

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン徴候と運動野興奮性増大

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。これによって検出される運動野興奮性増大の背景病態を探った。

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）の診断には、上位および下位運動ニューロン徴候を検出する必要がある。下位運動ニューロン障害の評価手法として筋電図検査の有用性が確立している一方、上位運動ニューロン徴候の評価手法としては、神経診察以外に確立した手法がない。閾値追跡法を用いた経頭蓋2連発磁気刺激検査（TT-TMS）は、運動野興奮性を詳細に評価できる検査手法として注目されている。更に、ALS上位運動ニューロン障害の代替手法として、有用性が指摘されている。この検査で検出されるaveraged short interval intracortical inhibition (SICI) (1-7ms)は、感度73%、特異度80%という高い識別度で、ALSおよびALS類似疾患を鑑別できると報告されている(Menon et al., Lancet Neurol. 2015)。しかしこれらの論文は、主に欧州や豪州の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殆どない。さらに、この運動野興奮性増大の背景病態には、不明な点も多い。TT-TMSを日本人ALS患者に適応し、その有用性および、運動野興奮性増大と臨床症候との関連を検討した。

B. 研究方法

TT-TMSを、ALS患者97名および健常者57名を対象として実施した。具体的には、短母指外転筋に電極を配置し、目標とするMotor evoked potential (MEP)振幅0.2mVを導出するための最適な運動野磁気刺激閾値を追跡した。条件刺激として、目標振幅を導出するための刺激強度の80%の磁気刺激を設定した。2連発磁気刺激の間隔を1~30msに設定し、各刺激間隔で、目標振幅を導出するための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の刺激強度と比較し、その比率を算出した。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97名の背景としては、男性52名、平均年齢67.4 (12.7) 歳、平均罹病期間18.9 (16.2) か月、初発部位は球症状33名、四肢64名であった。上位運動ニューロン徴候スコア平均4.4 (3.8)、平均ALS機能評価スケール(ALSFRS-R)は39.1 (5.2)、短母指外転筋複合筋活動電位振幅平均4.0 (2.7) mVであった。ALS患者のaveraged SICI(1-7ms)の平均値は1.9%であり、健常者平均値は8.7%と比べて有意に低下しており($p < 0.01$)、運動や興奮性増大が示唆された。Averaged SICI(1-7ms)値が皮質興奮性増大の境界値

(Menon et al, Lancet Neurol. 2015) とされる5.5%未満のALS患者は、全体の62%であった。腱反射亢進を認めないALS患者23名でも、同様に61%の患者が皮質興奮性増大を示していた。Averaged SICI (1-7ms)値が低下している患者は、そうでない患者と比べてALS FRS-R値が有意に低く ($p = 0.02$)、より病期が進行した患者であった。一方、この2群間で、年齢、性別、発症部位、罹病期間、正中神経CMAP振幅、上位運動ニューロンスコア値に有意な差はなかった。

D. 考察

日本人ALS患者でも健常者と比べて、averaged SICI (1-7ms)値が有意に低下しており、運動野興奮性増大を反映した所見であると考えられた。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。

既報 (Menon et al, Lancet Neurol. 2015) では、averaged SICI (1-7ms)値を用いると、ALSおよびALS類似疾患を感度は73%、特異度81%で診断できると報告されている。本研究では健常者を対照としたものの、感度約62%、特異度約63%程度とも考えられ、日本人ALS患者においても既報と同様にALS診断に有用である可能性が示唆された。

更に上位運動ニューロン徴候を欠いた患者でもこのaveraged SICI (1-7ms)値は低下しており、上位運動ニューロン徴候の代替検査となりえる可能性が示唆された。

SICIは運動皮質内のGABA介在抑制性ニューロン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。更に剖検検体を用いた研究でも、GABA介在神経の発現低下が報告されている。本研究で認められたSICI低下は、GABA介在神経の変性脱落を反映している可能性が考えられた。一方、臨床所見との関係では、より病期の進んだ患者の方がより興奮性が増大しており、これもGABA介在神経の変性脱落を示し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症例においても状態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。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. Nakano Y, Hirano S, Kojima K, Li H, Sakurai T, Suzuki M, Tai H, Furukawa S, Sugiyama A, Yamanaka Y, Yamamoto T, Iimori T, Yokota H, Mukai H, Horikoshi T, Uno T, Kuwabara S. Dopaminergic Correlates of Regional Cerebral Blood Flow in Parkinsonian Disorders. *Mov Disord.* In press.
2. Suzuki YI, Shibuya K, Misawa S, Suichi T, Tsuneyama A, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Fasciculation intensity and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis: a muscle ultrasonographic study. *BMC Neurol.* 2022 Mar 11;22(1):85.
3. Suzuki YI, Ma Y, Shibuya K, Misawa S, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Matamala JM, Dharmadasa T, Vucic S, Fan D, Kiernan MC, Kuwabara S. Effect of racial background on motor cortical function as measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol.* 2021 Sep 1;126(3):840-844.
4. Sugiyama A, Takeda T, Koide M, Yokota H, Mukai H, Kitayama Y, Shibuya K, Araki N, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Honda K, Yamanka Y, Sano T, Saito Y, Arai K, Kuwabara S. Coexistence of neuronal intranuclear inclusion disease and amyotrophic lateral sclerosis: an autopsy case. *BMC Neurol.* 2021 Jul 9;21(1):273.
5. Araki N, Yamanaka Y, Poudel A, Fujinuma Y, Katagiri A, Kuwabara S, Asahina M. Electrogastrography for diagnosis of early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 May;86:61-66.

2. 学会発表

1. 車田賢太郎, 杉山淳比古, 平野成樹, 吉武美紀, 焼山正嗣, 桑原聡 パーキンソン病におけるパレイドリアテストを用いた錯視反応の検出 第62回日本神経学会学術大会 2021 京都

2. 澁谷和幹、鈴木陽一、三澤園子、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、大谷亮、諸岡茉莉恵、青墳佑弥、Mario Prado、桑原聡 球脊髄性筋萎縮症の症状進行速度における神経軸索興奮性の関与 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
3. 鈴木政秀、平野成樹、山本達也、山中義崇、古川彰吾、阿部翠、宇治百合子、樋口佳則、桑原聡 Parkinson 病に対する脳深部刺激療法と Western Aphasia Battery の長期経過の横断研究 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
4. 鈴木 陽一、澁谷 和幹、三澤 園子、水地 智基、常山 篤子、小島 雄太、中村圭吾、狩野 裕樹、Prado Mario、青墳佑弥、大谷 亮、諸岡 茉莉恵、桑原 聡 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン興奮性変化の病期による変化 第 62 回日本神経学会学術大会 2021 京都
5. 大谷亮、澁谷和幹、清水俊夫、北大路隆正、能登祐一、水地智基、中村圭吾、狩野裕樹、諸岡茉莉恵、青墳佑弥、三澤園子、桑原聡 筋萎縮性側索硬化症の新たな診断基準、Gold Coast 診断基準の有用性 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会 2021 仙台

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

2.