

平成 26 年度スモン患者における嚥下機能評価の検討

花山 耕三（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

近喰由美子（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

安永 雅（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

関 聡介（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

平岡 崇（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

A. 研究目的

我々は毎年、摂食嚥下に関する自覚症状についてアンケートにて調査し、この結果を元に希望者に対して嚥下造影検査（以下 VF）を実施している。2014 年度のアンケート結果および VF 結果から、スモン患者の摂食嚥下機能の傾向を検討した。

B. 研究方法

岡山県下スモン患者に対し、大熊りおよび藤島一郎らの発表した「摂食・嚥下障害の質問紙の開発」を参考としたアンケートを送付。アンケートは全 17 項目からなり、患者はそれぞれに関して、A「あり」、B「ほとんどなし」、C「なし」で回答する。

2013 年度に実施したスモン患者へのアンケート・VF 結果より、咽頭期における障害が最も多いことがわかった。これをもとに 2013 年度・2014 年度のアンケート結果から、咽頭期に関する 6 項目を抜粋し、比較した。

VF では、ポタージュ状とろみ液体を 5ml 飲んだ時に関して、pharyngeal transit time（ボラス先端が下顎下縁を越えた時点から食道入後部を通過した時点までの時間、以下 PTT）、pre swallowing reflex time（ボラス先端が下顎下縁を越えた時点から舌骨が急峻に動いた時点までの時間、以下 PSRT）について 2 人の患者（患者 1；78 歳女性、患者 2；82 歳男性）で平成 24 年度との比較を行った。

C. 研究結果

平成 26 年度アンケート回収率は 59.8%（184 人中

110 名）とアンケート回収率は減少傾向にあり、無回答も認めた。

2013 年度では「A」「B」項目を選択した患者でも、2014 年度には「C」項目を選択している例が散見された。これらは、スモン患者の摂食嚥下機能に対する関心の変化による可能性もあるが、

前年度のアンケート結果を参照として送付するなどの工夫も必要と考える。

2013 年度に実施したスモン患者へのアンケート・VF 結果より、咽頭期における障害が最も多いことがわかった。これをもとに、2013 年度・2014 年度のアンケート結果より、咽頭期に関すると思われる 6 項目（①物が飲み込みにくいと感ずることがありますか、②食事中にむせることがありますか、③お茶でむせることがありますか、④食事中や食後に痰が多くなることがありますか、⑤のどに食べ物が残る感ずる感がありますか、⑥食後に声がガラガラになることがありますか）について、それぞれの項目で自覚症状として「なし」の割合に対してわずかずつ頻度が増えていた（図 1）。

咽頭期障害の自覚症状が強いということから考えても、自宅での食事内容の変化などの聴取が今後必要であると思われる。

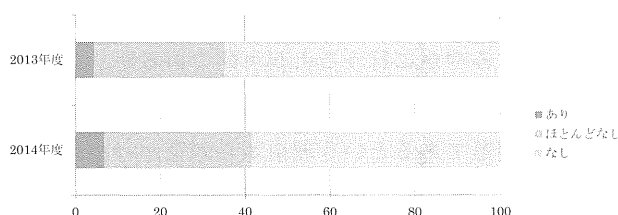


図 1

表 1

	2012 年度	2014 年度
患者 1	A0 B2 C4	A0 B2 C4
患者 2	A0 B4 C2	A0 B4 C2

表 2

A 患者 1

	2012 年度	2014 年度
DSS (Dysphagia Severity Scale)	7	7
PTT (sec)	0.818	0.977
PSRT (sec)	0.5	-0.677

B 患者 2

	2012 年度	2014 年度
DSS (Dysphagia Severity Scale)	7	7
PTT (sec)	0.773	0.867
PSRT (sec)	0.32	0.433

表 3 比較；健常若年成人

PTT (sec)	0.67±0.178
PSRT (sec)	0.75±0.647

2人の患者ではアンケート結果より、咽頭期に関すると思われる6項目については何かしら自覚症状を認めるものの、2年度間では各項目について変化を認めなかった(表1)。VF結果に関しては、2012年度に当教室で実施した健常若年成人でのPTT・PSRT(表3)と比較すると、PTTは両者でわずかに延長傾向を認めた。PSRTでは変化に統一性はなかった(表2)。またいずれも、アンケートで自覚症状に一致するような変化はVF上では明らかではなかった。

E. 結論

2012年度に当教室で実施した調査では、VFを実施した患者のうちアンケートで異常ありと回答した患者では、優位にPTTの延長を認めた。Butlerらは、高齢化に伴い咽頭通過時間(=咽頭停留時間; PTT)の延長が生じると報告しており、VF所見に合致するものと考えた。

今回の2患者では、VF上 PTTやPSRTは健常若年成人と比較して少なくともこの2年間では加齢に伴う摂食嚥下機能の低下は生じていないと考えられた。

2年度間に関して咽頭期障害の自覚症状が多い傾向を認めたが、自宅での食事内容などの調査は行っていない。

高齢者や摂食嚥下障害患者では、咽頭通過困難感の自覚から食材を飲み込み易い物性に変更している場合もあり、アンケート内容により詳細な調査項目を追加する必要があると考えた。

現在当教室では、若年者と高齢者での正常嚥下の傾向、及び高齢化に伴う摂食嚥下機能の変化についての調査を検討中である。

この結果から、スモン患者における摂食・嚥下機能の詳細な評価、及び健常者との比較を行っていきたい。

F. 結語

スモン患者における、摂食嚥下機能の経年的な変化について検討を行った。

今後スモン患者における摂食嚥下機能の詳細な評価を実施し、健常者との比較を行う必要がある。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

熊本県におけるスモン患者の現状

—— 嚥下評価と舌圧測定 ——

山下 賢（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学）

植田 光晴（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学）

安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学）

中間 達也（国保水俣市立総合医療センター神経内科）

研究要旨

〔目的〕 近年、スモン患者における嚥下障害が注目されつつあるが、その詳細な病態は不明である。本研究の目的は、非侵襲的手法を用いて、スモン患者の嚥下障害の病態を解明することである。

〔方法〕 平成 26 年度に検診を行った熊本県在住のスモン患者について、大熊らの摂食・嚥下障害のスクリーニングテストと JMS 舌圧計による最大舌圧測定を施行し、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者や封入体筋炎（IBM）患者と比較した。

〔結果〕 平成 26 年度に検診を実施出来たスモン患者は 10 名であった。スモン患者の平均年齢は 75.3 歳、平均経過は 45.6 年であった。摂食・嚥下障害のスクリーニングテストでは、15 項目各 3 段階（0, 1, 2）の評価のうち、平均 7.2 ポイント（2～17）の異常を自覚した。また先行期および準備・口腔期、咽頭期、食道期の各項目についてそれぞれ 10%、27.5%、25%、26.7%の異常を認めた。最大舌圧は、球麻痺を自覚する ALS 患者および球麻痺の自覚のない ALS 患者、IBM 患者ではそれぞれ 7.9 ± 2.9 kPa および 34.4 ± 5.7 kPa、 26.7 ± 5.7 kPa であるのに対して、スモン患者では 12.2 ± 5.0 kPa と中等度の低下が見られた。最大舌圧は年齢とともに低下することが知られているが、各疾患群で年齢に有意差は見られなかった。

〔結論〕 スモン患者の嚥下障害の一因として、最大舌圧の低下が関与していることが示された。スモンの後遺症に加齢の影響が加わり、今後益々嚥下障害に対する認識と対策が必要と考えられる。

A. 研究目的

スモン（SMON：subacute myelo-optico-neropathy）は、昭和 30 年頃からみられた、腹部症状に続いて脊髄炎様症状を来す疾患である¹⁾。当時、国を挙げての原因究明が行われ、患者の緑色舌苔や緑色尿便の生化学的解析に端を発して、整腸剤として使用されたキノホルム薬による薬害であることが判明し、昭和 45 年以降新たな患者の発生は無くなった。しかしながら、現在もその後遺症に苦しむ患者が存在する。近年、スモン患者における嚥下障害が注目されつつあるが、そ

の詳細な病態は不明である。本研究の目的は、非侵襲的手法を用いて、スモン患者の嚥下障害の病態を解明することである。

B. 研究方法

1) 対象

平成 26 年度に検診を実施しえたスモン患者 10 名に加えて、疾患対照として筋萎縮性側索硬化症（ALS）11 名（球麻痺を有する患者 6 名、球麻痺の無い患者 5 名）および封入体筋炎（IBM）10 名を対象とした。

2) 方法

上記患者について、①スモンに関する臨床評価として、スモン現状調査個人票の各項目、②嚥下障害に関する臨床評価として、大熊ら²⁾の摂食・嚥下障害のスクリーニングテストを実施した。本テストでは、15項目各3段階に区分されており、A評価を2点、B評価を1点、C評価を0点としてスコア化して評価した。また③定量的嚥下評価として、JMS舌圧計（JMS、広島、日本）を用いて最大舌圧測定を施行した。最大舌圧は5回の施行の平均値を用いて、評価を行った。

