

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19591011

研究課題名（和文） CIDP の電気生理学的診断基準の感受性特異性についての前向き研究：SEP の有用性

研究課題名（英文） prospective study on the sensitivity and specificity of electrodiagnostic criteria of CIDP: the utility of SEPs

研究代表者

園生 雅弘 (SONOO MASAHIRO)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：40231386

研究成果の概要（和文）：神経難病のひとつである慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の診断には、神経伝導検査（NCS）が広く用いられているが、診断感度が低いことがひとつの問題点である。これは CIDP の病変好発部位である末梢神経筋近位部～神経根が、NCS では評価できないことがひとつの原因である。本研究では、体性感覚誘発電位（SEP）を用いて末梢神経近位部を評価したところ、CIDP では高率に近位部優位の異常がつかまり、高い診断感度が実現できた。

研究成果の概要（英文）：Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is one of intractable neurological diseases, and is usually diagnosed using nerve conduction studies (NCSs). However, a low diagnostic sensitivity has been a problem of the previous methods, which may be due to the fact that NCS cannot evaluate the proximal portion of the peripheral nerve that is preferentially involved in CIDP. The present study evaluated CIDP patients using tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs), which documented proximal-dominant delay in most CIDP patients and achieved a higher diagnostic sensitivity than NCSs.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：CIDP；体性感覚誘発電位；神経伝導検査；脛骨神経；神経根

1. 研究開始当初の背景

CIDP の診断においては、NCS、特に運動神経伝導検査（MCS）による電気生理学的評価が大きな役割を占めており、既存のすべての CIDP 診断基準において、NCS による脱髄の証明が必須とされている。しかし、米国神経学会（AAN）の診断基準などの既存の基準は診

断の感受性が低く、実際の CIDP 症例の半数前後しか基準を満たさないことが問題となっている。これを改善するために、より条件を緩和した新しい電気生理学的診断基準も近年複数提案されているが、他疾患との鑑別における特異性が低下する可能性も残る。

近年になってこのように多くの診断基準

が提案されていること自体、この問題が決して解決されていないことを意味しており、「免疫治療を行ってみて反応するのがCIDP」とする極論さえみられている。CIDP治療の現在の主流は、ガンマグロブリン大量静注療法 (IVIg) である。高価で貴重なIVIgの使用を節約するためにも、このような治療的診断としてのIVIg投与は可能な限り避けるべきであり、その意味でも、感受性特異性とも高い新たなCIDP診断基準が開発されることが望まれている。

既存の診断基準の感度が低い原因のひとつとして、CIDPにおける脱髄病変の好発部位のひとつである神経根をMCSが評価できないためである可能性がある。SEPは神経根を含む末梢神経全長を評価可能であり、CIDPの診断に寄与する可能性があるが、これまでにこの点についての十分な報告はない。また研究代表者園生らは、これまでに脛骨神経SEPのP15成分の起源を解明し、またこのP15を容易に導出する新たな誘導を考案し、これを含む脛骨神経SEP各成分の潜時・振幅の正常値を多数の健常者から構築した。これを用いることでさらに精緻な脛骨神経SEPの臨床応用が可能となることが期待される。

2. 研究の目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の診断における、MCSを用いた既存の診断基準とSNAPの感度・特異度を比較する。

3. 研究の方法

(1) 脛骨神経SEPについて、末梢神経近位部～神経根優位の障害と判定する基準を、我々の正常値を元に考案する。

(2) 臨床的にCIDPと診断された患者について、当科の標準的方法で、NCSと脛骨神経SEPを施行し、MCSを用いた診断基準の感度と、1)によって設定したSEPによる診断基準の感度を比較する。また糖尿病性ニューロパチー (DPN) について、同じ基準をあてはめ、診断の特異度についても検討する。

