

## 学位論文の要旨

学位の種類	博 士	氏 名	榎本 博之
-------	-----	-----	-------

### 学位論文題目

**Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex**

(同側一次運動野の 1Hz 連続経頭蓋磁気刺激による感覚野興奮性の減少)

#### 共著者名

宇川義一、花島律子、湯浅薫、望月仁志

寺尾安生、椎尾康、岩田(小林)信恵、金澤一郎

掲載 Clin Neurophysiol. 2001, 112(11):2154-8.

### 研究目的

頭皮上においたコイルが発生する時間変動磁界により脳内に誘起する渦電流で神経を刺激する経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation; TMS) は、大脳皮質の電氣的刺激をほぼ無侵襲で行うことが可能である。更に最近では連続した磁気刺激を施行できる連続経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation; TMS)が導入され、ヒトの中樞神経系への持続的興奮性変化の誘発が可能となり、我が国でもうつ病の治療法として臨床応用され、更に運動障害が中心となるパーキンソン病、脊髄小脳変性症などに対する治療効果の検討が行われている。

一方、難治性疼痛の代表的な疾患である、幻肢痛、脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛は、いずれも末梢神経系あるいは中枢神経系において痛覚の求心路が遮断されることにより生じ、求心路遮断痛と呼ばれている。これらの疼痛の特徴はモルヒネを含めた鎮痛薬の投与や神経ブロックが無効であり、難治性疼痛に対して行われてきた痛覚の求心路を遮断する治療法の効果も乏しいことである。わずかに外科的侵襲下での大脳皮質電気刺激療法の有用性が指摘されている。

これらの事実から、求心路遮断痛に対して rTMS が大脳皮質電気刺激療法と同様の効果を発揮する可能性が想定される。しかし、これまで感覚野の興奮性が rTMS により変化するか否かに関する検討はなされていない。

そこで、本研究では、rTMS の求心路遮断痛に対する有効性を検証する前段階として、rTMS が感覚野の興奮性変化を誘発しうるか否かをあきらかにすべく、感覚野興奮性の変化を体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential; SEP) をもちいて客観的に評価した。更に刺激部位により効果に差があるかを検討するために、刺激部位の違いによる感覚野興奮性変化の違いを比較検討した。

## 対象・方法

### 1) 対象

本研究の目的、方法、危険性について十分な説明を行い、文書にて了解の得られた健常成人7名(男性6名、女性1名、28-45歳)を対象とした。被検者はすべて右利きである。

### 2) 感覚野の同定

機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) をもちいて同定した。脳波測定における国際 10-20 法による C3 の位置にビタミン D を含有するカプセルを貼り付け、右手首で正中神経刺激を行い、代謝活性の増大する部分を感覚野とし、頭皮上の C3 からの距離を計測し感覚野直上頭皮部位 (S1) を決定した。

### 3) 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential; SEP)

左大脳半球手指感覚野における SEP を右手根部正中神経刺激によって誘発した。導出電極を被験者毎に fMRI により同定した S1 に設置した。基準電極は前頭部正中上 (国際 10-20 法における Fz) に設置した。刺激電極を右手根部にて正中神経上におき、持続時間 0.2ms、刺激頻度 3 Hz の電気刺激を行った。刺激強度は右短母指外転筋の運動閾値の 1.2 倍とした。300 回の電気刺激を行い、加算平均を記録した。この際、右示指に設置したリング電極より逆行性の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) も同時に記録した。

この手順で SEP を rTMS 前に 3 度測定し再現性を確認し、それらの平均値を刺激前のコントロール値としてもちいた。続いて rTMS 後 20 分までは 5 分毎、以後 120 分後まで 10 分毎に SEP と SNAP を記録した。

SEP 及び SNAP の各コンポーネントについて潜時及び振幅を計測し、rTMS 前後で比較した。刺激後の経過時間毎の各計測値とコントロール値との比率を算出し、この比率の時間経過を、タイムコースとして表した。各タイムコースにおいて、rTMS の影響を分散分析で検討し、post-hoc 分析として Fisher's PLSD を用いた。更に 4 つの異なる rTMS 条件間についても分散分析をもちいて比較した。

