

Fig. 4. Contributions of A) lateral and B) deltoid ligaments to ankle joint stability, 5 N load. Primary restraints provide more than 50% of the stability in a given condition. (Statistically significant differences, *, $P < 0.05$.)

were consistent and the deltoid ligament contributed approximately 45% of the restraint to anterior translation. However, Harper also reported that posterior instability of the ankle did not increase after division of the deltoid ligament, contrary to our findings. We determined that the deltoid ligament was the primary restraint to

posterior translation for the unloaded ankle. He measured the maximum amount of direct talar excursion with a caliper (0.5 mm increments) during manual stress, but the magnitudes of the applied forces were not described for each test. As Fig. 2 demonstrates, the force and stiffness decreased after ligament sectioning. If further force was applied, an increase in posterior displacement would be expected.

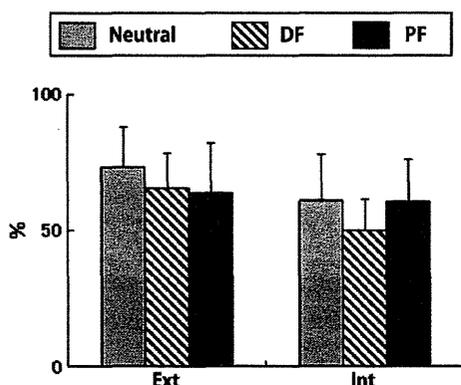


Fig. 5. Contribution of articular geometry to rotation stability of ankle joint, 700 N load.

During internal–external rotation, both the lateral and deltoid ligaments were responsible for restricting both directions of rotation for the unloaded ankle. If either of the ligaments were ruptured, rotational stability would be greatly reduced. Stormont et al. (1985) demonstrated the effect of serial sectioning of the ankle ligaments for the unloaded ankle for 3 ankle positions (plantarflexion, neutral and dorsiflexion). For internal rotation, the anterior talofibular ligament was the primary restraint in the plantar ankle position and the deltoid ligament was the primary restraint for the neutral and dorsiflexed position. For external rotation, the calcaneofibular ligament was the primary restraint for all three ankle positions. Rasmussen et al. studied the function of specific components of the lateral and deltoid ligaments (Rasmussen, 1985; Rasmussen et al., 1983). They reported that for the lateral ligaments, the anterior talofibular ligament primarily restricted internal rotation and combined cutting of the calcaneofibular and posterior talofibular ligament resulted in an increased

external rotation. For the deltoid ligament, the anterior and intermediate tibiotalar ligaments, in combination, controlled both external and, together with the anterior talofibular ligament, internal rotation of the talus. These studies suggested that cooperative function of both the lateral and deltoid ligaments was essential to provide internal and external rotation stability of the talus in the ankle mortise.

Under simulated physiologic loading (700 N), the articular surface accounted for 100% of stability in translation and 60% in external–internal rotation. Several studies support the importance of axial load for ankle stability (Glasgow et al., 1980; Liu et al., 2000; McCullough and Burge, 1980; Rasmussen, 1985; Stiehl et al., 1993; Stormont et al., 1985; Tochigi et al., 2006). Stiehl et al. (1993) tested two axial loading conditions and showed that increased axial load increased stability. Anterior–posterior translation at a 150 N translation force was 8 mm during a 147 N axial load and reduced significantly to 4 mm with an increased axial load of 686 N. Two other cadaver studies reported articular contribution to ankle stability (Stormont et al., 1985; Tochigi et al., 2006). Stormont et al. (1985) reported that the articular surface accounted for 100% of version stability and 30% of stability in external–internal rotation for a 670 N applied axial load. The range of the torque applied manually was between 3.36 Nm and 3.98 Nm in their study which is greater than the 2.5 Nm limit set in the present study. Their lower reported articular contribution for external–internal rotation stability compared to our result (60%) may be due to this higher torque, which results in larger magnitudes of rotation and consequently, the contribution of the ligaments to ankle stability may increase. Tochigi et al. (2006) reported that the articular surface accounted for 70% of anterior/posterior stability, 50% of version stability and 30% of stability in external–internal rotation for a 600 N applied axial load. They measured contact stress in the tibiotalar articulation by a real-time contact-stress sensor. Contribution of articular geometry was calculated by analyzing the contact-stress changes due to secondary loading (anterior/posterior force, eversion/inversion torque, or external/internal rotation torque) with a computer model of ankle geometry. Their study did not include the effect of the talomalleolar articulations. These two studies (Stormont et al., 1985; Tochigi et al., 2006) and the current study analyzed contribution of joint structures to ankle stability. Conclusions from all three studies were consistent.

There are limitations of this study. The mean age of the cadaveric specimens was elderly and may not represent results from a younger population. Inversion–eversion stability was not included in our experimental protocol. Finally, we did not specifically examine the effects of muscle activity to stability were excluded or load the ankles dynamically.

Understanding the contribution of supporting elements to ankle stability is not only important in modeling the ankle and foot, but also is of importance clinically. Joint injuries such as displaced intra-articular fractures should be restored to anatomic alignment, in order to preserve joint stability. Insufficiency of the lateral and/or deltoid ligaments has an effect upon joint stability in multiple planes and efforts should be directed towards restoring normal ankle ligament function. Reconstruction of the ankle joint with total ankle arthroplasty is dependent upon successful restoration of ankle ligament stability. In the normal ankle, various ligaments and articular geometry interact to stabilize the joint for a wide range of loading and functional requirements. Injury or loss of supporting structures has the potential of disturbing functional stability. When primary joint stability is lost, impaired function may result. This study demonstrated the primary contribution that ankle geometry provided to stability of the ankle under physiologic loads.

In conclusion, there are many factors affecting stability of the ankle joint. There is no single factor that is most important. The contribution of each of these supporting elements is dependent upon the ground condition, loading level, the direction the forces applied and the degree of loading.

Conflict of interest statement

The authors have no conflict of interest regarding any of the material in the manuscript and meet the criteria for authorship as defined in the submission guidelines.

Acknowledgement

The support of a grant from the American Orthopaedic Foot and Ankle Society is gratefully acknowledged.

References

- Bahr, R., Pena, F., Shine, J., Lew, W.D., Lindquist, C., Tyrdal, S., et al., 1997. Mechanics of the anterior drawer and talar tilt tests. A cadaveric study of lateral ligament injuries of the ankle. *Acta Orthop. Scand.* 68, 435–441.
- Barnett, C.H., Napier, J.R., 1952. The axis of rotation at the ankle joint in man. Its influence upon the form of the talus and the mobility of the fibula. *J. Anat.* 86, 1–9.
- Berglund, L.J., Samson, M., An, K.N., 1994. Four axial structural and material test machine. *Biomed. Sci. Instrum.* 30, 213–217.
- Bulucu, C., Thomas, K.A., Halvorson, T.L., Cook, S.D., 1991. Biomechanical evaluation of the anterior drawer test: the contribution of the lateral ankle ligaments. *Foot Ankle* 11, 389–393.
- Butler, D.L., Noyes, F.R., Grood, E.S., 1980. Ligamentous restraints to anterior–posterior drawer in the human knee. A biomechanical study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 62, 259–270.
- Cass, J.R., Settles, H., 1994. Ankle instability: in vitro kinematics in response to axial load. *Foot Ankle Int.* 15, 134–140.
- Close, R., 1956. Some applications of the functional anatomy of the ankle joint. *J. Bone Joint Surg. Am.* 38, 761–781.
- Glasgow, M., Jackson, A., Jamieson, A.M., 1980. Instability of the ankle after injury to the lateral ligament. *J. Bone Joint Surg. Br.* 62, 196–200.
- Halder, A.M., Kuhl, S.G., Zobitz, M.E., Larson, D., An, K.N., 2001. Effects of the glenoid labrum and glenohumeral abduction on stability of the shoulder joint through concavity-compression: an in vitro study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 83, 1062–1069.
- Harper, M.C., 1987. Deltoid ligament: an anatomical evaluation of function. *Foot Ankle* 8, 19–22.
- Harper, M.C., 1990. Talar shift. The stabilizing role of the medial, lateral and posterior ankle structures. *Clin. Orthop.* 257, 177–183.
- Haugstvedt, J.R., Berger, R.A., Berglund, L.J., Neal, P.D., Sabick, M.B., 2002. An analysis of the constraint properties of the distal radioulnar ligament attachments to the ulna. *J. Hand Surg. Am.* 27, 61–67.
- Hollis, J.M., Blasler, R.D., Flahiff, C.M., 1995. Simulated lateral ankle ligamentous injury. Change in ankle stability. *Am. J. Sports Med.* 23, 672–677.
- Itoi, E., Lee, S.B., Berglund, L.J., Berge, L.L., An, K.N., 2000. The effect of a glenoid defect on anteroinferior stability of the shoulder after Bankart repair: a cadaveric study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 82, 35–46.
- Johnson, E.E., Markolf, K.L., 1983. The contribution of the anterior talofibular ligament to ankle laxity. *J. Bone Joint Surg. Am.* 65, 81–88.
- Knutson, J.S., Kilgore, K.L., Mansour, J.M., Crago, P.E., 2000. Intrinsic and extrinsic contributions to the passive moment at the metacarpophalangeal joint. *J. Biomech.* 33, 1675–1681.
- Larsen, E., 1986. Experimental instability of the ankle. A radiographic investigation. *Clin. Orthop.* 204, 193–200.
- Liu, W., Maitland, M.E., Nigg, B.M., 2000. The effect of axial load on the in vivo anterior drawer test of the ankle joint complex. *Foot Ankle Int.* 21, 420–426.
- Mack, R.P., 1982. Ankle injuries in athletics. *Clin. Sports Med.* 1, 71–84.
- McCullough, C.J., Burge, P.D., 1980. Rotatory stability of the load-bearing ankle. An experimental study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 62, 460–464.
- Minami, A., An, K.N., Cooney III, W.P., Linscheid, R.L., Chao, E.Y., 1985. Ligament stability of the metacarpophalangeal joint: a biomechanical study. *J. Hand Surg. Am.* 10, 255–260.
- Morrey, B.F., An, K.N., 1983. Articular and ligamentous contributions to the stability of the elbow joint. *Am. J. Sports Med.* 11, 315–319.
- Rasmussen, O., 1985. Stability of the ankle joint. Analysis of the function and traumatology of the ankle ligaments. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 211, 1–75.
- Rasmussen, O., Kromann-Andersen, C., Boe, S., 1983. Deltoid ligament. Functional analysis of the medial collateral ligamentous apparatus of the ankle joint. *Acta Orthop. Scand.* 54, 36–44.
- Ritt, M.J., Bishop, A.T., Berger, R.A., Linscheid, R.L., Berglund, L.J., An, K.N., 1998. Lunotriquetral ligament properties: a comparison of three anatomic subregions. *J. Hand Surg. Am.* 23, 425–431.
- Simonsen, E.B., Dyhre-Poulsen, P., Voigt, M., Aagaard, P., Sjogaard, G., Bojsen-Moller, F., 1995. Bone-on-bone forces during loaded and unloaded walking. *Acta Anat. (Basel)* 152, 133–142.
- Stiehl, J.B., 1991. *Inman's Joints of the Ankle*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Stiehl, J.B., Skrade, D.A., Needleman, R.L., Scheidt, K.B., 1993. Effect of axial load and ankle position on ankle stability. *J. Orthop. Trauma* 7, 72–77.
- Stormont, D.M., Morrey, B.F., An, K.N., Cass, J.R., 1985. Stability of the loaded ankle. Relation between articular restraint and primary and secondary static restraints. *Am. J. Sports Med.* 13, 295–300.

