

Motor Branch Biopsy of the Pronator Teres Muscle in a Patient with Painful Forearm Neuropathy

Tomomi Kinoshita^a Kazuhiro Fukushima^c Ryu-ta Abe^a Yuka Ogawa^a
Michitaka Nakagawa^a Nagaaki Katoh^a Takuhiro Yoshida^a
Hiroyuki Kato^b Shu-ichi Ikeda^a

Departments of ^aMedicine (Neurology and Rheumatology) and ^bOrthopedic Surgery, Shinshu University School of Medicine, and ^cIntractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

Key Words

Motor nerve branch biopsy · Multiple mononeuropathy · Muscle biopsy · Nerve biopsy · Painful neuropathy · Pronator teres

Abstract

Histological evaluation of a peripheral nerve is often the final diagnostic work-up for a neuropathy of unknown origin, and a distal sensory nerve is usually biopsied. Here, we report the case of a female patient with painful unilateral neuropathy in the upper arm. According to the histological evaluation of the pronator teres motor branch, vasculitis seemed to be the most probable cause of the condition, and steroid therapy improved the patients' symptoms. A biopsy of the motor branch of the pronator teres muscle nerve may be considered a valuable diagnostic option in selected cases with neuropathy affecting the upper limb, when performed in cooperation with neurologists and orthopedic surgeons. © 2014 S. Karger AG, Basel

Introduction

Histological evaluation of a peripheral nerve is often the final diagnostic work-up for a neuropathy of unknown origin, and is most informative when the nerve is clinically affected [1]. A distal sensory nerve, including the sural, superficial peroneal, or superficial radial nerve, is usually biopsied, and a motor nerve branch is rarely considered [2–4]. Here, we report a case with painful unilateral neuropathy in the upper arm. In this case, a biopsy of a

Kazuhiro Fukushima
Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital
Shinshu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621 (Japan)
E-Mail kfuku@shinshu-u.ac.jp

pronator teres motor branch provided useful information in consideration of the pathogenesis.

Case Report

A previously healthy 19-year-old Japanese woman noticed a skin rash on her lower limbs. After 4 months, the rash spread to her hands and forearms. In February 2013 (9 months from the onset of the exanthema), she was admitted to our hospital because of sudden paresis and pain in her left upper limb. At the first presentation, she showed livedo reticularis in all four limbs, with a temperature of 36.5°C, a pulse of 65 beats per minute, and a blood pressure of 112/62 mm Hg. Examination showed decreased sensation in the radial side of her left forearm and dorsum of the hand. Manual muscle testing was uncompleted in her left forearm because of severe neuralgia, although it was normal in the left proximal arm and lower limbs.

Laboratory findings were normal for sedimentation rate (8.0 mm/h), leukocyte counts (5,880/mm³), serum C-reactive protein (0.01 mg/dl), serum creatinine (0.49 mg/dl), and urinalysis. Tests for serum antibodies, including antinuclear, anti-DNA, anti-RNP, anti-SSA and anti-SSB, IgG anticardiolipin, and anti-beta-2-glycoprotein I, were negative. Lupus anticoagulant was negative. Serum antineutrophil cytoplasmic antibody was negative in both perinuclear and cytoplasmic staining patterns, and antimyeloperoxidase and proteinase 3 specificity were not detected. Thyroid function was normal, while antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies were positive. The results of the serological tests for acute infection with Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, human parvovirus B19, and *Mycoplasma pneumoniae* were all negative. Antibodies to human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B and C viruses were also negative. Cerebrospinal fluid analysis showed a normal cell count of 1/mm³ (mononuclear cells) with normal total protein concentration (26 mg/dl, normal <40 mg/dl). MRI scans of the brain, whole spine, left upper limb, cervical nerve roots, and brachial plexus and whole-body computed tomography scans showed no abnormal findings. Skin biopsy specimens from the livedo reticularis in her left lower limb showed no specific findings of vasculitis or thrombophlebitis.

In neurophysiological studies, the patient's motor nerve conduction in the median, ulnar, and radial nerves was within the normal range; however, the compound muscle action potential and conduction velocity in the left radial nerve (8.4 mV, normal >7.0 mV; 64.4 m/s, normal >60 m/s, respectively) were decreased in comparison with the right radial nerve (10.6 mV and 91 m/s, respectively). The result of the sensory nerve conduction study was normal. Whilst we were unable to record the motor unit potentials during voluntary contraction of the left forearm muscles because of the patient's severe pain, needle electromyography showed fibrillation potentials in her left extensor carpi radialis muscle. Ultrasound examination of the ulnar, median, and radial nerve in the left forearm showed no abnormalities.

Livedo reticularis and severe neuralgia pointed to vasculitic neuropathy as the most likely pathological condition in this patient. Due to the acute progression of the motor impairment, a single course of intravenous immunoglobulin (400 mg/kg body weight daily for 5 consecutive days) with methylprednisolone pulse therapy (intravenous methylprednisolone 1 g daily for 3 consecutive days) was commenced. Improvement of the patient's neuralgic pain and motor dysfunctions was observed within a few days of commencement of the therapy. However, severe tenderness along the median nerve in her left forearm and

muscle weakness mainly in the left median nerve territory remained. Manual muscle testing showed muscle weakness in the left median nerve territory: flexor digitorum profundus (second finger: 3/5; third finger: 4/5; intact in fourth and fifth finger), flexor digitorum superficialis muscle (second finger: 2/5; third finger: 2/5; fourth finger: 4/5; intact in fifth finger), and pronator teres muscle (2/5). A second MRI of the left upper limb showed new abnormal signal intensities in the median nerve at the forearm and muscles innervated by the radial and median nerve, including flexor pollicis longus, flexor digitorum profundus, flexor digitorum superficialis, extensor carpi ulnaris, and extensor digitorum (fig. 1). These findings were suggestive of the presence of mononeuropathy multiplex involving the left median and radial nerves (predominant in the former).

Despite vasculitic neuropathy being the most likely causative pathological condition in this patient, histological confirmation was required in order to justify the length of her treatment with potentially cytotoxic medications. A superficial radial nerve biopsy was not encouraged because there were no apparent findings of its involvement. We performed a combined biopsy of the left pronator teres muscle and a motor branch of the median nerve to the pronator teres. The procedures were performed in the operating room under conduction anesthesia. We found that her left pronator teres motor nerve had two branches, one proximal branch going to the superficial (humeral) head and the other distal branch going to the deep (ulnar) head of the pronator teres muscle. We biopsied the latter, which was a very thin nerve branch, to reduce potential motor complications of the procedure. There were no complications during or after the biopsy.

In our case, the specimens from a motor branch, that contained only one nerve bundle, showed severe loss of myelinated fibers with a sectional distribution, myelin ovoids with many foamy macrophages, and marked edema in the perineurium and subperineurium (fig. 2A). The specimens from the pronator teres muscle showed typical neurogenic features including small group atrophy with small-angulated muscle fibers (fig. 2B). These findings indicated ischemic nerve injury. As expected, vasculitis seemed to be the most probable cause of the condition, although direct findings (e.g., fibrinoid necrosis of wall vessels) were not seen in these specimens.

As a result of these histological findings, two cycles of a 3-day regimen of high-dose intravenous methylprednisolone (1 g/day) were initiated, followed by oral prednisolone at 0.5 mg/kg/day. The patient's neuralgia remitted and muscle weakness was gradually alleviated. The patient was discharged in April 2013, and returned to full-time housekeeping with no notable neurological deficits. She is currently continuing treatment with low-dose oral prednisolone under active follow-up.

Discussion

The original technique of diagnostic biopsy of the pronator teres and a motor branch of the median nerve was described at academic meetings [5, 6] and reported in a retrospective review of 20 patients as a safe and useful procedure to differentiate between motor neuropathy and motor neuron disease in patients with weakness of the upper limbs [4]. A biopsy of the motor branch of the pronator teres muscle nerve may be considered a valuable diagnostic option in selected cases with neuropathy affecting the upper limb, when performed in cooperation with neurologists and orthopedic surgeons.

Acknowledgements

This work was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant on Intractable Diseases (Pathogenesis and Diagnostic Accuracy of Neuropathic Pain, 23170301 to S.I.) from the Ministry of Public Health, Labour, and Welfare, Japan. We thank Dr. Hiroshi Morita, Dr. Akiyo Hinone, Dr. Daigo Miyazaki, and Dr. Kiyoshiro Nagamatsu (Department of Medicine, Neurology, and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine) for neurophysiological and pathological evaluation.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- 1 Said G, Lacroix C: Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2005;252:633–641.
- 2 Agadi JB, Raghav G, Mahadevan A, Shankar SK: Usefulness of superficial peroneal nerve peroneus brevis muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2005;19:1392–1396.
- 3 Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, Barohn RJ, Jackson CE, Kissel JT: Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000;55:636–643.
- 4 Dy CJ, Lange DJ, Jones KJ, Garg R, DiCarlo EF: Diagnostic biopsy of the pronator teres and a motor branch of the median nerve: indications and technique. *J Hand Surg Am* 2012;37:2570–2575.
- 5 Chan N, Ting J, Lange DJ: Biopsy of the median motor nerve: description of technique and complications. *Ann Neurol* 2007;62:S60.
- 6 Addona T, Ting J: Diagnostic Biopsy of Median Motor Nerve Branch: Indications, Technique, and Applications. Presented at the New York Regional Society of Plastic Surgeons Residents' Night. New York, 2007.

