

論文の内容の要旨

論文題目：球脊髄性筋萎縮症における運動ニューロン障害の定量評価についての研究

指導教員：辻省次教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月 入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

東原真奈

【研究背景】

球脊髄性筋萎縮症 (Spinal and Bulbar muscular atrophy; SBMA) は、X 連鎖劣性遺伝形式をとる、運動ニューロン病で、アンドロゲン受容体 (androgen receptor; AR) 遺伝子の CAG リピートの異常伸長を原因とするポリグルタミン病である。主症状は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺である。

近年、SBMA において分子標的治療の開発研究が進んでおり、本邦でも LHRH-analog を用いた多施設での治験が実施された。このような状況において、より感度が高く、信頼性の高い surrogate marker の重要性が高まっている。SBMA の電気生理学的マーカーとしては、これまで複合筋活動電位 (compound muscle action potential, CMAP)や運動単位数推定 (motor unit number estimation, MUNE)が下位運動ニ

ニューロン (lower motor neuron, LMN) 障害の評価に用いられてきたが、いずれも異常検出感度や再現性についての問題点が指摘されている。

我々は先行研究において、表面筋電図 (Surface electromyography, SEMG)の新しい定量解析パラメータである、Clustering Index (CI)法を開発した。この新しい手法は簡便かつ非侵襲的に、神経原性変化と筋原性変化を鑑別することができ、特に慢性神経原性疾患において異常検出感度が高いことが期待された。

【目的】

CI 法が SBMA における LMN 障害の指標として有用であるかについて検討する。これまでに SBMA の LMN 障害の定量評価に用いられた電気生理マーカーの代表的なものには CMAP 振幅と MUNE があげられるので、我々は CMAP 振幅、MUNE と CI 法の感度、再現性について比較・検討した。

【方法】

(1) 対象

対象は 29 名の SBMA 患者と 27 名の健常男性。SBMA 患者の年齢は 53.4 ± 10.6 歳 (36-71)で、AR 遺伝子の CAG リピート解析により確定診断がなされた。CAG リピート長は 48.2 ± 3.6 (43-58)であった。筋力低下発症からの罹病期間は 12.3 ± 7.9 年 (2-37)であった。健常男性の年齢は 51.8 ± 16.3 歳 (30-80)であった。

(2) SEMG の記録

設定: SEMG の記録に際しては、フィルター設定は 50Hz-1kHz を用い、増幅ゲインは $100\mu\text{V}$ -5mV/div で信号サイズにあわせて調節した。記録電極は Ag-AgCl 表面電極を用いた。

電極配置: 記録電極を小指外転筋 (ADM) 筋腹上 (belly)、基準電極を小指末節 (R1)、記録電極の 2cm 近位 (R2)、尺骨茎状突起 (R3) に配置し、belly-R1, belly-R2, belly-R3, R1-R3 の 4 誘導を記録し、比較・検討した。belly-R2 は、遠隔電場電位 (far-field potential, FFP) および前腕筋由来の MUP の混入が少なく、MUP の分離にもっとも優れていた。そのため、SEMG の記録には belly-R2 誘導を用いた。

記録の実際: 被検者に、様々な強さで小指を外転してもらい、収縮強度が一定の 1 秒間の SEMG 記録を保存した。この 1 秒間の SEMG 信号を epoch として用い、それぞれの被検者につき、20-50 個の epoch を集めた。

(3) CI の概念と計算法: 最弱収縮を除き、正常での表面筋電図信号は多数の MUP がほぼ干渉した波形となるが、高度の神経原性変化では少数の巨大 MUP が分離して出現し、その間に基線部分が残存した波形となる。つまり、同じ total area を持つ正常と神経原性変化の筋電図信号において、時間軸に沿って筋電図信号を適切な window 幅で分割すると、正常では筋電図信号が個々の window にほぼ均等に分布するが、神経原性疾患においては巨大 MUP を含むごく少数の window に信号が集中(cluster)する。

CI はこの cluster の程度を定量的に表現するための指標である。本研究では window 幅

を 7.5ms に設定し、各 window area の値からなる数列の階差数列、1 つおきの階差数列、2 つおきの階差数列の 2 乗和をそれぞれ計算した。この 3 つの階差数列の 2 乗和の総和を、元の数列の 2 乗和の 6 倍で除して標準化したものが CI である。CI は 0 から 1 の値を取り、神経原性の変化が強いほど高い値をとる。

(4) 各個人の代表値の算出方法: 健常者の全 epoch を CI と $\log(\text{area})$ の 2 軸上にプロットして線形回帰を行い、その ± 2.5 SE (標準誤差) を正常クラウドとして設定した。さらに、この回帰直線からの個々の epoch の残差と、各被検者ごとの残差平均 (Rm) を計算した。正常被検者全員の Rm の平均と標準偏差を元に、個々の被検者の Rm の Z-score を計算し、CI 法の代表値として用いた。

(5) 検者間の再現性の検討: CI 法での同一被検者における検者間の再現性について検討した。対象は SBMA 患者 3 名と正常コントロール 3 名で、1 名の筋電図専門医と、1 名の非専門医により検査を行った。Z-score の検者間での相関と系統的な差の有無について調べた。

(6) CMAP 振幅と MUNE の評価: CI 法の記録後に、同じ記録電極・接地電極の配置のまま、CMAP 振幅の記録と MUNE を施行した。MUNE については、多点刺激法を用いた。さらに、先行研究から得た、尺骨神経支配の各筋由来の波形パターンをもとに、MUNE で得られた個々の単一運動単位電位 (single motor unit potential, SMUP) の起源の同定も試みた。

(7) 臨床パラメータとの相関: CI、CMAP 振幅、MUNE の 3 つの電気生理パラメータと、ADM の筋力、筋力低下発症からの罹病期間、CAG リピート数との関係について検討した。

(8) 経過フォローアップ: SBMA 例においては、およそ 3 ヶ月ごとに CI、CMAP 振幅、MUNE を評価した。

【結果】

(1) CI 法

正常者: 正常者から 975epoch を得た。Z-score は-2.11 から 1.66 で、全例 ± 2.5 SE の範囲内であった。

SBMA 患者: SBMA 患者からは 1035 epoch を得た。SBMA 症例の Z-score は 7.07 ± 2.18 (3.3-12.4)で、全例で異常だった。

検者間での再現性: 2 検者間の Z-score に有意差はなく、検者間の Z-score の差の絶対値も 0.70 以下で、相関係数は 0.990 であった。CI 法では、検者間の再現性は良好で、専門家と非専門家で系統的な差がなく、電気生理検査の技術にも依存しないと言える。

(2) CMAP 振幅と MUNE: CMAP 振幅は SBMA 症例の 72%、MUNE では 93%に異常を認めた。

(3) 臨床指標との相関: どの電気生理パラメータも検査時年齢、CAG リピート数とは関連しなかった。CI、CMAP 振幅は ADM の筋力と関連したが、MUNE は関連しなかつた。

った。CI は、筋力低下を認めない 2 例の SBMA 患者でも異常高値であった。筋力低下発症からの罹病期間については、CMAP 振幅と MUNE は罹病期間と有意に相関したが、CI は相関を認めなかった。しかしながら、筋力低下発症からの罹病期間が 10 年未満と 10 年以上の 2 群に分けると、CI において 2 群間の差が最大だった。

(4) 経過フォローアップ: SBMA において、初回検査の 6 ヶ月後のデータは 15 例、12 ヶ月後のデータは 10 例で得られたが、どの電気生理パラメータも有意な変化を示さなかった。各被検者内の再現性を、群内 SD/群間 SD 比率、群内 SD/（正常患者間の平均値の差）の比率の 2 つの指標で評価したが、両指標とも MUNE が最大（再現性が不良）で、前者の指標では CMAP 振幅が、後者では CI 法が最も良好な再現性を示した。

(5) MUNE における SMUP 起源の検討: 評価した全 SMUP の 70%以上が ADM 由来ではなく、中にはサンプルされたすべての SMUP が ADM 由来ではない症例も見られた。これら ADM 以外の筋由来の SMUP は、ADM 由来のものより有意にサイズが小さく、SBMA 例において、ADM 以外の筋由来の SMUP の割合が増えると、MUNE の異常の程度は CI よりも有意に小さくなった。

【考察】

本研究では、CMAP 振幅および MUNE も過去の報告より高い感度を示したが、その理由として、評価に対数値を用いたこと、我々の正常値のばらつきが少ないこと、

対象とした患者群の重症度が高かった可能性が考えられる。しかし、同じ患者群においても CMAP 振幅、MUNE ともに、CI より感度が低かった。

SBMA のような慢性経過の運動ニューロン病では、神経再支配による代償が十分生じるため、CMAP 振幅の感度は低くなるが、MUNE も、CMAP 振幅より感度は高かったものの、CI よりは低く、さらに再現性が最も低かった。その原因として、骨間筋など小指球以外の筋由来の FFP が不定の割合で混入するという機序が、本研究により初めて示唆された。

CI 法は簡便で、検査技術に依存せず、電気刺激を使わない点で既存の方法より非侵襲的である。SBMA における LMN 障害の検出感度にすぐれ、再現性も良好で、筋力とも関連した。一方で、軽い異常を鋭敏に検出する能力に優れていたが、ある程度強い異常になると、LMN 障害の実際の重症度と並行しない可能性があり、この点が本法の現状での欠点といえる。しかし、治験において効果が期待できるのは軽症から中等症の患者であることを考えると CI 法の有用性は高いと考えられる。

【結論】 CI 法は SBMA の LMN 障害の電気生理マーカーとして有用であり、治験などへの臨床応用が期待できる。