

第 17 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 による大脳機能研究と 治療法としての応用

2006 年 11 月 29 日

パシフィコ横浜 アネックスホールにて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学 日本大学医学部 脳神経外科	木村 淳 片山容一	 1
-------------------------	--------------	---------

1	rTMS によるてんかん発作抑制の試み	
	京都大学 神経内科	木下真幸子、池田昭夫
		 2

2	視覚単語認知における二重神経経路とその課題依存性選択	
	東京大学大学院医学系研究科・認知言語医学講座・音声言語医学分野	 12
	中村仁洋	

3	シータバースト連続磁気刺激のヒト運動野・感覚野への影響	
	熊本機能病院 神経生理センター	松永 薫、石川聖子、中西亮二
	鹿児島大学医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 機能再建医学	 24
		石川聖子
	産業医科大学 神経内科	辻 貞俊
	Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital	
		Ying-Zu Huang
	Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of	
	Neurology, University College London	John C. Rothwell

4	難治性疼痛および不随意運動に対する経頭蓋磁気刺激療法	
	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科	齋藤洋一
		 34

5	磁気刺激法の安全性に関する文献 review (13)	
	—反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) の動向—	
	産業医科大学 神経内科	辻 貞俊
		 42

事務局連絡

産業医科大学 神経内科	辻 貞俊	 52
-------------	------	----------

はじめに

木村（アイオワ大学） 皆さん、今晚は。それではちょっと時間がおしておりますので、早速ですけれど始めさせていただきたいと思います。今日は大分遅くなってきましたので、皆さんお疲れのようですけれども、僕たちも朝7時半からやっております、大分疲れてきました。でももうひと頑張りですから、よろしくお願いします。去年は第16回、眞野先生を偲んでの会で、皆さんにお配りした冊子にありますような特別企画をいたしました。今年から、眞野先生亡き後、辻先生に事務局を担当していただき新しい意気込みでやっております。今回は第17回ですが、日本大学医学部脳神経外科の片山教授にプログラムを組んでいただきました。非常に面白い内容だと思いますので、フロアからもぜひ活発にご討議いただくようお願いしたいと思います。それでは片山先生、よろしくお願いします。

司会・片山（日本大学） 今日は17回のこの研究会にご参加いただきましてありがとうございます。本日の当番幹事をさせていただいております日本大学脳神経外科の片山でございます。今、木村先生からご紹介がございましたように、TMSによる大脳機能研究とその治療法としての応用ということでプログラムを組ませていただきました。企画にあたりましては、木村先生はもちろん、辻先生、宇川先生のご助言をいただきました。また、ご講演をお願いしました先生方には快くお引き受けをいただきまして、大変感謝しております。おかげですばらしい研究会になるのではないかと期待しております。それでは始めたいと思いますが、初めに一つだけお願いをいたします。ご講演をいただく先生方は、もう既によく先生方ご存知の方でございますので、形式ばったご紹介は省略をさせていただきます。それでは、「rTMSによるてんかん発作抑制の試み」を京都大学神経内科の木下先生をお願いいたします。

1

rTMS によるてんかん発作抑制の試み

京都大学 神経内科

木下 真幸子、池田 昭夫

今日はこのような機会をいただきまして、どうもありがとうございます。rTMS によるてんかん治療は、まだ実際臨床で十分に使えるところまで至っていないわけですが、我々の施設での経験であるとか今後の問題点につきまして、ご紹介させていただきたいと思います。

ご存じのように、難治てんかんの患者さんというのは、薬剤で十分発作が抑制できない方を言い、約 20 %が難治だと言われております。これにつきまして、てんかん焦点切除術というのが発展してまいりましたが、側頭葉てんかんについてはよい適応がありますけれども、適応症例に限られるという問題点がございます。新しい治療法の開発が望まれておりまして、低頻度磁気刺激 rTMS は侵襲が少ないという点で非常に有望視されております。その他に電気刺激、自律訓練法なども我々が関わっております。

既報告についてですが、症例報告レベルでは効果があるというものが散見されます^{1, 2, 3, 4)}。最初に報告をされたのは Lancet の 99 年の論文で、このように発作の軽減が得られているのですが³⁾、比較対照試験では十分な有意差が得られておりません^{5, 6)} (図 1)。

一番最近の論文では、皮質形成異常の患者さんに限って約半分の発作減少が得られるということが分かっております⁶⁾。もちろん低頻度の刺激をしておりまして、全体的に見ますと、側頭葉てんかん、特に内側側頭葉てんかんよりも、側頭葉外てんかんの方が効果が高いのではないかと、それから原因といたしましては、皮質形成異常の方のデータが蓄積されております。

症例報告

Menkes et al. Epilepsia 2000

Misawa et al. J Neurol Sci 2005

症例蓄積研究

Tergau et al. Lancet 1999

Kinoshita et al. Seizure 2005

比較対照試験

Theodore et al. Neurology 2002

Fregni et al. Ann Neurol 2006

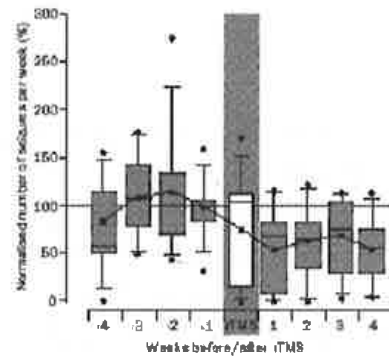


図1 rTMS とてんかんの関連

現在問題点として挙げられるのは、健常者であっても個体差が大きいのだろうと思われること、現在のてんかんの分類・診断における分類と TMS による治療効果というのが十分に対応していないのではないと思われること、評価方法がまだ確立していないこと、それから作用機序がまだ十分に分かっていないこと、という点です。

今回自験例の紹介をいたします。成人難治の側頭葉外てんかんの患者に対して、低頻度 rTMS の発作抑制効果、それから効果に関連する要因というのが何かつかめないかということで実験を行いました⁴⁾。

症例は難治てんかんの患者さん 7 例です (表 1)。刺激条件は、円形コイルを使いまして、0.9 Hz、15 分間を 1 から通常 2 回です (図 2)。1 日 2 回、週に 5 日間行いまして、その前後 2 週間の発作回数と、それから各刺激 1 日ごとで脳波の

表 1 症例 抗てんかん薬を多種・極量用いても週 2 回以上発作あり

症例	発作分類	てんかん分類	病因	発作焦点
21F	CPS, SPS	症候性前頭葉てんかん	不詳	右前頭部
21F	SPS	症候性前頭葉てんかん	不詳	左前頭部
22F	CPS, SPS	特異症候群	視床下部過誤腫	左頭頂部
27F	CPS, SPS	症候性前頭葉てんかん	band heterotopia	前頭部
33M	CPS, SPS	症候性前頭葉てんかん	脳炎後遺症	左右前頭部
23F	CPS, GTC	症候性前頭葉てんかん	不詳	左右前頭部
16M	CPS, SPS	症候性頭頂葉てんかん	皮質異形成	左頭頂部

刺激装置: Magstim Super Rapid
 中間直径 9cmの円形コイル
 コイル中心をCzの 4cm前方



または 4cm後方, 発作焦点を刺激
 0.9 Hz 15分間 (818回), 1-4/日
 開始後1週間は週5日, 以後1日/1-2週
 安静時運動誘発電位の閾値の90%まで
 当施設倫理委員会の承認と患者の書面
 同意を得て施行

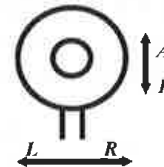


図2 刺激条件

各 5 分間記録を行い、てんかん性放電の比較、パワーの比較、それから motor threshold の比較をいたしました。

結果です。刺激によって明らかに誘発されたという発作はなかったのですが、通常の発作は刺激中でもございました。頭痛、刺激部位の筋収縮等の訴えはありましたけれども、刺激強度を下げまして、休息して改善して続行しております。てんかん性放電の頻度やパワー、motor threshold には有意な差は認められませんでした。

発作頻度の推移をグラフで示しております (図3)。特に複雑部分発作について

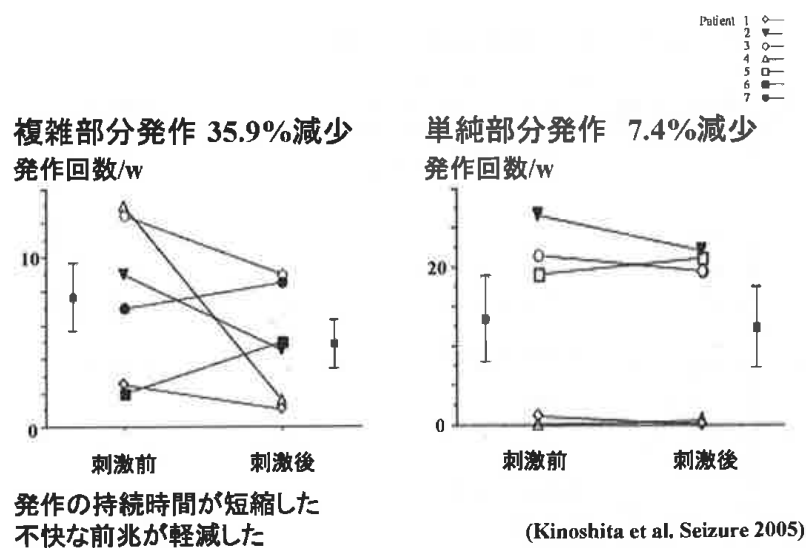


図3 発作頻度の推移

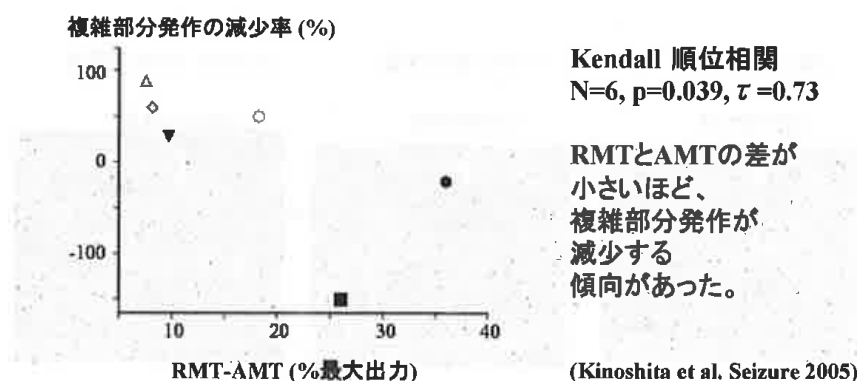


図4 運動誘発電位閾値差（resting-active）と複雑部分発作の減少率との相関

て、減少率が高い傾向がございました。単純部分発作はあまり変わらない。それから、症状では発作の持続時間が、回数があまり変わりなくても短縮したとか、前兆が軽減したというコメントがございました。

それから関連要因に何かないかということを検索いたしましたところ、resting motor threshold と active motor threshold の差が小さい方が複雑部分発作の減少率が高いという傾向がありました（図4）。

今のところ分かっていることは、単純部分発作よりも複雑部分発作で治療効果が高いのではないかと、これは焦点周辺における発作の伝播を抑制しているのではないかと考えております。それから、resting motor threshold と active motor threshold の差が治療効果の予測因子となり得る可能性があるのではないかと考えられます。

ここで評価方法についてですけれども、今回脳波の解析を行いました十分な差が得られなかったということと、それから作用機序についてもう少し深い検討ができないかということで、我々は、硬膜下電極を用いて、てんかん患者さんに皮質電気刺激をするという機会を持っておりますので、この時に高頻度と低頻度で電気刺激した場合に、てんかん性放電の抑制効果であるとか、その発現機構を検討するという目的で、追加の研究を行いましたので、この結果についても報告いたします^{7,8)}。

ここで申しております高頻度皮質電気刺激というのは、皮質機能マッピングの目的で既に確立した方式でありまして、ずっと高頻度のものを当てているというのではなく、極性交互の 50 Hz の刺激を低いものから、1 mA、1 秒間から始

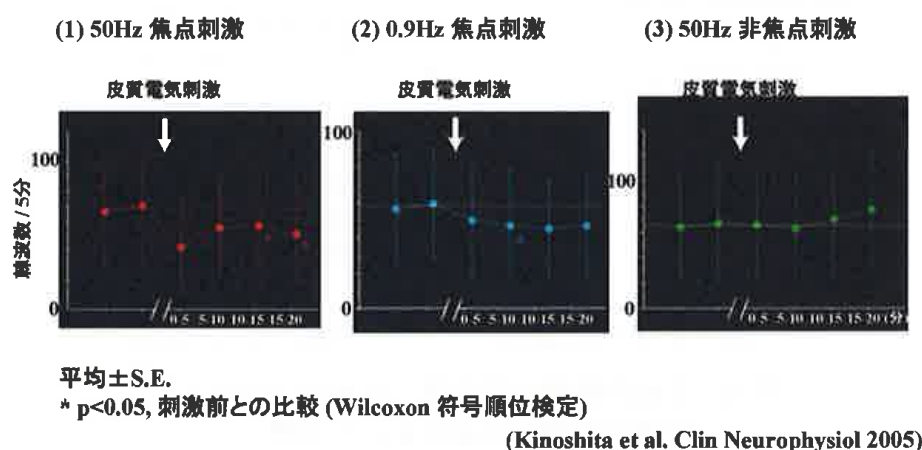


図5 てんかん焦点での棘波数の推移

めまして、大体 ISI 10 秒位で間欠的に当てていって、徐々に強度を上げていくという方法であります。それからこれに加えて、低頻度の刺激 0.9 Hz、15 分間の焦点刺激を施行しました。脳波は 20 分後まで見ております。比較項目としては、焦点の棘波数と、刺激部位とその周辺領域における皮質脳波の活動を見ております。

結果です (図 5)。焦点を刺激した場合に、50 Hz で刺激をしても、0.9 Hz で刺激をしても、てんかん性放電の数は減少を認めました。他の部位を刺激した場合には変化は認められませんでした。それから速波のパワーについてですけれども、これが焦点を刺激した場合と焦点でない場合、どちらも 50 Hz で刺激をした場合には、20~30 Hz の帯域で有意な減少を認めておりまして、これが 20 分後まで持続しているということが分かりました (図 6)。

結果をまとめますと、てんかん焦点に対して皮質電気刺激を行った場合は、50 Hz であっても 0.9 Hz であってもスパイクが減少しておりまして、いずれもてんかん発作の抑制効果を持つのではないかと思います。それから高頻度の刺激を与えた時には、これは焦点であっても焦点でなくてもですけれども、速波帯域の脳波パワーが減少しておりまして、これが皮質活動の低下をもたらしたのではないかと考えております。

この解釈は、推察ではありますが。これまで低頻度の刺激は長期抑圧を起こすので抑制性に働く、高頻度の刺激は長期増強を起こすので興奮性の増強をもたらす、というようにずっと考えられておりました。しかし、これは興奮性シナプス

