

## スモン病罹患後長期間を経過した患者における体性感覚誘発電位の上下肢の比較

里宇 明元 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

田代 祥一 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

辻川 将弘 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

高橋 修 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

川上 途行 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

水野 勝広 (慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室)

### 研究要旨

【目的】体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potential : SEP) は、神経疾患における感覚機能の客観的指標として有用である。スモン (Subacute Myelo-Optic Neuropathy : SMON) 病は、末梢神経並びに脊髄の障害が重要な特徴で、その主たる症状の一つとして下肢優位の感覚障害を有し、SEP の異常も報告されている。しかし、罹患後長期間経過した患者において、SEP がどのような特徴を呈するようになるかは明らかではなかった。本研究では、スモン病患者 4 名に於いて上下肢の SEP を比較し、その特徴を高年齢者の正常値と比較することを目的とした。

【方法】対象はスモン病患者 4 名であり、糖尿病の罹患はない。平成 29～31 年度の年次健診を目的に、当院を受診した際に上下肢の SEP を評価した。上肢は正中神経、下肢は脛骨神経で評価した。

【結果】高年齢者正常値測定例と比較して、スモン病患者では身長が有意に低かった。上肢 SEP では、スモン病患者と高年齢者の正常値との比較で各パラメータは同等であった。症例ごとにみると、下肢 SEP で、軽度の表在/深部知覚障害を有する症例 1 名で peak の導出が困難であった。さらに潜時の遅延を認められた症例が 1 例認められた。導出可能例の症例でパラメータを平均、比較すると、脳卒中罹患高年齢者の健側値との明らかな差異は認められなかった。

【結論】下肢 SEP にてにおいて導出が不良な症例が多く認められたものの、高年齢者正常値との差という点からは上下肢での明らかな差異は検出できなかった。症例数を増やした検討が必要であると考えられる。

### A. 研究目的

スモン (亜急性脊髄視神経ニューロパチー, Subacute myelo-optic neuropathy : SMON) は、腹部症状が先駆し、神経症状として両足のしびれ感 (異常知覚、脱力感) を発症、その後その症状が上行して歩行障害や視力障害などを引き起こすとされている。その中でも下肢に強くみられる異常感覚は特徴的であり、体性

感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential : SEP) 検査は、臨床所見とよく相関する客観的な検査指標として用いられる。特に臨床的に利用可能な行動学的指標の信頼性や再現性は一般的に低いと考えられており、SEP やニューロイメージングなどの客観的指標を組み合わせることで、感覚機能を評価すべきであることがシステムティックレビューなどで推奨され

ている<sup>1,2,3)</sup>。スモン患者においても、発症後十数年経過した患者における SEP を調べた研究は多く存在し、感覚機能指標との良い相関が明らかにされている（藤原ら 1990 年、千野ら 1990 年）。加えて、我々の研究室でも、行動学的指標と SEP について、長期間経過した患者での関係性を調べ、同様の結果を報告してきた（水野ら 2017 年、辻川ら 2018 年）。上下肢での SEP の違いと障害像を比較するためには、生活歴や既往歴等で比較可能な同一個人で検討することが必要である。しかしながら、我々の先行研究では上下肢の比較は行っておらず、このような超慢性期患者での SEP が、上下肢でそれぞれどのような変化を示し、感覚障害とどのような関係を呈するようになるのかは十分に明らかではなかった。そこで今回我々は、スモン患者の SEP を上下肢で比較し、高齢者正常値と対比することで、スモン病罹患後長期間を経過した患者の感覚障害の性質を明らかにすることを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

本研究の対象は、スモンの既往を有する 20 歳以上の男女で、平成 29 年から 31 年度に「厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業 スモンに関する調査研究班」が行っているスモン検診のため、慶應義塾大学病院リハビリテーション科を受診した患者のうち、研究内容を理解し、インフォームドコンセントが得られたものとした。ペースメーカーや点滴などのカテーテル挿入中の患者、高次脳機能障害や精神疾患などのため指示理解が十分にできない患者は除外した。本研究では、スモン患者 4 名のデータを用いた。スモン現状調査個人票から年齢・性別・病歴などの臨床情報を収集するとともに、SEP 検査を行い、上下肢での比較を行った。高齢者における正常値は存在しないため、その他のいかなる神経疾患や糖尿病をも有しない 80 歳以上の初発の片側脳卒中患者 40 名（男性 20 名、女性 20 名）の非麻痺側での SEP 検査の結果を対照として用いた。

SEP 導出には、Neuropack X1（日本光電社、東京）を使用した。SEP 刺激は、経皮的電気刺激として持続時間 0.2ms の矩形波を用い、筋収縮が得られ始め

る程度の弱い刺激強度とした。上肢に関しては正中神経を手関節部にて、下肢に関しては脛骨神経を足関節部にて刺激を加えた際の頭皮上電極から導出される脳波反応を用いた。覚醒度や姿勢などの左右差へ与える影響を最小限にするために左右交互刺激を各 2.1Hz にて加え、各刺激に対しての、C-spinal, Cp-contra, Fc, Cp-ipsi の 4 チャンネル同時記録を行った。探查電極として C5s, C3', C4', F3, F4 を用いた。基準電極としては、A1 + A2 を用いた。いずれの電極も皿型円盤電極を用いて、インピーダンスはいずれも 2K 以下を保つようにした。周波数応答：2-2,000 Hz、分析時間：-10-90 ms (190 ms) に設定した。左右それぞれ 500 回の平均加算法を用いて波形を定めた。これを 2 試行実施した。またアーチファクト自動除去法を利用した。

上肢評価項目としては、N9（上腕神経叢入口由来）・N11（脊髄入口、脊髄後索由来）・N13（上部頸髄由来）・P14（内側毛帯由来）・N18（視床より尾側由来）・N20（第一体性感覚野由来）の頂点潜時を用いた。また下肢評価項目としては N19（脊髄由来）・N28（視床より尾側由来）・N31（第一体制感覚野由来）の頂点潜時を用いた。なお、脳卒中高齢者健側値は、P28 は計測されていない。

統計学的解析として、潜時に関して繰り返しのある一元配置分散分析と、post-hoc 解析をマン・ホイットニー検定にて実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に完全に依拠する形で、立案・計画されている。さらに慶應義塾大学医学部倫理委員会にて、審査の上、承認を受けて実施された（承認番号：20170119）。組み入れの際、患者に対して、インフォームドコンセントを行い、文書による同意を得ている。匿名化には倫理委員会の承認を得た方法で、十分な配慮を行っている。

## C. 研究結果

表 1 に各スモン後遺症者の後遺症背景と、SEP の概要を記している。スモン罹患後の期間は、 $47.0 \pm 4.5$  年であった。いずれの症例も感覚障害は下肢のみに認められていた。SEP については、4 名中 2 名で上下肢の波

表 1

症例	罹病期間	触覚	痛覚	振動覚	異常知覚	SEPの上下肢比較
A	46年	中等度	軽度	軽度	軽度	上下肢とも正常範囲内
B	43年	中等度	中等度	重度	中等度	上肢正常、下肢潜時延長
C	52年	重度	重度	重度	軽度	上肢正常、下肢導出不可
D	54年	なし	なし	軽度	中等度	上下肢とも潜時延長

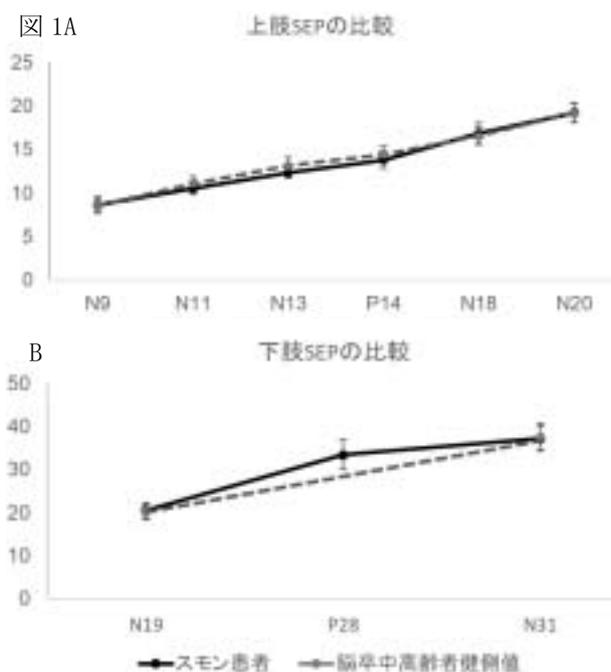


図 1

形の出現に乖離が認められた。下肢のみで SEP の異常を認めた 2 例では、複数の感覚モダリティにおいて中等度から重度の障害が認められていた。上下肢で差異を認めなかった症例では、感覚障害はなしから中等度にとどまっていた。感覚障害の程度が SEP の異常と関係している可能性が示唆された。

次に、上下肢 SEP ; の各頂点 (上肢では N9・N11・N13・P14・N18・N20、下肢では N19・N31) をそれぞれ高齢者正常値と比較した (図 1A, B)。なお、身長は高齢者正常値測定例では  $154.7 \pm 8.2$  cm、スモン病患者では  $147.0 \pm 10.7$  cm であった。各潜時は、分散分析でも post-hoc 解析でも、両者に有意差は検出されなかった。

#### D. 考察

本研究では、罹病後平均 47 年を経過したスモン病患者 4 例中 2 例で下肢における SEP 異常を認めたが、平均した値自体は高齢者正常値と同等であった。理由としては、1 例は導出困難だったために平均値に反映されていないことが影響していると考えられる。また、高齢者正常値測定例において身長が有意に高かったことが挙げられる。これらのことから、スモン病患者の下肢 SEP 潜時は、高齢者正常値よりも遅延していると判断した方が妥当な可能性がある。

また SEP 波形は、下肢の感覚障害が重度の症例で下肢で導出困難であったり、下肢で潜時の遅延が明らかであったりしており、感覚障害の重症度をよく反映している可能性が考えられた。こうした下肢での異常が認められた症例でも、上肢の感覚障害は軽微から軽度までにとどまっており、上肢の SEP は正常範囲内であった。すなわち、スモン病患者における SEP は、上下肢で独立した変化を呈しており、感覚障害の分布や程度と関係して低下する可能性があると考えられた。

本研究は、同じ患者群で罹病後早期、慢性期、超慢性期の SEP を比較しているわけではないため、経時的変化に関する正確な評価は困難であるものの、これまでの比較的罹病期間の短い患者群を対象とした報告では、中枢性潜時ほど遅延しやすいことが示されている。本研究の結果とは一致しない結果であるが、症例数が少ないためさらなる検討が必要である。

本研究の限界として、まずスモン対象患者数が少ないことが挙げられる。すなわち、スモン患者全体を反映できていない。このことから、各検査結果の関係性の検討が困難である。次に、対照群にかかる諸問題が挙げられる。身長差があったことに加えて、明らかな糖尿病罹患症例は除外されていたものの、脳卒中を発症する程度の背景を有するため、何らかの障害を合併している可能性が否定できないといえる。これらのことから、スモン病による SEP の異常をさらに明らかにするためには、神経伝導速度検査、中枢伝導時間等の別の手法を組み合わせるなどすることが有用かもしれない。

## E. 結論

本研究では、上下肢の SEP の比較で、下肢の方が上肢よりも重度に障害されている可能性が示唆された。潜時の比較では、上下肢とも正常値との間に差異は認めなかったが、下肢は導出困難例を含み、また身長の影響をより大きく受けると考えられることから、上下肢で差がないとすることはできないと考えられた。すなわち、スモン病患者における SEP は、感覚障害の分布や程度と関係して低下する可能性がなお否定できない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

本研究の結果は、現在のところ論文発表には至っていない。

### 2. 学会発表

本研究の結果は、現在のところ論文発表には至っていない。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に付随した、知的財産権の出願・登録は存在しない。

## I. 文献

- 1) Kessner SS, Bingel U, Thomalla G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. *Topics in stroke rehabilitation*. 2016 Apr; 23 (2): 136-146.
- 2) Schabrun SM, Hillier S. Evidence for the retraining of sensation after stroke: a systematic review. *Clinical rehabilitation*. 2009 Jan; 23 (1): 27-39.
- 3) Meyer S, De Bruyn N, Lafosse C, Van Dijk M, Michielsen M, Thijs L, et al. Somatosensory Impairments in the Upper Limb Poststroke: Distribution and Association With Motor Function and Visuospatial Neglect. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016 Sep; 30 (8): 731-42.
- 4) 豊倉康夫, 幸原伸夫, 名倉博史, 他: 体制感覚誘発電位を用いた中枢及び末梢知覚伝検査の加齢による影響について. 厚生省特定疾患スモン調査研究班 昭和 60 年度研究報告書 1986 ; 181-186.

5) 藤原哲司: スモンの末梢神経障害 電気生理学的側面から. 厚生省特定疾患スモン調査研究班 平成元年度研究報告書 1990 ; 563-567.

6) 里宇明元, 水野勝弘, 辻川将弘, 他: スモン患者における四肢感覚障害の定量的評価の試み. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 29 年度研究報告書 2018 ; 166-170.

7) 里宇明元, 水野勝弘, 辻川将弘, 他: スモン患者における四肢感覚障害の定量的評価の試み (第 2 報). 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 30 年度研究報告書 2019 ; 125-131.