

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461314

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高密度表面筋電図の応用

研究課題名(英文) Application of high-density surface electromyography for early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

研究代表者

関口 兼司 (Sekiguchi, Kenji)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70533793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症の非侵襲的な診断法を開発するため、電極を細かく多数配置した高密度表面電極を開発し実用性を検討した。健常対象者および筋萎縮性側索硬化症患者の手内筋から随意収縮による単一運動単位電位を記録した。疾患群では単一運動単位電位の振幅および陰性部分面積が健常群より有意に高値であった($p < 0.01$)が単一運動単位電位の大きさと罹病期間に相関はなかった。線維束性収縮電位の検出も94%の確度で可能であった。超音波で測定した横隔膜の厚みと複合筋活動電位振幅や努力性肺活量に相関がみられた。高密度表面筋電図は侵襲性が低い、超音波検査などの他の非侵襲検査と併用した有用性を検討していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：We developed high-density surface electrode and its analysis methods for detect a single motor unit potential (SMUP) non-invasively in order to diagnosis for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) using commonly-used EMG machine. The amplitude and negative waveform area of the SMUP were significantly higher in ALS patients than in healthy controls. There was no correlation between the size of SMUP and disease duration. Fasciculation potentials were also able to distinguish between voluntary contraction potential at 94% probability. The use of ultrasound is thought to be effective in the non-invasive diagnosis of neuromuscular disease, we also able to confirm that usefulness ultrasound diaphragm thickness, compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity were well correlated. High-density surface EMG is non-invasive examination, but it is necessary to use in combination with other non-invasive test such as ultrasound for early diagnosis of ALS.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：高密度表面筋電図 筋萎縮性側索硬化症 早期診断 単一運動単位電位 神経筋超音波検査 非侵襲的検査 線維束性電位

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(以下 ALS)の臨床診断において有用な生化学的マーカーは明らかにされておらず、現在でも身体診察所見と他疾患の除外および針筋電図検査所見によって暫定的に診断がなされ、進行性の症状経過の確認をもって確定診断されている。症状の出現から確定診断までの期間は、本邦で平均約 12.9 か月(Iwasaki Y, et al. ALS and other MND 2001)とされており、早期診断が困難である。早期診断が可能のように 2008 年に針筋電図検査所見を重視して改訂された Awaji 基準を使用しても臨床試験の参加条件となる Probable ALS に区分されるのは、後に確定する患者の 6 割前後である(Noto Y, et al. Clin Neurophysiol 2011)。また、針筋電図検査は評価に熟練を要し客観性に乏しい。今後求められる臨床神経生理学検査には、非侵襲性、簡便性、再現性が求められる。また、ALS 創薬の機運の高まる中、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。

一方で、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用いた運動単位に関する基礎的研究が 2000 年頃から散見されるようになった。いくつかの方法を組み合わせた解析手法で測定された高密度表面電極による運動単位数の推定値が、ALS の経過において他の臨床指標よりも運動ニューロン減少の検出に鋭敏であったという報告もなされた(van Dijk et al. Muscle Nerve 2010)。しかしながら高額な特別の増幅装置を必要とすることと、検査手技に一定の技術と時間を要するという問題があり臨床応用に至っていなかった。我々は単一の表面電極を用いた随意収縮による単一運動単位測定の可能性について検討し報告したが(関口ら、第 41 回日本臨床神経生理学学会学術大会)その結果、高密度表面電極の普及と運用法の開発が重要であると考え、試作品を作成し予備的実験を行ったところ十分な解析力があると考えられた。そこで高密度表面電極を用いた筋電図検査の ALS の早期診断における有用性を検討する研究を企画した。

2. 研究の目的

本研究では、筋萎縮性側索硬化症の臨床診断において、本邦の臨床で実用化されていない、微小表面電極をシート上に多数配列した高密度表面電極を用いた筋電図の計測の有用性を明らかにし、侵襲的な針筋電図検査に変わって非侵襲的で患者負担の少ない臨床的評価法を確立することを目標とした。

前述の目標を達成するために

1. 安価な高密度表面電極の作成
2. 高密度表面電極を用いた表面筋電図信号からの単一運動単位電位の分離同定法の検討
3. 上記方法での健常人および運動ニューロン疾患における単一運動単位電位計測
4. 国内普及品である筋電図測定装置への外挿可能なソフトウェアの開発
5. ALS 早期診断における有用性の検討

を具体的な目的とした。

3. 研究の方法

慢性硬膜下電極などで使用されている金属電極がシリコンシートに埋め込まれたものを応用し、運動単位の検出用に再構成する。健常対象者の皮膚上に貼付し、運動単位の検出、同定が可能のように電極の配置や素材などを調節する。高周波成分の記録に適していない表面筋電図では、数多くの運動単位が同時期に発火した結果生じる「干渉波」のなかから、単一の運動単位を抽出する必要(デコンポジション)が生じるが、ALS のような運動単位が減少する疾患では表面筋電図上で干渉波形を呈する程度より軽い随意収縮で得られる信号でも十分に評価可能と考えられたため、本研究では軽度随意収縮を用いた高密度表面電極による単一運動単位電位評価を行うこととした。

