



## 患者レジストリを用いた Charcot-Marie-Tooth 病患者実態調査

岡部 由華<sup>1)</sup> 辻 有希子<sup>1)\*</sup> 能登 祐一<sup>1)</sup> 北大路隆正<sup>1)</sup>  
 小島 雄太<sup>1)</sup> 森井美貴子<sup>1)</sup> 水野 敏樹<sup>1)</sup> 中川 正法<sup>2)</sup>

**要旨**：本邦の Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) 患者レジストリである CMT Patient Registry (CMTPR) に登録しアンケートに答えた 303 人 (男性 162 人, 女性 141 人, 平均年齢 45.9 歳) の結果を解析した。症状を自覚した年齢は全体の 45% が 15 歳以下, 5% が 60 歳以上であった。遺伝子検査は 65% で実施され, PMP22 遺伝子重複が約半数を占めた。運動障害は上肢で 15%, 下肢で 25% が日常動作に介助が必要と回答し, 性差・年齢差はなかった。成人患者 267 人の 18% が疾患により就労に支障があった。本研究から国内の CMT 患者の生活や診療の実態, 課題が明らかとなった。

**Key words** : Charcot-Marie-Tooth 病, レジストリ研究, アンケート調査, 遺伝子検査, CMT 患者会

### はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は根治療法のない遺伝性の末梢神経疾患である。主な症状は、槌指や凹足などの足変形 (pes cavus), 下肢の逆シャンペンボトル型筋萎縮, 鶏歩, 手指の筋力低下, 手指振戦, 疼痛・しびれ感など, 末梢神経障害からくるものである。その他に白内障や難聴, 脳神経障害, 仮性球麻痺, 中枢神経障害, 側弯など, 遺伝子型によって多彩な症状がみられる。現在 120 種類以上の原因遺伝子が特定されており, 臨床的・遺伝学的に多様性のある疾患である<sup>1)2)</sup>。CMT は遺伝性末梢神経疾患の中で最も頻度が高く, 各国の有病率は 10 万人あたり 10~20 人であり<sup>3)</sup>, 本邦でも 10 万人対 10.8 人と報告されているが<sup>4)</sup>, 本邦における CMT の臨床像, 遺伝子検査の実施状況やその結果, 社会福祉受給の状況などは不透明である。本研究では「Charcot-Marie-Tooth 病の診断・治療・ケアに関する研究班」 (<http://www.cmt-japan.com/cmt/index.html>) (以降, CMT 研究班) が構築した CMT Patient Registry (CMTPR) で実施しているアンケート調査の結果を統計学的に解析し, 日本の CMT 患者の現状について把握すべく, 臨床像や遺伝子検査の実施状況, 社会福祉の受給状況などの実態を調査した。

### 対象・方法

本研究は, 日本に在住する CMT 患者及び CMT の疑いのあ

る親族を対象としたアンケート調査の回答に基づく前向き縦断研究として計画した。

病歴や症状などの情報を CMT 患者もしくは親族が自身で登録できるインターネット上のアンケートシステムを法人アプリケーションサービス (富士通株式会社「CRMate」) で構築, CMTPR として 2015 年 4 月 17 日に運用を開始した。開始にあたり各都道府県の健康対策課, 大学, CMT 研究班班員が所属または 500 床以上の病床を持つ医療施設に案内を郵送で送り, 主治医から CMT 患者へ CMTPR 登録の呼びかけを依頼した。また, CMT 研究班による市民公開講座において直接患者に登録を呼びかけ, 日本の CMT 患者会である「CMT 友の会」 (<http://www.j-cmt.org/>) に依頼しホームページに案内を掲載した。CMTPR 登録者には調査研究事務局から半年毎にメールで案内を送り, 症状など経時的に変化する項目についてアンケートの再回答を要請した。

2015 年 4 月 17 日から 2021 年 4 月 28 日までの間に CMTPR に登録した 739 人のうち, 1 回以上アンケートに回答した 303 人 (男性 162 人, 女性 141 人; 年齢  $45.9 \pm 18.9$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差, 範囲 2~89 歳)), 累計 782 件の結果を対象とした (Table 1)。

アンケートは全 90 問で, 14 個の大問とその詳細に関する質問で構成した (Table 2)。

発症を自覚した年齢はクロス集計し, 性別について Mann-Whitney の U 検定を行った。諸症状出現・外科的治療・器具使用の年齢, 疼痛・しびれ感は単純集計し, 有訴率・平均年

\*Corresponding author: 京都市立医科大学脳神経内科学 [〒 602-8566 京都市京都市上京区河原町通広小路路上の梶井町 465]

<sup>1)</sup> 京都市立医科大学脳神経内科学

<sup>2)</sup> 京都市立医科大学特任教授

(Received December 1, 2022; Accepted March 7, 2023; Published online in J-STAGE on May 17, 2023)

臨床神経 2023;63:350-358

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001819

Table 1 Demographic information of patients

n	303
Age (years old) (mean ± SD, range)	45.9 ± 18.9, 0–77
Sex (men/women)	162/141
Type	
Demyelinating CMT	137 ( <i>PMP22</i> duplication: 87, <i>MPZ</i> : 13)
Axonal CMT	61 ( <i>MFN2</i> : 16)
Intermediate CMT	25 ( <i>GJB1/Cx32</i> : 17)
Unknown	80
ONLS	
Arm Grade (mean ± SD)	1.45 ± 1.01
Leg Grade (mean ± SD)	2.20 ± 1.21
Total Grade (mean ± SD)	3.65 ± 1.69

SD: standard deviation, CMT: Charcot–Marie–Tooth disease, ONLS: Overall Neuropathy Limitation Scale<sup>56)</sup>, *PMP22*: peripheral myelin protein 22, *MPZ*: myelin protein zero, *MFN2*: mitofusin 2, *GJB1/Cx32*: gap junction binding protein beta 1/connexin 32.

