁物、でも、本人にできることはどんどんさせてあげてください。

CMTは比較的まれであるため、一般の方を含め保健の先生や学校関係者の間で認知度が低いのが現状です。一見すると、健康なまわりの児童・生徒と変わらないのですが、Q5でお伝えしたような症状のため、日常的な学校生活や体育の授業で「ついていけない」場合があります。そんなとき、CMTという病気があってそのために症状がでていることを理解していただくだけで、患者さんへの接し方が変わると思います。そして、患者さんと担任だけではなく、学年主任や学校管理職の方とも情報を共有してもらうことも重要かもしれません。

CMTの子どもたちにどんな症状があって、どんな点で不便を感じているのか、その解決方法を子どもと一緒に考えてもらえるといいかもありません。その一方で、CMTでは、過度に安静にしているとかえって筋力低下が進んでしまうこともあるとも言われています。ですので、是非本人に「どこまでだったらできるのか」具体的に聞いてあげてください。本人たちが安心してできる範囲のことはむしろ、どんどんさせてあげていただきたいのです。

CMTの筋力低下は末梢神経障害による症状であり、基本的に中枢神経（脳や脊髄）には異常がありませんので、知的能力は、健常者とまったく変わりません。手足の不自由を抱えながらも、社会に出て、会社員・医療職・弁護士など、幅広く活躍している患者さんもおられます。学校の先生方や親御さんには、健常な子ども同様、子どもの動機づけや将来への励ましをいただくことが大切です。



キー・メッセージ

- CMTの有病率は約10人/人口10万人.
- 70個以上の原因遺伝子が特定されているが、遺伝子型と表現型が複雑.
- CMT1Aの原因遺伝子である*PMP22*の発現抑制化合物の研究に注目.
- iPS細胞を活用したCMT研究を含めて病態解明研究が進展.
- 下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)が医師主導臨床治験を経て承認.
- 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・改善に重要.
- CMTの診療においては患者の訴えに真摯に耳を傾けることが重要.

ご静聴有り難うございました

天橋立

京都府立医科大学附属北部医療センター