(3) その他、CIDP・GBSなどの免疫性ニューロパチー、SEP、NCSの手法などについての種々の関連研究を施行する。

4. 研究成果

(1) 主研究：CIDP診断におけるSEPの感度特異度の検討と、MCSを用いた既存の診断基準との比較。

当初前向き研究を予定したが、十分な症例数が集まらなかったため、同様の均質な手法で検査を行った過去の症例について、エント

リー基準を厳密に設定して抽出した後向き手法による検討を行った。

CIDP患者12例、DPN患者17例が抽出された。脛骨神経SEPにおいて、各成分の潜時・振幅から定義されたproximal-dominant findingsはCIDP群で12例中10例、DPN群で17例中3例で認められた。しかし後者の3例はいずれもN8振幅正常・P15振幅低下の所見であり、この所見は軸索性ニューロパチーで軽度の時間的分散の増大がある場合にも生じ得ると考えられたため、これを除くと、DPN群ではそれ以外のproximal-dominant findingsを認めないが、CIDP群ではやはり12例中10例のproximal-dominant findingsを認めた。

各分節の潜時・潜時差のz-scoreをプロットすると、特にN8oとN8o-N21の比較において、CIDP全例近位優位、DPN全例遠位優位の障害が明らかであった (図1)。

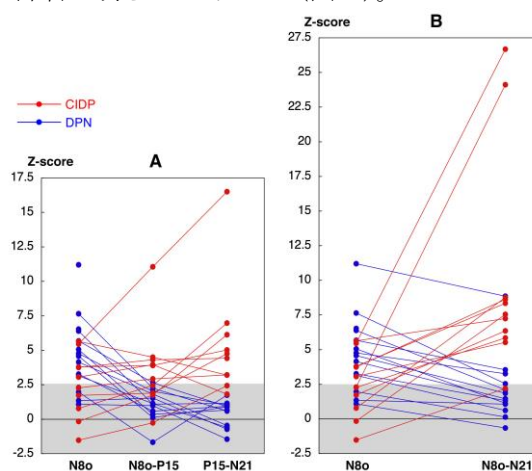


図1 CIDP (赤) と DPN (青) 患者における各SEP分節の潜時 (差) のZ-score plot。特に左のBにおいて、CIDP患者は全例右上がり＝近位優位の障害であるのに対し、DPN患者は全例右下がり＝遠位優位の障害を示している。

既存の診断基準として、AAN基準、Sapersteinの基準、EFNS/PNS基準と比較した。その結果、CIDP12例中、AAN基準をみたすのは2例、Saperstein基準をみたすのは5例、EFNS/PNS基準をdefiniteのレベルでみたすのは8例であった。EFNS/PNS基準を満たさない4例はいずれもSEPのproximal-dominant findingsを認め、両者は相補的であった。

以上の結果より、脛骨神経SEPは末梢神経近位部～神経根の障害を鋭敏に検出でき、CIDP診断において高い感度を示すこと、またこの診断方法は、DPNとの比較において高い特異性を有していることが示された。

以上の結果は連携研究者塚本を first

author として、Clinical Neurophysiology 誌に論文掲載された（文献 5）。

(2) 関連研究 1：sensory CIDP の SEP による診断。

筋力低下を呈さず感覚障害のみを症状とする CIDP は sensory CIDP と総称されるが、その診断は難しい。我々は主研究において用いたのと同様の手法で、sensory CIDP を評価し、この疾患群の診断にも脛骨神経 SEP が有用であることを示した。本研究については各種学会に発表後、現在論文投稿準備中である。

(3) 関連研究 2：脛骨神経 SEP の起源をなす afferent fiber について。

脛骨神経 SEP の起源が皮膚入力なのか、筋入力なのかについては議論が残っていた。我々は膝刺激と足首刺激を比較し、刺激部位をわずかに変化させるという手法によって、皮膚入力が主たる起源であることを証明した（文献 1）

(4) 関連研究 3：頸椎症性脊髄症における、正中・脛骨神経 SEP の至適評価パラメータについての研究。

SEP の評価に立ち上がり潜時を用いるべきかピーク潜時を用いるべきかについては議論があった。本研究では頸椎症性脊髄症を例にとり、正中・脛骨神経 SEP の立ち上がり・ピーク潜時差や 1cN13 成分振幅などの各パラメータの感度を比較し、最も優れたパラメータを決定した。この成果は主研究にも大きく寄与した（文献 3）。

(5) 関連研究 4：NCS に関する諸研究。

主研究の評価にも用いた NCS について、複合筋活動電位（CMAP）の起源についての研究（文献 6）、NCS 時の痛みと刺激持続時間についての研究などを行った。

(6) 関連研究 5：関連諸疾患の電気診断に関する研究。

CIDP の鑑別対象となる、運動ニューロン疾患、手根管症候群、Guillain-Barré 症候群などの電気診断についてのいくつかの研究を行った（文献 2, 4, 7, 8）

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 8 件）

1) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy using the Clustering Index method. Muscle Nerve, in print.

2) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease.

Clin Neurophysiol, in print.

3) Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M, et al. Origin of far-field potentials in the ulnar compound muscle action potential. Muscle Nerve 2011; 43: 671-8.

4) Tsukamoto H, Sonoo M, Shimizu T. Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. Clin Neurophysiol 2010; 121: 77-84.

5) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2009; 39: 63-70.

6) Tsaiweichao-Shozawa Y, Sonoo M, Shimizu T. Patterns of nerve conduction abnormalities in severe carpal tunnel syndrome. J Clin Neurophysiol 2008; 25: 281-6.

7) Nakai S, Sonoo M, Shimizu T. Somatosensory evoked potentials (SEPs) for the evaluation of cervical spondylotic myelopathy: utility of the onset-latency parameters. Clin Neurophysiol 2008; 119: 2396-404.

8) Fukuda H, Sonoo M, Ishibashi M: Muscle afferent contributions to tibial nerve somatosensory evoked potentials investigated using knee stimulations. Clin Neurophysiol, 118(9): 2104-2111, 2007.

〔学会発表〕（計 33 件）

1) 岩波知子, 園生雅弘, 畑中裕己他 運動ニューロン疾患 (MND) での神経反復刺激試験 (RNS) の漸減応答について (第 2 報). 第 40 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 神戸, 2010 年 11 月.

2) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Decrementing response in repetitive nerve stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, Oct., 2010.

3) Oishi C, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Utility of somatosensory evoked potential for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, Oct., 2010.

4) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Quantitative analysis of surface electromyography for the evaluation of lower motor neuron involvement in spinal

and bulbar muscular atrophy. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, Oct., 2010.

5) Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M, et al. Detailed origin of far field potentials in the ulnar CMAP studied using voluntary contraction. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, Oct., 2010.

6) Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, et al. Relationship between pain and the stimulus duration in nerve conduction studies. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, Oct., 2010.

7) Tamura A, Sonoo M, Hoshino S. et al. Relationship between pain of the subject and stimulus duration in motor nerve conduction studies. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Oct., 2010.

8) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Quantitative analysis of surface electromyography for the evaluation of lower motor neuron involvement in spinal and bulbar muscular atrophy. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Oct., 2010.

9) Uesugi H, Sonoo M, Stalberg E, et al. "Clustering index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Oct., 2010.

10) Oishi C, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Utility of somatosensory evoked potential (SEPs) for the diagnosis of sensory CIDP. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Oct., 2010.

11) 岩波知子, 園生雅弘, 畑中裕己他 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と重症筋無力症 (MG) の神経反復刺激試験 (RNS) の比較. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月.

12) 川上真吾, 園生雅弘, 田地礼依他 ギラン・バレー症候群自験例の臨床的検討-抗ガングリオンシド抗体陽性・陰性群の比較. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月.

13) 上杉春雄, 園生雅弘, Erik Stalberg 他 表面筋電図定量解析 (Clustering Index) における正常値構築. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月.

14) 上杉春雄, 園生雅弘, エリック ストールベリ他 Clustering Index (CI)を用いた表面筋電図定量解析法における正常値構築. 第39回日本臨床神経生理学学会学術大会, 小倉, 2009年11月.

15) 岩波知子, 園生雅弘, 畑中裕己他 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と重症筋無力症 (MG) における神経反復刺激試験 (RNS) の比較. 第39回日本臨床神経生理学学会学術大会, 小倉, 2009年11月.

16) 大石知瑞子, 園生雅弘, 長田純理他 体性感覚誘発電位 (SEP) で局在を確認し得たサルコイドーシス神経根症の1例. 第39回日本臨床神経生理学学会学術大会, 小倉, 2009年11月.

