

＜シンポジウム (3)—9—3＞重症筋無力症の新たな病態と疾患概念

興奮収縮連関を標的とした重症筋無力症の新たな病態

今井 富裕

(臨床神経 2012;52:1309-1311)

Key words : 重症筋無力症, 興奮収縮連関, 反復刺激試験, 咬筋, 感圧測定シート

1. 重症筋無力症 (myasthenia gravis ; MG) における興奮収縮連関障害

これまで MG における興奮収縮連関障害があまり着目されてこなかった要因の一つに臨床検査としてすぐれた興奮収縮連関評価法が開発されていなかった点が挙げられる。2007年, Nakata らは複合筋活動電位 (compound muscle action potential ; CMAP) と加速度計による運動誘発波形 (movement related potential ; MRP) の同時記録から興奮収縮連関時間 (excitation-contraction coupling time ; ECCT) を測定する画期的な方法を発表した¹⁾。加速度計をもちいた興奮収縮連関時間測定法は, われわれもほぼ同時期に Ljubljana において Imai's method として発表している²⁾。両者の基本的な測定原理は同じであるが, 被検筋が短母指外転筋と咬筋でことなる。われわれは咬筋を被検筋にすることによって後述するような新しい知見を与えることに成功した。

2. 咬筋 ECCT 測定法

刺激電極として, 先端 3mm を露出した単極針を下顎切痕に 15mm 刺入し, 陽極の表面電極を同側の頬骨突起に設置する。咬筋の CMAP は関電極 (G1) 咬筋筋腹に, 不関電極 (G2) を G1 前下方に設置して記録した。下顎の MRP は下顎先端に設置した加速度センサーによって記録した。三叉神経咬筋枝の電気刺激には 0.2ms の矩形波をもちいた。電流値を CMAP の最大上刺激に設定し, 上下唇間を 2.5cm に開口した状態でくりかえし単発刺激をおこなった。Fig.1 に示すように CMAP と MRP の立ち上がり潜時差から非常に再現性の高い ECCT が計測される。本測定法にもちいる最大上刺激電流は一般に 10mA 以下 (多くは 5mA 以下) で, 顔面筋の反復刺激試験にもちいる電流値よりもはるかに低値である。したがって, 被検者の苦痛もきわめて軽微である。

興奮収縮連関の機能を評価する指標として ECCT をもちいるばあい, 咬筋を被検筋とすることで様々な問題点が解決できる。まず咬筋の収縮によってえられる下顎の動きは直線的であり, 下顎先端に設置した加速度センサーによって非常に再現性があり, かつ立ち上がり潜時の明確な MRP が記録

できる。しかも, 咬筋では反復刺激試験³⁾や単線維筋電図⁴⁾といった電氣的シナプス接続の異常を検出する電気生理学的検査法が確立されているため, 神経終板における伝達効率から興奮収縮連関まで同一の筋で評価することが可能である。これまでの研究から ECCT は興奮収縮連関の機能だけではなく, 電氣的シナプス接続の伝達効率や筋線維の病理学的変化の影響も受けることが明らかになっているが⁵⁾, 短期間で ECCT が変化したにもかかわらず, 反復刺激試験や単線維筋電図の検査所見に変化がなければ, ECCT の変化は純粋に興奮収縮連関の機能変化であると考えられることができる。

われわれは咬合力測定のため歯科領域で使用されている感圧測定シート (50H-R タイプ, 富士フィルム) をもちいて被検者の咬合状態を記録し, 画像解析装置 (FPD-707, GC 社) によるシートの分析結果と咬筋の電気生理学的所見との対応を検討した⁶⁾。一般に成人の咬合力は 600N (ニュートン) 以上で推移すると考えられているが, 球麻痺のある MG では概ね 200N 以下に低下しており, 治療によって球症状の改善とともに顎のだるさが軽減した症例では, 治療前の 2~10 倍に咬合力が増加する。

3. MG における咬筋 ECCT の解析

Imai's method や咬筋の反復刺激試験, さらに感圧測定シートをもちいた咬合力測定を組み合わせることによって MG の興奮収縮連関障害が明らかになってきている⁷⁾。咬合力は電氣的シナプス接続の指標である反復刺激試験の振幅減衰率 (% decrement) ばかりでなく, ECCT とも有意な相関を示す。しかも, 咬筋力の回復が振幅減衰率ではなく, ECCT の短縮とのみ対応している症例がみられる (Fig.2)。すなわち, MG の咬筋疲労には, シナプス伝達障害とシナプス後膜での興奮収縮連関の障害がそれぞれ独立して関与していると考えられる。

4. 抗リアノジン受容体 (Ryanodine receptor ; RyR) 抗体と興奮収縮連関障害

In vitro では, 抗 RyR 抗体が実際にリアノジンの結合を阻害することや抗 RyR 抗体が RyR のどの部位を認識している

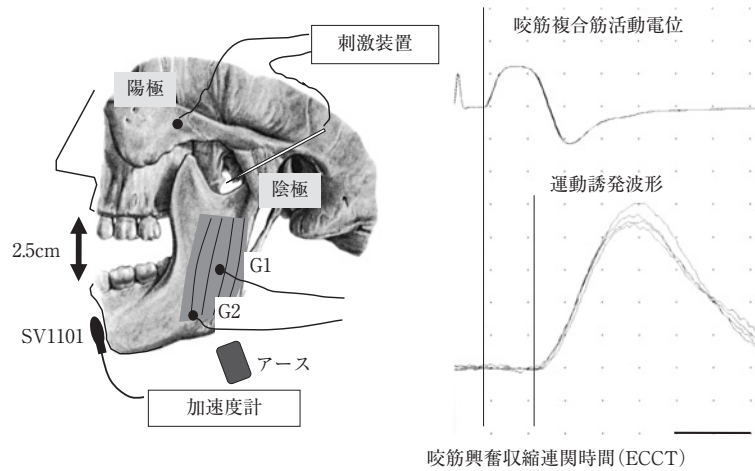


Fig. 1 咬筋の興奮収縮連関時間測定法.
スケールは10ms

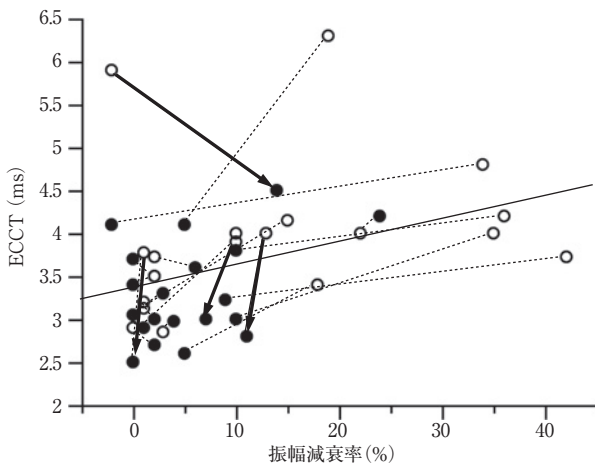


Fig. 2 重症筋無力症における興奮収縮連関時間 (ECCT) と振幅減衰率の相関.
20例の治療前後の40の検査値をプロットしている。白丸が治療前、黒丸が治療後の値で、症例毎の治療前後の推移を点線あるいは矢印で結んでいる。矢印で示す4例には振幅減衰率の改善なしにECCTの短縮がみられている。回帰直線(実線)は有意な相関を示している($p < 0.05$)。文献7)より改変。

かが報告されているが、in vivoで抗RyR抗体と興奮収縮連関障害の関連を示唆にした報告は少ない⁸⁾。

われわれはMGにおける抗RyR抗体と興奮収縮連関障害の関連をより明確にするために、抗AChR抗体陽性・抗RyR抗体陽性MG患者群(AChR+/RyR+群)と抗AChR抗体陽性・抗RyR抗体陰性MG患者群(AChR+/RyR-群)の比較検討をおこなった。振幅減衰率正常時において両群のECCTを比較すると、AChR+/RyR+群においてECCTが有意に延長しており、抗RyR抗体が興奮収縮連関を障害していることが示唆された⁹⁾。

5. FK506 (タクロリムス) の早期効果

FK506 (タクロリムス) は免疫抑制剤としてばかりではなく、RyR機能を増強して筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を促進する働きがあることが知られている。2008年、われわれはImai's methodをもちいてFK506投与後早期に著明なECCTの改善がみられたMG患者を報告した。その後20例のMG患者においてFK506投与後に経時的なECCTの計測をおこない、興奮収縮連関に対するFK506の早期効果を明らかにした¹⁰⁾。

6. 新たな展開

筋無力症状と興奮収縮連関との関連を論じた報告の中で、歴史的にもっとも早期と考えられるのは、重症筋無力症における階段現象(staircase phenomenon)に関する研究である。階段現象とは、単収縮をくりかえすと筋形質内の Ca^{2+} の増加によって興奮収縮連関が促進し筋収縮力がしだいに増大する現象である。これまで検査装置が複雑だったため、階段現象や強収縮後増強(post-tetanic potentiation)は臨床の場で記録されることはなかったが、本発表で紹介した加速度センサーは筋収縮後の興奮収縮連関の変化を検出する簡便な機器として臨床応用が可能と思われる。すでにわれわれは加速度センサーをもちいた検査法によってMG患者の階段現象や強収縮後増強が障害されることを確認しており、今後さらに症例を蓄積することによって、より詳細な検討が可能になると思われる。

※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) Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N, et al. Is excitation-

- contraction coupling impaired in myasthenia gravis? Clin Neurophysiol 2007;118:1144-1148.
- 2) Imai T, Tsuda E, Hozuki T, et al. Measurement of excitation-contraction coupling time of masseter in lower jaw movement. The XVth International SFEMG and QEMG course and the IXth QEMG conference proceedings 2007;187.
 - 3) 津田笑子, 今井富裕, 野中道夫ら. 重症筋無力症における三叉神経反復刺激試験の有用性 (会). 臨床神経生理学 2005; 33:398.
 - 4) Rousseff RT, Khuraibet AJ, Al-Shubaili AF, et al. Stimulated jitter in the masseter muscle: normative values. Muscle Nerve 2007;35:243-245.
 - 5) 今井富裕, 咬筋の興奮収縮連関 (E-C coupling) (会). 臨床神経生理学 2008;36:452.
 - 6) 今井富裕, 保月隆良, 津田笑子ら. 重症筋無力症の咬合力評価における感圧測定シートの有用性. 臨床神経生理学 2010;38:399-405.
 - 7) Tsuda E, Imai T, Hozuki T, et al. Correlation of bite force with excitation-contraction coupling time of the masseter in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2010;121:1051-1058.
 - 8) 津田笑子, 今井富裕, 保月隆良ら. 重症筋無力症における咬筋興奮収縮連関と抗 ryanodine 受容体抗体の関連について (会). 臨床神経 2008;48:1224.
 - 9) Imai T, Tsuda E, Hozuki T, et al. Contribution of anti-ryanodine receptor antibody to impairment of excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2012;123:1242-1247.
 - 10) Imai T, Tsuda E, Hozuki T, et al. Early effect of tacrolimus in improving excitation-contraction coupling in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2012;123:1886-1890.

Abstract

The impairment of excitation-contraction (E-C) coupling in myasthenia gravis

Tomihiko Imai, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

We have developed a new novel method to assess the function of excitation-contraction (E-C) coupling in patients with myasthenia gravis (MG). In our procedure, masseteric compound muscle action potential (CMAP) and mandibular movement-related potentials (MRP) were recorded simultaneously after stimulating the trigeminal motor nerve with a needle electrode. The E-C coupling time (ECCT) was calculated by the latency difference between CMAP and MRP. Bite force was measured using a pressure-sensitive sheet. Our serial studies demonstrate that masseteric E-C coupling is impaired in some MG patients, and functional recovery of E-C coupling contributes at least in part to the increase in bite force after treatment. We also reveal that presence of anti-RyR antibodies is associated with significantly prolonged masseteric ECCT compared to absence of the antibodies in MG, and tacrolimus (FK506) induces ECCT shortening accompanying clinical improvement within 2 weeks. These results indicate the contribution of anti-ryanodine receptor (RyR) antibody to E-C coupling impairment, and the early effect of tacrolimus as a pharmacological enhancement of RyR function to improve E-C coupling in MG. In further studies, the present method may be applied to assess the post-tetanic potentiation of E-C coupling in human skeletal muscles.

(Clin Neurol 2012;52:1309-1311)

Key words: myasthenia gravis, excitation-contraction coupling, repetitive nerve stimulation, masseter, pressure-sensitive sheet