

論 文 要 旨

Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials

シータバースト連続磁気刺激が運動・感覚誘発電位において
ヒト運動感覚野に及ぼす影響

石川聖子

【序論および目的】

rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 連続的経頭蓋磁気刺激法) の方法には低頻度や、高頻度、電気刺激との組み合わせなど、これまで様々な検討がなされているが、刺激時間が長く、効果は個人差があり、その効果の持続は短いという問題点があった。2005年、Huangらは低強度、短時間の運動野への連続磁気刺激を行い、安全に、運動野の neuron の興奮性60分にわたって変化させることができる、Theta burst stimulation(TBS)という新しいrTMSの方法を *Neuron* に発表している。

この刺激法では、同側半球の MEP (motor evoked potential, 運動誘発電位) への効果が約60分後まで持続し、その後は baseline の状態へ戻ることがわかっている。先に述べた報告はシータバースト刺激後の刺激半球での MEP の変化をみたものだが、今回、われわれは40秒間のTBS連続刺激、(以下cTBSと略す)、を左運動野と運動野の後方2cmの部位に行い、両側の運動感覚野の興奮性にどのような影響を与えるかを両側の半球から誘発される運動誘発電位と体性感覚誘発電位を用いて検討した。また、その結果からTBSの大脳皮質の他の部位への影響や治療への応用の可能性などについても考察を行った。

【材料および方法】

対象は文書にてインフォームドコンセントの得られた健常成人12名(男性10名、女性2名;平均年齢42.0±6.3歳)で、実験を行った施設の倫理委員会の承認を得ている。cTBSは8の字コイルを用い、随意収縮時運動閾値の80%の強度、50Hz周期の3連発を5Hzの周期で、左の運動野又は運動野の後方2cmを40秒間、計600回刺激刺激した。8の字コイルは、スタンダードな方法で、頭皮上前内方45度の向きにおいた。

1) cTBSによる感覚野の興奮性の変化

感覚野の興奮性はSEP (somatosensory evoked potential, 体性感覚誘発電位) を記録して評価した。SEPの記録は次のように行った。右または左の正中神経を手関節部で、運動閾値の強度で刺激。記録電極を、10-20法によるC3又はC4の2cm後方(頭頂葉成分)および5cm前方(前頭葉成分)におき、基準電極は記録側と反対側の耳朶においた、cTBSの前後で経時的に両側の正中神経SEPを記録し、その振幅の変化を検討した。(N18、P22、N30、N20、P25、N33、P40の振幅を、頂点間最大振幅として測定)

2) cTBSによる運動野の興奮性の変化

運動野の興奮性はMEP振幅を記録することで、評価をした。MEPの記録方法は、右または左のFDI(第1背側骨間筋)より安静状態で記録した。ベースラインのMEPが約1mVとなるようにして、cTBSの前後で10分毎に、60分後までの経過を左右交互に20個ずつ記録した。

【結果】

1) cTBSによる感覚野の興奮性の変化

左運動野刺激時、右正中神経 SEP では P25/N33 (頭頂葉成分) が TBS 後に増大し、この効果は 53 分持続した。左正中神経 SEP では、有意な変化はみられなかった。左側運動野後方 2 cm を刺激したとき、P25/N33 の振幅は逆に低下した。前頭部成分の N30 もやや低下する傾向があった。

2) cTBSによる運動野の興奮性の変化

左運動野を cTBS 後に右手から記録した MEP の振幅は低下しており、50 分後までその効果が続いている。一方、左の FDI の MEP 振幅も、右と同様に振幅の低下が認められた。運動野後方 2cm を cTBS したときは、逆に振幅が若干増大する傾向を示し、運動野の刺激とは異なる効果を示した。

【結論及び考察】

今回の検討で、運動野への cTBS により同側の運動野の興奮性が低下するのと対称的に感覚野の興奮性は逆に増大した。特に、P25/N33 成分の振幅の増大が認められた。しかし、対側の SEP には影響がなかった。刺激側と同側の P25/N33 成分の増大は、53 分後まで持続し、刺激と同側から記録される MEP の経時的変化と類似していた。

SEP の各成分の発生源について、P25/N33 成分は 1 野に、N20 は 3b 野に発生源があり、MRI と TMS を用いた研究から、TMS の Motor hot spot は、中心前回の 4 野にあり、その 2cm 後方は中心後回の 1, 2 野にあたると確認されている。cTBS は 1 次運動野および視覚野に対しては抑制する効果を与えると言われていたが、今回の運動野後方 2cm への cTBS は、中心後回の比較的表層にある、感覚野 (1 野) を直接刺激して、この部位の興奮性が低下し、P25/N33 の振幅が低下したと推測された。比較的深部にある 3b 野は、cTBS の直接的な影響が少なく、そのため、N20 の振幅は変化しなかったと推測された。他の SEP 成分 (P14/N20、N20/P25、N18/P22) についても、同様なことが考えられる。一次運動野への cTBS が P25/N33 へ影響を与えた理由としては、運動感覚連関、皮質間の連絡が考えられる。運動野への 1Hz の rTMS が SEP へ同様の変化を及ぼすとの報告や、運動野への rTMS が、その後方 3cm への刺激時よりも SEP へ大きく影響を与え他との報告があり、運動野と感覚野の線維連絡の強さを示唆している。さらに、この運動野との連絡は 1、2 野により強いとされており、N20 よりも P25/N33 により変化が見られたこととも矛盾しない。運動野 (4 野) への cTBS により、運動野自体の興奮性は抑制され、感覚運動連関により、運動野と直接的な線維連絡が強い 2 野を介して 1 野の興奮性が増大し P25/N33 の振幅は増大した可能性が推測された。

cTBS が同側運動野、反対側へ与える影響の機序については、TMS の強度により、脳梁間線維連絡への影響が異なるためと考えられる。今回の検討で反対側の半球の MEP も抑制されたことは、安静時運動閾値 (RMT)、1Hz の rTMS を用いた報告と動揺の結果を得たことになるが、120%RMT という比較的大きい強度での 1Hz、rTMS を用いた検討では反対側の MEP の増大が報告されている。今回我々が用いた刺激強度は 80%AMT という比較的弱い強度であるので、閾値の高いとされる脳梁間の抑制性線維連絡に直接影響を及ぼさなかったと推測される。

今回の左運動野への cTBS は、閾値が低いとされる興奮性線維連絡を抑制し、反対側の運動野の興奮性を抑制した可能性がある。また、両側性の入力を受ける基底核を介した影響も考えられる。

cTBS はヒトの運動野や感覚野の興奮水準を調節することで可塑性を引き起こす新たな手段になりうると考えられ、特に、障害半球に TMS を行うことに不安がある脳血管障害患者に対して、健側皮質に cTBS を行い、その効果を障害半球に及ぼすことが可能なため、リハビリテーションにおいても、安全かつ有効な治療法となることが期待される

論文審査の要旨

報告番号	総研第 37 号	学位申請者	石川 聖子
審査委員	主査	有田 和徳	学位 博士(医学・歯学・学術)
	副査	佐野 輝	副査 有村 公良
	副査	亀山 正樹	副査 竹之内 薫

Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials

シータバースト反復磁気刺激が運動・感覚誘発電位において
ヒト運動感覚野へ及ぼす影響

rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 連続的経頭蓋磁気刺激法) の方法には低・高頻度刺激など、これまで様々な検討がなされているが、刺激時間が長く、効果は個人差があり、持続は短いという問題点があった。2005 年 Huang らは低強度、短時間の運動野への反復磁気刺激を行い、Theta burst stimulation(TBS)という新しい rTMS の方法を *Neuron* に発表している。この刺激法では、同側半球の MEP (motor evoked potential, 運動誘発電位) への効果が約 60 分後まで持続し、その後は baseline の状態へ戻ることがわかっている。先に述べた報告はシータバースト刺激後の刺激半球での MEP の変化をみたものだが、今回、われわれは 40 秒間の TBS 連続刺激、(以下 cTBS と略す)、を左運動野と運動野の後方 2 cm の部位に行い、両側の運動感覚野の興奮性にどのような影響を与えるかを両側の半球から誘発される運動誘発電位と体性感覚誘発電位を用いて検討した。

