

平成 29 年 5 月 9 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750211

研究課題名(和文)ポリオ罹患者のF波波形解析によるポリオ後症候群危険予測指標作成と臨床応用

研究課題名(英文)Repeater F-waves in patients with poliomyelitis

研究代表者

蜂須賀 明子(Hachisuka, Akiko)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：90646936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：F波検査は神経伝導検査の1つで、前角細胞機能を反映し波形多様性が特徴である。我々の先行研究では、ポリオにおいて反復F波(同一潜時・振幅・波形)がみられた。今回、ポリオにおけるF波の特徴と臨床応用の可能性を検討した。ポリオ罹患者43名、健常者20名において、両側の正中神経および脛骨神経でF波を計測した。ポリオ罹患者は、F波出現率の低下、反復F波占拠率の増加、反復F波と運動単位推定数の負の相関を認めた。またF波とポリオ臨床重症度では、重症度に応じて、まず反復F波占拠率が増加し、次いでF波出現率の低下を認めた。反復F波は、ポリオによる前角細胞障害を早期より反映する指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine whether F-waves reveal electrophysiological features of anterior horn cells in polio survivors. Forty-three polio survivors and 20 healthy controls underwent motor nerve conduction studies of the median and tibial nerves bilaterally, including F-waves and the determination of motor unit number estimate(MUNE). A significant increase in repeater F-waves and a reduction of F-wave persistence were observed in both nerves in the polio group as compared with the control group. Repeater F-waves had a negative correlation with MUNE. Furthermore, as polio severity worsened, repeater F-waves increased, followed by a reduction in F-wave persistence. These findings suggest that repeater F-waves are an early sign of motor unit pathology in polio survivors.

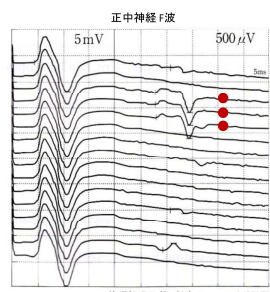
研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：F波 反復F波 ポリオ後症候群 運動ニューロン疾患 前角細胞障害 波形解析 末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

ポリオは、日本では 1961 年に患者数が 5 千人を超えて大流行となったが、生ワクチン導入により 1980 年以降は野生のウイルスによる感染はない。現在、患者の高齢化に伴い、新たな筋力低下を生じるポリオ後症候群が問題となっている。しかし、その発症機序は明らかでなく有効な治療や予防法がない。ポリオは過去の病気ではなく、今もポリオ後症候群の発症予防や治療を求める患者が多く存在する現代の問題である。一方、F 波検査は、末梢神経の近位部の伝導性や脊髄前角細胞機能を反映する検査である。F 波は波形多様性が最大の特徴であり、同一波形は 1 個/100 回程度とされる。通常 10~20 回刺激で F 波を誘発し、F 波出現率や最短潜時などが臨床的に用いられるが、その波形についての検討は少なく臨床応用の報告はない。しかし、我々の先行研究では、脊髄前角細胞が障害されるポリオ罹患者において、しばしば同一潜時・振幅・波形を持つ反復 F 波(図1)や高振幅 F 波の出現、F 波の出現率低下を来すことが判明した(蜂須賀(明)ら: 総合リハ 2012)。病態仮説として、ポリオにより障害された前角細胞の減少、興奮過程の変化、運動単位の拡大がこれらの F 波変化をもたらす可能性がある。前角細胞機能に着目した F 波検査は、前角細胞障害を呈するポリオ罹患者の病態評価に役立つ可能性がある。これまで、F 波に着目したポリオの報告はない。

図1 ポリオ罹患者のF波



反復F波: 潜時・振幅・波形が同一であるF波

2. 研究の目的

そこで今回、ポリオにおける F 波の特徴を明らかにすることとした。先行研究に基づき、F 波の一般的な項目に加えて、その波形にも着目する。また、ポリオの F 波と病的意義の解明、臨床応用の可能性を検討する。研究の新規性として、以下の点が挙げられる。

