

【要約】

Electrophysiological analysis of fatigue in
neuromuscular disease

(神経筋疾患における疲労の電気生理学的解析)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：桑原 聡 教授)

常山 篤子

【緒言】

神経筋疾患の患者の多くが、日常生活を阻害する疲労を有し、QOL (quality of life) が大きく阻害されている。神経疾患患者の疲労メカニズムとして、随意運動時に末梢運動神経軸索が過分極し、神経伝導ブロックを生じる、活動依存性伝導ブロック (activity dependent hyperpolarization and conduction block; ADCB) の関与が想定されている。今回の研究では、末梢神経・下位運動ニューロン疾患における疲労と ADCB の関係を、電気生理学的検査手法を用いて明らかにすることを目的とした。

【対象および方法】

健常者 16 名、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) 17 名、球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy; SBMA) 14 名を対象とした。運動機能は、握力、9 hole peg test、6 分間の歩行距離で評価した。疲労は fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC) で行い、motor fatigue と cognitive fatigue の 2 つに分けて評価した。また、随意収縮に伴う ADCB の有無は、短母指外転筋の 1 分間随意収縮前後の神経伝導検査の複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) 振幅で確認し、膜電位の変化は軸索興奮性検査で評価した。

【結果】

患者背景は、健常群 (平均年齢 : 48 歳) と比較して SBMA (61 歳) で年齢が高かった ($P < 0.05$)。また、運動機能は健常群と比較して、握力は CIDP (健常群 39 kg, CIDP 28 kg, $p < 0.01$) や SBMA (16.5kg, $p < 0.0001$) で有意に低く、9 hole peg でも CIDP (健常群 22.5sec, CIDP 30.5sec, $p < 0.05$) や SBMA (32sec, $p < 0.01$) で、有意に時間を要した。6 分間の歩行距離は CIDP (健常群 602m, CIDP 409m, $p < 0.01$) や SBMA (305m, $p < 0.0001$) で距離が短かった。疲労度に関しては、FSMC の motor score と cognitive score で評価したところ、健常者と比較して motor score でのみ疾患群で有意に高い傾向にあったが (健常群 23, CIDP 31, SBMA 37, $P < 0.0001$)、認知面に差はみられず、CIDP や SBMA における疲労は末梢神経性疲労であることを裏付ける結果となった。電気生理学的検査では、CIDP の 4 名 (24%)、SBMA の 1 名 (7%) で CMAP 振幅の低下を認め、ADCB が生じたと判定した。また、CIDP において、CMAP 振幅低下のある群は、ない群と比較して疲労度が高かった ($p = 0.0252$)。軸索興奮性検査では、1 分間に短母指外転筋の随意収縮後に、正常群、CIDP 群、SBMA 群全てで過分極性の変化を認めた。

【考察】

本研究では、神経筋疾患の患者が強い運動性の疲労を感じていることを裏付ける結果であった。また、患者の一部で実際に随意収縮後に ADCB を起こし、それがより強い疲労をもたらしている可能性が示された。

神経伝導の安全因子 (safety factor) の低下のメカニズムとして、脱髄および軸索の側芽形成・分枝の増加が関与していると考えられている。随意運動により誘発される軸索の自発発射は、 Na^+/K^+ ポンプを活性化させる。 Na^+/K^+ ポンプは軸索内に 3 つの Na^+ イオンを取り込み 2 つの K^+ イオンを排出するため、ポンプの活性化により軸索膜電位は生理的に過分極となる。脱髄や軸索障害により側芽形成が生じた神経軸索では safety factor が低下しており、更にこの生理的な膜電位の過分極性変化が乗じることで ADCB が生じ、最終的に疲労感となって表れているものと考えられた。

【結語】

CIDP や SBMA では脱髄や軸索の分枝の増加に伴い safety factor が低下しており、随意収縮により誘発される軸索膜電位の過分極性変化によって伝導ブロックが生じる。この現象が、CIDP や SBMA 患者の疲労に繋がっていると考えられる。またこれらは、CMAP 振幅の変化や軸索興奮性変化として客観的に評価することが可能である。今後、膜電位を変化させるイオンチャンネル修飾薬などを用いて、疲労に対する治療薬開発に繋がっていく可能性が示唆された。