



## Clinical utility of repetitive nerve stimulation test in differentiating multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy

渡部, 俊介

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8388号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477814>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## 学位論文の内容要旨

Clinical utility of repetitive nerve stimulation test in differentiating multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy

多発性運動ニューロパシーと進行性筋萎縮症の鑑別における反復刺激試験の臨床的有用性

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
脳神経内科学  
(指導教員: 松本理器教授)

渡部 俊介

### 〈序論〉

多発性運動ニューロパシー(Multiple motor neuropathy: MMN)は感覚障害を伴わない上肢筋力低下を呈し、神経伝導検査で伝導ブロックを認めることを特徴とする。進行性筋萎縮症(Progressive muscular atrophy: PMA)は進行性の下位運動ニューロン徵候を呈する疾患であり、結論は出でていないものの筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の一病型とする考えが主流である。伝導ブロックを検出できれば両疾患の鑑別は容易だが、MMN の 40%では伝導ブロックを認めないため鑑別が困難な場合がある。

MMN は免疫グロブリン大量療法(Intravenous immunoglobulin therapy: IVIg)が奏功するが、PMA に対しては効果がない。91 例の PMA の報告では後に 22%が上位運動ニューロン徵候を呈して ALS の診断となり、PMA の剖検の報告では 50%に錐体路の変性を認めた。従来の診断基準では ALS の診断にはならないが、2019 年に制定された Gold Coast criteria を用いると ALS の診断となる。そのため現在において PMA は ALS の一病型として治療方針を検討する必要があり、疾患修飾療法や呼吸管理、栄養管理などの適応を考えなければならない。治療方針の異なる両疾患の早期鑑別は重要である。

ALSにおいて反復刺激試験(Repetitive nerve stimulation test: RNS)で漸減現象を呈することは 1959 年に Mulder らが報告して以来周知となっている。この RNS による漸減現象が頸椎症性筋萎縮症(Cervical spondylostatic amyotrophy: CSA)や平山病などの下位運動ニューロン徵候を特徴とした疾患と ALS との鑑別に有用であるとの報告がある。MMN との鑑別に同検査を用いた報告はこれまでない。そこで我々は MMN における RNS の反応性及び RNS が MMN と PMA の鑑別に有用かを検討した。

### 〈方法・結果〉

2013 年から 2021 年に当院を受診した MMN 患者 10 例、PMA 患者 10 例を対象とし、RNS の結果を後方視的に抽出した。MMN の診断は EFNS/PNS criteria を用いて行った。PMA には公式の診断基準が存在しないため、PMA を対象とした Vlam らの研究で使用された診断基準を用いて診断した(18 歳以上の運動ニューロン疾患の家族歴のない例で、臨床的もしくは針筋電図検査で下位運動ニューロン徵候が証明され、感覚障害や上位運動ニューロン徵候を呈さず、他疾患が除外されている)。

RNS は 3 Hz の低頻度刺激で施行され、漸減現象のペーセンテージ(Decrement percentage)は base-to-peak で測定した一回目刺激の Compound muscle action potential (CMAP)振幅から 4 回目もしくは 5 回目刺激の CMAP 振幅の低下率と定義した。AAEM Quality Assurance Committee の基準に基づき、10%を超える Decrement percentage を異常な漸減現象と定義した。尺骨神経(小指球筋導出)、副神経(僧帽筋導出)の結果を抽出した。

統計解析に関しては、尺骨神経と副神経それぞれにおいて Decrement percentage と CMAP 振幅を Mann-Whitney U test で、異常な漸減現象の出現頻度を Fisher の正確確率

検定で検討した。また機序の検討のため、萎縮筋では Decrement percentage が大きくなるという知見に基づき Decrement percentage と CMAP 振幅の相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。統計解析は GraphPad Prism8.0 を用いて行い、 $p<0.05$  を有意と定義した。

MMN 群の平均年齢は 50.7 歳(標準偏差 11.4)、女性は 5 名(50%)であり、PMA 群の平均年齢は 64.2 歳(標準偏差 15.1)であり女性は 5 名(50%)であった。MMN 群で罹病期間が有意に長かった(MMN,  $115.9\pm110.4$  months; PMA,  $26.1\pm15.1$  months,  $p<0.01$ )。MMN 群は全例(10/10)で IVIg 投与が奏効しており、PMA 群では 9 例で投与され全例で改善を認めなかった。

