

筋萎縮性側索硬化症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教授

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断基準は、特異度が高いものの感度が低いことが問題となっている。El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準で、どちらの診断感度が高いか比較することを目的とした。また近年、上位運動ニューロン障害を検出する検査手法として、経頭蓋 2 連発磁気刺激検査(TTTMS)の有用性が注目されている。TTTMS の診断への有用性を確立するため、TTTMS パラメータの病期変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

診断基準研究

El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準の診断感度を比較した、8 つの研究のデータを用いて検討した。881 名の ALS 患者、および 205 名の ALS 類似の疾患の患者データを、El Escorial 診断基準と Awaji 診断基準でどちらの診断感度が高いかを比較検討した。また、Awaji 診断基準に、“probable-laboratory supported”の項目を加え、改定 Awaji 基準とし、その感度も検討した。

TTTMS 研究

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。

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)。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。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

診断基準研究

Awaji 基準の診断感度は 0.70 (0.51-0.83)、改定 Awaji 基準の感度は 0.73 (0.56-0.85)、El Escorial 基準の感度は 0.58 (0.48-0.68)であった。ALS 類似疾患を Awaji 基準および改定 Awaji 基準が、ALS と診断した症例はなかった。発症部位で分類し解析すると、球発症での Awaji 基準の診断感度は 0.72 (0.51-0.86)、改定 Awaji 基準の感度は 0.73 (0.55-0.86)、El Escorial 基準の感度は 0.55 (0.42-0.68)であった。一方四肢発症では、Awaji 基準の診断感度は 0.73 (0.44-0.91)、改定 Awaji 基準の感度は 0.76 (0.50-0.91)、El Escorial 基準の感度は 0.62 (0.42-0.78)であった。

TTTMS 研究

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

診断基準研究

Awaji 基準の感度は El Escorial 基準を比べて、12%高かった。特にこの感度上昇は、球症状発症の ALS で認められた。改定 Awaji 基準の診断感度は他に比べて高く、特に四肢発症で感度向上が認められた。

これまでいくつかの研究で、Awaji 基準および El Escorial 基準の感度が比較されている。そのうち多くの研究が、Awaji 基準の診断感度向上を報告している。今回、meta-analysis でも同様の結果であった。

また四肢発症では、いくつかの研究が Awaji 基準を用いることで診断感度が低下する可能性を指摘している。今回の研究では、そのような結果はなく、また、改定 Awaji 基準を用いることで診断感度が更に向上していた。

より早期に ALS 診断を行うためには、Awaji 基準あるいは、改定 Awaji 基準を用いる方が良いかもしれない。

TTMS 研究

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 TTMS 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

El Escorial 基準に比べて Awaji 基準の方が、診断感度には有用な可能性がある。

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

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. *Neurorol Urodyn*. 2016 Jun;35(5):551-63. 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. *Neurorol 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*.

8: Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015 Aug 4;85(5):404-12.

9: Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015

Jun;16(3-4):230-6.

2.学会発表

1. 荒木信之, 山中義崇, Aupama Poudel, 劉韋冰, 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カンファレンス. 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。

5. 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤 充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原 聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴 パーキンソン病・多系統萎縮症との比較. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015、新潟。

6. 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴 パーキンソン病・多系統萎縮症との比較. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 2015、東京。

H. 知的所有権の取得状況 (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