年齢の算出を行った。また、発症を自覚した年齢及び諸症状の出現年齢のうち最も若い年齢からの経過期間を「罹病期間」として算出した。上下肢の機能評価スケールとして Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) を採用し、上肢スコア、下肢スコア及びこれらを合計したスコアをそれぞれ算出、性別・年齢・罹病期間・外科的治療介入の有無との関連を Mann–Whitney の U 検定にて検討した。また、各遺伝子変異において、10 人以上いるグループにおける ONLS の各スコアについて多重比較 (Steel–Dwass 検定) を行った。その他の項目は単純集計を行った。統計解析には Excel 2016 MSO (16.0.15601.20148), JMP software 12.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用し、有意水準は 5% とした。

本研究は、京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて承認を受け実施した (承認番号: RBMR-C-818-5, 承認日: 2011 年 01 月 12 日)。また、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」 (研究代表者 中島健二) と AMED (課題番号 18ck0109271h0002) の助成を受けた。

## 結 果

### 1. CMT の症状を自覚した年齢とその症状、諸症状が出現した年齢

CMT の症状があると初めて自覚した年齢の平均は 25.1 ± 19.9 歳 (平均 ± 標準偏差, 範囲 0–77 歳), 中央値は 20 歳で男女差を認めなかった (男性 27.4 ± 20.1 歳, 女性 22.4 ± 18.5 歳,  $P = 0.016$ )。303 人中 138 人 (45%) が 15 歳以下の小児期, 61 人 (20%) が 40–60 歳の壮年期, 15 人 (5%) が 60 歳以上の高齢期であった。

歩きにくさなど運動機能の低下によって疾患を自覚したのは 232 人 (76%) であり, 同様に下垂足や内反足などの足の症状が 110 人 (36%), 疼痛・しびれ感などの感覚症状が 75 人 (24%) であった。また自身の状態を「症状」として自覚

するよりも前に下垂足が出現していた患者が一定数いた (下垂足が出現した年齢を回答した 106 人のうち 51 人 (48%))。

各 CMT の典型症状は, 鶏歩, 下垂足, 内反足, 手指筋力の低下の順に多く, 内反足の出現年齢が他の症候に対して約 10 歳若かった (Table 3)。

### 2. 外科的治療の有無と実施した年齢, 装具使用の有無と使用開始した年齢

外科的治療は 157 人 (51%) が行っていた。リハビリテーションについては, 52 人 (17%) が作業療法, 76 人 (25%) が理学療法を受けていた。装具や機器については, 短下肢装具の使用割合が最も多く, 使用開始年齢は多様であった (Table 3)。

### 3. 幼少期の歩行開始時期・運動能力発達の遅延, 家族歴

138 人 (44%) が 15 歳以下で症状を自覚し, 50 人 (16%) が出生から 15 歳までの間に何らかの運動能力発達の遅延があった。23 人 (7%) は歩行開始年齢が 1 歳 6 ヶ月以降であった。

全体の回答者のうち 160 人 (52%) が親族に CMT 患者がいると回答し, 続柄の内訳 (複数回答) は, 兄弟姉妹 48 人 (15%), 母親 46 人 (14%), 父親 44 人 (14%), 子 25 人 (8%), おじ・おば 19 人 (6%), いとこ 13 人 (4%) であった。

### 4. 病型, 原因遺伝子

患者の病型内訳を Fig. 1 に示す。197 人 (65%) が「遺伝子診断を受けたことがある」と回答し, そのうち 173 人 (全体の 57%, 遺伝子診断を受けた患者の 87%) は原因遺伝子が判明した。24 人 (全体の 7%, 遺伝子診断を受けた患者の 12%) は原因遺伝子の特定に至らなかった。原因遺伝子の主な内訳は *peripheral myelin protein 22 (PMP22)* 重複が最も多く (28%), *gap junction binding protein beta/connexin 32 (GJB1/*

Table 2 CMTPR questionnaire\*.

**Age of awareness of CMT:**

When did you aware of the symptoms of CMT, and what were the symptoms?

あなたが症状に気付いたのは何歳のときですか。また、どんな症状で気付きましたか。

**Symptoms of CMT:**

Do you have following each typical CMT symptom and when did the symptom start?

steppage gait/foot-drop/pes varus/weakness of hand muscles/difficulty of running/difficulty in climbing stairs/difficulty in raising arms/difficulty in getting up

下記の症状が出現した時期について教えてください。

鶏歩/下垂足/内反足/手指の筋力低下/走りにくさ/階段の昇りにくさ/腕の上げにくさ/起き上がりにくさ

**Surgical treatment\*\* and Orthotics:**

Have you undergone surgical treatment and when was it performed?

Do you or have you ever used the following orthotics and when did you start using them?

Insole or foot plate/ankle braces/high cut shoes/one cane two canes/ankle-foot orthosis/knee-ankle-foot orthosis/upper limb orthosis/wheelchair/electric wheelchair/ventilator tracheotomy.

現在あるいは過去に受けている外科的治療について教えてください。

下記の装具の使用を開始した時期について教えてください。

足底板/足関節サポーター/ハイカットシューズ/1 本杖/2 本杖/短下肢装具/長下肢装具/上肢装具/車椅子/電動車椅子/人工呼吸器/気管切開

**Motor Development:**

At what age did your child start walking?

あなたが歩けるようになったのはいつ頃ですか。

その後成長とともに周りの子どもとほとんど変わりがなかった時期はありますか。

**Family History****Phenotype and Genotype of CMT****Hospital Visits:**

How often do you visit a hospital? What department do you attend?

医療機関の受診状況を教えてください。

**Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)<sup>†</sup>:****Pain and Numbness:**

Do you feel pain or numbness in your body in daily life?

体のどこかに痛みがありますか。どこが痛みますか。

体のどこかにしびれ感がありますか。どこがしびれますか。

**Actives of Daily Living<sup>‡</sup>:**

Please choose your current situation in daily life.

あなたの現在の日常生活の様子について教えてください。

**Utilization of Social Security Systems:**

Please choose your certification status for the following social security systems.

Certification of Designated Intractable Disease/Physically Disability Certification/Certification of Long-Term Care Insurance services/

以下の社会保障制度の認定状況について教えてください。

指定難病/身体障害者/要介護認定/総合自立支援法・障害程度区分

**Current work/School/Social life<sup>‡</sup>:**

Please choose your current situation of work/study/social life.

貴方の現在の仕事・学業・社会生活について教えてください。

**CMT Patient Association:**

Are you aware of/participating in a CMT Patient Association?

CMT の患者会 (CMT 友の会) について知っている/加入していますか。

**Age, Sex, and Prefecture of residence:**

\*Age, Surgical treatment and orthotics, and Hospital visits were in an open-ended format. The other sections were in a choice-answer format.

\*\*Joint fusion, osteotomy, tendon transfer, surgical correction of spinal deformity, etc.

<sup>†</sup>Based on the Japanese translation of ONLS by 「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル 改訂 2 版」<sup>56)</sup>

<sup>‡</sup>Based on the questionnaire items of the Clinical Individual Questionnaire for CMT by the Research Project for the Treatment of Specific Diseases. CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, CMTPR: Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry.

Table 3 Rate and onset age of each symptoms/Rate and initial age of orthotic and assistive device use in 303 responders to the questionnaires.

	n (%)	Starting age (years old)	
		mean $\pm$ SD	Range
<b>Symptom</b>			
steppage gait	252 (83)	32 $\pm$ 18.8	0–81
foot-drop	250 (82)	29.2 $\pm$ 18.7	0–80
pes varus	233 (76)	23.4 $\pm$ 18.6	0–66
weakness of hand muscles	233 (76)	34.7 $\pm$ 18.6	0–84
difficulty of running	229 (75)	33.7 $\pm$ 18.2	0–75
difficulty in climbing stairs	111 (36)	38.6 $\pm$ 21.0	0–83
difficulty in raising arms	45 (14)	43.3 $\pm$ 23.2	4–82
difficulty in getting up	26 (8)	34.1 $\pm$ 25.2	0–74
<b>Orthotics and assistive device</b>			
insole/foot plate	120 (39)	33.1 $\pm$ 20.3	2–82
Ankle Braces	126 (41)	36.2 $\pm$ 17.0	4–78
high cut shoes	116 (38)	27.4 $\pm$ 16.8	1–65
one cane	141 (46)	45.4 $\pm$ 15.7	13–81
two canes	45 (14)	46.9 $\pm$ 23.0	5–81
Ankle-foot orthosis	152 (50)	35.2 $\pm$ 19.8	2–84
knee-ankle-foot orthosis	24 (7)	26.8 $\pm$ 23.1	3–66
Upper limb orthosis	16 (5)	35 $\pm$ 8.8	26–47
wheelchair	64 (21)	37.6 $\pm$ 21.4	4–83
electric wheelchair	39 (12)	38.0 $\pm$ 19.8	12–65
ventilator	12 (3)	NA	NA
tracheotomy	13 (4)	NA	NA

This table shows the results of the questions “Symptoms of CMT” and “Surgical treatment and Orthotics” in Table 2. CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, SD: standard deviation, NA: not available.

Cx32) 変異 (5%), *myelin protein zero* (MPZ) 変異 (4%), *mitofusin2* (MFN2) 変異 (4%) と続いた (Table 4).

#### 5. 受診頻度, 診療科

レジストリ登録時点で CMT として医療機関へ定期的に通院していたのは 231 人 (76%) であった. 通院していなかった 72 人のうち 56 人 (18%) は受診歴があったが, 16 人 (5%) は CMT として受診をしたことがなかった. 主な診療科は脳神経内科で (152 人), 続いてリハビリテーション科 (46 人), 整形外科 (45 人), 内科 (消化器内科, 糖尿病内科, 内分泌科を含む, 41 人) であった. 20 歳以下の患者 36 人のうち 13 人が小児科, 16 人が脳神経内科, 1 人がその両方を受診していた. 受診頻度の中央値は 1 回/3 ヶ月 (範囲 0.2~36 ヶ月) で人数も 45 人 (14%) と最も多かったが, 21 人 (7%) は年に 1 回以下の受診頻度であった.

