

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09804

研究課題名（和文）不均一反復磁気刺激法の長期効果と脳機能連関：正常者と薬剤抵抗性てんかん患者の比較

研究課題名（英文）Influence of QPS under AED intake on intracortical inhibition, intracortical facilitation, and plasticity in human

研究代表者

榎本 雪（ENOMOTO, Setsu）

帝京平成大学・健康医療スポーツ学部・教授

研究者番号：80396374

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、円形コイルを用いたQPS-50による運動野刺激が健常被験者の1次運動野に与える影響を検証した。まず、円形コイルによる運動閾値（AMT）の90%強度による運動野刺激は、M1に長期抑圧（LTD）を誘導することが示された。また、円形コイルによる、週に1回、12週間のQPS-50運動野刺激は、患者のAMTを低下させたが、健常被験者のAMTおよび安静時閾値に影響を与えなかった。患者と健常被験者のQPSに対する反応性の違いが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

QPS-50は、健常被験者に対してLTDを誘導する。しかし、先行研究では、ミオクローヌスてんかんや薬剤抵抗性てんかんに対する治療効果を示し得なかった。薬剤抵抗性てんかん患者で、継続的なQPS-50による運動野刺激がAMTを低下させたという事実は、M1の興奮性の増強を示唆している。しかし、本研究で示した通り、健常被験者では運動閾値は変化せず、健常被験者と患者との脳機能の違いを示している。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to assess the effect of quadripulse transcranial magnetic stimulation-50 (QPS-50) using a round coil in healthy volunteers. We performed two experiments: the effect in MEP size after a single QPS-50 session with a round coil in nine healthy volunteers, and a follow-up study of motor threshold by repeated QPS-50 sessions administered for 30 min on a weekly basis for 12 weeks in four other healthy participants. The MEP was suppressed significantly after QPS-50 using a round coil. The AMT and RMT gradually decreased bilaterally during the repeated QPS-50 period in all the patients. However, neither AMT nor RMT changed during the entire repeated QPS-50 sessions for a period lasting 13 weeks. In intractable epilepsy patients, administering repeated QPS-50 may paradoxically render the motor cortex more excitable, probably because of abnormal inhibitory control within the epileptic cortex.

研究分野：神経内科学

キーワード：てんかん 経頭蓋磁気刺激法

1. 研究開始当初の背景

反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、刺激頻度に応じてヒトの脳に可塑性を誘導する。すなわち、rTMSによる高頻度刺激と低頻度刺激は、それぞれ、長期増強(LTP)と長期抑制(LTD)を発生させる。同様に、rTMSの一種である不均一反復磁気刺激法(QPS)は、刺激頻度に応じてLTPやLTDを誘導することが可能であり、QPSによる一次運動野(M1)刺激は、M1に対するhomotopic effectのみならず(Hamada et al., 2007, 2008)、1次感覚野(S1)にもheterotopic effectを誘導する(Nakatani-Enomoto et al., 2012, 2016)。

一方、rTMSはヒトの脳の生理学的機能の解明に用いられるのみならず、臨床応用にも広がり、うつ病や片頭痛などの治療にも用いられるようになった。このような背景のもと、我々もQPSの研究を推し進め、QPSのミオクローヌスてんかんへの治療応用や(Nakatani-Enomoto et al., 2016)、薬剤抵抗性てんかんへの治療応用を目指したが(論文投稿中)、残念ながら、いずれも不首尾に終わった。健常者の脳に対して抑制効果を誘導するinterpulse interval = 50msecでのQPS(QPS-50)が、患者群の脳機能を逆に賦活化してしまったからである。この結果は、QPSの脳に与える影響が、健常者と患者とでは異なることを示し、図らずも、rTMSやpatterned rTMSの臨床応用における警告的研究体験となった。

QPSが患者群でパラドキシカルな効果を示した原因は何か？患者の脳は健常者に比して高い興奮性を有しており、QPSにより複数の脳皮質に広範な影響を及ぼした結果、健常者とは異なる刺激効果を誘導した可能性が考えられる。興味深いことに、QPS-50による脳刺激は、薬剤抵抗性てんかん患者の運動閾値(active motor threshold, AMT)を継続的に低下させており、患者脳の異常な興奮性が示唆された。従来、健常者に対するQPSはAMTに影響しないと考えられていた。しかし、健常者において、QPSによる長期間の刺激が脳に与える長期的効果は今まで検討されておらず、患者群での長期効果が疾患特異的なものなのか、健常者でも生じる変化なのかという点は不明であった。

2. 研究の目的

薬剤抵抗性てんかん患者は複数の焦点を有するため、円形コイルを用いて脳を刺激した。健常者において、8字コイルを用いたQPS-50によるM1刺激はM1およびS1に対してLTDを誘導する(Hamada et al., 2007, 2008; Nakatani-Enomoto et al., 2012, 2016)。しかし、円形コイルを用いたQPS-50が同様の効果を与えるか否かは明らかではない。本研究の目的は2つある。まず、円形コイルを用いたQPS-50による運動や刺激が、8字コイルと同様にLTDをM1に対して誘導するか否かを検証する。そして、円形コイルを用いたQPS-50による長期刺激が健常者の閾値に与える影響を調べ、薬剤抵抗性てんかん患者の推移と比較する。

3. 研究の方法

(1) 実験 1. 円形コイルによるQPS-50の運動野刺激がM1に与える影響

8字コイルを用いたQPS-50によるM1刺激は、健常者のM1に対してLTDを誘導する(Hamada et al., 2007, 2008)。しかし、円形コイルを用いたQPS-50が同様の効果を与えるか否かは明らかではない。非侵襲的磁気刺激を2か月以上受けていない9人の健常被験者に対して、円形コイルを用いて運動野刺激を行い、運動誘発電位(MEP)を用いてM1に与える効果を検証した。

脳内電流が後 前 45 度の向きになるように 8 字コイルを置き、第 1 背側骨間筋 (FDI) より、円形コイルによる QPS-50 の施行前 (Tpre) 刺激終了 10 分後 (T10) 30 分後 (T30) 60 分後 (T60) の平均 MEP を求めた。MEP を測定する際の刺激強度は、Tpre の際に peak-to-peak で 50 μ V 程度の MEP を誘発し得る強さとし、10 回刺激を 1 セットとして 2 分間の休息をはさんで 2 セット (合計 20 回) の刺激を施行した。アーチファクトを含まない MEP の平均振幅を求めた。

QPS-50 の前に、円形コイルを用いて左右の運動閾値 (AMT) および安静時閾値 (RMT) を求めた。円形コイルの中央を vertex 上に設置し、脳内電流が後 前になる向きで 20 回の運動野刺激を行った。FDI の軽収縮時および FDI の安静時に 50% の確率で MEP を導出できる強度を計測し、左右で得られる閾値の低い側を、それぞれ、AMT、RMT と定めた。

QPS-50 の刺激強度は、AMT の 90% に設定した。4 つの刺激をひとまとまりとし、5 秒おきに 360 回の刺激 (1,440 パルス) を 30 分間施行した。15 分経過したところでコイルの向きを反転させ (side A up15 分、side B up15 分) 左右の運動野が等しく刺激されるようにした。

(2) 実験 2. 円形コイルによる QPS-50 の運動野刺激が運動閾値に与える影響

薬剤抵抗性てんかん患者に対して施行した方法と同様に、4 人の健常被験者に対し、円形コイルを用いて週に 1 回 30 分の QPS-50 刺激を連続 12 週間施行し、閾値の推移を検討した。QPS-50 の前に、実験 1 と同様の方法で、円形コイルを用いて左右の AMT および RMT を求めた。QPS-50 の刺激強度は、施行日の AMT の 90% とした。実験 1 と同様に、30 分間の刺激の途中でコイルの向きを反転させた (side A up15 分、side B up15 分)。

(3) 統計

SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) を用いて統計解析を行った。

T10、T30、T60 で得られる MEP の振幅を Tpre で得られる MEP の振幅で除し、それぞれの比率を求めた (MEP ratio)。ノンパラメトリックテスト (Friedman's test) を用い、多重比較には Kruskal-Wallis test を用いた。有意水準は 5% 未満 ($p < 0.05$) とした。

4. 研究成果

(1) 実験 1

Friedman's test では、有意な群間差を認めた ($\chi^2 = 23.257$, $p < 0.001$)。Kruskal-Wallis test では、T10、T30、T60 のいずれも Tpre に対して有意差を認め (Tpre vs T10, $p = 0.013$; Tpre vs T30, $p = 0.011$; Tpre vs T60, $p < 0.001$)。いずれの時間でも MEP の振幅が抑圧されていることが示された。

