

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591291

研究課題名(和文) 下肢最遠位部および上肢最近位部での末梢神経障害における定量的神経機能評価法の確立

研究課題名(英文) Quantitative measurement of neurological function of peripheral nerve at the most proximal and distal parts

研究代表者

森田 洋(MORITA, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・准教授

研究者番号：10262718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：近位の障害は腕神経叢障害を対象に検討した。IVIg治療有効群では患側橈骨神経遠位刺激時のCMAPが大きかった。患側橈骨神経F波は半数以上で消失、正中神経機能では無効群で終末潜時が延長していた。橈骨神経刺激による遠位部CMAP振幅の減少している症例ではIVIgの有効性が低下する。

遠位障害は家族性アミロイドポリニューロパチー患者で検討した。振動覚閾値(VDT)、寒冷感覚閾値(CDT)と痛覚(HP)を計測し、感覚神経伝導機能との相関を検討した。CDTはSCV、SNAPと、VDTはSNAPと相関した。痛覚は障害時に伴い鈍麻と過敏が混在するため痛覚定量値が障害の程度と相関しない。

研究成果の概要(英文)：We evaluated neurophysiological function of brachial plexonopathy. In treatment resistant cases, size of CMAP on ECR were smaller than others, CMAP ratio (distal/proximal) of ECR decreased, F wave of radial nerve disappeared, and distal latency on median nerve delayed.

As for distal part, we measured vibration detection threshold (VDT), cooling detection threshold (CDT), and heat pain sensation of 5/10 in visual analog scale (HP5) using case4 in familial amyloid polyneuropathy. CDT correlated with both SCV and SNAP, and VDT correlated with SNAP. As hypesthesia and hypalgnesia happen at the same time in these patients, HP5 seems not correlated to neurophysiological function measured by SCV or size of SNAP.

研究分野：神経内科学

キーワード：末梢神経 腕神経叢障害 定量的感覚機能検査

1. 研究開始当初の背景

背景 1 上肢最近位部の末梢神経障害を定量評価することは困難である

末梢神経障害は頻度の高い神経疾患である。遺伝性末梢神経障害、糖尿病性末梢神経障害などの頻度が高いが、慢性炎症性多発根神経炎 (CIDP) も注目されている。CIDP の診断基準は確立されているものの、病変が近位筋の支配神経に限局している場合には診断上重要である conduction block を確認することが困難である。一方 neuralgic amyotrophy などの疼痛性神経障害や、一見、筋萎縮性側索硬化症と誤診されるような末梢神経近位に病変の首座が推測される一群の病態もある。このような病態を呈する、近位筋の支配神経に生じる末梢神経障害の病態を定量的に把握し神経生理的に脱髄などの病態を明らかにすることは大変に重要である。しかし、現在行われている神経生理検査は、上腕遠位部以下の正中・尺骨・橈骨神経の病変に対する精密な検査法としては確立しているが、それよりも近位の筋を支配する末梢神経の機能を検査することは一般的ではなく、針筋電図により神経原性変化の有無を捉えるのみで、脱髄・軸索変性などの病態を判別することや定量的に評価・診断・経過観察を行う事はできない。また、従来行われている正中神経、尺骨神経、橈骨神経の定量においても上腕近位部より中枢側の病変については F 波として評価するため、定量性に限界がある。

背景 2 下肢最遠位部の末梢神経機能の評価は行われていない

末梢神経障害では神経の最遠位部から病変が生じる事が多い。従って、最も高度な病変や病初期の変化を見いだすには、最遠位部の神経機能を評価することが重要であると推測される。しかし、現在の臨床神経生理検査では、腓腹神経感覚機能検査を下腿遠位部 (下腿遠位で刺激、外頰で感覚神経複合電位 SNAP を記録)で行っており、足底にある最遠位部の感覚神経の機能評価は行われていない。

背景 3 神経生理機能検査と神経生検所見・臨床症状の客観的定量的対比は行われていない

神経生理機能検査は臨床検査としての重要性は確立しており、繰り返し検査することにより臨床経過の推移を定量的に評価することが出来る。しかし、神経生検は個々の被検者では繰り返し行う事が出来ない。したがって、神経生理検査所見が末梢神経のどのような病変を反映しているかを定量的に比較することは、臨床神経生理検査の精度の意義を高めるために大変重要である。しかし、現実には両者は別個に行われており、それぞれの結果がお互いにどのような関連があるのかを系統的にはほとんど検討されていない。一方、末梢神経障害の臨床症状の定量的評価

