

目との関連性、登録時期とインターベンションとの関連性、罹病期間と QOL (ALSAQ40 得点)・ADL (ALSFRS-R 得点) との関連性について検討した。

結果と考察

2005 年 11 月現在の登録数は、医師記入 103 件、患者・介護者記入 123 件であった。患者背景を表 1 に示す。患者は男性が多く (61%)、平均年齢 63 歳、家族性が 7%を占め、罹病期間は平均 60 ヶ月であり、気切などの重装備の症例が多い集団であった。

表 1. 患者の背景

性別	男性	84	61%
	女性	53	39%
年齢	平均	62.7	SD 10.4
分類	散発性	96	93%
	家族性	7	7%
病型	classical ALS	16	44%
	Bulbar	5	14%
	Lim	8	22%
	SPMP	3	8%
	Probable ALS	2	6%
	FLS	2	6%
罹病期間(月)	平均	60.2	SD 45.6
診療形態	通院	64	61%
	入院	20	19%
	在宅	21	20%
栄養管使用		55	53%
気管切開		53	48%

ガイドラインに示されている項目の説明と実施の状況を表 2 に示す。経管栄養と PEG、人工呼吸器や呼吸サポートなどは説明しても行わない傾向にあるが、末期治療、苦痛緩和療法や酸素投与は説明自体が少ない。

表 2. 説明と実施状況 (医師の回答)

ガイドラインの項目	説明		実施	
告知	78	88%	80	89%
対症療法	62	70%	52	58%
経管栄養	56	63%	23	26%
PEG	58	65%	31	35%
苦痛緩和療法	30	34%	12	13%
末期治療	8	9%	2	2%
酸素投与	34	38%	12	13%
非侵襲的呼吸サポート	39	44%	11	12%
人工呼吸	68	76%	37	42%

告知状況を表 3 に示す。回答は、本人評価か他の医師に対する評価か混ざっている可能性があるが、かなり配慮して告知が行われていることがわかる。

表 3. 告知状況 (医師の回答)

誰が告知したか	記入医師	26	54%
	それ以外	22	46%
告知の評価	十分な配慮をした	14	31%
	かなり配慮した	19	42%
	配慮は不十分	1	2%
	わからない	11	24%

告知・治療への患者の満足度を表 4 に示す。対象は特殊な集団と思われるが、それでも 2-3 割の患者さんに不満、説明不足、分らないと回答がみられた。もちろん、本疾患は進行性であることから、これらの結果については十分注意して解釈する必要がある。

表 4. 告知・治療状況と満足度 (患者回答)

診断結果の伝え方	個人面接で	103	85%
	書簡で	2	2%
	電話	1	1%
	その他	15	12%
他の医師の診断	うけていない	26	21%
	受けた(自分の意思で)	70	57%
	受けた(医師の勧めで)	26	21%
今後の見通し	うけた	92	75%
	うけていない	30	25%
診察頻度への満足	少なすぎる	21	17%
	ちょうどいい	101	83%
	多すぎる	0	0%
ケア全体への満足	不満だ	29	24%
	少しは満足	43	35%
	満足	49	40%
	非常に満足	1	1%
診断の方法、進め方に	満足だった	35	30%
	説明が少なすぎた	24	21%
	直る見込みがないという気持ち	79	68%
	精神的な配慮がまったくなかった	16	14%
	言われたことがよくわからなかった	22	19%

罹病期間・年齢とガイドラインで説明した項目との関連について表5に示す。告知がなされた群はそうでない群に比べて、罹病期間が有意に短い傾向があった。罹病期間が長くなると、告知以外のいろいろの処置についての説明はなされているようであった。また、年齢が高い患者には、告知や末期の緩和療法は説明しやすい結果であった。

表5. 罹病期間・年齢とガイドラインで説明した項目との関連

		罹病期間(月)			患者年齢(歳)		
		平均	SD	p値	平均	SD	p値
告知	した	42.6	26.6	0.04	70.6	7.4	0.01
	していない	64.2	49.7		62.2	10.3	
対症療法について	した	61.3	45.4	1.00	65.2	6.4	0.14
	していない	61.3	49.1		62.3	11.5	
経管栄養について	した	55.8	46.4	0.42	62.7	8.3	0.76
	していない	64.6	48.6		63.4	11.4	
PEGについて	した	56.2	44.5	0.51	64.1	10.6	0.52
	していない	63.7	49.4		62.6	10.3	
苦痛緩和療法について	した	60.2	45.0	0.78	64.8	9.5	0.04
	していない	63.5	53.8		60.0	11.4	
末期患者としての治療について	した	62.5	48.7	0.35	63.5	9.9	0.33
	していない	42.0	24.9		59.8	14.2	
酸素投与について	した	60.7	44.8	0.89	63.1	10.2	0.98
	していない	62.3	53.1		63.2	10.7	
非侵襲的呼吸サポートについて	した	69.0	55.3	0.05	63.8	9.2	0.52
	していない	50.1	31.2		62.3	11.7	
人工呼吸について	した	47.1	44.0	0.15	64.3	9.9	0.56
	していない	65.3	48.3		62.8	10.5	

表6に登録時期とガイドラインで説明した項目との関連について示す。患者の登録時期を2003年末までと2004年以降に分け、患者背景やガイドラインに示されている項目で説明されたものに違いがあるかどうか検討した。登録の新しいものは高齢で罹病期間が長い傾向にあり、これらの差は年齢や罹病期間の差が原因とも考えられるが、最近では苦痛緩和や末期治療についての説明が多くなっていることがわかる。

表6. 登録時期とガイドラインで説明した項目との関連

患者背景	2003年末まで		2004年以降		p値
	平均	SD	平均	SD	
患者年齢	60.6	1.3	65.1	1.4	0.02
罹病期間	53.7	7.4	67.2	6.7	0.18
ガイドラインで説明した項目					
告知	34	92%	40	93%	0.85
対症療法	29	78%	27	63%	0.13
経管栄養の実施	27	73%	23	54%	0.07
PEGの挿入	22	60%	31	72%	0.23
苦痛緩和療法	9	24%	19	44%	0.06
末期患者としての治療	1	3%	6	14%	0.08
酸素投与	14	38%	17	40%	0.88
非侵襲的呼吸サポート	19	51%	17	40%	0.29
人工呼吸器	28	76%	34	79%	0.72

罹病期間とQOL (ALSAQ40 を用いて測定) との関連について図1に示す。ALSAQ40は、ALS特異的なQOL尺度として開発され、オリジナル版の妥当性、信頼性(再現性)等の計量心理学的な特性は検証されている^{2,3)}。physical mobility (10項目)、ADL/independence 10項目)、eating and drinking (3項目)、communication (7項目)、emotional functioning (10項目)の5つのドメインから構成されている。その簡易版であるALSAQ5が米国神経学会ALSデータベースにも用いられている。ALSAQ40は罹患期間が伸びても得点はあまり変化していない。また、身体機能はどの期間でも半数以上が100点(天井効果)であった。ALSAQ40は純粋に健康関連QOLとして扱われ、本当のQOLとは違うとの見方になってきているようである。

図1. 罹病期間とQOL(ALSAQ-40)との関連
縦軸はALSAQ40得点(値が大きいほどQOLが低い)、横軸は罹病期間

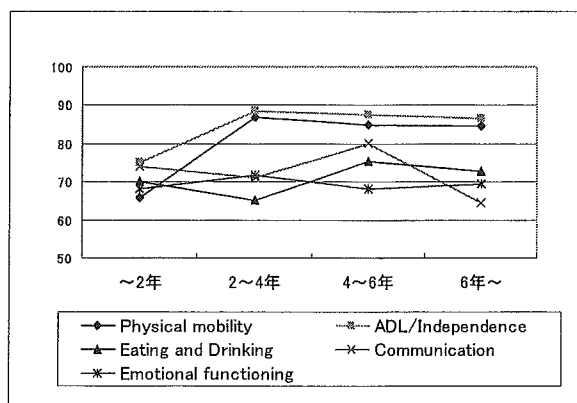
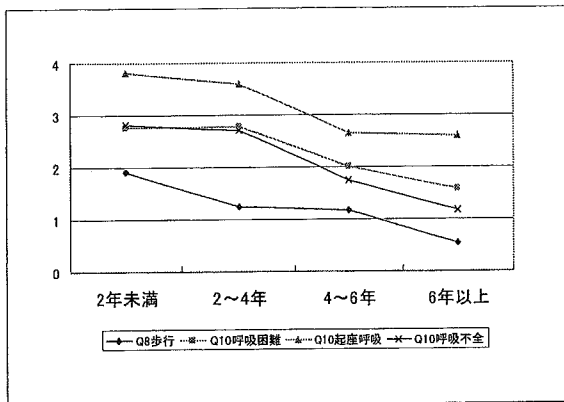


図2に、罹病期間とADL (ALSFRS-R を用いて測定) との関連について示す。ALSFRS-RはALS患者の日常生活機能(ADL)がどの程度損なわれているかを把握するための臨床評価尺度であり、日本語版の信頼性や感度は検証されている⁴⁾。また、測定者が医療関係者でなくとも信頼性のある評価ができる可能性が強く、有用とされている⁵⁾。四肢の運動機能障害、

球機能障害、呼吸機能障害についての評価項目、合計 12 項目から構成される。図には、差が大きい項目についてのみ示した。罹病期間がのびるにつれて、得点が下がっている項目が多かった。図には直接は示していないが、半数以上が 0 点になっていたのは項目 1：言語（罹病期間 6 年以上）、項目 3 嚥下（4 年以上）、項目 4 書字（4 年以上）、項目 5 摂食（2 年以上）、項目 6 着衣（2 年以上）、項目 7 寢床（4 年以上）、項目 8 歩行（4 年以上）、項目 9 階段（2 年以上）であった。

図2. 罹病期間と ADL(ALSFRS-R)との関連
縦軸は ALSFRS-R 得点(値が小さいほど ADL が低い)、横軸は罹病期間



まとめと今後の展望

告知・治療内容を中心に、ALS データベース研究の集計結果を示した。告知や治療についての説明は濃淡があり、延命処置に重きが置かれ、症状の緩和や対症療法についての配慮が不足しているようであった。健康関連 QOL スケールの身体ドメインについては意味が薄らいでくることが明確になった。個人的な QOL の重要性が一層はっきりしてきている。また、ALSFRS-R の身体機能についての評価法としての有用性も確認できた。一方、昨年度と比して、登録患者数は増加したものの、未だ十分な縦断的なデータが得られない状況である。しかしながら、今後も見方を変えなが

ら、診療の内容や患者・介護者・医療者の意識などの変化、スケールの動きなどを継続して検討を加えていくことは意義深いと考える。また、このような基礎的な定量的調査に質的な方法論との融合も QOL の分析や描出に役立つと考えられる。

※ 本調査にご協力頂いた皆様に深甚の謝意を表します。

文献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン ALS 治療ガイドライン小委員会. 臨床神経 42(7). 2002.
<http://www.neurology-jp.org/guideline/sosikizu.html>
- 2) Jenkinson C et al. J Neurol 246 Suppl 3: III16-21. 1999.
- 3) 山口拓洋ら. 脳と神経 56: 483 - 494. 2004.
- 4) 大橋靖雄ら. 脳と神経 53: 346-355. 2001.
- 5) Kasarskis EJ et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 6: 50-54. 2005.

神経変性疾患と気管切開 ～都立神経病院の経験から～

[班 員] 氏名：林 秀明

所属：都立神経病院

[共同研究者] 氏名：平井健、花岡拓哉、川田明広、長尾雅裕、清水俊夫、萩澤美帆*、
 内藤理恵*

所属：都立神経病院 脳神経内科、都立神経病院 神経耳科*

<はじめに>

神経変性疾患では、最近の医療機器・技術の進歩により、気管切開（気切）や胃瘻を含む経管栄養（経管）などの医療処置で、呼吸筋麻痺・球筋麻痺で中断されてきた全経過が臨床的にも病理学的にも連続的に把握できるようになり、同時に、それらを越えた長期療養ケアへの新たな取り組みが必要となってきた。

<対象と方法>

今回、多系統を変性していく神経変性疾患の中で、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を中心に、多系統萎縮症（MSA）、遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）、パーキンソン病（PD）、パーキンソン病類縁疾患である進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）について、気切や経管対応した例から、(A) 呼吸筋麻痺や球筋麻痺で中断されていた全臨床経過の各疾患の特徴を整理し、(B) 全臨床像をふまえた療養ケアについては、ALSについて纏めた。

対象例は当院開設（1980年）から2005年の間、当院入院診療録で気切（喉頭気管分離・気管食道吻合術、喉頭全摘術含む）の確認できた例で、発症からの気切迄と経管迄の年数、それらの医療処置の事由、人工呼吸器移行（TPPV）の有無を検討した。病名は最終のカルテで確認された病名である。球麻痺症状については、気切後に死亡するなど球麻痺症状の発現が確認できない例は除外し、現時点でも経口摂取可能例は現時点迄とした。

全臨床経過からのALSの臨床型は、複数運動系同

時麻痺型（C型）、延髄運動系先行麻痺型（B型）、呼吸運動系先行麻痺型（R型）の三つに分類した⁽¹⁾。

<結果と考察>

病名	気切 例数	経管 例数	気切迄 (年)	経管迄 (年)	TPPV 移行例	ALS 型
ALS	117	114	3.1	3.8	93 (93/117= 79%)	C型
			C型	C型		64
			2.6	2.6		B型
			B型	B型		12
			4.0	6.1		R型
			R型	R型		41
MSA	101	95	7.5	6.6	3	
SCA	15	14	15.2	15.2	0	
PD	59	58	13.3	13.1	2	
PSP・ CBD	21	21	7.5	6.9	0	

(A) 臨床経過の特徴

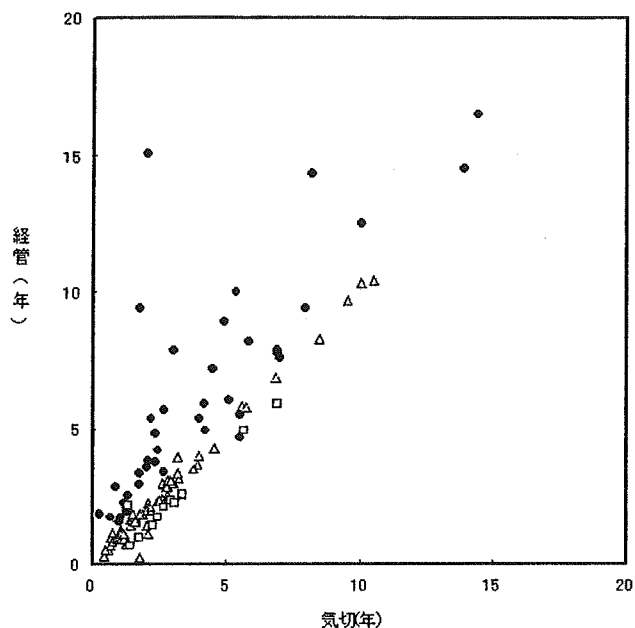
(1) ALSにおける気切と経管

気切と経管までの平均年数は、ALSは他疾患より短く、ALSの中ではR型で気切から経管までの期間がC型やB型に比し長い傾向にあった。

図1は横軸が気切までの期間、縦軸が経管までの期間を示す（C型△、B型□、R型●）。R型は経管までの期間が長く、気切導入後一年以上経過しても球麻痺症状が目立たず経口摂取可能な例が多く認められた。両方の処置はほぼ10年以内に行われているが、ALSでは5年以内に集中する経過の早いのが特徴といえる。

気切した 117 例中 93 例 (79%) が TPPV に移行し、ALS の主たる気切事由は呼吸筋麻痺であった。

図 1



2) 他の疾患

気切と経管までの平均経過年数は、ALS 以外の他疾患では ALS に比較し遅い。そして、気切と経管の時期はほとんどの症例で一致している。つまり、気切または経管導入後一年以内に他方も導入されている。

MSA と PSP・CBD は、両方の処置がほぼ 15 年以内に行われているが、10 年以内と比較的早めに行われている傾向があること、MSA での主な気切事由は球麻痺による嚥下障害と声帯麻痺で、PSP・CBD では経管が気切よりやや先行し主たる気切事由は球麻痺による嚥下障害であることから、これらの疾患で変性していく過程での神経機能系に共通して障害される構造があることが示唆された。

SCA1, SCA2, SCA3, DRPLA 等が含まれている SCA では、気切は 15 年以上と経過が長い傾向があった。

気切する PD 例では、両方の処置が 5 年以内の早い例から 30 年以上の緩徐例まで幅広く分布しているのが特徴といえる。10 年以内と MSA と PSP・CBD と

同様にやや経過の早い PD 群には、MSA のパーキンソニズムを呈する SND や DLB 等のパーキンソニズムを呈する疾患が含まれている可能性が考えられる。また、若年発症例には経過緩徐例が多い傾向がある。

気切事由となる球麻痺による嚥下障害による気切導入までに 15 年以上の PD の緩徐群と SCA は類似した経過をとり、気切に至る緩徐変性で働く生体の対応過程は系統変性疾患の一つの形を示していると思われる。

(B) ALS の全臨床像をふまえた療養ケア

1997 年に林ら⁽¹⁾は、ALS の身体運動系を解剖機能的差異と臨床症状から 4 つの運動系、即ち四肢運動系、延髄運動系 (橋筋群を含む)、呼吸運動系、外眼運動系に分けて麻痺までの経過を観察し、その組み合わせから、TPPV の 37 例を三つの特徴ある ALS の臨床型に分類している。C 型や B 型では呼吸筋麻痺後に次の運動筋麻痺が生じる期間が一年以内と短い傾向があるが、R 型では呼吸筋麻痺後、次の筋群麻痺迄 (ほぼ球筋群麻痺) の経過が長い特徴がある。今回は TPPV 例数を 93 例に増やして三つの臨床型に分類したが、C 型 (46 例 (49%))、B 型 (9 例 (10%))、R 型 (38 例 (41%)) と、1997 年の報告時と同様に、呼吸運動系が最も障害されやすい ALS の特徴を示す R 型の頻度が高かった。

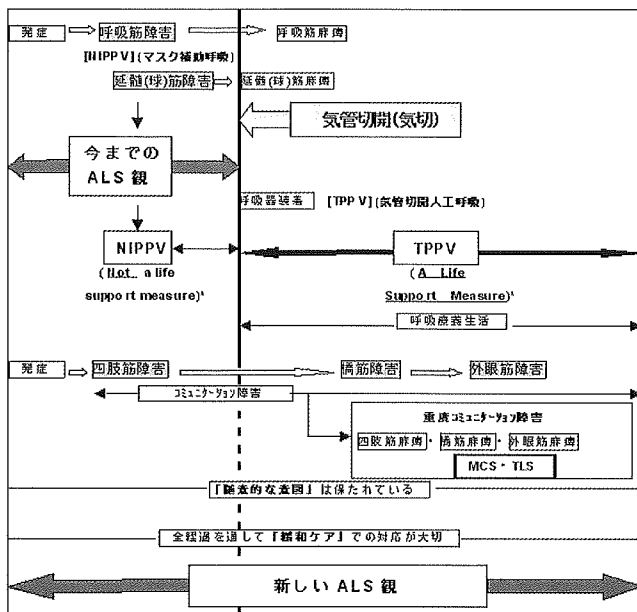
このことは、呼吸の補助に NIPPV が日常に導入されるようになってきた現在では、球筋麻痺による嚥下困難が生じる迄は、暫定的に NIPPV を用いて呼吸の補助をすることが、約 40% の R 型 ALS 患者で可能であることが示唆される。しかし、呼吸筋麻痺時の ALS 患者の半数以上が C 型と B 型であること、R 型もいわずれ球筋麻痺が出現することを考えると、“A life support measure” ではない NIPPV は、あくまでも暫定的な手段であり、ALS では “A life support measure” としては TPPV を考えていくという理解が大切である。つまり、図 2 に示すように、球筋・呼吸筋麻痺を越えた ALS の療養ケアでは、従来の呼吸筋麻痺をターミナルとする ALS の考え方 (“今までの ALS 観”) ではなく、呼

吸筋麻痺を越えて連続的に ALS を考えていく（“新しい ALS 観”）対応で療養ケアに取り組んでいくことが必要となっている。

からみた ALS 臨床分類—呼吸運動系先行麻痺型の提唱とその意義 脳神経 49:435-441, 1997.

図 2

筋萎縮性側索硬化症の全臨床経過



NIPPV=no-invasive positive pressure ventilation. TPV=tracheostomy positive pressure ventilation. MCS=minimal communication state. TLS=totally locked-in state.
 * Refer to "Instituting noninvasive mechanical breathing assistance". Amyotrophic lateral sclerosis. Ed by Miller et al 2005.

<結論>

神経変性疾患の全臨床経過が気切や経管の導入で連続的にとらえることができるようになり、当院の ALS, MSA, PD, PSP・CBD, SCA の気切例からその特徴を整理した。今後これらの臨床経過で表された特徴を臨床症状等の組み合わせ等から、神経機能系の構造の障害のされ方を更に分析していく必要がある。

また、ALS の療養ケアには、三つの ALS 分類が有用であり、ALS の呼吸筋麻痺での NIPPV は暫定的手段として適切に使い、球麻痺時には“A life support measure”として TPPV を考えて療養ケアに取り組んでいくことが大切である。

<文献>

(1) 林秀明ら：ALS の全運動筋麻痺までの経過

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の進行を定量的に予測するための 方法論について

荒崎圭介¹⁾、牛島良介²⁾、兵頭 亮²⁾

¹⁾ NTT 東日本関東病院 神経内科

²⁾ 日本光電工業（株） 脳神経機器 BG

研究要旨 新規開発した MUNE 自動算出用ソフトウェアを用い、microstimulation 法による ALS 患者の MUNE を算出し、実測値と予測値との差について検討した。その結果、検討症例数が 80 程度になると両者の同等性が結論できると考えられた。

はじめに

運動単位とは、1 個の脊髄アルファ運動ニューロン（MN）とその運動神経軸索、軸索側枝、これらの軸索により支配されている筋線維群すべてを含む機能的単位である。ヒトの MN 数を生前に計測することは不可能だが、1 個の MN とその軸索およびそれが支配する筋線維からなる運動単位の数を生理学的に推定した値である運動単位推定数（motor unit number estimate: MUNE）を算出することができる。これまでに報告された MUNE の算出方法は我々の方法を含めて 8 種類¹⁾あるが、その中で正確な MN 数を示すと証明されたのは我々の方法（以下 microstimulation 法）のみである²⁾。

昨年度までの本班研究において、われわれは ALS の自然経過における MUNE の減少過程を記録し、ALS の進行が MUNE の減少により表現でき、その過程は指数関数で近似できることを報告した。本年度の本研究では、この近似式を用い ALS の進行予想が可能か否かを検討した。

方法

発症後 1-24 ヶ月の definite ALS³⁾患者 23 人（年齢 53-73 才）を対象とした。まず検査法、危険性について説明し、文書で同意を得た。検査にあたっては、筋電計 MEB-2200（日本光電、東京）とその上で実行可能な新解析プログラムを使用した。尺骨および腓骨神経幹内に先端インピーダンス 約 10 Mohm のタングステン針電極（Frederick Haer & Co, Maine 州、USA）を刺入し、その針電極から持続 10 μ s、振幅 1 mA 程度の微小電流を流して単一運動神経線維を刺激し、小指球筋（hypotenar muscle）と短趾伸筋（EDB muscle）の単一運動単位の筋活動

電位（uMAP）を 10 個記録した（図 1）。単一運動単位による筋活動電位の同定には、最低 10 個以上同一の波形が all-or-none に出現しているという基準を用いた。最後に、刺激電流を超最大強度に上げ、最大筋活動電位（CMAP）を記録した。

記録された筋活動波形は、筋電計 MEB-2200 の上で実行可能な新プログラムにより off-line 処理した（図 2）。(1) uMAP の波形の平均加算を行い平均的 uMAP 波形を求める、(2) CMAP の陰性部分の面積 A を計測する、(3) 平均的 uMAP 波形の陰性部分の面積 B を計測する、(4) 面積 A を面積 B で除す、という 4 段階である。各被験者について、このようにして小指球筋と短趾伸筋の MUNE を求めた。

以前発表した回帰式⁴⁾（小指球筋 $C1 \times \text{Exp}(-0.06\text{Mo})$ 、短趾伸筋： $C2 \times \text{Exp}(-0.10\text{Mo})$ 、ただし Mo は発症後月数）のうち、短趾伸筋の回帰式は症例数の増加により $C2 \times \text{Exp}(-0.04\text{Mo})$ と訂正し、これらの回帰式と各症例で初回に得た MUNE とより C1、C2 を求め、その後の予測値と実測値を比較した。

結果

(A) MUNE による ALS の自然経過の解析

ALS 患者の小指球筋と短趾伸筋において同時に得られた microstimulation 法による MUNE は、30 から 542 まで広い範囲に分布した。発症後 1-3 ヶ月の MUNE とその正常値との有意差はなかった。しかし発症後 24-28 ヶ月の MUNE は、小指球筋で 30-61、短趾伸筋で 5-17 と著しく減少していた。この過程を回帰分析すると小指球筋の $\text{MUNE} = 361 \times \text{Exp}(-0.06\text{Mo})$ 、短趾伸筋の $\text{MUNE} = 216 \times \text{Exp}(-0.04\text{Mo})$ （Mo：発症後の月数）であった（ $P < 0.001$ ）（図 3）。

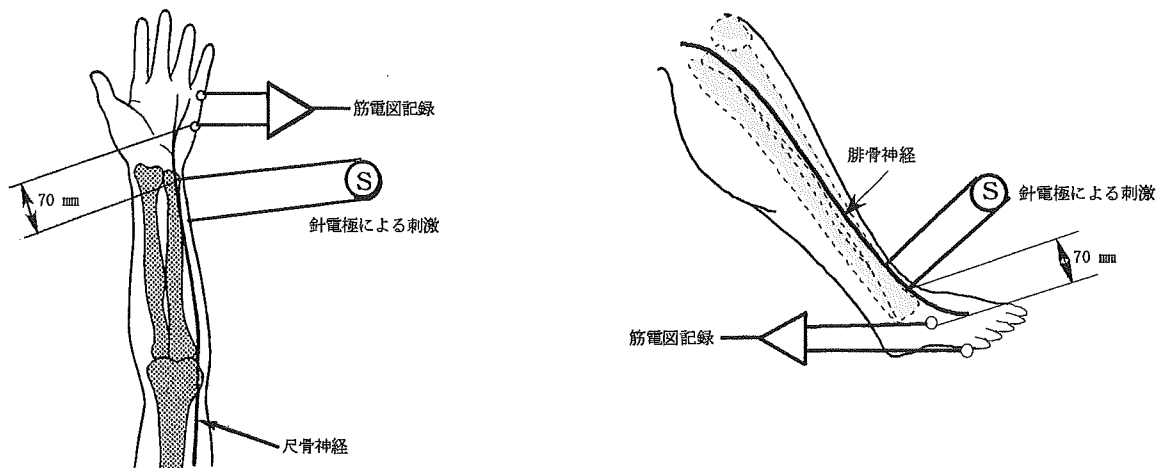


図1 上肢小指球筋、下肢短趾伸筋における検査。
Sは針刺激電極を示す。

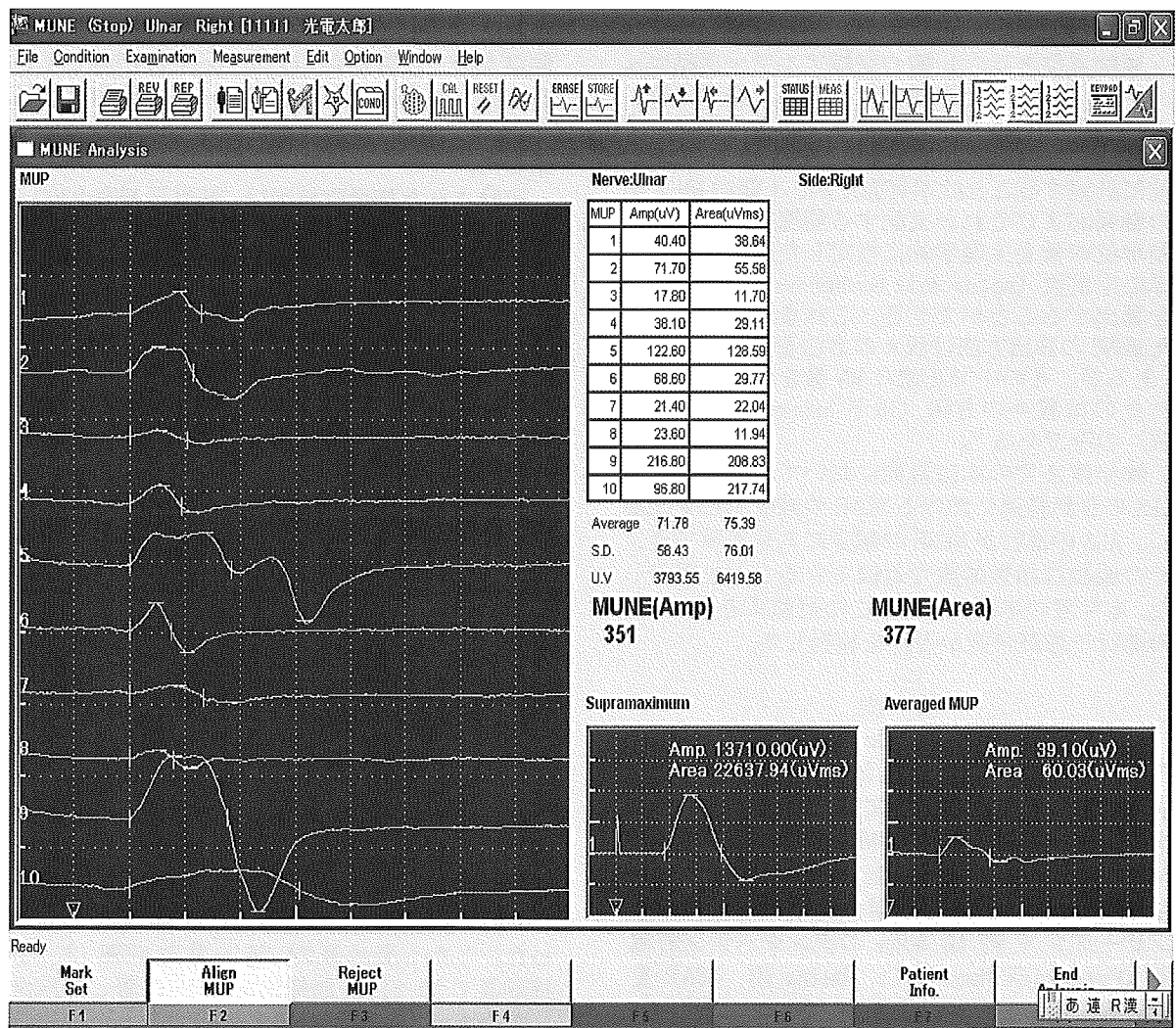


図2 MUNE 検査時の筋電計画面
単一運動単位による筋活動波形は左に縦に並べられた10波形で、最大波形が中央、平均的単一

筋電図波形は右下に示される。得られた MUNE は画面右下 1/3 にあり、振幅によるものが左、面積によるものが右に示される。

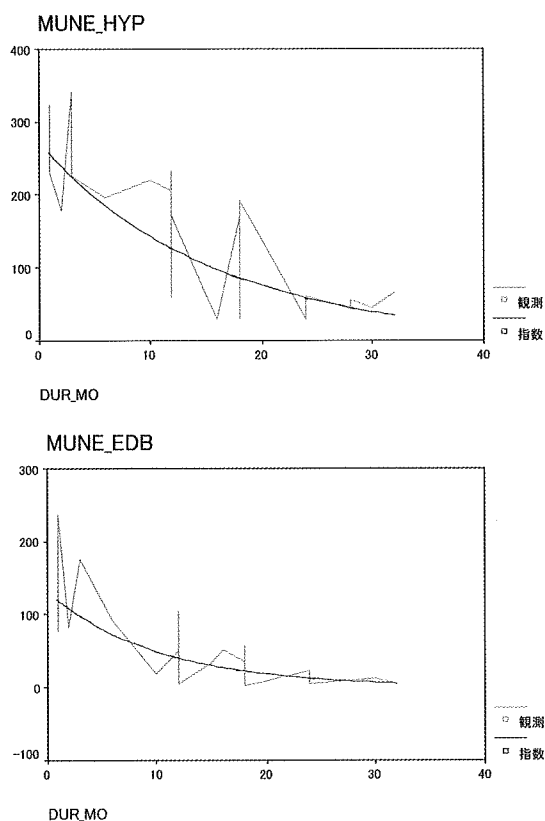


図3 小指球筋 (HYP) および短趾伸筋 (EDB) における MUNE の変化。緑は実測値、赤が回帰曲線 (指数関数) を示す。横軸は発症後の月数、縦軸は MUNE を示す。

(B) MUNE の予想値・実測値の差に関する統計的検討

発症後 6-40 ヶ月での MUNE の予測値と実測値の差の検定を行った。実測値の平均は 61.5、予測値の平均は 63.2、実測値-予測値の平均±標準偏差は -1.7 ± 18.6 、95%信頼区間は -9.3 から 6.0 であり、両者の有意差はなかった (paired t-test、 $P=0.66$)。

考察

Type I エラー値 (α) を 0.05、Type II エラー値 (β) を 0.2、同等性の範囲を実測値の 10%である 6 と設定し、実測値と予測値の同等性についても検討した。その結果、検出力 ($1-\beta$) が 0.8 以上に達し同等性が証明できるためには、標準偏差が 15 であれば 70 例程度のサンプル数、標準偏差が 20 であれば 85 例程度のサンプル数が必要であることが判明した。したがって、80 例程度の症例について検討すれば、実測値と予測値は同等であると結論できると考えられる。

この結論は、ALS を対象とした治験の際に重要

な意味をもつ。通常の治験では薬効の判定にプラセボにおける効果判定パラメーターが必要である。しかし効果判定パラメーターを MUNE にすれば、その予測値によってプラセボにおける実測値を代用することができ、治験計画からプラセボ群を省略できる可能性を示しているからである。

まとめ

ALS の自然経過における MUNE 減少は指数関数で予測でき、本疾患の治験でプラセボ群を省略できる可能性がある。

文献

- 1) McComas AJ: J Electromyogr Kinesiol 8: 391-402, 1999
- 2) Arasaki K, et al: Muscle Nerve 20:552-560, 1997
- 3) World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases: J Neurol Sci 124(Suppl):96-107, 1994
- 4) 荒崎圭介: 臨床脳波 46(5):306-314, 2004

自動化された運動単位数推定法(MUNE)の検討

(1) Statistical 法とMultiple point stimulation 法における再現性の比較

朝日 理, 内藤 寛, 葛原 茂樹

三重大学医学部神経内科

研究要旨 運動単位数推定法(MUNE)はALSの早期診断に有用な手段となりうるが、さまざまな手法があり、算出過程が煩雑である。今回、一連の処理が自動化された機器を用いて、健常者に対して statistical 法と multiple point stimulation(MPS)法によるMUNEを実施し、同一検者間での再現性について検討した。検査間での相関係数は、statistical 法で0.77~0.86、MPS 法で0.74と高く、有意な相関が得られた。Statistical 法、MPS 法ともに自動化機器を用いて、簡便に運動単位数推定値を求めることができ、両方法ともに同一検者間での再現性は良好であった。

はじめに

運動単位数推定法(MUNE)は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの疾患において、生理的に活動している脊髄前角運動ニューロン数の減少を検出する方法であり、診断や進行の評価に有用である。しかし、運用上の問題として、実際に運動単位数推定値を求めるには、通常筋電計では記録に対して手計算で煩雑な操作を行う必要があり、一般臨床には使用しにくい難点があった。

しかし、コンピュータ技術の進歩により、一連の処理を自動化した筋電計内蔵ソフトウェアが登場しており、Daube¹⁾が考案した Statistical 法、Brown²⁾らが考案した多点刺激(MPS)法のパッケージがそれぞれ Daube、荒崎ら³⁾によって開発され、一般に利用できるようになった。

本研究では、これら2種類のソフトウェアを用いて、同一被検者に対し複数の検査を施行し、その結果を検討した。本報告では、同一検者での測定値の再現性について報告し、手法間、検者間での検討は、別稿⁴⁾にのべた。

対象および方法

23~45歳の健常な男女14名に対し、同意を得て statistical 法、MPS 法により MUNE を施行した。両方法とも、前腕から手関節部でフェルト表面電極により右尺骨神経を刺激し、右小指外転筋に貼付した表面電極から筋活動電位を記録した。

Statistical 法については、Nicolet Viking IV を使用した。最小運動閾値から、最大M波が得られるまでの間をスキャンし、その中から代表として記録する振幅範囲を設定した。通常これはソフトウェアが自動的に設定するので、今回はその指示に従った。

設定振幅範囲内にM波が収まるように繰り返し刺激を行い、分散値から単一運動単位数(以下 SMUP)を計算した。これを振幅範囲の個数だけ繰り返し、最大M波振幅と、SMUP 振幅から、ソフトウェアにより推定される運動単位数を測定値とした。

MPS 法については、日本光電製 MEB-9104 を使用した。前腕部で、部位を変えて右尺骨神経を10ヶ所で刺激し、それぞれの部位にお

いて all or none で出現する SMUP 波形を 10 個記録した。SMUP 波形を平均加算した合成波形から、基線-頂点間振幅を求めた。手根部で最大上刺激により最大 M 波を得、同じく基線-頂点間振幅を求めて、両者から運動単位数を推定した。

これら 2 種類の検査を、2 名の検者(検者 1, 検者 2)がそれぞれ独立に施行した。後日、同様に 2 回目の検査を行い、1 被検者につき最大でのべ 8 回検査した。Statistical 法, MPS 法それぞれにつき、検者ごとに第 1 回検査と第 2 回検査間の再現性を調べた。

測定値に対してはスミノルフ検定($p < 0.05$)を行い、極端な外れ値は除外した。

結果

Statistical 法, MPS 法ともに、電極設置から記録終了、運動単位数算出まで 1 検査あたり 10~20 分であり、通常の神経伝導検査と同様に簡便に検査を行うことができた。

外れ値(両手法それぞれ 2 例ずつ)を除いた結果、有効な検査数は statistical 法が 45 回、MPS 法が 43 回であった。

全体の結果を図 1 に示す。右小指外転筋の運動単位推定数は statistical 法では 130 ± 22 (平均 \pm 標準偏差, 以下同), MPS 法では 191 ± 53 であり, statistical 法の測定値は MPS 法よりも有意に小さかった。($p < 0.0001$)

Statistical 法における第 1 回検査と第 2 回検査について相関を求めると、図 2A,B に示すように検者 1 の相関係数は 0.772, 検者 2 では 0.857 であり、有意であった。

同様に MPS 法での結果は、図 3A,B に示すように検者 1 の相関係数は 0.736, 検者 2 でも 0.739 であり、同じく有意であった。

考察

本研究での知見は、自動化機器を用いて MUNE が簡便に行えたこと、statistical 法での測定値は MPS 法での測定値よりも有意に小

さいこと、それぞれの方法の再現性は相関係数でみると有意で、高い相関が得られたことである。

今回、statistical 法の測定値が MPS 法よりも小さくなった要因として、statistical 法では統計的性質を利用して、様々な刺激強度における SMUP を得ているため、統計的近似が成り立つような場合には、良好な結果が予想されるのに対し、MPS 法では、最小刺激という性格から、神経線維束が太く、刺激部位に近い、閾値の低い運動単位を選択的に刺激しており、その平均は、全体の運動単位分布と異なり、小さい運動単位をより多く刺激した可能性があるためと考えた。

本研究のように、同一手法での再現性を検討した報告は少ない。検索した範囲では、statistical 法における再現性の報告は、Olney⁵⁾らが ALS 患者を対象とした相関係数 0.75~0.83 というものと、同グループの Lomen-Hoerth⁶⁾らによる、ALS 患者と健常者を対象にした相関係数 0.80~0.95 というもののみであった。本研究でも、健常者を対象とした検査間の相関係数は 0.77, 0.86 で、既報告での数値に近いものであった。

Statistical 法での再現性の改善手法として、いくつかの方法が報告されている。ALS の場合には、SMUP の振幅が増大してくるために、ソフトウェアが自動設定する記録振幅範囲では記録が困難になることから、運動単位をうまく含むように手動で記録振幅範囲を再設定すると、再現性が改善する可能性があることが報告⁵⁾されており、この 2 報告⁵⁾⁶⁾では、ともにこれらの処理を行っている。

また、このソフトウェアでは、最初に設定した 1-4 個の記録振幅範囲以外での SMUP は実測していないが、その部分は求めた SMUP のうちの最小値で代用している。この部分についても、実測値の平均をとる方法や、記録振幅範囲の幅を標準から変更した場合には、幅にあわせて重み付けを行って SMUP を手動

で再計算する方法があり、これらにより再現性⁵⁾⁶⁾や、被検者間のばらつき(intersubject variability)⁷⁾が改善することが報告されている。

さらに、このようにして求めた運動単位数推定値を、2回連続して行い、その平均値を用いて1回分の測定値とすると、さらに再現性が改善⁶⁾することが報告されている。

本研究では簡便に検査を行うために、これらの煩雑な補正法を行っていないが、報告例に近い再現性が得られた。

一方、MPS法での再現性については、Doherty⁸⁾が健常者を対象に相関係数0.88という値を報告しており、以後Felice⁹⁾はALSおよび健常者を別々に検討し、それぞれ0.99、0.85と報告、Lomen-Hoerth⁶⁾はALSおよび健常者を一括して検討し0.82~0.90という値を報告している。本研究での相関係数は検者1、検者2ともに0.74と、既報告の数値よりはやや劣る結果であった。

原因としては、all or noneの法則に従うSMUPかどうかの判定は、検者の主観に依存しており、様々な要因によって変化しうるため、値がばらつき、その結果最大M波をSMUP振幅で除して得られる運動単位数推定値も変動したと考えられる。

再現性の改善法としては、やはり2回連続して検査を行い、その平均値を用いる方法⁶⁾が報告されている。本研究でも同様の方法により改善した可能性がある。

まとめ

Statistical法、MPS法ともに自動化されたMUNEソフトウェアを用いて、簡便に運動単位数を推定することができた。

Statistical法での計測値はMPS法よりも有意に小さかった。

両方法ともに、同一検者間での再現性は良好であった。

文献

- 1) Daube JR: J Clin Neurophysiol 12:585-94, 1995
- 2) Brown WF et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry 39:249-257, 1976
- 3) 荒崎圭介ら: 厚生労働省「神経変性疾患に関する研究」班2004年度報告書 123-125, 2005
- 4) 内藤寛ら: 厚生労働省「神経変性疾患に関する研究」班2005年度報告書 (in press)
- 5) Olney RK et al.: Muscle Nerve 23:193-197, 2000
- 6) Lomen-Hoerth C et al.: Muscle Nerve 23:1525-1533, 2000
- 7) Shefner JM et al.: Muscle Nerve 22:1457-1460, 1999
- 8) Doherty TJ et al.: Muscle Nerve 16:355-366, 1993
- 9) Felice KJ: Muscle Nerve 18:1412-1416, 1995

図1 全体の結果

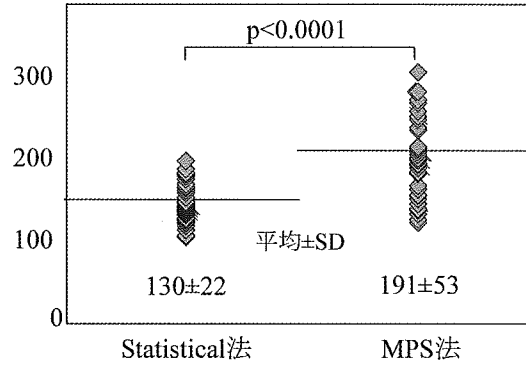
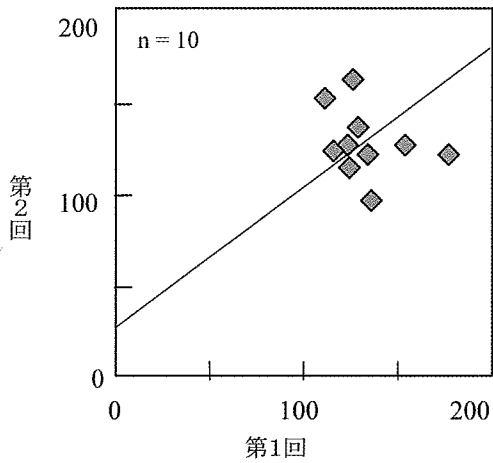


図2A Statistical MUNE 測定値

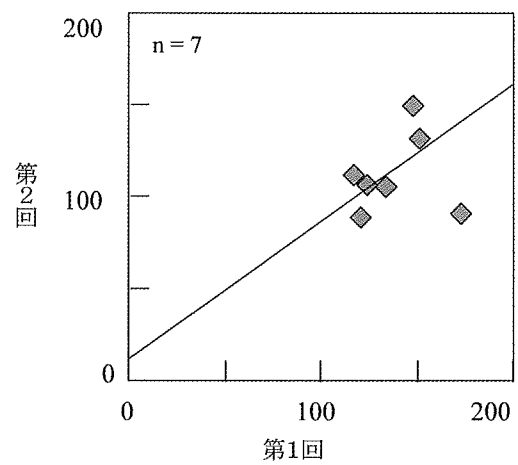
検者1での検査間相関



検者1: $y = 28.1 + 0.775x$ ($R = 0.772, p < 0.01$)

図2B Statistical MUNE 測定値

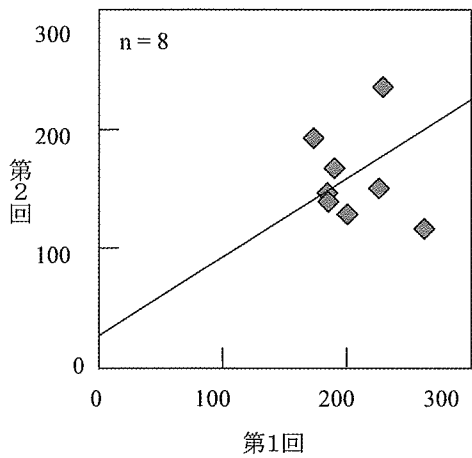
検者2での検査間相関



検者2: $y = 10.7 + 0.760x$ ($R = 0.857, p < 0.01$)

図3A MPS MUNE 測定値

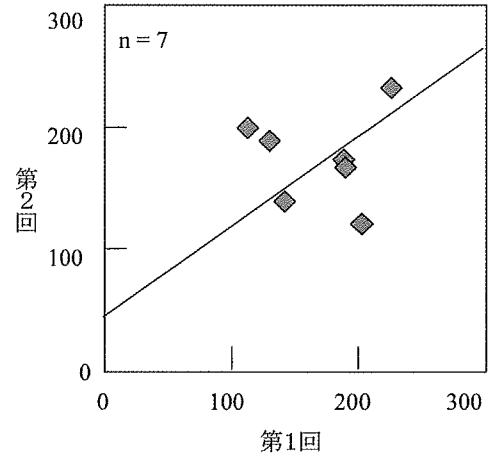
検者1での検査間相関



検者1: $y = 27.0 + 0.656x$ ($R = 0.736, p < 0.05$)

図3B MPS MUNE 測定値

検者2での検査間相関



検者2: $y = 46.0 + 0.749x$ ($R = 0.739, p < 0.05$)

自動化された運動単位数推定法(MUNE)の検討 (2) Statistical 法と Multiple point stimulation 法における検者間誤差の比較

内藤 寛, 朝日 理, 葛原 茂樹

三重大学医学部神経内科

研究要旨: 運動単位数推定法 (MUNE) は ALS の早期診断に有用な手段として期待されている。今回、複数の検者が自動化された statistical 法と多点刺激法 (MPS) の 2 つの MUNE を健常者に対して実施し、検者間での測定値の差と、同一検者が行って得られた 2 つの検査の測定値の差について検討した。2 方法とも得られた測定値に検者による有意差は見られず、2 検者間の相関係数は statistical 法で 0.86, MPS 法で 0.69 と高く、有意な相関が得られた。また、同一検者が行った statistical 法と MPS 法の比較では、statistical 法の方が MPS 法に比べて有意に小さい推定値であった。2 方法の結果の相関係数は 0.57~0.39 と低く、検者によっては必ずしも有意な相関が得られなかった。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、筋萎縮などの臨床症状が発現する前から運動単位数の減少が始まっている¹⁾。運動単位数推定法 (Motor Unit Number Estimation, 以下 MUNE) は、電気生理学的に運動単位数を推定する手法で、ALS の早期診断や進行度の評価に有用な検査である^{2,3)}。MUNE の手法には多点刺激法 (multiple point stimulation, MPS 法)や F 波を用いたもの、spike-triggered averaging 法など種々の方法があるが⁴⁾、いずれも手技が複雑で検者の技術に依存する面が多いことが検査の一般化の妨げになっている。Daube⁵⁾による statistical 法は MUNE 検査における一連の処理がコンピュータにより自動化されており、臨床現場への導入が容易である。わが国でも、荒崎ら⁶⁾が MPS 法の処理を自動化したソフトウェアを開発し、一般に利用できるようになった。これらを用いることで、今後 MUNE 検査の一般化が期待される。本研究では、これらの自動化された MUNE の有用性を検討するために、2 名の検者が同一被検者に対しこの 2 つの方法の MUNE を実施し、検者による測定値の誤差や、方法の

違いによる測定値の差がないかを検討した。また、同一検者が行った測定値の再現性については本報告書の前稿⁷⁾に述べた。

対象および方法

23~45 歳の健常な男女 14 名に対し、神経生理検査に習熟した 2 名の医師が statistical 法と自動化された MPS 法の 2 種類の MUNE 検査を各々 2 回ずつ施行した。被検筋はすべて右小指外転筋(ADM)で行った。

Statistical 法は筋電計に Nicolet Viking IV を使用し、MUNE 解析には Viking 専用ソフトウェアを用いた。電気刺激による手の動きに伴うアーチファクトを避けるために被験者の手を軽く固定し、手関節部で尺骨神経をフェルト電極で刺激した。刺激強度は、運動閾値から最大 M 波が得られるまで漸増し、ADM 上に貼付した表面電極から CMAP を記録した。特定の M 波が得られる中間刺激強度を用いて、30 個以上の M 波振幅を連続記録して、統計処理で得られたその分散値を単一運動単位数 (SMUP) と推定し、最大 M 波と比較することで MUNE を計算した。

MPS法は筋電計に日本光電MEB-9104を使用し、荒崎らが開発したMPS法MUNEソフトウェアを用いた。前腕部で尺骨神経をフェルト電極で刺激して、ADM上に貼付した表面電極からall or noneで出現するSMUP波形を記録した。alterationを避けるために、順次刺激部位を変えて10個のSMUP波形を記録し、コンピュータ上で潜時をそろえて加算平均して合成して平均的なSMUPを合成した。手関節部で尺骨神経を最大上刺激して得られた最大M波の振幅を、平均的なSMUPの振幅で除してMUNEを算出した。

これら2種類のMUNEを用いて、2名の検者(検者1, 検者2)が一人の被検者に対して、別々の日に2回ずつ実施して得られた測定値について、検者別と方法別に得られた測定値について、平均値の差の検定(Mann-Whitney検定)と相関係数を調べた。測定値の中で、極端な外れ値はスミルノフ検定を行って除外した($p<0.05$)。

結果

1) Statistical法での2名の検者による測定値の比較

Statistical法を用いた健常者のADMの運動単位数推定値は、検者1では 135 ± 19 (平均 \pm SD)、検者2では 131 ± 25 と、両者の計測値に有意差はなかった(図1A)。両者の計測値の相関係数は 0.857 ($p<0.05$)であった(図1B)。

2) MPS法での2名の検者による測定値の比較

MPS法を用いた健常者のADMの運動単位数推定値は、検者1では 194 ± 41 、検者2では 183 ± 53 と、両者の計測値に有意差はなかった(図2A)。両者の計測値の相関係数は 0.687 ($p<0.05$)であった(図2B)。

Statistical法もMPS法も、計測結果に検者の違いによる有意差はみられなかった。検者間の相関係数の比較では2法とも有意な相関がみられ、statistical法でより強い相関がみられた。

3) 同一検者1による2法の測定値の比較

検者1が2つの異なる方法で実施した運動単位数推定値の比較では、statistical法では 133 ± 20 、MPS法では 206 ± 44 と、MPS法で有意に大きい結果が得られた($p<0.01$) (図3A)。両者の計測値の相関係数は 0.567 ($p<0.05$)であった(図3B)。

4) 同一検者2による2法の測定値の比較

検者2が2つの異なる方法で実施した運動単位数推定値の比較では、statistical法では 131 ± 24 、MPS法では 197 ± 66 と、MPS法で有意に大きい結果が得られた($p<0.01$) (図4A)。両者の計測値の相関係数は 0.389 (ns)と低く、有意な相関ではなかった(図4B)。

検者1では2つの方法に有意な相関がみられた反面、検者2では有意な相関がみられなかった。

考察

今回の、処理を自動化させたこれらのMUNE専用ソフトウェアと機器を用いた健常者における検討では、検者の違いによる計測値の差もなく、結果の再現性も良好であることが示された。また、Statistical法での測定値はMPS法での測定値よりも有意に小さくなることが示された。習熟した検者による検査では、2法の結果に有意な相関が見られたものの、異なる手法で得られたMUNE結果の絶対値を直接比較することはできないと考えられた。しかし、いずれの方法も測定値の再現性は良く、検者の違いによる差が見られないことから、一つの方法で同一患者の経過を追うことは可能であると考えられた。

Statistical法の原理は、末梢神経刺激で運動単位がall or noneで動員されることによってCMAPの微小変動が観察されるが、そのCMAP振幅の変化がPoisson分布に従うと考えて統計処理をおこなうものである。Poisson分布では、その分散値が観測値の平均値に等しくなることから、statistical法ではCMAP振幅変化の分散値を求めることで統計学的にSMUPの平均値を算出している⁵⁾。今回の検討では、statistical法の測定値はMPS法よりも有意に小さい結果が得られた。Lomen-Hoerthら⁸⁾は、ALS患者と健常対照においてstatistical法とMPS法の2法を実施して比較検討し、健常者のADMの運動単位数はstatistical法で 60 ± 5 、MPS法で 108 ± 38 と、やはり前者で小さいことを報告している。この要因として、statistical法では微小刺激のみならず、中間強度の刺激でもSMUPを得ている一方で、MPS法では、運動単位がall or noneで発火するような最小刺激を用いることから、その刺激点で最も閾値の低い運動単位を選択的に集めており、その平均は、全体の運動単位分布と異なり、小さい運動単位をより多く刺

激した可能性がある。

また、検者間の測定値の相関を検討した際に、2 法とも有意な相関があったものの、MPS 法の相関係数がやや低い結果となった。その原因として、statistical 法では検者が最小運動閾値強度と最大上刺激強度を設定すると、以後の処理がほぼ自動化されており、検者の介入する余地が少ないことから、検者による測定誤差が生じにくい。一方 MPS 法で自動化されているのは、SMUP の平均化以後の演算処理のみで、検者自身が刺激電極の位置と刺激強度を微調整しつつ、all or none で発火するような運動単位を選択的に集める必要がある。そこに検者の手技の習熟度と主観が入る余地がある。しかし、2 法とも非侵襲的である他に、市販の筋電計を使用して、特殊な刺激や記録を必要としないことから、医師以外の臨床検査技師等でも習熟すれば実施可能となる利点がある。

今回のような健常者を対象にした計測では、2 つの自動化された MUNE は問題なく実施できたが、ALS など病的な脱神経が進んだ筋においては、statistical 法を実施する際に、刺激の漸増に対して CMAP の変化が不規則な階段状になることが観察されている⁹⁾。これは、脱神経過程において神経・筋の再支配が進むことで運動単位の巨大化がおこるとともに、刺激閾値の上昇がおこることによるものと考えられている¹⁰⁾。このように神経再支配が進み、運動単位の大きさが不揃いになり、刺激閾値の上昇がみられる筋では、SMUP 振幅の大きさが statistical 法の原理の基礎になっている Poisson 分布に従うとは必ずしも言えず、本法を応用する際には注意を要する。また、既製のソフトウェアによる自動解析では、CMAP 変動の観察幅が最大 M 波振幅の 5~10%程度に設定されているが、ALS などで再支配の進んだ運動単位の大きさは、時として最大 M 波振幅の 20~30%にまで大型化していることがある。このような場合、既定の観察幅では階段状に増大した CMAP 変動を適切にとらえることができないため、刺激-振幅曲線を参照した上で、適正な観察幅を再設定する必要がある^{10,11)}。

まとめ

Statistical 法、MPS 法ともに自動化された MUNE ソフトウェアを用いて、簡便に運動単位数を推定することができた。両方法ともに、異なる検者間での計測値に差は

なかった。Statistical 法での計測値は MPS 法よりも有意に小さかった。複数の検者が測定した運動単位数の相関、および測定値の再現性は概ね良好であった。

文 献

1. Aggarwal A, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 199-201, 2002.
2. Yuen EC, et al: Neurology 49: 573-578, 1997.
3. Bromberg MB, et al: J Neurological Sci 139(suppl.): 38-42, 1996.
4. McComas AJ: J Electromyography and Kinesiology 8: 391-402, 1998.
5. Daube JR: J Clin Neurophysiol 12: 585-94, 1995.
6. 荒崎圭介ら: 厚生労働省「神経変性疾患に関する研究」班 2004 年度報告書 123-125, 2005.
7. 朝日 理ら: 厚生労働省「神経変性疾患に関する研究」班 2005 年度報告書 (in press)
8. Lomen-Hoerth C et al.: Muscle Nerve 23:1525- 1533, 2000.
9. 内藤 寛ら: 厚生労働省「神経変性疾患に関する研究」班 2003 年度報告書 69-72, 2004.
10. Henderson RD, et al: Muscle and Nerve 27(3): 320-331, 2003.
11. Shefner JM et al.: Muscle Nerve 22:1457-1460, 1999.

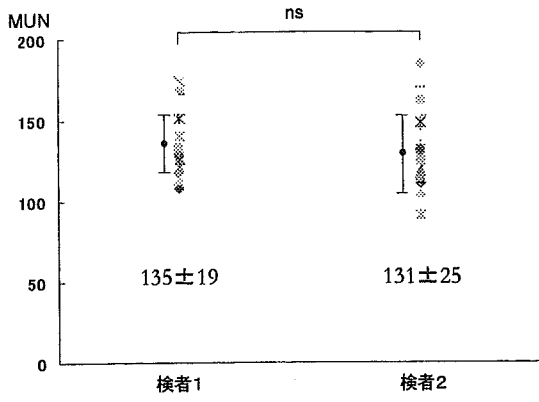


図 1A: Statistical 法による 2 名の検者の計測値

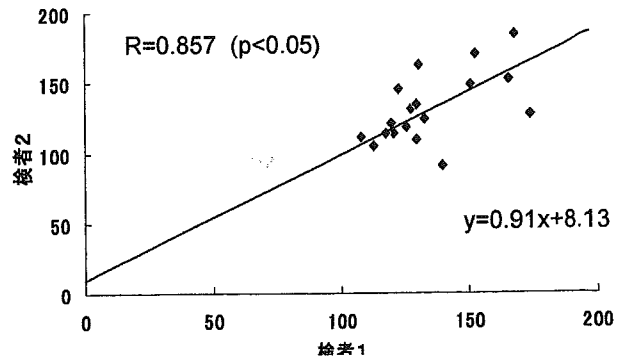


図 1B: Statistical 法による 2 名の検者間の相関

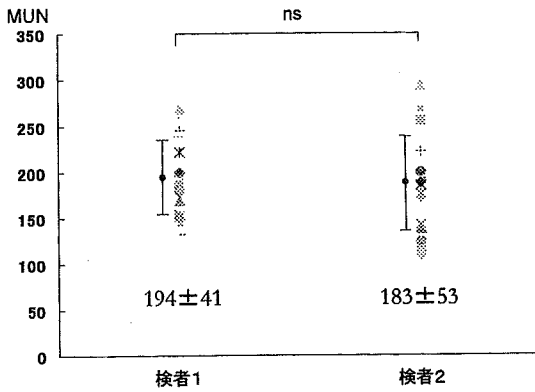


図 2A: MPS 法による 2 名の検者の計測値

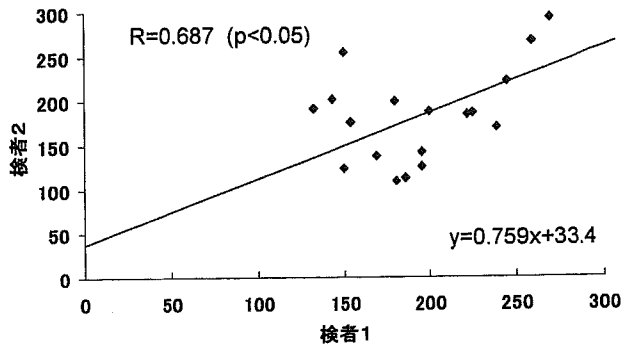


図 2B: MPS 法による 2 名の検者間の相関

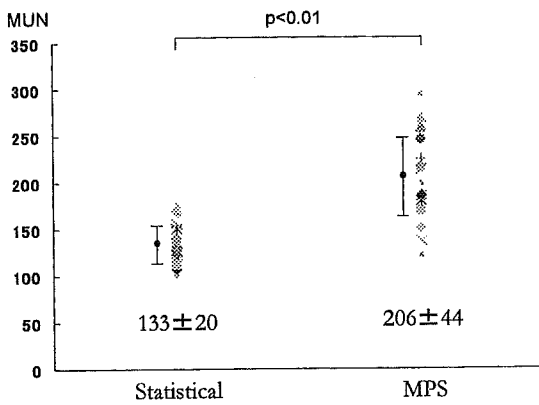


図 3A: 検者 1 による 2 方法の計測値の比較

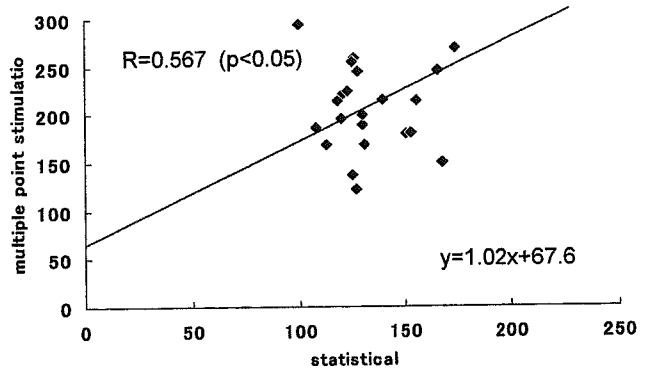


図 3B: 検者 1 による 2 方法の計測値の相関

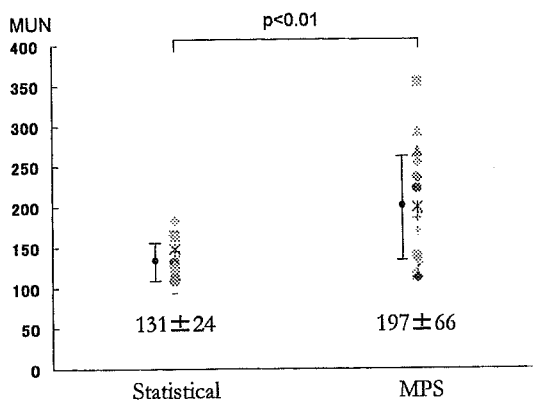


図 4A: 検者 2 による 2 方法の計測値の比較

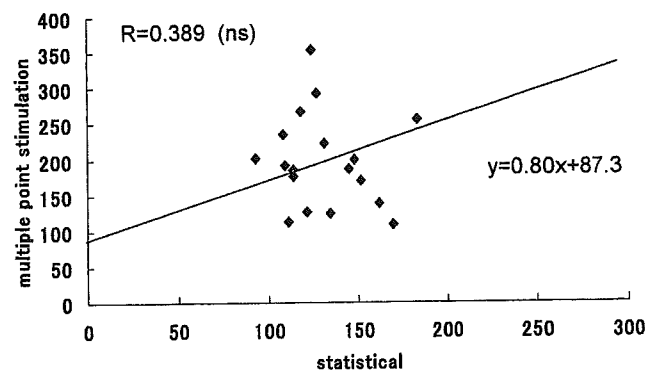


図 4B: 検者 2 による 2 方法の計測値の相関

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) に対する Methylcobalamin 大量療法

東 桂子¹⁾, 高嶋 博¹⁾, 上原明子¹⁾, 有里敬代¹⁾, Arlene R. Ng¹⁾,
大窪隆一¹⁾, 松崎敏男¹⁾, 納 光弘¹⁾, 有村公良¹⁾, 中川正法²⁾

¹⁾ 鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

²⁾ 京都府立医大 神経内科

研究趣旨

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に対する治療法は確立していないため、SBMAの患者において、ALSで有効の可能性が報告されている Methylcobalamin 大量療法の有効性について検討する。SBMA患者12名に1回につき50mg14日間連日投与。その後週1回、24週間行い日常生活活動、電気生理学的検査などについて評価した。Methylcobalamin (50mg) 投与において、重篤な有害事象は認めず、2週間後評価で臨床症状スコア・握力で有意な改善が認められ、その効果は24週間後も持続していた。二重盲検試験ではないため有効性に検討の余地は多いが、SBMAに対して Methylcobalamin 大量療法は、少なくとも6ヶ月にわたって臨床症状スコアや筋力を改善し、有効な治療法の一つとなる可能性がある。

はじめに

球脊髄性筋萎縮症 (Spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) は成人期に発症する進行性の二次運動ニューロンの変性疾患で、アンドロゲンレセプターの CAG repeat の異常延長が原因で、その発症メカニズムも明らかにされてきた。治療についてはモデルマウスに対する Leuprorelin の有効性やヒトにおいても進行の抑制の可能性が報告されてきたが、開発、検証段階である。

近年、同じ運動ニューロン病の ALS において Methylcobalamin 大量投与 (50mg/日) の有効性

の報告がなされており、本治療の SBMA に対する効果も確認する必要がある。

目的

遺伝子学的に診断された SBMA の患者において、Methylcobalamin 大量療法の有効性について検討する。

対象および方法 鹿児島大学病院の倫理委員会で承認され臨床研究に同意得られた SBMA 男性患者12名。症例平均年齢57.3歳(43-77歳)。発症年齢39.1歳(20-56)。平均リピート数45.6(42-49)。

Methylcobalaminを当院薬剤部にて50mg/4mlの製剤に調整し、1回につき50mg；通常のメチコバール1A(500 μ g)の100倍量を14日間連日筋注する。有害事象が認められない場合は、さらに週1回、24週間(6ヶ月)行い、その有効性を検討した。

臨床症状の変動を比較し、その有害事象の有無について検討した。評価項目として、日常生活活動スコア、神経学的診察、電気生理学的検査(NCS, needle EMG, MUNE(Motor Unit Number Estimation modified)、血液検査を2週、4週、8週、12週、24週に行った。日常生活活動スコアは35項目について、症状無し(1)～非常に強い(5)までの5段階評価を行った。

結果

Methylcobalamin(50mg)投与において特に重篤な有害事象は認められなかった。

2週後評価で臨床症状スコア・握力で有意な改善が認められ、その効果は24週後も持続していた。

生化学検査では、2週後にCKの低下をみたが、24週後には有意差は認めなかった。

電気生理学的検査では、運動神経のCMAPやMUNEに優位な変化は認めなかった。

考察

Methylcobalamin大量療法は、約75%の患者において、少なくとも6ヶ月間いくらかの筋力、や日常生活レベルを改善した。今までの運動神経変性疾患に対する治療は、進行を遅らせる作用が多かったが、筋力の改善には成功していなかったため、本治療は画期的である可能性がある。少なくとも握力の増加はみられ、そのほか数字には表すのが困難であるが、顔面、咽頭、四肢の筋力もある程度改善し、その結果、構音や歩行、階段昇降などの日常動作が改善してい

た。今回大きな副作用はなかったが、通常量の100倍に相当するMethylcobalamin(50mg)投与は、毒性実験で安全であることが分かっており、運動神経線維の再生能の改善やグルタメートによる細胞毒性を防御する作用があるとの報告がある。

今回の治療によって、MUNE検査では運動神経細胞の増加はとらえられなかったが、一方、線維束性収縮の軽減は明らかであり、Methylcobalaminが機能不全に陥っている運動ニューロンの機能改善に働いていることが示唆された。長期的に進行を遅らせるかどうかは、今後の課題であり、Leuprorelinに細胞の脱落を押さえる作用があるのであれば、併用療法により患者のADLを長期的に改善しうる可能性が考えられた。

本研究は、二重盲検試験ではないため、真の有効性については検討課題ある。

まとめ

SBMAに対してMethylcobalamin大量療法は、少なくとも6ヶ月にわたって臨床症状スコアや筋力を改善し、有効な治療法の一つとなる可能性が考えられた。

文献

- 1) Katsuno M et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med.* 2003 9, 768-773.
- 2) Kaji R et al. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve.* 1998 ;21:1775-1778.

ALS における G-CSF の発現と治療へのアプローチ

報告者氏名：田中正人¹⁾，菊池仁志¹⁾，立石貴久¹⁾，本村今日子¹⁾，谷脇考恭¹⁾，吉良潤一¹⁾

所属：¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

我々は、平成16年度「神経変性疾患に関する調査研究」班にて、ALS患者髄液でMCP-1およびG-CSFの有意な増加を報告した。今回、ALSにおけるG-CSFの病理学的解析と治療効果の検討を行った。ALS患者および非神経疾患患者の脊髄剖検標本の免疫組織学的検討では、G-CSFはALS病変部の反応性アストロサイトに強発現し、G-CSF受容体はALSの運動ニューロンで低下していた。ALSモデルマウスの脊髄でも同様であった。また、運動ニューロンの培養細胞を用いた実験では、H₂O₂負荷および無血清状態下ともにG-CSFの神経保護作用が認められた。さらにALSモデルマウスへのG-CSF投与にてその延命効果を認めた。これらの結果より、G-CSFはALSの病態形成に強く関与し、運動ニューロン死に対して防御的に働いていることが考えられた。

はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)を代表とする運動ニューロン疾患(Motor neuron disease, MND)は现阶段で有効な治療法に乏しい。MNDは原因不明であるが、病因仮説の一つとして、免疫・炎症機転の関与が挙げられている。我々は、平成16年度「神経変性疾患に関する調査研究」班にて fluorescent bead-based immunoassay 法を用いたサイトカイン解析の結果、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) および monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が ALS 患者の髄液中で有意に増加している事を報告した。今回我々は、ALSの剖検材料を用いて、G-CSFの発現の局在を検討し、運動ニューロンの培養細胞系であ

る NSC34 細胞を用いて G-CSF の生物学的活性を検証した。さらに ALS モデルマウス(変異 SOD1 遺伝子導入マウス)を用いて G-CSF の治療効果を検討した。

方法

- ① ALS 患者 10 例および非神経疾患 8 例の脊髄剖検標本を用いて G-CSF および G-CSF 受容体の発現を免疫組織化学的に検討した。
- ② 運動ニューロンの培養細胞系である NSC34 細胞を用いる。まず NSC34 細胞に細胞死を引き起こすのに有効な過酸化水素(H₂O₂)濃度と、無血清培地での培養条件を設定する。(有効H₂O₂濃度は0.5mM)