

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月13日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01454

研究課題名(和文) 最大筋収縮時磁気刺激法の作用機序の解明と臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) A study on elucidation of mechanism and clinical application of transcranial magnetic stimulation with maximum voluntary muscle contraction.

研究代表者

峠 哲男 (TOUGE, TETSUO)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：80197839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：正常人において、単発刺激に対して2連発刺激による最大筋収縮時磁気刺激(TMS with MVC)は運動誘発電位(MEP)振幅をより増大させることを認めた。その結果から、脳血管障害により慢性的上肢運動麻痺を来した11名の患者で、2連発刺激によるTMS with MVCの有効性を検討するためプラセボ対象交叉比較試験を実施した。結果として、プラセボに対して実刺激では最大つまみ筋力が刺激1日目から有意に増強した。MEP振幅と面積、ペグボード試験は両群で差がなかった。以上から、2連発刺激によるTMS with MVCは、脳卒中による慢性的上肢運動麻痺の筋力増強に有用であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究において、最大筋収縮磁気刺激が正常者や脳卒中による慢性的上肢運動麻痺患者の運動機能訓練法として有用であることが示された。また磁気刺激の方法としては単発刺激よりも二連発刺激の有用性が示唆された。この結果に基づき、高齢者の筋力低下や神経疾患による運動麻痺の機能訓練法として、二連発刺激による最大筋収縮時磁気刺激を応用することが可能となり、高齢化社会における要介護者の予防の観点から、研究的意義は極めて高いと思われる。

研究成果の概要(英文)：We observed that double transcranial magnetic stimulation with maximum voluntary muscle contraction (TMS with MVC) tended to increase amplitudes of motor evoked potentials (MEPs) compared with single TMS with MVC in healthy adults. Based on this result, we carried out a placebo controlled crossover trial to aim to verify the efficacy of double TMS with MVC in patients with chronic hand paresis caused by stroke. As a result, the real stimulation significantly increased maximum pinching force from the first day of stimulation. MEP amplitudes or areas, and scores of pegboard test did not significantly differ between the conditions. Therefore, we think that double TMS with MVC is useful to increase muscle power in patients with chronic hand paresis caused by stroke.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：高齢者 脳卒中 上肢運動麻痺 最大筋収縮 経頭蓋磁気刺激 運動機能訓練法

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

リハビリテーション医学において、筋力増強と筋疲労は密接な関連を持つことが、これまでの研究において明らかにされた。持続的または反復的に筋収縮を行うことによって筋力が増強するが、その作用機序は大きく二つに分けられる。一つは神経系の変化であり、皮質（上位）運動ニューロンの興奮性の変化や、同じ筋収縮に対して動員される脊髄運動単位の数の増加などが指摘されている。もう一つの機序は筋自体の変化で、訓練により筋線維分節が増加するが、この増加には筋疲労が関与すると考えられている<sup>1)</sup>。

これまでの我々の研究では、最大筋収縮時に運動野の経頭蓋磁気刺激（TMS）を行うと、TMSがない状態と比べて、筋力と上位運動ニューロンの興奮性が有意に亢進することを明らかにした<sup>2)</sup>。我々はこの方法を最大筋収縮時磁気刺激法（TMS with MVC）と命名し、高齢者の運動機能回復訓練法として有用であることを国際臨床神経生理学会（2014）で報告し、更にこの方法が認知機能にもよい影響を与えることを第45回日本臨床神経生理学会学術大会において発表した。また共同研究者である丸山らは、単発に対して2連発磁気刺激を用いてTMS with MVCを行った方が、筋力増強が強いことを第15回欧州神経学会において発表した<sup>3)</sup>。

以上のような研究結果を基に、今回の研究ではTMS with MVCによる筋疲労と筋力増強の関連性に着目し、より有効なTMS with MVCの開発を目指す。更には、脳血管障害、脊髄および末梢神経障害などが原因で上肢に慢性的筋力低下を来した患者に対してTMS with MVCが有用であるかどうかについて、プラセボ対象交叉比較試験を実施する。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、①TMS with MVCによる筋疲労と筋力増強との関連性に着目し、より有効な方法として2連発刺激によるTMS with MVCの開発を目指す。②更にはその刺激方法を用いて、脳血管障害、脊髄及び末梢神経障害が原因で運動機能障害のある患者に対する神経機能回復訓練法として本法が有用であるかどうかを検証するためにプラセボ対象交叉比較試験を行う。

