

第 14 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

rTMS の治療効果と 新しい臨床応用

2003 年 10 月 1 日

旭川グランドホテルにて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学	木村 淳		1
九州大学大学院医学研究院 脳研臨床神経生理	飛松省三		

1 上肢ジストニーに対する低頻度 rTMS による治療の可能性 1. 急性効果 2. 長期効果

徳島大学医学部 神経内科	村瀬永子、梶 龍児		2
--------------	-----------	-------	---

2 漢字の視覚想起における rTMS の影響

京都大学大学院医学研究科 高次脳機能総合研究センター		8
美馬達哉、植木美乃		

3 仙骨部高頻度反復磁気刺激の神経因性膀胱に対する治療効果

九州大学医学部 神経内科 ¹⁾ 、臨床神経生理 ²⁾ 、泌尿器科 ³⁾		22
川尻真和 ¹⁾ 、吉良潤一 ¹⁾ 、呉 林 ²⁾ 、 飛松省三 ²⁾ 、甲斐信幸 ³⁾ 、内藤誠二 ³⁾		

4 サル用磁気刺激コイルの開発とその工学的特性

日本光電工業株式会社 ¹⁾ 、国立循環器病センター研究所 放射線医学部 ²⁾ 、 東京大学大学院 医用生体工学講座 ³⁾ 、東京大学医学部 神経内科学教室 ⁴⁾		30
野中幸夫 ¹⁾ 、林 拓也 ²⁾ 、上野照剛 ³⁾ 、宇川義一 ⁴⁾		

5 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (11)

産業医科大学 神経内科	辻 貞俊		40
-------------	------	-------	----

はじめに

木村（アイオワ大学） 皆さん、今晚は。お疲れのところ多数ご参加下さり、ありがとうございます。いよいよ第14回になって、今、飛松先生とこれも大分伝統のある研究会になってきたなと言っていたのですけれども、今年も田中会長のご好意でこの研究会を開かせて頂くことになりました。今回は反復刺激を中心に飛松先生に色々プログラムを組んで頂きましたので、早速ですが、飛松先生に司会をして頂きます。

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） それではテーマと致しまして、「rTMSの治療効果と新しい臨床応用」ということで、5人の先生方にご演題を承るようしております。時間の制約がございますので、各演者の先生方のご略歴は省略させて頂きます。それから、活発なご討論をお願い致します。いつも記録集を作っておりますので、質問される方は、必ずご所属とご氏名をお願い致します。それでは第1席、「上肢ジストニーに対する低頻度 rTMS による治療の可能性」、徳島大学医学部神経内科の村瀬永子先生、よろしくお願いします。

1 上肢ジストニーに対する 低頻度 rTMS による治療の可能性

1. 急性効果 2. 長期効果

徳島大学医学部
神経内科

村瀬 永子、梶 龍兒

最初にこのような貴重な機会を与えて頂いた座長の先生方および大会の先生方に深く御礼申し上げます。本日は、上肢ジストニーに対する低頻度連続磁気刺激の治療を試みまして、その急性効果および2週間以上持続する長期効果について調べましたので発表致します。

ジストニーは Fahn によって「持続する筋緊張によって、しばしば捻るような繰り返し運動、あるいは姿勢異常をきたす症候群」と定義されています。病変部位から、局所性あるいはそれより広い部位にわたる場合に分けられ、病因により分布が異なる場合が多いという特徴があります。今回は書字時のみジストニーが手に出現する、特発性・局所性ジストニーの一つの書痙に関して述べます。

電気生理学的研究から、多くのレベルの運動系の抑制欠如が報告されています。運動野への皮質内抑制の欠如もその一つです。一次運動野自体の興奮性を抑えるために、運動野を連続磁気刺激を使って抑制し、症状改善を見た Siebner らの報告があります。一方、Baumann らが PET を用いまして書字中の賦活部位を研究していますが、対照に比べまして低下しているのが一次運動野や補足運動野、亢進しているのが非一次運動野の前運動野 premotor cortex 等です。そこで、非一次運動野を連続磁気刺激を使って活動抑制し、症状改善に至らないか試みたのが、本研究です。

まず、急性効果ですが、9人の右利きの上肢ジストニー患者と7人の健常者で調べました。家族歴のない方で、レボドパの反応性がなく、近位筋および遠位筋が共に障害され、tardive dystonia でない方を選んでいきます。

刺激部位は運動野、前運動野、補足運動野、そしてシャムコイルを使った前運動野への刺激です。刺激頻度は最初 1 Hz も試みたのですが、中に臨床的に悪化する方もいまして、最終的に 0.2 Hz にしました。刺激強度は運動野、前運動野へは安静閾値の 85 %、補足運動野へは運動閾値の強さです。前運動野は第 1 背側骨間筋の hot spot より 2 cm 前方、1 cm 内側です。運動野、前運動野とも double coil を使っています。補足運動野は足の前脛骨筋の hot spot より 2 cm 前方で、double cone coil を使いました。1 回に 250 回、約 20 分の刺激をしています。

臨床効果は、動的指標をトレースする機能を、筆圧と指標からのずれなど解析できるデジタイザーシステムを使用しました。これは熊本大学の村山伸樹先生らが開発されたシステムです。電気生理学的評価として、運動閾値、MEP の振幅、silent period を使いました。

主観的には、前運動野刺激が 9 人中 7 人で書字が軽快したと報告しています。デジタイザーでは、指標からのずれ tracking error が前運動野刺激で有意に改善しました。前運動野刺激を患者群と健常群で比べても、健常群は磁気刺激による差がなかったのに対し、患者群は改善が見られます。これらは ANOVA を用いた統計解析で有意差が見られました。運動野や補足運動野刺激、またシャムコイル

Result: Tracking error

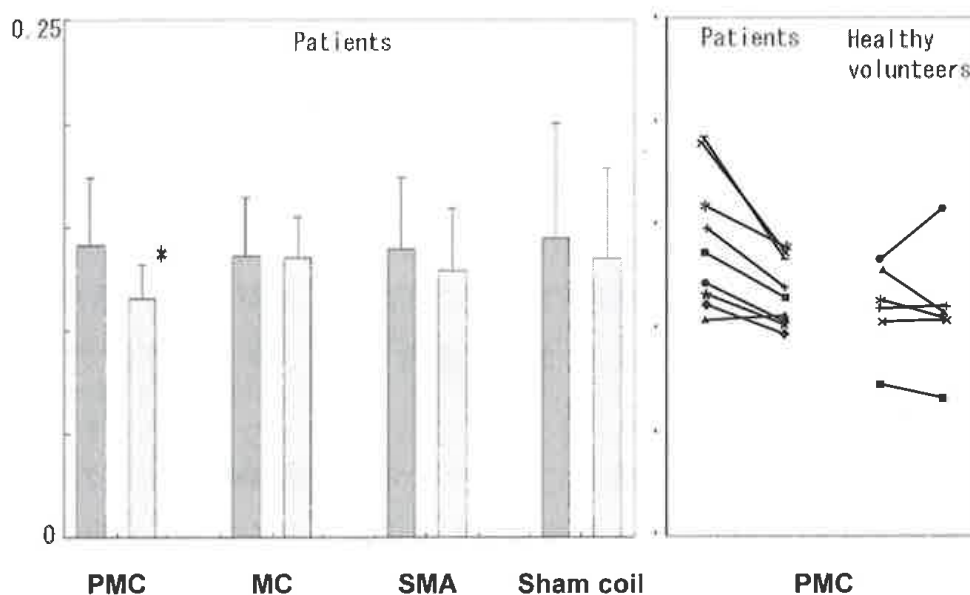


図 1

Silent period

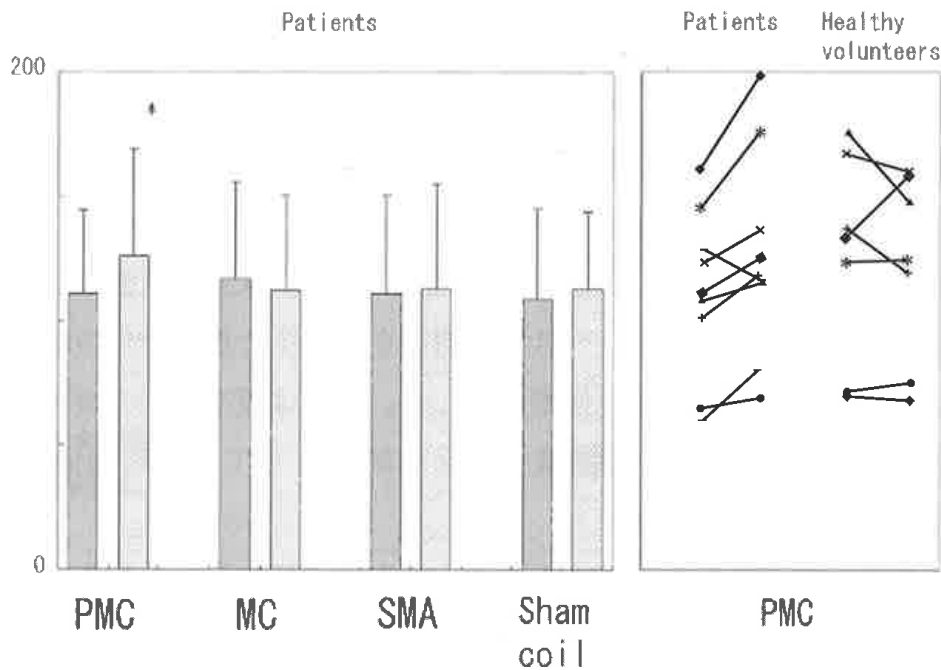


図 2

を使った刺激ではこういった効果は見られませんでした (図 1)。

電気生理学的には silent period が前運動野刺激で増加しまして、他の部位刺激では増加が見られず、また健常群もそのような変化は示しませんでした (図 2)。

以上から、前運動野を低頻度磁気刺激で抑制することで、臨床症状の改善および運動野への皮質内抑制が可能となりました。この抑制がこういったメカニズムで起こるのか、まだ解明せねばならないところがたくさんありますが、少なくともジストニーの病態生理に前運動野が関与しているということは言えると思います。

次は 2 週間以上持続長期効果についてです。まだデータがそろってなくて予備調査の段階ですが、分かったところまで発表致します。9 名の患者で 2 群に分けました。

1 群は前運動野への磁気刺激のみで、ボツリヌスや局所神経ブロックが無効の方 5 名。2 週間に 1 回刺激し、5 ヶ月後評価しました。5 名中 3 名で自覚症状の改善があり、2 名は変化なしでした。指標からのずれ tracking error も 3 例では改善、2 例は変化ありません。Silent period も 2 名でのみ増加しています。磁気刺

激だけでは約半数の改善が見られるようです。

もう 1 群は初回治療の方で、前運動野への磁気刺激と局所神経ブロックを同時に行い、最初の 4-5 週間は週 2 回の治療、そこからは 2 週間に 1 度の刺激です。4 名中 2 名で改善し、tracking error の改善や silent period の増加が見られ、職場復帰可能になりました。2 名はジストニーの改善に伴い振戦が顕在化したため、軽度寛解にとどまりました。長期効果につきましては、現在も症例を増やし検討中でございます。全例で副作用は報告されていません。今後とも tracking error や silent period 等を指標に長期効果につきまして評価していきたいと考えております。ご静聴ありがとうございました。

[討 論]

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） 村瀬先生、どうもありがとうございました。ただ今のご発表に関しまして、ご質問やコメント、ございませんでしょうか。

辻（静岡がんセンター リハビリテーション科） 興味深い発表ありがとうございました。一つお聞きしてよろしいでしょうか。通常、健常者だと 1 Hz 位では抑制がかかって、0.2 Hz 位だとあまり効果が表れないと思うのですが、書癡の患者さんだと逆に 1 Hz で悪くなって、0.2 Hz 程度の低頻度で、しかも閾値もかなり下げた方が良いというそのメカニズムについて何かお考えがあれば教えて下さい。

村瀬 そのメカニズムに関しましては私自身もよく分かっておりません。motor cortex を Siebner のやり方で 1 Hz で行っていった時に、閾値下で 90 % の resting motor threshold にもかかわらず、行っているうちにどんどん MEP が出現してきました、そういった状態で続けてやりますと終わったら非常に悪くなったとかなり文句を言われまして、やはりすごく皮質の興奮性が亢進しているというか、M1 の抑制系が落ちているんだなというのを目の当たりに見ました。premotor を刺激した時はそういう異常な MEP というのが出てきませんで、motor cortex を刺激せずに premotor の抑制をかけることで間接的にシナプスを通して motor cortex の興奮性を下げることができるのではないかと考えているのですけれども、詳しいメカニズムについては今後解明していく予定でございます。

辻 premotor であれば 1 Hz でも良いということなのでしょうか。

村瀬 premotor でも 1 Hz でちょっとやったのですけれども、あまり良くなかつ

たです。

辻 1 Hz よりももっと低頻度のほうが効果があるということでしょうか。

村瀬 1 Hz よりも 0.2 Hz の方が良いという方が多かったですね。ただ、1 Hz は 3 人位しかやっていないので統計的にはものは言えないのですけれど。

辻 私どももちょっと書癱の患者さんへの TMS をやっていて、確かに primary motor cortex で 1 Hz だと MEP がどんどん上がってしまう方がいらっしやるので何でかなと思うことがあったので・・・。

村瀬 ありがとうございます。

司会・飛松 他にございませんでしょうか、川尻先生。

川尻（九州大学医学部 神経内科） premotor cortex を磁気刺激すると motor cortex が抑制されるということですね。あれは motor cortex 自体の活動は活性化されるわけなのですか。

村瀬 motor cortex を前後で見ましたら、MEP や閾値自体は変わっていなかったです。ただ silent period が提示しましたように延びました。rTMS は premotor にしまして、そして silent period は前後で motor cortex を刺激して調べているのですけれども、皮質内の抑制が premotor への磁気刺激で誘導されたのではないかと考えています。

川尻 それは premotor cortex が活性化して motor cortex に抑制をかけたということですか。premotor 自体も抑制されているのですか、磁気で刺激すると。

村瀬 premotor が興奮していてそれを rTMS で活動を抑えて、そして異常にしている M1 に対する興奮性のシナプスの効果を抑制しているのではないかと考えています。

川尻 premotor cortex に対しては抑制ではなくて活性化させる、磁気刺激することを考えていると・・・。

村瀬 そうですね。最初にお示ししました Baumann 等の PET の研究で premotor の賦活が亢進してしまっていて、premotor を抑制するということで変わっていくのではないかと、M1 自体の活動性が変わるのではないかと考えています。dystonia はもともと MEP の大きさとか閾値自体は健常人と変らないのですけれども、silent period が短いとか、あと intracortical inhibition が効いていないとか言われていまして、M1 自体の興奮性よりもやはり cortico-cortical な関係が異常であるというのが前から言われてまして、それが premotor のメカニズム、premotor を抑制することで矯正されていっているのではないかと考えています。

司会・飛松 ありがとうございました。他にもう一つ位質問が受けられますが。

木村（アイオワ大学） SMAでも多少効果がありましたですね。SMAの場合は、silent periodなどは変化しないのですか。

村瀬 SMAは、結局色々測定回数を増やして平均回数を多くとっていきますと、統計的にはあまり変わらなかったです。一部の患者さんですごく変わる人がありまして、なぜかなと思っているのですけれども、SMA自体そういうふうに非常に臨床的に変わる人でも、不思議だったのはSMAを刺激してもsilent periodは延びなかったです。

司会・飛松 どうもありがとうございました。それでは次の演題に進ませて頂きます。第2席は「漢字の視覚想起におけるrTMSの影響」ということで、京都大学の高次脳機能総合研究センターの美馬先生、よろしくお願いします。

2

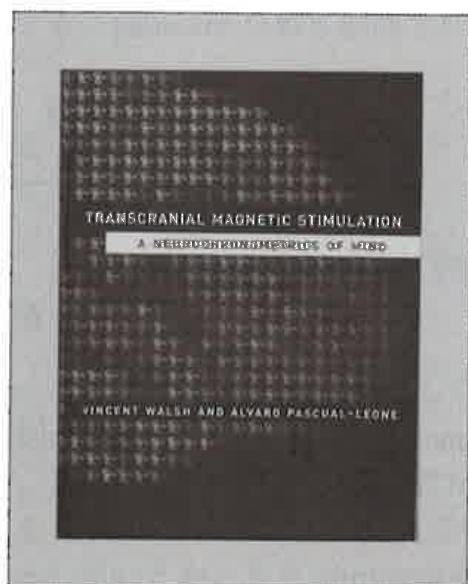
漢字の視覚想起における rTMS の影響

京都大学大学院医学研究科
高次脳機能総合研究センター

美馬 達哉、植木 美乃

「漢字の視覚想起における rTMS の影響」に関して報告させていただきます。本研究は、主として高次脳機能総合研究センターの大学院生の植木が行いました（共同研究者：大賀辰秀、長峯 隆、福山秀直、柴崎 浩）。また、患者さんに対する臨床研究については、同大学の神経内科（池田昭夫）との共同研究です。

Virtual Lesion Patient Study



Preface: A Magnetic Manifesto

The aim of this book is to promote transcranial magnetic stimulation (TMS) into the mainstream of cognitive neuropsychology. The principal belief behind this book is that the use of TMS to induce virtual lesions can lead to new discoveries about cortical functions, discoveries that cannot be made using other techniques. The virtual-lesion methodology we describe can produce virtual patients with unique patterns of “lesions” and deficits in space and time, and it therefore operates in a new problem space not previously accessible to neuropsychology.

