

筋萎縮性側索硬化症診断における閾値追跡法経頭蓋磁気刺激検査の有用性を検討するための基盤的データ構築

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

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診断において、閾値追跡法経頭蓋 2 連発磁気刺激検査 (TT-TMS) は運動野機能異常を鋭敏に検出できる検査手法として注目を浴びている。これらの報告の多くは白人を対象としたものであり、日本人を含むアジア人を対象とした報告は殆どない。TT-TMS で検出される健常者運動野機能評価パラメーターに、人種間差があるかを検討した。その結果明らかかな人種間差はなく、日本人 ALS 患者にも TT-TMS を活用できる可能性が示された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、進行性の上位および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 の診断においては、鋭敏な診断バイオマーカーがないため、上位および下位運動ニューロン障害を臨床・電気生理学的に証明することが必要となる。下位運動ニューロン障害に関しては臨床所見に加えて筋電図検査が有用であるものの、上位運動ニューロン障害の検出においては、臨床的にこれを検出する以外に確立した検査手法がない。

近年、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 診断に有用との報告がなされている (Menon et al, Lancet Neurol. 2015)。この検査を用いると、ALS および ALS 類似の疾患を高い感度および特異度で診断できるとされている。しかし、これらの報告は白人を対象としたものが主であり、日本人を含むアジア人を対象とした報告は殆どな

い。更に、従来の 2 連発経頭蓋磁気刺激検査を用いた研究では、健常白人と比べて健常中国人は刺激閾値の上昇や短間隔皮質内抑制 (SICI) が低下しているとの報告がされている (Yi et al, Exp Brain Res. 2014)。

日本人 ALS 患者への TT-TMS 検査の有用性を検証するためには、健常日本人 TT-TMS 検査データを含む人種間差の検討が必要と考えられる。そのため、TT-TMS 検査の健常者における人種間差を検証した。

B. 研究方法

健常日本人、健常中国人、健常白人を対象として TT-TMS 検査を実施した。これまで ALS 診断における TT-TMS 検査の有用性を検証した研究プロトコールと同様に、運動野を磁気刺激し、短母指外転筋で記録を行った。TT-TMS 検査のパラメーターとしては、安静時運動閾値 (RMT)、SICI、皮質内促通 (ICF)、中枢運動伝導時間 (CMCT)、皮質沈黙時間 (CSP) を各人種間で比較検討した。

(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

28名の日本人、25名の中国人、30名の白人において、平均年齢はそれぞれ32歳、28歳、31歳であり、男性は各15、10、12名であった。年齢および性別に、有意差は認められなかった。中国人において左利きの者が一人いたが、他は全員右利きであった。

RMT、SICI、ICF、CMCT、CSPの全てにおいて、日本人、中国人、白人間で明らかな人種間差は認められなかった。

D. 考察

TT-TMSを用いた運動野機能評価、錐体路機能評価では、人種間で有意な差は認められなかった。

従来の2連発経頭蓋磁気刺激検査では、一定の磁気刺激を与え、それによって得られる運動誘発電位から、運動野機能を評価する。一方TT-TMSでは、特定の運動誘発電位振幅を得るための刺激強度を測定する。この手法を用いることで、より再現性高く運動野機能を評価できるとされている。この測定法の差異が、既報告と本研究の結果の差異となって表れたものと考えられる。

白人ALS患者を対象とした研究では、ALS症状が発症する直前から運動野機能障害を呈し、発症後に更にその機能異常が顕著になるとされている。更に、TT-TMSを用いることで、この機能異常を発症前から検出できるとされている(Vucic et al, Brain. 2008)。加えて、TT-TMSにより検出される運動野機能障

害をALS診断に用いることで、高い感度および特異度でALSおよびALS類似疾患を診断できるとされている(Menon et al, Lancet Neurol. 2015)。今回の研究では、TT-TMSで検出される運動野機能パラメーターに、明らかな人種間差が見出されなかった。このことから、これらの既報における運動野機能パラメーターを、日本人ALS患者においても活用できる可能性が示唆された。

E. 結論

TT-TMS検査で検出される運動野機能パラメーターに明らかな人種間差はなく、日本人ALS患者においてもTT-TMS検査を活用できる可能性がある。

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 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Aging. 2021 Jan;97:147.e11-147.e17.

Shibuya K, Misawa S, Uzawa A, Sawai S, Tsuneyama A, Suzuki YI, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Split hand and motor axonal hyperexcitability in spinal and bulbar muscular atrophy. J

Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1189-1194.

Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020 Jul 30:1-3.

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.* 2020 Apr 14;94(15):e1657-e1663.

Agarwal S, Highton-Williamson E, Caga J, Howells J, Dharmadasa T, Matamala JM, Ma Y, Shibuya K, Hodges JR, Ahmed RM, Vucic S, Kiernan MC. Motor cortical excitability predicts cognitive phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 2021 Jan 26;11(1):2172.

Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of KIF5A variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2021 Jan;97:147.e11-147.e17

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.

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.

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.

Sugiyama A, Takeda T, Koide M, Yokota H, Mukai H, Kitayama Y, Shibuya K, Araki N, Ishikawa A, Iose S, Ito K, Honda K, Yamanaka 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.

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.

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.

Okii 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

Kazumoto Shibuya K, Suzuki Y, Misawa S, Sekiguchi Y, Suichi T, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Assessment of upper motor neuron function utilizing threshold tracking transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. 7th Asian Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology. 2021 Kuala Lumpur

Kazumoto Shibuya. Overview of Axonal Excitability studies. 7th Asian Oceanian

Congress on Clinical Neurophysiology. 2021 Kuala Lumpur

吉田俊樹, 山中義崇, 荒木信之, 片桐明, 藤沼好克, 山本達也, 平野成樹, 樋口佳則, 桑原聡 視床下核脳深部刺激療法 (STN-DBS)がパーキンソン病患者の食事性低血圧に与える影響. 第61回日本神経学会学術大会 2020 岡山

鈴木陽一, 澁谷和幹, Yan Ma, 三澤園子, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, Mario B. Prado Jr, 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61回日本神経学会学術大会 2020 岡山

鈴木陽一, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 常山篤子, 中村圭吾, 小島雄太, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 諸岡茉里恵, 大谷 亮, MARIO PRADO, 桑原聡 早期筋萎縮性側索硬化症に対する閾値追跡法2連発経頭蓋刺激検査の有用性. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020 京都

澁谷和幹. Gold Coast 診断基準. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020 京都

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

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, 諸岡茉里恵, 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

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

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

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

澁谷和幹、大谷亮、水地智基、中村圭吾、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, 諸岡茉莉恵, 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