- (1) F 波の波形評価(同一波形 1 個/100 回)のため、通常 10~20 回連続刺激を用いるところを、今回は連続 100 回刺激による F 波導出及び解析を行う。
- (2) 運動単位推定数 (MUNE: motor unit number estimate) やポリオ臨床重症度と F 波の関連を検討し、F 波の病的意義やポリオ後症候群の危険予測指標としての可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

ポリオ罹患者 43 名(うちポリオ後症候群 20 名)、健常コントロール 20 名。ポリオ罹患者は、ポリオ健康相談会に参加したポリオ罹患者 110 名より抽出した。包括基準は、明らかなポリオの既往、年齢 50~80 歳、脊髄や末梢神経に影響する筋骨格系疾患がない、ポリオを除く神経疾患がない、末梢神経に影響する代謝性疾患がないものとした。本研究は、本学倫理委員会の承認を受け、全参加者に文書で同意を得た。

(2) 評価項目

年齢、性別、身長、ポリオ肢体別臨床重症度 (The National Rehabilitation Hospital Classification: NRH 分類)、神経伝導検査(運動神経伝導検査、F 波、MUNE)を評価した。NRH 分類は、NRH : 臨床的にポリオでない、NRH : 潜在性ポリオ、NRH : 臨床的安定型ポリオ、NRH : 臨床的不安定型ポリオ、NRH : 重症筋萎縮型ポリオの 5 段階である。神経伝導検査の被検神経は、両側の正中神経および脛骨神経。F 波は、1Hz、連続 100 回刺激で導出し、一般的な項目に加えて、同一潜時・振幅・波形を持つ反復 F 波の総数(個)、反復 F 波占拠率(=反復 F 波総数 ÷ F 波総数 × 100(%))を求めた。MUNE は、多点刺激法を用いた。

(3) 統計解析

本研究参加者とポリオ相談会参加者間の NRH 分類はカイ二乗検定、両群間の各計測項目は Student *t*-test、反復 F 波占拠率と MUNE の相関は回帰分析を行った。有意水準は 0.01 とし、SPSS Statistics ver.19 を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 対象プロフィールと NRH 分類

ポリオ罹患者 43 名(男性 25 名: 年齢 58.4 ± 5.1 歳, 身長 164.8 ± 8.1cm, 女性 18 名: 年齢 60.8 ± 6.1 歳, 身長 152.3 ± 7.8cm)。うちポリオ後症候群 20 名、年齢及び身長を適合した健常コントロール 20 名(男性 8 名: 年齢 62.9 ± 3.6 歳, 身長 165.5 ± 6.1cm, 女性 12 名: 年齢 58.6 ± 5.3 歳, 身長 158.2 ± 4.8cm)[平均 ± 標準偏差]。また、ポリオ罹患者について、本研究参加者(上下肢各 86 肢)、ポリオ相談会参加者(上下肢各 220 肢)の NRH 分類を示す(表1)。特徴として、上肢は無症候性(NRH , NRH), 下肢は症候性(NRH , NRH , NRH)が多かった。両群間に有意差はなく、本研究参加者は、典型的なポリオ罹患者の重症度を反映すると考えられる。

表1 ポリオ罹患者のNRH分類

NRH 分類	上肢		下肢	
	本研究 (n = 86肢)	相談会参加者 (n = 220肢)	本研究 (n = 86肢)	相談会参加者 (n = 220肢)
I	58 (67.4%)	161 (73.2%)	10 (11.6%)	41 (18.9%)
II	7 (8.1%)	11 (5.0%)	2 (2.3%)	17 (7.7%)
III	14 (16.3%)	36 (16.4%)	19 (22.1%)	52 (23.6%)
IV	6 (7.0%)	3 (1.4%)	18 (20.9%)	27 (12.3%)
V	1 (1.2%)	9 (4.1%)	37 (43.0%)	83 (37.7%)

(2) 運動神経伝導検査, F波およびMUNE
 ポリオ罹患者と健常コントロールにおける, 正中神経および脛骨神経の運動神経伝導検査, F波, MUNEの計測結果を示す(表2, 表3). 両神経とも, M波振幅低下, F波出現率低下, 反復F波占拠率増加, MUNE減少を認めた.

