

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害検出法： 閾値追跡経頭蓋 2 連発磁気刺激

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

閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査の、日本人 ALS 患者診断における有用性を検討した。日本人 ALS 患者の診断にも有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断には、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、現状では上位運動ニューロン徴候の評価には、神経診察以外に検出法がない。閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、運動皮質興奮性を詳細に評価できる検査手法として近年注目を集めており、ALS 上位運動ニューロン障害の評価手法として有用な可能性が指摘されている。特にこの検査で検出される averaged short interval intracortical inhibition (SICI)(1-7ms) は、感度 73% および特異度 80% という高い識別度で ALS と ALS 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)。しかしこれらの論文は、主に白人を対象とした研究であり、日本人を対象とした報告はない。我々は、閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を日本人 ALS 患者に適応し、その有用性を探索している。

B. 研究方法

短母指外転筋から、目標とする Motor evoked potential (MEP) 振幅 0.2mV を導出するための最適な刺激閾値を追跡する、閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を ALS 患者 7 名に実施した。条件刺激として、目標振幅を導出する刺激強度の 80% 強度の磁気刺激を設定した。刺激間隔を 1~30ms に設定し、各刺激間隔で、目標振幅を導出する試験刺激強度を測定した。またこの刺激強度を、目標振幅を導出する単発刺激と比較し、その割合を算出した。更に、averaged SICI(1-7ms) 値と、臨床所見との関係を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。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

日本人 ALS 患者の背景は、平均年齢 66.4 (16.8) 歳、男性 4 名、女性 3 名であり、初発部位は球症状 2 名、上肢 3 名、下肢 2 名で、平均罹病期間は 16.4 (11.0) か月であった。短母指外転筋の複合筋活動電位振幅は、4.9(1.7)mV であった。患者 7 名の averaged SICI(1-7ms) の平均値は、4.9(11.3)% であった。既報 (Menon et al, Lancet Neurol. 2015) において皮質興奮性上昇の基準値とされる averaged SICI(1-7ms) 値 5.5% を下回る症例は、7 例中 3 例であった。Averaged SICI(1-7ms) 上昇群 (n=4)・低下群 (n=3) で、上昇群と低下群の背景は以下のものであった。上昇群の平均年齢 63.3 (17.1) 歳、男性 3 名、女性 1 名、球症状発症 1 名、上肢 1 名、下肢 2 名、平均罹病期間 16.0 (13.5) か月 (1 年以上 2 名)、上肢腱反射亢進 3 名であった。低下群は、平均年齢 70.7 (15.4) 歳、男性 1 名、女性 2 名、球症状発症 1 名、上肢 2 名、平均罹病期間 17.0 (6.4) ヶ月 (1 年以上 3 名) 上肢腱反射亢進 1 名であった。

D. 考察

日本人 ALS 患者 7 名で、既報の基準値とされる averaged SICI(1-7ms) 値 5.5% を下回る症例は、7 例中 3 例であった。Averaged SICI(1-7ms) 値が異常値を示す患者の背景としては、上肢発症が多く、罹病期間が長い症例が多い傾向があった。既報では、averaged SICI(1-7ms) 値を用いることで、ALS 患者を感度 73%、特異度 80% で診断できるとされている。日本人 ALS 患者でも異常値を示す患者が認められ、日本人 ALS 患者でも診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。一方、

異常を示す患者の割合は、既報と比べて少なかった。また、これまでの報告では、averaged SICI(1-7ms)値は罹病期間が長いほど異常値を呈しやすくと報告されている。当院で行った結果でも、異常値を示した患者背景として罹病期間が長い傾向があり、既報と一致しているものと考えられた。一方、発症部位と異常値を示す患者の割合は関係がないとの報告もあり、この点に関してはさらなる検討が必要と考えられた。

閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、従来の振幅測定による経頭蓋 2 連発磁気刺激検査と比べて再現性の高いと検査手法であることが報告されている。これまで、従来の振幅測定による経頭蓋 2 連発磁気刺激検査でも、ALS 患者で異常を示すことが報告されていたが、閾値追跡法を用いることで、より異常を検出しやすい可能性がある。一方、アジア人健常者と白人健常者の振幅測定による経頭蓋磁気刺激検査の差異を検討した報告では、アジア人における閾値の上昇とそれに伴う SICI 値の上昇が報告されている。これは、頭部形状の違いや頭蓋骨の厚さの違いからもたらされると考察されている。このため、日本人 ALS 患者に対して当検査を適応する際にも、日本人健常者データベースを構築する必要があるかもしれない。

E. 結論

閾値追跡法を用いた経頭蓋 2 連発磁気刺激検査は、日本人 ALS 症例においても異常を認める可能性があると考えられる。しかし、まだ検討症例数が少ないため、日本人症例におけるデータを蓄積していくことで、ALS 診断における有用性を検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Amino H, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Prodromal muscle cramps predict rapid motor functional decline in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):242-243.
2. Sugimoto K, Hiwasa T, Shibuya K, Hirano S, Beppu M, Iose S, Arai K, Takiguchi M, Kuwabara S, Mori M. Novel autoantibodies against the proteasome subunit PSMA7 in amyotrophic lateral

sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2018 Dec 15;325:54-60.

3. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar;48:10-16.

4. Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr;64:158.e15-158.e19.

5. Yamamoto T, Uchiyama T, Asahina M, Yamanaka Y, Hirano S, Higuchi Y, Kuwabara S. Urinary symptoms are correlated with quality of life after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2018 Dec;8(12):e01164.

2. 学会発表

1. Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Yoichi Suzuki, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Altered Axonal Excitability in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *International Congress of Clinical Neurophysiology 2018*. Washington,DC, USA
2. Yoichi Suzuki, Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Hioroshi Amino, Tomoki Suichi, Atsuko Tsuneyama, Satoshi Kuwabara. Distribution of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: A ultrasonographic study. *International Congress of Clinical Neurophysiology 2018*. Washington,DC, USA
3. Yoshikazu Nakano, Shigeki Hirano, Kazuho Kojima, Hongliang Li, Ai Ishikawa, Toru Sakurai, Hong Tai, Takuro Horikoshi, Hiroki Mukai, Takashi Uno, Satoshi Kuwabara. Correlation between cerebral perfusion and striatal dopamine transporter activity by dual SPECT study in Parkinsonian syndromes. *MDS 2018*. Hong Kong, China
4. 櫻井透, 山本達也, 山中義崇, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則,

桑原聡パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化:音声学的解析 第59回日本神経学会学術大会 2018 札幌

5. 鈴木 陽一, 澁谷 和幹, 三澤 園子, 関口 縁, 網野 寛, 水地 智基, 常山 篤子, 桑原 聡
超音波検査による筋萎縮性側索硬化症における線維束性収縮の分布 第59回日本神経学会学術大会 2018 札幌

6. 櫻井透, 山本達也, 阿部翠, 鈴木弘子, 楠本千尋, 山中義崇, 平野成樹, 村田淳, 樋口佳則, 桑原聡パーキンソン病患者における脳深部刺激療法による子音の不明瞭化:音声学的解析 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

7. 仲野義和, 平野成樹, 小島一步, 李洪亮, 石川愛, 櫻井透, 邵虹, 向井宏樹, 堀越琢郎, 宇野隆, 桑原聡 パーキンソン病における前頭前野血流と線条体ドパミン神経活動の関係性とMIBG心筋シンチ所見との比較研究 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

8. 山中義崇, 荒木信之, 藤沼好克, 片桐明, 劉

偉氷, 山本達也, 平野成樹, 樋口佳則, 桑原聡
パーキンソン病患者に対する視床下核脳深部刺激療法(STN-DBS)の起立性低血圧に対する影響 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 京都

9. 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 網野寛, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 鷗沢顕之, 桑原聡 球脊髄性筋萎縮症における運動神経軸索興奮性変化 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京

10. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 中村圭吾, 常山篤子, 水地智基, 網野寛, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査が診断の一助となった筋萎縮性側索硬化症の82歳男性例 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし