

第 7 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

二連発および高頻度連発 磁気刺激法について

1996年10月30日

新潟県民会館にて

CONTENTS

Page

1 サルを実験 model とした高頻度磁気刺激法の高次脳機能に及ぼす影響

和歌山県立医科大学・整形外科 石口 明、玉置 哲也 2
京都大学霊長類研究所・行動神経研究部門 三上 章允

2 高頻度経頭蓋磁気刺激法による遺伝子発現

大分医科大学・脳神経外科 藤木 稔、堀 重昭 17
Dept. of Neuroscience and Neurosurgery, University of Virginia
Oswald Steward

3 二連発磁気刺激の臨床応用

東京大学医学部・神経内科 宇川 義一、花島 律子 30
寺尾 安生、古林 俊晃
坂井 克之、町井 克行

4 磁気刺激による筋の収縮 pattern の検討

北海道大学医学部・リハビリテーション医学 中馬 孝容、中根 理江、野呂 浩史
渡部 一郎、眞野 行生 41

5 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (5) - 高頻度磁気刺激 (rMS) -

産業医科大学・神経内科 辻 貞俊 51

奥付 69

木村 第7回「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を始めたいと思います。今回はpaired stimulationとrepetitive stimulationに絞って討議するということで、先程の磁気刺激のシンポジウムとは異なった内容になっております。先生方にも面白い内容かと思えます。

司会は和歌山県立医大の玉置先生と北大の眞野先生にさせていただくということで、ざっくばらんに活発にご討議いただければと思います。どうぞよろしくお願い致します。

司会（玉置） 早くも第7回になりましたが、「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を始めさせていただきます。

では、第一題目といたしまして、和歌山県立医大・整形外科の石口先生、お願いします。演題は「サルを実験modelとした高頻度磁気刺激法の高次脳機能に及ぼす影響」でございます。

1

サルを実験 model とした 高頻度磁気刺激法の 高次脳機能に及ぼす影響

和歌山県立医科大学・整形外科
京都大学霊長類研究所・行動神経研究部門

石口 明、玉置 哲也
三上 章允

今回の演題名は、「サルを実験 model とした高頻度磁気刺激法の高次脳機能に及ぼす影響」です。

Slide お願いします。

(slide)

近年、連続で刺激可能な高頻度磁気刺激法が開発されました。高頻度経頭蓋的磁気刺激以下、r-TMS と略させていただきますが、r-TMSは大脳皮質の効果的な刺激が可能ですので、サルにおいて、手がかり信号の認識、決定、準備、運動の実行という、高次脳機能に及ぼす効果を検討いたしました。

一般に前頭連合野障害で遅延反応の遂行の障害が認められることが分かっておりますが、今回、八カ所の記憶を含んだ遅延reaching反応課題(delayed reaching task)——以下 DRT と略させていただきます——をサルに行わせ、前頭葉のうち前頭前野、補足運動野、前運動野、一次運動野、更に一部の体性感覚野にr-TMSを与え、高次脳機能に影響を及ぼした部位の検討を行っております。

また、磁気刺激は簡単に刺激の timing が変えられるため、遅延reaching反応のさまざまな時期に与えた刺激の効果の有無を検討いたしました。

更に、実験終了後、r-TMSによる大脳皮質障害の有無を見るため、MRI及び光顕的な検索も行っております。

まず実験1ですが、go信号後のr-TMSを与え、その効果をみました。方法ですが、被検体は2頭のアカゲザル——サルA、Bです。両方とも5歳のメスで、体重は

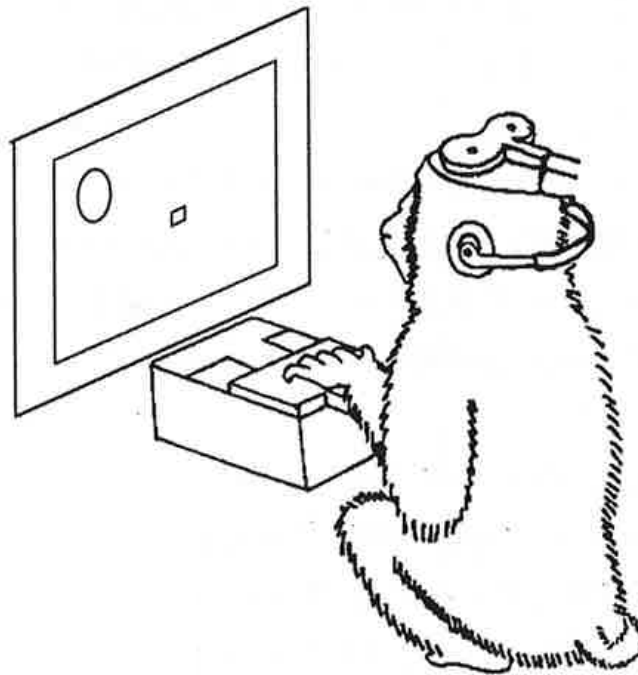


図 1

それぞれ4.5kg、5.5kgでした。サルAは左手を、サルBは右手を使って試行が行えるよう訓練しております。

サルはmonkey-chairに、まず首と腰が固定されております。更に、実験期間にはいる前に頭部に手術を行い、acryl.製のboltとかdental acryl.を用いて定位的に頭を固定できるような装置を付け頭部も固定しています。また、頭部には実験期間にはいる前に、stereoの台に乗せて、dotを5mm間隔に打ち、8の字コイルの交点のあるドットの上に置いたときちょうどその部位が刺激できるようにしています。磁気刺激自身の音がありますので、ear plugを装着させ、white noiseを実験中ずっと聴かせています。サルの手元にはleverがあり、これを押すことによってtaskが始まります。サルの眼前23cmのところに、touch panel付きdisplayを置いています（図1）。

これはtaskの説明ですが、まずサルがleverを押します。すると、1秒間の準備期間というのが始まります。このときは真ん中に黄色の四角が付いています。更にサルが押し続けると、50msという非常に短い時間なのですが、後で必要になってくるreachingすべき部位が、八カ所のうちからrandomに一カ所、この場合は左の一番下なのですが、それが50msの間点燈します。更に押し続けると、4秒間の遅延時間があり、引き続いて画面が切り替わり、go信号——真ん中の黄色が赤の四角に変わり、八カ所すべての部位に、少し小ぶりの円が付きます。

これをサルが見ますと、サルは、holdしていたleverを放して、憶えていた部位

にreachingを行いtouchをしなければなりません。それがsmoothにいきtask遂行が行われると、サルは報酬がもらえます。ところが、まちがった部位とかを押しますと、errorとなります（図2）。

今回計測いたしましたのは、画面が切り替わってgo信号が出てからサルがleverを放すまでの時間をRT（反応時間）、leverを放してからdisplay touchするまでをMT（reaching時間）と略させていただきますが、この二つの解析と、errorの解析をしております。反応時間、reaching時間はそれぞれ500ms以内に行わなければ、これもまたerrorとみなされます。

いま説明したとおり、反応時間というのはgo信号が出てからleverを放すまでの時間です。Reaching時間というのは、leverを放してからscreen touchするまでの時間です。ERはerror数という意味なんですが、正答以外のtargetをtouchするか制限時間に行動が行われないとき、errorとして、それをsessionごとに数えております。

磁気刺激は、小さい8の字形coil（長径12cm）を用いております。刺激部位は外耳道と頭頂部を結んだ線より、あらかじめMRIで同定した弓状溝の5mm前までの領域です。Coilは、coilの交点をサルの頭——5mmごとにmarkしたdotの上に、頭蓋に平行になるように三次元的に固定し、設置しております。

刺激のtimingは、go信号直後——これを0msの刺激とさせていただきます。更に、go信号後100ms、200ms——これらをそれぞれ100ms、200msの刺激とさせていただきます。そして、reaching運動開始直後。この4つのtimingで行っております。

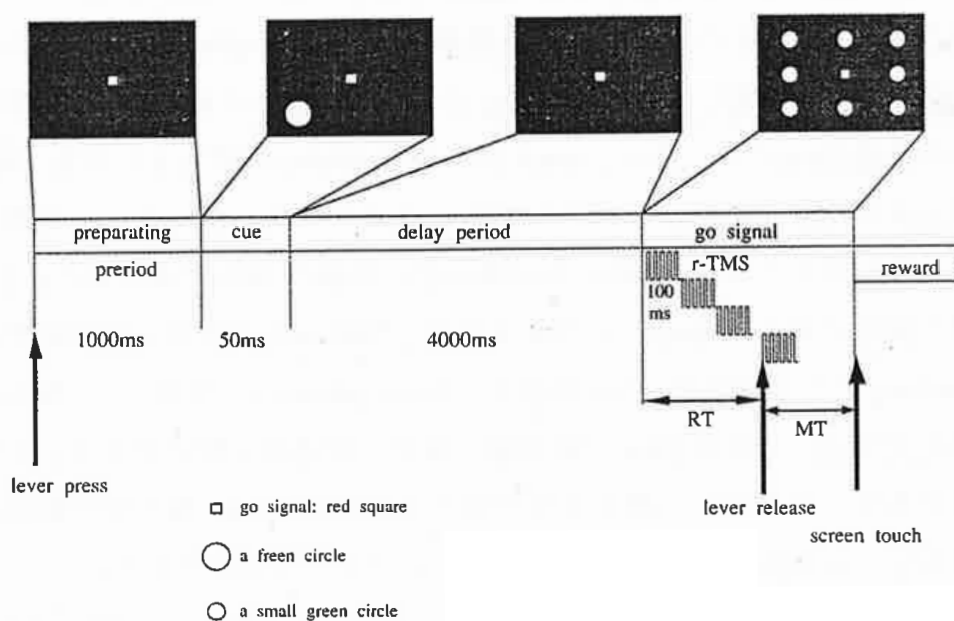


図2

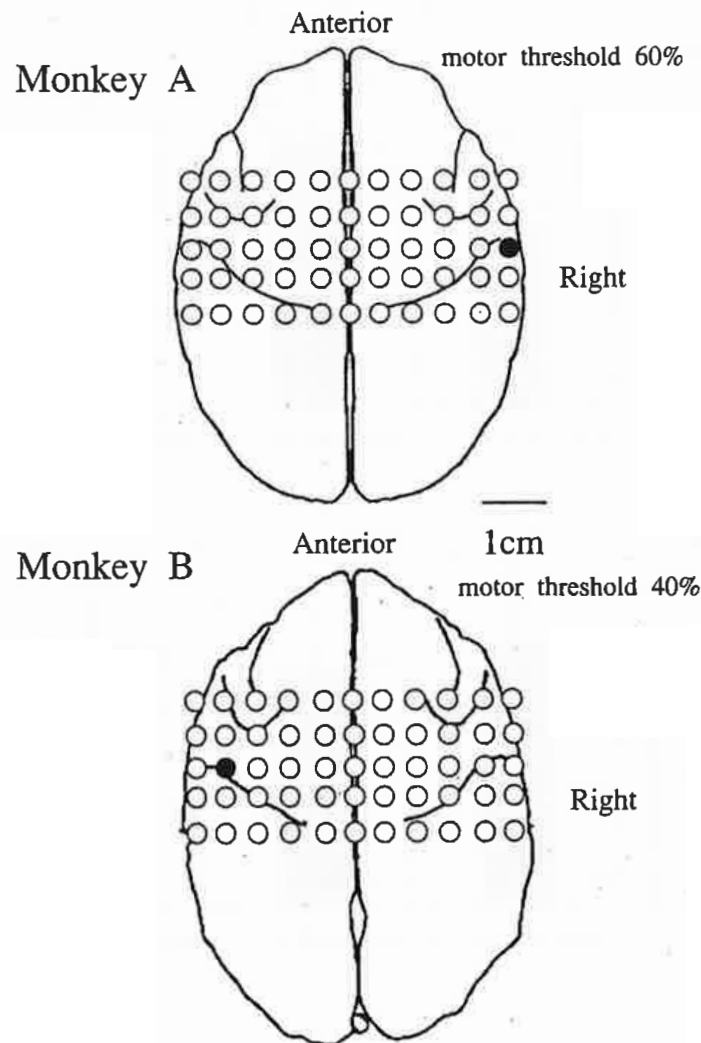


図 3

実験を始める前に、おのこのサルで一次運動野を、単一磁気刺激で刺激しております。単一磁気刺激により、中心溝周辺で誘発筋電図が得られました。更に、筋活動の誘発できる最低強度、つまり運動閾値を求め、以後の実験で、サルの個体差による刺激強度の影響の差がないようデザインしています。

サルA、サルBで、それぞれ使用している手が違いますので、これは脳を上から見た図ですがサルAはこっち側が右半球になっていて……これはcentral sulcus、これがarcuate sulcus、principal sulcusなんですが、サルAは左手を使いますので、右の運動野周辺にmotor thresholdが規定されるareaを認めました。その強度は最大強度の60%の強度でした。サルBも同じように……手が違うので反対側の左半球になるんですが、こっちのほうは40%でした（図3）。

実験を行う前に、parameterの設定を行っています。

刺激のparameter設定は、刺激強度を変えたもの、刺激周波数を変えたもの、刺激

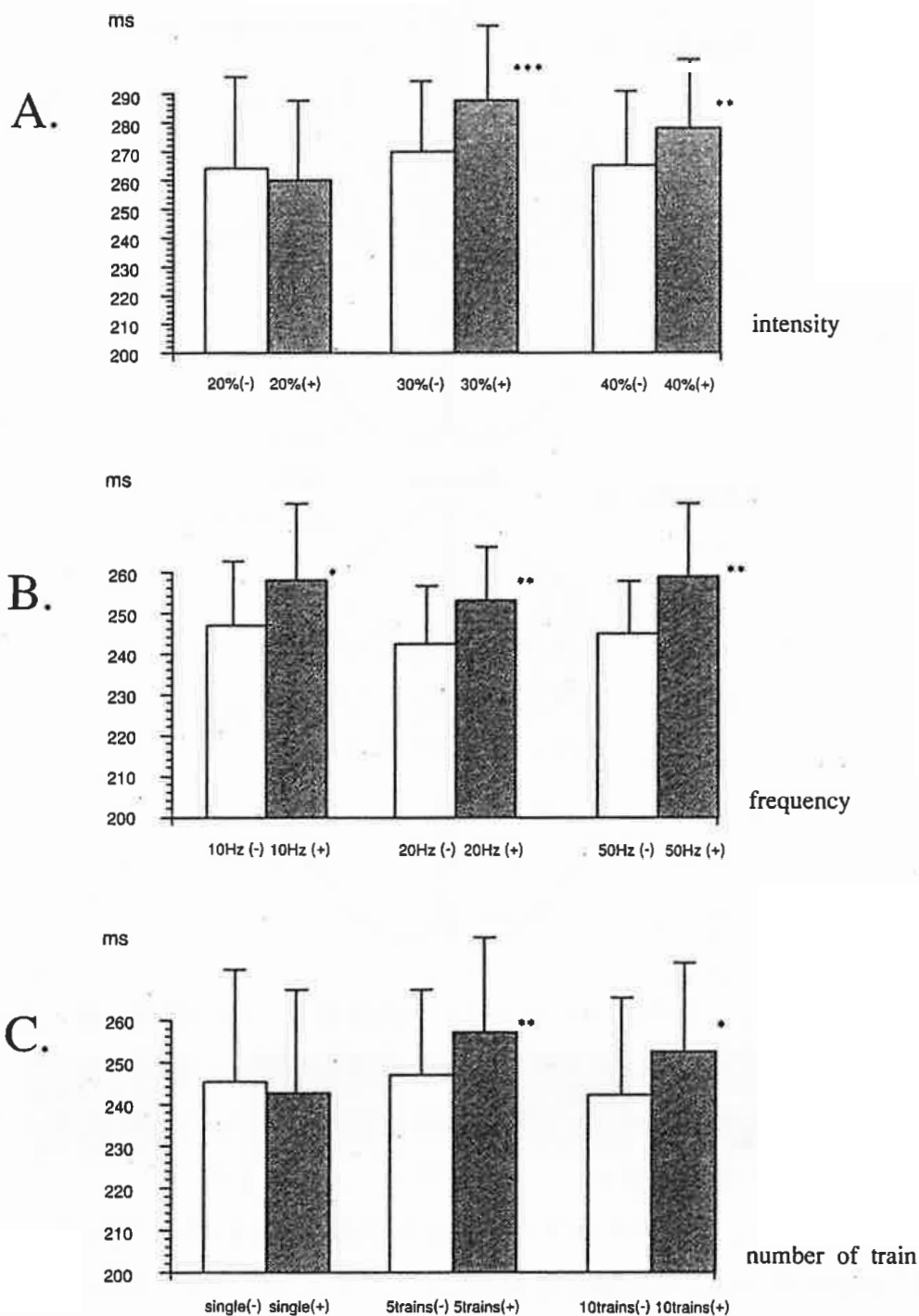


図 4

波数を変えたもの、を行っております。

サルBの(0, 15)という、この部位で刺激を行っているんですけど、結果から言いますと、premotor areaとかSMAの周辺で、RT及びMTの延長が認められました。今回、parameterの設定として、サルBの一つの部位で、刺激を置いておき、いろいろparameterを変えて刺激を行っています。

まず強度を変えています。周波数を50Hz、連発数を5発としたときに、強度のMTの及ぼす影響として……縦軸がMTのmsです。これはそれぞれ、20%の強度の刺激、そしてcontrol、30%の刺激、control、40%の刺激、controlなのですが、これによりますと、サルBなので、40%というのがちょうどこのサルのmotor thresholdにあたるんですが、それより小さい、40%の25%落ち、つまり30%の強度でも、MTの延長が認められました（図4 A）。

次に、周波数を変えてみました。10Hz、20Hz、50Hz。すべての周波数でMTの延長が認められました（図4 B）。

Train数も変えてみたんですが、単発のときは有意差はありませんでした。しかし、5発、10発において有意差が出て、延長が認められました（図4 C）。

刺激強度ですが、三つの中では運動閾値の75%の強度が、MTの延長の効果が得られる最も低い強度でした。刺激周波数は、三つの周波数でMTの延長の効果が得られましたが、刺激の持続時間をできるだけ短くするため、今回、50Hzを選択いたしております。刺激波数も同じ理由から、5発を選択しています。

実験scheduleは、1 sessionが112trial。8方向の、おのこの14trialで、半分の56trialは磁気刺激ありで、残りの半分の56trialが磁気刺激なしを、randomに組み合わせております。対照実験として、磁気刺激の音だけを聴かせるsessionを、各timingごとに行っております。

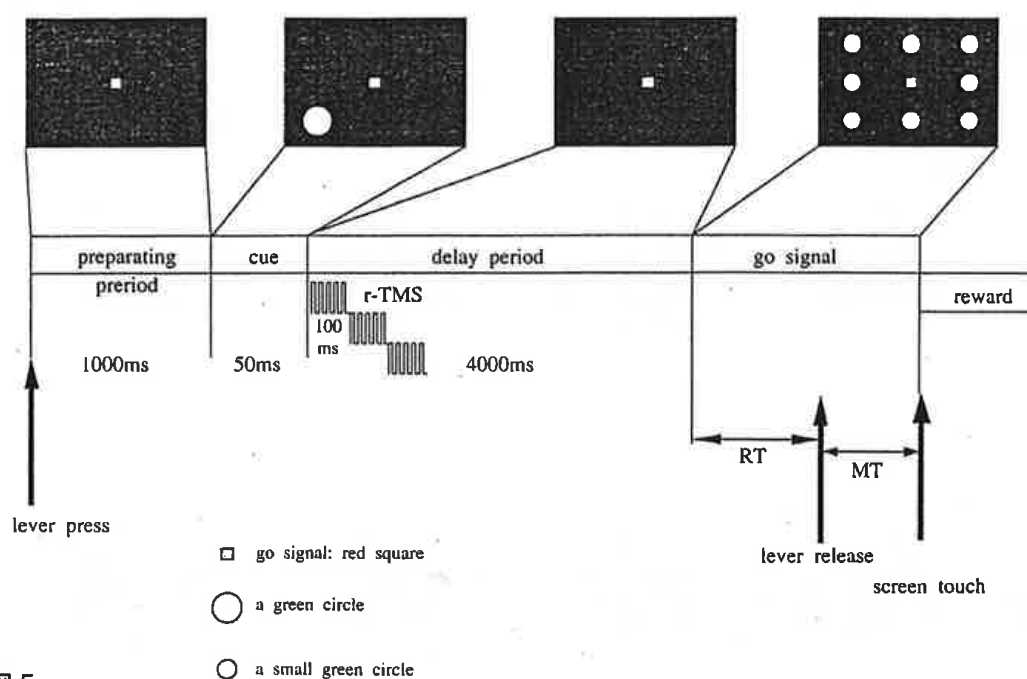


図 5

解析法ですが、磁気刺激ありとなしによるRTとMTの比較をT検定を用いて行っております。有意差levelは5%水準としました。また、二つの条件——即ち磁気刺激ありとなしによるerrorの比較は、 X^2 検定を用い、有意差levelは5%水準としました。

結果です。上段に書いているのがその刺激のtimingなのですが、RTで書いたほうは、反応時間の延長の見られた部位が黄色で示されております。下のほうはreaching時間の延長が見られた部位を黄色で示しているんですが、サルAにおきまして、RTはそれぞれ0ms、100msの刺激で一カ所ずつ延長が認められました。MTにおきましては、contralateral側のpremotor、そしてSMAを含むようなareaで、複数、延長が認められました。100msのときも認められました。しかし、200ms、そしてreaching時の刺激においては、有意差は得られませんでした（図5）。

サルBにおきまして、今度は手が違いますので、左半球になりますが、同じように、RTでは一カ所、MTでは0ms、100ms、そして200msのときに、contralateral側に延長する部位が見られ、明らかにmotor areaより前——SMAとかpremotor areaを含むようなareaで延長が認められました（図6）。

Error数は、いずれの刺激部位、刺激timingにおいても、磁気刺激あり・なしで有意の差は認められませんでした。

音刺激のみでは、いずれの刺激timingでも有意差は認めませんでした。またr-

Mokey A

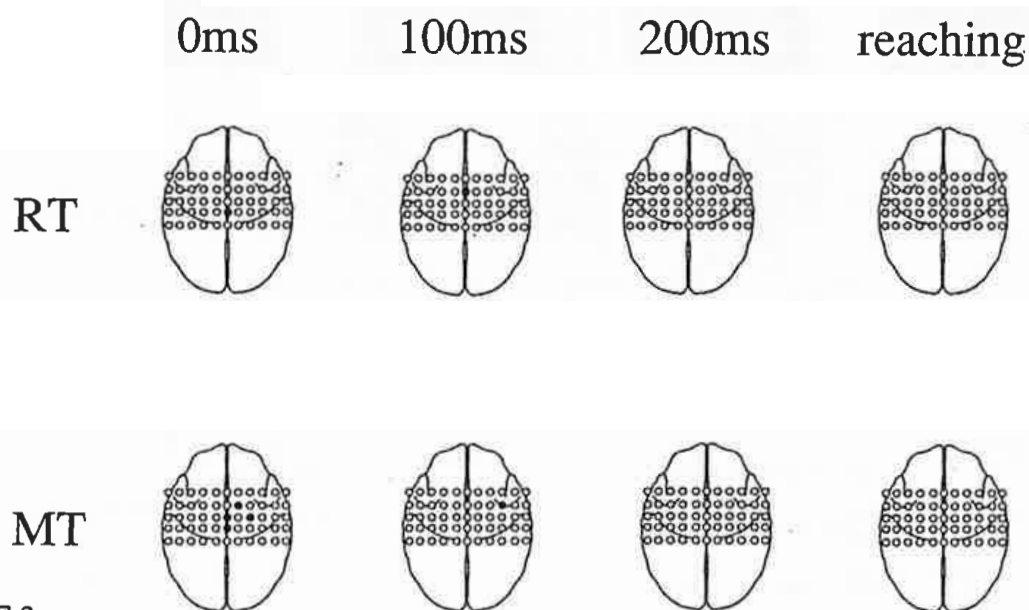


図6

TMS使用時でも、video cameraでmonitorしている間、眼球運動は誘発されず、行動に影響を及ぼしたとは考えられませんでした。

実験1のまとめですが、contralateral側の前運動野背側部、補足運動野で、RT及びMTの延長、主にMTの延長を認めました。r-TMSは、go信号後100ms以内に与えると最も効果があり、200ms以後になると効果はほとんどなくなりました。また、error数に有意差は認めませんでした。

次に実験2を行いました。実験2は、先程の磁気刺激をずっと前のphase——手がかり信号のすぐ後に持ってきて、その効果を見ました。方法は実験1と同じく、2頭のサルを用い、同様の課題を行わせています。課題の時間設定などの条件も同じです。また、RT、MT、ERの解析も、実験1と同様の方法で行っております。

磁気刺激の条件設定ですが、timingは、手がかり刺激の呈示直後(0 ms)、100ms後、200ms後とし、刺激の物理的条件は、強度を運動閾値の100%とした以外は、実験1と同様に、5発、50Hzとしております。刺激部位は少し前のほうで、両側の前頭前野を中心にしております(図7)。

刺激は、先程、この後にあったんですが、これをずっと前のほうに持ってきまして、手がかり信号の直後、100ms後、200ms後の、三つのtimingで検査しました。

結果です。サルAのdataですが、MTにおいては全く有意差は認められませんでした。RTでは、0 msのときの刺激、100msのときの刺激、それぞれ各一カ所で延

Mokey B

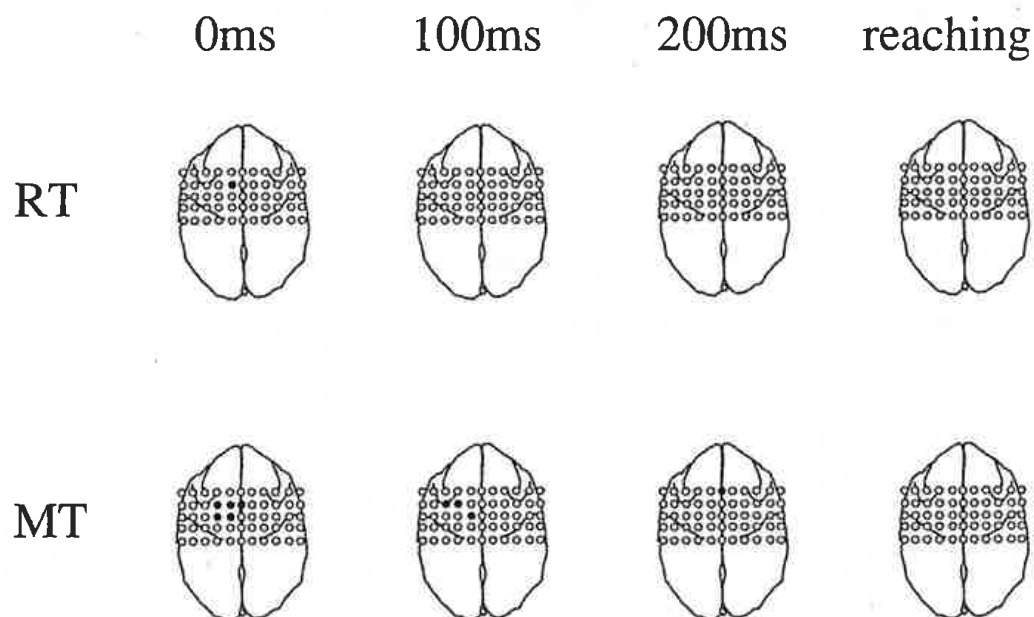


図7

Monkey A

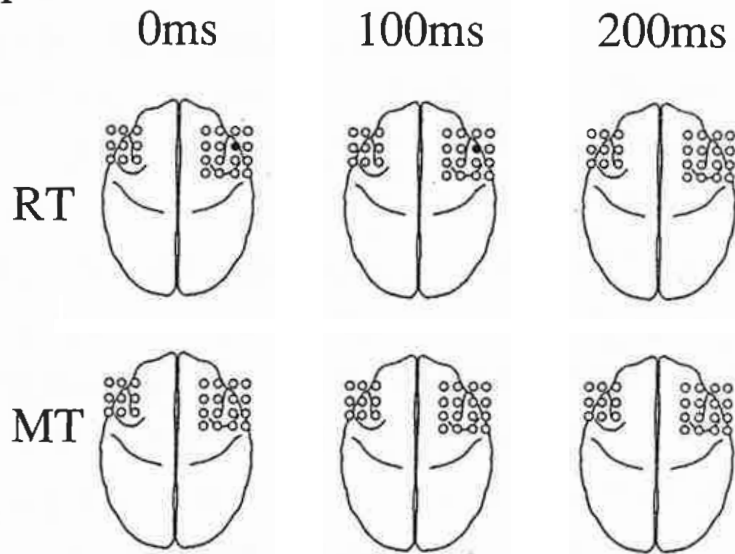


図 8

Monkey B

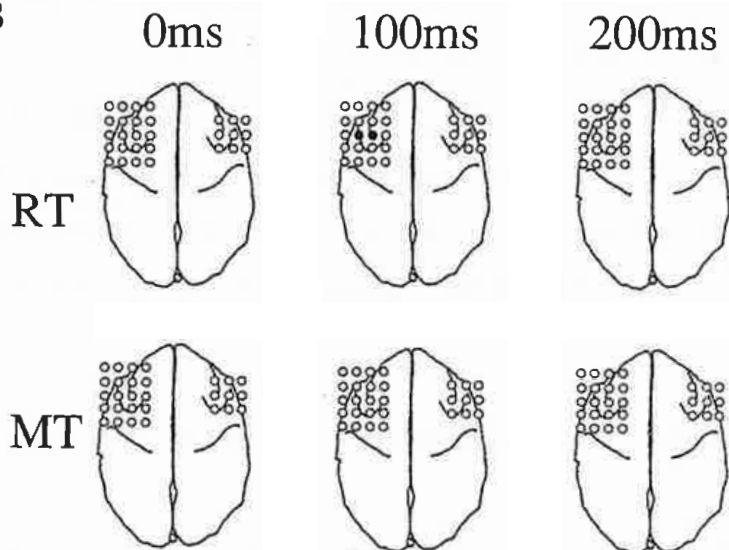


図 9

長が認められました (図 8)。

サル B では、同じように、MT では全く影響は認められませんでした。RT におきまして、100ms のとき二カ所で延長が認められました (図 9)。

Error 数は、いずれの刺激部位、刺激 timing においても、刺激あり・なしで有意な差は認められませんでした。

音刺激のみでも、いずれの刺激 timing でも有意差は認めませんでした。また、r-TMS 使用時でも、video camera で monitor している間、眼球運動は誘発されず、行動に影響を及ぼしたとは考えられませんでした。

実験 2 のまとめです。Contralateral 側の前頭前野で RT の延長を認めましたが、



図 10

r-TMS の timing は手がかり信号の後 100ms に与えたときに最も延長の効果がありました。また、error 数に有意差は認めませんでした。

実験 3 ですが、MRI、そして光顕病理検索と、症候上の変化があるかどうかを検索しました。実験終了後、サル A の MRI を再撮影し、大脳皮質の画像的な異常の有無を調べました。サル B は、深麻酔下に大脳灌流をし、10 % formalin 固定した後、100 μ m の厚さで冠状断の切片をつくり、Cresyl violet

で染色し、光顕的に大脳皮質の損傷がないかを検索しています。

r-TMS 後の MRI 的検索ですが、実験期間中、サル A は合計 4 万 7544 回の五連発の r-TMS を受けましたが、実験終了後、MRI にて詳細に検討したところ、画像上、変化は認めませんでした。

T1 強調像しか撮れていないんですが。

r-TMS 後の光顕病理的検索ですが、実験期間中、サル B は合計 5 万 624 回の五連発の r-TMS を受けておりますが、実験終了後、大脳皮質の光顕による詳細な検討を加えたところ、変化は認めませんでした。

ちょうどこの部位の拡大なんですが、細胞の脱落と異常も認めませんでした。

症候上の変化ですが、実験期間を通じて 2 頭とも、TMS の副作用と思われるような症候上の変化、特にてんかんの誘発等は認めませんでした。

考察及び結果。Parameter の有用性ということで、運動閾値以下、75 % の強度の TMS でも、50Hz ・ 5 発の連発刺激により、サルの遅延 reaching 課題遂行時に影響を

与えました。今回の実験では、50Hz・5発の刺激が最も持続時間が短くて効果のある刺激条件と考えられましたが、同時に、この短い刺激は、各 trial のどの timing に r-TMS を与えたときに効果が得られるのかを精密に調べる上で、非常に有用でした。

運動前野、補足運動野の細胞の中には、go 信号直後に最も活動し、その後急に活動が低下するものがあることが知られています。今回、同部に r-TMS を、go 信号後 100ms 以内に与えると効果があり、200ms 以後になると効果がほとんどなくなったということを考え併せますと、DRT において go 信号後すぐの時期が、reaching 運動の開始と遂行の制御において重要であるということを示されました。

手がかり信号後の r-TMS ですが、前頭前野において遅延期間活動は、呈示された手がかり信号に依存して変化を示し、それは遅延期間中持続すると言われております。また、今回、前頭前野の一部に r-TMS を手がかり信号後 100ms に与えると最も効果があったということを考えますと、手がかり信号後特に 100ms の時期に、前頭前野が DRT 遂行にとって重要な役割を演じていることを示すものです。

実験終了後、r-TMS の大脳皮質に及ぼす影響を見たところ、変化は認めませんでした。また、実験期間を通じて、TMS の副作用と思われるような症候上の変化、特にてんかんの誘発などは認めませんでした。

今回の実験 paradigm において用いた r-TMS の parameter は、動物において大脳皮質障害やてんかんのような重篤な副作用を起こすことなく用いることを示しました。

以上です。ありがとうございました。

文 献

- 1) Amassian V.E., Cracco R.Q., Maccabee P.J., Bigland-Ritchie B., and Cracco J.B.
Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: Mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Magnetic Motor Stimulation: Principles and Clinical Experience*. (EEG suppl. 43) Editors: Levy W.J., Cracco R.Q., Barker A.T., and Rothwell J. 1991, 3-27. Elsevier Science Publishers, B.V.
- 2) Cunnington R., Iansek R., Thickbroom G.W., Laing B.A., Mastaglia F.L., Bradshaw J.L., Phillips J.G. Effects of magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson's disease. *Brain*, 119:815-822, 1996

-
- 3) Ishiguchi A., Mikami A. and Tamaki T. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the premotor cortex in a monkey. Abstract for IBRO Satellite Symposium "Physiology and Anatomy of the Association Cortices", 1995, p.p-9.
 - 4) Muri RM, Vermersch A, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny : Effects of single transcranial Magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. J Neurophysiol 76: 2102-2106, 1996
 - 5) Oyachi H, Ohtsuka K : Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans. Invest Ophthalmol Vis Sci 36: 1441-1449, 1995
 - 6) Pascual-Leone A., Houser C.M., Reese K., Shotland L.I., Grafman J., Sato S., Valls-Sollé J., Brasil-Neto J.P., Wassermann E.M., Cohen L.G., and Hallet M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 89:120-130, 1993
 - 7) Ueno S., Tashiro T. And Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. J. Appl. Phys., 64, 10:5862-5864, 1988
 - 8) Yamada H., Tamaki T., Wakano K., Mikami A., Transfeldt E.E. Effect of transcranial magnetic stimulation on cerebral function in a monkey model. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 97:140-144, 1995

司会 まず、今回のこの研究会は、動物実験に応用する連発刺激ということで、二つの基礎的な演題を並べていただき、その次に2題、臨床応用という形でまとめさせていただきます。

この最初の、サルを実験modelとした報告に、floorから何かご質問、ご発言ございますでしょうか。

藤木（大分医大） 実験1でRTに変化を及ぼす場所がかなり medialであったんですが、実験2だと lateralに移動しているように見えたんです。それは、その実験の paradigm と somatotopy とに対応した結果なんですか。そのへん、もし分かっていたら教えてください。実験2だと RTに変化を及ぼす場所は lateralで、実験1は

かなり medial の刺激の部位が有効であったという結果に見えたんですが、違いましたか。

石口 そのとおりです。結局、いわゆる直下にある皮質の機能の違いだと思います。

藤木 実験 1 と 2 の違いが、補足運動野の機能の違いとして現われたと。

石口 実験 2 のほうは主に前頭前野を刺激した data で同じ paradigm を用いて実験はしたんですけど、実験 1 では運動前野の機能を反映し、実験 2 では前頭前野の機能を反映していると思われます。

藤木 同じような仕事を電気刺激でやったものって、あるんでしょうか。

石口 こういうように細かくしたのではないです。ただ、60 年代の仕事であることはあるんですが、ここまで細かくしたのではないです。大体、学習過程にそういう刺激をして、その学習にかかるまで時間がかかったとか、そういう data ですが、あることはあります。

中村（富山） 二つ質問がありまして、一つ目は、刺激強度あるいは刺激頻度といったものを挙げていったときに、実際にてんかんを誘発した場合があったのかどうかということと、あったのならどういう条件だったかということです。

もう一つは、figure 8 コイルを……rotate していった場合に、どっち向きの刺激で一番その効果が強く出たのか、そういうことをやっておられたらその結果も教えていただきたいんですが。

石口 二つ目からですが、今回、rotation とかは行われていません。

最初のほうは、これを行ったのは京都大学の霊長類研究所で、倫理のほうはかなり厳しく、強度とか train 数とかも制限されたのと、機械——hard 自身がすぐ熱を持つので、連続の刺激はできなかったということです。やっても 1 回 30Hz 60 発ぐらいが限界だったんですが、それで見たとこ、てんかんは一度も起こしませんでした。

宇川（東大） 副作用のほうは、data として出していただいてありがとうございました。

実験そのもののことでお聞きしたいんですが……まあ、できなかったかもしれない。一つは、prefrontal を刺激したのに error が増えないで遅れるだけだったということは、むしろ遅れないけれども error が増えるかな、SMA だったら delay するかな、という気はちょっとしてたんですが、intensity を変えてたら error が増える可能性があるとか、やっているかどうか聞きたいんですが。

石口 Intensityのほうは、実はこの機械が50Hzにすると60%でsaturationしてしまっ
て、今回用いた刺激の強度が最強でした。errorについては、今回は目のコント
ロールを取っていないことが影響したかもしれません。

中村 これは、サルがそのtaskを覚える過程がありますが、覚えた後にやっている
わけですか。

石口 もちろん。90%以上の正答率が……。

中村 正答率があるようになってからですね。

石口 ええ。完全に安定してからです。

中村 じゃ、学習過程にどういうことがあるかということはやってないんですね。

石口 やってません。

広瀬（金沢医大） たいへん面白い研究です。人間に相当するtaskとしては、恐ら
く臨床的にはvisuo motor ataxiaというのにかなり近い現象だと思うんですが、そう
すると視野が、右のほうと左のほう、手が右手と左手との8つの組み合わせがあ
ることになる。解剖学的にはもう少し責任病変として後ろが関係しているんじや
ないかなと思うんですが、後ろのほうの刺激はしておられないでしょうか。
parietooccipital junctionsというような部位について？

石口 LIPとか7Aとか、そのへんですね。頭の固定装置を付けている関係上、
そのへんは強度を持たす意味でセメントをかなり厚く盛ってまして、そのために
ちゃんと刺激ができたかどうか心配なので、今回はやっていないです。

滝川（鹿児島大学精神科） 興味深くお聞きいたしました。このようなoperant行
動の場合に、motivationからactionという方向は考えられると思うんです。100ms
でやった場合は影響が出たということですが、どちらのほうにより影響を与えた
と先生はお考えなんですか。

石口 実験1のほうは、運動の準備とかそういうところに影響があったというdata
です。

滝川 その根拠はどういうことからですか。

司会 Motivationのほうに影響があったということになるわけですか。運動の構築
に影響があったということなんですか。そのどちらなんでしょう。

石口 運動の構築のほうに影響があると思います。結局、刺激したtimingと、その
効果のあったのが……reaching時間のほうが効果がありましたよね。ということは、
go信号が出て直後のところに既に、どこまでreachingしろという情報伝達が行われて

しまっていたと。その後に刺激しても効果がなかったですから。そういう意味で、運動の構築のほうに影響があったと思われます。

司会 二つ目のご質問の point は、stimulation の focusing ができるのかという点ですね。

石口 確かに磁気刺激のほうは、こう言うてはあれなんです、わりと大ざっぱな刺激となります。細胞内に記録電極を置いてそこから電気刺激するのと、根本的に意味が違うと思います。しかし今回、5 mm の間隔ではあったんですが、spatial な分散がある程度できたのではないかと思います。

滝川 というのは、私たちは kindling をやっていますが、kindling の場合は非常に限局 (localized) した刺激はできるんですが、magnetic stimulation の場合は zone 刺激で、cortex をねらっているようでも amygdala により影響が出るような印象を持っているんです。先生の実験条件を教えて戴けませんか。

石口 train の間隔は、random 刺激ですので一定でないですが連続した場合は、7 ~ 8 秒だと思います。実験期間は、両方のサルとも約 1 年です。大体、サルは一日に trial を 500 回 ~ 600 回ぐらいしますので、そのうちの半分が刺激ありの task だったので、1 日 300 回前後です。それをほぼ 1 年間。一応、倫理規定で週 1 回は休ませるようになってますので (笑)、週 6 日でやりました。

司会 サルに対する animal ethical な control はかなり厳しいようで、やはり 1 day/week はお休みをとらせなければいけないということで、連日の刺激ということにはなっていないようでございます。私、共同演者の一人ですので…… complication といいますか、side effect に関する検討は、いま彼が示しましたようなものではやはり不十分な点があるだろうと思います。Behavior、あるいは MRI も、T2 weight 画像、光顕 level の問題、そのほかにもっと詳しく調べなければならない点があるだろうと思いますが、今後そのへんのところをまた追及してみたいと思っております。

どうもありがとうございました。

引き続きまして、大分医科大学の藤木先生に、「高頻度経頭蓋磁気刺激法による遺伝子発現」についてお話をいただきます。

2

高頻度経頭蓋磁気刺激法 による遺伝子発現

大分医科大学・脳神経外科

藤木 稔、堀 重昭

Dept. of Neuroscience and Neurosurgery, University of Virginia

Oswald Steward

私の theme は、中枢神経系に加えられました刺激が、その活動性を変化させることにより更にそれが持続し、その backbone、background には遺伝子発現が存在するということを、実験的に見ております。したがって、今回の theme の主眼は安全性というものではありませんが、今日お示しする data の中に、その一端を感じ得る、どこまでやれば安全かという一部分が含まれているかと思われます。

Slide お願いします。

(slide)

今回の仕事は、私どもと Virginia 大学の Oswald Steward Lavo. との共同研究で行っております。

高頻度磁気刺激の話に移ります前に、一般に私どもが使っております磁気刺激装置を低頻度でかなりな回数繰り返し行った場合、変化が起こり得るという例をお示しします。

32 歳男性の、diffuse axonal injury (交通外傷) 後 1 年間経過した状態。完全型植物症で除皮質姿勢を呈しており、このような画像を呈します。CT は、除皮質姿勢ですから、随意運動は全くないわけであります。にもかかわらず、

こういった症例の残存機能を検索する目的で頭部を磁気刺激いたしますと、短拇指外転筋は非常に弱いんですが、近位筋になっていきますと明瞭な response が出てまいりまして、上腕二頭筋は時として正常人よりも大きな反応が出てまいります。この症例の頭部を、0.1Hz・300 回、約 2 時間以上かけて刺激し、その刺激後に MEP をもう一回記録しますと、刺激前には非常に小さかった短拇指外転筋の

MEPが、大きく促通されて出てまいります。この状態でのこの患者さんのCTは、もちろん除皮質姿勢ではあるんですが、強かった近位筋での固縮が弱くなり、他動運動が容易になっているという現象が観察されます。

そういった状態での spontaneous な EMG の activity、刺激する前はこのような近位筋で非常に大きな abnormal burst が観察されますが、刺激後には低頻度であってもその burst が消えています。この現象は、低頻度であっても磁気刺激を繰り返すということが、皮質脊髄路の活動性を変化させると同時に、近位筋に著明であった異常な筋放電を抑制する効果を有するというを示します。ただし、再現性とか数の問題に関しては、まだまだ検討の余地があります。

そこで、最近非常に注目を浴びております高頻度の磁気刺激法というものに関して、少しお話をしたいと思います。

Terminology に関しましては、r-TMS——repetitive a transcranial magnetic stimulation——は、この6月にやりました Washgton, D.C. での国際会議でも、まだ問題があります。ここには 1 Hz と書いていますが、狭義では、同じ場所を頻度によらず 2 回よりも大きく（つまり 3 回以上）刺激することを r-TMS と略するわけですが、実際は、その頻度が 1 Hz を超えるか超えないかで highfrequency か lowfrequency に分けたほうが賢明であろうという考え方に、現在はまとまっております。刺激の parameter には、このほかにも duration や intertrain の interval、さまざまなものがありますが、ここで言う r-TMS というのは、一概に 1 Hz を超える頻度で刺激した場合の……これまでの仕事のいくつかを簡単にご紹介します。

Pascual-Leone の 93 年の仕事で、右の短母指外転筋の MEP がわずかに記録される場所を、その MEP の 210 % の強度で、8 回の pulse を 20Hz の train で加えていった場合の、その 1 発に対する response を記録していきます。そうすると、1 発、2 発、3 発、4 発と、fluctuate はするんですが、回数が増すにしたがって……8 発目には非常に大きな response となってくる。そればかりではなく、この target の muscle 以外の BB とか del toid や何かでも MEP が記録できるようになってくる。たかだか 20 発でこういう response が出てくるといのは、先程の遷延性意識障害例が 300 発——病態の差はありますが——を要したということとは根本的に……この 20 という頻度は、非常に大きく関係している要素であると考えられることができます。

同様の刺激を頭部に加えながら transcranial Doppler で脳血流を測っても、数十%

の上昇が同側あるいは対側であるわけなんです、同じ刺激を brachial plexus に加えてもこういった CBF の変化は起きないということから、高頻度刺激は neuronal activity を変えて脳血流をも変化させているということが現われていると理解されると思います。

Behavior のヒトでの仕事を同じ Pascual-Leone がやっていますが、8 例の story を、reaction が起こるまでの時間とその正答率で比較しています。刺激を与えなかった群を white、刺激を与えた群を blue で表示しますと、ある例に関して言えば、reaction time が著明に短縮しております。そういった例に関しては、その正答率もかなり上がっていると。これは刺激の仕方が先程の石口先生とは異なるわけですが、そういった behavior にも刺激の影響が及んでいるということが伝えられております。

こういった motor evoked や CBF や behavior というものはいずれも、刺激中か刺激後の、非常に短い effect が main であります。しかしながら、kindling を含めた不可逆的な変化というものを観察するためには、解剖学的な変化を含めた細胞分子生物学的なものにまで及んだ観察が必要であろうと、私どもは考えました。

そこで着目したものが、動物実験でというふうに限定するわけですが、

GFAP messenger RNA の upregulation。GFAP というと、glial fibrillary acidic protein と申しまして、細胞間隙にたくさん存在する glia の一種、astrocyte が、reactive になったときに発現するタンパクであります。その mRNA がいかに出ているかを見ようというわけです。Astrocyte は通常の生理学的な状態では neuron の間にたくさん存在し、興奮性 amino-酸とか、いらないものの reuptake を行う。要するに regulate しているわけですが、neuronal injury の際にも非常に大きな reactivity を示し、reactive state になって GFAP mRNA を発現します。

これと同様の変化が、injury ではなくて physiological な……例えば移植をした電極による電気刺激、あるいは transcranial な electric convulsive shock という、精神科で使われている治療の一方法なんです、こういった刺激でも質的には同様の変化が起こることが知られております。

今回私どもは、これと同じ変化が magnetic stimulation で起こるかどうかを、C57 black mouse という種類の mouse を使って行っております。それを見るにあたりましては、in situ hybridization という方法を使います。In situ hybridization と申しますのは、核酸の分子間の相互的な結合力を利用して、組織内にこの upregulate された

mRNA がどれぐらい存在するのかということを可視的に見るものであります。

まず、electric convulsive shock を mouse に加えた場合の結果です。Parameter は、10mA の電流を 60Hz で AC。電極は、両側の耳朶だったり目の間だったりしますが、そういう場所において、0.5 秒ですから、30 発の pulse で刺激をすると、その動物は直後に tonic chronic seizure を数十秒示します。そして、その後に呼吸障害を呈するものと呈さないものがありますが、数分間の意識障害の間欠期。意識障害を呈する。これはほぼ 99 % の動物に出現します。

こういった動物を 24 時間後に灌流固定してその組織を調べ、in situ hybridization で GFAP の mRNA を見た slide が、これであります。Mouse の頭部を前方、後方から見てまして、ここに視床があります。脳室がこういうふうに見えますが、海馬の歯状核 (dentate gyrus) の部分に非常に著明に GFAP mRNA の upregulation が確認されます。これは、頭蓋を非特異的に刺激したにもかかわらず、この場所に特異的に、非常に明瞭に、しかも高い確率で出てまいります。

さて、磁気刺激ではどうかと。今回私どもがこの動物に使いました parameter は、25Hz の磁気刺激を 10 秒間ですから、250 pulse。これを 1 train とします。それで、intertrain interval——train と train の間を 5 分から 10 分間空けて、それを total で 30 train ですから、pulse 数としては動物当り 7500 pulse が加わっています。こういった動物は、先程の electric convulsive shock とは異なり、behavior としては痙攣を起こすことが全くありませんでした。しかしながら、その動物を 24 時間後にこうやって灌流固定して組織を調べてみますと、先程の electric convulsive shock と同じような場所に同じような質的の GFAP mRNA の upregulation があると同時に、この近傍の cortex のあたりにも非常に、mild なんですが、upregulation が確認されます (図 1)。これは electric convulsive shock にはなかった所見であります。

分布を見てみます。左側が 2 枚とも刺激を加えない動物、右が加えた動物です。先程申し上げました海馬の歯状核 (dentate gyrus) の molecular layer に均一にこういった upregulation が認められます。あるいはまた、CA 1、2、3 といった場所にも、mild ですが upregulation があります。先程申しました近傍の cortex は、control の動物と比べますと、mild ではありますが diffuse に白質、灰白質に upregulation が認められます。

こういった変化の質的な状況を検討するために、ある condition で study を行ってみました。即ち、全くの control と、先程申し上げました条件で刺激を行った group、

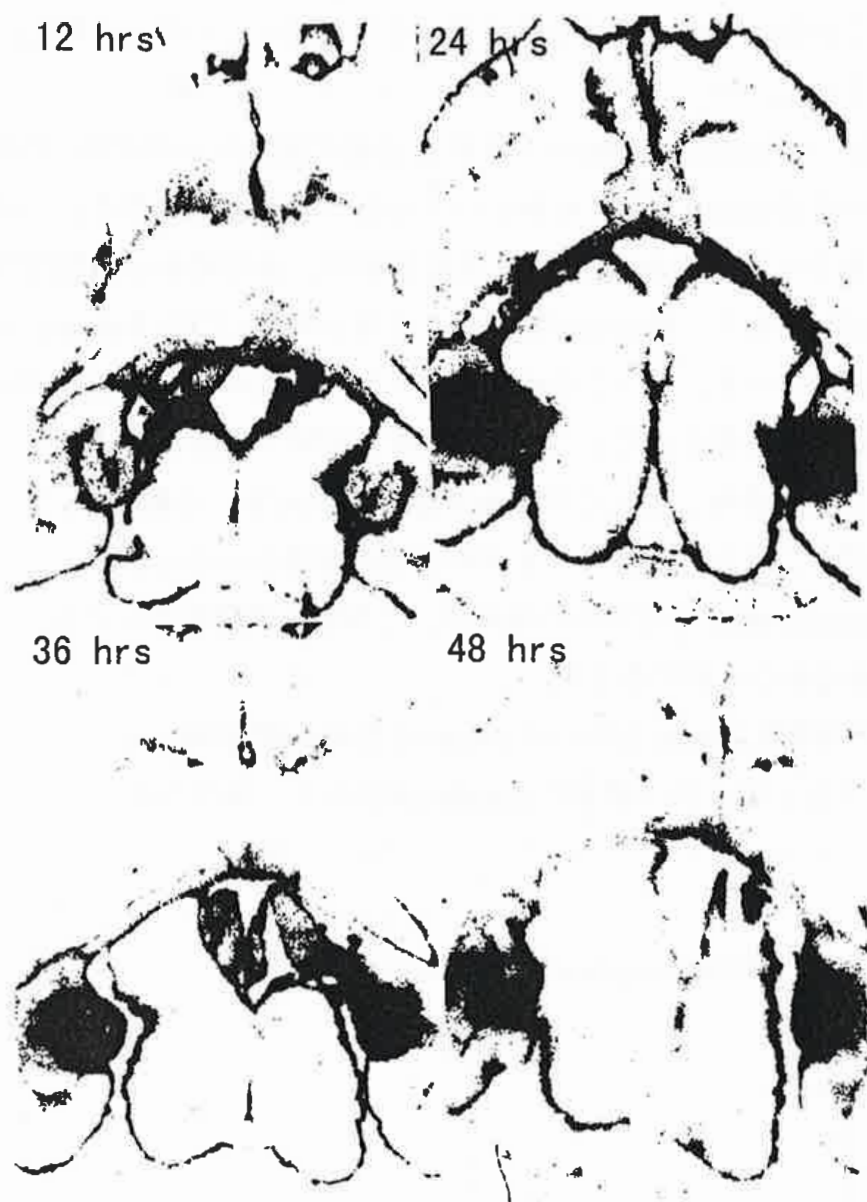


図1

非常に低頻度で同じ刺激の pulse を加えた group、ある麻酔下で刺激をした group、であります。Control と申しますのは、同じ長さの持続時間だけ動物を coil の下に hold し、なおかつ 25Hz で 110dB の click 音を聞かせる。それから、0.1Hz の極めて低頻度の磁気刺激なんですけど、同じ pulse 数だけの磁気刺激を頭部に加えた場合、あるいは、25Hz なんですけど、ketamine 麻酔下——これは NMDA antagonist の麻酔なんですけど——の群を比較しますと、いずれも、刺激を加えた群に比べますと、全く変化がないか、あっても極めて mild です（図2）。これは極めて重要な所見であります。私ども、術中に脳表を直接、電気刺激、多くの回数しているわけなん

ですが、このdataを見ますと、麻酔という条件がある意味で、そういった症例にも何も起きていないということのを助けている可能性はないだろうかと、retrogradeに考えてみました。

もう一つは、intertrain intervalは5分から10分で固定なんですけど、いくつかのtrainつまりいくつかの250pulseを加えるかということで検討してみますと、10ないし30のtrainを加えると著明にupregulationされますが、10を切るtrain数ですと、あっても非常にmildであり、Fluctuateしております。即ち、この8 trainと10trainの間に明瞭な差がございまして、このtrainに対するmRNAのupregulationの度数というのは、直線的でもありませんし、exponentialでもない、all or nothing的なresponseを示すということから、仮にこれから安全性のlineを、小動物ではありますが、引くとすれば、このへんに引くことができるのではないかと。逆に、多少危険ではあってもupregulationしたいのであれば、これ以上の刺激を加える必要があるというふうに考えることができます。

こういった有効な30trainあるいは10trainを加えた動物のupregulationのtime courseをとりますと、12、24で非常にupregulateされて、36でも持続し、48になると

GFAP mRNA upregulation in the dentate gyrus

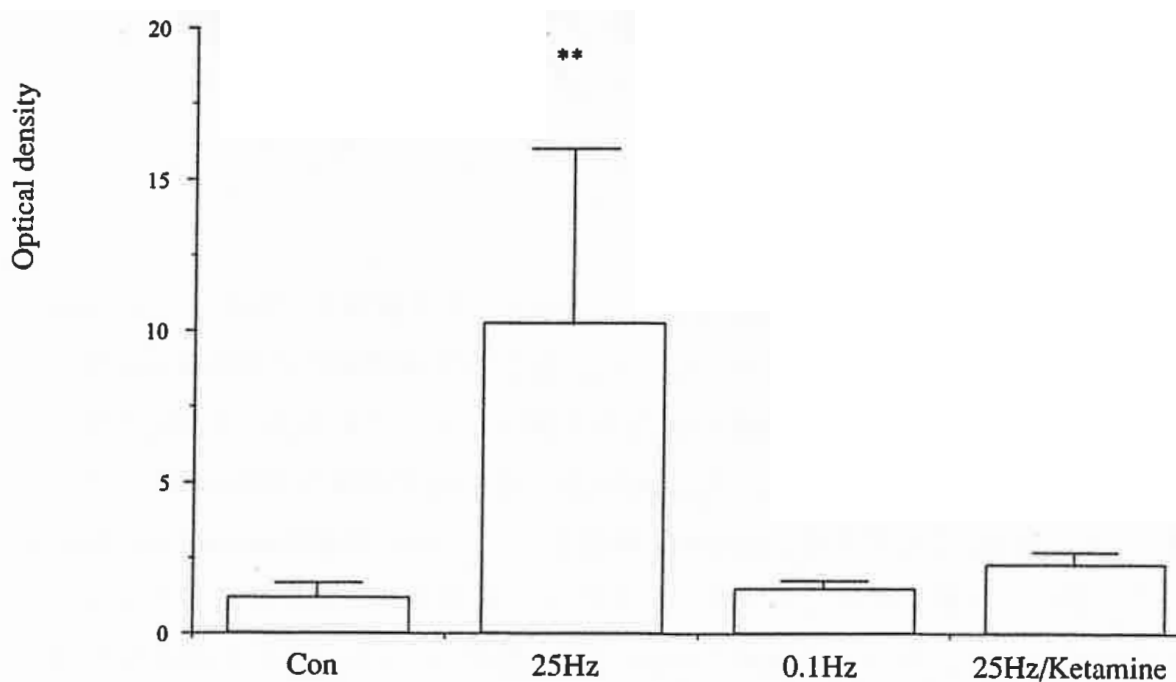


図 2

若干減ってきます。あと、4日、8日で、ほぼcontrol値に戻ってまいります。

Time courseを見てみますと、24でpeakで、そこから急峻にdownしてきます。先程申し上げました近傍のcortexのupregulationも、非常にmildなのですが、24時間目と48時間目にpeakを持つ、by phasicなupregulationが出てきます(図3)。

先程から示しておりますelectric convulsive shockのdataは、これとはかなり違ったprofileを呈します。まず、peakが磁気刺激をやった後24時間なのですが、electric convulsive shockでは、たかだか30発、0.5sの刺激なのですが、peakが36から48時間目です。Peak値は、磁気刺激と比べて3倍から5倍の大きさ。持続時間も、磁気刺激のようにストーンと下がらずに、かなりだらだらと数日間続いて、8日目までにcontrolに戻るといことがあります。それから、不思議なことに、electric convulsive shockでは、cortexのupregulationが全く観察されないということが挙げられます。つまり、磁気刺激も電気刺激も質的には非常に似通っているんですが、行動学的には、痙攣を起こさない、あるいはこういったcortexのupregulationがないということは、何か根本的に違う部分もある可能性があると考えられます。

問題は、これはcontrolで、正常動物の電気刺激のdataなのですが、upregulationを示すわけです。もともとGFAP mRNAというのは、近傍のcortexが損傷された

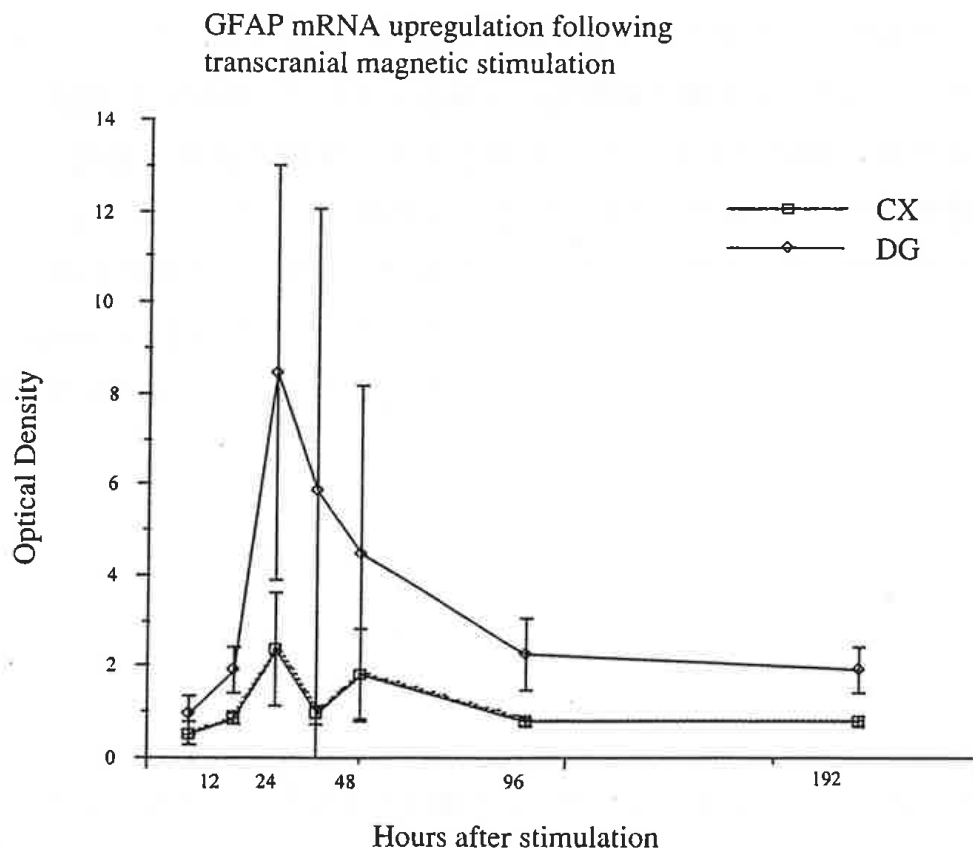


図3

ときに dentate gyrus に著明に upregulation されるものでありました。これが損傷ではない状況でも起こるということで、損傷を受けている動物に刺激を加えたらどうなるかというのを示したのが、この図であります。損傷だけの場合に比べて広範囲に、しかも強い upregulation が出てまいります。

これを定量的に、まだ prelim. なんですが、見てみますと、損傷だけの場合の upregulation の level は、2 日目を peak に点線の dot で……。あと、3 日目、4 日目と、だんだん下がってまいります。この動物に毎日同じような刺激——これは刺激だけの data なんですが——を繰り返していきますと、最後の実線のように、長い duration で強い upregulation が持続して出てまいります。これは数日たっても down することなく、2 週間目まで高い値を維持しながら続いてまいります。

このように、私どもが今日お示しました data は、neuronal injury の際に起こる遺伝子の発現を、injury を加えることなく physiological な event で、しかも経頭蓋であったり、磁気刺激であったり、そういったことで発現させることが可能であると。それには、磁気刺激だけで見た場合、ある程度の border line も引けるかもしれない。

