

学位論文題名

Repetitive transcranial magnetic stimulation of
contralesional primary motor cortex improves
hand function after stroke

(健側一次運動野への連続経頭蓋磁気刺激による脳卒中後の手指機能改善)

学位論文内容の要旨

<序論>

脳卒中後の麻痺の回復には障害を受けていない残存した運動関連領域が関与していると考えられている。しかしながら健側半球の第一次運動野(M1)の麻痺の回復に対する役割は現在のところ不明であり、むしろ回復というよりは抑制に作用している可能性がある。連続経頭蓋磁気刺激(rTMS)は大脳皮質を経頭蓋的に安全に刺激することが可能である。特に1Hz rTMSは刺激部位を抑制し、健常人においてM1への1Hz rTMSは同側の手指機能の改善をもたらす事が報告されている。我々は脳梗塞患者にて健側M1に1Hz rTMSを行ない健側M1の興奮性を低下させ、健側M1から患側M1への脳梁抑制を減少させることによって麻痺側手指機能の改善が得られるのではないかと仮定し本研究を行なった。

<方法>

20名の初発の脳梗塞患者(59.0±9.6才)で、発症から6ヶ月以上経過した皮質下梗塞の患者を対象とした。ランダムにシャム刺激群、rTMS群に分け検討を行なった。本研究は倫理委員会での審査を受け、患者はみな書面による同意を得た。刺激による麻痺側手指機能の変化は加速度、ピンチ力を用い評価を行なった。運動機能評価による運動訓練効果を除外するために、rTMSの1週間前よりピンチの運動訓練を行なった。運動訓練前、運動訓練後、刺激前、刺激後(直後、30分後)にて評価を行なった。単発の経頭蓋磁気刺激(TMS)はMagstim 200、rTMSはMagstim Rapid stimulatorにて行ない、健側M1を8の字コイルにて刺激し第一背側骨間筋(FDI)における運動誘発電位(MEP)を計測した。MEPが誘発される最小強度を安静時閾値(rMT)と定義し、120%rMTによって得られるMEPをrTMS前後に計測した。健側M1をTMS(150%rMT)にて刺激を行い、筋収縮中の麻痺側FDIの筋活動の減衰を計測することによって得られる健側M1から患側M1への脳梁抑制(TCI)を同時に計測した。rTMSは1Hz、90%rMTにて25分間刺激を行ない、皮質に影響をきたさないシャム刺激はrTMSと同条件で8の字コイルを垂直に立てることによって行なった。平均値の差の検定にはStudent t test、もしくは重複測定分散分析を行ない、分散分析の結果が有意であった場合はScheffeの方法による多重比較検定を行なった。相関にはPearson相関係数の検定を用いた。

<結果>磁気刺激による副作用は認めず、年齢、脳梗塞発症からの期間、麻痺の重症度はrTMS群とシャム刺激群間での有意差は認めなかった。磁気刺激前の運動訓練効果においてはrTMS群とシャム刺激群にて有意差は認めず、両者ともピンチ力、加速度の改

善を運動訓練後から刺激前まで認めた。刺激による運動機能変化は rTMS 群がシャム刺激群と有意差を持って加速度の改善を認めた。磁気刺激後に加速度の改善を認めたが、30 分後には改善が消失していた。MEP は rTMS 群のみに刺激後減少を認めたが、30 分後には刺激前と有意差は認めなかった。同様に TCI も rTMS 群にて刺激後に減少を認めた。rTMS 群における MEP の減少率と TCI の減少率は有意な相関を認め、TCI の減少率と加速度の改善率も有意な相関を認めた。

