

サテライトシンポジウム 1

11月29日(水) 18:30～20:30 (第2会場)

第28回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会「神経機能回復の基礎と臨床」

当番世話人：森田 洋 (信州大学医学部附属病院卒後臨床研修センター)

共催：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会 / エーザイ株式会社

SS1-1 fMRI からみた rTMS によるリハビリテーション効果の機序

片井 聡, 田幸 健司

鹿教湯三才山リハビリテーションセンター
鹿教湯病院神経内科

反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) は、非侵襲的に脳の興奮性を変化させることができる画期的な技術であり、さまざまな神経疾患治療への応用が期待されている。特に、最近本法を用いた脳卒中後運動麻痺改善の試みが一部のリハビリ専門機関で行われるようになり、神経科学の進歩をリハビリ臨床に積極的に応用する新しい分野「ニューロリハビリテーション」として注目を集めている。

我々は、2012年8月から、慢性期脳卒中後上肢麻痺患者に対して、rTMSと集中的リハビリを組み合わせ治療を開始した。rTMS治療においては刺激パラメーターの設定が重要であるが、我々は健側大脳半球の一次運動野手領域に低頻度 (1Hz) rTMSを90%安静時運動閾値で20分間施行している。磁気刺激直後に集中的作業療法を行い、2週間の入院期間中に合計18セッション施行する。2017年3月までに140例以上の治療を行なった。その結果、本治療は上肢運動機能検査成績を有意に改善することが確認された (片井他 2015)。

一方、ニューロリハビリテーションにおいては、治療による障害改善と並んで、その改善機序の解明も大切なテーマであり、主としてPET, fMRI, NIRSなどの脳機能画像を用いた研究が行われている。しかしながら、rTMS治療における神経機能回復機序に関する研究は非常に少ない。そこで、我々は2014年2月からfMRIを導入しrTMS治療前後でfMRIを撮影し、脳の活動性の変化を調査した。運動課題は麻痺側手指の開閉運動を行った。その結果、rTMS治療前では、両側 (病変側及び健側) の一次運動野・運動前野にわたる広範な活動が認められたが、治療後には活動が病変側に収束し、健常者の活動パターンに近づく変化が認められた。以上の変化を定量的に分析するために脳活動の偏り (左右差) の指標であるLaterality Index (LI) を算出した。その結果、LIは治療後に有意な増加が認められた ($P < 0.05$)。またLIの変化量と運動機能検査成績の改善量との間に有意な相関が認められた ($P < 0.05$)。以上より、rTMS治療による上肢麻痺改善機序には運動関連領域の活動性の変化 (脳の再組織化, cortical reorganization) が関与していることが示唆された (Katai et al. 2016)。低頻度rTMSによる脳卒中後運動麻痺の改善機序としては先行研究から、健側大脳半球の過剰活動を抑え、健側から病変側への脳梁を介した抑制 (脳梁抑制) を取り除き、間接的に病変側運動野を活性化するしくみが想定されており (Nowak et al. 2009)、本研究結果はこの仮説を支持するものであった。本演題では、脳卒中後の運動機能障害に対するrTMSの治療効果とその脳内機序考察に関する近年の動向について、自験例を含めて紹介する。

SS1-2 ヒト脊髄内の代替神経機構を強化する運動機能の回復戦略

大木 紫, 中島 剛, 渋谷 賢

杏林大学医学部統合生理学教室

頸髄損傷や頸椎症性頸髄症などの脊髄障害は、感覚障害や運動障害を生じさせる。特に運動障害では、大脳皮質からの下行路である錐体路の損傷により、手指の巧緻運動などが顕著に障害される。一方動物実験 (サル) では、錐体路から運動ニューロンへ直接シナプス結合する経路 (直接経路) が伝導障害を起こした場合、頸髄介在ニューロン系 [脊髄固有ニューロン (PN) など] を介する「間接経路」が、その後の運動回復に貢献することが示されている。近年、ヒトでもPN系の存在が示唆されており、我々も運動単位記録でその活動を示してきた (Nakajima et al., 2017)。しかしながら、直接経路の発達したヒトでは、間接経路の神経結合が比較的「弱い」と考えられている。そこで我々は、人工的に間接路の伝達効率を高めることができれば、効果的な運動回復が可能ではないかと考えた。

