

博士論文

筋萎縮性側索硬化症における

上位運動ニューロン障害の神経生理学的指標に関する研究

大塚 十里

目次.....	1
要旨.....	3
序論.....	4
第一章 上位運動ニューロン徴候と中枢運動伝導時間の異常.....	21
1) 序論.....	21
2) 方法.....	22
3) 結果.....	27
4) 考察.....	42
5) 本研究の限界.....	55
6) 結語.....	57
第二章 健常人における閾値探索法の再現性検討.....	58
1) 序論.....	58
2) 方法.....	64
3) 結果.....	71
4) 考察.....	81
5) 本研究の限界.....	87
6) 結語.....	88
第三章 閾値探索法を用いた、筋萎縮性側索硬化症の運動野皮質内抑制回路異常の検討.....	89
1) 序論.....	89
2) 方法.....	90
3) 結果.....	97
4) 考察.....	115
5) 本研究の限界.....	125
6) 結語.....	127
第四章 運動誘発電位（MEP）導出不能例に対する検討.....	128
1) 序論.....	128

2) 方法	131
3) 結果	133
4) 考察	137
5) 本研究の限界	139
6) 結語	140
全体を通しての考察ならびに結語	141
謝辞	144
参考文献	145
略称表	153

要旨

経頭蓋磁気刺激 (TMS) 単発・二発刺激法による運動誘発電位 (MEP) 解析を通じて、筋萎縮性硬化症 (ALS) の早期診断法開発を目指した。MEP は上位運動ニューロンや一次運動野 (M1) 内神経回路機能の機能と関連すると考えられている。まず、TMS 単発刺激による中枢運動伝導時間測定の有用性を、疾患対照を置き後ろ向きに検討した。この結果単発刺激のみでは診断精度が不十分と考え、閾値探索 (TH) 法を二発刺激に応用した。健常人において本法が M1 内の抑制性神経回路の検査 (SICI) として簡便かつ再現性良く実施できることを示した。ここで検討した TH 法を ALS 患者に応用した結果一定の異常を検出でき、新たな検査法として有望と考えられた。また MEP がそもそも導出できない症例でも同様の検査を可能にするため、新たな二発刺激法の開発を探索的に行った。

序論

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は、中年期以降に発症し、運動神経の変性脱落により進行性に筋萎縮および筋力低下を呈する疾患である

¹⁾ ALS の発生率は 2.6 人/10 万人 ²⁾ で、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病に次ぐ、比較的多い神経変性疾患であるが、現在に至っても運動神経が変性脱落する原因は不明である ²⁾。ALS の多くは孤発性であるが、中には家族性に発症する例もある ²⁾。家族性 ALS は 5-10% 程度と報告されているが、アジアに限れば 5% 未満との報告 ³⁾ もあるなど、ALS には人種差があることが知られている。また孤発性 ALS における遺伝的素因の影響についてはまだ十分に理解がなされていない ²⁾。

ALS において障害される運動神経には上位運動ニューロン (upper motor neuron, UMN) と下位運動ニューロン (lower motor neuron, LMN) があり、症例・病期による両者の障害度合いや広がりの違いが臨床症状に反映される。UMN とは一次運動野 (primary motor area, M1) に存在する錐体細胞のことであり、その軸索は皮質脊髄路・皮質核路といった下行路を通り LMN との間にシナプスを形成する ⁴⁾。LMN とは脊髄前角に細胞体を有し、骨格筋へ運動神経軸索を伸ばす運動神経細胞である ⁵⁾。UMN が障害されたときに認められる臨床症状を UMN 徴候と言い、痙性麻痺や

四肢腱反射の亢進，病的反射や間代などがある⁴⁾。一方，LMN 徴候は，筋力低下や筋萎縮，線維束性攣縮，腱反射の低下などから成る⁵⁾。

ALS の進行期にはこれらの UMN・LMN 障害が進行した結果，四肢に及ぶ筋力低下・筋萎縮に加え，嚥下障害や構音障害，呼吸不全といった症状が出現⁶⁾する。一般的な ALS の生存期間は発症から 3 年から 5 年程度とされており，予後は不良である²⁾。ALS の主な死因は，呼吸筋筋力低下で生じる換気障害による呼吸不全である⁶⁾と報告されている。

現在 ALS の治療薬にはリルゾールとエダラボン⁷⁾があるが，約 2 か月から 6 か月程度生存期間延長の効果があると報告されているにすぎず，努力性肺活量の低下した患者には効果が期待できない⁷⁾といわれている。従って，ALS と早期に診断して治療を開始することが求められると同時に，新しい治療薬の開発も切望されている。しかし現在に至るまで半世紀の間，50 を超える ALS に対する治療薬候補の治験が失敗に終わっている⁸⁾。この理由の一つに，ALS の早期診断が困難であり早期から治療介入ができないという問題点が挙げられている⁸⁾。

ALS 診断の問題点

ここで ALS の早期診断は容易ではない理由を以下に概説する。

ALS の診断には UMN 障害と LMN 障害の両者を証明することが必要とされる

9). 現在, ALS において幅広く使用されている診断基準には revised El Escorial criteria (rEEC)¹⁰⁾, Awaji 基準¹¹⁾がある (Table 1). 各診断基準では, UMN 障害・LMN 障害は Table 2 のような臨床徴候をもとに体部位ごとに判定される. LMN 障害については Table 3 のような神経生理学的検査の一つである針筋電図所見も参照される. rEEC と Awaji 基準の両者における違いは, rEEC では LMN 障害の診断に針筋電図所見が含まれているが, その針筋電図所見の中で線維束性攣縮を重要視し取り入れたのが Awaji 基準である (Table 1,3). これらの診断基準では, 障害の広がりに基づき definite, probable, possible などといった診断確度による階級化が行われる (Table 1).

この障害の広がり診断階級化に組み込まれていることが早期診断の難しさの一因である. なぜなら孤発性 ALS の多くは片側 1 肢の限局的な筋力低下 (LMN 障害のみ) もしくは球症状 (LMN 障害のみ, もしくは UMN 障害のみ) といった限られた領域の症状で発症することが一般的である¹²⁾. しかし, この時点では, 臨床的に ALS の疑いがどれだけ濃厚であっても診断基準上は UMN 徴候がないため possible にすら該当しないことがしばしば経験される. 実際, 本邦における ALS 診断に関する多施設共同研究 (全国 6 施設, 患者 139 例で検討)¹³⁾では, 発症から平均 13 か月時点の患者に rEEC を用いたところ, definite は 1%, clinically probable は

27%, clinically probable-laboratory supported は 14%しか存在せず, 初診時から definite に分類される症例は極めて少ない. 発症から 6 か月未満の症例に限定すると, possible 以上を基準とした場合, rEEG の感度は 49%, Awaji 基準では 63%と報告¹³⁾されている. このように病初期から多領域で LMN 徴候/UMN 徴候がそろわない, 特に UMN 徴候が認められないことが, 早期診断が難しい第一の原因と考えられる.

ALS 診断基準の診断感度が低いもう一つの要因として, ALS には様々な臨床病型が存在すること¹²⁾も挙げられる (Table 4). 例えば progressive muscle atrophy (PMA) では臨床的に UMN 徴候がなく LMN 障害のみを認める¹⁴⁾とされる. この PMA は現行の診断基準に当てはめると UMN 徴候を欠くことから定義上 possible 未満にしかならない. PMA の約 70%は 18 か月経過しても UMN 徴候が顕在化しないとされるが, このような症例でも神経病理学的には UMN に変性が認められると報告されており, ALS の一病型と認識されている¹⁴⁾.

このように, 実臨床では病態の広がりおよび臨床的に UMN 徴候を認めないこともあることから, 現行の診断基準では, 早期診断が難しいと考えられる. この早期診断の難しさは治療薬開発にも影響を及ぼす. ALS の治験においては, 概ね対象となるのは definite, clinically probable, clinically probable-laboratory supported となる患者で, 上記本邦の報告¹³⁾に基づくと発症 6 か月未満の症例の 42%にすぎない

ことになる。つまり多くの患者は治験の組み入れ基準外に当たり、治験参加者は様々な病期の ALS 患者ではなく、ある程度進行期に当たる症例が多数を占めてしまう。多くの疾患修飾薬は、神経細胞死に至る前の神経細胞を救うことがその機序であることを踏まえると、進行期では多くの神経細胞死がおきてしまっており治療薬効果が発揮できないことになり、多くの治験が失敗となっている一因であると推測される。この問題を解決するためには早期診断の困難さを克服する必要がある。

	Revised El Escorial 2)	Awaji 3)
Clinically Difinite	少なくとも 3 身体領域でUMNとLMNの両方を臨床的に認める場合	少なくとも 3 身体領域でUMNとLMNの両方を臨床的にもしくはEMG所見で認める場合
Clinically Probable	臨床的にUMNとLMNを少なくとも 2 身体領域で認め、いくつかのUMNはLMNよりも頭側に存在する場合	臨床的にもしくはEMG所見でUMNとLMNを少なくとも 2 身体領域で認め、いくつかのUMNはLMNよりも頭側に存在する場合
Clinically Probable-Laboratory supported	臨床的なUMNとLMNを 1 身体領域にししか認めない場合、もしくはUMNを 1 身体領域でしか認めない場合、かつEMG所見でLMNが少なくとも 2 身体領域で認める場合	
Clinically Possible	臨床的なUMNとLMNが合わせて 1 身体領域にししか認めない場合、もしくはUMNのみ 2 以上の身体領域に認める場合、臨床的なLMNをUMNよりも頭側に認める場合	臨床的にもしくはEMG所見でUMNとLMNが合わせて 1 身体領域にししか認めない場合、もしくはUMNのみ 2 以上の身体領域に認める場合、臨床的にもしくはEMG所見でLMNがUMNより頭側に認める場合
EMG診断基準	Revised El EscorialのEMG基準を使用	Awaji criteriaのEMG基準を使用

Table 1 ALS の診断基準

EMG: electromyography

* 「身体領域」の定義と各領域での臨床徴候については Table 2 参照

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下	顔面・下顎	頸部	背筋	背筋
筋萎縮	口蓋	上腕・前腕	腹筋	腹筋
線維束性攣縮	舌	手		下肢
	喉頭	横隔膜		
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大	下顎反射亢進	腱反射亢進	腹壁反射消失	腱反射亢進
クローヌス	口尖らし反射	Hoffmann反射	腹筋反射亢進	Babinski徴候
	偽性球麻痺	痙縮	痙縮	痙縮
	強制泣き・笑い	萎縮筋腱反射保持		萎縮筋腱反射保持
	病的反射亢進			

Table 2 ALS の診断基準における臨床徴候

※日本神経学会 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 をもとに作成

MUP: motor unit potential

rEEG - EMG	Active denervation	Chronic denervation
	Fibrillation potentials	Large motor unit potentials of increased duration with an increased proportion of polyphasic potentials
	Positive sharp waves	Reduced interference pattern with firing rates higher than 10Hz
		Unstable motor unit potentials
Awaji - EMG	Active denervation	Chronic denervation
	Fibrillation potentials	MUPs of increased amplitude and increased duration
	Positive sharp waves	Decreased motor unit recruitment
	Fasciculation potentials	Unstable and complex MUPs

Table 3 EMG 基準 3)より抜粋

MUP: motor unit potential

古典的ALS		
70%	球麻痺	構音障害で発症，進行とともに四肢にも筋力低下が出現
	四肢麻痺	四肢遠位の筋力低下で発症，進行とともに脳幹領域や四肢広範に筋力低下が出現
その他		
10%	ALS-FTD (frontotemporal degeneration)	古典的ALSの症状に加え，行動異常や認知機能障害が出現
10%	PMA (progressive muscle atrophy)	UMN徴候がなく，LMN障害による症状が主体
	PLS (primary lateral sclerosis)	4年以上UMN徴候のみ
10%	呼吸筋麻痺タイプや偽性球麻痺タイプ等	

Table 4 ALS variants

※文献 12)より抜粋，一部改訂

ALS の UMN 徴候検出における問題点

ALS の早期診断は困難であるのは、特に UMN 徴候は①UMN 障害を検出できる指標が存在していないこと、②臨床的に UMN 障害を検出するのが困難であるという問題があるためと考えられる。

この UMN 徴候検出手法の一つとして実用化が考えられているのが神経生理学的指標である¹¹⁾。以下 LMN 障害、次いで UMN 障害の神経生理学的指標の検出方法の現状と課題について述べる。

ALS の早期診断のために UMN 障害および LMN 障害を検出することが求められるが、LMN 障害については既に神経生理学的手法の針筋電図の有用性が明らかとなっており、各診断基準で用いられている (Table 2)。これは臨床的に筋萎縮や筋力低下が明確でない場合でも、針筋電図において安静時自発電位が検出される場合があることが明らかとなっているためである¹⁵⁾。例えば、線維束性攣縮 (Table 3) は臨床症状よりも針筋電図の方が検出感度は高いといわれている¹⁶⁾。

このように LMN 障害については針筋電図の異常所見という客観的神経生理指標が診断基準に組み込まれている。一方、UMN 障害については診断基準に組み込まれる客観的な神経生理学的指標は確立されていない。LMN 障害評価における針筋電図のように、臨床的評価よりも感度の良い UMN 障害の客観的検出方法が望まれている¹¹⁾。

さらに UMN 徴候は, LMN 障害の存在下では神経学的診察による判断が困難¹⁷⁾・
発症早期は臨床的に UMN 徴候が認められにくい¹⁸⁾という報告もあるため, LMN
障害の影響が可能な限り少なく, かつ UMN 障害が客観的に検出できることが望ま
れる. 例えば発症早期であるために臨床的に UMN 障害・LMN 障害が限局してい
る症例で, 診察のみでは異常を認めない他身体領域の UMN 障害を検出する手法が
あれば, 診断感度が向上すると期待される.

UMN 障害の客観的検出法としての TMS について

UMN 障害については現状診断基準に組み込まれる客観的な神経生理学的指標は
ない. しかし可能性が期待されている手法に経頭蓋磁気刺激 (transcranial
magnetic stimulation, TMS) がある.

1) 経頭蓋磁気刺激 transcranial magnetic stimulation (TMS) の概要

TMS とは, 1985 年に Barker らが開発した手法であり, ヒトの中枢神経・末梢神経
を非侵襲的に刺激することができる検査方法である¹⁹⁾. 磁気刺激では, Faraday の
電磁誘導の法則に基づき頭蓋内に誘導磁場・誘導電流を惹起することで神経組織の
刺激を行う (Figure 1).

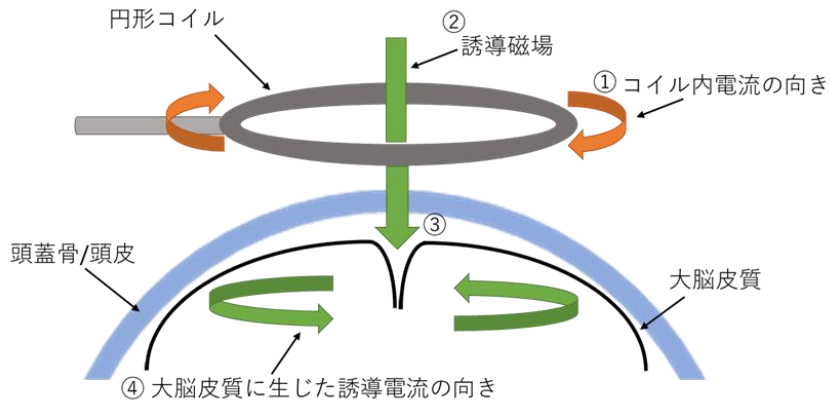


Figure 1 ①頭皮上に置いたコイルに短時間で高電流を流す。②コイル周囲に誘導磁場が生じる。③誘導磁場は骨などの生体組織を通過し頭蓋内に到達する。④大脳皮質に生じた誘導電流は神経細胞を興奮させる。

TMSにより一次運動野 (primary motor area, M1)を刺激すると、刺激部位に対応する筋から運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) が得られる。MEP が誘発される神経基盤は、次のように考えられている。

M1 への TMS 単発刺激 (single pulse TMS, spTMS) は、M1 の介在ニューロンを刺激している²⁰⁾と考えられている (Figure 2) 。刺激により発火した大脳皮質介在ニューロンは錐体細胞を発火させ、錐体路を中心とする下行路に活動電位が伝わる。これは脊髓前角細胞に興奮性シナプス後電位 (excitatory postsynaptic potentials, EPSPs)をもたらす。EPSP の時間的・空間的加重により閾値を超えると前角細胞は活動電位を発し、支配する骨格筋膜電位の脱分極、ついで筋の収縮をもたらす²⁰⁾。この脱分極が MEP である (Figure 2) 。

MEP は M1 の興奮性を測る指標と考えられている²¹⁾. spTMS により誘発される MEP からは, 振幅, 運動閾値 (motor threshold, MT), cortical silent period (CSP), 中枢運動伝導時間 (central motor conduction time, CMCT), input/ output (I/O) curve などのパラメータが得られる. これらは, 異なる生理学的意義を有すると考えられている²⁰⁾ (Table 5) .

spTMS に続き, 1993 年には, Kujirai ら²¹⁾により単発刺激の前に条件刺激を先行させることで M1 内の抑制系や興奮系回路を惹起できる, 二発刺激法 (paired-pulse paradigm, ppTMS) が報告された. ppTMS では, 短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibitory, SICI) ・短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation, SICF) や皮質内促通 (intracortical facilitation, ICF) が評価でき, それぞれ特定の神経伝達物質・神経回路との関連が示唆されている (Table 6, Figure 2). このように ppTMS では様々な刺激強度, 刺激間隔で条件刺激を組み合わせることで M1 内の抑制系や興奮系の機能を評価することが可能となる.

spTMS	RMT・AMT	CSP	CMCT	I/O curve
評価	M1の神経細胞の興奮性	大脳皮質由来の抑制機構	M1から脊髄までの伝導時間	M1の神経細胞の動員
手法	MEPを誘発するのに必要な最小の刺激強度	spTMS後に被験筋の筋活動が抑制される時間	皮質MEP潜時と神経根潜時の差	刺激強度とMEP amplitudeの用量反応曲線

Table 5 単発刺激における各種パラメータ

RMT: resting motor threshold, AMT: active motor threshold,

CSP: cortical silent period, I/O curve: input-output curve

ppTMS	SICI	SICF	ICF
	M1の抑制系回路の評価		M1の興奮系回路の評価
条件刺激	Sub-threshold	Supra-threshold	Sub-threshold
試験刺激	Supra-threshold	Sub- or threshold	Supra-threshold
刺激間隔 (ms)	1 - 6	1.0-1.5, 2.3-3.0, 4,1-5.0	8 - 30
推定される 神経伝達物質・ 受容体	GABA _A	GABA _A Glutamate	Glutamate Norepinephrine

Table 6 二発刺激における各種パラメータ

M1: primary motor area, SICI: short-interval intracortical inhibition,
SICF: short-interval intracortical facilitation, ICF: intracortical facilitation

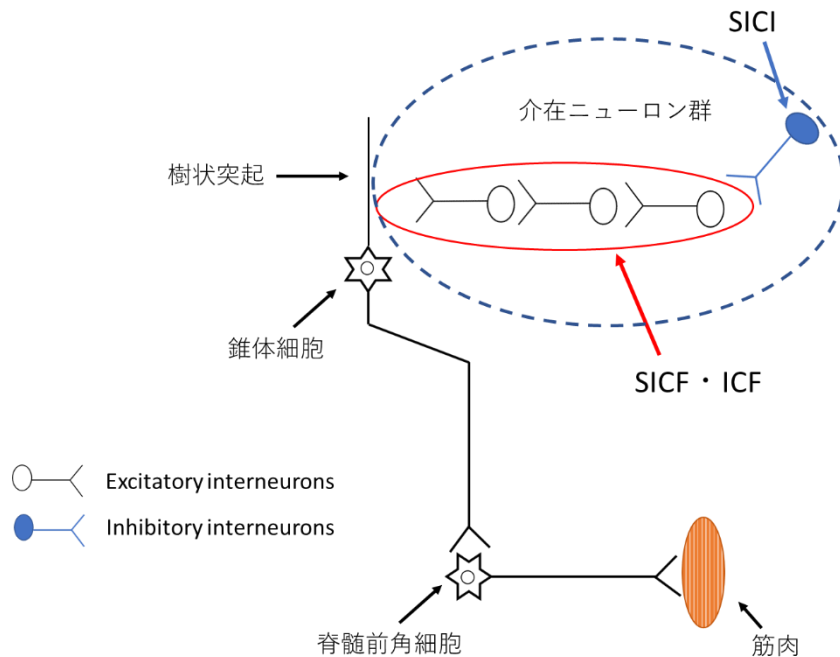


Figure 2 MEP 誘発・二発刺激において想定される神経基盤

SICI: short-interval intracortical inhibition,
SICF: short-interval intracortical facilitation, ICF: intracortical facilitation

2) ALS の UMN 障害検出における spTMS の役割

上述のように、M1 への TMS により下行路の活動や神経細胞の興奮性を客観的に測定できるとされている (Table 5) ことから、これまでに spTMS を用いて ALS の UMN 障害を評価しようとする様々な研究が行われてきた。例えば、ALS の MT は病初期には低く進行とともに高くなる、病初期には MEP の振幅が高くなる、病期の進行とともに MEP の波形が多相性になる、CMCT が延長する等が報告された²²⁻²⁴⁾。しかし実臨床への応用面では様々な課題がある。例えば、MT は人種差・個人差があること²⁵⁾が指摘されており、単純な MT の高低を国際的な診断基準に組み込むことはできない。CMCT の延長・異常も、ALS では異常発現頻度・程度や検査感度が報告により様々である²³⁾。これらの問題点から、Awaji 基準には、spTMS は UMN 障害を評価する検査として組み込まれていない¹¹⁾。

3) ALS の UMN 障害診断における二発刺激 ppTMS の可能性と課題

近年、ppTMS による M1 の興奮性の評価により、感度・特異度とも高く ALS の UMN 障害を検出できるという報告がなされた²⁶⁾。具体的には、ALS 患者における SICI は、非 ALS 患者と比較すると減少 (皮質内抑制が減弱) しており、それを評価項目に用いると、感度 73%、特異度 81%という高い精度で非 ALS 患者と鑑別できるというものである。この感度・特異度は、MEP の振幅や、MT、CSP、CMCT とい

ったパラメータよりも高い値であった²⁶⁾。以上から ALS における UMN 障害の指標として, ppTMS を用いた SICI が使用できるのではないかとの提言がなされた²⁴⁾。

しかし, これにも多くの課題が残されている。詳細は第 2 及び 3 章でさらに述べるが, 課題の一つに SICI の評価方法がある。

SICI を評価するには大きく二つの方法が提唱されている。一つは, MEP 振幅の増減率で評価する方法で, もう一つは同じ MEP 振幅を導出させるのに必要な刺激強度 (閾値と同義) の増減率で評価する方法である。さらに, この二つ目の閾値の増減で評価する手法にも, 「閾値の測定方法」には「閾値追跡 (threshold tracing, TT) 法」と「閾値探索 (threshold hunting, TH) 法」などがある。

ALS における SICI の有用性に関する前述の既報告は, 「TT 法」という MT を測定する手法を用いた ppTMS による SICI にて, その有用性を評価している²⁴⁾。この既報告通り, SICI が ALS における UMN 障害の早期からの指標になれば非常に画期的であるものの問題点もある。最も大きな問題は, 単一のグループからしか報告されておらず, 追試がないことである。その理由に, 著者らが用いた「TT 法」はその測定アルゴリズムの概要はわかっているが詳細に公開されていないことが挙げられる。すなわち「TT 法」は基本的な測定アルゴリズムの検証が不可能であるという問題がある。またいずれの SICI の評価方法でも日内変動, 日間変動が十分検討されていないという問題がある。

本研究の構成

本研究では、TMS を用いて ALS の UMN 障害を客観的に高い精度で評価する手法の開発を目指した。当院当科では 30 年近くにわたり TMS の研究を行っており、ALS を含む各種神経変性疾患患者の病態評価に、spTMS により評価できる CMCT 測定を援用してきた。この経験を踏まえ、まず第一章では、ALS 同様 UMN 障害を呈する神経変性疾患である多系統萎縮症（multiple system atrophy, MSA）との比較を通じて、spTMS による CMCT が「UMN 障害の存在診断」として役立つツールかどうかを後ろ向き研究により検討した。第二章においては、比較的新たな手法である閾値探索（TH）法を用いた ppTMS における SICI 測定が ALS 患者における UMN 障害検出に有用であるか検討する前段階として、この TH 法による TMS の各種パラメータが健常成人において再現性があるかを確認した。今回、TH 法を採用した理由は、TT 法は前述の通りアルゴリズムの詳細は不明であるのに対し、TH 法の基本アルゴリズムは数式として表現され公表されており²⁷⁾、手法の再現性が担保されている点で、より科学的かつ透明性が高いと考えたためである。さらに TH 法はこれまでもっぱら spTMS で用いられており、ppTMS における SICI の検討は新規性が高いと考えた。次いで、第三章では、同手法を ALS の患者に応用し、臨床現場での有用であるか検証することを目的とした。最後に、神経変性が進んだために、

そもそも spTMS により MEP が得られない症例においても検査を行えるような手法を開発すべく、新規二発刺激法を試みた (Figure 3)。以上、本研究では ALS 患者における UMN 障害の客観的な指標の探索を行った。

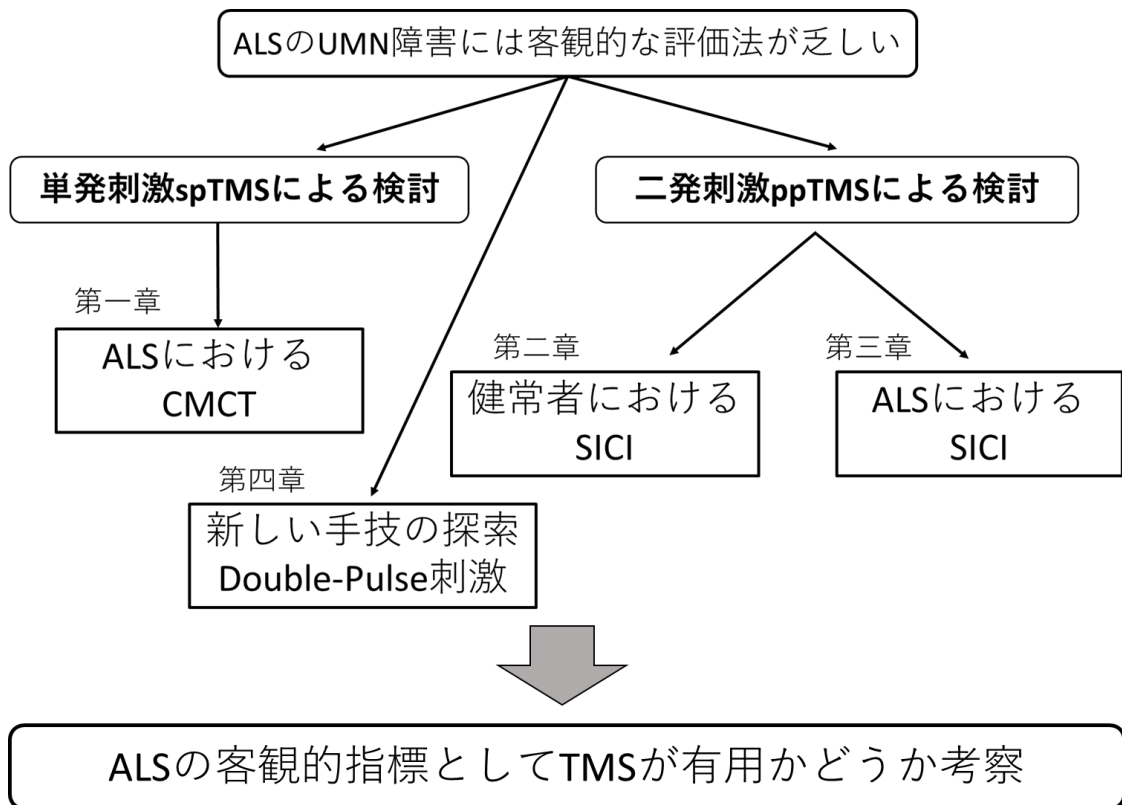


Figure 3 本研究の構成

SICI: short-interval intracortical inhibition,

SICF: short-interval intracortical facilitation, ICF: intracortical facilitation

第一章 上位運動ニューロン徴候と中枢運動伝導時間の異常

1) 序論

経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS) による測定指標の一つに中枢運動伝導時間 (central motor conduction time, CMCT) がある。CMCT は、大脳皮質刺激で得られた運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) 潜時と、脊髄神経根を刺激して得られた MEP 潜時、もしくは F 波から計算し得られた末梢神経全長における潜時との差で表される¹⁹⁾。CMCT の延長は、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) などの運動神経疾患、脊髄症などで認められ、皮質脊髄路の障害を反映するものと考えられている²⁸⁾。

ALS において CMCT が延長するとの報告はあるものの、臨床所見との対比や診断能に着目したものは少ない。本章では、CMCT の延長や導出不能といった異常が「上位運動ニューロン (upper motor neuron, UMN) 障害の存在診断」における指標となり得るかどうかを調べるために、臨床的な UMN 障害 (UMN 徴候) と CMCT 異常との関連性を明らかにすることとした。そのために神経変性疾患の中で UMN 障害を呈する代表的な疾患で経過が類似するものとして、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) を疾患対照として選定した。

2) 方法

対象：

ALS は 2015 年から 2019 年までに, MSA は 2009 年から 2018 年までに当院に入院し精査された患者を後方視的に検討した. 複数回入院歴のある患者は初回入院時の所見を採用した. 外来でのみ CMCT を施行されている患者は, CMCT 測定日に一番近い入院時の所見を採用した. ALS の診断には改訂版 El Escorial 基準 (revised El Escorial criteria : rEEC)¹⁰⁾を使用し, CMCT 測定時に possible 以上を満たした症例と, 加えて, CMCT 測定時には possible を満たさないものの, その後の経過で possible 以上を満たした症例を選択した. MSA は Gilman らが提唱した診断基準²⁹⁾を用い, possible もしくは probable に該当する MSA-P (パーキンソニズム主体の MSA) と MSA-C (小脳症状主体の MSA) を対象とした. Control として, 東京大学医学部における倫理委員会の承認を得た方法に基づき (受付番号: 11936-(2)) 同意を得られた健常人に加え, 当科入院・受診歴があり, UMN に器質的な異常がなく, CMCT を測定した患者の診療情報を用いた.

患者の診療情報の使用については「神経・筋疾患の診断, 治療に関する後ろ向き観察研究」(<https://www.utokyo-neurology.org/retrospective.html>)として東京大学医学部における倫理委員会の承認を得ており, 患者には診療情報の使用を拒否する

権利があることを周知させたうえで後ろ向き観察研究を行った。

臨床的評価項目：

入院時年齢，身長，発症から CMCT 測定までの期間，Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS), Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) part 3, modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index (BI), 神経学的所見を使用した。UMN 徴候は，腱反射・Hoffmann 反射・Babinski 反射に基づき評価し，左右それぞれ 1 肢として計測した。上肢腱反射は腕橈骨筋腱反射 (brachioradial tendon reflex, BrTR), 上腕二頭筋腱反射 (biceps tendon reflex, BTR), 上腕三頭筋腱反射 (triceps tendon reflex, TTR) を使用，下肢腱反射は膝蓋腱反射 (patellar tendon reflex, PTR) とアキレス腱反射 (Achilles tendon reflex, ATR) を使用した。各腱反射の反応は亢進，正常，低下/無反応の三つに分類した。Hoffmann 反射の反応は陽性/陰性の二つに分類した。Babinski 反射の反応は，母趾の背屈があれば extensor, 底屈があれば flexor, 無反応もしくは曖昧と判断された場合は indifferent/equivocal とし，extensor のみを Babinski 反射陽性と判断した。また，既報告をもとに，上下肢の「UMN score」を定義した³⁰⁾。上肢においては BrTR 亢進・BTR 亢進・TTR 亢進・Hoffmann 反射陽性を各々 1 点とした合計点 (最大 4 点)，下肢においては PTR 亢進・ATR 亢進・Babinski 反射陽性 (母趾

extensor) を各々1点とした合計点 (最大3点) を UMN score とした。これに基づき, 上下肢とも, UMN score 0 である肢を「UMN 徴候陰性」と定義した。さらに, 上肢においては UMN score 3 または 4 を, 下肢においては UMN score 2 または 3 をそれぞれ「UMN 徴候高度」と定めた。これ以外, すなわち上肢 UMN score が 1 または 2, 下肢 UMN score が 1 のものは「UMN 徴候軽度」と定義した (Table 1)。

上腕二頭筋腱反射	亢進	1	UMN score	重症度分類
	正常・低下・消失	0		
上腕三頭筋腱反射	亢進	1	0	陰性群
	正常・低下・消失	0	1	軽度群
腕橈骨筋腱反射	亢進	1	2	高度群
	正常・低下・消失	0	3	
Hoffmann反射	陽性	1	4	
	陰性	0		

膝蓋腱反射	亢進	1	UMN score	重症度分類
	正常・低下・消失	0		
アキレス腱反射	亢進	1	0	陰性群
	正常・低下・消失	0	1	軽度群
Babinski反射	陽性	1	2	高度群
	陰性	0	3	

Table 1 上肢・下肢のスコアと重症度分類

UMN: upper motor neuron

Central Motor Conduction Time (CMCT) :

上肢の第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous, FDI), 下肢の前脛骨筋 (tibialis anterior, TA) を被験筋として使用し, 表面筋電図を記録した。記録には Ag/AgCl

ディスプレイダブル電極（径 9mm）を用い, belly-tendon 法に倣い, それぞれの筋腹に関電極を, FDI では第二指中手指節関節に不関電極を, TA は脛骨前面遠位端に不関電極を設置した. 頸部神経根は C7 レベル, 腰部神経根は L5 レベルに円形コイルを設置し, 被験筋に随意収縮のない状態で刺激し, 末梢神経刺激の潜時を導出した⁵⁾. 神経根刺激で得られた MEP 波形の立ち上がりが陽性波となった場合は, 関電極が筋腹からずれている可能性があることから, 神経根刺激で得られる MEP が陰性-陽性波となるように関電極の位置を調整した.

既報告²⁰⁾に則り, 最短潜時を得るために皮質 MEP 測定の際には被験筋を軽く収縮させた状態にし, 上肢の皮質刺激は円形コイルを, 下肢はダブルコーンコイルを使用した. 筋電図上で, 背景の随意収縮との区別を visual inspection で判断し, その電位変化の最短潜時を MEP とした. 潜時の再現性を担保するために, 5 回以上の MEP を用いた³¹⁾. CMCT は皮質刺激における潜時と神経根刺激における潜時の差として算出した (Figure 1). FDI の CMCT を $CMCT_{FDI}$, TA の CMCT を $CMCT_{TA}$ とした. 被験筋を収縮させた状態で, 刺激装置の最大出力で複数回刺激しても安定した潜時を有する MEP が導出できない場合を, 導出不能とした. $CMCT_{FDI}$ は 7.9 ms 以上を延長³²⁾, $CMCT_{TA}$ は 17.0 ms 以上を延長と評価した³³⁾. 延長と導出不能を合わせて「異常」と評価した.

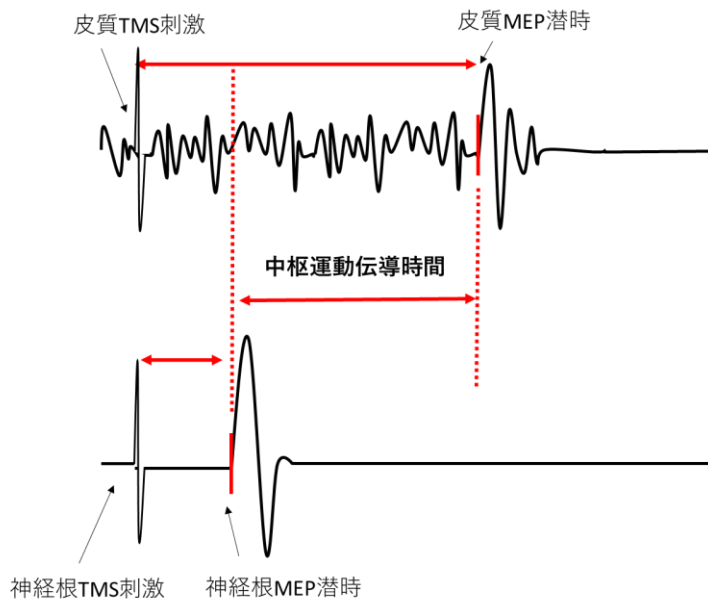


Figure 1 中枢運動伝導時間 (CMCT) の概略図

$$\text{CMCT} = (\text{皮質刺激における MEP 潜時}) - (\text{神経根刺激における MEP 潜時})$$

解析：

両疾患とも左右肢それぞれを1肢として扱った. ALS と MSA の身長や年齢, mRS, BI, CMCT 値は独立したサンプルの t -検定を行い, 両疾患における上肢臨床徴候, 上肢 UMN 徴候の重症度分類, 下肢臨床徴候, 下肢 UMN 徴候の重症度分類, CMCT_{FDI} , CMCT_{TA} の反応, UMN 徴候の有無と CMCT の結果は, chi-square-test を使用し比較した. 両疾患における CMCT_{FDI} , CMCT_{TA} の実測値は, 疾患, UMN 徴候重症度分類の両者を被験者間因子とし two-way analysis of variance (ANOVA) を用いて比較を行った. また各疾患別に CMCT_{FDI} , CMCT_{TA} の実測値を, UMN 徴候の重症度分類別に one-way ANOVA を用いて比較を行った. ANOVA で有意差を認

めた場合, *post hoc* 解析として, Bonferroni 法による多重比較の補正を行った *t*-検定を施行した. 両疾患における導出不能症例の比較は chi-square-test を使用した. すべての解析において有意水準は 0.05 とした.

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部における倫理委員会の承認（受付番号 2339-(4)）に基づいて行われた.

3) 結果

ALS 61 名（男性 35 名, 女性 26 名）, MSA 61 名（男性 40 名, 女性 21 名）が対象となった. それぞれの臨床像, 臨床所見を Table 2 に記載した. ALS 患者は definite 11 人, probable 19 人, possible 21 人, 10 名は CMCT 測定時に possible 未満であった. MSA 患者は probable 26 人, possible 35 人であった. ALS 患者群は MSA 患者群と比較し年齢が高かったが ($p < 0.001$), 身長 ($p = 0.07$), mRS ($p = 0.37$), BI ($p = 0.70$) には有意差を認めなかった (Table 2). Control として上肢の CMCT は健常人 14 肢, 機能性神経障害 (functional neurological disorder, FND) 14 肢, 感覚神経優位の末梢神経障害もしくは神経伝導検査で異常を呈さない末梢神経障害疑い症例 8 肢の計 36 肢を用いた. 下肢の CMCT は健常人 4 肢, FND 14 肢, 感覚神経優位の末梢神経障害 4 肢, 神経伝導検査で異常を呈さない末梢神経障害疑い症例 1 肢の計 23 肢を Control に用いた. ALS 患者は検査施行時, 13 名の患者がリルゾー

ルを内服していた。

Clinical profiles	ALS patients (n = 61)	MSA patients (n = 61)	p Value
Age at assessment (year)	68.9 ± 7.2 (49-85)	65.8 ± 9.2 (41-84)	p < 0.001
Gender (male : female)	35 : 26	40 : 21	
Body Height (cm)	160.5 ± 8.4	164.6 ± 8.4	p = 0.07
Disease duration (year)	1.6 ± 1.6 (0-8)	2.5 ± 1.3 (1-11)	
Modified Rankin Scale	3.0 ± 0.9	3.1 ± 1.0	p = 0.37
Barthel index	76.4 ± 24 (0-100)	78.1 ± 21 (5-100)	p = 0.70

	ALS (n=61)		MSA (n=61)
onset site	bulbar 15 upper extremity 30 lower extremity 16	clinical features	MSA-C 45 MSA-P 16
rEEC	definite 11 probable 19 possible 21 10名はpossible未満	Gilman criteria	probable 26 possible 35

Table 2 ALS 患者と MSA 患者の clinical features

年齢, 罹病期間, Barthel index における () 内は (最小-最大) を表す.

A) 臨床徴候

A-1) 上肢の臨床徴候

BrTR・BTR・TTR の反応性はすべて両疾患で有意差を示し、ALS で低下～消失が多いと考えられた ($p < 0.001$, chi-square-test, Figure 2). Hoffmann 反射の結果は両疾患群において有意差を認めなかった ($p = 0.13$, chi-square-test, Figure 2).

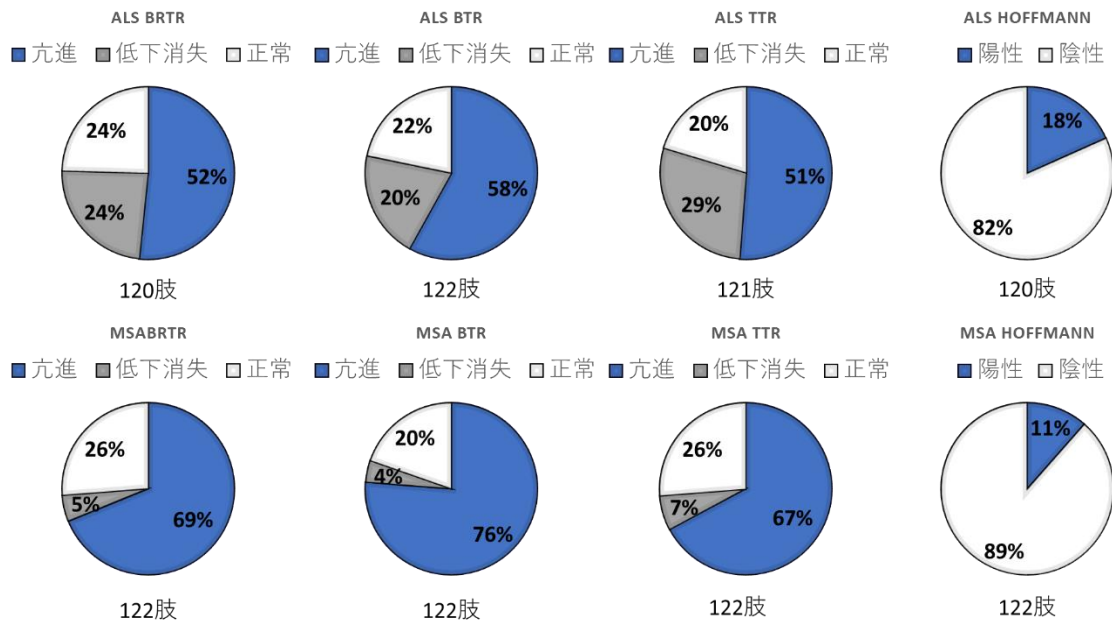


Figure 2 上肢の UMN 徴候

BrTR: Brachioradial tendon reflex, BTR: Biceps tendon reflex, TTR: Triceps tendon reflex.

Hoffmann R: Hofmann reflex.

A-2) 下肢の臨床徴候

PTR では ALS で低下～消失がやや多かったが、両群で有意差を認めなかった ($p = 0.06$, chi-square-test). ATR の反応性も両群で有意差を認めなかった ($p = 0.51$, chi-square-test, Figure 3). Babinski 反射の結果も同様であった ($p = 0.90$, chi-square-test, Figure 3).

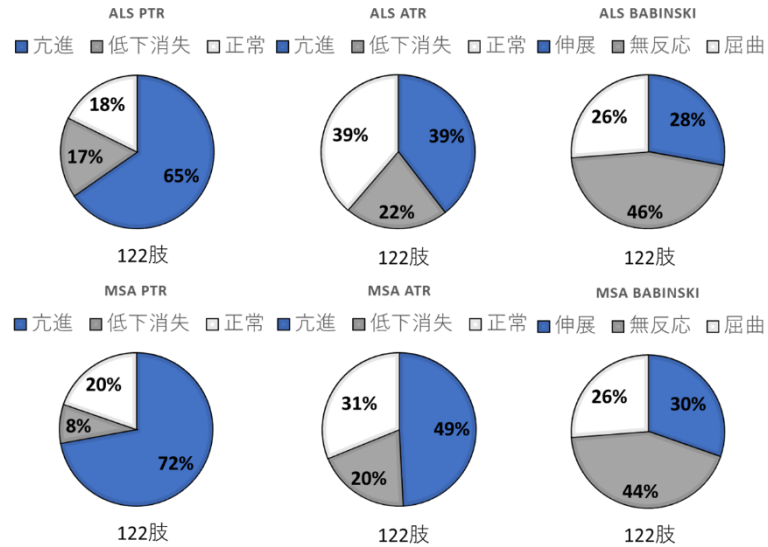


Figure 3 下肢の UMN 徴候

PTR: Patellar tendon reflex, ATR: Achilles tendon reflex. Babinski R: Babinski response

B) UMN 障害

B-1) 上肢 UMN 障害

ALS, MSA における上肢の UMN score と UMN 障害重症度を Table 3, Figure 4 に記載した。上肢における UMN 障害は, ALS の 52%で陽性 (48%で陰性), MSA の 61%で陽性 (39%で陰性) であった。両疾患における上肢 UMN 障害重症度分類には有意差を認めなかった($p = 0.28$, chi-square-test)。

UMN score	ALS	MSA
0	59 (48%)	47 (39%)
1	9 (7%)	14 (11%)
2	14 (11%)	16 (13%)
3	26 (21%)	39 (32%)
4	14 (11%)	6 (5%)

Table 3 ALS と MSA における
上肢 UMN score
数字は肢数

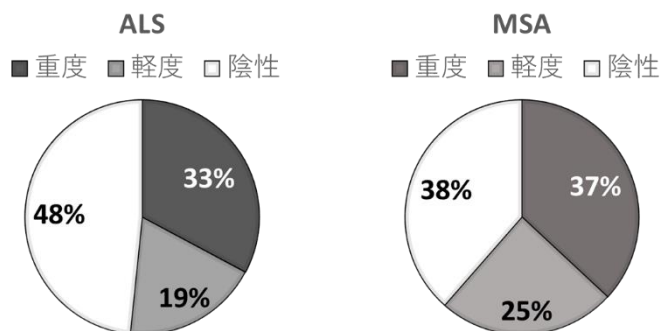


Figure 4 ALS と MSA における上肢 UMN 重症度
分類

B-2) 下肢 UMN 障害

ALS, MSA における下肢の UMN score と UMN 障害重症度を Table 4, Figure 5 に記載した。下肢における UMN 障害は, ALS の 64%で陽性 (36%で陰性), MSA の 70%で陽性 (30%で陰性) であった。両群における下肢 UMN 障害重症度分類には有意差を認めなかった ($p = 0.42$, chi-square-test)。

UMN score	ALS	MSA
0	44 (36%)	36 (30%)
1	31 (25%)	39 (32%)
2	27 (22%)	39 (32%)
3	20 (16%)	8 (7%)

Table 4 ALS と MSA における
下肢 UMN score
数字は肢数

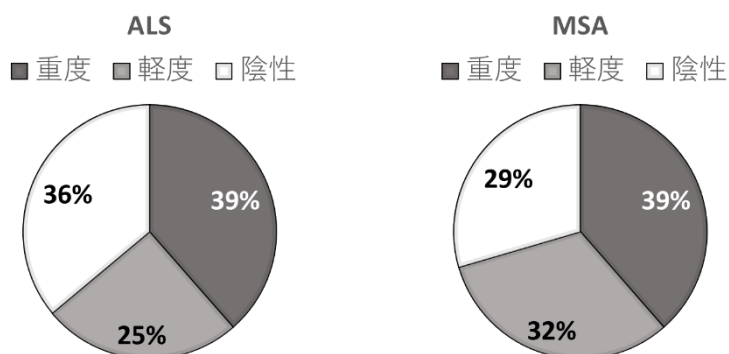


Figure 5 ALS と MSA における下肢 UMN score 重症度分類

C) TMS

C-1)上肢の TMS

MSA と比較し ALS は有意に CMCT 延長と導出不能が多かった ($p < 0.001$, chi-square-test, Figure 5A).

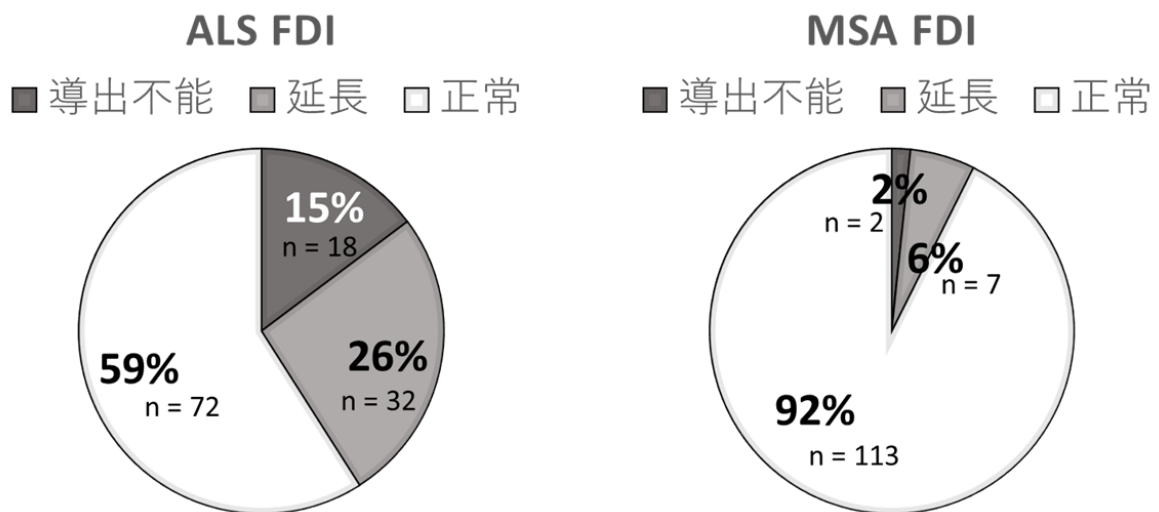


Figure 5A Result of CMCT_{FDI} in groups of ALS and MSA

ALS, MSA 患者の中で上肢の UMN 徴候重度群で, 罹病期間はそれぞれ 1 年と 3 年となる患者の波形を載せる (Figure 5B).

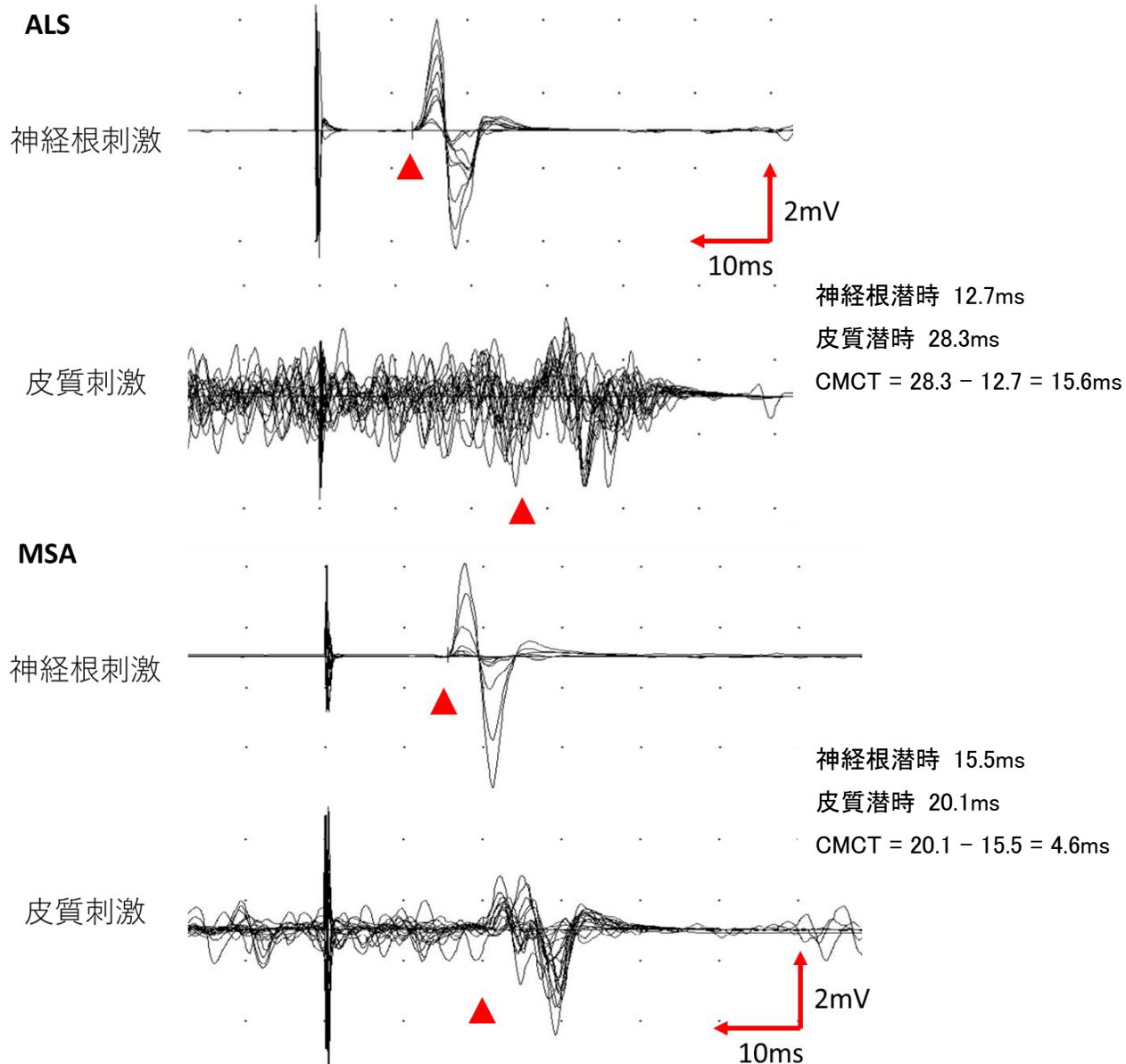


Figure 5B FDI を被験筋とした MEP 波形
上段が ALS 患者, 下段が MSA 患者

C-2) 下肢の TMS

上肢同様, MSA と比較し ALS で CMCT 延長と導出不能が多い結果であった ($p < 0.001$, chi-square-test, Figure 5C).

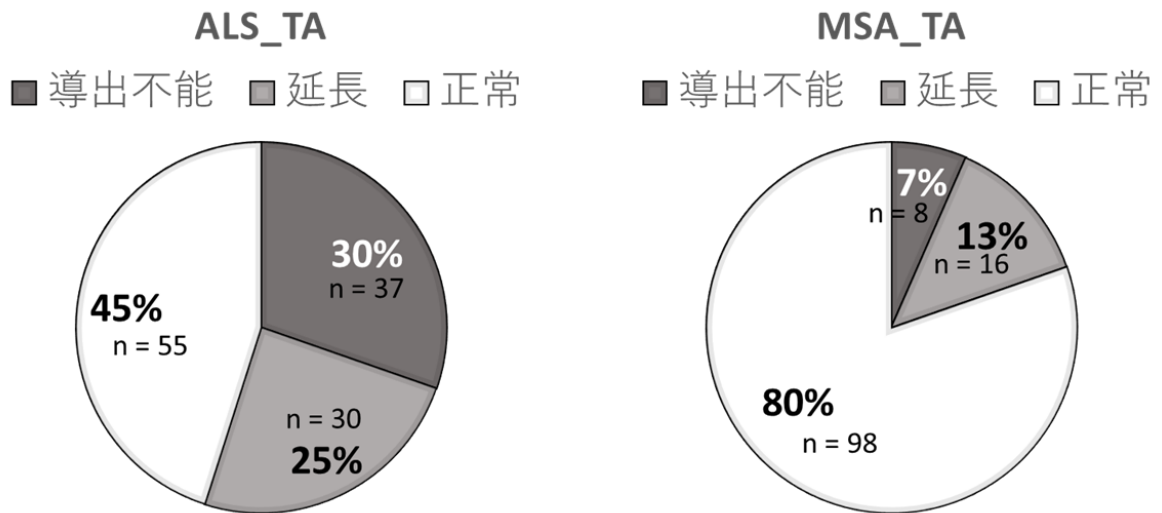


Figure 5C Result of CMCT_{TA} in groups of ALS and MSA

上肢で波形を載せた ALS 患者は下肢 UMN 徴候陰性群で, 一方 MSA 患者は下肢も同様に UMN 徴候重症群であった. 両患者の下肢 CMCT 波形も載せる (Figure 5D).

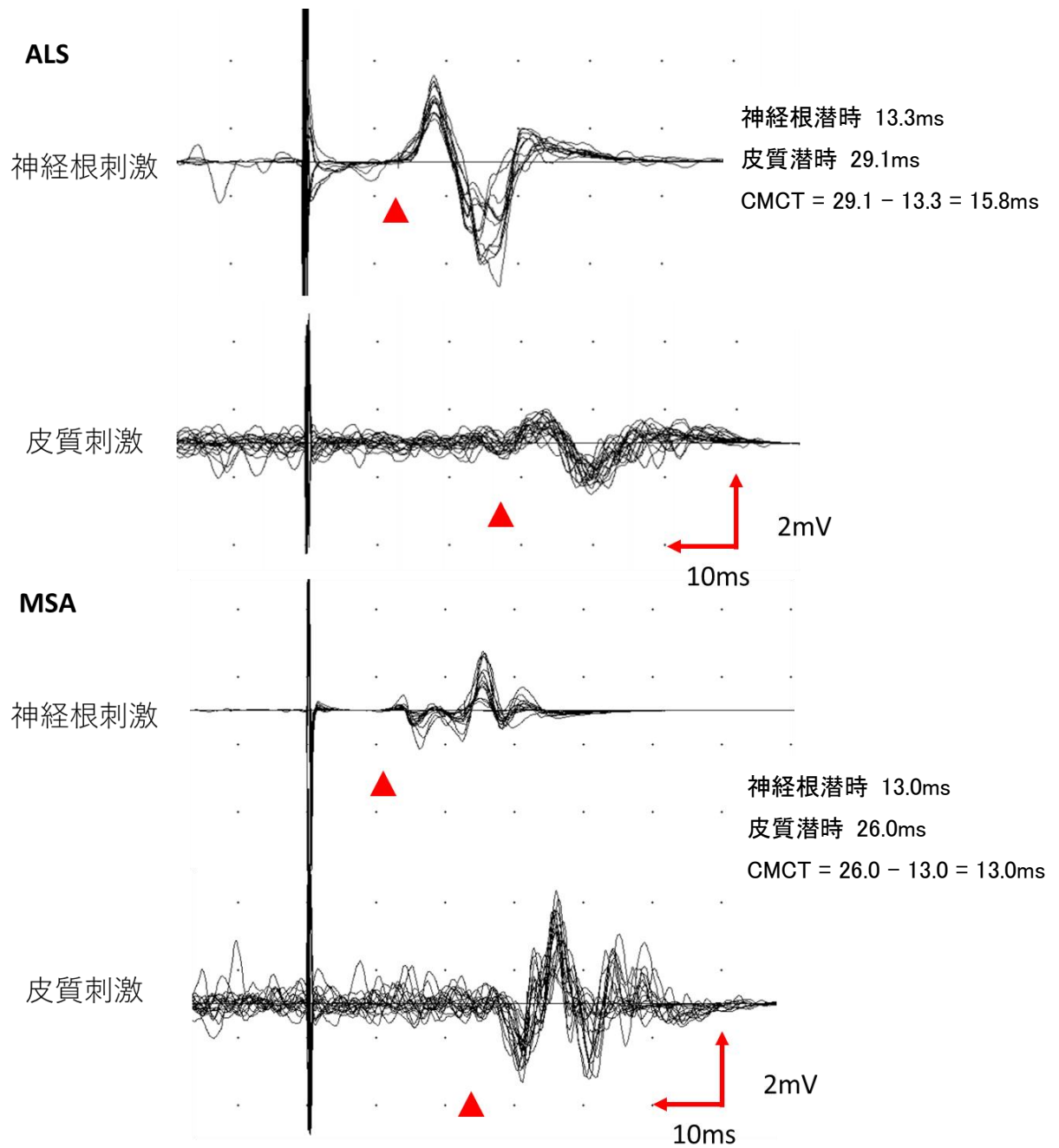


Figure 5D TA を被験筋とした MEP 波形
上段が ALS 患者, 下段が MSA 患者

C-3) CMCT 値

ALS 群における $CMCT_{FDI}$ は 7.8 ± 3.5 ms (平均 \pm 標準偏差, 以下同様), MSA 群では 6.2 ± 1.0 ms, Control 群では 6.3 ± 0.9 ms で, ALS 群と MSA 群, 及び ALS と Control 群の間で有意差を認めた (それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.004$, one-way ANOVA, Figure 6A). 一方で MSA 群と Control 群の $CMCT_{FDI}$ には有意差は認めなかった ($p = 1.000$, one-way ANOVA).

ALS 群における $CMCT_{TA}$ は平均 16.5 ± 2.9 ms, MSA 群では平均 14.8 ± 2.1 ms, Control 群では 13.8 ± 1.5 ms で, ALS 群と MSA 群, 及び ALS 群と Control 群の間で有意差を認めた (それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.001$, one-way ANOVA, Figure 6B). 一方で MSA 群と control 群の $CMCT_{TA}$ には有意差を認めなかった ($p = 0.196$, one-way ANOVA).

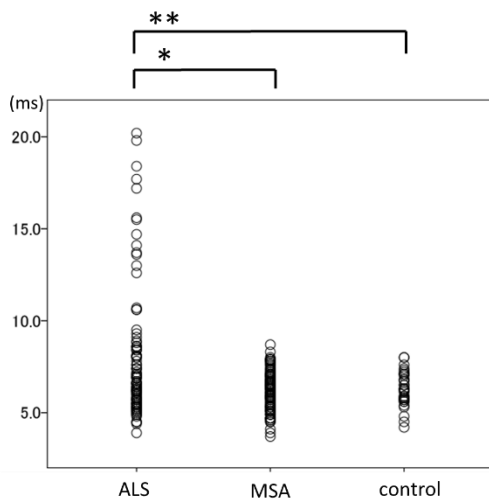


Figure 6A Result of $CMCT_{FDI}$ in groups of ALS and MSA

* : $p < 0.001$
** : $p = 0.004$

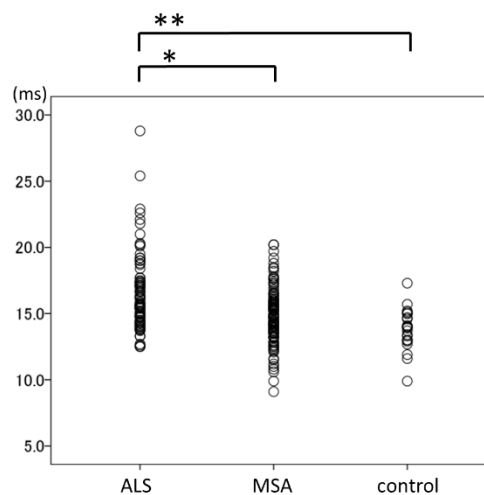


Figure 6B Result of $CMCT_{TA}$ in groups of ALS and MSA

* : $p < 0.001$
** : $p < 0.001$

ALSにおいて、リルゾール内服している肢の $CMCT_{FDI}$ は $7.6 \pm 3.4ms$ (21肢)、内服のない肢は $7.6 \pm 3.7ms$ (85肢) で、内服の有無では $CMCT_{FDI}$ に有意差を認めなかった ($p = 0.99$, t -test). 加えてリルゾール内服している肢の $CMCT_{TA}$ は $16.8 \pm 3.8ms$ (20肢)、内服のない肢は $16.4 \pm 2.6ms$ (65肢) で、内服の有無では $CMCT_{TA}$ に有意差を認めなかった ($p = 0.66$, t -test)

D) 臨床徴候と TMS の関係

D-1) 上肢 UMN 徴候と $CMCT_{FDI}$

ALS では UMN 徴候がなくても $CMCT$ が導出不能あるいは延長する例が 22% (27肢) 認められたが、MSA ではそのような症例は 1% (1肢) にすぎなかった. ALS・MSA いずれにおいても UMN 徴候と $CMCT$ 異常には有意な関連を認めなかった (ALS $p = 0.23$, MSA $p = 0.08$, chi-square-test, Table 5A・5B).

ALS $CMCT_{FDI}$	UMN徴候あり	UMN徴候なし	$p = 0.23$
CMCT異常 (導出不能)	23 (6)	27 (12)	
正常	41	31	

Table 5A ALS における $CMCT_{FDI}$ の結果と UMN 徴候の関係

()内は導出不能肢数

MSA $CMCT_{FDI}$	UMN徴候あり	UMN徴候なし	$p = 0.08$
CMCT異常 (導出不能)	8 (2)	1 (0)	
正常	67	46	

Table 5B MSA における $CMCT_{FDI}$ の結果と UMN 徴候の関係

()内は導出不能肢数

上肢の UMN 徴候と $CMCT_{FDI}$ の延長との関連性を評価するために、MEP が導出可能であった症例において、 $CMCT_{FDI}$ を目的変数、疾患（ALS, MSA）と重症度分類（陰性、軽度、高度）を被験者間因子として two-way ANOVA により比較した。二要因の間に交互作用は存在せず ($p = 0.12$)、主効果は重症度分類・疾患いずれも有意であった ($p < 0.001$)。

ALS 患者単独での解析では、重度群ほど $CMCT_{FDI}$ が長かった ($p = 0.03$, one-way ANOVA, post hoc 解析で UMN 徴候陰性群と UMN 徴候重度群で $p = 0.03$, Figure 6)。MSA 患者でも、重度群は UMN 徴候陰性群と比較し有意に $CMCT_{FDI}$ が長かった ($p = 0.01$, one-way ANOVA, post hoc 解析で UMN 徴候陰性群と UMN 徴候重度群で $p = 0.02$, Figure 7)。

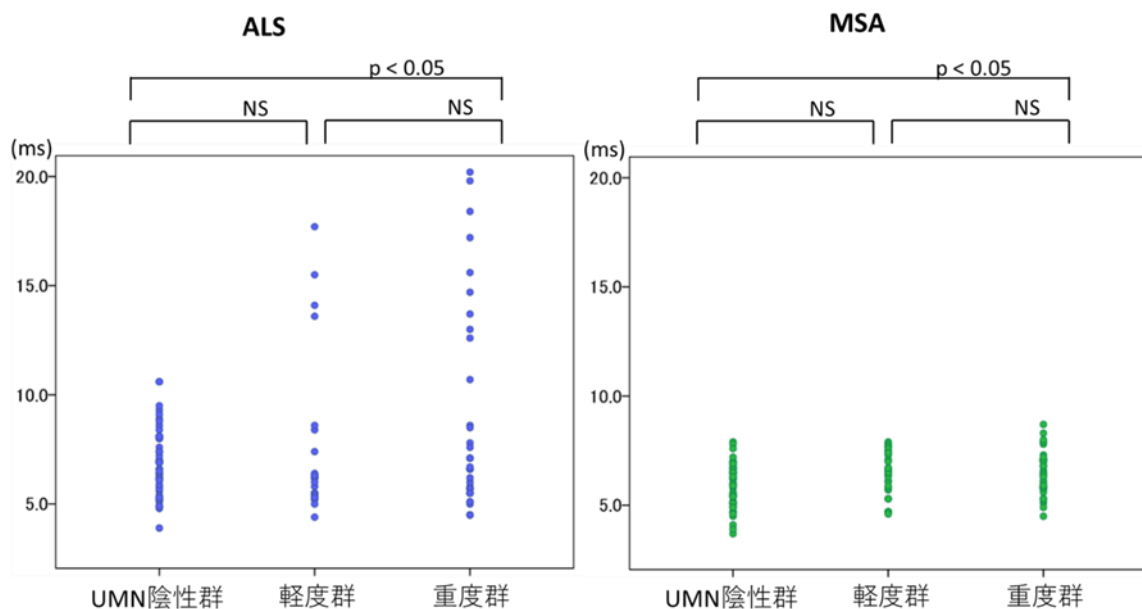


Figure 7 $CMCT_{FDI}$ and severity of UMN impairment in groups

NS: no significant

D-2) 下肢 UMN 徴候と CMCT_{TA}

上肢同様下肢でも, ALS では UMN 徴候がないにもかかわらず CMCT 異常が検出できた症例が 16% (20 肢) 存在した. ALS・MSA いずれにおいても UMN 徴候と CMCT 異常には有意な関連を認めなかった (ALS $p = 0.12$, MSA $p = 0.72$, chi-square-test, Table 6A・6B).

ALS CMCT _{TA}	UMN徴候あり	UMN徴候なし	$p = 0.12$
CMCT異常 (導出不能)	47 (28)	20 (9)	
正常	31	24	

Table 6A ALS における CMCT_{TA} の結果と UMN 徴候の関係

()内は導出不能肢数

MSA CMCT _{TA}	UMN徴候あり	UMN徴候なし	$p = 0.72$
CMCT異常 (導出不能)	16 (7)	8 (1)	
正常	69	29	

Table 6B MSA における CMCT_{TA} の結果と UMN 徴候の関係

()内は導出不能肢数

CMCT_{TA} を, 疾患と重症度を被験者間因子として two-way ANOVA で比較したところ, 重症度と疾患 (ALS 群と MSA 群間) には交互作用が存在し ($p = 0.03$), 重症度でも有意差を認め ($p = 0.03$), 疾患においても有意差を認めた ($p < 0.001$).

ALS 患者単独の解析では、これら三群間での $CMCT_{TA}$ に有意差は認められず、各群間においても有意差を認めなかった。MSA 患者単独の解析においても同様であった (Figure 8)。

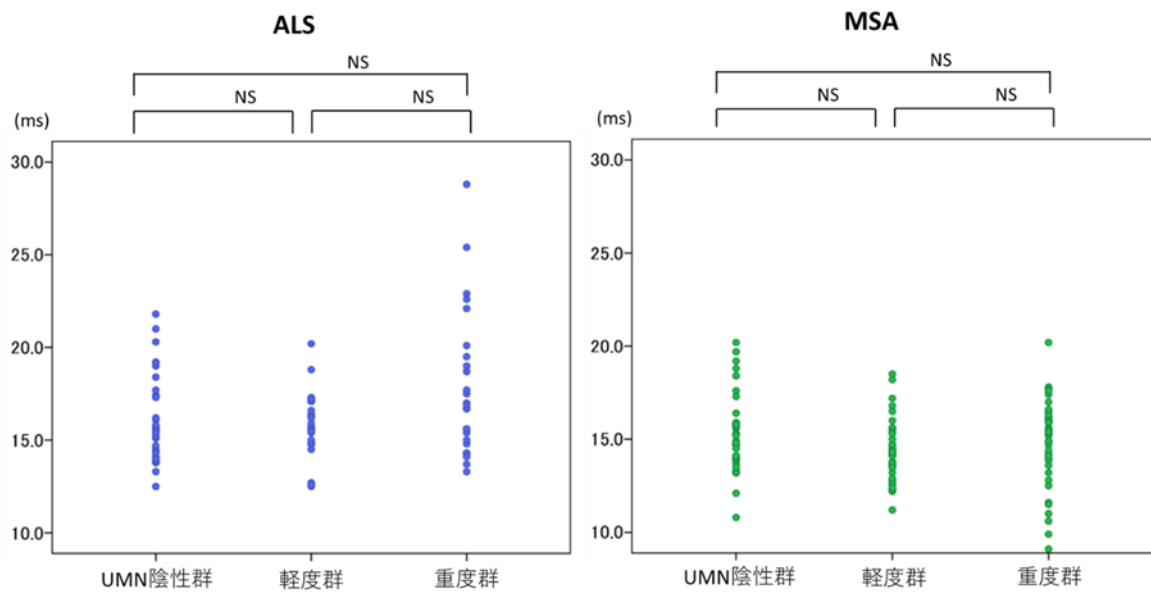


Figure 8 $CMCT_{TA}$ and severity of UMN impairment in groups

NS: no significant

ALS において、UMN 徴候陰性群の中で $CMCT_{TA}$ 延長肢は 10 肢あり、1 肢は検査後転医したため経過を追えなかった。残る 9 肢のうち、4 肢は検査時に下肢の筋萎縮、被験筋の筋力低下、下肢の腱反射の低下のいずれかを認めた。残る 5 肢は 1 から 10 か月後には下肢の腱反射亢進もしくは Babinski 反射が認められるようになった。

D-3) 導出不能症例の臨床徴候

① 上肢

CMCT_{FDI}が計算できなかつた導出不能例の数を, UMN score ごとに Table 7A に示した. ALS 患者において, CMCT_{FDI}が導出できなかつた18肢の内訳は ALS では UMN score が低い症例と高い症例, MSA では UMN score が高い症例のみで導出不能な傾向があり, 有意な差を認めた ($p < 0.05$, chi-square-test, Table 7A).

上肢UMN score	0	1	2	3	4	
ALS (limbs)	12 (2)	0	0	1	5	$p = 0.002$
MSA (limbs)	0	0	0	2	0	

Table 7A ALSとMSAの上肢における導出不能肢

()内は神経根刺激でMEPが導出できなかつた症例数

② 下肢

同様の表を Table 7B に示す. 下肢においては導出不能と UMN score ・ 疾患の間に一定の傾向はみられなかつた ($p = 0.90$, chi-square-test, Table 7B).

下肢UMN score	0	1	2	3	
ALS (limbs)	9 (3)	7	13	8	$p = 0.901$
MSA (limbs)	1 (1)	2 (1)	3 (2)	2	

Table 7B ALSとMSAの下肢における導出不能肢

()内は神経根刺激でMEPが導出できなかつた症例数

4) 考察

本章では CMCT 異常が「UMN 障害の存在診断」における指標となり得るかどうかを調べるために、ALS と MSA を対象にし、UMN 徴候と CMCT 異常の関連性について検討した。以下、結果についてまとめる。

1. **UMN 徴候**： ALS と MSA の両者で群としては概ね同等であった。
2. **CMCT**： ALS は MSA より延長・異常が目立った。
3. **UMN 徴候と CMCT の関連**： ALS ではある一定数の患者(上肢 22%, 下肢 16%)で UMN 徴候がないにもかかわらず CMCT 異常が検出されたが、MSA では同様の患者は少数(上肢 1%, 下肢 7%)であった。また UMN 徴候の有無と CMCT 異常の有無に有意な関連は認めなかったが、導出不能例を除いた CMCT 延長に注目すると、UMN 徴候の程度と一定の関連が見られた。
4. **導出不能例**：特に ALS において上肢 15%、下肢 30%で皮質 MEP が導出不能であった。症例の位置づけ・意義づけも本研究結果を解釈する上で重要と考えられた。

上述の 1 から 4 について文献的報告を踏まえて考察する。

1. UMN 徴候

ALS の診断には UMN 徴候が必須とされるが、初診時には腱反射亢進、痙性、Babinski 徴候をいずれも認めない症例が約 3 割とする報告¹⁸⁾もあり、初期には

UMN 徴候が明確でない症例も多い。ALS における UMN 徴候の陽性率は、Babinski 反射陽性が 28-50%、腱反射亢進が 47-87%と報告³⁴⁻³⁸⁾されており、UMN 徴候は 100%認められるわけではない。ALS は症例毎による進行の速度は様々であり³⁹⁾、罹病期間による比較も一概にはできないが、上述の既報告を踏まえて本研究における UMN 徴候の陽性率（上肢 52%、下肢 64%）はおおむね既報告に沿っていると考えられる。

MSA では UMN 徴候も、小脳症状・パーキンソニズム等の主徴候に加えて、診断に重要な手がかりとなると考えられている^{40,41)}。既報告では MSA 患者の 62.5%で UMN 徴候を認めたとする報告・腱反射亢進と Babinski 徴候が 30-50%の症例で認めたという報告がある^{42,43)}。実際、MSA の診断基準として幅広く使用されている Gilman らの報告²⁹⁾においても、「additional features of possible MSA」の項目に、MSA-P/C とも「Babinski 徴候と腱反射亢進」と記載されており、MSA を示唆する所見の一つと考えられる。本研究における MSA の UMN 徴候の陽性率（上肢 61、下肢 70%）は、既報告と同程度と考えられる。

2. CMCT

CMCT についての既報告では、ALS は概して CMCT の異常が高頻度で見られる一方で、MSA では正常とするもの^{44,45)}・異常であったとするもの^{45,46)}があり必ずし

も一定の傾向が無かった。

ALS における CMCT の既報告を表にまとめる (Table 8A)。まず、報告で測定方法・測定部位が様々なことがわかる。Schriefer ら⁴⁷⁾は平均罹病期間 1.86 年である 22 人の motor neuron disease (MND) 症例において小指外転筋 (abductor digiti minimi, ADM) を被験筋とし、末梢潜時は神経根領域を高電圧電気刺激し CMCT を検討した。上限を 8.3 ms としたところ、14 人 (64%) で異常を呈し、7 人は皮質刺激で導出不能であったと報告している。Mills ら⁴⁸⁾は平均罹病期間 356 日である 65 人の ALS に対し、FDI を被験筋として CMCT を算出している。CMCT 異常は 17%と比較的低率であった。Floyd らの報告²²⁾・Ugawa⁴⁹⁾らの報告では、上肢に比べ下肢で CMCT 延長が見られやすいとされている。これら報告によって上肢 (17%-64%) ・下肢 (50-77%)と CMCT 異常を認める割合のばらつきはあるものの、本研究結果と罹病期間には大きな相違のない ALS 患者において、上肢もしくは下肢に MEP 導出不能を含め CMCT 異常を呈することが報告されている^{22, 47, 48, 49)}。

reference	被験筋	末梢潜時 測定方法	被験者	結果
Schriefer 47)	ADM	高電圧電気刺激	22人	64%で異常 32%は皮質でinexcitable
Mills 48)	FDI	F波	65人	17%で異常
Floyd 22)	ADM	電気刺激	41人	健常人と比較し有意差なし
	TA			コントロールと比較し有意に延長
Ugawa 49)	Del	電気刺激	13人	54%の症例で延長
	Bi			
	ECR thenar			
	Quad TA GC FHB			
				77%の症例で延長

Table 8A ALS における CMCT 既報告まとめ

ADM: abductor digiti minimi, Del: deltoid, Bi: biceps brachii, ECR: extensor carpi radialis, Quad: quadriceps femoris, GC: gastrocnemius, FHB: flexor hallucis brevis

MSA の CMCT に関する既報告には一定の傾向が見出し難い (Table 8B). Eusebio ら⁴⁴⁾ 上肢・Abele ら⁵⁰⁾ は 下肢の筋で CMCT を測定しており, MSA-P も MSA-C も健常人と比較し有意差を認めなかったと報告している. 一方その他の報告では頻度にばらつきはあるが一定の異常を MSA 患者で認めていた. これら既報告間で結果が異なる原因として, 一つはそれぞれの既報告は我々の報告と比較して症例数が少ないことが挙げられる. 本研究は MSA の CMCT を検討したものとしては最大規模であり, 信頼性が高いと考えられる. また MSA では日本人と白人でサブタイプの頻度が異なっており (日本では MSA-C が多いが白人では MSA-P が

多い), 遺伝的背景の違いなどが示唆されている⁵¹⁾. CMCT 異常の程度は MSA-P/C の違いのみでは説明困難ではあるが, 結果が異なる一因として考慮しうる. また, CMCT 測定の手法が関連している可能性もある. Abele ら⁵⁰⁾の報告と Abbruzzese ら⁴⁵⁾の報告を比較すると, 末梢潜時の決定に前者は F 波, 後者は本研究と同様 TMS 神経根刺激を使用している. TMS 神経根刺激では馬尾における伝導時間の延長や前角細胞の興奮性低下における synaptic delay の延長も CMCT 延長をもたらす一因となる⁵²⁾. MSA においてこれらの異常が真の中枢潜時延長に加え生じているというエビデンスはないものの, コントロールよりも CMCT が延長していた一因となりうる.

reference	被験筋	末梢潜時 測定方法	被験者	結果	
Eusebio 44)	FDI	TMS	14人	MSA-P・MSA-CともCMCT異常 なし	
Abele 50)	AH	F波	45人	MSA-P・MCS-CともCMCT延長 なし	ATR亢進39-50%, 痙性7-16%, Babinski徴候15-32%で陽性
Abbruzzese 45)	BB OP	TMS	15人	CMCT延長なし	
	TA			健常コントロールと比較し てCMCTは長い傾向を認める	
Cruz 46)	thenar	F波	24人	約30%がCMCT延長を呈する	
本研究	FDI	TMS	61人	7%で異常	
	TA			20%で異常	

Table 8B MSA における CMCT 既報告まとめ

AH: abductor hallucis brevis, BB: Biceps brachii, OP: opponens pollicis,
ATR: achilles tendon reflex

以上から、ALS においては CMCT 異常を認めやすい反面 MSA では相対的に認めがたいという傾向が既報告から推察され、本研究結果でも MSA は上下肢ともに Control 群と有意差を認めなかったことも、これに合致していた。しかし、1 で述べたように UMN 徴候の頻度は両疾患で同程度であり、UMN 徴候と CMCT 異常の結果に解離が見られた。このことについて以下でさらに考察を深める。

3. UMN 徴候と CMCT の関連

CMCT 延長・導出不能を合わせた CMCT 異常の有無は ALS・MSA いずれにおいても UMN 徴候と有意な関連がなく、ALS では上肢 22%、下肢 16% で UMN 徴候がなく CMCT 異常が認められたが MSA では UMN 徴候なく CMCT 異常を呈した症例は上下肢それぞれ 1%、7% と ALS よりも少なかった。導出不能例を除外した上で CMCT 値と UMN 徴候の重症度との関連を調べたところ、上肢と下肢で異なる結果が得られた。ALS・MSA とともに上肢では UMN 徴候の重症度が高い肢において $CMCT_{FDI}$ が有意に長くなることが認められ、下肢では UMN 徴候の重症度と $CMCT_{TA}$ の長さには関連性を認めなかった。

3-1. UMN 徴候と CMCT の関連性：ALS について

ALS において、CMCT と UMN 徴候の関連性を研究した既報告について、Ugawa ら

49)は上下肢とも CMCT 異常は Babinski 徴候と相関していることを報告している。Civardi ら⁵³⁾は上肢の CMCT 延長は UMN 徴候の有無に因らず、下肢の CMCT 延長は UMN 徴候が認められやすい肢で出現しやすい傾向にはあったが統計学的な有意差はなかったことを報告している。

本研究の結果はこれら既報告とは異なる結果であった。すなわち ALS では UMN 徴候がないにもかかわらず CMCT 異常が認められた症例（上肢 22%, 下肢 16%）が存在し、また ALS において上肢では UMN 徴候の重症度が高い肢において CMCT_{FDI} が有意に長かったが、下肢では UMN 徴候の重症度と CMCT_{TA} の長さには関連性を認めなかった。

既報告と異なる結果であった理由の第一に既報告は比較的少数例での検討であるが、本研究では多数例で検討したことがあげられる。第二の理由として本研究では、CMCT 異常と UMN 徴候の関連性検討を行うため、診断基準¹¹⁾に沿い、頸髄領域もしくは腰仙髄領域の UMN 徴候に分けて、それぞれの領域の UMN 徴候と CMCT を評価し、CMCT の値と UMN 徴候との関連性を評価した点が挙げられる。第三に、ALS においては LMN 障害が進行するために臨床的な UMN 徴候が認められにくくなること⁵⁴⁾があり、それぞれの既報告における「UMN 徴候が認められない」症例の中には「強い LMN 障害のために UMN 徴候が認められなくなっている」症例を含んでいる可能性が挙げられる。さらに言えば、UMN 徴候が認められない肢におい

て CMCT 異常を呈することは、強い LMN 障害によって臨床的に検出できない錐体路異常を反映している可能性がある。Floyd ら²²⁾は、ALS のサブタイプである PMA (progressive muscle atrophy) 患者においても、50%の割合で TA の CMCT 延長を認めたと報告しており、これを支持すると考えられた。

本研究において導出不能例を除くと上肢では UMN 徴候の重症度が高い肢において CMCT_{FDI} が有意に長くなることが認められたが、下肢では UMN 徴候の重症度と CMCT_{TA} の長さには関連性を認めなかった。この結果について、上肢では CMCT 異常が UMN 徴候を反映しているという従来の解釈に矛盾がないが、下肢で関連性がなかったことはこの解釈が適応できない。その理由について、(1)症例数・項目数が少ないこと、(2)強い LMN 障害のために UMN 徴候がマスクされてしまっているため UMN 徴候は見られないものの、病理学的な UMN 障害を CMCT が鋭敏に反映している、(3)臨床的に反映されていない UMN 障害を CMCT が鋭敏に反映しているといった理由が考慮された。(1)下肢は MEP 導出不能肢が多く認められ、CMCT の値で評価できた肢数が上肢よりも少ない。また上肢は腱反射が 3 項目に Hoffmann 反射を合わせて 4 項目が UMN 徴候の評価項目であるのに対し、下肢は腱反射 2 項目と Babinski 反射を合わせて 3 項目である。これに対しては症例数を集めることが今後必要であると考えている。本研究で下肢において、UMN 徴候陰性群のうち、CMCT_{TA} の延長は 10 肢でみられ、そのうち 4 肢は何らかの LMN 障害

が下肢に認められていた。このことから(2)のように、LMN 障害のために診察で UMN 徴候を判断するのが困難な肢において、CMCT の延長が病理学的な錐体路障害を鋭敏に反映していた可能性がある。残る 5 肢は検査施行後 10 か月以内に何らかの下肢領域における UMN 徴候を認めるようになったことから (3)のように、CMCT 延長が臨床に反映される前の障害を鋭敏に反映しているといった可能性もありえると考えた。しかしながら UMN 徴候がないが CMCT 異常を呈する症例が一定数（上肢 22%、下肢 16%）存在したことから、CMCT 異常が UMN 徴候の早期検出に有用である可能性があるものの、当該症例は決して多いとはいえず、早期診断への有用性という意味では限定的であると考えた。

3-2. UMN 徴候と CMCT の関連性：MSA について

一方、MSA においても、ALS と同様に上肢は UMN 徴候と CMCT の値は相関し、下肢においては相関を認めなかった。

MSA には LMN 障害によると思われる「声帯の筋力低下」や「首下がり」は認められる⁴³⁾ものの、四肢において筋力低下を来しやすいといった報告は明らかではなく、ALS のように LMN 障害の合併が及ぼす影響は乏しいと考えられる。MSA では、UMN 障害重度群の CMCT_{TA} に延長症例が少ない傾向にあった。この結果から MSA では UMN 徴候を認めたとしても CMCT_{TA} が延長しない症例が含まれていると考え

られた。この点は MSA の病態機序，特に錐体路変性につき考える上で重要な知見である可能性がある。

3-3. UMN 徴候と CMCT の関連性—他疾患も含めての総合的考察

従来, UMN 徴候も CMCT 異常も主に錐体路障害によって生じると考えられてきたものの, 明確な関連性はいまだ解明されていない。病理学的な錐体路の障害と臨床所見上の UMN 徴候, 神経生理検査としての CMCT の異常の関係は, 本研究の成果も踏まえ Table 9 のようにまとめられると考えた。

錐体路障害	UMN徴候	CMCTの異常	疾患	reference
○	○	○	ALS	47
○	○	✕	MSA	44, 50
○	✕	○	PMA	22
○	✕	✕	Chronic ischemic stroke	55
✕	○	○	Epilepsy Strychnine toxicity	56
✕	○	✕		
✕	✕	○	AE-COPD	57
✕	✕	✕	healthy	

Table 9 UMN 徴候と CMCT の関係

AE-COPD: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

錐体路障害があり,UMN 徴候を認め,CMCT の異常を呈する疾患の代表は ALS である。一方,錐体路障害があり,UMN 徴候を認めるにも関わらず,CMCT の異常を呈しにくい疾患として MSA があることが既報告にて示唆され,本研究でもそれを裏付ける結果となった。さらに既報告では,病理学的には錐体路の障害が認められるにも関わらず,臨床的な UMN 徴候を認めない疾患に ALS の一亜型である PMA が挙げられている。そのほかにも既報告では Table 9 に示したような報告がある。

これら既報告を踏まえると UMN 徴候を起こしている病変と,CMCT の延長を来す病変は必ずしも一致していない可能性があると考えた。本研究で ALS と MSA で臨床的な UMN 徴候に差がないにもかかわらず CMCT 異常が ALS で多かったことは,両疾患の錐体路における病理学的な障害部位の差を CMCT が鋭敏に反映したという仮説を考えた。即ち ALS では 錐体路変性は大径有髄線維に優位に生じ^{34,58)}, MSA では 錐体路変性は小～中径有髄線維主体に生じるとされている^{59,60)}。一方 CMCT は刺激閾値の低い大径有髄線維が主に刺激されると考えられている¹⁹⁾。以上から UMN 徴候は大径・小径に関わらず錐体路の軸索変性により生じるため ALS と MSA では UMN 徴候が同頻度で認められたのに対し,大径有髄線維を主に評価する CMCT における評価では両疾患に差異が生じたと考えた。

4. 導出不能症例

本研究では、ALS では上肢 15%、下肢 30%、MSA では上肢 2%、下肢 7%で皮質 MEP の導出不能であった。上肢における導出不能症例はほぼ ALS に限られており、UMN score 0 (UMN 徴候陰性) と 3-4 (UMN 徴候高度) の症例に多く見られた。MSA では、UMN 徴候が高度であるにもかかわらず導出不能となることは少なかった。一方下肢においては ALS と MSA では有意差なく、UMN 障害によらず導出不能症例が認められた。

既報告では、60 人の ALS 患者において、TA を被験筋とした場合 48.3%、僧帽筋の場合は 36.7%、APB の場合は 16.7%が導出不能となったという報告³⁵⁾がある。この報告では安静時に MEP を誘発している。この場合、MEP 誘発閾値が上昇することが知られているため、真の導出不能であるかどうかについては本章で用いた随意収縮時の MEP 誘発を行う必要がある。すなわち安静時の MEP 導出不能の判定は異常の過大評価となっている可能性がある。我々の研究室の長年の研究においても安静時に MEP が誘発できないことは時折経験される。一方本章で行った随意収縮時の MEP 誘発が不可能であった報告はこれまでになく、我々の経験では随意収縮時の MEP 誘発が不可能であった症例は 1 例のみ経験がある。したがって健常人でも MEP が誘発できない可能性は否定することが困難ではあるが、極めて例外的なケースと考えている。

CMCT 検査において導出不能となる背景には, UMN 障害・LMN 障害の両者の関与がある. UMN 障害が強いと, LMN にシナプスする UMN の密度や UMN の膜興奮性が低下すると UMN の刺激閾値が上昇し²⁴⁾, MEP が導出されづらくなる. ただし導出不能症例の 63%は Awaji 基準で possible に当てはまり, 37%は probable か definite であった⁹⁾とする報告もあり, 一概に UMN 徴候を認めやすいほど導出不能も増えるとは限らない. もう一つの要因として LMN 障害がある. LMN 障害が強すぎると LMN における興奮閾値が上昇しており UMN 障害を欠くにもかかわらず MEP が導出できなくなる.

今回 ALS の上肢において UMN 障害陰性群で導出不能例が多く認められた理由として 3 つの可能性がある. 一つの可能性は強すぎる LMN 障害のために臨床的な UMN 障害がマスクされ UMN 障害陰性と判定された可能性である. この場合, LMN 障害が高度になると神経根刺激でも MEP が誘発されづらくなるはずだが, そのような症例は 2 例にとどまった. これは, 神経根刺激では LMN 細胞体でなく軸索を直接刺激するため, LMN 障害の程度によっては神経根刺激では MEP が導出可能だが皮質刺激では LMN にシナプスする UMN の密度や UMN の膜興奮性が低下すると刺激閾値が上昇するため²⁴⁾, MEP を導出できず今回のような導出不能を呈しうると考えた. ただし, 後ろ向き研究である本研究では LMN 障害の程度を正確に抽出できていないため, 今後の検討が待たれる. 二つ目の可能性は, 上述の通り極めて

まれなケースではあるが健常人でも MEP が導出できないことがあり、病態とは関係なく導出不能例が本研究の対象患者に含まれていた可能性である。しかしこの場合、本研究において ALS と MSA で明らかに ALS のほうが、導出不能例が多かったことや極めてまれなケースであるにもかかわらず導出不能例が多かったことは、説明が困難である。三つ目の可能性としては、UMN 徴候が明らかになる前に CMCT 異常が導出不能という形で検出された可能性がある。

5) 本研究の限界

本研究の限界として、MEP 導出不能な症例が一定の割合で認められ CMCT 値に基づく評価が十分行えなかったことが挙げられる。これには前述のように様々な理由が考えられ、今後の検査法改善が望まれる。本研究の第四章でこの点につき更に検討した。

また、一般に神経変性疾患においては剖検での病理診断が確定診断であるとされるが、今回の研究では臨床所見のみに基づき診断を行った。ALS の治験等においては rEEC で clinically probable-laboratory supported ・ probable ・ definite の症例を臨床的に診断確度が高い症例として組み入れる場合が多い。本研究ではより診断確度の低いとされる possible 症例を含めて検討しており、最終診断が ALS でない可能性は否定できない。しかし、既報告では rEEC における probable と definite のみ

の診断感度は 45%であり, possible を含むと診断感度は 79.6%と上昇し, かつ特異度は possible を含めたとしても 99.5%と高いとされている⁶³⁾. また possible の 60%が経過観察中に probable となったとする報告⁵³⁾もある. 従って, possible を含めたことで, 本研究においては early stage の ALS を含めて検討できた一方で偽陽性の可能性を一定程度排除できていると考えた. MSA は Gilman らの提唱した診断基準における possible・probable を対象としており, この診断基準における possible の診断感度は 41%, 陽性的中率は 95%, probable の診断感度は 18%, 陽性的中率は 100%とする報告⁶²⁾もある. 以上から, ALS・MSA とともに診断精度に留意しつつ多数例を検討できたと考えられる.

また今回の ALS 群と MSA 群では, ALS の方が有意に年齢が高かったが, 年齢が CMCT に与える影響はわずか, もしくはないとされており^{5, 63)}, 今回の結果には大きな影響を与えていないと考えられた.

上肢における CMCT 値は身長による影響をほぼ受けないと一般的に考えられており, 下肢においては身長による影響を受けると捉えられている²⁰⁾. 本研究では ALS 群と比較し MSA 群では有意に身長が高いという結果であるものの, 上下肢 CMCT 値は, ALS 群は MSA 群と比較し有意に長い結果になった. このことから両疾患における身長差は, 今回の結果には大きな影響を与えていないと考えられた.

6) 結語

CMCT 異常が UMN 障害の指標になり得るかどうかを, ALS と MSA において検討した. ALS においては, 臨床的に UMN 徴候を評価できない症例で CMCT 異常があれば, 特に上肢において UMN 障害の存在を評価できる, すなわち臨床徴候に反映されない UMN 障害が検出できる可能性があるもののそのような症例は多くはなかった (上肢 22%, 下肢 16%). したがって CMCT 異常が新たな診断指標となり得る可能性はあるものの有用性は限定的と考えた. また MEP 導出不良のため十分な検査ができない症例も一定数存在 (上肢 15%, 下肢 30%) し, 検査手法の改善が望まれる. MSA においては臨床的な UMN 徴候を ALS と同等の頻度で認めたにもかかわらず CMCT 異常は軽度であった. このような ALS と MSA の CMCT における差異は, 両疾患における錐体路の変性機序の違いを反映する可能性が考えられた.

第二章 健常人における閾値探索法の再現性検討

1) 序論

TMS の二発刺激 (paired-pulse paradigm, ppTMS) のパラメータの一つである短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) が ALS 患者で減少・消失することが報告²⁴⁾され, 特に病初期の診断感度を高める指標になる^{26,64)}と期待された. 本法の感度は 73. 21%, 特異度は 80. 88%とされており, 単発刺激 (single-pulse TMS, spTMS) より高い精度での UMN 障害の評価が ppTMS で行える可能性がある.

SICI は, 一次運動野 (primary motor area, M1) 内の抑制系の細胞群の機能を反映するとされる²¹⁾. 技術的には, 試験刺激 (test stimulation, TS) に運動閾値 (motor threshold, MT) 未満の条件刺激 (conditioning stimulation, CS) を 1 から 6 ms 先行させ運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) を得る. このとき, TS 刺激単独よりも MEP が小さくなり, この MEP 振幅の減少が M1 内の抑制系機能と関連するとされる (Figure 1).

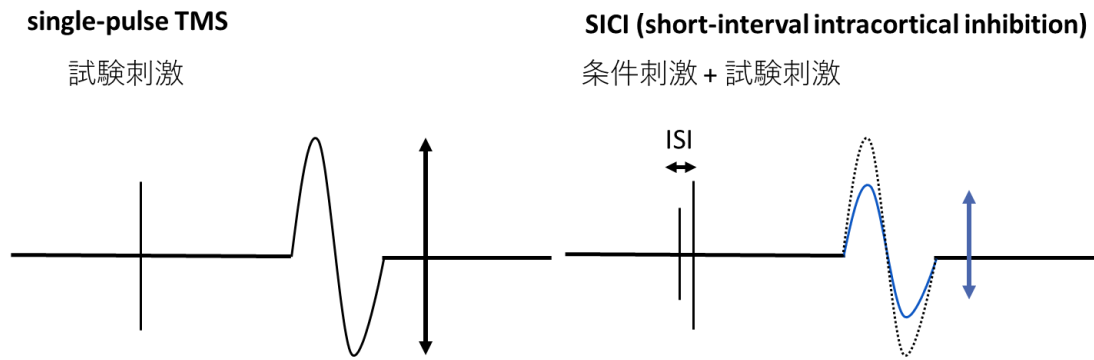


Figure 1 短潜時皮質内抑制 (SICI)のシエーマ

ISI: interstimulus interval (刺激間隔)

縦軸が刺激強度, 横軸が時間

過去の薬理学的実験から, SICI は一次運動野 (primary motor area, M1) 内の GABA_A 作動性ニューロンを介した M1 内回路を反映している²⁰⁾と考えられている. ALS 患者において GABA_A 受容体の mRNA 発現の減少が認められることや, ALS 患者血清における GABA 濃度の異常を認めるといったことから, ALS 患者の皮質や脊髄において GABA_A 受容体の発現が減少していることが推察⁶³⁾されていて, それが SICI に反映される⁶⁴⁾と考えられている.

1. 従来の SICI 算出における問題点

従来, SICI は TS 単独刺激で得られた MEP 振幅と, CS と TS を組み合わせ得られた MEP 振幅の大きさから算出していた. しかし, 生体では皮質や脊髄の神経細胞の興奮性が絶え間なく変化するために, MEP の振幅は一定せず変動する (生理学

的なノイズの混入という)⁶⁵⁾。これを減らすために被験者の姿勢や被験筋の活動性などを一定に保つような努力がなされているが、それでもこの生理学的なノイズを完全になくすことはできない⁶⁶⁾。結果、振幅で算出する SICI はノイズの影響が少なからず入ることが予想され測定値の再現性には限界が生じる^{67, 68, 69)}。再現性を高めるためには刺激施行回数を増やすことが必要となる。一方で閾値は変動が少ないと考えられている⁷⁰⁾ために、再現性の高い結果を得るための刺激施行回数も少なく済む。以上のことから次に述べる閾値推定の手法を活用した SICI 測定法が提唱されている。

2. 運動閾値の推定

SICI における CS 強度を決定する際には、MT を決めることが必要で、これには複数の方法が提唱されている。MT は「運動野を刺激するとき、被験筋に再現性のある最小の MEP を導出する最小の刺激強度」²⁰⁾と定義される。MT の中で、安静時運動閾値(resting motor threshold, RMT) は、被験筋を随意収縮させない安静の状態における MT を指し、慣習的に定義上の最小の MEP とは 0.05 mV 以上とされている⁷¹⁾。

従来使用されている Rossini らの手法 (Rossini method)⁷¹⁾や Mills-Nithi method²¹⁾では、検査者が MT よりも低いと考えた値から開始し、MEP 誘発の有無や振幅によ

り刺激強度を変更させながら、50%の確率で再現性のある 0.05 mV 以上の MEP を得られる刺激強度を求めるものである。Rossini method においては MT を決めるために平均 75 回の施行が必要⁷²⁾ともいわれており、刺激回数が増えるほど、被験者にかかる負担や時間も増える。また刺激強度変更の方法が検査者の主観に左右される場合がある。そのため同じ被験者でも検査者が異なると結果が異なる可能性がある。

一方、threshold tracking (TT) 法や threshold hunting (TH) 法と呼ばれる手法は、少ない刺激回数でより客観的な閾値を推定することを目指した方法である。これらは、あらかじめ初期条件と探索方法を規定し、所定の終了条件に達した時点の刺激強度を MT と定める方法であり、検査者の主観で初期条件を決める従来の方法より、客観性が高いと考えられる。

TT 法の概略：

目標とする MEP の振幅 (target amplitude) を 0.2mV に設定し、閾値より高いと推察される刺激強度 (最大出力の 60%)⁷³⁾から開始し (=初期条件)。得られた MEP の振幅が target amplitude よりも大きい場合は、1%ずつ下げ、振幅が小さい場合は上げていくというように、磁気刺激の出力強度の最小単位で細かく刺激強度を変化させ (=探索方法)、一定回数 (2 回)⁶⁴⁾target amplitude の $0.2\text{mV} \pm 20\%$ すなわち 0.16–0.24 mV の振幅が得られたら終了とする (=終了条件)。ただし TT 法の大

きな問題点は、この測定アルゴリズムの概要はわかっているが詳細に公開されていないことが挙げられる。すなわち「TT 法」は基本的な測定アルゴリズムの検証が不可能であるという問題がある。

TH 法の概略：

初期条件には明確な定めはないが、本研究では、多くの RMT を満たす範囲と思われる、20%から 60%の強度の範囲から、ランダムに刺激強度を選択した（=初期条件）。次の施行の刺激強度が最尤推定にもとづく parameter estimation by sequential testing (PEST) により定まり（=探索方法）、刺激回数は理論値をもとに決定する（=終了条件）。

本研究では TH 法に着目して研究を進めた。以下にその理論的枠組みと有用性を説明する。TH 法に関しては TMS の刺激強度と目標値以上の振幅を有する MEP が生じる確率の関係は S 状曲線で表されることを利用した、n-1 回目までに試みた様々な刺激強度によって MEP が生じたか生じなかったかの履歴をもとに、n 回目の刺激強度を最尤推定・PSET により導き出す方法である。S 状曲線の形状を累積ガウス分布で仮定するなど少数の過程を置くことにより、n-1 回目までの試行結果に対する尤度の計算と最大化アルゴリズムが簡便に記述できる（詳細は「方法」に記載）。Awiszus ら²⁷⁾はこのアルゴリズムを使用したフリープログラムを Web 上に公

開している。この方法は, Rossini method と異なり, 14 から 17 回程度で再現性の高い MT を同定できる⁷⁴⁾とされており, より簡便に MT が同定可能である。

3. 閾値推定を応用した SICI の算出

従来の MEP 振幅を利用した SICI とは異なり, 閾値推定を利用して SICI を評価することもでき, TT 法や TH 法が応用できる。従来の評価方法ではなく MT を利用するメリットとして, MT は振幅に比して変動が少ないとされている⁶⁴⁾ことが挙げられる。具体的には, 一定の目標 MEP 振幅を定め, これを達成するのに TS 単独に必要な刺激強度と CS と TS を合わせたときに必要な刺激強度と比較し, その増減をみることで SICI を測定する。CS+TS の二発刺激で閾値が上昇すれば抑制, 低下すれば促通と判断する。

4. 本研究の目的

TH 法は TT 法よりも客観的な SICI 測定が可能と考えられ, ALS 診断においても有用性が期待できる。しかし TH 法による SICI の再現性, すなわち日内変動や日間変動を多数例で検討した報告は少なく, 日本人における報告はない。そこで, 健常人を対象に TH 法による日内変動・日間変動を評価し ppTMS の各種パラメータの再現性を検討した。また, 今後 ALS 患者に本検査を応用する場合, 被験筋の筋萎縮

が強い、もしくは閾値が高く導出不能となることも起こり得るため、常に右手で検査をできるわけではない。そのような場合を考慮し、右手と左手を同等に扱ってよいものかどうかを確かめるために、左右大脳半球の TH 法による SICI ついても評価することにした。

2) 方法

対象：右利き健常人を対象とし、検査者の知人や、その知人を介した紹介により参加希望者を募った。参加希望者に対して TMS の禁忌⁹⁰⁾に該当しないことを確認したのち、「健常者及び神経疾患患者における、非侵襲的脳刺激法への反応性のばらつきに関する検討」として東京大学医学部倫理委員会により承認を得た観察研究であることの説明を行い、文書による同意を取得した。これらは東京大学医学部倫理委員会の承認を得た方法に基づいている（受付番号：11936-(2)）。利き手スコアは Edinburgh Handedness Inventory (EHI) を用いて算出した。

表面筋電図記録：

第一背側骨間筋 (FDI) より表面筋電図を記録した。記録には Ag/AgCl ディスポーザブル電極 (径 9mm) を用い、筋腹に関電極を、第二指中手指節関節に不関電極を設置した。反応は、増幅器として Neuropack S1 (日本光電, Co. Ltd., 日本) を使用し、記録は 2 - 3000Hz の帯域でフィルタリングをし、10kHz のサンプリング周波数

で記録を行った。実験(1)では右 FDI より，実験(2)では左右 FDI よりそれぞれ記録を行った。

刺激装置：

Magstim200² (Magstim 社) 2 台を Bistim module (Magstim 社)を用いて連結し，8 の字コイル（径 7cm）を使用した。各々の刺激の制御は Signal software (Cambridge Electronic Design 社) により行った。

刺激部位の決定：

コイルは脳内の誘導電流が後方から前方へ向かう向きに，矢状面に対して約 45 度の角度で頭皮上に設置した。国際標準配置法（10-20 法）を用い，Cz 点を決め，右手 FDI を被験筋とする場合は Cz 点から左耳側 4cm の点を中心に，左手 FDI を被験筋とする場合は右耳側 4cm の点を中心に，コイルを前後左右に約 1cm 程度の単位で移動させ，MEP を誘発させた。刺激部位を決める際には，まず 50% 最大出力（maximum stimulator output, MSO）を用い，最も大きな MEP が安定して誘発される部位を探索した。50% MSO で MEP が誘発されない場合は 5% ずつ強度を上げ，安定した MEP が誘発できる強度になった状態で，最も大きな MEP が誘発できる部位を探した。刺激部位を変えても MEP の大きさに変化がほぼない場合はそこから約 3% 強度を下げ，MEP が最も大きく得られる部位を探し，得られた場所を hot spot とし，市販の化粧品（アイライン）で印をつけ，同部位から刺激を行った。試

験施行中は、目視で刺激部位が hot spot にあることを確認しながら刺激を行った。

刺激条件：

求める MEP の振幅 (target amplitude) を 0.05 mV と 0.2 mV に設定し, target amplitude 0.05 mV を達成するために必要な intensity (% MSO) を $RMT_{0.05}$, target amplitude 0.2 mV の場合は $RMT_{0.2}$ と定義した. 各々の決定方法は次項に記載した. ppTMS では $RMT_{0.05}$ の intensity の 70%の強度を CS に設定し, TS の target amplitude は 0.2 mV とした. CS は低すぎても高すぎても抑制効果が減弱するといわれており, $RMT_{0.05}$ の 70-80%²¹⁾がしばしば用いられる.

SICI を評価するために ISI 2, 3, 4 ms の 3 条件を設け, ICF を評価するために ISI 10, 15 ms の 2 条件を設けた. ISI 2ms のときに得られた RMT を RMT_{ISI2} , そのほかの ISI の条件も同様に表記した.

Threshold hunting (TH) 法の詳細：

TH 法では, 最尤推定の手法を用いて MEP 誘発における TMS 刺激閾値を推定する. 各施行とその成否 (target amplitude 以上の MEP が誘発されたか否か) の蓄積に基づき次施行の刺激強度を決定する. 具体的なアルゴリズムを以下に示す.

ある刺激強度 m の TMS を行い target amplitude 以上の MEP が導出される確率を p とする. このとき, p が m に対して累積ガウス分布に従うと仮定すると

$$p(m, t, s) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^m e^{-\frac{(\tau-t)^2}{2s^2}} d\tau$$

と p を表すことができる。

ここでパラメータ t は $p = 0.5$ となる場合の m に等しい, すなわち半分以上の確率で target amplitude 以上の MEP を導出できる最小の刺激強度を表す. これは, 従来定義されている「threshold」⁷⁴⁾に相当する. 一方 s は p を 0.5 から 0.84 まで増加させる場合に必要な刺激強度の増加, つまり“threshold spread”である. 既報告では $s = 0.07m$ が用いられており²⁷⁾, 本研究でもこれに倣った.

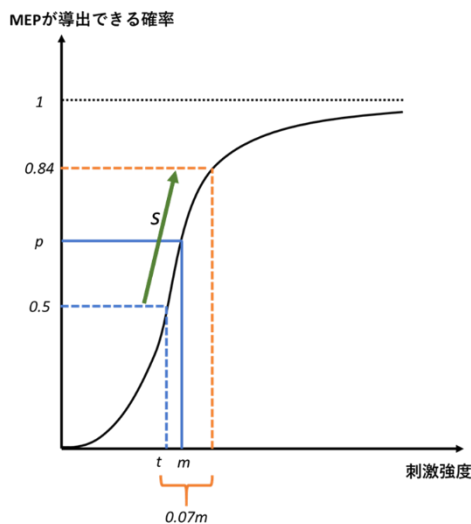


Figure 1 刺激強度と MEP 導出の確率の関係

このような仮定において, m を適切に変化させることで有限の試行回数で t を推定する. ここで, n 回の TMS 刺激を施行したときに, TMS 刺激で target amplitude に達する MEP を j 回導出できたとき, その刺激強度を 1 から順に ms_1, \dots, ms_j と

表す。対して k 回失敗したとき、その刺激強度は 1 から順に $mf_1, \dots, mf_k (j + k = n)$ と表す。

このようなデータが得られる確率は、対数尤度関数 L として以下の様に定義できる：

$$L(t, s) = \sum_{i=1}^j \ln(p(ms_i, t, s)) + \sum_{i=1}^k \ln(1 - p(mf_i, t, s))$$

Levenberg-Marquard アルゴリズムを用いて $-L$ を最小化してゆく（尤度を最大化してゆく）ことにより、求める閾値が得られる。

このように計算によって、刺激強度を決めるのが TH 法である。Signal software にこのアルゴリズムで刺激強度を計算し、出力するようにプログラムした。理論的には $n = 17$ 程度で推定誤差が 5%以内になると想定されるが、実世界での推定精度検討のため本研究では n は 30 回とした。また、1 回目の刺激強度は 20-60%の中からランダムな数値となるように設定した。

筋電図は 0 - 0.2 秒間記録し、0.08 秒のときに TMS 刺激（ppTMS のときは CS）が出力される。記録モニターで 0 - 0.065 秒の範囲に 0.05 mV 以上の振幅を持つ波形が混入すると「安静」ではないと判断し、その施行は自動的に除外されるようにした。また 0.095 秒から 0.120 秒までの間に target amplitude に設定した振幅（0.05 mV ないし 0.2 mV）以上の peak-to-peak の波形があれば「成功」と判断し、それより小さい波形は「失敗」と判断した。各刺激は 5 秒前後のランダムな間隔

で自動的に刺激が出力されるよう設定した。除外された施行を除き、「成功」もしくは「失敗」が合計 30 回となったときに自動的に測定は終了する。

実験デザイン：

本章は 2 つの実験から成り、実験(1)は TH 法を用いた spTMS・ppTMS の再現性を調べた。実験(2)は、実験(1)では右手に限った実験であったものを、左手でも行い、左右差の有無とその日間変動の有無を調べた。

実験(1) 日内変動・日間変動の検討

TH 法を用いて再現性を評価するために二日間に分けて実験を行った。初日(Day 1) 1 回目の RMT 探索を Trial 1 (T1) とし、Trial 1 終了後、最低 5 分間の安静を挟み、同日に Trial 2 (T2) を行った。Day 1 から最低 5 日間後の二日目 (Day 2) に、Day 1 と同様に 2 回の実験を行い、それぞれを Trial 3 (T3) , Trial 4 (T4) とした。各 Trial では、 $RMT_{0.05}$, $RMT_{0.2}$, ISI を 5 条件 (2, 3, 4, 10, 15 ms) 設けた ppTMS を測定した。 $RMT_{0.2}$ と ppTMS の各条件はランダムに測定を行った。SICI があるかどうかは、例えば RMT_{ISI2} が $RMT_{0.2}$ よりも高い場合、抑制がかかった (SICI を認める) と判断し、ICF があるかどうかは、 RMT_{ISI10} が $RMT_{0.2}$ よりも低い場合は促通がかかった (ICF を認める) と判断した。抑制や促通の度合いは、例えば (RMT_{ISI2} -

$RMT_{0.2}) * 100 / RMT_{0.2} (\%)$ で評価し、結果を SICI 2 と表記した。また Day 1 が午前中であった場合は Day 2 も午前中にとするように、測定時刻は可能な限り大きな差がないように設定した。また mean SICI として、SICI 2 から SICI 4 までの平均値を算出した。

日内変動や日間変動は級内相関係数 (intraclass correlation coefficient, ICC) を用いて評価した。

実験 (2) 左右 RMT 比較の検討

TH 法を用いて測定する手法は利き手である右手のみではなく左手でも同様に測定できるかどうかを検討するために、左右の FDI を被験筋とし、Day 1 に右手の $RMT_{0.05}$, $RMT_{0.2}$, ISI を 2, 3, 4, 10, 15ms の 5 条件設けた ppTMS を行い各 RMT_{ISI2} から RMT_{ISI15} を測定、次いで左手を同様に測定した。Day 1 から最低 5 日間経たのちに、Day 2 として、Day 1 と同様に左右で RMT を測定した。

データ解析：

実験(1)における日内変動・日間変動の評価には級内相関係数 (ICC) を用い、ICC 値が 0.61 - 0.80 までを良好、0.81 以上であればほぼ等しい⁹⁾と評価することとした。

実験(2)における左右比較には独立したサンプルの t 検定を用い、有意水準は 0.05 とした。

3) 結果

実験 (1)

各 Trial の全体結果を Table 1, Figure 3 に示した. T1 と T2 は 53 人, T3 は 41 人, T4 は 40 人が参加した. T1 と T2 参加者の年齢は 25.6 ± 10.0 歳, 男性 29 人, 女性 24 人が参加, T3 参加者の年齢は 26.2 ± 10.7 歳, 男性 25 人, 女性 16 人, T4 参加者の年齢は 25.6 ± 10.1 歳, 男性 24 人, 女性 16 人となった. 実験中, 痛みやそのほか有害事象のために実験継続が困難となった参加者はいなかった. EHI score は平均 96.7 ± 7.8 (n=53, 66.7-100) であった.

① 各 Trial における実測値

	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4
Participants (人)	53	53	41	40
Age (y)	25.6 ± 10.0		26.2 ± 10.7	25.6 ± 10.1
Male : Female	29 : 24		25 : 16	24 : 16
BH (cm)	167.3 ± 7.8		167.9 ± 8.0	
RMT _{0.05} (%)	58.0 ± 10.5	60.6 ± 11.3	58.0 ± 10.8	58.4 ± 9.7
RMT _{0.2} (%)	64.6 ± 14.3	65.4 ± 13.8	64.5 ± 14.0	64.4 ± 13.8
RMT of ISI 2 ms	69.3 ± 14.5	72.9 ± 15.6	69.6 ± 16.1	70.7 ± 16.4
RMT of ISI 3 ms	71.4 ± 16.0	74.9 ± 16.1	73.4 ± 17.6	73.1 ± 16.6
RMT of ISI 4 ms	67.6 ± 15.8	68.8 ± 13.3	66.6 ± 15.4	67.8 ± 16.3
RMT of ISI 10 ms	62.6 ± 12.3	63.7 ± 13.3	60.2 ± 11.4	61.7 ± 11.2
RMT of ISI 15 ms	62.9 ± 13.0	64.3 ± 11.8	60.9 ± 9.8	62.0 ± 11.0

Table 1 Trial1 から Trial 4 までの参加人数と年齢, 性別, 身長, 各 RMT の実測値平均

RMT実測値

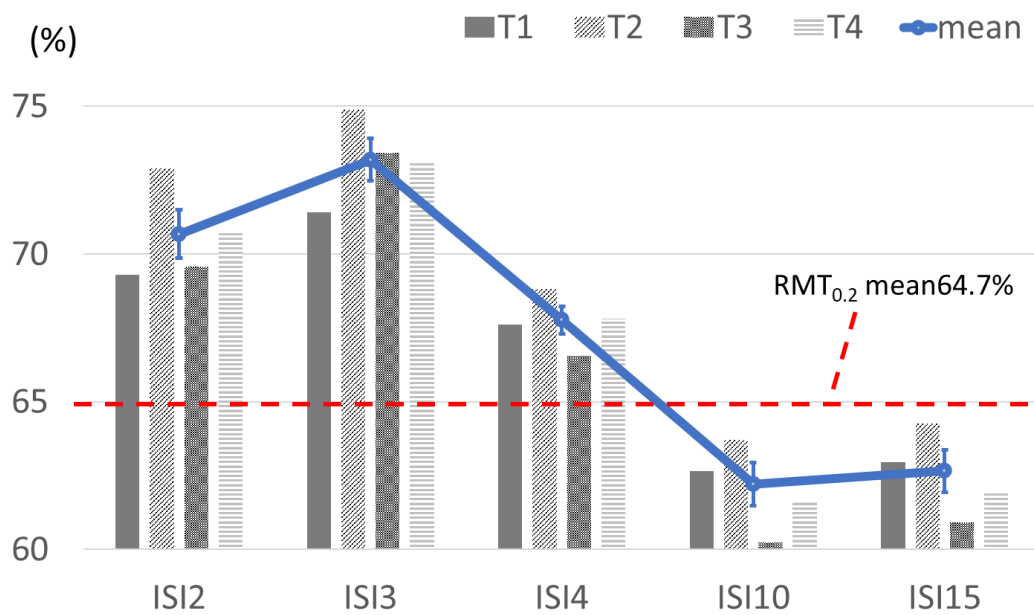


Figure 3 各 ISI における RMT 実測値 (Trial 別に記載)

T1; Trial 1, T2; Trial 2, T3; Trial 3, T4; Trial 4, mean は各 ISI における T1-T4 の平均値
 横軸は各 ISI, 縦軸は RMT(%), 赤点線は T1-T4 における RMT_{0.2} の平均値
 赤線を超える RMT は SICI, 赤線より下がる RMT は ICF と評価
 エラーバーは SE を示す

② RMT 実測値の再現性

	実測値ICC	日内変動		日間変動			
		T1/T2	T3/T4	T1/T3	T1/T4	T2/T3	T2/T4
単発刺激	RMT0.05	0.960	0.887	0.909	0.856	0.888	0.869
	RMT0.2	0.935	0.865	0.788	0.861	0.772	0.904
SICI	ISI 2ms	0.852	0.934	0.815	0.811	0.819	0.853
	ISI 3ms	0.913	0.939	0.838	0.828	0.844	0.772
	ISI 4ms	0.960	0.945	0.820	0.817	0.780	0.820
ICF	ISI 10ms	0.917	0.864	0.668	0.860	0.625	0.804
	ISI 15ms	0.893	0.871	0.749	0.856	0.820	0.823

Table 2 単発刺激・二発刺激における各 Trial 間の ICC

【単発刺激の再現性】

RMT_{0.05} の日内変動に当たる ICC は 0.960, 0.887 であった。日間変動における ICC は 0.856 から 0.909 となった。RMT_{0.2} の日内変動に当たる ICC は 0.935, 0.865 であった。日間変動における ICC は 0.772 から 0.904 となった (Table2)。

【二発刺激の再現性】

RMT_{ISI2} の日内変動に当たる ICC は 0.852, 0.934 で、日間変動の ICC は 0.811 から 0.853 となった。RMT_{ISI3} の日間変動に当たる ICC は、0.913, 0.939 で、日間変動の ICC は 0.772 から 0.844 となった。RMT_{ISI4} の日内変動に当たる ICC は、0.960, 0.945 で、日間変動の ICC は 0.780 から 0.820 となった (Table 2)。

RMT_{ISI10} の日内変動における ICC は、0.917, 0.864, 日間変動の ICC は 0.625 から 0.860 となった. RMT_{ISI15} の日内変動における ICC は、0.893, 0.871, 日間変動の ICC は 0.749 から 0.856 となった (Table 2).

各 Trial 間の RMT 実測値の散布図を Figure 3 に記載した.

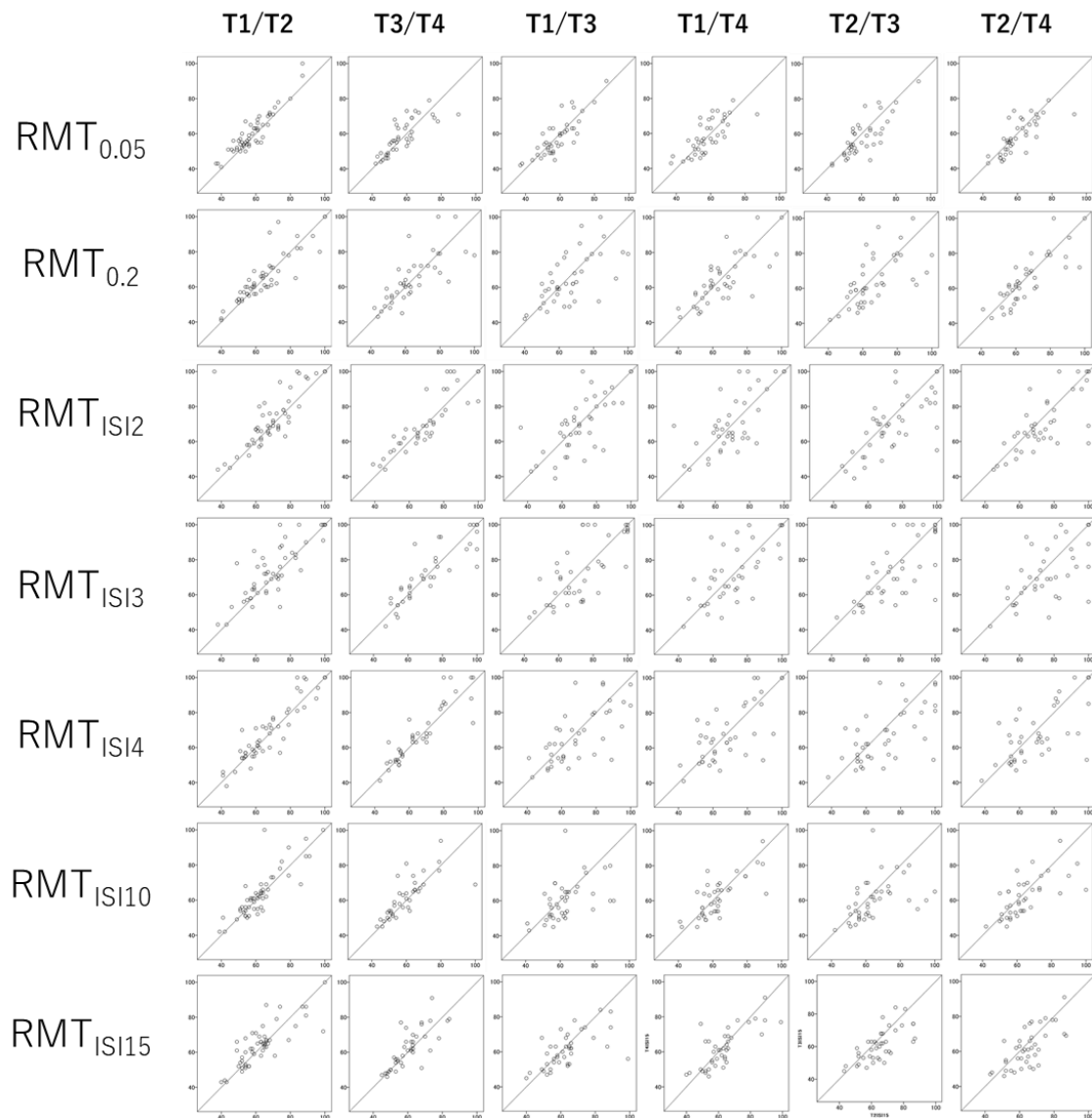


Figure 3 各 Trial 間の RMT 散布図

左 2 列目までが日内変動, それ以外は日間変動を示す. 各散布図に $y = x$ を記載.

③ 増減率の実測値

各 Trial における SICI と mean SICI, ICF を算出したものを Table 3 に記載した.

増減率 (%)	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Trial 4
ISI 2 ms	8.28 ± 13.9	12.00 ± 13.0	8.08 ± 12.9	10.17 ± 14.9
ISI 3 ms	11.11 ± 13.8	15.28 ± 15.9	13.88 ± 12.6	13.59 ± 11.8
ISI 4 ms	4.82 ± 10.6	5.14 ± 12.5	3.30 ± 9.0	5.39 ± 12.6
mean	8.1 ± 16.8	10.8 ± 22.4	8.4 ± 9.4	9.7 ± 11.1
ISI 10 ms	-2.00 ± 10.0	-2.15 ± 7.9	-5.19 ± 12.4	-3.18 ± 9.7
ISI 15 ms	-1.78 ± 9.0	-0.73 ± 9.8	-3.88 ± 11.8	-2.8 ± 8.6

Table 3 各 Trial における RMT の増減率 (%)

mean は ISI 2, ISI 3, ISI 4 ms における増減率の平均値

④ 増減率の再現性

次いで、各 trial における増減率の ICC を Table 4 に、増減率の散布図を Figure 4 に記載する.

SICI2 における ICC は-0.089 から 0.556, SICI3 における ICC は 0.087 から 0.594,

SICI4 における ICC は-0.111 から 0.492 となった (Table 4).

ICF10 における ICC は 0.107 から 0.628, ICF15 における ICC は 0.326 から

0.549 となった(Table 4).

ICC	日内変動		日間変動			
	T1/T2	T3/T4	T1/T3	T1/T4	T2/T3	T2/T4
SICI 2	0.471	-0.089	0.153	0.533	0.091	0.556
SICI 3	0.320	0.320	0.594	0.364	0.087	0.169
SICI 4	0.492	0.103	0.132	0.367	-0.111	0.376
mean SICI	0.381	0.100	0.202	0.464	-0.134	0.407
ICF 10	0.255	0.628	0.309	0.561	0.064	0.107
ICF 15	0.276	0.549	0.326	0.474	0.421	0.520

Table 4 各 Trial における増減率 (%) の ICC 値
mean は ISI 2, ISI 3, ISI 4 ms における増減率の平均値

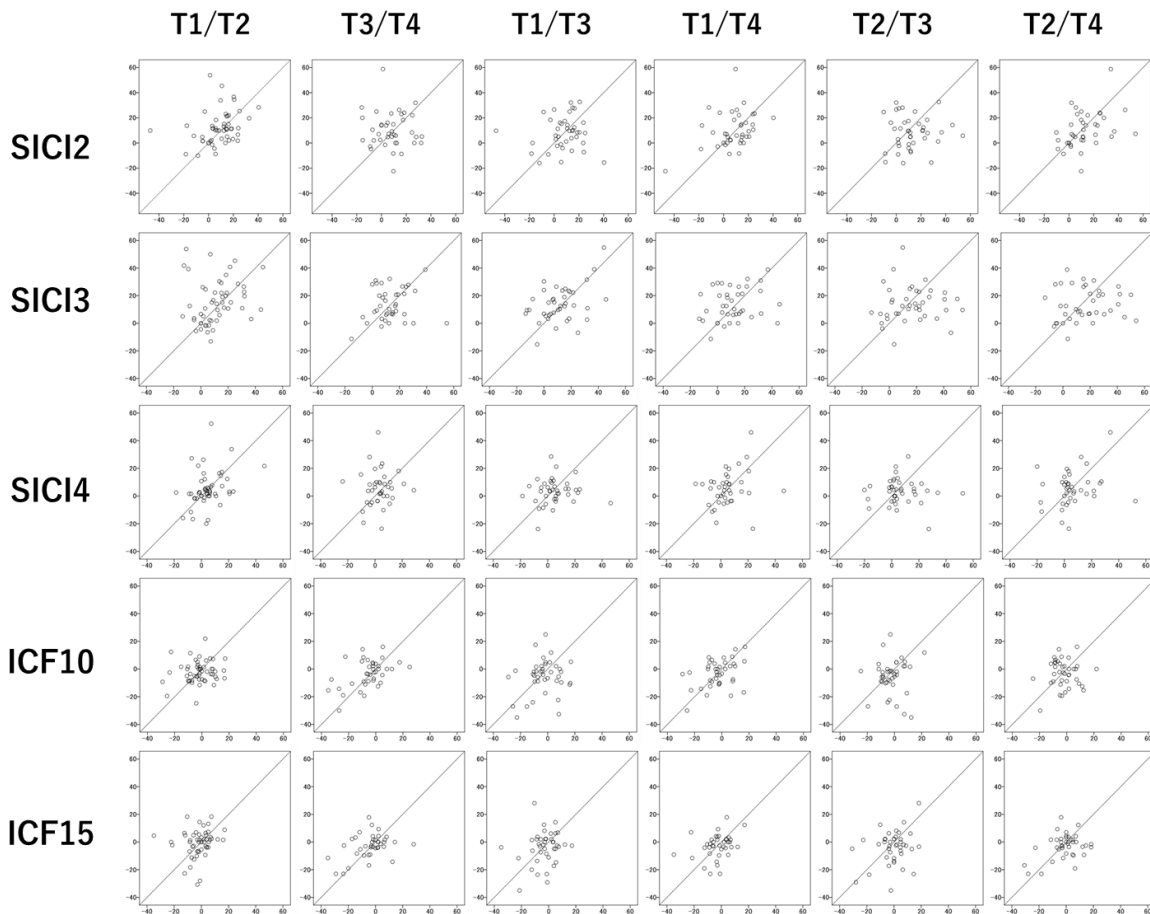


Figure 4 各 Trial 間の ISI 別の増減率散布図

左 2 列目までが日内変動, それ以外は日間変動を示す. 各散布図に $y = x$ を記載.

実験 (2)

実験 2 は 4 人 (7 肢) の被験者に対して施行した。一人は Day 1 のみ参加, 残り 3 人は Day 2 まで参加した。

① 単発刺激の RMT

		Rt FDI	Lt FDI	F値	自由度	p値
Day1	RMT _{0.05}	57.3 ± 7.9%	55.3 ± 6.9%	0.56	6	0.717
	RMT _{0.2}	61.3 ± 9.9%	60.8 ± 8.8%	0.059	6	0.942
Day2	RMT _{0.05}	52.3 ± 2.1%	52.7 ± 3.8%	2.118	4	0.900
	RMT _{0.2}	57.3 ± 9.3%	59.0 ± 3.6%	4.624	4	0.786

Table 5 RMT_{0.05}とRMT_{0.2}の Day1 と Day2 における平均値

全施行における RMT_{0.05} は右手で 55.1 ± 6.3%, 左手で 54.1 ± 5.5%, RMT_{0.2} は右手で 59.6 ± 9.1%, 左手で 58.9 ± 6.7%であった。各日の結果を Table 5, Figure 5 に記載した。

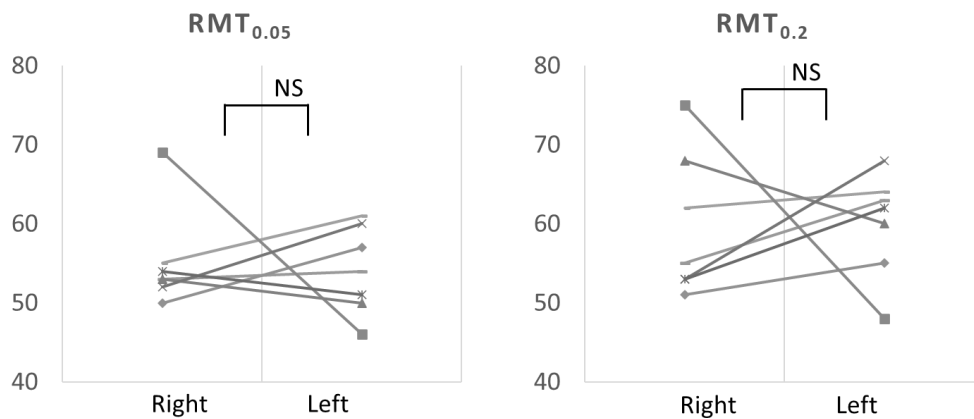


Figure 5 左右の RMT_{0.05} と RMT_{0.2}

※NS : not significant

② 二発刺激の RMT

全施行における ISI 2ms の RMT は、右手 $66.6 \pm 14.8\%$ 、左手 $67.0 \pm 10.7\%$ 、ISI 3ms の RMT は右手 $71.1 \pm 13.6\%$ 、左手 $70.4 \pm 9.7\%$ 、ISI 4ms の RMT は右手 $63.7 \pm 9.2\%$ 、左手 $62.6 \pm 8.1\%$ であった。各日の結果を Table 6, Figure 6 に記載した。

また全施行における ISI 10ms の RMT は、右手 $59.4 \pm 9.5\%$ 、左手 $55.0 \pm 5.8\%$ 、ISI 15ms の RMT は右手 $60.1 \pm 10.2\%$ 、左手 $59.4 \pm 5.3\%$ であった。各日の結果を Table 7, Figure 7 に記載した。

		Rt FDI	Lt FDI	F値	自由度	p値
Day1	ISI 2ms	67.8 ± 20.4%	70.3 ± 10.5%	0.996	6	0.835
	ISI 3ms	75.8 ± 16.9%	74.3 ± 9.0%	0.847	6	0.881
	ISI 4ms	66.3 ± 10.9%	66.0 ± 8.5%	0.271	6	0.972
Day2	ISI 2ms	65.0 ± 5.0%	67.0 ± 6.9%	0.878	4	0.706
	ISI 3ms	65. ± 5.0%	64.3 ± 9.3%	1.615	4	0.918
	ISI 4ms	60.3 ± 6.7%	60.0 ± 6.1%	0.063	4	0.952

Table 6 左右 RMT_{ISI2}, RMT_{ISI3}, RMT_{ISI4} の Day1 と Day2 における平均値

		Rt FDI	Lt FDI	F値	自由度	p値
Day1	ISI 10ms	62.5 ± 11.8%	57.0 ± 7.0%	0.835	6	0.453
	ISI 15ms	61.3 ± 13.0%	61.0 ± 6.3%	1.326	6	0.973
Day2	ISI 10ms	55.3 ± 4.2%	54.0 ± 4.6%	0.021	4	0.728
	ISI 15ms	55.3 ± 4.2%	59.3 ± 0.6%	12.902	2.025	0.888

Table 7 RMT_{ISI10}, RMT_{ISI15} の Day1 と Day2 における平均値

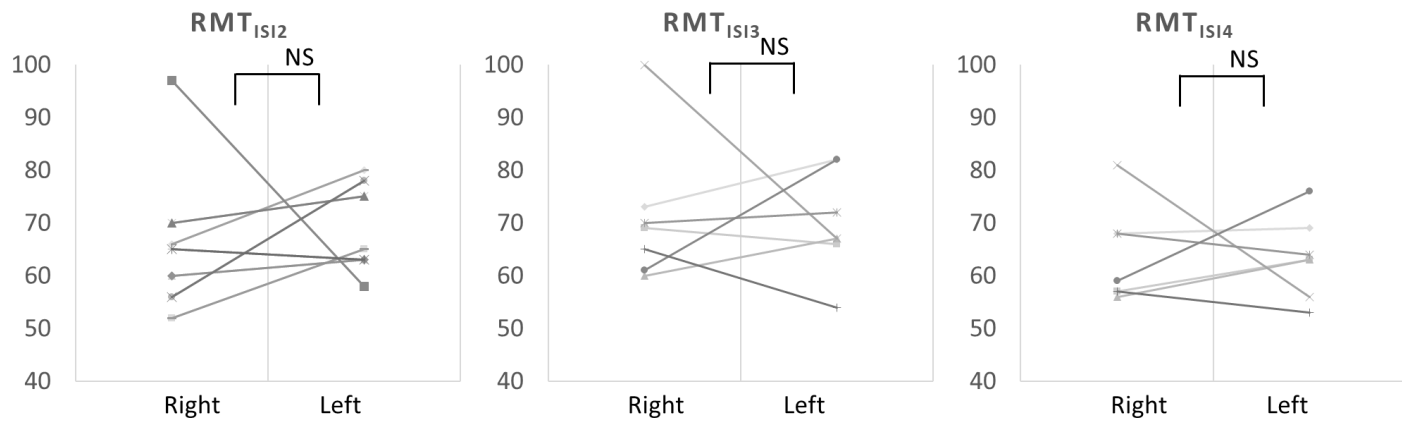


Figure 6 左右の RMT_{ISI2} , RMT_{ISI3} , RMT_{ISI4}
 ※NS : not significant

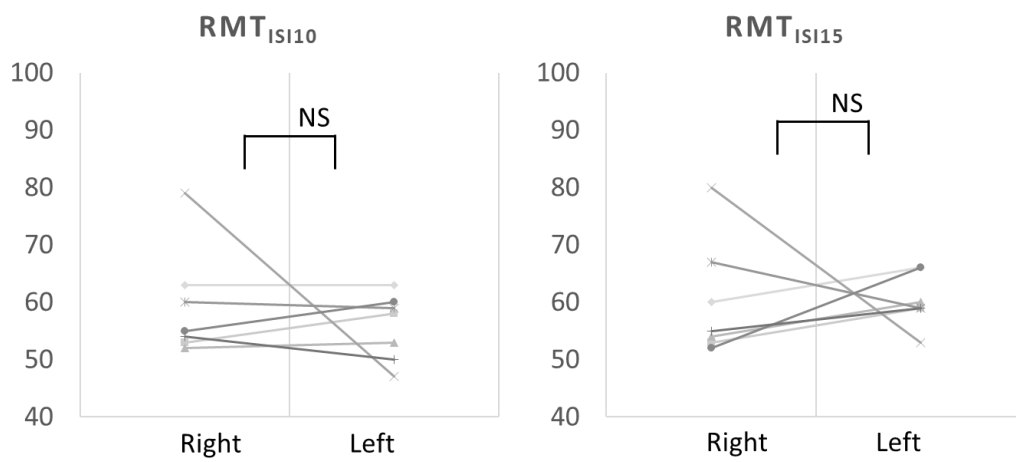


Figure 7 左右の RMT_{ISI10} , RMT_{ISI15}
 ※NS : not significant

4) 考察

本章では健常人を対象に TH 法による日内変動・日間変動を評価し spTMS, ppTMS の各種パラメータの再現性を検討した。以下、結果についてまとめる。

1. RMT の再現性：spTMS, ppTMS とも RMT は高い再現性を示した。
2. SICI, ICF の再現性：各 ISI における RMT の増減率は日内・日間ともに変動を認められた。
3. 左右大脳半球の RMT 差：左右大脳半球における spTMS, ppTMS とも有意差は認めなかった。

1. RMT の再現性

本研究では TH 法を用い, TT 法に準じた方法で, 健常人における RMT の再現性検討した。spTMS・ppTMS とも, いずれの条件下でも高い日内・日間再現性が認められた。

① spTMS

一般的に RMT は従来法を用いた既報告からも再現性がある^{75,76,77)}といわれている。本研究においても $RMT_{0.05}$, $RMT_{0.2}$ は日内・日間変動が少なく, 極めて再現性が高い結果となった。Dissanayaka ら⁷⁸⁾は Rossini method と adaptive method を用い, $RMT_{0.05}$ の日内・日間変動を評価し, 同一日時 of ICC はそれぞれ 0.79 と 0.88, 別日

の ICC はそれぞれ 0.99 と 0.998 といずれも高い結果だった。また Hermsen ら⁷⁹⁾は Awiszus のプログラムを用いて 92 人の健常人において $RMT_{0.05}$ と $RMT_{1.5}$ (1.5mV の MEP 振幅を目標とした RMT) に設定し、最低 14 日は空けた別日で測定したところ、ICC はそれぞれ 0.880, 0.826 と高い結果となった。本研究でも RMT は再現性が高いことが評価できた。

TH 法の利点としては、簡便に RMT を決定できることがある。Awiszus²⁷⁾は Rossini method, Mills-Nithi method と TH 法を用い、 $RMT_{0.05}$ を同定するにあたり、TH method が従来法と比較し刺激施行回数が少なく $RMT_{0.05}$ を同定することが可能であったことを報告している。Awiszus は TH method は 14 回から 17 回の刺激施行で再現性のある RMT を求められる⁷⁴⁾と報告し、Silbert ら⁸⁰⁾も $RMT_{0.05}$ と $RMT_{1.0}$ を同定するにあたり、Rossini method と TH 法でほぼ等しい RMT を求められたのに、両者の刺激施行回数には明らかな差を認めたことを報告している。具体的には、Rossini method は $RMT_{0.05}$ に 56.8 ± 4.3 回、 $RMT_{1.0}$ においては 40.5 ± 5.9 回の施行回数を重ね、高い ICC 値を示す RMT を同定できた。これに対し、PEST 法では刺激回数をわずか 12 回に設定したにも関わらず、得られた RMT の ICC は高い数値であった。

刺激回数が少ないほど、検査にかかる時間が短くなることから、長時間同じ姿勢でいることが困難な患者においても行いやすくなると考えられる。RMT 測定にお

いて従来法に替わりうる方法であるといえる。

今回刺激回数を 30 回に設定し求めた RMT は target amplitude に関わらず、高い ICC 値を同一日、別日においても示した。よって、従来の方法よりも幅広く疾患応用できる優れた検査法と考えられる。

② ppTMS

本研究では TH 法を用いて SICI 及び ICF の再現性を検討したが、ISI が 2ms から 4ms に加え、10ms, 15ms においても、日内変動の ICC と日間変動の ICC は高く、いずれの条件下の ppTMS においても高い再現性を示せた。

MEP 振幅で評価すると、特に ISI 3ms における ppTMS は MEP 振幅のばらつきが大きくなった⁶⁸⁾とされている。ppTMS による RMT の再現性を比較した既報告はないが、ppTMS による MEP 振幅がばらついたとする既報告を鑑みると、RMT で評価する方法はより優れていると考えられる。

TH 法は、従来の MEP の振幅の大きさを M1 の興奮性の指標にする考え方から、「RMT を M1 の興奮性の指標にする」という概念のもとで SICI や ICF を評価している。MEP の振幅には上限と下限があり、特に ALS のような下位運動神経 (lower motor neuron, LMN) 障害を合併している患者の場合、天井効果により、MEP の振幅比での評価が困難となることが予想される⁸²⁾。一方、ある一定の MEP

の振幅 (target amplitude) を誘発する刺激強度の場合は, そのような天井効果の影響を少なくすることができることから, 本来の M1 の興奮性を評価できるとともに, 疾患応用に適していると考えられる. 従来法と比較し, TT 法や TH 法を用いた ppTMS で高い再現性を示しているのも, そのような理由が考慮される.

2. SICI, ICF の再現性

RMT の実測値は ppTMS の各 ISI 条件でも再現性が高く認められた一方, ppTMS と spTMS の MT 比から算出される SICI や ICF では, ICC 値が日内・日間とも相対的に低い結果であった.

その原因について① ISI 条件の少なさ, ② CS の強度, ③ TS の強度という 3 つの要因が挙げられた.

① ISI 条件の少なさ

TT 法を用い同様に増加率で評価した既報告⁸¹⁾では, SICI 1ms の日内変動の ICC は-0.35-0.73, 日間変動の ICC は 0.52-0.91, SICI 3ms の日内変動の ICC は 0.44-0.89, 日間変動の ICC は 0.79-0.96 となったことを報告しており, 本研究よりも増加率の ICC は高いが, RMT 実測値の ICC と比較すると一様に低い傾向を認めた. そのため, 彼らは日内・日間においても ICC が高い mean SICI を評価項目とすることを推奨している.

本研究では mean SICI においても ICC は低い結果であった。本研究とこの報告とで差が認められる理由として、既報告は ISI を 9 条件設けており、n が多いことから平均値の差が少なくなった可能性が考えられる。

② CS の強度

CS の強度が影響したという可能性がある。前述したように、SICI の大きさと CS の刺激強度は U 字カーブを呈し²⁰⁾、CS を低い刺激強度から増加させると、SICI も強く認められるようになるが、CS の刺激強度が高くなりすぎると今度は短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation) が引き起こされる⁸⁴⁾ことが知られている。本研究では CS は $RMT_{0.05}$ の 70% と設定しており、これは少なくとも SICF が混在することは防ぐことができる CS 強度である。しかしながら最適な SICI を得るための CS の刺激強度としては低かった可能性も否定できないと考えられた。また、そのために SICI が変動した可能性も考慮されることから、CS の刺激強度の設定に関してはさらなる検討が必要と考えられた。

③ TS の強度

Murase ら⁸⁵⁾は SICI が良好に認められるためには TS の刺激強度が重要であることを報告しており、TS が高くなることの重要性を述べている。本研究では $RMT_{0.2}$ は TT 法に倣い設定している。TT 法で 0.2mV を目標に設定した理由として、Vucic らのグループ⁶⁴⁾が、多くの被験者のリクルートカーブの midpoint に当たるためとしてい

る。しかし彼らは短母指外転筋を被験筋としていることから、本研究で使用している FDI のリクルートカーブは異なるふるまいをする可能性がある。さらに、黄色人種のみを対象としたリクルートカーブの既報告はない。そのため、既報告⁶⁴⁾と同様に、本研究の被験者におけるリクルートカーブの midpoint が 0.2mV であるとは実証できていない。TS の強度も不十分であったために SICI が減弱したように見かけ上認められた可能性があり、これを解決するためには今後日本人におけるリクルートカーブを評価する必要があると考えられた。

3. 左右大脳半球の RMT 差

健常人における TH 法を用い測定した左右 FDI を被験筋とした spTMS ($RMT_{0.05}$, $RMT_{0.2}$)、ppTMS の各条件 (ISI 2/3/4/10/15 ms) における RMT は、再現性をもって有意な左右差は認めなかった。

優位半球と RMT との関連性について、Triggs ら⁸⁷⁾は優位半球の方が RMT は低いと報告しており、Davidson ら⁸⁸⁾は優位半球における有意差はないが、利き手に依らず右半球での RMT は左半球での RMT よりも有意に高くなったと報告している。対して Livingston ら⁸⁹⁾や Civardi ら⁹⁰⁾は、RMT の左右差はないと報告している。本研究で、右利き被験者において、優位半球の RMT と劣位半球の RMT には有意差を認めず、今後患者において当検査を行う際に、優位半球や劣位半球による影響は

RMT においては乏しいと考えられた。

Civardi ら⁹⁰⁾は、右利きは左利きよりも、優位半球における ppTMS の ISI 2 ms と ISI 5 ms の条件下でより抑制がかかり、また右利きでは、劣位半球における ppTMS の ISI 3 ms と ISI 5 ms の条件下でより抑制がかかったと報告している。一方、Shibuya ら⁹¹⁾は TT 法を用い、優位半球と劣位半球で spTMS と ppTMS のふるまいに差があるかどうかを検討しているが、彼らは有意差を認めなかったと報告している。

少数の報告を除き、RMT の左右半球による差は多くの報告で明らかなものないとしており、本研究でも同様であった。ppTMS において、左右半球でのふるまいの差の有無に関しては、一定した見解は得られていないものの、従来のように変動する MEP の振幅を使用せず、RMT の変化を SICI の評価に使用する場合は明らかな差を認めない可能性が考慮された。

5) 本研究の限界

TH 法を用いた ppTMS における mean SICI の再現性は、TT 法による既報告⁶⁴⁾よりも低い ICC 値を呈した。検査手法の面からは、2.で考察した① ISI 条件の少なさ、② CS の強度、③ TS の強度といった点につき、さらなる検討が必要と考えられる。さらに SICI は CMCT と比べて高次の脳機能と関連する可能性¹¹³⁾があり、被

験者の疲労や精神状態など、本研究の実験条件としては必ずしもコントロールできない部分が影響していた可能性も否定できない。

加えて、ICC は被験者間のデータのばらつきと繰り返し検査間のばらつきの関係により変動するとされ、RMT 絶対値と増減率のデータ特性の違いも、今回の結果に影響したと考えられる。

6) 結語

本研究では、spTMS, ppTMS において、TH 法を用いることで高い再現性をもって RMT を測定できた。これら直接の測定結果の再現性が確認できたことから手法としては有用であることが示唆された反面、SICI や ICF など比率を用いた指標では相対的に再現性が劣っていた。さらに再現性を高めるためには、CS 強度の再考やリクルートカーブの測定に基づく TS 強度の再検討、ISI の条件の検討などが望まれると考えられた。

第三章 閾値探索法を用いた、筋萎縮性側索硬化症の運動野皮質内抑制回路異常の 検討

1) 序論

ALS における上位運動ニューロン (upper motor neuron, UMN) 障害を客観的に評価できる指標の候補として短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical inhibition, SICI) の減少が挙げられている¹¹⁾。本章では、第二章で検討した閾値探索 (threshold hunting, TH) 法を用いて ALS 患者で SICI を測定し、実臨床におけるその有用性を評価することとした。

第一章で述べた中枢運動伝導時間 (central motor conduction time, CMCT) は、最もシンプルな TMS 指標の一つである。さらに、臨床的に UMN 徴候をとらえることができない症例においても異常を検出しえた点で評価できた。しかし、錐体路以外の要因も CMCT 延長に関わってくることなどが限界として考慮された (第一章)。このことから、より純粹に錐体路/UMN 障害を高い精度で評価できる指標が必要と考えられ本研究を実施した。

第二章での検討により、TH 法を用いた SICI 測定は健常人において高い再現性が得られることを示せた。本章ではこれを ALS 患者に応用し UMN 障害を検出できるかについて検討した。さらに、既報告での刺激パラメータが最適であるか否かは

まだ検討されていない。このことから、SICI や皮質内促通 (intracortical facilitation, ICF) を求めるにあたりふさわしい条件刺激 (conditioning stimulation, CS) を探索するため、健常人と ALS 患者で CS の強度を変化させて SICI・ICF を評価した。

2) 方法

対象：

2018 年 9 月から 2020 年 9 月までの間に磁気刺激法を用いた臨床検査を施行された ALS 患者の検査結果を後方視的に収集した。ALS の診断には Awaji 基準¹¹⁾を用い、definite, probable, possible に相当する症例を解析対象とした。加えて、臨床的に ALS が強く疑われるにも関わらず、診断基準では possible にも該当しない症例を「possible 未満」とし、解析対象に含めた。これらは臨床的に UMN 徴候が認められず診断基準を満たさなかった症例であり、新規検査法の重要性が最も高い一群と考えたためである。検査は通常の保険診療の範囲内で行われており、後述する一定のプロトコルに従って検査が行われていた患者について解析を行った。患者の診療情報の使用については「神経・筋疾患の診断、治療に関する後ろ向き観察研究」として東京大学医学部における倫理委員会の承認を得ており、患者には診療情報の使用を拒否する権利があることを周知させたうえで後ろ向き観察研究を行った。

対照群として検査(1)では第二章の結果を用いた。また検査(2)では、健常人は TMS の禁忌に該当しないことを確認して同意を取得し、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た方法に基づき実験を遂行した（受付番号：11936- (2)）。

臨床徴候：

第一背側骨間筋（first dorsal interossei, FDI)の筋力を Medical Research Council Scale (MRC スケール)⁹²⁾により、0 から 5 までの 6 段階で評価した。罹病期間は、初発症状が出現したときから検査施行までの期間（月）とした。発症部位は、球症状、上肢もしくは下肢の 3 つの部位に分け、いずれの部位に初発症状が出現したかで分類した。第一章と同様に、左右の上肢にそれぞれで腕橈骨腱反射亢進・上腕二頭筋腱反射亢進・上腕三頭筋腱反射亢進・Hoffmann 反射陽性を各々 1 点とした合計点（最大 4 点）を用いて、上肢 UMN score を算出した（参考文献）。そのうえで、UMN score 0 点を UMN 徴候陰性群、UMN score 1 点と 2 点を UMN 徴候軽度群、UMN score 3 点と 4 点を UMN 徴候重度群とした(Table 1)。

	0 点	1 点	UMN score	重症度分類
腕橈骨筋腱反射	正常, 低下, 消失	亢進	0	陰性群
上腕二頭筋腱反射	正常, 低下, 消失	亢進	1	軽度群
上腕三頭筋腱反射	正常, 低下, 消失	亢進	2	
Hoffmann 反射	陰性	陽性	3	高度群
			4	

Table 1 上肢 UMN score と上肢 UMN 徴候重症度分類

刺激装置, TH 法：第二章と同様.

研究デザイン：本第三章は 2 つの検査から成る.

検査(1)では第二章と同様に, 両手の FDI を被験筋として, 単発刺激 (single pulse TMS, spTMS) と二発刺激 (paired pulse TMS, ppTMS) における検査結果を検討した.

TH 法による安静時運動閾値 (resting motor threshold, RMT) は, 目標となる MEP の振幅 (target amplitude) を設定し, target amplitude を超える MEP を 50% の確率で導出できる最低の刺激強度として算出される. 今回, target amplitude が 0.05 mV の場合の RMT を $RMT_{0.05}$, 0.2 mV の場合は $RMT_{0.2}$ と表した. また刺激間隔 (interstimulus interval, ISI) を複数設けたときには, target amplitude を 0.2 mV に設定し, 各条件下で必要な試験刺激の強度を RMT_{ISI} と表すこととした.

実際の検査では, まず CMCT を測定し, 次いで TH 法を用いて $RMT_{0.05}$ を測定した. CMCT を測定する際に, 神経根もしくは皮質刺激で MEP が導出できない肢においては, そこで検査を終了とした. また $RMT_{0.05}$ が 100% になった場合も ppTMS は施行せず検査を終了とした. ppTMS では, CS を $RMT_{0.05}$ の 70% の刺激強度に固定し, ISI を 2/3/4/10/15 ms の 5 条件を設け, RMT_{ISI2} から RMT_{ISI15} を測定した. $RMT_{0.2}$ と RMT_{ISI2} から RMT_{ISI15} は, 一連のトライアルとして測定し, 各測定条件が

ランダムな順番で測定されるように設定した (Figure 1).

検査は可能な限り両側上肢で行ったが、時間的制約や患者の全身状態を鑑み、片側のみしかできない場合は、症状がより強い側の上肢で検査を施行した。また、同様の理由で限られた検査しか行えない場合は ISI 4 ms, 10 ms, 15 ms を省略した。上肢に症状の左右差がなく、下肢に症状の左右差がある場合は、下肢の症状が強い側の上肢を選択、上下肢とも症状に左右差がない、もしくは四肢に症状がない場合は右上肢で検査を行った (Figure 1).

また健常人のデータとして、第二章で得た Trial1 から Trial4 までの $RMT_{0.05}$, $RMT_{0.2}$, ISI 2, 3, 4, 10, 15ms の各 ISI 条件における RMT, また各 ISI 条件における増減率の平均値を使用した。

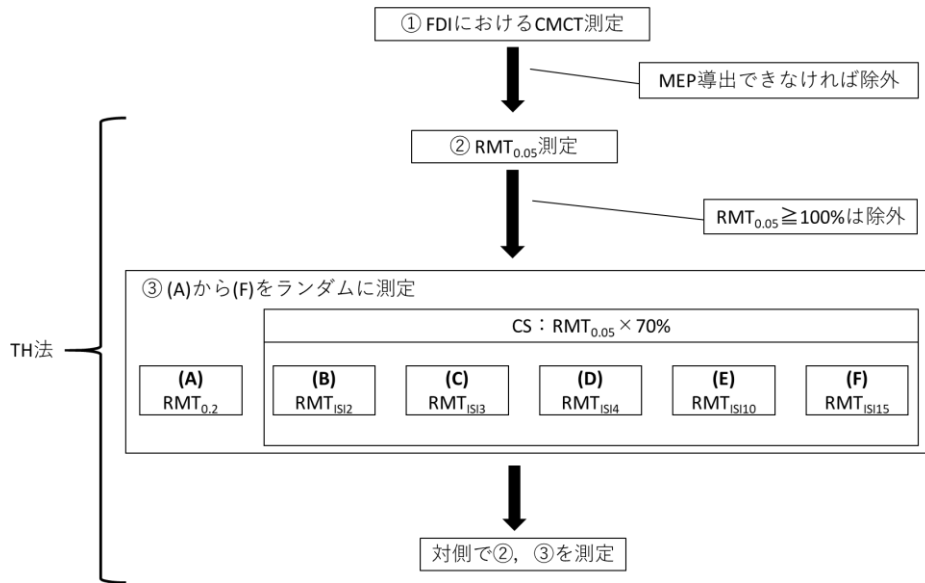


Figure 1 検査(1)の手順

- ① 両手 FDI を被験筋として CMCT を測定， 随意収縮させた状態で磁気刺激の最大出力 (maximum stimulator output, MSO)でも MEP を導出できない症例は除外
- ② RMT_{0.05} を測定. RMT_{0.05} が 100% MSO 以上の症例は除外
- ③ 条件刺激 (CS)は RMT_{0.05} の 70%に固定, target amplitude を 0.2mV に固定し, 単発刺激 (spTMS) と刺激間隔 (ISI)を 2ms, 3ms, 4ms, 10ms, 15ms の 5 条件設けた二発刺激 (ppTMS) の RMT をそれぞれ計測. spTMS と ppTMS の各条件はランダムに検査を行う.

検査(2)は, ppTMS における CS を RMT_{0.05} の 70%, RMT_{0.2} の 70%, RMT_{0.2} の 80%, RMT_{0.05} の 60%の 4 条件設け, ISI は検査(1)と同様に 2, 3, 4, 10, 15ms の 5 条件とし, 神経疾患の既往のない健常人に行った. ALS 患者には RMT_{0.05} の 70%, RMT_{0.2} の 70%, RMT_{0.2} の 80%の 3 条件設けた. それぞれの CS 条件における RMT の増減率 (SICI, ICF) の程度を比較した.

ここで CS 条件を複数設けた理由について説明する. 健常人における初期の基礎

的検討から, SICI は CS 強度が高くなるにつれ増強するが, ある値以上に高くなる
と今度は抑制が減弱する²¹⁾と報告されている. すなわち SICI を評価するにあたり
CS 強度が寄与する影響は大きい. 標準的には本研究と同程度である $RMT_{0.05}$ の
70%-80%が用いられるが, 疾患研究における最適な CS 強度については統一見解が
無い. ALS において SICI の減少・消失が認められるとした複数の既報告では, 本研
究と同様に $RMT_{0.05}$ の 70%としたもの⁹⁸⁾のほかに, $RMT_{0.05}$ から 20%引いた値⁹⁷⁾,
target amplitude を 0.1mV にした $RMT_{0.1}$ の 90%⁹³⁾など様々な条件を用いている.
加えて, 閾値追跡 (threshold tracking, TT) 法を用いたグループからの報告²⁶⁾では
target amplitude を 0.2mV に設定した $RMT_{0.2}$ の 70%ないし 80%を CS 強度に採用
しており²⁶⁾, これまでの基礎研究での値より高いことが予想される. このような刺
激強度の影響を探索するため, 上記の CS 強度を選択した. 被検査肢は, 可能な場
合は両手, 片側のみの場合は, ALS 患者においては検査(1)と同様に選択, 健常成人
の場合は右上肢を選択した.

増減率は, 例えば ISI 2ms の場合, $(RMT_{ISI2} - RMT_{0.2}) / (RMT_{0.2}) * 100 (\%)$ と
求め, 各 ISI 条件でも同様に算出した. ISI 2ms の増減率を SICI2 と記載, ISI 3ms,
4ms も同様に表し, ISI 10ms の増減率は ICF10 と記載, ISI15ms も同様に表した. ま
た ISI 2ms, 3ms, 4ms の増減率の平均を mean SICI(%)とした. ISI 4ms における

RMT_{ISI4}を測定していない場合は, mean SICI を ISI 2ms と ISI 3ms における増減率の平均値とした。「SICI の減弱」は先行研究²⁶⁾に倣い, mean 5.5%未満を「SICI 減弱」と評価し, それ以上を「SICI 正常」とした. ICF は 0%未満に, ICF が認められると評価した. 検査(1), (2) とも検査肢は左右それぞれを 1 肢と測定した.

解析:

検査(1)

ALS 患者と健常人の各 RMT と増減率は, 疾患の有無を被験者間因子とし, ISI を被験者内因子とした two-way analysis of variance (ANOVA) を用いて比較を行った. ANOVA で有意差を認めた場合, *post hoc* 解析として, Bonferroni 法による多重比較の補正を行った *t*-検定を施行した. また, ALS において, SICI 減弱群と SICI 正常群との比較, かつ SICI 消失群と SICI 存在群との比較における, 年齢・罹病期間, FDI の MRC スケール, Babinski 反射の結果, CMCT においては独立したサンプルの *t*-検定を使用, ALS において, SICI 減弱群と正常群における UMN score の内訳, Awaji 基準の内訳・UMN score の内訳と発症部位の内訳, リルゾールの内服の内訳においては chi-square-test を使用した. すべての解析において有意水準は 0.05 とした.

検査(2)

ALS 患者群と健常人群のそれぞれの増減率は、CS 強度の条件を被験者内因子とし、one-way analysis of variance (ANOVA) を用いて比較を行った。ANOVA で有意差を認めた場合、*post hoc* 解析として、Bonferroni 法による多重比較の補正を行った *t* 検定を施行した。すべての解析において有意水準は 0.05 とした。

3) 結果

検査(1)

ALS 患者は 43 歳から 87 歳までの 32 名が対象となった。患者は全員が日本人であり、女性は 8 名、男性が 24 名（2 人の男性は 2 回検査を施行）、平均年齢は 69.0 ± 10.0 歳（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であった。平均罹病期間は 17.8 ± 12.0 か月（4 か月から 53 か月）であった。発症部位で分類すると、球症状発症が 12 名、上肢発症が 14 名、下肢発症が 6 名であった（Table 1）。Awaji 基準分類では definite が 3 名、probable が 9 名、possible が 10 名、ALS が疑わしいが診断基準上いずれにも該当しないものを possible 未満としたところ、possible 未満は 10 名となった。うち下肢発症の男性 2 名については、1 か月・4 か月の間隔を空けて二回検査を行った。なお、球症状で発症した 1 名の女性患者のみ他院で検査を受けられたため、Awaji 基準、臨床情報、罹病期間等は不詳である。

		ALS
年齢(歳)		69.0 ± 10.0
罹病期間(月)		17.8 ± 12.0 (4-53)
男女比(人)		男性24人 女性8人
FDIのCMCT(ms)		6.2 ± 1.6ms (38肢)
発症 部位 (人)	球症状	12
	上肢	14
	下肢	6
診断 (人) ※1	definite	3
	probable	9
	possible	10
	possible未満	10

Table 1 ALS 患者全体の初回検査時における臨床情報

延べ 34 名に対して Figure 2 のフローチャートに沿って検査を進めた。

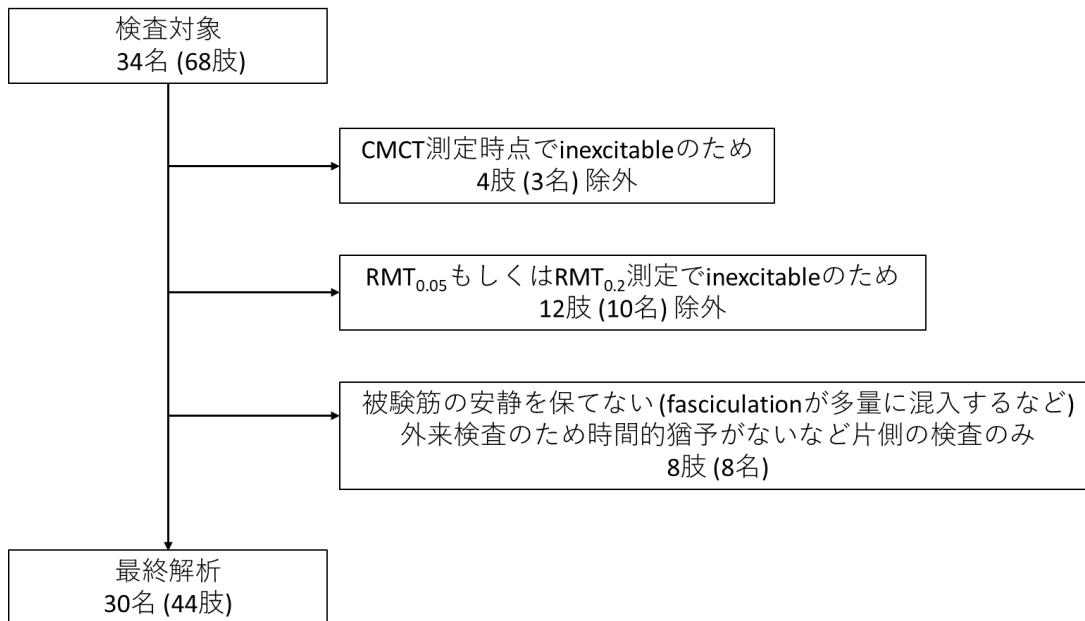


Figure 2 最終解析対象者のフローチャート

- ① まず、FDIを被験筋とした上肢のCMCTを測定する。その時点でMEPが導出できない患者3名(4肢)は検査対象から除外。
- ② 次に、target amplitude 0.05 mVのRMT (RMT_{0.05})を測定、RMT_{0.05}が100%以上であった11肢は検査対象から除外。またRMT_{0.05}が90%台と高かった1肢はRMT_{0.2}が100%以上であったことから検査対象から除外した。
- ③ 検査中に被験筋に線維束性攣縮 (fasciculation) が多く混在し、筋電図上「安静時」のMTという評価ができない、もしくは長時間の座位が困難、検査時間を割けないといった理由から8肢が除外。
- ④ 44肢 (30名) が検査対象となった。なお、4肢 (2名) は重複例である。

I. ALS 患者と健常人の結果比較

本検査で得た ALS 患者 44 肢の検査結果と，第二章で検査を受けた 53 肢の健常人の検査結果を比較した．それぞれの RMT の実測値を Table 2 に，増減率を Table 3, Figure 3 に示す．相対的な傾向は両者で類似していたが ALS 患者では全体に SICI が減少しており，特に ISI4 ではほぼ抑制を認めなかった．

two-way ANOVA の結果，疾患の有無と各 ISI には交互作用が存在せず ($p = 0.274$)，疾患・ISI いずれの主効果も有意であった ($p < 0.001$)．

各 ISI 条件における RMT 実測値は ALS 患者と健常人において有意差を認めなかった (Table 2)．一方，増減率は，ISI 2ms において ALS 患者群の方が健常人群よりも有意に低い結果となった．また mean SICI も，ALS 患者では健常人と比較して有意に低い結果となった (Table 3, Figure 3)．

	ALS	健常人	F値	自由度	p値
RMT _{0.05}	57.3 ± 9.4	58.9 ± 10.4	0.135	95	0.435
RMT _{0.2}	66.0 ± 12.5	64.4 ± 12.9	0.02	95	0.536
RMT _{ISI2}	68.1 ± 16.1	70.3 ± 14.1	1.125	95	0.466
RMT _{ISI3}	71.9 ± 15.3	72.6 ± 15.1	0.003	95	0.827
RMT _{ISI4}	65.7 ± 12.1	62.3 ± 14.7	2.471	83	0.612
RMT _{ISI10}	62.2 ± 10.6	62.1 ± 11.2	0.111	83	0.992
RMT _{ISI15}	62.9 ± 0.5	62.6 ± 10.9	0.003	83	0.892

Table 2 ALS 患者と健常人の RMT 実測値の比較

	ALS	健常人	F値	自由度	p値
SICI2	3.5 ± 17.7	9.7 ± 8.5	13.276	59.355	<u>0.036</u>
SICI3	9.2 ± 14.8	13.1 ± 8.9	11.320	67.406	0.134
SICI4	0.0 ± 12.0	4.5 ± 6.8	10.948	43.021	0.063
mean SICI	4.8 ± 12.4	9.1 ± 6.2	19.518	63.280	<u>0.015</u>
ICF10	-3.1 ± 9.1	-2.7 ± 6.2	4.617	48.609	0.846
ICF15	-2.0 ± 7.2	-1.9 ± 6.6	0.744	61.035	0.938

Table 3 ALS 患者と健常人の各 ISI における増減率の比較

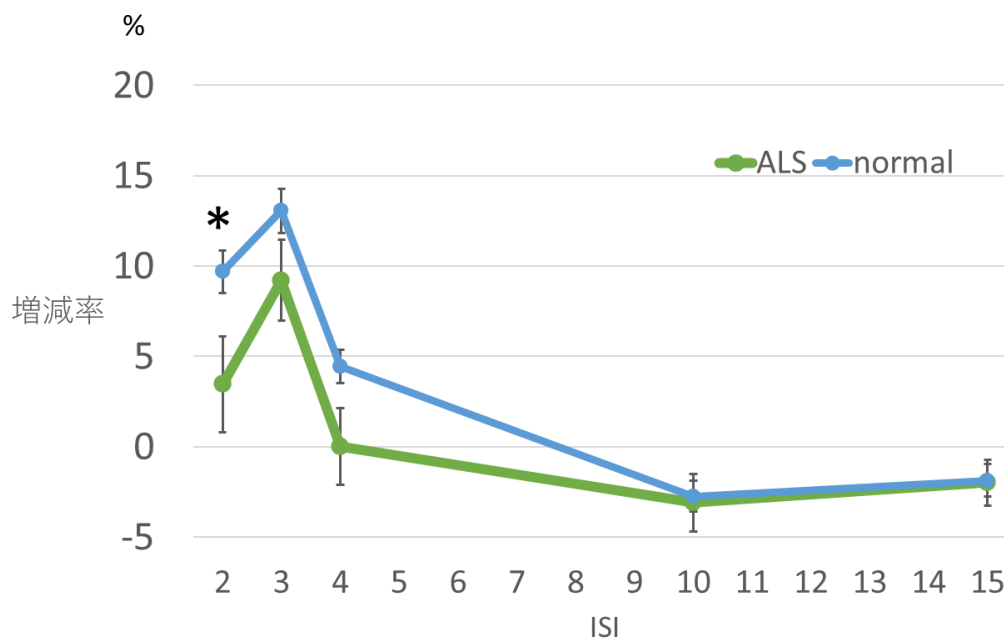


Figure 3 ALS 患者と健常人の各 ISI における増減率を比較したグラフ

※エラーバーは SE を示す, * :有意差を認めた ISI

第二章で得られた健常者 53 名（53 肢）の mean SICI において 5.5%未満は 17 肢で認められた。カットオフ値を 5.5%とすると SICI 減弱の感度は 60%，特異度 67% となった（Table 4）。カットオフ値毎の ROC（receiver operating characteristic）曲線を Figure 4 に示す。AUC（area under the curve）は 0.63 であった。また ALS 群と健常人群の mean SICI の分布を Figure 5 に記す。

	SICI減弱	SICI正常	合計
ALS	26肢	18肢	44肢
健常人	17肢	36肢	53肢
合計	43肢	54肢	

Table 4 ALS 患者と健常人における SICI 減弱と SICI 正常の肢数比較

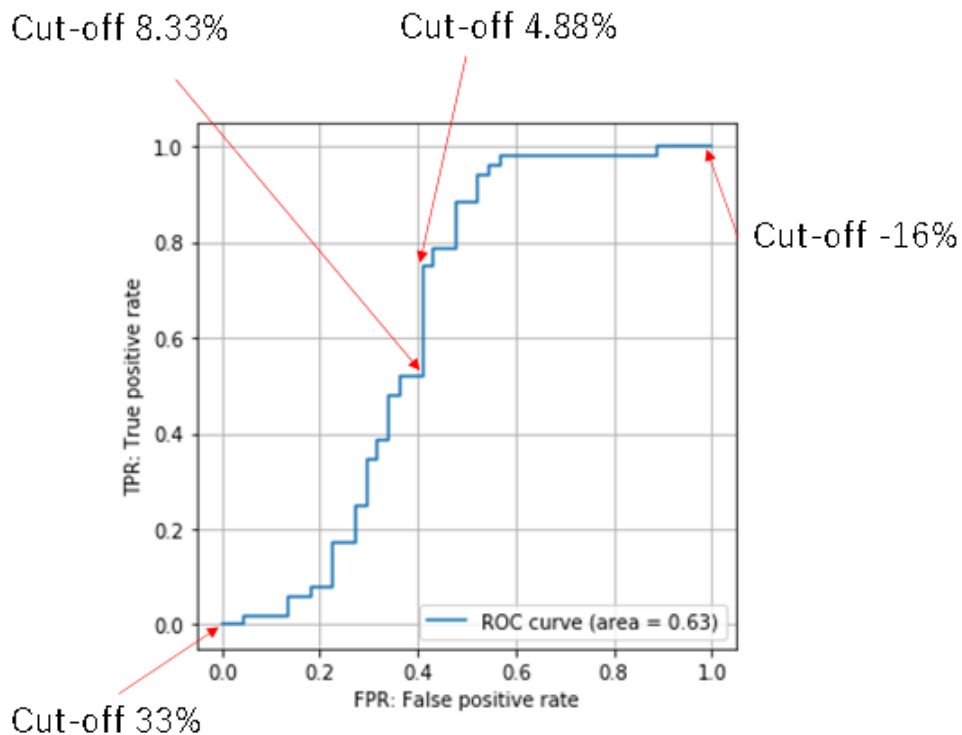


Figure 4 カットオフ値による ROC 曲線

縦軸は真陽性率，横軸は偽陽性率，矢印はプロットした各カットオフ値を示す

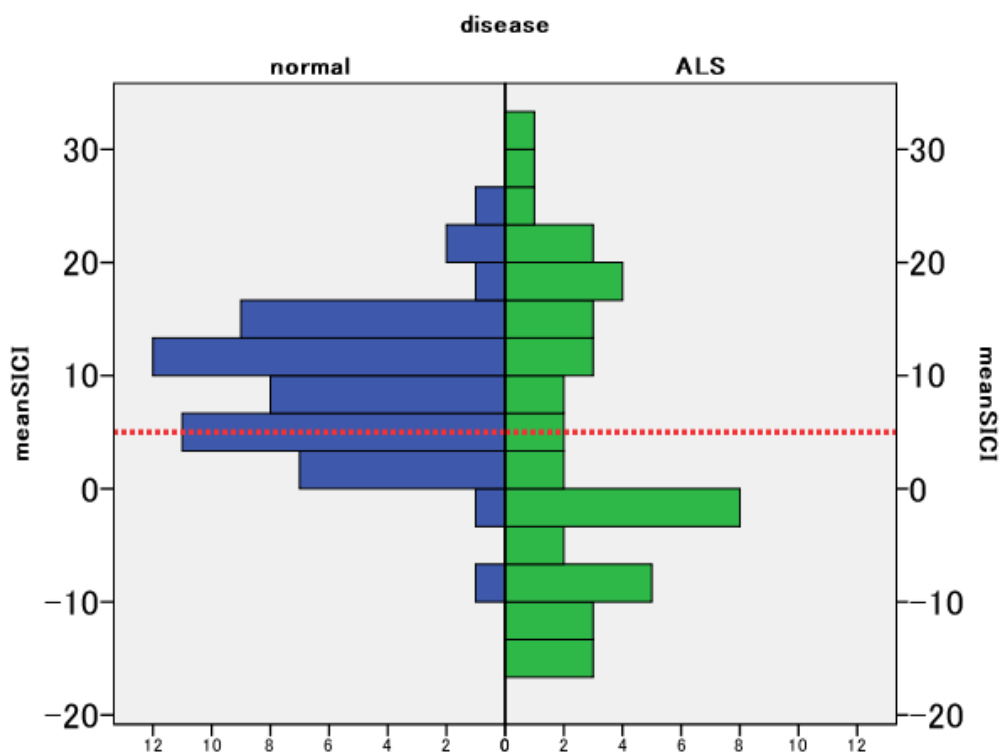


Figure 5 ALS患者と健常人における mean SICI の分布比較
縦軸は mean SICI(%), 赤点線は 5.5%, 横軸は肢数を表す

II. ALS 患者における臨床所見との対比 SICI 減弱群と SICI 正常群

44 肢の中で, mean SICI が 5.5%未満の「SICI 減弱」肢は, 26 肢 (59%) であつた. mean SICI が 5.5%以上の肢を「SICI 正常」と称し, SICI 減弱群と SICI 正常群の臨床情報を比較した (Table 5).

罹病期間や Awaji 基準上の分類など, いずれの臨床情報も, SICI 減弱群と SICI 正常群では有意差を認めなかった.

		SICI減弱群	SICI正常群	p値
n(肢)		26肢	18肢	
年齢(歳)		72.3 ± 11	69.5 ± 7	0.265
罹病期間(月)		17.4 ± 10 (4 - 36)	17 ± 13 (6 - 45)	0.905
Awaji 基準	definite	3	0	<i>p</i> = 0.150 (chi-square-test)
	probable	7	7	
	possible	5	7	
	possible未満	11	4	
発症 部位 (肢)	bulbar	8	6	<i>p</i> = 0.388 (chi-square-test)
	UE	9	9	
	LE	9	3	
男女(肢)		男性21, 女性5	男性13, 女性5	
FDIのMMT		4.4	4.6	0.220
Babinski反射		12%で陽性	18%で陽性	0.618
CMCT (ms)		5.96 (3 - 11)	6.36 (2.6-11.4)	0.453
上肢 UMN score	0	20	13	<i>p</i> = 0.444 (chi-square-test)
	1	1	1	
	2	2	0	
	3	1	2	
	4	0	1	
リルゾール内服		7肢	7肢	<i>p</i> = 0.374 (chi-square-test)

Table 5 SICI 減弱群と SICI 正常群の患者の臨床情報の比較

III. UMN score

ALS 患者の中で, UMN score が採点できた 38 肢を, UMN score を用い, UMN 徴候の重症度による 3 群に分けた. UMN 徴候陰性群は 29 肢, UMN 徴候軽度群は 5 肢,

UMN 徴候重度群は 4 肢であった. 3 群別の RMT の増減率の結果を Figure 6 に示す.

3 群間の SICI2 は差を認めず ($p = 0.331$, one-way ANOVA), 各々 2 群間でも有意差を認めなかった. その他の ISI の増減率である SICI3 ($p = 0.562$), SICI4 ($p = 0.337$), ICF10 ($p = 0.672$), ICF15 ($p = 0.491$)でも同様であり, UMN 徴候の重症度別では RMT の増減率の差を認めなかった.

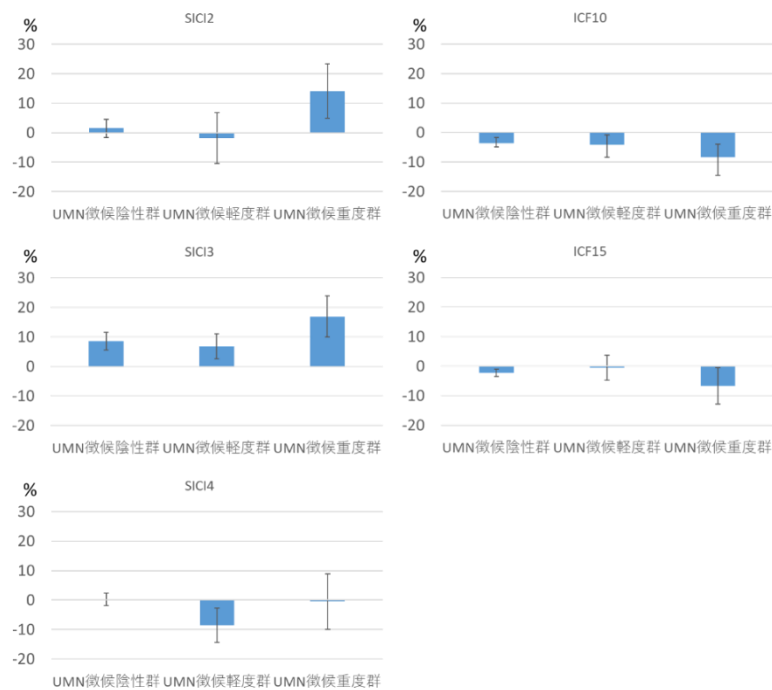


Figure 6 UMN 徴候重症度別の増減率
いずれの増減率も各 ISI の 3 群間で有意差を認めない

ALS 群で mean SICI と CMCT を比較したところ相関は観察されなかった (Figure7).

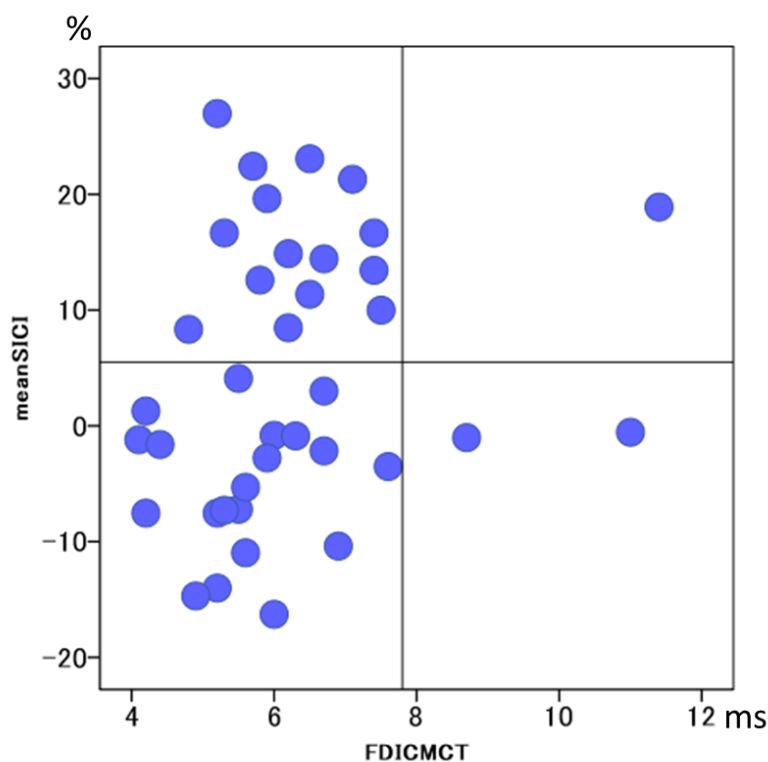


Figure 7 ALS 患者の mean SICI と CMCT の比較

縦軸が mean SICI (%), 横軸は FDI の CMCT (ms), 縦軸の補助線は 5.5%, 横軸の補助線は 7.8ms を示す.

V. Awaji 基準分類による比較

次いで、検査を行った時点での Awaji 基準における分類別に ALS 患者を分けて、群間比較を行った。基準を判断できる臨床情報がなかった患者は 1 名おり、その症例における TMS の結果は今回の解析には除外したことから延べ 33 名 (2 名重複), 41 肢の結果を解析した。患者は、「definite」, 「probable」, 「possible」に加え, UMN 徴候が認められず基準を満たさない症例を「possible 未満」として、4 つの群を設けた。それぞれの群の臨床的特徴を Table 6 に記し、また各群の RMT を Table 7 に

記載した。それぞれの群の各 ISI における RMT の増減率を Figure 8 に記載した。

なお、いずれの臨床情報も実際に検査を行った肢におけるものである。

年齢, FDI の MRC スケールといった臨床情報に加え, 各 ISI 条件における RMT とその増減率に対し, Awaji 基準の分類を被験者間因子として one-way ANOVA を行った。臨床情報では, 罹病期間と CMCT において各群間に有意差が認められた (罹病期間 $p = 0.030$, CMCT $p = 0.042$) が, 両者とも *post hoc* ではいずれの群間における有意差も認められなかった。しかしながら, possible 未満では FDI の CMCT が他の分類よりも長い傾向が見受けられた。

		possible未満	possible	probable	definite	p値
n (人)		10人	10人	9人	3人	/
n (肢)		13肢	12肢	14肢	3肢	
inexcitable		1肢	5肢	3肢	4肢	
年齢 (歳)		66.9 ± 8	67.8 ± 9	74.4 ± 7	63.8 ± 15	$p = 0.092$
罹病期間 (月)		22.3 ± 12 (9 - 45)	12.7 ± 7 (4 - 24)	13.3 ± 9 (4 - 28)	29.5 ± 19 (13 - 53)	$p = 0.030$
発症 部位 (肢)	bulbar	1	3	5	2	/
	UE	5	6	1	2	
	LE	4	0	4	0	
FDIのMRC		4.4	4.6	4.5	4.7	$p = 0.849$
FDI CMCT (ms)		7.4 (5.5 - 11.4)	6.3 (4.8 - 7.6)	5.6 (2.6 - 8.7)	4.6 (4.2 - 5.2)	$p = 0.042$
上肢 UMN score ※	0	13	10	7	0	/
	1	0	1	2	0	
	2	0	0	1	1	
	3	0	0	3	0	
	4	0	0	1	0	

Table 6 ALS 患者の診断基準で分類した群における臨床情報の比較

次いで、4つの分類における各 ISI の RMT と、その増減率を比較したところ、いずれも統計学的な有意差は認めなかった (Figure 9, Table 7) . しかし、possible 未満に当たる症例は、possible や probable と比較すると SICI は減少傾向で ICF は認められやすい傾向があるように見受けられた。加えて、特筆すべき点として、SICI 減弱を UMN 徴候と同義とすると、possible13 肢中 10 肢 (77%) で UMN 徴候を認めたことになった (Figure 10)。

	possible未満	possible	probable	definite
n (肢数)	13	11	14	3
RMT_{0.05%}	58.1 ± 11.0	60.0 ± 6.3	55.9 ± 8.8	47.0 ± 9.6
RMT_{0.2%}	64.3 ± 12.4	67.6 ± 11.0	66.1 ± 15.9	68.0 ± 5.6
RMT_{ISI2%}	62.0 ± 15.9	70.5 ± 13.4	70.5 ± 17.7	60.1 ± 1.2
RMT_{ISI3%}	68.6 ± 14.5	73.9 ± 14.3	74.1 ± 18.8	65.0 ± 7.5
RMT_{ISI4%}	61.6 ± 10.7	73.8 ± 7.1	64.8 ± 15.2	59.5 ± 0.7
RMT_{ISI10%}	60.9 ± 11.0	61.7 ± 7.7	61.0 ± 11.7	72.0 ± 1.4
RMT_{ISI15%}	62.4 ± 11.7	61.0 ± 6.9	62.5 ± 11.8	68.0 ± 11.3

Table 7 ALS 患者の診断基準で分類した群における RMT の比較

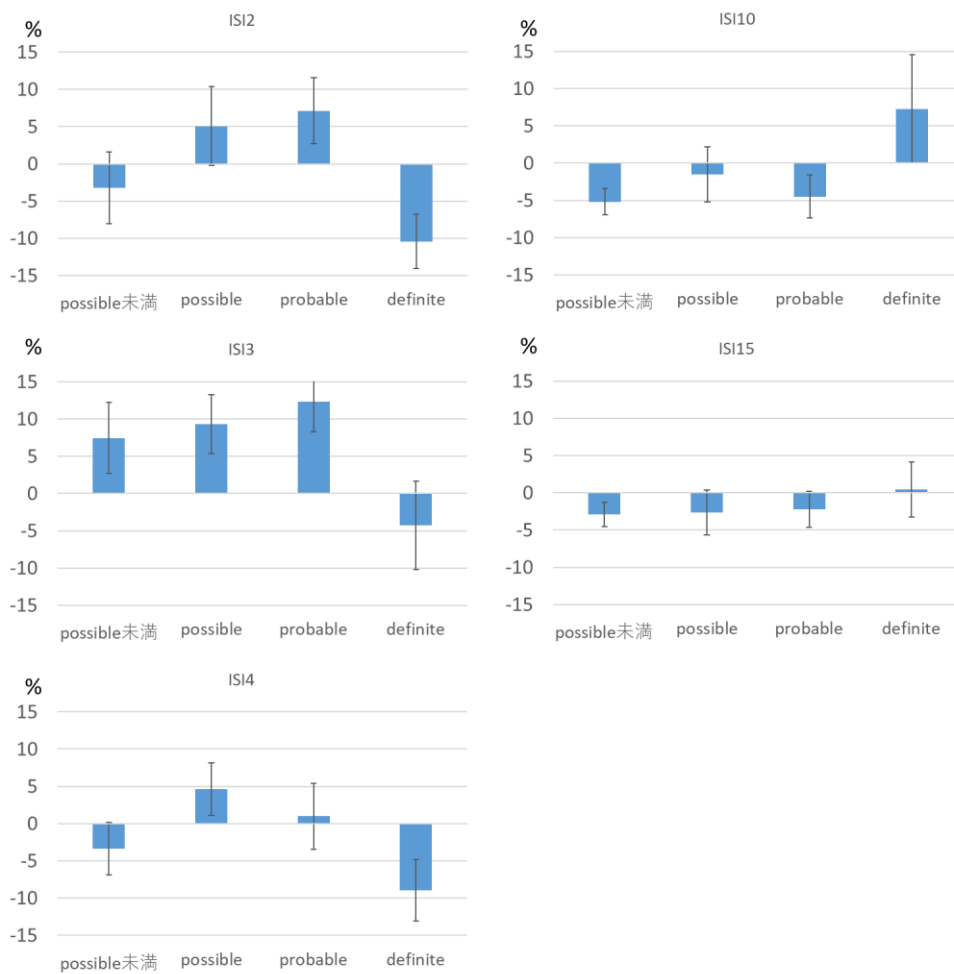


Figure 9 ALS 患者の診断基準で分類した群における RMT の増減率の比較
Awaji 分類による増減率はいずれの ISI でも有意差を認めない

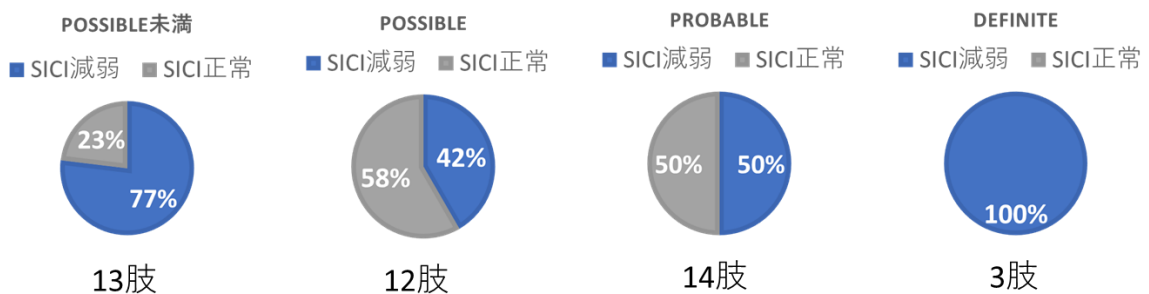


Figure 10 ALS 患者の診断基準で分類した群における RMT の増減率の比較
Awaji 分類による増減率はいずれの ISI でも有意差を認めない

VI.2 回検査施行症例

2名のALSに関しては2回検査を施行できた。各々の初回と2回目の左右FDIの結果や臨床情報についてTable 8に記載した。ALS患者2は2回目の検査時にはリルゾールを内服していた。

	ALS患者1				ALS患者2			
性別	男性				男性			
年齢	75				65			
検査間期間(月)	1				4			
Awaji基準	probable		probable		possible未満		possible未満	
	左		右		左		右	
	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目
FDI MRC	5	5	5	4	5	5	5	5
上肢UMN score	0	0	0	0	0	0	0	0
上肢CMCT (ms)	7.4	2.6	6	3	5.6	7.7	5.9	6.8
RMT _{0.05}	42	49	49	51	56	56	79	65
RMT _{0.2}	41	48	62	52	73	67	72	72
RMT _{ISI2}	40	45	69	73	63	63	72	68
RMT _{ISI3}	44	40	77	64	66	75	69	82
RMT _{ISI4}	38	47	65	70	66	/	69	/
RMT _{ISI10}	41	44	58	65	66	68	60	73
RMT _{ISI15}	42	47	63	59	68	61	65	74
SICI2	-2.4	-6.3	11.3	40.4	-13.7	-6.0	0	-5.6
SICI3	7.3	-16.7	24.2	23.1	-9.6	11.9	-4.2	13.9
SICI4	-7.3	-2.1	4.8	34.6	-9.6	/	-4.2	/
ICF10	0	-8.3	-6.5	25	-9.6	1.5	-16.7	1.4
ICF15	2.4	-2.1	1.6	13.5	-6.8	-9.0	-9.7	2.8

Table 8 ALS 患者 2 名の臨床情報と RMT, 増減率の結果

ALS 患者 1 においては、左手における 2 回目の検査で初回と比較し、特に ISI 3ms

で SICI の減少を認めている。ALS 患者 2 においては、初回の検査で両側性に SICI の減少を認めていたのに対し、リルゾール内服開始後の 2 回目では両側性に、特に ISI 3ms において SICI が認められるようになった。いずれの患者においても UMN score の経時的な変化は認めなかった。

検査(2)

健常人は 10 人 (14 肢, 右手 11 肢, 左手 3 肢), ALS 患者は 7 人 (9 肢, 右手 4 肢, 左手 5 肢, 1 肢のみ CS 強度が $RMT_{0.05}$ の 70% の 1 条件の施行のみ) が対象となった。健常人の内訳は女性が 2 人, 男性 8 人, 平均年齢 36.8 ± 17.0 歳, ALS 患者の内訳は, 女性が 4 人, 男性が 3 人, 平均年齢 72.6 ± 10.8 歳となった。健常人と ALS 患者の CS 条件を変えたときの RMT をそれぞれ Table 9 と Table 10 に示す。

健常人, ALS 患者における $80\% \times RMT_{0.2}$ の CS 強度は, それぞれ $RMT_{0.05}$ の 93%, 95% 程度に当たる。健常人の $70\% \times RMT_{0.2}$ は, $RMT_{0.05}$ の 82% 程度に当たる。ALS 患者の $70\% \times RMT_{0.2}$ は, 9 肢の平均値である $RMT_{0.05}$ の 76% に当たるが, $70\% \times RMT_{0.2}$ の検査を受けた 4 肢の $RMT_{0.05}$ ($51 \pm 5.9\%$) を用いると, 85% に当たる。

健常者	CS強度			
	60% × RMT _{0.05}	70% × RMT _{0.05}	70% × RMT _{0.2}	80% × RMT _{0.2}
RMT _{0.05}	56.4 ± 9.4 (14)			
RMT _{0.2}	65.1 ± 12.2 (14)			
CS	32.8 ± 5.3 (6)	39.6 ± 6.8 (13)	46.0 ± 9.2 (12)	52.4 ± 10.1 (13)
RMT _{ISI2}	64.8 ± 11.5 (6)	73.6 ± 13.6 (13)	77.7 ± 14.7 (12)	79.1 ± 18.6 (13)
RMT _{ISI3}	67.7 ± 13.6 (6)	69.8 ± 13.5 (13)	79.3 ± 17.8 (12)	71.1 ± 14.3 (13)
RMT _{ISI4}	62.7 ± 9.5 (6)	67.5 ± 13.9 (13)	73.3 ± 18.1 (12)	67.1 ± 14.4 (13)
RMT _{ISI10}	64.8 ± 13.5 (6)	63.3 ± 11.8 (11)	61.5 ± 11.4 (6)	61.4 ± 11.7 (12)
RMT _{ISI15}	63.8 ± 12.1 (6)	63.7 ± 11.9 (11)	61.8 ± 8.9 (6)	62.4 ± 8.7 (12)

Table 9 健常人の CS 条件を変えた場合での RMT

※括弧内は被験肢の数を表す

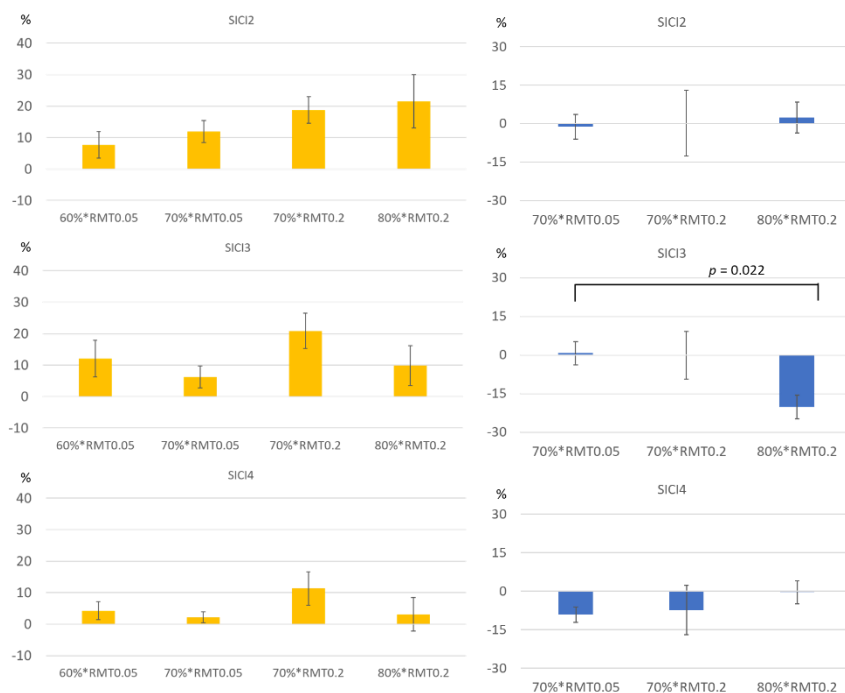
ALS患者	CS強度		
	70% × RMT _{0.05}	70% × RMT _{0.2}	80% × RMT _{0.2}
RMT _{0.05}	57.2 ± 11.0 (9)		
RMT _{0.2}	67.9 ± 13.3 (9)		
CS	40.2 ± 7.7 (9)	43.5 ± 2.5 (4)	54.4 ± 11.5 (8)
RMT _{ISI2}	67.0 ± 16.3 (9)	63.3 ± 19.4 (4)	71.0 ± 22.4 (8)
RMT _{ISI3}	68.6 ± 17.2 (9)	62.8 ± 14.6 (4)	53.3 ± 10.8 (8)
RMT _{ISI4}	62.0 ± 15.5 (9)	58.3 ± 14.7 (4)	67.9 ± 17.9 (8)
RMT _{ISI10}	60.7 ± 13.0 (6)	60.3 ± 6.2 (4)	56.7 ± 7.6 (6)
RMT _{ISI15}	60.7 ± 13.6 (6)	64.0 ± 21.2 (3)	63.0 ± 8.4 (5)

Table 10 ALS 患者の CS 条件を変えた場合での RMT

※括弧内は被験肢の数を表す

次いで、各 CS 条件における RMT の増減率を Figure11 に示す。健常人においては、CS 条件別による増減率は ISI 2 ($p = 0.433$, one-way ANOVA), ISI 3 ($p = 0.249$), ISI 4 ($p = 0.422$), ISI 10 ($p = 0.213$), ISI 15 ($p = 0.408$) のいずれの ISI でも母平均の有意差を認めず、各 CS 条件同士のいずれの群間においても有意差を認めなかった。

一方、ALS 患者では、ISI 3ms において、CS 強度を $RMT_{0.05}$ の 70%にした場合と、 $RMT_{0.2}$ の 80%にした場合で有意差を認めた ($p = 0.022$)。また CS 強度が高くなるほど、mean SICI は減少した。



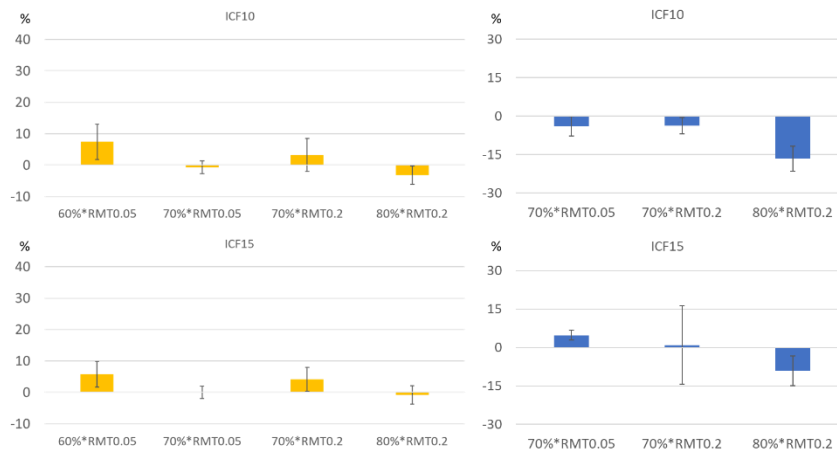


Figure 11 健常人と ALS 患者における CS 条件別の増減率
 左列(黄色)は健常人, 右列(青色)は ALS 患者を示す

ALS 患者は 8 肢中 7 肢 (87.5%) において, ISI 3ms の時に, CS 強度が高くなると, CS 強度が低い場合に認めていた SICI が消失した.

一方, 健常人では, ALS 患者のように ISI 3ms で CS 強度が高いと SICI が消失する現象は 14 肢中 2 肢 (14.3%) においてのみ観察された.

4) 考察

本章は,ALS における UMN 障害の客観的指標として「SICI の減少」の実臨床における有用性について評価することを目的とした. まず本章の結果についてまとめる.

1. SICI の減少 : ALS 患者では 44 肢中 26 肢 (59%) に SICI の減少が認められ, ISI 2ms と mean SICI では健常人との間に有意な群間差が認められた.

2. SICI の減少と臨床徴候 : ALS 患者の SICI 減弱群における, 臨床的な特徴は見いだせなかった. また, SICI の減少と UMN 徴候との明らかな関連性は見いだせなかった.

3. SICI の減少と診断基準への寄与 : Awaji 基準分類で possible 未満に当たる患者の 13 肢中 10 肢 (77%) に SICI の減少は認められた.

4. SICI の経時的な変化 : ALS 患者における SICI は月の単位で動的に変化していた.

5. SICI の減少と CS 強度 : ALS 患者では SICI を生み出す CS 強度が健常人よりも狭域であり CS 強度に敏感に反応して SICI 減弱が生じやすくなる可能性が考えられた.

これら 5 点に関して,以下考察する.

1. ALS における SICI の減少

ALS 患者における SICI 減弱の既報告を以下に示す (Table 11).

	対象	被験筋	コイル	CS	結果
Hanajima et al. (1996-93)	ALS 13名	FDI	8の字	AMT-5%	6名のALSではSICIの減弱が認められた.
Yokota et al. (1996-94)	ALS 16名	APB FCR	8の字	90% × RMT _{0.1}	ISI 1~5msそれぞれでALSは健常者と比較してSICIがかかりにくかった.
Ziemann et al. (1997-95)	ALS 14名	ADM	8の字	AMT-5%	ALSは健常者と比較してSICIが有意にかかりにくかった.
Sommer et al. (1999-96)	ALS 13名	ADM	8の字	90% × AMT	ISI 1msと2msにおいて, ALSは健常者と比較してSICIが有意にかかりにくかった. ALS5名はRMTが100%を超えていた.
Stefan et al. (2001-97)	ALS 20名	EDC	8の字	RMT _{0.05} -20%	mean SICIとISI 3msにおけるSICIはALSは健常者と比較して低下していた. ICFもALSは優位にかかりやすかった. ALS7名はRMTが100%を超えていた.
Zanette et al. (2002-98)	ALS 68名	APB	8の字	70% × RMT _{0.05}	ISI 2~4msにおいてALSは健常者と比較しSICIが低下していた. ALS33名はRMT _{0.05} が70~75%のため検査から除外された.

Table11 ALS における SICI の減弱の既報告

これらの既報告は, いずれも MEP の振幅比 (CS を加えた二発刺激における MEP の振幅 対 試験刺激単独での MEP 振幅) で SICI などを評価している. 被験筋や CS の強度は様々ではあるものの, 多くの既報告で健常人と有意差が認められており, ALS の客観的診断のマーカーとして, 診断に寄与する可能性が言及されていた

¹¹⁾ 本研究でもこれらと同様に ALS で SICI が減少することを示せた.

では ALS ではどのような病態機序によって SICI が減少すると考えられているのか,

以下に文献的考察を加える.

SICI は Kujirai ら²¹⁾によって 1993 年に報告され、ISI が 1 ms から 6 ms で認められる皮質内の抑制現象である。特に、ISI がたとえば 2.5ms と長い場合は GABA_A 受容体作動薬によって抑制が増強されるといった過去の薬理学的実験から、GABA_A 作動性シナプスを介した抑制性神経機構を反映すると考えられている²⁰⁾。加えて、抗グルタミン酸作用を呈するリルゾールによっても、SICI は増強されることから、グルタミン酸も関与していると考えられている⁹⁹⁾。ICF も同様に Kujirai ら²¹⁾から報告され、機序については不明な点も残ってはいるが、一次運動野 (M1) のグルタミン酸系の興奮性神経伝達物質を介する興奮系の神経細胞群の関与が考慮されている²⁰⁾。

ALS において SICI の減少が認められることに関して、①M1 における抑制性介在ニューロンの障害、②グルタミン酸を介した興奮性の刺激が過剰になることなどが考慮されている¹⁰⁰⁾。

① 抑制性介在ニューロンの障害

ALS 患者の神経病理学的報告¹⁰¹⁾によると、ALS 患者の M1 の錐体細胞の密度や、parvalbumin (PV) 陽性細胞の密度を、コントロールと比較したところ、錐体細胞の密度は ALS 患者で低下しており、かつ錐体細胞の密度の低下の度合いに関わらず、PV 陽性細胞の密度も低下していたことが分かった。この PV 陽性細胞は、錐体細胞にシナプスする抑制性の介在ニューロンの一つであることから、抑制性の介在

ニューロンの消失が SICI の減少に代表される M1 の過興奮性をもたらすのではないかとこの仮説が考慮されている (Figure 12).

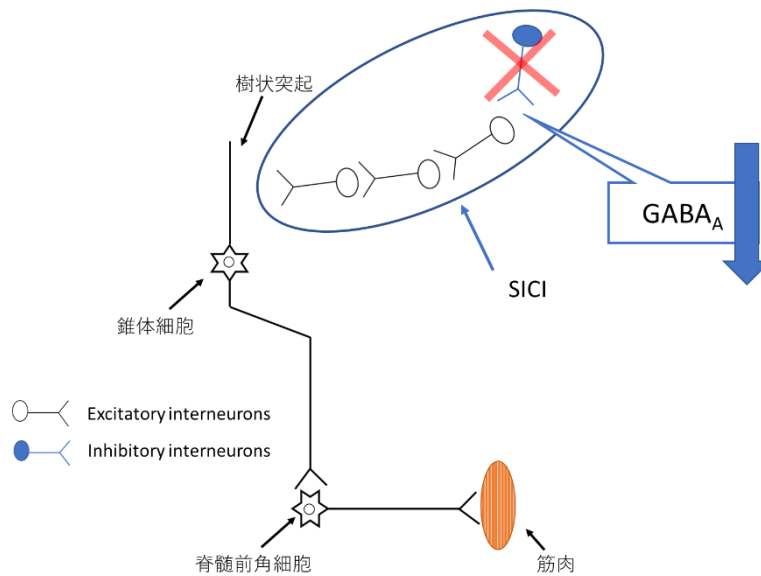


Figure 12 抑制性介在ニューロンの障害による SICI の減少

ALS で GABA_A を介した抑制系機構が障害されていることを支持するものとして、ALS 患者における PET 検査で GABA_A 受容体の密度の低下が認められたとされる報告⁸³⁾や、PV 陽性介在ニューロンなどが消失している ALS 患者の M1 において、GABA_A の mRNA が減少していたとする報告¹⁰²⁾が挙げられる。以上のことから、抑制系介在ニューロンの障害が ALS 患者には生じており、それを TMS で SICI の減少としてとらえられたと考えた。

② グルタミン酸を介した運動神経の過剰興奮

もう一つの仮説として、「グルタミン酸仮説」と言われるものがある。これは興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸が過剰に運動ニューロンを興奮させるために、運動ニューロンの細胞死をもたらすという仮説である。SOD1 変異モデルマウスや ALS 患者の脳皮質や脊髄では、アストロサイトのグルタミン酸トランスポーター（excitatory amino acid transporter 2, EAAT2）に異常が認められるとする報告¹⁰³⁾がある。アストロサイト自体の障害が運動神経の障害をもたらすことも報告されている¹⁰⁴⁾。また ALS 患者では、シナプス後部側においても、グルタミン酸に対する感受性の亢進があることが報告されている¹⁰⁰⁾。グルタミン酸拮抗薬であるリルゾールが ALS において疾患進行予防の効果があることも、これを支持する。

M1 において言えば、グルタミン酸に対する感受性の亢進があると、本来であれば条件刺激程度の強度では脱分極されない運動閾値の介在細胞群が惹起され、抑制系のシナプスを介した伝達が到達する前に、興奮性の伝達が錐体細胞に届き、SICI の減弱をもたらす可能性がある。一方で、脊髄前角細胞において言えば、本来であれば脱分極する閾値に到達しない錐体路の下行性インパルスでも MEP を生み出し SICI による抑制効果が目立たなくなる可能性がある (Figure 13)

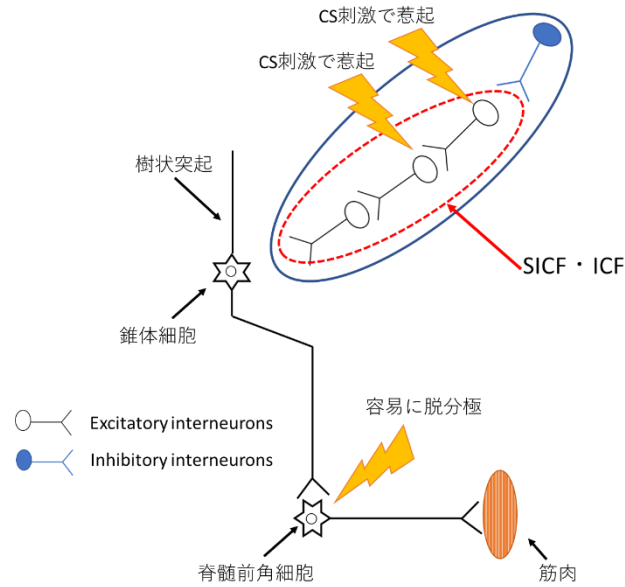


Figure 13 グルタミン酸の感受性亢進による SICI の減少

この①と②の両者が組み合わさり, ALS 患者では SICI の減少が認められると考えられている. いずれも仮説の域を出ないが, ALS における SICI の減少を説明しうると考えられる.

2. SICI の減少と臨床症状

本研究では, SICI 減弱群と SICI 正常群で罹病期間の有意差はなく, 発症部位や上肢の UMN 徴候などにおいても明らかな違いは認められなかった. 加えて, Awaji 基準における分類でも, 各分類における増減率の有意な差は認められなかった. しかし, possible 未満例では FDI の CMCT が他の分類よりも長くなる傾向や mean SICI が減少している傾向が見受けられた.

既報告から,SICI の減少は, 家族性 ALS の遺伝子変異を持つ発症前の症例においても認められることから, ALS のごく早期に認められる所見と考えられている⁸²⁾. また SICI の減少は UMN 徴候の有無とは相関しなかった¹⁰⁸⁾とする既報告や, SICI の減少は, 罹病期間が長くなるにつれより増強されるという報告¹⁰⁵⁾もある.

これらのことから, 「SICI の減少」は, ①UMN 障害の進行と相関するが, LMN 障害も進行するために UMN 徴候が捉えられず, 臨床所見と相関しない, ②UMN 徴候という臨床所見に反映される前の M1 内の異常, ③臨床徴候を引き起こす病巣とはまた別の M1 内の異常を検出しているといった理由を考えた.

①と②については経時的な経過を見る必要があり今後の課題である. ③に関して, Figure 7 で示したように, mean SICI が減弱していても CMCT は正常である肢が多く見受けられており可能性はあると考えた.

また発症部位による差がなかったということは, 上肢発症の ALS にしか使えないパラメータというわけではなく, ALS のいずれの病型においても評価可能な指標であると考えられる.

3. SICI の減少と診断基準への寄与

既報告⁵⁸⁾では Awaji 基準の possible に該当する患者群と probable と definite に該当する患者群ではいずれも有意差なく SICI の減少を認めた. 本研究でも同様に

Awaji 基準の分類に関わらず SICI の減少を認めた。つまり, ALS の診断を行う上で, Awaji 基準のいずれの分類でも SICI の減少を呈することは, possible や possible にも該当しない症例において, 診断的な意義が高いと言える。さらにこの報告⁵⁸⁾では, Awaji 基準に TMS 異常 (SICI の減少, MEP 導出不能, CMCT の延長) を加えると, possible 該当者のうち 88% が probable もしくは definite に再分類されると言及している。本研究でも, SICI 減弱を UMN 徴候と同義とすると, possible 未満 13 肢中 10 肢 (77%) で UMN 徴候を認めるという結果を得た。以上から, Awaji 基準の UMN 徴候がないために possible 未満に該当する患者において診断確度を高めるために特に有用な指標であることが示唆される。

4. SICI の経時的な変化

2 例と少数ではあるが, 経時的な変化を評価できた。患者 2 において消失していた SICI が 2 回目に認められたことは, リルゾール内服開始による可能性が考慮された。リルゾール内服によって SICI の減少が改善し, SICI が認められるようになる⁹⁷⁾との報告がある。患者 1 においては 1 か月という短い期間の中, 右手は変化なく, 左手は SICI の減少が認められるようになった。

ALS 患者における SICI の経時的な変化に関する一定した見解はないが, ALS 患者に対し 4 か月毎に SICI を測定したところ, 初回から経時的に SICI が減少していったとする報告¹⁰⁵⁾がある。患者 1 の結果も, 臨床的な評価項目よりも TMS のパラ

メータはダイナミックな変化を反映できることが示唆される結果と考えた。しかし 2 例と少ない症例でしか検討できておらず、病理学的に抑制性介在ニューロンの現象と SICI との関連性、もしくは大錐体細胞の消失の程度と SICI との関連性を経時的に評価した既報告はなく今後検討するべきと考えられる。

5. SICI の減少と CS 強度

Table10 に示したように、既報告で用いられた CS の刺激強度は様々である。本研究では CS を健常人では 4 条件、ALS 患者では 3 条件設けたところ、ALS 患者においては同じ患者であるにも関わらず、CS を $RMT_{0.05}$ の 70%とした際に認められていた SICI が、CS 強度が高くなると消失し、促通を認めるという場合が生じた (ALS 8 肢中 7 肢)。健常人においては 14 肢中 2 肢のみで同様の現象が認められたのみであり、相対的に幅広い CS 強度に対して安定して SICI が認められた。ここから、ALS 患者は SICI を生み出すのに最適な CS 強度が健常人と比較すると狭域である可能性を考えた。

既報告^{20,21)}によると、SICI の程度と CS の強度の関係は U 字カーブとなり、CS 強度が低値から高値になるにつれ、SICI の程度も大きくなるが、CS 強度がさらに強くなると、かえって SICI が低下し、促通が生じることが知られている。その促通現象には短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation, SICF) の混入が関与

すると考えられている⁸⁴⁾. SICF は $RMT_{0.05}$ の 100%程度に当たる比較的強い CS を, 試験刺激の 3 ms 程度後にほどこすと認められる⁶⁾とされている.

従って,神経疾患における SICI の判定には CS 強度の的確な設定が重要である. CS 強度が $RMT_{0.05}$ を超えるような場合は SICF の混入により結果が不正確である可能性があり, $RMT_{0.05}$ の 70%から 90%程度の CS を用いるのが最適²¹⁾と考えられている.

ALS における TT 法の既報告²⁶⁾で用いている CS は, MEP の目標振幅を 0.2mV に設定した「 $RMT_{0.2}$ の 70%」である. TMS における刺激と MEP 振幅の用量反応曲線である I/O curve は S 状を呈し⁷¹⁾, 大きな MEP 振幅ほど, 強い刺激強度が必要になることから, 必然的に「 $RMT_{0.05}$ の 70%」 < 「 $RMT_{0.2}$ の 70%」となる.

ALS 患者において本研究では, 「 $RMT_{0.2}$ の 70%」と「 $RMT_{0.2}$ の 80%」に CS を設定, これらは概ね $RMT_{0.05}$ の 85%,95%に相当していた. したがって, 「 $RMT_{0.05}$ の 70%」の CS で認めていた ISI 3ms の SICI が消失したのは, CS が高く SICF が混在した可能性が考えられる. 一方, TT 法による続報では,CS の強度が $RMT_{0.2}$ の 40%, 70%, 90%いずれの場合でも健常人と有意差をもって ALS では二発刺激の RMT が低下していた⁸⁶⁾. また健常人において $70\% \times RMT_{0.2}$ の CS では SICF が生じておらず, CS として適切であると主張している. 患者群における最適 CS 強度設定についてはさらなる検討を要するが, 健常人と ALS 患者を同等に扱ってよいとは限らない

ことに注意が必要である。

反面, CS 強度を強くすることによって ALS 患者と健常人の RMT 増減率差が際立ち臨床応用上有益である, との考え方もある. ALS 患者は SICF が大きいことが示されている¹⁰⁶⁾こともあり, 大きな SICF が混入することで SICI 減少と合わせて ISI 3 ms での RMT 増加がほとんどなくなる, という考え方, すなわち, 背景にある機序が単一でなくとも, 健常人と有意差が出る指標を得ることを優先する立場もある. 臨床面での有用性については追試が必要であり, ALS の病態機序解明においては健常人・ALS 患者での SICI・SICF を個別に検討できる手法が望まれる.

以上から, 神経疾患の病態機序を踏まえた興奮性変化の検討においては慎重に CS 強度を検討すべきと考える. たとえば ISI 3 ms における抑制消失は ALS の診断に有用な可能性があるが, これが SICI の減弱・消失であるのか SICF の増大であるのかを正確に示すには, SICF が混入しないような CS 条件, すなわち $70\% \times RMT_{0.05}$ に程度に留めることが最適と考えた.

5) 本研究の限界

SICI の減少は ALS に限った現象ではなく, パーキンソン病やジストニアなど UMN 障害を来す疾患以外でも認められる現象である¹⁰⁷⁾. 疾患特異性が高くないことには留意する必要があると考えられる.

本研究では SICI 減弱の感度 60%, 特異度 67%と先行研究²⁶⁾と比較すると劣っていた。このことは前述したように CS 強度や ISI 条件数, target amplitude の設定が適していない可能性もあり, 今後これらに対する検証を行う必要があると考えられた。Figure 4 に示した ROC 曲線からは, 今回用いた 5.5%近傍に最適なカットオフ値があることが推察される結果であり, 手法の改善により感度・特異度も改善されることが期待された。

Figure 5 からは ALS では, SICI 減弱群と正常群の二峰性の分布をとっていることが分かった。ALS 患者で SICI が正常に認められる症例において, それが病期に影響を受けるものなのか, 個々の患者の特性なのかどうかは現時点ではわかっておらず, 本研究でも患者毎の経時的な評価はほぼできていないため, 判断ができない。今後さらなる症例の積み重ね, 経時的な評価を行うことで新たな知見を得られる可能性がある。現時点では「SICI が正常」であることは ALS を否定する結果ではないことを強調したい。

また本研究で 68 肢の中で 16 肢 (24%) は導出不能のために SICI を評価することが出来なかった。これは LMN 障害が強い場合でも, UMN 障害が強い場合でも起こり得ることであり, これらに対し, MEP を導出する手法の探索が望まれると考えた。この点については次の第四章で検討を加えた。

後ろ向き研究であることから, 臨床徴候の抽出や対照群の設定においても限界があ

った。より多数例での前向き研究が求められると同時に、経時変化の追跡などが今後の課題と考えられた。

6) 結語

ALS においては、既報告と同様 SICI の減弱が見られた。この SICI 減弱の程度は、条件刺激の強度に依存することが示唆された。TH 法による SICI の評価は ALS 患者の UMN 障害の鋭敏な指標になりうるが、慎重な刺激強度設定が必要であると考えた。

第四章 運動誘発電位 (MEP) 導出不能例に対する検討

1) 序論

第一章から第三章まで、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) を用いた各種パラメータが、ALS 患者の上位運動ニューロン (upper motor neuron, UMN) 障害の客観的指標となるかどうかを探索し、感度の差はあるものの一定の評価ができたと考えている。しかし、いずれの TMS パラメータも運動誘発電位 (motor evoked potentials, MEPs) が導出されない症例 (導出不能症例) においては当然評価できない。本研究では、第一章では上肢 18%、下肢 30%で、第三章では 24%が導出不能であり、評価対象から除外することを余儀なくされた。他にも、133 人の ALS 患者において、四肢ともに導出不能であったのは 10%、四肢のいずれかで導出不能であったのは 20%とする報告¹⁰⁸⁾もある。これら導出不能肢は ALS 患者において無視できない頻度で存在すると思われる。これらに対し、TMS で何らかの評価を行うことが出来ないか、第四章では検討することとした。

そもそも導出不能にはいくつかの原因が挙げられる。まず①下位運動ニューロン (lower motor neuron, LMN) 障害が強いと、被験筋が強く萎縮してしまい MEP の導出は不能となる。この場合は、末梢神経への刺激により LMN 障害を推察しうる (Figure1)。次いで、②同じ LMN 障害でも、錐体路を下行する興奮性シナプス後電

位 (excitatory postsynaptic potentials, EPSPs)の通常の加重では LMN が脱分極せず, MEP の導出が不能になるという機序も想定される (Figure2) . ③UMN 障害が強く, 通常の皮質に対するコイル刺激では UMN が脱分極しない, ④もしくは通常 LMN が脱分極するレベルの EPSPs を形成できない (Figure3) といった原因が考えられる¹⁰⁸⁾.

上述①の場合は, 最終出力先の障害であることから, MEP を導出することができないことはやむを得ないと考える. しかし, ②の場合は, 錐体路を下行する EPSPs を増やすことができれば, LMN の脱分極は期待でき, ③, ④の場合も, 刺激を工夫することでより多くの UMN を脱分極させることができれば, 通常の EPSPs を作りだすことができる可能性がある.

ではどのようにすればよいのか, 本章では Matsumoto らによる Doble-Pulse 刺激という手法¹⁰⁹⁾を応用することとした. これは, 脳幹以遠の錐体路において, 単発の TMS を行う場合よりも, 1.5 から 5ms の刺激間隔 (interstimulus intervals, ISIs) で連続の TMS を与えると, 単発刺激よりも 15 倍も大きな MEP を導出することができたとするものである. これに倣い, 一次運動野へ Double-Pulse の TMS を行うことで, 単発 TMS よりも運動閾値 (motor threshold, MT) を低下させることができれば, 導出不能肢においても MEP を導出できる可能性がある. 単発 TMS よりも MT を低下させること, また導出不能肢において MEP を導出させることを目的と

し第四章の研究を行った。

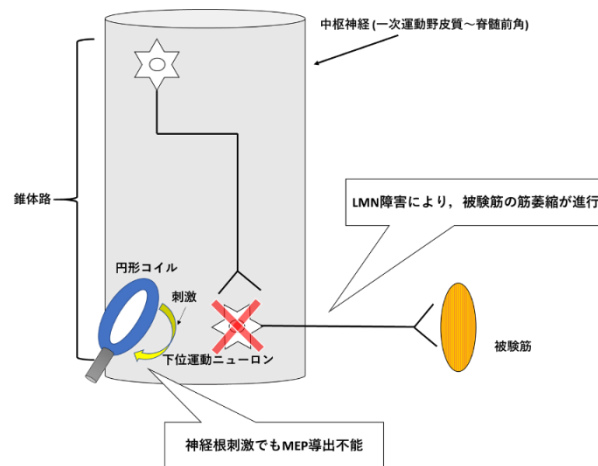


Figure 1 下位運動ニューロン障害により MEP が導出できないパターン①

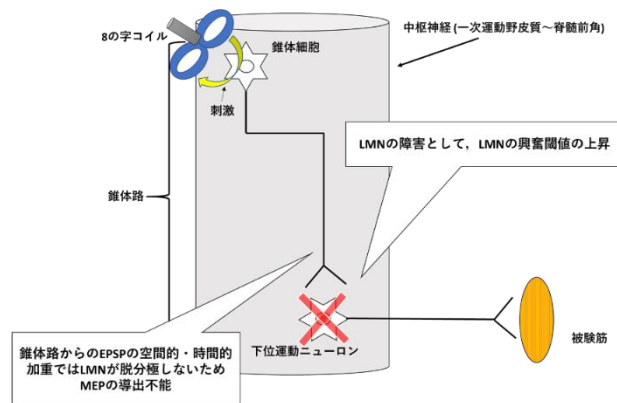


Figure 2 下位運動ニューロン障害により MEP が導出できないパターン②

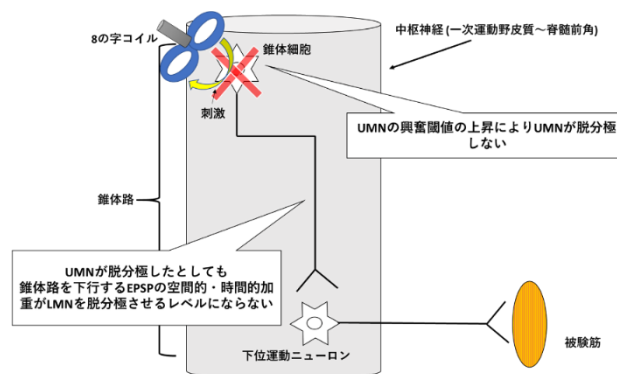


Figure 3 上位運動ニューロン障害により MEP が導出できないパターン

2) 方法

対象：

健常人は第 2 章と同様に他実験完了者やその知人などで参加希望者を募ったところ 10 名が参加した。健常人は TMS の禁忌⁴⁾に該当しないことを確認したのち文書による同意を取得し、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た方法に基づき試験を遂行した（受付番号：11936- (2)）。

ALS 患者は 2 名参加,1 名 (ALS 患者 1) は第三章参加者で、被験筋に線維束性攣縮の混在が認められなかったことから、第三章のプロトコルで実施した検査を短時間で終わることができたため、保険診療の範囲内で、二発刺激検査の一環である第四章の対象者とした。もう 1 名 (ALS 患者 2) も第三章参加者で、CMCT 測定の時点 (被験筋を随意収縮させた状態) で、皮質の TMS 刺激に対する MEP が導出できなかったことから、第四章の二発刺激検査の対象とした。患者の診療情報の使用については「神経・筋疾患の診断、治療に関する後ろ向き観察研究」として東京大学医学部における倫理委員会の承認を得ており、患者には診療情報の使用を拒否する権利があることを周知させたうえで後ろ向き観察研究を行った。

表面筋電図記録, 刺激装置, 刺激部位の決定：第二, 三章に準ずる。

検査方法：

右手第一背側骨間筋 (FDI) を用い、刺激部位を同定、目標とする MEP 振幅は

0.05 mV と設定した。第三章と同様に閾値探索 (threshold hunting, TH) 法を用い測定, 単発刺激で得られた RMT を $RMT_{0.05}$ と記載した。ISI は 1.1, 1.3, 1.5, 1.7, 1.9 ms の 5 条件とし, 同じ強度の刺激を連発した (Double-Pulse 刺激)。同じ刺激強度を連発して, 目標とする 0.05 mV の MEP 振幅を得られる刺激強度を, 第三章と同様に TH 法を用い測定した。得られた RMT は, 例えば, ISI 1.5 ms 条件の場合は $RMT_{ISI1.5}$ と記載した。単発刺激による $RMT_{0.05}$ と $RMT_{ISI1.5}$ を, 第二章と第三章と同じ閾値探索 (threshold hunting, TH)法を用い測定した。

増減率 (%) は $(RMT_{ISI} - RMT_{0.05}) * 100 / RMT_{0.05}$ と算出した。

ALS 患者 1 は第三章の参加者で, ISI 2ms, 3ms の二発刺激 (ppTMS) を行い, 増減率を同様に算出した。

ALS 患者 2 は, 随意的な筋収縮をさせた状態で, 皮質に対する TMS 刺激による MEP 導出不能であった。ALS 患者 2 に対しては, 磁気刺激装置の最大出力強度である 100% の出力で, ISI 2 ms の連続刺激 (Double-Pulse 刺激) を行った。なお, 本検査の場合, 機械の連続出力が可能な刺激間隔の設定が 1ms 間隔であったため, ISI は 2ms を選択した。

3) 結果

① 健常人における結果

健常人 10 人の, 5 条件の ISI における RMT の増減率の平均を Figure 4 に示す. ISI 1.5ms が RMT の減少率が最も高くなり, $-12.8 \pm 8.4\%$ (平均値 \pm 標準偏差) となった. 10 人各々の単発刺激における $RMT_{0.5}$ と $RMT_{ISI1.5}$ の実測値の変化を Figure 5 に示す. 一人を除き Double-Pulse で刺激した際の $RMT_{ISI1.5}$ の方が, $RMT_{0.05}$ よりも低下していた.

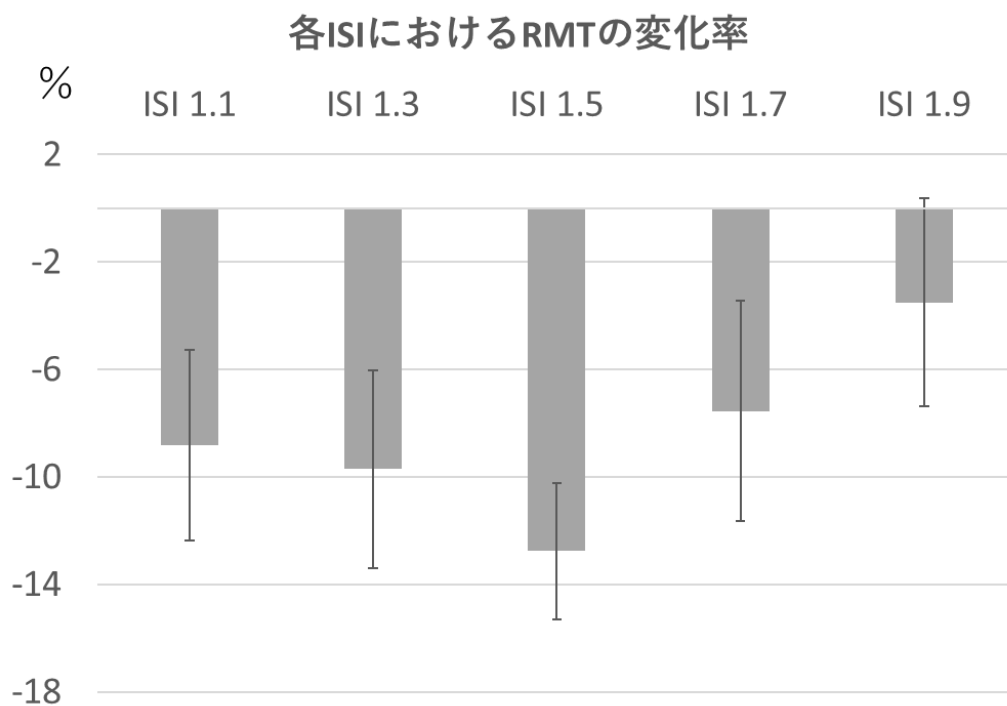


Figure 4 各 ISI における 10 名の RMT 増減率の平均値
縦軸は増減率 (%), エラーバーは SE (標準誤差) を示す

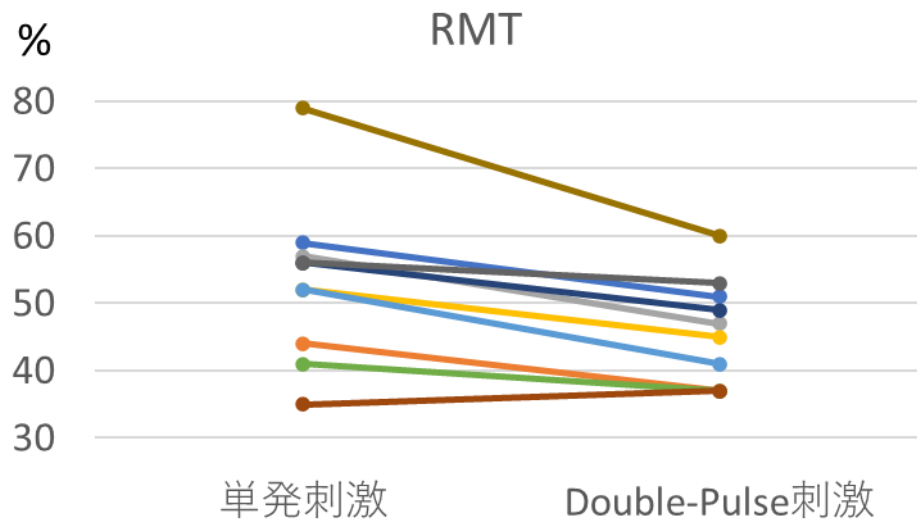


Figure 5 健常人 10 人の単発刺激の RMT と ISI 1.5ms の Double-Pulse 刺激で得られた RMT の変化
縦軸は刺激強度 (%)

② ALS 患者 1 における結果

Double-Pulse 刺激と ppTMS を行った ALS 患者 1 は 75 歳の男性で、球麻痺症状で発症、Awaji 基準では probable を満たした。検査を施行したのは初発症状から 27 か月後で、右側の FDI を検査に用いた。臨床症状としては、上腕二頭筋腱反射・腕橈骨筋腱反射・上腕三頭筋腱反射がいずれも亢進、Hoffmann 徴候陽性、FDI の筋力低下と筋萎縮は認めなかった。

第三章と同様に閾値の増減率を求めたところ、ISI 3ms で 29.6%であり、SICI は正常に認められた (Table 2)。

	RMT _{0.05}	RMT _{0.2}	RMT _{ISI2}	RMT _{ISI3}
実測値 (%)	50	54	56	70
増減率			3.7%	29.6%

Table 2 ALS 患者 1 における単発刺激と ISI 2ms, 3ms における RMT 実測値と増減率

$$\text{増減率 (\%)} = (\text{各 ISI で求めた RMT} - \text{RMT}_{0.05}) \times 100 / \text{RMT}_{0.05}$$

この患者に、別途 RMT_{0.05} の測定に引き続き、ISI 1.5ms で Double-Pulse 刺激を施行し RMT を求めたところ、RMT_{0.05} は 52%、RMT_{ISI1.5} は 42%であり、-19%の増減率を呈した (Table 3)。

	単発刺激	ISI 1.5ms
実測値 (%)	52	42
減少率		-19%

Table 3 ALS 患者 1 における単発刺激と ISI 1.5ms における RMT 実測値と増減率

$$\text{増減率 (\%)} = (\text{RMT}_{\text{ISI1.5}} - \text{RMT}_{0.05}) \times 100 / \text{RMT}_{0.05}$$

FDI を随意収縮させても皮質刺激において MEP が導出できなかった ALS 患者 2 に対し、ISI 2 ms に設定し、刺激強度を 100% にした Double-Pulse 刺激を施行したところ、0.5mV の MEP を得ることができた (Figure 6).

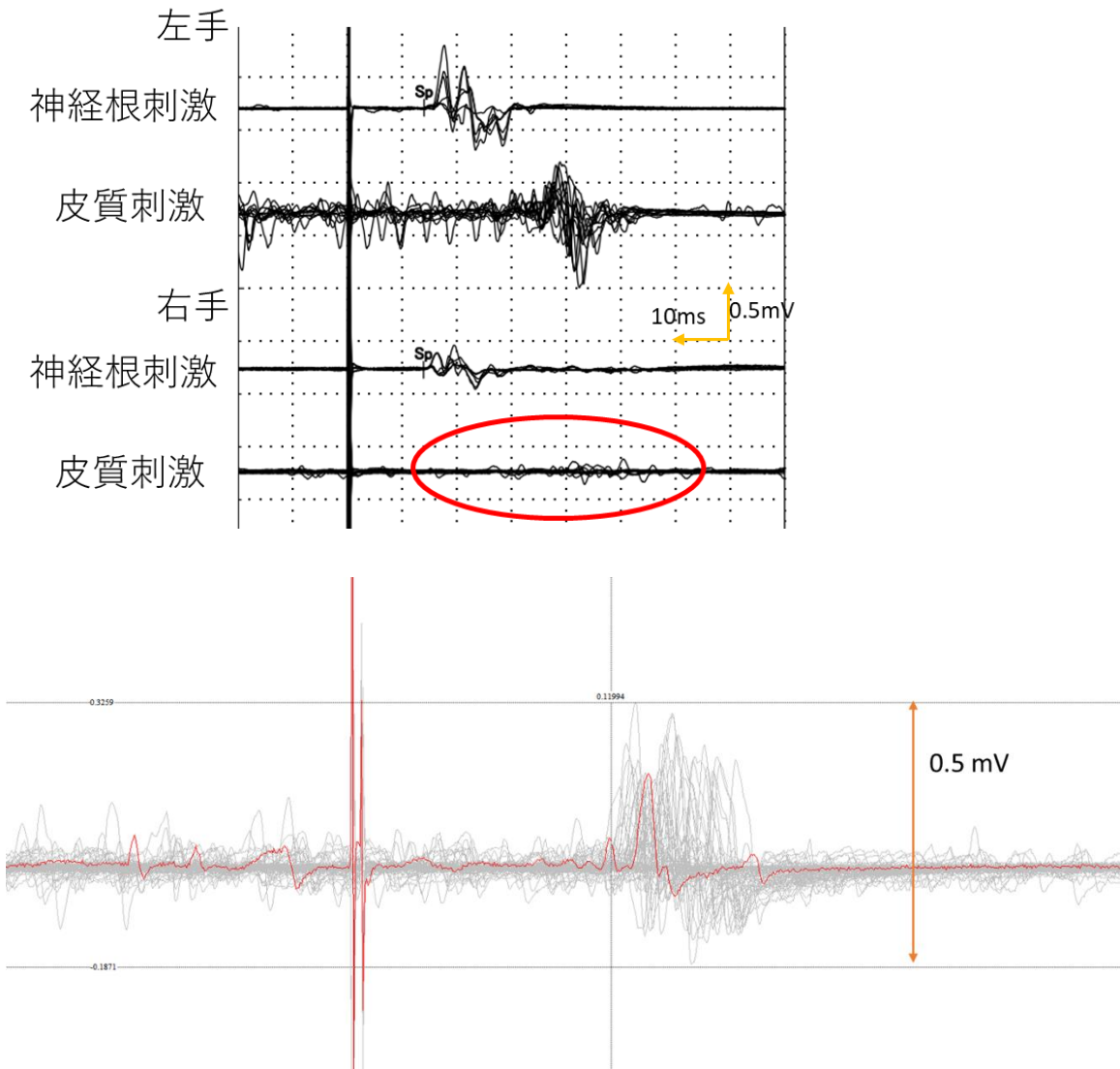


Figure 6 導出不能肢に対する Double-Pulse 刺激の結果

上段が随意収縮時の波形、左手は神経根・皮質刺激で MEP が導出できているのに対し、右手は皮質刺激で MEP が導出不能、下段はその右手に対し Double-Pulse 刺激をしてえられた MEP 波形

4) 考察

第四章では、導出不能肢に対して、MEP を誘発できる方法として、Double-Pulse 刺激の可能性を検索することを目的とした。

本章における結果をまとめると下記2点が挙げられる。

1. RMT の低下：健常人, ALS 患者 1 とも, ISI 1.5ms の Double-Pulse 刺激で RMT の低下が得られた。
2. 導出不能肢の MEP 誘発：Double-Pulse 刺激により MEP が導出できた。

以下, 上記について考察する。

1. RMT の低下

Matsumoto ら¹⁰⁹⁾は、Double-Pulse 刺激を脳幹部位に行うことで、単発刺激の MEP 振幅と比較し、15 倍ほどの大きさになること報告した。これにより、MEP の導出不能のために中枢運動伝導時間（central motor conduction time, CMCT）を測定できないような患者において、MEP を導出させることで錐体路の評価が可能になることを提唱していた。この報告では Double-Pulse を脳幹レベルの錐体路に与えることで、EPSPs の時間的加重が加わり、脊髓前角の下位運動ニューロンが容易に脱分極できるようになるのではないかと考察している。これを応用できないかと考えたが、脊髓と大脳における TMS 刺激における誘発される伝導は異なる点があ

る。脳幹刺激で誘発される錐体路内を下行する伝導は単一¹¹⁰⁾で、一次運動野 (primary motor area, M1) を刺激した場合には multiple descending volleys が出現すると知られており²⁰⁾、これは M1 における刺激は複数の細胞群が関与したシナプスを介するためと考えられている²⁰⁾。錐体細胞にシナプスする複数の細胞群の中に抑制系や興奮系があり、ppTMS を用いると SICI や短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation, SICF) などといった現象が認められていることから、ただ TMS 刺激を連発するだけでは抑制も促通も起こり得ることを考慮しないと行けない。

Hanajima ら¹¹²⁾は、SICF の機序について、最初の刺激によるものに加え、2 回目の刺激で脱分極した介在ニューロンの両者によって EPSPs が加重されることにより形成されることを示している。本研究で行っている後ろから前方向に電流が生じるコイルの向きの場合、ISI 1.5 ms でその効果が得られやすいとしている。この 1.5 ms は一般的にシナプス伝達にかかる時間とほぼ等しいことから、少なくとも 2 回目の刺激は錐体細胞にシナプスする介在ニューロンに作用していると考えられている。

本研究でも ISI 1.5ms で RMT の低下が認められており、Double-Pulse 刺激で介在ニューロンを介した EPSPs の加重が形成された可能性が考慮される。1 例のみではあるが ALS 患者においても健常人と同様の所見を呈したことから、今後導出不能肢における応用が期待できる可能性がある。

2. 導出不能肢の MEP 誘発

ALS 患者の導出不能肢に対して、100%の Double-Pulse 刺激を行ったところ、再現性をもって MEP を導出できた。これにより、例えば第一章で導出不能と判断した肢において CMCT を測定できるようになることが期待できる。さらに言うと、条件刺激を組み合わせて、抑制や促通の反応を調べることも可能になることが期待できる。

今回は機械の制限のために ISI 2ms のみの施行になったが、それでも MEP 振幅の増加を得られた。本来、前述の SICF は、単発刺激を先行させ、閾値に近い条件刺激を 1.5ms, 3.0ms, 4.5ms 前後で加えると最も得られる現象⁸⁴⁾である。一方、SICI は閾値下の条件刺激を単発刺激の 1-6ms 先行させると得られる現象である²¹⁾。

ALS 患者 2 は 100%の刺激強度で MEP が得られないため、本来の「RMT」は測定できないが、100%の連発刺激はおそらく「閾値下 - 閾値下」の刺激であった。これは SICI と同様に SICF と同様に刺激条件は異なり、既存の現象では説明ができない。ISI 2ms が最適であるかどうか、今後さらなる検討が必要であると思われる。

5) 本研究の限界

本章では健常人 10 名と少数の患者のみでしか検査ができていない。健常人 1 名

では Double-Pulse 刺激で RMT の低下を得られなかったことに関して、原因も不明のままであり、今後さらなる検証が必要である。また今回使用した磁気刺激の機器では、連発刺激は 1ms 間隔でしか調整できなかつたため、導出不能肢に対して 2ms の ISI しか選択できなかつた。これに関しても、ISI 2ms が適しているのかどうかは検証が必要である。

6) 結語

本章では RMT を低下させる新手法、導出不能肢に対する MEP 誘発手法の開発を目的とした。単発刺激よりも、同じ刺激強度を連発させることで RMT を低下される・導出不能であった肢に対して MEP を誘発させるといったことができた。その機序が判然としていないことや、刺激間隔の設定など今後検討すべき課題はあるが、導出不能肢でも MEP を導出できる可能性があることを見出すことができ、有意義な結果であった。

全体を通しての考察ならびに結語

本研究では、TMS の各種パラメータを用いて、ALS の UMN 障害を評価する指標を探索的に研究した。第一章においては、TMS の単発刺激で評価が行える CMCT を ALS 患者と MSA 患者に対して行い、UMN 徴候との関連性を評価した。その結果、両疾患とも上肢における CMCT 値は、臨床的な UMN 徴候の重症度と相関性が認められた。しかし下肢における CMCT 値は臨床徴候とは相関しなかった。これは CMCT は錐体路の長さが長くなるほど、複数の要因が影響するため、純粋な錐体路の評価を行えなくなるのではないかと考えられた。CMCT は UMN 障害を客観的に評価できるツールではあるものの、ALS において UMN 徴候はないが CMCT 異常を呈した症例は 20%程度にすぎず、さらに精度の高いパラメータが必要であると考えた。そこで、ALS 患者における UMN 障害のパラメータとして期待されている SICI を評価することとした。SICI を求める複数ある方法の中で、閾値を用いて SICI を求める方法に高い再現性が認められていることから、本研究でも閾値を用いて評価することとした。本研究では客観性・汎用性を重要視し、閾値を用いる方法の中で TH 法を選択した。第二章では、その TH 法をまず健常人に用いて、検査の再現性を評価した。結果、TH 法を用いた単発刺激、二発刺激の RMT は日内変動・日間変動とも少なく、高い再現性を示すことができた。またそれは優位

半球に関わらないことも示せた。このことから第三章では、実際に ALS 患者に対して TH 法を用いて検査を行った。結果、ALS 患者は健常人と比較すると有意差をもって SICI が減少したことを示せた。SICI の減少は、臨床的な UMN 徴候に因らず認められたことから、UMN 徴候が認められないがために診断基準の possible に該当しない患者において、ALS の診断を行うことが可能となることが示唆された。SICI の減少は UMN 障害の客観的な評価指標としての有用性が示せた。最後に第四章において、第一章や第三章で一定の頻度で認められた MEP の導出不能な肢において、MEP を導出するための方法を探索した。機序や刺激条件へのさらなる検討は必要ではあるものの、Double-Pulse 刺激を行うことで導出不能肢の MEP を得られることを発見し、UMN 障害に対する TMS の新たな可能性を見出すことができた。

以上から、ALS の診断基準の枠組みの中に、UMN 障害の客観的なツールとして CMCT と ppTMS を取り入れることで、まず、ALS を疑う LMN 徴候が認められるものの、UMN 徴候を認めない症例が診断できる可能性が示唆された。次いで、ALS 患者において経時的に ppTMS を行い、その増減率の変化を見ることで病状の評価ができる、もしくは治療効果を評価することができる可能性が考慮された。そのためには患者を経時的に評価する研究が検討される。また MEP 導出不能肢は、Double-Pulse 刺激に条件刺激を組み合わせることで、導出可能肢と同様に SICI や

ICF を評価できる可能性がある。そのために Double-Pulse 刺激に最適な条件刺激を評価する研究が今後検討されるべきと考えた。TMS は錐体路機能を簡便に評価できる唯一の検査法であり、そのために神経変性疾患の新たな病態を見出すことが出来る可能性がある。今後も ALS 患者の診断・病態評価のために幅広く活用されることが大いに期待される。

謝辞

本研究を遂行するにあたりご指導を賜りました，東京大学大学院医学系研究科
脳神経医学専攻 臨床神経精神医学講座 神経内科学分野 戸田達史先生，濱田雅
先生，小玉聡先生，東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 病態診断医学講座
臨床病態検査医学分野 代田悠一郎先生に深謝いたします。

第二章以降で使用した threshold hunting 法の実装に当たっては，ドイツ
University Medical Center Göttingen 臨床神経生理学部門の Walter Paulus 教授・
Manuel Hewitt 氏に多大な技術的ご助力をいただきました。ここに深謝いたしま
す。

本研究を行うにあたって必要な臨床学を学ばせていただいた，帝京大学医学部附
属病院 脳神経内科 園生雅弘先生，国立病院機構 相模原病院 脳神経内科 長
谷川一子先生，富樫尚彦先生にも御礼申し上げます。

参考文献

1. Charcot J-M, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive: avec lésions de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière. Masson; 1869.
2. Michael A van Es, Orla Hardiman, Adriano Chio, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017; 390:2084-98.
3. N. Shahrizalia, G. Sobue, S. Kuwabara, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and motor neuron syndrome in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:821-830.
4. Marc Christopher Emos, Sanjeev Agarwal. Neuroanatomy, Upper Motor Neuron Lesion. *StatPearls*. 2020.
5. Kinaan Javed, Daniel T. Daly. Neuroanatomy, Upper Motor Neuron Lesion. *StatPearls*. 2020.
6. Sara Zarei, Karen Carr, Luz Reiley, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International*. 2015; 6:171.
7. Manoj Kumar Jaiswal. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev*. 2019; 39:733-748.
8. Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V, et al. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol*. 2014; 13:1127-38.
9. Nimeshan Geevasinga, Clement T. Loy, Parvathi Menon, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127:2684-2691.
10. Benjamin Rix Brooks, Robert G Miller, Michael Swash, et al. El Escorial: Reviser criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other motor neuron disorders 2000*; 1:293-299.
11. Mamede de Carvalho, Reinhard Dengler, Andrew Eisen, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology* 119(2008)497-503
12. Michael A vans Es, Orla Hardiman, Adriano Chio, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017; 39:2084-98.
13. Mana Higashihara, Masahiro Sonoo, Ichiro Imafuku, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. *Muscle & Nerve*. 2012; 45:175-182.
14. Leslie I. Grad, Guy A. Rouleau, John Ravits, et al. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7: a024117.
15. Mamede de Carvalho, Michael Swash, et al. Lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127:2670-2681.

16. Yu-ichi Noto, Sonoko Misawa, Kazuaki Kanai, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clinical Neurophysiology*. 2012; 123:382-385.
17. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL, et al. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1:1106-1107.
18. N. Alvarez, L. Diez, C. Avellaneda, et al. Relevance of the pyramidal syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia*. 2018; 33(1):8-12.
19. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, et al. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987; 20:74-93.
20. P.M. Rossini, D. Burke, R. Chen, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N Committee. *Clinical Neurophysiology* 126 (2015) 1071-1107.
21. T. Kujirai, J.C. Rothwell, B.L. Day, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*. 1993; 471:501-519.
22. A.G. Floyd, Q.P. Yu, P. Piboolnurak, et al. Transcranial magnetic stimulation in ALS. *Neurology* 2009; 72:498-504.
23. Jean Pouget, Sylvie Trefouret, Shaharam Attarian, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *ALS and other motor neuron disorders* 2000 (suppl2), S45-S49.
24. Steve Vucic, Ulf Ziemann, Andrew Eisen, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1161-1170.
25. Xiang Yi, Karen M, Fisher, et al. Differences between Han Chinese and Caucasians in transcranial magnetic stimulation parameters. *Exp Brain Res* 2014; 232:545-553.
26. Parvathi Menon, Nimeshan Geevasinga, Con Yiannikas, et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2015; 14:478-84.
27. F. Awiszus. TMS and threshold hunting. *Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation (Supplements to Clinical Neurophysiology, vol. 56)* 2003.
28. V. Di Lazzaro, A. Oliviero, P. Profice, et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 110 (1999) 1297-1307.
29. S. Gilman, G.K. Wenning, P.A. Low, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71:670-677.
30. Colin Quinn, Christyn Edmundson, Nablia Dahodwala, et al. Reliable and efficient scale to

- assess upper motor neuron disease burden in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2020; 61:508-534
31. K.E. Brown, K.R. Lohse, I.M.S. Mayer, et al. The reliability of commonly used electrophysiology measures. *Brain Stimulation*. 2017; 10:1102-1111.
 32. D Claus. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle & Nerve*. 1990(13); 1125-1132.
 33. Matsumoto H, Hanajima R, Shirota Y, et al. Cortico-conus motor conduction time (CCCT) for legs. *Clinical Neurophysiology* 2010; 121:1930-1933.
 34. Sobue G, Hashizume Y, Mitsuma T, et al. Size-dependent myelinated fibers loss in the corticospinal tract in Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1987; 37:529-532.
 35. Parvathi Menon, Con Yiannikas, Matthew C. Kiernan, et al. Regional motor cortex dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019; 6:1373-1382.
 36. 浜野健三 : Babinski 反射. *脳と発達*. 1988; 20:343-345.
 37. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol*. 1985; 232:285-300.
 38. Carosco JT, Mulvihill MN, Sterling R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: its natural history. *Neurol Clin*. 1987; 5:1-8.
 39. Matthew B. Harms, Robert H. Baloh, et al. *Clinical Neurogenetics : Amyotrophic Lateral Sclerosis*. *Neurol Clin*. 2013; 31(4)
 40. Atsuhiko Sugiyama, Noriko Sato, Yukio Kimura, et al. Exploring the frequency and clinical background of the “zebra sign” in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 401 (2019) 90-94.
 41. N.P. Quinn, C.D. Marsden. The motor disorder of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 56 (1993) 1239-1242.
 42. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25:2604-12.
 43. Dan L. Longo, Alessandra Franciulli, Gregor K. Wenning, et al. Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 2015; 372:249-63.
 44. A. Eusebio, J.P. Azulay, T. Witjas, et al. Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 118 (2007) 815-823.
 45. G. Abbruzzese, R. Marchese, C. Trompetto, et al. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with parkinson’s disease. *Mov Disord*. 12

- (1997) 315-321.
46. A. Cruz Martinez, J. Arpa, M. Alonso, et al. Transcranial magnetic stimulation in multiple system and late onset cerebellar atrophies. *Acta neurol Scand.* 92 (1995) 218-224.
 47. T.N. Schriefer, C.W. Hess, K.R. Mills, et al. Central motor conduction studies in motor neuron disease using magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1989; 74:431-437.
 48. Kerry R. Mills, Kannan A. Nithi. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 159 (1998) 82-87.
 49. Y. Ugawa, T. Shimpo, T. Mannen, et al. Central motor conduction in cerebrovascular disease and motor neuron disease. *Acta Neurol Scand.* 1998; 78:297-306.
 50. Abele M, Schulz JB, Bruk K, et al. Evoked potentials in multiple system atrophy (MSA). *Acta Neurol Scand.* 101 (2000) 111-115.
 51. Alessandra Fanciulli, Iva Stankovic, Florian Krismer, et al. Multiple system atrophy. *International Review of Neurobiology.* 2019; 149:137-192.
 52. Robert Chen, Didier Cros, Antonio Curra, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119:504-532.
 53. Carlo Civardi, Alessandra Collini, Letizia Mazzini, et al. single-pulse transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve.* 2020; 61:330-337
 54. De Carvalho M. Testing upper motor neuron function in amyotrophic lateral sclerosis: the most difficult task of neurophysiology. *Brain* (2012) 135:2581-2.
 55. A. Heald, D. Bates, N.E.F. Cartlidge, et al. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. *Brain.* 1993; 116:1355-1370.
 56. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland II. Clinical characteristics. *Acta Neurol Scand.* 1977; 56:194-204.
 57. Yu Wang, Na Liu, Zhecheng Zhang, et al. Respiratory electrophysiologic in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine.* 2019; 98:1 (e13993)
 58. N. Geevasinga, P. Menon, C. Yiannikas, et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology.* 2014; 21:1451-1457.
 59. G.K. Wenning, F. Tison, Y. Ben Shlomo, et al. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Movement Disorder.* 1997; 12:133-147.
 60. Tsuchiya K, Ozawa E, Haga C, et al. Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in multiple system atrophy: a clinicopathological study of seven autopsy cases. *Acta Neuropathol.* 2000; 99:628-636.
 61. Andrew Eisen, Bhanu Pant, Heather Stewart, et al. Cortical Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Clue to Pathogenesis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20:11-16.

62. Y. Osaki, Y.B. Shlomo, A.J. Lees, et al. A Validation Exercise on the New Consensus Criteria for Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2009; 24:2272-2276.
63. N. Geevasinga, P. Menon, D.B. Scherman, et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis. A multicenter prospective study. *Neurology*. 2016; 87:684-690.
64. Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC, et al. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. *Muscle & Nerve*. 2006; 33:477-86.
65. Adrian ED, Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol* 1993; 97:153-99.
66. S. Groppa, A. Oliviero, A. Eisen, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 123 (2012) 858-882.
67. Carlo Miniussi, Justin A Harris, Manuela Ruzzoli, et al. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013; 35:1702-1712.
68. Eric M. Wassermann. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical Neurophysiology*. 2002; 113:1165-1171.
69. Carlo Miniussi, Justin A Harris, Manuela Ruzzoli, et al. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013; 35:1702-1712.
70. A.M. Hermsen, A. Haag, C. Duddek, et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; 362:209-216.
71. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 91:79-92.
72. C. Tranulis, B. Gueguen, A. Pham-Scottez, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 36:1-7.
73. Mana Higashihara, Mehdi A.J. Van den Bos, Parvathi Menon, et al. Interneuronal networks mediate cortical inhibition and facilitation. *Clinical Neurophysiology*. 2020; 131:1000-1010.
74. Friedemann Awiszus. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold: is it safe? *Brain Stimulation*. 2011; 4:58-59.
75. Nicola Modugno, Antonio Curra, Francesca Gilio, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Movement Disorders.
76. 藤本健一, 佐山節子, 静間奈美ら. 経頭蓋磁気刺激検査にて皮質内抑制機構を経時的に観察した臨床診断 corticobasal degeneration の 1 例. *臨床神経*. 2000; 40:701-706.
77. Julia C. Nantes, Jidan Zhong, Scott A, et al. Holmes. Cortical Damage and Disability in

- Multiple Sclerosis: Relation to Intracortical Inhibition and Facilitation. *Brain Stimulation*. 2016; 9: 566-573.
78. Thusharika Dissanayaka, Maryam Zoghi, Michael Farrell, et al. Comparison of Rossini-Rothwell and adaptive threshold-hunting methods on the stability of TMS induced motor evoked potentials amplitudes. *J. Neuro. Res.* 2018; 96:1758-1765.
 79. A.M. Hermsen, A. Haag, C. Duddek, et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; 362:209-216.
 80. B.I. Silbert, H.I. Patterson, D.D. Pevcic, et al. A comparison of relative-frequency and threshold-hunting methods to determine stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 124:708-712.
 81. Gintaute Samusyte, Hugh Bostock, John Rothwell, et al. Short-interval intracortical inhibition: Comparison between conventional and threshold-tracking techniques. *Brain Stimulation*. 2018; 11:806-817.
 82. Steve Vucic, Matthew C. Kiernan. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2017; 14:91-106.
 83. C.M. Lloyd, M.P. Richardson, D.J. Brooks, et al. Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA_A ligand [¹¹C] flumazenil. *Brain*. 2000; 123:2289-2296.
 84. Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, et al. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 103:263-72.
 85. Nagako Murase, Bulent Cengiz, John C, et al. Rothwell. Inter-individual Variation in the After-effect of Paired Associative Stimulation can be Predicted from Short-interval Intracortical Inhibition with the Threshold Tracking Method. *Brain Stimulation*. 2015; 9:105-113.
 86. Steve Vucic, Matthew C. Kiernan. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain*. 2006; 129:2436-2446.
 87. William J. Triggs, Ron Calvanio, Minna Levine, et al. Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance. *Neuropsychologia*. 1997; 35:1355-1363.
 88. Travis Davidson, Francois Tremblay. Hemispheric Differences in Corticospinal Excitability and in Transcallosal Inhibition in Relation to Degree of Handedness. *PLOS ONE*. 2013; 8: e70286.
 89. Scotto C. Livingston, Howard P. Goodkin, Christopher D. Ingersoll, et al. The influence of gender, hand dominance, and upper extremity length on motor evoked potentials. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2010; 24:427-436.

90. C. Civardi, A. Cavalli, P. Naldi, et al. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111:624-629.
91. Kazumoto Shibuya, Susanna B Park, James Howells, et al. Laterality of motor cortical function measured by transcranial magnetic stimulation threshold tracking. *Muscle & Nerve*. 2017; 3:424-427.
92. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office; 1976. p.1-2
93. Ritsuko Hanajima, Yoshikazu Ugawa, Yasuo Terao, et al. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *Journal of Physiology*. 2002; 538:253-261.
94. Takanori Yokota, Akiko Yoshino, Akira Inaba, et al. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996; 61:596-600.
95. Ulf Ziemann, Martin Winter, Carl D. Reimers, et al. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1997; 49:1292-1298.
96. Martin Sommer, Frithjof Tergau, Stephan Wischer, et al. Riluzole does not have an acute effect on motor thresholds and the intracortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1999; 246(suppl 3): III/22-III/26.
97. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, et al. Effects of riluzole on cortical excitability in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 49:536-9.
98. Giampietro Zanette, Stefano Tamburin, Paolo Manganotti, et al. Different mechanisms contribute to motor cortex hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2002; 113:1688-1697.
99. Walter Paulus, Joseph Classen, Leonardo G. Cohen, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*. 2008; 1:151-63.
100. Aurore Brunet, Geoffrey Stuart-Lopez, Thibaut Burg, et al. Cortical Circuit Dysfunction as a Potential driver of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Neurosci*. 2020; 14:363.
101. Kuninobu Nihei, Ann C. McKee, Neil W. Kowall, et al. Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neuropathol*. 1993; 86:55-64.
102. Susanne Perti, Klaus Krampfl, Fariba Hashemi, et al. Distribution of GABA_A Receptor mRNA in the motor cortex of ALS patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2003; 62:1041-1051.
103. Lauren Taylor Rosenblum, Davide Trotti, et al. EAATs and molecular signature of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurobiol*. 2017; 16:117-136.
104. Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, et al. Astrocytes expressing ALS-linked mutated

- SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat. Neurosci* 2007 5;10(5):615–22.
105. Kazumoto Shibuya, Neil G. Simon, Nimeshan Geevasinga, et al. The evolution of motor cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128:1075-1082.
106. Mehdi A.J. Van den Bos, Mana Higashihara, Nimeshan Geevasinga, et al. Imbalance of cortical facilitatory and inhibitory circuits underlies hyperexcitability in ALS. *Neurology*. 2018; 00: e1-e8.
107. Nicola Modugno, Antonio Curra, Francesca Gilio, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Movement Disorders. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. 2005; 181-195.
108. T. Dharmadasa, J. Howells, J.M. Matamala, et al. Cortical inexcitability defines an adverse clinical profile in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2020; 0:1-8.
109. Hideyuki Matsumoto, Ritsuko Hanajima, Masashi Hamada, et al. Double-Pulse Magnetic Brain Stem Stimulation: Mimicking Successive Descending volleys. *J Neurophysiol*. 2008; 100:3437-3444.
110. Yoshikazu Ugawa, Yoshikazu Uesaka, Yasuo Terao, et al. Magnetic Stimulation of Corticospinal Pathways at the Foramen Magnum Level in Humans. *Ann Neurol*. 1994; 36:618-624.
111. Blair Calancie, Dongliang Wang, Eufrosina Young, et al. Four-pulse transcranial magnetic stimulation using multiple conditioning inputs. Normative MEP responses. *Experimental Brain Research*. 2018; 236:1205-1218.
112. Ritsuko Hanajima, Yoshikazu Ugawa, Yasuo Terao, et al. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *Journal of Physiology*. 2002; 538:253-261.
113. Callum G. Brownstein, Loic Espeit, Nicolas Royer, Thomas Lapole, Guillaume Y. Millet. Fatigue-induced in short-interval intracortical inhibition and the silent period with stimulus intensities evoking maximal versus submaximal responses. *J Appl Physiol*. 2020; 129:205-217.

ADM	abductor digiti minimi	小指外転筋
AE-COPD	acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale	
AMT	active motor threshold	活動時運動閾値
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATR	Achilles tendon reflex	アキレス腱反射
AUC	area under the curve	
BB/Bi	Biceps brachii	上腕二頭筋
BI	Barthel Index	
BrTR	brachioradial tendon reflex	腕橈骨筋腱反射
BTR	biceps tendon reflex	上腕二頭筋腱反射
CMCT	central motor conduction time	中枢運動伝導時間
CS	conditioning stimulation	条件刺激
CSP	cortical silent period	皮質サイレントピリオド
Del	deltoid	三角筋
EAAT2	excitatory amino acid transporter 2	興奮性アミノ酸トランスポーター2
ECR	extensor carpi radialis	橈側手根伸筋
EHI	Edinburgh Handedness Inventory	
EMG	electromyography	針筋電図
EPSP	excitatory postsynaptic potential	興奮性シナプス後電位
FDI	first dorsal interosseous	第一背側骨間筋
FHB	flexor hallucis brevis	短母指屈筋
FTD	frontotemporal degeneration	前頭側頭変性症
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ アミノ酪酸
GC	gastrocnemius	腓腹筋
ICC	intraclass correlation coefficient	級内相関係数
ICF	intracortical facilitation	皮質内促進
I/O curve	input-output curve	
ISI	interstimulus interval	刺激間隔
LE	lower extremity	下肢

LMN	lower motor neuron	下位運動神経
M1	primary motor area	一次運動野
MEP	motor evoked potential	運動誘発電位
MND	motor neuron disease	運動神経疾患
MRC	Medical Research Council	
mRS	modified Rankin Scale	
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MSA	multiple system atrophy	多系統萎縮症
MSO	maximum stimulator output	最大刺激出力
MT	motor threshold	運動閾値
MUP	motor unit potential	運動単位電位
NS	not significant	
OP	opponens pollicis	母指対立筋
PEST	parameter estimation by sequential testing	
PLS	primary lateral sclerosis	原発性側索硬化症
PMA	progressive muscle atrophy	進行性筋萎縮症
ppTMS	paired-pulse paradigm TMS	二発刺激
PTR	patellar tendon reflex	膝蓋腱反射
PV	parvalbumin	
Quad	quadriceps femoris	大腿四頭筋
rEEC	revised El Escorial criteria	
RMT	resting motor threshold	安静時運動閾値
ROC	receiver operating characteristic	
SICF	short-interval intracortical facilitation	短潜時皮質内促通
SICI	short-interval intracortical inhibition	短潜時皮質内抑制
spTMS	single pulse TMS	単発刺激
TA	tibialis anterior	前脛骨筋
TH	threshold hunting	閾値探索
TMS	transcranial magnetic stimulation	経頭蓋磁気刺激
TS	test stimulation	試験刺激
TT	threshold tracking	閾値追跡
TTR	triceps tendon reflex	上腕三頭筋腱反射
UE	upper extremity	上肢