

CMTPRのデータ解析結果

2023年8月21日
京都府立医科大学 脳神経内科
病院助教 辻有希子

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）はその罹患率は本邦の2002年の報告では10万人あたり10.8人と報告されています¹⁾。遺伝性末梢神経疾患の中では最も頻度が高いですが、やはり1万人に1人程度の稀な疾患でもあり、本邦におけるCMT患者さんの実態は明らかになっていませんでした。そのため2015年4月よりCMT研究班においてCMT患者レジストリ（CMTPR）を作成し、CMT患者さんやそのご家族にアンケートにご協力にいただき実態調査を行うこととなりました。CMTPRができてから7年間の間、たくさんのデータが集まってきました。2021年4月までのデータをまとめて解析した結果をご紹介します。

なお、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）の支援を受けております。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。

参照（原著論文）

岡部由華, 辻有希子, 能登祐一, 北大路隆正, 小島雄太, 森井英季子, 水野敏樹, 中川正法.
「患者レジストリを用いたCharcot-Marie-Tooth病患者実態調査」

臨床神経, 63: 350-358, 2023.

URL: <https://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi?lg=jp&pg=cont&vl=63&no=6>

① 回答者数とその属性

2021年4月1日時点でアンケート回答者数は303名でした。

その内訳は男性 162名、女性 141名で、年齢の中央値は48歳（範囲2-89歳）でした。

アンケート回答者の属性は、261名（86%）は患者さんご自身でした。ほかご家族、主治医からの登録がありました。

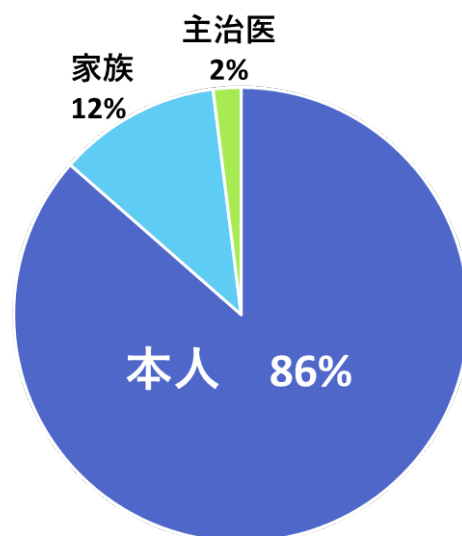


図1. アンケート回答者の属性

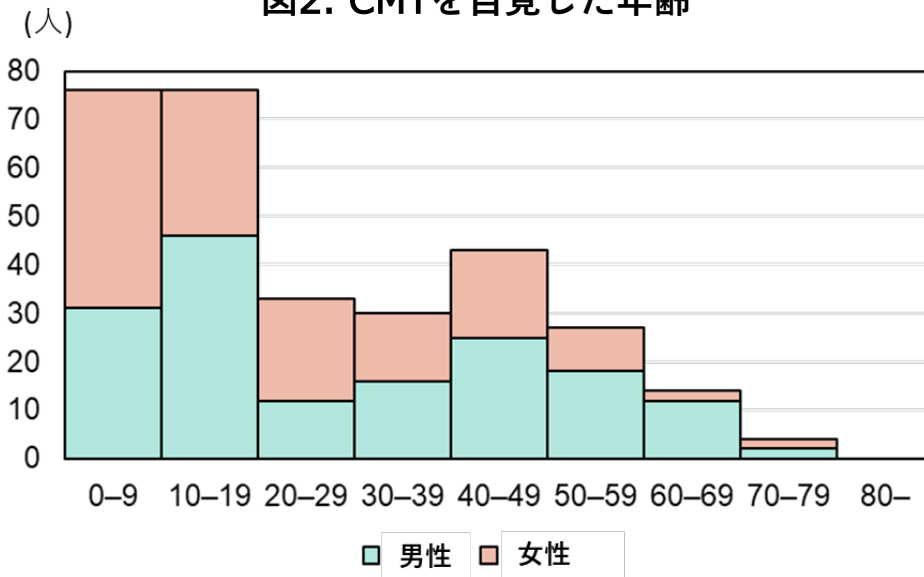
②発症時期

CMTの症状があると初めて自覚した年齢は、中央値で20歳（範囲 0-77歳）でした。

303人中138人（45%）が15歳以下の小児期、61人（20%）が40-60歳の壮年期と、発症時期に二峰性を認めました。これは中川正法先生らの既報告と同じ結果でした^{2,3}）。また15人（5%）が60歳以上の高齢期に症状を自覚していました。このように、発症時期に大きなばらつきを認めました。

