

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 29 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461321

研究課題名(和文)重症筋無力症の筋疲労を検出する新たな電気生理学的検査法の開発

研究課題名(英文)A novel electrophysiological method to detect muscle fatigue in myasthenia gravis

研究代表者

今井 富裕 (Imai, Tomihiro)

札幌医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：40231162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは加速度計を用いて筋疲労を検出する新たな電気生理学的検査法を開発した。本法によって重症筋無力症では、繰り返し刺激(テタヌス刺激)後に筋収縮力が増強されにくくなることが明らかになった。この易疲労性は重症筋無力症の興奮収縮連関障害に対応していると考えられ、本法は従来の検査よりもより高い感度でその興奮収縮連関障害を検出できる方法であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study demonstrated that our novel method using an accelerometer was used to evaluate post-tetanic potentiation of muscle twitch in myasthenia gravis. Significant decrease in post-tetanic potentiation of muscle twitch may be associated with impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. The present method has high sensitivity in detecting impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis.

研究分野：神経内科学

キーワード：重症筋無力症 筋疲労 興奮収縮連関 反復刺激試験 テタヌス刺激後増強

1. 研究開始当初の背景

(1) 重症筋無力症 (Myasthenia gravis; MG) は、易疲労性を特徴とする神経筋接合部疾患である。これまで MG の臨床診断のために抗アセチルコリン受容体 (Acetylcholine receptor; AChR) 抗体や抗筋特異的チロシンキナーゼ (Muscle specific tyrosine kinase; MuSK) 抗体などの病原自己抗体の検出のほか、電気生理学的検査法として、反復刺激検査 (Repetitive nerve stimulation; RNS) や単筋線維筋電図 (Single fiber EMG; SFEMG) 等が行われてきた。しかし、これらの検査法はいずれも神経筋接合部の電気的シナプス接続の障害を検出する方法であり、シナプス後膜に活動電位が発生してから筋フィラメントの活動が生じるまでの間、すなわち興奮収縮連関 (excitation-contraction coupling; E-C coupling) の障害は検出できなかった。

(2) 近年、MG の病態解明が進められ、興奮収縮連関障害が MG の病態に関連していることが明らかになってきた。我々は平成 24 年度までの科学研究費補助金を用いて、従来の電気生理学的手法と加速度センサーを組み合わせた新たな臨床検査法を開発し、咬筋を被検筋として MG における興奮収縮連関障害を証明し、抗リアノジン受容体 (Ryanodine receptor; RyR) 抗体との関連や興奮収縮連関の促進効果のあるタクロリムスの作用機序を明らかにしてきた。

(3) 興奮収縮連関は、神経筋接合部に発生した活動電位が横行小管の膜電位を変化させ、さらに筋小胞体の膜電位変化をもたらすことで、筋小胞体から Ca^{2+} を放出し、その Ca^{2+} がトロポニンと結合することによりアクチンフィラメント活性部とミオシンフィラメントが結合し筋収縮がおこる一連の過程である。正常では、強収縮後や連続刺激後に筋内 Ca^{2+} が上昇することによって興奮収縮連関に促進が生じ、筋収縮力が増強する現象は古くから報告されている。これに反して、MG では興奮収縮連関の促進が障害され、結果として筋収縮力の増加がみられないことが知られている。しかしながら、未だにテタヌス刺激後の筋収縮力の変化は MG の臨床検査法として応用されていない。その理由は、これらの研究成果が発表された当時には、現在のような優れた加速度計が開発されていなかったためと思われる。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は表面電極による電気刺激を用いてテタヌス刺激後増強

(post-tetanic potentiation; PTP) を定量的に評価できる検査法を確立することである。その後、健常者を対象として PTP の正常値を構築する。次に検査対象を MG や他の筋疾患に広げて、臨床応用可能であることを検証する。最終的には、MG の筋疲労を検出するために、より感度・特異度の高い検査法の開

発を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 臨床症状の解析

各症例において以下の臨床所見、検査所見を解析する。

臨床症状の評価：MGFA, QMG, MG composite, MG-ADL による点数化。
胸腺異常の有無、胸腺摘出術と病理組織 (WHO 分類を含む)
各種自己抗体 (抗 AChR 抗体, 抗 RyR 抗体, 抗 MuSK 抗体)
副腎皮質ホルモン, 免疫グロブリン,
血漿吸着あるいは血漿交換療法に対する治療反応性
総合的な臨床経過

(2) 反復刺激検査 (repetitive nerve stimulation; RNS)

本研究の電気生理学的検査はニコレー Viking IV を用いて行い、被検者は安静仰臥位とする。手根部に固定したサドルバック型の表面電極で正中神経を電気刺激し、短母指外転筋 (abductor pollicis brevis; APB) の複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) を記録する。刺激電流を最大上に上げ、3 Hz の低頻度 RNS を行う。第 1 波に対する第 5 波の減衰率 (% decrement) を算出する。% decrement が 10% 以上となった場合を waning 陽性とする (図 1)。

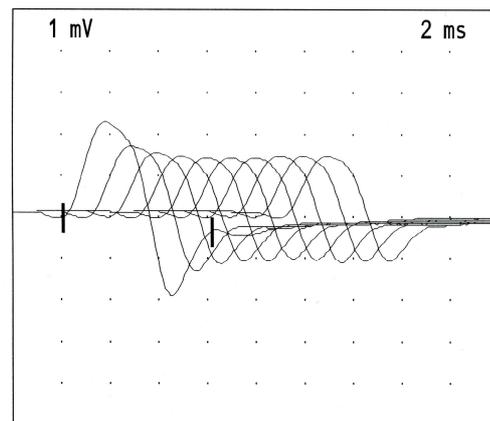


図 1. 反復刺激試験

(3) 興奮収縮連関時間 (excitation contraction coupling time; ECCT) の測定

我々が用いた加速度計 (SV-1101, 加速度計測システム, ミユキ技研) は小型で装着が容易であり、等尺性収縮でなくても収縮力の変化を定量することができる (図 2)。至適条件で RNS を行った後、母指内側に設置した加速度計によって母指の運動誘発電位

(movement-related potential; MRP) を記録し、APB の CMAP との潜時差を興奮収縮連関時間 (ECCT) として計測する (図 3)。

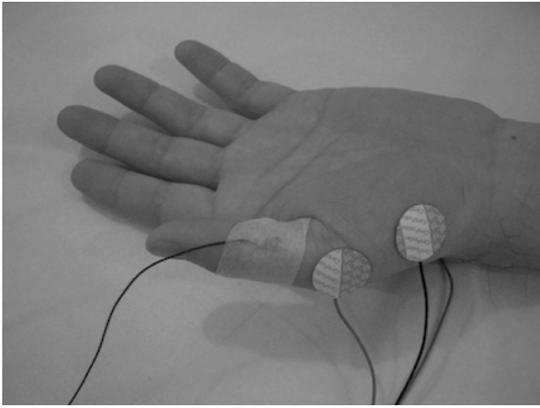


図2．左母指に装着された加速度計と左短母指外転筋腹に設置された表面電極．

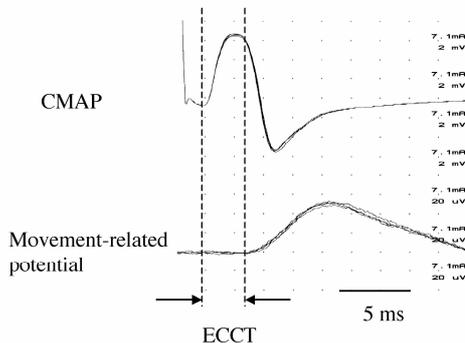


図3．興奮収縮連関時間

(4) テタヌス刺激後増強 (post-tetanic potentiation; PTP) 測定

刺激電極，記録電極の設置部位は上記のRNSやECCT測定と同じである．5分以上の安静後，0.2msの矩形波で単発の最大上刺激を行い，テタヌス刺激前のCMAPとMRPを記録する(図4A)．次に10Hzの最大上刺激を10秒間行い，テタヌス刺激直後，5秒後，10秒後，30秒後，60秒後，90秒後，120秒後にそれぞれCMAPとMRPを記録する(図4B)．

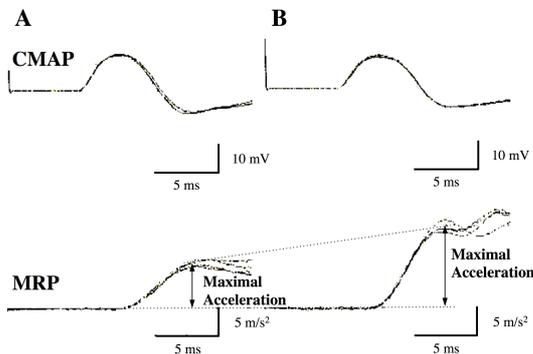


図4．テタヌス刺激後増強(雑誌論文より抜粋)．

Aは安静時，Bはテタヌス刺激後5秒後の記録．CMAPに変化はないが，MRP(最大加速度に相当)にはテタヌス刺激後増強がみられる．

4．研究成果

(1) MG群および正常群において，反復刺激5秒後にMRP振幅は安静時に比較して有意に増大した．振幅増大比(5秒後/安静時)は，正常群と比較してMG群で有意に小さかった．反復刺激5秒後のECCTは安静時に比較して両群ともに有意に短縮したが，群間に差はなかった．CMAP areaは反復刺激後に両群とも有意な変化を認めなかった．

(2) 反復刺激後にみられる筋収縮加速度の一過性の増大は，反復刺激によって筋形質内のCa²⁺濃度が増加することによって生じると考えられる．MGでは興奮収縮連関が障害されているため，筋収縮加速度のPTPが低下している．本法はMGの興奮収縮連関障害を検出する新たな検査法として臨床応用できる可能性が高いと思われた．

(3) 確立した用いた検査法の有用性を検証するため，MG患者，筋疾患(ミオパチー)患者，健常者の3群を対象とした比較研究を行った．MG群，ミオパチー群ともに正常群と比較して，安静時の最大加速度とテタヌス刺激後の最大加速度が有意に低値で，テタヌス刺激前も後も正常筋よりも収縮力が低下していると考えられた．しかし，安静時とテタヌス刺激後の最大加速度の比較から，MG群の方がミオパチー群よりも有意にPTPが障害されていることが明らかになった．すなわち，PTPの減弱はMGにより特異的な所見であると考えられた．

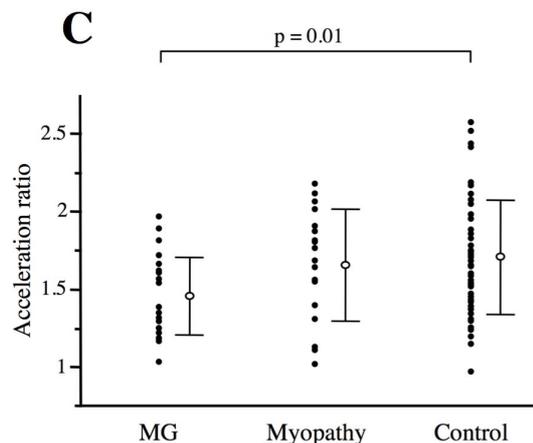


図5．テタヌス刺激5秒後の加速度の増大(雑誌論文 Fig. 3Cより改変)．

正常対象に比較して，MGではテタヌス後増強が有意に低下している．

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：90464495

[雑誌論文](計 1件)

Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, Hozuki T, Yamauchi R, Hisahara S, Kawamata J, Shimohama S. Impaired post-tetanic potentiation of muscle twitch in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2016; 127: 1689-1693. doi: 10.1016/j.clinph.2015.10.037. 査読有

[学会発表](計 6件)

Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, Shimohama S. A possible electrophysiological mechanism underlying the ice pack test in myasthenia gravis. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine meeting. 2015年10月31日 Honolulu, USA.
山本大輔 今井富裕 津田笑子, 下濱俊. A possible electrophysiological mechanism underlying ice pack test. 第56回日本神経学会総会. 2015年5月20日, 朱鷺メッセ, 新潟.
今井富裕. 興奮収縮連関障害: up-to-date. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会 2014年11月21日, 福岡国際会議場, 福岡.
山本大輔 今井富裕 津田笑子, 下濱俊. アイスパックテストの電気生理学的検討. 第55回日本神経学会総会. 2014年5月22日, 福岡国際会議場, 福岡.
Yamamoto D, Imai T, Tsuda T, Shimohama S. Impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis - a new method using post-tetanic potentiation. ICCN Poster Sessions, 2014年3月22日, Berlin, Germany.
山本大輔, 今井富裕, 津田笑子, 山内理香, 下濱俊. 重症筋無力症における興奮収縮連関の障害: 反復刺激後増強法による検討. 第53回日本神経学会総会. 2013年5月31日, 東京フォーラム, 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 富裕 (IMAI TOMIHIRO)
札幌医科大学・保健医療学部・教授
研究者番号：40231162

(2) 研究分担者

山本 大輔 (YAMAMOTO DAISUKE)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：00514556

津田 笑子 (TSUDA EMIKO)