

審査の結果の要旨

氏名大塚十里

本研究は筋萎縮性側索硬化症の上位運動ニューロン障害を、客観的な指標を用いて評価することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 上位運動ニューロンの客観的な評価方法の一つに、経頭蓋磁気刺激における中枢運動伝導時間 (CMCT) があり、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では CMCT が異常となることが報告されていることから、ALS と似た経過で上位運動ニューロン徴候を呈する多系統萎縮症 (MSA) を対照群におき、多数の症例を用いて後方視的に評価した。MSA では上位運動ニューロン障害を呈するにも関わらず四肢における CMCT は正常範囲内であった。ALS では、一定の頻度で上肢・下肢ともに中枢運動伝導時間の延長や運動誘発電位導出不能が認められた。ALS におけるこれらの異常は、臨床的な上位運動ニューロン徴候と相関する指標になり得るとともに、臨床徴候で覚知できる前の段階の錐体路異常を反映する指標、加えて下位運動ニューロン障害が優位となり上位運動ニューロン徴候を評価できない場合の錐体路異常を反映する指標にもなり得ることが示唆された。
2. ALS の上位運動ニューロン障害の評価方法の候補として、CMCT の他に「短潜時皮質内抑制 (SICI) の減少」があることが知られている。この SICI を評価する上で必要となる安静時運動閾値 (RMT) を評価するために、閾値推定法を組み入れ、測定を自動化したプログラムを作成した。健常者 53 人において、このプログラムで、単発刺激・二発刺激における RMT を同日に 2 回、別日に 2 回の計 4 回測定した。二発刺激の各刺激間間隔における RMT と単発刺激における RMT の差分を増減率として算出し、閾値が増加した場合を SICI が認められると評価した。RMT と増減率の再現性の評価には級内相関係数を使用した。健常者において、このプログラムを用いて測定した RMT は同日・別日のいずれの施行においても、単発刺激・二発刺激に関わらず高い再現性を示した。一方で、閾値の増減率は、同日・別日ともに級内相関係数の値は低くなった。これには級内相関係数の統計学的な性質による影響もあると考えられた。検査手法の改善・検討課題として、刺激間間隔の項目数を増やす、target amplitude の最適化を図ることが必要であると思われた。
3. ALS において、このプログラムを用いて、単発刺激・二発刺激の RMT を測定し SICI を評価した。本研究において、健常者と比較して ALS では有意に SICI が減弱しているという結果であった。しかし既報告よりも感度・特異度ともに低かった。その理由として、本研究における ALS 患者群は SICI が減弱している群と SICI が正常に認められる群の二峰性になることが分かり、そのため感度・特異度が既報告より劣ったのではないかと推察され

た。SICI が正常に認められる群の SICI や臨床徴候を経時的に評価することが今後の課題と考えられた。

4. ALS において一定の頻度で MEP が導出できない症例があり、それらの症例に対して、同じ刺激強度の刺激を短い刺激間隔で連発させることで MEP を導出させることに成功した。

以上、本論文は筋萎縮性側索硬化症の上位運動ニューロン障害の客観的な評価として CMCT 異常、SICI の減少といったパラメータが有用であることを示した。また CMCT の錐体路の評価における新たな可能性を見出し、連発刺激といった新しい刺激手法を同定することができ、今後の経頭蓋磁気刺激の臨床応用において重要な知見が得られたものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。