

多角的自律神経機能検査法をもちいた小径線維ニューロパチーの診断

大林 光念¹⁾ 安東由喜雄²⁾

要旨：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーや糖尿病性末梢神経障害は発症早期から小径線維ニューロパチーを呈するが、有用な臨床指標がない現状では、この病態の早期発見は容易でない。そこでわれわれは、小径線維ニューロパチーを早期診断するため、レーザードプラ皮膚血流検査や換気カプセル法による発汗検査、汗腺の形態チェック、胃電図、胃内の小径線維や Cajal 細胞の密度測定、¹²³I-MIBG 心筋シンチ、血圧オーバーシュート現象をみる起立試験などの自律神経機能検査を考案した。これらは、ATTR V30M 保因者や IGT 患者にみられる早期の小径線維ニューロパチーを診断しえる。また、これらに C、A δ 特異的痛覚閾値検査を加えることも、診断に有用となる。

(臨床神経 2014;54:1044-1046)

Key words：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー，糖尿病性末梢神経障害，小径線維ニューロパチー，自律神経機能検査，痛覚閾値検査

はじめに

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy; TTR-FAP) や糖尿病性末梢神経障害、acute autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) をはじめとする急性の経過をたどるニューロパチーや、アルコール性ニューロパチーなどの患者においては、発症早期から C 線維や A δ 線維の障害を主体とする小径線維優位型のニューロパチーをみとめることが多

い¹⁾。しかし、早期から高い感度、特異度を示す確立した指標に乏しいことから、現実にはこれら日常臨床の場でこれらの疾患を asymptomatic な時期もふくめたく早期に発見し、迅速に治療を開始することは容易でない。そこでわれわれは、TTR-FAP の早期診断法として考案してきた様々な自律神経機能検査をはじめとする生理機能検査法、病理組織学的検査法を応用し、Peters らが提唱した小径線維感覚・自律性ニューロパチーの診断基準²⁾ に沿う形で、より迅速かつ正確な小径線維ニューロパチーの早期診断に努めている (Fig. 1)。

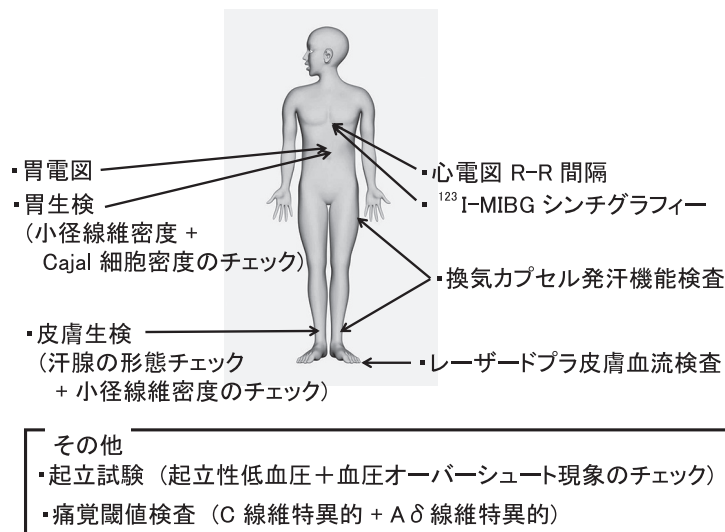


Fig. 1 小径線維優位型のニューロパチーを早期診断するための各種検査法。これらを組み合わせることで、早期診断率の向上が見込める。

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部構造機能解析学分野 [〒 862-0976 熊本県熊本市九品寺 4-24-1]

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(受付日：2014 年 5 月 22 日)

レーザードプラ皮膚血流検査

足底など皮膚無毛部の皮膚血管は、精神的ストレスや深呼吸などの物理的刺激に反応して収縮し、俊敏に皮膚血流量を減少させる。したがって、レーザー光を組織に照射し、その散乱光を受信することで組織表層の局所血流変化を連続的に測定しうるレーザードプラ皮膚血流計をもちい、各種ストレスによる皮膚血流量の変化を確認すれば、末梢交感神経（C線維）の障害度を類推できる。たとえば、TTR 遺伝子の変異により、30 番目のアミノ酸がバリン（V）からメチオニン（M）に置換した ATTR V30M の保因者に対し、本法をもちいて定期的に検査することで、asymptomatic な時期に発症を捉えることができる³⁾。また、われわれの検討では、糖尿病患者のみならず、負荷時耐糖能異常（impaired glucose tolerance; IGT）患者の約 70% においても、本法が捉えうる血管運動神経拡張枝の機能低下をみとめることが明らかとなっている。

発汗機能検査

(1) 換気カプセル法による発汗検査

各種発汗機能検査法のうち、もっとも簡便かつ定量的なものが直接換気カプセル法である。小径線維優位型の各種ニューロパチーにおいて早期から障害を受けやすい下腿部外側と、比較的障害をみとめにくい大腿部外側の 2 ヶ所で測定し、両者の結果を比較検討することがもっとも望ましい。本法をもちいたわれわれの検討では、TTR-FAP 患者や糖尿病患者はもちろんのこと、ATTR V30M の保因者や IGT 患者の約 43% においても各種発汗誘発刺激に対する発汗反応性の低下をみとめることが明らかとなっている。

(2) 病理組織学的診断法

直接換気カプセル法の施行が困難な施設においても、生検皮膚を H.E. 染色し、汗腺の形態をチェックする方法をもちいれば、小径線維優位型の各種ニューロパチーを早期に発見しうる可能性がある。たとえば IGT 患者では、約 70% に下腿末梢からの生検皮膚内に膨隆した汗腺の存在をみとめる。

上部消化管の検査

(1) 胃電図検査

糖尿病性胃症に代表されるように、上部消化管の機能異常もまた、小径線維優位型の各種ニューロパチー患者で高頻度にみられる症状の一つである。そこでわれわれは、胃電図をもちい、ATTR V30M の保因者や IGT 患者の胃の活動を電気生理学的に定量評価することで、小径線維ニューロパチーの早期診断に役立っている⁴⁾。たとえば IGT 患者の一群では、胃電図を解析した結果、Fig. 2 に示すような食後の蠕動運動開始遅延をみとめることが確認された。

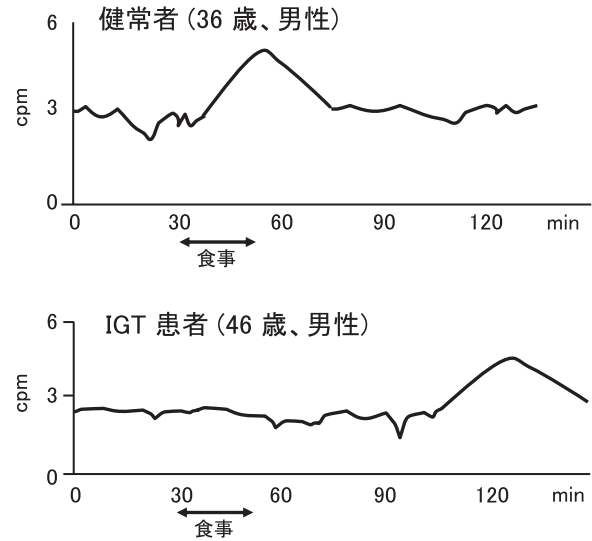


Fig. 2 IGT 患者 (46 歳、男性) の胃電図。平均周波数の推移をみると、IGT 患者では健常者にくらべ食事開始後蠕動運動がピーク迎えるまでの時間が遅延している。

(2) 病理組織学的診断法

小径線維ニューロパチーの診断においては、下腿末梢からの生検皮膚をもちいた抗 PGP 9.5 抗体による免疫組織化学染色法が広く知られているが、われわれは同法を応用し、これらがうたがわれる患者の生検胃粘膜内の小径線維密度も同様の方法で評価している。さらに、主として胃の噴門部大弯側に存在し、ペースメーカーとして機能する Cajal 細胞の密度についても、抗 c-kit 抗体や抗 TMEM16A 抗体による免疫組織化学染色法を同時に評価することもある。TTR-FAP 患者や IGT 患者では、比較的早期から健常者に比し胃粘膜内の小径線維密度や Cajal 細胞の密度が低下している⁵⁾。

心臓の自律神経機能検査

最近の Haensch らの報告⁶⁾にもあるように、心機能の異常もまた、小径線維優位型の各種ニューロパチー患者で高頻度にみられる症状の一つである。われわれは、1994 年以降一貫して従来の心電図 R-R 間隔変動検査のみならず¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを施行し、視覚的、かつ定量的にこれらの患者の心臓の自律神経機能について評価している⁷⁾。