17) 川上真吾, 園生雅弘, 田地礼依他 Guillain-Barre 症候群 (GBS) における A 波についての検討. 第39回日本臨床神経生理学学会学術大会, 小倉, 2009年11月.

18) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y et al. Comparison of the decremental response in repetitive nerve stimulation between ALS and MG. 19th World Congress of Neurology, Bangkok, Oct., 2009.

19) Tsukamoto H, Sonoo M, Hokkoku K, et al. Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. 19th World Congress of Neurology, Bangkok, Oct., 2009.

20) 岩波知子, 園生雅弘, 畑中裕己他 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と重症筋無力症 (MG) の神経反復刺激試験 (RNS) の比較. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009年5月.

21) Kurokawa K, Sonoo M, Higashihara M, et al. Far-field potentials (FFPs) contaminating ulnar CMAPs: investigation from the 2L/IO method. 4th Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, Seoul, Apr., 2009.

22) Sonoo M, Higashihara M, Kurokawa K, et al. Origin of the far-field potentials (FFPs) in the ulnar-nerve compound muscle action potential (CMAP). 4th Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, Seoul, Apr., 2009.

23) 黒野裕子, 園生雅弘, 小林道子他 脛骨神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) によって、感覚型 Guillain-Barre 症候群 (GBS) を sensory ganglionopathy と鑑別して診断できる. 第38回日本臨床神経生理学学会学術大会, 神戸, 2008年11月.

24) 園生雅弘, 桑原聡, 清水俊夫他 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診断における、舌、胸鎖乳突筋 (SCM)、上部僧帽筋 (Trap) の針筋電図 (EMG) の有用性の比較: 多施設共同前向き研究. 第38回日本臨床神経生理学学会学術大会, 神戸, 2008年11月.

25) 塚本浩, 園生雅弘, 畑中裕己他 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) 診断における脛骨神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性: 特異性の検討. 第 38 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 神戸, 2008 年 11 月.

26) Sonoo M, Kuwabara K, Shimizu T, et al. The significance of tongue and trapezius electromyography in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. 55th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Providence, Sep., 2008.

27) Kurokawa K, Sonoo M, Higashihara M, et al. The mechanism of the far-field potentials contaminating ulnar compound muscle action potentials. 55th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Providence, Sep., 2008.

28) Kawakami S, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. The correlation between electrophysiological subgroups and antibodies in Guillain-Barre syndrome. 55th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Providence, Sep., 2008.

29) 中井俊一, 園生雅弘, 清水輝夫: 頸椎症性脊髄症における、正中神経 SEP の各評価パラメータの感受性の比較. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008 年 5 月.

30) 中井俊一, 園生雅弘, 三浦孝頭他 頸椎症性脊髄症診断における SEP の有用性についての検討. 第 37 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 宇都宮, 2007 年 11 月.

31) 福田博之, 園生雅弘, 石橋みゆき: 脛骨神経 SEP への筋入力の間与について: 膝窩刺激を用いた研究. 第 37 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 宇都宮, 2007 年 11 月.

32) Sonoo M, Kurokawa K, Kurono H et al. Origin of the far-field potentials (FFPs) in ulnar motor conduction study (MCS) investigated by MUPs identified during voluntary contraction. XVIth International SFEMG and QEMG Course and IXth Quantitative EMG Conference, Ljubljana, Jun., 2007.

33) Kurokawa K, Sonoo M, Kurono H, et al. Generating mechanism of far-field potentials (FFPs) in radial compound muscle action potential (CMAP). XVIth International SFEMG and QEMG Course and IXth Quantitative EMG Conference, Ljubljana, Jun., 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

園生 雅弘 (SONOO MASAHIRO)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 40231386

(2) 研究分担者

畑中 裕己 (HATANAKA YUKI)
帝京大学・医学部・助教
研究者番号: 40322458
(H20→H22 連携研究者)
塚本 浩 (TSUKAMOTO HIROSHI)
帝京大学・医学部・助手
研究者番号: 80459320
(H20→H22 連携研究者)

(3) 連携研究者

黒川 勝己 (KUROKAWA KATSUMI)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 20289177