

## 論文の内容の要旨

論文題目 上肢反復運動の新規評価法開発：

パーキンソン病での検討と補足運動野神経修飾の影響の検討

氏名 佐藤 和也

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は、黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで特徴的な運動症状が出現する神経変性疾患である。運動緩慢または無動、振戦、筋強剛の3大症状などがみられ、症状には左右差を伴うことが多い。PDの病態機序はまだ正確には解明されていないが、古典的な大脳皮質基底核ループモデルに説明されるように、黒質緻密部からのドパミン放出低下により運動性視床核の活動性低下を来し、運動関連領野の活動性低下が起こると考えられている。機能画像研究では一次運動野 (primary motor area, M1) や補足運動野 (supplementary motor area, SMA) の活動性変化が報告され、皮質間連絡や大脳皮質基底核ループ回路での機能結合の障害や代償など、ネットワークの異常がその病態にあるものと考えられる。PDの非薬物療法の一つである脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, DBS) では、視床下核刺激によりPDの大脳皮質や大脳基底核間の結合性の異常を健常者に見られる正常な状態に向けて改善させることが報告されており、大脳皮質基底核ループ局所の機能変化はネットワークを介して回路全体に影響することが示唆される。ネットワーク障害の正常化が症状改善につながると考えられ、PDで活動性変化のある大脳皮質を治療的に修飾することでネットワークの機能異常を改善させるという治療戦略が考案され、M1やSMAは後述する経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation, TMS) での治療ターゲットとして注目されている。SMAは随意運動の準備・開始に関連するというその機能的な側面からも、PDの症状に関与すると考えられており重要である。

PDの治療法には薬物療法とデバイス補助療法 (device aided therapy, DAT) がある。薬物療法は高い有効性・安全性が示されているが、運動合併症やドパミンアゴニスト特有の副作用発現などの問題もあり、DATも重要である。DATの代表であるDBSもまたその有効性と安全性が示されている。DATの1つとして期待されているものにTMSがある。TMSは非侵襲的に脳神経細胞を刺激可能な方法であり、薬物療法の副作用が問題となる例やDBSの適応とならない症例においても治療選択肢となり得る。そのため臨床的な治療応用への期待が高まっている。一定の頻度でTMSを反復する反復TMS (repetitive TMS, rTMS) では刺激した神経細胞の興奮性を上昇・低下させることができ、その効果は刺激終了後も持続する (後効果) ため治療応用を目指す研究が行われてきた。本邦におけるSMAをターゲットとしたrTMSの臨床試験でもその治療効果が示されているが、直近の第3相臨床試験では有意差のある改善とならなかった。症状改善の評価法とrTMSの刺激方法の問題の2つが原因として挙げられ、今後の検討課題と考えられる。

PDの治療に関する研究では、その運動症状の評価に Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) のような半定量的スコアが用いられる。MDS-UPDRSは専門家間ではその一致率が高いことが示されているが、評価者の経験・能力によりスコアが左右される可能性は残る。MDS-UPDRSでの動作緩慢の評価には指タッピング (finger tapping, FT) や前腕の回内回外運動 (pronation-supination, P-S) などの反復運動が用いられており、運動の遅さ、小ささ、振幅や速度の減衰 (シーケンス効果) といった複数の要素を総合的に判断して5段階評価で判断される。rTMS治療は特定の大脳皮質を局所的に刺激することで個別の症状を標的とできる可能性があり、実際に SMA に対する rTMS では動作緩慢がよい標的であったという報告もある。標的症状をより客観的かつ特異的に評価できる手法の開発が重要である。

本研究では第1章において、PDの運動症状の1つである動作緩慢について、モーションキャプチャーシステムを用いた上肢反復運動の客観的な新規測定系の確立を行った。第2章では、健常者を対象にPDのrTMS治療のターゲットの1つである SMA に対して、従来の刺激方法と比較してより安定して高い効果が得られる単相性4連発磁気刺激法 (quadripulse stimulation, QPS) を用いた刺激を行い、その神経生理学的な影響を検証した。第3章では、少数の健常成人を対象に SMA, M1 に対する QPS を行い、それらが FT, P-S の2つの上肢反復運動に与える効果を検討した。

#### 第1章：パーキンソン病における指タッピング、前腕回内回外運動の客観的評価の検討

27名のPD患者を対象とし、年齢・性別の一致した25名の健常成人をコントロール (healthy control, HC) とした。客観的な測定による運動の特徴の報告が複数あり、手指の巧緻運動の一種と考えられる FT と、より粗大な運動であり先行研究も少ない P-S の2つの運動を測定し特徴を検討した。PDでは薬物内服後の on 時と、最終内服から平均15.8時間の間隔をあけ薬物の効果が切れた off 時の2回で評価を行った。FTでは、HCとの比較でPDの off では運動の振幅と速度の低下、振幅・速度やインターバルの不規則さなど、既報告と合致した特徴を認めた。P-SでのHCとPD-offの比較結果はFTと同様の特徴を示した。しかしPDの off と on の比較では、MDS-UPDRSのスコアに有意な改善があったのに対してFTの各項目に有意な改善はなく、一方P-Sでは振幅や速度、振幅とインターバルの不規則さ等が有意に改善し、P-SはFTと比較して症状の改善を反映しやすい可能性が示唆された。振幅や速度の減衰は既報告でもその有無に再現性がないが、今回FTでは明らかな減衰を認めず、P-Sでは一部の評価法における速度の減衰のみ有意だった。また、PDはFT、P-Sいずれも各要素で不規則さを示し特徴的だった。今回は測定から抽出した特徴項目数が多く、個別の項目の比較では全体像を把握しにくいと考え主成分分析を行った。主成分分析では、FT、P-Sいずれも振幅・速度や運動の不規則さといった代表的な複数の項目からなる主成分得点の差がHCとPD間で大きい一方、例えばFT

