

SS2 サテライトシンポジウム 2

11月24日(木) 18:40～20:50(第2会場)

中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

座長：寺尾 安生(杏林大学医学部病態生理学)

SS2-1 非侵襲的脳刺激の運動生理学・リハビリテーション医学への応用

小金丸 聡子

京都大学 医学研究科 脳機能総合研究センター 神経機能回復・再生医学講座

非侵襲的脳刺激法は、脳における神経可塑性を誘導し、健常者では一過性の機能増強、脳神経損傷患者では障害機能回復を増強することができる。ヒトへの使用報告が出て以来、経頭蓋磁気刺激(TMS)では約30年、経頭蓋直流電流刺激(tDCS)では約20年が経過し、課題との併用による運動機能、認知機能(言語・注意などの高次脳機能)の増強、障害機能回復について数多くの報告がある。そして本邦の医療現場においてもTMS・tDCSは広く普及している。一方で脳刺激併用が訓練単独の効果を超えられない、非侵襲的脳刺激法の効果は各人のばらつきが非常に大きい、という報告も出ている。リハビリテーション医学では、損傷後の機能および能力(日常生活動作:ADL等)の回復、社会活動への復帰、QOLの再向上を目標とする。脳神経損傷後、神経可塑性が誘導され脳組織再構築が起こり、時間経過とともに機能回復が生じる。しかし自然回復以上の機能を目指すには、リハビリテーショントレーニングが必須である。トレーニングの一つとして課題特異的訓練があり、その反復により使用依存的可塑性が誘導され、目的とする機能回復が得られる。非侵襲的脳刺激法を訓練に併用するハイブリッドリハビリテーションの場合、リハビリテーション治療単独の効果を上回ることが必要である。そのためには課題特異的な脳活動と脳刺激を連関させ、連合性可塑性を誘導する必要がある。すなわち、個々の病態把握、併用する課題の検討、課題動作における脳活動・筋活動の把握を行ったうえで、刺激の最適なタイミングや部位を選択して脳刺激を行う必要がある。本講演では、上肢課題の反復と高頻度反復TMSの併用による連合性可塑性の誘導、脳卒中後上肢機能改善や、強度変調電流を用いた律動性tDCSと歩行トレーニングの併用、歩行機能の回復について健常者や患者の知見を紹介する。また、非侵襲的脳刺激の運動生理学的作用およびリハビリテーション治療応用について幅広く紹介する。

SS2-2 脳の微細構造によるiTBSの事後効果の予測

木村 一皓

大阪大学大学院 生命機能研究科

【目的】間欠的シータバースト刺激(iTBS)は、3分程度という比較的短時間の刺激で刺激部位に1時間程度の長期増強様効果を及ぼすため、近年臨床への応用が期待されている(Chenら、2021)。しかしながら、その効果には大きな個人差がある(Lopez-Alonsoら、2014)。そこで本研究では、まず脳の微細構造によるiTBSの効果の予測可能性を検討した。さらに、iTBSより効果が強くロバストであることが知られている四連発磁気刺激法(QPS; Hamadaら、2008; Tiksnadiら、2020)において、近年新たに開発された装置(DuoMAG MP-Quad)の有用性を検討した。【方法1】健常被験者18名に対し、1日目に、脳の微細構造を評価するために拡散MRIを撮像し、拡散異方性(FA)を算出した。2日目に、右一次運動野(M1)にiTBSを施行し、iTBS施行直前および施行後(5-30分後、5分間隔)の運動誘発電位(MEP)を測定した。先行研究の結果(Huangら、2005)をもとに、iTBS施行後のMEP変化を早期(5-10分後)と後期(15-30分後)に分け、FAとの相関を算出した。【方法2】健常被験者12名に対し、長期増強様効果を及ぼすQPS5と長期抑圧様効果を及ぼすQPS50を左M1において別の日に適用した。QPS施行直前および施行後(10-90分後、10分間隔)のMEPを測定し、そのMEP変化がこれまでのQPSの装置と同等であるかを検討した。【結果1】早期のMEP変化においては、右M1と解剖学的に結合する白質や左側の皮質脊髄路等の白質のFAと負の相関が認められた。一方、後期のMEP変化においては、右前頭葉領域を中心とする灰白質のFAと負の相関が認められた。【結果2】QPS5とQPS50から10-90分後のMEPの平均変化率は、各々1.71(0.41)(以下、平均値(標準偏差))、0.82(0.23)だった。QPS5とQPS50ともに、従来のQPSの装置(Hamadaら、2008)と同等の効果を1時間以上示した。【考察】白質のFAの高さは脳領域間の構造的連絡性の強さを反映するため、刺激部位とその他の脳領域をつなぐ白質の構造的連絡性が高いほど、iTBSによる早期のMEPの振幅変化は強くなると考えられる。その一方で、灰白質のFAの高さは樹状突起の分枝度の低さを主に反映するため、刺激部位以外の灰白質の樹状突起の分枝度が低いほど、iTBSによる後期のMEPの振幅変化は強くなると考えられる。またDuoMAG MP-Quadも従来のQPSの装置と同等の効果を示すと考えられる。【結語】iTBS後の早期の効果が白質のFAにより予測され得る一方で、後期の効果は灰白質のFAにより予測され得る可能性を示した。iTBSが有効でないと予測される被験者に対しては、QPSによる効果が期待される。

SS2 サテライトシンポジウム 2

11 月 24 日 (木) 18:40 ~ 20:50 (第 2 会場)

中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

座長：寺尾 安生 (杏林大学医学部病態生理学)

SS2-3 磁気刺激 (QPS) による時間認知の操作

本間 元康

昭和大学医学部生理学講座生体調節機能学部門

【目的】主観的な時間感覚は日常生活において時間の経過を認識・推定するために不可欠である。時間感覚は精神状態や病状によって変化するが、多くの人は自分の時間感覚を安定的かつ正確に認識している。しかしながら、時間感覚を定着させるプロセスは不明である。本研究では、神経可塑性の調節を通じて、記憶の定着による主観的な時間感覚の生成を操作することを目的とした。【方法】時間幅に関する誤学習トレーニングを行い (主観的に 10 秒幅を作成する課題を行わせ、9.5 秒と作成した場合はそれに 2 秒加えた 11.5 秒を図形で提示して「これが正確な 10 秒である」と教示して学習させる課題を 20 回繰り返し続けた)、変化した時間幅が自然に回復する時間経過を検討した。次に、右背外側前頭前野 (DLPFC)、右側頭頭頂接合部 (TPJ)、右一次運動野 (M1) のいずれかへ 4 連発磁気刺激 (QPS) を誤学習トレーニングの直前に与え、誤学習した時間幅が回復する時間経過を検討した。【結果】誤学習トレーニングによって変化した時間幅認知は、2 時間以内に元に戻ることが確認された。一方で、右 DLPFC (TPJ や M1 は除く) に QPS を行った条件では、誤学習した時間幅は 4 時間維持され、その効果は少なくとも 1 週間持続した。【結論】これらの知見は、新たに学習した時間幅は数時間かけて元に戻るが、右 DLPFC への QPS は学習した時間幅の定着を可能にすることを示唆している。

SS2-4 文献レビュー

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、2018 年ごろから再度やや増加傾向にある。COVID-19 の診療・研究における TMS を扱った論文も引き続き散見されるが、必ずしも大きなテーマとはなっていないようである。一方、TMS をはじめとする非侵襲的脳刺激法は専門家以外にも広く知られるようになりつつある。New England Journal of Medicine の「医療と社会」セクションでヘルスケアに関連した新興技術のガバナンスが論じられた記事では、"neurotechnologies" の例として TMS や経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) が取り上げられている。一般人にも技術が知られるようになることは好ましい反面、適切な周知を行う責任が専門家には生じるともいえる。医療倫理関連誌においては学術誌と一般の印刷媒体における TMS の扱いを比較した報告がなされた (Scheper et al. BMC Medical Ethics)。両者とも治療を重視している傾向が共通していたが、一般の印刷媒体において楽観的な論調が見られたと結論されている。精神科領域においては、一般人口における調査からうつ病治療として反復 TMS を選択する傾向は薬物療法などに劣ることが示され、科学的なエビデンスとの乖離が議論されている (Morrison et al. BMC Psychiatry)。健常人の認知機能等を向上させるために脳刺激法を用いるいわゆる neuroenhancement への関心が高まっていることを受け、国際的なレビュー文献が発表された (Antal et al. Clin Neurophysiol Practice)。このような一般社会への膺炙の一因として、安全性に関するデータが蓄積されてきた点が挙げられる。日本臨床神経生理学会からも脳刺激法に関する小委員会による安全性提言がなされている (臨床神経生理学)。てんかん患者やペースメーカー植え込み患者など従来 TMS が禁忌と考えられてきた群においても実施例が広がりつつある (Stultz et al. Brain Stimulation)。適用の拡がりを見据え効率的かつ網羅的に予期せぬ合併症を収集するための書式についても提案がなされた (Giustiniani et al. Clin Neurophysiol)。一方、TMS が神経組織を興奮させる正確なメカニズムは依然として不明であり、"Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated?-A consensus and critical position paper" といった長大な総説も公表されている (Clinical Neurophysiol)。以上のような内容に加え、新たな技術を報告した文献などを紹介する。