C. 研究結果

1) 平成26年度スモン検診結果

平成26年度に検診を実施出来たスモン患者は10名（男性3名、女性7名）であった。スモン患者の平均年齢は75.3歳、発症時平均年齢は29.7歳、平均経過は45.6年であった。合併症は白内障、高血圧症が最も高頻度であったが、嚥下障害に影響する可能性があるものとして脳血管障害を合併する患者が1名あったが、病型は単発の大脳深部白質のラクナ梗塞であり、影響は軽微であると考えられた。また認知症のスクリーニングとして、Mini-Mental State Examination (MMSE) を評価したが、平均26.5点（22-30点）であり、高度の認知機能障害を呈した患者は含まなかった。栄養状態の評価では、ふつうが9名（90%）、やや不良が1名（10%）であり、体格の評価ではふつう8名（80%）、軽度やせ2名（20%）、食欲の評価ではふつう7名（70%）、やや低下3名（30%）と著しく摂食・嚥下状態の不良を示唆する状況は見られなかった。嚥下の先行期に影響する可能性のある視力障害についても、「新聞の細かい字もなんとか読めるが読みにくい」が8名（80%）、「新聞の大見出しは読める」、「眼前指数弁」がそれぞれ1名（10%ずつ）と比較的軽度の障害にとどまった。

2) 摂食・嚥下障害のスクリーニングテスト

スモン患者の摂食・嚥下障害のスクリーニングテストでは、15項目各3段階の評価のうち、平均7.2ポイント（2～17）の異常を自覚した。また先行期および準備・口腔期、咽頭期、食道期の各項目についてそれぞれ10%、27.5%、25%、26.7%の異常を認めた（図1）。

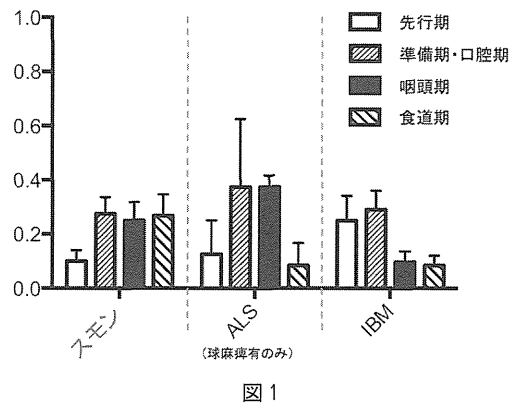


図1

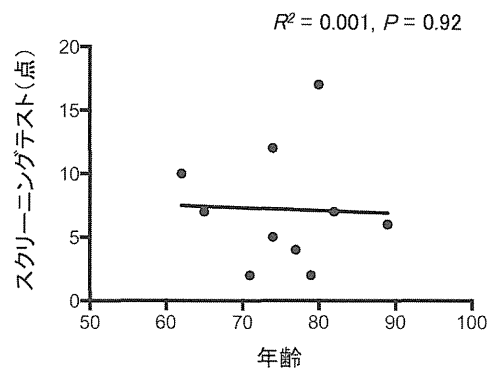


図2

疾患対象であるALS患者とIBM患者では、それぞれ先行期は25%、12.5%、準備・口腔期は29.2%、37.5%、咽頭期は9.7%、3.8%、食道期は8.3%、8.3%の異常を自覚しており、スモン患者でもALSやIBM患者と同様に準備期、口腔期、咽頭期の異常を一定頻度認めた（図1）。一般に嚥下障害は加齢とともに増悪するため、スクリーニングテストのスコアとスモン患者年齢との関連性を評価した。スクリーニングテストのスコアとスモン患者年齢の間に有意な相関はみられず、加齢以外の影響が関与している可能性が示された（図2）。したがって、スクリーニングテストのスコアとスモン現状調査個人票の各項目との関連性を評価した。スクリーニングテストのスコアは、視力や起立位、下肢筋萎縮、上肢運動障害、下肢表在覚（触覚、痛覚）、異常知覚、上肢知覚障害、アキレス腱反射、Babinski徴候やClonusの有無、下肢皮膚温低下の程度、同居家族数との間に関連性を認めなかったが、歩行については一本杖を要する患者において有意に高いスコアを示した（図3、 $P=0.034$ ）。また下肢筋力低下や下肢痙縮、下肢振動覚障害、膝蓋腱反射の程度と関連する傾

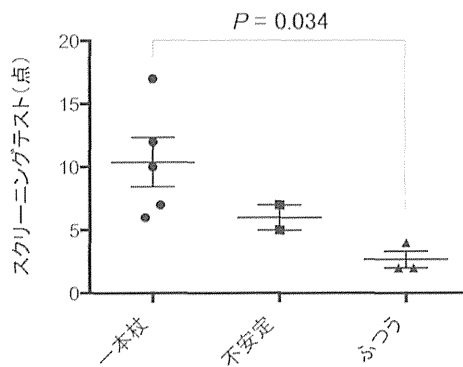


図3

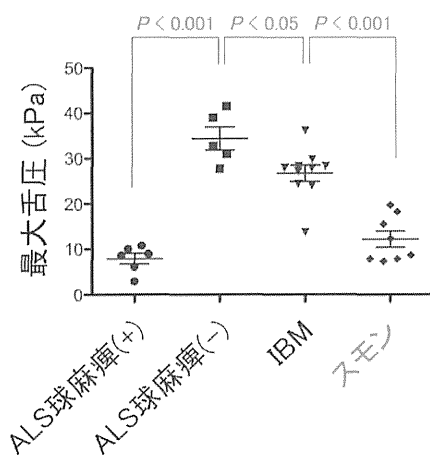


図4

向が見られた。

3) 最大舌圧測定

最大舌圧は、球麻痺を自覚する ALS 患者および球麻痺の自覚のない ALS 患者、IBM 患者ではそれぞれ 7.9 ± 2.9 kPa および 34.4 ± 5.7 kPa、 26.7 ± 5.7 kPa であるのに対して、スモン患者では 12.2 ± 5.0 kPa と中等度の低下が見られた (図 4)。最大舌圧は加齢とともに低下することが報告されているが³⁾、各疾患群で年齢に有意差は見られなかった。各疾患群における最大舌圧と年齢の関連性を検討したところ、IBM 患者においては年齢と最大舌圧の間に負の相関を認め ($R^2 = 0.43$ 、 $P = 0.039$)、ALS やスモン患者においても高齢になるにつれて最大舌圧が低下する傾向がみられた。次に最大舌圧とスモン現状調査個人票の各項目との関連性を評価した。最大舌圧は、視力や起立位、下肢痙縮、下肢筋萎縮、上肢運動障害、下肢表在覚 (触覚、痛覚)、下肢振動覚障害、異常知覚、上肢知覚障害、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、Babinski 徴候や

Clonus の有無、下肢皮膚温低下の程度、同居家族数との間に関連性を認めなかったが、歩行や下肢筋力低下の程度と関連する傾向がみられた。

D. 考察

本研究において我々は、スモン患者は摂食・嚥下障害のスクリーニングテストにおいて準備期、口腔期、咽頭期の異常を一定頻度認めることを明らかにした。またスクリーニングテストの異常は、年齢と無関係に、歩行状態や下肢筋力低下、下肢痙縮、下肢振動覚障害、膝蓋腱反射の程度と関連する傾向がみられた。興味深いことにスモン患者では有意な最大舌圧の低下を認め、歩行や下肢筋力低下に関連する傾向がみられた。スクリーニングテストの準備期・口腔期異常は、最大舌圧の低下と関連し、嚥下障害スクリーニング法としての両検査の妥当性が確認された。

近年、スモン患者における嚥下障害が注目されてきている。久留ら²⁾によると、問診では 30.4% のスモン患者が嚥下困難感、13.0% の患者が時々むせを自覚しているが、これらの患者で水飲みテストや反復唾液テストは異常なく、1 秒量と肺活量が有意に低値を示すことから、スモン患者における嚥下障害には呼吸障害が関与すると推測している。一方椿原ら⁵⁾は、46.2% のスモン患者が嚥下障害を自覚し、嚥下造影および嚥下内視鏡検査で準備期、口腔期、咽頭期に何らかの異常を認めたと報告している。また嚥下障害の頻度は経年的に増加することから、嚥下障害の一因に加齢が関与する可能性を示している。

大熊ら²⁾が発表した摂食・嚥下障害のスクリーニングテストは、15 項目の質問からなり、構造は肺炎の既往、栄養状態、咽頭期、口腔期、食道期、声門防御機構などが反映されるように作成されている。回答は、A 評価が重い症状、頻度が多い症状、B 評価が軽い症状、頻度が少ない症状、C 評価が症状なしとされている。一般的には「A に 1 つでも回答があったもの」を「嚥下障害あり」と判定し、「B にはいくつ回答あり」でも「嚥下障害疑い」ないし「臨床上問題ないレベル」と判定され、信頼性 (Cronbach のアルファ係数) 0.8473、特異度 90.1%、敏感度 92% と報告されており、嚥下障害のスクリーニングや経過観察や指導効果の評