起立試験

従来の head-up tilt 試験に付随して、head-up tilt 後再臥床時の血圧オーバーシュート現象（head-up tilt 後再臥床時の血圧が head-up tilt 前の安静時血圧を上回る現象）のチェックが重要である。本現象は、起立性低血圧よりも早期から確認できるばあいが多く、小径線維優位型ニューロパチーの早期診断指標としての価値は高い⁸⁾。

A δ 特異的痛覚閾値検査

レーザー Doppler 皮膚血流検査, 発汗機能検査といった前述の自律神経機能検査法に, PNS-7000 + NM-990W をもちいた A δ 線維特異的痛覚閾値検査や CASE IV システムをもちいた C 線維特異的痛覚閾値検査を加えることによって, IGT 患者やドミノ肝移植後に生じるアミロイドニューロパチーの診断感度は約 15% 上昇する⁹⁾.

おわりに

高齢化社会を迎えた我が国において, 耐糖能異常, あるいは加齢にともなう小径線維ニューロパチーの患者は年々増加傾向にあるが, その存在をより早期に発見し, 可逆的な段階で適切な治療を施せば, 良好な予後を期待できる可能性も十分ある. TTR-FAP を対象にわれわれが考案, 活用してきた様々な生理機能検査法, および病理学的検査法は, 広く小径線維ニューロパチーを呈する疾患群の早期診断に役立つ可能性がある.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

1) Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic

polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 1998;5:288-300.

- 2) Peters MJ, Bakkens M, Merkies IS, et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013;81:1356-1360.
- 3) Ando Y, Araki S, Shimoda O, et al. Role of autonomic nerve functions in patients with familial amyloidotic polyneuropathy as analyzed by laser Doppler flowmetry, capsule hydrograph, and cardiographic R-R interval. *Muscle Nerve* 1992;15:507-512.
- 4) Obayashi K, Ando Y, Nakamura M, et al. Evaluation of gastric function by electrogastrogram in patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid and Amyloidosis* 2001; Hungary Academy of Sciences: 360-361.
- 5) Wixner J, Obayashi K, Ando Y, et al. Loss of gastric interstitial cells of Cajal in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2013;20:99-106.
- 6) Haensch CA, Tosch M, Katona I, et al. Small-fiber neuropathy with cardiac denervation in postural tachycardia syndrome. *Muscle Nerve* 2014, in press.
- 7) Ando Y, Obayashi K, Tanaka Y, et al. Radiolabelled meta-iodobenzylguanidine in assessment of autonomic dysfunction. *Lancet* 1994;343:984-985.
- 8) Obayashi K, Hörnsten R, Wiklund U, et al. Blood pressure overshoot after tilt reversal in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hypertens Res* 2011;34:133-138.
- 9) Obayashi K, Yamashita T, Tasaki M, et al. Amyloid neuropathy in a younger domino liver transplanted recipient. *Muscle Nerve* 2011;43:449-450.

Abstract

Diagnosis of small-fiber neuropathy using various autonomic function tests.

Konen Obayashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yukio Ando, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Morphological and Physiological Sciences, Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University

It is well known that transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy (TTR-FAP) and diabetic peripheral neuropathy are characterized by early selective involvement of small nerve fibers. However, early diagnosis of these diseases is not easy because prominent early diagnostic markers for small fiber neuropathies have not established. Thus, we adopted several methods to evaluate autonomic function accurately for detecting the onset of small-fiber neuropathy, such as laser-Doppler flowmetry, sweating tests using capsule type sweating ratemeter, morphological check of sweat gland, electrogastrography, density check of small-fiber and gastrointestinal interstitial cells of Cajal, R-R interval study, ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy, and head-up tilt test to check the overshoot phenomenon. These tests may indicate very early stage of small-fiber neuropathies in asymptomatic mutated TTR carriers or impaired glucose tolerance patients. Moreover, assessment of the pain thresholds by preferential stimulation of C and A δ fibers are particularly useful tools for diagnosing the onset of small-fiber neuropathies in addition to the autonomic testing.

(*Clin Neurol* 2014;54:1044-1046)

Key words: transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy (TTR-FAP), diabetic peripheral neuropathy, small-fiber neuropathy, autonomic function tests, pain threshold tests