

第 15 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 11 月 17 日

ホテル日航東京にて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学	木村 淳		1
慶應義塾大学	千野直一		

1 単相性 TMS と二相性 TMS の差異

東京大学医学部 神経内科	新井憲俊		4
--------------	------	-------	---

2 リハビリテーションの観点から — 脳の可塑性 —

東北大学大学院医学系研究科 肢体不自由学分野			14
	出江紳一		

3 リハビリテーションと脳の可塑性 — rTMS と末梢感覚入力による感覚運動野の興奮性変化について

静岡県立静岡がんセンター リハビリテーション科			
	辻 哲也		26

4 脊髄小脳変性症に対する rTMS の治療効果

東京大学 神経内科 ¹⁾ 、産業医科大学 神経内科学講座 ²⁾			40
	岡部慎吾 ¹⁾ 、宇川義一 ¹⁾ 、辻 貞俊 ²⁾		

事務局報告

反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケート結果報告

北海道大学 リハビリテーション医学	生駒一憲		48
-------------------	------	-------	----

はじめに

千野（司会・慶應義塾大学） ご紹介いただきました千野でございます。「第15回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」、本日の当番世話人ということで司会をさせていただきます。まず世話人代表でいらっしゃいます木村淳先生からご挨拶をいただきます。

木村（アイオワ大学） 皆さん、今晚は。最初から悲しいニュースなのですが、ご存知の先生方も多いかと思えますけれども、本会の事務局をずっと担当していただいていた北海道大学の眞野行生先生が今月の7日に亡くなりました。眞野先生はこの会を立ち上げてくださり、今回が15回ですから15年前この会のお世話をエネルギーにさせていただきました。サイエンスの上でも会の運営でもずっとお世話になっていた方で、僕等にとりましては、同志が亡くなったというような感じで、非常に残念に思っているところです。それでまだお食事の先生もいらっしゃると思えますけれども、皆様にご起立いただいて黙祷をしたいと思いますのでよろしくお願いします。それでは黙祷。どうもありがとうございました。

司会・千野 どうもありがとうございました。非常に悲しい出来事でございまして、ここまでこの会が発展してきたのも本当に眞野先生のあの馬力があったからだと思っております。それで本日のプログラムに関しましてちょっと追加等をお話しさせていただきます。先生方には事務局から今日のプログラムが送られてあると思いますが、その中には眞野先生が事務局の代表ということでお名前が入っております。反復の磁気刺激法の安全性についてのアンケートの報告をこの場で発表するということを眞野先生は非常に意気込んでおられたわけでございます。非常に残念なことです。新たに今日研究会場の前でお配りしてあります新しいプログラムは、眞野先生のお名前を省かせていただいたものがお手元にあると思えます。眞野先生がご苦労された「安全性のアンケート」につきましてはほとんど仕上がっているわけでございまして、今日、世話人会を開きまして眞野先生が中心でアンケート調査を行いましたけれども、北海道大学の生駒先生がお手伝いしてくださったということで、生駒先生より貴重なデータをお伺いいたしました。また、アンケートを作る時には眞野先生を中心に産業医科大学の辻先生、東京大学の宇川先生がご一緒にアンケートの項目などをいろいろ検討していただいた経緯がございます。そこで本日のプログラムの最後の5番目として眞野先生に代わって生駒先生に中間報告というような形でデータをお示しいただきます。それに関しての質疑等がございましたら、辻先生と宇川先生にお答えいただくという具合に、3名の先生方で眞野先生のご遺志を継いで

中間報告というような形でアンケートのご報告をさせていただくことにいたしました。よろしくお願い申し上げます。それでは、これから本日の研究会に移りたいと思います。今日は4席講演が含まれております。最初の新井先生は基礎的な観点から、2番、3番、4番目は臨床面で、治療を中心に本日の研究会が構成されております。最初のご講演は、「単相性 TMS と二相性 TMS の差異」と題して、東京大学の新井先生からお話を伺います。簡単に新井先生をご紹介します。新井先生は金沢大学医学部を平成8年にご卒業されまして、その後東京大学大学院で研修されておられます。宇川先生の下で頑張っておられます。それでは新井先生、よろしくお願いします。

1

単相性 TMS と二相性 TMS の差異

東京大学医学部
神経内科

新井 憲俊

ご紹介ありがとうございます。本日このような発表の機会を与えていただきまして、座長の木村先生、千野先生ならびに大会会長であります古賀先生にこの場を借りて深謝いたします。本日お話しさせていただく単相性 TMS と二相性 TMS についてですが、一見何のことだろうというふうに思われる方も多いかと思います。しかし、磁気刺激に携わる際には必ず問題になると言いますか、必ずつきまとう問題です。近年、磁気刺激は連発刺激が主に取り沙汰されていますが、今回は基礎的な話から始めて、更に連発刺激についても触れたいと思います。

初めから釈迦に説法で恐縮なのですが、磁気刺激の装置の回路図をまず簡単に示しました。図の左から右にかけて、起電力、コンデンサー、コイルがあります。まず起電が起こり、コンデンサーの上に正、下に負の電荷が貯まると時計回りに誘導電流が流れます（図 1）。するとコイルの周囲に磁界が発生し、そのまわりに誘導電流が流れます。最初と逆に電荷が貯まり誘導電流が今度徐々に小さくなり、電荷が等しくなるとコイルに起こる磁束がなくなり、誘導電流もなくなってしまいます。今度は反対側、すなわち下に正、上に負の帯電が起こって、コイルに最初と反対方向に磁束が誘導され、更に逆向きに電流が誘導されます。更にまた、平衡状態になると磁束の変化は起こらなくなって、更に反対側に帯電します。回路に抵抗がない場合は、この電氣的現象を繰り返します。しかし、実際は回路内に抵抗があるので、徐々に誘発される磁場の変化・誘導電流が減衰し、電荷が消費されるまでくり返し上記の事が起こります。

まず回路の図について示します（図 2）。上は単相性パルスの刺激装置の回

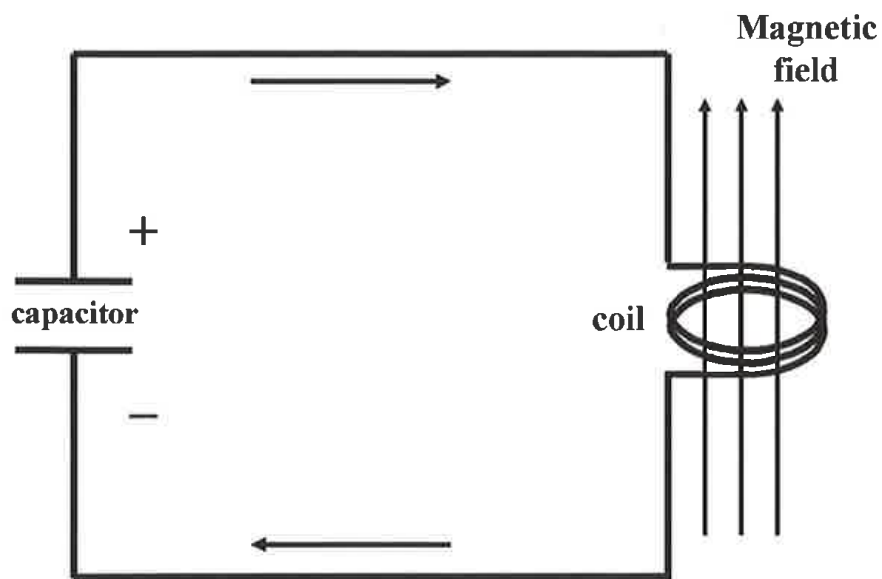
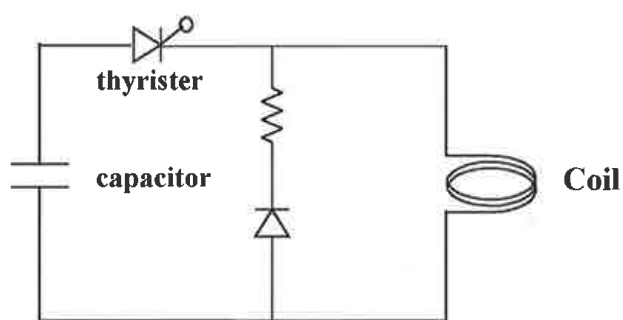
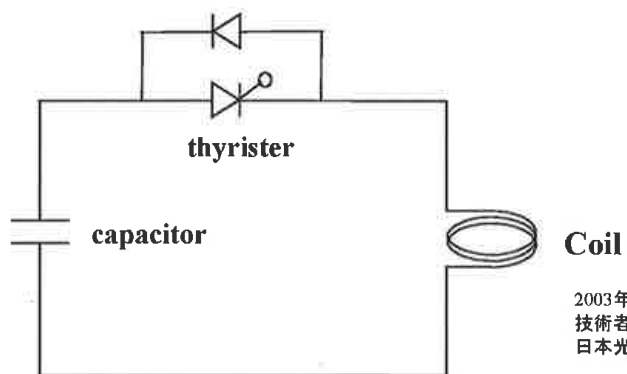


図1 Magnetic stimulator 回路図



Monophasic stimulator



Biphasic stimulator

2003年臨床神経生理学会
技術者講習会資料
日本光電・野中幸夫氏のご厚意による

図2 Monophasic stimulator, Biphasic stimulator 回路図

路、下は二相性パルスの装置の回路になります。これについて簡単に触れたいと思います。まず単相性パルスの刺激装置は、回路にサイリスターがついていて、それで一方向性には電流を流さず、流した直後にオフになり、反対方向には電

流が流れないという構造になっています。更にコイルと並列にダイオードと抵抗があり、サイリスターと反対側に流れてきた電荷が流れ込んで、抵抗で消費されるのでほとんどリチャージされません。従って、一方向性にしか誘導電流が流れません。次に二相性パルスの刺激装置についてですが、これはサイリスターと反対方向に電流を流すダイオードが並列に入っており、まず一方向には刺激が流れて、コイルに誘導電流が起こります。その後コンデンサーに最初と逆にリチャージされ、更に電氣的な勾配が起こると反対側に電流が流れるために、最初と反対方向にコイルに電流が流れます。更に最初と同じ状態に電荷が帯電されるように電流が流れますが、この時にはこのサイリスターは切れていますから、今度はサイリスターと並列に組み込まれたダイオードを通して最初と同様に電荷がリチャージされます。但し、ここにリチャージされても今度は回路が切れてしまっているため電荷は流れません。すなわちコイルに2回誘導電流が起こります。

図3が単相性と二相性のパルスによって誘導される磁束と電流の波形を実測したものです。向かって左側が単相性パルスの波形、右側が二相性パルスの波形になります。文字通り単相性パルスの場合の磁束密度の変化は一方向性になります。二相性パルスの場合は二方向性になります。これを微分したものが誘導電流

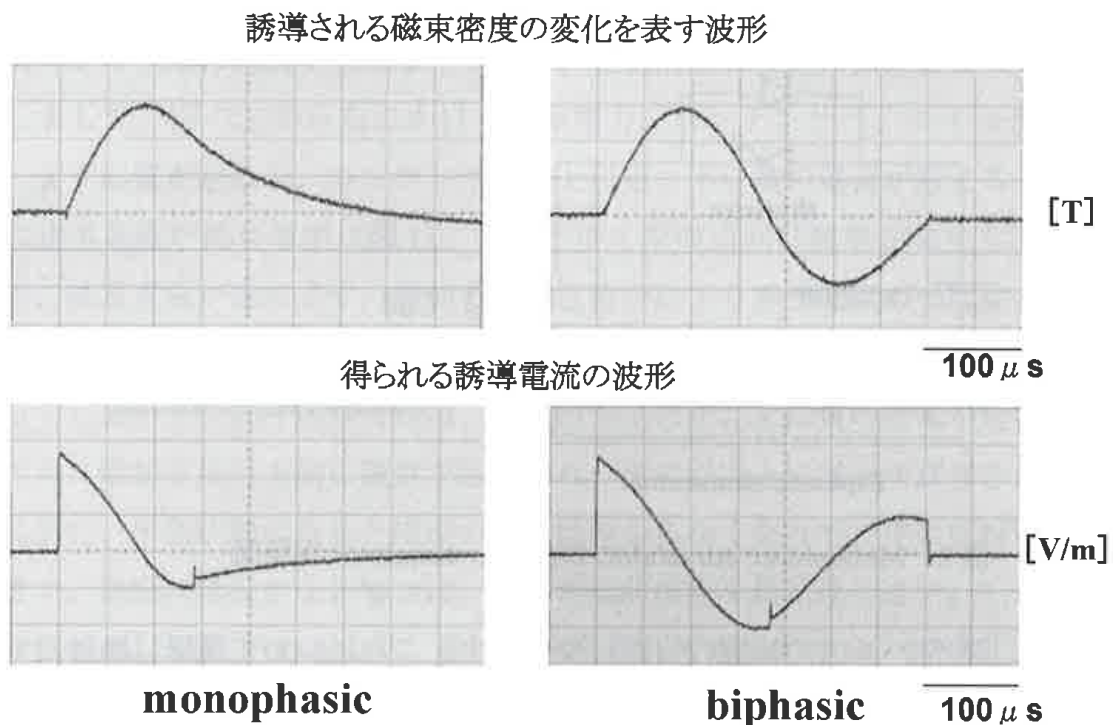


図3 monophasic, biphasic pulse により誘導される磁束・電流

になるので、単相性パルスの場合は図の左下の形、二相性パルスでは図の右下の形、すなわち三相性になります。注目していただきたいのは、単相性パルスだと誘導電流が一方向にしか流れませんが、二相性パルスで相反する二方向にそれぞれ流れます。

これをまず円形コイルでモデルを示してみました。まず単相性パルスによる刺激ですが、コイルの中の電流が上から見て時計回りに起こったとしますと、生体に流れる電流はそれと逆方向に反時計回りに流れます。コイルの中を流れる電流が一方向のために誘導電流も一方向性になります。二相性の刺激の場合には短時間でこのように両方向にコイルの電流が流れるので、ごく短時間に両方向に電流が流れます。

次に8の字コイルでどうなっているかと言いますと、単相性パルス刺激は、コイルの中の電流が手前方向に流れるとすると、誘導される電流は前向きに一方向に流れます。二相性パルスの刺激の場合は一回に二方向に流れるので誘導電流は相反する二方向に流れます。

現在広く用いられている刺激装置である、Magstim 社から出ている Magstim 200 は、単相性パルスを出す刺激装置です。Magstim Super Rapid は主に連発刺激で高頻度刺激も可能な装置ですが、こちらは二相性パルスを出す装置になります。なぜ二相性パルスが連発刺激に用いられるかと言いますと、図2で示したようにリチャージされる分だけ更に起電力から補う電荷が少ないので、その分効率の良い刺激ができるためです。日本光電社やメドトロニクス社からは単相性・二相性パルスが一つの器械で施行できる刺激装置が発売されています。

これらの性質を用いて、今回三つのことについて調べてみました。まず運動野を単発刺激して運動閾値を測定してみました。刺激の条件は次の4種類にしました(図4)。まず単相性パルス刺激で脳内の誘導電流が前向きに流れる場合を Ma とします。同じように monophasic の波形で今度はパルスが後ろ向きに流れる、これを Mp とします。今度は biphasic の方で初めの誘導電流が前向きに流れる場合を Ba、もう一つは初めの誘導電流が今度は後ろ向きに流れる場合、これを Bp とします。この4種類の条件で閾値がどう異なるかを調べてみました。

次に結果を示します。安静時の閾値ですが、縦軸は最大出力のパーセントで閾値を表現しています。見て分かるように、Mp 刺激が一番刺激の閾値が高く、次に Ma になります。その次は Ba になります。一番低いのが Bp です。このこと

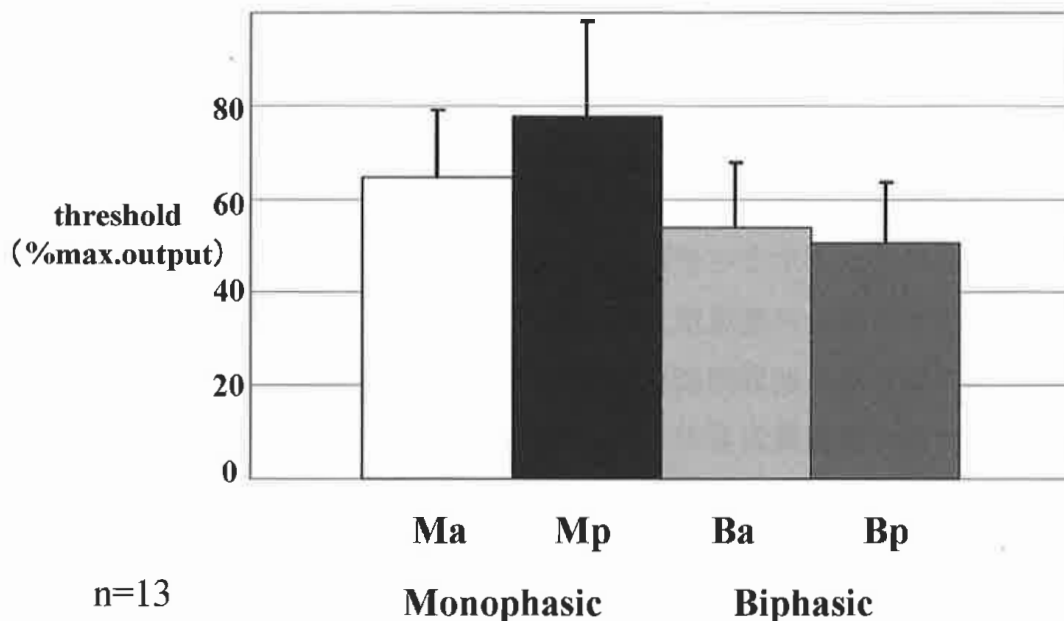


図 4 Motor Threshold (rest)

から二つのことが言えます。まず最初の誘導電流の向きが同じ場合には、必ず単相性パルスの方が閾値が高くなるということ、次に閾値が低い程それだけ刺激するのに intensity が低くすむわけなので、その分効率の良い刺激ができることになりますが、単相性パルスでは誘導電流が前向きの方、すなわち Ma が有効な刺激になりますが、二相性パルスでは逆に最初の誘導電流が後ろ向きに流れた方、すなわち Bp が効率の良い刺激ができるということが分かります。

次に、これはなぜかということを考えてみます。まず前提は閾値を決めるのには錐体細胞がやはり欠かせないわけで、その錐体細胞が後ろから前向きに配列をしていること、更に、先程見ていただいた波形を参考にしていただきたいのですが、単相性パルス刺激の場合には誘導電流の波型で初めの成分が刺激に最も有効になります。二相性パルスの場合には、これは複雑で必ずしも簡単ではないのですが、2 番目の phase の部分が刺激に最も効果があると考えられています。このため有効な刺激の向きがそれぞれの刺激パルスで逆になります。更に単相性パルスが二相性パルスに比べて閾値が高いことについては、この同じコンデンサーに同量の電荷を貯めた場合には、得られる刺激の強さは誘導電流の振幅の大きさに依存するので、二相性パルスの刺激の方がより強い刺激を出せるのです。ですからこの分だけ単相性パルス刺激よりも刺激の閾値が低くてすむと考えられます。

まず単発刺激のまとめです。コンデンサーの充電量が同じの場合には、二相性

パルスの刺激の方が単相性パルスよりも強い刺激が得られます。効率の良い刺激を得るための刺激方向は、単相性と二相性パルスの刺激の初期相が逆になるということが分かります。

次に、閾値上の short train の連発刺激をした場合の変化について調べてみました。刺激の条件として、まず左側運動野を 8 の字コイルで刺激をして右側 FDI で表面筋電図を記録しました。刺激の強さは閾値上で、安静時で大体 0.2~0.4 mV 程度の振幅が得られる強度を設定としました。刺激回数は 20 回で、刺激頻度を 0.5、1、2、3 Hz に割り振りました。この条件の下で、先程の閾値を調べたときと同じように、4 種類、すなわち Ma、Mp、Ba、Bp で連発刺激をしました。この 20 発をそれぞれの刺激頻度で刺激した時に、MEP の振幅が経時的にどう変わっていくかを調べました。脳幹のレベルでは cone coil を用いて、単相性パルスによる刺激を使って 3 Hz の刺激を行いました。

それぞれの条件で連続 20 発の刺激での反応の振幅の経時的な変化を調べますが、反応に variability があるのでそれを分かりやすくするために、20 発の刺激を 4 発ずつ 5 ブロックに分割しました。最初にベースラインの MEP をそれぞれ記録しておき、そのベースラインの MEP の振幅に対する各ブロックの平均の size ratio を計算して、それぞれの条件で比較しました。

代表的な被検者の結果を示します。まず 1 Hz の波形で、単相性パルスの前向き、すなわち Ma、二相性パルスで初めの電流が前向きに流れる条件、すなわち Ba です。初めから最後にかけて Ma も Ba も振幅には特別に大きな変化は見られませんでした。

次にこれを 3 Hz にしますとどうなるか。Ma も Ba も刺激を重ねるに連れて振幅が徐々に大きくなる傾向が得られますが、Ma の方がその傾向が強く、MEP の大きさが Ba よりも大きくなるという傾向が認められました。脳幹レベルの刺激では、経時的な MEP の変化は認められませんでした。

すべてのデータを示します (図 5)。横軸が時間的経過で、左から右にかけて初めの相から 5 番目の相になります。縦軸が MEP のベースラインに対する size ratio です。見ていただくとお分かりのように、0.5 Hz と 1 Hz では、いずれの四つの条件でも、MEP の大きさの変化は見られませんでした。但し、2 Hz では、初めの振幅の 1.5 倍位の大きさまですべての条件で大きくなりました。3 Hz では、やはり単相性・二相性パルスいずれも大きくなるのですが、単相性パルスの

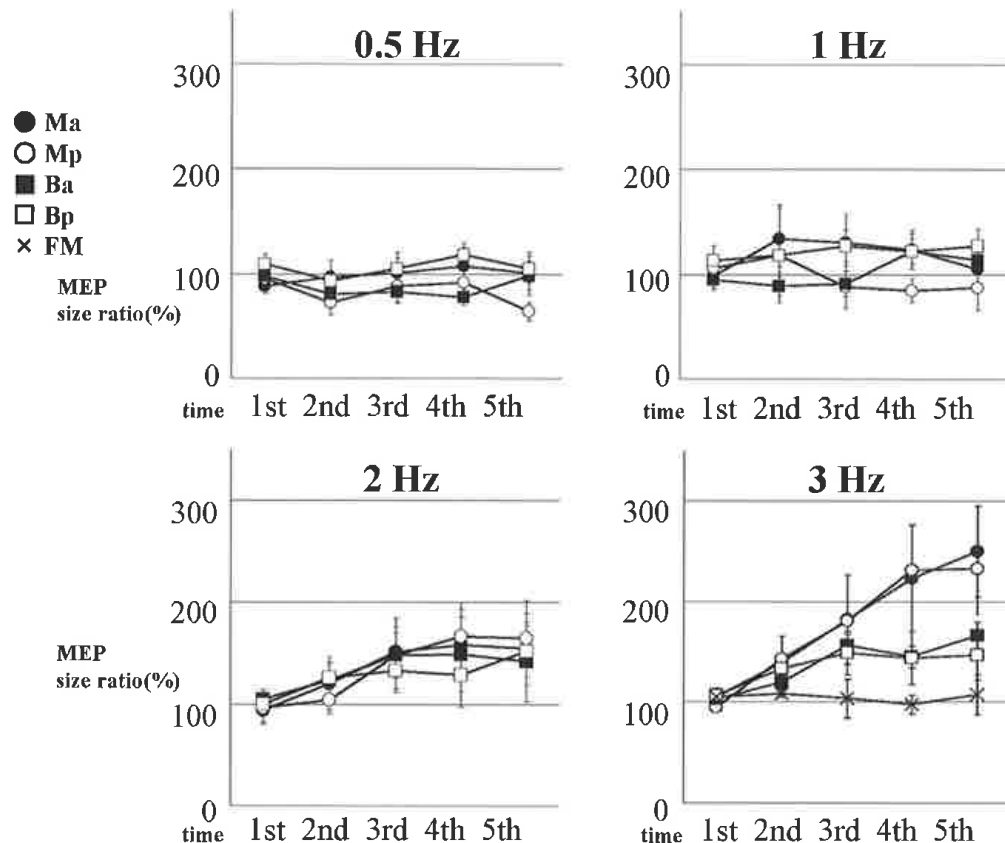


図5 Short train 刺激の比較 (Arai et al., *Clin Neurophysiol* 116 : 605-613, 2005 より引用)

方が二相性パルスに比べて有意に大きくなるという所見が得られました。脳幹刺激では MEP の大きさの変化は認められませんでした。

結果のまとめをもう一度お話しします。3 Hz の刺激では両者共に振幅が漸増して、単相性パルスの方が二相性に比べて、有意に振幅が増加しました。脳幹刺激では変化は見られませんでした。2 Hz の刺激の時にはどちらの刺激条件でも振幅が漸増していく傾向がありましたが、両者の間に有意差は見られませんでした。1 Hz と 0.5 Hz ではどちらも振幅の有意な増加はありませんでした。なぜこういうことが起こったかということを考えたいと思います。

2 Hz と 3 Hz の連続の刺激で MEP の漸増を認めましたが、脳幹刺激では変化を認めなかったということから、この効果は大脳皮質の中の興奮性の上昇によるということが考えられます。得られた促通効果は二相性パルスよりも単相性パルス刺激の方が有意に大きかった。このことについて、一番初めの話に戻っていただきたいのですが、単相性パルスでは誘導電流が一方向性にしか生じませんが、二相性では両方向性に電流が流れます。過去の二発刺激の報告で、皮質内の抑制

性の介在ニューロンは at random に方向性を持たずに配列していると考えられています。そのことと今回の結果を結びつけますと、単相性パルス刺激よりも二相性パルスの方がより多くの抑制性のニューロンを興奮させるために、MEP の振幅が単調増加しにくいのではないかと考えました。

このことを基にして、after-effect について調べてみました。高頻度による単相性パルスの rTMS をした場合には、現在治療で用いられていたり、研究で使われている二相性 rTMS よりも after-effect が強いのではないかという仮説をたてました。

これを調べるために次のような方法を用いました。まず連発刺激の前のベースラインとして、安静時で 0.4 mV 位の反応が得られるような刺激強度を探して、ベースラインとし 10~20 発位 0.1 Hz で記録します。この後に単相性と二相性パルスの刺激を 10 Hz で 1000 発刺激をしました。刺激の強度は 90 % の active の threshold と rest の threshold で行いました。この両者を連続して行ったわけではなくて、それぞれ 1 週間以上あけて刺激を行い、複合効果を除外しました。500 発終わった後に最中の記録を 5 発だけ試みて、連発刺激の間にどうなるかということも調べました。刺激が終わった直後から 30 分まで MEP を記録して、MEP の振幅がどういうふうに変化していくかを調べました。

但し、10 Hz で 1000 発と言いますと、安全性の問題ですとか刺激装置の限界もありますので、Maeda らの報告に沿って以下のように行いました。10 Hz の刺激を 100 発、10 秒間刺激した後に 50 秒間 pause を設けます。この pause が終わった後にまた、10 Hz、100 発の刺激を行って、その後 50 秒間 pause を続ける、それを 10 回繰り返します。これで 1000 発、10 分間になります。刺激の方向は、それぞれ単相性では前向き、二相性では初めの誘導電流が後ろ向きに流れる方向としました。

結果です。まず、90 % active threshold にした時にはどちらも刺激の直後から 5 分程度まで大きな促通効果が見られるのですが、そのあと漸減していく傾向が見られました。しかし、両パルスの間では有意差は見られませんでした。これを 90 % の rest threshold にしますと、二相性パルスは先程とあまり変わらないのですが、単相性パルスでは大きく促通し、持続時間が更に長いという傾向が得られました。従って、刺激パルスの違いにより、得られる after-effect も差がありそうということが分かりました。90 % RMT に上げると、先程お話したような結果が認められまして、単相性パルスによる rTMS の方が得られる荷重効果が強いとい

うことが分かりました。しかし、興奮性を上げやすくなるので、その分だけ副作用として言われている痙攣が誘発しやすいかもしれません。

今回の研究では、单相性パルス刺激の方が従来用いられています二相性パルスよりも、より強い荷重効果、促通効果を来し得ることが示唆されました。安全性の問題はありますが、現在行われている神経精神疾患の治療として、より有用である可能性があります。

こちらの方々が共同研究者です。この場を借りて深謝いたします。どうもご清聴ありがとうございました。

[討 論]

千野（司会・慶應義塾大学） 新井先生、どうもありがとうございました。非常に基礎的な研究でございまして、臨床の場でも非常に有用なものだと思います。時間がちょっと過ぎていきますけれども、お一人位、はい、どうぞ。

幸原（神戸市立中央市民病院） monophasicの方よりも biphasicが刺激しやすいというのは経験的にも感じていたことなのですが、少し基本的なことを聞きたいのですが、durationの影響というのはどうでしょうか。例えば biphasicの場合にしろ monophasicにしろ、大体 100 μ s 程度と思いますが、durationの影響というのはないのでしょうか。

新井 ありがとうございます。durationの影響もあると思います。biphasicの方が有効な duration が長いので、monophasic よりも、やはりそれも単発刺激をした場合には閾値が biphasicの方が低いということに関係していると思いますし、過去のペーパーなどを見るとそういう記載はあります。

幸原 必ずしも長いからよいのかどうか分かりません。それと biphasicでは方向が変わるということで、興奮性ニューロンはある種の方角に対して非常に興奮しやすいということもあるけれども、反対向の current でもやはり興奮する介在ニューロンは当然あると思うのですよね。そういうふうなことの加重効果とかも考えられ、phase だけでは説明できないように僕は思うのですけれども。要するに、実際のところ、何が両者の差を決めているかということをもう一度整理して教えて欲しいのですけれど。

新井 ありがとうございます。一番の問題はやはり錐体細胞とその周りの抑制性の介在ニューロン、そういうものの配列が関係しているのではないかと思います。

幸原 介在ニューロンの配列がですね？

新井 はい。それが at random に配列しているので、biphasicの方がそういう介在ニューロンを刺激しやすいのではないかというふうに思います。

幸原 例えば、今は前方向と後ろ方向とやっていましたけれど、斜めにやった場合、例えば 90 度の方向で刺激した時に biphasic と monophasic は差が出るのですか。

司会・千野 上野先生が共同研究者でいらっしゃいますが、よろしければ一言追加発現をよろしく。

上野（東京大学） 時間がありませんから一言だけ。monophasic と biphasic は非常に良い説明だったのですが、ただ刺激される側のニューロンですけれども、8 の字コイルというのは、真下からちょっと電流の向きの前の方のところが興奮するポイントなのですね。だから電流が行って返る場合、行った方の電流ではちょっと先の方が興奮している、次の逆戻りの時は交点の真下からちょっと反対の方向が発火点ということ。だから興奮のポイントが違うのですね、本当は、monophasic と biphasic の場合は。交点の真下の前後が発火するというわけです。

司会・千野 ありがとうございます。討議はつきませんが、東京大学の中で上野先生のところに行ってもう少し続きを discussion して次回またご発表をお願いいたします。どうもありがとうございました。

続きまして第2席でございます。「リハビリテーションの観点から一脳の可塑性―」と題しまして出江紳一先生にお話を伺います。略歴を簡単にご紹介いたします。出江先生は昭和 58 年 3 月慶應義塾大学医学部を卒業されまして、リハビリテーション科に入局し、平成 4 年には米国ニュージャージー医科歯科大学に留学されております。平成 14 年に東北大学大学院の肢体不自由学科の教授に就任して現在に至っております。それでは出江先生、お願いします。

2

リハビリテーションの観点から —脳の可塑性—

東北大学大学院医学系研究科
肢体不自由学分野

出江 紳一

タイトルは「リハビリテーションの観点から—脳の可塑性—」ということで一治験例をご報告いたします。

脳卒中片麻痺の回復は大部分は半年以内に起こると言われておりまして、リハビリテーションで用いられる治療手技として神経筋促通手技、筋電図バイオフィードバック療法、非麻痺側上肢の拘束療法—constrained-induced therapy、CITと言いますけれども—それと機能的電気刺激等がございます。しかし、いわゆる促通手技に関しましては、通常の訓練との差があるという知見はまだ得られていませんし、筋電図バイオフィードバック療法、あるいはCIT療法につきましては、これは慢性期にも有用と報告されていますが、ある程度の随意運動が必要です。また、動筋の電気刺激、これも有効なのですが、目標運動が末梢神経支配に依存しますので、例えば手の運動のような複数の神経の活動が必要な動作を再建するというようなことには不向きです。要するに慢性期において全く随意運動のないような動作を再建するという技術が、今のところまだほとんどないということになります。近年の研究から、慢性期の回復が病変部近傍の再構築によるということが動物実験やヒトでも機能画像ですとか神経生理学的な手法を用いて報告されるようになってきました（表1）。

今回の介入のコンセプトですけれども、目標運動を努力している時に経頭蓋磁気刺激を行い、運動誘発電位を出現させて、それによって運動路を促通できないかというものです（図1）。症例は、47歳の男性、右利きです（表2）。診断は左被殻出血による右片麻痺。1997年5月5日に発症し、6月から10月の終わりま

表 1 脳卒中片麻痺の回復

- 片麻痺の回復は大部分半年以内。(Bard et al. 1965)
- 神経筋促通手技と通常訓練との差はない。(Stern, et al. 1970 ;
Dickstein et al. 1986)
- 筋電バイオフィードバック療法、非麻痺側上肢の拘束療法は随意運動が必要。(Basmajian et al. 1975, 1982, 1987 ; Wolf et al. 1989 ; Taub et al. 1993)
- 動筋電気刺激は手関節と足関節の背屈を改善するが、目標運動は末梢神経支配に依存する。(Glanz et al. 1996)
- 慢性期の回復は病変部近傍の再構築による。(Netz et al. 1997 ; Marshall et al. 2000)

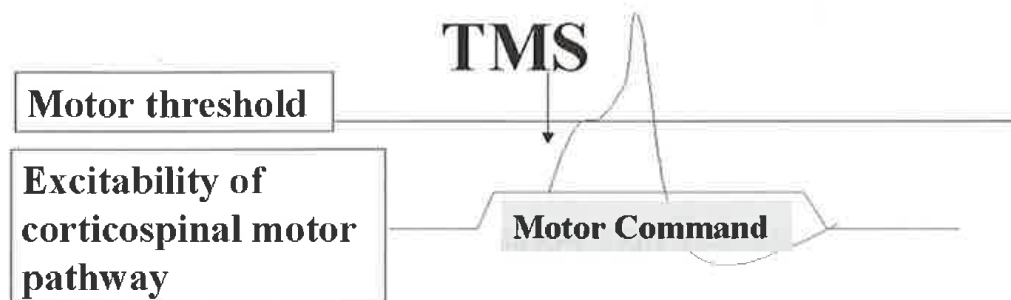


図 1 目標運動努力中の TMS

表 2 症例

症例：47 歳 男性 右利き

左被殻出血 右片麻痺

経過：1997 年 5 月 5 日発症。6 月から 10 月終わりまでリハビリテーション専門病院に入院。以後復職し、外来で週 1 回の維持的リハビリテーション訓練。2000 年 7 月当科を受診した。

てんかん発作歴なし。

Brunnstrom ステージ：上肢 4 手指 3 下肢 5

感覚障害なし。軽度の超皮質性感覚失語。

薬剤：フェノバルビタール 90 mg／日、塩酸マニジピン 10 mg／日

でリハビリテーション専門病院に入院。以後復職して外来で週1回の維持的な訓練を受けていました。2000年の7月、つまり発症後3年2ヵ月を経過して当科を受診されています。てんかんの発作歴はありません。麻痺ですが、Brunnstromのステージで上肢4、手指3、下肢5。薬剤は、フェノバルビタール90 mg/日、塩酸マジピン 10 mg/日を服用していらっしゃいました。

目的は、目標運動を努力している時の障害半球運動野の反復経頭蓋磁気刺激が目標運動の回復を生じるかということを検討することです(表3)。そのためにベースライン期を7月から9月までとって、9月8日から以下のように目標運動を設定して行いました。第1シリーズは手指の伸展、第2シリーズは手指の伸展、第3シリーズは示指の伸展、そして第4シリーズは母指の掌側外転としました。それぞれ週1回で第1シリーズから約3ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月刺激を行いました。

第1シリーズですが(図2)、患者さんは安楽座位で前腕は肘掛けの上に置いて、足の裏を床に着けた姿勢をとりました。すべての指を開くように、パーを作るように努力していただいて、その間に経頭蓋磁気刺激を行いました。各シリーズ週1セットで、1セットは100~120回の刺激です。それぞれについて、運動誘発電位、背景筋電活動それから脳波を記録しました。脳波につきましては、今回使った刺激装置はダンテック社のマグライトですが、このparabolic型のコイルの中心に穴が開いておりますので、ここの頭皮上に記録電極を貼りました。脳波電極とアンプとの間にトリガーの後30 ms 入力を遮断する回路を置き、artefactを低減して記録しました。

表3 目的

目標運動努力中の障害半球 rTMS が目標運動の回復を生じるか？	
ベースライン期：2000年7月~9月	
治療期：9月8日~	目標運動
第1シリーズ：0~12週(13回)	手指伸展
第2シリーズ：13~24週(11回)	手指伸展
第3シリーズ：25~42週(17回)	示指伸展
第4シリーズ：43~64週(20回)	母指掌側外転

- ① 安楽座位で前腕は肘掛けの上、足底は接床
- ② 全指伸展努力中のTMS(強度一定):100回

➡ 運動誘発電位、背景筋電活動、脳波

週1セット(刺激強度一定)

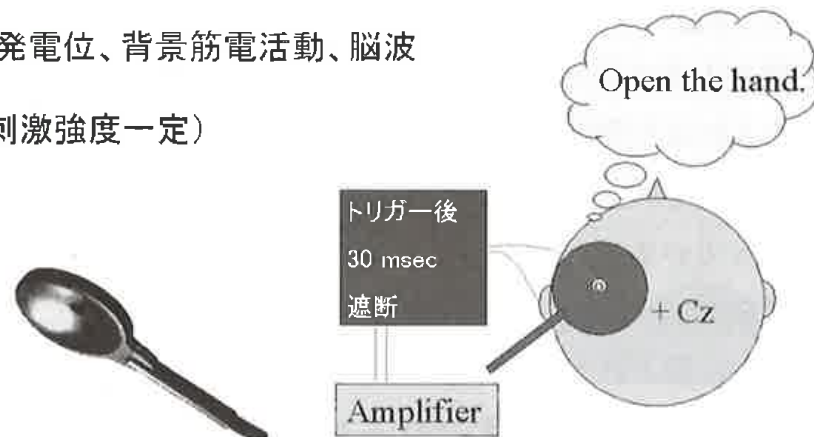


図2 第1シリーズ

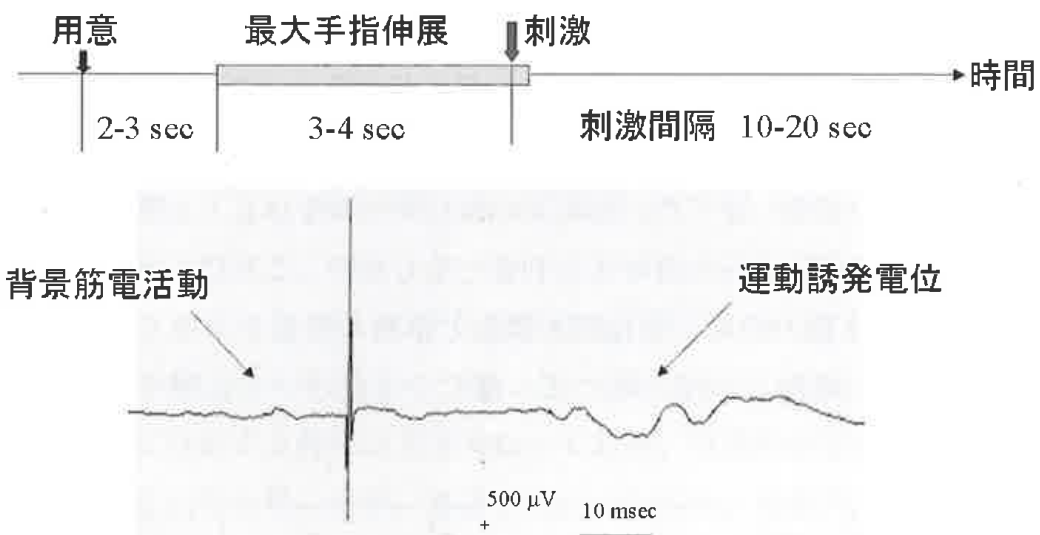


図3 運動誘発電位と背景筋電活動(指伸筋)

麻痺側指伸筋からの運動誘発電位と背景筋電活動の記録例を示します。「よい」の合図の後2~3秒後に手指の最大伸展を指示します。その3~4秒後に刺激を行います。刺激の間隔は10~20秒です。刺激の前30msの背景筋電活動と刺激後の運動誘発電位が図3のように記録されています。脳波は原波形の目視による観察を行い、更に加算平均して、潜時33ms以降の誘発脳波の陰性部分の面積を計測しました。

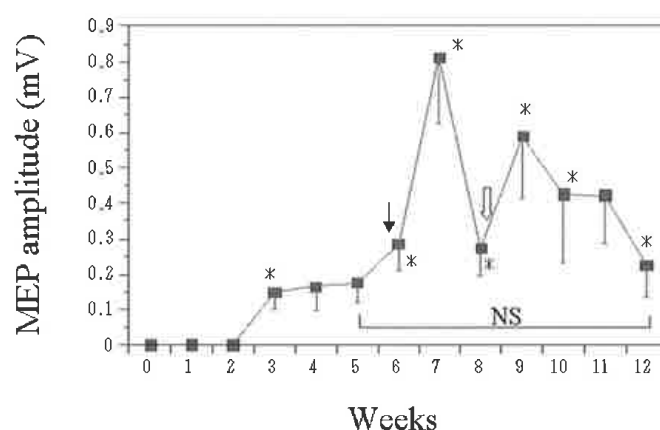
実際開始してみますと、初回には100パーセントの刺激でも誘発反応がどの部

位を刺激しても得られませんでしたので、コイルの中心を Cz から 4 cm 外側、1 cm 前方において運動野をカバーするようにし、刺激強度を 80 % 強度として刺激を行いました。

この時の手指の動きですけれども、指を伸ばすように指示しているわけですが、力を入れると母指と示指を握りこんでしまい、他の指も伸展することができませんでした。刺激を行うと、伸ばす努力をしているにもかかわらず手指が屈曲してしまっていました。

運動誘発電位の振幅ですが、縦軸が振幅、横軸が週数です。最初の 3 回は運動誘発電位が記録されず、4 回目から記録されました。3 週、4 週、5 週の振幅は変化なく、肝機能障害があったためにフェノバルビタールを黒の矢印で減量、白の矢印で中止しました。フェノバルビタールの減量、中止に伴って、一過性に振幅が増加して、また元に戻り、12 週の段階ではこの 5 週の振幅と差が見られませんでした。背景筋電活動の最大頂点間振幅も、同じような推移を示しました (図 4)。

手指の Brunnstrom ステージは、6 週の段階で母指による横つまみ離しが可能となったので 4 と判定しました。フェノバルビタールを中止した後に一旦、母指の対立つまみが可能になったので 5 と判定しましたが、これは一過性でまた 4 に戻っています。12 週の段階では母指と環指と小指の伸展が可能で、母指と小指は分離しており、母指と示指の横つまみ離しが可能という状態で終わりました



運動誘発電位の平均振幅-標準偏差 (n=100). 刺激開始時には運動誘発電位は導出されなかったが、3週後(4セット目)から導出された。フェノバルビタールの減量(↓; 6週後の2日前)あるいは中止(⬇; 8週後の翌日)にともなう振幅増大が観察された。*: 1週前と有意差 ($P<0.0001$) あり。NS: 有意差なし。

図 4 運動誘発電位 (指伸筋)

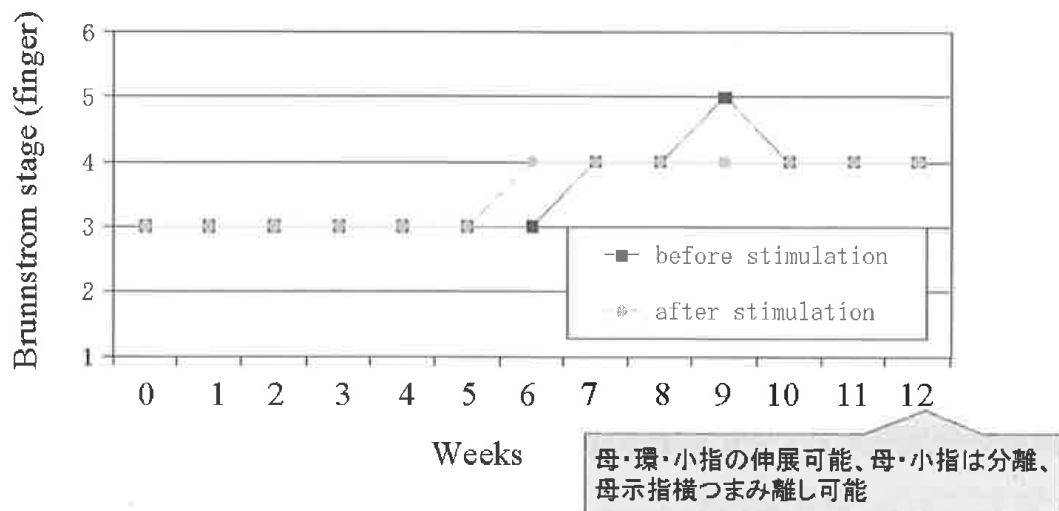


図5 手指 Brunnstrom ステージの変化

(図5)。

脳波の面積は、最初の3回はオフラインで分析することができず、3週から分析されましたが、4週と5週の時に比べて3週の時の面積の方が大きいという結果でした。フェノバルビタールの tapering に伴って面積が増大しました。先程の筋電の波形と違って、12週の段階でも元には戻っていません。

健常者のデータですが、コントロール1の方はほとんど変化がありませんでした。コントロール2の方では MEP と背景筋電活動が変動しました。この理由として、母指を掌側、パーを作ってと言っているのですが、掌側に外転する時には小さく、水平に外転する時には大きくなっており、母指の伸筋群の活動が関係しているのではないかと思います。患者さんについては、母指の運動方向が変化することはありませんでした。健常者の脳波の面積はほとんど変化しませんでした。

第2シリーズは同じように指伸筋を被験筋にして、目標運動は全指の伸展です。この時はビデオで手の動きを記録しました。観察項目は手関節と手指の MP、それから PIP 関節の運動の向きです。伸展係数として伸展回数から屈曲回数を引いた値、これを全施行回数で割ったものを伸展係数として求めました。つまり+1ではすべての動きが伸展だった、-1ではすべての動きが屈曲だったということです。

ここで手の機能解剖のおさらいですけれども、指伸筋が収縮すると MP 関節は伸展します。骨間筋、虫様筋等の手内筋が収縮しますと MP 関節は屈曲し、

PIP・DIP 関節は伸展します。母指の IP 関節の伸展には、長母指伸筋の活動が必要です。左の写真は、いわゆる手内筋が収縮し、指伸筋は収縮していない状態で、intrinsic plus posture と呼ばれるものです。右側は、骨間筋等の手内筋は収縮せず、指伸筋が収縮した状態で intrinsic minus posture ということになります(図 6)。

もう一つおさえておかなければいけないのは、いわゆる腱固定様効果、tenodesis-like action で、手関節が背屈すると手指は passive に屈曲します。そしてまた、MP 関節を伸展させると PIP 関節が passive に屈曲します。以上のようなことをお

① 手指の伸展

- 指伸筋→MP関節伸展
- 骨間筋・虫様筋→MP関節屈曲、PIP・DIP関節伸展
- 長(短)母指伸筋→母指MP・IP (MP) 関節伸展

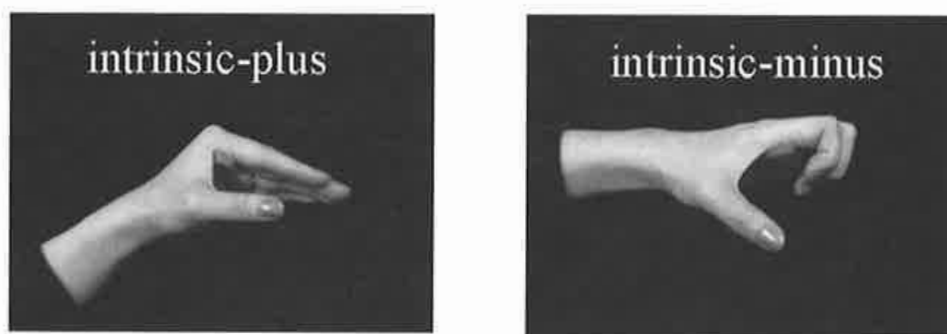


図 6 手の機能解剖 1

② 腱固定様効果(tenodesis-like action)

- MP関節の伸展によりPIP関節はpassiveに屈曲する。
- 手関節の背屈により手指はpassiveに屈曲する。

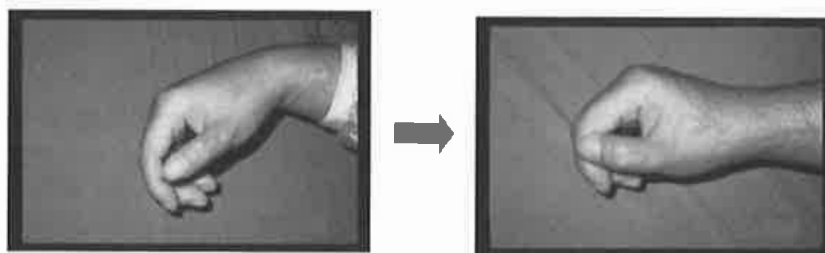


図 7 手の機能解剖 2

さえて動きを観察する必要があります（図 7）。

運動誘発電位の振幅は、18 週、19 週のところで一過性に増大した後、また元に戻って終盤ではまた大きくなりました。背景筋電活動も同様に途中で一過性に増大し元に戻ってから終盤でまた大きくなりました。

開始肢位としましては、前腕を肘掛の上に乘せて手を下垂させました。PIP（母指は IP）は全指で屈曲した状態、MP は母指と示指では軽度屈曲で、中指と環指と小指は 0 度、つまり伸展した状態です。

伸展努力時の動きですが、MP 関節の伸展係数を見ますと、母指と小指はよく伸展しました。中指はほとんど動きませんでした。環指は変動したのですが、刺激前と刺激後で逆方向に動くということが少なからずありました。示指は一生懸命伸展の努力をしているにもかかわらず屈曲が優位でしたが、終盤ではあまり動かなくなりました。

PIP 関節は、中指は MP 関節と同様にあまり動きませんでした。母指と小指は前半では伸展していましたが、後半ではあまり動かなくなりました。環指は MP 関節と同様に変動が大きいのですが、伸展優位でした。示指は、刺激の前から刺激後に移行すると屈曲方向に変化してしまう、つまり、意図と逆方向に変化してしまうことがありました。

経頭蓋磁気刺激による誘発運動の向きですが、これは母指と示指と中指については MP 関節はよく伸展するようになりました。環指は一旦 intrinsic plus の動きを示すようになってから MP が伸展するようになって、最終的には PIP はあまり動かなくなりました。小指 MP は随意収縮で刺激直前にはほとんど過伸展していますので、誘発運動としてはほとんど動きませんでした。手関節は、これは先程の一過性に MEP が大きくなった理由かと思うのですが、手関節は一度背屈方向にシフトして、伸展係数が一旦 1 になってから 0.21 まで低下しました。

第 3 シリーズでは最も伸展の不良であった示指の伸展を目標運動としました。運動誘発電位の振幅は増加しました。背景筋電活動もやはり増加しました。ところが、示指伸展を努力しても MP 関節は、屈曲してしまいました。PIP 関節もあまり伸展しませんでした。ただ、第 2 シリーズの時に比べると、刺激前と刺激後で比べた時に屈曲方向に変化してしまう頻度は減少しました。

誘発運動の向きですが、母指と示指については最初のうちは MP 関節の伸展が良好でしたが、終盤では軽度屈曲を呈しました。中指の MP 関節の伸展は良好で

した。環指は MP 屈曲、PIP 伸展の intrinsic plus に向かう動きを示しました。小指の伸展は良好でした。PIP 関節は環指を除いてはほとんど動きませんでした。手関節は徐々にではありますが、伸展係数が増加する傾向を示しました。

最後に第 4 シリーズですが、ここでは母指の掌側外転を目標運動としていますので、短母指外転筋の最適刺激部位を、初回閾値が 55 % だったのですが、刺激強度 80 % で刺激しました。課題としては母指と示指を両面テープで接着して、これを剥がすようにと指示しました。

記録された運動誘発電位には、通常の early component だけではなくて、後ろの方に late component が観察されました。今回は 70 ms 以降の最大頂点間振幅をこの late component の振幅と定義して計測しました。手指の機能としては最終的にはステージ 5 まで改善し (図 8)、例えば母指の対立つまみ離しが可能になりました。課題遂行時の短母指外転筋から記録された筋電信号の root mean square 値は、週による変動はありましたが、傾向として大きくなるということはありませんでした。運動誘発電位の振幅は、早期成分、後期成分共に週による変動はありましたが、施行を重ねるにつれて大きくなるということはありませんでした。

一方、後期成分早期成分比と早期成分の振幅との間には負の相関が認められました。更に後期成分早期成分比を背景筋電活動の振幅で割った値は週数に対して有意な増加傾向を示しました。

第 4 シリーズ後の手指の動きですが (動画)、母指の方から 1 本ずつ曲げ、小

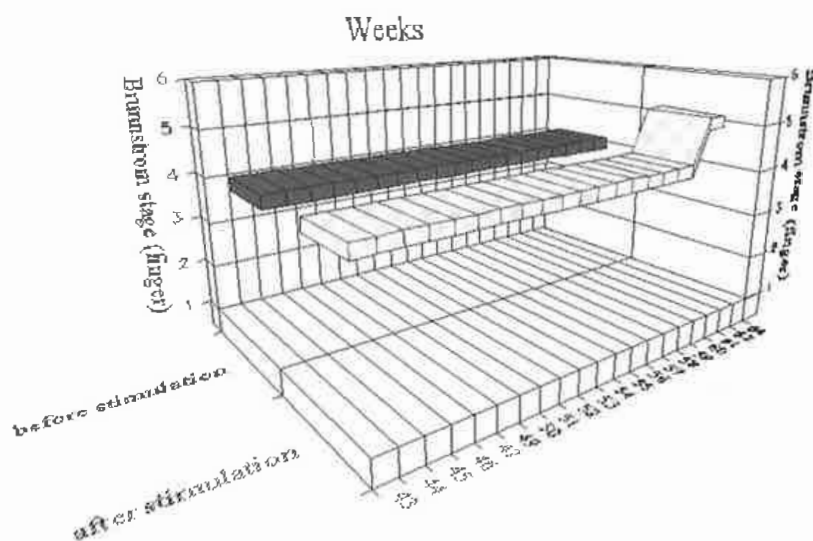


図 8 手指機能の変化

指の方から1本ずつ伸ばすことが可能となっています。また、マーカーペンを母指と示指でつまんで回す動作も可能となっています。

今回の症例で観察された運動出力の増大について、次の要因が考えられます。一つは運動野の use-dependent plastic change です。それから感覚野も刺激されているでしょうから、associative long-term potentiation があるかもしれません。あるいは、機能していなかった脊髄運動ニューロンの活性化も関係しているかもしれません（表4）。

目標運動と実際の運動との違いを考える上で手の機能解剖をおさえておく必要があります。運動路の再構築と言ってよいかどうかまだ分かりませんが、一つは環指で intrinsic plus position の動きが出たり、示指で屈曲してしまうという動きがあった以外はほとんどは PIP の屈曲を伴わない MP の伸展で、ほぼ目標運動に合致したものではなかったかと思います。一方でまた、手関節運動から分離した動きも観察されました。つまり手関節の背屈を伴わない手指の伸展ができるよう

表4 運動出力の増大

-
- | |
|--|
| ①Use-dependent plastic change of motor cortex |
| ②Associative long-term potentiation |
| ③Activation of non-functioning spinal motor neuron |
-

表5 目標運動と実際の運動

-
- | |
|---|
| ①手の機能解剖 |
| ②運動路の再構築 |
| ● Intrinsic plus position, MP extension without PIP flexion |
| ● 手関節運動からの分離 |
| ● 拮抗筋への運動出力の増大、associated movement |
| ③随意運動と誘発運動の乖離 |
| ● 随意運動閾値下での再構築 |
| ● 伝導速度の速い皮質脊髄路以外の脊髄下行路による随意運動 |
-

表 6 Secondary response (peak)

- Secondary peak at 56–90 ms with duration of 20.9 ± 12.0 ms
Boniface, et al. 1991
- Long-loop reflex, collateral activation of gamma-MN and subsequent motor neuron firing from muscle afferent inputs
Mills, et al. 1991
- Subthreshold TMS for Primary Peak could produce later peak (Secondary Peak).
Boniface, et al. 1994
- Later responses (50–130 ms) were induced by rTMS of 1 Hz, $>150\%$ Th.
Pascual-Leone, et al. 1994
- 回復に monosynaptic corticomotoneuronal pathway 以外が関与したと示唆された。

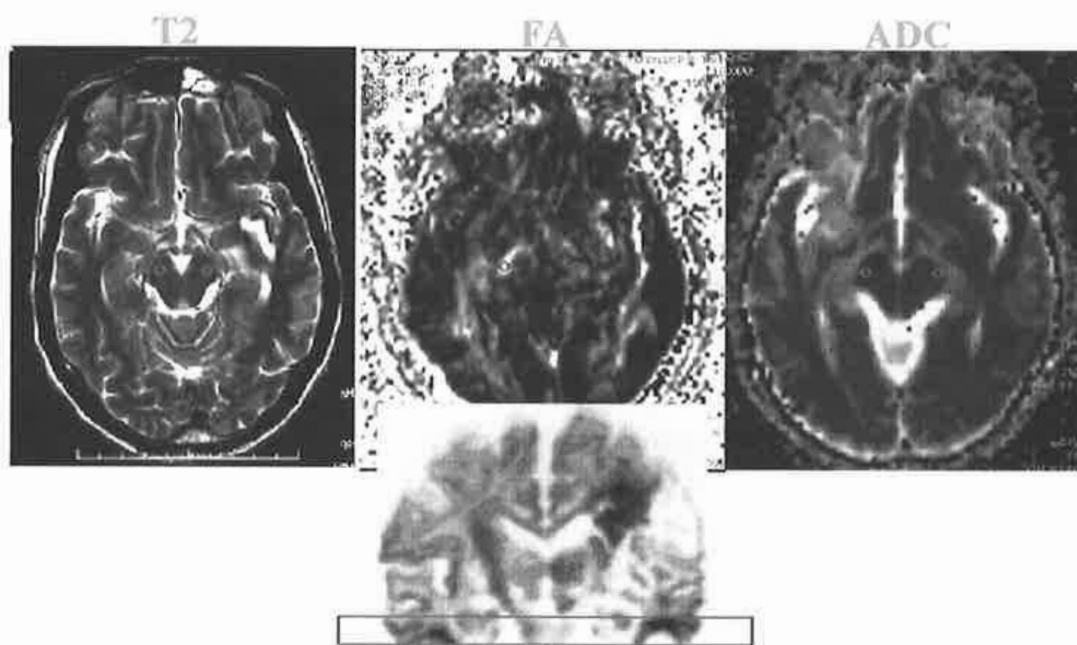


図 9 拡散強調画像による皮質脊髄路損傷の評価

同一の脳梗塞患者の MRI 画像を示す。T2 強調画像水平断像 (T2) で大脳脚に直径 3 mm の円の関心領域 (丸印) を設定し、拡散異方向性定量化イメージ (FA, fractional anisotropy による水平断像) と拡散係数の定量化イメージ (ADC, apparent diffusion coefficient による水平断像) にリンクさせてその部位の FA 値と ADC 値とを求める。また線維の走行を色分けして表示することにより、線維の損傷を定性的に評価することができる (3-DAC, 3 dimensional axonal contrast 画像冠状断像)。ここでは中脳大脳脚部で皮質脊髄路がワラー変性に陥っていることが観察される。

になっています。一方で課題が難しい場合、すなわち、示指を伸ばす課題の場合には拮抗筋への運動出力が増大してしまったのではないかと考えられる結果も見られましたし、手関節の背屈もまた出現してしまうということもありました。興味深い現象として、随意運動と誘発運動とはかなり乖離していました。これは随

意運動の閾値下での再構築ということもあるかもしれませんが、あるいは随意運動にはいわゆる伝導速度の速い皮質脊髄路以外の下行路が関与しているからかもしれません（表 5）。

Secondary response については、健常者でいくつかの報告が既にあります。今回の症例で観察された母指掌側外転の回復にはいわゆる伝導速度の速い mono-synaptic corticomotoneuronal pathway 以外が関与した可能性があります（表 6）。

今後の展開ですけれども、これは拡散強調画像で皮質脊髄路の状態を定量的に評価する試みですが、このような画像データを併用することで、回復の機序の解明ですとか、あるいは介入の適応選択につながるのではないかと考えています（図 9）。

この発表は東海大学と慶應義塾大学、それから東北大学の共同研究者の協力を得て行いました。この場を借りて感謝申し上げます。どうもありがとうございました。

[討 論]

千野（司会・慶應義塾大学） 出江先生、どうもありがとうございました。時間がちょっと迫っていますが、お一人位今のお話に対して質問、コメントございますでしょうか。治療に実際有効だということでございますが、慢性期の脳卒中の患者さんの麻痺についての研究でした。よろしゅうございますか。ないようでございますね。それではありがとうございました。

続きまして第 3 席は「リハビリテーションと脳の可塑性—反復刺激と末梢感覚入力による感覚運動野の興奮性変化について」と題しまして、静岡県立がんセンターリハビリテーション科部長の辻先生にお話をさせていただくことになっております。簡単に略歴をご紹介しますと、辻先生は平成 2 年に慶應義塾大学の医学部を卒業されて、リハビリテーション科の医局に入局しております。平成 12 年には英国の John Rothwell 博士のところで磁気刺激の研究に携わってきました。それから平成 14 年から現在の静岡がんセンターのリハビリテーション科の部長に就任して今に至っております。それでは辻先生、よろしくお願いします。

3

リハビリテーションと脳の可塑性 —rTMS と末梢感覚入力による 感覚運動野の興奮性変化について

静岡県立静岡がんセンター
リハビリテーション科

辻 哲也

過分のご紹介をありがとうございました。時間も限られていますので、早速始めさせていただきたいと思います。今回は、リハビリテーションと脳の可塑性に関して、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）と末梢感覚入力による感覚運動野の興奮性の変化についてお話しさせていただきます。

ヒトの脳皮質には、皮膚、網膜、末梢の感覚・運動系等と同じように環境変化とか外傷、手術等の何らかの侵襲を受けると、代償的に組織の再組織化が引き起こされて適応する能力があり、それを脳皮質の可塑性（cortical plasticity）というのは周知の通りかと思います。動物実験のレベルでは synaptic plasticity のメカニズムとして、長期増強（long term potentiation : LTP）と長期抑圧（long term depression : LTD）があります。一方、ヒトにおいては、表 1 に示しますように、磁気刺激を用いた皮質可塑性の研究というのはいろいろありますけれども、今回はその中でも磁気刺激と末梢の刺激をペアで用います PAS（paired associative stimulation）についての発表をしたいと思います。

ヒトの脳皮質への反復磁気刺激により、動物実験でいう LTP/LTD-like change を生じます。low frequency（1 Hz 以下の頻度）では LTD-like の change により、cortical excitability は下がり、high frequency（1 Hz より上の頻度）では LTP-like change により、cortical excitability を上げることが報告されています。一方、PAS では associative LTP とか LTD-like の change で反応性を上げたり下げたりすることができるといふ報告があります。

図 1 は本日ご紹介いたします PAS の概略図です¹⁾。mixed nerve でも digital nerve

表1 ヒトにおける TMS 関連の Cortical Plasticity の研究

- Transient Deafferentation (ischemic)
- Central Fatigue
- rTMS (low or high frequency) ・ PAS
- Peripheral nerve stimulation
- Use-Dependent Plasticity
 - Repetitive Movement (finger)
 - Skill Acquisition (Piano lesson, CI therapy)
 - Disuse
- Lesion-Induced Plasticity
 - Amputation, Traumatic Cervical Root Avulsion
 - Motor Plasticity in the blind
 - Hemispheric Lesions

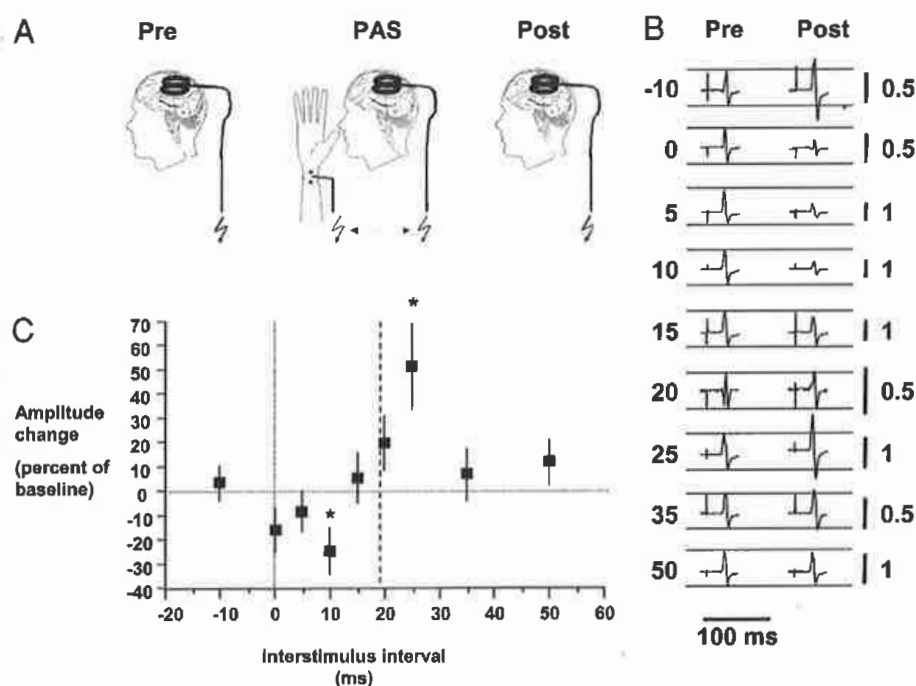
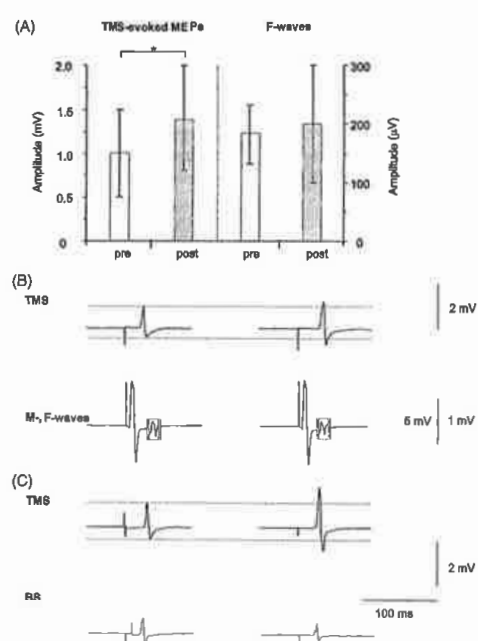


図1 paired associative stimulation (PAS) (文献1)

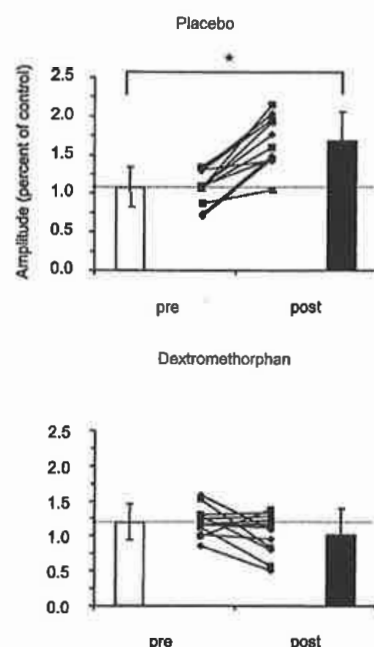
でも motor point でもいいのですが、末梢から刺激を入れるのと、それと同期させて中枢の一次運動野 (primary motor area : M1) の直上に磁気刺激を行います。この下の図 (C) では、横軸が末梢と中枢の刺激の間隔を示しており、縦軸が運動誘発電位 (MEP) の振幅について PAS の刺激前を 0 にした時の刺激

後の相対値 (%) をとっています。末梢から刺激を入れれば中枢へ伝わる時間があるので、先に末梢刺激を入れれば、大体この点線の 20 ms 位のところで中枢での刺激を行うと、ほぼ同時に刺激が入ることになります。それよりも少し間隔を広げて 25 ms 位、つまり末梢からの刺激の方が早めに入って、それから磁気刺激が入った場合には興奮性を上げる。逆に、それより少し間隔を縮めて 10 ms にすると、磁気刺激が入ってから末梢刺激が入るわけですが、そうすると MEP の振幅は下がるという結果になります。これは動物実験でのシナプスのところの活動電位とシナプス硬膜の EPSP のタイミングをずらすことによってシナプスの効率を上げたり下げたりできるという、動物実験に呼応している結果であるという考察がなされています²⁾。

図 2 左は、その PAS が spinal 以下の変化ではなくて、中枢レベルの変化だということを示した実験です³⁾。通常 PAS であれば MEP は大きくなりますけれども、F-wave は前後で変わらない。一方、脳幹刺激 (brain stem stimulation) でも、その値は変わらないということから、中枢性の効果だと結論しています。図 2 右は、更にこれを薬理的に見ているのですけれども、プラセボでは pre に比べて post では MEP が上がるけれども、NMDA のレセプターの blockade であ



Stefan, et al. 2000 (文献 3)



Wolters, et al. 2003 (文献 4)
Stefan, et al. 2002

図 2 PAS に関する過去の研究

ります dextromethorphan を投与した後では MEP の増加がないということから、皮質レベル、特に NMDA レセプターを介した変化だと言えます⁴⁾。

以上を踏まえまして、今回はロンドン大学の神経研究所で Rothwell 教授のもとで行った実験につきまして、「Long Lasting Effects of rTMS over Motor Cortex on MEPs, SEPs and Transcortical Reflex Excitability」の論文の中からご紹介したいと思います⁵⁾。研究の目的は、PAS による伸張反射 (stretch reflex) の変化に関して、PAS が伸張反射の持続的な変化を引き起こすのかどうかということを明確にすることとしました。伸張反射により機能的 (functional) な評価が可能です。が、functional な評価であれば実際に随意的な動作を行わせてもできます。しかし、そういうものだとさまざまな要素が関与するため測定誤差が大きくなってしまいますので、運動機能の変化を測定の変動が少なく、かつ鋭敏にとらえることができる伸張反射を使って、本当に PAS が機能的な評価を起こすことができるのだろうかということを評価しました。リハビリテーション治療で PAS を用いることを考える時に、実際に興奮性の増大だけではなくて機能に汎化されるかどうか調べておくことはとても重要なことだと思います。

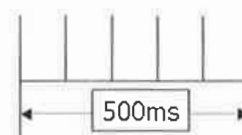
実験方法は、図 3 に示しますように、Ridding らの方法⁶⁾に準じて、末梢刺激は右の第一背側骨間筋 (FDI) の motor point において、運動閾値直上の刺激強度に

Motor point stimulation

Stim. Site: motor point of the right FDI muscle.

Intensity: just above motor threshold

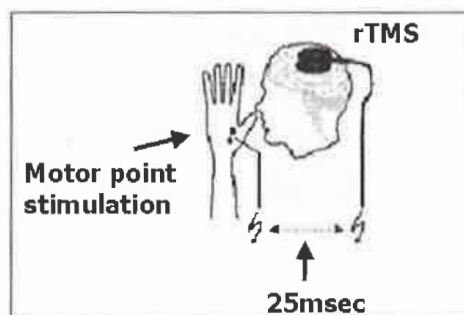
Frequency: 500 ms of 10 Hz stimulation Pulse width: 1ms



rTMS:

Stim site: right hand area of the primary motor cortex (MI_{HAND})

Intensity: 95 % of resting motor threshold (MT).



rTMS was given 25 ms after the start of motor point stimulation.



Magstim and an 8-shaped coil with an outer winding diameter of 8 cm.

図 3 PAS の方法

て、5連発の“タタタタ”というパルス刺激で行いました。rTMSはM1の右の手指領域にあてて、刺激強度は安静時運動閾値の95%にしました。motor pointとrTMSをペアにしてPASを行い、刺激の間隔は25ms（末梢が先で中枢が後）とし、興奮性を上げるようにしました。

図4は伸張反射の実験装置でかなり古いものですが、代々使われていて、まだ十分使えるものです。親指をこういうふうに入れて、見にくいですが、親指の先にバーがあります。これに上の方に steady standing torque が掛かっており、母指をちょっと屈曲位にして押さえるために、FPL（長母指屈筋）に微小な筋収縮が出るようになっています。この状態で小さな外乱もしくは大きな外乱が random に上の方にかかって、バーがぴゅっと上に上がるわけですね。その瞬間に伸張反射がFPLから発射される。その外乱は大体4秒から5.5秒の間隔で random に出現します。小さい外乱が来るか、大きい外乱が来るのかも random で、合計でそれぞれ15回ずつ来ます。

図5に研究デザインを示します。まずPASの前にベースラインとしてMEPと伸張反射を2回とって変化がないことを確認した上で、PASを行いました。10秒に1回30分間180発のPASを行い、0分、10分、20分、30分でそれぞれ

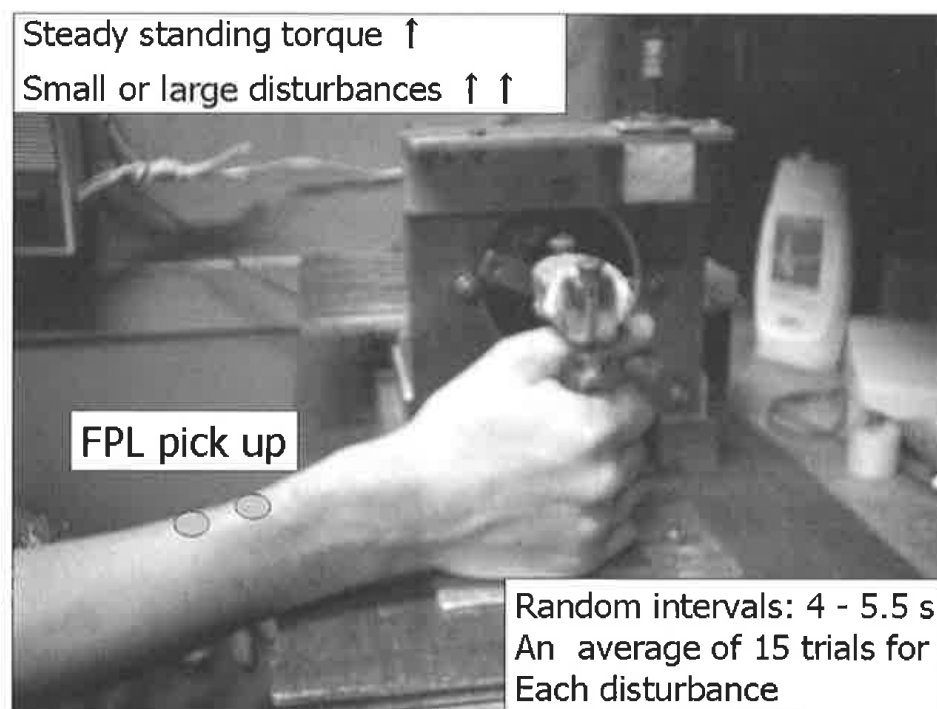


図4 伸張反射の測定方法

baseline 1 MEP & Stretch Reflex

baseline 2 MEP & Stretch Reflex



Motor Point stimulation paired with TMS (every 10 seconds, 30 min.)

0 min MEP & Stretch Reflex

10 min MEP & Stretch Reflex

20 min MEP & Stretch Reflex

30 min MEP & Stretch Reflex

図5 実験デザイン

<Experiment-2>

Figure 3A, B: Stretch reflex elicited in the FPL muscle following strong disturbance before (A) and after (B) the motor point stimulation paired with TMS. The force was increased by a factor of two 50 ms after the start of the recording sweep. Traces are the average of 15 trials each. Both short- (↑) and long- (↑↑) latency components were prominent. The size of the short-latency component is approximately the same, whereas the size of the long-latency component is larger after conditioning.

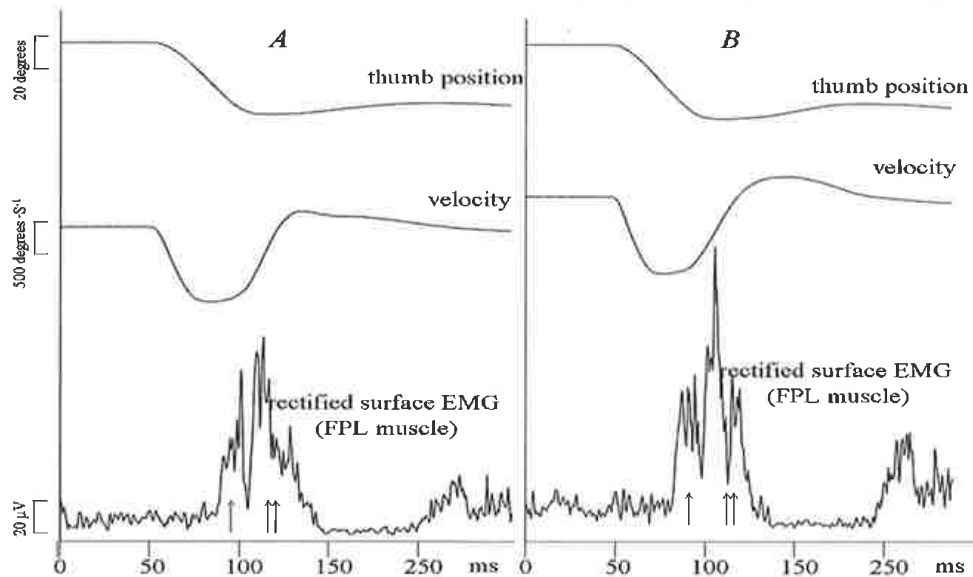


図6 PAS 前後の伸張反射の変化（一例の生波形）

ベースライン評価と同様の評価を行いました。

結果ですけれども、図6は15回分を加算平均した実際の波形です。AがPASをやる前で、Bが後ですね。上から母指の位置、各速度、積分された表面筋電図となっています。いずれも、横軸の50 ms、このところで母指の角度と速度が

<Experiment-2>
Figure 4A: Normalised average data (with 1 S.E.) from nine subjects showing the change in size of the short-latency components of the stretch reflex (large and small disturbances with the MEP amplitudes before and after the motor point stimulation paired with TMS). The size of the two components of rectified EMG activity is expressed as a percentage of control levels of EMG activity extrapolated.

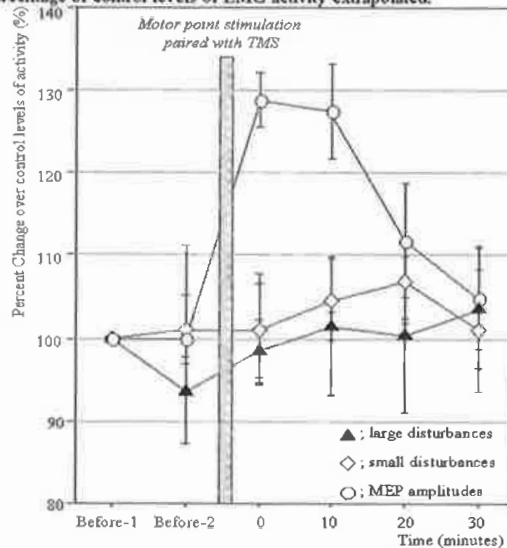


図 7 PAS 前後の短潜時伸張反射 (short-latency stretch reflex) と運動誘発電位 (MEP) の変化 (n=9)

変化し、つまり、外乱がかかったところですが、そこから大体 25~30 ms 位のところに一つの小さな山ができます。これが短潜時伸張反射 (short-latency stretch reflex) です。更に 45~50 ms 位のところにもう一つの山ができて、これが長潜時伸張反射 (long-latency stretch reflex) です。PAS の前と後と比べてみると、ちょっと生波形なので分かりにくいですが、short-latency の方はほとんど変わらない、long-latency の反射の方は前に比べると後の方が少し大きくなっているかなというところだと思います。

図 7 は、short-latency の変化について 9 名まとめた図です。横軸が刺激前の 2 回と刺激後 0 分、10 分、20 分、30 分ととって、縦軸は刺激前の 1 回目を 100 % とした時の相対値で見えています。前の 2 回は変化がなくて、この□と▲のこれは short-latency の反射の積分値の area を見えていますけれども有意な差はありません。MEP は PAS の後大きくなって、また下がってきている様子が分かります。一方、図 8 の long-latency の方を見えますと、こちらは MEP と同じ様に、PAS の後で小さな外乱、大きな外乱の時共に、ぐーっと上がってまた下がってきてい

る様子が分かるかと思います。

long-latency stretch reflex は増大するものの、short-latencyの方は特に変わらないということから、PAS の効果として transcortical route の興奮性の上昇があるのではないかということが言えるかと思います。すなわち、図 9 に示しますように、FPL で外乱を加えた時に、Ia 線維を伝わって脊髄に行って α 運動神経を介して戻って来る。これは short-latency の spinal loop ですが、こちらでは変化がなかった。更に、脊髄から視床 VPL 核を通して、感覚野、運動野と言って、再び脊髄から戻って来る、この trans-cortical loop のこちらには変化があったということです⁷⁾。今までの実験データからは大脳皮質の方に影響があるのだろうということは推測されますけれども、本当に運動野だけの影響なのかということも考えていく必要があります。伸張反射は微小収縮させた状態での変化ですので、active state なのですね。resting state とはちょっと環境が違うので、過去の PAS 前後の silent period の研究結果を考えあわせると、運動野だけの変化だけで説明できるかどうかというのはなかなか難しいところがあります。今回は時間に限りがあり、ご紹介できませんけれども、感覚野での PAS の変化というのを見て、SEP を使って感覚野の方も多少影響を受けるのではないかということは追実験で行っ

<Experiment-2>
Figure 4B: Normalised average data (with 1 S.E.) from nine subjects showing the change in size of the long-latency components of the stretch reflex (large and small disturbances with the MEP amplitudes before and after the motor point stimulation paired with TMS).

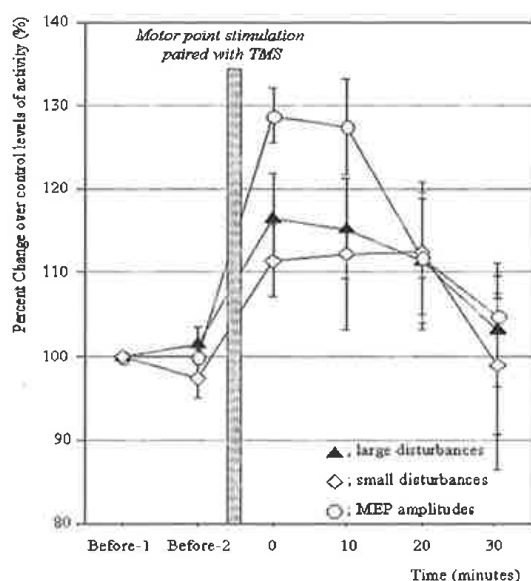


図 8 PAS 前後の長潜時伸張反射 (long-latency stretch reflex) と運動誘発電位 (MEP) の変化 (n=9)

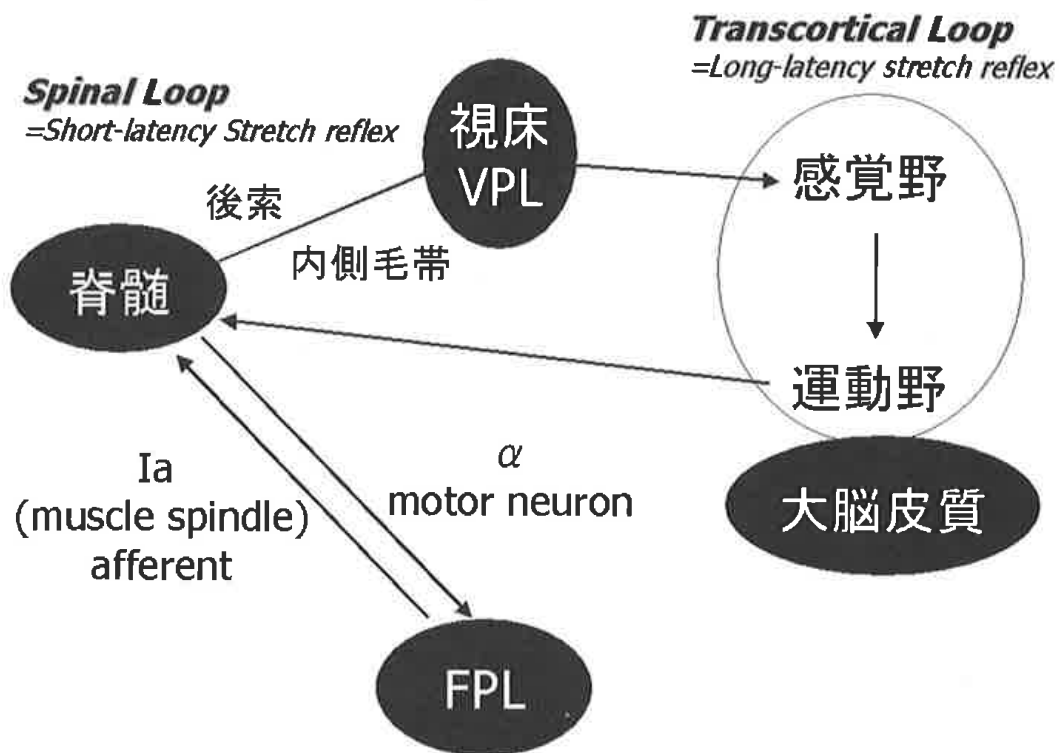


図9 spinal loop と transcortical loop

ています⁸⁾。

以上をまとめると、伸張反射の評価を通して、我々のパラダイムにより安静時 MEPに見られた変化は機能的に有意であることが示されました。そのことは、さまざまな movement disorder への治療への潜在的な可能性を支持する根拠となるのではないかということが言えるかと思います。

最後にもう一つ、これは慶應義塾大学の方でやった実験なのですが、実際、患者群への応用ということで、脳卒中片麻痺の症例に PAS を試してみました⁹⁾。9名の片麻痺の患者さんで、60歳位で脳梗塞が6名、脳出血3名で皮質病変3名、それから皮質下6名で右麻痺4名、左麻痺2名で、発症から80日位です。麻痺の程度は詳細は申しませんが、全例とも MEP が誘発できる位の中等度の不全麻痺でした。実験デザインは図10に示しますとおりで、PASは前の実験と同じ方法で行っています。評価としては麻痺側の FDI 導出で MEP を記録し、脊髄に変化がないかどうかを見るために尺骨神経の F-wave を麻痺側の FDI 導出で記録しています。

図11に結果を示します。健常者と同じように MEP の大きさは PAS 前に比べて PAS 後にぐーっと上がって、徐々に下がって来る様子が分かります。一方、F

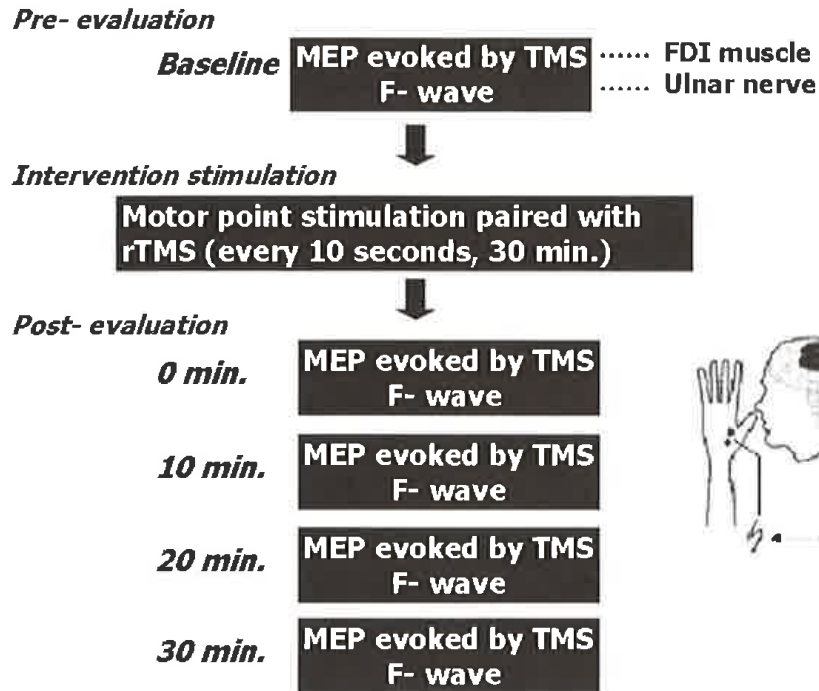
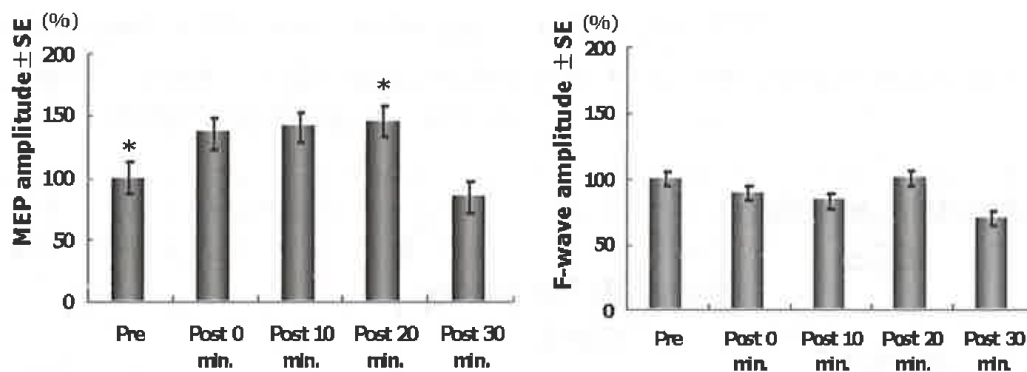


図 10 実験デザイン



* $P < 0.05$ ANOVA, Fisher's PSID

The MEPs significantly increased in amplitude immediately after intervention and recovered to baseline after 30 minutes.

The F-wave amplitude showed little change in amplitude.

図 11 PAS 前後の運動誘発電位 (MEP) (n=9) と F 波 (n=7) の変化

-wave の振幅の平均には有意な変化はありませんでした。今回の研究では、神経生理学的に皮質の興奮性を評価しているだけなので、実際にこれが本当に麻痺の回復につながるのかどうかというのは今後調べていかなければいけない課題だと思います。

現在、臨床や研究で行われている intervention strategy は、図 12 に示しますように、さまざまあります。リハビリテーションの領域でも peripheral stimulation、TES とか TENS、nerve/motor point block などは臨床的に広く使用されていますし、facilitation technique は伝統的なリハビリテーションのテクニックの一つですが、皮膚の刺激を入れながら運動を誘発させるというようなものは PAS と似ているものではないかなと思います。DC stimulation とか rTMS とか PAS など、こういういろいろな新しい方法を取り入れながら、実際のリハビリテーションのいろいろな古典的テクニックとコンビネーションというかハイブリッドさせてやるようなのがいいのかなと思います。基礎的な実験だけではなくて、麻痺の回復などの臨床研究との架け橋となるような研究が今後できればと考えております。

以上の実験は、ロンドン国立神経研究所の Rothwell 教授、慶應義塾大学の千野名誉教授、里宇教授、慶應月が瀬リハビリテーションセンターの木村教授のご指導の下で行いましたことを付け加えさせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

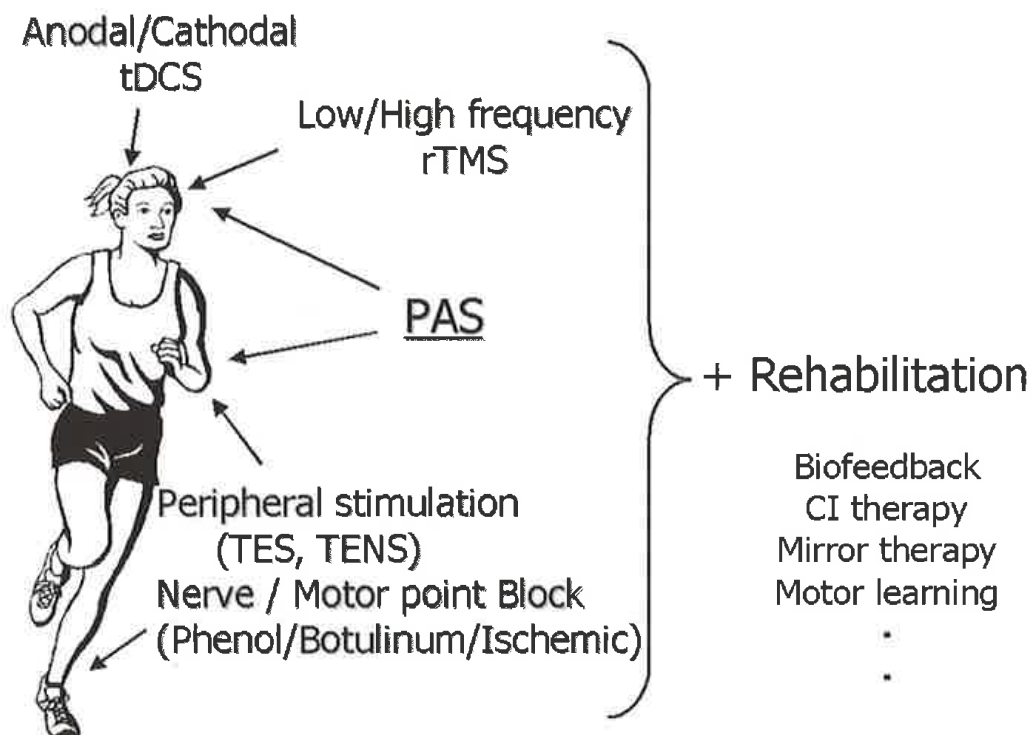


図 12 Intervention strategy

[文 献]

- 1) Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J : A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* **89** : 2339-2345, 2003.
- 2) Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B : Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs *Science* **275**(5297) : 213-215, 1997.
- 3) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J : Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* **123** : 572-584, 2000.
- 4) Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J : Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* **543** : 699-708, 2002.
- 5) Tsuji T, Rothwell JC : Long Lasting Effects of rTMS over Motor Cortex on MEPs, SEPs and Transcortical Reflex Excitability. *J Physiol* **540** : 367-376, 2002.
- 6) Ridding MC, Taylor JL : Mechanism of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in human. *J Physiol* **537** : 623-632, 2001.
- 7) Rothwell JC : Long latency reflexes of human arm muscles in health and disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **41** : 251-263, 1990.
- 8) 辻哲也、千野直一：体性感覚誘発磁場における低頻度反復経頭蓋磁気刺激（1 Hz rTMS）の効果。臨床脳波 **45** : 645-651, 2003.
- 9) 鈴木幹次郎、辻哲也、正門由久、大田哲生、木村彰男、千野直一：脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激とモーターポイント刺激（ペア刺激）による運動誘発電位の変化について。リハ医学 **41** : 302-306, 2004.

[討 論]

千野（司会・慶應義塾大学） 辻先生、ありがとうございました。ただ今のお話でご質問、コメントございますでしょうか。脳卒中による片麻痺の患者さんへの治療効果が2題続きましたけれども。よろしゅうございますでしょうか。どうぞ。

美馬（京都大学） 非常に興味深い研究をありがとうございます。後半の脳卒中患者の study の件ですけれども、結局 PAS の場合には求心性の回路と皮質での刺激のペアですので、感覚障害の程度との関連はいかがでしょうか。臨床的にも感覚障害がある方のほうがどちらかというと治りにくいと思うのですが。

辻：結果では申し上げなかったのですが、申し訳ありません。SEP もとっていて全くフラットで出ない方というのは今回は入れていないです。臨床評価でも感覚面も

低下はしているけれども多少感覚の入力がある方で、SEPでも確認してある程度波形が出る方にとっています。ただ、PASの効果として実際今度本当にそれが効果があるのかどうか見ていくためには、感覚が脱失している症例でどうなっているとか、逆に感覚が全く正常で運動だけが麻痺の方でどうだとか、そういう研究もやっていかなければいけないかなと思っています。

司会・千野 他にございますでしょうか。はい、どうぞ。

清水（都立神経病院） ありがとうございます。二つお聞きしたいのですけれども、一つは subcortical な region と、cortical な region で大分違うのではないかと思います。それを分けて検討されているかどうか。それから脳梗塞の再構築の場合は、大体発症後3ヵ月から4ヵ月が一つのピークで、例えば対側運動野の変化とかですね、脳梁抑制の変化とかは、多分その頃に一つ変化があるのではないかなと思っているのですけれども、期間との関係を何か調べておられたらお願いします。

辻 両方ともとても興味深いテーマだと思うのですけれども、今回は症例もなかなかなかったということもあって単に一緒にしてやってしまったのですけれども、確かに cortical, subcortical ともう少し症例が増えたら分けてデータを示せば、もうちょっと違う変化が出ているのかもしれないと思います。それから発症からの期間も確かに重要で、脳卒中の脳の回復過程のときに、実際の磁気刺激でそれをより促通させるような効果があるのかもしれないなど、発症からの時期についても確かにしっかり分けながらやっていくと今後よいかなと思います。今回は、まだ preliminary な結果なので、今後の課題とさせていただきたいと思います。

司会・千野 今後も頑張って研究をお続けください。他によろしゅうございますか。どうもありがとうございました。

それでは4題目のご講演をいただきたいと思います。「脊髄小脳変性症に対する rTMS の治療効果」と題しまして、東京大学神経内科岡部慎吾先生からお話を伺うことになっております。簡単にご略歴をご報告しますと、岡部先生は平成7年に群馬大学医学部をご卒業されまして、卒業後すぐ東京大学の神経内科にご入局されております。東京大学、日赤病院等で研修され、今、宇川先生とご一緒にこのテーマで研究を進めておられます。それでは、岡部先生、よろしくお願いします。

4

脊髄小脳変性症に対する rTMS の治療効果

東京大学 神経内科

産業医科大学 神経内科学講座

岡部 慎吾、宇川 義一
辻 貞俊

よろしくお願いします。今回私は脊髄小脳変性症に対する連続磁気刺激の治療効果ということについてお話しさせていただきます。尚、この発表はこちらにいらっしゃいます産業医科大学の辻先生を班長といたしまして、厚生労働省の科学研究費補助金によって行われた班研究の一つで、脊髄小脳変性症の画期的診断治療法に関する研究の一環として行われております。

早速、研究のプロトコルですけれども、今回は小脳を中心として障害する脊髄小脳変性症ということで CCA、あるいは SCA 6 に限って、対象を絞って研究を進めました（表 1）。磁気刺激の方法ですけれども、円形コイルを使いまして、刺激の場所は小脳、運動野、それから sham 刺激、この 3 種類を行っております。小脳の刺激はコイルの中心を inion、それから inion の左右 4 cm の部分にそれぞれ置いて、三つ一遍に置いて刺激したわけではないのですが、1 か所ずつ置いて刺激しております。運動野はコイルの中心を Cz に置いて運動野に edge のかかる部分、それから sham 刺激は次のところでお話ししますけれども、刺激強度は安静時の運動閾値の 1.3 倍、やや強めの刺激をしております。刺激頻度は、単発刺激装置しか持っていないという施設もありましたので、そのことを考慮しまして 0.2 Hz とかなり低頻度ではあります。刺激の回数は 1 回 30 発、これを 1 日分としまして週に 5 日間させていただいて、それを 3 週間行うという刺激の回数になっております。例えば、小脳刺激ですと、この inion に置いた場所とそれから左右に置いてありますので、inion 10 発、左の inion の左で 10 発、右で 10 発です。

表 1 研究デザイン

- 対象 CCA and/or SCA 6
- 刺激方法
 - 円形コイルを用いて小脳・運動野・sham 刺激を行う
 - 刺激強度：安静時運動閾値の 1.3 倍
 - 刺激頻度：0.2 Hz
 - 刺激回数：30 発×5 日／週×3 週間
- 評価
 - 刺激最中・刺激後合わせて 8 週間の評価期間
 - International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)
 - Hamilton's Rating Scale for Depression (HRSD) うつ症状
 - Visual Analogue Scale (VAS) 自覚症状

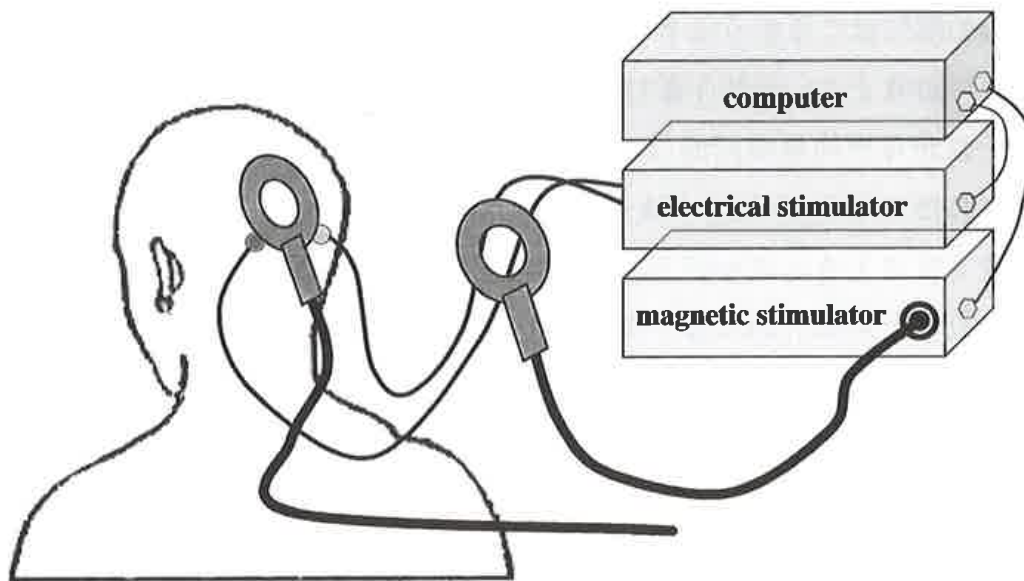


図 1 sham 刺激の実際

Sham 刺激の方法について説明します（図 1）。後頭部に charge していないコイルを当てまして、同時に皮膚感覚を再現するために電気刺激装置につないだコードをここに貼り付けて刺激しております。これだけだと音が聞こえないので、耳栓はしていただいていますけれども、一応刺激装置につないだコイルをつないであります。コンピューターで同期させて 0.2 Hz で刺激を出すというような仕組み

みになっております。

評価に関しては、3種類の評価を行っております。いずれも刺激中3週間、それから刺激後5週間、合わせて8週間評価しております。まず一つは小脳失調症の患者さんでいらっしゃいますので、International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) について評価しました。これは四つの下位項目から成っております、満点は100点で加点方式なので点数が高い方が悪いのですが、姿勢および歩行が34点、運動機能は52点、言語8点、眼球6点となっています。それからうつつの症状を見る目的ではなくて、感情的な面の変化・変動を見るために一応、Hamilton's Rating Scale for Depression (HRSD) を併用しました。あとは、Visual Analogue Scale (VAS) で患者さんなりに自覚症状の変化を毎週チェックしていただく形になっております。全国25施設の協力の下に行われました。

登録症例の内訳ですけれども、最終的に評価いたしましたのは99名の方です。CCAが48名で、SCA6が51名でした。このうち女性が53名で、男性は46名。刺激の部位はこういうふうになっています。内訳を更に細かくするとこのようになっております。平均年齢は60歳弱前後、それから平均の発症年齢は47歳前後、それから平均罹病期間は10年前後と、こういうようなバックグラウンドがございました。

早速ですけれども、ICARS についての評価についてご説明いたします。これは最初の点数を刺激群別に分けて、initial の刺激前、治療前のスコアを並べて検討いたしますと、三つの刺激群間で差はないので、一応同じような臨床症状を持つ症例群を刺激したというふうに判断いたしました。

ICARS の変動ですが、これは ICARS の総点そのものを比べたのではなくて、最初、治療前の状態から何点変化したかという平均値のグラフをプロットしてあります。どれも刺激をするとわずかながら、総点100点のうち大体maxでも3~4点位ですけれども、まず良くなっている傾向がある。それは統計でも時間の経過と共に、一応1コンマ低いですから改善する傾向はある。ただ、この三つの群間にはあまり差がなくて interaction もないと、こういう結果になりました。下位項目四つについての initial の ICARS ですけれども、これもいずれも3群間の刺激ごとですべて統計的に差はありませんでした。

今回は小脳障害をメインとする CCA と SCA 6 と、一応同じ臨床状態ではあっても違う病気が二つ入っておりましたので、今度は CCA と SCA 6 に分けて ICARS

のトータルの点数を比較してみました。これは治療前のスコアになりますが、3群間には差がないので同じ対象群だというふうに考えまして、まず、CCA の変化の点数について検討したのになります。3群間に差はなくて、いずれも少し良くなっている傾向はあって、やはり統計をかけますと時間の経過と共に少し点数は改善する傾向はある。ただ interaction もないので、そういう結果ではありませんでした。

一方、SCA 6 について検討いたしました。統計的に見ますと、時間の経過と共にいずれも良くなっている傾向があって、3群間に差がありませんでしたけれども交互作用がありまして、そこから推論しますと、どうもこのそれぞれの刺激の方法が対象の SCA 6 に対してある程度作用が違う可能性が示唆されました。これを post hoc analysis を行いますと、運動野刺激がもしかしたら SCA 6 にだけは良いのかもしれないということが少し言えるのではないかと思います。気分変動の目的で使った Hamilton のスコアですけれども、これは統計的に何ら有意な変化は認めておりません。患者さまの自覚症状ですが、患者さまにあまり満足していただけるような結果はどの刺激でも得られておりません。3群間にも差はありません。

以上をまとめますと、小脳だけを障害する脊髄小脳変性症である CCA、それから SCA 6 に対して 0.2 Hz の連続経頭蓋磁気刺激治療を試みまして、結果を見ますと三つの刺激すべてで一応有意に症状の改善を認めましたけれども、刺激の方法の間では差がなくて、プラセボの効果をちょっと否定はできませんでした。ただ、SCA 6 では運動野刺激が sham 刺激や小脳刺激に比べて有意に症状を軽減する傾向があって、もしかしたら何らかの治療効果があるのかもしれないというふうに考えます。ただ、今回の刺激方法では自覚症状の改善もなくて、残念ながら本当に有用かどうか微妙なところですが、今日私の前に三つ演題がありましたけれども、先生方のお知恵も拝借した上でプロトコルを考慮すると、更に良いことがあるかもしれない、こんなふうに一応考えます。

これが最後になりますけれども、25 の施設と先生方の一覧でございます。ご協力ありがとうございました（表 2）。

表2 脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班

辻 貞俊	産業医科大学 神経内科
志賀裕正	東北大学医学部附属病院 神経内科
廣田伸之	大津市民病院 神経内科 神経難病治療センター
眞野行生	北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学分野
湯浅龍彦	国立精神・神経センター国府台病院 神経内科
荒川健次	独立行政法人国立病院機構 筑後病院 神経内科
榎本博之	旭川医科大学 第一内科学講座（神経内科）
岡本幸市	群馬大学医学部 神経内科
荻野 裕	北里大学東病院 神経内科
久野貞子	独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 神経内科
小森哲夫	東京都立神経病院 神経内科
高田 裕	独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター 神経内科
峠 哲男	香川大学医学部 第三内科学講座
飛松省三	九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設 臨床神経生理学教室
中島健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設 脳神経内科
中村範行	順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 脳神経内科
中村雄作	近畿大学医学部堺病院 神経内科
橋本隆男	信州大学 第三内科
林 明人	順天堂大学医学部臨床病理学教室 神経内科
福留隆泰	独立行政法人国立病院機構 長崎神経医療センター 神経内科 (旧国立療養所川棚病院)
藤木 稔	大分大学医学部 脳神経外科講座
藤本健一	自治医科大学 神経内科
堀内正浩	聖マリアンナ医科大学 神経内科
宇川義一	東京大学 神経内科

[討 論]

千野（司会・慶應義塾大学） 岡部先生、ありがとうございました。非常に興味あるご発表でございましたけれど、この演題につきまして何かご質問等、ございますか。多くの施設が協力してくださっておりますけれども、その施設からでもかまいません。何か、ご発言等ございますでしょうか。どうぞ、出江先生。

出江（東北大学） 先生、大規模 study の報告をどうもありがとうございました。この結果を受けて、一臨床医として患者さんにどのように接したらいいのかを教えて欲しいのですが。患者さんがこの治療を希望されて来た場合、どのようにお答えすればよろしいですか。

岡部 まず、先程私が平成7年度卒だということもあって、そのような者が先生にどうしろということもないのですけれども。まず間違いないと言ってもいいかもしれませんが、今回の各施設からのご報告の中にも有害事象は一つもありませんでしたので、希望なさっている限りは、別に僕はしていただいて良いと思います。その結果は、だから、残念ながら一臨床医としては良いか分からないけれども、まあやってみていいよと言って良いと思うのですが、科学者という点から言うと、ちょっと疑問は生じるかなとは思いますが。あまり理論的、理論的というものもちょっと変ですけれども、根拠というか最近流行りの evidence というものがありはつきりしませんので、例えばスコアをつけながら、良くなった、良くなったと医者は言っているけれど、患者さんは何も良かったと言ってくれないという状況が出て来かねないので、その辺は考えなければいけないのですけれども、やるということ自体は別にだめだとは思っておりません。班会議の班長の辻先生、いかがでしょう。

司会・千野 何かありますか、班長として。よろしいですか。他にどなたかご質問ございますか。どうぞ。

清水（都立神経病院） ありがとうございました。私も治験に参加させていただいて、私の印象では全然効かなかったのですけれども、班会議で皆さんで集まってパラメータを決める時、ものすごく良く効いたという施設がいくつかあったのです。私も期待してやったけれど全然だめだったのですが、ものすごく良く効いたという時のパラメータと、今回のパラメータは何が違うのか、要するにどうやれば良く効く可能性があるのか、今後のストラテジーを教えてくださいなと思うのですけれど。何かアイデアありますでしょうか。

岡部 全部の結果は私だけが知っているというか、私と宇川先生だけしか知らなくて全部まとめたのですが、一つはまず非常に良く効いたとおっしゃっていただいていたご施設の結果を見ても、効いていた人もいるのですが、全然効いていな

い人もいるということは確かにありました。確かすごく良いというふうなことをおっしゃっていた先生が何人もいらっしゃいましたけれども、確か今回、運動野刺激がどうもちょっと他に比べて、若干良さそうな感じがありましたけれども、確かに運動野 M1 よりももうちょっと前の辺りを刺激すると更に良さそうというようなことをおっしゃっているという話はうかがったことがありますので、今回とぴったりちょっとそここのところが合っているわけではないのですが、もしかするともうちょっと運動野もしくは前運動野とか、そういったところの刺激の方が良い結果がより生み出し易いのかもかもしれません。ちょっとその辺は、私も東京大学の症例を集めてやりましたが、あまり良い結果ではなかったので何とも言えないのですけれど。

司会・千野 どうも忌憚のないご意見、ありがとうございます。他に、どうぞ、木村先生。

木村（アイオワ大学） 外国からも同じような報告はあるのですよね。それは、文獻的にはどうなっているのですか。

岡部 SCD を対象として、外国でやったという文獻は少なくとも今現在はないです。

司会・千野 ありがとうございます。国際的なご質問というかコメントをいただきました。他によろしゅうございますか。それでは岡部先生、ありがとうございます。

毎回この研究会にお出になっている先生方で、ちょっとプログラムでいつもと違うなどお気付きの先生が多いと思いますけれども、実は、辻先生が毎回磁気刺激の文獻レビューをやって来られました。これも研究会でのハイライトでございましたのですけれども、辻先生は本年に国際学会の会長をされたりいろいろご用がございまして、来年回しということでございます。来年、辻先生の文獻考察を皆さん一緒に期待したいと思います。

それでは、冒頭お話し申し上げましたように、反復刺激の安全性についてのアンケートのご報告を北海道大学の生駒先生からしていただきます。このアンケートそのものはこの世話人会の3人組と言っては失礼ですけれども、眞野先生、辻先生、宇川先生、3人組というか3人兄弟かな。3名の先生でいろいろ考えてくださったものでございます。もしあとでご質問等が出る時には辻先生と宇川先生にお答えいただくということになっておりますので、お二人の先生、前の方にお座りいただいてすぐ返事ができるように、よろしくお願いいたします。それでは生駒先生、アンケートの調査の発表をよろしくお願いいたします。

反復経頭蓋磁気刺激法の安全性 についてのアンケート結果報告

北海道大学
リハビリテーション医学

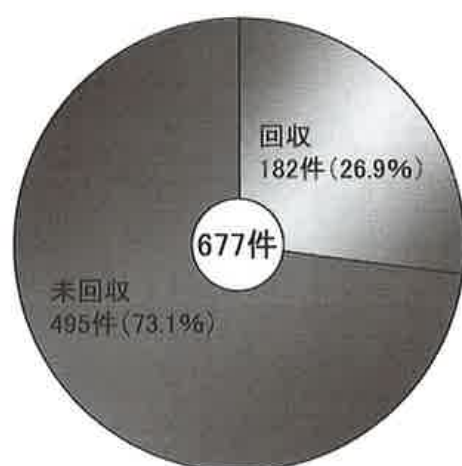
生駒 一憲

ではご挨拶は省略させていただきまして早速始めたいと思います。これは反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケート結果報告でございます。アンケートの実施期間は2004年の6月から8月でございます。このアンケートの目的でございますけれども、今日の演題を見ても分かりますように、治療目的で経頭蓋磁気刺激法が高頻度あるいは多数回刺激で用いられるようになってきたということを踏まえまして、反復経頭蓋磁気刺激法の安全性と使用状況について現状を再度把握するということでございます。前回は2001年の7月に実施をしております。

アンケートの送付件数677件に対しまして、回収が182件（26.9%）でございます。前回の回収件数は191件でございました（図1）。

以下、質問の順に集計結果をご紹介します。「反復経頭蓋磁気刺激法をヒトで使用していますか?」。使用しているという方が約40%ございました（図2）。「ヒトに反復経頭蓋磁気刺激法を使用する場合、所属する施設の倫理委員会の許可を得ていますか?」。これは委員会報告におきまして、倫理委員会の許可を得ることが推奨されているということを受けて設定された設問でございますけれども、これを見ますと4分の1を超える方が許可を得ていないということで、少し意外な結果でございました（図3）。

次ですけれども、「反復経頭蓋磁気刺激法をどのような目的に使用していますか?」。大体4分の3位は治療に使っておられるという結果でございました（図4）。「反復経頭蓋磁気刺激法をどのような対象に使用していますか?」正常



【アンケート送付対象者】

- ・日本臨床神経生理学会の評議員（62名）
- ・磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会会員（666名）

図1 送付数 677 件に対しての回収数と未回収数の比率

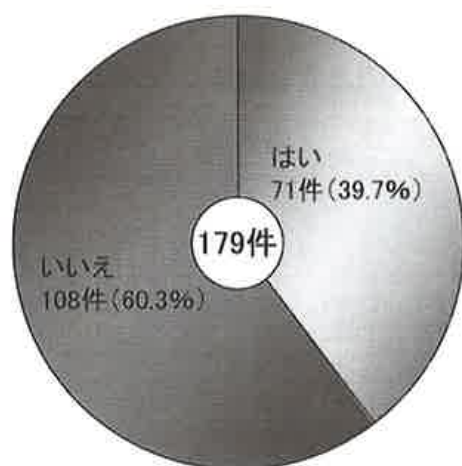


図2 反復経頭蓋磁気刺激法をヒトで使用していますか？

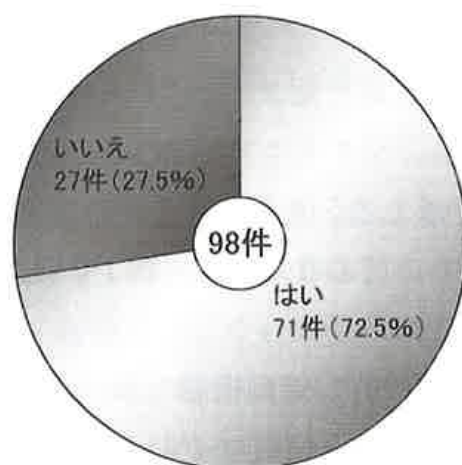


図3 ヒトに反復経頭蓋磁気刺激法を使用する場合、
所属する施設の倫理委員会の許可を得ていますか？

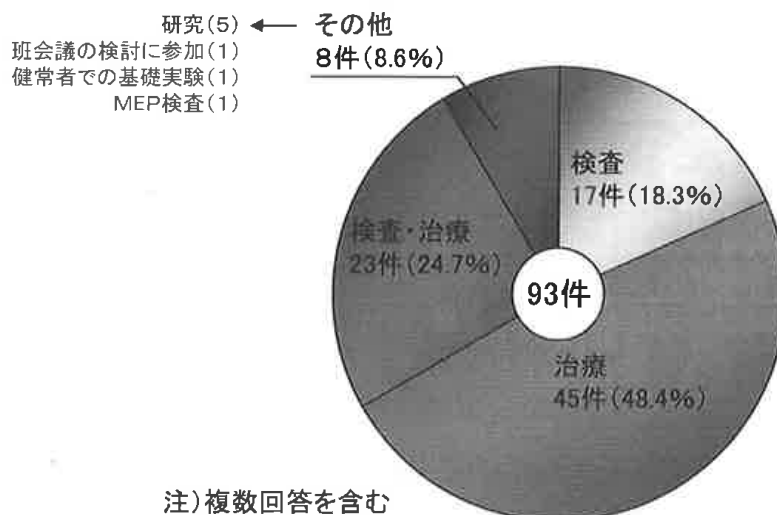


図4 反復経頭蓋磁気刺激法をどのような目的に使用していますか？

表1 反復経頭蓋磁気刺激法をどのような対象に使用していますか？—1

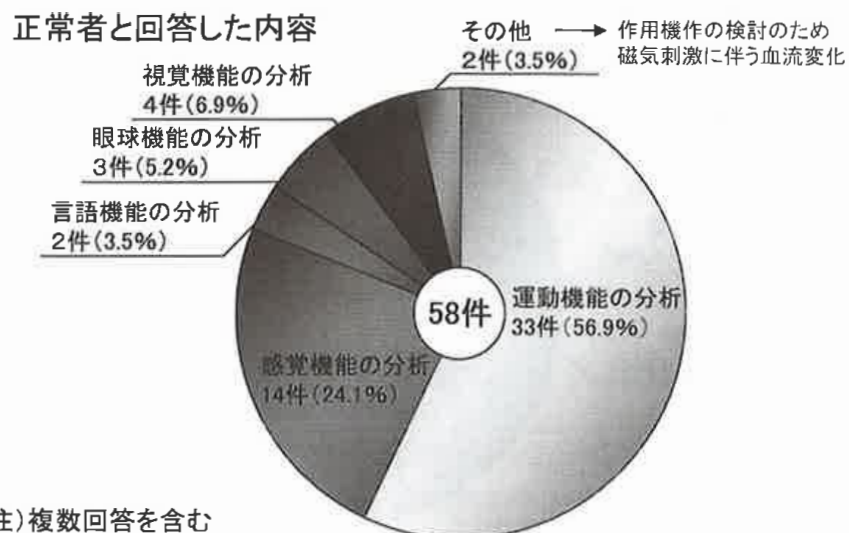
正常者 →次のスライド	37件	19.4%	脳外傷	1件	0.5%
うつ状態ないしうつ病	17件	8.9%	筋萎縮性側索硬化症	6件	3.1%
パーキンソン病	32件	16.8%	ジストニア	20件	10.5%
パーキンソン症候群	10件	5.2%	ジストニア以外の 不随意運動 (ミオクロームスなど)	4件	2.1%
脊髄小脳変性症	30件	15.7%	神経因性膀胱	5件	2.6%
脳血管障害	9件	4.7%	脊椎症	5件	2.6%
てんかん	2件	1.1%	その他	7件	3.7%
疼痛	6件	3.1%			

注) 複数回答を含む

脳腫瘍、MMN、半側空間無視、摂食障害、排便機能障害、
 脊髄腫瘍・脊髄症、頸・胸部脊髄症に対する検査

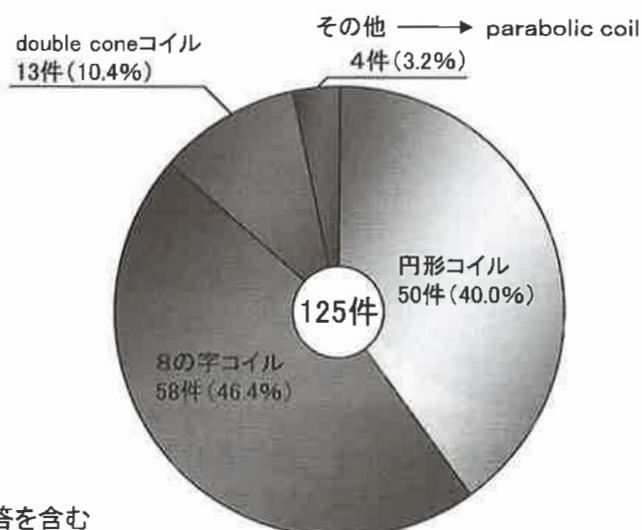
者は約20%でございました。疾患群で見ますと、パーキンソン病が16.8%、それから脊髄小脳変性症が15.7%、ジストニアが10.5%、それからうつ状態ないしうつ病が8.9%の順でございました。前回の調査では1位、2位は変わらないのですが、3位、4位が入れ替わっておりました(表1)。次に正常者の内訳をお示しいたします。

正常者での使用目的でございますが、運動機能の分析、次に、感覚機能の分析と続いております(図5)。それから、「使用コイルについて」ですが、円形コイルが40%、8の字コイルが46%で、8の字コイルの方が多ございました。前回の調査では円形コイルの方が多という結果で、この両者で逆転がございます



注) 複数回答を含む

図5 反復経頭蓋磁気刺激法をどのような対象に使用していますか? — 2



注) 複数回答を含む

図6 使用コイルについて

(図6)。「刺激部位はどこですか?」という、これは前回にはなかった質問なのですが、運動野が約40%、それから前頭前野、次に小脳というふうが続いております(図7)。刺激部位についてその他の意見を列挙いたしますと、頭頂葉、前運動野、補足運動野、仙骨部(S2)、頭頂葉後部、てんかん焦点付近、腕神経叢、頸部が挙げられておりました。

「日本臨床神経生理学会では、現在低頻度反復経頭蓋磁気刺激法の回数を週1500回までとしています、いかがでしょうか?」という質問です。この背景

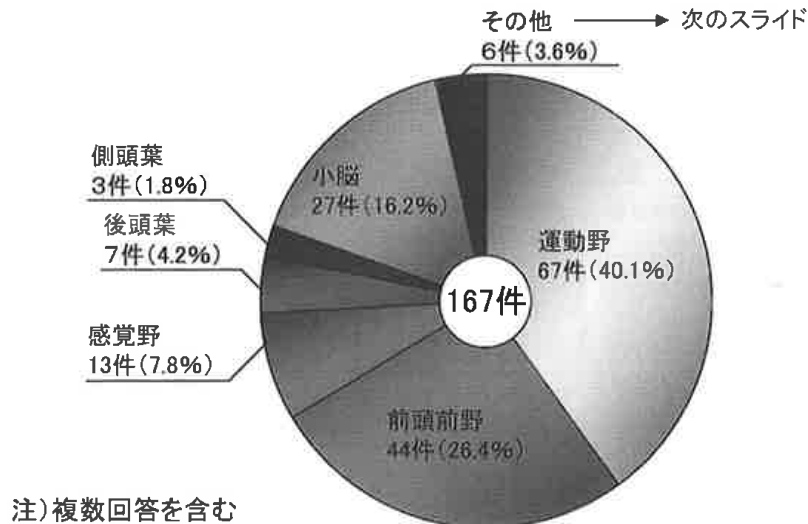


図7 刺激部位はどこですか？— 1

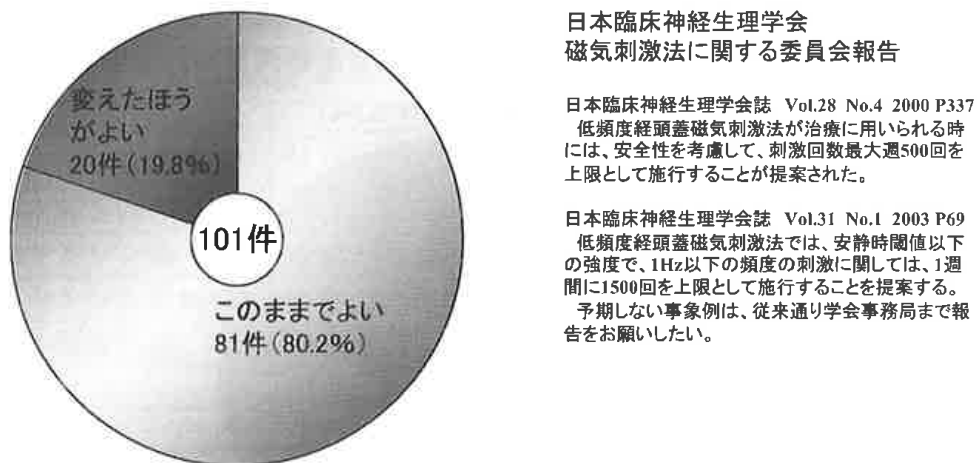


図8 日本臨床神経生理学会では、現在低頻度反復経頭蓋磁気刺激法の回数を週1500回までとしています、いかがでしょうか？

といたしましては、まず週500回までということが2000年に提言されております。それから2003年には安静時閾値以下の強度で1Hz以下の頻度の刺激に関しては、1週間に1500回を上限とすることが提言されております。これについてどうかということですが、このままでよいという先生が約80%、変えたほうがよいという先生が約20%でございました（図8）。この変えたほうがよいという先生方に「週に何回位にした方がよいと思われますか？」という質問ですが、多いのは2000回あるいは3000回というような回答でございました（表2）。

次は、「反復経頭蓋磁気刺激法を用いて望ましくない作用を認めましたか？前回のアンケート以降のご経験をお書きください。」という設問でございます。

表2 図8で変えたほうがよいと回答された方にお尋ねします。

週に何回くらいにした方がよいと思われますか？

- 1800
- 2000回 (5件)
- 2000~2500回
- 2500回
- 3000回 (5件)
- 4500回
- 5000回 (但し低頻度、閾値以下の場合)
- 7000回
- 同意が得られれば3000回
(1 Hz 10分間×5日間)

表3 反復経頭蓋磁気刺激法を用いて望ましくない作用を認めましたか？
(2001年のアンケート以降のご経験をお書き下さい)―1

- パーキンソン病への磁気刺激で、精神症状の増悪 (hallucination) した例を1例経験。
- 脊髄小脳変性症への磁気刺激で「めまい感の増悪」を示した例。
- ジストニアに施行し、不安感(精神症状)が悪化した症例。
(ジストニア自体は改善)
- 50%、0.5 Hzにて左前頭部に30回、右前頭部に30回施行し1クールとした。これを週1クールずつ4クール施行した4―5月後に心不全となったパーキンソン病 (72 y. o F) を経験した。循環器内科では原因不明であった。利尿剤で軽快した。
因果関係はないと考えているが否定もできないため記す。

パーキンソン病で精神症状が増悪した。脊髄小脳変性症に磁気刺激を行ってめまい感の増悪があった。ジストニアに施行してジストニア自体は改善したけれども不安感が増悪した。パーキンソン病に対して、反復経頭蓋磁気刺激を行った後4～5ヵ月後に心不全となったが、利尿剤で改善した。この原因は不明で、因果関係はないと考えているが否定もできないため記す、との報告もありました(表3)。

前のスライドと同じ質問ですが、軽度の頭痛があったが刺激強度を下げると改善した。半日程度頭痛が残った。腰部脊髄神経根刺激により症状の悪化した painful legs and moving toes の1例があった。直後のふらつき、局所の痛み、体温上

表4 反復経頭蓋磁気刺激法を用いて望ましくない作用を認めましたか？
(2001年のアンケート以降のご経験をお書き下さい)―2

- 軽度の頭痛（筋緊張性）→刺激強度を下げることで改善
- 半日程度頭痛が残った被験者が1名あったのみで、その他には特別な副作用を認めていない。
- 腰部脊髄神経根刺激により、症状の悪化した painful legs and moving toes の1例
- 直後のフラツキ・刺激局所の痛み・体温上昇
- 咳を認める症例あり。

昇があった、咳を認める症例があった、との報告がありました（表4）。

最後に、「その他お気づきの点をお書きください。」という質問に対して、刺激強度、刺激頻度問題もあるが、低頻度、弱強度であれば制限は不要ではないか。運動野刺激でALSにも有効かもしれない。ジストニアに対して有効である。うつ状態に対する治療的応用の準備をしている。うつ病に対して、これは電気刺激だと思いますが、パルス波治療器を用いている。ガイドラインができれば反復磁気刺激を使用したい、というような意見を頂きました。以上でございます。

[討 論]

千野（司会・慶應義塾大学） 生駒先生、どうもありがとうございました。眞野先生がご存命ならどういうふうなご発表をしていただいたか、内容的なこともございますでしょうし、今のご説明でもし内容的にちょっと分からないということで確認しておきたいという先生がいらしたらお手を挙げていただけますでしょうか。どうぞ。

木村（アイオワ大学） 反復刺激の“反復”というのは定義は何ですか？例えばペアで2発だったらこれは反復ではなく、3発だったら反復だというようなことなのですが、その定義がきちんとあるのでしょうか。

司会・千野 宇川先生の方から、どうぞよろしくお願いします。

宇川（東京大学） 2発までは1発と同じでよいと、10年位前に結論を出しました。3発以上続けた場合には定義では連発ということになるのですが、この3発

をどの位の頻度で与えるかが、もう一つの問題となります。例えば10秒に1回3発は低頻度連発になるわけです。実際、CMCTなどの検査では10秒に1回位やっていてそれはシングルパルスになっていますので、あまり問題になりません。連発刺激とここで問題にしているのは、1Hzを超えた場合というのが主な目的で、但し、例えば1.1Hzで100発やった時にそれは10秒に1回100発やったのと一緒にというようなところになると、数を何Hzとか何秒というのはなかなか言えないので、常識的な範囲で考えていただいて、5~6秒離れたらもうシングルパルスで、それより短い時は一応連続なのですけど、1Hzまでは、それまでは低頻度でそれを越えたら高頻度連発というふうに解釈しようということになっております。

司会・千野 他にご質問、ございますでしょうか。辻先生、今のアンケートの総括として、どういうことが問題になっているか、お考えがございましたらお願いします。

辻（産業医科大学） このアンケートをとった目的は、今までの学会として公表している刺激回数の上限を1500回までと提言しているのです、もっと増やせる可能性があるかどうかということです。特に、新しい副作用が出ているかどうかを知りたいということで調査しました。1500回までは副作用がほとんど出ていないということでありますので、今後このデータを詳細に検討しまして、3000回とかいうように学会として更に増やすという方向で提言できればということを考えています。

司会・千野 宇川先生、他に何かございますか。先生方、何かご質問ございますか。疾患への治療法、疾患の名前とかいろいろ具体的に出てまいりましたけれども、多くの先生方の施設がご協力くださったと思いますけれども、他と比較してどうかという問題…。

辻 今日、初めてデータを見せてもらいましたが、治療法として3/4の施設で使われているというのが非常に興味深いデータでした。そういう点を考慮して、ますます、どれ位の刺激回数までやれるかというのを委員会とこの研究会で検討して、増やせれば増やしていきたいという感じです。それと倫理委員会に関しましては、2回目の提言で高頻度刺激を用いる場合にはそれぞれの施設で承認を受けて欲しいということを明記しておりますので、この点は、今後よろしくお願ひしたいと思います。1/4の施設で未承認でやっているということは、まだこれは研究段階の治療法でありますので、万が一事故等がありましたら訴訟とか厄介なことになるかもしれません。というのは、提言で承認を受けるということを学会として出していますので、その点だけは注意していただきたいと思います。私達も全部大学の倫理委員会に出していますが、rejectされておられませんので、ガイドラインを添付してそれぞれの倫理委員会に出していただければ、大体承認いただ

けると思いますので、この点だけをよろしくお願いいたします。

司会・千野 ありがとうございます。参加してくださった施設の先生方もいらっしゃるかもしれませんが、万が一倫理委員会を通していなかったら早急にやっていただきたいと思います。この結果をまとめてどういうふうにする予定ですか。

辻 今日は中間報告として発表させていただきました。千野先生を含めて眞野先生の代理の生駒先生や木村先生達とで原案を作りまして、最終的には臨床神経生理学に公表したいと思います。何かご意見ございましたら私の方に出していただければ、ご意見を考慮して最終的に公表したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

司会・千野 ありがとうございます。何か言い残した先生、いらっしゃいますですか。よろしゅうございますか。最後に木村先生からご挨拶をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

木村（アイオワ大学） どうも長い間ありがとうございます。今年の学会は、例年よりプログラムが多く、いつもより大体2時間遅く終了しています。日本語で言う長丁場です。先生方もお疲れでしょうから、今回は参加が少ないという見込みで、エーザイさんをお願いして小さな部屋を用意していただきました。ところが、予想外に沢山参加していただいて本当にありがとうございます。来年の学会は福岡で、満留教授が担当されますので、もうお願いしてあるのですが、この研究会も第16回を宇川先生のお世話でやらせていただきます。先程ちょっと言い忘れましたが、お昼の世話人会で、眞野先生のための事務局を辻先生にお願いすることになりました。辻先生には、千野先生がおっしゃいましたように毎年レビューをやっていただいておりますが、今年はちょっと事情があってお休みでした。その代わり、事務局をお願いすることになりました。そういう訳で、来年の第16回から新体制で続けていきたいと思いますので、来年も多数ご参加ください。ありがとうございます。

司会・千野 それではこれで本日の研究会を終わります。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 (神戸市立中央市民病院)	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 (東京大学)
飛松省三 (九州大学)	橋本隆男 (信州大学)	廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院)
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)
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

産業医科大学 神経内科・辻 貞俊

(2005年4月現在)

第 15 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

2005年 7 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