

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月6日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591021

研究課題名（和文）上肢の中枢性運動障害を生じる脊髄神経機構への異常支配と機能回復過程でのその再構築

研究課題名（英文） Abnormal modulation for spinal neural system in central motor disorders and its reconstruction during functional recovery

研究代表者

森田 洋 (MORITA HIROSHI)

信州大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10262718

研究成果の概要（和文）：

痙縮およびパーキンソニズムにおける脊髄神経機構への中枢性異常支配とその機能回復過程での機能再構築について検討した。本研究では特に随意運動開始時の動態に注目するため、随意運動開始前の神経調節機能の計測するためのシステムを構築した。また、脳深部刺激（DBS）療法中のパーキンソン病患者に経頭蓋磁気刺激（TMS）を行うことの安全性についてモデルを用いて検討し、一定の条件下での安全性と危険性を見いだした。

研究成果の概要（英文）：

To investigate inadequate supraspinal modulation and reorganization during functional recovery of spinal neural systems in spasticity and parkinsonism, we tried to set up special experimental system to investigate neural activity before onset of voluntary contraction. Additionally we investigated the safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients deep brain stimulation (DBS) system implanted using model system. We concluded that TMS in patients with DBS implanted was safe when we took care some technical procedures.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 神経内科学

キーワード：臨床神経生理学 運動調節

1. 研究開始当初の背景

錐体路徴候と呼ばれる痙縮、病的反射の出現、上下肢で異なった屈筋伸筋間のバランスの障害は、単純な皮質脊髄路の障害では説明し

得ない。むしろ、2シナプス性皮質脊髄路自体の障害によらずに痙縮が生じているとも考えられる。皮質脊髄路の機能が消失することにより相対的に網様体脊髄路の機能が亢

進するとの仮説などがあるほか、Ia 介在細胞機能の遺伝的欠落により痙縮が生じる家系も見出された(J Physiol 544:631-40, 2002)。痙縮が脊髄神経機構への異常支配によって生じていると考えるのは妥当であるが、運動障害の程度、機能回復など実際の痙縮の病態の推移との関連性は不明である。

パーキンソン病の病態生理として重要な筋固縮の発生機構も十分には解明されていない。大脳基底核からの異常な出力が原因であることは明らかではあるものの、その異常がどのような神経機構を通じて筋緊張異常として発現しているかは不明である。網様体脊髄路の異常が注目されてはいるものの、それが脊髄内でどの神経調節機構の異常を生じているかはヒトでは不明である。動物実験ではγ系の異常による可能性も示唆されたが、ヒトにおいてγ系の異常によって筋固縮が生じることは証明されていない。

随意運動の円滑な遂行には、運動野一次ニューロンと脊髄前角細胞の直接結合による皮質脊髄路だけでなく、多くの介在神経細胞を介した神経調節機構が重要である。申請者は中枢性運動障害の病態と機能回復に関する研究を、脊髄運動調節機構を介した中枢支配という観点から継続している。脊髄調節機構は複数の中枢支配と末梢からのフィードバックを統合する重要な神経機構であるが、申請者はヒトにおいても、随意運動や歩行の遂行に重要な役割を持っていることを明らかにしてきた。また、正常加齢、痙縮、パーキンソン病でこれらの神経機構が安静時および随意収縮中に正常者と異なった動態を示しているかを検討し、随意運動障害の病態には、前角細胞への直接の下行路の異常ではなく、脊髄運動調節機構への調節障害が病態と深く関わっていることを示してきた。

2. 研究の目的

本研究では、痙縮や固縮の病態がこれまでに明らかにされたどの異常との関連が強いのか、また、それが機能回復の過程でどのように変化するかを検討する。そのために、痙縮の回復段階毎、および固縮の内服および深部脳刺激療法の効果の前後で、特に運動機能の回復過程に特に注目し計測を行う。

そのために、経頭蓋時期刺激 (TMS) を用いて、MEP と皮質内抑制機構を定量する。

3. 研究の方法

これまでの研究のほとんどは随意運動の開始後の神経機構の観察であった。本研究では、随意運動の開始に先行する神経活動の記録を半自動的に可能とする実験系を開発する事をまず目指した。

次にパーキンソン病で随意運動に伴っての変化を TMS を用いて検討した。また、パ

ーキンソン病では現在、脳深部刺激 deep brain stimulation (DBS) が行われ多くの画期的な治療効果を示している。従って、その治療効果の病態生理を TMS を用いて検討することは運動障害の発生機序を明らかにする上でも重要である。しかし、TMS によって DBS 電極に通電が生じることが予測されそれによって患者にいかなる事態が生じるかはこれまで検討されていない。そのためには DBS を行っている患者に安全に TMS が行えるかを最初に慎重に検討する必要がある。本研究では DBS 施工中に TMS を行うことの安全性を検討した。

4. 研究成果

随意運動に先行した刺激を行う方法の開発
随意運動に先行する神経刺激を行い解析する実験系の開発はこれまでの実験プログラムを改良することで対応した。

従来の広く行われている実験システムは被検者 (患者) の随意収縮を筋電図もしくは張力として記録し、その信号発生をトリガとして試験刺激を行うものである。この方法であれば随意運動開始時、随意運動開始後一定の時間での刺激が可能となる。(図 1)

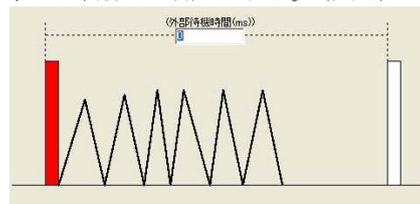


図1 刺激設定の方法

外部待機時間は PC が被検者の随意収縮を検知してから刺激を出力するまでの時間を設定する。この時間を 0ms とすれば随意収縮の開始時に刺激を行うことが出来る。

しかし、この方法では随意収縮の開始前に刺激を行う事は不可能である。随意収縮前に刺激を行うためには、ランダムに刺激を行い、かつ刺激から随意収縮の開始までの時間を計測する事が必要である。しかし、研究で必要とする一定数の記録を一定の時間 (随意収縮開始から刺激までの潜時) 毎に得ることは大変に困難で有り、効率的に行わなければ患者で記録することは不可能である。

そこで、本研究では効率的に自動的に行うためのシステムを開発した。(図 2)

実験を行うに際して、まず、実験プログラムがキューシグナルを発する。(被検者約○秒後に随意運動を開始するように指示する信号音。○秒は自由に設定することが出来る、正確に○秒後を要求する場合には時間をディスプレイ表示することで可能であるし、大まかな時間で良い場合は口頭の指示で充分である。

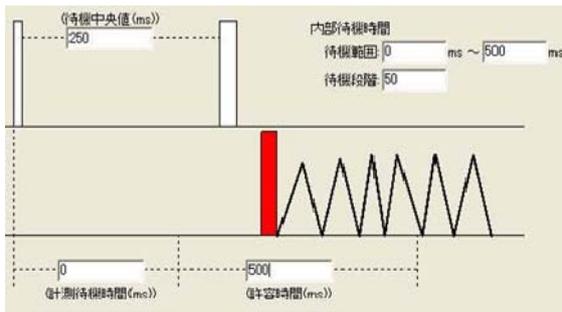


図2 随意運動開始前に刺激を行い、随意運動開始までの時間を計測する方法

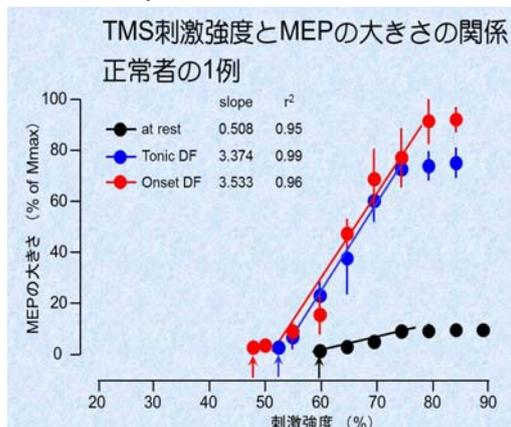
本実験系へは大まかな指示で充分である。)その後一定の時間後にプログラムを刺激を発生させ反射(H反射もしくはMEPの大きさ)を計測すると共に随意収縮開始信号入力を待ち、刺激-随意収縮開始間の潜時を測定する。このプロセスで、キューシグナル後刺激を発生するまでの時間を設定することによって効率的に随意運動開始前の刺激が可能となった。

具体的には実験プログラムがキューシグナルの後刺激発生まで待機する時間を設定、且つ待機の間隔を数段階に設定する方式を開発した。これにより、随意収縮開始に先行する任意の時間での刺激による反射を集積する事が可能となった。

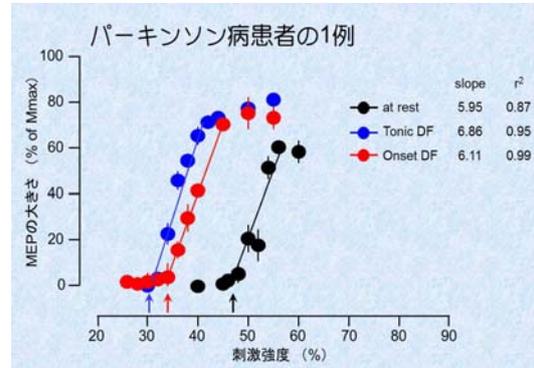
パーキンソン病における随意運動開始時下行性興奮形成の異常について

次の課題であるパーキンソン病患者での記録では随意収縮との関連をTMSを用いて検討した。従来の研究では、MEPの閾値、大きさを安静時もしくは随意収縮中に計測することが一般的であったが、今回は特に随意運動の開始時にも着目した。

また、刺激強とのMEPの大きさを用いた。通常は興奮性を閾値、誘発された筋活動(MEP)の大きさで定量するが、本研究ではそれだけではなく、興奮性の変化に着目するため刺激強度も系統的に変化させることにより求めた興奮特性をrecruitment gainとして計測した。



この方法により recruitment gain は刺激強度と MEP の大きさの関係の相関直線傾きとして表すことが可能となった。これをパーキンソン病患者で行った例であるが、正常者とは安静時、随収縮中、随意収縮開始時の recruitment の変化様式異なることが観察された。



本研究ではパーキンソン病におけるTMS-MEPについて安静時、随意収縮中だけでなく、随意収縮の開始時に検討した。また、閾値、MEPの大きさだけでなく、recruitment gainを計測することで、安静時と随意運動中、随意運動開始時の興奮形成過程をより詳細に観察する事が出来た。これまでの報告では安静時の閾値は正常と差がないという報告が殆どで有り、一部に低下しているとの報告がある。MEPの大きさについては安静時随収縮中とも正常と同様との報告が多いが正常よりも大きいとの報告と小さいとの報告がある。本研究では、安静時、弱随意収縮中、随収縮開始時(筋電図発火時)の3条件で計測し、TMSの安静時の効果は閾値はPDで正常よりも低く、MEPsizeも正常より大きかった。DTF中の閾値はPDの方が低いMEPsizeに差はなかった。onsetでは閾値、size共に正常と差はなかった。

このような発火のしやすさを反映する閾値や全体の興奮量を反映するMEPの大きさで評価を行う事に加えて、本研究ではそれぞれの条件下でTMS刺激強度とMEPの大きさの関係を検討した。これはMEP recruitmentとして知られているが、興奮発生のgainを示している。このパラメータで検討することによりPDと正常人との興奮形成の特性の差がより明確となっているが、PDでの結果は一樣ではなく、また下腿筋での研究はない。今回の結果では正常人では興奮発生のgainは安静時、TDF、onsetの順に大きくなっていることが明らかである。これは合目的な運動の遂行には大変有用なシステムである。それに対して今回の研究では、PDではこのgainが安静時、TDF、onsetで変化していない。この事はPDの興奮形成の障害を閾値、MEPの大きさ以上に明確に示している。

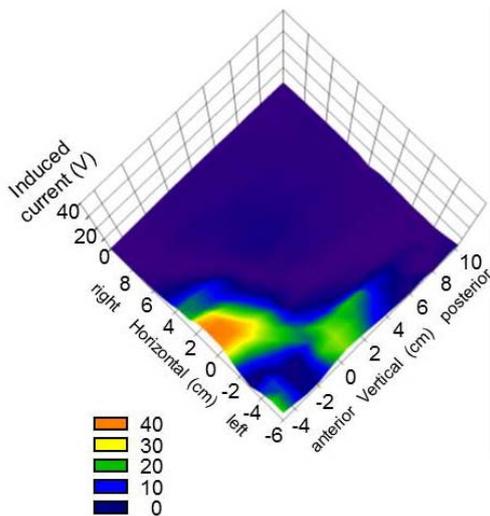
DBS 中の TMS の安全性に関する検討

DBS 実施中の患者に TMS を行う前に、その安全性を十分に検討するための実験モデルを作成した。モデルは樹脂製中空頭蓋模型を脳と同様の硬度と電気抵抗を持つゼラチンで充填し、実際の手技と同様に DBS 電極を刺入し表面に固定した。

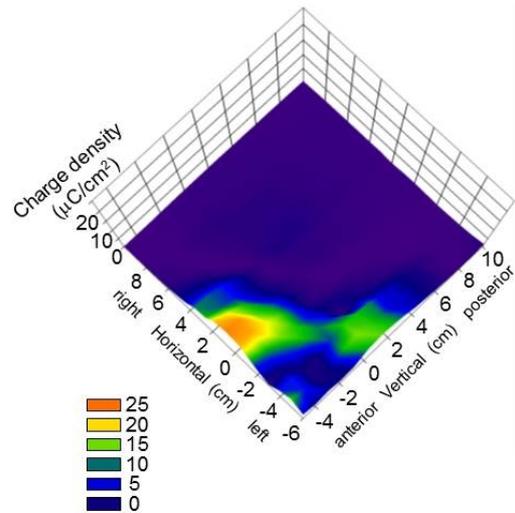


このモデルを用いて、TMS により DBS 刺激電極先端にどの程度の電流が通電するかを計測した。その時、TMS 刺激コイルと DBS 用電線の位置関係が重要であり、それを系統的に変化させた。

その結果、TMS 刺激コイルが DBS 用電線が頭皮上でループを形成する部位では TMS の刺激強度が刺激装置の最大出力の 50% であても 40V に達した。



これは電荷密度を計算すると $25\mu\text{C}/\text{cm}^2$ となる。



DBS では $30\mu\text{C}/\text{cm}^2$ が安全な刺激強度の限界として設定されていることから考えると、TMS の刺激強度が一定以上であり、且つ刺激コイルが DBS 電線がループをつくっている部位の上におかれた場合は安全に TMS を行う事が出来ないことが明らかとなった。しかし、その条件を避ければ、安全上の問題は生じずに TMS が行える事も明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Shimajima Y, Morita H, Nishikawa N, Kodaira M, Hashimoto T, Ikeda SI. The safety of transcranial magnetic stimulation with deep brain stimulation instruments. *Parkinsonism and Related Disorders* (査読有り) 2010; 16: 127-131
DOI: 16/j.parkreldis.2009.09.006

② Morita H, Shimajima Y, Nishikawa N, Hagiwara N, Amano N, Ikeda S. Size variance of motor evoked potential at initiation of voluntary contraction in palsy of conversion disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (査読有り) 2008; 62: 286-292
DOI: 10.1111/j.1440-1819.2008.01795.x

[学会発表] (計 5 件)

① Morita H. Inappropriate modulation of antagonistic inhibition at onset of voluntary contraction in Parkinson's disease. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology October 29 2010 (Kobe, Japan)

②Morita H, Kodaira M, Shimojima Y, Ikeda S. Inadequate modulation of cortical excitability with voluntary contraction in Parkinson's disease. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 10 May 2009 (Paris, France)

③森田 洋、小平 農、池田修一 パーキンソン病における安静時前角細胞群の入出力特性 第49回日本神経学会総会 2009年5月21日

④森田 洋 Stiff person 症候群における脊髄抑制機構の障害 臨床神経生理学会総会 神戸市 2008年11月14日

⑤森田 洋、小平 農、下島吉雄、池田修一 パーキンソン病における随意運動に伴う磁気刺激強度と MEP の大きさの関係 第45回日本神経学会総会 2008年5月16日

[その他]

ホームページ

<http://soar-rd.shinshu-u.ac.jp/profile/ja.HUyNHkh.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

森田 洋 (MORITA HIROSHI)
信州大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10262718

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

進藤 政臣 (SHINDO MASAOMI)
松本大学・大学院健康科学研究科・教授
研究者番号：90020924

小平 農 (KODAIRA MINORI)
信州大学・医学系研究科・大学院生
研究者番号：なし

西川 典子 (NISHIKAWA NORIKO)
愛媛大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：70403813

下島 吉雄 (SHIMOJIMA YOSHIO)
飯田市立病院・神経内科・医長
研究者番号：なし