

筋萎縮性側索硬化症の超早期診断への試み

研究分担者： 桑原聡
千葉大学脳神経内科

研究要旨

閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査で検出される運動野機能異常を上位運動ニューロン障害の代替手法として用い、筋超音波検査により検出される線維束性収縮を下位運動ニューロン徴候の代替所見として用いることで、筋萎縮性側索硬化症の超早期診断に寄与するか否かを検討した。両検査所見を現行の診断基準に加えることで、発症早期により確実な診断が行える可能性を示すことが出来た。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、進行性の上位・下位運動ニューロンの変性脱落を特徴とする神経難病である。ALS の診断基準は改定を繰り返しているが、感度や発症早期の診断能は十分ではないとの指摘もある。一方、筋超音波 (US) を用いた線維束性収縮の検出や、閾値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査 (TT-TMS) による運動野機能異常 (興奮増大) の検出が、ALS 診断に有用であり診断感度を上昇させるとの報告がある。US と TT-TMS 検査を組み合わせることで、ALS 診断の感度上昇や早期診断に寄与するかを検討した。

B. 研究方法

2018 年 7 月から 2022 年 9 月までに当院を受診し、最終診断が ALS であり、系統的針筋電図検査 (EMG) や US、TT-TMS 検査を施行した症例を対象とした。US は、脳神経・胸髄領域で 1 筋ずつ、上下肢でそれぞれ 2 筋ずつ実施し、線維束性収縮の有無を評価した。

TT-TMS 検査は運動野で刺激し、短母指外転筋で記録を行った。この検査で検出される averaged short interval intracortical inhibition (SICI)(1-7ms)を、運動野興奮性の指標とした。Averaged SICI (1-7ms)値が 5.6%未満を、運動野興奮性増大と判定した (Menon et al, Lancet Neurol. 2015)。US で検出される線維束性収縮は EMG 検査を補完する所見として、TT-TMS による運動野興奮性増大を臨床的に検出される上位運動ニューロン徴候の補完所見として用いた場合に、Awaji 診断基準、Updated Awaji 診断基準による診断グレードがどの様に変化するかを検討した。

(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

対象の ALS 症例は 83 症例であり、男性 52 例、平均年齢は 66.8 (標準偏差 12.4) 歳、平

均罹病期間は 17.8 (12.6) ヶ月 (罹病期間 1 年未満 33 名) であった。球発症は 33 例であり、ALS 機能評価スケール (ALSFRS-R) は平均 39.7 (4.7) であった。US を用いた検討では、脳神経領域に 43% の患者で線維束性収縮を認め、頸髄領域では 72% に、胸髄領域では 30% に、腰・仙髄領域では 53% に認めた。下位運動ニューロン徴候が 1 領域以下にしか認められなかった 15 名の患者のうち、7 名の患者で US を併用することにより 2 領域以上に下位運動ニューロン徴候が存在すると判定されるに至った。TT-TMS では、61% の患者で averaged SICI (ISI 1-7ms) 値が 5.6% 未満を示した。上位運動ニューロン徴候が明らかではなかった 2 名の患者でも、運動野興奮性増大が認められた。US・TT-TMS を併用することで、Awaji 診断基準の possible 以上は 94.0% から 100% に、probable 以上は 59.0% から 81.9% にそれぞれ上昇した。Updated Awaji 診断基準では、possible 以上は 94.0% から 100% に、probable 以上が 68.7% から 88.0% にそれぞれ上昇を認めた。罹病期間 1 年未満の患者においても、Awaji 診断基準の possible 以上は 90.9% から 100% に、probable 以上は 69.7% が 91.0% にそれぞれ上昇した。同じく Updated Awaji 診断基準では、possible 以上は 90.9% から 100% に、probable 以上は 75.8% が 93.9% にそれぞれ上昇した。

D. 考察

ALS 診断において、US・TT-TMS を併用することで診断感度を上昇させ、発症超早期においてもその感度を上昇させる可能性が示唆された。

筋電図で検出される筋細胞が発生する活動電位の範囲は、半径約 1 mm とされている。一方、筋超音波検査では、プローブの大きさ

の範囲の筋運動を検出することが出来る (Misawa et al, Neurology. 2011)。筋電図で評価するよりも、より広範囲の線維束性収縮を検出することは、ALS 診断感度を上昇させることに寄与するものと考えられる。更に、ALS で認められる線維束性収縮は、発症早期から顕著であるとの報告もあり、早期診断にも寄与する可能性が考えられる。

ALS 患者の TT-TMS 検査で検出される運動野興奮性増大は、ALS 発症超早期から生じている可能性が指摘されている (Suzuki et al, JNNP. 2022)。また、この興奮性増大を診断バイオマーカーとして用いることで、感度 73%、特異度 81% で ALS および ALS 類似の疾患を識別できるとの報告もある (Menon et al, Lancet Neurol. 2015)。更に、上位運動ニューロン徴候が明らかではない ALS 患者でも典型的 ALS 患者と同様の興奮性増大を示すとの報告がある (Vucic et al, JNNP. 2006)。これらのことから、上位運動ニューロン徴候の補完的所見として運動野興奮性増大を用いることは、ALS 診断感度の向上や発症超早期に寄与する可能性が考えられる。

E. 結論

ALS の診断において US と TT-TMS 検査は、臨床所見やその他の電気生理学的検査と併用することで、診断感度の上昇や早期診断に寄与する可能性がある。

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 (2022/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

Suzuki YI, Shibuya K, Misawa S, Suichi T, Tsuneyama A, Kojima Y, Nakamura K, Kano

H, Prado M, Aotsuka Y, Otani R, Morooka M, Kuwabara S. Relationship between motor cortical and peripheral axonal hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Aug 22;jnnp-2021-328550.

Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, Sakaguchi S, Nokihara H, Kanai K, Tsunemi T, Hattori N, Hatanaka Y, Sonoo M, Atsuta N, Sobue G, Shimizu T, Shibuya K, Ikeda K, Kano O, Nishinaka K, Kojima Y, Oda M, Komai K, Kikuchi H, Kohara N, Urushitani M, Nakayama Y, Ito H, Nagai M, Nishiyama K, Kuzume D, Shimohama S, Shimohata T, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Iose S, Araki N, Morita M, Noda K, Toda T, Maruyama H, Furuya H, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R; Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS (JETALS) Collaborators. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Jun 1;79(6):575-583.

Yamamoto T, Yamanaka Y, Hirano S, Higuchi Y, Kuwabara S. Utility of movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale for evaluating effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Front Neurol*. 2023 Jan 6;13:1042033.

Takeda T, Kokubun S, Saito Y, Tsuneyama A, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Arai K, Koreki A, Sugiyama A, Kuwabara S, Honda K. Progressive medial temporal degeneration with TDP-43 pathology is associated with upper limb and bulbar onset types of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2022 Oct;269(10):5497-5509.

2. 学会発表

澁谷和幹、大谷亮、水地智基、中村圭吾、諸岡茉里恵、青墳佑弥、三澤園子、桑原聡 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の関係 第63回日本神経学会学術大会 2022 東京

大谷亮、澁谷和幹、三澤園子、水地智基、青墳佑弥、狩野裕樹、諸岡茉里恵、大櫛萌子、桑原聡. Facial onset sensory and motor neuronopathy における末梢神経軸索興奮性変化 第33回日本末梢神経学会学術大会 2022 東京

内山智之、山本達也、榊原隆次、桑原聡、村井弘之. パーキンソン病では降圧薬が必要なくなる 第75回日本自律神経学会総会 2022 埼玉

Tatsuya Yamamoto, Masahide Suzuki, Shigeki Hirano, Yoshitaka Yamanaka, Atsuhiko Sugiyama, Nobuyuki Araki, Yoshinori Higuchi, Satoshi Kuwabara. The changes in activities of daily livings after deep brain stimulation in Parkinson's disease. 第63回日本神経学会学術大会 2022 東京

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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