Walsh and Pascual-Leone (2003)

図 1

本研究で用いました方法は、Virtual Lesion Patient Study と呼ばれている手法で、rTMS を用いて一定の部分の脳機能を阻害、あるいはブロックすることによってその行動面での影響を見るものです。従来の局所脳損傷患者で行われてきた神経心理学的研究を健常者を被験者として行う手法と考えられております（図 1）。

この研究では低頻度の反復磁気刺激 rTMS を用いました（表 1）。rTMS、特に 1 Hz 位のものでだいたい 10~40 分程度のものを 8 の字コイルを用いて局所に与えることによって、その刺激終了後にも一定時間持続するような被刺激部位の脳活動を低下させるような状態を作ることができるであろうということです。主として一次野（一次感覚野、一次運動野）ではかなりはっきりした実験結果が報告されています。脳機能の一時的な抑制という現象を利用して、その部位の一時的な機能阻害を引き起こして、行動面での影響というものを検討する。そのことで、一時的に局所脳損傷患者と同様の状態にすることができるというアイデアのものです。一時的に人工的に非侵襲的に、パフォーマンスを悪くする、あるいは良くするという状態を作り出すわけです。従って、脳機能イメージングの中では、介入することができるという意味では非常に異質の研究法として使えるのではないかと考えております。今回はその例としまして漢字での実験を取り上げました。

今は東京大学の所属ですけれども、私たちの研究室の中村によって報告されました fMRI を用いた漢字音読の場合の脳の活性化部位です（図 2）。漢字の書字、あるいは漢字の形態を視覚的に想起した場合には、左の側頭葉の後下部が活性化しています。左の側頭葉後下部、37 野の活性化は、かな、平がなの場合は、認

表 1 低頻度反復磁気刺激の応用

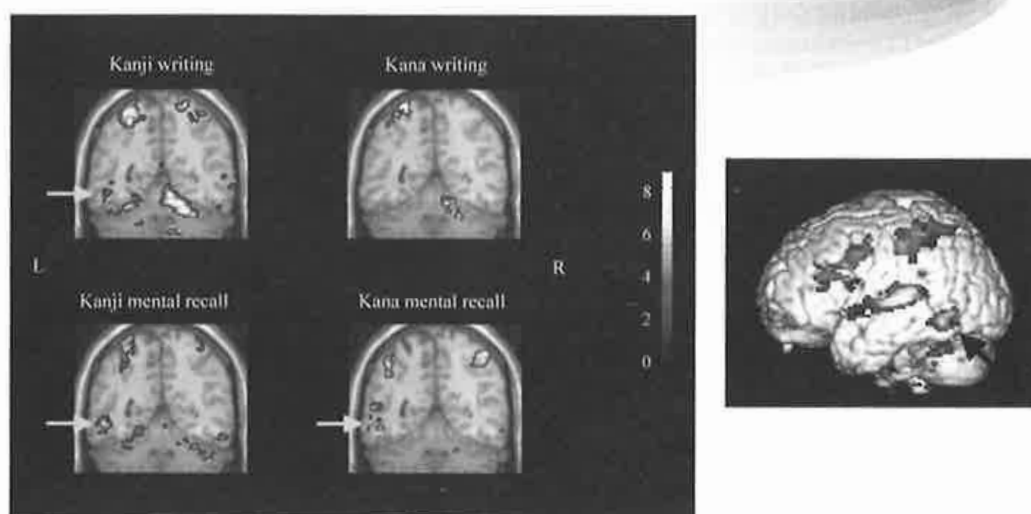
- rTMS（1 Hz）を与えることで、刺激終了後にも一定時間、被刺激部位の脳活動を低下させることができる
- この現象を利用して、その部位の一時的な機能阻害を引き起こす行動面での影響を研究することが可能となる
- この手法は、局所脳損傷患者と同様の状態を人工的に非侵襲的に作り出す新しい研究方法として注目されている

められません。これは lesion study によっても以前から報告されており、日本人の失語症患者の場合、「かな」と「漢字」の読字の能力に違いがあり得ます。

左の 37 野というものを関心領域として、さき程紹介しましたような rTMS によって機能阻害することによって、実際に漢字の読字の障害、あるいは漢字の視覚的想起を何らかの形で変化させることができないだろうかというのがこの研究のモチベーションです。つまり、繰り返しますが、「漢字」の視覚的想起における 37 野の役割を rTMS を用いたいわゆる Virtual Lesion Patient 法によって検討するのが本研究の目的です。

対象者はこの場合は正常右利きのボランティア 12 名で、日本語を母国語とする人達です。課題としては、六つあります (図 3)。一つは視覚的に平がなで熟語を提示して、漢字形態を想起してもらう課題です。第一は、熟語の一文字目が辺と旁に分けられるような漢字であればボタン 1 を押す、そのように分けられない漢字であればボタン 2 を押すという、視覚的にそのイメージを頭の中に思い浮かべてもらう課題です。もう一つは視覚的イメージを伴わない意味内容の判断の課題です。時計のような具体物の場合と、モノではない抽象物の場合の二つで、意味内容の判断によってボタン 1 とボタン 2 を押し分けてもらうものです。三つ目はこの「とけい」をそのまま平がなでコピーしてもらう課題です。筆圧計を用

fMRI study of Kanji reading



(Nakamura et al., Brain. 2000)

図 2

方法 2:課題

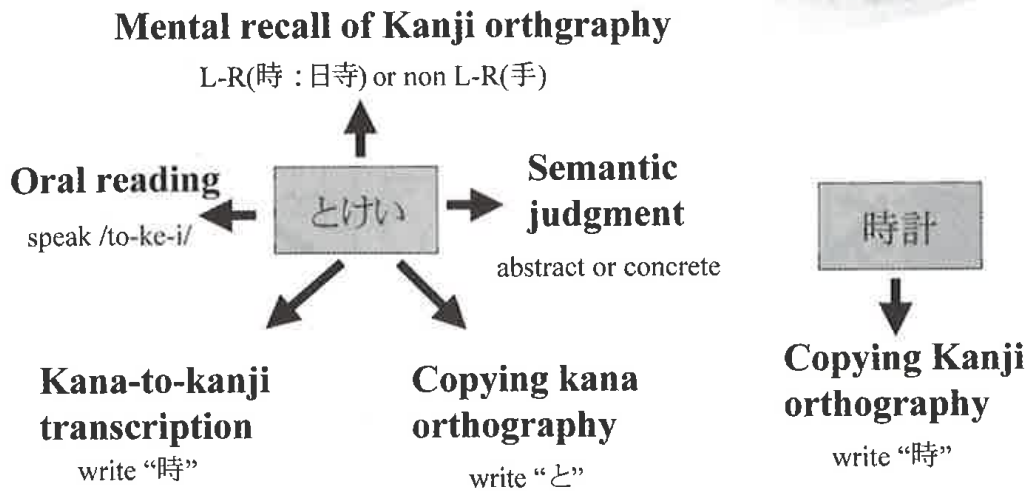


図 3

いて、書き始めの音声「と」の書き出しを測ります。四番目は、かなから漢字に書きかえてもらうものです。この場合はもちろん視覚的想起が必要になります。五番目はそのまま読み上げてもらうものです。この場合には漢字を頭の中で思い浮かべる必要はありません。最後の一つは、漢字の「時計」を提示して、そのまま書き写してもらう課題です。この場合は、目の前にモデルとなる文字があるわけですから、頭の中で思い浮かべる必要はありません。いずれにおいても反応時間を計測しました。書くという課題に関しては、筆圧計による筆圧計での変化の最初の点です。読み上げ課題では、マイクで声を記録して、その開始の点を測っています。

実験パラダイムは、Virtual Lesion Patient 法の標準的な方法です（図 4）。最初に反応時間や行動的面の評価を行います。次に rTMS を左の側頭葉下部、あるいは右の側頭葉下部に与えます。0.9 Hz で 90 % の rest threshold で 10 分間ですからわりと弱い刺激です。約 10 分間の刺激を行った直後にもう一度全く同じ行動面の評価、つまり反応時間の計測を行うという実験過程です。それを何度か日を変えて繰り返します。

実際の刺激部位です（図 5）。Brainsight® という MRI と TMS 刺激部位を重ね合わせるシステムを用いて、各個人の解剖学的 MRI によって場所を確認していま

方法 3: 実験パラダイム

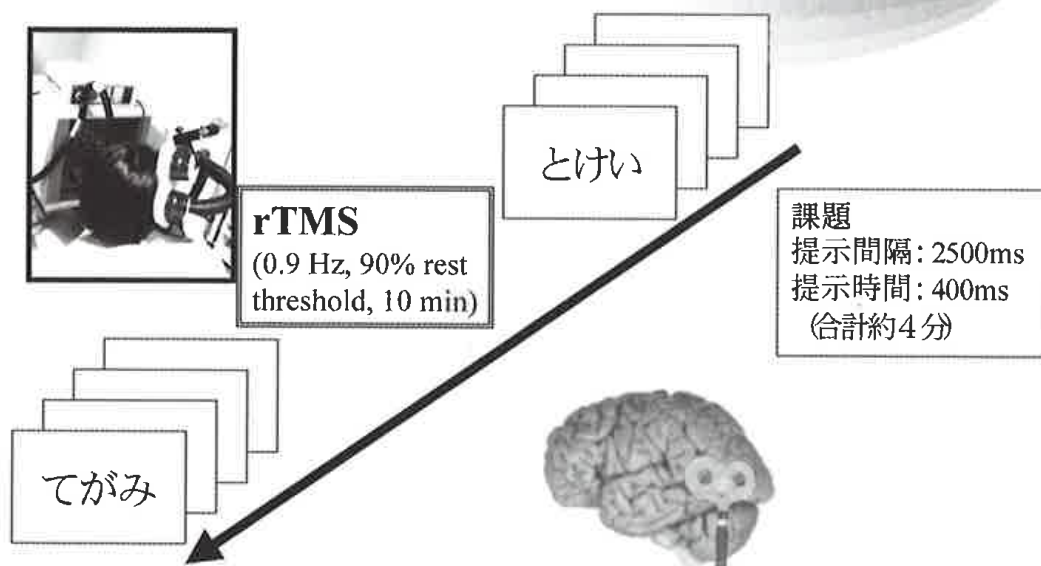
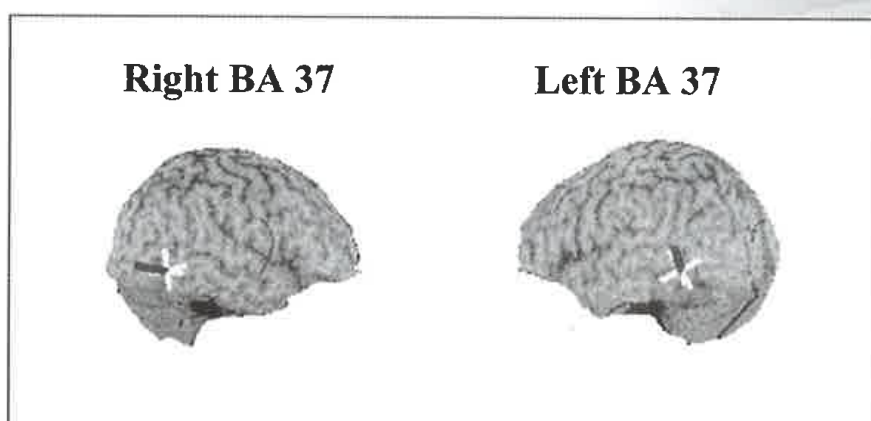


図 4

Stereotaxic TMS system



Left or right BA 37 was determined from individual anatomical MRI by using stereotaxic TMS system (Brainsight®)

図 5

す。temporal lobe と occipital lobe の間の preoccipital notch の前として、解剖学的に 37 野は同定しました。

最初の「漢字」の視覚的イメージの想起を伴う課題に関する反応時間の変化です (図 6)。反応時間はだいたい 700 ミリ秒とか 900 ミリ秒でした。まず、偏旁があるような漢字かどうかを判定させた課題ですが、左刺激での場合でのみ、TMS 直後に左およそ 50 ミリ秒反応時間が延びています。次に「かな」を「漢字」に書き換えさせる課題を行った場合は、左で刺激直後にただだいたい 150 ミリ秒反応時間が遅延しました。この二つは漢字書取りと視覚的想起、ですから漢字イメージを想起することを含む課題です。

その他に、かな語の意味の判断をする課題とかなをそのまま音読するという課題ではほとんど影響は出ていません (図 7)。「漢字」あるいは「かな」の書き写し課題です (図 8)。特に漢字の書き写し課題というのは、かなから漢字への書