神経伝達効率の長期増強は、大脳皮質や海馬等で知られており、ニューロンが強く活性化している間に新たな入力が生じた場合、活動したシナプスで効率増強が生じる (Hebb則)。我々はこの手法を脊髄介在ニューロン系に適用し、間接路の長期増強を誘導する手法の開発をおこなった。すなわち、介在ニューロン系に対し錐体路と末梢神経入力があることを利用し、両者の連合性刺激を繰り返した (RCS)。この結果、間接経路に1時間程度の長期増強を引き起こすことに成功した。長期増強は健常被験者だけでなく、頸髄症や頸髄不全損傷患者でも観察された。ただし、RCS中標的とする筋が活動していない場合 (安静状態)、この効果は反転することも明らかになった (長期抑圧)。よって、随意運動の困難な麻痺筋への応用のため、更なる改良を行なった。

動物実験の結果では、上部頸髄 (第3-4頸髄) に存在するPN系は近位筋ばかりでなく、手指筋の運動ニューロンに対しても神経結合を持つとされている。そこで我々は、これらの神経結合を利用し、1. 機能が残存している筋を収縮させ、RCSによりPN系に長期増強を引き起こし、2. その結果同時に、錐体路から麻痺筋 (安静筋) への (間接路の) 伝達効率を上げることができないのではないか、と考えた。健常被験者が近位筋収縮中に10分間のRCSを行った場合、安静状態にあった手指筋群の錐体路興奮 (間接経路) も1時間以上の長期増強を起こした。この結果は、機能が残存している筋さえ収縮可能であれば、手指筋への錐体路、特に、間接路入力の伝達効率を増強できる可能性があることを示す。更に、筋収縮自体が困難な場合でも、前庭入力 (ガルバニック前庭刺激) や運動イメージと上述のRCSを組み合わせることにより、錐体路興奮が有意に増大することを確認した。

本研究会では、上述した脊髄介在ニューロンによる運動機能の改善、そしてリハビリ応用の可能性について考えてみたい。

サテライトシンポジウム 1

11月29日(水) 18:30~20:30 (第2会場)

第28回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会「神経機能回復の基礎と臨床」

当番世話人：森田 洋 (信州大学医学部附属病院卒後臨床研修センター)

共催：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会 / エーザイ株式会社

SS1-3 Brain-Machine Interface リハビリテーション研究における TMS, tDCS の活用例

牛場 潤一

慶應義塾大学理工学部生命情報学科

脳卒中が原因で、随意運動や随意筋電図が発現できないほど重度な運動麻痺を呈した場合、「随意運動の企画、運動実行、視覚や体性感覚からのフィードバック」という、神経系内部を流れる一連の情報連関が破綻する。この状態が長期化することで、認知系や感覚運動系のさまざまな要素が二次的な機能不全に陥り、学習性不応による機能増悪状態になる。こうした神経状態にある脳卒中慢性期重度片麻痺上肢に対して、私たちの考案した BMI リハビリテーションシステムでは、頭皮脳波から体性感覚運動野の興奮性を推定し (特許第 5283065 号)、そのレベルにตอบสนองして電動装具による運動補助を与えることで、脳内に残存している代償経路を活性化させ、運動機能回復を誘導する (特許第 5813981 号)。

BMI で利用している頭皮脳波の特定成分が体性感覚運動野や皮質脊髄路の興奮性を表象していることは、経頭蓋磁気刺激法を用いた検討から明らかにしている (J Neurophysiol 2013)。すなわち一側の手指運動企画時に、反対半球体性感覚運動野近傍の頭皮上から脳波を誘導して、8-13 Hz 帯域にみられるミュー律動の振幅依存的に一次運動野へ単発磁気刺激を与えたところ、皮質脊髄路の興奮性が上昇することを認めた。また、二連発磁気刺激による評価では、ミュー律動の振幅依存的な一次運動野 GABA 作動性抑制性介在ニューロンの脱抑制を認めた。

