

# 第18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の小児に対する応用と 今後の可能性

2007年11月21日  
栃木県総合文化センター

# CONTENTS

Page

## はじめに

アイオワ大学  
安原こどもクリニック  
木村 淳  
安原昭博  
..... 1

1 磁気刺激は人の脳で何をしているのか  
福島県立医科大学 神経内科  
宇川義一  
..... 2

2 小児期脳障害の運動機能の可塑性変化  
鳥取大学医学部 脳神経小児科  
前垣義弘  
.....14

3 磁気刺激法の小児神経疾患への応用  
横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター  
根津敦夫  
.....26

4 磁気刺激法の小児への応用と安全性基準作成について  
安原こどもクリニック  
安原昭博  
.....44

5 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (14)  
産業医科大学 神経内科  
辻 貞俊  
.....60

## 事務局連絡

産業医科大学 神経内科  
辻 貞俊  
.....71

---

# はじめに

**木村（アイオワ大学）** この会も 18 回になりましたので、磁気刺激に関するトピックはだいたい網羅してきたのですが、小児科関係のことは今まで取り上げたことがないのですね。それで今回は、安原こどもクリニックの安原先生にその関連のトピックを企画していただきました。皆さん、お疲れと思いますけれど、あと 2 時間、お付き合いをお願いします。それでは、安原先生、よろしく願いいたします。

**司会・安原（安原こどもクリニック）** 皆さんたくさんお集まりくださいまして、有難うございます。今、木村先生が言ってくださいましたように、子どもの演題をまとめて話したことがなかったので、一度小児のことでまとめてやろうということになりました。しかし、子どもだけをテーマにやっている研究者というのが実は日本には三名しかいません。多分、今日出てくださる前垣先生と根津先生と私しかやっていないだろうと思います。そういうことで、小児科の中では磁気刺激というのはほとんど使われていなくて、それは何といてももったいないことだと思います。もう少し磁気刺激を小児の臨床に使えることがあるのではないかと常日頃私達は思っています。それで、3 人だけではどうにも難しいので、最初に宇川先生にちょっとお力をお借りしまして、それから最後は辻先生にいつものように安全性についてお話していただきます。では、早速始めたいと思います。今日は、「磁気刺激は人の脳で何をしているのか」ということで、一度初心に戻って、単発刺激のことやそういうことを基礎からお話してくださるということです。宇川先生、よろしく願いいたします。

# 1

## 磁気刺激は人の脳で何をしているのか

福島県立医科大学 神経内科

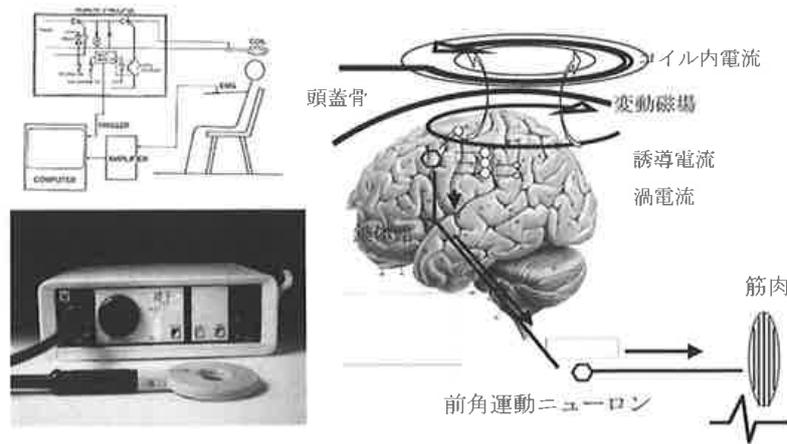
宇川 義一

皆さん、こんばんは。実はこの会の企画の時に、幸原先生が最近の磁気刺激の会は連発刺激ばかりで、初めて聞かれる方もいるので、一体何を刺激しているのかという基本的な話をしたらどうでしょうかと言われて、今日私が話させていただくことになりました。今朝、抄録と違うことに気づきましたが、こちらの方がいいかなと思っています。どうして筋電図が出るのでしょうかといった話だけに絞りました。

所属が変わりまして、現在福島にいます。教授室から見る景色は、現在紅葉していてすごくきれいです。良い所だなと思っておりましたところ、実は今回の技師さんの講習会に来る朝、雪が降り、このようになってしまいました。宇都宮は東京と福島のちょうど真ん中あたりなので、福島からとても来やすい所です。

磁気刺激は何をしているかということで、初めて聞かれる方もいらっしゃるかもしれませんが、もうこんなことは皆知っていますよという方も多いと思うのですが、結局は電気刺激をしています。人の脳の中の神経細胞を電流で刺激しています。その結果を色々な形で見てみようということで、今回は筋電図がどうして起きるかという話をします。Penfieldのように骨を外さずに、脳を刺激できるようになったということがひとつミソで、磁場の変化を介しているため磁気という名前が使われております。

刺激装置は、コンデンサーに蓄えた電荷をコイルに一瞬に放電し、脳内に渦電流を起こし、脳を刺激し、結果としての筋電図を拾いますよというようなことが描いてあります。1989年、約20年前にこれを作った頃にこういう絵を描きまし



強力な変動磁場により誘導される渦電流による電流刺激で、ヒトの脳を経頭蓋的に刺激できるようになった

図1 磁気刺激とは

た (図1)。

それで、今は色々な会社の刺激装置があると思います。刺激コイルにも、様々なタイプのコイルがあります。局所刺激用の8の字コイル、脳の深い所を刺激するためのダブルコーンコイルなどです。

先ほど言ったように、何をするかというと、急激に電流を流し、生じた変動電流の周りに変動磁場が生じます。この変動磁場は、骨に影響されずに頭の中に変化がそのまま入ります。脳磁図を磁場で拾っているのと同じ原理ですけれど、骨があっても全く関係なしに、真空と同じように脳の中に同じような磁場が作られます。変動した磁場があれば、誘導電流が逆向きに発生します。誘導電流は単に電流ですから、この電流が脳細胞を刺激すれば何かが起きる。起こす部位によって起きる現象は違いますが、運動野刺激なら筋電図が出ることになります (図1)。それで結局は渦電流という電流による刺激なのですが、骨を外さずに磁場を介して刺激できるということで磁気刺激という名前で呼ばれているのです。

電気刺激でも磁気刺激でも大脳を刺激すると、脊髄に descending volley が発生します。今日の二つ目のポイントはこの multiple descending volley です。皆さんご存知だと思いますけれど、一回の刺激で末梢神経とは違って、脊髄にはいくつかの descending volley が発生します。そして、その EPSP が脊髄で summation して threshold を超えると、前角細胞が action potential を出し、最後に筋肉の反応が出現します。

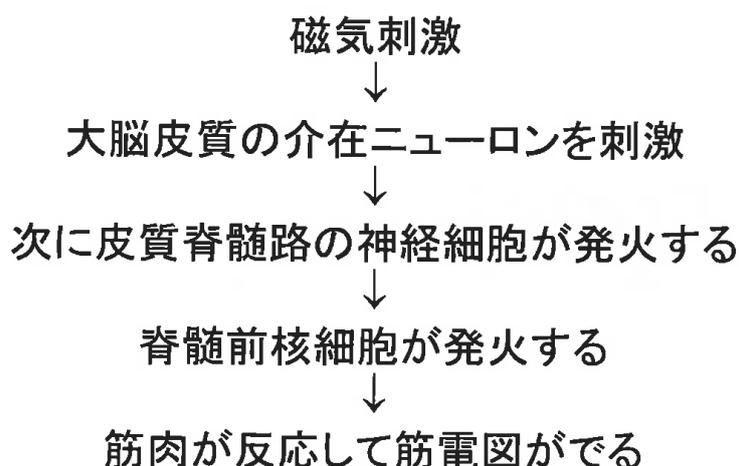


図2 磁気刺激で筋電図が出るまで

もう一回言うと、刺激が大脳のインターニューロンをまず刺激して、そして皮質脊髄路が activate されて、脊髄を descending volley が下りてきて、筋電図が誘発されます。大脳で刺激した結果を、筋電図の反応を記録して判断しようということです。

