

氏 名 ・ (本籍)	渡邊 基起 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 915 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Optimum stimulation frequency of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for upper-limb function in healthy subject (健常者の上肢機能に対する高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の最適頻度の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 西川 俊昭 (副査) 教授 河谷 正仁 教授 橋本 学

学位論文内容要旨

論文題目

Optimum stimulation frequency of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for upper-limb function in healthy subject 健常者の上肢機能に対する高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の最適頻度の検討

申請者氏名 渡邊基起

研究目的

近年,反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は磁気パルスを脳局所へ非侵襲的に繰り返し行うため,選択的な刺激が可能であり,検査のみならず疾患治療にも用いられている. rTMS は刺激頻度を変化させることで,異なる効果をもたらすと報告されている. 一般に, 5Hz 以上の高頻度 (HF) rTMS は脳の興奮性を促通し, 1Hz 以下の低頻度 (LF) rTMS は脳の興奮性を抑制すると考えられている. これまで, LF-rTMS と運動療法との併用による carry-over effect が報告されているが, rTMS 単独による刺激効果の報告は散見されない. また, HF-rTMS が LF-rTMS より刺激効果が高いという報告がある. 現在, HF-rTMS の刺激条件は最低限の安全性の基準があるものの, 先行研究や検者の経験則に委ねられているのが現状である. そのため, HF-rTMS の最適な刺激頻度は不明である. 本研究の目的は, 健常者に対する異なる頻度の HF-rTMS によって与えられる刺激効果を明らかにし, 最適な刺激頻度を検討することである.

研究方法

対象は右利き健常男性 40 名であり, 5Hz 群 10 名と 10Hz 群 10 名, 20Hz 群 10 名, sham 群 10 名に分けた. rTMS は MAGPRO R100 (MagVenture 社製) を用い, 背臥位で右一次運動野 (M1) に刺激し, 第一背側骨間筋から運動誘発電位を導出した. rTMS の刺激条件は, 90%rMT とし, 刺激時間を 5Hz 群で 10 秒, 10Hz 群で 5 秒, 20Hz 群で 2 秒とし, 20 秒の休止時間を繰り返して計 600 発刺激した. Sham 群は 5Hz 群と同様の実施時間で, 同様の刺激音を流した. 測定は全て左手とし, ペグボード遂行時間と 10 秒間の数取器によるカウント回数 (カウント回数), 握力を記録した. 運動学習効果を除外するため, 事前練習をした. 実施手順は, 1) rTMS 前の測定, 2) 医師による rTMS の実施, 3) rTMS 直後の測定, 4) carry-over effect を評価するための rTMS から 20 分後の測定とした. 統計処理には Tukey 法を用い, 有意水準を 5%未満とした.

研究成績

1) ペグボード遂行時間

5Hz 群は刺激前 25.6±2.0 (Mean±SD) 秒, 刺激直後 22.6±2.5 秒, 刺激後 20 分 22.1±1.9 秒

であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に遂行時間が速くなっていた (p<.05).

また, 10Hz 群は刺激前 27.7±1.7 秒, 刺激直後 23.4±1.1 秒, 刺激後 20 分 23.3±1.6 秒であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に遂行時間が速くなっていた (p<.05).

さらに, 20Hz 群は刺激前 26.3±1.5 秒, 刺激直後 21.8±2.2 秒, 刺激後 20 分 21.9±2.1 秒であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に遂行時間が速くなっていた (p<0.05). 一方, Sham 群は刺激前 25.6±1.7 秒, 刺激直後 25.1±2.1 秒, 刺激後 20 分 25.2±1.8 秒であり, 有意な差は認められなかった.

2) カウント回数

5Hz 群は刺激前 57±3 回, 刺激直後 63±3 回, 刺激後 20 分 63±3 回であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に回数が多くなっていた (p<.05). また, 10Hz 群は刺激前 52±3 回, 刺激直後 57±2 回, 刺激後 20 分 58±3 回であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に回数が多くなっていた (p<.05). さらに, 20Hz 群は刺激前 56±3 回, 刺激直後 62±2 回, 刺激後 20 分 63±2 回であり, 刺激前と比較して刺激直後や刺激後 20 分で有意に回数が多くなっていた (p<.05). 一方, Sham 群は刺激前 58±4 回, 刺激直後 58±3 回, 刺激後 20 分 59±3 回であり, 有意な差は認められなかった.

3) 握力

5Hz 群は刺激前 42.3±5.8kg, 刺激直後 43.1±4.7 kg, 刺激後 20 分 42.6±5.1 kg であった. 10Hz 群は刺激前 38.2±4.3 kg, 刺激直後 38.6±2.9 kg, 刺激後 20 分 37.9±4.5 kg であった. 20Hz 群は刺激前 46.1±3.2 kg, 刺激直後 45.7±4.8 kg, 刺激後 20 分 46.3±5.2 kg であった. Sham 群は刺激前 41.0±4.2 kg, 刺激直後 41.4±4.3 kg, 刺激後 20 分 40.7±6.2 kg であった. すべての群で有意な差は認められなかった.

5Hz 群や 10Hz 群, 20Hz 群では, ペグボード遂行時間やカウント回数において上肢運動機能の向上があり, 20 分後の carry-over effect が認められた. 健常者に対する先行研究において, fMRI により M1 の興奮増大が確認された報告や MEP の最大振幅が増大したという報告がある. そのため, 高頻度 rTMS が右 M1 の興奮性を増大させ, 下行性伝導路を通して左上肢の神経活動が亢進することで上肢運動機能が向上した可能性がある. rTMS は局所に対して刺激が可能な機器であるが, 刺激中は同一肢位にて頭部固定を強いられるため, 長時間の刺激は苦痛となり得る. そのため, 刺激時間の最も短い 20Hz 群が最も苦痛の少ない頻度である可能性がある. 今後, rTMS の刺激条件を経験則にのみ頼るのではなく, 対象者に苦痛の少ない刺激条件が明らかになることが期待される.

結論

健常者に対する HF-rTMS の刺激頻度の違いによる刺激効果を検討した. 5Hz 群や 10Hz 群, 20Hz 群では, 上肢運動機能の向上と 20 分後の carry-over effect が認められた. rTMS 実施時の不動姿勢を考慮すれば, 刺激時間の短い 20Hz 群が最も苦痛の少ない頻度である可能性がある.

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：西川 俊昭

申請者：渡邊 基起

論文題名：Optimum stimulation frequency of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for upper-limb function in healthy subjects

(健常者の上肢機能に対する高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の最適頻度の検討)

要旨

著者の研究は論文内容要旨に示すように、健常者に対する異なる頻度の高頻度反復性経頭蓋磁気刺激による効果を明らかにし、最適な刺激頻度を検討することである。高頻度反復性経頭蓋磁気刺激が単独で起こす効果や carry-over effect についての報告はない。筆者らは初めて高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の前後および 20 分経過後における、ペグボード遂行時間や数取器によるカウント回数、握力の変化を比較し、最適な刺激頻度を検討した。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

反復性経頭蓋磁気刺激は非侵襲的に大脳皮質を刺激可能な新しい方法である。反復性経頭蓋磁気刺激と運動療法との併用効果に関する報告は散見されるが、反復性経頭蓋磁気刺激のみの効果や carry-over effect の検討はされたことが無く、設定条件の指針となる報告も無い。著者らは高頻度反復性経頭蓋磁気刺激前後や 20 分経過後の上肢運動機能の変化をペグボード遂行時間や数取器によるカウント回数、握力で評価し、即時効果や carry-over effect を確認し、最適な刺激頻度を明らかにした。

本研究は、健常成人に対する高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の刺激頻度を決定するための指針となる初の報告である。

2) 重要性

本研究では、高頻度反復性経頭蓋磁気刺激により、即時効果や carry-over effect を誘起することを実証し、最適な刺激頻度を明らかにした唯一の報告である。従来、条件設定は確立された指針がなく、先行研究や検者の経験則に委ねられていた。

健常成人における高頻度反復性経頭蓋磁気刺激が上肢機能に及ぼす効果を検討し、最適

な刺激頻度を明らかにした本研究は、安全で効果のある反復性経頭蓋磁気刺激を用いた治療の指針となるため臨床上非常に重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究では、計測に非利き手側を用い、運動学習効果のバイアスを取り除いている。また、反復性経頭蓋磁気刺激の実施前には第一背側骨間筋から安静時運動閾値を導出し、刺激部位を一定とすることで検者による影響がない。上肢運動機能評価のペグボード遂行時間やカウント回数、握力は実施前に事前練習を行うことで、運動学習効果の影響はないと考えられる。刺激方法、測定手順は一定であり厳密に行っている。

さらに、すべての結果は統計学的検討が加えられており、研究方法は客観的で正確性がある。

4) 表現の明瞭さ

本研究の持つ意味、高頻度反復性経頭蓋磁気刺激の前後および20分経過後における計測方法、測定肢位、評価パラメータ、得られた結果、考察は簡潔、明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。