また男女差があり、女性のほうがやや早く症状を自覚する傾向にありました（女性中央値14歳、男性中央値16歳、 $p < 0.05$ ）。

図2. CMTを自覚した年齢



③初発症状

CMTの初発症状について、走りにくさ・歩みにくさなどの運動機能の低下が232人（76%）と最も多かったです。続いて、下垂足や内反足などの足の変形が110人（36%）、疼痛・しびれ感などの感覚症状が75人（24%）でした。足の症状から気づかれることがほとんどのでした。

またご自身の状態を「症状」として自覚するよりも前に実は下垂足が出現していた、という患者さんが一定数おられました（下垂足が出現した年齢を回答した106人のうち51人（48%））。下垂足はあったもののその時は病気だと思っておらず、後から思い返せば実はあれば症状だったという状況と推察されます。

138人（45%）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り、23人（7%）は歩行開始年齢が通常より遅かったと回答されました。

④CMTの典型的な症状が出現した年齢と割合

CMTの典型的な運動症状は、鶏歩、下垂足、内反足、手指筋力の低下の順に多く、症状が出現した年齢においては内反足、下垂足、鶏歩の順で出現年齢が最も早かったです（表1参照）。ただし、発症年齢と同様にばらつきが非常に大きく、0歳から症状があった人もいれば80歳代に入ってから各症状が出た人もおり、個人差が大きいことがわかります。

表1. CMTの典型症状の出現年齢・割合

		人数	割合	開始年齢(歳)	
				平均 ± 標準偏差	範囲
症状	鶏歩	252	83%	32 ± 18.8	0-81
	下垂足	250	82%	29.2 ± 18.7	0-80
	内反足	233	76%	23.4 ± 18.6	0-66
	手指筋力の低下	233	76%	34.7 ± 18.6	0-84
	走りにくさ	229	75%	33.7 ± 18.2	0-75
	階段の昇りにくさ	111	36%	38.6 ± 21.0	0-83
	腕の上げづらさ	45	14%	43.3 ± 23.2	4-82
	起き上がりにくさ	26	8%	34.1 ± 25.2	0-74

CMTの感覚症状については、日常生活において約半数の方が疼痛またはしびれ感があると回答されました（疼痛154人（50%）、しびれ感159人（52%））。

疼痛の発生部位は足関節（67人）、足底のウオノメやタコ（35人）、腰（36人）、膝（21人）が多く、対してしびれ感の発生部位は手先（64人）や足先（56人）が多かったです。

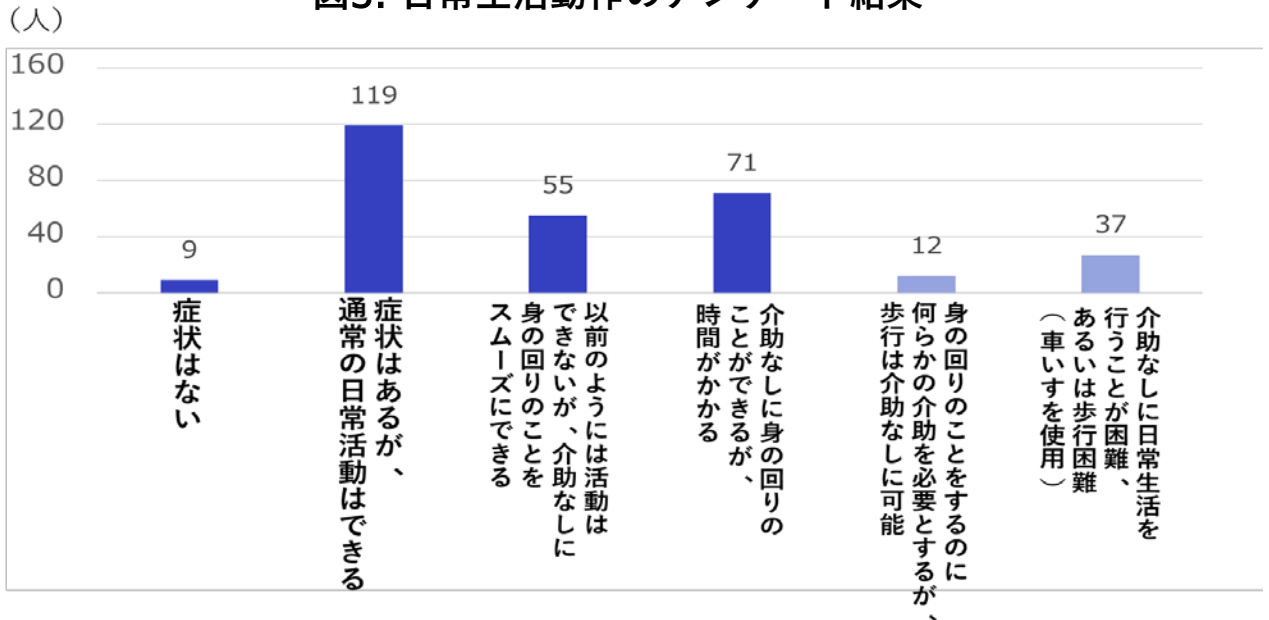
疼痛の有訴率に年代の偏りはありませんでしたが（0-15歳 47%、16-40歳 52%、41-60歳 46%、61歳以上 56%）、しびれ感の有訴率は年代が上がるごとに高くなりました（0-15歳 40%、16-40歳 61%、41-60歳 71%、61歳以上 91%）。年齢が高いほどしびれ感は出やすくなるようです。

⑤重症度

症状の重さを、日常生活動作（ADL）のアンケートおよび上下肢の機能評価スケールであるOverall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)^{4,5)}を用いて評価しました。ONLSは上肢スコアと下肢スコアに分かれ、上肢スコアの範囲は0~5点、下肢スコアの範囲は0~7点で、点数が多いほうが悪い状態を示します。

ADLアンケートでは、全体の83%が日常生活動作は自立しており、27%が日常生活で他人の介助が必要と回答されていました。

図3. 日常生活動作のアンケート結果



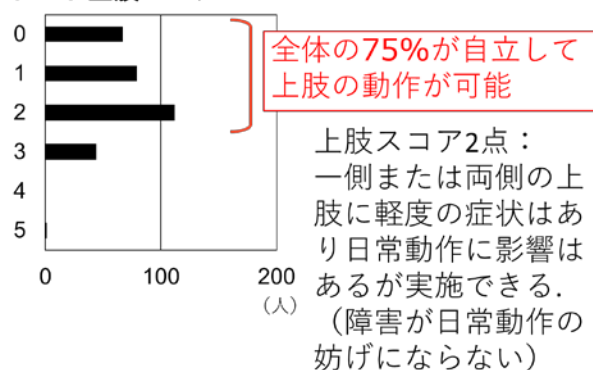
ONLSでは、上肢スコアの平均は 1.45 ± 1.01 点(平均±標準偏差)、下肢スコアの平均は 2.20 ± 1.21 点でした。上肢・下肢スコア共に2点の方が最も多かったです。2点というのは、症状があり多少の困難を伴うものの他人の手助けなく生活動作全般(食事や整容の動作など)や歩行が可能という点数です。前述のALDアンケートと矛盾しない結果となりました。

