

論文要旨

Mechanomyographic determination of post-activation potentiation in myopathies

(筋疾患における mechanomyogram を用いた運動後増強 (post-activation potentiation) の評価)

Arlene Rosales Ng

(Introduction and Objectives)

Muscle weakness, the decrease in muscle contractile force, is a characteristic clinical finding in myopathies. To date, only a few studies have dealt with force measurements in myopathies especially in the clinical setting. Recently, determination of muscle contractility using the mechanomyogram (MMG) has been shown to correspond to force measurements. In addition, post-activation potentiation (PAP), the increase in muscle contractile force after maximum voluntary contraction (MVC), has also been shown to reflect muscle contractility as well as the proportion of type 2 muscle fibers in a given muscle. This study was performed to determine: (1) if the MMG can be used to measure PAP in lieu of force measurements, (2) if there is a difference in MMG-PAP between normal and myopathic muscles and (3) if a low PAP corresponds with abnormality in type 2 muscle fibers from biopsied muscle of myopathic patients.

(Methodology)

The correlation between MMG-PAP and force-PAP was first evaluated in 12 normal subjects. The MMG was obtained by a small uniaxial accelerometer (model MP101-10, Medisens, Sayama, Japan) attached to the skin over the mid-belly of the biceps brachii muscle during percutaneous skin stimulation before and after MVC. PAP was defined as the % increase in either MMG peak-to-peak amplitude or peak force amplitude after MVC. After establishing a direct correlation between MMG-PAP and force-PAP, the same method was then applied to study MMG-PAP in 16 patients with myopathies, 16 disease and 25 normal controls. Mean fiber diameters and the proportions of

type 1 and 2 fibers in biopsied biceps brachii muscle in 8 myopathy subjects were determined and compared with the corresponding MMG-PAP values.

(Results)

There was a significant positive correlation between force-PAP ($197 \pm 148\%$) and MMG-PAP ($135 \pm 68\%$) immediately post-MVC ($p < 0.05$). This correlation was still found 9 seconds post-MVC when the potentiation showed a gradual parallel decline to $114 \pm 89\%$ and $74 \pm 46\%$ above pre-MVC values for the force and MMG respectively. The mean MMG-PAP in myopathies ($66 \pm 53\%$) was significantly lower than those of the disease ($128 \pm 34\%$; $p < 0.005$) and normal controls ($120 \pm 56\%$; $p < 0.005$). Patients with non-dystrophic myopathies, including those with myositis, had significantly lower MMG-PAP values ($38 \pm 20\%$; $p < 0.005$) than those with muscular dystrophy ($148 \pm 23\%$), whose values did not differ significantly from either the disease or normal control groups. MMG-PAP did not clearly correlate with either type 2 fiber atrophy or type 2 fiber disproportion based on muscle biopsy analysis of myopathic patients.

(Discussion and Conclusions)

The significant positive correlation between MMG-PAP and force-PAP shows that MMG-PAP measurement may be used as an index of force-PAP. MMG-PAP may provide a simple and direct assessment of the mechanical component of muscle contraction. The significantly lower MMG-PAP in non-dystrophic myopathies compared to disease and normal controls reflects impairment in muscle contractility in this subject group. MMG-PAP may therefore become a valuable non-invasive tool in augmenting routine clinical electrophysiologic studies especially in evaluating muscle contractility in these patients. MMG-PAP does not seem to reflect abnormal muscle fiber anatomy. However, it may prove to be helpful in documenting physiologic derangements in muscle contractile function that would otherwise be difficult to detect by either routine electrophysiological examinations or biopsy methods.

論文審査の要旨

報告番号	医研第	603号	氏名	Arlene Rosales Ng
審査委員	主査	亀山 正樹		
	副査	出雲 周二	小宮 節郎	

Mechanomyographic determination of post-activation potentiation in myopathies

(筋疾患における mechanomyogram を用いた運動後増強 (post-activation potentiation) の評価)

Mechanomyogram (MMG) は筋収縮時の筋の収縮による偏位を、加速度計で記録するもので、筋収縮力の測定において筋の張力と相関し、煩雑な機器を必要とする収縮力(force)測定にかわるものとして期待されているが、その臨床応用はほとんどない。筋収縮力が最大随意収縮後に増強する post-activation potentiation (PAP)は、筋の収縮機能を評価する方法であり、その程度は被検筋の収縮機能を反映するだけでなく、被検筋における type 2 fiber の割合を反映することが報告されている。今回の研究は MMG の臨床応用の可能性を検討することを目的としている。

本研究では、まず(1) 上腕二頭筋で MMG-PAP と force-PAP を 12 例の正常者で測定し両者を比較した。PAP の測定には単軸加速度計を用い、最大収縮前後に経皮的電気刺激を筋に直接加え、PAP を測定した。次に(2) MMG-PAP を筋疾患患者 16 名、その他の神経疾患 16 名、正常対照者 25 例で検討し、さらに(3) 筋疾患 8 例の筋生検標本の病理所見との関連を検討した。

本研究で得られた新知見は次の点である。

1. 正常者 12 例において MMG-PAP と force-PAP は有意な相関を認め、MMG が force の代用として PAP の測定に有用であることがわかった。
2. MMG-PAP は筋疾患 (66±53%) では、他の神経疾患患者 (128±34%)、正常対照者 (120±34%) と比較して有意に低下 ($p<0.005$) していた。とくに筋炎を含む非筋ジストロフィー患者 (38±20%) は筋ジストロフィー患者 (148±23%) に比較して、有意の低下を認めた ($p<0.005$)。筋ジストロフィー患者の MMG-PAP は他の神経疾患患者および正常対照者と差を認めなかった。
3. MMG-PAP は生検筋の組織所見における type 2 fiber atrophy や type 2 fiber の比率、線維径の異常との関連は認められなかった。

本研究は MMG-PAP が筋疾患の筋収縮機能異常の評価に有用であり、かつ臨床応用が可能なことを初めて示した研究であり、従来の神経生理学的検査や筋病理では明らかに出来ない病態の評価に新たな視点を与えた。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 603 号	氏名	Arlene Rosales Ng
審査委員	主査	亀山 正樹	
	副査	出雲 周二	小宮 節郎

主査および副査の3名は、平成17年10月24日、学位請求者 Arlene Rosales Ng 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) MMGのこれまでの臨床応用はないか？

(回答) 共同研究者が正常人で筋力の増加と運動単位の動員をMMGの周波数解析を用いて検討し、報告した。しかし実際の患者への応用はない。

質問2) MMG-PAPがforce-PAPより優れている点は何か？

(回答) これまで筋収縮力の測定はトランスデューサーを用いた複雑な機器構成で行われている。MMGはforce測定に比較して、使用する機材が簡便で、どの筋でもPAPを測定できる点にあり、臨床的神経生理検査としてより有用である。

質問3) MMGは経皮的に測定しているが、皮膚・皮下組織の影響はないのか？

(回答) MMGには皮膚の影響はあると思うが、MMG-PAPは同一患者で最大収縮の前と後を比較し、その増加率を測定するため、皮膚の影響は除外できる。

質問4) 鹿児島大学には共同研究者いないのか？

(回答) 我々の共同研究者は愛知コロニー研究所の工学博士の三田教授、赤滝博士であり、機器の作成、解析方法の開発を担当し、我々は臨床応用を担当した。

質問5) この機器は市販されてはいないと思うが、市販の予定はあるか？またその場合、パテントの問題は？

(回答) この機器の作成は共同研究者の三田博士が行い、今回は筋電図作製会社に依頼している。一方MMG-PAPの有用性の実証は我々が行った。コマーシャルベースに乗せるときは両者のパテントとなる。

質問6) 通常筋疾患患者の診断は筋電図で行われている。MMGのことはよくわからないが、筋電図とMMGの主な違いは何か？MMGの方が非侵襲的で、再現性が良く正確であるように思えるが。

(回答) 筋電図は筋細胞膜の電気的興奮性を反映し、一方MMGはその収縮機能を見ることが出来る。このため針筋電図では筋の収縮機能は測定することが出来ない。我々は筋電図とMMGの両者を用いることで、より適切に筋疾患患者の診断が出来ると考えている。ただ筋電図では正常でも筋力低下を呈する患者があり、このような患者ではMMGでより異常が検出できると期待している。

質問7) 論文では肘をadductionすると書いてあるが、neutral positionではないか？

(回答) ご指摘の通りneutral positionです。

質問8) MMG-PAPは筋病理所見でのtype 2 fiberの数、径とは関連なかったとしているが、その他の筋所見(大小不同、中心核の増加など)との関連は調べたか？

(回答) 今回はMMG-PAPとtype 2 fiberとの関連についてのみ検討し、他の検討は行っていない。

質問9) 筋疾患患者では、筋線維の変性、大小不同、中心核の増加などが認められ、そして筋収縮力の低下がある。今回の結果では明らかなPAPの低下があるが、その原因として筋の変性が関与しているのではないか？

(回答) 今回の我々はtype 1, type 2 fiberの径の変化との関連のみについてしか、検討を行っていない。というのは、forceを用いた以前の論文で、正常人におけるPAPは筋線維径に関連することが指摘されていたためである。しかし今後は指摘のような詳細な筋病理所見との比較検討が必要と考える。

質問 1 0) MMG-PAP の低下と iNOS の関係について述べたが、iNOS は核に染まるのか？

(回答) 我々は核に染まっていると思うが、他の論文では sarcolemma に染まると報告されている。この染色性は筋ジストロフィー症例に比較して low PAP を示す筋炎患者でより明らかである。しかしこの結果は予備的なものであり、今後の症例を増やして検討したい。

質問 1 1) PAP の低下は iNOS を含めた筋のエネルギー代謝と関連すると述べているが、iNOS の染色性は筋収縮能の低下の原因だと思うか？

(回答) 非筋ジストロフィー患者では MMG-PAP が著明に低下しており、また文献上筋炎では iNOS が増加していることが報告されているため、検討を始めた。結論は今後の検討に委ねたい。

質問 1 2) myosin light chain kinase は染色したか？

(回答) 染色は行っていない。

質問 1 3) 筋生検について伺いたい。本研究結果では筋疾患の初期、筋生検で異常のない時期にも MMG-PAP の異常が見られる可能性を述べているが、そうならこのような患者では筋生検は必要ではないのではないか？

(回答) 現状では、やはり筋生検は筋疾患の診断の gold standard である。このため MMG-PAP の結果を筋生検所見と比較した。もし MMG-PAP と筋生検所見が有意な関連が認められれば、将来的には筋生検は必要ないかもしれない。しかし、今回の結果ではそのような強い関連は認められなかった。このため筋生検は依然として非常に重要である。

質問 1 4) 表 2 で症例 D だけが MMG-PAP が低下し、type 2 fiber の頻度も低下しているが、症例 B, C では逆に type 2 fiber の頻度は正常かもしくは増加しているが、その理由をどのように考えるか？

(回答) 症例 B, C では type 2 fiber の頻度は高いが、筋線維径は減少しており、筋線維の再構築や fiber splitting などが関与しているのかもしれない。

質問 1 5) MMG は地震の測定に似ている。図では MMG の波形は症例で異なるが、全ての症例で異なるのか？また日を変えた再現性はどうか？

(回答) MMG 波形は正常人でも、症例でも異なる。正常人での波形の再現性は我々は見えていないが、以前の別の検討では再現性は高い。筋疾患患者でも多少は波形の変化はあるが、大きな変化は経験していない。また PAP には影響はない。

質問 1 6) 今回の検討では MMG の peak-to-peak amplitude を測定しているが、波形の power はどうか？

(回答) 予備実験で検討したが、power は収縮力との有意な関連は見られなかった。

質問 1 7) 皮膚や脂肪の厚さは波形に影響する。それらを測定して補正する方法はどうか？

(回答) 有用である可能性があり、今後検討したい。

質問 1 8) 図では MMG-PAP と force-PAP が必ずしも 1:1 の対応を取っていないがなぜか？

(回答) MMG-PAP の波形を 2 回積分すると force-PAP に近似することがわかっている。このように両者の波形は domain が異なるからではないかと考えている。

質問 1 9) 筋生検と MMG-PAP 測定の間隔は？

(回答) ほとんどの患者では、ほぼ同じ時期に MMG-PAP 測定後に MMG を測定しているが、数例は筋生検後、1-2 週して MMG を対側の筋で測定した。

質問 2 0) 1-2 週間の違いは MMG 所見と組織所見に差が出るかもしれない

指摘の通りと考える。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。