では振幅・速度の減衰，平均インターバルとその減衰，といった比較的限られた項目からなる主成分も全体の 10-20 %程度の変化を説明し，かつ on と off で有意差があり，要素を要約することで運動の特徴変化をよりとらえやすくなった．今回は比較的軽症例が多い検討であり，より幅広い重症度の患者を対象に検討することが必要である．今後，下肢症状についても同様に測定手法を確立すること，各項目の持つ情報量を可能な限り保持しつつそれらを統合した評価尺度を開発し，症状変化を正確に評価可能とすること，進行度との対応を検討することが課題である．

## 第 2 章：単相性 4 連発磁気刺激法を用いたヒト補足運動野刺激による運動皮質可塑性誘導に関する検討

17 名の健常者を対象として SMA に対する QPS (SMA-QPS) を行った．M1 の興奮性の指標として MEP (motor evoked potential) が測定されるが，M1 に対して QPS を行った場合には，4 連発のバースト刺激の間隔が 5 ms の QPS5 では MEP が増大し (M1 の興奮性を促通)，50 ms の QPS50 では MEP が減少する (M1 の興奮性を抑制) ことが知られている．SMA に対して QPS5 と QPS50, Sham 刺激の 3 条件の刺激を行い，その差を比較した．今回は M1 の興奮性の指標として右手の第一背側骨間筋から MEP を記録した．また，大脳皮質内における抑制性機構・促通性機構の指標として短潜時皮質内抑制 (short interval intracortical inhibition, SICI)，皮質内促通 (intracortical facilitation, ICF) も同時に評価した．QPS 直前をベースラインとし，QPS 直後から 10 分間隔で 30 分後時点まで MEP, SICI, ICF を評価した．SMA に対する QPS5 では MEP は増大し，QPS50 後には MEP は低下する傾向にあり，QPS5 と QPS50 間に統計学的な有意差を認めた．一方で，QPS5, QPS50 と Sham の間では統計学的な有意差が示されなかった．いずれの刺激条件においても，SICI と ICF には経時的な変化は認めなかった．これらより，SMA に対する QPS は M1 の皮質興奮性を変化させること，その変化は M1 の皮質内の抑制性・促通性機構とは別個の機序によりもたらされることが示唆された．前述のように PD では大脳皮質と基底核のネットワークの障害も病態であると考えられ，QPS による SMA 刺激が M1 の興奮性を変化させることはネットワークを介した興奮性の修飾を示唆し，SMA-QPS が PD 等の疾患において治療法として検討しうることを示唆する．QPS と Sham 間で差が有意とならなかったのは，今回の刺激強度が比較的弱かったことも一因と考えられた．

## 第 3 章：磁気刺激の治療応用の可能性に関する検討

PD 患者に対して SMA-QPS を行う前段階として，6 名の健常成人を対象に SMA-QPS を行い，上肢の反復運動として FT, P-S を評価して変化を確認した．第 2 章の実験において比較的变化の大きかった QPS50 を刺激条件として選択し，SMA に対する QPS50, SMA に対する Sham 刺激，M1 に対する QPS50 を行った．6 名での検討では，これらの

刺激条件間で FT, P-S のいずれの測定項目にも変化を認めなかった。参加者が 6 名と非常に少ないことに加え、比較的若年な健常成人が対象であったため FT, P-S のパフォーマンスも高く、天井効果として効果が表れにくかったことなどが原因と考えられた。

本研究での実験により、PD の動作緩慢の評価として FT 以外に P-S の客観的計測が有用である可能性と、SMA に対する QPS が M1 の興奮性を修飾可能であることを示した。PD における機能障害は脳基底核、脳皮質の局所の障害単独ではなく、各領域の機能的結合の障害を介して症状を来しているものと推察される。そのため、比較的狭い領域である SMA を rTMS により修飾することで、遠隔領域である M1 の興奮性を変化させたという結果は、SMA-QPS がそれらのネットワークの機能的結合を修飾可能である可能性を示唆する。少数の健常者に対して行った SMA-QPS では FT, P-S のパフォーマンスに有意な変化を認めなかったが、参加者数が少ない影響、参加者が健常でかつ若年であり、パフォーマンスが高いことによる天井効果等の影響が大きかったものと考えられる。実際に PD 患者に対して SMA-QPS を施行し、今回行った客観的な FT, P-S の計測により動作緩慢等の運動症状に改善がみられるかを今後検討してゆく必要があると考えられた。