

このような現状をふまえたうえで、装具の製作に取り組む必要がある。

3. 製作工程

我々は、平成13年からポリオ罹患者にカーボン製長下肢装具を製作してきた(図1)。従来の両側支柱付き長下肢装具は、高力アルミ合金材と皮革と合成ゴムなどで作られているのが一般的である。これを炭素繊維に変更することにより、軽量でデザイン的にも優れたものが出来るが、製作する上で問題点もある。

ポリオ罹患者にカーボン製長下肢装具を作る際、炭素繊維は剛性が高い反面、一度成型すると不適合の場合には後で修正することが困難である。その欠点を補うために、我々は本装具であるカーボン製長下肢装具と同じデザインと機能を有する装具を、チェック用仮装具として熱可塑性樹脂で製作している。チェック用仮装具を装着し細かい調整を何回も繰り返し、なおかつ自宅や就労も含めた約30日間程度、日常生活で使用してもらいその後、適合などを十分検討した上で、チェック用仮装具を元にしてカーボン製の本装具の製作に入る(表1)。このような製作工程を経ることで、ポリオ罹患者は完成したカーボン製長下肢装具に対して、受け入れが良く、過去に従来型の製作方法で作った装具への不適合に対する不安や心配も無くなっていく。

4. カーボン製長下肢装具製作法

4-1. 採型に入る前の確認と採型

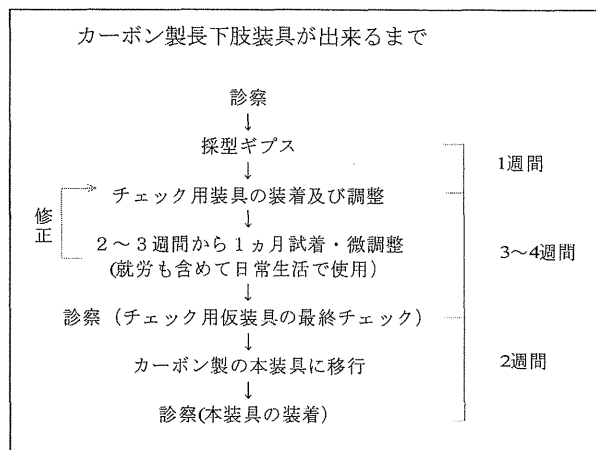
ギプス採型に入る前にポリオ罹患者とよく話し合う必要がある。既に下肢の弛緩性麻痺になって約50～60年以上経過しており、その間ポリオ罹患者の装具使用者は、長い間の装着経験による装具に対する細かい要望や、装具に対するこだわりなどの主張も多いため、製作にはそれを充分考慮して作る必要がある。また、過去に小学校低学年の時に装具を製作したが何かしらの理由で装着を途中で中止して今日に至り、再度装具を装着せざるを得なくなった患者は、装具に対して非常に不信感が強く、信頼を得るために、過去の装具の問題点について良く話し合っ解決していく努力が必要になる。また今回初めて装具を作る患者に対しては、装具の目的やデザイン、素材などを含めた長所短所を詳しく説明して理解を得て、長下肢装具の装着への心配や不安に配慮する必要がある。また膝関節、足関節、足部の変形の有無や可動域の制限についても、実際に触診で確認しておくことが大事である。

ギプス採型では、長下肢装具を使用する時の肢位を採型するという考えから、立位で荷重をかけて、膝関



図1 平成13年第1号のカーボン製長下肢装具

表1 製作工程図



節最大伸展位でその肢位を採型している(図2)。膝関節、足関節の内反外反など様々な変形への矯正は基本的に行っていない。特に膝関節に重度の反張膝がある場合は、反張に加え膝の外反変形を伴う場合があるので注意する必要がある。重度の反張の矯正については、医師や患者とよく話し合っ矯正の角度を決定するのが望ましい、矯正を強くすると逆に膝折れを起こし、今までの歩行パターンが崩れて歩行が出来なくなるおそれがあるので注意が必要になる。足部への注意も必要で、過去の足関節固定術の有無、足部の変形、左右足の脚長差、足趾の変形などよく確認しておく必要がある。

4-2. チェック用仮装具の製作と装着

チェック用仮装具の全体のデザインは、本装具の長下肢装具と同じ三点支持の原理で、大腿部近位後面と下腿



正面



側面

図2 立位での採型



正面



側面

図3 チェック用仮装具

部の脛骨近位前面と足部の踵部で支持し、その部分の陽性モデルに皮革とスポンジゴムを貼り合わせ、この上に熱可塑性樹脂を成形している。膝継手は両側支柱のスイスロック式や他の継手とし、足継手にはダブルクレンザックを使用して組み立てを行いチェック用仮装具としている（図3）。この仮装具により全体の適合状態の確認を行う。特に下腿部の脛骨前面の適合に注意が必要で、この部分は三点支持の一部であり膝折れを防止する働きもあるため、長時間装着しても違和感や痛みがなく、かつ歩行時に下肢が安定するように、細部にわたり十分時間をかけて調整している。また膝関節、足関節の関節軸の位置、クリアランスなどの確認も行い、足関節の継手の可動域についても、歩容の状態や本人の希望角度と屋外歩行時の、履物のヒールの高さにも注意して設定する必要がある。この状態で約30日間程度、自宅と就労を含めて使用して、患者がチェック用仮装具に対して満足が得られれば、この仮装具を元に本装具用の陽性



図4 レントゲン写真

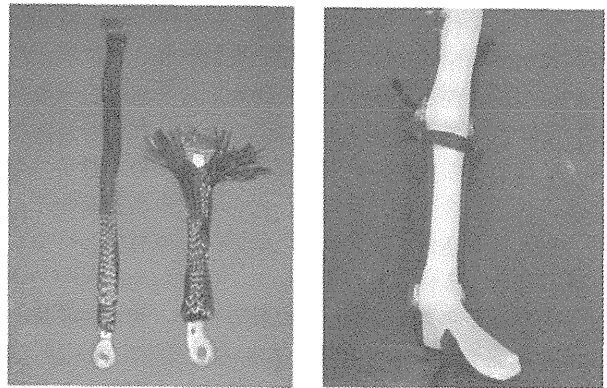


図5 カーボン製基本フレーム

モデルを作製し、カーボン製長下肢装具の製作に移行している。

4-3. アクリル樹脂の注型

カーボン製長下肢装具を軽く作るため金属部分は極力少なくしている。膝継手の金属部分の全長は約18cmとし、足継手の金属部分の全長も約14cmとしている（図4）。プラスチックの角柱にトレカクロス（CO1303 東レ（株）製）5cm幅を巻き付け、その上に2cm幅のカーボンストッキネット（616G2=2 オットボック社製）を2層被せたカーボンの支柱を作り、それを大腿部後面と下腿部前面に設置し半月板とした。さらに内側および外側のプラスチック支柱に同量のカーボンストッキネットを被せて長下肢装具の基本フレームとしている（図5、6）。