#### 6. 疾患重症度: Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)<sup>5)6)</sup>

上肢スコアが  $1.45 \pm 1.01$  (平均  $\pm$  標準偏差, 範囲 0~5),

下肢スコアが  $2.20 \pm 1.21$  (0~7) であった. 上肢スコアと下肢スコアを合計したスコアでは  $3.65 \pm 1.69$  (0~12) となり, 全体の 75% 以上の患者が腕の動作や歩行, 階段昇降に介助は不要だった. いずれも性差, 年齢差, 罹病期間, 外科的治療歴による差はみられなかった. 原因遺伝子毎のスコアは Table 5 に示す. MFN2 変異患者群の下肢スコアが PMP22 重複群に比べて有意に高かった ( $P < 0.01$ ) (Fig. 3). 上肢スコア, 上肢と下肢の合計スコアについては有意差を認めなかった.

3 年以上継続してデータを集計できた患者 38 人 (男性 21 人, 女性 17 人; 年齢  $54.1 \pm 16.7$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差, 範囲 13~79 歳)) のうち, ONLS が初回答から 3 年以内に 1 点悪化したのは 6 人 (15%) であった. 最大 5 年間の集計期間中に ONLS が 2 点以上悪化した患者はいなかった.

#### 7. 日常生活での疼痛, しびれ感

日常生活において約半数が疼痛またはしびれ感があると回答した (疼痛 154 人 (50%), しびれ感 159 人 (52%)). 疼

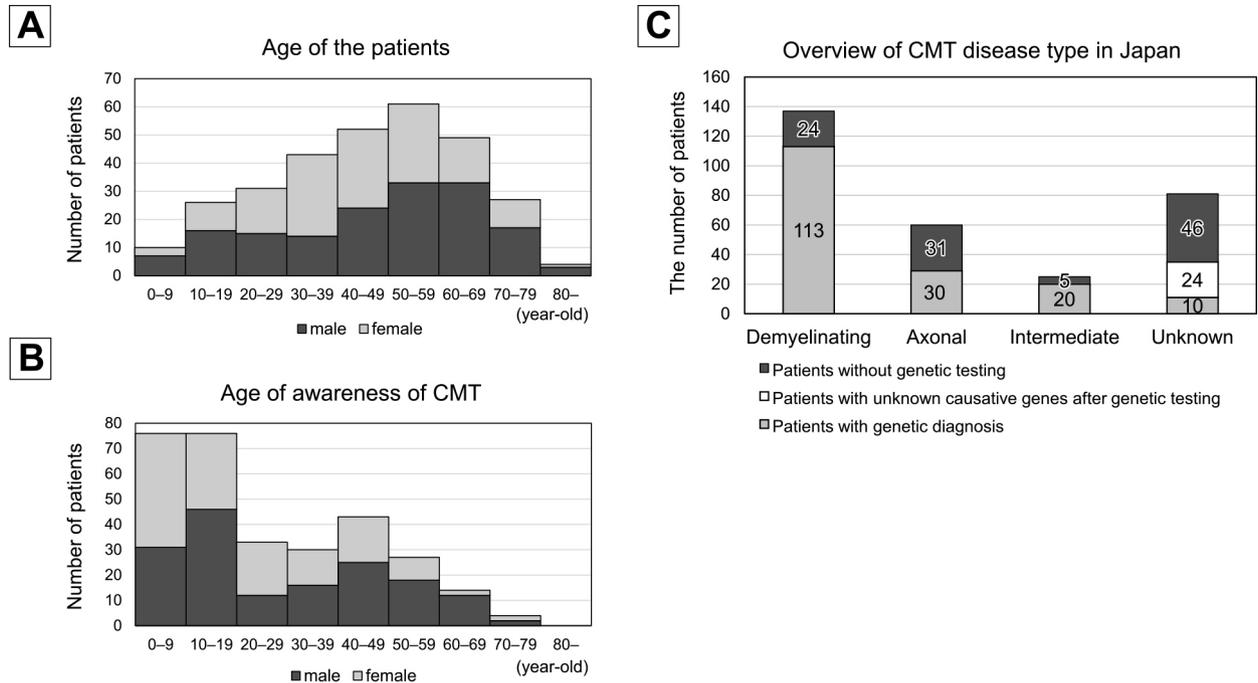


Fig. 1 Characteristics of 303 CMT patients who answered the questionnaire.

Figure A shows the age distribution of CMT patients answering the survey. The range of age is 2–89 years old, the mean  $\pm$  standard deviation (SD) is  $45.9 \pm 18.9$  years old, and the median is 48 years old. Figure B shows the age distribution of awareness of CMT. The range is 0–77 years old, the mean  $\pm$  SD is  $25.1 \pm 19.9$  years old, and the median is 20 years old. Figure C shows overview of CMT types categorized with respect to genetic testing. Based on motor nerve conduction velocity (MNCV) of the median nerve in nerve conduction study, CMT is classified into three types; demyelinating, axonal, and intermediate. 113 of 137 patients with demyelinating CMT, 30 of 61 patients with axonal CMT, and 20 of 25 patients with intermediate CMT have been genetically diagnosed. There are 24 patients with genetic testing whose causable genes were not identified. CMT: Charcot–Marie–Tooth disease.