結果1: 漢字書取・視覚的想起課題

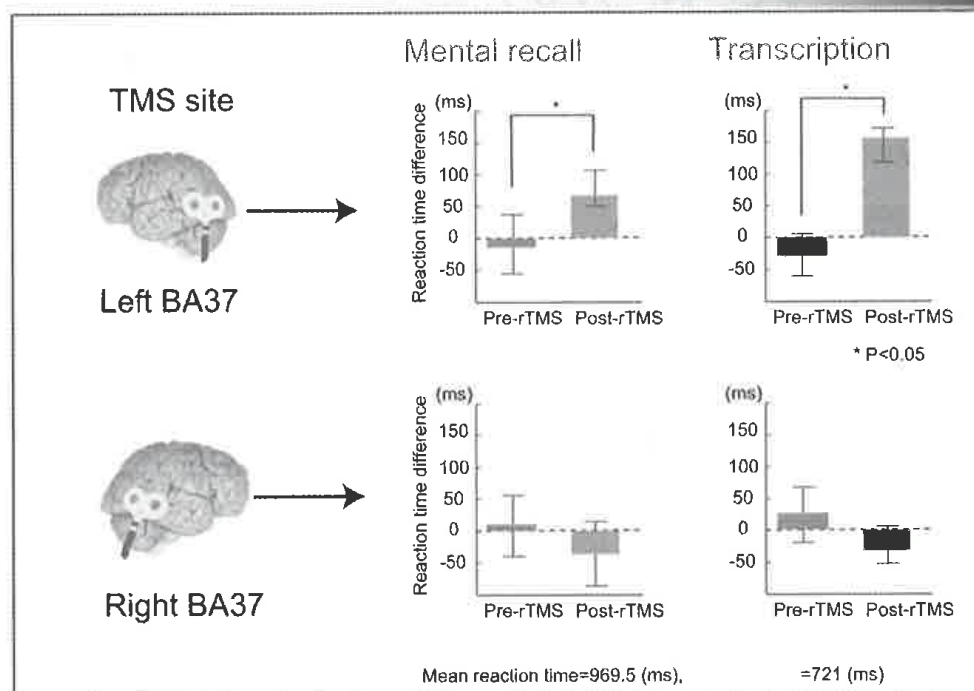


図 6

結果2: かな意味判断・音読課題

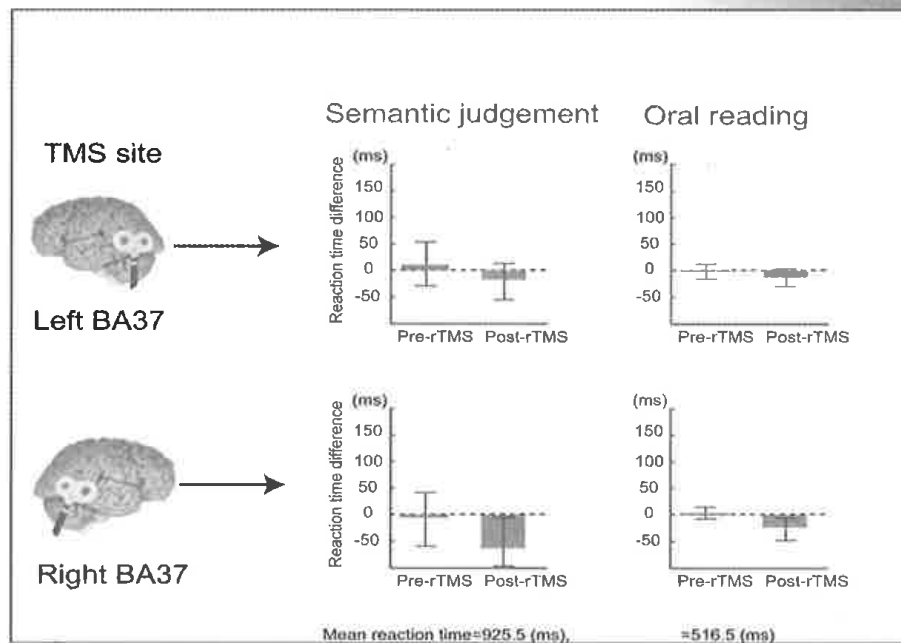


図 7

結果3: 漢字・かな書き写し課題

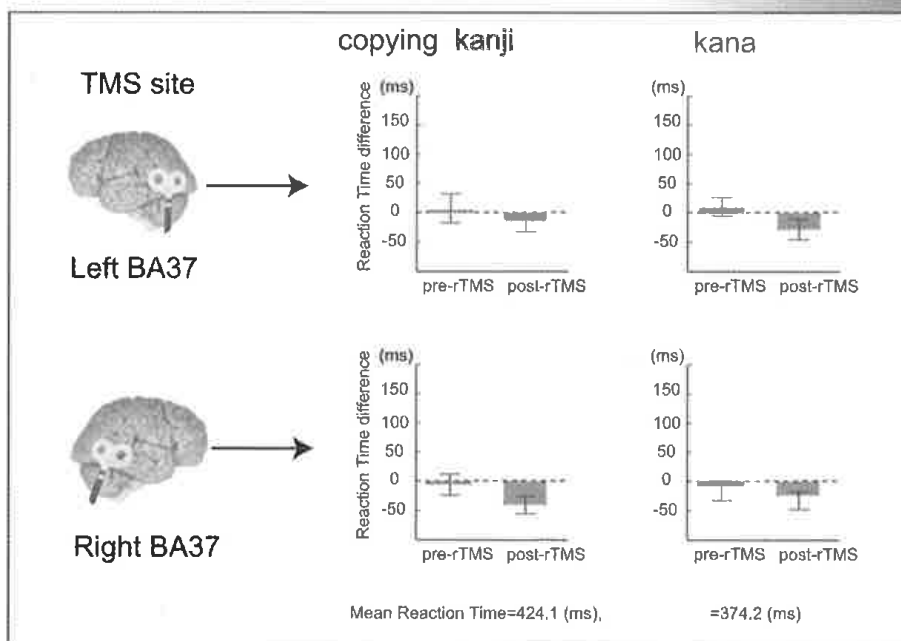


図 8

取りの問題と漢字を書くというアウトプットとしては同じですが、この場合も共に全く影響は出ていないという結果が得られました。

以上の結果をまとめますと、漢字の書取りおよび漢字の視覚的想起の二つの課題に対しては反応時間が有意に遅延しました。しかし、それ以外の課題、かな語の意味判断課題、音読課題、書き写すという課題では全く影響は見られませんでした。従って、この反応時間の遅延を刺激部位での情報処理が何らかの形でブロックされた結果と解釈しますと、漢字形態を視覚的に想起するという脳内プロセスには左側頭葉後下部が重要であるということになります。

最初にもちょっと申しましたが、「漢字」と「かな」での乖離性の障害が起きる典型的な部位は、同じ左側頭葉後下部です。患者さんで起きている症状とよく似た状態を健常者において非侵襲的に検討するような手法であると考えられます(図9)。

これでほぼ本論としては終わりですが、同様の手法を用いることによって患者さんでの検査、あるいは治療につながる可能性があります。臨床応用の研究会ですの、on-goingの研究ですけれども一つ紹介させていただきます(図10)。

Lesion studies

Kanji versus Kana Neuropsychological correlates of the Japanese writing system Makoto Iwata

The Japanese language has two different systems of writing - Kanji or morphograms and Kana or syllabograms (Fig. 1). Recent neuropsychological studies on patients with resection of the corpus callosum or with a focal lesion in the left cerebral hemisphere have revealed that the left cerebral hemisphere is responsible for the reading and writing of both types of scripts. However, the processing of Kanji and Kana scripts involves different hemispheric mechanisms.

(Iwata et al., 1984)

TABLE II. Dissociated alexia and/or agraphia in three pathological conditions
O: preserved, X: disturbed

	Visual reading		Kinesthetic reading	Writing	
	kana	kanji	kana	kana	kanji
	X	X	O	O	X
	X	O	X	X	X
	O	X	O	O	X

図9

この場合は、患者さんの詳細は省きますけれども、Afが基礎にあり、multiple lesion があるという患者さんです（図 11）。構成の一つの評価として Raven's matrices test を行いました。この目的は、parietal lobe が障害されていますので、健側、右頭頂葉が果たして補償的に作用しているのか、それともむしろ患側をさらに trans-callosal に抑制して症状を悪化させているのか、その二つのどちらなのかということを知るためです。右ないし左にさき程とほぼ同じ条件で rTMS を行いまして、その前後での Raven's matrices test のスコアを比較しました。健側を刺激する前後では、前は 40 点位、後にはだいたい 60 点位にスコアが上昇しました。そして 1 ヶ月位おいて同じテストをしてみると、また 40 点位に下がっていました。一方、患側を刺激しても全然影響は出ません。これは 1 例のエピソードですが、脳のネットワークの一つの部位の機能をブロックすることによって逆にホメオスタシスの調整によって何らかの良い影響を与えるという可能性があると思われます。病態的には、この健側が患側をさらに抑制してしまうことでさらに症状を悪化させていることがあり得るのではないかと考えられます。まだ 1 例で

Virtual lesion patient study の臨床応用

Raven's matrices test

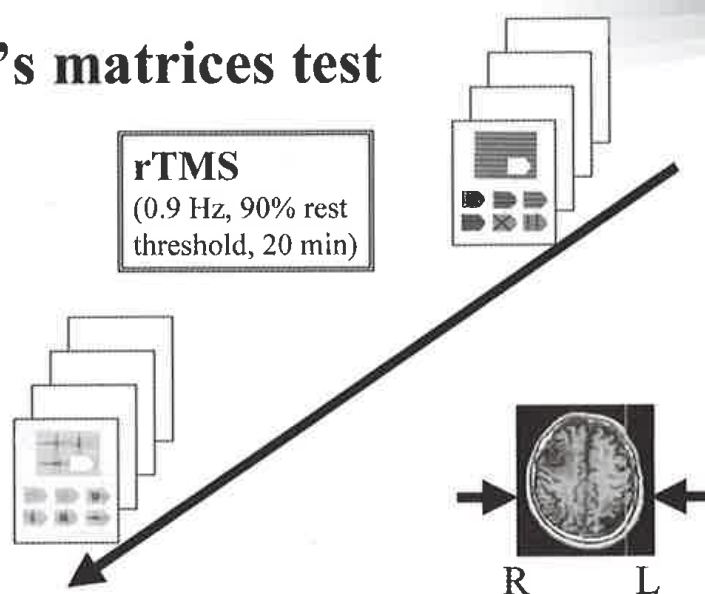


図 10

結果:脳塞栓患者の一例

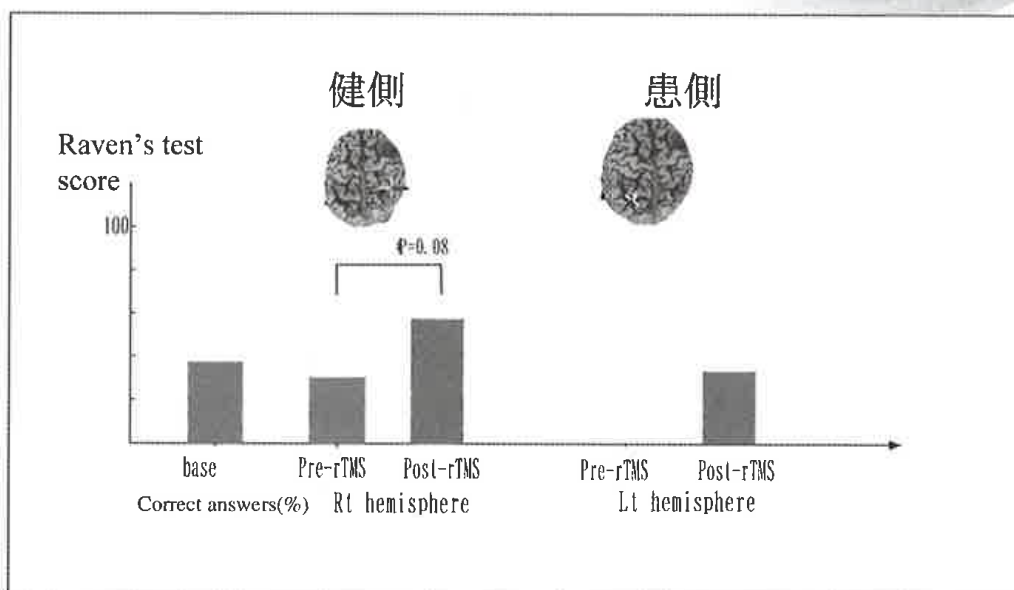


図 11

表 2 Take-home messages

- 認知神経科学的研究に、rTMS を利用した virtual lesion patient study は有用である。
- rTMS による virtual lesion patient study を認知障害患者に臨床応用することは治療にも役立つ可能性がある。

すので何とも言えませんが、一つの可能性ということで報告させて頂きました。

まとめは二点あります (表 2)。一つは、認知神経科学あるいは神経心理学的な研究の場合に rTMS を利用してその部位を一時的に機能をブロックする手法、いわゆる Virtual Lesion Patient Study というのは非常に有用であろうということです。もう一つは、こうした研究方法を認知障害患者の方に臨床応用することは検査によって病態を明らかにするというばかりではなく、治療にも役立つ可能性があるということです。どうもありがとうございました。

[討論]

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） 美馬先生、どうもありがとうございました。virtual lesion とそれを応用して臨床の症状の改善につなげるという非常に面白い研究ですけれども、フロアからご質問ございませんでしょうか。

豊倉（東海大学 リハビリテーション科） 側頭葉後下部と漢字の字形想起については岩田先生のペーパー以来随分色々な報告があります。磁気刺激の質問ではないので恐縮ですが、漢字の想起はその漢字の意味によって全て同じ戦略を使うとは限らないと思います。例えば、名前を書く場合には、字形の想起を経ずに、運動覚としての記憶を元に側頭葉後下部を経ないで書けるのではないかなという気がします。患者さんで他の字は書けなくても名前は書けるというのがよくあります。ですので、今回の課題の中であまり側頭葉後下部の影響を受けなくて書けてしまうような漢字があったのかをちょっと知りたいのですけれども。要するに課題の難易度の問題です。

美馬 おっしゃる通りで、例えば空書の場合などは、kinesthetic な要素は非常に大きいと思います。今回は一つ一つの漢字まで分析しておりません。漢字熟語の選択としては、出現頻度や難しさの程度や画数に関しては出現頻度表で標準化しています。名前のような特殊なものは入れていないのでちょっと何とも言えません。

豊倉 例えば小学校1年生で習うといった具合に、書取り課題に難易度をつけることがあります。そういう見方で分けて分析されていないのですか。

美馬 だいたい同じ難易度のものを選んでいきます。画数別に分析しなおしても、画数が多いから影響されやすいということはなかったです。

豊倉 ありがとうございました。

司会・飛松 他にございませんでしょうか。

藤田（杏林大学医学部 精神神経科学教室） 大変興味あるご発表をどうもありがとうございました。この会は安全性の委員会なのでお聞きしたいのですけれども、10分～40分のrTMSをかけて、その中で安全に行えるというような根拠、どこから40分という数字が出てきたのかということと、それからどの位かけるとvirtual lesionが作れるのかということと、1Hzやるとなぜvirtual lesionが作れるのかということ、一番お聞きしたいのは安全性という点で40分かけるその根拠ですね、それを教えて頂きたいです。

美馬 40分は一度に通してやっているわけではなくて、数セッションでの合計で40分をしているところもあるという意味でした。Wassermann等の報告で25分程度までは大丈夫である、特に副作用等が出ている報告はないということと、あとは当施設での倫理委員会での審査を経て、10分から20分の1 Hz刺激を一次運動野、あるいは運動前野、頭頂葉、側頭葉で行っていますが、今までのところ刺激中の頭皮の違和感以外に、小脳の場合に昨年嘔気を報告させて頂きましたが、それ以外の大きな副作用というのは今まで経験しておりません。

1 Hzの作用メカニズムは、当初long term depression 長期抑制とよく似たような現象ではないかと推定されていたのですが、最近、峠先生の研究でシナプス抑制というメカニズムでは説明できないような挙動が報告されており、ちょっとはっきりしないというのが現状だと思います。一次野、例えば一次運動野ないし一次感覚野、視覚野ないし体性感覚野に関しては、少なくとも何らかの形で機能低下が起きているということは確かだろうと思いますが、連合野に関しても同じようなことが成り立つかどうかは分かりません。とりあえず、研究を積み重ねていく、あるいは患者さんへの応用をしていく中で、色々と分かっていくというのも一つの方法かとも考えています。

藤田 どうもありがとうございました。

上野（東京大学大学院 医用生体工学講座） ありがとうございました。私達もvirtual lesionを作って右の前頭前野を刺激して神経衰弱のtaskをやっていました。Emory大学のDr. Epsteinが2年程前私達のところに来まして共同研究を行って、その時motor thresholdのrestの120%で刺激したのですね。その場合、パパン、パパン、パパンと6回だけ刺激しました。漢字と抽象図形のペアを3組セットで覚えさせる、いわゆる神経衰弱のtaskを覚えさせる時に、磁気刺激をしました。この時は、短時間刺激しただけでしたので120%でもよかったのかなと思っているのですが、先生の場合は、今の質問と同じなのですけれども、1 Hzを10分間としたら600回も同じ被験者にかけているわけですね。つまり被験者が600回~700回刺激を受けた後の感想はどんな感じだったのでしょうか。

美馬 特にはないです。漢字書取りの課題の時はだいたい反応時間が普通700ミリ秒が150ミリ秒延長するので、本人も周りで見えてもかなりはっきり分かる程度です。ちょっと遅くなったような気がするという人もいましたが、右刺激でも同じような内省的報告をする人もいたのでちょっと何とも言えないです。

上野 ちょっと気になるのは先生のvirtual lesionは時間が持続しますよね。私達はほんの瞬間、その瞬間だけの機能を抑えたという感じです。先生の場合は、動物実験などで前もって検討する必要はないのでしょうか。

美馬 1 Hzに関しては逆にお伺いしたいところです。behaviorに関しては別の日

に再検しています。これだけ task がありますので同じ被験者に何度か繰り返していますが、別の日には回復はしています。反応時間が遅くなってそのままということはないことは確認しています。

宇川（東京大学医学部 神経内科学教室） Wassermann の基準では、relax の threshold を使っているのですが、1 T の場合は一応 1 session で 1500 回までは良いだろうということになっています。ですから 25 分までなら大丈夫かもしれないですね。我々は基準としてはそういうものを参照して、もちろんあとはその施設での倫理委員会の承認を得ていればそれ自体で問題はないと思います。一応我々の学会で出している recommendation としては、Wassermann の基準に合っているということと、去年改定しましたがけれども、1 週間に 1500 回までというのをもう一つ設けております。根拠は、それ程ないですけれども、今まで世界的に行われてきた施設の安全範囲ではまあ大丈夫だろうということです。