その結果本研究により以下の知見が明らかにされた。

1) cTBS による感覚野の興奮性の変化

左運動野刺激時、右正中神経 SEP では P25/N33 (頭頂葉成分) が TBS 後に増大し、この効果は 53 分持続した。左正中神経 SEP では、有意な変化はみられなかった。左感覚野を刺激したとき、P25/N33 の振幅は逆に低下した。前頭部成分の N30 もやや低下する傾向があった。

2) cTBS による運動野の興奮性の変化

左運動野を cTBS 後に右手から記録した MEP の振幅は低下しており、50 分後までその効果が続いている。

一方、左の MEP 振幅も、右と同様に振幅の低下が認められた。

感覚野に cTBS をくわえた場合は、逆に振幅が若干増大する傾向を示し、運動野の刺激とは異なる効果を示した。

3) 低強度、短時間の刺激で、大脳皮質の興奮性を約 50 分にわたって変化させ、また、対側半球へも効果が及んでいるので、リハビリテーションなどへの臨床応用も期待できると考えられる。

以上のごとく、本研究は新しい高頻度磁気刺激法である TBS を用いて、左運動野および感覚野を刺激したところ、両側半球の運動野の興奮性および同側の感覚野の興奮性の変化を明らかにした。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 37 号		学位申請者	石川 聖子
審査委員	主査	有田 和徳	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	佐野 輝	副査	有村 公良
	副査	亀山 正樹	副査	竹之内 薫

主査および副査の5名は、H20年3月3日、学位請求者 石川聖子に面接し、学位請求論文の内容に説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような20項目の質疑応答がなされた。

【質問1】単発の経頭蓋磁気刺激 (TMS) が NMDA 受容体を介して、LTP、LTD を引き起こすという現象は実験動物またはヒトで確認されているか。

回答；ラットでは確認されているが、ヒトでは「LTPまたはLTD類似」の現象とされている。

【質問2】Theta burst stimulation (TBS)において50Hzの3連発が重要なのか、5Hz周期で繰り返すことが有効なのか。またこのようなパラダイムに至ったかの歴史、経緯などを説明願いたい。

回答；感覚運動野の律動性活動として、5Hz程度の活動は比較的広い範囲でみられ、GABA_B抑制によるといわれている。これに対し50Hz程度の活動は、局所の神経活動を反映しているといわれている。これらの脳の律動性活動に似た周波数の刺激を組み合わせることにより、大脳皮質の興奮性を大きく変化させることができた。これまで1Hzの刺激で大脳皮質の抑制、5-20Hzの刺激で促進ができることは知られており、臨床応用もされてきた。TBSは刺激パターンの違いにより抑制したり促進したりすることも新しい知見で、今後様々な刺激法が開発されることが予想される。50Hzの3連発が良いのか5連発が良いのか、40Hz、60Hzはどうか、刺激強度を変えての結果など細かい検討はまだない。

【質問3】刺激強度を100%Active Motor Threshold (AMT)を用いたTBSのデータはあるのか。

回答；Talelliらは刺激強度100%AMTを用い、より強く長い効果が得られたとしている。

【質問4】刺激強度80%AMTはコンセンサスが得られている強度なのか。それ以外のデータはないのか。

回答；Talelliらによる刺激強度を80%AMTと100%AMTとで変更した検討があるが、多くの研究はHuangらが用いた80%AMTに準じている。

【質問5】なぜ興奮性を増大させる intermittent 刺激の方法ではなく、抑制させる continuous 刺激の方法を用いたのか。

回答；continuous 刺激が intermittent 刺激法よりも Motor Evoked Potential (MEP)の変化にバラツキが少なく、これまでの報告でも MEP、Somatosensory Evoked Potential (SEP)への効果も大きかった。

【質問6】安全性についてはどうか。

回答；高頻度磁気刺激については、日本の具体的な指針はなく、Wasserman らの提唱したガイドライン(1996, 1998)でも25Hzまでの最大安全域が示されているにすぎない。今回は Wasserman らのガイドラインに従った。

【質問7】頭皮上から目的とする場所へ、確実に磁気刺激が届いているのか。

回答；8の字コイルの性能としては、5mmの空間分解能があるといわれており、磁気刺激に慣れた験者が行えば少なくとも1cm間隔での運動野マップも描くことができ、マッピングの手技を用いた研究論文が多数でており、その再現性も実証されている。運動野の hot spot を同定し、その後方2cmが感覚野であるという方法もほぼ確立されており、MRI画像と比較した研究でも証明されている。但し、頭の大きさには個人差があり、若干のずれがあることは予想される。

