

第2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有用性と安全性の検討」

期日：平成3年11月13日

場所：松本あがたの森文化会館

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

目 次

はじめに

京都大学・医・神経内科●木村 淳…………… 1

運動野機能分布の検討

大分医科大学・脳神経外科●藤木 稔…………… 2

運動機能の評価法としての検討

日本大学・医・脳神経外科●坪川 孝志…………… 9

大脳運動野の興奮性の変化について 一 小脳刺激法を中心に一

東京大学・医・神経内科●宇川 義一…………… 16

機器の特徴について

神戸医療技術専門学校●豊島 英徳

PETによる安全性の検討

京都大学・医・神経内科●濱野 利明・梶 龍児…………… 21

安全性の文献のまとめ(2)

産業医科大学・神経内科●辻 貞俊…………… 34

討 論

司 会 京都大学・医・神経内科●木村 淳…………… 42
奈良県立医科大学・神経内科●眞野 行生

はじめに

京都大学・医・神経内科 木村 淳

それでは、パルス磁気刺激法の有用性と安全性の検討ということで、研究会を始めたいと思います。この研究会は昨年に引き続いて第2回目ということで、エーザイさんのサポートでやらせていただいております。

去年の会の後、大きな変化が一つありました。去年はまだ磁気刺激が厚生省により認められていなかったのですが、今年の2月に、これは1社だけなのですが、ミュキ技研というところから出している磁気刺激器を販売してもいいという許可を厚生省が下しました。それは脳の刺激にも末梢の刺激にも使っているということで、我々としては非常にいいことなのですが、それに続いて各社が厚生省の許可を得るという方向に向かっておりますから、我が国でも今から磁気刺激がどんどん盛んになっていくというふうに思っております。そういう意味で、この研究会の意義もまた大きくなると思っております。

運動野機能分布の検討

大分医科大学・脳神経外科 藤木 稔

磁気刺激法は非侵襲的に中枢運動機能評価が可能であり、最近、非常に注目されております。

(スライド)

特に八の字型のcoilを用いますと、この最初のスライドのように詳細な機能分布図を経頭蓋的に作製することができます。しかしながら、このfunctional mapが一体何を反映しているのかということ、それからどのような伝導路を通過して下行していることによる運動誘発電位なのかということが、さまざま、まだ明らかではありませんので、今日はまず最初にサルを使った動物実験のdataを幾つかご紹介して、その後に臨床dataを提示したいと思います。

まず、サルの頭部を、スライド左が磁気刺激をした場合、右が直接開頭したサルの運動領野を電気刺激した場合の、それぞれC3、C4の硬膜外から記録したspinal MEP、それから刺激と対側の単母指外転筋から記録したmuscle MEPであります。それぞれの波形はすべて対応した部位は潜時は全く同一で、異なる二ヵ所から記録したspinal MEPの伝導速度を計算しますと、55m/sec.。更に、中脳の離断で、これらの波形はすべて消失します。Spinal cordのどのへんをこの電位が下行するのかということを知るために、微小電極をspinal cordのそれぞれ異なる場所に1mm stepで刺入していき、それぞれの場所で磁気刺激に対応した電位を記録してまいりますと、このspinal cordの背外側で最も大きなD waveが記録されます。

この電位のisopotential mapを作成しますと、このようにサルのCervical

levelにおける corticospinal tractの部位に最も高い集積を認め、この脊髄を下行する電位が corticospinal tractを反映しており、これによって出てくる筋電図はこの corticospinal tractの反映であると判断できようかと思いません。

次に、同じく、スライド左が磁気刺激、右が、直接、運動野の電気刺激によって得られた、右半球の手の領域のfunctional mapであります。母指球筋の近傍に第一背側骨間筋が配列して、その背内側に小指外転筋、更にその外側に上腕の筋肉が存在するという、多分に磁気刺激のほうが広いdistributionではありますが、セシールやワイゼンダンガーの結果と矛盾しないdistributionを見ます。この直下に別の細胞が存在するのか、あるいは細胞はもっと違うところに存在するのかということは、明らかではありません。

露出したサルの大脳皮質運動野の表面を銀ball電極で最も低い閾値で刺激できる一点を探し、ここを仮にAとします。実際には2 mAの monopolar anode stimulationで対側の単母指外転筋からMEPが記録できる部位ですが、この一点を決めて、同じ強度で刺入部に電極を挿入し、1 mm step で挿入していきながら刺激をすることによって得られるMEPと、磁気刺激によって得られるMEPとを比較して、磁気刺激の被刺激部位を推定してみました。

このAという trackを1 mm step で電極を刺入していきながら、そのそれぞれの部位でMEPを、単母指外転筋対側から記録しますと、最初は非常に遅い潜時のMEPが low thresholdで出てまいりますが、電極を刺入するにしたがって潜時が短縮するとともに、振幅が増大してまいります。そして、ある点 — これは3 mmなのですが — を過ぎますと、潜時が変わらないで振幅のみが減少していくという変化になります。

Aというtrack を、異なる強さ — 2 mA、1 mA、500 μ Aで刺激した場合、ともにこのpeakの値は3 mmの深層で変わりません。それから、この1 mm前方のtrack Bを刺激しますと、最も発火閾値の低い場所はやや前下方に移動し

ます。

同様のことを三次元的に全部で9ヵ所刺激して表示しますと、このように、表層で最も刺激閾値の低かった場所の3mm深層で、最も刺激閾値の低い、そして最も amplitudeの大きな波形の得られる場所が存在して、これはその前下方に shiftします。それ以外の点ではかろうじて低振幅のMEPを記録することが可能なのですが、これは同じ強度で刺激をした場合には極めて低振幅で、この周辺には、Betzあるいはpyramidal cell、あるいは tractは存在しないものと考えられます。

同じ場所を刺激しながら異なる筋肉の存在部位を同じ座標に表示しますと、母指球筋の近傍に第一背側骨間筋が同じように存在して、その背内側に小指外転筋が存在します。これは表層から磁気あるいは電気刺激をした結果とparallelな結果ではあります。

ヒトの場合でもサルの場合でも同様なのですが、経頭蓋的に刺激の強度をだんだん上げていきますと、得られる筋電図の amplitudeはどんどん増してきます。そして、最初のうち潜時は比較的長いのですが、あるところから変化しないという所見を得ます。今回は、この潜時が変化しなくなった場所における amplitudeのMEPが、脳内のどこの場所の刺激に相当するかということを検討してみますと、大体1~2 mVの amplitudeを得られるAという trackに相当する場所は、3mm深層で500 μ Aから1 mAの強度で刺激をした場合で、同じような点は1mm前方の trackでは前下方に移動します。これは後で述べます経頭蓋的に外から刺激をする場合のベクトルの方向に相当しております。

教科書的には、この深層の部位は、pyramidal cellというよりは、それをやや過ぎたあたりの intersegment portion、あるいは皮髄境界という場所に一致して、pyramidal cellからaxonに移行する最も抵抗の低い場所がまず最初に発火をして、磁気刺激によるmotor evoked potentialが evokeされているものかと思われまます。数年前は、Dayらの論文をはじめ、磁気刺激は非常に浅い場

所の刺激が有意になっておりまして、pyramidal axonは刺激されない、したがってD wave は出ないという論文が多かったようですが、それは刺激強度に依存する問題で、今回のサルのでdataを見ても、D wave 、 I wave とともに明瞭に出てまいります。

刺激の電流の方向を後方から前方にしますと、明瞭な筋電図が出てまいります。このときには spinal cordからは明瞭なD wave と I wave がともに記録されます。同じ水平方向でも、前方から後方では筋電図は出ません。そして、spinal cordのevoked potentialもshort durationのD waveのみで、I wave が出てまいります。

この現象は、後方から前方に刺激する場合、この電流の方向がaxonの I S portionを著明に発火させてD wave が誘発され、更にこの電流の方向によってpyramidal cellが同時に発火することにより I wave が出て、この二つが存在することによってM wave が出てくるというふうに考えることができます。したがって、反対方向では、axonだけが刺激されてDはかろうじて出ますが、pyramidal cellに対しては inhibitに働くためにIが出ない。したがってM wave が出てこないというふうに考えることが可能かと思われま。

同様のことは、このmotor cortexを3mmのsquareの levelでablationしても観察できます。

上段二つは control、下段がmotor cortexを3mmの四方でablationした場合がありますが、明らかにpyramidal cellがなくなっていると思われる状態におきまして、Dだけは出ますが I wave が出ません。したがってM wave が出てまいります。

脳表を bipolarで、後方に陽極、前方に陰極を置いてこのように刺激した場合、これは先程の磁気刺激で後方から前方に向かう電流ベクトルで刺激した場合に相当して、陽極刺激によってD wave 、この電流によってpyramidal cellが発火して I wave が出ることにより、明瞭なM wave が出てくる。した

がって、ablationすることによってpyramidal cellがなくなり、I wave もM wave も出ないという現象が想定されます。

このように磁気刺激法は、pyramidal tractの機能、そしてmotor cortexのpyramidal cellの機能、両方含めた機能評価が有用な方法であろうかと思われ
ます。

臨床例、数例ですが、36歳の左のputaminal hemorrhage（被殻出血）です。
MMTで右の上肢の麻痺が2で、SSEPでは患側のN20の振幅低下が認めら
れます。

この症例のmotor evoked potentialを記録しますと、患側では、MMTが2
であるにもかかわらず振幅は低下、あるいは潜時は若干延長しているものの明
瞭なMEPが出ます。

そこで、血腫除去術を行い、MEPを記録しますと、術翌日、患側とほぼ同
levelのMEPが出てまいりまして、この症例は数日後にmotorのperformance
も改善しております。

それから、spinal cordのCervical levelのoperationのmonitoringに使用
する場合どうかと申しますと、intramedullary astrocytomaですが、

術中、手術部位の頭側と尾側に bipolarのflexible wire electrodeを挿入
して、頭側を刺激して尾側で記録するspinothalamic evoked potentialと、頭を
磁気刺激して尾側で記録するcorticospinal motor evoked potentialを記録し
てみました。

Spinothalamic MEPは明瞭な陰性波と多相波が出てまいりまして、cortico-
spinal MEP、頭部を磁気刺激して病側の患側から記録されるMEPは、明
瞭なD wave が記録されます。ただし、I wave は麻酔深度の関係で出てまい
りません。

このように、spinothalamic と corticospinalを同時に monitorしながら —
術前、術中、術後とも波形の変化しないことを確認しながら、安全に手術を行

うことができました。

Spinospinal ME Pの欠点としては、どこの potentialであるかということが明らかでない、強度によっては脊髄全体の刺激になっている可能性があるということが挙げられますが、磁気刺激によって、burr hole を開けることなく corticospinal ME Pを記録することによって、非侵襲的に specificに motorのfunctionを術中 monitorすることが可能であろうかと思われます。

Spinal cordの慢性の圧迫性病変で、両下肢の麻痺の症例です。

この症例のfunctional mapを頭皮上に作製しますと、上肢の領域が controlと比べて若干広いということ、上肢の母指球筋と小指球筋が明瞭に区分できて、その刺激の方向は後方から前方です。この症例は上肢の領域が広いということと、下肢の領域を刺激しても母指球筋、小指球筋の両方が同時に発火するというmotor cortex内、あるいは spinal cord内での過疎性というか、Plasticityの状況を反映できる有用な一例です。

Diffuse axonal injury で右のtemporalに contusional hematoma が存在します。

そのfunctional mapですが、motor cortexに相当する場所ではあまりevoked potentialは得られませんが、むしろそれをはずれた場所で低振幅の波形が出てまいります。

SSEPでは著明な差は認めません。

頭部を磁気刺激して、スライド上段は restingで記録した健側と患側です。患側のほうが振幅が低値です。この症例は、対象筋に電気刺激を加えることによって他動的なfacilitationを加えることができました。そのことによって、健側は著明な振幅の増強が観察されますが、患側は controlとほぼ変わらない。これが先程のfunctional mapとどういうふうに関係するかということも興味深いところです。

このfacilitationは、正常時におきましても、頭部を刺激した場合のみ振幅

が増して潜時が短縮する。

そして、その map も随意収縮の度合に比例して広がるというふうに、生理的に興味深い所見も得ておりますが、これの臨床応用も含めて、磁気刺激全般にわたって、今後更にいろいろな面で検討していきたいと考えております。

司会：Discussionは最後にまとめさせていただきます。藤木先生、どうもありがとうございました。

続きまして、「運動機能の評価法としての検討」。日本大学医学部脳神経外科の坪川先生にお話ししていただきたいと思います。

運動機能の評価法としての検討

日本大学・医・脳神経外科 坪川 孝志

運動麻痺の程度。

(スライド)

錐体路の誘発電位を記録して評価することは、非侵襲的に錐体路を刺激する方法が困難でしたので、知覚誘発電位が知覚の障害の程度や部位の診断に役立つほどは利用されませんでした。

最近、いろいろの錐体路を刺激する方法が工夫されておりますが、運動誘発電位が運動障害の評価に利用されはじめております。その最初の試みがモルトンらのtranscranialのelectrical stimulationですが、錐体路以外の下行性の線維の刺激が見られるということと、刺激が有痛性であるということがございまして、今日ではあまり利用されておられません。一番下のほうに書いてありますが、頭蓋に穿孔術を行い、そこに刺激電極を入れ、脊髄の硬膜外から利用します。つまり、錐体路の第一 neuron の活動性をとらえるということで、大変よく運動機能が monitorできることが分かってまいりまして、direct electrical corticospinal motor potentialという誘発電位を工夫してまいりましたが、この方法は、脳外科の領域ではまだしも、ほかの領域におきましてはなかなか利用価値の高い、運動機能の表現となりうる方法かと存じます。

こうしたときにバーカーらが、簡便にpulse 磁気刺激法を頭皮上に利用して誘発筋電図を記録し、magnetic corticomigraphic motor potentialというような電位を記録することに成功しました。

昨年の本学会で九大の上野教授がご紹介されましたように、刺激の作製には

多くの問題点があるようですが、私どもは、ここに出しております、さきほど木村教授がご紹介になりました、マグネシウム200 という pulse磁気刺激を利用する機会がありましたので、magnetic corticomycographic potential と運動機能の関係を検討し、加えてこの検査法の安全性をも検討してみたいと思います。

この装置では、coil内を流れる最大電流は3500Aで、磁場は刺激後約 100 μ sec. で最大となり、その後、指数関数的に減少するようになっておりまして、持続は2 msec. 程度とされております。磁場の強度は、coilの中心で最高 1.5 T、25mm離れますと、1.0Tというような力でございます。この今の刺激の強さを 100%として、丸い輪のついているところが出力を調整するところになっており、90%、80%、60%というような刺激強度になっております。誘発筋電図は、私どもは対象筋の表面に電極を設置して増幅後記録するという一般的な方法をとっております。記録にあたりましては、電位の発現する刺激量を%で表現してまず閾値を決め、記録された電位の潜時と振幅を測定することにしております。そのときに、誘発筋電図を左右対称性の筋肉で記録することにしており、それぞれ右と左の運動領の刺激をするということにしております。

更に、刺激する部位が、運動領はここだとは書いてございませんので、大変難しいことが起きます。したがって、運動領を、従来の作図法で中心溝を求め、その前のほうを刺激するという方法もございますが、surface MRIをとりますと、中心溝が頭蓋の構造との関係でよく見えてまいります。その前のところに当たるようにすることが、個体差をなくする最大の方法でございます。円形のcoilを利用するときはその中心点をそこへもってきますし、八の字形のcoilを使いますときはその交叉している部分を置くことになっております。

本装置を用いて、まず健康人と考えられる例での検討の結果をお見せします。母指球の上に置きました電極から記録された誘発筋電図ですが、60%のところではわずかに出てまいります。刺激の強さを次第に高めてまいりますと、

振幅が大きくなってまいります。わずかに潜時も短くなってくるようです。

正常の例で見てもみますと、amplitudeは、60%のところから増加してまいりますと、次第に増加してまいります。ところが、マグニスティム200にはこれ以上の刺激がございません。したがって、ここから plateauになっていくという先程示されたような pointは、これではなかなかとりにくいということです。潜時を見てもみますと、ほぼ変化しておりません。わずかに短くなるかなという程度でございます。

なぜ私どもはわざわざ右と左をとるかといいますと、positionで筋肉にある tonusを加えますと、これだけ振幅が増加してまいります。Amplitudeもこれだけ短くなってまいります。したがって、筋肉の状態が同じであるということを見せるために、肢位を一定にさせるという意味で、両側に電極を張ることが望ましいわけです。

もう一つ、左右でとる理由は、電極が運動領に的確に当たっているかどうかと。いろいろ調べてみますと、左刺激の右記録と右側刺激の左記録というものをとってみますと、正常では、この成績とこの成績の間には全く差がございません。したがって、正常でこういうことに差があるようであれば、電極と運動領の問題 — 1の問題に大きな間違いがあるのではないかと、逆に疑うことができます。

もう一つ、対称性にとる理由としては、体位を右か左に寄せることにより筋肉の tonusが非常に変わってまいりますので、できるならば背臥位で正面を向いていただくというとり方をしたほうがよろしいかと思えます。

このmagnetic stimulationのもう一つ大きな特徴は、このように大脳皮質を刺激することも可能ですが、上位頸髄を刺激することも可能ですし、末梢神経のentry zoneあたりを刺激することも可能ですし、末梢神経そのものを刺激することが可能で、それぞれ誘発筋電図がとれますので、その潜時を見ることにより、あるいは amplitude — 波形の変化を見ることにより、障害する場所を

推定することができるということです。私どもがburr holeを開け、direct electrical stimulationによって pyramidal tractの第一neuronの活動性をとって、運動と全くparallelであるというような言い方を越えたところにこの方法はあるのだということが、このスライドでお分かりかと思えます。

そこで今度、病的な状態で麻痺の状態と電位とを調べたいわけですが、脳外科ではMMTという分類を使っております。完全に動かないのを0、正常のものを5として、5段階ぐらいに分けております。そういうふうに麻痺の程度を表現しております。私どもも今回、これを用い、しかも第一の検索は、hemiplegia — 半身の運動麻痺の例 100例に限らせていただきました。

Hemiplegiaの原因は、脳腫瘍、血管疾患、外傷。いずれも天幕上の病変でございます。その 100例について検討しますと、うち19例は術前に痙攣発作を見た例でございました。これはhemiplegiaの例 100例ですから、左右比較したpercentageで出しておりますが、正常のものは問題がございません。右、左、左右差は全くございません。ところが、麻痺がどんどん強くなってMMTの2になりますと、電位は右と左と比較してほとんど0%です。先程のお話では、MMTでもきれいに出来るということでしたが、このマグニスティム200 では、MMT 2ではほとんど出ないと申し上げてもよろしいかと思えます。しかし、3、4におきましては非常にはっきりと区別することができます。つまり、amplitudeがgrade 3では20%以下で、20%から60%まで減少がgrade 4とすることができるかと思えます。その相関係数を調べてみたのですが、スペアマンのラン correlation coefficientを見てみますと、この相関は、 R は -0.92 で、 β は0.001 以下でした。同じようなことが潜時についても……少なくとも記録できる範囲、つまりMMTの3までの間では、このようなきれいな相関が出ております。これは閾値の相関ですが、よく相関しています。

このようなことから見ますと、100例のhemiplegiaを見たところ、明らかに麻痺の程度と電位の amplitude、潜時とは相関を得ることができましたが、そ

の際、忘れてならないことは、grade 1、2程度の重症の麻痺については、マグネシウム200ではなかなかとらえ難いということです。

これがその一例で、頸髄損傷の例です。これは損傷上の levelで、こちらのほうが直接、運動領を刺激して脊髄の硬膜外から記録したのですが、このようなD waveが出てまいります。Magnetic stimulationでやりますと、このようにきれいな誘発筋電図が出てまいります。ところが、その損傷以下の部分でとりますと、これはC7ですが、D waveは低振幅から出ております。しかし magnetic のEMGによるmotor potentialの記録が出来ません。また、この患者さんの麻痺の程度は両下肢ですが、両下肢はMMTの2でした。したがって、患者の家族はこの患者さんの足の指がわずかに動くことがお分かりになっているにもかかわらず、これを使って診断しますと、こういう誘発筋電図は記録出来ない結果となります。

これはもう一つmagnetic stimulationの難しいところは、spinal cordのAVMですが、一般的な治療としてintravascular surgeryによってembolizationをします。その場合、この患者さんはgrade 3の両下肢の麻痺がございまして、術前にmagnetic stimulationでとりますとこういう誘発筋電図が出るのですが、embolisationが終わりますと、このように潜時も短くなり、amplitudeも高くなり、波形も複雑になってまいりまして、大変素晴らしい状態と考えられる結果が得られます。しかし direct electrical stimulationの motor potentialと違ひまして、この波だからどれぐらい歩けるということは、これだけの所見からは申し上げられないという点が問題です。つまりそれは、一番初めに申しました、刺激を次第に増加して電位のpeakが plateauになってこないところから、standardをとることが困難だということに原因するわけです。

手術の翌日ですが、もうこれぐらい立てるようになっておりますし、退院時は歩いて帰っておりますし、運動麻痺は消失しました。

そういうことで、この電位は使い方によりましては大変よく運動機能を表現

できる。特に、burr hole を開けて詳しく検索する必要がない場合、麻酔をかけない場合、筋弛緩剤を使わない場合は、大変素晴らしい。つまり、outpatientの機能を表現したり内科的な患者さんを検索するのには優れていると言えるかと思います。刺激によっていろいろなことが起こるのではないかとされておりますが、現在はほとんど問題ございません。私どもの100例の control studyでは1例も問題がございませんでしたし、paraplegiaの状態とか脊椎の病気の検索例でもやはりそういうことはございませんでした。100例の中に19例、術前に痙攣発作があったのがありますが、これによって痙攣を起こしたことは1例もございませんでした。

