

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790900

研究課題名(和文)小児神経筋疾患の非侵襲的鑑別診断を目的とした、表面筋電図解析法の研究開発

研究課題名(英文)Quantitative analysis of surface EMG for pediatric neuromuscular disorders

研究代表者

東原 真奈(Higashihara, Mana)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20622476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】小児神経筋疾患の診断にClustering Index(CI)法の有用であるかを検討する【方法】対象は神経筋疾患の患児39名(神経原性疾患15名,筋疾患24名,年齢 8.8 ± 4.1 歳)。前脛骨筋における1秒間の随意収縮活動記録(epoch)を1名につき20~50個記録し,CIおよびareaを算出した。【結果】神経原性疾患836 epochと筋疾患992epochを解析。本法により神経原性疾患7名,筋疾患14名を正しく診断可能で,特に脊髄性筋萎縮症で7名中4名,Duchenne型筋ジストロフィーでは12名中9名が判別できた。【結論】CI法は小児神経筋疾患の鑑別診断において有望な方法である。

研究成果の概要(英文)：Needle EMG is invaluable for diagnosis of pediatric neuromuscular disorders, although the procedure is too painful for children. We investigated the utility of Clustering Index(CI) method in the diagnosis of pediatric neuromuscular disorders. Subjects were 39 children with neuromuscular disorders (15 neurogenic and 24 myopathic patients). SEMG signals of 1-second length from the tibialis anterior muscle were recorded and used as an epoch. Typically, 20 to 50 epochs were collected from each subject.

Totally, 836 epochs from neurogenic patients and 992 epochs from myopathic patients were analysed. 7 of 15 neurogenic and 14 of 24 myopathic patients were correctly diagnosed as neurogenic or myopathic with 100% specificity. Especially, 4 out of 7 SMA patients and 9 out of 12 Duchenne muscular dystrophy patients were correctly diagnosed. In conclusion, the CI method is a non-invasive and promising tool for differential diagnosis between neurogenic and myopathic conditions in children.

研究分野：神経内科学

キーワード：Clustering Index法 小児 神経筋疾患 表面筋電図 筋ジストロフィー 脊髄性筋萎縮症

1. 研究開始当初の背景

近年、遺伝子検査など新しい診断技術の出現と発展のおかげで、神経筋疾患の診断戦略は劇的に変化してきた¹⁾。しかしながら、針筋電図検査は今なお、小児神経筋疾患の診断、特に脊髄性筋萎縮症 (SMA) などの神経原性疾患の診断において非常に重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。その理由として、針筋電図は運動単位の現象を検出するのに非常に鋭敏であることがあげられる。しかし、一方で疼痛などの侵襲性が高く、特に小児においては施行がしばしば困難であることが問題となっている。そのため、侵襲性の少ない表面筋電図 (surface electromyography, SEMG) などを用いた診断法について研究がなされてきたが、そのどれも実用化にいたっていないのが現状である。我々はこれまで SEMG の定量解析法である、Clustering Index (CI) 法を開発し、成人の神経筋疾患における非侵襲的な鑑別診断に有用であることを報告してきた^{4,5)}。

2. 研究の目的

本研究では、小児神経筋疾患の鑑別診断における CI 法の有用性について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

[対象]

臨床所見および病理診断、遺伝子診断によって確定診断がなされた神経筋疾患の患児 39 名 (年齢: 8.8 ± 4.1 歳, 1-15 歳) を対象とした。15 名が神経原性疾患, 24 名が筋疾患であった。神経原性疾患の内訳は、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 7 名, 脱髄性ニューロパチー 6 名, 軸索障害性ニューロパチー 2 名であり, 筋疾患の内訳は, Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 12 名, 先天性ミオパチー 5 名, Mllrich 型筋ジストロフィー 4 名, その他の筋疾患が 3 名であった。研究に際しては、両親および患児に対し十分な説明のもとに参加への同意を取得した。

本研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会により承認されている。

[表面筋電図検査]

すべての表面筋電図検査には、日本光電社製 Neuropack 2000 筋電計を用いた。記録には脳波用皿電極 (Ag-AgCl, 電極径 10 mm) を使用した。低周波フィルターは 50 Hz, 高周波フィルターは 1 kHz とし, 増幅ゲインは信号の

サイズにより 100 μ V もしくは 1 mV のいずれかを用いることとした。記録電極は前脛骨筋筋腹に配置し, 基準電極は脛骨上に電極間距離が 2 cm になるように配置した。表面筋電図の記録に際しては, 患児に足関節を背屈するよう指示するか, 指示の理解が困難な場合は足関節を背屈するよう足底をくすぐった安定した強度での筋電図を 1 秒間記録し, 保存した。この 1 秒間の筋電信号を 1 epoch として, 後述する CI 法による解析に用いた。患児 1 人につき 様々な収縮強度による 20~50 個の epoch を記録した。

[CI 法による解析]

正常および筋疾患の筋電図信号では, 小さな運動単位電位 (motor unit potential, MUP) が時間軸に対してほぼ均等に分布するが, 神経原性疾患においては巨大 MUP が疎に分布する。この筋電図信号の特徴は, 適切な window 幅を設定した時に, 全信号面積 (total area) が個々の window にどのように“クラスター”して分布するかという問題に置き換えて表現できるが, この“クラスター”の程度を表現するために開発したのが, Clustering Index (CI) である。CI は 0 から 1 の値をとり, 高い値をとるほど, クラスターの程度が大きい, すなわち神経原性の筋電図であることを示唆する指標である。

4. 研究成果

SMA および DMD の患児から得られた典型的な表面筋電図波形を図 1 に示す。

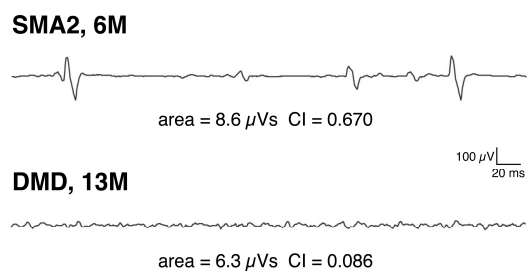
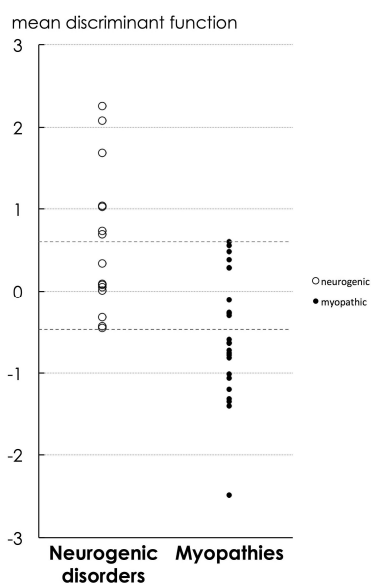


図 1. 脊髄性筋萎縮症 (SMA), Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の SEMG 波形

SMA2 型 (6 歳男児, 上段) の SEMG 波形では, 運動単位電位 (MUP) が比較的疎に分布し, MUP の間には平坦な基線が認められる。その結果, 高い CI 値を呈している。一方 DMD (13 歳男児, 下段) の SEMG 波形は, MUP が時間軸に沿って一様に分布しており, CI 値は低値となっている。最終的に, 神経原性疾患から得られた 836 epoch と筋疾患から得られた 992