痛の発生部位は足関節、足底の胼胝、腰、膝が多く（順に 67 人、35 人、36 人、21 人）、対してしびれ感の発生部位は手先や足先が多かった（順に 64 人、56 人）。疼痛の有訴率に年代の偏りはなかったが（0–15 歳 47%、16–40 歳 52%、41–60 歳 46%、61 歳以上 56%）、しびれ感の有訴率は年代が上がるごとに高かった（0–15 歳 40%、16–40 歳 61%、41–60 歳 71%、61 歳以上 91%）。

#### 8. 日常生活の様子、各種社会保証制度の利用状況、仕事・学業・社会生活

日常生活動作については「症状はない」9 人（2%）、「症状はあるが介助なしに身の回りのことをスムーズにできる」174 人（57%）、「介助なしに身の回りのことができるが時間がかかる」71 人（23%）、「身の回りのことをするのに何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに可能」12 人（3%）、「介助なしに身の回りのことをするのが困難あるいは歩行困難」13 人（4%）、「寝たきりに近く常に介助が必要」計 37 人（12%）であった。

6 歳以上の患者は全員就学・進学しており、一部は支援学級を利用していた。就労に関しては 19–65 歳の回答者 233 人のうち 37 人（15%）が「仕事をする意思はあるが現在仕事についていない」または「仕事を持つこと自体を諦めてい

る」と回答した。

社会保障制度の利用状況は、指定難病認定が 107 人（35%）、身体障害者認定が 204 人（67%）、要介護認定が 20 人（6%）、総合自立支援法・障害程度区分認定が 18 人（5%）であった。なお全体の回答者のうち、指定難病認定の利用について 29 人が回答しなかった。また、身体障害者認定で 16 人、要介護認定で 50 人、総合自立支援法・障害程度区分認定で 68 人が未回答だった。

#### 9. その他

アンケートの回答は 262 人（86%）が患者本人であり、それ以外は患者の親族（12%）や主治医（2%）であった。CMT 患者会については、266 人（87%）が認知しており、入会者は 124 人であった。

#### 考 察

CMT の発症は主に 15 歳以下の若年期である<sup>2)3)</sup>。しかし、中川らは 50 歳前後の壮年期にも発症ピークがあると報告している<sup>1)7)</sup>。本研究でも 45% が 15 歳以下、20% が 50 歳以降に疾患の発症を自覚していた。しかし、若年期に下垂足・内反

Table 4 Genes and variants associated with registered patients.

Gene	Main CMT subtype	Other possible CMT subtypes	n
<i>PMP22</i> duplication	CMT1A	—	87
<i>PMP22</i> deletion	HNPP	—	2
<i>PMP22</i> mutation	CMT1E	—	4
<i>MPZ</i>	CMT1B	CMT1E, CMT2I, CMT2J, CMT4F, DI-CMTD	13
<i>PRX</i>	CMT4F	—	3
<i>MTMR2</i>	CMT4B	—	3
<i>NEFL</i>	CMT1F	CMT2E, DI-CMTG	1
<i>MFN2</i>	CMT2A	AR-CMT2	16
<i>GDAPI</i>	CMT2K	CMT4A	2
<i>HSPB1</i>	CMT2F	AR-CMT2	4
<i>HSPB3</i>	HMN2C	—	1
<i>MME</i>	AR-CMT2T	CMT2	2
<i>IGHMBP2</i>	AR-CMT2S	—	1
<i>BSCL2</i>	HMN5C	—	3
<i>LMNA</i>	AR-CMT2A	—	1
<i>GJB1/Cx32</i>	CMTX1	—	17
<i>INF2</i>	DI-CMTE	—	1
<i>COX6A1</i>	RI-CMTD	—	1
<i>SETX</i>	DHMN	—	1
Other			10
Total			173

CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, *PMP22*: peripheral myelin protein 22, *MPZ*: myelin protein zero, *PRX*: periaxin, *MTMR2*: myotubularin related protein 2, *NEFL*: neurofilament, light polypeptide, *MFN2*: mitofusin 2, *GDAPI*: ganglioside-induced differentiation associated protein 1, *HSPB1*: heat shock 27 kDa protein 1, *HSPB3*: heat shock 27 kDa protein 3, *MME*: membrane metalloendopeptidase, *IGHMBP2*: immunoglobulin  $\mu$ -binding protein 2, *BSCL2*: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, type 2, *LMNA*: lamin A/C, *GJB1/Cx32*: gap junction binding protein beta 1/connexin 32, *INF2*: inverted formin 2, *COX6A1*: cytochrome-c oxidase submit 6a1, *SETX*: senataxin, HNPP: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HMN; hereditary motor neuropathy, AR-CMT: autosomal-recessive CMT, DI-CMT: autosomal-dominant intermediate CMT, RI-CMT: autosomal-recessive intermediate CMT.