アンケートに回答いただいた患者さんにおいては、多くの方が症状はあるものの日常生活を工夫しながら自立して過ごしておられることがわかりました。

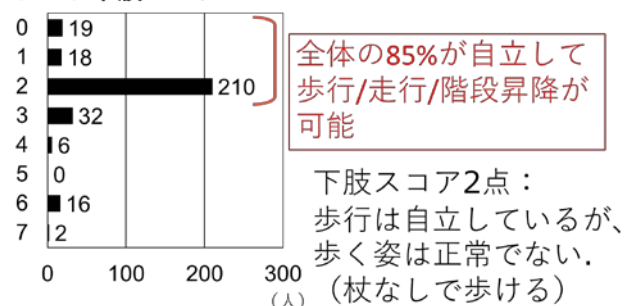
なお重症度について、性差、年齢差、外科的治療歴の有無による差はありませんでした。罹病期間もONLSスコアとは関連がありませんでした。

図4. ONLS上肢スコア・下肢スコアの分布

ONLS 上肢スコア



ONLS 下肢スコア



3年以上継続してデータを集計できた患者さん38人（男性21人、女性17人；年齢 54.1±16.7歳（平均±標準偏差、範囲13-79歳））のうち、ONLSスコアが初回回答から3年間変化がなかった方が32人（85%）、3年以内に1点悪化したのは6人（15%）、2点以上悪化した患者さんはいませんでした。CMTの症状の進行は緩やかであることがわかります。

⑥外科的治療とリハビリ

骨切り術や腱移行術などの整形外科手術を157人（51%）が行っていました。

リハビリについては、76人（25%）が理学療法、52人（17%）が作業療法を受けていました。

⑦装具や車椅子などの使用について

短下肢装具の使用割合が最も多く（50%）、杖や足関節のサポーターを利用されている方も40%以上おられました。また、33%の方が車椅子を使用していました。使用開始年齢は多様でした。（表2参照）

表2. 装具使用の開始年齢・割合

		人数	割合	開始年齢(歳)		
				平均±標準偏差	範囲	
使用している装具	足底板	120	39%	33.1 ± 20.3	2-82	
	足関節サポーター	126	41%	36.2 ± 17.0	4-78	
	ハイカットシューズ	116	38%	27.4 ± 16.8	1-65	
	1本杖	141	46%	45.4 ± 15.7	13-81	
	2本杖	45	14%	46.9 ± 23.0	5-81	
	短下肢装具	152	50%	35.2 ± 19.8	2-84	
	長下肢装具	24	7%	26.8 ± 23.1	3-66	
	上肢装具	16	5%	35 ± 8.8	26-47	
	車椅子	手動	64	21%	37.6 ± 21.4	4-83
		電動	39	12%	38.0 ± 19.8	12-65
		人工呼吸器	12	3%	NA	NA
		気管切開	13	4%	NA	NA

NA: not available.

