

第3回 磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集
(1992年10月7日／明治記念館にて)

磁気刺激による誘発電位

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

目 次

磁気刺激の安全性：とくに高次脳機能に及ぼす影響について

和歌山医大・整形外科	玉置 哲也	1
	山田 宏	
	西浦 弘晃	

経頭蓋磁気刺激による皮質興奮性の基礎的検討

九州大工・電子工学科	上野 照剛	10
大分医大・脳神経外科	藤木 稔	

術中脊髄モニタリング：その現状と問題点

東京女子医大・小児科	林 北見	22
ハーバード大・整形外科	松宮 洋一	

単一運動単位を用いた運動系機能の検討

京都大医・神経内科	幸原 伸夫	36
-----------	-------	----

磁気刺激法による運動野ニューロン機構の解析

奈良医大・神経内科	眞野 行生	48
-----------	-------	----

磁気刺激法の安全性についてのアンケート集計結果

奈良医大・神経内科	眞野 行生	60
-----------	-------	----

磁気刺激の安全性：とくに高次脳機能に及ぼす影響について

和歌山医大・整形外科 玉置 哲也

山田 宏

西浦 弘晃

磁気刺激の安全性について、動物実験を中心に検討してみました。高次脳機能というのはいささか大上段に振りかぶってしまいすぎたところがあり、ご臨席賜わっておられます恩師、本間教授には軽い皮肉まじりの御批判をちょうだいしたことがございます。

本日お話を致します内容は共同演者である山田、西浦らがサル及びratを用いて行った動物実験の結果であります。

まず、サル（ニホンザル）にはoperant学習をさせ、それに対する磁気刺激の影響を観察し、次に、ratの学習の形成と記憶への影響として、後に述べますwater maze法を用いて検討してみました。

サルの頭部にpulse磁気刺激を繰り返し与え、遅延反応、すなわちある一定の期間維持している記憶がどう影響されるか、あるいは次に述べる行動がどのように影響されるかを見てみました。すなわち、一つのoperant学習の反応時間、それからある一定時間の間、サルがそれを自発的に何回繰り返すかということを観察致しました。

対象はニホンザル3頭です。7～8頭訓練し、この学習をうまく習得できた若いサル3頭を対象に致しました。

まずどのような学習をさせたかをお話しさせて戴きます。

サルはCRTの前に、monkey chairに座らせておきます。首と胴体は固定し

ていますが、上肢は自由に動くようにしてあります。更に、mouthpieceをくわえさせておき、横には水がごほうびとして飲めるようにしてあります。手元にswitchが三つあります。真ん中にbarがあり、その左右にswitchが一つずつついています。

サルが真ん中のbarを押すと、CRT上で右か左のランプが0.5秒間点灯し、その後消滅します。次のテストまでの間2秒あるわけですが、サルはどちらのlightがついたかを記憶しておかなければなりません。Short termのmemoryです。

次に、go signalが出ます。そうするとサルはさっき点燈していたのが左側だったと記憶していると、左側のswitchを押します。それが正しい解答であれば、水が飲めるわけです。その正答率と、go signalがついてから如何に素早く正しいランプの方を押せたか、その時間、さらに水を飲もうとするoperant学習をどれだけの頻度で繰り返すかということを計測対象にしております。

慣れてくると、サルは自分で30分間に平均して3000回前後の試行を行います。更に、80から90%の正答率を出すことができます。反応時間は400msec. から600msec. ぐらいです。

遅延反応、すなわち2秒間憶えているかというshort termのmemoryに対して、前頭前野の動きは重要ですので、この部分に磁気刺激を与えております。

用いた磁気刺激装置はDantek Mags 2 であります。Coilは3種類使いました。いわゆるbutterfly-shapedのもの、それからsmall round, large roundのものでTeslaはそれぞれ2.4T, 3.3T, 1.9Tと計算されています。

まず、記憶活動について述べます。即ち、記憶維持期間の2秒間に、0.5秒後、1秒後、1.5秒後に刺激を与え、それが記憶をどう阻害したかを検討しました。さらに0.5Hzの頻度の連続刺激を100回与え、その後のresponse time、正答率等々を見ております。

また、30日間にわたり、一日100回ずつ、すなわち連続3000回刺激をして、その影響が出るかどうかを検討しました。結論から申しますと、影響は全く観察されませんでした。

正答した率を100として、遅延時間2秒の間の最初の0.5秒のときに電気刺激をしたのとしいないのとの間には差は認められませんでした。

また、1秒後に磁気刺激を与え、その影響が出たか出ないかをみましたが、有意な差は認められませんでした。

次に50回のtrialをサルの自由意志にしたがって行なわせますとサルはat randomにやっていきます。そのときに、magnetic stimulationをat randomに与え、stimulation onとoffとの時の成功率を見ました。statisticalにはnot significant differenceでありました。

次にgo signが出て何秒後に正しい答を出したかということを見てみましたが、0.5秒、1秒、1.5秒、いずれも刺激があった場合と、ない場合との間に差はありませんでした。さらに、100回刺激を繰り返し、その前後の正答率を比較してみました。5分前のコントロールと、100回刺激をして5分、10分、15分、20分、25分、30分後までの間にはいずれもstatisticalにsignificantな影響は観察することはできませんでした。Reaction timeにもほぼ影響が及んでおりませんでした。サルが随意的に何回trialをやるかということでも、100回刺激を行なってもnot significantな結果でありました。

長期間の刺激の効果を見るために、B55 (butterfly shaped) で100回、S70 (small round) とS100 (large round) でそれぞれ100回ずつ10日間。合計30日間毎日刺激を行ないましたが、これもsignificantな効果は及びませんでした。

Reaction timeもサルの気分によっていろいろ差はあるわけですが、magnetic stimulationの影響は反応時間には何等の影響を及ぼしませんでした。実はこ

こでデーターを提示したのは3000回刺激の結果ですが、この中のあるサルは7000回ぐらい刺激を受けておりますが、その影響は認められませんでした。自分で何回やるかというtrial numberにも影響は及びません。

次に、ratを用いて、学習形成課程にどのような影響が及ぶかを検討してみました。この実験にはwater maze法というのを使っております。

即ち、ウイスター系のrat20匹を用い、10匹を磁気刺激群、10匹を対象群としました。

Water maze法というのは、水中でratが学習を行なう様子を定量的に観察する方法であります。

直径2 mの水槽をつくり、そこに水を50cm張ります。そして、その一部分の1 quarterの中に、plastic製の見えないplatformを作っておきます。それで、このquarterのどこかへratを落とすわけです。そうするとratはこの中をぐるぐる回り、水槽の周辺の景色からplatformのある位置を憶えるわけです。それを1日に4回、すなわち4試行として、3日間繰り返して行ないます。

実際にはratは水槽の中を泳ぐわけですが、水槽にはtapeを張って4分割しているわけです。つねにその決った一つのところにplatformを置き、決ったところに人を立たせる。Ratは電燈の位置とか人の位置とかを全部憶えるわけです。Ratはその周辺の景色から、あ、ここにplatformがあるなど分ります。ですから、trialを重ねていくにしたがい、早くプラットフォーム到達するようになります。2分以上かかったものは一応failureとしてomitしておりますが、それを1日4試行やります。その試行の最後にmagnetic stimulationを50回、これは8 figure coilを用いて両耳の間にかけておきます。

最後の日には、time spending in the quadrantというのを計測します。これはどういうことかということ、最後の日にplatformをとってしまってratを入れると、もともとplatformのあったquarterでplatformを探す時間があるわけ

です。それが長くなる。その時間が長くなるということは、ratが周りの景色からここのplatformがあるはずだと、憶えているわけです。それに対する影響も見てみました。

Magnetic stimulationを行なわなかったcontrol群と行った群とで比較しました。

そうすると初日4回、二日目8回目、三日目12回目とtrialを重ねていくにしたがって、escape latency－入れられた場所からplatformへ到達する時間－が短くなっていくのが観察されました。ここに学習が形成されていくわけですが、magnetic stimulationを与えた群と、与えなかった対照群とには、時間の差はありませんでした。

Time spending in the quadrant－ratがformがあったところで一生懸命platformを探す時間－ですが、普通なら水槽は4等分してありますから、1分間入れておいたとすると1区間に15秒ですが、ratは明らかに26～27秒間、以前にplatformがあったquad-rantを探すわけです。この差にもmagnetic stimulation群と対照群との間で差が観察されませんでした。

Amassianらが言っております視覚認知障害などの影響も及ぶ可能性もあるわけですが、この動物実験によって、短期間の記憶、長時間の記憶に対して影響は及んでいないということが分りました。

結論として、pulse磁気刺激は、サルにおいて記憶活動に及ぼさず、蓄積効果による永続的な障害も認められませんでした。またratにおいても迷路学習の形成ならびに記憶の保持に影響を及ぼさないと結論しました。

以上です。

木村（司会） 玉置先生のpaperに対して何かご質問がございましたら、承り

ます。

これは磁気刺激に関係ないんですが、operant conditioningのときに水を使っていますね。あれはサルはのどが渴いていることになっているわけですか。

玉置 実はトリックがございまして、サルを水をやらないで非常にthirstyな状態に保っているわけです。本当は甘いジュースだとか甘いお水という表現をするんですが、動物虐待でしかられるかもしれませんが、サルはこのとき以外水が飲めないようにしてございます。

それからもう一つ、これを実際に行ったのは山田 宏君ですが、山田君の命令には絶対服従させるような形の関係をサルとの間につくらせました。

木村 それはどういうふうにしてconditionするんですか。

玉置 山田君以外の者から水も食べ物も絶対に与えないという形で主従関係をつくるわけです。サル回しはサルにかみつくといいますが、山田君は反対にサルにかみつかれて大けがをしました。実験に使用したサルとは別のサルですが。

いずれにしても、使用したニホンザルの中でも非常に幼若なサルで成功しました。結局3匹訓練することができましたが、これは霊長類研究所でいろいろとご指導いただいた結果ですが、この3匹をつくるのに大変な苦勞をいたしました。

木村 それから、磁気刺激を加えるときに筋肉の収縮があるんですか。

玉置 8 figureのものではtwitchは見られませんでした。そのほかの大きい方のcoil、小さい方のcoilいずれもtwitchが見られましたが、lever操作等々には影響が及ばない程度のものでした。

木村 Leverをつかみにいったときふっと動いたら、とれないなど。

玉置 それほどのものではありません。

木村 それからもう一つ、これは後で眞野先生が報告されますが、ヒトの副作用のアンケートをとりましてね、その中に100回もすると被験者のほうがつか

れてきてしんどいというのがあるんですが、サルは3000回か何かしたときにそういうしんどいなという感じはないですか。

玉置 それはサルはどう考えているのか分りませんが、非常に活発です。キョロキョロ動きます。

木村 そんなに磁気刺激を嫌うというようなこともないわけですね。

玉置 はい。

音のfactorもとるために、ヘッドホンで山田君は工夫してここで音楽を聞かせております。これは後でクラシックを聞かせたほうがいいというようなことも言っておりましたが、その辺の細かいdataは分っておりません。いずれにしても、音刺激はそういう形で排除してあります。

長峯（京大・病態生理） サルの実験の場合、prefrontalを刺激されているんですが、もし他のareaを刺激されたことがありましたら、教えていただくと有難いんですが。

玉置 今回はprefrontalだけを刺激しました。埋込電極を使って電流刺激をやると記憶を失って動作が乱れるという実験もあるようですが結論としてはこれぐらいの磁気刺激では直接の電流刺激ほどの渦電流は発生していないんじゃないのかと思っていますが、この点はまだ詳しく検討しておりません。

長峯 私自身、magnetic stimulationしておりませんのでよく分からないんですが、areaによって非常に刺激されやすい部位と刺激されにくい部位があるとお聞きしたことがあるんです。そういう意味で、このprefrontalというのはどのようにお考えでしょうか。

玉置 刺激されにくい場所ということですか????……。

長峯 はい。磁気刺激をすると、運動は起こりますが、sensoryの症状はあまり起ってこないというようなことがあるとお聞きしたんですが。

玉置 そのところは刺激がどの程度に及んでいるかという確認はしておりま

せん。ただ、prefrontalがshort memoryに一番大切な分野なものですから、そこをめがけてやっておりますが、刺激し難い場所か否かについては比較したデータはもっておりません。

広瀬 組織学的な検討はしておられますか？

玉置 Ratでやっておられるので、私もこのサルをsacrificeしてと思ったんですが、こういうサルは非常に貴重ですので、この後まだfrequencyの高い刺激の影響を見ようかということで今温存しております。

もう一つは、今山田君はアメリカへ行っているんですが、その跡継ぎの西浦君にやらせると、サルはなつかない。3匹のうち1匹はなついているんですが。といってこのサル達には情が移ってしまい、即座にsacrificeすることにちょっと抵抗があるものですから、やってないんですが、いずれもっと意地の悪いサルを使って組織学的検討を行ってみたいと思っております。

木村 それでは、玉置先生ありがとうございました。後で総合討論のときにもう少しお話をうかがいます。

それでは、次は九州大学の上野先生にお願いいたします。「経頭蓋磁気刺激による皮質興奮性の基礎的検討」。これは前のsessionで藤木先生に少しconditioning testのことをお話いただきましたが、今後は工学部の立場からお願いいたします。

文献

- 1) Amassian, V.E., Maccabee, P.J., Cracco, R.Q., Cracco, J.B., Rudell, A.P. and Eberle, L. A short magnetic pulse train to human occipital cortex prolongs visual suppression, *Journal of physiology*, 1990, 430: 109.
- 2) Matsumiya, Y., Yamamoto, T., Miyauchi, S., Yarita, M. and Kling, J.W. Effect of pulsed magnetic stimulation of the head. II. Neuropatho-

logical changes in the rat (abstract). J. Clin. Neurophysiol., 1989,
6: 354.

経頭蓋磁気刺激による皮質興奮性の基礎的検討

九州大工・電子工学科 上野 照剛

大分医大・脳神経外科 藤木 稔

今ご紹介ありましたように、藤木先生が午後のsessionで動物実験を使ったきれいなdataをお示しになりましたが、私は、ヒトのdataと、工学的な立場から我々の見解を少し述べさせていただきたいと思います。

八の字coilを使う利点として、localizeの刺激ができるということがありますが、もう一つ、非常に重要な特性があります。方向を指定して刺激することができるということです。大きさと方向、即ちvector刺激ができるわけです。Vector刺激ができると、cortexの部分をあちこち刺激するわけですが、特にmotor cortexの部分に刺激されやすいvectorの方向というのがあるわけです。我々はそれをどういうふうに解釈するか、その一つのmodelをご紹介します。

それから、後半、時間がありましたら、最近、train pulseというか、繰り返し刺激……ちょっと周波数の高い、5 Hzから数十Hzまで刺激できるのを開発しましたから、それを簡単にご紹介します。

それでは、slideをお願いします。

これは八の字coilを開発する前の段階、computer simulationのときの基本的なideaですが、二つのcoilを並べて、常に逆方向に電流を流します。そして、targetをはさんで逆方向にpulse磁場を発生させると、このtargetの部分だけの電流密度が大きくなって刺激できるという考えです。

これはcomputer simulationですが、頭を球や立方体と仮定して、頭の中に流れるeddy currentの空間的な分布を計算するわけです。ここにcoilを置いて

おります。二つあります。ここの表面近くの断面の電流分布を求めると、このように渦を巻いているのがお分かりになると思います。そこで、coil、この前、二つあるわけですが、Y軸上——即ちcoilが二つある真下の線上の電流密度の大きさが、このcoilの間隔によってどういうふうにかわるか、計算します。

そうすると、確かにcoilとcoilにはさまれたところに電流のpeakが出ます。coilの間隔をずっと縮めると、最終的にピタッとくっつけますと、即ち、八の字にしますと、八の字の交点のちょうど真ん中に大きなpeakが出て、これが刺激したくない部分に比べて3倍程度大きくなります。そこで、このあたりだけを刺激できるというわけです。

バーカー-typeの単一のcoilを使うと、渦電流というのは、ちょうどこのドーナツの真下が一番強く、逆方向に流れ、真ん中はゼロです。即ち、この周りをグルッと刺激……この部分全体が刺激されるわけですが、八の字を使うと、この真下だけに渦電流が集まり、ここを刺激する。しかも、方向性といいますか、この二つの円の接する方向に電流が流れますから、vector刺激ができるわけです。

これは藤木先生の頭ですが、この手はうちのdoctor courseの学生の松田君です。二人の優秀なdoctorがお互いに頭を刺激し合って、非常にいいdataを出していただきました。ちょうど八の字の交点の真下が刺激される方向です。この場合、この方向ですね。こういうふうに渦電流が流れる。この母指球筋の筋電図をとるわけです。

Point Aを刺激すると、母指球筋から非常に大きな二層性の波が出てきて、刺激して25msec. に大きな波が出ます。このpoint Aから5mm前、後ろ、上、下——間隔5mmですが、そこを刺激すると反応が全然ないということで、この場合、5mmの空間分解能で刺激できるわけです。

そこで、最初に申しましたvector刺激ですが、この八の字coilを、この場合、

45° ずつ角度を変えて、point A——母指球筋のところに対応する脳の部位ですが——を刺激すると、このように母指球筋の応答が、非常に大きな……筋電図で1の方向に出ます。2が少し出て、3、4、5、6、7、8、全然、反応が出ません。これは非常に大きな電流で刺激したんですが、4、5、6はびくともしないわけで、この場合、1の方向に一番よく反応するわけです。

例えばこれは、5 mmでmeshをつくって……帽子をかぶせて座標をつかって、しらみつぶしにmappingをとるわけです。これは母指球筋の応答する位置で、こういうvectorの方向。△は小指球筋で、小指はこの方向が一番よく動く。□は前腕。このあたりは足です。このときは大ざっぱに応答を見ましたから、足は手と逆方向にあるということで、このようになっております。あと、個々について詳しく検討することにしました。

ここで言いたいのは、磁気刺激における脳の機能分布でこういうふうにvectorの方向が存在する。そのそれぞれに対応した方向が存在するというわけです。なお、Y軸は一応、中心後にとっております。Muscle spindleからのafferentのfiberの信号があると——手を握りしめると、Y軸の後ろのほうまで刺激しても応答するというのがありますが、そういったことは今回はお話ししません。

そこで、まず頭頂部分ですが、こういう方向に刺激すると……ここが両足の小趾外転筋。こちらの方向が、右の脳ですから左足です。これが右足の小趾外転筋から得られる筋電図波形の等高線の地図ですが、ここに何も反応しない部分があります。

同一被験者のMRIをとると……午前中刺激して、午後、九大の医学部へ行って測ったんですが、この場合、大脳縦列の位置がちょうど3 mm右にずれていて、この3 mmのずれが反応しない部分ということで、3 mmの空間分解能で脳の機能と構造を調べることができるわけです。

なお、これは頭頂の部分から右半球から左半球の方向にeddy currentが流れる

ようにして刺激を行うわけです。この等高線は右足の小趾外転筋から得られる筋電図の等高線で、その応答がこの部分です。

今度は逆方向に刺激をすると、左足の小趾外転筋の筋電図波形がこうに得られるわけです。即ち、全部しらみつぶしに刺激しているわけですが、一応この範囲からだけ、左足の小指外転筋から反応が出たわけです。

この右から左への方向と左から右への方向の刺激の結果を合わせると、非常に劇的な違いがあり、刺激するvectorの方向によって等高線地図までこのように変わってくるわけです。

そこで、point A、B、Cのpeakのところのvectorの方向を、同じように45°ずつ繰り返しcoilを回転させて最適の方向を求めると、point Aはこの方向、point Cはここ、point Bはここです。なお、point Aは実線の方向に刺激すると左足の小指外転筋が動くし、この方向だったら同側の小指外転筋から反応が見られるわけです。

脳の磁気刺激によってどうしてこういう方向性、つまりvector特性があるかということですが、いろいろ検討したわけです。まず第一に、eddy currentがこのpyramidal cellの軸索方向に並んだとき——軸索方向に渦電流の方向が一致したときに、そのあたりのneuronが反応するというmodelです。ここでいわゆるdirect wave、indirect waveという議論がありますが、今回はindirectは考察の対象にせずに、directのほうだけを考えております。

八の字coilの基本的な特性をもう一度述べさせていただきます。八の字coilの接線方向に軸索が配列しているとしますと、ちょうど中心の真下のところが渦電流の密度が大きくなって、その前後が空間的に電流密度は小さいわけです。これが非常に大事なpointで、空間的に電流密度の勾配——濃度勾配があるということが、神経を刺激するのに非常に都合いいわけです。

このあたりが電流密度が一番強いとします。それから、電流の方向が軸索に

沿っているとすると、このpointがrestingから脱分極側に向かう方向です。即ち、外向き電流outward currentが起こる方向。少し離れた反対側の点、これがinward currentです。これがhyper polarizationになります。

こういうふうに刺激すると、ここが一過性にdepolarizationの方向に向かい、ここがhyper polarizationになります。このmodelを出したときは、部分的に正しいんですが、部分的によくなかったわけです。なぜかという、これですと、ここが発火して興奮はこういうふうに起こりますが、この場合は、最初ここが発火しても、ここでinhibitionが働いて興奮が向こうにいかないといったんですが、そうじゃなくて、pulse幅が短い場合には、これは関係なく、むこうにもいけるわけです。だから、これはちょっとまずかったんです。

結局、point Cが電流密度が大きくて、AとBが小さいから、point Aのところが脱分極になって、point Bが一過性に過分極になる。それに角度を持たせるわけです。こういう角度を持たせると、AのところはBに比べて電流密度が大きい。深さ方向にいくと電流密度は弱くなりますから、この場合はAが更に興奮しやすくなって、この場合はこの神経が発火しやすい。逆に、こういう角度を持って、反対側に傾くと、これはずっと奥のほうで電流密度が小さいから、このpointは刺激できにくい。しかもここはhyperによりなりやすいわけです。だから、上の場合に刺激ができて、下の場合に刺激ができない。

そこで、computer simulationですが、これはいわゆるHodgkin HuxleyのmodelをmodifyしたFrankenhauser・Huxleyのmodelで、忠実に計算するとmembraneをC R、C Rのparallelのnetworkで計算します。八の字の交点の真下……これは $X_{\text{prime}} = 0$ ですが。これから20mmぐらいのところに……これがresting potentialです。上の方向をresting levelからのミリボルトで書いております。これが時間です。

そうすると、100 μ sec. のpulseを与えておりますが、このpointが脱分極し

てthresholdに到達すると、action potentialが出て両方向に伝わります。

今度、この θ は 45° ですが、 θ を -45° 、即ち逆方向に傾けると、action potentialが全然出てこないということで、角度によって一方向性が説明できた。

非常に荒っぽいmodelですが、例えばこれが数十本、数百本あり、全体的にこういう方向で少し角度があると、興奮が起こるわけです。

これは先程の親指が動くところです。そこの母指球筋の筋電図の等電線をとると、Y軸——即ち中心後よりも前の方向に、こういうふうに反応する場所が出るんです。これは被験者がrelaxした状態ですが、少し緊張を与えると —— muscle contractionから10%程度の、軽く手を握りしめて刺激すると、

Y軸の後ろのほうまで反応が及ぶ。即ち、Y軸の後ろを刺激しても親指が動くわけです。これは、先程、3 mmから5 mmの空間分解能で刺激できると申しました。ということは、同じような状態でrelaxしているかそうでないかによって、Y軸の後ろまで……即ち、sensoryのところを刺激しても反応が起こる。実際的には、こういう生理学的な状況によってdynamicにthresholdが変わったりいろいろなことが起こっているわけですから、あまり単純なmodelで説明するのは限界があらうかと思います。

そこで、安全性ということで、繰り返し刺激の場合をご報告したいと思います。

この研究をしたのは、現在のMRIは画像を撮るのに時間がかかるわけです。次世代のMRIといいますか、その一つにecho planar imagingというのがあります。例えば、こういった台形波状のpulseを、 100μ で立ち上げて 200μ フラット、 200μ で下げて 200μ フラット。これを1 cycleとして、例えば32個つくります。そうすると、1秒間に30コマの画像を撮ることができ、心臓のdynamicな動きなどが見えるわけです。

画像を撮るためには、空間的な磁場勾配、即ち傾斜磁場をつくる必要がありますが、その傾斜磁場はこういった非常に高速につくるわけです。これが磁場です。この磁場を時間的に微分すると、こういう波形が出ます。この波形が実際に体の中に流れる電流で、いわゆる磁気刺激によってこういった電流が流れているわけです。だから、我々を被験者としてこういうpulseでどのぐらいでビリビリくるかというのを頭を突っ込んで体験すると、眉間のところが80Tesla/sec. から100Tesla/sec. で感じるすることができます。

来週、ロンドンで会議がありますが、国際電子機器連合会 I E Cの中で、磁気刺激の安全性……MR Iの安全性に関しての会議があります。M I Rの磁場の大きさと、磁場勾配、high frequencyの問題がもうすぐ決まりますが、これは磁場の時間変化dB/dtに関する基本的な考えで、横軸がpulse幅です。縦軸がTesla・per・secondで、この領域はnormal operating modeで、一応、使っていていいというわけです。問題ないであろうと。

これより上の領域は神経系が少々ビリビリくるけれども、まあまあ大丈夫だろうと。

更に、上の領域では心臓が危ないというわけです。

今の我々の実験結果はここ2番目の領域だったんです。200 μ sec. で、80から100Tesla/sec.。なお、脳の磁気刺激の場合は、はるかかなた、この上のほうなんです。コイルの断面積が狭いし、これで換算すると、今の脳の刺激はsingle pulseですから問題ありませんが、これが繰り返し刺激になるといろいろ問題が起こるわけです。

これは我々が最近試作した水冷式のcoilで、この上のほうから水を流して、水で冷やす。その周りは銅線ですが、5 Hzから数十Hzまで連続して刺激することができて、全然熱を持ちません。普通、水冷しないと、あっという間に熱くなるんですが、一応これで大丈夫というわけです。Sizeはここに書いてあり

ます。

繰り返し刺激はまず動物で実験しないと恐いですから、一応、動物実験用の小さいのも試作しております。この小さいコイルは、玉置先生のほうで動物で安全を確かめていただいたら、こちらの大きいコイルを人間に使おうかと思っております。

以上です。

木村（司会） どうもありがとうございました。

梶（京大・神経内科） 誠に詳細なpresentation、ありがとうございました。

一つ、先生の八の字coil、まだよく理解していないこともあるかと思うんですが、普通のsingle coilの刺激をすると——例えば大脳皮質のmotor areaの直接刺激の場合、大半がI waveが出ると書いてあるんです。同じように、tangential にやった場合は、やはりD waveも出るとは思うんですが、大半がI waveだと思うんです。普通のcoilを少しradialな方向にして、しかも電流を増すと、D waveは少し出るようになるというふうなことが書いてあったんですが、先生のsimulationのmodelに合わせるために、もう少しradial方向にわざと傾けて電流を増やしておやりになった経験はございませんでしょうか。

上野 coilを立てて刺激するというのはDavid Cohenがideaを出したんですが、coilを立てて刺激すると、全然刺激できない。これは効率がものすごく悪いんです。しかし、八の字coilでやると、きちっとmodelどおりになるし、実際も非常にうまくいくわけです。だから、single coilをちょっと角度を持たせたりしても、渦電流は確かにcoilと頭と接したところが電流密度が大きいから、等価的にここの空間的な濃度勾配ができて、こういったことが言えると思うん

です。

梶 結局、somaとproximal axonに対する電位勾配ができるかどうか ——そこに電流が流れるかどうかだと思うんです。Tangentialに押し当てていると、どうしても、体軸方向にupper motor neuronがあるものですから、非常に効率が悪いので、Interneuronが主に刺激されているんじゃないかと思うんです。

木村 上野先生、D waveとI wave、ひょっとしたら分からない方もいるかと思うので、ちょっと簡単に説明していただくといいんですが。

上野 Neuronがあって、axonが興奮してdirectに刺激できたときがdirect wave, D-waveで、indirectはsynapseを介してぐるっと回って、結果的に神経が興奮する場合、Indirect wave, I-waveがでる。

そこで、今の梶先生の質問でちょっと気になったのは、例えばcortexが脳表面に対して垂直方向に向いたのを刺激したい場合、今のこの八の字でもsingle coilでも刺激することはできません。電気刺激だったら、電極を置きますから、垂直方向に電流が流れますから、それで刺激できます。磁気刺激の場合は、現在はsingleも八の字もtangential方向にaxonが走っているときに非常によく刺激できております。だから我々は、放射状にcoilをハカ所ぐらい集めてすると、考え方としては、一カ所に集めて、垂直方向に電流が流れますから、それによって垂直方向に向いたaxonの配列を刺激できるというideaを出しているんですが、非常に効率が悪いです。

本間（千葉大） 大変みごとなお仕事です。単一刺激の場合、磁界の傾斜を変えて渦電流の幅をどのぐらいまで調整できますか。

上野 繰り返し刺激ですか。

本間 いや、単一の刺激です。

上野 磁界の幅というか、結局、刺激する渦電流は100 μ sec. から200 μ sec. ぐらいです。

本間 それ以下、あるいはそれ以上はできませんか。

上野 今のところ、いわゆるCapacitor bank方式では、coil のinductanceとCによって決まるんです。

本間 私の質問の趣旨は、刺激時間が 100μ から 200μ secについてですが。脊髄や末梢の神経束の刺激ですと、刺激時間で刺激の閾値が変わってまいります。運動野の皮質内に大きな細胞と小さな細胞があります。刺激時間の相違で細胞の選択刺激ができますので、どのぐらい磁界の幅がつくれるのかということをおうかがいしました。

上野 最後の3枚目ぐらいにお出ししましたslideでは関数発生器で波形をつくりますので、どんな幅でもできます。磁場の波形としては非常にきれいにランプ状にななめあがりに昇りますから、刺激電流波形はそれを微分しますから、幅は、極端に言うとも 0μ sec. から数十msec. まで自由に変えることができます。繰り返しも自由にできるんです。

本間 運動野の磁気刺激で、刺激の幅とその刺激のvectorの大きさの関係が分かると、大変興味深いことです。

それからもう一つ、先生のmodelで、axonのところに電流が流れると書いてありましたが、cortexのneuronはどうか分かりませんが、脊髄の運動neuronですと、somaからaxonに移るaxon hillockのところに電流が入るようにお書きになると、より真実かなと思います。

上野 ありがとうございます。

〇〇 先生は今、Tesla・per・secondという言葉をお使いになりましたね。我々は、単純に何Teslaとか言って、それを強さの目安にしているような感じが……。それplus持続時間。それが刺激の効率と申しますか、それで重要だと。そういうご指摘ですか。

上野 そうです。それは私、最初からずっと申し上げていたんです。いわゆる

電気刺激の場合のstrength duration curveと等価なのが必要なんです、その場合、現在、Tesla、Teslaと言って……今の場合はいいんです。なぜいいかというと、自動的に、暗黙のうちにdurationが大体 $100\mu\text{sec.}$ か $150\mu\text{sec.}$ になっているわけです。それから換算すると、1 Teslaというのは自動的に大体 $1,000\text{Tesla}/\text{sec.}$ とか $5,000\text{Tesla}/\text{sec.}$ になっているわけです。だから、一応それでいいんです。

もう一つ大事なのは、体が当たる断面積。磁場が体をいかに通過するか。どれだけの面積を通過するかというのが大事なんです。だから、通過する断面積と持続時間とTesla・per・secondの三つが大事なんです。

〇〇 それで、安全性の目安、何Tesla/sec.とおっしゃいましたね。それは、脳の場合には持続時間が非常に短いので、うんと低いという……Tesla・per・secondということになれば。

上野 Tesla・per・secondはかなり強いんです。極端に $500\text{Tesla}/\text{sec.}$ から $1,000\text{Tesla}/\text{sec.}$ ……もっと大きくなっていると思います。しかし、今はsingle pulseだからいいんです。繰り返しになると、ぐっとまた危なくなっていて、ほかの問題が出てくる。

木村 先生の今の反復刺激の頻度の上限は何ですか。今の機械。

上野 実は二つありまして、一つはCapacitor bank方式、もう一つは超高速のMRI用の傾斜磁場の電源で、これは普通の関数発生器からどんな波形でもつくれるんです。その高周波アンプがあり、それが何台つながれ……どうでもできますが、今、6台使っていますが、今のところ非常に速くできます。

木村 速くって、どれぐらい？ $20\text{ cycle}/\text{sec.}$ とか。

上野 いや、もっともっと。数kHzできます。

木村 ドイツのエアランゲンにデトレス・クラウスという人がいて、3年ほど前に $50\text{ cycle}/\text{sec.}$ はやっていました。

上野 結局、相手の負荷のLによってしんどいかどうか分かるんですが、適当なLだったら、それだけアンプをたくさん置いてparallelにすればいいですね。

〇〇 ちょっと教えていただきたいんですが、聞き違いかも知れませんが、足の領域で刺激されて、同側のほうも動いたと。それは反対側を刺激したという可能性はないんですか。普通はコントラ……。

上野 電極を同側と反対側両方に置いていて、常に両方測っているんです。だから、右の脳を刺激して……ちょうどこのpoint Aのところだったんですが。一応、方向がありまして……同側の場合は一つの方角だけですね。反対側は、ちょっと斜め後ろにすると、はっきり足の小指が動きます。だから、同じpointで、vectorの方角——どちらに方向にするかによって、同側が出たり反対側が出たりします。

〇〇 僕の場合は動物実験を主にmotorをやっているんですが、今までやった仕事で同側で動いたというのはないものですから、ちょうどmid lineの付近ということで、反対側を……。

上野 いや、それはありません。

〇〇 そうすると、新しい……ヒトと動物とは違うといえればそれまでなんですが、そのへんのところ、反対を刺激されたのかなという疑問がちょっとあったものですから。

加藤（司会） それでは次に移りたいと思います。「術中脊髄モニタリング：その現状と問題点」。東京女子医科大学・小児科の林先生、お願いします。

術中脊髄モニタリング：その現状と問題点

東京女子医大・小児科 林 北見
ハーバード大・整形外科 松宮 洋一

肩書にありますように、私は小児科医で、もともと仕事はどちらかというところ、癲癇などをやっていた人間です。それが、誘発電位の中で、しかも整形外科、麻酔科領域の話題に踏み込むということで、だいぶおかど違いのような感じもしますが、もしそういった門外漢が乱暴な意見を吐くようでしたら、どうぞご指摘ください。

Slideお願いします。

1985年のバーカーらの経頭蓋的磁気刺激法の応用以来、さまざまな分野での臨床応用が進められていますが、その中で中枢神経伝導路の機能monitorができるということで、その部分に侵襲を加える整形外科領域あるいは脳外科領域での術中の機能monitorとしての期待がかかっておりまして、アメリカでもこの数年、かなり多くの報告がなされるようになってきております。しかし、現在のところ臨床的に実用に耐える、応用ができるというような報告はないように思われます。

私たちはボストン小児病院の整形外科において脊髄側弯症の手術の最中に経頭蓋的磁気刺激法を用いて脊髄機能のmonitoringを行う機会がありましたので、その経過をご報告して、若干の考察を加えたいと思います。

ここに出したのは、文献からとったかなり古いdataですが、scoliosisの手術における神経学的な後遺症の発生率というdataです。これは末梢神経障害も含めてのdataで、最も問題になるようなparaplegiaについては、どの文

献においてもこの半数ぐらいのdataになっております。神経合併症としては約1%前後、持続的な障害としては0.5か0.8%ぐらいの発生率であったと報告されています。もちろんこの中でも、術後に気がつかれて、ハーリントンロッドなどをはずすことによってparaplegiaが改善したこともありますので、これは永久的な後遺症の頻度ではないようです。

このような頻度が出ておりますが、もちろん特発性の側弯症のような軽度の側弯においては必ずしもこのような頻度では出ないようです。Congenital kyphosesと合併しているとか、側弯の程度がひどいような方に、よりriskは高いように書かれておりました。

いずれにしても、本来、側弯症の進行に伴って起こる神経学的な問題点を予防するために行う手術でもあるので、そのような手術のために新たな神経学的合併症が出たのでは大きな問題があるということで、さまざまな形で術中の脊髄機能monitorの試みが行われています。

最初に出したwake up testというのは、1970年代の前半から始められた方法で、主にHarrington rodのinstrumentationによる側弯の矯正後に患者さんを覚醒させ、こちらからの指示で足を動かさせる。そのことによって実際に下肢機能が温存されていることを確認する方法で、実際の問題になる下肢機能を目視的に確認できるということで、非常に実用的な感度は高い方法です。しかし、幼少児や精神遅滞などを伴っている患者さんでそのような指示に従えない場合には実質的に実行不可能ですし、麻酔を浅くしてほぼ覚醒させるということを行いますので、術中にいつでも行えるわけではなく、回数が制限されるということ、そして、wake up test以前にinstrumentation以外の原因で徐々に進行するような神経障害に関しては、みつけた時点で回復不可能ということもありますので、そういった問題点は持っている検査法です。

2番目のspiral code evoked potentialは、侵襲的な方法で、脊髄硬膜外腔

に記録電極、刺激電極などを入れて、直接、脊髄電位をとる方法です。非常に鋭敏であり、また術中の麻酔薬に対する反応性も非常に安定しているということですが、一つは技術的な困難さがあるということ、侵襲的な問題であるということで、必ずしも広く用いられているようには聞いておりません。

3番目のsomatosensory evoked potential ——体性感覚誘発反応を用いたmonitor法が、アメリカなどでもかなりルチンに行われているようです。これは、反応の起源から考えて当然のことながら、感覚路のmonitorということ、しかも麻酔薬に対する反応性も2番のspiral code evoked potentialよりは不安定であるということなどの問題点はありますが、非常に簡便にできる検査ということで、広く行われております。

これはその一つの実例ですが、ボストン小児病院の脊椎側弯症の手術については、全例にこのような形でmonitoringを行っています。このcaseでは、下肢の混合神経を電気刺激して頸椎及び頭頂で反応を拾っております。非常に安定した反応で、術中を通してほぼ同様の反応が得られています。

しかし、このようなSEPのmonitoringを行っても、問題点としては、どの程度感度があるか、どの程度不安定であるかということです。このdataはB N I Quarterlyというところに公表されたdataで、対象はscoliosisだけではなく、脊椎の骨折とか脊髄の腫瘍など、さまざまな症例を含んでいますので、その点で若干、dataがきつくなっているかもしれません。それから、左下のtotal N=169となっていて、その上のno changeが149なんですが、これは140の間違いです。

このpointとしては、手術中にsomatosensory evoked potentialで変化が出た29例中、18例はfalse positiveであり、術後の神経合併症は認められなかった。問題点のもう一つとして、術中に変化の出なかった症例の中で、術後の神経学的なcheckでは明らかなdeficitが認められたfalse negativeの例が6例

ある。決して無視し得ないper cent.ということになります。

このような問題がなぜ起こるかということについてはさまざまな症例報告がなされていますが、この図に示すように、脊髄の前角、後角ではそれぞれ環流動脈が異なることが大きなpointとして言われています。

ちなみに、小児病院の脊椎側弯症の手術では約2年間で200例以上のSEPを使ったmonitoringをしておりますが、幸いといえますか、術後に神経合併症を起こした例が1例もありませんので、先程お見せしたfalse positive、false negativeというdataが全くとれない状態です。その意味では、このような検査法の感度やspecificityという問題に関しても、どういう対象に行っているかによってかなり違ってくるような印象を受けます。

いずれにしても、SEP (somatosensory evoked potential) による脊髄機能monitoringでは、大きな問題となる運動経路のmonitorが不十分であるということがありますので、その解決のために、最初のslideで出したように、経頭蓋的磁気刺激による運動経路の機能monitorということに期待が集まるわけです。

これからお話しする仕事については、ボストン小児病院の整形外科において主任教授のDr. ホールのご指導の下に、私、それから整形外科のスタッフになっております松宮先生、そして日本光電の柳原さんの協力で行っております。

対象は1990年8月から1992年2月までの間ですが、途中、中断があり、実質、約1年の経過で行っています。対象になる患者さんに対しては、FDAの許可、それからボストン小児病院の倫理委員会の許可を得て、informed consentを得て行っておりますが、そのため、かなりの患者さんに断られて、実質25例という非常に少ない症例しかできておりません。

年齢分布は、ちょうど1歳のお子さんが2例おります。それ以外は10歳以上の思春期の症例が多く、それを反映して、診断名もidiopathic scoliosisが主

な対象です。

使用機器は日本光電製の磁気刺激装置で、出力は最大900V。Coilは、最初のところに出した外径が16cmのround coilで、coil平面での最大の磁束密度は0.4Teslaのものです。

この拡大図ですが、このように固いcaseに納められていますので、頭蓋にあてるときのややあてにくさ、それから柄がほぼ真横に出ていますので、術中の狭い部分で使うときの問題点も出てきて、

caseをはずして柄を立ててというような形のcoilも試作して使っていました。

Coilのあて方は、これは上から見た図ですが、coilの外径のedgeがほぼCzのあたりに当たるように正中に置くようにしております。このあたり方ですとcoilの前面は額のあたりにきますので、小さなお子さんの場合には目に当たる可能性があるということで、若干問題があるところでした。

手術方法についてはslideをつくりませんでした。主に後方固定でHarrington rodなどのinstrumentationを行います。中には前方固定、後方固定の両方行っているものもあります。

麻酔法はNLA変法を用い、麻酔導入はfentanylとmidazolamの静注。時にthio-pentalも使っていました。

麻酔の維持は、笑気とfentanyl、midazolamの間歇的な静注を行います。麻酔科医によっては、時にごく少量の吸入麻酔剤・isofluraneなどを使っている方もありました。

麻酔の方法についてはかなり個々の麻酔科担当医に委ねられていて、私たちが介入する余地がなく、そのために25例のdataについても麻酔法がかなり異なりますので、統計的な処理はできませんでした。

筋弛緩はキュラレを使って行っております。

一つの実例をお見せします。

三つの記録がありますが、それぞれ上段は左の前頸骨筋、下段は右の前頸骨筋からの反応を拾っております。術前の覚醒時では両側性に再現性のよい大きな反応が得られておりますが、手術の麻酔導入直後では振幅は非常に低下します。それでもなお両側性に再現性のある反応が得られるcaseもあります。これは14歳の特発性側弯症のcaseです。

最下段はwake up testのときの記録ですが、当然、笑気は切っておりますので、振幅は多少増加しております。両側性に出しております。

しかし、このようなcaseは非常にまれで、これは最終的な結果を求めたものですが、術前の覚醒時でも3例にはCMA Pが誘発されませんでした。手術中、麻酔導入直後の安定した状態では、18例、約72%は、全く反応が得られませんでした。Wake up testでは麻酔の深度が最も浅くなるんですが、それでもなお56%、14例では反応が得られませんでした。

これらの問題点について、以下、触れたいと思います。

これはそれぞれ反応の得られたものの振幅を見ているんですが、術前に比べて10%以下——7%から8%程度まで減少しております。

まず、術前に反応の得られなかった3例ですが、3例中2例は1歳のお子さんです。この方たちはcongenital sclerosisですが、下肢機能が十分に保たれており、異常な神経症状も全くないにもかかわらず、CMA Pは反応として得られませんでした。1988年の文献でKohらが、8歳以下のcaseでは何らかのfacilitationをかけない限りCMA Pを誘発できない、筋の弛緩状態で100%誘発できるのは20歳以上ではないかというようなdataも出していて、ちょうどこの年齢の時期の患者さんたちに対してはそういう点での問題点を考えなければいけないわけです。

3例目の8歳の方は、congenital kyphosisで、補装具をつけてやっと自力

歩行ができる状態の、自発的に筋収縮が起こせる方ですが、そういう場合でも CMAP は誘発されませんでした。一定程度の神経合併症を持っている方では誘発できないという問題が、ここで考えるべき問題として出てきます。

先程のような coil のあて方で頭頂で刺激をして、下肢から反応を拾ったものですが、上の二つが左の前脛骨筋、下の二つが右の前脛骨筋ですが、そこで示したように、さきほど上野先生も示されましたように、coil を流れる電流の向きによって片半球しか反応が得られないということがはっきり言えると思います。したがって、術中に 1 回の刺激で両側の反応をとるためには、現在の coil では問題点があるわけです。

これは成書からとったものですが、日本光電製の coil は、その下のノバメトリックスと同じように単相性の pulse で、以前使われていたキャドウェルの多相性の pulse に比べて電流の方向性がはっきりしていますので、その点での問題と思われます。

麻酔の影響について示したのですが、20 歳の secondly の scoliosis の方です。術前の awake で十分な反応が得られていて、wake up test で笑気を全部切った段階でも、振幅はかなり下がっておりますが、とりあえず反応が得られております。しかし、術中の笑気の濃度を 30、40、50、60% というふうに動かしていくと、60% では反応が得られておりません。それから、30% のものが二つあるんですが、上段のものは coil を先程お見せしたように正中に置いておきまして、そのときには反応は得られませんでした。それを、coil を右側に少し——約 3 cm ぐらいですが——ずらし、同じ濃度で試みると、反応が得られます。その後の 40、50、60 はその位置で刺激をしております。

そういった意味で、coil を一定の場所に置いてしまうと、術中、麻酔深度によっては反応が得られず、false positive という状況をつくりかねないという問題点がございます。

これは成書からとった麻酔薬のそれぞれの影響を示したのですが、笑気はやはり60%濃度では反応が得られない状態。濃度依存性に振幅が変化しております。それに対してSEPの反応は、60%の笑気濃度でもかなりよく保たれております。

NLA麻酔に使う薬のそれぞれの反応ですが、fentanylのみは、一定の振幅の減少はありますが、かなり安定した反応が得られます。瀕用されるmidazolamでは、静注直後から非常に強い振幅の抑制がかなり長時間にわたって残ります。midazolamを使う麻酔法ですので、これも非常に大きな問題になると思います。

これはNLAではなく、Ketalarを使っているdataですが、これも上肢の反応は比較的保たれます。下肢についてはかなりの程度で振幅が低下しておりますが、蓄積に対してはそれほど大きな抑制がかからないので、Ketalarが一番いいんじゃないかというようなことをおっしゃっている方もおりますが、Ketalarに関しては、思春期の方たちに使った場合、術後の悪夢の問題とかで、麻酔科医は非常にいやがっております。また、血圧を下げないという特徴があるようですが、逆に、術中、血圧が不安定になるために出血量が増えるという問題点も、麻酔科医からは指摘されました。

私たちの非常にanecdotalなdataではありますが、文献的なdataと併せて、もしNLA麻酔を使って行うとしたらどの程度の麻酔条件なら反応が得られるかということです。

笑気濃度としては、30%以下。そして、isofluraneはできるだけ使いたくない。

midazolamは、それぞれのdataを一つ一つ見てきますと、どうも静注後30分以内に刺激すると全く反応が得られない、それを超えると少しずつ出てくるということで、一応、45分後を安全な時期じゃないかなと考えております。

Fentanylに関しては、静注直後でも静注総量が増えても、反応は比較的保た

れておりました。

問題のmuscle relaxantなのですが、train of fourで筋弛緩の状態をチェックすると、ほぼ1 twitch出る状態で十分な反応が得られておりましたので、その点では手術に対する影響はあまりなかろうと思っております。

今まで麻酔条件その他についてお話ししましたが、刺激のcoilの条件について考えますと、麻酔中ですので、頭蓋に装着しやすく安定して置けるということが一つのpointになると思います。その点では軽く伸縮性のあるもののほうが装着しやすいわけですが、逆に、そうすると、2番の機械的安全性ということとやや相反する条件になってしまうと思います。

3番、4番は、先程述べましたように、両下肢の反応を一度でとりたいという場合にはどうしても必要な条件になります。

そのような試みの一つとして、このようなcoilを試作してみました。銅線のより線で、非常に柔軟性があるものを、蚊取線香状——渦巻き状に巻き、それを上下からrubberのsheetで押さえました。刺激の強度は確かにいいんですが、すぐに熱くなってしまうことと非常に大きい音が出ることなど、機械的な安全性がかなり問題ということで、結局、刺激には使いませんでした。

そのようなことをまとめて考えてみますと、術中のmonitoringに要求される条件としては、手術中いかなるときでも必要に応じて連続的な検査ができるという項目が必要だと思いますが、現在の方法でやる限り間欠的にしかできないということで、問題になると思います。また、1回の検査が短時間でできることによって、問題となった状況をすぐ解析してその改善ができることになりませんが、SEPよりも非常に短時間で検査できますので、この点は磁気刺激法の利点だろうと思います。

3番、4番、5番というのは比較的同じようなことを言っているんですが、先程のように非常に少ないriskのものに対してどれだけ手術を阻害せずに上手

に本当の問題を拾ってくるかというところがmonitoringの要求される条件ですので、その点では、必要な感度、判断基準が明確である、それから麻酔や体位の変動に影響されないという要素が必要なのですが、残念ながら、先程出したdataを見ますと、現在の時点での磁気刺激法の反応の安定さというのはこういう条件にはちょっと満たないのではないかと考えられます。

総括しますと、今後もし磁気刺激法をこのような形で応用していくとすれば、Ketalarあるいは硬膜外の麻酔を併用するような麻酔法の改善、それから、さきほど試作品をお示ししましたが、あのような形でfitできるcoilの試作というようなことが、望まれる改善点だろうと考えております。

以上です。

文献

- 1) Shield C.B.(1990) Intraoperative use of transcranial magnetic motor evoked potentials. in:Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. (Chokroverty S.ed.)p173-184 Butterworths Boston.
- 2) Raudzens P.A.(1985) Sensory evoked potentials:An outline for surgical monitoring. BNI Quarterly 1:40-48.
- 3) Ghaly R.F. Levy W.J.(1992) A protocol for intraoperative somatosensory(SEP) and motor evoked potentials(MEP) recordings. J Neurosurg Anesthesiol 4:68-69
- 4) Kalkman C.J.et al(1992) Effects of propofol, etomidate, midazolam,

and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. *Anesthesiology* 76:502-509.

5) Ghaly R.F. et al(1990) Effects of incremental ketamine hydrochloride doses on motor evoked potentials(MEPs) following transcranial magnetic stimulation:a primate study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2:79-85.

6) Zentener J.Ebner A.(1989) Nitrous oxide suppresses the electromyographic response evoked by electrical stimulation of the motor cortex. *Neurosurgery* 24:60-62.

加藤（司会） どうもありがとうございました。

術中の運動系の機能のmonitorとして頭蓋磁気刺激が考えられますが、それにもいろいろ問題があると、そういうお話でしたが、どうぞご意見・ご質問ございましたら……。

飯塚（埼玉医大・整形外科） 私自身もmagnetic stimulatorでときどきmonitoringというか、術中に記録した経験があります。脊髄誘発電位について先生はinvasiveとおっしゃいましたが、手術よりはずっとinvasiveじゃないものですから、日本で確立された玉置先生とか黒川先生とか下地先生がやられたような硬膜外の刺激で導出するという方法、あるいは町田先生がやられているようなmotor系を記録するようなやり方で……もうかなり精度も高いですし、いいところへきているんじゃないかなと思うんです。私自身の印象としては、こういう磁気刺激が必要だとすれば、例えば非常にhigh cervicalなlesionだとか、

延髄から上位頸髄にかけてのatlantoaxial dislocationとか、そのへんのtumorとか、そういう症例に対しては必要だろうと思って、私たちは選択してやっているつもりでおります。先生のご意見をお聞かせ下さい。

林 私がこの仕事にかかったのは、むしろ誘発電位のほうの仕事が目的でした。アメリカでは今現在、FDAの許可が簡単には出ないものですから。手術でならば患者さんに対してmeritがあるだろうということで許可を得たものですから、これ自体が目的ではないんです。先生がおっしゃるとおり、確かに、どういうriskを持った患者さんであるか、どういう方法が最もその患者さんのmonitorに適しているかということは常に選択しなければいけないと思います。

木村（京大・神経内科） ちょっと追加ですが、アメリカではspinal codeのmonitoringをしないから、整形外科のお医者さんではいま林先生が言ったような感じは確かにありますね、アメリカにいと。ところが、日本にいと、いま先生が言ったと同じ……。

町田（日大・整形外科） 非常に興味あるお仕事ですが、麻酔中に経頭蓋的磁気刺激をおこない、下肢の筋から誘発筋電図を記録する方法で、術後何ら神経障害も起こさずに電位が記録された症例で、どれぐらいの再現性がありましたか。刺激するたびに波形や潜時が変化することがありますか、あるいは術中一定の波形が記録されましたか、お教え下さい。

林 一つは、先程、麻酔の深度を変えてお見せしたのは、麻酔科医の邪魔をしながら必死に同じ箇所coilを押さえながらやったcaseなんです。それ以外、麻酔の邪魔をしないようになると、いちいち刺激をするたびに出入りしなければいけない。Coilの固定もままならないという状態です。先程お示しした一つの目的はそれなんです、ほんの数cmずれただけで全く反応が出ないという状態。恐らくは磁気刺激の強度の問題だろうと思うんですが、reliabilityについてはかなり注意しないと波形の再現性は難しいんじゃないかなと思ってお

ります。

玉置（和歌山医大・整形外科）　いま町田先生がご指摘されたところは非常に大切な問題だろうと思います。要するに、こういうreportは累々、ケンタッキーのほうからも出ていたと思うんです。出そうとされている前段階で私は拝見したんですが、術中にずうっとtrainで記録をお出しいただいて、いろいろなmanerverを……surgicalなmanerverをしたときにどうなったかとか、そういうところでcontinuityをご提示いただきませんと。1 sceneで出たからどうだという表現をされると、重要なpointが抜けてしまうんです。

そういった意味で、もう一つ大切な問題は、false negativeも非常に大切ですが、false positiveをたくさん出しすぎると、surgeonは、狼が来たというのと同じで、信用しなくなってくるんです。ですから、false positiveも少なくなかなければならない。先生がご指摘しておられたとおりですが。そういった意味で私は、このmagnetic stimulationによる下肢の筋肉からのものは、あまりに大きなfactorが入りすぎるので、reliableじゃないなと思っているんです。

林　まさしくそのとおりだと思います。連続性ということについてひと言いいますと、30%の笑気濃度を保つというのは麻酔科医が非常にいやがりまして、せいぜい15分か20分だろうと。実は、その間に血圧が変動してかなり出血を起こしてしまうというcaseがありまして。大事には至らなかったんですが。そういった点でも、連続的な記録ができないという状況があります。これは麻酔法によって改善する以外の方法はないと思うんですが、逆に、非常にriskの少ない症例に対してあえて麻酔法を変えてまでこれを使用する意味があるかどうかというのは、私どもよりは、整形外科の先生方のriskに対するお考えと、麻酔科医の麻酔法によるriskの問題の総合的な評価になるだろうと思うんです。

北川（富山医薬大・整形外科）　私は2年前にピッツバーグでFDAの許可を

もらい、臨床例 8 例を経験しました。使用した麻酔は etomidate、fentanyl、nitrous oxide。記録は、キャドウェルを使用したので、single coil を置き、両手、両足からも記録することが可能でした。ただし、マチダ先生がおっしゃいましたように、consecutive に記録すると、その再現性は完全ではありませんでした。また、麻酔の濃度などにかなり左右されて、single trace として monitor をするには、あの時点では不適當と判断しました。ただし、その後、etomidate や nitrous oxide の作用なども分かっておりますので、それがちゃんと克服されれば臨床応用は可能と考えております。

血圧についても、neuroanesthesiologist がいるような病院であれば、MEP に影響しない降圧剤を使ってくれますし、現時点で磁気刺激が術中の neuromonitoring に不適當と判断するにはまだ早いと思っております。

加藤 それでは、時間になりましたので、次に移らせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

次は「単一運動単位を用いた運動系機能の検討」、京都大学神経内科の幸原先生、お願いします。

単一運動単位を用いた運動系機能の検討

京都大医・神経内科 幸原 伸夫

神経の脱髄や軸索の変性は、末梢神経系でさえ正確な病態把握が困難な場合があります。中枢神経には、多数のsynapseがあり時間的なsummationとか空間的なsummationとか、そういうものがかかわってきますので、もっともっと複雑なことになります。しかし、我々は臨床医ですから、いろいろな病態を考えていく上でそのことを解決して本質にせまっていかなくتهはいけないと考えています。

ではslideをお願いします。

その手段になり得るかどうか分かりませんが、我々はsingle motor unitを使った方法で錐体路系について検討しています。今日はその正常人のdataについてお話ししたいと思います。

一番上段を見てください。concentric needleを用いて針の位置をうまく操作すれば、単一のmonitor unitを導出できます。そして、ほぼ規則的にこのように発火させることができます。大体10Hz前後ですが。この状態でmagnetic stimulationを頭部から行い、適当な強さ——それがなかなか難しいところなんです——の刺激を加えると、compoundではない——つまりほかのunitは混じらず、このunitだけが本来発火すべきところよりも早くなる。あるいはもうちょっとほかの影響もあるかもしれませんが、そういうことが起こってきます。これはその8回の記録を示したものですが、この場合だと、1回の記録を除いてほぼすべて大体二十数msec.のところに並べられます。

このように、経頭蓋磁気刺激による単一運動単位の発火確率の変動をhistog-

ram化し、発火patternの解析を行うことによって、正常人における経頭蓋磁気刺激の脊髄運動神経細胞への影響を検討することが、今回の目的です。

解析対象は6人の正常者。いずれも共同研究者です。平均年齢34歳の、右側の第一背側骨間筋より得られた17個の運動単位電位、MUPについて解析しました。

方法ですが、先程述べたように、第一背側骨間筋のところで非常に弱い等尺性の収縮です。これはmaximumの5%から10%程度の力です。それをoscilloscopeでmonitorしながら、単一のmotor unitが出るように調整し、大体規則的にfireできるような状態にもってこれたら、頭蓋上から円形coilで刺激を行います。この刺激の強さは、compound muscle action potentialにならないように、つまり、この単一のunit以外のunitが出てこない程度、しかしこのunitで明らかに影響を与えていると思われる強さに持っていくように調整します。我々の場合だと、150回刺激してそれをanalyzeしますので、かなり安定した状態で記録できるというところに持ってこなくてははいけません。難しいようですが、慣れてくると比較的簡単にできるようになってきます。

そして、その各刺激の前後250msec.の間についての記録を分析します。前後250msec.、合計500msec.の間に、motor unitが何回か——4回、5回、6回ぐらい、発火するわけです。これを磁気刺激を行った時間を0 msecとして、その前後に発火したunitの時間関係をplotすることによって、Peristimulus Histogram(PSTH)を作成し解析しました。

まず刺激条件について検討したものです。Stimulus intensityが一番問題となりますが、この56%という値は、これはマグスティム・モデル200を使った場合の値です。表面筋電図で閾値の検討をしますと、relaxの状態での閾値よりもやや弱いか、同程度の刺激を加えていることとなります。そうすると、大体今のようなpatternでtimelockしてくるようになります。

150回ぐらい刺激していますが、そのうち、不適當な記録——つまり、同じように刺激していても、幾つかのunitが同時に出てしまったり、たまたま刺激したときにsubjectが力を弱めたりしてmotor unitがあまり記録されていなかったり、そういうことがありますので、こういう記録はcancelする必要があります。その結果、平均141回の試行について分析しました。

firing interval——そのmotor unitの自然な状態での発火間隔は、99msec. でした。すなわちほぼ10Hzになります。

最後のこれはちょっとややこしいんですが、次にお見せするhistogram——1 msec. ごとのhistogramをつくっているんですが、その1 msec. ごとに発火したmotor unitが何個入ってくるかという値です。この後にお見せする発火確率の上昇ということを考える上で、どのぐらいの上昇があったかを評価するために、この値を出しています。だいたい1 msec. のヒストグラム幅の中に1個か2個入ってくるということになります。

これがそのhistogramで、今お示したように、0が刺激点です。それから ± 250 msec. の間について解析しています。細い線がいっぱいありますが、これが1 msec. ごとのhistogramです。これは、平均発火間隔が80msec. ぐらいですので、若干速い例です。

このhistogramを見てまず分かることは、20msec. から30msec. ぐらいの間に非常に急峻なpeakが形成されるということです。

第二に分かることは、その後に非常にはっきりとした持続性の発火確率の低下がみられる。

次に、60msec. から90msec. ぐらいの間に、base lineと同じか、それよりもやや大きい山ができてきて、その後にまた谷があるようだという事です。この下はそれをraster表示したのですが、0というところが刺激点で、横軸は試行回数です。大体150回、plotしています。この白い点がmotor unitの各発

火を示しています。縦は、そのmotor unitがどういうふうな時間系列で発火しているかということを示しています。

そうすると、primary peakと呼んでいますが、発火回数が一番高くなる部分——これは恐らく、この潜時からいってもdirectのcortical spinal tractによる反応だと思いますが——が、25msec. 付近に大体並んできます。その後に明らかな抑制の時期があって、60msec. から80msec. ぐらいにまた集まってくる部分があるというふうに見えます。

しかし、このときに刺激の強さということがかなり問題になってきます。これは比較的うまくとれたunitについて示していますが、まず45%、50%、55%と刺激の強さを上昇させていくと、最初、非常に弱い刺激のときには、先程見たprimary peakに相当する部分では、発火確率は若干高まっていますが、それほど大きくありません。それに対して、その次の発火確率の低下はわりとはっきり出現しています。

それと、secondary peakと呼んだ——これはK・R・Millsが名づけた名前を踏襲していますが、その部分は既にもうここでもはっきり見えてきます。これを少し上げます。少し刺激を強めると、primary peakははっきりとしてきます。secondary peakも同じように見えますし、同じような感じになってきます。即ち、secondary peakとinhibitionはそれを出現させるのに必要な閾値が比較的低いのではなかろうかということになります。更に刺激を強くしていくと、いま示しましたsecondary peakの部分がほとんどなくなってきます。そして、そこを含めた全体が、silent phaseというか、inhibitory periodというようなものになってきます。

全例がこういうふうなうまいこといくわけではないんですが、こういう傾向が見られます。

さて、最初に示しましたprimary peakについて考えてみたいと思います。

Onset latencyは23.3msec.で、これは、最初に言い忘れたんですが、刺激点から、motor unitの頂点部までの潜時を計測しています。したがって、若干遅めに出てくるわけですが、大体23.3msec.にhistogram上の起始部があります。持続時間は大体4.5msec.で、最初にお示しした平均発火確率から計算すると11倍ぐらいの発火確率の上昇が認められます。ただしこれは刺激の強さに影響されますので、かなり幅はあります。

Primary peakは、1 msec.のhistogramで高くなった部分を0.2msec.のhistogramに書きかえてみると、このように、二つあるいは三つのpeakに分かれてくる場合があります。

17unitのうちの11unitでそういう二つあるいは三つのpeakが認められました。unitによってlatencyに違いがあるので最初出たpeakを0とそろえてみると、ほぼ三つないし四つのpeakに分かれてきます。このpeak間は1.6msec.前後の間隔です。

今日もD波とかI波とかいう話が出てきました。いろいろな施設でこういう波形を出しておられましたが、これは去年のThompsonらの論文を引用したものです。これは頸髄延髄移行部でepidural recordingした電気刺激、磁気刺激のときの記録で、下段はその微分波形ですが、さきほどのpeak間隔はI waveに相当するmultipleなvolleyの時間間隔とほぼ同一です。しかも、数も似たようなところにありますので、恐らく今の三つのpeakはI waveに相当するvolleyを表現しているものだと思います。理論的にも、こういうhistogramの形はE P S Pの微分に相当すると考えられていますので、よく対応していると考えられます。

恐らく、directのcorticospinal tractが障害された場合、このprimary peakのpatternは崩れてくる、あるいはdurationが長くなるというような形で、病態を知ることができると思われます。

次はI P (inhibitory period) とS P (secondary peak) の問題について

お話ししたいと思います。

まずsecondary peakですが、secondary peakが出現したものは約半数で、あとは出現しませんでした。しませんでしたというのは、恐らく、先程のように刺激が若干強めになっていて、primary peakが大きくなるとsecondary peakは消失してくるという傾向がありますので、そのことによる可能性があります。

出現したものについて言いますと、大体60msec. ぐらいに始まって30msec. ぐらい続いています。Baselineに比べ若干発火確率が高くなる程度です。

Primary peakが大きくなるとsecondary peakは消えてくるのだという話をしましたが、すべての記録のうち、primary peakで発火したunitとその他のunitを分離して考えてみます。そうすると、primary peakで発火したunitだけを抽出してきてhistogramをつくると、ほとんどこの部分では発火していないということが分かります。つまり、primary peakで発火したunitはsecondary peakを形成する潜時のところでは発火できないということです。

逆に、secondary peakで発火したものだけを選んでくると、primary peakで発火しているものはほとんどありません。

以上の関係をもう少しはっきりするために、先程のraster表示を、磁気刺激の影響が最初に起こったと思われる前のunitについてsortしてみます。これはどういうことかというと、磁気刺激による影響が起こる前の発火と、影響を受けた発火との関係を見ていることになります。

そうすると、磁気刺激の影響が最初に起こるのはprimary peakの部分なわけですが、それより時間的に離れたところに先行の発火が起こったものは、primary peakの部分で容易に発火が起こってくる。ところが、近づいてくると、次第にこちちでは発火しないものがあるって、そういうものはsecondary peakのほうでtimelockしてくる。この間では、digitalというか、ポーンと飛んでしまうということです。だから、ここには何らかの抑制機序があるのではなから

うか。そして、secondary peakの部分にはひょっとして、E P S Pを生じているか、又は単なるreboundによって生じている可能性が考えられます。

このことをもうちょっと検討するために、primary peakに発火したものについて、その前のunit、そのまたもう一つ前のunit、後のunitという発火の時間関係について検討してみました。

そうすると、刺激の影響を直接受けてくるinterval 2というのは、刺激の影響がなかった部分に比べて明らかに時間が短くなります。これはまさにdirectのcorticospinal tractの影響です。

そして、その次のunitはinterval 3ですが、これは逆に、延びてきます。

今度は、secondary peak——つまりここで発火したものについて検討します。そうすると、大体、interval 3とか4、特にinterval 3は磁気刺激の影響をかなり強く受けていると思われますが、実際にintervalを統計的に検討してみると、1、2、3、4はほとんど統計的な有意な変化はありません。これはどういうことか。ここは結局は何も影響していないんじゃないかというふうに一見みえるわけです。

今の二つに属さなかったもの、即ちprimary peak、directの部分とsecondary peakと言われる部分、両方ともでtimelockしなかったunit——これが約 1/3 ぐらいあるわけですが——について同じように検討してみると、interval 2 とinterval 3 でいずれも延長しています。これはdirectの刺激で発火したわけでもありません。そういうunitなわけですが、それでも明らかに延長は見られています。即ち、synapticな発火周期を遅延させるような何らかの抑制性の影響が恐らくあるんだろーうということが分かります。

Secondary peakの問題について考えますと、本来はこのように遅延する影響があるにもかかわらず、一見正常のような、有意差のないところまできていますから、これはやはりE P S Pがあって発火が早まっているんだろーうと考えられ

ます。先程のraster表示から考えても恐らく何らかのE P S Pが存在するんだろうということは直観的にわかりますが、この検討からもおそらく間違いないと思います。

以上のことをまとめます。最初に注意しなければいけないことは、このparadigmでは、非常にlow thresholdのunitについて調べているということと、非常に弱い刺激で発火確率を変動させていることです。すなわちある限定された条件の中でこのparadigmは行われているということです。これはいい意味でも悪い意味でも非常に限定されたものですので、逆にいえば、個人個人の差を見るときにも比較的條件の差が少ないのじゃないかと考えています。そういう弱い刺激を加えると、最初にdirect corticospinal tractの影響による大きなE P S Pが生じて、その後、これはどういうものかよく分かりませんが、何らかの抑制性の影響があって、次にsecondary peakに相当する部分に弱い促進がある。そして、これはdirect corticospinal tractの影響が大きいときには、隠れてしまうというか、消えてしまうということです。消えるというのは、促進があるのかもしれませんが、primary peakの部分で発火確率が高まるために、実際には、はっきりしてこないということです。

secondary peakにおけるE P S Pの起源は何かとかいう問題については、よく分かりません。Millsらはいろいろな方法で検討していて、中枢と末梢の両方、特に γ loopあるいは γ motor neuronが絡んでいるんじゃないかと考えていますが、あるいはそうかもしれません。

最後に本日の話をまとめます。磁気刺激による単一運動単位の発火確率の影響を検討しました。P S T Hでは、刺激後23msec.から始まるdirect、corticospinal tractを反映するprimary peakのほか、primary peakの直後に数十msec.持続するinhibitory period、及び60msec.から30msec.持続するsecondary peakが認められました。Primary peakでは 2/3 の例で更に2～3のpeakに分けら

れ、その間隔は1.6msec. 前後であり、これは錐体路で記録される I 波に相当する所見と思われました。

I P は抑制性、S P は興奮性のsynapseに起因していると考えました。

本検査を用いることによって、今後、中枢神経疾患に関する新たな情報を得られることを期待しています。

文献

- 1) Day BL et al. J. physiol 1989;412:449-73
- 2) Boniface SJ. et al. Brain 1991;114:643-62
- 3) Mills KR et al. Brain 1991;114:2451-63

加藤（司会） どうもありがとうございました。

非常に面白い結果だと思いますが、どうぞご発言、ご質問、お願いします。

北川（富山医薬大・整形外科） 私はサルで経頭蓋電気刺激と経頭蓋磁気刺激をやりましたが、脊髄から記録した場合、電気刺激の場合は必ずまずD波が出てきます。磁気刺激の場合は、3匹のサルで実験して、2匹はI波のほうが閾値が低くて、その後、刺激を上げると、Dが出てきました。1匹はDとI、両方出てきました。非常に弱い刺激——threshold近くの場合は、D波が出たり出なかったりすることがあり、その場合、一番最初に出るのはI波の1番目という症例がありましたので、先生が言われた2番目のpeakはそれに相当してもおかしくないのかなと思って聞いていたんですが。

正門（慶応大学・リハビリ科） Primary peakも出なくてsecondary peakも出ないというのはあるのでしょうか。でないとすればどういうことで、なぜ出な

いのか、普通、皮質から刺激していればfacilitationされてもおかしくないはずなのに、なぜ出ないか。それはただ刺激が弱かっただけなのか……。

幸原 Primary peakもsecondary peakも両方出ないというのはどういう意味でしょうか。

正門 そういふのはあったんですか。

幸原 いや、ないですが。

正門 Primary peakとsecondary peakというのは、いわゆる同じものがただ分かれているだけなのか。先程のだと、secondary peakが小さくなってくるとprimaryのほうがかくなくなっていくという……。

幸原 出ないというのは……要するに、150回の試行をしますね。もちろん、どこで同期してくるかということは、刺激のtimingによって……いろいろ時間関係で決定されるわけです。これは多数のunitのことを言っているわけじゃなくて、一つのunitについてずっと調べているわけです。Unitによっては、ちょうどよいTimingで刺激がやってくると、primary peakのところでtimelockしてくるけれども、それをしなかったときには、secondaryのところでtimelockする。ただ、その両方ともtimelockしなかったunitもあるんだということです。それは当然そうなると思うんですが。

正門 刺激の与え方ですが、先程も示されましたが、刺激を与えるときに、その前の潜時が例えば八十何msec. だった場合と、百二十何msec. ——motor unitのfiringが上がっていた場合で、確率が変わってきてしまうと思うんですが。

幸原 それは影響されます。

正門 それで、さきほど先生が言われていましたが、そういうのを除外するにはどうしたらいいんでしょうか。

幸原 発火確率の平均値を、前のところ——250から200のところで求めています。それに対する比で求めていますから、intervalが短いものではそれが当

然大きくなってきますから、この計算法でいくと大体問題ないと思うんですが。

正門 それからもう一つは、secondary peakを“peak”というふうにおっしゃっていますが、先程もslideで出ていましたが、1.3倍ということで、これはとても有意なpeakには思えないんですが。

幸原 Millsがそう名づけましたが、僕はpeakという呼び方は適当じゃないと思っています。というのは、最後の模式図でも示したけれども、恐らく抑制性の影響というのはあの時間の間にもきているわけです。それに対して、それを乗り越えるような興奮性の一つの部分が何かあるという意味であって、peakと表現するのは本来正しくないと思っています、先生の意見に賛成です。

宇川（東大・神経内科） 他の報告に比べsecondary peakが長いように思いますがどうでしょうか。

幸原 それは定義の問題です。今日は細かい定義を話しませんでしたでしたが、例えば平均発火確率よりも上と考えた場合には、持続時間はもっと短くなります。Millsなどはそうしています。

宇川 つまり抑制が終った直後から最後までを計っているわけですね。

幸原 平均発火確率よりも高い部分だけを数えているんじゃなくて、ああいうふうにinhibitoryの間にボーッと出てきた部分すべてについて計測しているわけです。

上野 Secondary peakの最後はまた下がって、inhibitに見える。

幸原 そういう意味です。だから、いま言われましたように、あれはpeakじゃないと思っています。そこで出てきたものというふうに僕は考えています。

木村 言葉の問題ですが、S Pというのはもう一ついかなですね。S Pというのは普通、silent periodのことを言う。それがsecondary peakと一緒だと、全く混同してきていけないので、名前を変えなさいと言っているんですが。

幸原 ただ、このことに注目したのはK. R. Millsですが、先人の業績とい

いますか、originalのpaperの表現を尊重し、用語の混乱を避けるためにこのように呼んだわけです。

加藤 それでは、時間も差し迫ってまいりましたので、次に移らせていただきたいと思います。

次は「磁気刺激法による運動野ニューロン機構の解析」、奈良県立医科大学・神経内科の眞野先生、お願いします。

磁気刺激法による運動野ニューロン機構の解析

奈良医大・神経内科 眞野 行生

本日は、大脳運動野でのorganizationに関与する三つの点より臨床症例を中心に観察した結果をご報告申し上げます。

slideお願いいたします。

大脳運動野を磁気刺激して運動誘発電位・MEPを誘発するときに、大脳皮質の刺激部位が問題になります。

正常者の大脳皮質を刺激してMEPを記録するときに、刺激部位を少し変えることによって、MEP波形が同じにもかかわらずその潜時が変わることをしばしば経験します。この変動の原因について探ってみたいと思っております。

今回の発表では主としてtwin coilを用いました。磁気刺激計としてはマグスティム200及びSMN1100を用いました。刺激出力を表示するときに、前者ではper cent.で、後者ではvoltageで示して、区別しました。

ここでは、著明な下位運動ニューロン障害を呈した運動ニューロン疾患の症例の検討結果をご報告申し上げます。筋電図上、最大収縮しても一つの筋に1個あるいは2個の運動単位しか見られない上肢筋にて検討しました。

末梢神経最大上刺激、及び刺激電流を下げて波形は変化せず、さらにさげるとall or noneでMEPが消失します。左小指外転筋記録ですが、1個の運動単位と思われ、M波とF波の振幅も同じでございました。

対側大脳運動野を1 cmあるいは2 cmずつずらしてtwin coil刺激を行いました。五つのMEPを記録できましたが、波形は全く同じで、潜時は二つのgroupに分けられました。

向かって右が頭皮上分布です。右側に注目していただきたいんですが、CMCTの頭皮上分布を示します。CMCTは7.9msecと9.5msecでした。この二つのCMCTの差は1.6msecでした。

対側の大脳皮質を同様に磁気刺激して、右短母指外転筋記録を行いました。1～2 cmずつずらして記録したものを示します。19ヵ所よりMEPが記録されました。このうち16ヵ所は一つの陰性peakを有し、すべて同じ波形を呈し、末梢神経誘発電位によく似た波形を呈しました。

三個所のMEPは二つの陰性peakを有しておりました。その初めの波形は他の波形とほぼ同じと考えられました。

向かって左に示したのは、同様に頭皮上分布です。刺激してMEPを呈した部位と、そのCMCT値を示しております。

その16個の記録の潜時は五つのgroupに分けられました。

記録した19個のCMCTを計算し、その累積回数をグラフに示します。一つを除いてそのおのおの差は、0.7または0.8msec.、及びその倍数でした。

二つのpeakを記録できた三個所のMEP波形を示します。二つは全く同じ潜時で、もう一つはやや遅れておりました。その遅れは、二つの陰性peakとも同じように遅れており、couplingしているように思えました。

しかし、脊椎部を同様に刺激すると、C7近傍部分では二つのpeakの前の部分のみが記録され、それから一髄節下で記録すると後ろのpeakの部分のみが記録され、刺激している髄節が別のものとも推測されました。また、この筋にはこれ以外の誘発電位を記録できませんでした。このことは、大脳刺激で見られたMEPのcouplingした潜時の遅れは必ずしも脊髄由来ではなく、大脳由来かと推測されます。

今回のstudyでの大脳皮質での興奮性は、ほぼ最大強度の刺激で誘発された状態でした。

以上のことは、大脳刺激のMEPでは潜時が異なって出現することがあり、その出現が単一運動単位反応と推測される今回のMEPのstudyで分析すると、そのMEP潜時の遅れの差は0.7msec. または0.8msec.、及びその倍数である。これはsynaptic delayの値と近似し、このような非常に少ない運動単位のstudyでの大脳刺激では、幾つかの介在neuronを介して大脳錘体細胞を刺激し、発射させると推測されました。

次に、少し話を変えて、大人の中枢神経系でのreorganizationについて触れてみます。この一部は昨年の本学会で発表しましたが、その後の経過を含めて報告したいと思います。

一側完全腕神経麻痺で、右の第3、第4、第5肋間神経を筋皮神経に縫合すると、数ヵ月後、胸椎、第3、第4神経根近傍の刺激で、上腕二頭筋にMEPを誘発可能となります。そのとき、同様に対側肋間筋からもMEPが記録可能です。

手術後、最高33ヵ月までfollow upできた4症例のbrachial plexus palsyの手術後の症例です。大脳刺激でのMEPの潜時は、経過とともに非常に短縮しております。

胸髄部神経根を刺激したMEP潜時の経過です。その潜時の変化は、末梢神経での伝導時間の短縮と推測されました。

機能的には、手術後、呼吸とともに上腕二頭筋に筋放電が見られましたが、この症例では——33ヵ月後ですが、おもりを前腕にかけ、肘関節を屈曲しても、呼吸は乱れず、また肋間筋にも筋放電を認めませんでした。

左側に非手術側を支配する大脳皮質、右側に手術側を支配する大脳皮質の、刺激される分布を示したものです。誘発可能な部分を示しました。50 μ V以上を誘発可能な部分で、正中がC2、大脳皮質の中央線、そして左へいくと、大脳の外側に向かったものです。Brachial plexus palsyを呈する側を支配する

ほうを刺激すると、初期には対側と比べて大脳皮質のやや中央寄りに限局してMEPを誘発可能ですが、経過とともに、より広く、より外側へ広い範囲でMEPを誘発できるようになります。

また、一部の症例で、より外側のほうの狭い範囲のみで刺激可能の傾向も示します。

更に、MEPを最も誘発させる部位での興奮性を刺激の出力で表すと、弱い刺激でも、手術側を支配する大脳ではMEPが誘発可能となります。

同様なことが上腕切断の場合にも認められます。症例は40歳男性で、右前腕切断後の患者です。三角筋でのMEPを誘発できる部位と、MEP振幅を示します。切断側を支配する大脳では、より広範囲にMEPが誘発可能です。

これは上腕二頭筋での記録で、左側が切断側を支配する大脳皮質、右側が正常側の大脳皮質です。明らかに、切断側を支配する大脳皮質においては、MEP誘発可能な範囲は広まり、その振幅も高く、しかもやや外側に寄っている。刺激されやすい部分が大脳皮質のやや外側寄りな傾向も認められます。

このように、末梢でのdamageが中枢神経系の状態を変える。中枢神経系のplasticityあるいはreorganizationを表しているということも考えられます。

次に、二つのコイルにより両側大脳刺激について触れさせていただきます。Conditioning stimulusとしてmiddle sizeのcoilを、test stimulusとしてはtwin coilを用いて、conditioning stimulusを前駆して刺激のintervalを変えておきます。

正常者では、二つの刺激間を10msec.として、conditioning stimulusを刺激効果のほとんどない100Vで刺激したときと、最大強度900Vで刺激したときを比較して……。

Stimulus intervalを10msec.にして、pairで、conditioning stimulusを最初100V、次は900Vと変えて、test stimulusを与えるとtest stimulusによる

MEPが、900V刺激では著明に抑制されることが観察されます。

次にconditioning stimulusとtest stimulusを同時に刺激すると、その抑制はほとんどありません。

Conditioning stimulusとtest stimulusを30msec.のintervalを置いて行くと、同様に抑制は著明ではありません。

正常人でtest stimulusだけによるMEP振幅に対しての、conditioning stimulusを強めていったときの振幅比をplotしました。10msec.の刺激間delayのときには、conditioning stimulusの強い刺激でMEPは抑制されます。一方、5 msec.のdelayでは振幅は逆に少し大きくなる傾向がありますが、著明ではありません。

ほかの正常人ですが、同様なstudyで、delayが0 msec.で、刺激が強くなると、やや亢進。10msec.では著明な抑制がございます。30msec.では著明な変化はございません。

このような10msec.のdelayでMEPの振幅の抑制は、クラコーらによると、corpus callosumの機能の可能性を生理学的に示唆しておりますが、

本症例はcorpus callosumのhypogenesis。臨床的には、通常の運動、知覚、反射系はほぼ正常です。MRIでうすいcorpus callosumが残っているだけです。

この患者さんのMRIですが、agenesis of corpus callosumを示します。

この患者さんに10msec.のdelayで両側刺激をすると、conditioning stimulusを強くしてもtest stimulusによるMEPの振幅に著明な変化はございません。

同様に、callosal AVMに行いました。順次、conditioning stimulusを強く、10msec.のdelayでやりました。特に振幅に変化はございません。

これは、10msec.のdelayでのcorpus callosumに障害を有する二人の患者さんの、conditioning stimulusを強めていったときのtest stimulusによるMEP

の振幅の変化を示します。正常人に認められたMEPの抑制傾向は著明ではございません。

次に、hydrocephalusの患者で、corpus callosumが極めて薄く、ほとんど見られなくなっている患者さんです。大脳皮質も正常よりは薄くなっていますが、10msec.のdelayで同様なconditioning stimulusとtest stimulusを行いました、MEPの抑制はございません。

二つの刺激間のdelayを10msec.、30msec.にしても、両者とも著明なMEPの抑制は見られませんでした。

これらの患者で単一刺激での刺激強度を除々に変え、大脳皮質の興奮性の検討を行いました。細胞のhydrocephalusの患者、あるいはcorpus callosumのagenesisの患者さんでは、興奮性の閾値がかなり低下していることが推測されます。

次に、motor cortexの同じ部位を、2個の連続刺激を行いました。

この学会でも報告がございましたが、10msec.以下のintervalの検討を省きました。正常者では、conditioning stimulusを先にやり、test stimulusを与えます。最初の15msec.あるいは20msec.では著明なfacilitationが見られます。しかし、40msec.、60msec.、80msec.等では著明に振幅の抑制があり、200msec.ぐらいではかなり回復してくる傾向が見られます。

これも正常者の例で、11記録の平均です。Stimulus intervalが20msec.あるいは15msec.で最高のfacilitationを示して、次にinhibitionが60~100msec.でみられます。

同一人でcoilのsizeについて検討しました。MEP振幅の増加あるいは抑制が異なる傾向がございまして、twin coilを用いたときのほうがより強くfacilitationが起こる傾向があります。

しかし、このようなことは、初めのtest stimulusで見られるMEP振幅が

低い場合にdouble stimulationを行うと、よりfacilitationがおこる傾向でございます。これは最初のtest stimulusだけの振幅の大きさと、これがfacilitationの強さと、intervalが10msec.のときでございます。

これがcoilの差を説明するものかもしれないと思われました。

先程のhydrocephalusの患者さんですが、抑制が見られなかった興味ある1例です。

この症例では、波形にほとんど変化がございません。hydrocephalusの患者で、corpus callosum が非常にatrophyになっているんですが、脳梁の問題だけではなく、大脳全体の障害が障害され、さらに脊髓前角へ下降する機能も障害されているためかとも思います。この意義づけというのはまだまだこれからやっていかなければならないことかと思って、本1例だけを提示しました。

以上、今日は主として大脳の運動野のorganizationということに焦点を絞って、症例を基に臨床的に検討させていただきました。

まとめますと、大脳運動野の磁気刺激の作用部位は、介在neuronの関与がかなりあり、……刺激される部位によって潜時が異なる可能性が示唆されました。四肢の運動障害時に大脳運動野は興奮性が増大し……reorganizationが起こっている可能性が示唆された。Amputationあるいは末梢性の完全麻痺のときでも同様な傾向が見られました。

3番目として、対側大脳刺激の刺激によって運動野が抑制されるのは10msec.前後で、corpus callosumの障害症例においてはこのようなことが見られず、corpus callosumを介する機能をみている可能性が推測されました。

以上です。

文献

- 1) Cohen LG, Baodinielli S, Findley TW, Hallett M : Motor reorganization after upper limb amputation in man. Brain 114:615-627, 1991
- 2) Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M : Latency of motor evoked potentials to focal transcranial stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. Electroencephal clin Neurophysiol 81:81-89, 1991
- 3) Konagaya Y, Mano Y, Konagaya M : Magnetic stimulation study in mirror movements. J Neurol 237:107-109, 1990
- 4) Mano Y, Nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T : pulsed magnetic stimulation of human brain and peripheral nervous system, Atsumi K, et al (eds) : Biomagnetism, Tokyo Denki Univ Press, Tokyo, p510-513, 1987
- 5) Mano Y, Nakamuro T, Ikoma K, Sugata T, Morimoto S, Mayer RF : Central motor conductivity in aged people. Int. Med 31:1084-1087, 1992
- 6) 眞野行生、中室卓也、生駒一憲、田村隆治、高柳哲也、川西弘、玉井進 : 末梢性運動障害での運動野の興奮性の変化について. 日本生体磁気学会誌 15:14-15, 1992
- 7) Mano Y, Nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T, Mayer RF : A clinicophysiologic study of central and peripheral motor conduction in hereditary demyelinating motor and sensory neuropathy, Electromyogr clin Neurophysiol 33:101-107, 1993
- 8) Mano Y, Morita Y, Tamura R, Morimoto S, Takayanagi T, Mayer RF : The site of action of magnetic stimulation of human motor cortex in a patients with motor neurone disease. J Electromyogr Kinesiol

3:1993 in print

加藤（司会） どうもありがとうございました。

豊富な臨床例で三つのことをお話ししていただきましたが、どうぞご質問あるいはcomment……。

梶（京大・神経内科） 大変盛りだくさんで、ちょっと理解できなかったところがありましたので、お教えいただきたいんですが、最初、ALSの方でいろいろ、0.7msec.でしたっけ、0.8msec.の倍数で、非常に高い確率で出てくるような潜時が幾つかあるということで、それがcortexの刺激部位によって違うことをお示しいただきましたが、一つの場所で何回ぐらいの試行をしてその潜時が出てきたということを判定されたんでしょうか。我々もALSでやっているんですが、さきほど幸原先生が出したprimary peakの中のsubpeakは、1.2から1.5msec. ぐらいの差で非常に確率が高く出てくるところがあるんですが、あれと非常に相当するように思えてならないんです。一つの場所で何回ぐらいの試行でああいうふうなtopographyが出るんでしょうか。

眞野 後のほうの質問で、一方では1.6msec.で、もう一方で0.7あるいは0.8ということです。この試行はかなりの回数をしているんです。同じ部位で少しずれることももちろんございます。少しだけずらしてもかなり変わるということも、先程の表でも見せました。1 cmでその0.8msec.の3倍ぐらい変わってしまうということもあります。しかし、観察されることは同じような傾向があると思われました。

加藤 同じ場所で刺激している限りは、先程の幸原先生のI waveと考えられるような変動はあまりないと考えてよろしゅうございますか。

眞野 少しコイルを動かすと、MEP潜時が変動致します。これらのstudyにおいてfacilitationをする方法はやっておりません。

横田（東京医歯大・神経内科） 今日の午後、私たちは、motor cortexのdouble stimulation、短いほうの潜時も含めてずっとやってきたんですが、特に今のお話にもあった短いほうのfacilitationのmechanismで、10msec.以降……普通、magnetで2回たたくと20msecにpeakがくるんですが、恐らくそのmechanismは二つあるだろうと。早い2～3 msec.のところは、motoneuron levelの通常のtemporal summation。20msecのfacilitationは、分からないんですが、可能性として一つは、fusimotor系をたたいたことによるspinal levelのsecondaryのもの。もう一つは、非常にdelayedのcorticomotoneuronのvolleyの影響ではないかと考えております。先生のdataでhydrocephalusで20msec.のfacilitationがなくなったというのは、やはりこのfacilitationの機序がsupraspinalであることを示すものではないかと思って拝聴しました。

加知（国療中部病院・神経内科） 最初にお示しいただいた例は、結局どういった疾患なのでしょう。

眞野 これは臨床上および筋電図上、非常にALSに近いものと思います。しかし、上位neuronの所見はみられませんでした。

加知 刺激部位によって、action potentialの誘発される部位が異なるのでしょうか。

眞野 先程も示しました、かなり離れたところに……部位的じゃなくて時間的に？

加知 時間的にということですが。

眞野 かなり離れた部位を刺激した場合、その隣では潜時はかなり短かったにもかかわらず、すぐ近くで短い潜時を持ったのものが出現したところがあります。

加知 同じところを刺激している段階では。

眞野 ほぼ同じと思われます。

加知 出ないこともありますか。

眞野 出ないこともあります。

加知 C M C Tというのはどうやって算定されたのでしょうか。

眞野 C M C Tですか？ F 波は非常にconstantに、常にM波と同じ波形で出ておりますから、これは一応それで差し引いたというC M C Tとしました。それはどういう意味を持っているかは、また別です。

加知 頭部刺激は被験筋をrelaxさせて行っておられるのでしょうか。

眞野 これはすべてrelaxしてとった状態です。

加知 私の経験ではMNDなどでなかなか安静が保てなくて、筋電図上motor unit potentialのようなものが時折みられる例があり、そういった例では頭部を刺激した時にみられる電位が本当に刺激で誘発れたのかどうか確認できないことも多いのですが、先生の例ではどうだったのでしょうか。

眞野 先程示したように、ほかの部位では全く出なかったのが、ずうっと記録があって、頭の前の、C Zからearを結んだlineから大体8 cm、そして後ろ8 cmぐらい記録してまして、ここらへんまで記録しております。それでは離れた所では全くflatで、ME Pを誘発できません。ME Pを認めたところだけ記録して、ここに提示しました。

加藤 それでは、眞野先生、どうもありがとうございました。

本来ならば総合討論ということでdiscussionすべきなんですが、時間がほとんどなくなりました。あと2分ぐらいございますので、全体を通して何かご発言、ぜひといわれる方がございましたら……。

議論も非常に白熱してきたんですが、夜も更けてまいりましたので、非常に

残念ですが、これはまた来年にもつながる問題だと思いますし、ここで一応、
討論を終わらせていただきたいと思います。

それで、昨年、眞野先生に安全性に関するアンケートをしていただきまして、
その結果についてちょっとお話しさせていただきます。

磁気刺激法の安全性についてのアンケート集計結果

奈良医大・神経内科 眞野 行生

眞野 slideをお願いいたします。

これは数ヵ月前に皆さんにお配りしたアンケートです。この磁気刺激は本当に安全なのかどうかということが、常に我々の問題になっていると思います。今度も玉置先生の大変細かいご発表があったんですが。

質問は磁気刺激研究会の会員に出させてもらいました。百何十名の方でございます。回答をいただいた方が82名で、3名は先週いただいたものですから、間に合いませんでした。

磁気刺激法を臨床で使用しているのは36名で、使用していない人でも、今後使用するというのは33名ございまして、ほぼ90%の人が臨床に関与するということでございます。

何例ぐらい行っているかということですが、使用した症例数では、多い人だと500例以上やっている人があります。100例から500例という人はかなりございます。

対象疾患は、神経系の疾患がほとんどすべて含まれています。ヒステリーあるいは内臓疾患にやっている人もあります。

磁気刺激法で望ましくない作用を認めたというのは、2名の先生からご報告がございました。5.6%です。一例は頭痛とか気分不快感が起こったというのと、もう一例は検査後非常に疲労感があったのです。認めなかったのは94.4%でございます。

磁気刺激法の問題点あるいは注意点など、感じたことを書いていただいたん

ですが、いろいろな示唆にとむことが書いてあり、非常に重要なsuggestiveなことがいっぱいありました。

一つは、安全性について。

被験者については、まず癲癇のある患者に用いるときに注意したい点と。そのような患者には抗癲癇剤を飲ませて行っている人もありました。

clipを有する患者には注意をしたいと思います。最近、必ずしも磁性を有しないclipもございますが。

多数回刺激の場合、頭痛が起こるときがあるから注意したい点。

短期には何も副作用が出ないけれど、長期間の副作用の追跡調査が必要であるというご指摘もございました。これも貴重なご意見だと思います。

機器については、今後、高頻度磁気刺激法の安全性の検討ということが問題になります。

試行時の問題点では、技術的な問題点で、頸部刺激で首が動く点。一定の部位を刺激するときに動いてしまうので、何か固定するものが必要である点。どんな麻酔剤がいいかの検討が必要との記載もございます。

刺激機器の問題で、出力の測定の点。この学会でも一つ報告があったと思います。それから、機器による差、coil形状による差等のことを指摘していただいています。

twin coilの刺激範囲。この学会で報告があったんですが、ここらへんをかなり明確にしていきたいと思います。

MEPを記録し難い症例ではどうしたらいいのかの問題点。正常者でも記録し難い症例があるのではないかというご指摘がありました。下肢のMEPが記録できない点。それからartifactの問題。

このような問題点を皆さんがご指摘になりました。これらの御意見は非常に貴重だと思います。副作用については今後もさらにmonitorしながら、どこか

で何か起こりましたらできるだけ皆さんに早くお知らせするというのも一つの大切な点であると思いますのでよろしくお願いします。今後のモニターの方法等もまたさらに検討したいと思っています。

以上です。

文献

1) 木村 淳, 眞野行生, 宇川義一, 梶 龍児, 加藤元博, 河村弘庸, 玉置哲也, 辻 貞俊, 坪川孝志, 町田正文: 磁気刺激法の安全性について-第1報-, 脳波筋電図 21:76-78, 1993

加藤(司会) どうもありがとうございました。

それでは、ほとんど時間がなくなりましたので、これで今日のsymposiumを閉じさせていただきたいと思います。

この機会をお許しくださった福山会長に感謝いたしますとともに、5人の演者の先生方、ありがとうございました。それから、最後まで熱心にご討議いただきました皆さま方、本当にありがとうございました。

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会規約

- 1) 本会は磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会と称する。
- 2) 本会の目的は本会設立の趣意に沿い、磁気刺激法を生体に安全に用い、磁気刺激法の研究に関する知識の交流の行い、医学および関連領域での進歩をめざすものとする。
- 3) 本会の会員は会の目的に賛同し、その達成に協力する者で構成し、個人会員と団体会員をおく。
- 4) 本会は顧問と世話人若干名をおく。
- 5) 代表世話人は本会を代表し、世話人会と研究会を開催する。
- 6) 世話人会は重要事項を審議し、会の円滑な運営にあたる。
- 7) 会員になることを希望する者は所定の用紙に必要事項を記入し、事務局に申し込むこととする。
- 8) 会員で退会を希望する者は事務局に届け出る。
- 9) 本規約の変更追加の案は世話人会によって審議されるものとする。

(1990年4月)

代表世話人

木村 淳（京都大学）

世話人

上野照剛（九州大学）

宇川義一（東京大学）

岡 信男（千葉大学）

梶 龍児（京都大学）

加藤元博（九州大学）

河村弘庸（東京女子医科大学）

木村 淳（京都大学）

佐藤勤也（日本大学）

関要次郎（虎の門病院）

高須俊明（日本大学）

玉置哲也（和歌山県立医科大学）

千野直一（慶応義塾大学）

辻 貞俊（産業医科大学）

坪川孝志（日本大学）

廣瀬源二郎（金沢医科大学）

廣瀬和彦（東京都立府中病院）

藤木 稔（大分医科大学）

町田正文（日本大学）

間野忠明（名古屋大学）

眞野行生（奈良県立医科大学）

村井由之（産業医科大学）

村上正純（千葉大学）

柳澤信夫（信州大学）

顧問

祖父江逸郎（愛知医科大学学長）

中西孝雄（筑波大学名誉教授）

本間三郎（千葉大学名誉教授）

松岡成明（産業医科大学名誉教授）

萬年 徹（三井記念病院院長）

事務局

奈良県立医科大学神経内科・眞野行生

第3回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

磁気刺激による誘発電位

1993年11月10日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

制 作：有限会社 アド&リスポンス