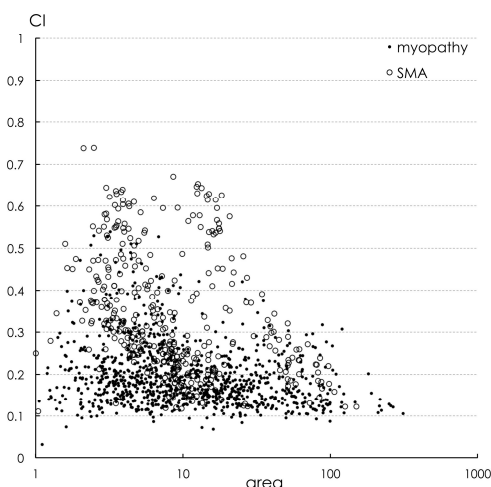
epoch を解析した。それぞれの epoch について、判別分析から得られた判別関数を算出し、判別関数の平均値を、個々の患者を代表するパラメータとして用いた。他群の上下限値でカットオフ値を設定すると、神経原性疾患の 46.7%、筋疾患の 58.3% を正確に診断することができた(図 2)。

図 2. CI 法による神経原性疾患と筋疾患の比較



特に SMA 患者 7 名中 4 名、DMD 患者 12 名中 9 名は本方法により正確に鑑別可能であった。SMA 患者から得られた個々の epoch は筋疾患のものよりも全体として高い CI 値をとっていたが、両者の間には重なりも認められた(図 3)。

図 3. 脊髄性筋萎縮症 (SMA), 筋疾患における CI-Area プロット



すなわち、成人よりは感度、特異度が低いものの、補助検査としては十分に期待できる結果であった。成人より感度が低くなった理由としては、小児においては皮下組織厚の関与が大きいことが考えられる。このように CI 法は、小児の神経筋疾患において侵襲性が低く、かつ神経原性疾患と筋疾患との鑑別診断に有用な方法である。特に、針筋電図に伴う疼痛による侵襲が大きい患児においては、針筋電図検査の代替手段としても期待できる。

<引用文献>

- Darras BT, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol.* 2000; 23: 289-300.
- Jablecki CK. Electromyography in infants and children. *J Child Neurol.* 1986; 1: 297-318.
- Pitt M. Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 120-4.
- Uesugi H, Sonoo M, Stalberg E, et al. "Clustering Index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122: 1032-41.
- Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy by the clustering index method. *Muscle Nerve* 2011; 44: 539-546.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

Chiba T, Konoeda F, Higashihara M, Kamiya H, Oishi C, Hatanaka Y, Sonoo M. C8 and T1 innervation of forearm muscles. *Clin Neurophysiol*, 査読有 Vol. 126, 2015 年, 637-42. DOI: 10.1016

東原真奈, 園生雅弘. 整形外科疾患と鑑別を要する神経内科疾患: 神経痛性筋萎縮症. *整形・災害外科*, 査読無, Vol. 57, 2014 年, 1701-8.

東原真奈, 園生雅弘. ALS 最近の進歩.

脊椎脊髄ジャーナル, 査読無, Vol. 27, 2014年, 398-404
Kawamura Y, Sonoo M, Higashihara M, Chiba T, Hatanaka Y. Origin of Surface Motor Unit Potentials in Hypothenar Motor Unit Number Estimation. Muscle Nerve, 査読有, Vol. 48, 2013年, 185-90. DOI: 10.1002/mus.23736
Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Kawamura Y, Nagashima Y, Terao Y, Kaida K, Kimura F, Ugawa Y and Tsuji S. Far-Field Potentials in Hypothenar Motor Unit Number Estimation. Muscle Nerve, 査読有, Vol. 48, 2013年, 191-7. DOI: 10.1002/mus.23734
Koebis M, Kiyatake T, Yamaura H, Nagano K, Higashihara M, et al. Ultrasound-enhanced delivery of Morpholino with Bubble liposomes ameliorates the myotonia of myotonic dystrophy model mice. Sci Rep, 査読有, Vol.3, 2013年, 2242. DOI: 10.1038/srep02242
東原真奈. 糖尿病性ニューロパチーの診断と治療. Brain Medical, 査読無, Vol. 25, 2013, 251-256
東原真奈. Guillain-Barre 症候群の自律神経障害への治療. 神経治療学, 査読無, Vol. 30, 2013, 16-21
東原真奈, 園生雅弘. ALS の電気診断. 脊椎脊髄ジャーナル, 査読無, Vol. 26, 2013, 31-38
園生雅弘, 東原真奈. 腕神経叢障害の電気診断. 脊椎脊髄ジャーナル, 査読無, Vol. 26, 2013, 23-30
Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stalberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. Muscle Nerve, 査読有, Vol. 46, 2012, 181-6
DOI: 10.1002/mus.23292
上杉春雄, 園生雅弘, 東原真奈, Stalberg Erik, 齊藤久寿. 電気診断の復権 非侵襲的な定量筋電図検査法 Clustering Index 法の創案. 臨床神経

