

＜シンポジウム (3)―4―5＞電気診断の復権

軸索興奮特性測定 of 臨床への貢献

金井 数明

(臨床神経 2012;52:1256-1258)

Key words : 神経軸索興奮性特性, multiple excitability measurements, イオン電流, 疾患バイオマーカー

神経軸索興奮性検査の歴史は、神経伝導検査(NCS)と同じくらい古い。NCSが1850年ヘルツホルムが末梢神経伝導速度を測定したことにはじまる一方、軸索興奮性検査は1858年フルーガーによる electrotonus という現象の発見にはじまる。これは、陰極を近づけると脱分極が生じ興奮性が上昇するのに対し、陽極を近づけると過分極が生じて興奮性が低下するという現象である。

NCSは機器の技術開発にともない第2次大戦後に広く普及していった。しかしながら、最大上刺激を与え複合筋活動電位の最大反応の振幅と潜時を測定することにより、伝導している軸索数と伝導速度を評価し、末梢神経全体の病態をとらえることで診断や治療効果判定に応用されているNCSにくらべ、軸索興奮性検査はその技術的煩雑さと臨床応用の難しさから、長年忘れられた存在となっていた。すなわち、神経興奮性検査に関しても第2次大戦後研究がおこなわれたが、侵襲的な動物実験レベルの研究が多く、一時期顔面神経麻痺に対しクロナキシー測定などが臨床応用されたが、非常に手間と時間がかかること、test-retestあるいはinter-raterの信頼性などの問題から、患者に対する臨床応用という点ではだいに廃れていくこととなった。

しかし、閾値追跡法という評価方法の開発¹⁾、threshold electrotonus 法という新しい膜電位評価法の開発²⁾やコンピューターをもちいた自動フィードバックシステムの応用³⁾といった技術革新の導入により、患者でも10分前後という短時間でかつ非侵襲的に様々な軸索興奮性特性を評価することが可能になり、近年その臨床応用の報告が相次いでいる。つまり、現代の軸索興奮性検査は、ある特定のイオンチャンネルに影響する条件刺激と最大下の試験刺激を組み合わせて与えることにより、刺激を与えた部位の軸索における膜電位(過分極/脱分極)や特定のイオンチャンネル電流の状態の推定を可能とし、このことにより各種疾患における軸索のイオンチャンネルレベルでの分子生理学的病態解明を可能としている(Table 1)。一方神経軸索興奮特性検査では疾患群と正常対照群との間で検査値のオーバーラップが大きく、そのため特異度が高くないため、診断への応用は難しいとされる。しかしながら患者個人内での病態の変化には鋭敏であり、患者における薬物治療の効果判定への応用などへの応用がなされているほか、神経変性

疾患での予後予測への応用などが始まっている。その例として、本稿では2つの事例を提示する。

様々な末梢神経障害においてその再生過程で軸索のイオンチャンネルの再構成とそれともなう神経軸索膜の過剰興奮性が生じ、これにより運動神経では有痛性筋痙攣などが、感覚神経などでは疼痛やしびれなどが生じることが知られている。一方で、とくに疼痛やしびれなどでは中枢神経における修飾の要素なども関与しえるため、症状からだけではその病態の正確な評価が難しい。こういったばあいに軸索興奮特性検査をおこなうことで末梢神経の過剰興奮性を定量的に評価し、それを適切な薬物選択につなげる、といった臨床応用がおこなわれている。具体的には、遺伝性脊髄小脳変性症でもっとも頻度の高い Machado-Joseph 病 (MJD) での例が挙げられる。MJDでは末梢神経障害をとまなうことはよく知られているが、その結果としての臨床症状として有痛性筋痙攣が多いことが報告されている⁴⁾⁵⁾。われわれは有痛性筋痙攣を訴えるMJD患者に対して軸索興奮特性検査をおこない、MJDの運動神経軸索では持続性Na⁺電流が亢進していること、その亢進の程度は有痛性筋痙攣の日常生活障害度と正の相関を示すことを明らかにした⁴⁾。この知見にしたがい、われわれは有痛性筋痙攣によって日常生活に支障を感じているMJD患者に対してNa⁺チャンネルブロッカーをもちいたところ、有痛性筋痙攣の頻度は激減し日常生活障害度は改善し、また持続性Na⁺電流亢進の指標である strength-duration time constant (SDTC) の部分的正常化をみとめた⁴⁾。この後、われわれは様々な末梢神経障害で持続性Na⁺電流は亢進し、しばしば有痛性筋痙攣と相関を示すこと、有痛性筋痙攣の病態評価と治療薬選択あるいは効果判定に軸索興奮特性検査が非常に有効であることを示した⁶⁾。このように、軸索興奮特性検査の患者個人内での病態の変化には鋭敏である性質をもちいた病態に基づいた治療薬選択やその効果判定に、軸索興奮特性検査はもちいられている。

また近年、軸索興奮特性検査のバイオマーカーとしての応用に関する報告もなされている。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンが系統変性を生じる疾患であり、著明な筋力低下から呼吸障害を生じ死にいたる疾患である。ALSは著明な

Table 1 神経軸索興奮特性測定で評価可能なイオン電流.

A. Na ⁺ 電流の評価法
●持続性 Na ⁺ 電流
Strength-Duration Time Constant (SDTC)
Latent Addition 法における slow component
●一過性 Na ⁺ 電流
Recovery cycle における Refractoriness
Recovery cycle における Refractory period
B. K ⁺ 電流の評価法
●Fast K ⁺ 電流
Threshold electrotonus の脱分極側の早期成分 (例: TE _d 10-30)
Recovery cycle における supernormality
●Slow K ⁺ 電流
Threshold electrotonus の脱分極側の後期成分 (例: TE _d 90-100)
Recovery cycle における late subnormality
●内向き整流性 K ⁺ 電流
Threshold electrotonus の過分極側の後期成分 (例: TE _h 90-100)
Current-threshold relationship における過分極成分

線維束攣縮が臨床的特徴であることはよく知られている。ALS を特徴づける線維束攣縮の生理学的基盤として、運動神経軸索のイオンチャネル機能異常があることをこれまでわれわれは報告してきている⁷⁾。ALS では母指球筋が小指球筋よりも速く変性が進行するという split hand syndrome という現象があることが報告されている。この原因は未だに不明であるが、われわれは健常者で母指球を構成する筋の運動神経軸索は小指球を構成する筋の運動神経軸索よりも興奮性が高いことを報告した⁸⁾。もし運動神経軸索の興奮性の高低が神経変性の進行の速度に影響を与えるとするならば、運動神経軸索の興奮性が高い ALS 患者ほど病気が速く進行するのではなかろうか? そのような仮説にしたがって、われわれは ALS 患者における運動神経軸索興奮特性の諸指標と、疾患予後の関連をしらべた。その結果、軸索興奮特性の変化の程度が疾患進行速度と関連することが判明した。すなわち、持続性 Na⁺電流が亢進していたり、運動神経軸索膜が早期に脱分極所見を示すような患者では予後が悪いことが示された。さらに、これらの指標は他の ALS の予後リスク因子とは独立した危険因子であること、またハザード比から推定される影響の強弱から考えると、運動神経軸索興奮性はこれまで知られていた予後リスク因子よりも強いリスク因子であることが示された⁹⁾。つまり、ALS においては、運動神経軸索興奮特性は疾患予後の強いバイオマーカーとして働くことが示されたことになる。よって、今後 ALS では患者の予後評価などに軸索興奮特性検査が応用されることが考えられている。またこのような発見は、運動神経軸索の興奮性が予後に影響を与えるので

あればその興奮性を薬物治療によって抑制すれば予後改善につながるかもしれないという仮説にもつながることとなり、ALS のような治療法の乏しい難病における新規治療法開発の糸口となる可能性があることになり、注目すべきである。

以上の通り示してきたように、軸索興奮特性検査は古典的な検査法であるが、多くの技術革新により簡便に臨床応用が可能となっている。これをもちいてこれまで病態解明に関して多くの報告がなされているが、変化を鋭敏にとらえることができる特性から、個人内のイオンチャネル作動薬による薬物治療の最適化など、実際の臨床における応用が始まっている。このように、軸索興奮特性測定法は従来のような病態解明のような研究的な応用のみならず、神経疾患の疾患活動性バイオマーカーとして臨床的に応用できる可能性が示唆されており、注目すべきである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Bostock H, et al. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21: 137-158.
- 2) Bostock H, Baker M. Evidence for two types of potassium channel in human motoraxons in vivo. *Brain Res* 1988;462: 354-358.
- 3) Kieran MC, et al. Multiple measurements of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000;23:399-409.
- 4) Kanai K, et al. Muscle cramp in Machado-Joseph disease: altered motor axonal excitability properties and mexiletine treatment. *Brain* 2003;126:965-973.
- 5) Franca MC, et al. Muscle excitability abnormalities in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol* 2008;65:525-529.
- 6) Kuwabara S, et al. The effects of mexiletine on excitability properties of human median motor axons. *Clin Neurophysiol* 2005;116:284-289.
- 7) Kanai K, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. *Brain* 2006;129:953-962.
- 8) Bae JS, et al. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle nerve* 2009;39:350-354.
- 9) Kanai K, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:734-738.

Abstract**The contributions to clinical neurology of the axonal excitability property measurements**

Kazuaki Kanai, M.D.

Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Nerve excitability measurements are characteristic tests providing informations about the membrane potential and biophysical properties of nerve axons. Recent advances in developing new methods have enabled several such measurements to be made on a nerve quickly, non-invasively, and reproducibly. Modern nerve excitability measurement can give us important informations of some nodal and paranodal sodium and potassium conductances, and it has been applied to clarification of molecular pathophysiology in motor and sensory axons in many diseases. Although nerve excitability measurement is difficult to be applied to the electrophysiological diagnosis of diseases, it has been applied to the electrophysiological therapy evaluations for some motor and sensory symptoms such as muscle clamp or dysesthesia. Furthermore, it is recently reported that it can be utilized as disease survival biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. I make a brief review of recent advances in the field of clinical applications of nerve excitability measurements.

(Clin Neurol 2012;52:1256-1258)

Key words: Axonal membrane excitability properties, multiple excitability measurements, ion current, disease biomarker
