8

非侵襲的小脳刺激による
運動失調治療の可能性A Potential Therapeutic Approach for Ataxia with
Non-invasive Cerebellar Stimulation

小金丸 聡子*

Satoko Koganemaru

Key words : 運動失調／神経可塑性／非侵襲的小脳刺激／経頭蓋磁気刺激／経頭蓋直流電流刺激

要旨

運動失調に対する小脳への非侵襲的脳刺激 (NIBS) の治療応用は十分なエビデンスがあるとはいえない。小脳構造・ネットワークの特異性を踏まえると、経頭蓋磁気刺激 (TMS)・経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) の効果は一樣ではない可能性がある。しかしながら、NIBS の効果に関する報告は複数ある。また、自験例では小脳・大脳皮質ペア TMS を施行したところ失調小脳の改善を認めている。小脳やそのネットワークの賦活を目的に、刺激パラメータ、刺激プロトコルを十分に検討すれば、NIBS による運動失調治療は有望であると考えられる。

はじめに—小脳構造・
神経ネットワークと非侵襲的
脳刺激が与え得る影響

非侵襲的脳刺激法は、人工的に神経可塑性を誘導することにより、結果として生物の行動を変容させることができるものである。非侵襲的脳刺激法として、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS)、経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation : tDCS)、経頭蓋静磁場刺激 (transcranial static magnetic stimulation : tSMS) などがある。高頻度反復 TMS (rTMS) および tDCS 陽極刺激は長期増強 (long term potentiation : LTP) 様効果を、低頻度 rTMS および tDCS 陰極刺激、tSMS は長期抑制 (long term depression : LTD) 様効果を誘導できる。現

在、これらの手法は新たな治療法として臨床応用が試みられており、特にこの十数年、TMS や tDCS により脳卒中などの神経疾患患者の機能を回復させるという報告が多数なされている。

一方、小脳への非侵襲的脳刺激法の報告は多数あるが、それらの効果はさまざまである¹⁻⁶⁾。それは、小脳構造の特異性、連結の多様性によるのかもしれない。

まず、小脳は大きく小脳半球外側部・中間部、虫部、片葉小節葉に分かれる。また、小脳皮質、白質、深部核の構造がある。小脳刺激の刺激部位は、基本的に小脳半球外側部の小脳皮質と考えられる (フラットなコイルの場合、刺激深度は頭皮上から 1~2 cm とされており、より深部に位置する虫部や片葉小節葉を刺激することは難しいだろう)。小脳皮質には、興奮・抑制、両者の細胞が混在する。抑制性投射をするプルキンエ細胞、そしてプルキンエ細胞への興奮性投射 (平行線維・登上線維)、その逆にプルキンエ細胞を抑制する星細胞やバスケット細胞、プルキンエ細胞への興奮性投射のもとにな

* 獨協医科大学医学部生理学 (生体情報) 講座
(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880)
E-mail : kogane@dokkyomed.ac.jp
DOI : 10.2490/jjrmc.56.122

る顆粒細胞を抑制するゴルジ細胞などであり、小脳皮質ネットワークを形成し小脳核へ投射する⁷⁾。

例えば、単発の小脳 TMS (円錐状 8 の字コイル) により、プルキンエ細胞を興奮させ、歯状核、視床を介して一次運動野 (M1) の興奮性を低下させることは知られている⁸⁾ (これを小脳抑制 [cerebellar brain inhibition : CBI] といい、小脳機能を反映するとされる)。一方で、小脳への rTMS の効果は一樣ではない。低頻度 rTMS や LTD を誘導する持続性シタバースト刺激 (cTBS) による小脳刺激は M1 の興奮性を促進する方向に働くとする報告と、抑制する方向に働くとする報告があり、小脳 rTMS がプルキンエ細胞を介して大脳皮質に与える影響は一概にいえ^{1, 2, 4, 6)}。

さらに、登上線維の入力が平行線維からのプルキンエ細胞への入力と同期すると平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス伝達に LTD が起こることが知られている⁹⁾ (この場合、プルキンエ細胞が抑制され、歯状核から M1 を含む大脳皮質への興奮性入力が促進されと考えられる)。一方、平行線維だけが持続的に活性化される状態が続くときには LTP が誘導される¹⁰⁾ (この場合、プルキンエ細胞が活性化され、歯状核から M1 を含む大脳皮質への抑制性入力が促進されと考えられる)。rTMS により登上線維と平行線維の入力が同期し LTD が誘導された場合、あるいは平行線維のみ活性化された場合、それぞれ逆の効果を生じるため、「高頻度 rTMS-LTP 誘導、低頻度 rTMS-LTD 誘導」という通常の図式にあてはまらず、生じる現象は複雑と考えられる。

また、より大きなスケールで小脳のネットワークをみると、小脳にはさまざまな脳領域からの入力、およびそれらの領域への出力がある。大脳皮質からの入力は、橋核を介して中小脳脚を通り対側小脳半球に送られ、苔状線維を通じて顆粒細胞、プルキンエ細胞へと入力される (一部視床の前に赤

核小細胞部を経由するものもある)。一方、出力は、プルキンエ細胞より歯状核、視床、大脳皮質へと出力される。脳幹、脊髄へのネットワークをみると、入力はおリーブ小脳路や後脊髄小脳路、前庭小脳路があるが、小脳半球へ入力するものとして重要なものは、登上線維をプルキンエ細胞に投射する下オリーブ核を介するオリーブ小脳路である。小脳刺激により、このような他領域間ネットワークへの影響も検討する必要がある。

以上のように、小脳への非侵襲的脳刺激の効果は一概にはいえないと思われる。しかしながら、小脳刺激による運動失調の治療応用についての報告は複数あり、次項でそれらについて述べたい。

非侵襲的脳刺激の治療応用

小脳刺激による運動失調の治療的効果についての報告数は rTMS, tDCS 合わせてもそれほど多くない。特に、十分な数での二重盲検無作為化対照試験による患者研究は非常に少ない (表 1¹¹⁾ を参照)。ある程度以上の患者数を対象とした報告を中心に詳述したい。

1. 小脳運動失調への rTMS

1) 円形コイルによる 1 Hz 未満の小脳 rTMS

1999 年に Shimizu ら¹²⁾によって、対照群を設定しないオープンラベル試験として脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration : SCD) 患者 4 人に対する円形コイルを用いた TMS による小脳反復刺激の効果が報告された。介入後、10 m 歩行時間、歩数の改善、タンデム歩行の歩数の増加、重心動揺の軌跡長の改善が認められた。

次に同じグループで、2002 年 Shiga ら¹³⁾による、円形コイルを用いた小脳への rTMS の報告がなされた。これは 74 人 (本刺激 39 人、シャム刺激 35 人) の SCD (小脳型、OPCA 型を含む) の患者を用いた、小脳刺激の運動失調への治療応用の報告

表 1 運動失調に対する非侵襲的脳刺激の効果についての報告 (文献 11~13, 16~20 より)

TMS

著者	年	患者数 (人)	疾患名	介入方法	刺激部位	評価時期	副作用	試験タイプ	結果	文献
1 Shimizu ら	1999	4	SCD (2 SCA6, 1 SCA1, 1 SCA7)	円形コイルによる TMS, 21 セッション (21 日間)	小脳 (中心部, 左右)	介入前, 介入中, 介入後	なし	オープン ラベル試験	10 m 歩行, タンデム歩行, 起立能力の改善	11
2 Shiga ら	2002	74 (本刺激 39, シャム刺激 35)	SCD (小脳型, OPCA 型)	(同上)	(同上)	介入前, 介入後	なし	二重盲検 無作為比較対照試験	10 m 歩行, タンデム歩行, 重心動揺の改善	12
3 Kim ら	2014	32 (本刺激 22, シャム刺激 10)	後大脳動脈領域の脳梗塞/出血, 急性期	8 の字コイルによる cTBS, 5 セッション	失調側と同側の小脳半球	介入前, 介入後, 1 カ月後	なし	対照試験 (対照群との比較なし)	10 m 歩行 (1 カ月後のみ), BBS の改善 (※対照群も同様に改善)	13
4 Bonni ら	2014	6	後大脳動脈領域の脳梗塞/出血, 慢性期	8 の字コイルによる iTBS, 10 セッション (2 週間)	失調側と同側の小脳半球	介入前, 介入後	なし	オープン ラベル試験	修正 ICARS (特に, 姿勢・歩行項目) の改善	16
5 Koganemaru ら	2018	3	SCD (1 SCA6, 1 SCA3, 1 痙性対麻痺)	2 台の 8 の字コイルによる PAS, 1 セッション, 6 セッション (2 週間)	小脳半球と対側運動前野 (左右各々のペアで行)	介入前, 介入後	なし	比較対照試験, 長期介入はオープン ラベル試験	短期介入で 10 m 歩行, CBI 改善, 長期介入で 10 m 歩行, PPT, ICARS, SARA, CBI 改善	未発表