## 3. 研究の方法

実験① 単発と2連発TMS with MVCの刺激効果の比較と筋疲労との関連性について

正常成人7名（平均年齢±標準偏差：36.5±12.5才、男性3名）において実験を行った。方法は、被験者を椅子に座らせ、安静な状態で右母指と人差し指によりボタン状ひずみゲージ（NEC/Avio製）を、皮膚への電気刺激を合図にして最大筋力で2秒間摘ませ、ひずみ圧を筋力の指標としてコンピューターに取り込み記録する。筋収縮開始の1秒後に運動誘発電位の活動時間閾値上の刺激強度で左運動野に単発または刺激間隔1.5msで2連発のTMSを加え、右手第一骨間筋と母指球筋に誘発される運動誘発電位（MEP）を運動ニューロン活動の指標として記録する。TMSには日本光電製SMN-1200を使用する。この筋収縮と磁気刺激を10秒間隔で4回繰り返して1セットし、それを10分間隔で5回繰り返して1クールとする。1クール目は単発か2連発TMSをランダムに選択して実験を行い、その後2週間以上の間隔を空けてもう一方の刺激方法で2クール目を行う。単発群と2連発群における最大つまみ筋力、MEPの振幅と面積を比較して、筋力増強と筋疲労の関連について考察する。

実験② 脳血管障害、脊髄、末梢神経障害による慢性的上肢筋力低下に対す 2 連発 TMS with MVC の治療効果に関するプレセボ対象交叉比較試験

被検者を均一化するために脳血管障害が原因で上肢に慢性的筋力低下のある患者 11 名 (平均年齢+標準偏差 : 65.5±11.0 才) で試験を行った。

方法は被検者を椅子に座らせ、障害された一側上肢の親指と人差し指により、反対側上肢皮膚への電気刺激を合図にして動ひずみゲージを最大筋力で 2 秒間摘ませ、筋収縮開始 1 秒後に麻痺と反対側の上肢運動野に刺激間隔 1.5ms の 2 連発 TMS を行う。この筋収縮と磁気刺激を 10 秒間隔で 4 回繰り返して 1 セットし、それを 10 分間隔で 5 回繰り返して 1 クールとする。1 日 1 クールを隔日で 1 週間に 3 クール実施する。経時的に筋力と MEP の測定、1 クール前後でペグボード試験を実施する。プラセボ刺激としては、コイルを頭皮上に水平に置き、その上に垂直に立てたコイルを置いて刺激を行う。

交叉比較対照試験のため被験者を無作為に A 群と B 群に割り付ける。被験者には実刺激とプラセボ刺激の違いについては説明をせず、A 群 (5 例) では実刺激を用いて上記の試験を実施し、その翌週にはプラセボ刺激を用いて同様の試験を行う。B 群 (6 例) では A 群の実刺激とプラセボ刺激の順序を入れ替えて試験を実施する。得られたデータを実刺激群とプラセボ刺激群に分けて統計的に比較検討する。

#### 4. 研究成果

実験① 単発と 2 連発 TMS with MVC の刺激効果の比較と筋疲労との関連性について

結果として単発刺激と 2 連発刺激による TMS with MVC が最大つまみ筋力と MEP に与える影響には有意差がなかった。しかし、単発刺激に対して 2 連発刺激により MEP 振幅と面積は刺激後により増大し、つまみ筋力の低下は少ない傾向にあった (図 1 a、1 b)。以上から、単発刺激に対して 2 連発刺激による TMS with MVC は、筋疲労を起こすことが少なく一過性に運動ニューロン活動を高めると考えられた。

実験② 脳血管障害、脊髄、末梢神経障害による慢性的上肢筋力低下に対する 2 連発 TMS with MVC の治療効果に関するプレセボ対象交叉比較試験

結果として、最大つまみ筋力は実刺激群では刺激 1 クール目から有意に増強し、2 クール目も筋力は増強したが、3 クール目ではやや低下した ( $F=5.557$ ,  $P<0.05$ ) (図 2)。プラセボ群では 1 クール目では筋力は増強せず、2 クール目から増強し、3 クール目ではやや低下した。MEP 振幅と面積は実刺激群で増加する傾向があった (図 3a)。ペグボード試験は両群で刺激後に改善したため差がなかった ( $F=3.620$ ,  $P<0.024$ ) (図 3b)

以上の結果から、2 連発刺激による TMS with MVC は単発刺激に比べて筋疲労を起こすことなく、運動ニューロンの興奮性を高める効果が期待できると考えられる。この 2 連発刺激 TMS with MVC を脳血管障害による上肢運動麻痺の患者に行ったところ、1 クール目から筋力が増強し、運動ニューロン機能も亢進していたが、3 クール目には筋力が低下する傾向があった。この結果は、2 連発刺激による TMS with MVC は週に 1 クールを行えば筋力増強と運動ニューロン機能賦活に十分な効果があるので、患者の負担を減らすことができる。今後の展開として、脳血管障害以外の原因による慢性的運麻痺に対する神経機能回復訓練法としても活用することができるので、その医学的意義は高い。このような研究結果は世界で初めての報告であり、国内外においてのインパクトは大きい。

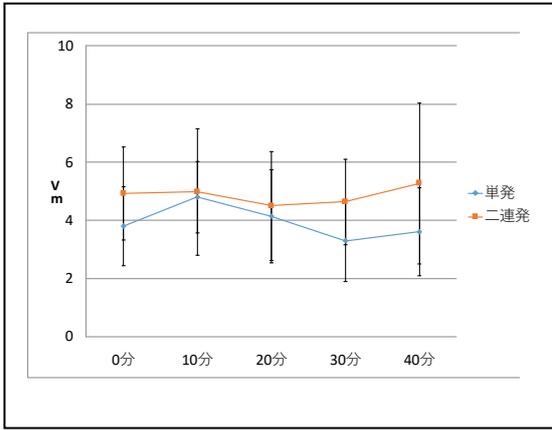


図 1a 母指球筋 MEP 振幅の変化

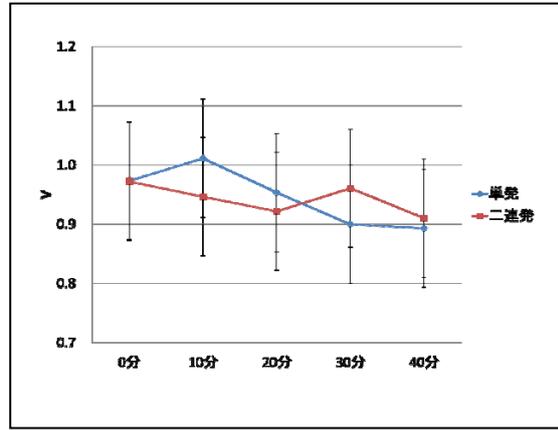


図 1b 最大つまみ筋力の変化

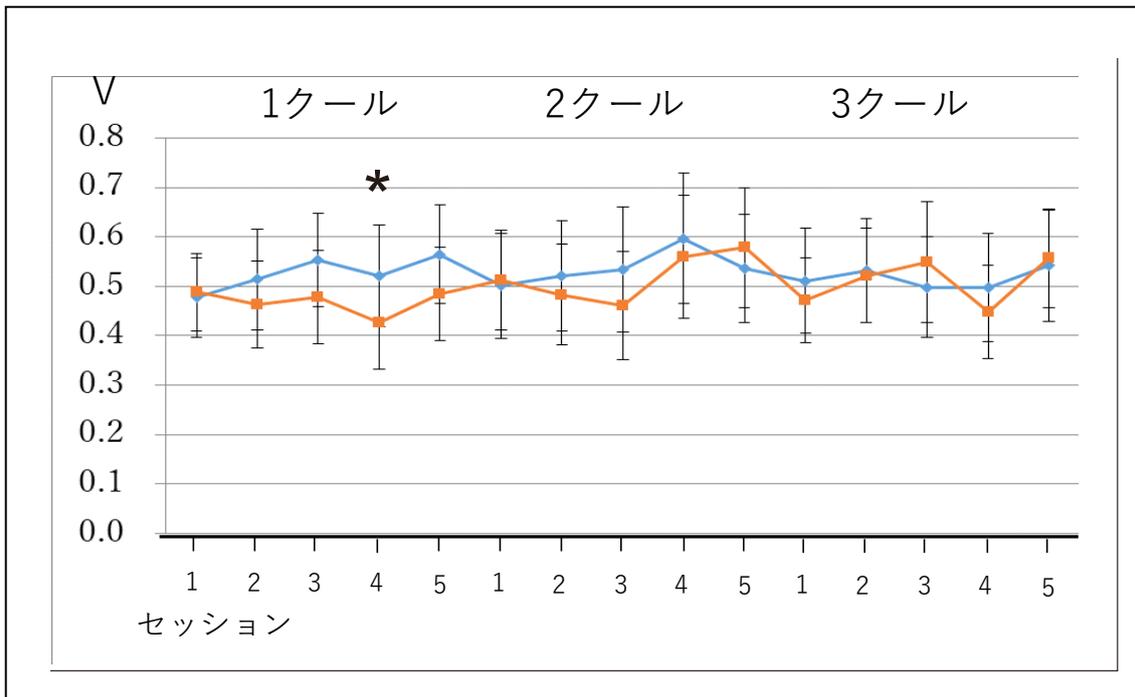


図 2. 最大つまみ筋力の変化 \* : P<0.05

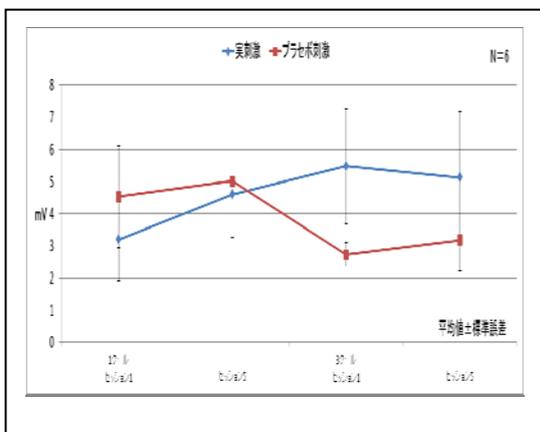


図 3a 母指球筋 MEP 振幅の変化

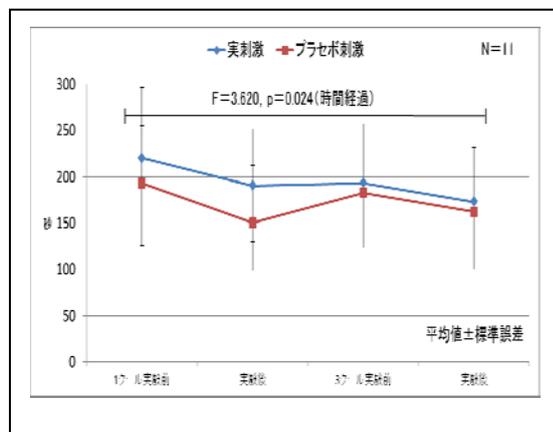


図 3b ペグボード試験の変化

## 引用文献

- 1) Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical sign, adaptation and clinical application. Proske U, Morgan DL. J Physiol. 2001; 537: 333-345, 2001.
- 2) Touge T, et al. Transcranial magnetic stimulation with the maximum voluntary muscle contraction facilitates motor neuron excitability and muscle force. Neurol Res Int. 2012: 847634, 2012.
- 3) Maruyama A, Touge T, et al. Pinch force MVC is increased more by training when coupled with pairs of threshold TMS pulses. Proceeding of the 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, 2015.

## 5. 主な発表論文等

- 1) Hamada Y, Takata T, Kawakita R, Kobara H, Okada M, Tamiya T, Kanbayashi T, Touge T, Deguchi K, Masaki T. Orexin secretion abnormality involved in excessive somnolence in CNS lymphoma without hypothalamic lesions. J Clin Neurosci. 2019 Apr 5. pii: S0967-5868(19)30421-7. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.066.
- 2) Aoe S, Kume K, Takata T, Touge T, Kaneko K, Nakashima I, Deguchi K, Masaki T. Clinical significance of assaying anti-MOG antibody in cerebrospinal fluid in MOG-antibody-associated diseases: A case report. Mult Scler Relat Disord. 2019 Feb;28:165-166. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.035.
- 3) Kume K, Iwama H, Deguchi K, Ikeda K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, Fujikawa K, Hirose K, Masugata H, Touge T, Masaki T. Serum microRNA expression profiling in patients with multiple system atrophy. Mol Med Rep. 2018 Jan;17(1):852-860. doi: 10.3892/mmr.2017.7995. doi: 10.3892/mmr.2017.7995.
- 4) Takata T, Kume K, Kokudo Y, Ikeda K, Kamada M, Touge T, Deguchi K, Masaki T. Acute Intermittent Porphyria Presenting with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Accompanied by Prolonged Vasoconstriction. Intern Med. 2017;56(6):713-717. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7654.
- 5) Takata T, Kokudo Y, Kume K, Ikeda K, Kamada M, Touge T, Deguchi K, Masaki T. Dialysis-induced Subdural Hematoma in an Arachnoid Cyst Associated with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Intern Med. 2016;55(15):2065-7. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6295.

### 〔雑誌論文〕 (計 1 件)

山本 麻理奈, 清水 裕子, 峠 哲男, 市原 典子、筋萎縮性側索硬化症患者の介護継続に伴う配偶者の心的過程、ヒューマン・ケア研究 17 巻 1 号 Page11-24、2016

### 〔学会発表〕 (計 10 件)

- 1) Tetsuo Touge, et al. An evaluation for effects of magnetic brain stimulation with the maximum voluntary muscle contraction (TMS with MVC) on cognitive function in normal subjects. 2016 ICME International Conference of Complex Medical Engineering (CME2016), 2016 年.
- 2) 峠 哲男, その他. 最大筋収縮時脳磁気刺激による運動・認知機能の変化に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年.
- 3) 峠 哲男, 國土曜平, 鎌田正紀, 久米広大, 池田和代, 出口一志. 進行期パーキンソン病患者の内反尖足に対するボツリヌストキシン治療. 第 3 回日本ボツリヌス治療学会学術大会, 2016 年.

- 4) 峠 哲男, 池田和代, 出口一志, 國土曜平, 鎌田正紀, 久米広大. 最大筋収縮時磁気刺激法を用いた高齢者の神経機能回復訓練法の開発 (続報). 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016年.
- 5) Tetsuo Touge, et al. Effects of transcranial magnetic brain stimulation with the maximum voluntary muscle contraction (TMS with MVC) on cognitive and motor function in normal subjects. XXIII World Congress of Neurology, 2017年.
- 6) 峠 哲男, 出口一志, 國土曜平, 鎌田正紀, 久米広大, 唐曉雨, 吳景龍. 最大筋収縮時磁気刺激が体性感覚・聴覚事象関連脳電位に及ぼす影響. 第47回日本臨床神経生理学会学術大会, 2017年.
- 7) Tetsuo Touge, et al. Effects of transcranial magnetic brain stimulation with the maximum voluntary muscle contraction on somatosensory-auditory event related potentials. 2018 ICME International Conference of Complex Medical Engineering (CME2018), 2018年.
- 8) 峠 哲男, 土井智和, 出口一志, 國土曜平, 鎌田正紀. 最大筋収縮時磁気刺激が運動・認知機能に及ぼす影響について. 第36回日本神経治療学会学術集会, 2018年
- 9) 峠 哲男, 筒井邦彦, 山本麻里奈, 清水裕子. 各種芳香刺激が記憶と安静時脳波に及ぼす影響について. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会, 2018年.
- 10) 菅原健太郎, 峠 哲男, その他. 単発刺激と二連発刺激による最大筋収縮時磁気刺激 (TMS with MVC) が手指筋の運動誘発電位 (MEP) と摘まみ筋力に及ぼす影響. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会, 2018年.

[図書] (計 1 件)

峠 哲男, ミオクロノス, 今日の治療指針, 医学書院, 964, 2019.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 丸山 敦夫

ローマ字氏名: Maruyama Atsuo

所属研究機関名: 鹿児島大学

部局名: 医歯学総合研究科

職名: 客員研究員

研究者番号 (8桁): 80117548

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 高田 忠幸

ローマ字氏名: Takada Tadayuki

研究協力者氏名: 久米 広大

ローマ字氏名: Kume Kodai

研究協力者氏名: 浦井 由光

ローマ字氏名: Urai Yoshiteru

研究協力者氏名: ジョン ロスウェル

ローマ字氏名: John Rothwell

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。