

第 11 回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

講 演 集

磁気刺激法の生体工学的 基礎と臨床応用

2000年12月13日

国立京都国際会館にて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学 木村 淳1

1 経頭蓋的磁気刺激法の診断治療への応用の有用性と安全性

東京大学大学院 医学系研究科 生物物理医学専攻2
医用生体工学講座 生体情報学教室 上野 照剛

2 単発および高頻度磁気刺激における生体内誘導電流分布の検討

鹿児島大学工学部 生体工学科 湯ノ口 万友22

3 小児における経頭蓋磁気刺激法の応用と安全性について

関西医科大学附属香里病院 安原 昭博36

4 運動野低頻度磁気刺激による SEP の変化

東京大学附属病院 神経内科 榎本 博之、宇川 義一48

5 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (8) —経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS) の最近の動向—

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊54

事務局連絡

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学 眞野 行生67

磁気刺激法に関する委員会報告69

はじめに

木村（アイオワ大学） 皆さん、こんばんは。それでは、定刻になりましたので「第11回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を始めさせていただきますと思います。

早いものでこの回も今度で11回になりました。若い先生方はご存じないと思いますが、最初、この技術が開発されたとき、日本では磁気刺激は全くできないと言われていた時期がありました。11年も前の話で、ちょうどぼくがアメリカから帰ってきた頃ですが、欧米ではどんどんやっているのに、我が国で応用できないのは、薬事法と同じで磁気刺激機器の販売が認められていないのが最大の理由でした。そこで安全性を検討する研究会をつくって厚生省と交渉しようというのがこの研究会の本来の目的でした。幸いエーザイ株式会社に最初からサポートしていただき、本年まで毎年研究会を継続することができました。

当初はぼくらも安全性に関して全く無知で、本当に大丈夫なのかなというような感じでやっていて、賛否両論がありました。「安全性に関する研究会」という名前がついているのはそのためです。それ以後ずっと「臨床応用と安全性」を2本の柱にしてプログラムを組んで参りましたが、幸い今までのところ大きな事故はなく、そのうちに機械も認められて、研究面でも臨床面でも良い方向に向かっていると思います。11年前には考えられなかった進捗状態です。

それで今回は、今世紀の最後ということもあるし、もう一遍振り出しに戻って安全性の検討をしたいと思います。今まで工学部的な見地からの発表はあまり多くなかったものですから、そういう立場を踏まえて滝川先生にプログラムを組んでいただきましたが、後半は臨床応用の演題もありますので、最後までゆっくりご討議いただければ幸いです。本会はいつも informal にやっておりますから、フロアからも質疑応答など活発にご参加ください。それでは滝川先生、よろしくお願いいたします。

司会・滝川（鹿児島大学・神経精神医学） それでは、いま木村先生がお話しになりましたように、そういうこともありまして、第11回としましては、ここに書いてありますように、いわゆる生体工学的な基礎と、臨床応用、そして最後に review となっております。

それでは、第1席を東京大学大学院の上野先生にお願いいたしたいと思います。「経頭蓋的磁気刺激法の診断治療への応用の有用性と安全性」。よろしくお願いいたします。

1

経頭蓋的磁気刺激法の診断治療への 応用の有用性と安全性

東京大学大学院 医学系研究科 生体物理医学専攻
医用生体工学講座 生体情報学教室

上野 照剛

どうもありがとうございます。ただ今ご紹介いただきました東京大学の上野でございます。

それでは早速始めたいと思いますが、滝川先生から生体工学的なアプローチを中心にお話をするようにご指示をいただきましたので、経頭蓋的磁気刺激の原理とその医学的な応用を述べ、その途中途中で安全性を議論したいと思います。

しかし、安全性とひとことで申し上げましても、磁気刺激では、強い pulse 磁気を使って電磁誘導の法則によって頭の中に電気を発生させ、その誘導された電気で neuron を刺激するわけですが、頭のどの部分にどのぐらいの誘導電界が生じて電流が流れ、神経が興奮するかという、基本的なことがまだよく分かっていないのです。

Transcranial Magnetic Stimulation: Principles, Medical Applications, and Safety Aspects

Shoogo Ueno
Department of Biomedical Engineering
Graduate School of Medicine
University of Tokyo

図 1

もう一つは、本当にどの神経が興奮に与かっているか、即ち、磁気刺激によって pyramidal neuron と介在 neuron が共に刺激されるのか、それとも介在 neuron が刺激されてその後間接的に錐体細胞が刺激されるのか、または錐体細胞が直接的に刺激されるのかといった、基本的なことがまだ十分には分かっていなくて議論されている段階です。

とは言うものの、経頭蓋的磁気刺激の医学応用の可能性は多くございまして、例えば、neuron 集団と集団の間の情報のやりとりと処理はどのように行われているのかを調べるために、脳の一部を磁気刺激によって瞬間的に disturb して、その結果、こことここはこういう関連性があるということが分かるわけです。また、うつ病の治療や Parkinson 病の治療などへの応用が検討されています。このように磁気刺激法が導入された初期の段階では、磁気刺激が脳の機能を調べるのに使われていたのですが、最近は治療の応用への可能性があるということで経頭蓋的磁気刺激の研究は非常に注目されている分野です (図 1)。

まず、磁気刺激の原理をお話します。次に、脳を局所的に刺激しますが、その方法をご紹介します、どの程度空間的な分解能で刺激できるかということをお話します。また、どの neuron が本当に刺激されているかということ調べるための一つの方法として、conditioning pulse 刺激と test pulse 刺激を組み合わせで時間をずらして脳を刺激する、いわゆる二連発刺激がございまして、このことを少しお話して、それから、そういった基本的な事項のもとに神経の興奮の model を幾つかご紹介します。あと、最初に申し上げましたように、外からの電気刺激や磁気刺激によって脳の中にどのような電気が生ずるかということをお話します。安全性というのはこういうことが分かると、きめの細かな検討ができるわけでありしますので、そこから適切な risk の assessment ができるというわけです (表 1)。

磁気と生体との関わり合いを論じるに当たっては、どういう作用で生体に反応

表 1

1. Principles of Transcranial Magnetic Stimulation
2. Localized Magnetic Stimulation of the Brain
3. Paired Transcranial Magnetic Stimulation
4. Nerve Excitation Models
5. Induced Electric Fields in the Brain
6. Safety Aspects and Risk Assessment

表2 Effects of Magnetic Fields on Living Systems

1. Time varying magnetic field eddy current $J = -\sigma \frac{\partial B}{\partial t}$	magnetic stimulation
2. Static magnetic field i) homogeneous magnetic field magnetic torque $T = -\frac{1}{2\mu_0} B^2 \Delta \chi \sin 2\theta$	magnetic orientation of fibrin
ii) inhomogeneous magnetic field magnetic force $F = \frac{\chi}{\mu_0} (\text{grad } B) B$	parting of water by magnetic field (Moses' effect)
3. Multiplication of magnetic field and other energy effect of magnetic field on photochemical reactions radical pair model	yield effect of cage-product and escape-product

があるかということを中心に大きく三つに分類して話を進めることが大切です（表2）。磁気というのは、時間的に変化する磁気、時間的に変化しない static な磁気がございます。勿論、脳の磁気刺激というのは磁場が時間的に変化するものを利用するわけで、磁場 B があると、この時間変化として電気が発生します。

一方、static な磁気としては、最近、MRI が非常に盛んで、テスラ (T) オーダの強い磁場が使われています。超伝導 MRI では 1.5T が多く使われており、一部 3T と 4T が稼働しております。また、アメリカでは、ついに 8T の強い磁場でヒトの脳の画像を撮ることができるようになっております。4T や 8T といった強い磁場になると、これまでに観測されなかったような現象が見えてくるわけです。生体を構成する物質はほとんど磁気に感じない反磁性ですが、強い磁場をかけると、そういったものでも、ひょろ長い棒状の反磁性物質に関しては磁場に対して回転力が働きます。それによって、fibrin や collagen などが磁力線に平行に並んだり垂直に並んだりします。例えば、fibrin は磁場に平行に並び、collagen は磁場に対して垂直に並びます。物質の持っている磁気的な異方性によってそういう性質が出てくるわけです。

磁場に空間的に不均一があると、その磁場 B と磁場の強弱 gradient と物質の磁化率 χ を掛けた積として反磁性物質に磁気力が働きます。例えば水に磁場をかけると、水が真っ二つに分かれて乾いた底が見える。モーゼ効果と呼んでおりますが、8T の強磁場ではこういった現象が見られます。

またもう一方は、化学反応に対する磁場効果ですが、いわゆる radical pair を経由する一重項と三重項の間の項換交差に磁場がある場合とない場合によって、その化学反応の結果に生成するものの比が違ってくる。ある種の光化学反応の磁場効果でありまして、磁場がある場合とない場合によってかご生成物と散逸生成物の比が違ってくる。そういったことがございます。ここでは、勿論磁気刺激ですから、磁場の時間変化によって生じる電気で神経を刺激するわけです。

このことを数式に表しますと Maxwell の電磁方程式になります (図 2)。磁場

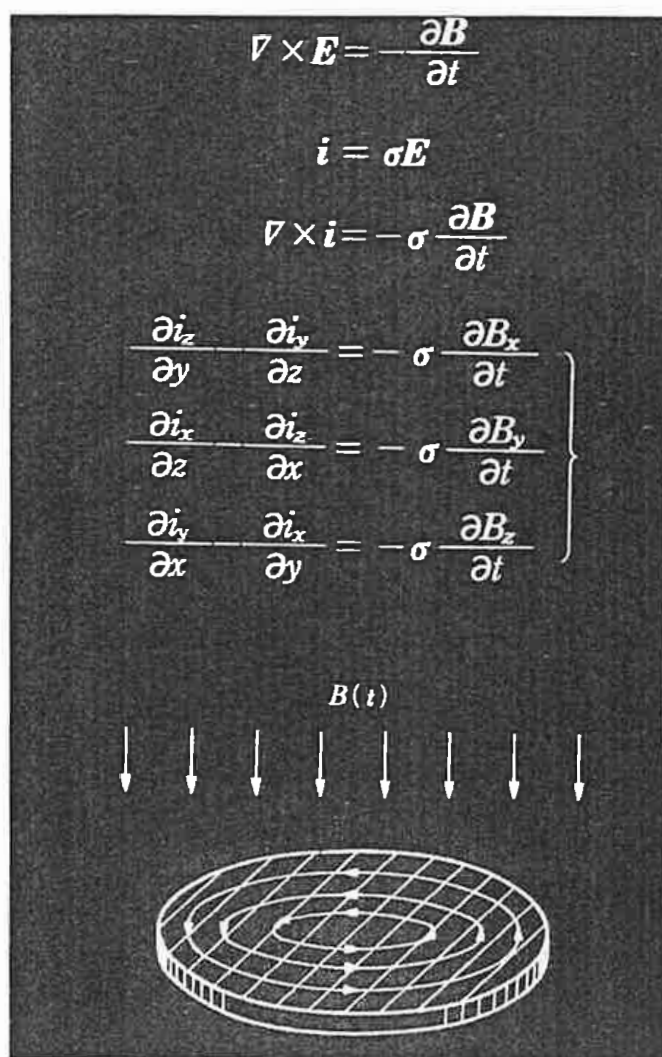


図 2

が時間的に変化すると電界が発生します。これは磁場の回転ですが、回転によって電界が発生する。オウムの法則によって、conductivity と電界強度を掛けると電流密度になりますから、電流が流れる。要するに、磁場が変わると電気が発生する。これを各成分に分解すると、三つの式になります。要するに、例えば平面状の dish に生理食塩水があるものと仮定して、時間的に変化する磁場に dish がさらされると、この磁場を打ち消す方向に電気が発生します。これが電磁誘導の法則による渦電流。Eddy（渦）状に流れますから eddy current と言っております。

その eddy current を積極的に利用するのが経頭蓋的磁気刺激です（図3）。初期の方法は、円形 coil を頭の上に置いて数千 A の大電流を $100\sim 200\ \mu\text{s}$ 流すと、その磁場が変化するときだけ eddy current が coil の円形に沿って流れた。これ

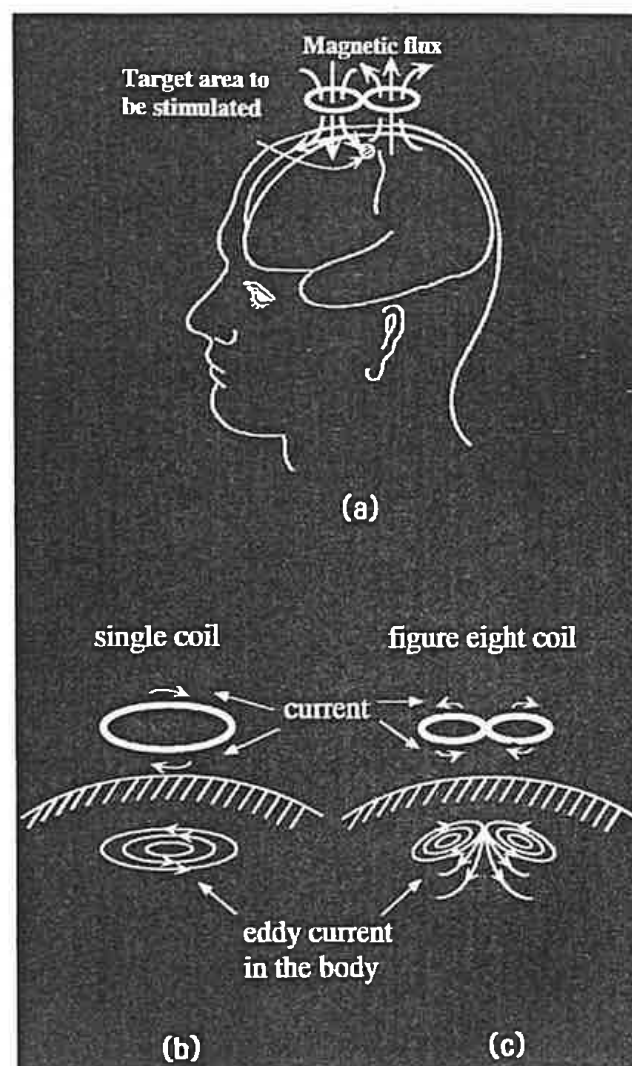


図3



図 4

は 1985 年にシェフィールド大学の Dr. Barker らが最初に実験に成功した方法です。

私たちは 8 の字 coil を使って局所的に刺激する方法を考案しました。8 の字の筆順に従って coil に電気を流すと、頭の中に生じる渦電流は二つの loop の pattern を作り、8 の字の交点の真下が電流密度が最大になります。数値計算によりますと、この point の電流密度が他の部分に比べて 3 倍大きくなり、そこで非常に localize した刺激ができるわけです。

図 4 が試作第 1 号機ですが、日本光電の協力で 1988 年に作りました。それで大電流を流します。グルグルグルと 5 turn 巻いて、ここでもグルグルグルと 5 turn 巻いて、上のほうにいております。これで脳の特に運動野を刺激して、母指球筋、小指球筋、あちこちに電極を置いて脳を刺激して、これが支配している筋の収縮を見ることによって motor evoked potential 運動誘発電位を測定するわけです。

例えば point A を刺激すると、これは右の脳ですから、左手の母指球筋から図 5 のような非常にきれいな運動誘発電位が発生します。22 ms の潜時をおいてこういった波が発生し、親指がぴょこっと動きます。Point A から 5 mm 前、後、

上、下を刺激しても全然反応がないということで、5 mm の空間分解能で経頭蓋的に標的の neuron のグループを刺激することに成功したわけです。

頭に帽子をかぶせて5 mm の刻みで座標をつくり、手、腕、足の運動野をしらみつぶしに刺激します（図6）。そうすると、○のところは母指球筋が収縮して親指が、△は小指球筋が収縮して小指が動く、□は橈骨筋が反応して前腕が、▲は足の小趾と親趾が反応します。この矢印の方向が eddy current の流れる方向で、この方向に流したときが一番良く motor evoked potential がとれるということで、この方向が neuron の配列まである程度反映しているということが推測されるわけです。

とは言うものの、最初申し上げましたように、本当に pyramidal neuron そのものが直接的に刺激されるのか、介在 neuron が刺激されてその後間接的にこの神経が興奮するのかという疑問が出てくるわけです（図7）。即ち、pyramidal

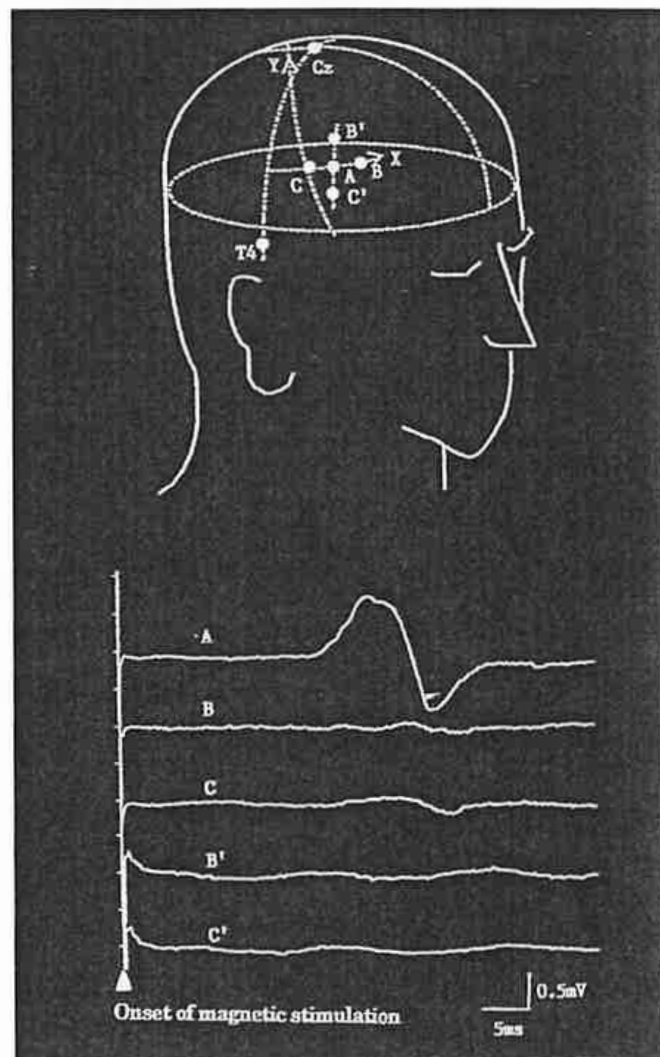


図 5

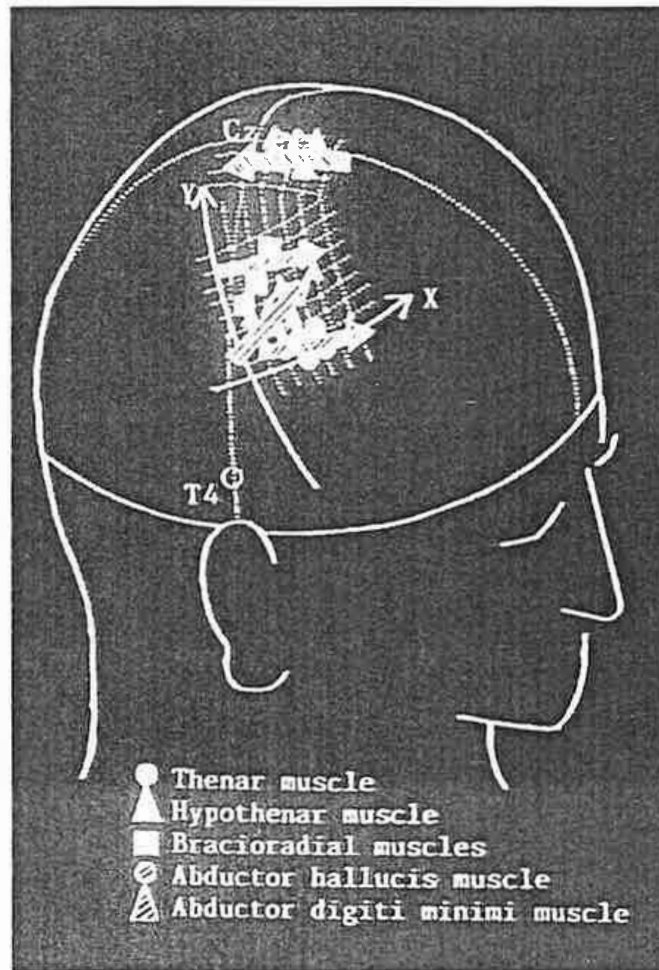


图 6

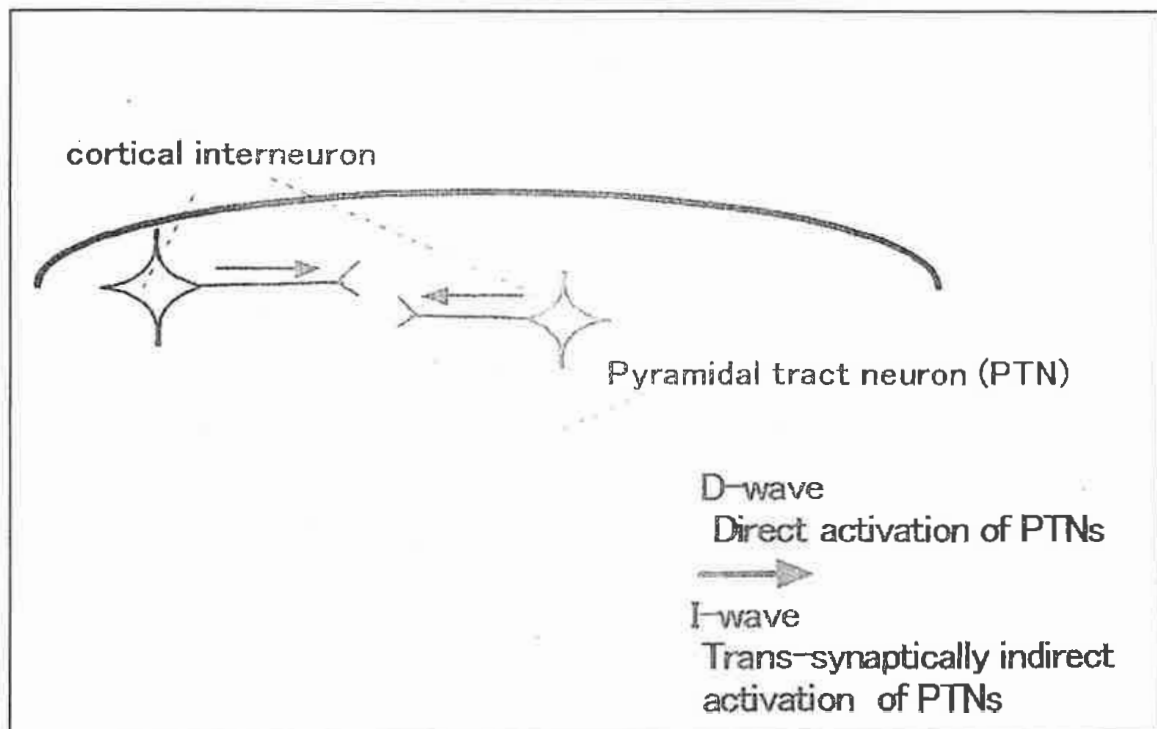


图 7

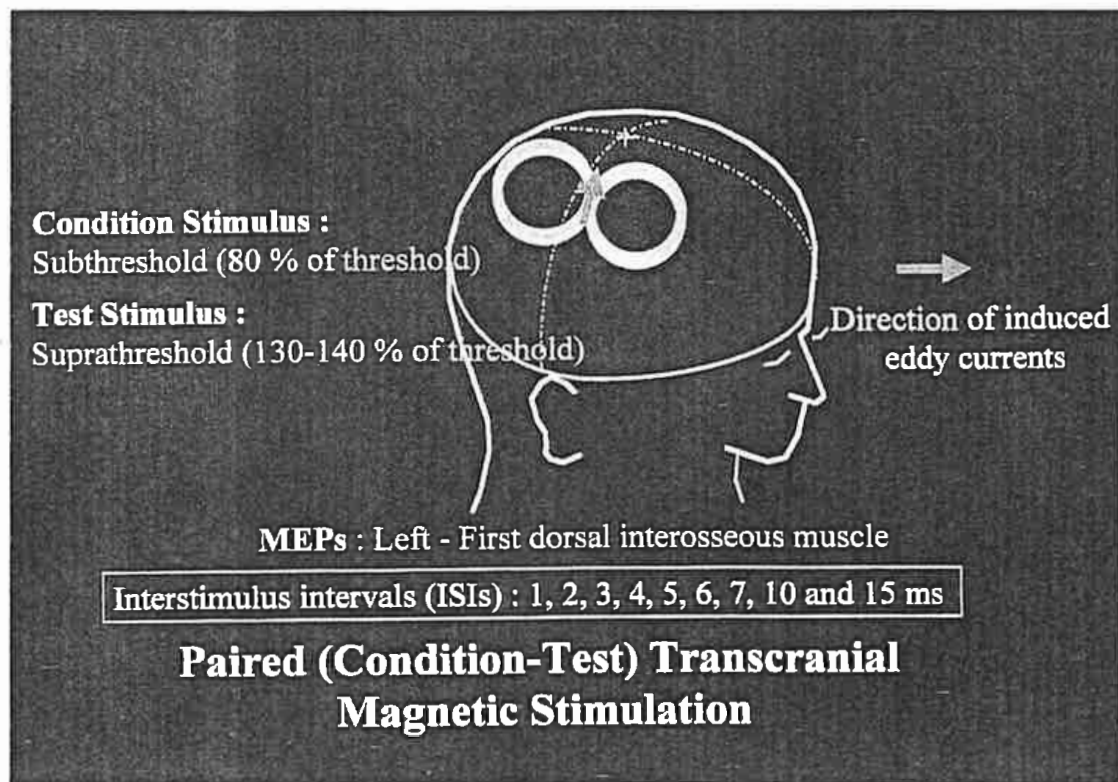


図 8

tract neuron が direct に刺激されて信号が出る direct wave (D-wave) であるのか、あるいは、Inter neuron がまず刺激されて、次に pyramidal neuron が興奮することによって間接的に刺激されて信号が出る indirect wave (I-wave) であるのかという議論です。この D-wave と I-wave に関しまして、経頭蓋的磁気刺激においては、D-wave はなかなか得られなくて、I-wave が得られるとされています。経頭蓋的電気刺激の場合は、頭皮上に電極を置いて電流を流すと、pyramidal tract neuron が直接的に刺激される。しかし磁気刺激の場合は、inter neuron が興奮することによって間接的に pyramidal tract neuron が刺激されるということが言われています。

果たしてそうであろうか、pyramidal tract neuron も磁氣的に刺激されるのではないだろうかということで、私たちは二連発の刺激を行いました (図 8)。Conditioning として、motor threshold の 80 % の subthreshold で刺激してから、一定時間、interstimulus interval (ISI) を 1 ms から 15 ms まで変え、その後、120 % の suprathreshold の test pulse によって第一背側骨間筋からの motor evoked potential を測定し、その反応を見ました。

そうすると、conditioning 刺激がない場合の test 刺激だけの反応では、非常に

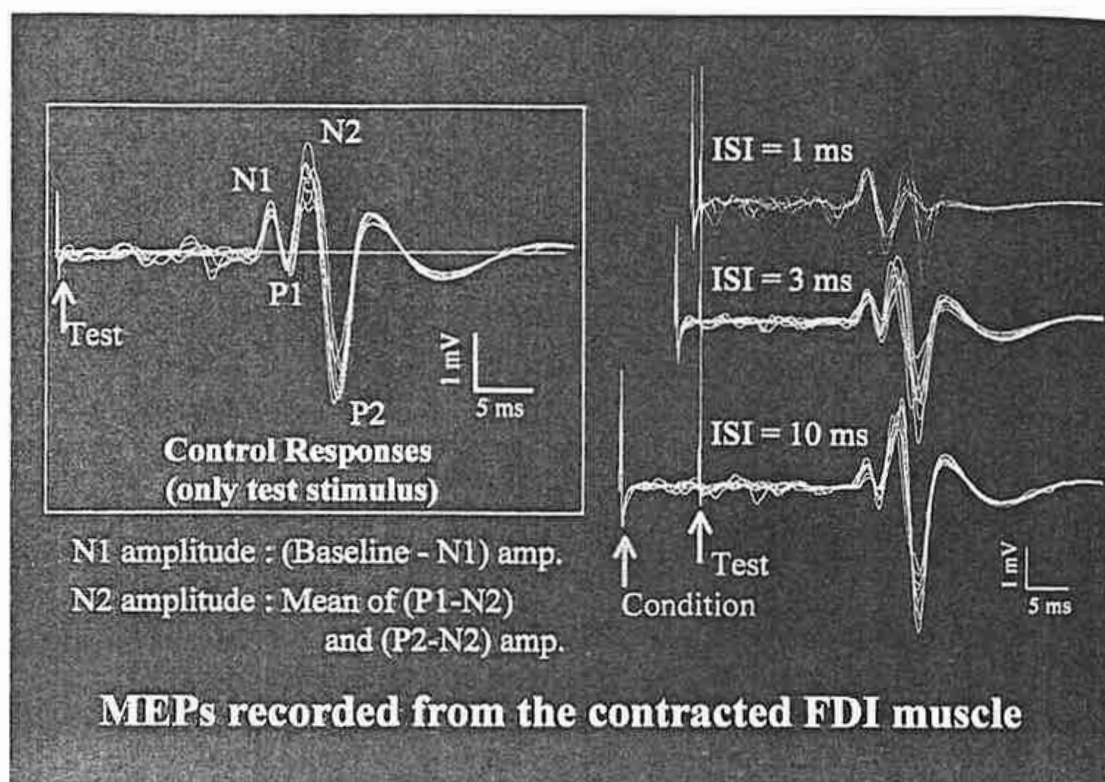


図 9

きれいな三相性の波が測れます (図 9)。最初の上向きの波を N1、最初の下向きを P1、2 番目の上向きのピークを N2、2 番目の下向きのピークを P2 と呼ぶことにします。ここで、N1 と N2 が conditioning 刺激によってどのように変化するかを調べるわけです。

ISI が 1 ms のときは、N1 はそのまま変化はありませんが、N2 がほとんどなくなった。3 ms のときは少し変化した。10 ms になるとかえって大きくなっています。横軸に ISI をとって縦軸に N1 と N2 の変化分がどうなったかというのをプロットしてみると、N1 成分に関しては全然変わらないが、N2 成分に関してはこのように大きく変化しました (図 10)。

Roswell のところに行っていらっしゃいました鯨井 隆先生が非常に良い仕事をなさしまして、鯨井先生がこういったきれいな data を初めにとられたわけでございます。それから、いわゆる二連発磁気刺激の研究が、宇川先生はじめとしていろいろなところで盛んに行われています。何個 synapse を経由して反応が起こるかといったことなどが議論されていますが、私どものこの研究では、逆に最初の N1 成分が全然変化がないということに着目しています。これはどういうことかということ、磁気刺激によって直接的に neuron が反応したということを物

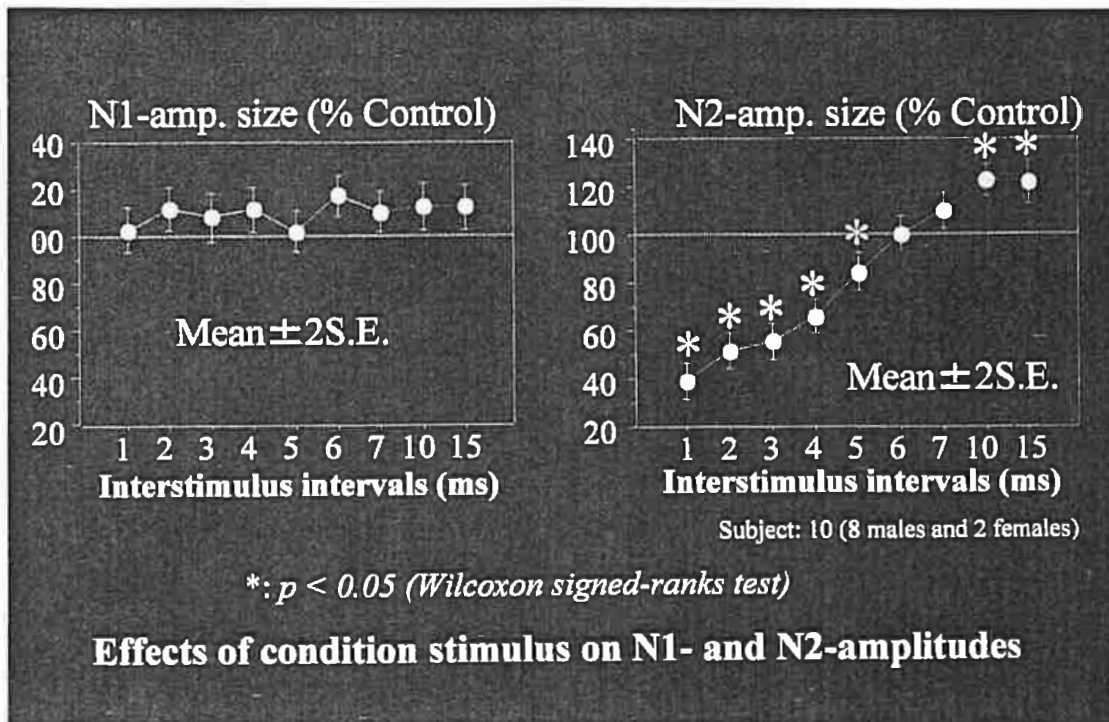


図 10

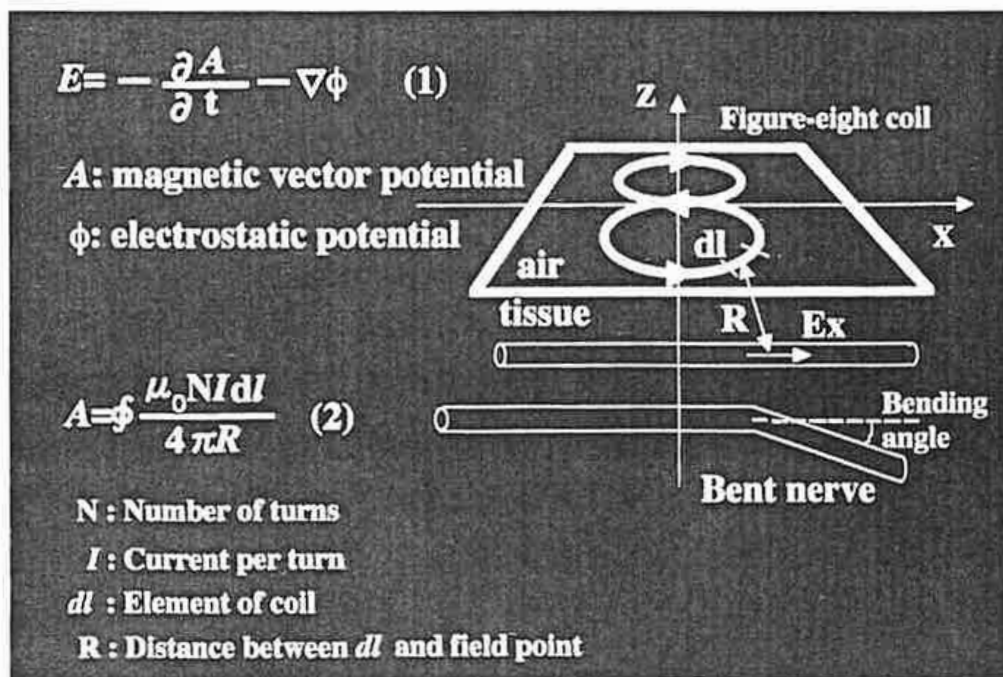


図 11

語っているわけです。

以上、まとめますと、磁気刺激では一般的に、interneuron が刺激されて間接的に I-wave が出るということが言われていますが、pyramidal tract neuron が直

接的に刺激される場合もあるというわけです。そこで、こういった神経の興奮を数学的に解いて、計算機 simulation を試みました (図 11)。図のように 8 の字 coil を置いて、その下方に無限長、また有限長の神経を置きます。また、あるところで折れ曲がった部分を持った神経を置きます。Coil に電流を流しますから、この電流と coil の素片から vector potential A を算出します。この vector potential を時間微分することによって誘導電界 E を得ることができます。第 2 項 $-\nabla \phi$ は組織中の conductivity の違いがあるときに効いてきますが、今はまず A だけで話を進めます。これによって、神経の軸索内に生じる電界 E を計算することができます。電界が計算できると、あとは、Hodgking-Huxley の model を改良した神経興奮 model をもとに神経の興奮の様子を調べることにします。

これは計算結果の一例です。X 軸方向に沿って有限長、例えば 8 cm の長さの神経を置きます。X=0 の点は 8 の字 coil の交点の真下です。Y 軸は時間軸で、100 μs の時間だけ刺激を与えております。縦軸は resting potential からの膜電位の変化です。8 の字交点の真下が電界強度 E が最大のところです。それから、電界強度が少し弱くなる。即ち軸索に沿って電界強度が弱い、強い、弱いと変化します。この電界強度を微分します。微分して、minus をとっていますが、この電界強度、誘導電界を 1 回、空間的に微分したものを、activating function と言っています。なぜかと言いますと、この activating function の一番ピークのところ

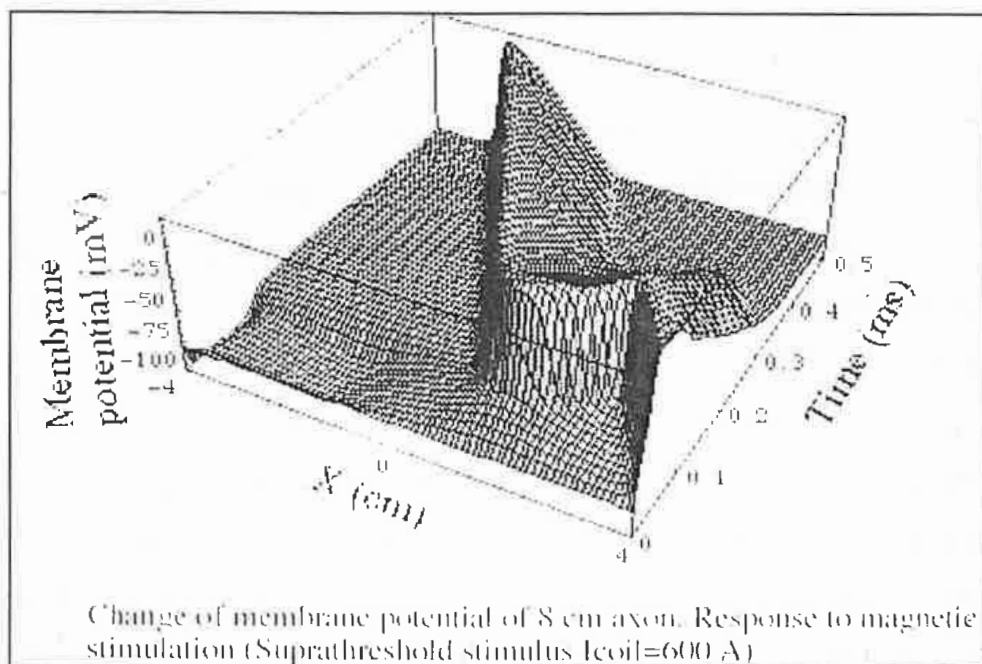


図 12

が、outward current が出て、発火の point になるわけです。Activating function の最大値の場所で depolarization になり、最小値の場所で hyperpolarization になります。このことが simulation の上でもきちっと出ているわけで、0 から少し X の方向に行ったところで膜電位が脱分極して、action potential が出現して両方に広がっております。-X のところでは hyper polarization になっております。しかしよく見ると、有限長の長さの場合、端から既に神経の興奮が起こり、action potential が $X=4\text{ cm}$ のところに出ております。その二つの action potential が collision を起こして消滅している様子もよく分かります (図 12)。

私の前の学生でいま日本光電に就職しております兵頭 亮君の仕事ですが、いろいろ神経の curve を変えます。そして coil を置いてどのように興奮するかを調べますと、curve の point のところが outward current が出てよく興奮することです。8 の字 coil と、この curve の point をいろいろ変えますが、少々変えても、いつも point の曲がったところから発火が行われるというわけです。こういった曲がりの point が興奮しやすい。以上、simulation の結果から言えることは、神経が無限長の場合は、交点の真下から少し前のほうと、神経が曲がったところが興奮するわけです。有限長の場合は、ある幾何学的な範囲のもとでは edge から興奮するというわけです。

Coil が作る時間変化の pulse 磁場によって頭の中に eddy current が流れ、それによって神経の興奮を模擬したわけです。では、実際これによってどういう応用があるかというわけですが、ここで一つ面白い例を紹介します。エモリー大学の Epstein のグループの研究です。人指し指の先のほうに、ちょうど点字みたいな感じですが、でこぼこの pattern で機械的に刺激します。縦方向の pattern、横方向の pattern を機械的な振動で与え、被験者に縦の pattern か横の pattern かを言わせるわけです。その場合、somatosensory cortex を、指先の刺激後 30 ms の時間をおいて磁気刺激します。そうすると、縦か横かという pattern の認識率が 60 % に減ったと言っています。

それはそれでいいのですが、Epstein の実験の非常に面白いことは、somatosensory cortex の刺激だけではなくて後頭葉の刺激を行ったことです。それがこの一例ですが、まず指先にこの刺激を行います。それから、20 ms と 180 ms。実際いろいろ latency を変えて刺激しているわけですが、20 ms とか 30 ms では全然変化がないけれども、180 ms 後に、後頭葉中心に、Inion から上 5 cm、左 2

cm、右 2 cm といったところを刺激するわけです。そうすると、指先を機械刺激してここをポンと 180 ms 後に刺激すると、これだけ認識率が減ったわけです。縦と横の格子の間隔を変えたわけですが、そういった格子の間隔には全然変化がない。ただ縦か横かの認識率にこれだけの差が出たわけです。

要するに、somatosensory cortex だけではなくて、pattern の縦か横かを認識するのに、後頭葉の neuron の 180 ms 辺りでの電気活動が関与していた (図 13)。二つの領域の間に何らかの情報処理があって初めて認識をしていたということが分かったわけで、磁気刺激はそのように、タイミングを変え、場所も変えて、異なる複数の領域の neuron の集団間の情報処理のやり取りがどうなっているかということを推定することができるわけです。

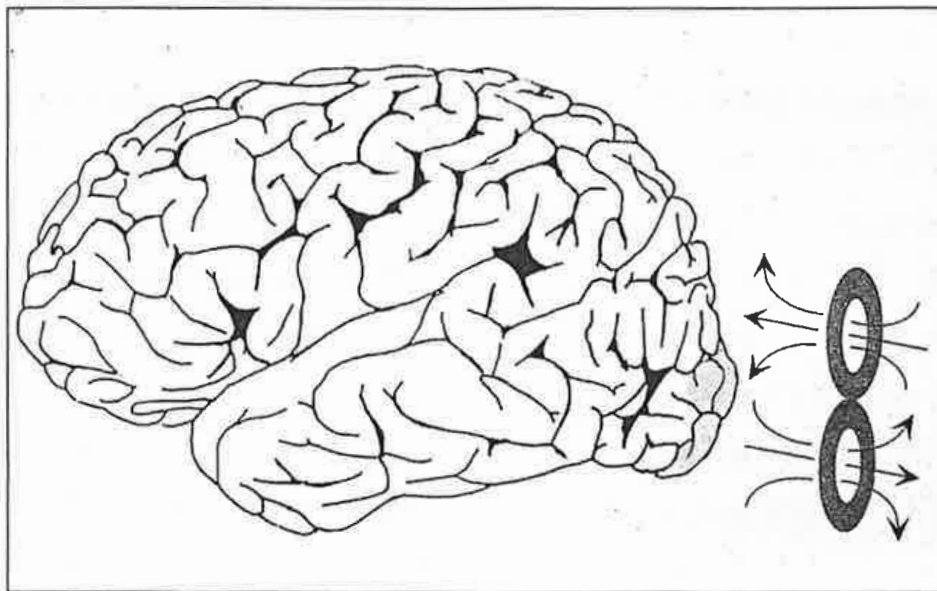


図 13

このような脳の機能の研究に磁気刺激は非常に良いわけですが、最近は、いろいろな治療、特に精神科領域でうつ病の治療などに良いのではないかと注目されてきました。しかし、その mechanism に関してはまだよく分かっておりません。磁気刺激によって遺伝子発現が変化するとか、neuron の plasticity がどう変わるかといったことが非常に大事な研究になってくるわけです (表 3)。

磁気刺激による短期の効果としては、運動誘発電位が変わる。また、脳血流が変わるとか、behavior が変わる。長期の効果としては、遺伝子発現の調節や神経系の synapse の結合の様子の変化などが起こる可能性がある。2 ~ 3 年前に大分医科大学の藤木 稔先生から、海馬の glia 細胞が出す GFAP の messenger-

表3 Medical Applications and Risk Assessment of Transcranial Magnetic Stimulation

1. Estimation of localized brain function and structure
2. Modulation of gene expression
3. Modulation of neuronal plasticity
4. Diagnosis and possible treatment of CNS diseases and mental illnesses
5. Risk assessment

RNA level が、外傷や磁気刺激、電気刺激によって変化する、特に磁気刺激をして24時間後に非常に大きな変化が、海馬のCA1領域、またcortexに起こることが報告されています。

最近、経頭蓋的な磁気刺激と経頭蓋的電気刺激によってうつ病の治療が盛んに行われております。特に、ECT、前回もここでtopicsになりましたが、GeorgeとWassermannが1994年に磁気刺激を行い、電気刺激よりもかなり良いということを行ったのですが、日本では2年前、この研究会で荏原病院の土井永史先生のご報告があって、土井先生のところでは2000例以上の患者さんのうつ病と難治性の疼痛に対して電気痙攣療法を行っておられます。

そこで私たちは、電気痙攣療法をやっておられるところへ実際見学に行きました。そこでは電気刺激によってどのぐらいの電流が頭の中に流れるかよく分かっていないということで、早速私の研究室の大学院生が、こういった有限要素法のmodelを作り、球の表面に電極を置いて、どういう電流が流れるかということを計算したわけです(図14)。

これは関野正樹君の計算結果です(図15)。例えば、表面電極を頭頂部と右前頭部に置いた場合、または左右の前頭部に置いた場合、等potential面と電流密度の分布が各々図に示すように出ています。左右の前頭部に電極を置いた場合は左右対称に電流が流れております。問題は電流の大きさ(電流密度)ですが、頭皮上に大きな皿電極みたいなものを置いておきますと、電流密度が一番多いのはまさに頭皮の電極直下のところ。半径10cmの球の内部には電流はほとんど入らなくて、電極の真下にたくさん電流が流れます。内部に行くに従って電流密度は1/20から1/30以下に減って、内部ではわずかな電流しか流れません。こちらも

まさにそうで、やはり電極真下の頭皮のところにたくさん流れます。中にはなかなか入ってこない。だから、ものすごく大きな電流を流してやっと痙攣を引き起こすに十分な電流が流れるのです。

これに対して、磁氣的に経頭蓋的に刺激しますと、頭の中に非常に効率よく電流が流れる。現在ユタ大学の Gandhi 教授と共同研究をやっておりまして、その計算結果を見ますと、8 の字 coil において coil と coil に挟まれたところに電流密度が高くなっています。磁気刺激によって効率よく局所的に電流が頭の中に流れているのが分かります。

以上、非常に駆け足でお話しましたが、経頭蓋的磁気刺激の原理とその localization、二連発刺激の有用性、神経の興奮 model、それに頭の中に発生する電流分布をご紹介しました。どうもご静聴ありがとうございました。

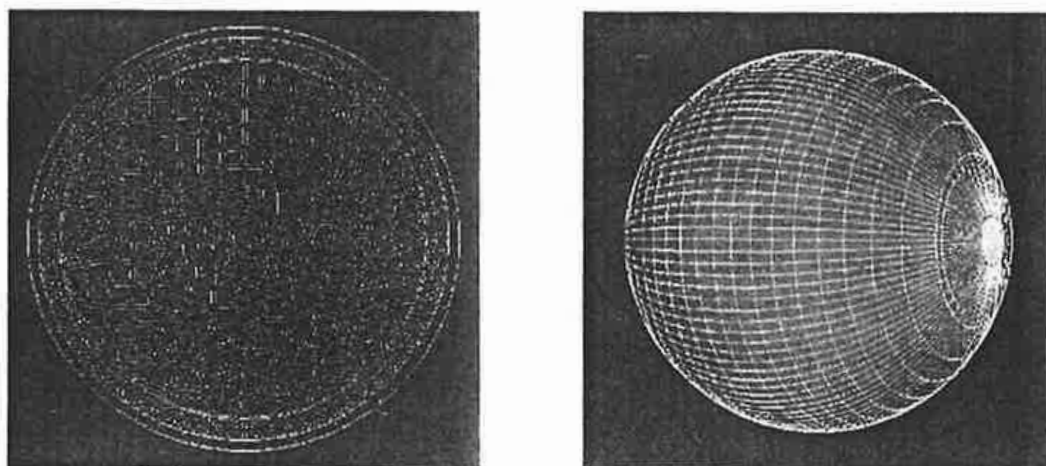


図 14

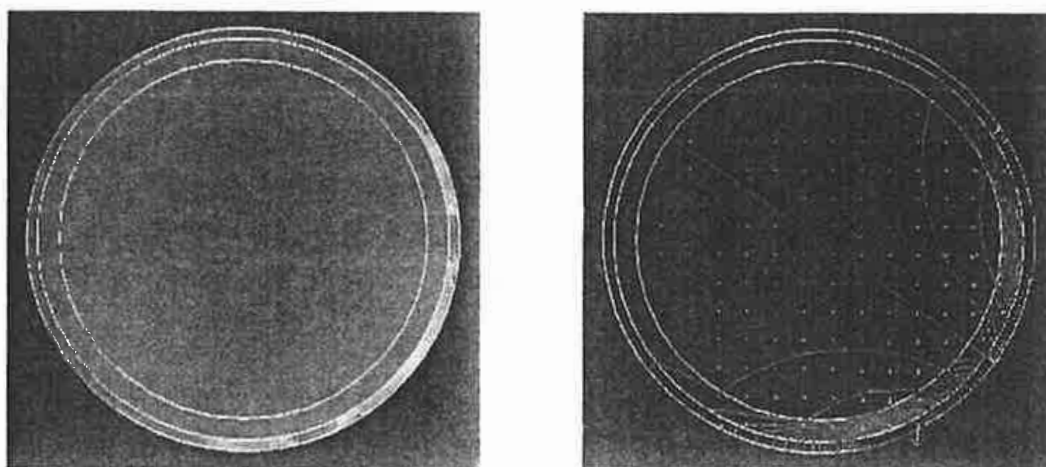


図 15

[討 論]

司会・滝川 上野先生、どうもありがとうございます。生体工学のほうから分かりやすい説明をしていただいたと思うのですが、日常、私たちが臨床に使う場合、磁気というのは何となくおっかない面もありますので、この際いろいろと質問をしたいという方があったら、どうか質問していただけないでしょうか。

幸原（京都大学医学部・神経内科） 非常に興味深く聞かせていただきましたが、お話の中に電気療法の電流密度という話がありました。電気療法の場合の energy は、何秒間やるかとかいうようなことによると思うのですが、例えば 60 Hz 10 秒間とか続けた場合の energy は、磁気刺激の場合の energy と比べてどうなのでしょう。広さとかいろいろなことが影響すると思いますが、両者を比較した場合どうなのでしょう。今の話ですと、電気刺激では表面にほとんど流れているのですか。

上野 電流は表面にほとんど流れますが、ここでの計算では頭皮、頭蓋骨および脳の比抵抗の比を 1:20:1 にしています。電気伝導度にしますと cortex と脳全体を 1、頭蓋骨を 1/20、頭皮の皮膚を 1 としています。そうすると、私は計算する前は、脳の中では電流密度が 1/100~1/1000 落ちると思ったのですが、意外なことに、1/20~1/30 に減衰するだけです。

それで、ECT の場合は、100 V、関東は 50 Hz ですから 50 Hz を大体 3 秒から 6 秒、通電します。その程度で痙攣を起こさせて治療効果を見ているわけですが、ちょっと計算したのですが、かなり大きな電流が流れています。20 mA/cm² ぐらいのかなり強い電流が流れています。

幸原 それでは磁気刺激の場合だとどうでしょうか。

上野 磁気刺激はそんなことはないです。大体 2 mA/cm² ぐらいで十分 neuron は興奮します。

幸原 かなり強い刺激をしてもその程度だということですね。

上野 いや、ECT ではない電気パルスによる経頭蓋的電気刺激の場合はそんなに要らないと思います。100—200 μ s の電氣的 pulse を与えるだけです。脳表に対して垂直の方向の興奮に要するだけの電流を流せばいいですから、磁気刺激と同じように 1~2 mA/cm² で十分興奮できていると思います。ECT はまた全然別だから。

幸原 要するに、ECT は結構やられていて、痙攣は起きますが、その後のダメージは今までどう言われているのでしょうか。もしひどい後遺症はないとしたら、それよりずっと弱い磁気刺激の場合の安全率は結構高いのかなと思ったので

すが、そのように解釈していいでしょうか。

上野 どうか分かりませんが、電気痙攣療法の場合は、かなり深いところまで電流が流れて、深いところで直接的に興奮が行われているかと思ったのですが、そうではないみたいですね。かなり広範囲に cortex が興奮を起こしてくれたら、それが視床までいってくれるみたいだから。私は、cortex が、ある領域で同時に興奮が起こって、数秒後に痙攣発作が起これば、それで十分効果があるということ聞いております。

幸原 どうもありがとうございました。

藤田（杏林大学医学部・精神神経科） 今回の質問と同様の質問なのですが、TMS のほうが 15 mA から 20 mA の電流が脳細胞に流れ、ECT のほうはそれよりはるかに多くの電流が流れると記憶しておりましたが、何百とかいう……、先程のお話だと TMS のほうが 2 mA で ECT のほうが 20 mA、即ち 10 倍くらいということでしょうか。

上野 いやいや、私は、電極の真下の骨の上の頭皮内の電流密度はかなり大きいということを言いたいのです。例えば neuron を興奮させるために 1 mA/cm^2 要るとすると、少なくともその 20 倍以上の $20 \sim 30 \text{ mA/cm}^2$ 、電極の直下の頭皮に電流を流さないと ECT の効果はないというわけです。磁気刺激の場合は、骨であろうが関係なく頭蓋骨の中に磁力線が入ってくれて、電気が eddy current として効果的に流れてくれますから、そういうことは要らない。Neuron にそのまま電流が流れる。 1 mA/cm^2 か 5 mA/cm^2 か知りませんが、それだけ流れればいいというわけです。

だから、電極を頭皮上に置いて長時間持続して刺激しますと、かなり熱を持つし火傷するはずなんですね。だから、先生もかなり広い面積での電極で刺激するのではないですか、電極を表面に置く方法では。そうしないと、大電流が……。

藤田 どちらの場合ですか。

上野 ECT です。

藤田 それほど広い範囲というか、ECT の場合の電極二つです。私がお聞きしたかったのは、実際に流れる電流が TMS と ECT でどのくらい差があるのかを測定されたとおっしゃったので。

上野 測定ではなく計算です。

藤田 どのくらいですか。

上野 頭蓋骨の……。

藤田 頭蓋骨ではなくて、脳細胞に流れる電流です。

上野 私が言いたいのは、電気伝導の比によって違ってくということです。脳の tissue の電気伝導度と頭蓋骨の骨の電気伝導度の比に応じた電流が流れます。だから、電流が 20 倍減衰したら、逆に 20 倍以上の電流を頭の上に流さないと効果がないということです。

藤田 実際にどのくらい脳細胞に流れるのでしょうか。

上野 それは分かりません。すみません。大ざっぱな計算だけです、今のところ。

藤田 どうもありがとうございました。

司会・滝川 他に、この際聞いておきたいという方ございませんでしょうか。

先生、今、8 の字 coil でやっていらっしゃいましたが、円錐形もありますよね。あれはどうでしょうか。

上野 円錐形というのは、8 の字 coil を大きくして角度を持たせた形ですね。角度を大きくしても、この計算結果とあまり違いはありませんでした。水平だけでも十分ですね、今のところは。将来は、小さい coil をヘルメット状にたくさん置いて、それを時間的・空間的に制御しながら刺激しようという方法を考えております。Coil が小さくなったら自動的に頭皮上に fit するような格好になってまいります。

司会・滝川 どなたかございませんでしょうか。

次も似たような演題ですので、そのときにまた改めて先生にコメントいただきたいと思います。先生、どうもありがとうございました。

それでは、第 2 席の「単発および高頻度磁気刺激における生体内誘導電流分布の検討」。鹿児島大学工学部の湯ノ口先生、お願いいたします。

2

単発および高頻度磁気刺激における 生体内誘導電流分布の検討

鹿児島大学工学部 生体工学科

湯ノ口 万友

鹿児島大学工学部の湯ノ口です。ただいま上野先生から非常に詳しい話がありましたので、私は手短かに話したいと思います。上野先生みたいにきれいな話ができませんが、私が10年前に磁気刺激を始めましたときに、上野先生からはいろいろご指導いただきました。そのときに私が一番興味を持ったのは、どちらかというと実験系で磁気刺激による誘導電流分布を確かめてみようということでした。たまたま今日はこういう機会を滝川先生から与えていただき、皆さんの役に立てるかどうか分かりませんが、私の行っている実験を通して、最近の高頻度磁気刺激も含めて、磁気刺激による生体内誘導電流について話をしたいと思います。それによる医学的な現象は、先生方にご判断いただければいいかと思います。

それで、先程の上野先生の話と重複しますが、重複したところはお容赦ください。背景として、磁気刺激というのは最初診断に使われていました¹⁾。診断のときには局在性、即ちどこが刺激されるかということが非常に問題であった訳です²⁾。私はそれに興味を持ちまして、実験系で局在性を確かめてみたらどうだろうか³⁾ということで、実際に tank model (例えば頭蓋骨 model⁴⁾、脊椎 model⁵⁾、普通の腕 model⁶⁾) を使い、model 内の誘導電流の測定をずっと続けてまいったわけです。最近になりましてだんだんと、磁気刺激を治療に使おうという傾向があります。

5～6年前の話ですが、疲労した筋肉に磁気刺激を当てると、疲労が簡単に回復することを確認しました。これは実験的ではないのですが、私のところの学生

がフルマラソンに出て、足を引きずっていたので、磁気刺激を使いましたら、なんと前年度は1週間かかって回復していたものがその年には3日ぐらいで治ったのです。私に隠れて磁気刺激を自分で当てていたという話を聞きまして、磁気刺激のそういう反応と何か関係があるのかなというのが少し芽生えていたのですが、それでもまだ磁気刺激の局在性にだけ注目していました。

最近、高頻度磁気刺激に対して関心が高まって、安全性ということが言われているのですが、私はここでは安全性ということに触れることはできませんし、安全であるかどうかということを知られてもそれは分かりませんという答えになるだけなので、単発と高頻度の磁気刺激による誘導電流というのは刺激という観点からはほとんど同じ原理ですが、今日は、電気量について大きな違いがあるということだけ、結論にさせていただきますと思います。

単発の場合は、刺激する目的は局在性を診断に使おうという目的であると思います。高頻度も、一応診断ということで使われていますが、私の場合は、ただ単にどういう電流が頭の中で流れるかということを知りたいとお話してみたいと思います。目的としては、経頭蓋磁気刺激を行う場合に脳内の総電気量が脳に与える影響について提案するということにさせていただきますと思います。

さきほど上野先生からも説明がありましたので話は簡単に済ませますが、単発の磁気刺激というのは今までは、capacitorに電荷を蓄えて瞬時に放電させ、diodeで逆方向に流れないように単発の電流を流すというやり方だったわけです⁷⁾。その波形は、8の字であろうが円形coilであろうが、結果的にはどういう

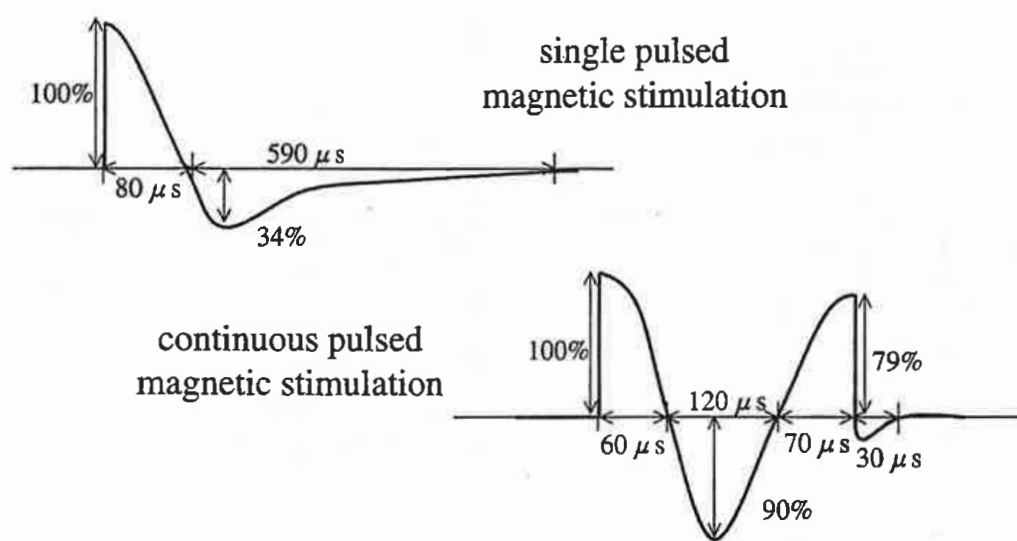


図1 Wave form of induced current

電流かといいますと、図 1 のような電流が一般的に使われています。高頻度になるとそういうわけにはいきません。高頻度の場合の coil に流れる電流は、図 1 下の波形が基本となり、これが繰り返されることにより連続の刺激が可能となります。

そういうことを考えたら、単純に、頭の中に図 1 の波形の電流が流れたこととなります。面積で考えると、波形のピークが電流の大きさだとすると、電流×時間ということで、電流面積が約 3 倍（図 1 の下図）になったということになります。単発の場合は、使われている先生方は充電するために何秒か待って使いますので、そんなに高頻度にできませんが、これが高頻度になってきますと、例えば 30 Hz で行うとすると、1 秒間に 30 回これが繰り返されるということになります。

1 [Hz]、2 [Hz]、5 [Hz]、30 [Hz] の連発の場合、図 2 は線にしか見えないのですが、この線は実は、上にいって、下にいって、上に行ったというのが、このように直線に見えるだけです。それを 1 Hz、2 Hz、5 Hz、30 Hz というふうにやりますと、30 Hz ということは、1 秒間に 30 回波形が繰り返されて、その間、筋肉が連続して収縮するというやり方になるわけですが、当然、1 秒間刺激した

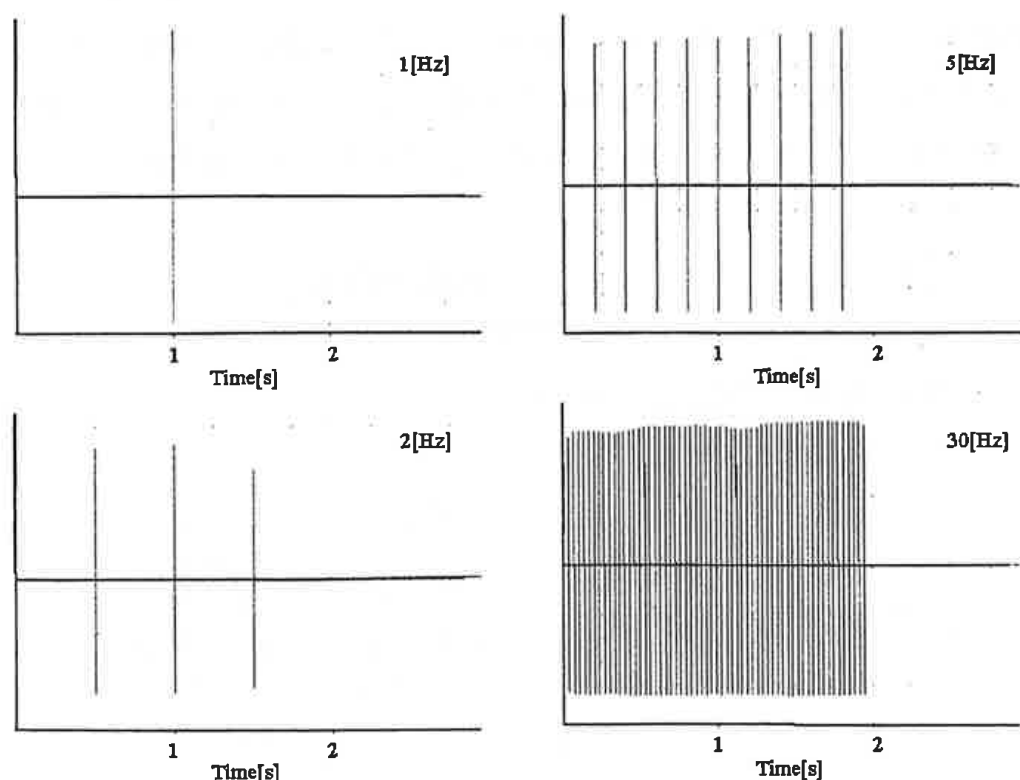


図 2 連発磁気刺激による誘導電界の周波数特性

ら、先程の面積がここで 30 倍増えていると考えていただければいいと思います。それを描画して、電界強度×時間としましたので、導電率を掛けていけば電流密度にもなるし、これに係数を掛けていけば、たぶん頭の中に蓄えられる電気量という考え方もできるかとは思いますが、厳密にはちょっと違います。ただ、1、2、5、30 [Hz] とするとこれだけ増えてくるということで、頭の中にそういうものが流れるのではないかと考えてください (図 3)。とりあえず高頻度の場合にこのようになるだろうと。そうすると、私が今までやっていたことを適用させ

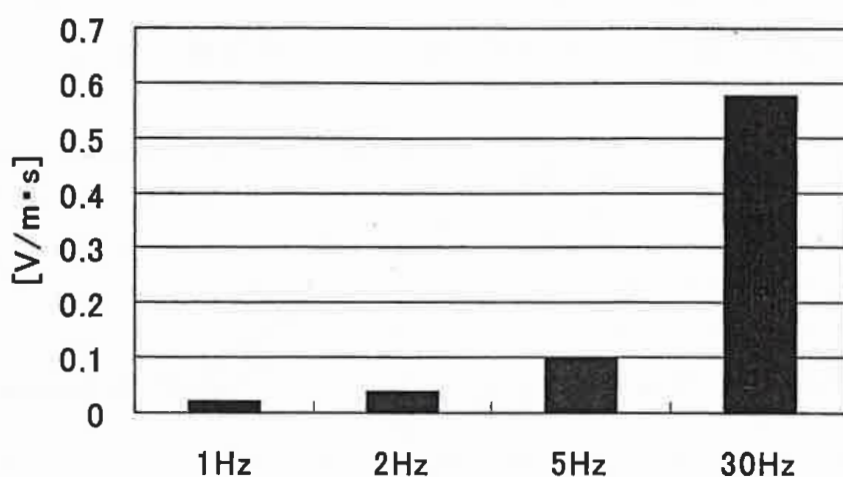


図 3 高頻度磁気刺激による電気量の周波数特性

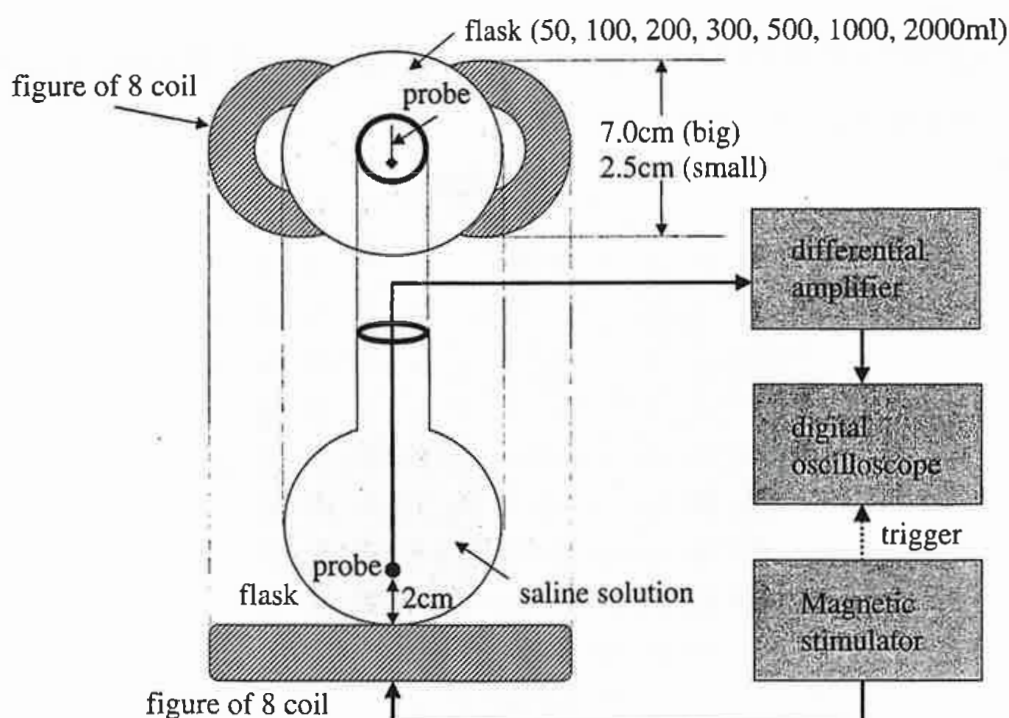


図 4 Measuring system

ていただきますと、例えばネズミの頭を刺激する、あるいは人の頭を刺激するといふときに、よく小動物は刺激できないという話があります。Volume conductor の大きさと coil の大きさというのは当然影響があります。それを確かめるために以前、フラスコ中に生理食塩水を入れた単なる model を作って、このフラスコの大きさを変えていって (7 cm と 2.5 cm) この二つの種類で volume conductor と電流がどうなるかということを検討したことがあります⁸⁾ (図 4)。1,000 ml のフラスコを使ったときと 50 ml のフラスコを使ったときに、同じ大きさの coil でやったら電流が極端に減ります。小さな導体の中で測った電流は小さくなっています (図 5)。これが高頻度になったら単純に 30 倍されるというこ

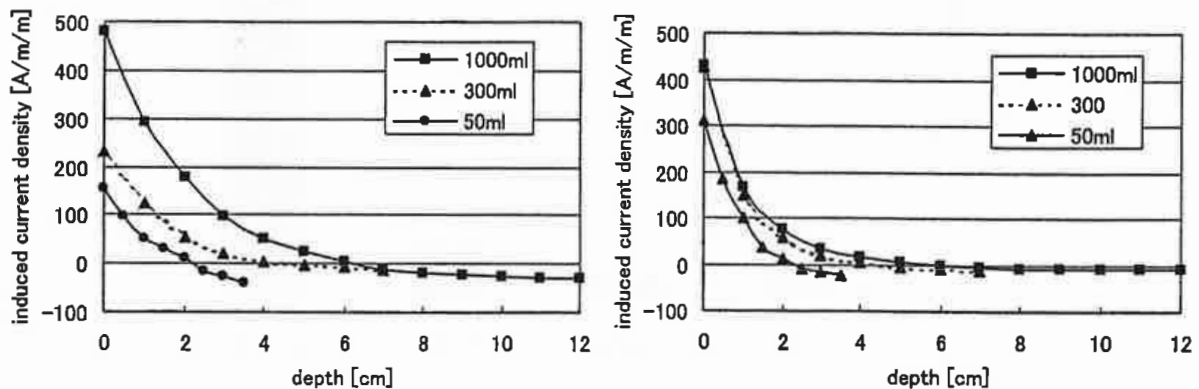


figure of 8 coil (7.0cm)

figure of 8 coil (2.5cm)

図 5 体積導体の大きさによる渦電流の変化

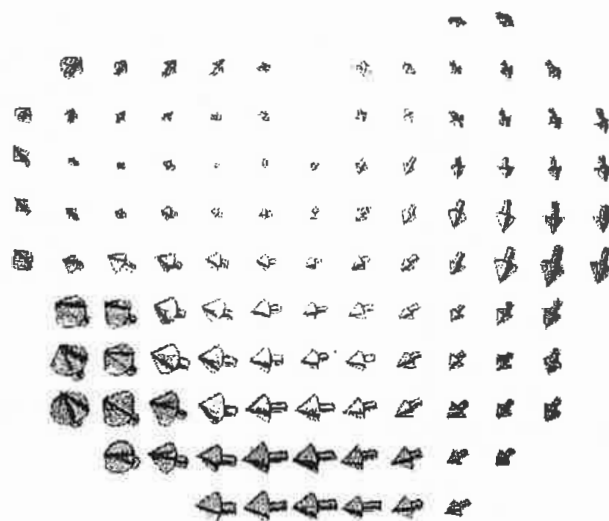


図 6 渦電流頭蓋 (脳層 4 cm)

とで考えていくと、何れにしろ、単発で行ったときの考え方がただ高頻度に使えるのではないかということで、volume conductor と coil の大きさは関係があることが理解できます。

そして次に、鹿児島大学の時村先生と一緒にさせてもらった実験です。医学部の先生たちが使っておられるプラスチック製の頭蓋骨 model の中に生理食塩水を入れ、外から磁気刺激をして渦電流、電流の分布がどうなるかを測り、それを arrow map で表示した結果が図 6 です（頭蓋骨の外形は表示していない）。

このときに分かったことは、頭蓋骨の骨に突起があったりすると電流密度が集中することです。高頻度（例えば 30 Hz）の磁気刺激を使った場合には、他に比べて大きくなったところは単純にこの 30 倍ということになるわけですから、かなり大きな電流密度になることも予想されます。例えば 8 の字の coil ではなくて double corn を使った coil では、側頭葉に相当する辺りに大きな電流が流れるのではないかというようなことを私は報告したことがあります⁸⁾（図 7）。

では実際に rat の頭の中ではどうなるだろうかと考え、同じように rat の頭蓋骨を提供していただき、その中に生理食塩水を入れて、2.5 cm の 8 の字 coil あるいは図 8 の左図に示す focal coil などで行ってみると、意外と複雑に流れているということが分かりました。複雑に流れても、この中に蓄えられている電気量は、仮に高頻度にすれば、先程の係数倍掛けてやれば出てくるだろうということが分かります。

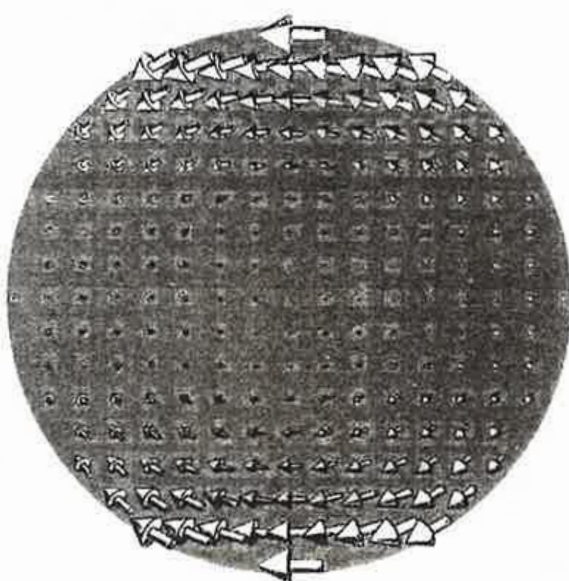


図 7 渦電流分布（半球 double corn 6 cm）

ほとんど中枢の話ばかりだったのですが、末梢のほうで腕や足を刺激したときに電流がどう流れるかというのは、寒天 model と我々は言っていますが、導電率の違うものを入れてみたり形を変えてみたりして実験を行いますと、これも先

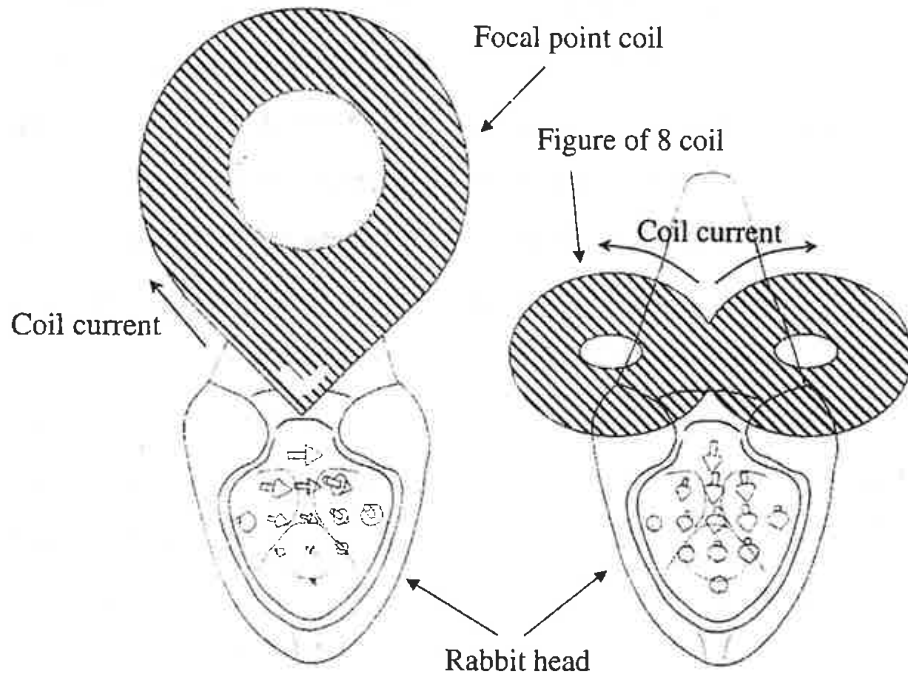
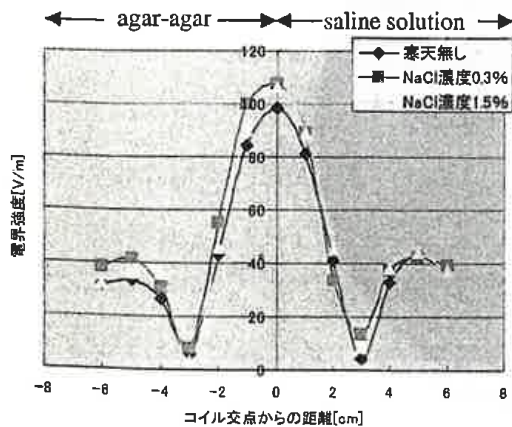
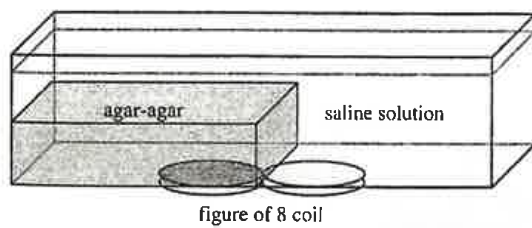


図 8 家兎の渦電流分布

寒天側面に誘導電流を平行に流した場合



寒天側面に誘導電流を垂直に流した場合

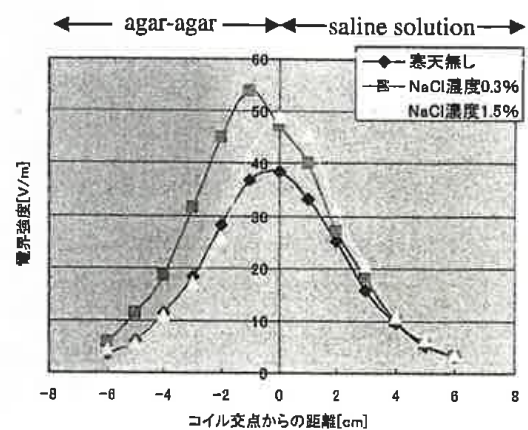
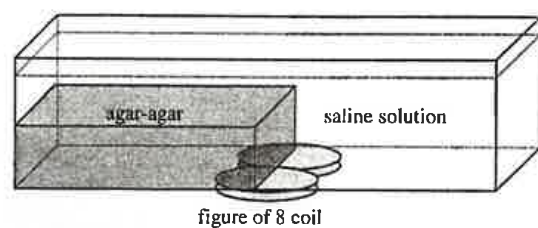


図 9 不均一媒体表面での誘導電界の影響

程の頭蓋骨と同じですが、寒天の上のほうで電流が集中して流れたり、思わぬところに偏ったりします。これは最近では計算ができるようになって計算結果と合うようになったのですが、そうすると電流密度が大きくなって、それを何十回も繰り返せば、当然その辺りは他に比べて電流密度は上がっているということが分かります（図9）。

もう一つは、これも時村先生と一緒にいった、顔面神経はどこが刺激されるだろうかという実験の system です（図10）。Ringer 液を入れて、T 型の水路を作ります。Pass を作って、この中にカエルの坐骨神経を入れ、この中で神経のどこが刺激されるかを見ました。さきほど上野先生の話にありました、神経の曲かったところで刺激されるということがこれではっきり分かりました。

それともう一つは、このように pool を作って、ここから水が流れるけれども出口がないような状態とか、このように細いけれども曲がらずにまっすぐ作ったときの電流がどう流れるだろうかというのを検討した結果をご報告します。

その結果を図11に示します。pass なし、pass あり、pool と書いてありますが、pool というのは、出口がなく、ただ pass を作って pool がある、pass がなくなるとき、というようにしてやりますと、電流は pass ありというときに一番良く

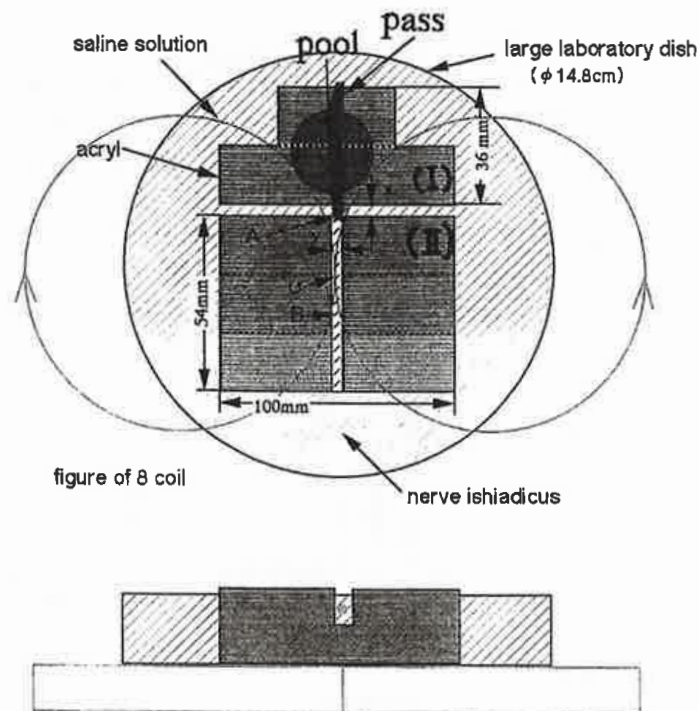


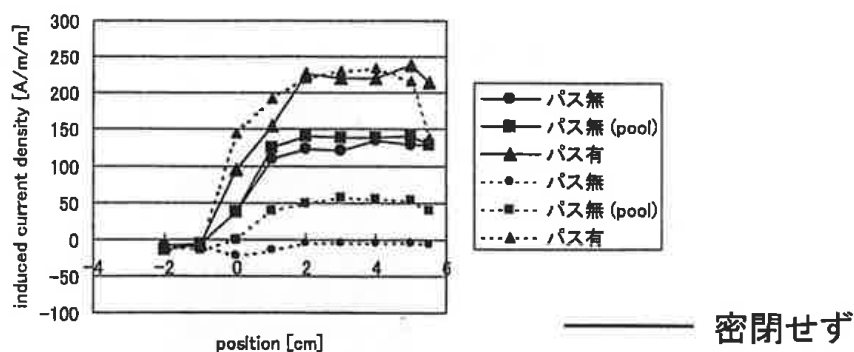
図10 A model of muscle and nerve in the acrylic model

流れます。この結果、カエルの坐骨神経を入れてやると、ちょうどくびれたところというか、Tの字の直角のところが刺激されたり、入口のところが刺激されたりします。この部分では電流密度の変化が大きくなります。従って、頭蓋骨のときと同じように電流密度が集中すれば、あるいは刺激頻度が上がれば、それだけ大きな電流が、coilの傾きを変えない限り流れる可能性はあるということが言えると思います。

最初に既に述べましたが、今日のまとめとして、このように書くとちょっと誤解を招くかもしれませんが、高頻度の磁気刺激により生体に与えられる総電気量は、決して極端に増加するという意味ではありません。電流とか電界が単発に比べて単純に周波数倍しても生体内ではそれほど増加しないということが、実際測定して分かったということです。

また、いろいろなmodelを示しましたが、生体の構造によって予想外に電流密度が増加するために、精密なmodelで行ったほうが良い訳です。ただ、modelというのは限界があります。私たちも行っていて、人間の体に近づけたmodelを作ることは困難ですので、動物実験を行いたい。ただ、動物実験を行うときにも、先程言いましたように、coilの大きさなどを配慮しておかないと、電流が思ったより流れなかったり刺激できなかったりということがあると思います。

電流変化



勾配変化

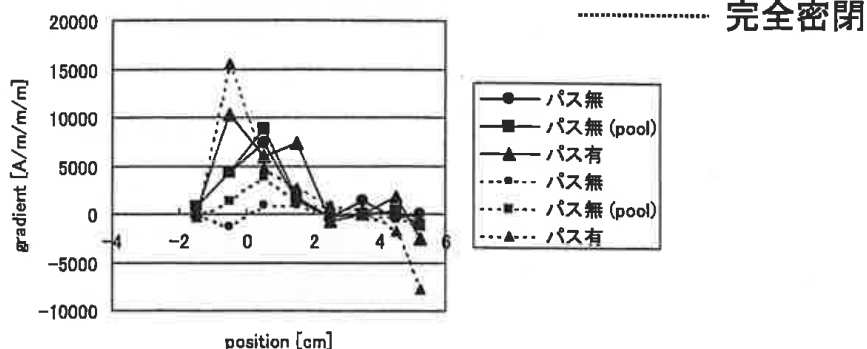


図 11 神経末端の電流のパスの有無による電流及び勾配変化 ($y=2.5\text{ mm}$)

工学的に見て高頻度磁気刺激の安全性の評価をどのように行うかという具体的な案はまだないのですが、今、行っている頭蓋内に流れる電流密度や電界強度をもう少し広い体積で積分してみたりして、先程フロアのほうから質問があったようですが、energy 的に考えたときに磁気刺激の場合はどれぐらいの energy が入ってくるのだろうかということに興味がありますので、そういうことを今後調べてみたいと思っています。

非常に雑駁な話になりましたが、以上で報告を終わらせていただきます。ありがとうございました。

[文 献]

- 1) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* Vol. i, 1106-1107, 1985.
- 2) Ueno S, Matsuda T, Hiwaki O: Estimation of structure of neural fibers in the human brain by vectrial magnetic stimulation. *IEEE Trans Magn* 27: 5387-5389, 1991.
- 3) Yunokuchi K, Cohen D: Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part II: Fabricating Coils and Measuring Induced Current Distributions, *J Clinical Neurophysiology* Vol. 8, No. 1, 112-120, 1991.
- 4) 湯ノ口、斎藤：パルス磁界内のヒトの脳モデルの誘導電流分布測定。医用電子と生体工学。Vol. 32, No. 3, 34-39, 1994.
- 5) 湯ノ口、上野：脊髄根磁気刺激に関する椎骨モデルの境界誘導電流の検討。医用電子と生体工学。Vol. 31, No. 1, 47-52, 1993.
- 6) 湯ノ口、吉田、馬見塚、朝倉：任意導体モデルを用いた磁気刺激による渦電流分布と神経興奮部位の検討。電気学会論文誌 C。Vol. 116-C, No. 2, 145-150, 1996.
- 7) 湯ノ口、吉田、斎藤：磁気刺激による筋疲労の誘発筋電図波形の解析と刺激の方向性に関する検討。電気学会論文誌。C117: 690-695, 1997.
- 8) 湯ノ口、玉利、吉田：パルス磁場による不均質導体内の誘導電流分布の測定とその局在性の評価。電気学会マグネティックス研究会。Vol. MAG-94-59, 41-48, 1994.

[討 論]

司会・滝川 どうもありがとうございました。上野先生の話の少し具体化したようなところもありましたが、どなたかご質問ございませんでしょうか。

平山（名古屋大学医学部・神経内科） 基本的なことを教えていただきたいので

すが、かなり energy が増えると言われましたが、脳も抵抗があるわけですね。そこに電流が流れると、例えば脳の温度がその部分で上がるようなことはあるのでしょうか、ないのでしょうか。例えば5秒間、刺激を連続的に加えた場合では。

湯ノ口 たぶん温度は上がらないと思います。今、電流が大きいように書いたのですが、さきほど上野先生からもありましたように、磁気刺激の電流密度自体が非常に小さいので、ほとんど温度は上がっていないと思います。ここで言いたかったのは、温度ではなく、そういう外部からの磁気 energy が脳の中に閉じ込められたときに、それによって energy がどうなるかというのにちょっと興味があるということです。その温度上昇ということに関しては、前に上野先生に指示いただいたときにもほとんど温度が上がっていない、私も少し調べた結果、温度は上がっていませんので、心配はいらないと思います。ただ、synapse 接合部とか、そういう化学物質の伝達に対して今のそれがどういう影響を与えているかということは私には分かりませんので、そちらのほうは先生方に考えていただければいいのではないかと思います。

司会・滝川 今回の工学的な技術ではどれぐらいの頻度まで上げられる可能性があるのですか。

湯ノ口 それは上野先生のほうが詳しいと思うのですが、技術系の会社の方もいらっしゃるのです。いま滝川先生のところで使っているのが 50 Hz だったですね。私はそちらのほうは分からないので、日本光電の技術の方に答えていただいたほうがいいのかと思います。

野中（日本光電） 今、上野先生のところでは 50 Hz まで刺激できる装置をお使いただいています。若干改造しますと 60 Hz ぐらいまではいくと思います。

湯ノ口 ということだそうです。

司会・滝川 Pulse 間隔をずっと縮めていきますと、電気刺激と同じように考えてよろしいのでしょうか。Kindling で使うような形と同じように考えてよろしいのでしょうか。同じ電流が流れるといっても、そこに流れ方の違いとかは考えられませんか。

湯ノ口 根本的に磁気刺激の流れ方というのは、さきほど上野先生のお話にあったとおりです。電気刺激の場合は電極から電極にしか流れません。磁気刺激はそういうことがなくて、閉じた loop というか、頭蓋骨があろうとどうであろうと、極端なことを言いますと、平面ですと平行にしか流れないということになる。無限平面だったら、その違いはあると思います。ですから、その方向性は私もよく分かりませんが、volume が決まれば、volume の中の電流の流れ方は、磁気刺激と電気刺激はすぐに計算したり測定したりできると思います。

上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学講座） 幾つか質問があったのに私なりにちょっとコメントを述べさせていただいていいですか。

温度が上がるかどうかということは、湯ノ口先生の答えのとおりです。これは元祖の Barker がきちんと書いておりまして、私も計算したのですが、どんなにやっても 0.1°C も上がりません。元々数十 kHz 以下の電気刺激では熱は全然出ません。MHz になってやっと出ます。MHz order になると、携帯電話の安全性でも guideline で言っていますが、非吸収率 (specific absorption rate) —— SAR で定義しておりまして、脳の場合は 6 分間平均で 2 W/kg 以下になるように設定されています。そういうふうに、熱に関してはかなりシビアな guideline がありまして……ずっと高周波の場合です。だから、熱に関しては、磁気刺激の場合、一切大丈夫です。

あと、何 Hz までできるかということですが、これは原理的に、お金をかければどれだけでもできるのです。関数発生器でいろいろな波形をつくり、それを高帯域の power amp を通して coil を駆動すると、どんなことでもできます。MRI で、EPI (Echo planar imaging) で gradient 磁場をつくるのがまさにそういった、金をかけて台形波の pulse を作って、1 秒間に 32 pulse の train を作っています。しかし、pulse 幅というのは神経の chronaxie に関係しますから、大体 0.1 ms から 0.2 ms の pulse 幅が一番有効に神経刺激できます。その幾つかの繰り返しになりますから、そこでおのずと周波数は決まってきます。そのくらいでよろしゅうございますか。

司会・滝川 それから、脳外科の場合に、やはり深部電極を植え込んでいらっしゃる先生がおられるかと思うのですが。

上野 片山先生などですね。

司会・滝川 そのような人に対して磁気刺激を与えた場合、どのような影響があるかということですが。

上野 既に電極を埋め込んでいる人ですね。ある程度あると思います。しかし、脳波を測定しながら磁気刺激が結構できます。だから、その場合はいいのですね、ある程度は。皿電極に生ずる渦電流で何か変なことが起こるかということ、そう起こっておりませんし、針電極ですから、そこに流れる渦電流の大きさはそんなにないです。だから、意外と心配することはないかもしれません。しかし、やはりそのところは慎重に検討したほうがいいと思います。

司会・滝川 それから、この際ですのでちょっとお聞きしたいのは、非常に初歩的なことですが、MRI でだんだん tesla が高くなってきますよね。先生はいま 8 T ぐらいのもあると言われました。例えば動脈瘤の clip、今はいい clip ができているそうですが、昔 clippinig をやった人などはできるだけ MRI を避けていますが、MRI の磁場とこの磁気刺激の磁場との根本的な違いを私たちに教えていた

だければと思っております。

上野 あ、そうですね。これは前回も先生の宿題で答えなかったもので、すみません。MRIの磁場というのは三つ種類がございまして、staticな磁場と傾斜磁場の時間変化の磁場、それにスピンの共鳴周波数の高周波磁場です。Staticな磁場では1.5 Tが主ですが、4 Tまではいいのではないかとすることに国際的になりつつあります。4 Tまでのstaticな磁場は安全である。8 Tになると、いろいろな物質が並びますから、いろいろなことがあるし。Gradient磁場になると力が働きますから。しかし、4 Tまでは大丈夫だろうということです。

MRIはstaticな磁場に加えて空間的に傾斜磁場を作り画像をとりますが、傾斜磁場の時間変化がまさに磁気刺激と対応します。Gradient磁場は、EPIなどは200 μ sで磁場を切り換えるのです。そうすると、大体20 T/sec. くらい以下で安全である。しかし、pulse幅にもよりますが、100 T/sec. になると眉間がピリピリとくるのです。脳の磁気刺激はそれよりもひと桁大きいT/secの時間変化の磁場でやっとneuronの興奮が起こっている。だから、T/secに関係しています。

もう一つは、先程お話ししました高周波の共鳴周波数で、これは100 MHz帯域。7 Tになると300 MHzになりますが、それは先程の熱で換算するSARで定義します。だから、磁気刺激とMRIで共通点は、傾斜磁場の時間的な変化(dB/dt)で換算しますが、MRIに比べて、先生たちが使っている磁気刺激のdB/dtは、1～2桁大きな値になっています。それでも経頭蓋的磁気刺激の場合は一応安全ということになっております。

司会・滝川 どうもありがとうございました。他にどなたか、この際聞いておきたいということはございませんでしょうか。それでは、時間もまいりましたので、先生、どうもありがとうございました。

それでは、第3席、これは臨床応用ということになりますが、これまで小児についてはほとんど報告がなかったと思います。それで今回は、関西医科大学の安原先生に「小児における経頭蓋磁気刺激法の応用と安全性について」ということでお話をいただくこととなります。先生、よろしくお願いいたします。

3

小児における経頭蓋磁気刺激法の応用 と安全性について

関西医科大学附属香里病院 小児科

安原 昭博

いま紹介していただきましたように、私は小児に対する経頭蓋磁気刺激の安全性と臨床応用というテーマで話したいと思います。今までの二つの演題ほど難しい話ではありませんので、リラックスして聴けるとと思います。

スライドは英語と日本語と作ってみたのですが、よく考えてみたら、会長招宴で外国人の方はいらっしゃらないので、日本語だけでよかったかなと思います。安全性の検討に関しては、脳波に与える影響をまず見ました。それから、脳血流まで見られないのですが、近赤外線法を使って血流に準じたものを見ました。次に、自律神経系を見ようと思ひまして、心電図を記録して心電図を解析するという方法をとりました。臨床応用としては、普段私たちは、運動神経系の発達を見たり、脳性麻痺の診断などに用いております。

方法ですが、マグスティム社製の M200 を用いて、coil は 8 の字形の coil を用いて行っています。刺激部位はほとんど、脳波をとるときの 10—20 法での C₃、C₄、C_z 辺りを刺激しています。刺激の回数は特に制限は設けていませんが、通常、運動閾値を超える刺激は 20 回ぐらいにしています。最初、脳波の検討を行ったのですが、まず視診で変化がないかを見て、その後、AR 自己回帰分析を行いました。自己回帰分析では、dumping frequency と dumping efficient、それから percent of power spectrum、information amount について検討しました。

図 1 は発作波を持たない子供さんの脳波ですが、見たところ α 波があって普通の脳波で、左が刺激前で右が刺激後ですが、特に変化はありません。図 2 は

spike が認められ、こういった spike が 10 秒間に幾つか出てくるのですが、その spike の発作数、頻度などは特に変わりはありません。

10 名の方で運動神経の評価をするときに、最初の段階で脳波をとりましたら、

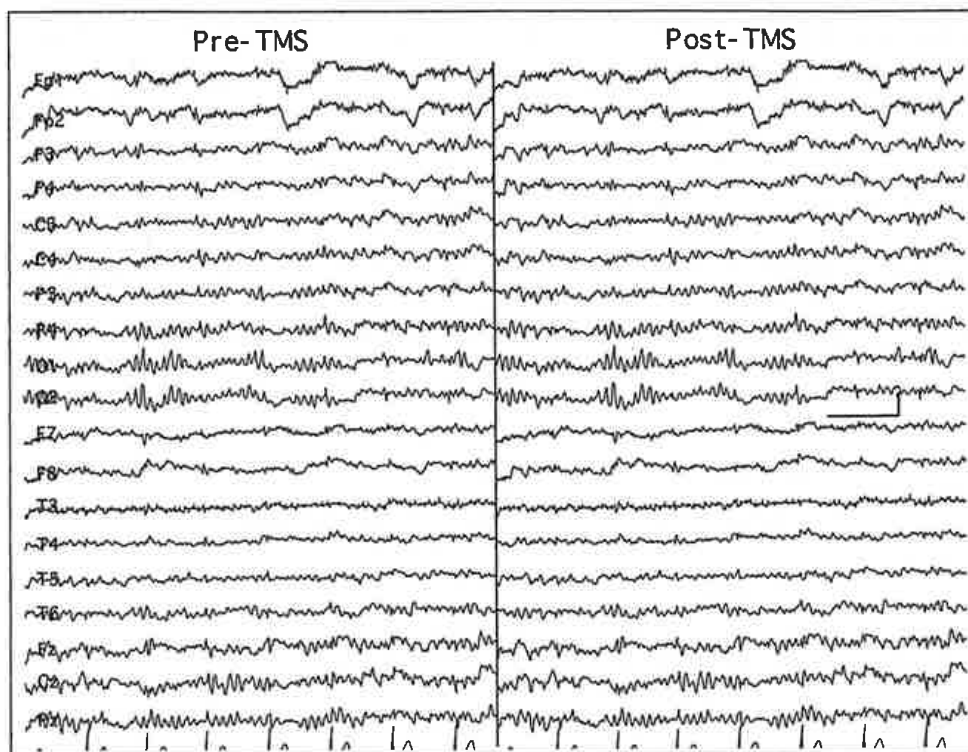


図 1

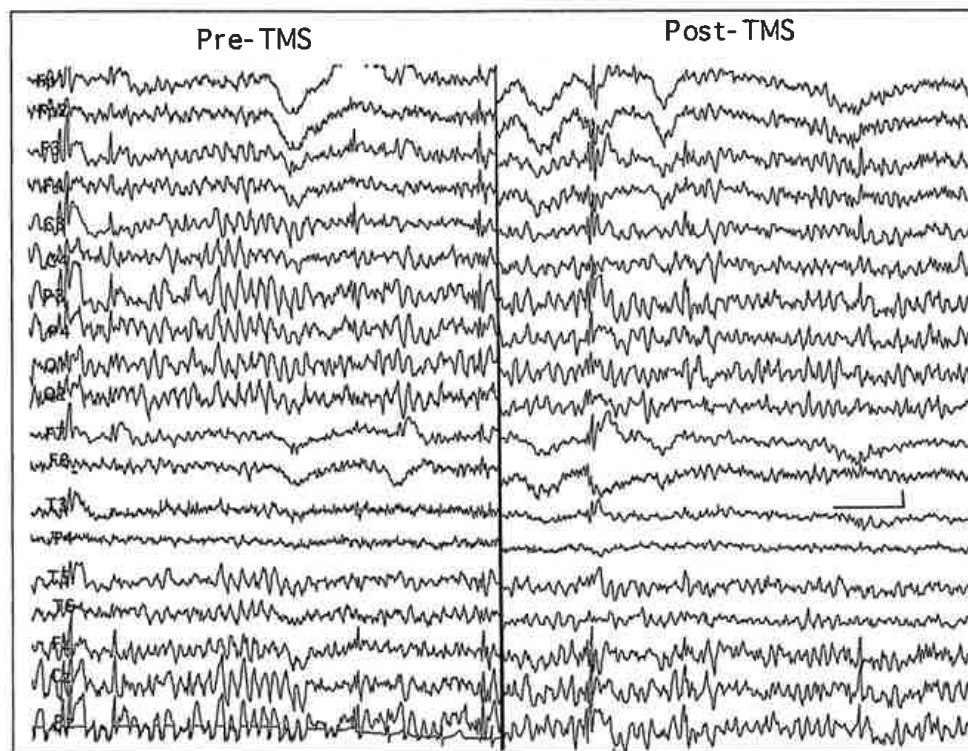


図 2

発作波を持った子供さんは3人おられました。3人の発作数、頻度を、10秒間で幾つ出ているか、発作、間欠期の spike は幾つ出ているかを見ましたが、特に変化はありませんでした。

自己回帰分析の例を示します。私はあまり難しいことは分かりませんが、power spectrum を記録したときに一番大きな peak になるところ、これは α 帯域と θ 帯域に出ていますが、これを細かく component 別に分けて解析します。図3の症例では、この一つの power spectrum が五つの peak に分かれています。一つ一つすべて、実は磁気刺激後（点線で磁気刺激後を示しています）、少しずつ右のほう（周波数の速いほう）に shift しています。図の右は周波数が速いということで、周波数は特に小児の場合、磁気刺激後に速くなる傾向が見られます。

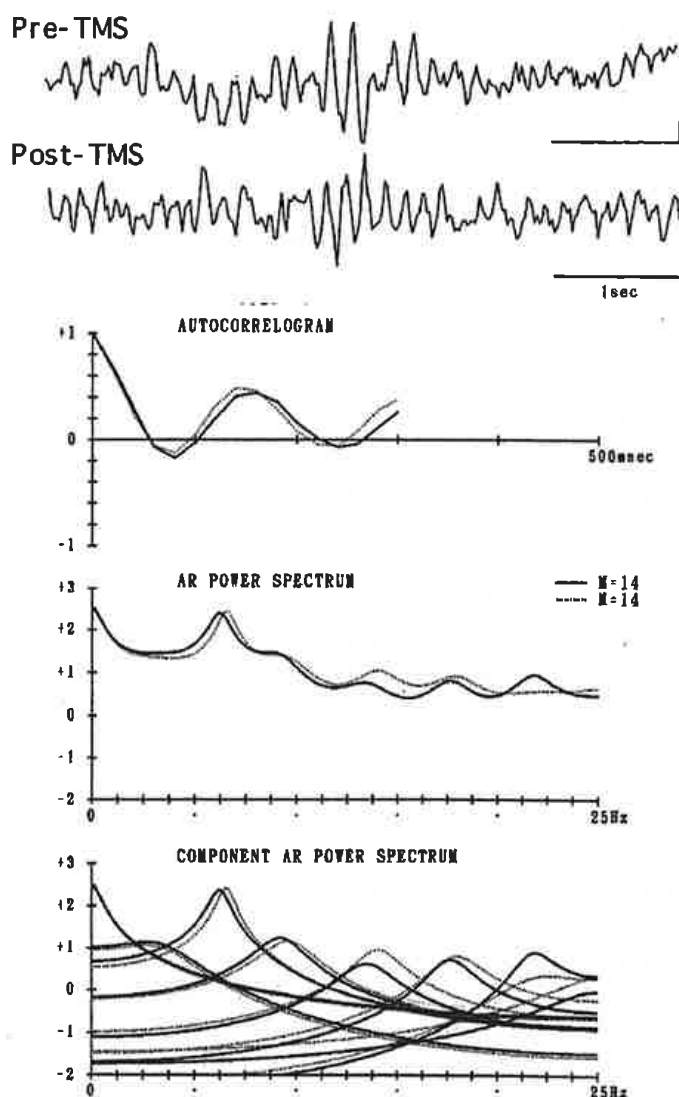


図3

Power spectrum の P percent を見たのですが、有意差がありませんでした。
Information amount (情報量) も変化がありませんでした。

減衰周波数 (dumping frequency) を見ると、刺激側のほうにだけ刺激前から
刺激後にかけて周波数の変動があって、速くなる傾向があります (図 4)。反対
側は有意な変化はありませんでした。そういった刺激の変化の時間的な問題です

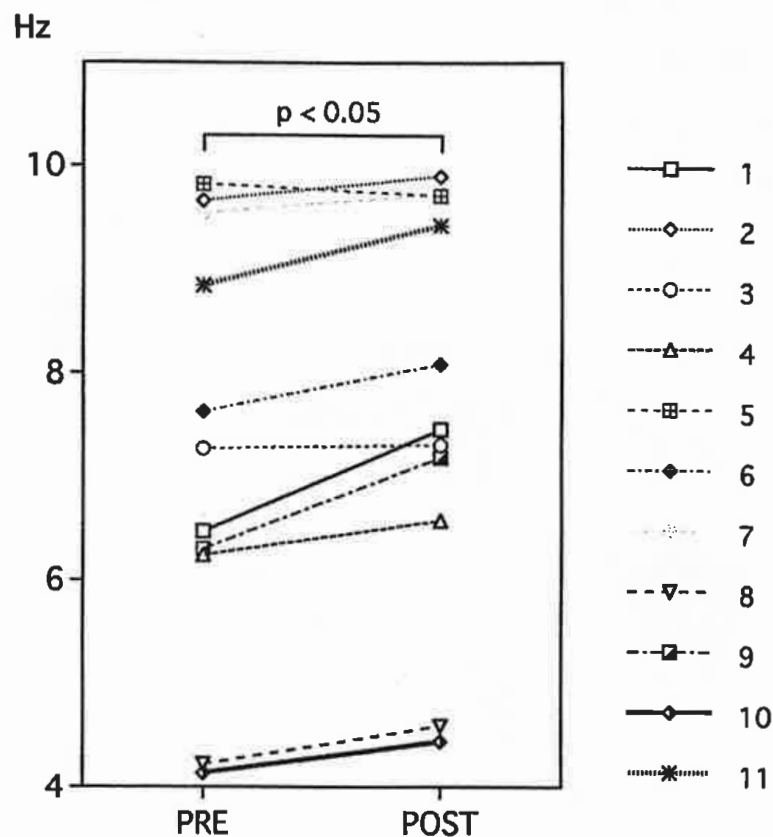


図 4

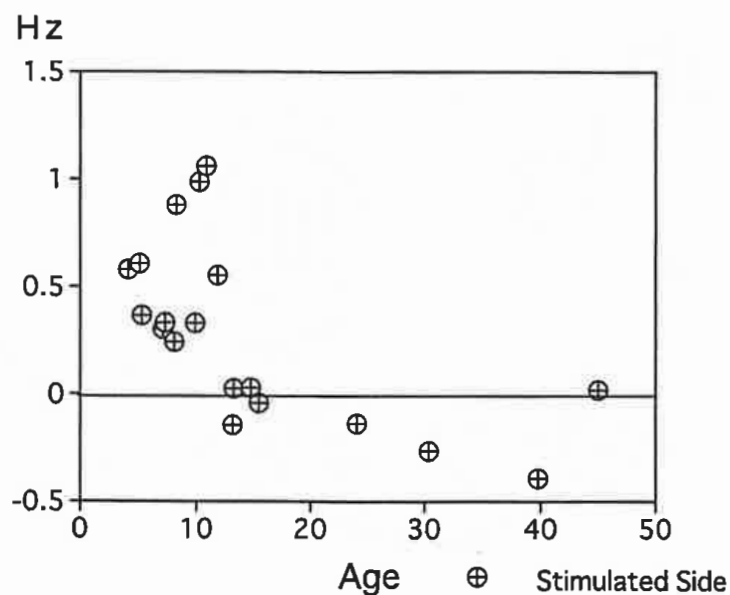


図 5

が、刺激5分後ぐらいまで見て、もう既にその変化はなくなります。それから10分、15分と見てもそういった変化は完全にないまま、刺激直後だけの変化ということが言えました。

図5は、横軸が年齢で、縦軸は刺激後の周波数の変化をHz数で示しております。1Hzというのは、刺激の後、1Hz速くなったという意味です。12歳ぐらいの子供たちまで刺激後に脳波の周波数が速くなる傾向があります。子供の症例だけを集めてその変化率をtopographyで表したところ、側頭部に最もその変化が大きく見られました(図6)。あともう一カ所、頭頂部にもそういう変化の強いところがあります。

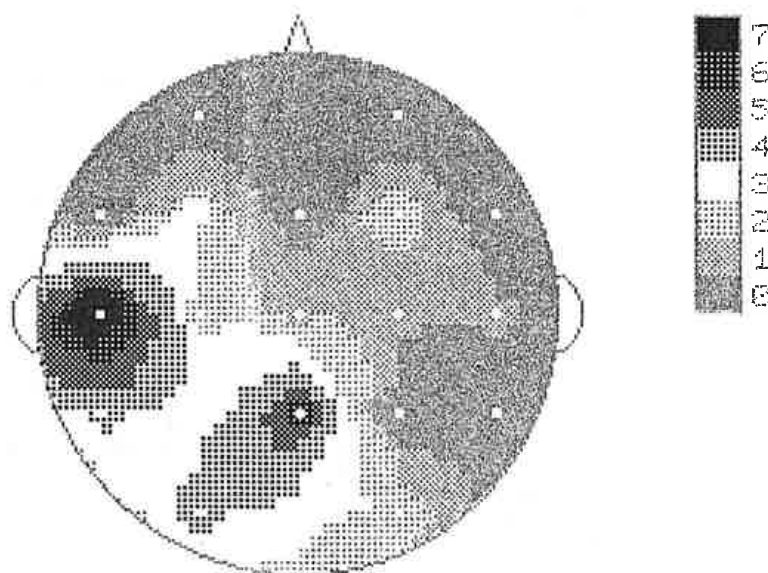


図6

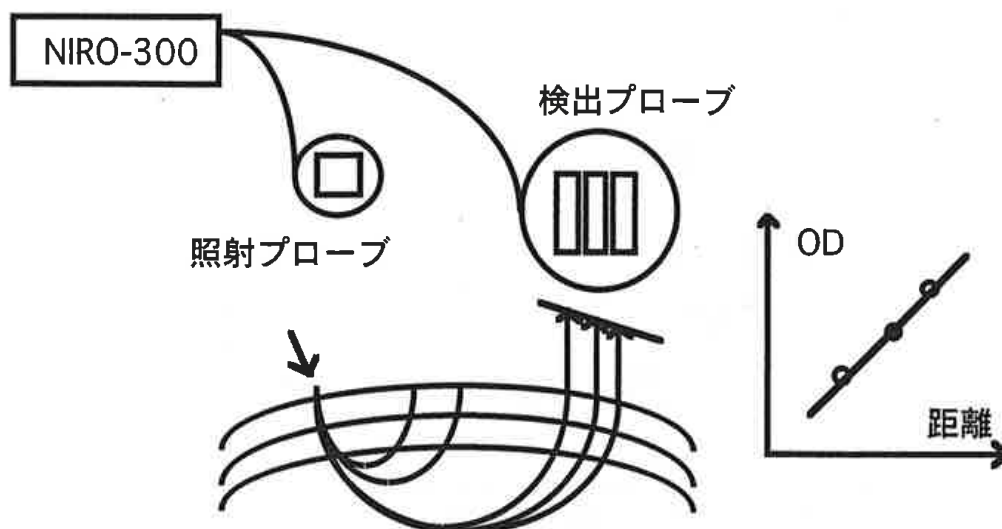


図7 近赤外線分光分析装置 (NIRO-300) の測定原理及び特徴

脳波は磁気刺激後に周波数が一時的に速くなります。特に刺激側の側頭部で速くなります。ただし、この変化は一時的なものであって、恒常的なものではないということが言えると思います。脳波的には、小児に対して磁気刺激を行ってもそれほど問題はないと思います¹⁻⁵⁾。

次に、近赤外線分光分析を用いてその磁気刺激中での変化を見てみました。私たちの使っている近赤外線分光分析は浜松ホトニクス社製のもので、channel は 2 channel までしか使えません。自分たちのところでは 1 channel しか持っていないので、前頭部にだけ照射プローブと検出プローブを置いて変化を見ております（図 7）。磁気刺激部位は、他の検討と同じように中心部です。

酸化 hemoglobin の変化値とか還元型 hemoglobin の変化量、酸化型 cytochrome aa3 と還元型 cytochrome aa3 の差、それから tissue oxygenation index (TOI) について検討しました。図 8 はその 1 例の経時的な変化を見ていますが、その四つの parameter すべて、そう大きな変化はありませんでした。

それを、刺激前と刺激中、刺激前と刺激後という形で、酸化型の hemoglo-

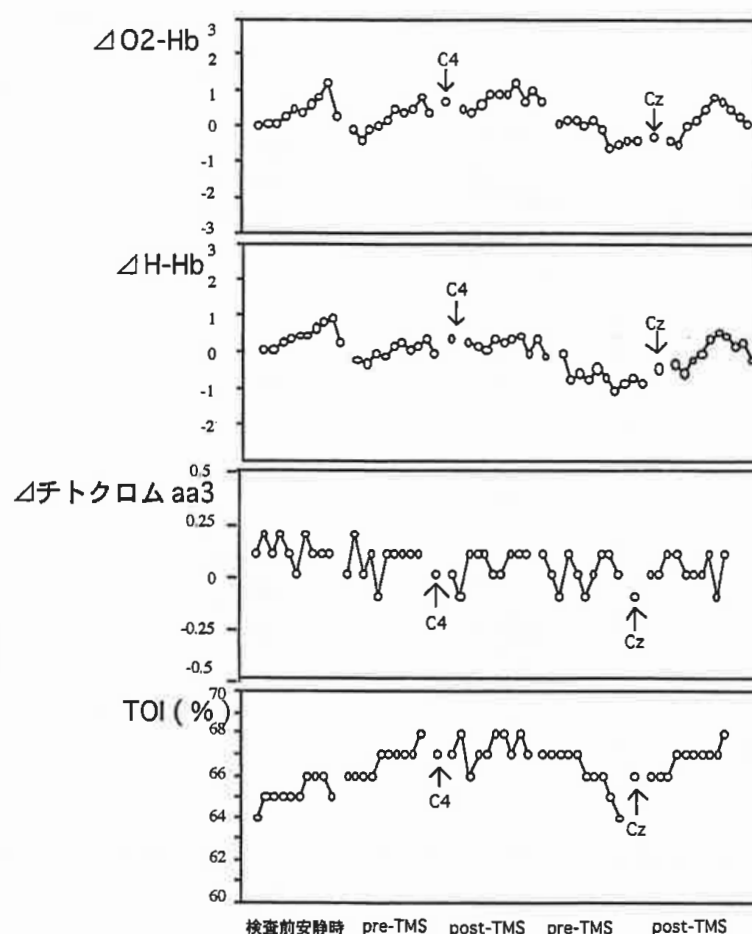


図 8

bin、還元型、それから cytochrome aa3 の変化、TOI と示しましたが、すべて有意な変化はありませんでした (図 9)。

そういうことで、近赤外線法を用いた検討でも、脳血流とまでは言えないかも分かりませんが、前頭部における分光分析の結果は、磁気刺激の前、中、後と変化がなかったということが言えると思います⁶⁾。

三つ目の検討では、心拍変動解析を用いて心電図の変化を見ました。もう少し細かく見てみようと思い、心電図に関しても AR 自己回帰分析を行いました。自己回帰分析の結果を示しますが、power spectrum の結果は脳波の場合と異なり、二方性になります。そして、component を見るとやはりその二つの peak だけが見られます。しかし、刺激中も後も、AR 自己回帰分析の wave には何も変化はありませんでした。 θ という係数を見ましたが、前、中、後と変化はありません。

減衰周波数ですが、周波数は特に変化がありません。情報量に関して有意な変化はありませんでした。Power spectrum の P percent ですが、特に変化はあり

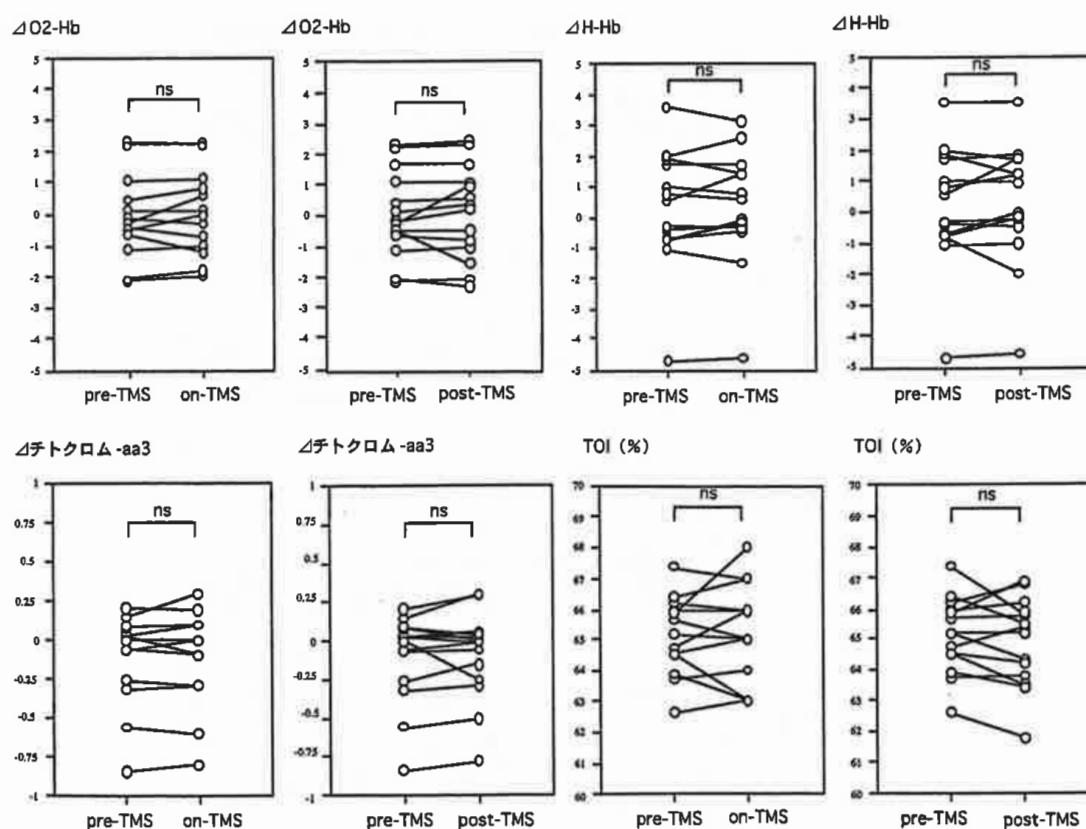


図 9 5 歳から 12 歳までの小児、計 14 名における TMS 時の血行動態の変化
pre-TMS、post-TMS は、10 ポイントの平均値、on-TMS は、TMS 時 1 ポイント。 ΔO_2-Hb 、 $\Delta H-Hb$ 、 Δ チトクロム aa3、TOI のすべてにおいて有意差は見られなかった。

ません。よく使われている RI interval の解析をしましたが、それも刺激前、中、後と変化はありません (図 10)。

これですべての自律神経系に異常がないということは言い過ぎだと思いますが、心電図に与える影響というか、心拍に関して変化はないということで、そういった面でも安全に磁気刺激は行えると考えます。

臨床応用には今日はあまり多く触れませんが、子供さんの場合、運動神経系の異常のときの評価に一番用いやすく、特に片麻痺とか痙性面麻痺、四肢麻痺の評価などに用いています。

今日は 3 例だけ示します。片麻痺と書いていますが、具体的には大きな脳の欠損があり、左側は全く麻痺しているように思えますが、普通ではないものの歩行が可能で、肩関節などの動きはできます。母指球に置いた反応は、右側の反応が出るのは当たり前なのですが、左側も全く同じ潜時で反応が認められます。

Athetosis の場合、mechanism は私には分かりませんが、特徴として、反応が必ず positive のほうに動きます。それは上肢も下肢も全然変わりません。上肢、下肢の CZ の刺激をしています、下肢に出てくる反応に関しても下向きに出ます。その原因はまだ不明です。

レット症候群は非常に特殊な反応を示しています。下肢の反応はとれませんでした、上肢の反応がとれているケースです。刺激後の潜時が短いです。通常、子供の場合は 20 ms 平均で反応が出ますが、この子供さんの場合は 12 ms ぐらいで反応が出てとても反応時間が短いです。臨床応用に関しては今回はこのぐらいで終わります。

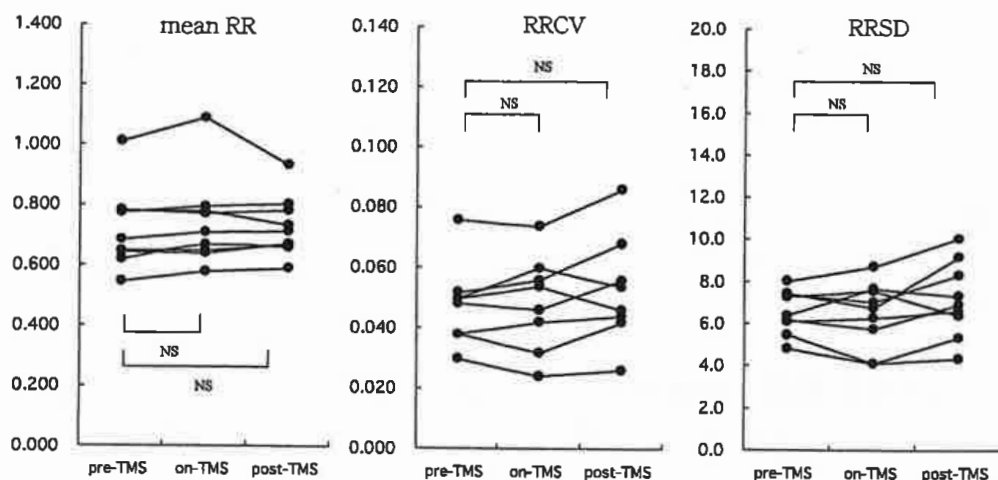


図 10

経頭蓋磁気刺激を子供に使う場合、何かしら副反応とか有害な作用は出ないかというようなことで、なかなかためらって私も使いにくかったのですが、運動麻痺の子供たちの評価をするという大きな目的のもとに、次第に年齢を下げて行ってきて、そのときに子供たちに頼んで脳波をとらせていただいたりしたのが今回の data です。それで大きな異常は特にありませんでしたので、今後も小児に対する経頭蓋磁気刺激の応用は行えるものと思います。

[文 献]

- 1) 安原昭博、仁木素子、越智文子：経頭蓋磁気刺激による運動神経誘発電位の正常値と脳波活動に与える影響について。脳波と筋電図。 **26**: 273-279, 1998.
- 2) 仁木素子、安原昭博、岩見美香、平山優子、高橋伯夫：経頭蓋磁気刺激が脳性麻痺児の脳波に与える影響。臨床脳波。 **40**: 376-380, 1998.
- 3) Akihiro Yasuhara, Tomoko Niki: Autoregressive spectral analysis of EEG changes by transcranial magnetic stimulation in children with cerebral palsy. Recent Advances in Biomagnetism. (Eds. Takashi Yoshimoto, Makoto Kotani, Shinya Kuriki, Hiroshi Karibe, Nobukazu Nakasato). Tohoku University Press. 944-947, 1999.
- 4) Akihiro Yasuhara, Tomoko Niki, Ayako Ochi: Changes in EEG after transcranial magnetic stimulation in children with cerebral palsy. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Functional Neuroscience: Evoked Potentials and Magnetic Fields (Eds. C Barber, GG Celesia, I Hashimoto, K Kakigi), **49**: 233-238, 1999.
- 5) 安原昭博、仁木素子：経頭蓋磁気刺激が脳波活動に与える影響。臨床脳波。 **42**: 161-164, 2000.
- 6) 仁木素子、安原昭博、平山優子、高橋伯夫：経頭蓋磁気刺激時の小児の脳血流障害について：近赤外線分光分析による検討。臨床脳波。 **42**: 573-577, 2000.

[討 論]

司会・滝川 どうも、大変貴重な data、ありがとうございました。

小児というとは私はまだほとんど経験がないのですが、どなたかご質問ございませんでしょうか。

志賀（東北大学医学部・神経内科） 一つ教えてほしいのは、子供に磁気刺激をする場合、たぶん子供だとかなり嫌がると思うのですが、何か鎮静をかけるのかとか、そういったことはいかがなものでしょうか。

安原 対象になるのは4歳以上で、大体、4歳になると聞き分けがよくなり、私たちと意思の疎通ができます。3歳はまだそこまでの発達できていませんので、とても反抗的で扱えません。だから、私の対象は4歳以上ということでやっています。Sedationすると、普通の方法では絶対に反応は出ないと思います。

志賀 ちょっとそれが気になったものですから。どうもありがとうございます。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。

上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学講座） 先生、ありがとうございました。結局、脳波のところで一時的に周波数がちょっと増えて、側頭葉のところの周波数の component が少し増えてまた元に戻ることが、唯一の変化ですかね。その場合、音がポンポン鳴りますよね。音だけをそばで鳴らした場合と、実際に脳の磁気刺激をした場合の比較はなさいませんでしたでしょうか。

安原 音で検討はしています。ただ、少し離しているのですが。全く同じ音とは思わないのですが、全然影響は出ません。だから、音で何か影響を受けて脳波の変化があったというわけではないようです。意識の変化もずっと観察していて、常に communication をとりながらやっていて、眠気があったということもないです。その評価はそうとしか言えないですが。

司会・滝川 私のほうからもお聞きしたいのですが、今は sham 刺激的なことを言われたと思うのです。いつもそれが問題になるのですが、一番良い sham 刺激と言いますか、こういうことをしたらどうかというのがあったらお願いします。

上野 Coil を縦にしてポンと coil に電流を流したらいいのではないかと思います。そうすると同じ音が出ますから。もう一つ、磁気刺激と自律神経系に対する影響、非常に興味があったのですが、うちの大学の学生が rat を使っており、高血圧 rat を使うと、RR 間隔とか血圧も一時的に下がるのです。普通の rat は下がらないです。だから、自律神経系に対する影響というののもちゃんと測れたら面白いなと思って拝聴していました。

司会・滝川 どうもありがとうございました。他にございませんでしょうか。

清水（東京都立神経病院・神経内科） 二つだけ。今、4歳以上ということで話が合ったのですが、今朝のポスターセッションでも質問差し上げましたが、例えば hemiplegia とか難治性てんかんで脳外科に回るような患者さんで、脳外科のほうから2歳とか1歳とかをやってくれという依頼が時にあるのですね。経験がないので一応お断りはしているのですが、安全性ということに関して、何歳からオーケーだとか、どういう問題があるかとか、もしご経験とか治療があれば教えていただきたいのですが。

安原 自分自身は3歳までしか経験がありません。2歳で覚醒で泣かないでやることは不可能なので、とてもできません。それから、海外には未熟児の症例もあります。ただ、未熟児は、そのやり方を見ますと、引き起し反射と言うのですが、両手を引いて起こして、traction をかけた状態で刺激をして、biceps で反応を見えています。それで異常はないと書いてあります。特にその副作用とか副反応を見た report ではないですが、そういった報告があることはあります。

清水 それから、20回以上やらないとおっしゃっていましたが、その根拠というか、理由は何かおありなのでしょうか。

安原 自分の中で決め事としてやりました。その理由は、飽きるのです、子供たちが。小学生ぐらいになって、協力してくださる子供たちは幾らでもやらせてくれるのです。面白いのか知らないですがずっとやってくれるのですが、小さい子はやはりそのぐらいが限度だと思います。

司会・滝川 ありがとうございます。他にございませんでしょうか。時間もまいりましたので、先生、どうも貴重な症例ありがとうございました。

それでは、次の第4席目、「運動野低頻度磁気刺激による SEP の変化」ということで、東京大学の榎本先生、お願いいたします。

4

運動野低頻度磁気刺激による SEP の変化

東京大学附属病院 神経内科 榎本 博之、宇川 義一

近年、経頭蓋連発磁気刺激法がヒトの中枢神経系に対して比較的長時間に渡る興奮性の変化を惹き起こしうる手法として認められ、研究の間でも使用されるようになってきています。一方、臨床の間でも、うつ病をはじめとした幾つかの疾患で治療法として検討されてきています。

更に、動物の data ですが、高頻度の rTMS が facilitation を、低頻度では suppression を起こしていることが示唆され、その機序を long term potentiation や depression といったものに求めているものもあります (図 1)。

このような研究は今までのところ、基本的に運動野について、例えば MEP の変化を見るなどして行われてきています。しかし、感覚野についての検討はほと

Introduction

- **High frequency rTMS (HF rTMS)**
 - Facilitation ----- LTP ?
- **Low frequency rTMS (LF rTMS)**
 - Suppression ----- LTD?
- **Sensory cortex excitability**
 - Median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs)

図 1

んどありません。そこで、今回我々は感覚野についての検討として、正中神経刺激での SEP (sensory evoked potential) を用いて検討しました。

対象は7名の健常成人で、すべて我々の研究室のスタッフです (図2)。刺激は第一背側骨間筋における active threshold よりも 5% 上の強度とし、8の字コイルを用いて、1 Hz の頻度で 200 発の刺激を行っています。刺激部位は 1) motor cortex 上、2) sensory cortex 上、3) 1) の 3 cm 前の 3 ヲ所を設定しています。また、control として rTMS を行わず、SEP のみを記録した条件も設定しています。

Method 1

- **Subject**
 - 7 healthy volunteers (6 male, 1 female)
- **rTMS**
 - 1 Hz, 1 train, 200 pulses
 - 5% above motor threshold for active muscles
 - **Stimulation sites**
 - over the motor cortex
 - over the sensory cortex
 - over 3 cm anterior to the motor cortex
 - Non-stimulation as control

図 2

Method 2

- **SEPs**
 - **Stimulation** : median nerve at the wrist
 - **Recording** : C3'-Fz
 - **Recording time**

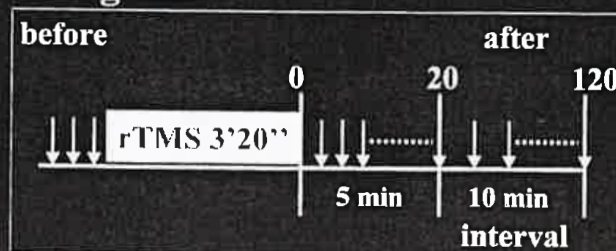


図 3

図3はSEPの測定法を図示したのですが、SEPは通常の中脳神経刺激のものとし、recordingはC3'とFzのbipolarで、短潜時のものはありません。測定はまず磁気刺激前に5分間隔でSEPを数回とり、波形の再現性が得られていることを確認した上で、磁気刺激を行います。刺激後の20分間は5分間隔でSEPを測定し、20分後から2時間後まで10分間隔で測定しています。また、同時に、逆行性のSNAP (sensory nerve action potential) を測定し、刺激が一定の強さで入力されていることを確認しています。

運動野上で刺激したときのSEPは、rTMS後小さくなりますが、各々の測定時のSNAPは変化はありません。一方、SEPはN20のonset-peakはほとんど不変なのに対して、P25が刺激後に浅くなり、更に100分後にはほぼrecoveryしています。

このスライドのtime course 1は刺激部位別にN20-P25のpeak-peak amplitudeの刺激前の値に対するsize ratioをplotしたものです。運動野以外の刺激ではsize ratioの変化は認めませんが、運動野上の刺激でのみsize ratioの低下が刺激後10分前後をbottomとして減少し、その後徐々に回復していき、100分前後でほぼ完全に回復しています。

このスライドのtime course 2は運動野上の刺激において、N20のonset to peakとN20 peak to P25 peakの二つのcomponentについて刺激前の値に対するsize ratioのtime courseです。スライドでお示した波形と同様に、N20 peak to P25 peakは減少して回復するというtime courseですが、N20 onset to peakはほぼ不

Discussion

- Is this effect LTD?
 - Heterosynaptic LTD?
- Why motor cortex?
 - Electrical stimulation therapy for intractable pain
- How should the intensity be described in rTMS?
 - Threshold for active or relaxed muscles?

図4

変で経過しています。

今回の結果のまとめですが、第一に、低頻度経頭蓋連発磁気刺激は運動野上で行ったときに N20 peak to P25 peak の amplitude の減少が現れ、P20 onset to peak は変化を受けないということが言えます。第二に、この効果は運動野上で行った場合のみ認められ、刺激部位を前後にずらすと現れないということです。

この効果の機序に関する考察ですが (図 4)、あまり良いアイデアがありません。一つにはこれは LTD であるという言い方もできるかも知れませんが、細胞 level での depression を考えるよりも、むしろ回路としての神経系での変化を考えた方が良いのかも知れません。更に何故運動野上では変化をもたらす刺激が、感覚野上での刺激では変化をもたらさないかということです。たしかに motor cortex と sensory cortex には強いつながりが有ると言うことは理解できるのですが、少なくともこの程度の刺激強度、条件では感覚野上ではなにも起こりません。ただ、言えることとしては臨床面で難治性疼痛に対する埋め込み電極を用いた電気刺激療法でも刺激部位としては運動野が target とされていることがあります。そういう意味では不思議ではないのかも知れません。最後に、これは安全性という意味でも一つの提言なのですが、我々は刺激強度の決定に active threshold を基準としています。本研究ではその 5 % 上の刺激強度で、かつ、刺激頻度は 1 Hz という低頻度です。その程度の刺激でも中枢神経系に対して何らかの変化をもたらしているわけです。active と relax の threshold の域値に大きな差がある場合もあり、刺激強度の決定には active threshold を使う方が適切ではないかと考えています。また、昨年この会で宇川から報告がありましたように、この研究に於いて 7 名の被検者の中で、一名だけ、運動野上の刺激で刺激後数十分にわたって hypesthesia を自覚した方がいました。120 分後には hypesthesia は消失したのですが、このようなケースもあったことを付け加えておきます。

[討 論]

司会・滝川 どうもありがとうございました。ただ今の研究に対してどなたかご質問ございませんでしょうか。SEP ですが、motor cortex のほうは影響があったというお話ですが。

横田 (東京医科歯科大学・神経内科) 大変面白いお仕事だと思って感銘して伺

いました。一つお伺いしたいのは、お持ちの条件とだいぶ違うのですが、これ、voluntary contraction で行った場合、似たような task でやって SEP の変化を見ておられたら教えていただきたいのですが。Voluntary に 4 野を興奮させたときにということです。

榎本 これは active threshold の 5 % above で刺激してまして、実際には rest で刺激しているので筋肉自体の動きはないです。磁気刺激自体では。

横田 要するに、磁気刺激の代わりに、ずっと随意収縮を少し、tonic か何かで筋収縮、phasic な運動の繰り返しをさせて変化がなかったかという質問です。

榎本 そちらのほうはやっていません。実際に磁気刺激しているときも contraction は起きませんので。SEP をとっているときの contraction はありますが、その比較というのはちょっと考えていませんでした。

司会・滝川 宇川先生、ちょっと補足していただきませんか。

宇川（東京大学医学部・神経内科） 横田先生が言っていたのは gating のことで、運動中とか力を入れているときに SEP をとると、対側でも変化があるという仕事があるのでこれに関する質問でしょう。少なくとも motor imaging か何かやっていてどうなるかという実験をやらない限り、結論は出ないでしょう。我々のは動いていないですから動いたための二次的な効果ではないでしょう。あとは、動いた effect が起きているかということ、実は SEP を 2 時間ぐらいとり続けたというのでも彼はやっているのですが、そのときに全然変化がないので、そういう secondary な effect とか動いているということ自体は影響を及ぼさないだろうと考えています。もし imaginary でやったときに変化があればそうかもしれませんが、やっていません。

山本（京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター・臨床脳生理） 非常に興味深い data をありがとうございました。先生が提示されました sensory area というところは、具体的には motor からどの程度ということで決められたのか教えていただきたいのです。

榎本 基本的には 3 cm 後ろということになると思います。

山本 もう一つは、200 train でされたのはどのように決められたかというのはどうでしょうか。

榎本 そちらのほうについてははっきりした根拠はなく、それぐらいやると coil のほうが熱くなって止まってしまうというのがありまして。強度を変えるとその人の threshold によって変わりますが、一応全員にできる値ということでその値になっています。

山本 もう一つ、hypesthesia が出た被験者の方の SEP の変化についてはどうでしたか。

榎本 こちらでやっている中で個別のは出していないのですが、変化率という意味では他の人に比べて一番大きかったです。戻ってくる時間という意味ではあまり変わりなかったです。

山本 マグスティム直後から出られたのですか。

榎本 そうです。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。

喜多村（大阪大学医学部・第一生理） Sensory area の刺激の方法は、motor area より 3 cm 後方にずらすというだけで、coil の向きは変えていないのですか。

榎本 変えていないです。刺激が biphasic ですので、monophasic の刺激方向が影響しません。

喜多村 それでいいのでしょうか。私は磁気刺激をやり始めたばかりでよく分からないのですが。それで sensory の area をちゃんと刺激できているのでしょうか。

榎本 それは個人差とかも出てくると思いますし、実際にはもっといろいろな direction を使ってやらなければいけないとは思いますが。ただ、今回の data としてはすべて同じ方向でやっています。

喜多村 また、sensory の area を刺激しても、被験者のほうは感覚の異常などの訴えは何もないのですか。

榎本 ないです。それと、方向という意味ではこの機械を使ってやると biphasic になりますので、一回一回、交互、前後は逆方向になってしまうのですが、それを横にするとか角度を変えらるということはやっていないです。それから、sensory のほうで刺激している場合には、やっている間も、やった後についても、特に sensory の異常という訴えはなかったです。

喜多村 どうもありがとうございました。

司会・滝川 それでは、先生、どうもありがとうございました。それでは、恒例になっておりますが、産業医科大学の辻先生には、磁気刺激法の安全性に関する文献の review をしていただきたいと思います。先生、どうもいつもご苦労さまです。よろしくお願いいたします。

磁気刺激法の安全性に関する文献

review (8)

—経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS)

の最近の動向—

産業医科大学 神経内科

辻 貞俊、赤松 直樹

まず、ちょっと気になる副作用の文献が二つほどありましたのでご紹介します。

症例は 44 歳の男性で、20 年にわたる難治性うつ病の患者だったそうです¹⁾。rTMS で治療しようということで、8 の字 coil を用いて left dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC) を、20 Hz の刺激頻度、motor threshold の 90 % の刺激強度、持続 2 秒間の rTMS を 30 trains を行っております。Intertrain interval は 30 秒だそうです。最初の rTMS session で laughing とか elation、sexual desire が出現したとのことでした。こういう症状は rTMS をやる前は全く認めなかったそうです。要するに euphoria と despair の著明な変動を起こし、気分が良くなったり悪くなったり、絶望的になったりという症状が出現しております。Depression の治療だったので、続いて 2 日間も rTMS を施行しましたが、3 日間同じ症状が出たとのことでした。しかし、Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score は 31 から 12 と、非常に良くなっておられます。

しかしながら、こういう manic phase の副作用が出たので rTMS を中止しましたが、2 週間後には HDRS score が 35 まで上がったので、再開しております。再開後はこういう manic phase は出なくて、HDRS score は 14 と良くなりましたが、bipolar depression の症例では rTMS 治療が mania を誘発する可能性があるので注意が必要であるという論文です。

次の論文²⁾は眉唾ではないかと思うのですが、drug resistant depression の症例で、trazodone を内服し、ECT 治療も受けていた患者さんです。他の抗精神病薬

も内服していたそうです。この症例も、left dorsal lateral prefrontal cortex を motor threshold の 1.1 倍の強さ、20 Hz の頻度で 5 秒間の磁気刺激を、10 trains 行っております。Intertrain interval は 45 秒とし、5 日間の rTMS 療法です。最近では right frontal の刺激を行う研究もあるようで、right dorsal lateral prefrontal cortex を 1 Hz で 30 秒間、1 train だけ刺激しています。

Total 6,500 の磁気刺激を行いましたが、この刺激時間では 3 時間程度しか効果がないということで、rTMS 時間を 5 秒から 10 秒間と長くしています。そうしたら、frontal complex partial seizures (CPS) の症状が出てきたとのことでした。CPS の持続時間が 8 秒間と書いてありましたので、発作持続時間が短すぎる点より、これは CPS ではないなという感じです。Frontal origin の CPS という根拠は loss of consciousness level と mild oral automatism があったということのようです。脳波では bifrontopolar paroxysmal delta activity が発作直後に出現し、発作 2 日後の SPECT では、left dorsal lateral prefrontal cortex に hypoperfusion があったということで、この CPS は frontal origin ではないかという speculation です。Pseudoabsence seizure という論文の title になっていますが、どうもちょっと違うような気がします。

Frontal lobe CPS の出現機序は、noradrenaline と serotonin の re-uptake inhibitor を内服していたので、この中でも特に noradrenaline re-uptake inhibitor を内服したために全身性痙攣が起こってきたのではないかと推測です。Noradrenaline が原因という根拠は、この患者では transient euphoric reaction があったということで、exciting な process に関与している可能性があるという論文です。1999 年の終わりから 2000 年にかけて、副作用に関してはこの二つが注目されました。今まで rTMS で痙攣を起こした 9 名ほどの list を table に載せておりますが (表 1)、parameter がそれぞれ違っておりますので、どういう parameter で起こし易いかというのは全く分からない感じがします。

次に、うつ病への rTMS の治療法としての文献報告を review しましたのでご報告します。まず一つは、治療抵抗性の major depression 10 症例に対して rTMS を行った論文です³⁾。結論的に効果があったという論文で、rTMS は 20 Hz、2 秒間、58 秒の intertrain interval で、 $0.8 \times$ motor threshold の強度で行っております。刺激場所は left dorsal lateral prefrontal cortex で、20 sessions/日行って、週 5 日で 2 週間行いましたので 10 日間の刺激を行っています。同じように sham

刺激も 10 例で行っています。結果として、rTMS 前の HDRS score は 37.2 ± 2.0 (SEM) であったのが、磁気刺激を行うと 14.0 ± 3.7 点良くなっています。一方、sham 刺激では 0.2 点しか良くならないので、磁気刺激はかなり有効であろうという論文です。1 例は 47 点が 7 点になったということで、非常に効果があり、他の 3 名の患者さんも HDRS score が 40~47 %改善したということです。一方、sham 刺激では全く変化がなかったということで、この論文は rTMS が depression に有効であろうと結論しています。

もう一つ注目しますのは、rTMS と ECT のどちらが効果があるかというのを検討している 2000 年の論文でございます⁴⁾。

40 名の major depression disorder の患者に対して、rTMS は 10 Hz で 2 秒間ないし 6 秒間の刺激を 20 trains 行っております。刺激強度は $0.9 \times$ motor threshold で、20 日間の磁気刺激です。同じように ECT を行って、どちらが効果的であるかという検討で、全体を通して ECT のほうが効果的であるとの結論です。特に depression と psychosis を伴っている症例は有意に ECT のほうが効果があり、

表 1 Seizures induced by rTMS: overview over cases in literature

Source/subject/seizure type	SI (% MT)	f (Hz)	Dur(s)	Intertrain(s)
Dhuna/epileptic/generalized/ $n=1/F/32y$	2.2T	16	10	After 2 train
Pascual-Leone/volunteers/generalized/ $n=2/F/35y$	200	10	10	300-600
	250	25	10	'long'
Wassermann/volunteers/generalized/ $n=2/F/27y/39y$	105	15	0.75	0.25
	110	25	0.80	1.0
NINDS/volunteer/generalized/ $n=1/F$	120	15	2.5	120
Mercuri/volunteer/partial-motor/ $n=1/M$	130	3	7	'long'
Pascual-Leone/medicated, depressed/ generalized/ $n=1/F$	90	10	10	60
Conca/medicated/depressed/pseudoabsence/ $n=1/F/36y$	110	20	10	60

F=female; M=male; y=age; SI=stimulus intensity; MT=motor threshold;

f=frequency; dur=duration.

(Conca A et al.: Acta Psychiatr Scand, 2000)

psychosis がなかった major depression disorder の患者さんでは両者は同じ位の効果であったということです。従って、rTMS も治療としては使えるのではないかという結論になっていますが、効果的には ECT が良いだろうということです。

2000 年夏の九州での臨床神経生理研究会で産業医科大学精神医学の行正先生たちがまとめてくれたデータを拝借しておりますが、1993 年から 1999 年までの、うつ病の治療として rTMS を応用してどういう治療効果があったかという 19 論文の文献報告です。刺激場所はほとんど left dorsal lateral prefrontal cortex ですが、1 例だけ、右側を刺激したというものもあります。先程もありましたように、左を刺激して右側の DLPFC を刺激するという場合もあるようです。刺激強度、周波数、刺激の回数は文献によって随分違っております。

うつ病に対してどれ位の効果があったかということですが、最初の頃の、95 年から 96 年辺りは 50 % 以上効果があるという報告が多くありますが、最近はだんだん減ってきて、20 % 台という論文もあります。6 論文での Question mark は効果がほとんどなかったのではないかということで、やり始めたらだんだん改善率が減ってきている傾向にあります。

rTMS を治療法として用いる場合には、刺激の部位、強度、頻度、持続時間、回数、intertrain interval、治療期間等の parameter をどうするかによって、かなり効果に違いがあるという感じがします。また、患者の重症度や評価法によっても改善率はかなり違うのではないかと思われ、こういう差異があるために文献による治療効果の相違が出ているのではないかと推測されます。

本日、Parkinson 病についても文献的 review をしようかと思っていましたが、厚生省の班研究として東京大学の金澤一郎教授を班長とした「脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究」が始まっています。Parkinson 病に対する TMS の治療効果があるかどうかを、表 2 のような刺激条件を決めて全国一律にやることになっております。この結果は、来年度、宇川先生にこの場で発表していただけるのではないかと思いますので、私自身は今日余計な偏見を与えないほうがいいのではないかと思います、これに関しての文献的 review は行っていません。

rTMS のヒトの脳へ及ぼす影響という研究論文が、1999 年末から 2000 年にかけて随分出ており、低頻度 rTMS では suppression、高頻度では facilitation を惹起するのではないかという結果が多く出ています。Maeda 先生たちの論文は、

表2 パーキンソン病に対する TMS の治療法としての有用性

厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業

「脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究」

班長 金澤 一郎 教授

TMS：刺激部位；円形コイルの中心、Cz

刺激強度；1.1×MT

刺激回数；A up 50 回→B up 50 回

刺激頻度；0.2 Hz、期間；週1回、8週間

評価；UPRDS、ハミルトンスコア、自己評価

20 Hz では facilitation 効果があつて、10 Hz では変化がなく、1 Hz で inhibition 効果という結論です⁵⁾。

また別の論文では、5 Hz でやっても inhibition 効果が見られるということです。更に、visual cortex においても 1 Hz では excitability を下げるような報告が出ておりますので、ヒトの脳に関して高頻度磁気刺激をやると、10 Hz 以上であれば恐らく facilitation、1 から 5 Hz ぐらいでは inhibition を起こすのではないかという考えが浮かんでまいります。

先程、榎本先生も出されましたように、high frequency では long-term potentiation (LTP) でてんかんを誘発するであろう、一方、low frequency の場合には、long-term depression (LTD) を生じることによっててんかんを抑制するのではないかという考えが浮かんでくるわけです。そこで私どもも、てんかんの治療として rTMS が使えるのではないかということを考えております。

しかしながら、今年度になってこれとは関係ないような論文が出ておりますので、まずそれを紹介します。「Neuro Science Letter」の 1999 年に出た論文で、high frequency rTMS でてんかん感受性を下げるのではないかという論文です⁶⁾。Amygdala kindling を Wistar rat に行い、single rTMS を fronto-parietal の場所に与えております。20 Hz で 3 秒間の rTMS を、刺激強度は 120 A/ μ s (above MT) で行っております。従って、60 回の刺激を行ったということになります。

Single rTMS を行った 2 週間後に、epileptic afterdischarges の induction threshold がどうなるかを検討しますと、afterdischarge threshold は 55 % 高くなるという結果で (図 1)、こういう刺激はてんかん治療に抑制的な方法として使えるのではないかということです。先程までは 20 Hz は LTP を起こすのではな

いかと考えていたのですが、afterdischargeを抑制するという動物実験も出てきております。

図1に示すように、afterdischarge thresholdを検討すると、controlとsham testはほとんど変化がないのに対して、rTMS、60回の刺激を行った群では、thresholdが170 μ A ぐらいに有意に上がっているということで、てんかん抑制に使えるのではないかという考えになるわけです。

もう一つの論文は、2.5 T（これはかなり強い刺激強度）で20 Hzを4秒間、従って80回の刺激を1日に2回やり、16日にわたってfigure 8 coilでratを刺激している実験です⁷⁾。更に、ECS (electroconvulsive shock) を11日目、17日目と21日目に行っております。21日目というのは、rTMSが終了した後の5日目のdataになります。3回ECSを行って、このECSに対して生じる痙攣がどうなるかを検討しているわけです。そうすると、11日目にECSを行っても、shamとrTMSを行った両群のrat共に、同じ回数のseizureを起こしています。

しかしながら、17日目になると、rTMSを行ったrat群のほうのconvulsionの数が有意に減っています。そして21日目にはまた元に戻っているということ

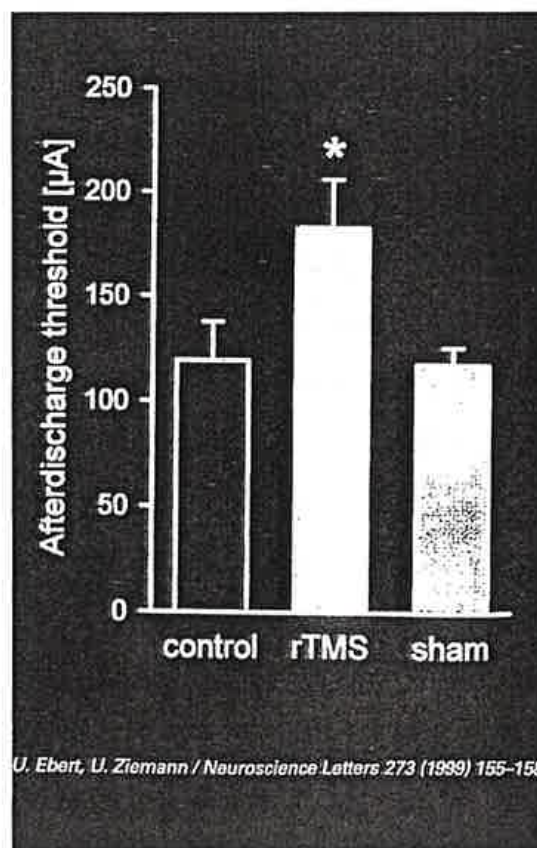


図1

で、これもやはり、short term ではあるけれども anticonvulsant の効果があるのではないかということになります。

普通は、先程から言っておりますように、高頻度 rTMS は facilitation 効果を起こすのではないかということが考えられますが、こういう動物実験の data ではむしろ、高頻度 rTMS でも抑制効果が生じるような報告です。

ヒトのてんかんに対する論文が二つほど出ておりますので紹介します。まず最初は 2000 年の「Epilepsia」に載った論文です⁸⁾。38 歳女性の方のてんかんの症例で、left parietal cortical dysplasia があり、単純部分発作の sensori-motor seizure を起こしている患者さんです。この症例に対して rTMS を、0.5 Hz の低頻度で行っています。Motor threshold の 0.95 倍の強さで 100 回の刺激を円形 coil で、left parietal の場所を週に 2 回の刺激で、4 週間行い、計 8 回の rTMS 治療を行っています。rTMS を施行中は、seizure の誘発はなかったということです。30 分間記録の脳波では、rTMS を行う前の interictal spikes は 119 個であったのが、rTMS を行うと 27 個に減っています。更に発作も、rTMS を行う前は 37 回/月、rTMS を行っている 1 ヶ月間は 11 回まで減っていて、その後も月に 20 回であったとのこと。こういう simple partial seizure の症例に上記の条件で rTMS を行ったら痙攣を抑制するという論文です。

もう一つの論文は、「Lancet (1999)」に載っていて、1999 年にもちょっと紹介しましたが、9 名の難治性てんかんの症例で、2 例が temporal origin、7 例が extra-temporal origin です⁹⁾。この症例に対して rTMS は、9 cm の円形 coil で、Vertex を中心として刺激しております。どこを見ても intensity は書いてありませんでしたが、0.33 Hz で 500 pulses を 2 trains、5 日間行っています。従って、計 5,000 回の刺激になります。その結果は、1 週間当たりのてんかん発作の回数が 10.3 から 5.8 に減少し、rTMS を行った後の 4 週間の mean reduction が 38.6 %と、明らかにてんかん頻度が減っているということです。

以上の二つの論文は、rTMS はてんかんに対してむしろ治療法として使えるのではないかと考えられる論文です。

最後に共同演者の赤松が行っている、低頻度 rTMS により rat での pentylene-tetrazol 誘発てんかん発作が抑制されるかどうかという実験の結果を紹介させていただきます。rTMS は、Wistar rat だからちょっと大きすぎるのですが、8 cm の円形 coil で 0.5 Hz、motor threshold の 2 倍の強度で 1,000 回の刺激を行って

います。その 30 分後に pentylenetetrazol 60 mg を腹腔内注射し、それによって誘発される痙攣発作の変化をビデオ観察しております。

まずビデオ記録を行って、痙攣発作発現までの時間と痙攣発作型がどのようなものであるかを検討しております。同時に脳波を記録し、脳波の変化も検討することになります。産業医科大学の動物倫理委員会の承認を得てこの実験を行いました。

Pentylenetetrazol を腹腔内に注射すると、control 群は 10 匹 (100 %) すべてに痙攣重積状態を起こし、rats は死亡しました。しかしながら、rTMS を行った群では、10 匹中 4 匹のみが痙攣重積状態になって死亡したので、重積状態を抑制するのではないかと結果になります。

Control data では、pentylenetetrazol を注射しますと、60 秒前後の時点で myoclonus が出現して、80 秒前後の時点で tonic convulsion、次いで、clonic convulsion が出現します。更にこの痙攣を繰り返して死亡するという経過をとります。

一方、rTMS を行っている rat では、pentylenetetrazol を腹腔内注射して、myoclonus が出現するまでの時間が非常に遅く、110 秒くらいの時点になります。次いで、tonic convulsion が 120 秒後に出現し、tonic convulsion を数回起こして、この rat は生存しました。痙攣重積状態となり死亡したのは 4 匹のみで、あとの 6 匹は生存しております。

統計学的処理をすると、myoclonus 出現時間及び tonic-clonic convulsion 出現時間ともに rTMS を施した rat 群のほうが有意に遅いということで、てんかん動物実験でも rTMS は痙攣抑制効果を生じるのではないかとことが示唆されます。

文献的に、pentylenetetrazol というのは、GABA_A 受容体を抑制することによる全般性てんかん発作の model と考えられております。先程から話が出ております低頻度電気刺激が LTD を誘導するという論文は出ておりまして、更にヒトでの低頻度 rTMS も LTD を誘発するのではないかと報告がされています。

私共の動物実験の結果からは、低頻度 rTMS は rat で pentylenetetrazol 誘発のてんかん発作を抑制する可能性があります。従って、低頻度 rTMS はヒトのてんかん発作の治療に応用できる可能性が結論として考えられます。TMS は痙攣誘発という副作用を非常に恐れていたのですが、使い方によっては治療法として

使えるかもしれないという結論です。

これで私の文献的考察を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

[文 献]

- 1) Garcia-Toro M: Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression. *British J Psychiatry* 175: 491, 1999.
- 2) Conca A et al: Transcranial magnetic stimulation induces pseudoabsence seizure. *Acta Psychiatr Scand* 101: 246, 2000.
- 3) Berman RM et al: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47: 332, 2000.
- 4) Grunhaus L et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 47: 314, 2000.
- 5) Maeda F et al: Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111: 800, 2000.
- 6) Ebert U et al: Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Letter* 273: 155, 1999.
- 7) Fleischmann A et al: Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biol Psychiatry* 45: 759, 1999.
- 8) Menkes DL et al: Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 41:240, 2000.
- 9) Tergau F et al: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 353: 2209, 1999.

[討 論]

司会・滝川 先生、大変貴重な文献の review、ありがとうございました。精神科領域における depression、神経内科領域における Parkinson 病、あと私たちが最も恐れるてんかん誘発に対して、むしろ逆にてんかんの治療として使えるのではないかなというような文献の review、それから自分たちの data をお示しになったわけですが、どなたかご質問ございませんでしょうか。

上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学講座） ありがとうございます

した。今の rat の data は motor threshold 何%の刺激だったのでしょうか。

辻 2倍です。

上野 では、人間も motor threshold の2倍ぐらい——200%したら効果が出てくる可能性があるというわけですか。

辻 はい。でも、先程文献をお示ししましたように、周波数や刺激強度等の parameter が報告により千差万別です。てんかんの症例に対しても、刺激強度は motor threshold の2倍から subthreshold 等いろいろありますので、どの parameter が良いかというのは今後検討しなければいけないだろうと思っております。動物実験も、いま赤松助手がやっているのは、高頻度でも先程のああいう抑制ができるのかどうかです。今までは高頻度にすれば facilitation を起こすだろうということで、そんなことをしても意味がないだろうと思っていたのですが、動物実験では逆の data が出はじめていますので、高頻度でやってどうなるかという検討と、刺激強度を下げてどうなるかとか、そういう検討が今後必要だろうと思っています。

司会・滝川 ありがとうございます。他にございませんでしょうか。

松橋（京都大学医学研究科附属高次脳機能センター・臨床脳生理） ありがとうございます。赤松先生の rat の実験について伺いたいのですが、例えばヒトで皮質電気刺激をして after discharge が出たときに、もう一回そこに電気刺激を加えるとそれが止まったなどという報告があったと思うのですが、rat の場合で、status を起こした rat に TMS を加えるとそれが止まったとか収まったとか、そんなことはありませんでしたでしょうか。

辻 それを今後やろうと思っています。やっていません。今後やらなければいけないと思って計画しているところです。

山本（京都大学医学研究科附属高次脳機能センター・臨床脳生理） たくさん review ありがとうございます。低頻度の刺激で suppression があるということで、我々もてんかん患者さんで慢性硬膜下電極からの刺激である程度 data がとれていますが、低頻度であっても刺激強度によっては facilitate してしまう症例もあり、我々の現在の印象ですが、硬膜下電極から直接てんかん焦点への刺激に関しては、非常に小さな強度でもいいのではないかと考えています。それで、先生が出された rat ので、例えば刺激強度をもう少し上げれば逆に facilitation に低頻度でもなる可能性はどうなのかということをお伺いしたい。

辻 あの data は刺激強度が motor threshold の2倍の data でありますので、かなり強い刺激強度でやっていることになります。しかし、動物実験で問題となるのは、外径 8 cm の大きい円形 coil を使っているのも、motor threshold の2倍と

いう書き方をしていますが、実際に rat の脳にいつている intensity は低くなっているのではないかと推測されます。というのは、頭の大きさに対して coil が大きくなると、上野先生が前からおっしゃっていますが、脳の中に入る intensity が非常に弱くなります。その影響で、実際に、2 倍と言っているけれども、強度自身はかなり低くなっているのではないかという気はします。

山本 ありがとうございます。

廣瀬（金沢医科大学・神経内科） 大変ありがとうございました。先生が最初におっしゃった、mania になったという症例がございましたね。要するに、bipolar disease かもしれないけれども、depression を治すというのはどちらかという to manic にするわけですね。

辻 はい。

廣瀬 実際問題として、去年でしたか、Charles Wilson、サンフランシスコの脳外科医が、SMA 吻側を刺激すると患者が面白くてしょうがないと訴える。「Doctor is so funny」という論文が「Nature」に出ていました。だから、その辺に明らかに gelastic seizure の generator みたいなものがあると考えられます。そういうところが恐らく刺激されていたのではないかという気もするのと、もう一つは、ああいう例は他に報告はありませんが、要するに、depression を治しているということは depression を manic にしているということではないのかと。

辻 Parkinson 病でも効くのはそういう感じではないかという印象を持っている面がありまして、manic にする作用はあると思います。Sexual desires とか、周りが困るような状況で manic になりすぎている状態だということで報告したようです。その後また depression が強くなったので、2 週間後にやったらそういう症状は出ていないと言いますので、bipolar depression では shift しやすいのではないかという話ですが、よく分かりません。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。非常にたくさんの報告があったわけですが。宇川先生、お願いいたします。

宇川（東京大学医学部・神経内科） 皆さん LTD と LTP で話を進めているのですが、基礎的な論文を見ていただいたら分かると思いますが、low frequency でも、intensity によっては LTD になったり LTP になったり。どこで変わるかというのは、その slice の条件で全然違います。何が起きているかということ、channel を通じて calcium が入っているか入っていないかというだけのことなので、どちらでも起こし得ます。起こし得ますし、inhibitory neuron に起こせば LTP は final には LTD というか depression になりますし、その LTD と LTP だけで今のことを全部説明しようというのは基本的に無理があって。実際には、たぶんもっと複雑だと思うのですが、Prof. Rothwell のグループが、あれは LTD では

なく、transmission にあまり関係ない変化が膜に起きただけだという論文を出しています。ですから、今のところそれで説明できるようです。Dr. Chen らが最初に、low ならどうせ depression だろうと発表して、Pascual-Leone は high だから上がっていると。最初に彼らが言ったのでみんなそのように考えていますが、そんなものではないんだということをもうちょっと注意深く考えたほうがいいのではないかなと思います。

辻 いや、LTD、LTP という言葉は論文には全然出てきません。Facilitation、inhibition とか suppression という書き方です。1999 年から 2000 年にかけて出た論文で紹介したのは全部、facilitation とか suppression とか inhibition という考え方です。勿論それはそれだけではなくて、channel の問題とかいろいろな問題が出るだろうなと予測してしまっていて、そちらの研究を私たちもいま検討しているところです。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。

嶋本（東京都立荏原病院・精神科） ありがとうございます。TMS の効果の持続期間について何か報告はございますか。

辻 長いものから短いものからいろいろありまして、それも分かりません。Parameter の問題ではないかと思いますが。非常に short で 3 時間ぐらいしか効果がないので、5 秒間の刺激を 10 秒間に延ばしたら、ああいう manic phase になってしまったとのことでした。

嶋本 一覧表で有効であったものの判断はどのようにされていたのでしょうか。

辻 HDRS score が少し良くなっているかどうかということです。

嶋本 それはどれぐらいの期間の後というか、バラバラですか。

辻 書いていないのがありますし、はっきり分かりません。

嶋本 ありがとうございます。

前田（UCLA Brain Mapping Center） うつ病の研究を少しハーバードでしておりましたので、今の方の質問に少しお答えできたらなと思います。今、data をまとめているところですが、経験的には、勿論短い方は 2 週間ぐらいで relapse をする方もいらっしゃいますが、長い方では、難治性うつ病の人に薬をテーピングして rTMS を 2 週間試行しただけで、1 年から 2 年、寛解状態が続いたという例も、当研究室では認められております。ただし、一般的にはひと月から三月ぐらいの方が多いような印象です。

辻 私たちもやっていますが、効く人は直後に良くなります。しかし、その後長

く続かない人がいるようですので、parameterの問題が一番関係あるのではないかと思います。

司会・滝川 私のほうから UCLA の方にちょっとお尋ねしたいのですが、UCLA では rTMS をやる場合、薬の量はそのままにしてやっていらっしゃったのでしょうか。それとも、少し減量するとか、何かそういう操作をするのでしょうか。

前田 現在、UCLA におりまして、うつ病の研究はハーバード時代に Pascual-Leone と共にしていたのですが、その際は、幾つか protocol がありまして、一つの protocol では、難治性うつ病の人の薬をすべてテーパリングして、中止してから、2～4週間たって rTMS を始めました。もう一つの protocol では、やはり全部漸減して2～4週間たった後に、SSRI を始め、それと同時に TMS を始めるといふ、それを augment する作用があるかという研究をしておりましたが、うちの研究室では中止して始めるといふのがほとんどです。同時に抗うつ剤を始めるといふのはありましたが、Europe とかは open な study が多いですね。今までのを続けていたり。

司会・滝川 どうもありがとうございました。実は今日は、これまで事故を起こしたこと、また near miss を起こした人はいないかということも大事なのですね、ここで言うのは。精神科の、depression には今までいろいろ報告はあるわけですが、スキゾフレンシアにはあまり報告がなく、亜昏迷の患者さんで難治性、治療抵抗性の方がおりましたので、そのままの状態でも rTMS を、10 Hz ですが3回やりましたら、drug induced Parkinsonisms を逆に起こしてしまって中止したということがありましたので、報告しておきます。その場合もやはりハロペリドールを減量してから、または中止してからやるべきではなかったかなと思ったのですが、それをどう理解するべきかということもあるわけですが、かえって drug の効き方が強く augmentation される可能性もあるのではないかなという感じもしました。本来ならば Parkinsonisms を抑制するはずなのに、drug induced Parkinsonisms を起こしてしまった。それと因果関係があるかどうか分からないのですが、事実そういうふうに薬を継続していたものですから、そういうことを報告しておきます。他にございませんでしょうか。先生の実験の場合、pentylenetetrazol というのは急性実験ですね。

辻 そうです。

司会・滝川 rTMS をやられて、そして pentylenetetrazol ですか。

辻 30分後に腹腔内注射をやって、痙攣がどうなるかというのを見ています。

司会・滝川 それで suppression したということですが、私たちは慢性実験ですが、やはり低頻度で、1 Hz ですが、200回、毎日やっているわけですが、むしろ

paroxysmal pattern を誘発してくる。それで、after discharge の threshold も sensitive になって low になるというので、低頻度でやっても慢性にやる場合は、そして多数回やる場合はやはり慎重にやるべきかなというのが、今の経過報告です。実験方法によって、parameter によっていろいろ違って来る。まだ今後やるべきことがたくさんあるなという感じがしております。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。

上野 ちょうど去年の先生の文献もありましたから思い出したのですが、10 Hz の刺激で Parkinson を誘発したというのは、その 10 Hz が key point みたいな気がしまして。というのは、tremor などは、いろいろな周波数がありますが、大体 5 Hz で起こって、脳波の α 波が 10 Hz。だから、10 Hz の 1/2 で parameter 励振現象みたいなことが起こるという model を昔出したことがあるのですが、どうも 10 Hz で刺激すると、それが脳の中で 5 Hz のリズムを引き起こして、それで Parkinson が誘発できたのかなと感じました。だから、刺激の周波数を 10 Hz でなくて 5 Hz とか 20 Hz に変えたら、ひょっとしたら起こらなかったのではないかなと感じました。

辻 むしろ自律神経症状が強くて、hypersalivation がバーツという感じで起きてきた。それで非常に驚いて止めたというのがあります。Rigidity とか tremor とかよりもむしろ hypersalivation が起きてきたとのことで、自律神経症状のほうへきたということです。

司会・滝川 他にございませんでしょうか。最後に、辻先生には世界の文献を集めていただき、いろいろ勉強させていただきました。今日ご発表いただいた先生には感謝申し上げます。

それでは、大変長くなりましたが、これで「第 11 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」を終わりますが、眞野先生（事務局）からちょっとご報告したいことがあるそうですので、お待ちください。

眞野（北海道大学大学院・リハビリテーション科） 大変遅くなりましたが、この「磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会」として、これだけ磁気刺激法、あるいは連続磁気刺激法がされることになりましたものですから、この会の第 3 回のときに、単発磁気刺激法でのアンケートを皆さんにさせていただいて、安全に使えるという結論を出して、皆さんに安全だという宣言をしたと思うのですが、現在日本でどれほど連続磁気刺激法をやっておられるのか、あるいはどんなふうに使われているのかということを調査すると共に、どんな副作用が起きているのかを研究会として調査したいと思っております。いま滝川先生からお話があったように、自律神経系の副作用があるとか、お薬を使っているとその augmentation があるとか、seizure が起こるとか、脳波異常があるとか、dysesthesia が起こるとか、そういう報告はときどきいろいろな先生がおっしゃってい

ると思います。そういうことを実際に皆さんがどれほど経験し、どんな対処をすればいいのか、どういう状況で起こったのかということを、調査したほうがいいと思いますので、何らかの機会に皆さん方にその調査のご協力をいただきたいと思います。またたたき台はつくってありませんが、今のような内容でやってみたいと思っています。それが一点。

それから、講演集を毎年出しておりまして、今年、11回目の講演集を出す予定ですが、これに対していろいろなリクエストがございます。文献を付けてほしいとか、図表で typical なものを出してほしいとか、そんなことがあるものですから、皆さんご意見があったら言っていただきたいと思います。それから、この会はエーザイさんのご好意で行われていることに対して感謝したいと思います。以上でございます。

司会・滝川 どうも、事務局の眞野先生にはいつもみんなお世話になっているということ、それからエーザイにお世話になっているということも併せて感謝申し上げます。どうもありがとうございました。

磁気刺激法に関する委員会報告

磁気刺激法に関する委員会では、磁気刺激のスタンダードな方法（脳波と筋電図 22：218-219, 1994.、脳波と筋電図 24：83-84, 1996.）、動物実験での安全性（脳波と筋電図 26：265-267, 1998.）、臨床での安全性（脳波と筋電図 21：76-78, 1993.、脳波と筋電図 24：229-231, 1996.）などについて検討を重ね、提言を行った（脳波と筋電図 27：306, 1999.）。

最近、低頻度経頭蓋磁気刺激法が治療に用いられているが、これに関するガイドラインはない。数年前に検査のための指針が出されたが、低頻度経頭蓋磁気刺激法を治療に用いることは考慮していなかった。低頻度経頭蓋磁気刺激法を治療に用いる時には、安全性を考慮して刺激回数を最大週 500 回を上限として施行することが提案され、委員会ではほぼ妥当な刺激回数の上限であると考えられた。これ以外の刺激のパラメータについては、高頻度経頭蓋磁気刺激法での指針に添って行うことが望ましいと考えられた。

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

「臨床神経生理学 28：337, 2000.」より引用

「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 (神戸市立中央市民病院)
関要次郎 (東京共済病院)	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 (上野病院)
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 (国立中部病院)

顧問

祖父江逸郎 (名古屋大学)	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

(2001 年 4 月現在)

第 11 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

磁気刺激法の生体工学的基礎と臨床応用

2001年10月 1 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

発 行：エーザイ株式会社

制 作：エム・コム