は握力、音叉による振動覚程度の評価にとどまることが多く、精密な振動覚や温痛覚の定量は一般的でないが、Dyck らの開発した定量法 (quantitative sensation testing, QST) や電流感覚閾値 (current perception threshold) が客観的感覚定量法として開発されている。しかし、これらの結果と従来の神経生理検査機能の結果や神経生検所見との対比も、これまでほとんど行われていない。

2. 研究の目的

下肢最遠位部および上肢最近位部で生じた末梢神経障害は定量的客観評価が困難である。下肢遠位部の末梢神経機能は通常運動神経伝導機能検査における終末潜時と複合筋電位 (CMAP) の大きさ (振幅・面積) で評価されるが、最遠位部にある感覚神経の伝導機能の評価は技術的困難から行われていない (通常は腓腹神経を下腿で評価している)。また、上肢近位部に障害がつよい筋力低下・感覚障害をきたす病態では、通常は針筋電図以外には神経障害を同定する方法がなく、客観的定量的に病態を把握、経過観察することが出来ない。本研究ではこれらの病態を客観的に評価する方法を確立し、定量的に臨床症状を評価する方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 四肢 (特に上肢) 近位筋の運動障害を生じる病態において支配神経の障害部位、病態を定量的に評価する方法を検討する

通常、末梢神経障害が疑われる場合、精緻に神経伝導機能検査を実施することで定量的、経時的に病態を観察することが出来る。しかし、そのためには病変よりも近位側で正確に刺激を行う事が必須である。刺激部位よりも近位側の病変は F 波を用いて評価することが可能であるが、通常の F 波では最短潜時により速度が推測できるが、複合筋電位 (CMAP) の観察で得られるような精緻な評価は困難である。従って、通常行われている正中神経、尺骨神経神経伝導機能検査では前腕近位より中枢側の病変を正確に評価することは困難である。刺激を工夫することにより近位の病変を評価する。

(2) 下肢最遠位部の神経機能を定量的に評価する

下肢最遠位部の神経機能を測定するためには、脛骨神経および腓腹神経の複合感覚神経電位 (SNAP) を最遠位部で記録する方法が適当と考えられる。しかし、表面電極を用いた方法では末梢神経患者の約 80% で導出は不可能であった (森田、日根野他 第 51 回日本神経学会総会、名古屋 2011)。しかし、針電極を用いた near nerve 法を用いて、SNAP を下肢最遠位部で記録することは可能である (Shimojima, Morita et al. 2008 J Neurol)。これは一般的な方法ではないが、研究者らはこ

の方法に習熟している(小平、森田他 第50回日本神経学会総会、東京 2010)。しかし、これまでの near nerve 法を用いた計測では SNAP の潜時は再現性が高く最大感覚神経伝導速度は下肢遠位でもほぼ全症例で計測可能である。本研究では感覚神経伝導機能と客観的に定量できる感覚定量検査を同時に実施することで遠位の感覚機能を精緻に定量する事の意義を検討した。

4. 研究成果

(1) 近位側障害の検出方法の検討

上肢近位に限局した運動障害を生じた症例を対象にその原因として頸椎症(CS)と近位末梢神経障害である brachial plexonolathy (BP)を対象に末梢神経機能を精緻に定量することにより、治療効果、予後を事前に推定可能かを定量した。

対象はBP患者19名、疾病対照として同様の症状を生じているCS患者8名で、表1に示すとおりである。

表1 各群の症例数と治療開始時の年齢

	症例数	年齢
BP 治療有効群	14	55.3 ± 16.3
BP 治療無効群	5	65.1 ± 9.8
頸椎症群	8	61.8 ± 11.8

上肢末梢神経機能を記録したのち、BP患者ではステロイドパルス療法、ガンマフルブリン大量投与療法を実施した。これらの治療効果は治療開始6か月後の他覚的神経所見の改善によって、評価し、治療有効群無効群の特徴をCS群とも比較して検討した。また、治療中もしくは治療後に他疾患と診断された症例は除外されている。神経生理機能は、橈骨神経、尺骨神経、正中神経について計測し、計測項目は遠位潜時(distal latency, DL)、最大運動神経伝導速度(MCV)、compound muscle action potential(CMAP)陰性部分の振幅、CMAP振幅比(近位CMAP/遠位CMAP)、F波出現率、最大感覚神経伝導速度(SCV)、SNAP振幅とした。橈骨神経については健側と患側の左右差についても検討を行った。

