

＜シンポジウム 17—2＞難治性末梢神経疾患の治療戦略

Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略

中川 正法

(臨床神経 2011;51:1015-1018)

Key words : CMT, 遺伝子診断, 治療, リハビリテーション, プレインマシンインターフェイス

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世界中でみられる遺伝性ニューロパチーである。その有病率は 1/2,500 人ともいわれて, 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みられている。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など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いがたく, 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, 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について概説し, わが国と英国の CMT 患者会についても紹介する。

CMT の遺伝子診断

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 の形成をみとめる。軸索型 CMT では, 同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 (Fig. 1)。CMT のばあい, 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おこなうことが困難なことも多い¹⁾。末梢神経障害をしめす例では, 家族歴の有無にかか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おこなう必要がある。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, 全国的な遺伝性ニューロパチーデータベースを構築しつつある。

内科的治療

もっとも頻度が高い CMT1A は PMP22 の重複によってひ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²⁾, 国内外で臨床試験が

おこなわれた。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) がおこなわれた。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。アスコルビン酸が CMT1A に無効なのか, アスコルビン酸の投与期間・量の問題なのかに関する検討が今後必要である。わが国でおこなった臨床試験では, 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ないかと考えられる。現在, 軸索興奮性を測定する Qtrac プログラム (ミユキ技研) をもちいて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性測定し, 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)³⁾, プロゲステロン拮抗薬⁴⁾, クルクミン⁵⁾などが CMT に試みられている。

患者数が少ない CMT のばあい, 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 RCT では, 皮膚生検による末梢神経の形態および mRNA 発現の評価がおこなわれているが, 今後, 新しいサロゲートマーカーの開発も必要である。

遺伝子治療をふく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⁶⁾ (Table 1)。

外科的治療, リハビリテーションなど

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腱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。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうか

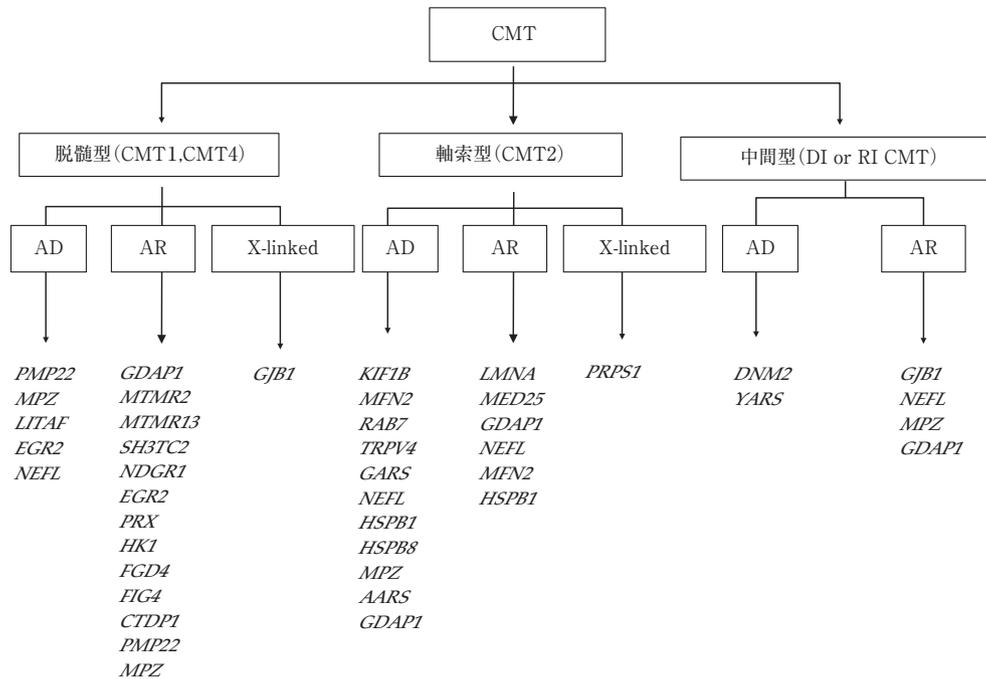


Fig. 1 CMT の病型と遺伝子異常. 同じ遺伝子でもことなる病型または遺伝子型をとることがある.
J Peripheral Nervous System 16 : 1-14, 2011 より引用改変

Table 1 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) の治療戦略.

CMT の遺伝子診断を踏まえて以下のような事項が CMT の治療戦略として必要である.

- 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, その自然経過を明らか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) 遺伝子治療をふく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 に関する啓発活動の充実

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.

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ければある. 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, 転倒へ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ばあいがある.

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。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。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。最近、ロボットスーツ「HAL[®]」の利用が可能になったが、CMT 患者への応用に関する研究班が組織され検討が開始された。

CMT 患者会活動

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、1,500 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ふくむ総会をおこなっている。

その他の問題点

CMT 患者が他の内科疾患などに罹患したばあいに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、抗癌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ず、遺伝カウンセリングの充実も必要である。欧米にくらべるとわが国では、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考えられるが、最近、「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」⁷⁾が発刊され、その普及が期待される。

文 献

- 1) Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011;69:22-33.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Schenone A, Nobbio L, Monti Bragadin M, et al. Inherited neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:160-179.
- 7) CMT 診療マニュアル編集委員会, 編. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 京都: 金芳堂; 2010.

Abstract**Therapeutic strategies for Charcot-Marie-Tooth disease**

Masanori Nakagawa, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Recently, causative gene discovery and genetic diagnosis system for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) have been rapidly developed. These genetic information and research progress, however, have not been informed to medical staff and CMT patients. CMT-Japan, which is an association of Japanese CMT patients, has been organized in 2008. Many of CMTJ members have not been diagnosed genetically. Most of medical staff and CMT patients may imagine that there is no hope for the CMT feature. Research on CMT therapy, however, has been progressing such as clinical trial of ascorbic acid, and experimental trial of curcumin and antiprogestosterone. The development of robot technology and brain machine interface open a new way of therapy for CMT. Elucidation of molecular mechanisms and finding of effective treatments for CMT using cell culture, iPS cell, animal model, agents to suppress *PMP22* expression, and read-through of stop codon methods are expected in the near features. In addition, development of surrogate markers, improvement of clinical trial design, establishment of nationwide diagnostic system, and assessment of natural history with international collaboration study must be done as soon as possible. CMT management manual, review of CMT research, open seminar for CMT, and genetic counseling are essential to improve the medical management for CMT. The collaboration among medical engineers, neurophysiologists, rehabilitation team, orthopedist, neurologists, genetic researchers and CMT patients and their families is of cardinal importance to achieve these studies for CMT.

(Clin Neurol 2011;51:1015-1018)

Key words: CMT, genetic diagnosis, therapy, rehabilitation, brain machine interface
