

機関番号：34315

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790615

研究課題名(和文) 磁気刺激による書痙治療機序の解明

研究課題名(英文) Exploring the mechanism of rTMS therapeutic effects on writer's
cramp

研究代表者

漆原 良 (URUSHIHARA RYO)

立命館大学・産業社会学部・准教授

研究者番号：00398009

研究成果の概要(和文):

自分の意思とは関係なく手や腕が動き、うまく字が書けない書痙に対して、非侵襲的で負担の少ない治療として注目されている反復経頭蓋磁気刺激(急激な磁場の変化により頭皮上から脳を刺激する)の刺激方法について調べた。その結果、未解明であった最適な刺激方法と治療機序について、運動前野ではbiphasicよりもmonophasicが、1Hzよりも0.2Hzの刺激がより効果的であること、感覚情報処理過程の変化により症状を改善している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文):

Patient with writer's cramp can not take their pen in their hand well because of their involuntary movement. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is drawing attention as the non-invasive low-stressful procedure to Writer's cramp. However, the optimum conditions of rTMS to clinical application and its mechanism of therapeutic effects have not been well-known. The results of our present studies suggest that monophasic (phase) and 0.2Hz (frequency) are more effective than biphasic and 1Hz respectively in the case of stimulating on the premotor area, and also the possibility that the therapeutic effects of rTMS is derived from influencing the incoming somatosensory input for motor control.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：神経生理学

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：磁気刺激，書痙，体性感覚誘発電位

1. 研究開始当初の背景

書痙は、上肢ジストニアのひとつで、書字動作時に上肢の筋の異常収縮が生じ、正常な書字動作の遂行が困難になる疾患である。労働の担い手となる30～50歳代での発症が多く、書痙の治療は社会的にも重要な問題であ

る。これまでの研究から、大脳基底核における感覚運動連関機能異常が原因と考えられているが、未だその詳細は不明で、根本的な治療法は見つかっていない。現在行われている内服治療やボツリヌス毒素の筋肉内注射は対症療法に過ぎず、副作用などの問題もあ

る。脳深部刺激も成果を挙げているが、対象は限られており、より非侵襲的で適応範囲の広い効果的な治療法の開発が強く望まれている。このような背景の中、近年、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）が注目を浴びている。

rTMS は、低頻度（1Hz）で行うことにより、非侵襲的に大脳皮質に抑制的な作用を及ぼすと考えられている。運動関連領域の過活動が指摘されている書痙において、Siebner ら（1999）が1次運動野を1Hzの頻度で、我々の共同研究（Murase ら、2005）では運動前野を0.2Hzの頻度で磁気刺激を与えることにより、書痙患者の書字が改善することを報告している。

この共同研究では、運動前野以外の1次運動野や補足運動野への刺激も試みているが、治療効果は見られていない。我々は、健常者に対して同じ rTMS を与え、その前後で体性感覚誘発電位（SEP）を比較したが、運動前野への rTMS 後のみ SEP の振幅が増大し、1次運動野への rTMS では変化しなかった（Urushihara ら、2006）。この SEP の変化は、gating の先行研究（Shimazu ら、1999、Murase ら、2000）において gating が観察される成分と同じ成分で生じていることを合わせて考えると、運動前野への0.2Hzの rTMS による感覚運動連関機能への影響が治療効果をもたらしたことを推察させる。一方、Siebner ら（1999）と同じ1Hzの rTMS を健常者に対して行った研究（Enomoto ら、2001）では、1次運動野を刺激した時にのみ SEP の振幅が減少し、運動前野への刺激では変化しなかった。しかし、未だこれらの研究以外に、rTMS による書痙に対する治療効果、特に感覚運動連関機能との関連を調べた研究は少ない。特に、rTMS による治療機序の解明は、磁気刺激によるテイラーメード医療の確立や他の疾患への応用の実現、さらには書痙の病態解明にもつながることから、関連する研究の進展が非常に期待されている。

2 . 研究の目的

Murase ら（2005）と Siebner ら（1999）が用いた刺激方法は、強度や刺激に要する時間はほぼ同じものの、刺激頻度（0.2Hz と1Hz）、刺激部位（運動前野と1次運動野）、磁気刺激の位相（monophasic と biphasic）が異なっている。健常者の実験では運動前野への0.2Hzの rTMS は前頭部から記録される SEP を変化させるが、1次運動野への1Hzの rTMS は、頭頂部から記録される SEP を変化させる。これらのことから、両者はともに即時性の治療効果を持つものの、その治療機序は異なると考えられる。そこで、両者の相違点を組み合わせ合わせた刺激条件により磁気刺激を行うことで、SEP の変動としての感覚運動連関機能

や皮質脳血流への影響、治療効果について比較を行い、これら一連の比較検討を通して、磁気刺激治療の最重要要素、作用経路を確認し、磁気刺激の治療機序について検討していくことを目的とする。

3 . 研究の方法

(1) 健常者における磁気刺激の頻度と位相の体性感覚情報処理過程に対する影響について確認するために右利き健常成人を対象として以下の実験を行った。

刺激する位相の影響について検討するために、1) monophasic 0.2Hz、2) biphasic 1Hz、3) biphasic 0.2Hz、4) sham コイルによる0.2Hz の各条件により、左運動前野に対して、右手第一背側骨間筋の安静時運動閾値の85%強度で250回の磁気刺激を与え、その前後での右手首での正中神経刺激による SEP の変動について条件間で比較した。条件1)、2)については99mTc-ECD SPECT による脳血流変動の比較も行った。

刺激頻度の影響について検討するため、と同部位、強度、回数の刺激を、1) monophasic 0.2Hz、2) monophasic 0.8Hz、3) sham コイルによる0.2Hzの条件により与え、その前後での右手首での正中神経刺激による SEP の変動について条件間で比較した。

(2) 書痙患者における磁気刺激の頻度と位相の治療効果および体性感覚情報処理過程に対する影響について確認するために右手の書痙もしくは上肢ジストニア患者を対象として以下の実験を行った。

刺激する位相の違いについて検討するために、1) monophasic 0.2Hz、2) biphasic 1Hz の各条件により、左運動前野に対して、右手第一背側骨間筋の安静時運動閾値の85%強度で250回の磁気刺激を与え、その前後での右手首での正中神経刺激による SEP の変動について条件間で比較した。

刺激頻度の影響について検討するため、と同部位、強度、回数の刺激を、1) monophasic 0.2Hz、2) monophasic 0.8Hz の条件により与え、その前後での右手首での正中神経刺激による SEP の変動について条件間で比較した。

(3) 書痙患者と健常者における磁気刺激の体性感覚情報処理過程に与える影響の違いについて検討するために、monophasic 0.2Hz の磁気刺激を左運動前野に対して、右手第一背側骨間筋の安静時運動閾値の85%強度で250回与え、その前後での右手首での正中神経刺激による SEP の変動および99mTc-ECD SPECT による脳血流の変動について記録を行い、患者と健常者の間で比較した。

4. 研究成果

(1) 健常者において、1) monophasic 0.2Hz、2) biphasic 1Hz、3) biphasic 0.2Hz、4) sham コイルによる 0.2Hz の各条件により、左運動前野に対して磁気刺激を与えたところ、1) 条件でのみ前頭部 (F3) から記録された右手首での正中神経刺激による SEP の N30 成分の振幅増大が確認され ($p < 0.01$ 、図 1)、2) や 3) の刺激条件よりも 1) が大きな影響を及ぼすことが示された。この結果は、同じ刺激回数であれば monophasic による刺激が biphasic による刺激よりも、ヒトの体性感覚情報処理過程により大きな影響をもたらすことを初めて示した結果であった。

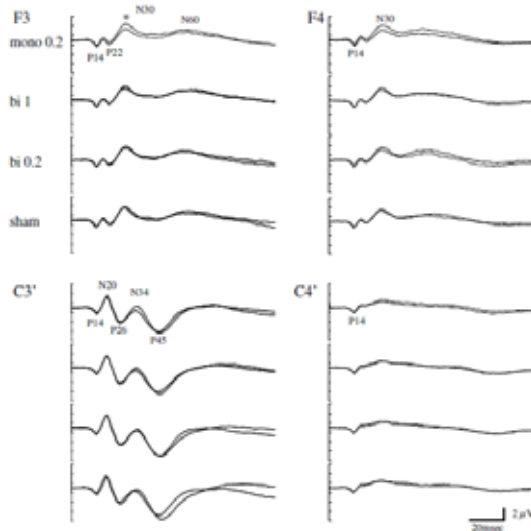


図 1 各条件における磁気刺激前 (太線) および後 (細線) に記録された grand-averaged SEP 波形

(2) 健常者において、1) monophasic 0.2Hz、2) monophasic 0.8Hz、3) sham コイルによる 0.2Hz の条件により磁気刺激を与えた影響を確認したところ、1)、2) とともに刺激後に SEP の振幅の増大が観察され ($p < 0.01$)、両条件間の変動に差は見られなかった (図 2)。(1) の結果と合わせれば、健常者の体性感覚情報処理過程に対する影響としては、1Hz 以下の刺激頻度であれば、刺激頻度よりも monophasic か biphasic かという刺激の位相がより大きく作用することが示唆された。これまで、感覚情報処理過程に対して、刺激頻度や位相の影響についての報告は見られず、磁気刺激の与える影響について一連の新しい知見をもたらす成果であった。

(3) 書痙患者において、1) monophasic 0.2Hz、2) biphasic 1Hz の各条件により、左運動前野に対して磁気刺激を与えたところ、1) 条件でのみ前頭部 (F3) から記録された右手首での正中神経刺激による SEP の N60 成分の振幅

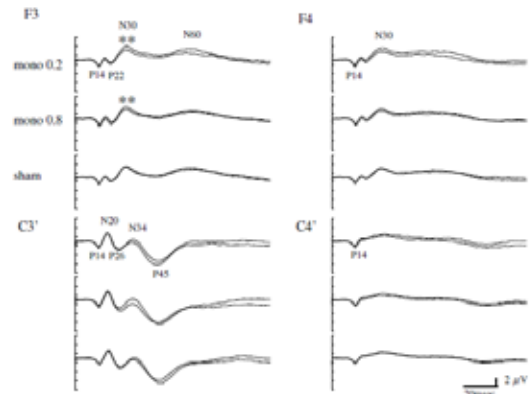


図 2 monophasic 0.2Hz、0.8Hz、sham 刺激における磁気刺激前 (太線) および後 (細線) に記録された grand-averaged SEP 波形

の減少が確認され ($P < 0.05$ 、図 3)、運動前野に対する磁気刺激治療効果に関する先行研究において見られた monophasic と biphasic による磁気刺激の治療効果における違いが、SEP に対する影響でも見られた。

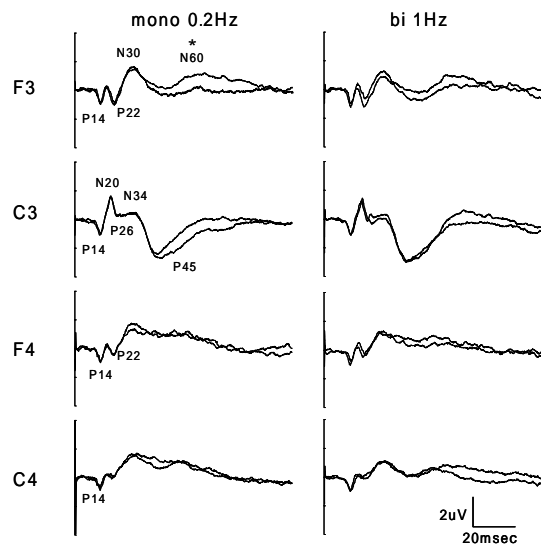


図 3 書痙患者において磁気刺激前 (太線) および後 (細線) に記録された各刺激条件での grand-averaged SEP 波形

(4) 書痙患者において、同じ monophasic で 0.2Hz と 0.8Hz による磁気刺激を与えたところ、0.2Hz でのみ前頭部 (F3) から記録された右手首での正中神経刺激による SEP の N60 成分の振幅の減少が確認され ($p < 0.05$ 、図 4)、磁気刺激前後での筆圧の低下も 0.2Hz でより大きかった ($p < 0.05$)。 (3) の結果と合わせれば、書痙患者に対する運動前野への磁気刺激は biphasic よりも monophasic がより大きな作用をもたらす、同じ monophasic であればより頻度の低い刺激がより大きな治療効果をもたらす可能性が示された。これまで、書痙に対する磁気刺激の治療効果として、直接

的、体系的に位相や頻度まで検討した研究は見られず、磁気刺激の治療応用方法について新しい知見をもたらした成果であった。

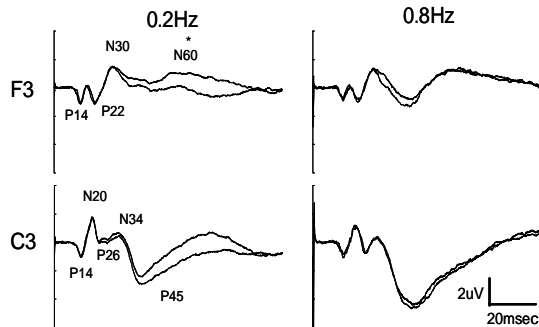


図4 書痙患者における異なる刺激頻度での monophasic 磁気刺激前(太線)および後(細線)の grand-averaged SEP 波形

(5) monophasic 0.2Hz の磁気刺激を運動前野に与えることによる影響を健常者と書痙患者において比較したところ、SEP において健常者では前頭部(F3)の N30、N60 成分の振幅増大が見られる($p < 0.01$ 、図5)のに対して患者では N60 成分の振幅減少が見られ($p < 0.05$ 、図5)。多チャンネル記録の結果からこの SEP の変動は前頭部由来の成分変化により生じている可能性が示された(図6)。また、磁気刺激前にはブロードマンの8野において見られた患者における皮質脳血流の亢進($p < 0.001$)が磁気刺激後には見られなくなった(図7)。これらの結果から、書痙患者における磁気刺激による治療効果は、刺激部位およびその周辺領域の抑制により体性感覚情報処理過程を修飾することにより行われている可能性が示され、磁気刺激の作用は健常者と患者では異なっていることが推察された。このような健常者と患者における磁気刺激の感覚情報処理過程への影響の比較を行った研究はほとんど見られず、新しい知見が得られた。

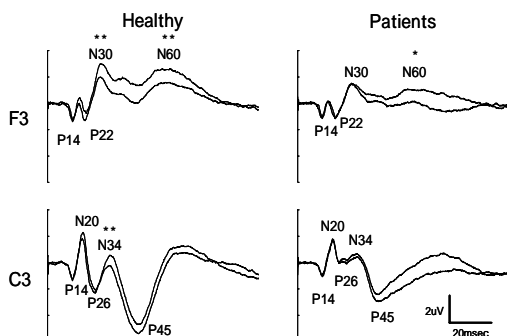


図5 健常者と書痙患者における磁気刺激前(太線)後(細線)での grand-averaged SEP 波形

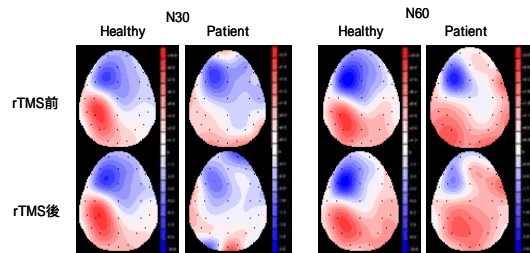


図6 健常者と書痙患者における磁気刺激前後に記録された SEP の N30、N60 潜時時点での電位分布

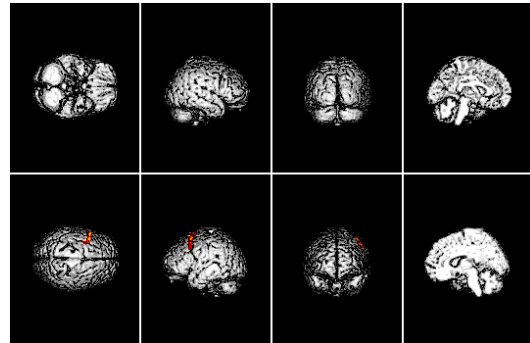


図7 磁気刺激前に書痙患者において健常者よりも血流亢進の見られた部位

(6) 一連の成果から、書痙患者に対する治療として運動前野に対する反復経頭蓋磁気刺激を用いる際、biphasic よりも monophasic がより高い効果をもたらすこと、刺激頻度としては 0.2Hz が有効であることが示された。また、書痙患者では健常者とは異なる体性感覚情報処理過程が見られ、磁気刺激は刺激部位およびその周辺の抑制効果を介して、その情報処理過程を修飾することにより治療効果をもたらしている可能性が示唆された。これまで書痙に対する磁気刺激の治療応用方法およびその機序についてこれほど体系的に調べた研究はなく、その臨床応用に寄与する重要な成果が得られたと言えるだろう。

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1件)

Comparison of monophasic versus biphasic stimulation in rTMS over premotor cortex. SEP and SPECT studies, Yuki Hosono, Ryo Urushihara, Masafumi Harada, Naomi Morita, Nagako Murase, Yamato Kunikane, Hideki Shimazu, Kotaro Asanuma, Haruo Uguisu, Ryuji Kaji, Clinical Neurophysiology, 査読有、119(11)、2008、2538-2545

〔学会発表〕(計1件)

漆原 良、細野裕希、村瀬永子、島津秀紀、浅沼光太郎、梶龍兒、頻度の異なる单相性低頻度反復経頭蓋磁気刺激が書痙患者の体性感覚誘発電位に及ぼす影響、第38回日本臨床神経生理学会・学術大会、2008年11月14日、神戸国際会議場(神戸市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

漆原 良 (URUSHIHARA RYO)
立命館大学・産業社会学部・准教授
研究者番号：00398009

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

細野 裕希 (HOSONO YUKI)
立命館大学・共通教育推進機構・嘱託講師
研究者番号：40611538

浅沼 光太郎 (ASANUMA KOUTARO)
柳馬場武田クリニック・所長
研究者番号：-

梶 龍兒 (KAJI RYUJI)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：00214304