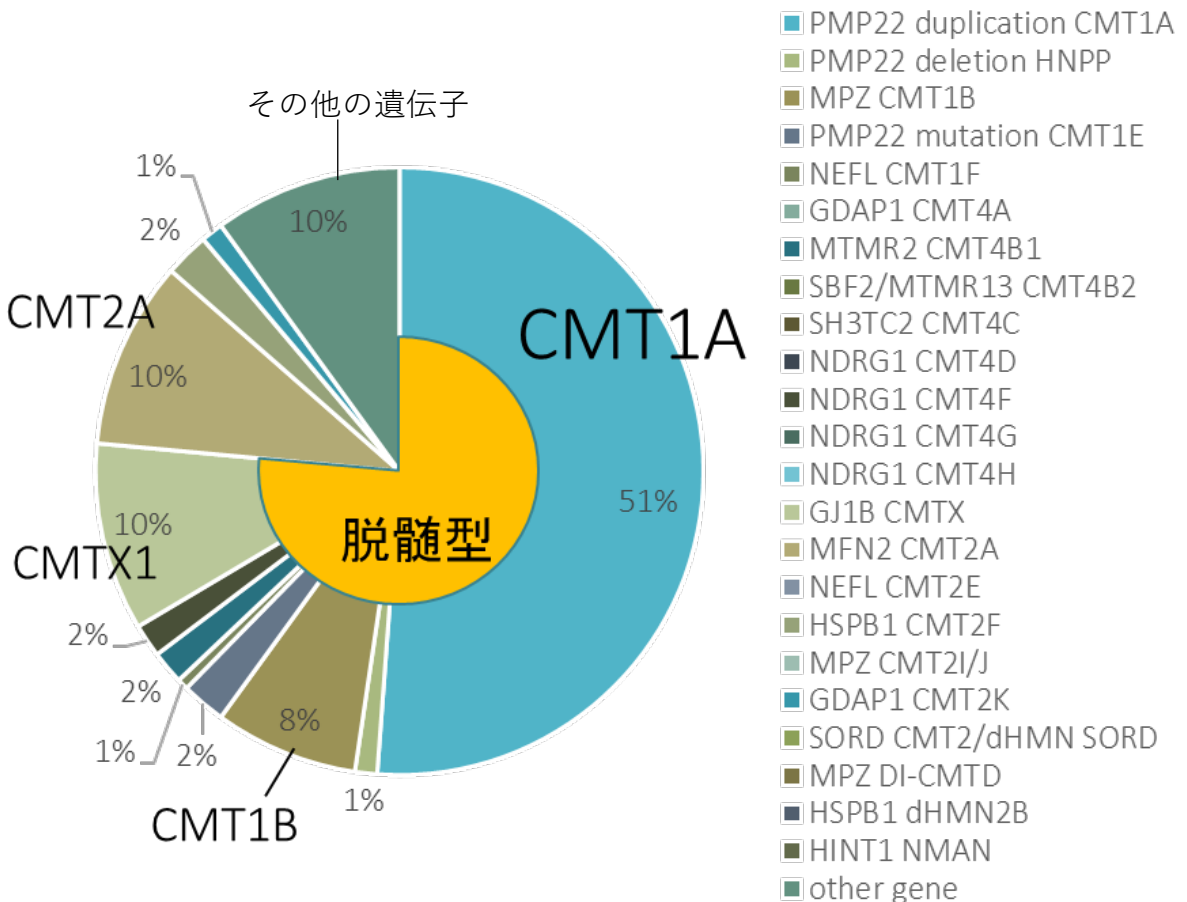
⑧遺伝と遺伝子型について

全体の回答者のうち160人（52%）が親族にCMT患者さんがいると回答されました。

遺伝子検査を受けたことがあるのは197人（65%）で、そのうち173人（遺伝子検査を受けた患者さんの87%）は原因遺伝子が判明しています。24人（遺伝子診断を受けた患者さんの12%）は遺伝子検査を受けたものの原因遺伝子がわかりませんでした。ただし、毎年新規の原因遺伝子が複数見つかっており、この24名の方の原因遺伝子も今後判明するかもしれません。

原因遺伝子の主な内訳CMT1Aの原因であるperipheral myelin protein 22（PMP22）重複が最も多く（遺伝子検査を受けた患者さんのうち44%）、続いてCMTX1の原因遺伝子であるgap junction binding protein beta / connexin 32（GJB1/Cx32）変異（8.6%）、CMT2Aのmitofusin2（MFN2）変異（8.1%）、CMT1Bのmyelin protein zero（MPZ）変異（6.6%）と続きます。（図5参照）

