

## スモン患者の神経障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激の試み

眞野 智生 (大阪大学脳神経機能再生学、神経内科、脳神経外科・脳情報通信融合研究センター)

細見 晃一 (大阪大学脳神経機能再生学、脳神経外科・脳情報通信融合研究センター)

齋藤 洋一 (大阪大学脳神経機能再生学、脳神経外科・脳情報通信融合研究センター)

### 研究要旨

スモン患者に対して、両側一次運動野への反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation ; rTMS) を施行し、異常感覚の改善・変化を認めた 1 例を経験した。スモン患者の異常感覚のメカニズムは明らかにされていないが、皮質下神経回路の異常が原因である可能性が示唆された。

### A. 研究目的

スモン患者における特徴的な異常感覚として、ビリビリ・ジンジン感や冷感、足底に何か張り付いたような付着感、足首などの締め付け感などがある。このような異常感覚に関しては、従来の神経学で十分な説明ができず、対応が難しいケースが多い。

一方、痛みや異常感覚においては、脳内回路異常としてデフォルト・モード・ネットワーク (DMN) の破綻が報告されており、シナプス機能異常の障害と考えられている<sup>1)</sup>。脳内回路への新たな治療法として神経修飾法 (ニューロモデュレーション) 技術の応用が注目されており、外科的治療を必要としない非侵襲的脳刺激療法である反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation ; rTMS) が有力視されている<sup>1,2)</sup>。rTMS は、刺激頻度にて、高頻度刺激 (> 1.0 Hz) と低頻度刺激 (1.0 Hz) に分けられ、高頻度刺激は皮質興奮を高め、低頻度刺激は皮質興奮を抑制・調整する効果がある。臨床試験の実績から安全性は確立しており、薬物療法との併用がしやすい点も治療における大きなメリットがある。

### B. 研究方法

MRI ナビゲーションガイド下に MEP を用いた TMS マッピングを行い、刺激部位を決定した。スモン患者に対して、4 パターンの高頻度 rTMS をクロス

オーバーに試行し、最も異常感覚に効果がある刺激条件を探索した。最適刺激条件を用い、両側の一次運動野に対して、高頻度 rTMS を試行し、刺激前後の異常感覚の変化を評価した。

(倫理面の配慮)

医療の倫理審査委員会において、安全対策と生命倫理に関してヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた十分な審議を行った。rTMS 実施に際しては、世界基準となっているガイドライン<sup>3)</sup>、日本臨床神経生理学会の定めるガイドライン<sup>4)</sup>を遵守する。

### C. 研究結果

高頻度刺激をクロスオーバーで最適刺激条件を探索したところ、10 Hz、90% RMT、1 トレイン 5 秒間刺激、トレイン間隔 25 秒、合計 1000 発刺激が異常感覚の改善を最も認めた (図 1)。上記の刺激条件で週 1 回刺激 4 週連続を 1 クールとし、3 クール行ったところ、足底の付着感、足首の締め付け感などの異常感覚の改善を認めた (図 2)。ビリビリ・ジンジン感には明らかな変化は認めなかった。足底の付着感は足底弓蓋に最も強かったが、足底弓蓋からの改善を認めた点も特徴的であった。刺激期間内に rTMS に関連した有害事象は認めなかった。

高頻度rTMS 右一次運動野  
 ①偽刺激 5Hz 90%RMT 10sec interval50sec 10回 total500  
 ②本刺激 5Hz 90%RMT 10sec interval50sec 10回 total500  
 ③本刺激 10Hz 90%RMT 5sec interval25sec 10回 total500  
 ④本刺激 10Hz 90%RMT 5sec interval25sec 20回 total1000

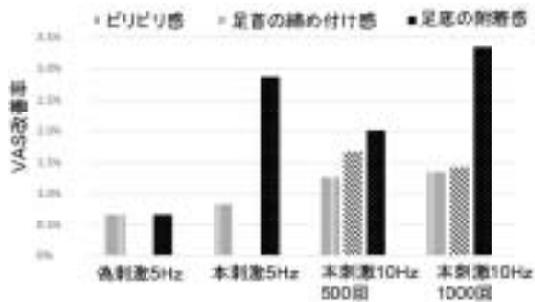


図1 rTMS cross-over trial

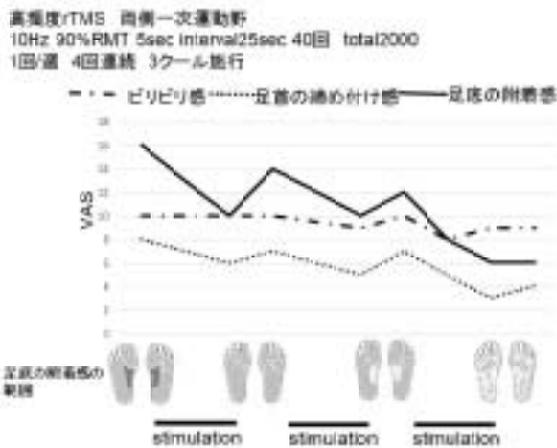


図2 rTMS intervention

#### D. 考察

一次運動野への高頻度 rTMS が、スモン患者の異常感覚を改善させた可能性が推測される。運動系と感覚系の関連に関しては、ゲートコントロール理論が提唱されており、密な関連が示唆されている。今回の異常感覚の改善は、運動系の賦活化により感覚系を抑制し、運動系と感覚系の均衡が改善されたと考えられる。一次運動野への高頻度 rTMS は、これまで治療法なかったスモン患者の異常感覚に対する新たな非薬物療法となりえる可能性がある。

#### E. 結論

スモン患者の異常感覚に対して、一次運動野への高頻度 rTMS が異常感覚を改善した一例を経験した。原因が明らかなでない感覚異常を訴える神経難病患者と遭遇するケースは少なくない。これらは、運動系と

感覚系の皮質下神経回路の異常が関与している可能性が示唆されており、他疾患を含めた多数例での検討が必要と考えられた。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 文献

- 1) 細見晃一, 清水豪士, 眞野智生, 押野悟, 貴島晴彦, 齋藤洋一. 中枢性脳卒中後疼痛に対するニューロモデュレーション療法 Pain Research 2016 ; 32 : 103
- 2) 松本英之, 宇川義一. 臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会: 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン. 臨床神経生理学 2011 ; 1 : 34-45
- 3) 眞野智生, 齋藤洋一. 反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) と経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の認知症を含む神経疾患への応用. 神経疾患最新の治療 2018-2020 16-19, 南山堂 2018
- 4) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009 Dec; 120 (12): 2008-39.