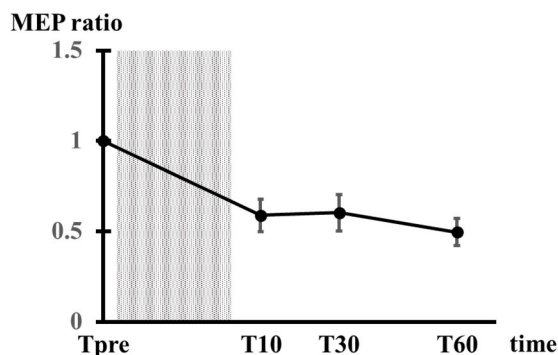


Fig1. Time courses of MEP size ratio when QPS-50 were applied over the vertex using a round coil.

A single QPS-50 session with a round coil (sides A and B up, for 15 min) suppressed MEPs at

10 (T10), 30 (T30), and 60 min (T60) after the intervention.

(2) 実験 2

薬剤抵抗性てんかん患者では、QPS-50 刺激を行う 12 週の間は AMT が次第に低下し、刺激終了より 12 週後には元に戻る (上段)。これに対して、健常被験者では AMT、RMT 共に変化しなかった (下段)。

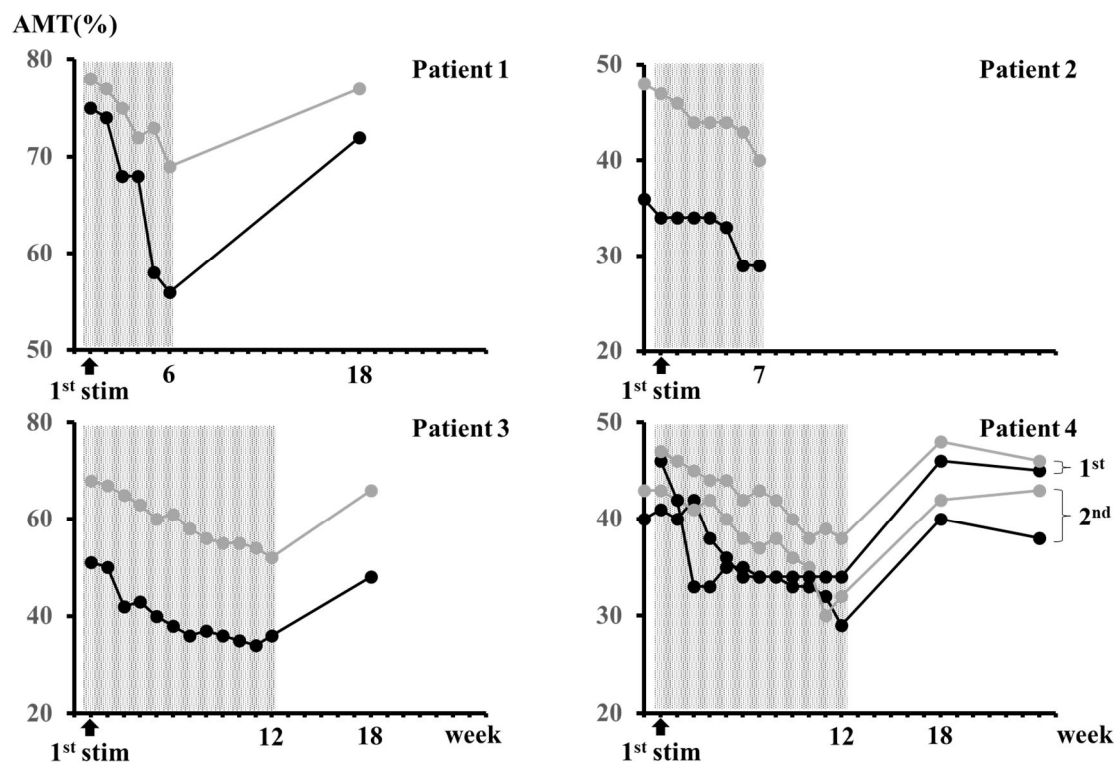


Fig 2. Time courses of the bilateral AMTs measured using a figure-of-eight coil during the repeated QPS-50 period in patients.

The AMTs of both hemispheres decreased during the repeated QPS-50 period in all the patients (black, lower side; gray, higher side).