価にも有用である。我々はこのスクリーニングテストをスコア化して評価し、準備期・口腔期のスコアが最大舌圧との相関を認めたことから、嚥下障害スクリーニング法としてのある程度の妥当性があるものと判断しているが、一方で本テストを改変したアンケート結果で異常なしと評価されても、嚥下造影検査で口腔・咽頭残留や喉頭侵入が認められた症例も有り、アンケートによる異常検出の限界も懸念されている⁵⁾。

JMS 舌圧測定器は、2010年舌圧測定機器として本邦で初めて医療機器承認された。武内ら⁶⁾は本測定器を用いて、脳血管障害や神経筋疾患に由来する嚥下障害または構音障害を有する患者を対照群と比較し、舌圧値が有意に低値を取ることを示した。また Utanohara ら³⁾は、多数の健常者の検査結果を踏まえて、嚥下障害の臨床評価に有用であることを報告している。また我々の研究結果と同様に、ALSを含む運動ニューロン疾患患者の嚥下状態の評価にも本測定器が有効であると報告されており⁷⁾、今後更に様々な嚥下障害を呈する疾患の病態評価に用いられることが予想される。

E. 結論

スモン患者の嚥下障害の一因として、最大舌圧の低下が関与していることが示された。またスモン患者の嚥下障害のスクリーニングに、摂食・嚥下障害スクリーニングテストと最大舌圧測定は有用と考えられる。スモンの後遺症に加齢の影響が加わり、今後益々嚥下障害に対する認識と対策が必要と考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 小長谷正明. スモン—薬害の原点—. IRYO 63: 227-234, 2009.
- 2) 大熊るり, 藤島一郎, 小島千恵子ほか. 摂食・嚥下障害スクリーニングのための質問紙の開発. 日摂食嚥下リハ会誌 6: 3-8, 2002.
- 3) Utanohara Y, Hayashi R, Yoshikawa M, et al. Standard values of maximum tongue pressure taken

using newly developed disposable tongue pressure measurement device. Dysphagia 23: 286-290, 2008.

- 4) 久留聡, 佐藤伸, 近藤修ほか. スモン検診からみた患者の嚥下機能. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班 平成24年度総括・分担研究報告書, p 177-179.
- 5) 椿原彰夫, 東野孝治, 平岡崇ほか. スモン患者における嚥下機能評価. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班 平成24年度総括・分担研究報告書, p 180-182.
- 6) 武内和弘, 小澤由嗣, 長谷川純ほか. 嚥下障害または構音障害を有する患者における最大舌圧測定の有用性—新たに開発した舌圧測定器を用いて—. 日摂食嚥下リハ会誌 16: 165-174, 2012.
- 7) Morimoto N, Yamashita T, Sato K, et al. Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods. J Neurol Sci 324: 149-55, 2013.

オノマトペ表現による主観的疼痛の評価と問診支援への応用

蜂須賀研二（門司メディカルセンター）

大木 真（熊本高等専門学校）

本田あおい（九州工業大学）

加藤 徳明（産業医科大学リハビリテーション医学講座）

研究要旨

スモンの疼痛を客観的数値によって表現するために、スモン患者が疼痛の表現に用いるオノマトペ表現に注目する。オノマトペが表現する疼痛の強さや種類を数値表現する既存の手法は存在するが、その手法では音韻の組み合わせによる相互作用が表現できていない。そのため、本研究ではファジィ測度を用いて相互作用を含めて表現できるよう検討した。さらに被験者をスモン患者の年代と合わせることで、スモン患者にとって有用な疼痛評価の実現を目指す。

A. 研究目的

スモンはキノホルムによる中毒性神経障害であり、亜急性に発症し、脊髄、末梢神経、視神経に病変を生じる。新規発症はないが、後遺症として視覚障害、歩行障害、下肢の疼痛、膀胱直腸障害などが残存し、特に疼痛はリハビリテーションの大きな阻害因子¹⁾であり、生活の質を著しく低下させる。疼痛は主観的要素が大きく、苦痛の程度を定量的に捉え他者に正確に伝えることは困難である^{2,3,4)}。疼痛の言語表現には「比喩的表現」や「オノマトペ（擬音語、擬態語）」がある。比喩的表現を用いる場合、経験したことのない痛みを把握することは難しい。一方、オノマトペ表現は数理的に解析することで、疼痛を客観的に表現できる可能性がある。そこでスモン患者の疼痛を客観的数値に置き換え問診の支援を実現することをゴールとして、今回は手法を開発するために既存研究の分析とスモン患者への適用を検討した。

B. 研究方法

(1) 既存研究

既存の研究として、上田らの「オノマトペで表される痛みの可視化」⁵⁾がある。上田らは、オノマトペを9

の音韻（子音、濁音、半濁音、拗音、母音、小母音、特殊音、特殊語尾、反復）に分け、これらの音韻が痛みの強さや種類（強さ、鋭さ、広さ、深さ、瞬時的、断続的など、全35種の評価尺度）に与える影響を数値化して、オノマトペによる痛みの印象を表現している。まず、オノマトペをモーラごとに2つに分類する。モーラとは一定の時間的長さをもった音の分節単位のことであり、例えば「ズキッ」ならば第一モーラが「ズ」第二モーラが「キッ」を示す。このモーラごとに変数を定めた式(1)を用いて痛みの印象を数値化しており、式(1)のYが各評価尺度における度合を示す。ここでは、この数値化の方法を例を挙げて簡便に記述する。

$$Y = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_{13} + C}{n} \times 2 \quad (1)$$

式(1)の $x_1 \sim x_6$ は第一モーラの「子音」「母音」「濁音・半濁音」「拗音」「小母音」「特殊音（撥音、促音、長音）」に関する値を示しており、 $x_7 \sim x_{12}$ は第二モーラの「子音」「母音」「濁音・半濁音」「拗音」「小母音」「特殊音（撥音、促音、長音）」に関する値を示しており、 x_{13} は「ズキズキ」などの繰り返しの有無

表1 「ズキッ」の痛みの「強さ」に関する各要素の数値の例

	第一モーラ「ズ」	第二モーラ「キッ」
子音	$x_1 = \text{「サ行」} = -0.21$	$x_7 = \text{「カ行」} = 0.30$
母音	$x_2 = \text{「ウ」} = -0.12$	$x_8 = \text{「イ」} = 0.13$
濁音・半濁音	$x_3 = \text{「濁音」} = 0.57$	$x_9 = \text{なし} = -0.32$
拗音	$x_4 = \text{なし} = 0.03$	$x_{10} = \text{なし} = 0.03$
小母音	$x_5 = \text{なし} = -0.05$	$x_{11} = \text{なし} = -0.05$
特殊音（撥音、促音、長音）	$x_6 = \text{なし} = -0.05$	$x_{12} = \text{「ッ」} = 0.23$
反復	$x_{13} = \text{なし} = -0.07$	

痛みの「強さ」の定数 $C = 3.80$

に関する値を示す。 n はモーラ数、 C は定数である。例えば「ズキッ」の痛みの「強さ」の場合、表1のように割り当てられた数字が適用される。この表1の数値を式(1)に当てはめると $Y = 4.25$ となる。既存研究⁵⁾では Y を1~7の数値で評価しており、数字が大きいほど痛みが強いことを意味する。表1に示されたような各要素の数値は、アンケートによる心理実験と数量化理論I類による方法で算出されている(詳しい方法は参考文献5)を参照)。なお、表1の数値は計算例のために示したものであり、既存研究⁵⁾とは一部異なることに注意されたい。既存研究⁵⁾では、このようにして痛みの数値化を行っており、痛みの「強さ」を含めて35種類の評価尺度(強さ、鋭さ、広さ、深さ、瞬間的、断続的など)について、表1のような数値を定めている。そしてそれらは、「被験者の回答」と「式(1)による計算値」の重相関係数が0.8以上を示している。しかしながら、この手法には二つの改善すべき点がある。

一つ目は式(1)が単純な線形和となっている点である。この式では、「音韻の組み合わせによる相互作用」が表現できない。例えば、「ヒリヒリ」と「ビリビリ」では、多くの人々が「ビリビリ」の方が強い痛みの印象を受ける。同じように「キリキリ」よりも「ギリギリ」、「キシキシ」よりも「ギシギシ」の方が強い痛みの印象を受けるだろう。式(1)ではこれらの差は第1モーラの濁音の有無のみで表現されるため、痛みの印象値の増加幅は全て同じ(0.57の増加)となる。これが人間の感覚に合っているかは疑問である。音の組み合わせによって、その増加幅は変化すると考える方が人の感覚に近いと考える。

二つ目は各要素の数値を決めるために実施された心理実験の被験者が若年層のみということである。参考文献⁵⁾では、東京都内の平均年齢22歳の男女が被験者とされており、これによって作成された式(1)では中高年層の感覚とは離れてしまうのではないかと考えられる。実際、システム作成後の評価実験において、システムが示した数値と被験者のアンケートの回答とを比較した結果では、平均年齢22歳の群では相関係数の平均は0.62であったが、平均年齢55歳の群では相関係数の平均が0.56と下がっている。そのため、高齢化しているスモン患者の感覚には適さない可能性が高い。

