

第 1 回 磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

テーマ：「パルス磁気刺激法の安全性の検討」

期日：平成 2 年 10 月 26 日

場所：日本都市センター

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

目 次

開 会 の あ い さ つ

京都大学・医・神経内科 木村 淳 1

機 器 ・ 刺 激 法 の 安 全 性 の 検 討

九州大学・工・電子工学科 上野 照剛 3

動 物 で の 安 全 性 の 検 討

奈良医大・神経内科 眞野 行生 9

臨 床 応 用 で の 安 全 性 の 検 討

日本大学・医・整形外科 町田 正文 13

安 全 性 に つ い て の 文 献 の ま と め

産業医科大学・神経内科 辻 貞俊 16

質 疑 応 答

司会 木村 淳
眞野 行生 25

開会のあいさつ

京都大学・医・神経内科 木村 淳

早速ですが、研究会を始めたいと思います。その前に、この研究会がどうして今日、第1回が行われることになったかということを、簡単に説明したいと思います。

皆さんご存じのように、磁気刺激というのは、ヨーロッパ、特にイギリスで始まりまして、むこうではもう検査法としてルーチンに使われている。米国ではその影響を受けて、末梢の刺激はしてもいいけれども中枢の刺激をしてはいけないという立場で使っていますから、磁気刺激の機械を売ってもいいわけです。だからみんな、末梢を刺激しますといって買って、例えば顔面神経は末梢だから顔面神経を刺激していたら、間違ってcortexを刺激しましたというようなことで、dataが集まっているわけです。

ところが日本は、それ以上に難しくて、厚生省が、やってはいけないと言っているわけではないのですが、認めていないということがあります。それが、去年の脳波筋電図学会で、ハーバード大の松宮先生が来て特別講演をなさったときに、僕が司会をさせていただいたのですが、彼は動物実験をしていて、やはりムチャクチャにやると安全ではないのではないかなというような意見があって……。私はずっとアメリカでやっていて、こんな安全なものはないと思っていたし、ちょうどNIHのマーク・ハレット先生が来ていて、マーク・ハレット先生は、こんなものは全然安全だというアメリカの意見で……。

そんなことから、やはり日本でも、個人個人、各研究室で隠れたような格好でやるよりも、もっとopenにみんな集まってやったほうがいいのではないかなということで、その研究会をやりましょうという話が挙がりました。それで、第1回の世話人数名、それから顧問数名で、第1回の世話人会を4月にやって、その後……最終的な目的は厚生省へ行って許可してもらうことにあるのですが、その前に、その研究会というものを聞いて……。一体どれぐらいの人がそういうことに興味を持っているのかということも知りたいし、実際本当に安全なのかというようなことも知りたいということで、第1回のテーマとして「安全性を検討」ということで、脳波筋電図学会の理事会に諮りまして……この会そのものは脳

波筋電図学会の一部ではないのです。協賛を受けているわけではないのですが、同時にやってもよろしいという許可を佐藤会長からいただいて……。ちょっとおカネを皆さんからいただいたりというのはそういうことで、これは脳波筋電図学会の一部ではないのです。もう少しうまくいけば、脳波筋電図学会から正式のback upをもらえば、それだけまた一つ強くなるだろうという考えもあるのですが、徐々にやっていきたいと思います。そういうふうなbackgroundです……。

皆さん、この趣旨書はごらんになったと思うのですが、それがこの研究会の趣意というわけであります。今のところは、毎年、1年に1回ずつやりたい、できれば脳波筋電図学会——今日のような形式でやりたいと思っておりますので、よろしくお願いします。私はあちらで磁気刺激をやっていたものですから、代表世話人に担ぎ上げられたのですが、実際は奈良医大の眞野先生のところに事務局がありまして、そちらでほとんどの仕事をしていただいています。それから、磁気刺激の器械ということで、その器械屋のback upということになると非常に難しいので、エーザイさんをお願いして sponsorになっていただいて、これをbackupしていただくと。そういうことですので、皆さん、よろしくお願いいたします。

機器・刺激法の安全性の検討

九州大学・工・電子工学科 上野 照剛

この発表の機会を与えていただきました木村先生、眞野先生、どうもありがとうございます。
ました。

私は神経の磁気刺激の研究を大体15年ほどやっております、昔はカエルの神経筋標本を使ったりロブスターのgiant axonを使ったりして、かなり basicなところをやってきたわけでございます。1985年、Dr. パーカーが人体実験を初めて発表したのですが、私どもはその前からいろいろやっております、いろいろな方法を考案してきたわけでございます。ただし、脳の磁気刺激の人体実験に関します国内での論文発表では、3年前(1987年)、東京でbiomagnetismの国際学会がございまして、そのときに、本日座長をしていらっしゃいます眞野先生に非常にいい演題を出していただきまして、それが国際的 level での脳の磁気刺激の、国内で初めての論文ではなかったかと記憶しております。

それでは、本日、「機器刺激法の安全性の検討」という非常に難しいtitle をいただいたわけですが、果たして私がどの程度、この安全性の立場からお話ができるかわかりませんが、slide を使いながらお話ししたいと思います。よろしく願いいたします。

まず装置からはじまって、順々に人間の頭まで話がいくわけですが、これが電子回路でございます。磁気刺激の原理は、ここで数百Vから1000V orderの高い電圧をつくりまして、capacitor bankとありますが condenserに電気を蓄えて、それを瞬間的に放電するわけです。その放電でコイルに大電流を流しパルス磁場を発生します。ここに、私共の八の字coilを置いております。1個のcoilとか、八の字とか、いろいろなcoilがありますが、等価回路で表現しますと、これはL負荷になっているのです。回路的には原理はかんたんなのですが、いざ回路をつくるとなると、我々電子工学屋から見てもかなり難しい電源装置になっているわけです。このcoilに大電流を流しまして磁場をつくって、その瞬間的に変わる磁場で頭の中に渦電流をつくり、脳を刺激したり、いろいろなところを刺激するというわけでございます。

そこで、安全性の検討ということで、左のほうから順々に、どういう問題点があるかを整理してみることにしましょう。

まずstimulatorでございますが、高い電圧をつくるわけですから、その電源の問題があります。capacitor bankの condenserの特性とか、それに、大電圧、大電流を瞬間的に放電するわけですが、その switchingの問題がございます。普通、サイリスタースイッチをしますが、そういう switchingの問題、それに、それをどういうふうにしてすぐに充電するかといった問題もあります。それと、いろいろ、ときどき電源回路や制御回路が故障するわけですが、そういった問題がございます。あとはcoil自身の問題です。

次に、実際、coilから生体にenergyを供給して刺激するわけですが、その刺激の方法として、single pulseを使うとか、将来的には train pulseを使うことが考えられます。先程のtopicsでもチラッと問題がありましたが、繰り返して1秒間に何個か、何十個かとか、そういう train pulseで刺激する方法。いろいろな問題があるわけでございます。

次に、人体の立場からいいますと、頭の中とか体の中にどのぐらいの電流が流れるか。その電流がどういう作用をするか。それで神経の興奮が起こるわけですが、そのほかどういった問題があるか。例えば train pulseをした場合は、kindling効果とか、いろいろな可能性があるわけで、最終的には、例えば組織がirreversibleなchangeになるとか、いろいろな問題を検討する必要があるかと思います。

それでは、まず最初のほうで、電源でございます。高電圧が発生する回路があるのですが、それから condenserに蓄えまして、この場合、サイリスターswitchで triggerをかけて、瞬間的にボンッと放電するわけです。これはcoilでございます。これは、 $T=0$ で放電しますと、coilに電流が流れますが、その電流波形は一般的に、こういうふうに立ち上がりまして、こうなって、こういうふうに尾を引く格好になります。ここでは、例えばサイリスターを置いていますと、diode みたいになりまして、逆向きの電流は流れないから、ここで止まるのです。普通は、これがなかったら、ringing といって、ぐるーっと振動波形でいくわけでございます。抵抗が非常に小さかったら、永久にずうっと ringing波形なわけです。実際、この抵抗というのは、抵抗をつけるのではなくて、このサイリスターの diode 特性の順方向の抵抗分と、coil自身の抵抗を合わせたのを、 R ということで、しているわけです。こういったLRCの回路で $T=0$ で condenserのchargeを放電いたしますと、一般的にこういう波形になります。これによってLの中に磁束が発生しまして、その磁束の変化が最終的に生体内で渦電流となって流れるわけです。最終的にはこの流れの波

形を微分した格好になります。この波形を微分しますと、こういう波形になる。これで実際刺激するわけでございます。

それで、一旦終わりますと、また condenserに電気を蓄えて、刺激したいところにこれを、 $T = 0$ switchをonにして放電する。これを繰り返すわけでございます。だから、いろいろ何回でも、何十回、何百回、何千回と繰り返しますと、いろいろなところにガタがくるわけでございます。

そこで、まずcoil自身の問題を力の観点から考察してみることにいたしました。

一般に電磁力を働く。これは電磁気の教科書の最初に出てくる絵でございしますが、電線が2本ありまして、 I_1 、 I_2 という電流が流れています。ここに力が働きます。同じ方向の電流が流れていますと、この2本の線の間に引っ張る力が働きます。この力は

$$F = \frac{\mu_0}{2\pi} \frac{I_1 I_2}{d}$$

こういう関係になっておりまして、1 m当たりこれだけのnewtonという力が働きます。ちなみに、電流をおのおの1 A流しまして、この距離を1 m離します。1 m離しますと、 μ_0 は真空時の透磁率でございしますが、 $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ こうなりまして、最終的にこの働く力というのは 2×10^{-7} newton。1 mあたりに 2×10^{-7} newtonの力が働きます。ちなみにこれは、電気工学といいますか、電磁気学の電流を定義する式になっているわけです。電流の1 Aの定義というのは、逆にこれで定義しているのです。1 m離れたところに無限に長い線がありまして、それに働く力が 2×10^{-7} newtonになったときを1 Aと定義しましょうと。電流の定義になっていますが、実際、力と電流はこういう関係になっているわけです。

それで、逆向きに流れますと、お互いにはねのける力になります。

このことを使いまして、coil自身にどれだけの力が働くかというのを計算してみしましょう。数回巻いたcoilのリングの一部を拡大して考えました。コイルに例えば1000 A流します。おのおの導線に1000 Aずつ流れます。Coilというのは大体、5 ターンとか10ターンとか巻いていますが、おのおのcoilに働く力を計算してみますと、ここでは同じ向きに電流が流れますから、お互いに引っ張る力が働きます。例えば導線間の距離が2 mmで、1000 Aの電流が流れているとします。この引っ張る力を計算しますと、1 mあたり100 newton になります。Coilの1 cmの長さあたりに働く力を計算しますと、1 newton/10 mmになります。これはどのぐらいの力かといいますと、100 gのリングを1個、この地球上で持ち上げる力。

だから、例えば1000Aの電流が流れますと、この線と線の間で瞬時的に皆さんがリングをポッと持ち上げるぐらいの力が働くわけでございます。

我々はこういう八の字coilをつくっておまして、これには大体どのぐらいの力が働くかというわけでございますが、

まずおのおの八の字1個を考えますと、1個全体——例えば5ターン巻いているとします。それで、ここに5000Aあります。すると、おのおのcoilには、これは逆向きでございいますから、お互いにはねのける力が働きます。

ちなみに、非常に高いenergyを使う装置で非常に強い磁場を瞬時的につくる場合、そのcoilを破壊してしまう実験があります。瞬時的に強い磁場をつくって、そのcoil自身を破壊するわけです。破壊する場合、そのcoilは瞬時的にバツと全部飛び散ってしまいます。それだけ強い力が働きます。

例えば、1000A×5で5000A、この距離を5cmといたしましょう。そうしますと、ここに働く力というのは100newton/mですから、1cm当たり1newton/m。これはリング1個を持ち上げる力です。

次に、例えば八の字のここの部分——交点のところ——には、これは同方向ですから、お互いに押し合う力です。ここのところを計算してみますと、1000newton/mになります。10mm当たり10newton/mですから、リング10個といいますと、小さいスイカを1個持ち上げるぐらいの力が、ちょうどここのところに働くわけです。

それから、これを例えば何千回、何万回としますと、coilはこのあたりでは向こうに引っ張られて、要するに押し合いへし合いしますから……電流が瞬時的に流れるたびにcoilがお互いに押し合いへし合いしまして、ガタがくるわけです。だから、力学的にちゃんとしっかりした構造にする必要がございます。

今度は電流自身の問題でございいますが、まず磁場が時間的に変わりますと、電場が発生するわけです。電場Eというのは、Eのrotationをとりまして $V \times E = - \frac{\sigma \beta}{c}$ で表わせます。この電場は、普通、生体の中は抵抗を持っておりますから、どれだけ電流が通りやすいかというconductivity σ を掛けるのです。J = σE オウムの法則でございいますが、こういう電流が流れる。だから、この式にこれを入れますと、 $V \times J = - \sigma \frac{\beta}{c}$ とこういう式が出まして、結局、磁場の変動に応じてこういうrotation Jという、Jが流れるわけです。これが渦電流でございいます。

結局、2次元問題として考えますと、こういった磁場が時間的に変わっているとしますと、ここにこういう渦状の電流が流れるわけです。これはeddy currentといいます。この電流の大きさというのは、こういうディスクを考えますと、電流はこの磁場の変化に比例して——要するに周波数に比例して、しかも半径に比例する。だから、この中心は電流0です。Edgeにいくにしたがって電流の大きさは大きくなる。だから、edgeが一番、電流が強い。

それで、cnilに瞬間的にこういった右側の電流が流れますと、体の中には逆向きの電流が流れるわけです。八の字の場合はここに集中的に電流が集まる。我々の計算では、このあたりに比べまして3倍程度強い電流がここで得られます。

一応このstimulatorは終わったことにいたします。今、もうこのあたりです。Single pulseとかtrain pulseとか。その後このあたりにいきますが、よく誤解があるのは、こういう磁気刺激——渦電流、Joule熱によって体の中が熱くなるのではないかという疑問があるのですが、そういうことはないわけです。どうしてないかといいますと、

これも簡単な計算をやってみました。理想的にこういう矩形波の電流が抵抗体に流れるとしますと、ここにこういったJoule熱が発生いたします。ちなみに、ここに0.1msec.のpulse幅で1mAの電流が1k Ω の抵抗に流れますと、どのぐらいの熱が発生するかというと、 10^{-7} Jですか。これは温度に換算しますと、例えば1gあたりに $0.24 \times 10^{-7} ^\circ\text{C}$ ですか。これだけ上がるわけです。例えばpulseを1000個考えると、単純計算でこれを1000倍しますと、このぐらいになるわけです。かなり強い電流にしまして、例えば5mA流しましょう。5mA流して、pulse幅を0.1msec.。そしてここで例えば10k Ω の抵抗を考えますと、発生する熱はこのぐらいになります。ここでこれをtrain pulseにしまして、例えば1000個のpulseをパッパッパッと加えることにいたします。熱が逃げないとしますと、この場合に発生する熱はこれだけです。0.25 J。これは1gあたり $0.06 ^\circ\text{C}$ 上がるわけです。

こういう極端な場合を考えて、しかも血流によって温度が奪われない——実際は奪われますが——という条件にしても、これだけしか温度は上がらないのです。だから、温度の効果は、渦電流によって生体内に発生する熱は、まず考えなくていい、電流による刺激効果だけを考えればいいというわけでございます。

結局、磁気閃光とか、血流変化とか、その磁場の大きさとか、いろいろ書いておりまして、こういったところで実際、刺激効果——生体反応が起こりますが、もともとは神経系が応答してこういう反応が起こるわけでございます。

これは、磁気と関係ない、普通の電気刺激の場合、大体どのぐらいの電流密度で神経系が興奮するかというわけですが、人間の脳の場合は大体、カエルの坐骨神経と同じ程度とっていただいたら結構でございます。大体0.3msec.がクロナキシーでございます。我々も0.1msec.で刺激しているわけでございます。

縦軸に磁束密度をとり、横軸に磁場の周波数をとりますと、磁気閃光、血流の変化、心筋の収縮……脳の刺激を周波数に換算しますとこのぐらいですから、大体1 T (tesla) とか 0.1 Tとか、このあたりでございます。

我々の八の字自身でこういった脳の機能の mappingを得ておりますが、こういったのも single pulseでやっておりますから、今のところ問題ないかと思えます。将来これを train pulse でやったりすると、全然別のもので、いわゆるkindling効果とかいろいろな問題が起こると思いますが、これはほかの演者の先生方がお話しされると思います。

私の話は以上でございます。

動物での安全性の検討

奈良医大・神経内科 眞野 行生

安全性を考えると、機器本体の問題、コイルの問題、磁束の問題、eddy currentの問題、被験者になる人の問題と同時に、験者の問題、あるいは験者の周囲の環境への影響の問題等を考えていかなければなりません。

ご存じのように、磁束の特徴は高抵抗部位を磁場が通ること、痛みをひきおこさないなどの特徴があります。

どれほどの磁束が発生しているかを測定する方法は……従来より、gaussmeterがありますが、通常のgaussmeterは、staticな磁場の状態あるいはゆっくりして変動する磁場の状態を測定する機械です。

速い立ち上がりのパルス磁場の測定では、通常のgaussmeterで測ると、なかなかうまくいかないことがあります。

我々もいろいろな probeをつくって、パルス磁場を正確に測定する probeをつくるのに時間がかかりました。

私のところの中室先生と一緒にやっている仕事なのですが、ある部分での磁束密度と、その時間的關係、そこに誘発される誘導電圧を、そのcoilの周囲すべてにわたって、3次元的に各5mmずつの間隔で計測をして、周囲への影響を測定しています。

磁束と金属との關係をまずお話ししたいと思います。

Coilの大きさによってその磁場の影響は違います。大きな径のcoilでは、中心の磁束密度は少ないのですが、深いところまでいく特徴を有しています。

20mgの強磁性体の物質では、大きな径のcoilの中心磁束密度は弱いのですが、25cmぐらいの深さまで影響を受ける。しかし、小さな径のcoilでは深い部位まで影響を及ぼさなく、15cmぐらいまでしか影響しない。コイルに近い部位では、小さな径のcoilが強く影響し、大きな径のcoilは強い影響しないことが見られます。

鉄粉をうすく床にまいて磁場をかけ、円型coilを使いますと、coilに近い部位では、coilの周辺に集まり、中心のところには少ししか集まりません。

少し距離を置きますと磁束は中央部に集まります。磁束というのは、coilの近くでは丸くcoilの周囲にあります。少し離れると中心に収束します。

次に使いました物質は、carbon iron, iron powderのelectritic type,あるいは二価の酸化鉄などです。強磁性体の鉄の単体および常磁性体あるいは反磁性体です。実際の脳内にあるものはイオン化された鉄で、強磁性体ではなく、パルス磁場刺激で強くは影響されません。

そのほか、bone screwなども検討しております。Stainless-steel は磁束に影響されません。最近はいろいろな合金(alloy)が使われています。Cobalt, chrome, nickel, molybdenumの合金, cobalt, nickel, molybdenum, chromeにalumina を加えた合金, あるいはtitaniumなどもすべてパルス磁気に影響されません。

杉田式脳動脈瘤clipを checkしたのですが、最大の磁気刺激を加えても影響されません。titanium clip も、CTでやってもartifactの出ないものです。

強磁性体のclipを動物の脳内に埋め込み、刺激を加えても、組織の中に食い込んだ場合は著明には影響しません。

私達の周囲の環境で、フロッピーディスクでは、中コイルで $1/4 B_{max}$ の強さのところでは影響されます。それはコイルより7cmか10cmぐらいの距離ですが。input, output errorが出、recollectionできまして、再び使うことができます。

Telephone cardは、約3～4cm, $1/2 B_{max}$ のところでは使えないようになります。

時計なども、すぐ近くで磁気刺激をすると駄目になります。Eyeglassはほとんど問題ありません。

いろいろなものをtestしています。

生体の中に入っていて一番問題になるのは pacemakerです。

Pacemaker は、単極式では、より影響されるみたいです。Pacemaker 自身の問題、そのlead線のところで影響を受ける場合、心臓自身への問題です。

Demand型pacemaker へ影響するときがあります。Demand型のpacemaker で、切り替えのleadswitchに作用して固定型になってしまうときが、時にはあります。大抵の場合は、一発刺激して、そのrhythmが変わって、また resetして元へ戻るのですが、もっと強くやった場合はどうかというのを、動物でpacemakerを埋め込んで実験しようとして計画しています。

Pacemaker の場合は、大体、中コイルの $1/10 B_{max}$ で影響されます。20cmか25cmで、比較的遠いところでも影響される可能性があります。この場合は機能がsuppressされます。

ただ、pacemaker というのは非常に弱い普通のmagnetでも影響されると言われておりますから、これは磁気刺激だけに限ったことではございません。

共同研究者の神戸医療技術学校の豊島先生に計測していただいた結果です。何gauss ぐらいのところである物質が影響される可能性があるかを測定した表です。

次に昨年度の脳波筋電図学会でお話しさせてもらったことも含めて、少し quickにお話しさせていただきます。

温度の問題は、磁気刺激を頻回に行っていると、少しずつ温度が上がって、coil面が熱くなってきます。意識障害の患者さんで、同一部位に50回、100回とやりますと、そこが火傷になる可能性は否定できないと思います。しかし、通常、同じ部位でcoilを動かさずにやるということはありません。あるいは、しないほうがいいのです。

次は目に対する影響。磁気刺激50回を ratに与えて、光反応とか動作とか、組織学的に直後、1ヵ月後まで観察したのですが、著変はございません。

アニメックスⅡによる動作分析では、磁気刺激で動作においては大きな変化がみられません。

パルス磁気刺激法は神経を刺激するために使われているものですが、neurotransmitterは変化するのが前提だと思います。例えばdopamineを測りますと、dopamineはcortexあるいは線条体からは減りまして、当然そのmetaboliteであるHVAとかDOPACは一過性に上がります。それを数日後に測れば完全に元に戻っているというdataです。それから、serotonin、ほかのmonoamine等がこのように変化することは当然であろうと思います。そのような結果を得ているのでございます。

Dopamineのturnoverが磁気刺激で亢進しますがreversibleです。

Memoryとかlearning function というのは、松宮先生の仕事と非常に関係しているものですから、少し詳しくお話しさせていただきます。

passive avoidance 法では、暗いところへ行くと電気刺激を受けて、入っていくと怖いぞということを学習します。そして、それを憶えているか、憶えていないかをしらべます。

そのときに、electroconvulsive shock という、非常に強い、従来memoryを障害するということが分かっているのも対照として使っております。

memoryをする前に磁気刺激を10回および50回与える group。Electroconvulsive shock を、memoryをする前に与えられる group。そして、control group。同じように、memory をしてから磁気刺激を10回さらに50回を与える群。同じような、その各々に control と、electroconvulsive shock を与えた group でテストしました。

図のごとく、control と electroconvulsive shock group、磁気刺激の第1回目の試行 group、そしてこれが学習した後の試行の結果です。electroconvulsive shock を与えられた group はよく憶えていない。一方、control とか磁気刺激を与えられた group はよく憶えていまして、なかなか暗い部屋に入っていない。Control と磁気刺激を与えた群の比較ではほとんど変わりません。逆に、磁気刺激をたくさん与えると、磁気刺激を与えた group のほうがなかなか入っていないというような傾向もありますが、これはもちろん control group と有意差ではございません。

病理学的な研究では、松宮先生の group によると、数百回あるいは非常に強い刺激を与えた場合、microvacuolation が起こるのではないかと述べています。あの場合も、HE、KB 染色であります。我々も、HB、KB、そのほかいろいろな染色を行ったのですが、50回の刺激では正常との有意差はございません。これは非常に大切な問題です。私達の病理 group の先生に見てもらって、綿密にやってもらったのですが、差はないということでございました。

これは、去年、特別講演で松宮先生が発表されたスライドでございしますが、磁気刺激による damage があるのではないかとおっしゃった memory function-behavior のところでございます。2.8T 100回とか 690から700回——数百回刺激を加えた場合は障害があるかもしれないというご指摘だったと思うのです。Mと書いたのは、松宮先生の表における私の仕事の結果を記入したものです。私はその当時 2.3T までしか試験しておりません。私は50回以上の刺激をやっておりませんから、50回で 2.3T までは大丈夫だ、ということは、松宮先生の他の data ととも一致しています。しかし、それ以上は追試してみなければならないと思っていますのです。

epilepsy のときに注意しなければならないという話がありましたが、我々は、PTZ rat というのをつくってやっているのですが、磁気刺激1回だけでは、PTZ rat では、全身性持続性てんかんは起こらなかったことは報告できます。しかし、epilepsy の中の特殊な type であるのかもしれないので、すべての epilepsy を表すものではないかもしれません。

臨床応用での安全性の検討

日本大学・医・整形外科 町田 正文

本日のトピックスの「磁気刺激の基礎と臨床応用」にて、活発な討論が行われ、磁気刺激が有用な検査法であることは、多くの先生方が認識されてたことと思います。しかし、この有用な検査が、将来よりよい臨床検査法として確立されるためには、起こり得ると思われる合併症を最小限に防ぐと同時に、それに最大の注意を払う必要があります。

1985年、Barkerらが磁気刺激装置を開発して以来、イギリスなどのヨーロッパをはじめ諸外国で磁気刺激装置が用いられております。しかし、いまだ大きな合併症は、報告されておりませんが、頭痛、血圧の上昇、頻脈などの一次的合併症の他に、心配される合併症にはkindling効果による癲癇、ホルモン異常、高次認知機能の変化などの合併症が考えられます。磁気刺激とは同等に考えることはできませんが、以前より脳への電気刺激が行われてきましたし、最近では磁場を応用したMRI検査が臨床検査として普及しております。

磁気が生体に及ぼす影響については、臨床応用の歴史が浅いこともあって、本格的な検討は極めて少ないと思われませんが、今回アイオワ大学で行われました臨床治験を中心に、臨床応用での安全性および使用上の注意すべき点について述べます。

対象は、18歳から35歳までの片頭痛、癲癇、心疾患の既往のない、健常な10人のvolunteerであり、Cadwell社製MES-10 stimulatorを用いて頭部を、5秒間隔で刺激しました。刺激の強さは、母指がtwitchする程度であり、刺激の回数は、短母指外転筋から10個の複合筋活動電位が記録できるまでとしました。刺激の直前および刺激後5分、24時間後に脳波を記録し、また刺激の前後にCortisolとProlactinを定量しました。なお、この研究はFDAおよびIowa大学 Human Research Committeeの許可およびVolunteerの承諾を得て行っております。

その結果、刺激後の脳波は刺激前のものとほとんど変化がなく、脳障害および癲癇所見も認められませんでした。

また、癲癇の際に上昇すると思われるCortisolとProlactin にも、変化が認められませんでした。

演者は、被検者の承諾および日本大学医学部倫理委員会ならびに板橋病院臨床治験委員会の許可を得て、1987年9月から1990年10月までの期間に、正常例40例、異常例143例に出力電圧が300から900Vに可変でき、最大出力電流が 7.5×10^3 Aコンデンサー容量1500 μ Fで、最大磁界間での立ち上がり時間が166 μ secで、最大磁束密度が2 Teslaである磁気刺激装置を用いて検査を施行しました。なお、刺激頻度は10秒に1回であり、刺激回数は10回としました。その結果、検査施行中に頭痛を訴えたため検査を、中止したのが1例あり、また、検査後頭重感を訴えたのが1例ありましたが、他の合併症はいまだ経験していません。

これまでの電気刺激に関する報告によると、1秒間に50回以上の刺激頻度で、長期間刺激を続けて行えば、kindling効果が発現するといわれています。また、1秒間に3回以下であれば問題ないとの報告もあります。磁気刺激装置は充電に時間をようするため、現時点では高頻度刺激は不可能であり、したがって刺激の頻度に関しては安全であると思われます。

磁場の人体に及ぼす影響に関連して、いくつかの安全性についての指針がこれまでに発表されています。Budingerは静磁場については2 Tesla以下、英国放射線防護委員会の勧告では静磁場が2.5 Tesla、変化磁場が20 Tesla/sec以下、高周波については強度1 W/kg、周波数として15 MHz以下としています。米国FDAのガイドラインによれば、静磁場は2 Tesla 以下、変化磁場が3 Tesla/sec以下、RF強度として0.4 W/kg、局所強度として2.0 W/kg が挙げられています。

MRI検査と磁気刺激装置とはメカニカルのうえで、変化磁場が極端に異なるため、両者を直接比較できませんが、一般に磁場が2 Tesla以下、電荷密度が40 μ C/cm² 以下、刺激の頻度が1秒間に3回以下での磁気刺激では、安全であるといわれています。

しかし、磁気刺激装置を実際に臨床検査として用いるには、最善の注意を払う必要があります。これまで述べてきましたように、磁気刺激装置自体は安全と思われますが、検査の使い方によっては、危険なことにもなると思われます。一般に、刺激の parameter には、刺激の回数、強さ、持続時間、刺激の頻度があります。刺激の持続時間は刺激装置によって決められていますが、他の parameter は、検査者自身によって異なります。したがって、電位が記録できる最小限の強さで、十分な刺激間隔をもって、最小限の刺激回数で検査を終了させるように心がけるべきでありましょう。磁気刺激により、起こり得るとされる合併症は、検査者自身によって防ぐことが可能であります。磁気刺激を行う際には基本理論を理解したうえで、十分注意をして、行うようにすべきでありましょう。

安全性についての文献のまとめ

産業医科大学・神経内科 辻 貞俊

大変すぎまして責任でつぶれそうなのですが、私どもの中野、松永両Dr.に手伝っていただき、最低限これぐらいあるという文献をそろえました。

1985年にBarkerらが最初に報告して以来、1990年の8月までで最低、文献は154点あります。抄録は除外してこれだけ報告されているので、4年半ですごい数の磁気刺激に関する論文が世界中で出ているというのが分かると思います。

まず、Barkerが、Neurosurgery(1987)の磁気刺激のsymposiumの特集号で安全性について述べております。磁気刺激の安全性に関して、maximum current と脳内でのchargeとの関連について検討すると、最大出力が2 Tのときにpeak total currentは大体0.25 Aであり、maximum chargeが50 μ C/pulse であろうと推測される。しかし、electroconvulsive therapyでは大体100mCから1Cの脳内chargeとなり、transcranial magnetic stimulationでのmaximum chargeはelectroconvulsive therapy の0.05%から 0.005%という程度であるから、まったく安全というdiscussionをしています。

次に、先程上野先生も安全だとおっしゃっていましたが、いわゆる Joule熱が生体に対して影響があるのではないかとということで考察しておりまして、磁気刺激において、average power は大体2 mWぐらいになると推測しています。そうしますと、これは正常の基礎代謝で成人の脳に生じる熱量の大体0.01%で、ごくわずかであり、ほとんど影響はないということになります。また、international standardで、thermal stressを防止するためには0.4W/kg 以下にすべきだという答申があるそうですが、成人の脳1.5kgに換算しますと6 Wになるので、Joule 熱自身も影響がなく、安全だということを述べておりました。さらに、ventricular fibrillationとかkindlingを起こしたという報告もないし、明らかなside effect もないということです。Kindlingは、先程から話がありますように、今の磁気装置では3 Hz以上の repetition rateで速く連続刺激することができないので生じないという話になっていますが、先程、topicsで木村先生がおっしゃいましたように、

刺激頻度を50Hzでやるような時代になると、このkindlingの問題がまた出てくるのではないかと思います。

同じNeurosurgeryのsymposiumでCracco(1987)は文献的に安全性について考察しており、serious complicationはなかったが、先程町田先生も言われましたように、muscular originと考えられる頭痛は少数あると述べています。それと、retinaにcurrentが拡がったために、flashing lightを呈するvisual hallucinationを来した症例があったということです。それから、血圧とか脈拍が上昇した例があるといっています。脳波は全く変化しないということで、1987年のこのNeurosurgeryのsymposiumのまとめでは安全だということになって、世界中がかなり検査を始めたという実情だと思います。

それで、最近はほとんど安全性のことは言われなくて、1990年9月のトロントでの誘発電位の国際学会でもほとんど安全性に関する報告はみられませんでした。現在までにMEPの研究発表は随分ありますが、調べた範囲では、邦文で6編、英文で25編に、安全性に関して記述がありました。この中の邦文の一つは松宮先生の論文で、今日は割愛させていただきます。先程の154編は論文だけですが、この安全性に関する発表は抄録と動物実験も混じっていますので、安全性に関する発表の全論文と抄録に対する割合はもうちょっと少ないかと思いますが、20%(31/154)ぐらいに安全性に関する記述があります。そのうち副作用があるといった発表は4編ぐらいですので、13%(4/31)ぐらいの頻度になります。

19編の論文で磁気刺激のヒトへの応用での安全性に関する記述がみられ、多いのは2000例に磁気刺激を行ったという報告もあります。ほとんど異常がないという論文ですが、4つの論文で、てんかんを誘発した報告があります。

その4文献のうち2文献は偶然合併したという考察になっていまして、あとの2つの文献では副作用と考えられています。

まず、てんかんの誘発の可能性について述べたいと思います。

これは最初の論文で、Lancet(1989)に載ったものです(Homberg V et al)。Transcranial magnetic stimulationによってgeneralized seizureを誘発し、副作用があるとの報告です。

症例は57歳の男性で、中大脳動脈のinfarction(梗塞)によりまして、かなり広汎なischemic scarを生じた症例だそうです。症状は、left sideのhemiparesisとsensory defect、それに左側の同名半盲があり、磁気刺激検査の6ヵ月前に発症したそうです。そして、脳波は当然のごとく、病変側にtheta focusがあります。しかしながら、てんかん

発作波は脳波上全く記録されていないし、今までてんかんの既往もなかったという症例だそうです。最大出力 2 T の磁気刺激装置を使いまして、刺激強度を最大出力の 40% からだんだん強くし、最終的に 2 T の強さで 3 回、transcranial stimulationを行ったそうです。

そうしますと、刺激 30 秒後より、まず adverse head movement が起こりまして、次いで generalized tonic-clonic seizure が 10 分間起こったそうです。そして postictal confusion を呈して、15 分後に覚醒し、神経学的には以前と変化がなかったということです。さらに、4 週間後に、1 時間以内に 2 回、generalized seizure を起こしたそうです。その後は、phenytoin を内服して、2 ヶ月間、全然発作がないという時点で論文になっています。脳波には変化がなかったそうです。

この著者らの結論として、magnetic stimulation で induce された最初のてんかんの症例であるということを述べています。さらに、こういう広汎な梗塞巣のある症例ではあまり磁気刺激の検査はしないほうがいいのではないかと述べ、てんかんに対する対処をちゃんと用意しておかなければいけないと述べています。この著者らは 700 例以上、同じような protocol で磁気刺激検査をやったけれども、てんかんという副作用が出たのはこれが最初の症例であったそうです。

次の論文のほうがちょっと serious な感じで、「Annals of Neurology (1990)」に出た Hufnagel らの、磁気刺激によって epileptic focus の活性化が起こるという論文です。

4 年から 27 年間、抗てんかん薬を内服している、難治性の complex partial seizure (複雑部分発作) の症例、13 例での検討です。この 13 例は surgical treatment をするためにいろいろ術前検査している症例で、neurological, psychiatric な診察では異常を認めておりませんし、CT, MRI も異常なく、脳波では当然のごとく限局性のてんかん発作波が出現しています。

この症例に対して、術前の検査として、硬膜下電極——これは非磁性の電極ということですが——を硬膜下に置き、磁気刺激中及び刺激後数時間皮質脳波を monitor して、脳波がどのように変化するかを見ております。刺激強度は 0.75~1.5 T で、驚くべきことに刺激回数が非常に多くて、total で 250 回以下であり、1 series 25 回の刺激ですが、最も刺激の多い症例では頭皮上で 10 ヶ所も刺激したことになります。私ども日本では考えられないような回数ですが、論文を読んでいますと、欧米では、100 回以上の stimulation をするという論文が多いようです。

これがその 13 例の具体的な臨床像です。

結果を言いますと、13例中12例に epileptic focusの活性化が起こり、1例に複雑部分発作が起こったということです。そして脳波上も、更にepileptiform afterdischarge の facilitationが生じています。しかしながら、side effect はなかったようです。

それで、この著者らの結論としまして、磁気刺激は epileptic focusを活性化するが、逆に術前の epileptic focusの局在に磁気刺激は有用だとなっております。

以上の2編が、てんかんに関する磁気刺激の副作用と考えている論文です。

次は、その後の論文で、今度はてんかん症例にやっても全然問題ないというのが出ております。これは1990年の「Neurology」に出た論文です(Tassinari CA et al)。

てんかん58例について行っています。てんかんの内容は complex partial seizureが多いようです。それと、generalized seizure の症例もあります。各症例ともに抗てんかん薬を内服していました。臨床症状としまして、8例に軽い hemiparesisがあり、そのほかの症例は正常でした。脳波検査では、23例が正常で、5例にgeneralized spike and wave complex が出ております。30例が focal abnormalityで、focal slowing, ないしはspike 又はSharp waveがみられています。刺激回数は20から30回、平均25回であって、最大出力は書いていませんでしたが、その最大出力の50から90%の強さでやったそうです。刺激間隔は10～20秒に1回です。てんかん頻度の評価として、short-term evaluationとlong-term evaluationでやっておりまして、short-termは、刺激前の2時間で発作が何回起こるか、刺激中、刺激後2時間以内にどれくらい起こるかを評価しています。Long-term としましては、刺激前2ヵ月間の発作の回数と、刺激後2ヵ月間の発作の回数を評価しています。それで、transcranial magnetic stimulation がてんかん症例に対して臨床的にどう反応するかを検討した論文であります。

結果を見ますと、まず最初に long-termの評価では、3群に分けます。Group 1といいますのは、発作が大体月1回位起こっている症例です。Group 2は、発作が毎週1回ぐらいある症例で、だから月に4～5回の発作頻度になっています。Group 3というのは、発作が毎日起こっている症例です。この3群に分けて、それぞれ磁気刺激前後で検討していますが、発作の頻度は3群とも全く変化がなかったということです。

Long-termの評価では全くてんかん発作の頻度に変化がないという結論です。Short-term evaluationでは57例は、刺激前後に全く発作がなかったのですが、1例のみ刺激中に complex partial seizure を起こしております。けれども、この症例は1日に大体5回から10回位、complex partial seizure を起こす症例であったので、偶然合併したのではな

いかという考察でありまして、てんかんの症例に対しても磁気刺激は安全であるという結論になっています。この論文がacceptされた後に、先程のてんかんを起こすという2つの論文が出たのに、この著者らも気づきまして、追記の形で、あれは偶然起こったのではないかという推測をし、安全だと述べています。

もう1つは、長期間 follow upして、磁気刺激が脳に対してどうであるかというのを検討している論文です(Kandler R, Lancet, 1990)。218例の症例に対して、調査表をそれぞれ送って、154例から返事が得られております。内訳は、多発性硬化症(108例)、Parkinson症(19例)、脳血管障害(16例)、その他の神経疾患(21例)、正常者となっています。追跡期間は3ヵ月から21ヵ月の間で行っております。結果は、MS症例中2例——2/108——から、1.9%でてんかんが追跡期間中に起こったそうです。そのうち、1例は磁気刺激の4週後に single Jacksonian seizureが起こったそうです。この症例は24回のtranscranial magnetic stimulationを行っていたそうです。もう1例は刺激3週後に2回、大発作を起こしたそうですが、これは50回の磁気刺激を行っていたそうです。この症例は、これが5回目の検査で、以前4回、同じような磁気刺激をやりましたが、てんかん発作は起こさなかったということです。この2例とも phenytoinを内服させまして、その後、発作は起こっていません。考察では、MSでのepilepsyの出現率は大体 1.1から 4.5%と言われているが、今回の調査でのMSのてんかん発作の頻度が 1.9%であることより、偶然起こったもので、磁気刺激の影響ではないだろうというdiscussionになっています。

そのほかの副作用としましては、頭痛が5例と、memory loss ……はっきりした内容は分かりませんが、3例あり、144例は良好であったということです。

結論的に、てんかん発作は追跡調査の症例で2例に起こったけれども、これはside effectとは考えていないということです。

もう1つは、1989年の「American Academy of Neurology」の総会の abstract ですが、50例の成人のてんかん症例に対して磁気刺激をやったけれども、何も副作用が起こらなくて、安全だろうということになっています(Michelucci R et al)。

以上がてんかんについてでございます。

ほかの神経疾患についての検討もありまして、1つは多発性硬化症で磁気刺激の検討をやり、8ヵ月間の追跡調査を行っている論文です。J NNPの1988年の論文ですが、8ヵ月間、追跡調査しておりますが、MSの20例で磁気刺激をやって、その後、MSが再発したとかいうことはなかったとの結論です(Ngram DA et al)。

もう1つは1987年の論文で、MS 83例に磁気刺激を行って、副作用はなく、この論文では、long-term effectはfollow up調査をしていないので分からないけれども、short-termで異常はなかったということになっています(Hess CW et al, Ann. Neurol.)。

次にALSの症例での検討があります。これはEisenらの1990年のpaperで、ALSの40例でやって副作用なかったとのことです(Muscle & Nerve)。もう1つの論文は、EEG Journal(1989)の分で、ALS 22例にやって副作用がなく、症状の経過にも影響がなかったという結論になっています(Schriefer TN et al)。臨床症例についての検討では、てんかん以外にはあまりseriousな副作用は報告されていないようです。

次に、正常人においていろいろな検討が行われています。これは1989年のNeurologyの論文で、transcranial magnetic stimulationをやって、脳の機能と血清 prolactinにどう影響するかというのを検討しております。血清 prolactinを測った理由は、generalized convulsionが起こったり、電気刺激による痙攣誘発の場合には、血清 prolactinが上昇し、dopamineを減少させるなどのneuro transmitterを変化させる可能性があるということで、検査しているようです。

正常人30例について行っています。磁気刺激は2.2Tが最大出力です。そして、10～60秒間隔で連続刺激し、刺激部位は左右の前頭部および中心部でやっております。検査としては、脳波を刺激直前、直後に3～5分間、記録しております。血清 prolactinの検査と、これは、後で述べますが、cognitive and motor testを9項目やり、刺激の前後で変化があるかどうかを検討しているわけです。結論的には有意差はなかったということです(Bridgers SL et al)。

まず脳波の検討をいたしますと、頭皮上6ヵ所の部位で脳波を記録していますが、刺激前と刺激後で α 波の周波数の変化は全く認められていないということです。

つぎに、9項目のcognitive and motor testをやっておりますが、全く異常がなくて、むしろ改善しているという項目もあります。磁気刺激後にむしろよくなった理由は学習効果ではないかということで、磁気刺激後にcognitive functionが悪くなったものはないということです。

以上のように、今までの報告では磁気刺激は正常人でも脳の機能等には全然影響を与えないということになっております。

次は、1990年のJNNPの……ネコを实际使って脳波等の検査を行った論文です(Eyre JA et al)。5匹のネコで、刺激強度を1.9Tまで上げ、totalの刺激回数は120回から500

回行っています。さらに、anoxiaになったときに磁気刺激は副作用を出しやすいのではないかとということも考慮しまして、5分間、100%のNO₂を吸入させてanoxiaにし、更に30~50%O₂吸入にもどし、そのanoxiaの前、中、後でtranscranial magnetic stimulationを行いまして、cortical EEG、脳血流量、ECG、SEP、血圧、心拍数等を検討しております。結果は上記の検査では全く異常はみられず、side effect もなかったという結論になっております。

次に、これが問題ですが、1990年の「Neurology」8月号に出ている論文で、磁気刺激が聴力に影響するのではないかと問題です(Counter SA et al)。15匹のrabbitで検査しております。最大出力が2.2Tになっていますが、最大出力の50から100%の出力で磁気刺激を行い、片側18earsにimpulse soundを与えます。磁気刺激はかなり音を出しますので、その影響が聴力に対してあるのではないかとということです。その影響を何で見るかというと、auditory brainstem response(ABR) threshold 検査で行っています。

まず、magnetic stimulationを最大出力2.2Tの50%から100%の強さで行いますと、acoustic artifactとして145から157dBのpeak sound pressure levelが鼓膜にかかるということです。そうしますと、鼓膜のdamage risk criteriaが110から140dBといわれておりますので、磁気刺激時のacoustic artifactはこれ以上ありますので、鼓膜に影響を与えてhearing lossを起こすのではないかと推測です。

次に、auditory brainstem evoked potential(ABR)で検討しますと、刺激前では大体35dBぐらいの刺激強度からABRが現れてまいります。磁気刺激を与えますと、85dBという強い聴力刺激時よりABRが出現するという、非常に強いABR threshold shiftが起こってしまいます。しかしながら、こんなに強いABR threshold shiftが起こっていますが、earprotectorをつけますと、全くABR threshold shiftは起こらないデータが得られております。

まず磁気刺激でABR threshold shiftが起こります。しかし、Earprotector使用の症例ではABR threshold shiftはみられませんので、磁気刺激自身が聴力に影響するのではないことが判ります。すなわち、magnetic field自身は聴力障害を生じないという結論になります。したがって、hearing lossの予防のためには験者も被験者も耳栓を使用したほうが良いのではないかと論文です。これは動物実験で、ヒトでこういう聴力障害を起こしたという副作用の報告は、現在、ないように思います。

あと2つはヒトでの実験のdataです。当然のごとく、ヒトのoccipital cortexを磁気刺激しますと、visual perception の suppressionが起こります。

これはCraccoらの groupの論文で、この著者ら4人が被験者になっています (Amassian VE et al, EEG J, 1989)。刺激強度は大体 2.2Tで、ほとんど100%の出力で刺激します。刺激部位はinionの2cm上方です。磁気刺激前に3個のalphabetのletterを任意提出して視覚刺激とし、それをどれぐらいperception (認知) するかというので判断します。

まず visual stimulusとしてのalphabet提示を行い、ついで、0~200msecの間隔で後頭破の磁気刺激を行います。

視覚刺激と磁気刺激の間隔が60msecまでは正答します。すなわち3個のalphabetを正確に認知していることになります。しかし、80から100msecの視覚と磁気刺激間隔では全くゼロ正解になります。さらに120msec以上に刺激間隔をあげるとまた正解率が上がってまいります。時間的にちょうどVEPのP100と同じような視覚-磁気刺激間隔です。Pattern reversal刺激のVEPですと100msecぐらいで反応が出現しますので、そういう視覚-磁気刺激の時間間隔では visual cortexの suppressionが生じることが推測されます。

視覚刺激と磁気刺激の間隔が40~60msecと120~200msecの間では正解するけれども、80~100msecの間隔では被験者はblurないしは何も見えなかったそうです。結論は、visual cortexに対して磁気刺激はIPSPを促進するような働きがあるだろうということです。

次も「Brain」の1989年の論文で、transcranial magnetic stimulation をやりますと voluntary movementの遂行が遅れてしまうということです (Day BL et al)。8名の正常者に、音刺激したらすぐwrist flexionか extensionをさせます。その音刺激とこの随意運動の間に、大脳の磁気刺激を行います。そうしますと、voluntary movementの遂行が大脳磁気刺激により150msec位遅れてくるということで、やはり大脳運動群に抑制がかかってくると推測されます。以上のように、磁気刺激はヒトの大脳機能に対してかなりいろいろな影響を与えるようです。

Agnew WFらが、磁気刺激によるneuronal damageがどういうmechanismで起こるかというのを論文に書いておりましたが、1つはmembrane potentialが変化したり、neuronalなhyperactivityが生じるという可能性と、もう1つはtissue heatingの影響ではないかと述べていますが、tissue heatingはまず考えられないだろうと言われています (Neurosurgery, 1987)。

それで、磁気刺激ではなくてネコのcortexの電気刺激においてどれぐらいの強さを与えると neuronal damageを起こすかということを、先程の Agnewらが検討しておりまして、大体、charge densityが $40\mu\text{C}$ 以上になると、かなり neuronal damageが起こってくるということを示しております。

Agnew らは、電気刺激の場合に guidelineとしてどれぐらいの方法がいいかということを書いていまして、charge densityが大体 $40\mu\text{C}$ 以下で、あまり連続刺激をcontinuousにしないようにという guidelineをつくっているようです。

最後にこれは、ジョン・ホプキンのLesserらが、Cleveland Clinicでやっているような硬膜下(subdural)電極で大脳皮質の各部位を電気刺激して、いろいろな大脳機能のmappingを行っています(Gordon et al EEG, 1990)。そういう電気刺激がcortexに対してどう影響するかという論文で、電気刺激をかなり強くやっていますが、charge densityを52か $57\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{ph}$ の強さでやっても、全く大脳皮質の変化はなくて、安全であるという結論です。電気刺激で大体こういう程度は異常がないみたいですので、磁気刺激でも現在私たちが行っているぐらいではあまり大脳皮質への影響はないだろうと思われます。

磁気刺激の安全性のまとめとしまして、脳外科手術でのmetal clipはよくなっているということですが、脳外科手術によるmetal clipを有する症例に対してはあまり磁気刺激はやっていないという論文が多かったようです。それと、てんかんとかCVDの重症例には注意が必要であろうということです。ヒトでの応用で seriousな side effectがあるという報告は、現在のところ、調べた範囲では認められませんでした。

以上です。

質 疑 応 答

木村(司会) それでは、しばらくdiscussionを…… 8時ぐらいまで。皆さんお疲れのことと思いますが、実は私も疲れております(笑)。私は朝6時からやっております、だいぶ疲れてきたのですが、せっかくの機会ですし、一括でdiscussionということで……。

その前に、やはり一番問題になるのは、松宮先生の、spongiform degeneration ができるかできないかということで、それと……山田先生は来ていますか？

山田(アイオワ大) はい。

木村 ちょっとアメリカの情勢を言っていただくとありがたいと思います。

山田 詳しいことは憶えていないのですが、3週間前、アメリカの脳波学会で、松宮先生が出されて、それと同時にコロンビア大学から出ていたのです。同じようなネズミの実験をして、それは negative dataを出していました。松宮先生のほうは、はっきり憶えていないのですが、2 T以下でやれば大丈夫であろうという結果が出ていました。

木村 コロンビアのほうは何も起きないということですね。

山田 そうです。実験方法はかなり一致していたと思うのですが、詳しいことは憶えていないのです。

木村 それに関して、松宮先生は 200回まではいいといったんですよね。そんなふうなことじゃなかった……。

眞野(司会) 100回だったと思います。

木村 それは一ぺんに100回ということですか。どういう意味なのですか。

眞野 彼らもいろいろな実験をやっていますが、intermittentに 100回やっている実験もあります。彼らは、刺激の回数とその Teslaとの関係で、刺激の回数が多くて Teslaが非常に高いと起こりやすいと。Tesla が非常に低い場合は、刺激の回数が多くても起こらない、というようなことだと思います。

木村 何か質問，コメント，フロアからございますか。

山形(東芝) 1つ，質問とお願いなのですが，質問というのは，いろいろな磁気刺激をやられているようですが，その刺激の局在化というのですか，空間的に大体どのくらい局在化すればいいのですか。

あとお願いなのですが，磁気刺激というのは，上野先生の話で変動磁場が本質となっていますので，磁気刺激強度が何Tという言い方をしますと，それは普通，静磁場の単位なので，できれば何T/sec.なのかということをお願いしたいと思います。

木村 それでは，この点について，上野先生，お願いできますか。

上野(九州大・工学部) 最初のlocalizationですが，我々は大体，径1mmから2mmぐらいのところを刺激しているのではないかと考えております。ただ，横に動かした場合，平面的な，2次元的な分解能として5mmの場所を区別できると申し上げました。ただ，pointとしては大体1mmから2mmぐらいのところを刺激していると考えております。

山形 その1mm，2mmというのは，深さ方向が1mm，2mmということですか。

上野 いや，立体的に。だから表面が，どんな感じですかね。妙なチョコレートがありますね，つまむチョコレート。要するに，マッシュルーム的な感じになっているのではないのでしょうか。表面がdensityが強いからです。深さ方向に弱くなりますから。だから，表面のあるcortexの部分を径1mmぐらいで刺激していると思っています。

山形 分かりました。どうもありがとうございます。

木村 そのほか，何かございますでしょうか。

岡(千葉大・脳外科) 上野先生に装置のことについて2つばかりお聞きしたいのですが，今日，非常に安全だということを聞いて，我々実際にやっている者も非常に心強く思ったわけです。これは従来のME機器にないような高電圧を扱う装置なので，今お話しいただいたことはいずれも正常に働いている場合のことですが，ときどき故障が起こるという話がちょっと出ました。故障が起こった場合，験者または被験者に対して危険が及ぶことがあり得るかどうかという点についてうかがいたい。

それからもう1つ，文献上にわりと出ていないdataに，coilを巻いている線の太さがあります。これはeddy currentによる発熱ではなくて，coil自体の発熱について重要なことだと思うのですが，線の太さについても教えていただければありがたいと思います。

木村 それでは，この点も上野先生，お願いできますか。

上野 Makerの方がいいと思いますが，故障に関しましては，確かに，coilが被験者の頭

の上で破壊するようなことがあったら駄目なわけです。実はDr. Barker自身も、磁気刺激の安全性で一番怖いのは患者さんの頭の上でcoilが壊れることだと、去年言っていたのです。だから、それは力学的にちゃんとすれば問題ないわけでございます。

あと、確かにcoil自身、発熱をいたします。今のところ、繰り返したくさんするとすぐ発熱してしまいますが、これは将来、繰り返し刺激したりする場合には、cooling ——水冷するとか、いろいろな方法があるのではないかと思います。確かに、銅線は大きいにこしたことはございませんが、大きくなりますと、それだけsizeも大きくなりますから、どうしようもない。

木村 その爆発のことですが、実は全く初期のときに爆発しました。それは患者ではなく、日本から来ている日本の research fellowがかたまっていたところで……。僕の隣の部屋でやっていて、ポカーンという音がしたから、びっくりして行ったのですが、音が大きいだけで、あれは何ということはないですね。Coilがやはり切れていて。

それで僕の質問は、あれは自動車のタイヤみたいなもので、時期がきたらいけないですよ。だから、どれぐらいもつかというようなことが分かるのが……。どのへんになったらそろそろcoilを巻き替えなければいけないとか、そんなふうなことは予測できることですか。それはどなたでもいいのですが……。

上野 予測できますから、何回使ったかとか、記録するのがいいと思います。あと、capacitor bankの condenserの問題もありまして、いろいろな意味で、何回 dischargeしたかというのを記録しておくのがいいかと思います。

眞野 私の経験ですと、爆発したというのは数回あるのですが(笑)、これは非常に初期の段階で、その機器の性質を知らなかったというのも1つあると思うのです。最初、絶縁をしっかりとしていなかったということもありまして……。Ratにやっている最中なのですが、できるだけ頻回に刺激をしようと思うものですから、コイルはどんどん熱くなってくる。熱くなってくると、あまり熱くなってくるといけないから冷やさなければいけないと、お水の中に漬けて、すぐにまた刺激をしてということをやったのです。そしたら爆発しました。これはどうしてか分からなくて、もう1回、同じようなことをやりましたら、そのときも同じように爆発しました。だから最近では、頻回に動物実験をやっているときはアイスノンを使って、水分が漏れないようにやっています。それから、非常に頻回刺激をやっているのですが、決して爆発したことはございません。一応そういうことです。

河村(女子医大・脳外科) 磁気刺激でてんかんが誘発された文献が2つあって、1つは私がtopicsでお話ししました。辻先生には文献をちゃんと読んでいただいているのですが、てんかんの外科治療を私どもは手がけておりますので、その観点からあの文献をよく見てみますと、脳波の出方とか何か……。辻先生は時間の関係でお話しにならなかったと思うのですが、ヒューゲネルらの意図とするのは、磁気刺激でてんかん波がinduceできるかできないかというのに主眼を置いていますので、刺激回数を250回あるいは130回と非常に頻回にしています。その患者さんの脳波が出ているのですが、あれを見れば、そのほかちょっとした誘発法でも恐らく spike focusが activate してくるだろうと思われるような症例なのです。非常に静かなbackgroundではないところへ持ってきて刺激を入れているわけですから、あれが起きたから即 epileptic dischargeがinduceされるとはとても思えないのです。ですから、誤解のないように……。また最初の文献では1人の人しかいないわけですから、あれは辻先生がおっしゃったように、ほかの方の追跡というか、そういう形で見て、偶然だったろうというお話ですので……。ヒューゲネルの論文は shockなものです。論文のspikeが出ているbackgroundの状態をよく見て、それからmagnetic stimulationを入れた後増えたという脳波を見ていただくと、磁気刺激によるてんかん誘発の危険性に関する問題に対する答えが出るのではないかと思います。

山田 非常に単純な質問なのですが、血管拡張作用ということから、頭痛なのですが、migraineなどは経験ございますか。Migraineの患者にやったとか、頭痛そのものはmigraineなのか、そうではないのかということ。

眞野 どなたか、そんなご経験がございましたでしょうか。磁気刺激をしてから頭痛が起ってくるという……。

木村 辻先生の文献にあったんじゃない？ 磁気刺激で頭が痛くなるというのは。

辻(産業医大・神経内科) Migraineにやった報告は、ちょっと探しましたが、Dr.Cracco は、あれはmuscle origin headacheだという解釈をして、migraineとは言っていないみたいです。

木村 Dr.Cracco などは、先程辻先生が出したけれども、本当に何千回と自分でやっているのです。それで、絶対安全だというの……頭が禿げるだけだと(笑)、彼はよく言うのですが。そういう意味で、アメリカの人もそうだし、ヨーロッパの人も、これは本当に安全なものだということでやっているのです。だから、日本はちょっと様子が違う。

辻 回数はものすごく多くて、何千回とか検査しているようです。comment を書いてある症例では数百回やって、出たのが、てんかんがあれぐらいだということです。先程の「Lancet」の最初でてんかん誘発のpaperでも、自分たちも700回以上やって起こったのがてんかん1例で、それ以外は全然、異常がなかったということです。だから、本当にseriousな副作用はだれもないと言っているのですから、症例によってそういう注意をすればそんなに危険なものではないというのが、私が文献を検索した感じでした。

玉置(和歌山医大・整形外科) 眞野先生のネズミの条件反射に関する実験は高次脳機能に関連したものと考えますが、ほかに高次脳機能に関連した実験はございますでしょうか。人間で多少、電気刺激の影響で、瞬間に、何曜日かを忘れてしまったとか、そのへんはどうでしょうか。

木村 それは先程、辻先生が出されたのしかないと、僕は思っているのです。町田先生がやったときに、アイオワでも脳波とか prolactinを調べたときに、実は cognitive……脳波などは最初から変わらないことが分かっていたし、prolactin も変わらないことが分かっていて、結局、cognitive test をやらなければいけないということになったのです。ところが、被験者が全部、日本人で、むこうのcognitive testは全部英語で書いてあるから、これは最初からできないわけです(笑)。それで、それを断念してやったのが非常にまズかったのですが、それをどなたかやらなければいけないというふうに私は思っています。

千野(慶応大・リハビリテーション科) 今日は非常に勉強させていただきまして、ありがとうございました。殊に辻先生の、あの膨大な文献考察は非常に大変だったと思います。私どもリハビリをやっている立場から、将来こういうのを応用するとすると、やはり患者さんではstrokeの症例が多くなると思うのです。それで、先生の最後のほうのslideで、注意すべきものという中に、“広範囲な損傷は……”と簡単にサーッと流されたのですが、具体的にもうちょっと教えていただきたいなと思ったのです。よろしくお願いします。

辻 あれを入れた理由は、広汎な大脳梗塞症例でてんかんを起こしたと「Lancet」に報告していましたので、そう書いただけです。最初のほうの3枚目ぐらいのslideに、20報告ぐらいの一覧表を出しましたが、CVDの症例が検査対象として全部入ってしまっていて、ほとんどside effectは出ていないようです。注意すべきだというのは、てんかんを起こしたとの「Lancet」での最初の報告がありますので、CVDの症例では注意が必要であると入れただけで、深い意味はございません。では、小さい梗塞の症例をやっていいのかというと、それでも起こす可能性は否定できないだろうという気はしますが、大部分の症例は

ほとんど何も異常がないというのが現状であると思います。私たちも 100例以上やってみまして、CVDもほとんどそういう side effectは出ていません。

大平(慶応大・脳外科) 先程、文献の最後に、どうも欧米では頭蓋内に動脈clipがある症例では避けているようだということですが、先程、眞野先生の実験では、動かないと。物理学的なことはよく分からないのですが、上野先生にもおうかがいしたいのですが、金属が頭蓋内にあると、磁場で動くということだけではなくて、eddy currentが変わるとかそういうことで、可能性のあるdamageというのは何なののでしょうか。あるいは、やってもいいのでしょうか、やらないほうがいいのでしょうか。

辻 あれを入れました理由も、88年か89年にかけての paperで、そういう症例は除外したという paperが幾つかありましたので、ああいう項目を入れました。しかしながら、最近のclipはあまり磁気の影響はうけないとのことで、先程、眞野先生もそのような話しをなさいました。けれども、今までの論文で、頭蓋内にclipを有する症例を避けた一番の理由は、磁気刺激においてそういうclipが動いたりするのを一番恐れているためのようです。それと、clipが少し熱を持つかもしれないという危険性で、あまりclipを有する症例はやりたくないという感じの paperです。しかしながら、実際はやっているという報告があるみたいです。

眞野 ちょっと追加いたしますと、最近MRとかいろいろなものが出てきたものですから、磁気ということ意識して作成されてきています。古いclipは強磁性体を使っているのもあり得ると思います。だから、古いclipをもっている人から、それはどんな性質を持ったのかというのを、検索しようとしたんですが、残念ながらそれを手に入れることができませんでしたので、古い性質はまだよく分かりません。一般的には、埋め込んだ場合、組織の中に食い込んでいる場合には、刺激した場合、組織全体が動こうとしますと、clipは小さなもので、それ自身が単独で動くということとはあり得ないことを観察していますが、今日の午後のシンポジウムで河村先生が示されたのに、非常にたくさんのclipがある症例がありましたが、あのような症例でも位置が変わるようなことは起こらないだろうとは思いますが、現時点ではまだ注意しなければならないだろうと思います。

飯塚(埼玉医大・整形外科) 1つだけ付け加えたいのですが、例えば頸髄症などの症例で、私は頸髄症だけで六十数例やっておりますが、必ず、症例に応じて防御というか、ポリネックカラーみたいなものを付けてやる必要があると思っています。と申しますのは、例えば後縦靱帯骨化症の方でminor trauma後に四肢麻痺となり、救急車で運ばれた人が何人か

いるのです。床屋さんで、頸椎 extension位を短時間とっていただけでなってしまった人も1人いますし、レントゲン検査中 extension位で写真を撮るということだけでかなり症状が悪くなった方もおられます。以上のように頸椎に対する注意も必要だと思います。

木村 どうもありがとうございました。

河井(香川医大・脳外科) 1つは commentで、1つは質問ですが、先程、聴力障害のことが出ていましたが、あれはたしか neurologyを読みますと、外耳道のすぐ外1cmぐらいにおいて刺激したような……。実際、臨床ではそんなことをやることはないと思います。そうすると、magneticな acoustic artifactが発生するようですが、実際そんなところに僕は使わないので問題ないと思うのです。

それともう1つ、質問は、子供に対してですが、我々は、子供に使用はどうしようかといつも迷って、15~16歳が限度かなと思ってやっているのですが、実際どのようにされていますでしょうか。

木村 どなたか、その点……。

辻 小児に関しても、私も2年前の小児神経学会の symposiumに呼ばれて、磁気刺激の話をしました。10歳以下の小児、特に5歳までぐらいの成長過程の子供にはやらないほうがいいのではないですかと話しましたが、その根拠はございません。何となく私自身もいろいろ恐ろしいものですから(笑)。小児にやって危険だという論文は、少なくとも、百五十何編の論文の中にはなかったように思います。

眞野 どうもありがとうございました。

今日、だいぶ遅い時間までこの研究会にお集まりいただきまして、どうもありがとうございました。それで、今後のこの会の進め方等について、このような会を続けてはと思っているのですが、この点、皆さまのご意見はどんなものでございましょうか(拍手)。

木村 それでは、先程申しましたが、来年またこの筋電図学会と同じ時期に同じ学会でやるということを試みたいと思います。

それから、最後になりましたが、先程ちょっと言いましたが、この研究会はエーザイさんに supportしていただいて、非常にありがたいということを申し上げたいと思います。

それでは、どうもありがとうございました(拍手)。

眞野 以上をもちまして「第1回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を終了いたします。皆さま、どうもありがとうございました。