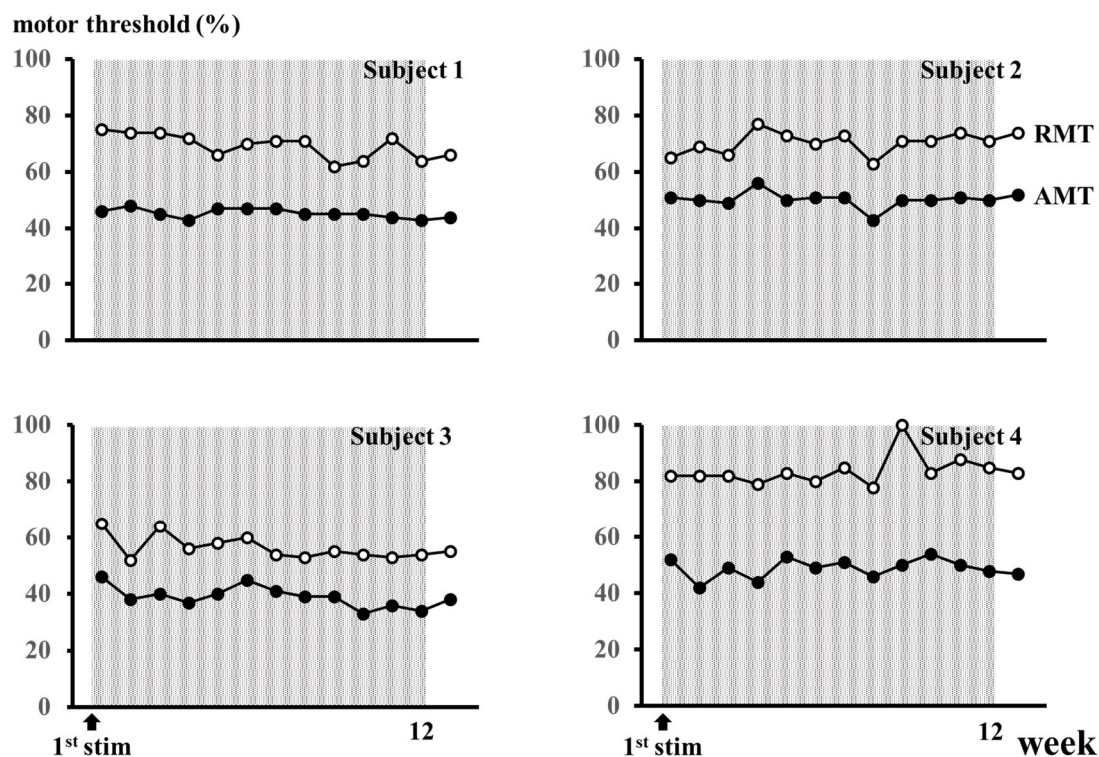


Fig 3. Time courses of AMT and RMT during the repeated QPS-50 sessions in healthy volunteers.

No changes were observed in either the AMT (dots) or RMT (circles) in healthy volunteers.

5. 考察

本研究により、健常被験者に対する円形コイルを用いた QPS-50 は、LTD を誘導することが確かめられた。薬剤抵抗性てんかん患者では、QPS-50 による運動や刺激は AMT を低下させるが、健常被験者では AMT および RMT は変化しない。両者の脳機能の違いが示された。

引用文献

- ・ Hamada, M., Hanajima, R., Terao, Y., et al., 2007. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2672–2682. <https://DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.062>
- ・ Hamada, M., Terao, Y., Hanajima, R., et al., 2008. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 586, 3927–3947. <https://DOI: 10.1113/jphysiol.2008.152793>
- ・ Nakatani-Enomoto, S., Hanajima, R., Hamada, M., et al., 2012. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1415–1421. <https://DOI: 10.1016/j.clinph.2011.11.037>
- ・ Nakatani-Enomoto, S., Hanajima, R., Hamada, M., et al., 2016. Somatosensory-evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 127, 1560–1567. <https://DOI: 10.1016/j.clinph.2015.07.029>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Setsu Nakatani-Enomoto, Takenobu Murakami, Mitsunari Abe, Hiroyuki Enomoto, Yoshikazu Ugawa
2. 発表標題 The motor threshold during and after QPS sessions for three months
3. 学会等名 The XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------