

筋萎縮性側索硬化症運動皮質興奮性の病期変化：
上位運動ニューロン評価における診断感度向上を目指して

研究分担者 桑原聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)を診断するためには、臨床的に上位運動ニューロン徴候を検出することが必須である。しかし、上位運動ニューロン障害を検出しにくい場面も稀ではない。閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査は上位運動ニューロン障害を検出する検査法として近年注目されており、診断ツールとして有用である可能性が指摘されている。特にその中でも、SICIと呼ばれるパラメータが診断に有用であることが示されている。そこで、SICIと病期との関係を横断的に解析した。SICIは病期と共に低下するという結果が得られた。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断には、上位および下位運動ニューロン徴候の検出が必須である。下位運動ニューロン障害の検出には臨床徴候以外に筋電図検査が有用であるものの、上位運動ニューロン障害の検出には臨床徴候以外の有用な評価手段がないのが現状である。

閾値追跡法経頭蓋2連発磁気刺激検査(TTTMS)は上位運動ニューロン障害を検出する検査法として近年注目されており、診断ツールとして有用である可能性が指摘されている。特に short interval intracortical inhibition (SICI)と呼ばれるパラメータは、高い感度および特異度でALSおよびその類似疾患を鑑別できることが報告されている(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。

一方、SICIが病期と共にどのように変化していくかは明らかとなっていない。SICIの病期変化を明らかとすることを目的として研究を行った。

B.研究方法

ALS患者189名を対象に、TTTMSを実施し、フォローアップした。これらの結果を、58名の健常データと比較検討した。

TMSパラメータとしては、resting motor threshold (RMT), motor evoked potential (MEP) latency, MEP amplitude, MEP/compound muscle action potential (CMAP)比率, central motor conduction time (CMCT), cortical silent period (CSP), SICI at 1ms, SICI at 3ms, averaged SICI (ISI 1-7ms), intracortical facilitation (ICF) (ISI 10-30ms)

を解析対象とした。

病期の定義としては、以下の3つを用いた。

罹病期間割合、罹病期間、ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)。については、死亡まで観察し得た患者を対象として、発病から検査までの期間を発病から死亡までの期間で除した(Mills, Brain. 2003)。

TMSパラメータと病期との関係を、単変量および臨床情報を含めた多変量で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。インフォームドコンセントを行ったうえで、書面による同意書を得て検査を行った。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C.研究結果

ALS患者の平均年齢は61.3歳、117名が男性であり、64名が球症状発症であった。検査時罹病期間は平均11ヶ月であり、平均ALSFRS-Rは41.3であった。その後の経過観察中に、105名が死亡した。

健常者と比べて、ALS患者ではMEP latencyの延長、MEP/CMAP比率の増加、CMCTの延長、CSPの短縮、SICI at 1ms, 3ms averaged SICIの有意な低下が認められた。

病期との関係の解析では、の病期定義では、SICI at 3ms ($p < 0.05$, $r = -0.21$), averaged SICI ($p < 0.05$, $r = -0.21$)が病期と共に低下していた。の病期定義では、CMCT ($p < 0.01$, $r = 0.25$)が病期と共に延長していく結果が得られた。の病期定義では、SICI at 3ms ($p < 0.05$, $r = -0.20$)が病期と共に低下した。

TTTMS を 2 回検査しえた患者 12 名で、初回および 2 回目の SICI を比較検討した。2 回検査では初回と比べて、有意に SICI at 3ms ($p < 0.05$)および averaged SICI ($p < 0.05$)が低下していた。

D. 考察

ALS 患者では健常者と比べて、MEP latency の延長、MEP/CMAP 比率の増加、CMCT の延長、CSP の短縮、SICI の低下が認められた。SICI は、病期の進行と共に低下していた。SICI は、運動皮質の抑制性ニューロン、GABAA 受容体の働きを反映するものと考えられている。ALS 剖検脳を用いた研究で、運動野の parvalbumin-positive 抑制性介在ニューロンの変性脱落や、GABAA 受容体の mRNA 発現低下が報告されており、これらが SICI 低下に関与している可能性ある。SICI が病期と共に徐々に低下してくるということは、これらの抑制性ニューロンの発現あるいは機能が、徐々に低下してくることを示唆しているのかもしれない。

ALS 診断において、臨床徴候としての上位運動ニューロン徴候を検出することは必須である。しかし、ALS では筋萎縮を伴うことが多く、上位運動ニューロン徴候の検出が困難な症例も少なくない。今回の研究結果から、ALS 患者では TTTMS を用いて繰り返し検査を行うことで、ALS 病期進行と共に SICI が低下してくる可能性が示唆された。この結果は、臨床的に上位運動ニューロン徴候を認めず、TMS 検査でも異常を認めないような診断が難しい症例においても、繰り返し検査を行うことで、診断がより確からしくなる可能性を示唆しているのかもしれない。

E. 結論

ALS 患者では、病期の進行と共に皮質抑制性ニューロンの働きが低下していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

1: Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, Kim SH, Birks C, Fan DS, Bae JS, Hu CJ, Gourie-Devi M, Noto Y, Shibuya K, Goh KJ, Kaji R, Tsai CP, Cui L, Talman P, Henderson RD, Vucic S, Kiernan MC. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):821-30.

2: Iwai Y, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. Axonal Dysfunction Precedes Motor Neuronal Death in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158596.

3: Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):551-63.

4: Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Hideki Kimura, Yu-ichi Noto, Yukari Sekiguchi, Yuta Iwai, Toshio Shimizu, Toshiki Mizuno, Masanori Nakagawa and Satoshi Kuwabara; Increased motor axonal persistent sodium currents predict rapid functional declines in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2016;4(3):108-111

5: Shibuya K, Park SB, Geevasinga N, Menon P, Howells J, Simon NG, Huynh W, Noto Y, Götz J, Kril JJ, Ittner LM, Hodges J, Halliday G, Vucic S, Kiernan MC. Motor cortical function determines prognosis in sporadic ALS. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):513-20.n;35(5):551-63.

6: Yamamoto T, Tateno F, Sakakibara R, Furukawa S, Asahina M, Uchiyama T, Hirano S, Yamanaka Y, Fuse M, Koga Y, Yanagisawa M, Kuwabara S. Urinary Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy Compared with Other Parkinsonian Disorders. *PLoS One*. 2016 Feb 17;11(2):e0149278.

7: Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169405.

2. 学会発表

1. 荒木信之, 山中義崇, Aupama Poudel, 劉韋氷, 朝比奈正人。パーキンソン病診断における胃電図の有用性について。第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年、神戸。

2. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Fuse M, Yanagisawa M, Koga Y, Kuwabara S. The utility of sphincter electromyography and post-void residuals for parkinsonian syndrome. 第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年、神戸。

3. 山本達也, 榊原隆次, 内山智之, 朝比奈正人, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 古閑靖子, 桑原聡。パーキンソン病と多系統萎縮症鑑別における残尿量と括約筋筋電図の有用性。第 10 回パーキンソン病運動障害疾患コンGRESS。2016 年、京都。

4. Kazumoto Shibuya, Susanna B. Park, James Howells, William Huynh, Yuichi Noto, Nortina Shahrizaila, Jose Matamala, Steve Vucic,

Matthew C. Kiernan Laterality of motor cortical function measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会。2016年、福島。

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし