

Charcot-Marie-Tooth 病の診療ポイント

中川 正法¹⁾

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. 次世代シーケ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・トウス病, エクソームシーケンス, 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¹⁾. 次世代シーケンサーによるエクソームシーケンスにより, 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>)²⁾. 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³⁾.

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⁴⁾, 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⁵⁾.

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

¹⁾ 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：抗癌化学療法, 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, paraproteinemic 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 PMP22mRNA 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⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。

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ピンクリスチン・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)。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 (ピンクリスチンなど) 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⁹⁾。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¹⁰⁾。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⁴⁾. 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, 厚労科研費補助金「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, 団体はいずれも有りません.

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.¹⁾

¹⁾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