

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07966

研究課題名(和文) 筋萎縮性側索硬化症の早期診断における感度特異度の高い電気生理学的診断基準の作成

研究課題名(英文) Establishment of electrophysiological criteria for early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis with high sensitivity and specificity

研究代表者

園生 雅弘 (SONOO, Masahiro)

帝京大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40231386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間内に以下の研究成果を得た。1) ALSの選択的筋障害として、split finger, weak shoulder, arm sparingの3つの新しい徴候を見出した。これらは既報告の徴候よりも高い感度特異度を示した。2) 僧帽筋・三角筋の反復神経刺激試験(RNS)と僧帽筋針筋電図を総合した、感度特異度の高いALSの新たな電気生理学的診断パラメータを提唱した。僧帽筋RNSでの漸減現象はALSに高い特異度を示し、上肢発症例で以上3つがすべて陰性であることはnon-ALSに高い特異度を示した。3) その他ALSの電気生理学的診断に関連する種々の関連研究を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で見出されたALSの臨床的・電気生理学的徴候はいずれもこれまで報告されていないもので、かつ感度ないし特異度が非常に高いものが含まれることが特徴的である。これらを広く世に知らしめることによって、ALSの早期診断、早期の他疾患、とりわけ頸椎症などの脊椎疾患との鑑別が可能となり、早期の治療導入、意思決定の援助、不要な手術の回避(脊椎手術はALSの進行を促進することが示されている)に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：With the aid from this grant, we completed following researches. 1) We found three new signs of selective involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): split finger, weak shoulder and arm sparing. These achieved higher diagnostic yields than signs reported by previous authors. 2) We proposed new electrophysiological parameters to diagnose ALS combining repetitive nerve stimulation (RNS) of the trapezius and deltoid muscles and spontaneous activities in needle EMG of the trapezius muscle. Decrement in RNS and spontaneous activities in the trapezius muscle were highly specific for ALS, and negative findings in all three indices in patients with upper-limb symptoms were highly specific for non-ALS. 3) We also conducted other researches related to electrophysiological diagnosis of ALS.

研究分野：医学、脳神経内科学、神経筋電気診断学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 選択的筋障害 徒手筋力テスト 反復神経刺激試験 針筋電図 僧帽筋

1. 研究開始当初の背景

(1) ALS の早期診断の必要性

ALS は、上位・下位運動ニューロン変性を来す進行性疾患で、発症後平均 3~5 年で呼吸不全による死亡ないし呼吸器装着となる予後不良な疾患である。従来治療の手段は全くなかったが、研究開始時点で、進行を遅らせる効果を示すリルゾール、エダラボンが承認され、それ以外にも複数の新規治療薬の試験が進行中であり、近い将来には治療がさらに進歩することが期待されていた。これらいずれの治療薬においても発症早期ほど効果が期待されることから、ALS の早期診断の重要性はますます増していた。これ以外にも、ALS の早期の正確な診断は、患者家族の早期の人生設計にも貢献するとともに、頸椎症などと誤診されて不要な手術を受ける（脊椎手術は ALS の進行を促進することが示唆されている）ことの回避のためにも重要である。ALS に特異的なバイオマーカーがない現状では、診断は臨床症候と電気生理学的検査に頼らざるを得ないのが現状であった。

(2) 既存の診断基準

そのような、臨床症候と電気生理学的所見に基づく ALS の診断基準としては、改訂 El-Escorial 基準 (R-EEC) 次いで Awaji 基準が提唱されたが、我々は Awaji 基準の問題点を指摘しその改訂案を提唱した¹⁾。我々も共著者に入った Geevasinga らの 2016 年の論文で、我々の提案を採用した updated Awaji 基準が提唱されたが²⁾、それでも我々の検討での感度はまだ 5 割前後にとどまっていた。

(3) 研究代表者らの先行研究

我々は 2009 年に僧帽筋の針筋電図における安静時活動（線維自発電位/陽性鋭波と線維束自発電位）が ALS と頸椎症 (CS) との鑑別において、ALS に完全に特異的であることを示した³⁾。また、僧帽筋での反復神経刺激試験 (RNS) での漸減現象が頸椎症性筋萎縮症 (CSA) との比較において、ALS に完全に特異的であること、三角筋 RNS は上肢発症 ALS では全例正常であることを明らかにした⁴⁾。

2. 研究の目的

- (1) 我々の見出したものも含め、有用性が期待されるいくつかの電気生理学的パラメータの、ALS 診断における感度・特異度を明らかにする。
- (2) その他臨床症候でも ALS 診断における感度・特異度の高い徴候を見出す。
- (3) これらを通じて、ALS の早期診断・早期の確定診断に役立つパラメータを提唱する。

3. 研究の方法

- (1) 2015 年~2018 年の 4 年間に当院もしくは関連施設で筋電図検査を行なった ALS 患者の筋電図報告・診療記録を後ろ向きに検討し、徒手筋力テスト (MMT) ALS の診断カテゴリー、RNS・針筋電図の所見などをデータベース化した。診断・評価時には半数程度の患者しか clinically probable 以上のカテゴリーに達していないため、フォローアップ施設からも倫理申請を取得した上で情報を得て、確実な進行を示すか、胃瘻、気管切開・人工呼吸器装着、死亡などの endpoint に達したかを確認することで、各症例の ALS 診断を確定した。対照群として頸椎症患者、多巣性運動ニューロパチー (MMN) 患者を同じく後ろ向きに収集した。
- (2) 研究期間中に新たな ALS の国際診断基準である Gold Coast 基準 (GCC) が発表されたため⁵⁾、GCC についても各例の臨床徴候・筋電図所見を元に感度特異度を検討した。
- (3) その他の関連研究についても適切な方法で研究を進めた。

4. 研究成果

- (1) ALS の新たな選択的筋障害の徴候の提唱 (Sonoo et al., 2020 JNNP; Hamada et al., 2022)
ALS の新たな選択的筋障害の徴候として、split finger (示指の深指屈筋が小指の深指屈筋より弱い) を見出した。これは CSA を対照群としたとき ALS での感度 54%、特異度 94% の良好な結果を呈した。また、もう一つの選択的障害として weak shoulder (三角筋が上腕二頭筋/上腕三頭筋より弱い) を見出した。これは ALS での感度 73% と高かったが、近位型 CSA 患者の 93% でも認められ、CSA との鑑別には役立たなかったが、MMN 患者では 1 例も認められず、MMN との鑑別

	ALS, n = 130 (%)	All CSA, n = 64 (%)	Proximal CSA, n = 27 (%)	Distal CSA, n = 31 (%)	Diffuse CSA, n = 6 (%)	MMN, n = 16 (%)
Weak shoulder	95 (73)	28 (44)	25 (93) ^a	0 (0)	3 (50)	0 (0) ^b
Arm sparing	71 (55)	1 (2)	0 (0) ^b	0 (0)	1 (17)	0 (0) ^b
Split elbow	26 (20)	29 (45)	26 (96) ^a	0 (0)	3 (50)	5 (31)
Split finger	70 (54)	4 (6)	0 (0)	4 (13) ^b	0 (0)	4 (25) ^b
Split-hand plus	49 (38)	8 (13)	1 (4)	5 (16) ^b	2 (33)	10 (63)
Split hand	66 (51)	6 (9)	1 (4)	3 (10) ^b	2 (33)	8 (50)

表 1: 選択的筋障害の各徴候の ALS, CSA, MMN での感度

に役立つ。また三角筋<上腕二頭筋/上腕三頭筋>第一背側骨間筋となる選択性を arm sparing と名付けたが、この徴候の ALS での感度は 55%、CSA との比較での特異度 98%と高い有用性を示した(表 1)。

(2) 電気生理学的パラメータの有用性と GCC の感度・特異度 (Takahashi et al., in print)

僧帽筋の RNS、僧帽筋の針筋電図を施行したというエントリー基準を満たす患者として、120 例の ALS 患者、17 例の CS 患者が抽出された。その結果、僧帽筋 RNS の漸減現象、三角筋での漸減現象、僧帽筋針筋電図での安静時活動のいずれかが陽性となる感度は、上肢発症 ALS では 98% に達し、上肢発症の症状を呈する患者でこれら三者とも陰性の場合には、ALS の可能性が低いと診断できることを明らかにした。僧帽筋 RNS の ALS に対する特異度は 94%で、CS との鑑別において有用であることは前研究同様に示された。またこれらの電気生理学的パラメータは罹病期間や重症度の指標である ALS-FRS との相関は一般になく、早期診断にも役立つことが示された。特に線維束自発電位についてはむしろ軽症例に有意に多く見られ、早期診断における有用性が示された。

また GCC の感度は 88%とかなり高かったが、CS でも 47%の患者で陽性となり、特異度に問題があることがわかった。特異度の高い臨床的、電気生理学的パラメータを GCC と併用することが重要と考えられた。

その他の関連研究で、以下の成果を得た。

(3) 針筋電図定量診断についての研究 (Sonoo et al., 2020 MN)

ALS の評価において有用な針筋電図の随意収縮時活動の定量解析のパラメータとして研究代表者が以前に提唱した Size Index (SI)について、筋原性疾患にも適用かどうかを検討し、revised SI for neurogenic (rSI_n), revised SI for myogenic (rSI_m) の 2 つの新しいパラメータを提唱し、これらが運動単位電位 (MUP) の振幅、持続時間などの古典的パラメータよりも感度が高いことを明らかにした。

(4) 表面筋電図解析 Clustering Index (CI)法についての研究 (Sonoo et al., 2021)

表面筋電図の定量解析法として研究代表者らが以前に提唱した Clustering Index 法について、感度を最大とするための window 幅の最適化という改良を行なった。

(5) 複合筋活動電位 (CMAP) の遠隔電場電位 (FFP) の ALS の Surrogate Marker としての提唱 (Sonoo, 2020; Higashihara et al., 2023)

我々は CMAP の FFP について以前から研究してきた。FFP が電極位置に左右されないという性質を利用して、ALS の経過フォロー・治療効果判定の Surrogate Marker として使用できるかを検討し、CMAP 振幅や運動単位数推定 (MUNE) よりも再現性が良好なこと、ALS の進行に並行して低下することを示し、Surrogate Marker として有用である可能性を示唆した。

(6) 機能性麻痺の陽性徴候の提唱 (Sonoo, 2021; Sonoo et al., 2023)

ALS を含む器質性麻痺と、機能性麻痺との鑑別に役立つ新たな陽性徴候として、逆説的手関節屈曲、大殿筋試験 (weak Gluteus Maximus) の 2 つを提唱した。

(7) 腰部脊柱管狭窄症 (LSS) と ALS との鑑別における体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性 (Matsukura et al., 2023)

LSS が特に日本では感覚障害を欠いて ALS と紛らわしい症候を呈し得ることを指摘し、そのような例も含めて SEP が診断に役立つ、とりわけ感覚障害が明らかでない例でも腰部でも感覚伝導路障害があることを証明できるので ALS との鑑別に役立つことを明らかにした。

(8) 筋節についての研究 (Furukawa et al., 2021)

ALS の重要な鑑別疾患である頸椎症性筋萎縮症の診断に重要な筋節について、MMT、針筋電図所見に基づいて C5/6/7 筋節についての新たな説を提唱した。

<引用文献>

- 1) Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, et al. Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. Muscle Nerve 2012; 45: 175-82.
- 2) Geevasinga N, Loy CT, Menon P, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol 2016; 27: 2684-91.
- 3) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2009; 39: 63-70.
- 4) Hatanaka Y, Higashihara M, Chiba T, et al. Utility of repetitive nerve stimulation test for ALS diagnosis. Clin Neurophysiol 2017; 128: 823-9.
- 5) Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol 2020; 131: 1975-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Matsukura K, Hokkoku K, Mukai T, Oishi C, Kanbayashi T, Takahashi T, Sonoo M	4. 巻 8
2. 論文標題 Tibial nerve SEPs in diagnosing lumbar spinal stenosis: The utility of segmental evaluation using P15 and N21.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol Pract	6. 最初と最後の頁 49-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cnp.2023.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Higashihara M, Yamazaki H, Izumi Y, Kobayashi M, Nodera H, Oishi C, Iwata A, Murayama S, Kaji R, Sonoo M	4. 巻 -
2. 論文標題 Far-field potential of the compound muscle action potential as a reliable marker in amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27829	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hamada Y, Kanbayashi T, Takahashi K, Kamiya H, Kobayashi S, Sonoo M	4. 巻 65
2. 論文標題 Weak shoulder and arm sparing signs in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 311-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27480.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sonoo Masahiro, Takahashi Kazusa, Hamada Yuichi, Hokkoku Keiichi, Kobayashi Shunsuke	4. 巻 91
2. 論文標題 Split-finger syndrome in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1235 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2020-323986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sonoo Masahiro, Ogawa Go, Hokkoku Keiichi, St?lberg Erik	4. 巻 62
2. 論文標題 Updated size index valid for both neurogenic and myogenic changes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 735 ~ 741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sonoo Masahiro, Uesugi Haruo, Ogawa Go, Hokkoku Keiichi, Kanbayashi Takamichi, Higashihara Mana, St?lberg Stefan, St?lberg Erik	4. 巻 63
2. 論文標題 Appropriate window width for the "clustering index method" in the tibialis anterior muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 89 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.27082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Furukawa Yuichi, Miyaji Yosuke, Kadoya Akiko, Kamiya Hisao, Chiba Takashi, Hokkoku Kei-ichi, Hatanaka Yuki, Imafuku Ichiro, Miyoshi Kota, Sonoo Masahiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Determining C5, C6 and C7 myotomes through comparative analyses of clinical, MRI and EMG findings in cervical radiculopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology Practice	6. 最初と最後の頁 88 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cnp.2021.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sonoo M	4. 巻 61
2. 論文標題 Far-field potentials in the compound muscle action potential	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Muscle Nerve	6. 最初と最後の頁 271-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K, Hamada Y, Kobayashi M, Sonoo M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of the repetitive nerve stimulation test and needle EMG in the trapezius muscle for the early diagnosis of ALS.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuromuscular Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sonoo Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Paradoxical wrist flexion: A new test to detect functional weakness of the upper limb	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100302 ~ 100302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2020.100302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sonoo Masahiro, Kanbayashi Takamichi, Kobayashi Shunsuke, Matsuno Hiromasa, Nakayama Takahiro, Imafuku Ichiro, Ando Tetsuo, Fukutake Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Weak gluteus maximus and weak iliopsoas with normal gluteus maximus: Two complementary new signs to diagnose lower limb functional weakness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e3135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.3135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Higashihara M, Yamazaki H, Izumi Y, Oishi C, Chiba T, Nodera H, Iwata A, Murayama S, Kaji R, Sonoo M
2. 発表標題 Far-field potential of CMAP (FFP-CMAP) as a reliable neurophysiological marker in ALS.
3. 学会等名 32nd International Congress of Clinical Neurophysiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Oishi C, Hamada Y, Mukai T, Takahashi K, Chiba A, Sonoo M
2. 発表標題 Where to place the reference electrode for recording the compound muscle action potential of the Deltoid muscle?
3. 学会等名 32nd International Congress of Clinical Neurophysiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K, Hamada Y, Sonoo M
2. 発表標題 Concern regarding the interpretation of the updated Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. , web, 4, 2021.
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sonoo M
2. 発表標題 Clinical and electrophysiological assessment for ALS
3. 学会等名 PACTALS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園生雅弘
2. 発表標題 脊椎・脊髄疾患の電気診断
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋和沙, 濱田雄一, 園生雅弘
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症診断 (ALS) における神経反復刺激試験 (RNS) の有用性
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田雄一, 高橋和沙, 神林隆道, 神谷久雄, 園生雅弘
2. 発表標題 Arm sparing, Forearm sparingの感度と特異度
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田優樹, 高橋和沙, 宮地洋輔, 神谷久雄, 畑中裕己, 田口丈士, 相澤仁志, 園生雅弘
2. 発表標題 重症筋無力症と筋萎縮性側索硬化症における神経反復刺激試験の漸減パターンの違い
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋和沙, 濱田雄一, 園生雅弘
2. 発表標題 Utility of modified Awaji criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立山佳祐, 神林隆道, 田中園子, 千葉隆司, 園生雅弘
2. 発表標題 遠位潜時延長、伝導速度定価より多巣性運動ニューロパチーが疑われていたALSの1例
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋和沙, 濱田雄一, 園生雅弘
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症(ALS)診断におけるUpdated Awaji基準の解釈について
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 園生雅弘, 高橋和沙, 濱田雄一, 北國圭一, 小林俊輔
2. 発表標題 ALSにおけるsplit-finger syndrome
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 園生雅弘
2. 発表標題 頸椎症の臨床と電気生理: ALSとの鑑別を含めて
3. 学会等名 Kagoshima Spinal Cord Club 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi K, Hamada Y, Sonoo M
2. 発表標題 Concern regarding the interpretation of the updated Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田雄一, 高橋和沙, 神谷久雄, 園生雅弘
2. 発表標題 ALS におけるarm/forearm sparing
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sonoo M, Takahashi K
2. 発表標題 Split finger syndrome in ALS
3. 学会等名 30th International symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	東原 真奈 (Higashihara Mana)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大石 知瑞子 (Oishi Chizuko)		
研究協力者	高橋 和沙 (Takahashi Kazusa)		
研究協力者	濱田 雄一 (Hamada Yuichi)		
研究協力者	松倉 清司 (Matsukura Seiji)		
研究協力者	古川 裕一 (Furukawa Yuichi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関