RNS は MMN 群では尺骨神経で 8 例、副神経で 9 例に施行されており、PMA 群では尺骨神経で 8 例、副神経は 10 例全例で施行されていた。尺骨神経では CMAP 振幅(MMN,  $5.2\pm2.7$  mV; PMA,  $4.6\pm0.9$  mV,  $p=0.56$ )、Decrement percentage(MMN,  $1.4\pm2.5\%$ ; PMA,  $3.5\pm1.7\%$ ,  $p=0.08$ )いずれも有意差を認めなかつた。10%を超える異常な漸減現象はいずれの群でも出現しなかつた。MMNにおいて伝導ブロックは 8 例中 5 例で認めた。有意差はつかなかつたが、伝導ブロックのある 5 例ではない 3 例に比べ CMAP 振幅が低く( $4.1\pm2.6$  vs  $7.2\pm2.0$ ,  $p=0.11$ )、Decrement percentage が高い( $2.5\pm2.2$  vs  $-0.5\pm2.0$ ,  $p=0.14$ )傾向にあつた。副神経では CMAP 振幅が PMA 群で有意に低く(MMN,  $6.1\pm2.3$  mV; PMA,  $3.4\pm0.7$  mV,  $p=0.03$ )、Decrement percentage は PMA 群で有意に高かつた(MMN,  $0.6\pm4.0\%$ ; PMA,  $10.3\pm6.5\%$ ,  $p<0.01$ )。10%を超える異常な漸減現象は MMN 群で 0 例であったのに對し、PMA 群では 6 例に認め有意に高頻度であった( $p=0.01$ )。また PMA 群における副神経では CMAP 振幅と Decrement percentage に有意な負の相関を認めた( $r=-0.74$ ,  $p=0.02$ )。

#### 〈考察〉

1959 年に Mulder らが報告して以来、ALSにおいて RNS で漸減現象を示すことは広く認識されている。PMA 単独における RNS を検討した報告はないが、CSA と ALS の鑑別を目的とした報告において PMA 群は ALS と同等かむしろそれ以上の漸減現象を呈しており、ALS と同様の傾向を持つと考えられる。

本研究では副神経において PMA 群で MMN 群に比し Decrement percentage が有意に高く、また異常な漸減現象を 6/10 と高頻度に認めた。この結果より、MMN と PMA の鑑別において副神経における異常な漸減現象の検出は PMA を強く示唆すると考えられる。対して尺骨神経(小指球筋導出)では有意差はつかず、尺骨神経における RNS は両者の鑑別には有用ではないと考えられた。

ALS における RNS での漸減現象出現の機序は完全には解明されていない。しかし本研究でも同様の傾向があつたように、ALS において萎縮筋や CMAP 振幅の低い筋でより大きな漸減現象が出現することから、運動神経の障害と再支配の繰り返しに伴う未熟な運動

神経の出現による接合部前からのアセチルコリン放出の不安定性が関与しているという説が主流である。同様に運動神経障害と再支配を繰り返す疾患であれば ALS でなくとも漸減現象を呈することがあるが、MMN では正中神経(77%)や尺骨神経(80%)などの遠位部の神経が障害されやすく、近位筋の障害は生じにくい。また ALS では理由は不明だが近位筋の方がより漸減現象が出現しやすい。そのため本研究では副神経において差が生じたものと考えられる。

逆に ALS において遠位筋では漸減現象の出現頻度が低く、特に小指球筋では Split hand の影響で漸減現象が生じにくいうことが報告されている。そのため小指球筋を用いた今回の検討では両疾患の間の漸減現象には有意な差は出現しなかつたものと考えられる。上記報告では ALS において母指球筋、第一背側骨間筋などは小指球筋に比し漸減現象が生じやすく、これらの筋を対象とすれば遠位筋でも MMN との鑑別に有用な可能性があり、今後の検討課題である。

#### 〈結語〉

本研究で、我々は MMN では PMA に比し漸減現象が生じにくことを示した。特に副神経における異常な漸減現象の出現は PMA をより示唆すると考えられ、両疾患の鑑別に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3179 号	氏名	渡部 俊介
論文題目 Title of Dissertation			Clinical utility of repetitive nerve stimulation test in differentiating multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy  多巣性運動ニューロパシーと進行性筋萎縮症の 鑑別における反復刺激試験の臨床的有用性
審査委員 Examiner			主査 篠山 隆司 副査 黒田 良祐 副査 酒井 長忠
(要旨は1,000字~2,000字程度)			

〈序論〉

多巣性運動ニューロパシー(Multiple motor neuropathy: MMN)と進行性筋萎縮症(Progressive muscular atrophy: PMA)はいずれも感覺障害のない筋萎縮、筋力低下を呈する疾患であり、両疾患の鑑別は困難な場合がある。

MMN は免疫グロブリン大量療法(Intravenous immunoglobulin therapy: IVIg)が奏効するが、PMA には効果がない。PMA は筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の一病型とする考え方方が主流となりつつあり、ALS としての治療を検討する必要がある。治療方針の異なる両疾患の鑑別は重要である。

ALSにおいて反復刺激試験(Repetitive nerve stimulation test: RNS)で漸減現象を呈することが知られており、この反応が頸椎症性神経根症などの疾患と ALS との鑑別に有用との報告がある。RNS が MMN と PMA の鑑別に有用かを検討した。

〈方法・結果〉

2013 年から 2021 年に当院を受診した MMN 患者 10 例、PMA 患者 10 例を対象とし、RNS の結果を後方視的に抽出した。

RNS は 3 Hz の低頻度刺激で施行され、base-to-peak で測定した一回目刺激の Compound muscle action potential (CMAP) 振幅から 4 回目もしくは 5 回目刺激の CMAP 振幅の低下率を Decrement percentage と定義した。また 10% を超える Decrement percentage を異常な漸減現象と定義した。尺骨神経(小指球筋導出)、副神経(僧帽筋導出)の結果を抽出した。

統計解析は尺骨神経と副神経それぞれにおいて Decrement percentage と CMAP 振幅を Mann-Whitney U test で、異常な漸減現象の出現頻度を Fisher の正確確率検定で検討した。結果の考察のため、萎縮筋では Decrement percentage が大きいという知見に基づき Decrement percentage と CMAP 振幅の相関を Spearman の順位相関係数を用いて検討した。p<0.05 を有意と定義した。

MMN 群の年齢は  $50.7 \pm 11.4$  歳、PMA 群の年齢は  $64.2 \pm 15.1$  歳であった。MMN 群は全例で IVIg 治療が奏効し、PMA 群は 9 例で投与され全例で無効であった。

RNS は MMN 群では尺骨神経で 8 例、副神経で 9 例に施行され、PMA 群では尺骨神経で 8 例、副神経は 10 例全例で施行されていた。尺骨神経では CMAP 振幅(MMN,  $5.2 \pm 2.7$  mV; PMA,  $4.6 \pm 0.9$  mV, p=0.56)、Decrement percentage(MMN,  $1.4 \pm 2.5\%$ ; PMA,  $3.5 \pm 1.7\%$ , p=0.08) いずれも有意差はなかった。異常な漸減現象はいずれの群でも出現しなかった。副神経では CMAP 振幅が PMA 群で有意に低く(MMN,  $6.1 \pm 2.3$  mV; PMA,  $3.4 \pm 0.7$  mV, p=0.03)、Decrement percentage は PMA 群で有意に高かった(MMN,  $0.6 \pm 4.0\%$ ; PMA,  $10.3 \pm 6.5\%$ , p<0.01)。異常な漸減現象は MMN 群で 0 例に対し、PMA 群では 6 例に認め有意に高頻度であった(p=0.01)。また PMA 群の副神経では CMAP 振幅と Decrement percentage に有意な負の相関を認めた( $r = -0.74$ , p=0.02)。

〈考察〉

本研究では副神経において PMA 群で MMN 群に比し Decrement percentage が有意に高く、また異常な漸減現象も有意に高頻度であった。MMN と PMA の鑑別において副神経における異常な漸減現象の検出は PMA を示唆すると考えられる。

ALS における漸減現象の機序は未解明だが、運動神経の軸索障害と再支配の繰り返しに伴う未熟な運動神経の出現による接合部前からのアセチルコリン放出の不安定性が原因とする説が主

流である。この説は本研究でも同様の傾向を認めたように CMAP 振幅の低い筋でより Decrement percentage が大きいことに支持されており、漸減現象は施行神経の軸索障害の程度に依存すると考えられる。MMN は遠位筋が障害されやすく、近位筋の障害は生じにくい。また ALS では機序は不明だが近位筋で漸減現象が出現しやすい。そのため本研究では副神経で両疾患の間に差が生じたものと考えられる。

（結語）

本研究で MMN では PMA に比し神経筋接合部異常が乏しいと考えられた。副神経における異常な漸減現象の出現は PMA を示唆し、両疾患の鑑別に有用と考えられる。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。