(2) スモン患者への適用方法の検討

既存の手法に関して、スモン健康相談参加者の状況を念頭に置いて検討を加える。まず、オノマトペの総合評価に用いる関数については、単純加算では表現しきれない人の主観的感覚を表現できる新たな総合評価関数を定義することとする。特に「音韻の組み合わせによる相互作用」を表現できるような定義を模索する。

次に、年齢差による精度の低下に関しては、スモン患者の感覚に合うように心理実験を行い、データの取り直しをする。

D. 考察

心理実験の年齢差に関しては、スモン患者に合わせた年齢層での再実験を行うことで解決できる。ここでは、オノマトペの総合評価関数の定義について詳しい考察を示す。

人の主観的感覚や相互作用を表現する数学の理論に「ファジィ測度論⁶⁾」が存在する。本研究では、ファジィ

測度論に定義される「ファジィ測度」と「ファジィ積分」を用いてオノマトペの総合評価関数を構築する。

(1) ファジィ測度

我々の良く知る数学の世界では $1+1$ は必ず 2 となるが、実際の世界では必ずしもこの法則が成り立つとは限らない。特に人の主観的感觉のような曖昧なものを通常の測度で表現することは不可能である。そこで考え出されたものがファジィ測度である。ファジィ測度の定義については参考文献(6)を参照されたい。ここでは、ファジィ測度をとる3つの形について説明する。

ファジィ測度には加法性が定義されていないため $A \cap B = \phi$ のとき

$$\mu(A \cup B) > \mu(A) + \mu(B)$$

(1+1が2より大きくなる場合)

$$\mu(A \cup B) < \mu(A) + \mu(B)$$

(1+1が2より小さくなる場合)

$$\mu(A \cup B) = \mu(A) + \mu(B)$$

(1+1が2となる場合)

の三つの可能性が考えられる。それぞれについて次のような解釈が出来る。

- (ア) $\mu(A \cup B) > \mu(A) + \mu(B) \Leftrightarrow A$ と B の間に相乗作用がある。
- (イ) $\mu(A \cup B) < \mu(A) + \mu(B) \Leftrightarrow A$ と B は (μ で測っている属性において) 重複を持つ。または A と B の間に相殺作用がある。
- (ウ) $\mu(A \cup B) = \mu(A) + \mu(B) \Leftrightarrow A$ と B は独立であり、相互作用なし。(加法的)

このように要素の組み合わせによる相互作用(相乗作用、相殺作用)を表現できることがファジィ測度の特徴である。

(2) ファジィ積分

ファジィ測度には特殊な積分がいくつか定義されており、それらはファジィ積分と呼ばれている。本研究ではその中でも包除積分を用いる。包除積分は多数定義されているファジィ積分の中でも自由度が高く、様々な表現を可能とする。実際、豊坂ら⁷⁾は単純な線形和で表現されたオノマトペの印象評価(痛みに特化しない)に包除積分を応用することで精度が向上されることを示している。以下に包除積分の定義を示す。

定義1. 包除積分

ν を 2^N 上のファジィ測度、 $\otimes : \cup_{i \in N} \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}$ を n 項算子、 $f, f(i) \in \mathbb{R}$ を N 上の非負関数とする。 f の ν についての包除積分を次に定義する。

$$\otimes \int f d\nu := \sum_{A \subset N} \left(\sum_{B \supset A} (-1)^{|B \setminus A|} \otimes_{i \in B} f(i) \right) \nu(A) \quad (2)$$

ただし $\otimes_{i \in B} w_i = \otimes \{w_i \mid i \in B\}$, $B \subset N$

包除積分は ν のメビウス変換 m^ν を用いて次のように別表現できる。この別表現を用いると、包除積分は $\otimes_{i \in A} f(i)$, $A \subset N$ の線形結合で表すことができる。

$$\otimes \int f d\nu = \sum_{A \subset N} \left(\otimes_{i \in A} f(i) \right) m^\nu(A) \quad (3)$$

定義2. メビウス変換

ν を 2^N 上の集合関数とする。 ν のメビウス変換 m^ν は次式で定義される。任意の $A \in 2^N$ に対して

$$m^\nu(A) := \sum_{B \subset A} (-1)^{|A \setminus B|} \nu(B) \quad (4)$$

ν と m^ν は一対一対応、すなわち逆変換が存在し、任意の $A \in 2^N$ に対して

$$\nu(A) = \sum_{B \subset A} m^\nu(B) \quad (5)$$

である。

E. 結論

既存の手法は、(1) オノマトペの総合評価に用いる関数が単純な加算のみであり、相互作用の表現が出来ていないこと、(2) 心理実験の対象が若年層(平均22歳)のみであったことから、そのままスモン患者への適用は難しい。そこで、スモン患者を対象とする場合、次の2点を軸とすることを提案する。(1) については、ファジィ測度とファジィ積分を用いて、単純加算では表現しきれない人の主観的感觉を表現できる新たな総合評価関数として定義し直す。オノマトペの「音韻が組み合わされることで生み出される印象」は、「音韻単体の持つ印象の単純加算」では十分に表現しきれないことは豊坂ら⁷⁾によって証明されており、人の感覚

など主観的な数値表現を可能とするファジィ測度を応用することでより有用な疼痛評価を実現することが期待できる。(2)については、高齢化しているスモン患者と年齢をそろえた対象に対して心理実験を行う。

以上より、疼痛を数値で表現できる手法を構築できる可能性がある。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 花籠良一, 齊藤宏, 中村隆一, “スモン患者の疼痛閾値と屈曲反射—PNF治療による変化—”, リハビリテーション医学, Vol. 18, No. 5, pp. 289-289 (1980).
- 2) 田邊康之ほか, “スモンと疼痛性障害—ケースレポートを通じての考察—”, 厚生労働科学研究費補助金(難知性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班, 平成20年度総括, 分担研究報告書, pp. 87-92 (2009).
- 3) 田邊康之ほか, “スモンと疼痛性障害(2)—フェイス・スケールによる評価と訪問検診の役割—”, 厚生労働科学研究費補助金(難知性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班, 平成21年度総括, 分担研究報告書, pp. 130-133 (2010).
- 4) 田邊康之ほか, “スモンと疼痛性障害(3)—介護保険の問題点—”, 厚生労働科学研究費補助金(難知性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班, 平成22年度総括, 分担研究報告書 (2011).
- 5) 上田祐也, 清水祐一郎, 坂口明, 坂本真樹, “オノマトペで表される痛みの可視化”, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, Vol. 18, No. 4, pp. 455-463 (2013).
- 6) 菅野道夫, 室伏俊明, ファジィ測度, 日刊工業新聞社 (1993).
- 7) 豊坂祐樹, 乃美正哉, 清河幸子, 小松孝徳, 本田あおい, “包除積分を用いたオノマトペの音印象の数値化モデルの提案”, 第19回曖昧な気持ちに挑むワークショップ講演論文集, pp. 47-52 (2014).

スモン後遺症による大脳機能構築の変化

——慢性疼痛・感覚障害の脳磁計 (magneto-encephalography, MEG) による可視化——

寶珠山 稔 (名古屋大学脳とこころの研究センター)

清水 英樹 (名古屋大学大学院リハビリテーション療法学)

上村 純一 (名古屋大学大学院リハビリテーション療法学)

星野 藍子 (名古屋大学大学院リハビリテーション療法学)

小池 春樹 (名古屋大学神経内科)

祖父江 元 (名古屋大学神経内科)

研究要旨

異常感覚とともに慢性疼痛が持続するスモンでは、その自覚的症状を他覚的に評価することが難しく、患者の苦痛の理解と病態の把握を難しくしている。近年、安静時の脳活動を脳磁計 (magneto-encephalography, MEG) で計測することにより、皮質各部位の接続性 (connectivity) や皮質活動の異常について検出が試みられている。本研究では Phase-amplitude coupling (PAC) 法を用いて感覚関連野の皮質活動を、スモン患者、健常成人および慢性疼痛を有する手根管症候群 (CTS) 患者において比較した。スモンの後遺症としての異常感覚や慢性痛によって生じている脳活動変化を可視化し、後遺症緩和の指標となる脳内反応について明らかにすることを目的とした。2名のスモン患者 (SMON 群)、同年代の健常成人対照者 15名 (Control 群)、CTSにより手部に疼痛やしびれを有する同年代の患者対照者 8名 (CTS 群)、について全頭型脳磁計を用いて安静時脳磁図を記録した。解析は、体性感覚皮質および痛み関連皮質である、一次および二次体性感覚皮質、島皮質、前部帯状回、後部頭頂皮質、および前頭前野背外側の各部について θ - γ 帯域間の PAC 値を計測し、慢性疼痛・感覚障害による皮質活動の変化の有無について観察した。健常人に比較し、10-30 Hz と 100-150 Hz の周波数帯間において各皮質間の PAC は、スモン患者および CTS 群で島皮質と前部帯状回間で低下していた。島皮質および帯状回での局所脳活動のパワースペクトラムには差は認められなかった。慢性疼痛を含めた慢性感覚障害は、感覚野および感覚関連野での γ 帯域の脳活動が持続していることが推察されている。本研究結果から、スモンによる慢性疼痛患者では、前部帯状回の活動が他皮質との連関をせず自律的に活動していることが示唆された。これらの結果は、自覚的症状である慢性痛を数値化、可視化する上で有用な指標であり、患者の訴えの的確な把握に寄与するものと考えた。

