

第10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

高頻度磁気刺激法の 基礎と臨床応用

1999年11月10日

京王プラザホテルにて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学 木村 淳1

1 高頻度磁気刺激のメカニズムと安全性

日本光電株式会社 鎗田 勝2
東京大学大学院医学系研究科 上野照剛

2 ラットでの高頻度磁気刺激の安全性の検討

産業医科大学 神経内科 松永 薫、石口 宏、岡田和将18
由比友顕、劉 青蕊、魚住武則
辻 貞俊

3 高頻度磁気刺激のヒトへの応用 —神経生理学的視点から—

鹿児島大学医学部 神経精神医学 滝川守国32

4 仙骨部高頻度連発磁気刺激による尿失禁治療

東京大学医学部 神経内科 榎本博之、宇川義一、金澤一郎42
泌尿器科 藤城徹幸、北村唯一
応用生体工学 上野照剛

5 磁気刺激法の安全性に関する文献 review(7) —経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS) のガイドライン—

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊52

事務局連絡

北海道大学医学部 リハビリテーション医学 眞野行生63

はじめに

木村（アイオワ大学） 皆さん、今晚は。それでは、時間になりましたので、第10回「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を開きたいと思います。本年は、小島会長のご好意で学会の初日に開かせていただくことになりました。

私の所属はアイオワ大学になっておりますが、京都と半々の生活をしています。日本にいるときは「アイオワ大学」、向こうにいるときは「京都から来た」と言うことにしています。今回は、本当にアイオワから一昨日参りましたので、皆さんは今日一日いろいろあってお疲れと思いますが、私は今、目がさめてきているところで、研究会を楽しみにしています。

今日は高頻度の演題ばかり5題あります。演者の先生方は、18分で話をいただいて、これはなるべく informal にいくというのが例年のやり方ですので、7分ほど discussion するということで、どんどん活発なご意見をお願いしたいと思います。

それで、辻先生に最初の3題の司会をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

司会・辻（産業医科大学・神経内科） では、早速始めたいと思います。

第1席は、「高頻度磁気刺激のメカニズムと安全性」に関して、日本光電の鎗田さん、よろしくお願いします。

1

高頻度磁気刺激のメカニズムと安全性

日本光電株式会社

東京大学大学院医学系研究科

鎗田 勝

上野 照剛

木村先生、辻先生、どうもご紹介ありがとうございます。

それでは、早速始めさせていただきます。だいたいスライドの数があるものですが、早口でしゃべってしまうことになるかもしれませんが、一つよろしく願いいたします。

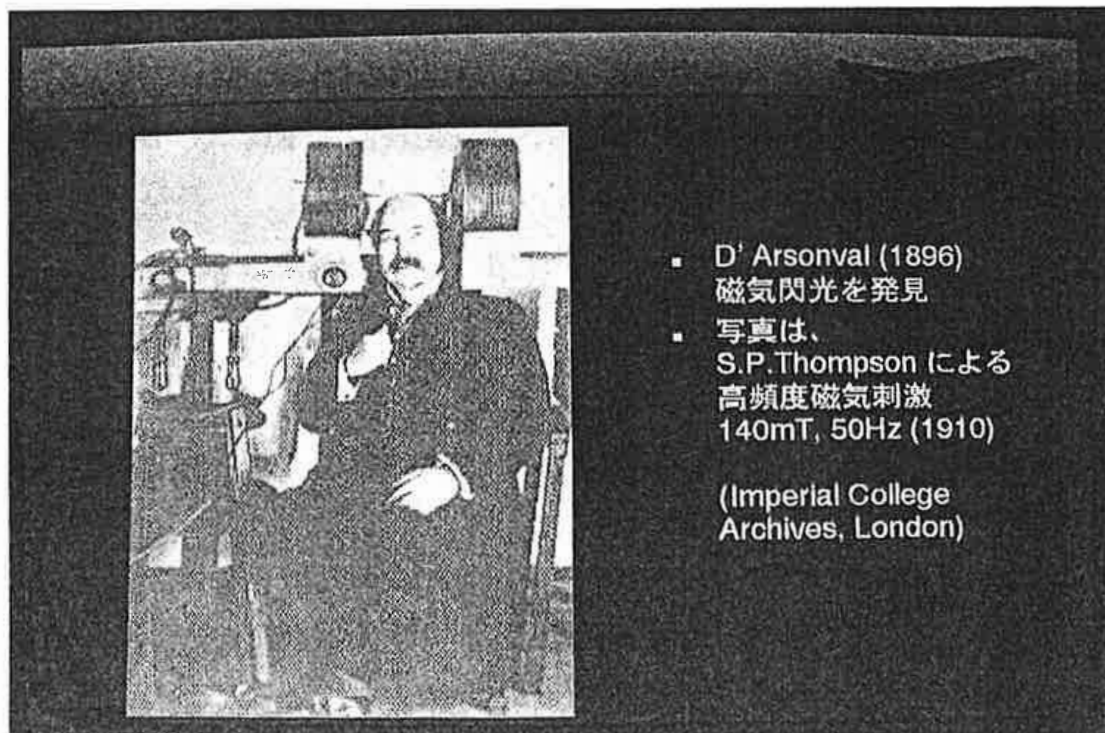


図 1

高頻度磁気刺激と言いますと、最初に行ったのは D. Arsonval で、1896 年でしょうか、磁気閃光を発見。図 1 は、Thompson による高頻度磁気刺激で、140 mT、50 Hz で 1910 年に行っている皆さんよくご存じの図です。これが高頻度磁気刺激の実際に写真に残っている最初かと思います。

我々が作りました高頻度磁気刺激の最初のものは、power がかなり大きく、単発と同じエネルギーを繰り返し周波数 60 Hz まで出力できます。ただ、powerful な機械というのは安全性に関してどうかという question がもちろんあるわけです。最近の装置は安全性を考慮して、周波数が上がると出力が下がるという装置で、size も小さくなっています。

高頻度磁気刺激の安全性というのは、単発磁気刺激でも安全性が問題になっておりましたので、恐らく高頻度になったらもっと問題があるだろうということで、いろいろなことを検討しなければいけないと考えています。

どんなことを考えればいいのか挙げてみますと、やはり脳の器質的損傷や変性、脳の高度記憶に対する機能的影響、てんかん、kindling、心臓への影響、生化学的変化の影響。こんなものを検討していかなければいけないかなと思います

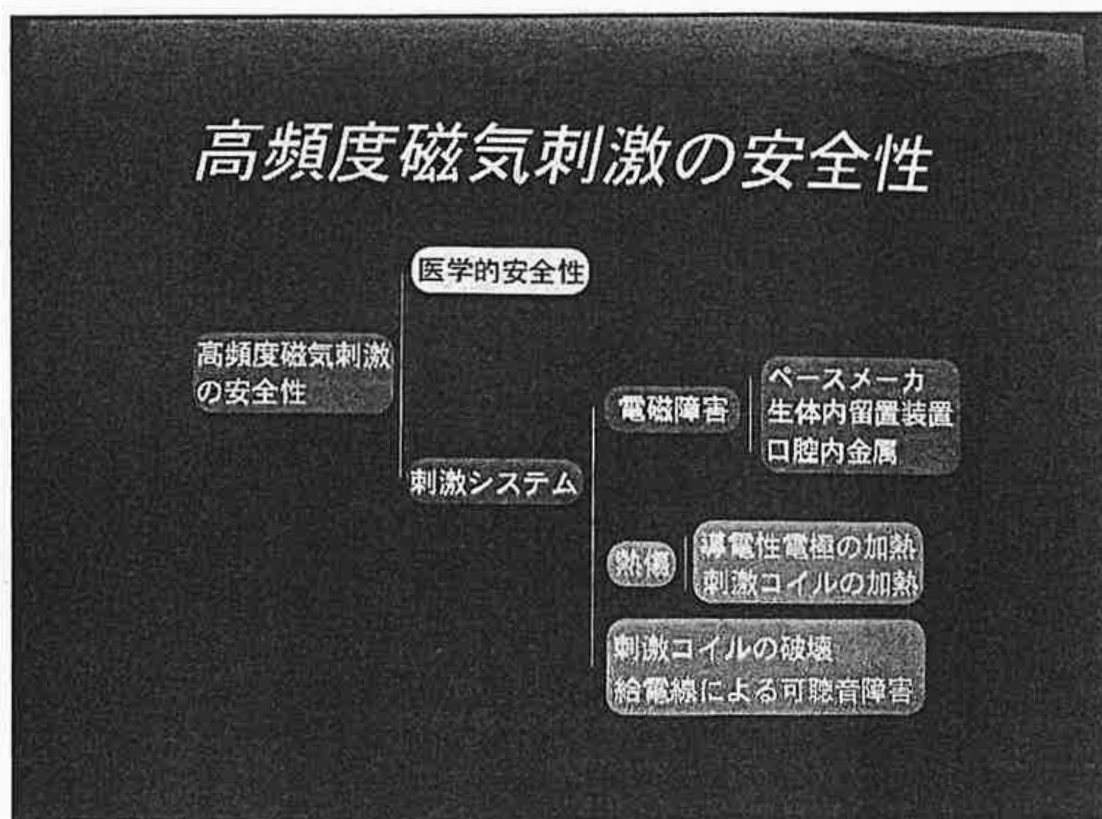


図 2

す。それに加え、免疫、聴力障害、火傷、体内埋込装置への影響、刺激 coil の破壊、給電線による電磁障害などを考えていく必要があるだろうと思っています。

これらをまとめると、図2に示すように、高頻度磁気刺激の安全性に関しては、「医学的安全性」と「刺激 system に関する安全性」があり、刺激システムでは電磁障害、pacemaker に対するもの、生体内埋込装置に対するもの、口腔内の金属等、それから導電性の電極の発熱とか刺激 coil の発熱、刺激 coil の破壊、給電線による可聴音障害等が問題になります。本日、私の話は、いわゆる工学的な方にまとめさせていただきたい。医学的安全性につきましては、後程、辻先生からお話があるかもしれません。

単発の磁気刺激 system というのはどういう格好をしているかと言いますと、power source があり、condenser があり、これを一気に discharge します。回路に工夫がありまして、clover 回路が使われています。この回路が入っているために、(一) が切られて単峰性の pulse が出力されます。

高頻度はどんな回路になっているかと言いますと、図3のように単発回路と大

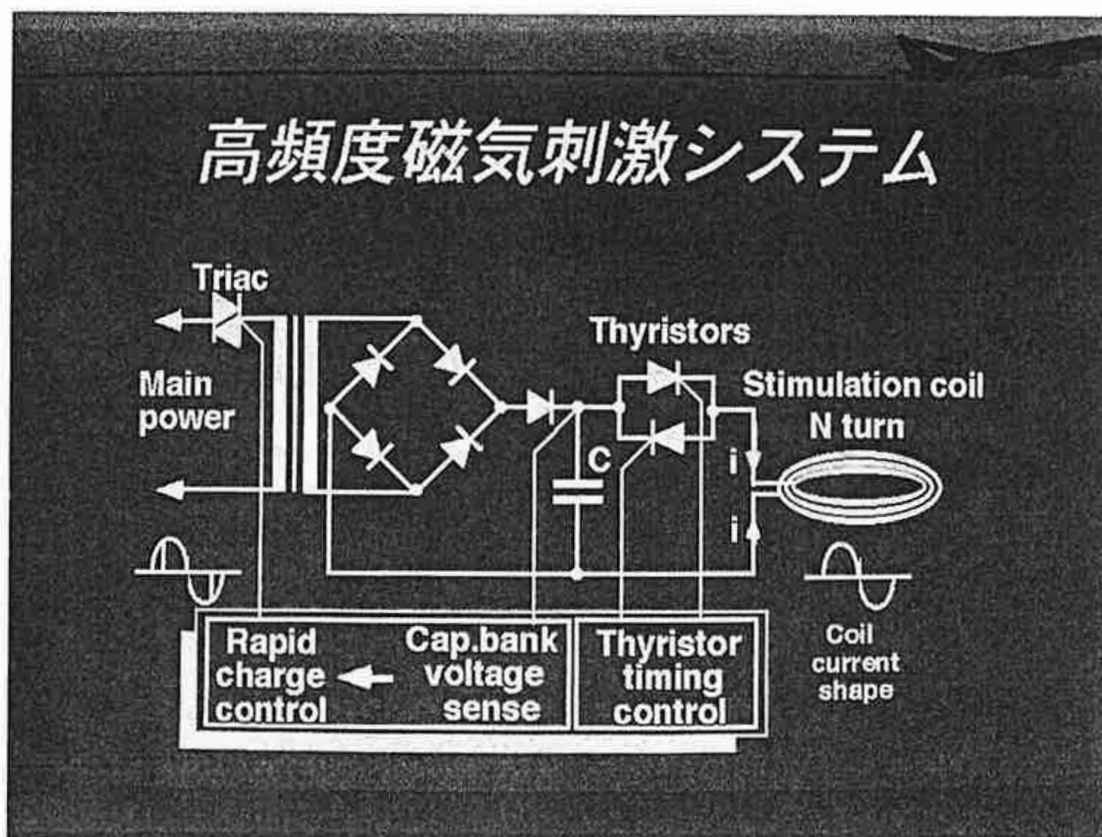


図3

して変わりません。clover 回路という energy を戻す回路がなくなっておりまして、似たような回路です。

刺激強度に関する安全性ということが問題になろうかと思いますが、刺激強度の定量化の問題が頻回あるいは高頻度で大変問題になってくるのではないかと思います。

図 4 は以前 Matsumiya 先生が示した rat の脳の損傷状況で、刺激回数が多くなって、tesla 数、ここでは 2.8 T ということですが、それでは何かが起こったということです。今回申し述べたいのは、この辺になる磁束密度というのはやはり測らなければいけないのではないかという提起です。

刺激強度を定量する必要がありますが、今の磁気刺激法では強度の統一した定量法が定まっていないと私は思っています。そのために、刺激 coil に加える駆動電圧で代用している。刺激 system や刺激 coil が変わってしまいますと、異なった刺激強度を示すことになるということです。同じ機械であっても、A coil、B coil で刺激強度は実際異なってしまう。従って、再現実験等が極めて困難になるだろうと思っているということです。

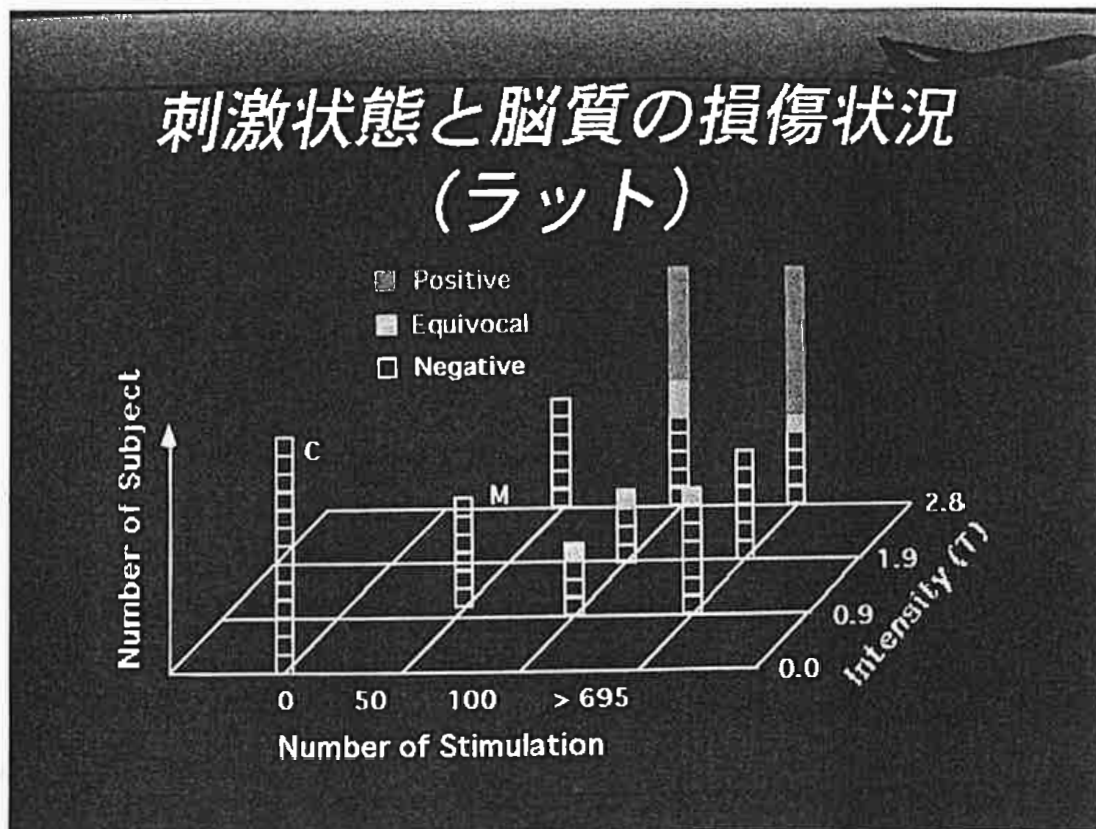


図 4

そこで問題になるのは、どうやって測ったらいいだろうかということで、図5に示すパルス磁束密度の sensor なるものを作りました。回路は簡単で、sensor coil の出力を積分して memoryscope で見てやればいい。この memoryscope の代わりに、筋電計とか誘発反応測定装置そのものが使えます。

実際どんな格好をしているかと言いますと、例えば、ここに直径 19 mm の小さな sensor coil があります。特に高頻度だと、こういうものを使ってどのぐらいの磁場を加えているかということを常に測る必要がある。それから、刺激 coil の大きさに応じた磁束密度の強弱についても常に測って monitor する必要があるのではないかと考えています。

sensor coil はどう作ればいいかということが問題になりますが、sensor coil の径をいろいろ変えてみたら peak の磁束密度をどう測れるかということを検討しました。sensor coil の径を大きくしますと、peak 値をうまく測れません。小さく作れば peak を忠実に測れるということになります。coil の縁では磁束密度は非常に高いので、これをきちっと測ろうとすると、小さな coil 径でなければいけないということです。

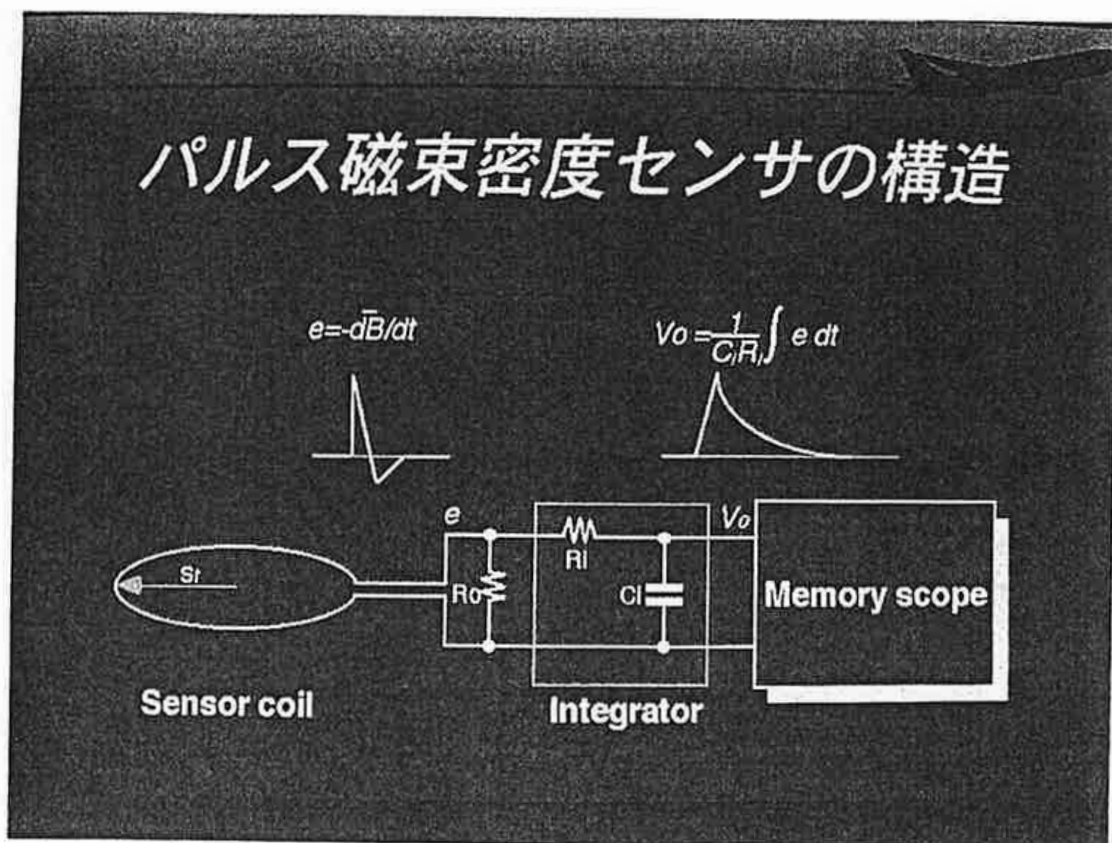


図 5

大体どのぐらいの径にしたらいいかということですが、5%ぐらいの精度でその peak 値の磁束密度を測ろうとしますと、刺激 coil の直径の約 10%ぐらいが必要になります。例えば 10 cm の径の刺激 coil でしたら、1 cm 以下の sensor coil が必要になります。

次に、刺激 coil にかかわる安全性ということで、刺激 coil 自身の発熱による火傷と渦電流による電極や金属の発熱があります。特にこれが高頻度になりますと無視できません。

それからもう一つ、磁界による電磁障害ということで、埋込機器に対する電磁障害。例えば pacemaker とかいわゆる神経刺激装置とか、そういう埋込装置がある場合には、これに対する作用が問題になろうかと思っています。

もう一つ大きいのは刺激 coil の破壊ということで、高頻度になりますと、このことは常に頭に置く必要があるだろうと思っています。特に金属疲労ということも注意して、ときどき新しいものに替える必要があるだろうと考えています。

刺激 coil の温度上昇例ですが、これは我々の器械で実際に経験しているところですが、あっという間に温度上昇いたします。30 秒、60 秒、90 秒、120 秒ということで、60℃近くまで上がる。これが 40℃を超える付近からは危ないと思わなければいけませんので、何らかの冷却装置が必要になると考えていいだろうと思っています。

その状態を thermography で撮ってみたところ、刺激 coil につきましてはかなり温度が上がっています。この状態ではまだ 30 数度ですが、これを放っておきますと、すぐ 40℃を超えてしまいますので、高頻度に関しては常に刺激 coil による火傷に注意が必要であるということです。

刺激 coil 直接ばかりではなく、測定用の電極が eddy current (渦電流) で発熱をします。図 6 はどういうふうにしたらそれを防げるかということを示しており、電極に slit (すり切り) を入れることが必要です。

結果として、従来の普通の脳波電極と比べると、すり切りを入れた電極は、温度上昇は極めて低いのがよく分かります。従って、どこに付ける電極であっても、高頻度磁気刺激を加える場合には必ず slit のある電極を使ってほしいと考えます。磁気刺激ばかりではなく、MRI で測定するときにもこの電極は有効です。

経頭蓋磁気刺激と必要な磁場の energy ということで、私自身が測りました。頭を刺激して下肢で複合筋電位を取ろうとしたときに、どのぐらいの磁界の

energy が必要かということを試してみました。十分に取れるという段階では、私自身の頭では 410 J が必要でした。極めて大きな energy です。最高出力に相当するような energy が必要であるということが分かりました。

『磁気と物質』という本に coil が破壊する図が示されていたのですが、最初何もしていないときに巻いてある coil が、次に太鼓状に膨らんできて、爆発して飛散している。磁気刺激の刺激 coil についてこれほど激しいことが起こるかということなのですが、これほどではないにしても、類似の状態は考えられます。

その状態を計算してみました。図 7 を刺激 coil とします。内側から力が加わりますが、この力がどのぐらいになるかは、coil の巻き幅と厚みと直径が非常に重要なパラメータになります。

図 8 に示すように、刺激 coil に横方向に加わる力は太鼓状になっております。刺激 coil 全体に加わる力は、軸方向に対しては圧縮力、半径方向に関しては押し出すような力（拡張力）です。そのために太鼓状に刺激 coil が膨らんでくるということになります。

そういうことを考えていく上で、刺激 coil というのは実は適切な size があり

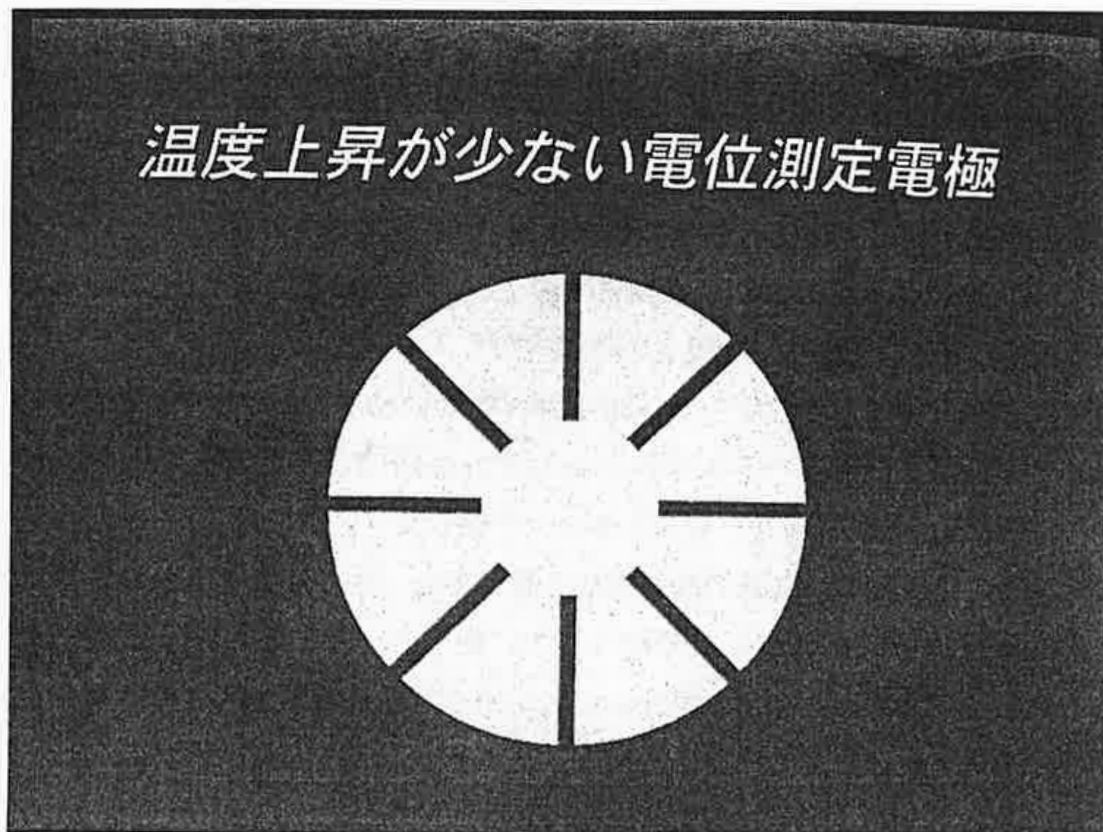


図 6

刺激コイルに加わる力

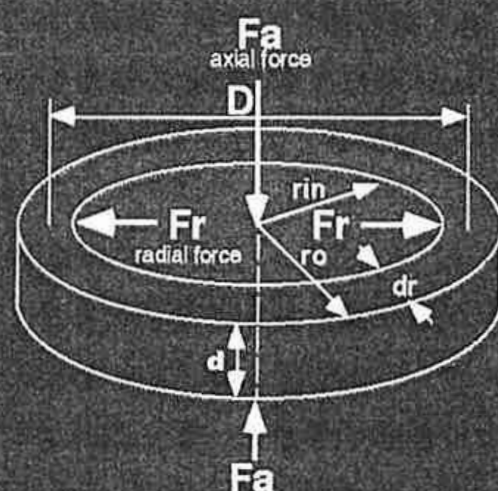


図 7

刺激コイルに加わる力

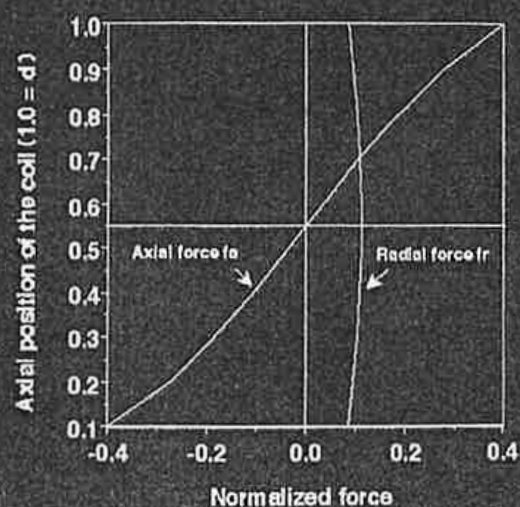


図 8

まして、それより大きくしてもあまりうまくいかないし、薄くしてもうまくいかないというところがあります。私の計算では、巻き幅を平均直径の25%に選んでやると、最も energy がためやすい刺激 coil が出来上がる。これはいろいろな仮定を設けておりますので皆さんに吟味していただければと思いますが、私の計算ではそうになっているということです。

そうってきますと、巻く線の強さですが、銅線というのはあまり強くありません。銅線というのは 1 mm^2 当たり約 10 kg の張力を加えると切れます。これが大切な point で、刺激 coil を作るときはその範囲内に入るような設計が必要です。

ちなみに、図9に示すA、B、Cという三つの刺激 coil の例について、 450 J を放電するとどのぐらいの力が加わるか計算してみました。A 刺激 coil では、平均直径が 62.7 mm ですが、その内壁全体に加わる総力は、なんと 2.1 t ($2,170\text{ kg}$) になります。これは6回巻の場合で、巻き数によっても違いますが、かなり膨大な力が加わっている。C 刺激 coil の例で見ますと、 5 t という力が刺激 coil の内側にかかっているわけです。これらは、経頭蓋刺激で足で複合筋電位が

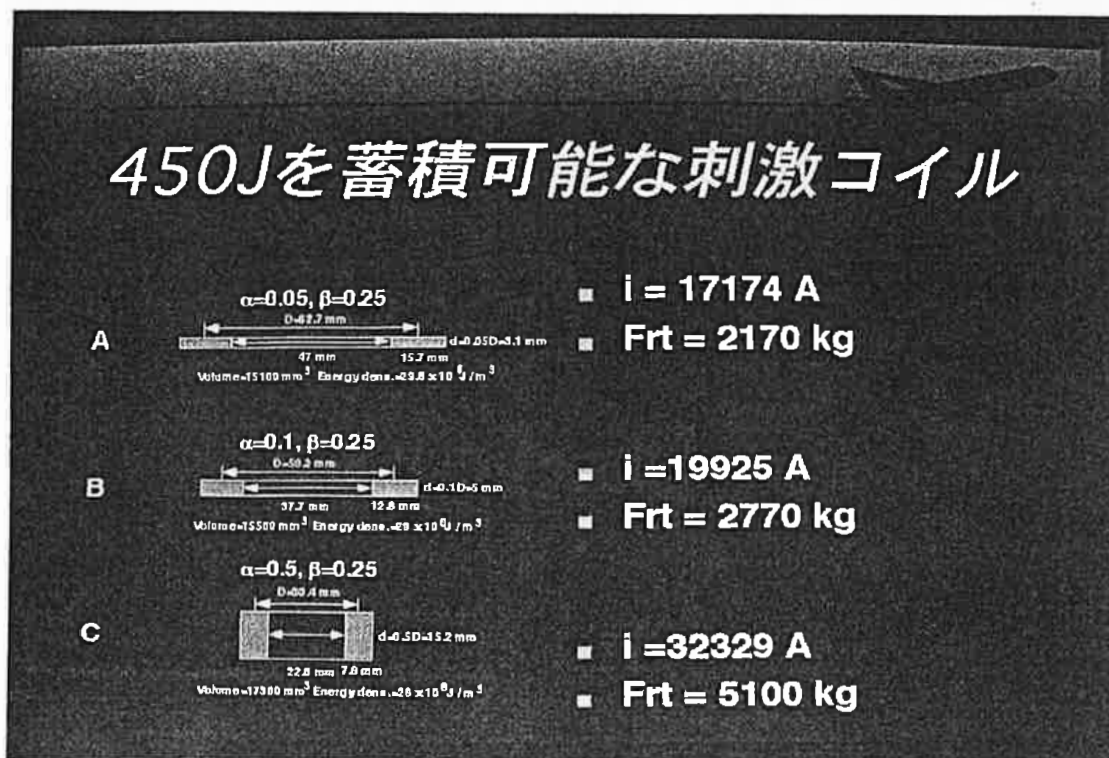


図9

検出できる 450 J を蓄積できる刺激 coil の最小寸法を計算したのですが、かなり膨大な力が加わっていて、これを超えると刺激 coil は壊れます。

頭の中に金属でもあったらどんなことになるだろうかという試算をしました (図 10)。金属は、1 cm × 1 cm ということで、一応、磁性体と考えていただきます。刺激 coil の中心磁束密度が 1 T という前提で計算をしました。このときにどのぐらいの力が発生するかということをやったわけです。ちょっと図が見えにくくて申し訳ないですが、いわゆる中心、真下、1 cm では約 4 kg の力が働きます。ここから 8 cm 下がった中心辺りでは、400 ~ 800 g という order に落ちてきます。これは瞬間のことですが、結構注意する必要があります。一つの仮定に基づいた計算ですので、実際はもっと詳細な研究が必要であると思います。概略値ということで今日はご了解願いたいと思います。

刺激 coil の給電線に関する安全性ですが、給電線というのは大電流を流していますが、強い漏洩磁界が出ています。給電線の種類は、平行線を使っている方が多いのですが、漏洩磁界が強く、pacemaker、人体埋込機器に関しては、電磁障害、誤動作を与えます。もう一つは可聴音障害で、電線同士が打ち合うため、

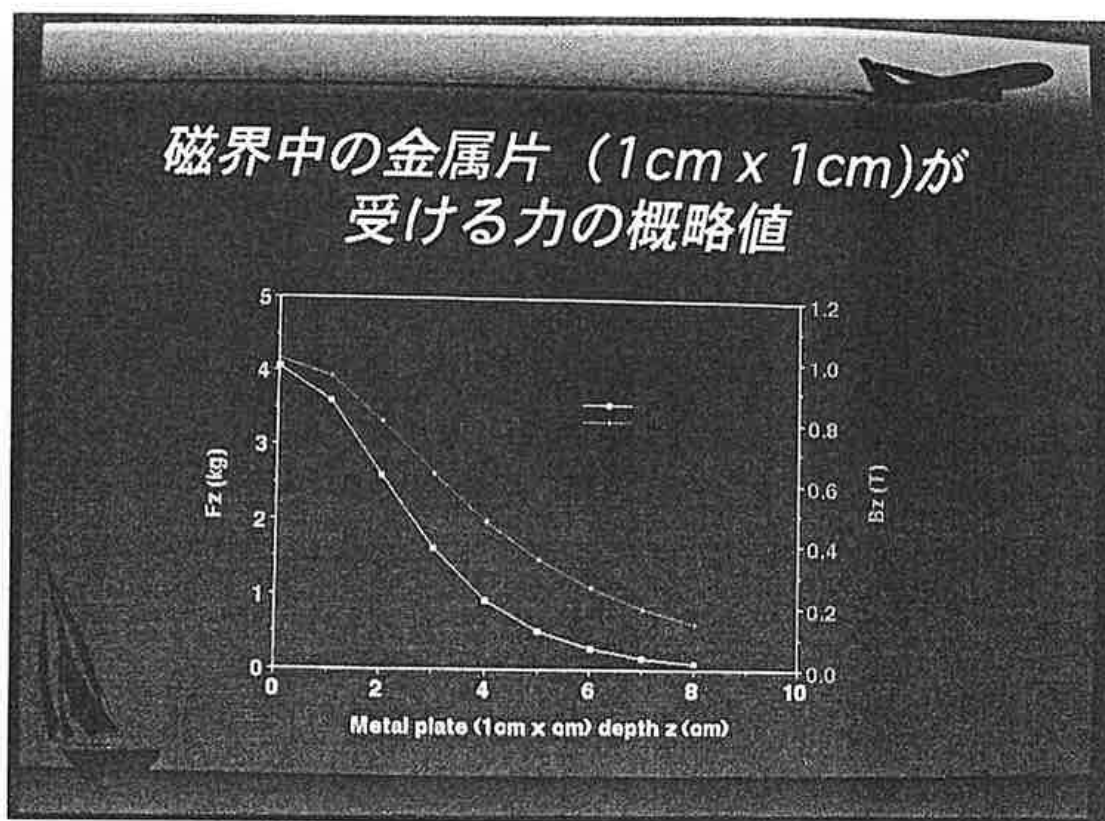


図 10

かなり大きな衝撃音が出ます。

我々はそれを防ぐために、給電線の構造として同軸 cable というのを考えました。同軸 cable ですと、漏洩磁界はほとんどないということです。平行給電線ですと、大きな洩れ磁束があり、もし外装が偏平であれば、さらに大きな漏洩磁界が生じます。

Pacemaker の例では、内部に magnet switch があり、これが閉じてしまうことや LSI 自体に直接影響を与えることもあります。プログラム命令用の受信 coil がありますが、これ自体に悪影響を及ぼす、あるいは電磁 couple をして誤動作を起こすということがあります。

図 11 に示すように、生食の中に入れて平行給電線による電磁障害をチェックしました。その結果、平行給電線の場合は、ペーシングパルスの抜けが発生し、pacemaker が正常に動作しません。ペーシングパルス抜けが問題であるのか安全であるのかという議論は別にあるかと思いますが、実際にはこういう現象が平行給電線ですと起こってしまいます。特に給電線というのは頭を刺激しているときなど、意外と胸部付近を通っているのも、注意する必要があるだろうと思いま

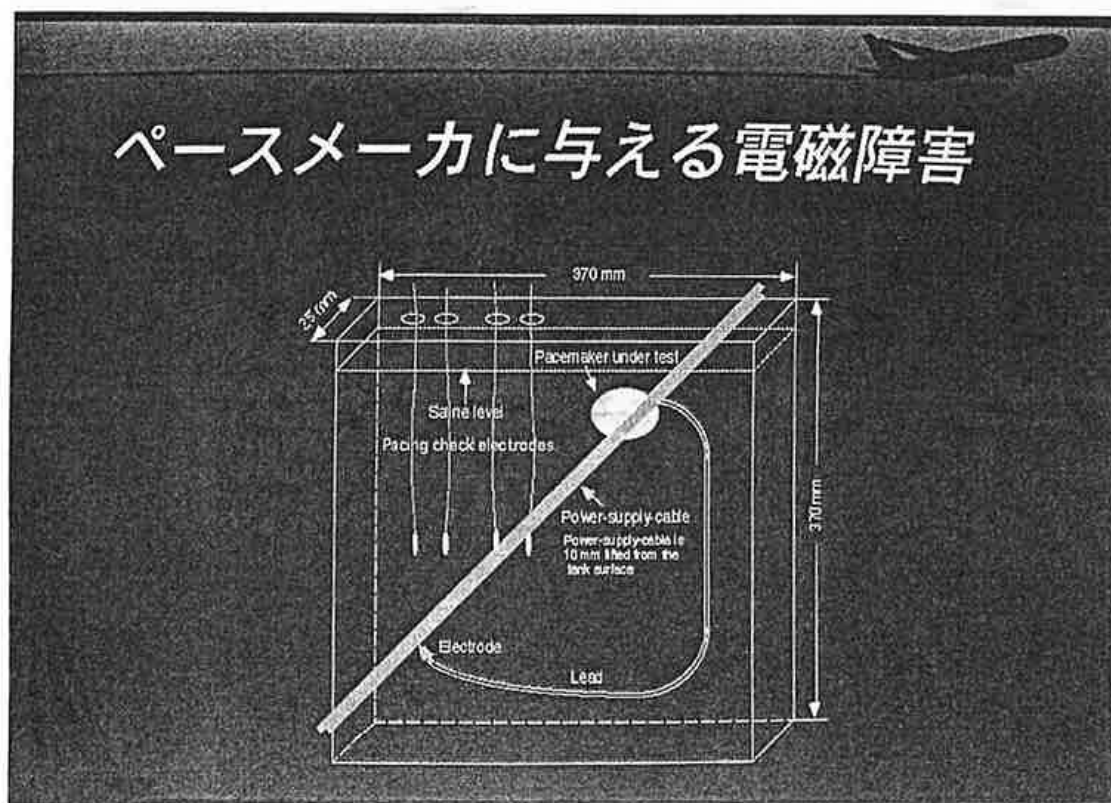


図 11

す。

これを同軸給電線に替えれば、ペーシングパルス抜けは起こらないということで、磁気刺激も高頻度になると電磁障害が問題になりますので、給電線に関してはできれば同軸給電線にした方がいいだろうと思います。

図 12 に示すのは、給電線が発生する可聴音で、給電線同士が大電流のために打ち合い、かなりの音が出ます。上が平行給電線、下が同軸給電線で約 20 dB の差があります。20 dB の差は 1/10 となることを示します。この辺は ear plug をすれば問題ないという領域かもしれませんが、同軸給電線と平行給電線では実際に 10 倍の大きな差があることがわかっています。

磁気刺激の安全性に関しては、特に高頻度では図に示す項目を check する必要があるだろうと思います。また、免疫とか聴力、火傷、体内埋込装置、刺激 coil に関しても、まだまだ詳細な検討が必要ではないかと考えております。

今日は高頻度磁気刺激のメカニズムと安全性についてお話させていただきました。高頻度に関しては工学的にも、特に埋め込みしてある金属等に関しては十分な検討がこれから必要になろうかと思えます。以上です。ありがとうございました