<考察>

過去の報告と同様に M1 の興奮性は 1Hz rTMS によって減少した。また健側 M1 への 1Hz rTMS が患側 M1 への脳梁抑制を減少させた。これは健常者において M1 に対する 1Hz rTMS が脳梁抑制を減少させた最近の報告と一致する。さらに脳梁抑制の減少が麻痺側手指機能の改善と相関を認めた。脳卒中患者における健側 M1 から患側 M1 への過剰な脳梁抑制の存在を考慮すると、健側 M1 への 1Hz rTMS が麻痺側手指機能を改善させた要因として、健側 M1 から患側 M1 への脳梁抑制の減少があげられる。運動機能が改善した他の要因として脱抑制の関与が考えられる。M1 への 1Hz rTMS は対側 M1 の脱抑制を引き起こす。脱抑制は潜在する神経回路を顕在化させ中枢神経の可塑性に関与するため、rTMS 後すぐに運動機能が改善したのは 1Hz rTMS による患側 M1 の脱抑制が潜在する神経回路を活性化させ麻痺側の改善に結びついた可能性がある。もう一つの要因として背外側運動前野(PMd)の関与があげられる。1Hz rTMS が対側の PMd を活性化させた報告、及び脳卒中患者において患側半球 PMd は麻痺の回復に関与している報告を考慮すると、健側 M1 への 1Hz rTMS が患側 PMd を活性化させ、麻痺側手指機能の改善に結びついた可能性がある。

磁気刺激を用いた反応時間の研究から健側 M1 は脳卒中後の機能回復には関与していないと報告されている。さらに脳卒中患者において健側 M1 からの脳梁抑制が患側 M1 を抑制している報告がある。そのため 1Hz rTMS による健側 M1 の抑制は、麻痺側手指機能を悪化させることなく機能改善をもたらしたかもしれない。本研究の結果からも健側 M1 は麻痺側手指機能の改善に働くのではなく、脳梁抑制を介し麻痺側手指機能を抑制していたと事を裏付ける。しかしながら機能画像の報告で脳卒中患者の麻痺側手指機能と活動が負の相関を認めた健側 M1 は前部でなく後部であり、運動野後部は脳表から深い位置に存在し TMS による影響は少ない。TMS の運動野後部への作用の限界を考慮すると健側 M1 全体の麻痺側手指機能に対する役割を結論づけることは難しい。

1Hz rTMS は刺激した M1 を抑制する事が可能だが、刺激した M1 に対応する手指機能に影響を及ぼさない報告が多く、刺激した M1 と同側の手指機能においても変化をもたらさない報告がある。しかしながら刺激した M1 の同側の手指機能が改善した報告があり、我々は刺激強度の違いが異なった結果をもたらしたと考えている。刺激した M1 の同側の手指機能が改善した論文は我々の研究も含めて閾値下 (90% rMT) であり、効果のない論文は閾値上で行なっていた。閾値下の刺激は局所的な抑制作用のみにとどまるが、閾値上の刺激は刺激部位だけでなく、脳梁抑制の経路を刺激し対側の M1 を抑制すると考えられる。そのため閾値上の刺激の場合は刺激した M1 の興奮性の減少による対側 M1 の相対的な興奮が脳梁抑制によって相殺され、運動機能に変化をきたさなかったと考えられる。

rTMS 前の運動訓練により麻痺側手指機能はプラトーに達していたにも関わらず、健側 M1 への rTMS は運動機能(加速度)をさらに改善した。しかしながらこの改善は 30 分後には消失し、力に関しては rTMS による影響は認めなかった。脳梗塞患者のリハビリテーションに対する応用のためには、rTMS による脳内の変化が生じている間に運動訓練を行なうことが効果の持続、力の改善に重要と予想される。

<結語>

慢性期の脳梗塞患者にて健側 M1 への rTMS は麻痺側手指機能の改善をもたらした。この改善は脳梁抑制の減少と関連を認めた。本研究結果は脳梗塞患者の神経リハビリテーションにとって有用な知見と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 岩 崎 喜 信

副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke

(健側一次運動野への連続経頭蓋磁気刺激による脳卒中後の手指機能改善)

健側一次運動野 (M1) の脳卒中後の運動麻痺に対する役割は不明であり、むしろ回復というよりは抑制に作用している可能性がある。1Hz の連続経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は刺激した大脳皮質を抑制できる事を応用し、脳梗塞患者の健側 M1 に 1Hz rTMS を行ない健側 M1 の興奮性を低下させ、健側 M1 から患側 M1 への脳梁抑制を減少させることによって麻痺側手指機能の改善が得られるのではないかと仮定した。

発症から 6 ヶ月以上経過した皮質下梗塞の脳梗塞患者 20 名を対象とし、ランダムにシャム刺激群、rTMS 群に分け検討を行なった。健側 M1 を 8 の字コイルにて刺激し運動誘発電位 (MEP)、脳梁抑制 (TCI) を計測した。rTMS は 1Hz、90% 安静時間値の条件で 25 分間刺激を行ない、皮質に影響をきたさないシャム刺激は rTMS と同条件で 8 の字コイルを垂直に立てることによって行なった。

事前の運動訓練により麻痺側手指機能がプラトーになっていたにもかかわらず rTMS はシャム刺激と有意差を持って磁気刺激後に加速度の改善を認めたが、30 分後には改善が消失していた。MEP、TCI 共に rTMS 群のみに刺激後減少を認めたが、30 分後には刺激前と有意差は認めなかった。rTMS 群における MEP の減少率と TCI の減少率は有意な相関を認め、TCI の減少率と加速度の改善率も有意な相関を認めた。

脳梁抑制の減少が麻痺側手指機能の改善と相関を認めた事から、健側 M1 から患側 M1 への脳梁抑制の減少が 1Hz rTMS によって麻痺側手指機能が改善した要因として考えられる。この結果は健側 M1 は麻痺側手指機能の改善に働くのではなく、脳梁抑制を介し麻痺側手指機能を抑制していた事を裏付ける。

健側 M1 への rTMS は加速度を改善したが、この改善は 30 分後には消失し、力に関しては rTMS による影響は認めなかった。脳梗塞患者のリハビリテーションに対する応用には、rTMS による脳内の変化が生じている間に運動訓練を行なうことが効果の持続、力の改善に重要と

予想され、本研究結果は脳梗塞患者の神経リハビリテーションにとって有用な知見である事を申請者は発表した。

公開発表の質疑応答では、副査岩崎喜信教授より、閾値上刺激の場合での改善効果の可能性、脳梁切断が麻痺に及ぼす影響、手の機能だけでなく上下肢への作用の可能性、本研究の今後の臨床応用についての質問があった。閾値上刺激では患側半球が抑制され効果がない事、脳梁切断は運動野に脱抑制を引き起こすため麻痺側半球に可塑性を引き起こし麻痺が改善する可能性がある事、下肢の効果は理論上困難であるが上肢に関しては rTMS が麻痺側背外側前運動野を活性化させる点と共同研究者の結果から実際に効果があった事、rTMS 後に運動訓練を行なう、または連日投与することにより臨床応用が可能であり実際に行なっている事を申請者は回答した。

次いで副査の佐々木秀直教授より、脳梁抑制の生理的作用、脳梁抑制の脳梗塞発症からの期間による変化、皮質下梗塞だけでなく皮質梗塞での rTMS の効果の可能性についての質問があった。脳梁抑制は精密な運動に関与している事または鏡像運動を抑制している知見がある事、患側から健側半球への脳梁抑制は脳卒中からの期間に影響を受けるが健側から患側半球への脳梁抑制は常に抑制のパターンである事、皮質梗塞では患側半球運動野の活性化が難しいため rTMS の効果が期待出来ない事を申請者は回答した。

さらに主査の安田和則教授から刺激装置の物理的機序、rTMS を連日行なう事による追加効果の可能性、rTMS の他疾患への応用についての質問があった。8 の字コイルは 5mm の分解能で大腦表面に局所的に刺激できるが深部は困難である事、rTMS の作用は現段階では不明であるがシナプス間の情報伝達物質に影響を与えている可能性、rTMS は耐性が起きないことから rTMS と運動訓練を連日行なうことにより追加効果が得られる事、ジストニア、てんかんなどの疾患に 1Hz rTMS が応用されている事を申請者は回答した。このように、いずれの質問に対しても、申請者は信頼すべき文献の引用、自らの研究データ、共同研究者のデータなどを引用し、現在の段階で解明されている事項及び将来の可能性につき回答した。

この論文は、rTMS を用いた侵襲のない方法で脳梗塞患者の麻痺側手指機能を改善させた点、脳梗塞患者における健側運動野の役割に重要な知見をもたらした点で高く評価され、今後の脳梗塞患者の神経リハビリテーションへの有用な方法として期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。