A. 研究目的

スモン薬害から 50 余年が経過し、キノホルムによる新たな病理の進行こそないものの、残存する後遺症は著しい運動機能障害と感覚障害、異常感覚を生じている¹⁾。スモン後遺症における感覚障害には、脊髄性

および末梢性の要因が重畳しているものと考えられるが、発症後長期間を経て慢性的な疼痛や異常感覚を生じている病態や有効な治療に関しての多くは不明である。近年の脳機能研究は、末梢性病変に起因する感覚障害でも脳内の感覚処理に関わる神経組織の免疫学的

炎症性変化や感作が生じ、慢性疼痛や異常感覚が生じることが報告されている²⁾。スモンは、その症状と後遺症において特異な異常感覚が生じる³⁾。しかし、慢性の異常感覚や疼痛を客観的に評価する方法が現在でも確立した方法が無く、スモンの症状や後遺症の把握が困難となっている大きな要因のひとつである。

本研究では、2名ではあるもののスモン患者、健常年齢対象群、末梢神経障害による慢性感覚障害を生じている手根管症候群患者を対象に、安静時脳活動を記録しその周波数分析から慢性感覚障害によって生じている脳活動の変化について観察した。

B. 研究方法

対象は研究参加の同意を得たスモン患者2名（いずれも女性70歳台）、疾患対照群として手根管症候群による自覚的な感覚障害（痛みやしびれ）を有する年齢対照患者群8名（女性6名、男性2名、平均年齢75.0±3.5歳）、神経症状を有しない健常年齢対照群15名（女性10名、男性5名、平均年齢74.8±4.0歳）であった。

安静時の脳活動は全頭型160チャンネル脳磁計（PQ1160C、横河電機社製）を用いて記録した。被験者は静穏な磁気シールドルーム内で仰臥位となり頭部を脳磁計に挿入した。室内を暗転させ開眼における安静時脳磁場を4分間記録した。記録条件は、周波数帯域0.3～2,000 Hz、サンプリング周波数5,000 Hzとした。解析は、体動や脳外からのノイズの混入の無い30秒間について感覚関連皮質における周波数解析（パワースペクトラム解析）および同領域のPhase-amplitude coupling（PAC）解析をBrainStorm⁴⁾を用いて行った。PACは低周波帯域（5～30 Hz）と高周波帯域（30～150 Hz）間で計算した。解析した脳領域は、左大脳半球における第一次および第二次感覚野、島皮質（insula）、前頭前野（dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC）、頭頂後皮質（posterior parietal cortex）および前部帯状回（anterior cingulate cortex, ACC）とした。

（倫理的配慮）

本研究は名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会の審査と承認を得て実施した。患者の検診への参加は自由意志によった。測定で得られたデータは患者番

号で管理され連結可能匿名データとして管理された。連結名簿はデータ収集用の独立した電算機に収められ所属研究施設にて保管した。研究への参加確認、実施方法および試料の保管はヘルシンキ宣言に準拠する内容とした⁵⁾。

C. 研究結果

各測定領域での周波数解析に差は認められなかった（図1）。PAC解析では、Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15 Hzと80-120 Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された（図2）。スモン患者が少数であったため統計的解析を実施することができなかったが、周波数coupling値の差は顕著であった（図3）。

D. 考察

スモン後遺症の中心的症状のひとつは著しい異常感覚である。異常感覚の内容は多彩で単純に疼痛やしびれといった語句で表現されるものではないが³⁾、長期間の末梢から脊髄での伝導路における神経障害に起因する慢性痛の機序⁶⁾が生じていることは推察される。慢性痛を生じている状態では、分子生物学的な機序としてグリア細胞を介する炎症性機序や感作（sensitization）が生じているとの報告がされつつある^{7,8)}。しかし、中枢での感覚情報処理の異常が生じている部位やその内容については明らかになっていない。スモンに関しても、発症時に生じたキノホルムによる末梢神経や脊髄の神経細胞の障害によって生じた感覚障害が中枢神経系の修飾を生じ複雑な感覚異常や疼痛を生じている可能性が考えられる。

本研究では、スモン後遺症における感覚障害の機序を明らかにするために、近年進歩の著しい脳機能計測手法のうち、非侵襲的に脳活動を高い時間分解能と活動源推定に優れる脳磁計を用いて脳活動の分析を行った。特殊な自覚的異常感覚を他者が数値的に把握する方策を提示することで、症状の治療や緩和の指標とすることを目指した。また、脳内で生じている特異的の反応を検出することができれば、対症的であれ治療方策の糸口を見出す情報となることと期待した。

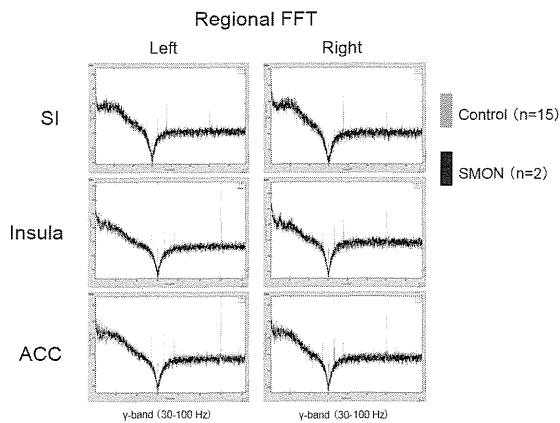


図1：第一次感覚野（S1）、島皮質（Insula）および前部帯状回（ACC）における健常対象者（Control）とスモン患者（SMON）から記録された安静時脳磁場の周波数解析（パワースペクトラム解析、FFT）。両群で差は認められず、特定の周波数の脳活動に差は生じていなかった。

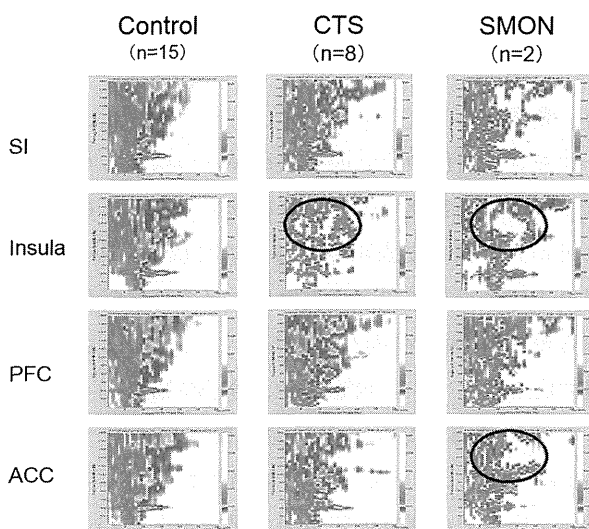


図2：脳各部位におけるPAC解析。Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15Hzと80-120Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された（黒円内）。

スモンの感覚障害の評価方法としては、従来の末梢神経伝導速度検査や筋電図、磁気刺激による誘発筋電図や各種の神経刺激を用いた誘発脳反応の手法がありうる。しかし、長期間を経過したスモンの後遺症で生じた著しい感覚過敏は、検査に用いる比較的弱い神経刺激によっても患者に耐え難い苦痛や検査後の症状悪化を惹起する懸念がある。このため、①症状を有する体部位の刺激は行わない、②運動などの脳機能測定における課題負荷は困難、という点を考慮し、近年解析が可能となりつつある安静時脳活動の分析による特異

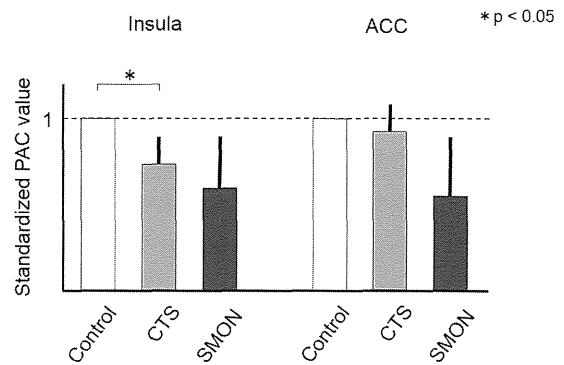


図3：健常年齢対照群（Control）に対する手根管症候群患者群（CTS）とスモン患者群（SMON）スモン患者は少数であったため統計的解析を実施することができなかったが、周波数 coupling 値の差は顕著であった。

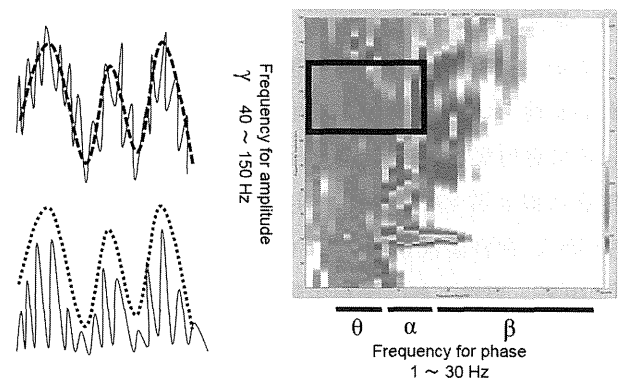


図4：Phase-amplitude coupling (PAC)。大脳皮質内あるいは皮質間における2つの周波数間の位相と振幅の連関。左図は、高周波数の振幅（実線）と低周波数の位相（点線）が連関している状態を示す。右図は横軸に低周波数の位相、縦軸に高周波数の振幅をとり連関の数値グレースケールで示したもの。黒枠内は θ - α 帯域の位相と γ -2帯域の振幅（60-100 Hz）の領域例を示す。

