

サテライトシンポジウム

サテライトシンポジウム1 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会

座長:藤原 俊之(順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学)

2020年11月26日(木) 18:30 ~ 20:30 第2会場 (2F B-1)

[SS1-1]EEGー TMSによる脳活動状態の評価と操作

○武見充晃^{1,2} (1.東京大学大学院教育学研究科, 2.科学技術振興機構さきがけ)

一次運動皮質への TMSによる運動誘発筋電位 (motor evoked potentials, MEPs) 解析は、運動関連の脳機能研究で広く用いられている。MEPは、TMSの刺激回数や刺激間隔に応じて一次運動皮質の様々な機能を表徴する。単発 TMSの場合、MEPは皮質脊髄興奮性を表す。二連発 TMSでは、単独では MEPを誘発しない弱い条件刺激の後、MEPを誘発する試験刺激を与えると、その刺激間隔が1-5 msの場合は MEPが減少する。この変化は短潜時皮質内抑制と呼ばれ、抑制過程には GABA-A受容体を持つ抑制性介在ニューロンが関与している。刺激間隔が8-30 msの場合は MEPが増大し、これは皮質内促進と呼ばれる。しかしこれらの一方で、MEPでは TMSによって筋収縮が誘発されない脳領域の機能は評価できない。

そこで一次運動皮質以外の脳領域の機能評価には、TMSによって誘発される脳波電位 (TMS-evoked EEG potentials, TEPs) 解析がよく用いられる。TEPは、その潜時が異なる神経活動を表徴することが知られており、例えば刺激から100 ms後に現われる陰性電位は GABA-B受容体を持つ抑制性介在ニューロンの活動を反映する。あるいは複数の脳波電極から計測される TEPの時空間的な変化に基づいて、脳機能ネットワークの状態を推定することもできる。しかし脳波信号は 10^5 個以上の神経細胞のシナプス後電位の総和に起因するため、TEPの解釈は MEPほど単純ではない。そこで発表前半では、TEPを脳機能研究に用いる際の計測・解析・考察上の注意点を説明する。

発表後半では、脳波変化に基づいて TMSのタイミングを調節する EEG-triggered TMSの実施例を紹介する。EEG-triggered TMSは、時間分解能に優れた脳波を TMSと組み合わせることで、所与の脳活動が生じた瞬間に皮質を刺激することを可能にする。その第一の利点は、一瞬だけ生じる脳活動の機能を明らかにできることである。例えば運動課題にともない脳波の振幅減少 (Event related desynchronization: ERD) が生じることが知られているが、この減少量と皮質脊髄興奮性や皮質内抑制・促進がどのような関係にあるかを明らかにすることができる。第二に、repetitive TMS (rTMS) のような介入による脳機能修飾効果の再現性を高められる可能性がある。rTMSはその効果の再現性の低さが課題となっており、その原因の1つとして刺激を与える直前の脳活動状態が毎試行ばらついていることが考えられている。常に一定の脳活動状態 (例えば同じ ERD量) で rTMSを与えられる EEG-triggered rTMSは、介入効果の再現性を改善できる可能性が高く期待されている。

サテライトシンポジウム

サテライトシンポジウム1 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会

座長:藤原 俊之(順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学)

2020年11月26日(木) 18:30 ~ 20:30 第2会場 (2F B-1)

[SS1-2]下肢一次運動野に対する Theta Burst Stimulationによる脊髄可塑性の誘導

○山口智史 (順天堂大学 保健医療学部 理学療法学科)

脊髄介在ニューロンは、運動調節に重要な役割を持っている。一方で、中枢神経疾患などにより脳興奮性が変化することで、脊髄介在ニューロンの活動異常を認めることがある。従来、この脊髄介在ニューロンの活動と皮質興奮性の変化には関係があることが示唆されていたが、その詳細は不明であった。我々は、脊髄介在ニューロンの活動と脳興奮性変化との関係を明らかにすることを目的に、脳興奮性を高める intermittent theta burst stimulation (iTBS) を下肢一次運動野に適用し、末梢神経への patterned electrical stimulation (PES) の前後における脊髄シナプス可塑性の変化を検討した (Yamaguchi et al., 2018)。その結果、脊髄可塑性には、PES前の iTBSによる脳興奮性の増加が重要であった。また、脊髄可塑性の増強と脳興奮性変化には関連があることが示唆された。

サテライトシンポジウム

サテライトシンポジウム1 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会

座長:藤原 俊之(順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学)

2020年11月26日(木) 18:30 ~ 20:30 第2会場 (2F B-1)

[SS1-3]反復単相性4連発磁気刺激法 (QPS) の臨床応用

○川上途行 (慶應義塾大学 医学部 リハビリテーション医学教室)

非侵襲的脳刺激とは一般的に、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) や経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation : tDCS) を指すことが多い。これらの手法を用い、頭皮上から刺激を行い大脳皮質の興奮性を変化させ、脳可塑性を引き起こし機能回復に結びつけるニューロモジュレーションがリハビリテーション分野において注目を集めている。経頭蓋磁気刺激に関しては、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が臨床応用されるようになって久しい。rTMSとは刺激強度、刺激頻度、刺激回数を変化させ反復して行うことによって大脳皮質の興奮性を変化させる手法である。単相性の磁気刺激を一定間隔で4連発を5秒ごとに30分間与える反復4連発磁気刺激法 (QPS:Quadripulse Stimulation) は、より強力に LTP (Long-Term Potentiation) /LTD (Long-Term Depression) 様の変化を誘導できる刺激法として浸透してきている。具体的には、運動野上の QPSの前後で単発の TMSによる運動誘発電位 (MEP) の振幅を比較すると、QPSの刺激間隔が 1.5~10msと短い場合には刺激後に MEP振幅は大きくなり、30~100msと長い場合には振幅は小さくなる。その効果は刺激後60分以上持続することが知られている。QPSのその強力な神経可塑性誘導を治療として用いる試みとして、Shindoらは脳卒中片麻痺患者に対する使用効果を報告している。2例の慢性期脳卒中患者において、10日間の QPSとリハビリテーションを行い、運動機能改善を認めた (Shindo et al. 2019)。今後、このような応用がより large sampleで行われることが期待される。また、神経疾患では、QPSへの反応性を見る研究結果が報告されている。パーキンソン病患者においては、早期においても QPSは M1に LTP様作用も LTD様作用も誘発しなかったが、L-Dopaを投与することによる運動症状の改善と並行して、神経可塑性の欠如は正常化した (Enomoto et al. 2012)。ミオクローヌステんかんでは、5ms間隔のみではなく50ms間隔の運動野上の QPSによっても giant SEPの振幅がさらに増大し、感覚野の抑圧を起こすような可塑性を誘導できないことが示されている。(Hamada et al. 2010; Nakatani-Enomoto et al. 2016)。このように QPSへの反応は疾患により異なり、それを治療戦略の検討に用いられる可能性が今後広がってくると考えられる。

サテライトシンポジウム

サテライトシンポジウム1 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会

座長:藤原 俊之(順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学)

2020年11月26日(木) 18:30 ~ 20:30 第2会場 (2F B-1)

[SS1-4]文献レビュー 2020

○代田悠一郎 (東京大学 医学部附属病院 検査部)

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) に関連して発表された論文数は、ここ数年1300-1500報/年程度で推移している。2000年台のような急激な論文数増加は見られなくなった半面、一定数の論文が安定して発表されている印象である。内容面からは、一次運動野など運動機能に関連する脳部位を刺激対象とした研究が引き続きボリュームゾーンであることがうかがわれる反面、研究分野に広がりもみられている。特に、治療研究においては、精神科領域でのシャム対照二重盲検試験 (RCT) やメタアナリシスが増加している。一部を取り上げ解説する。安全性に関連して、アメリカ食品医薬品局 (FDA) の neuromodulation devices に対する考え方を示す記事が発表された (Neuromodulation 23:3-9, 2020)。我が国における非侵襲的脳刺激装置の薬事承認・保険収載などにも一定の影響を及ぼす可能性がある。これまでの安全性に関する報告は主に健常成人を対象としたものであったが、カナダより豊富な経験に基づく小児 TMS・tDCS (経頭蓋直流電流刺激) の安全性に関する報告があった (Brain Stimulation 13:565-575, 2020)。単一施設からの報告であるため、より一般化可能な研究成果が待たれる。小児科領域では、動脈管閉鎖デバイスを有する二例で安全に TMS が行えたとする報告がなされた (Brain Stimulation 13:861-862, 2020)。反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) はさまざまな神経・精神疾患に対する治療応用が試みられているが、刺激パラメータによってはけいれん誘発などの合併症が懸念される。また妊婦への rTMS が胎児に与える影響は不明である。本年、妊婦に対し rTMS をてんかん治療の一環として安全かつ有効に行なえ、児にも一歳 (発表時) に至るまで明らかな異常を認めなかったとの症例報告が発表され、関連する文献が要約されている (J Clin Neurophysiol 37:164-169, 2020)。被験者のみならず検査者の安全面にも注意が払われるようになってきている。TMS コイルを手で保持する際の電磁界暴露が職業安全上許容されるかどうか、国際非電離放射線防護委員会の基準を参照したシミュレーション研究がなされた (Med Biol Eng Comput 58:249-256, 2020)。医療上の必要性に鑑み電磁界暴露は許容範囲であるものの、リスク・ベネフィットに配慮することが必要と結論付けられている。以上のように、TMS など非侵襲的脳刺激法の分野はいまだ発展途上といえ、安全性に配慮しつつもさらに研究を推進する必要があると考えられる。