- Stuart, P.R., Berger, R.A., Linscheid, R.L., An, K.N., 2000. The dorsopalmar stability of the distal radioulnar joint. *J. Hand Surg. Am.* 25, 689–699.
- Tochigi, Y., Rudert, J.M., Saltzman, C.L., Amendola, A., Brown, T.D., 2006. Contribution of articular surface geometry to ankle stability. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88, 2704–2713.
- Watanabe, K., Crevoisier, X.M., Kitaoka, H.B., Zhao, K.D., Berglund, L.J., Kaufman, K.R., et al., 2009. Analysis of joint laxity after total ankle arthroplasty: cadaver study. *Clin. Biomech.* 24, 655–660.
- Waterman, B.R., Owens, B.D., Davey, S., Zacchilli, M.A., Belmont Jr., P.F., 2010. The epidemiology of ankle sprains in the United States. *J. Bone Joint Surg. Am.* 92, 2279–2284.
- Yeung, M.S., Chan, K.M., So, C.H., Yuan, W.Y., 1994. An epidemiological survey on ankle sprain. *Br. J. Sports Med.* 28, 112–116.

《症例報告》

腕神経叢損傷後の複合性局所疼痛症候群に ドラッグチャレンジテストが有用であった1例

蜂須賀明子* 松嶋 康之* 蜂須賀研二*

Efficacy of Pharmacological Classification of Complex Regional Pain Syndrome caused by Brachial Plexus Injury : A Case Report

Akiko HACHISUKA, * Yasuyuki MATSUSHIMA, * Kenji HACHISUKA*

Abstract : Pharmacological classification, based on a so-called drug challenge test (DCT), is one method to evaluate intractable pain following experimental administration of medicines. In this scenario, the appropriate medicine is prescribed for a patient with intractable pain based on the result of the DCT. A 61-year-old man was healthy until 2003, when he sustained a brachial plexus injury caused by a gas explosion. He had experienced fulgurant pain in his left upper limb since 2006, and had undergone stellate ganglion blocks, and treatment with amitriptyline. He was admitted for further treatment in 2010 because these treatments did not alleviate his fulgurant pain. He could not move his shoulder, elbow, wrist and fingers because of severe paralysis and arthrodesis of his left shoulder joint, and complained of fulgurant pain and persistent dullness in his left upper limb. He was diagnosed to have complex regional pain syndrome (CRPS) due to the brachial plexus injury, and electromyographic examinations showed evidence of a partial re-growth after sural nerve transplantation. Gabapentin was prescribed for the patient's CRPS based on the remarkable effect of thiamilal on this fulgurant pain. The frequency of the fulgurant pain decreased following the initiation of gabapentin therapy, and the persistent dullness disappeared. DCT is recommended for patients with intractable pain such as CRPS, in addition to neurological and electromyographic examinations, in order to elucidate the details of the pain and select the appropriate medication. (*Jpn J Rehabil Med* 2012 ; 49 : 512-517)

Key words : ドラッグチャレンジテスト (drug challenge test, pharmacological classification), 腕神経叢損傷 (brachial plexus injury) 複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome), 神経障害性疼痛 (neuropathic pain), ガバペンチン (gabapentin)

はじめに

ドラッグチャレンジテスト (Drug challenge test, 以下 DCT) は、疼痛の作用機序を鑑別し、適切な治療法を迅速に見出す試験である。DCT は和製英語で、欧米では pharmacological classification¹⁾, pharmacological characterization²⁾ などと表現され、本邦では薬理学的疼痛機序判別試験とも言われる。その名の通り、作用機序の異なる薬剤を1日1薬剤のペースで静

脈内投与を行い、有効な薬物があれば同じ作用機序の内服薬や神経ブロック等を行うことで疼痛の改善が期待できる。試験薬剤は、モルヒネ、ケタミン、フェントラミン、リドカイン、チアミラール、クロルプラミン等^{3,4)}があり、モルヒネ、ケタミン、チアミラールは入院で行うよう推奨されている。効果判定は開始時の痛みを10とした疼痛緩解スコア (pain relief score : PRS) を用い、生理食塩水及び試験薬剤で投与前、投与1分後、投与5分後に評価し、PRS 0~2を著効、

2012年3月14日受付, 2012年7月25日受理

* 産業医科大学リハビリテーション医学講座/〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health
E-mail : akih815@med.uoeh-u.ac.jp

PRS 3～6 を有効と判定する^{3,4)}。

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) をはじめとした神経障害性疼痛は、しばしば通常の疼痛治療に抵抗性を示す。神経障害性疼痛は、リハビリテーション (以下、リハ) においても大きな阻害因子となり患者の日常生活動作 (ADL) や生活の質の低下につながるため、その診断及び治療はリハ科医にとって非常に重要である。しかし、これまで麻酔科領域を中心に神経障害性疼痛に対する DCT についての報告はあるが⁵⁾、リハ分野での報告や電気生理学的検査を合わせた検討は稀である⁶⁾。疼痛発生機序解明のため、診察や筋電図検査と合わせて DCT を行うことで、CRPS を含めた神経障害性疼痛に対するより正確な診断や治療が可能となる。

症 例

症 例：61 歳，男性。

主 訴：左上肢の異常感覚。

現病歴：2003 年，ガス爆発による左上肢不全切断を受傷し，血管吻合術及び腕神経叢損傷 (全型) に対し腓腹神経移植を行った。2004 年，右上肢の握力が低下し，頸部椎間板ヘルニアの診断で頸椎後方拡大術を，2005 年，左肘受動術及び左肩関節固定術を受けた。2006 年，左上肢に電撃痛と違和感が出現した。2007 年 4 月まで専門施設でリハを行い，ADL は自立したが疼痛は徐々に増悪し，星状神経節ブロックやアミトリプチリン内服を行うも無効であり，2010 年 6 月，障害評価及び加療目的で当科を紹介され，入院となった。

職業歴：元化学工場勤務。

生活歴：喫煙歴なし，機会飲酒。

身体所見：意識は清明で，脳神経系に明らかな異常はなかった。左肩関節固定術後，左肘関節受動術後，頸椎後方拡大術後の状態で，左腋窩から頸部，後頸部に手術痕を認めた。皮膚は，左上肢は淡紅色で菲薄化し，右側と比較して低温で発汗低下を認め，左手は夏場も手袋を使用していた。左肩甲帯から上肢にかけて中等度の筋萎縮を認めた。関節可動域は，左肩関節：屈曲 0°，伸展 0°，外転 30°，左肘関節：屈曲 60°，伸展 -30°，手関節：屈曲 40°，伸展 -10°であった。徒手筋力テストは，左肩関節固定術の影響で正確な評価は困難であったが，左側で菱形筋 4，前鋸筋 4-，棘上筋 2，棘下筋 2，大胸筋 (鎖骨枝) 2，三角筋 1 で

あったが，その他の左上肢筋は 0 であった。反射は左上肢で消失し，Horner 徴候や Tinel 徴候はなかった。感覚系は，左上肢は表在覚・深部覚ともほぼ脱失し，左上腕内側に一部触覚が 1/10 程度残存していた。また異常感覚は，左頸部から手指への電撃痛 (100 回/日，持続時間 20 秒程) と，持続する左上肢の重い感じを訴えた。Barthel Index 100 点と日常生活動作は自立していたが，異常感覚により日常生活で動作の中断を余儀なくされることがあった。

神経心理学的検査：Self-rating Depression Scale 39 点 (神経症下限)，Mini-International Neuropsychiatric Interview 0 点 (カットオフ 0 点)，Apathy scale 11/46 点 (カットオフ 16 点)，でありうつやアパシーはなかった。

CRPS 診断基準：厚生労働省 CRPS 研究班が提唱する臨床用 CRPS 判定指標⁷⁾ は，臨床症状 5 項目 (1. 皮膚・爪・毛のうちいずれかに萎縮性変化，2. 関節可動域制限，3. アロディニアや痛覚過敏，4. 発汗の亢進ないしは低下，5. 浮腫) について，A. 病期いずれかの時期に自覚症状として 2 項目以上該当する，B. 診察時に以下の他覚所見の項目を 2 項目以上該当する，A.B. いずれも満たす場合とされる。本症例は，経過中及び診察時に浮腫以外の皮膚の萎縮性変化，関節可動域制限，異常感覚，発汗低下を認め，A.B. 各 5 項目中 4 項目を満たし臨床的に CRPS と診断した。

画像所見：頸椎 X 線写真は左 C 6/7 で椎間孔狭小化を認め，左肩関節は固定術後の状態であった。

電気生理学的所見 (左上肢)：神経伝導検査：左正中神経及び尺骨神経は，運動神経，感覚神経とも誘発不能であった。針筋電図：前鋸筋，棘下筋，三角筋，上腕二頭筋，上腕三頭筋，円回内筋，第一背側骨間筋と広範囲に脱神経所見を認めた。三角筋，上腕二頭筋，円回内筋，第一背側骨間筋では随意収縮がみられず，一方で前鋸筋，大菱形筋，棘下筋，上腕三頭筋では多相性電位を含む少数の運動単位が観察された (表)。

経 過：臨床所見及び電気生理学的検査から本症例の腕神経叢損傷は全型であるが，C 5 の上神経幹及び橈骨神経領域で一部機能が残存していた。受傷当時の術中所見では C 5 のみ神経根残存が確認され，長野の分類⁸⁾ では，C 5 は Zone II B 損傷，C 6 から Th 1 は Zone I 損傷であった。そこに，C 5 神経根から上・中・下神経幹へ橋渡しするように腓腹神経移植が行わ

表 針筋電図所見

被検筋	主な支配神経	安静時				随意収縮時			
		Ins. Act.	Fib.	P-w.	Fasc.	Normal MUP	Polys.	Amp (μV)	Duration (msec)
前鋸筋	C5. 6. 7	→	2+	0	0	1	2-3	200-400	6-8
大菱形筋	C5	安静不能				1	2-3	1 K	8-10
棘下筋	C5	→	2+	0	0	1-2	0	400	6-8
三角筋	C5	→	2+	1+	0	Electrical silence			
上腕二頭筋	C5. 6	→	2+	0	0	Electrical silence			
上腕三頭筋	C7	→	1+	0	0	1	0	400-800	8
円回内筋	C6	→	2+	1+	0	Electrical silence			
第1背側骨間筋	C8	→	2+	0	0	Electrical silence			
傍脊柱筋 (C6.7)	C6. 7	→	0	0	0	2	1-2	400-800	6-8

Ins. Act. : Insertional activity, Fib. : Fibrillation potential, P-w. : Positive sharp wave, Fasc. : Fasciculation potential, MUP : Motor unit potential, Polys. : Polyphasic action potential

左肩甲帯から上肢にかけて広範な施行筋で脱神経所見があり，前鋸筋，大菱形筋，棘下筋，上腕三頭筋で随意収縮による少量の正常な運動単位出現を認めた。

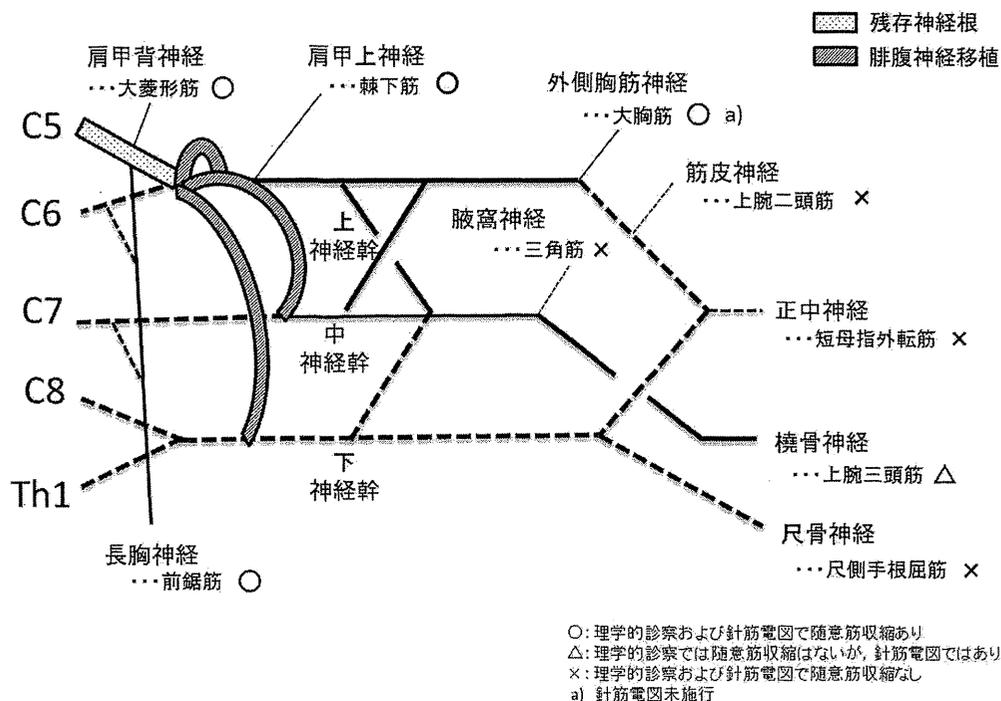


図1 腕神経叢麻痺の損傷部位

受傷時はC5神経根のみ残存しており，C5から上・中・下神経幹へ橋渡しするように腓腹神経移植が行われた。今回，前鋸筋，大菱形筋，棘下筋，上腕三頭筋で随意運動を認め，腕神経叢損傷全型が腓腹神経移植に伴う神経再生で一部回復した状態であった。

れた。棘下筋，大胸筋（鎖骨枝），上腕三頭筋での損傷高位に一致しない随意収縮所見や，左上腕内側で一部触覚を認めたことは，腓腹神経移植に伴う神経再生によるものと推定した（図1）。以上より，現在の所見は，左腕神経叢損傷（全型）が腓腹神経移植に伴う神経再生で一部回復した状態であり，疼痛は腕神経叢損傷に伴うCRPSと診断した。

次に，CRPSによる疼痛の発生機序解明及び治療目的にDCTを行った。治療歴や今後の治療利便性を考慮し，本症例ではリドカイン（1 mg/kg+1 mg/kg/30 min 点滴），チアミラール（50 mg/回 静注 最大150 mg），クロルプラミン（25 mg/125 ml 生理食塩水/2 hr 点滴）を用いた。プラセボ投与時はいずれも症状の改善はなく，薬剤投与時にチアミラールのみ著効

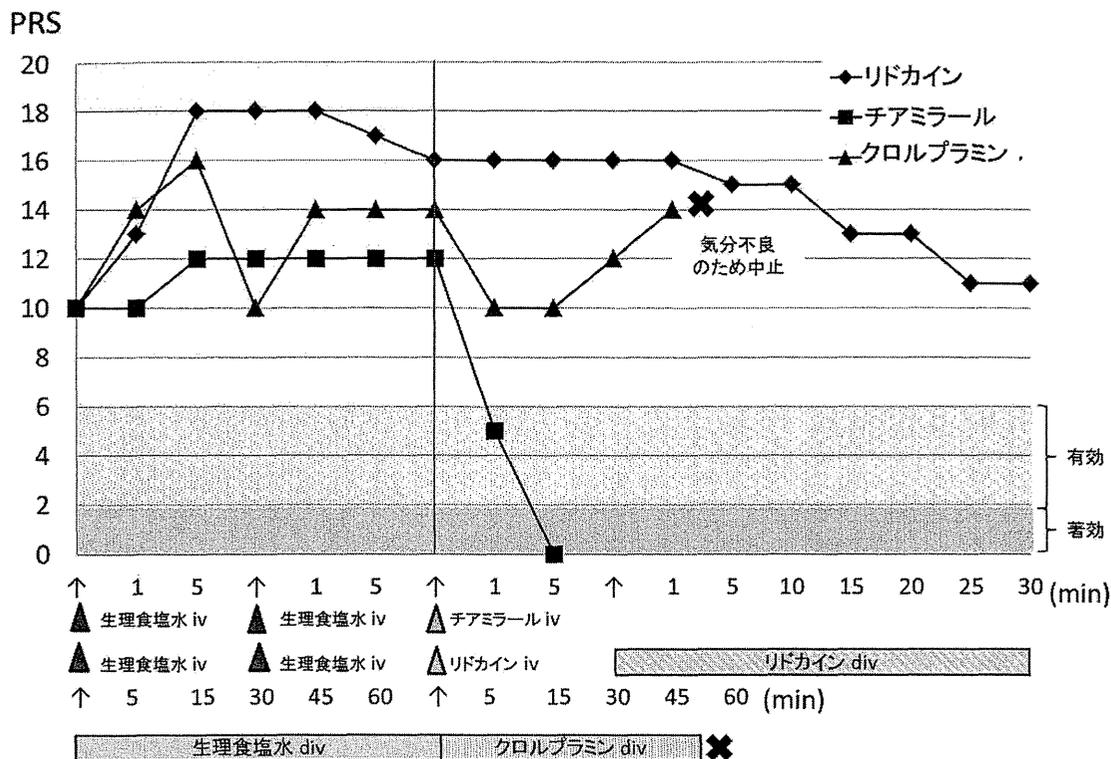


図2 DCT結果

今回DCTでは、リドカイン、チアミラール、クロルプラミンを用いた。リドカインやクロルプラミンでは、疼痛の増悪や気分不良がみられたが、チアミラールは薬剤投与5分後に疼痛が消失した。

し、クロルプラミンは気分不良を生じ投与を中止した(図2)。末梢性神経障害性疼痛の保険適応薬としてプレガバリンが登場したが(2010年10月承認)、DCT実施当時は未承認であり当院未採用であったため、ガバペンチン(ガバペン®)1日600mgで治療を開始した。ガバペンチン内服開始後、速やかに症状は改善し、副作用はなく本人の満足度も高かった。内服前後で、電撃痛の回数は100回/日から10回/日未満へ減少し、持続時間が短縮したことを自覚した。また、左上肢の重い感じは、入院時を10として0まで消失改善した。入院中、肩甲帯周囲筋(菱形筋・前鋸筋・僧帽筋)を中心にバイオフィードバックを用いた筋力強化⁹⁾などのリハを行った。ガバペンチン600mg/日内服を継続し症状の増悪はなく、当科退院後、外来で経過観察を行っている。

考 察

DCTは、個々の疼痛作用機序を鑑別して適切な治療法を迅速に見出し、診断的及び治療的価値を持つ。DCTの利点は、1) 診断および治療の精度向上、2) 診

断から治療までの時間短縮、3) コンプライアンス向上が挙げられる。本症例は、難治性で長い治療歴があるが効果が不十分であり、当院介入開始時から詳細な検査や診断が求められた。今回DCTを用いて、神経学的診察、電気生理学的検査と組み合わせて総合的に判断する事により、腕神経叢損傷の部位診断と評価、疼痛発生機序の推定、治療法選択と効果確認を含むリハを効率的に実施できた。患者としては、疼痛を客観的に捉え効果を確認することで内服コンプライアンスが向上し満足度も高かった。治療者としては、DCT著効薬の疼痛改善効果は劇的で、自信を持って選択した内服薬を勧めることができた。DCTの欠点は、各試験薬剤の副作用があり、特にモルヒネ、ケタミン、チオペンタールはその副作用から入院で施行するよう推奨されている。今回、クロルプラミン投与時に気分不良が出現したが、薬剤投与中止し速やかに症状は改善し、重篤な副作用はなかった。また、難治性疼痛の中には、DCTで疼痛作用機序を同定できない場合もある。

