

<シンポジウム (2)—14—3>パーキンソン病の病態生理

パーキンソン病の可塑性の異常・薬物効果

榎本 博之 宇川 義一

(臨床神経 2012;52:1204-1206)

Key words : 経頭蓋磁気刺激法, 単相性4連発磁気刺激法, パーキンソン病, 可塑性, レボドパ

はじめに

Barker ら¹⁾により発表された経頭蓋磁気刺激法 (TMS ; transcranial magnetic stimulation) は, 従来, 主に運動システムの研究, 検査にもちいられてきた. 1990 年代に入り連続した刺激発生させることが可能となり, 反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS ; repetitive TMS) が使用できるようになった. Pascual-Leone らの報告²⁾以降, rTMS によるヒトでのシナプス可塑性誘導の検討が広くおこなわれ, うつ病やパーキンソン病³⁾, 難治性疼痛など疾患治療への応用もされている.

さらに近年われわれは, より効果的な刺激法として, 単相性4連発磁気刺激法 (Quadripulse stimulation : QPS) を開発した. QPS は4つの単相性磁気刺激装置を連結した装置をもちい, 4つの磁気パルスを1バーストとし, バースト間の間隔を5秒間とする磁気刺激法である. 1バースト内の4つの磁気パルスの刺激間隔を5msec とすることで増強効果を, 50msec とすることで抑圧効果を, 30分間の刺激によって安定的に誘導することが可能である⁴⁾.

一方, パーキンソン病においては運動野皮質レベルでの可

塑性の異常が指摘されており, 抗パーキンソン病薬によってこれらが変化することも報告されている⁵⁾⁶⁾.

そこで, われわれはパーキンソン病患者において, QPS によって誘導される興奮性変化を検討するとともに, 健常者およびパーキンソン病患者において抗パーキンソン病薬がこのQPS の効果にどのような変化を与えるかをしらべた.

1) パーキンソン病の皮質興奮性変化

健常者5名とパーキンソン病患者3名を対象とした. パーキンソン病患者においては on 期と off 期で UPDRS の Part III が比較的差があり, 臨床的にジスキネジアをみとめない者を対象とした. rTMS としては QPS をもちい, 1バースト内の4つの磁気パルス間の時間を5msec とする QPS-5 と50 msec とする QPS-50 とをもちいた, いずれも8の字コイルをもちい, active motor threshold の90% の強度とし, 刺激部位は右第一背側骨間筋に対応する左一次運動野とした. 皮質興奮性変化の指標として右第一背側骨間筋の motor evoked potential (MEP) を計測した. まず, QPS 刺激前に base line の MEP を計測し, その後 QPS-5 を30分間施行したのち,

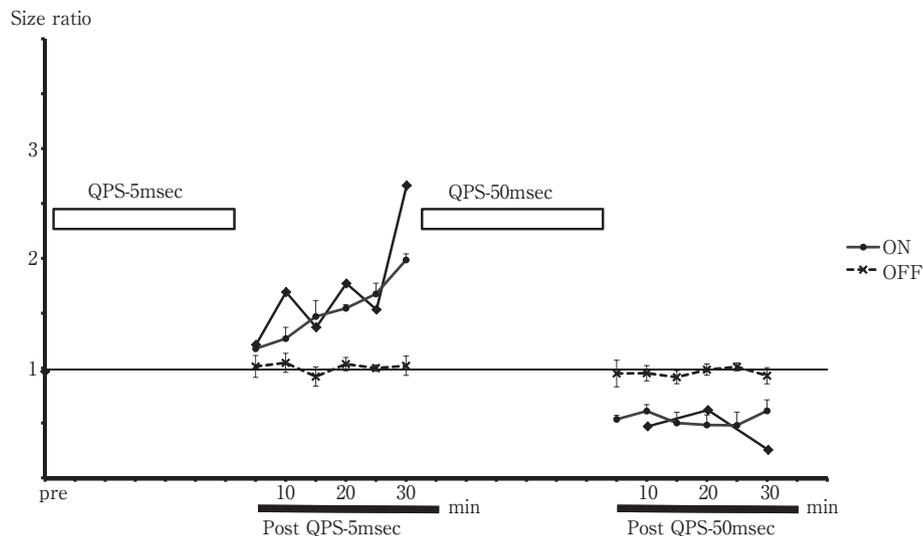


Fig. 1 パーキンソン病の皮質興奮性変化.

