

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09803

研究課題名(和文)重症疾患多発ミオパチーにおける筋興奮収縮連関障害の解明

研究課題名(英文)The impairment of excitation-contraction coupling in critical illness myopathy

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ICU関連筋力低下(ICUAW)では下腿三頭筋のCMAPや運動誘発波形(MRP)の振幅が健常者より小さく、重症疾患多発ミオパチー(CIM)の症例では、MRPの振幅低下とともに興奮収縮連関時間(ECCT)の延長がみられた。41例のICU入室患者を検査し、ICUAWの診断基準を満たした25例中23例をCIMと診断した。CIM23例中19例(83%)でECCTの延長を認め、CMAPとMRPは滞在日数と負の相関を、ECCTは正の相関を認めた。このうちECCT延長が最も早期から検出する異常所見と考えられた。本研究で開発された加速度計検査法はCIMの発症早期から興奮収縮連関障害を高率に検出できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

われわれは加速度計を用いて重症疾患多発ミオパチーにおける筋興奮収縮連関障害を検出する新たな電気生理学的検査法を開発した。本法によって重症疾患多発ミオパチーでは、発症早期から筋収縮機能が低下していることが明らかになった。本法は従来の検査よりもより高い感度でかつ発症早期から興奮収縮連関障害を検出できる方法であると考えられ、早期診断の補助検査として有用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 the impairment of excitation-contraction coupling in critical illness myopathy (CIM). Significant decrease of muscle twitch function may be associated with impairment of excitation-contraction coupling in CIM. The present method has high sensitivity in detecting impairment of excitation-contraction coupling, and can be applied to a supplementary testing procedure to make early diagnosis of CIM.

研究分野：神経内科学

キーワード：重症疾患多発ミオパチー 興奮収縮連関 加速度計 複合筋活動電位 下腿三頭筋 診断基準

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、集中治療室 (ICU) 等で、重症疾患罹患後に左右対称性の四肢筋力低下を呈する症候群を「ICU 関連筋力低下 (ICU acquired weakness, ICUAW) と呼ぶようになった。ICUAW では明らかな原因疾患がないにもかかわらず、重症患者の末梢神経や骨格筋が障害され、びまん性に四肢筋力低下を発症する。ICUAW は、末梢神経を主な障害部位とする重症疾患多発ニューロパチー (critical illness polyneuropathy, CIP)、骨格筋を主な障害部位とする重症疾患多発ミオパチー (critical illness myopathy, CIM)、末梢神経・骨格筋の両者を障害する重症疾患多発ニューロミオパチー (critical illness neuromyopathy, CINM) を包括した疾患概念である。

多くの場合、ICUAW は重症疾患の回復後、人工呼吸器離脱困難ないし四肢の弛緩性麻痺があることで気付かれる。全身性ないし遠位優位の弛緩性麻痺と腱反射低下消失を呈するが、重症患者での神経学的評価はしばしば困難であるため、CIP や CIM の診断には電気生理学的検査が有用である。CIP では神経伝導検査で CMAP・SNAP の振幅低下、針筋電図で脱神経がみられるが、CIM では筋原性所見が認められる。しかし、病初期に両者を鑑別することは難しい。最近の臨床統計では、CIP よりも CIM の発症頻度が高いことがわかっている。

CIM の病態は徐々に明らかになってきており、CIM のモデルラットでは筋小胞体からの  $Ca^{2+}$  放出障害が報告されている。すなわち、CIM における筋力低下に興奮収縮連関障害が関与している可能性が高い。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。我々は平成 27 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重症筋無力症 (myasthenia gravis; 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抗体との関連や興奮収縮連関の促通効果のあるタクロリムスの作用機序を、さらに手内筋を被検筋としてテタヌス刺激後の筋収縮加速度の増強を明らかにしてきた。平成 28 年度には、冷却による MG の筋力改善に興奮収縮連関の改善が関与していることを明らかにした。このようにベッドサイドでヒトの興奮収縮連関障害を検出する方法はすでに確立されている。

### 2. 研究の目的

CUAW のうち CIM の病態には興奮収縮連関障害が関与している可能性が高い。しかしながら、臨床で CIM における筋興奮収縮連関障害を明らかにした報告は見当たらない。本研究では、平成 22~27 年度の基盤研究によって開発された電気生理学的検査法を用いて、CIM における筋興奮収縮連関障害の存在を明らかにし、本研究によって開発された方法を CIM の早期診断に活用することを目的とする。

### 3. 研究の方法

ICU 入室後、できるだけ早期に神経学的および電気生理学的な評価を行い、退室するまで週 1 回をめぐりに繰り返す。最終的に ICUAW を発症した症例を集積し、後方視的にデータを解析する。

#### (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。

基礎疾患となる重症疾患、神経学的所見、炎症所見を中心とした臨床検査値、抗生物質や免疫治療に対する治療反応性、総合的な臨床経過

#### (2) 末梢神経伝導検査 (nerve conduction study, NSC)

脛骨神経を膝窩で電気刺激し、図 1 のように表面電極を用いて下腿三頭筋の複合筋活動電位 (CMAP) を記録する (図 2 上段)。電気刺激は遠位部 (内果部) でも行い、刺激点間距離から通常の運動神経伝導速度 (MCV) を測定する。次に、腓腹神経の感覚神経活動電位 (SNAP) を記録し、感覚神経伝導速度 (SCV) を測定する。多発神経障害の有無を調べるために、上肢 (正中神経、尺骨神経) の末梢神経伝導検査も行う。

#### (3) 針筋電図検査

四肢で針筋電図検査を行い、随意収縮が不可能な症例 (部位) では安静時自発電位の有無を調べ、随意収縮が可能な症例 (部位) では干渉波形も調べる。

#### (4) 加速度計を用いた運動関連電位の記録

脛骨神経の NCS を行った後、母趾基部に設置した加速度計 (SV-1101, 加速度計測システム, ミユキ技研) によって足部の運動誘発波形 (movement-related potential; MRP) を記録する (図 1)。下腿三頭筋 (ヒラメ筋) の複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) を同時に記録し、CMAP と MRP との潜時差を興奮収縮連関時間 (excitation contraction coupling time; ECCT) として計測する (図 2)。

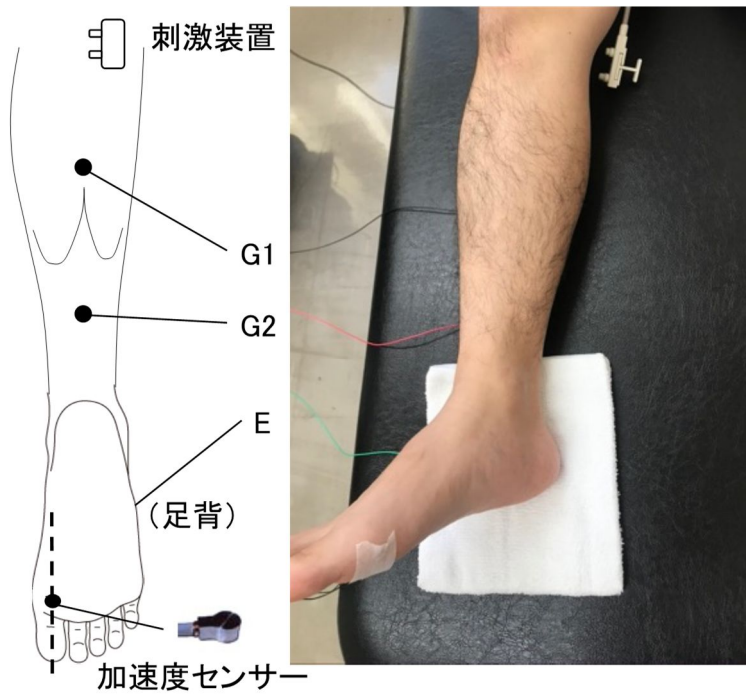


図1. 下肢筋での CMAP と MRP の同時記録  
 測定肢位は背臥位とし、下腿三頭筋筋腹 (G1) とアキレス腱上 (G2) に設置した表面電極でヒラメ筋 (下腿三頭筋) の複合筋活動電位 (CMAP) を、母趾の正中で中足指節関節の 1cm 近位部に設置した加速度センサーで足関節の運動誘発波形 (MRP) を記録する。膝窩で脛骨神経を 0.2ms の矩形波を用いて最大上刺激し、CMAP と MRP を同時記録する。E: アース。

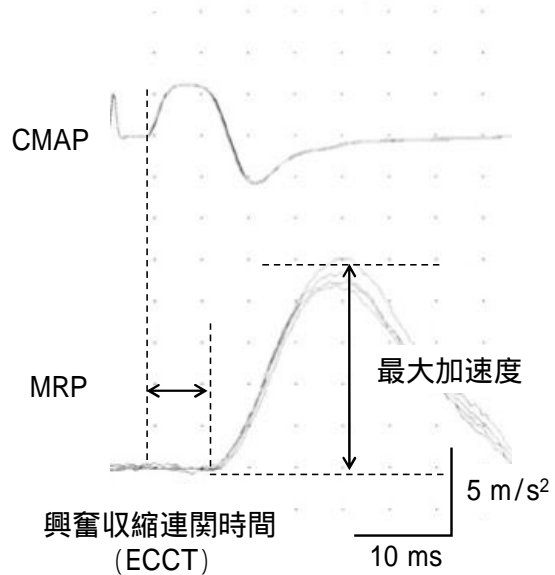
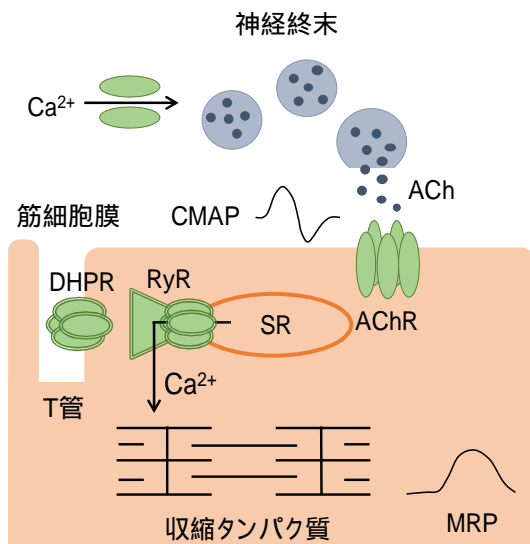


図2. 興奮収縮連関時間の測定

興奮収縮連関とは、神経筋接合部に発生した活動電位 (CMAP) が筋細胞膜上を伝導し、ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) やリアノジン受容体 (RyR) を介して筋小胞体 (SR) の膜電位変化をもたらすことで、筋小胞体から  $Ca^{2+}$  が放出され、収縮タンパク質であるアクチンとミオシンがクロスブリッジを形成して筋が収縮する一連の過程を指す。図1に示した方法で複合筋活動電位 (CMAP) と運動誘発波形 (MRP) を同時記録し、両者の波形の立ち上がり潜時の差が活動電位が生じてから関節運動が生じるまでの時間を興奮収縮連関時間 (ECCT) として定義する。興奮収縮連関の機能は、ECCT や MRP の振幅 (足関節底屈運動の最大加速度) で評価することができる。ACh: アセチルコリン, AChR: アセチルコリン受容体。

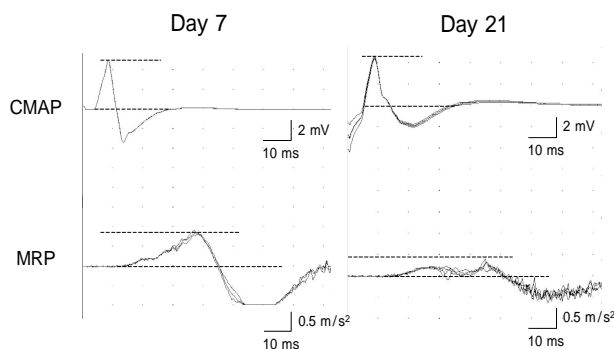


図3. CIM 症例にみられた MRP 振幅の低下  
 腹膜炎、敗血症のため ICU に入室した CIM 症例において、ICU 入室 7 日後 (左図) と 21 日後 (右図) に興奮収縮連関機能を計測した。14 日間で CMAP 振幅に有意な変化はみられなかったが、MRP 振幅は  $0.9\text{ m/s}^2$  から  $0.4\text{ m/s}^2$  に著減していた。この結果は、筋活動電位が生じてから関節運動が生じるまでの機能低下、すなわち興奮収縮連関障害を示している。

#### 4. 研究成果

- (1) 研究期間内に 41 名の ICU 入室症例を検査することができた。41 名のうち、25 名が ICU 退出時に ICUAW の基準を満たしていた。
- (2) ICUAW 症例 25 名のうち 23 名には末梢神経障害がみられず、CIM が疑われた。
- (3) これら 23 例のうち 6 名 (26%) が従来の CIM の診断基準を満たした。
- (4) 23 例のうち 19 例 (83%) に ECCT 延長が認められ、このうち 15 例 (65%) は入室早期 (おおむね 1 週間以内) の初回検査から ECCT の延長がみられた。
- (5) 検査前の ICU 滞在日数と CMAP/MRP の振幅には負の相関があり、逆に、検査前の ICU 滞在日数と ECCT には正の相関があった。
- (6) 今回検討した電気生理学的パラメータのうち ECCT の延長は最も早く検出可能な異常所見であると考えられた。
- (7) ECCT を含む MRP パラメータの測定は、CIM の初期段階における筋膜の興奮性低下の検出に有用であり、加速度計を用いた本法は、CIM を早期に診断するための補助的な検査として推奨できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 今井富裕	4. 巻 87
2. 論文標題 興奮収縮連関：update	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 397 - 403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本大輔	4. 巻 48
2. 論文標題 ICUAW における興奮収縮連関障害	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 141 - 145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuta Asada, Tomihiro Imai	4. 巻 24
2. 論文標題 Measurement of excitation-contraction coupling time in lower extremities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phys Ther Res	6. 最初と最後の頁 29 -34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1298/ptr.E10053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Bungo Hirose, Kazuna Ikeda, Daisuke Yamamoto, Shun Shimohama, Yuta Asada, Tomihiro Imai
2. 発表標題 The impairment of excitation-contraction coupling in ICU-acquired weakness
3. 学会等名 XXIV World Congress of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本大輔
2. 発表標題 ICUAWにおける興奮収縮連関障害
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬文吾, 池田和奈, 山本大輔, 下濱俊, 浅田優太, 今井富裕
2. 発表標題 The impairment of excitation-contraction coupling in ICU-acquired weakness
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本大輔
2. 発表標題 神経筋疾患における興奮収縮連関障害～重症筋無力症を中心に～
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤塚正幸, 巽博臣, 黒田浩光, 大槻郁人, 豊原隆, 山本大輔, 廣瀬文吾, 宮城島沙織, 今井富裕, 升田好樹
2. 発表標題 当院におけるICU-AW発症と背景因子に関する検討
3. 学会等名 日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山本 大輔  (YAMAMOTO Daisuke)  (00514556)	札幌医科大学・医学部・助教   (20101)	
研究 分担者	廣瀬 文吾  (HIROSE Bungo)  (40808151)	札幌医科大学・医学部・研究員   (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------