更に重要なことは、もしこうやって遺伝子を人為的に発現させる可能性があるとしたら、それをいい方向に持っていかなければいけないわけですが、正常でも起こる変化の一つに、ある種の損傷後には神経成長因子 (NGF) も神経再生に重要な factor であるわけですが、どうも同じような刺激で正常の動物に NGF の mRNA を発現させる可能性があるらしいという根拠をつかみつつあります。即ち、これをもし安全性以外の方向で検討するとすれば、こういった刺激が損傷後の神経再生にどういった影響を及ぼし得るのか、そしてそれに有効な parameter はどういった parameter であるのかということを検討していくのが、今後の課題であると考えております。

ありがとうございます。

司会 どうもありがとうございました。大変興味のあるお話でございますが、floor からご質問はございませんか。

上坂（虎の門病院） Controlとして、頭に対する刺激によってそういう遺伝子を発現するのか、あるいは非特異的な障害というか、疼痛その他の刺激に対して発現する可能性もあると思うんですが、頭以外の部位で例えば疼痛とを感じるような刺激で同様の実験をし、controlとされていますでしょうか。

藤木 今回のcontrolは、situationを同じくするということで、音刺激を加えてmanual holdingをしてcoilの下に持っていったものですが、そうではなくて、全く違うsituation、つまり痛みなどがそういったものを発現し得るかどうかどうかということで、全く別のparadigmで、痛みだけをpinchingで加えるというかそういったものをして、同じ場所にGFAPが発現するかどうかどうかという検討をしておりますが、少なくともGFAPでは発現しておりません。ただし、probeを変えて、もっとthresholdの低いもので見た場合には、起こることがあります。

中村 神経がactivateされると、神経の核内に発現されるEarly immediate geneを、mappingに使うというのはよく聞いていたんですが、私、不勉強で、GFAPというものの自体がbiologicalにどういう意義を持っていて、その出現に一体どういう意味があるのかということがよく分からなかったので、教えていただきたいんですが。

藤木 先程、immediate geneであるCフォスの話が出ましたが、これは閾値がかなり低くて。例えば、先程申し上げましたのは、controlのstressみたいなものだけでも上がってくることがあります。ですから、parameterとしてはもしかすると適当ではないかもしれない。Neuronのactivityの変化の後に起こるgliaのresponseを見れば、かなりthresholdも高いし、そのgliaが、biologicalな意味としては、神経損傷後の再生に非常に重要な役割を果たしているわけです。それが非侵襲的な外からの刺激で修飾できるということは、その後の再生への活性化というか、促進に関して非常に重要な意義を持つという観点から、それを観察しました。

中村 GFAPと神経の再生について何か関連があるという報告があるんでしょうか。

藤木 AstrocyteのactivationがGFAPで見られるわけです。つまり、astrocyteが、例えばnerve growth factorとかextracellular matrixといった、神経細胞の再生、環境の再生に対して非常に重要であると言われております。その詳細は現在やっている最中です。

広瀬 大変面白い実験、ありがとうございました。ただ、先生、GFAPのmRNAだということで、組織学的にはgliosisはあるんでしょうか。

藤木 Proteinは出ません。したがって、染色では出てきません。同時に、したがって gliosis はありません。mRNA が出て、astrocyte が activate されているというだけです。

広瀬 Glia の形態学的な変化はいかがでしょうか。

藤木 形態学的には、activate された glia、astrocyte は、すべて肥満化する。

広瀬 大きい…… Balloon。

藤木 そうです。

広瀬 そういうことは組織学的に認められているわけですか。

藤木 ただし、それは一過性で、しかも gliosis はつくらずに、かなり急峻に、1 週間以内に元に戻ります。

広瀬 それは形態学的には一応……例えば GFAP で染めてみたら。

藤木 ところが、GFAP 染色では染まらない。

今井（札幌医大神経内科） 二つ前の先生の質問とちょっと関連するんですが、例えば直接障害がない場所で plastic change が起きているときに、この GFAP が発現しているというような動物実験はあるのでしょうか。後根を切って後角の plastic change が起きるときに GAP-43 が発現するとか、そういう形の data はあるのでしょうか。というのは、二つ前の先生は、実際に neural network が plastic change を起こしていることと GFAP が発現しているのと直接的な対応があるかどうかということを一番聞きたかったと思うんですが、そういう実験はあるのでしょうか。

藤木 すみません、ぼくの聞き違いかもしれません。後根を切断した後、後索内の neuron に、micro-glia を含めた astro-glia の reactivity が上がるという仕事があります。

今井 そうすると、今度、安全性の話になるんですが、この mouse の data は週齢が出ていなかったんですが、adult ですよ。もともとそういうタンパクの発現が多かったり、plastic change の可能性が高い、要するに若い case ですよ。人間でもそうだし、動物でも。そういう場合は、頻度があまり高くなくても、こういうものが発現して新しい network ができてしまったりというようなことも考えられるのでしょうか。

藤木 可能性は十分に考慮しなければいけないと思います。そういった発現を比較的によく観察するために、わざと若い動物を用いてやる model も存在するわけですから、そのへんの可能性は十分にあるかだと思います。

宇川 たぶんとても大切なことだと思うんですが、先生の、変化があったというの

はいいんですが……先程上坂先生が質問したのと同じことなんです。刺激をしたときに convulsion は起こしてないですが、それは刺激をされると動いているんですか。

藤木 動いています。

宇川 例えば peripheral nerve や spinal cord を刺激したときに、それと同じぐらいの動きを出して、その後、同様の変化が起きているかということと……あれは reversible に戻っているということですね。もちろん、一番 conservative にやるには、何も起きないのが安全だと思います。だけどあれは、正常の反応……例えば、末梢神経の SEP を何 Hz 何回やったときにどうなってるかというのは、実はやってないわけですよね。5 Hz で 1000 回加算を何回かやって short latency をとっているようなときに、本当に同じ事が起きていないか見ていただかないと、副作用の指標になるかどうかについて……。一つの data として出すのはいいんですが、その結果で決めていいかどうかというのは……もうちょっと control 実験がないといけないんじゃないかなという気がしたんです。

藤木 最初にお断わりしたように、これは安全性を指標とした仕事ではなく、ある条件下で磁気刺激を用いると定性的には電気刺激と同じような変化が起こるということを見たものであります。

それともう一つ、最初におっしゃった、同じような効果のある刺激を違う場所に用いたときに同様の変化が起こるかということ、脊髄を刺激して実験してみましたが、これは起きません。

宇川 なぜかという、先生は、その data は安全性のためのものではないが一つの指標になる、8 Hz は安全だけど 10 Hz は危ないとおっしゃったんです。それはすごく大事なことなんです。だから、その data を出したのはいいんですが、その解釈はもうちょっと待ったほうがいいんじゃないかなと。

藤木 あくまで小動物のこの系の中で理解していただきたいと思います。ヒトではまた違ってきますし、この変化が可逆的であるということと gliosis などをつくらないということは、いい知らせではあるんですが、それが本当にその後も長い……これは 1 回だけの試行ですから、daily 繰り返していった場合どうなるのかとか、もっともっと掘り下げて考えていかないと、安全性を言うための style としては不十分ですから、私もそのつもりでこれを出したわけではないと考えております。

滝川 ちょっと technical なことなんです、私も mouse を使ってやった実験があ

るんですが、円形coilは、内径とか巻き数とかteslaとか、どのくらいなんでしょうね。

藤木 いわゆる市販されているキャドウェルの high speed magnetic stimulation で、外径が5で、turn数が6、2.2teslaです。長径が5 cmですから、動物の頭をすっぽり覆うわけです。

滝川 私たちもできるだけ、電気shockに代わる治療法として安全性のほうからどれだけ攻められるということが非常に大事かと思って、関心を持ってやっているわけですが、先生の25Hz10秒間は、毎日1回なんですか。

藤木 25Hz10秒間を1回やって、それを1 trainとして、5分から10分間あけて、それをあと何trainやるかということです。ですから、まだ毎日ではなくて……。

滝川 Daily じゃないですね。

藤木 まだdailyじゃありません。

滝川 それじゃ、kindlingとは違いますね。

藤木 違います。

滝川 我々は深部電極を突っ込んで電氣的な現象を見ているわけですが、先生はそういうような形では見ていらっしゃらないんですか。

藤木 見ようとしております。ただし、磁気と深部電極との競合が問題になっておりまして、この刺激を加えたときに電氣的にhippocampal evoked potentialが変わるかどうかという観点で、今やろうとしている最中です。材質を検討中です。

滝川 磁気刺激を与えた場合に tonic chronic convulsion が起こらないというのは、どういうふうに解釈していらっしゃるんですか。

藤木 一つの可能性は、刺激そのものの症状が異なるために、症候学的にconvulsionが起こっていないだけかもしれません。Subthresholdのconvulsionが実はあるにもかかわらず、それが tonic chronic に至らない可能性と、いま一つは、limbic seizure みたいなものが実はあるのかもしれません。しかしながら、典型的な glooming とかそういったものもありませんでしたから、具体的に何かと言われると、何であるという根拠をつかんでいないのが実情であります。

滝川 ただ、私たちのimpressionでは、limbicのほうにやや影響があるんじゃないか。これはdaily stimulationで、kindlingと同じような条件でやっているわけですが、convulsionは確かに起こらないから、これは非常にいいと、私たちは思っているんです。治療法としても今後、精神科の場合も適用していくべきという方向で私た

ちは見ているんです。

藤木 Limbic seizureであればいいのかどうかというのを私どもいつも疑問に思いながらやっているんですが、これ、動物の behavior と言っていいのかどうか。特徴ではないんです。ある動物は、例えばオス同士ですと、同じ cage に入れておくとけんかするんですが、そういった fighting がなくなるような impression があります。ただし、再現性はあまりよくない。だから、それを daily で繰り返していった場合、limbic seizure が現れるのか、あるいは、それが tonic chronic になるのかということは、もうちょっとやってみないと何とも言えないと思います。

司会 今日の伊藤先生のお話の中にもこのようなお話があったと私は理解しているんですが、電気刺激によるキャリーオーバーエフェクト、可塑性、あるいは学習といいますか、そういったことにもつながっていく問題だろうと思うんですね。ですから、非常に面白いご研究だと思います。今後、更なるご発展をお祈りいたします。どうもありがとうございました。

3

二連発磁気刺激 の臨床応用

東京大学医学部・神経内科

宇川 義一、花島 律子、寺尾 安生
古林 俊晃、坂井 克之、町井 克行

FDI muscle から EMG を recording して、randomized conditioning test paradigm を使っております。Condition と test の刺激を random に混ぜて、その condition ごとに後で data を分析するという事で、active muscle の subthreshold で condition をして、test stimuli は、relaxed muscle に 0.2mV ぐらいの小さな反応を出す程度の刺激で行っています。刺激間隔は random にふっております。

これは典型例ですが（図 1）、condition stimulus は active muscle の subthreshold です。1 発目に小さい刺激を入れて 2 発目に大きい刺激を入れると、短い間隔のところ（ISI=1-5ms）で反応が control に比べて明らかに小さくなります。そして ISI が長くなるとだんだん戻っていくという pattern を示します。

横軸に先程の刺激の二つの間隔をとって、縦軸に control size に対す

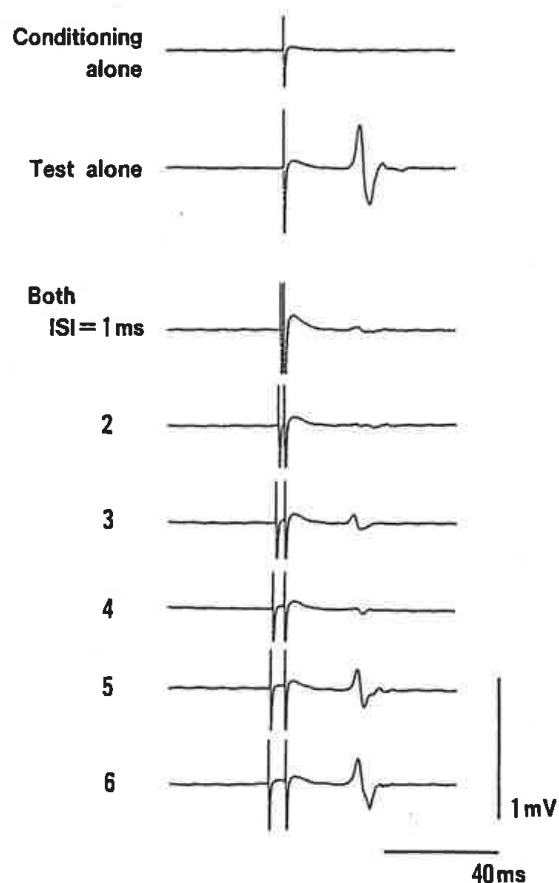


図 1 正常者での典型例
条件刺激により、試験刺激による
反応が小さくなっている。

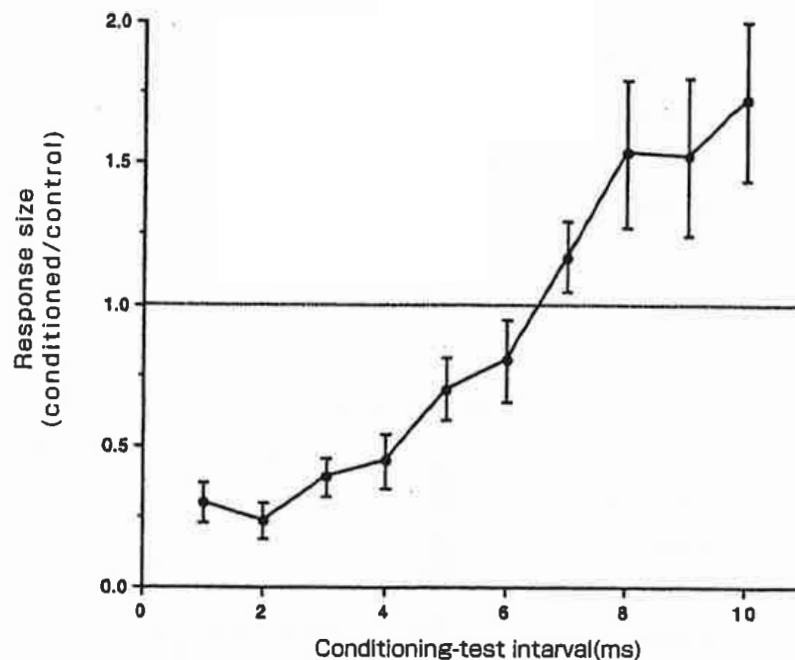


図2 正常者でのtime course

る条件刺激を入れたときの反応のsizeの比率をとる。Areaでとったりresponse sizeでとったりしているんですが、大体同じようなpatternを示しまして、短いintervalでは抑制し、長いintervalでは少しfacilitationがあるというような形の、正常のtime courseを示します(図2)。

このようなことが実際にどのレベルで起きているのでしょうか。これは同じ位のcontrol sizeに対して、条件刺激を入れたときに反応が小さくなっている正常人で、FDIにH波を持っている被検者で、同じconditionのstimulusを筋肉に入れてH波をとってみると、H波は小さくなっていないのです。この結果から、この抑制効果が恐らく大脳皮質のlevelで起きている現象であろうということが推察されます。

同じようなtime courseをH波でとると、あまり影響されないけれども、磁気刺激は小さくなっています。この抑制は大脳皮質のlevelで起きている現象であろうと考えられます。この事はすべて、鯨井先生の論文¹⁾に出ていることです。

まず正常者では、条件刺激がmagnetic stimulationの反応を小さくするが、H波には影響しない。また、大脳皮質の電気刺激にも影響しないということになります。1から5msのarea ratioの平均値は、0.38。平均すると大体1から5msで半分以下ぐらいに小さくなる。ちょっとSDが大きいですが、そういうような効果があるということになります。

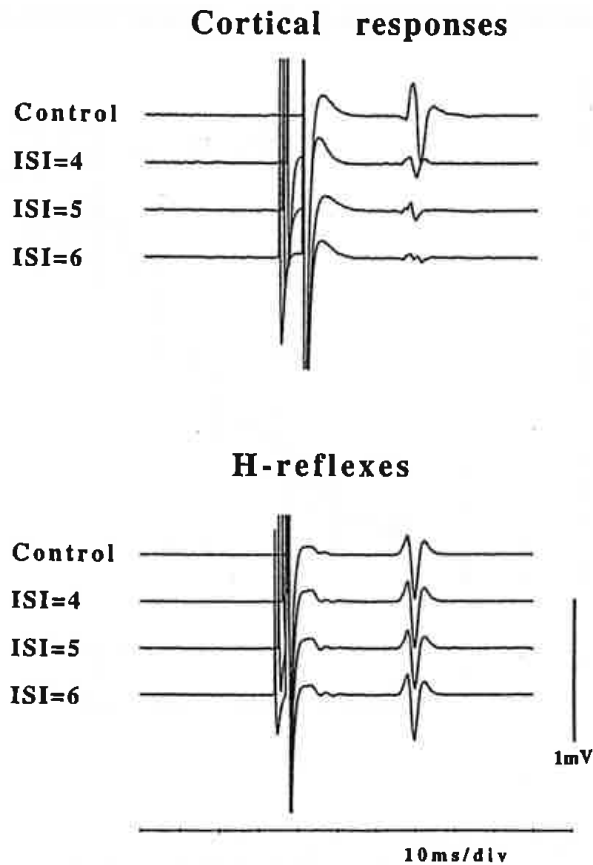


図3 正常者での条件刺激のH波に対する効果、大脳磁気刺激を抑制する条件刺激がH波には影響を与えていない。

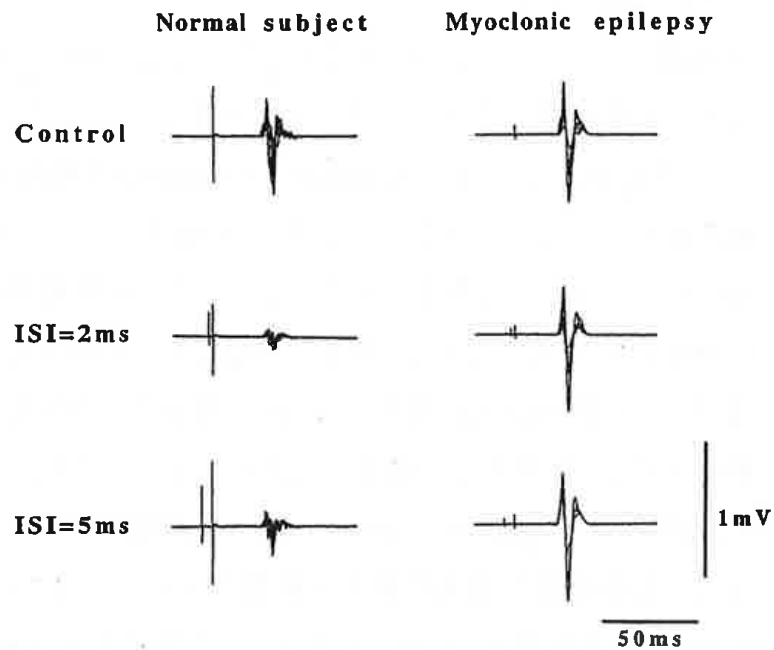


図4 正常者とPME患者での波形（文献2より引用）PME患者では、正常者が見られる抑制が認められない。

ではこの効果が患者さんでどうなっているだろうか。これに関して、ロンドンの group とか、いくつかの group から少しずつ data が出ていますが、我々が行ったのは、先程の論文に出ています²⁾。症例のリストを表 1 に示します。motor neuron disease 17 例と、myoclonus epilepsy 6 例。Movement disorders というのは、血管障害によるもので何種類かの不随意運動を出すものがありますが、他に、変性疾患などで本当にどこが責任病巣かはっきり言えないものも含まれています。Parkinson 病、corticobasal degeneration、Wilson 病、Huntington 病、chorea と。Chorea というのは、原因が分からない例です。あとは、小さな discrete region の CVD の患者さんで、putamen とか SMA とか、basal ganglia に病気がある人、もしくは感覚系に病気がある患者です。

このように様々な病気で検査をして、先程の効果が変化するかどうかを見ました。

これは重ね書きで示した正常と患者さんの例です (図 4)。Myoclonus epilepsy の患者さんでは、condition しても、control とほとんど同じ size の反応しか得られない。恐らく myoclonus epilepsy では、この検査には異常があるだろうということです。

これは myoclonus epilepsy 全例の timecourse です (図 5)。かなり正常に近い人もいるんですが——もちろん患者群としては異常になるんですが、先程の正常と比べて抑制が弱いことになります。

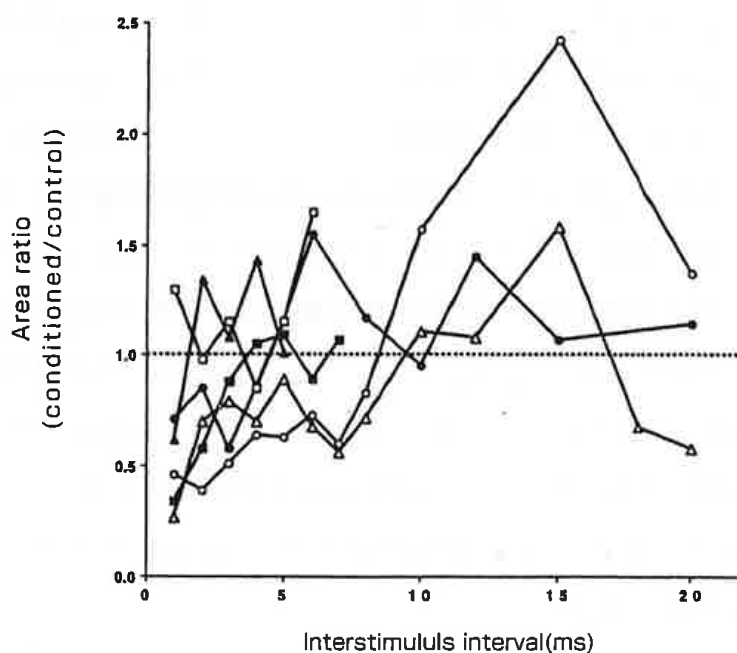


図 5 PME 患者の time course (文献 2 より引用)

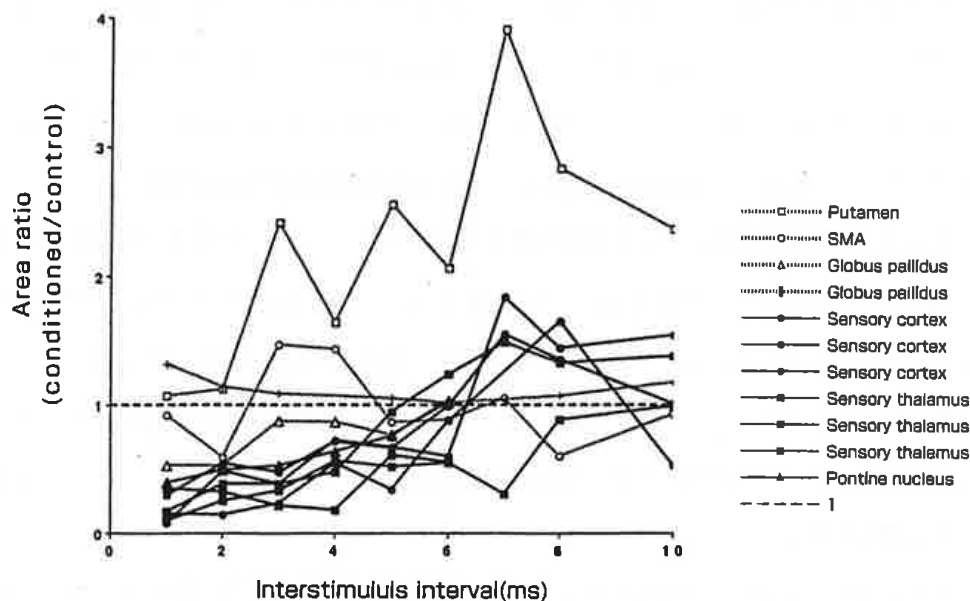


図6 限局した脳血管障害病変でのtime course

主に小さなCVD病変の患者さんのtime courseです(図6)。PutamenとかSMAとかglobus pallidusですとか、basalgangliaもしくはbasal gangliaからmotor cortexにいく途中に入っている主な系と思われるSMAなどの病気の患者さんでは、抑制が弱いかなということになります。一方、sensory cortexとかsensory thalamusとか、a-taxiaを示したような橋病変の患者さんは、全員、正常の抑制があります。これだけのことからそんなに大きなことは言えないんですが、Parkinson病などのデータを併せて、basal gangliaの病気ではかなりの例で異常になる。Sensory系とか小脳に病変がある場合にはあまりこの検査は異常にならないということになります。

ただ、我々が興味深いと思ったのは、Huntington 舞蹈病と遺伝子診断がついている患者さんは、正常の抑制があります。それに対して、corticobasal degeneratio、Wilson 病、その他の不随意運動を出すような病気は、異常です。恐らく、その機序までは言えないんですが、basal gangliaといっても、choreaのような病態を出す場合には、あまり異常にならない。ところが、dystoniaとかrigidityとかいう場合には、かなり異常になる検査であるということと言えます。

Huntington 病とその他のchorea 3例では、そのmeanをとると、一応、正常範囲に入るとい形になります。

今まで示したのはFDIのhand muscleでの効果ですが、これから話しするのが、今回の学会で一般演題で出していますが、SCMでのdataです。

これはSCMの筋肉の二発刺激のdataです。やはり、4 msにsubthresholdの conditioningを入れると小さくなります。したがって、脳神経領域のmuscleでもかなり似た抑制機序があって、同じような反応を拾うことができると思われます。

FDIのmuscleでの二発刺激の正常のmeanと、SCMでのmeanを重ねたものです。ちょっと浅めですが、かなり似たtime courseを示して、手の領域と同じようなことがどうもSCMでも起きているだろうと考えています。

今度、activeにしてどうだろうかということなのですが、SCMをactiveにしてもやはり抑制がかかります。

SCMのactiveとrelaxのtime courseを重ねたものですが、かなり一致したtime courseを示している。したがって、choreaとかいろんな病態が別にhand muscleに限られておりませんので、このようなmuscleでも検査ができるかもしれないと思います。少なくとも、正常人で同じような機構が働いて脳神経領域にもあるということが分かりました。

いつも私ども、宇川は怖いやつだとかいろいろ言われているんじゃないかと思い、私の共同研究者の漫画をつくってきました。三重大神経内科の町井先生の作です。今回花島が行ったものですが、あと何人かの人がいくつかの大学から来ていて、楽しくやっております(笑)。

以上です。

文 献

- 1) Kujirai et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex.
J Physiol (Lond) 471 : 501-519,1993
- 2) Hanajima et al. Ipsilateral cortic-cortical inhibition of the motor cortex in various
neurlogical disorders. J Neurol Sci 140 : 109-116,1996

司会 どうも楽しい漫画をありがとうございます(笑)。

ただ今のご発表に、floorからご質問・ご発言、ございませんでしょうか。

横田(東京医科歯科大神内) SCMのpotentialの話なのですが、SCMということこ

ろでは、手なんかと違って、一つは電極の位置によって生じるポリフェリシティーと、もう一つは、ご存じのように、速いfiberだけじゃないんじゃないかと言われているのがありますよね。いま見ていると、遅いところはあまり変わっていなかったようにも見たのもあったように思うんですが、そのへんはどうなんでしょうか。Amplitude とか何か分かりませんが、それだけでやっていただけれども……。

宇川 Area でとっています。問題はいくつかあります。一つは、SCM と言っているのが全部、SCM の表面筋電図かという事、それにも少し問題があります。どの成分が抑制されているかという事です。これはconstantではなくて。Controlの反応を見ても、後ろが大きいときとか、前が大きいときとかあって。全体として、areaは間違いなく抑制されています。どちらかが保たれているという印象は、私は持っていません。

横田 ただ、方法論的に、波形がかなりいびつになってくるから、areaという評価が本当にいいのかどうかというのも問題かなという気がします。

宇川 問題だと思います。でも、ほかに方法もなく、この方法で明らかに抑制を示しています。この方法で病気を分析していけば、ちゃんと考えればものが言えると思います。ただ、先生がおっしゃるように、どのdescending volleyが抑制されているとか、SCM じゃない筋電図が入っていないとか、色々なことについては本当のところははっきり言えません。

持田（東京医科歯科大整形） また安全性の問題になりますが、2 msのああいいうstyleですと、計算すると500Hzということになるんですが、そのへんをどのようにお考えなんでしょうか。

宇川 実際、1 msまでで1000Hzですが、2発までは安全と考えています。New Yorkの会議でもこれは非常にartificialなんです、3回以上がrapid rate——high frequency。1、2は、もう既にapproveされているということになっております。Trial、trialの間のintervalは、10秒とか、非常に長いんです。もちろん、毎日kindlingしてるわけじゃなくて、あの検査は、患者さんについていけば一生に1回か2回、我々についていけば1カ月に1回かやっているということで、特に安全性については、今までかなり長い歴史——長いといっても5年ぐらいですか、ありますが、今のところは問題ないと考えています。

持田 Slideでは3回というところに不等号がついていないんですが、3回はどちらに入るんでしょうか。

宇川 3回以上はhigh rateに入っていますが、非常にartificialな決め方です……。

持田 3回はまだ分からないということなんですか。

宇川 いや、いろいろありまして。4発というのはこれから出ますから、4発をどちらに入れるかとか、本当のところ、まだ我々も決めていないんです。だから、日本ではまた、どこまで安全というのをこれから出していきたいと思いますが、今のところ、2発までは安全、それ以上はちょっと待ってくれ、と思ってください。

持田 待ってくれということ……。

宇川 結論が出るまで、もうちょっといろいろなdataを集めないといけないという事です。

持田 我々がやってはいけないと。

宇川 そういうことはないと思います。辻先生、後で話していただけますか？（笑）。先生が、先生の大学の倫理委員会を通して、先生の大学が認めて、ある制限の中でやる範囲で、ぼくらがやるなどと言うようなことはもちろんできないですし、学会での指標というのは学会の指標であって、彼らの言ってることはいやだといってどんどんやってる人もいれば、それはその人の責任です。ただ、我々が非常に心配するのは、そういう人がどこかで一回、事故を起こしたら、もうだれもできなくなるかもしれないということを考えていただきたいということです。

原山（新潟） たぶんやられてると思うんですが、どうしてdepressionが起きたり起きなかったりというmechanismについて、一つは、condition sizeといいますか、conditionの強さによって……たとえば2 msでフィックした場合、その病気によってかなり違うのかどうかということをもしやっているのでしたら。

宇川 Intensityが非常に問題ですね。Test size、condition size、interval、全部 variableです。ただ、intervalを一定にして、conditionをふったりtestをふったりしています。正常でもかなり結果が違います。病気でもたぶん違うと思います。2 msでむしろfacilitationになりやすい場合がありますが、それを全部評価できないので、suppressionが一番低いところというか、5 msまでの間のmeanが一番低いのを、その患者さんのdataとして使っています。その機序については何とも言えないですね。Myoclonus epilepsyは、たぶんinhibitory interneuronが障害されているとすれば、皆さんが納得できるようなreasonableな説明がありますが、それが壊れてるから異常だと言うのは簡単ですが、ほんとにかよ、という……。もちろん、basal gangliaは、cortexのinterneuronそのものの障害ではなくて、そこからのinputによるsecondary

な functional な stage の違いが起きているだろうということを予想していますが、それ以上わかりません。

原山 つまり、見かけ上、閾値が非常に低くなって、condition が単に不十分というか、そうした可能性はないと……。

宇川 分かんないですね。先生の言うとおりで、例えば positive な効果だけがとても閾値が下がって、inhibitory はそのままだから結果的に抑制が見られないなどの可能性もあります。

斉藤（関西医大整形） Refractory の curve を見せていただいたんですが、普通、あの後もうちょっと後ろ・前とりますと、20～30 あたりで逆に facilitation に興味があるんですが、ちょっとずれて申し訳ないんですが、train 刺激なんかだと、1 ms、2 ms で非常に大きくなると。1 発目、2 発目も、suprathreshold です。その facilitation と、30ms あたりの facilitation は、mechanism は同じなのか違うのか、どういう mechanism が考えられるのか、先生のお考えをおうかがいしたいんですが。

宇川 Supra、supra だと、facilitation です。それは間違いないと思います。その facilitation は cortex でも spinal でも起きると思います。

それから、30ms の facilitation がどういう機序かは分かりません。

斉藤 Supra だとなぜ refractory は起こらないのでしょうか。

宇川 Refractory、あると思います。Absolute の refractory は、あの細胞自体、1 ms まで発火できますから……0.5 だったら refractory だと思います。ただ、本当に全部 supra に刺激したら、0.5ms から 1 ms は出ないと思いますが、Pyramidal cell の集団を見たときに、発火してない細胞もあるでしょうから、完全に refractory には見えないと思いますが。

斉藤 ただ、末梢神経だけで考えますと、2 ms たつとほぼ refractory とれますよね。その長い期間というのは……。

宇川 え？ 5 ms 続いている理由をおっしゃってる……。

斉藤 ではないです。連続刺激のときに、特に末梢神経の refractory、なぜ入らないかということが知りたいんですが。

宇川 先生がおっしゃってるのは、末梢神経で 2 ms だったら refractory になっているのに、むしろ大きくなったりするということですか？

斉藤 中枢内で、ですね。中枢内の線維の refractory がなんで起こってないのかと。

宇川 中枢神経の細胞が違うので、その反応って違いますよね。もちろん vibration

に対してはかなり high frequency まで発火できますが、末梢の receptor にしても全然違いますよね。それと同じように、corticospinal tract だろうと思われる potential を動物で拾ったときに、single cell で拾って refractory は 1 ms ぐらいまで対応できるはずです。それは細胞の種類が違うからだけで、末梢と同じじゃないと思います。

時村 いつも易しく教えていただいてありがとうございます。たくさん聞きたいんですが、時間がないということなので……。SCM とかで active で同じような time course ということだったんですが、あれは conditioning は同じなんでしょうか。

宇川 同じです。Active の subthreshold。

時村 Active にしても下げないんですね。

宇川 もともと active な subthreshold ですから、同じです。

時村 じゃ、相対的には近くなるわけですね、刺激出力は。

宇川 そうです。Test と近くなります。

時村 それについては、SCM じゃなくて手指筋ではどうだったでしょうか。

宇川 秘密です (笑)。

時村 いや、論文出てますよね。

宇川 出てます。

時村 あれで、なくなると出てくると思うんですが。

宇川 Dr.Ridding, Dr.J.Rothwell はそう言っていますね。

時村 先生はどうですか。

宇川 これからジョンと話そうかと思っています。

時村 なくなると言っていました。

あと、myoclonic epilepsy でそういう抑制がだめになるということでしたが、ほかの epilepsy はどうだったでしょうか。もしやってらしたら。

宇川 ほかの epilepsy はあまりやってないです。

時村 おやりになったのではなかったでしょう。

宇川 正常範囲ですね。ドイツの人が、抗てんかん薬を使うとちょっと浅くなるとか、微量な差を positive として言ってますが、ああいう微量なものは我々は有害とってませんので。その一例一例が正常範囲を超えてるかという意味では、異常にはならなかったです。

司会 どうもありがとうございました。非常にきちんとして説明をいただいたと思います。

では、この後の2題は、お隣に司会を振らせていただきます。木村先生、お願いします。

司会（木村） 高頻度刺激は、中枢では今後まだまだdiscussionしなければならないんですが、末梢ではかなり安全かなという意見もあり、今回、磁気刺激による筋の収縮patternの検討を、北海道大学のrehabilitation医学の中馬先生にお願いしています。

よろしくお願いします。

4

磁気刺激による 筋の収縮 pattern の検討

北海道大学医学部・リハビリテーション医学

中馬 孝容、中根 理江、野呂 浩史
渡部 一郎、眞野 行生

今回、連続磁気刺激装置を用いて磁気刺激による筋収縮の pattern の検討をいたしましたので、報告します。

Slide お願い致します。

(slide)

目的ですが、電気刺激による筋収縮 pattern は今まで検索されていますが、ヒトの近位筋での精査は困難であります。今回、磁気刺激法を用いて、ヒトの近位筋——これは上腕二頭筋を用いたんですが——の筋収縮 pattern について検討いたしました。

対象は、健常者 6 名——男性 2 名、女性 4 名。平均年齢は 27 歳です。

方法ですが、被検者は座位で肘関節を屈曲させ、歪み計の plate に前腕伸側が当たるように手関節を固定しました。上腕二頭筋の筋腹に円形 coil を置きまして磁気刺激を行い、筋収縮 pattern を歪み計にて記録します。

磁気刺激の方法は、刺激出力を変えて筋を単収縮させ、検討しました。

次に、一定の刺激出力——10Hz、20Hz、30Hz、50Hz の連続磁気刺激を、おのこの 0.5 秒間ずつ行ない、その前後で単収縮を行わせ、筋収縮の pattern、及び単磁気刺激時の筋収縮曲線の振幅——以後、張力と呼ぶ——の変化について検討いたしました。

また、最大筋力の 10 % の負荷が歪み計に伝わるように、上腕二頭筋の等尺性筋収縮を行い、前述の磁気刺激を行い、筋収縮 pattern への影響についても検討しました。

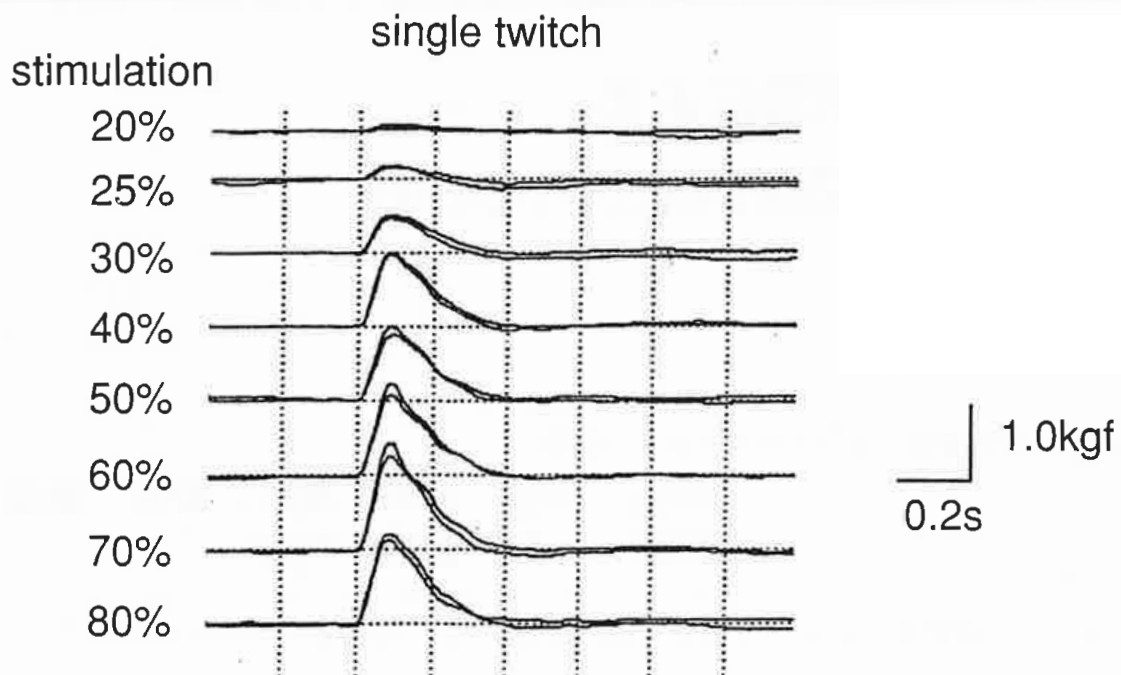


図1

歪み計の出力の単位はkg・forceでしたので、今回はN.(ニュートン)は用いずに、すべてkg・forceと、単位を統一いたしました。あらかじめご了承ください。

それでは、まず、磁気刺激により筋に単収縮を起こし、歪み計によりその張力の変化を表した収縮曲線を示します。

これはここで磁気刺激を行っているんですが、以後すべてこの2コマ目で行っております。刺激出力を次第に大きくしていくと、出力25%のところで張力をとらえることができます(図1)。また、このように刺激を強くしていくことで、張力は徐々に大きくなり、収縮曲線の立ち上がりも急になっています。

ここでcoilの当て方について説明いたします。まず8の字coilで、上腕二頭筋の筋線維の方向に水平になるように渦電流を流すべきか、垂直方向に流すべきかを検討いたしました。その結果、筋線維の方向に対し垂直方向に電流が流れるように置きますと、振幅は高くなりました。また、筋皮神経が上腕二頭筋に入るあたりを渦電流が通るようにしますと、更に振幅は高くなりました。

以上のように、8の字coilで検討し、次にround coilを用いて検討したところ、同様の振幅を得ることができましたので、今回のdataはすべてround coilを用いています。

これはBurkeらが行った仕事で、single motor unitでのstudyですが、骨格筋線維の生理学的特徴を、fatigue index(労疲定数)、twitch contraction time(単収縮時間)、

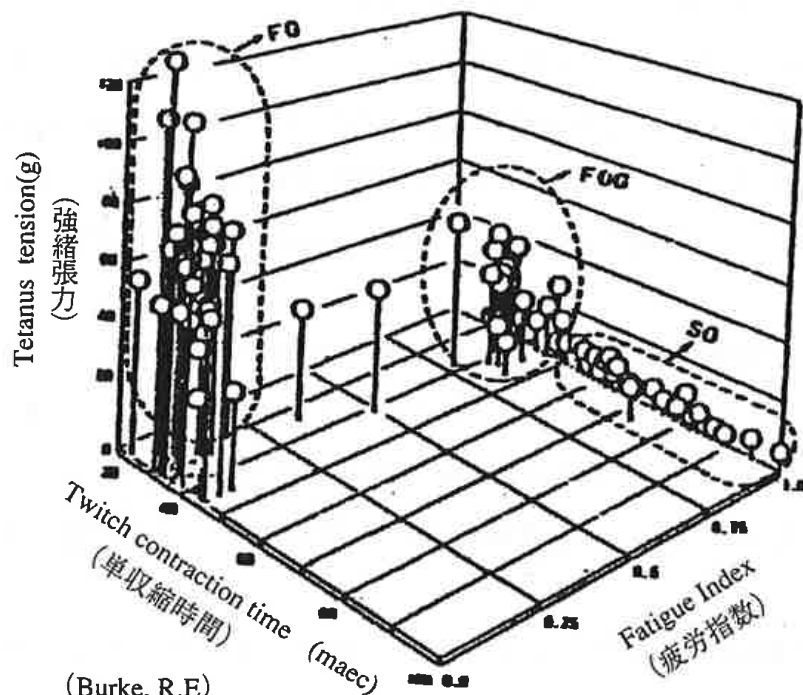


図2 (Burke, R.E)

tetanus tension (強縮張力) の三種類で、三次元的に表しています (図2)。

これはcatでのdataですが、Mayerらのヒトのsingle motor unitでのstudyでも同じ傾向でした。Fatigue indexは、長く筋収縮を維持できるかを表わしています。Fatigue indexが高い筋線維は、SO (slow twitch) や、FOG (fast twitch oxidative glucolytic) や、type 1 と呼ばれています。Burkeらは、single motor unit に対し、30Hzの電気刺激を1/3秒行い、それを毎秒刺激し、2分間続け、その連続刺激の前後でのsingle twitchの張力の比を求めています。Twitch contraction timeは、単一刺激に対し、1回の筋収縮が起こり、最高張力に達するまでに要する時間を言います。筋収縮が早い遅いかを表しています。Tetanic tensionは筋収縮力を示していきまして、筋横断面積により決定されています。Tetanic tensionが大きいのは、type 2 BであるFGであります。

これは私たちのdataで、磁気刺激を20Hz・7回、2分間続けて、1秒目、30秒目、60秒目、90秒目、120秒目にあたる筋収縮を示したものです。1秒目での張力は2.6kg・forceで、これを1としますと、120秒目の張力の比は0.65となり、fatigue indexで表すと0.65となります。この値はsingle motor unitでのfatigue indexではありません。筋を一つのマスとして磁気刺激を行っていますから、筋線維のtype 1、2 A、2 Bの3種が混合して示されたものです。先程のBurkeのdataより、type 1 線維のfatigue indexはほぼ1でしたので、恐らく主としてtype 2の線維の

fatigueを表しているのではないかと考えられます。

最大筋収縮の10%の負荷が歪み計に加わるように、上腕二頭筋の等尺性収縮を毎秒行い、2分間続けた前後での張力の比較を行いました。Fatigue indexでは、前のslideとほぼ同じ値をとっています。これは随意収縮による負荷ですが、刺激による刺激と違ひまして、負荷後の2回目のsingle twitchの張力では著明に回復していました。

健常者での単一の磁気刺激を、磁気出力を変えて検討しました。この症例では、100%刺激での張力は50%刺激の張力よりもわずかに大きくなっています。

この例では、刺激出力が大きくなるにつれ、張力も明らかに大きくなっています。また、先程の例と比べますと、収縮曲線はなだらかに立ち上がり、筋収縮時間は長くなっております。

この例でも、刺激出力が大きくなるにつれ、張力も増えています。先程と比べますと、収縮曲線の立ち上がりは急峻であり、出力90%以上では二つのpeakが見られています。

健常者6名の各刺激出力における張力比を示しています。100%出力を1としました。刺激出力が増しますと、張力比も大きくなっている例が多いのですが、中には100%刺激で少し低下する例も見られました。平均では、80%以上の刺激出力では、張力の大きさはほぼプラトーに近いと言えます。

先程のdataをgraphに表しました。80%以上ではプラトーに近くなっております。

収縮曲線の振幅を張力、磁気刺激から収縮曲線の立ち上がりまでに要する時間を単収縮時間と呼んでいますが、control 6名で、刺激出力50%でのおおのの値と、最大張力が得られた刺激出力での値を示しました。

下から二つ目の24歳の女性の例ですが、単収縮時間は52ms、40msと、ほかに比べて明らかに短くなっています。この例では筋横断面積は小さくて、臨床的にも持久性に乏しいのですが、この単収縮時間の低下は筋線維のtypeの比率を表しているのではないかと考えました。

先程の24歳の例の場合、contraction timeから考えますと、大体40から50ぐらいということですから、type 1はこれに当たりますので、type 2のみが主として働いているのではないかとわれ、clinicalには、持久力もないということともよく一致していると考えました。

収縮曲線において張力のpeakの時点より最大張力が半分になるまでの時間を、

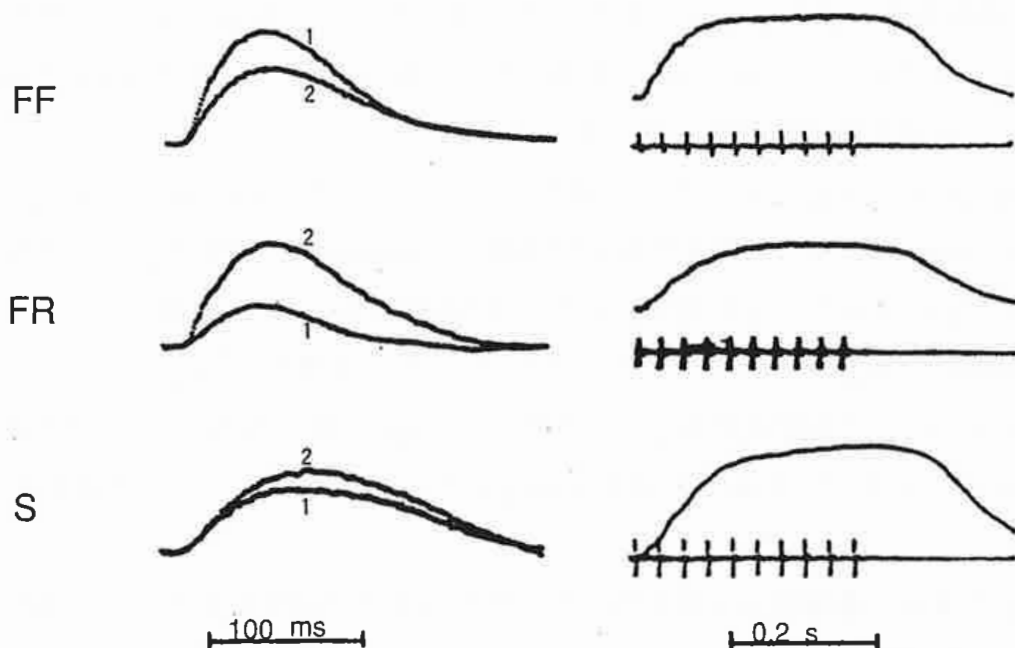


図3 (R.F.Mayer)

half relaxation timeと呼んでいます。全筋収縮の時間は、収縮曲線の立ち上がりから元の基線に戻るまでを言いますが、今回は便宜上、contraction timeと half relaxation timeを合わせたものを全筋収縮時間として提示しました。Contraction timeが140ms 台の group と、おおよそ200ms 前後の group に分けることができますが、張力比は、前者は1.1 から1.3、後者は1.5から1.7に分かれています。これから、張力比の増大には全収縮時間も一つの因子として影響してるのではないかと考えました。大体これとこれで、1.2、1.1、1.3と、ほか、二つの group に分けられたということです。

次に、連続磁気刺激を用いての検討について説明します。これは、各刺激頻度で0.5秒間の刺激を同様に上腕二頭筋に与えています。各刺激頻度での第一波目の振幅はほぼ等しい大きさで、第二波目より振幅は徐々に増加する傾向がありました。これは0.2ですから、1秒間ということで、0.5秒間ずつ与えています。第一波目の振幅に関しては、すべて等しい、二波目から上がっていく。そういうのが言えます。

更に、刺激頻度を10Hz以上に上げて検討しました。各Hzでは2回刺激で行っています。刺激頻度を上げていきますと、徐々に攣縮——twitchの加重が起こり、20Hz以上では完全にtetanic contractionが認められるようになりました。ここまでは明らかに分かるんですが、まだここもあると。でも、ここにはもうはっきりとした第一波目……completeなtetanic contractionと考えました。私たちは以前、1

から 20Hz の刺激で筋収縮 pattern を検討いたしましたが、5 から 9 Hz 以上で不完全強縮が見えはじめ、12 から 10Hz で著明となり、完全強縮は 18 から 20Hz で認められました。今回も同様の結果となっています。

ここで Mayer らの data を示します (図 3)。これはヒトの single motor unit での data ですが、30Hz ・ 1/3 秒の連続電気刺激前後での single twitch の張力について検討しています。左の波形の 1 は連続刺激前で、2 は連続刺激後の、収縮曲相です。この 1 と 2 が刺激前と刺激後ということなのですが、これでは張力が、type 1、type 2 A に相当する S、FR では連続刺激後のほうが大きく、type 2 B に相当する FF では連続刺激前のほうが大きく、連続刺激後では fatigue が起こっているという特徴が見られています。

そこで私たちも、連続磁気刺激を用いて、その前後での磁気刺激を行い、得られた single twitch の張力、波形などを検討してみました。連続刺激の頻度は、10Hz、20Hz、30Hz、50Hz で 0.5 秒間与えています。この slide は、30Hz の刺激を 0.5 秒間与えた前後での single twitch を比較しています (図 4)。連続刺激後の single twitch の張力は増加が認められました。これは 30Hz で何回かやってるんですが、その前に、この振幅とこちらのほうが明らかに大きくなっているということが言えました。

これは各連続磁気刺激での検討を一つの slide にまとめたものです。連続刺激前の single twitch と刺激後の single twitch を、おのおの Hz で見ますと、すべてにおいて

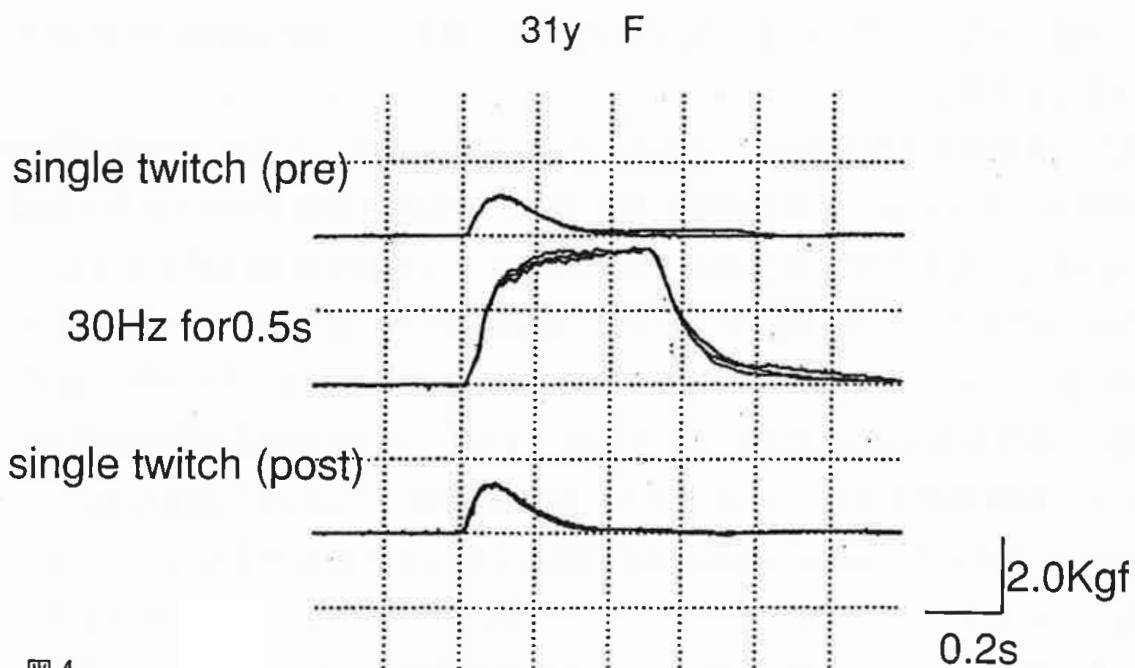


図 4

連続刺激の後のほうが張力は増加していることが認められました。Single twitchで10Hz行いまして、その後がこれで、これに対して20Hzの後のこれと。こういうふうに比較しています。それぞれ20Hz、30Hz、50Hz。すべて0.5秒間、刺激を行っています。

Control・6名における連続磁気刺激前後でのsingle twitchの張力比のdataを示しました。連続磁気刺激前のsingle twitchの張力を1としています。これでは、ほとんどの例で連続磁気刺激後の張力は大きくなっています。更に、平均値で見ますと、刺激頻度を増すと張力比が大きくなる傾向が見られました。

先程のdataをgraphにしたものです。刺激頻度を増したら張力比も大きくなって、右上がりとなっています。

単回磁気刺激と50Hz・0.5秒間の連続磁気刺激を交互に行った場合の収縮曲線です。この場合も先程と同じ傾向が得られ、刺激後のsingle twitchの張力のほうが大きくなっています。ほかの10Hz、30Hzにおいても同じことが認められ、また、10Hzよりは50Hzのほうが連続刺激前後の張力比は大きくなる傾向がありました。

最大筋収縮時の約10%の負荷が歪み計に加わるように上腕二頭筋の等尺性収縮を行いながら、連続磁気刺激前後での単回の磁気刺激で得られたsingle twitchの収縮曲線について検討しました。これも負荷がないときと同様に、連続磁気刺激後のsingle twitchの張力は大きくなりました。ただし、負荷のないときと比べますと、あらかじめ随意的に収縮を行ったときは、張力の大きさは全般的に低下していました。これも、あらかじめ10%の収縮を行っているんです。これが基線で、ここに戻りますから、これだけの刺激があらかじめあると。そういうところで磁気刺激を加えているというふうな実験を行いました。

6名のcontrolのdataをgraphにしました。負荷をかけないときと同様の結果を得、刺激頻度が上がると張力比も大きくなる傾向がありました。

次に、あらかじめ随意収縮を入れたときと、負荷をかけないときに起きる連続刺激による収縮曲線を示します。負荷のない場合の張力と、最大収縮10%の負荷、20%の負荷をかけた場合で、刺激により得られた張力では、負荷をかけたほうが低下しており、負荷が大きくなると更に低下しています。これは筋の予備能を見ることができる可能性があり、更に今後も検討が必要と考えています。随意収縮による張力と刺激による張力を足した全体の張力で考えてみますと、負荷のない場合よりも明らかに大きな張力を得ることができました。例えば30Hzで言いますと、

これは負荷がかかってなくてこれだけの張力が得られているんですが、これは10%ですから、基線はここなので、あらかじめこれだけと。全体の張力の振幅で考えましたらここからここまで、これではここからここまでと、明らかに振幅は増大しているということが言えます。

これはmyopathyの患者さんなんですが、18歳のBeker型筋dystrophyで、連続磁気刺激前後でのsingle twitchに関して検討してみました。まず、連続刺激前のsingle twitchの張力は、0.24kg・forceと低下したのです。先程とはscaleが全然違います。また、刺激から収縮曲線の立ち上がりまでの潜時が延長していました。それは、ここで刺激を行っているものですから、ここからこの立ち上がりのここが延長していると。これはcontrolと比べると約3から4倍も延長していました。MEPの潜時が正常であったことより、振幅の低下、潜時の延長ということは、筋収縮機構に障害のある疾患ということが考えられます。また、連続磁気刺激前後でのsingle twitchの張力比は著しい低下を認めました。先程までは、こういう刺激を行いますと張力は大きくなっていたんですが、これはすべてで明らかに低くなっている。

数名の患者さんで検討した結果を表します。上段は先程のslideの症例です。筋力評価では、MMTで5-でした。Myopathyの下段の24歳の例は、inclusion body myositisの患者さんで、MMTは3-でした。張力比については大きな低下は認められませんが、single twitchの張力の大きさは60g・forceと、著しく低下していました。

Neuropathyの52歳の女性は、motor neuron diseaseの患者です。右上下肢の著明な筋力低下があり、左上肢のbicepsではMMTは4 levelです。左上腕二頭筋においてのsingle twitchの張力比のpatternは、controlと同じ傾向を認めました。右上腕二頭筋では、刺激頻度を上げることにより、著明に張力比が増大していました。また、myopathyと違い、筋収縮までの潜時は正常です。明らかにmyopathyとは差を認めています。

以上のように、連続刺激により筋収縮patternを具体的に見ることができ、fatigue indexなど、一つの筋をマスとしてとらえることが可能と考えられました。更に、疾患により筋収縮patternの特徴が見られ、障害の状態を検討することが可能であると考えられました。

以上です。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。

何かご質問ございますでしょうか。

今井（札幌医大神経内科） 途中でデビット・パークのtype 1 と type 2 の graph が出てきましたね。最後のほうに症例が出てきたんですが、実際この方法で、上腕二頭筋でしたら……ぼくら実際に biopsy をよくやりますが、myopathy の最初の人、dystrophy だったと思いますが、経過が長ければ、fiber type disproportion が出てきたり、極端な例で、dystrophy ではなくても type 1 が極端に多い biceps とかでやったら、初めに考えられていたものと合っていたんでしょうか。そういうものがあれば……。

中馬 この方の場合には自分のところで持ってる患者さんではなかったもので……本来であれば、筋生検とか、血管をちょっと切りたかったんですが、聞き漏らしてしまいました。非常に不適切なんですけど、恐らく、今後もっと症例を増やして筋病理の生検と比較して詰めていったら、可能かもしれません。ただ、患者さんでははっきりするんですが、control の場合、ドーンと刺激が一瞬にくるわけですから……今回は、患者さんのほうは主に紹介だけで、control を中心に述べたんですが、control に関しては type 1 とかいう分類は難しいかと、正直言って考えました。患者さんに関しては今後検討していきたいと考えております。

〇〇 私はこの方法をよく知らないんですが、筋肉を直接刺激してるんですか、それとも neuromuscular junction が入っているんでしょうか。そのへんが分からなかったんですが。

中馬 先生のおっしゃるとおりで、実際はどうかということ、なかなか難しいんです。最初、電気刺激とかいろいろ、筋皮神経、自分で当ててみたりしてましたら、磁気刺激から発生する渦電流がどうも筋皮神経から筋肉に入る、そこらへんの line に合わせると、振幅が一番大きいんです。

〇〇 そこのほうが一番、運動コウゲンと言いまして、刺激しやすいので、たぶんそこ、入ってるという気がしてるんですが。

中馬 恐らく筋肉自体を収縮させてるのではないんじゃないかと考えているんです。

〇〇 もう一つ知りたいのは、電気でやると非常に痛いですが、痛みはどの程度なんでしょうか。

中馬 これは私自身が自分で電気刺激を経験しましたが、1 回ですごく痛いです。ところが、これは全く痛くありません。

〇〇 30～40Hz ぐらいでも痛くない？

中馬 痛くない。ただ、勝手に動いてしまいますから、患者さんは気持ちが悪いという言い方をされましたが。もちろん tetanic ですから、勝手に動いてしまいますから、ちょっとした違和感があるような言い方をされた方もいらっしゃいます。ただ、出力が80%まではいいんです。90、100%となると、ちょっと響くなという言い方をされた方もいらっしゃいます。その程度です。

司会 muscleのほうが閾値が高いんじゃないかということはよくいわれることですから、たぶんそういうことじゃないかなと思っています。

それじゃ、どうも……

玉置 ……50cycle、60cycleまで上げていったときには、fused typeになって、安定化したcontractionが得られるまでのraising face——上がり方にも差が出てくるんじゃないか。

それからもう一つは、relaxationのtime courseも違ってくるんじゃないかと思うんですが、そんな細かいところまではこのforce plate方式では計測できませんか。

中馬 いや、計測は可能です。全部、手動で計っていますので。

司会 確かに、いま玉置先生がおっしゃるように、complete tetanusがどこに起こるかというのは、たぶんtypeのproportionが違くと変わってくるんじゃないかなと思います。それから、今おっしゃったように、half relaxation timeあるいはcontraction timeというものも、もしproportionが変わってきたり、何かがatrophyになったら、それは当然変わってくるんじゃないかなと思っています。

それじゃ、どうもありがとうございました。

最後の、「磁気刺激法の安全性に関する文献review」。これはいつも産業医大・神経内科の辻先生にやっただいていますが、今年度もよろしく願ひいたします。

5

磁気刺激法の安全性に関する 文献 review (5)

— 高頻度磁気刺激 (rMS) —

産業医科大学・神経内科

辻 貞俊

日本脳波筋電図学会の磁気刺激法に関する委員会報告で、「磁気刺激法の安全性に関する文献のレビュー」を「脳波と筋電図」¹⁾に載せておりますので、患者さんへの説明とか informed consent 等の説明をなさるときに参考にしていただきたいと思います。

先程から話題になっていきますように、磁気刺激で高頻度の程度をどこで引くかというのが非常に問題となり、本研究会の世話人会ではもう5年以上の経験から、重篤な副作用も出てないということで、一応、単発刺激と二連発刺激は安全であるという結論を得ています。

高頻度磁気刺激は、3 Hz 以上行うのに対して適用しようと考えておりまして、高頻度磁気刺激の安全性についてはまだ十分なデータが私たちにもございません。現在のところ、Pascual-Leone らが1993年の「EEG Journal」に出しました safety guideline にのっとってやっていただきたいと思いますと考えております。

さらに、3 発刺激、4 連発刺激というのは、最近行われるようになり、まだ1年ちょっとしか時間がたっていないので、安全であるかどうかという実際のデータが少なく、いいとも悪いとも言えないというのが現状だと思います。3 発、4 連発刺激等を行っている先生からは、今のところ副作用は出てないとうかがっておりますので、それぞれの施設において倫理委員会等を通していただいて、患者さんに十分な説明をしていただき、承諾を得て、例えば痙攣を起こしたときに対処できるとか、突発事故に対する対処を十分に考え、それぞれの施設の実行される先生の責任においてやっていただきたいと思いますと考えております。特に日本では、さきほど

宇川先生も言われましたように、痙攣——いわゆるてんかんということに対してはかなり偏見がございますので、そういう trouble が生じれば、ほかの人でもできなくなる可能性があるのを、私たちは一番心配してるという状況です。

先程の演題にもありましたように、末梢神経の高頻度磁気刺激は電気刺激と同じであるという観点から、全然問題ないだろうということで、やっていただきたいと考えております。しかしながら、心臓に近い部位とか頸椎部位の高頻度刺激は、trouble が起こる可能性があるので慎重に対応していただきたいと考えております。

1985年にBarkerらが最初の磁気刺激を報告して、1990年までの6年間の論文は154編と、最初のこの研究会のときに話しましたが、同じように高頻度磁気刺激が、90年に報告されてから6年間でどれくらいの論文が出てるかを文献検索いたしましたら、30ぐらいの論文がございます。今のところ、単発磁気刺激に比べると論文の数は少ないように思います。これは器械が手に入りにくいという面もあるし、安全性もあるんじゃないかと考えております。

まず、先程から話題になっておりますように、磁気刺激の場合には痙攣誘発という問題がございます。そこで、単発刺激と高頻度磁気刺激で痙攣誘発に関連あるんじゃないかという論文を探しましたところ、単発磁気刺激の場合には635例中14例ほど報告がございます。2.2%になります。これに対して高頻度刺激の場合には、31例中5例、16%であり、単純なpercentageの比較だけでも、高頻度磁気刺激のほうが痙攣誘発の問題は多いかと思えます（表1）。

それと、一番問題なのは、単発磁気刺激の場合には正常者における痙攣誘発例は

表1 Suggested TMS-Related Seizures

Single-pulse TMS:		
11/331 epileptic patients		(3.3%)
2/154 MS patients		(1.3%)
1/150 stroke patients		(0.6%)
total 14/635		(2.2%)
Rapid-rate TMS:		
3/22 epileptic patients		(13.6%)
2/9 control subjects		(22.2%)
total 5/31		(16.1%)

ございませんが、高頻度磁気刺激の場合には、論文になってるのが2例で、昨年また1例出たとうかがっておりますので、3例ほど正常者でも痙攣誘発がみられていることです。高頻度刺激の場合には痙攣誘発という副作用に対する対応がかなり重要になると考えられます。

最近のてんかん誘発例は1995年の「EEG Jornal」に出ているもので、てんかん患者に単発磁気刺激で痙攣が誘発されたという論文です²⁾。17歳の難治性てんかん症例で、最初にpartial motor seizureとしてversive seizure——右側に頭と眼球が動く——が出現し、ついで、右の上下肢にtonic seizureが出現し、その後、二次性全般化するという発作が月に5回から10回ほどある、難治性てんかんです。そのてんかん原性病巣部位は、MRI、epiduralからの脳波検索等で、左のfrontal cortexにあるということが判かっておりましたが、PETの検査では左の補足運動野に病巣が疑われております。

この症例に対して、まず円形コイルで単発刺激を行っておりますが、それでは痙攣の誘発は全く見られておりません。両側の前脛骨筋からMEPを検索するために、左下肢の運動野領域を8の字コイルで刺激しましたら、まず最初に右下肢のtonic convulsionを起こし、ついで右上肢のtonic convulsion、及びversive seizureを起こしています。こういう痙攣発作を誘発したので、翌日また同じ部位を8の字コイルで刺激したら、更に同じ痙攣発作が誘発されたということで、これは単純部分発作の磁気刺激による確実なてんかん発作誘発例だと考えられている論文です。

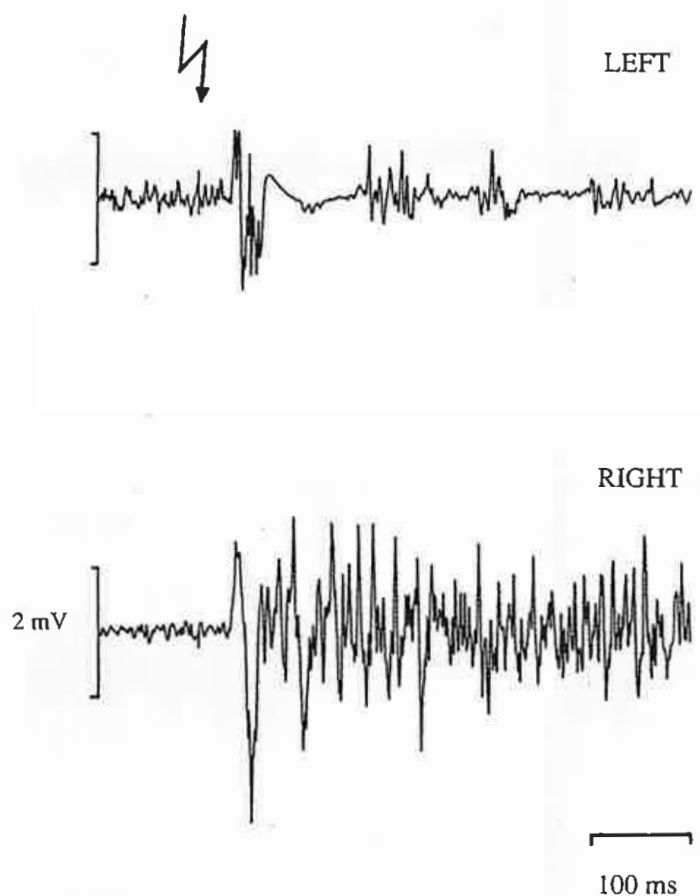


図1

図1の上が左前脛骨筋、下が右前脛骨筋からの記録で、上段の左脛骨筋の場合は右下肢の運動野領域を8の字コイルで刺激し、正常のMEPが出ています。一方、左下肢の運動野領域を刺激しますと、tonic seizureを誘発しているのが表面筋電図で記録されており、こういう所見をとらえた最初の論文です。

図2は円形コイルを使って第一骨間筋からMEPを記録しておりますが、上段は、右上肢の運動野を刺激すると正常範囲のsilent periodが出てるのに対して、左上肢の運動野を刺激すると著明に延長したsilent periodが見られております、てんかんと関連が疑われています。

この論文では、円形コイルは安全であるけれども、8の字コイルとか高頻度刺激を行う場合は、こういう部分発作を持つてんかん症例の場合はてんかん誘発のriskが高くなることに注意する必要があるといっております。

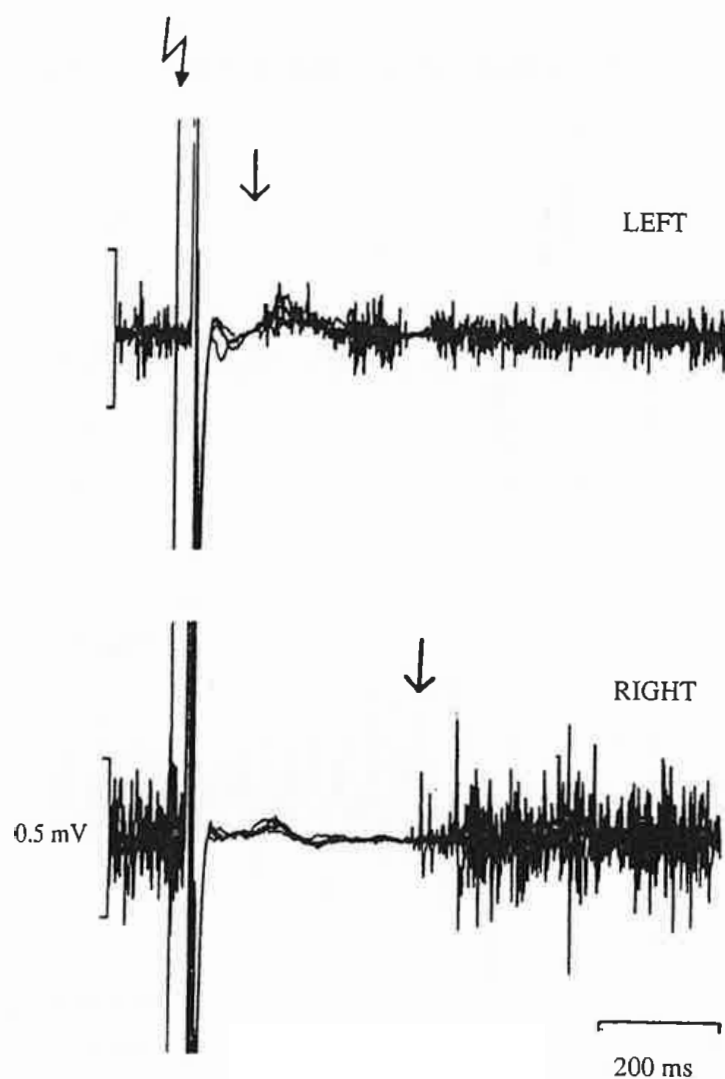


図2

先程からずいぶん、磁気刺激と電気刺激は違うんじゃないかという議論も出ておりましたが、ヒトでの磁気刺激と電気刺激の比較というのはなかなか難しいものですから、高頻度磁気刺激と硬膜下電極を電気刺激する方法はてんかん外科治療の一環として行われてますので、この両者の比較をまず考えたいと思います。

高頻度磁気刺激の場合には、安全性の問題がありますが、てんかん症例でも論文によって異なり、てんかん性放電が増えるという論文と減るという論文があり、意見の一致は見られておりません。

一方、硬膜下電極による電気刺激の場合には、てんかん外科手術の presurgical evaluation program に入っておりまして、今のところ大きな副作用は出てないように思いますし、私どもも行ってます。てんかん病巣以外の部位もこの方法で電気刺激しておりますが、今のところ大きな副作用は出ていません。

実際どれぐらいの charge density があるかという推測が行われておりまして、ネコの direct cortical electrical stimulation の場合には 1 cm^2 当たり $20\text{ }\mu\text{Coulombs}$ ぐらいの charge density があると考えられています。一方、キャドウェルの rapid rate magnetic stimulator の場合には $1\sim 2\text{ }\mu\text{Coulombs}$ だろうといわれておりますので、このデータを見る限りでは、電気刺激より磁気刺激のほうが density charge は小さいということが考えられます。

私たちの硬膜下電極を挿入した症例では、cortex の表面に60個から80個の硬膜下電極を置き、まずてんかん発作を記録し、てんかんの焦点を決めます。その後、それぞれ電極を一個ずつ刺激し、それぞれの電極の部位にどういう大脳機能があるかということを検討します。

実際この検査で用います stimulation parameter としては、frequency が 50Hz で、intensity が 3 mA から 15mA ぐらいです。運動野の電極の場合には、 3 mA ぐらいで痙攣を誘発させることができます。Train duration としては、 $2\sim 5$ 秒間を用いますが、大体5秒を使うことが多いようです。Stimulation は一つの電極に対して $3\sim 5$ 回行っております。同時に脳波を記録して、after-discharge が出現すれば、その強さで一つの電極の刺激は終わるということで、それぞれの電極部位の大脳機能 mapping を行い、最終的に外科手術にもっていくわけでございます。少なくとも、この硬膜下電極の電気刺激を行って大きな trouble が起きたということは私どもはありませんし、Cleveland Clinic の Dr. リューダスの group は、1980年代の初めからこの方法で行っていますが、今のところ大きな副作用はないようです。病理切片の評価でも、小さな点状出血があることはあるけれども、ほとんど異常は認められておりませんので、磁気刺激も電気刺激もそんなに大きな異常は誘発しないんじゃないかと考えております。

運動野の硬膜下電極を電気刺激しますと、左顔面に tonic seizure が出現します。

次に、先程から問題になっております、動物のてんかん実験モデルである kindling effect は、高頻度磁気刺激の場合に最も恐れる副作用であり、これがどういう条件で起こるかということを、宮崎医科大学の鶴先生が kindling の専門家でございます。

すので、お聞きしました。まず amygdala の電気刺激の場合には、大体 $200\ \mu\text{A}$ で 60Hz の電気刺激が普通だそうです。が、 100Hz の刺激頻度を用いる先生もいるそうです。kindling effect を生じるためには 60Hz で 1 秒間か 2 秒間の刺激を毎日行うことが重要だそうです。文献では高頻度磁気刺激を 1 日 3000 回～6000 回ぐらいやることもありますとお話ししましたが、普通、1 回で大量に刺激しても生じず、毎日毎日刺激することが重要であるというような意見をうかがっております。大体の目安として、rat は 2 週間前後で kindling effect が出現するようです。ネコは約 1 ヶ月、サルの場合は 1～2 年かかるということです。

kindling effect に関する最近の論文を検索しましたが、大体、種特異性がありまして、小さな動物ほど kindling effect は早期に出現しやすく、サルは年単位での毎日の刺激が必要になるということで、刺激頻度も 60Hz 以上を使うことが多いようです（表 2）。現在、高頻度磁気刺激というのは 60Hz 以上はできないように思いますので、今のところ、kindling effect を生じるような高頻度刺激はヒトには適用にならないと考えております。

それと、先程、石口先生のところのサルの実験では、刺激回数がちょっと少なかったようですが（回数が 5 回）、1 年以上の刺激をされています。1 日につき 60 回ぐらいやると、大体こういう kindling effect の model になるかもしれないと、話を聞きながら考えておりましたが、1 年間やられて痙攣等を起こしてないので、高頻度刺激も痙攣誘発ということをそう恐れる必要はないかと思われます。

今までの kindling effect の実験は amygdala の刺激ですが、motor cortical kindling を

表 2 Kindling Effect in Animals

Species	Stim. sites	Intensity	Freq.	Durat.	Period
		(μA)	(Hz)	(sec)	(days)
Guinea-pig	amygdala	300-800	60	2	8-40
Cat	amygdala	100-300	60	1	15-36
Beagle dog	amygdala	200-700	300	0.5	2-14
Rabbit	hippocam	$13.6 \pm 3.8\text{V}$	60	2	?
Baboon	cingulate	300-400	60	1	70
Monkey	amygdala	200-400	60	1	201-326

everyday stimulation (1-2 times/day)

ネコで検討した論文をみますと、毎日の刺激は amygdala 刺激と同じ条件ですが、(1 秒間、60Hz、200～500 μ A) 運動野のほうが amygdala よりも kindling の誘発までの時間が長くなります。ネコの場合、大体、amygdala で 1 ヶ月前後でありましたが、運動野刺激では 25 日～91 日 (平均 52 $\pm$ 25 日) と約 2 ヶ月ぐらいかかるという論文があります。もう一つの論文は 3 週間～10 週間ぐらいの期間ということで、運動野の kindling effect は側頭葉よりもっと時間を要するということになるか存じます。

次に、最近の高頻度刺激の副作用に関する論文を調べてみました。これはポーランドからの論文³⁾で abstract しか手に入りませんが、10 例の正常の volunteers で高頻度磁気刺激を行い、脳波と cortisol、prolactin の検討を行ったけれども、全く変動を見なかったということです。

次も 1991 年の「EEG Journal」の supplement で、この雑誌が手に入りませんでしたので abstract だけ説明いたしますが、rat の brain に対して高頻度磁気刺激をやった論文です⁴⁾。31 匹の rat で高頻度刺激——8 Hz で 20 分間にわたって行ったそうです。最低 1 万回以上の磁気刺激を行って、その 8 日後に殺し、病理組織の検討を行っております。Neocortex、hippocampus、basal ganglia、cerebellum 等での病理組織の検討を行っていますが、病理学的には何も異常がなかったということです。

これもちょっと古い論文ですが、1992 年に出了た、難治性てんかんで temporal lobectomy を行った 2 症例で、磁気刺激を行った後の病理学的変化があるかどうかを検討しております⁵⁾。2 症例に 1000 回～2000 回ぐらいの単発刺激をして、その後、てんかん焦点部位を切除して病理所見の検討を行っていますが、磁気刺激による影響は見られなかったということです。

現在までに高頻度磁気刺激に関して 30 編ほどの論文が出ており、高頻度磁気刺激はいろんな application が行われております。特に高頻度刺激の場合も motor function を見ようという研究は当然のごとくやられておりまして、高頻度磁気刺激を行うことによって motor cortex の inhibitory や excitatory process がどう変化するかを検討している論文がいろいろあります。さらに、一昨年この会でお話ししましたが、言語野の同定、てんかん焦点の正確な決定や memory、visual、sensory function に対する高頻度磁気刺激の影響を見ている論文等があります。

特に、1994 年 2 月号の「Neurology」に、内頸動脈への Amytal 注入法である和田テストと同じぐらいの sensitivity で高頻度磁気刺激は言語野の同定に有用だという

論文⁶⁾が出てましたが、同じ「Neurology」の94年9月号には、高頻度磁気刺激は言語野同定には、sensitiveでなく、むしろ副作用が問題となるとの逆の論文が出ております⁷⁾。例えば刺激部位の痛みとか不快感、更に、10例ちょっとだったと思いますが、speech arrestを起こすために患者さんが泣き出してしまったとか、1側上肢のjerkingや一過性の視野欠損等が起こったとのこと。こういう副作用があるために、このイタリアのgroupは、高頻度磁気刺激を言語野同定に用いるのはむしろ有用でないというような結論です。二つの正反対の論文が出ておりまして、非常に興味深いものです。

次に、高頻度磁気刺激を行うと、大脳機能のいろんな抑制が生じることが分かってきております。例えば、visual systemの機能評価に高頻度磁気刺激を頭頂葉で行いますと、visual extinctionが起こるという論文があります。両側のsuperior occipital cortexを高頻度磁気刺激するとastereopsisが起こるという論文もあります。更に、記憶のdeficitを起こすということが言われておりまして、verbal recall deficitの例としては12個の単語を見せて、その見せる間にleft midtemporalとか両側のdorsofrontal cortexを高頻度磁気刺激すると、刺激中に呈示されたその単語を覚えていないという論文や、delayed response taskの例としては左ないし右側のprefrontal cortexを刺激するとtaskができなくなるという論文もあります。Central gyrusを刺激するとpares thesiaを誘発するという論文もございまして、高頻度刺激を大脳に応用しますといろんな一過性のdysfunctionが起こるようですので、これを副作用と見るか、大脳機能評価法と見るかというのは、意見が分かれてくるかもしれません。

もう一つ、最近興味ありますのは、高頻度磁気刺激を治療法として使えないかということです。

一つは、高頻度磁気刺激をmid thoracic levelに応用すると、自覚症状及びspasticityのscoreがよくなるという論文があります。これは大脳を刺激しない方法ですので、臨床的に使っても問題ないんじゃないかと思われます。

もう一つは、depressionに効くという論文がありますが、それは後で紹介いたします。

それともう一つ、Parkinsonの症例で、両側の前頭葉を30回ほど単発刺激すると歩行障害が改善するという報告もあります。しかし、効かないという人もいますので何とも言えませんが、磁気刺激を治療法として使えないかというのが最近の

流れとしてあります。

実際、薬を使ってもよくならない depression の 6 症例に対して、毎日、left frontal cortex を高頻度磁気刺激したら、Hamilton depression score（前 23.8 ± 4.2 、rTMS 後 17.5 ± 8.4 ）がよくなって、1 例は完全に寛解したという論文⁹⁾があり、depression 等の治療に使えるんじゃないかということです。

それともう一つ、この mood に関する実験としては、prefrontal を刺激することによって mood の変化をとらえたという論文⁹⁾で、運動野の MEP を誘発させる maximum point から 5 cm ほど前方の prefrontal の、左右の prefrontal と mid frontal を磁気刺激して、気分がどう変わるかを 10 例の volunteers で検討しております。1 train を 10Hz で 5 秒間の刺激とし、1 session を 10 trains で行ってますので、1 session で 500 回の高頻度磁気刺激となります。これを 2～3 回行いますので、total 3000 回ぐらいの刺激を行っております。この検査には 3 時間半ぐらいかかっているそうです。刺激した後、pain、tiredness、happiness、anxiety、sadness の score が刺激前後でどう変化するかを、被検者自身に評価してもらうという実験です。

実際のデータは図 3 ように、0 点に対して右側が (+)、左側が (-) ということになります。Closed column が left prefrontal の高頻度磁気刺激のデータで、一番下の sadness の score が右の prefrontal や midfrontal 刺激に比べて score がちょっと増え

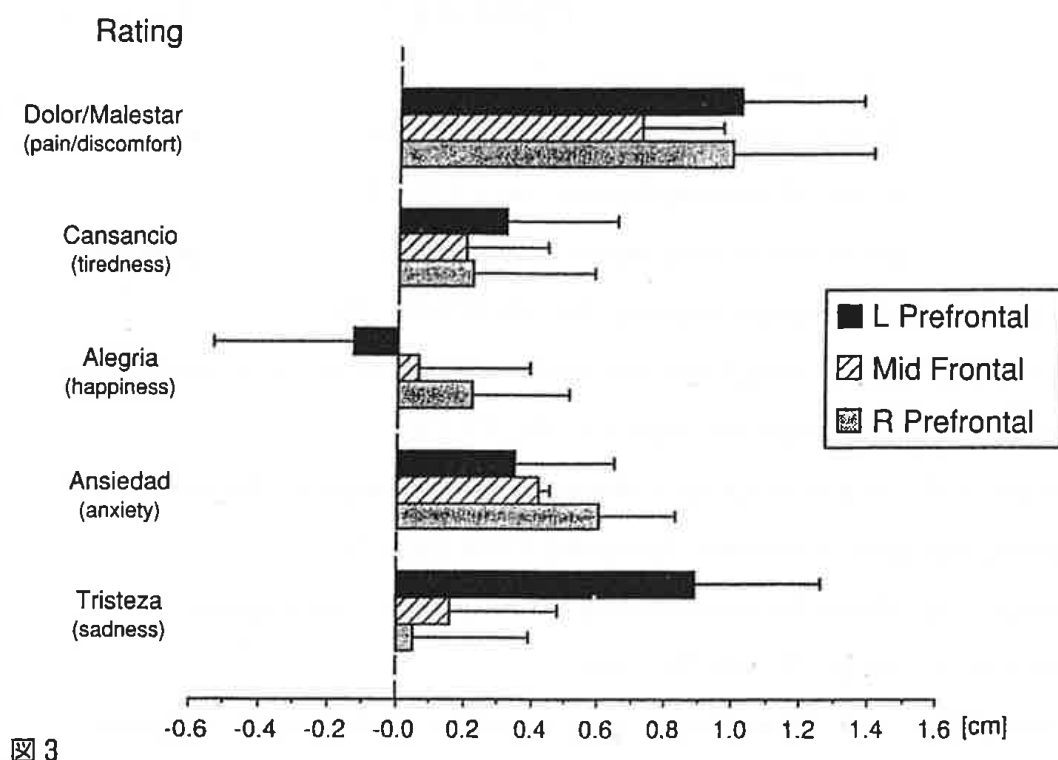


図 3

ています。さらに、3 段目の happiness の score は (+) から (-) に変わるということで、左の prefrontal にはこういう mood に関する function があるんじゃないかという論文です。

30 編ほどの高頻度磁気刺激の論文で副作用のことが書いてあるのを pick up しますと、痙攣発作や 1 側上肢の jerking のことが報告されており、このことが高頻度磁気刺激では一番問題になるかと思います。次に、脳波をとりながら高頻度刺激をやる場合には、metal electrode が熱せられることによって火傷を起こすという危険があります。しかし、これは注意すれば避けることができる副作用かと思います。それ以外には、泣き出したような emotional in continence、一過性の視力障害、頭痛、刺激部位の痛みとか不快感、倦怠感、更には一過性の dizziness などが報告されています。それと、動物実験で hearing disturbance 等のことが言われておりますので、こういう minor な副作用は出現するかと思いますので、ヒトで応用される場合にはこういうことに注意しながら高頻度磁気刺激を利用していただきたいと思います。以上でございます。

文 献

- 1) 磁気刺激法に関する委員会報告：磁気刺激法の安全性に関する文献のレビュー
脳波と筋電図 24: 229-232, 1996
- 2) Classen J. et al : Epileptic seizure triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 94: 19-25, 1995
- 3) Zyss T. et al : Repetitive transcranial magnetic stimulation : EEG, serum prolactin and cortisol studies in humans. *Psychiatr Pol*, 29: 513-527, 1995
- 4) Sgro J.A. et al : Repetitive high magnetic fields stimulation : the effect upon rat brain. *Electroenceph clin Neurophysiol suppl* 43: 180-185, 1991
- 5) Gates J.R. et al : Lack of pathological changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33: 504-508, 1992
- 6) Jennum P. et al : Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44: 269-273, 1994
- 7) Michelucci R. et al : Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: Usefulness and safety in epilepsy.

-
- 8) George M.S. et al : Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 6(14):1853-6,1995
- 9) Pascual-Leone A, et al : Laterlized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of prefrontal cortex on mood. Neurology, 46 : 499-502,1996

司会 どうも、大変広範にreviewしていただきまして、ありがとうございました。
この発表に何かご意見ございますでしょうか。

飯塚（埼玉医大総合医療センター整形） いつもありがとうございます。二つ、お聞きしたい点と確認したい点があるんですが、第一は、最初のほうのslideにrapid rateの定義がございまして、「more than 3 Hz」と書かれてましたが、あれはどういうふうに解釈したらよろしいですか。

辻 3 Hz以上といいましたが、3 Hzを含めてのことです。今のところ、単発と二連発までは安全であろうという結論を、この研究会の世話人会では得ております。

飯塚 そうすると、「3 Hz and... more than 3 Hz」の方が正確な英訳ですね。

辻 そうですね。先程から、宇川先生のときの質問に出ておりましたように、これ以上はやってはいけないということじゃなくて、一応、3 Hz以上は十分に注意して対応していただきたいというのが、私たちの意見でございます。

飯塚 もう一点は、お触れにならなかったんですが、最近、本屋さんでも、立花隆さんが書かれた「脳を究める」という本があって、素人の方も読んでいらっしゃるんです。東大の杉下先生でしょうか、言語野の中枢あたりを高頻度刺激されて、ああいうことに関してaphasiaが出たり、そういうことも最近広く認識されてると思うんですが、これに関して、患者さんから質問を受けることもありますので、何か先生のcommentをいただきたいんです。

辻 現在、私たち自身も、和田testで言語野の優位半球の決定を行っています。この方法は、内頸動脈にカテーテルを入れてAmytal注入するという、非常に侵襲的な方法です。Neurologyの94年2月号の高頻度磁気刺激の最初の論文では、和田testと同じくらい優位半球の決定ができたという話ですが、9月に出たイタリアからの論文では、それほどsensitiveじゃなくてむしろ副作用のほうが強かったということです。正反対の結論が出ておりまして、どちらがいいとは今のところ言えませ

んが、少なくとも非侵襲的に検査できる方法として高頻度磁気刺激は可能じゃないかという考え方だと思います。

持田 ちょっと勉強不足で申し訳ありませんが、今まで何か起こったというのは高次脳機能の検査目的の場合が多いわけですが、運動機能検査で何かそういうことが起こったということはあるんでしょうか。

高頻度刺激することは少ないんですが。

辻 運動機能検査ではinhibitoryとかexcitatoryの検索を行っている論文が3編か4編出ておりますが、それは安全というような書き方をしています。

持田 もう一つ、いわゆるshort interpulse trainというか、そういう刺激方法で報告は今のところないと思うんですが、各国で使用されている現況、もしお分かりでしたらお願いしたいんですが。

辻 ばらばらだと思います。イギリス、イタリア、ポーランド、そういうところから数編ずつ、日本でも杉下先生たちの論文が主だと思います。そういう面で、単発刺激の場合は6年間で論文の数はずいぶん増えてまいりましたが、高頻度磁気刺激の場合にはまだ毎年10編以下の報告です。検索の方法が悪いかもしれませんが、最低それぐらいはあるということで、やはりだれも躊躇があるんじゃないかなという印象を持っております。

時村（鹿児島脳外科） 二つほど教えていただきたいんですが、経頭蓋の顔面神経刺激は高頻度やっていいんでしょうか（笑）。

辻 顔面神経の場合は特にtemporal lobeの近くになりますので問題が生じるかもしれません。

時村 ぼくは小脳がちょっと分からなかったものですから。

辻 小脳に対する影響はわかりません。結局、円形コイル、8の字コイルを使いますが、どここの部位にどれだけいくかというのはよく分かってないので、なかなか難しいんじゃないかなと思います。それと、meritがどうあるのか。

時村 たぶんBell麻痺とかアナストモーシスをした後にrehabilitationにやるといいんじゃないかと思って、前から、したいんですが、ちょっと怖いので。

辻 それは先程、宇川先生もおっしゃいましたように、先生の大学の倫理委員会を通して、患者さんのinformed consentをちゃんととっていただければ、可能じゃないかと思います。

時村 あと、首はどうでしょうか。Rootの刺激についてはどうでしょうか。

辻 先程も、首とか心臓近くの磁気刺激は慎重に対応してくださいとしか今のところは言いようがないように思います。

時村 心臓の近くの慎重にというので、もう少し詳しくおうかがいしたいんですが。

辻 例えば、左のErb点近くというのは心臓に近くなるので、ひょっとしたら心臓に対して不整脈等の作用を出す可能性があるかもしれないと思います。

時村 それは迷走神経を刺激するということですか？

辻 はい。今のところそういう論文は私が探した範囲ではございませんが、慎重にやってほしいということで、禁忌とはひとつも言っておりません。

時村 では、そういう副作用、報告はないわけですね。

辻 ご覧しませんし、頸椎も高頻度やったという論文は、私の調べた限りでないんですが、やはりこれはずいぶん起こるんじゃないかと思います。特に、spondylolysis等があれば……。北川先生、何かご意見ございますか。

北川（富山医科大） 今まで、単発の刺激に対して大学の倫理委員会を通しまして150例ぐらいやってきてるんですが、今回の磁気刺激法の安全性に関する委員会の結果を基に、今後単発の刺激に対してはinformed consentはとる必要はないと考えてよろしいでしょうか。

辻 単発に関しては一応そういう感じになっております。高頻度に関しましては、この研究会の世話人会で、informed consentを、どういう書類にするかとか、そういうことを検討しようということに、今日の世話人会でなりました。

それともう一つは、Pascual-Leoneの93年のguidelineがございますが、1996年の6月に眞野先生たちも出席されたNIHのsymposiumで、また新しいguidelineをつくって、それがもうすぐ「EEG journal」に出るんじゃないかということですので、私たち世話人会としては、それをたたき台にして日本でのsafety guidelineを検討しようということになっております。しかしながら、93年のguidelineより厳しくなっているという話を聞いておりますので、どうなるか、今のところ私には分かりません。

司会 それは後で眞野先生のほうからcommentをいただきます。

宇川 Informed consentと、倫理委員会は通したほうがいいと思います。あれ、厚生省がapproveしてないですね。

辻 単発もですか？

宇川 単発も。例えば、biopsyをするときとか、脳波をとるにあたっても、informed

consentが本当になければできないじゃないですか。だから、informed consentをとらなくていいということではなくて、どの程度の説明をするかはその医者にかかっていますが、informed consentは必要ですし、今の時点で厚生省、approveしてないですから、倫理委員会を通しておいたほうが、何かあったときはいいと思います。

辻 今朝の本研究会世話人会での話しは、高頻度だけではなくて単発磁気刺激でもinformed consentをつくろうという話だったんでしょうか。ちょっと私は誤解があるみたいです。

司会 2発刺激までは安全性をここで確認しようという形にいたしております。1発刺激の場合にも、一応私どものところは、脊髄monitoringに関連して行うという意味でのinformed consentは得ているという形なんです。いわゆるrutinの検査もある意味ではinformed consentはそれぞれとってると思うんですね。

辻 はい。一応、普通、承諾をえていると思います。

司会 そういう意味で、一応、患者さんの承諾を得るということは大切だろうと思います。

辻 承諾は得てやってると思います。というのは、脳を刺激するものですから、いやといわれる方には普通はやらないということを前提に話したつもりでございます。誤解があったみたいです。

〇〇 補足ですが、kindlingのところ、rabbitのところ、question markになっていましたが。

辻 私の調べた論文には書いてなかったものですから。先生がよくやってあるとうかがっておりますが。

〇〇 日本では、関東では私たちのところでやっているだけだと思いますが、大体、amygdalaの場合は2週間ぐらいです。Cortexは非常にできにくい。やっぱり1ヵ月以上かかると思います。そういうふうに理解していただければと思います。

辻 私自身、こういう論文を調べておりましたら、ヒトのこう頻度磁気刺激の場合には、回数は非常に多くわけですが、やりましても大体1日か2日で終わってしまうものですから、kindlingをinduceする可能性は非常に少ないんじゃないかというのが個人的な意見です。滝川先生はkindlingにお詳しいとうかがっておりますので、専門家の立場としていかがでしょうか。

滝川 私もそういうような感じで、今、実験をしております。Kindlingはやっぱり1日1回。確実に。1日1回というのが非常に大事なんですが、ババッとやる

分にはそれほど、という気はします。だから私たちも、電気shockよりもいいんじゃないかという感じで、精神科領域に押し進めるべきじゃないか。むしろ、先生たちのほうからより安全性の報告があれば我々も非常にやりやすいという方向で、私たちもやっているわけです（笑）。やろうとしているんですが、ご存じのように、我々も仲間に入れてもらわないと……精神科は、東大紛争以来、厳しい状況にありますので（笑）、ぜひ先生たちのほうで、いかに安全かということを教えていただきたい。

というのは、我々は電気shockをやってるわけですね、実際。だけど、あれは見てると非常に悲惨です。だから、あれよりもこの方法はもっと……今もdepressionにいいという報告が出てますので、私たちもそういうことをやりたいんですが、まだなかなかそこまで臨床的にやれないでおります。それで基礎実験をやっているわけです。磁気刺激、高頻度で毎日1回、kindlingと同じような形でやっていますが、磁気刺激の場合はなかなかkindlingができにくい。それは恐らくzone刺激だからだと思っております。Electricalにやるには非常にlocalizeしてやります。そして、after-dischargeが必ず出るという状況の下でやっていますので、確実にてんかんをつくらることができるわけですが、いわゆる臨床で使われるような状況でやっては、なかなかkindlingはできにくいという感じを我々は持っているんです。それが一つ。

ただ、私たちが心配しているのは、今、深部に電極を打ち込んでやっているわけですが、先生、metallicに……そうしますと、2.5teslaぐらいですね。あの場合でも熱を持たないのかというのがあるんですが、その点について先生の……。

辻 それは持つと思います。subdural electrodesを配置した状態で頭皮上から高頻度をやると、脳が焼ける可能性があるかもしれませんので、非磁性の電極が必要になってくるんじゃないかと思っています。

滝川 そういう論文は、基礎実験はあるんですか。

辻 頭皮上で火傷が起こったという論文は出ております。

滝川 ただ、見ていますと、非常に減衰していきますので、電気刺激でやる、頭皮上からやるのとまた違った意味で、むしろそれほど危険はないんじゃないかなという感じでぼくはやってるんですが。

辻 そううかがうと安心しますが、subdural electrodesを置いた状態で頭皮上から高頻度刺激することによっててんかんのfocusがもっと正確にdetectionできないかという論文は、数編出ております。しかしながら、痙攣を誘発するというような

ところまでいっていない論文もございまして、まだ有用であるという報告はないようです。電極がmetalかどうかはつきり分かりませんが、そういう症例で副作用が出たというのではないように思いますので、先生がおっしゃいますように、頭皮上と頭蓋内に置いたのとは違ってくるかもしれません。

滝川 いずれにしても、kindlingをつくろうと思ってやってるんですが、なかなかつukれないでいるというのが実態です。

辻 それはまた先生、この会で発表していただければ、非常に勉強になると思います。

それで、先程滝川先生がおっしゃいましたように、精神科の一部の先生たちは大脳電気刺激を治療としてまた最近やりはじめておられるとうかがっております。奈良医大とか大分医大で特によく行われているとうかがいましたので、来年度までに、どういう条件で行って、副作用問題がどうであるというのを調査いたしまして、結果がえられれば、また次回でも発表したいと思っております。

司会 どうもありがとうございました。

過去7回、磁気刺激法の研究会をやってきたわけですが、最近、高頻度刺激、またそれをtherapeuticな意味で使おうという姿勢も出てまいりました。したがって、私も高頻度磁気刺激法に関するworking groupも対応しなければならぬ問題が広がってまいりまして、いま滝川先生からもご指摘ありましたように、そういった意味でも精神科領域の先生方のご協力を得なければならない時期になってきているだろうと、今朝も話したところでございます。その点もまた十分に、脳波・筋電図学会といたしましても考えていきたいと思っております。

終わりに際しまして、今年の夏のNIHでの高頻度磁気刺激に関する会議のご報告も兼ねまして、北海道大学の眞野先生にお話ししたいと思っております。

眞野 大変お疲れのところなんですが、最後に少し……。

まず、玉置先生からご紹介がありました、今年の6月にNIH主催で「Risk and safety in repetitive transcranial magnetic stimulation」という国際会議がございまして、私のところへ案内がきたものですから、日本から私のほかに藤木先生と坂井先生で出席していただきました。これの記録は「EEG journal」に出ると思います。かなり厚いvolumeのもので、それがguidelineとしていくのではないかなと思うんです。どんな内容であったということを少しお話しします。

まず、高頻度刺激といっても、どういうparameterをとるといいのかということなんですが、先程から何度もありましたように、刺激の頻度、強さ、thresholdとの

関係で強さをとるのかなと。それから、刺激の duration 何秒あるいは0.5秒とか。そして、各 session の間隔、即ち intertrain interval。そういうものを parameter としてとる。そして、Pascual-Leone の 1993 年の guideline があつたと思うんですが、それ以降、脳波 control で痙攣を起こしてる case があるものですから、そういう起こした例を踏まえて、少し改定したのを出そうということになっています。しかし、subthreshold の強さなんかでかなりやられていない、どれほどの interval でやったほうがいいのかとか、まだ分かってないのがあるものですから、すべて cover しているのではないと思われます。

一番大切な点は、何の目的でこういうことを患者さんにやるのかと。必ずしも安全ではないという前提のもとに、何の目的でやるのか。Scientific なかなり高い、outstanding な目的ですか、あるいは clinical trial でもかなり新しいことをいう、何か outstanding なものがあるかどうかということが問われるのではないかなと思われました。

それから、こういうことをやるときに、いろんなものを用意しなければならないと。例えば、ABCと言われる、airway、breathing、circulation、あるいは静注をどういうふうにするのかとか、life support の equipment も、抗痙攣剤などを用意するか、やるときには、そこには訓練された臨床神経生理学者がいると同時に、medical な、救急に詳しい人がすぐ呼べるような状態、あるいはその人たちができればそれでいい、というような discussion もされました。

Monitor としては、EMG monitor を付けたほうがいいと。それは、閾値がどんどん変わってくるということが、repetitive をやっていると経験します。EMG monitor は、最低二カ所以上やったほうがいい。というのは、何回か刺激すると、刺激の広がりが変わってくる。

EEG monitor もしたほうがいいと。これは、もし痙攣が起こる場合、after discharge が最初に出る——数 ms あるいは数秒起こるということで、そういうもので monitor すると、痙攣を prevent できるんじゃないかと。

それから、必ずしも痙攣を起こすのは運動機能だけじゃないものですから、neuropsychological monitor も何らかの格好でしたらいいんじゃないかと、いろんな意見がここにありました。

もし何か起こった場合、それがどんな状態で起こったのかということを後で判断できるように、video tape で monitor したほうがいいのではないかと。

それから、これは我々も今後考えていかなければならないんですが、アメリカの人たちの意見で、痙攣を起こったら保険なんかはかなり影響があることがあるとか、痙攣が起こった人の心理的 support、あるいは medical support も考えておかなければならないということで、やはり、先程から指摘されたように、倫理的な配慮、informed consent などが必須であろうと。

この会では、アメリカの FDA とか精神科のお医者さん、あるいはヨーロッパの磁気をやってる人たちも一緒に discussion した。そんなところが合意を得たところかなということで、数ヵ月後にそのときの guide line が出ると思いますから、それが一つ、我々のこういうところの参考になっていくのではないかなと思っています。

以上、報告でございます。

司会 どうもありがとうございました。

大変遅くまで、予定より少し遅れましたが、ご熱心にご参会いただきまして、ありがとうございました。来年も、またその次の年も続けたいと思っております。よろしくご参加くださいますようお願いいたします。どうもありがとうございました。(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を行い、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)

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

木村 淳（京都大）

世話人

上野照剛（東京大）	宇川義一（東京大）	岡 信男（千葉大）
河村弘庸（東京女子医大）	片山容一（日本大）	幸原伸夫（京都大）
関要次郎（虎の門病院）	高須俊明（日本大）	玉置哲也（和歌山医大）
千野直一（慶應大）	辻 貞俊（産業医大）	飛松省三（九州大）
廣瀬和彦（府中病院）	廣瀬源二郎（金沢医大）	藤木 稔（大分医大）
町田正文（日本大）	間野忠明（名古屋大）	村井由之（産業医大）
村上正純（千葉大）	柳澤信夫（信州大）	

顧問

祖父江逸郎（愛知医大）	坪川孝志（日本大）	本間三郎（千葉大）
松岡成明（産業医大）	萬年 徹（三井記念病院）	

事務局

北海道大リハビリテーション医学講座・眞野 行生

1996年10月現在

第7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

二連発および高頻度連発磁気刺激法について

1997年11月19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：錦光社印刷株式会社