

[論文内容の要旨]

論文題目 連続経頭蓋磁気刺激のパーキンソン病治療への応用に関する基礎的研究

指導教官 辻 省次教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻神経内科学

氏名 新井 憲俊

連続経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)が開発されて以来, この刺激法は認知・言語等の高次機能の研究に使用されるとともに, 持続する効果が得られることから, 精神科疾患やパーキンソン病をはじめとする運動障害疾患の治療に応用されてきた。しかし, その作用機序に関する研究や最適な刺激方法に関する研究は, 十分とは言えない。本研究では, 最適な連続磁気刺激法の確立を目指して, 単相性パルス刺激と二相性パルス刺激の効果の差異を検討するため, 両者で短期的効果と長期的効果を比較した。この結果が最適な刺激法開発の一つの助けになると考える。これら経頭蓋磁気刺激法の研究に先立ち, 臨床的效果が明白である脳深部刺激法 (deep brain stimulation; DBS)の作用機序を分析した。同様の効果を磁気刺激法が誘発できれば, 治療にも有効になると考えたからである。

第1章:パーキンソン病と脳刺激療法について～脳深部刺激療法での分析～

Parkinson 病 (Parkinson's disease, PD) の治療は薬物療法が主体であるが, 脳を刺激することにより症状を改善させる刺激療法があり, 脳深部刺激療法 (DBS) と連続経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) が知られている。その作用機序については様々な説が提唱されているが, 未だに明らかになっていない。今回我々は, PET (positron emission tomography) を用いて, 一側視床下核 (subthalamic nucleus; STN) DBS による治療を受けている患者さんに協力をいただき, その機序を検討した。PET で用いる核種として, 黒質線条体系ドーパミンニューロンの神経終末に取り込まれ, ドーパミンの貯蔵能を反映する ^{18}F -DOPA (fluorodopa) と, 神経活動の変化と平行して変化するブドウ糖代謝を反映する ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose) を用い, DBS ON/OFF 時に撮像した。画像解析は SPM99 を用い, DBS の ON 時と OFF 時の差異を調べた。いずれの条件でも薬剤は 12 時間以上 off とし, その影響を除外した。

その結果, ^{18}F -DOPA PET では DBS ON/OFF で有意な差異は見られなかった。一方,

^{18}F -FDG PET では、ON により刺激同側の視床腹外側に集積上昇を、刺激対側の淡蒼球内節に集積低下を認めた。これらの結果をもとに、STN-DBS の作用機序として、ドーパミンの合成・分泌を促進することにより治療効果をもたらす可能性は低く、元来パーキンソン病で機能抑制を受けている視床を活性化することにより、投射先の前頭葉運動関連皮質(運動前野、補足運動野など)の神経活動を活性化し、パーキンソン症状を改善させると推測された。rTMS でも同様な変化が誘発できれば、PD などの基底核疾患の治療に役立つと考えられる。

上記の結果を踏まえ、rTMS により、非侵襲的に視床、基底核の神経活動に上記と同様な影響を与えられれば、PD の運動症状の改善につながるのではないかと考えた。また、近年、運動野を連続電気刺激することにより、パーキンソン症状が改善することが報告されている。一方、DBS は PD 全例に行える治療法ではなく、年齢を始めとした厳格な適応がある。DBS 適応外の症例にも、rTMS による治療は可能であることから、磁気刺激による治療法が開発されれば、患者にとっては吉報となる。今まで rTMS により、PD の治療が試みられているが、その効果については一定の見解が得られていない。その原因として、最適な刺激条件が定まっていないことがあり、最も効率のよいパラメータの選択が必須である。刺激回数、頻度、部位などのパラメータに関しては多数の研究がなされている。本研究では今までにほとんど考慮されていない、刺激パルス(単相性・二相性パルス)の相違について検討することとした。

第 2 章:連続経頭蓋磁気刺激法のパラメータに関する基礎的研究

2-1 単発刺激での単相性・二相性パルスの差異

まず、単発刺激での差異について、健常者 7 名を対象として検討した。左側運動野を刺激し、右側第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous muscle; FDI) から表面筋電図を記録した。2 種類の刺激パルスで単発刺激を行い、運動野閾値、大脳皮質ニューロンの細胞膜興奮性を鋭敏に反映する stimulus-response curve、運動野や脊髄由来の抑制性ニューロンの機能を反映する silent period の持続時間を測定した。これらのすべてのパラメータを単相性パルスと二相性パルスの間で比較した。

運動閾値は単相性パルスのほうが二相性パルスより有意に高値であった。また、誘導電流の方向によっても影響を受け、単相性では前向き、二相性では初めに後向きに電流を誘発したほうが、その反対方向の刺激よりも閾値は低値で効率的な刺激ができた。一方、stimulus-response curve、silent period の持続時間には両者の間で有意な差異がなかった。両刺激パルスによる単発刺激では、閾値に有意な差異があり、さらに誘導電流の方向によっても閾値だけは影響を受けた。これらは、各刺激パルスの波形の差(振幅の大きさ、パルスの持続時間)、さらに運動野内の細胞の配列の方向と刺激電流の向きとの関係により説明できると考えた。さらに、筋電図の反応の大きさを揃えた効果を誘発する条件で、両者を比較したニューロンの細胞膜興奮性を調べる検査や抑制性ニューロンの機能を調べる検査では、両者とも同等であることが示された。すなわち、単発刺激で同じ大きさの筋電図の反応を誘発している範囲では、刺激時点で誘発される一回の効果に関

しては、どちらのパルスを用いても、ほぼ同様な生物学的効果を誘発していると推論した。

2-2 連続磁気刺激最中の単相性パルスと二相性パルス刺激の差異

前章で示したように、単発刺激では両刺激パルス間の運動閾値に差があるが、閾値を基準にするとニューロンに及ぼす影響は、単相性・二相性とも同等であった。次に、連続刺激をした場合には、いかなる差異が見られるかを検討した。

被検者は健常成人 13 名。単相性あるいは二相性パルスで閾値上の磁気刺激を連続 20 発、左側運動野に行い、右側 FDI から表面筋電図を記録し、その振幅の変化を検討した。刺激頻度はそれぞれ 0.5, 1, 2, 3Hz を用いた。

その結果、単相性パルスでは 2, 3Hz で、反応の振幅が 1 発目から 20 発目に向かい単調増加する傾向見られた。二相性パルスでも同様な傾向があったが、単相性パルスよりも増加する割合が有意に少なかった。3Hz 単相性パルスによる脳幹刺激では増加傾向はなかった。大脳運動野刺激で反応が変化し、脳幹刺激では不変であったことから、反応が増加する傾向は大脳運動野の興奮性の変化によると考えられた。2, 3Hz の連続刺激では、単相性パルスでは興奮性の効果が加重され、得られる反応が単調増加するが、二相性パルスでは、配列に方向性のない抑制性ニューロンも多く刺激されるため、単調増加しにくいと考えた。

この結果から、単相性パルスでは、二相性パルスに比べて、連続刺激中に得られる効果が加重しやすいことが示された。したがって治療効果を考えると、単相性パルスを用いた刺激のほうが強いことが予想された。

2-3 連続刺激後の長期効果における単相性パルスと二相性パルス刺激の差異

上記の仮説を検証するために、両者の刺激パルスで 10Hz の高頻度刺激を運動野に与え、刺激後 MEP に及ぼす影響について調べた。連続刺激を治療応用するには、刺激後の長期効果が重要であると考えたからである。

被検者は 6 名。単相性あるいは二相性パルスで、10Hz rTMS を左側運動野に 1000 発行った。刺激強度は、90%AMT(active motor threshold 随意収縮時運動閾値)または 90%RMT (resting motor threshold 安静時運動閾値)である。100 発(10 秒)刺激・50 秒間休止を 1 セッションとし、全部で 10 セッション行い、その前後で右側 FDI から得られる MEP の振幅の変化を調べた。

その結果、90%AMT で連続刺激した後は、単相性・二相性パルスいずれも数分間持続する促進効果を認めたものの、両者の間で有意差は見られなかった。しかし、90%RMT で連続刺激した場合は、単相性パルスを用いた方が二相性パルスよりも、促進効果が有意に大きく、その効果もより長く持続し、少なくとも 30 分以上続いた。二相性パルスでは、一時的な促進効果が得られるが、その程度は小さく、持続も 5 分以内と短かった。単相性パルスによる rTMS のほうが、二相性パルスと比べて、より強い LTP(long-term potentiation)様の効果をもたらすと結論した。この機序として、以下の様なことが考えられた。LTP は、錐体細胞内のカルシウム濃度に依存し、さらに濃度上昇の時間経過にも依存すると言われている。単相性パルス刺激では、刺激の最初に瞬時にニュー

一ロンを刺激するが、二相性パルスでは、持続も少し長く、緩徐に刺激効果を現す電流の変化が起きている。このことから、単相性パルスのほうが、瞬時に細胞内カルシウム濃度を高めるために、二相性パルスよりも強いLTP様効果を誘発すると推論した。今回の結果からは、rTMS後の長期効果は、単相性パルスを用いた方が、二相性パルスよりも得られる促通作用が強力であり、さらにその作用時間も長いことから、臨床応用する場合に単相性パルスの方が有用である可能性があると考えた。

2-4 連続刺激時の脳血流変化での単相性パルスと二相性パルス刺激の差異

～Positron emission tomography (PET) を用いた研究～

これまでは刺激パルスによるMEPに及ぼす効果の差について示してきた。本研究では刺激パルスの相違が脳血流に及ぼす影響についてPETを用いて検討した。健常者6名を対象とし、左側運動野に、10Hz、90%AMTの強度で刺激を与えた。高頻度刺激をすると効果の加重により、対側に筋収縮が誘発され、sensory feedbackにより運動野に集積増加を来すおそれがある。それを防ぐため、10Hz rTMSを行ってもMEPが誘発されない刺激強度であることを表面筋電図により確認し、刺激強度を設定した。2-3章で長い効果が見られた90%RMTを用いると連続刺激の最後で筋電図が誘発されてしまう可能性があるため、本実験では持続の短い効果だけ得られる90%AMTで行った。刺激回数は5、10、15、20、25、30回とし、刺激の順はランダムとし、被検者間でバランスをとった。刺激と同時に $H_2^{15}O$ を静注し90秒間撮像し、連続刺激中に脳血流がいかに変化するかを調べた。同一被検者への両パルス刺激は、それぞれ一週間以上開けた別の日に行った。画像解析はSPM99を用い、脳血流の変化と刺激回数が相関する領域を検出した。

その結果、脳血流量と刺激回数が、正の相関を示した部位は認められなかった。単相性パルスでは、刺激同側一次運動野/運動前野、同側下頭頂小葉で直線的な負の相関を認めた。二相性パルスでは、同部位で変化は見られなかった。さらに交互作用は、刺激同側運動野/運動前野、刺激対側小脳半球で、単相性のほうが二相性パルスよりも有意に直線的な負の相関を認めた。このことから、rTMSでは刺激と効果の容量依存関係が、刺激パルスの性状により異なることが示された。

以上、本研究全体の結果から、単相性パルス連続刺激を用いた方が、刺激後も程度が大きく、さらに長時間持続する効果を誘発でき、より強い治療効果が期待できると考えた。多くのパルス数の単相性連続磁気刺激が可能な刺激装置の開発が期待され、疾患の治療という臨床応用が行われることを期待する。