

第 9 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

経頭蓋的磁気刺激の 安全性と臨床応用

1998年11月11日

神戸国際会議場にて

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学	木村 淳	1
東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学講座	上野 照剛	

1 大きな音のヒト大脳運動野に対する影響

東京大学医学部・神経内科	宇川 義一、古林 俊晃	2
--------------	-------------	--------

2 Motor Evoked Potential の波形形成およびその解釈の問題点について

京都大学医学部・神経内科	幸原 伸夫	12
--------------	-------	---------

3 精神神経疾患に対する Electroconvulsive Therapy (ECT) の臨床効果

東京都立荏原病院・精神科	土井 永史	30
--------------	-------	---------

4 高頻度磁気刺激の安全性と応用

大分医科大学・脳神経外科	藤木 稔	48
--------------	------	---------

はじめに

木村（アイオワ大学） この会も第9回になりました。電気生理的な技術はともすると画像診断に比較して難解で、太刀打ちできないと言われていたこともありますが、新しい手法がどんどん出てきて、結構対抗していけるなという感じを持っております。Magnetic stimulationはその最たるもので、いろいろ面白い所見が出てきました。今年も上野先生と眞野先生で内容の充実した program を組んでいただきましたので、皆さんに喜んでいただけたと思います。特に最後のCohen 先生のお話は、ぼくは北海道でもう拝聴したのですが、非常に面白いと思いますので、最後まで楽しんで下さい。……ただ、9時半にはここを出ないと戸を閉められるということなので、演者の先生方、時間を守ってやっていただきたいと思います。

それでは、上野先生よろしくお願いします。

司会・上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学講座） それでは早速始めたいと思います。北海道大学の眞野先生と私、東京大学の上野で進行係をさせていただきます。

今日は4名の日本の先生方と Leonard G. Cohen 先生がアメリカからお越しでございますから、日本の先生方は発表 20 分・discussion 10 分、Cohen 先生は発表 40 分・discussion 10 分ということで進めていきたいと思います。

まず最初の演題でございしますが、東京大学の宇川先生に「大きな音のヒト大脳運動野に対する影響」ということでお話をさせていただきます。

1

大きな音のヒト大脳運動野に 対する影響

東京大学医学部・神経内科

宇川 義一
古林 俊晃

お疲れのことと思いますが、9時半まで皆さん頑張りましょう。私の話はなるべく短くして Cohen 先生の時間をとって、できたら9時位にやめたらいいのではないかと、個人的には思っています。

私どもはこれまでいくつか磁気刺激で仕事をしてきたのですが、音がどのような effect を及ぼすかという話を今日はしたいと思います。それから、質問はなるべくなしで、どんどん進めたらいいのではないかと考えております。

Motor cortex は、ヒトが何か運動をしようとする時にその運動の指令を、いろいろな motor cortex に入ってくる input を使って背髄へ送っているわけです。

例えば visual information ですが、野球で球を取る時に、visual stimuli を受けて、motor cortex が情報処理して、ある方向に手を出しているわけです。他の input として、例えば音が聞こえて、あまり大きい音だったら逃げるとか、音のした方に目を向けるなど、音の information も motor cortex に入っております。

それから somatosensory の input というのは、例えば手に何か触ったら……私の場合でしたら、若い女性の手の感じがしたら握ってあげようかなとか、もしも木村先生の手だったらちょっと逃げようかなとか、そういうことを情報処理して運動につなげています。このような information を受けながら、somatosensory stimuli ならば thalamus を通って主に sensory cortex から motor cortex に情報を伝えているだろうということになります。

その他に、working memory というのもあります。Task を覚えていく時など

は、むしろ pre-SMA や frontal cortex から motor cortex への回路ができて、そのうち SMA だけを使って task ができるようになるというように、いろいろな情報が motor cortex に入っております。

また、今のは運動をするというだけですが、smooth な運動を行うために主に二つの system が motor cortex には絡んでいます。一つは小脳で、小脳が thalamus を通って motor cortex を、regulation や modulation しているわけです。もう一つとして、basal ganglia も、主には SMA を介して motor cortex を regulation しているというか modulation しています。これらがヒトの運動野への主な input だと思います。

それらの input のうち、特に侵害刺激となるような、非常に明るい光や、かなり大きな音というのは、cortex に影響するだけではなく、恐らく脳幹の reticular formation を介して、驚いた時に startle response を起こし、大きな音から逃げようとする回路も一方ではあるわけです。

小脳系に関しては、磁気刺激、電気刺激を使用して、正常人もしくは患者さんの分析を行っています。小脳系が motor cortex に対してどのような調節をしているのか、どのような異常があるかということが分析できるようになりました。

それから体性感覚 (somatosensory) が motor cortex に何をしているかというのは、手指支配の運動野では、主にその指の sensory information を受けて motor cortex が activate されたり inhibit されたりすることを寺尾先生が示してくれまして、足の cortex については町井先生が行っております。

それ以外に、basal ganglia からの input というのは、basal ganglia そのものを調べるのは難しいので、二発刺激 (paired stimulation) を使って間接的に分析を行ってきました。ところが、音は今まであまり条件刺激として用いられなかったので、今回はその音についてのお話をさせていただきます。

音といっても、例えばベートーベンの音楽を聴いたら motor cortex がどうなるかというようなことではなく、startle response を起こしそうな大きな音を入れた時に motor cortex で何が起きるかを調べました。しかも、普通 startle response を出すような軀幹筋ではなくて、FDI でどういうことが起きているかということだけをお話しさせていただきます。

対象としたのは 11 人の正常被検者です。表面筋電図で FDI の反応を拾って、conditioning test paradigm を使いました。条件刺激 (conditioning stimulus) は

sound、test stimulus は magnetic cortical stimulation か electrical cortical stimulation です。条件刺激と試験刺激の interstimulus interval は 10 ~ 100 ms。音の種類をいろいろ変えて、効果を比較しました。

次に、habituation について検討しました。これは、先程言いましたように、大きな音は startle を出すのですが、その startle と似たような habituation があるかどうかということで、intertrial interval を様々に変化させて効果を見ました。一回一回の trial をかなり長くしておかないと、慣れてしまって驚かなくなることがありますので。こういう現象が、今から出す effect にあるかどうか調べました。

そして、prepulse inhibition といって、startle response では大きな音の前にちょっとだけ小さな音を入れておくと、caution になってあまり驚かないというような現象があります。例えば、これから教授に怒られるよという話を教授秘書がちょっと教えてくれていると、あまり驚かないですむ。突然、教授が入ってきて、「宇川君」と言われると、ヤバイなと思う。その驚きを少し減らせるかどうかということと同じような現象です。

実際に行ったことは、磁気刺激だけを入れて筋電図の反応を見る、control の task に対して、音を聴かせておいて磁気刺激をするという条件を比較したわけです。この control に対して音を入れた時に何か変化が起きるかということが main の実験です。ある効果がありましたので、その効果を起こす音の種類をまず変化させるということで、音の長さをいくつか変える、もしくは音の大きさを変えて実験して、最初に示します効果がどの音の時にしやすいかということを調べました。

次に、habituation というのは、intertrial interval をある幅で random に振りまして、その平均値が長い方がいいのか、短くてもいいのか、どの位のインターバルの時に効果が出るかを検討しました。

それから、prepulse という、最初に小さな音を入れるのですが、入れた後に main の音を入れるのと、prepulse の音を入れないで普通にやった時と、どう変わるかを見ました。

まず最初にやった main の experiment の結果ですが、30、50、90 の間隔で sound を与えた時の反応では、control に比べて、ISI=30、50 ms で磁気刺激の反応は小さくなります。それに対して electrical stimulation の反応は変わりませ

ん。電気刺激が axon hillock を直接刺激し、磁気刺激が interneuron を介して間接的に下行路を刺激しているので、ある timing で大きな音を入れると cortical level での何らかの suppression が起きていることがわかりました。

この効果の time course を示しますが (図 1)、横軸が stimulus interval で、filled circle が magnetic stimulation に対する反応についてです。1.0 は control size に影響せず、小さくなった時は下になって、大きくなれば上になります。電気刺激の反応への効果は白丸です。これは 11 人の平均値 (mean) と SE の time course ですが、有意な suppression が 30 ~ 50 ms 位の timing で起きているということがわかりました。一々 time course を出すとわかりにくいので、この三つの timing の suppression の data を average size ratio としてこれからお示しますが、抑制効果があれば 1 よりかなり小さくなり、効果がなければ 1 位、促進効果の時は 1 より大きいことになります。

図 2 は様々な音を用いた時の図ですが、average size ratio が縦軸です。横軸は音の種類が書いてありますが、duration として click 音から 30、50、80、100 ms の長さで、しかも大きさが 3 種類——50、80、110 dB です。

この効果は、まず、あまり大きくない 50 dB の音でははっきりしませんでし

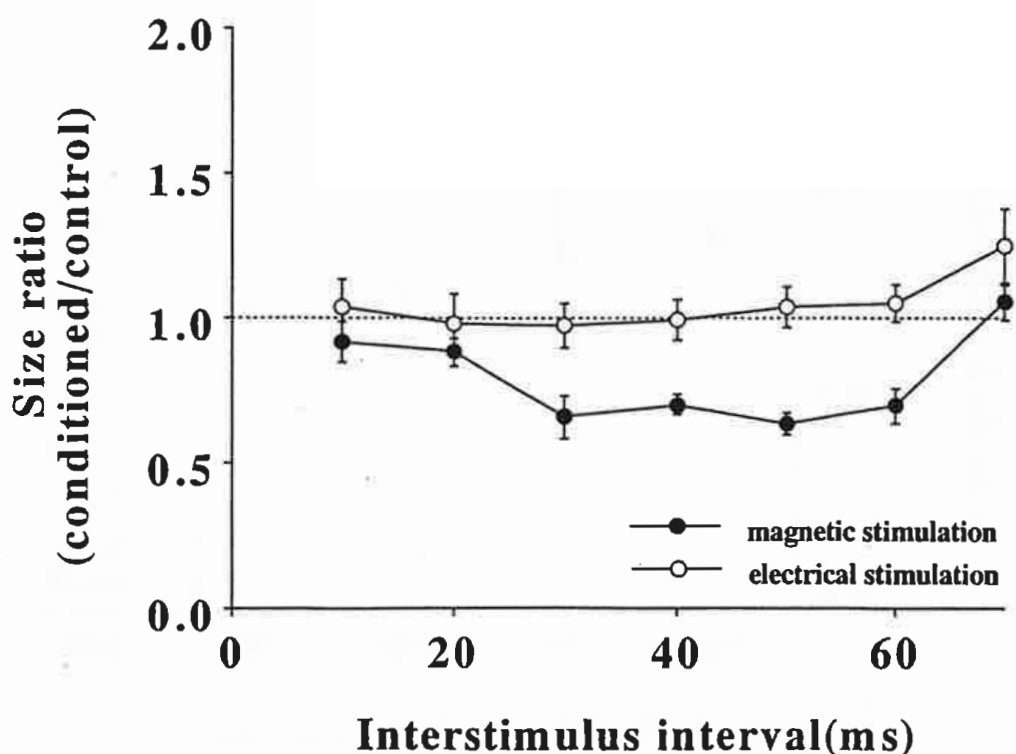


図 1

た。80 dBではある程度の効果はあるのですが、durationが50 ms以上位必要で、110 dBは50 ms位から suppressionがある。しかし、intensityをある程度上げてしまえば、音のdurationは長くしても効果が saturate していて、どんどん効果が強くなることはないということがわかりました。この結果だけで言えば、大体50 ms以上で80 dB以上位の音がこの効果を出すのには必要だということがわかりました。実際に、この11人全員ではないのですが、何人かの被検者で startle responseをとって見ますと、大体、同じような音の大きさになると startleが出るということがわかっております。

今度は、habituation といって、intertrial intervalを変えて、その時にやはりその size ratioがどうなるかを示します。5秒に1回ずつ音を聴かせる施行では効果は出ない、10秒以上になるとある程度効果があるということになりまして、やはりある程度 intertrial intervalが長くないと、被検者が音を予期して、効果が消えてしまうことがわかりました。

次に、大きな音だけを入れた時の30～50 msの size ratioの averageは、有意に1より小さく、抑制が当然あるわけですが、前にちょっとだけ小さな音を入

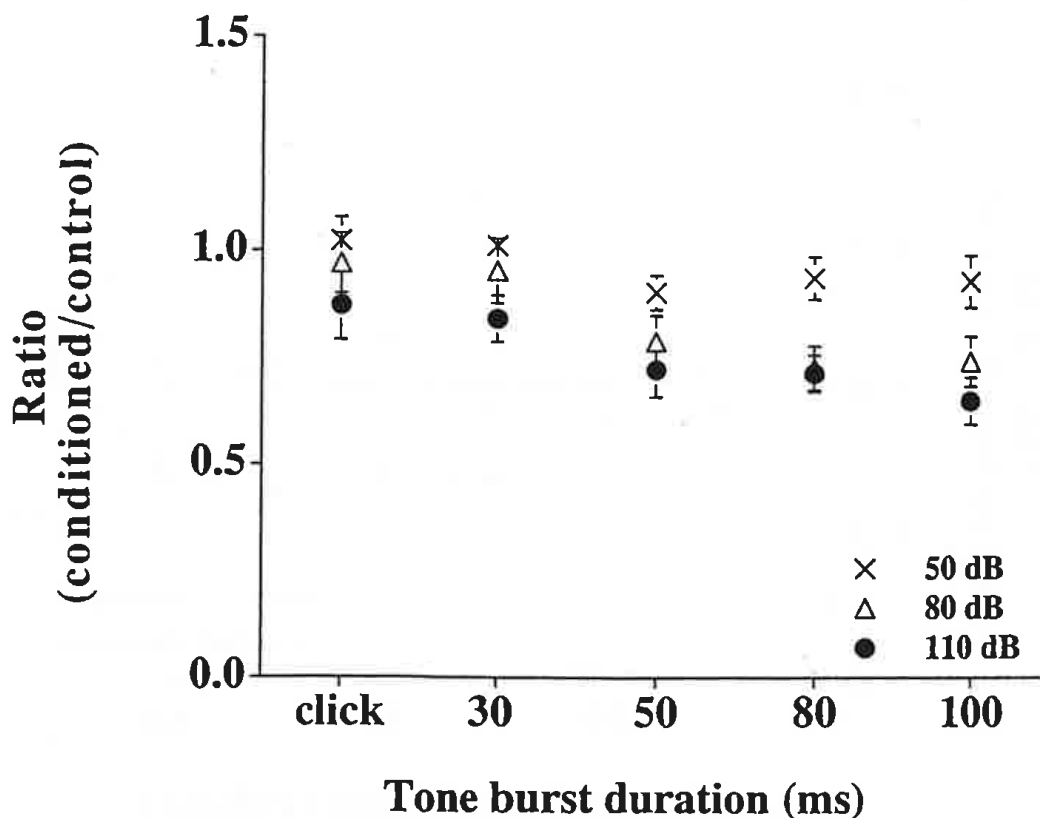


図 2

れておくとその効果はほとんど消えてしまうということで、prepulse inhibitionの効果が、この suppression の効果についてもあるということがわかりました(図3)。

今の結果をまとめますと、ある程度 duration と intensity を持つ大きな音は、FDI については一過性にある timing だけ運動野を抑制するということがわかりました。磁気刺激の反応が抑制されて電気刺激には影響しないという結果から推定しますと、大脳運動野——大脳皮質を一過性に抑制していることになります。この効果を出す音の種類としては、80 dB 以上位で 50 ms 以上位の強さと持続時間が必要でした。Habituation、prepulse inhibition というような startle response に見られる現象も、この効果に伴っていたということがわかりました。

私どもが音の効果として運動野に認めた現象が、startle response と大体似たような動向を示したことは確かです。この効果は、どういう経路を介しているのだろうか、もしくは startle response と全く一緒なのだろうかということについては、結論は難しいと思います。かなり polysynaptic な pathway を介して、startle と似たような input が motor cortex を抑制しているということは言えると思います。

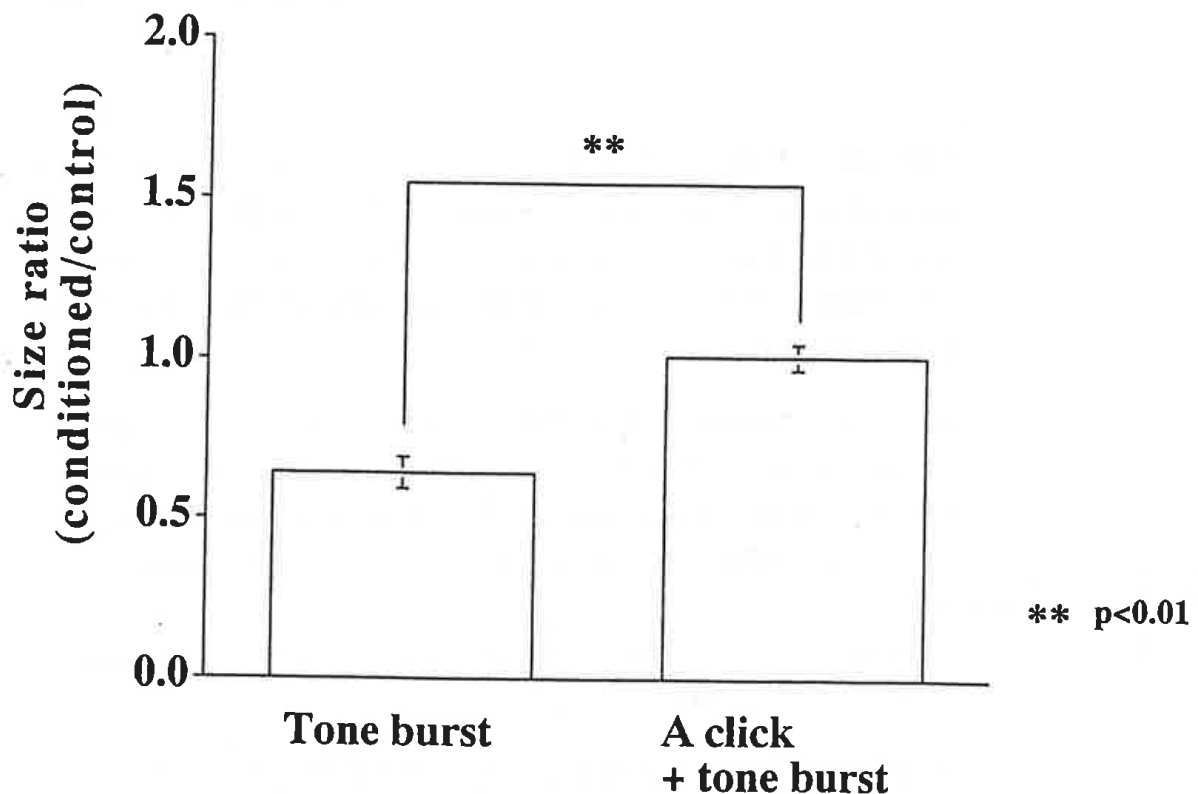


図3

Speculation だけで言えば、auditory stimuli が reticular formation に入り、reticular ascending pathway を介して motor cortex を抑制しているのか、全然関係なしに、やはり auditory cortex を介して運動野を抑制している可能性が考えられます。しかし、これについては結論を出せないのですが、大きな音が motor cortex に何らかの影響を及ぼしていることがわかりました。その音の種類は startle に近い——input が必要であるということだけは言えると思います。

最後ですが、この研究は主に私どもの研究生の古林君が行っております。その他、共同研究者として、大学院生の寺尾先生、花島先生、上杉先生、椎尾先生、岩田先生、あと他の大学から来てくださっている町井先生、榎本先生、望月先生の協力で行いました。

以上です。どうもありがとうございました。

[討 論]

司会・上野 宇川先生、どうもありがとうございました。Conditioning test paradigm を音の場合に使われて、仮説をたてられて、みごとに研究を進めてこられました。最初の仮説がうまくいって、あと細かいところの discussion でございましたが、非常に素晴らしい研究だと思います。

何かご質問ございませんでしょうか。

片山（旭川医科大学・第一内科） 2 点教えていただきたいんですが、time course で interstimulus interval と size ratio の chart で、電気刺激のところで interstimulus interval がかなり長い——60 か 80 ms 以降で大きくなっていた点については、どういう現象なのでしょう。あるいは、例えば dB とか音の duration とか prestimulus の影響などはどうなっているのでしょうか。

宇川 Late interval での facilitation は電気刺激の反応も大きくなっていますから、恐らく spinal level の effect だとは思っています。これが手でも、startle と同じような現象が起きて脊髄が facilitation されたものかは、hand muscle に startle が出るかということと関連して、興味があるのですが、その pathway についてはわかりません。

それから、あの timing の facilitation が prepulse inhibition や habituation という現象を示すかは検討していません。

片山 あともう 1 点は、この D wave の現象全部を合目的に考えるのはちょっと論理が飛躍していると思うんです。何か侵害的な刺激が入った時に motor cortex

の excitability が落ちるというのを、生理的な——普段考えているような現象とは逆な気もするんですが。

宇川 普通 startle では筋肉が動くわけで、その機序は motor cortex を介してはいないですね。普通考えるのは SBS ですから、reticular formation とか spinal level が興奮して音から逃げるわけです。今回の効果の physiological な意味を言うのは難しいんですが、speculation すれば……startle response というのは人間のためになる response ですが、行き過ぎると害になります。Startle disease という病気もあります。それから startle epilepsy もありますが、epilepsy ではなくて disease の時には、startle を起こし過ぎると転んでけがをします。やはり、反射が過度にならないような regulation が、feedforward であれ feedback であれ、あっていいと思います。そこで、過度な反応を妨げる抑制が motor cortex で起きているとも考えられます。最初に逃げるけれども、あまり行き過ぎないようにするために今回のような抑制があるのではないかと考えるわけです。しかし詳細はわかりません。ですから、先生が言っている physiological な意味を speculation すれば、今申し上げたのが一つの仮説だろうというだけで、それ以上わかりません。

片山 どうもありがとうございました。

小森（都立神経病院・神経内科） 大変面白い結果をお見せいただいて、ありがとうございました。

今、startle disease の話になったので、ちょっと経験だけお話したいんですが、私、8 年位前にカナダにいた時に、familial startle disease でこういう検索をしたことがあるんです。うまく発表がされていないので、皆さんご存じでないと思いますが、その家系ではみんな、音刺激を入れて MEP は大きくなっています。Time course をちょっと忘れてしまったんですが、もうちょっと長い、100 とか 200 とか、ずっと遅いところまで大きくなっているんで、いま先生がおっしゃった physiological な抑制と disease の関係からすると、非常に面白い。

宇川 それは muscle はどこですか。

小森 FDI ではなくて APB だったと思います。

宇川 それにしても hand muscle ですね。

小森 Hand muscle です。

宇川 そうしたら面白いかもしれないですね。

樋口（国立療養所三重病院・小児科） 先生は、音刺激に関して、入力としていろいろな音で検討されていますが、音刺激として内耳に入力した場合は、大体

80 数 dB 位から前庭神経の刺激にもなると思います。実際、音刺激が前庭刺激となって、neck muscles の inhibition が起こることを発表しました。先生のご検討された音刺激が vestibulospinal tract などを通して影響するかどうかについての考察はいかがでしょうか。

宇川 Input は音だから、先生がおっしゃるとおり、ある程度以上の強度になると vestibular system が関与してくると思いますので、そういう意味では startle も vestibular input も入っているかもしれないですね。それで、先生が neck と言っているのは、たぶんロンドンの group が最初に発表したものですね。あれは rectify して筋電図を見ると、きれいに suppression があるものですね。ああいう形の非常に constant な suppression や facilitation というものは、FDI muscle ではこの音でやった限り、ありません。それ以上はわかりません。

樋口 どうもありがとうございました。

安原（関西医科大学・小児科） Startle response のことですが、音とか光とか体性感覚刺激などでいろいろ人間に誘発しているんですが——眼とか手で記録して、潜時はやはり音刺激の場合は blinking そのものは十数 ms で出るんです。反応の持続は長くて、その後数十 ms 続きますが、それから考えると 30 ms ~ 50 ms というのは遅すぎるので、startle で抑えられたと考えるよりは cortex への何かの影響というふうに考えた方がいいと思います。

宇川 Cortex の影響だと思っていますが。Startle で抑えられたとは思っていないです。

安原 Startle とは言っていないですね。

宇川 言っていないです。

安原 何と言ったんですか。

宇川 Input が入って中枢まで上がっていますから、それで時間がかかると思いますが、先生の言っているのは blink ですね。Blink の 10 ms ですか？

安原 十数 ms です。

宇川 それは R₁ じゃないですか。Blink は R₁、R₂ の後に、もう一つ別の startle が出ますよね。

安原 いや、音の場合は R₁、R₂ 出ないんですよ。一つだけ出るのです。それは問題ないと思います。潜時が長いからです。ただ、polysynaptic に上がっていくというのはわかるんですが、startle で抑えられるという……そういう話はなかったですか。ちょっとそのように聞こえたんですが。Startle response で抑制されて

いるということはないと思うんですが。

宇川 Startle response を起こすような input が motor cortex を抑制しており、その input が brainstem で startle を出すところから brainstem までは startle response の input と一緒に入り、その後 motor cortex にとどくのか、先程言ったように全く別の経路を介しているか、それは今の実験系では推論できません。ただ、効果を出す音の種類は非常に似ていると言っただけです。それ以上言えないんです。

安原 わかりました。

司会 先生、D wave が影響ないということで電気刺激をわざわざされましたが、大変ですね。電気刺激は1日どの位行っているんですか。

宇川 電気刺激は大変と思うと大変なんです、慣れてしまうと、刺激されていても寝てしまうんです。それ程大して痛くないんです。これはやってくださればわかると思います。最初は大変なんです。今お話ししましたように、habituation というのがあります。これは非常によく habituation しますので、患者さんに使うかどうかは別として、我々はあまり困っていません。

司会 こういう研究では、interneuron による間接刺激と pyramidal tract neuron の直接刺激のどちらがほんとうに起こっているかということ調べるために、電気刺激でやったら確実に inhibition が起こらないということで pyramidal tract の直接刺激を説明なさっているけれども、一般的に電気刺激で直接やった方が説得力はあると思うんですが、やはり電気刺激が一番いいんでしょうか、この場合。

宇川 他には H 波もあります。もし宣伝させていただければ、脳幹の磁気刺激でも同様の情報が得られます。しかし、今度は脳幹刺激と大脳刺激で同じ下行路が刺激されているのかなどいろいろなことが問題となります。そこで他人を説得するにはいろいろな方法で確認をしておくことが必要だと思います。

司会 他にございませんか。

では、宇川先生、どうもありがとうございました。

二番目の演題でございますが、「Motor Evoked Potential の波形形成およびその解釈の問題点について」ということで、京都大学医学部・神経内科の幸原先生、よろしくお願いします。

2

Motor Evoked Potential の 波形形成および その解釈の問題点について

京都大学医学部・神経内科

幸原 伸夫

私は臨床家ですから、日頃 routine 検査として MEP をとっています。その際、臨床にどのように役立てるかということを常に意識しながらやっているわけですが、例えば ALS の患者さんの場合、以前から言っていることですが、threshold がすごく上がるということが非常に大切な所見です。それともう一つ、全員ではないのですが、波形がすごく異常になる人があります。今日のテーマは、そういう波形の異常、特に多相性になるような波形がどのような意味を持っているかということについて考察したいと思います。ただ、その前座として、頭部磁気刺激と末梢刺激の違いということをちょっと頭に入れておいてほしいと考えています。これは、いろいろな人の実験を見ていて、この違いがだいぶ無視されているのではないかと思うことがあったので、最初にお話したいと思います。

今日のテーマは頭部磁気刺激における MEP 波形の分析の問題点ということですが、最初の話は、磁気刺激に末梢神経 level での選択性がないということです。特に円形 coil を用いた場合には global に刺激してしまいますので、例えば手であれば、ulnar nerve、median nerve、それから radial nerve の支配筋はみな収縮するわけです。したがって、我々が表面電極で記録している電位というのは、例えば APB であれば APB の上に置いても、実際には median 支配の筋肉だけが収縮しているわけではなくて、いろいろな神経の筋肉の収縮の総和を見ていることになるということです。

図 1 は末梢神経刺激です。記録は、EIP (extensor indicis proprius) —— 要す

るに wrist の extensor と FCR —— これは flexor ですが、両者の muscle の上に、ここから記録したという意味ではなく、その上に電極を置いて記録したということです。例えば radial nerve を刺激しますと、EIP 自体は radial nerve 支配の筋で、その上に電極を置いているから、一番大きな potential が記録されます。しかし、FCR に置いたところでも少しこのような potential が記録されます。

ところが、EIP とは直接関係ない median nerve を刺激した場合にも、EIP にはこのようにかなり大きな potential が、これは volume conduction として記録されてしまうわけです。もちろん FCR は大きくなりますが。それから ulnar nerve の刺激でも、そんなに大きくはないですが、このように波形が記録されてしまいます。

したがって、我々が magnetic stimulation で記録している波形 —— 例えば EIP の上に置いた波形というのは、もちろんこれらが等分かどうか分かりません

MEP waveform

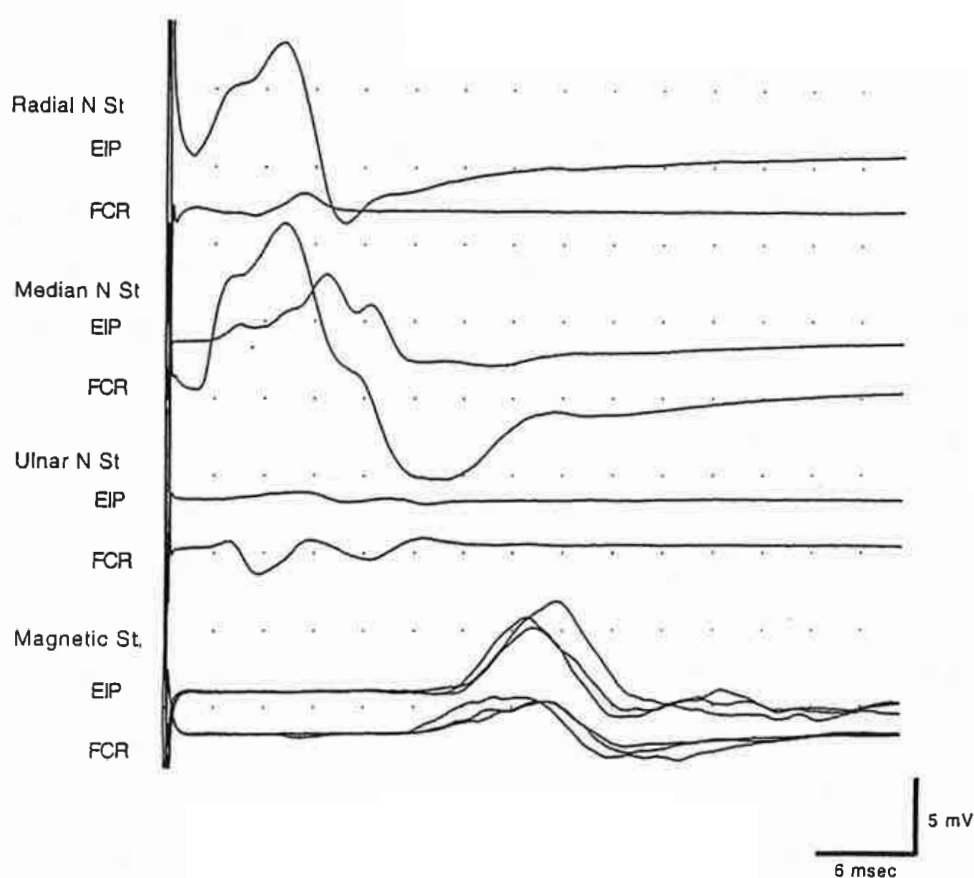


図 1

が、少なくともこのような成分がみな合わさった形での波形を見ているのだということです。例えば wrist の extensor と flexor のような相反性の問題などを研究するような時にでも、こういうことの影響——つまり volume conduction で反対側の筋肉の電位までひょっとしたら拾っているかもしれないということは常に意識して実験していかないといけないわけです。

よく記録する muscle として APB があります。これは普通、末梢神経では median の支配として記録しているわけですが、ご存じのように母指球付近には ulnar nerve 支配の筋肉がたくさんありますので、このように、ulnar nerve を刺激しても APB ではかなり大きな potential が記録されるわけです。したがって、APB で記録した magnetic stimulation の波形というのは、median nerve の実際の APB ではないということです。APB ではなくて、いろいろな muscle の volume conduction も混じったような波形として記録されているということが重要です。その結果、ややこしい波形になったりする可能性もあるということです。ADM に関しては比較的その影響は少ないです。

それから、first dorsal interosseous muscle——これは我々がよく使っている筋肉ですが、これでもそれ程大きな volume conduction の影響はありません。

したがって、いろいろな検査にどういう筋を用いるかは重要です。目的によって異なりますが、波形あるいは振幅のことを問題にするような場合には、必ず他のいろいろな末梢神経を刺激する、場合によっては collision などを用いることによって各神経の寄与を知っておく必要があります。特に末梢神経刺激と磁気刺激とを比較するというような paradigm でやる時には、非常に注意が必要だということを、強調しておきます。

さて今度は、中枢病変の時の波形についてお話します。もちろん、末梢神経に脱髄などがあったりしますと、末梢を刺激したら多相性の電位が出るように、中枢で刺激しても多相性の電位が出ます。しかし今は、末梢に脱髄のような病変がない場合についての話です。

図 2 は運動ニューロン疾患から記録された波形の sample です。正常と同じような simple な biphasic あるいは triphasic の wave が記録されています。このような形が実際には多いのです。