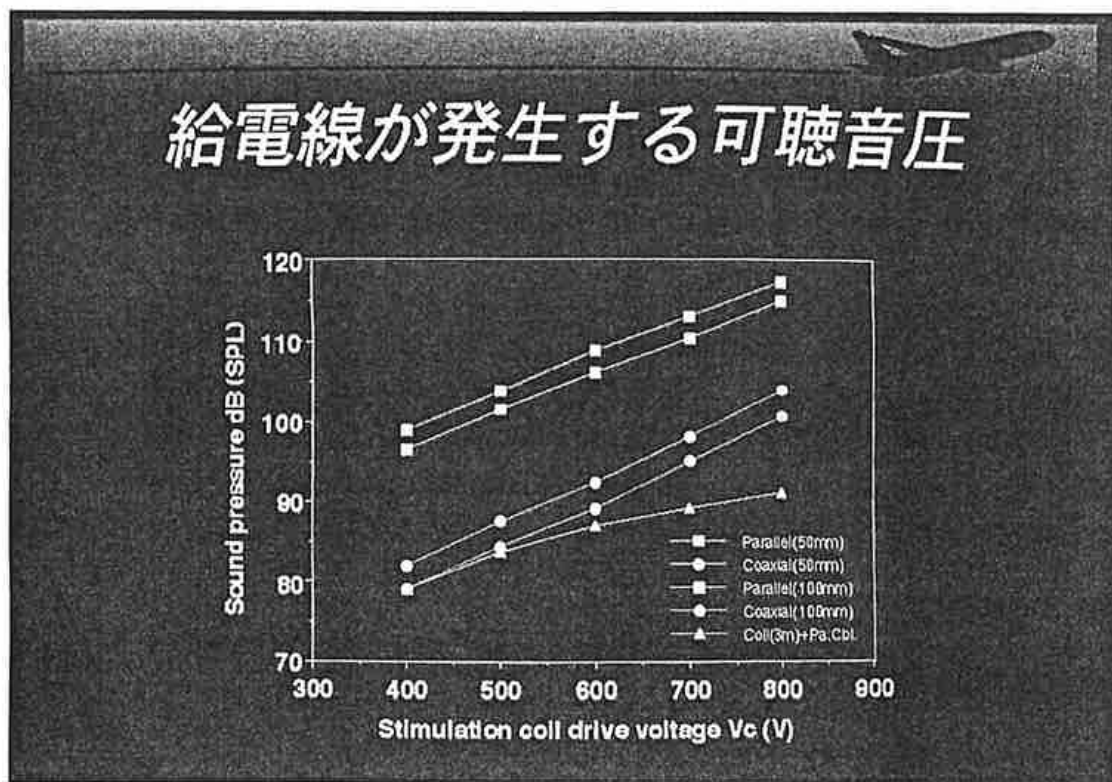


図 12

た。

[討 論]

司会・辻 どうもありがとうございました。

実際に磁気刺激装置を作っている側からの貴重な講演をいただきましたが、ご質問ございますでしょうか。

幸原（京都大学医学部・神経内科） ぼくには非常にためになったのですが、我々磁気刺激をよく使っている人間にとっては、coil が本当に破壊されないかということがいつも心配です。鎗田さんも言われたように、破壊される可能性があるということですね。メーカーによって違うと思うのですが、金属疲労という問題と、もともとどの程度の安全率をとってやっているかという点に関して、実際に市販されている器械の場合、どうなのでしょう。それと金属疲労が起こっている、あるいは危なくなっているということを知る方法があるのでしょうか。

鎗田 どのぐらいの安全率をとっているかと言うと、約5倍程度をとって計算しているということでございます。普通の硬銅線の壊れるところというのは400 Nぐらいですが、設計時には大体98 N/mm²という値を使っております、5倍までいきませんが、そういうratioをとっているということです。金属疲労に関しては、実際のところはまだまだ本当のdataが出ていないというのが正直なところでは。

それともう一つ、破壊すると言いながらも、外側はresinで固めたりしておりますので、今日お話したところではそのfactorは入れておりません。ですから、外からよりbraceすると言いますか、押さえるということがありますので、たぶん10倍とかそういうところはいっているだろうなと思っておりますが、これは推定です。

幸原 破壊というのは、先程のは粉々になっていましたが、実際に線が切れるという意味ですね。そのときに、抵抗が全然違いますから、生体に電流が流れるということはありませんか。つまり、頭の上に置いて、そこで壊れますよね。電流が通った後に壊れるから、生体側に電流が流れることはないと考えてよいのでしょうか。

鎗田 それはないですね。

幸原 絶対あり得ないと。

鎗田 ないと思います。

幸原 物理的に壊れたことによって問題が起こる。

鎗田 飛散してケガをすとか、ですね。

幸原 という可能性が考えられるということですか。

鎗田 なきにしもあらずと。特に、focus を合わせようということで小さな coil を作った場合、tesla 数も上がっていますし、細い銅線を巻く可能性もありますし、それをちゃんと計算してやらないと。特注 coil では危ないだろうなと思っているということです。

幸原 よく分かりました。

眞野（北海道大学医学部・リハビリテーション医学） どうもありがとうございます。金属があった場合、特に埋め込んである金属等でどういうふうに変化するかということ、すごい力が働くんだと。実際、我々は、特に脳動脈瘤の手術などをいろいろ考えて、rat などに金属を埋め込んで、1.5 T か 2 T ぐらいで、非常に小さな coil で刺激すると、何も変動しないことを観察します。働く力が 4 kg とおっしゃいましたが、そういう力が加わるわりにはあまり変化しない。その辺で何かもう一つ要素があるのかなと思ったのですが。

鎗田 先生のご指摘、非常に理解できる場所ですが、一つは、力が加わる時間や、どれだけの距離を移動するかということが問題になるわけです。力が加わったことと、組織と言いますか周りにある関係でそれがどれぐらい動くかというのは、また別問題で、今日はそういう力が働くということを述べたのであります。力がかかっているけれども、例えば強いもので押さえられていれば動かないということはあろうかと思えます。

眞野 もちろん私はそういう疾患に使ってもいいというようなことを主張するつもりはないのです。

もう一つお教えいただきたいのは、銅線を巻かれるときに、破壊を防止する一つの手段として、その銅線自身に、銅線と銅線の間になんかものを巻いておきますね。そういうものの進歩などで予防できるということはあるのでしょうか。

鎗田 もちろんございます。いわゆる glasswool とかで brace するということを行いますので、先生のおっしゃるとおりだと思います。

木村（アイオワ大学） アイオワでぼく達が使った初期の coil はしょっちゅう破壊していましたが、それで検者や被検者がケガをしたということは一切なかったようです。ですから、それはあまり心配しなくてもよいのですが、すごい音がしますよね。ポーン！という音で教室中の人々が、何が起きたかと思ってみんな飛ん

でくれるけれども、検者と被検者に危険がくるといえることはないと思います
が、それはいかがですか。

鎗田 いま先生のおっしゃられましたのは、破壊の mode に二つあると思います。
一つは、機械的に私が言った壊れ方をする。もう一つは、高頻度になります
と、特に、振動して絶縁破壊をする。いわゆる絶縁層がはがれてしまって、1 層
目と 2 層目が short するとか、バチッと火花が出る、それで音が出るとか、そ
ういうケースだろうと思います。私も実際に経験しているほとんどの壊れ方は先生
のケースと一緒に、ものすごい、耳がつん裂けるような音がしたというケースで
す。実際に破壊して飛散したという例は私も経験しておりませんが、細い線で巻
いてやりますと……例えばひし形にしておいて電流を流すと、1 回目であつとい
う間に丸く変形します。そういう意味で、ちゃんと破壊するということも念頭に
置いておかなければいけないし、ある程度使ったら、これはメーカーの味方をす
るわけではないのですが、coil は買い替えたほうがいいと。

司会・辻 時間がないので、一つだけ。いわゆる frequency と intensity、
それと刺激回数で刺激コイルの破壊の問題が起こってくると思いますが、大まか
な目安としてどれぐらいを考えたらいいのでしょうか。

鎗田 正直言いまして、金属の疲労とか壊れ方についてはまだまだ不勉強で分か
りませんが、先程の銅線の張力を超えた場合は 1 回で壊れると思います。ただ、
壊れたから飛散するということでもありません。

司会・辻 時間になりましたので、どうもありがとうございました。

鎗田 どうもありがとうございました。

司会・辻 では、第 2 席に移りたいと思います。

「ラットでの高頻度磁気刺激の安全性の検討」、産業医科大学・神経内科の松永
先生、よろしくお願いします。

2

ラットでの高頻度磁気刺激の安全性の検討

産業医科大学・神経内科 松永 薫、石口 宏、岡田和将
由比友顕、劉 青蕊、魚住武則
辻 貞俊

今回私どもは rat を用いて高頻度磁気刺激の安全性を検討しましたので、報告いたします。

実験を二つ行っておりまして、実験1として、高頻度経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) の rat 脳内電依存性 Na channel 活性に及ぼす影響の検討を行いました。実験2として、内容はかなり異なりますが、rTMS を rat 脳に与えた後の脳内のサイトカイン (IL-1 β 、IL-6)、そして誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 及びシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) の遺伝子発現、いわゆる messenger-RNA (mRNA) の発現誘導の検討を行いました。

実験1の方法ですが、SD rat を固定し、高頻度磁気刺激は、刺激部位として前頭頭頂部に小型の直径 8 cm の円形 coil を置きます。これは、針電極で右の前足から MEP を記録したときに、MEP が最も誘発されやすい場所を選んでいきます。刺激頻度は 30 Hz の高周波数で、1 train の持続時間は約 3.3 秒、inter-train interval は 2 分、そして1日の回数は 1,500 回。これを連続7日間行い、total として 10,500 回の刺激を行っています。

刺激強度は2通り用いてしまして、motor threshold の 2.5 倍を強刺激、弱刺激として motor threshold の 1.2 倍。この motor threshold は、先程言いましたように右の前足の MEP の誘発最小刺激強度です。

この刺激条件を用いて7日間刺激を行った間、痙攣発作は誘発されませんでした。そして、rat の断頭は、刺激終了直後、14 日後、28 日後に行っております。

非刺激 rat として、刺激 coil から発する音の影響、そして固定するという拘束

stress の影響も考慮して、同じように control も固定し、かつ磁気刺激を頭部に与えないで、頭部の左右に coil を配置して、同じような刺激を行っています。そして、断頭後、脳シナプトゾームの回収を Tampukan & Catterall らの方法を用いて行い、電依存性 Na channel 活性の測定は、シナプトゾームを Veratridine で 10 分間刺激後、Na イオンを 20 秒間加え、この間にシナプトゾーム内部に取り込まれる Na イオンの放射活性を測定しております。

結果をお示しします (図 1)。高頻度強磁気刺激 (motor threshold の 2.5 倍の強度を用いた場合) の電依存性 Na channel 活性への影響ですが、上段に示しますのが 1 週間の刺激終了直後、中段が 2 週間後、下段が 4 週間後の結果です。濃色で示していますのが刺激群、白で示していますのが非刺激群で、左側が大腦皮質、右側が海馬です。上段の刺激終了直後、そして 2 週間後では、大腦皮質でも

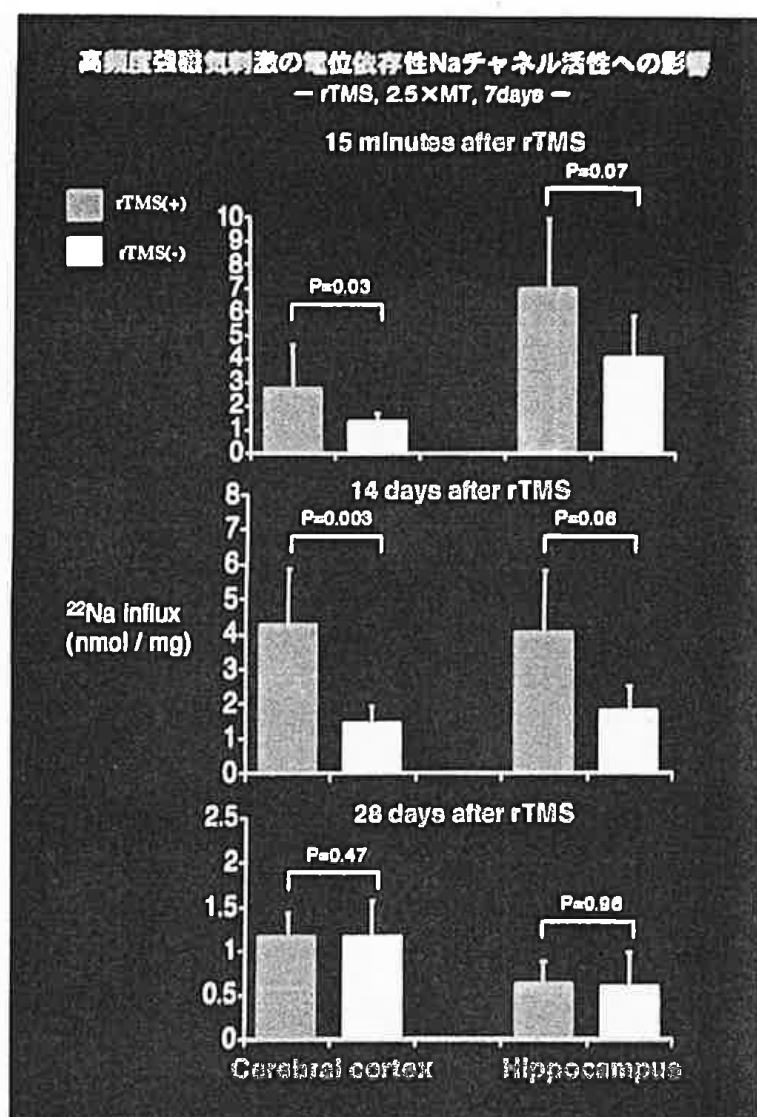


図 1

海馬でも、濃色で示しています刺激 rat では電依存性 Na channel の活性が有意に増強しております。大脳皮質では明らかに有意です。海馬でも有意な傾向を示します。そして、刺激終了4週間後では、大脳皮質、海馬ともに、刺激群、非刺激群で活性の有意差は全くない、同じ活性になっているということで、この変化は最低2週間は続きましたが、4週間目ではその影響はなくなっているということでした。

高頻度弱刺激の影響ですが（図2）、motor threshold の1.2倍を用いた場合にも、刺激終了直後は大脳皮質でやはり有意差をもって電依存性 Na channel の活性の増強が認められました。海馬でもその傾向が少しあります。しかし、4週間後にはやはり大脳皮質、海馬ともに両群で有意差はないという結果でした。

脳シナプトゾームの量的変化、即ち Na channel の量的変化も調べましたが

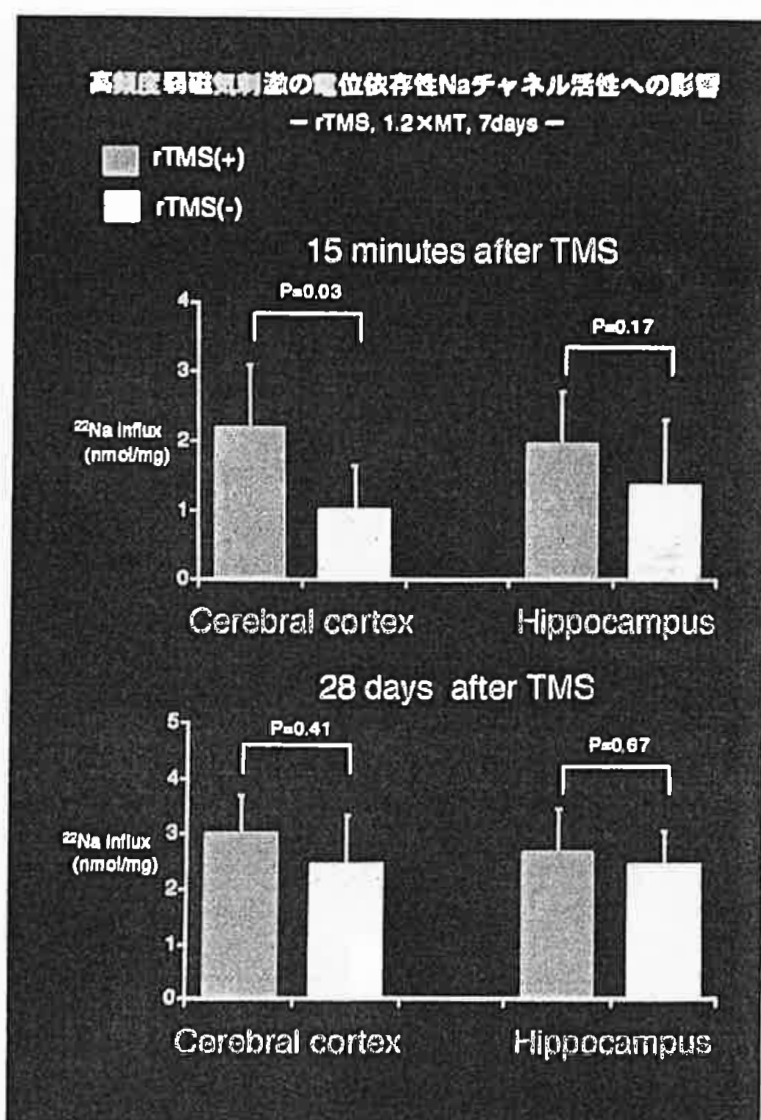


図 2

(図3)、motor threshold の2.5 倍の強刺激の刺激終了直後、Na channel の活性は増強しておりましたが、大脳皮質、海馬ともに、刺激群、非刺激群で量的な変化は認められなかったという結果でした。

以上、実験1の結果をまとめますと、rTMSを与えたratでは、大脳皮質及び海馬で電依存性 Na channel 活性の増強が見られました。この増強は刺激終了後2週目まで持続しましたが、4週目には非刺激群と同じ活性を示しました。Na channel の量的変化は見られませんでした。

以上より、rat 脳内の Na channel 活性への rTMS の影響はあるということです。しかしながら、それは、1週間の慢性刺激で、刺激終了後2週目までは持続しましたが、4週目には control と同じ活性を示したということで、その影響は可逆性であったということです。

次は実験2で、rTMSをrat脳に与えた後の海馬、大脳皮質のサイトカイン、iNOS、COX-2の遺伝子発現誘導の検討です。IL-1 β 、IL-6は代表的な炎症性サイトカインでありまして、脳の損傷、虚血、感染などの炎症で脳内で産生される。そういう病的な状態で産生されて、修復過程に携わるということです。iNOSはNOの合成酵素で、NOはここ10年ぐらいで非常に注目を浴びており、

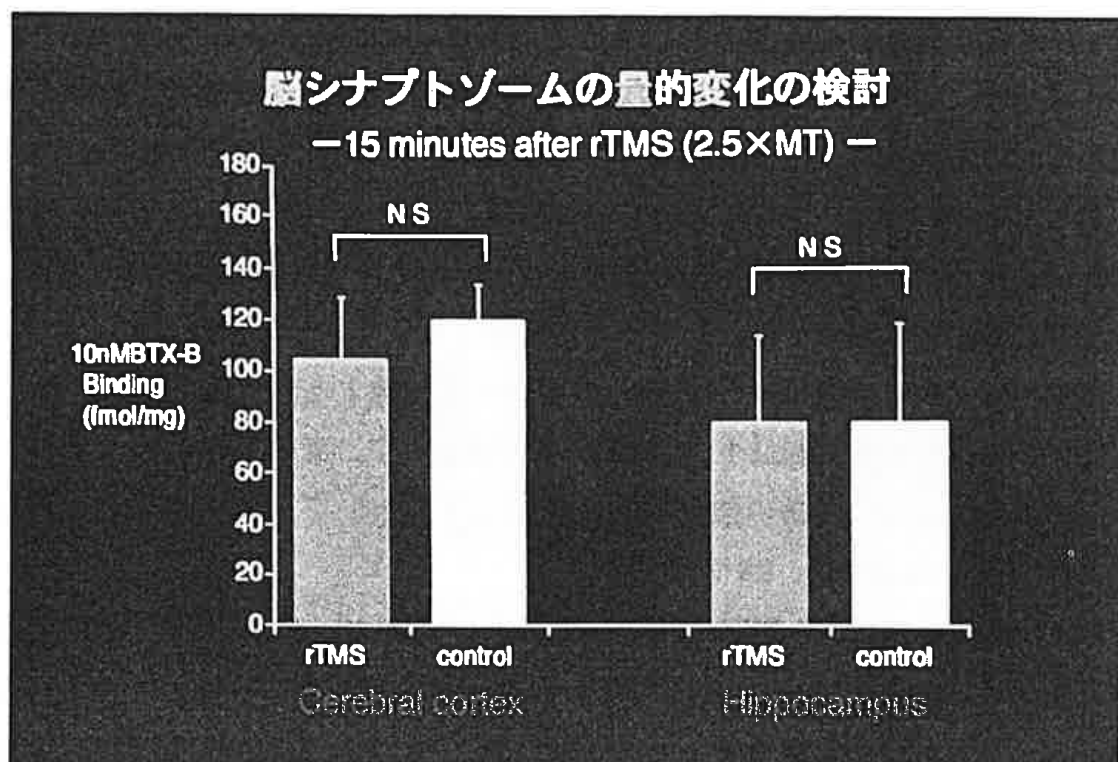


図3

脳虚血や諸神経疾患の神経細胞死との関連が言われております。海馬での LTP に関与しているという機能的なものもありますが、NO の合成酵素の inhibitor が抗てんかん作用を有するという事で、この NO がてんかん原性に関与しているという報告が最近いくつか見られております。

私どもが最も注目したのは COX-2 でありまして、これはアラキドン酸 (arachidonic acid) に働いて prostaglandin 産生に関与する酵素ですが、COX-2 とてんかんや痙攣との関連を示唆する報告が多く見られます。

電気刺激やカイニン酸 (kainic acid) 誘発痙攣 rat 脳内で COX-2 の遺伝子発現の誘導が起こるという報告から、ごく最近では、脳内の COX-2 を over-expression させた transgenic mouse でカイニン酸誘発痙攣の程度が増強するという事で、COX-2 を増強させるとてんかん原性が増強するというような非常に注目すべき報告があります。そして、最近、Alzheimer 病患者脳内で COX-2 蛋白や mRNA の発現誘発があるというような報告が見られます。

実験 2 の方法ですが、実験 1 と同じように磁気刺激の影響は SD rat に対して高頻度磁気刺激を与え、高頻度電気刺激で一度全身痙攣を誘発した後の状態と比較しました。また、15 週か 16 週齢の遺伝性のてんかん mouse でも検討しました。この年齢ですと、体を揺すったりとかそういう訓練をすることによって、ほぼ 100% 痙攣発作を起こすというような、遺伝的にてんかん原性が規定された mouse です。この mouse を、一切痙攣を起こしていない安静状態で断頭して検討しております。

そしてヒトの data ですが、難治性内側側頭葉てんかん患者 1 名の外科手術後切除脳を用いて、てんかん原性焦点であった海馬と、てんかん原性焦点ではない外側側頭葉皮質の両者で検討して、その比較を行っております。

高頻度磁気刺激の刺激条件は SD rat を用いて実験 1 と同じであり、30 Hz で 1 日 1,500 回、1 週間で total 10,500 回という回数です。実験 1 の強刺激と同じ、motor threshold の 2.5 倍の強度を用いています。そして、rat の断頭は、刺激終了 4 時間後、24 時間後、28 日後です。

Rat に電気刺激による痙攣を起こした場合の検討です。電極を両耳朶に clip で固定して、50 mA・100 Hz・1 秒間という刺激条件で刺激しますと、必ず全身痙攣が起こり、その全身痙攣を一回誘発した後、刺激終了直後、4 時間後、12 時間後、24 時間後で検討しております。そして、サイトカイン、iNOS、COX-2 の

遺伝子発現の誘導は、RT-PCR 法を用いて検討しています。

結果をお示しします。まず、高頻度磁気刺激を与えた rat の海馬での mRNA の発現 (図 4) は、上段から刺激終了直後、4 時間後、24 時間後、そして、一番下段が 4 週間後の結果です。1、2 と示していますが、1 が control、2 が高頻度磁気刺激を行った rat です。IL-1 β 、IL-6、COX-2、iNOS の発現が誘導されているかどうかということを 1 と 2 で比較したわけです。もし発現されれば、この矢印で示している場所に band が出てくるわけですが、IL-1 β 、IL-6、iNOS に関しては、この PCR の回転数では control 及び刺激 rat とともに発現がほとんど認められません。COX-2 は定常的に control でも軽度の発現がありますが、刺激群で特に発現が誘導されたというのは、経時的に見てすべての段階で control と差がなかったという結果でした。

rTMS を与えた rat の大脳皮質の mRNA の発現ですが (図 5)、これも結局海馬と全く同じで、刺激終了 4 時間後、24 時間後で示していますが、1、2 の非刺激群と刺激群でサイトカイン、iNOS の発現に特に差がありません。最も注目している COX-2 においても、control と rTMS を与えた群で、rTMS を与えて誘導が起こったということはありませんでした。結局、今回用いた刺激条件では、

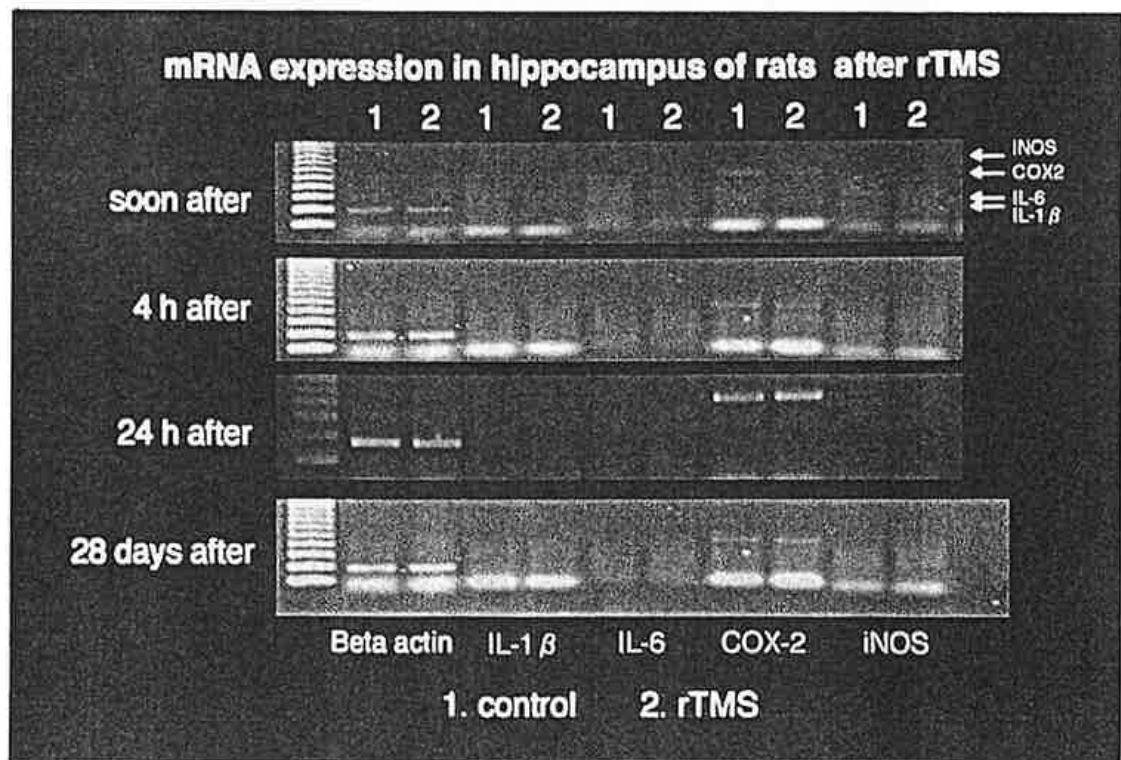
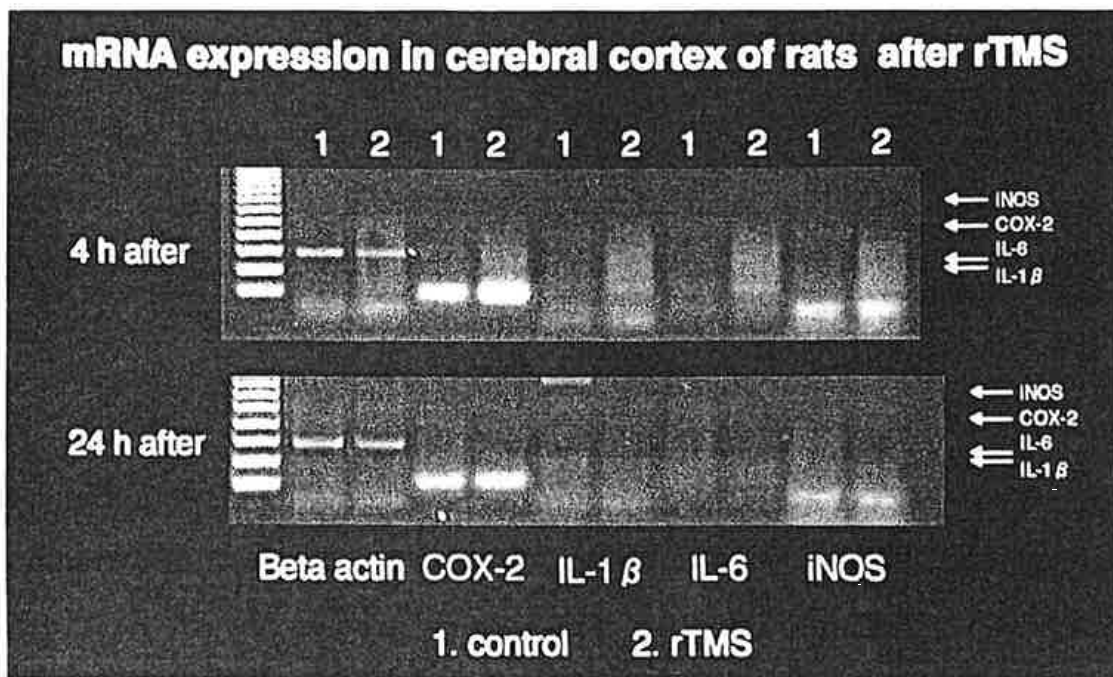
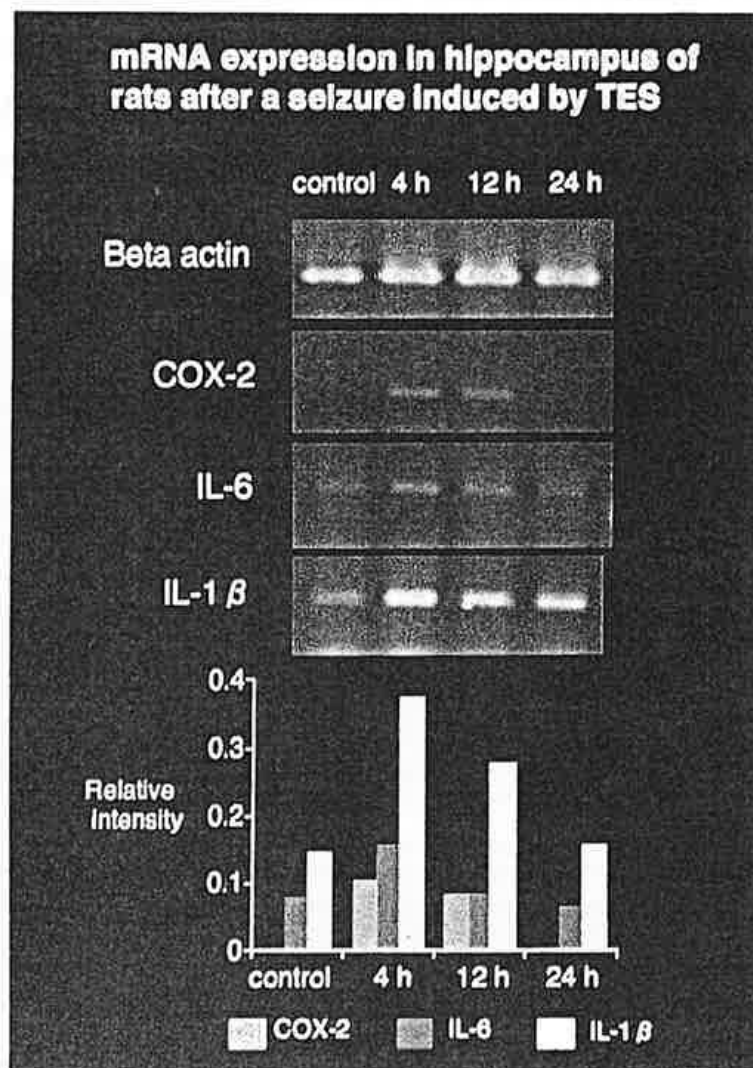


図 4



5



6

これらの遺伝子発現の誘導には全く影響しなかったという結果になりました。

それと比較するために、対象として、一回電気刺激で全身痙攣を起こした後の海馬の遺伝子発現を見ますと（図6）、COX-2、IL-6、IL-1 β すべてで刺激終了4時間後、12時間後で、発現の誘導がございまして、24時間後にはほぼcontrolと同じ状態に戻っている結果が見られました。下段には、実際のbandのrelative intensityを示していますが、COX-2、IL-6、IL-1 β すべてで、4時間後、12時間後で誘導が起こっております。しかしながら、一度痙攣を起こしても24時間後ではcontrolとほぼ同じ状態に戻る、即ち痙攣を起こしても、これらの発現の誘導は一過性であったということでした。

遺伝性のてんかん mouse での海馬の COX-2 の mRNA の発現です（図7）。DDY mouse というのは、てんかん mouse が DDY mouse から変異を起こして遺伝性を獲得した mouse で、これがてんかん原性を持っていない control です。この control では安静状態で発現の誘導は全くありませんが、検討した3匹すべてのてんかん mouse では、痙攣を起こした後ではなく、ごく普通の安静状態で発現の誘導が見られているという結果が認められました。このことは、mouse ではありますが、てんかん原性と COX-2 が関係していることを示唆する data で

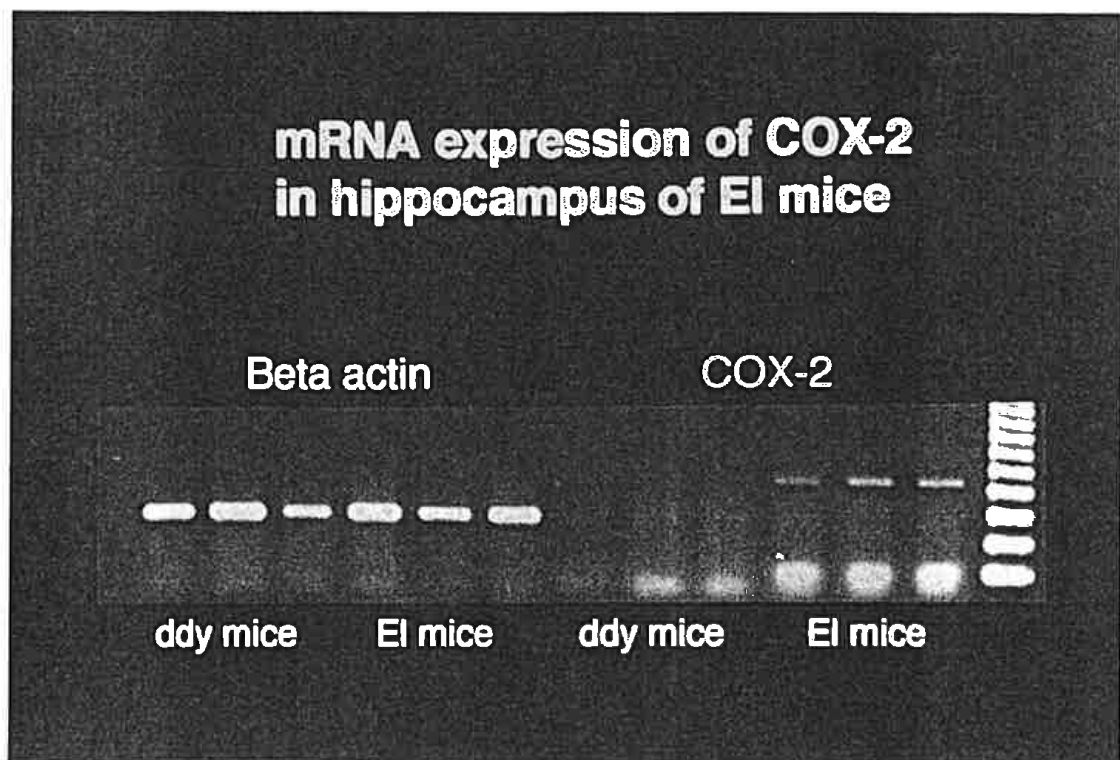


図7

はないかと思われます。

次に難治性側頭葉てんかんの患者の切除脳の遺伝子発現の結果です（図 8）。1、3、5、7、9 というのがてんかん原性部位の海馬、2、4、6、8、10 で示しているのがてんかん原性部位ではない外側側頭葉皮質です。この両者のてんかん原性部位とてんかん原性でない部位を比較すると、明らかな差がありましたのはやはり COX-2 で、この intensity 密度を棒グラフで示していますが、COX-2 ではてんかん原性部位の海馬で発現の誘導が認められて、外側側頭葉皮質と比較して明らかな差がありました。その他のものでは、両者の間に発現誘導の差は有意なものではありませんでした。

以上、実験 2 の結果をまとめますと、てんかん mouse では海馬で COX-2 の遺伝子発現の誘導が認められておりました。これは、この COX-2 がてんかん原

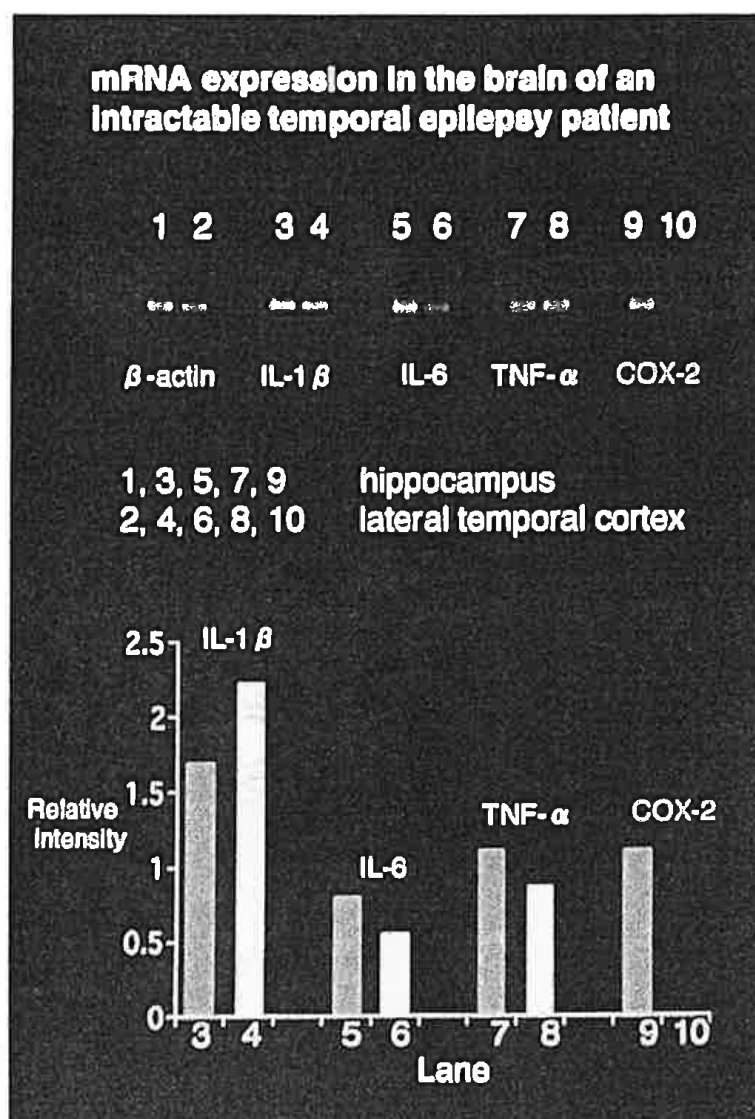


図 8

性に何らかに関与しているのではないかということを示唆すると思われました。難治性側頭葉てんかん患者の切除脳のでんかん原性部位である海馬でも、COX-2 の mRNA の発現が認められました。電気刺激で一回痙攣を起こした rat の海馬でも、一過性ではありますが IL-6、IL-1 β とともに COX-2 の遺伝子発現の誘導は起こりました。

このように、痙攣を起こした後、またはてんかん原性を有する mouse、そしてヒトの難治性てんかん患者の data では、特に COX-2 とてんかん原性との関連が疑われましたが、今回、高頻度磁気刺激を与えた rat では、刺激終了後、経時的に見ましたが、海馬及び大脳皮質で、このすべての marker の遺伝子発現の誘導は認められませんでした。結局、影響はなかったということでした。

以上、結論ですが、rat 脳内の Na channel 活性への影響は認められました。しかしながら、1 週間の慢性刺激で 2 週間後まで増強するという影響が見られましたが、それも一過性で可逆性でした。サイトカインと iNOS、COX-2 の遺伝子発現誘導への影響は、今回用いた刺激条件では全く見られないという結果になりました。以上です。

[討 論]

司会・辻 どうもありがとうございました。

動物実験の data で、Na channel の活性に対する磁気刺激の影響は一過性で reversible な変化であるというお話ですが、ご討論お願いいたします。

滝川（鹿児島大学医学部・神経精神医学） 私は rat ではやっていなくて、家兎ですが、場所は違うと思います。先生たちは深部は hippocampus で、我々は amygdala というところを見ている。

先生は痙攣を起こさなかったと言われましたが、それはあくまでもサイトカインとか Na channel とかで見ていらっしゃるわけですね。EEG で見ていらっしゃるのかどうかということなのです。というのは、私たちが脳波で見ていると、cortex にはほとんど影響を与えないのですが、amygdala でやはり spike が spontaneous に出るものですから。大体 1 週間ぐらいして。それで少し用心しているというのが実情です。

松永 脳波の変化に関しては今回の検討では見ておりません。実際、海馬とかで discharge が起こっているかどうかは見ていないので、何とも言えません。分かりません。

無麻酔で固定したことに関しましては、今回、刺激条件で、1日だけの刺激ではなく慢性刺激の影響を見なかったということで、麻酔をして慢性的に見るのが方法的にちょっと難しいというのがありますし、麻酔薬の影響も加味して、無麻酔でやったということです。

司会・辻 今後、animal rightの問題があるかと思しますので、そういう点、注意が必要かと思えます。眞野先生は……。

眞野（北海道大学・リハビリテーション医学） 前に我々は、こういう方法ではなくて、ウォーターメーズ test でやはり、一過性に記憶障害がくる、しかしそれは reversible で可逆性の変化だと思ったものですから、先生の結果とよく似て非常にいいなと思ったのです。

今のてんかんの話ですが、我々も rat において、薬物誘導性のてんかんを作ってやりますと、after discharge がかなりよく出るようになって、あるいはそれをずっと続けていくとてんかんになってしまうということを経験します。こういう動物実験から、私は、人間に応用する場合、脳波もとった方がいいだろうし、かなり深部の異常であれば筋電図などをとった方がいいという教訓を得ています。

司会・辻 廣瀬先生、どうぞ。

廣瀬（金沢医科大学・神経内科） 大変面白い話をありがとうございました。先生が sodium channel の活性を調べられて、少なくとも2週間ぐらいまでは2倍以上あがっているのですね。

松永 そうですね。約2倍です。

廣瀬 それぐらいの上昇では、てんかん原性となるいわゆる PDS とかそういうものは起こさないということでもいいのか、それとも本当は起こってもいいのだけれども臨床的には見えていないと考えるのか、どちらを先生は……。

松永 EEG とかで見ていませんで確かに詳しいことは言えないのですが、sodium channel の活性が上がって、どれぐらいてんかん原性を有するかというのなかなか分かっていません。実際、てんかん mouse の sodium channel の研究をした報告を見ますと、確かに活性は上がっていて、channel の量も増えているということですが、私どものヒトの難治性側頭葉てんかんの sodium channel 活性は逆に海馬で下がっているというようなことがあって、その channel の活性の増強がてんかん原性と direct に結び付くものかどうかというのは、まだなかなか難しい部分があるのではないかと思います。

廣瀬 てんかん mouse はやっていなかったと思うのですが、やってあるのですか。

松永 本日は示していません。

廣瀬 やってあるのはどんなデータでしょうか。

松永 そうですね。EL mouse で、安静状態で、刺激していなくて、sodium channel 活性が増強していった channel の数も増えているという、別の報告があります。

司会・辻 PDS の問題は今後検討しなければいけないと思います。まだしていません。では、上野先生、最後に……。

上野（東京大学大学院・医学系研究科） 先生は SD rat を 180 ～ 200 g と、わりと小さいのを使っています。私たちは別の実験で、マイクロ波の脳に対する影響ということで、血液脳関門に対する影響を外科の先生とやっていたのですが、ものすごく大きな rat を使っています。大体 600 ～ 700 g。ネコみたいに大きなものですが、頭と体と分けて刺激したいからそういうのを使っているのですが、大きな SD rat を使われるのも一つの方法かと思います。

松永 今回はヒトでいうと 10 代ぐらいの rat なんですが。

上野 一つちょっと気になったのですが、最初のスライドで、rat を固定したときに、刺激 coil の下に stainless みたいなものが見えたのです。あれは金属ですか。

松永 金属です。

上野 金属が熱くなることはございませんか。あの場合は金属の方に eddy current がたくさん流れますから。

松永 実際刺激した感じでは、明らかに温度が上がっているということはなかったのですが。

上野 これは、2 分間の間隔で 1 日に大体 1 時間かけてあるのですか。

松永 1 匹が 40 分ぐらいです。

上野 金属板の方の温度が上がるような気がちょっとしましたから質問いたしました。

堀（金沢医科大学・神経内科） 今のご質問とも関係あるのですが、幼若な rat、思春期の rat、成熟 rat で痙攣閾値を考えた場合、幼若、思春期は痙攣閾値が高くてなかなか kindling されにくいということがあるので、先程の話でもありましたように、完全な成熟 rat で一度やってみられたらいいのではないかなと思います。

司会・辻 では、時間になりましたので、どうもありがとうございました。

以上が基礎的な応用でございました。次2題の臨床応用に移りたいと思います。

第3席として、「高頻度磁気刺激のヒトへの応用—神経生理学的視点から—」。
鹿児島大学医学部・神経精神医学の滝川先生、よろしくお願いいたします。

3

高頻度磁気刺激のヒトへの応用 —神経生理学的視点から—

鹿児島大学医学部・神経精神医学

滝川 守国

それでは、ヒトへの応用ということで、私が一番攻撃を受けるかもしれませんが、被検者の volunteer は学生を主としてお願いいたしました。

まず Pascual-Leone たちが、5 Hz、5 秒間・50 train で行っています。それから、George らがやはり、20 Hz、2 秒間で 20 train 行っています。その後、Pascual-Leone がまた 1996 年に、10 秒間で 10 Hz。これも 20 train ぐらい。Train を少し下げてきてはいますが、George らも Pascual-Leone も痙攣を起こしたという報告をしておりますし、私はやはり何回でも行うというこの train が問題ではないかということを今日は問題にしたいと思っております。

ところが、1999 年になって Klein という人が、これは連続刺激ということになるかと思うのですが、1 Hz、180 秒間・2 train で行って、これで十分だという報告もあります。これぐらいが安全かなという感じがしております。

ヒトに応用する場合はまず痙攣を絶対起こしてはいけないということを私は目標にしております。最初から痙攣を起こしたりしますと、こういったことが非常に進まなくなるし、結論から申しますと、これは新しい治療法として今後どんどん開発・進展していくべきだと思っていますので、痙攣 zero を目標にしております。Train を何回でも行うことが非常に問題なような感じがしますので、3 秒間・10 Hz、大体 5 分 (300 second) ぐらい間をおいて、1 回やった後、被検者に「どうだったね」と聞きながら、今は一応 3 回ぐらいでやめています。

私が先程から脳波ということを行いましたのは、臨床発作を起こさなくても、

高頻度で磁気刺激を行った場合、脳の中で電気現象としてどういうことが起こるかということが問題になると思うからです。脳波の場合、すぐ power をとったりできます。それから、coherence を見たりもできます。いま私が index として用いているのは、情報処理的な方向からの有効 coherence ということです。例えば、どういう相関があってどういう方向で情報が流れているか。正常な人の場合は、 α 帯域で後頭葉から前頭葉、この場合は前頭葉から後頭葉へと、こういう形で流れている。こういうことが磁気刺激を与えた場合にどうなるのかということとで見てみました。

Control ですが、磁気刺激を与え、臨床脳波だけ見ますと、それほど変化がないように思います。皮質からとっていますが、discharge とかは今まで一回も見

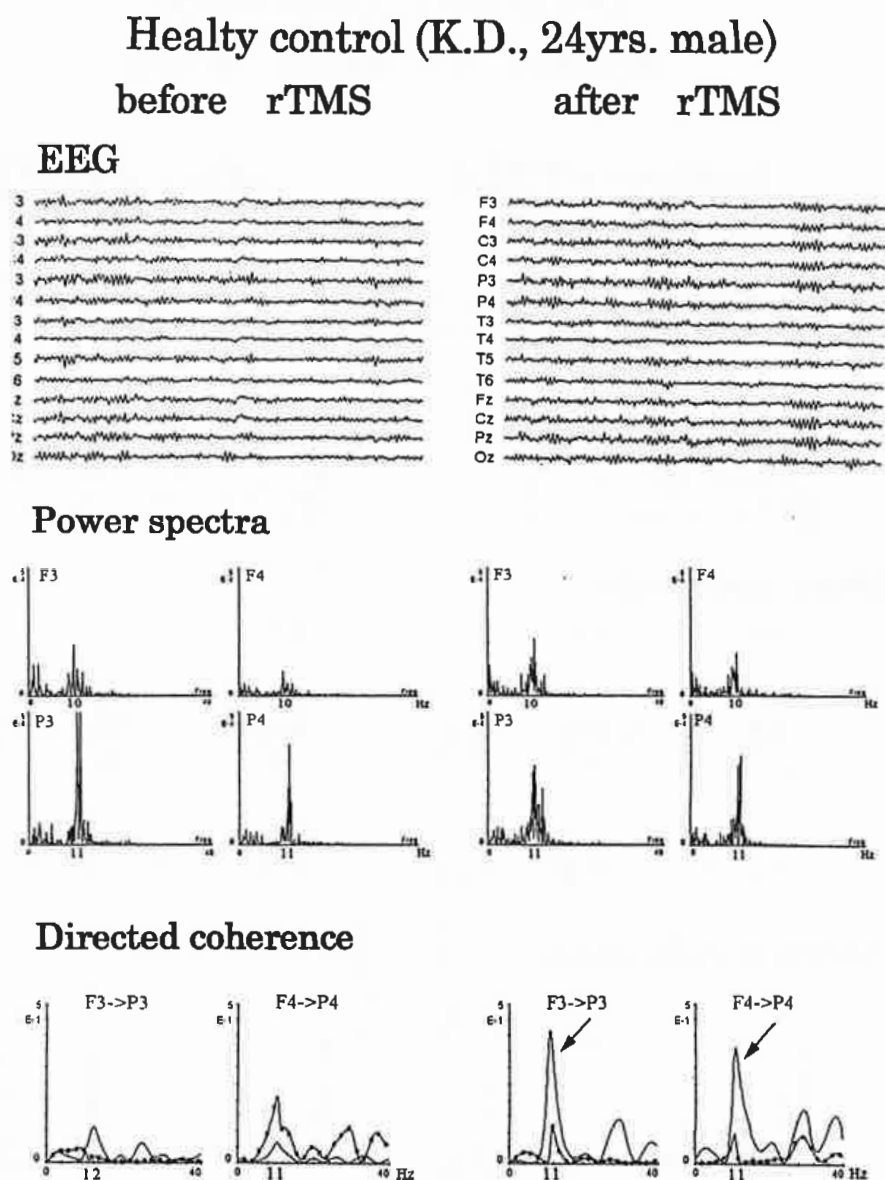


図 1

たことはありません。

あと power を見ましてもそれほど変化がありません。ただ、前後間の情報の流れだけ見ますと、少なくとも情報の流れということからは、rTMS 後がいいように感じられました。脳波を見ると変わりませんが、power で見るとヘルツが少し速くなるかなという感じがしました。

前頭葉から同側の parietal との間に磁気刺激を行う前と行った後の情報の流れの相関をとったのですが、正の相関がありまして、脳内の部位間情報の流れの増強をするような方向で働いていることが、図 1 では分かります。

最近、coherence というのが非常に問題になっております。脳の neural network

Directed coherence

(Hysteria : K.K. female 47 yrs)

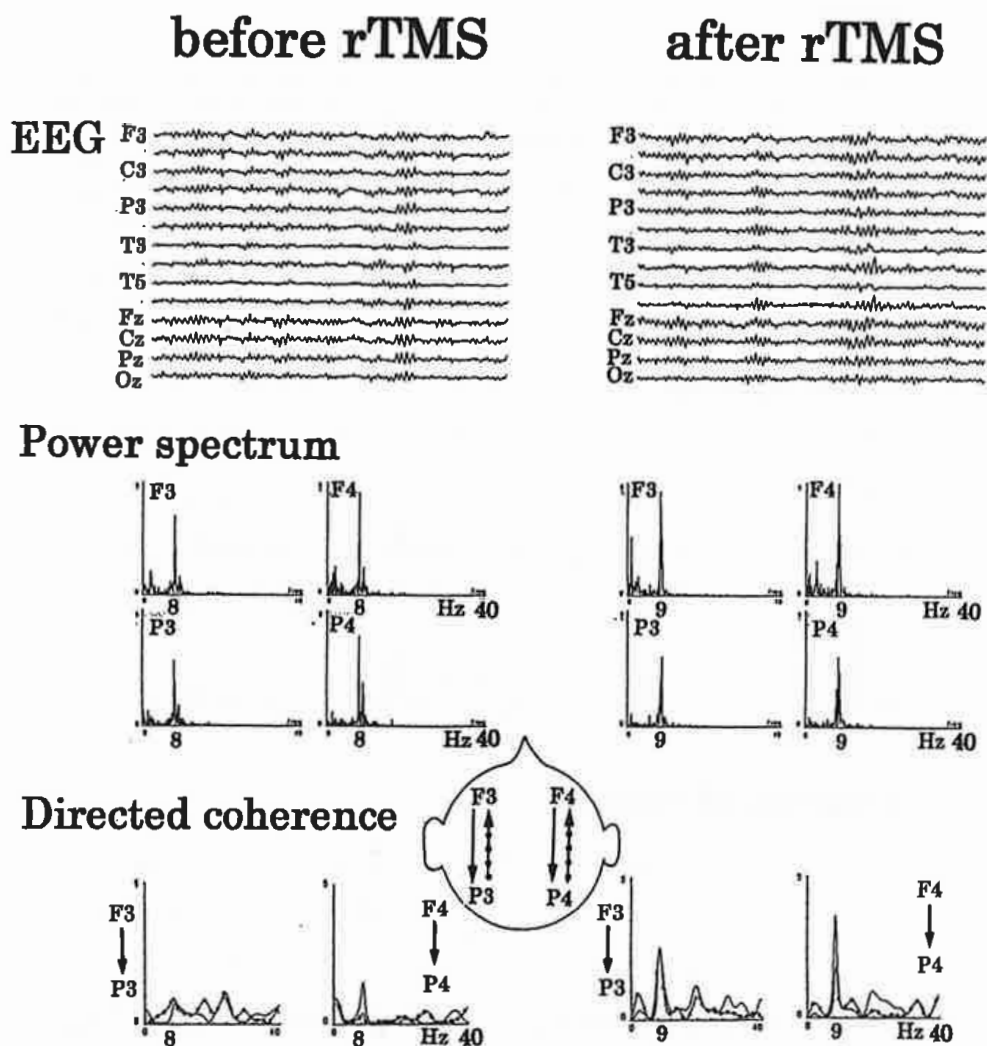


図 2

の binding を 4 channel でとりますと、情報の流れという方向から良い方向に行っている。

図 2 は hysteria の患者さんですが、声が出ない (aphony) という状況で来ました。一般に hysteria の患者さんを精神分析などでずっとやるときは、2 年とか 3 年とかかかるときもありますが、この人は筆談でやらなくてはいけないというような状況でした。

rTMS の informed consent をきちっと取りました。我々は臨床の倫理委員会を通しております。脳波では 8 Hz が少し速い方に、9 Hz に進む。相関も、ここでは前後間の相関と言っておきますが、良くなっている。

Schizophrenia の患者さんの例。臨床の場合、倫理委員会を通すためには、また informed consent をするためには、薬物やいろいろなことをやって、なおかつ状態が良くない人を選ばなければいけませんので、data としては良い方向ではないことも起こるかと思うのですが、この人も電気 shock まで行った人です。それでもあまり良くありませんので、rTMS を試行しました。

脳波はこのような方法で観察しながら、rTMS を行いました。臨床症状も、Schizophrenia に関する限りは、若干良くなったかな、疎通性が良くなったかなという感じではありましたが、劇的に良いというような感じではありませんでした。

もう一つは、高頻度磁気刺激が記憶をも含めて認知機能にどういう影響を与えるかということが問題かと思えます。例によって P300 というのがあるわけですが、オッドポールで、磁気刺激前後を対比して観察しましたが pattern は変わりません。P300 の潜時もほとんど変わりません。ただ、振幅が非常に減少している。このケースに関する限り、この傾向が見られました。

全体として、健常被検者の場合、P300 に関する限りは、前後、潜時に有意差はありませんでした。Hysteria の人も、前後で認知機能を見て P300 を行っていますが、pattern もほとんど変わりません。潜時も変わっておりません (図 3)。Schizophrenia のケースの場合は、P300 は少し後方にきたかなという感じで、特に変わったことはありませんでした。

いま最も力を入れているのはいわゆる moving ダイポールですが、そういったものに対してどういう方向で影響を与えているか。P300 を多 channel でとり、計算値と実測値、それから最小二乗法で、できるだけ一致するような方向で

(95%以上、実際は98%の辺りを目指しているわけですが)、ダイポールで認知機能にどのような影響を与えるかということを見ました。

Controlの場合、先程のケースの人ですが、P300を1msごとにplotして、時間経過を追って、どのように動いていくかということを見ております。時間経過を追って調べましたがrTMS前に比べて刺激後は、むしろ健常者の場合はばらつくという感じがしております。というのは、正常に機能が働いている人にある種の衝撃を与えるわけですから、これは当然かなという感じで見ているわけです。これを三次元のthree-dimensional MRIという形で調べますと、刺激後は若干ばらついていくのが、よく分かります。

先程の経過が良かったaphonyのhysteriaの患者さんは、rTMSを行う前はばらつきが非常にありまして、いかにも分散している。解離性hysteriaということがありますように、脳の中で非常に活発にsourceがあちこち散らばっている傾向がありましたが、rTMSを行いましてから、smoothに、ある程度まとまりを持ってきます。そういう方向が図4です。これはplotした手法ですが、これでもこのようになってきていることが分かるかと思います。

ERP-P₃₀₀

(Hysteria : K.K. female 47 yrs.)

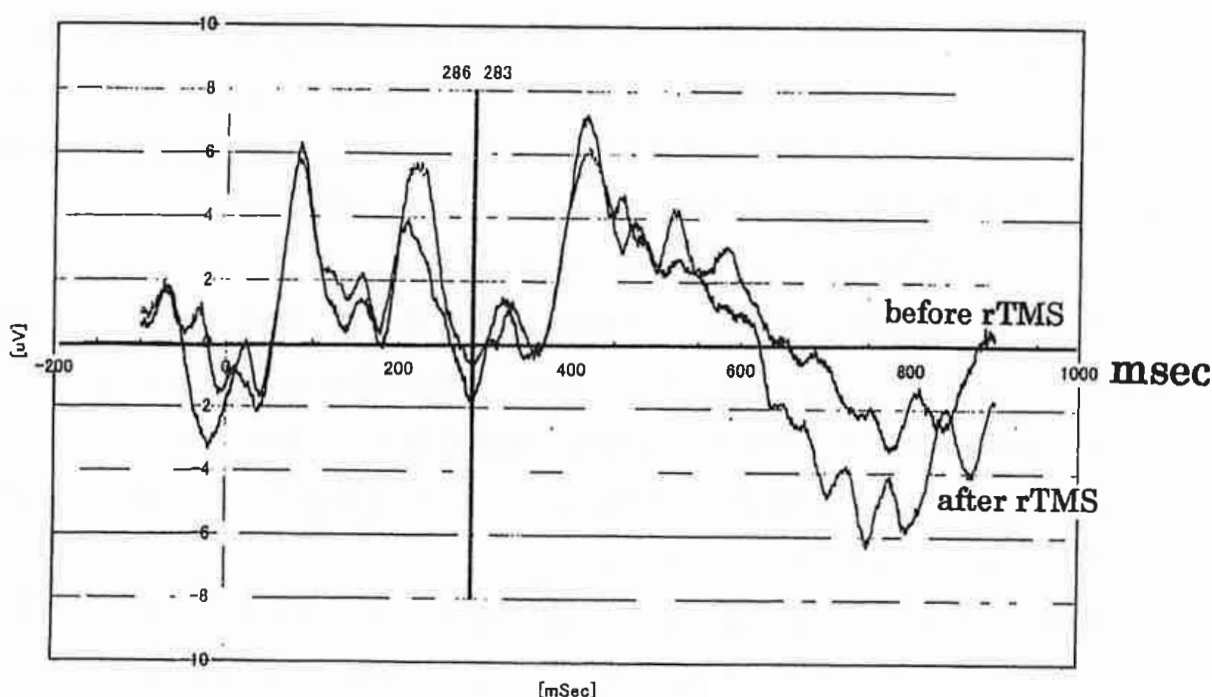


図3

先程のケースの Schizophrenia の人ですが、ばらつきがあって、rTMS を行うとダイポールのクラスターが少し集積してまとまりが良くなるかなという感じがしますが、hysteria の患者さんのような劇的な変化は見られておりません。

結論です。Depression に高頻度磁気刺激で train を何回でも繰り返すということとは、効果は劇的かもしれませんが、やはりリスクも大きいということはあるかと思います。Klein の行っている、1 Hz で 60 秒間、3 分間をおいて、2 train ししか実施しないという方向も、今後は考えるべきかなと思います。今、実施方法としては、左前頭葉、大体 F3 に相当するところに行っているわけですが、motor threshold で見てから、移動して F3 に持ってきて、前頭葉で行っております。

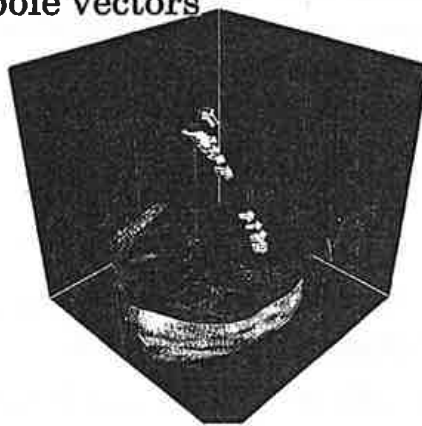
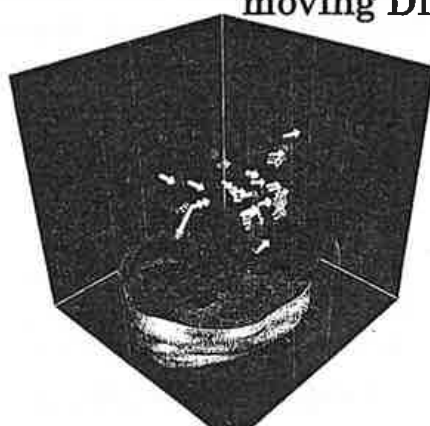
3-Dimensional MRI

(Hysteria : K.K. female 47 yrs.)

before rTMS

after rTMS

moving Dipole vectors



moving Dipole position

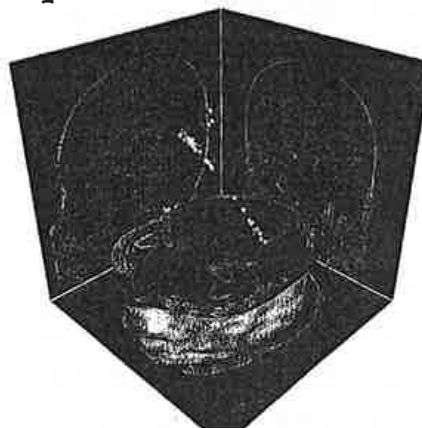
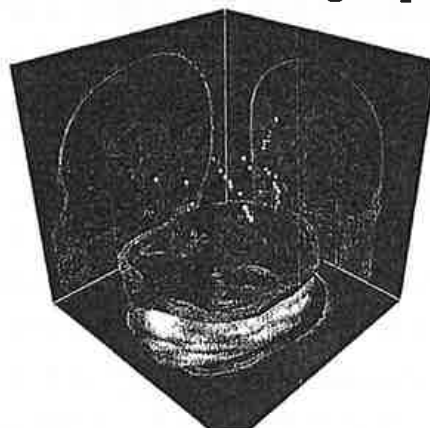


図 4

Time course >>

健康被検者の彼らの自覚体験を聞きますと、一人一人、表現が違います。ある人は眼球の後ろに何かサーッと走っていくような感じがするとか、ある人はドボツとした釘みたいなので眼球をずっと押すような感じがするとか、いろいろな表現を使います。ただ、初めて体験する感覚だということを述べております。

それからもう一つ強調したいのは、10 Hz の高頻度で実施しますと、ここにはちょうど工学部の先生もいらっしゃいますので聞きたいのですが、あるヘルツ数で行った場合、いわゆる引込現象という現象もあるのではないかと考えているのです。高頻度で行うと、共振するとか、そういう方向での影響も何かまたあるのではないかと考えています。というのは、10 Hz で磁激しますと、そういう方向に周波数が寄ってくるという現象を見ているものですから。以上です。

[文 献]

- 1) Wassermann EM: Risk and Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guideline from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16, 1998.

[討 論]

司会・辻 どうもありがとうございました。

ヒトへの高頻度磁気刺激の日本での初めての応用をお話していただきましたが、ご討論お願いいたします。上野先生、今の引込現象等に関しまして……。

上野（東京大学大学院・医学系研究科） 同期引込現象、私も非常に興味あるのですが、実際、磁気刺激しなくても、普通のいわゆる光刺激で α 波を引き込みますね。だから、直接の磁気刺激でした場合はいろいろ起こりそうな気はしますが、ちょっと怖いなとも思っています。質問ですが、 α 波の coherence とかですと、P300 を測られて、いきなり source の estimation 判断をなさって、磁気刺激とその効果を見られていましたが、P300 そのものは普通の状態でも source がばらつくのですね。いきなり高級な方法、P300 の source の位置のばらつきということで磁気刺激の後と前を評価なさっていらっしゃいますが、実は脳磁図で測っても source を認めるのが難しく、あちこち source が出てくるのです。先生の場合、磁気刺激の前後で source そのものの localization のばらつきをなさっていますが、その前に P300 の振幅とかの変化はないのでしょうか。Latency とか。

滝川 Latency にはほとんど影響ないようです。ただ、振幅には影響があります。というのは、振幅はどちらかというと、その人の attention の状態だとか、やられる前の一つの恐怖感だとか。そういったものも関与してきているのではないかと考えているのです。

上野 ありがとうございます。P300 の刺激は、光、音、何でされたのでしょうか。

滝川 音です。

上野 音だったら、磁気刺激の音だけの影響によるものと、磁気刺激そのものの影響とはどうでしたか。

滝川 それはまた今後やらなければいけないと思うのですが。

木村（アイオワ大学） ちょっと時間がないので簡単をお願いしたいのですが、先生、depression ももちろんやっておられると思いますのでその治療結果をお教え下さい。それから、昔の電気 shock 療法では患者は発作を起こすわけですね。

滝川 そうです。

木村 発作を起こさないと効かないとかいうのを兄から聞いたりしていたこともあるのですが、磁気刺激で発作を起こさないように気をつけながらやって効くのか、その辺はどうなのでしょう。

滝川 難しい質問ですが、私自身は必ずしも臨床発作は必要ないと思っています。磁気刺激で脳のニューラルネットワークを正常活性化することが目標です。

司会・辻 時間がないので、一つだけお聞きします。学生の control の方で副作用が何かあるような感じでおっしゃっていましたが。

滝川 被験者に謝金を払うのですが、単発刺激はこれまでもみんなやっていらっしゃると思うのですが、単発刺激では彼らもびくともしません。けれども、何発目ぐらいでズーンとするかとか、一人一人に聞いたのですが、やはり2発目ぐらいまでは大体、大丈夫です。変な感じがするというのは3発目ぐらいからです。3発になると、いろいろな不快感を訴える。やはりちょっと用心しないとけない。

木村 謝金をもっと払ったら3発も大丈夫でしょう。

滝川 これまで臨床発作はほとんど起こしておりません。

司会・辻 最後の方でまた宇川先生にちょっと副作用の件で追加発言していただ

くことになっておりますので、どうもありがとうございました。

司会・木村 それでは、精神科領域から尿失禁と、かなり飛躍がありますが、東京大学医学部神経内科の榎本先生、尿失禁の治療ということでお願いいたします。

4

仙骨部高頻度連発磁気刺激による 尿失禁治療

東京大学医学部・神経内科

泌尿器科

応用生体工学

榎本博之、宇川義一、金澤一郎

藤城徹幸、北村唯一

上野照剛

今までのお話は経頭蓋磁気刺激法における基礎的なお話から臨床におけるお話までがありました。私もそういう中枢の仕事をしたかったのですが、宇川先生から stop がかかっていたもので…。ちなみに明日の自分自身の演題は経頭蓋磁気刺激のお話ですが、別に今日はその呼び込みというわけではありません。今回は、中枢ではなく末梢レベルでも、連発磁気刺激装置が臨床において応用できるよというお話をしたいと思います。

今回の試みは仙骨部体表面で高頻度連発磁気刺激法を使った尿失禁の治療です。近年、高齢化の進行とともに、女性の腹圧性、または切迫性の尿失禁の頻度が増えています。70歳代以降だと70%以上というような統計も出されています。

ところが、ほとんどの方は恥ずかしいなどの理由から、実際に病院を受診されるということがあまりなく、例えば尿漏れパッドを使用するというような方法で対応されておられます。しかし、その一方で尿失禁のために旅行に行けない等の日常生活上の制限を受けていることも事実で、できるだけ低侵襲かつ手軽な治療法が望まれています。

表1に現在使用されている尿失禁の治療法を示します。薬物療法は実際に皆さんも処方されることがあるでしょう。手術療法としては、開腹術で膀胱頸部のつり上げ術を行うというものから、経尿道的に collagen 等を膀胱頸部に注入して尿道の閉鎖圧を高めるといったものまであります。それから理学療法として、い

いわゆる骨盤底筋体操というものがあります。これ自体はかなり古くからあるものなのですが、一時は忘れ去られていたものが、最近は見直されていて積極的にすすめている人たちもいます。この方法は骨盤底筋を鍛えると言っても、力をどのようにして入れると良いのかわかりにくいということもあるので、腔内に円錐状のおもりを入れてそれを締め付けるようにするといった工夫がされています。

そのほかに、functional electrical stimulation (FES) と呼ばれる方法があります。これは電気刺激を用いた尿失禁治療法です。具体的には、挿入電極を腔内や肛門内に入れ電気刺激を行うものや、手術的に仙骨部でrootを露出し、そこに電極を埋め込み、電気刺激を行うといったものがあります。ところが、こういう方法は、女性の腹圧性や切迫性の尿失禁のような軽症の場合、適応となりません。挿入電極は欧米ではそれなりに用いられているようなのですが、日本では心理的抵抗感からか、あまり普及していません。

電気刺激法で挿入電極や埋め込み電極を使わなければならない理由は、結局の所、電気刺激の場合には、体表面からでは神経に電流を流すためにはかなりの電圧をかけねばならず、するとかなり痛いために治療法には使えないというのが主な理由です。実際に皆さんもご経験があると思いますが、電気刺激を頭でやるとかなり頭が痛いんですよね。磁気刺激だとそういう痛みを出さずに同様の効果を出せますよね。これと同じ理屈で磁気刺激でFESの代わりができないか？という

尿失禁の治療法

- A. 薬物療法
- B. 手術療法
- C. 理学療法
 - 1. pelvic floor muscle exercise
 - 2. Bio-feedback
 - 3. functional electrical stimulation (FES)
挿入電極、埋め込み電極
 - 4. Functional magnetic stimulation (FMS)

表1

FES療法の機序

- Acute effect
 - 尿道括約筋の収縮
 - 膀胱平滑筋の収縮抑制
 - 下腹神経刺激→膀胱平滑筋収縮抑制
→副交感神経抑制
 - 陰部神経刺激→膀胱平滑筋収縮抑制
- Carry-over effect?
 - 尿道括約筋の遅筋線維への変化？
 - 膀胱平滑筋コリン作動性受容体減少？
 - 蓄尿中枢への影響？

表2

ことでこの研究を始めました。

そこで、もともになるのは電気刺激による FES なので、表 2 に、FES が何故効くのかということについて、いままで文献上言われていることをまとめました。しかし、現時点では、広く認められた定説というものはありません。Acute effect として、刺激中では、下腹神経や陰部神経を刺激して、尿道括約筋の収縮や、膀胱平滑筋の収縮抑制を起こすというのは納得がいけると思うのですが、治療法として刺激をずっとやりっぱなしではなく、刺激をした後にも効果が持続しなければ魅力的ではないわけです。実は carrying over effect と言われる持続する効果についても報告されています。こちらの機序については不明点が多いたるのですが、speculation としては、尿道括約筋の遅筋線維への変化（要するに training しているということ）や膀胱平滑筋の choline 作動性受容体の減少、蓄尿中枢への影響を介しているという意見もあります。もっとも、carrying over effect 自体について単なる placebo 効果であるという意見もあることも事実です。まあ、要するによくわかっていないということです。

さて、今回の我々の方法ですが、対象は表 3 のように不安定性膀胱群として、切迫性尿失禁、それから尿失禁とまでいたらないが、頻尿や尿意切迫を訴える方を合わせて 12 名。それから、腹圧性尿失禁の方を 15 名ということで、全例で 27 名の方を対象にしています。全員が閉経後の女性で、平均年齢は 59 才です。

対象

	人数	年齢
不安定性膀胱	12	60.9± 8.4
頻尿 or 尿意切迫	5	58.2± 9.9
切迫性尿失禁	7	62.9± 7.2
腹圧性尿失禁	15	57.8±11.7
全例	27	59.0±10.5

表3

FMS刺激方法

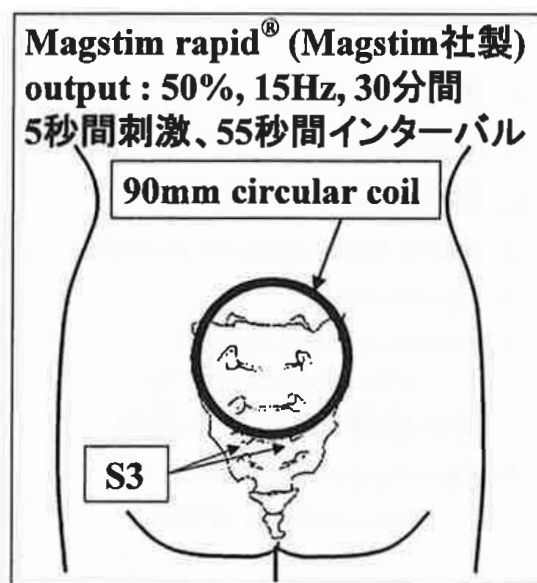


図1

泌尿・生殖器系疾患（膀胱炎や子宮筋腫など）の既往のある方は除外してあります。基本的には御本人が強く尿失禁ないし尿意切迫を訴えられ、治療を希望されている方々で、薬物療法の効果があまりなかった方等も含まれています。

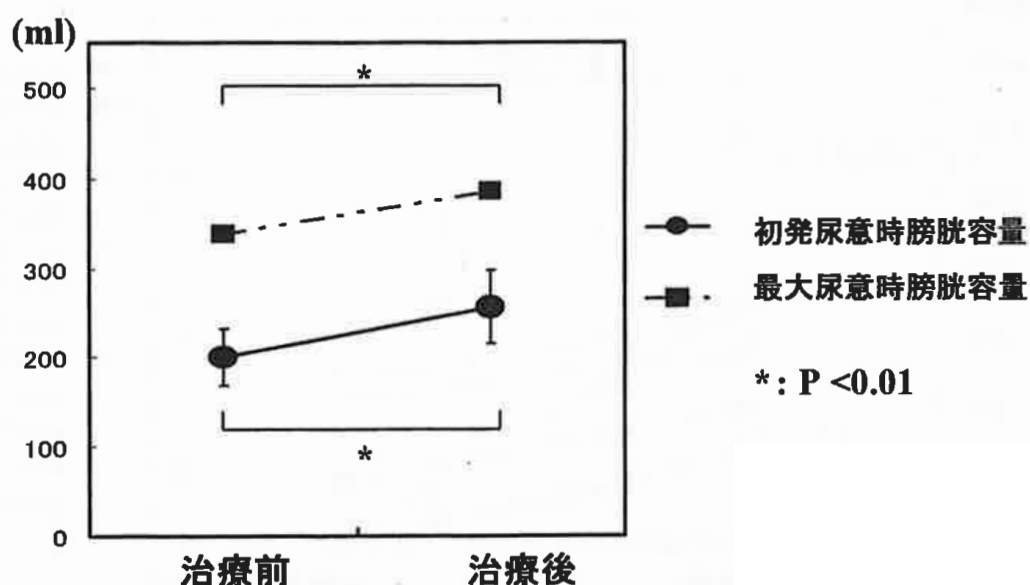
図1は実際の刺激方法なのですが、最大出力の50%の出力で15 Hzを30分間行います。しかし、30分間刺激しっぱなしというのではなく、5秒間刺激して55秒のintervalというのを30 train すなわち、全部で2,250発の刺激を30分かけて行っています。刺激部位は、円形コイルを使って、その両側のedgeがS3の仙椎孔に当たるようにと考え、事前に鉛線を体表に貼らせていただいた上でX線撮影を行い、まず大まかな位置を決めます。その後、実際に刺激をしてみて、肛門挙筋の動きと、toe flexorの表面筋電図で最大の刺激が得られている場所を選んで微調整しています。

さて、効果判定のparameterには、前後のurodynamic studyと排尿記録、1時間pad testを行っています。

グラフ1は膀胱容量の変化のグラフですが、●の方は初発尿意時膀胱容量、すなわち、最初に尿意を感じた時の膀胱容量です。■の方は最大尿意時の膀胱容量。つまりこれ以上はもう我慢できないというまで溜まった時点での膀胱容量です。どちらも有意差をもって増加しています。

グラフ2は1時間pad testの結果なのですが、尿失禁というものを定量的に判

膀胱容量の変化

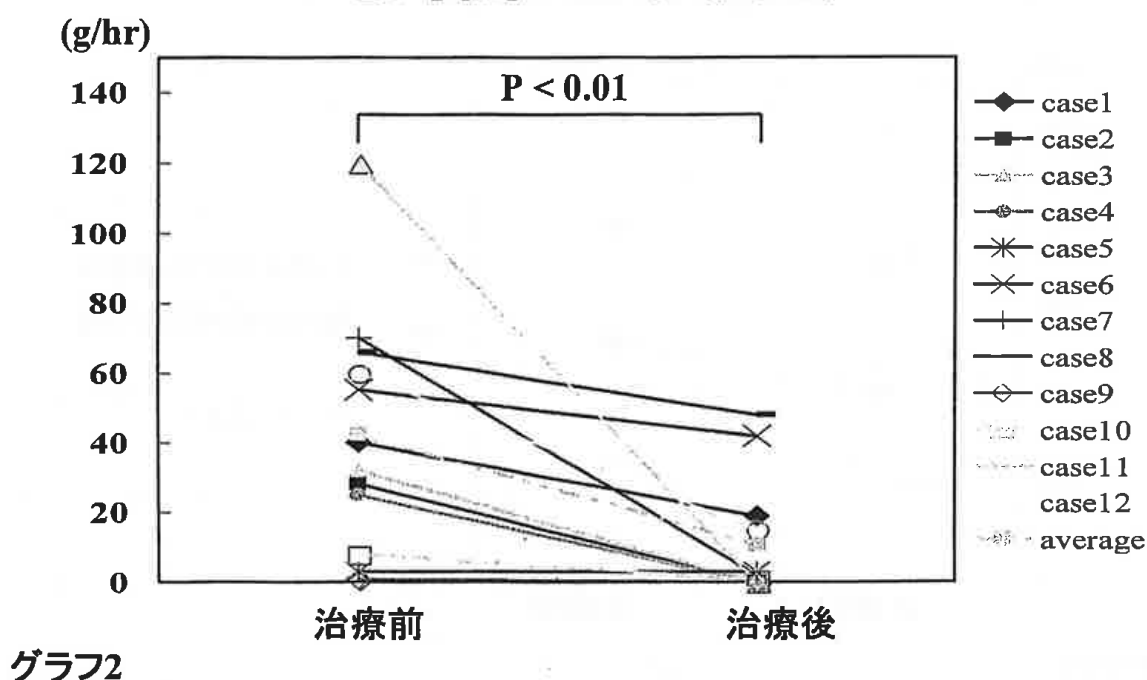


グラフ1

断するということはなかなか難しいところがあります。例えば先ほどの urodynamic study では、カテーテルを入れていることによる影響があります。この 1 時間 pad test は、国際尿禁制学会という排尿障害の学会があるのですが、その勧告で認められている方法です。実際にやっていることは極めて単純で、尿漏れ用の pad を当てていただいて、水を飲んだ上で、歩いたり、咳き込んだり等の決められた protocol をこなしていただきます。そして、その間の漏れの量をグラム数であらわしたものです。これをやっても尿失禁はないという方もいらっしゃいますので、尿失禁を認めた 12 名の方のデータを個別に示しています。効果にはかなり差がありますが、全例において明らかな有意差をもって漏れの量が減少しています。

グラフ 3 は 3 日間排尿記録のグラフです。事前に 3 日間、排尿回数と排尿量、尿の漏れた量、漏れた回数を記録してもらいます。それを磁気刺激をやった後にも同様に記録してもらいます。このグラフでは 3 日間の排尿回数。要するに、自分でオシッコに行った回数。3 日間の失禁回数。つまり漏れてしまった回数、そして、平均の 1 回排尿量をグラフにしています。このグラフから何が言いたいかと申しますと、排尿回数も減っている。尿失禁回数も減っている。それでありながら、1 回の排尿量が増えているということは、ここには出していないのですが、

1時間パッドテスト



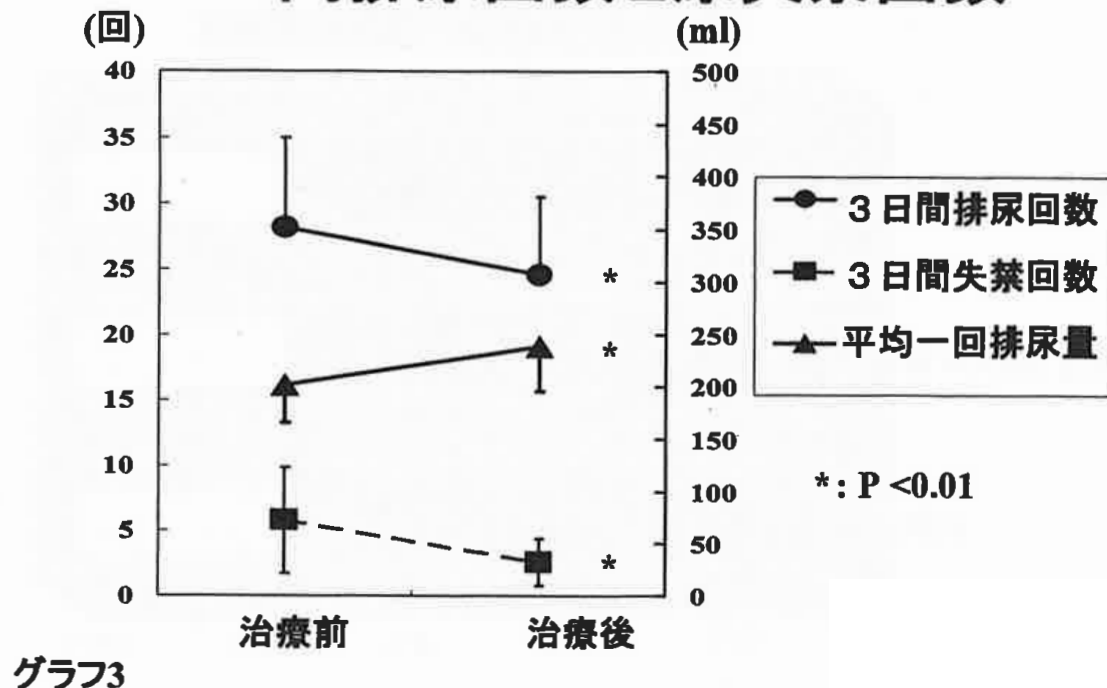
その3日間の1日平均排尿量というものを考えると、排尿量全体が減っているわけではなく、同じだけの排尿量があつて、なおかつ排尿回数が減っているし、尿失禁の回数も減っていますよ、ということです。

以上のようなことをまとめて、治療成績を見てみます。「治癒」は尿失禁の回数、尿意切迫の頻度が0になって、なおかつ排尿回数が増えていない。要するにこまめにオシッコに行ったからそういうことがなくなったんだよということではなくて、排尿回数は今までと変わらないか、むしろ減っていて、なおかつ尿失禁回数とか尿意切迫の頻度が0になっている方を指しています。

次に「中等度改善」ですが、これは、尿失禁回数、尿意切迫回数が、治療前に比べて50%以下になっていて、なおかつ先程と同じように、実際にオシッコに行った回数は増えていないという方を示しています。それ以下の、要するに50%までには達しなかった人たちを「軽度改善」としています。実際に治療の前後で治療後の方が失禁回数などが増えてしまった人、まったく不変だった人はいませんでした。

以上の定義に当てはめてグラフ化したものが、**グラフ4**です。「治癒」という点で見ると7%ぐらいなので、それほどでもないという言い方もできるかも知れませんが、「中等度改善」まで含めると、概ね70%程度というところに持ってく

3日間排尿回数と尿失禁回数

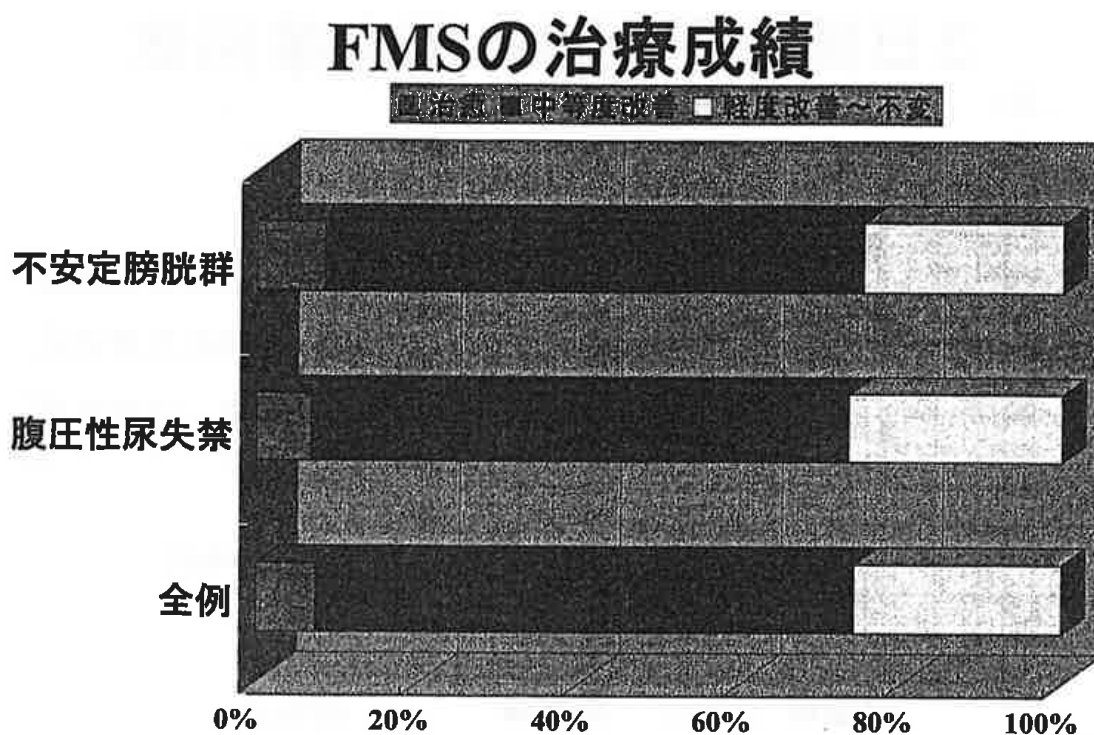


ることができるかと思います。ちなみに文献上の FES の治療成績と比較してみると、対象とする年齢や疾患によってかなりばらつきがあるのですが、今回我々がやった 60 才ぐらいの女性の腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁を対象にしているものでは、我々の「中等度改善」以上に換算すると 40 % から 70 % という報告が多いです。そういったことから考えると、電気刺激に対して決して引けを取らない方法ではないかと考えています。言い忘れましたが、全例において副作用と考えられるようなものを訴えられた方はいらっしゃいませんでした。

以上のことをまとめると、

1. 磁気刺激を使った尿失禁の治療は、電気刺激を使った方法と比較して、治療効果の点で同等の有効性が得られた。
2. 磁気刺激は電気刺激と比較して低侵襲であり、かつ衛生的でもあり、今後、薬物療法、手術療法の前に行う治療法として検討すべきであると考え
3. 今後の課題として、刺激条件の検討、control study の施行が必要であると考え

ということです。3 について、刺激条件の検討というのは実は 15 Hz であ



グラフ4

protocol でやることについては、確固たる何かがあったわけではなく、むしろ、電気刺激の方の条件では刺激頻度は 20 Hz ぐらいが効果的であるとする報告があって、当初は 20 Hz を考えていたのですが、そうすると、電源事情の関係とか、coil 自体がかなり熱くなってしまい、冷却の問題などがありまして、今回のような頻度と出力にしてあります。また、control study については、実際にはもう始めていまして、今回は結果をお出しできなかったのですが、有意差が出ています。このような研究では、どうしても placebo 効果を考慮しなければいけませんが、それを勘案しても control では 30 % ぐらい、実際の刺激をしている方では 70 % 強という成績が得られており、有効ではないかと考えています。

ということで、末梢レベルで考えられる治療法の一つとして、rTMS と言いますか、transcranial ではないのですが、連発磁気刺激装置がかなり有効であるという一つの例として呈示させていただきました。どうもありがとうございます。

[討 論]

司会・木村 どうもありがとうございました。大変面白い結果だと思うのですが、ご討議お願いいたします。いかがでしょうか。

眞野（北海道大学医学部・リハビリテーション医学） 大変きれいな data、どうもありがとうございました。私は非常に興味があるのですが、FES をしなくて皮膚の表面から低周波刺激をして効果がある症例を我々は経験しています。だから、そういう症例もあるのかもしれないなと思っているのです。

もう一つ、そういうことをやっても、同じように後から効果の持続が……先生は先程、carrying over 現象だとおっしゃいましたが、ああいうことが確かに見られるときがあるのです。あれはどのような現象だと先生はご推測をされるか、その辺を教えていただきたいと思います。

榎本 先程言ったように、それについて、どうしてそうなっているのかというのは、ぼくも良い idea がありません。もっと基礎的な研究とかを進めなければいけないと思うのですが、実際、それがあるだろうなと強く思っている理由としては、実際に pad test などでも、尿漏れが結構強いのが zero に近くなっている患者さんが何人かいます。年齢の方で分けた graph は出していなかったのですが、年齢に依存して効果に差がありまして、50 代ぐらいまでですとかなりの効果が期待できて、70 代ぐらいになってしまうと効果は乏しいというところがあります。それが何を意味しているのかというのははっきり分からないのですが、実際に、旅行にも行けないというような強い尿漏れが全然なくなってしまって、

海外旅行とかも行けますよという患者さんがいたのです。

ただ単純にそうなただけだと、精神的な影響があったのかなと思うのですが、3ヵ月ぐらいたつと元に戻ってしまいます。で、「じゃ、もう一度やりましょう」とやると、また効果が出て、3ヵ月ぐらいたつとまたなくなる。もう一回やる。というような方が2〜3名いらっしゃいました。もともとの程度とかは比較的強くて、共通しているのは若いということなのですが、示し合わせて3ヵ月ごとに出ようというわけでもないです。それぐらいの効果の持続があって、それが結構、再現性が高いということから考えると、その程度の何かがあるのかなとは、一応考えています。

眞野 その carrying over という現象は、一番最初、たぶん痙性の抑制とかそういうことでやられていると思うのです。特に脊損などで下肢の痙性を抑制するのに、Complete な脊損なものですから、たぶん脳へ行っていないのではないかと、下の方の level で何か起こっているのではないかなと、私は思っていますが。

幸原（京都大学医学部・神経内科） 非常に面白いのですが、S3 のところに edge がくるように刺激しているということですが、これは root を刺激しているのですか。それとも、muscle、普通、筋肉の上にコイルを置いて刺激しているのは恐らく nerve terminal のところではないかと言われていると思うのですが、本当に根のところを刺激すると考えておられますか。それとも、そうではないでしょうか。どちらでしょうか。

榎本 それについては、その基になるような data がとれていないので言えないのですが、両側でちょっとずらすと、それだけで左右差が極端に出てきて。Root の場所に当てて……当然、体形とかによって差がありますよね。そうすると、うまく両側にいかない人や大体中央に置いているのに左右差が出てきてしまう人がいるので、そういうことから考えて、場所として一番ねらっているところで刺激しているのかなという想像はしていますが、確固たる証拠というか、そういうものがあるわけではないです。

眞野 15 Hz とか 20 Hz とかいうのは、motor unit のファイリングに近いような周波数ですね。そうすると、ちょうど筋収縮をしている muscle fiber を鍛えているというような感じもするのですが、どうでしょう。

榎本 それは否定しません。実際にいくつかアメリカで発売されている器械があります。そちらの方はむしろそちらを考えているわけです。座って、そのときにそれはお尻の筋肉の方を刺激をしているだろうと。それで鍛えることによって治しているのではないかなというようなことを実際に出しているのもあります。こちらについては、先程から言っているように、本当にどうして効いているのかというところの表現ができていないので分からないのですが、carrying over effect とかそういうので……実はその後、ある程度の患者さんに control study などやっ

ていく段階で、実際に骨盤底筋群体操を終わった後に続けてもらっている患者さんもあります。そういうことを事前にやっている患者さんがほとんどですが、そういうことをやって特に効果が上がったという……最初はむしろぼくも、そういう筋肉を鍛えているだけなのではないかという印象があったので、その方が効果が上がるのではないかと考えていたのですが、意外とそちらの方での効果がなかったというので、それが一つの拠り所であるといえは拠り所です。

司会 廣瀬先生、どうぞ。簡単をお願いします。

廣瀬（金沢医科大学・神経内科） 大変面白いですが、stress incontinence 以外の17例は何の病気による incontinence ですか。脊髄病変なのか、脳の病変なのか。15例、下の腹圧性というのは stress incontinence ですね。それ以外の上の17例はどんな病態でしょうか。

榎本 腹圧性尿失禁以外はいわゆる urgic incontinence（切迫性尿失禁）です。明らかな何かの原疾患がない患者さんです。

司会 それでは、時間になりました。どうもありがとうございました。

最後の演題は、恒例になってきましたが、非常に好評なものですから、毎年、辻先生が安全性に関する文献の review をやって下さることになっております。今年で7回目になると思いますが、辻先生、よろしくお願いします。

磁気刺激法の安全性に関する文献

review (7)

5 —経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS) のガイドライン—

産業医科大学・神経内科

辻 貞俊

いつもしゃべらせていただいて恐縮しておりますが、今回は、この研究会と日本脳波・筋電図学会の二つの委員会で「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言を出しておりますので、最初はそれについて、委員会での討論の内容を簡単に説明したいと思います。その後、今年出ました文献で面白いのがありましたのでご紹介します。

1999 年の「脳波と筋電図」27 巻第 3 号に載りました「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言の中で、1 字誤植がありました。先生方のお手元にありますこの提言の copy は訂正されておりますが、Chen 先生の文献の年号が、1998 年となっておりましたが 1997 年の誤りです。4 項目に分けてそれぞれ提言を行っておりますので、少し説明いたします。

まず 1 番目の項目の「経頭蓋的高頻度磁気刺激法のヒトでの応用」に関しては、ヒトでの応用で次の点に注意してもらいたいということです。

まずは、1) 実施する施設での倫理委員会の承認を得る。2) 患者さん自身への informed consent を十分に行い、文書による承認を得る。3) 実施者の責任で行う。4) Wassermann E.M. の安全性の guidelines¹⁾に従って行う。さらに、先程から問題になっておりますヒトへの応用の場合は、Wassermann の guidelines にも述べられているように、脳波及び表面筋電図の monitoring を行い、可能なら video monitoring を行っていただきたいと思います。5) この提言では、高頻度磁気刺激は 1 Hz 以上で行う場合と定義しました。6) 単発、二連発磁気刺激の安全性については、現在のところ特に問題はありません。しかしながら、単発、二連

発刺激でも inter-train intervals は 2 秒以上としております。

2 番目の「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」の項目に移りますと、高頻度磁気刺激の場合にはパラメータが非常に重要になります。まず 1 番目として、磁気刺激の intensity (強度)、frequency、duration of single trains は Wassermann の安全性の guidelines に従ってほしいということです。

以前にも紹介しましたが、まず frequency、stimulus intensity 及び inter-train intervals をどうするかという問題です。Wassermann の guidelines には、intensity、frequency 及び duration of single trains に関して安全性の基準が設けてあります。

刺激強度 (intensity) は、motor threshold の何%かということになります。刺激強度と frequency によって、single trains の duration をどれぐらいにするかという目安であり、この範囲内であれば安全ということになります。例えば刺激強度を motor threshold の 120 %にして 2 Hz で磁気刺激を行ったとすると、maximum safe duration は 1 秒ということになります。120 %の motor threshold の強さで frequency を 1 Hz にしますと、360 秒間の磁気刺激は大丈夫であろうという目安を決めておりますので、なるべくこの表に従って使っていただきたいとの提言です。

もう一つのパラメータは、Chen らの 1997 年の inter-train intervals に関する安全性の検討です²⁾。刺激頻度を 10 Hz、20 Hz、25 Hz、1 ~ 1.6 秒間の train duration、100 ~ 120 %の刺激強度、inter-train intervals を 1 秒、5 秒、0.25 秒とさまざまな条件を設定して、どういう副作用が出現したかを検討しております。副作用としては、いわゆる spread of excitation ないしは磁気刺激後の EMG activity (「post transcranial magnetic stimulation EMG activity」と書いていますが) や痙攣発作が inter-train intervals を何秒ぐらいにしたら出現するかを検討し、5 秒にするとこういう副作用はないと述べております。

最終的に、20 Hz 以下の刺激頻度で 1.6 秒間の train duration、motor threshold の 110 %の刺激強度まで行う場合には、inter-train intervals を 5 秒以上で行うと安全であるということで、高頻度磁気刺激を 10 回連続して行う場合は、最低 5 秒以上の inter-train intervals が必要となります (表 1)。

3 番目の項目は、「臨床応用での患者への利益と危険性」ということで、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ということになります。先程の滝川先生の検討ではあまり副作用はなかったようですが、やはり今後、刺激強度や frequency 等のパラメータの設定によっては危険性・副作用も出現する可能性があるので、考慮してもらいたいということです。

重要なことは、利益と危険性、いわゆる evaluation of the risk/benefit ratio です。Wassermann の guidelines を十分に考慮して臨床応用をしていただきたいと思います。

Wassermann の guidelines では rTMS の応用対象者を、class 1、class 2、class 3 と三群に分けて、最初は depression 患者のように非常に治療効果があるもの (class 1)、次に Parkinson 病 (class 2)、そして正常人は class 3 として最後にやってほしいというようなことが書いてあります。しかし、昨年 of this学会の symposium で、一般の治験では正常者でまず行うのに磁気刺激の場合は患者さんで最初に行うのは問題ではないかとの意見が出ましたので、Wassermann の guidelines にある対象者の class 分けは、この提言では行っておりません。高頻度磁気刺激を行われる先生方の判断に任せたいというのがこの提言であります。

最後に、もし副作用等が生じた場合には日本脳波・筋電図学会の方に連絡してほしいという項目を入れています。

このような提言を出しましたが、本邦でも今後、安全性の検討が必要かと思えます。単発磁気刺激のときにも行いましたように、高頻度磁気刺激の場合も、アンケート調査を行い、この提言の安全性の基準でいいかどうかを検討し、将来見直す必要があるのではないかと考えております。

表 1

Safety recommendations for inter-train intervals for 10 trains of rTMS at < 20 Hz

Inter-train interval (s)	Stimulus intensity (% of MT)			
	100%	105%	110%	120%
5	Safe	Safe	Safe	Insufficient data
1	Unsafe	Unsafe	Unsafe	Unsafe
0.25	Unsafe	Unsafe	Unsafe	Unsafe

(Chen R. et al, 1997)

最近、高頻度磁気刺激を治療法として用いるという文献が非常に多くなっており、先程の滝川先生のお話のように、精神疾患を有する患者に治療法として使ったという論文は飛躍的に増えております。更に、Parkinson 病や書痙にも有効であったとの文献もあります。てんかんにも有効ではないかという論文が出はじめておりますが、一方、磁気刺激は副作用として kindling とか痙攣誘発が非常に問題になります。てんかん患者の場合は、0.33 Hz のような low frequency で高頻度磁気刺激を行うと、むしろ痙攣の頻度を少なくし、痙攣症状の程度を減弱するのではないかという論文があります。更に、前の演題にありましたような尿失禁への応用とか痙縮等への治療としての応用も言われておりますが、この1年間でも痙攣誘発以外には重篤な副作用の報告はないようです。

1999 年に出た文献をいくつか紹介したいと思います。

まず、うつ病で rTMS がどうして効くかというメカニズムに関する論文が二つほどあります。一つは、うつ病の患者さんでは dexamethasone suppression test が異常に出るそうです。この異常が、磁気刺激を行うと半数の症例で正常化し、臨床的にも良くなるという報告です³⁾。更に rat の実験で、hippocampus では serotonin、5 HIAA levels が高頻度磁気刺激を行うと増加するという報告があり、このような変化がうつ病に対して効果があるのではないかという論文です。

次の rat の実験では、高頻度磁気刺激が β -adrenergic と serotonin (5-HT₂) receptors に対する影響があるとの論文です⁴⁾。rTMS は 15 Hz で 3.5 秒間行っていますので、1 日 56 回の刺激になります。それを 2 T の強さで 10 日間連続的に磁気刺激し、その後、脳の β -adrenergic と serotonin receptors がどう変化するかを検討しています。

結果は、 β -adrenergic receptors に関しては、frontal cortex では up regulation となり、striatum では down regulation の data が得られています。Serotonin receptors に関しては逆の data となり、frontal cortex では down regulation となっています。rTMS は脳に対してこういう選択的な影響を与えるという結論です。

図 1 が実際の data で、まず monoamine 系の dopamine、norepinephrine、serotonin、5 HIAA 等の data を cortex 等で直接測定しますと、rTMS と sham 刺激間で有意な量変化は見られません。

しかしながら、receptors の検討を行いますと、maximum binding (B max)

sites と KD の結果は表 2 が β -adrenergic receptors に対するもので、表 3 が serotonin (5-HT_2) receptors の data です。B max と affinity (KD) of the ligand to

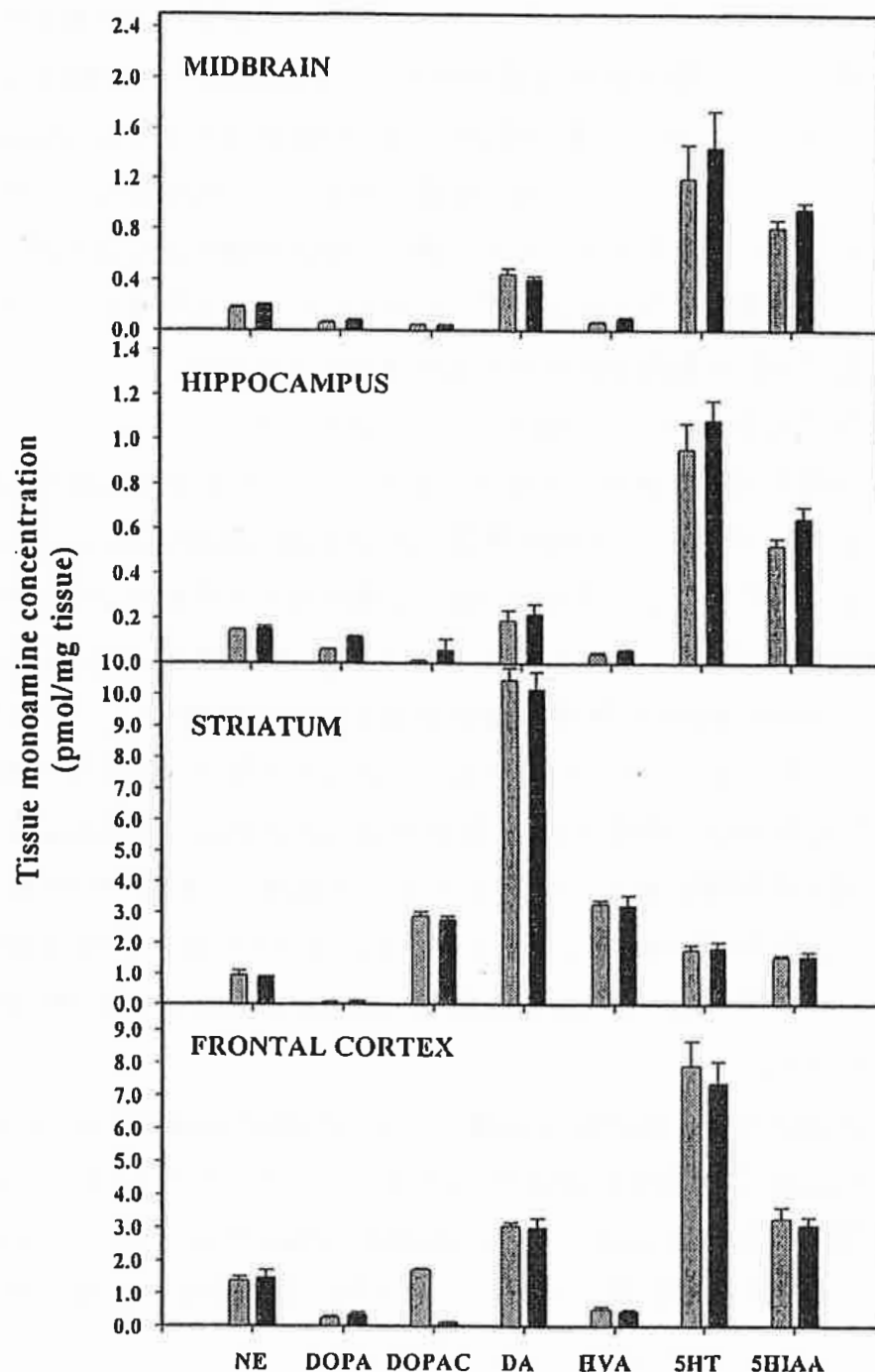


図 1. The effect of repeated treatment with rTMS on noradrenaline, dopamine, serotonin and their metabolites in various brain regions. Data are means $\pm$ S.E.M. of two separate experiments and 18-20 rats in each group. No significant difference between rTMS (dark bars) and sham treated (light bars) rats was detected.

(Ben-Shachar D. et al, Brain Res., 1999)

receptors で検討しますと、B max は β -adrenergic receptors では frontal cortex で control に比べて有意に上昇します。Striatum では逆に低下します。一方、ser-

表 2

Region specific alterations in β -adrenoceptors induced by repeated rTMS treatment

Area	Treatment	$B_{\max}$ (fmol/mg protein)	K_D (nM)
Frontal cortex	TMS	156.6 $\pm$ 14.9*	1.45 $\pm$ 0.10
	Control	85.2 $\pm$ 6.68	1.56 $\pm$ 0.39
Striatum	TMS	125.7 $\pm$ 15.3*	3.54 $\pm$ 0.77
	Control	202.3 $\pm$ 6.4	2.56 $\pm$ 0.41
Hippocampus	TMS	68.4 $\pm$ 17.2	2.38 $\pm$ 0.59
	Control	104.7 $\pm$ 26.4	4.68 $\pm$ 1.77

[^3H]dihydroalprenolol binding to β -adrenergic receptors was studied in brain tissue of rats receiving rTMS daily for 10 days. Results are means $\pm$ S.E.M. of 8-10 rats in each group. The significant difference between TMS and sham treated rats was obtained by two-tailed Student's *t*-test. * $p < 0.001$.

表 3

Region specific alterations in 5-HT₂ receptors induced by repeated rTMS treatment

Area	Treatment	$B_{\max}$ (fmol/mg protein)	K_D (nM)
Frontal cortex	TMS	63.27 $\pm$ 1.08*	6.60 $\pm$ 0.99*
	Control	121.4 $\pm$ 13.4	2.84 $\pm$ 0.88
Striatum	TMS	331.1 $\pm$ 34.8	4.35 $\pm$ 0.96
	Control	322.8 $\pm$ 33.8	4.72 $\pm$ 1.06
Hippocampus	TMS	181.3 $\pm$ 22.4	9.80 $\pm$ 1.52
	Control	191.3 $\pm$ 20.8	7.42 $\pm$ 1.11

[^3H]ketanserin binding to 5-HT₂ receptors was studied in brain tissue homogenates of rat receiving rTMS daily for 10 days. Results are means $\pm$ S.E.M. of 8-10 rats in each group. The significant difference between TMS and sham treated rats was obtained by two-tailed Student's *t*-test. * $p < 0.001$.

(Ben-Shachar D. et al, Brain Res., 1999)

otonin receptors に対しては、frontal cortex では減少し、striatum とか hippocampus では影響を認めません。Hippocampus は両方の receptors とも全く影響がないという結果です。

しかしながら、single (単発) 刺激で行うと、先程の monoamine 系は脳の各部位で全部上昇するという論文もあり、一方では、この data も逆に減少するという報告もあります。こういう検索を行う場合は、刺激の条件を単発で行うか、慢性刺激するかによって、結果が全く異なることが示唆されます。磁気刺激によるこのような serotonin や noradrenaline の変化は depression の患者さんに抗うつ剤を使用した場合の data と非常に良く合うというような考察をしております。

次は、単発刺激で、20 Hz、3 秒間、120 A/ μ s の強度で 1 回だけ磁気刺激し、24 時間後に脳を検索した rat の実験です⁵⁾。これは先程の data とは逆に、selective に frontal and cingulate cortex 等で 5-HT_{1A} binding sites が増加するという結果です。従って、慢性刺激するか単発刺激するかによって、動物実験の結果も全然異なるので注意が必要です。

最後の文献は、正常人に高頻度磁気刺激を、20 Hz、motor threshold の 1.2 倍の強度で、160 trains を 5 回行い、REM sleep と nonREM-REM cycle の length がどうなるかを検討した論文です⁶⁾。1st REM sleep epoch は、磁気刺激を行うと 102 分、control が 85 分と明らかに磁気刺激で長くなり、nonREM-REM cycle の長さも、磁気刺激を行うと 109 分に対して control が 101 分で、有意に長くなります。磁気刺激は、REM 睡眠に入るまでの時間とか、nonREM-REM cycle の長さに非常に影響するという結果です。REM sleep に入るまでの時間は circadian biological rhythm に関係し、nonREM-REM cycle の長さは ultradian biological rhythm に関係していると言われているようです。Depression の患者さんでは、こういう circadian rhythm が変化することによって症状が出現するので、この rhythm を磁気刺激で変えることによって症状が良くなるのではないかという論文です。

最近、動物実験をはじめとして高頻度磁気刺激が脳にどういう影響を与えるかといういろいろな研究が行われており、thalamus にも影響するという論文もあります。高頻度磁気刺激は脳に対してかなり大きな影響を与えている可能性があるということを考えて、治療等に結び付けなくてはいけないのではないかと考え

ております。以上です。

[文 献]

1. Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 108: 1-16, 1998.
2. 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* 105: 415-421, 1997.
3. Pridmore S: Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci* 53: 33-37, 1999.
4. Ben-Shachar D et al: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters β -adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Research* 816: 78-83, 1999.
5. Kole MHP et al: Changes in 5-HT_{1A} and NMDA sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Research* 826: 309-312, 1999.
6. Cohrs S et al: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Neuroreport* 9: 3439-3443, 1998.

[討 論]

司会・木村 辻先生、どうもありがとうございました。

Floor からのご質問を受けますが、その前に、宇川先生の追加発言があるということですので。お願いします。

宇川（東京大学医学部・神経内科） この会の世話人会が、今日、朝7時半から、眠たいところ、木村先生はまだ起きていたかもしれないですが、ありました。そのときに話題になったことを申し上げます。これは私の私見であり、この委員会全体の意見ではないですし、皆さん方がこれからお仕事されるのを disturb しようという気も全くありませんが、私のところで起きたことを話させていただきます。さきほど滝川先生もおっしゃっていたように、depression は 1 Hz ぐらいで良くなる可能性があるのではないかという論文が出ているということと、Pascual-Leone のところでも、最初は 10 Hz のように速い frequency の treatment をやっていたのですが、最近ほとんど 1 Hz で行っているということを聞きました。非常にゆっくりした刺激でも、危険性があまりなくて効果が出るのではないかということを、彼らも言っています。1 Hz でも本当に安全かを考えさせられることがありました。

その前に、基準となる強度について私の意見を言わせてください。安全性の基準は relax の threshold をパラメータにして事を行っているようになっておりますが、私たちのところは active の motor threshold を使っています。Active でとにかく筋電図が出るということは、少なくとも、ある領域の脳を activate できる intensity を外から与えているということになるはずです。そこで、それをパラメータにして、しかも 8 の字の場合には刺激の一番しやすい方向、即ち閾値が低い方向でやった intensity を基準にして事を行った方がいいのではないかと、個人的に思っております。

本題に入りますが、実は我々のところで、その active の threshold の 5% 上の intensity で、1 Hz、250 回とか 240 回ぐらいの刺激を正常の人に与えたところ、1 名だけですが、その後約 2～3 時間、刺激と対側の手を水で洗うと水の冷たさが分からない、それから痛みがよく分からないという状況が起きました。もちろんその後戻っておりまして、現在 defect があるということではないですが、これぐらいの弱い刺激で 1 Hz ぐらいの frequency でもこういうことが十分できる、器具を使って我々は研究を行っているということをよく考慮していただきたい。

先程、論文は、10 Hz、20 train で何とかとか書いてありますが……もちろん、あまり良い場所でないところを刺激したり、とにかく効果を出そうと思えば強い刺激を与えて、やたらなことをすれば、何かが出るでしょう。だけど、一番良い刺激の方向と場所と intensity を使って、良い指標を使えば、非常に弱い刺激でも何かができているはずです。しかも、それは 3 時間とか続く効果があるということは、戻らないかもしれないという risk を背負っていることも考慮されて、今後研究を続けていただきたい。論文では Wassermann E.M. は、この方法の治療はかなり有効だから、しかも ECT をやる患者さんなどは、痙攣を治療として起こしているのだから convulsion を起こさないで治療できる本法の第一選択と書いてあるわけです。正常人に、我々の academic interest とか research の motivation で何か起こしたら、困るわけです。

すると、あの順番は、ぼくには acceptable なのですが、精神科の患者さんがどれだけ自分でその informed consent を理解できているかということを考えて、まず depression に本当にやっていいのかということを問題にしなければいけないというような一方での動きもあるわけです。これはどちらが正しいとかということではなくて、そういういろいろな背景を含んで我々は仕事をしなくてはなりません。委員会としては、一応あの論文の範囲は世界的にもオーケーになっていますから、それをやるなということをぼく一人の私見としてここで言う気も全くありません。しかし、こういうことが起きたということは当然報告しなければいけない。特に正常人で何か task の検査とかされるときには、今回のことを考慮されて、あの安全基準なら絶対安全だということでは決してないと考えていただきたいということです。ただ、皆さんに、連続刺激をするなどか、これは日本はできないというようなことを、ぼく一人の経験で言おうという気は全くありません。しかも、このことをプラハでも発言したのですが、やっている人にはあまり

問題にされないで、戻ったからいいじゃないかというようなことを言われただけでした。それはある意味では正しいというか、そういう立場もあるということです。我々がどの立場に立つかは、その人個人個人で考えざるを得ないので、委員会がこの立場を決めるというようなことを言う気は全くないですが、一応、事実としては報告をいたします。

司会・木村 どうもありがとうございました。

それでは、ただ今の発言も含めて、辻先生に何かご質問、コメントがありましたら……。それから、忘れないうちに申し上げますが、先生方がなさっていて、今のような例がありましたら、私どもの委員会の方に報告していただきたいと思います。そういうのをまとめていくのも一つの役目だと考えておりますので、よろしくお願いします。

池田（京都大学医学部・臨床脳生理） 私たちは、先生たちもなさっていますように、慢性硬膜下電極で、普通、50 Hz の alternative polarity での大脳刺激を、難治てんかんの患者さん以外にも tumor の患者さんの functional mapping の目的でも電極埋め込みの条件でやることがあるのですが、motor threshold、最小の motor response が出るような強さ、例えば、10 mA ぐらいの刺激でやったときに、てんかん発作がない人でも after discharge がこれぐらいの threshold で出ることはあります。そういう場合には、脳波を monitor していますので、それ以上刺激強度を上げないということで、発作を起こすことを避けています。先程の先生がお示しになった基準を考えた場合、先生はマグスティムとてんかんと両方なさっているわけですが、硬膜下電気刺激強度と経頭蓋的磁気刺激強度の対応関係についての data あるいは、先生の個人的な御意見をお聞かせください。

辻 私たち自身はそれはまだ比較していませんが、先程言いましたように磁気刺激でも、脳波と表面筋電図を記録することによって、EMG で spreading を示す場合、例えば、母指球筋から起こりはじめ、ほかの筋肉に EMG discharges が広がるとかそういう場合には、その時点で rTMS を中止すべきだと思います。そういう基準で rTMS を行うということになります。もちろん after discharge などは頭皮上から記録できませんので、脳波上に spike が出る場合が問題となりますが、今の guidelines ではまだそのような状態にはならないだろうと思っています。Muscle activity がほかの筋肉へ spreading する可能性はあると思います。

それと、10 例近くの正常者等で痙攣が誘発されたり spike が出たりとの報告がありますので、rTMS で spike が出るとかそういう場合は絶対に治療等に使うのは避けなくてはならないだろうと思っています。Subdural electrodes での電気刺激との比較は全然しておりませんので、ちょっと分かりません。

司会・木村 そのほかいかがですか。よろしいでしょうか。

宇川先生の先程のケースは、何名かの被験者に同じことをなさったんだろうけれども、そのうちの一人だけに軽度の感覚異常があったということですが、その

人に特別に何か変わったことがあるとかいうことはないわけですね。

宇川 約10名のうちの一人で、みんな仲間で、doctor、medical 関係者です。特に変わったところは全くありません。

司会・木村 みんな変わってるからな。同じように変わってる。

宇川 ま、京都と同じぐらい変わってると思います。

司会・木村 そのほかいかがでしょうか。

栗村（山形大学医学部・第三内科） 刺激の直後に、脳波上の変化で（spike などが）拾えなくても、spreading がないかどうか、（表面筋電図や）ビデオモニタで見なければならぬということは分かりました。慢性刺激と言いますか、治療として長期に刺激を続ける場合は、（間隔として）何日毎に刺激しても良いのでしょうか。一つは、免疫系に対する作用とか神経伝達物質に対する作用というのは、あまり分かっていないと思うのですが。また先程、滝川先生が、1週間後に amygdala に discharge が出ることもあると言われたことをお聞きしますと、毎日（磁気刺激治療を）やっていて、直後はなかったけれどその後に問題が出たということがあり得るのかということをお聞きしたいのですが。

辻 それが一番問題でありまして、それは、刺激強度、frequency、train duration 等のパラメータをどのように設定するかで、随分変わってくると思います。例えば、先程、論文を二つ紹介しましたが、単発刺激でやる場合には、monoamine 等が直ちに上昇し、24時間後でも上昇しているという報告があります。しかしながら、5日間とか1週間、連続的に磁気刺激していきまると、むしろ逆の down regulation が起こることもあるようで、一概にどれぐらいの強度、頻度とかどういう刺激間隔でやっていいかというのは、まだ分かっていないと思います。今後そういうものを含めて長期予後も検討していかなければいけないだろうと思います。Rat の実験では、単発の1回刺激の場合には serotonin は frontal ではむしろ上がるとかいう状況ですので、今後、治療を本邦でも行うようになれば、そういう面の検討が必要だろうというのは、今日の世話人会の話でも出た点であります。

滝川先生、先生は実際にヒトを行っておられますので、その辺のことは滝川先生にちょっとお答えいただきたいと思います。

滝川 やり方にもよると思うのですが、そういった、学生と言ったら大変また問題になるかもしれませんが、ああいう人にやる場合、非常に詳しく informed consent すると、やはり「これ、電気 shock ですか？」と言います。「いや、磁気刺激だよ」と私が言うと、応じてくれる。精神科というとすぐ電気 shock を彼らは連想するらしくて。実際は電気刺激をやっているわけですが。

それで、むしろぼくは、今日ちょうど上野先生も来ていらっしゃると思いますのでお

聞きしたいのですが、「MRI で大体 2.0 T とか 1.5 T とかやっているじゃないか。あれはそれこそあの空間の中でワッと 30 分ぐらいやっているわけだけれども、これは数秒間だよ」と言うと、安心してやってくれます。ただ、最初は 10 秒ぐらいはグダグダッとやっているのですが、やはり何か避けようというような感覚も起こるのか、そういう……。それで私はずっと減らしてきたのですが、やり方が非常にあると思います。例えば、「3 回で終わるから。1、2、3」というふうにしてやっていると、じーっと我慢していてくれる。黙ってやっていると、「これをずっとやられるんだろうかと思うと恐怖に陥る」と彼らは言いますので、大体、「3 回数えたら終わるからね」と言っておきます。すると、ほとんど、特に問題なくやってくれます。だから、患者さんにやる場合も、5 秒やる人だったら、「5 秒間数えます。それで終わりますから」というふうにして、こちらである程度 informed しておくことが一つのコツのような感じがします。

司会・木村 どうもありがとうございました。これを結論として、今日の研究会は終わりたいと思います。

滝川 それから、これは東大だとか京大だとかでは決してやれないんじゃないかと思うんです。鹿児島大学だったからやれたので。

司会・木村 事務局の方からちょっとお知らせがありますが、その前にこの研究会を support していただいておりますエーザイ株式会社に、あらためて謝意を表したいと思います。

眞野 事務局から少しご連絡します。

いま辻先生がお話になった、この学会及び研究会での提言ですが、この Wassermann E.M. の基準とかそういうものは、ある時間たったらやはり見直すものである、あるいは見直さなければならぬと、Wassermann E.M. も言っているし、彼らの仲間の Cohen もいつも言っていますから、絶対的なものではないということを皆さん……もっと基準が楽になるところもあるかもしれないし、もっと厳しくなるところもあるのではないかと、あるいは違う方法でもっと見なければならぬようになるのではないかなと、私は思っております。

さきほど辻先生がおっしゃったように、いつか安全性に対する調査をさせてもらいたいと思います。以前、単発で安全だという data を、皆さんの経験からも、諸外国の data から出させていただいたのですが、あれはあくまでも検査に用いたときで、数百発か数千発やったときが安全であるという data ではないと思います。その点、治療という観点では、あるいは連続的にやるというのはまた違った観察もあらうと思っておりますから、よろしくお願ひしたいと思います。

これは毎年、講演集を出していただいているのですが、いま木村先生がおっしゃったように、エーザイさんのご協力のもとで出させていただいて、この後ろのところに提言が載っております。脳波・筋電図学会で誤植があったのを訂正したものを載せてありますから、よろしくお願ひします。

それから、来年度は京都で脳波・筋電図学会、名前が変わって日本臨床神経生理学会になるのでございますが、柴崎先生のご厚意で satellite symposium をさせて頂くということになっておりますから、また皆さんお集まりください。それから、今日の演者の先生は抄録をまたよろしく願います。以上でございます。

司会・木村 では、長い間、どうもご苦労さまでした。ありがとうございました。

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

木村 淳（Iowa 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（Iowa 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）	滝川守国（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（東海中央病院）	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（昭和病院）
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

（00 年 4 月現在）

第 10 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

高頻度磁気刺激法の基礎と臨床応用

2000年 7 月25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