頭皮脳波や BOLD MRI による解析の結果、継続的な BMI の利用は運動企画時における損傷半球体性感覚運動野の興奮性を可塑的に高めたほか (Brain Topogr 2015)、安静時における損傷半球一次運動野の興奮閾値の低下、麻痺側総指伸筋における随意筋電図上の所見の改善、手指の随意運動性の回復、各種臨床スコアの上昇などが誘導されることを症例集積研究により見いだしている (J Rehabil Med 2014; 2011)。ABAB デザインによる一症例研究では、開ループ型 BMI に治療効果は認められず、脳活動に応じたフィードバック要素が機能回復に重要な役割を果たしていることが示され (J Rehabil Med 2014)、非ランダム化比較試験による検討からは、視覚的なフィードバックよりも体性感覚フィードバックが効果的であることが示唆された (Front Neuroeng 2014)。また、損傷半球一次運動野の興奮性を高める経頭蓋直流電気刺激法を併用することで、BMI による機能改善効果の持ち越し量が改善するアジュバント効果も確認されたほか (J Rehabil Med 2015)、BMI によって随意筋活動の再出現が認められた場合には、筋電図トリガ型神経筋電気刺激と軟性装具を組み合わせた HANDS 療法へ移行する治療パイプラインが有効であることを示した (Restr Neurol Neurosci 2016)。

SS1-4 文献レビュー 2017

濱田 雅

東京大学医学部附属病院神経内科

この一年も多くの論文が発表された。

安全性・副作用に関する報告

ICCN より非侵襲的電気刺激法のガイドラインが発表された (Clin Neurophysiol. 2017 Jun19)。脳腫瘍 (Brain Stimul. 2017; 10 (2): 331-332)、脳卒中患者で磁気刺激によるけいれんの報告があった (Brain Stimul. 2017; 10 (4): 862-864)。反復磁気刺激後に可逆性脳血管収縮症候群が発症した報告があった (Rinsho Shinkeigaku. 2017 Jul 22.)。4 mA の経頭蓋直流刺激を脳卒中患者に行った研究が報告された (Brain Stimul. 2017; 10 (3): 553-559.)。

動物・モデル研究

磁気刺激の刺激部位推定 (Cereb Cortex. 2016 Sep 24.) や磁気刺激の錐体細胞への効果をみた研究があった (PLoS One. 2017; 12 (1): e0170528.)。

ヒトでの研究

新しい刺激法として、超音波脳刺激 (BMC Neurosci. 2016; 17 (1): 68.)、経頭蓋静磁場刺激と末梢神経刺激 (Front Hum Neurosci. 2016; 10: 598.)、Quadri-pulse theta burst stimulation が報告された (PLoS One. 2016; 11 (12): e0168410.)。QPS の年齢依存性についての報告があった (Exp Brain Res. 2017; 235 (7): 2103-2108.)。TBS による指タッピングに対する効果が誘導電流の向きに依存する事 (Neurosci Lett. 2017; 650: 109-113.) や passive な指の運動後の皮質興奮性変化が報告された (Neurosci Lett. 2017; 656: 89-93.)。磁気刺激誘発脳波に関する研究も多くなっている (J Neurosci. 2016; 36 (49): 12312-12320. など)。脊髄小脳変性症に小脳直流刺激が有効とする報告があった (Brain Stimul. 2017; 10 (2): 242-250.)。

臨床研究

うつでは脳波の機能的結合が磁気刺激により変化 (J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2017; 29 (2): 155-159.) し、うつ症状への効果は脳波パワーと相関があることが示された (Clin Neurophysiol. 2017; 128 (3): 424-432.)。うつ病で経頭蓋直流刺激の SSRI に対する非劣性を検討した臨床試験結果が報告された (N Engl J Med. 2017; 376 (26): 2523-2533.)。脳卒中後運動麻痺への反復磁気刺激の臨床試験結果が報告された (Eur J Neurol. 2016; 23 (11): 1666-1672.)。

このほかにも多くの論文が発表されたが、紙面の制限から一部の論文をまとめさせて頂いた。