### 4) 手指運動野の位置と閾値の同定

rTMS を行う前に手指運動野の位置と閾値を決定した。

8の字コイルを Magstim 200(マグスティム社, UK)に接続して単発 TMS を行い、誘発される短母指外転筋の筋電図を記録し、頭頂部正中位置 (国際 10-20 法の Cz) を中心とする 2cm 間隔で刺激し、同一強度で最大筋電図反応が得られた刺激部位を手指一次運動野の頭皮上位置 (M1) とし、この 3cm 前方を外側運動前野の頭皮上位置 (PM) と定義した。左大脳半球 M1 の随意収縮時運動閾値 (AMT) を測定した。この実験では、rTMS で用いる Magstim Rapid Stimulator (マグスティム社, UK) を用いた。一発の TMS で、右短母指外転筋において随意収縮に筋電図反応の出現率が 50%となる刺激強度を、随意収縮時運動閾値 (AMT) と定義した。

#### 5) 連続経頭蓋磁気刺激 (rTMS)

すべての被検者において左大脳半球における右 M1, PM, S1 で、1Hz, 200 発, 1 トレインの rTMS を行った。刺激装置は 8 の字コイルを Magstim Rapid Stimulator (マグスティム社, UK)に接続し、二相性の誘発電流が中心溝に対して垂直方向に流れる方向に設置した。Sham 刺激としてコイルを頭皮より 3cm 離し、実刺激と同様の条件で刺激を与え、音などの刺激に付随する刺激要素が本刺激と同様に与えられるようにした。計 4 つの刺激条件を全被験者に対して行い、その後に SEP を記録した。同一被検者では、異なるセッションは 2 週間以上の間隔をあけて行った。

## 結果

### 1) 感覚野の同定

fMRI により同定された感覚野上頭皮位置は全ての被験者において国際 10-20 法の C3 の約 2cm (平均  $2.1 \pm 0.21$ cm) 後側であった。

### 2) 手指運動野の位置及び閾値

TMS により同定された M1 は全ての被検者において頭頂部正中位置 (国際 10-20 法の Cz) の 6cm 外側の刺激点であった。短母指外転筋の随意収縮時運動域値は刺激装置の最大出力の 40~50% (平均  $45.2 \pm 6.79\%$ ) であった。

### 3) 感覚神経誘発電位 (SNAP)

本研究のように長時間反復して SEP を測定する場合、末梢での電気刺激が検査の間いつも一定に保たれているかの検証が必要となる。そこで、SEP 発生の主たる末梢インプットとされる皮膚求心線維への電気刺激の定常性を保証する目的で、逆行性 SNAP の測定を同時に行ったところ、振幅、波形及び潜時のいずれのパラメーターもセッションを通じて極めて高い再現性を認めた。この結果より、SEP 測定時に末梢神経の電気刺激が一定に行われていたことが確認された。

#### 4) 体性感覚誘発電位 (SEP)

SEP の各成分のなかで、感覚野の神経活動を反映する成分として電気刺激から波形の頂点までの潜時が約 20 msec の陰性波 (N20)、約 25msec の陽性波 (P25) 及び約 33msec で出現する陰性波 (N33) に着目した。更に、N20 は視床から感覚野皮質に連絡する神経線維の活動を表すため、その立ち上がり部分 (N20 onset; N20o) と頂点部分 (N20 peak; N20p) にわけて評価した。ここで、N20 の立ち上がりと頂点の間 (N20o-N20p) で視床大脳皮質の機能を評価し、N20 と P25 の頂点間 (N20p-P25)、P25 と N33 の頂点間 (P25-N33) により大脳皮質内の機能を評価した。全ての試行で 3 成分は安定して導出された。

##### a) 潜時

SEP の各成分の潜時は、N20o, N20p, P25, N33 の何れについても、すべての rTMS 条件にて有意な変化を認めなかった。このことから、正中神経手根部から感覚野皮質へと至る感覚求心路のなかで伝導遅延を来すような変化は無いと評価された。

##### b) 振幅

振幅の計測は、N20-N20p、N20p-P25、P25-N33 をすべての試行について行い、変動の有意差を分散分析した。これらの結果を、rTMS 前 3 回の SEP の平均をコントロールとして、これらのコントロール値と測定値との比率の時間経過をタイムコースとして表した。

①Sham 刺激： Sham 刺激前後では N20o-N20p、N20p-P25、P25-N33 の何れの振幅にも有意な変化は認められなかった。このことより、SEP の反復測定そのものや音などの付随刺激要素では振幅は影響されないと結論した。

②外側運動前野刺激 (PM)： Sham 刺激時と同様に N20o-N20p、N20p-P25、P25-N33 の何れの振幅にも有意な変化は認められなかった。

③運動野刺激 (M1)： rTMS 後 N20o-N20p の変化を伴わずに、N20p-P25 及び P25-N33 の振幅が有意に縮小した (N20p-P25 ;  $0.68 \pm 0.13$ ,  $F=5.81$ ,  $P<0.05$ ) (P25-N33 ;  $0.60 \pm 0.23$ ,  $F=4.85$ ,  $P<0.05$ )。この抑制効果は N20p-P25 及び P25-N33 とも rTMS 後 60 分まで有意に持続し (N20p-P25, P25-N33  $P<0.05$ , Fisher's PLSD)、rTMS 後 100 分に消失した。

④感覚野刺激： rTMS 後 N20o-N20p の変化を伴わずに、N20p-P25 及び P25-N33 の振幅が軽微に増強した (N20p-P25 ;  $1.16 \pm 0.32$ ) (P25-N33 ;  $1.19 \pm 0.31$ )。この促進効果は N20p-P25 及び P25-N33 とも rTMS 後 10 分まで有意差を持って持続し (N20p-P25, P25-N33  $P<0.05$ , Fisher's PLSD)、rTMS 後 20 分で消失した。

## 5) 副作用

被験者7名中1名において、運動野 rTMS 後に右手の温痛覚及び触覚の一過性の低下を認めた。症状は徐々に減弱し、刺激後 90 分で完全に消失した。同被験者における他の rTMS 条件時、及び他の被験者のすべての rTMS 条件時において刺激による自覚症状は認められなかった。この被験者の SEP の抑制効果は7名中最大で、比率で 0.50 まで抑制されていたが、rTMS 後 90 分には rTMS 前の値に回復していた。

## 考察

本研究により同側一次運動野 rTMS は感覚皮質への抑制効果を、同側感覚野 rTMS は促進効果を持続的にもたすことが初めて明かにされた。以下このメカニズムについて考察する。

### 1) 抑制及び促進効果の発生部位

運動野 rTMS 後の抑制効果は、N20o-N20p 間振幅の変化を伴わずに N20p-P25 及び P25-N33 間振幅の減弱として認められた。N20 は視床から感覚野への連絡線維による感覚野皮質での興奮性シナプス後電位により発生するとされており、N20o-N20p が変化しないことから、本抑制効果は一次運動野と感覚野の間の直接的な皮質間連絡経路によって感覚野の抑制効果が生じていることが示唆される。

### 2) 単発磁気刺激との比較

運動野に対する単発の磁気刺激は数ミリ秒単位で同側感覚野の SEP を増強させるとされる。本実験では rTMS 後に分単位で抑制する事を示した。同様のパターンは運動皮質刺激時の運動皮質興奮性についても認められ、1Hz の rTMS では分単位で抑制され、単発の TMS では数ミリ秒単位で増強される。

### 3) 大脳皮質電気刺激療法との比較

本研究の結果は、求心路遮断痛に対する大脳皮質電気刺激療法時の運動野刺激で疼痛が軽減し、感覚野刺激で疼痛が増強するという結果とよく一致する。

### 4) 抑制及び促進効果の神経生理学的機序

rTMS による持続的皮質興奮性抑制の機序として long-term depression (LTD) をあげる意見があるが、運動野抑制効果は随意収縮時には消失し、LTD によるこの持続的效果の説明を疑問視する見解もある。本研究での効果を含めて rTMS による持続的皮質興奮性変化の神経生理学的機序については、今後の検討を要する。

## 総括

連続経頭蓋磁気刺激が感覚野興奮性に持続的変化を来すことを証明した最初の報告である。本効果

は、運動野刺激では抑制的であり、感覚野刺激では促進的であった。これは、経験的に得られている難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法において、運動野刺激が疼痛を軽減し、感覚野刺激が増悪するという事実とよく一致し、rTMS が難治性疼痛に対する極めて低侵襲な治療法となる可能性が示唆された。また、rTMS は中枢神経に持続的効果を誘発できることから、今後何らかの神経疾患、精神疾患の新たな治療にも応用される可能性があると考えられる。




## 引用文献

- (1) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Kayama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
- (2) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EW, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-858.
- (3) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortical excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.