足などの症状を認めたにもかかわらずその後運動能力や ADL が低下するまで疾患を自覚しなかった患者も一定数いた (35 人)。CMT の発症パターンとしては若年期に症状が出現し自覚する群 (157 人)、若年期に症状が出現していたがそれ以降に症状を自覚する群 (109 人)、壮年期以降に症状が出現し自覚する群 (35 人) に大別された。また、CMT の諸症状の出現が 60 歳以降であった高齢発症の患者も存在した (9 人)。

また本研究では、50 歳以降に症状が出現した患者は *PMP22* 重複 (CMT1A) で 18% (16 人/87 人)、*MPZ* 変異で 23% (3 人/13 人)、*MFN2* 変異で 0% (0 人/16 人)、*GJB1/Cx32* 変異で 0% (0 人/17 人) であった。遺伝子検査の実施率が 50 歳未満と 50 歳以上で同程度 (順に 56%, 92 人/163 人, 57%, 81 人/140 人) であったことから、発症時期の幅広さは原因遺伝子と関連していると推察される。

運動機能・生活状況について、本邦の CMT 患者の平均 ONLS は比較的低値であり、多くの場合は多少の支障はあるものの介助の必要なく日常生活動作、歩行が可能なレベルで

あることが明らかになった。遺伝子型によって下肢 ONLS スコアに差がみられた一方、性別や手術歴の有無では差はなく、年齢や罹病期間とも相関はなかった。また、5 年の追跡期間で各個人の ONLS のスコアはほとんど変動しなかった。ただし、原因遺伝子毎に解析を行ったためサンプル数が小さく、影響因子の特定にはより多くのデータを集積する必要がある。

本研究の問題として、①システム登録者数とアンケート回答者数の乖離、②システム登録患者数の地域偏在、③社会保障制度の利用に関する回答に未記載が多い点、④患者主体のアンケート方式であり、回答対象や情報が正確でない可能性がある点があげられる。①について、現在の形式では回答時間に 30~60 分程度を要する。登録者への呼びかけのほか、アンケートの内容やシステムを見直し、項目を削減し、回答自体を簡便にすることで改善につながる可能性がある。②の登録者の地域偏在については、2022 年現在では CMTPR 登録者は関東・近畿・中国地方に集中しており (それぞれ 91 人、67 人、43 人)、都道府県別では東京都 (29 人)・大阪府 (29

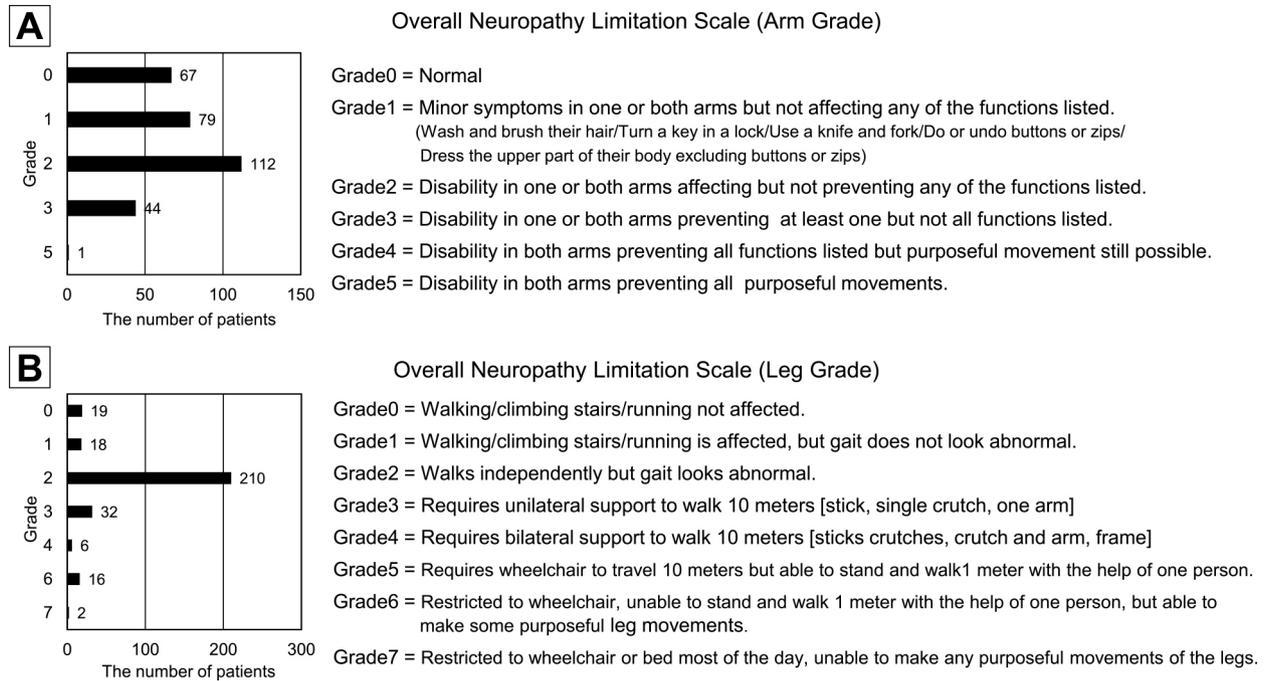


Fig. 2 Results of Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) in CMT patients.

