

氏名	つがわ じゅん 津川 潤
学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1787号
学位授与の日付	令和1年10月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）
学位論文題目	FASCICULATION INTENSITY AND DISEASE PROGRESSION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS （筋萎縮性側索硬化症（ALS）における線維束性収縮の程度と重症度）
論文審査委員	（主査） 福岡大学 教授 井上 隆司 （副査） 福岡大学 教授 川寄 弘詔 福岡大学 准教授 安部 洋

## 内容の要旨

### 【目的】

線維束性収縮とは、不規則に起こる筋線維の自発性収縮で、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis; ALS）に特徴的な所見の1つである。この現象はALSを診断するうえで重要であり、針筋電図で確認することが一般的である。近年、筋超音波で線維束性収縮を検出できることが明らかとなり、針筋電図と比べ侵襲がなく、広範囲に評価することができるため、ALS診断の補助検査として広く用いられるようになってきている。線維束性収縮は、運動ニューロン障害を反映していると考えられているが、発生起源など不明な点が多く、患者や病期により線維束性収縮の程度が様々である。これまでに線維束性収縮の程度とALSの重症度や進行速度に関して検討したものは少ない。

本研究では、ALSの患者に超音波を用いて線維束性収縮の程度を評価し、病状進行との関連を評価することを目的とした。

### 【対象と方法】

ALS 24例に対して、包括的な臨床的評価（患者情報、神経診察、電気生理検査、超音波検査）を行い、さらに、大脳皮質運動野の機能を評価するために経頭蓋磁気刺激検査（threshold tracking TMS; TT-TMS）を行った。疾患重症度や進行速度を評価する方法として Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) と Rate of disease progression ( $\Delta$ FS) を用いた。筋超音波検査は、仰臥位で行い、検査する部位の筋腹にプローベを置き B-mode で 60 秒間観察した。線維束性収縮が確認された場合、60 秒間に

出現した線維束性収縮の回数を計測した。頸部、体幹・四肢の計 20 か所の筋で検査を行った。TT-TMS は標準的な手技で運動野を刺激し短拇指外転筋の複合活動電位を記録した。TT-TMS で得られた結果から、短潜時皮質内抑制 (Short interval intracortical inhibition ; SICI) を計算し、皮質の興奮性を評価した。

#### 【結果】

全体として、半数以上の筋で線維束性収縮が観察された (56.3%; 270/480 筋)。このうち、上腕二頭筋で最も出現率が高く (75%;  $p < 0.05$ )、傍脊柱筋で最も出現率が低かった (29.2%;  $p < 0.05$ )。すべての検査筋において、線維束性収縮の回数の平均は  $13.0 \pm 12.9$  (mean  $\pm$  SD) であった。

線維束性収縮の頻度と臨床所見の検討では、罹病期間は線維束性収縮の程度に負の相関を示し ( $R = -0.530$ ,  $p < 0.01$ )、 $\Delta$ FS は線維束性収縮の総数と正の相関を示した。 ( $R = 0.626$ ,  $p < 0.01$ )。異所性インパルス産生について、患者を線維束性収縮の程度と SICI (短潜時皮質内抑制) で分類した。皮質の興奮性が高く (SICI 低値) 線維束性収縮の程度が高いグループは、皮質の興奮性が低いグループに比べ、 $\Delta$ FS が優位に高い (進行速度が速い) ことが明らかとなった。

#### 【結論】

本研究結果から、筋超音波検査で検出される線維束性収縮の程度は ALS 進行速度と関連していることが明らかとなった。更に、大脳皮質の興奮性と線維束性収縮の程度を組み合わせることで、より進行度の早く重症な症例を予測することができる可能性がある。

筋超音波検査は、非侵襲的に ALS 患者の線維束性収縮の程度を評価することができ、更なる ALS の病態生理の理解を可能にするかもしれない。

### 審査の結果の要旨

本論文は、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis; ALS) の診断に重要な所見の 1 つである線維束性収縮を筋超音波検査により定量化し、ALS の重症度や進行速度との関連を評価した臨床研究である。ALS 患者 24 例に対して、筋超音波検査と経頭蓋磁気刺激検査 (threshold tracking TMS; TT-TMS) を行った。本研究結果から、筋超音波検査で検出される線維束性収縮の程度は ALS 進行速度と関連していることが明らかとなった。更に、大脳皮質の興奮性と線維束性収縮の程度を組み合わせることで、より進行度の早く重症な症例を予測することができる可能性があることが示唆された。筋超音波検査は、

非侵襲的に ALS 患者の線維束性収縮の程度を評価することができ、更なる ALS の病態生理の理解を可能にすると考えられる。以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

## 1. 斬新さ

本論文では、筋超音波検査を用いて線維束性収縮の定量化を行った。これまで線維束収縮は「陽性」、「陰性」のいずれかで判定されていたため、定量化により線維束性収縮の程度を評価できるようになった点、また、TT-TMS の結果を組み合わせ、下位ニューロン障害（超音波検査による線維束性収縮の頻度）と上位ニューロン障害（TT-TMS を用いた大脳皮質機能の評価）を組み合わせた評価を行った点、は過去に報告のない斬新な内容である。

## 2. 重要性

全身の筋に対して筋超音波検査を行い、線維束性収縮の陽性率が高い筋を明らかにすることができた。これにより線維束性収縮を検出するための最適な検査部位を明らかにすることができた。また、線維束性収縮の程度が罹病期間や疾患の進行速度と相関していたことから、本検査を用いることにより病期や進行の速い症例を早期に判断することができると考えられる。以上が本研究のこれまでにない重要な知見である。

## 3. 研究方法の正確性

本研究の対象は全てシドニー大学 BRAIN AND MIND CENTRE を受診した症例で十分に蓄積されたデータを用いている。また臨床データについては、同施設のメディカルレコードから客観性のあるデータのみを使用した。すべての患者の診断、電気生理検査および超音波検査は、5年以上の経験を有した神経内科医が実施し、各検査は標準的な手技で行われていた。

## 4. 表現の明瞭性

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。また結果の考察に当たっては適切な統計学的手法を用いて評価しており、全体を通して明確性、明瞭性が十分に担保されている。

## 5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q:線維束性収縮は multi な機序が関与しているようだが、再現性についてはどうか？

A:一つの筋に対して検査は1回のみ行っており、2回目以降を行ったとして、まったく同じように（回数について）再現性があるとは考えにくい。但し、今回の研究では頻度を評価しており、頻度が高いか低いかについてはある程度の再現性を持った結果が得られると考えられる。

Q:運動負荷による影響は？Bulbar onset や limb onset など病型に関する考察は？

A:本来であればそれぞれの病型に分けて検討するべきだが、今回は症例数が十分でなく病型毎の検討をできていない点が study design として不十分な点である。結果には示していないが、上肢型が最も線維束性収縮の頻度が高いことを確認した。今後、症例を蓄積して病型毎あるいは運動負荷や覚醒度などの影響を加味した評価を行うことでより正確な結果が得られるものと考えられる。

Q:超音波検査の動画をみると狭い範囲で筋線維の収縮が見える。線維束性収縮の起源はどこにあるのか？（末梢か中枢か）

A:線維束性収縮の起源は明らかになっていないが、神経細胞と軸索といずれも関与していると考えられている。現在の一般的な認識としては下位ニューロン障害に起因する現象と考えられている。

Q:超音波検査で確認できる筋線維の収縮のような動きは、すべて線維束性収縮と考えていいのか？

A:検査時にはリラックスした姿勢で安静を指示しているが、十分に安静にできないことがあり（例えば舌筋など）筋収縮と線維束性収縮を区別するのが難しい場合があるのも事実である。

Q:ALS で皮質の興奮性が高くなっていることについて。樹状突起の状態、グルタミン酸受容体や GABA 受容体などはどうなっているのか？

A:TMS を用いて ALS の運動野皮質興奮性の亢進？を証明した報告があり、その結果をもとに本研究を進めたが、樹状突起や神経受容体の状態や詳細なメカニズムについては十分な理解ができていなかった。今後理解を深めていく必要があると感じた。基本的にはグルタミン酸受容体が興奮しやすい状態になっており、治療薬であるリルゾールはそこに作用している。最近では、抗てんかん薬のペランパネルも治療の候補薬と考えられている。

Q:ペランパネルが病期の進行を遅らせるということは報告されているのか？

A:現在、医師主導治験が進行中であり結果を待っている段階である。

Q:筋肉の fast muscle と slow muscle に線維束性収縮の出現の違いはあるのか？超音波でこれら 2 つを区別できるか？

A:fast muscle と slow muscle いずれも運動単位で支配されており、線維束性収縮も下位ニューロンが起源であることから、この 2 つによる違いはないと考える。また、超音波で fast muscle と slow muscle を区別することはできない。

Q:線維束性収縮は外的刺激で誘発されるが、超音波の振動で誘発されることはないか？

A:表面から叩くなどの刺激で線維束性収縮が観察されやすくなることはあるが、超音波で刺激されることはないと考えている。

Q:早期に病状を把握できたとして、現時点で治療はできるのか？

A:現段階では 2 種類の治療のみ（リルゾール、エダラボン）である。但し、iPS 由来の運

動ニューロン細胞を用いた治療候補薬の研究、TTP-43 蛋白に対する分子標的治療、遺伝子治療、などの研究が進んでおり今後の治療として期待されている。神経変性疾患は進行してしまうと治療が難しいと考えられるため、今後は早期診断が重要になってくると考えられる。

Q:家族性 ALS と孤発性 ALS で線維束性収縮の違いはあるのか？

A:基本的にはどちらにもみられる所見で、病期によってことなるが違いはないと考えている。

本論文は、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、審査員全員での討議の結果、学位論文に値すると評価された。