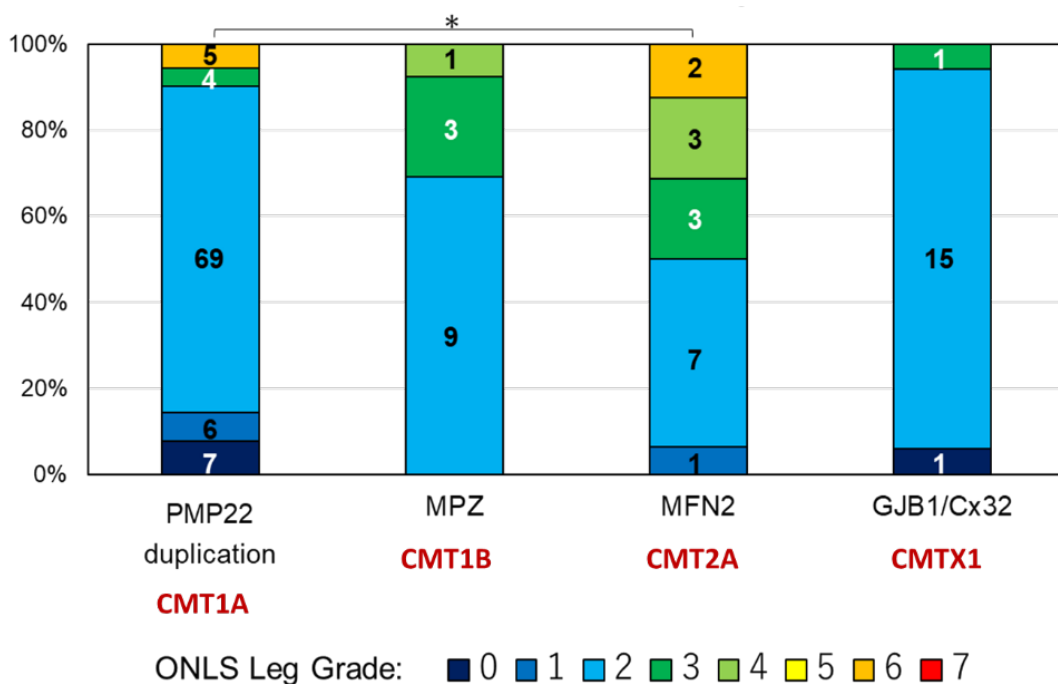
図5. CMT原因遺伝子の割合



原因遺伝子毎の特徴を調べるため、それぞれ10人以上いたCMT1A、CMTX1、CMT2A、CMT1Bの原因遺伝子毎に重症度（ONLSのスコア）を比較しました。

すると、MFN2変異群の下肢スコアがPMP22重複群に比べて有意に高い結果でした（ $p < 0.05$ ）。CMT2Aの患者さんは最も多いCMT1Aの方と比べて足に強い症状が出るようです。その他の下肢スコアや上肢スコアについては差を認めませんでした。

図6. 原因遺伝子ごとのONLS下肢スコア



⑨医療機関の受診について

CMTとして医療機関へ定期的に通院していたのは231人（76%）でした。受診頻度の中央値は1回/3ヶ月（0.2-36ヶ月）でした。

通院していなかった72人のうち56人（18%）は過去にCMTとして医療機関を受診したことはありましたが現在通院していないと回答されていました。また、16人（5%）はCMTとして受診をしたことがありませんでした。

主な診療科は、脳神経内科（152人）、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）でした。20歳以下の患者さん36人のうちでは、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ました。