tDCS

著者	年	患者数 (人)	疾患名	介入方法	刺激部位	評価時期	副作用	試験タイプ	結果	文献
1 Grimaldi ら	2013	9	小脳性運動失調 (1 免疫性, 1 傍運動性, 4 遺伝性, 3 特発性)	陽極刺激, 4×5 cm, 1 mA, 20 分間, 1 セッション	右小脳半球, 虫部	介入前, 介入直後	記載なし	短盲検比較対照試験	重心動揺および上肢巧緻性に変化なし	17
2 Benussi ら	2015	19	小脳性運動失調 (5 SCA2 ; 1 SCA14 ; 2 SCA38 ; 1 フリードライビ失調 ; 1 視運動性失調合併 ; 6 MSA-C ; 1 脆弱 X 随伴失調症候群 ; 2 特発性)	陽極刺激, 7×5 cm, 2 mA, 20 分間, 1 セッション	小脳全体	介入前, 介入直後	記載なし	二重盲検比較対照クロスオーバー試験	SARA, ICARS, 9HPT, 8 m 歩行の改善	18
3 Benussi ら	2017	20 (本刺激 12, シャム刺激 8)	小脳性運動失調 (5 SCA2 ; 1 SCA14 ; 2 SCA38 ; 1 フリードライビ失調 ; 1 視運動性失調合併 ; 4 MSA-C ; 1 脆弱 X 随伴失調症候群 ; 5 特発性)	陽極刺激, 7×5 cm, 2 mA, 20 分間, 1 セッション (2 週間)	小脳全体	介入前, 介入後, 1 カ月後, 3 カ月後	なし	二重盲検比較対照試験	SARA, ICARS, 9HPT (非利き手のみ), 8 m 歩行, CBI が 3 カ月後まで改善	19
4 Benussi ら	2018	21	小脳性運動失調 (7 SCA2 ; 1 SCA14 ; 1 SCA38 ; 1 フリードライビ失調 ; 1 視運動性失調合併 ; 6 MSA-C ; 4 特発性)	陽極刺激 (小脳) 7×5 cm, 陰極刺激 (脊髄) 8×6 cm, 2 mA, 20 分間, 10 セッション (2 週間)	小脳全体, 脊髄 (Th11 より 2 cm 下)	介入前, 介入後, 1 カ月後, 3 カ月後	なし	二重盲検比較対照クロスオーバー試験	SARA, ICARS, 9HPT (非利き手のみ), 8 m 歩行, CBI が 3 カ月後まで改善	20

の中では最も規模の大きい二重盲検無作為化対照試験 (randomized controlled trial: RCT) である¹³⁾。刺激方法としては、径 14 cm の円形コイルを用い、後頭隆起を中心とした部位、その 4 cm 右、および 4 cm 左の 3 カ所の部位をそれぞれ約 6 秒 (約 0.67 Hz) の間隔で、コイル電流が時計回り方向で 5 回、反時計回り方向で 5 回の計 10 回、3 部位合わせて計 30 回刺激した。刺激強度は刺激装置の最大強度 100% であり、静止時運動閾値 (resting motor threshold: rMT) が平均 39.4 ($\pm$ SD 3.8) %より rMT の約 2.5 倍の刺激強度であった。これを 1 日 1 回、連続 21 日間 (3 週間) 施行、シャム刺激はコイルを垂直にして同部位に同じパラメータで行われた。その結果、シャム刺激群と比較して、本刺激群は 10 m 歩行時間・歩数、タンデム歩行可能歩数、起立能力などに有意に高い改善度を示した。特に、10 m 歩行時間は約 4 秒の短縮 (14.37 $\rightarrow$ 9.90 秒)、タンデム歩行可能歩数は約 7 歩の増加 (1.24 $\rightarrow$ 7.92 歩) と著明な改善を示した。また、小脳型の患者でより効果的であった。

しかしながら、その後本邦でさらに大規模な多施設共同研究による二重盲検 RCT を行ったところ、シャム群と比較して有意な差はなかったとのことであった。この多施設共同研究の結果は、いまだ論文化されておらず、一部の関係者のみが知っている。早急な論文化が待たれるところである。