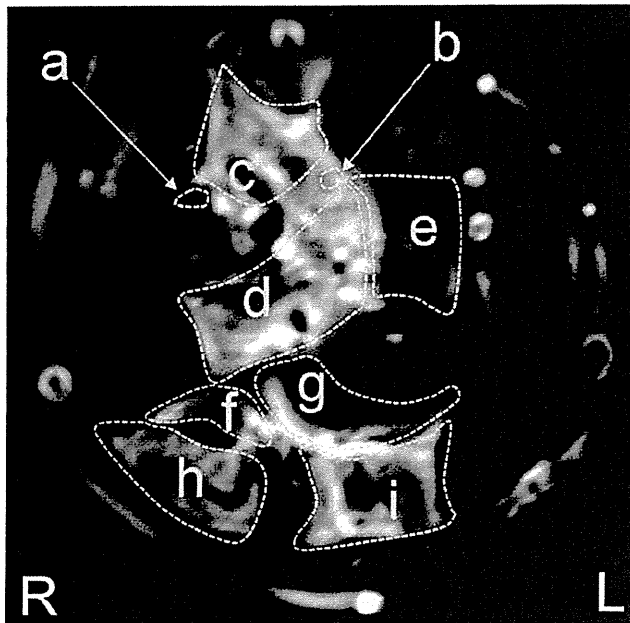


Fig. 1. Axial short TI inversion recovery (1.5T, TR 7,300 ms, TE 71 ms) MRI of the left forearm. Median nerve (b), flexor digitorum superficialis (c), flexor digitorum profundus (d), pronator teres (e), extensor pollicis longus (f), spinator (g), extensor carpi ulnaris (h), and extensor digitorum (i) showed abnormal high signal intensity. The ulnar nerve (a) showed normal signal intensity.

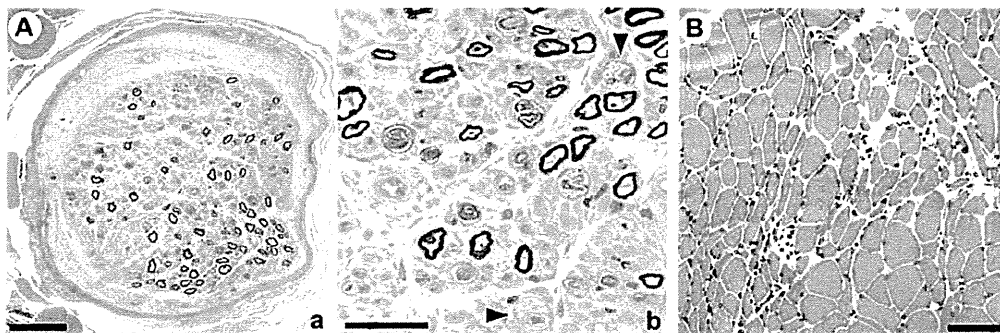


Fig. 2. Specimens from a motor branch (a single nerve bundle) of the pronator teres muscle (toluidine blue) disclosed sectional loss of myelinated fibers and marked edema in the perineurium and subperineurium (A-a, bar = 100 μ m). At higher magnification, severe loss of myelinated fibers with a sectional distribution and foamy macrophages (arrowhead) are visible (A-b, bar = 50 μ m). The specimens from the pronator teres muscle showed typical neurogenic features including small group atrophy with small angulated muscle fibers (B, bar = 100 μ m). Direct findings of vasculitis (e.g., fibrinoid necrosis of wall vessels) or thrombosis were not observed in these specimens.

信大病院の窓

子宮頸がんワクチンの副反応について

— 最も多くの患者を診察した一臨床医の個人的見解を含めて —

信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

教授 池田修一

1. 何が起きているのか

子宮頸がんは、日本人女性の25,000～30,000人が毎年罹患する疾患であり、その1割が不幸な転機を迎える。発がんの成因はヒトパピローマウイルス（HPV）の感染であり、この発がん性ウイルスの感染予防目的に子宮頸がんワクチンが開発された。2006年に4価のガーダシル（Gardasil-CSL/Merck）が、次いで2価のサーバリックス（Cerverix-GSK）が海外で発売された。本邦では数年前より試験的に導入され、東京都杉並区などでは自治体独自で本ワクチン接種費用を補助（中学入学のお祝いとして）して来た。平成25年4月から国の予防接種法の改正に伴い、小学6年生から高校1年生を対象に、子宮頸がんワクチンの無料での定期接種化が開始された。その前後から本ワクチン接種後の女兒が、奇異な症状に悩まされている実情が報道されるようになった。具体的には手足の難治性疼痛と振えのために歩行ができない、その

結果、不登校になったなどの事例である。特に中高生女兒が手足の発作性の激痛のため、四肢を振るわせて泣き叫ぶ姿がテレビで繰り返し報道され、その成因としてCRPSという用語がクローズアップされた。CRPSとはchronic regional pain syndrome（日本語訳では慢性複合性局所疼痛症候群）の略であり、われわれにとっては旧名のsympathetic dystrophyの方が馴染みやすい。実態としては、重度のむち打ち症や四肢切断後の幻肢痛に代表される自律神経障害性疼痛の一種として理解されている。平成25年6月の時点で全国の医療機関から厚生労働省へ副反応ありとして報告された事例は1196人、このうち重篤と判断されたのは106人であった。この間のワクチン接種回数は865万回であり、副反応の発生率0.01%が決して高い頻度ではなかったが、従来経験のない事体に報道の加熱ぶりが加わり、この子宮頸がんワクチンの副反応は社会問題となった。厚生

労働省は急遽専門家から成る検討部会（厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会）を組織して、同省へ寄せられた症例を検討した結果、これは看過できない事態であるとの認識に至り、同省は平成25年6月、子宮頸がんワクチンの勧奨を中止した（図1）。これは平易に言うとワクチン接種を積極的に勧めることを止めるということ、現時点でも希望者に対しては医療機関でワクチン接種を受けることができる。同時に厚生労働省は、子宮頸がんワクチン接種後の四肢の慢性疼痛の実態調査と成因解明のための研究班を立ち上げた。私はその一つの研究班の統括責任者として（図2）、以後本件に関わるようになった。そこで本稿では子宮頸がんワクチン接種後の副反応について、現時点までに判明していることの概要を述べる。

2. 実態調査の結果

われわれは、平成26年1月末の時点で、全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会の依頼ならびに自主的に受診した患者を含めて38名を診察した。年齢は12～19歳（平均15.8±1.9歳）、初回接種年齢の平均は13.9±1.6歳。接種ワクチンの種類はサーバリックスが30例、ガーダシルが8例、初回接種から症状出現までの平均期間は5.47±5.00ヶ月、最終接種から症状出現までの平均期間は1.94±3.06ヶ月であった。主な症状は頭痛 24例（71%）、全身倦怠感 19例（56%）、下肢冷感 18

総合 2013年(平成25年)6月15日 土曜日 日刊 6版

信濃毎日新聞

1873年(明治6年)創刊

140周年

発行所
信濃毎日新聞社
長野本社 〒380-8546
長野市南沢町 667番地
電話55-0220

受付 238-3000 編集 236-3111
販売 238-3310 広告 239-3333

松本本社 〒399-8711
2階10号
電話55-0263 編集 25-2151
販売・広告・事業 25-2153

©信濃毎日新聞社2013年

Logitech

パソコン周辺機器メーカー
ロジテック



「子宮頸がん」勧奨中止

厚労省 ワクチン接種副反応

厚生労働省は14日、子宮頸がんワクチンの接種を積極的と呼び掛けるのを一時中止するよう、全国の自治体に勧告した。接種対象者への案内送付は「取りやめるが、効果を重視し接種を希望する人のため、ほとんどの自治体で無料で受けられる接種は引き続き行う」としている。

副作用情報をもとに安全性を「ている可能性が高く、実態解明」するよう、全国の自治体に勧告した。接種対象者への案内送付は「取りやめるが、効果を重視し接種を希望する人のため、ほとんどの自治体で無料で受けられる接種は引き続き行う」としている。

副作用情報をもとに安全性を「ている可能性が高く、実態解明」するよう、全国の自治体に勧告した。接種対象者への案内送付は「取りやめるが、効果を重視し接種を希望する人のため、ほとんどの自治体で無料で受けられる接種は引き続き行う」としている。

副作用情報をもとに安全性を「ている可能性が高く、実態解明」するよう、全国の自治体に勧告した。接種対象者への案内送付は「取りやめるが、効果を重視し接種を希望する人のため、ほとんどの自治体で無料で受けられる接種は引き続き行う」としている。

図1

名（53%）、手足の疼痛 17例（50%）、起床困難 17例（50%）、手足の振え 15名（44%）、歩行困難 14名（41%）である。また、従来のマスコミ報道では取り上げられていないが、母親が強く訴える症状として、学習障害 15名（44%）と月経異常 12名（35%）があった。この中で頭痛と全身倦怠感は午前中に目立ち、その症状を訴える子供の大半が起床困難を伴っていたため、小児の起立性調節障害の診断基準に照らし合わせてみたところほぼ合致した。そこで被検者に起立試験（Schellong 試験）と同時に血漿中ノ