表2 正中神経における運動神経伝導検査, F波, MUNE

	ポリオ	コントロール	P
M波 遠位潜時 (ms)	4.4 ± 4.2	3.6 ± 0.6	0.241
振幅 (mV)	5.1 ± 2.8 ↓	6.7 ± 2.5	0.006*
伝導速度 (m/s)	58.4 ± 7.3	60.1 ± 3.6	0.225
F波 出現率 (%)	60.7 ± 27.5 ↓	79.5 ± 14.9	< 0.001*
最短潜時 (ms)	25.7 ± 2.9 ↑	23.8 ± 1.6	< 0.001*
平均振幅 (μV)	113.4 ± 71.0	89.4 ± 39.4	0.071
伝導速度 (m/s)	66.5 ± 7.4	68.9 ± 4.3	0.082
反復F波総数 (個)	21.9 ± 15.6 ↑	8.0 ± 5.6	< 0.001*
反復F波占拠率 (%)	41.3 ± 26.6 ↑	10.6 ± 7.4	< 0.001*
MUNE	96.9 ± 84.4 ↓	224.1 ± 63.4	< 0.001*

平均値 ± 標準偏差
t-test *p < 0.01

F波出現率 ↓ MUNE ↓ 反復F波 ↑

表3 脛骨神経における運動神経伝導検査, F波, MUNE

	ポリオ	コントロール	P
M波 遠位潜時 (ms)	3.8 ± 1.0	3.4 ± 0.6	0.017
振幅 (mV)	6.9 ± 5.8 ↓	13.1 ± 4.7	< 0.001*
伝導速度 (m/s)	50.0 ± 8.0	49.7 ± 5.6	0.837
F波 出現率 (%)	84.4 ± 28.1 ↓	100.0 ± 0.0	< 0.001*
最短潜時 (ms)	44.6 ± 4.8	44.0 ± 3.7	0.491
平均振幅 (μV)	162.9 ± 94.6	144.6 ± 63.9	0.280
伝導速度 (m/s)	55.8 ± 6.8	58.2 ± 6.2	0.075
反復F波総数 (個)	17.9 ± 19.8 ↑	1.0 ± 1.7	< 0.001*
反復F波占拠率 (%)	27.9 ± 31.8 ↑	0.6 ± 1.6	< 0.001*
MUNE	186.7 ± 184.8 ↓	387.4 ± 151.0	< 0.001*

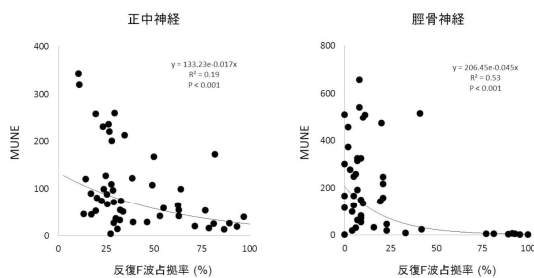
平均値 ± 標準偏差
t-test *p < 0.01

F波出現率 ↓ MUNE ↓ 反復F波 ↑

(3) 反復F波とMUNE

ポリオ罹患者における反復F波占拠率とMUNEの散布図を示す(図2). 反復F波占拠率はMUNEと負の相関を認めた.