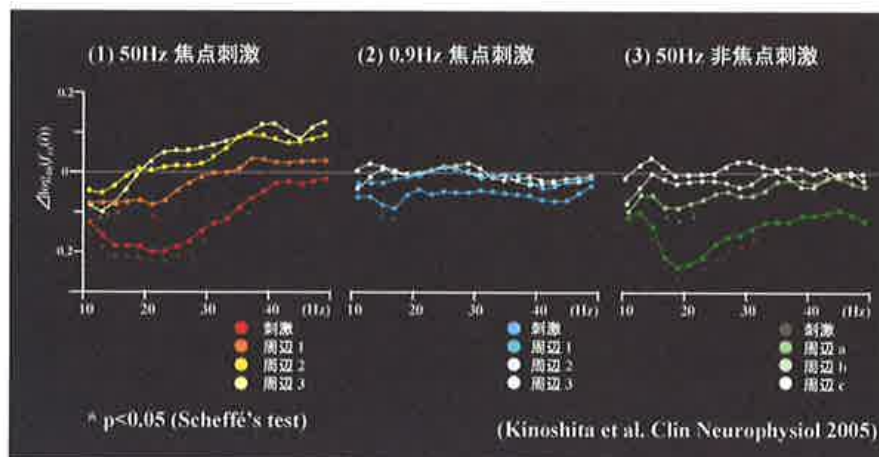


図6 速波のパワー（刺激後0-5分間）

についてだけの話で、近年は抑制性シナプスにおいても同様の長期増強が、このような介在ニューロンについて起こることが分かってきております（図7）^{9,10)}。この他にも、電気刺激によって色々な反応が起こり得ますので、今までのように低頻度＝抑制、高頻度＝増強というような2分法を考え直す必要があるのではないかと考えております。

それから、TMSと電気刺激についても差がありまして、発作抑制効果は一応ありますけれども、こちらの方ではまだ十分に検索が進んでおりません。これも自験例で1例報告があるだけです¹¹⁾。高頻度の方では米国で治験が進んでおります。それからてんかん性放電については、減少したという報告はありますけれども、自分では証明していないので疑っております（表2）。

今のところ問題点としまして先程挙げた部分についてですが、これからの課題

低頻度電気刺激

- 長期抑圧(興奮性シナプス)
- 興奮性の抑制

高頻度電気刺激

- 長期増強(抑制性シナプス)
- 抑制性の増強

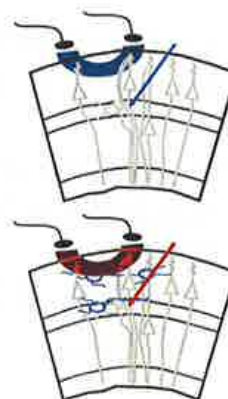


図7 刺激周波数とシナプス可塑性

表2 rTMS と皮質電気刺激との比較

刺激法	低頻度磁気刺激	低頻度皮質電気刺激	高頻度皮質電気刺激
発作抑制効果	+	一例報告あり	米国で治験中
てんかん性放電の減少	(+)	+	+
速波帯域の脳波パワー	変化なし	変化なし	減少

としては、適切な症例を選択するということが、それから対照群を均一化した上で評価をしないとなかなか差を出すところに至らないのではないかと思います。評価方法についても客観的指標を確立する必要がありますし、発作間欠期てんかん性放電、つまりスパイクの数を比較するということが＝てんかん発作の抑制につながるのかどうかというところをもう一つ詰めて考える必要があると思います。それから作用機序を解明することを試みていく必要があると思っております。

治療全般的に考えますと、薬剤開発であるとか手術の適応症例の拡大であるということも必要になると思いますし、これらの治療法と磁気刺激なり電気刺激なりを組み合わせることによって、最大の相乗効果が得られるような組み合わせを検索していく必要もあるのではないかと思います。それによりまして、作用機序をもう少し詰めていくような検索にも進んでいけるのではないかと思いますという展望を持っております（表3）。以上です。ご清聴ありがとうございました。

表3 難治てんかんの総合的治療

てんかん患者のうち約20%は難治→薬剤開発と導入
てんかん焦点切除術→適応症例拡大

新しい治療法の開発

低頻度磁気刺激

電気刺激

迷走神経、視床前核、視床下核、皮質、海馬、など

自律訓練法

相乗効果が得られる組み合わせの検索

[文 献]

- 1) Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000 ; **41**(2) : 240-242.
- 2) Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 2005 Jul 15 ; **234**(1-2) : 37-39.
- 3) Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999 ; **353** : 2209.
- 4) Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy-A pilot study. *Seizure* 2005 ; **14** : 387-392.
- 5) Theodore WH, Hunter K, Chen R et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures. A controlled study. *Neurology* 2002 ; **59** : 560-562.
- 6) Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Valente KD. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006 Oct ; **60**(4) : 447-455.
- 7) Kinoshita M, Ikeda A, Matsumoto R et al. Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 2004 ; **45**(7) : 787-791.
- 8) Kinoshita M, Ikeda A, Matsushashi M et al. Electric cortical stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2005 ; **116** : 1291-1299.
- 9) Morishita W, Sastry BR. Chelation of postsynaptic Ca²⁺ facilitates long-term potentiation of hippocampal IPSPs. *Neuroreport* 1991 Sept ; **2**(9) : 533-536.
- 10) Shew T, Yip S, Sastry BR. Mechanisms involved in tetanus-induced potentiation of fast IPSCs in rat hippocampal CA 1 neurons. *J Neurophysiol* 2000 ; **83** : 3388-3401.
- 11) Yamamoto J, Ikeda A, Kinoshita M et al. Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure* 2006 Oct ; **15**(7) : 520-527.

[討 論]

司会・片山（日本大学）：ありがとうございます。磁気刺激と電気刺激による大脳皮質のてんかん性活動の変化についてお話をいただきました。ご質問をいただきたいと思いますが、記録集を作成する関係で、ご質問をいただく前に所属とお名前をおっしゃっていただきたいと思います。それではいかがでしょうか。ご質問あるいはコメントでも結構ですが。はい、どうぞ。

赤松（産業医科大学）：先生の引用された文献でもありましたが、この皮質形成異常症に対して報告が多いように思うのですけれども、これは何か理由があるのでしょうか。

木下：なぜ皮質形成異常が選ばれているかということはよく分かりません。ただ、初めの方の症例報告、2000年の症例報告が double cortex であったということとか、皮質の近辺に lesion があって難治であるということが原因ではないかと思われます。

赤松：皮質形成異常でもやはり FCD の症例に対する有効性の報告が多くて、私もどうしてかなと前から思っているのですが、もちろん焦点が決めやすいということは一つあると思うのですが、もう一つはやはり皮質形成異常の病因に rTMS が何かよいのではないかという印象を持っているので、先生の考えはどうかと思って質問したわけです。

木下：どうもありがとうございました。

司会・片山：ただ今の論点に何かご追加あるいはご発言ございますでしょうか。はい、池田先生、どうぞ。

池田（京都大学）：確かに報告はそういう傾向があると思っております。皮質形成異常の場合には、神経細胞自体が幼弱な傾向を示すということで、GABA 自体が必ずしも抑制系に働かなくて、興奮系の GABA の機能を果たすというふうな報告がございますので、そうした場合に rTMS がそこに作用した場合に、通常は GABA の機能を亢進させるということで理解されていますが、その元々の幼弱な性質を有する神経細胞の機能で、GABA の仮に興奮性の機能を変容させるという可能性ももしかしたらあるのかと考えておりますけれども、エビデンスは全くありません。

司会・片山：他に何かご質問ございますか。少し時間経過のことを教えていただきたいのですが、長期的に刺激をした場合に効果が変わってくるというようなことは、ご経験ありましたら教えていただきたいのですが。

木下：一番最近の比較対照試験においては、8週間後まで刺激自体は5日間行いまして、そのあと終了後8週間まで効果が持続したという報告がございます。それから自験例では5日間、1週間で刺激した後に追加刺激を行いまして、効果が持続しているという症例を持っております。明日の一般演題で報告する予定です。

司会・片山：他にいかがでしょうか。長期的なことをお聞きしたのは、私のところには硬膜外ですけれども、電極を植え込んで5年、10年とずっと刺激している患者がいるのですけれども、てんかん性活動ではないのですが、rigidity ないしは spasticity に対する効果が、最初の1ヵ月位と年単位の変化では大分違います。最初はすごく動きがスムーズになるのです。1ヵ月位は。ところが1年、2年と経ちますと、むしろ逆効果になってくる患者が多いものですから。その辺をちょっとお聞きしたかったのですけれど。他に何かご質問ございますか。それでは木下先生、どうもありがとうございました。

続きまして「視覚単語認知における二重神経経路とその課題依存性選択」ということで、東京大学の認知言語医学講座音声言語医学分野の中村先生にお願いをいたします。

2

視覚単語認知における二重神経経路と その課題依存性選択

東京大学大学院医学系研究科
認知言語医学講座
音声言語医学分野

中村 仁洋

ありがとうございます。本日は磁気刺激を用いたヒトの高次脳機能、特に言語機能に関する応用研究、いわゆる virtual lesion study による言語機能の局在の研究ということで、その1例として私どもの方で行いました実験のご紹介をいたしたいと思います。このタイトルが少々分かりにくいと思うのですが、中心になる話というのは、私達が文字を読む時に文字の発音や音のイメージというのは文字を理解する時にどういうふうに働いているのかということに今回の実験の主要な関心があります。例えば、この視覚という単語を見た時に、私達は単語の発音自体をイメージしながら理解しているのかどうかということが今回の実験の中心にあります。

音のイメージということなのですけれども、ここで音韻記憶というふうに一般に言われますが、それが我々が文字を読解する際にどういうふうに働いているかということに関しましては、これまでもずいぶん色々な研究がございまして、ほぼ確立された知見として、とにかく私達が字を読む時というのは、本人の意思に関わらず、ヒトは必ずその音のイメージというのを思い浮かべているのだということが実験的に証明されています。つまり、例えばこの「強制」という字を読む時は、例えば黙読している時でも、私達の頭の中のどこかには強制という発音、音のイメージが浮かんでいるということです。そういう音のイメージを思い浮かべるということは、特に最初子どもの頃に文字を理解する能力を学習するという過程で、非常に重要な役割を果たすと考えられていて、最近よく流行っているというか話題になります dyslexia などの学習障害で、こういう機能が障害され

- ✓ 強制的かつ自動的 “mandatory & automatic”
- ✓ 文字理解能力の学習・獲得過程において重要な役割を担う
- ✓ 意識閾下での文字視覚認知でも起こる

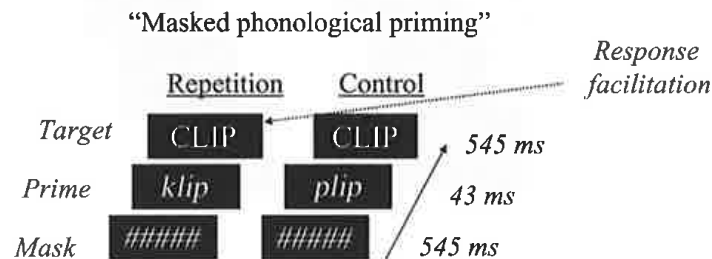


図 1 読解過程における音韻記憶の活動

ているというような話もあります。今回の実験との関係で特に重要なのは、非常に強制的に自動的に起こる文字による音のイメージへの自動的な transformation のような操作というのは、意識閾下という非常に瞬間提示で文字を見た時、いわゆるサブリミナル広告などがありますけれども、そういう形でほんの一瞬しか文字を見ない時でも音のイメージが浮かんでくるのだということが知られています。実験的にそれを証明する方法というのは masked priming という方法を使うのですけれども、ここで例えば、無意味なパターンとはっきり見える単語の間に、一つこういうプライムという閃光刺激をほんの一瞬出してやると、この後の単語に対する反応が速くなるということがくり返し証明されています。私達もこれと磁気刺激の方法を組み合わせる実験を行いました（図 1）。

少し実験系を複雑にして、最後のこの「カメラ」という単語があり、これに対する認知反応を測るのですけれども、その前に一瞬プライムというほんの 33 ms ですけれども瞬間提示して、これによる後の単語への認知への影響を測るという形にしました。Cross-modal 条件というのは音で「カメラ」というのを出して、その単語に対する反応をとるのですが、ここでシングルパルスの TMS、会の主旨には若干はずれていますが、シングルパルスの磁気刺激をここで出すという実験を行いました（図 2）。

具体的にどこに磁気刺激を当てるかということなのですが、意識閾下で瞬間提示した単語による brain activation というのは FMRI などの実験で盛んに行われて

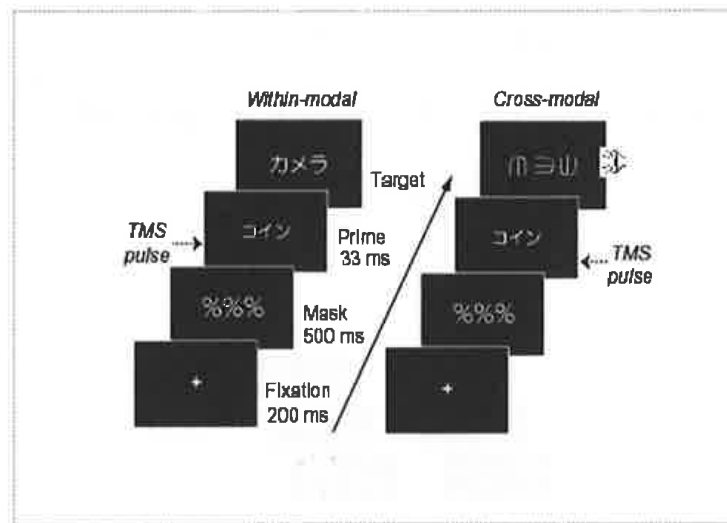
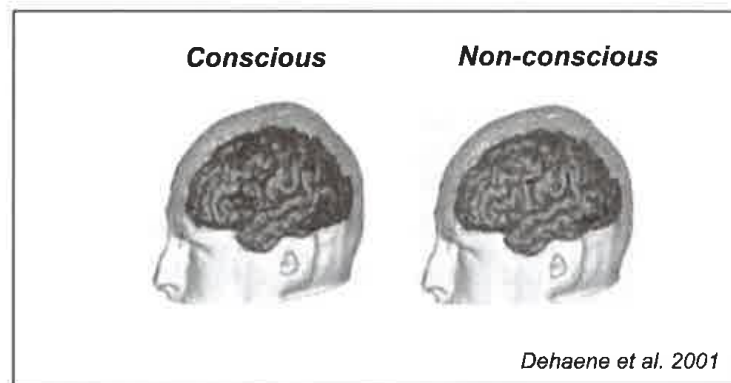


図2 TMS Experiment
Sequence of stimuli

いますけれども、非常に限局した視覚言語野の周辺にしか activation が起こらないということが知られています。先程も申し上げましたけれども、音韻記憶の賦活、音のイメージが賦活するというプロセス自体はこういう non-conscious な読みの段階でも起こることが知られているのです。それでは音韻の記憶というのはどこでそういう処理が起こるのかというのは、この MRI などでは全然分からない、現段階では分からないということが一つ問題としてあります (図3)。