学, 査読無, Vol. 52, 2012, 1249-1251
東原真奈, 園生雅弘. 電気診断の復権 Plexopathy の電気診断 update. 臨床神経学, 査読無, Vol. 52, 2012, 1243-1245

園生雅弘, 安藤哲朗, 内堀歩, 川上治, 所澤安展, 畑中裕己, 谷口真, 東原真奈, 大石知瑞子, 河村保臣, 久野木順一, 千葉厚郎, 清水輝雄. True neurogenic thoracic outlet syndrome (TOS)の臨床的・電気生理学的特徴. 臨床神経生理学, 査読有, Vol. 40, 2012, 131-139

東原真奈, 園生雅弘. Flail arm syndrome と flail leg syndrome. 神経内科, 査読無, Vol. 77, 2012, 10-14

[学会発表](計 20件)

Higashihara M, Sonoo M, Ishiyama A, Nagashima Y, Uesugi H, Mori M, Murata M, Murayama S, Komaki H: Quantitative analysis of surface EMG for pediatric neuromuscular disorders. 67th American Academy of Neurology, annual meeting, Washington DC (the United states), 4, 2015.

Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Sengoku R, Murayama S: Neuralgic amyotrophy: different clinical pictures in Japan. 62nd annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Waikiki (the United states), 10, 2015.

東原真奈, 園生雅弘, 石山昭彦, 長島優, 上杉春雄, 森まどか, 村田美穂, 村山繁雄, 小牧宏文: 小児神経筋疾患の診断における表面筋電図の定量解析法 (CI 法) の有用性: 非侵襲的に神経原性疾患と筋疾患を鑑別する. 第20回板橋区医師会医学学会, 板橋区立文化会館(東京), 9, 2015.

東原真奈, 園生雅弘, 今福一郎, 福武敏夫, 仙石鍊平, 村山繁雄: 神経痛性筋萎縮症: 本邦における臨床像についての検討. 第26回日本末梢神経学会学術集会, ホテルブエナビスタ(松本), 9, 2015.
東原真奈, 園生雅弘, 今福一郎, 福武敏

夫, 仙石錬平, 村山繁雄: 神経痛性筋萎縮症-本邦における臨床像についての検討. 第45回日本臨床神経生理学学会学術大会, 大阪国際会議場(大阪), 11, 2015. 東原真奈, 園生雅弘, 石山 昭彦, 長島優, 上杉 春雄, 森 まどか, 村田 美穂, 村山 繁雄, 小牧 宏文: 小児神経筋疾患の診断における表面筋電図の定量解析法(Clustering Index法)の有用性. 第56回日本神経学会学術大会, 朱鷺メッセ(新潟), 5, 2015.

Higashihara M, Sonoo M, Kobayashi M, Hatanaka Y, Murayama S: Clustering of discharges in the firing of fasciculation potentials. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, Berlin (Germany), 3, 2014.

Higashihara M, Sonoo M, Ishiyama A, Nagashima Y, Uesugi H, Mori M, Murata M, Murayama S, Komaki H: Quantitative analysis of surface EMG for pediatric neuromuscular disorders. 61st annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Savannah ((the United states)), 10, 2014.

