

## 一次運動野におけるrTMSの刺激効果に影響を与える 要因及びrTMSの刺激効果の予測に関する研究

野嶋, 和久

<https://doi.org/10.15017/1931740>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（システム生命科学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：

氏 名 : 野嶋 和久

論 文 名 : 一次運動野における rTMS の刺激効果に影響を与える要因及び rTMS の刺激効果の予測に関する研究

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

経頭蓋磁気刺激(TMS: Transcranial Magnetic Stimulation)は、脳内に誘導した電流により神経を刺激する手法である。誘導電流により刺激を行うため、刺激のための外科手術を行わなくて良いという利点がある。反復経頭蓋磁刺激(rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)は、TMS を連続して刺激する手法である。rTMS は脳活動を促進あるいは抑制することが可能である。

rTMS が誘発する大脳皮質興奮特性の変化は、運動誘発電位(MEP: motor evoked potential)の振幅の変化を計測することで確認されている。運動関連領域において、1 Hz 以下の低頻度 rTMS により MEP の振幅が減少し、抑制効果が、5 Hz 以上の高頻度 rTMS により MEP の振幅が増加し、促進効果が誘発されると言われている。また、rTMS の刺激条件である刺激強度や、パルス数を強くすることで刺激効果がより顕著に誘発されることが分かっている。

rTMS は、脳機能計測の研究ばかりでなく、脳卒中、鬱病、パーキンソン病、慢性疼痛、ジストニア、癲癇等、様々な疾患の治療に用いられている。一例として、脳卒中の片麻痺における治療では、一次運動野(M1: primary motor cortex)が rTMS の刺激部位に用いられている。左右の運動野は、互いに抑制しあっており、一方の運動野が損傷を受けることによりバランスが崩れ、健側の運動野が障害側の運動野を過剰に抑制することで麻痺が生じる。それゆえ、rTMS により健側の運動野を抑制あるいは障害側の運動野を促進することで治療が行われている。このように、rTMS は様々な分野で使用されている有望な刺激手法である。

しかしながら、rTMS の M1 における刺激効果の報告は多くあるものの、低頻度 rTMS に関して、刺激条件、被験者によっては促進性の刺激効果が誘発されることが報告されている。このように rTMS の刺激効果には、刺激条件により個人差があり、1 Hz 以下の rTMS において、抑制効果が誘発される被験者と促進効果が誘発される被験者は、どこに違いがあるのか明確になっていない。本論文では、MEP の波形は、大脳皮質の興奮性を反映していることから、rTMS を与える前の MEP の特徴量に着目した。そして、rTMS が誘発する刺激効果の個人差の原因がどこにあるのかを特定するために、rTMS の刺激効果と rTMS を与える前の MEP の特徴量の関係を調べた。更に、rTMS の刺激条件設定に役立つため、rTMS の刺激効果が誘発されやすい被験者と誘発されにくい被験者における近似モデルを作成し、rTMS の刺激効果の推定を試みた。

左半球の M1 に刺激強度とパルス数を変えた条件の rTMS を与え、その前後で MEP を計測し、刺激前の MEP の特徴量と、rTMS を与えた後の MEP の振幅変化にどのような関係があるかを調べた。その結果、rTMS を与える前の MEP の振幅と MEP の立上り潜時が刺激効果に関係があることが明らかになった。更に、rTMS を与える前の MEP の振幅及び MEP の立上り潜時と刺激後の MEP の振幅変化の相関関係を調べた結果、負の相関があることが分かった。よって、rTMS の

MEPの振幅が小さく、潜時が早い場合、rTMSによる抑制効果が生じにくい傾向があること、逆に、振幅が大きく、潜時が遅い場合、抑制性の刺激効果が顕著に生じる傾向があることが明確になった。

次に、rTMSの刺激効果の傾向を、近似モデルを作成することで示した。まず、計測した実験結果を基に、刺激前のMEPから、刺激効果が誘発されやすい群と誘発されにくい群を判別する判別式を作成した。そして、それぞれの群における刺激強度とパルス数を変えた様々な刺激条件のrTMSを与えた後のMEPの振幅変化に対し、回帰分析を行うことで、rTMSの刺激効果の近似モデルを作成した。当該モデルでは、rTMSの刺激条件である刺激強度とパルス数を入力とし、MEPの振幅変化が出力として算出される。刺激効果が誘発されにくい群に関しては、刺激強度が弱い場合、促進性の刺激効果が誘発される傾向にあった。一方、刺激効果が誘発されやすい群では、刺激強度、パルス数の条件を強くすることで、抑制性の刺激効果がより顕著に誘発される傾向にあった。

ニューロンの発火数が1 HzのrTMSにより抑制された時MEPの振幅は減少する。誘導電流の流れる方向に対し、軸索が垂直方向にあるとニューロンは発火しやすいことが報告されており、更に、軸索における、シュワン細胞に磁場をかけると磁界に対し垂直方向に細胞が移動することが報告されている。また、1 HzのrTMSは、発生源が大脳皮質表層付近とされているI3-waveを誘発するニューロンが影響を受けることも報告されている。I3-waveを誘発するニューロンが刺激されるとMEPの立上り潜時は遅くなる。これらのことから、rTMSが刺激するニューロンの違いが、刺激前のMEPの振幅及び立上り潜時に反映されていることが考えられる。振幅が大きく立上り潜時が遅い被験者は、ニューロンの軸索の方向が誘導電流と垂直方向にある可能性があり、また、I3-waveを誘発するニューロンが多く刺激されていることから、1 HzのrTMSの刺激により抑制効果が顕著に生じたことが考えられる。一方、潜時が短い被験者は、ニューロンの軸索の方向が誘導電流と垂直方向にない可能性があり、I3-waveを誘発するニューロンが刺激されなかったため抑制効果が生じなかったことが考えられる。更に、本研究の結果では刺激強度、パルス数を大きくすることで、MEPの抑制が顕著に生じていることから、刺激範囲が広がり、rTMSによる磁場の影響を受けるニューロンの数が増加したことが考えられる。上記の機序より、軸索の方向と発火するニューロンの数が1 HzのrTMSの影響を受け変化が生じたことからMEPが減少したことが考えられる。また、刺激前の軸索の方向及びニューロンの発火数の違いが、各被験者における個人差を示しており、rTMSを与える前のMEPの振幅と潜時に現れた可能性がある。そして、近似モデルにおいて、刺激効果が誘発されにくい群においては刺激強度が弱い場合、促進効果が誘発される傾向にあった。一方、刺激効果が誘発されやすい群においては、刺激強度が強く、パルス数が多い場合、抑制効果が顕著に誘発される傾向にあった。こうした傾向は、同じ刺激条件でも刺激効果が、促進性であったり、抑制性であったりするといった従来の報告と一致しており、従来の研究における被験者の特徴がそれぞれの群における被験者の特徴と類似した結果、生じたと考えられる。

本論文の研究結果は、刺激前のMEPの振幅とMEPの立上り潜時が刺激効果に影響を与えることを示したものであるが、これまで報告されているrTMSの刺激効果の個人差の一因を明らかにしたとも考えられる。また、作成した近似モデルにより、刺激効果が誘発されにくい群と誘発されやすい群における刺激効果の傾向を推定することが可能となった。更に、本研究の結果は、健常者に対する抑制性の刺激条件におけるものである。脳卒中の片麻痺の治療において、健側の運動野の興奮性を抑制することで治療が行われていることから、そうした治療を行う際にも役立つ知見であると考えられる。刺激前のMEP特徴量を調べることで及び本研究で作成された近似モデルを参考にすることにより、抑制効果が生じる傾向にあるのかを判断し、治療を行うことで、患者の負担を減らすことができる。また、rTMSは、脳卒中の片麻痺以外の疾患の治療や脳機能研究にも用いられているため、本論文で得られた知見は、そうした分野の研究を行う上で重要な情報となり得る。