

TMSの生体刺激のメカニズム

The mechanism of brain stimulation by the transcranial magnetic stimulation

櫻井 勝^{*,***}, 羽田 克彦^{**,***}, 横井 修^{**,*}, 坂 達也^{**,*}

Masaru SAKURAI^{*,***}, Katsuhiko HATA^{**,***}, Osamu YOKOI^{**,*} and Tatsuya SAKA^{**,*}

I. はじめに

本経頭蓋磁気刺激法 (TMS) は、時間変化する磁場を用いて弱い電流を脳組織内に誘起させることで、脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である^{1,2)}。TMSによって連続的に脳に長期的な影響を与える方法や治療法は反復を強調して反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) と呼ばれる。一般に、低周波rTMSは標的皮質領域における興奮性を低下させると考えられ、高周波rTMSは興奮性を高めると考えられている。過去20年間にわたり、大うつ病性障害、統合失調症、強迫神経症、片頭痛、耳鳴り、外傷後ストレス障害、認知障害、不安障害、双極性障害、てんかん、多発性硬化症、神経因性疼痛およびパーキンソン病を含むこれに限定されない様々な精神医学的疾患の治療におけるTMSの治療可能性を探索する多数の研究が行われている³⁻¹²⁾。TMSは神経生理学および認知研究に広く使用されているが、TMS中にとどの神経細胞が刺激されているかはまだ分かっていない^{13, 14)}。さらにTMSの有効性を調査した大量の研究が存在するにも関わらず、皮質の活性を変化させる機序およびこれが治療効果にどのように関係するかについても多くの不確かなことがま

だ残っている。本研究はそれら未解決事項のために、特にrTMSの刺激方法についてのレビューを行った。

II. rTMSプロトコルの構造

1. プロトコルの構造

ニューロンの膜電位は静止電位 (-65mV) に維持されて、ニューロンは他のニューロンから受け取った信号に対して膜電位を変化させる応答をする。ある閾値を超えて脱分極すると活動電位を発生する。活動電位の波形はインパルスの構造をしていて、神経インパルスとも呼ばれる。他のニューロンから信号を受け、他のニューロンに神経インパルスを送ることによって、情報処理素子として機能している。rTMSの生成する単パルスの信号はニューロンの活動電位に類似して作られている。この単パルスの特徴のあるパターンで反復することをプロトコルと呼ぶ。特徴のあるパターンは実際のニューロンの発火パターンや研究者の機能的目的でパターンが構成される。パターンの構造を説明するために単パルスの間隔を決定するISI (interstimulus interval) とITI (inter-train interval) のパラメータが指示される (Fig.1)。

* 数理医科学研究センター (Research Center for Mathematical Medicine)

** 国士館大学防災・救急救助総合研究所
(Research Institute of Disaster Prevention and Emergency Medical System, Kokushikan University)

*** 国士館大学体育学部スポーツ医科学科
(Kokushikan University Faculty of Physical Education, Department of Sport and Medical Science)

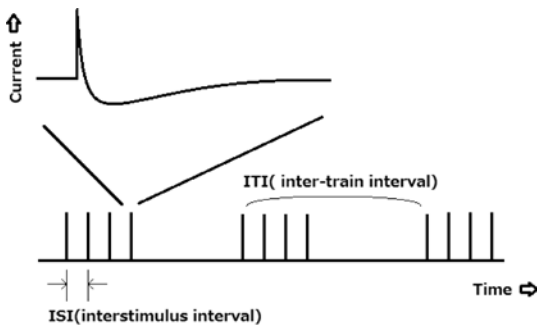


Fig.1

2. TMSの刺激強度の基準

TMSは磁場によって弱い電流を脳組織に誘起させるが、誘起電力や脳組織までの距離によって刺激の強度が変化する。そのため、強度の基準が必要になる。

運動誘発電位 (MEP) は、運動皮質を刺激する TMS パルスによって引き起こされる同期筋肉反応である。MEP は皮質興奮性のマーカーであり、その大きさは、TMS パルスによって活性化される運動ニューロンの数を反映する。

TMS で MEP を誘発するための閾値は、運動閾値 (MT) と呼ばれる。MT は TMS における皮質興奮性を評価するための基本的なパラメータであり¹⁵⁾、試行の 50% において振幅閾値を超える運動誘発電位を生成する最低刺激出力強度として定義された¹⁶⁾。静止 (RMT) および活動 (AMT) 筋肉の両方で測定することができる。完全弛緩の間、RMT が測定され、随意収縮筋で AMT が測定される。RMT は、 $>50\mu\text{V}$ の MEP を生成する最低強度として定義され、また AMT は、 $>100\sim 200\mu\text{V}$ の MEP を生成する最低強度として定義された。MEP の振幅は、軸索およびシナプス機構

の両方を伴う運動皮質の興奮性を反映する¹⁷⁾。MT の増加はニューロン興奮性の低下を示し、減少はニューロン興奮性の増加を示す。

3. 長期増強 (LTP) と長期抑圧 (LTD)

シナプス可塑性を知るための実験モデルとして長期増強 (long-term potentiation) と長期抑圧 (long-term depression) として知られる電気生理学的現象がある。これらは、シナプス前部からの一定の大きさのテスト入力に対するシナプス後部の反応の大きさ、すなわちシナプス伝達効率が、そのシナプスに対するある特殊な入力刺激の後に、長時間にわたって上昇したり抑制されたりする現象である。前者が LTP、後者が LTD である。

Ⅲ. rTMS プロトコルの構造

1. 主な rTMS プロトコルの概要

rTMS プロトコルは「従来型」「パターン化」と分類できる (Fig.2)。従来型プロトコルは、低周波 ($<1\text{Hz}$) および高周波 ($>5\text{Hz}$) の rTMS として特徴付けられる各刺激パルス間に同じ刺激間隔 (ISI) を有するプロトコルである。対照的に、パターン化されたプロトコルは異なる ISI を有する¹⁸⁾。これには、TBS (Theta Burst Stimulation) プロトコル¹⁹⁾、PPS (paired-pulse stimuli) プロトコル²⁰⁾、および QPS (quadripulse stimulation) プロトコル^{21, 22)} が含まれる。

2. rTMS プロトコル

通常の rTMS は、 $1\sim 100\text{Hz}$ の固定周波数および ISI での刺激を指す。例えば、 10Hz の規則的な高

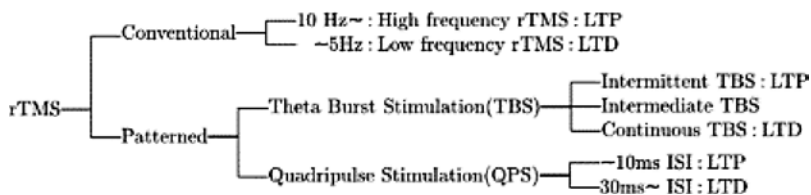


Fig.2

周波rTMSの場合、ISIは常に100ミリ秒である。刺激強度、および1列あたりのパルス数は、安全上の理由から制限されている。一般に、従来型の高周波rTMSは、 $>5\text{Hz}$ での刺激を指し、興奮効果を有する傾向があり、低周波rTMSは通常 $<1\text{Hz}$ での刺激を指し、通常、阻害効果を有することが判明している²³⁻²⁵。rTMSによって引き起こされる持続時間および効果は、刺激強度、刺激周波数およびパルス数によって変化する^{26, 27} (Fig.3)。

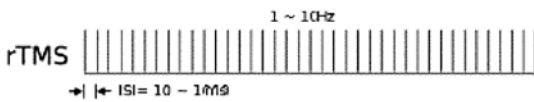


Fig.3 rTMS

3. TBS (Theta Burst Stimulation) プロトコル

TBS (Theta Burst Stimulation) プロトコルは、動物の海馬に見られるニューロン発火の生理学的パターン (5Hz) に基づく。Theta Burstと呼ばれるISI=20ms、3パルスとITI=200msの基本パターンで構成される。

cTBSは20秒または40秒間の連続的なTheta Burstのパターンが続き、LTDの効果があると報告される (Fig.4a)。

iTBS (intermittent TBS) はISIやITIと異なるIBI (inter-block interval) を定義し、IBIの間隔を10sとしている¹⁹。iTBSはcTBSと対照的にLTPの効果が報告される (Fig.4b)。

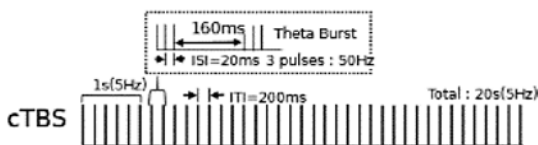


Fig.4a cTBS

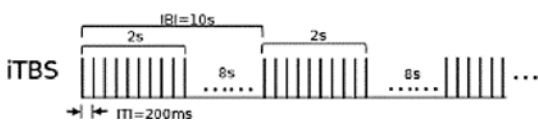


Fig.4b iTBS

Theta Burstは高い頻度で与えられるため、TBSの刺激強度は、他のrTMSプロトコルの刺激強度よりも低くなければならない、AMTの80%である²⁸。また、低強度、すなわち、AMTの60%で与えられたcTBSは有意な反応がない^{19, 29}。

従来のrTMSと比較して、TBSにはいくつかの利点がある。TBSの持続時間は、より短くコイルの加熱が少ない。さらに他のプロトコルと比較してTBSは従来の形態のrTMSよりも短い適用期間で投与することができ、より効果的である可能性があると報告された^{30, 31}。しかしながら、興奮性および抑制性TBSプロトコルへの応答は非常に変動し、皮質の活性に依存する可能性があるとの報告がある³²⁻³⁶。また、cTBS、iTBS刺激中の標的筋肉の強壮収縮が、cTBSおよびiTBSの反応を消滅、逆転させることを報告した。そして、TBSが異なる個人に反対の効果を及ぼす可能性があるという知見は、いくつかの他の研究によっても確認されている³⁷⁻³⁹。

4. PPS (paired-pulse stimuli) プロトコル

Guo-qiang Biらは、短期間の単一ニューロンの反復PPSが、パルス間隔に依存する方法で、特定の多シナプス経路の持続的なLTPまたはLTDを誘導することを発見した²⁰。これらの変化は、別々の経路に沿った異なる伝達遅延に起因する遠いシナプス部位での、シナプス前およびシナプス後の相関した興奮によって説明できる。このような「遅延線」メカニズムにより、個々のスパイクのタイミングでコード化された時間情報は、ニューラルネットワークの空間的に分布したパターンに変換して保存される。PPSプロトコルはISI=1-20ms、2パルスとITI=5sの基本パターンで構成される。(Fig.5)

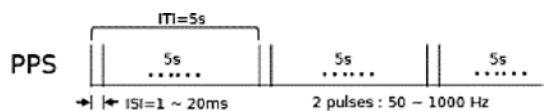


Fig.5 PPS

Gary W. Thickbroomらは間欠的周期性 (I波) で提供されるペアパルス経頭蓋磁気刺激によって設定される促進性I波相互作用は、シナプス間の重みを強化しシナプス可塑性と皮質興奮性を増加させる可能性があるという報告をした⁴⁰⁾。1.5msの刺激間隔で同じ強度のペア刺激を0.2Hzのレートで30分間配信し、運動閾値と運動誘発電位 (MEP) 振幅をシングルパルスTMSに介入前後で比較した。その結果ペアパルスMEPの振幅は、TMSの期間を通じて線形に増加し、刺激期間の終わりまでに5倍に増加した。単一パルスMEP振幅は、刺激後10分間で平均4倍に増加した。運動閾値は影響を受けなかった。

5. QPS (quadripulse stimulation) プロトコル

rTMSによって誘発される可塑性は、皮質活動の以前の履歴に依存し、Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) 理論に準拠しているという説がある。しかし、これらの可塑性の変化を調査する実験では、プライミング (先行処理促進効果) が主な条件付けプロトコルよりも大きな効果をもたらす設計を使用して、限られた数のrTMSプロトコルに対するプライミング誘発効果のみを調べている傾向がある。QPSプロトコルの目的は、抑制から促進までの幅広い反応を与える新しいrTMSプロトコルを導入し、それ自体が運動皮質興奮性に影響を与えないプライミングプロトコルの影響をテストするための考案された。QPSプロトコルはISI = 1-1250ms、4パルスとITI = 5sのパターンで構成される。(Fig.6)

シナプス可塑性の変化と互換性のある効果を生み出す。短い間隔のQPSは75分以上MEPを促進し、長い間隔のQPSは75分以上MEPを抑制した。QPS後の皮質内抑制と促進を探索するPPSの実

験は、一次運動皮質の抑制性回路ではなく興奮性回路への効果を示した。

IV. ま と め

本研究はrTMSの数理的解析から、TMSの刺激はどのようなパターンが使用されているかとの問いが起因になっている。これらのパターンの元になっているのは、HEBBの法則であり、BCM理論のシナプスによる可塑性についての法則である。一般的に低い周波数でLTD、高い周波数でLTPが起こるとされている。今回、いろいろなパターンのプロトコルを調べることができ、パターンの少しの違いで、LTDとLTPが切り替わることが確認できた。今後、頸動脈小体の磁気刺激による血圧の関係の試験を予定しているが、頸動脈小体の可塑性も含めて、磁気刺激のプロトコルを考えていきたい。

参考文献

- 1) Barker, Anthony T., Reza Jalinous, and Ian L. Freeston. *The Lancet* 325.8437 (1985) : 1106-1107.
- 2) Barker, Anthony T. *Journal of Clinical Neurophysiology* 8.1 (1991) : 26-37.
- 3) Wassermann, Eric M., and Sarah H. Lisanby. *Clinical Neurophysiology* 112.8 (2001) : 1367-1377.
- 4) Fitzgerald, P. B., T. L. Brown, and Z. J. Daskalakis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105.5 (2002) : 324-340.
- 5) Fitzgerald, Paul B., et al. *Clinical neurophysiology* 113.7 (2002) : 1136-1141.
- 6) George, Mark S., et al. *Neurosurgery Clinics* 14.2 (2003) : 283-301.
- 7) Ridding, Michael C., and John C. Rothwell. *Nature Reviews Neuroscience* 8.7 (2007) : 559-567.
- 8) DW Dodick, et al. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 50.7 (2010) : 1153-1163.
- 9) Paes, Flavia, et al. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 10.5 (2011) : 610-620.
- 10) Pallanti, Stefano, and Silvia Bernardi. *International clinical psychopharmacology* 24.4 (2009) : 163-173.



Fig.6 QPS

- 11) Peng, Zhe, Xiu-Qi Chen, and Shu-Sheng Gong., *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 147.5 (2012) : 817-825.
- 12) Bersani, Francesco Saverio, et al. *European Psychiatry* 28.1 (2013) : 30-39.
- 13) Hallett, Mark., *Nature* 406.6792 (2000) : 147-150.
- 14) Miranda, Pedro Cavaleiro, Mark Hallett, and Peter J. Basser., *IEEE transactions on biomedical engineering* 50.9 (2003) : 1074-1085.
- 15) Walsh, Vincent, and Matthew Rushworth, *Neuropsychologia* 37 (1999) : 125-136.
- 16) Rossini, Paolo M., et al., *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91.2 (1994) : 79-92.
- 17) Hallett, Mark, *Neuron* 55.2 (2007) : 187-199.
- 18) Nyffeler, Thomas, et al., *European journal of neuroscience* 24.10 (2006) : 2961-2966.
- 19) Huang, Ying-Zu, et al., *Neuron* 45.2 (2005) : 201-206.
- 20) Bi, Guo-qiang, and Mu-ming Poo, *Nature* 401.6755 (1999) : 792.
- 21) Hamada, Masashi, et al., *Clinical neurophysiology* 118.12 (2007) : 2672-2682.
- 22) Hamada, Masashi, et al., *The Journal of physiology* 586.16 (2008) : 3927-3947.
- 23) Touge, Tetsuo, et al., *Clinical Neurophysiology* 112.11 (2001) : 2138-2145.
- 24) Peinemann, Alexander, et al., *Clinical neurophysiology* 115.7 (2004) : 1519-1526.
- 25) Houdayer, E., et al., *Experimental Brain Research* 187.2 (2008) : 207-217.
- 26) Modugno, N., et al., *Experimental brain research* 140.4 (2001) : 453-459.
- 27) Quartarone, Angelo, et al., *Experimental brain research* 161.1 (2005) : 114-124.
- 28) Rossi, Simone, et al., *Clinical neurophysiology* 120.12 (2009) : 2008-2039.
- 29) Huang, Ying-Zu, et al., *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2.1 (2009) : 2-13.
- 30) Huang, Ying-Zu, et al., *Clinical Neurophysiology* 118.5 (2007) : 1028-1032.
- 31) Nyffeler, Thomas, et al., *Stroke* 40.8 (2009) : 2791-2796.
- 32) Martin, P. G., et al., *Clinical neurophysiology* 117.12 (2006) : 2684-2690.
- 33) Cheeran, Binith, et al., *The Journal of physiology* 586.23 (2008) : 5717-5725.
- 34) McAllister, Suzanne M., John C. Rothwell, and Michael C. Ridding, *European Journal of Neuroscience* 33.10 (2011) : 1916-1924.
- 35) Goldsworthy, Mitchell R., Julia B. Pitcher, and Michael C. Ridding, *European Journal of Neuroscience* 35.1 (2012) : 125-134.
- 36) Hasan, Alkomiet, et al., *Experimental brain research* 217.1 (2012) : 15-23.
- 37) Hamada, Masashi, et al., *Cerebral cortex* 23.7 (2012) : 1593-1605.
- 38) Lopez-Alonso, Virginia, et al., *BRAIN STIMULATION: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 7.3 (2014) : 372-380.
- 39) Young-Bernier, Marielle, et al., *Frontiers in aging neuroscience* 6 (2014) : 182.
- 40) Thickbroom, Gary W., et al., *Clinical neurophysiology* 117.1 (2006) : 61-66.