

論文の内容の要旨

論文題目 筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害の神経生理学的指標に関する研究

氏名 大塚 十里

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)は、上位運動神経 (upper motor neuron, UMN) ・下位運動神経 (lower motor neuron, LMN)が選択的・進行性に障害される原因不明の神経難病である。アルツハイマー型認知症、パーキンソン病に次ぐ比較的多い神経変性疾患ではあるが、早期診断が困難なことが知られている。ALSの早期診断が困難な理由の一つに、UMNの障害を臨床的にとらえることが困難であることが挙げられる。そこで本研究では、大脳皮質一次運動野にあるUMNを非侵襲的に刺激できるユニークな手法である経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)に着目し、ALSのUMN障害を評価する指標を探索した。TMSの検査方法の中で単発刺激 (single-pulse stimulation, spTMS) や二発刺激 (paired-paradigm stimulation, ppTMS) をもちいて四肢などの筋から得られる誘発筋電図である運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP)を測定し、spTMSではMEPの振幅や中枢運動伝導時間 (central motor conduction time, CMCT) が測定できる。一方ppTMSでは、短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) や短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation, SICF)、皮質内促通 (intracortical facilitation, ICF) といった一次運動野内の興奮性および抑制性神経回路が評価できるといわれている。本研究は四章構成であり、第一章ではspTMSを、第二-四章では主にppTMSを検討した。第一章においては、ALS患者とMSA患者に対して行われたCMCTを後方視的に比較し、CMCTとUMN徴候との関連性を評価した。その結果、UMN徴候はALSとMSAの両者で群としては概ね同等であった。CMCTについてはALSはMSAより延長・異常が目立った。UMN徴候とCMCTの関連性ではALSではある一定数の患者 (上肢22%, 下肢16%) でUMN徴候がないにもかかわらずCMCT異常が検出されたが、MSAでは同様の患者は少数 (上肢1%, 下肢7%) であった。またUMN徴候の有無とCMCT異常の有無に有意な関連は認めなかったが、導出不能例を除いたCMCT延長に注目すると、UMN徴候の程度と一定の関連が見られた。ALSにおいて上肢15%、下肢30%で皮質MEPが導出不能であった。以上からALSにおいては、臨床的にUMN徴候を評価できない症例でCMCT異常があれば、特に上肢においてUMN障害の存在を評価できる、すなわち臨床徴候に反映されないUMN障害が検出できる可能性があるもののそのような症例は多くはなかった (上肢22%, 下肢16%)。したがってCMCT異常が新たな診断指標となり得る可能性はあるものの有用性は限定的と考えた。またMEP導出不良のため十分な検査ができない症例も一定数存在 (上肢15%、下肢30%) し、検査手法の改善が望まれると考えた。MSAにおいては臨床的なUMN徴候をALSと同等の頻度で認めたにもかかわらず

CMCT 異常は軽度であった。このような ALS と MSA の CMCT における差異は、両疾患における錐体路の変性機序の違いを反映する可能性が考えられた。

次に、ALS 患者における UMN 障害のパラメータとして期待されている SICI を第二章・第三章で評価することとした。SICI は単発刺激の 1-6ms 前に条件刺激を加えることで得られる皮質内の抑制系機構を反映したもので、従来、単発刺激で得られた MEP の振幅が、条件刺激を先行させると減少することで評価していた。しかし、MEP の振幅は常に変動することから、振幅をもとにした評価方法よりも高い再現性が得られる方法が求められていた。そのため、ある振幅を達成するために必要な刺激強度 (= 閾値) を使用する手法が報告され、近年高い再現性を得られると報告されるようになった。このことから、本研究においても閾値を用いて評価する方法を選択した。閾値を求める方法も複数あり、代表的なものに閾値追跡 (threshold tracking, TT) 法と閾値探索 (threshold hunting, TH) 法がある。両者の測定は、初期条件・探索方法・終了条件が異なる。TT 法では、閾値と思われる刺激強度から開始し (= 初期条件)、機械の最小出力単位で細かく刺激強度を変化させ (= 探索方法)、一定回数目的とする MEP の振幅 $\pm 20\%$ の MEP を得られたら終了とする (= 終了条件) 方法である。TH 法は、20 - 60% の刺激強度の中からランダムに選ばれた刺激強度から開始し (= 初期条件)、次の施行の刺激強度が最尤推定にもとづく parameter estimation by sequential testing (PEST) により定まり (= 探索方法)、刺激回数は理論値をもとに決定する (= 終了条件) 方法である。TT 法では刺激強度の変化アルゴリズム (探索方法) が非公開であり科学的に検証することができないため、本研究では理論的裏付けがより明確であり、かつそのアルゴリズムが公開されている TH 法を用いて検討することとした。閾値推定方法を用いると、SICI は、設定した MEP の振幅を得るために必要な単発刺激の刺激強度が、条件刺激を先行させた場合により強い刺激強度が必要となる、すなわち閾値が上昇する程度で評価される。第二章では、その TH 法をまず健常者に用いて、得られた RMT や SICI の再現性を評価した。結果では、spTMS、ppTMS において、TH 法を用いることで高い再現性をもって RMT を測定できた。これら直接の測定結果の再現性が確認できたことから手法としては有用であることが示唆された反面、SICI や ICF など比率を用いた指標では相対的に再現性が劣っていた。さらに再現性を高めるためには、CS 強度の再考やリクルートカーブの測定に基づく TS 強度の再検討、ISI の条件の検討などが望まれると考えられた。第三章では、実際に ALS 患者に対して TH 法を用いて検査を行った。その結果 ALS 患者では既報告同様 44 肢中 26 肢 (59%) に SICI の減少が認められ、ISI 2ms と mean SICI では健常者との間に有意な群間差が認められた。ALS 患者の SICI 減弱群における、臨床的な特徴は見いだせなかった。また、SICI の減少と UMN 徴候との明らかな関連性は見いだせなかった。SICI の減少は Awaji 基準分類で possible 未満の患者においても認められ診断確度を高めるために特に有用な指標であることが示唆された。一方 ALS 患者では SICI を生み出す CS 強度が健常者よりも狭域であり CS 強度に敏感に反応して SICI 減弱が生じやすくなる可能性が考えられた。以上か TH 法による SICI の評価は ALS 患者の UMN 障害の鋭敏な指標に

なりうるが、慎重な刺激強度設定が必要であると考えた。

最後に第四章において、第一章や第三章で一定の頻度で認められた MEP の導出不能な肢において、MEP を導出するための方法を探索した。既報告から、脳幹レベルの錐体路刺激では、刺激間隔を 2 ms にして同じ刺激強度の TMS を連発させる Double-Pulse 刺激を行うことで、単発刺激では得られない MEP が得られるようになることが知られている。このことを大脳皮質にも応用した。機序や刺激条件へのさらなる検討は必要ではあるものの、Double-Pulse 刺激を行うことで導出不能肢でも MEP が得られることを発見し、UMN 障害に対する TMS の新たな可能性を見出した。

以上から、ALS の診断基準の枠組みの中に、UMN 障害の客観的なツールとして CMCT と ppTMS を取り入れることで、まず、ALS を疑う LMN 徴候が認められるものの、UMN 徴候を認めない症例が診断できる可能性が示唆された。次いで、ALS 患者において経時的に ppTMS を行い、その増減率の変化を見ることで病状の評価ができる、もしくは治療効果を評価することができる可能性が考慮された。そのためには患者を経時的に評価する研究が検討される。また MEP 導出不能肢は、Double-Pulse 刺激に条件刺激を組み合わせることで、導出可能肢と同様に SICI や ICF を評価できる可能性がある。そのために Double-Pulse 刺激に最適な条件刺激を評価する研究が今後検討されるべきと考えた。TMS は錐体路機能を簡便に評価できる唯一の検査法であり、そのために神経変性疾患の新たな病態を見出すことが出来る可能性がある。今後も ALS 患者の診断・病態評価のために幅広く活用されることが大いに期待される。