高密度表面電極を用いた軽度随意収縮時の表面筋電図信号からの単一運動単位電位の分離同定法の検討。

上記方法での健常人および運動ニューロン疾患患者からの単一運動単位電位測定および解析

4. 研究成果

高密度表面電極を用いた軽度随意収縮時の表面筋電図信号からの単一運動単位電位の分離同定法

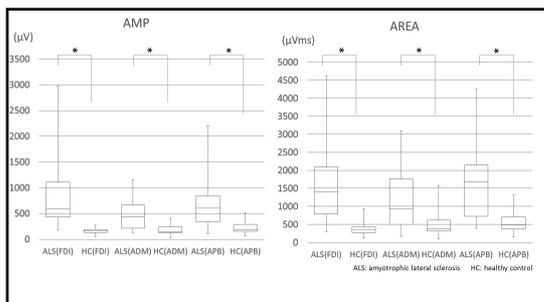
球状の電極では、貼付表面の皮膚と接触せず空気に触れる部位が存在するため交流波が人工産物として混入し、再現性のある生体信号が検出できないことが判明したため、Ag/AgCl 処理をした微小円盤型電極をシリコンシート内に埋め込む仕様の高密度表面電極(直径 1mm 電極数 12 3×4 格子状配置、電極間距離 4mm)を作成した。この電極による電氣的空間分解能を検証するため、26 極の短

冊状の電極を作成し、指の側面に貼付し、正中神経手首部刺激によって第2指表面から得られる活動電位（感覚神経活動電位 sensory nerve action potential）の微小局在を測定した。その結果、電極間距離4mmでも個々の電極からは独立した生体信号を検出することが可能であることが明らかとなった。また、通常使用するサイズの表面電極で得られる感覚神経活動電位は、広範囲に複雑に分布する局在性電位の平均であることが判明し、これは高密度表面電極を用いて得られた新たな知見であるとして第30回国際臨床神経生理学会（ドイツ）で発表した。電極の特性が検証できたため、12極の電極を汎用筋電計に接続して、手内筋の筋腹上に配置し、軽度随意収縮時における単一運動単位電位の導出を試みた。単一運動単位は比較的分離が容易で、特に運動単位が減少している状態ではデコンポジションを行わなくても測定、評価が可能であることが判明した。記録した波形を保存し、オフラインで再生、チャンネル間の差分計算、パターンマッチング、発火周波数解析が可能なる外装ソフトウェアを開発した（surface EMG analysis）。

健康人および運動ニューロン疾患患者からの単一運動単位電位測定および解析

健康対照者および筋萎縮性側索硬化症患者の短母指外転筋、第一背側骨間筋、小指外転筋に電極を貼付し随意収縮による単一運動単位電位を記録した。収縮が中等度以上になると干渉波を形成するため弱収縮時のみを評価対象とし、初めに動員される運動単位電位から3種目までの最大振幅となる電極位置で得られた波形の形状および発火頻度を評価した。筋萎縮性側索硬化症群では単一運動単位電位の振幅および陰性部分面積とも健康群より有意に高値であった（図1）。波形の持続時間や risetime には明らかな差を認めなかった。また、単一運動単位電位の大きさと罹病期間の間に相関はなかった。以上のことから針筋電図と異なり、検査者の技術的な能力にかかわらず神経再支配で大型になった運動単位を検出することができると考えられた。

図 1



手内筋から高密度表面電極を用いて導出した単一運動単位電位の振幅（左）と陰性部分面積（右）の筋萎縮性側索硬化症群と健康対照群との比較。筋萎縮性側索硬化症群ではすべての筋で有意に振幅、面積とも対照群より増大していた（ $p < 0.01$ ）

線維束性収縮電位の検出

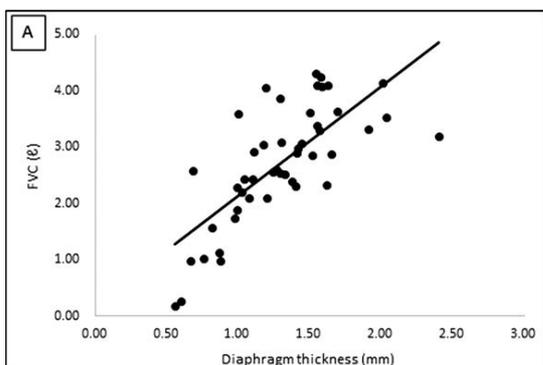
筋萎縮性側索硬化症の早期診断に有用とされる線維束性収縮電位の検出について検討した。19名の患者それぞれ上記3筋計57筋上に高密度表面電極を貼付し、安静状態で線維束性収縮電位を記録した。全57筋中19筋（33%）に線維束性収縮電位が観察された。随意収縮で得られた運動単位電位と区別するため、複数電極からの波形を詳細に分析したところ94%の確率で随意収縮電位との判別は可能であった。運動単位電位と鑑別が困難であったものについては意図しない随意収縮に伴う運動単位電位（contraction fasciculation）である可能性と、近位側索由来の線維束収縮電位であった可能性が考えられた。以上より、高密度表面電極を用いれば、形態学的特徴だけから非侵襲的に線維束性収縮電位を検出することは可能と考えられた。

超音波検査との併用

筋萎縮性側索硬化症の非侵襲的診断法を模索していく中で、超音波検査の有用性が多く論じられてきた。筋萎縮性側索硬化症の非侵襲的診断における活用が考えられたため、特に評価が困難である呼吸機能について、横隔膜機能検査を実施した。超音波検査上の呼気時の横隔膜の厚みと神経伝導検査における複合筋活動電位振幅および努力性肺活量について検討した。複合筋活動電位振幅および努力性肺活量に関しては従来から相関があるとされていたが、横隔膜超音波検査における呼気終末時の厚みと両者の間にも相関がみられ（ $r=0.74$, $r=0.53$ ）、横隔膜超音波検査は非侵襲的な補助検査としての有用性が確認された（図2）。

以上より高密度表面筋電図はALSの臨床において、非侵襲的で有用な補助検査となりうるということが確認された。一方で早期診断に本質的に有用かどうかはさらに症例を蓄積して検討していく必要がある。また、広く臨床応用されるためにはより簡便な電極および装置を開発していくべきであり、超音波検査などの他の非侵襲検査と併用した有用性の検討が今後の課題である。

図 2



超音波検査における横隔膜厚と努力肺活量の相関。努力肺活量の低下の程度と横隔膜厚は良好な相関を示した ($r=0.74$)。

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 1 件)

1. Noda Y, Sekiguchi K, Kohara N, Kanda F, Toda T. Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity. Muscle Nerve 2016, 53: 522-527.

[学会発表](計 9 件)

1. Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Hideki Tokuoka, Takehiro Ueda, Hisatomo Kowa, Fumio Kanda, Tatsushi Toda. Fasciculation potential in amyotrophic lateral sclerosis using high density-surface electromyography. 第 57 回日本神経学会学術大会 2016 年 5 月 21 日 神戸 (兵庫県)。
2. 野田佳克、関口兼司、徳岡秀紀、辻祐木生、上田健博、古和久朋、苅田典生、戸田達史。筋萎縮性側索硬化症の呼吸機能評価における横隔膜超音波検査の有効性 第 57 回日本神経学会学術大会 2016 年 5 月 19 日 神戸 (兵庫県)。
3. 関口兼司、苅田典生、戸田達史。Fibrillation potential の起源について。第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2015 年 11 月 6 日 大阪 (大阪府)。
4. 関口兼司。脊椎疾患と鑑別が必要な疾患 ALS・CIDP。第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会。2015 年 11 月 7 日 大

阪 (大阪府)。

5. 野田佳克、関口兼司、幸原伸夫、濱口浩敏、古和久朋、苅田典生、戸田達史。横隔膜超音波と横隔神経伝導検査の有用性。第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2015 年 11 月 5 日 大阪 (大阪府)。
6. 関口兼司、幸原伸夫、野田佳克、関谷博、藤堂紘行、森本耕平、古東秀介、本岡里英子、安井直子、上田健博、鷲田和夫、久我敦、古和久朋、苅田典生、戸田達史。高密度表面電極を用いた筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的運動単位電位測定。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 23 日 新潟 (新潟県)。
7. 関口兼司、幸原伸夫、野田佳克、苅田典生、戸田達史。高密度表面筋電図を用いた筋萎縮性側索硬化症における単一運動単位測定。第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会。2014 年 11 月 19 日 福岡 (福岡県)。
8. 野田佳克、関口兼司、幸原伸夫、苅田典生、戸田達史。神経筋疾患の呼吸機能評価における横隔膜エコー検査と横隔神経伝導検査の有用性の検討。第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会。2014 年 11 月 19 日 福岡 (福岡県)。
9. Sekiguchi K, Kohara N, Kanda F, Toda T. The effect of surface round electrode locations in median nerve antidromic sensory nerve conduction study.-an investigation with high density surface electrode-. 30th International congress of clinical neurophysiology, Berlin, Germany, Mar 21, 2014.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関口 兼司 (SEKIGUCHI KENJI)

神戸大学医学部附属病院・特命講師

研究者番号：70533793

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし