

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2013

課題番号：21591116

研究課題名(和文)不均一連発磁気刺激のてんかんに対する臨床応用およびその生理学的検討

研究課題名(英文)Cortical modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in benign myoclonus epilepsy patients and intractable epilepsy patients

研究代表者

榎本 雪 (Nakatani-Enomoto, Setsu)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80396374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円、(間接経費) 300,000円

研究成果の概要(和文)：QPSによる運動野刺激は、正常者の運動および感覚皮質機能を抑圧する。この性質を用い、感覚皮質の興奮性が高いミオクローヌステんかんの治療効果を検討した。さまざまな刺激間隔(ISI)で運動野刺激を行ったが、患者の感覚皮質を抑圧できず、その異常興奮性が示された。また、難治性てんかん患者に対し、正常大脳皮質の抑圧効果が高いISI=50msで刺激を行ったが、QPSの治療効果は認めなかった。上記の結果は、正常者に与えるQPSの効果が、そのまま患者に当てはまるものではないという警告的結果であった。しかし、ミオクローヌステんかんや難治性てんかん患者の大脳皮質の特徴を明らかにすることができ、有意義であった。

研究成果の概要(英文)：In normal subjects, QPS over M1 inhibited the somatosensory cortex. We compared the effects of quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the median nerve somatosensory evoked potential (SEP) between patients with benign myoclonus epilepsy (ME) and normal subjects. In ME patients, any QPSs over M1 induced LTP like effects on S1 with no LTD like effects, which may be explained by a lack of LTD like mechanisms in ME patients. Additionally, we studied the QPS effects upon the cortical function of the intractable epilepsy patients. As the results, QPS did not inhibit the cortical function. We should take care in applying some plasticity induction method in patients because the frequency dependency may be completely different from those of normal subjects in some disorders. Even though, the results indicated characteristic cortical function of the patients.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：不均一連発磁気刺激 ミオクローヌステんかん 難治性てんかん

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激(TMS)は非侵襲的な手法であり、TMSを用いての錐体路機能評価は、広く一般臨床に用いられている。また、研究分野では、異なる皮質間の関連や高次脳機能を調べる手段としても有用である。

Koppi らが TMS のうつ病に有効である可能性を示唆し (Koppi et al, 1996 abstract)、George らが反復磁気刺激 (rTMS) を精神・神経疾患における 21 世紀の新しい治療法と位置づけて以来 (George et al, 1996)、その治療応用研究はさまざまな疾患で検討されてきた。そして、現在、てんかんのみならず、鬱病、慢性疼痛、片頭痛、痙性歩行などにおいて、その有効性が示唆されている。

てんかん患者にあっては、rTMS が発作を誘発する可能性が否定しきれないという観点より、この手法はてんかん患者に対し原則禁忌とされてきた。しかし、rTMS が脳機能の抑制効果を示し得ることが明らかとなった結果、てんかんに対する磁気刺激治療がいくつか試みられ、1Hz 以下の低頻度 rTMS は発作の発生頻度を低下させ、脳波を改善させたとする報告がなされた。しかし、従来の rTMS は刺激効果が継続しないという欠点があった。一方、不均一連発磁気刺激法 (QPS) は、効果の持続時間が長く、てんかん治療に有用である可能性が示唆された。この点を踏まえ、QPS のミオクローヌステんかんや難治性てんかんの治療応用研究を試みることにした。

2. 研究の目的

QPS のてんかん患者に対する安全性を検討すること。ミオクローヌステんかんならびに難治性てんかんに QPS を

試み、その疾患の性質を明らかにするとともに、治療効果を検討する。

3. 研究の方法

ミオクローヌステんかん患者においては、運動野 QPS 前後の感覚皮質の興奮性を体性感覚誘発電位を用いて検討する。

難治性てんかん患者においては、週に 1 回 QPS 刺激を行い、発作頻度・発作の程度・脳波に与える効果を検討する。

4. 研究成果

さまざまな刺激条件による QPS の運動野刺激が正常者の感覚皮質に与える影響が明らかになった。運動野刺激による QPS は、刺激間隔に応じて LTP および LTD を誘導し、感覚皮質に対して bidirectional な効果を示すことが明らかとなった。一方、ミオクローヌステんかんでは、このような刺激効果はなく、LTP しか誘導されなかった。難治性てんかんでは、正常者の大脳機能を抑圧する QPS 条件 (ISI=50ms) で促進効果が認められ、てんかん発作が増悪するという結果であった。

以上より、QPS の大脳皮質機能に与える効果は、正常者とてんかん患者とでは大きく異なることが示された。従って、QPS に治療効果はないという結論であるが、てんかん患者の大脳皮質の機能を明らかにできたという点で有用であったと考えられる。

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)

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Mochizuki H, Kobayashi S, Enomoto H, Sugiura Y, Matsumoto H, Furubayashi T, Terao Y, Sato F, Ugawa Y. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). Brain

Stimul. 2011;4:303-305. 査読あり

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shirota Y, Okabe S, Hirose M, Nakamura K, Furubayashi T, Kobayashi S, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. Clin Neurophysiol 2012;123:1415-1421. 査読あり

〔学会発表〕(計 8 件)

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Hirose M, Nakamura K, Furubayashi T, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y. Bidirectional human sensory cortical excitability modulation by quadripulse magnetic stimulation (QPS) of various cortical areas. ICCN, 2010

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Hirose M, Nakamura K, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y. Bidirectional human sensory cortical excitability modulation by quadripulse magnetic stimulation (QPS) applied over primary motor cortex. Synaptic plasticity from bench to bedside, 2010

Nakatani-Enomoto S, Ugawa Y. Quadripulse transcranial magnetic stimulation can produce neuroplasticity. Neuro2010. 2010

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Hirose M, Nakamura K, Groiss SJ, Kobayashi S, Kadowaki S, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y.

Somatosensory evoked potential (SEP) modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in benign myoclonus epilepsy patients. ICCN, 2014

榎本雪、榎本博之、望月仁志、中村耕一郎、グロイス純、小林俊輔、古林俊晃、濱田雅、松本英之、大南伸也、代田悠一郎、寺尾安生、花島律子、宇川義一 . QPS がミオクローヌス てんかん患者の体性感覚誘発電位に及ぼす影響 (第 2 報) . 日本神経学会総会, 2012

榎本雪、花島律子、濱田雅、松本英之、代田悠一郎、大南伸也、岡部慎吾、古林俊晃、門脇傑、中村耕一郎、小林俊輔、望月仁志、榎本博之、宇川義一 . 運動野刺激の QPS が感覚皮質に与える影響. 臨床神経生理学学会, 2012

榎本雪、榎本博之、菅るみ子、丹羽真一、花島律子、濱田雅、町井克行、松本英之、寺尾安生、川合謙介、宇川義一 . Quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) の難治性てんかんに対する影響. 日本臨床神経生理学学会, 2013

榎本雪、花島律子、濱田雅、松本英之、寺尾安生、榎本博之、望月仁志、廣瀬正樹、中村耕一郎、古林俊晃、宇川義一 . 運動野 Quadripulse stimulation(QPS) が体性感覚誘発電位に与える影響 . 日本神経学会総会, 2010

〔図書〕(計 2 件)

榎本雪・宇川義一 . 磁気刺激の展望 . てんかんテキスト 中山書店

榎本雪・宇川義一 . 抗てんかん薬の副作用 . 最新医学別冊 . 新しい診断と治療の ABC 74, 184-192. 最新医学社

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

榎本 雪（Nakatani-Enomoto Setsu）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80396374

(2)研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3)連携研究者

（ ）

研究者番号：