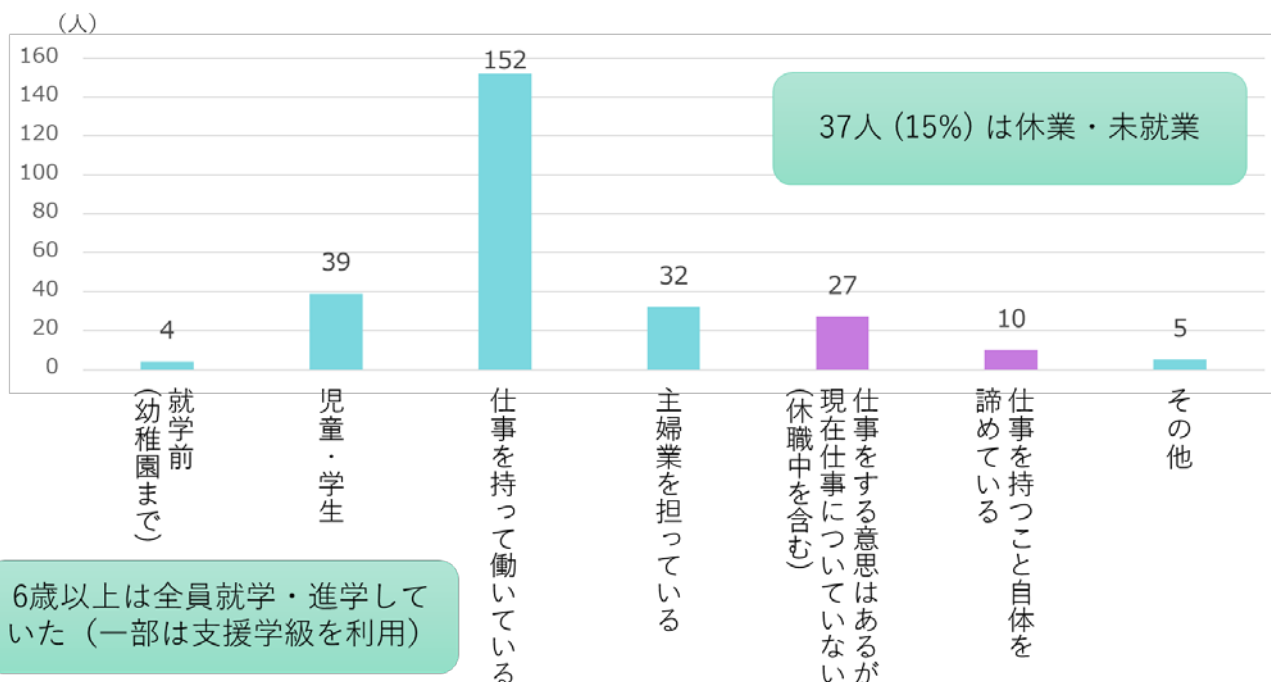
⑩社会生活

多くの方が就労されていますが、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」と回答されていました。

また、6歳以上の患者さんは全員就学・進学されていましたが、一部の方は支援学級を利用しておられるとのことでした。

社会生活の支援が必要な方がおられることがわかりました。

図7. 仕事・学業・社会生活の状況（0-65歳の回答から）



社会保障制度の利用状況ですが、身体障害者認定が204人（67%）、指定難病認定が107人（35%）、要介護認定が20（6%）、総合自立支援法・障害程度区分認定が18人（5%）でした。

この項目については未回答の方も多くおられましたため、現実を反映した数値かどうかはわかりません。ただ、指定難病認定についてはCMTの診断のみではなく一定の身体機能の悪さも必要となるため、いささか認定が困難な現状があります。現状の基準の見直しが必要です。

⑩最後に

CMTPRのアンケート結果から、日本におけるCMTの平均的な臨床像や遺伝子検査の実施状況、社会保障の利用状況についての傾向が見えてきました。アンケート回答者の皆様には重ねて御礼申し上げます。引き続き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、今後のCMT診療や治療のためのデータベースとしてより良いものを目指してゆく所存です。引き続きご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

参考文献

- 1) Kurihara S, Adachi T, Wada K, et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology* 2002;21(5):246-50.
- 2) 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牀. 2019;11:1466-1473
- 3) 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
- 4) Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitation Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):973-976.
- 5) 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;29-32.

CMTPRのホームページは
こちらのQRコードから



ホームページ内の「お知らせ・新着情報」に
学校関係者・保護者向けのパンフレット (PDF) があります。
ぜひご活用ください。



京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE