

The effect of temperature on nerve conduction velocity and nerve action potential of patients treated with antiepileptics

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7821

抗てんかん薬服用者の神経伝導速度と神経活動電位に 及ぼす温度の影響—正常対照者との比較—

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任: 山口成良教授)

木 原 義 春

(昭和60年8月28日受付)

本研究は抗てんかん薬服用患者の末梢神経の神経伝導速度 (NCV) および神経活動電位 (NAP) に及ぼす皮膚表面および深部温度の影響を調べることを目的とした。41人の各種抗てんかん薬服用患者と50人の正常対照者について、正中神経の運動神経伝導速度 (MCV), 感覚神経伝導速度 (SCV), 混合神経伝導速度 (MixCV) を測定した。また NAP の閾値, 振幅, 持続も記録した。皮膚表面温度と皮下 1 cm の深部温度は手関節より近位端 7 cm の所で測定した。前腕を 20°C の恒温水槽に浸し, 15 分間冷却した。常温時における正常対照および患者群の表面および深部温度には最小 3.6°C, 最大 5.9°C の偏差があり, これらの温度測定的重要性が示された。患者の常温時の NCV は正常対照者より約 4 - 7 m/sec 有意に遅延していたが, このことには正常対照者に比べ温度が低いことが一部影響していた。常温時の MCV, SCV, MixCV の遅延はそれぞれ患者の 41%, 44%, 38% でみられた (NCV 遅延群)。常温時の NAP の閾値は正常対照者に比べ高く, 振幅は小さかったが, 持続は一定の傾向をとらなかった。温度低下により, 正常対照者および患者の感覚神経活動電位の閾値はわずかに高くなり, NAP の持続は延長した。また服用者の混合神経活動電位の振幅は減少した。正常対照者および NCV 遅延群いずれも温度と NCV との間に有意の相関があった ($p < 0.001$)。正常対照者の MCV, SCV, MixCV は深部温度が 35.9 から 27.0°C の範囲でそれぞれ 1.85, 2.43, 1.79 m/sec/1°C の割合で変化した。NCV 遅延群では深部温度が 35.6 から 25.5°C の範囲でそれぞれ 1.57, 1.92, 1.72 m/sec/1°C であった。NCV 遅延群の温度 1°C 当たりの SCV 変化は正常対照に比べ有意に小さかった ($p < 0.001$)。常温時の NCV が遅いほど, (常温時の NCV - 冷却後の NCV) / (常温時の温度 - 冷却後の温度) の式で求めた NCV 変化率は小さかった。これらの所見は NCV や NAP に及ぼす温度の影響が障害を有する神経と正常神経では異なり, NCV の補正値は別々に決める必要のあることを示している。

Key words nerve conduction velocity, nerve action potential, temperature, antiepileptic drugs, peripheral neuropathy.

神経伝導速度 (nerve conduction velocity, NCV) や神経活動電位 (nerve action potential, NAP) の測定は末梢神経機能検査として広く用いられており, その正常値については数多く報告がみられる^{1)~9)}。しかし, NCV, NAP の測定は種々の要因によって影響をうける^{1)~9)}。特に温度の影響は大きく, 測定した神経周囲の温度のばらつきにより, 実測上軽度の異常を認

めても客観的指標とならないことがある。そのため温度測定と温度による NCV, NAP の補正が必要となる。健康成人の場合, 温度 1°C 当たり NCV は 2.4 m/sec の割合で変化することが指摘されている¹⁰⁾。また NAP も温度低下に伴い, 持続が延長することなどが報告されている²⁾。しかし末梢神経障害を有する神経の NCV や NAP に及ぼす温度の影響は十分検討され

Abbreviations: MCV, motor nerve conduction velocity; MixCV, mixed nerve conduction velocity; MixNAP, mixed nerve action potential; MNAP, motor nerve action potential; NAP, nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; SCV, sensory nerve conduction velocity; S.D., standard deviation; SNAP, sensory nerve action potential.

ていない。

ところで抗てんかん薬のフェニトイン^{11)~17)}、フェノバルビタール¹⁴⁾¹⁸⁾、プリミドン¹⁸⁾やカルバマゼピン^{18)~20)}によって末梢神経障害やNCVの低下が生じることが近年知られるようになった。そのなかでもフェニトインは薬剤惹起性末梢神経障害を起こす薬剤のうち2番目に発生数が多いといわれている²¹⁾。

本研究では、末梢神経障害例としてフェニトインを中心とした抗てんかん薬服用者を選び、抗てんかん薬服用者のNCV、NAPに及ぼす温度の影響について、正常対照群と比較し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

I. 対象

対象は正常対照群と金沢大学医学部付属病院神経科精神科の外来および入院患者と常盤園の入院患者のうち、臨床診断に関係なく、何らかの抗てんかん薬を服用している患者（患者群）である。

正常対照群は神経学的に異常を認めない健康成人50人（男性32人、女性18人、20-72歳、平均39.6歳）であった。その年齢構成は20-30歳が17人、31-40歳が11人、41-50歳が8人、51-60歳が7人、61歳以上が7人で、被検神経数は両側合わせ計100神経であった。患者群は糖尿病、腎障害やアルコール依存症など明らかに末梢性ニューロパチーをきたす疾患を合併するものは除外し、41人（男性17人、女性24人、17-60歳、平均37.2歳）が抗てんかん薬服用者から選ばれた。その年齢構成は、17-30歳が11人、31-40歳が10人、41-50歳が12人そして51-60歳が8人であった。そのうち3人については片側神経のみ測定し、被検神経数は計79神経であった。なお抗てんかん薬はフェニトイン、フェノバルビタール、メフェバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、トリメタジオン、クロナゼパムの8種類が用いられていた。14人は単剤による治療が行われ、その他は多剤併用がなされていた。両群の平均年齢には有意差はみられなかった。

II. NAP記録法およびNCV測定法

NAPの記録およびNCVの測定は金沢大学医学部付属病院検査部筋電図室にてルーチンに用いられている方法に従った⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。正中神経について、運動神経活動電位（motor nerve action potential, MNAP）と運動神経伝導速度（motor nerve conduction velocity, MCV）、感覚神経活動電位（sensory nerve action potential, SNAP）と感覚神経伝導速度（sensory nerve conduction velocity, SCV）、混合神経活動電位（mixed nerve action potential, MixNAP）と混

合神経伝導速度（mixed nerve conduction velocity, MixCV）を測定した。

刺激装置はMedelec NT6を用い、持続時間が0.2 msecの矩形波刺激を加えた。増幅器はMedelec AA6を使用した。NAPの記録はMedelec DAVにて平均加算を行い、ブラウン管上に得られた波形をLina-graph direct print paper (Eastman Kodak Company, アメリカ) にプリントした。また刺激電極は端子間の距離が2 cmの保持型棒状電極もしくは一対の輪状電極を、導出電極は銀-塩化銀血電極を用いた。刺激電極は導出電極に対し近位にある端子を陰極、遠位にある端子を陽極となるようにした。

母指球筋腹上に置いた導出電極から記録した筋誘発電位を従来の報告⁹⁾¹¹⁾のごとく、MNAPと名づけた。まず保持型棒状電極を手関節部の正中神経走行部位に置いて、1 Hzの刺激頻度で閾値上刺激し、手関節刺激MNAPを記録した。つぎに肘関節部と同様に刺激を加え、手関節刺激MNAPと同一波形であることを確認の上、肘関節刺激MNAPを記録した。なお記録に際し、4回の平均加算を行った。MCV (m/sec) は（肘関節-手関節部間の距離）÷（肘関節刺激MNAPの潜時-手関節刺激MNAPの潜時）で求めた。

SNAPは感覚神経の興奮伝導に対し、順行性に刺激を加え記録した⁷⁾。第3指の中手指節関節が陰極、近位指節間関節-遠位指節間関節の間が陽極となるように一対の輪状電極を装着した。10 Hzの刺激頻度で閾値上刺激を加え、手関節部に置いた導出電極よりNAPを記録し、128回の平均加算を行った。MixNAPは手関節部に保持型棒状電極を、肘関節部に導出電極を置き、SNAPと同様の刺激頻度と加算回数で記録した⁹⁾¹¹⁾。SCV (m/sec) とMixCV (m/sec) は（刺激-導出部位間の距離）÷（潜時）で求めた。

NAPは閾値（Threshold）、振幅（Amplitude）、持続（Duration）を測定した。閾値はNAP記録に必要な最低電圧（V）、振幅はNAPのpeak to peak間（MNAPではmV、SNAPとMixNAPでは μ V）、持続は最初の立ち上がりから再び基線に戻るまでの時間（msec）とした（図1）。MNAPは手関節刺激MNAPと肘関節刺激MNAPを記録したが、持続は手関節刺激MNAPより測定したものをを用いた。

III. 前腕部の体温の測定

測定室の室温は、必要に応じてエアコンディショナーを用いて、24から26°Cを保つようにした。

前腕部の体温は、テルモファイナークアテンプDCC-1を用い、皮膚表面温度と皮下1 cmの組織内温度（深部温度）を測定した。表面温度と深部温度の測定は熱量補償法によって、非侵襲的に行った。深部温度が正

中神経走行部位の体温を示すようにするため、手関節中枢側約7cmの所に温度計のプロープを置いた。

IV. 冷却負荷

20°Cの恒温水槽に両前腕を15分間浸し、冷却した。前腕部の体温とNAP, NCVの測定は冷却前(常温時)と冷却後に直ちに行い、冷却後は常温時の体温に戻るまで2回以上測定した。

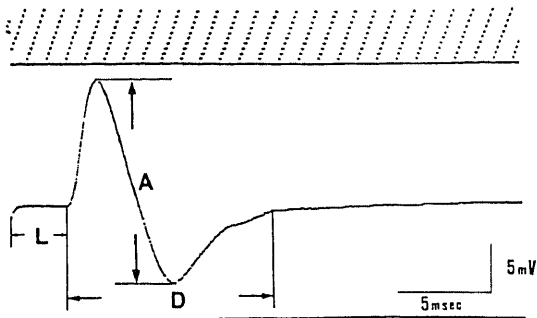


Fig. 1. Muscle evoked potential recorded by supramaximal stimuli of the motor fibers of the median nerve.

Case, healthy male aged 27.

Abbreviations: A, amplitude; D, duration; L, latency.

V. 統計学的検定法

Student t-テストによる平均値の差の検定、相関・回帰分析およびF分布による回帰直線の勾配の検定をおこない、 $p < 0.05$ の場合を有意とした²²⁾。

成 績

I. 患者群と正常対照群の常温時のNAP, NCV

患者群と正常対照群の常温時のNAPおよびNCVの平均値を表1に示した。なお患者群のSNAPとSCVは7神経で刺激時の疼痛により記録できなかったため、計72記録について検討した。

手関節刺激MNAP、肘関節刺激MNAPおよびMixNAPの閾値は患者群で有意に高かった($t=4.20$, $p < 0.001$; $t=7.25$, $p < 0.001$; $t=2.83$, $p < 0.01$)。またSNAPの閾値も高かったが、有意差はみられなかった。振幅は肘関節刺激MNAPとSNAPで有意に小さかったが($t=2.39$, $p < 0.05$; $t=2.68$, $p < 0.01$)、手関節刺激MNAPとMixNAPは正常対照群と有意差がなかった。持続はMNAPでは有意に短かったが($t=3.97$, $p < 0.001$)、SNAPでは逆に有意に長かった($t=2.39$, $p < 0.05$)。またMixNAPでは有意差がみられなかった。患者群のMCV, SCVおよびMixCVの平均値はそれぞれ55.02 m/sec, 50.60 m/secおよび59.44 m/secであった。いずれも正常対照群に比

Table 1. Baseline nerve action potentials and nerve conduction velocities of the normal controls and patients treated with various kinds of antiepileptic drugs

		Normal controls	Patients	Significance
MNAP	Threshold (wrist stimulation) (V)	41.05 ± 18.25 (100)	53.42 ± 20.89 (79)	***
	Threshold (elbow stimulation) (V)	40.25 ± 22.50 (100)	68.61 ± 28.44 (79)	***
	Amplitude (wrist stimulation) (mV)	11.26 ± 4.26 (100)	10.84 ± 5.06 (79)	
	Amplitude (elbow stimulation) (mV)	10.43 ± 4.05 (100)	8.89 ± 4.50 (79)	*
	Duration (msec)	12.92 ± 1.65 (100)	11.94 ± 1.61 (79)	***
SNAP	Threshold (V)	41.90 ± 27.43 (100)	43.33 ± 21.54 (72)	
	Amplitude (μV)	31.36 ± 11.31 (100)	26.65 ± 11.29 (72)	**
	Duration (msec)	0.94 ± 0.09 (100)	0.99 ± 0.16 (72)	*
MixNAP	Threshold (V)	30.50 ± 21.56 (100)	39.68 ± 21.19 (79)	**
	Amplitude (μV)	43.39 ± 17.19 (100)	38.58 ± 18.15 (79)	
	Duration (msec)	1.14 ± 0.12 (100)	1.17 ± 0.14 (79)	
NCV	MCV (m/sec)	59.08 ± 3.36 (100)	55.02 ± 4.01 (79)	***
	SCV (m/sec)	57.29 ± 5.09 (100)	50.60 ± 5.06 (72)	***
	MixCV (m/sec)	64.18 ± 3.98 (100)	59.44 ± 4.50 (79)	***

Each value represents mean ± 1 S.D.(n). Statistical difference in each item between the normal controls and patients was analysed by the Student's t-test. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. SNAP and SCV of 7 nerves in the patients could not be recorded.

Abbreviations: MNAP, motor nerve action potential; SNAP, sensory nerve action potential; MixNAP, mixed nerve action potential; NCV, nerve conduction velocity; MCV, motor nerve conduction velocity; SCV, sensory nerve conduction velocity; MixCV, mixed nerve conduction velocity.

べ、有意に遅れていた (MCV: $t=7.33$, $p<0.001$; SCV: $t=8.54$, $p<0.001$; MixCV: $t=7.42$, $p<0.001$).

図2, 図3, 図4に患者群のNCVと年齢の関係を示した。縦軸は患者群の常温時のNCV, 横軸は年齢である。実線は正常対照群のNCVと年齢の間に得られた回帰式で, MCVが $Y=-0.13X+63.5$, SCVが $Y=-0.21X+64.3$, また MixCVが $Y=-0.17X+70.6$ である。それぞれの回帰式より, Yの標準偏差 (SDy_x) を求めた。破線は $-2SDy_x$ を表わしている。 $-2SDy_x$ を超えた場合をNCV遅延とした。その頻度はMCVが41%, SCVが44%そしてMixCVが38%であった。

II. 前腕部の深部温度と表面温度

常温時の表面温度と深部温度を表2に示した。正常対照群および患者群の常温時の深部温度はそれぞれ $34.36\pm 0.70^{\circ}C$ ($32.3-35.9^{\circ}C$), $33.53\pm 1.18^{\circ}C$ ($30.8-35.6^{\circ}C$)で, 患者群では有意に低かった ($t=9.49$, $p<0.001$)。深部温度のばらつきをみると患者群では $4.8^{\circ}C$ で, 正常対照群の $3.6^{\circ}C$ に比べ大きかった。常温時の表面温度は, 正常対照群が $33.00\pm 1.11^{\circ}C$ ($29.7-35.6^{\circ}C$)に対し, 患者群が $31.72\pm 1.48^{\circ}C$ ($28.8-34.4^{\circ}C$)で, 有意に低値を示した ($t=8.87$, $p<0.001$)。

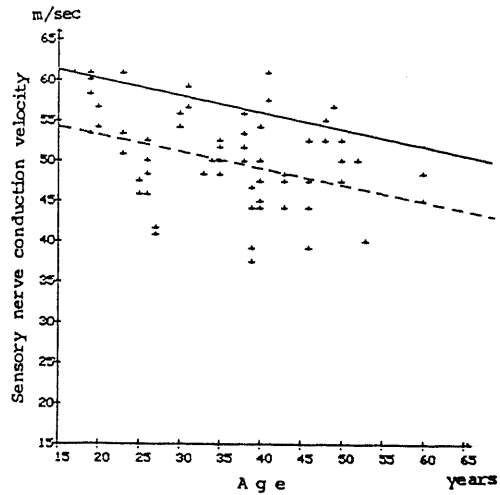


Fig. 3. The relationship between age and sensory nerve conduction velocity (SCV) of the patients treated with various kinds of antiepileptic drugs. Solid line represents the regression equation between age (X) and SCV of the normal controls (Y), which is $Y=-0.21X+64.3$. Broken line refers to Figure 2.

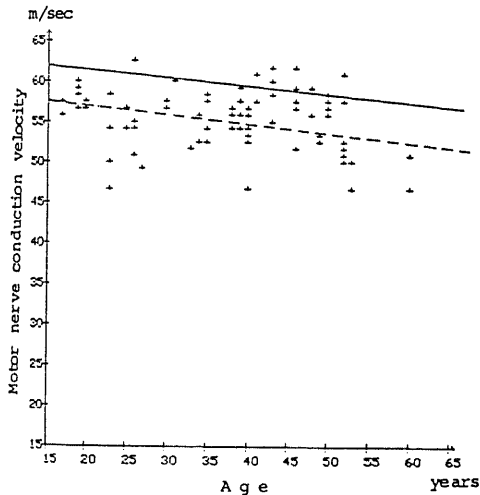


Fig. 2. The relationship between age and motor nerve conduction velocity (MCV) of the patients treated with various kinds of antiepileptic drugs. Solid line represents the regression equation between age (X) and MCV of the normal controls (Y), which is $Y=-0.13X+63.5$. Broken line represents -2 standard error of the estimate ($2SDy_x$).

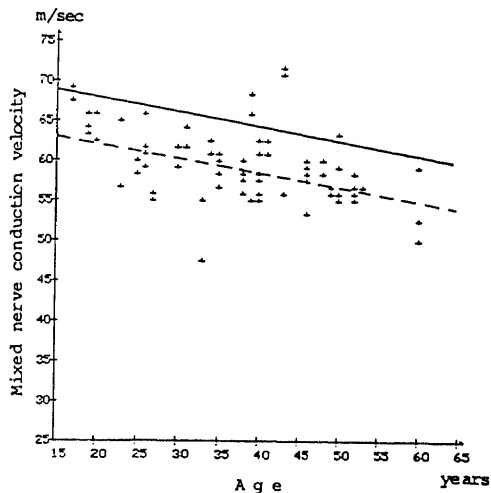


Fig. 4. The relationship between age and mixed nerve conduction velocity (MixCV) of the patients treated with various kinds of antiepileptic drugs. Solid line represents the regression equation between age (X) and MixCV of the normal controls (Y), which is $Y=-0.17X+70.6$. Broken line refers to Figure 2.

表面温度のばらつきはそれぞれ 5.9°C, 5.6°C とよく似た値であった。正常対照群, 患者群いずれも表面温度より深部温度の方が標準偏差は小さく, 変動が少なかった。

15 分間の冷却負荷によって, 正常対照群の場合, 深部温度は 35.9°C から 27.0°C, 表面温度は 35.6°C から 26.2°C へ約 9°C の温度変化が得られた。また患者群の場合, 深部温度は 35.6°C から 25.5°C, 表面温度は 34.4°C から 25.0°C へ約 10°C の温度変化がみられた。以下この範囲内における NAP および NCV に及ぼす温度の影響をみた。

Ⅲ. 正常対照群の NAP に及ぼす温度の影響

深部温度および表面温度と NAP との間の相関係数を表 3 に示した。

1. 深部温度との関係

閾値は SNAP で弱い負の相関がみられたが ($Y = -1.81X + 105.3, r = -0.152, p < 0.05$), 手関節刺激 MNAP, 肘関節刺激 MNAP および MixNAP では有

意な相関はみられなかった。振幅はいずれの NAP も温度との間には有意な相関がみられなかった。持続は MNAP, SNAP, MixNAP いずれも深部温度と強い負の相関を示した ($Y = -0.74X + 38.4, r = -0.715, p < 0.001$; $Y = -0.06X + 3.01, r = -0.741, p < 0.001$; $Y = -0.03X + 2.17, r = -0.536, p < 0.001$), すなわち深部温度が低下すると, NAP の持続は延長し, SNAP の閾値は上昇していた。

2. 表面温度との関係

閾値と振幅はいずれの NAP も表面温度との間に有意な相関はみられなかった。持続は MNAP, SNAP, MixNAP の三者とも負の相関が認められた ($Y = -0.63X + 34.2, r = -0.568, p < 0.001$; $Y = -0.06X + 2.86, r = -0.658, p < 0.001$; $Y = -0.03X + 2.12, r = -0.477, p < 0.001$), すなわち表面温度が低下すると, NAP の持続は延長していた。

Ⅳ. 正常対照の NCV に及ぼす温度の影響

1. 深部温度との関係

Table 2. Baseline deep and surface temperature at the forearm in the normal controls and patients treated with various kinds of antiepileptic drugs

	Normal controls		Patients		Significance
	Mean ± S.D.(n)	range	Mean ± S.D.(n)	range	
Deep temperature (°C)	34.36 ± 0.70 (100)	32.3–35.9	33.53 ± 1.18 (79)	30.8–35.6	***
Surface temperature (°C)	33.00 ± 1.11 (100)	29.7–35.6	31.72 ± 1.48 (79)	28.8–34.4	***

Statistical difference refers to Table 1.

Table 3. Correlation between deep or surface temperature and nerve action potentials of the normal controls

		Deep temperature	Surface temperature
MNAP	Threshold (wrist stimulation)	-0.078	-0.101
	Threshold (elbow stimulation)	-0.023	-0.119
	Amplitude (wrist stimulation)	-0.073	-0.005
	Amplitude (elbow stimulation)	-0.083	-0.044
	Duration	-0.715 ***	-0.567 ***
SNAP	Threshold	-0.152 *	-0.131
	Amplitude	-0.057	-0.067
	Duration	-0.741 ***	-0.658 ***
MixNAP	Threshold	-0.089	-0.049
	Amplitude	-0.035	-0.075
	Duration	-0.536 ***	-0.477 ***

Each value represents the coefficient of correlation between deep or surface temperature change and nerve action potential. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. Abbreviations refer to Table 1.

MCV, SCV, MixCV について深部温度との関係を 図 5, 図 6, 図 7 に示した。横軸は深部温度, 縦軸は NCV を表している。MCV, SCV, MixCV いずれも深部温度との間に強い正の相関がみられた ($Y=1.85X-4.89$, $r=0.823$, $p<0.001$; $Y=2.43X-26.3$, $r=0.766$, $p<0.001$; $Y=1.79X+2.54$, $r=0.733$, $p<0.001$)。すなわち深部温度が低下すると, NCV は遅延していた。

2. 表面温度との関係

MCV, SCV, MixCV いずれも表面温度との間に強い相関がみられた ($Y=1.71X+1.08$, $r=0.712$, $p<0.001$; $Y=2.50X-26.5$, $r=0.739$, $p<0.001$; $Y=1.63X+9.22$, $r=0.632$, $p<0.001$)。すなわち表面温度が低下すると, NCV は遅延していた。相関係数をみると, 深部温度との間に得られた相関係数の方が大きな値を示し, より高度に相関していた。特に MixCV では両者の相関係数の間に有意差がみられた ($p<0.05$)。

V. 年代別にみた NCV に及ぼす温度の影響

20-30 歳, 31-40 歳, 41-50 歳, 51-60 歳そして 61 歳以上の 5 つの年代にわけ, NCV と深部温度との関係を調べた。各年代とも, 深部温度と MCV, SCV, MixCV との間に有意な相関がみられ ($p<0.001$)。表 4 に示す回帰式を得た。回帰式の勾配をみると, MCV

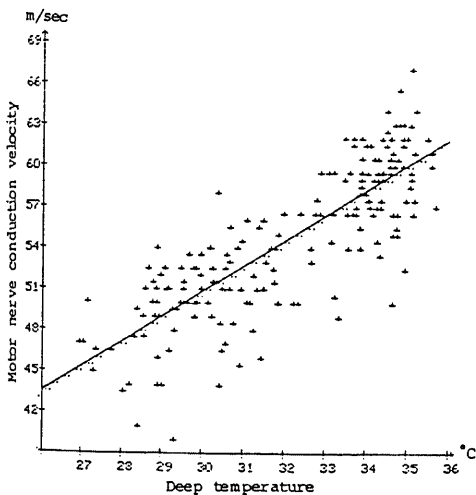


Fig. 5. The correlation between deep temperature and motor nerve conduction velocity (MCV) of the normal controls.

The regression equation between deep temperature (X) and MCV (Y) is: $Y=1.85X-4.89$, and the coefficient of correlation is: $r=0.823$ ($p<0.001$).

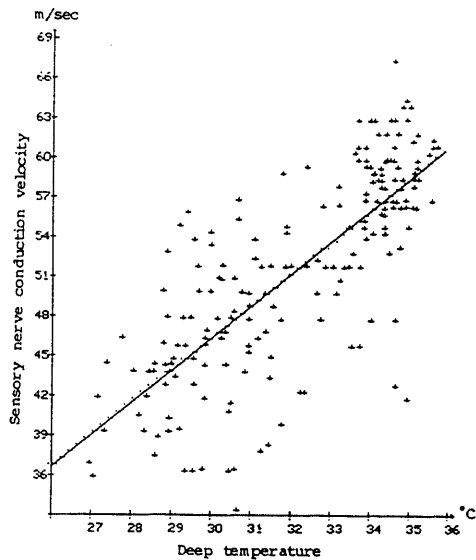


Fig. 6. The correlation between deep temperature and sensory nerve conduction velocity (SCV) of the normal controls.

The regression equation between deep temperature (X) and SCV (Y) is: $Y=2.43X-26.3$, and the coefficient of correlation is: $r=0.766$ ($p<0.001$).

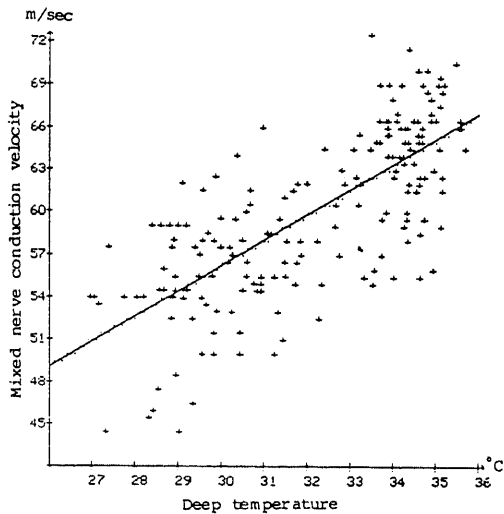


Fig. 7. The correlation between deep temperature and mixed nerve conduction velocity (MixCV) of the normal controls.

The regression equation between deep temperature (X) and MixCV (Y) is: $Y=1.79X+2.54$, and the coefficient of correlation is: $r=0.733$ ($p<0.001$).

の場合、20-30歳が2.05と最も大きく、51-60歳が1.53と最も小さかった。またSCVでもやはりMCVと同様の傾向をとり、20-30歳が2.76と最大で、51-60歳が1.90と最小の値を示した。MixCVでは51-60歳が1.48と最も小さく、61歳以上は2.06と最も大きかった。MCV、SCV、MixCVいずれも51-60歳までは、年代が進むに従い、勾配は小さくなる傾向がみられた。

VI. 患者群のNAPに及ぼす温度の影響

深部温度および表面温度と患者群のNAPとの間の相関係数を表5に示した。SNAPは7神経で記録できなかったため72神経について検討した。

1. 深部温度との関係

閾値はSNAPにて負の相関はみられたが ($Y = -1.43X + 91.1$, $r = -0.173$, $p < 0.05$)、手関節刺激MNAP、肘関節刺激MNAPおよびMixNAPでは有

意な相関はみられなかった。振幅はいずれのNAPも有意な相関はみられなかった。持続はMNAP, SNAPおよびMixNAPの三者とも強い負の相関がみられた ($Y = -0.74X + 36.9$, $r = -0.761$, $p < 0.001$; $Y = -0.06X + 3.08$, $r = -0.689$, $p < 0.001$; $Y = -0.03X + 2.14$, $r = -0.454$, $p < 0.001$)。すなわち深部温度が低下すると、NAPの持続は延長し、SNAPの閾値は上昇していた。

2. 表面温度との関係

閾値は深部温度同様、SNAPにて弱い負の相関がみられた ($Y = -1.69X + 96.8$, $r = -0.193$, $p < 0.05$)。振幅はMixNAPにて正の相関がみられた ($Y = 1.51X - 6.53$, $r = 0.208$, $p < 0.01$)。持続はいずれのNAPも強い負の相関を示した ($Y = -0.71X + 35.0$, $r = -0.690$, $p < 0.001$; $Y = -0.06X + 3.06$, $r = -0.673$, $p < 0.001$; $Y = -0.03X + 2.10$, $r = -0.428$, $p <$

Table 4. Regression between deep temperature and nerve conduction velocity of the normal control divided into 5 decades

Age range	MCV	SCV	MixCV
20-30 (years)	$2.05X - 9.42$	$2.76X - 35.6$	$1.79X + 4.71$
31-40 (years)	$1.69X + 1.27$	$2.40X - 22.7$	$1.79X + 4.10$
41-50 (years)	$1.74X - 0.88$	$2.12X - 16.7$	$1.55X + 10.9$
51-60 (years)	$1.53X + 3.14$	$1.90X - 12.0$	$1.48X + 9.22$
61- (years)	$1.89X - 8.95$	$2.19X - 22.4$	$2.06X - 10.1$

Each equation represents the regression between deep temperature and nerve conduction velocity. X, deep temperature

Abbreviations refer to Table 1.

Table 5. Correlation between deep or surface temperature and nerve action potentials of the patients treated with various kinds of antiepileptic drugs

		Deep temperature	Surface temperature
MNAP	Threshold (wrist stimulation)	-0.087	-0.134
	Threshold (elbow stimulation)	-0.056	-0.096
	Amplitude (wrist stimulation)	-0.047	-0.025
	Amplitude (elbow stimulation)	-0.058	-0.073
	Duration	-0.761***	-0.690***
SNAP	Threshold	-0.173*	-0.193*
	Amplitude	0.089	0.078
	Duration	-0.689***	-0.673***
MixNAP	Threshold	-0.099	-0.132
	Amplitude	0.095	0.208**
	Duration	-0.454***	-0.428***

Each value represents the coefficient of correlation between deep or surface temperature change and nerve action potential. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$

Abbreviations refer to Table 1.

0.001)。すなわち表面温度が低下すると、NAPの持続は延長し、SNAPの閾値は上昇していた。また MixNAPの振幅は減少していた。

Ⅶ. 患者群のNCVに及ぼす温度の影響

SCVは7神経にて測定できなかったため、72神経について検討した。患者群の常温時のNCVが図2、図3、図4で示した正常対照群の回帰式より $-2SDy.x$ を超えるものをNCV遅延群とした。

1. 深部温度との関係

患者群全体についてみると、MCV、SCV、MixCVいずれも深部温度との間には強い正の相関を認めた ($Y=1.72X-2.63, r=0.785, p<0.001$; $Y=2.33X-27.2, r=0.748, p<0.001$; $Y=1.85X-2.18, r=0.790, p<0.001$)。正常対照群と患者群の回帰式の勾配を比較すると、MCVでは正常対照群の1.85と抗てんかん薬服用者群の1.72の間には有意差は認められなかった。またSCVの勾配2.43と2.33やMixCVの勾配1.79と1.85の間にも有意差は認められなかった。

患者群のうちNCV遅延群について深部温度とNCVの関係を図8、図9、図10に示した。MCV、SCV、MixCVいずれも深部温度との間に有意な正の相関がみられた ($Y=1.57X-0.12, r=0.827, p<0.001$; $Y=1.92X-18.3, r=0.801, p<0.001$; $Y=1.72X-0.26, r=0.903, p<0.001$)。回帰式の勾配の検定では、MCVは正常対照群の1.85とNCV遅延群の1.57との間に有意差は認められなかった。また

MixCVも回帰式の勾配は正常対照群が1.79、NCV遅延群が1.72で有意差はなかった。しかしSCVは正常対照群の回帰式の勾配2.43とNCV遅延群の1.92との間には有意差が認められた ($F=12.32, p<0.001$)。

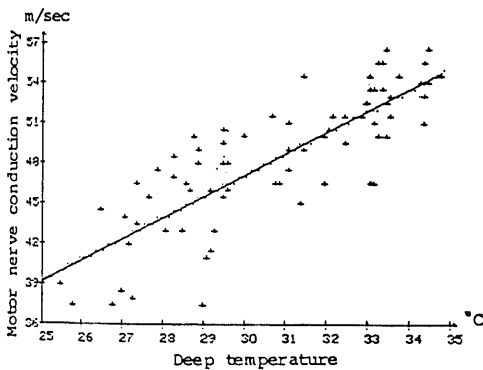


Fig. 8. The correlation between deep temperature and motor nerve conduction velocity (MCV) of the delayed NCV group among the patients. The regression equation between deep temperature (X) and MCV (Y) is: $Y=1.57X-0.12$, and the coefficient of correlation is: $r=0.827$ ($p<0.001$).

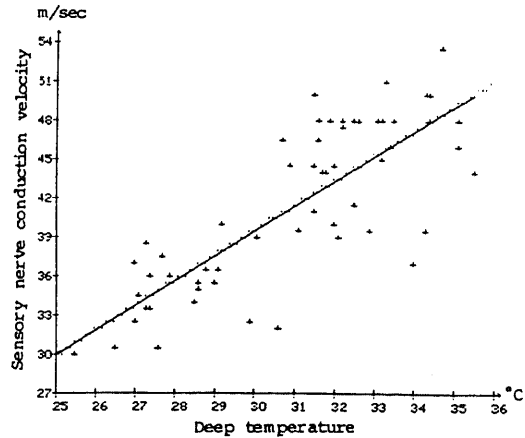


Fig. 9. The correlation between deep temperature and sensory nerve conduction velocity (SCV) of the delayed NCV group among the patients. The regression equation between deep temperature (X) and SCV (Y) is: $Y=1.92X-18.3$, and the coefficient of correlation is: $r=0.801$ ($p<0.001$).

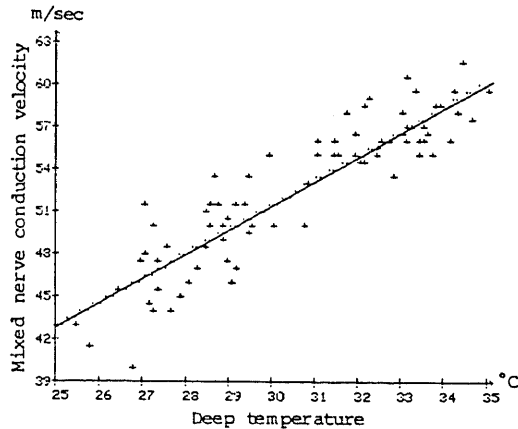


Fig. 10. The correlation between deep temperature and mixed nerve conduction velocity (MixCV) of the delayed NCV group among the patients. The regression equation between deep temperature (X) and MixCV (Y) is: $Y=1.72X-0.26$, and the coefficient of correlation is: $r=0.903$ ($p<0.001$).

2. 表面温度との関係

深部温度同様、表面温度と患者群のNCVとの間にも正の相関がみられた(MCV: $Y=1.66X+1.54$, $r=0.724$, $p<0.001$; SCV: $Y=2.37X-25.4$, $r=0.721$, $p<0.001$; MixCV: $Y=1.86X+0.22$, $r=0.747$, $p<0.001$). 患者群の回帰式の勾配は正常対照群に比べ、MCV, SCV および MixCV いずれも有意差は認められなかった。

患者群のうちNCV遅延群の場合、MCV, SCV, MixCV いずれも表面温度との間に有意の相関がみられた($Y=1.64X+0.11$, $r=0.779$, $p<0.001$; $Y=1.82X-18.3$, $r=0.676$, $p<0.001$; $Y=1.72X+2.04$, $r=0.786$, $p<0.001$). 患者群の回帰式の勾配は正常対照群に比べ、MCVとMixCVでは有意差がみられなかった。しかしSCVではNCV遅延群の方が有意に小さかった($F=6.592$, $p<0.001$).

VIII. NCVとNCV変化率の関係

常温時の体温(T1)とNCV(V1), 冷却後の体温(T2)とNCV(V2)より, $(V1-V2)/(T1-T2)$ をNCV変化率(NCV gradient)とした。NCV変化率は単位温度に対する個々の神経のNCVの変化の割合を示している。全対象について、常温時のNCVとNCV変化率の関係を調べた(表6)。

MCVと深部温度によるMCV変化率との間には有意な相関がみられた($r=0.235$, $p<0.01$)。またSCVと深部温度によるSCV変化率, MixCVと深部温度によるMixCV変化率の間にも有意な相関がみられた($r=0.197$, $p<0.05$; $r=0.180$, $p<0.05$)。同様に常温時のNCVと表面温度によるNCV変化率の間にも有意な相関を認めた(MCV, $r=0.182$, $p<0.05$; SCV, $r=0.212$, $p<0.01$; MixCV, $r=0.255$, $p<0.01$)。以上のことから常温時のNCVが遅いほど、NCV変化率は小さい傾向を認めた。

考 察

I. 常温時のNCV, NAPの値について

20-72歳の健康成人の正中神経のMCVは59.08

m/sec, SCVは57.29 m/secそしてMixCVは64.18 m/secであった。これらの値は従来の報告と一致していた¹¹⁻⁹⁾。

抗てんかん薬服用による末梢神経障害について、Brumlikら²³⁾は200-400 mg/日のフェニトインを3か月から25年間服用した26人について検討し、NCVに正常対照群と有意な差はみられなかったと報告している。しかしこれ以外の報告では何らかの電気生理学的異常を認めている。湯上ら⁹⁾は抗てんかん薬服用者群でNCVが3.8 m/secから9.5 m/sec, またEisenら²⁴⁾も5.3 m/secから7.5 m/sec有意に遅れていたことを報告している。本研究でも4.1 m/secから6.7 m/sec有意に遅れていた。また患者群のSNAP, SCVは7神経で刺激時の疼痛のため記録できなかった。このことは7神経のSCVが必ずしも0 m/secとはいえないまでも、かなり低下している可能性があり、今回得た値より遅延の程度はより強いことが示唆される。このような患者群におけるNCVの低下は、常温時の表面、深部温度が正常対照群に比べ低かったことも一部影響している。しかし患者群の深部温度は平均0.83°C低いが、この温度差を考慮し、補正してもやはり患者群のNCVは有意に低かった。次に抗てんかん薬服用によって起こる電気生理学的異常所見の頻度をみると、藤原ら¹⁶⁾は後脛骨神経MCVが5%の症例で遅れていたとしている。またLevelaceら¹³⁾はMCVが33%から76%の症例で遅延していたと報告している。さらにEncinoza¹⁴⁾も300人中156人に誘発筋電図の異常を認め、とくに正中神経のsensory distal latencyの延長(44%)、総腓骨神経MCV(36%)や後脛骨神経MCV(34%)の遅延が多かったと述べている。本研究でもNCVの遅延を約40%の頻度で認め、Levelaceら¹³⁾, Encinoza¹⁴⁾の報告とほぼ一致していた。藤原ら¹⁶⁾の報告した数値と差がみられたが、このことは抗てんかん薬の服薬量が少なかったことが影響していると考えられる。

閾値についてみると、MNAPとMixNAPは有意に高かった。またSNAPはわずかに高かったが有意差

Table 6. Correlation between baseline NCV and NCV gradient

	Deep temperature	Surface temperature
MCV	0.235**	0.182*
SCV	0.197*	0.212**
MixCV	0.180*	0.255**

Each value represents coefficient of correlation between baseline NCV and NCV gradient. NCV gradient was calculated from the following equation: (baseline NCV-NCV after cooling)/(baseline temperature-temperature after cooling). *, $p<0.05$; **, $p<0.01$

Abbreviations refer to Table 1.

はみられなかった。しかし今回 SNAP は刺激電圧上昇による疼痛等のため 7 神経で記録されなかったことを考えると、SNAP の閾値も正常対照群に比べ、かなり上昇していると推定される。Morrell ら²⁵⁾は家兎にフェニトインを投与し、閾値の上昇を認め、越野ら¹¹⁾も抗てんかん薬服用者の閾値は有意に上昇していたことを報告している。この 2 つの報告は対象の違いや投与期間の長短はあるも、共に抗てんかん薬による閾値の上昇を認めており、今回の成績と一致している。

振幅は正常対照群に比し、いずれの NAP も低値を示し、とくに肘関節刺激 MNAP と SNAP では有意差が認められた。動物にフェニトインやカルバマゼピンを投与した場合、振幅は低下することが指摘されている²⁶⁾²⁷⁾。しかしヒトの場合いまだ一致をみていない。すなわち Shorvon ら¹⁵⁾はフェニトイン中毒患者の SNAP について調べ、対照群と差はみられなかったとしている。一方 Danner ら¹⁷⁾は 7 部位の NAP を測定し、5 部位で低下していたと報告している。また藤原ら¹⁹⁾によると、抗てんかん薬服用者群は高振幅を示すことが多かったと述べている。このように多様な結果を生ずる原因として、測定上の問題、すなわち導出電極や刺激電極の装着法などの点で記録条件を一定に保ち難いことが関与していると思われる。

持続について、Krupp ら²⁸⁾、Lovelace ら¹³⁾が持続の延長を報告している。今回の成績では SNAP は有意に延長し、MixNAP も延長傾向を示していた。しかし MNAP は逆に有意に短縮していた。この違いについては、抗てんかん薬の神経筋接合部や筋線維に対する作用も考慮する必要があると思われる。

II. 温度について

正常対照群および患者群の常温時の深部温度は、24°C から 26°C の室温の下で、それぞれ最大 3.6°C と最大 4.8°C の個人差を示した。三木ら²⁹⁾も室温 28°C で、健康成人の前腕の深部温度を測定し、その日差は 2 から 3°C であったと報告している。このように室温をほぼ一定にしておいても、深部温度の個人差がみられた。従来の報告では、NCV は温度 1°C 当たり 2.4 m/sec 変化すると指摘されており¹⁰⁾、理論的には同一室温のもとでも、計算上 NCV は 8 m/sec から 11 m/sec のばらつきがみられる可能性がある。そのため NCV 測定部位の体温測定をしないと末梢神経障害の診断や NCV の経時的変化の客観的指標とならないこととなる。また患者群では正常対照群に比べ、深部温度、表面温度ともに有意に低かった。Nielsen³⁰⁾は腎性ニューロパシーについて、thermoneedle を用い組織温を測定しているが、対照群に比べ低値であったとしている。同様に Gassel ら³¹⁾は室温 21–23°C の状態で末梢神経

障害患者の筋肉内温度が正常対照者に比べ約 1°C 低かったと報告している。今回の成績を含め、末梢神経障害では NCV の遅延に温度低下が一部関与しているため NCV の判定に際し、温度測定は不可欠と思われる。また表面温度についても抗てんかん薬服用者群で有意に低下しており、深部温度の場合と同様の結果であった。しかし表面温度は外気温、湿度、発汗などによる影響を受けやすいため、常温時の偏差が大きかった。その点深部温度は神経近傍の温度を反映し、常温時の偏差も小さいため、温度モニターに適切と結論できる。このことは NCV と温度の関係をみた際に、深部温度との間により相関が強かったといった所見からも支持される。

III. 正常対照群の NAP に及ぼす前腕部の体温の影響について

閾値と温度の関係について、Low ら³²⁾はマウスを用い、温度低下によって閾値が上昇したと報告している。また de Jong ら³³⁾は nerve temperature が 23°C 以下の場合、閾値に変化を認めないが、23°C 以下では閾値の上昇がみられたことを指摘している。今回の成績では MNAP と MixNAP は温度との間に有意な相関はみられなかった。しかし SNAP では深部温度との間に弱い相関を認めた。このことは温度低下による神経線維の興奮性の低下が末梢でより強いといった可能性が疑われる。

温度と振幅の関係については、動物やヒトを対象にして数多くの報告がみられる^{21)24)–39)}。Hodgkin ら³⁴⁾は巨大イカの軸索の活動電位を記録し、温度上昇とともに振幅は減少したという。また Schoepfle ら³⁵⁾もカエルの単一軸索の活動電位の振幅は温度との間に負の相関が認められたことを述べている。一方 Tasaki ら³⁶⁾はヒキガエルの単一軸索を用い、温度上昇により活動電位の振幅はわずかに増加したことを報告している。ヒトに関する報告をみると、Buchthal ら²⁾は温度と正中神経 SNAP の振幅との間に一定の関係は見出せなかったとしている。また Bolton ら³⁷⁾は正中および橈骨神経の SNAP の振幅が温度と負の相関をみたという。しかし Ludin ら³⁸⁾は温度が 22°C から 26°C の範囲では SNAP の振幅は増大傾向を示し、26°C 以上では減少傾向を示したと述べている。一方、MNAP について Ricker ら³⁹⁾は温度上昇に伴い、振幅は低下し、このことには筋細胞膜の透過性変化が作用していると結論している。今回の成績では、温度低下により振幅は上昇する傾向を認めたが統計学的には有意でなかった。振幅と温度の関係をみる場合、前述のごとく記録条件の影響が大きい。そのため十分注意が必要と思われる。

持続はいずれの NAP も温度との間に負の相関を認

めた。Buchthalら²⁾は刺激電極と導出電極間の距離に比例して持続が延長することを指摘している。しかし本研究では冷却前後で距離を一定に保ったため、距離の影響はないといえる。持続と温度の関係は多くの報告がみられるが、いずれも温度低下により延長するという点で今回の成績と一致していた。持続延長のメカニズムとしてはBuchthalら²⁾、Ludinら³⁸⁾は、活動電位の temporal dispersion の増加、個々の線維のスパイクの持続延長を挙げている。

IV. 正常対照群の NCV に及ぼす前腕部の体温の影響について

Johnsonら⁴⁰⁾は皮膚温 1°C 変化すると、NCV は 5% 変化するとし、温度と NCV の関係は非直線的であることを指摘している。しかし直線的に変化するという報告が多い^{2)10)37)38)41)~48)}。

Birrenら⁴²⁾はラットの坐骨神経で検討し、 20°C から 40°C の範囲では、NCV が $1.2\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で変化したという。Miyoshiら⁴³⁾はラット尾神経の MCV が、 24°C から 42°C の間では直線的に変化し、その勾配は $1.3\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ であったとしている。また Kraft⁴⁴⁾ もモルモットの坐骨神経の NCV が、 28°C から 36°C の範囲で、 $2.3\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で変化することを報告している。

一方ヒトについての諸家の成績をみると、Henriksen¹⁰⁾は 24°C から 36°C の温度範囲内で、正中神経や尺骨神経の NCV が $2.4\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で変化させている。Halarら⁴⁵⁾は皮膚温を 26°C まで低下させた場合、脛骨神経 MCV は $1.1\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ 、腓腹神経 SCV は $1.7\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で低下したと述べている。また菊山ら⁴⁶⁾は正中神経指神経を加温し、NCV は $2.79\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で速くなると報告している。以上の報告をみると、種のかんにかかわらずよく似た値を示している。本研究でも深部温度を基準とした場合、正常対照では 1.72 から $2.43\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で変化することを示しており、従来の報告と一致している。

正中神経についてみると、MCV の変化率は Abramsonら⁴⁷⁾が 1.35 から $1.92\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ 、Boltonら³⁷⁾が $1.47\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ 、de Jesusら⁴⁸⁾が $1.88\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ といった値を報告している。

次に SCV や MixCV についてみると、本研究では遠位端の SCV は近位端の MixCV より温度 1°C 当たりの NCV 変化が大きく、温度の影響を強くうけることが示された。Buchthalら²⁾は SCV について温度の影響を調べ、近位端(手関節-肘関節間)、遠位端(指-手関節間)ともに $2.1\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ で差がないとし、de Jesusら⁴⁸⁾の報告も近位端、遠位端の SCV 変化がそれぞれ $2.05\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ と $2.01\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ でほとんど

差はみられない。一方 Boltonら³⁷⁾によれば近位端の $1.64\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ に対し、遠位端では $2.31\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ 、また Ludinら³⁸⁾もそれぞれ $1.51\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ 、 $1.96\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ で温度 1°C 当たりの NCV 変化は遠位端で大きく、本研究と一致している。従来の報告では対象が 20 歳代の若年者を中心としたものが多く、今回得られた対象とは異なる。このため年代別に温度と NCV の関係をみだが、各年代とも遠位端で温度の影響を強くうけ、少なくとも年齢の影響によるものではないといえる。

また年代を経るに従い、回帰式の勾配は小さくなる傾向がみられた。高齢者では NCV が低下していることから^{1)2)5)~7)9)}、NCV が低下すると、勾配も小さいことが示唆される。

V. 患者群の NCV, NAP におよぼす前腕部の温度の影響について

神経線維に対する温度、特に寒冷の影響は神経線維の性状により異なるといわれている。Douglasら⁴⁹⁾は小直径の有髄軸索は大直径のものに比べて寒冷により影響されやすいとしている。また Franzら⁵⁰⁾も有髄軸索と無髄軸索に対する温度の影響を調べている。それによると 17°C 以下では前者が温度 1°C 当たり 3.16% 変化するのに対し、後者は 2.17% と NCV の変化は有意に小さかったことを報告している。このように障害のない神経線維においても、その性状によって温度の影響は様々である。

末梢神経障害のある神経の NCV と温度の関係をみた報告は少ない。動物実験では末梢神経や中枢神経の脱髄を起こすと、伝導ブロックの温度が正常対照に比べ低いことなど、温度変化に対し異なった反応を示すことが知られている⁵¹⁾。しかし脱髄病変の経過が急性であるため、温度の影響は臨床にみられる末梢神経障害と合致しない可能性がある。Lowら³²⁾は遺伝的に肥厚性ニューロパチーが生じる Trembler mouse を用いて、温度の影響をみている。それによれば NCV は温度 1°C 当たり 3.2% 変化し、対照マウスの 3.7% に比べて統計学的には有意差を認めないが小さい値を示したという。また Q 10 (27°C - 37°C)、すなわち 37°C 時の NCV と 27°C の NCV の比もそれぞれ 1.5 と 1.6 であったとしている。臨床的には Gasselら³¹⁾が種々の末梢神経障害患者について温度と NCV の関係を調べている。彼らは正常対照群が温度 1°C 当たり 1.7 m/sec から 1.9 m/sec の割合で変化するのに対し、患者群では温度と NCV との間に有意な相関はみられなかったことを報告している。しかし患者群の温度変化は約 2.5°C と小さく、温度の影響をみるには十分といえない。Halarら⁵²⁾は糖尿病患者の腓骨神経 NCV と皮膚

温との関係を検討している。その結果、糖尿病患者の NCV は皮膚温 1°C 当たり 2.0 m/sec の割合で変化し、正常対照群と差はみられなかった。本研究でも、患者群全体では回帰直線の勾配は正常対照群と差がみられなかった。しかし Halar ら⁵²⁾の報告ではニューロパチーの有無は記載されておらず、対象とした糖尿病患者の一部は NCV 遅延を認めない可能性がある。したがって患者群を全体として扱うのではなく、NCV 正常群と NCV 遅延群に分けて考える必要がある。本研究では、NCV 遅延群の場合、SCV は $1.92\text{ m/sec}/1^{\circ}\text{C}$ の割合で変化し、正常対照群より有意に小さかった。このことは Low ら⁵³⁾の報告と似ている。しかし抗てんかん薬服用者による末梢神経障害は軸索変性を主徴とし⁵³⁾、組織所見に差があるため、さらに検討が必要と思われる。また患者群の SCV は MCV や MixCV に比べて、NCV 低下の幅が大きく、遅延群の頻度も高かった。末梢神経障害が強くなると、温度 1°C 当たりの NCV 変化は正常対照群と異なることや温度補正をする場合、別の補正值を用いる必要があることが推測される。Davis ら⁵⁴⁾はモルモットに対し、実験的にアレルギー性神経炎を作り、その脱髄神経と温度の関係を検討している。彼らは 37°C 時の NCV の値と NCV 変化率との間に正の相関がみられたことを報告している。本研究でも、常温時の NCV と NCV 変化率の間には弱い正の相関がみられ、一致していた。NCV 変化率は個々の神経について、単位温度当たりの NCV の変化を示している。したがって NCV 低下がある場合、温度 1°C 当たりの NCV 変化は小さいというこの所見も、末梢神経障害では NCV に及ぼす温度の影響が異なることを示唆している。

次に NAP についてみると、閾値と振幅は温度変化により影響を受けなかったが、持続は温度上昇とともに短縮し、正常対照と同様の成績を得た。Low ら⁵²⁾は対照マウス、肥厚性ニューロパチーマウス共に、温度上昇により閾値の低下、潜時や持続の短縮を認めたとしている。また振幅は対照マウスが 30°C から 40°C の範囲ではほとんど変化せず、 40°C 以上で徐々に減少していくのに対し、肥厚性ニューロパチーマウスでは 30°C 以上で急激に減少したことを認めている。本研究では、患者群の MixNAP の振幅は表面温度との間に弱い正の相関がみられ、正常対照と異なる結果を示し、障害のある神経の NAP に及ぼす温度の影響も正常対照と異なる可能性がある。しかし振幅は測定条件に左右されやすいため、さらに検討が必要と思われる。

結 論

フェニトインを中心とした各種抗てんかん薬を服用

している 41 人（患者群）と正常対照群 50 人の正中神経 NCV (MCV, SCV, MixCV) と NAP (閾値, 振幅, 持続) について、前腕部の深部温度および表面温度の影響を調べ、次の結論を得た。

1. 患者群の常温時の深部温度および表面温度は正常対照群に比べて有意に低かった。また常温時、 3.6°C から 5.9°C の温度のばらつきがみられ、NCV, NAP 測定に際し、温度測定が不可欠であることが示された。

2. 常温時の NCV は正常対照群に比べ、患者群で約 4 m/sec から約 7 m/sec 有意に遅れていた。このことには正常対照群より患者群の深部、表面温度がともに低かったことも一部影響していると考えられた。また NCV 遅延は約 40% の神経でみられた。常温時の NAP についてみると、患者群の閾値は上昇傾向、振幅は減少傾向にあったが、持続は一定の傾向を取らなかった。

3. 正常対照群の NAP に及ぼす温度の影響をみると、MNAP, SNAP, MixNAP の持続は温度低下によって延長していた。また SNAP の閾値も表面温度低下によって上昇していた。

4. 正常対照群の場合、深部温度 1°C 低下すると、MCV は 1.79 m/sec , SCV は 2.43 m/sec , MixCV は 1.85 m/sec の割合で遅延していた。また表面温度 1°C 低下すると、それぞれ 1.71 m/sec , 2.50 m/sec , 1.63 m/sec の割合で遅延していた。

5. 患者群の NAP に及ぼす温度の影響をみると、温度低下によって MNAP, SNAP, MixNAP の持続は延長し、SNAP の閾値は上昇していた。また MixNAP の振幅は表面温度低下によって低下していた。

6. 患者群のうち NCV 遅延群の NCV は深部温度 1°C 低下すると、MCV が 1.57 m/sec , SCV が 1.92 m/sec , MixCV が 1.72 m/sec の割合で遅延していた。また表面温度 1°C 低下すると、それぞれ 1.64 m/sec , 1.82 m/sec , 1.72 m/sec の割合で遅延していた。特に SCV ではその値が正常対照群より有意に小さかった ($p < 0.001$)。

7. NCV 変化率は常温時の NCV が遅いほど小さかった。

以上のことから末梢神経障害を有する神経では、その NCV, NAP に及ぼす温度の影響は正常な神経の場合と異なり、補正值は別のものを用いる必要があることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師山口成良教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあた

り、終始御助言、御指導いただいた福井医科大学神経精神医学教室越野好文助教に心から感謝いたします。併せて多大の御協力をいただいた常盤園島田昭三郎園長、江口富之先生、八木英夫先生、金沢大学医学部神経精神医学教室平松茂医学士ならびに金沢大学医学部付属病院検査部湯上博文部技官に深く感謝いたします。

なお本論文の一部は第12回日本脳波・筋電図学会学術大会(1982, 米子), 第14回同大会(1984, 北九州)ならびに第31回日本臨床病理学会総会(1984, 金沢)ワークショップIII 筋・神経系検査の進歩 において発表した。

文 献

- 1) **Kaeger, H. E.**: Nervous and muscular evoked potentials, p3-107. In A. Remond (ed.), Handbook of Electroencephalography and clinical Neurophysiology, Vol 16. Part A, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 1975.
- 2) **Buchthal, F. & Rosenfalck, A.**: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res.*, **3**, 1-122 (1966).
- 3) **Gutjahr, L. & Machleidt, W.**: Tageszeitliche, mehrtägige und jahreszeitliche Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit unter Berücksichtigung von Temperatureinflüssen. Teil II: Mehrtagige und jahreszeitliche Veränderungen. *Z. EEG-EMG.*, **14**, 115-120 (1983).
- 4) **Migrietta, O. E.**: Sensory conduction of digital nerve fibers. *Am. J. Phys. Med.*, **48**, 78-84 (1969).
- 5) **LaFratta, C. W. & Smith, O. H.**: A study of the relationship of the motor nerve conduction in the adult to age, sex and handedness. *Arch. Phys. Med.*, **45**, 407-412 (1964).
- 6) **佐藤勤也・浅井 享**: 末梢知覚電位の老人性変化. *臨床脳波*, **16**, 707-713 (1974).
- 7) **Vandendriessche, G., Vanhecke, J. & Rosselle, N.**: Normal sensory conduction in the segment of the median and radial nerve: Relation to age. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, **21**, 511-519 (1981).
- 8) **湯上 博・越野好文・竹内正士・木戸日出喜**: 抗けいれん剤服用中でのてんかん患者の神経伝導速度. *臨床脳波*, **23**, 48-54 (1981).
- 9) **木原義春・越野好文・湯上 博・山口成良・松原藤継**: 末梢神経伝導速度 - とくに温度, 年齢の影響について -. *臨床病理臨時増刊*, **61**, 139-146 (1985).
- 10) **Henriksen, J. D.**: Conduction velocity of motor nerves in normal subjects and in patients with neuromuscular disorders. Thesis. University of Minnesota Graduate School, 1956.
- 11) **越野好文・湯上 博・木原義春・倉田孝一・木戸日出喜・山口成良・松原藤継**: ヒトにおける抗てんかん薬血中濃度と末梢神経伝導速度および神経活動電位. *神経精神薬理*, **5**, 753-762 (1983).
- 12) **Hopf, H. C.**: Über die Veränderung der Leitfunktion peripherer motorischer Nervenfasern durch Diphenylhydantoin. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, **193**, 41-56 (1968).
- 13) **Lovelace, R. E. & Horwitz, S. J.**: Peripheral neuropathy in long-term diphenylhydantoin therapy. *Arch. Neurol.*, **18**, 69-77 (1968).
- 14) **Encinoza, O.**: Nerve conduction velocity in patients on long-term diphenylhydantoin therapy. *Epilepsia*, **15**, 147-154 (1974).
- 15) **Shorvorn, S. D. & Reynolds, E. H.**: Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **45**, 620-626 (1982).
- 16) **藤原哲司・瀬古 敬・秋口一郎・山田伸彦・岩井信之**: 抗てんかん薬長期服用患者における末梢神経機能. *臨床神経*, **19**, 735-742 (1979).
- 17) **Danner, R., Partanen, V. J. & Riekkinen, P.**: Chronic anticonvulsive therapy, peripheral nerve conduction velocity, and EMG. *Epilepsia*, **22**, 675-687 (1981).
- 18) **Swift, T. R., Gross, J. A., Ward, L. C. & Crout, B. O.**: Peripheral neuropathy in epileptic patients. *Neurology*, **31**, 826-831 (1981).
- 19) **Traccis, S., Monaco, F., Sechi, G. P., Moglia, A. & Mutani, R.**: Long-term therapy with carbamazepine: Effects on nerve conduction velocity. *Eur. Neurol.*, **22**, 410-416 (1983).
- 20) **Geraldini, C., Faedda, M. T. & Sideri, G.**: Anticonvulsant therapy and its possible consequences on peripheral nervous system: A neurographic study. *Epilepsia*, **25**, 502-505 (1984).
- 21) **Gibbels, E.**: Medikamentos-toxische Polyneuropathien. *Akutell. Neurol.*, **1**, 175-180 (1974).
- 22) **丹後俊郎**: 医学への統計学(古川俊之監修), 第1版, 59-105頁, 東京, 朝倉書店, 1983.
- 23) **Brumlik, J. & Moretti, L.**: The effect of diphenylhydantoin on nerve conduction velocity. *Neurology*, **15**, 1217-1218 (1966).
- 24) **Eisen, A. A., Woods, J. F. & Sherwin, A. L.**:

- Peripheral nerve function in long-term therapy with phenytoin. *Neurology*, **24**, 411-417 (1974).
- 25) **Morrell, F., Bradley, W. & Ptashne, M.**: Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve. *Neurology*, **8**, 140-144 (1958).
- 26) **Marcus, D. J., Swift, T. R. & McDonald, T. F.**: Acute effects of phenytoin on peripheral nerve function in the rat. *Muscle Nerve*, **4**, 48-50 (1981).
- 27) **Honda, H. & Allen, M. B.**: The effect of an iminostibene derivative (G32883) on peripheral nerves. *J. Med. Assoc. Ga.*, **25**, 38-42 (1973).
- 28) **Krupp, P.**: The effect of tegretol on some elementary neuronal mechanism. *Headache*, **9**, 42-46 (1969).
- 29) 三木吉治・川津智是・山田徹太郎・川津友子: 皮膚の温度調節とその障害に関する研究. 財団法人日本リディアオリリー協会 53年度会報, 60-67 (1978).
- 30) **Nielsen, V. K.**: The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. *Acta Med. Scand.*, 445-454 (1973).
- 31) **Gassel, M. M. & Trojaborg, W.**: Clinical and electrophysiological study of the pattern of conduction times in the distribution of the sciatic nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **27**, 351-357 (1964).
- 32) **Low, P. A. & McLeod, J. G.**: Refractory period, conduction of trains of impulses, and effect of temperature on conduction in chronic hypertrophic neuropathy. *Electrophysiological studies on the Trembler mouse. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **40**, 434-447 (1977).
- 33) **de Jong, R. H., Hershey, W. N. & Wagman, I. H.**: Nerve conduction velocity during hypothermia in man. *Anesthesiol.*, **27**, 805-810 (1966).
- 34) **Hodgkin, A. L. & Katz, B.**: The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.*, **109**, 240-249 (1949).
- 35) **Schoepfle, G. M. & Erlanger, J.**: The action of temperature on the excitability, spike height and configuration, and the refractory period observed in the responses of single medullated nerve fibers. *Am. J. Physiol.*, **134**, 694-704 (1941).
- 36) **Tasaki, I. & Fujita, M.**: Action currents of single nerve fibers as modified by temperature changes. *J. Neurophysiol.*, **11**, 311-315 (1948).
- 37) **Bolton, C. F., Sawa, G. M. & Carter, K.**: The effects of temperature on human compound potentials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **44**, 407-413 (1981).
- 38) **Ludin, H. P. & Beyeler, F.**: Temperature dependence of normal sensory nerve action potentials. *J. Neurol.*, **216**, 173-180 (1977).
- 39) **Ricker, K., Hertel, G. & Stodieck, G.**: Increased voltage of the muscle action potential of normal subjects after local cooling. *J. Neurol.*, **216**, 33-38 (1977).
- 40) **Johnson, E. W. & Olsen, K. J.**: Clinical value of motor nerve conduction velocity determination. *J. Am. Med. Assoc.*, **172**, 2030-2035 (1960).
- 41) **Arrigo, A., Gosi, V. & Savoldi, F.**: The conduction velocity of the human sciatic nerve. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., Suppl.* **22**, 23-25 (1962).
- 42) **Birren, J. E. & Wall, P. D.**: Age changes in conduction velocity, refractory period, number of fibers, connective tissue space and blood vessels in sciatic nerve of rats. *J. Comp. Neurol.*, **104**, 1-16 (1956).
- 43) **Miyoshi, T. & Goto, I.**: Serial in vivo determinations of nerve conduction velocity in rat tails. *Physiological and pathological changes. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **35**, 125-131 (1973).
- 44) **Kraft, G. H.**: Effects of temperature and age on nerve conduction velocity in the guinea pig. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **53**, 328-332 (1972).
- 45) **Halar, E. M., DeLisa, J. A. & Brozovich, F. V.**: Nerve conduction velocity: Relationship of skin, subcutaneous and intramuscular temperatures. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **61**, 199-203 (1980).
- 46) 菊山真行・明石 謙・富田則子: 指神経の刺戟伝導速度に関する研究. *整形外科*, **22**, 853-856 (1971).
- 47) **Abramson, D. I., Chu, L. S. W., Tuck, S. Jr., Lee, S. W., Richardson, G. & Levin, M.**: Effect of tissue temperatures and blood flow on nerve conduction velocity. *J. Am. Med. Assoc.*, **198**, 1082-1088 (1966).
- 48) **de Jesus, P. V., Hausmanowa-Petrusewics, I. & Barchi, R. L.**: The effect of cold on nerve conduction of human slow and fast nerve fibers. *Neurology*, **23**, 1182-1189 (1973).
- 49) **Douglas, W. W. & Malcolm, J. L.**: The effect of localized cooling on nerve conduction in cat

nerves. *J. Physiol.*, **130**, 53-71 (1955).

50) Franz, D. N. & Iggo, A.: Conduction failure in myelinated and non-myelinated axons at low temperatures. *J. Physiol.*, **199**, 319-343 (1968).

51) Davis, A. & Jacobson, S.: Altered thermal sensitivity in injured and demyelinated nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **34**, 551-561 (1971).

52) Halar, E. M., DeLisa, J. A. & Brozovich, F. V.: Peroneal nerve conduction velocity: The

importance of temperature correction. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **62**, 439-443 (1981).

53) Schaumburg, H. H. & Spencer, P. S.: Toxic neuropathies. *Neurology*, **29**, 429-431 (1979).

54) Davis, F. A., Schauf, C. L., Reed, B. J. & Kesler, R. L.: Experimental studies of the effects of extrinsic factors on conduction in normal and demyelinated nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **39**, 442-448 (1975).

The effect of temperature on nerve conduction velocity and nerve action potential of patients treated with antiepileptics. A comparison with normal controls Yoshiharu Kihara, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - *J. J. Med. Soc.*, **94**, 858-873 (1985)

Key words: Nerve conduction velocity, Nerve action potential, Temperature, Antiepileptic drugs, Peripheral neuropathy

Abstract

The present study was performed to investigate the effect of temperature on nerve conduction velocity (NCV) and nerve action potential (NAP) of patients treated with antiepileptics. Motor nerve conduction velocity (MCV), sensory nerve conduction velocity (SCV) and mixed nerve conduction velocity (MixCV) along the median nerve were examined in 41 patients treated with various kinds of antiepileptic drugs and 50 normal controls. Threshold, amplitude and duration of NAP were also recorded. Skin temperature and deep temperature at the depth of 1cm were measured at a point of 7cm proximal from the wrist joint. Both forearms were cooled by being put in a water bath at 20°C for 15 minutes.

Baseline temperature ranged from 3.6 to 5.9°C, which indicates the importance of temperature for NCV measurement. Baseline NCVs of the patients were significantly slower than those of the normal controls by approximately 4 to 7m/sec, the slowings being partially due to lower baseline temperature. Slowed MCV, SCV and MixCV were found respectively in 41%, 44% and 38% of the patients (delayed NCV group). Baseline NAPs of the patients showed higher thresholds and smaller amplitudes than those of the normal controls, but durations showed no constant tendency.

Gradual increase in threshold of sensory NAP and progressive prolongation of durations of NAPs were found in the normal controls and the patients at lower temperature. Moreover, amplitude of mixed NAP of the patients slightly decreased at lower temperature. There were significant correlations between temperature and NCVs in the normal controls and the delayed NCV group in the patients ($p < 0.001$). MCV, SCV and MixCV of the normal controls were altered at a rate of 1.85, 2.43 and 1.79m/sec/1°C for deep temperature ranged from 35.9 to 27.0°C. The corresponding values of the delayed NCV group were 1.57, 1.92 and 1.72m/sec/1°C for deep temperature ranged from 35.6 to 25.5°C. The rate of SCV change per degree of temperature of the delayed NCV group was significantly smaller than that of the normal controls

($p < 0.001$). The slower the baseline NCVs were, the smaller were the NCV gradients calculated from the following equation: (baseline NCV – NCV after cooling) / (baseline temperature – temperature after cooling). These data suggest that the effect of temperature on NCV and NAP differ between the injured and intact nerves, and the temperature correction value of NCV should be individually determined.