的な活動の抽出を試みた。全頭型脳磁計による脳活動の計測部位は感覚関連野と痛み関連野を選択した。

各部位においてSMON群とControl群におけるパワースペクトラム解析で差は認められなかったことから、安静時において過活動となっている状態は明らかではなかった。一方、選択領域内でのPAC解析はSMON群で低下を示し、CTS群による低下領域である島皮質である点で同様であった。このことは、慢性疼痛を有する状態では、少なくとも島皮質における機能が健常者と差があることを示している。SMON群では、更に帯状回前部でのPAC値の低下が認められ機能の差異の広がり大きいことが示唆された。PACは、異なった周波数の脳活動間で位相振幅の連関を示す現

象であり (図 4)、皮質内あるいは皮質間で認知や注意、記憶などの機能変化が生じた場合に変化することが報告されている⁹⁾。PAC 値そのものは異常の有無を示すものではないが、スモンをはじめ慢性的異常感覚を有する患者では、脳内における感覚機能構築に変化が生じている可能性が考えられる。末梢神経障害では脳活動の β 周波数帯域の同期性が変化するなど感覚野での再構築が報告されている¹⁰⁾。

キノホルムによる一次的な大脳皮質病変は報告されていないが、慢性の感覚障害や運動障害によって二次的な機能構築変化が異常感覚や慢性疼痛の改善を困難にしている可能性は考えられる。本研究は症例数も少なく解析も限られたものであり、多くの点で今後の検討を必要とする。異常感覚や慢性疼痛に関する後遺症の軽減のためには、中枢性に生じている脳機能の修飾や変化を考慮に入れた方策を考慮する必要があると考える。そのためにも異常感覚や慢性疼痛に関連した脳機能構築の変化を可視化、定量化する手法が有用となってくる。本研究で用いた手法は、非侵襲的でスモン患者についても実施は容易であった。実施が可能な機器を有する施設は限られるが、更に標的とする脳活動変化を絞ることで有用な情報となるものと考えられた。

E. 結論

本研究結果から、スモンによる患者では、島皮質と前部帯状回の活動が健常年齢対照群とは異なり、島皮質の変化は末梢性感覚障害を有する手根管症候群を有する患者における結果と類似していた。結果は、自覚的症状である慢性痛を数値化、可視化する上で指標となりうる手法を示しており、慢性疼痛や異常感覚の脳機能における機序に基づいた治療の検討や、患者の訴えの的確な把握に寄与するものと考えた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 小長谷正明・他：スモン患者における大腿骨頸部骨折の検討，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成 16 年度総括・分担研究報告書，pp. 106-107，2004.
- 2) Henderson LA1, Peck CC, Petersen ET, Rae CD, Youssef AM, Reeves JM, Wilcox SL, Akhter R, Murray GM, Gustin SM. Chronic pain: lost inhibition? *J Neurosci.* 2013 Apr 24; 33 (17): 7574-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0174-13.2013.
- 3) 小長谷正明：スモン－薬害の原点－，医療. 63 巻 4 号，pp. 227-234，2009.
- 4) Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM, "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis," *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, Article ID 879716, 13 pages, 2011. doi:10.1155/2011/879716
- 5) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 6) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 Oct 16;139 (2): 267-84. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- 7) Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Oct; 21 (5): 570-9. doi: 10.1097/ACO.0b013e32830edbdf.
- 8) Mifflin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth.* 2014 Feb; 61 (2): 112-22. doi: 10.1007/s12630-013-0087-4.
- 9) Kaplan R, Bush D, Bonnefond M, Bandettini PA, Barnes GR, Doeller CF, Burgess N. Medial prefrontal theta phase coupling during spatial memory retrieval. *Hippocampus.* 2014 Jun; 24 (6): 656-65. doi: 10.1002/hipo.22255. Epub 2014 Feb 18.
- 10) Dhond RP, Ruzich E, Witzel T, Maeda Y, Malatesta C, Morse LR, Audette J, Hamalainen M, Kettner N, Napadow V. Spatio-temporal mapping cortical neuroplasticity in carpal tunnel syndrome *Brain.* 2012 October; 135 (10): 3062-3073. Published online 2012 October 4. doi: 10.1093/brain/aws 233

スモン長期経過症例における電気生理学的検査所見の検討

廣田 伸之（大津市民病院神経内科）

藤井 庸祐（大津市民病院神経内科）

岩本 久幸（大津市民病院神経内科）

渡邊 幸香（大津市民病院神経内科）

山田 真人（大津市民病院神経内科）

布留川 郁（大津市民病院神経内科）

廣田 真理（大津市民病院神経内科）

研究要旨

スモン患者7名（平均74.9歳、平均罹病期間47.9年）で上下肢の神経伝導検査を行い、現状の感覚障害・ADLとの関係を検討した。上肢では手根管症候群を呈した1例以外はほぼ正常であった。下肢については脛骨神経・腓腹神経とも軸索障害の所見を呈する症例があったが、腓腹神経のSNAPの振幅の低下の程度は、残存する感覚障害の程度に比べると軽微であった。下肢の表在覚障害のレベルと腓腹神経のSNAP振幅の比較では相関を認めしたが、歩行障害の程度と脛骨神経のCMAP振幅の比較では相関を認めなかった。スモン長期経過例の神経伝導検査の異常所見は既報告と同様に、感覚障害の程度に比べると軽度であり解離が見られ、現在も残存する感覚障害の責任部位としては、central distal axonopathyとしての感覚神経の中核側の軸索遠位が想定される。発症当初にスモンによる傷害が感覚神経に加わったとしても、後根神経節より遠位の軸索の機能に関しては加齢変化に与える影響は小さいと考えられ、スモンにはポリオ後症候群に相当するような発症後数十年して二次的な増悪を惹起するような病態はないと言える。

A. 研究目的

発症後約50年を経た現在においても多くの患者が疼痛・運動障害などの後遺症に苦しんでいるスモン長期経過症例での末梢神経障害の予後を評価した。Poliomyelitisにおいては、幼小児期に感染して脊髄前角細胞を傷害した数十年後に、四肢の筋力低下を二次的に生じるポリオ後症候群が知られているが、スモン患者の感覚神経においても同様な病態が見られるかを検討した。

B. 研究方法

対象はスモン患者7名で男1名、女6名（表1）。年齢は56～88歳（平均74.9歳）、罹病期間は45～58年

（平均47.9年）。全例で神経伝導検査として正中神経・尺骨神経のCMAP、F波、SNAP、脛骨神経のCMAPとF波、腓腹神経のSNAPを計測した。

下肢の感覚障害の程度と電気生理学的な異常との関係を調べるために、腓腹神経のSNAP振幅と下肢の表在覚障害のレベル（スモン検診の調査票に準じて「1. 乳（以上・以下）、2. 臍以下、3. 鼠径部以下、4. 膝以下、5. 足首以下、6. なし」の6段階で評価）を比較した。ADLの低下に対する末梢神経障害の影響を評価するために、脛骨神経のCMAP振幅と歩行障害の程度（スモン検診の調査票に準じて「1. 不能、2. 車椅子（自分で操作）、3. 要介助、4. つかまり歩き（歩行器など）、5. 松葉杖、6. 一本杖、7. 独歩（か

表 1 対象

症例	年齢 (歳)	性	発症時 (歳)	罹病期間 (年)	合併症	下肢表在覚障害の範囲	歩行障害
1	74	F	28	46	DM	2	1
2	83	F	36	47		4	2
3	56	M	11	45		3	4
4	88	F	30	58		4	1
5	65	F	20	45		5	8
6	84	F	36	48	RA	2	4
7	74	F	28	46	SjS	1	6
平均	74.9		27	47.9			
SD	10.5		8.3	4.3			

DM、糖尿病。RA、関節リウマチ。SjS、シェーグレン症候群。

下肢表在覚障害の範囲：1. 乳(以上・以下)、2. 臍以下、3. 鼠径部以下、4. 膝以下、5. 足首以下、6. なし

歩行障害：1. 不能、2. 車椅子 (自分で操作)、3. 要介助、4. つかまり歩き (歩行器など)、5. 松葉杖、6. 一本杖、7. 独歩 (かなり不安定)、8. 独歩 (やや不安定)、9. 普通

