

第 5 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

磁気刺激に関する
最近の知見

1994年10月26日

仙台国際センターにて

CONTENTS

	Page
1 経頭蓋磁気刺激法による術中neuromonitoring	
富山医科薬科大学・整形外科 北川 秀機 先生……2	
2 神経疾患における大脳運動野二連発刺激	
東京大学・脳研神経内科学 花島 律子 先生……15	
3 運動neuron疾患における脊髄運動neuronの興奮性について	
京都大学・神経内科学 幸原 伸夫 先生……25	
4 Pudendal nerveの運動、知覚成分の磁気・電気刺激による分析	
Iowa大学・神経学・臨床神経生理部門 山田 徹 先生……38	
5 磁気刺激法の安全性に関する文献review：その4	
産業医科大学・神経内科学 辻 貞俊 先生……54	
奥付……66	

司会 ……………お疲れのところ、この会においでになった方は、恐らく連続刺激のできるmagnetic stimulatorのように非常にenergeticな方だと思って、来年の国際脳波筋電図学会にもこれぐらいの人がmagneticのsessionに参加されることを希望しております。

木村先生からひと言ご挨拶がございますので、早速ですがよろしくお願いいたします。

木村 皆さん、こんにちは。お疲れのところをたくさん参列してくださって、ありがとうございます。実は私どももみんな疲れておりますが、あと2時間、頑張りたいと思います。

私はちょっと来年の宣伝をしようと思います。この会は今日は第5回になります。それで、エーザイさんのsupportによって、第4回……前回の詳録集、非常にいいものができて、皆さん利用していただけると思うのです。第5回も同じような格好で出しますが、第6回は、来年の京都の学会のときに、今までの会を少し拡大してsatellite symposiumということで、18日の午後に6時間ほどかけてやることになっております。もちろん6時間全部しゃべるのではなく、2時間のsessionをして、coffee breakを入れ、2時間sessionをして、それからreceptionをするということで、internationalの、有名な本当に仕事をしている人たち8人ほどに、頼んで来ていただく。それをこの研究会の第6回という形でやりたいと思いますので、皆さんぜひ参加していただきたいと思っています。

今日は廣瀬先生と関先生に司会をお願いして会を進めたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

司会 それでは、早速始めさせていただきます。

第1席、「経頭蓋磁気刺激法による術中neuromonitoring」。富山医科薬科大学の北川先生、よろしくお願いいたします。

1 経頭蓋磁気刺激法による 術中neuromonitoring

富山医科薬科大学・整形外科 北川 秀機 先生

では、slideお願いいたします。

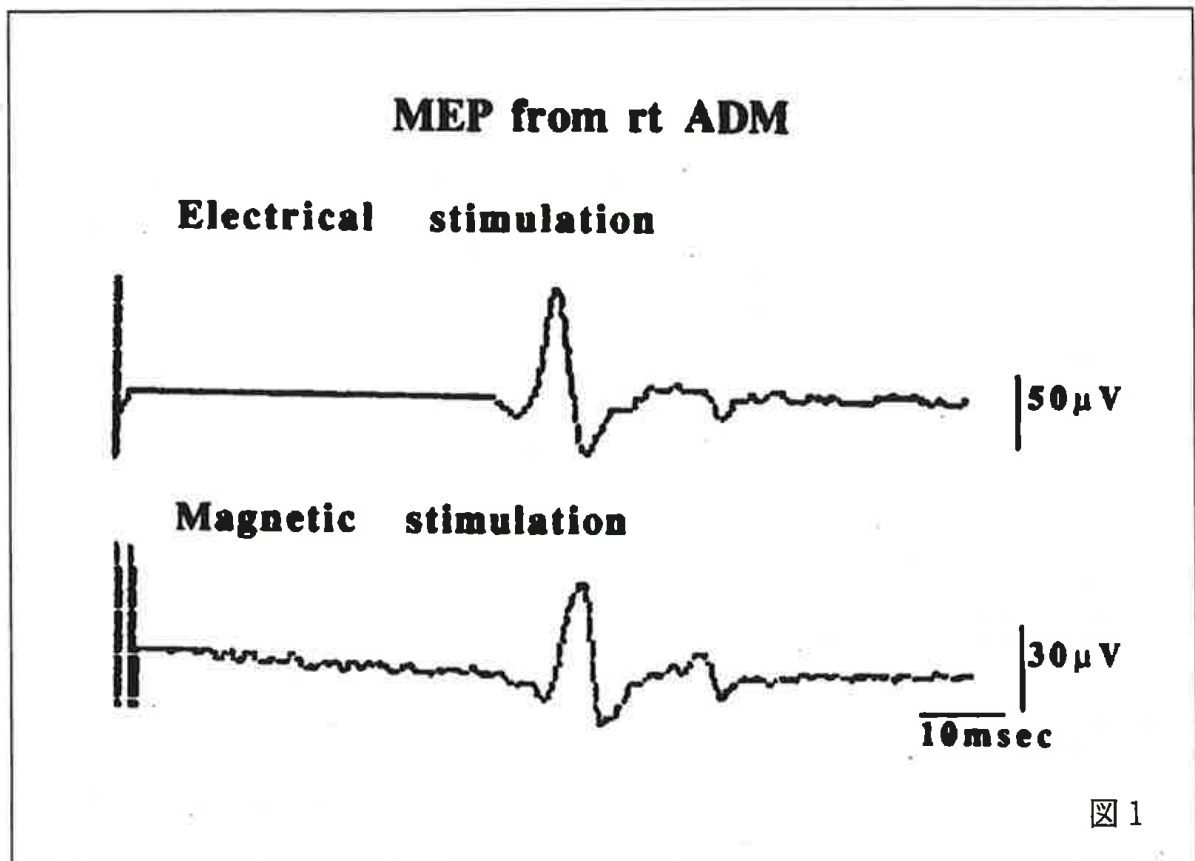
(slide)

私のは、経頭蓋磁気刺激法を術中いかに応用するかという演題でございます。従来、日本では、脊髄を刺激して脊髄から記録する脊髄誘発電位が信頼性の高いmonitorとして普及しており、私は今でも使用しております。しかし、それに加えて、経頭蓋に電気もしくは磁気刺激を行って筋から記録するということになると、その間にsynapseが入ってきて、困難となってまいります。

それを模式図で示しますと、axonだけを刺激・記録している場合は麻酔下でも非常に安定しており、信頼性の高いmonitorが可能ですが、interneuronを介して、synapse一つ、前角細胞でまた一つ、polysynapticになってくればくるほど、困難となってまいります。しかし、その分、脊髄刺激・脊髄記録では、安定はしておりますが選択性に乏しいという欠点もあり、それを考えますと、経頭蓋磁気刺激筋記録は究極のmonitoring法になり得ると考えております。

これはピッツバーグで、このあたりにピッツバーグ大学がございますが、そこでまず1989年に臨床応用を始めました。

ミュンヘンにおりますUrs SchimmdとWalter J. Levy、neuro-anesthesiologistのMarc



Bloom、私と、4人でやりました仕事です。

刺激は、digitimerを用いまして、motorcortexの直上にanode、その5 cm前方にcathode。磁気刺激はキャドウェルのME S 10。これはmultiphasicに刺激が出ますので、round coilをこのように置きますと両手足全部刺激できるということをもくろんで行いました。

麻酔法は、抑制の少ないfentanyl、etomidate、nitrous oxideを使用しました。

経頭蓋電気刺激の結果です。頸椎の手術患者で、右の小指外転筋から記録しております。いずれもsingle traceの記録ですが、やはり不安定さはcontrolし難いものがございます。当初、interneuronを介した磁気刺激よりも電気刺激のほうが有効ではないかと考えていたのですが、同一の症例で磁気刺激で行った患者のCMAPを見てもみますと、これも変動はございますが、記録のできる例ではこのように記録されます（図1）。しかし、不安定です。

このように、磁気でも電気でも記録はできますが、安定した記録は困難でした。

これは8例行いましたまとめです。これがamplitude、こちらには10回の刺激で4回のresponseが出たということを示しております。電気刺激におきましても磁気刺激におきましても、やはり不安定さは否めません。この方法だけでは信頼し得る

Compound Muscle Action Potential from small hand muscles							
Patient	Electrical stimulation			Magnetic stimulation			
	Amplitude (μ V)		response	Amplitude (μ V)		response	
F.R. *	15.3 ,	(0 - 65.6 , n= 10 ,)	4 / 10	28.4 ,	(0 - 118.7 , n= 30)	21 / 30	
S.B. *	48.8 ,	(0 - 114.6 , n= 12 ,)	10 / 12	65.8 ,	(0 - 553.1 , n= 64)	60 / 64	
D.K. *	0.3 ,	(0 - 2.5 , n= 9 ,)	1 / 9	2.8 ,	(0 - 12.2 , n= 18)	12 / 18	
A.Z. *	16.9 ,	(0 - 125.6 , n= 8 ,)	3 / 8	75.7 ,	(0 - 143.8 , n= 8)	7 / 8	
P.R. *	113.7 ,	(6.6 - 500.0 , n= 25 ,)	25 / 25	125.7 ,	(0 - 377.1 , n= 3)	3 / 3	
R.W. *				30.0 ,	(0 - 145.3 , n= 20)	12 / 20	
A.J. *				0.0 ,	(n= 16)	0 / 16	
R.C. *				0.0 ,	(n= 10)	0 / 10	
Latency (msec)				Latency (msec)			
F.R. *	26.14 $\pm$ 0.54 , (25.83 - 27.08 , n= 4 ,)			25.02 $\pm$ 1.71 , (20.83 - 27.50 , n= 21)			
S.B. *	22.56 $\pm$ 1.01 , (21.25 - 24.37 , n= 10 ,)			23.05 $\pm$ 1.27 , (20.62 - 25.42 , n= 60)			
D.K. *	29.17 , (n= 1 ,)			30.14 $\pm$ 1.42 , (27.92 - 32.92 , n= 12)			
A.Z. *	20.69 $\pm$ 1.87 , (19.17 - 23.33 , n= 3 ,)			21.31 $\pm$ 0.65 , (20.00 - 22.08 , n= 7)			
P.R. *	24.80 $\pm$ 1.33 , (21.40 - 27.20 , n= 25 ,)			23.23 $\pm$ 1.60 , (22.00 - 25.50 , n= 3)			
R.W. *				23.61 $\pm$ 2.85 , (20.83 - 30.00 , n= 12)			
A.J. *							
R.C. *							

*: Right Abductor Digiti Minimi
*: Right Abductor Pollicis Brevis

*: Right Abductor Digiti Minimi
 **: Right Abductor Pollicis Brevis

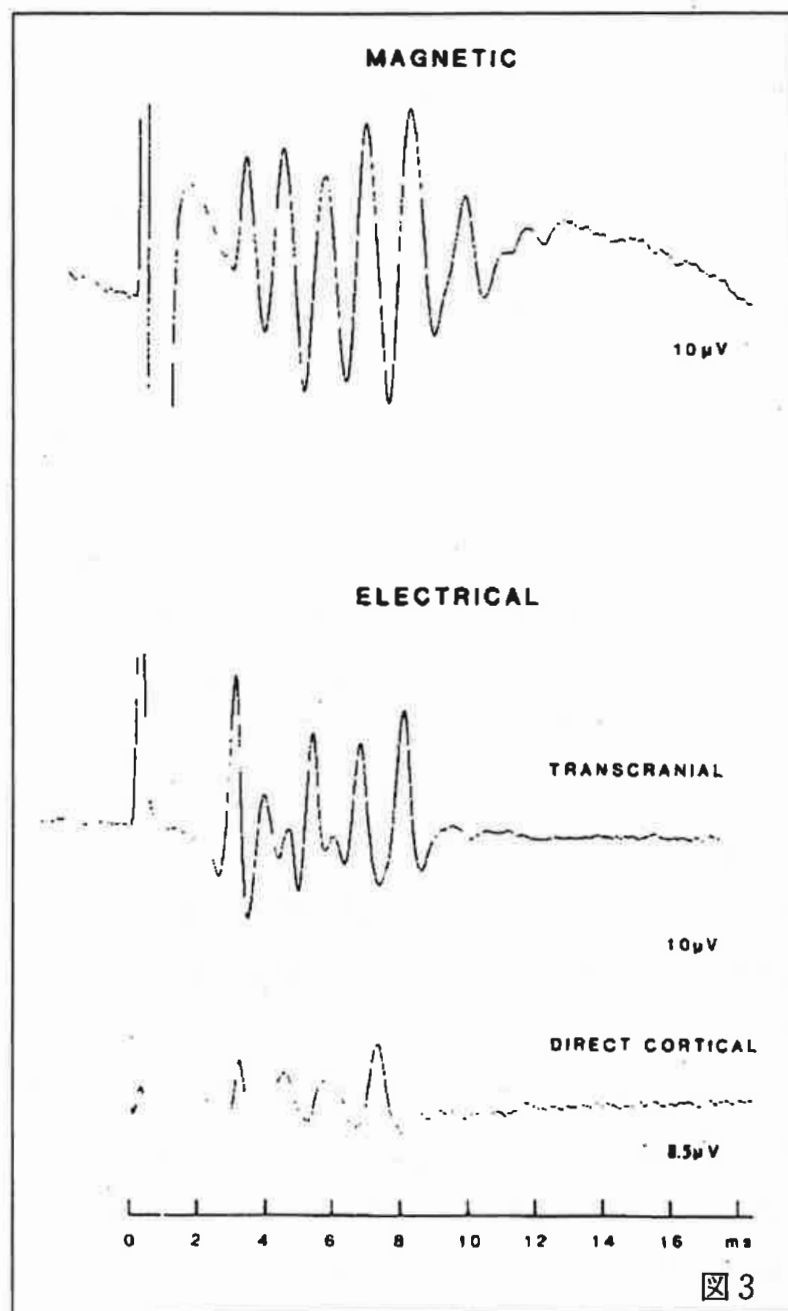
図 2

monitoring法になり得ないということで、中止しました (図2)。

そこで、もう少し、脊髄からの磁気刺激によって得られるsignalについて解析を試みました。

サル leg areaの直上に8の字coil (マグスティムのsmall 8 coil)を置いて刺激し、胸髄の硬膜外腔、下肢筋から誘発電位を記録しました。麻酔はketamineだけで記録しております。このように、単一の刺激によってもかなり安定した誘発電位が、ketamineの場合は記録可能です。

このときの脊髄から記録した磁気刺激による誘発電位は、この例では、最初のD波ははっきりしません。I波から出てまいりまして、4相性、5相性となります。刺激強度を上げるとD波に一致する潜時に出てまいりまして、ほぼ5相性、6相性となります (図3)。刺激を更に強くしますと、磁気刺激であってもかなり潜時が速くなって刺激が広がるということも分かります。実際、人間で記録しますと、awakeもしくは麻酔下でも5相性、6相性となってまいります。しかし、最初からこのようにD波が出てくる症例もございます。ヒトでも同じことが言えまして、2割、3割の人はD波が出てまいりますが、7～8割の人はI波から始まると考えております。



開頭してmotorcortexを直接、電気刺激しますと、刺激を強くすると4相性、5相性となってまいります(図3)。これら同一のサルで、すべて閾値の2倍の刺激強度で潜時を比較すると、最初のD波は同じ潜時のところに出てきます。経頭蓋電気刺激では、刺激を強くすると、第一陰性波はすぐに潜時が速くなってまいります(図3)。しかし、磁気刺激のsignalは当初考えた程、電気に劣るものではないのではないかと考えられました。

Amassianによると、磁気刺激で大脳皮質とcortexにparallelなcurrentが出ると、interneuronが刺激されやすいと当初言われてい

たのですが、このように複雑なcortexの形を考えますと、kinkしたここでD波が直接刺激されて出てきてもおかしくはないと考えられます。

更に、磁気刺激を行って、微小電極で胸髄から……各点から記録をし、field potentialを描いてみますと、

サルの胸髄のcorticospinal tractに一致すると思われるtraceを示しております。まず背側のほうでは、epidural electrodeから記録されたのと類似した波形が出ております。更に進めて深くなりますと、このあたりで陰性の電位振幅は最大となり、更に前方のほうへ進めていきますと、phase reversalが起きて陽性化してまいります。ここで

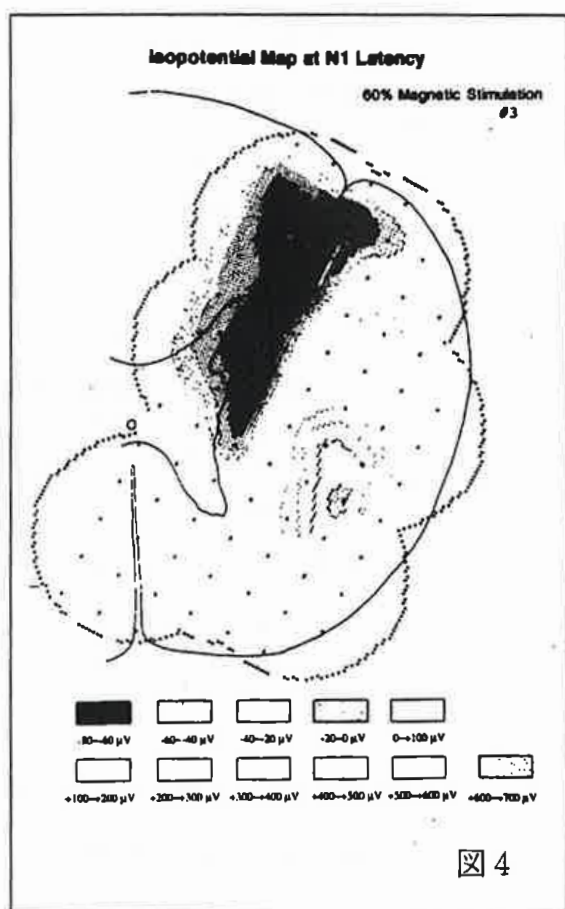


図 4

注目していただきたいのは、epidural electrodeではここぐらいまでしか同期性のものが確認されなかったのですが、微小電極で記録しますと、全例に、40msec.ぐらいまで、このような非同期性のpotentialが認められたことです。これについては、何を意味するのか、まだ分かりません。

このD波の潜時でのfield potentialを解析してみます。

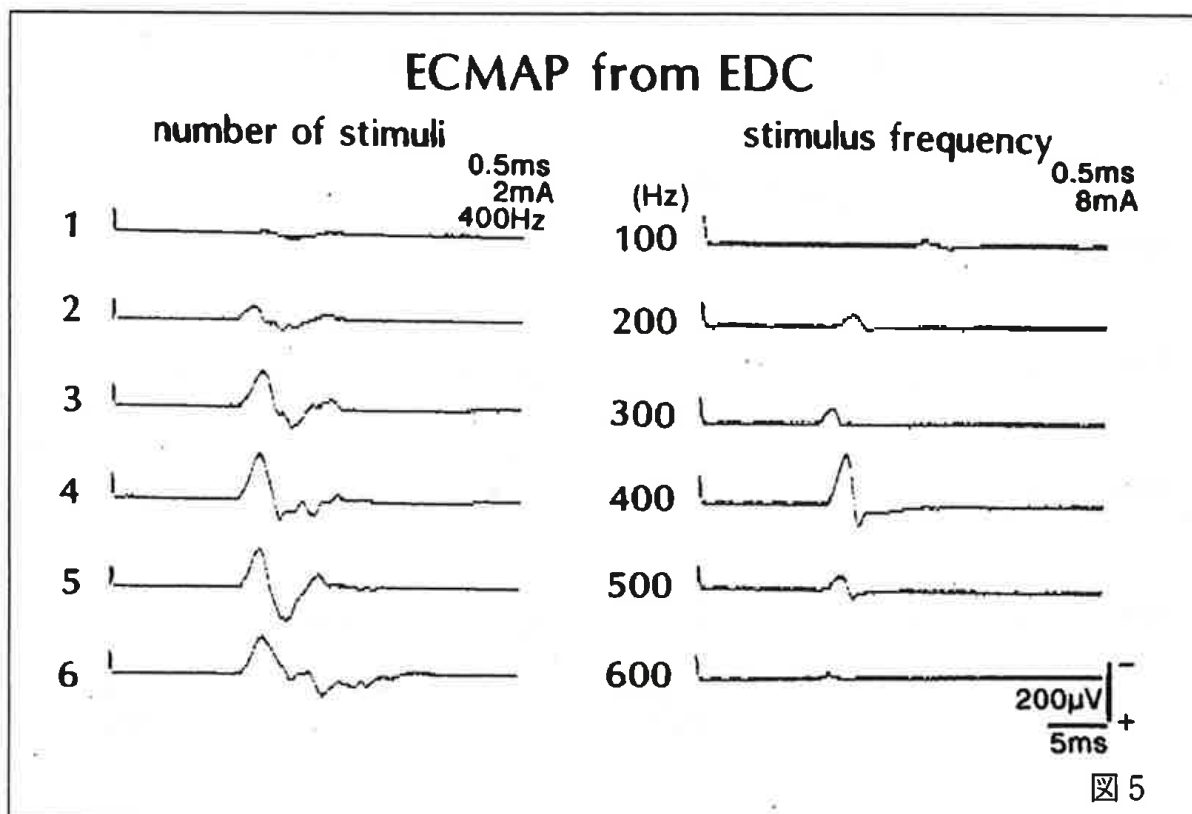
等電位図を描いてみますと、脊髄後側索のtrackに一致して陰性のfield potential、脊髄前側索にpositiveのfield potentialがあり、corticospinal tractに一致してD波のoriginがあると考えられました(図4)。N₁…この症例ではD波と考えられたわけですが、N₂のpotentialを見てみますと、同

様の部位に陰性のfield potentialがございますが、更に前方にも陰性のfield potentialが出てまいります。N₃を見てみましても、同様に、こちらとこちら。

N₄でもやはりこちらと前方にございます。N₅、N₆となってまいりますと、後側索よりも前索のほうが更に明らかとなってまいります。Anteriorのcortico-spinal tractでは、胸髄以下になりますと10%以下と考えられますので、単にcorticospinal tractだけというよりも、extra pyramidal tractも5番目、4番目、6番目あたりになってくると関係しているのではないかと。実際にヒトでepidural electrodeを記録しますと、麻酔をかけると後ろのほうからどんどん消えてまいります。N₅、N₆あたりが出る・出ないによってmuscleからの記録が可能かどうかということになってくると、経頭蓋磁気刺激でD波が出ようがI波が出ようが、どちらでもいい。逆に、遅い成分があるかないかが問題となってまいります。

どのくらいのimpulsが出てくればmuscleから記録できるかということを見るために、ネコを用いてmotor cortexを電気刺激しました。頸髄からは2相性、3相性、4相性の波形が記録されます。

こちらには、同一のネコでwristのextensorから記録したCMA Pを示しております。

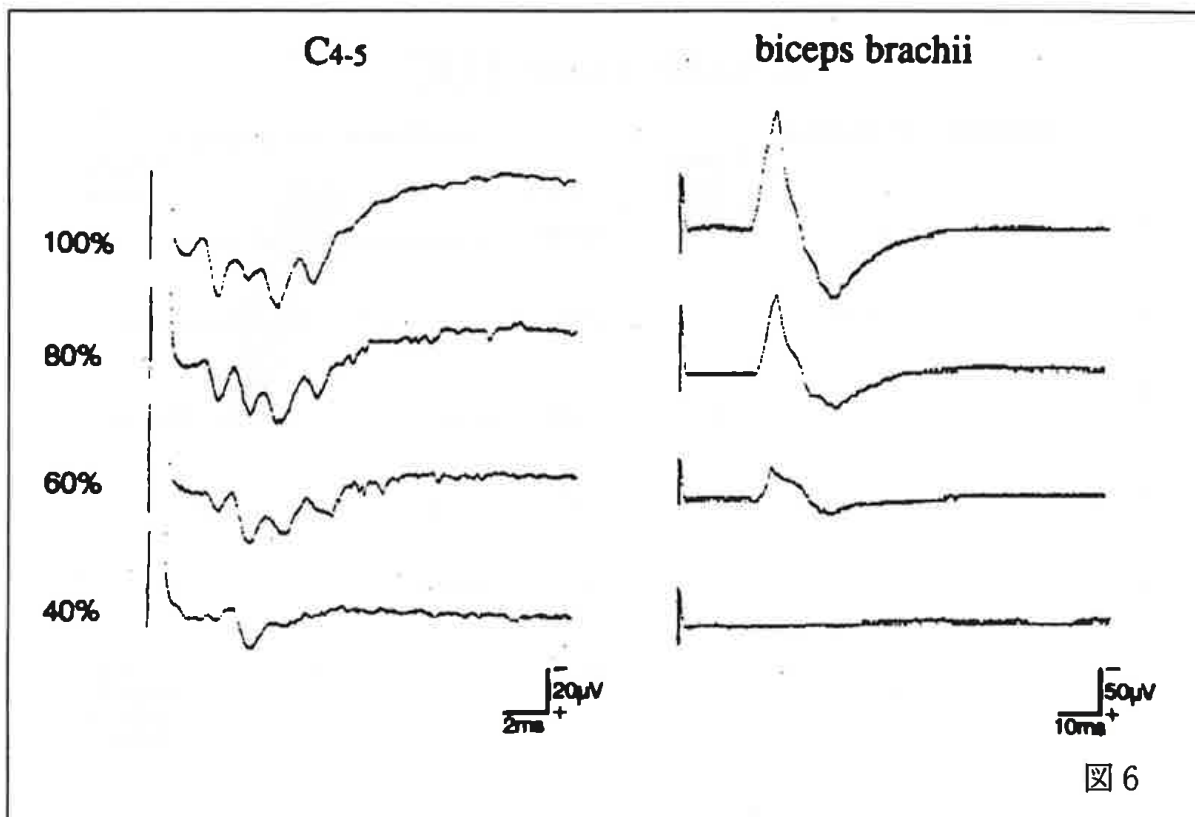


1回、2回、3回、4回、5回と、刺激の頻度を増やしてまいりますと、ほぼ4回から5回ぐらいの刺激回数でかなり安定した大きなpotentialがとれます（図5）。ちなみに、これは400Hzでやっております、先程フジキ先生がおっしゃっていましたように、自然に下りてくるimpulseのintervalに一致しているものです。これはその周波数を示したものです。100Hz、200Hz、300Hz。400Hzぐらいが一番大きな安定したものがとれる（図5）。即ち、脊髄でtemporal summationが起きて、そのEPSPが落ちる前に次のものがくれば、それがどんどん加重されて、thresholdに達したときにmuscleから記録できるということが分かります。

そこで、改良を加えて当科で行いました臨床例についてお見せします。対象は32例。脊椎疾患について行いました。

刺激は、double cone coil。麻酔がかかりますと刺激出力は高いほうがよろしいので、小さなfigure eight coilではなかなか出しにくいと思われまますので、double cone coilを使っております。

刺激は1回で出る人もありますが、2回、有効に刺激をしたほうがいい場合もございます。この際、もちろん筋弛緩剤を入れませんと……磁気刺激を行うたびに患者が手を挙げて挨拶をするわけですから、術中はこのように筋弛緩剤投与前の電位振幅の10%ぐらいになるようにしております。当初、computerを使ってservo control



し、T₁が10%になるぐらいにやったのですが、持続点滴投与を行いますと、10%ぐらいというのは一番、controlのしやすいlevelで、現在はcomputerは使っておりません。単に微量点滴計でベクロニウムブロマイドを0.1mg/kg/hourで流していき、最初にボーラスをやって、それが上がってくると、その後、術中はずうっと10%ぐらいにcontrolされます。これが磁気刺激装置です。Bistim Moduleと、2台の磁気刺激。こちらは筋電計です。

Coilの固定は絆創膏が一番てっとり早くて確実です。こちらにdouble cone coil。この場合は左のhand areaに置いております。C₂の5cmぐらい外側のところ、もしくは後方1cmあたりが一番多いようです。

これは前方固定の患者で、ありあわせの足や手の固定台を使って固定しております。

先程お見せしましたrelaxographです。尺骨神経を手首で刺激して、小指外転筋から記録をする。それで、筋弛緩剤投与前の10%、つまり90%をblockした状態でやれば、手術操作に支障はございません。Micro手術でも、10%ぐらいであれば特に問題となることはありません。

これが、実際の手術中の脊髄からのsignal、筋からのsignalです。脊髄からは40%ぐらいの刺激強度で既にI波が出てまいりますが、こちらではまだCMAPは出てまいりません（図6）。刺激強度を上げますと多相性の波となり……1、2、3、4、

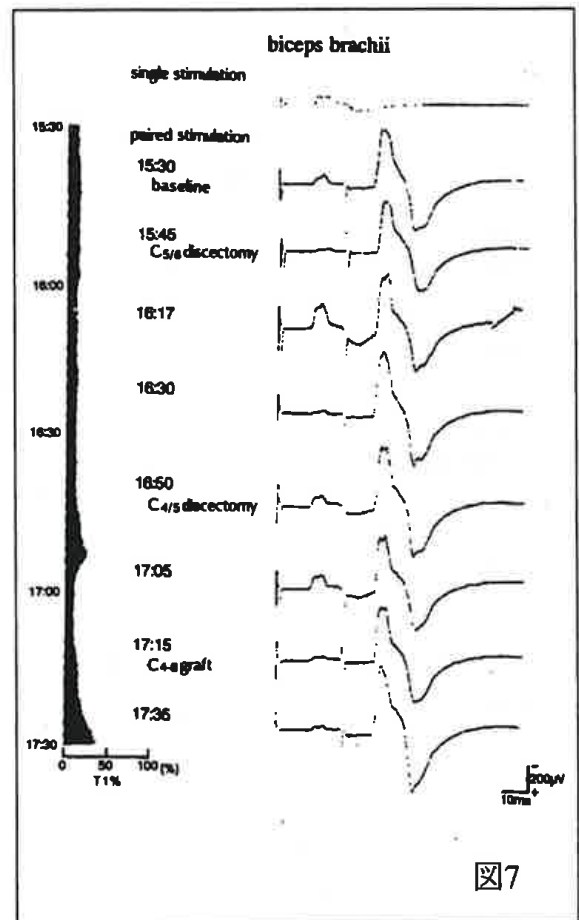
5相性で、この人の場合はsingleの刺激で安定した記録が可能でした。このような方は平均加算する必要もありません。1回の刺激で判定できます。

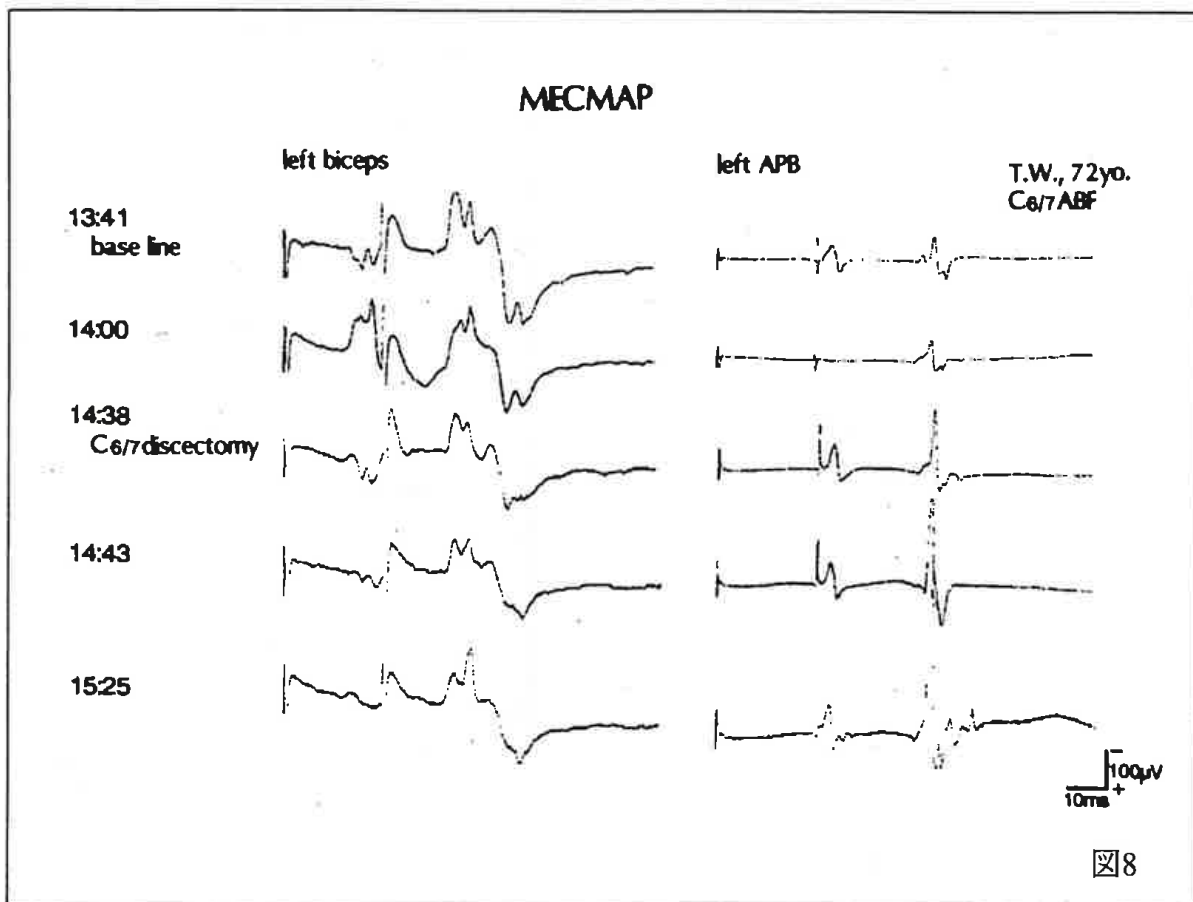
しかし、閾値の高い人や麻酔の深度が深くなってきたような場合には、それで不安定になってまいりますので、2回刺激……有効な間隔でtemporal summationを起こすようにして刺激を行いますと、このcontrolの電位振幅が2 msecの I S I ではやや抑制を受けております。5 msecもまだ小さいですが、10msecで電位振幅が大きくなり、30msecでもこのように大きくなっております。更に刺激間隔を延ばしていきまると、もう一度、抑制を受けて、800msecぐらいで元に戻ります。詳細は、明後日、うちの中村君が、この脊髄からのsignalとmuscleからの記録を出しますが、脊髄のsignalもこのときは抑制されており、単にtemporal summation以外にcortex levelでの抑制、促進も関与しております。

これは頸椎椎間板ヘルニアの患者です。筋弛緩level T 1 %で、術中、ほぼ10%前後で経過しているのが分かります（図7）。

これは1回の刺激で得られたCMA Pです。こちらを見ていただくと分かりますが、出ていたり、出なかったり、大きかったり、小さかったり、不安定です。これでは、monitorとして使うには信頼性に欠けます。しかし、この人に、25msecの刺激間隔で2回刺激を行ったものについて見ますと、かなり安定した波形が得られます。

これは実際の症例で、前方要素が多椎間に、後方要素も多椎間にある症例です。この患者については後方からの除圧を行えるlaminoplastyを行いました。後方、前方の同時手術の可能性も考えられます。この方の場合は、これが手術開始時です。Bicepsからはこのような波形。A P Bからは記録されておられません。ここで椎弓を浮上して除圧を行いますと、5分から10分たつとすぐに電位振幅は増大し、潜時も短縮してまいります。記録できなかったA P Bからも記録されるようになり、脊髄





からのsignalだけを見るよりも、muscleからのsignalで見たほうが、脊髓前角細胞を生体のamplifierとして見ることもできる、より鋭敏な指標になり得ると考えております。

これはまた別の患者さんですが、C₆、C₇の椎体、椎間板炎で脊髓障害が出てまいりまして、前方から除圧した患者です。左のbiceps、左のAPBで記録をしております。障害高位のC₆、C₇の除圧を行いますと、障害高位よりも上のbicepsの誘発電位はあまり変化しておりませんが、障害高位を経てくるAPBからのCMAPは除圧後すぐに電位振幅が増大し、術後の神経症状改善と一致するものでした（図8）。もちろん、従来のようにepidural electrodeを用いて脊髓から記録しますと、この方は、1、2、3、4、5……5相性の波形が出ておりますが、C₁の椎弓下にwiringを通す際にaverageingした波形がこちらです。Wiringしている最中はsingleですと見ておりますが、singleでもこのように非常に安定した波形が得られますので、従来どおりのepiduralからの記録でも十分にmonitorができるということになります。

これはos odontoideumに対し、C₁₂の後方固定をした患者です。今までどおり、上位頸椎の手術でも、術野に電極を入れたりという煩わしい操作なく安定したmonitoringが可能です。

これは胸髄のmeningiomaの患者です。腫瘍摘出の際に一時的に低下しましたが、その後すぐに戻り、術後もrecoveryしております。

今までmonitorをして臨床的に一番有効であったと思われるのがこの症例で、T₈からT₁₂まで、黄色靱帯の非常に強い骨化症のある患者です。Conusのmonitorは従来のepidural electrodeからのmonitoringではなかなか難しいものですが、右のT A、左のT Aと、左右別々のtractを選択的に、術野を煩わすことなくmonitoringすることも可能です。

このように言いますと、このmonitoringがバラ色のように聞こえますが、実は問題もありまして、麻酔法が一番の問題です。これは、今までmonitoringを行って非常にうまくいった16例の平均を出したものです(図9)。

導入には、midazolamを使う場合と使わないこともあります。midazolam、fentanyl、ketamine。最初、ボースでvecuronim bromideを投与しております。その維持は、fentanylが1.4 μ g/kg/hourです。しかし、麻酔科のレジデントが変わるたびにいろいろなことをやってくれまして、fentanylは大体0.05mgをボースでやりますと、5分ぐらい、muscleからの電位は消失します。ですから、人によっては0.05mgでも問題ありませんが、できれば0.025mgぐらいのボースでやっていったほうが、CMAPへの影響という点では有効です。Ketamineはこれだけの量ですが、まだ増やせると思います。笑気は50%は超えないほうが安定した記録が可能です。筋弛緩剤は、infusion pumpでやればかなり安定したcontrolが可能です。

CMAPからの記録についての麻酔の結果が示してあります。術中の磁気刺激で常に安定して記録された10例。これもほぼ全経過を通して安定して記録されたものですが、一時的に不安定になったものが6例です。Poorは非常に不安定だった症例で、impossibleの中には、術中、刺激coilが移動したものなども含んでおりますが、麻酔の影響が非常に大きいことが分かります。最近ではだいぶ慣れてまいりましたので、7～8割はモニター可能であると考えております。しかし、ketamineを使いますと、血圧が上がってまいります。更に悪夢が出ると言われておりまして、当初、それを抑制する意味で覚醒前にmidazolamなどを使っておりましたが、あまり強

ANESTHESIA

	INDUCTION	MAINTENANCE
ketamine	75 $\pm$ 27 mg	0.9 $\pm$ 0.2 mg/kg/hr
fentanyl	0.10 $\pm$ 0.05 mg	1.4 $\pm$ 0.7 μ g/kg/hr
N ₂ O %	56 $\pm$ 9 %	46 $\pm$ 13 %
midazolam	4.3 $\pm$ 1.2 mg	0.01 $\pm$ 0.01 mg/kg/hr
vecuronium bromide	6.2 $\pm$ 2.2 mg	0.06 $\pm$ 0.02 mg/kg/hr

図 9

い副作用を経験しませんでしたので、しばらく使わずにいた時期もございました。しかし、この中で一番強いと思われるのは、エレベーターに乗っていて、そのエレベーターがずうっと落ちていき、更にそれに追いかけられたという悪夢を見られた患者さんが、1人おられました。それ以外は、術後、覚醒して、やや不穏であった、もしくはグリーンの上を歩いていたとか、「ミクロの決死圏」のように実際に何か乗り物に乗って手術を見にいったという楽しい夢の方もいらっしゃったのですが、ピッツバーグ大学では、

1人、後で性格変化が出たということで、今は使用はやめたということです。まだ十分に注意していかなければいけない点だと思います。嘔吐もかなり見られますが、覚醒後に、数時間注意して見ていれば、そんなに問題になるとは思いません。

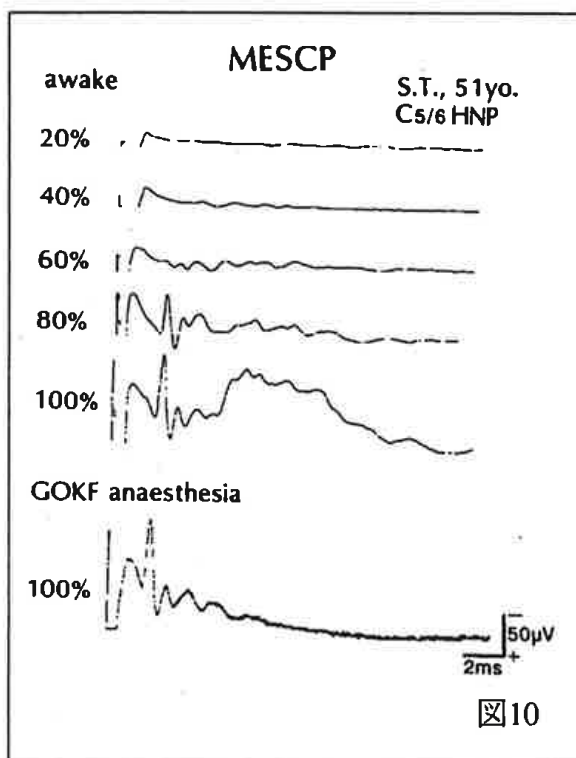
麻酔の影響ですが、これはawakeの患者さんで、術前に電極から記録したものです。先程もお話に出ておりましたが、1、2、3、4、5、6、7、8、かなり大きな多数のI波が出てくるのが普通です。Ketamine、fentanyl、笑気の麻酔では、この抑制は比較的少ないものと思われます（図10）。右に示したのは術中にsevofluraneを同時に吸入させたものですが、このように後ろのほうから消えてまいります。後ろのほうは4番目、5番目がなくなると同時にmuscleもすぐに消えてしまいますので、D波、I波、どちらであろうとも、いかに4番目、5番目、6番目あたりがtimingよく出てくれるかが、muscleから記録する際のpointとなると考えられます。

まとめです。

このmonitoring法にはGOKF-Vb麻酔が必須です。

2回連続磁気刺激は、安定したCMAPの導出に有効です。従来言われておりました潜時だけではなく、このように安定したCMAPが記録されまると、電位振幅もこの指標となり得ると考えております。

Herdmanらは、3 msec、電位振幅で50%を、神経障害発現のcritical pointにしておりますが、我々はまだsevereな合併症の経験をしておりませんので、更に症例を重



ねないと、これについてはまだ分かりません。

もう一つは、運動機能がいかに改善するかを術中に即座に知ることができる非常に鋭敏なmonitoring法になり得るということです。

これらがすべて解決されれば、次の新しいmonitoringへのstepになると考えております。

ありがとうございました。

司会 どうもありがとうございました。

あと4分ほどございます。ご質問、commentございましたら、お願いします。

飯塚（埼玉医大医療センター整形） 大変素晴らしいdata、ありがとうございました。先生は電極の位置に関して述べられなかったのですが、私も2～3年前から同じような波形を導出しているのですが、電極の位置によって波形とかその大きさが違ってくるかと思うのです……硬膜外の電極に関しまして。

硬膜外の場合、先生は後方に置かれていらっしゃる……。

北川 後方ですが、なかなか真ん中にはいきませんので、ちょっと左右に寄ったりすることもあります。

飯塚 前方に入れると、大きさが変わってきたり数が増えたりしませんでしょうか。

北川 前方へいった症例はまだありませんので、ちょっと分かりません。

飯塚 それはcase by caseで違うかと思いますが、私の経験では、数が増えたりamplitudeが増えたりというcaseがあったものですから、もしございましたらと思いました。どうもありがとうございました。

横田（医科歯科大学神経内科） 硬膜外のD、Iが、今日の先生の出された中には、Iから出ているのもありますし、Dと両方出ているのもあります。Awakeのを見ると、潜時の間隔がよく分からなかったのですが、麻酔と比べてDが出ているように思うのです。先程のフジキ先生のお話だと、磁気刺激でもほとんど閾値はDが低いと。最近、シドニーのバークも似たような結果で、D I hypothesisがおかしいのではないかということ言われています。実際にとられていて、まず麻酔の問題が一番大きいとは思いますが、最終的に通常の状態での磁気刺激において、人によって違うとは思いますが、Dの閾値が一番低い例がむしろpopularと考えていいのかどう

かについてご意見をおうかがいしたい。

北川 これはサルの例ですが、人間を7～8例、awakeでやった場合には、Iのほう
が閾値の低い人が多いと思います。明後日、うちのナカムラ君が出しますのはD波
が出ている症例ですが、それは2～3割ではないかと考えております。ですから、
predominantにI波を誘発していると。しかし、刺激強度を上げていけばDも誘発し
得ると考えております。

〇〇 次のご講演にも関係するのですが、麻酔の条件がよくて、doubleconeをうまく
使ってやれば、2連刺激をする場合、脳波がとれる。お聞きした範囲では、かな
り理想的なmonitoringが完成に近いような印象を受けたのですが、dual stimulationで、
全markerで、そのときには何も起こらないと思うのですが、何かseizureを起こした
とかいうことはございませんか。安全性に関して。

北川 今のところ、そういう合併症は経験しておりません。

司会 ほかにございませんか。

それでは、次の講演に移らせていただきます。「神経疾患における大脳運動野二連
発刺激」。東大神経内科の花島先生、お願いします。

2

神経疾患における 大脳運動野二連発刺激

東京大学・脳研神経内科学 花島 律子 先生

今回、発表の機会を与えていただきました廣瀬先生と関先生に感謝いたします。

大脳二発刺激については鯨井先生らが既にご報告なさっていますが、私たちも同様の方法について正常者と疾患で行っております。本日は、この方法について私の分かる範囲でお話いたします。

Slideお願いします。

(slide)

本日は、まず正常者での結果をお話し、次に神経疾患として、進行性ミオクローヌスてんかんと、脊髄小脳変性症、大脳基底核疾患についてお話ししたいと思います。

方法ですが、第一背側骨間筋の反応を表面筋電図で記録し、Magstim社のMAGSTIM200磁気刺激装置を用いて運動野磁気刺激をしております。BISTIMmoduleを用いて、条件刺激と試験刺激を同一のコイルから与えております。条件刺激は閾値以下の強度で、試験刺激は閾値以上の強度で、刺激間隔を1～10msec.として、両刺激を連続して与えます。試験刺激のみのときの刺激条件(コントロール)の時と、両刺激が与えられる試験条件をランダムに試行し、刺激条件ごとにデーターを解析します。また、同じ大きさの条件刺激がH波に及ぼす

影響についても、同様にランダムな刺激条件にて検討しました。

正常者での波形を示します（図1）。最上段が条件刺激のみのときで、これでは反応は得られていません。2段目が試験刺激のみのときで、約0.5mVの反応が得られています。その下に、1から6 msec.のさまざまな刺激間隔で条件刺激を与えたときの反応の大きさを示します。試験刺激のときよりも反応の振幅は小さく、条件刺激により抑制効果が得られています。

前のスライドの効果をtime courseで示します（図2）。横軸に刺激間隔、縦軸に、試験刺激のみのとき

と条件刺激を与えたときの振幅の比率が示されています。正常人10名でのmeanとSDですが、刺激間隔1～5 msec.まで有意な抑制効果が得られています。

H波に対する条件刺激の結果です。上から2番目が、尺骨神経刺激によって得られた第一背側骨間筋のH波です。先程の脳皮質刺激と同様に、約0.5mVの反応が得られております。脳皮質磁気刺激による反応と同時点にH波が誘発されるようにタイミングを合わせて尺骨神経に刺激を加えました。その下に示すのが先に示したスライドと同様に、6種類の刺激間隔で条件刺激を与えたときの反応です。即ち、ここに示す刺激間隔のISIとは、前の脳皮質二連発の刺激ISIと同じタイミングでの条件刺激のH波に対する影響を見ていると考えられます。H波の反応はコントロールの波形に比べ、条件刺激によりむしろ大きくなっ

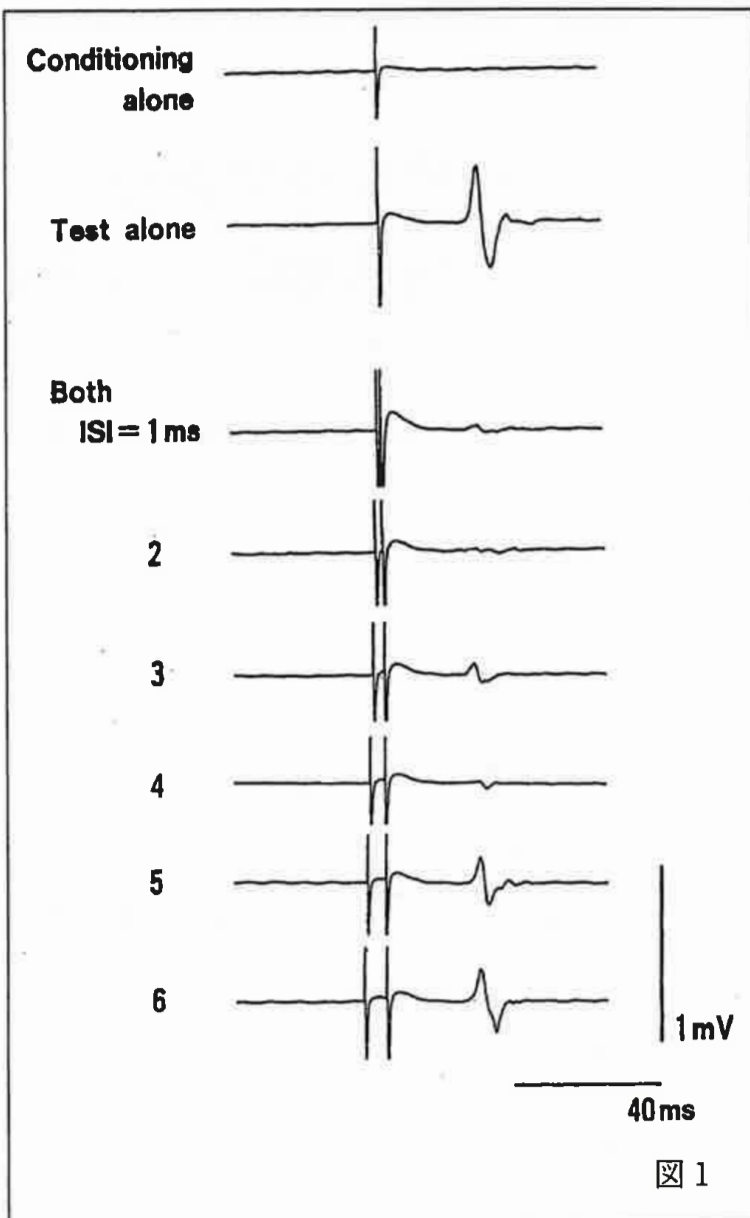


図1

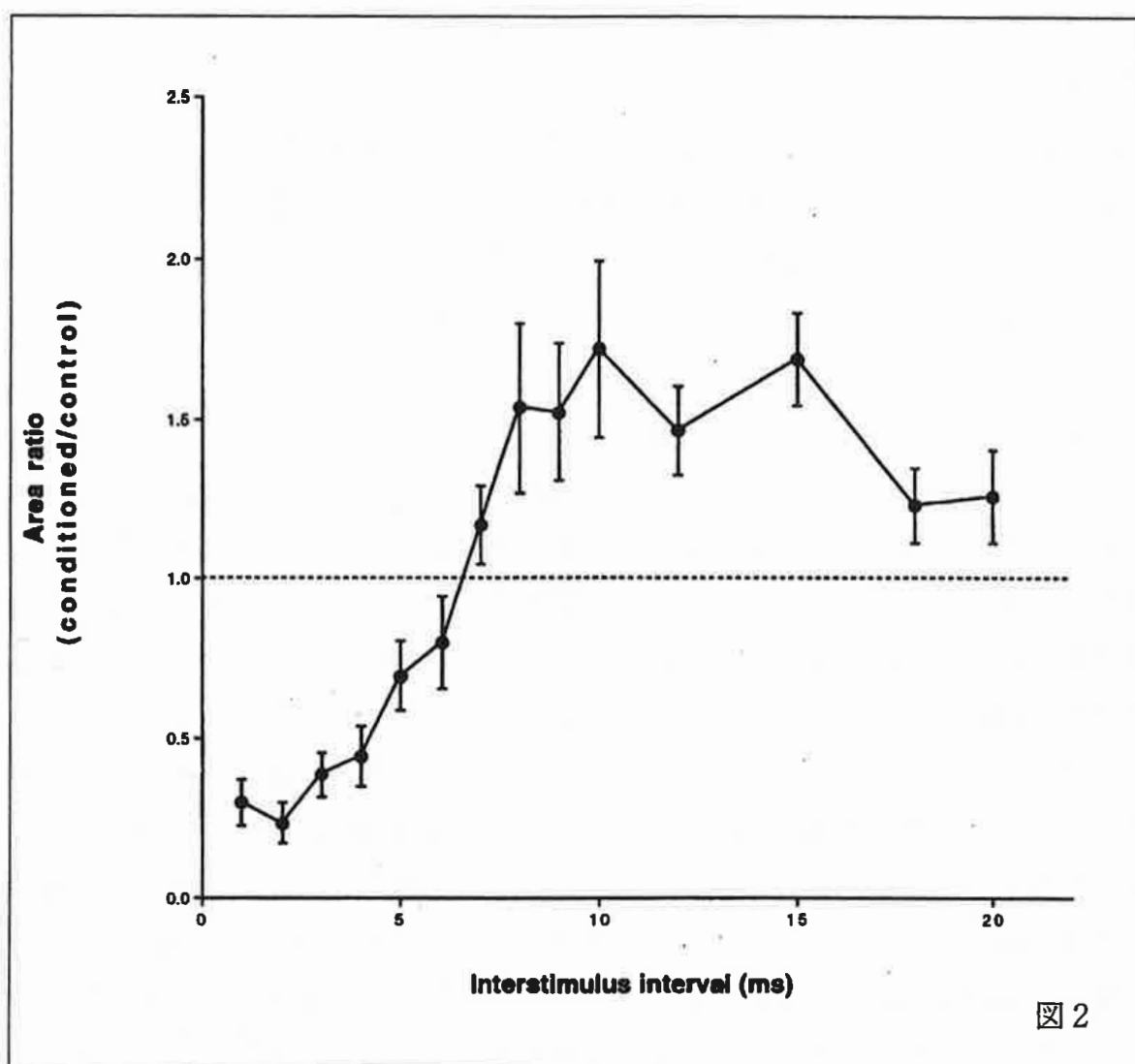


図 2

ています。

この効果を同様にtime courseで示します。刺激間隔 1 ～ 5 msec.ではむしろ大きくなっており促通効果が見られていることが分かります。このように、磁気的二発刺激では抑制効果を示した条件刺激が、脊髄レベルでは促通効果を起こしていることから、本抑制効果は脊髄より中枢側の現象であると推論しました。恐らく大脳皮質内の機序であろうと考えています。

以上、正常者での結果を簡単にまとめますと、閾値以下の条件刺激が大脳皮質磁気刺激の反応を抑制し、同じ条件刺激がH波に対しては促通効果を示すことから、この抑制効果は大脳皮質内の機序と考えました。

次に、疾患での大脳二発刺激について述べます。まず進行性ミオクロヌスてんかんの結果をお話しします。皆さんご存じのように、ミオクロヌスてんかんでは、何らかの病変により大脳皮質内の脱抑制が起き、その結果としてミオクロ

ーヌスが生じていると考えられています。このような疾患において、いま述べた抑制効果が保たれているかどうか検討するために、分析を行いました。既にMarsdenらのグループにより、本疾患で異常であることが推察されています。

ミオクローヌステんかんでのpolygraphを示します。上が脳波で、下が筋電図を示します。右のbiceps、ECR、APBに、持続の短い筋放電が見られ、典型的なmyoclonusと思われます。脳波上、myoclonusに対応する異常波は見られていません。

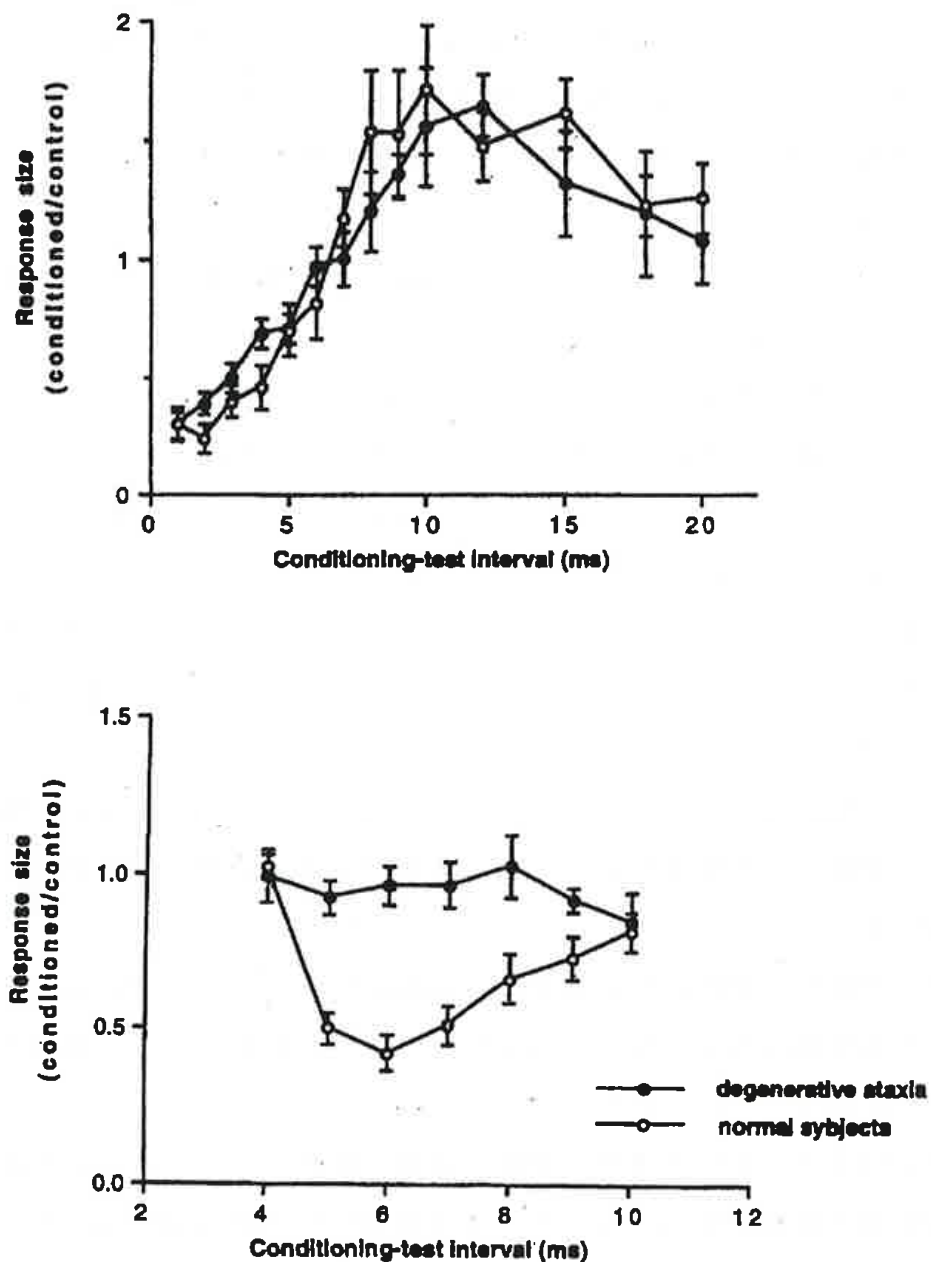
柴崎先生らが報告し、我々も報告していることですが、感覚野での脱抑制を見る目的で二発刺激によるSEPの変化が検討されています。ミオクローヌステんかんでのその検査の結果を示します。一番上が、正中神経を一発刺激したときのSEPです。その下に、さまざまな刺激間隔で二発刺激したものを示します。刺激間隔60msec.以降の記録は、一発だけの記録を差し引いてあるものです。刺激間隔20~80msec.では、二発目のSEPの振幅はかなり大きくなっています。

このSEPの変化をtime courseで示します。横軸に刺激間隔、縦軸は、一発刺激のときのSEPの振幅に対する二発目のSEPの振幅の比をとったものです。上がN20P25と、下がP25N33の、peak to peakの振幅についてのものです。●が正常者のmeanとSDです。ミオクローヌステんかんの結果を○で2例示します。正常者では100msec.以内の刺激間隔で抑制が見られておりますが、ミオクローヌステんかんではむしろ1より大きく、促進効果が得られています。上のグラフでも同様です。これらは感覚野での皮質内の脱抑制を示していると考えられます。

ミオクローヌステんかんでの脳運動野二発刺激の結果の波形です。コントロールと刺激間隔1、3、5 msec.の波形です。正常で抑制効果が見られていた刺激間隔3 msec.、5 msec.での抑制効果は得られていません。

ミオクローヌステんかん3例でのこの検査の結果をtime courseで示します。正常者で見られた3~5 msec.での抑制効果は全例で見られていません。つまり、皮質レベルの脱抑制が、感覚野で見られたのと同様に運動野でも見られていると考えられます。

次に、脊髄小脳変性症での脳二発刺激法の結果を示します。我々は小脳部刺激も大脳皮質の抑制効果を示すことを報告しています。脳二発刺激と小脳刺激の効果が、関係しているものなのか、独立しているのか、即ち小脳が本検査へ関与しているかどうかなどは分かっていません。これらを検討するために、脊髄小



Y. Ugawa et. al. : Motor cortex inhibition in Patient with ataxia. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1994. 93. 225より引用 (図3)

脳変性症で分析しました。

対象は脊髄小脳変性症の患者さん7例です。大脳二発刺激は先程述べたのと同様の方法で行っております。小脳刺激法は、条件刺激は小脳部への電気刺激で、試験刺激は閾値以上の運動野磁気刺激とし、刺激間隔は4～10msec.としました。

その結果をtime courseで示します。○が正常者で、●が脊髄小脳変性症の平均

の値です。上のグラフが脳運動野二発刺激法の結果です。小脳失調症のtime courseは正常者とほとんど同様のカーブを描いており、有意な差は見られておりません。下のグラフは小脳刺激法の結果で、○の正常者では5 msec.で始まり数 msec.続く抑制効果が得られていますが、小脳失調症では有意な抑制は見られていません（図3）。

以上より、脳二発刺激法の結果には小脳系は大きな関与はしていないと思います。

次に、脳基底核疾患についてお話しします。脳基底核病変でしばしば、不随意運動など運動系の脱抑制と思われる症状が出現します。そこで、このような疾患について検討しました。患者数は必ずしも十分ではなく、はっきりとした結論は出ていませんが、何例かの特徴的な症例の結果をお話しします。

39歳の男性で、右上肢にmyoclonusとdystonicな動きが見られている患者さんのMRIです。T₂強調画像です。左被殻に、T₂高信号域、T₁低信号域の病変が、症状と同時期に出現しました。

本症例での血流のPETです。ほとんど不随意運動が見られない時期に撮影しましたが、MRIで病変が見られていた左被殻では、対側に比べて血流の増加が見られています。

この例での脳二発刺激の結果をtime courseで示しました。dystoniaが出現しているときの筋電図の反応は除いたdataです。●が正常側で、○が患側です。患側では正常な抑制は見られていません。

2例目のMRIです。27歳男性のBehcet病の患者さんです。右上下肢に姿勢時にdyskinesia様の動きが見られました。左淡蒼球にT₂高信号域が見られています。

もう1例示します。糖尿病の74歳の男性で、非ケトン性高浸透圧性昏睡後に両側性で左上肢優位に舞蹈病様不随運動が出現した患者さんです。不随意運動と同時に、線条体のT₂高信号域が出現しました。

今まで示した3例の基底核に病変がある症例に、脳二発刺激法を行いました。

3例のtime courseを示します。全例とも正常な抑制は見られていません。これらの例から、この検査の抑制効果には基底核の脳皮質への影響が何らかの形で関与していると考えられました。

（slideおわり）

以上をまとめますと、正常者の結果から、この検査の抑制効果は脳皮質レベ

ルであろうと考えられました。そして、皮質の興奮性が亢進しているミオクロヌスてんかんでは異常を示し、皮質内の脱抑制を反映していると考えられます。また、脊髄症の変性症での結果から、この検査には小脳系は大きな関与はしていないだろうと思われます。最後に、基底核の影響が何らかの形でこの検査の抑制効果に関与していると考えています。

今回、我々の行っている大脳二発刺激法についてお話ししましたが、本検査の歴史は浅く、生理学的にどのような意味を持つ効果を見ているのか、またどのような系がこの検査に関与しているか、結論を出すことはまだできません。今回お話ししたような疾患でまた更に多数の分析と、違った種類の疾患での分析が、今後、必要かと思われます。ありがとうございました。

司会 どうもありがとうございました。

ただ今のご講演に、comment、質問ございましたら、お願いします。

中村（富山医科薬科大学整形外科） 私たちは術中二回連続磁気刺激による誘発筋電位と誘発脊髄電位の同時記録を行っており、これについて明後日発表する予定なのですが、2～5 msecぐらいの短い刺激間隔ですと誘発脊髄電位もやはり抑制されています。したがって花島先生やクジライ先生のおっしゃるとおり、これはcortical inhibitionであると考えております。しかしながら、神経疾患患者の場合当然thresholdも健常者と異なりますので、刺激強度の設定が難しくなると思われます。私たちも術中の記録であるために刺激強度の問題には頭を悩ますることがあるのですが、そのことにつきご教示願えますでしょうか。

花島 実際、患者さんでの検査は大変難しく、一つのintensityだけでやりますと、その結果が異常で出ているのか、intensityの設定が悪いのか、よく分かりませんので、実際やる場合には、私たちはいろいろなintensityで何回もやっております。

中村 とゆうことは、先程お示しいただいたdataは、一番抑制がかかった条件での結果だったということでしょうか。

花島 そういうことです。

〇〇 先程と同じなのですが、安全性ということに関しては特に問題なかったのですか。

花島 私たちは何例もやりましたが、一度もそういう（危険な）ことはありません。
司会 抑制、脱抑制というのが基底核の関与があるということなのですが、もう少しはっきりしたような病変で、discreetな、基底核のどこなのかということが分かっていたら、教えていただきたい。

花島 まだはっきりしたことは申し上げられませんので、更に数が必要かと思っております。

司会 演者が少し時間を余してお話しいただいたので、十分、時間がございます。もし同じような経験をお持ちの方、ございましたら、いかがでしょうか。

池田（京都大学脳病態生理学） 先程示されました基底核疾患の患者さんは、myoclonusとか不随運動ということで、むしろhyperkineticな病態でのdataだったと思うのですが、むしろParkinsonとか基底核のほうの機能が落ちている状態と思える患者でのご経験がもしありましたら、教えていただきたいのですが。

花島 Parkinsonでもやりましたが、あまりきれいなdataがそろいませんので、はっきりしたことはまだ言えません。

宇川 基底核疾患と言ってわざわざ3例、病変がある程度解りそうな症例を出したのは、Parkinsonで異常があるとか、ないとか、corticobasalで異常があるとか、いろいろなことが言われていますので、実際にそういう疾患で見た場合、どの系がどうして異常になったかというのは全然分からなくなってしまいますからです。私も変性疾患でも行っていますが、Parkinsonでのakineticaなものとか、tremorがmainのものとか、PSPと思われる症例とか、corticobasalではないかと思われる症例とか、まとめて全部、異常だと言うことはできないと思います。やり方によっては正常に出ます。Parkinsonは逆に、rigidityとかあって、conditionのintensityの決め方が難しい。そこをいい加減にやると、簡単に異常と出てきますが、よく見てると、ちゃんと正常に出るやり方があると思います。これは、わざわざ正常で、一番うまく出せるようなところをconditionとtestの設定でやっているの、そういう条件を患者さんできちんとつくってやったかどうかということで結果は変わってくると思います。したがって、私どもはまだ、basal gangliaだから異常だとか、hyperkineticだから異常だとかいうような結論を出したくないと考えています。いろいろな症例でやってみて。結局、結論は出ないかもしれませんが、彼女はちゃんとしたdataがないからと言ったのですが、きちんと結論を出すような形のdataを人前に出せないの、今のところはこの位でとどめております。

木村 Subthresholdというのはconditioning shockがanterior hornのlevelでsubthresholdという意味ですね。

だから、corticospinal tractでは発射しているけれども、anterior horn cellは発射していないということがあり得ると思うのです。そういう意味で、これは非常に複雑なparadigmになってくると思うのですが、そのへんはどういうお考えですか。

宇川 Subthresholdというのは、むしろクジライ先生が最初に報告したときに、relax muscleのsubthreshold。それはrelax muscleで反応を見えていますから、relaxで一発目が影響しない条件をとったというだけで、実際にDr.Rottwellにコンサルトしたら、activeなmuscleのthresholdよりちょっと高いほうがいいだろうということです。要するに、corticospinalにはsupra.です。Descending volleyは下りています。したがってH波がfasciculationしています。H波がfasciculationして潜時が短くなるけれども、筋電図のamplitudeは小さくなる。したがって、脊髓levelでfasciculationをしているけれども、corticalはinhibitionしていると考えられるわけです。ぼくらは、本当にcorticospinalのsuprathresholdがいいのか、ひょっとするとsupra.でなくても出るのではないかと考えています。それらのintensityの検討も行っていますし、やり方によると、5 msまでの間で1回、fasciculationが起きたり、いろいろなことが起きてきます。したがって、機序を一つできれいに説明できないですし、先生のおっしゃるように、corticalについてはむしろsupra.です。

木村 だから、解釈が非常に難しい……聞いているほど、単純なことではないですね。Corticalでsupra.だと、一つのcellでなくてpopulationが対象ですから、発射したcellはもちろんrefractoryになるだろうし、corticalでsubliminalにexcitationしていたものは次のimpulseがきたらすぐ発射するだろうし、かなりばらばらの現象を解析することになります。H reflexのrecovery curveでも同じことで、neuron一部は既にconditioningで発射しているし、一部は発射していないので、その両方が全然別の挙動を示して、そのtotalをfinal common passで見るわけなので、解釈が非常に難しいのですがそれと同じと言いたかったのです。だから、同じpass wayを使わずにconditioningを別のところにあたえるというやり方もあると思いますがそういうこともなさっているのですか。conditioningとtest shockが別の経路でanterior horn cellのところには達するというようにすれば、もう少し解釈しやすいかなと思います。

進藤（信州大学） 先程のbasal gangliaの話に戻してもらいたいのですが、

basal gangliaでこの3例に関してはdyskinesiaなどの不随意運動があったわけですね。確認したいんですが、抑制がないというのは、先生方は、抑制を起こす経路としてcortexから basal ganglionを通して云々とか考えているわけではないんですね。どちらかというと、大脳皮質からtonicに basal gangliaに対して、抑制なのか知らないけれども、とにかく落ちていて……そういう状態で考えられているわけですね。そうしますと、今回出ているこのdyskinesiaなどの不随運動がcortical originと考えられるのですか。

宇川 そんなことを言ったつもりはないのですが（笑）、myoclonusてんかんはcortical myoclonus。それはjerk lockとSEPとかから考えております。あの不随運動がcorticalかどうか、分らないです。ほくらが考えたのは、先生がおっしゃっているように、corticalを刺激してloopで戻ってきたというのではなくて、basal gangliaから恐らくSMAを通してmotor cortexに到達する系の異常が、cortical levelの何らかのexcitabilityを変えているかもしれないと。しかし、それでcortex由来の異常運動も、ほかの異常運動も出てもいいと思いますし、出ていた異常運動がcorticalだということとは全然関係ないです。

司会 それでは、時間となりましたので、どうも先生、ありがとうございました。

引き続きまして、「運動neuron疾患における脊髄運動neuronの興奮性について」。
京都大学・神経内科、幸原先生、よろしくお願いいたします。

3

運動neuron疾患における 脊髄運動neuronの興奮性について

京都大学・神経内科学 幸原 伸夫 先生

我々神経内科医にとりまして、ALSという疾患は眼前に立ちのぼるエベレストのようなもので、本当にどうしたらいいのだろうと、毎日毎日、考えています。私は、一昨年の本symposiumで、正常者における単一運動単位発火に対する磁気刺激の影響……発火確率による検討ですが、これが錐体路を知る上でかなり有用なのではないか、おそらく運動ニューロン系が障害されるような疾患では非常に有用性があるのではないかと、そう期待している、という言葉で終わりました。今日お話しすることは、それから2年間に分かったことのうちの一部ですが、もしその立ちのぼるエベレストへの第一歩だけでも踏みしめられたかなと皆さんが感じ取っていただければ、幸いです。

それでは、slideをお願いします。

(slide)

前々回のsymposiumを聞いていなかった方もおられると思いますので、もう一度、方法から説明させていただきます。

我々は、通常はfirst dorsal interosseous muscle (FDI muscle)から、針筋電図……普通のconcentric needleですが、これを用いて単一motor unitを記録します。弱収

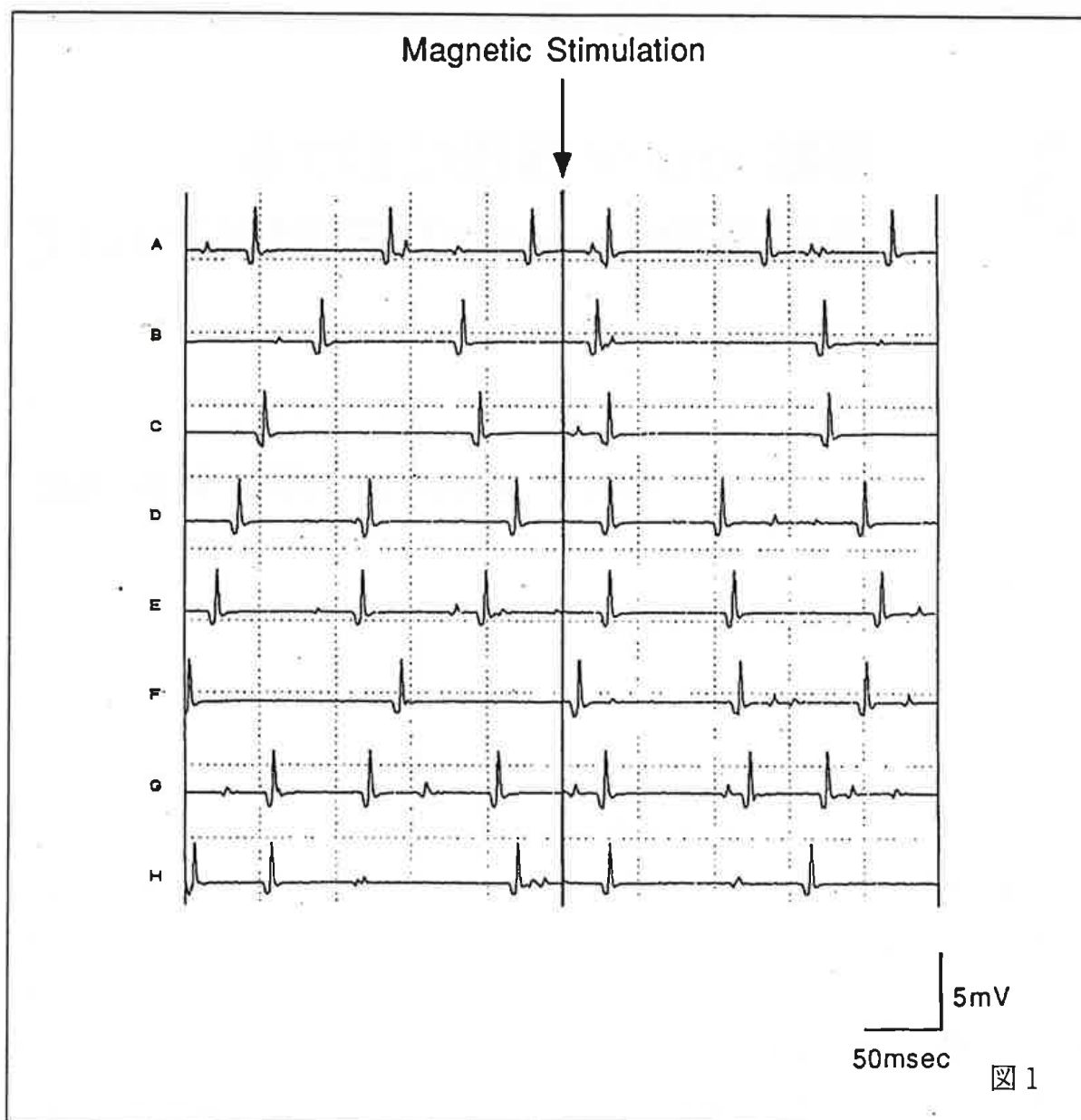
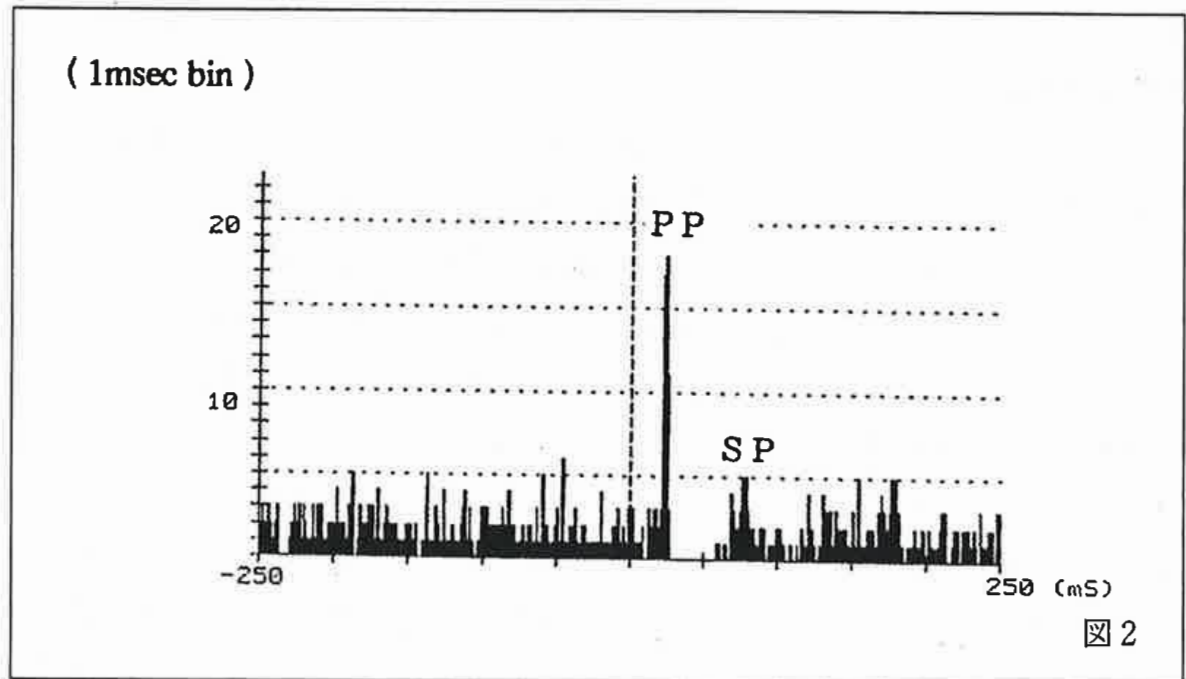


図 1

縮下で単一運動ニューロンを記録しながら、磁気刺激を加えます。この磁気刺激を適当な強さで加えますと、単一運動ニューロンの発火確率が自然の状態から変動します。その確率変動を記録し、computerで解析しようということです。

これはA L S の例です。ここでmagnetic stimulationを加えますと、図 1 を見てください。自然の状態では比較的regularに運動単位が発火してくるわけですが、刺激が加わったことによって、本来ならもう少しあとで発火すべきunitが、早くなります。この記録では、全 8 回のうち 7 回ぐらいが、刺激から勘定して25～30msec.のところに並んできます。即ち、表面筋電図で普通とっているMEPに相当する変化がここで起こっていることになります。

さて、各試行において、magnetic stimulationを加えた時点を時間ゼロとして、



firingした点をplotしていきます。そして、stimulationのゼロからの時間……stimulationする前は(－)、した後は(＋)として……を計測するわけです。これを100～150回行いまして、この時間を一つずつplotしていき、histogramを作成します。そうすると、peristimulus time histogram (P S T H)と言われている、このようなhistogramが完成するわけです(図2)。

正常ですと25～30msec.ぐらいのところに、primary peak (P P)と呼んでいるpeakができます。この大きさは、いろいろな研究から、E P S Pが十分大きいときには大体E P S Pの微分に相当すると考えられています。

当然のことながら、こういうparadigmではstimulus intensityが問題になります。これは正常者ですが、例えば45%で刺激した場合、primary peakに相当するのがわずかにここに出てきます。刺激を上げていきますと、primary peakがだんだん大きくなっていきます。

しかし、このparadigmで注意していただきたいのは、single motor unitを導出していますから、あまり刺激を強くすると、その時点では動員されていない、即ちfireしていないほかのmotor unitが、fireしてしまいます。Compound unitになってしまって、實際上、計測は不可能になるわけです。

こういうparadigmで、刺激の強さをどうして標準化するかということが一番問題になると思いますが、我々は一応、最も閾値の低い単一運動単位を安定して発火させた状態で適当な強さの磁気刺激を加え、次第に強度を上げていき、20～

30msec.付近に、まれに……5%ぐらいと考えてください……複合筋活動電位が出現する強度を探索し、試験刺激強度として用いました。

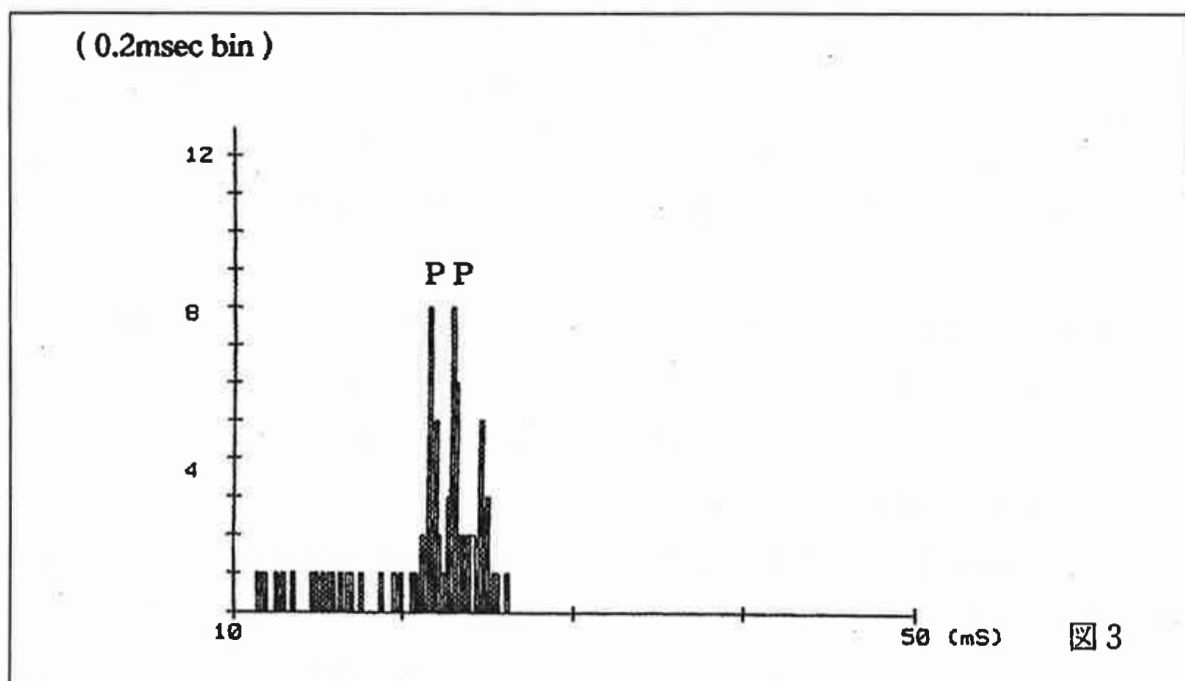
このことから分かりますように、試験刺激強度というのは、いま針電極で見ている、記録している単一motor unitの周囲の運動単位の閾値で決定されていることになります。即ち、voluntaryの少しactivationした状態でまだ発火していない周囲の運動単位の閾値を、我々のparadigmでの刺激強度の標準として用いています。

このような方法を用いまして、ALS及び関連疾患における運動ニューロン系の興奮性を、磁気刺激後の今の方法を用いて検討しました。

まず正常例について話します。以前の学会のときにも話しましたが、正常者では、これは実際の記録ですが、刺激点（刺激ゼロ）から二十数msec.のところに大きなpeakができます（図2）。この例では140回ぐらい刺激していますが、ピークでは十数個あたりまで発火確率が高まっている。これがprimary peakと言われる、direct cortical volleyを反映している発火確率の上昇です。

このprimary peakの部分を拡大して0.2msec.幅のhistogramを構築しますと、図3のようになります。

ここでは、一つのように見えていたpeakが、更に三つぐらいに分かれています。これは即ち、D波、I波という意味での、multiple descending volleyを反映しています。もちろん全例でこのようにきれいに見えるわけではありません。Dispersionがあったりして、正常で半数ぐらいはこのような二つないし三つのpeakが識別で



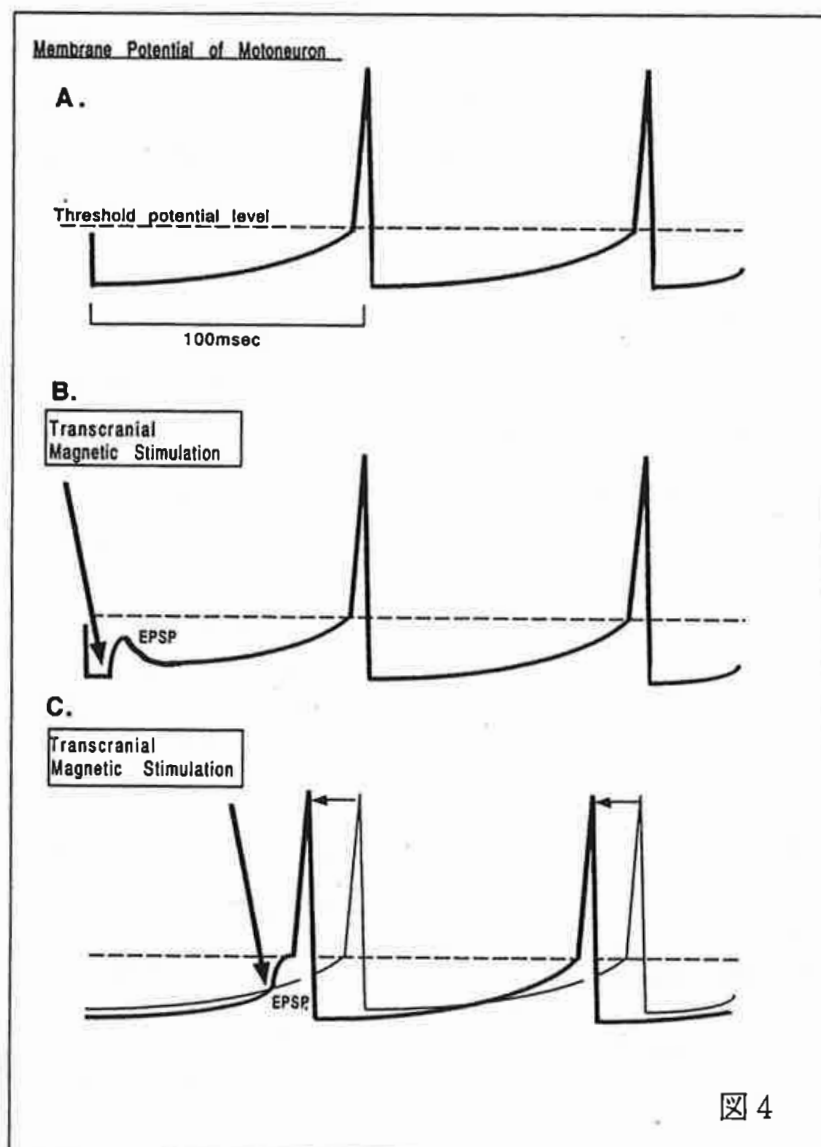


図 4

きるということです。

一つ一つのtrialについて考えていきますと、発火確率は刺激の timing とその前の発火との時間関係に影響されることが分かります。Membrane potential が上がってきた状態で刺激がくれば、当然、発火しやすい。

図 4 はそのことを模式的に説明したわけですが、もう一度、繰り返しますが、平均発火間隔は、unitによってかなり差がありますが、100msec. 前後です。これが natural な発火 pattern …… membrane

potential の動きだと考えてください。そこに磁気刺激用の EPSP がやってきますと発火が起こり……要するに、natural な発火刺激が比較的後のほうにきたときに発火が起こり、natural な course で予想される発火 timing よりも早くなるということです。ところが、timing の比較的早い時期に刺激がやってきますと、threshold に到達しないために、natural な動きにあまり変化は生じない。ただし EPSP がこのように単純であった場合で、実際には他に抑制の影響とかいろいろありまして、単純ではないのですが、今、simple な model として理解しておいてください。

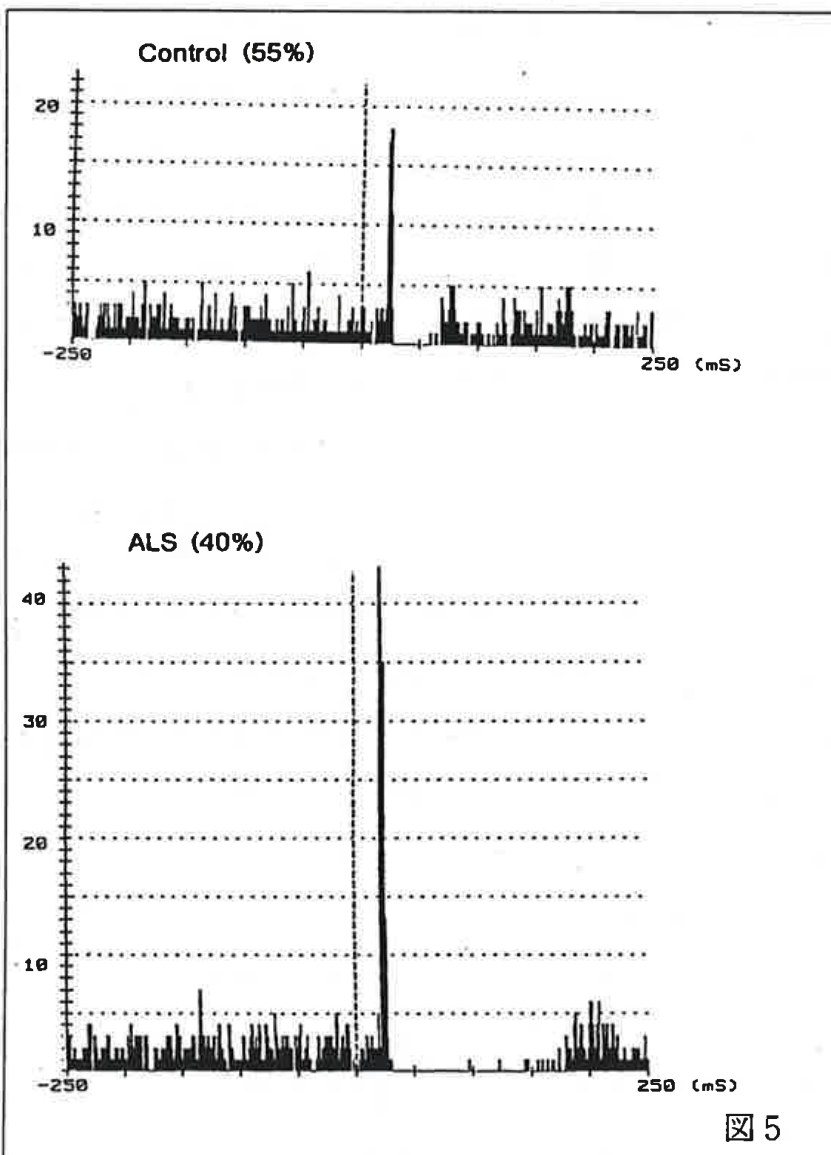
図 5 は ALS の例です。発症して 1 年ぐらいの……bulbar で発症した例だったと思います……の症例です。この症例の特徴は何かといいますと、prime peak があるわけですが、非常に高くなって、大きくなっているということです。先程示した正常の例と比べ、ずっと高くなっており 21msec. ぐらいのところから

急に発火確率の上昇が起こっています。Durationは5～6 msec.です。このprimary peakのdurationは正常とほとんど同様です。特に延長していることはありません。

いずれにせよ、このduration----即ちこれはdescendiny volley のsummation を表すわけですが、temporal summation自体は保たれて、しかも非常に大きな発火確率の上昇を示している。これは比較的早期のALSの特徴的な所見でした。

一見、ALSというのは、閾値も上がっており、excitabilityが落ちているように思いますが、こういうparadigmで一つ一つのunitを見た場合、むしろ興奮性は高まっているのではないか、特に発火周期の早期のほうでの興奮性が高まっているのではないか、あるいはEPSPが大きくなっているのではないかと推定されるわけです。

そのことをもうちょっと数量的に明らかにするために、PP extracount……



これはPPの高さを標準化し指標にしたものです…を用いて分析しました。すると比較的早期のALSと後期のALSとは挙動がだいぶ違うということが分かりました。6例では1例を除きまして、ほとんどみなPP extracountが高値になっていました。

ところが、比較的durationの長いALS、そのほか、CVDとかMSとかいうのでは、こういう上昇は認められません。ただ、lower motor neuron syndrome ……主として平山病な

どがこのstudyに使われているのですが…
…でも、やや上昇して
いました。しかし、
この差は恐らくALS
のほうがより明ら
かだったと思います。

さて、ALSには、
今のべた大きくなる
ということと別に、
12例の検査した患者
さんのうち、4例で、
二峰性のpeakを示す
ものがありました。
そのうちの3例は比
較的早期のもの、1
例は後期のもので、
これは早期か後期か
ということに直接関
係あるかどうかは分
かりません。しかし、

二峰性という特徴がありまして、このことについて次に考えてみたいと思います。

図6はその0.2msec.で構築したhistogramですが、24msec.ぐらいから、2つないし3つの、ほとんど正常と言えるpeakがあります。それに加えて、32か33msec.ぐらいから46msec.ぐらいまで続く、dispersionの著しいlate excitationがある。これは正常ではこのようにはっきりと出てくることはあり得ません。正常例については、明日、私の共同研究者であります小島先生がその話をすると思いますから、それを聞いてください。とりあえず、正常の人では、発火確率はほとんどゼロであるという部分に発火確率の上昇が明らかになっている。このことをもう少し分析してみました。

もうちょっと詳しく検討するために、図7に示すgraphをつくりました。prima-

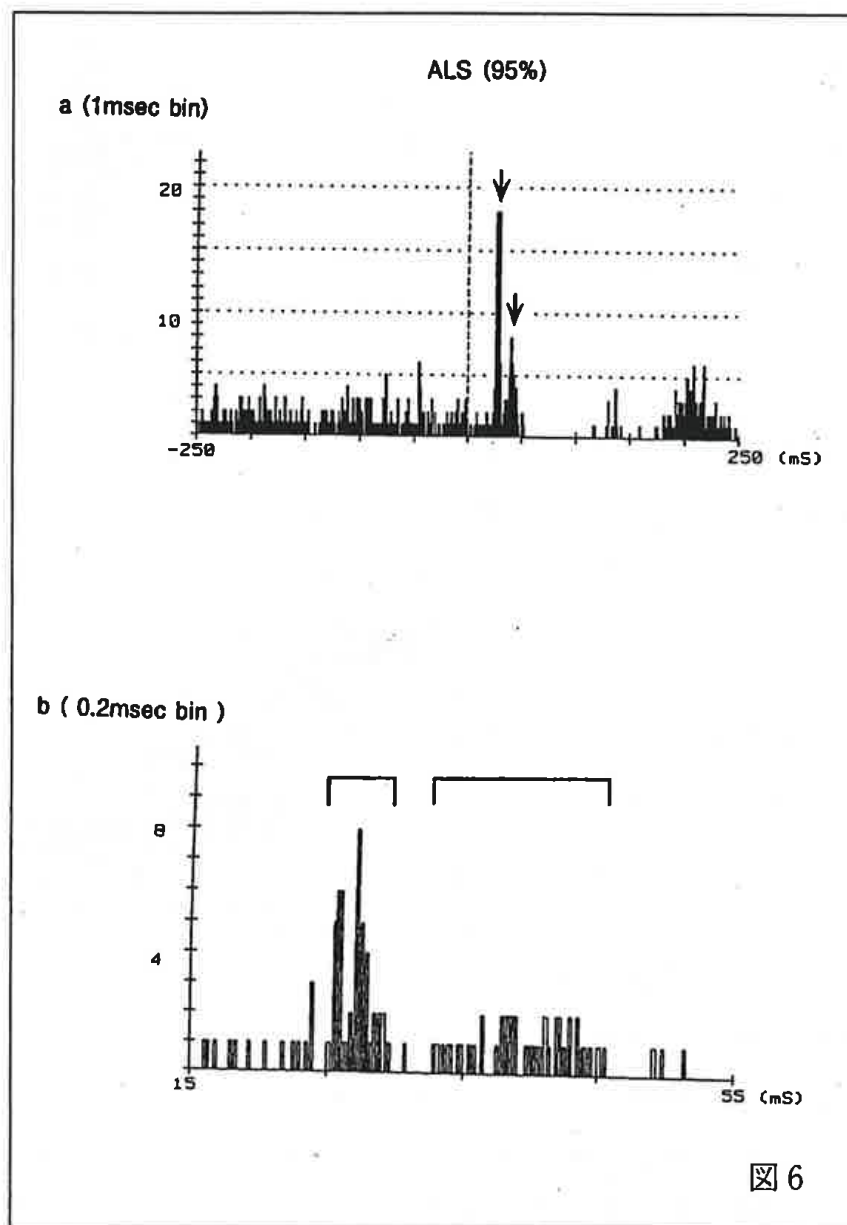


図6

ry peakの始まり、即ちfirst descending volleyが脊髄に到達した時間に対応するわけですが、これと、その前のfiringとのintervalを横軸にとります。それに対して縦軸に、刺激から発火までのlatencyをとりますと、きれいな二つのグループに分かれます。即ち、これが正常とほとんど同じ早期のprimary peakと後期のprimary peakで

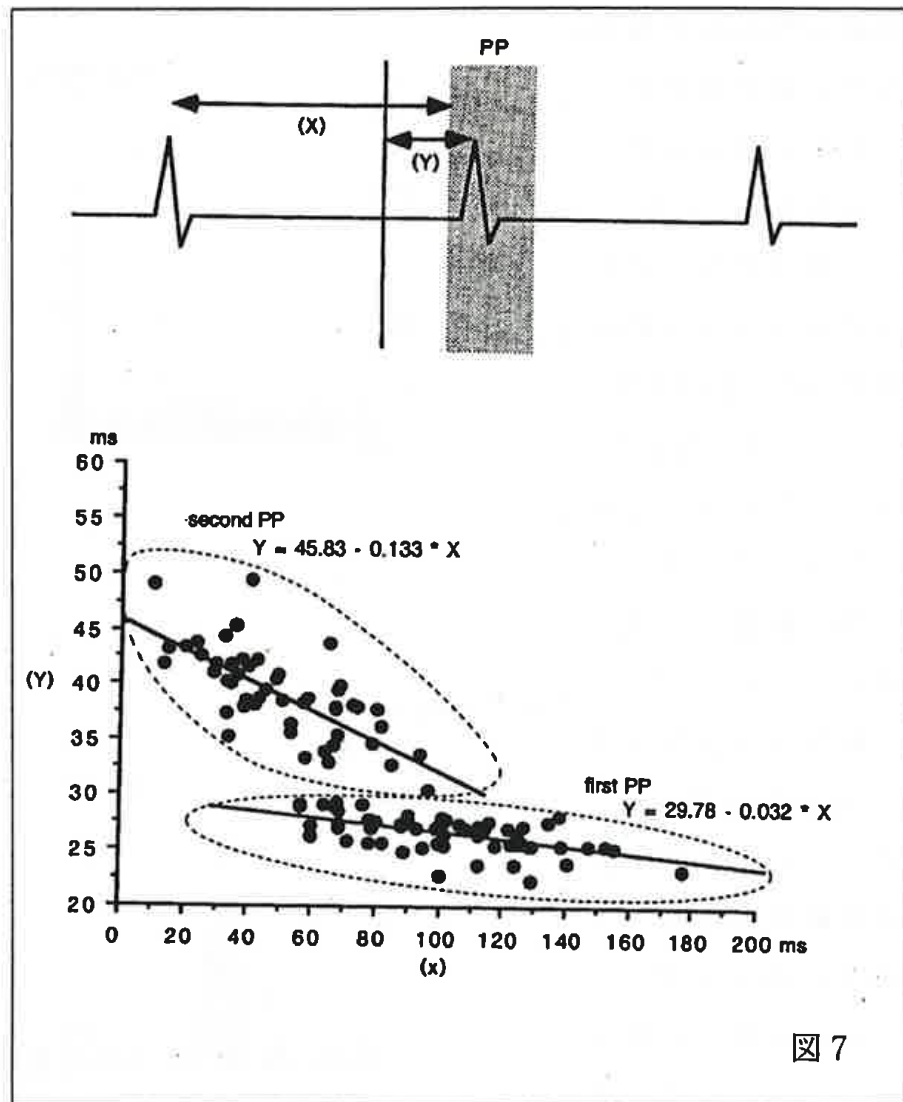


図 7

す。これはsingle unit studyですから、末梢でのconduction timeは同一です。したがって中枢でのおおよその伝導時間は後期のピークでは前期のピークの2倍になっていて、かつ、時間的分散が3倍ぐらいになっています。

そのことから考えますと、ここでの発火は、少なくとも通常見ているようなmonosynapticな太いfiberではない。伝導速度が半分ぐらいのmonosynaptic fiberである可能性もありますが、dispersionの大きさから考えますと、あるいは一つか二つ、synapseを介したoligo-synapticな経路に由来するものではないかと思っています。

さて、これがALSに特異的かということに対しては、残念ながらNoと言わなくてはなりません。これはmultiple sclerosisの患者さんですが、この場合も、ほとんど同じ潜時のところにばらばらと出てきます。

あるいは、CVDでもこのように二峰性がみとめられ、lateに出てくる場合があります。ただ、こういう患者さんの場合には、CVDにしてもMSにしても、

早期のピーク自体もtemporal dispersionを起こしていることが通常です。したがって、最初のsynchronizationがよく、かつ後ろに、こういうoligosynaptic passway、あるいは非常に遅いpyramidal tractのfiberのfiringではないかと考えるような発火が起こるのは、ALSに特異的だと考えられました。

いずれにしても、ALSという疾患では、こういう現象も含めて、単一運動neuronから見た場合、特に早期のものでは、刺激に対する発火確率は非常に高まっているということが言えます。

今日の話をもとめます。正常ではこのように、磁気刺激をしますと単一運動単位の発火確率の変動が起こり、発火する。ところがALSには、非常に大きなEPSPを生じるか、あるいは運動ニューロンの膜の興奮性そのものが異常かもしれませんが、そういうことが起こって発火確率が高まる。あるいは、もう一つのpatternとしては、lateの何らかのpasswayが賦活される。正常人ではほとんど見られることのないlateのpasswayが、このparadigmで賦活されているということが言える。これが今回の話のまとめです。

これからはぼくの勝手な話で、あまり科学的ではないですが、今回、officialなsymposiumではないという木村先生の話ですので、もう少し付け加えたいことがあります。つまり、ALSの治療を考えていく上で、いろいろなapproachがなされていますが、成功していません。そこで、こういう現象から私がいま何を考えているかということ、とりあえず、ALSの患者さんの場合は非常に早期にfasciculationとか起こりやすいわけです。それは末梢由来かもしれませんが脊髄前角のmembraneとかを含めた意味でのhyperexcitabilityを表しているのだろーと思います。恐らく、こういう病態は、一旦悪くなりだすと、そのexcitabilityが高まって、それが悪循環を起こし、ますます悪くなっていると。そういう経過をとって、どんどん進行していくのではないかと思います。

もちろん一義的な原因は分かりませんが、少なくともこの初期の興奮性を抑えるという何らかの手段をとることによって、進行を止める、あるいは遅らせることができるかもしれない、私自身はそういう目で今後、ALSを考えていきたいなと思っています。

そういう意味で、エベレストへの第一歩を踏み出し得たかなと考えています。

司会 どうもありがとうございました。

エベレストに踏み込んだというお話ですが、ほかにも踏み込んだ方がございま

したら、ぜひ……。

正門（慶応大学リハビリ科） 二つお聞きしたいのですが、先生が最初お示しになられた、正常人で、緩やかというか、45から50になって、55になって、primary peakがだんだん高くなってきますね。ああいう変化の仕方と、いわゆるALSとかほかの患者で、low intensityから上げてきてそのthresholdを決め、MEPのpeak……変化を見ておられると思うのですが、それがちょっと違うのかどうかというのと、ALSとかですと、もちろんcortico-spinalのneuronの数の問題とか、それ自身が刺激に対してどういうふうに反応するか、それが本当に脊髄levelで適切なEPSPを出しているのか、更にそれに反応するspinalのmotoneuronの問題ということを見ると、非常に複雑だと思うのです。そのへんの解釈をもう一回、どうお考えになっているのか、お聞きしたいと思います。

幸原 まず最初の、intensityを変えていって行うということですが、この分析には100回ぐらいの刺激が必要です。それをintensityを変えてやっていくということは、正常人では可能ですが、ALSの患者さんでは実際上ほとんど不可能なことだと思います。休み休みという感じでやっていますので、1回行うだけでもかなり大変なことなのです。だから、そのことについての情報はありません。

それから、lower motor neuronのpopulationが変わることの影響は、私もずっと考えています。ALSでも比較的後期のもののほうがむしろ、lower motor neuronは、clonic denervationとかreinnervationは進んでいるわけです。

そういう状態のほうがむしろ、ぼくが言っている発火確率の上昇というのは低くなっているわけです。だから、lower motor neuron lossによる刺激の強さの相対的な上昇とかそういう問題だけでは、恐らく説明できないと考えています。

それから、今日は全く話していませんでしたが、刺激した後のfiring intervalが非常に延びるのです。すなわちSilent periodが延びることに対応します。たしかにlate excitationやsecondary peakの問題とか、その後の問題というのはたくさんあると思います。

加藤（九大脳研臨床神経生理） ちょっと話は細かくなりますが、ALS患者でprimary peakの振幅が高いのと、前回発射と磁気刺激の間隔が短くても発射し得るというところの関係が、ちょっと理解できなかったのです。もし前回発射と磁気刺激の間隔が短くてもALSではより発射しやすいということであれば、その次に示されたgraphで、spike intervalとstimulationからのlatencyの、水平に点が集ま

っていた部分が、spike intervalの短いほうに正常人よりも寄っているという所見があれば理解できると思ったのですが、それはどうなのでしょう。

幸原 いま言ったように、二つのtypeがあるわけです。ああいう非常にsynchronizeしたtypeのは、近くでも発射し得る。ところが、そうではない、最初にupperが目立ってくるtypeのALSの場合は、後のようなlate excitationのほうが目立ってきて、むしろ最初のpeak自体は正常で、double firingは起こさない。

加藤 正常という意味は……。

幸原 Durationが正常という意味です。大きさ自体もそれほど……。

加藤 Durationというのは、前回発射と磁気刺激の……。

幸原 そういう意味でもそうです。それ自体がそれほど異常ではないわけです。ただ、totalで見たときの発火確率は、その場合にも高まりますが。時間は遅れます。詳しくそこまで分けてはしゃべりませんでした。実はその二つのtypeがあるわけです。それは恐らく病気によって違うのだろうと考えています。

小森 (都立神経病院) この方法では、弱収縮ですから、閾値の低いfirst unitをおとりになるので、1人の患者さんからはいくつぐらいとれるのですか。

幸原 ALSの患者さんの場合だと、ほとんど一つです。それは患者さんのstudyが大変だからという意味ですが。

小森 ともかく、閾値の低いunitだけを見ているというsamplingの問題が一つありますね。ですから、正常人で出てくるそれと、ALSで出てくるもののmotor unit自体のもともとの性質の違いがこういう結果に反映しているかどうかというのは、どうでしょうか。

幸原 正直言って、そこは分かりません。ただ、表面筋電図をとりますと、実際にsingle unitで記録しているときでも、強く収縮してとった表面筋電図の、rectifyして加算したような波形と、PSTHの波形を対照しますと、ほとんど同じようになるのです。つまり、PSTHはfield potentialをかなりよく反映しているのではないかと考えています。ただし、本当に高閾値のものについては、ぼくはそれ以上は分かりません。それから、患者さんのunit……firingの性質が全然違うのではないとか、その可能性はもちろん否定できません。そこはもう限界だと思います。

小森 ここから先は、明日午前中に私がしゃべることと関係しているものですから、commentみたいなのですが、ALSを対象にしてF波からsingle motor unitを

取り出し、いろいろなparameterを測りましたが、firing frequency……F波がback-firingしてくるrateを見ていると、先生はALSが早期の例でexcitabilityが高いというようなことをおっしゃいましたが、ALSがまだ軽い例ですね。始まってから時間のたっていない、臨床症状が比較的軽いのでそういうのが高い例があるとおっしゃいましたが、F波で見えても、motor unit数が減らない時期にはそういうunitがいくつか観察されるということで、先生の結果と恐らく一致しているのだろうと。そして、motor unitの数がずうっと減ってしまいますと、そういうunitは出なくなってくるというか、そういうfiring rateの高いunitはなくなってくるということで、たぶん同じようなことを見ているのだろうと。

幸原 Systemとしてのこの系のhyperexcitabilityがあると、私は信じています。

梶 幸原先生の発表に付け加えるところは特にはないのですが、一つだけ、彼の結論の傍証というべき所見を述べさせていただきます。それはupper motor neuronの兆候があるALSの人は、非常に早期においては、ほかのCVDとかMSなどのupper motor neuronの兆候のある人と比べて、thresholdは有意に低いということです。それが時間がたつにつれて、thresholdがだんだん上がってくる。つまり同じupperの徴候がある患者さんと比べてthresholdは低いということが一つと、この病気ではfasciculationがmuscle atrophyに先行するということがあります。Fasciculationはほかの病気とは違って、自発収縮ではactivateされないfasciculation potentialがマグネティズムで誘発されるということがあるのです。そういったマグネティズムによって誘発されるfasciculation potentialは、H波、つまりspinal cordをindirectに刺激する方法では誘発されない。これはやはりupper motor neuronまたはその脊髄におけるシナプスの伝導効率が異常に高まっているということを示唆しており、彼が言ったようなcorticospinal tractのhyperexcitableな状況があるのではないかと考えています。

〇〇 一つだけお聞きしたいのですが、upper motor neuronがやられている、いわゆるprimary lateral sclerosisのtypeのALSと、SPMA……lower motor neuron typeで数例ずつ見たら、それは明らかに二つのgroupに分かれますか。それとも、overlapがあまりにもありすぎるか。というのは、恐らくこの興奮性というのは、corticospinal tractの状態と、lower motor neuronのactivityの二つ、非常にややこしい状態を反映していると思うのです。この方法でもしそういう二つに分けられるとしたら、面白いとは思いますが。もしoverlapしてしまうなら、非常に複雑な系

を見ているのだと。

幸原 今日お見せしましたprimary peakのみに限定するとなかなか難しい面があるのです。実はlowerの場合でもS P M A typeでも、平山も含めてですが、上がるのです。

しかし、もう一つ、このstudyで特徴的なのは、A L Sではその後のinhibitionが非常に長くなるのです。だから、少なくともupper motor neuronが障害されている場合にはその後のinhibitionが延びますから、そのことと二つ組み合わせれば、診断確率は高くなります。診断というか、upper motor neuronの障害があるのかどうかということを検査する感度としては、いい検査ではないかと思っています。

堀（金沢医科大学神経内科） 安全性という面で一つおうかがいしたいのですが、excitabilityの話につきましては、私も、平山病の検討でやはり磁気刺激の後にfasciculationが増えた経験があり、先程梶先生が言われた意見に同感です。そのexcitabilityがglutamateなどに関係しているのか等は分かりませんが、あまり多くの、何百発というstimulationをA L S患者に行った場合、それがvulnerabilityを有するmotor neuronの死滅を早めることにはなりませんでしょうか（笑）。先生のエベレストへの第一歩を引っ込めさせるつもりは毛頭ないのですが、いかがでしょうか。

幸原 このparadigmに使っている刺激は、先生が考えているよりずっと弱いのです。つまり、singleでactivateしていて、本当にわずかに発火確率を変動させるような刺激ですから、問題はないと、私は信じています。私自身は何千回も刺激を受けています。

堀 その仮説が正しいとしますと、幸原先生がもうA L Sになっているはずですので、大体、時間が説明すると思います。

司会 Latencyが問題かもしれない。

幸原 患者さんで、検査を行った後に症状が悪くなったとかいうことはありません。実は1人、検査後、bulbarの症状が非常に楽になったという人がありました。それは本当かどうか分かりませんが、少なくとも悪くなった人はありません。

司会 では、時間となりました。どうも幸原先生、ありがとうございました。

それでは、続きまして、「Pudendal nerveの運動、知覚成分の磁気・電気刺激による分析」。Iowa大学の山田教授、わざわざおいでいただきましてお話を願うわけです。どうぞよろしくお願いいたします。

4

Pudendal nerveの運動、 知覚成分の磁気・電気刺激 による分析

Iowa大学・神経学・臨床神経生理部門 山田 徹 先生

先生方の非常に活発なご発表と議論を聞きまして、アメリカではFDAのapproveがないためか、アメリカは遅れているのではないかという気がします。今日の私の話は、非常にstraightforwardでsimpleです。

最初のslideをお願いします。

(slide)

Iowaでは、いろいろなところを刺激したり、いろいろなところから電位記録をしていますが、最近やることがなくなって、だんだん下のほうへいったと思われるかも知れませんが。(笑) 実際はそうではなくて、この研究のprinciple investigatorであるVera Loeningは小児科医で、便秘の専門家と言ったらおかしいのですが、小児のconstipationに興味を持っていて、Ano-rectalのmotility、それから知覚検査をphysiologicalに示すことはできないかということから始まっているわけです。Motorを始める前には、somatosensoryを、rectumないしanusを刺激することによって、電氣的またはballoonのexpansionによる……mechanical刺激で記録していたのですが、何かmotor functionの記録ができないかということで、結局、magneticに移ったわけなのです。ところが、FDAのapprovaでしたがなかなかとれませんの

で、イギリスのDr.Bakerのところへ行ってVeraが6ヵ月間でした仕事を発表させていただきます。これは既に今年の「E E G Journal」に載ったものです。

Pudendal nerveのmotor innervationは、ご存じのように、bulbo-cavernous muscle、pelvic floor muscle、external urethral sphincter muscle、anal muscleと、あるわけです。もちろん、sensory、motor function、それ以外にautonomic functionと、非常に複雑な神経なわけです。Functionとして、penile erection、ejaculation、orgasmic function……もちろんこれはlimbic systemと関係していると思いますが。それから、排便、排尿、urinary、stool continenceというfunctionがあります。

これはネッターのきれいな図ですが、anorectalあるいはanusのmuscle…の神経支配を示しています。…ここでpudendal nerveが、S₂、S₃、S₄に入ります。これはafferentとefferentの両方のfiberを含んでいます。

Penis又はClitorisのdorsal genital nerveも、S₂、S₃、S₄に入ります。これはafferent nerveです。

Subjectとしてやったのは、totalで27人。13人、male、14人、female。ちょうど半分、半分。Heightsを調べますと、maleのほうが少し、statisticalに高くなっています。175±7 cmに対して、162±6 cm。座高を調べますと別に差はないものですから、このstudyではmale対femaleの区別はしておりません。

このstudyでやったことは、原則的に三つです。一つは、magnetic stimulationによりtranscranialでstimulationして、anus muscleからEMGをとる。もう一つは、lumbosacralを刺激してanusからEMGとる。これがmagnetic stimulation motorです。もう一つはsacral reflexで、genital nerveを刺激してanusのmuscleからmotor potentialを記録する。それからもう一つ、somatosensory evoked potential。Dorsogenital nerveとanusを刺激してscalpからとる方法。一つずつの別個のstudyはもう既に発表されているのですが、この三つを同時に同じgroupでとったのがこのstudyの特徴です。同じsubjectを使っていますからそのlatencyは各Data間でcomparableになると思うわけです。

それで、stimulatorは、Magstim……British-made、model 200。Coilは普通の9 cm diameterで1.5 Tesla。Anusからのrecording electrodeは、二つのring electrodeで、positive、negative極は大体1 cm離れております。Recordingはダンティックを使っております。

これがrecording electrode……anus刺激用ののですが、ここに二つ、electrodeのpole

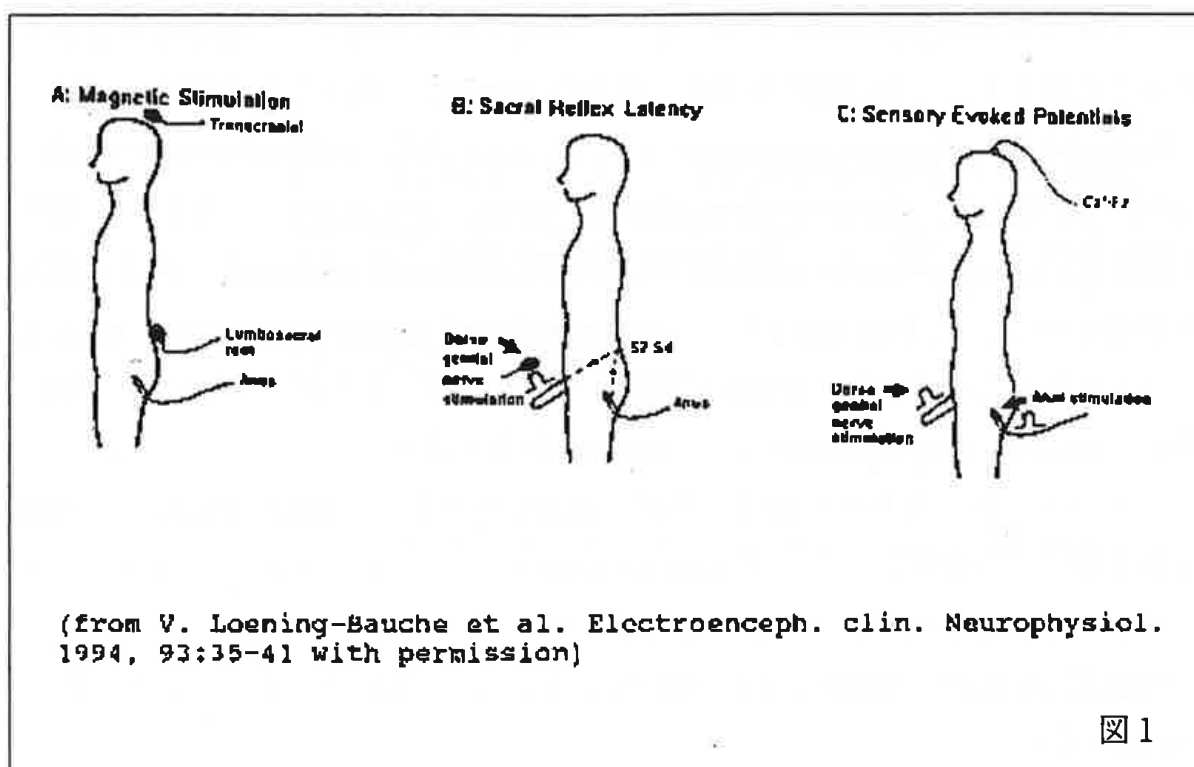


図 1

がありまして、balloonを膨らませることによってanus内に固定しているわけです。

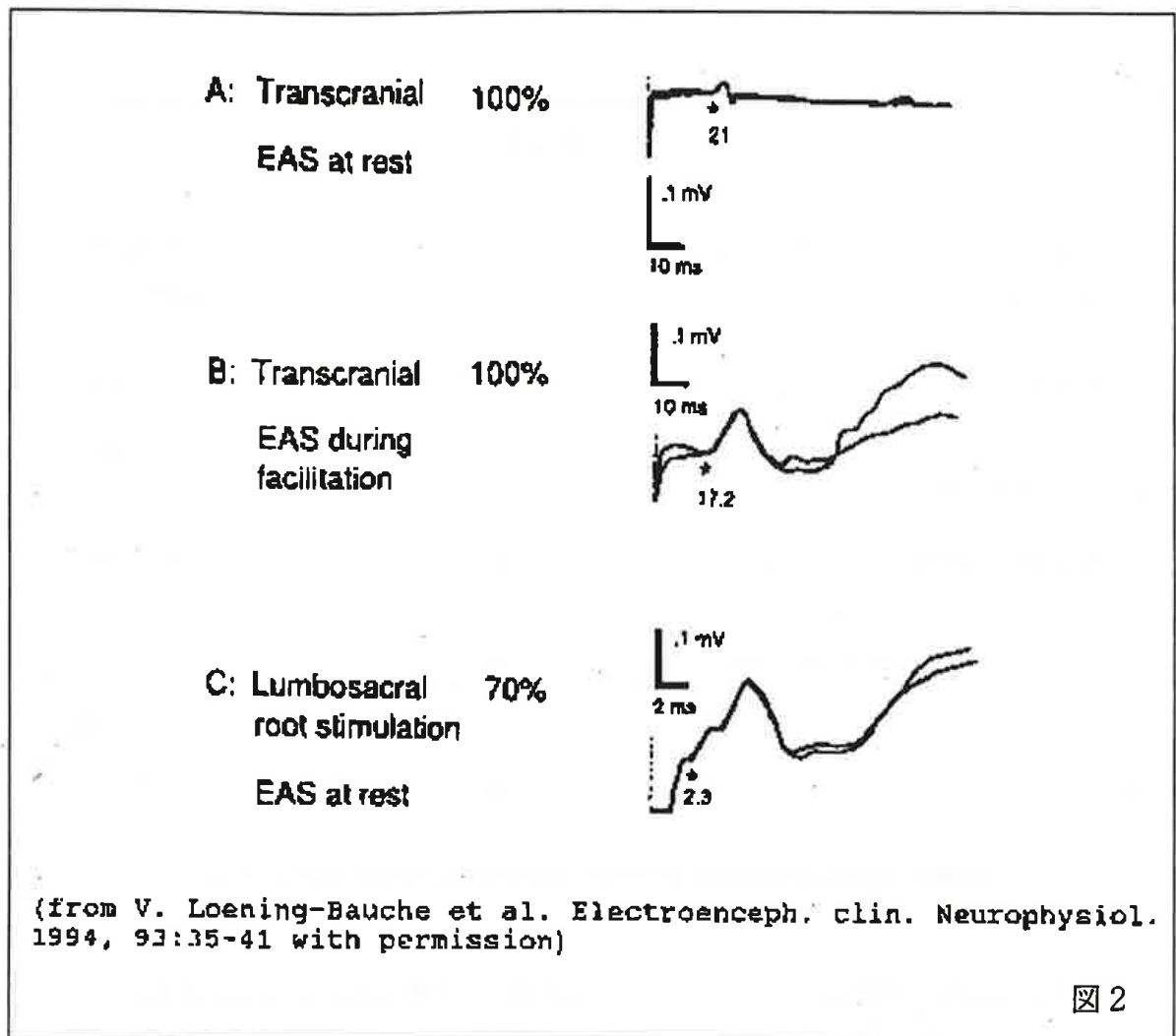
これは先月の「E E G Journal」にのったstudyだと思うのですが、同じようなことを、JostとSchmimsighがやっています。これはドイツからの論文です。

変な図ですが、指をanusに突っ込みまして、仙骨部をmagneticで刺激し、recording electrodesがここ（anus内）にある。それから、ground electrodeをここ（座骨部）につけると、stimulus artifactは少なくなると報告しています。

それで、transcranial stimulationですが、Coilのedgeを4 cm……別のstudyによると2 cmなのですが、我々の場合は4 cm、C Zの後方に置いています。それから、lumbosacral root stimulationは、coilのcenterをspineの5 cm側方に置いて、levelとしてはillac crestのlevelで刺激しております。もちろんpudendal nerve stimulationは、penisないしclitorisの上に、electrodeを置いているわけです。

これは非常に簡単なシマティックにmagnetic stimulationによるcentral conduction timeを測る図ですが（図1）、transcranialとlumbosacral root stimulationをして、anal muscleからMEGを記録する。ここで刺激して、ここでとるというふうに……。この差がcentral conduction timeになるというわけです。

これがexternal anus sphincterのtranscranial stimulationによるmotor potentialです（図2）。これはrestでは非常に小さい。ほかの四肢のmotor potentialと同じように、restでは小さく、facilitationすれば大きくなるし、latencyも早くなるというわけで



す。Time scaleが違うのですが、lumbosacral stimulationしますと、このように出ます。問題は、stimulus artifactがかぶってしまして、このonsetを調べるのは非常に難しいわけで、technicalな問題を今後解決するべきだと思うのです。

それで、intensityの問題ですが、確かに、足を刺激するよりもはるかに強いintensityが必要で、80から100%になっていますが、これが実際、supra.maximum stimulationなのかどうかは分かりません。

そこで、27例にcortical stimulationをおこなったわけですが、restの状態では17人。Maximum stimulationしても17人しかとれなかったわけで、そのonsetのlatencyは 25.1 ± 2.9 msec.。(表1) 平均振幅は20uvです。Facilitationしますと、27例中24例。それでもまだ3例はとれなかったわけですが、24例とれました。Facilitationで、latencyは5～6 msec.ぐらい早くなって、もちろんamplitudeも平均40uvに増大します。

Lumbosacralを刺激しますと、21例とれたのですが、そのlatencyは 3.7 ± 1 msec.。

**Anal Motor Evoked Potentials After Magnetic Stimulation
(N = 27)**

Site of Stimulation	Number of Subjects	Latencies (msec)	Amplitude (uV)
Cortical (rest)	17	25.1 $\pm$ 2.9	5-60 (20)
Cortical Facilitation	24	20.9 $\pm$ 2.0	10-20 (40)
Lumbosacral	21	3.7 $\pm$ 1.0	5-200 (50)

* Central motor conduction time: 21.0 $\pm$ 2.3 msec (rest)
16.7 $\pm$ 1.8 msec (facilitation)

表 1

Brain Stimulation with anal Sphincter MEP Recording

This study (1994)	20.9 $\pm$ 2.0 msec (facilitation)
Jost and Schimrigh (1994)	19.4 $\pm$ 1.7 msec (pre-dilation)
Opsomer et al. (1989)	22.8 $\pm$ 3.6 msec (facilitation) 30.0 $\pm$ 4.4 msec (rest)
Ertekin et al. (1980)	36.1 $\pm$ 6.1 msec (electric, rest)

表 2

ここの二つの違い……lumbosacral刺激によるlatencyとcortical stimulationによる差から、central conduction timeを推定しますと、restの状態では大体21 $\pm$ 2.3msec.。Facilitationでは16.7 $\pm$ 1.8msec.ということになるわけです。

それ以外の、以前に出た仕事と我々のstudyと比べてみます (表2)。Jostによる仕事が一番最近のstudyですが先月号の「E E G Journal」からです。我々のstudyによりますと、facilitationすれば大体20msec.。jostによる結果も (pre-dilatation)、

Lumbosacral Stimulation With Anal Sphincter MEP Recording

This study (1994)	3.7 ± 1.0 msec
Jost and Schimrigk (1994)	5.6 ± 0.7 msec
Opsomer et al (1988)	7.9 ± 2.1 msec

表 3

20msec. ぐらいであります。Opsomerの1989年のstudyによりますと、restでは我々のstudyよりだいぶ遅くなっていますが、facilitationではかなり近い値になっている

わけです。pre-dilatationというのは、Jostの場合、指を突っ込んで……いわゆるanusのmuscleがdilatationした状態ですから、たぶんfacilitationと同じような状況ではないかと考えられるわけです。Electrical stimulationでrestの状態に刺激したときには、36msec.という遅い値が出ております。

これはLumbosacral stimulationした場合のanal sphincterのMEPのlatencyですが(表3)、Opsmerのdataが非常に遅く、我々が一番速くて、Jostの5.6msec.が中間にきている。これもstimulus artifactの問題があって、それで隠れて、onsetが正確に測れなかった例もあるわけで、それがやはりtechnicalなimprovementが必要ではないかと考えられます。

そこでCentral conduction timeを、MEPの、transcranial stimulationによる latency

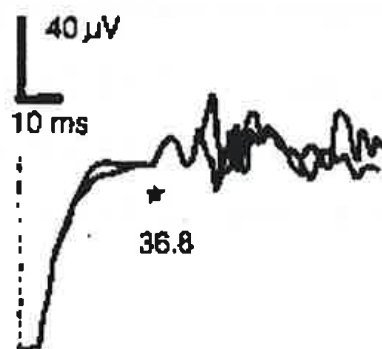
Central Conduction Time for Anal Sphincter MEP

This study (1994)	21.0 ± 2.3 msec (rest)
	16.7 ± 1.8 msec (facilitation)
Jost and Schimrigh (1994)	16.9 ± 1.7 msec (pre-dilatation)
Opsomer (1989)	21.2 ± 4.6 msec (rest)
	12.4 ± 2.9 msec (facilitation)
Herdman (1991)	20.9 ± 2.4 msec (rest)

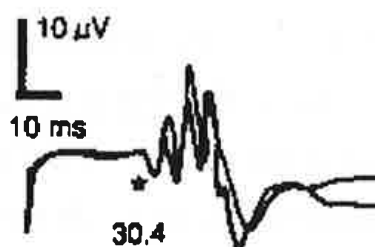
* Central Conduction time for foot muscle: 12.2 ± 1.9 msec (facilitation)
Amassian et al, 1987

表 4

A: Magnetic stimulation



B: Electrical stimulation

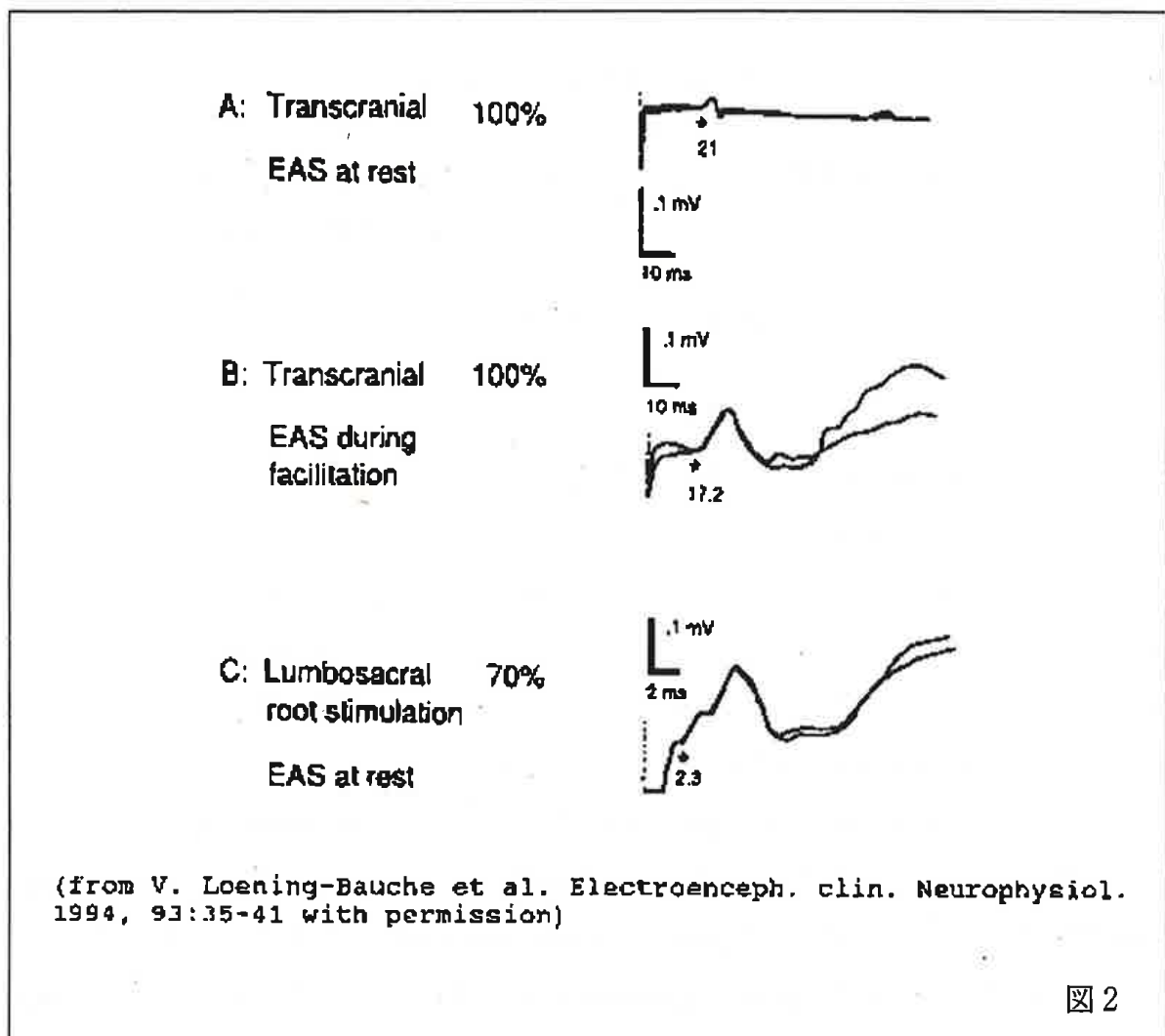


(from V. Loening-Bauche et al. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1994, 93:35-41 with permission)

図 3

からlumbosacral stimulationによるlatencyを引いたもので計算しますと（表4）、我々のstudyはfacilitationによって大体16msec.。Jostのstudyも非常に近くなっています、16msec.。Restですと20msec.ぐらいに出てくるわけです。Herdmanのstudyも20msec.ぐらいで落ち着いています。このcentral conduction timeを、foot muscle、tibialis anterior muscleで比べてみますと、Amassianによれば12.2msec.ということですからやはりsphincter muscleのcentral latency……central conduction timeは長いことになります。

次に、sacral reflexまたはpudendoanal reflexですが、これはelectricalでもmagneticでも刺激できるわけです（図3）。Dorsal genital nerveを刺激してpelvic floor muscleでとった場合、bulbo-cavernous reflexとなり、anus muscleからとれば、pudendoanal reflexになるわけですが、そのtechnicalな見地からpenisないしclitorisを直接、表面電極で刺激するのは非常に格好悪いものですから……想像していただければ分かると思いますが、magneticのringで外から刺激すればまだまだ格好がつかの



ではないかと思われます。

これがmagnetic stimulationとelectrical stimulationのreflex muscleですが、latencyが30～36msec.で起こってくる（図2）。30から36msec.のlatencyというのは刺激部位を記録部位のdistanceから考えますとずいぶん遅いことになります。

Impulseがdorsogenitalからspinal cordに到着するのに、12msec.ぐらいかかることはSEPで分かっております。それから、先程見せましたように、sacrumをmagneticで刺激して、ここでmuscleをとりますと、3～5 msec.ぐらいで起こる。ですから、両方あわせると17msec.ぐらいでdorsal pudendal nerveからpelvic floor muscleに到達するはずで。

実際には、36msec.というのは随分遅れているわけで、これはpolysynapticを通ってくるからという証明になるわけです。それで、magnetic stimulationとelectrical stimulationと、どうしてこれだけ違いがあるのか、よく分からないですが、これ

Sacral Reflex Latencies

This study (1994)	37.7 $\pm$ 7.3 msec (electric) 43.8 $\pm$ 11.2 msec (magnetic)
Opsomer et al (1989)	35.9 $\pm$ 4.3 (electric)

表 5

もやはり stimulus artifactの問題があるわけで、ときどき測りにくいことに一つの理由があるかと思います。

Sacral reflex latencyを見てみますと、Opsomerによれば35.9 $\pm$ 4.3msec.……electricalで。これは我々のと非常に近い37.7 $\pm$ 7.3msec. (表 5)。Magneticでどうしてこれだけ遅くなるのか、よく分かりません。43.1msec.という値が出ております。

ただ、やはり stimulus artifactの問題が多いかと思います。

最後に、somatosensory evoked potentialに移りますが、dorsogenital nerveを刺激して、頭皮上からとる。もう一つは、anusを刺激しても頭からとれる。Dorsogenital nerveを刺激したときには、L₁ spineからspinal potentialがとれることもあるわけで、もしとれば、sensoryのcentral conduction timeが測れるわけです。ところが、anal stimulationしますと、まずspineからのsurface electrodeでは記録されません。

これが、tibial nerve、dorsal genital nerve、それからanal nerveを刺激したときのSEPです (図 4)。posterior tibial nerveを刺激しますと、P 37またはP 40とされていますが、それがmajor positive waveとして出る。Dorsogenital nerveを刺激しても、P 40……大体40msec.出るわけです。もちろん、traveling distanceからいいますと、dorsal genital nerveはもっとproximalありますから、conduction timeはdorsolgenital nerveのほうが遅いことが分かるわけです。Anusからの刺激では潜時が45msec.で dorsogenital nerveよりも遅い波、amplitudeもはるかにpoorで小さい波が出るわけです。

それで、SEPをdorsogenital nerveで刺激しますと、我々のstudyが大体40、Opsomerのstudyも41、Haldomanのstudyは42msec.。大体このへんで落ち着いているかと思っています。もしspineからSEPがとれるのであれば、実際、dorsogenital nerveからとれることもあるのですが、大体12msec.から出ることから、central

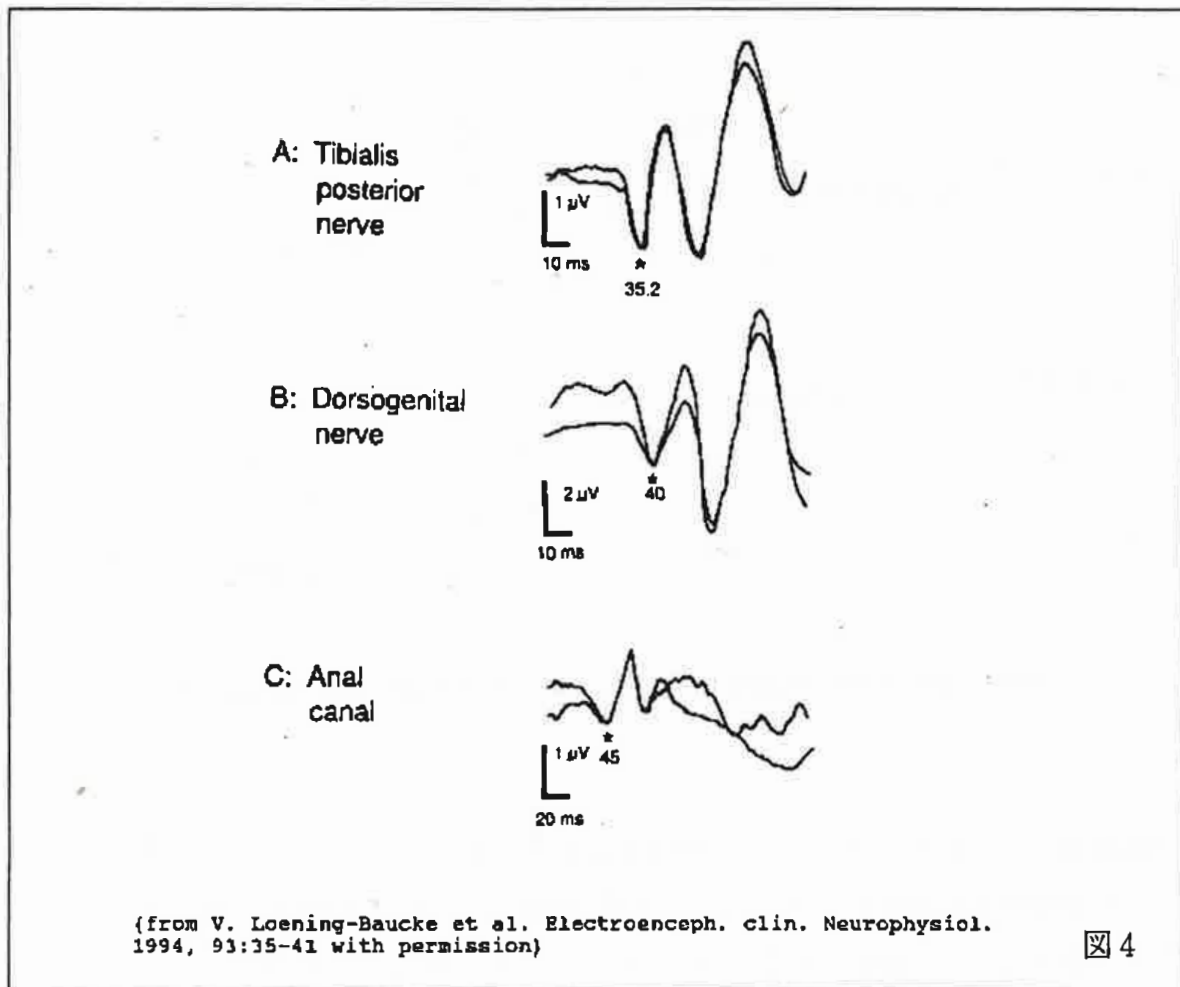


図 4

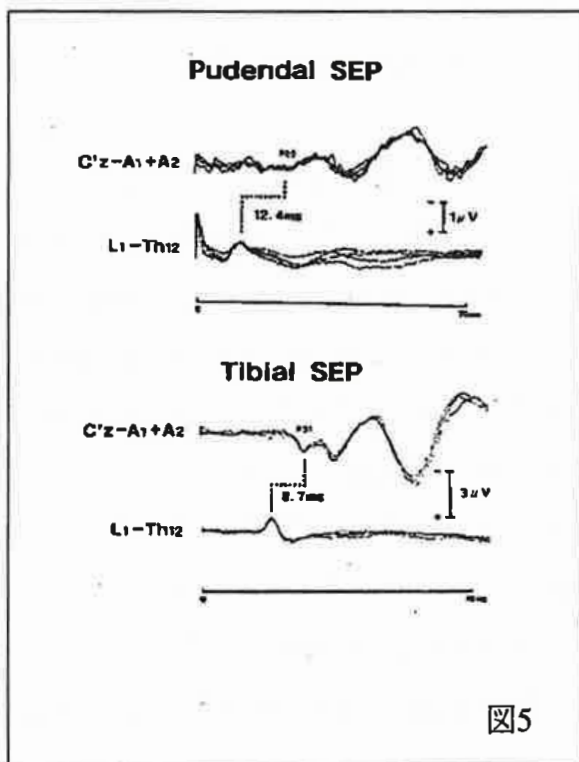
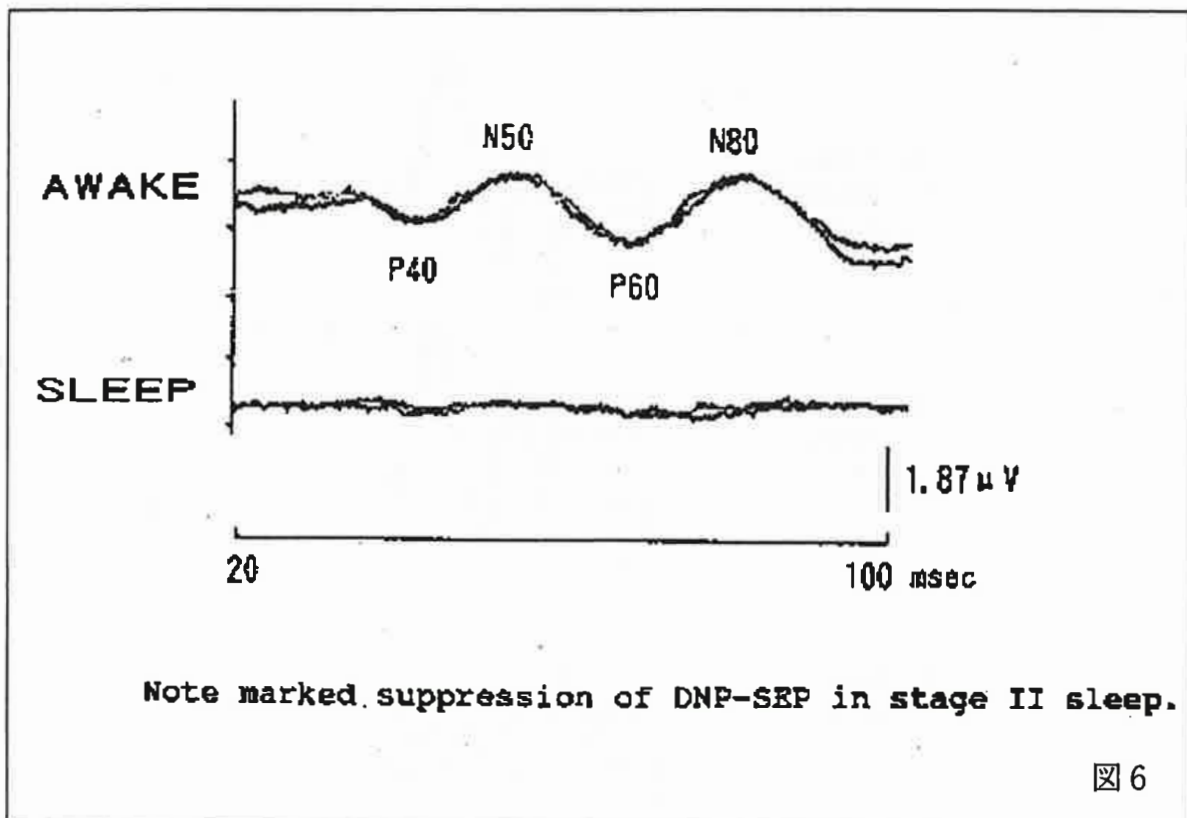


図5

conduction timeを計算すると、27msec.になるということです。それはtibial nerveと同じような条件から計算すると、大体16msec.ですから、やはり pudendal SEPの方がconductionが遅いことが分かります。

もう一つ、anal nerve stimulationしますと、spineからとれないのでcentral condition time は測れませんが、absolute latencyからいきますと、dorsogenital nerve刺激よりもっと遅く出るわけです。

Pudendal nerve SEPでP 40の前に出るP 25はtibial SEPのP 31に相当するものであって……C Zからear referenceで記録することが出来ます（図5）、これは



median nerve SEPのP14つまりbrainstem起源に相当するものであります。ですから、L spinal responseとP31のlatencyの差はpureなspinal conduction timeとなるわけです。それと同じsubjectでたまたまとれたpudendal nerveを見てみても、spinal conduction timeは遅いわけです。実際、P40で測れば、もっと遅くなるのです。P31からの計算では少しは差が小さくなるわけですが、それでも遅いことが分かります。

Pudendal nerveのSEPで気をつけなければいけないと思うのは、sleepによってresponseが非常に小さくなってしまうわけです（図6）。これは普通の、例えばmedian nerveとかtibialとかsural nerveのSEPとは随分違っていきまして、deep sleepになると、ほかのSEPはp40の波がかえって大きくなるわけですが、pudendal SEPの場合こういうふうに非常に小さくなってしまいます。ですから、consciousness levelをcontrolしないと危険なことになります。例えばpudendal nerveを刺激して、こんなふうにflatになってしまう。Abnormalではないかと、判断を間違える危険性があるわけで、同じようなことがたぶんanal SEPでも言えるかと思います。

それで、motorとsensoryのconduction time、directlyにcomparisonすることはできないと思うのですが、motorの場合、restで大体21msec.、facilitationすれば17msec.です（表7）。Sensory central conduction timeを、lumbar potentialからscalpのP40

Comparison of Efferent and Afferent Pathways of Anal Sphincter

Motor Central Conduction Time	21 msec (rest) 17 msec (facilitation)
Sensory Central Conduction Time	27 msec (Lumbar-Scalp P40)

表 6

で見ますと、dorsogenitalのSEPで、27msec.。ScalpのP 40が必ずしもfirst cortical potentialとは限りませんから、これが純粹のcentral conduction timeと言えるかどうか疑問ですが、それを少し加味してみても、やはりsensory conductionのほうはmotor conductionよりも遅いのではないかと考えられるわけです。

以上、三つの方法により、それぞれ別々に例えばmotor conductionを測った、sacral reflex latencyを調べたということで、非常にsporadicな臨床応用……例えばMSに使った、diabetic neuropathyに使った、sacral tumorに使ったというふうなcase reportはありますが、今日お話ししたようにsystematicにこの三つの方法をあわせて使えば、もう少し詳しい臨床検査ができるのではないかと考えられるわけです。我々の場合、非常に難しいのは、magneticを使うのにF D Aの許可が通っていないものですから、臨床的に一般に使うことができない。ただ、institutionのresearch protocolで、ある一定の疾患ないし非常に限られた範囲で頭を刺激することは、可能なわけですが、一般臨床にはアメリカではまだ使えない状況になっているわけです。

以上です。

SEP of Dorsogenital/Anal Stimulation

Dorsogenital Stimulation	P1 Latencies
This study (1994)	40 $\pm$ 3 msec
Opsomer et al. (1989)	41 $\pm$ 2 msec
Haldeman (1982)	42 msec
* Central conduction time for dorsogenital nerve	27 $\pm$ 2.1 msec
* Central conduction time for tibial nerve	approx. 16 msec
Anal Stimulation	P1 Latency
This study (1994)	46 $\pm$ 3 msec

表 7

司会 どうもありがとうございました。

仙髄のlevelでのいろいろな記録ができるということで、臨床応用の範囲が広まると思うのですが、ご意見ございませんでしょうか。

木村 実は山田先生は私のIowa時代の仲間で、ぼくがIowaにいたときは彼は「E E G」を読んでいたのです。最近非常にcreativeになってきまして、Urologistなのかgynecologistなのか分からなくなってきた（笑）。

山田 刺激出来るところはどこでも刺激します。

木村 しかし、むこうではpudendal nerveの刺激は昔からしょっちゅうやるので、日本ほど抵抗はありません。先生が今日話されましたが、Pudendal nerveの刺激のSEPと、tibial nerveの刺激のSEPはほとんど同じに見えるのは何故なのかぼくは前から疑問を持っていたのです。

山田 非常によく似ています。

木村 両方の波形を同時にみせてどちらといたら、どちらがどちらか分からないぐらい似ていると思います。

山田 Latencyも似ています。

木村 Latencyも全く同じになるでしょう、最初の陽性頂点はいずれも40msくらいですから。pudendal nerveとtibialといたら、刺激点から頭までの距離は相当離

れていますね。だから、latencyが同じになるためにはpudendalの伝導が相当遅いと思うのですが、それは主にperipheralではなくて中枢で遅いわけですか。

山田 両方で遅いのだと思います。結局、dorsal nerveを刺激してspinalからとれる場合、もし出れば、大体12msec.。それをsubtractionしますと、大体27msec.。ところがtibialの場合、16、少なくとも20msec.ぐらいで終わってしまいますから、centralも遅いと思うのです。それで、先程申しましたように、awakeとsleepのbehavior、随分違うのです。そのへんがよく分からないですが。

梶 日本にはF D Aというようなものはございませんが、日本人は非常にshyですので、やりにくいお仕事をよくやられたと思います。一つ教えていただきたいのですが、sensoryに比べてmotorのほうがわりと早いのですね。もっともっと遅いのではないかと予想していたのですが、わりと早くて、解剖学的にはsphincter controlというのは、Onuf核が行っており、これに対してdirectなcorticospinal tractはっていないのではないかというのが定説になっているのです。ということは、indirectなシナプスを二つ以上余分に介したpass wayでも結構早いということになるのでしょうか。

山田 いや、receptorのlevelで既に遅れている可能性はあると思うのです。刺激した時点で。

梶 Central motor conduction timeはsensory conduction timeに比べてかなり短かったですね。足の筋肉からCMC Tを計測するときと比べて少し遅いぐらいのCMC Tだったように思うのです。つまり、Onuf核というのはindirectなpass wayしかない、directなcorticospinal projectionはないとされているからには、もうちょっと遅くて当然なのではないかなと思うのですが、先生のご意見はどうでしょう。

山田 そのへん、よく分かりません。確かに、現在、あの程度の遅さですと、smaller fiberのconduction timeということで説明できると思うのです、indirectというよりも、それから多シナプス性というよりも。ご質問に答えたかどうか知りませんが。

飯塚（埼玉医大医療センター整形） 大変貴重な報告、ありがとうございます。私も10年前、山田先生に脳波を教えていただいたのですが、今度はME Pを教えていただいて、大変光栄です。私も今日、実はポスタでanalのME Pを出しまして、先生のところのdataと同じような結果で、大体19.7msec.。頭で刺激してanalからとりますと、そのぐらいのdataだったものですから、大体、先生と同じで、

安心しました。ただし、とり方は、先程のbipolarの2 cm離れた電極、よろしいかと思うのですが、monopolarでとりますと、先程、100%の刺激をされていましたが、もっと低い刺激閾値でとることができるので、私は最近はmonopolarでやっております。

山田 Noiseのlevelは大丈夫ですか。

飯塚 大丈夫です。不感電極をSacrumの遠位部あたりにつけると、比較的、ノイズのない波形がとれます。ただし、おっしゃるように、末梢刺激の場合はそれだと非常にartifactが大きくなりますので、そういう場合はbipolarのほうがよろしいかなと思っております。

それからもう一つ、先程の梶先生の質問にちょっと関係しているかもしれないのですが、疾患でneurogenic bladderがあるのとないのと分けてやってみたのです。足のほうのmotor conduction timeが落ちているにもかかわらず、analへの伝導が正常に出るような症例もありまして、経路が違うこともあるのかなと思ったりしておりますが、先生、こういうご経験ございますでしょうか。

山田 そういう経験はないのですが、経路は違うと思うのです。例えばbladder incontinenceの場合、これは(anal conduction time)使えないと思います。Case reportの中でstool incontinenceで、これがabnormalであるという例はありますが。だから、bladder incontinenceの場合、bladderを刺激して、sphincter muscleからとらなければいけないと思うのです。Technicalに難しくなると思います。

〇〇 Pudendal nerveの構成成分といいますか、いろいろなものがあると思うのですが、少なくともskin afferentはあるわけですね。そうしますと、いくつかのpreceptor typeがあると思うのですが……普通の皮膚、掌でかなり研究されているのですが、receptor typeによってfiberのconduction velocityがあまり変わらないわけです。かなり速いのですが、なぜpudendal nerveの支配領域だけのskin afferentの伝導speedが遅いのか、そのへん何か特別な理由があるのでしょうか。

山田 全く分かりません。ただ、最初はやはりreceptorで遅れる部分があるのではないかと思ったのですが、今はsimpleにfiberのconduction velocity、diameterが違うのだらうと考えております。

司会 時間となりましたので、どうもありがとうございました、山田先生、遠くから。

それでは、最後、「磁気刺激法の安全性に関する文献review：その4」。本研究会

のもう一つのthemeであります安全性について、辻先生、過去3回、もうreviewをされたわけですが、今回もまたこの1年間の新しい論文にあたられまして、これが恐らく安全性に関しては最も大事な発表ではないかと思います。

先生、よろしくお願いします。

5

磁気刺激法の安全性に関する 文献review：その4

産業医科大学・神経内科学 辻 貞俊 先生

先程から何度も質問に出ていますし、各演者の先生の講演でも、単発磁気刺激では副作用が全くなかったということで、私はあまり話すことはないのではないかと思います。この1年間でかなり副作用に関しても報告がございますので、少し紹介したいと思います。

Slideお願いします。

(slide)

最初の論文は1993年の「E E G Journal」"です。以前に動物実験でbrain injuryを起こすという松宮先生たちの報告（1992）がありましたが、Counterが動物実験で、単発磁気刺激が安全であるかどうかを再検討したものです。

ウサギを使って磁気刺激し、大脳皮質、小脳、脳幹部で異常が出るかどうかを検討したものです。以前にこのsymposiumで松宮先生がお話しになりましたように、ratでは大脳皮質にmicrovacuolar changes等のbrain injuryを起こすというdataが出されており、本当にこういう副作用があるかどうかが問題になると思います。本論文の実験は、Cadwell MES-10を用いて2 Tesla 100 %の出力と、5 cmの円形コイルで4ヵ月から12ヵ月にわたってウサギの脳を刺激し、この期間中での刺激

回数はtotalで1000回の刺激になっています。MRI、及び病理学的検討と、心拍数、呼吸数の検討で、副作用の有無をみております。

光顕レベルでの大脳皮質の病理検査では、全く異常はございません（図1）。小脳及び脳幹部での病理学的検討でも異常がなかったということです。

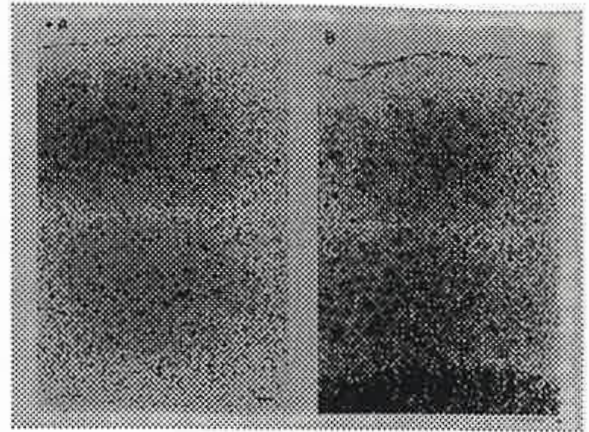


図1（Counter 1993¹¹⁾）

Counterの論文の結論としましては、MRIでラットの大脳、小脳、脳幹部に異常所見はみとめず、光顕レベルでの病理検討でも異常はなかったということです。心拍や呼吸数での自律神経機能にも異常なかったということで、単発の頭部磁気刺激では副作用はほとんどないだろうということになっております。

次に問題になりますのは、昨年この会でもお話ししましたように、高頻度連続頭部磁気刺激が大脳にどう影響するかということです。Pascual-Leoneらの正常者での痙攣誘発という報告が出たあとでも、欧米ではかなりの数の論文がこの1年間でみられておりますが、重篤な副作用の報告はみられておりません。

2～3の文献を紹介します。

単発磁気刺激で最初に痙攣誘発例を報告しているHufnagel Aら²⁾の論文では、高頻度連続磁気刺激によってshort memory（短期記憶）に影響があるかどうかを検討しています。

対象は、11人の右利きの正常な若年者（26～41歳）です。神経学的に全く異常のない正常者のverbalとvisuospatial memory spanに対して連続高頻度磁気刺激がどのような影響を与えるかを検討したものです。

Memory testとしては、computerのscreen上に写し出す二つの異なったtestを行っています。Digit-Span test (sequence of numbers) と Corsi-Block test (positions of cubes) を computer screen上にそれぞれ400msec提示し、その後高頻度連続磁気刺激を行い、刺激後すぐ何を表示したかを言わせるという方法です。高頻度連続磁気刺激は、Cadwellの刺激装置で、円形コイル、刺激強度1 Teslaで行っています。刺激頻度は50Hzで、550msecの持続ですから、大体、1回の刺激で27～28回の連続刺激になります。合計刺激回数が一番多い人で、4290回刺激したということで

Table 1. Results of computerized neuropsychological testing with the Digit-Span test and Corsi-Block test prior to, during and after rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation (rr-TMS); P3 (P4) = position of centre of coil according to 10/20 EEG system

	Digit-Span test [mean (1 SD)]	Corsi-Block test [mean (1 SD)]
Prior to rr-TMS		
Baseline 1	7.1 (1.3)	4.9 (0.9)
Baseline 2	7.3 (1.6)	6.0 (1.6)
Baseline 3	7.0 (1.4)	5.9 (1.2)
During rr-TMS		
Rr-TMS at P3	7.3 (1.6)	5.2 (1.4)
Rr-TMS at P4	7.0 (1.1)	5.8 (1.3)
After rr-TMS		
Delayed effects	7.4 (1.3)	5.8 (1.0)
Sham stimulation	7.1 (1.5)	6.3 (0.9)
<i>n</i>	11	11

Hufnagel A. et al., 1993. ²⁾

表 1

す。円形コイルの中心はP₃とP₄に置いていますので、刺激部位としては、temporal lobeがsuperiorとposterior partで刺激されるということになります。Parietal lobeではlateralとanterior partが刺激されるような場所になります。

Digit-Span testとCorsi-Block testを、

baseline、刺激中、刺激後で比較しますが、全く有意差は出ておりませんで、短期記憶に対して影響ないということになります（表1）。

結論としては、高頻度連続磁気刺激は、short-term memory functionのテスト手段としては使えないけれども、将来の研究手段としては安全であるということになります。

次の論文は³⁾、言語野のlateralizationを高頻度連続磁気刺激で決定できるかどうかということです。

難治性てんかんで最終的にてんかんの外科手術を行った21症例に対して、言語優位野を高頻度連続刺激法で非侵襲的に決定できるかどうかということで、和田法と同時に検討しています。もちろん失語症のない症例です。

磁気刺激はMagPro (Dantec Medical) を用いて、円形コイルでbiphasic pulse、最大出力が142 A / μ sの刺激です。Speech arrestが起こるまで徐々に刺激強度を上げていくという方法です。刺激頻度30Hzで1秒間行います。円形コイルはT₃/T₆、T₃/T₄、F₇/F₈、F₃/F₄が刺激できる場所におき、temporal lobeとfrontal lobeの、いわゆるWernickeとBroca野を刺激するようにしております。Speech function testとしては、単語を述べさせるとか、数字の順唱と逆唱をさせるというテストです。それと、amobarbital test (和田テスト)を行い、言語の優位半球を決定しております。

Table. Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) and intracarotid amobarbital test (IAT) language determination

No.	Handedness	Injected internal carotid artery	Substance	Language-dominant hemisphere		Agreement
				RTMS	IAT	
1	Right	Right	A	Left	Left	Yes
2	Right	Left	M	Left	Left	Yes
3	Right	Right	M	Left	Left	Yes
4	Right	Right	None	Left	Left	Yes*
5	Right	Left	A	Left	Left	Yes
6	Ambidextrous	Left	A	Left	Left	Yes
7	Right	Right	M	Left	Left	Yes
8	Right	Left	A	Right-bilateral	Right	Partly
9	Ambidextrous	Left	M	Right	Right	Yes
10	Right	Left	A	Left	Left	Yes
11	Right	Left	A	Left	Left	Yes
12	Right	Left	A	Left	Left	Yes
13	Right	Right	A	Left	Left	Yes
14	Right	Bilateral	A	Bilateral	Bilateral	Yes
15	Ambidextrous	Left	A	Right-bilateral	Left	No
16	Right	Left	M	Right	Right	Yes
17	Right	Left	A	Left	Left	Yes
18	Right	Right	A	Left	Left	Yes
19	Right	Right	A	Left	Left	Yes
20	Right	Right	A	Left-bilateral	Left-bilateral	Yes†
21	Right	Left	A	Left	Left	Yes

A Amobarbital.
 M Midazolam.
 * The patient developed a generalized seizure after a 3-ml saline injection and developed a transient left-sided hemiparalysis with no speech difficulties. Based on this, it was assumed that the right hemisphere was not dominant for language.
 † IAT result: a partial speech inhibition with right-aided injection. RTMS result: a complete speech inhibition stimulating the left hemisphere, but a partial speech inhibition with stimulation of the right hemisphere.

Jennum P. et al., 1994. 3)

表2

表2が磁気刺激と和田テストの結果です。一致しなかったのはNo.15の症例で、磁気刺激で右優位半球ということになったのですが、和田テストでは左に言語野があったという結果です。それと、一部ちょっと違うのがありますが (No.8の症例)、あとの19例は全く和田テストと同じような結果が得られています。

結論として、高頻度連続磁気刺激では、けいれん発作は全く誘発されなかったことより、この著者らの安全基準でやれば安全ということになります。それと、speech localizationは和田テストと同じような一致率であったということで、高頻度連続頭部磁気刺激はspeech localizationを決定する手段としては有用になってくるのではないかと結論いたしております。特に、非侵襲的で、何回も検査でき、riskが非常に少なく、入院も必要ないので、むしろ有用だと述べております。

他の論文としては、視覚野刺激による視覚機能評価^{4,5)}、感覚野刺激による感覚野のトポラフィーの検討⁶⁾、verbal comprehensionの障害が起こるか⁷⁾等の、高頻度連続刺激の論文が出ておりますが、いずれの論文でも痙攣誘発等の副作用は出て

おりません。しかしながら、1994年の「Neurology」⁸⁾で、欧米では高頻度連続刺激は副作用がなく、安全ということで利用されているが、てんかん症例14例中7例のみで高頻度連続刺激により speech arrestを生じ、2例で単純部分発作を誘発したということで、全く安全とは言いきれないという論文も出ているようです。しかしながら、Pascual-Leoneら (1993) の正常者におけるてんかん誘発というのは私たちにとっては非常に衝撃的でしたが、この1年間の論文ではそういう副作用はないような報告になっております。

去年のこのsymposiumで、木村先生がてんかんの症例に対してどうかという質問がございましたので、この1年間でてんかんの症例に対して磁気刺激をやった論文が二つほど目に止まりましたので、紹介いたします。

1つは、てんかんの症例に対して頭部磁気刺激を行って、てんかん症例で motor cortical hyperexcitabilityの指標にならないかという論文です⁹⁾。

motor cortical excitabilityのindexとして頭部磁気刺激による運動閾値が使えないかということで、89例の正常例と、56例の idiopathic generalized epilepsyの症例に対して行っています。特にすごいのは、20例の未治療の症例に対して行っておりまして、clinically active epilepsyの症例で、かなりの頻度でてんかん発作も起こしております。さらに脳波上でも generalized spike and wake complexを呈している症例です。残りの36例は、anticonvulsant (valproate等) で治療されている症例です。

てんかん発作のtypeとしては、generalized tonic-clonic seizure、myoclonic seizure、

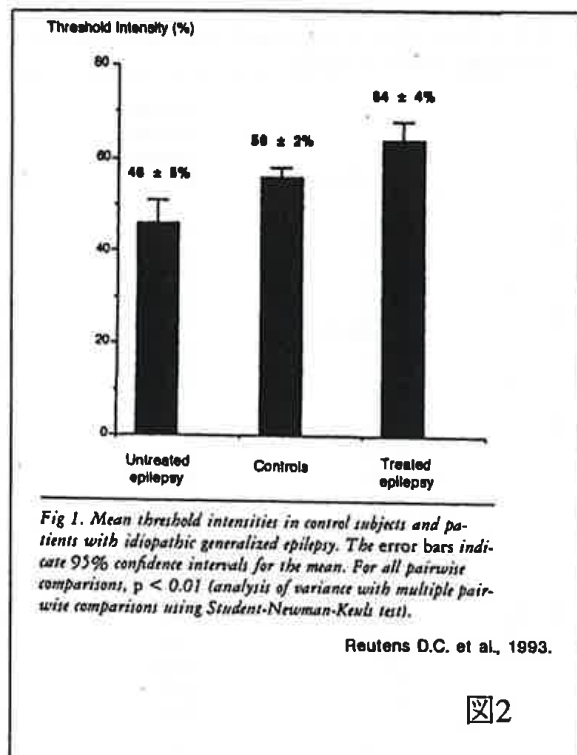


図2

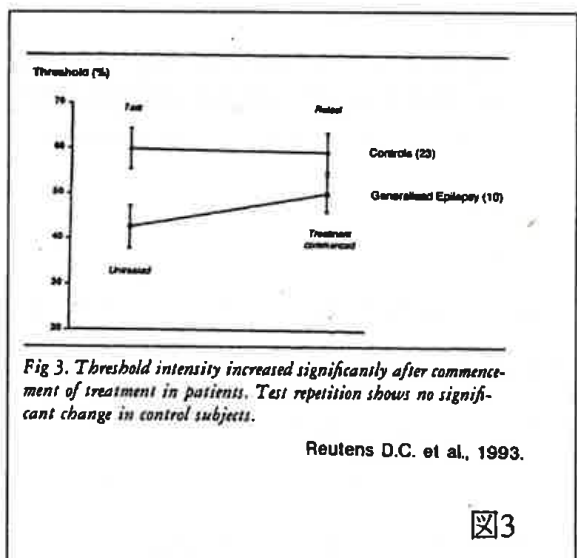


図3

absence seizure等があったそうです。

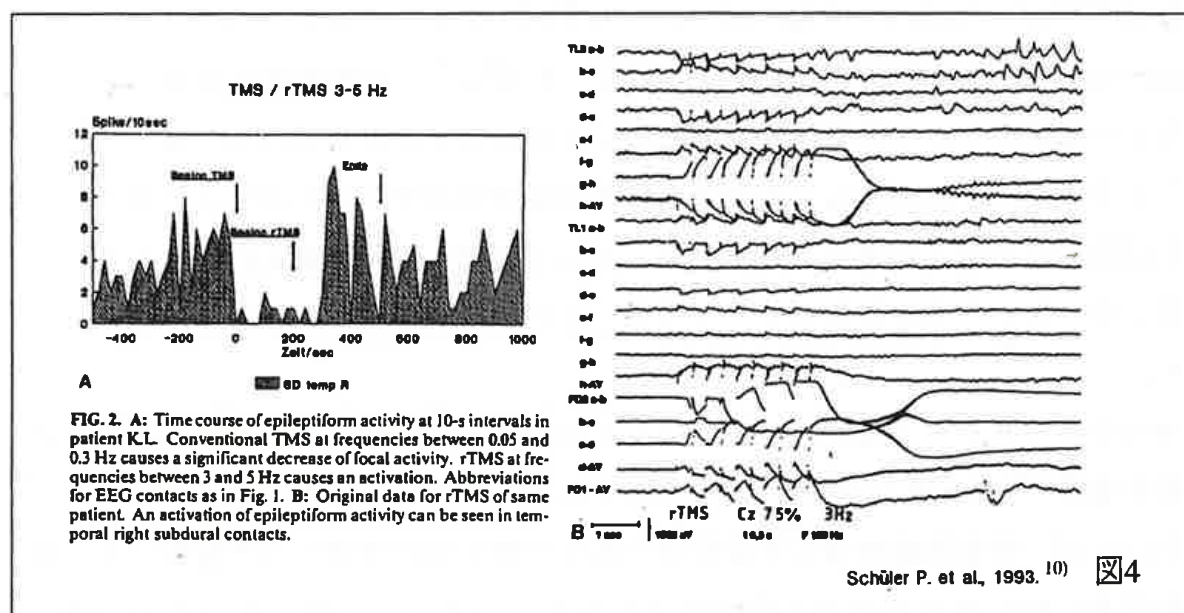
磁気刺激はMagstim 200を使っています、9 cmの円形コイルで、100%出力の刺激強度の場合は2 Teslaの強度になります。ME Pは、abductor digiti minimiで記録し、運動閾値としては、5回の刺激で100 μ V以上のME Pが3回以上記録されるという基準を用いています。

結論を申しますと、まずthreshold intensityは、てんかん未治療の症例では46%と、controlに比べて非常に低くなっています(図2)。一方、治療中の患者さんは64%と、有意にcontrolより高くなっています。更に、この検査期間中にvalproate治療を開始した症例では、治療開始前に比べてthreshold intensityが8%ほど高くなるということです。

実際のdataを示しますと、未治療中の症例ではthreshold intensityは46%ぐらい、controlが56%、治療している症例では64%になるということです(図2)。

ここで40%台の運動閾値を呈した未治療中の症例のthreshold intensityは、valproateで治療しますと、8%ほど有意に上昇しております(図3)。一方、controlは全く変化しないということで、むしろ運動閾値をてんかん症例で指標に使うことによって治療効果等の検討ができるということです。こういう症例において、単発磁気刺激によるてんかん誘発等は起こっていないようです。

最後の論文は、「Journal of Clinical Neurophysiology」¹⁰⁾に報告されたもので、磁気刺激とhyperventilationのどちらがてんかんの症例に対しててんかん発作を誘発しやすいかを検討したものです。



対象はDrug resistant partial epilepsyの10症例です。難治性てんかんで、simple partial seizureとcomplex partial seizureのいずれかを呈し、ときどき全身痙攣を起こしている症例のようです。

脳波上のてんかん発作波を、磁気刺激前500秒、刺激中、刺激後500秒間で解析して、spike数を分析しようというものです。Hyperventilation (過呼吸賦活) も行いまして、これは3分から8分間行わせています。磁気刺激は9 cmの円形コイルで、1.5 Teslaで、大部分の症例は低頻度 (0.05~0.3 Hz) の刺激頻度で行っていますが、2 症例だけ3~10 Hzの高頻度刺激を行っています。

Totalの刺激数は40~150ということです。

実際のdataで (図4)、この症例は、10秒間のspike数が縦軸になりますが、図4 Aに示すように0.05 Hzぐらいからの低頻度刺激をやりますと、てんかんの発作は著明に抑制されています。ついで、3~5 Hzの高頻度連続刺激をやりますと、この症例ではむしろてんかん発作波は増加しています。しかも、右側頭葉のsubdural electrodeからてんかん発作波の出現がみられています (図4 B)。低頻度刺激でてんかん発作波が抑制され、高頻度刺激で増えているという症例です。

10症例について検討しますと、hyperventilationは普通の脳波検査でroutineの賦活法としてよく用いますが、baselineで得られたspike数と比較してhyperventilationによりspike数が6例で増えています。一方、磁気刺激では、3症例でspike数が増えています。2例では、むしろ磁気刺激によってむしろてんかん発作波の頻度が減ったということになっています。

結論的には、hyperventilationのほうが磁気刺激よりもspikeを誘発しやすく、hyperventilationでは2例で、実際の痙攣発作を誘発し、磁気刺激では誘発しなかったとの結果です。2例では磁気刺激により有意にてんかん発作波が減少したとのことで、一応、てんかんの症例でも磁気刺激が可能であるとのことですが、日本では禁忌となっています。欧米ではこういう症例に磁気刺激を行っても発作を誘発しないということになっていますが、安全であるかどうか、私には分かりません。

1994年の「EEG Journal」¹⁰⁾に、IFCN committeeから電気刺激と磁気刺激の標準検査 (standard method) が詳しく出ておりますので、これに沿って行っていただければ、単発刺激に関しては安全であると考えられます。この論文にも、高頻度刺激に関してはまだ全く安全性は分からないということになっていますの

で、今後、この会では、高頻度連続刺激が果たして臨床的に安全に使えるかどうかというのが問題になってくるのではないかと思います。

以上です。

REFERENCES

- 1) Counter SA: Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroenceph clin Neurophysiol.*, 89: 341-348, 1993.
- 2) Hufnagel A et al: Short-term memory: No evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. *J Neurology*, 240: 373-376, 1993.
- 3) Jennum P et al: Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44: 269-273, 1994.
- 4) Pascual-Leone A et al: Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology*, 44: 494-498, 1994.
- 5) Amassian VE et al: Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Research*, 605: 317-321, 1993.
- 6) Sugishita M et al: Paraesthesia elicited by repetitive magnetic stimulation of the postcentral gyrus. *Neuroreport*, 4: 569-570, 1993.
- 7) Claus D et al: Influence of repetitive magnetic stimuli on verbal comprehension. *J Neurology*, 240: 149-150, 1993.
- 8) Michelucci R et al: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: Usefulness and safety in epilepsy.

Neurology, 44: 1697-1700, 1994.

- 9) Reutens D et al: Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: Reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. Ann Neurol., 34: 351-355, 1993.
- 10) Schüler P et al: Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: Two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. J Clin. Neurophysiol., 10: 111-115, 1993.
- 11) Rossini PM et al: Report of an IFCN committee. Electroenceph clin Neurophysiol., 91: 79-92, 1994.

司会 どうもありがとうございました。大変ご労苦の多い仕事ですが、何かご質問ございますでしょうか。

熊谷（神奈川県総合リハセンター） 先生の今日のお話にはaging（子供から老人まで）の問題が入っていないのですが、……adultだけでやられているような印象を持ったのです。その点、いかがでしょうか。

もう一つは、先程、山田先生からもありましたが、FDAでなぜ臨床検査をやらせないのか。

辻 確かに大部分は大人の症例で、子供のは少ないと思います。特に高頻度連続刺激は安全性の問題があるのでやっていないというのが実情だと思います。それと、アメリカでFDAが許可しない理由は、山田先生からおうかがいしたほうがいいと思います。

山田 実は私くしにも理由はよくわかりません。うわさによりますと、永久に許可することはないだろうと（笑）。……………

ただ、したければ、それぞれの大学のinstitutionのapproveをとれば、FDAはapproveすると。非常にlimitした形しかできないわけで、そのへん、理由は分かり

ません。

石島（都立豊島病院） 私、ちょっと聞き漏らしたと思うので教えていただきたいのですが、リュウテンスというのですか、Annals of neurologyにあった。刺激で閾値が下がったというようなgraphが出ていましたね。

辻 てんかん未治療の症例ですね。

石島 はい。あの閾値というのは何の閾値ですか。

辻 Motor thresholdといいまして、5回刺激したときに、振幅が $100\mu V$ 以上あるMEPが3回以上出る刺激強度を言っております。100%を最大出力として、普通は50~60%の出力が閾値として多いみたいです。

石島 発作の閾値ではないのですね。

辻 発作の閾値ではなくて、MEPの出現の閾値です。だから、閾値が低いということは、cortical excitabilityが上がっているということになります。

石島 分かりました。

それから、その次のシューラーの論文ですが、いろいろなてんかんがありましたね。それに刺激しているのですが、刺激部位はどこですか。つまりそのfocusを刺激しているのかどうかということですが。

辻 いや、円形コイルでやっているので、focusと関係なくやっていると思います。

石島 それでは、どこを刺激しているのですか。

辻 ちょっと失念しました。申し訳ありません。

石島 円形coilが大きいとはいっても、頭全部が刺激できるわけではないから、何かどこか……。

辻 恐らく円形コイルの中心はCZあたりにあると思います。

(Cz, focus region, contralaterally to the focusが円形コイルの中心になるように配置。)

石島 真ん中をやっているということですか。

辻 はい。今日の論文には8の字coilでのfocal刺激のdataは全くございません。

司会 Partial seizureとhyperventilationとの関係、いろいろ論ずるのは少しおかしいと思うのです。Generalize epilepsyに比較的、特徴的なので。

辻 ほとんどの症例でsimple partial seizure, complex partial seizureおよびgrand mal seizureの三つのてんかん症状を出しているみたいですが(6/10例)、complex partial seizureとsimple partial seizureだけの症例(2例)とか、いろいろな組み合わせが

あります。10症例それぞれ、一種類のみのてんかんではなく、半数ぐらい (6/10例) は三つのてんかん発作型とも呈しているようです。

司会 それでは、どうも先生、ありがとうございました。

最後に事務局から連絡がございます。眞野先生、よろしくお願いします。

眞野 大変お疲れのところ、数分、時間をいただきまして、この研究会を今後どうしたらいいかと。昨年度、この会が終わってからアンケートをとらせてもらったのですが、そのアンケートの結果を少しご紹介して、また考えていきたいと思っています。

Slideをお願いします。

(slide)

アンケートは92名から回答をいただきました。

アンケートの内容は、この研究会をどういうときにしたらいいとか、開催方法、あるいは記録をどういうふうに残したらいいかということです。

開催時期においては、「日本脳波筋電図学会」と一緒のほうがいいというのが圧倒的なご意見だったので、「日本脳波筋電図学会」を踏まえて、今回及び来年の木村先生のもとでの国際学会では一緒にすることになったのですが、その次から果たしてこのままでいいのか……磁気という研究がこの学会の中でもかなりの発表がある点で。それについては、今後更に検討をしていきたいと思っております。

開催方法については、symposium形式、あるいは特別講演がいい、一般演題を募集したほうがいいというご意見もありましたが、やはり本学会とのcompetitionとかもあるものですから、とりあえずsymposium形式で。来年は、国際学会の中で特別講演を予定し、外国から高名な先生をご招待することにしております。

もし異なった時期にするのだったならばということで、5月、6月、7月とかいう月が比較的多い回答と思われました。

記録集の形態については、今回かなり変えたのですが、このままがよいというご意見がほとんどでございます。

その理由としては、double publicationとか、あるいは演者に原稿を書く負担をあまりかけないほうがいいのではないかとということで、このような格好にさせてもらっています。

Slideの図を刷り込んでほしいというご意見もありましたから、今回から図表を

演者の先生に提出していただきました。それと同時に文献もいくつか入れていただきまして、皆さんに参考になるのではないかなと思っております。

抄録は、「脳波と筋電図」に載せてもらうことになりました。それは昨年度から「脳波と筋電図」の雑誌に載っております。

それから、この会を欠席すると講演会集が手に入らないという意見もありましたものですから、今回、申込書を皆さんにすべてお渡ししたかと思えます。入口のところに置いてあるのですが、もし今まで入会されていなくて、今後入会をご希望の先生方は、必要事項を記入の上、投函されるか、この受付にお渡しくだされば幸いと思っております。

それと同時に、来年のneurophysiologyの国際学会のsecond announcementは入口にございますから、必要な方はお取りください。

私の発表は以上です。この会にはエーザイさんに多大な後援をしていただきまして、大変感謝をしております。

以上でございます。

司会 どうもありがとうございました。

長時間にわたりましてご協力ありがとうございました。いわゆるdoubleステイミュラー(stimulus?)に耐えられた先生方なので、来年もこの勢いで……木村先生の主催される第6回の本研究会は、10月18日の夕方にございます。奮ってご出席ください。どうもありがとうございました。

Speakerの先生方、400字詰のまとめを我々のほうに送っていただきますと、「脳波と筋電図」に載ることになっておりますので、ぜひご協力お願いいたします。
(おわり)

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5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

磁気刺激に関する最近の知見

1995年10月20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