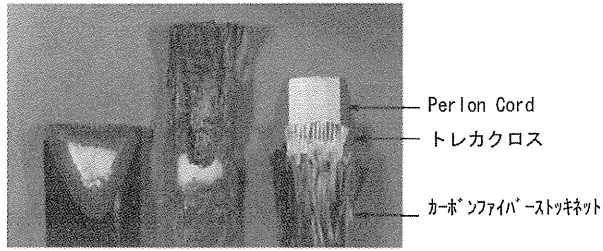


図6 カーボン支柱の構造

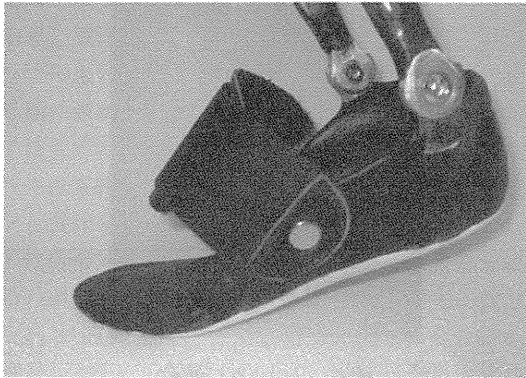


図7 踏み返し

歩行時はつねに長下肢装具に強い力が加わり、特に捻れ（回旋）の力が長下肢装具に加わったとき、継手の金属部分と炭素繊維が剥離する可能性が考えられるので、剥離しないような工夫が必要になる。そのために継手の金属部分に2～3カ所穴をあけ、その穴に炭素繊維をひも状にして編み込み、炭素繊維と継手の金属部分がいつも一体になるようにしている。

またポリオ罹患者は活動度に幅があり、長下肢装具と車椅子を併用しながら生活している患者は活動度も低く、炭素繊維の枚数を少なくして軽量化に努め、また片側長下肢装具で仕事のために日本全国および海外まで飛び回っている患者などは活動度が高く、むしろ装具が少しは重くなっても強度を重視して炭素繊維の枚数を多くするなど、それぞれの活動度にあつた強度を考え、炭素繊維の枚数を調整する必要がある。

また足部の工夫としては歩行時の踏み返しを容易にするため、装具の中足趾節関節（MP 関節）部以降の素材を熱可塑性ポリエチレンにすることで可撓性をもたせている（図7）。このような準備をして、長下肢全体の炭素繊維にアクリル樹脂（617H55 オットボック社製）を一体注型するが、その時、余分なアクリル樹脂が長下肢のモデル内に出るだけ残らないようにして軽量化に努めている（図8）。

4.4. トリミングと大腿後面の工夫

アクリル樹脂硬化後に長下肢全体のトリミングのデザ



図8 アクリル樹脂の注型

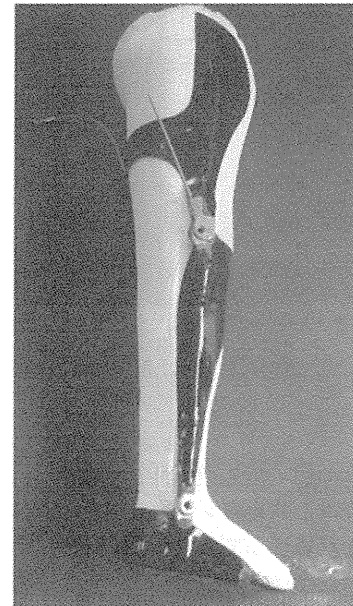


図9 トリミングした状態

インを記入する。デザインは長下肢装具の三点の支持を基本に記入し、あとはカーボン支柱に沿って出来るだけ皮膚を覆う面積が狭くなるように大きくカットしている（図9）。ベルト類も極力少なくして着脱などの利便性を考慮する必要がある。また装具を装着して日常生活を送るなかで座位姿勢をとるケースが多く、例えば作業中の座位、休憩中の座位、乗車中の座位、洋式トイレ使用中での座位姿勢など様々である。これらの座位姿勢をとるとき、炭素繊維の装具は剛性が高いが故に、大腿部後面に座面からの圧迫が装具を伝わって、違和感や痛みを訴

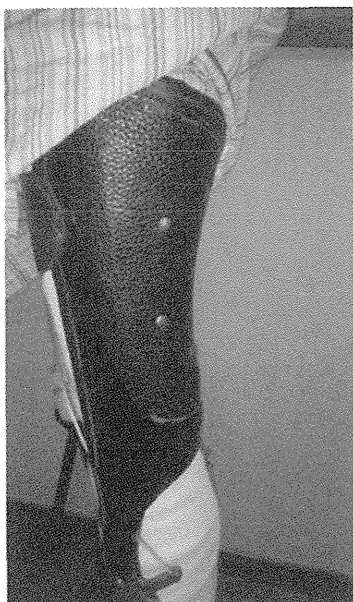


図10 大腿後面の工夫



図11 洋式トイレでの座位姿勢

えるケースがある。特に長時間の座位姿勢での違和感や痛みは大変辛く、また洋式トイレ使用時の骨盤や体幹の不安定感や、便器の円座に傷つける心配などを考慮して、装具の大腿部近位後面に皮革、スポンジゴム、キャンパス布地、皮革を接着して柔らかくしている。大腿部近位後面は長下肢装具の三点支持の一部でもあり強度も必要で、皮革とスポンジゴムとの間にキャンパス布地を使用することで過度の伸展を防止している（図10）。このような工夫により様々な座位姿勢での大腿部後面の圧迫感と痛み、また洋式トイレ使用中の体幹の不安定感を解消することが出来た（図11）。

5. カーボン製長下肢装具の製作者数

カーボン製長下肢装具は平成13年10月から作り始め

表2 カーボン製下肢装具製作者
(平成13年10月～平成25年3月)

製作人数	75人	両長下肢装具	8人
製作総本数	103本	片長下肢装具	61人
再製作回数	4回	膝装具	2人
	3回	短下肢装具	4人
	2回		17人
	1回		36人

て平成25年3月末までの約11年間に、74人の患者に延べ103本製作してきた。内訳は両長下肢装具で8人、片側の長下肢装具で60人、膝装具2人、短下肢装具で4人である。またリピーターとして再度製作された回数は、一番多い患者で4回が2人で、3回が7人、2回が17人、1回が35人であった（表2）。また1本で一番長期間使用した患者は8年と長く、またその長下肢装具も、消耗品の部品を交換すればあと数年は使用にも耐える強度であった。その他の方は3～5年で再製作される方が大多数であった。

今思い返せば一人一人のポリオ罹患者の装具が、使用する環境や装具に対する細かい要望が皆違い、また装具も1本1本のデザインや特徴などの違いがあり、どの1本をとっても製作時のさまざまな記憶が鮮明に思い出せるほど印象深く、ポリオ罹患者に対する装具製作は非常に難易度の高い装具の1つだと思う。

6. 症例

6-1. 症例1

58歳女性

1歳の時ポリオに罹患し、両下肢麻痺となるが左側は回復し右下肢麻痺が残存した。5～6歳の頃に右下肢の手術（腱延長術）を施行し、その後従来の両側支柱付長下肢装具を使用して学生生活を送っていた。学校卒業後に社会人となり、通勤には車で移動し特別不都合はなかった。

近年、加齢と共に右下肢の筋力低下などポストポリオ症候群の症状が現れ、少しでも軽量の装具が求められるようになり、カーボン製長下肢装具を製作することになった。膝継手はリングロック式を使用し歩行時は固定にして、足継手は遊動で足部は3cmの補高を施した。このカーボン製長下肢装具は従来の金属製長下肢装具より300g軽く850gで仕上がりとなり、装具を固定するバンド類も6本から3本と非常に少なくなり装着も簡単になった（図12）。



図 12 症例 1



図 13 症例 2

6-2. 症例 2

61 歳女性

1 歳 3 ヶ月のときにポリオに罹患し、右下肢の弛緩性麻痺となる。11 歳の頃に足関節固定術を行い、小学校低学年のときに両側支柱付長下肢装具を製作したが、いろいろ問題があり長くは使用しなかった。その後装具を使用せずに膝をロックして膝折れを防ぎながら歩行を行っていた。しかし 50 歳を過ぎてから反張膝が強くなり膝に痛みも出てきたので、他社で反張矯正のために長下肢装具を製作したが支柱の耐久性に問題があり、全体を炭素繊維で作れないかとの相談を受けた。本人の希望で、基本的なデザインや機能は今まで使用していた従来の装具と同じにして、基本の支柱フレームを炭素繊維とした。膝継手は二軸関節の遊動とし、足継手にはジレット継手を使用した。反張膝の矯正角度は歩行や痛みなどを含めて検討し、2 回に分けて装具を製作して、角度設定も徐々に矯正してカーボン製長下肢装具を製作した (図 13)。