A) Arm Grade, B) Leg Grade of ONLS<sup>4)5)</sup> of patients with CMT. CMT: Charcot-Marie-Tooth disease.

Table 5 Characteristics of CMT patients' groups with main causative genes.

		<i>PMP22</i> duplication	<i>MPZ</i>	<i>MFN2</i>	<i>GJB1/Cx32</i>	Other genes	Unknown	Total
The number of patients		87 (28%)	13 (4%)	16 (5%)	17 (5%)	40 (13%)	130 (42%)	303
Age (years old)	(mean ± SD)	42.9 ± 20.5	50.9 ± 18.3	40.3 ± 21.7	48.7 ± 15.2	46.8 ± 19.9	46.0 ± 19.0	45.8 ± 18.9
	(range)	4–89	16–79	10–83	13–70	5–78	2–83	2–89
Age of awareness of disease (years old)	(mean ± SD)	28.9 ± 20.4	28.0 ± 21.4	10.6 ± 11.6	26.2 ± 16.5	23.2 ± 21.4	24.0 ± 18.2	25.1 ± 19.5
	(range)	1–77	0–55	2–59	5–53	0–70	0–77	0–77
Patients with family history		50 (57%)	7 (53%)	5 (31%)	10 (58%)	21 (51%)	67 (47%)	160 (52%)
ONLS	Arm Grade (mean ± SD)	1.35 ± 0.88	1.38 ± 1.12	1.56 ± 1.20	1.17 ± 0.72	NA	NA	1.45 ± 1.01
	Leg Grade (mean ± SD)	2 ± 1.13	2.38 ± 0.65	3 ± 1.46	1.94 ± 0.55	NA	NA	2.20 ± 1.21
Patients not requiring physical assistance		81 (93%)	12 (92%)	15 (93%)	16 (94%)	38 (95%)	115 (82%)	277 (91%)
Patients with regular visits to the hospital		74 (85%)	9 (69%)	14 (87%)	14 (82%)	36 (90%)	84 (60%)	231 (75%)
Patients with certification of the designated intractable disease		29 (33%)	7 (53%)	7 (43%)	7 (41%)	18 (45%)	39 (27%)	107 (35%)
Patients with physical disability certificate		50 (57%)	10 (76%)	13 (81%)	13 (76%)	32 (80%)	86 (61%)	204 (67%)

CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, ONLS: Overall Neuropathy Limitation Scale<sup>5)6)</sup>, SD: standard deviation, *PMP22*: peripheral myelin protein 22, *MPZ*: myelin protein zero, *MFN2*: mitofusin 2, *GJB1/Cx32*: gap junction binding protein beta 1/connexin 32, NA: not available.

人)・京都府 (28 人) がそれぞれ約 1 割を占めていた。対策として、市民公開講座などの疾患啓発活動を登録者の少ない地域で開催する、全国の脳神経内科医・小児科医・整形外科医・リハビリテーション医に CMTPR を再度広報するなど、啓発活動を更に活発に行っていく必要がある。登録者に対し

て情報提供などのインセンティブをより充実させることも重要である。③の社会保障の設問に未回答が多い問題については、指定難病制定や介護保険などの制度の認知度が低く、これらの便益を患者が十分に受けられていないことが予想される。また、現在の指定難病の認定は Barthel Index<sup>8)</sup> 85 点以下

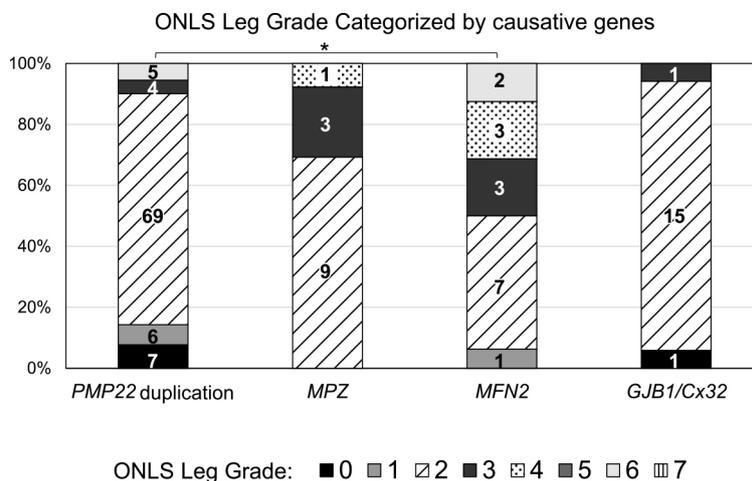


Fig. 3 ONLS Leg Grade for each CMT causative gene.

Most patients achieved Grade 2, while the patients with *MPZ* or *MFN2* mutation tended to have higher grades than those with *PMP22* or *GJB1/Cx32* mutation. The leg grade of patients with *MFN2* mutation was significantly higher than that of patients with *PMP22* ( $P < 0.01$ ). ONLS: Overall Neuropathy Limitation Scale, CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, *PMP22*: peripheral myelin protein 22, *MPZ*: myelin protein zero, *MFN2*: mitofusin 2, *GJB1/Cx32*: gap junction binding protein beta 1/connexin 3, \*:  $P < 0.01$ .

が対象であるが、本研究結果により多くの CMT 患者が機能的重症度の認定基準を満たさないと推察される。実際、厚生労働省の令和元年度の報告では CMT の指定難病認定者は 659 人であり<sup>9)</sup>、人口から推定される患者数の数%程度である。CMT に根治療法はないものの、対症療法として外科的手術や 2016 年から保険適応となっているロボットスーツ HAL によるリハビリテーション療法<sup>10)</sup>を受けることができるため、難病認定基準の変更は治療の普及における患者負担軽減の観点から重要な意味を持つ。④について、全回答者のうち 16 人 (5%) が CMT として医療機関での診断を受けていなかった。うち 13 人は CMT の診断を受けた家族がいたが、3 人は家族歴もなかった。患者主体で登録するデータ集積方法では、真に CMT ではない患者の情報が混在しやすい問題点がある。一方、本レジストリでは、診断を受けた後に医療機関に定期通院していない患者が 56 人 (18%) 存在した。医療機関を介さずに情報を募ることでこれらの患者がレジストリへ参画できるため、国内の CMT の真の存在状況をより反映することができる利点は大きい。ただし、患者登録やアンケート回答への参加人数は予想される国内患者数に比して依然少ない。前述の対策を行い、十分な回答者数を確保することでデータの規模と質を上げる必要がある。

## 結 論

CMT 患者レジストリの構築・運用開始から 5 年が経過し、臨床像や遺伝子検査の実施状況、社会保障の利用状況などについての傾向を明らかにした。しかし、小児科から成人診療科への transition や運動機能障害の影響因子についてなど、まだ調査すべき問題がある。そのため今後もレジストリ運営を継続し、アンケートのブラッシュアップ、データ規模の拡

大と周知、臨床像のより明瞭な把握を行い、CMT 診療・治療のデータベースとしての完成を目指したい。

謝辞: 本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(研究代表者 中島健二) と AMED (課題番号 19ek0109271h0003) の支援を受けた。CMTPR の回答者の皆様、CMT 友の会の皆様、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」班にご協力いただいた班員、研究協力者の先生方に感謝致します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体

○開示すべき COI 状態がある者

能登 祐一: 研究費・助成金: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」(研究代表者 中島健二), 中川 正法: AMED (課題番号 18ck0109271h0002)

○開示すべき COI 状態がない者

岡部 由華, 辻 有希子, 北大路隆正, 小島 雄太, 森井美貴子, 水野 敏樹

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) 中川正法. 指定難病最前線 (volume 95) シャルコー・マリー・トゥース病. 新薬と臨床 2019;11:1466-1473.
- 2) 橋口昭大, 高嶋 博. 【シャルコー・マリー・トゥース病の診断と治療】シャルコー・マリー・トゥース病の診断: 遺伝子診断. 末梢神経 2022;11:2-11.
- 3) Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS, et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: a systematic review. Neuroepidemiology 2016;46:157-165.
- 4) Kurihara S, Adachi T, Wada K, et al. An epidemiological genetic

- study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology* 2002;21:246-250.
- 5) Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitation Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:973-976.
  - 6) 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 改訂 2 版. 京都: 金芳堂; 2015. p. 29-32.
  - 7) Kitani-Morii F, Noto Y, Tsuji Y, et al. Rate of changes in CMT Neuropathy and Examination Scores in Japanese Adult CMT1A Patients. *Front Neurol* 2020;11:626.
  - 8) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.
  - 9) 「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」. 調査項目を調べる—衛生行政報告例 (厚生労働省). 「衛生行政報告例/令和元年度衛生行政報告例 統計表 年度報」
  - 10) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, et al. Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:304.

### Abstract

#### Charcot-Marie-Tooth disease Patient Registry in Japan

Yuka Okabe<sup>1)</sup>, Yukiko Tsuji, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yu-ichi Noto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takamasa Kitaoji, M.D.<sup>1)</sup>, Yuta Kojima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Fukiko Kitani-Morii, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Masanori Nakagawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School

<sup>2)</sup> Specially-appointed professor, Kyoto Prefectural University of Medicine

To clarify the natural courses, medical conditions, and problems in daily life and medical care of the patients with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) in Japan, we have developed a patient registration system (CMT Patient Registry (CMTPR)). We analyzed data of questionnaires from 303 patients (males: 162, females: 141, mean age: 45.9 years old) who registered for CMTPR. The age of onset was less than 15 years old in 45% and more than 60 years old in 5% of the patients. Genetic testing was performed in 65%, and about half of the patients with genetic testing had a duplication of the *PMP22* gene. Seventy-six percent of the patients had regular visits to medical facilities. Five percent of patients had no history of hospital visits. Fifteen percent of all patients needed assistance with daily activities due to motor function impairment in the upper extremities, and 25% required assistance due to lower limb impairment. There were no significant differences in the need for assistance by gender or age. Of the 267 adult patients, 18% had difficulty working due to reasons related to the disease, although none of the junior patients reported any problem attending school. This was the first nationwide epidemiological study with healthcare and welfare information on patients with CMT in Japan. We hope the results of this study will lead to better welfare and medical care in CMT patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:350-358)

**Key words:** Charcot-Marie-Tooth disease, registry study, questionnaire surveys, genetic analysis, Association of CMT patients