これは、このマグネシウムの安全性をみるために動物実験で行ったことですが、ほとんど障害はございませんでした。組織学的にも。これは 900回、刺激しております。その結果を見ておりますが、何ともございませんでした。

したがって、非常に平凡な結論で申し訳ないのですが、マグネシウムを使って transcranial magnetic corticomycographic な potentialをとる場合、それが motorをどう反映するかというのは、かかってこの四点にあるかと思えます。この四点を十分に考えないと……。簡単で、侵襲がなくて、合併症がないから、だれでもできると……。今から6年ほど前に、professor レビーがこのマグネシウムの電極を持って誘発電位のアメリカの会場を駆けめぐっていたことを覚えておりますが、そういう考え方ではこの器械は危険があるのではないかと思いますし、それで実施した結果では臨床の所見をも間違えるのではないかとということで、この四項目だけは十分に考えながら対処していただきたいと考えております。

司会：大変きれいなMMTの相関、あるいは問題点をさまざま指摘していただきまして、ありがとうございました。

それでは、第三番目の「大脳運動野の興奮性の変化について — 小脳刺激法を中心に — 」。東京大学医学部神経内科の宇川先生、よろしく願います。

大脳運動野の興奮性の変化について

—— 小脳刺激法を中心に ——

東京大学・医・神経内科 宇川 義一

磁気刺激法が導入されて、下行路の伝導に関する仕事が行われ、実際に今回の学会でも下行路をいろいろな病気で検査してみたというような演題が少しずつ増えてきていると思います。中枢神経を刺激できるということは、単に下行路の評価ができるということにとどまりません。visual cortex の刺激とか、motor cortexをむしろ inhibitするような刺激でreaction time が延びてくるなどという仕事があるように、中枢神経の中のexcitabilityの変化や中枢神経内での連絡といったさまざまな使い方ができるはずです。今回、小脳と書いてありますが、これは必ずしも断定できる程の事ではありません。本当に小脳かどうかよく分かりませんが、大脳皮質の反応に変化が出てくることがありまして、それをどう解釈していくかというのが、これからまたこの方法を広げていく意味で重要になってくると思います。

(スライド)

私がやりましたのは磁気刺激ですが、最初にお話しするのは、磁気刺激はもちろん使っておりますが、電気刺激も一緒に使っております。Motor cortexのmagnetic stimulationを行い、いっしょにMRIで見るとちょうど小脳とか脳幹部に近いあたりの後頭部に電気で刺激を与え、その電気刺激と磁気刺激の間のinteraction を見ることによって、何らかの変化が出てくるかどうかを調べようと思いました。もちろんmotor cortexそのもののexcitabilityは動物な

らば測定できるわけですが、人間ではできないわけです。ではどうしようかということ、この刺激によって出てくる筋電図の反応の大きさが、何らかの意味で — かなり遠いですが、motor cortexのexcitabilityをある程度示すだろうと仮定して、やってみました。

これは一つの典型的な例です。上段がmotor cortexの磁気刺激のみを行ったときのFDI muscleでの反応です。それから、小脳 — と言っていいかどうか分かりませんが — 部位の電気刺激をいろいろな間隔で先行させます。すると、4 msec.ではあまり変化がありませんが、5、6、8というあたりではかなり小さくなっております。この刺激の強度は、錐体交叉を刺激できる刺激強度より10%から15%低く、下行路はほとんど刺激できないようなintensityであります。ここで、time courseをとってみますと、これは7～8例の正常人の重ね書きですが、速いintervalのところはほとんど変化がないのですが、5 msec.のintervalでは、反応のamplitudeが全例で小さくなっています。そして、だんだん戻ってきます。人によっては、かなり効果の持続が長い人がいます。実は、この現象の5、6 msecといった、かなり速いintervalの部分と、10 msec.ぐらいのintervalの部分では、生理学的な特徴がかなり違っております。したがって、これ全部が同じことを示しているとは考えられないのですが、今回は主に5、6あたりの変化について少しお話しします。

これは今やった現象がどういう特徴を持っているかということを示すためのものなのですが、二つ前のスライドに戻してもらえますか。方法のところでは先程述べたように、電極をこことここに置いているのですが、今から示しますのは、真ん中に一つ置きまして、hemisphericと書いてありますが、両方ではなく半側を刺激するような形の電極でどうなるかというのを示します。

先程のに戻してください。

Hemisphericと書いてありますが、いま言いましたように、midlineをマイナスにして、これは左側をpositiveにするとか、これは逆側というようなこと

で、四つの条件で一体どういうことが起きるかということを見ますと……筋肉は右側のFDIです。見て分かりますように、これがcontrolで、これが刺激が入っております。上段がすべてcontrolで、下段がconditionが入った場合です。そうすると、右側がpositiveで、midlineがマイナスのような条件のときに、かなりきれいなsuppressionがかかります。電気刺激の場合には、activeなsiteは、motor cortexと同じような考え方からするとプラス側ということになり、要するに右側の刺激で右の筋肉の反応がsuppressionされて、あとのpolarityではあまりかからない。これは一つの例ですが、5例のmeanとS.D.で示しますと、この条件のときだけsuppressionがかかっています、あとはほとんど影響しないという結果でした。

これは、先程の右と左にプラスとマイナスを置いた場合 — 右側がプラスで……左がプラスかな。の場合の変化を見ているのですが、これは実はintervalが12か15msec.で……長いintervalです。先程言いましたように、長いintervalでの効果は、polarityを逆転させても変わりません。今回お話しするearlyのほうは、ここに典型例がないのですが、polarityを逆転させると効果はなくなってしまう、とにかく右側がpositiveのときに右手に影響が出る。Polarityを逆転させると効果は消えてしまいます。

この効果がelectrodeの位置と関係があるかどうかということで、これが通常行っているnormal positionのときの、5 msec.のintervalでconditionを与えたときのcontrolとconditionです。Suppressionがあります。2 cm上に電極をずらすと、なくなります。それから、これはnormal positionで効果があるのですが、下に下げるとなくなります。これから事実として分かることは、少なくとも、あるpolarityをもってかなり限局した部位での刺激が、positive側のmuscleのmotor cortex刺激の反応を小さくするという事です。

これは先程の藤木先生のと関係があって、magneticとelectricalのcortical stimulationが、D waveとかI waveとか、どこを刺激しているかというこ

とと絡んできてしまうのです。そのことは後でまたdiscussionしたいのですが、1 mVぐらいの amplitudeしか誘発しないようなmagnetic stimulationは、人間においてはほとんどD wave をactivateしません。ElectricalはD wave をactivateします。そこで、大脳皮質に対する効果がmagnetic stimulationの反応にははっきりあらわれるが、cortical electrical stimulationに対する反応にはあまり出てこないことがあります。ただし、先程言いましたように、長いintervalの効果はこれでも出てきます。したがって、今回述べる earlyのものについては、大脳皮質の電気刺激にはsuppression をしないということが分かりました。

いま言いました速いところと遅いところの比較をこのスライドで示します。今日話したことでいうと、polarityによって影響を受ける、こちら側は受けない。それからpositionも、ちょうどinionの levelぐらいが一番 effectiveで、こちら側はむしろもっと下です。それから、magneticにあるけれどもelectricalにはこれは影響しない。逆に、こちらは両方とも suppressionする。このように両者はかなり違う効果なのですが、こちら側がもしかすると小脳と関係があるかもしれません。

今のをまとめますと……これは小脳の部位と書いてあります。本当に小脳かどうか、まだquestionableなところがありますが、そういう電気刺激が大脳皮質のを抑制をする。それは部位が限局していて、polarity が関係あって、磁気刺激のみを抑制します。

electricalと同じことが小脳のmagnetic stimulationで起こるだろうかということがありまして……。僕は、ロンドンでやったときはできないと思っていました。日本に帰ってきて、いろいろな条件をみますと、電気刺激と同じことができます。今日、全部お話しする時間がないので、典型的な例を一つお示しします。

3回のsingleのcontrolのときの重ね書きです。小脳と思われる部位にmagn-

eticで刺激を、5 msec.のintervalで入れたときに、suppressionがかかってきます。Magneticの条件とかcurrentのcoilに流れる電流の方向、coilの位置とかはかなりcriticalで、それについては今日はお話ししませんが、磁気刺激の会ということで、磁気を使っても今と同じようなことができるだろうということが分かりました。

(スライドおわり)

これはmagneticの会ということですが、ヒトで中枢神経が刺激できて、しかも電気刺激と磁気刺激という……電気については皆さんあまりやっていらっしやらないのですが、両方を使うと、そのそれぞれのeffectiveな部位の差から、いくつか新しい事が解ります。磁気刺激も刺激強度を上げていくとD waveをactivateしてしまいます。藤木先生のanimalのdataはたぶんそういう条件が入ってくると思うのですが、中枢神経の中のそれぞれのinteractionとかexcitabilityの変化というようなことについても、これからstudyができると思われます。ただ、下行路の伝導が遅くなったとか反応が出なくなったというような使い方以外にも更に広がって使えるのではないかとということで、今日、発表させていただきました。

司会：最近、MEPを脳でsuppressionする部位が注目されておりますが、今日は宇川先生に小脳のsuppressionについてお話ししていただきまして、ありがとうございました。

次に、「機器の特徴について」、神戸医療技術専門学校の豊島先生にお話ししていただきたいと思います。よろしくお願いします。

機器の特徴について

神戸医療技術専門学校 豊島 英徳

(スライド)

生体に対する磁気的作用につきましては、ここに紹介させていただきました書物(前田坦:生物は磁気を感じるか.磁気生物学への招待.講談社.昭和63年)にもありますように、今日多くの人々に大きな関心を持たれております。

さて、本題の磁気刺激装置の特徴ですが、ずばり、ここに示しましたような内容になるのではないかとと思われます。

1. 大電流 (8, 000 A) が流れる
2. 高電圧 (800 V) がかかる
3. 高エネルギー (480 J) 及び高パワー (640 kW) を出力する
4. パルスの磁界変化 (低周波的で、神経刺激作用が主な作用) を生ず
5. 電流変化により磁界変化 (生体内で渦電流が発生) が結果する

上掲の数値につきましては、一例ということで、本日細かな議論はしないことと致します。なお、磁気刺激法の特徴は

1. 非侵襲的又は非観血的
2. 無痛覚的
3. 間接的(脳組織刺激の場合は、経頭蓋的)
4. 刺激電極が不要

となるのではないかと考えられます。この磁気刺激法はこれまでの電気刺激法にはない特徴を持っており、原理的にも全く異なったものであり、これまで刺激不可能だった部位もこれで初めて刺激可能となったというところもあります。

後述致しますが、磁気刺激装置の中心をなす回路は充放電回路であります、これは除細動器の基本回路と全く同質であります。ただ、最終的な出力が磁界の変化の形に変換されるかされないかの違いがあるだけであります。磁気刺激装置の場合には電流変化をコイルによって磁束・磁界の変化に変換するため、結果としてコイル内に極めて大きな電流を流すこととなります。磁気刺激装置と除細動器の仕様の比較を致しますと、あくまで一例ですが次のようになります。

仕 様	磁気刺激装置	除細動器
最大電流	8, 000 A	56 A
最大充電電圧	800 V	4, 700 V
最大エネルギー	480 J	360 J
最大パワー	640 kW	72 kW
出力磁界	0.94 T	不問
半値幅	0.25 ms	2.5 ms
換算周波数	2.0 kHz	200 Hz
パルス幅	0.75 ms	5.0 ms
立ち上がり時間	0.20 ms	1 ms
変換方式	電流→磁界→電流	電流→電流
充電容量	1.5 mF	40 μ F
放電コイル	7 μ H	28 mH
負荷抵抗	4.0 m Ω *	50 Ω

* 銅線約1m長(平型縦2mm・横8mm, コイル直径85mmで7回巻)
 しかし、総じて、除細動器も磁気刺激装置も、コンデンサに蓄えられ、そして放出される電気エネルギーの大きさとしては同じオーダーでありますから、さ

して電気工学的に見て性質の変わらない装置であると見ることができます。

磁気刺激の原理の第1段階は“電流による磁界の発生”であり、第2段階は発生した磁界の変化を妨げる向きの“渦電流の発生”であります。なお、第2段階の“渦電流の発生”につきましては、本日は時間的制約から割愛致します。

1. 電流による磁界の発生

①ビオ・サバールの法則

長さ $d\ell$ の導線（電流 I A）上の点 O による、導線から距離 r の点 P の磁界は、 $d\ell$ と OP のなす角度を θ とすると

$$dH = I \cdot d\ell \cdot \sin\theta / 4\pi r^2$$

この式により、半径 a の円形コイル電流（電流 I A）での、中心軸上で中心点から x の点での磁界を求めますと

$$H_x = a^2 I / 2 (a^2 + X^2)^{3/2}$$

なお、このとき中心点での磁界は、上式で $x = 0$ とおけば

$$H_0 = I / 2 a$$

②右ねじの法則

導線（電流 I A）による磁界の向きは、電流の向きを右ねじの進む方向に取った場合、右ねじを右に回す方向

③コイルの巻数 n と磁界 H との関係

H_r をコイル1回巻の場合の磁界とすると、 n 回巻の場合の磁界 H は

$$H = n H_r$$

なお、磁界 H （単位は A/m ）と磁束密度 B （単位はテスラ T ）の関係は、透磁率を μ とし、磁化を J （単位は T ）とすると

$$B = \mu H + J$$

2. 渦電流の発生

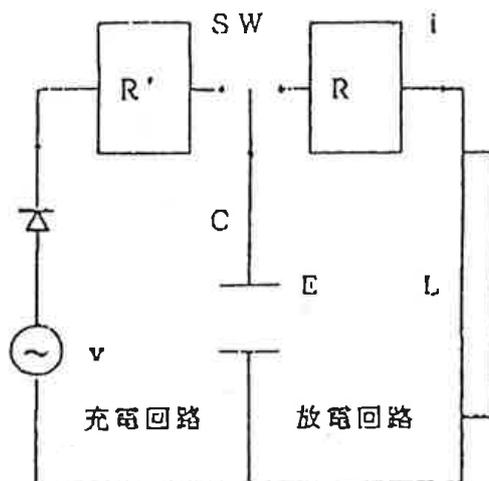
例題として、半径 5 cm の円形コイルがあり、そのコイルに電流 $10,000$

A流れていて、コイルの巻数が10である場合の中心軸上の点の磁束密度を求めてみますと次のようになります。ただし、ここではもともと媒質は磁化されておらず、また媒質の透磁率 μ は真空透磁率 $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ (H/m)と同じであると仮定しております。

中心軸上で中心点からの距離	磁束密度
中心点	1.3 T
5 cm	0.44 T
10 cm	0.11 T
20 cm	0.018 T
50 cm	0.0012 T
1 m	0.00016 T
2 m	0.00002 T

つまり、このコイル電流によってコイル中心では磁束密度1.3 Tに見合うだけの磁界 ($H = B/\mu$) が発生するというわけであります。なお、心臓ペースメーカーは変動磁界に弱くて、固定レートモードの場合は磁束密度でいって、数 mT で、またダイヤモンドモードの場合は0.5 mT でも障害を受けるといわれており、モードの如何を問わず安全性を問題とするならば、装置から2 m以上の距離の確保が必要となります。

具体的な回路模式図を示しますと次のようになりますが、要は前述致しましたように、コンデンサへの充電回路と、コンデンサに蓄えられた電気的エネルギーの放出回路とから構成されております。



放電回路における回路条件

- ① $R > 2\sqrt{LC}$ ならば
単極性非振動的電流
- ② $R = 2\sqrt{LC}$ ならば
臨界制動的電流
- ③ $R < 2\sqrt{LC}$ ならば
減衰振動的電流

放電回路における電圧平衡式は、コンデンサCの充電電圧をEとして

$$L \frac{di}{dt} + Ri + \left(\int i dt \right) / C = E$$

となりますが、この式の解は

$$m = -R/2L \pm \sqrt{\left\{ (R/2L)^2 - (1/LC) \right\}}$$

$$= -\alpha \pm \beta$$

$$\omega = \sqrt{\left\{ (1/LC) - (R/2L)^2 \right\}}$$

として、上図右にも記載致しました回路条件に従い、次のようになります。

① $R > 2\sqrt{LC}$ ならば

$$i = CE (\alpha^2 - \beta^2) / \beta \cdot \exp(-\alpha t) \cdot \sinh \beta t$$

② $R = 2\sqrt{LC}$ ならば

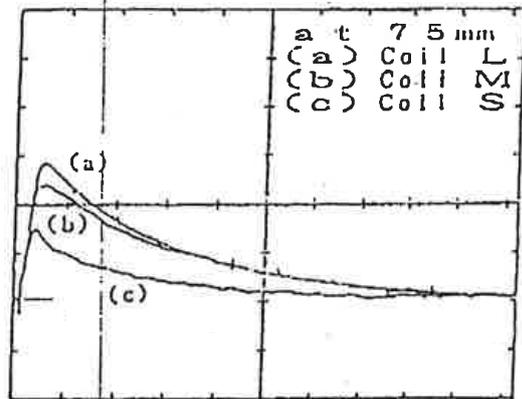
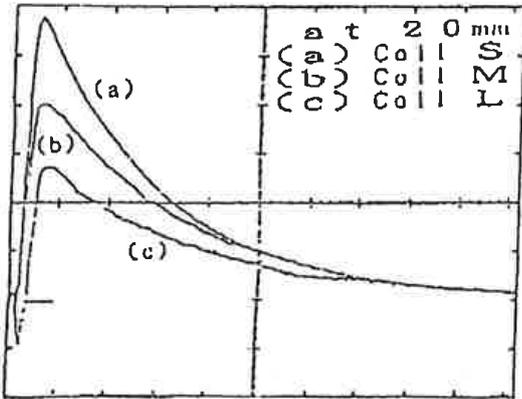
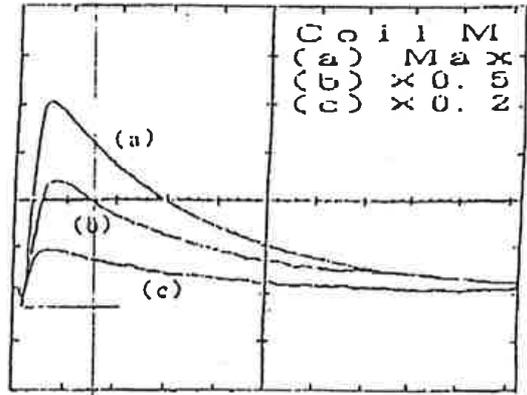
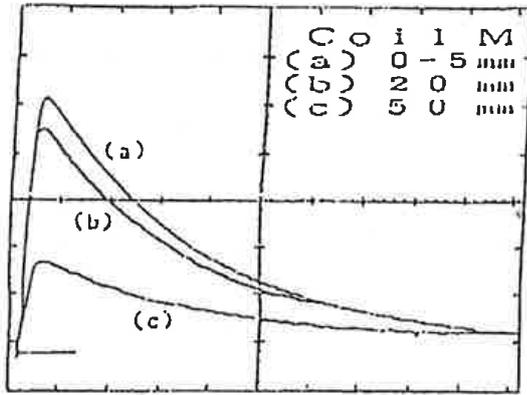
$$i = CE \alpha^2 t \cdot \exp(-\alpha t)$$

($t = 1/\alpha = 2L/R$ で最大値となる)

③ $R < 2\sqrt{LC}$ ならば

$$i = (E/\omega L) \cdot \exp(-\alpha t) \cdot \sin \omega t$$

文献学的には、磁気刺激装置におけるコイルに流れる電流は減衰振動的電流となっておりますが、我々の使用致しました装置では、次図に示しました磁界（磁束密度）計測の結果からの推定ではありますが、これは臨界制動的電流となっております。装置によってそれぞれ工夫がなされていると考えられます。



[0.2 T, 0.5 ms f o r e a c h]
T I 6 0 4 6

さて、前述の特徴を持った磁気刺激装置を構成するに際し、どのような技術的問題が横たわっているかということではありますが、それは

1. 高電圧発生回路をどのような回路で実現するか
(高圧トランス、DC-DCコンバータ等による)
2. 高電圧大容量のコンデンサは入手可能か
(誘電体損失での効率低下や絶縁破壊の信頼度、急速・頻回充放電での加熱・劣化等に対する対策)
3. 磁気刺激目的の大電流コイルは、形状、寸法の問題もありますが、導線

の寸法はどの位にして、また絶縁はどういう形でまとめるのかなどであります。

高電圧大容量のコンデンサは複数のコンデンサを電気容量に対しては並列で、また耐電圧に対しては直列結合で実現致しますが、製品と致しましては形状からは単体となっております。使用中にこのコンデンサから煙が出てきた、さわってみると火傷しそうな位に熱くなっていたなどという噂も耳に致しますが、我々は部品に関しましてはユーザーでありますから、信頼できる製造業者に特別注文をするということになりましょう。

磁気刺激目的の大電流コイルは、文字通り、短時間ではありますが、大電流が流れますから、絶縁の問題があります。我々が試用していますコイルはほぼ10回巻であります、マグスティム社のものでここに示しましたものは20回巻となっており、電流は我々試用の装置のものよりやや小電流となっており、従ってコイル導線もやや細くできております。しかし、いずれにしても通常概念からいって、コイルに流れる電流は大電流であります。試作品コイルでは、時に絶縁不良から層間ショートを起こし、火花・煙の発生と共にバチッという大きな破壊音があると聞きます。臨床治験用の装置では、性能の良い絶縁被覆材料の使用や多重絶縁などの対策が、精巧な製法の上に、施されてあります。

磁気刺激装置を構成する際の技術的問題点は、以上の他にも、次のような点があります。

1. 充電・放電回路の切り換えを如何にするか

(真空リレー、イグナイトロン、SCR等の使用)

2. 高電圧大電流コイル接続用コネクタはどのような構造にするか

(接触不良の防止対策)

3. その他、警報回路(充電完了、充電放置防止、テスト放電、加熱防止)

の適正な配置、雑音・障害対策、新しい刺激法(高速頻回刺激、ペアード刺激、衝突刺激)のための補助回路の開発等

さて、周知の通り、神経系の磁気刺激には、200 μ s 前後で 1 T 程度の変動磁界が必要であるとされております。次に掲げますのは、磁界の発生源或いは磁界によって影響を受ける装置と、その磁界の下での磁束密度であります。

磁界の発生源* 又は影響を受ける装置	磁束密度(T)
心臓ペースメーカー (変動磁界)	5.0×10^{-4}
リニアモーターカー床面上 2 m*	〃
リニアモーターカー床面上 1 m*	3.0×10^{-3}
腕時計	4.0×10^{-3}
リニアモーターカー床面上*	2.0×10^{-2}
8 mmビデオ装置	3.0×10^{-2}
モーター付光学カメラ	〃
ビデオテープ	7.0×10^{-2}
磁気カード	9.0×10^{-2}
精子細胞 (定常磁界)	1.0×10^{-1}
フロッピーディスク	1.4×10^{-1}
リニアモーターカー遮蔽面上*	1.9×10^{-1}
動物行動 (定常磁界)	6.0×10^{-1}
超伝導磁石表面*	8.0×10^{-1}
超伝導磁石中心*	1.2
超伝導MRI (定常磁界) *	1.5
磁気刺激装置 (パルス磁界) *	1 ~ 3

お、地磁気は $3 \sim 5 \times 10^{-5}$ T.

ように磁気刺激装置からは極めて強力なパルスの磁界が発生されますからいろいろな電磁的障害を引き起こす可能性があります。実際、実験で確認したが、強磁性体を引きつけます。強磁性体製の動脈瘤クリップや強磁

性体製の骨ねじ等は、もし十分な器質化がなされていない時期であれば、この磁気刺激によりその移動、脱落が考えられます。また、今日普及致しておりますプログラム可能型心臓ペースメーカーも、この磁気刺激によって影響を受けます。

現在、我々はこの磁気刺激の心臓ペースメーカーの機能に対する影響については、これまでに具体的な報告がないものですから、心臓ペースメーカー本体を犬の大胸筋下に植込み、心臓ペーシング及び同時に経頭蓋的磁気刺激をして、動物実験による検討を進めております。

先程、磁気刺激装置を構成する際の技術的問題点として、警報回路の適正な配置として一部挙げましたが、改めてここに、磁気刺激装置における安全対策としてまとめることと致します。フェイルセーフ、フルプルーフ、多重回路による安全対策がとられることとなりましょう。

- ①充電完了・待機報知赤色ランプ
- ②充電放置時自動内部放電回路
- ③多重構造の高性能絶縁材料による刺激コイル・導線被覆
- ④刺激コイル除去・断線を検出し出力を自動遮断する回路
- ⑤装置加熱警報装置及び自動冷却装置
- ⑥充放電繰り返し回数の計数器
- ⑦緊急時の出力停止手動レバースイッチ、テスト放電回路
- ⑧分かり易い出力表示メータ
- ⑨専用出力測定装置
- ⑩心拍（R波）同期回路

磁気刺激法の適応については、医学倫理委員会に諮問することとなるでありま
しょうが、禁忌は

- ①心臓ペースメーカー植え込み又は装着患者
- ②強磁性体製の動脈瘤クリップ装着患者

③重篤な循環器疾患患者

④癲癇患者等

であるとされております。しかし、時間がありませんのでこれに関連しては、ただ一つだけ申し上げます。それは、皆さんが臨床において対象となさるのは恐らくは重篤な循環器疾患の患者さんがむしろ多数を占めているのではなかろうかということでもあります。そこでこの点、本法の適応の拡大を図る上で、心拍同期回路を作製しこれを装置本体に組み込んでやって、こうした症例では心拍同期型で心臓不応期での磁気刺激を実行するという方法もあるのではなかろうかと考える次第であります。なお、磁気刺激を行う際の注意事項としては、患者、操作者、環境に対する安全の確保がありますが、装置運用の表示の励行、

①装置から2 m以内は患者及び操作者に限定する

②本法検査室には爆発物や可燃性物質の持込みは避ける

なども、当然のことではありますが、必要ではなかろうかと存じます。

以上であります。本題を要約致しますと、繰り返しになりますが、最初に申し上げましたように、磁気刺激装置の特徴は、端的に言って、

1. 大電流が流れる
2. 高電圧がかかる
3. 高エネルギー及び高パワーを出力する
4. パルスの磁界変化（低周波的と考えられますが）をもたらす
5. 電流変化により磁界変化（生体内で渦電流が発生）を結果する

ということではなかろうかと考えられます。

最後になりましたが、次の方々の御指導、御協力を得ましたので、ここから感謝申し上げます。

眞野行生（奈良県立医科大学・神経内科）

生駒一憲（奈良県立医科大学・神経内科）

鎗田 勝（日本光電工業・富岡製作所）

滝口裕行（ミュキ技研）

今掘 清（島津製作所・医用技術部）

佐藤英一（神戸大学医療技術短期大学部・衛生技術学科）

工藤 寛（新須磨病院・神経内科）

John Nyenhuis (Sch. of Elec. Eng., Purdue Univ., USA)

以上、ありがとうございました。

P E T による安全性の検討

京都大学・医・神経内科 濱野 利明・梶 龍児

我々は昨年の本学会で、円形コイルを用いて頭部を磁気刺激し、その前後で脳血流量の変化がないことを報告しました。今回は更に症例を増やして、別の刺激コイルも用いて同様の実験を行いました。

(スライド)

この実験の目的は、頭部磁気刺激の前後でPETを用いて脳血流量を測定し、その安全性について検討することです。対象は、19歳から37歳、平均25歳の健康男性6名です。

今回用いた刺激装置は、ノヴァメトリックス社製の円形コイルと、九州大学上野先生よりご供与いただきました日本光電製の8の字コイルです。

まず円形コイルの場合ですが、コイルの内径 4.5cm、外径14cm、中心での最大磁束密度 1.5Tのものを用いました。刺激部位は、コイルの中心を頭頂部に接線方向に置いて、コイルに流れる電流の向きを頭頂から見て右回りになるようにして刺激しました。刺激の強度は出力 100%で、約4秒間隔で5回連続刺激しました。

脳血流量の測定は、 $C^{15}O_2$ 吸入法を2名に、 $H_2^{15}O$ ボーラス静注法を1名に施行しております。両者の違いですが、静注法のほうが吸入法に比して真の脳局所血流量分布に近く、灰白質、白質比の高い画像が得られることです。

ここに一例を示します。静注法を施行した21歳の男性例ですが、画面向かって左側が刺激前、右側が刺激後です。特に脳血流の変化は認めません。

円形のROI(関心領域)を、前頭葉皮質、及び頭頂葉皮質に関しては1ス

ライスについて3ヵ所、3スライスにわたって計9ヵ所設定し、側頭葉皮質に関しては、2スライスにわたって計6ヵ所設定し、その平均をとって比較してみました。

これは一例ですが、刺激後のほうが脳血流量が増えているように見えますが、ほとんど有意な上昇ではありませんでした。ほかの2例についても、ほとんど脳血流量の変化は認めておりません。

次に8の字コイルの場合です。8の字コイルは比較的限局した刺激が可能です。刺激部位を10-20法のC3上において、刺激強度100%、約5秒間隔で20から32回、平均27回、連続刺激しました。刺激に際しては右の小手筋の収縮が認められました。脳血流量の測定はすべて、ボーラス静注法で施行しました。

これは20歳の男性例です。これは刺激前の脳血流量です。こちらが右、こちらが左です。

これは刺激後です。このままでは分かりにくいので、刺激後の脳血流量から刺激前の脳血流量を引き算して、脳血流量の増加を刺激前の脳血流量に対する比で表しました。スケールは0から20%までです。脳血流量の増加があれば赤く写りますが、最も刺激が強かったと考えられるC3に関しても、ほかの部位に関しても、脳血流量の増加は認めておりません。

今度は逆に刺激前の脳血流量から刺激後の脳血流量を引き算した絵です。脳血流量の減少が刺激前の脳血流量に対する比で表されています。同じようにスケールは0から20%です。脳血流量の減少があればこのように赤く出りますが、特にそういった部分は認めておりません。

(スライドおわり)

ほかの2例に関しても同様の結果を得ております。

以上の結果から、今回用いた二つの機種に関しては脳血流量の変化はないと言えますが、ここで一つ制約があります。といいますのは、実際に刺激しながら脳血流を測定するのがベストの方法だと思われるのですが、それは技術的に

不可能で、一旦、刺激前の脳血流を測定してから頭を測定器の外に出し、そこで磁気刺激をしてまた測定器の中に入れて脳血流を測定するという行程をとっていますので、刺激の終了から脳血流量の測定までに約50秒から55秒のタイムラグが生じます。したがって、それより短い脳血流の変化は今回の方法では検出できません。

今回のデータから、少なくとも1分以上続くような脳血流の変化はないということしか言えないと思います。そういう制約がありますが、今回のデータは一つの安全性を検討する上での資料となるのではないかと考えます。

(スライド)

結語です。健常男性6名について磁気刺激の前後でPETにより脳血流量を測定しました。磁気刺激の前後で脳血流量に有意の変化はありませんでした。今回用いた刺激強度、刺激回数の範囲内では、磁気刺激は脳血流量に影響を与えないことが分かりました。

司会：脳血流量の観点から安全性について検討していただきました。

最後に「安全性の文献のまとめ」を、昨年にも続きまして、産業医科大学神経内科、辻先生にお願いしたいと思います。

安全性の文献のまとめ（２）

産業医科大学・神経内科 辻 貞俊

（スライド）

昨年も文献的な検討を述べましたが、この１年間でまたかなり文献が出ており、調べた限りでいろいろ興味ある文献がありましたので、ご紹介したいと思います。

このCounter らのgroup は昨年も磁気刺激による noiseで聴力に異常が出るという paperを紹介しましたが、1991年にまた「E E G J」に同じような結果を出し、今度は電顕的な検討を行っております。Noiseとしては、2 Tの刺激装置を使って、最大出力の50%から100 %の刺激を与えますと、外耳で……これはウサギの実験で、外耳道と鼓膜のところに microearphoneを入れ、それによってsound pressure levelを計測したdataです。そうしますと、外耳で 131 から 142dBの刺激音が聞こえるそうです。鼓膜になりますと、外耳道があるために amplifyされますので、更に強くなり、145から 157dBの騒音となるということです。このpaperにも電気生理学的な仕事—A B R及びacoustic middle earle reflexのdataを出していますが、去年と同じように、threshold シフト等が起こるというdataで、今回は省略します。磁気刺激の騒音で、電顕的な異常が生じるということで、大体1 Tの noiseよりcochlear trauma がみられています。刺激直後というのは、50回以上の刺激を行い、数時間以内にすぐ電顕の標本をつくったということで、3週間後にも同じような検討をしています。そうしますと、cochlearのCorti 器を中心として内・外有毛細胞等に異常がみられるということです。

結論としては、磁気刺激検査時には earprotector を検者、被検者とも必要だということになります。この実験の具体的な電顕の写真を出しますと、このスライドは 145dBの noiseの時の実験で、最大出力の50%での刺激強度だそうです。これが controlで、ここが内有毛細胞、Pillar cell、あと外有毛細胞という正常の電顕写真です。これは磁気刺激直後に撮った同じ場所ですが、内有毛細胞も外有毛細胞も変性がみられ、Pillar cell も変性が起こっているという所見です。

これも同じ磁気刺激直後で、153dB(EMF S70%)の強さの noiseになったときだそうです。更に著明な変性が起こっています。3週間後に電顕の検査を行った例ですと、ほとんど外有毛細胞は消失して、Pillar cell も非常に変性が激しく、内有毛細胞も変性し、Stereocilia やKinocilia の変性も起こってきているということです。電顕的にも異常がみられるので、magnetic stimulationのときの刺激音は耳に対する影響を考慮しなければいけないということを行っています。

これはマグスティム社からお借りしたdataですが、今みたいなdataが出ましたので、マグスティム社の二つの磁気刺激coilについて検討したdataです。詳しいことは省略しますが、二つのcoilともにcoil面からの距離が0mmのところでは133、125dBの noise levelだそうです。イギリスでは140dB以上の noiseのときにearprotectorが必要だという法律があるそうですが、マグスティム社の二つのcoilのnoiseは基準以下であるので、no significant acoustic hazardということを経験しています。先程の paper以外にはほとんど耳の異常に関する論文は見当たりませんので、私自身の個人的な意見では安全ではないかと思っています。

頭部磁気刺激が epilepsy を inductionするかどうかというのは昨年も問題になりましたが、今年もいろいろな paperが出ております。Hufnagel et al が「Journal of Neurology」に出した paperでは、140例のepilepsyの患者さ

んで、特に難治性の complex partial seizureの症例に対して、MEP検査と focal activationの目的で頭部磁気刺激をしています。Focal activationの目的では、350回とかなり多い刺激を与えています。

そうしますと、刺激中に4例で clinical seizure が生じ、1例でauraをみております。350回と多回数刺激ですので、かなり刺激時間がかかりますが、その刺激が終わった後5分以内に、2症例で seizureがみられ、1例でauraが起こったということです。しかしながら、ボランティア141例では全く seizureがなかったということで、これらの症例でseizure がinduction されたのかどうか問題になるわけです。この140の症例中6例に、検査中、subdural electrodeを配置していたそうで、その症例中2例に2回以上の seizureが生じております。subdural electrodeで monitoring してみますと、seizureを起こした症例は、seizureが起こる前に、epileptiform afterdischarge の progressive build-upをみとめてclinical seizureに移っていったということです。次にてんかんの出現した8例では、magnetic stimulationを中止後にはspontaneous seizure頻度の増加はないということです。

結局、Hufnagelらの論文をよく読みますと、これらの症例は非常に頻繁にてんかんを起こす症例だったらしくて、結論的に磁気刺激による inductionとは考えていないようです。単純に 8/140 ということから、てんかん症例での磁気刺激によるてんかんの誘発率は……誘発率と書くのはちょっと問題かもしれませんが、5%以下だったということになっています。

次は、「Neurology」に出たミネソタ大学の Dhunaらの paperです。去年のちょうどこの時期までは、磁気刺激というのは3 Hz以上行うことができないのでkindlingは問題にならないということをお話したばかりなのですが、1年たちますとrapid rate transcranial magnetic stimulationが可能なキャドウェル社の装置が出て、高頻度刺激が可能となってきましたので、これが安全であるかどうか、更にてんかん焦点を selectiveにactivationできるかどうかを検討

しています。

8例の complex partial seizureで、やはり intractableな症例です。高頻度刺激は8 Hz、16Hz、25Hzで、1例は60Hzでやっているそうです。刺激強度は最大出力の40、60、80、100 %で行い、刺激回数は490 ~1,060 回ということです。8例とも、発作中に脳波上temporal focusを認めていた症例です。検査中に、surface EEGによるvideo monitoring 及びEKG monitoringを行っております。

まず脳波の検討を行いますと、background activityやepileptiform dischargeの頻度に、刺激前後で変化はなかったということです。しかしながら、8例中1例に、この症例はいつもはleft temporal lobeに焦点を有する complex partial seizure だったそうですが、この検査中には Jacksonian march を伴った部分運動発作を呈したということです。

高頻度刺激の副作用としては、painful ipsilateral facial contraction およびskin irritation under EEG electrodeということで、やけどの問題が出てきております。

結論としては、高頻度の磁気刺激は、比較的seizure freeのときに行ったほうが良く、そしてこれを行うときにはcontinuous online EEG monitoringが必要であり、脳波上に afterdischarge が出現したら中止したほうが良いということになっています。てんかん焦点の selective activation は結局できておりません。しかし、頭部磁気刺激中、てんかん発作波をみとめ、右頭頂部部分発作波から、二次性全汎化をみとめた1例があるので、高頻度刺激をてんかん症例に行う場合には、てんかん誘発の危険性についてprecautionが必要である。更に、こういう磁気刺激は、てんかんをちゃんと診断でき、治療のできるような施設で行ったほうが良いというdiscussionをしております。

その症例の実際の脳波を示しますと、これが発作前で、after discharge が、P4のところでPhase reversalして出現し始めております。EEG記録を続け

ていると、まず右大脳半球からspikeが出て、ついで脳波上はsecondary generalizationを起こしたような所見です。

この高頻度磁気刺激の前10日間と後10日間の8症例全例のてんかんの発作頻度を棒グラフで示したのですが、このdataを見ますと、むしろ磁気刺激後、頻度が減っているようなdataになっております。

kindlingがこういう高頻度刺激を行った場合に出現するかどうか、その危険性についてdiscussionしております。まず、electrical cortical stimulationは今まで非常に多数の症例で報告されているけれども、kindlingの報告はないということです。電気刺激は60Hzの刺激頻度で行い、5秒から15秒間の刺激を1日3時間行い、3日から5日連続的にやるという条件でも、kindlingはみられていないということです。高頻度の磁気刺激は大体25Hz頻度で行い、maximum current densityは電気刺激の場合の1/4程度であるので、kindlingの危険はないだろうという結論になっております。

次に、問題となりますやけどの問題です。これは同じミネソタ大学の先程のgroupと同じところから出ているもので、磁気刺激を60Hzまでやっております。Speech arrestの研究を行っているときに、1例にやけどが起こっております。そのときにEEG monitorとしてsilver/silver chloride surface electrodeを使いましたら、1人のボランティアで一つの電極下にやけどが生じ、currentによって脳波用電極がheatingされたために生じたのだらうと推測しています。

それで、このスライドは、著者の一人に、上腕部の皮膚上で皮膚温がどう変化するかを検討したのですが、4Hzで40回の刺激を行うと、大体3.5℃、その電極直下の皮膚温が上がるそうです。さらにBaselineに戻るのに4分かかるとのことでした。160回の刺激回数で100%出力、刺激頻度1Hzで行うと、大体4.4℃上昇するということです。計算上の皮膚温度上昇は、80%のoutput、16Hzの刺激頻度で10秒間刺激すると、9℃上がるそうです。それで、同じ部位を連続刺激するときには、silver/silver chloride electrodeがあればpoint

of burningの可能性があるので十分注意する必要があります、皮膚温度の上昇には刺激頻度、回数、強度が非常に影響してくるということになります。

実際の例を示しますと、刺激頻度を4 Hzでやると4℃近く上がっていますし、刺激の回数が増えると皮膚温は上昇しますし、刺激強度が高くなるとまた皮膚温も上昇するという事です。

次に、心臓に対する影響の paperがありました、ウサギの心臓を体外から強パルス磁界によって刺激しても、心電図は何ら影響がなかったということです。

ウサギの心臓を胸郭を開けて露出させ、まずvagal stimulationによって心臓を止めます。そして、直接、心臓を磁気刺激しますと、ectopic heart beatが起こってくるということで、心臓に直接、磁気刺激を与えると、こういう影響を心臓に与えるそうです(Bourland et al.1990)。

この実験は、Bourland et alが1990年に報告しています。しかしながら、普通に使っている磁気刺激では心筋に対する刺激は困難であろうといわれています。その理由の一つはchronaxieの問題で、motor nerveを刺激するには0.1 msec.のchronaxie、cardiac muscleの刺激には1.5 msec.のchronaxieになるそうですが、磁気刺激のpulse durationは0.1から0.2 msec.ということで、心臓は刺激できないということになります。更に、磁気coilと心臓までの距離が非常に長いということもあり、まず普通の磁気刺激では心臓に対する影響はなく、安全であるという結果になっております。

最後に、ミネソタ大学のgroupの実験で、高頻度磁気刺激(10秒間、25Hz刺激頻度)によってspeech arrestを起こすということです。てんかん6症例でintractable complex partial seizureに行っております。15ヵ所を刺激したら、D5、D7の部位で、Speech arrest、counting errorがみられたということです。

頭皮上より左、右半球の15箇所ずつ計30箇所を全部刺激したら、D5、D7

—この部位だけでspeech arrestが起こったそうです。(前のスライドに戻す)
高頻度刺激の場合には speech arrestを起こしますので、非侵襲的に優位半球の言語中枢の同定に使える、むしろ有用であるという報告になっています。

実際に speech arrestを起こした条件等をスライドに示します。

このスライドは、最初に大きな声で countさせ、4 になってから磁気刺激を始めますと、このようにcountingの errorが起こり、更に刺激を続けるとspeech arrestを起こすということを示しています。

これは坪川先生のところから出ている paperで、ネコの実験で、磁気刺激は安全であるという結果であり、先程お話しになったことです。

SPECT による評価も論文がありまして、頭部磁気刺激は γ C B Fに影響を与えなかったということです。

References

1. Counter S. A., Borg E., Lofqvist L. Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1991;78: 173-184.
2. Counter S. A., Borg E., Lofqvist L., Brismar T. Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used extracranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1990;40:1159-1162.
3. Hufnagel A., Elger C. E. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *J Neurology*, 1991;238:109-110.
4. Hufnagel A., Elger C. E., Klingmuller D., Zierz S., Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *J Neurology*, 1990; 237:242-246.

5. Dhuna A., Gates J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*, 1991;41:1067-1071.
6. Pascual-Leone A., Dhuna A., Roth B. J., Cohen L., Hallett M. Risk of burns during rapid-rate magnetic stimulation in presence of electrodes. *Lancet*. 1990;336:1195-1196.
7. Pascual-Leone A., Gates J. R., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1991;41:697-702.
8. Geddes L. a. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J C lin Neurophysiol*, 1991;8:3-9.
9. Bourland J. D., Mouchawar G. A., Nyenhuis J. A. et al. Transchest magnetic (eddy current) stimulation of the dog heart. *Med Biol Eng Comput*, 1990; 28:196-198.
10. 山口益弘、竹中敏文、川上倫：磁気刺激の磁界特性と心筋磁気刺激。第5回生体・生理工学シンポジウム, 1990年11月, 福岡.
11. 山本隆充、中村三郎、坪川孝志ら：電磁刺激装置(Magstim-Model 200)の安全性—Part I. 実験的検討—, *日大医誌*, 1990;49:619-625.
12. Dressler D., Voth E., Feldmann M., Benecke R. Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neuroscience Letters*, 1990;119:153-155.

司会：辻先生のliterature reviewは、去年もやっていただきまして、非常に好評だったので、今年はアンコールということでやっていただきました。大変な仕事で、非常に有益だったと思います。もっとも、やった本人が一番勉強になる。

討 論

眞野（司会）：それでは、discussionに入りたいと思います。今のご発表6演題に対して、フロアからのご質問をまずしていただきたいと思います。どの先生でも結構ですが……

木村（司会）：D wave と I wave という話がありましたが、これは磁気刺激をしていっしょにわからない方ではないのではないかと。実は僕もよくわからないのですが、どなたでもいいですが、ちょっと簡単に説明していただけますか。

坪川（日本大・医・脳神経外科）：運動領のところで電気刺激をして、脊髄の硬膜外でとっておきますと、初め、高 amplitudeのpositive、negative、positiveの波が出てまいります。それがD response とアマシアンは言ったわけです。その後、amplitudeはその半分ぐらいですが、時によっては三つ、時によっては二つ、時によっては五つという具合に、小さい波が連続して出てまいります。それをin direct responseという意味でI responseといいまして、初めのほうを pyramidal system の直接的な刺激反応としてdirect という意味でD response と言ったのです。麻酔をかけますと、全身麻酔でsurgical doseにしますと、I responseはほとんど記録されなくなります。そして、double pulseで刺激してみますと、D response はintervalが2 msec.になっても変化しませんが、I response は簡単に変化してしまいます。ですから、I responseは synapseを介する伝達で、D response は synapseを介さないというふうに考えておりますし、臨床例でこれを確認したのは私どもだと思いますが、大体、アマシアンの報告と同様でした。

なお、アマシアンはそのほかに、pyramidal tract そのものに電極を入れて、サルとネコから記録しておりますが、脊髄硬膜外の臨床の記録でも同じ結果を得ております。

植村（浜松医大・脳神経外科）：宇川先生にご質問したいのですが、大変面白いdataで、感激しました。先生の刺激で、conditioningでinhibitionが5 msec. から10 msec. のところにかかっているのですが、先生の感じで局在しているということで、非常にきれいだと思うのですが、あれは場所的にはneocerebellumのほうなのか、むしろvermisに近いところなのか、前葉なのか後葉なのか、そのへんのlocalizationはどういうふうにお考えでしょうか。

宇川（東京大・医・神経内科）：かなり難しい質問だと思うのですが、最初は恐らく、動物実験では、dentate のはむしろfacilitationになっていますから、Purkinjeを刺激して、Purkinjeによるinhibitory effect が見られたのではないかと思いました。「JP」に論文を書いたときは、潜時も、吉田充男先生とか伊藤正男先生のdataを合わせるとネコの潜時よりちょっと長めになりますから、人間の頭の大きさを考えるとちょうどそこでいいのではないかと思い、neocortexの刺激ができたのではないかと思っていたのです。いま考えていますのは、むしろ、いろいろな患者さんでやってみますと、決してそんな簡単なものではないだろうということです。刺激というのは、イントラの一つの細胞で見ていると、facilitationだったり、きれいなinhibitionだったりするのですが、全体としての筋電図を見ますと、実はfacilitationの後に非常に長いinhibitionが普通入るわけです。それで、一部のpopulationがfacilitateされても totalで見たときにはinhibitionのように見えてきたりすることもあるでしょう。上小脳脚そのものを刺激していても、massとして見たときにinhibitionに見えている可能性もあるし、Purkinjeそのものを刺激しているかもしれませんし、もしかすると小脳ではないところを刺激しているかもしれませんし、解釈はそんなに簡単ではないのではないかと考えています。

それから、vermisかどうかということについて言いますと、刺激がかなりrough ですから、小脳の中でもかなり広い領域を占める手にきれいに効果が出るのかもしれませんが。足に出るかということについて言いますと、これは非常に難しいので、やはりvermisではない部分の影響を見ているだろうと —— もし小脳とすれば。というようなとこまでしかはっきりとは言えないのではないかとというのが、私の……。

植村：ただ、先生のdataを見ていて、かなり限局しているので、私も初め見たときには、脳幹の間接刺激とかいろいろなことを考えたのです。あれだけきれいにできていると、右、左にも分かれていますし、小脳とおっしゃっているのではないかという感じがします。それから、生理学的に小脳のneocerebellumは、むしろfrontal lobeと組んで programmingをやっているところなのです。それで、上にあがっていくほうだし。下に降りていくものをinhibitするとすると、paramedian cerebellumでないと話は通じないのしょうね。あれが directに pyramidal に降りていくものを inhibitするような形なものですから、おそらく先生はそこのところをきれいに刺激なされたのではないかと考えたのです。

宇川：降りていくところを直接 inhibitする……。area

植村：そうです。executionというところを絡むのは、paravermian。生理学的にはそうなっているのです。そこが非常に強く connectしていますので、恐らく先生は、pyramidal に降りていくものをスパッとここで抑えたのではないかと考えます。というのは、frontal lobeを inhibitして降りてくるといふふうに考えないほうがいいのではないかと。

木村：先生、brainstemもどうせ刺激しますね。だから、respiratory arrest というようなことはもちろんなかったのだろうけれども、僕は同じ質問をクラコーにしたことがあるのです。クラコーはvisual fieldの抑制などをやっているでしょう。だから、それは問題かといったら、問題かもしれないビクビクしながらやっていると言っていました。先生はそのことをどう思いますか。

宇川：僕はむしろもっと強い刺激を錐体交差の刺激で使っています。先程言いましたように、錐体交差の刺激よりもelectricalとしては低い levelでやっていますので。実は錐体交差を刺激するとcollisionを起こすのです。collisionを起こすから、明らかに suppressionがくる。そういうような effect を除くためにもっと低い刺激強度でやっていますから、実際には錐体交差を刺激してもrespiratory arrestを起こしたこともないですし、そういう意味で問題にならないと思います。ただ、一つだけ、current spread がかなり強いと、phrenic nerve を刺激してしゃっくりのような形のものを1回起こします。それは末梢神経そのものを刺激した影響だと思います。

眞野：我々も、小脳か brainstemか分かりませんが、刺激をして — 今まで数十例やっているのですが、問題を起こしたcaseは今のところないです。ただ、大脳皮質よりも弱い刺激で行なっています。

飯塚（埼玉医大・整形外科）：藤木先生と坪川先生に一つずつご質問させていただきます。

藤木先生の演題、非常に素晴らしく、いつも感激して聞いています。

Epiduralを monitoring した術中のスライドが出まして、あのときにspinal MEPというお言葉を使いましたが、そのことに関して……。そういうのは我々も随分昔からやっています、先生の内容がすごく素晴らしいものですから、そういう使い方によろしいのかどうかということと、そのときの伝導速度を測っていらしたら教えていただきたいのですが。

藤木（大分医大・脳神経外科）：言葉が適切かどうかということに関しては、私は脊髄を刺激して脊髄から記録するものですから、便宜上そう名づけさせていただいたのです。古くからやっておられる先生方からお叱りを受けるのは承知の上で使わせていただきました。適切かどうか分かりません。その意義は、あのスライドでも簡単に述べましたが、まず背側で刺激をしていると、上行する線維を逆行性に刺激して、その感覚路だけの範囲を見ている可能性がある。

それを解決するために最近では、電極をlateral にずらしたり腹側に入れたりして下行路を selectiveに刺激しようとする試みがありますが、あの私どもがやった伝導速度を計算しますと、それでも非常に速いです。要するに、磁気刺激によって得られた corticospinal tractが66.5m/sec.であるのに対して、脊髄を刺激して脊髄から記録された伝導速度は70から80m/sec.でした。したがって、pureな corticospinal tractの response では、どこかにあるのかもしれませんが、それ以上のものの何かが包含されている可能性があるということで、それだけを見ていると危険かもしれないと考えます。

飯塚：先生のおっしゃるとおりなのです。ですから、MEPという言葉を使うのはまずいかなと思っているのです。Spinospinal evoked potentialのほうがよろしいかと思います。我々、東大整形外科グループの研究結果（黒川高秀先生と今井卓夫先生の1975年、1976年の論文）から、どちらかということ sensoryのものを逆行性に見ている。N1、N2とか言っていますが、大体、originはN1が側索浅層（脊髄小脳路が主）、N2が後索ではないかと言われております。

藤木：坪川先生を前にして大変恐縮なのですが、頭部を磁気刺激してspinal cordからD responseと思われる波形が拾われたので、非常に有用であるという報告ではあったのですが、実際問題としては、刺激頻度に限界があり、しかも加算ができない、それから motorの手の領域だけに限られてしまうということで、手以外の場所に問題が起こった場合どうかということと、先程申し上げたような理由で加算とかcoilの heatingなどの問題があり、実際上はまだまだいろいろな問題が残るのですが、少しでも非侵襲的にとということで、一つのpreliminary dataとしてお出しいたしました。

飯塚：それから坪川先生ですが、マグネシウム200 ですか、私どもも初期のころから使わせていただいて先生と同様な結果を得ているのですが、先生、MTで2以下の場合は導出できないと。一つの限界かと思うのですが、安全性

からいいますと、先程、豊島先生がご発表になったよりもずっと小さい閾値で……出力ですか。Voltageも低いですし、coil内最大電流のAが低かったですね。たしか豊島先生は8000Aとおっしゃいましたが、MAGSTIM の場合は3700A ぐらいですね。ということで、安全性は高いと思うのですが、例えば脊損の場合、やはりMMTが1 とか2 の場合は我々も困っているのです。解決法としてはどういう方法が一番よろしいでしょうか。特に、下行路を見る場合。

坪川：やはり、そのへんで、安全性と非侵襲性のよさというものの兼 ぎりぎりのところでマグネシウムは設計されているのではないかと。そういう意味では大変いい器械だと思っているのですが、脊髄損傷の場合、paraplegiaを治すことは、burr hole を開けることと比べたらburr hole を開けるほうがずっと楽だと思っておりますし、家族もよく納得しますから、私はelectrical direct corticospinal motor potential を使っております。そのほうがより定量的でいいと思っておりますし、それを使いましても大体7日間ぐらい電極を入れておきますから、術後のfollow up ができます。マグネシウムだとそれが1 ヶ月、2 ヶ月になりますから、その点がよろしいのですが、MMT 2 と 1 とがああいうふうに出なくなるということになりますと、実際はちょっと考えねばなりません。しかしそれは、あの器械をより安全に使うという一つの方向ではないかなと考えております。そのへんはよく分かりませんが。

上坂（東京大・医・神経内科）：宇川先生、suppressionの効果が電気と磁気で差があると思うのです。たぶんD wave と I wave に絡んだ差異だと思うのですが、少し説明していただけますでしょうか。

宇川：実はこの話は藤木先生に聞きたいなと思ったのです。一般的に言われていたことは、D wave というのは Betz cellそのものを direct に刺激したという意味で、axon hillockそのものを刺激しているか、もしくはfirst node、second nodeあたりをかなり深いところまで刺激できて出てきているpotentialで、I wave というのは、transsynaptic で、Betz cellに入ってきているい

ろいろな informationを刺激して二次的にBetzがactivateされて、その後に descending volleysが出てきているということになっています。それで、intraでレコードすると、大体2 msec.で tractそのものはrecoveryしますので、500Hzぐらいの対応ができる細胞です。そういうものをepiduralで拾うと、massとしてのD、Iとかいうものが出てくるとというのが先程示したものです。磁気刺激そのものは、刺激強度を上げていきますと、人間でもD waveに相当する latencyの反応を筋電図で得ることができます。それから、single motor unit studyをしていると、明らかにD waveが出てきます。しかし、先程見せましたように、1 mVぐらいの controlのものが出るぐらいの強さの磁気刺激は、実際にsingle unitでやっているとき、D waveは出ないで、Iしか出てこない。最初の例がmagneticとelectricalで刺激点が違っているといったのはそういう意味で、強い刺激装置とかいろいろなが出てくると、実際にはmagneticでもD waveも刺激できるようになってきます。私がやっていたようなあまり大きくないmagneticの刺激では、I waveのみによる筋電図だけを見ておりますので、I waveに対しての suppressionがあの場合にはかかっているだろうと。しかし、D wave そのものが出てくるような場合には、それがかかりにくくなってくるというふうに考えると、あの効果がcortexで起きている効果であって、spinalのanterior cell そのものを下行性に inhibitしたとかそういうものとは違うのではないかというのがわかります。その考え方が一つのideaです。実際には長いintervalの15 msec. ぐらいの suppressionというのはどんな状況でもかかってきまして、恐らく spinal cordに何かの影響があって起きているものではないかと思えます。H波とかの組み合わせでたぶんそうだろうという予想がついているところで、Magneticとelectrical両方使うと今のようなことのdiscussionが少しできるかもしれないという意味で、magneticと電気というのを、あまり電気を好まないようですが、使ってみるといいかもしれません。坪川：D potential、つまり脊髄からとるわけですが、これを、今のマグニス

ティムをいろいろな形でとり — 刺激の器械をいろいろなところへ配置して、いろいろシールドを……ただ、ごついmagneticなシールドはやっておりませんが、とろうと思っても、現在のマグネシウム200 ではほとんど不可能です。ですから、今のマグネシウム200 を使っていると言われたようなことをいろいろ実証しようとしたり、あるいは藤木先生の言われたようなことがきちんと出るかといわれますと、そこまでは記録できないと言わざるを得ない状態です。

藤木：D wave と I wave の関係については、私の理解としては先程のとおりですが、例えば電気刺激で直接、脳表を、これは動物に限ってですが、刺激をしていきましたが、Dが出ないでIだけ出るかということ、そうではなくて、前のほうをよく見てみると、小さなDがわずかに出ていて、それよりも有意にI wave が出てきます。したがって、閾値としてはDのほうがかなり低くて、必ずDが先行し、その後にI wave が出てくるというふうに理解しております。

それで、先程の宇川先生のスライドで、電気刺激においてはDがdominantに出るとするのは、恐らく経頭蓋電気刺激です。したがって、かなり強い刺激強度によるものですから、ヒトの場合、D wave が有意に出てI wave が出てくる。また、相対的に、磁気刺激は1 mV程度の弱い刺激ですから、Dは恐らく出ているのですが、非常に弱いので、I wave dominantの反応であると。

それから、宇川先生の実験結果を私の実験結果と照らし合わせて見ますと、I wave がない状態であれば、muscle potentialが私のサルの実験で出ませんでしたから、そのI wave が出ないように小脳の刺激によってinhibitory をかけるという宇川先生の解釈に、私は賛成いたします。

松宮（ハーバード）：直接の質問でなくて恐縮ですが、このgroupに対するsuggestionというようなものが一つございます。そのsuggestionについて壇上の先生方のご意見をまたうかがえたら幸いです。

一つは、脳波でも誘発電位でも、記録には必ず calibrationが入っております。

す。しかし、この磁気刺激は、強度の何%を使った — full powerの何%というような記述しかないわけです。これは非常に危ないことだと思うのです。我々はこのごろ、calibration coilを使い、実際にcoilから出てくる磁力を計測しています。これは非常に簡単にできるのですが、それで見ますと、普通の刺激装置は使い始めの第1発と100発目の磁場の強さの間に約10%の差があります。ですから、強度を例えば parameterにした場合、やっていくとだんだん強度が上がってくるわけです。そういう現象があります。100発で10%です。

もう一つは、どのstimulatorも capacitorの充電を電源としていますが、capacitorは劣化するわけです。1万回とかそれぐらい以上やりますと劣化してくるのですが、その場合、meterが60%とか70%というのはやはり変わらないわけです。そして、充電完了というような lightもつきます。しかし、実際は出力が下がっているということがあります。それはcalibration coilを用いることによって実測できる。それは必要だと思うのです。

それからもう一つ言いますと、2年前に特別講演をしました。Microvacuolationがネズミの頭にできたという報告をしました。その後2年間、もっとdataを蓄積して、大体今の感じでは、ネズミのdataですと、coilの表面と脳の表面の間の距離は1.5から2 mmぐらいです。それに対して人間の場合は、その10倍です。ところが、磁場の強さは距離の3乗に比例して減衰します。そういうことを考え、またそれぞれの磁気刺激に対するネズミのシー mapをとって、人間のシー mapと比較検討した結果、おそらく、人間ではタンジェンシエルなcoilの置き方をした場合、3.8とか4 T以上使わなければたぶん大丈夫だろうというような feelingがあります。

眞野：大変貴重なご意見、ありがとうございました。

小森（都立神経病院）：藤木先生におうかがいします。きれいな mapをお示しいただいたのですが、あの mapのつくり方、特に刺激強度というのはどういふふうにしたのですか。

藤木：ヒトの場合の刺激強度は、閾値の10%上の voltageで刺激をした場合の……。例えば単母指外転筋であれば、その単母指外転筋の amplitudeを縦軸に、x軸、y軸にその座標点をとっております。

小森：いろいろ mapのareaが変わったというのをお示しになりましたが、すべて同じで10%上の強度でしょうか。

藤木：ヒトに関してはすべてそうです。

小森：もう一つ、magnetic stimulationでD wave が出るというのは、単に刺激強度が上がれば出るのでしょうか。電流の方向とかそういうのは関係なく、刺激強度だけでいいということでしょうか。

藤木：電流の方向は、私の主張どおり、サルではおおむね後方から前方で、ある刺激強度になったときに電気刺激と同じようにD wave とI wave が出てくるというふうに解釈していただければ幸いです。

小森：7月でしたか、九州でconferenceがあったときに、電流の方向、タンジェンシャルではなく、coilの位置を変えてやればD wave が出るのだというふうなお話があったと思うのですが、それは考えないで、タンジェンシャルに置いて刺激強度を上げてやるというか、回る方向だけを考えてやれば、後ろから前にやれば出るというふうに解釈してよろしいのですか。

藤木：クラコーの発表ですか？

小森：どなただったか忘れましたが、渦電流の方向をpyramidal cellのaxonの方向に合うように入れてやるとD wave が出るのだというお話があったと思うのです。

藤木：理屈からいえば、induced currentの方向をaxonの方向に向けてやったほうがD wave は出やすいです。

眞野：上野先生の発表だったと思うのですが……。

坪川：私はそんなに難しいことではないと思います。電流の強さだけあれば出ると思います。つまり、あの器械が持っている電氣的なartifactが脊髄硬膜外

で記録するときのD波の潜時あたりにまでつづいているということでしょう。その刺激artifactの広がりを防ぐことが出来なければ脊髄から記録できるわけがないと、私は基本的に思っています。

木村：辻先生、去年までは、いくら速く刺激しようとしても 1.5Hzだと言っていたでしょう。だから、早く刺激できるというのはどこかで技術的な解決があったのですか。これは豊島先生に聞いたほうがいいのか。

辻（産業医大・神経内科）：キャドウェルは、論文の中には何も書いていないのですが、coilをwater cooled round coil と書いています。だから、熱を出さないように工夫しているみたいです。刺激頻度を60Hzまでやっているmechanismについては、ちょっと分かりません。そう詳しくは書いておりませんが、技術的に60Hzまでは可能だということです。

豊島（神戸医療技術専門学校）：高頻度刺激、非常に難しいのではないか思っているのですが、一つのやり方は、出力を振動的にするやり方です。しかし、コイルの抵抗が問題になってくるように思えますね。もう一つのやり方は充放電をすばやく繰り返すやり方です。ガンの場合には高電圧にいかにも急速に充電するかという、そのところの回路技術にかかわっています。

更にもう一つのやり方は、実現性はありませんが、何個かのこういう磁気刺激装置を並列に配置して…、しかし、今のところは…。

木村：技術的に無理なことをしているのではないかとということを僕は聞きたかったのですが。

豊島：60Hzの刺激ですか…？ 装置回路技術に限界もあろうかと思いますが、新しいやり方がありますので、検討の余地がありそうに思えます。

眞野：coilはかなり熱くなるので、辻先生がおっしゃったように、水冷でかなりやっている。私自身もちょっと見てきたのですが、かなり大変で、先程のような危険性を感じながらやらなければいけないというふうに……。

のランセット等に論文が出たと思いますが、これも新しい方法であると私も思

っております。

眞野：今日は長いこと、脳波筋電図学会でお疲れにもかかわらず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。