図 14 症例 3

6-3. 症例 3

62 歳女性

2 歳の時にポリオに罹患し、右下肢の弛緩性麻痺となる。小学校入学と同時に右膝の膝折れ防止を目的に膝装具を製作する。学生生活や社会人生活を送るなかで、高力アルミ合金支柱の破損などトラブルが続いていた。その後 50 歳を過ぎてからカーボン製膝装具が出来ることを知り紹介を受けた。

膝装具は足部の部分がないために靴などの履物が履きやすく、特に女性は靴と洋服などのデザインや色彩にも

合わせやすいため、接客業などの仕事をしている人に使用者が多い。しかし欠点として装具がずれ落ちやすく、内果、外果に当たり痛みが出てくる心配があるので痛みがでない工夫が必要になる。患者の要望として、装具のデザインや機能は従来のままで、膝継手はリングロック式で基本フレームの支柱である高力アルミ合金の一部と半月 4 枚を炭素繊維に変更して欲しいとのことで、今回、膝当て付きカーボン製膝装具を製作した (図 14)。



図 15 症例 4

6-4. 症例 4

68 歳女性

乳児期にポリオに罹患し、学童期や成人期は装具なしで生活していた。40 歳の時に右足関節を骨折し、59 歳で左大腿部頸部骨折をして、そのときにシューホンタイプの短下肢装具を製作した。その後、左膝伸展筋の筋力低下が進み、また左足関節背屈制限や、4 cm の脚長差、足底部の母趾球の胼胝と槌趾変形ができ、本人の要望も含めて足関節を尖足位で固定としたカーボン製短下肢装具を製作した。問題の足底部母趾球胼胝の痛みは中足骨パッドを付けて胼胝部分を免荷し、槌趾変形から来る痛みは趾まくらをつけて除圧した（図 15）。

6. おわりに

カーボン製長下肢装具を多くのポリオ罹患者に利用出来るように工夫や改良を重ねてきたが、ポリオ罹患者も若い人で 50 歳代に入り高齢化が進みつつあるなか、残された年月はけっして長くはなく、そのなかで装具との

つきあいはポリオ罹患者にとっては大変大事な時間と思われる。その一端をになう義肢装具士の責任は大変重大である。

最近軽量なプリプレグを利用したドライカーボン製長下肢装具が一部で試み始められて、重量も今までのウエットカーボン製長下肢装具よりも約 10% 以上軽くなってきているのは、軽量な長下肢装具が求められるポリオ罹患者にとっては朗報である。いずれにしてもカーボン製長下肢装具を作るには高度の適合技術や、製作技術の習得、合わせて日々のアフターサービスも大事になってくる。今後、製作技術の紹介や、またそのサービスに見合うコスト、チェック用仮装具および炭素繊維使用による報酬の加算なども併せて検討する必要がある。

文 献

- 1) 吉田 渡ほか：ポリオ体験者の装具使用状況，第 18 回日本義肢装具士協会学術大会講演集，146～147，2011.
- 2) 和田 太ほか：カーボン製長下肢装具，義装会誌，29，18-21，2013.
- 3) 谷本晃一：ポリオ患者に対するカーボン製長下肢装具における踏み返しの工夫，日本義肢装具士協会研究会講演集，124-125，2005.
- 4) K. Hachisuka, et al: Clinical application of carbon fiber reinforced plastics leg orthosis for polio survivors and its advantages and disadvantages, *Prosthet. Ortho. Int.*, 30(2), 129-135, 2006.
- 5) K. Hachisuka, et al: Carbon fiber reinforced plastic knee-ankle-foot orthosis with a partially flexible thigh cuff: A modification for comfort to sit on a toilet seat, *Prosthet. Ortho. Int.*, 31(2), 133-137, 2007.
- 6) 荒井謙司ほか：ポリオ罹患者に対するカーボン製長下肢装具大腿部後面の工夫，第 16 回日本義肢装具士協会学術大会講演集，188-189，2009.
- 7) 蜂須賀研二：ポリオ後症候群：診断と治療：長下肢装具の処方とチェックポイント，義肢装具学会セミナー「ポリオの下肢装具」，5～13，2011.
- 8) 中村 健ほか：ポリオ後遺症重度反張膝に対する装具療法の経験，義装会誌，19，145-148，2003.
- 9) 荒井光男ほか：ポリオ罹患者に対するカーボン製長下肢装具の大腿部後面の工夫，義装会誌，22，3，2006.

神経筋疾患における **overwork weakness***1

佐伯 覚*2 松嶋 康之*3 蜂須賀研二*3

Overwork Weakness in Patients with Neuromuscular Diseases*1

Satoru SAEKI,*2 Yasuyuki MATSUSHIMA,*3 Kenji HACHISUKA*3

Abstract : Overwork weakness (OW) or overuse weakness is a condition of “muscular weakness that originates in an excessive physical activity” seen due to neuromuscular disease (NMD) such as post-polio syndrome (PPS). The differential point between tiredness and OW is continuous muscular weakness for a certain period with no improvement by muscle-strengthening exercise. Pathophysiologically, OW is a secondary dysfunction that is caused by the excessive overload-damaged distal degeneration of massively enlarged motor units. Though patients with OW have muscular pain and progressive muscular weakness, it is very difficult to determine whether the cause is overwork or disuse. Measuring the serum creatine kinase (CK) value is one of the effective discrimination methods. PPS patients with OW have normal motor and sensory nerve conductions, but abnormal denervation potentials in needle EMG. Exercise for NMD patients who develop OW easily should be performed based on a policy of “low load and high frequency”, also lifestyle guidance and adjustment of braces are necessary. According to the Cochrane review on muscle strengthening exercise which relates to OW, clinicians are still afraid of OW, but there is insufficient evidence for the general prescription of exercise programs in peripheral neuropathy, amyotrophic lateral sclerosis and muscular dystrophy. (Jpn J Rehabil Med 2013 ; 50 : 795-798)

Key words : 神経筋疾患 (neuromuscular disease), 過用性筋力低下 (overwork weakness), ポリオ後症候群 (post-polio syndrome)

はじめに

Overwork weakness (過用性筋力低下, 以下 OW) は, リハビリテーション (以下, リハ) 医学における重要な概念であるが, その実態や対応については医療関係者の経験に頼っている部分が多い. 本稿では, OW の概念と病態, 臨床評価および治療・リハについて, 現在の知見に基づいて詳述する.

概念・病態

OW はポリオ後症候群 (PPS) などの神経筋疾患

(NMD) でみられる“過度の身体的活動に起因する筋力低下”の病態の総称であり, overuse weakness とも称される. OW のメカニズムは, 概念的には脱神経支配または再神経支配された筋線維や末梢神経終末部のいずれかが, 過剰な運動強度あるいは運動量のために二次障害を生ずるものと考えられている. OW の概念については, Bennett が急性期を過ぎたポリオ患者の臨床的観察により, ある一定期間の仕事の結果生じた絶対筋力と筋持久力の低下が持続することを OW として注意を喚起したことに始まる¹⁾. 単なる疲労との鑑別点は, 筋力低下が少なくとも一定期間持続するこ

2012年12月14日受稿

*1 本稿は第7回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会シンポジウム「神経筋疾患リハビリテーション—進歩と最先端—(50周年企画)」(2012年11月18日, 名古屋)をまとめたものである.

*2 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
Department of Rehabilitation Medicine, Wakamatsu Hospital of University of Occupational and Environmental Health

*3 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 : sae@med.uoeh-u.ac.jp

とであり、筋力強化訓練によって改善しない点で廃用性筋力低下とは異なっている。

Bennett らが報告した OW の存在を実験的に証明した研究として、共著者の蜂須賀の研究が知られている²⁾。Acrylamide を使用して実験的にラットに末梢神経障害を作成し、自由走行による運動負荷が末梢神経に及ぼす影響を病理学的に分析した研究である。その内容は、4 週齢のラットの腹腔内に acrylamide を注射投与してニューロパチーを作成し、ときほぐし標本など病理学的に検討を行った。自由走行による運動群では、安静対照群に比較して、運動により末梢神経の異常である軸索変性や神経線維の脱落、髄鞘の異常が増すことを明らかにし、ニューロパチーの状態では OW を生じやすくなることを示した。

近年、PPS 患者の脳脊髄液では炎症に関与するマーカーとともに酸化ストレスの防御因子が増加していることが報告されている³⁾。PPS などの NMD では、神経筋が直接・間接的に障害され筋力低下を引き起こしている。OW 発症に関連して、酸化ストレスは、PPS の原因となる炎症や、神経細胞の機能低下や老化、アポトーシスにも間接的に関与していることが想定されている。

共著者の松嶋は、PPS と酸化ストレスの関係を DNA の酸化障害から評価する研究を行っており、以下にその概要を紹介する⁴⁾。DNA の酸化障害の指標として尿中の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) が知られている。これは 1983 年に葛西らにより発見されたもので、DNA の塩基の 1 つである deoxyguanosine の 8 位が活性酸素によってヒドロキシル化されたもので、DNA の酸化損傷として最も多く、酸化ストレスの生物学的マーカーとして広く研究・測定されている⁵⁾。健康人 7 名をコントロール、ポリオ罹患患者 13 名について、酸化ストレスの状況について検討したところ、DNA 酸化障害を示す尿中 8-OHdG 値はコントロールが 4.0 ng/mg creatinine、ポリオ罹患患者は 7.4 ng/mg creatinine で有意ではないもののポリオ罹患患者で高い傾向にあったことから、ポリオ罹患患者で DNA の酸化障害が多く、OW と関連する PPS の発症に関与している可能性が示唆された。尿中 8-OHdG は PPS 発症のリスクファクターや診断の生物学的マーカーとして使用できる可能性がある。

臨床評価について

OW は、臨床的に筋痛や進行性の筋力低下を呈する

が、この筋力低下が廃用性か過用性かを鑑別することに難渋することが少なくない。廃用であれば運動量を増やす、過用であれば運動量を減らすことになり、全く正反対の対応を取る必要がある⁶⁾。OW を診断する際には、筋電図を用いて脱神経所見など軸索の障害を判定すべきであるが、日常的に筋電図を実施できる環境が整っていない場合もある。

廃用か過用か、1 つの有効な鑑別方法として血清 CK 値の測定がある。過用は筋を傷害し CK 値の上昇をもたらすことが多い。CK 値の測定は比較的簡便であり、運動負荷量の設定や経過を追跡するのにも有用である⁷⁾。しかし、CK 値は前角細胞や軸索遠位部の状態を必ずしも反映していないので、CK 値が正常であっても過用を否定できない場合、あるいは、臨床症状がわからないのに CK が急増する場合もある。この点に関して自験例を紹介する⁸⁾。

46 歳、事務職の男性。1 歳 3 カ月の時にポリオに罹患、四肢麻痺で下肢の麻痺が高度で、両下肢装具と両松葉ついで歩行は自立していた。1 km 程度の平地連続歩行可能であったのが、40 歳頃より筋力低下および筋痛が増強し、連続歩行距離が短くなってきたため当科に精査入院した。CK 値軽度高値であり、運動および感覚神経伝道速度は正常であったが、入院前より経時的に実施していた針筋電図で脱神経電位の増悪所見を認め、OW による軸索変性を証明できたことから PPS と診断した。経過中必ずしも自覚症状と CK 値は正相関せず、運動量の設定に苦慮した。経過中の CK 値の変化を図 1 に示す。CK 値が正常～軽度高値の際には疲労を訴えることがあった。リハメニューの変化がない時期に、定期検査で突如 CK 値が 800 IU/L 以上に増加していることがあり、OW を生じていた。本

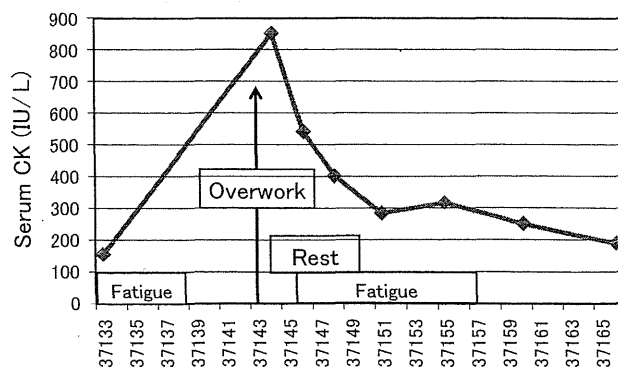


図 1 Overwork weakness を来した PPS 患者の血清 CK 値の推移

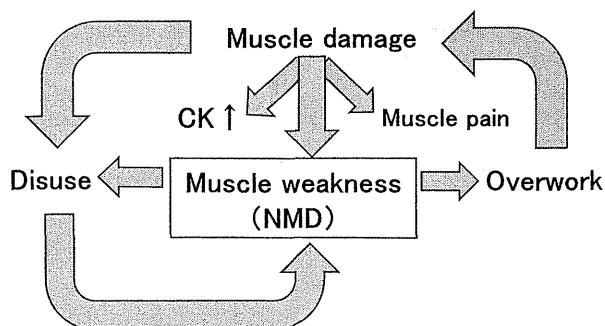


図2 神経筋疾患（NMD）における廃用と過用の共存

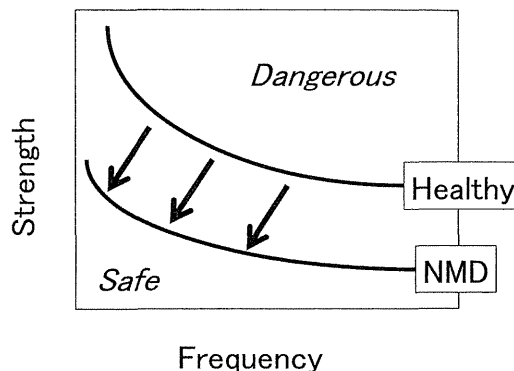


図3 運動強度と頻度との関係

人に直近数日の行動を確認したところ「疲労がよくなったので、院外のコンビニまで買物に行った」とのこと、なだらかな坂もある往復約 500 m の屋外歩行を実施したことが判明した。その後 3 日間、リハはストレッチのみとして筋負荷を回避し、徐々に CK 値の改善を認めた。

NMD に伴う筋力低下があれば、ごくわずかの OW でも筋障害を生じ、筋痛、CK 値上昇などを招き、二次的に廃用を来し悪循環を繰り返す。NMD における OW の特徴は、廃用と過用が同時に存在することである (図 2)⁹⁾。

治療とリハ

臨床的には、筋に生じる張力が強いのか、あるいは、収縮している状態でさらに伸張される状態、すなわち運動強度が高い場合に筋障害を生じやすくなる。したがって、パワー（単位時間当たりの仕事量）を高める訓練よりも、主として低負荷多数回反復の、いわゆる筋持久力向上訓練を実施するのが安全である。この概念を図 3 に模式的に示した。筋への負荷・頻度が高い状態では OW の危険性が増す。NMD は健常者より安全域が狭く、健常者で安全なレベルの筋張力が NMD では危険となる。頻度に関しては、低負荷であれば NMD では安全域にある^{9,10)}。

しかし、実際の臨床で、どの程度の負荷・頻度で実施すれば安全なのか。OW に関係する神経筋疾患患者に対する筋力増強訓練に関する Cochrane review によれば、末梢神経障害・筋萎縮性側索硬化症・筋ジストロフィーにおいて、OW を恐れて運動に対して慎重な姿勢の臨床家が多いとした上で、現時点では、どの程度の強度までの運動がよいのか明らかな見解が得られていないとしている¹¹⁻¹³⁾。

CK 値高値を伴う OW を生じている場合、その対応

の基本原則は、上述のように原因となった過大な運動強度と運動量の低減であり、提示した症例のように数日の可及的安静が必要となる。しかし、安静が長引くと二次的に廃用を生じる。OW をきたし易い NMD 患者の筋力増強訓練は“低負荷・高頻度訓練”を基本とし、装具の調整や生活指導も合わせて実施する必要がある。

OW 予防に関連した PPS の運動強度のガイドラインとして、European Federation of Neurological Societies Task Force からの提案がある¹⁴⁾。推奨グレードレベル B、いわゆる「行うよう勧められる、少なくとも 1 つ以上のレベル II のエビデンスがある」として表の項目が提示されている。監視下での筋力訓練、等運動性および等尺性の両者とも、軽度～中等度の筋力低下群において更なる筋力低下を安全かつ効果的に予防する。高度の筋力低下を有する患者における筋力訓練を評価した研究はなく、その長期効果は明らかになっていない。筋の過用を避けるという予防策として、間欠的な休憩、一連の運動中の十分な休憩時間を確保すること、最大下の運動負荷を考慮して運動療法を実施すべきであり、温暖な環境下での訓練、非水泳－水中

表 PPS 患者における EFNS ガイドライン（抜粋）
（文献 14 より引用）

Recommendation-Level B
<ul style="list-style-type: none"> • Supervised muscle training (isokinetic & isometric) : safe & effective for slightly or moderately weak muscle group, but unknown for severe weakness and long-term effect. • Prevention of overwork weakness <ul style="list-style-type: none"> -Intermittent breaks -Periods of rest between series of exercise -Submaximal exercise -Warm climate -Non-swimming water exercise

訓練は有用であるとしている。

また、Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) における OW の存在に関して、英文誌上で興味ある論争がある。Vinciらは、106名のCMT患者において、日常の使用頻度がより高い利き手は非利き手より有意に筋力が低下している知見を得て、CMT患者はOWを生じ易いという仮説を立て、日常の手の使用のリスクに言及した¹⁵⁾。これに対して、van Pomerenらは、28名のCMT患者の両手の筋力には違いがないと反論した¹⁶⁾。このvan Pomerenの報告に対して、Vinciらは編集者への手紙の中で、自らの研究の妥当性を述べるとともに、両研究の不一致に対する議論と検証が必要であることを指摘した¹⁷⁾。これに対して、Videlerらは、編集者への手紙で自験例49名のCMT患者で両手の筋力低下の差はなかったが、重症例においては利き手が非利き手より筋力低下が著明であったとしている¹⁸⁾。すなわち、OWの仮説に適合するとしている。しかし、日常の手の使用を制限すべきかどうかの結論には、継時的な電気生理学的検査を含む研究が必要であるとしており、明確な結論を避けている。

おわりに

上述したように、PPSをはじめとするNMD患者では、廃用と過用が同時に存在するという特徴があり、廃用をベースに負荷が増大した時にOWを生じる。血清CK値測定は簡便で運動負荷量の設定やモニターに有用であるものの、必ずしも臨床症状と一致しない場合もあり、筋電図などの電気生理学的検査が必要となる。

OWの予防には、低負荷・高頻度運動がよいとされているが、具体的な方法はまだ確立していない。今後、エビデンスの集積を目的とした研究の推進と、OWを予防する具体的な訓練方法や基準を確立する必要がある。

文 献

- 1) Bennett RI, Knowlton GC : Overwork weakness in partially denervated skeletal muscle. *Clin Orthop* 1958 ; 12 : 22-29
- 2) 蜂須賀研二 : 自由走行がラットのacrylamide neuropathyに及ぼす影響—いわゆるoverwork weaknessについて—。リハビリテーション医学 1983 ; 20 : 241-250
- 3) Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjögren N, Miliotis T, Von Bahr H, Khademi M, Eriksson B, Kjellström S, Vegvari A, Harris R, Marko-Varga G, Borg K, Nilsson J, Laurell T, Olsson T, Franzén B : Identification of novel

- candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome - implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics* 2009 ; 71 : 670-681
- 4) 松嶋康之, 伊藤英明, 蜂須賀明子, 小田太士, 蜂須賀研二, 佐伯 覚 : ポリオのリハビリテーション : 1. ポリオ後症候群発症と酸化ストレスの関係 (第1報) : ポリオ患者でのDNA酸化障害. *Jpn J Rehabil Med* 2012 ; 49 (Suppl) : S152
- 5) Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saito H, Nishimura S : Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. *Nucleic Acids Res* 1984 ; 12 : 2127-2136
- 6) 蜂須賀研二 : 障害発生予防とリハビリテーション. 二次障害の発症と予防—廃用, 過用, 誤用—. *リハビリテーション医学* 1993 ; 30 : 634-638
- 7) Peach PE : Overwork weakness with evidence of muscle damage in a patient with residual paralysis from polio. *Arch Phys Med Rehabil* 1990 ; 71 : 248-250
- 8) Saeki S, Takemura J, Matsushima Y, Chisaka H, Hachisuka K : Workplace disability management in post-polio syndrome. *J Occup Rehabil* 2001 ; 11 : 299-307
- 9) 蜂須賀研二, 井手 睦, 緒方 甫 : 神経・筋疾患のリハビリテーション : ポリオ後遺症にみられた過用性筋力低下. *総合リハビリテーション* 1988 ; 16 ; 513-518
- 10) 伊藤英明, 松嶋康之, 佐伯 覚, 蜂須賀研二 : ポストポリオ症候群のリハビリテーション. *総合リハビリテーション* 2012 ; 40 : 675-679
- 11) Dal Bello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS : Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD 005229
- 12) Voet NBM, van der Kooij EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BGM, Geurts ACH : Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 1 : CD 003907
- 13) White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L : Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 4 : CD 003904
- 14) Farbu E, Gihus NE, Barnes MP, Borg K, de Visser M, Driessen R, Howard R, Nollet F, Opara J, Stalberg E : EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 795-801
- 15) Vinci P, Esposito C, Perelli SL, Artero JA, Thomas FP : Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ; 64 : 825-827
- 16) van Pomeran M, Selles RW, van Ginneken BT, Schreuders TA, Janssen WG, Stam HJ : The hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth : a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009 ; 41 : 31-32
- 17) Vinci P, Perelli SL, Gargiulo P : About the hypothesis of overwork in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Rehabil Med* 2009 ; 41 : 778-779
- 18) Videler AJ, Beelen A, Nollet F : Verifying the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth. *J Rehabil Med* 2012 ; 42 : 380-381

Paper:

Comparison of Baselines in Extraction of F-Responses

Ryoji Fukuda*, Aoi Honda**, Akiko Hachisuka***, and Kenji Hachisuka***

*Oita University

700 Dan-noharu, Oita 870-1192, Japan

E-mail: rfukuda@oita-u.ac.jp

**Kyushu Institute of Technology

680-2 Kawazu, Iizuka, Fukuoka 820-8502, Japan

E-mail: aoi@ces.kyutech.ac.jp

***University of Occupational and Environmental Health

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-city, Fukuoka 807-8555, Japan

E-mail: {akih815, kenhachi}@med.uoeh-u.ac.jp

[Received February 28, 2013; accepted April 12, 2013]

The objective of this study is to eliminate slow responses that displace baselines positively. This is a key component of an automated technique for determining parameters of F-waves in an evoked potential obtained by limb stimulation. We investigate five methods and compare them to F-wave repeater data through visual observation by experts.

Keywords: F-wave, electrodiagnosis, waveform analysis, baseline, polynomial trendline

1. Introduction

The F-wave appears in evoked potentials of responses to stimulation of points on the arm or leg. It involves low-amplitude, inherently variable motor response produced by motor neurons. The appearance of the F-wave is known to be closely related to the neuromuscular condition and has several useful parameters that help in the diagnosis of nervous diseases [1]. To determine parameter such as the average of latency and amplitude, the number of repeater F-waves, the number of high-amplitude F-waves, and the number of measurable F-waves in a series of F-waves, 100 or more stimuli are required. This makes analyzing F-waves so cumbersome that it is now rarely performed in clinical medicine. Establishing an automatic method of doing so is therefore now in great demand in the clinic, and several attempts using computers have ever made to obtain such parameters [2–4].

The goal of our study is to construct a system for automatically detecting these parameters, number of repeater F-waves, and high-amplitude F-waves. In this paper, we select a suitable baseline. F-waves are usually on unstable baselines that distort the F-wave. Removing the baseline of each line is thus effective for determining parameters. Five methods estimating the baseline for each line are considered. We select repeater F-waves by an automatic method after removing baselines using the five methods above. Preparing manual data for repeater F-waves based

on visual observation by experts, we compare these five methods.

2. Approximation Methods for Baselines

An F-response is a late muscle response that appears after an M-response. F-responses are distinctly smaller than M-responses and larger than baselines. Baselines may, however, significantly affect the shapes of F-responses. We try to remove the baseline for detailed comparison of F-responses.

To obtain a general view of response graphs, we set a range (interval) to exclude M-responses and include F-responses. We call this the *target range*. To approximate baselines, we set this range to include some baseline parts near both edges of the interval. We assume that baselines consist of basic cyclic functions like sine curves, and some variations in a local area. We approximate them by using linear functions or cubic functions.

We consider five methods for approximating baselines, i.e., a zero function for comparison (NULL), two least-square-error regressions Reg. 1 and Reg. 3, and two approximation methods using edge values and gradients Direct and Smooth. For regression methods, F-responses have large error, and these do not constitute zero mean noise. An approximated baseline may be influenced by the F-response. For latter methods, F-responses have no effect on approximated baselines, but these may fluctuate because of small errors near the both edges. We compare these advantages and disadvantages.

2.1. Regression Methods

Our objective is to eliminate a large oscillation wave (F-wave) from a smooth curve (baseline). We select regression methods using simple linear and cubic functions to remove a rapidly fluctuated wave. If the baseline is a sine curve, for example, and noise, including the F-response, is sufficiently small, cubic regression may give a better estimation than linear regression. Because of the influence of

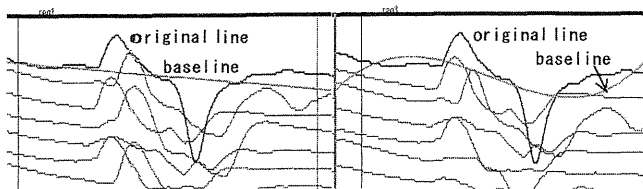


Fig. 1. Baselines by regressions.

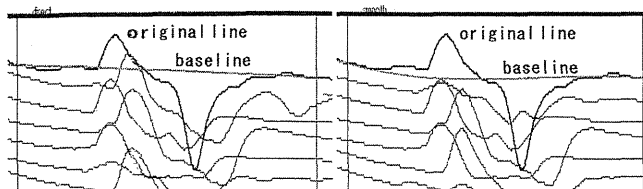


Fig. 2. Baselines by edge values.

the F-response, however, the approximated baseline may change, so it is difficult to determine which regression is better. Fig. 1 shows approximation results.

2.2. Approximation by Edge Value

We consider two estimation methods, Direct and Smooth, using edge values. Let $[a, b]$ be the target range and let function $f(t)$ ($t \in [a, b]$) represent response potentials. We assume that potential values are determined only by baseline potentials near both edge points of the target range.

Direct defines a straight line connecting two edge points $(a, f(a))$ and $(b, f(b))$. By using Smooth, we obtain a cubic function, defined by $(a, f(a), f'(a))$ and $(b, f(b), f'(b))$. In this case, coefficients of cubic function $f(t) = c_3t^3 + c_2t^2 + c_1t + c_0$ are calculated by the following equation:

$$\begin{pmatrix} a^3 & a^2 & a & 1 \\ 3a^2 & 2a & 1 & 0 \\ b^3 & b^2 & b & 1 \\ 3b^2 & 2b & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_3 \\ c_2 \\ c_1 \\ c_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(a) \\ f'(a) \\ f(b) \\ f'(b) \end{pmatrix}. \quad (1)$$

This matrix is invertible if $a \neq b$; $f'(a)$ and $f'(b)$ are obtained by local linear regression. Approximation results of these methods are shown in Fig. 2.

3. Comparison of Baseline Type Using Distance

Shapes of F-waves are assumed to be very similar when they are derived from the same motor unit. The number of motor units is then estimated by counting the groups of F-waves. This usually requires a human decision and grouping tasks are extremely difficult, especially when the data amount is large. To simplify these tasks, we propose several sort functions.

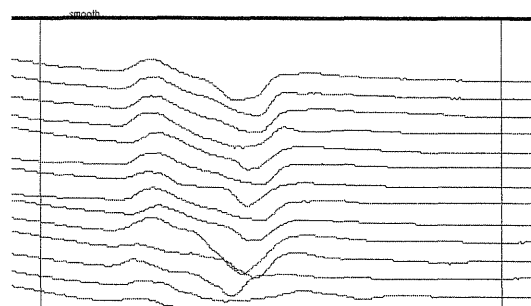


Fig. 3. Sort results.

3.1. Definition of Distance

We select a typical response curve and other curves are sorted according to the distances from the selected one. Let $\{f(t_k)\}_{k=1}^K$ and $\{g(t_k)\}_{k=1}^K$ be two time series of potentials. Each response curve has its own baseline. Let $\{f^{(b)}(t_k)\}_{k=1}^K$ and $\{g^{(b)}(t_k)\}_{k=1}^K$ be the corresponding baselines. The distance between f and g is defined by

$$d(f, g) = \left(\frac{1}{K_2 - K_1} \sum_{k=K_1}^{K_2-1} \left((f(t_k) - f^{(b)}(t_k)) - (g(t_k) - g^{(b)}(t_k)) \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (2)$$

where $[t_{K_1}, t_{K_2}]$ is the target range. We define five baseline types, so by the above definition, we define five distance operators.

