

# 第16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

# TMSの実績と未来

～眞野行生先生を偲んで～

2005年11月30日

福岡国際会議場にて

# CONTENTS

Page

---

## はじめに

アイオワ大学 木村 淳 ..... 1

---

## 1 眞野行生先生メモリアルレクチャー —磁気刺激研究の黎明期から未来へ—

東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 医用生体工学講座 ..... 2  
上野照剛

---

## 2 DBS 中の経頭蓋磁気刺激 (TMS) は安全か？

信州大学 脳神経内科 リウマチ・膠原病内科 .....34  
森田 洋

---

## 3 単発磁気刺激コイル直下における大脳皮質ヘモグロビン濃度の変化： Near-infrared spectroscopy による同時計測法を用いて

防衛医科大学校 第三内科 望月仁志 .....42  
東京大学 神経内科 宇川義一

---

## 4 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (12) —反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) のこの2年の動向—

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊 .....52

---

### 事務局連絡

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊 .....63

---

---

## はじめに

**木村（司会・アイオワ大学）** 皆さん、こんにちは。少しお疲れのようですがあと一息ですからがんばってください。僕らも朝7時半からやっているのので疲れています。僕は1989年にアメリカから帰国したのですが、その当時アメリカでは磁気刺激がかなり盛んにやられていました。日本はちょっと事情が違って、当局の許可がなければ磁気刺激の機器の販売、使用が禁止されていました。そのような状況で、日本でもぜひ磁気刺激を立ち上げるために眞野先生と辻先生が中心となり、エーザイさんに共催をお願いして、1999年から研究会を始めました。眞野先生にずっと事務局をやっていたのですが、残念なことに昨年亡くなられましたので、その後は辻先生をお願いしています。本当に昨日立ち上げたみたいなのがするのですが、今年はもう第16回になりました。その間に安全性に関するいろいろな課題を取り上げたのですが、今回は眞野先生を偲ぶという内容で、宇川先生にプログラムを組んでいただいて、今日の発表を迎えることになりました。どうぞ最後まで活発にご討論ください。それでは宇川先生、よろしく申し上げます。

**宇川（司会・東京大学）** それでは早速ですが、今回眞野先生を偲んでということで、上野先生に少し長めにお話をいただいて、あとは例年通り辻先生のファイナル、ファイナルのメインイベントの前に前座として二人程若い人に話をさせていただいて、今回はいつもよりもちょっと早いですから早く終わって、その後皆で飲みに行ける時間もまだあるようなセッティングになっておりますので、それでは、上野先生、お願いいたします。

---

---

# 1

## 眞野行生先生メモリアルレクチャー —磁気刺激研究の黎明期から未来へ—

東京大学大学院医学系研究科  
生体物理医学専攻 医用生体工学講座

上野 照剛

---

ありがとうございます。只今ご紹介いただきました上野でございます。今回は私達が敬愛いたします眞野行生先生のメモリアルレクチャーということで、このような機会を与えていただきました木村 淳先生、宇川義一先生、それと辻 貞俊先生はじめ、関係の先生方に感謝申し上げます。また、今回のこの私のスライドの作成にあたりましては、北海道大学の中馬先生、大分大学の藤木先生、そしてエーザイの徳永様に大変助けていただきました。ここでお礼申し上げます。それでは、只今から眞野行生先生のメモリアルレクチャー、「磁気刺激研究の黎明期から未来へ」ということでお話させていただきます。

北海道大学大学院医学研究科、眞野行生先生は、ちょうど1年前平成16年11月7日、享年62歳でお亡くなりになりました。リハビリテーション医学分野の教授としてご活躍の中、非常に道半ばの早すぎる旅立ちでございました。残念でなりません。眞野先生と私は、昭和18年生まれの同じ年でございまして、非常に感慨深いものがあります。眞野先生は、奈良県立医科大学と北海道大学で一貫して磁気刺激の研究を、特に、臨床的立場から非常に良い研究をなさっておりまして、尊敬する先生でありました。眞野先生はリハビリテーション医学の中でも、特に機能回復に重要な役割を果たす脳の可塑性ということに注目をされまして研究なさったわけでございますけれども、この研究に重要な役割を果たしているのが経頭蓋磁気刺激、TMSでございます。眞野先生はTMSを日本はもとより世界に先駆けて臨床に応用された先生でございます。TMSは中枢神経の解析に使われるだけではなく、最近では治療に用いる研究が盛んでありまして、この学



## 経歴

昭和18年 8月26日 愛知県名古屋市で生まれる  
昭和43年 3月 名古屋大学医学部卒業  
昭和43年 4月 名古屋大学医学部附属病院で実修修練  
昭和44年 4月 名古屋第一赤十字病院内科医員  
昭和47年 1月 名古屋大学第一内科医員  
昭和47年 7月 米国 New York University, Institute of Rehabilitation Medicine, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Resident  
昭和49年 7月 米国 Baylor College of Medicine, Department of Neurology, Assistant Instructor and Resident  
昭和50年 7月 米国 University of Maryland, School of Medicine, Neuromuscular Research Unit, Research Fellow  
昭和51年 10月 名古屋大学第一内科医員  
昭和53年 7月 国立武蔵療養所神経センター（現国立精神・神経センター）  
疾病研究第4部研究室長，理学診療科医長  
奈良県立医科大学神経内科学講座 助教授  
昭和56年 10月 奈良県立医科大学附属病院中央リハビリテーション部 副部長  
北海道大学医学部リハビリテーション医学講座 教授  
平成7年 10月 北海道大学医学部附属病院リハビリテーション部 部長  
平成8年 1月 北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学 教授  
平成12年 4月 北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学 教授  
平成16年 11月 7日 享年62歳で逝去

図1 眞野 行生 先生のご略歴

会でもたくさんの演題がございます。眞野先生のご活躍はリハビリテーション医学の新しい分野として注目されています。今日の経頭蓋的磁気刺激研究の興隆に大きく貢献なさいました。

先生は昭和18年8月26日愛知県名古屋市でお生まれになっておられます。昭和43年に名古屋大学医学部をご卒業になり、それから、昭和47年から4年間アメリカのニューヨーク大学、バイラー大学、それとメリーランド大学で研鑽を積まれておられまして、特にリハビリテーション医学と神経内科の領域で研究をなさって来られました。昭和51年に名古屋大学に戻られまして、昭和53年、国立武蔵療養所神経センター、現在の国立精神・神経センターでございますけれども、その疾病研究第4部の研究室長、同時に理学診療科の医長をなさっております。昭和56年10月に奈良県立医科大学神経内科学講座の助教授、と同時に中央リハビリテーション部の副部長をなさっておられました。この時期に磁気刺激を始められたわけでございます。平成7年10月に北海道大学の医学部リハビリテーション医学講座の教授になられまして、翌年リハビリテーション部の部長、平成12年4月に北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学教授となられてご活躍をなさったわけでございます（図1）。

それでは只今から、前半は眞野行生先生のご業績をご紹介いたしまして、後半に局所的磁気刺激の原理と応用をお話したいと思うのですけれども、眞野先生のご業績と言いましても非常に多岐にわたっています。ここではこの研究会の名前

## 表1 本日の講演内容

1. 眞野 行生 先生のご業績
2. 局所的磁気刺激の原理と応用

に即して、磁気刺激の研究、それも私がほんの少ししか存じ上げておりませんけれども、それを中心にお話をさせていただきます (表1)。

まず木村先生が只今おっしゃいましたように、この研究会を木村先生と共に立ち上げられました。1985年にイギリスの Tony Barker が初めて磁気刺激を人体に応用して TMS をデモンストレーションして、この分野がスタートしたわけでございます。1987年、眞野先生はすぐにこの磁気刺激を患者さんに応用されました。日本では初めてですけれども、世界的に見ても初めての研究であったわけでございます。ここにお示ししました装置は日本光電の試作機でございます、日本光電の contribution も非常に大きいものがございました。1990年にこの研究会が発足しまして、木村先生が代表世話人、眞野先生が事務局長としてご活躍になられてご尽力されました。昨年まで眞野先生がずっと事務局長をなさって、いろいろな委員会の報告、2002年からは委員長として臨床神経生理学会の磁気刺激法に関する委員会の報告をなさっていらっしゃいます (図2)。この第一回1990年から今日、2005年まで、16回でございますけれども、14回まではずっと眞野先生が実質的にはお世話なさっていたわけでございます (表2)。

実は、眞野先生と私の出会いは、1987年のバイオマグネティズムの国際学会でございます。この国際学会が東京で1987年の8月27日から30日までございました。渥美和彦先生が大会長、小谷誠先生が事務局長で、私がプログラム委員長を仰せつかりました。この学会はどちらかと言うと、SQUID、高感度磁気センサー、SQUIDで脳磁図や心磁図を測る国際会議でございまして、大体7割がそういった生体磁気計測の分野でございました。しかし、磁場影響、医療応用が2~3割でございまして、その中でTMS、磁気刺激も取り上げられたわけでご

- 1985 Barkerら、経頭蓋磁気刺激 (TMS) により上肢筋から誘発電位を記録  
1987 眞野ら、患者の病態検索に TMS を使用し、日本で初めて報告



当時の磁気刺激装置

- 1990 「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」が発足  
(代表世話人：木村淳，事務局：眞野行生)  
1999 「経頭蓋的高周波磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言  
(脳波・筋電図学会 磁気刺激法に関する委員会、  
磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会)  
2000 臨床神経生理学会 磁気刺激法に関する委員会報告 (委員長：木村淳)  
2002 臨床神経生理学会 磁気刺激法に関する委員会報告 (委員長：眞野行生)  
2003 臨床神経生理学会 磁気刺激法に関する委員会報告 (委員長：眞野行生)

図2 磁気刺激の臨床応用と安全面への取り組み

表2 磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会の歩み

回	テーマ	当番世話人	場所
1	パルス磁気刺激法の安全性の検討	木村 淳先生、眞野 行生先生	於 東 京
2	パルス磁気刺激法の有用性と安全性の検討	木村 淳先生、眞野 行生先生	於 松 本
3	磁気刺激による誘発電位	木村 淳先生、加藤 元博先生	於 東 京
4	磁気刺激に関する最近の知見	木村 淳先生、眞野 行生先生	於 鹿 児 島
5	磁気刺激に関する最近の知見	廣瀬 源二郎先生、関 要次郎先生	於 仙 台
6	Transcranial Magnetic Stimulation	木村 淳先生	於 京 都
7	二連発および高頻度連発磁気刺激法について	玉置 哲也先生	於 新 潟
8	二連発および高頻度連発磁気刺激法について	村井 由之先生	於 福 岡
9	経頭蓋磁気刺激の安全性と臨床応用	上野 照剛先生	於 神 戸
10	高頻度磁気刺激法の基礎と臨床応用	辻 貞俊先生	於 東 京
11	磁気刺激法の生体工学的基礎と臨床応用	滝川 守国先生	於 京 都
12	磁気刺激によるパーキンソン病の治療	河村 弘庸先生	於 東 京
13	経頭蓋磁気刺激法の最近のトピックス	古賀 良彦先生	於 福 島
14	rTMS の治療効果と新しい臨床応用	飛松 省三先生	於 旭 川
15	rTMS の治療効果と新しい臨床応用	千野 直一先生	於 東 京
16	TMS の実績と未来～眞野 行生先生を偲んで～	宇川 義一先生	於 福 岡

ざいます (図3)。

その磁気刺激のセッションで、眞野先生がいち早くその磁気刺激の医療応用というか、患者さんに対する計測をなさいまして、それで発表をなさいました。この時、イタリア、ローマの Rossini 等も参加しております。非常に熱のこもったディスカッションが行われました。ここにありますように、いわゆる HMSN に対する患者さんとパーキンソンの患者さんに対して磁気刺激を施しておられます (図4-A)。

これは HMSN、遺伝性運動感覚ニューロパチーのデータでございます。これが正常ですね。これがニューロパチーの患者さん、これはパーキンソンの患者さんですね。これは cortex を、運動野を刺激して、それから特に短母指外転筋の motor-evoked potential を測って、その潜時を調べております。これは頸椎、首の根っこを刺激して、それからその手までの時間を測っております。だから脳刺激のグループ引く



6th International Conference on Biomagnetism Tokyo, Japan August 27-30, 1987

図3 BIOMAGNETISM '87

PULSED MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN BRAIN AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM:  
IN HEREDITARY MOTOR SENSORY NEUROPATHY AND PARKINSON DISEASE.

Yukio MANO, Takuya NAKAMURO, Kazunori IKOMA, Tetsuya TAKAYANAGI.

Department of Neurology, Nara Medical University.

840, Shijo-cho, Kashihara, Nara, 634, Japan.

### 1. Introduction

In the study of conduction in nervous system, the evoked potentials by stimulating the sense organs or sensory nerves like somatosensory evoked potentials, visual evoked potentials and auditory evoked potentials are established as clinical tools.

The studies of conduction of motor system in central nervous system has been few until now. Pulsed magnetic cortical stimulation has been introduced by Barker, Jalinos and Freeston in 1985 to the human. In this paper pulsed magnetic stimulation to the head, cervical and lumbar region with time varying magnetic field applied via a flat coil was carried out. Compound muscle action potentials (CMAP) are recorded from muscles of extremities in normal controls and patients with hereditary motor sensory neuropathy type 1 (HMSN type 1) and parkinson disease, in order to examine the involvement of upper and lower motor neurons.

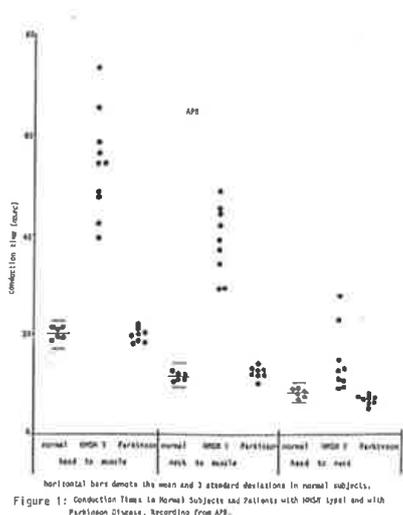


図 4-B

HMSN (遺伝性運動感覚ニューロパチー) では CMCT (central motor conduction time: 中枢運動神経伝導時間) の延長がみられる症例がある。

BIOMAGNETISM'87

6 th International Conference on Biomagnetism Tokyo, Japan August 27-30, 1987

## 図 4 PULSED MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN BRAIN AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM: IN HEREDITARY MOTOR SENSORY NEUROPATHY AND PARKINSON DISEASE.

頸椎刺激のグループが頭の中での伝導速度、伝導時間になっているわけございまして、ここによっていわゆる central motor conduction time、中枢運動神経伝導時間、CMCT を求めるわけございまして。これが正常、これがニューロパチーの患者さん、これがパーキンソンの患者さんでございまして。この時間を見ますとこの辺りでばらついておりまして、遅くなっております。やはりこの CMCT の延長がニューロパチー、遺伝性運動感覚ニューロパチーで見られたということで、これが最初のオリジナリティーの高い研究でございまして (図 4-B)。

その次は、ラットに円形コイルを施しまして、50 回の TMS を投与、0.5 Hz だから 2 秒に 1 回の刺激を行っております。それで痙攣や異常な行動等は見られな

© 1988 Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division)  
Electrophysiological kinesiology.  
W. Wellings, H.B.K. Boom and J. de Vries, eds.

THE SAFETY OF MAGNETIC STIMULATION

Yukio MARO, Itaru FURUKAWA, Takuya NAKAMURO, Katsunori IKOMA, Tetsuya TAKAYANAGI, Kyoko MATSUI  
Department of Neurology, Nara Medical University, 840, Shijo-cho, Kashihara, Nara, 634, JAPAN. \*National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan.

SUMMARY

The safety of magnetic stimulation on rat brain was examined kinesiologically, neurochemically and neuropathologically. There were no significant changes in movement or neuropathology. However, there were some changes at 60 minutes in DA and serotonin metabolism, which returned to the control values in 4 days. These changes were considered to be due to the direct excitation of neurons by stimulation. From our study, magnetic stimulation had no adverse effects.

ラットに平型円形コイルにて 50 回 TMS を投与 (0.5 Hz, 900 V)。けいれんや異常な行動などはみられなかった。DA やセロトニンの濃度に変化はみられた。これは TMS の直接的な影響と思われた。(1988)

図 5 THE SAFETY OF MAGNETIC STIMULATION

ね。だからこれは left です。だから右の運動野を刺激して左から motor-evoked potential がとれている。これは、左を刺激して右の motor-evoked potential がとれている。これが正常でございますけれども、この mirror movement の患者さん、しかも 23 歳の男性でございます。これは右を刺激して右の反応、左を刺激して左の反応というこ

とで、この中枢から末梢に行く運動系の経路に、機能的な異常を検出できたという Journal of Neurology の論文でございます (図 6)。

次に EEG Journal の論文でございます。先ほどの

かった、但し、ドーパミンやセロトニンの濃度の変化が見られたということで、それで磁気刺激とドーパミン、セロトニンの関係を検討なさった最初の論文でございます (図 5)。

次が、いわゆる mirror movement の患者さんに対しての磁気刺激の研究でございます。これは、こちらが正常です

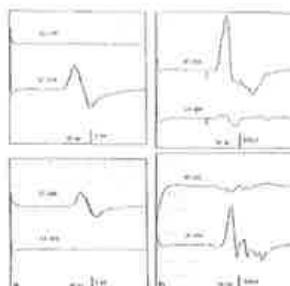
Magnetic stimulation study in mirror movements

Y. Konugaya, Y. Mano, and M. Komugaya  
Department of Neurology, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634 Japan

Received August 7, 1989 / Received in revised form November 26, 1989 / Accepted December 12, 1989

**Summary.** A young man with congenital mirror movements was studied by non-invasive magnetic stimulation. Radiological examination showed no extracerebral or pituitary abnormality except for mild atrophy of the right hippocampus. Magnetic stimulation of the motor cortex caused large amplitudes in the ipsilateral hand muscles, indicating the possibility of functional disorder in the motor pathways from the motor cortex to muscles in the upper extremities.

**Fig. 2.** a Magnetic stimulation in normal subjects. Above: right cortex stimulation; below: left cortex stimulation. RT-ADM, Right abductor digiti minimi muscle; LT-ADM, left abductor digiti minimi muscle. Cortical magnetic stimulation caused contralateral ADM activity. b Magnetic stimulation in the patient. Above: right cortex stimulation; the activity of the right ADM is greater than that of the left one. Below: left cortex stimulation; the activity of the left ADM is greater than that of the opposite one.



Mirror Movements のある 23 歳男性に TMS で検討を行った。図 2 の上段は右大脳皮質に TMS を投与、下段は左大脳皮質に TMS を投与。a は健常者、b は患者。患者においては、TMS 投与と同側の ADM の MEP が導出できた。運動野からの皮質下行路において機能的な異常を検出できた。(J Neurol 1990)

図 6 Magnetic stimulation study in mirror movements

# A clinicophysiological study of central and peripheral motor conduction in hereditary demyelinating motor and sensory neuropathy

図 7-A

Y. Mano<sup>1</sup>, T. Nakamura<sup>1</sup>, K. Ikoma<sup>1</sup>, T. Takayanagi<sup>1</sup> and R.F. Mayer<sup>2</sup>

## Abstract

Central and peripheral motor nerve conduction were analyzed in 13 patients with hereditary demyelinating motor and sensory neuropathy using central magnetic stimulation and peripheral electrodiagnostic techniques. All patients showed a marked decrease in peripheral nerve conduction velocity. In 11 patients, the central motor conduction time was slightly prolonged but in 2 it was markedly prolonged suggesting dysfunction of the corticospinal tract. These two patients exhibited marked weakness and atrophy of distal muscles without clinical signs of upper motor neuron dysfunction, which was considered to be masked by the lower motor neuron disorder. This study suggests that in some patients with hereditary demyelinating polyneuropathy central as well as peripheral nerve fibers may be affected.

Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 1993,33,101-107

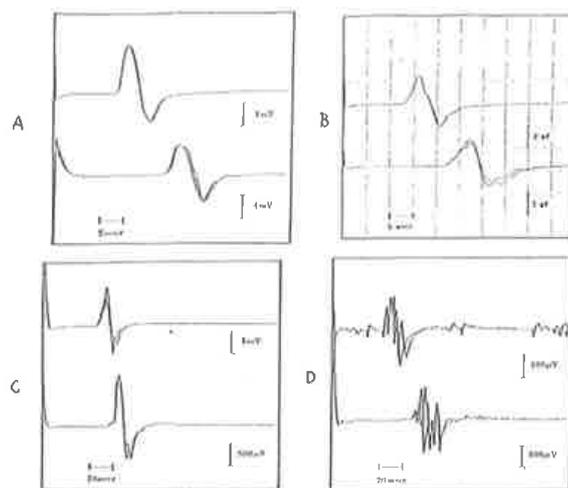


図 7-B

Fig. 1 — Muscle evoked potentials recorded by surface electrodes from the abductor pollicis brevis muscle. A and B: normal subject; C: patient 1; D: patient 5. The upper tracing of each record represents the muscle evoked potential due to cervical stimulation, and the lower tracing, that due to cortical stimulation. Note the small dispersed responses in patient 5 (D) who had very prolonged central motor conduction time.

