

氏名（本籍）	石橋 清成（和歌山県）
学位の種類	博士（保健医療科学）
学位記番号	博甲第39号
学位授与年月日	令和3年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	保健医療科学研究科
学位論文題目	末梢神経電気刺激の刺激パターンの違いが運動および 感覚神経系に及ぼす影響

学位審査委員

主査	茨城県立医療大学教授	博士（保健学）	富田 和秀
	茨城県立医療大学准教授	博士（障害科学）	橘 香織
	茨城県立医療大学准教授	博士（神経科学）	角 友起
	上武大学教授	博士（人間科学）	関口 浩文

論文の内容の要旨

【背景】末梢神経電気刺激（PNES）は中枢神経損傷による運動麻痺を改善させる。PNESによる運動麻痺の改善には、PNESによる皮質脊髄路（CST）の興奮性増大が深く関連している。CSTの興奮性変化は、PNESの刺激設定に依存することが知られている。PNESの刺激設定は、パルス振幅、パルス幅、介入時間、刺激周波数（総刺激パルス数）、刺激パターン（連続的または間欠的）がある。例えば、PNESのパルス振幅は、PNESによって生じるCSTの興奮性変化に対して強い影響を及ぼすことが報告されている。刺激パターンについても、CSTの興奮性変化に及ぼす影響が報告されているが、これらの報告では、刺激パターンとともにパルス振幅も変化させているため、介入によって生じたCSTの興奮性変化が、刺激パターンによる影響で変化したのか、パルス振幅による影響で変化したのかについては、不明である。PNESによるCSTの興奮性変化が生じる機序としては、一次運動野（M1）内での興奮性変化が関与している。この興奮性変化は一次体性感覚野（S1）を介して生じると考えられているが、不明な点が多い。

【目的】PNESの刺激設定に着目し、PNESの刺激パターンの違いが運動および感覚神経系の興奮性に与える影響について、電気生理学的手法を用いた3つの研究により明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究は当大学倫理委員会の承認後に実施した（承認番号：821）。第1研究では、PNESの刺激パターンの違いがCSTおよび感覚神経系の興奮性に及ぼす影響を明らかにするため、パルス振幅、パルス幅、介入時間、総刺激パルス数を統制した異なる刺激パターンを有する2種類のPNESによるCSTと感覚神経系の興奮性変化を検証した。健康者を対象とし、刺激パターンの異なる2種類のPNES前後で経頭蓋磁気刺激による

運動誘発電位 (MEP) と感覚誘発電位 (SEP) を記録した。第 2 研究では、PNES の刺激パターンの違いが脊髄の興奮性に及ぼす影響を調査するため、第 1 研究で用いた PNES による F 波の変化を検証した。健常者を対象とし、第 1 研究で用いた 2 種類の PNES 前後で F 波を記録した。第 3 研究では、第 1 研究での PNES の刺激周波数の違いが CST や感覚神経系の興奮性に影響を及ぼすかどうかを検証した。健常者を対象とし、第 1 研究で用いた間欠的な PNES と同じ 30 Hz の刺激周波数で、パルス振幅、パルス幅、総刺激パルス数を等しくした連続的な PNES による MEP と SEP の変化を記録した。

【結果および考察】 第 1 研究では、MEP 振幅は、間欠的な PNES 後に増大し、連続的な PNES 後に減少した。この結果より、CST の興奮性は PNES の刺激パターンに依存して変化し、間欠的な PNES で増大、連続的な PNES で減弱することが明らかとなった。また、間欠的な PNES や連続的な PNES による MEP 振幅の変化と各 SEP 成分の振幅の変化には、有意な相関関係を認めなかった。このことから、CST の興奮性変化と SEP で評価可能な感覚神経系の興奮性変化には、直接的な関連がないことが示され、PNES による CST の興奮性変化には、S1 から M1 への経路だけでなく、S1 を介さない視床から M1 への直接的な経路も関与している可能性が提唱された。第 2 研究では、F 波の振幅、出現率、潜時に有意な変化を認めなかった。この結果より、PNES の刺激パターンに依存した CST の興奮性変化は、脊髄ではなく主に M1 内での興奮性変化によって生じていることが明らかとなった。第 3 研究では、MEP 振幅と各 SEP 成分の振幅は、第 1 研究の連続的な PNES で得られた変化と同様の変化を示した。このことから、特に本研究で設定した PNES においては、刺激周波数ではなく刺激パターンがより中枢神経系の興奮性に対し強い影響を及ぼしていることが明らかとなった。

【今後の課題】 本研究結果は、PNES の刺激パターンの選択が、疾患の病因に基づいた治療介入の重要な要素のひとつであり、PNES の臨床応用に向けた重要な知見を提供する。中枢神経損傷により運動麻痺を呈した患者の治療戦略として、患肢の CST の興奮性を増大させ、運動麻痺の改善を図ることが提唱されている。本研究より、脳卒中患者や脊髄損傷患者の運動麻痺の改善のためには、連続的な PNES よりも間欠的な PNES が有効である可能性が考えられる。一方、本研究では連続的な PNES が CST の興奮性を減弱させることが明らかとなった。この結果は、ジストニアなどの CST の過剰な興奮性を示す疾患の治療に対しては、連続的な PNES が有用である可能性を示唆している。

【結語】 CST の興奮性は PNES の刺激パターンの違いに依存して変化することを、刺激パターン以外の刺激設定を統制して明らかにした。この変化には、S1 から M1 への経路だけでなく、S1 を介さない視床から M1 への直接的な経路も関与している可能性があることを提唱した。

審査の結果の要旨

本論文の審査では、令和3年8月6日に公開の場での研究発表と質疑応答を行った後に、上記の審査員4名による協議が行われた。論文審査は、本研究科の指針に従い、創造性・新規性、専門領域の関連性とインパクト、論理性、信頼性・妥当性、論文の表現力、倫理的配慮の観点から行われた。以下に、各観点に関する協議内容の要旨を述べる。

末梢神経電気刺激は皮質脊髄路興奮性を変化させることが報告されている。これまで末梢電気刺激のパルス振幅（強度）や刺激パターン（連続的あるいは間欠的）が皮質脊髄路興奮性の変化に強く影響を及ぼすと報告されてきた。しかしながら、先行報告では電気刺激の設定が統制されてこなかったため、両者のどちらの要因に影響されたものなのかは不明であった。また、その作用機序は一次体性感覚野を介して生じると考えられているが、現在もなお多くの不明な点が残されていた。

当博士論文は、末梢神経電気刺激のパターンの違いに着目し、電気生理学的手法を用いて刺激条件を統制した上で実験を試み、新しい知見を得ている。加えて、刺激周波数の違いに関しても追加実験で検討し、実験結果を裏付ける知見を得ていることも評価できる。そして、この皮質脊髄路の興奮性変化の機序は、一次体性感覚野(S1)から一次運動野(M1)への経路だけでなく、S1を介さない視床からM1への直接的な経路も関与している可能性を提唱できている。

専門領域の関連性に関する評価では、実験条件を統制する際に末梢神経電気刺激の刺激条件が臨床応用を想定した設定とされているため、臨床へ容易に転換できること、あるいは様々な疾患への治療的応用が可能であることが高く評価された。

当論文の研究の目的や実験プロトコルの設定は適切であり、実験で得られた知見の解釈について、先行研究を踏まえて適切な考察がなされていた。実験手法は先行研究の手法に則り、結果の信頼性・妥当性も十分であると認められ、再現性も高いと評価された。論文は適切な文章表現が用いられ、論文全体としては丁寧に記載されていた。

倫理面については、茨城県立医療大学倫理委員会の承認を得て行われており、適切な倫理的配慮がなされていた。

当研究では、末梢神経電気刺激の複数の先行研究における刺激条件を可能な限り統制し、健常者を対象として電気生理学的手法を用いて一定の新しい知見が得られている。実験上で統制できない点に関しては追加実験も試み、研究成果の信憑性を高めた。本研究は臨床応用を目指したものであり、現時点で臨床応用の可能性を十分に高めることができたと考える。また今回の研究成果により、末梢神経電気刺激は中枢神経系への効率的なアプローチの可能性を高め、且つ病態に合わせて刺激パターンを使い分けることへのevidenceを提示できたことが評価された。

以上の論文審査結果を総括して、審査員全員の合意のもとに、本論文が博士論文として適切であることを認めた。