最終試験の結果の要旨

【質問 8】 Sham 刺激との比較は行わなかったのか。

回答；運動野と感覚野、また、対側半球への影響を比較する目的であったので、行わなかった。

【質問 9】 MEP、SEP で有意な変化がなかった結果には、TMS の当て方による誤差が影響しているのではないか。

回答；験者の手技による誤差よりも、被験者個人の MEP の生理的な揺らぎの方が大きい。しかし、①MEP の測定に関してはベースラインが 1mV となるような刺激強度で hot spot を刺激して 20 回測定を行い、各々の個人での平均を算出したこと、②結果の検討は、各々の被験者で刺激前の振幅との比較で行っていること、③さらに 10 名での平均で刺激前と刺激後の経時的变化を比較しているので、おおむね TMS の当て方による誤差は少ないと考えられる。

【質問 10】 頭頂葉の機能に性差があるとされるが、対象の男女比が結果に影響を与えていないか。

回答；頭頂葉の高次脳機能には性差があるが、一次運動野と一次感覚野が関与する MEP および SEP（安静覚醒閉眼状態で測定）についての男女差は考えにくい。

【質問 11】 cTBS が直後から 60 分後まで効果が持続するのはなぜか。

回答；TBS は GABA 作動性抑制ニューロンを介して、対側半球へは脳梁および基底核を含むネットワークに影響を与えているからと考える。

【質問 12】 運動野と感覚野の線維連絡が密だとの根拠はあるか。

回答；1 Hz でいくつかの部位を刺激して得られた MEP と SEP の結果からも機能的結合も強いことが示されている。

NIRS を用いた研究からも運動野と感覚野の線維連絡の強さは示唆されている。

【質問 13】 SEP の結果において、感覚野に TBS をしたときに N20 へ影響を与えなかった理由として、N20 の発生源である 3b 野が脳溝の深い部位にあって、cTBS が届かなかったというよりは、dipole でみたときに 3b 野の神経活動の向きが頭蓋とは平行でないために、N20 の変化がとらえにくかったのではないか。

回答；御指摘の通りと考える。

【質問 14】 中枢神経疾患の患者へ応用するとき、脱抑制を抑える方法が有効と考えられるので、脱抑制を抑えるためには cTBS の刺激強度を上げる必要があるが、それによってキンドリングを起こすリスクも上がるが、どう考えるか。

回答；cTBS の刺激強度を 100%AT に上げて刺激しても健常者では問題ないと報告はあるが、中枢神経疾患患者については別の安全指針が必要と考える。

【質問 15】 一言で言えば、TBS は何を変化させているのか。

回答；GABA_A 作動性抑制ニューロンに影響を与えていると考えられる。

【質問 16】 運動前野への cTBS の効果はジストニアの治療などに効果が期待出来るか。

回答；1 Hz で行った r TMS での有効例があるので、c TBS も同様に有効と考える。

【質問 17】 中枢性疼痛に対して運動野への 1 Hz を用いた rTMS が有効だが、cTBS をこの治療に適用できるか。

回答；c TBS も同様に有効と考える。

【質問 18】 TBS がリハビリテーションに有効だったという報告があるか。

回答；健常者において cTBS は対側上肢の運動反応時間を短縮させたという報告がある。脳卒中患者において、非障害側半球または障害側半球への rTMS が麻痺の改善に有効であったとする報告がいくつかある。

【質問 19】 c TBS を実際の臨床で（脳卒中患者などに）行ったデータはあるか。

回答；Di Lazaro V らによると、亜急性期の脳卒中患者への c TBS で MEP 振幅が著明に増大している。

【質問 20】 NMDA 受容体が関与しているというヒトでの実験報告はあるか。

回答；NMDA 受容体拮抗薬を用いた、Huang らや Shi ら報告によると、TBS の大脳への効果は NMDA 受容体を介さない機序である。

以上の結果から、5 名の審査委員は、申請者が大学院博士課程修了者としての学力を有しているものと認め、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。