

学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 渡辺 大祐

横浜市立大学大学院医学研究科医科 神経内科学・脳卒中医学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション科学 教授 中村 健

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 神経解剖学 教授 船越健悟

副査 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経外科 准教授 坂田勝巳

博士の学位論文審査結果の要旨

Ultrasonographic evaluation reveals thinning of cervical nerve roots and peripheral nerves in spinal and bulbar muscular atrophy

(球脊髄性筋萎縮症による頸部神経根と末梢神経萎縮の検出における末梢神経超音波検査の有用性)

【序論】従来、末梢神経は画像的に評価することが難しい臓器の一つであり、日常臨床においては主に神経学的診察、電気生理学的検査、神経生検によってその病態が評価されてきた。近年の超音波診断装置の進歩により末梢神経を高解像度で描出することが可能となり、その臨床応用が増加しつつある。本研究では、超音波検査を用いて球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) 患者群の末梢神経幹横断面積 (cross-sectional area: CSA) を測定し、ALS 患者群と比較し、両群間における差異と末梢神経超音波検査の有用性について検討した。

【対象と方法】SBMA は遺伝子検査により確定され、リュープロレリン未投与であった 11 症例 (66.8 ± 12.5 歳) を対象とした。ALS は EL Escorial ALS criteria または Awaji ALS criteria において “definite” または “probable” の基準を満たす男性 9 症例 (62.1 ± 17.5 歳) を対象とした。各症例に対し、(1) Medical Research Council (MRC) sum score と ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R) score による臨床的評価を実施した。(2) 電気生理学的評価として、nerve conduction study (NCS)による複合筋活動電位 (compound motor action potential: CMAP) 振幅と感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) 振幅を、正中神経と尺骨神経で評価した。また運動単位数推定 (motor unit number estimation: MUNE) を母指球筋で評価した。(3) さらに片側の頸部神経根と上肢の正中神経、尺骨神経において超音波を用いて末梢神経 CSA を評価した。測定部位毎に得られた CSA について、SBMA 群と ALS 群の比較を行った。また受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic: ROC) 曲線を用いて SBMA と ALS を鑑別するカットオフ値を求めた。

【結果】(1)MRC sum score と ALSFRS-R score には、SBMA 群と ALS 群の間に有意な差は認められなかった。その他の臨床的特徴として、発症からの罹病期間は SBMA 群の方が、ALS 群よりも有意に長かった。(2) NCS における CMAP 振幅は、SBMA 群よりも ALS 群で有意に小さかった。一方、SNAP 振幅は、ALS 群よりも SBMA 群で有意に小さかった。また MUNE の結果は SBMA 群と ALS 群の間に有意な差を認めなかった。(3) 超音波検査で得られた CSA 値は、C6, C7 頸部神経根と、正中神経上腕部、前腕部と、尺骨神経上腕部において、ALS 群よりも SBMA 群の方が有意に縮小していた。ROC 曲線を用いた解析では、CSA 値で ALS から SBMA を鑑別する診断能として area under the curve (AUC) が高い順に、正中神経上腕部、C6 神経根、尺骨神経上腕部であった。

【考察】超音波を用いた評価によって、SBMA 患者の末梢神経は ALS 患者よりも萎縮していることが示

された。過去の報告において ALS 患者の末梢神経は健常者よりも萎縮していることが示されているため、SBMA 患者の末梢神経も健常者より萎縮していると推測された。今回の検討において臨床的な筋力低下は SBMA 群と ALS 群で同程度であり、電気生理学的検査で評価した運動ニューロン障害の程度も SBMA 群は ALS 群より高度ではなかった。従って SBMA 群に認められた末梢神経萎縮の原因は、運動ニューロン減少だけではなく、一次感覚ニューロンの減少や、長期の罹病期間が影響している可能性が考えられた。