治療効果と痛み、治療開始までの期間を図1に示すが、発症時に痛みを伴った症例は治療有効群の57%で、無効群の60%であり、疼痛と治療効果に関連はなかった。しかし、発症から治療開始までは有効群では17.4±16.7週であったのに対して、無効群では、38.8±36.4週であり、発症から治療までの期間と治療反応性には相関はない。しかし発症12週以内の症例の一部に治療反応性が見られた。発症12週以降の症例の治療有効率は63%であった。このように発症時期や痛みといっ

た症状からは治療反応性のある病態であるかを精緻に判定する事は不可能である。

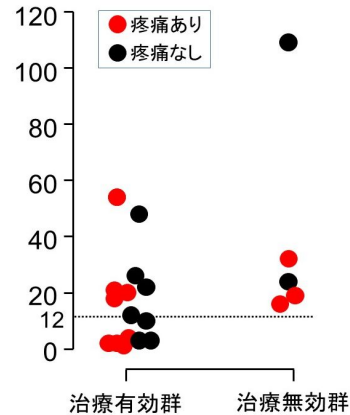


図1 発症 - 治療期間と治療有効性の関係

次に、個々の末梢神経機能について検討した。橈骨神経機能について図2に示す。

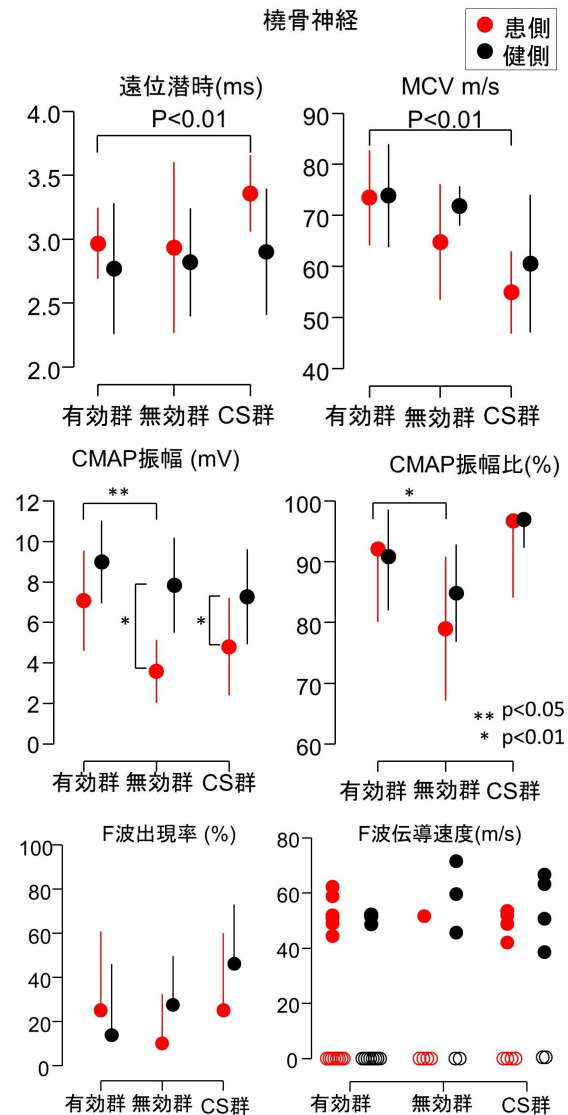


図2 各群の橈骨神経運動神経機能

橈骨神経機能については、近位筋の支配神経であり、尺骨神経正中神経よりも近位筋の障害を反映すると考えられるが、CS群では患側のDL、MCVがBP治療有効群よりも延

長していた。これはCSよりもBP群の方が末梢神経障害を病態としていると推測されることと合致しておらず、CSではより遠位まで変性が波及する事を疑わせる。一方、CMAP振幅は治療反応群のみで、患側健側で振幅の差がなかった。(左右比 有効群 0.89 ± 0.22 ns、無効群 0.52 ± 0.31 $p=0.02$)。患側のCMAP、CMAP振幅比(近位/遠位)は無効群で有効群より低下していた。F波出現率伝導側は3群友に低下しており、特にF波については健側患側共に消失している症例が多かった。感覚神経機能についてはSNAP振幅、SCVともに3群間で差はなかった。

一方、正中神経および尺骨神経の神経機能についてはいずれもDLが治療無効群では有効群よりも延長していた以外、相関は認められなかった。

以上から、治療有効群と無効群を明確に判別する指標はなかったが、治療無効群では橈骨神経 CMAP 振幅比が低下しており、conduction block が上腕部橈骨神経に潜在することが推測されるが、以下の臨床的な重要性を明らかにすることができた。発症から3ヶ月以内治療を行った例は全例で治療に反応する可能性が極めて高い。発症後3-12ヶ月に治療を開始した症例でも半数以上は治療に反応するため治療を試みる意義はある。疼痛の有無は治療効果とは関連がなく、治療有効群では橈骨・正中・尺骨神経のいずれでも、神経伝導機能指標の多くが正常に保たれている例が多かった。橈骨神経刺激による遠位部 CMAP 振幅の減少している症例では治療反応性が低いことが多い。

(2) 遠位側障害における定量的感覚機能と神経生理学的末梢神経機能評価と関連

これまでの遠位部感覚神経機能は定量が殆ど行われておらず、神経生理検査指標との対比は不十分であった。今回、自動感覚閾値測定器を用いた自覚的感覚機能と神経伝導機能を、感覚障害のある ATTR Val30Met 変異による家族性アミロイドポリニューロパチー患者33名を対象に定量的に比較した。感覚閾値定量はCASE IVを用いて振動刺激の自覚閾値(vibration detection threshold, VDT)を第2指、母趾背側で、冷却温度変化の自覚閾値(cooling detection threshold, CDT)を手背、足背で、visual analog scale 5となる痛覚を感じる温度刺激(heat pain 5/10, HP5)を計測した。感覚神経伝導機能は尺骨・腓腹神経最大感覚神経伝導速度(SCV)、感覚神経活動電位振幅(SNAP)を計測し、各々の関連を比較した。

対象となる症例の各指標は表2に示したとおりであるが、SCV・SNAPは上下肢共に低下している症例が多数を占めていた。足背では手背で過敏であった症例以外では顕著(97%以上)に低下していた。HP5は手背、足背ともに過敏から低下まで広範に分布していた。

表2 感覚神経伝導機能と定量的感覚機能

	SCV (m/s)	SNAP (μ V)	VDT (%)	CDT (%)	HP5 (%)
上肢	46.5 ± 12.9	8.55 ± 6.8	95 ± 10	72 ± 32	44 ± 38
下肢	31.1 ± 23.7	5.0 ± 6.9	97 ± 5	93 ± 17	70 ± 35

(VDT、CDT、HP5は正常者の分布におけるパーセンタイルで示している(+1sd=68%、+2df=95%)。)