その他に、神経障害性疼痛の薬物治療として、神経

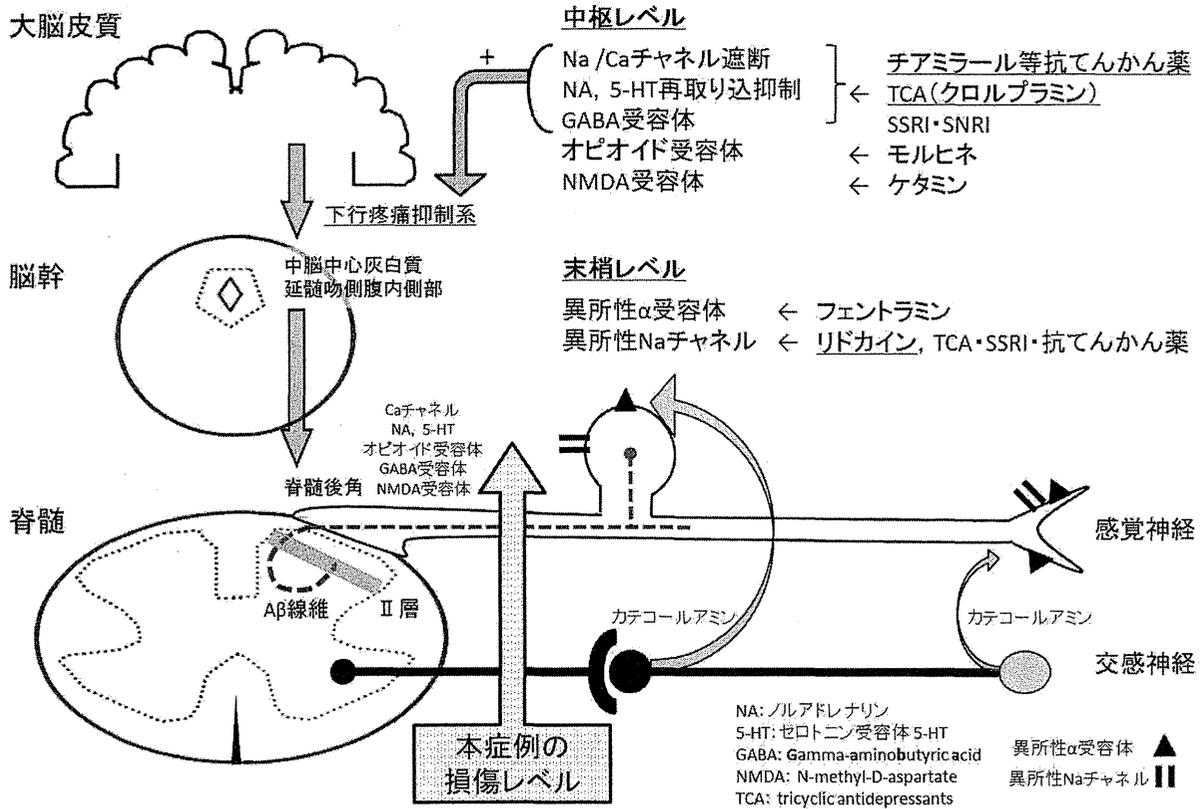


図3 DCT使用薬剤と鎮痛作用機序 (文献10, 文献12より引用改変)

神経障害性疼痛の発生機序と、DCT作用点及び治療薬を示す(下線で示す薬剤は、今回DCTで使用したもの)。本症例は、診察所見や電気生理学的所見より図矢印部分での損傷と考えられた。損傷部位からも、末梢性作用機序のみでは効果が期待できず中枢性作用機序を持つ薬剤が必要と考えた。

障害性疼痛薬物療法ガイドライン¹⁰⁾に記載された神経障害性疼痛全般に対する薬物療法アルゴリズムでは、第一選択薬に三環系抗うつ薬、Caチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド(ガバペンチン、プレガバリン)、第二選択薬にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮抽出液含有製剤(ノイトロピン[®])、デュロキセチン、メキシレチン、第三選択薬に麻薬性鎮痛薬が推奨されている。ガイドラインに従えば、エビデンスに基づいたより確実性の高い治療の提供が可能となる。一方で、本症例のように患者数の少ない疾患では、エビデンスレベルの高い臨床試験が行えず、正確な鎮痛効果が反映されにくい問題点についても理解しておく必要がある。

神経障害性疼痛の発生機序は、異所性興奮、交感神経系の異常など末梢性機序と、下行性抑制系の異常・脊髄後角細胞の感作、A β 線維発芽など中枢性機序がある^{11,12)}。DCT試験薬剤毎の作用機序は、1)末梢性①リドカイン:Naチャネル阻害(主に侵害受容性一次脊髄後根神経節)、②フェントラミン:交感神経ブ

ロック、2)中枢性③モルヒネ:脊髄後角や脳幹レベルのオピオイド受容体活性化、④ケタミン:NMDA受容体拮抗、⑤チアミラール:GABA受容体活性化、Naチャネル・Caチャネル阻害(脊髄後角)、NMDA抑制、⑥クロルプラミン:5-HT・NA再取り込み阻害、ニューロンでのNaチャネル・Caチャネル阻害及びNMDA受容体阻害などが挙げられる^{5,11,13)}。しかし、抗うつ薬や抗てんかん薬の作用機序は解明されていない部分も多く、中枢性及び末梢性機序が複雑に関係して効果を発揮すると思われる^{11,13)}。本症例の腕神経叢損傷とDCT作用機序を検討すると、神経損傷は脊髄から神経根の移行部位で末梢性作用機序のみの薬剤は効果が乏しいと予測され、交感神経ブロックやDCTでリドカインが無効であったことと矛盾しない(図3)。しかし、損傷部位のみで中枢性作用機序を持つ薬剤を選択する判断は困難で、DCTを行くクロルプラミン無効、チアミラール有効の結果をもとにガバペンチンを選択することができた。CRPSを含む神経

障害性疼痛において、神経学的診察や電気生理学的診断と合わせてDCTを行うことで、多面的に病態を捉え、より正確な診断と症例に応じた個別的な治療が可能となる。

文 献

- 1) Yamamoto T, Katayama M, Hirayama T, Tsubokawa T : Pharmacological classification of central post-stroke pain : comparison with the result of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997 ; 72 : 5-12
- 2) De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G : Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 491 : 137-148
- 3) 小川節郎 : ドラッグチャレンジテスト. *ペインクリニック* 1999 ; 20 : S 75-S 80
- 4) 有田英子, 林田真和, 水野 樹, 小川節郎, 花岡一雄 : 薬理的疼痛機序判別試験 (ドラッグチャレンジテスト). *麻酔* 2008 ; 57 : 1330-1336
- 5) 林田真和, 有田英子, 花岡一雄 : CRPSの機序判別としての薬理的疼痛機序判別試験の役割—試験薬有用性の機序と試験結果に基づく薬物治療法選択—. *ペインクリニック* 2009 ; 30 : S 341-S 347
- 6) 生駒一憲 : Drug challenge test (DCT). *J Clin Rehabil* 2006 ; 15 : 1177-1179
- 7) 住谷昌彦, 柴田政彦, 眞下 節, 山田芳嗣 : 本邦におけるCRPSの判定指標. *日本臨床麻酔学会誌* 2010 ; 30 : 420-429
- 8) Nagano A, Ochiai N, Sugioka H, Hara T, Tsuyama N : Usefulness of myelography in brachial plexus injuries. *J Hand Surg Br* 1989 ; 14 : 59-64
- 9) 沖永修二 : 腕神経叢損傷 神経移植, 神経移行術. *J Clin Rehabil* 1995 ; 4 : 242-245
- 10) 一般社団法人日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編 : 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 真興交易(株)医学出版部, 東京, 2011
- 11) 端詰勝敬, 岩崎 愛, 久我原明朗 : 【神経障害性疼痛】治療 薬物療法 抗うつ薬. *Clin Neurosci* 2009 ; 27 : 552-553
- 12) 小川節郎 : 臨床からみた痛みの末梢機序. *Pharmacoaesthesiology* 2001 ; 13 : 18-22
- 13) 小幡英章, 林田健一郎 : CRPSの薬物療法 ガバペンチンと抗うつ薬. *ペインクリニック* 2009 ; 30 : S 380-S 388

42. ポストポリオ症候群のリハビリテーション*

伊藤英明¹⁾ 松嶋康之²⁾ 佐伯 覚¹⁾ 蜂須賀研二²⁾**Key Words** ポストポリオ症候群, 筋力低下, 過用, 装具, 残存機能**Q1** ポリオとは何か？
またポストポリオ症候群とは何か？

ポリオ（急性灰白髄炎）は、脊髄前角細胞や脳幹がポリオウイルスによって冒される疾患である。ポリオウイルスは抗原の相違からⅠ～Ⅲ型に分類され、ポリオ罹患者の多くは、Ⅰ型ウイルスが関与している。感染者の糞便などから手指や飲食物を通じての経口感染が主であり、咽頭や腸管内で増殖後、各リンパ節組織内でさらに増殖し血中に侵入する。脊髄前角細胞や脳幹部など神経組織との親和性が強い為、これらの運動神経を侵し、弛緩性麻痺や球麻痺をもたらす。しかし、中枢性の麻痺を生じるのは1～2%であり¹⁾、90～95%は何も症状がなく、不顕性感染のみで終わる。弛緩性麻痺は、感染から12～18か月までは回復の可能性がある²⁾。この麻痺の回復機序は、①部分的に障害を受けた前角細胞の機能回復、②前角細胞から分枝した軸索が脱神経筋を再支配、③残存筋線維の肥大と考えられている³⁻⁵⁾。

わが国では現在、野生株ポリオウイルスによる発症は認められないが、経口ポリオワクチンによる罹患例が報告され、不活化ワクチンへの見直しが進められている。日本では昭和35年にポリオ

の大流行があり、その後ワクチンの普及により患者は激減し、昭和40年代よりほとんどその新たな発症をみなくなった。しかし、昭和20～30年代にポリオに罹患した人々が次第に中高年に近づくにつれて、筋力低下、関節拘縮、四肢体幹の変形、痛み、歩行障害の増悪、日常生活動作（activities of daily living；ADL）の制限などの機能障害や能力障害を生じてきた。この病態がポストポリオ症候群（post-polio syndrome；PPS）である。すなわちPPSでは、通常通り社会生活や日常生活を送っていたポリオ罹患者が、発症から10～50年の安定期の後、新たな筋力低下、筋萎縮、筋・関節痛、易疲労感、歩行障害、嚥下障害などのさまざまな症状を生じる。PPSの診断基準は表1の通りである⁶⁾。PPSの発症は、ポリオ罹患者の28～64%と言われており⁷⁾、わが国でのPPSの発症率は、人口10万人あたり18.0人と報告されている⁸⁾。発症要因としては、加齢、過重労働、廃用、過用、体重増加などが考えられている⁹⁾。また一般的にポリオ患者は「頑張り気質」が多いと言われ、勤勉家が多く、仕事も熱心であり、手を抜くことができずに無理を強いる傾向にある。これがよりいっそう過用を進行させている^{3,10)}。リハビリテーション科医

* Rehabilitation in patient with post-polio syndrome.