東原真奈, 園生雅弘, 石山昭彦, 長島優, 上杉春雄, 森まどか, 村田美穂, 村山繁雄, 小牧宏文: 小児神経筋疾患の診断における表面筋電図の定量解析法(CI法)の有用性: 非侵襲的に神経原性疾患と筋疾患を鑑別する. 第44回日本臨床神経生理学学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡), 11, 2014.

東原真奈, 園生雅弘, 今福一郎, 福武敏夫, 畑中裕己, 村山繁雄: 筋萎縮性側索硬化症の初期には, 線維束自発電位が脱神経電位よりも多く観察される. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡国際会議場(福岡), 5, 2014.

Higashihara M, Sonoo M, Kobayashi M, Hatanaka Y, Murayama S: Clustering of discharges in the firing of fasciculation potentials. 5th Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, Bali (Republic of Indonesia), 8, 2013.

Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kaida K, Hatanaka Y, Ikewaki K, Inoue K: Fasciculation potentials are more frequently observed than denervation potentials in the early stage of amyotrophic lateral sclerosis. 60th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, San Antonio (the United states), 10, 2013.

Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, Nagashima Y, Terao Y, Kaida K, Ikewaki K, Ugawa Y, Tsuji S: Far-field potentials reduced the diagnostic sensitivity of hypothenar motor unit number estimation (MUNE) in SBMA patients. American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, San Diego (the United states), 3, 2013.

東原真奈, 園生雅弘, 今福一郎, 福武敏夫, 畑中裕己, 村山繁雄, 井上聖啓: 筋萎縮性側索硬化症の初期には, 線維束自発電位が脱神経電位よりも多く観察される. 第43回日本臨床神経生理学学会学術大会, 高知県立県民文化ホール(高知), 11, 2013.

東原真奈, 園生雅弘, 小林正人, 畑中裕己, 海田賢一, 池脇克則: 筋萎縮性側索硬化症における線維束自発電位の発火パターン解析. 第54回日本神経学会学術大会, 東京国際フォーラム(東京), 5, 2013.

Higashihara M, Sonoo M, Kobayashi M, Kaida K, Hatanaka Y, Kimura F: Clustering of discharges of fasciculation potentials. 59th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Orlando (the United states), 10, 2012.

Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kamakura K, Kaida K, Inoue K, Hatanaka Y, Kimura F: Fasciculation potentials in ALS and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. XXth International SFEMG and QEMG Course and XIIth QEMG Conference, Istanbul

(Republic of Turkey), 6, 2012.
東原真奈, 園生雅弘, 小林正人, 畑中裕己, 海田賢一, 池脇克則, 木村文彦: 線維束自発電位の発火パターン解析. 第42回日本臨床神経生理学学会学術大会, 京王プラザホテル(東京), 11, 2012.
東原真奈, 園生雅弘, 今福一郎, 福武敏夫, 畑中裕己, 木村文彦, 海田賢一: ALSに見られる complex repetitive discharge についての検討. 第53回日本神経学会総会, 東京国際フォーラム(東京), 5, 2012.
東原真奈, 園生雅弘: plexopathy の電気診断. 第53回日本神経学会総会, 東京国際フォーラム(東京), 5, 2012.

〔図書〕(計 3件)

東原真奈, 園生雅弘. 急性神経筋疾患. In: 「ACEC ガイドブック 2014」編集委員
会・意識障害に関する ER における標準化小委員会, 編. ACEC ガイドブック 2014.
東京: へるす出版, 2014: 106-8.
東原真奈, 園生雅弘. 手足の脱力. 大生定義編. すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応. 東京: 羊土社; 2013. p.59-62
東原真奈, 園生雅弘. 神経伝導検査の技術的ポイントと pitfall. In: 日本臨床神経生理学学会筋・末梢神経電気診断技術向上委員会・認定委員会, 編. モノグラフ 神経筋電気診断を基礎から学ぶ人のために. 東京: 日本臨床神経生理学学会, 2013: 23-34.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東原 真奈 (HIGASHIHARA, Mana)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
研究者番号: 20622476

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: