

＜ Symposium 17-1 ＞ 運動ニューロン興奮性増大は ALS 病態の本質か？
—Fasciculation の電気生理学—

Fasciculation potential と ALS 診断

園生 雅弘¹⁾ 東原 真奈²⁾

要旨：線維束自発電位 (FP) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の特徴的所見として古くから知られていた。本稿では、fasciculation と FP の歴史をまず論ずる。FP は ALS 以外の神経原性疾患では、伝導ブロックを呈する一部の疾患を除けばあまりみられない。すなわち、ALS 診断における特異度が高く有用である。改訂 El Escorial 基準では FP の意義は過小評価されていたが、Awaji 基準では再評価されたことは歓迎される。FP の鑑別対象としてもっとも重要なのは随意収縮 MUP の残存である。その鑑別は発火リズムでなされる。FP の発火リズムは、低頻度、きわめて不規則で、しばしばクラスターを示す。これに対して、随意収縮 MUP は semiregular な発火リズムで特徴付けられる。

(臨床神経 2014;54:1080-1082)

Key words：線維束自発電位，筋萎縮性側索硬化症，改訂 El Escorial 基準，Awaji 基準

線維束性収縮 (fasciculation) 研究の歴史： 診断基準における扱いの変遷もふくむ

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は Charcot によってその概念が確立された疾患だが、Charcot も ALS でみられる筋の攣縮に気付いており、それに対して線維性攣縮 (contractions fibrillaires) という用語をもちいた。以来、ALS でみられる筋のピクツキに対して、fibrillation という言葉が長くもちいられていた。一方、完全脱神経筋にも筋表面の直視のみで観察できるような非常に微細な動きがみられることが知られ、同じ fibrillation という言葉で記載されていた。この脱神経筋でみられる fibrillation と、ALS でみられる活動とを区別し、後者に fasciculation (線維束性収縮) という言葉を与えたのが Denny-Brown and Pennybacker (1938) である¹⁾。彼らは、fasciculation は単一運動単位の発火であること、その起源は神経軸索ないしは前角細胞にあると考えられること、5秒から2分に一回と非常に低頻度で発火することなどを正しく記載した。何より鋭い観察として、この fasciculation は、ポリオやその他の多発ニューロパチーで萎縮筋に観察される線維束性の不随意運動である、“contraction fasciculation” とは厳密に区別すべきであることを彼らは主張している。すなわち、“contraction fasciculation” は 5~20 Hz で律動的に発火するもので、真の fasciculation とはことなり、完全な弛緩では消失すること、このことよりこれは巨大化した運動単位の正常な発火に過ぎないことを看破している。しかし、この初期のすぐれた観察は、必ずしもその後十分に継承されているとはいえない。たとえば、「舌の fasciculation」という言葉が広くもちいられてい

るが、われわれの観察からしても舌において完全な安静を取ることはきわめて困難である²⁾。したがって、「舌の fasciculation」といわれるもののほとんどは、実際は「舌の contraction fasciculation」であると推測される。

いずれにしても、fasciculation が ALS 診断において重要であるということは古くからみとめられていたことであり、それを筋電図で観察したものである、線維束自発電位 (fasciculation potential；以下 FP) も同様に考えられていたと推測される。たとえば、1957年に最初に提唱された、ALS 診断のための Lambert の基準においても³⁾、上下肢両方、ないし、頭部+四肢筋に線維自発電位 (fibrillation potential) と FPs をみとめることが必要条件として記載されている。

しかし、1994年にはじめて公表され、1998年に改訂版が発表された、世界神経学会の ALS 診断基準である、改訂 El Escorial 基準 (revised EEC; R-EEC) においては、FPs は ALS 診断に助けとはなるが、FPs がなくても ALS 診断は否定できないこと、健常者においても FPs はみられる (所謂 benign fasciculation) ことから特異性にも欠けるとして、診断基準の項目からも外された⁴⁾。これに対して、FPs は ALS 以外の神経原性疾患では決して多くみられるものではなく、特異性も十分に高いとして、反対する意見も根強かった⁵⁾⁶⁾。R-EEC の改訂の試みとして、2008年に発表された Awaji 基準においては⁷⁾、FPs が線維自発電位・陽性鋭波 (fibrillation potentials/positive sharp waves；以下 Fib/PSW) と等価の所見とみとめられ、FPs の価値が見直されたことは歓迎されるものである。

FPs がこのように近年見直されて来たことのひとつの背景として、運動神経の軸索興奮性を評価する手段が開発され、

¹⁾ 帝京大学神経内科 [〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1]

²⁾ 東京都健康長寿医療センター神経内科

(受付日：2014年5月23日)

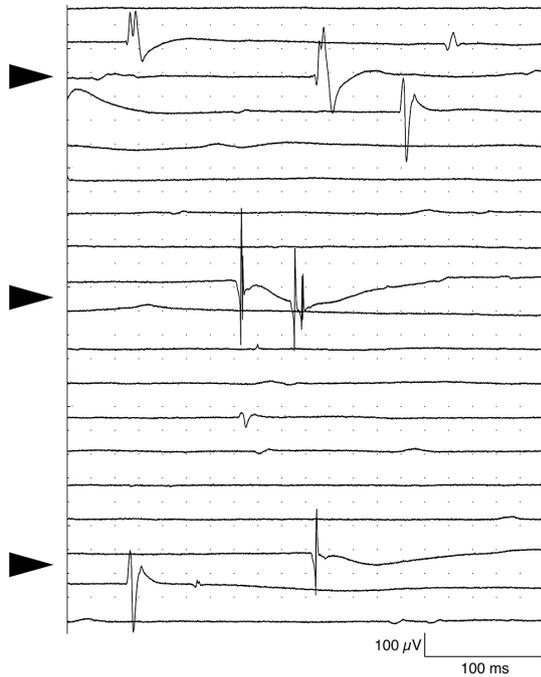


Fig. 1 線維束自発電位の発火パターン。

39 歳男性，ALS 患者の内側広筋において観察された豊富な線維束自発電位。きわめて不規則な発火リズムを呈する。三角印の 3 ヲ所において，ことなる運動単位電位 (MUP) のクラスターをみとめる。

ALS においてみいだされた軸索興奮性の変化が FP の発生と関係し，ひいては運動ニューロン死を促進するという仮説が提唱されていることが挙げられる。しかし，ChE 阻害薬が ALS の fasciculation の頻度を著増させるという古くから知られた事実もあり，この点も説明できる理論の構築が望まれる。

FPs の ALS 診断における特異性

前述のように，真の FPs は ALS 以外の神経原性疾患ではそれほど多くみられるものではないという主張は，筆者をふくむごく一部の研究者の expert opinion として記載されていたが⁵⁾⁶⁾，実際にそのことを検討した報告はほとんどなかった。筆者らは，後方視的検討ではあるが，豊富な FP の頻度は ALS 症例では 68%，球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)・ポリオ後症候群・頸椎症などでは 0%，腰部神経根症では 4%にとどまったことを報告している⁸⁾。また，筆者らは ALS 患者と頸椎症性脊髄症患者の筋電図所見を比較し，とくに僧帽筋では，ALS 患者 104 例中 39%で FPs が，63%で FPs ないし Fib/PSW いずれかの安静時活動がみとめられたのに対し，頸椎症患者 32 例では，FPs も Fib/PSW も 1 例もみとめられなかったことを報告し，僧帽筋の FPs をふくむ安静時活動が，少なくとも頸椎症との比較においては高い特異性を有して診断に有用であることを示している²⁾。このように FPs が ALS 診断において高い特異性を有することは，ALS 診断においてもっと

高く評価されるべきと考えている。

FPs の認識方法

FPs を ALS 診断に有用とする前提として，FPs を正しく認識していることが要求される。FPs と鑑別すべき活動としてもっとも重要なのは，随意収縮 MUP の残存である。その鑑別において電位の形態は役立たない。なぜなら，FPs も随意 MUP も運動単位全体の発火である点においては同じであるからである。鑑別においてキーとなるのは発火リズムである。FPs は，数秒から分単位に 1 回というきわめて低頻度で発火し，また発火パターンは完全に不規則である。また，FPs の発火はしばしばクラスターを示す。これは同一 MUP のみならず，ことなる MUP においてもクラスターの現象が観察されることを，筆者は以前から強調している⁵⁾。これに対して，随意 MUP は semiregular な発火リズムで特徴付けられ，発火頻度は通常数 Hz 以上となり，それ以上の低頻度での単一発火が長期持続することはない。また，拮抗筋の収縮をおこなわせると，随意 MUP の発火は抑制されるが，FPs の発火は影響を受けないことも鑑別点となる。

先に“contraction fasciculation”と真の FPs とを混同しないことが重要であることを強調したが，すでに述べたように，前者は神経原性で巨大化した MUP が体表からもみえるようになっただけのものであり，針で観察したばあいの性質は，通常の随意 MUP とまったく変わるものではない。これに関連して，所謂“benign fasciculation”についても，筆者はほとんど遭遇することがなく，そのかなりを疑問視している。身体中のピクピクする fasciculation を主訴として受診した患者に針筋電図を施行しても，筋電図学的な FPs はまったくみつけられないことがほとんどである。従来 benign fasciculation の特徴として記載されている「早いマシンガン様の発火」⁹⁾は随意 MUP とも共通するものであり，その点での再検討も必要かもしれない。

※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) Denny-Brown D, Pennybacker JB. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain* 1938;61:311-334.
- 2) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2009;39:63-70.
- 3) Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1957;32:441-446.
- 4) Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-299.
- 5) 園生雅弘. Fasciculation の起源と筋電図上の問題点. *神経進*

- 歩 1996;40:75-83.
- 6) Swash M. Shortening the time to diagnosis in ALS: the role of electrodiagnostic studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 Suppl 1:S67-72.
 - 7) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
 - 8) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al. Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle Nerve* 2012;45:175-182.
 - 9) Layzer RB. Diagnostic implications of clinical fasciculation and cramps. In: Rowland RP, editor. *Human Motor Neuron Diseases*. New York: Raven Press; 1982. p. 23-29.

Abstract

Fasciculation potential and ALS diagnosis

Masahiro Sonoo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Mana Higashihara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

Fasciculations and fasciculation potentials (FPs) have been long known as a characteristic feature of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In this article, the history of the researches on fasciculation and FPs is first reviewed. The word and concept of fasciculation was first properly defined by Denny-Brown and Pennybacker (1938). It is noteworthy that they already stressed the necessity of strict discrimination of FPs from the “contraction fasciculation”, a remnant of large voluntary motor unit potentials (MUPs), in this early milestone paper. FPs are rarely observed in neurogenic diseases other than ALS or disorders presenting with conduction block, i. e. they retain a high specificity in ALS diagnosis. Despite such usefulness, FPs were devaluated in the revised El-Escorial criteria. It is welcome that their value has been restored in the newer Awaji criteria. In the actual practice, correct identification of FPs would be a critical point. Remnant of voluntary MUPs is the greatest FP mimic to be differentiated. The key point for differentiation is the firing rhythm. FPs are characterized by a low-frequency and quite irregular firing, showing clustering of discharges. In contrast, voluntary MUPs are characterized by a semiregular firing.

(Clin Neurol 2014;54:1080-1082)

Key words: fasciculation potential, amyotrophic lateral sclerosis, revised El Escorial criteria, Awaji criteria