図2 反復F波占拠率とMUNE



(4) 反復F波とF波出現率

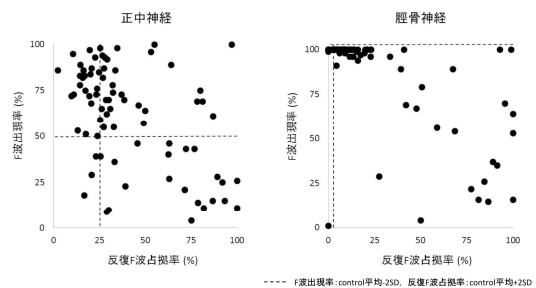
ポリオ罹患者における反復F波とF波出現率の散布図を示す(図3). 散布図内の破線は, 健常コントロールを用いた正常境界値(F波出現率: コントロール平均 - 2標準偏差, 反復F波占拠率: コントロール平均 + 2標準偏差). ポリオ罹患者は, F波出現率と反復F波占拠率ともに正常範囲に該当するものが少ない.

(5) 反復F波とNRH分類

出現率・反復率とも正常域の群 40肢(F波出

現率: 正中神経 77.0 ± 14.2%, 脛骨神経 100.0 ± 0.0%, 反復F波占拠率: 正中神経 19.5 ± 6.3%, 脛骨神経 1.0 ± 1.2%)はNRHが, ともに異常域の群 51肢(F波出現率: 正中神経 41.2 ± 43.6%, 脛骨神経 25.7 ± 39.9%, 反復F波占拠率: 正中神経 69.2 ± 22.5%, 脛骨神経 50.9 ± 33.4%) [平均 ± 標準偏差]はNRH, NRHが多かった. ポリオ臨床重症度に応じてまず反復F波が増加し, 次いでF波出現率の低下を認めた.

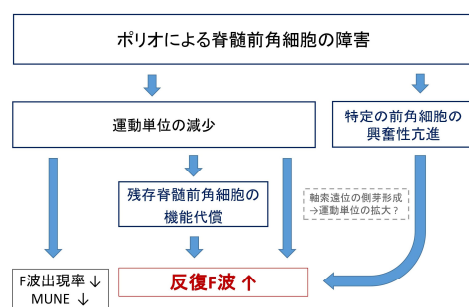
図3 反復F波占拠率とF波出現率



(6) 考察とまとめ

本研究では, ポリオ罹患者においてM波振幅低下, F波出現率低下, 反復F波占拠率増加, MUNE低下を認めた. 機序として, ポリオによる前角細胞障害で運動単位が減少し, F波出現率低下やMUNE低下を呈し, 同時に残存前角細胞の機能代償, 特定前角細胞の興奮性亢進, 運動単位減少に伴う確率的な影響などにより, 反復F波が増加すると推察される(図4). また, 無症候性が多数を占める上肢においてもF波異常を認めた. NRH分類を用いた検討では, 重症度に応じてまず反復F波が増加し, 次いでF波出現率が低下することが明らかとなった. 以上より, 反復F波はポリオの前角細胞障害を早期より反映する指標となる可能性が示唆された.

図4 考察



今回初めて, ポリオにおけるF波の特徴, 反復F波とMUNE, ポリオ臨床重症度の関連が明らかとなった. 従来のポリオ研究は, 痛みや疲労感など自覚症状や生活の質, 筋力など主観的要素を含む指標が用いられ, プラセボ効果や加齢, 整形疾患等との鑑別が困難であった. 反復F波を含むF波は, ポリオや他の神経疾患において, 病態に迫る客観的指標となることが期待される.

<引用文献>

蜂須賀明子, 松嶋康之, 蜂須賀研二. ポストポリオ症候群(第1回)総論-診断-評価. 総合リハビリテーション, Vol 40, Issue 1, 2012, Page 43-47.

Akiko Hachisuka, Tetsuo Komori, Tatsuya Abe, Kenji Hachisuka. Repeater F-waves are sings of motor unit pathology in the polio survivors. Muscle and Nerve, Vol 51, Issue 5, 2015, Page 680-685

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 5件)

Akiko Hachisuka, Yasuyuki Matsushima, Kenji Hachisuka, Satoru Saeki. A Case of Apoplexy Attack-Like Neuropathy due to Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies in a Patient Diagnosed with Chronic Cerebral Infarction. Journal of stroke and cerebrovascular diseases, 査読有, Vol 25, Issue 6, 2016, Page 83-85, DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.031