¹⁾ 産業医科大学若松病院リハビリテーション科：☎808-0024 福岡県北九州市若松区浜町1-17-1

Hideaki Itoh, MD, Satoru Saeki, MD：Department of Rehabilitation Medicine, Wakamatsu Hospital of University of Occupational and Environmental Health

²⁾ 産業医科大学リハビリテーション医学講座

Yasuyuki Matsushima, MD, Kenji Hachisuka, MD：Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health

表 1 PPS の診断基準 (文献⁶⁾より引用)

1. 運動ニューロン消失を伴うポリオによる麻痺があり、急性発症の弛緩性麻痺の病歴および筋力低下と筋萎縮が確認され、しばしば筋電図で脱神経所見を伴う。
2. ポリオ急性期を過ぎて、部分的にあるいは完全に機能を回復して神経学的に安定している期間が 15 年以上持続する。
3. 進行あるいは持続する新たな筋力低下または易疲労性が、次第にあるいは突然生じる。全身疲労、筋萎縮、筋または関節の痛みを伴うこともあり、稀に呼吸や嚥下に関する障害を生じることがある。
4. これらの症状は 1 年以上持続する。
5. これらの症状を呈する神経疾患、内科疾患、整形外科疾患を除外できる。

がポリオ罹患者の病態を適切に診断し、生活指導などの介入を適切に行うことにより、PPS 発症を防ぎ、あるいは悪化を防止することが重要である。

Q2 PPS の特徴的な所見と他疾患との鑑別のポイントは？

PPS の主な徴候は、新たな筋力低下、疲労、疼痛の 3 つであり、まずこの 3 つの徴候と他の疾患との鑑別のポイントについて述べる。

PPS 患者は、四肢に新たな筋力低下を生じ、特に下肢の筋力低下が起こると脚長差や側彎などにより歩行時の重心位置は変化し、腰部、股関節、膝関節などに次第に多大な負担を及ぼし、側彎や変形性脊椎症、いわゆる健側股・膝関節の変形性関節症、患側反張膝を引き起こす原因となる。歩行が困難になり、日常生活の活動性が低下すると、廃用性筋力低下を生じる¹¹⁾。新たな筋力低下と診断する前に、筋力低下を引き起こす他の疾患を除外することが必須である。

ポリオ罹患者には、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症、正中神経や尺骨神経の絞扼性ニューロパシー、松葉杖使用による腕神経叢麻痺を合併しやすい。これらは感覚障害を生じ、単純 X 線写真、MRI、神経伝導検査で鑑別できるので、これらによる筋力低下はまず除外すべきである。それ以外にも筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、筋疾患、パーキンソン病、糖尿病性末梢神経障害、脊髄腫瘍・膿瘍、成人脊髄性筋萎縮症が鑑別として挙げられる。

筋力低下を生じる疾患が除外できれば、次に PPS による筋力低下と廃用性筋力低下を鑑別す

る。廃用性筋力低下では、身体活動の減少に応じて筋力が低下するのに対して、PPS では少なくとも身体活動は維持されており、さらに過剰に使われた筋に筋力低下が生じる。PPS 患者で筋力低下を予防するために筋力トレーニングをして、ますます筋力が低下したというエピソードにしばしば遭遇する。一方、活動量の変化や強度とかわりなく誘因が不明で筋力や耐久性が減弱することもあり、呼吸不全、嚥下障害、構音障害、睡眠時無呼吸などが顕在化することもある。PPS の診断には、詳細な病歴聴取、血液検査 [CK (クレアチンキナーゼ)、ミオグロビン] や針筋電図検査も含めて慎重に行うべきである。

疲労も PPS の主な徴候の一つである。PPS による疲労と診断をする前に、疲労を引き起こす他の疾患を除外しなければならない。甲状腺疾患や貧血は理学的所見や血液検査でも診断が可能である。それ以外にも睡眠障害、糖尿病、うつ病、悪性腫瘍、慢性的な肺泡低換気症候群、膠原病などの慢性全身性疾患、心不全、薬物性などを鑑別する必要がある。PPS の疲労には、中枢性と末梢性の 2 つのタイプの疲労が報告されている。中枢性疲労では、何もできないほど極度に全身が疲労し、ちょっとした活動でさえもできない。加えて集中力、記憶力の低下もみられる。中枢性疲労の病因は不明である。症状は慢性痛、抑うつ、睡眠障害や呼吸機能障害によって悪化する。

末梢性疲労は、反復収縮での筋持久力減少と筋肉疲労が特徴である。原因として考えられるのは、大きくなった運動単位の代謝性消耗、神経筋接合部伝達の欠損と過用である¹²⁾。疲労の対策として、睡眠管理、運動量を調節して弱くなりつつある筋肉の過用を回避するように患者教育を行うことが重要であり、定期的に休憩をとることや、睡眠が有用である。

疼痛については、その原因はさまざまであるが、米国リハビリテーション病院 (National Rehabilitation Hospital ; NRH) による分類が参考になる (表 2)¹³⁾。疼痛は活動中に生じるばかりでなく、身体活動が多かった日の夕方や夜に増強することも多く、心理的ストレスによっても増悪する。したがって、痛みが発現様式や活動との関連、痛みの部位

や特徴などを問診時に聴取する必要がある。

Q3 初期評価時にみるポイントと診断に必要な検査は？

機能障害の評価項目としては関節可動域検査、徒手筋力検査、四肢周囲径、四肢長などの各種計測、立位姿勢の観察、動作分析(代償動作の有無)、歩行分析、体重増加の有無、疼痛とその部位などが挙げられる。徒手筋力テストでは、立ち上がり動作や歩行安定性に関与する大臀筋、中臀筋、大腿四頭筋、ハムストリング、前脛骨筋、下腿三頭筋の評価は重要である。

筋力の定量的評価としては、Kin-Com や Biodex を用いて膝屈筋・伸筋の測定を行う。脚長差を計測し、立位にて骨盤の傾き、側彎や腰椎前彎の増強などの脊柱異常の有無や程度を観察する。歩行時は、立脚期の膝折れ、膝の外反・過伸展、踵離れと股関節伸展の不足、上体の側方動揺、遊脚期の下垂足などの有無を判定する。Barthel index で評価する基本的日常生活動作は自立しているものが多く、Frenchay Activities Index で評価する応用的日常生活動作や社会的不利に関する評価を行う必要がある。

一般的臨床検査では、末梢血、CK、ミオグロビン、C 反応性蛋白(carbon reactive protein; CRP)、血沈を実施する。横紋筋融解を生じていればCKやミオグロビンが増加する。筋炎であれば炎症反応が陽性となるので、さらに抗核抗体、Jo-1 抗体も依頼する。さらに骨関節の変形性変化を判定する目的で脊椎や股・膝・足関節の単純 X 線撮影を行う。筋電図では、運動神経伝導速度、遠位潜時、F 波、針筋電図を実施する。松葉杖ニューロパチー(crutch palsy)では橈骨神経上腕三頭筋筋枝の遠位潜時が遅延し、手根管症候群では正中神経、Gyón 管症候群では尺骨神経の遠位潜時が遅延する。前角細胞機能の一指標として F 波の出現率低下や波形変化を生じる。

針筋電図では、一見正常にみえる部位にも、安静時電位の異常(脱神経所見)や収縮時多相性電位を認めることがある¹⁴⁾。針筋電図にて脱神経所見があれば、軸索変形が持続している証拠であり、臨床的に筋力低下や筋疲労があれば PPS と判断できる。脱神経所見があっても、新たな筋力低下

表 2 PPS における疼痛の分類(文献¹³⁾より引用)

I 型疼痛(ポストポリオ筋痛) ポリオ罹患肢のみにみられ、表在の痛みと深部の痛み のいずれにも起こりうる。筋肉を使ってから 2 日くら いの間に起こってくるもので、しばしば筋の痙攣を伴 う
II 型疼痛 過用により引き起こされたものであり、軟部組織、筋、 関節包の損傷などによる疼痛。筋膜炎、線維性筋痛症、 腱板炎など
III 型疼痛 変形性関節症、腰痛、神経圧迫などによる疼痛

を生じていない場合も稀ではない。一方、脱神経所見がない場合は PPS の可能性は低い。側彎による胸郭変形、呼吸筋力の低下による胸郭の伸展障害、横隔膜の運動制限による拘束性肺障害も多く、肺機能検査は是非行う必要がある。PPS 患者には、嚥下障害を生じる可能性がある¹⁵⁾、スクリーニング検査を行い、必要に応じてビデオ嚥下造影検査を実施する。

Q4 PPS のリハビリテーション処方および日常生活指導のポイントは？

PPS の患者の筋力低下に対して、日常生活や職務内容を丁寧に聴取して、誘因が廃用か過用かを明らかにすることは、その後の訓練処方をするうえで重要である。実際には訓練により筋力増加があれば廃用であり、訓練を行い筋力が低下する場合は過用である。血液検査所見(CK 値、ミオグロビン)や針筋電図による脱神経所見の有無は、筋障害や末梢神経障害の病態を理解するのに参考となる。

訓練処方は、患者のこれまでの活動量を参考にして適切な訓練量を指示し、過用を避け廃用を防止する指導をすべきである。過用の徴候は、筋痛、こわばり感、筋疲労であり¹⁰⁾、運動後 30~60 分以上続く疲労感や筋肉痛があれば、運動の減量または中止をする。筋負荷の強い訓練ではなく、低負担で多数回反復させることが望ましく¹³⁾、また温暖な気温と温水でのトレーニングは疼痛や疲労によい効果をもたらす¹⁶⁾。

運動療法とともに過用や疲労への対応として、生活指導を忘れてはならない。過負荷の場合、しばしば「頑張り気質」が誘因の一つとなっているので、十分な病態の説明と過負荷を避ける指導を

表 3 ポリオ罹患者・PPS 患者の徴候と装具選択基準

脚長差・足部変形
⇒補高, 足底装具
足関節の不安定性
⇒短下肢装具
後方板バネ型プラスチック短下肢装具
靴べら型プラスチック短下肢装具
膝・足関節の不安定性
軽度
⇒靴べら型プラスチック短下肢装具
足関節底屈位
中等度
⇒両側支柱付き長下肢装具, カーボン製長下肢装具
膝継手: オフセット, 足継手: 遊動/制動
⇒両側支柱付き長下肢装具, カーボン製長下肢装具
膝継手: スイスロック/輪止め, 足継手: 遊動/制動

行う。患者にとって「適度な運動量」とは、翌日に疲労が残らない、筋肉痛が出ない程度を目安とする。翌朝まで疲れが残るのであれば過度の運動の可能性が高く、疲れがとれない場合は運動量や仕事量を見直して減らし、連続した仕事のなかでは定期的に椅子に座るなどして休憩をとる。また、昼寝などの仮眠をとって体を癒すことも有効である。疲れのほか、筋肉や関節に腫脹・熱感を伴う場合は、休みをとりながら回復を待って運動を再開することが大切である。

全身疲労に対しても身体活動のペースと頻回の休息や仮眠などライフスタイルを変更することが最良の対処法である¹⁷⁾。全身性疲労は毎日起こり、典型的には日常活動の蓄積によってもたらされ、多くの患者は午後遅くから夕方近くにこの疲労が頂点に達する。このような疲労を感じたら、仕事を中断して休み、できるだけ就眠する。休息をとることが、疲労から回復して体力を取り戻す最良の方法である¹⁰⁾。また、PPS は体重が増加すると発症する傾向があるので、肥満を防止すべきである。PPS の薬物療法は確立していないが、脱神経所見があればビタミン B12, CK 値が高ければ酸化ストレスを軽減する目的でビタミン C や E を服用させるがエビデンスはない。欧州神経学会 (European Federation of Neurological Societies; EFNS) による治療ガイドラインでは、ピリドスチグミン、ステロイド、塩酸アマンタジンなどの内服薬について、確定的な治療効果は報告され

ていないとされている。また呼吸障害に対しては、呼吸筋をトレーニングすることにより呼吸機能を改善することができるが、呼吸障害を認識し、持続的気道内陽圧療法 (continuous positive airway pressure; CPAP) や二相式陽圧人工呼吸器 (bilevel positive airway pressure; BiPAP) など非侵襲的な呼吸器を早期に導入することにより、さらなる呼吸状態の悪化を防ぐことができる。その他、グループトレーニングや定期的な外来診察、患者教育も患者の精神状態を健康に保つために有用とされる¹⁸⁾。

Q5 装具処方はどんな点に注意したらよいか?

ポリオ罹患者は、弛緩性麻痺のために膝や足関節の支持性が失われ歩行障害を呈し、さらに脚長差、側彎、骨盤の左右差、反張膝、凹足などを生じている。これらの関節の支持性を高めながら、歩行時の身体負荷を軽減させる必要がある。ポリオは、片麻痺などの痙攣性麻痺とは異なり筋収縮に乏しいため、装具に直接力が加わるので装具は耐久性に優れていることが要求される。本来、筋力低下があるため軽量であることが必須である。さらにポリオ罹患者は就労を含めて社会参加をしている場合が多いので、体によく適合し、外観に優れていることへの希望が強い。すなわち、ポリオ罹患者には外観に優れ、軽量で耐久性があるため装具が基本となる。患者の障害に対合できるように装具を作製することが重要である (表 3)。

1. 脚長差の矯正

脚長差を放置すると、上体の揺れが大きくなり、腰痛や変形性関節症の誘因となる。補高は脚長差の 1/3 程度より開始し、患者に違和感がない程度にとどめ、数年かけて脚長差の 2/3 程度の補高とする。有効脚長差は、前上棘・内顆間距離 (spina-malleolar distance; SMD) ばかりでなく、足関節の尖足変形、膝関節屈曲位や伸展制限、骨盤の傾きにも影響を受けるので、下肢長を計測するとともに実際に足底に補高をして歩かせ、体幹の揺れを観察する必要がある。脚長差のみの場合は足底装具を作製するが、足部の変形を伴えばそれに応じて足底装具を作製する。

2. 足関節の不安定性

下垂足に対しては後方板バネ型プラスチック短下肢装具（オルソレンなど）を作製することが多い。足関節の底背屈および内外反の不安定性がある場合は靴べら型プラスチック装具を用いる。

3. 足関節・膝関節の不安定性

膝・足関節両方の不安定性に対しては、短下肢装具または長下肢装具を選択する。膝の不安定性が軽度の症例では短下肢装具で対応でき、足関節を底屈位として膝関節の安定性を高める。

筋力低下が高度で足関節と膝関節に不安定性がある場合には長下肢装具を処方する。われわれは長下肢装具の場合、膝継手はスイスロック膝継手を標準的に使用しているが、頻回にロックの固定・解除をしない患者や伸展制限のある患者ではリングロック膝継手を用い、膝折れが軽度の場合はオフセット膝継手を用いる。足継手は遊動を用いることが多い。

筆者らは、膝折れを生じるポリオ罹患患者には、カーボン製長下肢装具を積極的に処方している。カーボン製長下肢装具の最大の特徴は、外観に優れ、軽量で、耐久性があることであろう。さらに両側支柱付き長下肢装具よりも歩行効率に優れている。

文 献

- 1) Atkinson W : Poliomyelitis, 10th ed, pp101-114, Public Health Foundation, Washington DC, 2007
- 2) Neuman D : Polio : its impact on the people of the United States and the emerging profession of physical therapy. *J Orthopp Sports Phys Ther* **34** : 479-492, 2004
- 3) 蜂須賀研二・他 : ポリオ後症候群の病態と有病率, 大橋正洋・他 (編) : リハビリテーション MOOK10 神経疾患とリハビリテーション, pp235-240, 金原出版, 2005
- 4) Agre JC, Rodriquez AA, Tafel JA : Late effects of polio, critical review of the literature on neuromuscular function. *Arch Phys Med Rehabil* **72** : 923-931, 1991
- 5) Grimby G, Einarsson G, Hedberg M, et al : Muscle adaptive changes in post-polio subjects. *Scand J Rehabil Med* **21** : 19-26, 1989
- 6) Gonzalez H, Olsson T, Borg K : Management of postpolio syndrome. *Lancet Neurol* **9** : 634-642, 2010
- 7) Ivanyi B, Nollet F, Redecop WK : Late onset polio sequelae. *Arch Phys Med Rehabil* **80** : 687-690, 1999
- 8) Takemura J, et al : Prevalence of post-polio syndrome based on a cross-sectional survey in Kitakyushu, Japan. *J Rehabil Med* **35** : 1-3, 2003
- 9) 蜂須賀研二, 緒方 甫, 井手 睦 : 神経・筋疾患のリハビリテーション—ポリオ後症候群にみられた過用性筋力低下. *総合リハ* **16** : 513-518, 1988
- 10) 水間正澄 : リハビリテーションアプローチ (1) 運動療法. *臨床リハ* **16** : 129-134, 2007
- 11) 小田太士・他 : 実践講座 ポリオ. *総合リハ* **37** : 131-136, 2009
- 12) ポリオの会(平山とよ子・他) : ポストポリオ症候群の診断, 評価と管理. *臨床リハ* **16** : 121-128, 2007
- 13) Halsted LS, 向山昌邦 (監訳) : ポストポリオ症候群—その病態から対処法まで, 全国ポリオ会連絡会, 2004
- 14) 蜂須賀研二 : ポリオ後症候群; その診断と治療. *リハ医学* **39** : 642-647, 2002
- 15) 岩永 勝・他 : ポリオ罹患患者の嚥下機能に関する予備調査. *日職災医誌* **54** : 84-90, 2006
- 16) Strumse YA, et al : Treatment of patients with postpolio syndrome in a warm climate. *Disabi Rehabil* **25** : 77-84, 2003
- 17) Jubelt B : Characteristics and management of postpolio syndrome. *JAMA* **284** : 412-414, 2000
- 18) Farbu E, et al : EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* **13** : 795-801, 2006

CASE REPORT

A novel *EGR2* mutation within a family with a mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease

Kensuke Shiga¹, Yuichi Noto¹, Ikuko Mizuta¹, Akihiro Hashiguchi², Hiroshi Takashima², and Masanori Nakagawa¹

¹Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto and ²Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Abstract Mutations of the early growth response 2 (*EGR2*) gene have been reported in a variety of severe demyelinating neuropathies such as autosomal recessive congenital hypomyelinating neuropathy, autosomal dominant child-onset Dejerine-Sottas neuropathy, and autosomal dominant adult-onset Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Here, we report on a heterozygous mutation in *EGR2* (c.1160C>A), which results in threonine at position 387 being changed to asparagine, in a family with a mild demyelinating form of adult-onset CMT. Of note, both the proband and her asymptomatic son exhibited neither pes cavus nor champagne-bottle leg atrophy, suggesting that the heterozygous T387N mutation may result in a relatively mild phenotype of demyelinating CMT.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, demyelinating neuropathy, *EGR2* mutation, heterozygous mutation, mild phenotype

Introduction

Subtype of CMT and associated gene mutation

This case report chronicles a family with autosomal dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and mutations in the early response 2 gene (*EGR2*) (CMT1D, OMIM 607678).

Description of the case

The proband was a 46-year-old woman who had been healthy until 2 years ago, when she noticed a subtle tingling sensation on the dorsal aspect of her left hand. One year later, she started to have difficulty screwing off bottle caps and visited our facility. The proband was the only daughter of a father who died due to gastric cancer at 59 years of age and a mother

who died due to diabetes at 63 years of age; neither parent had neuromuscular disease, but the mother was known to be a slow runner. The patient had three sons: the eldest was a 24-year-old part-time worker, the second was a 19-year-old office worker, and the youngest was a 16-year-old high school student. All of them were able to run, but the second son was a slow runner when he was a student.

Neurological examination of the proband revealed that the cranial nerves were normal. The left thenar prominence showed mild atrophy; however, neither hammer toes nor pes cavus were noticed. The Medical Research Council (MRC) scores were 4 in the abductor pollicis brevis, tibialis anterior, and extensor hallucis longus muscles, and 5 in the other muscles. Sensations were preserved except for subtle paresthesias on the dorsal aspect of her left hand. Both patellar tendon reflexes and Achilles tendon reflexes were absent, whereas reflexes were preserved in the upper extremities.

The results of nerve conduction studies (NCS) of the proband are shown in Table 1. Distal motor

Address correspondence to: Kensuke Shiga, MD, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine, Kajicho 465, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan. Tel: +81-75-251-5793; Fax: +81-75-211-8645; E-mail: kenshiga@koto.kpu-m.ac.jp

Table 1. Results of the motor nerve conduction and sensory nerve conduction studies in the proband.

	Median nerve, right	Ulnar nerve, right	Tibial nerve, right
Motor nerve conduction study			
Distal latency (ms)	5.96	4.12	6.72
CMAP (mV)	7.33	10.18	7.28
Duration (ms)	6.16	6.14	7.36
MCV (m/s), distal segments	24.0	28.9	23.2
MCV (m/s), proximal segments	26.1	25.9	—
Sensory nerve conduction study			
SNAP (μ V)	1.3	0.9	Not evoked
SCV (m/s)	29.6	32.9	—

The distal median nerve MCV was measured between the wrist and elbow, whereas the proximal median nerve MCV was measured between the elbow and axilla. The distal ulnar nerve MCV was measured between the wrist and below the elbow and the proximal ulnar nerve MCV was measured below and above the elbow. The tibial nerve MCV was measured between the ankle and popliteal fossa. SCVs were measured between the wrist and the index and between the wrist and little fingers in the median and ulnar nerves, respectively, and between the LM and the distal shin 14 cm proximal to the LM.

CMAP, compound muscle action potential; LM, lateral malleolus; MCV, motor conduction velocity; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential.

latencies were prolonged in the median, ulnar, and tibial nerves. The motor nerve conduction velocities (MCVs) of these nerves were decreased equally in both the distal and proximal segments and the electric thresholds were markedly increased elsewhere. On the other hand, the compound muscle action potentials were relatively preserved. In the sensory NCS, sensory nerve action potentials (SNAPs) were markedly reduced or were not elicitable. The symmetric and uniform slowing of MCVs in a length-dependent manner suggested dysmyelination, the developmental defect in myelination, favoring a diagnosis of CMT1 (demyelinating form).

After obtaining a written informed consent from the patient, DNA was extracted from the proband's lymphocytes and was subjected to fluorescence *in situ* hybridization analysis for peripheral myelin protein (*PMP22*) duplication. Results showed the presence of the normal two copies of the gene. DNA was then analyzed further using a custom-built GeneChip® CustomSeq® Resequencing Array (Affimetrix, Santa Clara, CA, USA). This array was designed to screen for the following 28 CMT-related genes: *PMP22*, *myelin protein zero (MPZ)*, *gap junction protein beta 1 (GJB1)*, *EGR2*, *periaxin (PRX)*, *lipopolysaccharide-induced TNF factor (LITAF)*, *neurofilament light chain (NEFL)*, *ganglioside-induced differentiation association protein 1 (GDAP1)*, *myotubularin-related protein 2 (MTMR2)*, *SH3 domain and tetratricopeptide repeats*

2 (SH3TC2), *SET-binding factor 2 (SBF2)*, *N-myc downstream regulated 1 (NDRG1)*, *mitofusin 2 (MFN2)*, *rab-protein 7 (RAB7)*, *glycyl-tRNA synthetase (GARS)*, *heat shock 27 kDa protein 1 (HSPB1)*, *heat shock 22 kDa protein 8 (HSPB8)*, *lamin A/C (LMNA)*, *dynamin 2 (DNM2)*, *tyrosyl-tRNA synthetase (YARS)*, *alanyl-tRNA synthetase (AARS)*, *lysyl-tRNA synthetase (KARS)*, *aprataxin (APTX)*, *senataxin (SETX)*, *tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1)*, *desert hedgehog (DHH)*, *gigaxonin 1 (GAN1)*, and *K-Cl cotransporter family 2 (KCC3)*. The technical details of the array have been described in another publication (Nakamura et al., 2012). The authors had obtained the approval of the genetic analysis using GeneChip from the institutional review boards of both institutions (Kyoto Prefectural University of Medicine and University of Kagoshima). The results showed a novel heterozygous mutation in *EGR2* (c.1160C>A) resulting in change of threonine at position 387 to asparagine (Fig. 1). To elucidate the pathogenicity of this mutation, we performed familial segregation analysis. The proband and all her sons agreed to participate in the study on written informed consent. Neurological examination of the second son unexpectedly revealed mild weakness of the extensor hallucis longus and tibialis anterior muscles, with an MRC score of 4. In addition, he had diminished patellar and Achilles tendon reflexes. In contrast, the eldest and youngest sons had normal neurological examination findings. The results of NCS for the right median nerve of the proband and her three sons are shown in Table 2. The median MCVs were decreased to 21.5 and 19.5 m/s in the proband and her second son, respectively, whereas those of the eldest and youngest sons were within the normal range. In addition, median SNAPs and sensory conduction velocities were also decreased in the proband and her second son, but remained normal in the other sons. The direct sequencing of *EGR2* revealed a heterozygous c.1160C>A mutation in the second son and a homozygous wild-type sequence in the other sons (Fig. 1). In summary, the heterozygous mutation of *EGR2* (c.1160C>A) was associated with a mild demyelinating neuropathy phenotype in this family.

Discussion

EGR2 is a "master" transcription factor that regulates myelination of the peripheral nervous system and plays a role in the maintenance of myelin (Topilko et al., 1994; Warner et al., 1998). Genetic alteration of *EGR2* results in a variety of relatively severe demyelinating neuropathies such as congenital hypomyelinating neuropathy (Warner et al., 1998), childhood-onset Dejerine-Sottas neuropathy (DSN)

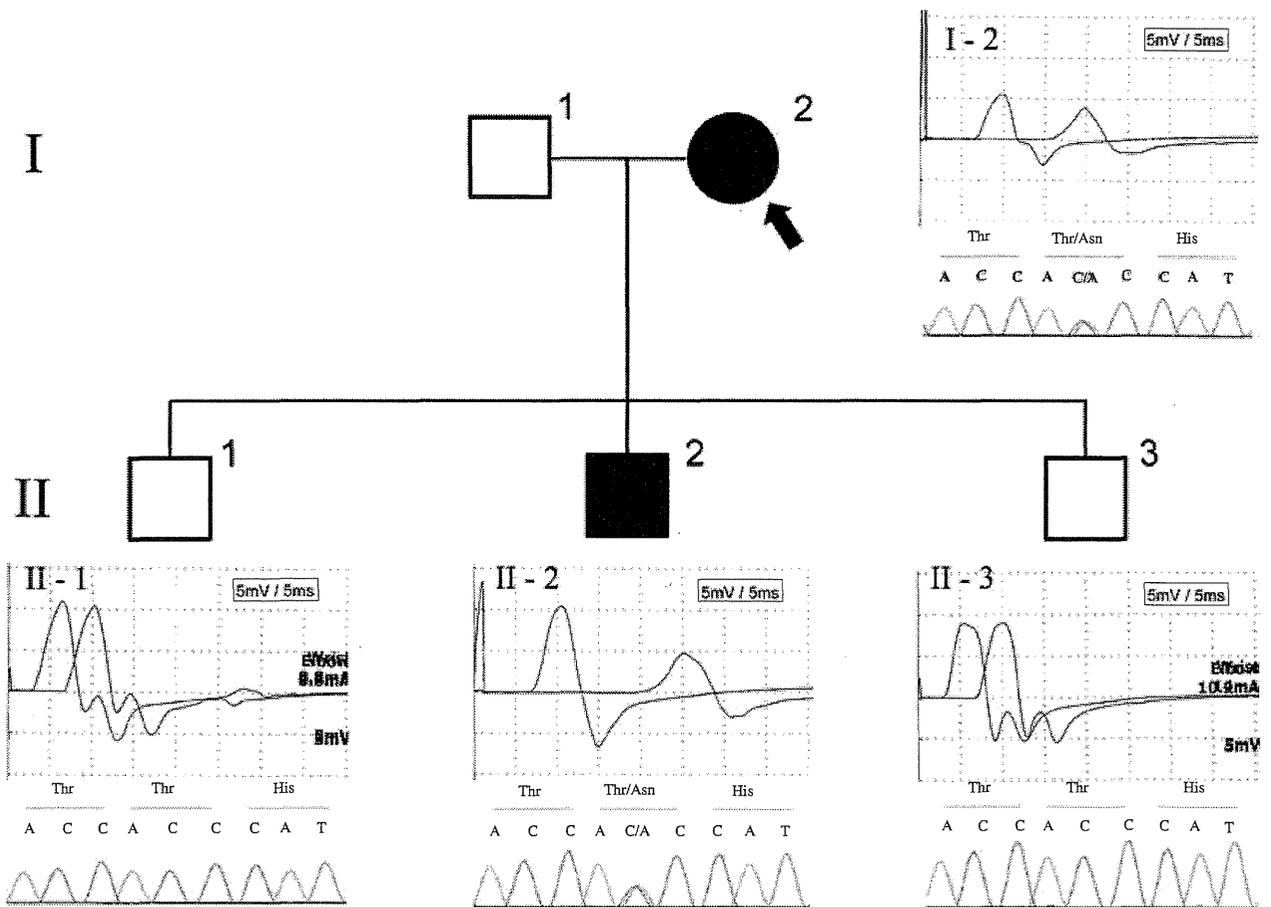


Figure 1. Family segregation study. I-2 (closed arrow): the proband, II-1: eldest son, II-2: second son, III-3: youngest son. Compound muscle action potentials (CMAPs) elicited by supramaximal stimulation of the right median nerve at the wrist and elbow were obtained for each family member, and these CMAPs were superimposed on each other. The onset of CMAPs was delayed in both I-2 and II-2. The chromatograms of the direct sequencing of exon 2 of early response 2 gene (*EGR2*) are shown below. A heterozygous c.1160C>A mutation was noted in both I-2 and II-2.

Table 2. Motor nerve and sensory nerve conduction in the median nerve of the proband and her sons.

Family member	I-2	II-1	II-2	II-3
Motor nerve conduction				
Distal latency (ms) (<4.2)	6.6	2.8	6.7	3.0
CMAP (mV) (>3.5)	5.4	10.7	10.4	8.9
MCV* (m/s) (>48)	21.5	56.1	19.0	57.6
Sensory nerve conduction				
SNAP (µV) (>19)	1.1	43.3	1.8	30.8
SCV† (m/s) (>47)	25.2	62.0	25.4	55.6

CMAP, compound muscle action potential; I-2 (closed arrow in Fig. 1), the proband; II-1, eldest son; II-2, second son; III-3, youngest son; MCV, motor conduction velocity; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential.

*MCVs were measured between the wrist and elbow.

†SCVs were measured between the wrist and index finger in the median nerves.

(Boekoel et al., 2001; Numakura et al., 2003; Szigeti et al., 2007), and adult-onset CMT type 1 (Warner

et al., 1998; Bellone et al., 1999; Yoshihara et al., 2001; Vandenberghe et al., 2002; Mikesová et al., 2005). In contrast, the proband in this report exhibited a rather milder phenotype, without typical features of CMT, such as champagne-bottle leg atrophy or pes cavus.

We consider c.1160C>A (p. Thr387Asn) in *EGR2* in the proband to be pathogenic for the following reasons. First, the amino acid alteration was clearly segregated in this family both with the reduced MCVs and with the mild neuropathic phenotype. Second, the nucleotide variation (c.1160C>A) has not been reported either in the dbSNP database or in the 1,000 genome catalog (as of January 2012). Third, the 387th amino acid threonine, located in the second zinc-finger domain of the *EGR2* protein, is well conserved among different species ranging from humans to zebra fish. We thus assume that this amino acid alteration can affect the DNA-binding capacity of the protein transcription factor, possibly leading to

a defect in the myelinating process of Schwann cells. Finally, we computationally predicted the effect of p.Thr387Asn (T387N) on protein function using two distinct pathogenicity prediction algorithms: PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) and MutationTaster (www.mutationtaster.org). Both programs predicted that T387N is most likely damaging or pathogenic (data not shown). The results of the segregation studies, conservation of T387 in a variety of species, and results of the two prediction algorithms point to the pathogenicity of T387N, presumably resulting in the demyelinating neuropathy.

Up to thirteen *EGR2* mutations have been reported to date in demyelinating neuropathies, most of which have early-onset or severe phenotypes. For instance, patients with D355V, R359W, R358Q, R381H, and R409W exhibit a child-onset CMT1 phenotype, whereas patients with R381H and G412V exhibit DSN. While nine patients exhibited severe childhood-onset CMT or DSN/CHN, one patient with R381C presented with an adult-onset mild CMT1 phenotype at 59 years of age. Similar to the case presented in this report, the patient with R381C also exhibited a mild demyelinating phenotype without atrophy of the tibialis anterior muscle. The clinical findings in the proband can be explained, in part, by a weak pathogenicity T387N mutation, possibly because both threonine and asparagine are hydrophilic polarized amino acids, and thus, the mutation resulted only in mild functional loss of *EGR2*.

Recognition of the mild CMT phenotype can be critical for two reasons. First, some patients with CMT disease with atypical presentations, such as asymmetric symptoms, can be misdiagnosed as having chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) and may be treated with unnecessary and costly therapeutic interventions such as immunoglobulin administration. Second, recognition of CMT can prevent the administration of potentially risky neurotoxic drugs, for example, vincristine, which can be toxic in the demyelinating form of CMT (*Weiss et al., 1974*). This form of CMT has recently been found in another patient with an *EGR2* mutation (*Nakamura et al., 2012*). Therefore, we consider that early recognition and diagnosis of CMT is crucial, even if the patient presents with a mild phenotype as in this case.

Acknowledgements

This work was supported in part by Grants-in-Aid from the Research Committee of Charcot-Marie-Tooth

Disease and the Research Committee of Neuropathy, Ataxic Disease and Applying Health and Technology, both of which were funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. The funders had no role in the study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

- Bellone E, Di Maria E, Soriani S, Varese A, Doria LL, Ajimar F, Mandich P (1999). A novel mutation (D305V) in the early growth response gene 2 is associated with severe Charcot-Marie-Tooth type 1 disease. *Hum Mutat* 14:353–354.
- Boekoel CF, Takashima H, Bacino CA, Daenti D, Lupski JR (2001). *EGR2* mutation R 359W causes a spectrum of Dejerine-Sottas neuropathy. *Neurogenetics* 3:153–157.
- Mikesová E, Hühne K, Rautenstrauss B, Mazanec R, Baránková L, Vyhálek M, Horáček O, Seeman P (2005). Novel *EGR2* mutation R359Q is associated with CMT type 1 and progressive scoliosis. *Neuromuscul Disord* 15:764–767.
- Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, Uozumi K, Tokunaga S, Takashima H (2012). Vicristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel *EGR2* mutation. *Neurogenetics* 13:77–82.
- Numakura C, Shirahata E, Yamashita S, Kanai M, Kijima K, Matsuki T, Hayasaka K (2003). Screening of the early growth response 2 gene in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Sci* 210:61–64.
- Szigeti K, Włszniewski W, Saifi GM, Sherman DL, Sule N, Adesina AM, Mancias P, Papasozomenos SC, Miller G, Keppen L, Daenti D, Brophy PJ, Lupski JR (2007). Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with *EGR2* mutations. *Neurogenetics* 8:257–262.
- Toplko P, Schneider-Maunoury S, Levi G, Baron-Van Evercooren A, Chennoufi AB, Seitanidou T, Charnay P (1994). *Krox-20* controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 371:796–799.
- Vandenberghe N, Upadhyaya M, Gatignol A, Boutrand L, Boucherat M, Chazot G, Vandenberghe A, Latour P (2002). Frequency of mutations in the early growth response 2 gene associated with peripheral demyelinating neuropathies. *J Med Genet* 39:e81.
- Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob G, Lupski JR (1998). Mutations in the early growth response 2 (*EGR2*) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 18:382–384.
- Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH (1974). Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 291:127–133.
- Yoshihara T, Kanda F, Yamamoto M, Ishihara H, Misu K, Hattori N, Chihara K, Sobue G (2001). A novel missense mutation in the early growth response 2 gene are associated with late-onset Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Sci* 184:149–153.

Demyelinating Features in Sensory Nerve Conduction in Fisher Syndrome

Kensuke Shiga, Yukiko Tsuji, Chihiro Fujii, Yu-ichi Noto and Masanori Nakagawa

Abstract

Objective A significant number of patients with Fisher syndrome (FS) exhibit sensory symptoms in addition to the classical triad of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Previous studies have shown the amplitudes of sensory nerve action potentials (SNAPs) to decrease in patients with FS, thus implying the presence of an axonal pathology in the sensory nerves.

Methods We included ten consecutive patients with FS who were divided into the following two groups: those with hypesthesia (group H) and those without hypesthesia (group NS). The parameters obtained from nerve conduction studies (amplitudes of compound muscle action potentials, motor conduction velocities, amplitudes/duration of SNAPs and sensory conduction velocities) were retrospectively compared between the two groups. In addition, follow-up sensory nerve conduction studies were conducted in one representative patient from each group.

Results Of the 10 patients with FS, four (40%) showed hypesthesia and eight (80%) showed distal paresthesia. The amplitudes of the SNAPs of both the median and sural nerves were lower in group H than in group NS. Moreover, the duration of the sural SNAPs was longer in group H than in group NS. Desynchronization of SNAPs in the acute phase was observed during follow-up in both patients who underwent follow-up studies.

Conclusion The prolonged duration of SNAPs in group H and the desynchronization of SNAPs in the two patients who underwent follow-up studies suggest the presence of a concomitant demyelinating process in the sensory nerves.

Key words: Fisher syndrome, hypesthesia, nerve conduction study, sensory nerve action potential, demyelination, temporal dispersion

(Intern Med 51: 2307-2312, 2012)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7828)

Introduction

Fisher syndrome (FS) is a postinfectious neuropathy characterized by the clinical triad of ophthalmoplegia, ataxia and hyporeflexia/areflexia. Most patients with FS are positive for serum GQ1b antibodies (1, 2). The presence of the triad is essential for making a diagnosis of FS (3), whereas sensory symptoms are generally underemphasized. However, in a large case series, it was reported that 14-45% of patients with FS have dysesthesia, 7-50% have superficial sensory deficits and 9-25% have deep sensory deficits (4-7). In addition, two of the three original cases reported by Fisher com-

plained of distal dysesthesia and deep sensory deficits (1). Distally dominant sensory symptoms, which are often present in a variety of polyneuropathies, may be crucial for achieving a better understanding of the neuropathic nature of FS since sensory nerve functions can be assessed with nerve conduction studies (NCS).

FS patients exhibit a lack of motor weakness in the extremities, and compound muscle action potentials (CMAPs) and motor conduction velocities (MCVs) are within normal ranges in these patients (8). In contrast, sensory nerve conduction studies (SNCSs) show decreased amplitudes of sensory nerve action potentials (SNAPs) in 70-90% of Caucasian patients with FS (8-10). Earlier reports from a small

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Received for publication March 26, 2012; Accepted for publication May 29, 2012

Correspondence to Dr. Kensuke Shiga, kenshiga@koto.kpu-m.ac.jp

Table. The Clinical Characteristics of the Patients with Fisher Syndrome (FS).

subject	age	sex	antecedent infection	prodrome	dysesthesia	hypesthesia		GQ1b-Ab	NCS	date
						vibration	pinprick			
normal sensory group (group NS, n = 6)										
1	59	M	none		dysesthesia	present	none	none	positive	day 10
2	28	M	URI		ataxia	present	none	none	negative	day 7
3	23	M	diarrhea		diplopia	absent	none	none	not done	day 16
4	68	M	URI		diplopia	present	none	none	positive	day 17
5	36	F	URI		diplopia	absent	none	none	positive	day 4
6	34	M	diarrhea		diplopia	present	none	none	positive	day 4
hypesthesia group (group H, n = 4)										
7	38	M	URI		diplopia	present	hypesthesia	none	negative	day 11
8	21	F	none		diplopia	present	hypesthesia	none	positive	day 5
9	38	F	URI		diplopia	present	hypesthesia	hypesthesia	positive	day 14
10	68	M	URI		ataxia	present	hypesthesia	hypesthesia	positive	day 4

The patients were divided into the following Two groups: those without hypesthesia (cases 1-6) and those with hypesthesia (cases 7-10). The days listed in the nerve conduction studies (NCSs) column indicate the timing of the NCSs from the onset of FS.

Abbreviations: URI: upper respiratory infection

case series indicate that demyelinating processes cause the decreased amplitudes of SNAPs observed in patients with FS (11-14), whereas the results from two large case series suggest that axonal neuropathy or dorsal root ganglionopathy are responsible (8, 10). Therefore, the question of whether decreases in SNAP amplitudes result from a demyelinating process or an axonal mechanism remains controversial. In this study, the results of SNCSSs in two different groups of FS patients (one group with hypesthesia and one without) were compared in order to elucidate the correlation between sensory symptoms and neurophysiological parameters. In addition, follow-up studies were conducted in two representative FS patients, one from each group.

Materials and Methods

Subjects

Ten consecutive FS patients were identified from patients admitted to our facility between 1991 and 2011. The patients were diagnosed with FS if they demonstrated an acute onset of the clinical triad (i.e., ataxia, diplopia and diminished tendon reflexes) and the resolution of symptoms within one or two months. The clinical records of these patients and the results of the NCS were retrospectively reviewed for further analysis. The clinical details of each patient, including antecedent infections, sensory symptoms, results of serum GQ1b antibody screening and the timing of the NCS from disease onset are shown in Table.

Nerve conduction studies

Standard testing procedures were performed in all patients in our facility as follows: motor nerve conduction studies (MNCSs) and F-wave conduction studies (FWCS) were conducted on the right median and tibial nerves, and SNCSSs were conducted on the right median and sural nerves in an anti-dromic fashion. The parameters were evaluated as follows: in the SNCSSs, we analyzed SNAP amplitudes (measured from the baseline to the negative peak), sensory con-

duction velocities (SCVs) and the duration of the SNAPs (defined here as the time between take-off and the positive peak); in the MNCSs, we measured the distal motor latencies (DLs), CMAPs (measured from the baseline to the negative peak) and MCVs; in the FWCSs, we measured F-wave frequencies and the shortest F-wave latencies. The temperature was monitored and maintained above 32°C during all recordings. The NCS parameters were compared with those of control subjects (aged 24.0±3.0 years). In some cases, NCSs were performed on several occasions during the patient's illness. In such cases, NCS parameters recorded during the most severe period were selected for statistical analysis (the days on which the NCSs were conducted after admission are listed in Table as the NCS date). In particular, parameters obtained on day 14 were used in case number 9 (the case depicted in Fig. 2) and those obtained on day four were used in case number 5 (the case depicted in Fig. 3).

For the statistical analyses, each electrophysiological parameter obtained in the MNCSs, SNCSSs and FWCSs (DLs, CMAPs and MCVs in the MNCSs; SNAP amplitudes, SCVs and the duration of SNAPs in the SNCSSs; F-wave frequencies and minimal F latencies in the FWCSs) was compared between the patients without hypesthesia (group NS) and those with hypesthesia (group H). Comparisons between the two groups were performed using the nonparametric Mann-Whitney test (SPSS Base ver 11.J, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

Patient characteristics

Out of the ten patients examined in this study, seven were male and three were female. The average age at onset of FS was 41.3 years (range: 21-68 years) (Table). The average age at onset was similar between group NS (41.3±18.0 years) and group H (41.3±19.6 years). Eight patients had antecedent infections (six had upper respiratory infections and two had diarrhea) that manifested four to 11 days be-