

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

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、臨床症候との関連を検討した。臨床症候との明らかな関連は認められなかったが、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(TT-TMS)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)。さらに、この検査項目を含んだALS診断スコアが、Awaji診断基準よりもより高い感度および特異度でALSを診断する可能性が、昨年報告された(Geevasinga 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。さらに、TT-TMS所見と臨床症候との関連は、不明の点が多い。TT-TMSを日本人ALS患者に適応し、臨床症候との関連を検討した。

**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、TT-TMSをALS患者29名および健常者26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69.3(13.3)歳、男性12名、女性17名であり、初発部位は球症状8名、上肢10名、下肢11名で、平均罹病期間は16.0(11.0)か月であった。短母指外転筋の筋力はMRCスケールで平均3.9(0.8)であり、平均ALS機能評価スケール(ALSFERS-R)は40.8(3.9)であった。複合筋活動電位振幅は、平均4.2(2.4)mVであった。

ALS患者29名のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は4.3(10.6)%、健常者26名のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は12.2(9.8)%であり、ALS患者で有意に低下していた( $p < 0.01$ )。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5.6%を下回る症例は、約60%であった。健常者でAveraged SICIが低下していた症例は約20%であった。ALS患者のAveraged SICI(1-7ms)値と、年齢、性別、罹病期間、発症部位、上位運動ニューロン徴候、ALSFRS-R、短母指外転筋筋力、複合筋活動電位振幅に有意な相関はなかった。上位運動ニューロン徴候の明らかではないALS患者4名で、averaged SICI(1-7ms)値の異常を認めた。

**D. 考察**

日本人ALS患者では健常者と比べて、averaged SICI(1-7ms)値が有意に低下していた。TT-TMSは日本人ALSにおいても、上位運動ニューロン機能障害の検出に有用である可能性が示唆された。SICIは運動皮質内のGABA介在神経の機能を反映するとされている。ALS患者における機能画像を用いた研究では、GABA介在神経の機能低下が報告されている。本研究で認められたSICI低下

も、GABA介在神経機能低下を反映している可能性が考えられた。

既報では、averaged SIC1(1-7ms)値のALS診断感度は73%、特異度81%と報告されている。本研究では健常者を対照としたものの、感度約60%、特異度約80%程度とも考えられ、既報と同程度の検出力がある可能性が示唆された。

本研究で認められたSIC1値低下は、臨床的上位運動ニューロン徴候と相関が認められなかった。また、上位運動ニューロン徴候を認めない患者でも、SIC1の低下を認めていた。臨床的に評価される腱反射は、上位運動ニューロン障害と下位運動ニューロン障害のバランスにより規定される。SIC1と腱反射とに相関が認められなかった原因として、皮質内GABA機能低下と錐体路の障害が並行しない可能性や、下位運動ニューロン障害によりマスクされている可能性が考えられた。

#### 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症例においても状運動ニューロン障害を検出できる可能性があると考えられた。しかし、臨床症候と、経頭蓋2連発磁気刺激検査検査値の明らかな相関は見出せなかった。今後、日本人症例におけるデータを蓄積し、ALS診断における有用性を更に検討していく必要があると考えられた。

#### F . 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 澁谷和幹. Split hand: ALSに特徴的な神経徴候. BRAIN and NERVE. 71 1145-1151 2019.
2. Vucic S, Higashihara M, Sobue G, Atsuta N, Doi Y, Kuwabara S, Kim SH, Kim I, Oh KW, Park J, Kim EM, Talman P, Menon P, Kiernan MC; PACTALS Consortium. ALS is a multistep process in South Korean, Japanese, and Australian patients. Neurology. In press.
3. Hayashi N, Atsuta N, Yokoi D, Nakamura R, Nakatochi M, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Taniguchi A, Morita M, Kano O, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Aiba I, Mizoguchi K, Oda M, Kaji R, Sobue G. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis patients un-

dergoing tracheostomy invasive ventilation therapy in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Mar;91(3):285-290.

4. Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Haruyama Y, Kobashi G, Sakakibara R, Shimo Y, Hatano T, Hattori N, Yamamoto T, Hirano S, Yamamoto T, Kuwabara S, Kaji Y, Fujita H, Kadowaki T, Hirata K. Determinants of Low Body Mass Index in Patients with Parkinson's Disease: A Multicenter Case-Control Study. J Parkinsons Dis. 2020;10(1):213-221.
5. Furukawa S, Hirano S, Yamamoto T, Asahina M, Uchiyama T, Yamanaka Y, Nakano Y, Ishikawa A, Kojima K, Abe M, Uji Y, Higuchi Y, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Decline in drawing ability and cerebral perfusion in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Jan;70:60-66.
6. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Exploring the frequency and clinical background of the "zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2019 Jun 15;401:90-94.
7. Endo H, Shimada H, Sahara N, Ono M, Koga S, Kitamura S, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Zhang MR, Kuwabara S, Dickson DW, Toda T, Suhara T, Higuchi M. In vivo binding of a tau imaging probe, [(11)C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. Mov Disord. 2019 May;34(5):744-754.

##### 2. 学会発表

1. Suzuki Y, Shibuya K, Misawa S, Sekiguc

hi Y, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Distribution of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: ultrasonographic study. 30th International Symposium on ALS/MNDA 2019 Perth, Australia

2. Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Bepu M, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Suichi T, Nakamura K, Kuwabara S. The split hand sign in spinal and bulbar muscular atrophy. 30th International Symposium on ALS/MNDA 2019 Perth, Australia

3. 鈴木政秀, 平野成樹, 仲野義和, 櫻井透, 菅野未知子, Li Hongliang, Tai Hong, 桑原聡 パーキンソン病患者における嗅覚障害と起立性低血圧についての横断研究 第60回 日本神経学会学術大会 2019 大阪

初鹿野悦子, 平野成樹, 李洪亮, 櫻井透, 仲野義和, 島田斉, 宇野隆, 堀越琢郎, 飯森隆志, 桑原聡 Amyloid PET 陽性皮質基底核症候群における臨床的特徴の検討 第60回 日本神経学会学術大会 2019 大阪

1. 仲野義和, 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, 木村泰之, 市瀬正則, 関千江, 高堂裕平, 高畑圭輔, 久保田学, 互健二, 河村和紀, 張明栄, 須原哲也, 桑原聡, 樋口真人 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 東京

2. 鈴木政秀, 平野成樹, 山中義崇, 荒木信之, 仲野義和, 櫻井透, 菅野未知子, 桑原聡 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 2018 東京

3. 鈴木陽一, 澁谷和幹, 三澤園子, 関口縁, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, Matthew Kiernan, 桑原聡 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査における運動皮質興奮性の人種間差 第49回 日本臨床神経生理学会学術大会 2019 福島

4. 澁谷和幹, 鈴木陽一, 三澤園子, 関口縁, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡 閾値追跡を用いた筋萎縮性側索硬化症運動野および末梢神経興奮性の評価 第49回 日本臨床神経生理学会学術大会 2019 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