

＜シンポジウム 28—2＞電気生理からみた ALS の病態 update

ALS では運動神経軸索の膜電位変動が大きい

島谷 佳光¹⁾ 洪田 佳子¹⁾ 野寺 裕之¹⁾²⁾ 野寺 敦子¹⁾
浅沼光太郎¹⁾ 和泉 唯信¹⁾ 梶 龍兒¹⁾

(臨床神経 2011;51:1114-1117)

Key words : ALS, Na⁺/K⁺ポンプ, 脱分極, 過分極, 線維束攣縮

1-1. 閾値追跡法について

神経伝導検査は最大上刺激を与えることで興奮しうるすべての軸索を刺激し, その潜時や振幅などを測定することで髄鞘や軸索数を評価する。一方, 閾値追跡法は神経伝導検査ではえられない膜電位やイオンチャネル機能に関する情報を10~15分程度で評価できる半自動システムである¹⁾。

1-2. 閾値電気緊張法 (Threshold Electrotonus : TE) について

神経に弱い刺激を与える事で軸索の興奮性や静止膜電位に変化を与える事ができる。これらの変化はinternodeの容量を介したものであり, 電位依存性チャネルの活性化や不活化が関与する。持続時間のことなる条件刺激を与え, あらかじめ設定した振幅に達する試験刺激の大きさをプロットし閾値を追跡する。

条件刺激には脱分極性と過分極性の2種類があり, 脱分極性刺激では軸索の興奮性が上昇し, より弱い試験刺激であらかじめ設定したレベルの振幅をえる事ができる。逆に過分極性刺激ではより強い試験刺激が必要になる。脱分極性刺激時には主にfast K⁺チャネルやslow K⁺チャネルの機能を評価している。過分極性刺激は軸索の静止膜電位や過分極誘発性陽イオンチャネルの機能を評価している¹⁾。

つまり閾値追跡法は膜電位の変化を通してイオンチャネル機能を推察するものである。

2. ALS におけるチャネル異常

ALSは上位・下位運動ニューロンが侵され, 進行性に全身の筋力低下・筋萎縮がおこる疾患である。FasciculationはALS以外にもニューロパチーや神経根障害などの疾患でもみとめられるが, これが身体の広範囲にみとめられる事もALSの特徴である。

これまで閾値追跡法などをもちいた研究により, ALSでは

持続性Na⁺電流が増大している事が指摘されてきた²⁾³⁾。持続性Na⁺電流の評価はSDTCやLA法によってなされる⁴⁾。SDTCは持続性Na⁺電流を反映し, その増加は持続性Na⁺電流の増加を示唆している。

しかし持続性Na⁺電流の増加はALSだけでなく, 脊髄性筋萎縮症などの下位運動ニューロンが障害される疾患でも非特異的にみとめられている⁵⁾。したがって『持続性Na⁺電流の増加』だけでfasciculation生成を説明することはできない。

またALSではK⁺チャネルの機能低下がおこっている事も明らかにされてきた²⁾³⁾。K⁺電流は外向きの電流であり, K⁺チャネルの機能低下により膜電位は脱分極側に偏倚する。

Na⁺電流とK⁺電流の異常, これら2つのチャネル異常により膜電位が脱分極側に偏倚し, fasciculationがおこりやすくなっている可能性がある。

3. Target CMAP をかえた際の知見

ALSでは大径の運動神経がより早期に障害され⁶⁾運動神経の興奮性の異常をともなうことが特徴である。閾値追跡法がこの病態解明にもちいられK⁺チャネル機能の異常が解明されてきたが, ALSでは軸索障害の程度が線維ごとにことなるため, ことなる刺激閾値を持つ線維間での軸索興奮性の評価をおこなう事が重要と考えられる。Size principleにより, 太い運動線維は低い刺激閾値をもち, 逆に細い線維は閾値が高い事を応用し, ことなるターゲット閾値での軸索興奮性記録をおこなった。

われわれは種々の閾値レベル(10, 20, 40, and 60% of maximum compound muscle action potentials)の運動神経を別々にスクリーニングする方法をもちいて, 様々な運動神経ごとにことなる膜電位変化を検討した。

対象は徳島大学病院を2007年1月から2009年3月に受診した症例で, 改訂El Escorial criteria (definite/probable)またはAwaji criteria (definite/probable)を経過観察期間中をふくめて満たした症例である。除外基準は高度の筋力低下例(CMAP<1mV), 呼吸補助を要する例, 他のニューロパチー合併例である。方法は, 検査部位は正中神経(運動)にておこ

¹⁾徳島大学病院神経内科〔〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15〕

²⁾ベスイスラエル・ディーコネス医療センター/ハーバード大学 (Boston, USA)

(受付日: 2011年5月20日)

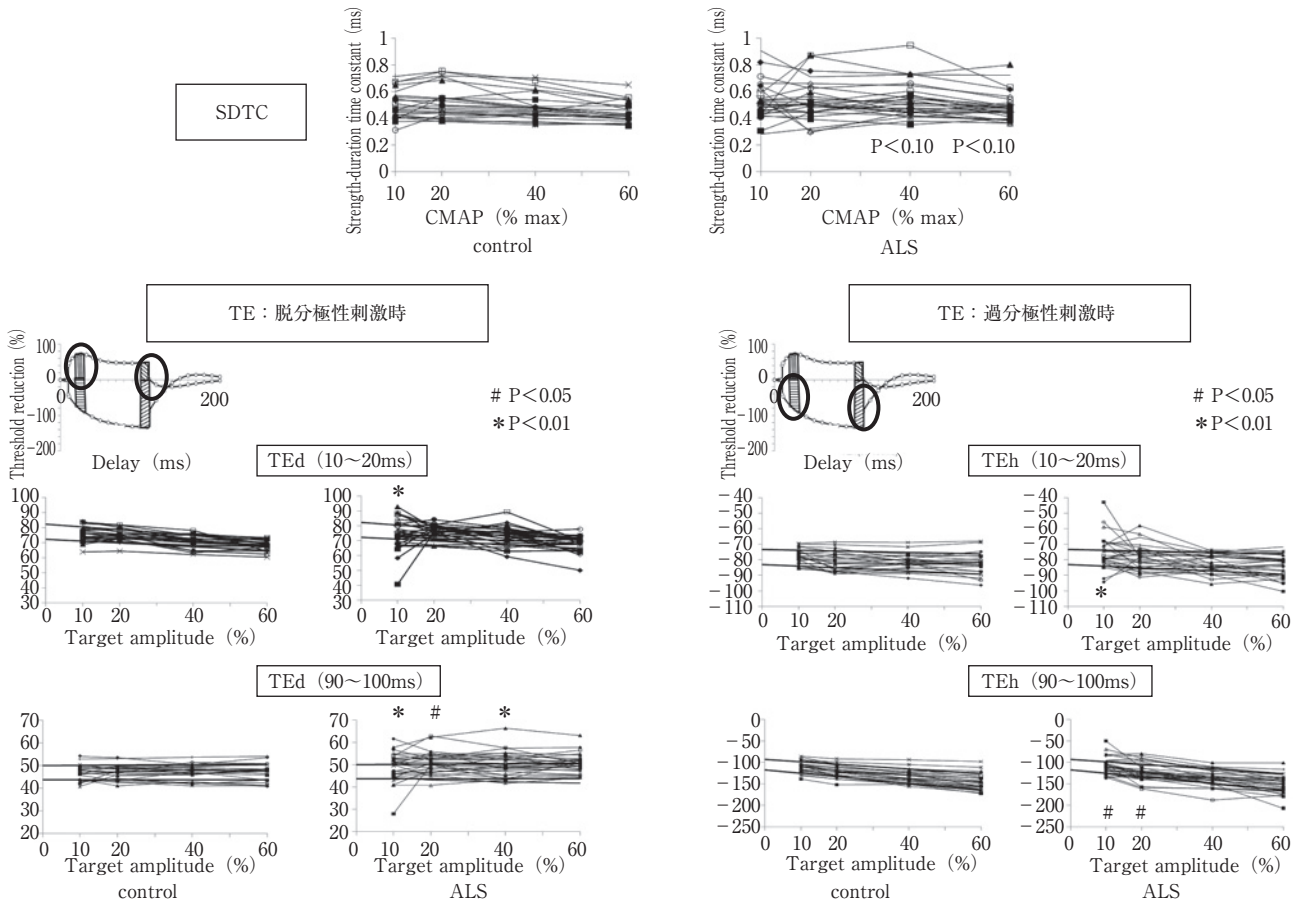


Fig. 1 SDTCはNa⁺電流を反映する。control群とALS群とは有意差がみとめられなかった(データ掲載無し)。ALS群ではtarget fiberごとにばらつきがみとめられた。TEではALS群でtarget fiberごとにばらつきがみとめられた。一部では虚血時にみられるような著明な脱分極所見をみとめた。中には過分極している症例もみとめられた。

ない記録はAPBで刺激は手首でおこなった。年齢をマッチさせたcontrol 23人と比較した。

結果は男性15人、女性12人、年齢は62.8±8.6歳(43~80)、初発部位は上肢が6名、下肢は11名、球麻痺が10名であった。平均罹病期間は18.5カ月で、平均ALSFRS-Rは40.0、平均CMAPは4.1±1.6mV(1.3~7.9)、DLは4.0±0.6ms(3~5.5)であり、群としては比較的早期のALSであった。

正常の運動神経では閾値が低い運動神経は、脱分極性の条件刺激でより閾値が低下し過分極性の条件刺激で閾値上昇が少なく⁷⁾、これらは軸索径を反映していると考えられた⁸⁾。それに対してALSではこれらの閾値による変化が消失しており、軸索膜電位の変動が大きいことを示唆していた(Fig.1)。ALS 3例では10%の閾値レベルで、虚血変化でみられるような明らかな膜の脱分極所見がみられた。

4. fasciculationメカニズムについての考察

MMNでは病変部位では脱分極し、その周囲では代償性と考えられるが、過分極している事が知られている⁹⁾。MMN

でのFasciculationはこの脱分極と過分極の境界でおこっていると考えられている¹⁰⁾。

今回一部の症例では脱分極だけでなく過分極している所見もみとめられた。膜の脱分極はミトコンドリア機能障害に基づくNa⁺/K⁺pumpの機能不全で説明できる。

ALSにおける脱分極は、おそらくは軸索輸送障害にともない神経線維遠位部程強くおこりやすいと思われる。しかし、その手前でミトコンドリア機能がある程度保たれているばあいには、代償性にNa⁺/K⁺pumpが過活動し、過分極していると考えられる(Fig.2)。

ALSでも同一のaxonで脱分極部位と過分極部位の両方の存在が示唆され、両者の境界部位でfasciculationが生成されている可能性がある。

まとめ

種々の閾値レベルで閾値追跡法をおこなった。ALSではaxonごとの膜電位変動が大きくNa⁺/K⁺pump機能異常が関与している可能性がある。ALSでも同一のaxonで脱分極部

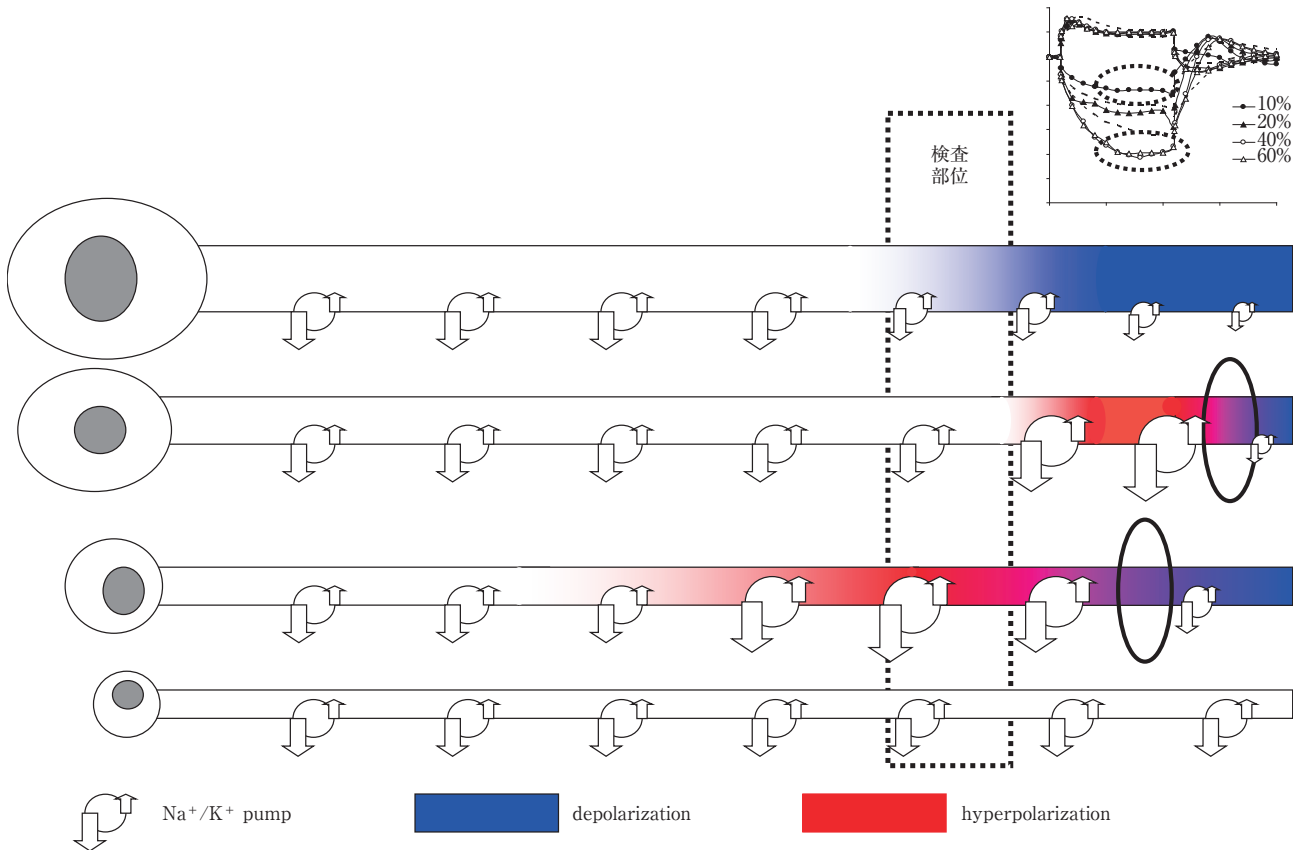


Fig. 2 ALSにおける fasciculation の仮説.

一部の線維は脱分極し、また一部の線維は過分極している。膜の脱分極はミトコンドリア機能障害に基づく Na⁺/K⁺ pump の機能不全で説明可能である。軸索輸送障害にともない遠位部脱分極が起こりやすいと考えられる。脱分極している手前で Na⁺/K⁺ pump が代償性に過活動し過分極していると考えられた。

位と過分極部位両方の存在が示唆され、両者の境界部位で fasciculation が生成されている可能性がある。

文 献

- 1) Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21:137-158.
- 2) Vucic S, Kiernan MC. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1458-1466.
- 3) Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. *Brain* 2006;129(Pt 4):953-962.
- 4) Bostock H, Rothwell JC. Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. *J Physiol* 1997;498(Pt 1):277-294.
- 5) Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, et al. Increased nodal persistent Na⁺ currents in human neuropathy and motor neuron disease estimated by latent addition. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2451-2458.
- 6) Sobue G, Hashizume Y, Mitsuma T, et al. Size-dependent myelinated fiber loss in the corticospinal tract in Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1987;37:529-532.
- 7) Trevillion L, Howells J, Bostock H, et al. Properties of low-threshold motor axons in the human median nerve. *J Physiol* 2010;2503-2515.
- 8) Yang Q, Kaji R, Hirota N, et al. Effect of maturation on nerve excitability in an experimental model of threshold electrotonus. *Muscle Nerve* 2000;23:498-506.
- 9) Kiernan MC, Guglielmi JM, Kaji R, et al. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain* 2002;125(Pt 3):664-675.
- 10) Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 2003;27:285-296.

Abstract**Increased variability of membrane potentials in amyotrophic lateral sclerosis**

Yoshimitsu Shimatani, M.D.¹⁾, Yoshiko Shibuta, M.D.¹⁾, Hiroyuki Nodera, M.D.¹⁾²⁾, Atsuko Nodera, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kotaro Asanuma, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuishin Izumi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Ryuji Kaji, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokushima University

²⁾Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston, USA

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is characterized by increased excitability of motor neurons and early involvement of large motor fibers that have low electrical thresholds. Despite the advent of new techniques of threshold tracking, exploration of this abnormal excitability has not been straightforward, by tracking at the single target level as previously reported, because of the heterogeneous nature of the disease process among fibers that have variable thresholds.

We have assessed different populations of motor axons by tracking at four different target response levels (10, 20, 40 and 60% of maximum compound muscle action potentials), and conducted multiple nerve excitability tests in 27 ALS patients and 23 control subjects. In normal controls, axons with low thresholds have the following characteristics compared to those with high thresholds: greater threshold reduction during depolarizing currents and smaller threshold increase to hyperpolarizing currents, reflecting the order of the fiber size. In contrast, ALS patients lacked these relationships, suggesting increased variability of axonal membrane potentials.

Three ALS patients demonstrated changes in threshold electrotonus, consistent with overt membrane depolarization, as seen in ischemic nerves. The variability of motor nerve excitability accounts for fasciculations, confirms previously reported dysfunction of potassium channels, and suggests failure of Na⁺/K⁺ pumps, possibly caused by mitochondrial dysfunctions at the early stage.

(Clin Neurol 2011;51:1114-1117)

Key words: ALS, electrogenic Na⁺/K⁺ pump, depolarization, hyperpolarization, fasciculation
