

審査の結果の要旨

氏名 東原 真奈

本研究は、近年信頼できる電気生理マーカーが必要とされている、球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy; SBMA) における下位運動ニューロン障害の定量化を試みたもので、以下の結果を得ている。

1. 先行研究で開発した定量表面筋電図解析法である Clustering Index (CI)法を小指外転筋 (abductor digiti minimi; ADM) に応用する方法を開発した。これまで表面筋電図は、運動単位電位の重なりが非常に大きいため、臨床応用は困難であったが、本研究では、ADM に含まれる遠隔電場電位を除くなど電極配置を工夫することにより、運動単位電位を良好に分離記録することに成功した。
2. CI 法では、Clustering Index と total area の 2 軸上に、得られた 1 秒間の筋電図シグナル (epoch) をプロットすることで、一被検者の 1 回の検査による筋電図プロファイルを作成するが、さらに、各被検者の一回の検査を代表する CI 法のパラメータとして、得られた epoch の回帰残差の平均の Z-score を用いた。27 例の正常コントロールと、29 例の SBMA とを比較すると、SBMA 例の Z-score は 7.07 ± 2.18 (3.3-12.4) で、全例で異常であった。
3. CI 法における、検者間での再現性について検討するため、筋電図専門医と非専門医の 2 検者間で独立して検査を行った。正常対照 3 例、SBMA 3 例の 6 例における、2 検者間の Z-score の差は 0.13 ± 0.51 で有意差はなく、両検者に系統的な違いがないことが示唆された。CI 法では、検者間の再現性は良好で、電気生理検査の技術にも依存しないと考えられた。
4. 既存の下位運動ニューロン障害の定量評価法である、複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) 振幅と運動単位数推定 (motor unit number estimation; MUNE) と、CI 法を比較した。 $\pm 2.5SD$ をカットオフ基準として用いると、SBMA 29 例における異常検出感度は CI 法 100% (29/29)、CMAP 振幅 72% (21/29)、MUNE 93% (27/29) であり、CI 法で最も高かった。
5. CI (Z-score)、CMAP 振幅、MUNE value のいずれも、検査時年齢およびアンドロゲン受容体の CAG リピート数とは相関しなかった。CI (Z-score)、CMAP 振幅は被検筋である ADM の筋力 (MMT grading) と相関したが、MUNE は相関しなかった。2 例の SBMA 患者では ADM の筋力低下を認めなかったが、CI の Z-score はそれぞれ 3.3 と 3.9 と異常であった。一方で、MUNE value は 1 例のみで異常となり、CMAP 振幅は 2 例とも正常であった。筋力低下を認める症例で、CI (Z-score) が正常だった例は皆無であった。一方で、MUNE では 1 例、CMAP 振幅では 6 例において臨床的に筋力低下を認めるにもかかわらず、運動ニュー

ロン数の低下を検出することができなかった。

6. 筋力低下発症からの罹病期間についての検討では、**CMAP** 振幅と **MUNE value** は罹病期間と有意に相関したが、**CI (Z-score)**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 (Z-score)**において 2 群間の差が最大であった
7. 重症度の指標に患者の **ADL** を用いて、電気生理パラメータと重症度の関係について検討した。**CI (Z-score)**、**CMAP** 振幅、**MUNE value** のいずれも、**ADL** とは相関を認めなかった。
8. **CI (Z-score)**、**CMAP** 振幅、**MUNE** について、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、3 つの電気生理パラメータのいずれも有意な増加ないし減少を示さなかった。
9. 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ところ、両指標とも **MUNE** の値が最大 (再現性が不良) で、前者の指標では **CMAP** 振幅が、後者の指標では **CI** 法が最も良好な再現性を示した。
10. **MUNE** が **CI** と比べて感度が低く、再現性が不良であった理由のひとつとして、**MUNE** における遠隔電場電位の影響が考えられた。すなわち、**SBMA** 例では、正常よりも **ADM** 由来の単一運動単位電位 (**single motor unit potential; SMUP**) の割合が減少し、**ADM** 由来の **SMUP** サイズは遠隔電場電位由来のものより大きくなるため、**MUNE value** を過大評価 (=異常を過少評価) することで、**MUNE** の感度が低くなっているのではないかと考えた。

以上、本論文は、**SBMA** における下位運動ニューロン障害を、新しい定量表面筋電図解析法である **CI** 法を用いて定量的に解析し、本法が既存の方法より下位運動ニューロン障害の異常検出感度に優れていることを示した。本研究は、**SBMA** における治験開発などの臨床研究において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。