ただこれまで症例研究や色々 brain imaging のデータもございますので、全く何も分からないというわけではなくて、ある程度候補になる場所というのがあります。文字を読む、文字の理解との関係においては、例えば左の側頭葉、角回を中心とする左の頭頂葉の下部がわりと文字理解には重要であると昔から広く知られています。この Price というイギリスの brain imaging の authority なのですが、Sound-to-print conversion というのにこの IPL というのは非常にキーになっているというようなことを言っています⁹⁾。もう一つの場所として最近よく取り上げられている場所がありまして、側頭葉の後の方でいわゆる Wernicke's area ですね。その視覚連合野との中間辺りということになりますけれども、ここが visual から auditory への Multi-sensory integration というのに関わっているのではないかという話がありまして^{1,2,3)}、この二つを磁気刺激のターゲットの候補として選びました (表1)。この2箇所を刺激することによって、意識閾下のプライミング効果というのがどう変わるかというのを調べました (図4)。

Effect of visual masking



文字単語の意識下知覚では、神経活動は左後頭側頭葉に局限し、左上側頭回の活動は起こらない

図3 意識閾下での文字知覚

表1 Phonological activation during reading
Candidate neural mechanisms

- ◆ L-Inferior parietal lobe (L-IPL) *"Sound-to-print conversion"*
 - Neuropsychological data (e.g. "alexia with agraphia")
 - Functional brain imaging (e.g. Price 1998)
- ◆ L- Superior temporal gyrus (L-STG) *"Multi-sensory integration"*
 - Single-unit recording in primates (e.g. Hikosaka et al. 1988)
 - Functional brain imaging (e.g. Beauchamp et al. 2004)
 - Diffusion tensor-tractography (e.g. Catani et al. 2003)

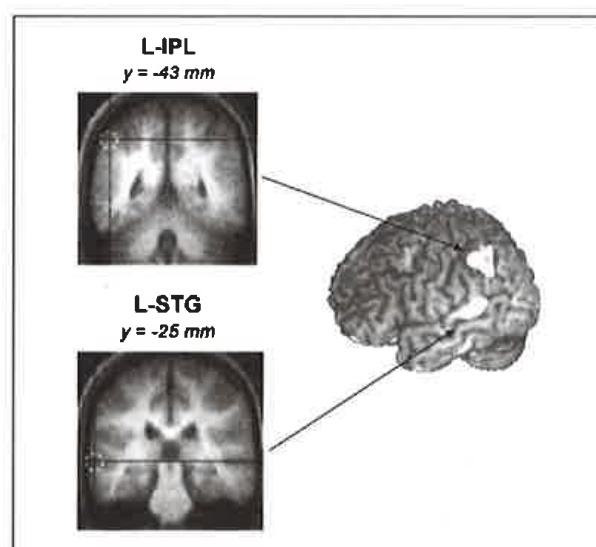


図4 TMS Procedure
Target Structures

表 2 Methods

<i>Participants</i>
• Sixteen right-handed, native Japanese speakers
<i>Stimulus materials</i>
• 20 Japanese nouns (20 words/20 nonwords) • Written with three kana characters
<i>Behavioral tasks</i>
• Lexical decision (LD) • Pronunciation (PRN)

それで課題というのが、先程もそうですが、反応を測ると言いましたけれども、単語が具体的にここにあります word と non-word、実際に存在する単語と存在しない単語と混ぜて併記するのですが、正しい単語かどうかという判断をする課題と、もう一つ単純に発音するという課題、この二つを2種類かけ合わせて実験を行いました (表 2)。

先程の図 2 と同じ実験刺激の系列ですけれども、TMS がない状態ではどんなことが起こるかということ、ちょっと分かりにくいのですが、時間の関係がありますのでちょっと詳細をスキップしますが、この lexical decision 単語の認知の課題ですけれども、この約 25 ms 位のところでも、これが先程申し上げました意識閾下の音韻の記憶の賦活によるプライミング効果というふうに解釈される時間効果です。こちらでも、色々なところで起こるのですけれども、これが磁気刺激によってどう変わるかというのを調べました (図 5)。

分かりにくいのですが、ここが消えていて、頭頂葉を刺激すると、発音する方のプライミング効果が消えるということがポイントです。もう一つは側頭葉の後の方を刺激すると、発音の方はあまり影響がないけれども、単語を認知する課題でプライミング効果が消えるということが見られました (図 6)。

まとめると、一応スキームとしては、いわゆる視覚言語野に入ってきた単語の情報というのは、発音する時には上の方に行って、特に無意識の意識閾下で知覚された単語というのは、被験者に読んでいる人が発音するという、そういう構えでセットに入った時にだけこちら側にウェイトがかかると、もう一つの単語を認

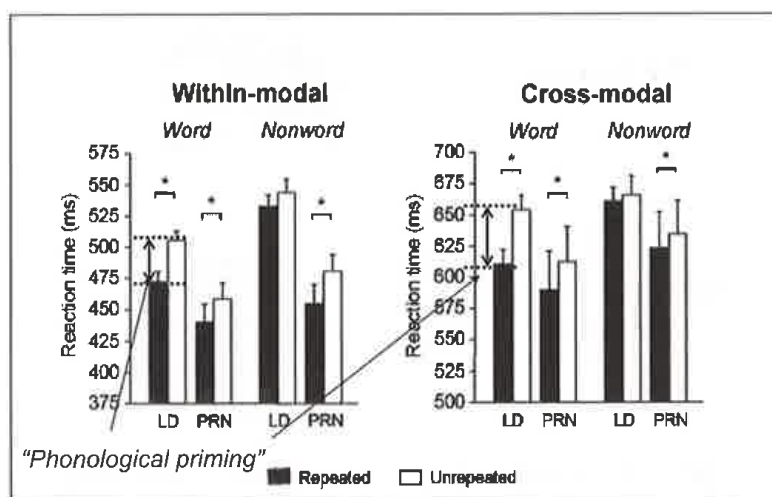


図 5 Behavioral Priming Effect (without TMS)

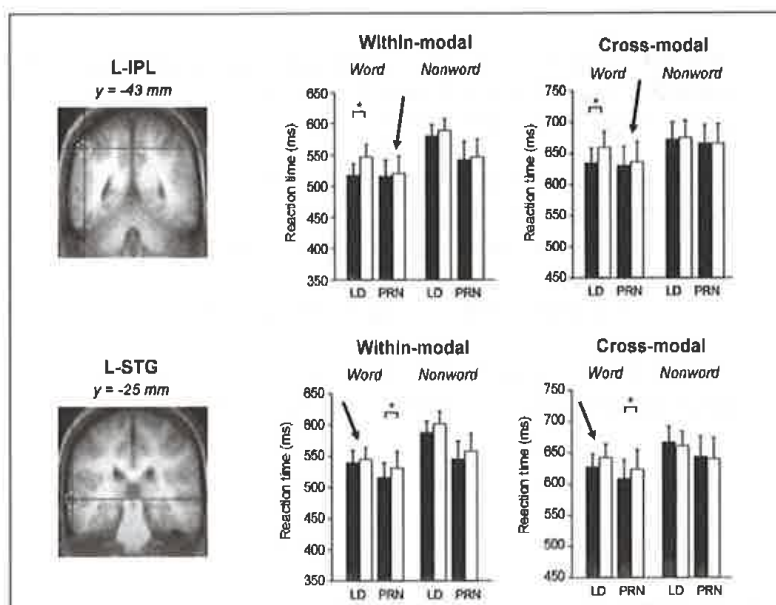


図 6 Effects of TMS

知する課題の方では、やはり被験者がその単語を認知する、発音するのではなくて理解しようとするという、そういうセットに入るとこちら側が賦活するというようなスキームになるのでしょうか（図 7）。

結論としては、今回の我々の実験でも語彙を判断する、単語の認知とか発音の 2 種類の課題で無意識の音韻賦活、unconscious phonological activation というのがまず behavior の方で見られた。そして、2箇所 の磁気刺激に関して、課題と刺激部位の間に二重解離があった。この二重解離というのは意識的な課題遂行セット

Spoken output



*Lexico-phonological
activation*



図 7 Task-dependent inter-regional connectivity
-Dual neural routes for reading-⁴⁾

表 3 結 論

- 意識閾下の単語認知においても、語彙判断・発音の2課題において音韻表象の賦活に対応する反応促進効果が見られた (“Unconscious phonological activation”, UPA)
- 上記の2課題施行下でTMSを行うと、UPAに関して、
 - # 左頭頂葉下部 (IPL) 刺激
 - 発音課題で減弱・語彙判断課題で影響なし
 - # 左側頭葉中部 (STG) 刺激
 - 発音課題で影響なし・語彙判断課題で減弱
- この2重解離は、意識的な課題遂行セット (“task set”) によって結合強度が変化する2つの神経経路の存在を示唆する

によって、結合強度が変化する2種類の神経経路の存在を示している、ということで、少し詳細を飛ばしましたので、少々分かりにくかったのではないかと思います。大抵そのようなところです (表 3)。ありがとうございました。

[文 献]

- 1) Beauchamp MS, Argall BD, Bodurka J, Duyn JH, Martin A. Unraveling multisensory integration: patchy organization within human STS multisensory cortex. *Nat Neurosci* 2004; **7**: 1190-1192.
- 2) Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 2003; **126**: 2093-2107.

- 3) Hikosaka K, Iwai E, Saito H, Tanaka K. Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1988 ; **60** : 1615-1637.
- 4) Nakamura K, Hara N, Kouider S, Takayama Y, Hanajima R, Sakai K, Ugawa Y. Task-guided selection of the dual neural pathways for reading. *Neuron* 2006 ; **52** : 557-564.
- 5) Price CJ. The function anatomy of word comprehension and production. *Trends in Cognitive Sciences* 1998 ; **2** : 281-288.

[討 論]

司会・片山（日本大学） ありがとうございます。大変興味深いご発表だと思いますが、いかがでしょうか。ご質問がございましたらどうぞ。少し分かりにくかったところがあるので、ご追加いただきたいと思うのですが。TMS のこの実験の設定における役割について、もう少しお話いただけますか。

中村 いわゆる従来の brain imaging とか症例研究で、先程少しスライドでありましたが、まず行われてきた画像研究では無意識の単語認知における音の賦活ということ、発音のイメージの賦活というのがどこで起こっているのか、これで見ると限りでは分からないということなので、これが今までで一番きれいな実験の例なのですけれども、はっきり見える単語というのは色々なところに活動が起こると、これはもうはっきりしていて、無意識の単語というのは一部にしか起こらない。しかし発音に関わる領域というのはどこだか全然分からない。少なくとも視覚連合野なのでここではないということはある程度分かるわけですが。症例研究ではほぼ2種類の候補があって、磁気刺激を使うことによって、ある程度狙った場所とそれから今回その意識閾下の非常に小さな neural activation みたいなのを消しにいくので、非常に消しやすいというような advantage が頭にあったのではないかと。

司会・片山 分かりました。色々な要素があちこちで活動しているのを、ある場所を狙って消しているわけですね。その結果がどういう影響を及ぼすかということだと思うのですが。

中村 はい。

司会・片山 いかがでしょうか。ご質問ございますか。小林先生、どうぞ。

小林（慶應義塾大学） 興味深いご発表、ありがとうございます。TMS を与えるタイミングはどのように決定なさったのかということと、そのタイミングを変えてみた場合について検討していらっしゃるれば教えていただけますか。

中村 はい。それは、このタイミングで固定しているのですけれども、ここが 33 ms で、このターゲットというのは、ちょっとこれは書いてないのですが、500 ms 提示しているのですね。ERP とかそういう過去のデータで恐らくこの辺から activation というのが起こるのは刺激提示から 400 ms 位の辺りだろうというふうにある程度予測がついていたので、ほぼこの間が 400~500 ms 位の間になる、そのターゲットの領域に届くのに多分 400 から 500 ms 位かかっているんで、ここからこっちに届くのに 400~500 ms 位かかっているだろうということ、それでおよその目測をつけたということでありまして。このプライムに瞬間提示された単語による activation というのは非常に短時間しかもたないんで、恐らく 1 秒以上延ばすともう効果自体が全然消えてしまって、多分 TMS も何もしなくても効果が出なくなってしまうということがございます。ですから非常にタイミングとしてはもうこれ位のターゲットの単語との間はもうほとんど連続的に出すというような形にしないといけないので、あまり長い interval をとったり、そういうことは試しておりません。

小林 分かりました。では TMS は、プライムとほぼ同時に出ているわけですね。潜時を考慮すると TMS を与えるのはもっと遅いタイミングの方がよいのかなという気もしますが。

中村 はい。プライム 33 ms で、これがもし例えば間を 1 秒とると TMS がなくてもプライミング効果が出ないということが、これはもう心理実験で分かっています。非常に短命な activation しか起こらない、だからそれだけ小さな activation なのだというふうに考えられているのですけれども、それで短い間をあえてとったということがございます。

宇川（東京大学） すみません。多分議論がちょっと噛み合っていなかったかもしれないので。彼の質問はプライムを消したい時に、プライムより 5 ms 後、10 ms 後に入れたらどうか。同じ時期に入れない方がよいか、そういうことをやっているかということなのですけど、それはやっていません。但し、刺激とほぼ入れた時に virtual lesion の効果が、100、200 ms 位持続するだろうと考えられるので、あまりタイミングを考えなくてもいいであろうと思います。そうするとあそこにおつけておけば、彼の目的としているどちら側の経路がどちらに働いているとかという疑問については答えられるだろうと考えました。先生がおっしゃるようにどのタイミングが一番 effective で、だからその area がいつ働いたかを知りたいければ、タイミングをふってみて一番効果があるところを見る実験をするとよいでしょう。その効果はその amount を見るだけで、軽いのが段々ひどくなってこのタイミングが一番悪くてまた戻ってくるような量的分析までは難しいので、今回はおつけてとにかく壊そうということであのタイミングと一緒に入れました。

木村（アイオワ大学） Cracco 先生等が極く初期に発表した所見に、最初に一連の数字を見せておいて、100 ms 後に visual cortex に刺激すると、数字が読めないというのがありますよね、あれと同じようなことをやっているわけ？それともまた全然、僕、ちょっと理解していないのか。

中村 まあ同じと言えば同じなのではないかと思いますが。

木村 そうするとタイミングが非常に大事だと思うのですけれど。

宇川 Cracco 先生が行ったのは視覚のタスクへの交媒で visual cortex そのものの刺激なので効果が大いいのですね。タイミングをずらしていくと、深くなって浅くなって。この実験は、プライミング効果というの自体が reaction time の幅を 30 ミリ短くする位のものなので、あれが 20 ミリ短い、10 ミリ短いというような精度でもものが言える程ではないので、一応このタイミングだけ使いました。確かに、もしもそういうことをしたければもうちょっと強いプライミングを出すようにあの時間を延ばしておいて、タイミングをずらしてどのタイミングにその cortex にたどり着いて変化が起きているかを分析できると思いますけれど、それはまた、別の実験になるので現在そういうことはまだやっておりません。