## 参考論文

- 1). 榎本博之、藤城徹幸、宇川義一：尿失禁に対する仙骨部高頻度連発磁気刺激による治療効果 臨床神経生理学 2000; 28(6): 433-438
- 2). Terao Y, Ugawa Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Machii K, Hanajima R, Nishikawa M, Iwata NK, Saito Y, Kanazawa I. Hemispheric lateralization in the cortical motor preparation for human vocalization. *J Neurosci*. 2001 1;21(5):1600-9.
- 3). Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Enomoto H, Shiio Y, Mochizuki H, Furubayashi T, Uesugi H, Iwata NK, Kanazawa I. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol*. 2002 1;538(Pt 1):253-61.
- 4). Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*. 2001 15;531(Pt 3):849-59.
- 5). Fujishiro T, Enomoto H, Ugawa Y, Takahashi S, Ueno S, Kitamura T. Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence: an investigational study and placebo controlled trial. *J Urol*. 2000;164(4):1277-9.

# 学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第 号		
学 位 の 種 類	博士 (医学)	氏 名	榎本 博之
<div>審査委員長 菊池 健次郎 </div> <div>審査委員 坂本 尚志 </div> <div>審査委員 岩崎 寛 </div>			
<p style="text-align: center;">学 位 論 文 題 目</p> <p>Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex (同側一次運動野の 1Hz 連続経頭蓋磁気刺激による感覚野興奮性の減少)</p> <p>求心路遮断痛は末梢神経系あるいは中枢神経系において痛覚の求心路が遮断されることにより生ずる難治性疼痛で、この治療法は確立されていない。本論文は頭皮上においたコイルが発生する時間変動磁界により脳内に誘起する渦電流で大脳皮質を無浸襲で連続刺激する連続経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) が求心路遮断痛の治療効果に有用か否かを、感覚野の興奮性の変化の面から検討したものである。</p> <p>対象は十分な informed consent の得られた右利きの健常成人で、機能的磁気共鳴画像法を用いて右正中神経刺激を行ない、①感覚野の同定は代謝活性の増大する部分として頭皮上に決定 (S1)、②左大脳半球手指感覚野における体性感覚誘発電位 (SEP) を誘発、持続時間 0.2ms、刺激頻度 3Hz の電気刺激を 300 回行い、加算平均を記録、同時に逆行性の感覚神経活動電位 (SNAP) を記録。③手指運動野の位置と閾値の同定では頭頂部正中位置を中心に 2cm 間隔で刺激し、短母指外転筋の筋電図最大反応部位 (M1) とこの 3cm 前方を外側運動前野の頭皮上位置 (PM) とし、同時に閾値も計測した。④rTMS は左大脳半球における右 M1、PM、S1 で 1HZ、200 発、1 トレインの条件下で実施した。</p> <p>本研究の結果、同側一次運動野の rTMS は感覚皮質の抑制効果を、同側感覚野への rTMS は促進効果を持続的にもたらし、副作用のないことが初めて示された。そして、この感覚</p>			

皮質への抑制効果は、一次運動野と感覚野間の直接的な皮質間連絡経路を介する可能性の高いことが示唆された。これらの結果は、外科的浸襲的大脳皮質電気刺激法において経験的に得られている運動野刺激が疼痛を軽減し、感覚野刺激がこれを増悪させる事実とよく一致していた。また、論文提出者らは、カプサイシン皮下注による末梢性疼痛に rTMS を臨床応用し、疼痛抑制に有用であることを提示した。これらの成績は、本論文の結果の妥当性と、rTMS が難治性疼痛に対する低浸襲的治療法になりうる可能性を強く示唆するものと考えられる。なお、論文提出者に対する本論文の内容、関連領域への試問に対し、適切かつ明解な回答が得られ学力も十分と考えられた。以上より、本審査委員会は、本論文が学位（医学博士）に値すると判定した。