学位論文審査にあたり上記内容について、研究報告の説明が行われた後、以下の質疑応答がなされた。

坂田副査からの質疑応答

1. 病期による変化、経時的な変化は未解明なのか。

申請者応答：今のところ十分な検討がなく、はっきりとした知見は得られていない。今後の重要な研究課題と考えている。

2. 筋力に左右差のある SBMA 症例では、筋萎縮と CSA に相関が認められるのか。つまり筋萎縮が強い側で CSA が縮小しているという所見はあるか。

申請者応答：今回の検討では筋容積の指標として神経伝導検査 (NCS) における CMAP 振幅（動員可能な筋線維数と相関）を用いたが、NCS は筋力低下の優位な一側上肢にしか施行しなかったため、対側との比較データを持ちあわせていない。超音波検査を両側で施行した症例の印象としては、筋力低下が強い側で CSA 値がより縮小するような傾向は明らかではなかった。これは、SBMA での筋力低下、筋萎縮は ALS に比べて左右差が軽度であることに対応していると考えられるが、ご指摘のように、SBMA、ALS ともに両側で CMAP と CSA の関係を明らかにすることは重要と思われる。

3. ALS, SBMA の鑑別ツールとして超音波検査は現時点でどの程度の意義があるか。

申請者応答：一般臨床においては ALS と SBMA の鑑別は病歴聴取や感覚障害の有無をふくむ神経学的診察、および遺伝子診断で可能であり、超音波検査は補助的な役割に留まる。しかし、軽度の筋力低下のみで自覚症状に乏しい発症早期の症例の鑑別には非侵襲的で有用なツールとなる可能性がある。

船越副査からの質疑応答

1. ALS と SBMA における感覚神経障害程度の違いが CSA の有意差につながったのであれば、前腕部の CSA に有意差が出にくかったのはなぜか。

申請者応答：CSA の測定精度の問題であると考えている。既報告でも、上腕部に比べて前腕部の CSA 測定は信頼性が低いことが示されている。別の理由として、運動神経や感覚神経の変性・脱落のみならず、神経幹内の結合組織の割合が前腕部で高いことが神経幹全体の CSA 値に影響を及ぼし、有意差が出なかった可能性も考えられる。

2. 超音波機器の性能が向上すれば CSA 測定の信頼性も向上するか. 測定方法の改善も課題になるか.

申請者応答：そのように考えている. 本検討では 18MHz のプローブを用いたが, 現在は一般臨床においても 24MHz 以上のプローブも使用可能になりつつあり, さらに高い解像度で末梢神経が描出可能になっている. 測定方法の問題点としては, 神経幹内の結合組織の割合が多いと神経上膜の高エコー輝度の境界が不明瞭になるため, その最内側をトレースして測定する現在の CSA 測定方法では誤差が大きくなる可能性がある.

3. 前腕内側皮神経や上腕内側皮神経のような感覚神経が主成分の皮神経をターゲットにすることは可能か.

申請者応答：上記の神経は描出可能であり, 検討対象とすることも可能と考える. ただし本検討における CSA の測定精度は 0.1mm^2 であり, 1.0mm^2 程度の細かな神経の評価においては測定誤差が大きくなることが予想されるため, 今後の超音波機器の性能向上に依存すると考えられる.

4. MUNE の単位は, また正常値はどの程度か.

申請者応答：CMAP 振幅同士の除算になるため, 単位はない. また正常値は文献によって多少の差があるが, 概ね 150-300 程度とされている.

中村主査の質疑応答

1. 中間審査からの変更点は何か.

申請者応答：電気生理学的検査を加えた点, また健常群を省いた点が主な変更点となる.

2. 健常群を入れてもよかったのではないか.

申請者応答：ALS や SBMA 群と年齢を調整するには 60-70 歳代の健常者が不足していたため, 比較対照群とすることができなかった.

3. 健常者では高齢になるほど CSA が縮小するのか. 自験例の若年の健常者では ALS や SBMA に比べて明らかに CSA が大きかったのか.

申請者応答：年齢が上がるにつれて CSA が拡大傾向になることを示した報告がある. 一方で CSA は性別, 体格にも影響されるため, それらを考慮する必要もある. 本検討には入れていない自験例の健常群と SBMA 群との比較では有意な CSA 値の差を認めしたが, 健常群と ALS 群では有意差がみられなかった. 過去の報告においても健常群と ALS 群との間に有意差を認めたという報告と認めなかったとする報告があるが, いずれも例数が十分ではなく, より多数例の検討でなければ ALS における微小な CSA 縮小を証明することができないのではないかと考えられる.

4. 今回の検討では全ての超音波検査を一人の検者が行ったのか. その検者の信頼性は検討したか.

申請者応答：本検討の超音波検査は申請者が一人で行った. 検討に用いた CSA 測定の方法, 部位についての信頼性は過去の報告で十分に検証されている. また自験例の複数回の測定でも, 再現性を確認している.

5. 電気生理学的検査における CMAP 振幅測定と MUNE の違いは何か.

申請者応答: CMAP 振幅は神経を刺激した際に動員できる最大の筋線維数に比例するため, 運動ニューロン数が減少しても神経再支配が生じていると CMAP 振幅は低下しないことになる. 一方で MUNE は運動単位数を反映するため, 神経再支配が生じて運動ニューロン数が減少していれば低い値となる.

6. 臨床的な筋の機能は CMAP 振幅と MUNE のどちらに近くなるか.

申請者応答: CMAP 振幅に近くなると思われる.

7. CSA と相関しやすいのは CMAP 振幅と MUNE のどちらか. 神経再支配があると CSA 値に影響があり得るか.

申請者応答: 運動ニューロンの脱落が CSA 縮小を引き起こすとすれば, CSA と相関しやすいのは MUNE ではないかと思われる. また神経再支配は末梢神経遠位端で起こるため, 今回の検討に用いたような走行途中の末梢神経幹における CSA 値には影響しないのではないかと考えられる. しかし, ご指摘のように CSA と, CMAP 振幅や MUNE との関係を多数例で明らかにすることは, CSA の測定意義にも関わる重要な課題である.

8. ALS と SBMA 群の間で前腕部の CSA に有意差が得られにくかったのは, 神経が細いためか.

申請者応答: 尺骨神経においては上腕部のほうが前腕部よりも CSA が小さく, 神経が細いということになるが, 有意差は前腕部ではなく, 上腕部で示された. 既報告でも, 前腕部の CSA 測定は信頼性が比較的低いとされている. 前腕部では結合組織と考えられる神経幹内の高エコー輝度の割合が多いため, 同様に高エコー輝度を示す神経上膜の最内側をトレースする測定方法においては再現性が低下することが原因かもしれない.

9. ALS と SBMA で罹病期間が同程度であった場合, CSA の有意差がみられるか.

申請者応答: 本検討において罹病期間 5 年前後の症例が少数例ながら ALS と SBMA の両群に認められているため, それらの症例に限定すれば, 確かに両群間の CSA の差は縮まっている. 例数の問題で統計的な検討はできないが, SBMA 症例のほうが CSA 値は小さく, 同じ罹病期間においても, 感覚ニューロン脱落のため SBMA のほうがより CSA が縮小している可能性がある.

10. 今後の臨床応用の方向性についてどう考えているか.

申請者応答: 既報告の考察で, 軸索型ニューロパチーにおいては CSA 縮小が目立たないことから, CSA 縮小は ALS や SBMA など神経細胞脱落に伴うニューロパチーに特徴的な所見ではないかとする意見がある. ニューロパチー, ニューロノパチーを含む多くの疾患で超音波検査データを収集し, 病態による差異の知見を蓄積していくことで, 非侵襲的な末梢神経超音波検査を臨床診療において有用なツールとして確立していくことができると考えている.

以上の様に, 各質問にたいして適切な回答がなされていた. 本研究では, 超音波検査を用いて SBMA 患者群の末梢神経幹横断面積 (cross-sectional area: CSA) を測定し, ALS 患者群よりも CSA が縮小していることを

示した. SBAM 群の CAS 縮小の原因については, 運動ニューロン減少だけではなく, 一次感覚ニューロンの減少や, 長期の罹病期間が影響している可能性が示された. 本研究は, SBMA 患者の末梢神経萎縮を超音波検査により評価した初めての研究であり新しい診断評価ツールにつながる臨床医学の発展に広く寄与する研究であり高く評価できる. 以上の理由より, 審査の結果, 本研究は博士 (医学) の学位に値するものと判定された.