

< Symposium 17-2 > 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—

筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential :
その特徴と臨床症状・生命予後との関連

木田 耕太¹⁾ 清水 俊夫¹⁾

要旨：Fasciculation potential (FP) は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の筋電図診断において非常に重要な意義を持つ。運動ニューロンの自発放電に由来するこの現象は、神経変性のもっとも早期からおきると考えられており、FP をいかに正確に検出するかが、ALS の早期診断には重要である。また 5 相以上のものを complex form FP (CFP) と呼ぶ。CFP は ALS 以外では出現することが少ない。CFP の発生部位は、多くが軸索遠位部であると考えられており、軸索膜の興奮性の増大や不安定性と関連した現象であり、脊髄前角細胞や神経根から生じていると考えられる他疾患の FP と性状がことなり、診断的価値が高いものと考えられる。

(臨床神経 2014;54:1083-1085)

Key words：筋萎縮性側索硬化症、筋電図、線維束性電位

線維束性筋収縮 (Fasciculation) は、非進行性の良性線維束筋収縮筋萎縮性 (benign fasciculation syndrome; BFS) などの病的意義に乏しいものもふくめ、様々な末梢運動ニューロンの疾患でみられる現象である。Fasciculation を呈する進行性疾患の代表は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) を代表とする運動ニューロン疾患である。ALS では、筋萎縮が明らかになる前から fasciculation が出現する事がある。臨床的に筋萎縮や筋力低下がない状態で、fasciculation のみを呈するばあい、BFS のような非進行性の病態なのか、ALS の初期像をみているのかが問題となる¹⁾²⁾。

ALS において fasciculation は、診断のみならず疾患の病態生理を考える上で重要な現象であり、その直接の反映である fasciculation potential (FP) を針筋電図で確認する事はきわめて重要である³⁾。典型的な ALS では、身体のいずれかの筋で FP が確認される事が多い⁴⁾⁵⁾。

FP は ALS の筋電図診断において非常に重要な意義を持つ。運動ニューロンの自発放電に由来するこの現象は、神経変性のもっとも早期からおきると考えられており、FP をいかに正確に検出するかが、ALS の早期診断には重要である。1998 年の改訂 El Escorial 診断基準では FP の診断的意義はほとんど強調されず、「持続時間が長く、多相性のものは診断の助けになるが、なくても ALS の否定にはならず、また他の疾患でもみられる」と記載されたため、事実上 FP の診断的価値がなくなってしまい⁶⁾、結果として診断感度のいちじるしい低下を招いた。その反省を踏まえ、2008 年の Awaji 基準では、FP の意義を再確認し、FP は線維自発電位や陽性鋭波 (fib/psw) と同等の意義を持つと位置づけした。なかでも 5 相以上のもの

のを complex form FP と呼び、それはしばしば持続時間の延長、振幅の増大、jitter や blocking をともない、“unstable” と定義され、診断意義が高いとしている³⁾。この unstable, complex form FP は ALS 以外では出現することが少なく、ALS に特異性が高い所見と考えられている。この記載ゆえに、ALS における FP の診断的意義が非常に高まり、診断感度が大幅に改善する結果となっている。

Unstable, complex form FP (CFP) の発生メカニズムは様々であるが、下位運動ニューロンのどの部位も FP の発生源となりうる⁷⁾。FP の発生部位が運動ニューロンの軸索終末部より近位部で、運動単位に病的変化が乏しければ、FP は運動単位電位 (MUP) と同様に simple form となるはずである (Fig. 1A)。また Fig. 1B のように FP の発生部位が軸索分岐部の最遠位部で一本の筋線維のみが収縮しても simple form となる。一方、complex になるメカニズムは以下のような事が想定される¹⁾⁸⁾。

1. 軸索分岐部内での逆行性伝導により隣接筋線維を収縮させることによる時間的分散 (Fig. 1C)。
2. その過程においておきる軸索遠位部での伝導遅延やブロック (Fig. 1D)。
3. 同じ部位でおきる連続発火 (Fig. 1E)。
4. 運動単位の再支配による時間的分散 (Fig. 1F)。
5. 再支配部の軸索遠位部における伝導遅延やブロック (Fig. 1G)。
6. 接触伝導による 2 つの運動単位の発火 (Fig. 1H)。

これらのうちの多くが、軸索膜の興奮性の増大や不安定性と関連した現象であり、脊髄前角細胞や神経根から生じてい

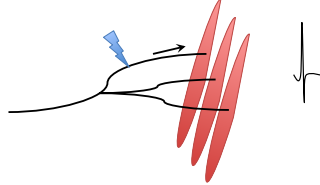
¹⁾ 東京都立神経病院脳神経内科 [〒 183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]
(受付日：2014 年 5 月 23 日)

Simple FP

A. 近位部発火

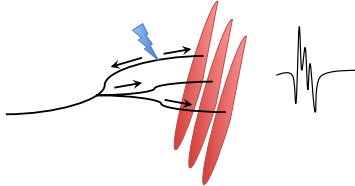


B. 遠位部発火

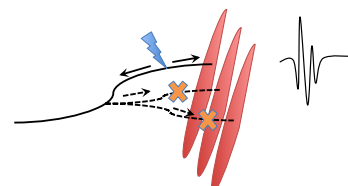


Complex FP

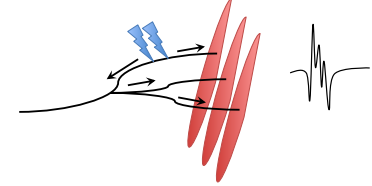
C. 軸索伝導



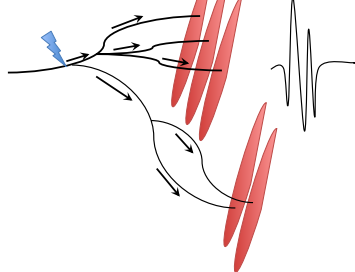
D. 伝導遅延



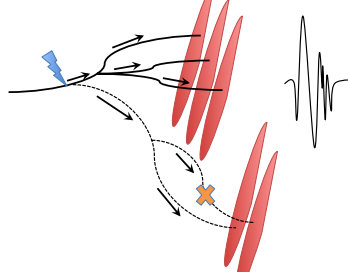
E. 二重発火



F. 再支配



G. 伝導遅延



H. 接触伝導

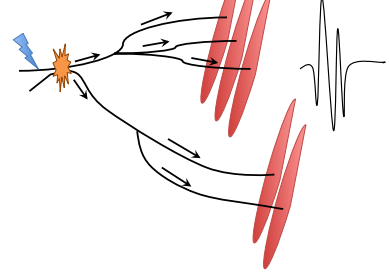


Fig. 1 ALS における fasciculation potential の発生機序の模式図.

A, B は simple form, C~H は, complex form のばあい, A: 運動単位電位と同じ波形 (近位部軸索起源), B: 単一筋線維電位と同じ波形 (軸索最遠位部起源), C: 軸索分岐部内での逆行性伝播による時間的分散, D: 軸索分岐部内での伝導遅延やブロック, E: 同じ部位での連続発火, F: 運動単位の再支配による時間的分散, G: 再支配軸索における伝導遅延やブロック, H: 2つのことなる運動単位の軸索間での接触伝導. ALS における fasciculation potential の発生機序.

ると考えられる他疾患の FP と性状がことになっており, そのため診断的価値が高いものと考えられる.

上記の通り, 下位運動ニューロンの遠位部で FP が発生する疾患は ALS がもっとも多いと考えられるが, 問題は CFP が ALS に特異的かどうかという点である. 2010 年に Mills が, ALS と BFS では FP の形状に差がない事を示し, BFS でも CFP が高頻度にみられる事を報告した¹⁾. 彼は Awaji 基準の著者の一人であるが, CFP の診断的意義について疑問を投げかけた訳である. その後, 同じく Awaji 基準の著者である de Carvalho らが反論しており, ALS においては疾患の進行に従い MUP の形態変化とともに, FP 形態も複雑化してくる事を報告した⁸⁾.

以上の議論を踏まえつつも, CFP は ALS でもっとも多くみられる現象である事はまちがいないと考えられる. CFP は Fig. 1 に示した通り, 末梢運動ニューロンの軸索膜興奮性増大の反映であると考えれば, ALS の病態生理に関連した現象で

あるといえる. 連続発火や発火部位からの逆行性伝播は, 興奮性増大が一因である可能性がある. ALS では, 軸索膜興奮性検査にて K 電流の低下と, 持続性 Na 電流の増加が報告されており, とくに持続性 Na 電流の増加は生命予後を予測する因子であると報告されている⁹⁾. FP, CFP がこの軸索膜興奮性の増大の反映だとすると, CFP の量も予後予測因子となりうると考えられる. われわれの検討からは, 初回診断時の筋電図において初回針筋電図検査における CFP の数が一つでもあれば, 有意に生命予後が悪く, 更に CFP が確認される筋の数が多ければ多い程, 生命予後が悪いという結果がえられた⁵⁾. この相関は, simple FP のみを呈する患者群ではみとめられず, この点からも complex form FP が ALS の病態を反映する現象であることを示唆している.

以上, ALS における FP・CFP の診断的意義, 病態生理, 生命予後における意義について述べた. FP は ALS において古典的な現象でありながら, 近年になりようやく疾患のバイオ

マーカーとして注目されはじめた¹⁰⁾。将来、新たな治験が発症早期から開始される時代がくる事を考えると、FPのみを呈し fib/psw が少ない病初期に、ALS の診断を正確におこなう事が必要になってくる。その意味でも、FP・CFP の正確な筋電図学的な評価がますます重要になっていくであろう。

※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) Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010;133:3458-3469.
- 2) de Carvalho M, Swash M. Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:459-461.
- 3) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnosis criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
- 4) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle Nerve* 2012;45:175-182.
- 5) Shimizu T, Fujimaki Y, Nakatani-Enomoto S, et al. Complex fasciculation potentials and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1059-1064.
- 6) 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.
- 7) 園生雅弘. Fasciculation の起源と筋電図上の問題点. *神経研究の進歩* 1996;40:75-83.
- 8) de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials and early changes in motor unit physiology in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:963-968.
- 9) Kanai K, Shibuya K, Sato Y, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:734-738.
- 10) Eisen A, Vucic S. Fasciculation potentials: a diagnostic biomarker of early ALS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:948.

Abstract

Fasciculation potentials in ALS—significance, and relationship with clinical features

Kota Bokuda, M.D.¹⁾ and Toshio Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

The Awaji criteria proposed in 2008 re-evaluated electrophysiological findings and emphasized the diagnostic significance of fasciculation potentials (FPs) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). FPs were regarded to be equivalent to denervation potentials (fib-psw) in terms of clinical significance. The implication is that FPs are closely related to the progressive denervation process of muscles in ALS. The characteristic features of FP in ALS are complexity and instability. Complex FPs (CFPs) are thought to originate in distal axonal sprouts, associated with the reinnervation process. These differ from FPs observed in other pathological states, which are thought to originate from anterior horn or nerve root. CFPs may be useful for early diagnosis of ALS patients and should be evaluated in the EMG examination.

(*Clin Neurol* 2014;54:1083-1085)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, electro myography, fasciculation potential