

第 8 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
アクロス福岡にて

CONTENTS

Page

1	眼球運動中枢の磁気刺激による分析		
	東京大学医学部・神経内科	寺尾 安生2

2	Task-specific dystonia の磁気刺激による解析		
	奈良県立医科大学・神経内科	生駒 一憲14

3	経頭蓋磁気刺激運動誘発電位における持続的な意識的脱力の影響		
	山口大学医学部・整形外科	淵上 泰敬22

4	磁気刺激の Parkinson 病治療への応用		
	久留米大学医学部・脳神経外科	島本 宝哲37

5	高頻度磁気刺激と kindling 現象		
	鹿児島大学医学部・神経精神科	滝川 守国52

6	磁気刺激法の安全性に関する文献 review (6)		
	- 高頻度磁気刺激 (rMS) の安全性 -		
	産業医科大学・神経内科	辻 貞俊64

	奥付	74
--	-----------	--	---------

木村 第8回「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を開かせていただきたいと思います。

皆さん、この会のprogramは非常にぎっちり詰まっていて、朝から晩までお疲れのところだと思います。実は私も大変疲れております。頑張ってもあと3時間なんです。我々の案では20分講演で10分質疑ということになっておりますが、討論を5分にしたいと思います。これは演者の方々は25分しゃべってもいいということではありません。20分話していただいて5分討論してということで、30分かせいで30分早くすませたいという村井先生のご提案で。ぼくはそんなもの3時間やりゃいいじゃないかと言ったんですが、そういうことになりました。ですから、演者の方々はご協力願いたいと思います。

この会はエーザイさんのスポンサーで、8年前、オオタワラ先生のところ——岡山であったときから始まったんですが、当時はまだ磁気刺激が認められていないときだから、販売してもいいか悪いかというようなこともあって、こういう会を開くのに演者を探すのに大変苦労したんです。ところが、その後それが認められて、磁気刺激をする人口が急に増えてきて、最近はその演者を見つけるのが非常に容易になってきました。そういうわけで、今日は6人の先生方にも話していただけると。そういうことでありますので、ゆっくり討論をしていただければと思います。

それで、最初の司会を村井先生にお願いして、あと眞野先生、辻先生などにしていただくということにしております。

それでは、どうぞよろしく申し上げます。

司会（村井） それでは早速でございますが、第1席の「眼球運動中枢の磁気刺激による分析」、東京大学の寺尾先生お願いします。

1

眼球運動中枢の 磁気刺激による分析

東京大学医学部・神経内科

寺尾 安生 先生

まず最初に、この場で発表する機会を与えてくださいました京都大学神経内科・木村先生、産業医大神経内科・村井先生に深謝いたします。

Slideをお願いします。

(slide)

Positron emission tomography (PET) やfunctional MRIを用いた研究により、ヒトで衝動性眼球運動（以下サッカード-saccade-）を司る大脳皮質の眼球運動中枢には、主要なものとして前頭葉にfrontal eye field (FEF) と頭頂連合野にposterior parietal cortex (PPC) 及びsupplementary eye fieldがあることが知られています。この研究の目的は、これらの眼球運動中枢の直上で磁気刺激を行った場合にサッカードがどのように変化するか調べることです。

磁気刺激が眼球運動中枢に及ぼす影響を調べた研究は既にいくつかあります。主なものとしては、ベッセルら、ミューリらが、frontal eye fieldの上で単発の磁気刺激を行ってもサッカードを引き起こすことができないことを報告しました。一方、プリオリらは、サッカードの開始直前の適切なtimingで磁気刺激を与えるとサッカードの開始潜時を遅らせることができることを示しました。この現象の説明としてプリオリらは、磁気刺激が、皮質の眼球運動中枢——具体的にはFEFやPPCで行われている情報処理を一過性に混乱させ、課題の遂行を遅らせた、即ちその部位の生理学的機能をblockしたと考えました。

しかし、これらの研究では、円形coilを用いて広範な皮質領域を同時に刺激しているため、どの皮質領域がblockされたことによる効果であるかは不明でした。

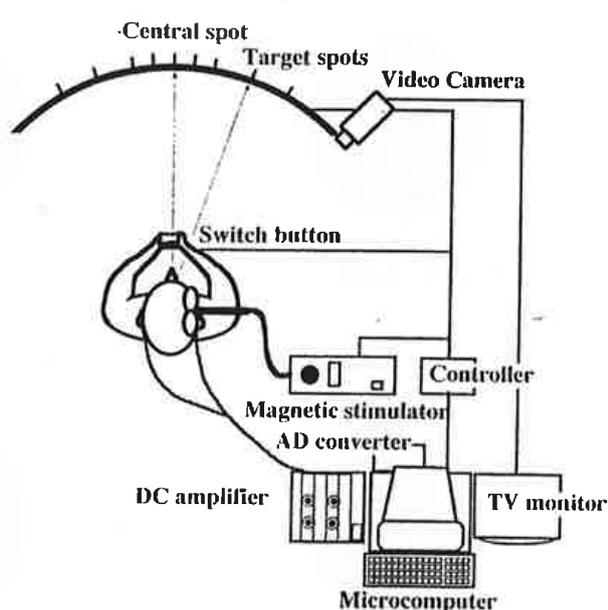
局所的な刺激ができる磁気刺激coilにより皮質の狭い範囲だけをblockすることができれば、狭い範囲の皮質領野の生理学的機能の分布を示すことができると思われます。もし、ある皮質領域の直上の刺激ではサッカードの潜時が遅れるのに他の部位の刺激では遅れないならば、遅れを生じた直下の皮質領野が眼球運動を準備する情報処理にかかわっていると推測できます。

そこで我々は、より局所的な刺激のできる小型coilで頭皮上の各所を刺激し、潜時の遅れる領域を明らかにして、頭皮上から眼球運動中枢のmappingをすることを試みました。更に、視標呈示後いろいろのtimingで刺激して同様のmappingを行うことにより、この生理的活動の分布が時間とともにどのように変化していくかも調べました。

我々が用いた視標呈示装置はこのようなものです(図1)。これは視標呈示を行うための円形黒色の凹面のdome(外径は約90cm)が、垂直に立てられたもので、被検者がこの前に座ってアゴ当てを適当な高さに調節すると、ちょうど正面にdomeの中心点が見えるような位置に頭を固定することができます。このdomeには視標用のLEDが埋め込まれていて、LEDを点灯するtimingと持続時間は外付けのcomputerによりprogram制御されています。被検者がbuttonを押しますと、あらかじめprogramしておいた眼球運動課題が開始されます。同時にtriggerが磁気刺激装置にも送られ、視標呈示後の適切なtimingで磁気刺激ができるようになっています。



図1



サッカーの実験において最も標準的に使われる課題は視覚誘導性サッカーです。これは、slide (図2) の下段にありますが、被検者がbuttonを押すとdomeの中央のLEDが点灯しますので、まずここを固視させます。その後、1~2秒後にこの固視点が消え、同時に右か左20°のところにLEDが点灯しますので、そちらのほうにできるだけ早く眼球を動かすという課題です。我々も当初、この課題を用いていましたが、この眼球運動課題に及ぼす磁気刺激の影響は極めて小さいため、アンチサッカー課題を用いることにしました。アンチサッカー課題とは、視覚誘導性サッカー課題とは逆に、視標が右か左に動いたら、それと左右逆の位置に眼を動かす課題です。いわば<あっち向けホイ>の要領で眼を動かす課題であると言ってよいかもしれません。

実際に記録されるサッカーのtraceはこのようものです(図3)。横軸が時間、縦軸が眼球運動の位置を示します。上方向が右向きのサッカー、下方向が左向きのサッカーを示します。点線で示された時点で視標が右か左に呈示されると、アンチサッカー課題では、それから平均約250ms後に眼球が動きはじめます。この図にもありますように、眼球運動の振幅、速度、持続時間などのparameterを計測しましたが、今回はこのうち潜時に注目して解析を行いました。

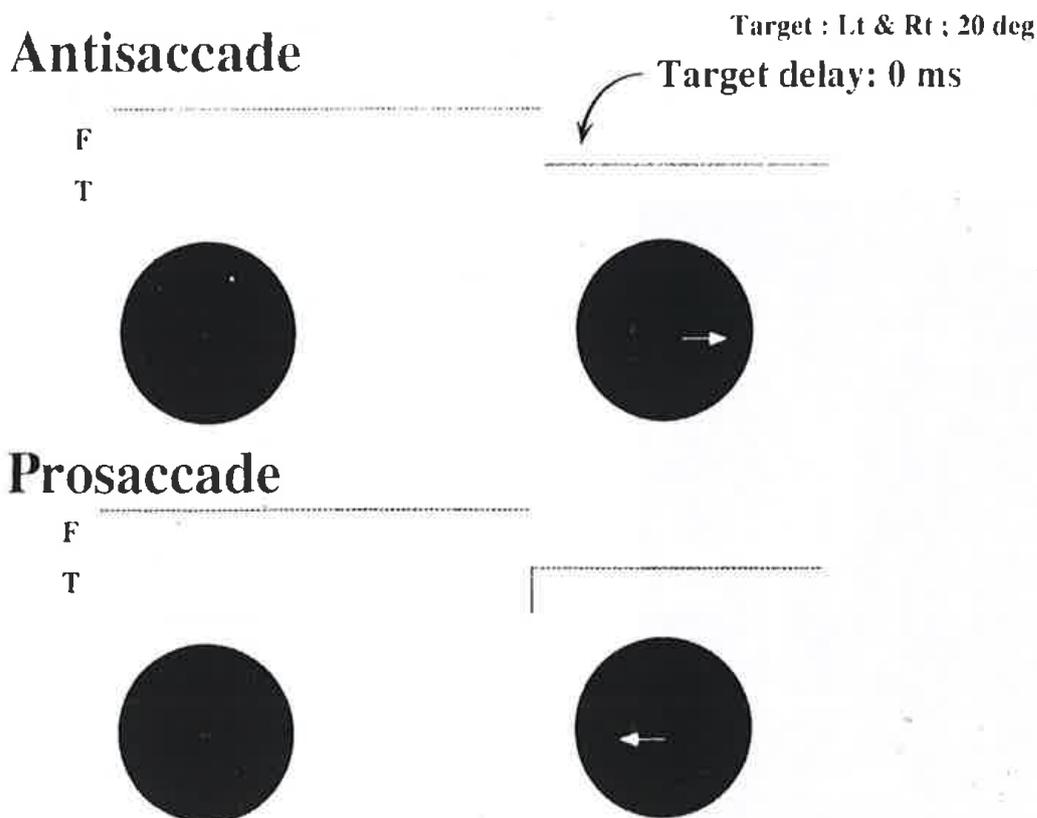


図2

眼球運動

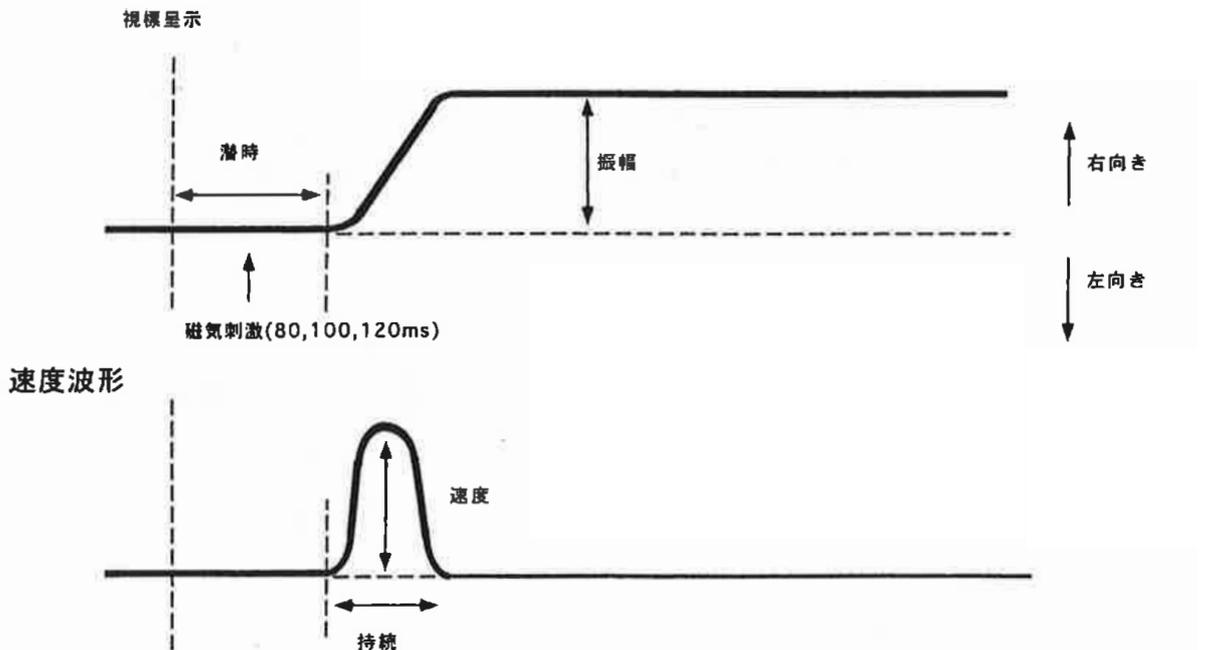


図3

磁気刺激は眼球運動が開始される前に頭皮上の各点で与え、磁気刺激を加えない control の試行に比較して潜時がどの程度遅れるかを調べました。磁気刺激に伴う音が潜時に及ぼす影響を除外するため、control の試行では、刺激 coil を頭皮から離して同じ timing で磁気刺激の音のみを聞かせた場合に眼球運動課題を行わせ、この反応時間を、各頭皮上で実際に磁気刺激した場合の反応時間と比較しました。

以上の眼球運動課題と装置を用いまして、8名の正常被検者を対象に眼球運動中枢の mapping を行いました。磁気刺激は8の字 coil を用い、刺激強度は、磁気刺激によって瞬目が誘発されないようにするため、運動野上で刺激した場合の運動誘発反応の刺激閾値の5%上に固定しました。予備実験では視標呈示後60～200msまでのさまざまな timing で磁気刺激を与えましたが、そのうち一番効果の大きかった80、100、120msを中心に実験を行いました。

1人の典型的な被検者での実際の眼球運動の trace を示します (図4)。上段は磁気刺激を加えない場合の control 試行での眼球運動数回の trace です。下の二つは、それぞれ右と左の運動野の2cm前、2cm外側の位置に coil を置いて磁気刺激した場合の trace の重ね書きです。磁気刺激は視標呈示後100msに加えました。

左向きへのサッカードの潜時は、下の二つのいずれの trace でも、control の試行と比較してわずかながら遅れているのがわかります。一方、右向きへのサッカー

ドの潜時は、右・左半球上いずれの刺激でもそれほど遅れていません。

この被検者において左向きのアンチサッカードの潜時が磁気刺激を加えた場合にどの程度遅れたかを、頭皮上の刺激部位ごとにplotしたgraphをつくった後、等高線図として表しました(図5)。頭の右上方からながめた図を上段、左上方からながめた図を下段に示しました。Mappingに先立って、磁気刺激により両側の手指運動野の位置を決めておきました。ここで、白丸は第一背側骨間筋に最大の振幅を誘発することのできる点の位置を示し、手指の運動野に対応しています。白い×印はCZ(頭頂)の位置を示します。右の凡例に示しますように、赤い色調の領域が磁気刺激を行った場合に潜時が遅れる領域を示し、青や緑の色調の部位は、潜時が変わらないか、むしろやや短縮した領域を示しています。

80msのtimingで磁気刺激した場合には、潜時の遅れは両側手指運動野の6~8cm後方、やや側方の領域で最大となりました。100msの刺激では運動野の2~4cm前方、2~4cm側方の領域で最大の遅れが認められました。ここには示してありませんが、120msの刺激では潜時の遅れは非常に小さくなっていました。

さまざまなtimingで磁気刺激を加えたときのmapは、被検者全員で同様の傾向を示しました(図6)。即ち、潜時の遅れは正中線上の刺激ではあまり認められず、むしろそれより外側——手指の運動野の前方から頭頂葉の後部に至る領域で目立っていました。

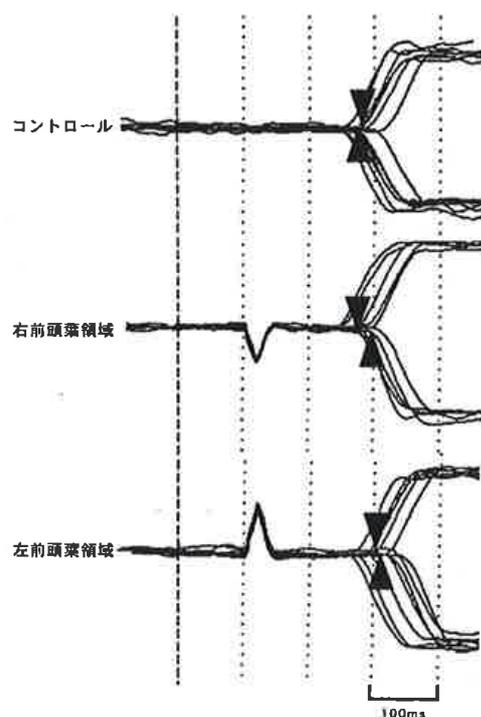


図4

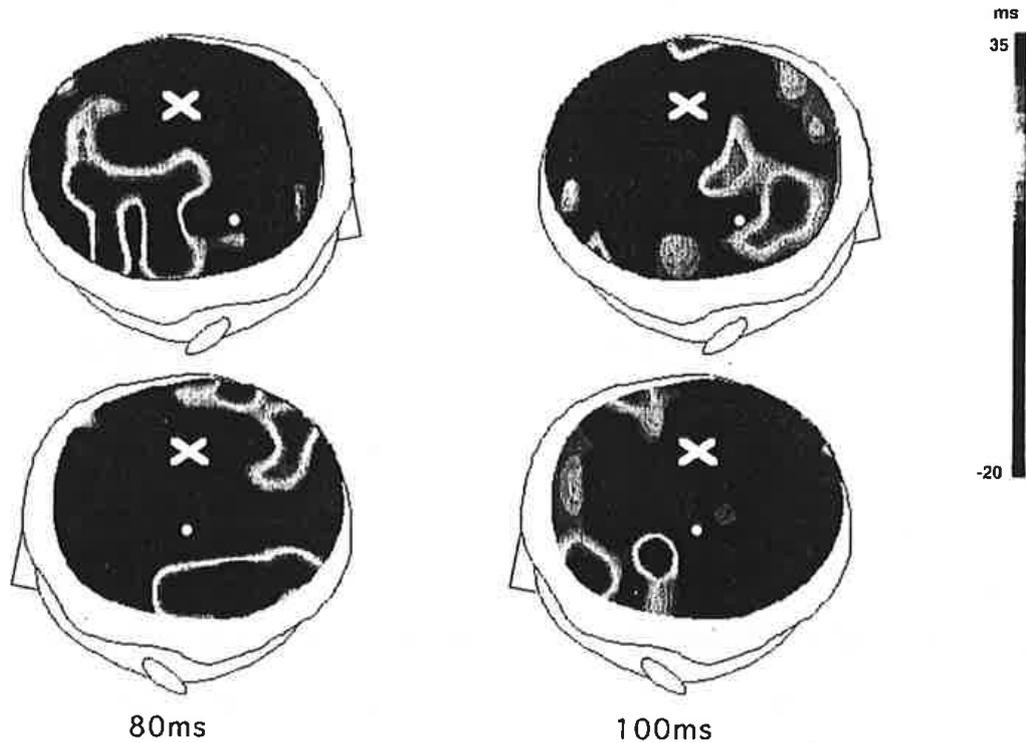


図5

解析を行なった関心領域

HMAを基準にした各領域の位置	
F : 前頭葉領域	2-4cm前方、2-4cm外側
M : 運動野領域	左右前後に2cm以内
AP : 頭頂葉前部領域	2-6cm後方で、左右に2cm以内
PP : 頭頂葉後部領域	6-8cm後方で、外側に0-4cm以内
O : 後頭葉領域	後方に10-12cmで、正中線より0-4cm

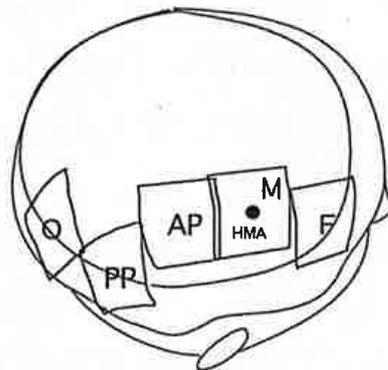


図6

● : 手指運動野(HMA)の位置

潜時を遅らせる効果のある領域の位置が被検者ごとに若干異なっていたので、手指の運動野の位置を基準にして、このslide (図6) に示すような五つの頭

皮上の領域に注目して解析を進めるのが妥当と考えました。五つの領域とは、両側の運動野のやや前方の前頭葉領域(F)、運動野付近の領域(M)、頭頂葉の前部(AP)及び後方の領域(PP)、後頭葉直上の後頭葉領域(O)です。

その結果、前のmap(図5)にも示したように、どの被検者においてもサッカーの潜時を遅らせる領域は両側の前頭葉領域(F)と頭頂葉後部領域(PP)であることがわかりました。

この五つの領域ごとにサッカーの潜時の変化の平均値を、被検者全員について求めました。このslide(図7)は得られた平均値を刺激を加えた領域ごとに棒graphとして示したものです。各領域上で、左側の棒graphは右半球上での刺激を示し、右側の棒graphは左半球上での刺激に対応しています。

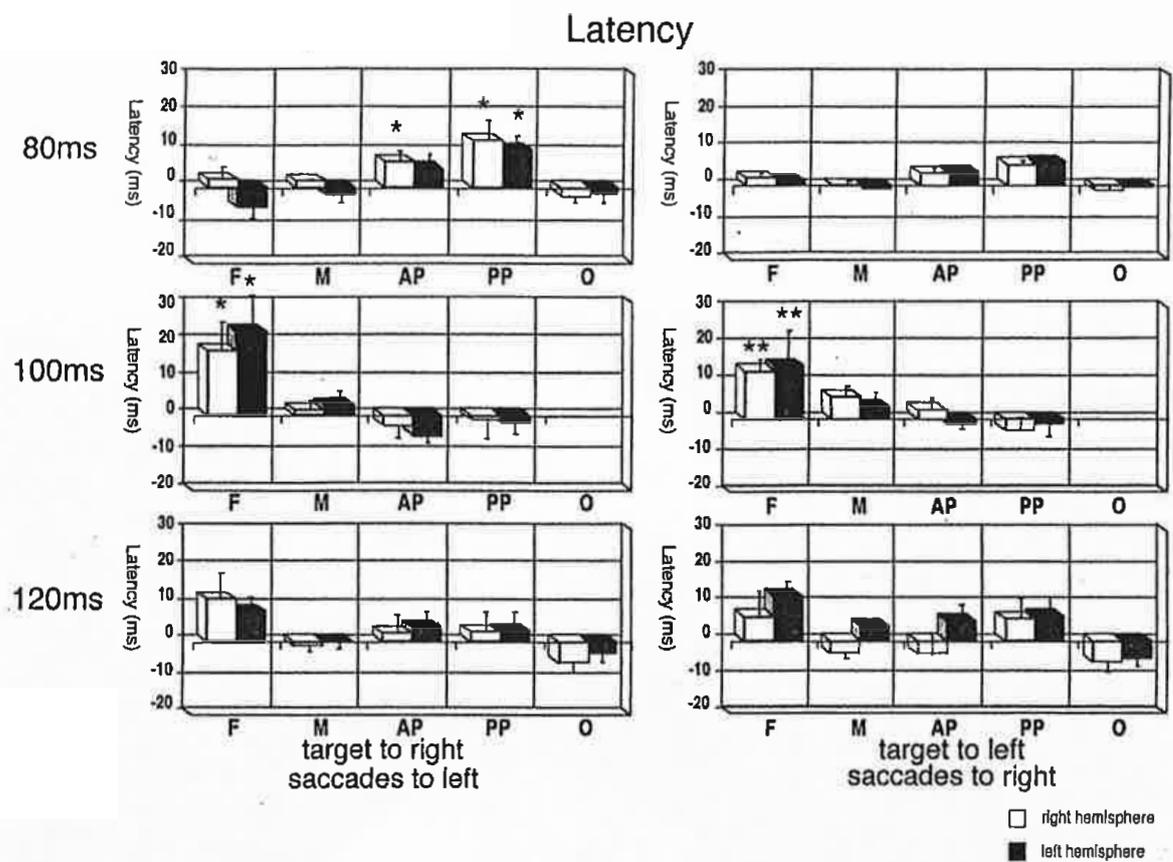
80msの磁気刺激では潜時の遅れは両側の頭頂葉後部領域(PP)で認められました。100msの刺激では遅れは両側の前頭葉領域(F)で最も目立ちました。120msでは磁気刺激による遅れは少なくなっていました。即ち、磁気刺激によって潜時の遅れる領域は時間とともに後方から前方に向かって移動したことがわかります。

左半球、右半球いずれの上で刺激した場合でも同様のpatternの潜時の遅れが認められました。図の左側が左向きのアンチサッカーで、図の右側が右向きへのアンチサッカーですが、全体に左向きへのアンチサッカーのほうが潜時が遅れやすい傾向がありました。

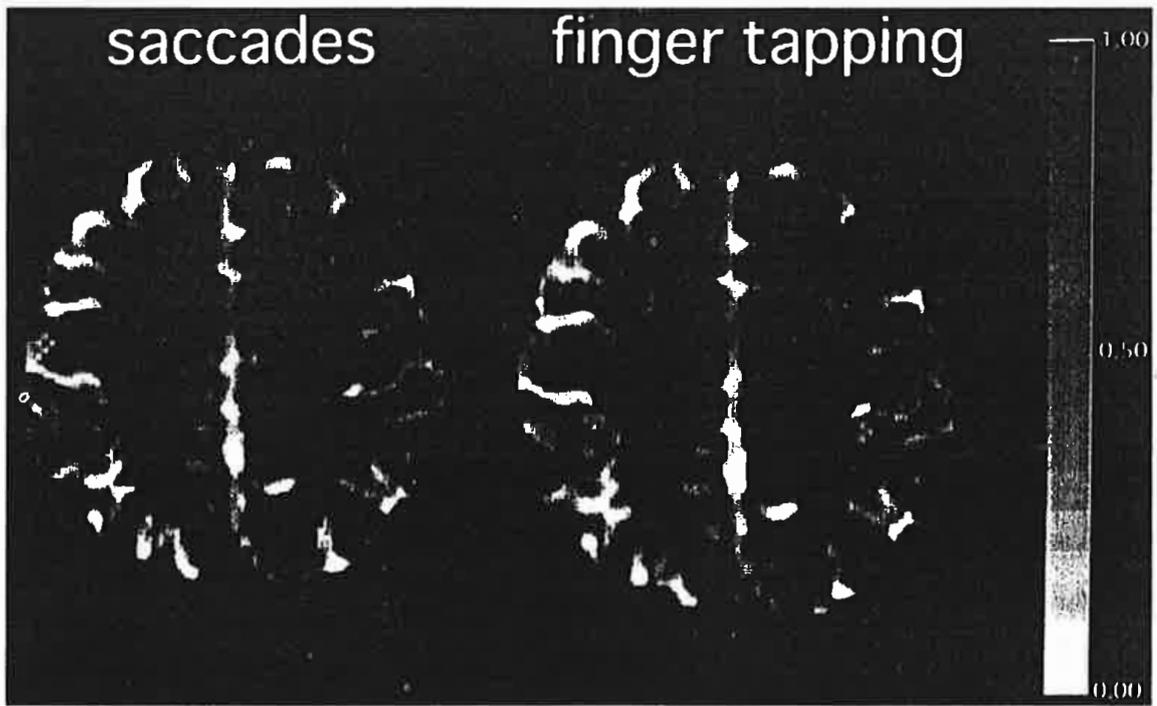
これらの領域をPET等の研究から明らかにされている眼球運動領域と対応させるため、被検者の一人でfunctional MRIの実験を行いました(図8)。

まず、この被検者が1Hzの頻度で左右に眼球を動かしている際に血流の上昇した部位を調べました。次に、同じ被検者で、母指と示指を対立させるfinger tappingの運動をさせた場合に賦活される領域を調べました。

side左側にありますように、眼球運動の際に血流上昇の見られた前頭葉の領域はfrontal eye fieldに相当すると思われませんが、その位置はslide右側に示しましたfinger tapping課題の際に賦活される手指運動野の位置と比べますと、約1.7cm前方、2cm側方の位置にありました。したがって、この位置関係は、磁気刺激により頭皮上より推定した手指運動野と前頭葉領域の相対的位置関係とほぼ合致していました。一方、頭頂葉での血流上昇もありましたが、あまり広い範囲での賦活はありませんでした。これは、この実験では視標なしに1Hzで左右にサッカーを繰り返す課題を用いたからであるかもしれません。



☒ 7



☒ 8

Sweeneyら（1996）は、眼球運動課題を行っている被検者のPETを撮影し、正面を固視している場合と比較してアンチサッカード実行中には、frontal eye fieldを中心とする前頭葉と頭頂葉後部のPPCを中心とする領域の血流が上昇することを示しました（図9）。本研究の結果と併せますと、頭頂葉後部領域がPPCに、前頭葉領域はFEFにほぼ対応すると考えられます。

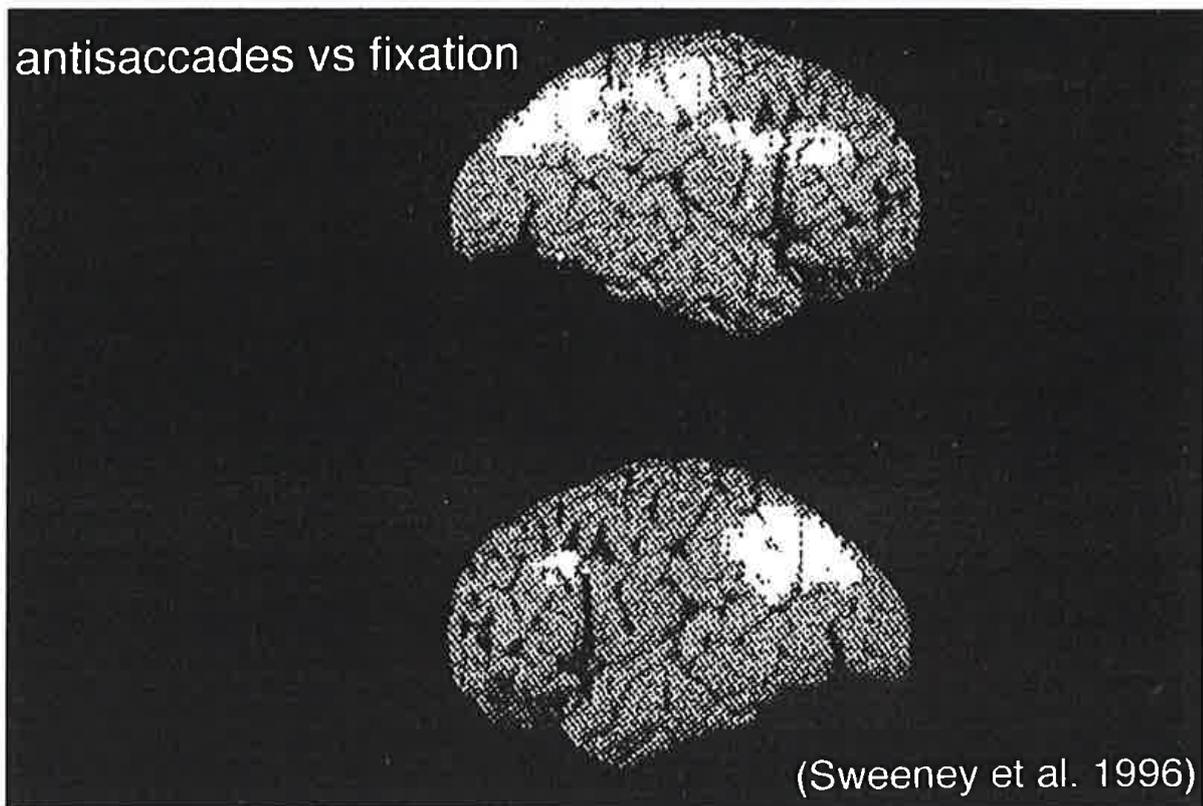


図9

このslideは、アンチサッカードを準備するために、大脳で行われていると考えられる情報処理をschemaとして表した図です（図10）。黒い楕円の部分は活動している領域を示し、点々で示した部分は活動の低い領域を示しています。

アンチサッカード中、PPCは80msで最も活動しており、frontal eye fieldは少し遅れて100msで活動します。これらの領域間の情報伝達は皮質間を連絡する投射線維を介すると考えられます。また、左及び右半球のいずれの上の刺激でも潜時の遅れが認められたことから、脳梁線維を介する情報の伝達もあると考えられます。

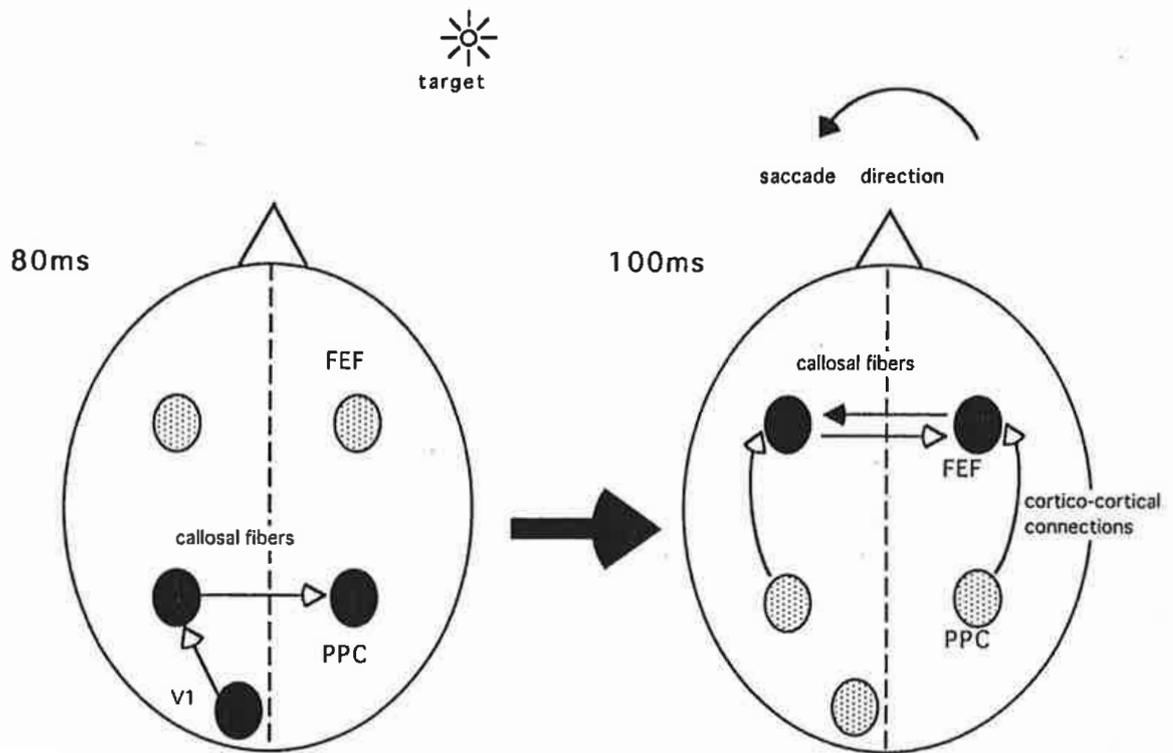


図 10

結果のまとめです。

以上より、前頭葉領域や頭頂葉後部領域がアンチサカードに関与しており、これらの領域に適切な timing で磁気刺激を加えることによってサカードの parameter を変化させ得ることが示されました。サカードの潜時を遅らせる領域は、この slide に示しますように、頭頂葉後部領域、前頭葉領域の二つでした。80ms の磁気刺激では頭頂葉後部領域で有意の遅れが認められました。100ms では前頭葉領域で潜時の遅れが認められました。120ms での遅れは目立ちませんでした。

これらの領域は、これまでの PET や functional MRI の治験を考慮に入れますと、それぞれ主として FEF、PPC に相当すると考えられます。視標呈示後 80ms という早い timing では頭頂葉後部領域が、それより少し遅れて 100ms では前頭葉領域が最も機能していると考えられます。したがって、この間に後方から前方の領域に向かって眼球運動を準備するための情報処理が移動したことが示唆されました。

最後に本研究の共同研究者を示します。
ご静聴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。

ご質問、comment、ございましたらどうぞ。

木村 ぼくがparadigmをちょっと理解していないのかもしれないんですが、80msとか100msというと、特にposterior parietalの場合は見えなくなりますよね。視覚にも影響しますよね、磁気刺激をしているわけだから。

寺尾 実際に見えなくなるということはあまりないんですが……。

木村 話だと、ちょうど100msのところでは刺激すると見えなくなるということがあるけれども、それは全然問題にならない。

寺尾 アマシアン(Amassiam)の研究のことですか。

木村 ええ。

寺尾 後頭葉上で、視覚呈示からちょうど100msぐらいの刺激を入れますと視標が見えなくなるという論文は確かにありますが、我々は非常に低いintensityを用いているので、まだそこまでの効果は出ませんでした。

滝川（鹿児島大・神経精神科） ぼくも情報処理ということについては非常に興味がありますのでお聞きしたいんですが、parietal cortexからfrontalのほうに情報が流れていったとおっしゃいました。そういう神経回路的なことでは何かお考えがあったら教えていただきたい。Neuroanatomicalにですね。

寺尾 まず、posterior parietal cortexとfrontal eye fieldを結ぶ連絡線維は双方向性になりあるということがサルの実験などではよく知られています。ですから、これらの皮質領域の間の情報伝達はその連絡線維を介すると考えるのが一番自然な解釈であると考えています。また両側のfrontal eye fieldとposterior parietal cortexを連絡する脳梁線維の存在はサルではよく知られております。

広瀬（金沢医大・神経内科） サッカードのvelocityが遅れているようにも見たんですが、そのへんの研究は……いわゆる潜時が遅れているとおっしゃるんですが。

寺尾 実際にはvelocityについてもやっけていて、一般に効果は非常に弱いです。Velocityを変える因子としては、疲労などもあるわけですが、疲労の影響につい

て実験するのは実際かなり大変で。1人の被検者で1回のタイミングについて実験するのに一日中かかってやったりしていますので。Sessionによっては被検者が非常に疲れていて少し遅いということはあるかもしれませんが、全体を解析した感じではあまり大きな影響はないと思います。

司会 そのほかありませんでしょうか。

サッカーにかかわる皮質領域が時間とともに刻々に変わっていく、非常にexcitingな仕事だと思います。どうもありがとうございました。

それでは次いで、「Task-specific dystoniaの磁気刺激による解析」、生駒先生お願いします。

2

Task-specific dystonia の 磁気刺激による解析

奈良県立医科大学・神経内科

生駒 一憲 先生

初めに、発表の機会を与えていただきました木村先生、村井先生に深謝いたします。

(slide)

Dystoniaの責任病巣は十分解明されておりませんが、脊髄や脳幹levelでの機能異常のほか、体性感覚誘発電位やpositron断層撮影を用いた研究により、大脳皮質での機能異常が報告されております。我々は経頭蓋的磁気刺激を用いて、dystoniaでの運動興奮性について刺激最適点での運動誘発電位及び運動誘発電位のmappingについて検討いたしましたので、報告いたします。

まず、刺激最適点での運動誘発電位について述べます。対象としたのは9例のTask-specific dystoniaで、内訳はwriters cramp 7例、musician cramp 2例であります。右利きが7例で左利きが2例です。まず、罹患側が利き手側の症例に限定して解析を行いました。後程、特異例として、罹患側が非利き手側の例についてもお示しします。正常対照は11例です。

方法ですが、利き手側の橈側手根屈筋上に表面電極を置き、運動誘発電位を筋電計を通してcomputerに記録いたしました。手関節の屈曲力をforce transducerで測り、あらかじめ規定した屈曲力を維持したときにcomputerから磁気刺激装置にtrigger信号を送り、平円形coilで頭部を刺激いたしました。平円形coilは外径約9.5cmのものを用いております。被検者の収縮力をoscilloscopeに表示しまして、被検者が規定の収縮力を維持できるようにいたしました。

磁気刺激は頭皮上でMEPの振幅が最高になる部位、即ち刺激の最適点で行いました。安静時に10回の刺激のうち、振幅が50 μ V以上のMEPが5回得られるときの刺激強度を刺激閾値といたしました。手関節屈曲による促通levelは最大収縮力の10%、20%、40%、80%とし、刺激強度は安静時では刺激閾値の110%から150%の4段階、促通時では90%から150%の6段階で行いました。各記録条件で10回ずつ磁気刺激を行いました。

測定しましたのは、刺激閾値、MEP area %、silent periodの持続時間です。MEP area %は、肘部での最大上電気刺激によるM波に対するMEPの面積比です。また、MEPは10波形を加算平均したもの、silent periodは10波形を整流後加算したものを計測しました。

結果です。

刺激閾値は右利きの被検者でのみ比較いたしました。正常群、患者群で有意差はありませんでした。

安静時の刺激強度を増加させたときのMEP area %の変化を示します。患者群で若干高くなっておりますが、両者に有意差はありませんでした。

安静時と10%促通時のMEP area %の変化を示します。同じ記号は同じ刺激強度を示します。患者群では促通によるMEP area %の増加度が正常群より大きくなっていました(図1)。この実線の傾きと破線の傾きにご注目ください。これ

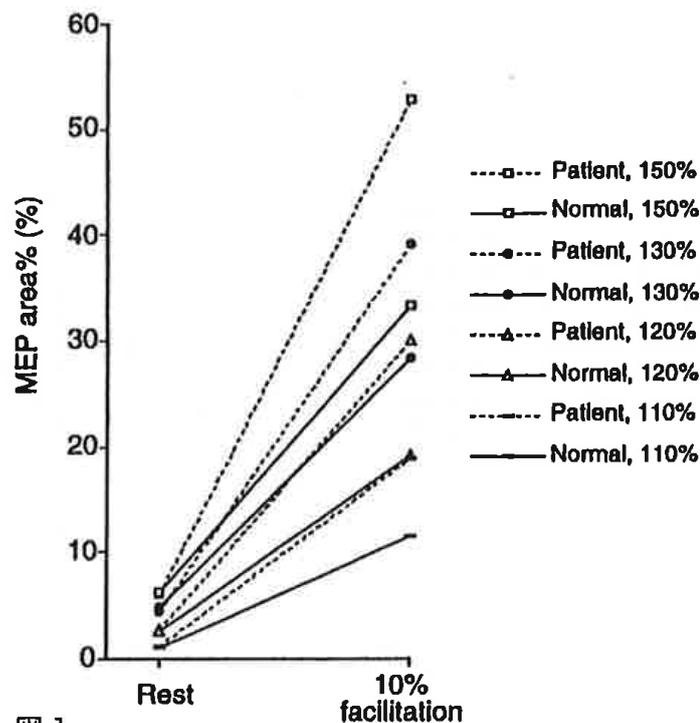


図1

は動作時にのみTask-specific dystoniaの症状が発現することをよく反映する結果と考えられます。

促通を加えたときのME P area%の変化を示します(図2)。同じ記号は、左の図では同じ促通level、右の図では同じ刺激強度を示します。刺激強度、促通levelが大きくなるほど、ME P area%は大きくなりました。左側のgraphでは、刺激強度の増加に対し、患者群のME P area%の増加度が正常群よりも大きくなっており、実線が正常群で、破線が患者群です。右側のgraphでは、促通levelの増加に対して、両群のME P area%の増加度に差はありませんでした。

以上より、両群間では、促通効果に差はないが刺激強度に対する大脳皮質の反応性には差がある。即ち、患者群のほうが皮質の運動興奮性が高まっていると考えられます。

Silent period持続時間の変化についてですが、Silent period持続時間は刺激強度が大きくなるほど延長し、促通levelが大きくなるほど短縮いたしましたが、両群で変化度に差はありませんでした。

以上の結果を簡単にまとめますと、正常者に比べてdystoniaでは、刺激閾値は変わらず、ME P area%は大きく、silent periodは同じということになります。しかしながら、silent period持続時間の解釈にはME Pとの関連を考える必要があります。

Inghilleriらの論文(1)によりますと、一般に高振幅のME Pには長いsilent

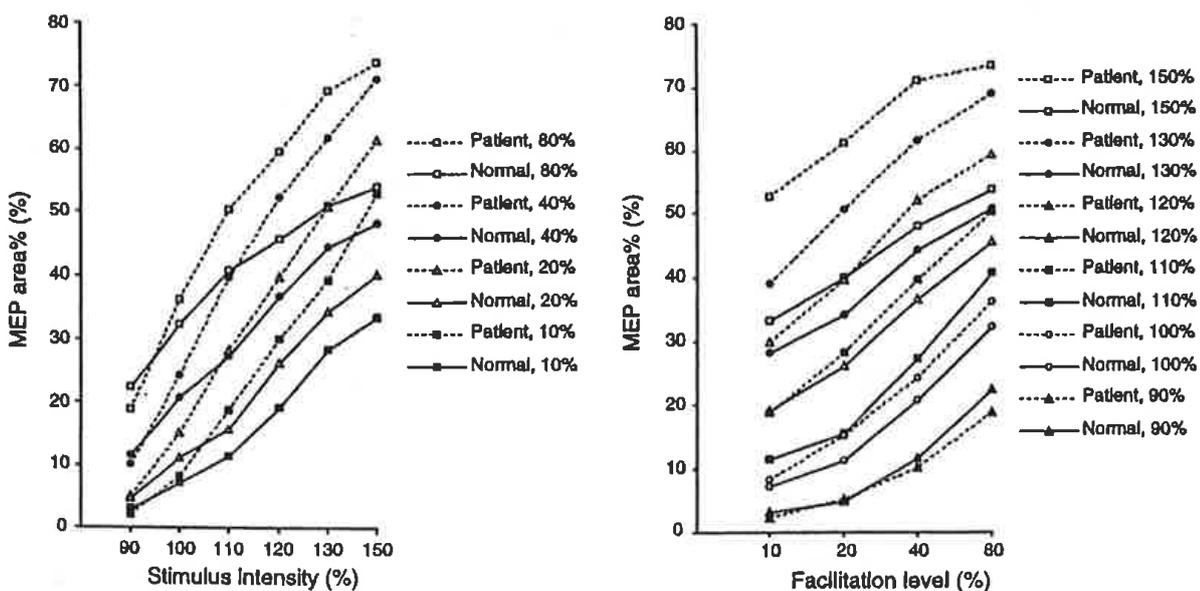


図2

periodが続くことが報告されております。しかしながら、MEP振幅とsilent periodはある程度平行して変化するものの、刺激強度が強いつきは平行せず、MEPとsilent periodとは異なる神経系を反映するものと考えられます。このMEPとsilent periodがある程度平行すること等を考えますと本研究では、MEP areaが大きいにもかかわらず正常者と同程度のsilent periodの持続時間が記録されたので、相対的にsilent periodが短縮していると考えられ、dystoniaでは運動興奮性の亢進とともに抑制系が低下している可能性が考えられました。

次に、罹患側が利き手側の2例について示します。これらの症例はkeyboard奏者、guitar奏者でありました。

患者の罹患側、即ち非利き手側と、正常者の非利き手側を比較しますと、刺激強度の増加に対し、強い刺激強度ではMEP area %の増加度が小さく、facilitationの低いところではMEP area %の変化が若干大きくなっておりました。これらの患者では、過度のtrainingにより利き手側が罹患したdystoniaとは異なった変化が中枢神経系に生じている可能性が考えられます。

次にmappingについて述べます。対象としましたのはTask-specific dystoniaと健常者で、安静時の運動誘発電位の記録にはTask-specific dystonia10名と健常者7名を用い、促通を加えたときの運動誘発電位記録にはdystonia 7名と健常者6名を用いました。先程の被検者と一部は同一人物です。Task-specific dystoniaの被検者は、この場合は全例、利き手側と罹患側が一致している人を選びました。

方法は、先程とほぼ同じであります。coilが8の字形であるところが異なる点です。

MEPの記録には同じく橈側手根屈筋を用いました。8の字形coilを用い、まず記録筋と反対側の頭皮上で刺激の最適点を決定いたしました。この部位は、頭皮上のCzを基準にし、1 cm単位で測定いたしました。この最適点で10回の刺激のうち5回、50 μ V以上の振幅が得られる刺激強度を刺激閾値とし、MEPの記録にはこの刺激閾値の120%の刺激強度を用い、記録筋である橈側手根屈筋を安静状態に保ったときと、最大収縮力の20%の促通を加えたときの二つの状態で磁気刺激を行いました。頭皮上の刺激は最適点を中心として2 cmごとに格子状に行いました。

測定したのは、刺激閾値、MEP amplitude %、silent period持続時間です。MEP amplitude %は、肘部での最大上電気刺激によるM波振幅に対するMEP振

幅の百分率です。

MEP amplitude %は先程と同じように10回刺激した波形の加算平均から求め、この場合、0.1%未満はMEPが誘発されなかったと判定いたしました。Silent period持続時間は10個の整流後の加算平均したものから測定し、MEPの終了後から測定いたしました。10ms未満は0といたしました。以後の分析ではCzを中心とした2cmごとの値を用いましたが、これらの部位で値が存在しない場合は(1cmごとに最適点を測っておりますのでCzを中心とした2cmごとの部位で値が存在しない例があります)、補間法を用いてCzを中心とした2cmごとの値に変換いたしました。

結果です。

刺激閾値については8例の右利き患者と5例の右利き健常者で比較検討を行いました。患者群と正常群の間及び各群の左右間で刺激閾値に差はありませんでした。

安静時の結果を示します。

まず、正常者と患者群の頭皮上で各半側ごとにMEPが誘発された部位の数を比較いたしました。誘発部位数が多いということは頭皮上の広い範囲でMEPが誘発されたことを意味します。MEPが誘発されたかどうかは、方法で述べましたMEP amplitude %の値で判断しております。以後、正常群の利き手側と表現した場合は、正常群の利き手側と反対側の頭皮上、即ち右利きの場合は頭皮上の左側を表すことといたします。同様に、dystoniaの罹患側は、患者群の手での罹患側と反対側の頭皮上、即ち右手が罹患側の場合は頭皮上の左側を表します。統計的な比較は、正常群での利き手、非利き手側間、または患者群の罹患側と非罹患側間、及び群間の比較では、正常者の利き手側と患者側の罹患側、または非利き手側と非罹患側間で行いました。患者群の罹患側と非罹患側で比較すると、罹患側でMEPが誘発された部位数は非罹患側より多くなっておりました。また、患者の罹患側でMEPが誘発された部位数は正常群の利き手側より多くなっておりました。

安静時で頭皮上の各半側内でのMEP amplitude %の最高値を比較しますと、患者の罹患側でMEP amplitude %は非罹患側よりも増大しておりました。

各半側ごとにその範囲で誘発されたMEPすべてについてMEP amplitude %の合計を計算しますと、各半側ごとの全体的な運動興奮性の指標になると考えられ

ます。患者群の罹患側でのMEP amplitude %の合計は非罹患側よりも増大しております。

次に筋収縮を加えたときの結果を示します。

MEPが誘発された部位の数は、各半側とも利き手側と非利き手側、または罹患側と非罹患側で、有意差はありませんでした。両群間、即ち利き手側と罹患側、非利き手側と非罹患側でも、差はありませんでした。

各半側でのMEP amplitude %の最大値に差はありませんでした。

MEP amplitude %の合計においても差はありませんでした。

silent periodについての結果を示します。

Silent periodが記録できた部位の数は、両側間または両群間で有意差はありませんでした。

Silent periodの最大値に両側間、両群間で差はありませんでした。

Silent periodの合計についても、Dystoniaの罹患側で少し小さめですが、有意差はありませんでした。

正常者と患者群の安静時のMEP amplitude %のmapを示します(図3)。頭を上方から見た図で、上方が頭の前方です。向かって左が手の罹患側または有意側と反対側、右が手の非罹患側または非優位側と反対側です。それぞれの円が2 cmごとの部位を表し、MEP amplitude %の大きさは円の面積で表してあります。統計的処理は、群間ではMann-WhitneyのU検定を、両側間ではWilcoxonの符号順位検定を、Bonferoniのadjustmentとともに行いました。統計的な有意差は得られ

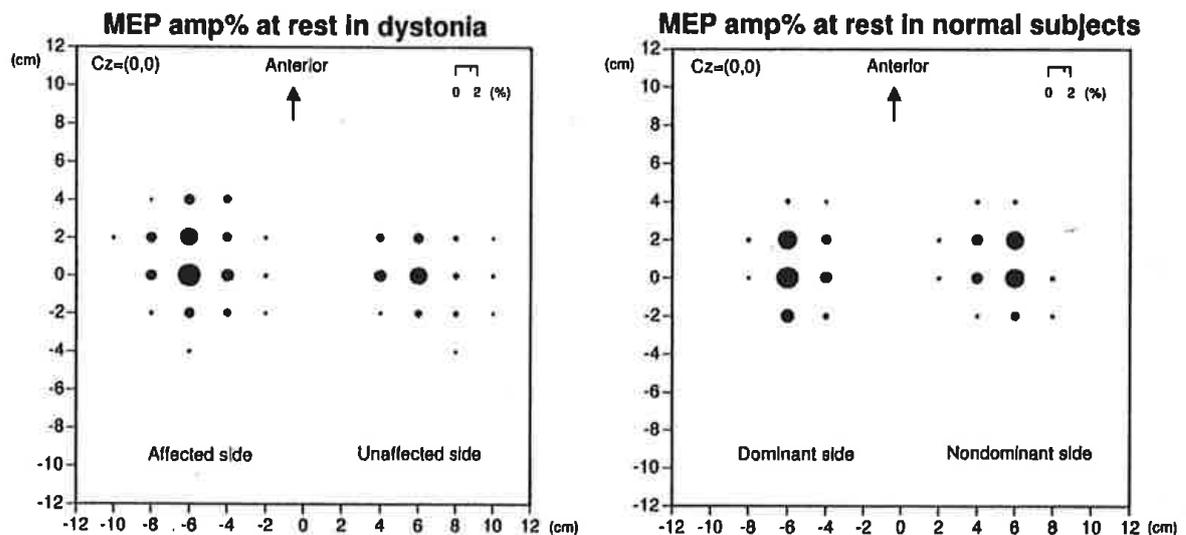


図3

ませんでした。比較的小さい p 値が得られた部位は罹患側の外側と前方でありました。(-8, 0) (罹患側の外側点) では非罹患側の対称部位および正常者の同じ部位と比較し、大きい傾向がありました。また、前方の (-6, 2) では、非罹患側に比べ大きい傾向がありました。

促通を加えたときの ME P amplitude % の map では、両群間、両側間で差はありませんでした。

Silent period の持続時間の map でも、両群間、両側間で差はありませんでした。

以上の結果をまとめますと、dystonia では、罹患側に対応する頭皮上で ME P 振幅が高く、mapping される領域が外側と前方に拡大していることが観察されました。これらの結果は、dystonia では皮質の運動興奮性に変化が生じていることを示していると考えられます。

今回報告しました二つの研究では、安静時の結果に有意差が出るかどうかというところに差異が生じましたが、これは coil の形状によるものかもしれません。今回報告いたしました dystonia での亢進した運動興奮性と運動誘発電位 map の拡大は、dystonia の特徴である過剰な運動活動性と関連があると考えられました。

以上です。

文 献

- 1) Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. J Physiol (Lond) 1993;466:521-534

司会 どうもありがとうございました。

ご質問、comment 等、ありましたらどうぞ。

運動負荷も、task と関係があるのでしょうか、例えば箸を持ったときと鉛筆を持ったときで違いがあるのでしょうか。

生駒 確かに今回は必ずしも症状としての dystonia と直接関係ある運動をさせているわけではありませので、それはわからないんですが、そういう作業をさせ

ますと、個人差もあって定量的に見るという点ではなかなか難しいので、そこまでやっていないんです。今回やりました研究で、もう少し運動方法を工夫するか、どういう運動負荷をさせるかということを検討する余地は残っていると思っております。

斉藤（関西医大・整形） こういう会ですのでちょっとざっくりばらんに聞きたいんですが、この病気のことは全くわからないんですが、磁気刺激で発生するsilent periodは、末梢で起こるsilent periodとmechanismは一緒と考えていいんでしょうか、いけないんでしょうか。それともう一つ、mechanismはどうやって起こるんでしょうか。

生駒 詳しいmechanismはわからないんですが、一応、中枢の抑制系を主に反映しているものだろうと思っております。Silent periodの起源につきましてはいろいろなdiscussionがあるかと思いますが、一つはspinal cord level、それから中枢の更に上位のlevel。最初の部分はspinal levelで、後半は大脳皮質のlevelではないかと報告されています。今回の実験ではsilent periodにはっきりした差は出なかったんですが、MEPとの関係から短いかもしれないということを推察いたしました。じゃ、そのsilent periodの短縮がどこからきている部分が一番関係しているのかということについては、今のところわかりません。

斉藤 我々整形外科で頸髄症の患者さんをとりますと、silent periodの期間が短縮するんです。どういうことを示しているのかなと、よく理解できないで困っているんですが。

どうもありがとうございました。

司会 そのほかございませんか。

それでは、次にいきたいと思います。どうもありがとうございました。

次は「経頭蓋磁気刺激運動誘発電位における持続的な意識的脱力の影響」、山口大学・淵上先生お願いします。

3

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位における持続的な意識的脱力の影響

山口大学医学部・整形外科

淵上 泰敬 先生

Slide お願いします。

(slide)

近年、経頭蓋磁気刺激の臨床応用が盛んですが、持続的な意識的な脱力を行った場合にどのような影響が出るかということで検討しました。

左の大腿四頭筋の筋力低下を訴えた hysterical paresis の 58 歳の男性を経験しましたので、今回このようなことを行ってみたくわけです。この方の場合、安静時、患側からは出力 100% 誘発できませんでしたが、健側では簡単に誘発できました (図 1)。こういう症例を経験しましたので、その持続的な脱力が長く続いた場合には MEP の振幅に何らかの影響が出るのではないかと行ってみました。

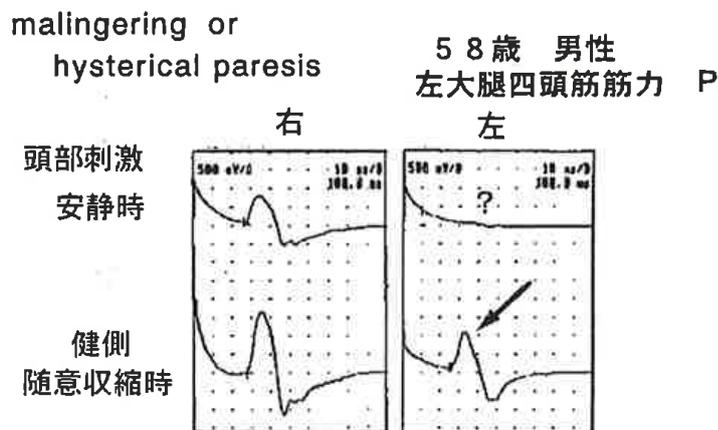


図 1

当科で経験した脱力を主訴とした症例は10例で、男性6例、女性4例です(表1)。みんな片側例なんですけど、この中で、安静時にほとんど左右差なく記録できたのは6例で、患側での振幅低下を呈した症例が4例ほどありました。

これは右TAの脱力を訴えた25歳の女性ですが、安静時は左右差なく両側の振幅が記録できまして、器質的な障害はないだろうと判断した症例です(図2)。

大半はそのような反応だったんですけど、この方は、随意収縮をしてくださいと

脱力を主訴とした症例

	年齢	性別	target muscle	安静時の振幅	促通時の振幅
症例1	17	女性	TA(筋力T)	左右差なし	左右差なし
症例2	21	女性	ECR(P)	左右差なし	左右差なし
症例3	25	女性	TA(P)	左右差なし	左右差なし
症例4	42	男性	TA(P)	左右差なし	左右差なし
症例5	42	男性	TA(P)	左右差なし	左右差なし
症例6	43	女性	APB(T)	患側低下	左右差なし
症例7	43	男性	TA(P)	患側低下	左右差なし
症例8	55	男性	ADM(P)	左右差なし	左右差なし
症例9	58	男性	BB(P)	患側低下	左右差なし
症例10	61	男性	RF(P)	患側低下	左右差なし

表1

Hysterical Paresis

25歳 女性

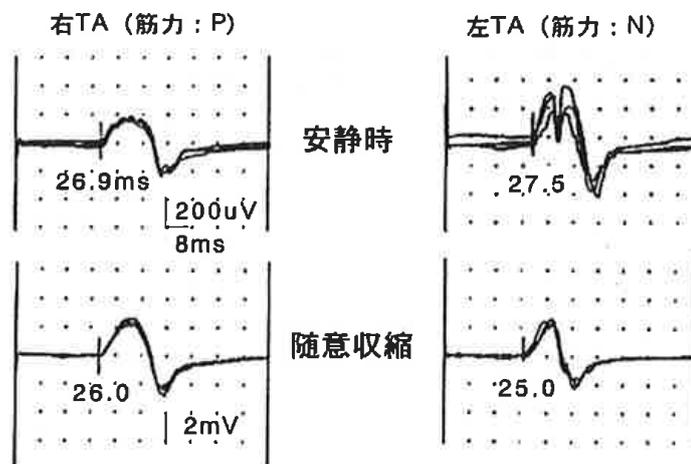


図2

言いますと患側がかえって振幅が低くなるというparadoxicalな反応を認めました(図3)。

この方は手の脱力を訴えられた方ですが、安静時には出力100%で明らかなMEPを記録できませんで、長い脱力が続くと何らかの影響があってこういうふうに低振幅になるのではないかと考えています(図4)。

そこで、健常人9名を対象にして経頭蓋磁気刺激を行いました。刺激強度は安静時の閾値+20%ということで、大体80から90%ぐらいで行っています。左のAPBをtarget muscleとしました。

弾力包帯で左手を固定しまして、この状態で意識的に脱力を続けていただきました。

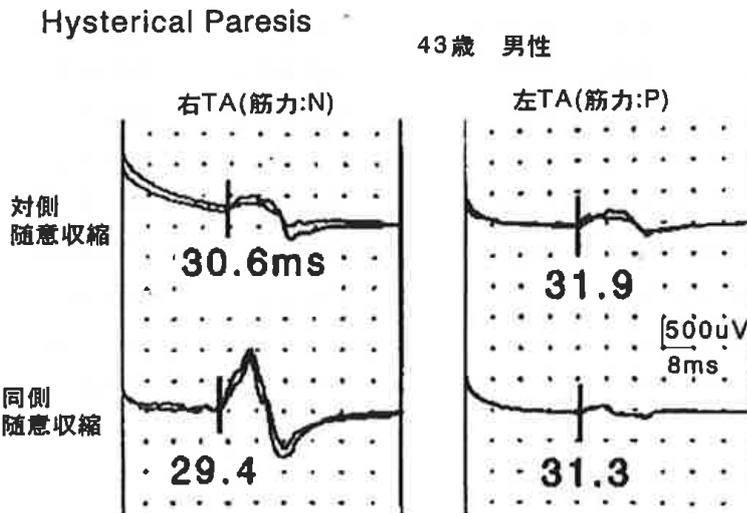


図3

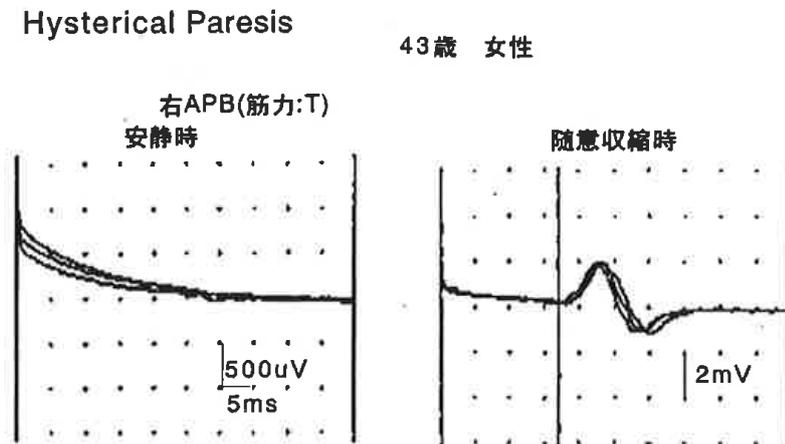


図4

健常人の34歳の男性では、6時間目ぐらいの脱力から振幅の低下が見られまして、しばらく随意運動を行った後また安静にしてもらうと、bandageする前と同じぐらいの振幅がとれています（図5）。

9例の結果なんですが、脱力を長時間続けた後、安静時にとりますと、全例、振幅が低下しています。Bandageをとりましてしばらく持続運動をしていただき、安静時に振幅をとりますと、ある程度回復しておりました（図6）。

これは35歳男性で、10時間後にはこのように振幅低下してしまっていて、促通をするために反対側の母指を対立させますと、ある程度、振幅が出ています。

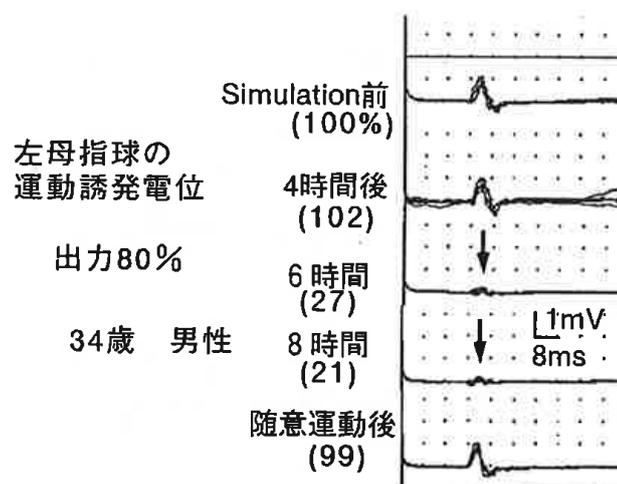


図5

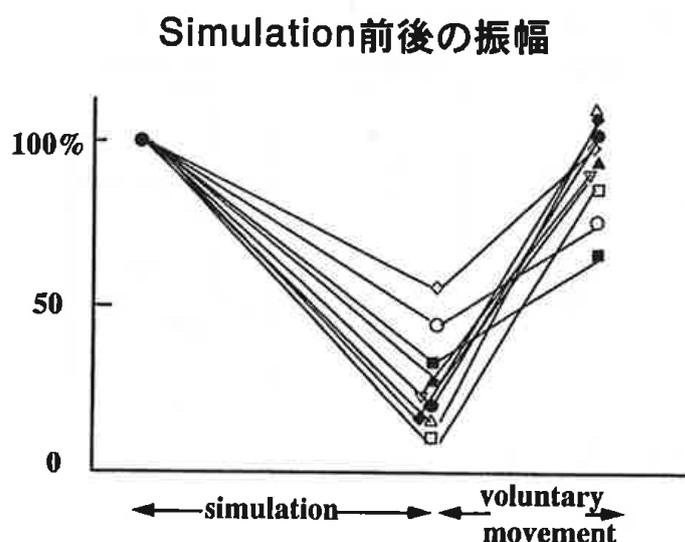


図6

これは25歳男性例で、9時間後にはこのような振幅で、対立させても明らかな増加はなかったんですが、しばらく随意運動をして安静にした後とりますと、こういうふうに反応が出ています（図7）。

これは31歳男性なんですが、bandageして意識的に脱力を続けていただきますと、9時間後、振幅が低下して、ある程度随意運動をしてしばらくしてからとりますと、またbandage前と同じぐらいの振幅が出ています（図8）。

運動の発現には、上位運動neuronの興奮と、それに引き続く下位運動neuronの興奮が必要で、時実先生は、上位運動neuronの興奮をcorticalization、下位運動neuronの興奮をspinalizationと名づけておられます。持続的に脱力をすると、

Simulation 前後のMEP 25歳 男性

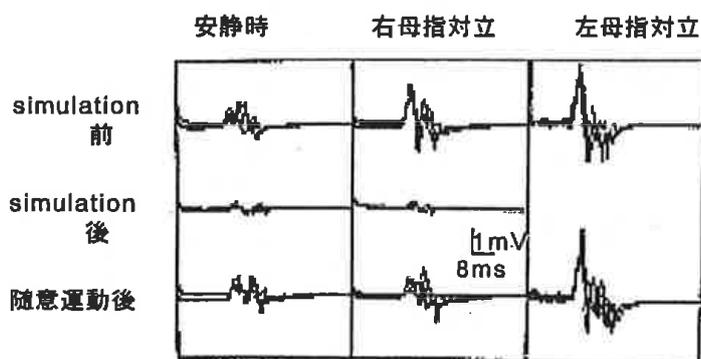


図7

Simulation 前後のMEP 31歳 男性

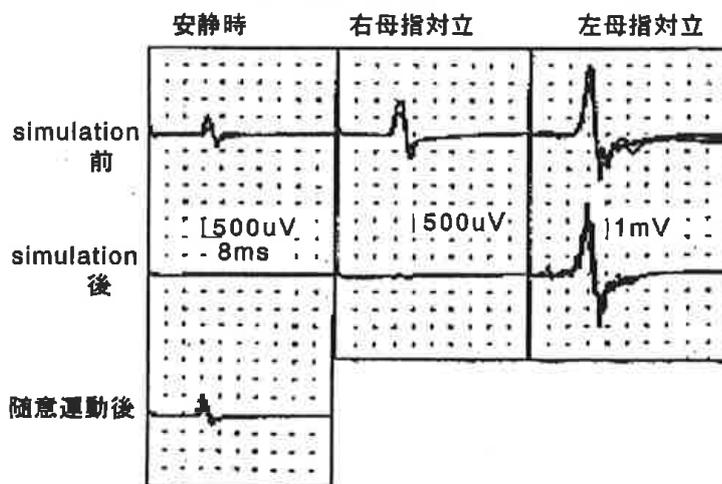


図8

corticalizationが落ちるかspinalizationが落ちるか、どちらかで振幅が低くなるのではないかということで、とりあえずはF波を使いまして、spinalizationというか、前角の興奮性について検討しました。

MEPもF波もM波も基線から頂点の振幅を測っておりまして、F波は50 μ V以上あるものの頻度を検討しました。

この例では、F波はbandageする前の安静時には75%の出現率で、このような振幅で出ております。Bandageを続けて8時間後ですが、F波の出現率が30%低下して、振幅も低下しています。随意収縮すると、出現率は100%で振幅も増大しています(図9)。

この27歳男性健常例では、同様に、bandageする前は45%のF波の出現率があり、安静時にこのような波形が出ています。Bandageした後、出現率も下がり、MEPの振幅も下がっています(図10)。

9例のF波の出現率は、安静時、bandageする前は69 \pm 15%、bandageした後は39%に下がって、一応有意の差を認めました。振幅に関してはそう差はなかったんですが、振幅と出現頻度を掛けたものを出しますと、bandageを続けた後は下がっていました(表2)。

運動の発現には前角の興奮性が大事ということで、これは腕神経叢損傷の19歳男性例で、麻酔下での状態を見たものです。当科の場合、腕神経叢損傷の患者さんに術前に頸椎に硬膜外電極を入れまして、術中に展開したrootを刺激して反応

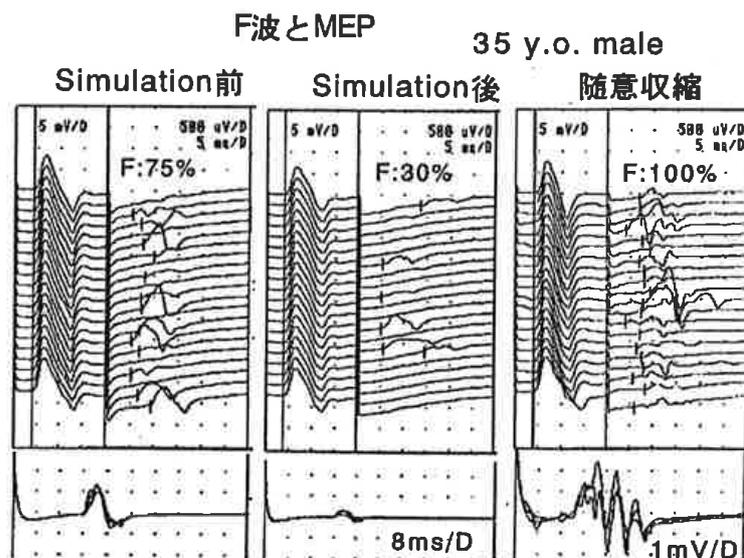


図9

F波とMEP

27 y.o. male

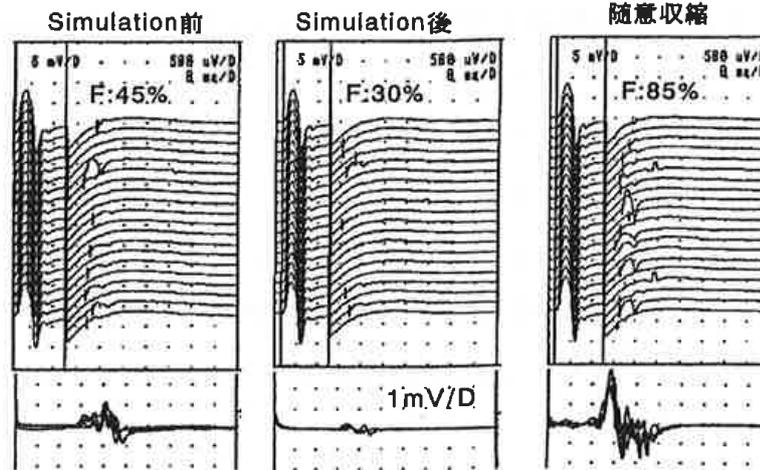


図 10

	Simulation前		Simulation後	
	安静時	安静時	安静時	随意収縮時
MEP振幅	1.4 ± 1.0 mV	0.7 ± 0.8	3.8 ± 1.8	
F波振幅	156 ± 43 uV	133 ± 35	184 ± 41	
F出現頻度	69 ± 15%	39 ± 16	95 ± 7.1	
(F振幅) × (出現頻度)	112 ± 49	49 ± 25	176 ± 49	
M波振幅	7.7 ± 1.6 mV	7.6 ± 1.7	8.0 ± 1.7	

* p<0.01

表 2

を見て術式を検討しています。その患者さんの麻酔中のものです。筋弛緩剤はある程度切れていまして、M波が出ていますが、F波は、このセボフルレン麻酔の場合は出現していません。頭から磁気刺激しますと、こういうふうに三つの波形が出ていまして、硬膜外からとれました。これは corticalization——上位運動 neuron の興奮を表しているものと思います。上位運動 neuron が興奮しているのに筋肉からは記録できていないという状態です。F波が出現しておらず、前角の興奮性が筋収縮に大きく影響するという一例です (図 11)。

これは別の腕神経叢損傷の患者さんで、ketamine 麻酔下にとったものです。Ketamine 麻酔下では、F波が出現しまして、頭の刺激で筋肉からも potential がと

れています (図 12)。

これは35歳の頸髄腫瘍の患者さんなのですが、こちらが麻酔下です。Ketamine麻酔下ではF波が出ており、頭刺激でADMから反応が出ているということで、結局、前角の興奮性が大事だということです (図 13)。

MEPの振幅——筋電位を増大させるためには前角の興奮性を上げるか上位からの刺激を増やすかということで、2連発刺激を4例で行っています。この腕神経叢の患者さんで2連発刺激しますと、ISIにもよりますが、20msで行いましたら硬膜外からは大きな振幅が出るので、連続刺激では上位運動neuronからのimpulseがかなり大きくなっていくということで、これを使ってみました。

4例を対象にして2回連続刺激を行いました。

経頭蓋磁気刺激

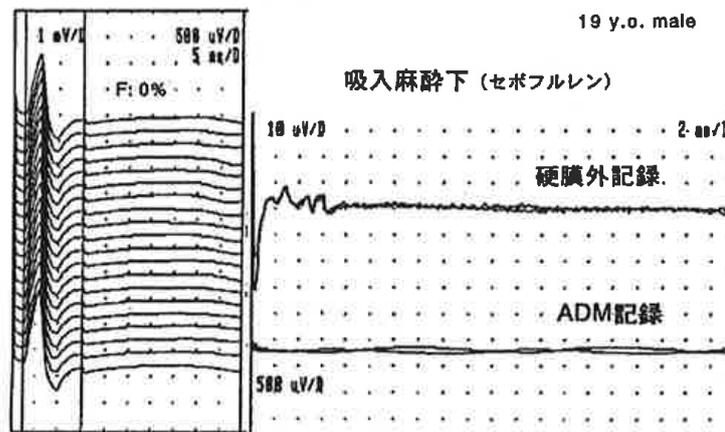


図 11

経頭蓋磁気刺激

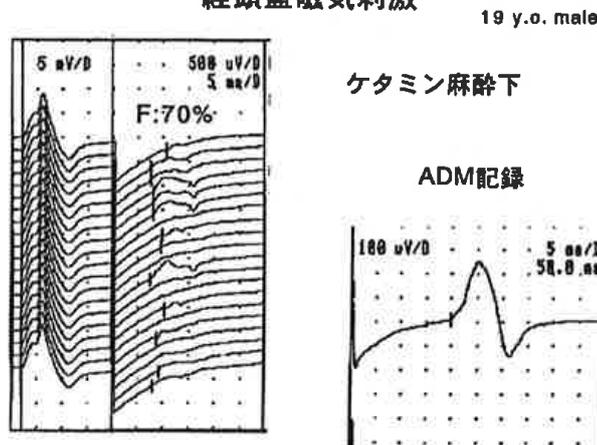


図 12

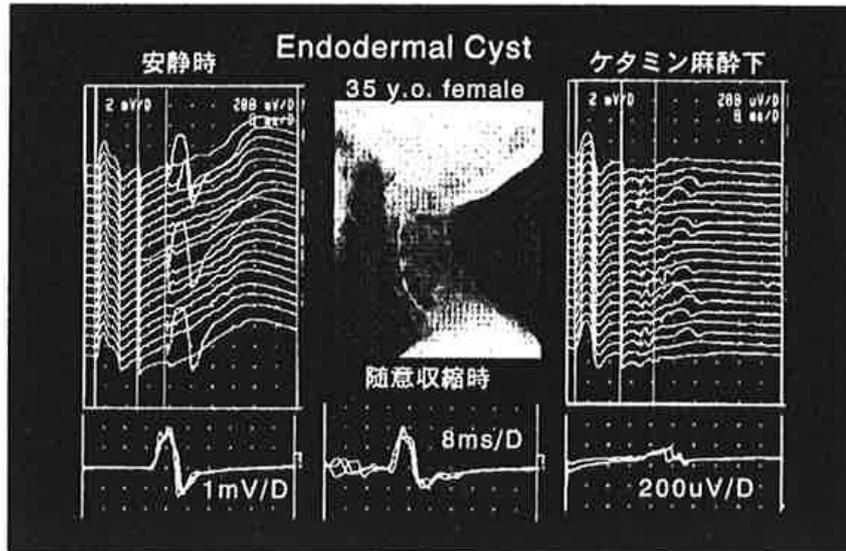


図 13

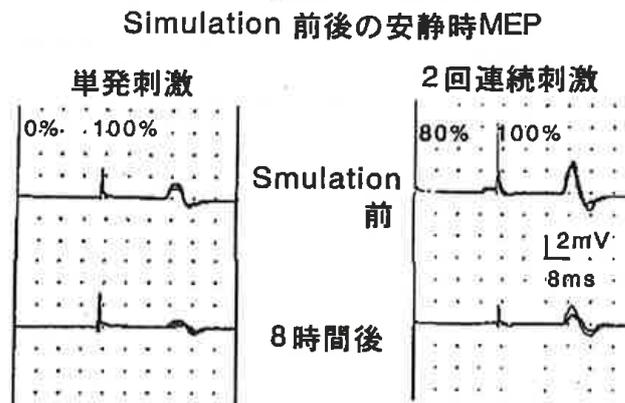


図 14

これは単発刺激で同じように8時間 bandage しますとこういうふうになります。I S I 20で conditioning 80%で test stimulus 100%にすると、一応下がっているんですが単発刺激よりは大きな波形が出ている (図 14)。

この4例では、単発刺激の場合は50%以下ぐらいの振幅だったんですが、2回連続で I S I 20で刺激しますと、持続的な脱力を続けてもある程度大きな波形が出ている (図 15)。

Simulation 前の振幅を100としますと、simulation 後は、単発刺激では54%ぐらいの振幅、2回連続では80%近い大きな振幅が得られています。

一方、潜時は、simulation 前も simulation 後もほとんど変化はありません。

2回連続刺激しまして、上位運動 neuron の impulse が增大して反応が大きくなっ

たと思うんですが、安静時とか脱力を続けた場合——simulationとしましたが——では、運動神経の興奮性が低くなって反応しにくいであろうと考えています。

上位運動neuronのimpulseがどれだけ変化するか、bandageして意識的に脱力して上位運動neuronの変化を調べたかったんですが、それはまだ調べていませんで、随意収縮がどのような影響を及ぼすかということで見えています。これは腕神経叢の患者さんで、術前にこういうふうに入れて記録したのですが、磁気刺激の出力を上げますと、硬膜外からとれるimpulseが大きく数も増えてくるということです。

そのときに出てくる安静時のMEPがこういうふうな感じで、随意収縮していただきますとMEPの振幅は大きくなるんですが、硬膜外からとれる波形はそんなに変化は見られていません（図16）。

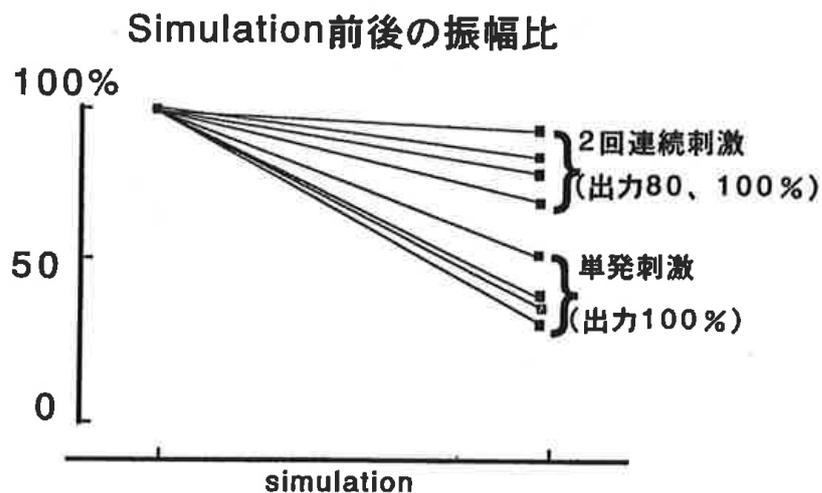


図15

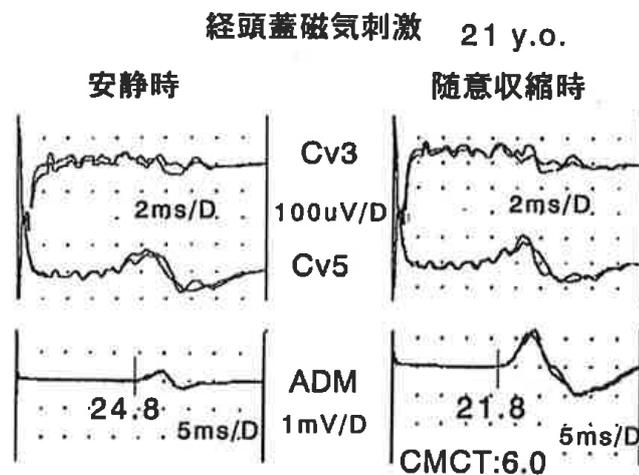


図16

これは頸椎の先天性癒合椎です。だいたい硬膜外に電極を入れるのは、腕神経叢損傷とか腫瘍の方とか、臨床症状で必要性があって入れるわけですが、これは実は私の首で、全く無症状で入れて。患者さんに試行する前に自分が入れてもらったんですが、そのときとったもので、安静時と随意収縮時、硬膜外からとれる振幅はほとんど変わっていないということです。ここにちょっと出ていますが、これはneckの回りのmuscle potentialだと思うんです。先に早く出てくるこの小さな波形自体は変わっていませんでした（図17）。

これは胸郭出口症候群の方で、こちらが安静時、こちらは随意収縮時です。硬膜外からとれる波形はほとんど変化ありませんが、筋肉からとれる振幅はかなり変化がありました。これは2回の記録をsuperimposeしているんですが、硬膜外からとれる波形はほとんど変わっていないのに、特に安静時では振幅に差が出てくる。上位運動neuronのimpulseは変わっていないのに、恐らく脊髄——前角細胞での興奮性の変化によって波形が一回一回違ってくる可能性があるということで、安静時にはヒステリー性麻痺とか脱力を訴える詐病の方では、前角の興奮性が下がっているのが低くなる可能性が高いのではないかと考えています。随意収縮では変わっていないので、恐らく長い間脱力を続けても上位からくるimpulseは変わっていないのではないかと印象を持っています（図18）。

長い間意識的に脱力を続けると安静時にはこういうふうに低い振幅になってしまうということで、MEPを記録する前には何らかの促通操作が必要であろうと考えています。

結局、頭刺激によって上位からimpulseがきて、multipleなdescending volleyが出るんですが、前角細胞での興奮性の如何によっては振幅が出にくいという症例もあり得ると。

いかにしてその振幅を大きくするかということで、上位運動neuronのimpulseを増やすために、2回刺激とか、出力自体を上げるというのも必要ですが、前角の興奮性が一番大きいのではないかと考えています。そのためには、target muscleを随意収縮させるか、促通操作を行う必要がある。

これは腰椎椎間板ヘルニアの患者さんなんですが、T₁₁ levelと、L₃——馬尾levelに電極を入れて記録した波形です。AHをtarget muscleとしています。Output60%で頭を刺激しますと、脊髄からは安静時に上位運動neuronの興奮としてこういうふうに波形が出ています。ただ、馬尾levelになりますと、下位運動

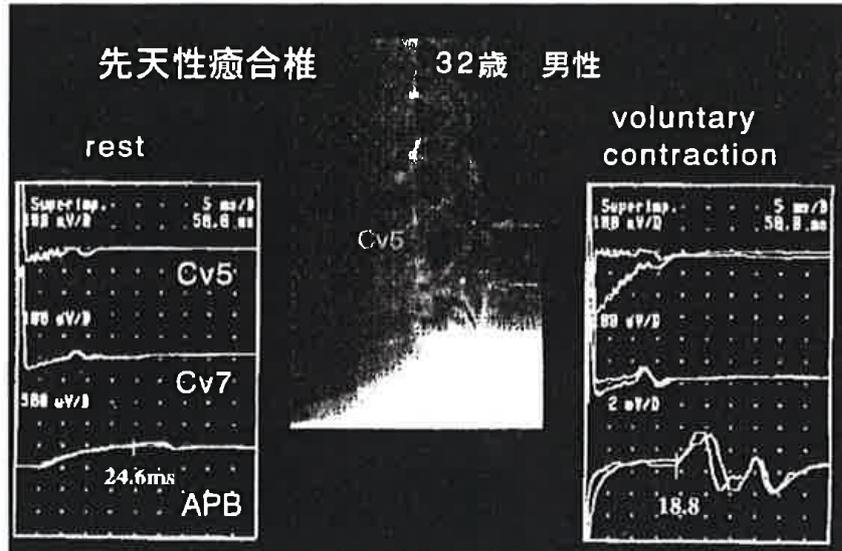


図 17

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位 17歳 胸郭出口症候群

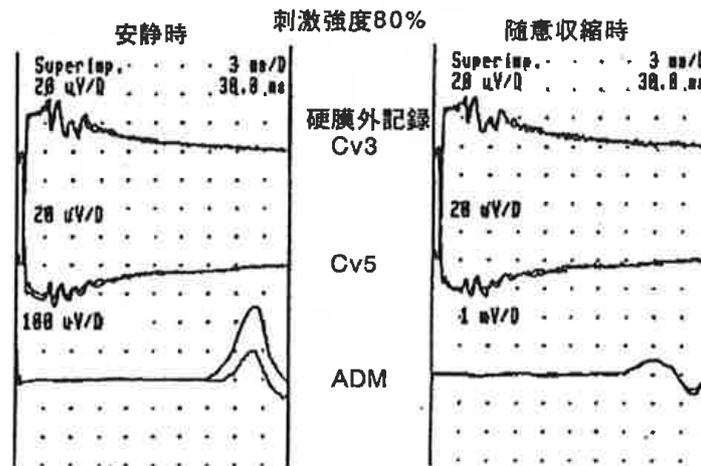


図 18

neuron になりますが、明らかな波形を認めることはできません。Muscle からちょっとMEPがあるんですが、それを表している電位は馬尾ではとらえられなかった。ですが、随意収縮をしますと、脊髓levelの振幅は変わっていないんですが、馬尾level——下位運動neuron levelからはこういうふうに波形がとれまして、それに応じて筋からも活動電位が出ている。MEPを記録するには、安静時の所見も大事ですが、促通操作が必要だということです(図19)。

同じ患者さんで、出力を上げますと、脊髓levelで記憶できるimpulseも増えま

すし、馬尾levelで記録できるimpulseも増えてくる。Muscle potentialも大きくなって見えるようになってくるということです(図20)。

結語です。

運動発現には上位運動neuronの興奮と脊髄への下位運動neuronの興奮が必要で、hysteria性麻痺のあるものや脱力を訴える詐病などでは前角細胞の興奮性が低下している症例もあって安静時には記録できにくいこともあるので、何らかの促通操作が必要であろうということです。

最後に、発表の機会を与えていただきました加藤会長及び、司会の労をおとりいただきました木村先生、村井先生に感謝いたします。

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位

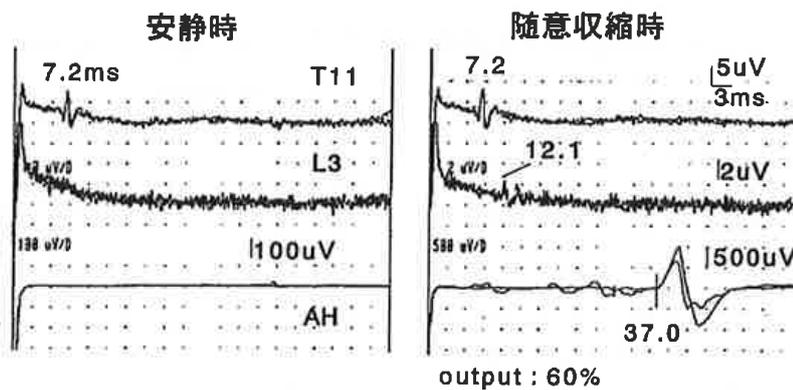


図 19

経頭蓋磁気刺激運動誘発電位

随意収縮時

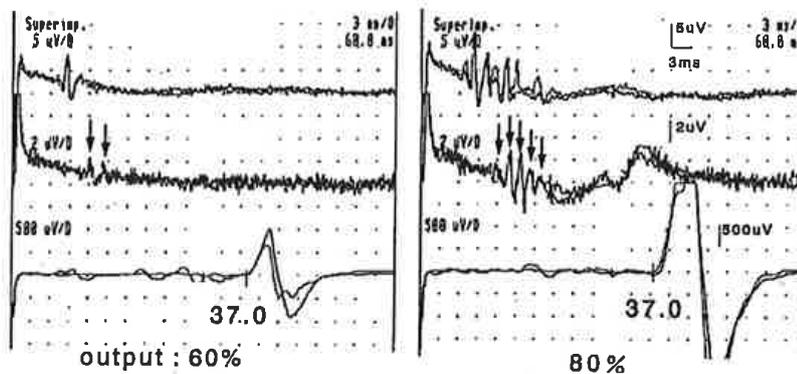


図 20

文 献

- 1) 淵上泰敬、河合伸也、白石 元ほか：持続的脱力による磁気刺激運動誘発電位の変化. 中部整災誌37:1111-1112, 1994.
- 2) 淵上泰敬、河合伸也、白石 元ほか：F波の出現率と経頭蓋磁気刺激運動誘発電位について. 中部整災誌38:1005-1006, 1995.
- 3) 中角祐治：随意収縮下のF波を用いた上位運動ニューロン障害評価の可能性. 臨床脳波35:297-301, 1993.
- 4) 鈴木一郎：大脳皮質電気刺激による運動野局在と脊髄興奮性変化. 臨床脳波35:712-716, 1993.

司会 どうもありがとうございました。

ご質問、comment等お願いします。

本間（千葉大） 私も磁気刺激がどの程度までいっているか最近の進歩の知識がないのでお尋ねするだけなんですけど、あなたの今の実験の中で γ 系というものが刺激に対してどの程度関与しているのか、そのことについての何かお考えがあったら教えてください。

淵上 痙性がある場合とかない場合とか、どうなるかということだと思んですが、ちょっと……。

本間 それから、随意運動時に γ 系が活性されている状態なのか、そして磁気刺激によって γ 系が刺激されているのか、いないのか、Corticalization、Spinalizationに関係して何かご見解が有でしょうか。

淵上 そのへんについてはあまり検討していません。ただ、痙性とMEPの出やすさとか——錐体路という話になってきますが、若干違うような印象がありました。頸髄症の患者さんを術前、術後とか検討しているんですが、臨床症状がよくなって手がsmoothに動くようになって、頭を刺激しますと反応が出にくい、術前とあまり変わっていないというのはよく経験しまして、それについてまだ十分検討しておりません。

〇〇 磁気刺激とF波でやっていますよね。同じ患者を見て、磁気刺激で出ないときはF波も出ないという結論ですか。

淵上 一応、出にくいという結論で、parallelにきちんと相関するかどうかはまた難しいと思うんです。健常人でやったんですが、それでは、bandageして意識的な脱力をするるとF波が落ちて頭からの刺激での反応が出にくいということで、前角の興奮性が大きく関与しているのだろうということなんです。

〇〇 もう一つ、これはぼくちょっとわからないんですが、bandageをすると、これ、動かそうと思っても動かないわけだ。ズルしたら中でも動かせるわけだね。

淵上 動かしますが、一応……うちの若い者を使ってやっているんですが、動かさないようにと（笑）。

〇〇 あまり動かさないように言ってるわけ（笑）。

淵上 ええ。動かしているやつもいるかもしれませんが。

司会 そのほかございませんか。

先生、持続的な意識的脱力とありますが、持続的な意識的relaxationじゃないんでしょうか。

淵上 Relaxationでもいい……そうですね。

司会 脱力なのかですね。Ketamineの実験などがありましたが、例えば10時間寝て起きたすぐ、何も随意運動しない、そういうときはどうでしょう。

淵上 それはやっていないんです。恐らく睡眠時に、REM睡眠とかは違いますが、興奮性——F波の頻度が下がるという報告もあるので、そういったのをやっていないんですが、ちょっとtryしてみようと思います。

司会 脱力とrelaxとどう違うかなと思って聞いておりました。

そのほかございませんか。

最後に、先生の多少invasiveな検査の被検者になられたことに敬意を表します（笑）。

では、あとの残りの3題、眞野先生にお願いしたいと思います。

司会（眞野） それでは第4席で、「磁気刺激のParkinson病治療への応用」、久留米大学・脳神経外科の島本先生、よろしくお願ひいたします。

4

磁気刺激の Parkinson 病 治療への応用

久留米大学医学部・脳神経外科

島本 宝哲 先生

初めに、本研究会に発表の機会を与えていただきました村井教授、木村教授に深謝いたします。

Slide お願いします。

(slide)

経頭蓋磁気刺激による Parkinson 病の治療効果の研究は本年で 4 年目になりますが、

これまでの結果をご検討していただき、皆さまからのご助言をいただければ幸いと存じます。

対象症例ですが、slideのごとく、Hoehn & Yahr stage I、II を A 群、III を B 群、そして a、b を C 群に分け、A 群は 16 例、B 群は 32 例、C 群は 15 例、計 63 例です。性差は男性 25 例、女性 38 例。年齢は 40 から 82 歳で平均 63.3 歳。発病してから磁気刺激治療開始までの罹病歴は、A 群 5.6 年、B 群 8.2 年、C 群 7.7 年で、B 群が長い傾向を示しております。

Follow up 期間は、A 群は 3 ヶ月から 37 ヶ月、平均 18.4 ヶ月、B 群は 1 ヶ月から 40 ヶ月、平均 16.2 ヶ月、C 群は 1 ヶ月から 39 ヶ月、平均 11 ヶ月。全例 total は 1 ヶ月から 40 ヶ月、平均 15.3 ヶ月の経過を追っております。

1 年以上の治療経過を行った症例は、A 群は 12 例、B 群は 21 例、C 群は 4 例、total 37 例です。

薬物治療は A 群の 1 症例以外のすべての症例において行われています。薬物 1

日平均投与例ですが、B群、C群においてはレボドーパ、ドロキシドーパ、ペルゴライトの量が著明に増加しております。

刺激方法ですが、日本光電社製SMN-1100を使用し、刺激coilは大円coil、刺激強度は700V、刺激頻度は0.2Hzの条件で行い、両側前頭部に各30回、計60回の刺激を週1回繰り返して行っています。

これは右前頭部刺激の図です (Fig.1)。

評価ですが、運動機能評価として、20m歩行時間の推移と両側前腕の回内・回外運動を30秒間行い、その回数の推移を検討しました。電気生理学的には、前腕屈曲・伸展時の上腕二頭筋表面筋電図を測定し、刺激前後の変化を検討しました。また、生化学的検査として、腰椎から脳脊髄液を採取し、刺激前後の神経伝達物質の変化を測定しました。なお、本研究は久留米大学医学部・倫理委員会の承認を得て行いました。

結果を提示します。

slideは、各群の初回、2回目、3回目の磁気刺激前後の歩行時間の推移を示しています。各群とも刺激前から刺激直後にかけて歩行時間の短縮が有意に認められます。1週間後の2回目の刺激前では、1回目刺激直後よりも歩行時間は短縮し改善傾向が持続していることが認められました (Fig.2)。

30秒間の回内・回外運動の1回目、2回目、3回目の刺激前後の回数の推移です。各群とも刺激前に比べて刺激直後、回数が増加し、1週間目後にはA群では増加してB群・C群では軽度減少しておりますが、2回目刺激後また増加し、3

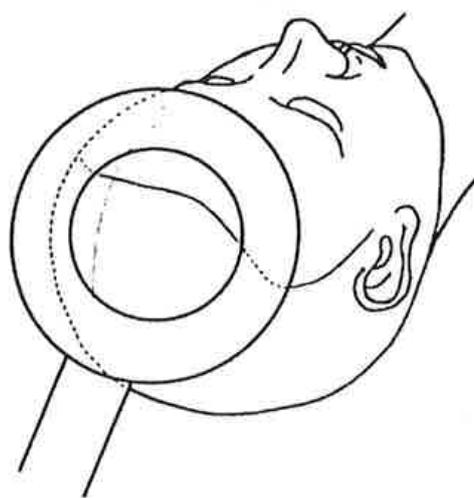


Fig.1

回目刺激後また増加するという pattern を示して、徐々に回数が増えていきます (Fig.3)。

1 回の刺激でどの程度の歩行特性に変化をもたらすかということ、久留米工業大学工学部・田川教授らと共同研究を行いました。対象症例は Parkinson 病患者 5 例で、健常者 10 例と比較検討しております。

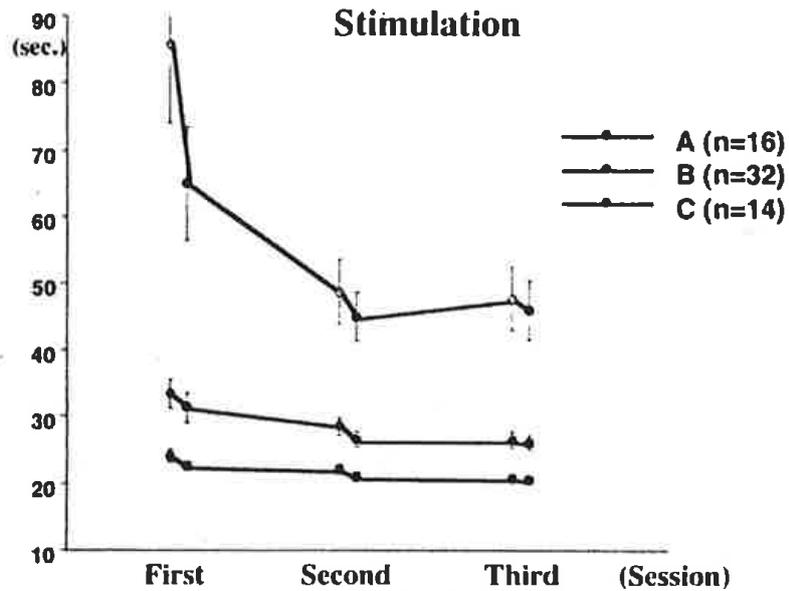


Fig.2

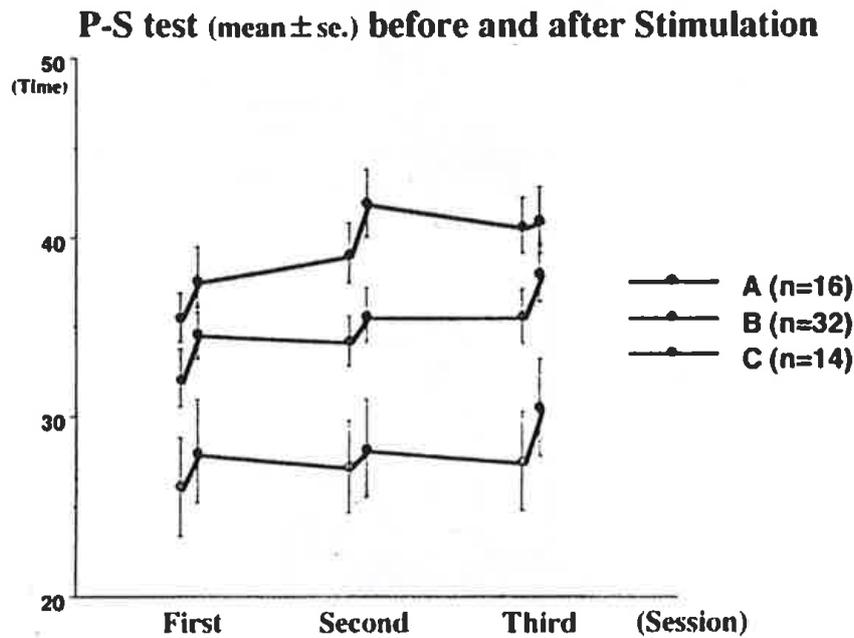


Fig.3

歩行時の右足立脚時の床反力計を用いて歩行特性を検討しております。Video camera を使って歩行の歩調を検討しております (Fig.4)。

床反力計の特性ですが、左が健常者例です。鉛直方向、即ち垂直方向ですが、かかとが着いて爪先が離れる時に重力がかかる二峰性の pattern を示します。左右方向ですが、かかとが着いた瞬間に外側に圧力が加わり、爪先が離れるときにもう一回、外側に圧力が加わります。前後方向ですが、かかとが着いたときに前方に制動力が働いて、離床時には推進力、即ち蹴る力が後方に働いています。

中央が Parkinson 病 5 例の磁気刺激前の床反力計の特性ですが、典型的な二峰性——かかとが着いたときに明らかな圧力が加わるのではなく、ジワッとかかかっていく一峰性を示しています。また、かかとが着いたときに外側に加わる圧力は非常に低下し、離床時にほとんど力は加わっていません。前後方向ですが、制動力は非常に弱くなって、蹴る力も正常者に比べてかなり弱くなっています。

これが、磁気刺激直後では健常者とほとんど変わらない pattern を示すようになります。即ち、鉛直方向では二峰性の pattern を、左右方向では外側に力が加わり離床時にも少し力が加わってきます。前後方向でも制動力・推進力が増してきま

計測システム

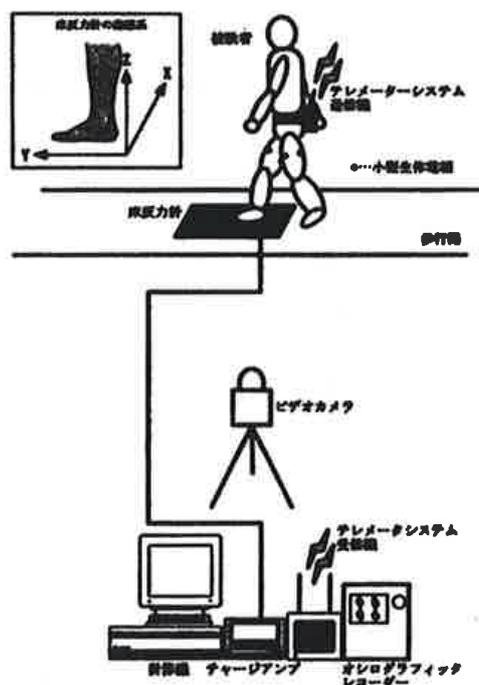


Fig.4

す。

このように、1回の磁気刺激で歩行特性のpatternが著明に変化することがわかりました (Fig.5)。

Video cameraで歩調を計測しますと、1分間のstep数が、刺激前では平均102.5回、刺激直後では113.6回で、有意差をもって増加しております。また、videoにおけるひとコマひとコマの推移を表していますが、刺激前、ひとコマの移動が非常に小さいのが、刺激直後、速いspeedで移動しているのがわかります。また、刺激直後、上体が軽度挙上していることがわかります (Fig.6)。

そこで、患者さんの中には磁気刺激後、四肢が非常に軽くなって歩行が楽になると訴える方がおられましたので、前腕屈曲・伸展時の表面筋電図を測定してみました。測定方法は、50 Hzのmetronomeを聞かせ、できるだけ力を加えず屈曲・伸展を行っております。上段が刺激前の上腕二頭筋の表面筋電図ですが、屈曲時から著明な群化放電が認められます。伸展時にも群化放電が認められます。刺激直後ですが、屈曲時の群化放電が著明に減少しているのがわかります (Fig.7)。Dataを解析するために、屈曲時から1秒間の波形分析を行いました。10回試行し、平均値を出しています。

波形のarea (m V ms) を求めて評価をしてみました。

床反力特性

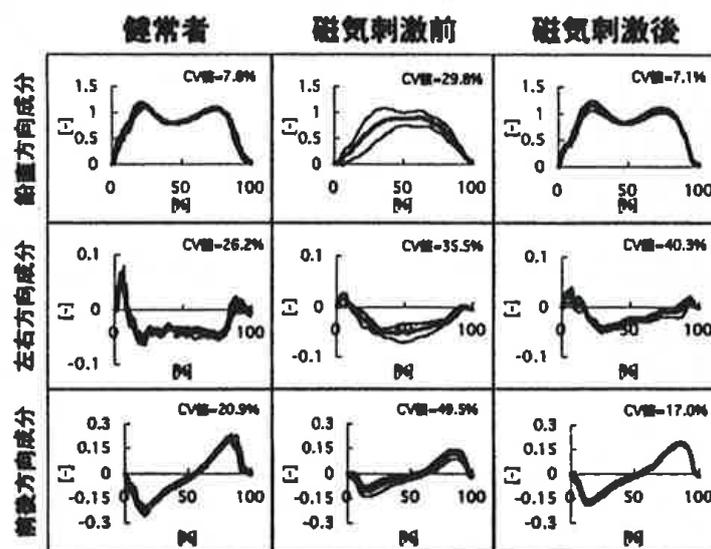


Fig.5

歩 調

group	Ave (Mean±SD)	[step/min]
刺激前	102.5±6.5	* p<0.01
刺激後	113.6±6.6	

ビデオカメラで撮影した映像より歩調を算出.

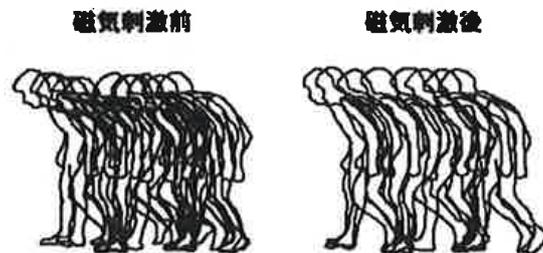


Fig.6

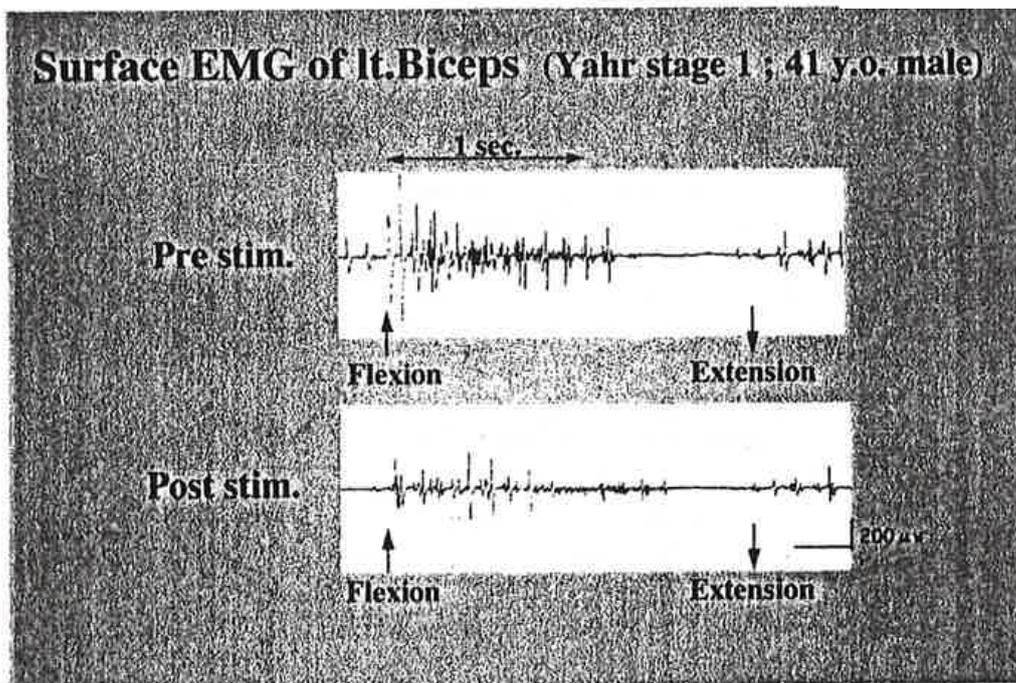


Fig.7

Yahr grade I の2例については、2例とも刺激後、著明にareaの減少が認められ、1例では有意差が認められました (Fig.8)。

Yahr grade II の3例については、2例に著明な有意差が認められ、1例は減少

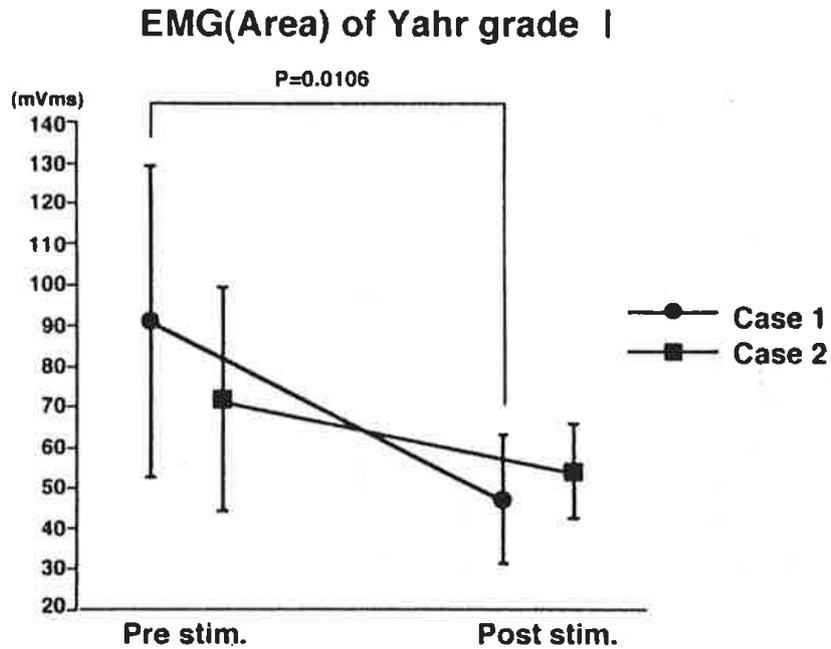


Fig.8

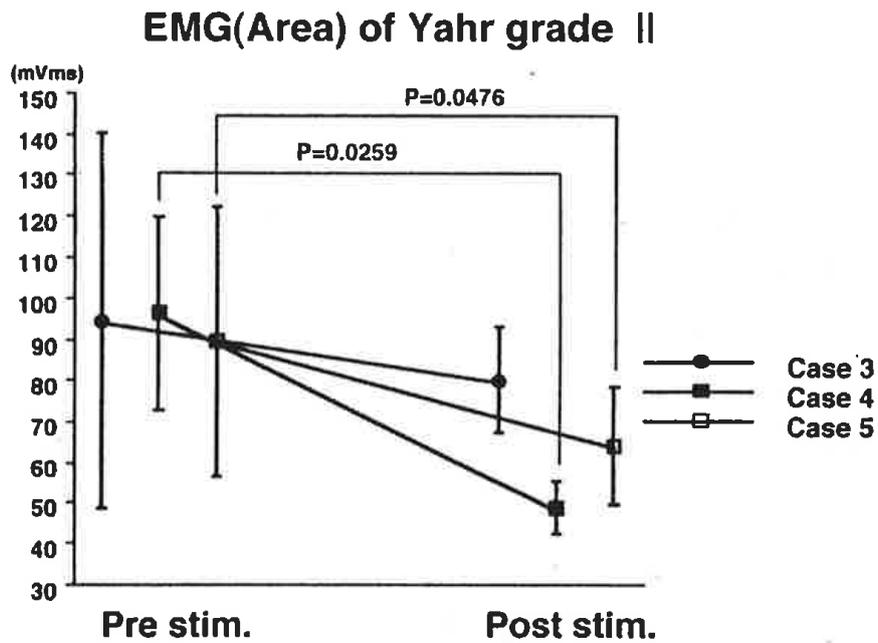


Fig.9

傾向を示しております (Fig.9)。

Yahr grade IIIの4例については、全例とも著明な減少を認めております (Fig.10)。

表面筋電図はどう評価していいかまだ検討中ですが、今後、周波数分析等の評価を行う必要があると思っています。ただ、臨床症状に対応した所見を示しているのではないかと考えております。

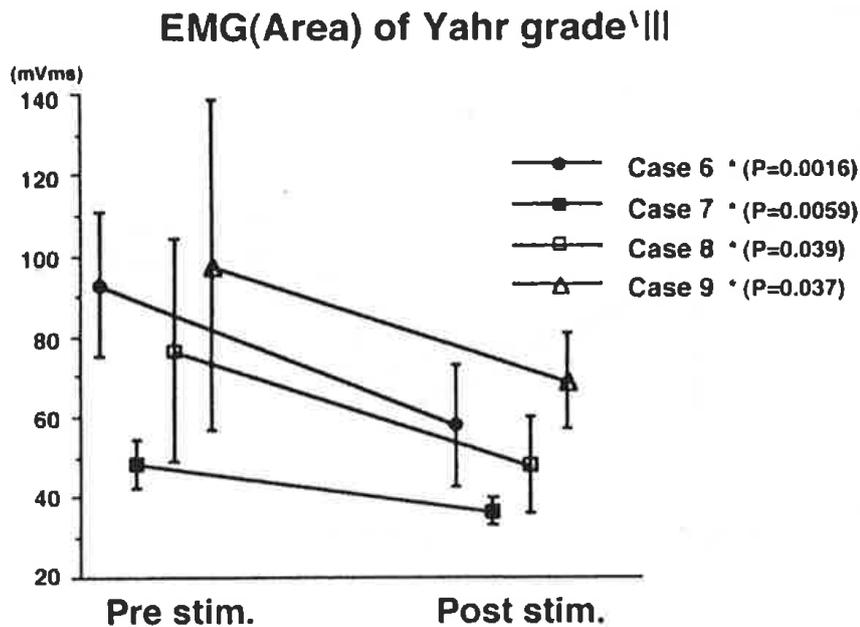


Fig.10

ここで代表の3症例についてvideoを提示したいと思います。

(video)

●59歳女性、Yahr stage IIの患者さんです。歩行が緩慢で、刺激前の状態です。Turnもちょっと時間がかかっております。

8回目の刺激直後——約2ヵ月後の歩行の状態です。歩行は非常にsmoothになっておりまして、turnもsmoothになっております。

●82歳女性、Yahr stage IIIの患者さんです。磁気刺激前、左上肢のtremorがあり、小刻み歩行です。

この方は日ごろは杖をついて歩行されております。

8回目の刺激後——約2ヵ月経過した状態です。Videoでははっきりしませんが、歩行のspeedが刺激前に比較して速くなっております。

この当時は、日常生活は杖を使わずに過せるようになっております。

●66歳、stage Vの最重症例ですが、刺激前の状態です。この方は2年間、自力歩行が不可能でした。非常に起立も困難で、ほとんど車椅子かbed上で生活している状態です。

奥さまの介助でどうにか歩いている状態です。

8回目、2ヵ月後の状態です。上体がかなり起きております。足の運びがかなりsmoothになっていますが、両手の介助が必要な状態です。

20回目、5ヵ月後の状態です。両手の介助が必要なくなり、片手で手を添えるだけで歩行が可能になっております。ただ、まだturnはかなり困難な状態です。

(slide)

刺激前と刺激3ヶ月後の安定した状態で腰椎穿刺を行って脳脊髄液を採取し、神経伝達物質の変化について検討を行ってみました。A、B、C群、合わせて9症例を検討しております。刺激前、刺激後のGABA値はほとんど変わらないか、2例で低下、2例で上昇ということで、ほとんど変化はありませんでした。

Dopamineについては、5例で刺激前に比べて刺激3ヵ月後、低下を認め、2例は上昇を示しておりました。

Dopamineの代謝産物でありますHVAについては、1例以外ほとんどの症例で、刺激3ヵ月後、低下を示しています。

統計的な分析を行うと、GABAは有意差はありませんでした。

Dopamineについてはわずかに減少傾向を示していますが、有意差はありませんでした。

HVAについては明らかに有意差が認められて、刺激後3ヵ月すると著明な減少を示しています。この結果は薬物療法とはちょっと相反する結果でありました(Fig.11)。

次に1年以上の治療経過観察が行えた症例について提示します。A群は12例、B群は21例、C群は4例ですが、このC群の1例は先程お見せしました介助歩行の結果を提示しています。磁気刺激前の状態から回を重ねるごとに、A群、B群、C群、徐々に歩行時間の短縮が認められます。C群に関しては、1ヵ月目、極端な改善が認められますが、2ヵ月から4ヵ月目ぐらいまでほとんど変化はありません。ただ、5ヵ月目、6ヵ月目ぐらいになると、変動しながら徐々に短縮が認められています。

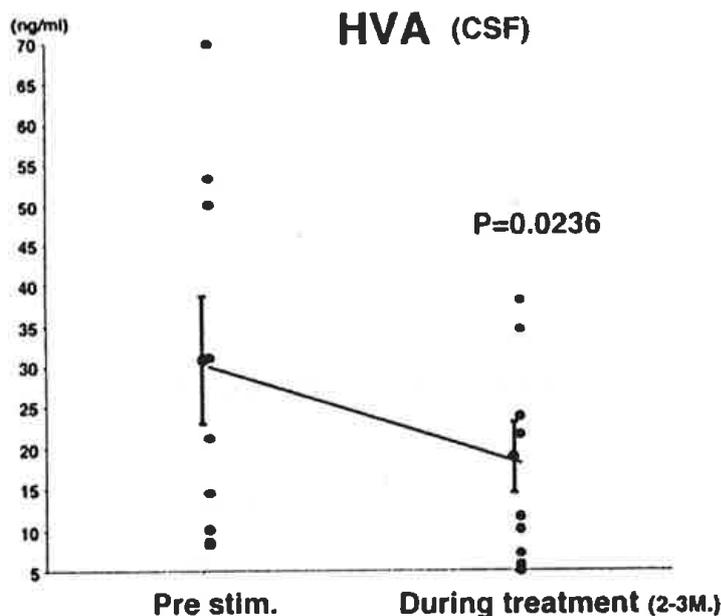


Fig.11

この中でB群について——Yahr grade IIIですが、刺激をしていないmedicationのみの方で1年以上followできた11例の患者さんを対象症例として比較検討しました。磁気刺激前の状態は、こちらはmedicationの対象群ですが、有意差をもって磁気刺激をやった群が歩行時間の延長を認めていました。刺激後1ヵ月目で逆転しますが、刺激群は徐々に歩行時間の短縮を示します。非刺激群——medicationの症例はほとんど変わらないんですが、8ヵ月を超えると明らかに有意差をもって刺激群のgroupが歩行時間の短縮を認めております。

回内・回外運動の1年の経過を各群示しております。治療前に比較すると1ヵ月目から極端な回数の増加を認めて、その後、徐々にゆっくりであります回数が増加しています。C群については、刺激後1ヵ月から4ヵ月ぐらいまでは変化はありませんが、5ヵ月から6ヵ月ぐらいになると極端に改善傾向が認められます。

同様にB群についてもmedicationの症例と比較検討しております。刺激前は回内・回外運動の回数に有意差はありませんでしたが、1ヵ月後から有意差が認められます。ただ、medicationを行っている症例も月を重ねるごとに徐々に回数が増えて、慣れの現象があると考えられます。

最後に、最近経験しました4症例について、UPDRS scoreで、磁気刺激前、刺激後3ヵ月の状態を検討しております。Mentalですが、4症例とも磁気刺激前、

5から10であったのが、3ヵ月後、2から7までに減少しております。

Motorは、刺激前12から37ありましたが、刺激後3ヵ月目で7から24に減少しております。

ADLは、刺激前32から76までありましたが、3ヵ月後、22から49まで減少しております。

Totalでは刺激前49から122ありましたが、3ヵ月後、31から76まで減少しております (Fig.12)。

考察ですが、slideは基底核出力計の神経回路⁽¹⁾です。Parkinson病では黒質緻密層のdopamineの枯渇により、直接路の出力neuronは抑制され、間接路の出力neuronは抑制がなくなり賦活されます。その結果、大脳基底核の出力系である淡蒼球内接や黒質網状層の活動性が増加し、視床は抑制され、皮質運動野の興奮が抑制されて運動が抑制されると言われています。

ところで、Davis KD⁽²⁾らはglomus pallidusのstimulation後にPET studyを行い、臨床症状の改善とともに、同側のsupplementary motor areaの局所脳血流量の増加と同時に、同側のputamenやglomus pallidusの血流量増加が認められていることを示し、これらの結果から、stratumを介して経synapticに活性化が生じた可能性があることを推察しています。

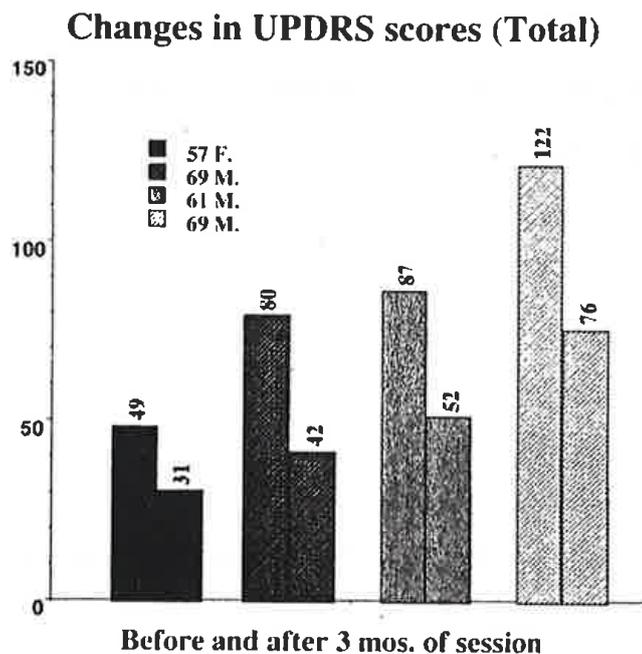


Fig.12

今回我々は経頭蓋磁気刺激を両側前頭葉、特に motor cortex、pre-motor cortex や supplementary motor area を含む領域に与えており、臨床効果は刺激直後だけではなく1週間を経過しても持続が認められています。このことは、大脳皮質に興奮が伝えられて経 synaptic に stratum を介して putamen や淡蒼球外節の活性化が生じている可能性があるかと推察されました。治療効果の mechanism の解明については今後の課題と考えております。

結語ですが、本症例において経頭蓋磁気刺激治療法は歩行及び上肢運動障害を改善し、ADLを改善する上で極めて有用であり、薬物療法との併用により維持療法として意義ある方法と考えられました。

ご静聴ありがとうございました。

文 献

1) Alexander GE and Crutcher MD.

Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing.

TINS 13 : 266-271, 1990.

2) Davis KD et al.

Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms.

Nature medicine 3 : 671-674, 1997.

司会 どうもありがとうございました。

このご演題についてどなたかご意見ございますか。

Parkinsonでかなり有意差をもってADL、mental functionも含めて磁気刺激投与で改善するとの御発表でした。

藤木 (大分医大・脳外科) 歩行と回内・回外以外に、tremorとrigidityの変化が

どうかということと、表面筋電図以外にMEP自体が変化する症例があるかどうか、変わる場合はどういうふうになるか、教えてください。

島本 Tremorとrigidityに関して詳細な検討は行っておりませんが、tremorが軽度改善する症例は認められます。例えば、右上肢のtremorがひどかったけれども1年を経過したら料理ができる状態になっている患者さんもおられます。Rigidityは刺激前後に関して臨床的になかなか評価できないというのが実情です。またMEPに関しては、一度、MEPの評価を行っていますが、その後のfollowでやっておりませんので、何ともいえません。

幸原 一つは今のと同じ質問だったんですが、もう一つの質問は、回数を最初どのように決められたかという点です。例えば、刺激回数を増やせばもっと効果があるんじゃないかとか、frequencyを速くすればもう少し効果があるんじゃないかといったことです。

島本 実は最初の刺激条件を決めるのに非常に苦労しているのが実情です。安全性の問題がありましたので。最初、Parkinson病患者さんのMEPのresponseをとるためにこの検査を始めたんです。その中で2～3人、刺激後少し軽くなる、2～3日ぐらいまでいいと言われる患者さんがいましたので、こういうstudyを始めたんですが、その安全性の問題がありまして、まず1回の検査では安全だろう、この安全な検査を週に1回ごと繰り返していけば安全じゃないかと、私が単純に考えたんです。

1回の検査の（刺激）回数、当大学ではどのぐらいやっているか計測しますと、大体40回から60回でした。バーカーらの「ランセット」の論文でも、大体四十数回与えているというdataがありましたので、その値を超えたくないというのが一つありました。

刺激強度に関しても、初期の時代は実は900Vでやっていましたが、機械の能力の面と、1回刺激した後に20秒ほど待たなければいけないという実情がありまして、できるだけ低強度にしたいということで徐々に刺激強度を下げていき、700Vぐらいまでだったら臨床効果は十分にあるのがわかりましたので、こういう方法にいたしました。

幸原 今、depressionに対して磁気刺激のことが話題になっているんですが、いま表情を見ても何となく明るい顔をしている人がいたように思うんです。Parkinson病患者には、depressionがある方がおられますが、そういう精神面での影

影響はどうなんでしょうか。

島本 ほとんどの方は非常に表情が明るくなりました。UPDRS scoreのdataが示すように、depressionはかなりの症例で改善します。今現在、精神科のdoctorと一緒にそのdataを収集しております。

幸原 たまたまECT (electroconvulsive therapy) をパーキンソンdepressionであった人にやったら、すぐパーキンソンニズムがよくなったという報告は以前からありましたが、同じような延長の形として考えていいんでしょうか。

島本 それはどうか私にもわかりません。

幸原 かなり近いものじゃないかなと感じております。どうもありがとうございました。

横田 (東京医科歯科大・神経内科) 大変素晴らしい結果で、ぜひ教えていただきたいんです。先生の最後の仮説では、刺激されている部位で、恐らく前頭葉にcoilを置いたので前頭葉——たぶんpremotor cortexとか、そのsupplementとか、そのあたりを考えたようですが、最初は先生の条件を決めるときに苦労されたということなので、ほかを刺激したとき、やはりnonspecificな影響がこの場合とても問題になると思うので——先程言ったmoodも含めて、いわゆるtopographyの結果を出されている方と同じ質問なんですけど、左右に分けてやったときに、例えばrigidityとか……ま、アキネジアは難しいと思いますが、通常はやはり対側優位にpallidotomyでもstimulationでも改善しますので、そういう左右差が出たかどうかについてやっていたら教えてください。

島本 前頭葉以外の場所には刺激をしておりません。現在やっているYahr grade Iの方で一側のsymptomの症例がありますが、Yahr grade Iの患者さんでも両側前頭葉を刺激しています。片側だけということはやっていません。初めてのstudyでしたので、あくまでも検査に準じた刺激でやっていきます。Parietal、occipital、temporalの刺激、または小さい領域の刺激はやっておりません。

今井 (札幌医大・神経内科) 先生、効果を見るのに肘の屈曲運動をさせていましたね。あのtaskはできるだけ速く屈曲させるように行わせているんでしょうか。

島本 この表面筋電図の測定法は非常に問題がありまして、なかなかうまくいかないんですが、taskに関してはできるだけ力を入れないような感じで、屈曲・伸展をやっているだけです。力を入れたときにはdataとしては削除して評価をしています。お見せしたdataはdataなんですけど、自分自身まだちょっと問題があると

思っています。

今井 Parkinson患者の例えばbradykinesiaとか表面筋電図で治療効果があったかどうか見たりするんでしたら、肘の屈曲運動でagonistからEMGをとるのでしたら、むしろできるだけ速く動かさせて、initial burstがちゃんと出るようになるかとか、そういうふうに見たほうが……。あれだと、EMGの発射が少なくなっているように見えるんです。ですから、むしろ速く動かさせて見たほうがいいんじゃないかと思うんです。

島本 どうもありがとうございます。

司会 先生、歩行速度というのは患者さんに自由に歩かせた時の歩行速度ということですか。

島本 そうです。

司会 最大歩行速度というわけではないんですね。

島本 はい。

司会 それから、治療していない髄液での経過というのはあるんですか。

島本 いや、とっておりません。

司会 そのほか何かございますでしょうか。大変興味あるんですが。

それじゃ、先生、どうもありがとうございました。

第5席で、「高頻度磁気刺激とkindling現象」について、鹿児島大学・神経精神科の滝川先生、よろしくお祈いします。

5

高頻度磁気刺激と kindling現象

鹿児島大学医学部・神経精神科

滝川 守国 先生

高頻度の磁気刺激が脳に与える影響とその安全性及び精神科領域における治療法の可能性については、今も指摘されたとおりでありまして、私たちも非常に関心を持っております。しかし、磁気刺激というのも脳内における作用という方向から見ますと最終的には電流刺激でありますので、今日はこのような視点から、いわゆるpartial seizureのmodelであるkindlingという現象と対比して検討しましたので、ご報告いたしたいと思います。

slideをお願いします。

(slide)

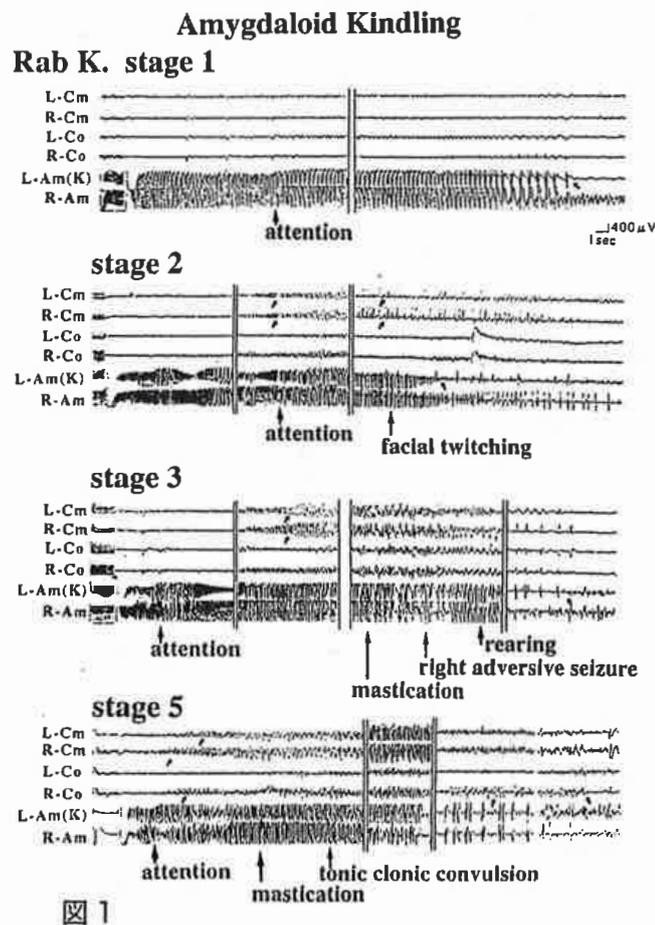
これは共同研究者の坂本、岡村、土井、米沢、森岡、福迫らと行った実験であります。

まずkindlingという方向からお話しさせていただきたいと思います。

Kindlingは日本では主としてratまたはネコでやっておられるわけですが、私たちの教室はずっと伝統的にrabbit——家兎でやってきました。その場合に、after dischargeが出るのがまずkindlingの条件となります。この場合はamygdala complexですが、例えば右のamygdala対しまして、 $50\mu\text{A}$ で刺激しますとほとんど変化がありません。その次、 $100\mu\text{A}$ 。若干ありますが、ほとんどありません。 $150\mu\text{A}$ まであげますと少しdischargeが出てきます。そこで、その閾値上の $50\mu\text{A}$ を超えた $200\mu\text{A}$ にしますと、after dischargeすなわち後発射がこのように出ます。それで、この電流閾値をもちまして毎日1回、電気刺激を扁桃核に与えるわけであり

あります。

これは amygdaloid kindling で、このようにしてまずここで after discharge がバーストと出ますが、第 1 回目は cortex に波及することは決してありません。限局して、amygdala、そして対側の amygdala に見られます。Attention がみられるこのような stage 1 から、これからお話しします stage 5 まで、こういった段階的な経過をとって確実に partial seizure が出るようになります。刺激して stage 2 になりますと、attention から facial twitching——amygdala の場合ですが——という状況になります。Facial twitching を起こしますと、ややここ(cortex)に波及が見られます。それを stage 2。Stage 3 になりますと、attention から mastication、それから adersive seizure、そして rearing という、そこまで進展しますが、tonic-clonic、いわゆる GTC は起こりません。stage 5 になりますと、attention から mastication、大体こういった経過をとって tonic-clonic convulsion を起こします。Tonic-clonic convulsion を起こすときには、after discharge は amygdaloid complex だけにとどまらず、こういうような形で確実に cortex まで波及して、paroxysmal pattern が出て、secondary generalize convulsion が出現いたします (図 1)。



これが一般的に言われる kindling の形成です。大脳辺縁系が非常につくりやすいので特に扁桃核だとか hippocampus が選ばれています。

これは電気 kindling です。これが完成したとき rearing から fall down して tonic-clonic に移ります。Urinary incontinence など起こしていますが、いわゆる G T C secondary を確実に起こします。

kindling が今のような形で臨床的にも完成された後では、interictal discharge がこういうふうにしてときどき出現してまいりますので、ちょうどヒトに見られるような interictal discharge が at rest の状態でも見られる。いわゆるてんかん脳波が見られます。これは永続的な変化であります。

こういうふうにして、電気の focal な刺激では確実に kindling されて partial seizure を形成することができます。

磁気刺激の安全性で一番問題になっているのは高頻度磁気刺激ということになりますので、私たちも high speed magnetic stimulator——今は rapid となっていますので R TMS ですが、それを行って、安全性という方向から基礎的な実験を行っております。

これがキャドウェルの高頻度磁気刺激であります。家兎にこういった focal point coil を置き、閾値としましては、電気刺激の場合は after discharge でしたが、この場合は上肢が twitch することを指標として、毎日 1 回与えました。刺激強度としましては 132 V の 80 % で、pulse 幅は $200\mu\text{s}$ 、duration は 5 秒間、そして 10 Hz ないし 30 Hz で毎日 1 回、坂本、岡村らがやりました。

それで、focal coil point でどういうふうに電流が流れるかといった simulation をまずやってきちっと押さえていかなければならないということで、これはその simulation data です。C₁ から C₅ までこうした座標をとりまして電流がどのように流れるか見たわけですね。そうしますと、これは前頭から後頭に向かっています。これは脳内の induced current density です。ここが底から 1 cm (実線) というのは、表面に近いほうですね。Cortex に近い。それからこれが底から 0.5 cm のところ (点線)。

これからわかりますように、cortex に近いほうでは density は前頭部から後頭に向かってこういうふうに低下していく。ところが、底部のほうでは逆に、こういう形で若干上がる傾向が見られます。これは頭蓋底のいろいろな形態によるかとも思いますが。実際、この電流密度を測りますと、これは F、H、G ですが、F、H、このように違いますし、G がこのようになっています。

いずれにしても、実際問題としては、ここに刺激を与えているつもりでも、脳底のほうでは磁場を与えているところから若干遠いところでむしろ current density がやや高い。少なくとも低くはならないというのがこの simulation 実験では得られております。そういうことも知っておくべきかと思えます。

これは10Hzでのr-TMSです。いわゆる電気kindlingと違うのは、これは第1回目ですが、こういうふうにしてやりますと……1秒間、5分後を見ているわけですが、第1回目は特に問題ないわけです。30回、10Hzで連続してやりますと、この直後数秒間はほとんど変化がありませんが、数分後からこういうふうに paroxysmal pattern が (矢印) 出現するようになります。それが我々電気kindlingをやっている者にとっては面白いというか、非常に違う機序であると思いました。電気的な discharge が数分後に出てくるという特徴があります (図2)。

これは30 Hzのr-TMSですが、これも第1回目で特に変化はありません。ところが、30回、30 Hzでr-TMSを与えた場合、やはり5分後ぐらいからこういうふうにして paroxysmal pattern が出ます。しかし、少なくとも私たちの実験では、kindlingで見られるような段階的な経過をもって、cortexまで波及して臨床発作が確実にできるというようなところまではいっておりません (図3)。

しかし、paroxysmal patternが出ることは事実ですので、特にamygdalaを中心としたところは非常にsensitiveになっているということを踏まえまして、次のような形でまた追加実験を行ってみました。

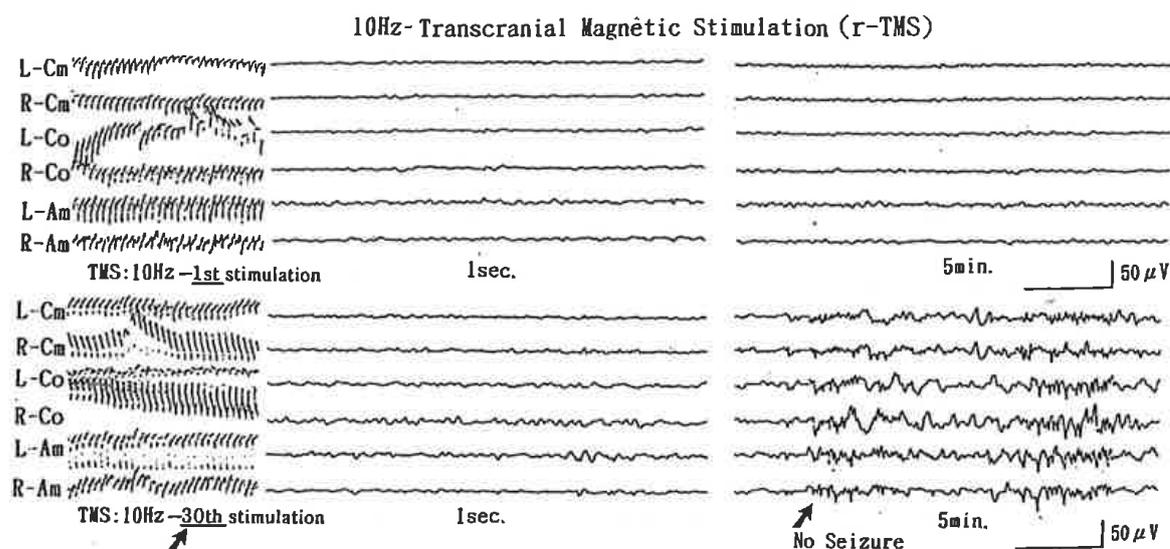


図2

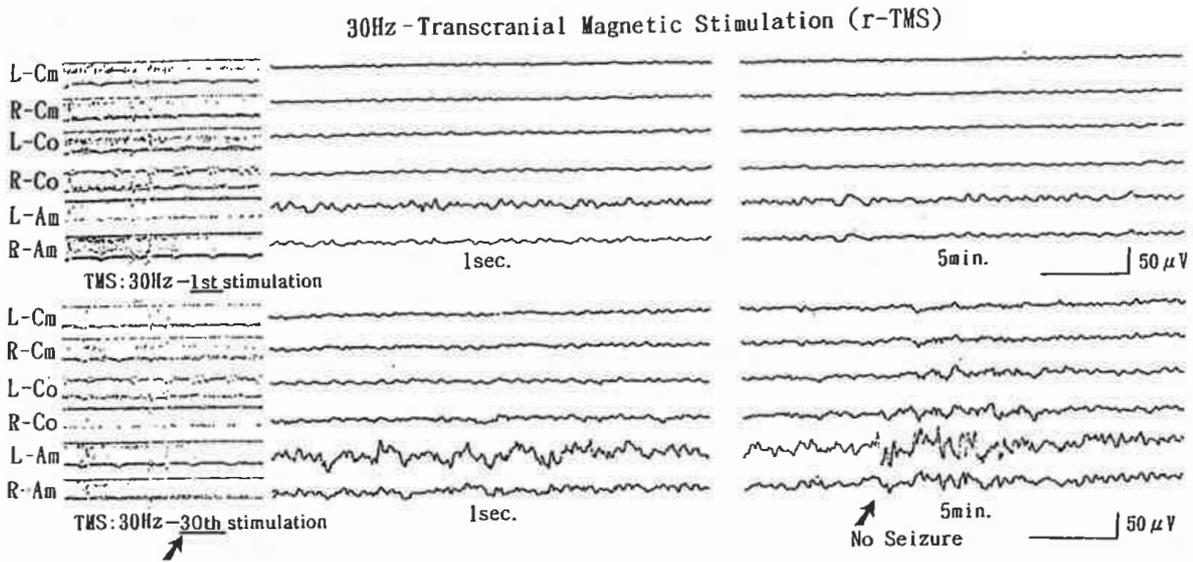


図3

次に、rabbit II——今度は、30Hzでやったやつに対して電気kindlingでやるのと同じような順序で $150\mu\text{A}\cdot 2$ 秒間やりましたら、1回目からこういうふうにGTCが起こってしまいました。またその下は10Hzの場合ですがそれでもGTCが起こってしまいました。

ということはどういうことかということになるわけですが、いずれにしても磁気刺激では、臨床発作は起こらないけれども、paroxysmal patternは、このような過剰な、通常与えないようなやり方でやりますと、やはり何らかの影響を、特にsensitiveな大脳辺縁系に起こすことがわかりました。

それではということで、cortexとamygdalaの間の誘発電位の状態を見てみました。Controlの場合は、amygdalaを刺激しましても、こういうふうにN1、P1という感じで、非常に小さな形でしか出ません。ところが、電気kindlingをした場合は、kindlingが完成しますと、これは後頭葉ですが、N1、P1、に加えてこういう多層性になりまして、振幅が非常に大きくなる。ということは、電気kindlingの場合も……kindlingということは結局、脳の可塑性ができるということですので、そういった意味のことをこういった誘発電位の変化が裏づけているのではないかと考えています。それで、kindlingされた後ではこのように、非常に著明に振幅は増大し、そして多層性に誘発電位が出ます(図4)。

磁気刺激の場合はどうかということで見ました。こういった振幅、波形にしても

kindling より弱いですが、N1がやや増強し、P1がこのようになり、N2が出てきます。だけど、kindlingのようなN3、P3は出現していませんし(?) 電気kindlingよりも脳の可塑性の形成は弱いけれども、やはり pathological な可塑性が形成するのではないかとということが示唆されました。

私たちはこれまでの高頻度磁気刺激に関する実験結果から、本法が精神科領域においても安全な guideline に沿って施行されるならば、電気shock療法に代わる新しい subshock療法として今後大変有用であるという考えでおります。

以上です。

Occipital cortical evoked potential after amygdaloid stimulation

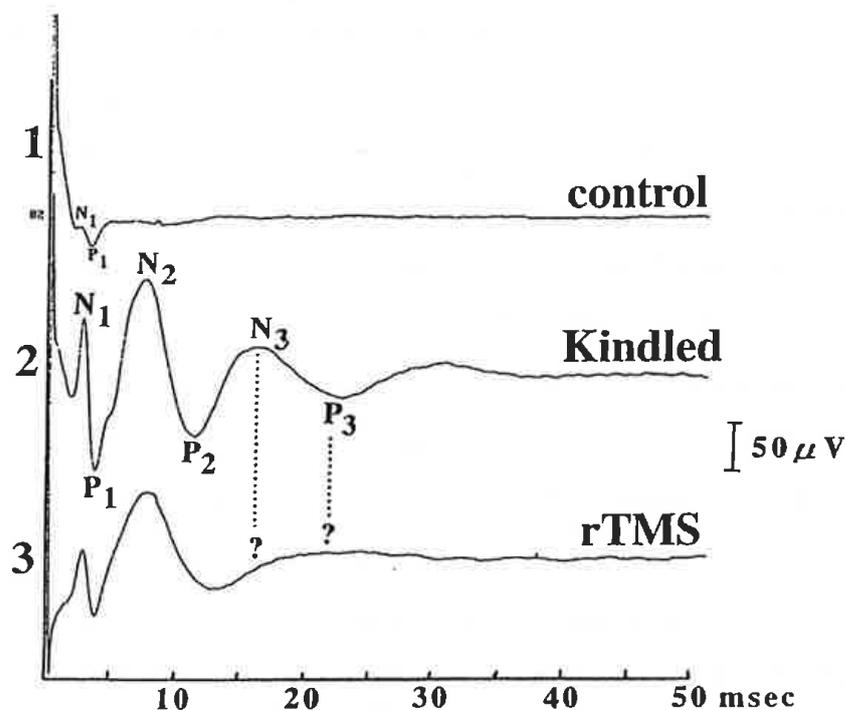


図4

文 献

- 1) Jennum P, et al : Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, 44 : 269-273, 1993.
- 2) Pascual-Leone A, et al : Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of prefrontal cortex on mood. Neurology, 46 : 499-502, 1996.

司会 滝川先生、どうもありがとうございました。

このご演題について何かご質問ございますか。

辻（産業医大・神経内科） 大変興味ある所見とともに、ちょっと shock を受けているんですが、paroxysmal slowing というのはどれくらい持続しているんでしょうか。

滝川 Paroxysmal pattern ですか。

辻 はい。Magnetic stimulation で誘発されている分です。

滝川 数秒だと思います。パーッと kindling みたいに出ません。弱いという感じですが、最初は抑制がかかるんです。抑制が total としてはかかるような感じがします。そして、後で rebound みたいにパラパラパラと出てしまう。

辻 それで一つ不思議だったのは、刺激後5分後から出現するというのは、かなり interval が長いという感じで、私たちの subdural stimulation とはちょっと違うなという感じを受けております。

滝川 すぐは出ませんね。電気 kindling の場合は、刺激後；after discharge が出て連続的に後発射がでますが、30回やった後ではすぐそういう形にはならないで、どちらかというとな電気現象としては抑制的な方向でだらだら徐波が出現します。けれども、数分も見ると、30回とかいった過剰な刺激をやった後では、やはり paroxysmal pattern が出てきます。特に大脳辺縁系——amygdala が一番 kindling ができやすいですが、そこがやはり一番 sensitive という感じを持っております。

だから、先程の Parkinson の例を見ていましたが、表情がよくなるとか、いろいろ感情 level で言われましたが、cortex を刺激していても、深部のほうにいていますので、私たちは depression とか Schizophrenie とかいうものはどちらかといいますとやや深部のほう、大脳辺縁系も含めた hypothalamus も考えていますので、そういった意味での方向からも考える必要があるんじゃないかと思っています。

藤木 Paroxysmal pattern がいいか悪いかという議論はちょっと別にして、その session と session は30回ということで、24時間おいて、つまり30日目ということですね。

滝川 そうです。

藤木 例えばそれをもうちょっと短くしたり、あるいは長くした場合というのは、おき方は変わってくるんでしょうか。

滝川 そこはまだやっておりません。というのは、kindling は1日1回という定義

がありますので、それに準じてということ。ただ、電気kindlingの場合も大体6 Hzぐらいまでですね。ウサギの場合は一般的に60 Hzでやっているんですが、それでは確実にできます。しかし、私たちの教室で家兎でやった結果では、周波数をずうっと下げてきて、最終的に、だいたい6 Hzぐらいまではできる。

堀（金沢医大・神経内科） 明日のsessionで発表しますが、私たちは同じキヤドウエルのfocal point coilを使いまして、ratにsingle pulseで1 Hzで40回の刺激を与えた後、脳波がどうなるかを調べました。成ratではほとんど変化がないのに、幼若ratでは、直後から1週間にわたってslowingやparoxysmsが出るという変化がありました。1週間以上の変化は見ていないんですが、先生方は刺激した後どれぐらいの間変化が起こるかを見ていらっしゃいますでしょうか。

滝川 私たちは成熟雄性ratを使っていますのでそれについては何とも言えませんが、先生が言われましたように、脳波の変化というのは、先程言いましたように、最初、slowing というような感じで出てきます。しかし、数分後からparoxysmal patternが出てきやすいということです。

堀 その変化がどれだけ長く続くかということを知りたいんです。何回かsessionをやられて、その起こった脳波の変化が1週間とか1ヵ月とか、どれぐらい続くのかということ。

滝川 それについてはまだきちっとしたdataは出しておりませんが、大体そういう傾向が形成されれば、先程見せましたように、plasticityがある程度できておりますので、そういう傾向は家兎については続くと考えていいかと思えます。ただ、果たしてkindlingのような形でずうっと続くかどうかといったところまではまだ検討しておりません。

宇川（東大・神経内科） かなり衝撃的な発表で、ちょっと驚いているんですが、いくつかお聞きしたいことがあります。少なくとも30回やった後はやっていないわけですか。その後もずっと続けてらっしゃるんですか。

滝川 その件に関しては詳しく検討しておりません。

宇川 脳波上の変化が出ているということは、convulsionは起こしていないけれど、何らかの影響を起こしてしまっていることは確かだということですね。しかも、SEPではないかもしれませんが、巨大evoked potentialがずっと残ることになってしまうと思うんです。

それで一つは、深部にかなり電流が入っているとおっしゃっていますが、たぶ

ん上野先生がいらっしゃると答えてくださると思うんですが、頭蓋の大きさと、それから骨の周りに電流が流れてしまいますから、ウサギの場合には深部にかなり入ると思うんです。ヒトで8の字coilとかを使っているときは、浅いところ以外はいくら回っても下にはあまりいっていないので、今回の実験条件とはかなり違うと思います。また amygdala まで影響が及ぶとは思いません。それから Parkinson のときの効果が、nigra とか globus pallidus とかに効果を及ぼしている結果ではないだろうというのが、私の個人的な意見なんです。むしろ、先程の先生と同じなんですが、動物では脳の深部まで刺激の効果が及んでいることが脳波変化としてずっと続いてしまったり、巨大 evoked potential がウサギにずっと残る原因だとすると、かなり問題だと思うんです。

もう一つは、種によって違うと思うんですが、先生は 6 Hz とおっしゃいました。バンクーバーのワダ先生とお話ししたときに、ワダ先生は、1 Hz でも 0.5 Hz でも 1 年、2 年続けたら kindling は起こる、convulsion が起きていないから大丈夫だというのはぜんぜん apologize にならない。逆に起こり得るとおっしゃっておいりました。我々としては、起こり得るかもしれないけれども、末梢神経でもそうだと思いますが、それが recover できるものなのかというのが一番大事なことで、30 回やった後、何もしないで脳波が戻るようなことがあるかについて今後やっていただけたらなと思います。

滝川 大変貴重な comment をありがとうございました。ただ、私は逆に、何も plasticity ができないような刺激だったら、これは治療に使えないと思うんです。我々は電気 shock という非常に衝撃的なものをおこなっておりますので、私自身としては guideline は、ちょうど電気 shock との中間、またはそれよりもやや弱いかなと思っております。私たちが電気 shock をやるときには、100 V の電流を 3 秒間流しまして、あの大痙攣——tonic-clonic を起こすわけですが、それを大体 10 回ぐらいやるわけです。それで amnesia とかが side effect として起こるわけですが、それをもって我々は治療法としているわけです。例えば 12 回ぐらいまではよろしいということで。だから、私としては、この場合はその倍ぐらいまでは guideline として許されるかなという目標でやっております。

やはり何か効果がなければ……。Steroid だって、非常に切れ味が鋭いということが、ある意味では治療として使える。何も効果がない……。漢方薬はそうでもないですが (笑)、やはり side effect がある、何か影響を与えるということが、我々

にとって大事だと。けれども、限界を知ることと過剰なことをやらないという、それが大事ではないかと思うんです。

宇川 それはもちろんよくわかっておりまして、いい薬はいいお医者さんが使えばいいですが——悪くなったら困りますが（笑）、使い方を間違えればもちろん死んでしまうこともある。抗ガン剤などもそうだと思います。先生のお立場はよくわかるんですが、すごく大事なことで。特にrapid rateをこれからどうしようかというときに、精神科領域の治療——特にECTを使っていらっしゃる患者さんに使うことについては、私どもとしてはもちろんencourageしたいと考えているんです。それ自体が日本の精神科のお医者さんの中でどういう立場にあるか私どもにはよくわからないので、それはそれとして、私どもは磁気刺激をECTに使うことだけを目的にこの会を開いておりませんので。もちろん効果がなかったら何もできないですし、筋肉も動かないような磁気刺激をしていたら何もわからない。

ただ、検査とか正常人の生理を分析する手段として使おうとした場合には、やはり安全基準は……ECTの代わりに使う患者さんをきちんと選んだ、その治療を目的としたときのguidelineと、患者さんの検査に使う場合と、正常人の生理学的な検査に使う場合と、それぞれ違わなければいけないと思うんです。それで、ある場合にはひょっとすると患者さんに脳波異常がある程度の期間起きるかもしれないというriskがあってもいいかもしれませんが、正常の生理を分析するとき、特に研究者同士でやるときは、意外と頻度が多いものですから、その安全基準というのがどの程度なものか大切です。恐らくこの中に、一番浴びているのは私かもしれませんが、何人かの者は一万回を超える刺激を浴びていまして、しかもそれは1日1Hz40回というものではなく、かなりの量で、週に1回、kindlingをずうっとつくっているかもしれないというような状況の者もいると思うんです。

そういうことを考えて、我々としては、特に種の差とかありますから、もうちょっと人間に近い動物で、しかもあまり深部まで電流が入らないようなintensityで、何が起きているかということ調べていかなければいけない。先生方は、けいれんを起こしてもいいからこの基準でやりたい、transmitterが動こうがplasticityが起ころうが、そうじゃなくては治るわけがないではないかと。その立場もよくわかっているんですが、私どもの立場もおわかりいただきたいなと思いました。

滝川 先生のはcommentですよね。それは大変よくわかりました。私もそういう検査と治療は違うべきだと思っております。ただ私も、見ておりまして、

demonstrationに出られるのはいつもある特定の人を選んでいきますよね。本当に、こいつはよく出るからということで。あれでいいのかなと私は思っています(笑)。先生、1万回もやられるということはやはり恐ろしいことだと思います(笑)。

堀 追加させていただきたいんですが、先程、宇川先生もおっしゃったように、kindlingというのはなにも高頻度じゃなくてもいいわけで、ご存じのように3 Hzとか1 Hzでも起こってきます。私も実際にやりましたが、普通のafter dischargeが出てくる閾値、例えば閾値が200 μ Aですと、その倍ぐらいで1~3 Hzで刺激しますと、数分でseizureが起こってきます。ですから、決して高頻度刺激でなくとも、single pulseでも十分seizureは起こり得るということを念頭に置かなければいけないと思っています。Commentです。

滝川 先生はどこをkindlingされていますか。

堀 Amygdala及びhippocampusですが、cortexでもkindling effectはありますから、たとえTMSでcortexから深部には刺激がとどいていないといってもやはりそのriskは考えないといけないということを言っているんです。

滝川 Amygdalaが一番起こりやすいんです。Hippocampusがその次です。Cortexは非常に起こりにくいです。

堀 私が使ったのはratです。ですから……。

滝川 cortexは起こりにくいと言っているだけで、起らないとは言っておりません。

堀 それで私どもはage dependencyを考えたわけです。

辻 去年のこの研究会で述べましたが、kindlingには種の特異性というのが非常にありまして、ratは起こしやすいといわれています。しかし、サルなどは1年以上かかるし、種によりkindlingの出現にはずいぶん期間が違うといわれています。Ratで確かに起こるから注意は必要かと思いますが、それですぐ危険かどうかというのはまた別だろうと考えています。

堀 もちろん承知しています。私どもはratで、幼若ratと成rat、さらにその間1週間ずつ、五つのgroupに分けてTMSの脳波への影響を調べました。ほんの40発のsingle pulseの刺激です。それだけで、成ratはほとんど何も起こりませんが、P20ぐらいの幼若ratでは脳波変化が明らかに出てきますし、臨床的に、chewingですとか、automatismに似た症状が出てきます。ですから、年齢依存を考えた場合にはやはり、たとえ種に差があったとしてもkindling effectというのは考えないといけないんじゃないかと思っております。

滝川 私はなにも積極的にやれというほうではないですよ（笑）。むしろ私は最も安全なことを言わないと、今の精神神経学会ではたたかれますので。私は数年前に大学に帰ってきて、精神科医が大学紛争以来そういうことを全くやっていないということに大変危惧を感じました。それである程度積極的な姿勢でやっているつもりです。しかし、我々が最も用心深くなくてはいけないと思っております。

司会 私も少し comment をさせてもらいますと、明日、ポスターセッションで発表するんですが、mouse で、反復 magnetic stimulation を使用して、3 Hz と 10 Hz の頻度でマウスの頭部を刺激しました。3 Hz ではそれほど影響はありませんが、10 Hz では、運動失調マウスの運動失調の改善傾向があります。かなり frequency というのに影響されるかもしれないし、そういうのはヒトに positive に使えるのかなとも思っています。先生の研究では、我々がこういうものを使うときに、何に何の目的でどれほどの variable なことに使うのかということがかなり大切なことではないかと強調され、先生のご意見に賛成をするんです。

どうもありがとうございました。

滝川 単発刺激で起こるということで非常に危惧を懐いておられることはわかります。それは、電気 shock にしてもちゃんと限界がありまして、我々は若い例えば 18 歳以下の人には電気 shock をやらないわけです。だから、幼若 rat は起こりやすいと言われましたが、年齢的なことを考えて、電気 shock をやっています。電気 shock でも高年齢者、心疾患がある人には ECT はやってはいけないことになっているんです。

司会 どうもありがとうございました。どうも hot な discussion ……。

それでは最後の演題、磁気刺激法の安全性に関する文献 review の 6 回目になりますが、今回は「高頻度磁気刺激の安全性」について、産業医大の辻先生にお話ししてもらいたいと思います。よろしくお願いします。

6

磁気刺激法の安全性に関する文献review (6) 高頻度磁気刺激 (rMS) の安全性

産業医科大学・神経内科

辻 貞俊 先生

早く終わる予定が活発な議論が続きましてずいぶん時間がたちましたが、先程のヒトでの高頻度磁気刺激法の安全性は重要な問題だと思っています。今日の磁気刺激法の安全性の世話人会でも、精神疾患でECTを使う症例と正常な人への応用とを分けて考えるべきであるということで、正常者に対して高頻度磁気刺激が安全であるかどうかというのは、私たちのほうではまだ全く決めておりません。といいますのは、後の方でお話ししますが、Pascual-Leoneらの1993年の安全性のガイドラインに合せた高頻度磁気刺激でも、正常controlで痙攣発作を起こしています。このため1993年の安全性のガイドラインでも安全でないという論文も出ておりますので、E. M. Wassermannの高頻度磁気刺激に関する新しい安全性のguidelineを待っておりますが、「EEG Journal」に投稿して、校正が終わった段階らしくてまだpublishされていません。さらにこれを基にし、International Federation of clinical Neurophysiologyのほうでも高頻度磁気刺激法の安全性のguidelineをM. Hallett、E. M. Wassermannらで作成することになっているとのことです。この研究会としてはそれらを踏まえて日本での安全性を考えましようということになりましたので、高頻度磁気刺激法が安全かどうかというのはもう少しお待ちいただきたいと思います。

最初のslideをお願いします。

(slide)

いまhotな議論が出ておりましたように、高頻度磁気刺激の応用の変遷をみます

すと、最初は高次脳機能評価法として使えるということでした。ついで運動野の興奮性の研究に応用され、最近では治療法としての応用が期待されています。更には、正常者での痙攣誘発の問題はあるが、てんかん患者へ治療法として使えるんじゃないかという考え方もあります。

これは動物での高頻度電気刺激に絡んだ考え方で、高頻度電気刺激を20 Hz以上でやりますと、central synapsesにLTP (long-term potentiation) が惹起されることによってkindlingが生じる。一方、1 Hzぐらいの低頻度でやるとLTD (long-term depression) が生じるため、低頻度磁気刺激はひょっとしたらてんかんの治療法として使えるかもしれないとの論文があります。これはあくまでも推測の段階であり、これが本当かどうかわかりませんが、こういう考え方もあるということです。

1996年のLancetに、1993年のPascual-Leoneらの安全性のguidelineは安全でないという論文が、Wassermannら¹⁾のgroupから出ております。正常対象者での痙攣誘発の2症例に関する報告です。

1例目は27歳の女性で、750msのduration、15 Hzの頻度、運動閾値の1.2倍の強さで高頻度磁気刺激を行っています。刺激部位はいろいろな場所を刺激したとしか書いてありません。しかしながら、left prefrontalを250 trials刺激後にseizureを起こしたということです。まずinvoluntary noiseを出して頭を右に向けたと書いてあります。これは昨日もH. Lüders先生が講演されておりましたように、てんかん発作のlateralization signであり、左半球にけいれん発作の焦点があることがわかります。その後、clonic movementが右上肢に出現して、意識消失を10分間呈したという発作です。その後回復して、脳波上、postictal slowingがみられたそうですが、てんかん発作波はなかったとのこと。高頻度磁気刺激はPascual-Leoneらの安全性の基準内で行っているみたいですが、唯一あのguidelineに合わないのは、各trialの間隔を250msでやったとのこと。なぜそんなに短い間隔で行っているのかわかりませんが、まずこの正常者で痙攣発作を誘発したということです。

2例目は39歳の女性で、これはあまり詳しく記載されていませんが、800msのtrainで25 Hz、motor thresholdの1.1倍の刺激強度で行っております。臨床症状として、まず左の肩と上腕部に痛みを感じ、ついでtonic contractionが右上肢に出現し、tonic contractionが左上肢→躯幹→両下肢と拡がっていわゆるmarchingを起こし意識がなくなり、最後に全身の間代発作が出現しております。いわゆる単純部

分発作から二次性全般化を起こした症例です。この症例は4分ぐらいで意識を回復したそうですが、やはりこの症例も発作直後の脳波では postictal slowing があり、その後ある期間を経てからの脳波の再検査は正常であったということです。

もう1例の正常者での痙攣誘発は、ChenらのAnnals of Neurology (1997)の論文です²⁾。全く別の目的で高頻度磁気刺激の研究をしている途中に発作を起こしたという例です。15人の健康成人(21~64歳)に対して研究を行っている途中に、Pascual-Leoneらの安全性のguideline内で高頻度磁気刺激を行っていたとのこと。

26歳の女性が単純部分発作から二次性全般化を起しているの、1993年のguidelineは安全じゃないという論文が、同じNIHのgroupから出ております。Pascual-Leoneらの安全性のguidelineに沿った高頻度磁気刺激で今までに5名の正常者(未発表もふくめて)で痙攣誘発が報告されています。このうち4名は二次性全般化がみられています。

もう一つはラットの実験の論文でkindlingは起こしていませんが、てんかんを生じる可能性があるという研究が、Epilepsy Research (1996)に出ております³⁾。高頻度磁気刺激をラットに1回だけと1ヵ月間連続行って、pentylentetrazole-induced seizure (PTZ induced seizure)が起こるまでの時間がどれぐらいかかるか研究したものです。

Wistar ratを使った実験です。高頻度磁気刺激は、外径が12.5cmの円形コイルを使用しています。しかしラットにこういう大きいコイルを使うと磁気刺激はほとんど脳に入らないという論文がずいぶん前のEEG Journalに出ておりますが、この研究では異常が出ています。刺激頻度は50Hzで、急性高頻度磁気刺激実験は運動閾値の0.9と1.5倍の2種類の刺激強度で、5秒間の刺激を1回のみ行っております。慢性高頻度磁気刺激実験は運動閾値の1.8倍の刺激強度で刺激時間が1秒と5秒の2種類の高頻度磁気刺激を、30日間、毎日やっております。しかしweekendはやっていないそうで、合計24回前後の慢性刺激実験ということになります。

PTZ induced seizureの方法は急性実験では、1回の高頻度磁気刺激を行った後、pentylentetrazole (PTZ)を1秒当たり0.4mg、持続点滴して、何秒後にclonic seizureが起こるかというものです。慢性実験の場合は、急性実験と異なり、30日間刺激した後、PTZを170mg/kg、皮下注射して、clonic seizureがどれぐらいの時間で起こるかを検討しています。

急性実験の結果は図1のように、controlsと、運動閾値の0.9倍、1.5倍の刺激強

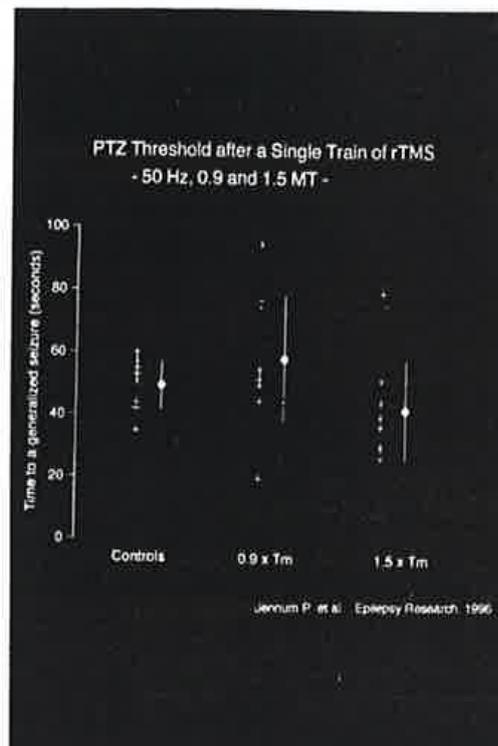


図 1

度の 3 群間で全般性間代発作の出現までの時間は平均時間 57、59、43 秒と有意差はみられていません。

慢性刺激を行ったラットでは、刺激中ないしはその直後に facial contractions や chewing を起こしたり、head movement を起こしたりするラットがいたそうです。しかし tonic や clonic seizure は誘発されていません。図 2 に示すように、PTZ induced の clonic seizure の出現時間が control に比べて慢性刺激群では有意に早くなっています (control 群：338、335 秒、慢性刺激 1 秒間：206 秒、5 秒間 245 秒)。

即ち、慢性高頻度磁気刺激をやったラットのほうが clonic seizure を惹起する時間が短くなったという結果です。

この著者たちの conclusion は表 1 に示しているが、慢性高頻度磁気刺激は kindling model になるんじゃないかということです。さらに、電気刺激の場合には埋め込み電極等を行わなくてはならないため、こういう侵襲的方法でなく、非侵襲的方法として高頻度磁気刺激が kindling model として使える可能性があるという論文です。これを読みましてちょっと shock だったんですが、この論文と先程の滝川先生のお話を聞いていますと、kindling という問題は高頻度刺激の場合には考慮しなくてはいけないと思います。

Conclusions

1. Acute suprathreshold stimulation with a stimulus frequency of 50 Hz does not affect the induction of clonic PTZ seizures.
2. Chronic stimulations have a facilitatory effect. This indicates that chronic stimulation with rTMS may induce a kindling process in the rat.
3. Chronic rTMS may represent an interesting alternative non-invasively kindling model to chemical and electrical stimulations.

(Jennum P. et al. 1996)

表 1

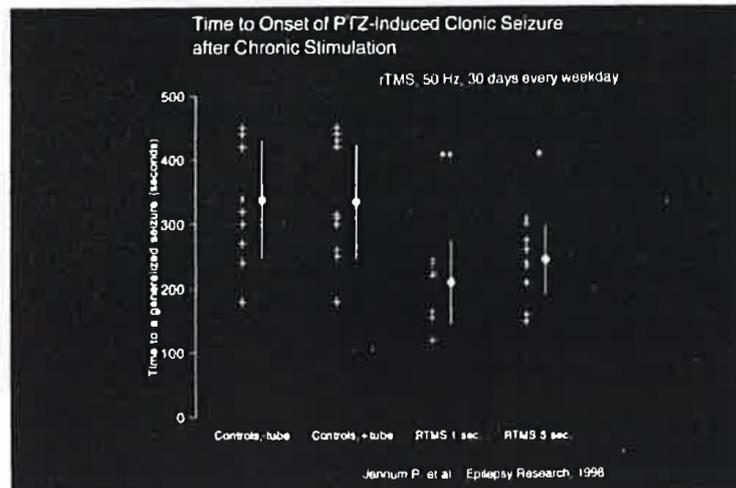


図 2

Wassermannら（1996）はDantecの高頻度磁気刺激装置を使ってヒトでの安全性の検討を報告しています⁴⁾。

結果は、脳波は刺激前後で変化なく、finger tappingのfrequencyは刺激後に増加、prolactin levelは刺激後に減少し、neuropsychological testも全く変化なかったということで、正常者にはあまり異常は出ないということは言えるかもしれません。

先程から話題になっております高頻度磁気刺激の最近の臨床応用としましては、多発性硬化症での痙縮症状の改善、うつ病、強迫性障害や分裂病などの精神疾患に対して治療法として有効という話が、精神科関連のjournalにかなり出ています。その理由としては、先程から話が出ておりますようにECTに比べると、磁気刺

激のほうが痛みやけいれんがなく、ずいぶん楽で使いやすいという考え方があるようです。それと、先程のてんかん部分発作の頻度を減少させるんじゃないかという考え方と、島本先生がお話しになったように、Parkinson 症状に高頻度刺激も効果があるという論文が出ております。

Greenberg ら (1997) は強迫性障害に対して高頻度磁気刺激が効果あると報告しています⁵⁾。先程から mood に対してよくなるんじゃないかという話の関連の論文で、特に右側の prefrontal を刺激するとよくなったという論文です。20 Hz で運動閾値の 0.8 倍の刺激強度、1 分間に 2 秒間の刺激を 20 分間やったということです。右と左の lateral prefrontal と、control のために midoccipital を磁気刺激しています。

結論から言いますと、mood が改善して、特に刺激中と刺激後 30 分間は右の lateral prefrontal を刺激すると改善したという結果です。

図 3 がデータで、気分 (mood) の改善度がどうかというのを見ますと、右の lateral prefrontal 刺激では base line に比べて刺激中が有意に改善して、30 分までよくなり、その後は有意差はみとめません (図 3 下段)。訴え——強迫性の症状も右の lateral prefrontal 刺激のほうが少なくなるという結果です (図 3 上段)。右の lateral prefrontal を刺激すると強迫性障害の症例に効果があったということです。

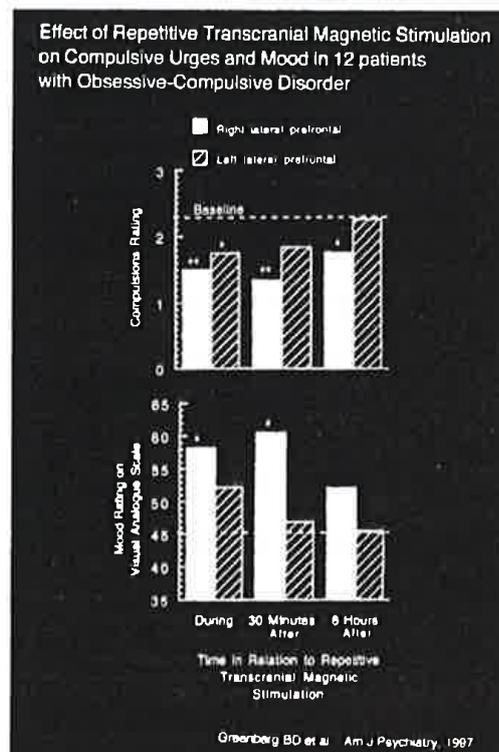


図 3

後で滝川先生のご意見をうかがいたいと思いますが、右と左でそんなに違うのかどうか私にはわかりませんが、こういう結果も出ております。

Gellerら（1997）は、うつ病、分裂病患者でprefrontal cortexをslow magnetic stimulationすると少し効く症例があると報告しています⁶¹。刺激は30秒間に1回で計30回刺激しております。Prefrontalを刺激しますと、副作用もなく、うつ病10症例中3例、分裂病が10症例中2例改善したということです。こういう結果から、ECTのかわりにmagnetic stimulationが治療法として有効じゃないかという考えが出てくるかと思えます。

Foersterら（1997）は心拍数、血圧に磁気刺激が影響を与えるかどうかを検討しています⁷¹。刺激方法は、Cadwellの刺激装置を使い、20 Hz、500msのdurationで、C3、C4、Fz、Pzの各部位を刺激し、Pzはcontrolとして刺激しています。

磁気刺激を開始しますと、systolicもdiastolicの血圧も共に低下して、心拍数は明らかに増加しています。このdataだけを見ますと、高頻度磁気刺激が循環系に影響するんじゃないかというように見えます。

Parietal (Pz) は自律神経系に関係ないと解釈してこの場所をcontrolとしていますが、心拍数が増えて血圧が下がっているようなdataになっています。したがって、C3、C4、Fz、Pzの刺激で収縮期、拡張期血圧、心拍数に有意差がなかったのも、実際には影響を与えていないという考え方です。

刺激の不快感と拡張期血圧の関連では不快感が強くなるにしたがって血圧が下がるという相関があり、高頻度磁気刺激で不快感を感じることで循環器系統に影響するという結論です。

Epsteinら（1996）は、speechのlocalizationを決めるのに高頻度磁気刺激は有効と述べています⁸¹。4 Hzの刺激頻度でやったほうが失語と顔面筋収縮による構音障害を区別できるので一番有効だということで、言語野の検出にはあまり高頻度を使う必要はないようです。

最後に、高頻度磁気刺激法の問題点としましては、93年の安全性に関するguidelineでは正常者で痙攣誘発が起こっているということと、kindlingの問題ということになります。現時点で欧米では高頻度磁気刺激の治療法としての応用がかなり考えられるようになってはいますが、種々の副作用の問題を考えながら日本では対応していただきたいというのが私たちの今のところの現状かと思えます。

以上です。

文 献

- 1) Wassermann EM et al. : Seizures in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 347:825-826, 1996.
- 2) Chen R et al. : Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Ann. Neurol.*, 41:247-254, 1997.
- 3) Jennum P & Klitgaard H : Repetitive transcranial magnetic stimulations of the rat. Effect of acute and chronic stimulations on pentylenetetrazole-induced clonic seizure. *Epilepsy Research*, 23:115-122, 1996.
- 4) Wassermann E et al. : Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 101:412-417, 1996.
- 5) Greenberg BD et al. : Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder : A preliminary study. *Am. J. Psychiatry*, 154:867-869, 1997.
- 6) Geller V et al. : Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 21:105-110, 1997.
- 7) Foerster A et al. : Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation : heart rate and blood pressure changes. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 104:207-212, 1997.
- 8) Epstein CM et al. : Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*, 47:1590-1593, 1996.

司会 (眞野) 毎年、辻先生にはその年の review というのをしていただいたんですが、どうもありがとうございました。

何かご質問ございますか。

安全か安全じゃないかという議論は、今お話があったように、frequencyはどのくらいなのか、強さがどのくらいなのか、あるいは何回与えるのか、そして one train をどれだけ繰り返すのかという、いくつかの要素があると思うんです。また疾患についてどうなのか。そして、常に言われているのが、どこまで安全のことを考えてやっているのか、monitor してやっているのか。その monitor は、脳波

monitorとか、visualのmonitorとか、いろいろなmonitorがあると思うんですが、しっかりとそのとき起こったことを記録していくということが常に求められているみたいです。

飯塚（埼玉医大・医療センター整形） 大変ありがとうございました。

一つ、先程の滝川先生の実験のときに、SEPをとっていき大きくなったという症例がございましたね、clonicになっての。ああいう報告はヒトではないんでしょうか。

辻 最近はありませんが、SEPは単発刺激でも振幅が増大するというpaperはずいぶん前に出ております。

飯塚 それはmagneticをやった後にも……。

辻 はい。

飯塚 Lateあるいはchronicにやった結果ということではないですか。

辻 いや、そのときに60回とか先行刺激をやって正中神経刺激をやれば振幅が高くなるという話がありまして、私自身もやってそうになりましたが、なかなか難しいです。刺激後すぐそばで刺激のartifactをいかにとるか、technicalにかなり難しいですね。

飯塚 宇川先生もおっしゃっていましたが、ほくらも自分たちを被検者にしてよくやっているものですから、自分で1年後にまたSEPをとってみようという気にもなりましたが。

辻 Floorの先生方でご存じの方おられますでしょうか。何回もやって、やる前とchronicにやった後にSEP等に変化が起こるといような論文は、私自身ちょっと気づいておりません。

滝川 SEP云々でちょっと誤解があったようですので……。あれはcorticoevoked potentialなんです。末梢を刺激するいわゆるsensory evoked potentialを見たのではありません。Amygdalaをkindlingしている部位を刺激して、そして、その深部電極を動物に植え込んでいますので、同じ部位——amygdalaを刺激してcortexを見ている。その結果新しいneuro circuitができていくんじゃないかと。そういう意味です。

司会（眞野） さきほど辻先生からご紹介があった、昨年もご紹介しましたが、ワッサーマン氏らの論文はつい最近連絡してみましたら、もう校正が済んで、17pageか18pageにわたる非常に長文だと。それは、アメリカのFDAとか精神科

医も含めて——我々も数名、日本から参加したんですが——の discussion でできたのだと思います。精神科、neurologist、リハビリテーション医とか、そういう人たちの discussion の下でつくられたものですから、我々にとってはかなり参考になるんじゃないかなと、私は思っております。

何かございますか。

辻先生、どうもありがとうございました。

おかげで、皆さんのご協力で10分早く終わりました。私のほうからは特に何もございません。ただ、この会はエーザイさんのご協力で、エーザイさんに感謝をいたします。

皆さん遅くまでどうもご苦労さまでございました（拍手）。