Akiko Hachisuka, Tetsuo Komori, Tatsuya Abe, Kenji Hachisuka. Repeater F-waves are sings of motor unit pathology in the polio survivors. Muscle and Nerve, 査読有, Vol 51, Issue 5, 2015, Page 680-685, DOI: 10.1002/mus.24428

Kouichiro Dozono, Akiko Hachisuka, Futoshi Wada, Kenji Hachisuka. Peripheral neuropathies in nonparetic upper extremities of stroke patients induced by excessive use of a walking device. Journal of stroke and cerebrovascular diseases, 査読有, Vol 24, Issue 8, 2015, Page 1841-1847, DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.022

明日徹, 蜂須賀明子, 松嶋康之, 佐伯覚, 蜂須賀研二. ポストポリオ症候群と運動特に下肢筋力低下の予防について. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine, 査読なし, Vol 52, Issue 11, 2015, Page 692-696,

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrmc/52/11/52_688/_pdf

(学会発表)(計 12件)

蜂須賀明子, 塚本浩, 松嶋康之, 佐伯覚. 上腕二頭筋に鳥状筋変性を呈したポリオの一例 筋超音波と針筋電図の検討. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2016年6月10日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

塚本浩, 蜂須賀明子, 渡辺大祐, 阿部達哉, 園生雅弘, 佐伯覚, 小森哲夫. ポリオ罹患者の神経筋超音波所見の検討(上肢)第1報. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2016年6月10日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

Akiko Hachisuka, Tetsuo Komori, Tatsuya Abe, Kenji Hachisuka, Satoru Saeki. Repeater F-waves may be derived from innervated type motor units in polio survivors. 62nd Annual meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 2015年10月30日, Honolulu(USA)

Hiroshi Tsukamoto, Akiko Hachisuka, Daisuke Watanabe, Tatsuya Abe, Satoru Saeki, Masahiro Sonoo, Tetsuo Komori. Ultrasonographic evaluation in polio survivors: the correlation between clinical features and ultrasonographic findings. 62nd Annual meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 2015年10月31日, Honolulu(USA)

渡辺大祐, 蜂須賀明子, 塚本浩, 阿部達哉, 佐伯覚, 田中章景, 小森哲夫. ポリオ罹患者の神経筋超音波所見の検討(下肢)(第1報). 第45回日本臨床神経生理学大会, 2015年11月6日, 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

阿部達哉, 蜂須賀明子, 渡辺大祐, 大熊彩, 北尾るり子, 佐伯覚, 小森哲夫. 球脊髄性筋萎縮症における repeater F波の意義に関する検討. 第45回日本臨床神経生理学大会, 2015年11月6日, 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

蜂須賀明子, 阿部達哉, 小森哲夫, 松嶋康之, 和田太, 佐伯覚, 蜂須賀研二. ポリオ罹患者における反復F波の起源に関する検討. 第44回日臨床神経生理学大会, 2014年11月20日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

蜂須賀明子, 松嶋康之, 伊藤英明, 岩永勝, 和田太, 佐伯覚, 蜂須賀研二. ポリオ罹患者のF波と重症度に関する検討. 第51回リハビリテーション医学会学術集会, 2014年6月7日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

(産業財産権)

出願状況(計 2件)

名称: 波形検査プログラム及び波形検査装置
発明者: 蜂須賀明子, 蜂須賀研二, 本田あおい, 渡邊直樹, 福田亮治.
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特許願 2014-167753 号
出願年月日: 2014年8月20日
国内外の別: 国内

名称: 波形検査プログラム及び波形検査装置
発明者: 蜂須賀明子, 蜂須賀研二, 本田あおい,
渡邊直樹, 福田亮治.
権利者: 同上
種類: 特許
番号: PCT/JP2015/072785
出願年月日: 2015年8月11日
国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蜂須賀 明子 (HACHISUKA, Akiko)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90646936

(2) 研究協力者

小森 哲夫 (KOMORI, Tetsuo)
阿部 達哉 (ABE, Tatsuya)