これらの指標の相互の関連を以下の図に示す。

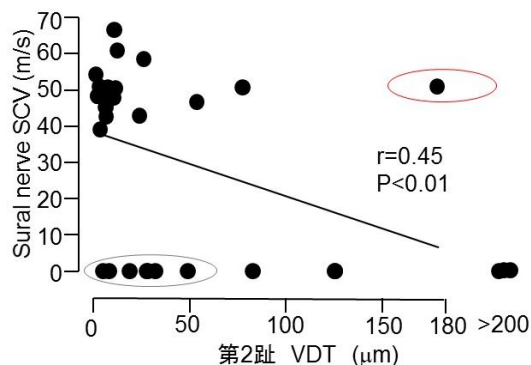


図3 下肢VDTと腓腹神経SCVの関係

図3に示すように、振動覚(VDT)の低下とSCVには相関が見られた。しかし、楕円に囲まれたように両者に乖離の生じている症例もみられた。

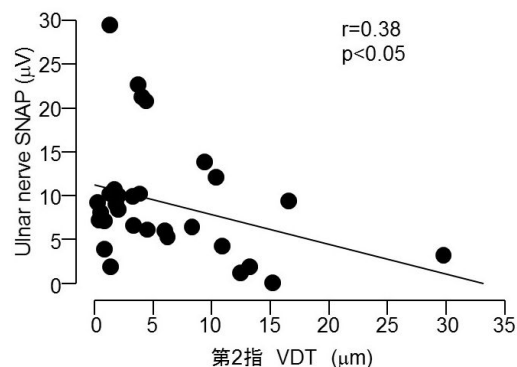


図4 上肢VDTと尺骨神経SNAP振幅の関係

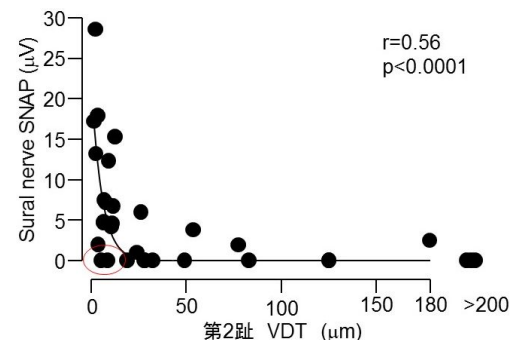


図5 下肢VDTと腓腹神経SNAPの関係

図4,5に示すようにVDTとSNAPの間にも相関がみられた。VDTは大径線維の機能の反映であると考えられることからこれらにつ

いては明らかな相関が存在することが予測されたが例外も多い事が示された。

次に冷却感覚閾値（CDT）との関連について図示する。

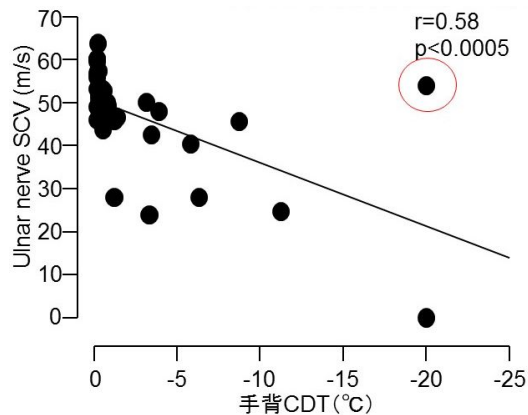


図6 手背 CDT と尺骨神経 SCV の関係

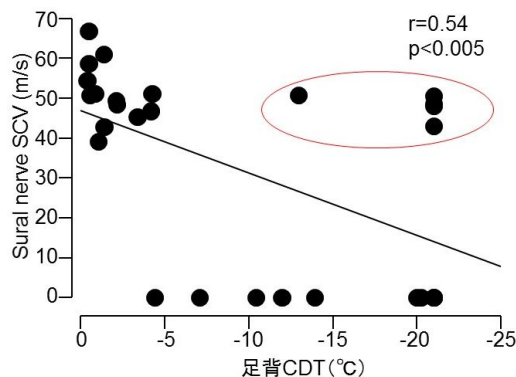


図7 足背 CDT と腓腹神経 SCV の関係

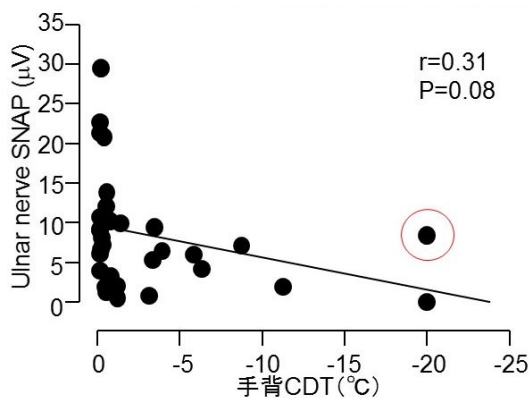


図8 手背 CDT と尺骨神経 SNAP 振幅の関係

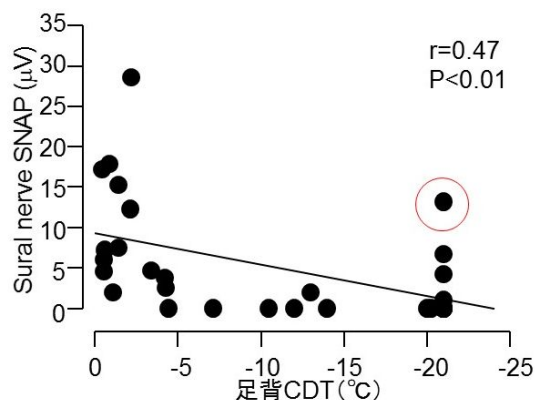


図9 足背 CDT と腓腹神経 SNAP 振幅の関係

冷却感覚閾値 CDT の低下は図6-9に示すように、SCV、SNAP の低下と相関していた。しかし、VDTと同様に で囲まれているように、感覚が低下しているにもかかわらず、SCV や SNAP 振幅が保たれている症例があることも示された。