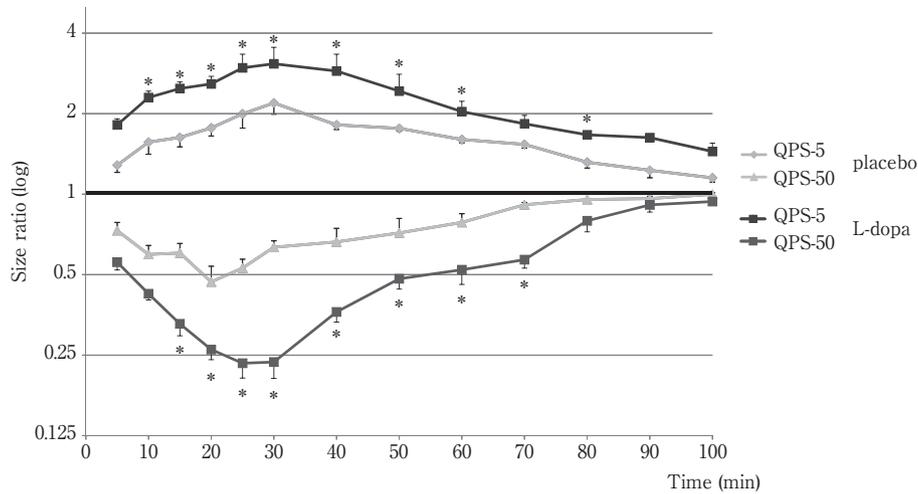


Fig. 2 Time course.

MEPを30分後まで計測したのちQPS-50を30分間施行, QPS-50後30分までを経時的に計測した. これを健常者, パーキンソン病患者 (off期), パーキンソン病患者 (on期) の3群で比較した.

パーキンソン病患者においてはoff期においては, 興奮性変化は増強, 抑圧のいずれの効果も高度に減弱していた. 一方, on期においてはいずれの効果も健常者と同等のレベルに改善していた (Fig. 1).

2) 健常者に対する Levodopa の効果

健常者8名を対象とした. rTMSは前述と同様にQPS-5とQPS-50を使用した. base lineのMEPを測定後Levodopa Carbidopa Hydrate 100mgないしplaceboを投与し, 一時間後にふたたびMEPを測定, 閾値およびMEP振幅の変化の有無を確認後QPS-5ないしQPS-50を施行した. QPS終了90分後までMEPの計測をおこなった. levodopa投与により, placebo投与時に比較してQPS-5による増強効果, QPS-50による抑圧効果とも, 有意に増幅された (Fig. 2).

このことから, パーキンソン病患者においてはQPSによって誘導されるシナプス可塑性は双方向性に減弱していること. レボドパ投与は健常者, パーキンソン病患者いずれにおいても, このQPSによる変化を双方向性に増強することが示された.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Barker AT, et al. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- 2) Pascual-Leone A, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-858.
- 3) Hamada M, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci* 2009;287:143-146.
- 4) Hamada M, et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induce by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2008;586:3927-3947.
- 5) Picconi B, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2008; 6:501-506.
- 6) Morgante F, et al. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006;129: 1059-1069.

Abstract**Abnormal plasticity and drug effect in Parkinson's disease**

Hiroyuki Enomoto and Yoshikazu Ugawa

Department of Neurology, Fukushima Medical University

The repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been studied as a method to induce plasticity changes in the human brain. And rTMS is expected as a therapeutic tool for Parkinson's disease, depression, intractable pain and others.

We reported a new rTMS protocol, quadripulse stimulation (QPS), is more effective. QPS consists of repeated trains of four monophasic TMS pulses separated by inter-stimulus intervals of 5 ms (QPS-5) and 50 ms (QPS-50), inducing bidirectional motor cortical plasticity in an ISI dependent. QPS-5 leads to the potentiation effect. QPS-50 leads to a depression effect.

We investigated the changes of plasticity induced by QPS in patients with Parkinson's disease and the healthy volunteer with oral administration of levodopa.

In patients with Parkinson's disease the effect of QPS-5 and QPS-50 was attenuated at Off period. However, when the On period it was recovered. In healthy subjects, effect of QPS was enhanced by levodopa, both QPS-5 and QPS-50.

(Clin Neurol 2012;52:1204-1206)

Key words: transcranial magnetic stimulation, quadripulse stimulation, Parkinson's disease, plasticity, levodopa