2) 8 の字コイルによる低頻度 (1 Hz)

小脳 rTMS

次に被験者数の多い報告としては、2014 年の Kim ら¹⁴⁾による、急性期の後大脳動脈領域の脳卒中で運動失調患者 32 人 (本刺激 22 人、シャム刺激 10 人) を対象としたものである。患者は脳卒中急性期であり、発症後平均経過日数は 15 日前後であった。病変としては、小脳、橋、延髄があり、本刺激群は橋病変が最も多い (小脳 5 人、橋 9 人、延髄 6 人)。小脳には病変がない失調患者が含ま

れていることが、前述した SCD 患者と異なるところである。刺激方法としては、径 7.5 cm の 8 の字コイルを用い、刺激部位は後頭隆起から 2 cm 下で 2 cm 側方 (失調側)、持ち手を上にして誘導電流が下向きに流れるように設置、強度は 100% rMT で、1 Hz、15 分間 (計 900 回)、1 日 1 セッション、連続 5 日間行った。結果として、本刺激群およびシャム刺激群ともに、10 m 歩行時間・歩数、Berg Balance Scale (BBS) は刺激直後から 1 カ月後にわたって改善した。しかし、二重盲検 RCT でありながら、本刺激群とシャム群の比較はなく、あくまで予備実験として施行したとのことであった。急性期であるため、時間経過とともに両群とも症状は改善しており、10 m 歩行時間は、介入前は両群とも 45 秒～約 1 分ときわめて遅いが、1 カ月後は 27 秒前後に短縮した。ただし、1 カ月後には 6 人 (本刺激群 2 人、シャム群 4 人) がドロップアウトしており、本刺激とシャム刺激の比較はさらに難しくなっている。統計学的解析がなされていないため結論はできないが、本報告での結果では本刺激群がシャム群より改善が大きい項目はみられないように思われる。脳血管障害による病変側 (失調側と同側) の小脳半球の抑制刺激 (低頻度 rTMS) が運動失調治療効果をもつのかは明らかではない。

低頻度小脳 rTMS に関しては症例報告も多いが、その中で興味深いのは 2015 年の Cury ら¹⁵⁾によるものである。慢性期片側小脳梗塞患者 1 例において、深部刺激が可能となる円錐形 (butterfly 形) コイル使用によるナビゲーション下での健側小脳歯状核への低頻度 rTMS (1 Hz、計 1,500 回、強度 90% rMT) を施行した。2 重盲検化クロスオーバー試験として本刺激、シャム刺激それぞれのセッションを各 1 回行い、結果を比較したところ、本刺激でのみ運動失調評価尺度 (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: SARA) の改善 (介入前 25.5/40 $\rightarrow$ 介入後 17/40) を認めた。ビデオも公

開されており、効果が確認できる (supplementary data)¹⁵⁾。本機序としては、小脳-視床-皮質経路により対側 M1 (小脳病変と同側の M1) の活動が低下し、小脳病変と対側の M1 が活性化することで、失調症状の軽減につながったと考察されている。

3) 8 の字コイルによる小脳 iTBS

2014 年 Bonni ら¹⁶⁾が、シャム刺激を行っていないオープンラベル試験として、慢性期脳卒中患者 (小脳動脈もしくは椎骨動脈領域の病変) に対し、理学療法併用下で病変側小脳半球に間欠性シタバースト刺激 (iTBS: LTP を誘導するとされる) を行ったものがある。刺激後、修正国際協調運動評価尺度 (International Cooperative Ataxia Rating Scale: ICARS) の姿勢項目に有意な改善を認めるとともに、CBI が減弱し、対側 M1 の興奮促進性 (intracortical facilitation: ICF) が増大した。考察では、小脳 iTBS が小脳-視床-皮質経路により対側 M1 を活性化させることで、失調症状の改善を認めたのではないかとのことだった。ただし、シャム刺激群がないため、本効果は理学療法によるものかもしれず、iTBS による治療効果との結論はできない。

2. 小脳運動失調への tDCS

1) 小脳への陽極刺激

2013 年 Grimaldi ら¹⁷⁾が小脳性運動失調を示す患者 9 人 (遺伝性、免疫性、傍腫瘍性病変など) に対し、小脳陽極刺激 (1 mA, 20 分間, 4×5 cm のスポンジ電極, 部位: 右小脳半球および小脳虫部, リファレンス電極 (ref): 対側眼窩上部) を行った。単盲検対照試験としてシャム刺激も行われ、各 1 セッションずつ施行された。その結果、シャム刺激に比較し、右小脳半球刺激では右上肢伸張反射における長潜時成分の振幅低下を認めるも、右上肢の失調に有意な改善はなく、小脳虫部刺激後でも姿勢調節に有意な改善はなかった。

2015 年 Benussi ら¹⁸⁾は 19 人の SCD 患者 (フリードライヒ失調症を含む) において、二重盲検無作為化対照試験にて、小脳陽極刺激 (2 mA, 20 分間, 7×5 cm のスポンジ電極, 部位: 小脳全体 [後頭隆起より 2 cm 下を中心として横向きに設置], ref: 右三角筋上), 1 セッションにて失調症状および、歩行・手指巧緻機能 (SARA, ICARS, 8 m 歩行時間, 9 ホールペグテスト [9HPT]) の改善を認めたことを報告した。

その後 2017 年 Benussi らは 20 人の SCD 患者で二重盲検無作為化対照試験にて、反復小脳 tDCS の長期効果を確認した (本刺激群 12 人, シャム刺激群 8 人)¹⁹⁾。前述した刺激方法で小脳 tDCS を 5 日/週×2 週間, 計 10 セッション施行したところ, 介入前後, 1 カ月後, 3 カ月後で, SARA, ICARS, 8 m 歩行時間, 9HPT がシャム群に比較し有意に改善したことを報告した。また, この報告では CBI も測定されており, シャム群に比較し有意な低下が報告された。CBI が小脳機能 (プルキンエ細胞の機能) を反映しているとすれば, 本介入が小脳の神経ネットワークに影響し小脳機能を改善したといえるかもしれない。

2) 小脳への陽極刺激と脊髄への陰極刺激の組み合わせ

2018 年, Benussi ら同グループが小脳陽極刺激と脊髄陰極刺激を組み合わせた反復 tDCS による長期効果を報告した²⁰⁾。小脳刺激だけでなく脊髄刺激を追加したのは, SCD 患者における合併症である脊髄病変へもアプローチする目的とのことであった (すでに脊髄 tDCS [第 9~11 胸椎 [Th9~11] レベル, ref: 右肩] は健常者において, 陽極刺激で M1 下肢領域の興奮性低下, 陰極刺激で M1 下肢領域の興奮性促進, 皮質内抑制の低下が報告されている^{21, 22)})。対象は同様に 20 人の SCD 患者であり, 二重盲検無作為化クロスオーバー対照試験として施行された。小脳陽極刺激は前回¹⁹⁾と

同様だが、脊髄刺激として陰極 (8×6 cm のスポンジ電極) が Th11 レベルより 2 cm 下に設置された。クロスオーバー期間は 3 カ月で、本刺激・シャム刺激 3 カ月後の評価施行後に 3 カ月の washout の期間が設けられた。前回と同様、介入前後、1 カ月後、3 カ月後で SARA, ICARS, 8m 歩行時間, 9HPT がシャム群に比較し有意に改善した。また、CBI もシャム刺激後に比較し有意に低下 (改善) した。本報告は Neurology に掲載され、Class II のエビデンスレベルと認定されている。

3. まとめ—運動失調に対する

rTMS, tDCS の効果について

以上より、rTMS, tDCS による運動失調治療については、基本的に好ましい結果が多いが、詳細にみると、rTMS における効果については結論を出すのは難しいかもしれない。一方、tDCS の効果については、Benussi ら 1 グループのみの報告であるが、有望であるように思われる。また、小脳機能の指標として CBI を測定していることも、効果の神経基盤を明らかにするうえで有用である。CBI が改善することで、小脳刺激が小脳機能に直接的に影響をもたらしたことが示される。M1 の興奮性だけでなく、間接的であっても小脳機能を反映する指標を測定しておくことは重要であると思われる。

また、小脳ネットワークを対象にした刺激がより効果的であるかもしれない。特に、2018 年の Benussi ら²⁰⁾の報告では、小脳・脊髄両方に同時にアプローチすることで小脳脊髄ネットワーク、さらには間接的に小脳・大脳皮質ネットワーク (M1 の興奮性を促通) を変化させた可能性がある。さらに、当報告では対照群を設定し、統計学的に明らかな効果が出たため、高いエビデンスレベルが認定されている。また、症例報告レベルであるが、SCD 患者 2 人に対する片側小脳半球への陽極刺激およびその直後の対側 M1 に対する陽極刺激 (各

1 mA, 20 分間、両部位とも 4×5 cm のスポンジ電極) の組み合わせも、シャム刺激に比較し上肢の姿勢時振戦、および企図振戦を有意に改善した²³⁾。

今後は小脳にかかわるネットワークを対象とした非侵襲的脳 (脊髄) 刺激について検討していくことがさらなる治療効果につながる可能性がある。

TMS を用いた小脳性連合性対刺激 (paired associative stimulation : PAS) の可能性

小脳の複雑なネットワークを考えると、前述したように小脳ネットワークを対象とした脳刺激法が、単なる小脳刺激より効果的な可能性がある。筆者らは、小脳-大脳皮質ネットワークに注目し、このネットワークを介して小脳皮質細胞に可塑的变化を誘導し、運動失調症状が改善するかを SCD 患者に対して、予備的に検討したので簡単に述べたい。

筆者らが検討したのは、連合性対刺激法 (paired associative stimulation : PAS) という手法である。動物実験により、シナプス前ニューロンからの入力とシナプス後ニューロンの脱分極のタイミングにより、入力特異的に当該シナプス結合の強度に対して可塑的变化が誘導されることが報告されており、活動電位タイミング依存型シナプス可塑性 (spike timing-dependent plasticity : STDP) といわれる²⁴⁾。例えば、シナプス前ニューロンからの入力が入力後ニューロンの脱分極と同時に、もしくはある一定時間前に起こった場合にシナプス結合が増強する (連合性 LTP)。TMS を用いた PAS により、ヒトでも STDP 様の可塑性が誘導できることが報告されている^{25, 26)}。そこで、筆者らは大脳皮質 (運動前野) から小脳半球への入力経路を介した小脳性 PAS を行い、小脳に対し連合性 LTP を誘導し、SCD 患者 3 人において運動失調症状が改善するか検討した。小脳性 PAS として、2 台の TMS を用いて対側運動前野を 90% MT の強度で

刺激し、20 ミリ秒後に片側小脳半球を約 130% MT の強度で対刺激を行い、これを 6 秒に 1 回、計 120 回繰り返した (図 1)。また、左右を入れ替え、同様に行った。その結果、3 人ともに介入直後に CBI が低下、3 人中 2 人の患者で 10 m 歩行時間の短縮、歩数の増加を認めた。シャム刺激後ではこのような変化はなかった²⁷⁾。また、長期的に小脳性 PAS を反復施行したところ (3 回/週×2 週間、計 6 セッション)、CBI の低下、ICARS、SARA の改善、10 m 歩行時間の短縮、歩数の増加、Purdue Pegboard Test (PPT) における上肢機能の改善を認め、1 週間後も持続した (図 2)。

小脳性 PAS は SCD の長期的な小脳機能改善に

図 1 小脳性 PAS の概略

有用である可能性があり、今後は症例数を増やして検討する予定である。

おわりに

以上、非侵襲的脳刺激による運動失調の治療応用について既報告、および自験例について述べた。

非侵襲的脳刺激の限界として、効果そのものにバラつき (variability) が大きいことがある。そのため、できるだけ一様な効果をもたらす刺激法および、より効果の高い患者群の特徴を予備的に検討しておく必要がある。その予備的プロセスを丁寧にすることが重要である。特に、小脳ネットワークの多様性を考慮すると、ネットワークをターゲットにした刺激法が効果のバラつきを抑えられるのではないと思われる。そのうえで、非侵襲的小脳刺激による運動失調症状の治療可能性は十分にあり、今後も検討していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, Torriero S, Lo Gerfo E, Mir P, Oliveri M, Caltagirone C : Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. Clin Neurophysiol 2008 ; **119** : 2559-2569
- 2) Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Landgrebe M, Binder H, Sand P, Hajak G : Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS). Neurophysiologie Clinique 2008 ; **38** : 289-295

図 2 小脳性 PAS の長期介入による運動機能の改善

a : 10 m 歩行速度, b : Purdue Pegboard Test 右手, c : Purdue Pegboard Test 左手。

- 3) Morellini N, Grehl S, Tang A, Rodger J, Mariani J, Lohof AM, Sherrard RM : What does low-intensity rTMS do to the cerebellum? *Cerebellum* 2015 ; **14** : 23-26
- 4) Oliveri M, Koch G, Torriero S, Caltagirone C : Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans. *Neurosci Lett* 2005 ; **376** : 188-193
- 5) Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales JM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavets P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U : Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *Cerebellum* 2014 ; **13** : 121-138
- 6) Fierro B, Giglia G, Palermo A, Pecoraro C, Scalia S, Brighina F : Modulatory effects of 1 Hz rTMS over the cerebellum on motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 2007 ; **176** : 440-447
- 7) Ito M : *The Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York, 1984
- 8) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I : Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995 ; **37** : 703-713
- 9) Ito M, Sakurai M, Tongroach P : Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 1982 ; **324** : 113-134
- 10) Jörntell H, Hansel C : Synaptic memories upside down : bidirectional plasticity at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Neuron* 2006 ; **52** : 227-238
- 11) França C, de Andrade DC, Teixeira MJ, Galhardoni R, Silva V, Barbosa ER, Cury RG : Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders : A systematic review. *Brain Stimul* 2018 ; **11** : 249-260
- 12) Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, Nakashima I, Furukawa K, Aoki M, Kato H, Yamazaki T, Itoyama Y : Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med* 1999 ; **189** : 203-211
- 13) Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa KI, Jin K, Yamazaki T : Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; **72** : 124-126
- 14) Kim WS, Jung SH, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik NJ : Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke : A pilot study. *J Rehabil Med* 2014 ; **46** : 418-423
- 15) Cury RG, Teixeira MJ, Galhardoni R, Barboza VR, Alho E, Seixas CM, Lepski G, Ciampi de Andrade D : Neuronavigation-guided transcranial magnetic stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia : A sham-controlled, double-blind n = 1 study. *Parkinsonism Relat Disord* 2015 ; **21** : 999-1001
- 16) Bonni S, Ponzo V, Caltagirone C, Koch G : Cerebellar theta burst stimulation in stroke patients with ataxia. *Funct Neurol* 2014 ; **29** : 41-45
- 17) Grimaldi G, Manto M : Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) decreases the amplitudes of long-latency stretch reflexes in cerebellar ataxia. *Ann Biomed Eng* 2013 ; **41** : 2437-2447
- 18) Benussi A, Koch G, Cotelli M, Padovani A, Borroni B : Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia : A double-blind, randomized, sham-controlled study. *Mov Disord* 2015 ; **30** : 1701-1705
- 19) Benussi A, Dell'Era V, Cotelli MS, Turla M, Casali C, Padovani A, Borroni B : Long term clinical and neurophysiological effects of cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with neurodegenerative ataxia. *Brain Stimul* 2017 ; **10** : 242-250
- 20) Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, Bonetta E, Grasso R, Manenti R, Cotelli M, Padovani A, Borroni B : Cerebello-spinal tDCS in ataxia : A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. *Neurology* 2018 ; **91** : e1090-e1101
- 21) Bocci T, Barloscio D, Vergari M, Di Rollo A, Rossi S, Priori A, Sartucci F : Spinal direct current stimulation modulates short intracortical inhibition. *Neuro-modulation* 2015 ; **18** : 686-693
- 22) Bocci T, Marceglia S, Vergari M, Cognetto V, Cogiamanian F, Sartucci F, Priori A : Transcutaneous spinal direct current stimulation modulates human corticospinal system excitability. *J Neurophysiol* 2015 ; **114** : 440-446
- 23) Grimaldi G, Oulad Ben Taib N, Manto M, Bodranghien F : Marked reduction of cerebellar deficits in upper limbs following transcranial cerebello-cerebral DC stimulation : tremor reduction and reprogramming of the timing of antagonist commands. *Front Syst Neurosci* 2014 ; **8** : 9
- 24) Bi GQ, Poo MM : Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons : dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 1998 ; **18** : 10464-10472
- 25) Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K : Human motor associative plasticity induced by paired bihemispheric stimulation. *J Physiol* 2009 ; **587** : 4629-4644
- 26) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J : Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000 ; **123** : 572-584
- 27) 飛澤悠伊, 小金丸聡子, 仁宮慎一郎, 井口大暢, 西村宗一郎, 美馬達哉, 池田 聡, 生駒一憲 : 脊髄小脳変性症における小脳性連合性対刺激法による小脳機能の増強と運動機能の変化. *Jpn J Rehabil Med* 2018 ; **55** : S334