司会・片山 他にいかがでしょうか。阿部先生、どうぞ。

阿部（大阪大学） 今の質問と関係するのですけれども、それでは逆に、今度あるタイミングでやってその visual cortex を興奮させて、そのプライミングを擬似的に入れるということは同じようにそれだったらできるのですか。

中村 擬似というのは？

阿部 今はただ消しあうわけですね。

中村 はい。

阿部 今度は興奮させる前のプライミングを入れないで、何にも入れない時に磁気刺激だけして、visual cortex がその経路であるから興奮させてプライミングにするという、刺激を変えたりすることによって。だから今のは、私が今の議論で理解したのは、興奮しているところを打ち消すというような刺激を入れるというふうに考えたのですけれど。でしたら、今度はその刺激の代わりにこの磁気刺激によって興奮させてそれをプライミング効果にすると。

中村 実はあまり私も磁気刺激の機械、原理をよく承知していないので、ちょっと答えに困るのですが。

阿部 興奮しているのでプライミングが入るというふうに理解できるのでしたら、そこのところを勝手に興奮させたら、その後何をやっても興奮するわけでは

ね。

中村 はい。例えば、先程から話題にしております頭頂葉とか側頭葉の、特定の関心部位を興奮させる、何と言うか、どのようなパラメーターでやれば興奮するかとかですね、そういうのは私の知る限りではあまり私のまわりでは・・・。

阿部 ですから、そこがもし興奮が非常に大事な・・・。

中村 できるのであればそれは面白いだろうとは思いますが。

阿部 プライミングになるのであれば今度は興奮させてやった時にそれが・・・。

中村 そうですね。

阿部 磁気刺激によるプライミングができれば、そのところはやっぱり興奮するということが自体がプライミング効果になるということは言えると思うのですが。

中村 そうですね、できればそれは確かにおっしゃる通りです。

司会・片山 宇川先生、どうぞ。

宇川 プライミングというのは字を見せてそれを理解することなので、それと同じことを刺激では誘発できません。ほとんどの仕事が virtual lesion によるものです。僕らができているのは、手が動く、それから見えると言ってもフォスフィンが出るというだけなので、まずこういう形でのプライミングができないと思います。非常に primitive な交媒なら出せると思うのですが、もしうまくいってこういう刺激を組み合わせると「あ」という字に見えるというようなものができたらよいのですが、それはなかなか難しいと思います。

司会・片山 なかなか面白い議論だと思いますが、時間がきましたのでありがとうございました。それでは続きまして、「シータバースト連続磁気刺激のヒト運動野・感覚野への影響」について、熊本機能病院神経生理センターの松永先生にお願いいたします。

3

シートバースト連続磁気刺激の ヒト運動野・感覚野への影響

1 熊本機能病院 神経生理センター

2 鹿児島大学歯学総合研究科 運動機能修復学講座 機能再建医学

3 産業医科大学 神経内科

4 Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital

5 Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London

松永 薫¹

石川 聖子^{1,2}

中西 亮二¹

辻 貞俊³

Ying-Zu Huang⁴

John C. Rothwell⁵

本日は私に発表の機会を与えていただきまして深く感謝申し上げます。それでは早速始めさせていただきます。

rTMS は今盛んに研究されています。色々なパラダイムがあって、大脳皮質の興奮性を変化させるために色々な方法が用いられていますけれども、最近シートバースト刺激という動物実験ではされていた刺激がヒトに応用されたということで私どももやってみました。

もう皆様もよくご存知だと思うのですが、この方法は、Dr. Huang が最初に報告しており、ヒトに応用した方法を紹介させていただきますが、ヒトに応用するためには安全性を加味して 50 Hz の 3 連発のバースト刺激を 5 Hz の θ range の周波数で刺激をくり返すというような方法であります。彼らはこの三つの方法、パラダイムを運動野に用いて効果を見ておりまして、2 秒の刺激を 10 秒ごとにくり返す intermittent TBS、そして 5 秒の刺激を 15 秒ごとにくり返す intermediate TBS、そしてこのバースト刺激をずっと持続してくり返す continuous TBS という、三つのパラダイムを用いて比較しておりまして、特に一番目と三番目の方法で大脳皮質の運動野の興奮性を変化させられるというような報告です。

そして、彼等の結果は、intermittent TBS の場合は運動野の興奮性の指標であります MEP の振幅を上昇させる¹⁾。そして continuous TBS の場合は MEP の振幅を低下させて運動野の興奮性を低下させる¹⁾。一方、intermediate TBS の場合は特に変化が起こらない、というような結果であります。この刺激の効果の持続時間は、cTBS の場合は、300 回の刺激と 600 回で前者は 20 秒、後者は 40 秒ですけ

れど、ここに報告されていますように 40 秒 600 回の刺激の場合、たった 40 秒で 1 時間近く MEP の振幅が低下するというような報告¹⁾がされています。

そこで私達もヒトの運動感覚野への cTBS、すなわち抑制の効果を起こすような cTBS を用いまして、運動感覚野に及ぼす影響を検討しました。対象は健康成人 12 例です。cTBS は彼らの報告¹⁾に準じまして、左の運動野とその 2 cm 後方の 2 カ所に刺激を与えております。cTBS は、50 Hz 周期の 3 連発磁気刺激を 5 Hz で 40 秒間反復するという方法です。用いた刺激強度は 80 % の active motor threshold ということで非常に弱い強度であります。

刺激している場所は、左の運動野の hand のホットスポットです。それと 2 cm 後方でありまして、8 の字コイルはこういうふうに通常のスタンダードな biphasic pulse で刺激をしております。

実験 1 と 2 と二つやっていますが、まず実験 1 としまして、cTBS が運動野の興奮性に及ぼす影響を検討してみました²⁾。これは Dr. Huang らの追試実験になるのですが、健康成人 10 例で MEP の記録を右または左第 1 背側骨格筋 (FDI) より安静状態で記録しまして、対側の運動野の刺激で 1 セッションで 20 個ずつ記録しました。baseline の MEP の振幅は約 1 mV に設定しまして、TBS 前とその後で、特に後では 10 分ごとに MEP を経時的に記録しまして、その経過を見ております。

実験のデザインは非常にシンプルでありまして、cTBS を 40 秒間与える前に右または左の MEP の記録を 2 回ずつ記録しまして、cTBS の後に 10 分ごと MEP の記録を左右交互にくり返して cTBS の効果の経過を見るというような実験のデザインです。

結果は図 1 と図 2 に集約されているのですが、左の運動野を刺激しますと、Dr. Huang らの報告通りに右の FDI の記録では、MEP の振幅が cTBS 後に低下しました。この振幅の下がり方が非常にこのシータバースト刺激の特徴だと思うのですが、直後が最大効果ではありませんで、私達のデータでは 20 分後に最大効果が出まして、その後次第に戻っていき、大体 1 時間後には元に戻るという彼等の報告にかなり似た結果になっております。Bonferroni correction を用いた post-hoc test では 40 分まで有意に効果があったということでした。対側の左の FDI の記録の MEP の場合は、これは新しい知見だと思うのですが、これもかなり同じような経過で MEP の振幅が抑制されまして、その最大効果が

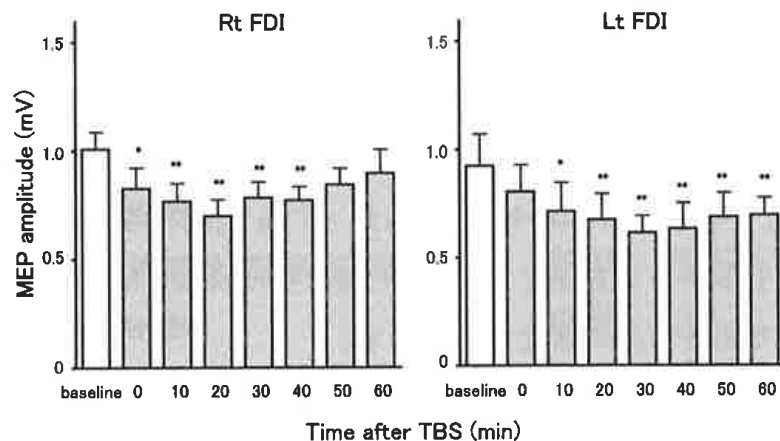


図 1 Effect of cTBS over left M1 on MEP
(文献 2 より抜粋)

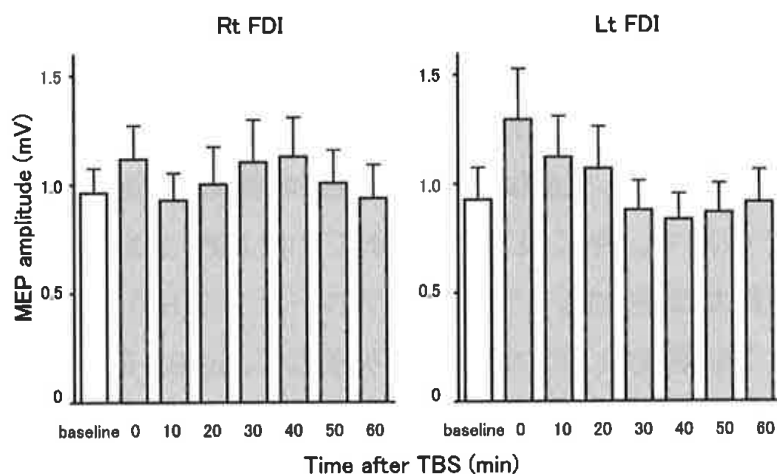


図 2 Effect of cTBS over a point 2 cm posterior
(文献 2 より抜粋)

少し遅れて 30 分後に得られまして、その効果がもう少し長く持続し、60 分後もまだ少し抑制されているというような結果でありました。

一方、2 cm 後方の部位を cTBS で刺激しました場合は、右 FDI、左 FDI ともに図 2 のような結果でありまして、先程の運動野への刺激による効果とは全く異なりまして、むしろやや MEP の振幅が上昇するような傾向がありましたが、統計学的には有意な変化ではありませんでした。

以上、実験 1 の結果をまとめますと、一側運動野への cTBS は同側の運動野の興奮性を低下させるという Dr. Huang らの最初の報告と同様の結果が得られまし

たが、対側の運動野の興奮性も低下させるということが分かりました。一側運動野の cTBS は、これは speculation ですが、半球間の線維連絡、特に促通性の線維連絡を抑制して、対側の運動野の興奮性も低下させたのではないかと推測しております。

実験 2 です²⁾。今度は cTBS が感覚野の興奮性に及ぼす影響を検討しました。感覚野の興奮性の指標は SEP を用いまして評価しております。健康成人 11 例で、SEP の記録は通常の右または左の正中神経の手関節部の電気刺激を 3 Hz で、刺激強度は運動閾値の強度ということで M 波同時記録しながら、比較的弱い強度で SEP を記録しております。frontal component では C 3、C 4 の 5 cm 前方、parietal component では C 3、C 4 の 2 cm 後方に記録電極を配置しまして、対側の耳朵を基準電極として SEP を経時的に評価しております。実験 1 と同じような実験のデザインですが、cTBS の前に右または左正中神経の SEP を 2 回ずつ記録しまして、cTBS 後に右および左の SEP を交互に 10 分ごと 1 時間まで経過を見ております。

結果ですが、図 3 は左の運動野を cTBS で刺激した場合、右の正中神経の SEP の frontal component と parietal component で、全例の SEP を grand average した波形です。太線が 10 分後、細線が TBS 前の波形ですが、一番変化がありましたのは、この P 25 から N 33 にかけての振幅が運動野を刺激すると大きくなったという結果でありました。

一方、運動野の 2 cm 後方を刺激しますと、全く逆の結果になりまして、図 4

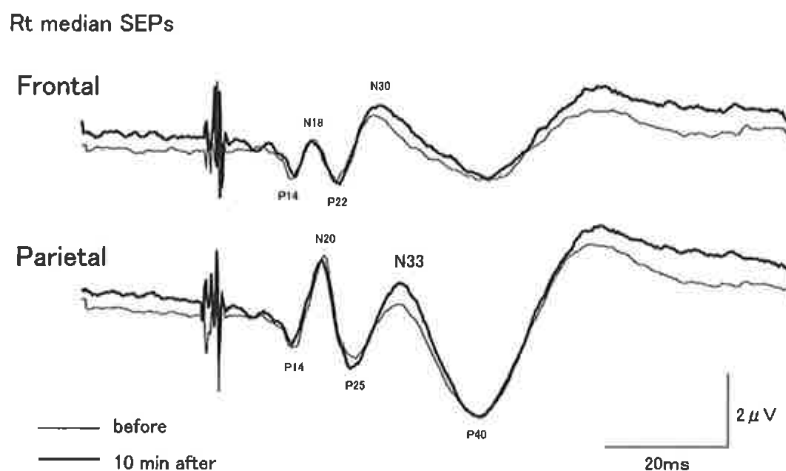
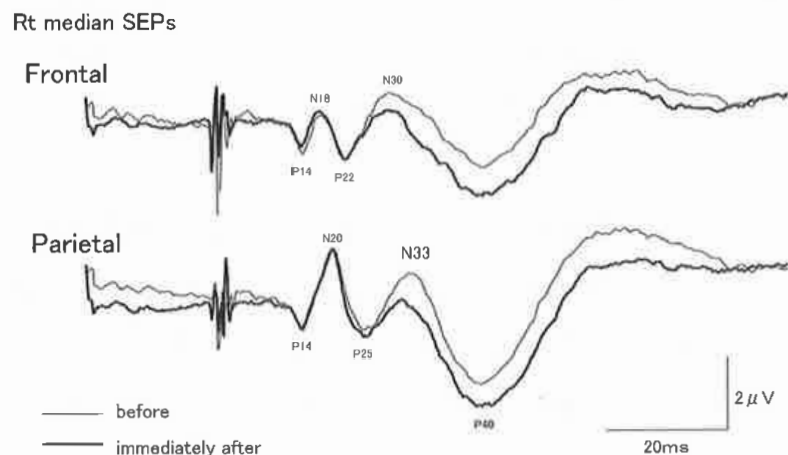


図 3 Effect of cTBS over left M 1
(文献 2 より抜粋)



**図4 Effect of cTBS over a point 2 cm posterior to left M1
(文献2より抜粋)**

のように N 33 の component の振幅が低下したというような結果になりました。

これを time course で示しますと (図5)、左の運動野に cTBS を与えた場合はこの N 33 の component は、右の正中神経の SEP の場合は図のように component の振幅が上昇しまして、一応有意なのは 50 分後まで有意であったということで、先程の運動野の磁気刺激の MEP の効果とかなり似たような経時的な効果、すなわち効果の持続時間はかなり似ていたということです。一方、左の正中神経の SEP は変化がありませんでした。

一方、運動野の 2 cm 後方に cTBS を与えますと、同じ component が図6のように振幅が下がりまして、この持続時間は短くて 10 分後までは効果があって 20 分後にはベースラインに戻ったという結果でした。また、対側の SEP には変化がなかったという結果でした。

実験2をまとめますと、左運動野の cTBS は左運動野の興奮性は下げたのですが、その同側の感覚野の興奮性を逆に上昇させるというような結果が得られました。この 2 cm 後方を刺激しますと、逆に同側の感覚野の興奮性を SEP の N 33 の component から考えますと、感覚野の興奮性を低下させたと考えられました。これは 2 cm 後方がかなり感覚野に近いというふうに考えまして直接影響した効果である可能性を考えております。

この cTBS の効果と SEP の主成分の発生源との関係を考察しますと、運動野 2 cm 後方の刺激の場合は、直接、感覚野の特に表層の area 1 または 2 のところを刺激したと考えますと、SEP の P 25/N 33 は特にこの area 1 のところが発生源と

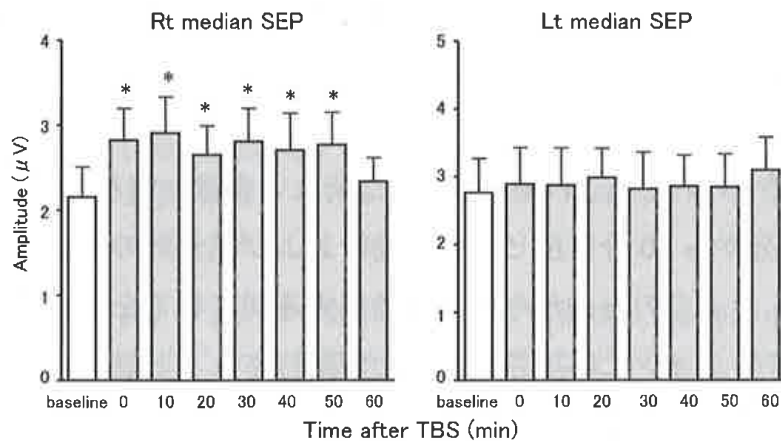


図5 Effect of cTBS over left M1 on P25/N33
(文献2より抜粋)

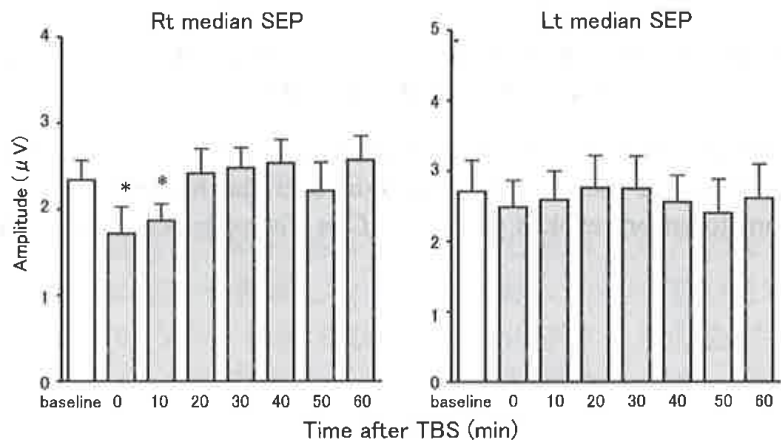


図6 Effect of cTBS over a point 2 cm posterior on P25/N33
(文献2より抜粋)

いう説が多いと思いますので、特にこの area 1 の興奮性を下げて SEP の振幅が下がったというふうになりとシンプルに説明ができるのではないかと考えられました。一方、深部の方の 3b 起源の N20 には影響を与えなかったというような考察ができるかと思います。一方、運動野刺激の場合は、cTBS により運動野の興奮性は低下するのですが、逆に SEP の方は P25/N33 の振幅は上昇したという結果でありました。これは恐らく運動野を刺激して、運動野から感覚野への線維連絡を介して、特に運動野から area 2、1 への線維連絡は強いというような動物実験での報告もありますので、特に area 1 起源の P25/N33 が影響を受けたのではないかと考えられました。ただ、なぜ運動野を刺激した場合、運動野の興奮

性は抑制し、感覚野の興奮性は増大させるという結果になったのかは、なかなか説明が難しいと思うのですが、speculation としましては cTBS によりこの運動野の興奮性が低下した場合、線維連絡を介して、感覚野ではそれを補うような機序が働いたのではないかと推測しています。

以上、結語ですけれども、rTMS の中では新しい刺激と言われております cTBS を用いて約 40 分から 60 分程度ヒトの運動野および感覚野の興奮性を変化させることが可能でした。この方法が今後は運動感覚連関に異常を呈する神経疾患の治療やリハビリテーションに応用されることが期待されると思います。以上です。ご清聴ありがとうございました。

[文 献]

- 1) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005 ; **45** : 201-206.
- 2) Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2007 ; **118** : 1033-1043.

[討 論]

司会・片山 ありがとうございました。これも大変興味あるご発表でございますが、ご質問あるいはコメントございましたらどうぞお願いいたします。宇川先生、どうぞ。

宇川（東京大学） 僕ら cTBS をやっていてあまり良い効果が出ないので、今回のお仕事はおめでとうございます。一つだけ先生の運動野と感覚野のシーソーみたいなのは、望月先生の仕事でも、どちらかというと同側は運動野と感覚野が逆方向に刺激したら動くというので、合致しているのではないかなと思います。その機序は分かりませんが、先生の最初の方の仕事の cTBS で運動野の対側と一緒にパラレルに動いたという最後の結論について質問があります。inter-hemispheric、facilitatory を抑制したというふうにおっしゃっていたと思うのですが、元々のところが抑制されれば、別にそこに何もなくてもどちらにしても対側が落ちますよね。その hemispheric の interaction がパラレルでもパラレルに落ちるわけなので、わざわざその inter-hemispheric の facilitatory を抑制したということをするようなデータがどこかにあるかどうかというのがちょっと分からない

かったのですけれども。

松永 いや、これは全く推測で、それを確かめる実験はやっていないです。

宇川 だから inter-hemispheric が何もしなくても、片方落ちればパラレルに片方が落ちませんか。もしも facilitatory につながっていれば。だからその inter-hemispheric のことを言う必要は全くないかなというふうにちょっと思ったのですけれど。

松永 過去の報告では、1 Hz で一側の運動野を安静時の閾値の 120 % という強い刺激で刺激すると、逆に対側の運動野の興奮性が上がって、MEP が上昇するというような報告があるのですけれど、その考察が恐らく transcallosal の inhibitory の inter-hemispheric connection を抑制して、逆に運動野の興奮性が上がっているのではないかという報告がありましたので。

宇川 まあ、そういうふうに言っていましたよね。

松永 それと対比させて考えた場合に、興奮性の経路をわりと選択的に抑制したのではないかなというような推測を試みた次第です。

司会・片山 上野先生、どうぞ。

上野（九州大学） 退職したから黙っておこうと思っていたのですが、8 の字コイルの運動野の 2 cm 後方を刺激したとか色々おっしゃっていますけれども、これは興奮する部位というか、刺激する部位は 8 の字コイルの必ずしも真下ではないのですね。だからコイルの大きさにもよりますけれども、まあ 1 cm が 2 cm 前方であったり後方であったり、脳の中に流れる電流の方向によって、8 の字コイルの真下の 1 cm か 2 cm 前であったり、1 cm か 2 cm 後であったりします。だからそのところをよく考慮していただいた方がよいと思います。

松永 はい、コイルの向きは同じ向きで 2 cm 後方ということです。

上野 向きでも、これは波形が biphasic ですか、monophasic ですか。

松永 TBS は biphasic。

上野 biphasic。だから最初のプラスの波形と後のマイナスの波形によって刺激の興奮の場所が、8 の字コイルの真下から前であったり後であったりするわけですね。そのところを考慮されて刺激の本当の興奮の場所がどこかということを念頭において、こういうディスカッションをされた方がよいと思います。

松永 実際 2 cm 後方がどこに当たっているかというのは調べてはいませんが、一番感覚野に近いかなというふうには推測をしています。

上野 8 の字コイルの真下が刺激の興奮部位では必ずしもないということです。

司会・片山 柴崎先生、どうぞ。

柴崎（武田総合病院） P 25 は確かに中心後回のクラウン（冠部）から出ているかもしれませんが、やはり N 33 に関しては 3 b 野、すなわち中心後回の後壁から tangential に出ていると考えられます。そうしますと、刺激の効果が中心後回まで及んでいると考えてよいのですか。

松永 その起源に関しては、私なりに考えまして、もう少し後の parietal のところで P 3 などで記録される SEP の N 20 とその後の成分は 3 b 起源で、かなりセントラルに近いところの P 25 から N 33 の複合成分は起源が area 1 というような Allison 先生の報告論文を一応参考にさせていただきました。

柴崎 先生は、P 25 も N 33 もクラウンから出ているというふうな解釈をされているわけですね。

松崎 はい。特に area 1 ですね。

柴崎 はい、分かりました。

司会・片山 他にいかがでしょうか。先生のご発表に直接関係はないかもしれませんが、前から私、お聞きしたいと思っていたことを一つ質問させていただきます。感覚野を刺激すると、TBS ではどんな感じがするのですか。

松永 これは何も感じないと思います。強度が非常に弱いので。運動野に関しては active motor threshold の 80 % の強度ということで、感覚野を刺激しても被験者は何も感じないでしょう。

司会・片山 それは刺激強度が弱いからですか。ちょっといじわるな質問をして申し訳ないのですけれど。

松永 まあ、そういうふうにも考えてもいいですけど。

司会・片山 単発刺激で感覚野を刺激しても感覚は起きないのですね。それは私はしょっちゅう経験していますのでよく知っているのですけれども。通常の磁気刺激の方法では感覚は出ないだろうと私は想像しているのですけれど、TBS でやると出るようになるかなというのが大変興味があるところです。どなたかコメントお持ちでしょうか。なかなかこの辺は答えがお聞きできないので、いつか誰か教えていただきたいと思っていますのですが。先程のプライミングの話のところでも出ていましたけれど、大脳皮質は単純に刺激してもなかなか思ったような activation ができない。感覚野でさえ難しい。そこがお聞きしたいと思ったところなのですが。どなたか今、お手を挙げられましたね。はい、村瀬先生、どうぞ。

村瀬（宇多野病院） 面白い発表をありがとうございました。SEPの振幅増大に関してなのですが、感覚野の興奮性の解釈につきまして一つ質問があります。運動野のシータバースト stimulationでMEPの抑制がかかるので、SEPではgatingと逆の効果で振幅が増大しているのではないかなと思うのですが、単純に中枢性の感覚野の興奮性と言ってしまっているのかというのが1点目の質問です。もう一つ、SEPのベースラインがかなりずれていたように思うのですが、テクニカルにそのベースラインはどのように決められたのかという2点をお伺いしたいのですが。

松永 SEPはベースラインというか、これは一応peak-to-peakで振幅を測ってベースラインからの振幅では測っていないのですね。

村瀬 ベースラインはどこに決められたのか。かなり前後でずれていたように思ったのですが。

松永 これはgrand averageをP14で、潜時を一致させて、潜時に個人差がありますのでpeakで一致させてaverageしています。最初のご質問は色々な説明があるかとは思いますが、先生が言われた通りかもしれません。

司会・片山 大変興味深いご発表をいただきましてありがとうございました。時間がまいりましたので、次に進ませていただきます。次は「難治性疼痛および不随意運動に対する経頭蓋磁気刺激療法」について、大阪大学脳神経外科、齋藤陽一先生、お願いいたします。

4

難治性疼痛および不随意運動に対する 経頭蓋磁気刺激療法

大阪大学大学院医学系研究科
脳神経外科

齋藤 洋一

TMS と言いますと、神経内科の先生が大抵の場合されていまして、脳神経外科医が施行するのは珍しいと思います。そういう点でも本学会でサテライトとはいえ話す機会を与えていただいたことに、とても感謝をしております。

我々は、難治性疼痛の患者さんを随分前から治療してきたわけですが、これまでは電気刺激療法のみで治療してきました。ですから開頭して電極を入れて刺激をしてみないと効果が分からなかったわけです。それに対して、最近 rTMS という方法で難治性疼痛がかなり軽減するという報告が出てきて、我々もやってみようと思いました。また、これまでは運動野が電気刺激のターゲットとして良いと言われてきたのですが、誰も他の大脳皮質の刺激ならどうなのかということ、丹念に検討した人はいなかったわけです。そこで今回我々は、ナビゲーションガイドという方法を使って、パラメーター等の検討およびどこを刺激したら一番除痛に働くかということを検討してみたわけです。

先程上野先生が、8の字コイルのちょうど真下が刺激されるわけではないと発言されました。それは我々も存じているのですが、このナビゲーションガイドを使ってみますと、刺激の方向もしっかりと捕らえることができます。まず M1 を探してみますと、やはり非常に正確だという印象を持っております。それを踏まえまして、痛みがある手足の反対側の precentral gyrus、postcentral gyrus、premotor area、SMA を刺激のターゲットとして選んで、シャム刺激を加えて、ランダムに行うという方法で、はたしてどこが一番除痛に効くのかを確かめたわけです。我々は Mag Pro という高頻度刺激できる刺激装置と Brain Sight というナビ

ゲーションを使って8の字コイルで刺激を行いました。東大工学部の関野先生に解析していただいた結果では、磁気はかなり広がりを持っていますが、脳内誘発電流は非常に小さいスポットとして発生します。直径1 cm位ではないかと予想されています。

rTMSのパラメーターですが、基本として採用したのが5 Hzであります。5 Hzで10秒間刺激して、50秒休んで、それを10回くり返す。トータルで500回。最低でも間1日空けまして、週に1,500回を超えないようにしており、大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ております。刺激強度としては、痛い部位の resting motor threshold をとりまして、その90%としました。もちろん、我々は疼痛の患者さんを相手にしておりますので、麻痺があつて resting motor threshold が測定できない方もおられます。そういう方には、100 A/ μ s を上限として行っております。シャム刺激の方法に関しては、これは東京大学の宇川先生の方法を採用させていただきました。visual analog scale と Short form of McGill Pain Questionnaire で評価を行いました。

症例数が20症例で、痛みの原因としては post-stroke が一番多いのですが、あとは spinal cord lesion、root avulsion、trigeminal neuropathic pain とか failed back surgery syndrome も入っております。結果は半数で有効でした。これはこれまで行われてきています電気による開頭術を要する電気刺激療法でも有効率が約半分から3分の2という成績ですので、同等な成績ということになります(図1)。

こんなにきれいに刺激結果が分かれるとは最初予想していなかったのですが、それぞれの大脳皮質を刺激してみますと、除痛に働くのはM1だけでした。グ

total patients	: 20 patients
sex distribution	: M:F 14:6
mean age	: 56.2 years (ranged :28-72)
disease duration	: 57.9months (ranged :19-168)
origin of pain	: post-stroke 5/12
	spinal cord lesion 1/2
	root avulsion 0/1
	trigeminal neuropathic pain 2/3
	failed back surgery syndrome 2/2
effective rate	: 10/20 (50%)

図1 Summary of patients

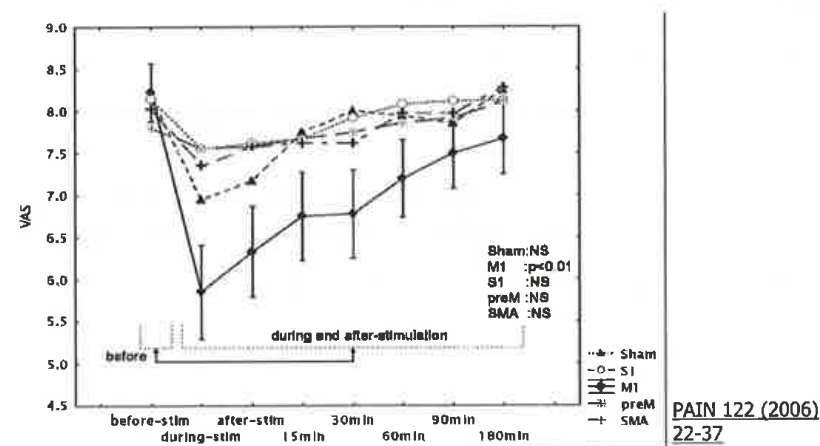


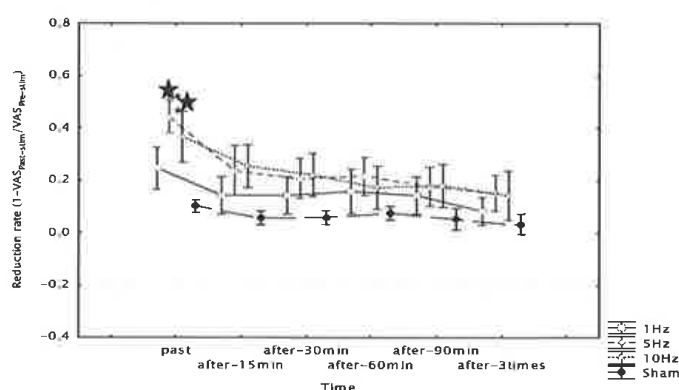
図2 Summary of cortical stimulations

ラフでS1は少し有効ですがこれは有意差がなく、M1とS1と完全に刺激を分けることができなかったのが原因ではないかと思います。premotor、シャム刺激、SMAに関しては全く有意差がありませんでした。有効時間として3時間は継続しました。1人の患者さんは10分間の磁気刺激を行って2日間位は非常に痛い痛みが消失したと言われました（図2）。

今度はパラメーターを変えて刺激しました。トータルで500回刺激を採用していますので、10秒間に10Hzで100回刺激をした時は、それを5回くり返すという方法を採用しております。ですからトータル、5Hzで500回、10Hzで500回、1Hzは連続性に500回刺激を行っています。痛みの原因について評価を行うにあたり、患者さんを2群に分けました。2群に分けたのは、1群は脳内に病変のある方、この代表は脳卒中後疼痛ですが、脳卒中後疼痛の患者さんでシャム刺激、1Hz、5Hz、10Hzと周波数を変えていくと、刺激直後において5Hz、10Hzで有意な痛みの軽減が得られましたが、その後有意差が出ません（図3）。

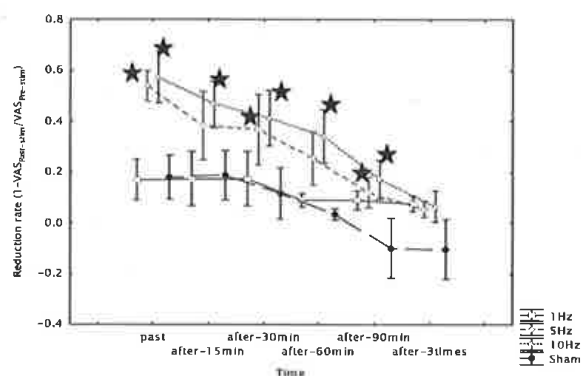
それに対して、脳卒中後疼痛以外の末梢とか脊髄に障害のある方で難治性疼痛を訴えられている患者さんに関しては、シャム刺激、1Hz、5Hz、10Hzと周波数を変えていくと、5Hz、10Hzでは90分間まで有意な除痛が得られました。5Hzよりも10Hzの方がより有効性が高いようである結果が得られました（図4）。つまり、脳卒中後疼痛が一番難治であるということが裏づけられたわけです。

今のデータをまとめますと、M1が唯一の痛みの軽減に役立つターゲットでないかというふうに考えられました。また、5Hz、10Hzの高頻度刺激が有効であ



J Neurosurg, in press

図 3 Effect of stimulation frequency on patients with cerebral lesion



J Neurosurg, in press

図 4 Effect of stimulation frequency on the patients without cerebral lesion

りまして、1 Hz ではシャム刺激に対して有意差を得ることができませんでした。20 名の患者さんのうちの 10 名の患者さんが M1 のナビゲーションガイド rTMS によって痛みの軽減が得られました。脳に器質的な病変を持たない患者さんの方が病変のある患者さんよりも有効性が高かったという結果を得ました。Short form of McGill Pain Questionnaire での結果も、概ね傾向として VAS の結果と同様でした。

なぜこういう結果が出たのかという考察ですが、我々は PET activation study を以前から大脳運動野電気刺激療法(MCS)の患者さんに継続して行っており、MCS の M1 刺激のデータがまとまっておりますのでそれをお示しさせていただきます。M1 を電気で刺激することによって insular cortex とか posterior thalamus、orbito-frontal cortex とか anterior cingulate が活性化されます。これらの活性部位が

包括的に痛みの認知を変えて除痛に働いているのではないかと推測しています。高頻度刺激による M1 の rTMS というのがそれらの部位を活性化するのに必要な条件であろうと考えております。M1 以外の S1、premotor、SMA 刺激ではそれらの部位を活性化できなかったため、除痛効果がなかったのだらうと考えております。

結論です。M1 の高頻度 rTMS のみが難治性の求心路遮断痛の軽減に有効でありまして、それに関係している脳の部位が痛みの軽減に働いていると考えられます。効果は約半分で、M1 の構築等にバリエーションがあるとか、脳内出血等によって、また、脳内が再構築されることによって、M1 を適切に刺激できなかったため、約半数という有効性にとどまっているのではないかと考えているわけです。

我々は不随意運動の患者さんにも rTMS を行っていますが、こちらは難治性疼痛に比べると成績がよくありませんが、1 例非常に有効な症例を経験しましたので、ぜひとも紹介したいと思います。患者さんは純粹無動症という病態で、PSP の亜型ではないかと考えられまして、L-dopa にもあまり反応しません。

患者さんですが、67 歳の女性で、6 年来の歩行障害があります。無動、姿勢保持障害、構音障害がありまして、それなのに振戦、固縮はありません。L-dopa は実際には処方されているのですが、ほとんど効いている様子がありません。Hoehn and Yahr Scale で言いますと Stage IV でありまして、UPDRS では 74 点でした。

今回刺激部位として、主訴が無動ですので M1 の足の領域をまず刺激し、もう一箇所、SMA を刺激してみました。刺激頻度としては 5 Hz で 90 % の resting motor threshold を採用して、10 分間トータル 500 回の刺激を採用しました。本人にスコアをつけられる部分だけ self-score をつけていただいて評価しました。結果は、M1 刺激のみが有効であるということが示されました。本来シャム刺激もしなくてはいけないのですが、SMA を刺激しても症状がよくなりませんから、この M1 の効果がプラセボとは考えられないと判断しました (図 5)。

この磁気刺激を継続して行うことはできませんので、患者さんと相談しまして、電極の埋め込みを最終的には行っております。足の領域に近い、頭頂に近いところの M1 に電極を置いてサイクルモード、30 分間電気刺激をして 2 時間オフというのをくり返す刺激を採用しました。100 Hz、0.21 msc、1.5 ボルトという刺激条件を採用しました。

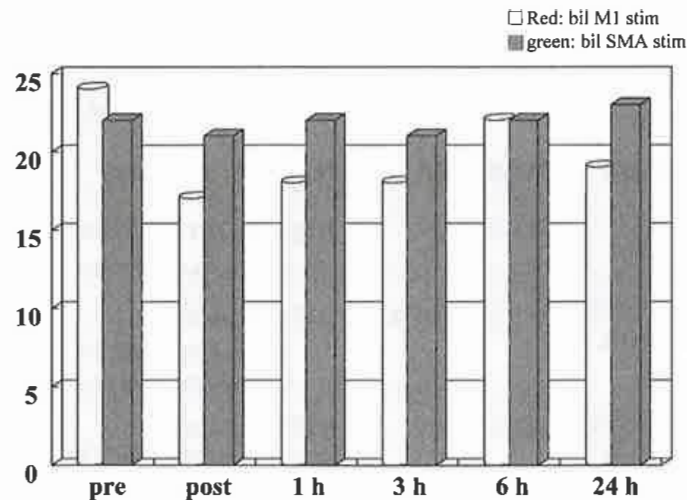


図 5 Self assessment score
(Mov Disord, in press)

患者さんの状態をビデオで見てくださいと思います。これがTMSする前の状態です。なかなか最初の1歩が出なくて手をひいてあげてもなかなか足が出ません。ちょっと歩き出すと小刻みには歩けるのですが、Uターンが出来ません。すぐ前方に倒れそうになります。次に両側M1を5 Hzで刺激をした後であります。すっと立ち上がられまして、刺激前と比べると格段に歩幅も広くてスピードも速くなっています。Uターンはやはり難しい状態です。次に電極を埋めまして1年後です。病状の進行も手術をしてからは緩やかです。薬も少しずつ減量を図っている状況であります。非常によくなっているのがお分かりいただけると思います。UPDRSを測定してみますと、無動、歩行、姿勢保持に改善が認められまして、スコアが改善をしているというのが分かります。この方でPET activation study (rCBFの測定)を行っていますが、dorsolateral prefrontal cortexとSMAの活性化が有意に認められました。

結果をまとめますと、著明な無動の改善が両側M1のrTMSによって認められました。電気刺激療法でも同様に有効でした。rCBFの有意な上昇というのが左のSMAと右のprefrontal cortexに認められました。

これまで不随意運動に対するrTMSのさまざまな報告があり、さまざまな症状に効くことが報告されています。やはりM1の刺激が一番報告が多いのですが、SMAの刺激も報告があります。動物実験も報告があって、この動物実験のPET studyは我々の結果と比較的よく似ていると思われます(図6)。なぜ効くかとい

rTMS	SMA 1 Hz	Drug induced dyskinesia Koch G, et al., 2005
rTMS	M1 0.5 Hz	Rigidity, walking
	M1 10 Hz	Rigidity, bradykinesia Lefaucheur JP, et al., 2004
Electrical stim.	M1 25-40 Hz	All symptoms Pagni CA, et al., 2005 Carnavero S, et al., 2005
Electrical stim.	M1 130 Hz	MPTP-baboon (increase glucose uptake in SMA) Drout X, et al., 2004

図 6 Cortical stimulation for PD

うメカニズムに関しては SMA が皮質間のネットワークの制御、活性化が行われて、基底核に影響が出るのではないのかと推察されます。

以上まとめますと、我々の経験した純粋無動症の症例は rTMS、MCS に非常によく反応しました。その効果というのはあくまで一時的ですので、刺激はくり返し行わないといけません。最終的には保険適用である MCS の手術を行ったわけなのですが、そのメカニズムとしてはドパミンを介さないシステムに作用して症状が改善したのではないかと思われまして、とりあえずここに症例を紹介させていただきました。ご清聴ありがとうございました。

[討 論]

司会・片山 すばらしいお話をありがとうございました。二つの内容についてのお話でございました。痛みに対する効果と運動症状に対する効果でございます。どちらでも結構です。ご質問でございますでしょうか。pure akynesia に対する効果はすごいですね。なかなかあの症状は困るのですけれども。私、8 年位前だったと思うのですが、淡蒼球の DBS をやって大変有効だった例を経験しました。それに気をよくして 5 例位続けてやったのですが、すごく効くのとそうでない場合とありまして、pure akynesia という病態自体が何でもいからちょっとした modification を大脳に加えるとよくなる場合があるのかなと思いました。先生のお考えはいかがでしょう。

齋藤 我々も非常に M1 刺激が効果があったと思ひまして、その後も、そういう無動症の顕著な方をご紹介いただひてやひてみひてゐるのですけれども、なかなかこの方のように効かないのです。特にこの患者さんは、本当にすごいなと思ひ位よくなつてゐます。

司会・片山 いかがでしようか。美馬先生、どうぞ。

美馬（京都大学） 後半の akynesia の症例で rCBF の PET study をされてゐるのですけれども、その時にドパミン系の検討はされましたでしようか。

齋藤 実ひは術前に京都大学神経内科の橋川先生にお願ひして京都大学の方でクロプライドの static study をしていただきました。その結果は正常ではないかというふうに一応診断を受けておりまして、パーキンソン病では恐らくないのだらうなど、我々も考へております。

美馬 ありがとうございました。

司会・片山 他にはいかがでしようか。pain の方ですけれども、5 Hz と 10 Hz でしたね。電気刺激で効果がある周波数は、少なくとも私の経験では 25 から 50 位のところだったと思ひますが、もうちょっと周波数を上げられないかという点についてどうでしようか。

齋藤 それは私も思ひてゐるのです。今年、フランスのグループからの論文だと思ひのですけれども、20 Hz の論文が出てゐました。それを見ますとそんなに成績がよくなりませんでした。ですが、ただ彼等の刺激のパターンですが、今日、別のセッションで辻先生が刺激のパターンが大切ではないかとおっしゃられてゐました。僕もその通りだと思ひます。彼らの刺激は 20 Hz なので、確か 4 秒位刺激をしてその後 90 秒位休んでというパターンですね。これは非常に interval が長すぎるのではないかと思ひます。だから患者さんの方も刺激感が全く得られないうちになんとか終わつていくような感じかもしれないと思ひます。単に周波数を上げるだけでなく、やはりその辺の刺激のパターンというのが重要ではないかと思ひてゐるのです。単純に 5、10、20、成績が上がっていく可能性はあると思ひますし、先程の演者の方がご紹介された方法も、ひょつとしたらもっとよいかもしれないというふうには思ひました。

司会・片山 もし他にないようでしたら、時間がちょっと超過しておりますので次に進ませさせていただきます。ありがとうございました。それでは、恐らく皆様心待ちにしておられることと思ひますが、辻先生のレビューを今年も聴かせていただけることになりました。本当にありがたいと思ひております。「磁気刺激法の安全性に関する文献 review」を辻先生にお願ひします。

5

磁気刺激法の安全性に関する

文献 review (13)

—反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) の 動向—

産業医科大学 神経内科

辻 貞俊

昨年で最後ではないかと思っていたのですが、今年もやることになりました。どうぞよろしくお願いします。

まずこの1年間の rTMS の文献を 2005 年 1 月以降検索いたしました。国内外ともに重篤な副作用の報告はなく、メタアナリシスの文献を含めて安全であるという報告が多いと思います。しかしながら、軽い副作用症状として、うつ病の治療中に 1 例は耳鳴りが悪化し、もう 1 例では耳鳴りが再発したという報告がありますので、副作用には注意が必要であるということは今まで通りであります。更に、日本臨床神経生理学会の「磁気刺激法に関する委員会」(2004 年 11 月開催)では今まで 1 週間に 1,500 回までの上限刺激回数を決めておりましたが、週 3,000 回までよいという基準に変更しました。2006 年の本学会学会誌 1 号にこの「安全性に関する委員会」と「磁気刺激法に関する委員会」の両者の名前で公表いたしました。その後、副作用があるという報告がございませんので、週 3,000 回までは本学会およびこの研究会ではよいということにしておりますので、何かございましたら事務局の方にご報告いただきたいと思います。

