

第 22 回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

講演集

反復磁気刺激を 役立てるために

2011年11月10日 18:00～20:00

第41回日本臨床神経生理学会初日終了後

グランシップ 10階 1001-2(第5会場)

〒422-8005 静岡県静岡市駿河区池田79-4

CONTENTS

当番世話人 東京大学 神経内科

花島律子

Page

1 脳卒中後遺症の反復磁気刺激による治療

北海道大学病院 リハビリテーション科

生駒一憲

..... 2

2 単相性 4 連発磁気刺激法 (QPS) での刺激条件の検討

福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

中村耕一郎

榎本博之

望月仁志

小林俊輔

榎本 雪

グロイス純

宇川義一

..... 4

3 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立

東京大学 神経内科

代田悠一郎

福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

宇川義一

..... 6

4 文献のサマリー 2011 年

福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

宇川義一

..... 8

1

脳卒中後遺症の反復磁気刺激による治療

北海道大学病院
リハビリテーション科

生駒 一憲

脳卒中片麻痺ではリハビリテーション訓練が行われるが、訓練効果を高めるためには脳の可塑性を最大限引き出し、脳の再構築を促進させることが重要である。この目的のために反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)は有用な方法である。

両側の運動野は脳梁を介して互いに抑制(脳梁抑制)しているが、脳卒中を発症すると罹患側運動野の活動性が低下し、このため罹患側運動野から非罹患側運動野への脳梁抑制が減弱する。その結果、相対的に非罹患側から罹患側への脳梁抑制が過剰な状態となり、罹患側運動野の活動性はより抑制され、麻痺の回復が妨げられる。このような脳梁抑制の不均衡を是正し、罹患側運動野の機能を最大限引き出すためには非罹患側運動野にrTMSを行い、活動を抑制すると効果的である。rTMSは低頻度(1Hz以下)刺激では刺激部位の興奮性を抑制し、高頻度刺激では亢進させる。

慢性期脳卒中患者で、非罹患側運動野を低頻度で刺激すると同部位の興奮性の低下とともに、非罹患側運動野から罹患側運動野への脳梁抑制の減少が認められ、麻痺側手指の運動機能が改善する。非罹患側への低頻度刺激に加えて罹患側運動野への高頻度刺激を併用するとさらに効果的である。ただし、rTMSだけでは効果が持続しない。運動訓練を併用することで少なくとも1週間の効果持続が期待できる。なお、非罹患側運動野を抑制した結果、両側運動協調性の低下がみられるが、一過性である。

急性期脳卒中患者でもrTMS治療は有効である。罹患側運動野を高頻度刺激す

ると、運動麻痺の改善、日常生活動作の向上に効果があり、リハビリテーションを続けることでその効果は1年後まで続くことが報告されている。ただし、rTMS治療の効果は病巣が皮質に及ぶ場合は不良である。

脳卒中では運動障害以外にも種々の障害が起こる。半側空間無視は比較的よくみられ、左片麻痺(罹患側半球は右側)で左側の空間無視が起こりやすい。この障害に対して、脳梁抑制の不均衡を是正するため非罹患側半球へ低頻度刺激を行い、罹患側半球の活性化を図ると、作業療法の場合に比べて半側空間無視が改善する。また、難治性疼痛では罹患側運動野を高頻度刺激することで疼痛の緩和が得られることが知られている。

以上のように、脳卒中のリハビリテーションにおいて、rTMSは訓練効果を高める補助的手段として有用である。

2

単相性4連発磁気刺激法(QPS)での 刺激条件の検討

福島県立医科大学医学部
神経内科学講座

中村	耕一郎	榎本	博之
望月	仁志	小林	俊輔
榎本	雪	グロイス	純
宇川	義一		

【はじめに】

近年反復経頭蓋磁気刺激法を用いたヒトの脳皮質可塑性の研究が広く行われているが、より効果的な刺激法として単相性4連発磁気刺激法(QPS)が開発され、運動野興奮性をbi-directionalに変化させることがわかってきている。しかし、各種の刺激条件と効果との関係についての検討はまだ十分行われていない。そこで、今回QPSの刺激条件、特に総刺激時間、Interburst interval (IBI) について検討した。