HMSN (遺伝性運動感覚ニューロパチー) に対する TMS による検討。  
A と B は健康者。C と D は HMSN の患者。C、D ともに末梢神経障害は  
著明である。D では CMCT (central motor conduction time: 中枢運動  
神経伝導時間) の延長も認められた。

## 図 7 HMSN(遺伝性運動感覚ニューロパチー)に対する TMS による検討

HMSN、遺伝性運動感覚ニューロパチーに対する磁気刺激による検討でございます(図 7-A)。これは正常 A、正常 B の方、これは患者さん C、D です。これが HMSN の患者さんでございます。先ほどと同じ、頭を刺激して手の motor-evoked potential。これは首根っこを刺激しての影響です。この差が中枢の伝導時間になるわけです。これが正常。これはここが 5 msec です。これは 20 msec です。要するに時間が長いのです。これは潜時が長いけれども、脳の中の伝導速度はこの患者さんは正常なのですけれども、この場合 D の患者さんはこのようにこれで 20 msec 延びております。これは 5 msec。これも 5 msec です。このように遺伝性運

# Central Motor Reorganization after Anastomosis of the Musculocutaneous and Intercostal Nerves Following Cervical Root Avulsion

図 8-A

Yukio Mano, MD, PhD,\* Takuya Nakamura, MD,\* Ryuji Tamura, MD,\* Tetsuya Takayanagi, MD, PhD,\* Kouichi Kawanishi, MD, PhD,† Susumu Tamai, MD, PhD,† and Richard F. Mayer, MD‡

In 4 patients with a complete upper limb palsy due to traumatic cervical root avulsion, surgical anastomosis of intercostal to musculocutaneous nerves was performed to restore function in the biceps brachii muscle. Four to 6 months after the operation, motor unit discharges were recorded from the biceps muscle on the operated side during deep breathing and by cortical magnetic stimulation. The motor unit discharges became independent from respirations gradually over 1 to 2 years. The latencies of the motor potentials evoked by cortical and thoracic root magnetic stimulation decreased gradually over 2 to 3 years. Motor cortex mapping of the reinnervated biceps muscle showed a gradual change over 4 to 33 months from the area of the intercostal muscles to that of the arm area, which was more lateral on the motor cortex. These findings suggest that reorganization of the motor cortex to arm flexor muscles occurs following peripheral nerve anastomosis.

Mano Y, Nakamura T, Tamura R, Takayanagi T, Kawanishi K, Tamai S, Mayer RF. Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves following cervical root avulsion. *Ann Neurol* 1995;38:15-20

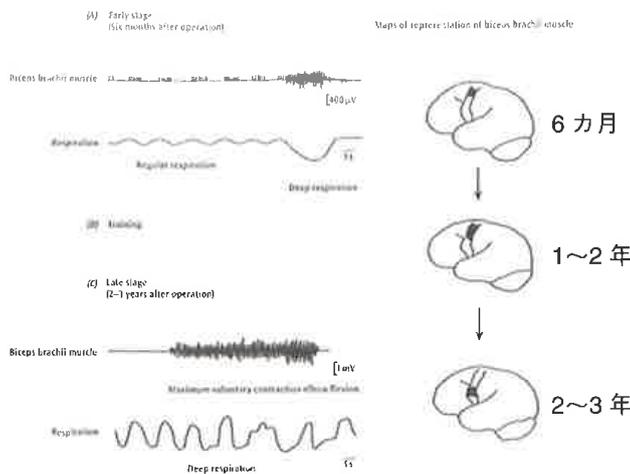


図 8-B

外傷性引き抜き損傷のため完全上肢麻痺を呈した患者に、肋間神経の筋皮神経への吻合術が施行され、訓練を行い上腕二頭筋の表面筋電図と cortical mapping における変化を示す。術後6ヵ月後では、上腕二頭筋の表面筋電図は呼吸に同期して筋放電を認めた。術後2~3年後では、深呼吸時であっても、上腕二頭筋の筋放電は同期してみられることはなく、随意的な肘屈曲時に筋放電を認めている。上腕二頭筋の mapping area は、経過とともに外側の方へと移動を認めた。(1995)

Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation  
(2002 Arnold)  
Neuroplasticity and transcranial magnetic stimulation  
Leonardo G Cohen, Yukio Mano

図 8 頸髄根引き抜き損傷での肋間神経と筋皮神経縫合後の中枢神経の再構築(1995)

動感覚ニューロパチーに対する磁気刺激の検討ということで、DではCMCT、中枢運動神経伝導時間の延長が認められたというわけでございます。また、波形もばらついておりまして、いろいろな神経の束が乱れて伝導時間が延びているのがお分かりになると思います (図 7-B)。

次は、これは頸髄根の引き抜き損傷での肋間神経と筋皮神経縫合後の中枢神経の再構築の研究でございます。この辺りからいわゆる脳の可塑性と言いますか、中枢神経の reorganization に注目なさっておられます (図 8-A)。

眞野先生はリハビリテーション医学に TMS を応用しようという狙いをはじめから持っていらっしやったことが分かります。外傷性の引き抜き損傷の為に完全

に上肢の麻痺を起こした患者さんで、肋間神経の筋皮神経への吻合術が施されました。それから術後6ヵ月後、1~2年後、それから2~3年後でございますけれども、この脳のマッピングと磁気刺激の関係で、こうして段々この脳の機能局在の場所がずれているというわけですね。ということで、脳の可塑性に対して見事にこれをTMSで証明なさったわけでございます（**図 8-B**）。

**図 9-A** も cortical reorganization というかトレーニング、トレーニングというか、トレーニングによる比率の再構成でございます。これは Journal of Electromyography and Kinesiology の論文でございます。眞野先生はこの Kinesiology の国際学会でも非常に大きな contribution がございまして、札幌で大会長として世界の大会をなさっておられます。

**図 9-B** は strain gauge 歪み計を用いて、親指を逆方向にずっと動かすことによって訓練させて、その訓練の効果によって上向きに波形が行くか下向きに行くかということで、この学習効果を調べてあります。しかし、この場合音刺激だけでも訓練の効果が見られるということで、そういうことを述べていらっしゃいます。

この研究会は磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会でございますが、眞野先生はまさに最初の段階からこの磁気刺激の安全性と有効性、特に反復磁気刺激の安全性と有効性についてかなり系統的に整理された研究をなさっておられます。これは低頻度、0.25 Hz の反復刺激 100 パルス を 5 日間、または高頻度、1 秒間 25 回または 1 秒の急性の刺激、あとは高頻度 25 Hz、1 秒の慢性を 3 日間ということですね、こういったことでカテゴリーを分けて安全性の検討と同時に有効性の検討もなさっていらっしゃいます。特にここでは、セロトニンとドーパミンについて非常に興味ある大事な成果を得ておられます（**図 10**）。

**図 11** はこの論文が掲載された雑誌ですね。これに対して、今申し上げましたように、0.25 Hz の repetitive TMS、そして motor threshold の 110 % を加えた時どうなるかということと、あとはこういった 100 回刺激した時ですね。それからその後どうなるかということをやっています（**図 11-A**）。

その中の一環として、脊髄損傷で下半身に随意運動が発生した女性の患者さんで、rTMS を施した時に起こった徐波が示されていますが、この患者さんは診ただけでは特別に変化が見られなかったのですね。普通通りに会話をしている。しかし、脳波を見ますと脳波で徐波が出たというわけですね。これも僕はすごいなと思ったのは、磁気刺激しながら脳波はなかなか測れないのですね。非常にノイ

### Cortical reorganization in training

Y. Mano <sup>\*</sup>, T. Chuma, I. Watanabe

*Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, N 15, W-7, Sapporo, 060-8638, Japan*

**Abstract**

Plasticity within the human central motor system occurs and has been studied with transcranial magnetic stimulation in patients with amputations, spinal cord injuries, and ischemic nerve block. These studies have identified a pattern of motor system reorganization that results in enlarged muscle representation areas and large motor evoked potentials (MEPs) for muscles immediately proximal to the lesion. Some of these changes are apparent minutes after ischemic nerve block, weeks after spinal cord injury, and as early as six months after amputation.

These studies motivated us to study the cortical motor reorganization after finger movement training in normals and after amputation of intercostal nerves in the musculocutaneous nerve in young patients with cervical root avulsions due to a traumatic motorcycle injury.

© 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Reorganization; Training; TMS; Plasticity; Motor memory

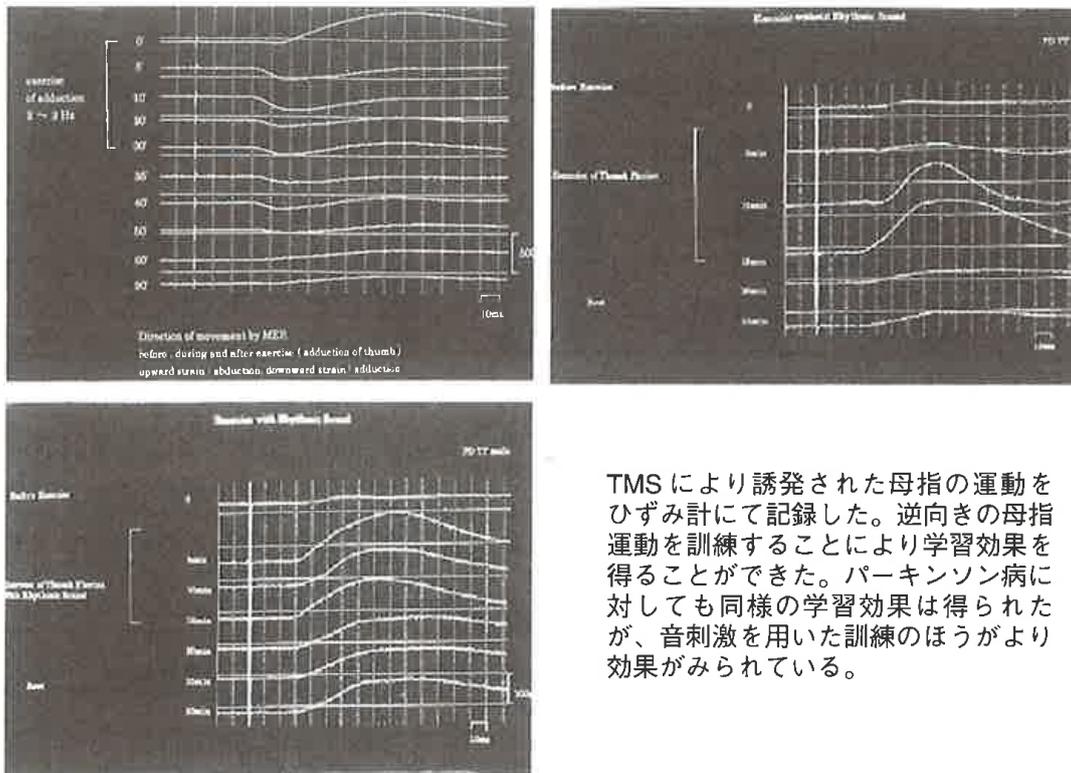


図 9-B

TMSにより誘発された母指の運動をひずみ計にて記録した。逆向きの母指運動を訓練することにより学習効果を得ることができた。パーキンソン病に対しても同様の学習効果は得られたが、音刺激を用いた訓練のほうがより効果がみられている。

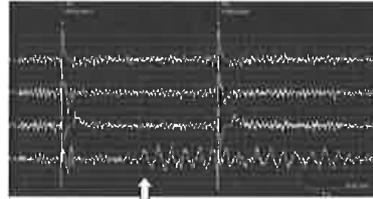
図 9 学習における皮質の再構成

- 低頻度 (0.25 Hz) 反復、100 パルス、5 日間
- 高頻度 25 Hz-1 秒の急性；  
500 stimuli from 20 trains in a day. Each train was applied at 25 Hz for 1 s with 1-min intervals between trains.  
→Dorsolateral striatum の DA ↑
- 高頻度 25 Hz-1 秒の慢性；  
rTMS of the frontal brain for 3 days, during which 125 stimuli from five trains in a day were applied at 25 Hz for 1 s with 2-min intervals between trains.  
→suppressed the increases in 5-HT levels induced by the plus-maze test, but did not influence the elicited DA levels.

図 10 反復磁気刺激の安全性と有効性

図 11-A

- 50 stimuli of 0.25-Hz rTMS at the intensity of 110% of the motor threshold were delivered to the right prefrontal cortex in the counterclockwise direction of the electrical current in the coil.
- One session consisting of these 100 stimuli was delivered once a day and was repeated for 5 consecutive days.



Change in the EEG during rTMS. After rTMS to the right prefrontal cortex had been initiated, the EEG recorded on C 4 showed a slow wave. The slow wave disappeared at least 6 seconds later and reverted to an 8-10 Hz wave. This change was reproducible in rTMS performed on another day.

図 11-B

脊髄損傷で下半身に随意運動が発生した女性の患者に rTMS を実施したときに起こった徐波。rTMS を投与しながら脳波でモニタリングを施行。患者には特別変化はみられず、普段どおりに話をしていった。rTMS 後にも患者の（自覚）症状には著変は認めていない。モニタリングをして初めてこのような変化がおこっていることが判明した。

図 11 Monitoring an electroencephalogram for the safe application of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation.

• Kanno M, Chuma T, Mano Y.  
• J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Oct ; 71 (4) : 559-60.

ズが多くて、磁気刺激をして脳波を測るとするのは至難の業なのですが、右の prefrontal cortex を刺激して、それから C4 での脳波を測っていらっしゃるのですね。非常にノイズが少ない。このインストが 0.5 秒位であって、あとはちゃんと脳波が測れている。それで、この辺りから徐波が発生しているというデータでございます（図 11-B）。

次は Neurological Sciences の 2003 年の論文でございまして、ラットの elevated plus-maze test 中における高頻度磁気刺激の構造と神経化学的変化に及ぼす影響ということで、いわゆる T-maze とか water maze とかありますけれども、これは十字路の maze で、迷路で、一方を明るくして、一方を暗くすると、ネズミは暗い所を好むということですが（図 12-A）、それを磁気刺激することによって、明るい所にもちゃんと行けるというデータでございます（図 12-B）。ラットの前頭部に 25 Hz の rTMS を 3 日間投与し、その plus-maze 上行動変化について検討をなさっている。これは 20 % の磁気刺激、40 % の刺激、60 % の刺激、80 % の刺激。これが 40 % の刺激と 60 % の刺激だけ有意に、この明るい所にもネズミが行くというわけでございます。磁気刺激で 40 %、60 % の刺激によって、不安の作用が低下したという非常に興味ある研究成果でございます。

そこで不安に関しては、いわゆるセロトニンの分泌が関与しているということで、ここではドーパミンとセロトニンに対する検討をなさっておられまして、これはラットの前頭部におけるドーパミンの濃度とセロトニンの濃度を検討なさっておりまして、この場合は、prefrontal motor cortex におけるセロトニンの上昇が見られなかった。ラット前頭葉におけるドーパミン濃度は変化がない、

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test

Manabu Kanno<sup>a,\*</sup>, Machiko Matsumoto<sup>b</sup>, Hiroko Togashi<sup>b</sup>, Mitsuhiro Yoshioka<sup>b</sup>, Yukio Mano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

<sup>b</sup> Department of Pharmacology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

Received 16 September 2002; received in revised form 23 December 2002; accepted 20 January 2003

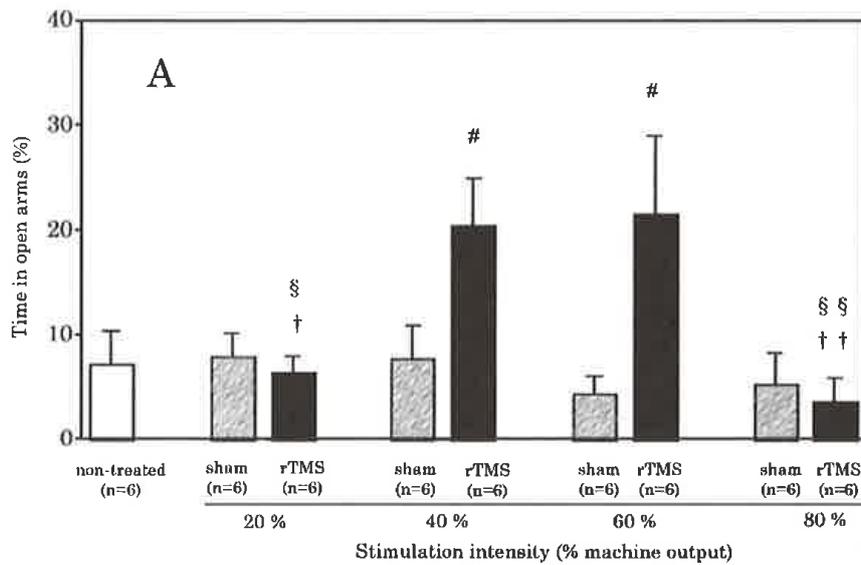


図 12-B

ラットの前頭部に 25 Hz の rTMS を 3 日間投与し、plus-maze 上行動変化について検討。40% 刺激と 60% 刺激にて open arm にいる時間が増えた。これは rTMS がラットの行動に影響(不安作用が低下)したことを示している。

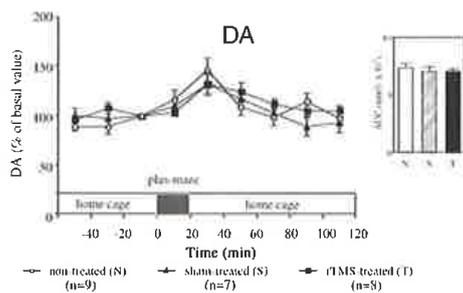


図 12-C

ラット前頭部における DA 濃度と 5-HT の濃度を検討。rTMS 投与群では PFC (Prefrontal Motor cortex) における 5-HT の上昇がみられなかった。

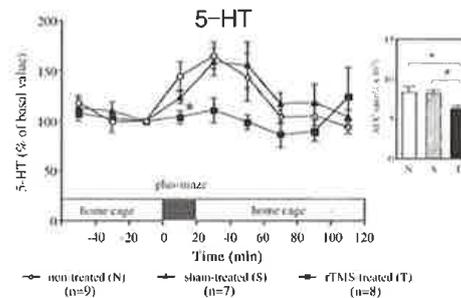


図 12 ラットの Elevated plus-maze test 中における高頻度磁気刺激の行動と神経化学的变化に及ぼす影響 (2003)

### Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum

Manabu Kanno<sup>a,\*</sup>, Machiko Matsumoto<sup>b</sup>, Hiroko Togashi<sup>b</sup>, Mitsuhiro Yoshioka<sup>b</sup>, Yukio Mano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

<sup>b</sup>Department of Neuropharmacology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Nishi 7, Kita 15, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

Received 7 April 2003; received in revised form 13 August 2003; accepted 29 August 2003

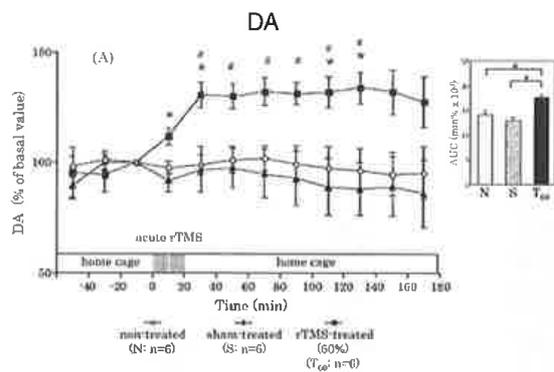


図 13-B

rTMS 投与(刺激強度 60%)による dorsolateral striatum における DA と 5-HT 濃度について検討した。5-HT では変化はみられなかったが、DA では rTMS 投与群において有意に上昇がみられた。ラットの前頭部への rTMS 投与により dorsolateral striatum の DAergic neuronal system へ影響を与えたことを示し、パーキンソン病に対する治療効果の可能性はある。

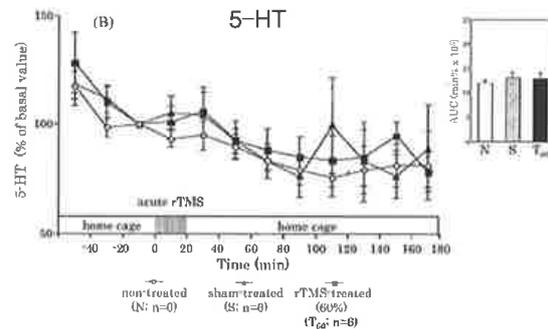


図 13 ラット背側線条体におけるドーパミン放出に及ぼす急性高頻度磁気刺激の影響  
ちよつとどの場合も上がっていますね。これは non-treated、これはネズミを掴んだだけ。sham-treated、これは音だけでやるという意味です。これは実際磁気刺激をしている。その 3 群間には変化がない。この場合は磁気刺激すると、セロトニンが変化していないのですね。だから、磁気刺激することによってセロトニンの上昇が見られなかったということは、恐れ、不安に対して効果があるということを眞野先生は述べていらっしゃいます (図 12-C)。

次にラットの背側線条体におけるドーパミン放出に及ぼす急性高頻度磁気刺激の影響ということで、Neurological Sciences の 2004 年の論文でございます (図 13-A)。

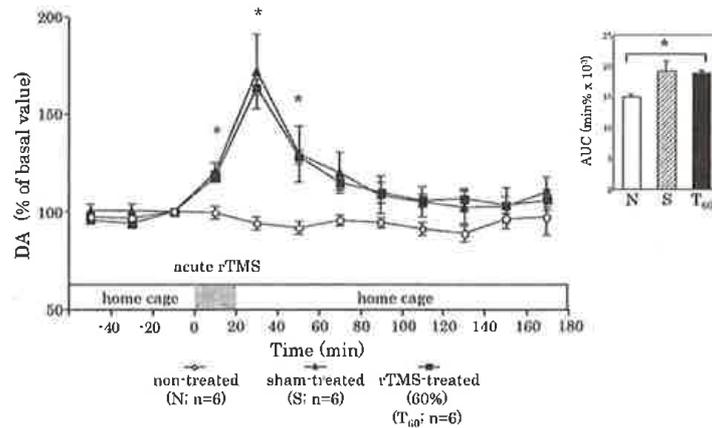


図 13-C

rTMS (刺激強度 60%) の PFC (Prefrontal Motor cortex) での DA 濃度に対する影響を調べた。sham 群 (音のみ) でも 60% rTMS でも同様に DA 濃度は刺激後に一時的に上昇した。

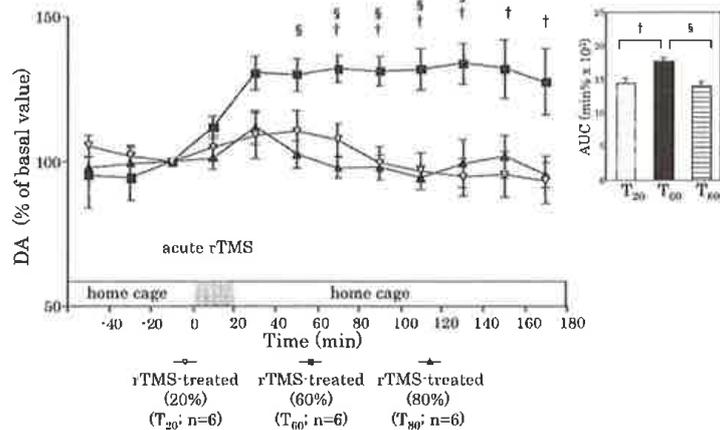


図 13-D

rTMS のラット背側線条体での DA 濃度の影響について刺激強度を変化させて調べた。刺激強度 60% での刺激が著しく効果があった。

図 13 ラット背側線条体におけるドーパミン放出に及ぼす急性高頻度磁気刺激の影響

これは 60% の刺激が非常に良いということを見つけられまして、この場合 60% の刺激をやりますと、これは特にこの大脳基底核ですよね。だから大脳基底核の dorsolateral striatum におけるドーパミン濃度とセロトニンの濃度の変化でございます。セロトニンに関しては全然変化がないですね。しかし、このドーパミンに関しましては、この磁気刺激群が 60% 刺激で上がったというわけございまして、そうすると結局これは大脳基底核だから、パーキンソンの将来治療に役立つのではないかと非常に重要な論文でございます (図 13-B)。

図 13-C は rTMS の prefrontal motor cortex で、ドーパミンの濃度を調べているのですけれども、sham 群、これは音のみでも、60% の rTMS でも同じように上

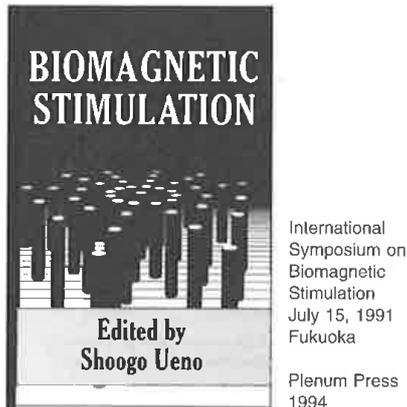


図 14-A BIOMAGNETIC STIMULATION

がったということを述べておられます。図 13-D はラットの striatum でのドーパミンの濃度の影響について刺激強度を変化して調べておられます。これは刺激強度 20 %、60 %、80 % ですけど、60 % の刺激の時だけ非常に効果的であったということを述べていらっしやいます。この通りですね。だからドーパミン濃度について刺激強度を変えて調べたら、この 60 % での刺激が著しく効果があっ

たということでございます。

以上、駆け足で眞野先生のご業績の一端をご紹介しました。次にもう一つ、1987 年に僕は眞野先生と初めてお目にかかり、先生のすばらしいご研究を知ることができたのですけれども、その後 1991 年に九州大学で磁気刺激の国際シンポジウムを開かせていただきました。実はこの国際シンポジウムの前に京都で国際 ME 学会、これは 2000 人集まる大きな学会でございますけれども、その学会がありまして、そこで磁気刺激のシンポジウムの企画を仰せつかりました。そこで Tony Barker や Rothwell などに声をかけました。ところが、いろいろな先生がお金がないと日本に来られないということをおっしゃいまして、大きな国際学会は金を全然援助しませんから、それで福岡で彼らの資金援助の為にシンポジウムを開かせていただいたわけでございます。一日だけのシンポジウムだったのですけれども、朝 9 時から 5 時まで、外国の方 8 名をお呼びして、それでシンポジウムを開催しました。

それでその方達のテープを起こし、また、ある方達からは改めて原稿を出してもらって Plenum Press から出版しました (図 14-A)。その時の質疑応答が非常に活発でございまして、質疑応答も各演者の発表のあとにテープ起こしで記載いたしました。特にその中でも眞野先生のご質問というか、その演者とフロアとのディスカッションが非常に良いものがございました。これはその一例でございますけれども、これは John Rothwell の講演に対する質問でございます。眞野先生がまず Rothwell を褒めまして、それからご質問なさっているのです。小脳と大脳皮質の間の inhibition がどうなるかということで、いろいろなやりとりをやっておられます (図 14-B)。

---

**Prof. Y. Mano:** Thank you very much, very nice presentation. I am Mano from Nara Medical University, Department of Neurology. We do similar experiments in double magnetic stimulation, especially stimulation to the cerebellum and cortical stimulation. And it's as you said, there is inhibition in the motor-evoked potential. But, do you think there are several pathways between the cerebellum and the cortex and also to the descending tract?

**Dr. Rothwell:** As you saw, I left out cerebellar stimulation because of those particular reasons. You can stimulate over the cerebellum and get inhibition, but to prove that the inhibition actually is produced by stimulation of the cerebellum and not some other structure is very difficult.

**Prof. Mano:** The strength of the stimulation is probably one clue, but in your presentation you didn't say much about strength of stimulation in the cortex. Even if you produce a very minor stimulus to the cerebellum you get several inhibitions.

**Dr. Rothwell:** Yes, I agree entirely, but like you said, it's difficult to know what the pathway is.

**Prof. Mano:** Well, one point is stimulation with time difference, and one is stimulation strengths, especially the conditioning strengths, so it might be clarified.

**Prof. Markov:** Other questions? Comments? Dr. Rothwell, according to your experience, at this time of day, what do we need more: magnetic stimulation or food stimulation?

**Dr. Rothwell:** Food, please.

**Prof. Markov:** I would like to thank all the speakers for excellent papers, and to thank all of you for attending, and we now close this section of the symposium for lunch break.

#### 図 14-B Rothwell とのディスカッション

その次は、Peter Basser に対する質問ですね。Peter Basser というのは元々流体力学屋さんで、磁気刺激の理論的な、磁気刺激して神経がどう興奮するかという理論を立てまして、それで Leonardo G. Cohen と一緒に論文を出しております。その後彼は MRI に興味を持ちまして、特に今の MRI でいわゆる神経の fiber tractography が流行っていますけれども、diffusion tensor MRI を fiber tractography へ応用して、フランスの Denis Le Bihan と一緒にパイオニア的な研究をやっております。その Peter Basser に対する質問でございまして、ここでも眞野先生は神経の degeneration に対する影響はどうなるかということ、医学的に非常に大事なテーマをいつも頭の中に持っておられて、こういったご質問をなさっていらっしゃる (図 14-C)。

以上が眞野先生のご紹介です。宇川先生、あと何分ありますか。あと 20 分。あと眞野先生のお仕事に対しまして、我々の仕事は本当にちょっと心もとないのですけれども、日頃やっていることを簡単にご紹介したいと思います (表 3)。

図 15 はいわゆる 8 の字コイルによって非常に localized な刺激ができて、5 mm の空間分解能で、cortex レベルでいろいろな反応を見ることができます。

---

**Dr. Y. Mano:** Thank you very much. Very nice presentation. I am especially surprised about your determination of size and threshold observations. I have one question. I am a clinician, so when we see a patient with degenerated nerve fiber we have a very difficult time differentiating between the degenerated small nerve fiber and the normal small nerve fibers. Using your technique, is there any difference you can explain?

**Dr. Basser:** Well, I think that I can say a bit about it. You know that an important application of magnetic stimulation is in the demyelinating diseases, such as multiple sclerosis, which was so eloquently discussed before. One would expect a difference in the wave speed when the resistance of the myelin starts to go down. This may be the best indication that you can obtain from electrical stimulation. I also think that once you know better where the stimulation occurs in magnetic stimulation you can make more accurate measurements in conduction velocities. In the future, you'll hopefully be able to use this method, as well as electrical stimulation, in order to determine the actual velocity of conduction. I would add that conduction velocity is probably still the best indicator of the demyelinating diseases which I think you're referring to.

**Prof. Freeston:** Thank you very much.

### 図 14-C Basser とのディスカッション

表 3 本日の講演内容

- 
1. 眞野 行生 先生のご業績
  2. 局所的磁気刺激の原理と応用
- 

これはフィンランドの Risto Ilmoniemi が商品化した装置でございますが、これは 8 の字コイルを使うことによってこの×印をした部分だけが刺激できるというわけでございます。8 の字コイルの TMS によって、いわゆる working memory の実験とか、neuron 間の connectivity の問題がどうなるかとか、長期増強現象がどうなるか、将来的には中枢神経疾患やうつ病等の治療にも良いのではないかというような基礎研究を進めています。

図 16 は TMS の localized stimulation の原理でございます。8 の字コイルを使うことによって頭の中に発生する渦電流が二つの渦を巻く、8 の字の交点の直下で渦電流の電流密度が集中しまして、そこでターゲットの刺激ができるという原理でございます。ここに映っている頭は藤木稔先生、手で持っているのは松田鶴夫君といって私の大学院の学生です。二人のドクターコースの大学院の優秀な学生がお互いに頭を刺激しあって非常に良い研究を行いました。

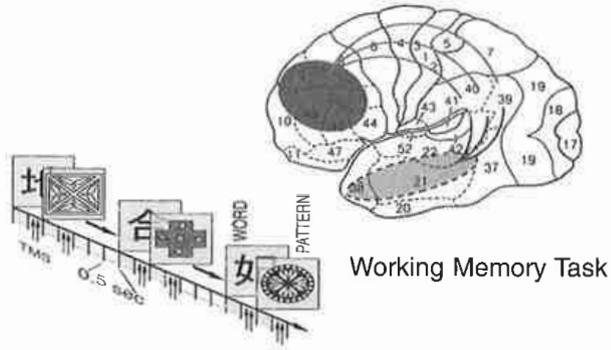
図 17 は私の研究室の関野正樹君のコンピューターシミュレーションでございます。8 の字コイルの刺激によって、頭の中に誘導される渦電流の分布でございます。確かにこの交点の真下で電流密度が高くなっているのがお分かりになると思います。例えば右の運動野のポイント A を刺激しまして、左手の拇指球筋か



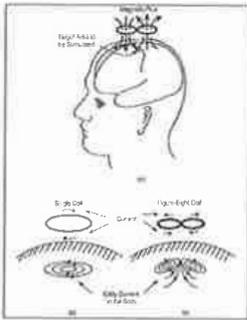
TMS



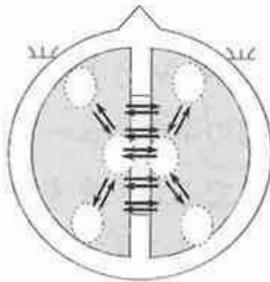
Brain Dynamics



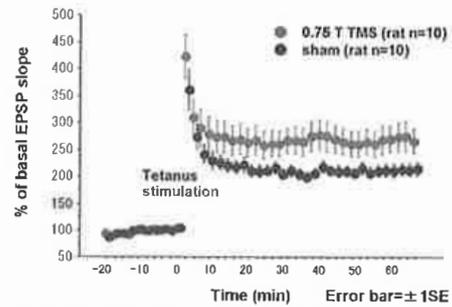
Working Memory Task



Principle of TMS



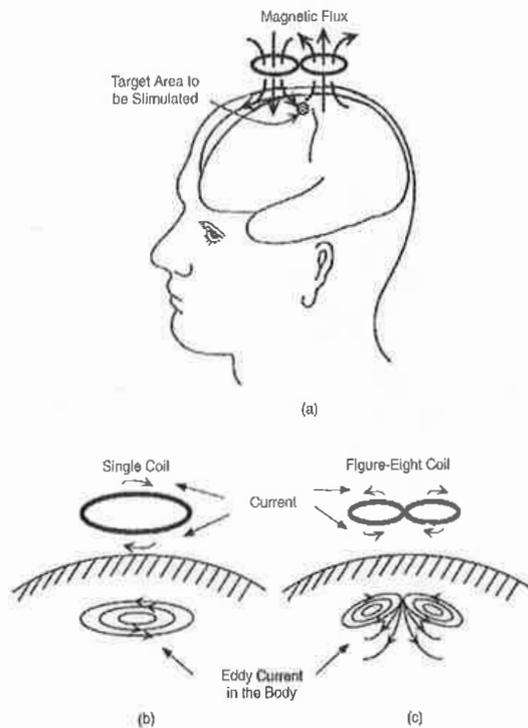
Neuronal Connectivity



LTP of 0.75T TMS group was significantly enhanced.

Long-Term Potentiation  
Therapeutic Application of TMS Control of  
Neuronal Plasticity Treatment of Depression

### ☒ 15 TMS and Brain Dynamics



### ☒ 16 TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)

ら反応を見ますと、22 msec の潜時におきまして運動誘発電位がとれる。ポイント A から 5 mm 前後上下刺激しましても反応がないということで、5 mm の空間分解能で経頭蓋的に脳のターゲットを刺激することができたわけでございます (図 18)。

図 19 はいつも出している図でございますけれども、5 mm でメッシュを切りまして、それで母指球筋、小指球筋、前腕、それと足の筋肉のあちこちに電極を置きまして、しらみつぶしに刺激するわけですね。方向も変えて。そうしますと、●印は短母指外転筋、▲印は小指外転筋、■印は腕頭骨筋、それで◐、◑は足の親趾、小趾に対する影響。この矢印は何かというと、渦電流の方向がこの方向の時が一番良く反応するというので、脳の中のニューロンの機能と構造をある程度頭の外から評価することができたわけでございます。

そういうことで、磁気刺激の応用というのは皆さまご存知のようにいろいろな応用があるわけでございますけれども、こういった機能マッピングができますからそれでその機能の localization を見ることが出来る。あとはいわゆる virtual lesion、仮想的な脳障害の部位を短時間作って、それで脳の connectivity がどうなっているか、neuron 間の connectivity がどうなっているかというのを調べるこ

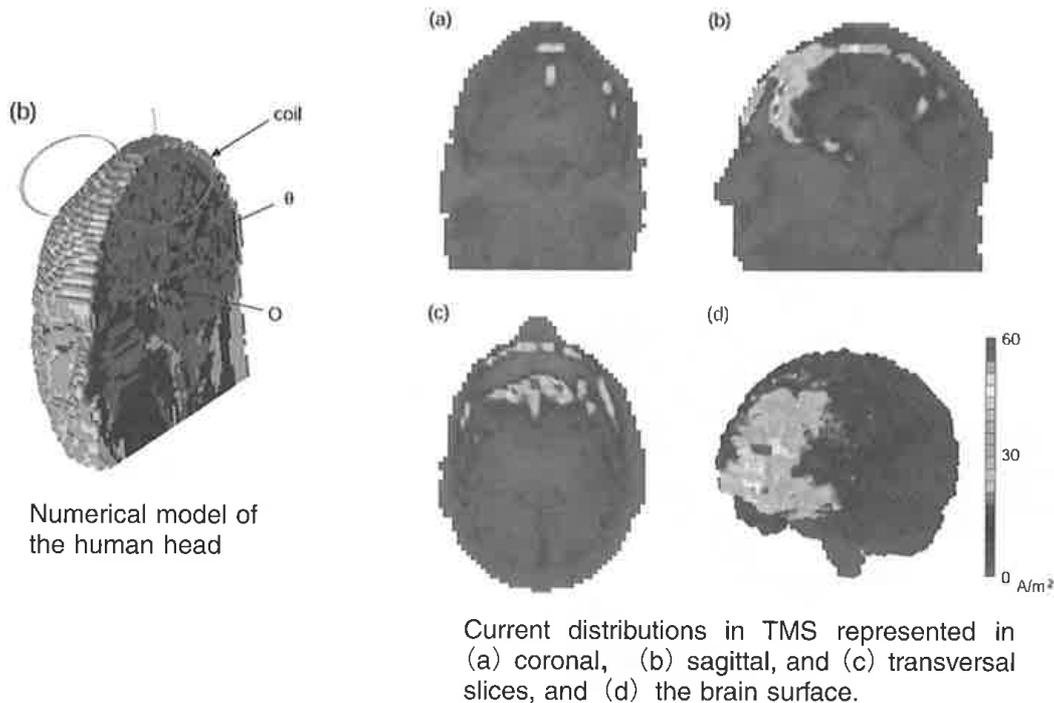


図 17 Current Distributions in TMS

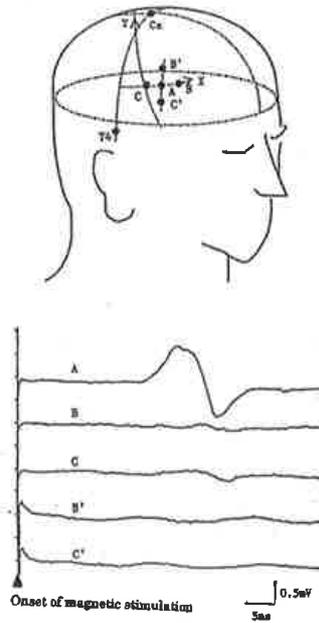


図 18 8 の字コイルによる運動野の磁気刺激

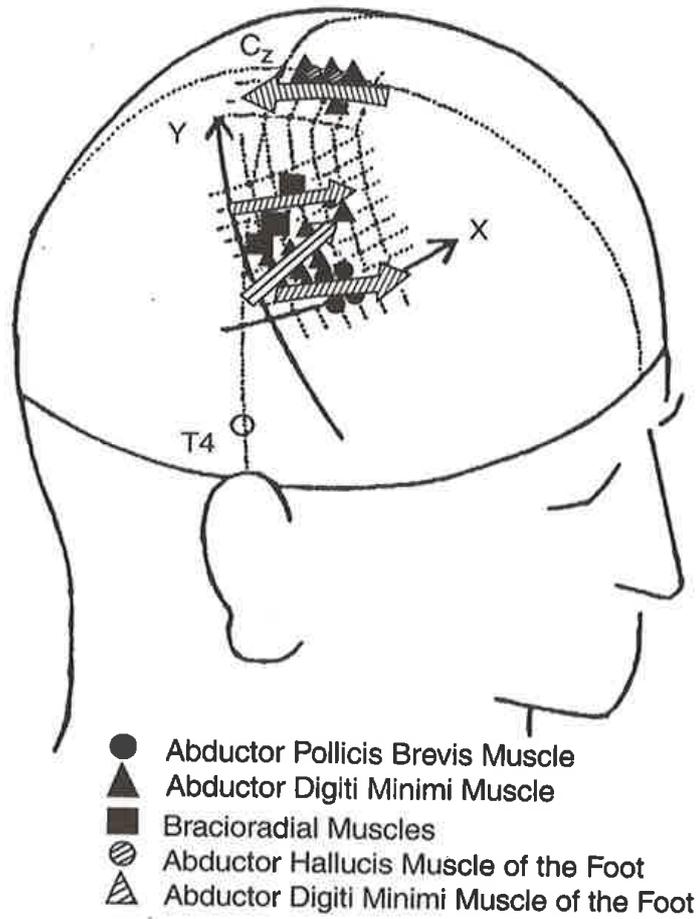


図 19 TMS による脳機能マップ

表 4 Medical Applications of Transcranial Magnetic Stimulation

1. Estimation of localized brain function
2. Creating virtual lesions to disturb dynamic neuronal connectivities
3. Damage prevention and regeneration of neurons
4. Modulation of neuronal plasticity
5. Therapeutic and diagnostic applications for the treatment of CNS diseases and mental illnesses

図 20-A



図 20-B

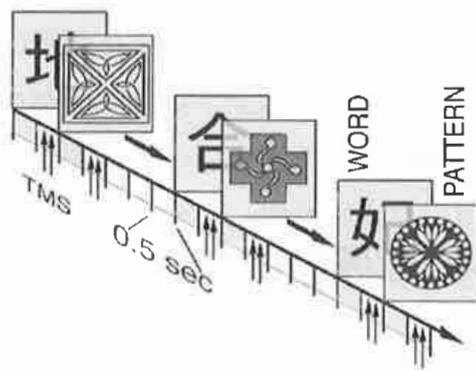
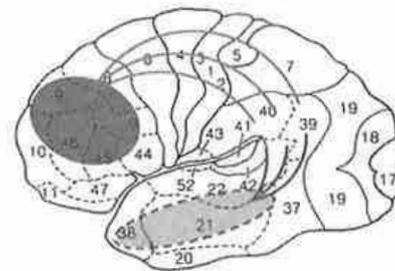


図 20-C

- Working memory is dependent on prefrontal granular cortex.
- Associative memory is dependent on the hippocampus and temporal lobe.



とができる。あとはいろいろな脳障害を生じる場合ですね、それを予防したり、だめになりかかった neuron の regeneration、いろいろなことに対して磁気刺激が有効である。4番はいわゆる脳の可塑性でございますけれども、これは眞野先生が先駆的な研究をなさっていらっしゃいます。最終的には、いろいろな中枢神経系の疾患とかいろいろな神経系の病気に対してこの刺激がどうなのか、有効に働くのではないかとということで非常に多くの研究がなされているわけでございます(表 4)。

ここでは virtual lesion を作る研究を簡単にご紹介申し上げますと、図 20-A は Emory 大学の Dr. Epstein が私のところに来まして一緒に研究をやったものです。こういった簡単な図形を出し、抽象的な図形と簡単な漢字の組み合わせをもって、この組み合わせを、この漢字と抽象的なパターン、漢字とパターン、漢字とパターン、三つの組み合わせを覚えてもらって、このタスクの時に motor threshold の 120% の TMS 刺激を施すと、どうなるかということでございます(図 20-B)。

ターゲットはこの前頭前野、dorsolateral prefrontal cortex、この辺りをターゲ

図 20-D

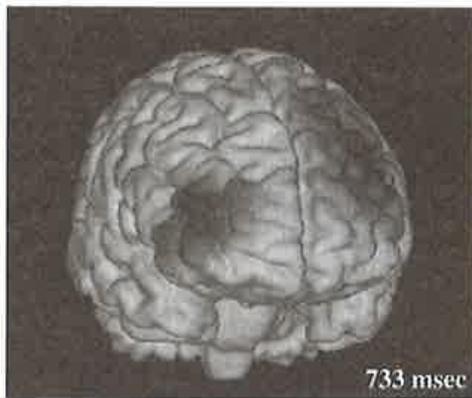


図 20-E

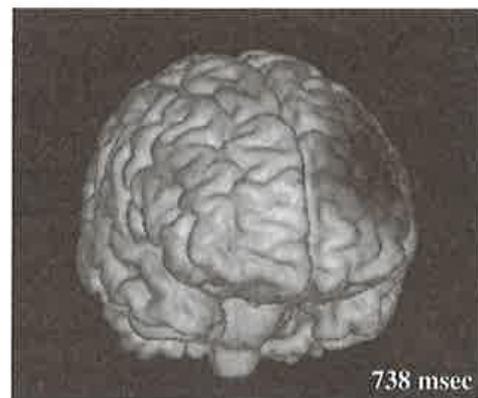


図 20-F

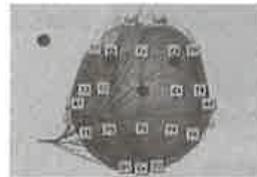
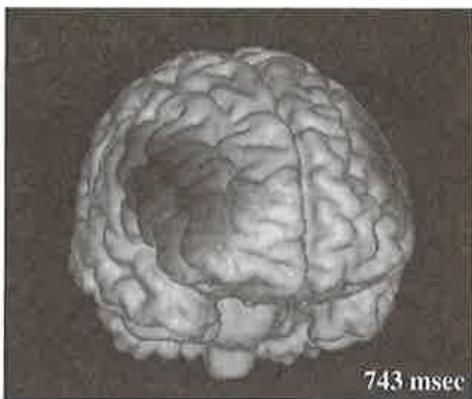


図 20-G

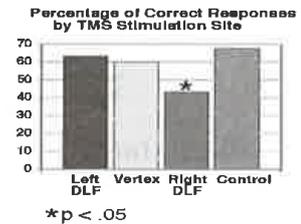


図 20 Effect of TMS on associative learning for visual patterns

ットにして特にこの working memory、short-term memory の影響とこの連想記憶の関係ですね、この辺りがどうなるか。特に記憶のプロセスで encoding と storage と retrieval がありますけれども、特に retrieval のところがどうなるかということで (図 20-C)、この三つのパターンを漢字パターン、漢字パターン、漢字パターンの組み合わせタスク中に脳がどう働いているか。これは磁気刺激する前でございます。そうするとこれは右の前頭前野、左の前頭前野です。非常にダイナミックに脳が動いております。これは 64 個の脳波電極を置きまして、それで逆問題で解いて、活性化の場所がどこかということを見ております。

例えばある時刻、733 msec の時は左右両前頭野が活動しておりますけれども (図 20-D)、これから 5 msec 後は左の前頭前野だけですね (図 20-E)。次の 5 msec、743 msec の時は右だけです。だから左を磁気刺激したり、右を刺激したり、頭頂を刺激したりしてどうなるかということ調べました (図 20-F)。

結果でございます (図 20-G)。10 人の平均の正解率です。正解率 70 % とあり

表 5 TMS and Brain Dynamics

1. TMS appears to disrupt associative learning for abstract patterns over the right dorsolateral prefrontal cortex.
2. Prefrontal working memory systems appear to play an important role in monitoring and learning paired associations, and may be lateralized in accordance with other hemispheric specializations.

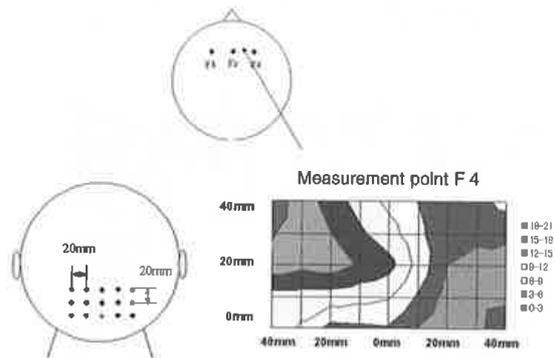


図 21 Intra- and Interhemispheric Connectivity

図 22 Topography of the amplitude of the 9 ms EEG component

ますけれども、これは刺激しない場合、それと左の dorsolateral prefrontal cortex です。これは刺激しても変化がない。Vertex を刺激しても変化がない。コントロールというのは音だけですね。右の前頭前野を刺激しますと、正解率が 40 % に減ったわけでごさいます、この場合、こういった連想記憶の特に読み出しプロセスで、右の dorsolateral prefrontal cortex が大事であるということ磁気刺激で述べたわけでごさいます。

特にこの磁気刺激の研究では、もう磁気刺激した直後の脳波が測れましたら、10 msec、20 msec、100 msec、200 msec、そういったミリ秒のオーダーでの反応が分かると、いろいろな connectivity の様子が分かる訳でごさいます (表 5、図 21)。

そこで、図 22 は、今、九州大学の教授になっている伊良皆啓治君と日本光電の野中幸夫さんの仕事でごさいます。ここで磁気刺激を特に後頭葉、2 cm 間隔で刺激します。そこで前頭野の F3、Fz、F4 での脳波を測ります。その時の刺激した直後のこの 9 msec のマッピングでごさいます。どこのマッピングかというと、後頭葉のこの部分で測った時の等高線図でごさいます、これはこの辺

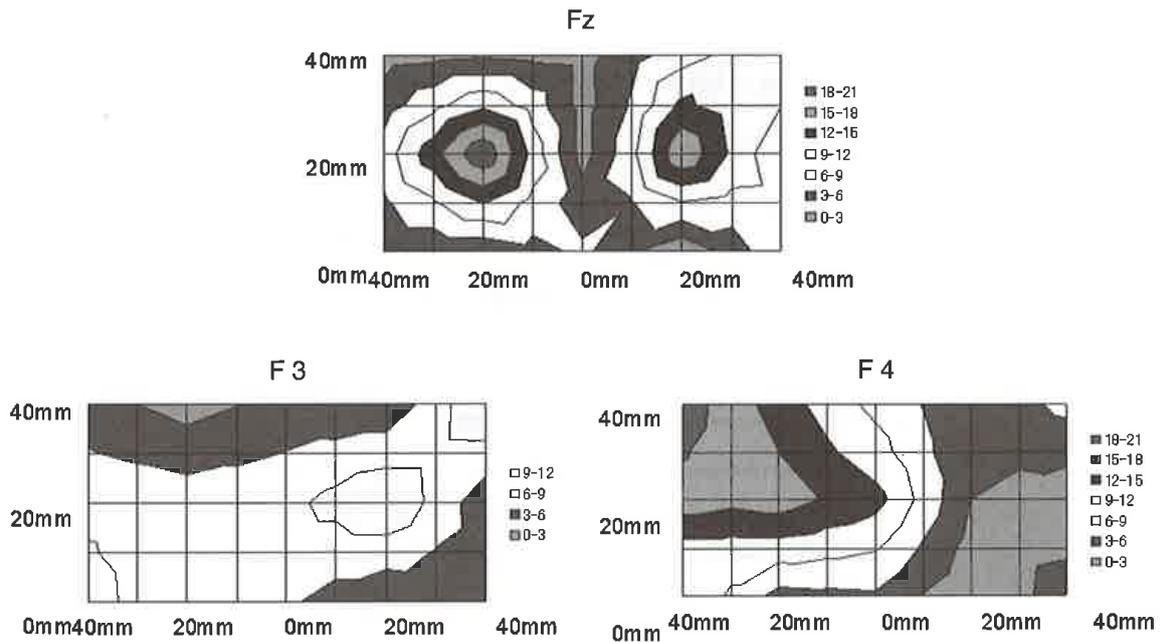


図 23 Topography of the amplitude of the 9 ms EEG component at Fz, F3, F4

りが影響しているということを物語っております。

このようにしますと、左の後頭葉の刺激が Fz の右の方、右の後頭葉の刺激が左の Fz の領域ということになっております。これは 9 msec の刺激でございます。9 msec 後の脳波の波形でございます (図 23)。

次に、hippocampus に対する影響でございます。これは私の研究室の荻上池田真理さんの学位論文の仕事です(図 24)。特にここで注目しているのは長期増強現象 LTP でございます。LTP (Long-Term Potentiation) というのはいわゆる学習と記憶に関する研究の非常に良いモデルになっておりまして、特にこのテタヌス刺激後に、neuro transmitter の通りが良くなりまして、それが LTP の現象を作っているのではないかということが言われております。細かいことは分かっておりません(図 25)。

そこでラットを使いまして、ちょうど hippocampus の所での渦電流の密度が、例えば  $10 \text{ A/m}^2$  位になるようなところ

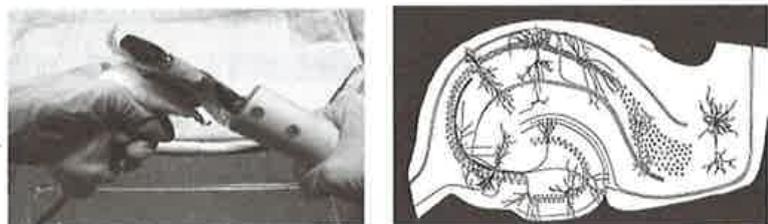
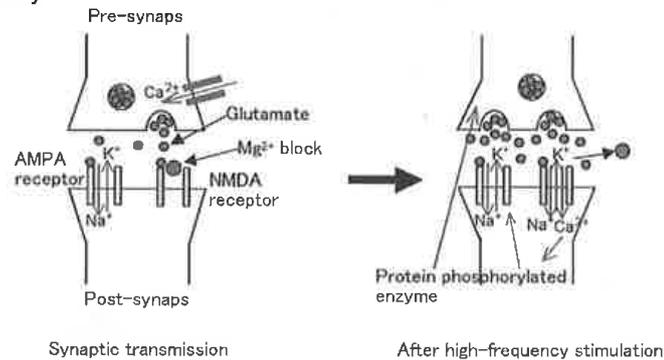


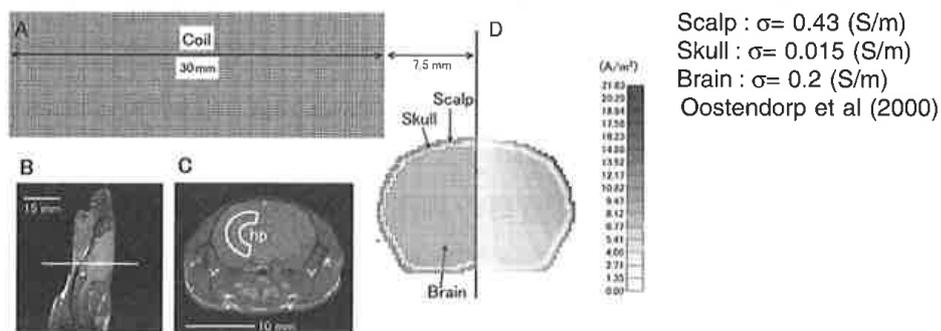
図 24 Effect of pulsed magnetic fields on rat hippocampus

Long-lasting increase in synaptic efficacy resulting from high-frequency stimulation of afferent fibers.  
 LTP in the hippocampus = typical model of synaptic plasticity related to learning and memory.



- Enhancement of transmitter release
- Activation of AMPA and NMDA receptors

図 25 Long-term potentiation, LTP



Peak magnetic field	Eddy current
0.50 T	6 A/m <sup>2</sup>
0.75 T	9 A/m <sup>2</sup>
1.00 T	12 A/m <sup>2</sup>
1.25 T	15 A/m <sup>2</sup>

図 26 Eddy currents in the brain

で、0.5 Tesla から 1.25 Tesla の刺激を行っております (図 26)。実際測るのは fEPSP、field EPSP で、fEPSP の波形の傾きから LTP を測るのですが、CA 1 の所で電極をさして電気刺激します。そしてこの PC、pyramidal cells の近くで recording するわけでございます。ここで刺激してここで見る。これはいわゆる field EPSP が測れるわけでございます。ここで刺激を 1 秒間非常に強い電気刺激を 100 Hz でダダダと刺激しますと、これでいわゆるテタヌス刺激によって波形がこうに変わる。この波形が 1 時間、2 時間、3 時間と続くわけでござい

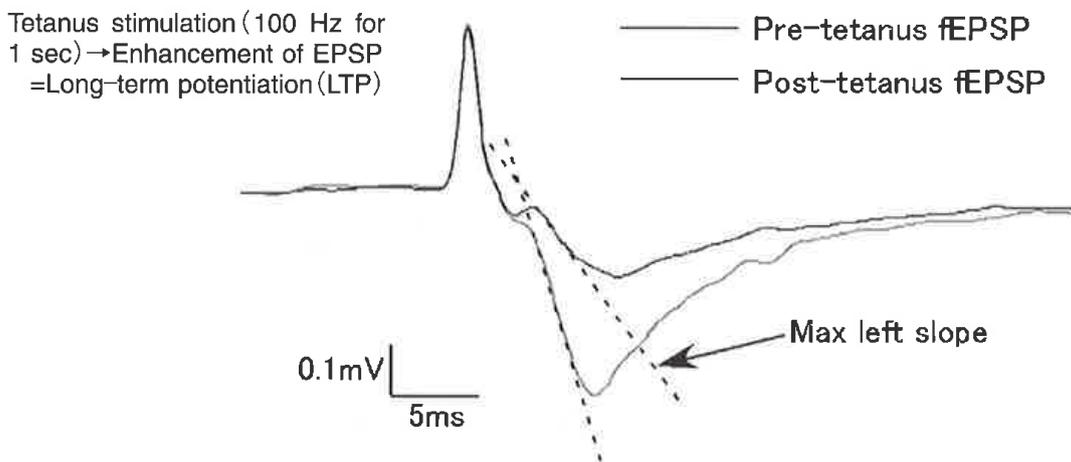
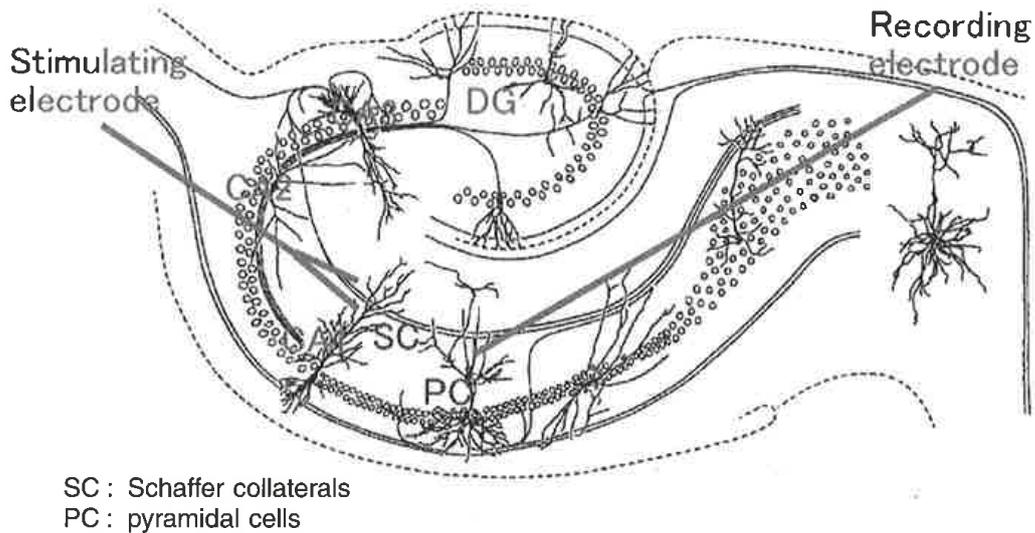
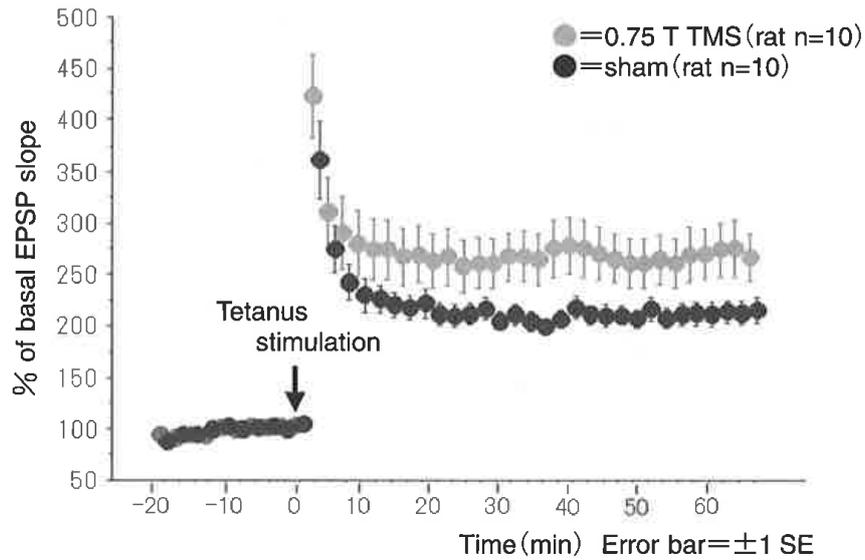


図 27 Measurement of fEPSP and LTP, Excitatory postsynaptic potential (EPSP)

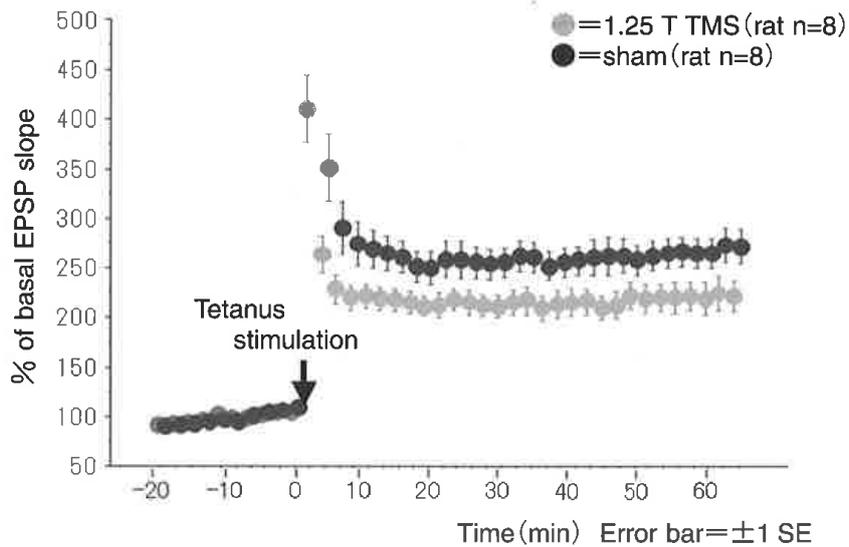
まして、これが長期増強現象と言われています。これがその記憶の一つの element になり得るといふわけでございますけれども、記憶と非常に関係しています。この傾きを測ることによって LTP、長期増強現象を評価するわけでございます (図 27)。

ここでテタヌス刺激をして、ここでこの●の傾きが上がっていますね。これが 1 時間ですけれども、これが 2 時間、3 時間と続きます。この●は何かというと、0.75 Tesla、その motor threshold のちょっと下の 80 % 程度の刺激でございます。1 秒間に 25 回の、25 Hz の刺激を 1 日 1000 発やりまして、1 週間合計 7000 発した後に、ネズミの海馬を取り出しました直後に測った LTP でございます。この場合は LTP がこう enhance されております (図 28)。しかしながら、1.25



LTP of 0.75 T TMS group was significantly enhanced ( $p=0.0408$ ).

図 28 LTPs of 0.75 T TMS



LTP of 1.25 T TMS group was significantly suppressed ( $p=0.0289$ ).

図 29 LTPs of 1.25 T TMS

Tesla、motor threshold の 120 % の刺激をしますと、逆にこれは LTP が下がっておりまして、だからこの磁気刺激する大きさによって、どうでもなると言いますか、LTP の値が変わるといってございます (図 29、表 6)。

次に、脳の虚血に対しての耐性が磁気刺激によって得られるという研究をご紹介します。この基礎研究はもともと大分大学の藤木稔先生が良い研究をなさって

表 6 Discussion of LTP

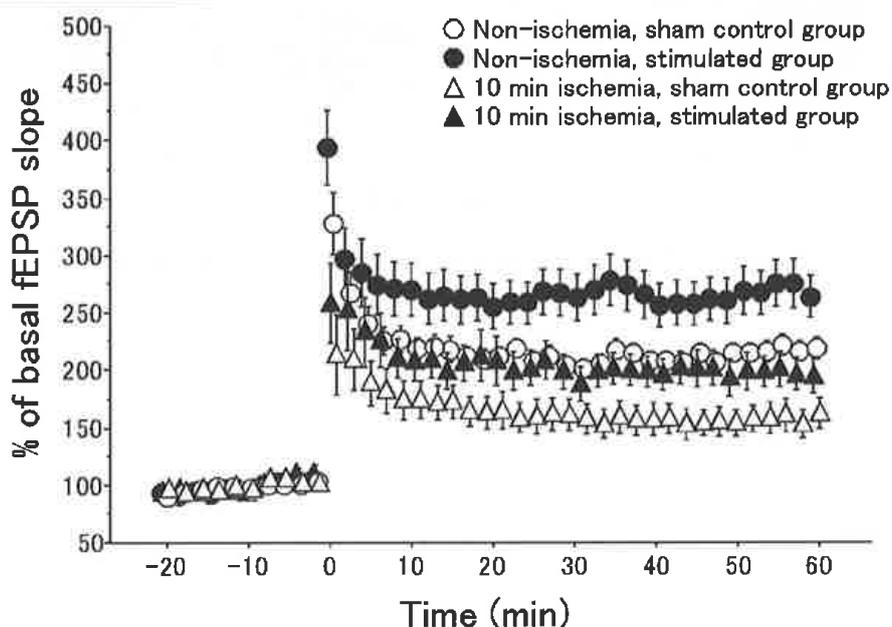
Discussion	
0.50 T TMS	→LTP→No change
0.75 T TMS	→LTP→Enhanced
1.00 T TMS	→LTP→No change
1.25 T TMS	→LTP→Suppressed
• Cell morphology	: No change →LTP changes were caused at the molecular level.
• Activation of astrocytes	: No change →Astrocytes are not associated with LTP changes.
• BDNF expression	: No change →BDNF is not associated with LTP changes.

おられます。ここでは、磁気刺激によって同じように海馬を使って LTP を測ることによってそれを評価したわけでございます。海馬のスライスレベルで、酸素供給を例えば 5 分、10 分、20 分、30 分と止めるわけでございます。それで、20 分以上になりますとほとんど

もう海馬は死んでしまい、機能的にだめになりますけれども、10 分位だったらまだ LTP が測れるのですね。測れるけれど値が下がっています。ところが、前もって 1 週間磁気刺激を 0.75 Tesla、motor threshold の 80 % で 7000 発刺激したネズミの場合は、海馬の脳の虚血を行ってもこれだけ上がるという、recover す

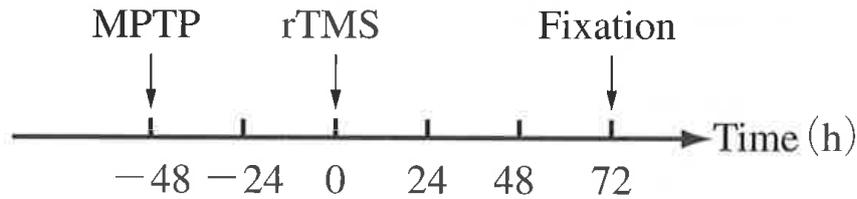
Ischemic condition : 10 min, ischemic ACSF (without glucose, oxygen).

LTP after ischemia



0.75 T TMS has potential to protect hippocampal function from ischemic injury.

図 30 Acquisition of ischemic tolerance by 0.75 T TMS



Subjects: Wistar rats (♂)  
 5 weeks old  
 Neurotoxin: MPTP  
 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)  
 (20 mg/kg)  
 Injections: 4 subcutaneous injections  
 per day, 2 hour interval between injections  
 Magnetic field: 1.25 T at the center of coil  
 25 pulses/sec × 8 sec × 10 trains (=2000 pulses) per day  
 Interval between trains = 10~15 min

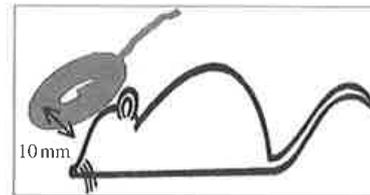
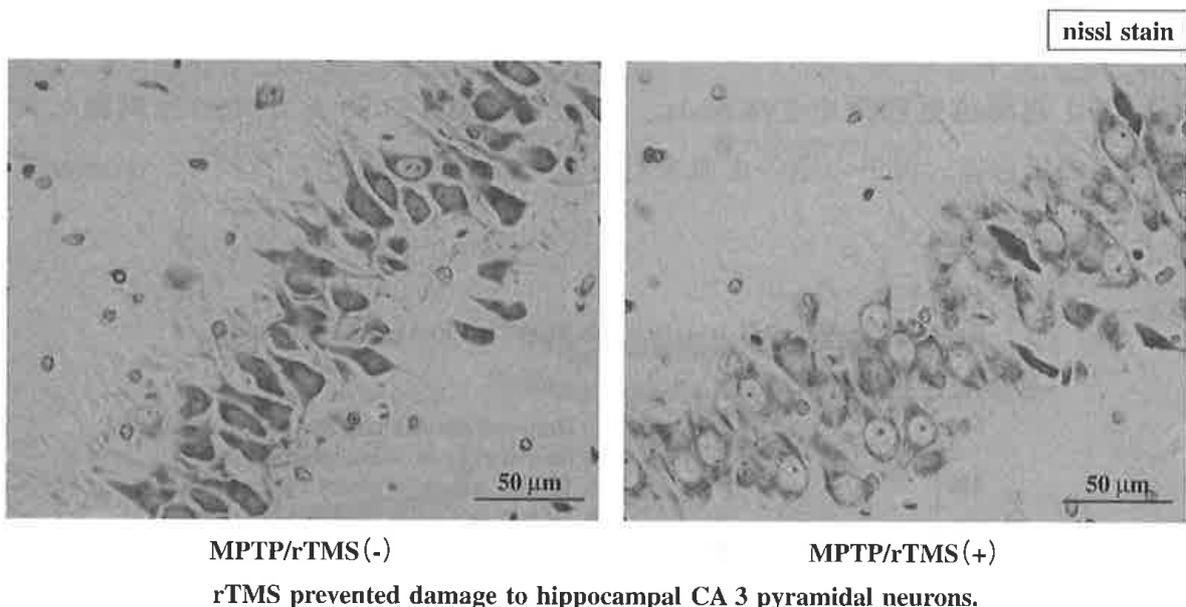


図 31 Effect of rTMS (repetitive TMS) on injured neurons

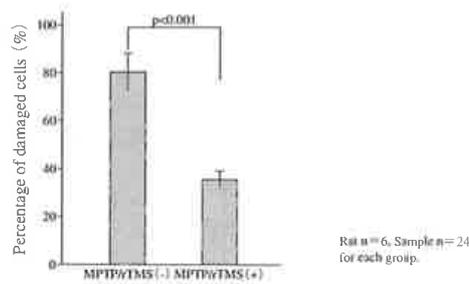


MPTP/rTMS(-) MPTP/rTMS(+)  
 rTMS prevented damage to hippocampal CA 3 pyramidal neurons.

図 32 Effect of rTMS on the injured neurons in the hippocampal CA 3

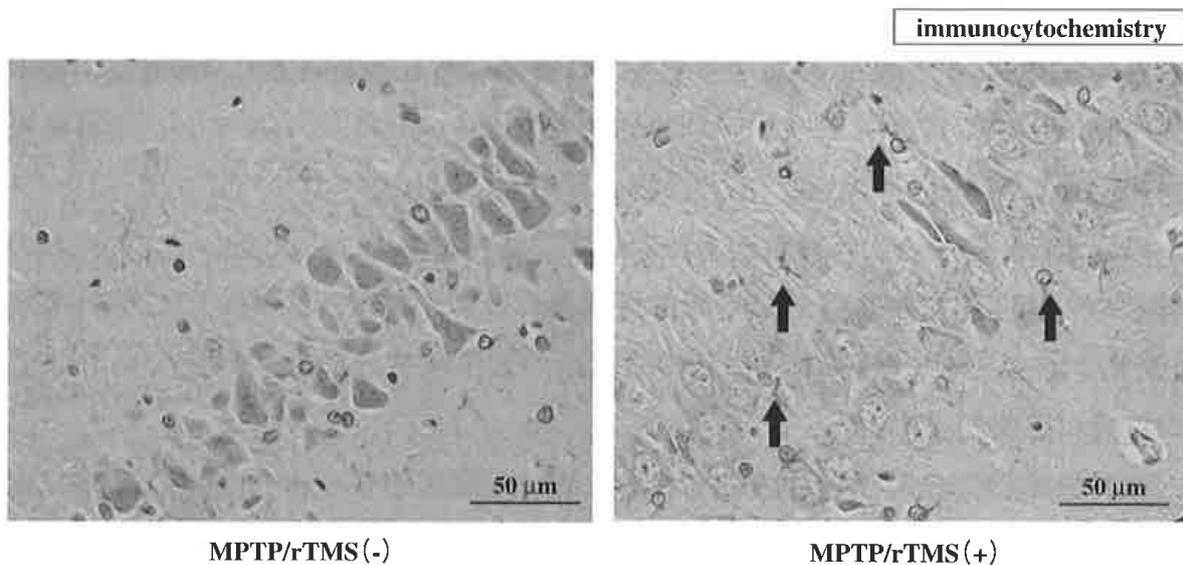
るといってございまして、この高頻度磁気刺激によって脳の虚血に対する耐性が得られるという研究でございます (図 30)。

もう時間ありませんからとび越しますけれども、これは神経毒素の MPTP を投与して、普通はパーキンソン様の症状を出すのですけれども、これは海馬、大脳基底核の黒質だけではなくて、海馬にも影響するのではなかろうかということで、これを刺激してその結果がどうなるかということ調べました。研究室の船水博文君の学位論文です (図 31)。図 32 は CA 3 のニューロンを見えています。



The percentage of damaged cells of the MPTP/rTMS (+) group was significantly lower than that of the MPTP/rTMS (-) group.

☒ 33 Percentage of damaged cells in hippocampal CA 3



Arrows indicate GFAP (glial fibrillary acidic protein) positive astrocytes. GFAP is a cell specific marker in astrocytes.  
 • rTMS increased the GFAP immunoreactivity in the hippocampal CA 3.

☒ 34 Activation of astrocytes in the hippocampal CA 3

このように磁気刺激することによって、海馬の CA 3 のニューロンが MPTP だけではダメージが起こっておりますけれども、磁気刺激群ではダメージがないというわけでございます。

☒ 33 は damaged cells が MPTP で 8 割あるのですけれども、それが磁気刺激することによって 4 割に減ったというわけです。その理由の一つとして astrocytes の活性化が関与しているのではないかとということで、それを述べております (☒ 34、表 7)。

ということで、磁気刺激の今後の未来でございますけれども、これらは、この 3 日間、4 日間の研究会で活発なポスターセッション、シンポジウム、オーラル

**表 7 Effect of rTMS on injured neurons**

<ul style="list-style-type: none"><li>• The activation of astrocytes by rTMS possibly contributes to the recovery and protection of neurons.</li><li>• rTMS may aid in the recovery of injured neurons and protect neurons from injury.</li></ul>
---

**表 8 経頭蓋磁気刺激の未来**

<ul style="list-style-type: none"><li>• 手術ナビゲータ</li><li>• 精神疾患への応用</li><li>• 神経系疾患への応用</li><li>• リハビリテーションへの応用</li><li>• …</li></ul>
--

セッションのプログラムを拝見しますと、活発に先生方の研究がなされていることと同じです。そういったところで多くの未来があると思います。例えば、藤木先生等は手術ナビゲータとして TMS を使っていらっしゃいますし、精神疾患への応用、神経系への治療、あとは脳の可塑性に関しましてリハビリテーションへの応用、いろいろな可能性があるわけでございます。この大きな研究の流れのはじめの黎明期での基礎を築くのに貢献されたのが眞野行生先生でございます(表 8)。後半部分の内容は主に私の研究室の大学院生との共同研究でありました。皆に感謝します。

眞野先生のこの研究分野に対する基礎的かつ臨床的な contribution は非常に大きなものがあると思います。眞野行生先生に敬意と感謝を申し上げます。以上で、眞野行生先生のメモリアルレクチャーを終わりたいと思います。ご清聴ありがとうございました。

---

[討 論]

**司会・宇川** 上野先生、どうもありがとうございました。歴史から最新の新しいデータまで見せていただきましたけれども、どなたか質問とかコメントありますでしょうか。それでは時間があまりありませんので、ちょっと一言感想を述べさせてもらいたいなと思っているのですけれども。

**上野** どうぞ。

**司会・宇川** 実はこの会ももう16年目で、僕は初めから世話人だったのですけれど、最初にこの会が始まったのが実は松本なのですね。柳澤先生が会長をされていた時に、眞野先生と木村先生がこの会を立ち上げようということで研究会が始まったのを、講演を聞いていて思い出しました。16年間、僕も年をとり、司会としてこのようなことをやるようになったのだなというのが、まず第一の感想です。渥美先生がバイオマグネティズムの国際学会をやられるので、実は日本で生体磁気学会を初めて作るというところで、それこそ研究会の第一回を神田の学士会館で小谷先生と渥美先生で開かれたのを思い出しました。山羊の心臓で有名な渥美先生が初めてやられた時に私は磁気刺激を始めたばかりで、むしろ心磁図などが話題になっていました。今まで残ってきたのはひょっとすると磁気刺激と脳磁図で、心磁図はあまり新しいことが分からないのではないかと思うのですけれど、そういうことを思い出しながら聴いておりました。なつかしいということは年をとったのだということで残念なのですけれど、それで、今日無理やり若い格好をしてきたのですが。それで、眞野先生と辻先生が編集された単行本が、ちょうどぎりぎり間に合いました。もしよろしければ買っていただければと思います。私は12の章に関係があるのですが、僕自身は一つも書いておりません。私の下の人に全部やってもらいまして、辻先生と眞野先生に言われたのですけれど、自分が書くのはちょっと大変なので、というような感想を述べて、こんなことでよいのか分からないのですが。上野先生、どうもありがとうございました。それではよろしいですか。次の演題にさせていただきます。実はDBSが始まって、DBSの電極が入っている患者に刺激ができるのだろうか、大丈夫だろうかというのが少し問題になっておりました。うちの花島がトロントの方では少しやっているというような話をしておりまして、幾つか大丈夫だという論文が出ています。橋本先生のところでもこの点を検討しているということで、今回その話を森田先生にお願いしました。森田先生、お願いします。

## 2

# DBS 中の経頭蓋磁気刺激 (TMS) は安全か？

信州大学 脳神経内科  
リウマチ・膠原病内科

森田 洋

どうもありがとうございます。大変格調高いお話の後でお話する内容としましては少々憚られるのですが、DBS をやっている時に磁気刺激をやったら安全なのかということに関しまして、検討した結果をお話します。

実際に、DBS の電極を埋め込んだ人に磁気刺激をしたら大丈夫だろうかということに自信が持てなかったわけなのですけれども、論文を見ますと Ashby らのグループや Kühn など、DBS の電極を埋め込んだ方に磁気刺激をかなりやられているようです。たくさん施設でやっているというところではなくて、大まかに見ると、この二つのグループによる研究が発表されているのではないかと思います。

彼らが DBS 中の磁気刺激が安全だとしている根拠というのは、1999 年に Ashby のグループの方々が Movement Disorders に発表した結果が一つの根拠となっています。インピーダンス 1200 オームのジェルの中に DBS 用の電極を入れて、その逆側をオシロスコープに繋いで、リードの上で磁気刺激をした実験です。磁気刺激によって生じた通電量は DBS で使う通電量よりもずっと少なかったのが安全であるという結論です。ただ DBS の刺激装置を鎖骨の下側辺りに入れるのですが、その真上に相当するような、刺激装置の真上にコイルを行うと機械が壊れてしまったと、だからこれさえ気をつければ大丈夫だという報告です。もう一つ Kühn さんも同じようなことを行い、モデルの中の電力は 0.7 ボルトだったから、通電量は大丈夫だろうと。ジェネレーターの上で刺激すると壊れるのは分かっているからライフジャケットを着て 2 cm 以内に近づけないようにし

---

たということです。この二つ位が DBS 中の TMS は安全であるという根拠として公表されているものであります。しかし、これだけでは不十分で、私どもの大学の倫理委員会は最近大変厳しく審査しますし、私自身も安全性についてもう少し自分たちで検討したいと思ひまして、実際の実験の前に安全性に関する検討を行うことにしました。

ジェネレーターへの磁気刺激は機械を破壊するということはもう分かっているわけですので、これは高いお金を出してその為にするのではないと思ひまして、DBS リードを埋めた状態で TMS を行うことで、脳や組織に障害が生じないかについてのみに調べようということになりました。そこでまずリードが磁気刺激によって動いてしまうのではないか、刺激を繰り返すと電線が段々と熱くなってしまふのではないか、それから、電極から電気が流れて脳が電気凝固をやる時のように障害されてしまわないかということ調べてみました。

まず、実験用の頭蓋モデルを用意しました。これは頭のかたちをしたアクリルの中空のモデルにジェルを満たしたものです。このジェルは、ゼラチンを濃度と NaCl の量を調整しまして、硬さとインピーダンスが実際の脳と同じ程度になるように調整したものを用いました。通常の手術手技と同じように表面に小さな穴を開けて、そこから大体 STN の深さになるところに DBS 電極を埋め込みました (図 1)。

最初は TMS により電極が動くかどうかですが、結論から言いますとこれは全く動きません。空中にぶら下げるような形でジェルを満たさない状態でもやってもみたのですが、全然動かないということで、まずこの点は大丈夫であろうということになりました。

次に、温度の変化に関しまして、サーミスターを DBS 電極の先端のごく近傍に刺入して、磁気刺激を 60 分間繰り返した時に電極周囲の温度が上がるかを調べました。8 の字コイルで 80 % の刺激強度で 5 秒に 1 回刺激を繰り返しました。普通ですとそんなことをやったら 1 時間も刺激できないと思うのですが、保冷剤をコイルにくっつけることで、コイルの加熱を抑えて刺激を継続することができます。コイル自体はそのようにしましても段々と温度が上がっていきます。しかし、電極の周囲の温度は最初から特に変わりがありませんでした。従って、この程度の条件で単発で刺激をしている分には温度が上がってどうこうなるということもまずないのではないかと考えました。

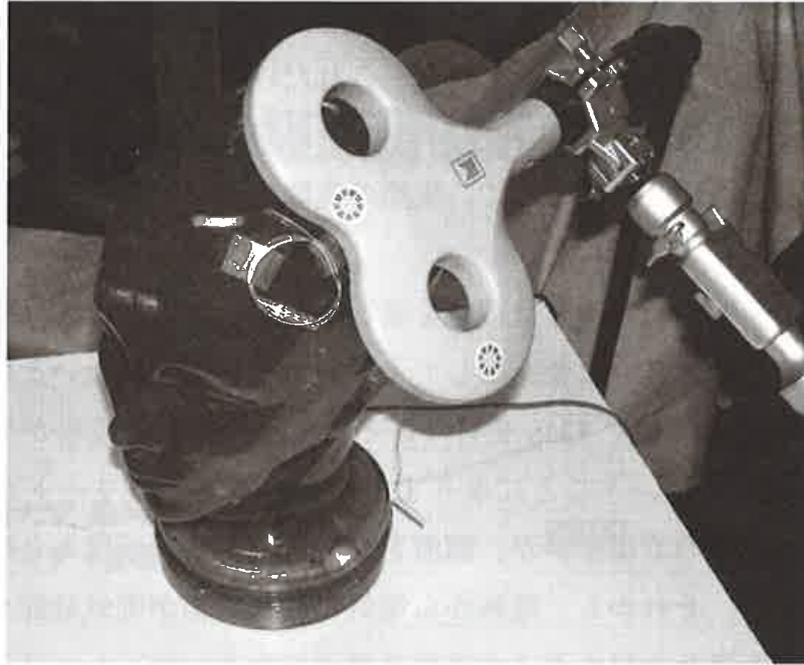


図1 頭蓋モデルに刺入した DBS リードと磁気刺激コイル

最大の問題は TMS による DBS 電極を通した脳への通電です。電極の先端に通電が起きるのは当然であると思うのですがけれども、その通電量が安全な範囲にとどまっているかです。メドトロニクスの使用説明書には TMS は DBS 電極が埋め込んである患者には行わないようにと書いてあります。このようなモデルに埋め込んだ DBS リードの逆側の、ジェネレーターに繋ぐ側を記録装置に繋ぎまして、中にどれ位電気が流れるかを調べました。Cz のところに円形コイルを置いて、intensity を変えていきますとこのように電流が流れました。この場所ですと、ここにコイルがあるわけですから、リードとは全然違う場所になります。このリードの上辺りにコイルを移せば、当然流れる電圧は増えるということです。また、コイルの種類を変えますと図 2 のようですが、実際に流れる波形というのはこのような形で大体持続が 100  $\mu$ sec 弱程度の幅です (図 2)。

コイルの位置とリードの位置関係があるということで、1 cm 方眼に印をしまして、このような形でリードを垂らした状態で、8 の字コイル 50 % でそれぞれの点で刺激をおこない、通電を測定しました。やはりこのリードの直上で刺激した時に、最大で 15 ボルト程度流れました (図 3)。

実際には手術をやっている方はご経験があると思いますが、リードというのは単純に垂らすとどうしても長さにより余りがありますので、頭蓋の上で

刺激コイル Double cone  
電極 without loop

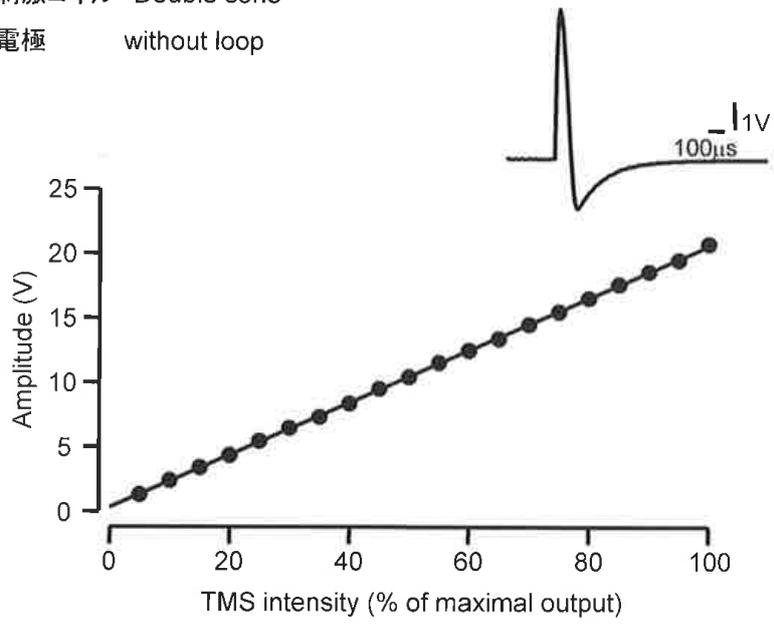


図2 刺激強度と通電量

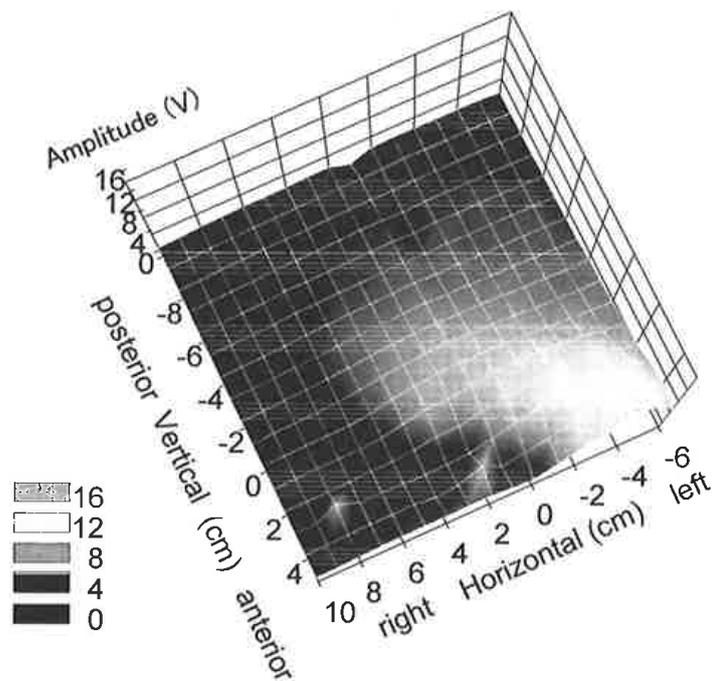


図3 刺激コイルの位置と通電量の関係  
刺激コイル 8の字型コイル(butterfly coil), 刺激強度 50%

ループを2~3重作ってそれから耳介の後方をジェネレータまでリードを持っていくというのが実際の手技であると思います。そこでそのようにループを作りまして、その上から同じようなことをやってみますと、先ほど多くて15V程度と言ったのですが、刺激の強さを同じにしましてもやはりこのコイルのループを作っている上で刺激しますと30ボルト程度までのかなり大きな電流が流れるということが分かりました。

これはDBSの取り扱い説明書なのですが、パルスの幅と電圧でこの程度のところでやれというふうには指示があります。このwarning areaと書いてありますのは、実際に電気を流した時のインピーダンスと電圧などから電荷密度を計算しまして、その1 phase、この刺激波の上側の1 phase当りの電荷密度が $30 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ 以下でなければ脳が傷害されると言われています。

DBSジェネレーターの刺激設定用の装置にはインピーダンスを測る機能がついていて、電流強度と持続時間ごとのインピーダンスを実測することができます。そうしますとやはり強い電流ほどインピーダンスが下がるということがありますので、先ほどの電圧と電極の面積や電流の形から計算しまして、先ほどの電圧で表示したものを電荷密度として表してみました。

そうしますと、もっとも強かった部分で、大体 $20 \mu\text{C}$ 程度の電荷密度になるということが分かりました。要するにループを作った直上でこうなっているわけです。ただ理屈から考えましてもこのループの回数を増やせばもっと強い電流が流れるわけですし、これは50%の出力でやってこの程度ですから、30が安全ということですので、当然これを100%というかもっと強い刺激強度で行くと安全とされているところは超えてしまいます。

まとめますと、ループの上に磁気刺激を行いますと、かなり強い電圧が電極先端、STNなりGPIに生じてしまうということですので、それが安全域を超えてしまうことに注意しなくてははいけません。ループの上で刺激を行ってはいけないということですので、手術の際に例えばM1を刺激したいということがありましたら、M1の上にループを作っておくとちょっと危ないのではないかと。ですので、ちょっとループの場所は手術をする時に、その後実験をするとか研究することを考えると少しずらしておかなければいけないのではないかと。その上で刺激強度はなるべく弱い方がよいのではないかとこのように考えました。あとcharge imbalanceの問題というのもあると思うのですが、プラス側の電圧とマイナ

ス側の電流が違いますとかなり危険になることがあるということで、これもメドトロニクスの説明書では強い刺激だと1日の刺激は何回以下になるようにというような規定があますが、単純に単発刺激のこの5秒に1回などで実験でやっている程度の100回とか200回のところでは多分問題にはならないのではないかと思いますけれども、一応こういうこともあるということは注意しなければいけないと思います。以上です。どうもありがとうございました。

#### [文 献]

- 1) Cunic D, Roshan L, Khan FI, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002 Jun 11; **58**(11): 1665-1672.
- 2) Kühn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Meyer BU. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators *Clin Neurophysiol.* 2002 Mar; **113**(3): 341-345.
- 3) Kühn AA, Brandt SA, Kupsch A, Trottenberg T, Brocke J, Irlbacher K, Schneider GH, Meyer BU. Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2004 Mar; **155**(1): 48-55.
- 4) Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, Cunic DI, Lang AE, Lozano AM, Moro E, Chen R. Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2005 Jun 14; **64**(11): 1913-1919.

#### [討 論]

**司会・宇川** 森田先生、どうもありがとうございました。早めに話していただいて、10分位時間に余裕がありますが、何か質問はありますか。一応ある範囲でやれば安全だけれど、ループの上は気をつけてくださいというのが主なメッセージだったと思うのですが。上野先生。

**上野（東京大学）** どうもありがとうございました。まあ、電気屋だから電磁気という立場で言いますと、確かにループは、ループの巻数に比例しまして誘導電界は強くなります。ただ8の字コイルの場合は、要するに flux、8の字コイルの真下は磁束は平行にいくのですね。二つのコイルの間でこう回りますから。だから逆にそれぞれのコイルの1個1個の8の字の円形コイルの下でしますともっと危険なわけですね。だからそのところをぜひ注意していただきたいと思いますが。

**森田** どうもありがとうございます。先ほどの図も、コイルの真下というのも広がった側の横側の方が強くなる傾向がありましたので、その通りだと思います。

**上野** それともう一つは、最初の電極がぱっと刺激した場合動かないとおっしゃいましたけれど、ちょっと意外だなと思ったのですね。それは、例えば円形コイルで下に置きますと、こう動きそうな気がするのですが、多分その電極そのものがかなり抵抗が高い電極を使っているからなのでしょうかね、この場合は電極そのもの、針金というか、針金の電気伝導度がわりと低いのでしょうか。普通の針金だったらこう置いたら、ぱっと置いたら動くのですよ、瞬間的に。

**森田** よく分かりませんが、普通の通電するその抵抗はそんなに高いものではないと思いますが。

**上野** 動くという意味はですね、例えば 100  $\mu\text{sec}$  の duration ですね。だから 100  $\mu\text{sec}$  のその期間だけ動くはずなのですね。だから目には見えないけれども、高速カメラで見たら瞬間的に動いている可能性があります。

**森田** すみません。高速カメラはなかったものですから、ビデオで撮りましてそれをゆっくりやっておりますので、その範囲では動かないということになります。ただゼラチンを見た限りですね、抜いてそれを何回かやった後にゼラチンに空間ができるとかそういうようなことはなかったです。

**司会・宇川** どなたか他に質問ありますか。上野先生にちょっとお聞きしたいのですが、そのループのコイルに下にある電極と 8 の字のコイルの方向で、例えば垂直にやるとあまり流れないということがありますか。

**上野** コイルの下に電極があるわけですか、今の質問は？

**司会・宇川** いや、DBS の電極がループして巻いていて、コイルを 8 の字をその方向にいったらかなり流れるけれど、90 度曲げたら？

**上野** だから円形コイルの場合で言いますと、直角だったら出ない。だから 8 の字コイルだったら、8 の字コイルの真下に平行に磁束が流れますから、逆に垂直に置いた方が……

**司会・宇川** 出ないですね、あまり。

**上野** いや、出ます。その方が出ます。だから円形コイルの真下だったらその平行にコイルがあったらもろに出ますね。ただ円形コイルの場合は、円形コイルの直角方向にそのループがあったら流れません。逆に 8 の字コイルの場合は、8 の字コイルの真下に直角方向にあった時が一番コイルには流れます。

**司会・宇川** それでは 90 度うまくずらせば流れにくいことは流れにくい。

---

**上野** それはそうですけれど、かなり大きいコイルを使ってありますからね。fluxはいろいろなふうに流れるから、どう置いても誘導電界は生じますので。

**司会・宇川** なる程。そういう検討はされなかったですか、方向について。

**森田** 方向はしませんでした。

**木村 (アイオワ大学)** 動脈瘤の術後のように金属製のクリップが頭蓋内にある患者さんは磁気刺激の対象外になっていますが、あれは刺激に伴ってクリップが動くという意味なのでしょうか。

**上野** かなり金属成分が、金属の面積が大きかったらそこに渦電量がたくさん流れますから、それによって等価的に瞬間的に反対側の磁石になるのですね。それによって反発力と吸引力が出てぱっとパルス的に動きます。

**木村** 実際に動くのですね。

**司会・宇川** 他にどなたかご質問ありますでしょうか。特にないですか。実際にやろうとしている花島先生、どうですか。

**花島 (東京大学)** 実際にトロントでやってきたのですけれども、磁気刺激を行う位置とDBSのコードの位置は少しずれていることが多いのです。あまりDBSに刺激が伝わって問題になったことは実際にはなかったように思います。一つ他の学会の報告では、ループの上を刺激すると、やはりそのループで誘発してしまい、筋電図が誘発されたという報告がありますので、もし心配でしたら筋電図をモニターしながらやるという方法もあるのではないかと思います。あと電極が動くかどうかということですが、実は、普通にDBSが入っているだけでも穴が開いていて、少し空間ができていて、普通の体動でもDBSは多少動いているというふうに言っている人もいますので、多少刺激によって瞬間動いたとしてもそれが脳を傷つけることになるかどうかは別問題だと思います。トロントではAshbyがまず、一応安全という報告をしているのでやっていました。刺激をしても何かぴりっとした感じを生じたとか、何か支障があった患者さんというのは、相当の数やっていますが、実際にはあまりなかったということをご報告させていただきます。

**司会・宇川** 他に何かございますか。それではどうもありがとうございました。

次は、磁気刺激と画像、画像というか機能画像の幾つかとのcombined methodというのがあると思うのですが、近赤外線と磁気刺激を組み合わせた新しい方法について、簡単に望月先生からお願いします。

## 3

## 単発磁気刺激コイル直下における 大脳皮質ヘモグロビン濃度の変化： Near-infrared spectroscopy に よる同時計測法を用いて

防衛医科大学校 第三内科  
東京大学 神経内科

望月 仁志  
宇川 義一

磁気刺激と血流の変化に関する研究ですけれども、連発磁気刺激とその時の血流の変化というものは幾つかの study があります。1997年のPETを用いた study で120%の resting motor threshold で1 Hz 1800 発で刺激後の M1（一次運動野）の血流の増加という報告があります<sup>1)</sup>。Pausらは装置の70%10 Hzで20~30 発で刺激後の M1は血流低下を示しました<sup>2)</sup>。SPECTを用いた study で、110%の active motor threshold の1 Hz 60 発では、刺激後の同側の M1の有意な血流の変化はないというような study があります<sup>3)</sup>。結果は、連発の場合は刺激のパラメータも多彩で、増加することと低下することもあるとあって結局一定ではありません。それでは一発ならどうなのだというところが今回の着眼点です。

Near-infrared spectroscopy（近赤外線分光鏡）の特徴なのですが、磁気 TMS の影響を受けない、signal to noise ratio が高い、核種を使用しないので検査が繰り返せる、時間的分解能が優れているという特徴を持っていますので、単発磁気刺激による血流変化を測定し得る方法ではないかと考えられています。実際に2003年にNoguchiらの報告<sup>4)</sup>におきまして、右の第一骨間筋(FDI)を弱収縮させた状態で左の M1を90%、110%の active motor threshold で刺激をしたところ、コイル直下の oxyhemoglobin の上昇を認めたという報告があります。では、このような FDI を弱収縮させた状態ではなくて、筋肉を安静時に保った際はどうかということについて今回検討しました。

方法については表1に示しました。コイルは頭蓋内で内向きに電流が流れるように左 M1 上に置きました。プローベはNoguchiらの報告<sup>4)</sup>と同じものを使用し

## 表1 方法

対象	右利きの正常者 8 人
刺激	左 M1 に単発磁気刺激 (24-26 秒に 1 回)
種類	100、120、140% AMT、sham 刺激
条件	右 FDI を <u>active</u> または <u>resting</u> の 2 条件 (active は最大収縮の約 10%)
測定	Near-infrared spectroscopy を用いて 波長 790 nm と 830 nm 2つの発光および受光プローブのペアを 中心がコイル直下となるように配置 20回の平均加算を 2-4 回施行

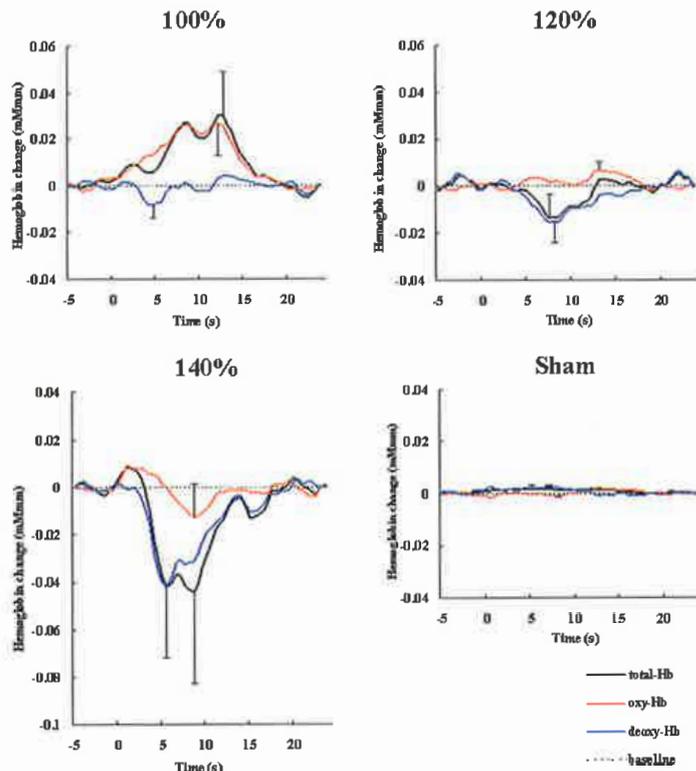
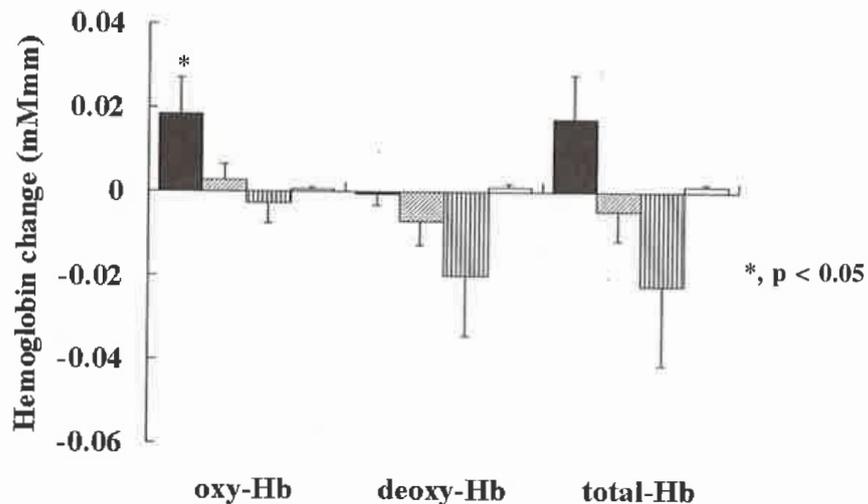


図1 Active

ております。

図1に active の状態での結果を表しました。赤が oxyhemoglobin、青が deoxy、黒が total です。100 % active motor threshold の時に TMS 後 oxyhemoglobin が上昇するような傾向を認め、これは先ほどの Noguchi ら<sup>4)</sup>の結果と一致するも



Two way ANOVA and  
paired *t*-test with corrections for multiple comparisons

図 2 Active (3-9 秒後の平均)

のです。磁気刺激が大きくなるに従いまして、deoxyhemoglobin が減少するよう  
な傾向を認めております。音及び電気刺激、皮膚への電気刺激を入れた sham 刺  
激におきましては、特に変化は認めませんでした。

図 2 に変化の大きい刺激後 3~9 秒後の平均値の値をとったものを示します。  
100 % の oxy のところでは、統計学的に有意な増加を認めました。その他、140  
% の deoxy、140 % の total は低下する傾向を認めたのですが、有意差は認めませ  
んでした。

図 3 は resting の状態での血流の変化です。弱収縮の時では、active の状態で見  
られました oxyhemoglobin の上昇する傾向は認められず、100 % という弱い刺激  
においても deoxy が低下する傾向を認めました。そして、これは 120 %、140 %  
と磁気刺激の強度を強くするに従って大きく低下する傾向を認めております。  
sham では変化は認めません。

図 4 は先ほどと同様の分析をしまして、TMS 後 3 秒から 9 秒後の平均をとっ  
たものですけれども、oxyhemoglobin は有意な変化は認めず、deoxyhemoglobin に  
関しましては、120 %、140 % という強い磁気で刺激した時に有意に低下してお  
ります。また、これと同様に total hemoglobin に関しまして、120 %、140 % ac-  
tive motor threshold の磁気で刺激しました時に有意に低下していました。

ここで結果を解釈する上で幾つか問題点があるのかもしれないということで、

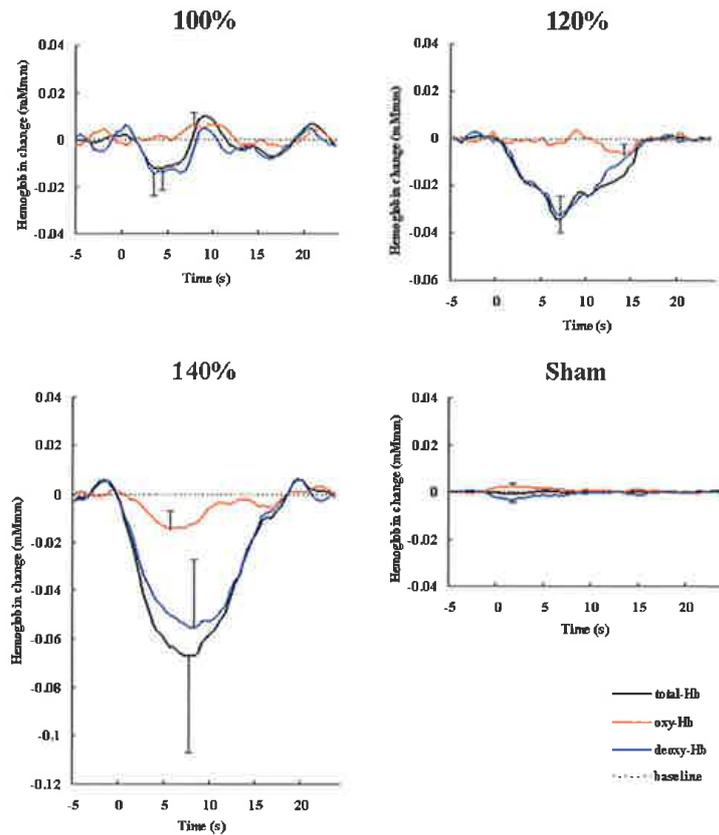
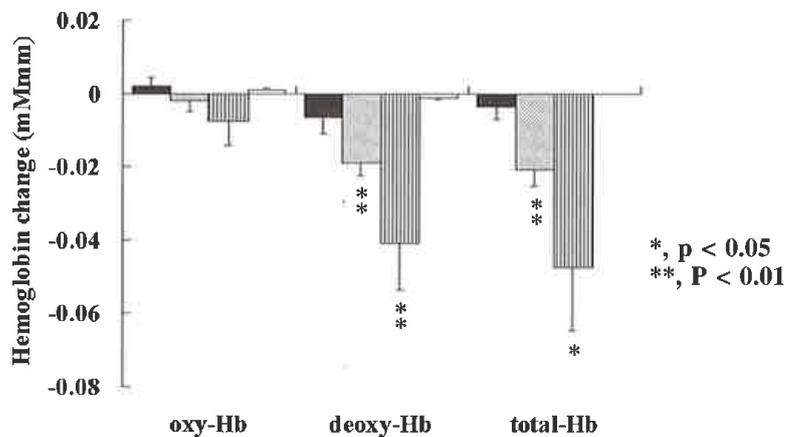


図 3 Resting



Two way ANOVA and paired *t*-test with corrections for multiple comparisons

図 4 Resting (3-9 秒後の平均)

まずプローベの動きはどのようなのだということを考えました。140 % active motor threshold で刺激した時は、右 FDI muscle が active の時でも右手が動くだけで、頸部の筋肉さえ動かないという状態でしたので、プローベ自身の動きはほとんどなく、プローベの動きは影響ないだろうと判断しました。次に皮膚の血流の影響

はどうかということなのですが、電気刺激を含む sham 刺激では全く変化がなかったということで影響は少ないと。更にはプローベの測定間隔が 33mm ということで、皮膚血流の影響は全くないわけではないのですが影響は少ないだろう<sup>5)</sup>と。波長は 790nm と 830nm を使用しました。今、日本で出ている機械の中では 692nm の方が S/N 比が良いということも報告<sup>6)</sup>されています。また、この波長では cross talk effect<sup>7)</sup>が結構存在するという報告もあるのですが、この波長で既に何個も論文が出ていまして、既に確立された方法で、結果を翻す程ではないだろうと考えています。

図 5 は 2000 年の visual cortex における study<sup>8)</sup>なののですが、皮質が activation された時は oxyhemoglobin が上がり deoxy が下がる、deactivation された時は oxyhemoglobin が下がり deoxyhemoglobin が上がる、というふうに一般的には言われております。

今回の結果に戻りますと、active condition、弱収縮させた時における弱い TMS、100 % AMT の刺激後に oxyhemoglobin が上がったということは、通常の脳細胞の activation と同じようなパターンと言えらると思います。そして Noguchi ら<sup>4)</sup>の報告とも一致する所見で、これに関するメカニズムとしましては、磁気刺

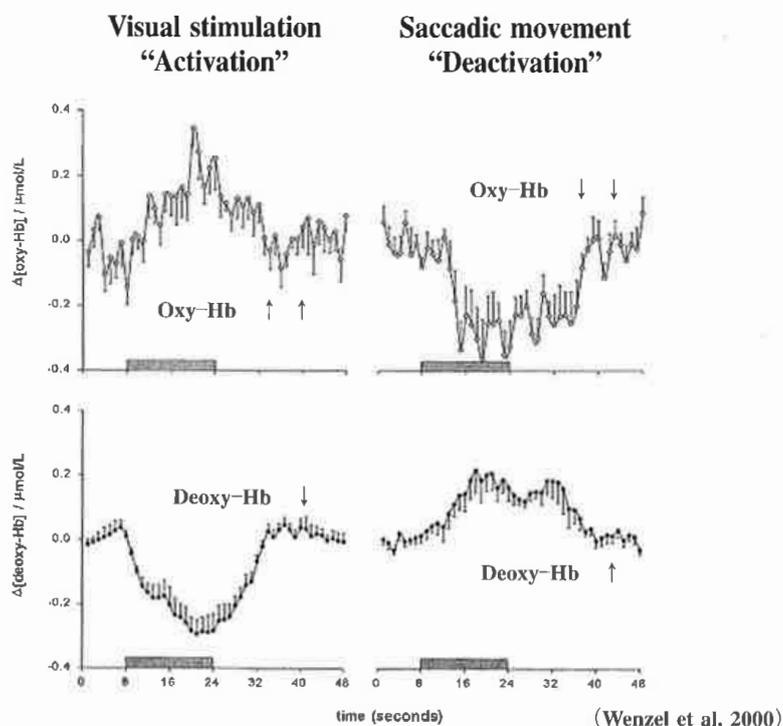


図 5 Visual cortex における Hb の変化 (血流変化の一例)

激における興奮性の効果を反映している、add-on 効果を反映していると。磁気刺激は初めに facilitate して後に抑制が来るのですけれども、その後続く抑制効果は随意運動によって相殺されるのではないかと考えています。二発刺激における研究では随意運動が抑制効果をキャンセルするという study<sup>9)</sup>もあって、その辺りから言えると思っています。

次に resting のコンディションですが、強い TMS、120、140 %AMT の刺激後、deoxy と total hemoglobin が減少しています。これは今までに報告されたことのない hemoglobin 変化のパターンと考えまして、“あ、では違うのかな” というふうに考えるわけではなく、磁気刺激という自然には起こり得ない外部から与えた強制的な脳活動だから、過去の報告と結果は違ってもそういうことは十分あり得るだろうと。では、推測されるメカニズムは何なのだろうと考えました。それでこれは本当に推測ではあるのですけれども、皮質錐体路細胞は安静時でも一定の頻度で発火しています<sup>10)</sup>。それで、強い磁気刺激はコイル直下の細胞を一時的に発火させた後、数 100 msec の間抑制されています<sup>11)</sup>。そうすると、皮質錐体路細胞の総発火数の減少が総血流量の低下、そしてこの領域の activation が下がるということもありまして、oxyhemoglobin の消費量低下をもたらして、結果として deoxy と total が下がって oxy が保たれるというようなメカニズムを考えました。

まとめを表 2 に示しました。active における弱い TMS を oxyhemoglobin は追加的な興奮効果を反映し、安静時における強い TMS 後の deoxyhemoglobin と total hemoglobin の減少は、先ほど述べましたような総血流量の低下及び oxyhemoglo-

表 2 まとめ

---

Active condition において
弱い TMS (100% AMT) 刺激後⇒oxy-Hb の上昇
弱い TMS による、active な状態に対して追加的な興奮効果を反映
Resting condition において
強い TMS (120-140% AMT) 刺激後⇒deoxy-Hb と total-Hb 減少
強い磁気刺激によりコイル直下の皮質錐体路細胞の総発火数が減少し、総血流量が減少かつ oxy-Hb の消費減少
⇒deoxy-Hb、total-Hb の減少する一方、oxy-Hb は保たれる

---

bin の消費量の減少がこういうふうな結果になっているのではないかと考えました。どうもありがとうございます。

[文 献]

- 1) Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P. (1997)Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* **8** : 2787-2791.
- 2) Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. (1998)Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* **79** : 1102-1107.
- 3) Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, Nishikawa M, Imabayashi E, Takano H, Kawachi T, Matsuda H, Shio Y, Iwata NK, Furubayashi T, Terao Y, Ugawa Y. (2003 a)Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography(SPECT)during repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* **114** : 450-457.
- 4) Noguchi Y, Watanabe E, Sakai KL. (2003)An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* **19** : 156-162.
- 5) Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. (1999)Cerebral near infrared spectroscopy : emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth* **82** : 831-837.
- 6) Sato H, Kiguchi M, Kawaguchi F, Maki A. (2004)Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* **21** : 1554-1562.
- 7) Uludag K, Kohl M, Steinbrink J, Obrig H, Villringer A. (2002)Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations. *J Biomed Opt* **7** : 51-59.
- 8) Wenzel R, Wobst P, Heekeren HH, Kwong KK, Brandt SA, Kohl M, Obrig H, Dirnagl U, Villringer A. (2000)Saccadic suppression induces focal hypooxygenation in the occipital cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* **20** : 1103-1110.
- 9) Ridding MC, Tavior JL, Rothwell JC. (1995)The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* **487** : 541-548.
- 10) Evarts EV. (1964)Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurons during sleep and waking in the monkey. *J Neurophysiol* **27** : 152-171.
- 11) Moliadze V, Zhao Y, Eysel U, Funke K. (2003)Effect of transcranial magnetic stimulation on single-unit activity in the cat primary visual cortex. *J Physiol* **553** : 665-679.

## [討 論]

**司会・宇川** どうもありがとうございました。近赤外線は実は磁気刺激の下に近赤外線を置くというのは普通の日立で売っている装置ではできないものなので、実はその直下がとれるプローブを駒場の教育学部の先生と一緒に作ってくれて、それでやっとできた仕事です。非常に結果の解釈が難しく、activeな時のactivationは今まで皆知っているパターンなので誰も文句言わないですが、restの時に下がったというのは非常にパラドキシカルなデータで、実はあのデータを近赤の専門家の星先生などに見ていただくと、artifactだと言われるのですね。それとジャーナルに出してもartifactだというような言い方をかなりされました。ただ実際、出てきた結果はこうでした。僕らはPETとか他の手法でやっている時に、実は皆が動いてしまっている刺激でやっているのですけれど、我々は動かない、動いたファクターは除いて刺激していると猿でもヒトでも血流が下がったというデータが出て来るのです。総合的に考えて、これは本当なのではないかと思っているのですが、なかなか皆見たことのないデータなので非常に苦労しています。今、彼が話してくれたのですけれど、どなたか質問とかコメントありますでしょうか。

**大西（国立精神・神経センター 武蔵病院）** 確かにPETで見ているとやはり血流が下がる方が多いのですね。ところがfMRIでBold効果を見ると上がって出るのです。それでどうしてかなと思って。まあこれは直下の話なので、直接、リモートの話とは結びつかないのかもしれませんが、deoxyが減るということがpositive BoldとしてfMRIで捉えられているのかなというふうになんか思ったのですけれど。今までずっと血流だけ見ていると下がっていたのにpositive Boldの結果出て来るというのは、多分先生が観測された現象を反映しているのかなというふうに思いました。

**望月** ありがとうございます。

**司会・宇川** 先生、対側は近赤で減るのですか。

**望月** 対側は単発では変化が少ないので、恐らく有意な測定はできないと思うのですけれど。

**司会・宇川** ああ、そうですか。確かに大西先生の言っているのは非常に貴重かもしれないですね。そのbold信号をファンクショナルで見ているのはdeoxyなので、実は減っていると言っていて、それが正に血流が上がったとかいろいろ言っているのだけれども、すべてを合わせると解釈がうまくいくかもしれない。これはいろいろな方法論を合わせていくと、正しい解釈が出て来るかと思えますけれども。どなたか他にコメントなどありますでしょうか。それではどうもあり

---

がありがとうございました。10分程早めに終わっておりますので、ファイナルのメインイベントのドクター辻のレビューは30分、先生、構いませんので、ごゆっくりやっただけであればと思います。お願いします。

---

---

# 磁気刺激法の安全性に関する

## 4 文献 review (12)

### —反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) の この2年の動向

産業医科大学 神経内科

辻 貞俊

早めに終わるつもりです。この研究会も16年目になりましたが、日本でTMSが盛んに行われるようになりまして一番の理由は、まず木村先生が日本にお帰りになったということにあります。更に、木村先生、眞野先生のご尽力でこの研究会を立ち上げていただき、安全性に関して十分検討しながら先生方に研究を続けていただいて、トラブルがないようにしたということがこのように長く研究会を継続できた大きな理由ではないかと思って、感謝いたしております。本当に木村先生、眞野先生ありがとうございました。眞野先生には最初からこの研究会の事務局をご担当いただき、心からありがとうございましたという感じでございます。

それでは、昨年木村先生からさぼったと言われましたので、この2年間のrTMSの安全性の動向を少しお話したいと思います。

2003年の1月から2005年の4月までの文献を検索しますと、346篇以上のrTMSに関する英文論文があります。これに単発刺激を加えますと、てんかんだけでも100篇以上の論文が出ているという状況であり、世界的にも研究手段や治療法としてrTMSが広く用いられているということが明らかであります。これらの論文を詳しく見ても、国内外共に重篤な副作用の報告はなく、やはり安全であると報告されているようです。しかしながら、ラットのrTMSの実験では不安感を生じるという動物実験の結果も出ておりますが、やはり重篤な副作用はないというのが現状だと思っております。この研究会や日本臨床神経生理学会の「磁気刺激法に関する委員会」で提言しておりますように、ガイドラインに従って応

---

用すれば rTMS も概ね安全であるということは間違いないだろうと思います。また、私も失念して公表が遅れておりますが、2004年11月に開催しました日本臨床神経生理学会の「磁気刺激法に関する委員会」で、1 Hz の rTMS の上限回数を週 1,500 回から 3,000 回に変更しようという合意を得ておりました。2006年の臨床神経生理学に公表予定で進行しておりますが、週 3,000 回までの刺激回数は大丈夫ということであります。今後も先生方の研究の継続を見ながら、刺激回数を少しずつ増やしていけるのではないかと考えております。

安全性に関する文献でまず目につきましたのは、18歳以下の若い人に対して TMS が安全であるかどうかを研究した論文であります<sup>2)</sup>。これはメタアナリシスをやった論文であり、1993年から2004年8月までの英文の48論文をレビューしたものです。このうち9論文は日本からのものです。対象は生後2週間から18歳までの1034名に対して、TMS を用いたいろいろな研究が行われています。刺激方法の大部分は single (35論文、980名) ないし paired TMS (3論文、20名) です。rTMS に関しては小児が対象であるためまだ用心しているようですが、7論文で34名に行われています。3論文では single と rTMS の両者を行っていますが、対象数は不明です。検査の目的は maturation and activity of neuron、plasticity の研究等いろいろです。この18歳以下の小児に対して rTMS、single・paired TMS を行っているが、重篤な副作用はなかったということです。ちゃんとした目的を持ってやれば18歳以下の小児でも、多くは single と paired の TMS でありますが、安全であろうということです。この研究会でも小児に対する rTMS 等の安全性に関して検討を続けたいと考えております。

次にラットの脳に対して chronic rTMS が安全であるかどうかを検討した論文が2003年に出ております<sup>3)</sup>。安全性の検討は MRS と histology で行い、histology の検討は immunohistochemistry (OX-6, OX-42, ED, GFAP stain) を用いております。rTMS の方法は、1 Hz で1日1000回の刺激を5日間やる、daily stimulation です。コントロールは、lumbar spine 部を同じ条件で rTMS を行います。結論は、proton MRS と histology の検討共に、コントロールと有意差をみとめず、安全であるというラット脳のデータであります。

図1は上段が慢性刺激ラット脳の MRS で、下段がコントロールラット脳の MRS がありますが、それぞれのピークで全く有意差はなく、MRS 所見でも安全であるという結論です。更に、hippocampal dentate gyrus での GFAP-labelled astro-

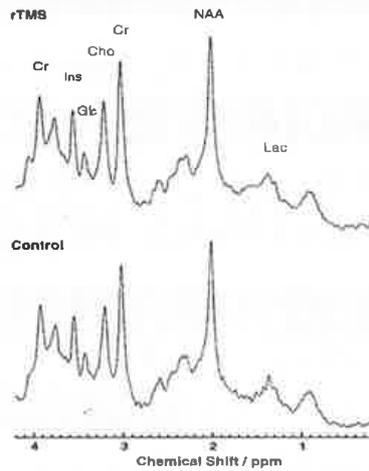


Fig. 5. Mean proton MR spectra of the brain of rTMS treated rats (top) and controls (bottom). Metabolite resonances include *N*-acetyl-aspartate (NAA), creatine and phosphocreatine (Cr), choline-containing compounds (Cho), myo-inositol (Ins), glucose (Glc), and lactate (Lac). Individual MR spectra are scaled in proportion to the brain water concentration before averaging.

(David Liebetanz ら, 2003 より引用<sup>3)</sup>)

☒ 1 Mean proton MR spectra of the brain of rTMS treated rats (top) and controls (bottom).

Hippocampal dentate gyrus

GFAP labelled astrocytes

OX-42 labelled microglial cells

OX-6 stained microglial cells

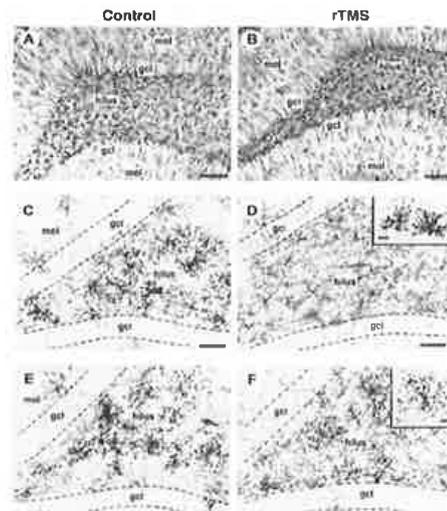


Fig. 6. Photomicrographs of hippocampal sections of rTMS treated and control rats. Representative sections illustrate the distribution of GFAP labelled astrocytes (A and B), OX-42 labelled microglial cells (C and D), and OX-6 stained microglial cells (E and F) in the hippocampal dentate gyrus. Sections in D and F illustrate microglial cells with a higher magnification (left: granule cell layer, right: molecular cell layer). Scale bar: 100  $\mu$ m (A, B, 50  $\mu$ m (C, D), 20  $\mu$ m (E and F)).

(David Liebetanz ら, 2003 より引用<sup>3)</sup>)

☒ 2 Photomicrographs of hippocampal sections of rTMS treated and control rats.

cytes、OX-42 labelled microglial cells、OX-6 stained microglial cells でのコントロールと chronic rTMS の histology の比較検討を immunochemistry でやっておりますが、☒ 2 に示すようにそれぞれ検討して全く差はないということです。こういう二つの検査方法では、慢性の rTMS を行っても安全であるという動物実験のデータを示しております。やはり重篤な副作用はないということを今の時点では

---

考えてよいのではないかと思います。

この2年間にまた新しい疾患への治療法としての rTMS の応用があります。例えば、慢性の global aphasia の症例に対して rTMS を行なうと naming の改善が見られたという論文や、eating disorder に対する応用も報告されています。最近では統合失調症での難治性幻聴に対する治療として有効であるという論文が多く見られています。しかしながら一方、無効であるという論文もありますので、まだ controversial な感じ です。更に migraine with aura の症例に対して運動感覚野を刺激すると有効であるという論文もありますし、種々の neuropathic pain に有効であるという報告もあります。また、ALS や脊髄損傷に対しても応用が始まっています。

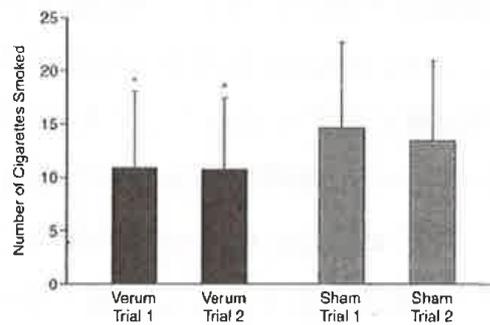
禁煙治療に対しても有効であるという論文がありますが、磁気刺激してまで禁煙する必要はないのではないかと感じはします。この論文は面白いので紹介します<sup>4)</sup>。磁気刺激を行うことによって、mesolimbic dopaminergic reward system の活性に影響を与え、この為に禁煙効果があるのではないかと考えです。14名の喫煙者に対して double-blind crossover trial で4日間、2日は active、すなわち実際に rTMS を行い、残りの2日は sham 刺激という double blind で行っております。方法は 20 Hz の rTMS で left dorsolateral prefrontal cortex を刺激しています。1日の刺激回数は、20 Hz で 2.5 秒間の刺激を 20 trials 行っていますので、総計 1000 回の刺激を 14 分間行うこととなります。刺激強度は motor threshold の 90% の強さで、いわゆる弱刺激で行っています。Sham 刺激は、sham コイルを用いて比較しています。図 3 に示しますように、rTMS を行うことによって有意に cigarette smoking の本数が減っています。しかしながら、吸いたいという欲望に対しては、あまり効果はなかったようです。本数としては rTMS 刺激では sham 刺激より 5~6 本位減ったということで、禁煙効果があるというお話です。こういうことにまで rTMS が使われ始めているというのは、良いことなのか悪いことなのか分かりませんが、rTMS は危険なものではないということだと思います。それよりは禁煙したほうが良いと思われれます。

精神疾患に関しての治療法としての応用は依然多くありますが、rTMS が抗うつ薬効果を促進するという総説があります。更にうつ病や統合失調症への治療効果に関しては、効果があるとの論文が多いのですが、やはりまだ少数では効果はないとする論文があり、依然として controversial な感じがします。しかしなが

Not significant  
for craving

Cigarettes/day : 16.8  
Duration : 16.7 years

Figure 1. Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Number of Cigarettes Smoked (mean  $\pm$  SD) During an Ad Libitum Smoking Phase of 6 Hours



\*Denotes significant difference from sham stimulation ( $p < .01$ ).

(Peter Eichhammer ら, 2003 より引用<sup>4)</sup>)

図 3 Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the number of cigarettes smoked during an ad libitum smoking phase of 6 hours.

ら、有効という感じが多いような印象であります。更に、高頻度刺激が良いか低頻度刺激が良いかに関しては、いずれも有効という報告もありますので、これに対してもまだ結論が出ていないということです。古賀先生をはじめとする精神科の先生方には、このパラメータ等に関して検討を続けていただいているという状況であります。これも以前から言われておりますが、ECT と rTMS は同じ効果があるという論文と、ECT の方が良いという論文がこの 2 年間でありますので、この件に関しても controversial な感じ です。ECT と同じ治療効果であれば、やはり rTMS は非侵襲的な面で使えるということになるのではないのでしょうか。それともう一つ面白い論文は、統合失調症では女性に有効であったが、男性では有意差がなかったという報告があります。このことが何を意味するか不明ですが、こういう論文もありますので、治療効果に関しては、まず sham 刺激や刺激のパラメータとか性別の問題とか種々のことを検討する必要があるということになるかと思えます。

次にうつ病の治療効果を支持する動物実験結果が 2005 年に出ております。一つは kf-1 というユビキチンの分解を促進する蛋白発現に関する遺伝子についての研究であり、これを用いて本当に rTMS の効果があるかということを検討した論文が、日本から出ております<sup>5)</sup>。rTMS をラットの frontal cortex に対して行くと、kf-1 転写因子の induction がラットの hippocampus や frontal cortex で起こる

---

が、hypothalamus ではこのような induction はないということです。rTMS が kf-1 転写因子を induction するということは、脳の neural plasticity に関与して有効ではないかという推測です。更には、rTMS を行うことによって monoamine transporter genes の modulation を生じるという実験結果もあり、rTMS の治療効果があるという動物実験の報告が出ている状況です。これらの結果より、うつ病等に関しては磁気刺激が治療法として使えるのではないかなという感じはいたしております。

最近、てんかん治療への応用に関しても非常に進歩があります。磁気刺激が最初出ました頃は、副作用としてのけいれん誘発ということをご皆さん非常に恐れておりました。従いまして、てんかん患者に対して TMS 治療を行うなどということは、16年前には考えもしなかったような状況でした。しかしながら最近では、てんかんの治療法として rTMS を使おうという試み、更には治療法として有効であるという論文が出ているという現況であります。

まず deep brain stimulation、すなわち、視床の前核を電気刺激するとてんかんに対して抑制効果があるのではないかという論文が出ております。5名の患者さんに対して、まだ open label pilot study でありますが、seizure frequency が月に47回位だったのが25回に減少したということです。この論文では有効という統計学的な有意差はまだ出ていませんが、こういう改善があるという論文が出始めています。

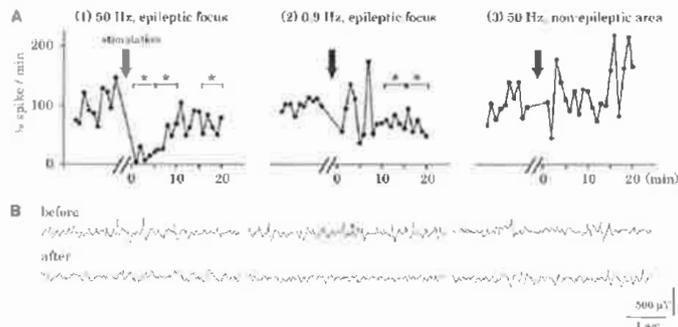
歴史的には、難治性てんかんに対して小脳の電気刺激の効果があるという最初の報告がありますが、1例に効果があったという論文です。しかしながら追試では効果が証明されず、最近では実施されなくなっております。これに対して、視床の anterior nucleus や subthalamic nucleus を電気刺激すると、神経回路を介して運動野に影響を与え、てんかんの治療効果があるという考え方です。米国では brain pacemaker という考えで、200名のてんかんの患者さんに対して、thalamus ないしは subthalamic nucleus に電極を留置して、棘波頻度が増えてきたらそれを感知してこの部位を電気刺激し、てんかん発作の頻度が減少するかどうかを検討する研究が始まっております。現在はその結果を非常に期待しているところです。

現に京都大学の神経内科の木下、池田先生達のグループが Epilepsia に出されている論文では、皮質電気刺激がてんかん活動を抑制するという結果が得られて

## Cortical stimulation at both high and low frequency has a suppressive effect on epileptic activities

Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes.

(Kinoshita M, Ikeda A et al, *Epilepsia*. 2004)



(Masako Kinoshita ら, 2003 より引用<sup>6)</sup>)

**図 4** Time course of number of spikes in percentage(A), and an example of electrocortigraphy before and after and after stimulation(B).

います<sup>6)</sup>。例えば、epileptic focus を 50 Hz の高頻度で電気刺激しますと、刺激直後から 1 分間の棘波数が有意に減少します (図 4 A-(1))。しかし、低頻度で電気刺激すると刺激後 10 分後位から有意な減少が見られます (図 4 A-(2))。従って、てんかん焦点部位を電気刺激すると、てんかんの抑制効果があるというデータです。一方、50 Hz で epileptic focus 以外の場所を電気刺激すると全く抑制効果がないということであり (図 4 A-(3))、脳を電気刺激するということは、てんかんの治療や発作の頓挫療法等に使えるのではないかとということが考えられるわけです。図 4-B に示します脳波のデータを見ますと、電気刺激後には棘波が消失している所見になっています。

先ほど話しましたように自動的にてんかん発作活動を感知して電気刺激する場合は、100 から 500 Hz という高頻度刺激を行うとてんかん発作頻度が明らかに低下するという事です。視床前核とてんかん焦点部位をそれぞれ電気刺激した 4 症例ずつのデータではありますが、41~56% の減少が認められておりますので、電気刺激でもかなり有効ではないかと考えられるわけです。

従いまして、rTMS の方がまだ電気刺激に比べて非侵襲的であるという点から、磁気刺激がてんかん発作抑制に応用できるのではないかとということで、最近論文が出ております。

例えば、京都大学の神経内科のグループや Fregni らは、難治性側頭葉外てんかんに対して低頻度 (0.9 Hz と 0.5 Hz) で、motor threshold の 90% の刺激強度で

---

rTMS を行うとてんかん発作抑制に有効であるという結果を得ております。更に、epilepsia partialis continua (Kojevnikoff てんかん) に対して、千葉大学の神経内科の治療例では、0.5 Hz で 100 回刺激を、運動閾値の 90 % の刺激強度での rTMS を 1 回やり、その結果 3 ヶ月以上にわたりけいれん発作がなくなったという論文が出ています。一方では 20 Hz の高頻度でやっても抑制効果があったという論文があり、てんかん患者に対しても頓挫療法として使えるかもしれないということになります。しかしながら、刺激条件が論文により非常に異なっているということで、適正な刺激条件の設定を今後考えなくてはいけないということになるかと思えます。

しかしながら、てんかん治療に有効であるとする論文が出ますと必ず逆の論文が出てきます。Brasil-Neto JR ら (2004) は効果がすべてであるというわけではないという結論を出しております。彼らは round coil を vertex に置き、motor threshold の 95 % の強度で、0.3 Hz の刺激頻度で 100 回の刺激を行っています。この検討は long term いわゆる 3 ヶ月間にわたり、週に 2 回の rTMS を行って、有効であるかを検討しております。5 名の難治性てんかん患者さんに行っています。結果は、毎日のけいれん発作の平均値を見ますと、3 例の症例では発作回数が明らかに減少したけれども、2 例の患者では増加したということで、すべての患者に対して有効というわけではないという結果になります。全 5 症例を合わせますと、22.8 % けいれん発作頻度が減ったということであり、発作頻度が減るのは間違いないようです。また、cortical dysplasia の患者では 43 % の発作頻度が減少したということなので、かなり有効な症例もあるというデータかとも思えます。最終的にこの論文では rTMS がてんかん発作に対して完全に効くとは言えないと述べております。

最初はてんかん患者さんに対して (今でもそうかと思いますが)、rTMS は禁忌となっている状況であります。てんかん症例でも使い方によっては rTMS が治療法として有効であるということになってきており、今後こういう点もこの研究会等で検討したいと思っております。

以上、ガイドラインに従って応用すれば rTMS も概ね安全であるというのが今の時点での状況かと思えます。これで私のレビューは最後にしてもらいたいと思っている次第ではありますが、これで終わります。ご清聴、どうもありがとうございました。

---

[文 献]

- 1) Koichi Isogawa et al. Anxiolytic suppression of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced anxiety in the rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005 ; **29** : 664-668.
- 2) Humberto Quintana. Transcranial magnetic stimulation in persons younger than the age of 18. *J ECT* 2005 ; **21** : 88-95.
- 3) David Liebetanz et al. Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain. *J Psychiatric Research* 2003 ; **37** : 277-286.
- 4) Peter Eichhammer et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003 ; **64** : 951-953.
- 5) Kentaro Kudo et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain. *Life Sciences* 2005 ; **76** : 2421-2429.
- 6) Masako Kinoshita et al. Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 2004 ; **45** : 787-791.

[討 論]

**司会・宇川** どうもありがとうございました。また、来年もよろしく願いいたします。何か質問、ございますでしょうか。どうぞ。

**上野（東京大学）** ありがとうございました。ECTと磁気刺激の比較があったのですけれども、片一方は、ECTというのは多分50 Hzとか高い周波数ですね。磁気刺激の場合はせいぜい20 Hzとか25 Hzで周波数が違うからその比較がどうでしょうね、その辺は？

**辻** はい、刺激頻度の条件は違いますが、一昨年もこの話をしましたように、効果はほぼ同等であるかrTMSが良いという論文があります。両者刺激でのうつ症状の統計学的解析では同じ位とか、良い、更には悪いというのがありますが、そういう比較に関しましては、先生のおっしゃるように刺激条件が違いますので、そこをどう解釈するかというのは今後、古賀先生もいらっしゃいますので、そちらの方から検討していただきたいと思っております。

**上野** もう一つよいですか。プロトンのMR Spectroscopyのデータがありましたけれど、あれは磁気刺激した直後なのでしょうか。どの位時間が経った後のMRSなのでしょうか。

**辻** 直後だと思います。何分後に断頭したかちょっと失念しました。

---

**上野** 断頭したのですか、生きたまま。

**辻** いや、MRS は生きたままで検査しております。ちょっと時間の方はあまり覚えておりません。最近アルツハイマーが起こってきておりますものですから。Proton MRS 検査は last TMS session から 48 時間後に行っていました。断頭に関しては、最後の TMS から 48 時間後に断頭して histological analysis を検索しております。

**司会・宇川** アルツハイマーにも効くという話ですが。

**辻** そうなのです。

**司会・宇川** うつ病への効果と同等というのは Lisanby 先生の実際に痙攣を起こす位の強い刺激ではない・・・。

**辻** いや、これは違います。Lisanby らが 2002 年に報告している magnetic seizure therapy を使った ECT と rTMS の比較研究ではありません。Lisanby らのこの論文は予備的データとして報告されましたが、その後の full paper には気づいておりません。

**司会・宇川** 何か他に。どうぞ。

**木村 (アイオワ大学)** ちょっと思い出していたのですけれど、ごく初期の研究会で、多分第 1 回目だったと思うのだけれど、眞野先生の肝入りでアメリカの研究者を呼ぶということになりました。先ほども言いましたようにアメリカではその頃は磁気刺激は盛んにやられていて、これを日本で広める為には、アメリカではもう平気でやっていて安全な手法だと誰かに言ってほしかったのです。そこで、松宮先生とって、早稲田出身の PhD でハーバードで大活躍している人にお願ひしました。僕はその時松宮さんをよく知らなかったのだけれど、ネズミの磁気刺激をやっていらして、非常に良い結果が出ているという噂でした。松宮先生がいらして、ネズミに刺激を反復すると spongiform encephalopathy に似た病理像が得られると発表されて眞野先生が困ってしまったのを覚えています。こんなはずではなかったというので、日本でもネズミの実験をして、人間に相当する量の刺激では何も問題ないというような結論だったと思うのですが、spongiform とかそういう話はもう最近は全然ないのですか。

**辻** あれからは全然出ていないと思います。てんかん患者さんの慢性硬膜下電極での電気刺激をクリーブランドクリニックでは数多く行っていますが、切除した側頭葉の病理所見でもそういう所見はないと言われています。

**木村** はい、ありがとうございます。

司会・宇川 他にどなたかございますでしょうか。

鯨井（総合研究大学院大学） ちょっと話題から外れるのですが、倫理委員会に関する事柄も含めてよろしいですか。2点ちょっとお伺いしたいのですが。学会の指針としてTMSの刺激方向を、例えば8の字コイルを使う場合に、conventionalにはPA方向がこちらの指針として載っておりますけれども、例えば目的によってはLM方向やAM方向が必要な場合、その実際に表示されている記載から外れる刺激方法が必要な場合はやはり各機関の倫理委員会にこれを諮った方がよろしいでしょうか。同じようなものとして、例えば8の字、roundいずれでも結構ですが、プロトタイプのプラスチックカバーなしのコイルを使う場合があります。そういう場合もやはり申請は必要でしょうか。あともう一点なのですが、例えば倫理委員会の方では、機種を詳しく把握していない場合が多数あるかと思えます。例えば、rapidとmagnetismの区別がきちんとついていなくて、rapidが先に通っていて、後で何らかの必要でmonophasicのmagnetism 200が必要な場合、やはりそれは再度申請した方がよいのか、rapidが通っているのだから大丈夫だろうということで判断してよろしいのかどうか、ちょっと細かいのですが、よろしくお願いいたします。

辻 私達は一括にして倫理委員会に申請しておりますので、その後に条件を変えても倫理委員会に再申請いたしておりません。方向に関しては別に倫理委員会に出す必要はないと思えますし、プラスチックカバーの件も倫理委員会に再申請の必要はないのではないかと思います。あと機種の違いによってどうかという件は、私どもは機種を変更するために倫理委員会に再申請するという事はしておりませんが。上野先生、それは必要なのでしょうか。宇川先生いかがでしょうか。

司会・宇川 オフィシャルなコメントではなく、個人的な意見ですが、先生のおっしゃっているのは、先生の施設がどう考えているかによるのですが、方向についてはMEPをとるのに一番良い方向をrecommendしているだけで、どの方向、こうでなくてはいけないとはどこにも書いてないはずなので全く関係ないと思えます。それから、指針に従えというのはWassermannらの指針で、どのコイルを使ってもthresholdの何倍という規定であって、カバーを被っているかが被ってなかろうがその器械の絶対値のことは言っていませんから、thresholdをちゃんと決めていればそのようなことは全然気にする必要はないのではないかと思います。それが個人的な意見です。rapidとの違いもそれはむしろ、rapidについては連発するのかsingleかということで、monophasicはmonophasic 10個持っていて1 msec毎に10発打てばこれはまた違うと思うのですが、2発まで使う分には一応chargeの時間を考えると5秒以上かかるので、それについては一応安全と言っているのです。基本的にはrapidの場合のHz以外ではあまり規定にならないと思うので、よく文章を読んでいただければ、あまりそのところは気にな

---

さらなくてもよいと思いますが。わざわざ1個ずつこの器械の何%までみたいなのは必要ないというふうに思うのですが。委員長、個人的な意見ですが。

**辻** あのガイドラインというのは、正常人でこういうのを目安にしてくださいというだけのもので、あれを超えたらいけないというのはどこにも書いておりません。治療に関してもそういう質問が昨日も出ました。その施設でそれより強くやりたいと思えばやってもらって構わないと思います。しかしながら、倫理委員会は通していただければということで、ガイドラインはある面では目安ということになっています。だから先ほども言いましたように、刺激回数も今後増やす予定にしているという状況でありますので、超えるとかそういうことはそれぞれの先生がどういう研究、治療に使うかということで、それに対して、倫理委員会を通してもらえば全然ガイドラインに沿っていないから問題であるとかいうことはないと思います。

**司会・宇川** 他に何かございますか。あの禁煙の場合は我々のところで猿も mesolimbic でドーパミンが出ているので、例えばここで発表するのがいやだなと思った時に浴びて来ると元気になるとか、まあ、いろいろ使いようは今後は危なくなければあるかなと思います。木村先生に会うのが怖いなと思ったらそうするとか幾つか方法はあるかと思います。それでよろしいでしょうか。事務連絡として来年のことについて辻先生から。

**辻（事務局）** 事務局からの連絡が二つあります。来年度は2006年の11月29日、この学会の初日の夕方に黒岩教授のご好意によって第17回の本研究会を開催する予定にいたしておりますのでよろしくお願いいたします。第17回の当番世話人は日本大学脳神経外科の片山教授にお願いしておりますので、よろしくお願いいたしますと思います。もう一つは、昨年度先生方に「反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケート」をお願いいたしましたが、その結果がまとまりましたので、北海道大学の生駒先生にその結果を報告書としてまとめていただきました。この研究会の世話人会と日本臨床神経生理学会の「磁気刺激法に関する委員会」でその文言を検討いたしまして、臨床神経生理学会学にその結果を公表したいと思いますので、何卒ご了承いただきたいと思います。概ね安全であるという結果になっておりますので、ご承諾いただければと思います。以上です。

**司会・宇川** それでは特になければ、また来年横浜で会いたいと思います。辻先生、また来年もレビューお願いいたします。

## 「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 (九州大学)	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 (埼玉医科大学)	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 (永生病院)	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)	根津敦夫 (横浜市立大学)	橋本隆男 (相澤病院)
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)
三國雅彦 (群馬大学)	村上正純 (千葉市立青葉病院)	安原昭博 (安原こどもクリニック)
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

(2006年6月現在)

---

第 16 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

TMS の実績と未来～眞野行生先生を偲んで～

2006年11月20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