1 第47072号 【明治25年3月15日第三種郵便物認可】

信 濃

子宮頸がんワクチン接種者の「慢性疼痛」

信大に全国研究拠点

神経難病治療の実績受け

厚生労働省が接種の動機を一時中止するまで全国の自治体に勧告した子宮頸がんワクチンについて、接種による副作用と訴えが出ている「慢性疼痛症候群」の全国的な研究を、信州大病院（松本市）が中心となって進めることが1日分かった。同ワクチンと慢性疼痛との因果関係や発症原因は明らかではなく、その調査・説明、治療法の研究を進める。

【関連記事31面に】

研究の中心を担う信大の池田修一教授（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）は、果敢に慢性の激しい痛みが出た最大の原因がある患者集団がある神経難病「家族性アミロイド・ポリニューロパチー」などの研究、治療に業績を挙げることになって、神経の痛みに関する全国でも数少ない専門家、神経には原因のある慢性の痛みに関する同省研究班（2011年度発足）の班長にも選ばれていることからも、今回の研究も依頼された。

慢性疼痛症候群は、四肢に激しい痛みが長く続く症状。これまでは、原因不明の中高齢者に多く、子宮頸がんワクチン接種後に発症した後に慢性疼痛を訴え、体の広範囲の激しい痛みを訴えたのは38人、接種によって症状が出た可能性が高いことから、同省の専門委員は勧告中止と判断した。池田教授によると、

インフルエンザなど他のワクチンでは、接種部位を除く四肢に慢性の激しい痛みが出た報告例はほとんどない。子宮頸がんワクチンと症状との関連の実態解明が大きな課題となっている。

今後発足する研究グループには、信大をはじめ名古屋大や愛媛大など全国6大学の付属病院を拠点機関として、患者の専門診療を集中させる体制を整える予定。患者の情報を各地拠点間から集め、信大の研究者を中心に、分析や治療法開発などを進めている。池田教授は「信大の整形外科や麻酔科とも連携し、1年をめぐって治療法について方向を出したい」とする。

既に池田教授は同省の依頼を受け、激しい痛みを訴えた38人のうち、重症の複合性局所疼痛症候群（CRPS）の可能性がある人へのカルテなどを分析している。

図2

ルアドレナリン濃度の測定を施行したところ、67%に異常が検出された。また四肢の疼痛を訴えている患者を触診すると、手足が非常に冷たいという印象を得たため、手指と足趾の指尖容積脈波と皮膚温の測定を行ったところ、前者の異常が53%、後者の異常が58%であった。特に指尖容積脈波は末梢性平坦波のパターンを呈していたが、血管拡張薬であるプロスタグランジン E1 (PGE1) を点滴すると、この脈波は正常パターンに戻り、皮膚温も上昇し、四肢の疼痛が軽減した。そこで本病態を皮膚の血管運動反射の異常と捉え、その成因を自律神経障害と仮定し、2例において指尖容積脈波を測定した部位の皮膚生検を行い、皮内神経を電子顕微鏡で観察した。その結果、皮内神経の個々の神経束においては、無髄神経線維の減少と残存無髄神経にも変

性像が存在することが確認された。こうした結果を基にわれわれは、末梢性の交感神経障害が高度な起立性調節障害様の症状である頭痛、全身倦怠感や四肢の慢性疼痛の主な原因であろうと考え、ノルアドレナリン前駆体を含む薬剤の経口投与、血管拡張薬の点滴などを中心に、副反応を訴える女兒を

治療している。約半数がこれらの治療で、症状が軽減しているようである。

3. 発生機序と成因

それでは、子宮頸がんワクチン接種後の副反応の成因をどのように考えるべきなのか、私の個人的見解をまとめる。

本ワクチンはアジュバントとしてアルミを高濃度に含んでおり、また筋肉内接種をするため、相当な痛みを伴うようである。頭痛、全身倦怠感は1回目の接種直後から発現し、接種を受けた子供はそれを訴えるが、両親も医療関係者もこれをワクチンの副反応と捉えることなく、2回目、3回目の接種を継続している。その最大の理由は、3回接種しないとワクチンの有効性が発揮されないこと、さらに一定の期限内に接種しないと補助金が得られない（無料で受けられない）からである。接種時に高度な疼痛を伴う子

宮頸がんワクチンを、小学校6年生から何故強制的に接種するのか私自身は疑問であるが、厚生労働省担当部局の見解は、性行為の若年化が本邦で進んでいるからだそうである。副反応を訴えて受診して来る女兒に、ワクチン接種の必要性を問うてみるが、あどけない顔をした子供は、きちんとした理由の説明を受けていないようである。学校での性教育、親からの説明をあまり聞くこともなく、ただ痛いワクチンの接種を受け、その後体調不良に悩まされる。特に学校では頭痛、手足の疼痛と振えのため、頻回に保健室へ行くが、こうした事態を学校関係者が正確に理解していない。しばしば学校嫌いを受け取られ、患者は不登校となる。一方、患者は頭痛、四肢の疼痛を訴えて医療機関を複数回受診して、血液化学検査、頭部MRIその他の検査を受けるが、いずれも異常を呈さないため、最終的に身体表現性障害(ヒステリー)と診断されることが多い。長期間不登校となり、ヒステリー性の疼痛と診断された女兒が車イスで来院する姿をみると、この子供達は既に社会からドロップアウトしており、この状態はそれなりに身障者等の社会保証を受けられるためメリットがあるのかな?と勘ぐってしまう。また別の場面では、起立性の高度の頭痛のため、座位で食事すらできない状態の子供が治療により症状が改善して、病室で勉強を開始し、高校や大学受験を目指して退院していく姿をみると、この全ての状況を被接種者側の個人的要因による身体表現性障害で

片付けてはいけないと考える。副反応を訴えている女兒の多くは学校へ行きたい、社会生活へ復帰したいという意欲が十二分にあると私は理解している。

4. 今後の展望

「日本人女性が子宮頸がんワクチンを接種するという権利を奪うべきではない。」「子宮頸がんで毎年2,000~3,000人の日本人が死亡しており、子宮頸がんワクチンの接種で一定数の重篤な副反応患者が出現しても、その数は年間子宮頸がんで死亡する患者数に比してずっと少ないのだから、一日も早く本ワクチンを再開すべきである。」という意見を耳にするが、この意見には論理の飛躍がある。これはヒトパピローマウイルスの感染を防止するためのワクチンであって、本ワクチンの接種で日本人女性が将来、子宮頸がんに罹患しないという保証はどこにもない。恐らく子宮頸がんの発生頻度が将来減少するであろうという見解が正確だと思うが、一方でこのワクチン接種が影響したと疑われる種々な副反応が被接種者に出現している現実も直視すべきである。無月経を含む生理不順や学習障害がワクチン接種の副反応かどうかは現時点で断定できないが、この学習障害に関しては、軽度のワクチン接種後脳症を疑っている専門医の意見もある。本来順調に成育していくはずの女兒が、ワクチン接種を契機に不登校等の社会生活の障害に陥るとすれば、これはわが国の将来を担っていく女性への重大な影響がある。



神経痛性筋萎縮症

福島和広^{1)*} 池田修一²⁾

BRAIN and NERVE 66(12) : 1421-1428, 2014

神経痛性筋萎縮症は片側上肢の神経痛で発症し、疼痛の軽快後に肩甲上腕部を中心とした限局性筋萎縮を生じる疾患である。腕神経叢上部とその近傍を首座とする特発性末梢神経障害と考えられており、感染や外傷、労作、遺伝性素因などの誘因が知られる。典型例のほかに、遠位筋優位例や前骨間・後骨間神経麻痺、腰仙神経叢障害など、多様な臨床亜型が知られる。運動機能予後は必ずしも良好ではないが、治療法は確立されていない。

神経痛性筋萎縮症, パーソネージ・ターナー症候群, 特発性腕神経叢炎, 腕神経叢

はじめに

神経痛発作に引き続き、片側の肩甲上腕部に弛緩性麻痺と筋萎縮をきたす症候群に関して、1940年代初めに英国を中心として複数の報告がなされた。主要なものとして、Burnard¹⁾による“Multiple neuritis of the shoulder girdle” (1942年)、Spillance²⁾による“Localised neuritis of the shoulder girdle” (1943年)などがある。1944年、Turner³⁾は36例の患者を“Acute brachial radiculitis”として報告したが、1948年にParsonageとともにこれらの症例を含め第二次世界大戦中に英国陸軍と在印英軍で経験された患者136症例を報告し、新たに“neuralgic amyotrophy (NA; 神経痛性筋萎縮症)”の概念を提唱した⁴⁾。以降、この症候群はNAやパーソネージ・ターナー症候群、あるいは特発性腕神経叢炎 (idiopathic brachial plexopathy) などと呼ばれ、現在に至るまで多数の報告がある。病変の部位については諸説があるが、片側上肢の肩甲上腕部が優位に障害される典型例においては、腕神経叢とその近傍と考えるのが一般的である。典型例のほかに多様な症例が臨床亜型として報告されており、典型例を中核とした幅広

いスペクトラムを有する疾患概念として捉える考え方もある。本稿ではNAの臨床像と推定される病態、診断、治療に関して概説する。

I. 症例提示

〈症例〉49歳、男性 (右利き、会社員)

既往歴・家族歴 特記すべき事項なし。

現病歴 某日、自宅で自家用車のタイヤ交換を行った。数日後、右肩から上肢に放散する強い痛みが出現した。疼痛は数日にわたり続いたが、徐々に改善して2週間程度で軽快した。その後、右肩の筋力低下を自覚した。整形外科を受診し、頸椎疾患を疑われ頸椎MRIとミエログラフィーを施行されたが、原因は特定されず、発症から約3カ月後に当科を紹介され受診した。

初診時現症 徒手筋力検査では右の三角筋、棘上筋、棘下筋に筋力低下を認めたが、肘関節と手関節の伸展・屈曲は正常であった。右の肩甲周囲の筋萎縮があり、肩甲骨の下垂を認めた。明らかな感覚障害は認めなかった。

検査所見 血液検査、髄液検査で異常所見は認めなかった。神経生理検査では、正中神経、尺骨神経、橈骨

1) 信州大学医学部附属病院難病診療センター (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

2) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

* (連絡先) fukushima-k@umin.ac.jp

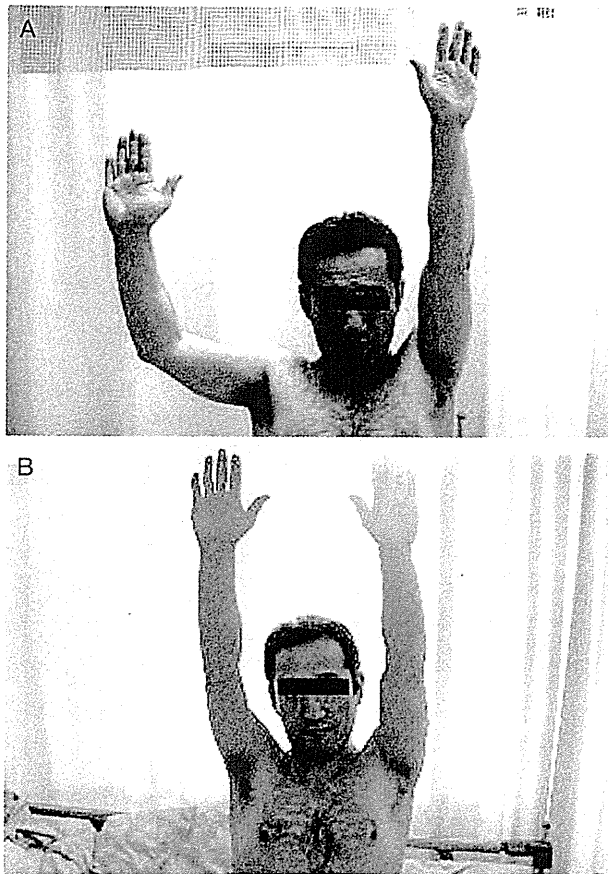


Fig. 1 自験例 (49歳男性, 会社員)

A: 経静脈的免疫グロブリン療法とステロイドパルス療法の併用1クール後。B: 同様の治療を計3クールとリハビリテーションを行い, 右肩関節の外転はほぼ正常に回復した (治療開始後約6カ月)。

Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, et al: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med* 51: 1493-1500, 2012 より転載

神経の感覚・運動神経伝導速度は正常。右の橈骨神経では複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) の低下を認めた (3.79 mV, 施設基準値 > 7.0 mV)。F波の出現頻度は右正中神経, 尺骨神経, 橈骨神経で低下していた (それぞれ40%, 30%, 30%, 施設基準値 \geq 80%)。F波伝導速度は右橈骨神経で低下していた (48.1 m/秒, 施設基準値 > 60 m/秒)。針筋電図では右の棘下筋, 三角筋, 上腕二頭筋で神経再支配所見を認めた。

入院後経過 特発性の右腕神経叢障害が推測された。免疫介在性の神経炎などの病態を考え, 経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin; 400 mg/kg, 5日間) にステロイドパルス療法 (メチルプ

レドニゾロン 1g, 3日間) を併用して行ったところ, 約2週間後から筋力の改善がみられた (Fig. 1 A)。同じ治療を計3クールとリハビリテーションを並行して行った。最初の治療から約6カ月後には右肩関節の外転がほぼ正常に可能になった (Fig. 1 B)。最後の治療から約12カ月後, 特に誘因なく再度右肩甲帯の筋力低下が出現した。同様の治療を2クール行い, 不完全ながらも筋力の改善を認めた。

II. 疫 学

米・英国での調査では発症率 (1年間に10万人あたり) は2~3人程度とされているが^{5,6)}, わが国における発症率は不明である。あらゆる年齢で報告されているが, 30代から70代に多い⁷⁾。性差は報告により異なるが, 女性よりも男性に多い⁷⁻¹⁰⁾。2011年に行われた日本神経学会代議員所属の全施設を対象とした本症の診療状況調査の結果では, 過去3年間で本症の診療を行ったと回答した施設 (回答を得た施設の32%) において, 年間症例数は平均1例程度であり, 男女比は1:0.8であった。この調査においては, 神経内科を初診した患者は19%に過ぎず, 65%は整形外科から紹介されていた¹¹⁾。本疾患の認知度は低く, 症状は頸椎や肩関節などの運動器疾患とも類似している。実際の臨床では発症後に長期間を経過した患者を診療する機会も多く, 診断に至らない潜在的な患者数は多い可能性がある。

III. 病 因

病因は不明であるが, いくつかの誘発因子が報告されており, ウイルス感染症, 外科手術, 過度の運動, 麻酔, 外傷, ワクチン接種, 妊娠・出産などの頻度が高い^{10,12,13)}。患者の53.2%が誘発因子と推定される先行エピソードを有し, 発症までの期間は, 多くが7日間以内とされる¹⁰⁾。

病理学的所見の報告は少ないが, 腕神経叢の神経束生検を行った4例では, 共通して神経上膜内血管周囲と内膜内血管周囲に主としてTリンパ球からなる単核球浸潤 (血管炎所見は欠く) を認め¹⁴⁾, また後述する遺伝性NA 4例の神経生検 (橈骨神経浅枝3例, 正中神経近位部1例) では, 3例で神経上膜内血管周囲と内膜内血管周囲への単核球浸潤が報告されており¹⁵⁾, 炎症性プロセスの関与が示唆される。腕神経叢は肩関節の運動に伴い機械的ストレスを受けやすい部位であり, 労作や過度のスポーツ, 外傷などにより血液神経関門が障害され, さ

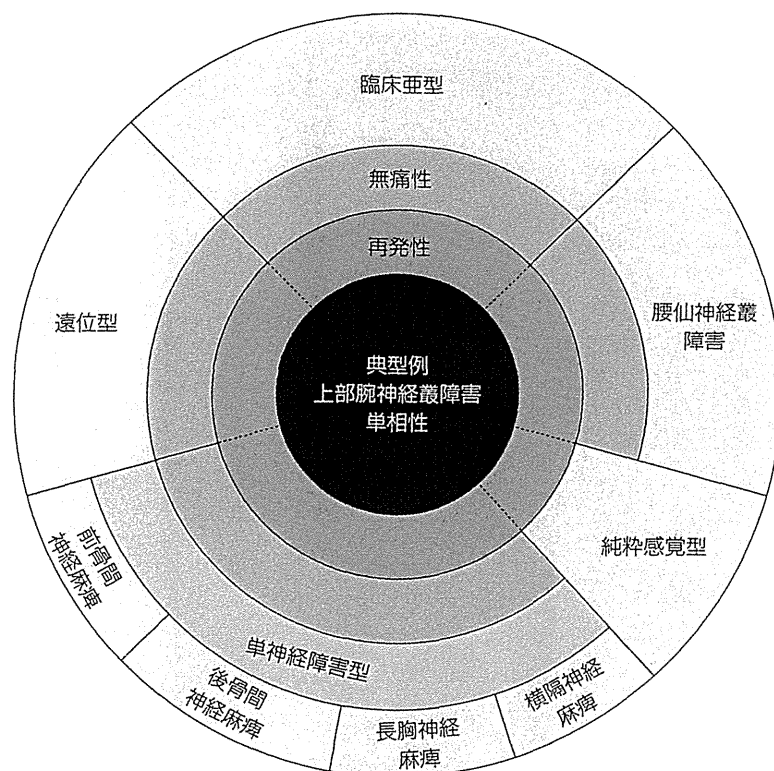


Fig. 2 神経痛性筋萎縮症の典型例と臨床亜型の概要

上部腕神経叢障害，单相性疼痛を呈するもの（典型例）を中核とする。再発や無痛性発作，遠位型，単神経障害型，腕神経叢以外の部位に神経障害を呈する症例などが亜型として報告されている。

van Alfen N: Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. Nat Rev Neurol 7: 315-322, 2011 より改変して転載

らにウイルス感染などの免疫的な誘因が加わることで炎症性プロセスが惹起されるとする仮説がある¹³⁾。

IV. 疼 痛

上肢，頸部，時に体幹に及ぶ神経痛性の疼痛で発症する。発症時のエピソードとして，早朝に疼痛で覚醒することが多いとの報告もある¹³⁾。疼痛は出現後数時間で最も強くなり，夜間に増悪することが多い。患者の5%では24時間以内に軽快するが，平均で4週間持続し，10%では2カ月以上継続する¹⁰⁾。発症時の痛みを引き続き，伸展や姿勢維持に伴い障害神経の過敏性に由来する別種の痛みが生じることがある。また麻痺筋や，これを代償する筋の起始・停止部に骨格筋性の疼痛が生じることがあり，特に肩甲周囲や後頸部に多い¹³⁾。

V. 神経障害の分布

前述した Parsonage と Turner の報告⁴⁾では，NA の病変部位は明言されていないが，単神経障害の病像を呈した症例として長胸神経障害の頻度が多く（30例），次いで腋窩神経障害（9例），肩甲上神経障害（4例）が挙げられている。多発単神経障害と考えられる症例は57例が挙げられており，腋窩神経障害+肩甲上神経障

害の組合わせが多い。また，13例で神経根障害（特にC5，C6）が推定された。Cruz-Martínez ら⁹⁾による40例の検討では，10例が単神経障害の病像であり，長胸神経，肩甲上神経，腋窩神経の障害が多い。残る30例は多発単神経障害として説明可能で，腋窩神経障害+肩甲上神経障害が最も多く，次いで腋窩神経障害+橈骨神経障害，腋窩神経障害+肩甲上神経障害+筋皮神経障害であった。van Alfen ら¹⁰⁾による246例の検討では，罹患筋として高頻度のものは順に棘下筋（71.8%），前鋸筋（70%），棘上筋（65.7%），上腕二頭筋（61%），菱形筋（54.2%），円回内筋（52.3%），手関節伸筋群（48.1%），腕橈骨筋（47.4%），三角筋（46%），上腕三頭筋（43.4%）であり，推定される神経障害は腕神経叢上部の分布を呈する症例が最も多く（71.1%），次いで，腕神経叢全域（13.7%），腕神経叢中部 and/or 中神経幹（6.2%），腕神経叢下部（3.1%），後骨幹神経麻痺（1.2%）とされている。腕神経叢上部の分布を呈する症例では，同時に長胸神経麻痺を有する症例が多い。

総合すると NA の典型例では，C5/6 神経根あるいは上部腕神経叢，または肩甲上神経や腋窩神経，筋皮神経といった分枝が障害部位として推定される症例が多い。これらは NA の典型例と考えられ，その割合は，van Alfen ら¹⁰⁾による246例の検討では約70%，2011年に行われた日本神経学会代議員所属の全施設を対象とした

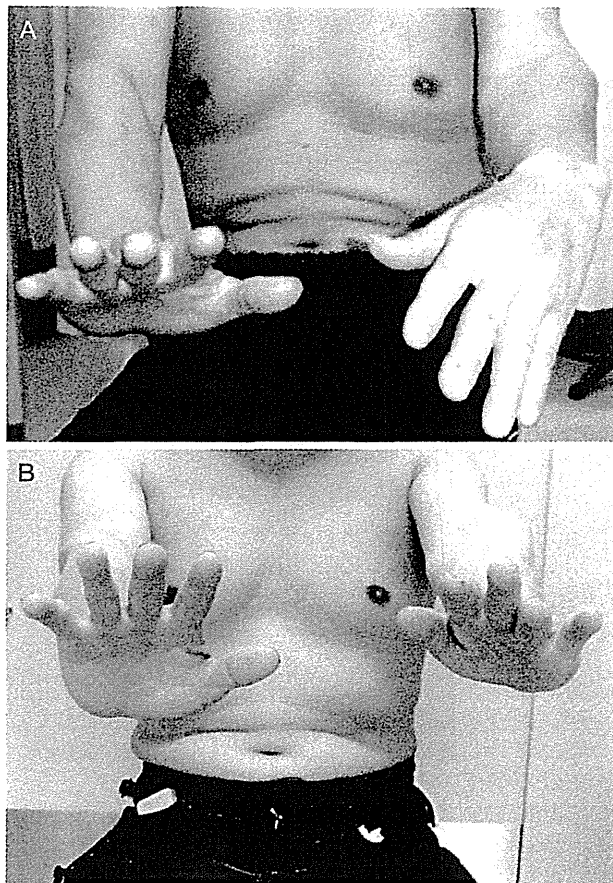


Fig. 3 自験例 (51歳男性, 調理師)

A: 左手指・手関節伸筋の障害を認め、ステロイドパルス療法と経静脈的免疫グロブリン療法の併用 (2クール) とリハビリテーションを行った。B: 治療開始5カ月後。筋力の改善を認める。

Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, et al: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. Intern Med 51: 1493-1500, 2012 より転載

本症の診療状況調査の結果では68%であった。

感覚障害が目されることは少ないが、頻度は高く、部位は肩外側・上腕が最も多い¹⁰⁾。

VI. 臨床像の広がり

肩甲上腕部の障害が強い典型例のみならず、神経痛で発症する運動障害優位のさまざまな特発性末梢神経障害がNAの臨床亜型として報告されている (Fig. 2)。遠位筋が優位に障害されるものは「遠位型」NAとも呼ばれ、下部腕神経叢の障害が示唆されるとの記載もあるが¹³⁾、報告は少ない。「遠位型」NAの自験例では、橈骨神経領域の障害 (手指・手関節伸展障害) が強く

(Fig. 3), 特に橈骨神経の運動枝 (深枝) である後骨間神経の麻痺に加え、軽度の尺骨神経麻痺を伴う症例が多い傾向がみられた。また、両側上肢の罹患例や、腕神経叢以外の障害 (腰仙神経叢, 横隔神経, 脳神経) の合併例も報告されている^{10,12,13)}。前腕の疼痛で発症し、前骨間神経, または後骨間神経領域の運動麻痺をきたす症候群 (特発性前骨間・後骨間神経麻痺) もNAの亜型として報告されており, 本特集の別項を参照されたい。

VII. 遺伝性神経痛性筋萎縮症

欧米を中心に、常染色体優性遺伝形式を示すNAの家系が報告されている (遺伝性神経痛性筋萎縮症; hereditary NA: HNA)。浸透率は90%以上である¹³⁾。わが国でも報告があるが¹⁶⁾、少数である。HNAはこれまで述べた特発性のNA (idiopathic NA: INA) よりも好発年齢が若く、10~30歳である。INAと同様、感染やワクチン接種、外傷、運動などが誘因となり、免疫系への影響や機械的ストレスが発症に関与していると考えられる。障害部位もINAと同様、腕神経叢の上部が多いが、しばしば両側性の発症がある。また、腕神経叢以外の罹患も多く、腰仙神経叢や横隔神経、脳神経領域の障害が多い。初発時の運動障害もINAより強く、再発の頻度が非常に高いため、INAよりも重度の後遺症を残す^{10,13,17)}。低身長のほか、眼間狭小、内眼角贅皮、耳介の異常などの異形症を合併しやすいことが知られ^{18,19)}、特徴的な顔貌はモディリアーニの描く人物画を連想させる²⁰⁾ (Fig. 4)。

2005年、GTP結合蛋白の一種であるセプチンファミリーの1つであるセプチン9の遺伝子 (*SEPT9*) の変異がHNAの原因として報告され²¹⁾、これまで約55%の家系で見出されている¹³⁾。セプチン9は他のセプチンファミリーとともに細胞骨格を形成する中間径フィラメントに局在しており、細胞の分裂や腫瘍化に関与しているが、主要な変異はセプチン9のプロリンリッチ領域をコードするエクソン内のミスセンス変異 (c.262C>T, c.278C>T)²¹⁾と、このエクソンを含む重複 (全ゲノム重複含む)^{22,23)}であり、機能獲得 (gain-of-function) 型の発症機構が考えられている。約45%のHNAの家系では*SEPT9*の変異は確認されておらず、遺伝学的多様性が示唆される。

VIII. 検査所見

一般血液検査所見, 髄液検査所見の異常はない。血清

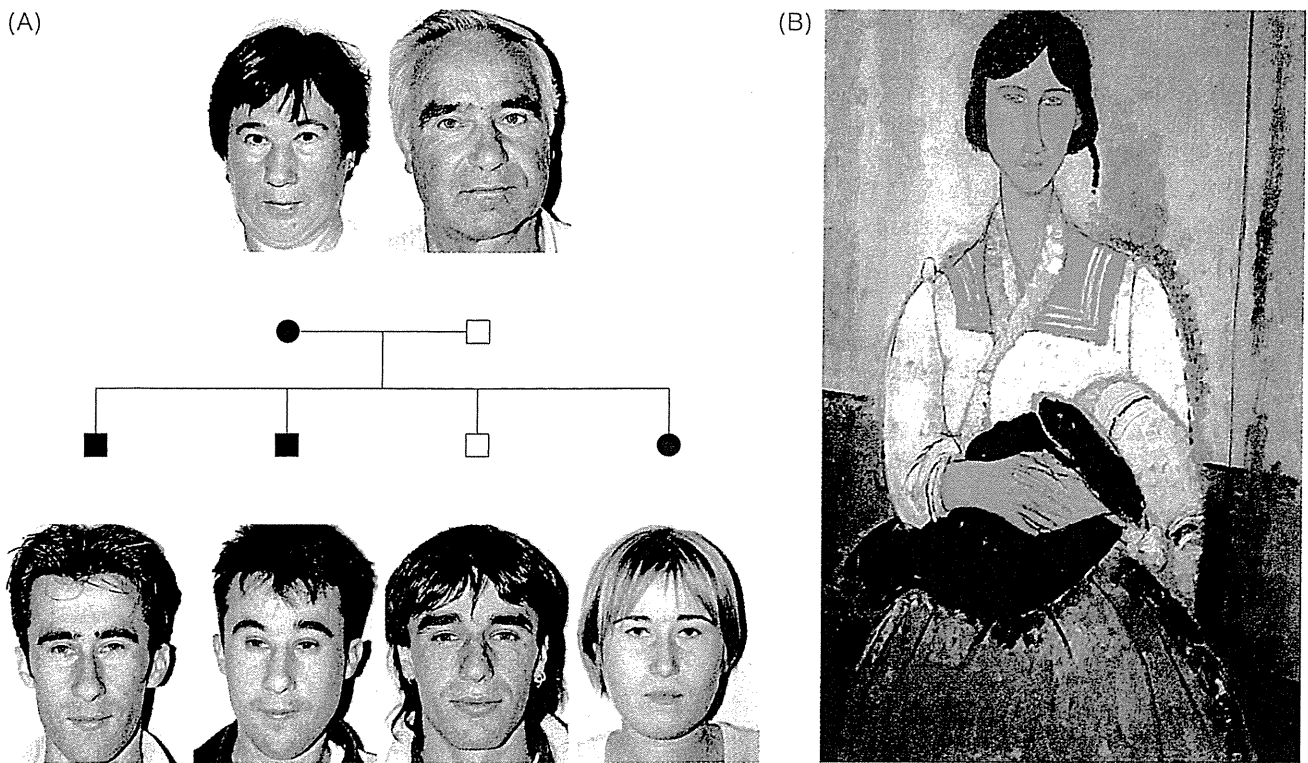


Fig. 4 遺伝性神経痛性筋萎縮症の家系とその顔貌

A: 罹患者 (家系図中に黒で表記) は典型的な異形症 (眼間狭小と内眼角贅皮) を認める。B: 子供とジプシー女, アメデオ・モディリアーニ (1919年)。Courtesy National Gallery of Art, Washington

Aは Stogbauer F, Young P, Kuhlenbaumer G, De Jonghe P, Timmerman V: Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology* 54: 546-551, 2000 より転載

抗ガングリオシド抗体陽性例もあるが, 一定の傾向はみられない^{10,24-26)}。

針筋電図検査では, 早期に罹患筋で陽性棘波, 線維自発電位などの脱神経所見を認め, 慢性期には再支配所見を認める。罹患筋と同じ髄節に含まれる傍脊柱筋では異常を認めないことを重要な所見とする報告がある²⁷⁾。ルーチンに行われる末梢神経伝導速度検査では CMAP や感覚神経活動電位 (SNAP) の低下を認める場合があるが, 異常は軽度にとどまる。近位部刺激で伝導ブロックを認めたとする報告もある²⁸⁾。

MRI は必須である。また, ミエログラフィーでは神経根を描出し脊柱管狭窄を姿勢の変化で比較 (動態撮影) でき, またミエログラフィー後の CT (ミエロ CT) では神経根近位部の描出も可能であるため, 頸椎症の鑑別に有用である。MRI 検査において, 罹患肢の腕神経叢に異常信号を認めたとする報告が散見される。自験例 (亜急性期から慢性期の典型例) の検討では, STIR (short tau inversion recovery)-MRI で約半数例に罹患側 C5 神経根~上神経幹にかけての異常信号を認めた。STIR-MRI で罹患肢の腕神経叢に異常信号を認める症

例では, 認めない症例と比較し, 罹患肢筋力の回復が不良で, 再発例が多い傾向があった。MRI 所見の経時的な観察が行われた症例では, 筋力の部分的な改善を認めた症例も含め, 異常信号は消失しなかった。以上から, 典型例における腕神経叢の異常信号は, 炎症性瘢痕などの不可逆的な末梢神経病変を反映している可能性もある。また, 筋の MRI では罹患筋に脱神経に伴う信号異常が捉えられるため, 神経障害部位の推定に有用である。

IX. 診 断

診断は臨床像と除外診断による。急性の頸椎症性神経根症は, 神経痛で発症し NA と同様の経過をとる場合があり, 特に鑑別に留意する必要がある。NA では画像検査で頸椎症性変化を伴う症例も多く, 診断に苦慮することも多い。また, 頸椎症が本症の誘発因子である可能性も考えられる。肩関節疾患とは異なり, NA では他動的な関節可動域制限は認められない。その他, 片側上肢の運動障害で発症しうる多様な疾患, すなわち, 多巣性

Table 神経痛性筋萎縮症臨床診断基準（難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究班試案）

<p>中核項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 一側の頸部, 肩, 上肢, 前腕の神経痛 (数日～数週間持続) で発症する*。 2. 神経痛の軽減後に同側の上肢の筋萎縮・筋力低下を生じる。 3. 腕神経叢の部分的/不完全な障害や腕神経叢の分枝の障害, またはそれらの合併が推定される。 <p>支持項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. ウイルス感染や罹患肢の機械的なストレス (労作, スポーツ, 外傷等) が発症に先行。 5. 罹患肢における腱反射の減弱または消失。 6. 運動障害が優位であり, 感覚障害は存在しても比較的軽度†。 7. 肩甲上腕部 (棘上筋, 棘下筋, 前鋸筋, 菱形筋, 三角筋, 上腕二頭筋など) 優位に筋萎縮・筋力低下を生じ, 腕神経叢上・中部の障害, あるいは腕神経叢の分枝 (長胸神経, 肩甲上神経, 腋窩神経, 前・後骨間神経など) の (多発) 単神経障害, あるいはそれらの合併として説明され得るが, 全支配筋が障害されることはない (罹患筋のまだら状分布)。 8. 腕神経叢以外の神経障害 (腰仙神経叢, 横隔神経, 脳神経) の合併‡。 9. 筋萎縮は数カ月～数年の経過で改善するか, 後遺症を残す。 10. 再発を来す。 11. 家族歴を有する‡。 12. MRI で罹患肢の神経根や神経叢に異常信号が描出される‡。 13. 針筋電図所見: 罹患筋に脱神経・再支配の所見を認める。 14. 神経伝導検査所見: 罹患肢に軽度の運動神経伝導速度, 複合筋活動電位の低下や感覚神経活動電位の低下が見られる。全身性ニューロパチーを示唆する所見は認めない。 <p>除外項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 15. 以下の疾患が除外できること。頸椎症, 肩・肘関節疾患, 多巣性運動ニューロパチー, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 多発単神経炎 (血管炎性ニューロパチー等), 糖尿病性ニューロパチー, 運動ニューロン疾患, 平山病, 絞扼性末梢神経障害, 複合性局所疼痛症候群, 悪性腫瘍の腕神経叢浸潤, 遺伝性圧脆弱性ニューロパチー¶。 <p>〈診断基準〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 中核項目 (1, 2, 3) の全ておよび除外項目 (15) を満たす症例を神経痛性筋萎縮症と診断する。 2. 上記に加え, 支持項目 (7) を満たし, 支持項目 (11) に合致しない (家族歴を有さない) 症例を特発性神経痛性筋萎縮症 (典型例) と診断する。

*: 疼痛は神経痛性の激痛であることが多く, 一般に NSAIDs は無効である。また両側上肢に発症することがある。神経痛発作を欠く症例も報告されている。

†: 詳細な診察により罹患肢の触覚・温痛覚障害, 感覚過敏を認めることが多い。

‡: 長胸神経障害による翼状肩甲の頻度が高いことが報告されている。

§: 遺伝性神経痛性筋萎縮症の多くは常染色体優性遺伝形式を示し, 欧米を中心に数十家系が報告されている。特発性神経痛性筋萎縮症と比較し若年で発症し, 再発頻度が多くより重症で, 腕神経叢外の神経障害の合併率が高く, また眼間狭小や眼瞼ヒダ, 口蓋裂などの形成異常の頻度が高い。SEPT9 遺伝子の変異を認める家系が多い。また家族歴を有する症例では遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: HNPP) の鑑別も行う必要がある。

¶: STIR-MRI による頸部の冠状断撮影が腕神経叢病変の描出に有用である。

‡: 特に頸椎症との鑑別が重要である。急性の頸椎症性神経根症の一部で神経痛性筋萎縮症に類似した臨床経過 (激しい神経根痛で発症し, その後筋力低下・筋萎縮が出現) を示す場合がある。頸椎症性神経根症では筋力低下や感覚障害が特定の神経根障害として説明可能であり, 神経学的診察に加えて神経生理検査および MRI や CT ミエログラフィーが診断に有用である。また本症では肩関節疾患と異なり, 他動的な関節可動域制限は認めない。

運動ニューロパチー, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 血管炎性ニューロパチー, 絞扼性末梢神経障害, 運動ニューロン疾患, 平山病, 複合性局所疼痛症候群, 悪性腫瘍の転移・浸潤などの除外も必要である。

家族歴を有する場合, HNA を考慮する必要があるが, 遺伝性圧脆弱性ニューロパチーの鑑別も重要である。上・下肢の帯状疱疹の罹患後 (多くは 2～3 週後), 罹患した感覚神経と同じ運動神経の麻痺をきたすことがあるが (帯状疱疹後麻痺), NA と臨床的に類似する点

も多い。NA における帯状疱疹ウイルスの関与については, 今後検討されるべき点と考えられる。

NA の認知と理解を高め, 早期診断の一助となることを期待して, 筆者らは厚生労働科学研究費補助金・慢性の痛み対策研究事業「難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究」班として, 本症の簡便な臨床診断ガイドラインの試案を作成した¹¹⁾ (Table)。関連学会での論議と承認を経て公表することを予定している。

X. 予 後

従来は予後良好とされていたが、実際には疼痛や麻痺の残存も多く、雇用や日常生活に深刻な影響をもたらしていることが報告されており、運動機能予後は必ずしも良好ではない²⁹⁾。INA 患者 39 例の 3 年間以上の観察では、69.4%に軽度、13.9%に中等度、2.8%に重度の麻痺が残存し、完全回復は 4.1% (2 例) のみであり、22.3%は働くことができず、36.8%は転職する必要があった。また、初回発作から 6 年以内の再発率は 26.1%であった¹⁰⁾。自験例においては、典型例に該当する患者に比して、遠位筋罹患の優位な症例では回復が不良な傾向がみられる。

XI. 治 療

確立された治療法はないが、免疫介在性の炎症プロセスの関与が示唆されていることを念頭に、経験的に行われることが多い。1つの観察的研究において、発症 4 週間以内の経口プレドニゾロンの投与により疼痛が軽減され、筋力の回復が促される可能性が示されている³⁰⁾。ステロイドパルス療法や経静脈的免疫グロブリン療法などを行い、良好な経過を得たとする症例報告が散見されるが^{24-26,31)}、有効性に関しては検証されていない。急性期の疼痛緩和には非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やオピオイド系鎮痛薬を用いる。リハビリテーションも必須である。

おわりに

急性期の患者をいかに見出すかが 1つの課題と考えられる。本疾患への認知、理解を広めることに加えて、診断に有用な検査指標を見出すことが必要である。前述の STIR-MRI 所見に関しては多数例において、また発症ごく初期の患者を含めた検討を行う必要がある。もう 1つの課題は、治療法の確立である。比較的共通の臨床像を有する本症の典型例は、病態の解明や治療法の検討において特に注目すべき一群である可能性がある。

文 献

- 1) Burnard ED, Fox TG: Multiple neuritis of the shoulder girdle. *N Z Med J* 41: 243-247, 1942
- 2) Spillane JD: Localised neuritis of the shoulder girdle. *Lancet* 245: 532-535, 1943
- 3) Turner JW: Acute brachial radiculitis. *Br Med J* 2: 592-594, 1944
- 4) Parsonage MJ, Turner JW: Neuralgic amyotrophy: the shoulder-girdle syndrome. *Lancet* 1: 973-978, 1948
- 5) Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, Nicolosi A: Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota, 1970-1981. *Ann Neurol* 18: 320-323, 1985
- 6) MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD: The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 123(Pt 4): 665-676, 2000
- 7) Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW: Natural history of brachial plexus neuropathy: report on 99 patients. *Arch Neurol* 27: 109-117, 1972
- 8) Magee KR, Dejong RN: Paralytic brachial neuritis: discussion of clinical features with review of 23 cases. *JAMA* 174: 1258-1262, 1960
- 9) Cruz-Martínez A, Barrio M, Arpa J: Neuralgic amyotrophy: variable expression in 40 patients. *J Peripher Nerv Syst* 7: 198-204, 2002
- 10) van Alfen N, van Engelen BG: The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 129: 438-450, 2006
- 11) 池田修一: 腕神経叢炎の病態と治療. *臨床神経* 53: 969-973, 2013
- 12) Feinberg JH, Radecki J: Parsonage-turner syndrome. *Hss J* 6: 199-205, 2010
- 13) van Alfen N: Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy. *Nat Rev Neurol* 7: 315-322, 2011
- 14) Suarez GA, Giannini C, Bosch EP, Barohn RJ, Wodak J, et al: Immune brachial plexus neuropathy: suggestive evidence for an inflammatory-immune pathogenesis. *Neurology* 46: 559-561, 1996
- 15) van Alfen N, Gabreels-Festen AA, Ter Laak HJ, Arts WF, Gabreels FJ, et al: Histology of hereditary neuralgic amyotrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 445-447, 2005
- 16) Ueda M, Kawamura N, Tateishi T, Sakae N, Motomura K, et al: Phenotypic spectrum of hereditary neuralgic amyotrophy caused by the *SEPT9* R88W mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 94-96, 2010
- 17) van Alfen N: The neuralgic amyotrophy consultation. *J Neurol* 254: 695-704, 2007
- 18) Stogbauer F, Young P, Kuhlenbaumer G, De Jonghe P, Timmerman V: Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology* 54: 546-551, 2000
- 19) Laccione F, Hannibal MC, Neesen J, Grisold W, Chance PF, et al: Dysmorphic syndrome of hereditary

- neuralgic amyotrophy associated with a *SEPT9* gene mutation: a family study. *Clin Genet* **74**: 279-283, 2008
- 20) Dunn HG, Daube JR, Gomez MR: Heredofamilial brachial plexus neuropathy (hereditary neuralgic amyotrophy with brachial predilection) in childhood. *Dev Med Child Neurol* **20**: 28-46, 1978
- 21) Kuhlenbäumer G, Hannibal MC, Nelis E, Schirmacher A, Verpoorten N, et al: Mutations in *SEPT9* cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet* **37**: 1044-1046, 2005
- 22) Collie AMI, Landsverk ML, Ruzzo E, Mefford HC, Buysse K, et al: Non-recurrent *SEPT9* duplications cause hereditary neuralgic amyotrophy. *J Med Genet* **47**: 601-607, 2010
- 23) Landsverk ML, Ruzzo EK, Mefford HC, Buysse K, Buchan JG, et al: Duplication within the *SEPT9* gene associated with a founder effect in North American families with hereditary neuralgic amyotrophy. *Hum Mol Genet* **18**: 1200-1208, 2009
- 24) Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, Kusunoki S: Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. *J Neuroimmunol* **238**: 107-109, 2011
- 25) Naito KS, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, et al: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairment of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med* **51**: 1493-1500, 2012
- 26) 野本信篤, 紺野晋吾, 村田眞由美, 中空浩志, 根本 博, 他: 抗 GT1a 抗体陽性であった神経痛性筋萎縮症の 1 例. *臨床神経* **50**: 415-417, 2010
- 27) Flaggman PD, Kelly JJ Jr: Brachial plexus neuropathy: an electrophysiologic evaluation. *Arch Neurol* **37**: 160-164, 1980
- 28) Lo YL, Mills KR: Motor root conduction in neuralgic amyotrophy: evidence of proximal conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **66**: 586-590, 1999
- 29) van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG: Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil* **90**: 435-439, 2009
- 30) van Eijk JJ, van Alfen N, Berrevoets M, van der Wilt GJ, Pillen S, et al: Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**: 1120-1124, 2009
- 31) 川村眞弓, 石川奈々, 坂本光弘: 神経痛性筋萎縮症 — 自験例 89 例の解析. *末梢神経* **25**: 77-83, 2014

BRAIN and NERVE 66(12): 1421-1428, 2014 *Topics*

Title **Neuralgic Amyotrophy**

Authors Kazuhiro Fukushima^{1)*}, Shuichi Ikeda²⁾

¹⁾Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan; ²⁾Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

*E-mail: fukushima-k@umin.ac.jp

Abstract Neuralgic amyotrophy (NA) is a distinct peripheral nervous system (PNS) disorder characterized by sudden attacks of neuropathic pain, usually in a unilateral upper extremity, and patchy paresis with atrophy in the glenohumeral muscles. The lesion sites of NA are commonly considered to be upper brachial plexus (BP) and/or individual branches of the BP. The cause of NA remains unknown. Some evidence suggests a complex pathogenesis in NA that includes predisposition and susceptible PNS structures, and it can be triggered by infection, trauma, and strenuous exercise. NA is considered to be broad and encompasses a spectrum of atypical presentations, including involvement of the lower part of the BP, isolated nerves (anterior interosseous nerve or posterior interosseous nerve), or lumbosacral plexuses. Functional prognosis of NA is less favorable than previously assumed; however, specific therapy for patients with NA remains to be established.

Key words **neuralgic amyotrophy, Parsonage-Turner syndrome, idiopathic brachial neuritis, brachial plexus**



Familial Clusters of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis

Satoshi Nozuma¹, Eiji Matsuura^{1*}, Toshio Matsuzaki², Osamu Watanabe¹, Ryuji Kubota², Shuji Izumo², Hiroshi Takashima¹

1 Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima city, Japan, **2** Department of Molecular Pathology, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima city, Japan

Abstract

Objective: HTLV-1 proviral loads (PVLs) and some genetic factors are reported to be associated with the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). However, there are very few reports on HAM/TSP having family history. We aimed to define the clinical features and laboratory indications associated with HAM/TSP having family history.

Methods: Records of 784 HAM/TSP patients who were hospitalized in Kagoshima University Hospital and related hospitals from 1987 to 2012 were reviewed. Using an unmatched case-control design, 40 patients of HAM/TSP having family history (f-HAM/TSP) were compared with 124 patients suffering from sporadic HAM/TSP, who were admitted in series over the last 10 years for associated clinical features.

Results: Of the 784 patients, 40 (5.1%) were f-HAM/TSP cases. Compared with sporadic cases, the age of onset was earlier (41.3 vs. 51.6 years, $p < 0.001$), motor disability grades were lower (4.0 vs. 4.9, $p = 0.043$) despite longer duration of illness (14.3 vs. 10.2 years, $p = 0.026$), time elapsed between onset and wheelchair use in daily life was longer (18.3 vs. 10.0 years, $p = 0.025$), cases with rapid disease progression were fewer (10.0% vs. 28.2%, $p = 0.019$), and protein levels in cerebrospinal fluid (CSF) were significantly lower in f-HAM/TSP cases (29.9 vs. 42.5 mg, $p < 0.001$). There was no difference in HTLV-1 PVLs, anti-HTLV-1 antibody titers in serum and CSF, or cell number and neopterin levels in CSF. Furthermore, HTLV-1 PVLs were lower in cases with rapid disease progression than in those with slow progression in both f-HAM/TSP and sporadic cases.

Conclusions: We demonstrated that HAM/TSP aggregates in the family, with a younger age of onset and a slow rate of progression in f-HAM/TSP cases compared with sporadic cases. These data also suggested that factors other than HTLV-1 PVLs contribute to the disease course of HAM/TSP.

Citation: Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, et al. (2014) Familial Clusters of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. PLoS ONE 9(5): e86144. doi:10.1371/journal.pone.0086144

Editor: Steven Jacobson, National Institutes of Health, United States of America

Received: June 6, 2013; **Accepted:** December 5, 2013; **Published:** May 6, 2014

Copyright: © 2014 Nozuma et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported by Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health Labour and Welfare and JSPS KAKENHI Grant Numbers 25293205 and 24133701. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: pine@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Introduction

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is characterized by slow progressive spastic paraparesis and positivity for anti-HTLV-1 antibodies in both serum and cerebrospinal fluid (CSF) [1,2]. Worldwide, at least 10–20 million people are infected with HTLV-1 [3]. However, although the majority of infected individuals remain lifelong asymptomatic carriers, approximately 2%–5% develop adult T-cell lymphomas [4,5] and another 0.25%–3.8% develop HAM/TSP [1,2]. Although the mechanisms underlying the development of HAM/TSP are not fully understood, several risk factors are closely associated with HAM/TSP. In particular, HTLV-1 proviral loads (PVLs) are significantly higher in HAM/TSP patients than in asymptomatic carriers and are also higher in genetic relatives of HAM/TSP patients than in non-HAM-related asymptomatic carriers [6]. Host genetic factors, including human leukocyte antigen (HLA) and non-HLA gene polymorphisms affect

the occurrence of HAM/TSP [7], indicating that HTLV-1 PVLs and genetic backgrounds may influence individual susceptibility to HAM/TSP. Although several reports of familial adult T-cell lymphoma have been published [8,9], to our knowledge, there is only one case report of patient with HAM/TSP having family history (f-HAM/TSP) [10]. Hence, little is known about the prevalence and character of f-HAM/TSP cases. In this study, the characteristic clinical and laboratory features of f-HAM/TSP cases are defined and compared with those of sporadic cases.

Methods

Ethics Statement

This study was approved by the Institutional Review Boards of Kagoshima University. All participants provided written informed consent.

Design

We used an unmatched case-control design to identify the phenotypic features of f-HAM/TSP. f-HAM/TSP cases were identified as patients with multiple family members suffering from HAM/TSP. Controls were defined as HAM/TSP patients who were not genetically related to other HAM/TSP patients.

Subjects

f-HAM/TSP cases were extracted from our database of individuals diagnosed with HAM/TSP in Kagoshima University Hospital and related hospitals from 1987 to 2012. Controls included consecutive patients with sporadic HAM/TSP who were evaluated in our department between January 2002 and June 2012. HAM/TSP was diagnosed according to the World Health Organization diagnostic criteria, and the updated criteria of Castro-costa Belem [11]. Clinical information was obtained from the medical records of patient attendance at our hospital. In other cases, clinical data were obtained from the clinical records of patients or directly from the referring clinicians. Clinical variables included sex, age, age of onset, and initial symptoms. Neurological disabilities were assessed using Motor Disability Grading (MDG), modified from the Osame Motor Disability Scale of 0 to 10, as reported previously [12]. Motor disability grades were defined as follows: 5, needs one-hand support while walking; 6, needs two-hand support while walking; and 7, unable to walk but can crawl. We used a different assessment for the subgroup of more than grade 6 because their disease state significantly interfered with their lifestyle and necessitated the use of wheelchairs in daily life. The subgroup of patients with rapid progression was defined by deterioration of motor disability by more than three grades within two years. Anti-HTLV-1 antibody titers in serum and CSF were detected using enzyme-linked immunosorbent assays and particle agglutination methods (Fijirebio Inc, Tokyo, Japan). HTLV-1 PVLs in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were assayed using quantitative PCR with the ABI PRISM 7700TM sequence detection system as reported previously [6].

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS-20 (SPSS, Chicago, Illinois). Statistical analyses were performed using parametric (t-test) and non-parametric tests (Mann-Whitney test) for continuous variables and χ^2 (Pearson χ^2 test/Fisher exact test) for categorical variables. Significant differences were then adjusted for potential confounders (age and sex) using multiple linear regression analysis. Survival was estimated according to the Kaplan-Meier method. The final endpoint was defined by a MDG score of 6. Patients with MDG scores of 6 almost wheelchair bound in daily life. The log rank test was used in Kaplan-Meier analyses. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Clinical characteristics of f-HAM/TSP

Of the 784 patients diagnosed with HAM/TSP between January 1987 and June 2012, 40 (5.1%) were f-HAM/TSP. The sex ratio was 33 males : 7 females. Of these 40 cases, 10 had parents or children (25.0%), 27 had siblings (67.5%), and three had other relatives (7.5%) diagnosed with HAM/TSP. Three individuals from one family were diagnosed with HAM/TSP, whereas only two individuals were diagnosed with HAM/TSP in all other families. In f-HAM/TSP cases, the age of onset was earlier (41.3 vs. 51.6 years, $p < 0.001$), cases with rapid progression

were fewer (10.0% vs. 28.2%, $p = 0.019$), motor disability grades were lower (4.0 vs. 4.9, $p = 0.043$) despite longer duration of illness (14.3 vs. 10.2 years, $p = 0.026$), and time elapsed between onset and wheelchair use in daily life was longer (18.3 vs. 10.0 years, $p = 0.025$) compared with sporadic cases. Sex and initial symptoms did not differ significantly between f-HAM/TSP and sporadic cases (Table 1). Twelve patients of f-HAM/TSP, and 38 of the 128 sporadic cases reached endpoint MDG scores of 6. Significant differences were then adjusted for potential confounders (age and sex) using multivariate analysis. Age of onset, duration of illness, MDG scores, and time elapsed between onset and wheelchair use in daily life remained significantly different after multivariate analysis (Table 1). The proportion of patients with rapid progression did not differ significantly between the groups, although there was a trend toward a higher proportion in sporadic cases. Kaplan-Meier analyses revealed that approximately 30% of both f-HAM/TSP and sporadic cases needed a wheelchair in daily life in 15 years after onset, and approximately 50% of patients from both groups needed it in 20 years after onset (Figure 1). Although sporadic patients needed wheelchairs earlier in most cases, the difference in the ratio of the patients with MDG score above six was not statistically significant between the groups. Finally, we compared differences in the age of onset between parent-child and sibling cases in f-HAM/TSP cases. Age of onset in parent-child f-HAM/TSP cases was significantly younger than that in sibling f-HAM/TSP cases (29.9 ± 10.0 vs. 45.1 ± 13.0 years, $p = 0.002$).

Laboratory parameters and PVLs in f-HAM/TSP cases

Protein levels in CSF were significantly lower in f-HAM/TSP cases than in sporadic cases (29.9 vs. 42.5 mg/dl, $p < 0.001$). This difference in CSF protein level remained significant after multivariate analysis. Anti-HTLV-1 antibody titers in serum and CSF, and cell numbers and neopterin levels in CSF were not significantly different between two groups. Moreover, HTLV-1 PVLs did not differ significantly. (Table 2).

Clinical and laboratory findings in patients with rapid disease progression

Previous studies suggest that an older age of onset is associated with rapid disease progression. Similar findings are found in the present study. The percentage of rapid progression tended to increase with older age of onset in both f-HAM/TSP and sporadic groups (Figure 2). We compared the characteristics of 124 sporadic HAM/TSP patients with rapid and slow progression who were admitted to Kagoshima University Hospital in series during the last 10 years (Table 3). Patients with rapid progression were significantly older at onset than those with slow progression (62.3 vs. 47.4 years, $p < 0.001$), although sex and initial symptoms did not differ significantly between rapid and slow progression groups. However, the time elapsed between onset and wheelchair use in daily life was markedly shorter among patients with rapid progression (1.5 vs. 14.4 years, $p < 0.001$). Cell numbers, protein levels, and anti-HTLV-1 antibody titers in CSF were significantly higher in patients with rapid progression than in those with slow progression (11.6 vs. 3.2, $p < 0.001$; 55.3 vs. 36.7 mg/dl, $p < 0.001$; 1,251 vs. 416, $p < 0.014$, respectively). Interestingly, HTLV-1 PVLs were significantly lower in patients with rapid progression than in those with slow progression (370 vs. 1,245 copies, $p < 0.001$). Furthermore, we compared the differences between women and men in patients with rapid progression because the reason remains unknown why HAM/TSP is common in female