【方法】

文章で同意を得た健常成人7名を対象とした。運動誘発電位(MEP)は左運動野内右第一背側骨間筋(FDI)のmotor hot spotを刺激し、QPS前後でFDIの運動誘発電位(MEP)を記録した。刺激前後の振幅比(MEP ratio)を算出し、効果の指標とした。QPSはISI=5ms(QPS 5)および、50ms(QPS50)の両者を用い、刺激強度はFDI active motor thresholdの90%、刺激部位はMEP導出部位と同じFDI motor hot spotとした。QPS前にMEPを測定した後、30分または15分のQPSを施行、刺激後30分までは5分間隔、その後10分間隔で60分までMEPを測定した。刺激時間15分の条件では、QPS終了後15分はMEPを測定せずに、刺激後のMEPは全てQPS開始から同じタイミングで測定した。QPSの刺激条件は、1) IBI 5秒、刺激時間30分、1440パルス 2) IBI 2.5秒、刺激時間15分、1440パルス 3) IBI 7.5秒、刺激時間30分、960パルス 4) IBI 10秒、刺激時間30分、720パルスの4条件とした。

【結果】

パルス数を変えずに刺激時間を短縮した群では、QPS5、QPS50ともに効果が消失した。刺激時間を30分に保ったままIBIを延長させた条件ではIBI7.5では、QPS5、50のいずれも従来のIBI5と同方向の効果が認められた。これに対して、IBI10ではQPS5、50ともに効果は消失した。

【考察】

QPSの刺激時間については、2008年浜田らの報告で20分および40分では効果が無いとされている。20分の刺激時間については、刺激パルス数も2/3と減少するために、刺激パルスの総数と刺激総時間のどちらの因子が効果により重要であるかは明らかでなかった。

今回の研究では、刺激パルス数を減らさずに刺激時間を15分に短縮させた群についても有意な効果は得られなかった。これまでの報告とあわせても、刺激時間30分未満のQPSは有意な効果が得られていない(表1)。30分という時間がQPSの効果発現に必要である理由は本研究の結果のみから推測するのは難しいが、神経可塑性が誘導される時間経過において、30分未満の刺激時間ではearly LTPの相まで到達しないのではないかと考えた。また、IBIについては、QPSの刺激1 burstによる極短時間の効果が、IBI5、7.5では加重するのに対して、IBI10では加重が起こらない可能性がある。QPSのこのような特性は、一般に用いられているラット海馬スライスによるLTP誘導のプロトコールとは異なる面があり、ヒトでの可塑性誘導の研究ではこれらの刺激要因を考慮する必要がある。

刺激時間	IBI	全刺激数	効果
30分	5秒	2880	+
30分	5秒	1440	+
30分	7.5秒	960	+
30分	10秒	720	-
20分	5秒	960	-
18分	3秒	1440	-
15分	2.5秒	1440	-
15分	5秒	1440	-
10分	5秒	480	-

表 1. 刺激条件と効果

3

反復磁気刺激による パーキンソン病治療の確立

東京大学 神経内科

福島県立医科大学医学部
神経内科学講座

代田 悠一郎

宇川 義一

反復磁気刺激(rTMS)治療はパーキンソン病(PD)に対する補助療法としての期待がもたれている。PDの病変の主座は中脳黒質のドパミン神経細胞死にあると考えられているが、機能画像による研究で大脳皮質の活動の低下がみられること・オプトジェネティクスを用いた動物実験により視床下核に対する脳深部刺激療法(STN-DBS)の治療効果の一部が一次運動野(M1)と関連することを示唆する報告があることなどが、大脳皮質に対するrTMSがPD治療において有効であるとする理論的背景である。実際に、近年のメタ解析においても、特にM1や前頭前野に対する高頻度rTMSにおいて一定の有効性が示唆されている。一方で、その他の部位に対するrTMSの治療効果はあまり検討されておらず、刺激頻度別の治療効果についても単一の研究では検討されていない。さらに、小規模の検討が多いこと・良くデザインされたランダム化試験が少ないことなどから十分なエビデンスを確立するには至っていない状況といえる。以前に我々は、大脳基底核と関連の深い補足運動野(SMA)に注目し、5Hz rTMSの有効性を報告した。今回は、SMAに対するrTMSにおいて刺激頻度依存性を検討し、非運動症状への影響を調べるなどさらなるエビデンスを蓄積するため、新たに多施設共同シャム対照無作為化臨床試験を行った(UMIN000001576、厚生労働科学研究費補助金「H20-こころ-一般-023」)。参加したPD患者は低頻度刺激群(1Hz)、高頻度刺激群(10Hz)、realistic sham刺激群のいずれかに割り付けられ、週に1回、1000発のrTMSを合計8回行われた。第9週目におけるUnified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS) part 3を主要評価項目とし、ほか様々な運動・非運動症状につき20週までの観察

を行った(図1)。平成20年11月4日から平成22年10月1日までの間に106例の登録があり、PDにおけるrTMS治療研究としては最大規模のものとなった。刺激終了の翌週においてはsham効果もあり全ての群でUPDRS part 3スコアが改善傾向にあり、明らかな群間差を認めなかった。一方、第20週においては、sham刺激群・高頻度刺激群でUPDRS part 3スコアが治療前の値に近づいたのに対し、低頻度刺激群においては治療終了直後に見られた改善が維持されていた。低頻度刺激群においては、前回の5Hz rTMSと同程度の治療効果が確認された。非運動症状については、ハミルトンうつ病評価尺度などにおいてごくわずかな点数の改善が見られたが、統計学的には有意でなく、群間差も明らかでなかった。刺激との因果関係を有すると考えられた有害事象の報告はなかった。前回の臨床試験と総合して考えると、SMAに対するrTMSをPD治療に用いる場合、運動症状に対しては10Hzよりも1Hzや5Hzの刺激が有効であり、一次運動野などとは刺激頻度依存性が異なる可能性が示唆された。また探索的臨床試験のレベルではほぼ確実な治療効果が見られており、用量設定などを的確に行うためには、全国レベルのより大規模な臨床試験が必要と考えられた。非運動症状に関しては、刺激部位・評価項目などになお検討の余地があると考えられる。Realistic sham刺激はrTMS治療研究においてよい対照群となることが示され、今後スタンダードとなることが望ましい。

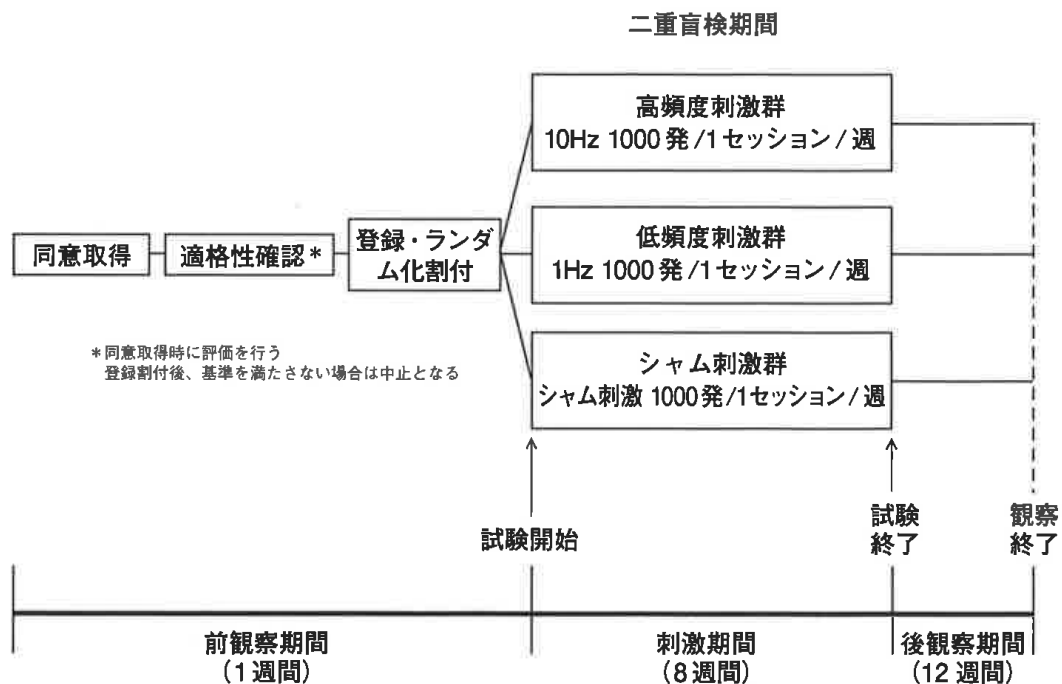


図1. 今回の臨床試験のアウトライン

4

文献のサマリー 2011 年

福島県立医科大学医学部
神経内科学講座

宇川 義一

一昨年は20回記念の会でハレット先生の特別講演があり、文献のサマリーの講演がなく、昨年も国際学会との共同開催のため文献サマリーの講演がなかったため、今年は3年分の文献のサマリーを行う事になった。今回は、この3年間に目のついた論文を紹介する事とする。

磁気刺激、直流電気刺激などに関する論文は依然として年間論文数が、増加しており、近年は反復磁気刺激や直流電気刺激に関する論文の占める割合が増えている(図1)。

これらの中から、いくつかに関して取り上げるが、以下に一つ一つの論文を簡単に紹介する。

磁気刺激法の安全性に関するガイドライン：臨床神経生理学 39: 34-45, 2011

この論文は、Clin Neurophysiolに掲載された、国際的安全性に関する基準の論文を日本語で紹介したものである。是非一読をお勧めする。

Movement-Related Cortical Stimulation Can Induce Human Motor Plasticity. J Neurosci 30:11529-11536, 2010 随意運動による運動野の活性化と磁気刺激の刺激効果をタイミングを合わせて長期間に与える事により、spike timing dependent plasticityに匹敵する可塑性を誘導する方法である。新しい方法と考える。

Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. J Physiol 588 (2010) 3415-3424

Dose-Dependent Nonlinear Effect of L-DOPA on Paired Associative

Stimulation-Induced Neuroplasticity in Humans. The Journal of Neuroscience, 2011・31 (14):5294-5299 L-DOPAの可塑性誘導にたいする影響を対象とした研究である。適度な投与量だと、本来の可塑性誘導効果を増強するが、少量や過量な投与では、誘導される可塑性に変化を及ぼす。

Reversal of plasticity-like effects in the human motor cortex. J Physiol 588.19 (2010) pp 3683-3693 LTP/LTDの誘導を組み合わせる事により、一人の人で両方向性の可塑性を誘導する研究である。パーキンソン病の一部でこの可塑性が障害される事が示されている。

Abnormal bidirectional plasticity like effects in Parkinson's disease. Brain 2011; 134; 2312-2320 パーキンソン病の一部でこの可塑性が障害される事が示されている。

Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. Schizophrenia Research 124 (2010) 91-100 小脳の反復刺激が統合失調症の症状を改善させると報告している。

Future randomized, sham-stimulation controlled studies are warranted to support the clinical efficacy of this technique. J Clin Psychiat 71: 873-884, 2010 精神科領域で疾患に対する磁気刺激治療に関する論文のメタアナリシスを行っている。

Transcranial Magnetic Stimulation in Child Neurology: Current and Future Directions. J Child Neurol. 2008 , 23 (1): 79-96 小児科領域での磁気刺激の将来性を述べ、小児での安全性に関する研究の必要性を指摘している。

The Nature and Time Course of Cortical Activation Following Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease. Cerebral Cortex 2010;20:1926-1936

STN DBSでの刺激電極を用いて、STN刺激とTMSの刺激の相乗効果に関して解析している。

Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. Brain Res 1296:15-23, 2009

Triad Stimulation Frequency for Cortical Facilitation in Cortical Myoclonus. Mov Disord 26, 685-690, 2011

運動野の固有のリズムに関して、磁気刺激を用いて解析している。正常者とミオクローヌスてんかん患者で、固有のリズムに違いがある事を示している。

Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the human motor cortex. J Physiol in press 永久磁石を用いて脳に可塑性を誘導する新しい方法の紹介である。

Transcranial Pulsed Ultrasound Stimulates Intact Brain Circuits. Yusuf Tufail et al, Neuron 66, 681-694, 2010 超音波により、ラットの脳を刺激するという新しい方法の紹介である。

この外BDNFの遺伝子多型と可塑性誘導効果の関連については、結果がばらついていて、結論はでていない。いくつかの論文を以下に列挙する。

遺伝子多型とplasticity

TBS-induced plasticityはBDNFのVa166Met多型に影響を受ける(Met alleleを一つでも持つcarrierで低下している。)

Cheeran B et al(2008). J Physiol 586:5717-5725.

BDNFのVa166Met多型はfMRIにおける脳の賦活に影響を与える(Met alleleを一つでも持つcarrierで低下している。)

McHuguen S et al(2010). J Physiol 20:1254-1262.

QPSにより誘発されるLTD/LTPはBDNFのVa166Met多型に影響を受けない。

Nakamura K et al(2011). Neurosci Lett 487:264-7.

iTBSや5Hz rTMSで誘発されるplasticityはBDNFのVa166Met多型に影響を受けない。

Livolti K et al(2011).Exp Brain Res 487:264-7.

NMDA receptorの遺伝的多型は、皮質の興奮性・可塑性に影響を与える。

Mori F et al(2011). J Neurophysiol (in press)

monozygotic twinではPASに対する反応が、heterozygotic twinより似通っている。

Missitzi et al (2011). J Physiol 589:297-306.

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

辻 貞俊 (産業医科大学)

世話人

出江紳一 (東北大学)

上野照剛 (九州大学)

宇川義一 (福島県立医科大学)

大石 実 (日本大学)

大平貴之 (慶應義塾大学)

河村弘庸 (東京クリニック)

鬼頭伸輔 (杏林大学)

幸原伸夫 (神戸市立医療センター
中央市民病院)

小森哲夫 (国立病院機構
箱根病院)

辻 貞俊 (産業医科大学)

土井永史 (茨城県立こころの
医療センター)

飛松省三 (九州大学)

根津敦夫 (横浜療育医療
センター)

花島律子 (東京大学)

藤木 稔 (大分大学)

町田正文 (国立病院機構
村山医療センター)

三國雅彦 (群馬大学)

安原昭博 (安原こども
クリニック)

柳澤信夫 (東京工科大学)

山本隆充 (日本大学)

顧問

片山容一 (日本大学)

木村 淳 (Iowa大学)

古賀良彦 (杏林大学)

祖父江逸郎 (名古屋大学)

滝川守国 (鹿児島精神衛生協会)

玉置哲也 (愛徳医療福祉
センター)

橋本隆男 (相澤病院)

廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院)

本間三郎 (千葉大学)

松岡成明 (昭和病院)

萬年 徹 (三井記念病院)

事務局

福島県立医科大学医学部神経内科学講座・宇川義一

(2012年10月現在)

第22回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

「反復磁気刺激を役立てるために」

2012年10月12日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発 行：エーザイ株式会社

制 作：株式会社 錦光社