司会・飛松 どうもありがとうございました。少なくとも効果は一過性ということですね。

美馬 そうだと思います。

宇川 確認された範囲では一過性ということですね。

司会・飛松 それでは次の演題に進ませて頂きます。第三席は、「仙骨部高頻度反復磁気刺激の神経因性膀胱に対する治療効果」、九州大学神経内科の川尻先生、現、愛媛大学内科所属ですが、よろしくお願いします。

3

仙骨部高頻度反復磁気刺激の神経因性膀胱に対する治療効果

九州大学医学部 神経内科

九州大学医学部 臨床神経生理

九州大学医学部 泌尿器科

川尻 真和、吉良 潤一

呉 林、飛松 省三

甲斐 信幸、内藤 誠二

「仙骨部高頻度反復磁気刺激の神経因性膀胱に対する治療効果」について発表させていただきます。神経因性膀胱とは、排尿に關与する神経系の障害によって膀胱の排尿・蓄尿機能に異常が生じた状態を言い、原因としては、脳血管障害や脊髄疾患、神経変性疾患、脱髄性疾患や糖尿病、腰痛症等様々な神経疾患において出現する合併症です。今回、腹圧性尿失禁（骨盤内手術や加齢、肥満、出産等によって、骨盤底筋群の弛緩により生じる腹圧による尿失禁）を疾患対照として神経疾患に伴う神経因性膀胱と腹圧性尿失禁に対する仙骨部高頻度磁気刺激の効果を検討致しました。

対象は中枢神経疾患による神経因性膀胱群として11例、対照として前立腺がんにて根治的前立腺摘除術を施行後、1年以上経過しても骨盤底筋体操等の理学療法および抗コリン剤などの薬物療法に抵抗性の腹圧性尿失禁患者さん10例です（表1、2）。

方法はMagstim社の90mmの円形コイルを使って最大出力の50%で15Hzで5秒間刺激して55秒間休むというのを30回行います。これを週3回3週間ということで合計9回刺激します。患者さんには椅子に坐った状態で後ろから仙骨部（コイルのedgeがS2ないしS3）に磁気をあてるという形をとったり、腹臥位で、上方から仙骨部にあてる形をとりました（表3）。

評価項目として、治療前と3週以内に尿道内圧測定、膀胱内圧測定、前後3日間で尿失禁の回数や平均の残尿量を行いました（表4）。

結果です（表5）。腹圧性尿失禁群では膀胱内圧の初発において最大尿意、最

表 1 対象

1. 中枢神経疾患による神経因性膀胱群
HAM 2 例, SDS 3 例, SND 2 例, OPCA 2 例,
パーキンソン病 1 例, MS 1 例
2. 前立腺癌にて根治的前立腺摘除術を施行後, 一年以上経過しても骨盤底筋体操などの理学療法および抗コリン剤などの薬物療法に抵抗性の腹圧性尿失禁が持続する患者 10 例

表 2 対象 (神経因性膀胱群)

	年齢, 性	診断	自覚症状				尿失禁	治療回数
			尿意	頻尿	排尿困難	残尿感		
症例 1	54 歳, 女性	HAM	低下	—	+	+	反射性	9
症例 2	72 歳, 男性	HAM	低下	—	+	+	反射性	9
症例 3	53 歳, 男性	SDS	+	+	+	+	切迫性	9
症例 4	58 歳, 女性	SDS	+	+	+	+	切迫性	9
症例 5	45 歳, 男性	SDS	+	+	+	+	切迫性	9
症例 6	60 歳, 男性	SND	+	—	+	+	切迫性	5
症例 7	58 歳, 男性	SND	+	+	+	+	切迫性	9
症例 8	60 歳, 男性	OPCA	+	—	+	+	切迫性	9
症例 9	72 歳, 男性	OPCA	+	—	+	+	なし	5
症例 10	60 歳, 男性	PKD	+	+	+	+	切迫性	4
症例 11	34 歳, 女性	MS	低下	—	+	+	反射性	9

大尿道閉鎖共に有意に改善しています。尿失禁の回数も 6 回程見られたものが 3 回まで良くなりました。自覚症状も改善しました。神経因性膀胱群では初発尿意時の膀胱容量が、有意に増加しました。最大膀胱容量は有意差は出なかったです。また、平均残尿量が有意に減少して排尿障害にも効いたのではないかとということが分かりました。無抑制収縮が 5 例で認められたものが 3 例で消失しました。

表3 方法

1. 仙骨部高頻度連発磁気刺激

Magstim 社：Magstim rapid

- 90 mm 円形コイル
- 最大出力の 50 %
- 15 Hz, 5 秒間刺激, 55 秒インターバル
- 治療時間：約 30 分
- 治療間隔：週 3 回 3 週間（計 9 回刺激）

表4 評価項目

治療前, 治療後 3 週間以内に次の検査を行う

- 尿道内圧測定 urethral pressure profilometry
- 膀胱内圧測定 cystometry
- 3 日間平均尿失禁回数, 平均残尿量記録
- 自覚症状の評価
- Student T test で $p < 0.05$ を有意差ありとした

表5 結果

	神経因性膀胱群（11 例）		術後腹圧性尿失禁群（10 例）	
	治療前	治療後	治療前	治療後
膀胱内圧検査				
初発尿意 (ml)	146±75.6	159.7±80.3*	160±45.6	212.3±56.4*
最大尿意 (ml)	211.7±97.3	247.7±125.7	239.2±52.2	286±66.4*
最大尿道閉鎖圧 (mmH ₂ O)	94±0	89±19.8	49.8±28	66.7±28.9*
無抑制収縮	5 例	2 例	なし	なし
平均残尿量 (ml)	161.6±35.9	111±55.2*	0	0
尿失禁回数	1.33±1.27	0.38±0.52*	6.3±2.9	3.3±3.2*
自覚症状の改善		5 例		10 例

* : $P < 0.01$

中枢神経障害に伴う神経因性膀胱に対する磁気刺激療法の効果についての既報告例です（表 6）。対象は脊髄損傷と脳血管障害が主でした。刺激頻度や刺激強度は様々になっております。治療効果は、最大膀胱容量の増加や無抑制収縮の消失といった蓄尿障害の改善が認められております。今回の私達の検討では、残尿量の低下から排尿障害に対しても効果があることが分かりました。

磁気治療が神経因性膀胱に効果的な理由として、尿道括約筋の収縮が促進するという、膀胱平滑筋の収縮が抑制されるというようなことが言われています。また、排尿括約筋協調不全の改善には陰部神経からの impulse が中枢にも何らかの影響を与えているのではないかとということが示唆されます。持続効果につきましては尿道括約筋が病理学的に変化するということや、平滑筋のコリン作動性受容体が減少するということが等も報告されております（表 7）。

以上、仙骨部高頻度反復磁気刺激療法は、中枢神経疾患が原因の神経因性膀胱に対しても有効であると考えられました。これまでの報告では、無抑制収縮の消失や膀胱容量の増加等から主として蓄尿障害に対して有効とされてきましたが、本研究では平均残尿量の減少が認められたことより、排尿障害に対する有効性も示唆されました。

表 6 中枢神経障害による神経因性膀胱に対する磁気刺激療法の効果

報告者 (報告年)	対象	磁気刺激	効果判定時期, 効果
Perkash ら (1998)	脊髄損傷 22 例	50～90%, 20 Hz, 2 秒	治療中, 直後に判定 無抑制収縮の消失
Fowler ら (2000)	脊髄損傷 7 例	100%, 20 Hz, 5 秒	治療中, 直後に判定 無抑制収縮の消失
Yamanishi ら (2000)	脳脊髄疾患 12 例	100%, 10 Hz, 15 分, 週 2 回 5 週間	治療後 3 日以内に判定 初期尿意時, および 最大膀胱容量の増加
Hanai ら (2002)	脳脊髄疾患 11 例	50%, 8 Hz, 10 分, 1 日 1 回 6 日	治療後 1～12 週に判定 最大膀胱容量の増加

表7 磁気治療が神経因性膀胱に効果的な理由

直接効果

尿道括約筋の収縮促進：陰部神経からの直接作用（Fall ら）

膀胱平滑筋の収縮抑制：陰部神経求心線維から大脳や脊髄の排尿
中枢を介して下腹神経や副交感神経へ
（Ohlssen）

排尿筋括約筋協調不全の改善：GABA, opioid system の関与
（Linderoth ら）

持続効果

尿道括約筋の変化：速筋線維が遅筋線維に変化（Fujii ら）

膀胱平滑筋コリン作動性受容体の減少（Janez ら）

排尿中枢への影響：GABA, opioid system の関与（Linderoth ら）

骨盤内血流の変化（Hanai ら）

[討 論]

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） 川尻先生、どうもありがとうございました。ただ今のご演題に関しまして何かご質問、コメントございませうでしょうか。

藤原（国立東埼玉病院 リハビリテーション科） 一つちょっと方法論的なところで、まず刺激強度はどのように決められたのかということと、もう一つは刺激の部位、実際のところ、コイルの中心はどこにあるのでしょうか。

川尻 刺激強度はこれまでに腹圧性尿失禁に対しては結構 study がありましたので、それを参考に 50 %ということにしました。刺激部位は、丸いコイルのエッジが、S2 ないし S3 になるようにしました。

司会・飛松 どうぞ、宇川先生。

宇川（東京大学医学部 神経内科学教室） たぶん我々が最初に報告した方法に従ってやって頂いたと思うのですが、刺激を 50 %にした理由は非常に簡単で、あの頻度であれだけの数を打つと 50 %より上げられなかったのですね。我々の場合は刺激部位ははっきり決めました。FHL がちゃんと刺激できている位置で、ほとんど丸いコイルの下 edge が S1、S2 にあたる位置というふうにちゃんと決めてやりました。それはそうすべきだと思います。我々の場合、もち

ろん最初に治療すると良い結果が出ますが、本当の効果だろうかというのはいつも考えていないといけないので、我々は double blind をやらないといけないと考え、placebo control study をやったところ有意差が出ていました。今まで神経疾患にこれだけ応用して頂いていたというのは今日初めて知ったのですが、何らかの形で control study しておかないと、あの効果全部が本当に効いているのかが問題ですね。あれだけの時間（30 分間）刺激してあげたら何らかの形で良くなる効果は出るはずで、どこまでが神経刺激の効果なのかというのを何らかの形で調べた方がいいとは思いますが。逆に良くなるだろうということが分かっている時に、placebo 刺激を倫理的に行えるのかが問題になるかもしれません。sham 刺激をやるかという辺りがちょっと難しいところですが、本来はそういう研究があるべきでしょう。今までの報告で control study が四つ位ありましたけれど、要するに前と治療後だけの比較ですよ。

川尻 sham も一部あったと思いますが。

宇川 double blind でやっていますか。

川尻 いや、そういうことではなかったです。

宇川 そういうデータがないと、我々としては大手を振って rTMS が効果があると言えないのですが、何でもいから効果があれば患者さんには非常にメリットがあるというようなどころではないでしょうか。

司会・飛松 他にございませんか。腹圧性尿失禁に関しましてはかなり効果があって患者さんがそれを望まれるというか、1 週間に一遍必ず来られるとかいうそういう状態になります。ただいわゆる神経疾患、変性疾患の神経因性膀胱はちょっとそういうわけにはいかないですが、蓄尿障害であるとか排尿障害が改善するというのはあります。なかなか sham 刺激というのは難しい問題ですが、ある程度効果があるということが分かれば、どうなのでしょう、治療前と後でやっておく、まあ厳密な意味ではちょっと問題かもしれません。

豊倉（東海大学 リハビリテーション科） 国際失禁学会の分類では、いわゆる無抑性収縮は蓄尿期 over active となります。残尿が減って排尿時にも効果があったということですが、残尿があるわけですから DSD の可能性があります。それは分類上、排尿時尿道の過活動となります。治療後、これらの国際失禁学会の分類パターンが変わったのでしょうか、それとも排尿時の detrusor の圧がもっと高く出せるようになったということですか。

川尻 DSD は全例でちゃんと証明できていません。DSD 以外の pressure flow study における排尿力が改善するというパターンで排尿障害が良くなっていると思うのですが。

豊倉 排尿時の膀胱圧は上がっているというのがさっきちょっとありましたが、神経因性膀胱ではないのですか。

川尻 腹圧性の方では上がっていますが、神経因性膀胱では一定でないようです。urocystometry で非常に緊張するとすぐ初発尿意もかなりひどくなるし再現性が非常に悪くて有意な結果がなかなか出なかったのですが、平均残尿量という形をとったのは日常生活で残尿が減っていくということで排尿障害が良くなっているのではないかというふうに考えました。詳しい urocystometry の解析ではあまり有意に排尿障害が改善したのだというデータになり得なかったという部分があります。

豊倉 ありがとうございます。

司会・飛松 それでは次の演題に進めさせていただきます。第4席は「サル用磁気刺激コイルの開発とその工学的特性」、日本光電の野中さん、よろしくお願いします。

4

サル用磁気刺激コイルの開発と
その工学的特性

日本光電工業株式会社

国立循環器病センター研究所 放射線医学部

東京大学大学院 医用生体工学講座

東京大学医学部 神経内科学教室

野中 幸夫

林 拓也

上野 照剛

宇川 義一

このような場での発表の機会を与えて頂きましたことを大変感謝致します。カニクイザルの脳を刺激するための磁気刺激コイルの開発を行いましたのでご報告させていただきます。

カニクイザル用のコイルを設計するために、コイルと刺激対象の大きさとの関係が刺激強度と localization に及ぼす影響を検討しました。方法ですが、図1のように刺激媒体の上に8の字コイルを配置しまして、刺激対象の寸法を変えた場

刺激コイルと媒体との関係

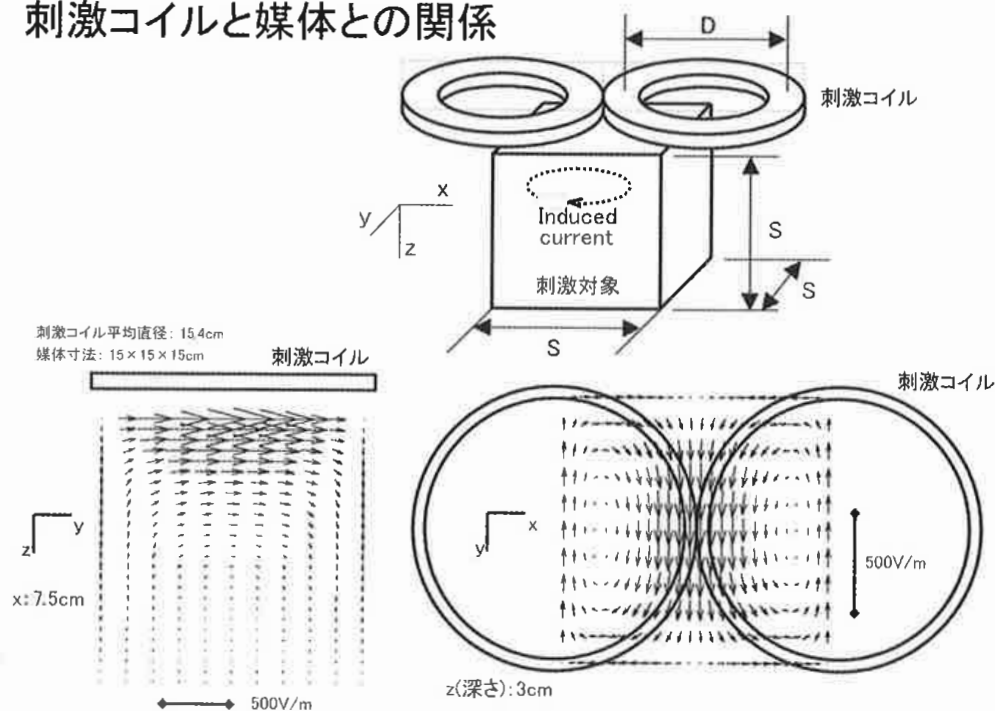


図1

合、コイルの直径を変えた場合、それからコイルの両翼の角度を変えた場合に、刺激対象に誘導される電界強度分布を simulation によって求めまして、刺激強度と localization について検討しました。

まずコイルのサイズと電界強度との関係を検討しました。図 2 は同じ寸法の 8 の字コイルを用い、刺激対象の寸法を変化させた時の 8 の字交点直下の電界強度の変化を計算したものです。横軸に刺激対象の寸法を小さくしていきますと、発生する電界強度はどんどん小さくなっていくことが分かります。これは、刺激対象が小さくなりますと、コイルが発生する磁束のうち刺激対象を貫通しないで外側へ漏れてしまう磁束が増えてしまうためであると考えられます。このように考えると、刺激対象が小さい場合にはコイルも小さい方が効率が良さそうだということが想像されるわけです。

ところが、図 3 は刺激対象の寸法を一定として横軸にコイルの寸法を変えていった時の電界強度です。コイルの寸法を小さくしていきますと電界強度が上がってきますが、ここにピークがありまして、即ちむやみに小さくし過ぎても良くないということが分かります。このような検討から、媒体の寸法に応じて最適

Electric field strength by volume conductor size

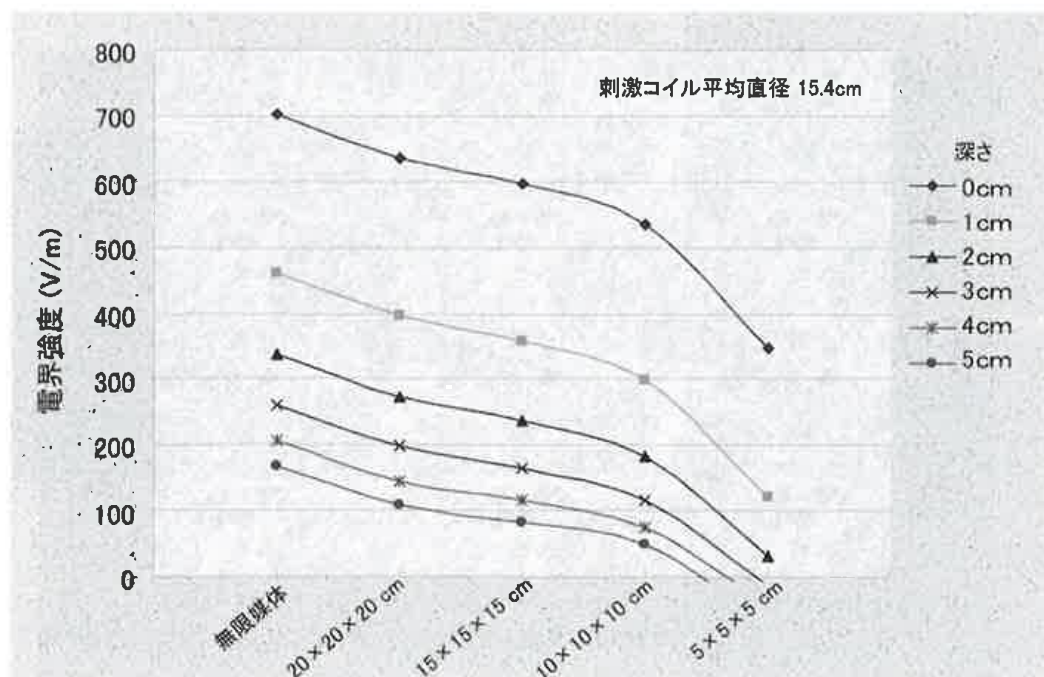


図 2

な径があるということが分かりました。

次に、コイルの両翼の角度を変えた場合の刺激強度について検討しました。図4は8の字コイルの角度を変えていった時の8の字交点直下の電界強度をプロットしたものです。横軸が角度ですが、上のラインは刺激対象の寸法に対して最適な径の8の字コイルの場合でして、角度を狭めていきますとどんどん誘導される電界強度が上がっていくことが分かります。これに対し、下のラインは刺激対象に対し大きな8の字コイルの場合でして、角度を狭めていきましても強度が上がることは上がるのですが、最適なものに比べると上がり方がゆるいことが分かりました。

次に、コイルの直径と角度が localization に及ぼす影響を検討しました (図5)。左の図は最適径の8の字コイルで角度を135度にした場合の渦電流分布です。このように8の字状に渦電流が流れていることが分かります。右上は、このコイルと同じ形、同じ角度で、サイズを大きくした場合の渦電流分布です。渦の中心が外側にずれていまして、即ち localization が悪くなっていることが分かります。右下の図は左と同じサイズのコイルで角度を135度から180度に広げた場

Electric field strength by coil diameter

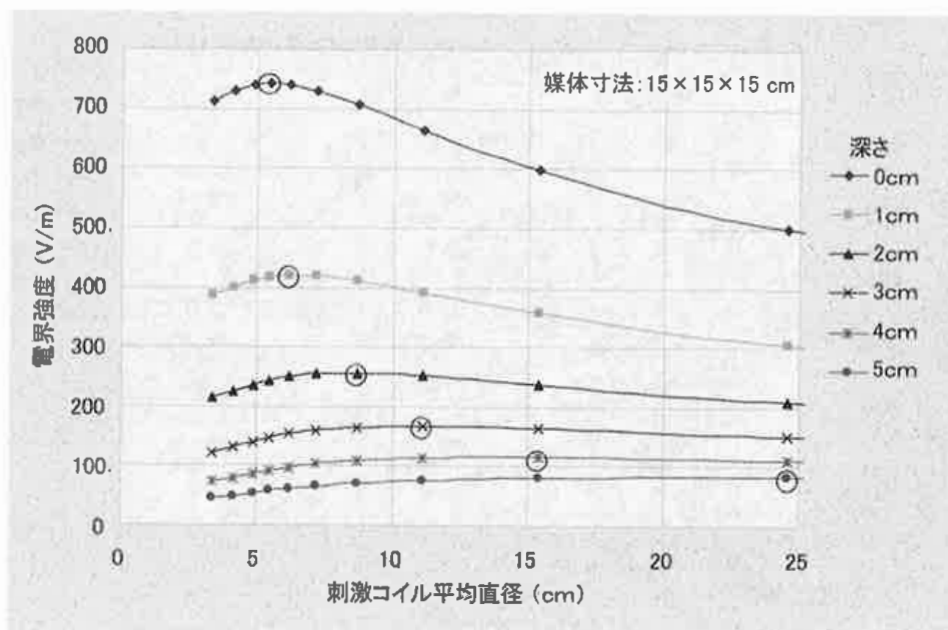


図 3

Electric field strength by coil angle

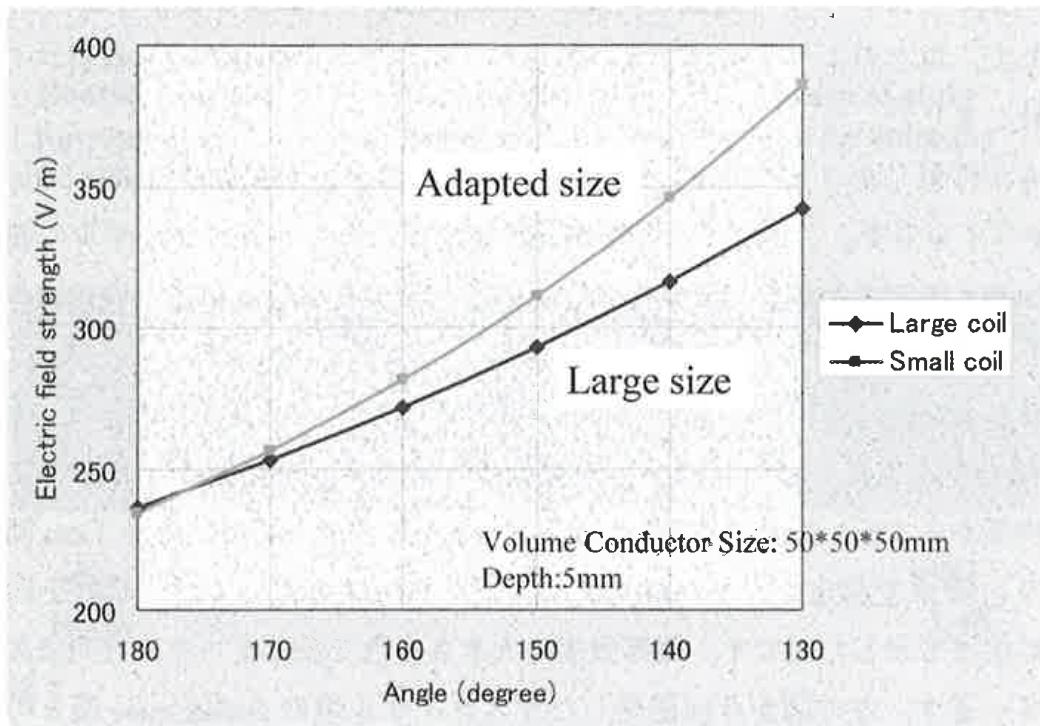


图 4

Electric field localization for each coil

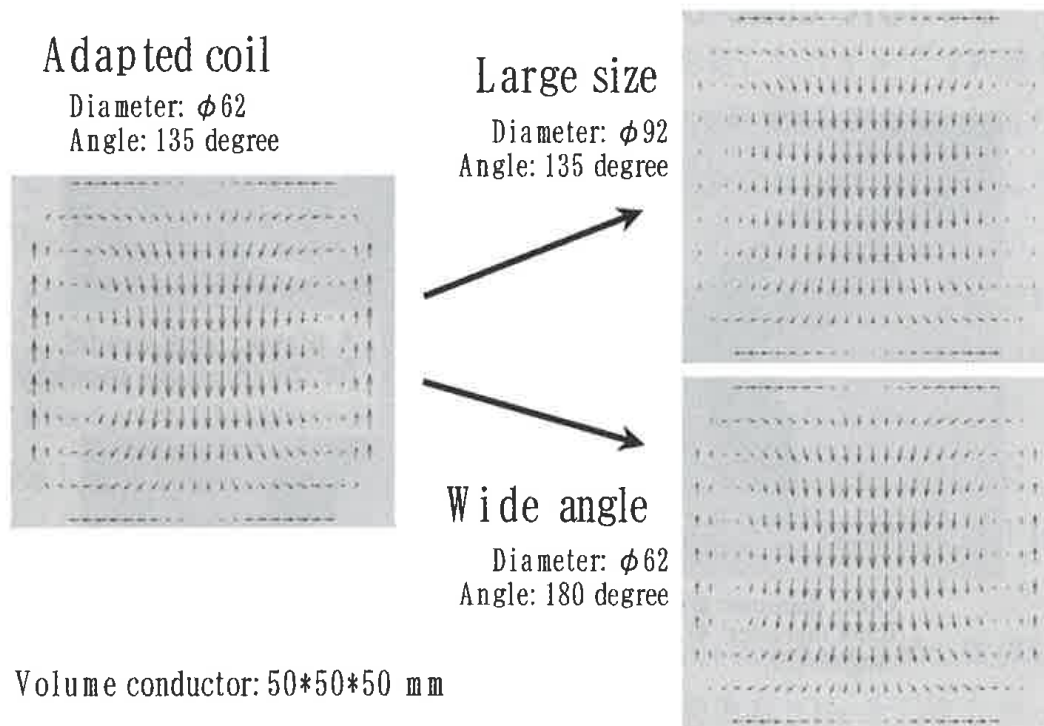


图 5

合の渦電流分布です。やはり若干 localization が悪くなっていることが分かります。以上から、コイルの直径と角度が localization にも影響を及ぼすことが分かりました。以上のような検討を行いまして、カニクイザル用の磁気刺激コイルを開発致しました。

図 6 が作製したコイルです。外形が 62 mm で角度が 135 度の double cone 型の 8 の字コイルです。このコイルの性能を評価するために、カニクイザルの頭蓋骨の phantom モデルを作製しました。右下の写真は、コイルと頭蓋との寸法の関係を示しています。

図 7 は phantom を使って実測した電界強度分布です。刺激部位は右の一次運動野に相当する位置としました。カニクイザルの MRI 画像から、cortex の位置を頭蓋内面から 5 mm の深さと判断しまして、5 mm の深さのところを 1 cm 間隔に区切り、54 点で測定を行った結果です。頭蓋内面は曲面ですが、それを四角い平面に広げて示した図です。電界強度の大きさを色で表しまして、方向は矢印で示しています。左の図が今回開発したカニクイザル用の double cone 型 8 の字コイルの結果です。

Double cone coil for the macaque monkey

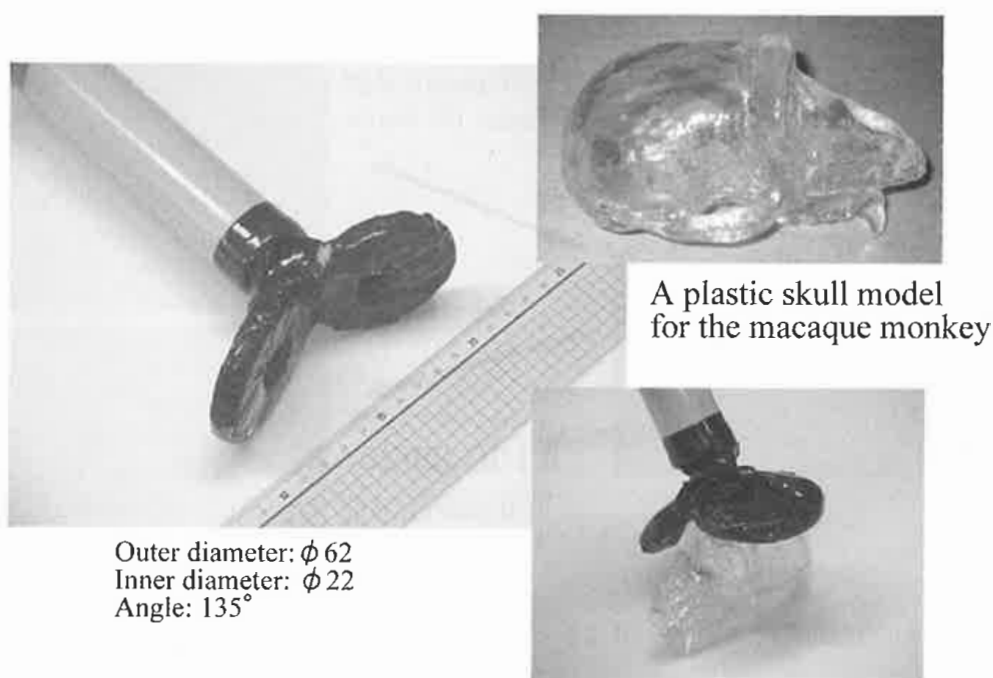


図 6

Electric fields induced by different coils

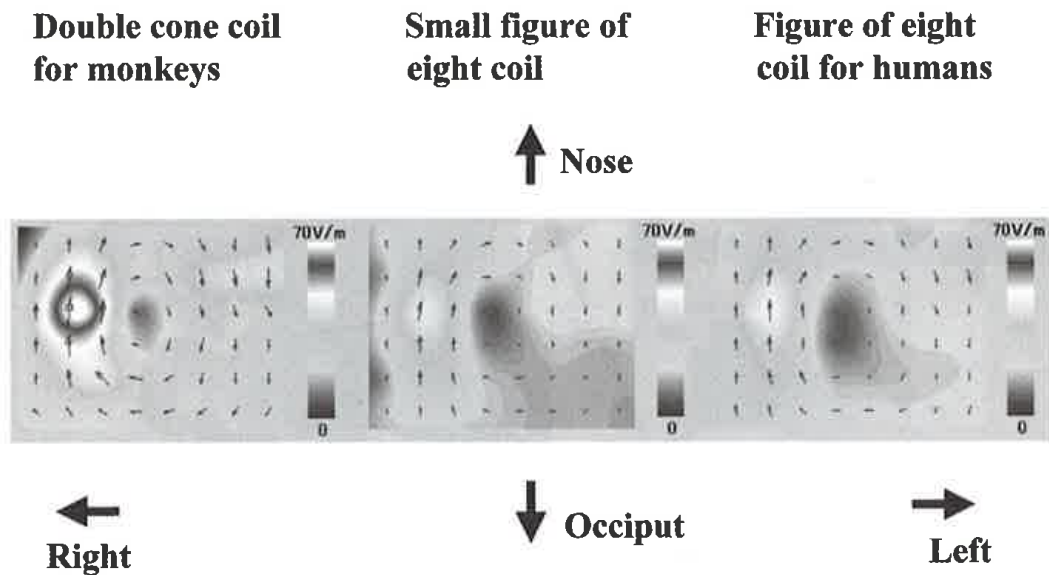


図 7

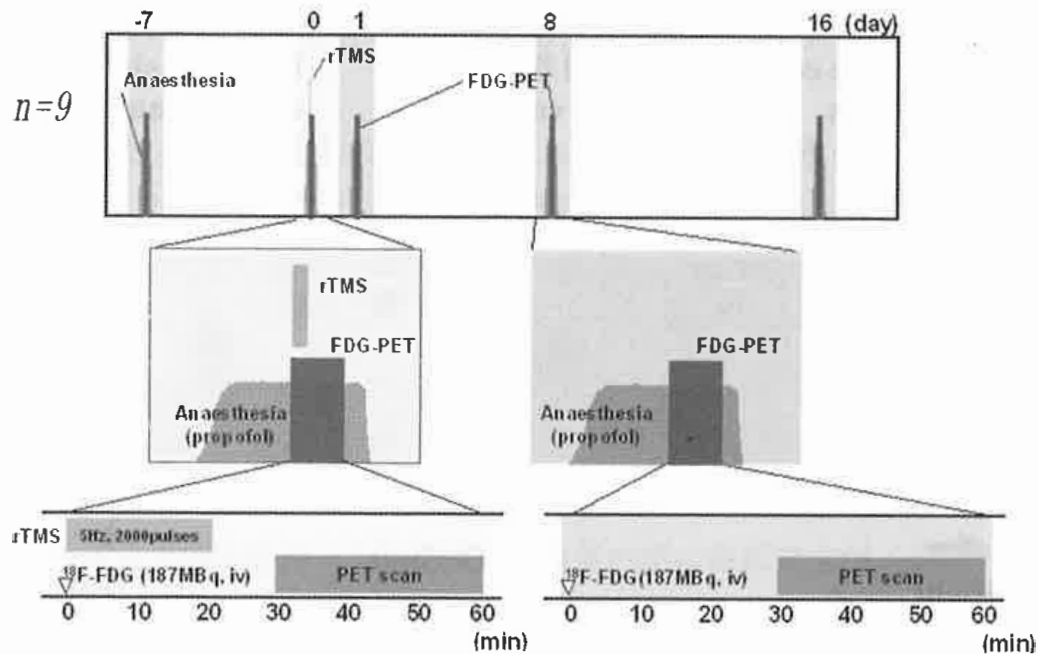
真ん中は同じ寸法で角度を 180 度に広げたものの測定結果です。右はヒト用の大型で角度が 180 度の 8 の字コイルの結果です。開発したコイルでは刺激ポイントにおきまして高い電界強度が誘導され、比較的良好な localization が得られていることが分かります。これに対し他の二つのコイルでは電界強度がかなり減少しているという結果となっています。

これはさき程と同じ実測結果ですが、localization を見るために、それぞれ電界強度のピーク値で normalize した図です。開発したコイルに比べ他の二つは分布が広がっていて、localization があまり良くないことが分かります。

開発したコイルを実際にサルに使用した時の刺激効果を確認するために、FDG-PET scan を行い、グルコース代謝の変化を観察しました。刺激ポイントは右の一次運動野としました。

図 8 は実験デザインです。刺激強度はヒトの motor threshold と同じ電界強度が得られる強度とし、刺激波形は monophasic、刺激周波数 5 Hz としました。麻酔下において合計 2000 発の刺激を行いました。刺激 7 日前を baseline とし、刺激

Experimental design



FDG: ^{18}F -Fluorodeoxyglucose, glucose metabolic tracer

図 8

直後、1日後、8日後、16日後に PET scan を行いました。

刺激直後では、刺激ポイント直下の一次運動野と対側の運動野においてグルコース代謝の減少が見られました。また、PCC、ACC において代謝の増加が見られました。1日後では対側の運動野での activity の減少が継続しています。ACC、OFC では増加が見られました。8日後においても影響が見られ、対側の運動野、ACC、OFC において影響が見られました。16日後にはほぼ baseline に復帰しています。刺激直下およびその部位と機能的に関連があると思われる部位でグルコース代謝の変化が見られ、限局した範囲に有効な刺激ができたものと考えています (図 9)。

まとめですが、開発した double cone 型 8 の字コイルでカニクイザルの脳を局所的に刺激することができたと考えます。動物の磁気刺激では対象の頭蓋骨の大きさに合わせたコイルを用いるべきであると考えます (表 1)。以上です。どうもありがとうございました。

Effect of rTMS on FDG uptake

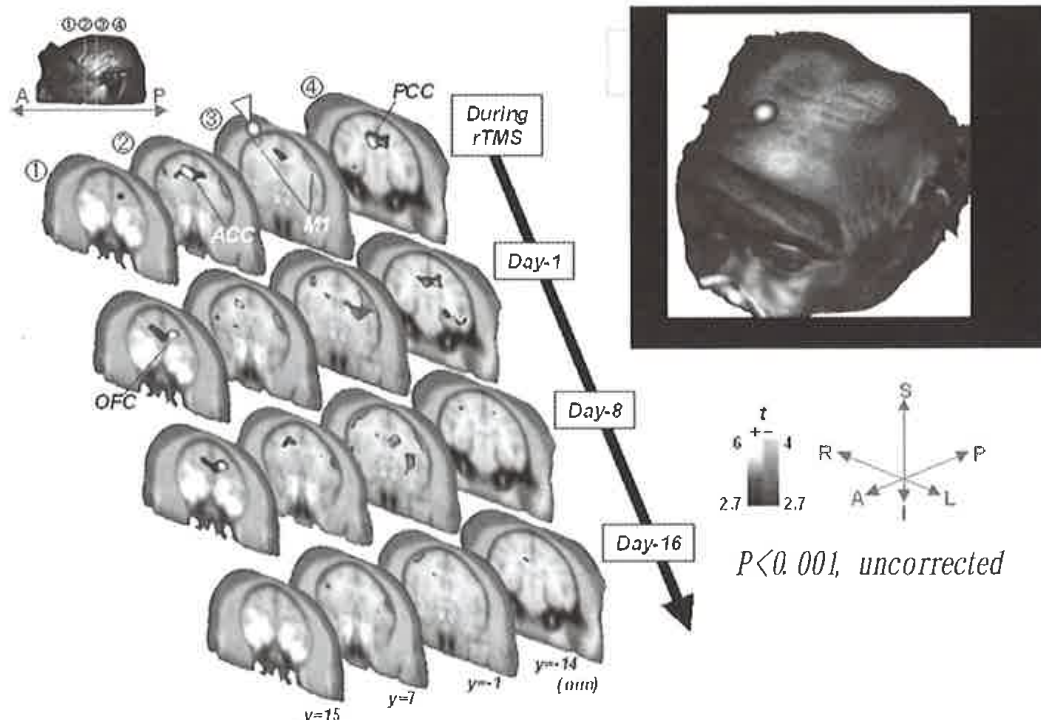


図 9

表 1 Conclusion

- 開発したダブルコーン型 8 の字コイルでカニクイザルの脳を局所的に刺激することができたものとする
- 動物の磁気刺激では対象の頭蓋骨の大きさに合わせたコイルを用いるべきとする

[討 論]

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） どうもご発表ありがとうございます。それではただ今のご演題に関しましてご質問やコメントございませうでしょうか。私どもが、例えば double cone coil で刺激するとかなり広いところが賦活される感じがするのですが、このカニクイザル用ではかなり focal な activation されていましたね。というか私どもが臨床で使う時に、例えば下肢の EMG をとる時に刺激すると色々なところが、ヒトによっては上肢も動けば下肢も動くという非常に広い範囲が賦活される印象ですけれど、このカニクイザル用ではかなり focal な感じの PET study ですな。

野中 8の字交点直下のところに分布のピークがあるわけですが、その点の刺激強度を、motor threshold よりも少しだけオーバーする状態で刺激できれば、そのポイントを非常に限局した範囲で刺激できると思うのですが、これはかなり難しいかもしれません。現実には、threshold よりもかなり強い強度で刺激している可能性があると思います。その場合、motor threshold よりも強い領域が広くなりますので広い範囲で賦活されてしまうことは十分考えられると思います。

司会・飛松 宇川先生、どうぞ。

宇川（東京大学医学部 神経内科学教室） たぶんちょっと違うのですが、double cone coil という名前で呼んでいるのでみんな同じだと思うかもしれませんが、ヒトでもちょうど頭の4分の1位をカバーするような double cone coil を作ったらそれが一番限局性に刺激できると思います。あれはサルでそういうことを狙った形の大きさにしています。ヒト用の double cone として売っているものは、足運動野を刺激したり、深いところを刺激したいので、頭全体がかぶる位になっています。サルでもああいう形のものを作ってしまえば、やはり広い範囲が刺激されると思います。だから名前で double cone と言っても、意味が全然違うのではないですか。

司会・飛松 分かりました。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。

岡部（東京大学医学部 神経内科学教室） サルのコイルは分かったのですが、鼠の実験が結構たくさんあるのですが、テクニカルにですね、鼠のコイルを作ることは可能ですか。

野中 実は、今日の発表のために準備できないかと思っていたのですが間に合いませんでした。コイルの寸法に対して刺激対象の寸法が小さくなりますと、さき程お見せしましたように localization が悪くなります。鼠ですとかなり小さいですので、それに合わせたうんと小さいコイルができれば良いのですが、線材の太さの問題ですとか、たくさん巻かないといけない等の問題がありまして、それ程小さいものはなかなか作れません。限界がありますので、限界の大きさのコイルで鼠の小さい頭を刺激した時に本当に8の字のような渦電流が発生するだろうかという懸念があります。これははまだよく検討しておりません。今申し上げているのは定性的な話です。検討させて頂きたいと思います。

司会・飛松 上野先生、ご追加どうぞ。

上野（東京大学大学院 医用生体工学講座） 私の方からちょっと追加させて頂きますけれど、原理的にはできるのですね。できるのですが、鼠用の小さいコイルを作るとしますと、コイルの径に反比例してコイルが小さくなればなる程渦電

流が小さくなるから、結局磁場が大きくなるのですね。例えば、人間の場合、1 tesla の磁場でいいのがだんだん 2 tesla、3 tesla、例えば 5 tesla 位になる。5 tesla の強い磁場を小さいコイルで作れるかどうかという問題がありまして、これは非常に難しい。もう一つは、コイルが小さくなりますと、impedance というか L の値が小さくなりまして、負荷回路がほとんど short circuit になって、電源が壊れるのですね。色々な難しい技術的な問題もあります。しかしそれは日本光電をはじめ色々なところで工夫して将来的には作れると思います。ただもう一つ、さき程 double cone coil で、飛松先生のご質問で野中さんと宇川先生がお答えになったのですけれども、対象が人間の頭の場合、volume conductor が大きいから、コイルの edge のところの eddy current も大きくなってあちこちが刺激されるということです。そういう意味では、僕は京都大学の美馬先生のご発表で、ちょっと気になることがあります。37 野を刺激したとおっしゃっておられるが、37 野ももちろん刺激されていますけれども、前の方の 8 の字コイルのもう一方のコイルの edge のところでもかなり刺激されている可能性がありますから、そのところ、注意を要すると思います。

司会・飛松 大変貴重なご意見ありがとうございました。なかなか 8 の字コイルは本当に focal かというのが昔からもありますし、難しいところですが。それでは野中さん、どうもありがとうございました。最後にもう恒例になっております、産業医科大学神経内科の辻先生の「磁気刺激法の安全性に関する文献 review」、お願い致します。11 年目です。

5

磁気刺激法の安全性に関する文献 review (11)

産業医科大学
神経内科

辻 貞俊

最後にしようと思いつながらいつもやらされておりますが、今年も文献紹介を致します。

この1年間でも110編以上の文献がございまして、ほとんど安全性に関しては概ね安全であるという論文でした。しかし、4編ほど治療に使う刺激強度ないし刺激回数等で軽い副作用の報告があります。例えば mania の誘発¹⁾、posterior fossa、即ち、小脳の磁気刺激中に嘔気の出現²⁾、tactile perception³⁾や time perception⁴⁾にごく短時間の一過性異常が出たという報告がありますが、minor なものでありまして、問題となるような副作用の報告は今年度もないようです。

さき程、美馬先生の時に刺激回数の問題が出ていましたが、2002年の Brain and Cognition という journal に安全性についての review があり⁵⁾、TMS では long term の side effects はほとんどないと書いてあります。さらに 1 Hz 以下の single pulse 刺激は、正常人では安全であるが、high frequency, high intensity の反復磁気刺激の場合は正常人でも痙攣発作を誘発する可能性があるので注意する必要があるということです。こういう点に注意して頂ければ、TMS はかなり安全に使えるのではないかと考えております。

この1年間、色々な疾患に対する反復性磁気刺激 (rTMS) の応用が報告されており、例えば難治性の auditory hallucination に対しても有効であり、さらには慢性耳鳴りにも効果があったという報告があります。あとで紹介します。

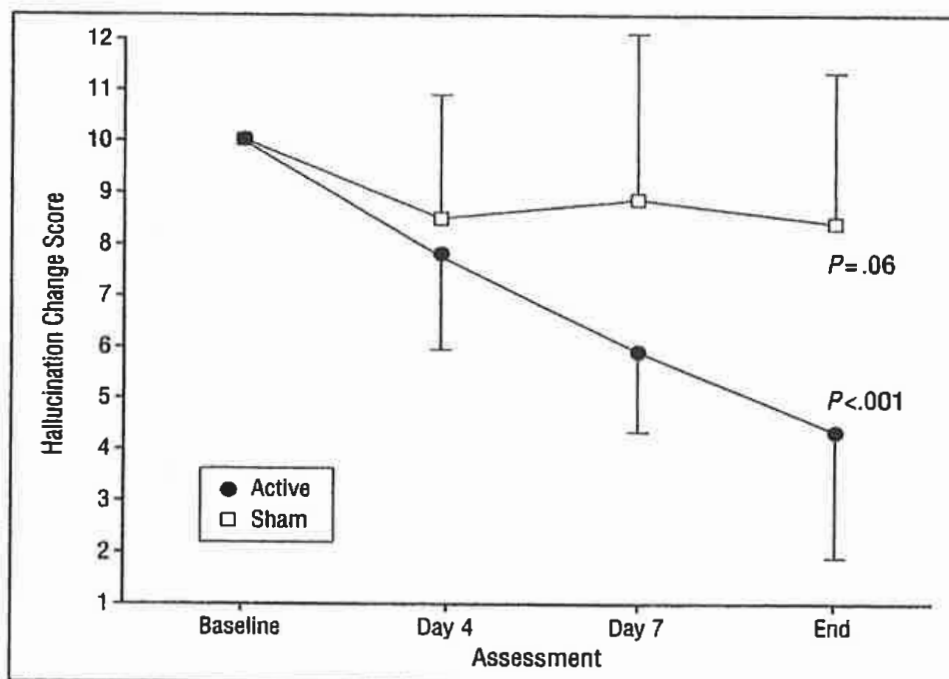
さらに、ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) や visuospatial neglect の症例、さき程の美馬先生と同じで visuospatial neglect syndrome に対しては健側を

刺激することによって改善が一過性に見られたという報告があります。また、post traumatic stress disorder にも軽度の効果があるというように、色々な疾患に対して effective だという報告が次から次に出ておりますが、一部では double blind test をしていないという状況です。しかしながら、昨年 chronic pain に対して効果があるという文献の紹介を致しましたが、この1年間では効果がなかったという pilot study も出ています。Tourette syndrome に対しても negative だったという報告が出ています。さき程、dystonia 等にも効果があるという報告がありましたように、movement disorders に対しても review が出ており、かなり有効であるという報告もなされておりますが、いずれの報告に関しましても副作用はなかったということであります。

まず驚きましたが、auditory hallucinations に対して効果があったという文献を紹介したいと思います⁶⁾。これは double blind study を行っております。TP3 の場所を刺激すると効果があったという報告であり、motor threshold の0.9倍の強さ、1 Hz の刺激頻度で初日は8分間刺激します。2日目は12分間刺激し、次の1週間は16分間刺激するという方法で行っております。各群12名ずつで、平均年齢35歳という若い患者さんに対して行っており、非常に効果があったという報告です。内訳は2例は効果がなかったけれど、残りの10例では効果があって、15週間後も52%（7例）の症例に対して効果が持続し、副作用もないという報告です。TP3 というのは T3 と P3 の中間の辺りを8の字コイルで刺激しています。Sham 刺激は円形コイルを用いて、45度の角度をつけて行っております。

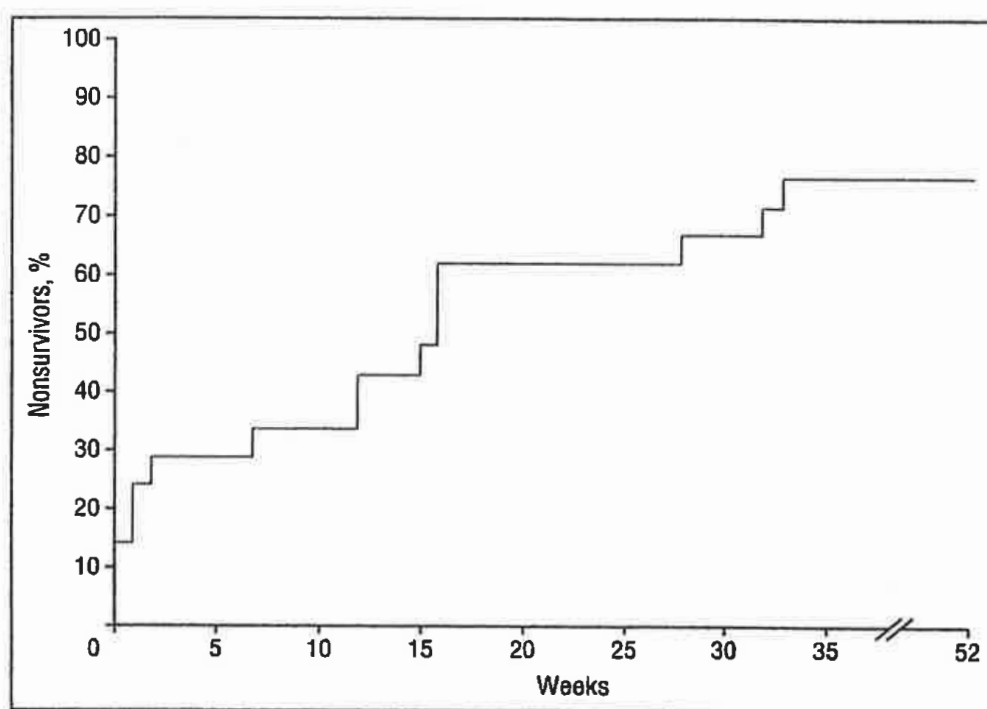
図1は効果が見られた1症例です。active 刺激では、刺激が終った日の9日目には sham 刺激に比べて baseline の自覚症状が有意に改善 ($P<0.001$) しています⁶⁾。12症例の経過を見ますと（図2）、2症例は最初から効果がなかったのですが、15週目も52%の症例（7例）でなお効果があるということです。こういう auditory hallucinations に対しても磁気刺激が有効であるという報告です⁶⁾。

さらにもう一つは慢性耳鳴りに対しても効果があるという報告です⁷⁾。14症例に対して行っており、4例は女性、10例が男性で、平均年齢47歳の患者です。刺激強度は motor threshold の1.2倍、10 Hz の刺激頻度で3秒間の刺激を5 trains 行っていますので、150回の刺激になります。刺激場所は temporal parietal cortex の刺激で、耳鳴りの改善を認めたということです。これ以外の場所の刺激では効



(Ralph E Hoffman et al, Arch Gen Psychiatry 2003)

图 1



(Ralph E Hoffman et al, Arch Gen Psychiatry 2003)

图 2

果がなく、いわゆる二次聴覚野を刺激することによって耳鳴りを改善させているのではないかと推測しています。また、この耳鳴りの原因は二次聴覚野の irregular activation が原因になっているので、この部位を刺激することによって改善させているのではないかという考え方です。図 3 に示している T3 と C3/T5 の磁気刺激で効果があったということです⁷⁾。

例年紹介していますうつ病に対して治療効果があるかないかは、依然 controversial であります。治療効果が認められるという論文 (6 編)⁸⁻¹³⁾と効果がないという論文 (7 編)¹⁴⁻²⁰⁾が相反する数で出ており、いまだ結論が出ていない状況です。効果が「ある」という論文と「ない」という論文の一部を紹介します。

まず、うつ病に対して rTMS の治療効果を認めるという論文では、rTMS の刺激頻度に関しては 1 Hz 以下の頻度では効果がなくて、3 Hz から 20 Hz の高頻度の方が効果があることを前提に meta-analysis した論文があります。刺激強度や 1

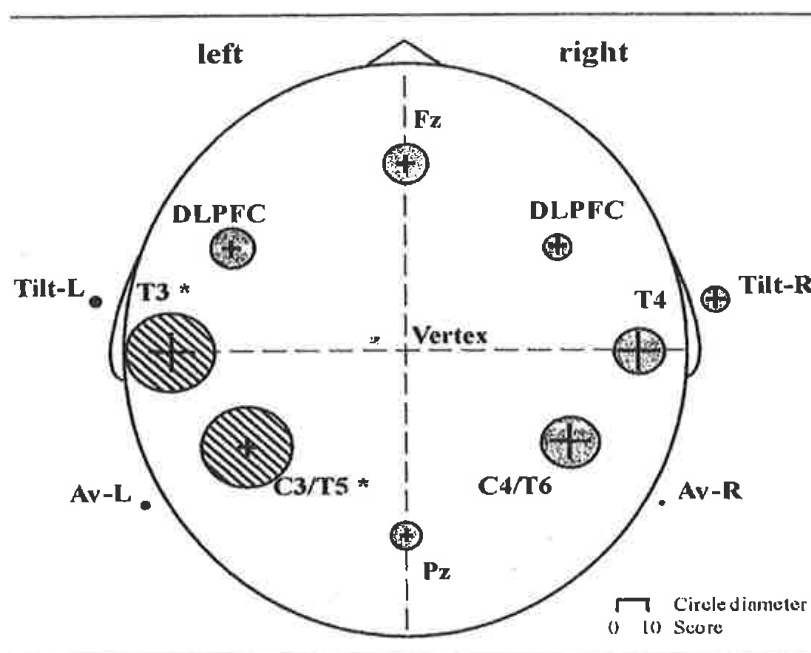


Fig. Topography of tinnitus reduction. The summarized scores of tinnitus reduction after five stimulation trains at each scalp position are coded by the diameter of the circles. The various sizes of the plus signs represent the standard error. Striped circles: $p < 0.05$ (Wilcoxon, control positions pooled, Bonferroni corrected).

(Christian Plewnia et al, Ann Neurol 2003)

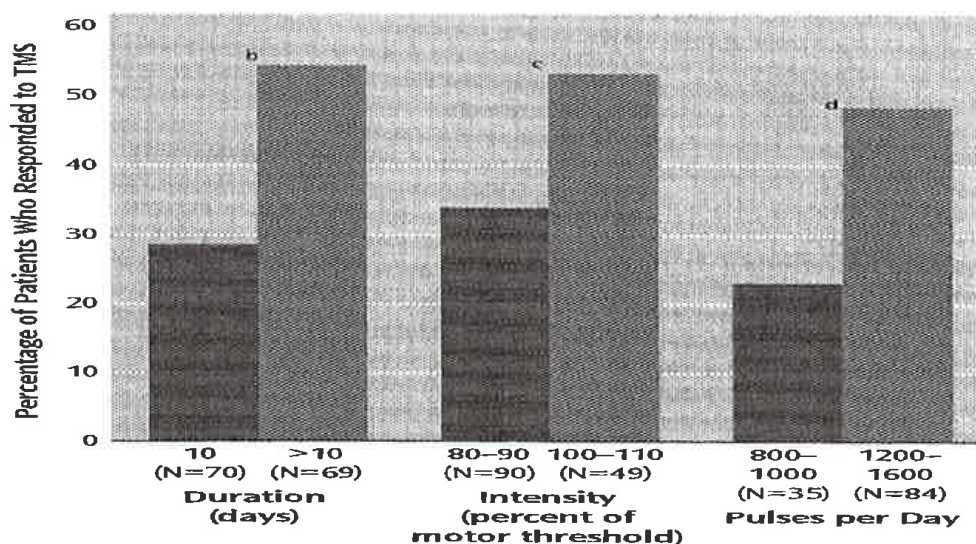
図 3

日の刺激回数、刺激日数が多い程うつ病に対して効果があるという報告です。さらに、left prefrontal cortex に対しては high frequency で、right prefrontal cortex に対しては low frequency で行った方がいいという論文が多くありますが、逆の論文もあります。後に、ECT と比較しても同じ程度の効果があるという論文の一部を紹介します。

3 Hz から 20 Hz の高頻度刺激に対して、色々な文献の meta-analysis のデータがあります。Duration に関しては、10 日未満の治療日数に比べて 10 日以上の rTMS を行う症例の方が有意にうつ病の改善が見られることになります (図 4)¹⁰⁾。さらに intensity に関しては、resting motor threshold の 80~90 % の弱い刺激に比べて 100~110 % の刺激強度の方が有意に改善します。また 1 回の刺激回数は、800~1000 回に比べて 1200 回~1600 回の刺激回数の方が有意に治療効果があるということですが、さき程から問題になっております刺激条件をどうするか

GERSHON, DANNON, AND GRUNHAUS

Number of Patients Who Responded to Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Controlled Studies of TMS for the Treatment of Depression, by Technical Parameters of TMS^a



^a Cumulative results of controlled studies of TMS targeting the left prefrontal cortex in which treatment response was rigorously defined (decrease in Hamilton Depression Rating Scale score of 50% or Hamilton Depression Rating Scale score ≤ 8) are represented.

^b Significant difference in response rate by duration of treatment ($\chi^2=9.0$, $df=1$, $p<0.01$).

^c Significant difference in response rate by intensity of stimulation ($\chi^2=4.5$, $df=1$, $p<0.05$).

^d Significant difference in response rate by number of pulses per day ($\chi^2=6.2$, $df=1$, $p<0.05$).

(Ari A Gershon et al, Am J Psychiatry 2003)

図 4

というのは依然 controversial です。しかしながら、こういう条件で刺激する方がうつ病に対して有効であるという報告です。

さき程申しました ECT と rTMS の両者の治療効果を比較した論文が今年も出ております⁹⁾。昨年報告した時にも同程度の効果があるという論文がありました。Left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) を motor threshold の 0.9 倍の強度で、週に 5 日間、4 週間刺激しています。1 日に 1200 回の刺激回数です。ECT は今までの報告と同じ方法です。40 症例、つまり 20 症例を rTMS と ECT に振り分けて行い、40 症例のうち 23 例 (58 %) に効果が認められたとの報告です。ECT グループでは 12 症例で効果があり、8 症例では効果がなく、rTMS グループは 11 症例で効果があり、9 症例で効果がなかったという結果で、同等度の有効性であるという結論です。

表 1 は実際のデータですが⁹⁾、ECT グループでの Hamilton Score (HRSD) のデータは、baseline が 25.5 であったのが、最終的に治療が終った時点では 13.2 まで改善しています。TMS グループも 24.4 が 13.3 に改善しており、同程度の改善

表 1 Clinical Ratings in a Group of Patients with Major Depression Treated with Either ECT or rTMS

	ECT Group			TMS Group		
	Baseline	Week 2	End of Treatment	Baseline	Week 2	End of Treatment
HRSD	25.5±5.9	15.9±6.6	13.2±6.6	24.4±3.9	14.7±8.8	13.3±9.2
BPRS ^a	37.0±5.9	31.2±6.0	28.0±5.8	33.4±4.6	28.8±6.9	27.3±7.3
GAF ^a	39.8±9.3	55±12.4	60.6±13.5	48.9±10.8	58.3±17.1	62.5±18.8
GDR	2.5±.6	1.2±1.0	.85±.93	2.4±.5	1.0±1.1	.9±1.1
PSQI	12.2±4.5	8.3±3.9	8.6±4.9	10.4±4.6	9.9±5.1	9.4±5.0
MMSE	25.8±3.4	26.3±2.9	27.1±2.5	27.8±3.0	28.0±2.1	28.0±1.8

Data are mean ± SD.

ECT, electroconvulsive therapy ; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation ; HRSD, Hamilton Depression Rating Scale ; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale ; GAF, Global Assessment of Function ; GDR, Global Depression Scale ; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index ; MMSE, Mini-Mental State Exam.

^aPerformed on scales with significant baseline differences

(Leon Grunhaus et al, Biol Psychiatry 2003 ; 53 : 324-331)

という結果です。ECTはconvulsion等の問題がありますのでrTMSの方が治療法として使い易いという報告になるかと思います。

最終的に反応した症例で検討しますと、Hamilton ScoreはECTで9.0、TMSで6.8と非常に改善しており、うつ病に対して有効であるという結論になります⁹⁾(表2)。

図5はちょっと古い2001年のmeta-analysisのデータです¹³⁾。18論文のmeta-analysisをしますと、overallでのeffect sizeは0.8程度で、磁気刺激はsham刺激に対して有効であるという報告で、このように有効であるという論文が出ております。

一方では、無効であるという論文も出ており、その根拠はsham stimulationを厳密に行ったdouble blind studyでは効果がないということです。さらにmeta-analysisで無効であるという2論文がありますので紹介します。

図6は、刺激頻度20 Hzは左のdorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)を刺激しており、900回の刺激を1日で行っております¹⁵⁾。1 Hzの場合のようなlow fre-

表2 Final Ratings for Responders Only^a

	ECT Group (n=12)	TMS Group (n=11)	<i>t</i>	CI	<i>p</i>
HRSD	9.0±3.8	6.8±2.7	1.6	(-.6, 5.1)	ns
BPRS	24.3±3.2	22.4±2.2	1.5	(-.5, 4.3)	ns
GAF	69.3±7.4	77.2±4.1	-3.0	(-13.2, -2.5)	.006
GDR	.25±.45	0±.3	.9	(-.1, .4)	ns
PSQI	5.5±3.2	8.5±4.6	-1.7	(-6.4, .4)	ns
MMSE ^b	27.4±2.1	28.8±.7	-2	(-2.8, .1)	ns

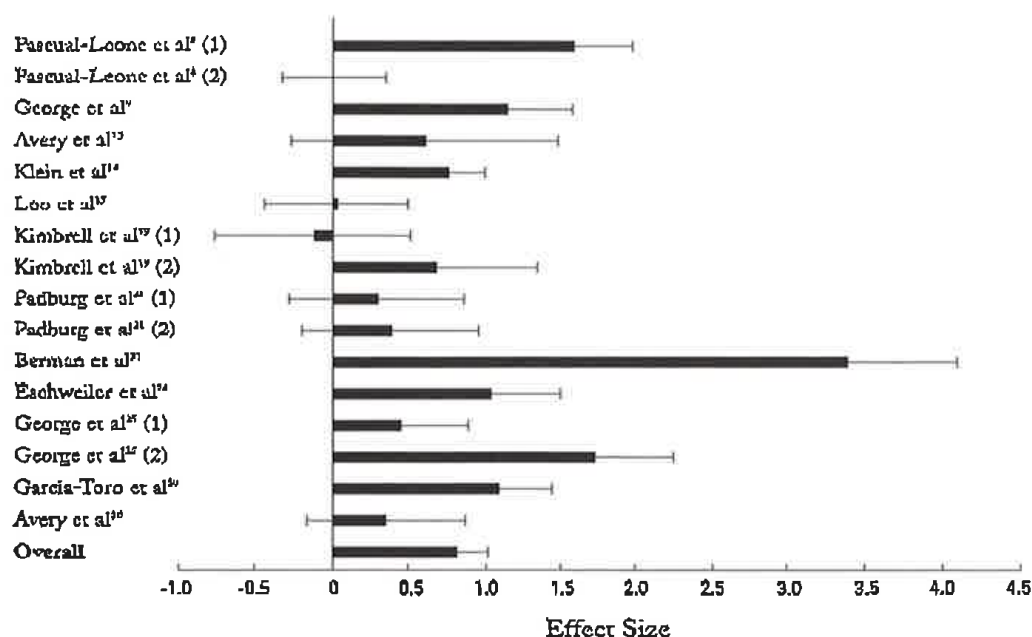
Data are mean±SD. ECT, electroconvulsive therapy ; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation ; HRSD, Hamilton Depression Rating Scale ; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale ; GAF, Global Assessment of Function ; GDR, Global Depression Scale ; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index ; MMSE, Mini-Mental State Examination.

^aHRSD decreased≥50% or more from baseline or HRSD≤10, and the final GAS≥60.

^bn=11.

(Leon Grunhaus et al, Biol Psychiatry 2003)

INDIVIDUAL STANDARDIZED MEAN DIFFERENCE EFFECT SIZE BY STUDY

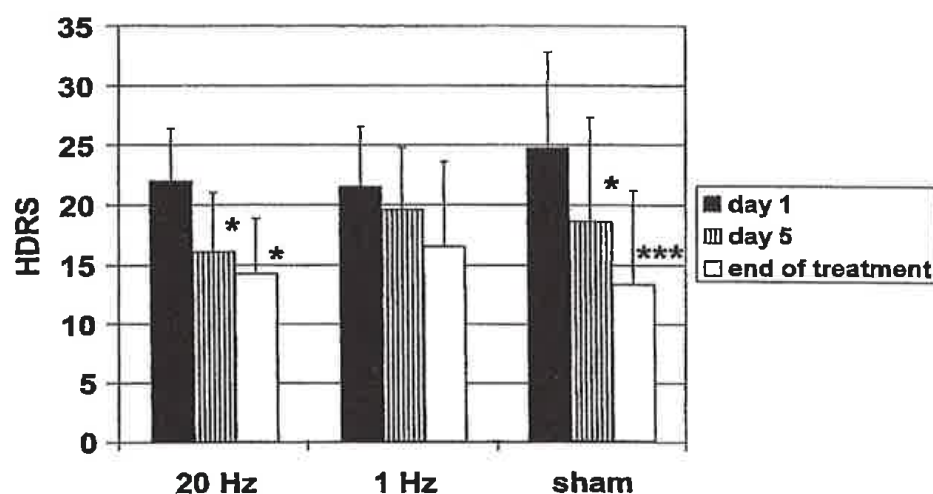


Error bars indicate standard error of mean effect size.

Holtzheimer PE, III, Russo J, Avery DH. *Psychopharmacology Bulletin*. Vol 35, No 4, 2001.

(Paul E Holtzheimer et al, *Psychopharmacology Bulletin* Autumn 2001)

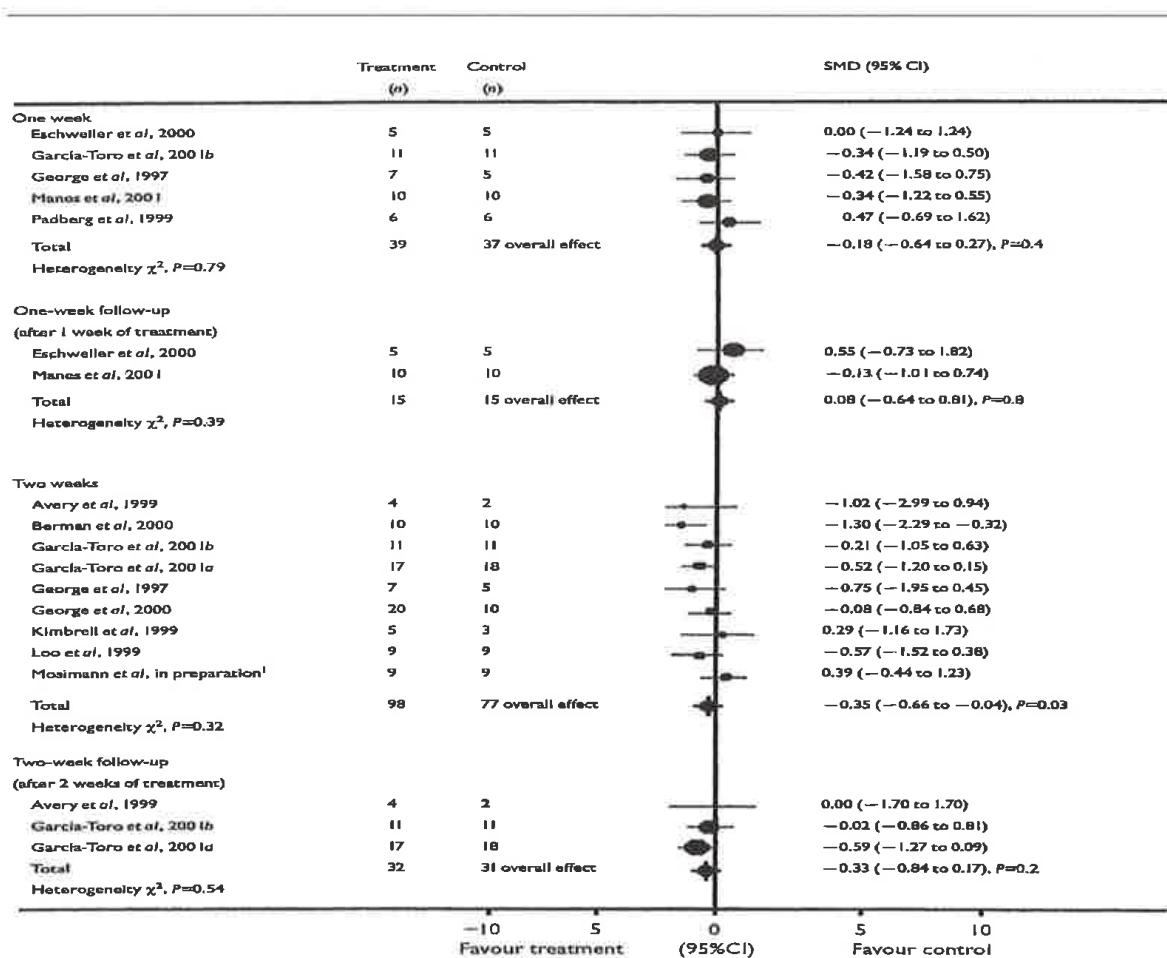
图 5



Comparison of pre- to post-treatment HDRS scores. The HDRS scores were significantly reduced among the 20 Hz rTMS group and sham-stimulation group (20 Hz: day 5: $t = 2.58$, $p = 0.030$; end of treatment: $t = 3.02$; $p = 0.015$; sham-stimulation: day 5: $t = 2.91$, $p = 0.017$; end of treatment: $t = 4.78$; $p \leq 0.001$), whereas the improvement was not statistically significant in the 1 Hz rTMS group ($t = 1.48$; $p = 0.18$). * $p \leq 0.05$; *** $p \leq 0.001$

(Jacqueline Hoppner et al, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003)

图 6



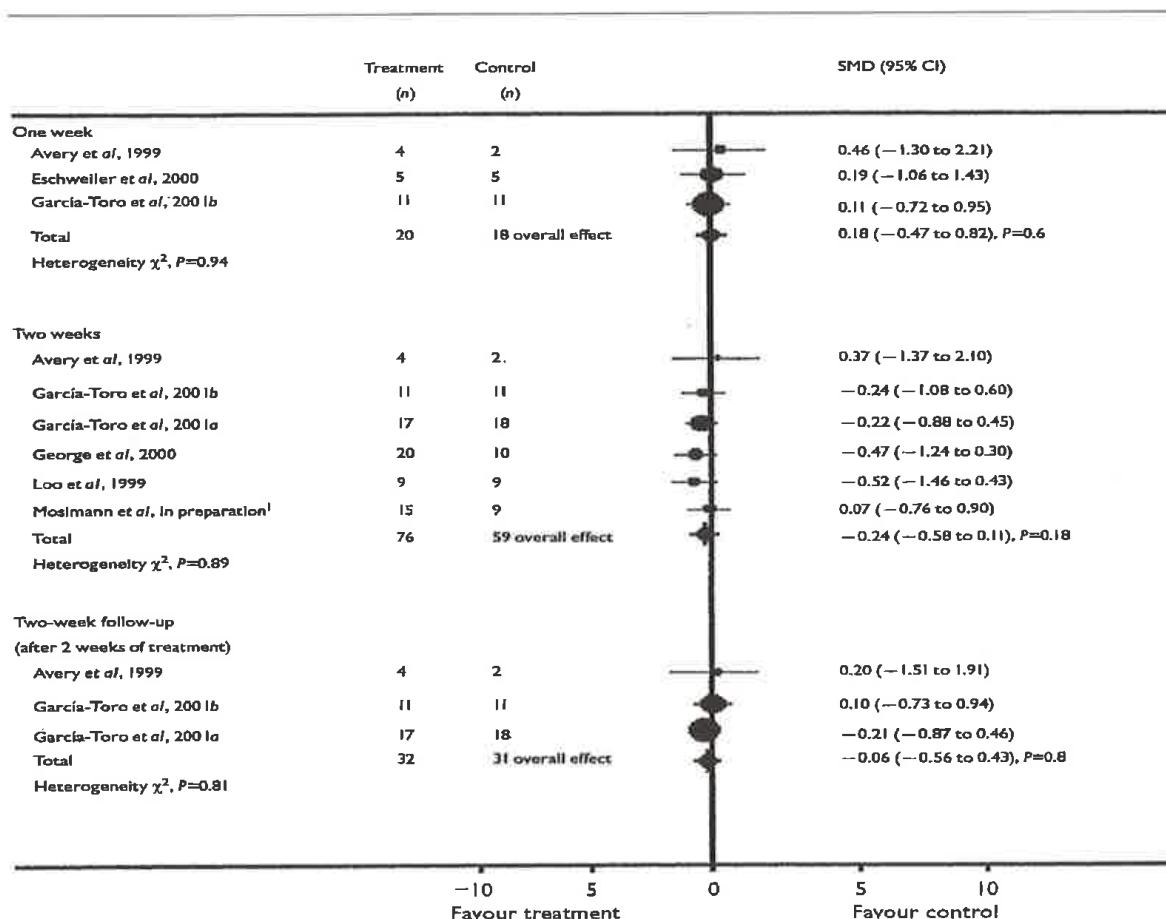
Size of effect (remission of symptoms), in the fixed-effect model, of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS, left localisation and high frequency), compared with sham rTMS for depression on the Hamilton Rating Scale for Depression; subgroup analyses by period of time. SMD, standardised mean difference. 1. Further details available from the authors upon request.

(Jose Luis R Martin et al, British J Psychiatry 2003)

図 7

quency の場合は右の dorsolateral prefrontal cortex を刺激し、700 回の刺激回数になります。Sham 刺激は 20 Hz と同じ条件でコイルを 90 度傾けた状態で行います。Hamilton Score (HDRS) は、20 Hz では治療終了時点で有意に改善を認めております。一方、1 Hz 刺激では改善を認めておりませんが、sham 刺激でも明らかな改善を認めています¹⁵⁾。Self-report の BDI でも HDRS と同じ様なデータが出ており、この論文ではうつ病に対して sham 刺激と有意差はなく、有効でないという結論になります¹⁵⁾。

もう一つは meta-analysis のデータでありまして、昨年報告致しました Cockrane study の Dr. Martin の報告ですが内容は違います¹⁸⁾。今度は 14 trials の meta-analy-



Size of effect (remission of symptoms), in the fixed-effect model, of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS, left localisation and high frequency), compared with sham rTMS for depression on the Beck Depression Inventory; subgroup analyses by period of time. SMD, standardised mean difference. 1. Further details available from the authors upon request.

(Jose Luis R Martin et al, British J Psychiatry 2003)

図 8

sis を行っており、それで刺激を 2 週間目とさらに刺激を止めて 2 週間の follow-up でどうであったかということを 14 論文で検討し、最終的に効果がなかったという結論になっております¹⁸⁾。

Hamilton Score (HRSD) で、治療前、1 週目、2 週目のデータです (図 7)¹⁸⁾。2 週目で -0.35 という size effect になっていますので、2 週目は少し効果があるようなデータ (P=0.03) ですが、2 週間の follow-up では有意差がなくなっているということでもあります。

図 8 の self-report であります Beck Depression Inventory (BDI) では、2 週間の follow-up 後はゼロに近いデータになっておりますので、meta-analysis では効果

がないという結果になります¹⁸⁾。

meta-analysis でも効果が「ある」というデータと「ない」というデータがあり、いわゆる対象患者の問題、即ち、患者の病状の違いや治療法の違い、および磁気刺激パラメータの違いによってこういうデータが出るという感じが致しております。明日、磁気刺激の治療法に関するシンポジウムで藤田先生にうつ病に関するご発表を頂きますので、その結果をお聞きしたいと思っております。

今年の結論は最終的に去年と同じですが、治療効果に関してはもっと研究を積み重ねて結論を出すべきだということになります。11 年間文献 review を行っておりますが、安全性に関しては minor な副作用の報告は少しありますが、重篤な副作用はないということになりますので先生方はあまり恐れずに使って頂ければと思っています。

[文 献]

- 1) Sakks P. *Eur Psychiatry*, 2003.
- 2) Satow T. *Clin Neurophysiol*, 2002.
- 3) Satow T. *Neurology*, 2003.
- 4) Koch G. *Neurology*, 2003.
- 5) Anand S. *Brain and Cognition*, 2002.
- 6) Hoffman RE. *Arch Gen Psychiatry*, 2003.
- 7) Plewnia C. *Ann Neurol*, 2003.
- 8) Herwig UJ. *Psychiatric Research*, 2003.
- 9) Grunhaus L. *Biol Psychiatry*, 2003.
- 10) Gershon AA. *Am J Psychiatry*, 2003.
- 11) Padberg F. *Neuropsychopharmacology*, 2002.
- 12) Dragasevic N. *Movement Disorders*, 2002.
- 13) Holtzheimer PE. *Psychopharmacology Bulletin*, 2001.
- 14) Loo CK. *Psychiatric Medicine*, 2003.
- 15) Hoppner J. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003.
- 16) Nahas Z. *Bipolar Disorders*, 2003.
- 17) Aarre TF. *Nord J Psychiatry*, 2003.
- 18) Martin JLR. *British J Psychiatry*, 2003.
- 19) Boutros NN. *Psychiatry Research*, 2002.
- 20) Conca A. *Human Psychopharmacology*, 2002.

[討 論]

飛松（司会・九州大学大学院 脳研臨床神経生理） 辻先生、どうもありがとうございました。この文献 review に関しまして何かご質問ございませんでしょうか。概ね安全であるということと、耳鳴りなど auditory hallucination に効果があるのではないかと。うつ病に対しては controversial であると、ずっとひき続けている問題ですが、よろしいですか。それでは時間も過ぎておりますので、この第14回の研究会はこれで終らせて頂きます。次回、第15回は来年の学会長 古賀良彦先生のご好意で2004年の11月17日水曜日、学会初日の夕方に行われる予定であります。慶應義塾大学リハビリテーション科の千野先生が当番世話人としてお世話されることになっております。一応今日の世話人会では脊髄症の変性症の治療効果、厚生労働省の班会議がございますが、その最終結果を一つ入れたいということと、あとリハビリに関しまして、可塑性の問題、そういったことをとり上げていこうかと思っております。木村先生、特にございませんか。

木村 はい。

司会・飛松 それではこの研究会を終らせて頂きます。どうも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)	大石 実 (日本大学)
大平貴之 (慶應義塾大学)	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 (神戸中央市民病院)	古賀良彦 (杏林大学)
小森哲夫 (東京都立神経病院)	滝川守国 (鹿児島精神衛生協会 社会復帰施設)	玉置哲也 (愛徳医療福祉 センター)
千野直一 (慶應義塾大学)	辻 貞俊 (産業医科大学)	土井永史 (東京都立荏原病院)
飛松省三 (九州大学)	橋本隆男 (信州大学)	廣瀬源二郎 (金沢医科大学)
藤木 稔 (大分大学)	町田正文 (国立病院機構 村山医療センター)	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 (千葉市立青葉病院)
安原昭博 (関西医科大学)	柳澤信夫 (関東労災病院)	

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

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学・眞野行生

(2004年5月現在)

第 14 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

rTMS の治療効果と新しい臨床応用

2004年 9 月10日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発 行：エーザイ株式会社

制 作：エム・コム