表 2 神経伝導検査

神経	CMAP 振幅 (mV)	伝導速度 (m/s)	F-wave 潜時 (msec)	SNAP 振幅 (μV)	伝導速度 (m/s)
正中神経	5.6 \pm 2.7	53.9 \pm 6.6	25.2 \pm 0.8 (1)	22.1 \pm 11.3 (1)	52.2 \pm 4.1
尺骨神経	6.3 \pm 0.6	57.2 \pm 4.6	25.1 \pm 1.9 (1)	18.1 \pm 6.7	50.2 \pm 4.1
脛骨神経	3.9 \pm 4.6 (3)	42.2 \pm 4.6	47.8 \pm 2.1 (4)		
腓腹神経				8.3 \pm 6.8 (1)	46.2 \pm 3.3

() 内は誘発不可の症例数

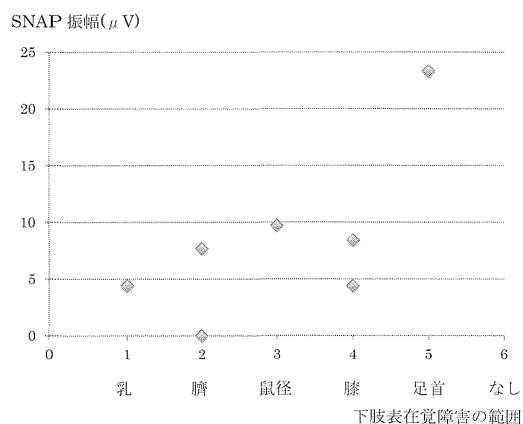


図 1 腓腹神経の SNAP 振幅と下肢表在覚障害の範囲の比較

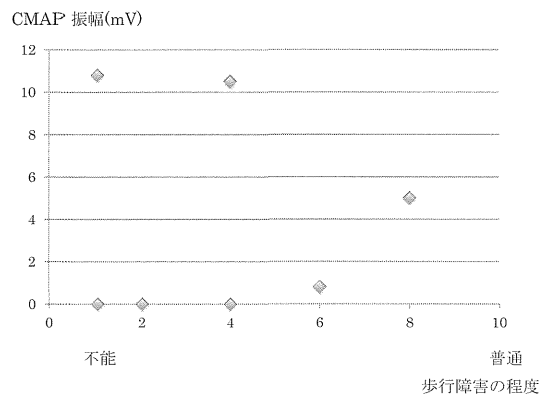


図 2 脛骨神経の CMAP 振幅と歩行障害の比較

なり不安定)、8. 独歩 (やや不安定)、9. 普通」の 9 段階で評価) を比較した。

C. 研究結果

神経伝導検査の結果を表 2 に示す。上肢の神経伝導検査については、1 例で手根管症候群を認めた以外はほぼ正常であった。脛骨神経の CMAP では 5 例で振幅が低下～消失、伝導速度も軽度低下していたが、誘発可能であった 3 例での F 波の潜時は 1 例が延長していたのみであった。腓腹神経の SNAP は平均 8.3 μV とほぼ正常範囲であったが、4 例では振幅が低下～消失していた。その伝導速度は正常～軽度低下であった。下肢では脛骨神経・腓腹神経とも軸索障害の所見を呈する症例があったが、腓腹神経の SNAP の振幅の低下の程度は残存する感覚障害の程度に比べると軽微であった。

本研究の対象患者 8 例では全例で下肢の表在覚障害を認め、同時に疼痛またはしびれなどの異常感覚も認めた。腓腹神経の SNAP 振幅と下肢の表在覚障害の範囲を比較 (図 1) してみると、少ない人数ではあるが、相関係数は 0.68 で相関を認めた。脛骨神経の

CMAPの振幅と歩行障害の程度を比較(図2)してみると、相関係数は-0.038で相関は認めなかった。

D. 考察

スモン長期経過例での神経伝導検査については吉良らが平均罹病期間34年、平均年齢71歳のスモン患者9名で脛骨神経のCMAPと腓腹神経のSNAPを記録し、大きな異常を認めず、自覚的な異常感覚との解離があることを報告している¹⁾。また、上肢の神経伝導検査についても大沼らが罹病期間34~39年のスモン患者4名でほぼ正常所見であったことを報告している²⁾。今回の我々の検討では平均罹病期間がさらに10年長い47年であったが、神経伝導検査所見の内容としては従来との報告と同様であった。

感覚神経伝導検査は後根神経節よりも末梢の軸索機能を評価しているため、後根神経節よりも中枢側の軸索機能障害は反映されない。スモン長期経過例においても持続する感覚障害は中枢側の軸索遠位の障害にあると考えれば、central distal axonopathyとして説明されるスモンによる末梢神経障害の様式³⁾は、経過年数にかかわらず不変であると言える。

E. 結論

スモン長期経過例の神経伝導検査での異常所見は既報告の内容とほぼ同様で、感覚障害の程度に比べると軽度であり解離が見られる。現在も残存する感覚障害の責任部位としては、central distal axonopathyとしての感覚神経の中枢側の軸索遠位が想定される。発症当初にスモンによる傷害が感覚神経に加わったとしても、後根神経節より遠位の軸索の機能に関しては加齢変化に与える影響は小さいと考えられ、スモン患者の感覚神経にはポリオ後症候群に相当するような発症後数十年して二次的な増悪を惹起するような病態はないと言える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 廣田伸之. スモンにおける末梢神経障害. 臨床神経生理学. 2014; 42 (5): 232.

2. 学会発表

- ・ 廣田伸之, 町田和隆, 吉川達郎, 山田真人, 布留川郁, 廣田真理. SMON長期経過症例における神経伝導検査所見の検討. 第55回日本神経学会学術大会. 平成26年5月24日. 福岡.
- ・ 廣田伸之. スモンにおける末梢神経障害. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会. 平成26年11月19日. 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 吉良潤一. スモンにおける末梢神経障害の再評価. スモン調査研究班. 平成15年度研究報告書
- 2) 大沼歩. スモン長期経過例におけるNCS, SEP, VEP. スモン調査研究班. 平成15年度研究報告書
- 3) Shibasaki H, Kakigi R, Ohnishi A, Kuroiwa Y. Peripheral and central nerve conduction in subacute myelo-optico-neuropathy. Neurology. 1982; 32: 1186-9.

関東地区スモン患者におけるアンケート調査による自律神経症状の評価・解析

朝比奈正人（千葉大学医学研究院総合医科学）

劉 韋冰（千葉大学医学研究院神経内科学）

荒木 信之（千葉大学医学研究院神経内科学）

Anupama Poudel（千葉大学医学研究院神経内科学）

山中 義崇（千葉大学附属病院総合医療教育センター）

桑原 聡（千葉大学医学研究院神経内科学）

亀井 聡（日本大学医学部内科系神経内科学分野）

研究要旨

スモン患者における下痢などの腹部症状は整腸剤であるキノホルムを服薬する契機となった症状であるが、神経症状発生後にも腹部症状がみられ、その他にも下肢の冷え、下肢のむくみ、発汗異常、排尿障害、立ちくらみ症状などの自律神経症状がみられることが報告されている。しかし、長期経過したスモン後遺症患者における自律神経症状の頻度についての詳細な検討はない。本研究の目的は、関東地区在住のスモン患者に対して自律神経症状に関するアンケート調査を行い、自律神経症状の頻度を明らかにすることである。

平成 26 年度の関東地区におけるスモン検診時に自律神経に関する質問用紙を配布し、スモン患者に記載してもらった。質問用紙には the Scale for Outcomes of Parkinson's disease の自律神経障害項目（SCOPA-AUT）の日本語版を用いた。

質問用紙は 72 例のスモン後遺症患者（男 30 例、女 42 例、平均年齢 77.3 ± 9.3 歳、平均経過年数 46.9 ± 2.7 年）から回収できた。自律神経症候の頻度（括弧内は過去の報告における同年齢健常者での頻度）は、嚥下障害 44%（19%）、流涎 27%（25%）、誤嚥 56%（22%）、胃運動症状 34%（22%）、便秘 36%（31%）、排便困難 50%（53%）、便失禁 34%（15%）、尿意切迫感 61%（52%）、尿失禁 49%（50%）、残尿感 49%（42%）、排尿困難感 52%（47%）、頻尿 75%（76%）、夜間尿 90%（93%）、起立直後立ちくらみ 35%（20%）、起立中立ちくらみ 32%（14%）、失神 7%（2%）、発汗過多 25%（22%）、寝汗 26%（23%）、暑熱不耐症 61%（33%）、寒冷不耐症 58%（33%）、羞明 41%（46%）であった。

A. 研究目的

スモンでは神経症状に先行して下痢などの腹部症状がみられ、当初はスモンによる自律神経症状と考えられていたが、1970 年にスモンの原因が整腸剤キノホルムであることがわかり、腹部症状はキノホルムを服薬するきっかけとなる症状であることが判明した。しかしながら、比較的経過の短いスモン患者における自律神経症状に関する花籠と宇尾野の 1973 年の報告³⁾で

は、神経症状発生後にも約半数の患者で腹部症状（急性期のイレウス様の腹痛、慢性期の下腹部痛・不快感、下痢、便秘）がみられ、さらに腹部症状以外にも下肢の冷え、下肢のむくみ、上半身の多汗や下半身の無汗などの発汗異常、尿失禁、立ちくらみなどの自律神経症状がみられることが示され、自律神経症状はスモンの主要症状のひとつと考えられるようになった。1970 年のキノホルムの使用禁止から 40 年以上がたつが、

2. 最近1ヶ月間で、食物を飲み込みづらかったり、のどにつかえたことがありましたか。
 ①全くない ②時々ある ③たびたびある ④頻回にある
5. 最近1ヶ月間で、少量の食事でおなかがいっぱいになり食べられなかったことはありましたか。
 ①全くない ②時々ある ③たびたびある ④頻回にある
11. 最近1ヶ月間で、尿を漏らしてしまったことはありましたか。
 ①全くない ②時々ある ③たびたびある ④頻回にある ⑤導尿している
18. 最近6ヶ月間で、意識を失った(失神)ことはありましたか。
 ①全くない ②時々ある ③たびたびある ④頻回にある

図1 SCOPA-AUT 日本語訳質問票の一部

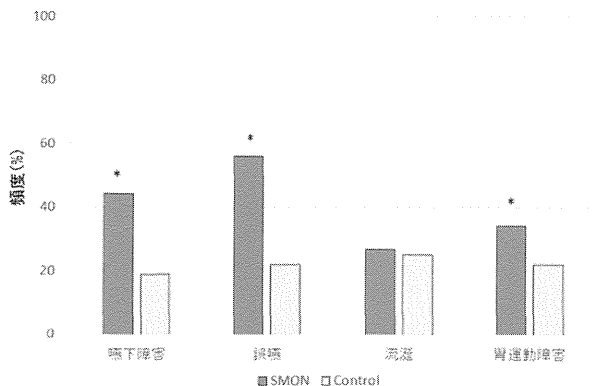


図2 スモン患者群と健常群 (Damian らの報告¹⁾) における上部消化管症状の頻度 *p<0.05.

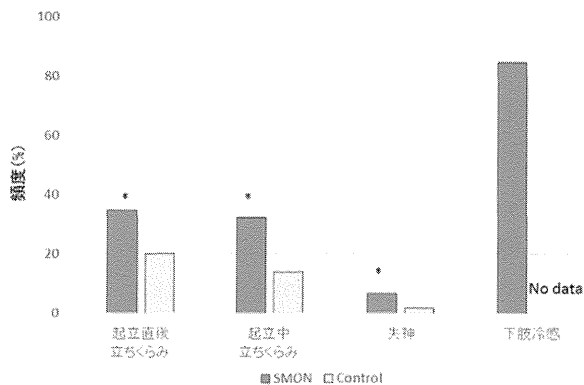


図3 スモン患者群と健常群 (Damian らの報告¹⁾) における心循環系症状の頻度 *p<0.05.

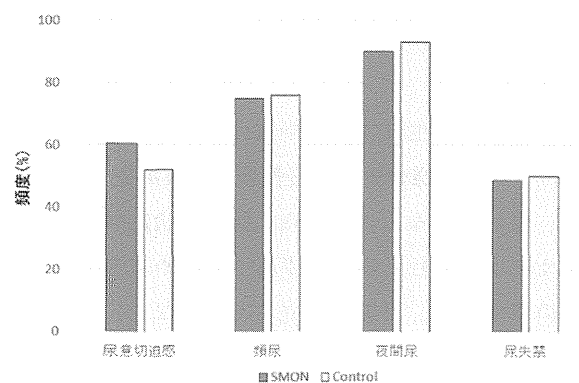


図4 スモン患者群と健常群 (Damian らの報告¹⁾) における排尿症状の頻度 *p<0.05.

スモン長期経過例における自律神経症状についての詳細な研究はない。我々は、長期経過したスモン後遺症患者にける自律神経症状の頻度を明らかにするためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

平成 26 年度の関東地区におけるスモン検診時に自律神経に関する質問用紙を配布し、スモン後遺症患者に記載してもらった。質問用紙には the Scale for Outcomes of Parkinson's disease の自律神経項目 (SCOPA-AUT)³⁾ の日本語訳を用いた。性機能に関する質問項目は割愛した。過去の報告にある同年齢の健常者群における SCOPA-AUT の調査結果¹⁾と比較した。図 1 に実際の質問の例を示す。

スモン後遺症群と過去の報告における健常対照群¹⁾における自律神経症状の頻度の比較には χ^2 乗検定を用いた。p<0.05 を統計学的に有意と判定した。

C. 研究結果

質問用紙は 72 例のスモン後遺症患者 (男性 30 例、女性 42 例、平均年齢 77.3±9.3 歳、平均経過年数 46.9±2.7 年) から回収できた。スモン後遺症群と同年齢の健常者において SCOPA-AUT を用いて調査した Damian ら¹⁾の報告 (男 90 例、女 200 例、平均年齢 80.5±7.9 歳) と比較した。

自律神経症候の頻度 (括弧内は過去の報告¹⁾における同年齢健常者での頻度を示す。*は有意差あり) は、上部消化管症状に関しては、嚥下障害 44%* (19%)、流涎 27% (25%)、誤嚥 56%* (22%)、胃運動症状 34%* (22%) であり、嚥下・胃運動機能に関連する症状は、スモン後遺症患者で有意に頻度が高かった (図 2)。下部消化管症状に関しては、便秘 36% (31%)、排便困難 50% (53%)、便失禁 34%* (15%) で、便失禁のみで有意差を認めた。

心循環系自律神経症状としては、起立直後立ちくらみ 35%* (20%)、起立中立ちくらみ 32%* (14%)、失神 7%* (2%) といずれもスモン群で頻度が高かった (図 3)。

排尿症状に関しては、尿意切迫感 61% (52%)、尿失禁 49% (50%)、残尿感 49% (42%)、排尿困難感

52% (47%)、頻尿 75% (76%)、夜間尿 90% (93%) と頻度は高いものの健常群と有意な差を認めなかった (図 4)。

体温調節障害に関しては、発汗過多 25% (22%)、寝汗 26% (23%)、暑熱不耐症 61%* (33%)、寒冷不耐症 58%* (33%) で環境温に変化に対する体温調節の障害がみられた。羞明は 41% (46%) であった。

D. 考察

今回の検討では、スモン後遺症患者では嚥下障害の頻度が高かった。椿原らのスモン後遺症患者におけるアンケート調査による嚥下症状に関する調査では、嚥下症状を自覚しているスモン後遺症患者の頻度は 48.2% であり、本研究と同程度であった。椿原らはこれを加齢による変化であると推測しているが、健常者との比較を行っていない。今回の検討でも健常者において調査を行っていないが、SCOPA-AUT を用いた過去の同年齢の健常者における検討と較べてスモン後遺症患者では嚥下障害の頻度が高かった。病理学的検討によれば、スモン後遺症患者の多くの症例で咽頭・喉頭の筋を支配する迷走神経の根部に病変がみられることが知られており⁴⁾、このような病変がスモンの嚥下障害に関与している可能性がある。また、軽微ではあるが延髄高位で錐体路に病変がみられる場合があり⁵⁾、仮性球麻痺の原因となる可能性がある。また、加齢とともにスモンの嚥下障害の頻度は高くなることが指摘されており、スモンによる病変に加齢変化が加わり、経過とともに嚥下障害の頻度が高くなると推測される。

今回検討したスモン後遺症患者では、胃運動症状の頻度が高かった。病理学的に消化管神経叢を検討したスモン後遺症患者例では、胃の壁在神経叢に病変は認められていない⁶⁾。一方、胃運動の調節には迷走神経内を走行する副交感神経が重要な働きをしている。上部消化管症状についても迷走神経の根部病変⁴⁾が関与している可能性がある。

今回の検討では、スモン後遺症患者では立ちくらみ症状や失神の頻度が高かった。過去の head-up tilt 試験による検討では、通常スモン後遺症患者で起立性低血圧はみられていない^{7,9)}。スモン後遺症患者でみられる立ちくらみ症状や失神の原因としては神経調節性失

神など起立性低血圧以外の原因を考える必要があるかもしれない。

今回の検討では、排尿症状、特に蓄尿症状はスモン後遺症患者で高頻度に確認された。しかし、その頻度は同年齢の健常者における過去の報告とほぼ同程度であった。スモンにおける排尿障害は、スモンに特徴的というよりも加齢による影響と考えるべきかもしれない。

今回の検討では、健常高齢者での調査が含まれず、過去の SCOPA-AUT による同年齢の健常者の結果と比較している点に限界がある。スモン後遺症患者において下肢の冷感が高頻度にみられる症状であるが、SCOPA-AUT では評価項目に含まれていない。また、スモンに特徴的な下痢も項目に含まれていない。今後、これらの項目も含めたアンケート調査を、スモン後遺症患者に加え健常高齢者を対象に行う必要がある。

E. 結論

スモン後遺症患者では嚥下障害、胃運動症状、血圧調節障害の頻度が高く、神経病変と加齢が関与している可能性がある。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Damian A, Adler CH, Hentz JG, et al. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 1089-1093.
- 2) 花籠良一, 宇尾野公義. SMON の自律神経症状. *自律神経* 1973; 10: 225-222.
- 3) Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333-341.
- 4) Shiraki H. Neuropathological aspects of the etio-pathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In: Vinken, Bruyn, Myriantopoulos, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: