

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09717

研究課題名(和文) 高密度表面筋電図・筋超音波同時記録システムによる筋萎縮性側索硬化症の診断法開発

研究課題名(英文) Development of hybrid high-density surface electromyography and ultrasound recording system for early diagnosis of ALS

研究代表者

関口 兼司 (SEKIGUCHI, KENJI)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70533793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：ALSの早期診断に有用とされる線維束性収縮をより効率的に検出するために、ウレタンの薄層ゲルに電極穴を設け、低部にワイヤー電極を這わせる形式のシート上の高密度電極を作成した。また、筋電計と超音波検査装置の出力をHDMIで汎用映像ミキサーに入力しスプリット表示した映像を映像ミキサーで混合し動画として記録するシステム(ハイブリッド記録システム)を開発した。ALSの線維束性収縮同時記録計24施行において高密度表面電極で415個、超音波画像で162個の線維束性収縮電位を検出した。本システムはALSの診断技術の向上のみならず臨床筋電図学の発展にも寄与することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALSの治療法開発が進展しているが、その中で発症早期の症例に対しての治療介入効果が高いことが報告されている。ALSの早期診断は難しいとされてきたが、本研究で得られた装置・技術を使用することで、非侵襲的に発症早期の症例を診断していける可能性がある。またシステムを構成する装置はいずれも安価で入手可能で、従来の検査装置に外装して容易に実装可能なため、多くの施設で応用可能である。さらに、従来難解とされていた筋電図検査所見を引き起こしている筋の動きを超音波で同時に確認できる技術は、新たな視点で筋電図を解釈することを可能にし、将来の臨床筋電図学の発展に貢献できる側面もある。

研究成果の概要(英文)：We developed the 'Hybrid high-density surface electromyography (HD-sEMG) and Ultrasound (US) recording system', to detect fasciculation which is useful for early diagnosis of ALS. HD-sEMG was produced with holes in the urethane thin-layer gel and placed a wire electrode on the lower part of the sheet. Hybrid recording system was developed that inputs the output from electromyography machine and ultrasound examination machine to a video mixer via HDMI, mixes the split-displayed video with the video mixer, and records it as a moving image. Total of 24 simultaneous recordings of fasciculations in ALS patients were performed. 415 fasciculations with high-density surface electrodes and 162 fasciculations with ultrasound images were recorded simultaneously in the same regions. This system is expected to contribute not only to the improvement of ALS diagnostic technology but also to the development of clinical electromyography.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 高密度表面筋電図 筋超音波検査 針筋電図 臨床神経生理学 磁化率強調画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(以下 ALS)の早期患者の検出に、より感度の高い補助診断ツールの開発が急務とされている。前回我々は非侵襲的早期診断に役立てようと微小な表面電極を高密度にグリッド状に配置した多チャンネル型の高密度表面電極を開発した。これを用いることで、汎用筋電計を用いて軽度随意収縮時の表面筋電図から簡便に運動単位電位を抽出することが可能となった。しかし運動単位電位の形状のみによる早期診断は困難であった。近年 ALS の早期診断において真に有用なパラメーターは運動単位の大きさではなく発症早期から全身で出現する線維束性収縮電位であることが報告されたが、発症早期の疑い段階の患者の全身に針電極を刺入することは現実的には困難である。一方、高周波リニアプローベを用いた超音波検査が再評価され、ALS の線維束性収縮の超音波検査による検出については、その有用性が既に知られており、針筋電図と同等か、針筋電図では検出しにくい脳神経支配筋(舌)などでは針筋電図を上回る検出力があるとされる。しかし超音波検査では、その筋が神経原性変化を受けており、神経再支配されているかどうかを明確に判断することができない。一方で我々が前回開発した高密度表面電極を用いれば、簡便に運動単位電位のサイズが大きくなっている(神経再支配を受けている)ことを検出することができる。ALS の早期診断のために改変された Awaji 基準では下位運動ニューロン障害の証拠を「神経再支配を受けている所見と線維束性収縮電位が同時に存在するとき」と定めており、神経再生変化(運動単位電位の変化)を非侵襲的に検出可能な高密度表面筋電図検査と、線維束性収縮を非侵襲的に検出可能な超音波検査とを組み合わせることで、針筋電図を用いなくても ALS の早期診断が可能になるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、簡便に四肢の各筋で超音波検査と高密度表面筋電図が同時施行可能な器具の開発と、検者が一度に視認できる同時表示・記録システムの作成、およびその臨床応用を目標とした。

- (1) 超音波探触子を電極の上から走査可能な高密度表面電極シートの開発
- (2) 汎用筋電計と汎用超音波検査装置から得られた信号を潜時差なく同一画面表示・記録できる同時記録システムの開発
- (3) ALS 患者における検査データ解析から早期診断における有用性の検討

3. 研究の方法

- (1) 超音波探触子を電極の上から走査可能な高密度表面電極シートの開発

既に 12 チャンネル・電極間距離 4 mm、電極直径 1 mm の高密度表面電極シートを前回までの研究で開発、実用性の検証を終えている(ユニークメディカル社、東京)。超音波探触子で確認している領域と筋電図がとらえている領域を一致させる必要があるため、電極上から超音波ビームが干渉なく透過する素材や構造を検討して新たな電極シートを作成する。

- (2) 汎用筋電計と汎用超音波検査装置から得られた信号を潜時差なく同一画面表示・記録できる同時記録システムの開発

専用の装置を開発するのではなく、あくまでも既存の検査装置に外装する形で両検査装置からの出力を組み合わせ、同時記録可能なシステム「ハイブリッド筋電図・超音波検査システム」を開発する。

- (3) ALS 患者における検査データ取得とその解析から早期診断における有用性の検討

神戸大学病院に来院される患者のうち初診時 ALS が疑われ、本研究の趣旨を理解いただき、承諾を得られた患者を対象に高密度表面筋電図・超音波検査図の同時記録システムによる単一運動単位測定および線維束性収縮の測定を施行する。

4. 研究成果

- (1) 超音波探触子を電極の上から走査可能な高密度表面電極シートの開発

当初想定した近位筋では電流発生源が深部にあり高密度表面電極では分離が困難であることが判明し、遠位筋を対象とした小サイズの電極に変更した。ステンレス鋼線電極を、ウレタンゲルシート(人肌®ゲルシート、厚さ 1mm、硬度アスカー C5、(株)エクシール、岐阜)内に埋め込んだ。5 mm の電極間距離で 3×4 の長方形のマトリックス状に鋼線電極を貫通させ、直径 1 mm

の縦穴を設け電極側面を露出させた (図 1 : ユニーク-メディカル、東京)

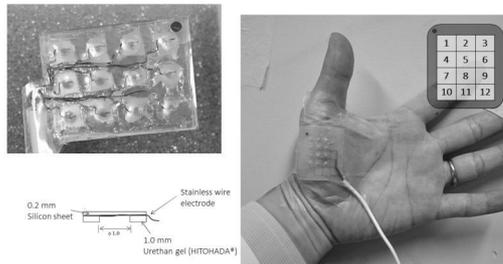


図 1 超音波透過型高密度表面筋電図

超音波透過性がシリコンより高いウレタンゲルシートをシリコンの薄膜に接着して電極部は伝導性のゲルを注入できるように縦穴とした。

(2) 汎用筋電計と汎用超音波検査装置から得られた信号を潜時差なく同一画面表示・記録できる同時記録システム (ハイブリッド記録システム) の開発

筋電計と超音波検査装置のそれぞれの外部出力端子から HDMI で映像信号を取り出し、汎用映像ミキサー (VH-1D、Roland、静岡) に入力しスプリット表示した映像をハードウェア的にキャプチャして mp4 形式で記録する装置を開発した (図 2)。

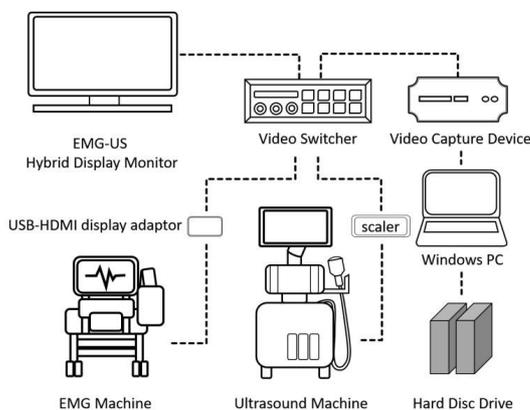


図 2 ハイブリッド記録システム

両装置の外部映像出力をスケーラーで解像度調整し、スイッチャーでスプリット表示した映像を動画として保存した。

(3) ハイブリッド記録システムを用いた筋電図と超音波による ALS の線維束性収縮電位の同時記録

筋萎縮性側索硬化症の早期診断に有用とされる線維束性収縮電位の検出について検討した。ALS 患者 4 名の小手筋 (短母指外転筋、小指外転筋、第一背側骨間筋) に高密度表面電極を貼付し、その上に超音波プローブをおいた状態で 10 秒間安静状態で記録・保存した。同時記録計 24 施行において高密度表面電極で 415 個 (平均 18.04 ± 27.03 個/10 秒)、超音波画像で 162 個 (平均 7.04 ± 10.84 個/10 秒) の線維束性収縮電位を検出した。同時に同部位から記録すると高密度表面筋電図の方が超音波よりも高頻度に線維束性収縮電位を検出することができた。超音波プローブを筋線維と平行においた場合は超音波での検出率が低かった。また、深部の線維束性収縮電位は高密度表面筋電図では局在同定が困難であった (図 3)。

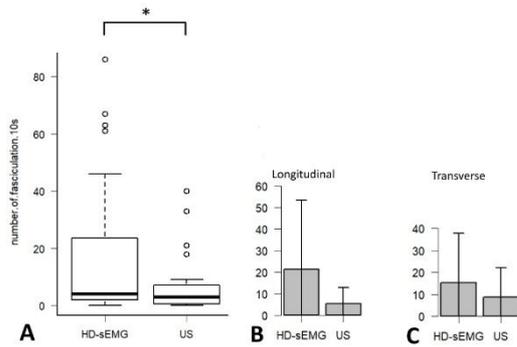


図3 表面筋電図・超音波の同時記録による線維束性収縮の検出頻度の比較

高密度表面筋電図の方が超音波よりも高頻度に線維束性収縮電位を検出することができた(A)が、筋線維の長軸方向に沿って探触子をあてる(B)場合は垂直にあてる(C)に比して、より超音波での検出率が低下した。

考察

これまで筋の電気的特性は、特徴的な筋電図検査所見、という形で表記され、その意義が検討されてきたが、関連した筋線維の挙動に関しては明らかにできていなかった。今回我々の開発した超音波透過型高密度表面電極と、筋電図・超音波同時記録システム(ハイブリッド記録装置)を臨床的な筋電図検査に際して併用していくことで、様々な新たな知見が得られることが期待される。今回の検討では、ALSの早期診断に有用とされる線維束性収縮の同時記録上、高密度表面筋電図の方が超音波検査よりも線維束性収縮電位検出が容易であった。これまでの報告では、針筋電図と超音波の同時記録で超音波検査の方が高感度といわれている(Regensburger M, et al. Clin Neurophysiol 2018, 129, 487-493)。これは針筋電図の検出範囲が線維束性収縮の中心から8mm以内であるためであり、高密度表面電極は20x15mmの電極シートであるため検出範囲が広く、対称的な結果となったと考えられる。さらに、超音波では筋線維を横断するように探触子を配置しないと視覚的に確認しづらいこと、検出が探触子の幅に限定されることが、表面筋電図の方が検出率良好であった結果と関連すると考えられる。本研究の結果から、より汎用性の高い同時記録システムを構築して行くことで、臨床的有用性を高められることが期待された。また、臨床筋電図の各種所見は、その生理学的意義付けを視覚的な評価を加えて再定義していくことも考慮するべきと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Endo Hironobu, Sekiguchi Kenji, Shimada Hitoshi, Ueda Takehiro, Kowa Hisatomo, Kanda Fumio, Toda Tatsushi	4. 巻 265
2. 論文標題 Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 552 ~ 561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s00415-017-8728-0	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 Hironobu Endo, Kenji Sekiguchi, , Takehiro Ueda, Hisatomo Kowa, Fumio Kanda, Tatsushi Toda	4. 巻 6
2. 論文標題 Regional glucose hypometabolic spread within the primary motor cortex is associated with amyotrophic lateral sclerosis disease progression: A fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 74-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2017.01.001	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 Kenji Sekiguchi, Rei Hashimoto, Yoshikatsu Noda, Hisatsugu Tachibana, Yoshihisa Otsuka, Norio Chihara, Yusuke	4. 巻 60
2. 論文標題 Diaphragm involvement in immune checkpoint inhibitor-related myositis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & nerve	6. 最初と最後の頁 E23-E25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26640	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 関口 兼司	4. 巻 47
2. 論文標題 筋電図の覚醒：筋電図はもっと役に立つ！もっと使える！ 巻頭言 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 193
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 関口 兼司	4. 巻 29
2. 論文標題 副腎皮質ホルモン治療が有効であった高ガンマグロブリン血症を伴う多巣性運動ニューロパチーの1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 末梢神経	6. 最初と最後の頁 110-115
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 関口 兼司	4. 巻 29
2. 論文標題 神経痛性筋萎縮症 神経痛性筋萎縮症の電気生理学的検査所見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 末梢神経	6. 最初と最後の頁 178-180
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 関口 兼司	4. 巻 45
2. 論文標題 神経筋電気診断Case of the Issue(No.12) 「首下がり症候群」への筋電図によるアプローチ 体幹部の筋電図検査の重要性について	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 190-197
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 Yoshikatsu Noda, Kenji Sekiguchi, Hideki Tokuoka, Tetsuya Oda, Hirotoishi Hamaguchi, Fumio Kanda, Tatsushi Toda	4. 巻 377
2. 論文標題 Ultrasonographic findings of proximal median neuropathy: A case series of suspected distal neuralgic amyotrophy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the neurological sciences	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.03.037	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 関口兼司、渡部俊介, 辻祐木生、野田佳克
2. 発表標題 高密度表面筋電図は超音波検査より筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential の検出が容易である
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関口兼司
2. 発表標題 NCS の基礎 : CMAP、SNAP の成り立ち、波形の判定
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関口兼司, 渡辺俊介, 野田佳克
2. 発表標題 筋電図検査と超音波検査のハイブリッド記録
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Shunsuke Watanabe, Yuki Hashimoto, Hisatsugu Tachibana, Yoshihisa Otsuka, Norio Chihara, Takehiro Ueda
2. 発表標題 Motor cortex low intensities on SWI in progressive muscular atrophy with widespread fasciculations
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Hideki Tokuoka, Fumio Kanda, Nobuo Kohara, Tatsushi Toda.
2. 発表標題 Fasciculation detection by hybrid recording device for high density-surface electromyography and ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis.
3. 学会等名 World Congress of Neurology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関口兼司, 野田佳克, 徳岡秀紀, 苅田典生, 戸田達史
2. 発表標題 針筋電図と超音波検査のハイブリッド記録装置の開発
3. 学会等名 第36脳神経超音波学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関口兼司, 野田佳克, 古東秀介, 渡部俊介, 戸田達史
2. 発表標題 針筋電図と超音波検査のハイブリッド記録装置によるfasciculation potentialの検出
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部俊介, 野田佳克, 関口兼司, 戸田達史
2. 発表標題 傍脊柱筋針筋電図における超音波ガイドの正確性, 安全性の検討
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関口 兼司、野田 佳克、徳岡 秀紀、苅田 典生、戸田 達史
2. 発表標題 高密度表面筋電図を用いた手内筋Fasciculation potential検出について
3. 学会等名 第46回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Hideki Tokuoka, Takehiro Ueda, Hisatomo Kowa, Fumio Kanda, and Tatsushi Toda.
2. 発表標題 Fasciculation potential in amyotrophic lateral sclerosis using high density-surface electromyography
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 関口 兼司、野田 佳克、森本 耕平、荒木 健、渡部 俊介、松本 理器
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬誘発筋炎による横隔膜障害の超音波検査所見
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 関口 兼司
2. 発表標題 神経筋超音波レビュー2019
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 浩信, 関口 兼司, 島田 斉, 上田 健博, 濱口 浩敏, 古和 久朋, 苅田 典生, 戸田 達史
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症の運動皮質磁化率変化は上位運動ニューロン障害の指標となり得る
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関口 兼司, 渡部 俊介, 野田 佳克, 立花 久嗣, 大塚 喜久, 千原 典夫, 上田 健博
2. 発表標題 超音波透過型高密度表面筋電図電極を用いたALSにおける線維束性収縮の検出
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部 俊介, 野田 佳克, 徳岡 秀紀, 辻 佑木生, 関口 兼司
2. 発表標題 多巣性運動ニューロパチーと筋萎縮性側索硬化症の鑑別における反復刺激試験の有用性
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Sekiguchi, Nobuo Kohara, Shunsuke Watanabe, Yoshikatsu Noda
2. 発表標題 Hybird Recording System of Electromyography and Ultrasound in Neuromuscular Disorder
3. 学会等名 71st Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology
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
--	---------------------------	-----------------------	----