しかし中には、非常に complex な波形、あるいは潜時が異常に遅れているような波形を見ることがあります。それから、small と書いてありますが、これは

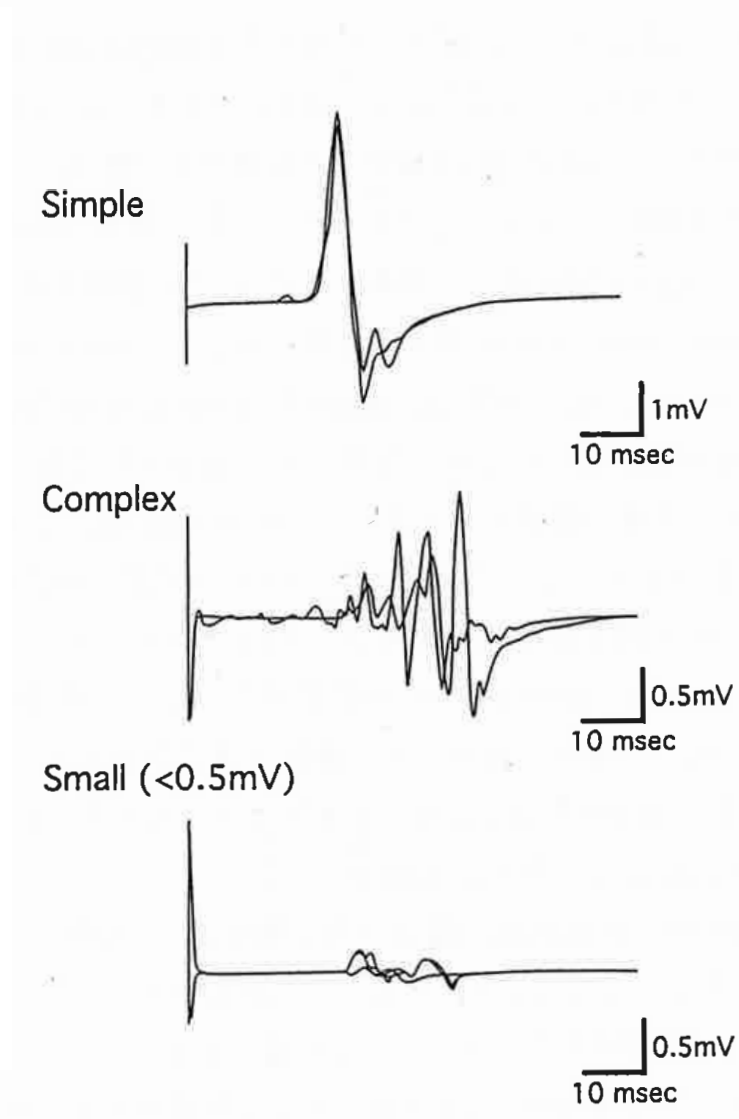


图 2

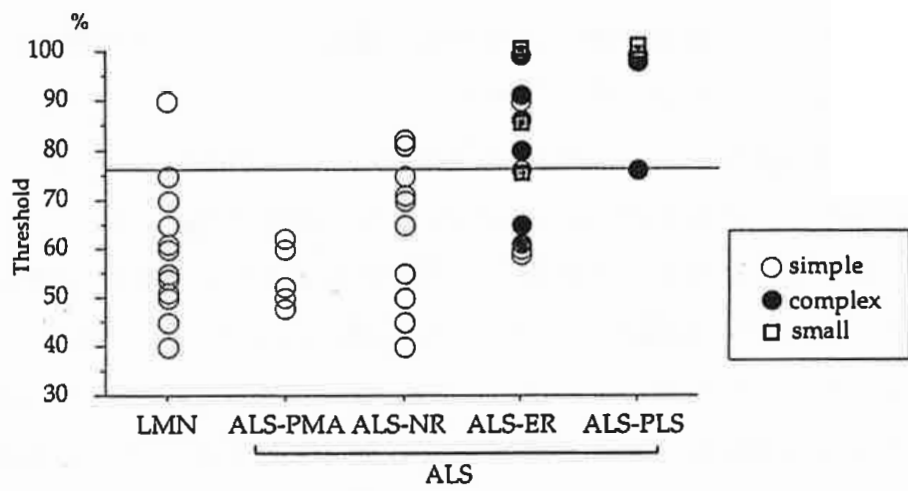


图 3

結局閾値が非常に上がっているわけで、このような例では 100 % の刺激をしても、MEP が少ししか出ない、あるいは全く出ないこともしばしばあります。

三十数名の患者さんで MEP 波形を検討した結果です (図 3)。

LMN 群は、下位運動ニューロンだけやられている、ALS 以外の疾患の患者さんです。それから ALS-PMA 群は、最終的には ALS と診断された患者ですが、検査時点では lower motor neuron 障害の徴候しかなく、upper motor neuron の障害はなかった方です。ALS-NR は、upper も lower もあるけれども、調べた手では反射の亢進が全然見られなかった群です。ALS-ER では、検査をした手でも明らかに反射の亢進の徴候がありました。ALS-PLS は、この検査をした時点では lower の徴候は全くなくて upper だけのものです。ALS-PMA、ALS-NR、ALS-ER、ALS-PLS は広義の意味での ALS ということになります。

そうしますと、upper motor neuron の障害がないような疾患群ではすべて simple な波形でした。つまり、ややこしい波形は出てきません。もちろん muscle atrophy が非常に severe な場合は除いてありますけれども、ある程度 CMAP が出るような例ではほとんど波形は simple です。

ところが、upper motor neuron の障害がある場合には、先程のような complex な wave がかなり高率に見られます。あるいは、閾値がものすごく上がってしまって、もうほとんど誘発できないということになります。

それでは、このような多相性の wave はどうして形成されるのか。図 4 は少し schema 化したものです。皆さんよくご存じだと思いますが、磁気刺激を行いますと、直接 axon が刺激されるものと、polysynaptic、transsynaptic に刺激される場合と両方があって、磁気刺激では間接的に運動ニューロンが刺激されていることが多いのではないかと言われています。

これらの電位を epidural —— 例えば頸髄などから記録すると、わりと synchronize してこのように sequential な volley として記録されるということがわかっています。なぜこれ程きちっと同期して下降するかというのはまだ議論のあるところだと思いますが、実際のところこのような wave として下降していきます。ただ、注意していただきたいのは、これは fast monosynaptic な PT cell によってもたらされる volley だということです。このように下降してきた volley が、これは spinal motor neuron ですが、ここに、時間的にタッタッタッタッと重なってくるといふことと、空間的 (spatial) にたくさんの axon が summation

する、その両方——spatial summation と temporal summation が起こった結果、spinal motor neuron で生じた EPSP が threshold を超えると、ここで spinal motor neuron は発火するということになるわけです。

図 5 は富山の中村先生の論文から引用させていただきましたが、頸髄 epidural 電極で記録しながら biceps の MEP も同時に記録したものです。

Magnetic Stimulation - fast monosynaptic volleys

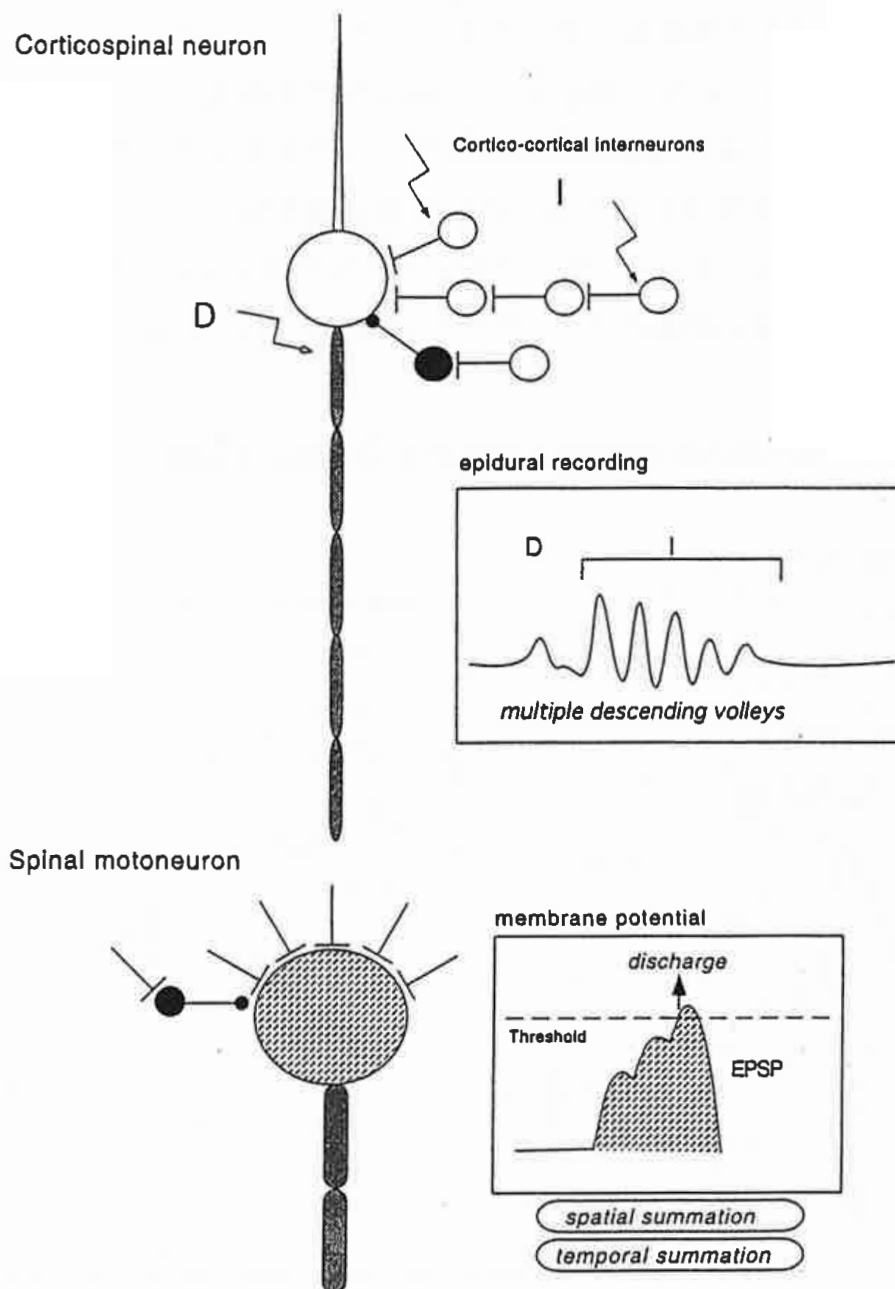
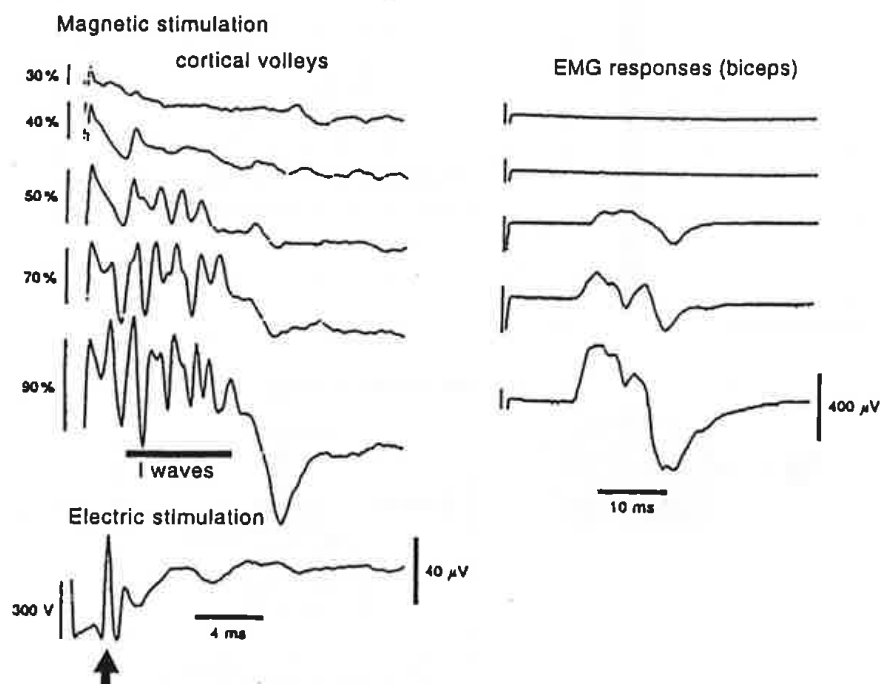


図 4

Magnetic stimulation の intensity を上げていくと、I wave——あるいは D wave も出ているのかもしれませんが——が増えてきて、そうすると MEP もだんだん大きくなっていくことがわかります。下段は electric stimulation で、矢印が D wave に相当するのだらうと思います。Magnetic stimulation の時は I wave が非常に大きな働きをしているわけですが、これが空間的・時間的に summation を起こして、強い刺激になると大きな potential が出るわけです。速い monosynaptic な fiber はこういうことによって MEP を形成しています。健常人では MEP の成分はほとんど monosynaptic な volley の summation によって説明されるということも事実だと思います。

ただ、今の sequential な volley——I wave などを病気の人でも分析したいのですが、普通の人に深部電極を埋め込むことはできませんので、我々は以前から、単一運動単位を導出しながら、それに弱収縮を加えて、いろいろな timing で磁気刺激を加えることによって、どんなところで発火が起こりやすくなるかを検討しています。磁気刺激によって生じた EPSP による motor neuron の発火確率を見るわけです。

Corticospinal volleys and EMG responses



Nakamura et al. (1997) J Physiol. 498; 817-823

図 5

Peristimulus time histogram といって、150 回位の刺激を加えてその peak を分析します。1 ms の analyze time で分析し、magnetic stimulation をしますと、約二十数 ms のところに大きな peak が出ます。これは正常で——私の記録だったと思うのですが——このような peak が出ます。それを 0.2 ms の分解能の histogram に書き直してみますと、大体二十数 ms のところに、1、2、3 と、三つ位、この例では peak が出ています。これはこの peak 自体が I wave の peak interval とほぼ同じですので、I wave の summation の、タッタッタと階段状になったような pattern を反映しているのだろうと考えられるわけです。この PSTH で見られる duration は大体 6 ~ 7 ms 位で、正常で 7 ms を超えた例はありませんでした。その後にはほとんど何も出ません。

それでは、ALS ではどうなっているのでしょうか。Neck で刺激した時は非常に simple な波形で、末梢性の障害はないというか、末梢で脱髄とかそのようなことは起こっていないというのがよくわかるのですが、head で刺激した時もこの例では非常に simple な波形です。

図 6 は、ALS でも、検査した手では upper motor neuron sign が全くなかった患者さんの例です。このような例で single unit で記録してみますと、非常に summation の良い、むしろ正常よりも大きい位の peak が認められます。0.2 ms の分解能で見ても非常に duration が短い peak —— これは primary peak と我々は通常呼んでいるのですが —— が認められます。

ところが図 7 は、ALS の、上肢に upper motor neuron sign のある患者さんです。この患者さんの場合、MEP を見ますと、neck で刺激するとききれいなのですが、頭で刺激しますと、正常だったら二十数 ms で始まるのが、かなり遅く、27 ~ 28 ms のところにごく小さな potential があります。それから 35 ms か 36 ~ 37 ms で大きな potential が出現しています。

この single unit study を行ってみますと、ちょうど最初の部分 —— 二十数 ms、通常の primary peak というか、I wave なども対応する部分ですが、その部分に少しやはり peak があるわけです。ただ、この間隔が少し間遠になっていたり、dispersion が強いという印象です。

それから離れて、大体、潜時 35 ms —— start から数えると 10 ms 以上後に、大きな peak が出てきます。しかもかなり duration が長い peak があるのです。それで、先程言いましたように、正常ではこの辺り以降に I wave に相当する

peak が出ていることはないのですが、これは一体どういうものかというのが問題となります。しかも、この peak は潜時から考えて多少ズレはありますが、MEP で見られる波形の後ろの成分と関係しているだろうと思われます。こういう波形は、後ろの部分を潜時にとってしまったら、latency が非常に延長して見えるわけです。ALS では極端に延長した latency を持った場合が見られるのですが、このような遅れた volley を見ているものと推定されます。

図 8 はまた別の ALS の upper motor neuron の障害がある例ですが、1 ms で

ALS-NR 56 F (76%)

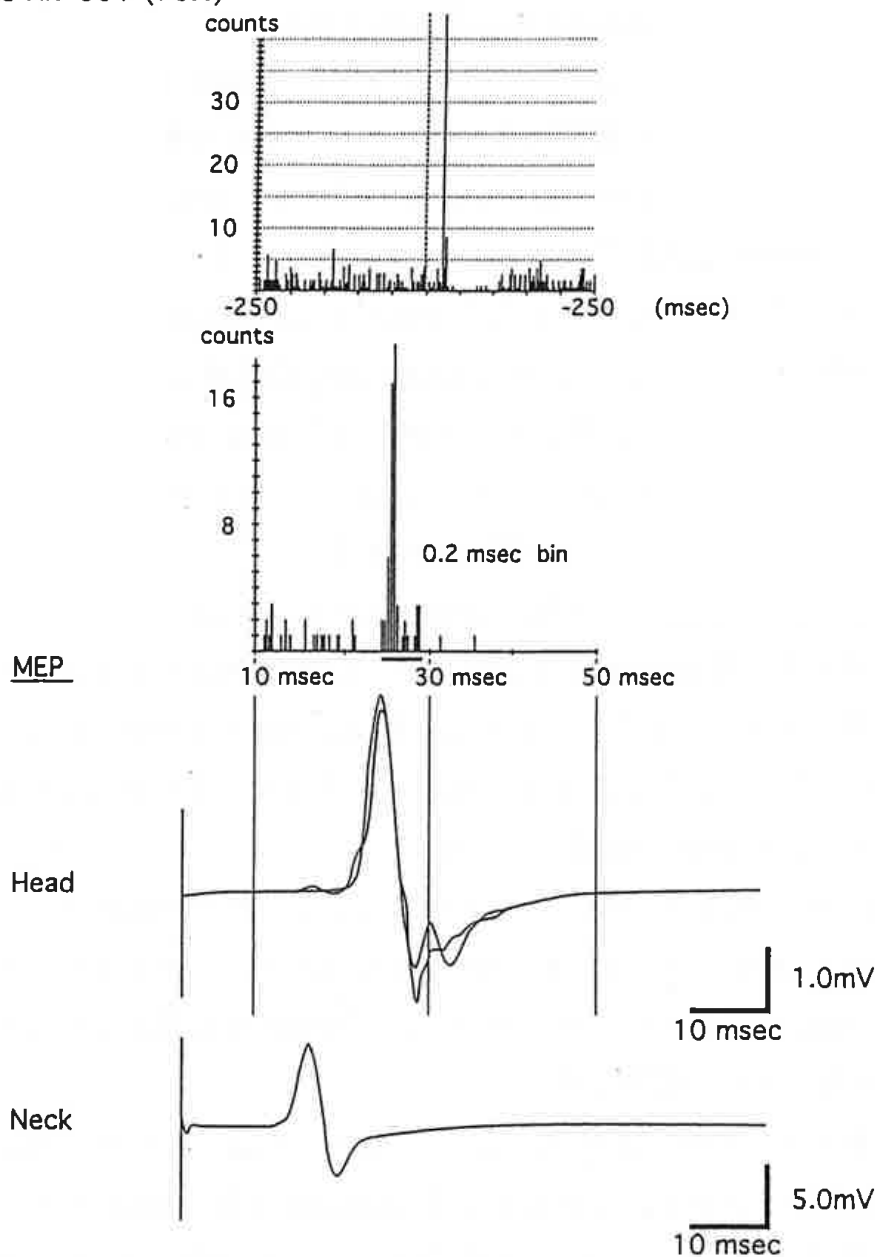


図 6

見ても二峰性になっています。0.2 ms の PSTH で見ますと、この最初の正常の primary peak に相当する潜時に、結構大きな synchronization の良い peak があるのですが、それから firing probability が非常に減って、十数 ms 後にまた peak が出現しています。MEP で見ても、最初の正常潜時に相当する MEP の後にもう一つ、このような peak が出てきているということです。

もちろん、これはたった 1 個の motor neuron を見ているわけで、MEP は表面筋電図で multiunit の study ですから、両者の間には多少 sampling の問題などがありますが、1 個の motor neuron でもかなり synapse 全体の性状を反映すると

ALS-ER 44 F (85%)

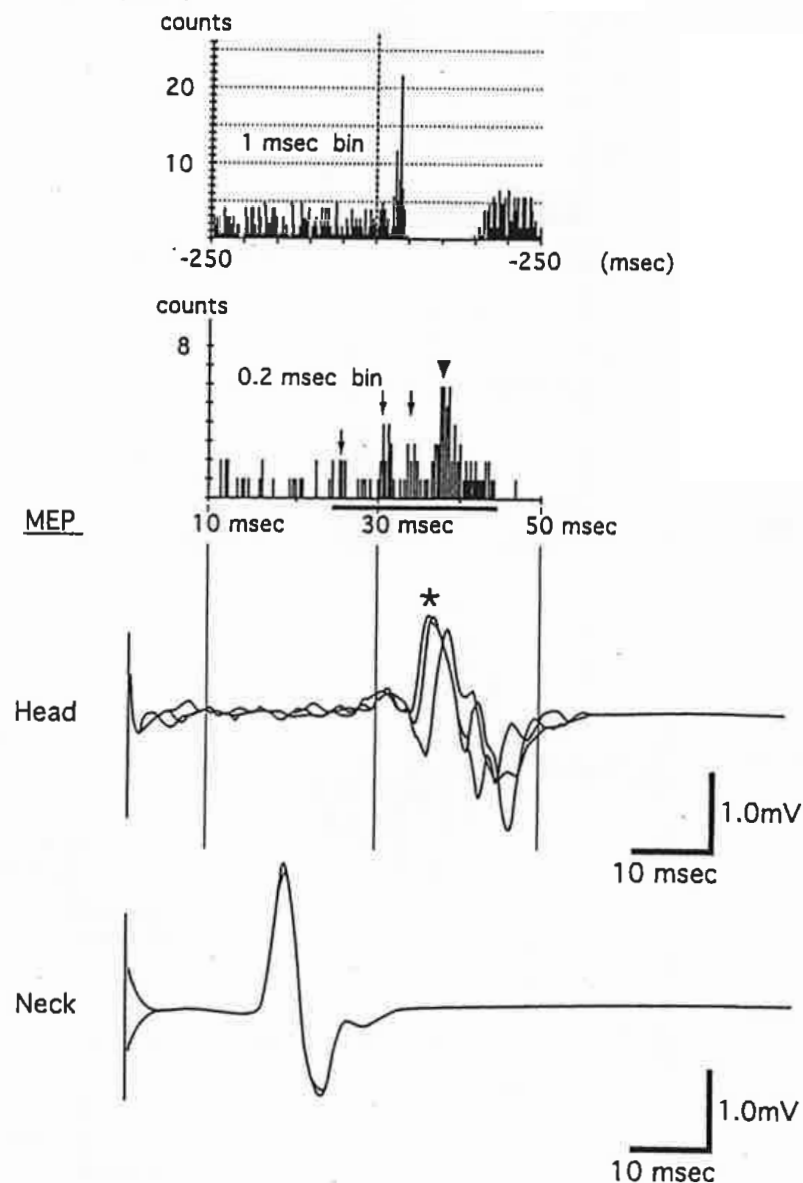


図 7

思われます。したがって、この後の potential は恐らくこの後の volley に —— これはちょうど EPSP の微分したような関係になるのですが —— そういうもの と対応するのではないかと考えています。

では、この後の遅い potential の起源は一体何か。速い方は通常の D wave、I wave で説明できると思うのですが、遅い方は何かということです。

図 9 は Roger N. Lemon の論文からとったもので、monkey の記録です。Pyramidal neuron には以前、東京大学の高橋先生が cat で証明されていますが、

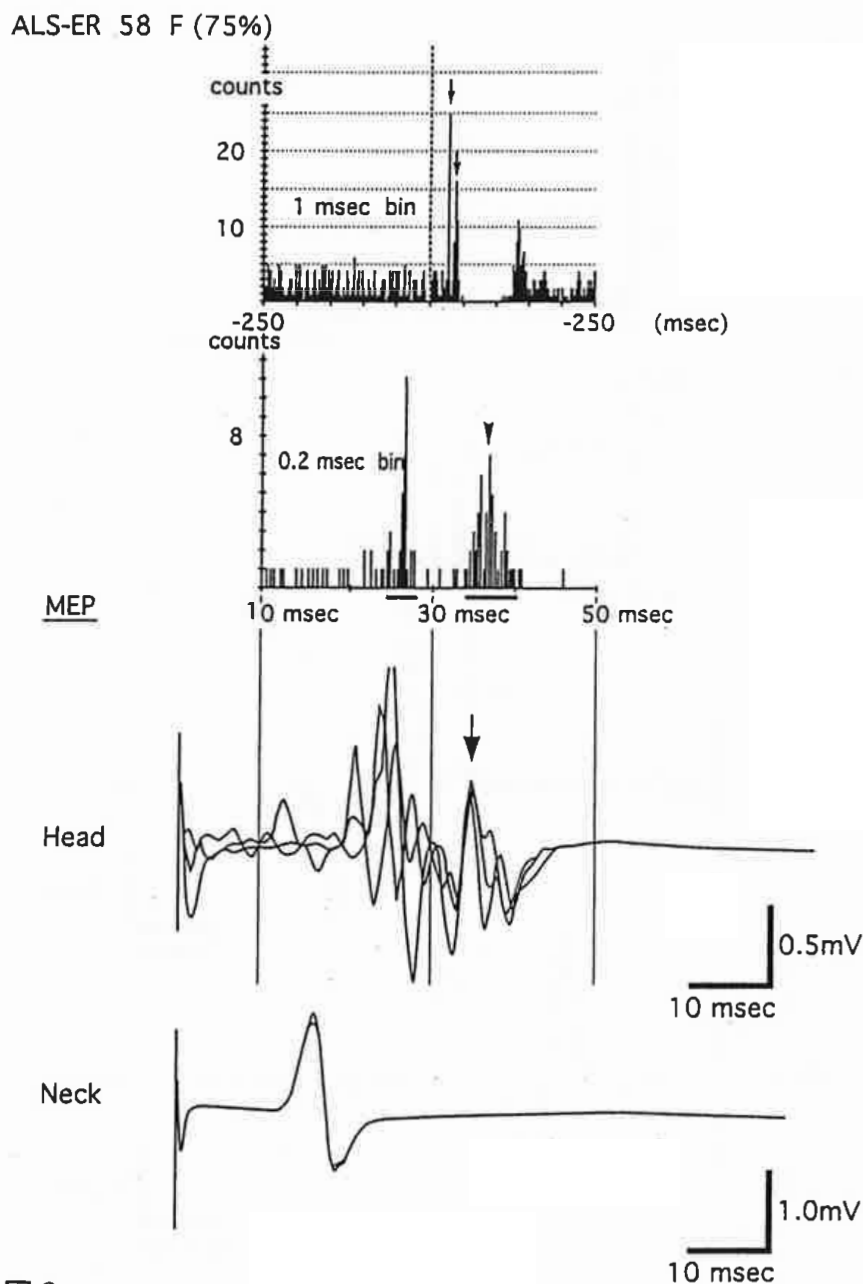


図 8

速い PT neuron と遅い PT neuron があると言われています。図左は、PT neuron を大脳皮質の発火で trigger して表面筋電図をとり、加算したものです。

そうすると、速い PT neuron では当然潜時が早く、しかも synchronization の良い wave がきて、遅い PT neuron では、潜時が長くて比較的 duration の長い wave が出ることがわかります。これを見ると、どうしても二つの wave を両方重ねたら図 8 のようになるのではないかと考えてしまいます。

Conduction velocity が 2 倍位違うこと、slow PT cell は伝導速度が半分位なのですが、潜時の関係も大体一致するわけです。したがって、一つの可能性としては、monosynaptic だけれども非常に遅い PT neuron が、ALS ではわりと強調されて出ているのではないかということです。

もう一つの可能性としては、大脳皮質からの polysynaptic な pathway がたくさんあり、特に近位筋や脊柱筋などには polysynaptic な cortical spinal pathway が重要な働きをしていることが知られていますし、手にも恐らくある程度は行っていますので、そういうものが後期の potential に関連しているのではないかと考えられます。

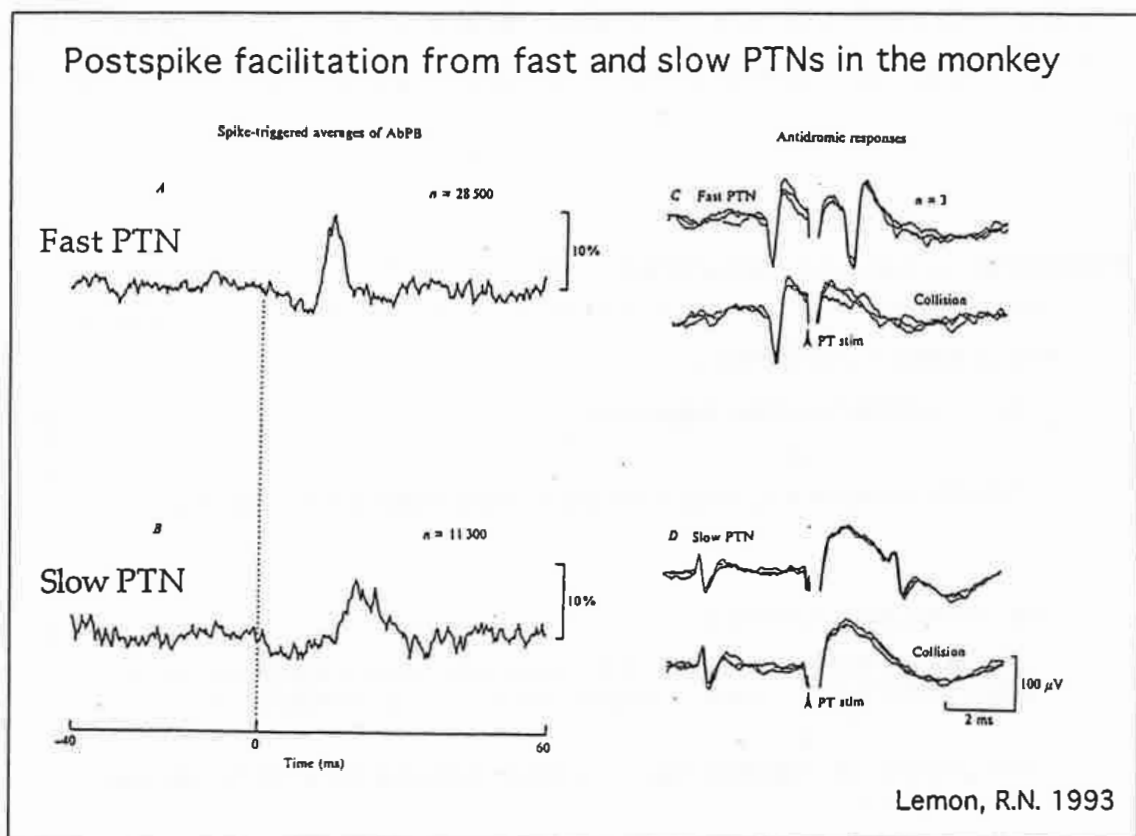


図 9

ALSのような病態では、恐らく fast monosynaptic neuron が割合と選択的に障害されるのではないかと考えています。注意していただきたいのは、ALS の場合、我々が使った stimulus intensity で、閾値が上がってくることです。強い刺激を加えますと、もしも slow PT cell とか polysynaptic PT cell が fast monosynaptic なものに比べて残っているとすると、そういうものが activate されて比較的大きな potential を形成します。Fast も dispersion してだらだらときます。その結果このような複雑な MEP wave を形成するのではないかというのが、私の今の考えです。

これはALSに特異的かと言われたら、そうではありません。Spastic paraparesis、MS の患者、あるいは stroke の患者でもごく少数ですが、そのような例があって、たぶん速い fiber が相対的にやられた場合には、このような現象が出るのではないかと私は考えています。ただ ALS ではこのような変化が生じやすいことも事実です。

今日の話のまとめです (図 10)。まず第一に、刺激に末梢神経 level での選択性がない。異なった神経支配の筋が同時に収縮するという事で、記録に用いる電極配置では目的とする筋以外からの電位の影響が大きいので、予めそのことを知っておく。あるいはそれをできる限り避けるような筋を選ぶということも大切です。

頭部磁気刺激におけるMEP波形分析の問題点と対策

1. 刺激に末梢神経レベルでの選択性がない

異なった神経支配の筋が同時に多数収縮する。



記録に用いる電極配置では、目的とする筋以外からの電位の影響をあらかじめ知っておく。

2. 中枢には末梢と違いシナプスがある

中枢の刺激では多数のニューロンによってもたらされる多くの volley が脊髄運動ニューロンで時間的・空間的加重を生じた結果、大きな EPSP を形成しニューロンの興奮がおこる。



病的な状態では、速い皮質脊髄路の障害による時間的・空間的加重の障害だけでなく遅い経路の関与も考慮する。

図 10

第二に、中枢には末梢と違い synapse がある。中枢の刺激では、多数の neuron によってもたらされる多くの volley が、脊髄 neuron で空間的・時間的加重を生じた結果、大きな EPSP を形成し、neuron の興奮が起こる。病的な状態では、速い皮質脊髄路の障害による時間的・空間的加重の障害だけでなく、遅い経路の関与も考慮する必要がある。

これが今日の話の結論です。どうもありがとうございました。

[討 論]

司会・上野 幸原先生、どうもありがとうございました。

何かご質問ございませんでしょうか。

正門（慶應義塾大学・リハビリテーション科） 二つ質問したいのですが、正常人で slow PTN が刺激されているような paper というか data があるのかというのが一つ。それから、simple な MEP に見えてもいわゆる doublet で motor unit が発火するという paper がありましたので、それから見ても、simple な MEP は本当に末梢と一緒に同じ大きさを評価していいのかということ。

幸原 正常で遅い fiber が刺激されるか——そういう paper はありません。ただ、皆さんよくご存じだと思うんですが、非常に強い刺激をしますと、後ろの方に出てきます。ちょうど今の潜時位のところにガタッと山ができたりする。それは、一つ考えられることは、先生がおっしゃったように、spinal motor neuron の性質そのもので double firing を起こすことがあるということです。Delayed depolarization というような機序で、doublet というか、そのような感じで発火する可能性もあるのですが、恐らく slow corticospinal pathways が関係している部分もあるのではないかと、私は考えています。

正門 MEP を評価する際に、大きさだけで評価していないというのは確かによくわかります。その時に、二相性の simple な波形が出てきた場合、同じ大きさでも、正常人でもその中身が違う可能性は十分あるわけで、病的な場合というのはもっと難しいと思うんですが。

幸原 これは正常だと言っているのではないんです。今日強調したのは多相性の電位についての機序です。確かに先生が言われるように、simple な波形に見えても実はそういうのが混じっていることはもちろん考えられるし、そのことによって実際よりも大きく出ているとか duration が長くなっていることは十分あり得ると思います。

宇川（東京大学・神経内科） 二つ聞きたいのですが、一つは、たぶん先生が言ったかもしれないんですが、ALS の人で後ろの peak だけしか出なかった人はいたのですか。

幸原 2 人ありました。ただ、その時に MEP ときれいに相関するかというと、1 例はしたのですが、1 例は、sampling の問題だと思いましたが、しませんでした。

宇川 Slow PT の反応を我々も記録したいとずっと思っています。動物では高橋先生の仕事をはじめとしてすでに示されていますよね。3 種類位電導速度があるかもしれない。だけど、monosynaptic ですね、恐らく。

幸原 はい。

宇川 あの duration の長い peak は、ALS で前角細胞に変化が起きていて、monosynaptic でも duration が延びたという discussion はできますが、先生の data を見たら、first peak の方は非常に短い monosynaptic に匹敵する duration の peak をつくっていて、後ろ側は長いですね。だから、可能性としてはむしろ polysynaptic なものを考えた方がいいのではないのでしょうか。

幸原 だから私は、両方が恐らく関与しているだろうと考えています。

宇川 両方あったら、両方合わさってしまうから、わからないかもしれない。

幸原 Duration の問題については、同じ temporal dispersion というか、同じ程度の percentage であるとしたら、時間が長ければ当然その duration は長くなりますよね。

宇川 そうですが、先生の first peak、dispersion していないでしょう、ほとんど。

幸原 ええ。それはやられ方が違うからだと考えているわけです。要するに、関与している fiber がたぶん違うと。

宇川 いろいろな可能性があることがわかりました。時間がないから今は discussion を止めましょう。

それからもう一つは、cortex の後ろと前という考え方で、一カ所でしか刺激していないですか。Cortex の何カ所かを刺激した時に、どちらかだけの peak をつくとか、同じ motor cortex から下りていない可能性とか、そういうことについて見ていないですね。

幸原 どういうことか全然理解できないんですが……。

宇川 Primary motor cortex の手の area が二つの tract を落としているとは限らないわけですね。Polysynaptic で遅い系が SMA から下りているかもしれない。

幸原 これは円形 coil でやっていますから、それ以上はわかりません。

宇川 円形 coil なんですか。わかりました。それじゃできないです。

それからもう一つ、double firing であんなに peak がはなれて表れますか。Double firing はもっと近いのではないのですか。

幸原 10 ms 位あります。

宇川 あの離れ方は double firing では説明できないんじゃないでしょうか。正門君が言っていたけれども、違いませんか。

幸原 今回の PSTH の中で、例えば最初の部分と後の部分と両方発火したというのは計算していますが、これは非常に少ないです。ゼロではないですが、5 % 以下です。だから、この結果での double firing の影響はほとんど無視できるということです。

安原（関西医科大学・小児科） 結論はいいんですが、前置きの時によくわからなかったんです。APB に双極で張っていて、volume conductor の影響などないと思うんですが。

幸原 Volume conductor というか、下に muscle があるからですね。

安原 でも、双極で張っていて、そんなに影響するとは思えないんです。手のこころでしょう？

幸原 そうですよ。これは非常に大きく出ますが。

司会 先生は小児科の患者さんを刺激しておられますから。子供の場合は少し状況がちがうのですかね。

幸原 だって、ulnar nerve 支配の筋肉はありますからね、こちらには。だから、これは非常に大きく入ります。これは筋電図をやっている人間にとっては常識のことなんです。

安原 すみません。

小森（都立神経病院・神経内科） 先生が途中でおっしゃったように、PSTH の波形と MEP の波形が非常に一致するのはいつも面白いなと思っているし、不思議だなと思うのですが、一つの unit は合ったとして、同じ筋の中で針を動かしてほかの unit を拾った時、同じようになるのですか。

幸原 同じようになる場合もあるし、若干違う場合もあります。要するに確率の問題です。ただ、ご存じのように、一つの motor neuron といっても、たくさんの PT cell からきていて、それが重相的になっているわけですから、low thresh-

old のものでも、100 % 反映しているわけではないですが、かなりよく反映しているのではないかとと思っています。

小森 それでは合わない unitの方が少数なのでしょうか、その割合としてはどんな感じですか。

幸原 Double peak を呈した例でなるとするのは 80 % 位です。

小森 80 % 位は一致すると？

幸原 そうですね。だから、かなり一致すると思います。統計学的には有意差をもって……有意というか、これは一致すると。つまり、偶然とは考えられません。

小森 ありがとうございます。

清水（都立神経病院・神経内科） いくつか聞きたいんですが、今年の総会で、たしか医科歯科大学からの発表だと思うんですが、ALS の患者さんで非常に潜時の長い多相性の波形が出たというのがありました。電気刺激をやると、潜時は 20 ms 位であり、恐らく intracortical に非常に delay があるのだろうという解釈があったんですが、そういう可能性があるのでしょうか。

幸原 それは私はちょっとわかりません。というか、その症例を見ていないですから。でも、非常に遅いのはあるんです。いま言ったように、35 とか 40 とか。そういうのはこれで十分説明できるとしています。

清水 あと、ALS の患者さんで遅くなるのはいいんですが、例えば臨床的にこれは ALS かどうかわからない時に、routine で MEP の依頼がくるんですね。先生の発表も知っていたので、MEP の波形で評価するということを試みようとするんですが、正常と異常との境界領域はどこで判断したらいいか、かなり難しいと思うんですが。

幸原 これは今日は話してませんが、upper motor neuron の障害の最も敏感なのは threshold です。その次に wave form だと思います。だから、その両方で見て……ALS は臨床と末梢の筋電図さえすれば 99 % 診断できますので、磁気刺激をしなければ診断がつかないような例というのは非常に稀です。中には、どちらかなと思っているような例で、ああ、やはりこちらははっきりとあったなということはあるんですが、そういう意味での、confirm するということはあるけれども、これでないとわからない……要するに、ちゃんとした臨床をすれば大体はわかる。それを confirm するということですね。

清水 MEP で ALS を診断しようとは思っていないんですが、女性など、明らかに正常と思われる人で、ときどき fast DI とか APB で非常に多相性の波形が

出てくる、そういうご経験はないですか。

幸原 ぼくはないですね。

清水 すべてああいうきれいな phase ですか。

幸原 はい。電極の位置とかいうこともあるかもしれませんが、ないと思います。先生は何かありますか？ FDI で正常でバーツと多相性になるというのは。

宇川 ある程度 potential が大きい場合はないと思います。十分に刺激されていなければならないと思うんですが。

清水 すみません、あともう一つだけ。基礎的なことを教えてほしいんですが、reticular spinal tract などの polysynaptic pathway が刺激された場合、その潜時でちょうど合ってくるという基礎的な文献でもあるわけですか。

幸原 それはよくわからないですね、ヒトの場合は。でも、たぶん大体あのようなものではないかと思うんですが。

清水 ありがとうございます。

幸原 だから、ある程度以上はこれは speculation になってしまうんですね。

司会 いかがでしょうか。いいでしょうか。

では、幸原先生、どうもありがとうございました。

ALS の診断に磁気刺激を使うということでございましたが、実は磁気刺激を世界で一番最初に神経内科疾患の患者さんに応用されたのは、私の隣にいらっしゃいます眞野先生で、MS の患者さんの診断に磁気刺激を初めて使われたという実績がございます。こういった患者さんの診断に磁気刺激をいろいろと使うことによって、脳の中の network が更にわかってくるものと思っております。

以上二つのご演題は診断と neuron network の mechanism に関するものでしたが、これからは磁気刺激を積極的に治療に応用しようという演題でございます。これからの有望な応用の一番の可能性として、いわゆる ECT に対して磁気刺激をやろうというわけでございます。

それで、第三番目の演題というのは、「精神神経疾患に対する Electroconvulsive Therapy の臨床応用」ということで、東京都立荏原病院の土井先生にお願いしております。実は土井先生は、この symposium を企画するにあたりまして、ECT をたくさんの患者さんに使って実績のある先生をどうしても探したいということで、3 人の先生を途中経由して紹介していただいて、やっと見つかった先生です。

土井先生、よろしく願いいたします。

3

精神神経疾患に対する Electroconvulsive Therapy (ECT) の臨床効果

東京都立荏原病院・精神科

土井 永史

お話の前に、お尋ねしたいことがあります。この中で精神科の先生はどの位いますか？少数ですね。わかりました。

私の病院では年間大体 700 件、去年は 739 件、ECT をやりまして、電パチ先生と呼ばれております。磁気刺激を 3 歳になったばかりの幼児に譬えれば、これからお話しする電気痙攣療法（ECT）は、ちょうど還暦を迎えたおじいちゃんです。3 歳児の磁気刺激療法の今後の可能性を占う上で、この親戚筋のおじいちゃんの実績を振り返ってみるのは示唆するものがあると思います。また、ECT については最近の私たちの研究でわかってきた新たな可能性もあり、60 歳にし

ECT とは何か？

Electroconvulsive Therapy の定義

頭部への通電により脳内に発作性放電
を生じさせ、二次的に生じた脳内過程
により、脳機能の改善をもたらすもの

1938 Cerletti & Bini によって導入された

Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

図 1

て新たな青春が始まるということもありますので、これらを紹介しつつ、ECTの臨床効果についてご説明したいと思います。

精神科の先生はわずかですから、なじみのない方が多いと思いますので、ECTの定義から始めたいと思います（図1）。ECTとは、頭部への通電によって脳内に中心脳性の発作性発射を生じさせ、それによって二次的に生じた何らかの脳内過程により脳機能を改善する方法というふうに定義されます。発作性放電に伴い、grand mal——tonic-clonic seizureが生じますから、この名前があります。ECTは1938年、イタリアのCerlettiとBiniによって導入されておりますから、ちょうど今年で還暦を迎えたことになります。これまでおそらく1000万人を超える方々がこの治療を受けていると推定されます。豊富な症例の積み重ねがありますから、何に効き、何に効かないということがかなりわかっております。

ECTは別名電気ショックelectroshockと呼ばれたこともあります。電気ショックというと、かつて「カッコウの巣の上で」という映画の中で、精神科治療の最も暗い部分を代表する象徴であるかのように扱われましたし、最近ではオウム真理教が使ったりイラク軍が使ったり……と、あまり良いことがなく、暗いイメージがあります。そのイメージを払拭するために、実際の歴史はどういうものかということを中心に振り返ってみたいと思います。

私たちはECTの歴史を四つの時代に分けています（図2）。

まず、1930年代は「発見の時代」です。分裂病とてんかんとは拮抗するという作業仮説の下に、ハンガリーのvon Medunaという人が分裂病に対してカルジ

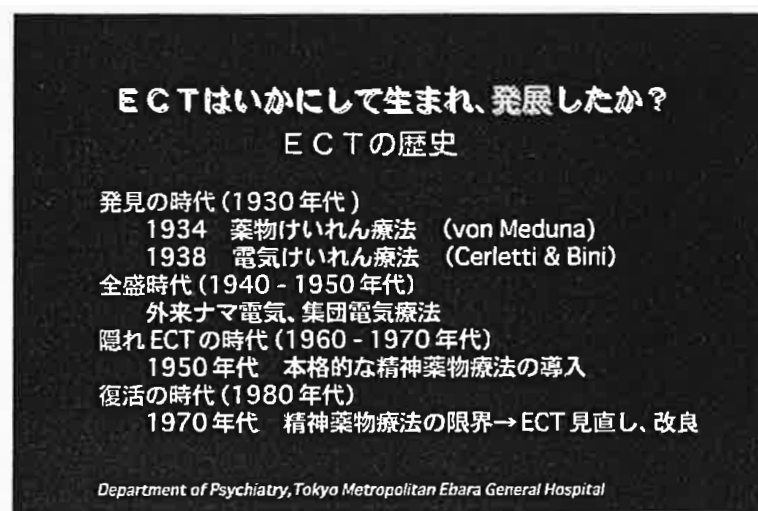


図 2

アゾール静注による薬物痙攣療法を始めました。その有効性が確認され、より簡便にできる方法ということで生まれたのが電気痙攣療法です。

当時は精神科的な治療法としてあまり有効なものがなかったので、ECTは40年代になり「全盛時代」を迎えます。しかし、これは「乱用の時代」でもありました。外来で生でそのまま電気をかける〈外来生電気〉とか、患者さんをずらっと並べて次々に電気をかける〈集団電気療法〉など、不適切な使われ方をされたことがありまして、暗いイメージがこの時代に築かれたようです。しかし、この時にいろいろな臨床応用がなされ、その可能性と限界もこの時にわかってきております。

1960年代になり、本格的な精神薬物療法が導入されるとともにECTはすたれてきます。しかし、ECTの有効性を知っている少数の臨床家たちが、こっそりとやっていました。これを「隠れECTの時代」と呼んでおります。この時代は、反精神医学の嵐が吹き荒れた時代でもありました。

そして1980年代になり、「復活の時代」を迎えました。これは、精神薬物療法にも限界があることが認識されるようになったことが、大きな要因となっています。つまり、薬物が効かない症例がありますし、薬には重篤な副作用もあることがわかってきたのです。ECTの安全性と有効性とが見直されてきたわけです。ECTを施行する時のやり方も改良され、現在に至っております。

装置は木箱に入っている昔ながらの装置です（図3）。脳外科や麻酔科の先生

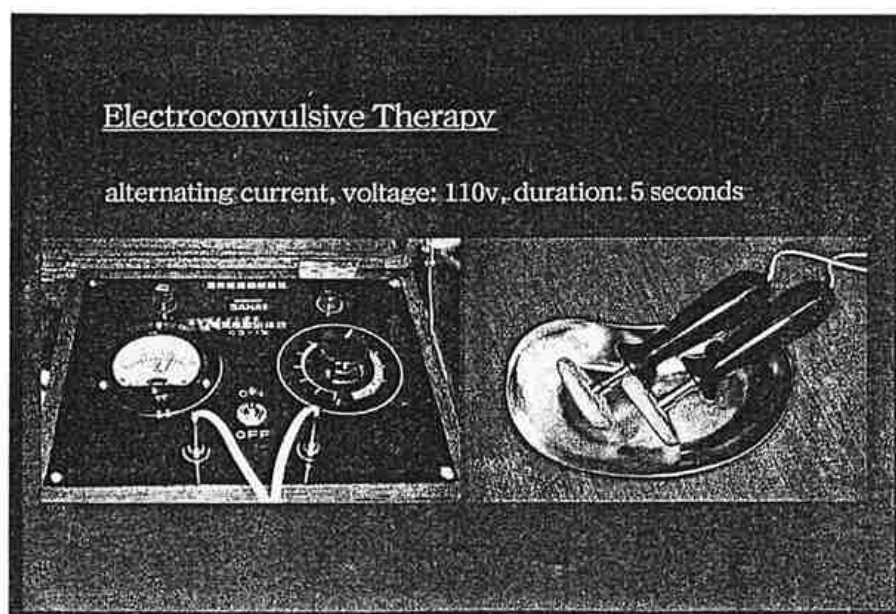


図3

たちから「Antique ですね」とよく言われます。図に示した電極を両側の前側頭部に当てて、大体 110V 前後で、交流の電流ですが、5 秒間の通電をします。

このように、道具は昔ながらのものですが、最近は手術室で全身麻酔管理をして行います。図 4 の model は麻酔科の同僚ですが、このように heart monitor、血圧 monitor、pulse oxymeter 等を装着し、吸入麻酔により深い眠りに導入し、筋弛緩剤を使って痙攣防止処置をした上で行います。

実はこの図には重大なミスがあります。よくご覧下さい。Model は Gucci のメガネをしております。これは普通、はずしてやります。

現在、ECT を施行するに際して留意すべき事項は 4 点にあります (図 5)。まずは十分な術前評価です。胸部レントゲン写真、血液検査と、心電図……ばかり

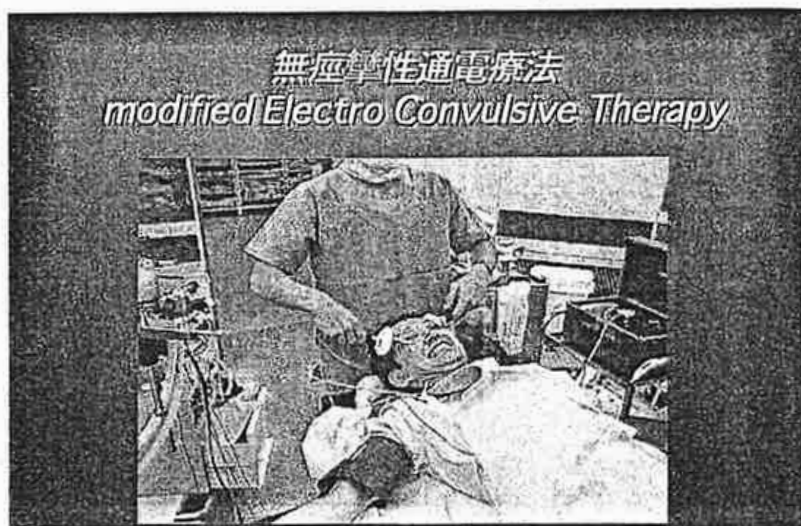


図 4

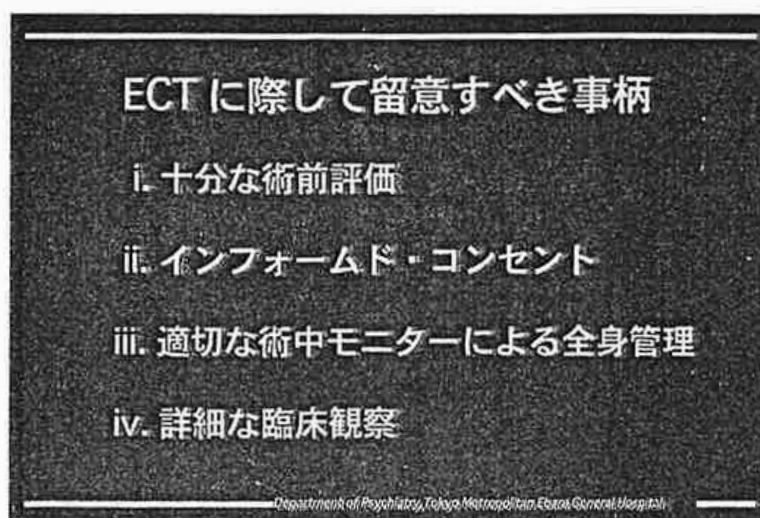


図 5

でなく、CT、MRA も行いまして、脳の大血管の異常がないかどうか等もチェックします。当然のことながら informed consent をとり、術中には適切な monitor をやって全身管理を行います。詳しいことは論文¹⁾をご覧くださいだと思います。そして、これも当然ですが、詳細な臨床観察が大切です。

施行 pattern を示します (図 6)。一般に、ECT の施行頻度は 1 日 1 回、週に 1 ~ 3 回です。週に 3 回やる週、2 回やる週、1 回やる週をそれぞれ A、B、C で表しますと、標準的なものは B・B・C・C という 4 週 6 回の pattern です。これ

ECT の施行間隔と回数			
症例に応じ、A (週 3 回) B (週 2 回) C (週 1 回) を組み合わせる			
標準	BBB(6)	BECC(6)	
真重	BCCCC(6)	CCCCCC(6)	
緊急	ABC(6)	AA-BC(9)	AE-BCC(9)
難治	BBBCCC(9)	BBBBBCC(12)	
維持	C(1)	B(2)	BC(3)

図 6

ECT は何に効くのか？

ECT の治療効果

- ・ うつ病の諸症状 :
抑うつ気分、希死念慮、思考行動抑制
昏迷、不安焦燥、心気妄想、罪業妄想
- ・ 分裂病の急性症状 :
幻覚妄想、緊張病性興奮 / 昏迷
- ・ 各種身体疾患に伴う抑うつと昏迷
- ・ パーキンソン病と悪性症候群の筋強直

Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

図 7

に、病態の緊急性、難治性、危険因子を加味して、図6に示す五つの pattern を使い分けます。例えば、緊急の場合は、A・A とか A・B・C の pattern でやります。維持療法と言いまして、再発しやすい症例等を対象として、1~2 カ月に 1 回ないし 2 回、または 3 回やる pattern もあります。

ECT には、四つの標的症状があります²⁾ (図7)。一つは、うつ病に伴う諸症状です。うつ病の基本症状は病的抑うつ気分ですが、ひどくなると自殺念慮が生じます。思考・行動面での抑制症状が出てきます。また、罪業妄想や心気妄想など抑うつ気分に伴う種々の妄想があります。ECT は、これらに対して、抗うつ剤を凌ぐ治療効果を持っています。高齢者のうつ病は抗うつ剤がなかなか効かず、仮に効いても副作用のために十分な量を使えない場合が稀ではありません。不安焦燥が強く、自殺の危険が高いことも知られています。こういう場合には、むしろ ECT が治療の第一選択となります。

第二は分裂病の急性症状です。緊張病性昏迷、興奮、妄想気分などの症状です。そして、例えば内分泌疾患等に伴う抑うつ昏迷——こういうものにも効きます。この 10 年間に確立されてきたことは、Parkinson 病、ならびに抗精神病薬による悪性症候群の筋硬直に対する治療効果です。特に Parkinson 病では、L-dopa 等によって幻覚妄想状態が出ますが、薬を減らしたり major tranquilizer を入れると Parkinson 症状が悪くなるということで、イタチごっこになってしまいます。こういう場合に ECT を行いますと、精神症状の改善とともに、筋硬直も良くなってまいります。

頭部通電後に生じる変化(1)				
ECTの生理学				
・けいれん発作	強直→間代	発作後意識障害	回復	
・脳波	多棘波→棘徐波複合	低振幅徐波	回復	
・脳血流、脳代謝	上昇	1時間以内に回復		
・自律神経機能	副交感神経優位	交感神経優位	10分以内に回復	
・ホルモンの分泌	直後より上昇	10分以内に回復		
・エネルギー	5分後より上昇	数時間で回復		

図 8

ECTは一体何故効くのか。Mechanismは、まだよくわかっておりません。精神科や心療内科では全人的治療とよく言いますが、ECTはいわば全脳的治療です。脳のあらゆる部位で様々な変化が生じますから、治療効果に対応する変化を特定することは困難です。まず、通電直後の生理学的変化を見てみます（図8）。脳波を見ますと、spike and waveが生じます。通電中、数秒間の迷走神経優位の状態が出現し、続いて数分間交感神経優位の状態が出現します。したがって、一過性に血圧と脈拍は上昇し、心拍出量は増加します。このため脳血流量も増加します。Noradrenaline、cortisol等も変化します。しかし、いずれも一時的なものであり、数時間以内に元の状態に戻ってしまいます。

神経化学的にもいろいろな変化が生じます（図9）。Dopamine系、serotonin系、GABA系、opioid系も変わります。しかし、余りに変化が多いので、どれが重要であるのかはわかりません。このように、mechanismについてはまだ不明と言わざるを得ないのが現状です。

しかし、ECTの臨床応用については、最近、新たな展開がありました。Postherpetic neuralgia、reflex sympathetic dystrophy (RSD)、あるいはcentral post-stroke pain——thalamic pain等の難治性のneuropathic painに対してECTが効くことがわかってきたのです^{3,4)}。これはたまたま、うつ状態を呈し自殺未遂を起こした72歳の帯状疱疹後神経痛の患者さんにECTを施行したら痛みが消えたという経験に基づいています。この経験から、ECTは一定の疼痛性疾患にも治療効果を持つのではないかと考え、1例ずつ慎重に検討を加えてきま

頭部通電後に生じる変化(2)			
ECTの神経生化学			
・ドーパミン:	合成↑(線条体)	D ₁ 受容体結合↑(黒質)	
・セロトニン:	5-HT ₂ 受容体結合↑(大脳皮質)		
・GABA:	GABA _A ↑、GABA _B 受容体結合↑(大脳皮質)		
・ペプチド:	Met-enk合成↑(尾状核)		

図9

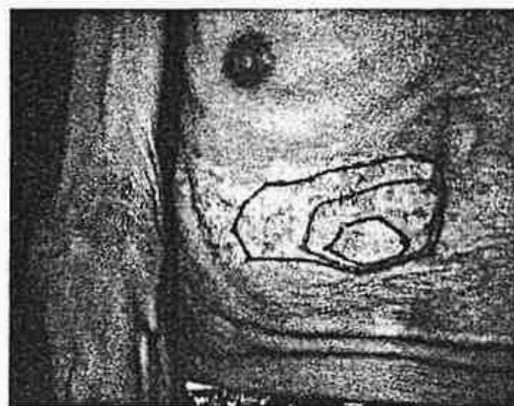
した。最後に、これまでの研究成果について簡単にご紹介したいと思います。

スライドをつくった時より症例数は増えており、thalamic pain 10例、帯状疱疹後神経痛 10例、RSDを含む Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) 7例で鎮痛効果が確認されています。

帯状疱疹というのは、神経節内に潜伏していた varicero-zoster virus の再活性化によって、分節性に出現する皮膚病変で、強い痛みを伴います。皮膚病変が消えた後も、痛みだけが残ることがあります。これが帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia; PHN) です。持続的疼痛、間欠的に生じる電撃痛の他に、触ったり風が吹いてきたりすると、それが痛みになるという特徴的な症状があります。Allodynia と呼ばれるものです。PHN は難治性疼痛の一つで、何年も患者さんは苦しみ続けます。痛みのために ADL (activity of daily living) は低下し、中にはうつ状態を来す人も出てくるわけです。

図 10 は帯状疱疹後神経痛の患者さんの胸部の写真です。ECT 前後の Allodynia の範囲の変化を示します。ECT 直後に変化はありませんが、24 時間、48 時間と時間が経過するにしたがって allodynia の範囲はだんだん狭くなってまいります。面白いことに 2 回目の ECT 直後には allodynia の範囲は拡大しますが、その翌朝から再びより大きい速度で縮小します。このように、allodynia の

帯状疱疹後神経痛 58歳 男性



帯状疱疹後神経痛の症例。線で囲まれた所が痛み・allodyniaの範囲。ECTの回数を重ねるごとに痛みの範囲が縮小し、6回終了時にはほぼ消失した。

図 10

範囲は ECT を施行する度に、寄せては返す波のように拡大と縮小をくり返しながら、次第に縮小し、消失してゆきます。

この間の allodynia の境界線の動きは、引き潮の時の海岸線の動きによく似ています。そこで、この治療効果を引き潮効果 Ebb Tide Effect と名づけました。しやれた名前でしょう。

図 11 に、PHN に対する ECT の治療効果の特徴をまとめます。まず第 1 の特徴は、通電後約 20 時間の潜時を経て、鎮痛と allodynia 縮小を認めるということです。これは、通電後の脳内代謝の変化が鎮痛効果発現にかかわっていることを示します。

第 2 の特徴は、2 回目、3 回目あたりの ECT 直後に痛みのぶり返しがきて allodynia の範囲が一旦拡大するのですが、その後やはり 20 時間位たってそれが消えてくるといことです。これは痛みの変化と抑うつ気分の改善との独立性を示す際立った特徴です。そして、第 3 の特徴は、1 クール 6 回やっているうちに、だんだんその治療効果が加算されてくるといことです。

ただし、健常部位の痛みの閾値は上昇しません。また、たまたま合併していた慢性関節リウマチに伴う関節痛とか癌の骨転移に伴う痛みには無効でした。これは、ECT の鎮痛効果が neuropathic pain に対して選択的であることを示しています。

効果持続は、症例によりますが、大体 3 カ月以上です。再発症例に対して、も

Postherpetic neuralgia (PHN) に対する ECT の治療効果

- 1) 初回効果: 通電後、一定の潜時を経て鎮痛・allodynia 縮小
- 2) 初期 2 相性効果: 2 回目以降の通電直後、痛みのぶり返しと allodynia 拡大、次いで一定の潜時を経て鎮痛と allodynia 縮小
- 3) 反復効果: 通電反復により、鎮痛・allodynia 縮小効果は加算され、plateau に達する
- 4) 選択的治療効果: 健常部位の痛み閾値は上昇せず、RA に伴う関節痛ならびに癌性疼痛には無効
- 5) 効果持続期間: 3 ヶ月以上 (月単位)
- 6) 治療効果の再現: 再発例に ECT を再度施行し、同等の治療効果

Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

図 11

う一度 ECT を行いますと、同等以上の効果が得られます。つまり、より高い鎮痛効果が得られ、効果もより長く持続するようになるのです。

被殻出血や視床梗塞などの中枢神経病変によって、その対側の半身に灼熱痛と allodynia が生じることがあります。これが視床痛として知られている central deafferentation pain ですが、これがなかなか厄介な痛みなのです。

ECT の効果は、10 例やりまして全例で灼熱痛は消失し、allodynia も消えております。これにもやはり 20 時間位の潜時があり、治療の初期には ECT 直後に、一過性に痛みがぶり返します。そして、ECT の反復で治療効果が加算されてくるのも PHN の場合と同じです。この治療過程で、疼痛領域が発症の時とは逆の順に縮小していくこと（帰り道効果）が特徴的です。詳細は論文をご覧くださいと思います。なお、視床病変がないものほど高い鎮痛効果が得られます。効果持続は 3 カ月以上で、中には 2 年続いている人もおります。

では、一体、脳のどの部位に作用することによって、ECT は鎮痛効果をもたらしたのでしょうか？ 中枢性疼痛において視床病変がない症例ほど良かったということからすると、作用部位としては視床が考えられます（図 12）。そこで、^{99m}Tc-ECD による SPECT を用いて治療前後で脳循環代謝を評価してみました^{5,6)}。

図 13 は先程の PHN 症例です。痛みの部位は右胸部でしたが、左視床の血流が低下しております。Patlak 法で計測しますと、12 % 低下しています。ところが ECT で痛みが消えた後は、視床血流の左右差がなくなっているのです。PHN

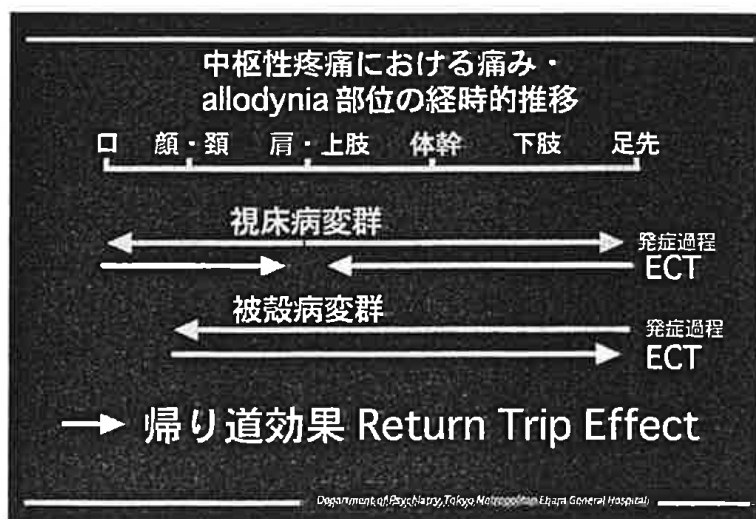


図 12

は末梢 mechanism による神経因性疼痛ですが、痛み信号の中継核である対側視床における機能的変化が生じており、ECT はこれを回復することにより治療効果をもたらす、と考えられるのです。

図 14 は被殻出血による suprachiasmatic pain 3 例の ECT 前後の視床血流を示します。治療前には、痛みと反対側の視床血流量は同側に比べて低下しています。ところが ECT をやった後は左右差がなくなっているのです。局所脳血流量は痛みと対側の視床でのみ上昇しているということが注目されます。

以上の結果をまとめてみます。末梢の機転による deafferentation pain である

図 13

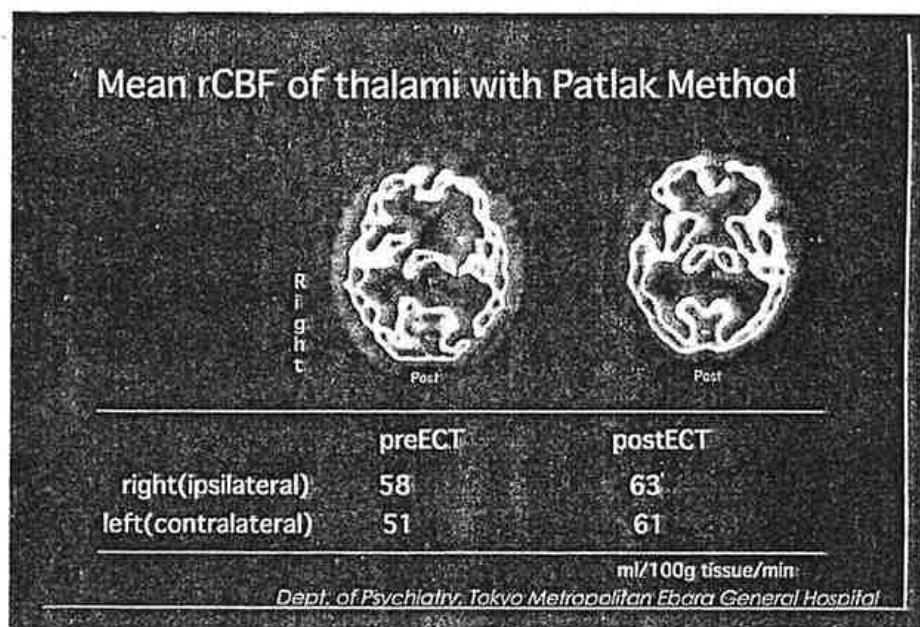
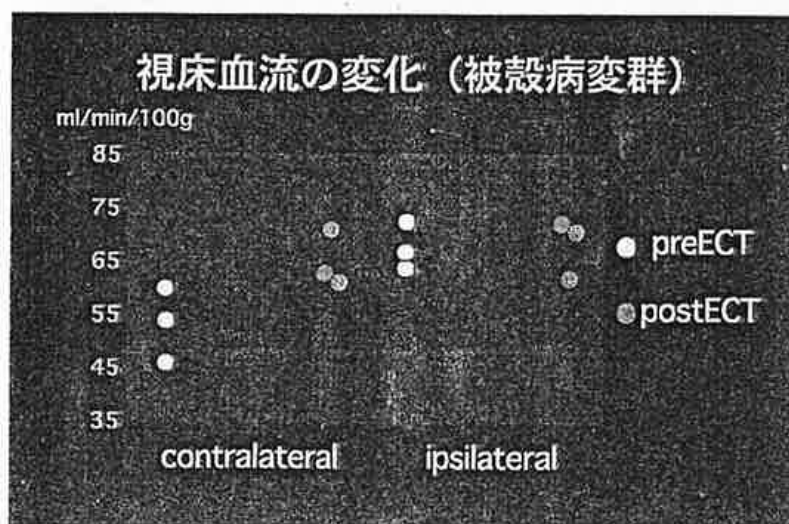


図 14



帯状疱疹後神経痛、あるいは術後 causalgia、また中枢神経病変に伴う deafferentation pain である central post-stroke pain、どちらも ECT によって疼痛と allodynia が改善しました。そして、この時 SPECT 所見で共通して言えることは、視床血流の変化でした。つまり、痛みと反対側の視床の血流量が、痛みと同側の視床血流量に比べて有意に低下していました。そして、この左右差は、ECT により症状改善とともに消失したのです (図 15)。

このようなことから、deafferentation pain に対する ECT の治療効果は、おそらく視床機能を介したものではないかと推定しています⁹⁾。

ECT はこの 60 年の歴史の中で、うつ病に伴う諸症状、分裂病の急性症状、各

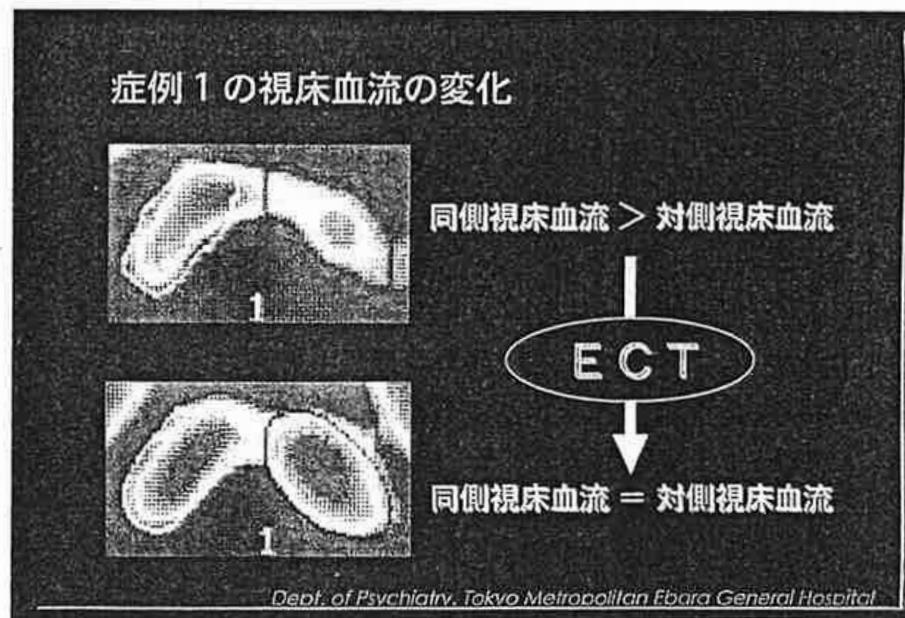


図 15

共同研究者、ならびに研究協力者

都立荏原病院精神科：一瀬邦弘、中村満、諏訪浩、杉原玄一、行実知昭、
樽矢敏広

同 神経内科：長尾毅彦、矢野雄三

同 麻酔科：米良仁志、武山静夫、鮫島達夫、前田岳、松浦礼子

同 放射線科：井田正博

都立松沢病院精神科：中川誠秀、益富一郎

都立大久保病院腎内科：小倉三津雄

同 脳神経外科：及川明博、酒井竜雄、青木信彦

図 16

種身体疾患に伴う抑うつ・昏迷、ならびに Parkinson 病・悪性症候群の筋硬直に効くことがわかってきました。これは磁気刺激の効果にもよく似ています。ECT が難治性の neuropathic pain に有効であることを考えると、おそらく磁気刺激療法が確立した暁には痛みの治療にも応用されるのではないかと期待しております。

最後に、共同研究者を示します。精神科、神経内科、放射線科、麻酔科、脳外科の先生方との協力で研究を進めております (図 16)。

[文 献]

- 1) 米良仁志、土井永史：電気痙攣療法の麻酔管理。臨床麻酔 22：1093-1101, 1998.
- 2) Fink, M.: Who should get ECT? The Clinical Science of Electroconvulsive Therapy, ed. by Coffey, C.E., pp3-15, American Psychiatric Press Inc., Washington DC, 1993.
- 3) 土井永史、米良仁志：中枢性疼痛に対する電気痙攣療法。ペインクリニック 19：845-853, 1998.
- 4) 土井永史、中村満、一瀬邦弘ほか：神経因性疼痛に対する ECT の治療効果。脳の科学 21：155-161, 1999.
- 5) 中村満、土井永史、一瀬邦弘ほか：慢性疼痛における視床機能の変化—脳機能画像による検討—。ペインクリニック 20：2-26, 1999.
- 6) 中村満、土井永史、一瀬邦弘ほか：ECT はなぜ効くのか—脳循環代謝の観点から—。脳の科学 21：185-191, 1999.

[討 論]

司会・上野 土井先生、どうもありがとうございました。

どうぞご質問のある方……。

ナガノ (ホソイ病院・精神科) どうも貴重な data をありがとうございました。

私自身、この電撃療法というのは年に 4~5 人位しかしていないんですが、Parkinson とか悪性症候群、それから带状疱疹とかの痛みに効くということを今日初めて聞いたんです。これからそういう症例があったらやってみたいんですが、そういった中枢性疼痛とか herpes の場合の疼痛、効果は何例中何例かということと、その電撃療法のやり方は精神疾患の場合と同じ pattern か。それがまず一つ目です。

二つ目は、術前評価。これは、例えば新しい心筋障害とか脳内の出血の可能性がある場合——禁忌ということですが、心臓の場合などは心電図は循環器内科の先生に評価してもらうかどうか。

それと、私の経験で、電撃処方をやった後で呼吸が何秒か止まりまして、非常にひやひやしたことが何度かあるんです。病院によって麻酔科の先生と一緒にやる場合は比較的、任せるのでいいんですが、自分一人でやる場合もあるんです。そういう場合は、危険性を考えて一応、挿管道具を準備するんですが、挿管道具を準備していない先生が多いんです。その辺、麻酔科と共同ですべきか、そこまでいらない、自分で挿管道具を準備する程度でいいか、それもいらないかどうか、3点お願いします。

土井 三番目の質問からいきます。私は麻酔科に全身管理を依頼してやるべきだと考えております。外科手術も全身麻酔してやるべきであるのと同じ理由です。心電図 monitor をやっていればわかりますが、稀に二段脈などの不整脈が出現することがあります。放っておけば血圧も 250 を超えることさえあります。特に高齢者では。うつ病などでは高血圧の既往がある方も少なくないですから、ECT に際して全身麻酔管理は不可欠だと思います。

また、ECT は精神科の暗い密室の治療であるかのような不当な扱いを受けてきたのが悲しい現状です。他の科の doctor だとか nurse が見ているところで ECT を施行し、実際に患者さんが良くなっていくことを理解してもらうためにも、ぜひ手術室で、麻酔医による管理下にやっていただきたいと思います。

術前評価ですが、心電図等はまずは自分で眼を通します。しかし、怪しいものは循環器内科の doctor に相談して、必要に応じて心筋 scintigraphy、24 時間血圧測定、あるいはホルター心電図等も行います。適宜、その分野の専門家に相談しつつ、危険性を評価して、それに手を打つべきであると思います。

有効率については、これはどの位を有効と考えるかということが問題になります。まず central post-stroke pain ですが、灼熱痛が消えるかどうかということからすると、今のところ全例——100%です。片山容一先生たちの motor cortical stimulation より良いかもしれません。しかし、まだ 10 例ですから、11 例目がどうかはわかりません。

帯状疱疹後神経痛も 10 例経験していますが、これはいろいろあります。大体は 5~6 年選手で、星状神経節 block 等が効かない、抗うつ剤も効かないという症例が多いんですが、それでも allodynia の範囲はかなり縮小し、電撃痛は激減します。Allodynia の範囲が 10% 以下になるという基準で考えれば、少なくとも当初の 3 カ月間は 8 割から 9 割で有効ではないかと思います。何よりも、痛みに伴う ADL の低下が改善してきます。

Neuropathic pain に対する ECT の施行 pattern ですが、慎重 pattern を用いています。最近では、これに維持 pattern を併用するようにして効果を上げています。

ナガノ すみません、もう 1 点だけ……。痙攣が出ない場合は精神症状などもあまり改善されないと、本でもありましたし、経験上も思うんですが、痙攣が出ない場合の工夫が特に何かあれば……。

土井 痙攣というより脳内で発作性放電が起きるかどうかなんですよね。もう一回 try します。電極がちゃんと設置されていないことがありますので、電極間の距離を広げるとか、電圧を上げるとか、oxygenation をちゃんとやるとか、そういうことが必要ですね。あとは、例えば麻酔薬でよく使われているプロポフォールは痙攣閾値を上げてしまって脳内の放電を抑制しますから、要注意です。麻酔薬や併用薬については工夫が必要です。

ナガノ どうもありがとうございました。

藤木（大分医科大学・脳神経外科） Thalamic pain に対する有効性、最近、日本大学の片山先生が、motor cortex stimulation が他の場所の破壊術を上回るという成績を出していたんですが、ECT の有効性はそれと同等か場合によってはそれを上回るような impression さえあるんですが、運動野の特定の場所ではなく全体の刺激の方が有効性なのか、先生の方法で全体の刺激の中で motor cortex が刺激されたために得られた有効性なのかという点に関して、impression をお持ちでしたら教えてください。

土井 印象に過ぎませんが、強いて言えば、全脳ということだと思います。片山容一先生の論文を読みますと、刺激する部位をだんだん前方へと上げれば良くなっていくということですね。どんどん上げていったら、究極は前側頭部の頭皮に行き着きますよね。経頭皮的電気刺激。ただ、頭皮でピクピクとやるのではなく、痙攣閾値以上の電気刺激をして、中心脳性の発作性発射 (seizure discharge) を生じさせることが重要です。Motor cortical stimulation (MCS) と ECT との違いは、実は、この点にあります。MCS と ECT とを比較した場合、どちらが優れた治療効果を持っているのかについてはデータがないので何とも言えませんが、ECT では、効果発現まで一定の潜時が必要であり、ECT の反復で効果は加算されます。こういった時間経過が MCS と異なります。MCS と ECT の臨床効果の違いは、刺激部位の違いではなく、痙攣閾値以下か以上かという、刺激強度の違いに根差しているのではないのでしょうか。

片山（日本大学・脳神経外科） 私はこの視床痛をもう 20 年来扱っておりまして、大変苦労してまいりました。内包、内側毛帯、視床、大脳皮質と、ずっと刺激療法を上へ上へと上げてきまして、それでもなかなか治せない。とうとう大脳皮質の中心溝よりも前の方で刺激療法を行うようになりました。運動領野、前運動領野というふうに刺激を前の方にもってまいりますと、いま先生がお話しになったように、前にいけばいくほど効果は上がってくるんですが、それでも、どんなに頑張っても 50 % 以上の有効率までは上げられないんです。ですから、先生

のご発表は大変印象深く、何回かお聞きして、ぜひ試してみたいと思っておりました。

大脳皮質運動領野を刺激すると、なぜ痛みが抑制できるかということは大変難しい問題ですが、事実は事実ですので、これを利用して電磁刺激で私どもと同じようなやり方をされている先生も何人かいらっしゃいます。追加ですが、電磁刺激療法は既に中枢性疼痛の治療に用いられていると思います。

辻（産業医科大学・神経内科） 今のお話を伺いますと、ECTでは痙攣を起こさないと depression 等に効果がないということでしょうか。

土井 効果が弱いということです。

辻 高頻度磁気刺激はだいたい痙攣を起こさないということで、ECTの代わりになるのではないかという発想を持っていますが、そうしますと、磁気刺激では刺激が弱いという感じがいたしますが、ECTに取って代わらない可能性があるのでしょうか。

土井 磁気刺激は効果は弱くても侵襲が少ないという長所がありそうです。患者さんは1年365日苦しんでますから、緊急性のある場合を除けば、弱くてもじわじわと効けばいいのではないのでしょうか。

辻 いや、それが、効果のある症例でも48%位 effective との報告が出ていまして、高齢者では30%を切るような文献の報告だと思しますので、そういう点ではやはり磁気刺激では刺激が弱いのかなという印象を持ちながら聞いておりました。

土井 そうかもしれませんね。ありがとうございました。

司会 今の辻先生のご質問、藤木先生がかなり良い動物実験をなさっていて、痙攣を起こさなくても遺伝子発現はうまくいっていますから、たぶん磁気刺激はこれに代わる良い刺激法になるかと思って聞いていたんですが。また別な、これからの問題だと思います。

堀（金沢医科大学・神経内科） 私は先生の分類の復活の時期に4~5年、精神科をしていて、たった一人、ECTをかけたんですが、いやな思い出があります。全く正常な脳波の人でslowingが起こって、そのslowingがfrontalに1年間も残るという例がありました。ECTの有用性はよくわかりますが、先生のたくさんのご経験で、脳波の徐波化などについては何かdataがありますでしょうか。

土井 1年続くというのは経験ないですが、ある程度の回数——例えば10回とかやりますと、やはり1カ月位のslowingは生じます。ただ、その人はどうしてでしょうね。治療前後でMRIやSPECTなどの画像診断をやったのかどうか、

その後脳波は正常化したのかどうか、その辺のところを知りたくなりますが。

堀 その頃ですから CT しかやりませんが、通常の画像診断には問題はなく、臨床症状もうつ状態は非常に改善したんですが、ちょっと Stumpf になりました。

土井 術前には slowing はなかったんですか。

堀 全く正常でした。うちは ECT の前に脳波を確認するという基準がありましたので。

土井 カルバマゼピンなどの薬物の影響や、肝機能障害などの代謝性の要因がないとすれば、ECT 後に微小出血等の何らかの脳器質病変が生じたとは考えられないのですが……。ま、そういうことがあるんですね。

司会 では、土井先生、どうも貴重なお話、ありがとうございました。
ここで司会を眞野先生に交代いたします。

司会・眞野 それでは、続きまして大分医科大学の藤木先生に、「高頻度磁気刺激の安全性と応用」についてお話しいただきたいと思います。大変面白い話が聴けるのではないかと期待しております。先生、よろしくお願いいたします。

4

高頻度磁気刺激の安全性と応用

大分医科大学・脳神経外科

藤木 稔

本日の私の素材は高頻度磁気刺激ですが、ヒトへの高頻度磁気刺激は、Wassermann の「EEG Journal」の paper が referenced して、やっと日本で用いられはじめようとしているところであります。したがって、必然的に今日の私の対象は動物になってしまいます。

将来的には治療という方向へ持っていくべく、これまでさまざまな検討をしてまいりました。いかなる条件をもってしても形態的な変化を誘発せず、なおかつ対象が仮に動物であっても kindling や痙攣を誘発しない条件下、ある至適な条件下で、その刺激効果が得られるにはどうしたらいいかということ、この数年、検討してまいりました。最終的には治療に持っていきたいわけですが、一旦起こってしまった病態を stop し、それから改善していくというのは非常に難しいでございます。それで本日は、動物を対象にしたある病態に対して、磁気刺激——電気も一部含めますが——が干渉し得るかどうかというテーマでお話をしたいと思います。

Pascual-Leone の初期の仕事として、20Hz で motor cortex を閾値の 210 % で刺激しますと、対象筋である短母指外転筋はその 1 発 1 発に対して振幅が大きくなり、それはその対象筋以外の場所にも spread していくという現象を発表しておりますが、これはその刺激中の話であります。

いろいろなことを考える時には、刺激中あるいは刺激直後の非常に短い時間で考えるという考え方もありますが、ある病態への干渉あるいは治療ということ

考えますと、どうしても long term の effect が必要になってまいります。

動物を対象とした安全性の検討では、例えば、ものすごく激しい条件で刺激をして、ある動物が kindling を起こしたとか組織学的に異常を起こしたという仕事をしてでもいいのですが、問題点は、それは対象が動物であり、そのことによってヒトへの guideline が書き換えられるには至らないという点がありますし、そのような仕事は恐らく今後どなたかがされるであろうと思われます。

動物の中でも最も感受性が高いと言いますか、病態あるいはいろいろなものに対して物事が起こりやすい場所が海馬です。動物の海馬の部分の、特に CA₁ から CA₃、そして歯状核といったところに非常に変化が起こりやすく、電気生理あるいは分子生物学的な検討は、主としてこういった場所を対象として行われております。

ある条件で動物を経頭蓋に磁気刺激しますと、この海馬の場所に C-fos —— 早期発現遺伝子という、刺激から数時間でタンパクが合成されてくる現象が確認されております。この時には電気生理学的にも、刺激の前と後で比較しますと、hippocampus の evoked potential が十分に変化をしており、この刺激による変化というものが確認されているわけです。

本日は、こういった正常な動物を対象とした刺激の効果ではなく、ある病態 —— 今回は虚血なわけですが ——、スナネズミの両側の総頸動脈を、5 分間結紮します。そうしますと、約 1 週間後には海馬の CA₁ という領域の細胞は死に至ります。

その領域を冠状断で見ますと —— 本当はもっと密に、この歯状核位の密度の細胞がここに存在するわけですが —— 拡大してみますと、1mm 当たり十数個という非常に疎な細胞配列になってしましまして、ここに TUNEL 染色という、アポトーシス（遅発性神経死）を起こす場合に見られる染色を行いますと、陽性に出ています。つまり、両側の総頸動脈を縛ったその時には細胞は生きているのですが、これが 1 週間という時間をかけてゆっくり死んでいく過程 —— delayed neuronal death という process をとって、海馬の CA₁ の細胞が死んでいくわけです。

本日試みましたが、この両側総頸動脈の結紮による 1 週間後の遅発性神経死に対して、電気あるいは磁気刺激がいかに関与し得るかということです。本来ならば、総頸動脈を結紮した後、刺激をして、それを改善し得ることが目的なわ

けですが、まだその前段階であります。電気と磁気と両方入っておりますが、磁気も電気とほぼ同様であります。

まず、脳血流が刺激によってどう変化するかということですが、両側総頸動脈を縛りますと、あっという間に皮質の血流は zero に陥ります。ところが、刺激をしている間の laser 血流計による血流は、上がることはあっても、少なくとも下がることはありません。この上がりも統計学的に有意ではないわけです。したがって、刺激というものが、少なくとも虚血という stress は与えていないことがわかります。

ある条件で刺激を行っておきまして、その2日後に両側の総頸動脈を結紮し、更にその1週間後に海馬の領域の組織学的な検討をしますと、対象動物ではほとんど落ちていた神経細胞が、両側総頸動脈の結紮の2日前に刺激をしておきますと脱落がなく保たれておりまして、この領域を TUNEL 染色しても陽性細胞はほとんど出てまいりません。

問題はこの刺激ですが、こういった刺激の時にこのような現象が観察されるかということであります。

ヒトでも同様なのですが、電気あるいは磁気刺激、特に経頭蓋の高頻度磁気刺激の場合には、刺激の parameter が非常に重要であります。まず刺激の頻度。何 Hz で刺激をするのか、それをどの位の時間、持続するのか——1 train としますと、これをどの位の間をあけて次を刺激するかということが非常に重要になってまいります。これからその条件を変えた結果をお示しします。

1 train を 5Hz から 10、25、50Hz まで変えて、duration はいずれも 32 秒と一定にしておきます。それぞれを 32 秒あけて次の刺激を加えるというようにします。次からお示しします duration というのは、この duration の総和であります。

頻度を 5~50Hz までさまざまに振り、それぞれの頻度の中で持続時間を 8~256 秒までとします。5Hz に関しては、8~256 秒、いかに振っても、この1週間後の海馬の CA₁ 細胞の rescue というか、救われる率はほとんどないわけです。これは 10Hz で何秒間刺激をしてもほぼ同等ですが、25Hz で刺激をしますと、128 秒——約2分間の刺激を2日前にしておいて、2日後に両側総頸動脈を締め、1週間後に観察をすると、かなりの部分の細胞は生き残っています。256 秒でも同等です。ところが、50Hz で刺激をしますと、やや短い duration でもかま

わないのですが、その有効率というのがだんだん下がってまいります。

したがって、最も有効にこの効果が得られる条件は、25Hz を 128 秒の duration で刺激をするということかと思われます。

次に、この刺激をしておいてからどの位の時間をあけて総頸動脈を結紮すると、海馬の CA₁ 細胞の rescue の効果が得られるかということを見てみます。

刺激をしてから総頸動脈を締めるまでの時間をさまざまに振ってみますと、最初の数時間はほとんど効果がありませんが、24~48 時間、つまり 2 日目以降でこの効果が出てくるということで、少なくともこの領域の細胞の刺激による脱分極という、short term の effect ではない可能性が示唆されます。

定量的に 1 週間後の海馬の CA₁ 細胞の数を、sham control と刺激をした場合、それから刺激をしない control とで比べますと、図 1 のように差があります。刺激をしておいてから両側総頸動脈を締めますと、多少のばらつきはありますが、それでも刺激をしない場合に比べて有意に海馬の細胞の rescue が行われているわけです。ちなみに、非常に重要なことは、電気刺激あるいは磁気刺激で海馬の領域が変性に陥ることはないということです。

Control ではこのように多くの細胞が TUNEL 染色陽性ですが、電気あるいは

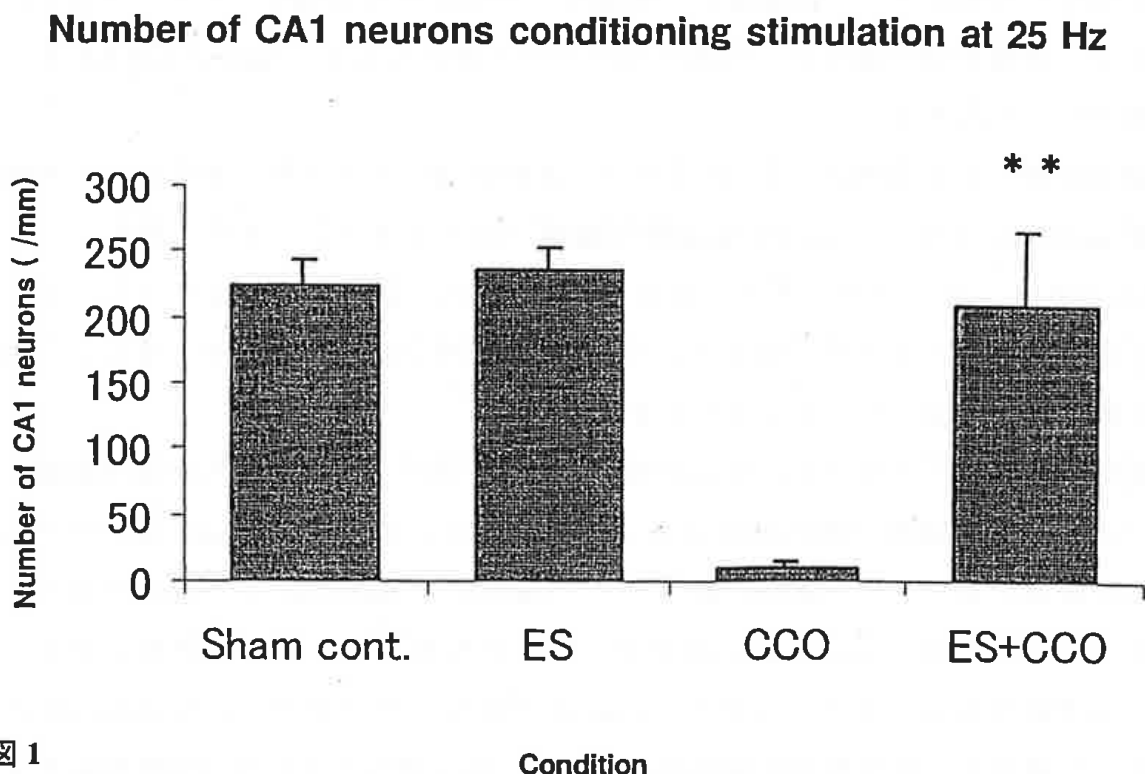


図 1

磁気刺激をすると、この染色で染まってくる細胞がほとんどありません。電気と磁気はほぼ同様の結果を示しますが、強いてその差を申し上げますと、磁気の場合、TUNEL 陽性細胞出現率が若干上がってくるということです。つまり、刺激の効果として対象動物への有効性がやや落ちる可能性があります。磁気だからどうで電気だからどうだという詳細に関しては、現在、検討中です。

さて、このような刺激が、どうして海馬の CA₁ 細胞の遅発性神経細胞死を抑え得るのかという一つの証拠として、正常な動物をほとんど awake の状態で磁気あるいは電気刺激しますと、GFAP —— これは astrocyte に特異的なタンパクなのですが、astrocyte が活性化された時に出てくる messengerRNA が、刺激から約 24 時間後を peak に、海馬の領域の dentate gyrus を中心とした場所と cortex でも非常に著明に出てまいります。これは intact な動物での話ですが。

Time course としては、刺激から 24 時間後に peak で、その後 1 週間までにだらだらとなだらかに下がってまいります。MessengerRNA は 24 時間目に peak で、タンパクは 1 週間目辺りで大体 peak になってまいります。虚血単独の場合と、刺激を先行させておいて虚血でもっていった場合とで、この GFAP がいかに違ってくるかということを見えます。

その前に、GFAP というのは、例えば、虚血でもかまわないわけですが、神経を損傷した場合でも、損傷なしに刺激をした場合でも発現をしてみえます。それで、病態単独の場合と、刺激を先行させて虚血を加えた場合の GFAP を、染色で比べてみます。

虚血単独の CA₁ 領域の GFAP 染色は、比較的淡いのですが、非常に多くの細胞が astrocyte です。これは正常細胞が陽性に出てきます。つまり、虚血という stress がかったことで、ここの部分の neuron ではない astrocyte がいろいろなことをしているわけです。場合によっては細胞毒性に働くかもしれませんし、細胞を救う方向に働いているかもしれません。

電気刺激を先行させて 2 日後に両側総頸動脈を縛り、1 週間後の海馬の組織を見ますと、細胞の数自体はほとんど変わらないのですが、astrocyte の一つ一つが非常に濃く、また細胞が膨化して、reactive な astrocyte が大部分になっています。この部分、astrocyte の機能が、刺激を先行させることで非常に高まっている可能性があります。つまり、neuron ではないのですが、この astrocyte の高まった機能が、遅発性神経細胞死の抑制に一部分関与している可能性があります。

す。これを schema で見てみますと、reactive astrocyte というのは、神経損傷だけでも出てきますし、損傷のない刺激だけでも出てきます。損傷に先行させて刺激を加えることによって、損傷の時に出てくる astrocyte の activation の度合いが更に高まって、さまざまな factor を出して、その factor が神経細胞死を抑制する、つまり、虚血による神経細胞死という病態を、刺激そのものが抑制している可能性があるという考え方が一つであります。

いま一つ、今度は neuron の方はどうかということです。

海馬の neuron は 1 週間目にはほとんど落ちるのですが、海馬——どこでも結構なのですが——神経細胞の活動性を反映すると言われている、最初にお示しした C-fos というものは、この時期、虚血単独ではほとんど出てきませんし、虚血などの stress の時にその虚血を防ぐと言われております heat shock protein と言われているものも、虚血単独では全く出てきません。しかし、電気刺激を先行させてこれらの factor を activate しておいた後に、両側の総頸動脈を結紮して 1 週間後に組織を見ますと、C-fos も activate されておりますし、heat shock protein も出ております。この二つが、細胞の活動性あるいは虚血という stress から細胞を守るというように straight に働いたかどうかは、これだけでは申し上げられませんが、模式的に考えますと、虚血では抑制されるタンパク合成を、前もって刺激という event を加えることで虚血後も持続することによって、1 週間目までの細胞死の process を抑制した可能性があるかもしれません。

いずれも動物を対象としておりますので、このような刺激を human (ヒト) に何度も加えた場合、全く正常で、なおかつさまざまな病態を抑制し得る、更にはこの刺激を病態の後に持ってきた時に block し得るかどうかということに関しては、検討はまだで、今後やらなければいけない領域なのですが、少なくとも総頸動脈結紮による遅発性の神経細胞死の process に、刺激というものが電気も磁気も含めて何らかの干渉をし得るということが——今後いろいろな病態への治療応用という時にさまざまな cascade を考えなければいけないわけですが、その cascade を脳の刺激が動かしている可能性があるということです。

安全性の検討は今後更にたくさんの方々がされる項目だと思いますが、本日は虚血という病態に対して電気あるいは磁気刺激がいかに干渉し得るかという一つの小さな証拠をお見せするにとどまりました。

私の話は以上であります。

[討 論]

司会・眞野 藤木先生、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。

土井（東京都立荏原病院・精神科） 非常に興味深い発表でした。ECTにつながることでお聞きしたいんですが、ECTでは、回数を重ねるにしたがって、だんだんその効果が增強してくるという特徴があります。今の発表にあった虚血に対する予防効果においては、回数を重ねることによって例えば heat shock protein の出方とかが変わってくるのでしょうか。

藤木 Conditioning のかけ方に関しては 1 session しかやっていません。1 session で持続時間が 128～256 秒ということですから、この 1 session をもっと手前に、例えば 2 session、3 session、しかもそれを数日あけてやると有効なのかもしれません。これは、すみません、わかりません。

土井 いずれ、わかったら教えてください。

片山（日本大学・脳神経外科） 電磁刺激でも電気刺激でも、どれ位の shock ないしは insult を与えたかということが問題だと思うんです。先生の条件では、海馬では LTP (long term potentiation) が起こるのでしょうか。

藤木 起こります。

片山 起きる条件でこういう結果だったということですね。

藤木 そのとおりです。

片山 Spreading depression はどうですか。

藤木 起きません。

片山 そうすると、LTP を先行させて起こしておくと海馬の pyramidal cell は生き残ると、そのように解釈してよろしいのでしょうか。

藤木 電気でも磁気でも、経頭蓋の刺激で LTP らしきものは起こるわけですが、その先行が即ち生き残ると straight に言っているかどうかですね。直接電極を入れて LTP を起こしたわけではないですから。それ以外の場所も刺激されていますから。

片山 通常の実験で LTP を起こす時には local ですよ。先生の場合は massive に、海馬全体に LTP を起こしている可能性があるので、LTP を先行させて虚血をしたという実験とはかなり意味が違うと思うんです。

もう一つお聞きしたいのは、ischemia だけでは C-fos、heat shock protein は出ないとおっしゃいましたが、それは先生の実験に特異的なことのように思いますが、いかがでしょうか。

藤木 虚血早期には、message 及びタンパクが出ているんだろうと思うんですが、1 週間目ではいずれも negative のものがほとんどだったと記憶しております。

片山 他の論文では出ているものがかなり発表されていますね。その辺はどういう違いがあるんでしょうか。

藤木 数の違いかもしれません。全くと申し上げるよりは、左上の方にわずかに染まっているものもありましたが、その染まりの度合いが、刺激を先行させている場合と虚血単独とでは異なっております。電気刺激を先行させている場合、1 週間目でも、ほとんどの細胞に染まってきますが、させていない場合はその度合い、濃度が低かったと記憶しております。

片山 臨床的に人間の電磁刺激をする時には、海馬に LTP を起こすような刺激の仕方はしないだろうと思うんですが、どれ位の刺激条件にあたるとお考えでしょうか。

藤木 この動物の刺激の場合は、muscle twitch、motor threshold が 100 % ですが、seizure は起きない条件で刺激をしております。したがって、その刺激が human に与えられたとしても、海馬までの到達は恐らくあり得ないだろうと思われます。

司会・眞野 その他ございますでしょうか。

藤木先生、大変面白い発表、どうもありがとうございました。

それでは、最後に、私の方からちょっと、事務局の連絡を兼ねまして一言。

今回の第 9 回は、上野先生の企画でやっていただきまして、大変面白い会だったと思います。通常でしたら、辻先生に今年の安全性の review というのをいただくのですが、今度は本学会の方で経頭蓋高頻度磁気刺激の安全性ということが theme として挙げられているものですから、そこで discussion してもらおうと思っております。我々、この「磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会」では、できたら今回、一つの guideline というか一つの指針を出せればと思っております。また、そんなことで明日午後に、Cohen 先生も含めて——Cohen 先生は Wassermann 先生と一緒に仕事をされてみえるものですから——そんなアメリカの雰囲気、あるいはヨーロッパなどの雰囲気も含めて、日本でも何らかの指針を出せればと思っております。

今日は大変夜遅くまで、最後まで残っていただきまして、どうもありがとうございました。9 時半より少し早く終わって、私もほっとしております。

今回の speaker の先生方、400 字の抄録を出してください。学会誌に載せますから。よろしくお願いします。どうもご苦労さまでございました。

「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言

「磁気刺激法に関する委員会」

委員長	木村 淳
副委員長	眞野 行生
委員	宇川 義一、梶 龍児、加藤 元博、 河村 弘庸、玉置 哲也、辻 貞俊、 町田 正文

「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
事務局	眞野 行生
世話人	上野 照剛、宇川 義一、片山 容一、 河村 弘庸、幸原 伸夫、関 要次郎、 高須 俊明、瀧川 守国、玉置 哲也、 千野 直一、辻 貞俊、飛松 省三、 廣瀬 和彦、廣瀬 源二郎、藤木 稔、 町田 正文、間野 忠明、三國 雅彦、 村井 由之、村上 正純、安原 昭博、 柳澤 信夫

日本脳波・筋電図学会、「磁気刺激法に関する委員会」（1998年11月12日開催、神戸）、第18回「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」世話人会（1998年11月11日開催、神戸）及び第28回日本脳波・筋電図学会学術大会、パネルディスカッションⅢ「高頻度あるいは連発磁気刺激の診療、治療への応用とその問題点」（1998年11月12日、神戸）での検討・討論より、「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関して以下の提言を行う。

1. 経頭蓋的高頻度磁気刺激法のヒトでの応用

- 1) 高頻度磁気刺激法を実施する施設での倫理委員会の承認を得る。
- 2) 対象者への Informed consent を十分に行い、文書による承諾を得る。
- 3) 実施者の責任で行う。
- 4) 高頻度磁気刺激法に関する安全性の guidelines (Wassermann E.M.: Risk

and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1998, 108: 1-16.) に従う。

- 5) 高頻度磁気刺激の定義は 1 Hz 以上とする。
- 6) 単発、二連発磁気刺激法の安全性については現在のところ特に問題はないが、この場合も inter-train intervals は 2 秒以上とする。

2. 経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性では、以下のパラメータに特に注意が必要である。

- 1) Intensity, frequency, duration of single trains は上記の Wassermann E.M. (1998) の安全性の guidelines に従う。
- 2) Inter-train intervals に関しては「Chen R. et al: Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1997, 105: 415-421.」に従う。

3. 経頭蓋的高頻度磁気刺激法の臨床応用での患者への利益と危険性

- 1) ヒトでの高頻度磁気刺激の実施には副作用、危険性を考慮して行う。
- 2) 治療等での臨床応用では、期待される患者への利益と危険性を考慮して行う (evaluation of the risk / benefit ratio)。

4. 経頭蓋的高頻度磁気刺激施行による事故が生じた場合は日本脳波・筋電図学会「磁気刺激法に関する委員会」に報告する。

出典：脳波と筋電図 27：306, 1999.

「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（アイオワ大学）

世話人

上野照剛（東京大学）

宇川義一（東京大学）

片山容一（日本大学）

河村弘庸（東京女子医科大学）

木村 淳（アイオワ大学）

幸原伸夫（京都大学）

関要次郎（虎の門病院）

高須俊明（日本大学）

瀧川守国（鹿児島大学）

玉置哲也（和歌山県立医科大学）

千野直一（慶應義塾大学）

辻 貞俊（産業医科大学）

飛松省三（九州大学）

橋本隆男（信州大学）

廣瀬和彦（府中病院）

廣瀬源二郎（金沢医科大学）

藤木 稔（大分医科大学）

町田正文（日本大学）

間野忠明（名古屋大学）

眞野行生（北海道大学）

三國雅彦（群馬大学）

村上正純（千葉大学）

安原昭博（関西医科大学）

柳澤信夫（中部病院）

顧問

祖父江逸郎（愛知医科大学）

本間三郎（千葉大学）

松岡成明（産業医科大学）

萬年 徹（三井記念病院）

事務局

北海道大学リハビリテーション医学講座・眞野行生

（99年5月現在）

第9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

経頭蓋的磁気刺激の安全性と臨床応用

1999年9月10日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

制 作：エム・コム