3.2. Sort Results

The main objective of sort functions is to gather similar responses in a small area. Distances are summations of square values of differences. Distances between two similar responses then take small values. The distance is not large, however, compared to other similar pairs, even if typical shapes of the potential curve are different from each other. We therefore do not expect all top-ranked responses to be similar to the fixed response, while we expect all similar responses to have a higher rank in sort results. The operator then need only select similar responses while avoiding exceptional responses. Fig. 3 shows the first part of sort results for 100 responses from one person. The baseline type according to distance is Smooth.

Of 100 responses, we selected similar responses and created 4 groups. For each group, we selected one response and sorted all responses according to 4 distance operators. We obtained 4 arranged sequences for each group, and all group members had a higher rank for every sort result. Table 1 lists the last rank number of group elements. The average rank for Direct is the lowest among these sort methods.

3.3. Group Error

We assume that a baseline exists for each response and that apparent F-responses in the same group are given by

Table 1. Group element ranking.

	1	2	3	4	Ave.
Element Gr.	9	8	8	2	6.75
Baseline Type	Last rank of same group elements				
Null	20	20	8	3	12.75
Reg. 1	19	18	8	3	12.00
Reg. 3	19	19	8	3	12.25
Direct	19	16	8	3	11.50
Smooth	22	17	8	3	12.50

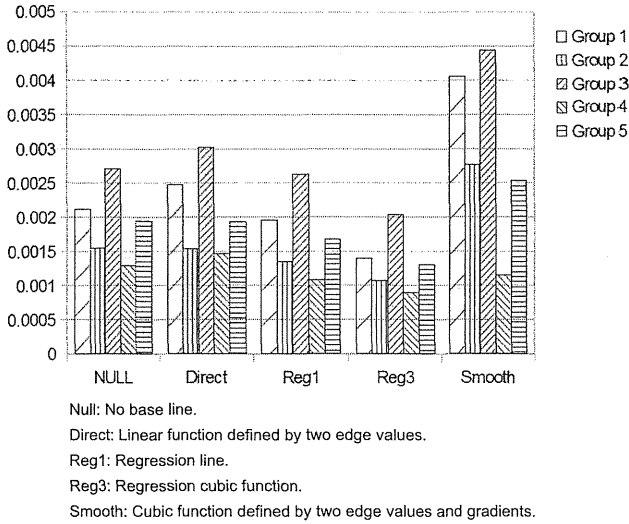


Fig. 4. Group errors.

adding a unique F-response to the corresponding baseline. All responses in the same group must then be nearly identical if we remove correct baselines.

We define five baseline types. We also define an evaluation value to estimate the correctness of a baseline type. Let $\{F_j = \{f_j(t_k)\}_{k=K_1}^{K_2} : j = 1, \dots, N\}$ be a group of similar F-responses and let $\{B_j = \{b_j(t_k)\}_{k=K_1}^{K_2} : j = 1, \dots, N\}$ be the corresponding baselines. We then define group error GE by

$$GE = \frac{\sum_{1 \leq i < j \leq N} \sum_{k=K_1}^{K_2} ((f_i(t_k) - b_i(t_k)) - (f_j(t_k) - b_j(t_k)))^2}{\frac{N(N-1)}{2} \times (K_2 - K_1 + 1)} \quad (3)$$

3.4. Comparison Results

We created groups of similar F-responses. These consist of 2 to 9 response potential series selected from among 100 data values by human decision. We defined 5 baseline estimation methods and obtained 5 group errors. **Fig. 4** graphs group errors. According to this result, cubic regression is the best method for estimating the baseline.

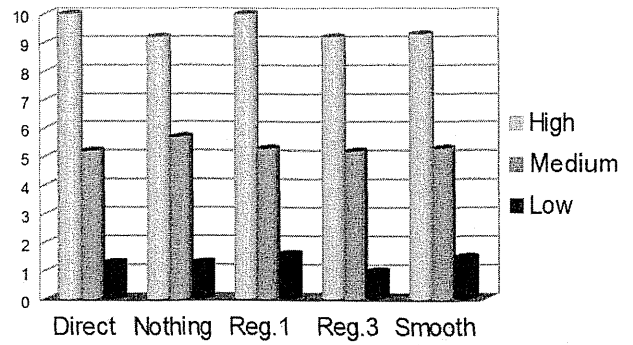


Fig. 5. Number of F-responses in extracted groups.

4. Comparison of Baseline Types Using Variance

In the early stage of F-response analysis, we must extract F- and non-F-responses automatically or semi-automatically. We also need unbiased data for these extractions. Our next objective is to create three groups of responses:

1. Define the time interval in which F-responses appear.
2. Create a baseline for each response.
3. Calculate the mean square differences between original and baseline curves.
4. Divide the minimax interval of mean square differences into three intervals.
5. For each interval, select 10 responses randomly from among data on 100 responses. Corresponding mean square differences are within the interval range.

If the correct baseline is selected for one response and if it is not an F-response, the mean square difference is close to zero. Assume that the variations of these values of F-responses are not large, so F-responses appear mainly in the largest group and almost all members in the smallest group are not F-responses. **Fig. 5** shows experimental results for 10 data files, each of which contains data on 100 response. The average number of F-responses for each group is calculated for five baseline types.

For the medium group, values of standard deviations are very large, (i.e., 3.6 ~ 4.2). The situation changes file by file. In some files, all responses in the medium group are F-responses, while in other files, there are no F-responses in this group. We could not extract a mixed family of F- and non-F-responses.

The most suitable baseline for the extraction of F-responses may be Direct or Reg. 1, and of non-F-responses, Reg. 3. For the extraction of F-response curves, approximation by a cubic function sometimes gets trapped in overfitting and, in general, boundary directions are not stable. When there is no large variation, i.e., in the non-F-response case, the shapes of the graph are very simple and higher-degree regression may be effective. Both

baselines, Direct and Reg. 1 are suitable enough for semi-automatic analysis of F-responses. Some additional human checks will be performed.

5. Conclusions

We have discussed several methods for approximating baselines using sort results according to corresponding distances, mutual square error in groups, and mean square differences between an original response curve and the corresponding baseline. Direct (straight line joining ends together) is the best method according to sort results, while square errors of Reg. 3 (cubic regression) in the same F-response group are the smallest. Direct and Reg. 1 (linear regression) are more accurate for extracting F-response using a mean square difference, whereas Reg. 3 is more accurate for non-F-response extraction. There is no significant difference among them, although Reg. 3 marks good – sometimes even best – results for each analysis. We therefore consider this baseline to be the best among 5 baseline types. Future studies should consider the following topics:

1. Clarifying which features are advantageous for each baseline type and establishing suitable usage.
2. Creating a database of groups of similar F-responses.
3. Finding feature values according to which F-responses can be compared.
4. Evaluating the degree of similarity between F-responses.

References:

- [1] A. Morris and M. A. Fisher, "The contemporary role of F-wave studies. F-wave studies: Clinical utility," *Muscle & Nerve*, Vol.21, No.8, pp. 1098-1101, 1998.
- [2] D. W. Stashuk, T. J. Joherty, A. Kassam, and W. F. Brown, "Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses," *Muscle & Nerve*, Vol.17, No.8, pp. 881-890, 1994.
- [3] M. A. Fisher, "Comparison of automated and manual F-wave latency measurements," *Clinical neurophysiology*, Vol.116, No.2, pp. 264-269, 2005.
- [4] B. H. Tracey, D. Iyer, E. A. Lesser, F. J. Potts, and S. N. Gozani, "Comparison of expert and algorithm agreement in measurement of nerve conduction study parameters," *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol.5, No.2, pp. 158-163, 2010.



Name:
Ryoji Fukuda

Affiliation:
Associate Professor, Faculty of Engineering,
Oita University

Address:
700 Dan-noharu, Oita 870-1192, Japan
Brief Biographical History:
1991- Associate Professor, Oita University

Main Works:
• evaluation and fuzzy measure
Membership in Academic Societies:
• Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics (SOFT)



Name:
Aoi Honda

Affiliation:
Associate Professor, Department of Systems Design and Informatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

Address:
680-4 Kawazu, Iizuka 820-8502, Japan
Brief Biographical History:
2000- Assistant Professor, Department of Control Engineering and Science, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology
2004-2005 Visiting Scientist, Department of Computer Science and Mathematics, University of Paris I, Panthéon-Sorbonne
2011- Associate Professor, Department of Systems Design and Informatics, Faculty of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

Main Works:
• A. Honda and M. Grabisch, "An axiomatization of entropy of capacities on set systems," *European J. of Operational Research*, Vol.190, pp. 526-538, Elsevier, 2008.
• A. Honda, Y. Okazaki, and H. Sato, "An L_p -function determines I_p ," *Proc. of the Japan Academy*, Vol.84, Series A: Mathematical Science, pp. 39-41, Japan Academy, 2008.

Membership in Academic Societies:
• The Mathematical Society of Japan (MSJ)
• Japan Society for Fuzzy Theory and Intelligent Informatics (SOFT)
• The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers (IEICE)
• Information Processing Society of Japan (IPSI)



Name:
Akiko Hachisuka

Affiliation:
Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health (OEH)

Address:

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Brief Biographical History:

2007- Resident, National Kyushu Medical Center

2009- Resident, Department of Neurology, University of OEH

2010- Resident, Department of Rehabilitation Medicine, University of OEH

2012- Lecturer, University of OEH

Main Works:

- “Post-polio syndrome: diagnosis and evaluation,” Sogo Rehabilitation, Vol.40, pp. 43-47, 2012.
- “The effectiveness of pharmacological classification for CRPS due to brachial plexus palsy: a case report,” The Japanese J. of Rehabilitation Medicine, Vol.49, pp. 512-517, 2012.

Membership in Academic Societies:

- The Japanese Academy of Rehabilitation Medicine
- The Japanese society of Clinical Neurophysiology



Name:
Kenji Hachisuka

Affiliation:
Professor and Chairman, Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health (OEH)

Address:

1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Brief Biographical History:

1975- Resident, Department of Rehabilitation Medicine, Keio University Hospital

1981- Instructor, Keio Tsukigase Rehabilitation Center and Department of Rehabilitation Medicine, Keio University

1987- Assistant Professor, Department of Rehabilitation Medicine, University of OEH

1999- Professor and Chairman, University of OEH

Main Works:

- “Community-based survey of amputation derived from medical certificates for the physically disabled person’s certification in Kitakyushu city, Japan,” Prosthetics and Orthotics International, Vol.36, pp. 196-202, 2012.
- “Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients,” J. Rehabil. Med., Vol.45, pp. 137-140, 2013.
- “Induction of arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein expression in the locus coeruleus following kainic acid-induced seizures in rats,” Stress Vol.15, pp. 435-442, 2012.

Membership in Academic Societies:

- The Japanese Academy of Rehabilitation Medicine
- World Stroke Organization
- International Society of Prosthetics and Orthotics

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)*, *dynammin 2 (DNM2)*, *tyrosyl-tRNA synthetase (YARS)*, *alanyl-tRNA synthetase (AARS)*, *lysyl-tRNA synthetase (KARS)*, *aprataxin (APT)*, *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)

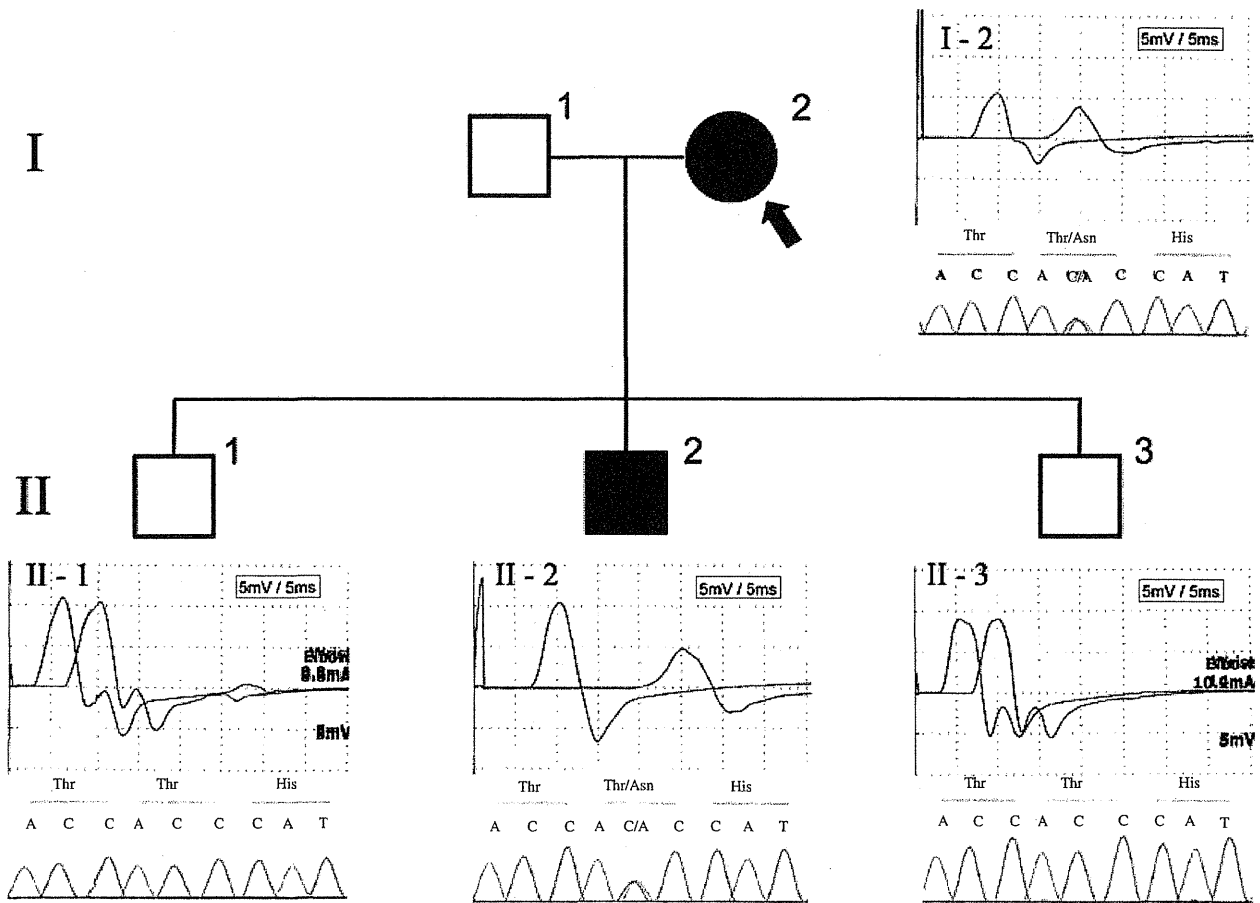


Figure 1. Family segregation study. I-2 (closed arrow): the proband, II-1: eldest son, II-2: second son, III-3: youngest son. Compound muscle action potentials (CMAPs) elicited by supramaximal stimulation of the right median nerve at the wrist and elbow were obtained for each family member, and these 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.

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

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

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, Vyhnálek 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, Wiszniewski W, Saifi GM, Sherman DL, Sule N, Adesina AM, Mancias P, Pappasozomenos 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