次に VAS5/10 の痛覚刺激強度（HP5）と SCV・SNAP 振幅との関係を図10, 11に示す。

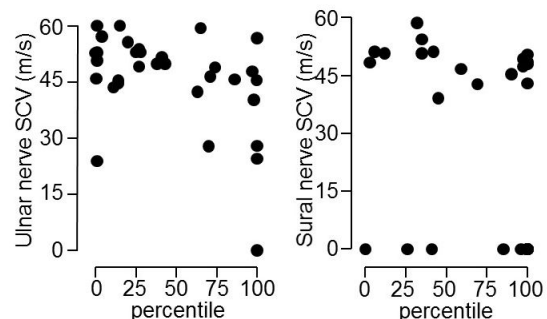


図10 HP5 と感覚神経伝導速度の関係
(左：尺骨神経、右：腓腹神経)

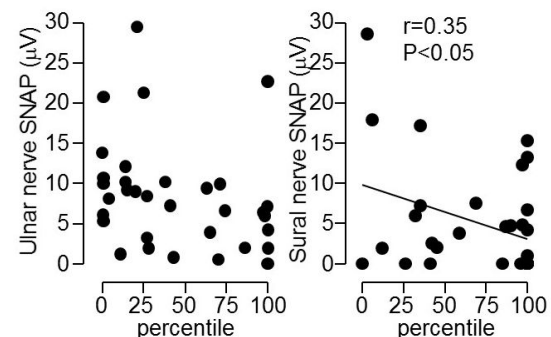


図11 HP5 と感覚神経 SNAP 振幅の関係
(左：尺骨神経、右：腓腹神経)

温熱刺激との関連では図11(右)に示す様に足背の痛覚と SNAP 振幅のみに弱い相関が見られた。また、SCV 正常例では痛覚過敏を示すことが多く、そのような症例では SNAP 振幅が低下している事が多かった。SCV・SNAP が共に低下している症例では痛覚過敏・鈍麻を示す症例が多かった。

以上をまとめると、1) SCV・SNAP 振幅は大径有髄線維の機能を反映していると考えられ、QST の中出も微細な振動・温度覚の伝導経路では大径線維が重要である。2) しかし、両者に相関はみられるものの、全く合致しない症例もみられる。3) 温熱刺激による痛覚は SCV、SNAP が正常な症例では痛覚過敏を示す症例が多かった。4) 感覚神経伝導機能が正常であっても、QST で評価する感覚機能は異常であることが多い。5) QST の評価は大径線維の機能についても、SCV・SNAP 振幅では代用できない。6) 痛覚の伝導機能については他の評価法が必要である。これについては新たに開発された C 線維伝導評価法を応用することが期待される。

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)

[学会発表](計 5 件)

森田洋、小平農、日根野晃代、関島良樹、池田修一 定量的感覚検査の神経生理検査としての意義 第 44 回日本臨床神経生理学会 学術大会 2014.11.19、福岡市、福岡国際会議場

森田洋、日根野晃代、関島良樹、池田修一 定量的感覚検査と感覚神経伝導機能の関係 第 53 回日本神経学会学術大会 2014 年 5 月 31 日、福岡市、福岡国際会議場

福島和広、森田洋、池田修一 特発性神経痛性筋萎縮症 (Idiopathic neuralgic amyotrophy)における腕神経叢 STIR-MRI の特徴 第 24 回日本末梢神経学会学術集会 2013 年 8 月 23 日、新潟市、朱鷺メッセ

森田洋、日根野晃代、福島和広、池田修一 Brachial plexonopathy の抗免疫療法に対する反応性と神経伝導機能の関連性の検討 日本神経学会総会第 53 回日本神経学会学術大会 2012 年 5 月 23 日 東京都、東京国際フォーラム

福島和広、日根野晃代、森田洋、池田修一 神経痛性筋萎縮症における臨床像と STIR-MRI 所見との対応の検討 第 53 回日本神経学会学術大会 2012 年 5 月 23 日 東京都、東京国際フォーラム

6. 研究組織

(1)研究代表者

森田 洋 (MORITA, Hiroshi)
信州大学・学術研究院医学系 (医学部附属病院)・准教授
研究者番号：10262718

(3)連携研究者

池田 修一 (Ikeda, Shu-ichi)
信州大学学術研究院医学系・教授
研究者番号：60135134

日根野 晃代 (HINENO, Akiyo)
信州大学・医学部附属病院・特任研究員
研究者番号：20596366

(4)研究協力者

小平 農 (KODAIRA, Minori)
信州大学・学術研究院医学系・助教
研究者番号：60648012