

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11188

研究課題名（和文）経頭蓋磁気刺激を用いた顔面神経麻痺の新たなリハビリテーションの開発

研究課題名（英文）Development of novel method for facial nerve palsy using TMS-PAS

研究代表者

村上 信五（Myurakami, Shingo）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：80157750

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：顔面神経麻痺の後遺症である病的共同運動や拘縮は、その発現メカニズムに関して未だ解明されていない部分が多いが、いったん後遺症が発生すると逃れることは困難なのが現状である。本研究では経頭蓋的磁気刺激法と末梢神経刺激を組み合わせた連合性対刺激（TMS-PAS）により顔面の顔面表情筋の随意運動に対応する部位を刺激してリハビリテーションを行った。5名施行したが、予後を有意に改善することは示せなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度に顔面神経が障害された症例で病的共同運動や拘縮が発症するが、拘縮に対してはマッサージが、共同運動に対してはバイオフィードバックを利用した治療法が推奨されている。しかしその治療効果は限定的であり、新たな治療法が開発が望まれている。今回経頭蓋的磁気刺激法と末梢神経刺激を組み合わせて新たな治療法を開発を試みた。顔面神経麻痺の改善を若干の認めたが、有意な改善を示すことはできなかった。

研究成果の概要（英文）：Complete or severe facial nerve palsy can result in less active facial movement or complication such as synkinesis and contractures. We have developed a novel method for facial nerve palsy using the combination with TMS and PAS. Totally five patients were treated with TMS and PAS. Facial nerve scores and complications were compared with 17 patients of facial palsy with same degree who were treatment without TMS or PAS. A little improvement was observed, although we could not show any significant difference.

研究分野：顔面神経麻痺

キーワード：顔面神経麻痺 TMS

1. 研究開始当初の背景

顔面神経麻痺は致死性の疾患ではないが、顔が歪み表情を失うため、患者の精神的苦痛、社会生活におよぼす影響は大きい。病因は多様であるが **Bell 麻痺 (約 60%)** と **Hunt 症候群 (約 15%)** がその大半を占める。近年ステロイド剤や抗ウイルス薬の開発や、投与方法の検討等により、急性末梢性顔面神経麻痺の治療は飛躍的に向上してきた。しかし、予後が比較的良好である **Bell 麻痺** においても **5%** の患者は完治せずまた **Hunt 症候群** においては完治しない確率は約 **30%** である。**1** 年経過しても完治しないは、不全麻痺、病的共同運動や拘縮などの後遺症を残し、その程度は症例により異なる。

高度に顔面神経が障害された症例で病的共同運動や拘縮が発症するが、そのメカニズムは神経再生時に生じる神経線維の過誤支配であると考えられている。末梢神経障害は **Seddon** により髄鞘障害と軸索障害、神経断裂と分類されているが、高度の顔面神経麻痺により髄鞘、軸索が障害されると、**Waller** 変性をおこす。中枢神経は再生を阻害する因子が多いため、中枢神経の再生は困難であるが、末梢神経は変性をおこしたあとに再生する。髄鞘のみが障害された場合でも軸索は一度変性するが、残された基底膜に沿って軸索が再生して過誤支配は起こらないとされている。しかし、軸索が損傷された場合は基底膜も損傷をうけるため、軸索の再生の際に **sprouting** が生じる。そのため本来の支配筋以外の筋に再生することが共同運動、拘縮の原因とされている。また、顔面神経麻痺のほとんどは側頭骨内で神経が損傷されるが、側頭骨内の顔面神経は各部位を支配する神経束が同一神経内を併走しているため、高度に損傷されると再生された際に過誤神経支配となる可能性がある。しかし、側頭骨外では神経束が分離しているため、過誤神経支配は起こらないことが知られている。

動物実験による検討では、モルモットの顔面神経を側頭骨内で圧迫すると再生後に共同運動を生じるのに対し、側頭骨外で圧迫すると再生後に共同運動を起こさないことが知られている。また神経病理学的所見からも、側頭骨内での顔面神経麻痺が回復すると過誤支配することが示されている。別の研究では、この過誤支配は幼弱なマウスでは成熟マウスより軽微であることが示されていて、その理由として中枢の脳における神経支配の可塑性が考えられている。

また臨床でも、拘縮に対してはマッサージが、共同運動に対してはバイオフィードバックを利用した治療法が推奨されている。バイオフィードバックは視覚、触覚を利用して、顔面神経の分離運動を促す方法である。またその効果を高めるためにボツリヌス毒素を用いて、顔面神経麻痺を再度作り出して、その治癒過程で分離運動を行う治療法がある。これらの治療法は中枢の可塑性を利用した方法であり、**functional MRI** などその効果による中枢神経の興奮する部位の変化が示されている。

近年、経頭蓋的磁気刺激法 (**transcranial magnetic stimulation; TMS**) を用いて、大脳運動皮質の興奮性を長時間高めることが可能となり、人工的に運動皮質の脳可塑性を誘導する方法として注目を集めている。中でも、**TMS** と末梢神経刺激を組み合わせた連合性対刺激 (**TMS-PAS**) は、多数の末梢神経系で長期増強 (**long term potentiation; LTP**) による反応増強を誘導できることが報告された。また、**TMS-PAS** の刺激間隔を **20ms** に設定することで、健常者の顔面表情筋において **LTP** による反応増強を誘導されることが報告された。今回我々は、**TMS-PAS** を用いて必要な顔面筋のみを指摘することにより、顔面の分離運動を増強できると仮定した。この方法は顔面神経麻痺の治療効果を促進できる新しいリハビリテーションの手法となる可能性を考え、本研究を計画した。

また、その治療効果を検討するにあたり、客観的な評価法が望ましいと考えられる。しかし、現在世界中で汎用されている方法は **House-Brackman** 法、柳原 **40** 点法、**Sunnybrook** 法があるが、どれも主観的な評価法である。客観的な評価法を試みた報告はいくつかあるが、大がかりな装置を必要とし、容易に導入できない。そこで民生品の安価な撮影装置を利用して顔面神経麻痺の評価を試みた。

2. 研究の目的

顔面神経麻痺の後遺症である病的共同運動や拘縮は、その発現メカニズムに関して未だ解明されていない部分が多いが、いったん後遺症が発生すると逃れることは困難なのが現状である。発症後半年位から認められ、半年程度で固定するが、その程度は経過観察では改善することはない、増悪するのみである。現在、バイオフィードバックを用いた顔面神経麻痺のリハビリテーションが提唱されているが、その効果は限局的であり、新たな治療法が開発が求められている。効果が限局的である原因として、四肢は筋力を強化することが重要となるが、顔面は左右のバランスが重要であり、単純な筋力強化では治療に対する満足感が得られないことが問題であると考えられる。また、筋肉の終点が顔面の皮下に至るため、顔面筋の強化が顔面の非対称性を促進する結果となりうる。

そこで、本研究では **TMS-PAS** により顔面の顔面表情筋の随意運動に対応する部位を刺激してリハビリテーションを行い、麻痺の回復と病的共同運動などの後遺症の治療効果について検討した。**TMS-PAS** により顔面神経筋の分離運動を効率よく促すことができる可能性が考えられ、顔面の対称性を確認しながら顔面筋の分離運動を刺激することにより、新たなリハビリテーションの手法となる可能性を考えられ、その手法、治療効果などを検討した。また、民生品の撮影装置を利用した顔面神経麻痺の評価を試みた。

3. 研究の方法

(1) TMS-PAS による顔面神経麻痺の後遺症の改善効果

本研究では、医学研究および臨床上の有用性が確認され、安全性の上で重大な問題がないと考えられる、低頻度反復刺激 (1Hz 未満) の磁気刺激法を日本臨床神経生理学会のガイドラインに準じて用いた。また、本研究は臨床試験となるため、名古屋市立大学病院の臨床試験管理センター、臨床試験審査委員会にて承認を得た(承認番号: 42-12-0002, 46-14-0006)。その後顔面神経麻痺が高度で病的共同運動が発現する可能性が高い症例に対して、本臨床試験につき説明し、臨床試験の参加を希望された 5 症例に対して TMS-PAS を施行した。

TMS-PAS については、被験者の顔面神経下行枝ないし大頬骨筋、口角下制筋の支配神経を電気刺激し、その 20ms のタイミングで大脳運動野に TMS を行った。この対刺激を 0.2Hz で 240 回、合計 20 分間繰り返した (Magstim200, Magstim 社)。大脳運動皮質-延髄投射を定量化するために、単発の TMS により誘発される運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) を連合性対刺激の前後に 5 分間記録し、20 回 MEP 振幅平均値の変化率を計測した。また、柳原法による顔面神経麻痺スコアの変化を顔面のビデオ撮影を行い、併せて TMS - PAS 施行前後に検討した。

(2) 顔面神経麻痺の客観的な評価

顔面神経麻痺を評価するための、3 次元カメラ (Realsense D415, Intel 社) による客観的評価系の確立を行った。そしてその 3 次元カメラの動画と、2 次元カメラの動画を比較しながら顔面神経麻痺の客観的評価系の確立を試みた。ついで、上記で得られた顔面神経麻痺の動画について、顔面神経麻痺の改善が認められるか客観的に評価した。

4. 研究成果

(1) TMS-PAS による顔面神経麻痺の後遺症の改善効果

まず、各 TMS-PAS による顔面神経麻痺スコアの変化を追跡したところ、顔面神経麻痺スコアは各回の TMS 施行前後で概ね変化しなかった。柳原法にて 2 点の上昇を認めた症例があった 1 症例存在した。MEP は概ね変化しなかった。

TMS-PAS は 1 週毎に合計 8 回行い、TMS-PAS 治療を行わなかった同程度の 17 名の重度ウイルス性顔面神経麻痺患者と比較検討を行った。8 回施行後の検討では、5 名のうち 2 名に随意運動の増大効果が見られたが、顔面神経麻痺の柳原法の評点として統計学的に有意な改善を示すことはできなかった。また共同運動、拘縮については、一部の症例で悪化が認められたが、コントロール群でも共同運動、拘縮に悪化が認められた症例はあり、TMS-PAS が有意に共同運動、拘縮の悪化を示すことはなかった。

以上の所見より TMS-PAS が予後を改善することが証明できなかったため、当初計画していた functional MRI を用いた評価は中止とした。また 5 名で臨床試験を打ち切った。

(2) 顔面神経麻痺の客観的な評価

顔面神経麻痺の三次元的な評価については、我々が過去に報告した論文が存在するが、最大運動時を静止画で評価した方法である。動画の方がより適切に評価できる可能性を考えて、まず 3D カメラで動画を撮影することとした。元々民生品として売られている Microsoft 社の Xbox に付属する Kinect を利用した顔面神経麻痺の評価を計画していた。しかし最近になり、Intel 社より安価な 3D カメラ (Realsense) がより詳細に顔面を認識できることがわかり、Realsense D415 を用いた顔面神経麻痺の客観的評価系の確立を行った。

正常な顔面を Realsense で撮影しながら、目、口などの各器官の座標を real time に認識できるプログラムを作成した。現在、顔面神経麻痺の患者の撮影をするべく、名古屋市立大学病院の臨床試験管理センター、臨床試験審査委員会に申請中である。

(3) 将来展望

顔面神経麻痺の患者の撮影が可能となったら、顔面神経麻痺の患者の器官を正常に認識できるか検討する。また、どの部位の動きが顔面神経麻痺の改善と比例しているのか検討をする予定である。3 次元の動画で撮影すると同時に 2 次元の動画も撮影可能であり、2 次元カメラの動画で 3 次元と同じ quality の評価ができるか検討を行う。そして今まで撮影してきた動画を評価する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi M, Kabaya K, Sekiya K, Matsuda F, Sekiya Y, Esaki S, Sato Y, Inagaki A, Murakami S.	4. 巻 27
2. 論文標題 An improved system for grading and treating tinnitus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 30808-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2017.11.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aihara N, Yamada H, Takahashi M, Inagaki A, Murakami S, Mase M.	4. 巻 57
2. 論文標題 Postoperative Headache after Undergoing Acoustic Neuroma Surgery via the Retrosigmoid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 634-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2017-0108.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 稲垣 彰
2. 発表標題 顔面神経機能再建の進歩と将来
3. 学会等名 第117回日本耳鼻咽喉科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	植木 美乃 (Ueki Yoshino) (40467478)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	稲垣 彰 (Inagaki Akira) (70405166)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	