刺激回数をどうするかということはずっと懸案であります。2006 年の J ECT に 45 歳以下の男性の健常人に対して 1 日ないし週に何回までの rTMS が可能であるか、すなわち安全であるかという検討の論文が出ております⁹⁾。先生方もご存知のように、数千回の刺激をやると痙攣等の重篤な副作用が出るので、どの回数まで行っていいかという問題点があるわけです。この論文では、1 週間ないし 1 日にどれ位までの刺激数が可能であるかを調べております。以前の論文では

表 1

Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men (2) Anderson B et al, J ECT 2006;22:49-53	
● Method: figure-8 coil, left parietal cortex	
morning and afternoon runs of rTMS for 3 days out of 1 week	
each run lasted 2hrs 28 min; lunch break of 30 min	
sessions: 12,960 pulses a day, 38,880 pulses over 1 week	
nine 12-minute (720 sec) rTMS with a 5-minute break	
9 rTMS sessions; randomized to	
1-Hz; at 10% of MT, 90% of MT, 120% of MT	
5-Hz; at 90% of MT, 110% of MT, 120% of MT	
10-Hz; at 90% of MT, 110% of MT, 120% of MT	
MRI, fMRI, Changes in cognition; MATB, SWMT	
● Assess for side effects:	
during the week of rTMS, 1-month post-treatment	

depression の治療において、1 日に 800 回から 3,000 回刺激と非常にバリエーションがあります。更に、2 週から 3 週にわたって行う場合は、合計 8,000 回から 30,000 回の刺激の報告があります。このような多数回刺激の報告がありますが、重篤な副作用はないというのが今までの報告です。この論文では先程言いましたように、1 日ないし 1 週間にどれ位の刺激回数が可能であることを検討しています。63 名の 18 歳から 45 歳の健康な男性に対して行っていますが、なぜ男性だけにしたのは分かりません。

表 1 のように刺激部位は left parietal cortex で 8 の字コイルで行っています。刺激方法は午前中と午後、この間はランチブレイクとして 30 分のブレイクを与えているのみであり、それぞれ午前中および午後の run としては、2 時間 28 分の刺激を 1 週間のうち 3 回、すなわち 3 日間行っているということでもあります。1 日の合計の刺激数は非常に多く 12,960 回の刺激となり、1 週間中 3 日やっておりますので、計 38,880 回の rTMS を行っております。細かい内訳は、12 分間（720 秒間）の rTMS を 5 分の interval で 9 回行うということで 1,296 回になります。この 9 回の rTMS をどういう方法でやるかというのはパラメーターを色々検討いたしましたして、1 Hz、5 Hz、10 Hz の刺激頻度で刺激強度を motor threshold の 10 %、90 %、110 %、120 % という、9 通りの刺激のパラメーターで行っています（表 1）。最初の 1 日目は active stimulation を行い、2 日目と 3 日目はランダムに rTMS のセッションを行って、その中にシャムを入れ込んでいるという方法で

す。MRI や functional MRI、更に、MATB や SWMT というような cognition 評価方法を用いて、cognition に関する変化があるかどうかを検討しております。副作用の検討は、1 週間の刺激中と 1 ヶ月後で行っております。

もちろん一番懸案となります痙攣の誘発は全くございません。35 %の被験者では全く副作用がないということでしたが、53 %の被験者で刺激部位の不快感が少しあったということです。更に、10 %の被験者では neck ないしは back pain があったということですが、この実験は 3 時間近く椅子に座らせて午前と午後に連続的にやっているのです、このための痛みではないかという推測です。更に、先程からも出ていましたように頭痛の副作用というのはよくあります。しかしながら、active rTMS では 19 %、更にシャム刺激でも 17 %の被験者に頭痛があるので、磁気刺激によるものではないという結論で、この実験では重篤な副作用の出現はないということであります。1 日当り 12,960 回の rTMS は、若い、45 歳以下の男性では耐えられて、安全という結論になっています。

これは驚異的な 1 日の刺激回数であります。今までの安全性に関する論文では、1 日のトータル回数というのは色々出ておりますが、一番多いのでも 3,000 回程度であり、それ以下という報告です (図 1)。こういう条件で行うと 12,000 回位可能であろうということですが、まだ日本でこれをすぐ採用していただくと思いません。

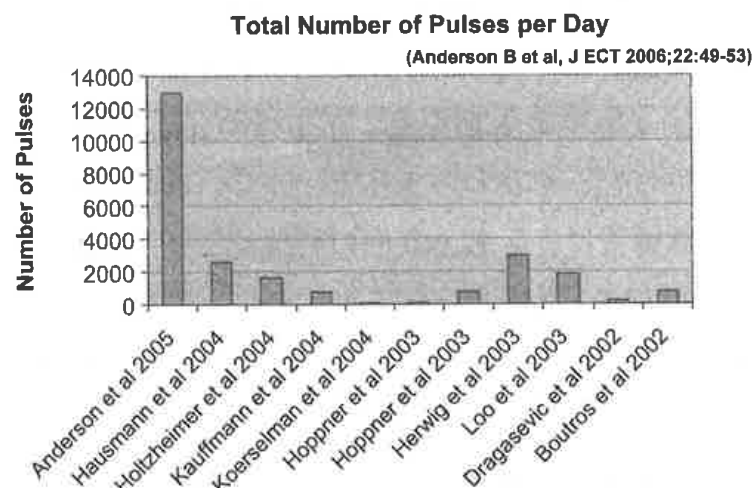


FIGURE 1. Recent rTMS clinical studies were analyzed by the total number of pulses delivered to a patient per treatment day and compared with that of the present study.

図 1

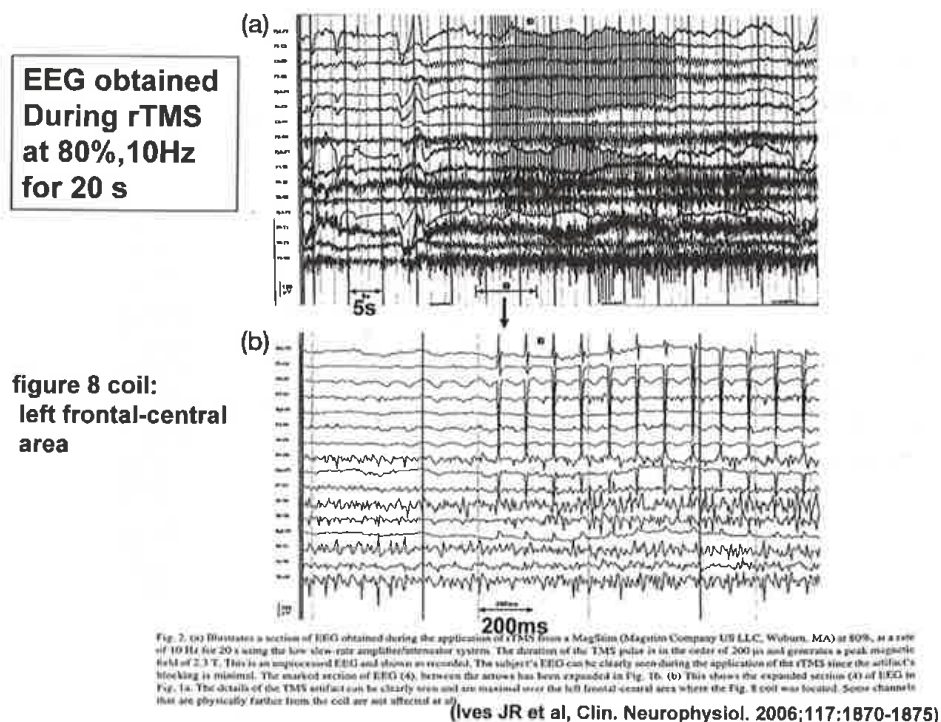
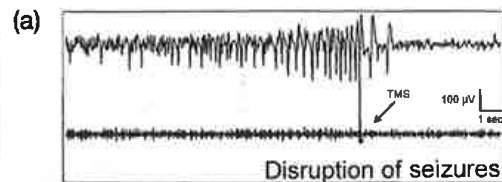


図 2

次に、磁気刺激を行っておりますと、脳波等の色々な検査をやりたいと思います。しかしながら、電極の問題等がでてなかなかきれいな脳波がとれないという状況です。記録電極と脳波の記録システムを改良して、rTMS 中でも安全に脳波等の記録ができるという論文が出ております²⁾。先生方もヒトや動物実験等で応用される時には、こういう電極等を使っていただくとよいのではないかと思います。電極としては二種類あり、ヒトに対しましては薄い conductive-silver epoxy coat をした conductive なプラスチックの皿電極 (conductive-plastic surface electrode) を使うと副作用はないという報告です。動物に対しましては、テフロンで覆いました皮下への silver wire electrode を使うとよいということです。更に、脳波計の amplifier には low slew-rate (0.07 v/ns) の amplifier を使うと、磁気刺激後 30 ミリ秒以内に amplifier が正常に回復するので、きれいな脳波記録ができるということになります。この電極と脳波計を使うと rTMS 中に安全にオンラインの観察と記録ができるということで、今後私どもも応用できるのではないかと考えております。

実際のデータを示しますと (図 2)、これはヒトでの実験であり、80 % の刺激強度、10 Hz の刺激頻度で 20 秒間刺激して脳波を記録しております。図 2 (b) に示しますように、刺激直後から (8 の字コイルで left frontal-central area を刺

EEG recorded from
a rat during KA
induced seizure



EEG recorded from
a dog during single
pulse TMS repeated
every second

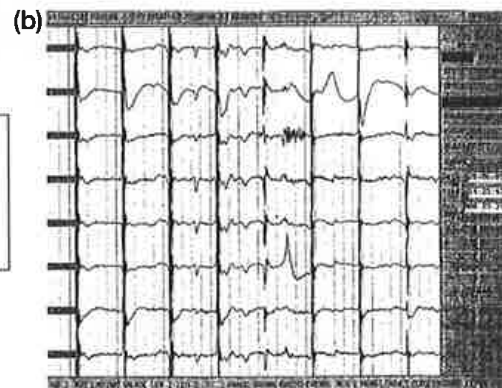


Fig. 3. (a) EEG recorded from a rat during a kainate (KA) induced seizure. The bottom tracing is an open channel that is used to detect the TMS artifact (antenna effect). The top tracing shows EEG obtained from two subdermal wire electrodes. Just after the spontaneous seizure discharge starts a single-pulse TMS at 70% is delivered that disrupts both the morphology and the progression of the seizure. The TMS device used was a Cadwell unit (Cadwell Laboratories, Inc., Kennewick, WA). (b) This shows the EEG recorded from a dog during the application of single pulse TMS repeated every second. The TMS device used in this case was also a Cadwell unit at 10% of peak.

(Ives JR et al, Clin. Neurophysiol. 2006;117:1870-1875)

図 3

激) 前頭部に刺激の artifact は入っていますが、刺激の間は脳波もきれいに記録ができ、オンラインでの観察が可能になるということです。rTMS 中も脳波記録は可能であり、ヒトへの応用が可能となります。

図 3 の動物実験では、皮下 wire electrode を使っております。図 3 (a) はカイニン酸で誘発された痙攣ラットでの脳波の記録であります。カイニン酸誘発でんかん発作が出現しております。矢印の部位で 1 発の TMS を行いますと、刺激後にはスパイクも明らかに抑制されています。いわゆる seizure disruption が起こっているということも客観的に記録できるということになります。更に、1 秒ごとに TMS を与えて、その犬の脳波を記録しても、図 3 (b) のように刺激直後の artifact だけで、TMS 間の脳波はクリアーに記録できます。この方法を用いると安全に脳波記録ができ、色々な利用法があるかと思えます。

次に、先程からも話が出ておりますように、刺激強度、刺激頻度およびその刺激持続時間をどうしたらよいかということは、治療に応用する場合にも課題となっております。Aydin-Abidin ら³⁾は刺激の train duration をどうしたらよいかを検討しております。今までこれがよく分かっていないので検討したということであり、9 つの rTMS のパラメーターを変えた実験であります (表 2)。まず frequency は 1 Hz、3 Hz、10 Hz の 3 種類、更に train duration は 1 分、5 分、20 分で

表 2

Table 1. Nine different rTMS protocols		
1 min, 1 Hz (60 pulses) continuous train	5 min, 1 Hz (300 pulses) continuous train	20 min, 1 Hz (1200 pulses) continuous train
1 min, 3 Hz (180 pulses) continuous train	5 min, 3 Hz (900 pulses) continuous train	20 min, 3 Hz (1200 pulses) 10 trains of 40 s at intervals of 2 min
1 min, 10 Hz (120 pulses) 12 trains of 1 s repeated every 5 s	5 min, 10 Hz (600 pulses) 60 trains of 1 s repeated every 5 s	20 min, 10 Hz (1200 pulses) 10 blocks of 12 trains of 1 s repeated every 5 s, blocks repeated every 2 min

(Aydin-Abidin S et al, J Physiol 2006;574.2:443-455)

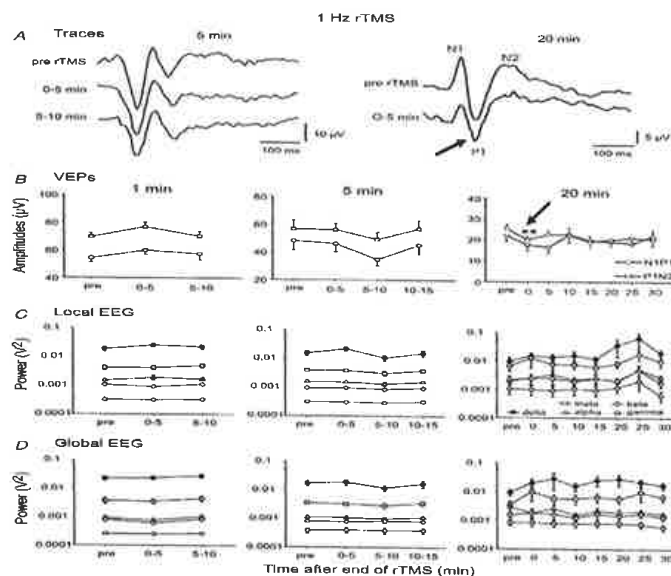


Figure 1. Effects of 1 Hz rTMS on visually evoked potentials (VEPs) and EEG when applied as 1, 5 or 20 min trains. A, VEP traces obtained by averaging 300 responses elicited by checkerboard contrast-reversal 5 min before and in 5 min intervals after a 5 min train (left), and a 20 min application (right), of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Traces start with stimulus onset time (0). B, Peak-to-peak amplitude values of N1P1 (C) and N1P2 (D) before (pre) and after 1 min (n = 20), 5 min (n = 15) and 20 min (n = 12) 1 Hz rTMS. Each data point was obtained by averaging 300 responses (5 min). Empty circles (○) 1 Hz rTMS significantly attenuated N1P1 amplitude ($P = 0.005$) within the first 5 min after rTMS. C and D, Local (C) and global (D) spectral power of the EEG calculated from the same 5 min episodes as taken for VEP analysis. Spectral power was separately calculated of the delta (●), theta (○), alpha (△), beta (◇) and gamma (◇) band frequencies, before and after 1, 5 and 20 min of 1 Hz rTMS. No significant changes are obvious, but see Fig. 4 for transient changes within 5 or 20 s following rTMS. Significance levels: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

(Aydin-Abidin S et al, J Physiol 2006;574.2: 443-455)

図 4

組み合わせて行っています。対象は猫を麻酔して用い、visual cortex の excitability の検討としては VEP を用いております。更に、脳波の変化も検討しております。先程の 9 つのプロトコルは表 2 に示すような持続時間と刺激頻度を変えて行っています。

図 4 のように、まず 1 Hz の rTMS で 1 分間、5 分間の刺激と、20 分間の刺激

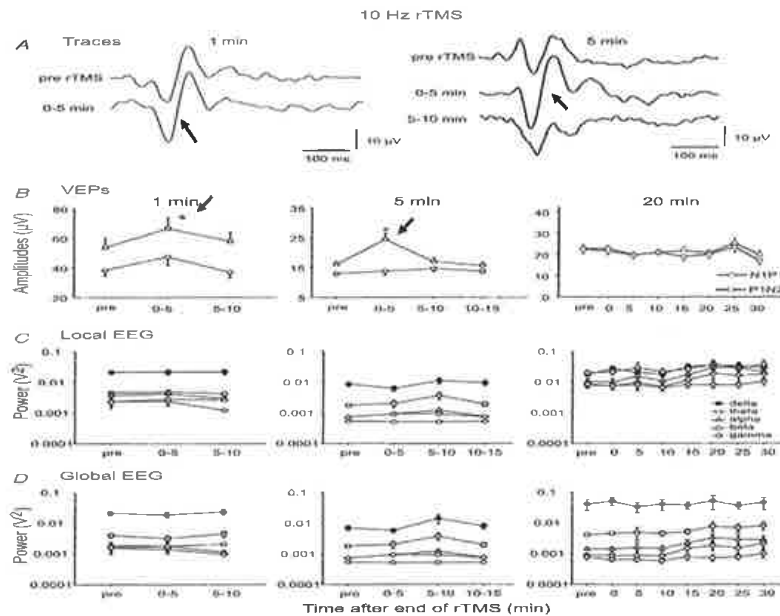


Figure 3. Effects of 10 Hz rTMS on VEPs and EEG when applied as 1, 5 or 20 min trains. A, sample VEPs recorded before and after 10 Hz rTMS applied for 1 min (left) and 5 min (right). B, peak to peak amplitude values of N1P1 (○) and P1N2 (●) before and after 10 Hz rTMS applied for 1 min ($n = 24$), 5 min ($n = 13$) and 20 min ($n = 14$). Ten hertz rTMS significantly increased P1N2 amplitude during the first 5 min after applications of 1 min ($P = 0.013$) and 5 min ($P = 0.033$). C and D, local (C) and global (D) spectral power of the EEG calculated from the same 5 min episodes as taken for VEP analysis. No significant changes after rTMS in any case. (Aydin-Abidin S et al, J Physiol 2006;574.2:443-455)

図 5

を行っています。そうしますと、1 Hz では 1 分や 5 分の train duration では VEP の振幅に有意な変化はありませんが、20 分間持続刺激を行いますと、刺激から 5 分以内の VEP では明らかに N1P1 と P1N2 の振幅が低下しています。この結果は、1 Hz の低頻度刺激であれば脳活動に影響を与えるには train duration を非常に長くしなくてはならないことを示しております。

また、3 Hz でも同じようなデータでありまして、1 分間では全く振幅の変化は認めておりませんが、train duration を 5 分間にしますと N1P1、P1N2 振幅の低下が 5 分以内と 5 分から 10 分以内で有意にベースラインと比べて低下します。更に、20 分間の刺激を行いますと、0 から 5 分までと 5 分から 10 分の間に有意な振幅の低下が見られ、低頻度刺激の場合は刺激時間を長くすると、振幅の低下が VEP で見られるということでもあります。

一方、10 Hz の高頻度刺激を行いますと逆のデータになり、1 分間と 5 分間という短い duration の刺激により VEP の P1N2 の振幅が有意に増大するという結果であり、20 分間刺激しても全く VEP の振幅の変化は認めておりません (図 5)。

表 3 に示すように、10 Hz で 1 分間、5 分間の train duration で刺激すると VEP の振幅増大が認められます。一方、3 Hz や 1 Hz の低頻度で行うと、一部は 5 分間でも影響が出ますが、20 分間という長い持続時間刺激を行うと、振幅は低下

表 3

Table 2. Summary of the results on visually evoked potential (VEP) amplitudes				
Frequency	Duration	No. of pulses	Effect	Time during which the effect was seen
1 Hz	1 min	60	Ø	
3 Hz	1 min	180	Ø	
10 Hz	1 min	120	VEP(2) ↑	0–5 min
1 Hz	5 min	300	Ø	
3 Hz	5 min	900	VEP(1,2) ↓	0–10 min
10 Hz	5 min	600	VEP(2) ↑	0–5 min
1 Hz	20 min	1200	VEP(1) ↓	0–5 min
3 Hz	20 min	1200	VEP(1,2) ↓	5–15 min
10 Hz	20 min	1200	Ø	

VEP(1), first amplitude (N1P1); VEP(2), second amplitude (P1N2).
Ø, no effect; ↑, increase; ↓, decrease.

(Aydin-Abidin S et al, J Physiol 2006;574.2:443-455)

するという逆のデータになります。すなわち、高頻度で行う場合には、短い刺激時間で VEP の振幅が増大します。一方、低頻度では、20 分程の長い持続の刺激が必要であり、更に逆に VEP amplitude は低下するという結果であります。これ以外のパラメーターでは全く有意な変化は認めておりません。また、脳波の検討も詳しく行っておりますが、脳波の検討では 1 Hz、3 Hz の低頻度で short duration の刺激を行った時に 20 秒以内の一過性の delta activity の増大が見られております。この実験では、short high frequency の train では cortex の excitability を惹起し、低頻度の long duration 刺激では inhibitory の反応を誘発できる可能性があるということです。治療等に用いる時もパラメーターをどうするかというのは今後の検討課題であり、毎年こう言っておりますが、まだどのパラメーターがよいかは分かっていない状況であります。

Depression に関しては相変わらず controversial で、効くという論文と効かないという論文があります。Mitchell ら⁴⁾はメタアナリシスを行い、更に Sham controlled study を行っている 25 編以上の論文を用いて、depression に効果があるかを検討しております。左の prefrontal を high frequency で rTMS を行った方がシャム刺激よりも統計学的に有意に効果があるという結論です。しかしながら、大部分の論文においては clinical benefit は marginal というような結論であり、相変わらず controversial な問題は解決できないようです。この論文でも至適刺激条件をどうするかというのを今後検討しなくてはならないという結論を最後に述べてい

ます。

パーキンソン病で治療効果があるという論文がありますが、それはプラセボ効果ではないかという論文です⁹⁾。私自身は宇川先生達と班会議での研究をやっていいますので、効くのではないかという印象を段々持つようになってきていますが、これは against な論文です。プラセボ効果による脳血流の変化というのは、以前のこの会でもお話しましたが、この論文ではパーキンソン病の患者さんに対して、プラセボ効果があるかないか、いわゆるドパミンの分泌が striatum でどうなっているかを検討しております。シャム刺激を行って、ドパミン分泌に関するデータは PET を用いて ^{11}C raclopride binding potentials によって評価しています。すなわち、ドパミンレセプターに対してこれが binding するので、どれ位変化するかを測定します。この方法でドパミンの増加の有無を検討しようという論文です。シャム刺激は、コイルの角度を 90 度にし、刺激の強度も resting motor threshold の 30 % という弱い刺激を用いております。6 ブロックの刺激を行っていますが、1 ブロックというのは 5 Hz の刺激頻度で ten-pulse train を 20 回行うということであり、トータルで 1,200 回の刺激を行っております。Ten-pulse train の interval は 5 秒間隔で行い、各ブロックの interval は 5 分間隔とし、計 1,200 回の刺激を行って ^{11}C RAC BP の変化を検討するという研究です。

図 6 に示しますように、プラセボの rTMS を行って、caudate、putamen、ventral striatum での binding potentials の減少がどの位あるかを検討いたしますと、ベ-

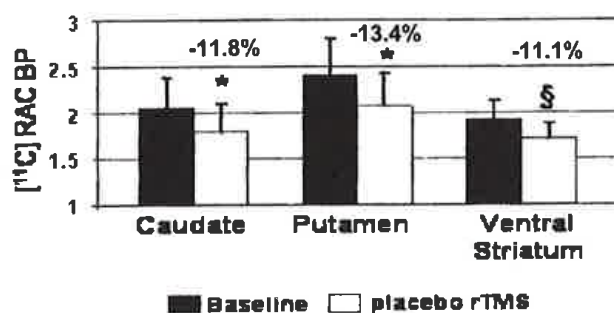


Fig. 2. ^{11}C raclopride binding potentials (baseline and following placebo-rTMS), from the dorsal and ventral striatum of the more affected hemisphere, extracted from a volume of interest centered at the x , y and z coordinates of the statistical peak revealed by the parametric map (* $P = 0.001$; $^{\$}P < 0.001$).

statistical peak defined by the parametric map and analyzed with repeated measures ANOVA.

(Strafella AP et al, Neurolmage 2006;31:1666-1672)

図 6

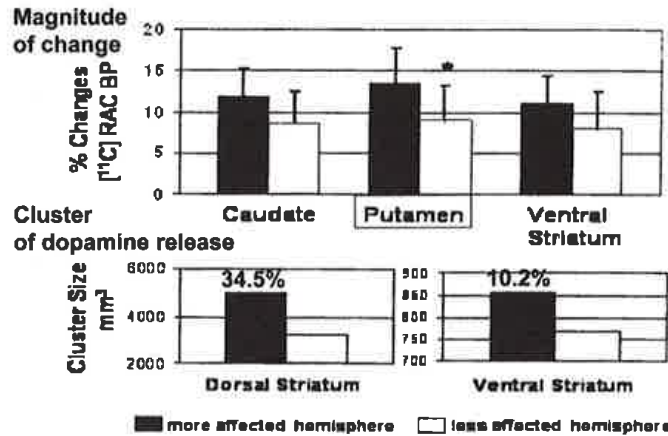


Fig. 4. On the top, the figure displays the percentage changes in [^{11}C] raclopride BP at the level of caudate, putamen and ventral striatum of the more affected (black bars) and less affected (gray bars) hemisphere (* $P = 0.03$). On the bottom, the figure displays the size (mm^3) of the significant cluster of dopamine release in the dorsal and ventral striatum for the more affected (black bars) and less affected (gray bars) hemisphere. (Stratella AP et al, NeuroImage 2006;31:1666-1672)

図 7

スラインに比べてシャム刺激でも有意な減少がそれぞれの部位で見られています。

このように、シャム刺激でも [^{11}C] RAC BP が有意に低下しているということは、ドパミンリリースがこれらの部位で増えているということを表しているわけです。

7 症例に対して、[^{11}C] RAC binding potentials の変化がパーキンソン症状の強い大脳基底核と軽い大脳基底核でどうなるかを PET で検討しています。やはりパーキンソン症状の強い四肢の反対側の大脳基底核でのドパミンリリースが増えています。シャム刺激でも同じデータになっています。

Cluster of dopamine release ということが書いてありますが、いわゆる affected side、より症状の強い大脳基底核でのドパミンリリースが症状の軽い大脳基底核に比べて有意に増えているということになります (図 7)。シャム刺激にしてもこういう現象が起こるというきれいなデータであります。プラセボ TMS の効果があった症例が 4 例、無かった症例が 3 例ありますので、この 2 群に分けて binding potentials の変化に有意差があるかどうかを検討していますが、有意差はありません。

この論文の結論としては、いわゆる rTMS というのはプラセボ効果によってもドパミンリリースがあるので、プラセボ control study をきちんとやらないと効果

があるかどうか判定できないという結論です。私達も当然班会議ではシャム刺激を行って比較しています。

この1年間色々な疾患への治療法としての rTMS の応用がなされており、脳卒中では以前は病側を刺激するのに対して、最近では健側の方を刺激してバランスをとろうという論文も出ています。Pain control や fibromyalgia pain にも有効であるとの論文もあります。更には chronic abdominal visceral pain に対しても効くという論文がありますが、これらの論文ではシャム刺激やプラセボ効果等の問題は全く検討されていないというのが現状であります。毎年言っておりますように、ガイドラインに従って rTMS を応用すれば概ね安全であります。しかし、軽い副作用の問題は考えておかななくてははいけません。多分これが最後の私の話になるかと思えます。どうもありがとうございました。

[文 献]

- 1) Anderson B et al. *J ECT* 2006 ; **22** : 49-53.
- 2) Ives JR et al. *Clin Neurophysiol* 2006 ; **117** : 1870-1875.
- 3) Aydin-Abidin S et al. *J Physiol* 2006 ; **574.2** : 443-455.
- 4) Mitchell PB et al. *Australian and New Zealand J Psychiatry* 2006 ; **40** : 406-413.
- 5) Strafella AP et al. *Neuroimage* 2006 ; **31** : 1666-1672.

[討 論]

司会・片山 辻 先生、ありがとうございました。質問を少しお受けいただけるかと思えます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは来年も期待しております。それでは、事務局報告をお願いいたします。

辻 はい。来年度もこの第18回の研究会を行うようになりましたので、先生方、よろしくお願いします。来年度は2007年11月21日の水曜日の夕方、学会長であります平田教授のご好意により、本学会の第1日目の夕方に第18回の研究会を開催いたします。来年度の当番世話人は、安原こどもクリニックの安原先生をお願いいたしまして、小児科領域での rTMS 等の応用に関する研究会を予定いたしておりますので、先生方も多数ご出席いただきたくよろしくお願いいたします。更に、先程言いましたように、副作用の調査を毎年行っております

ので、ございましたら事務局の方に報告いただければと思っております。どうぞよろしくお願いします。どうもありがとうございました。

司会・片山 ありがとうございました。皆様のご協力で、今年はこの研究会も大変意義の深いものになったと思います。ご講演をいただきました5人の先生方、大変ありがとうございました。5人の先生方に拍手を送りつつこの会を終了したいと思います。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 (九州大学)	宇川義一 (福島県立医科大学)	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 (和歌山労災病院)
千野直一 (永生病院)	辻 貞俊 (産業医科大学)	土井永史 (友部病院)
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)	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

(2007年 6 月現在)

第 17 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 による大脳機能研究と治療法としての応用

2007年 8 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