刺激装置はこのようなもので、実はこれはエジンバラの去年の学会の時、バーカーさんが発表しているところです。これは実際に刺激しているところです。左半球の手の運動野にコイルを置いて刺激すれば右手が動きます。これを右側の hemisphere にすれば左手がポンと動きます。これらの反応潜時や大きさを測定して、筋電図の反応を見ていることになります。丸いコイルを使うとこんな感じですよ。コイルを裏返すと逆側の反応が出やすくなります。

脊髄刺激の様子です。脊髄神経を刺激していることになります。この場合も、コイルを裏返すと反応の出やすい側が変わります。

次に、帽子のように被るコーンコイルは足の運動野刺激に使用します。この場合も、コイルを裏返しにすると、筋電図が誘発されるサイドが変わります。

磁気刺激では、まず大脳皮質の介在ニューロンを刺激して、それらにより二次的に corticospinal tract (皮質脊髄路) を activate して、結果的に脊髄に multiple descending volleys が生じ、今度は脊髄でシナプスを変えて筋肉にインパルスが行くというようなことが起きています (図2)。

まず、電気刺激と磁気刺激がどう違うかという話をします。潜時や大きさがど

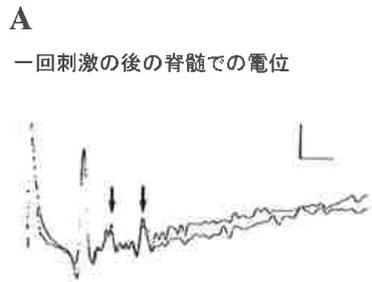


図1 Descending volleyの記録  
手術中に頸部脊髄上に記録電極を置いて、経皮的に大腿皮質を刺激したときに記録された下行路の電位である。大きな反応(D-wave)に続いて、2つの反応(I-wave)が認められる。calibrationは、2msと40μVである。

一回の中樞刺激により、錐体路細胞は  
何回か発火する

これらをD-, I1-, I2- wavesと呼ぶ  
筋電図の潜時はどのvolleyで前角細胞  
が発火したかにより違う

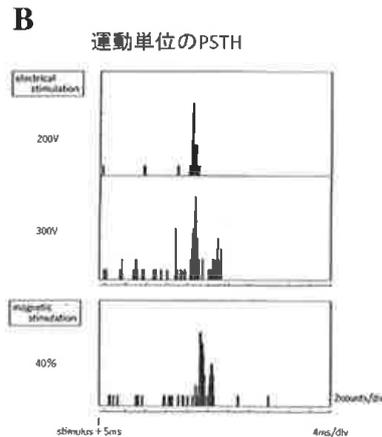


図2 Poststimulus time histogram (PSTH) (顕微鏡による)  
正常者のFDIの針筋電図によるmotor unitのPSTHである。200Vの経皮的電気刺激では、1つのピーク(D-wave)がみられる。300Vにすると、2つめのピーク(I1-wave)が1つめより5msぐらい遅い潜時を認められる。これに対して、筋電図では上述のD-wave, I1-waveの間に2つのピーク(I1, I2-waves)が認められる。

### 図3 Multiple descending volleys

中枢神経刺激では、一回の刺激で複数の descending volleys が誘発される

ういうファクターで変わるかということと関連しています。皆さんご存知だと思いますけれど、multiple descending volleys が一回の刺激で起きます。それでは何回起きるか分かるのでしょうか。まず一つは、手術中の記録で、刺激をして脊髄でポテンシャルを観察すると (図3-A)、一回だけ刺激しているのに一個、二個、三個と何個か集団で下りてきているものがあります。これをD、I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub> wave というように呼んでいます。この multiple descending volleys を筋電図で捉えるには、筋電図の発火確率を PSTH として記録すればよいでしょう (図3-B)。表面筋電図では連続的に見ているようなものですが、この一つのユニットについては、発火するタイミングというのは連続的に正規分布してはなくて、不連続で発火しやすいタイミングがいくつかあり、それはおそらく、どこの時点で前角細胞が action potential を出したかということになる。このように、不連続であるということが、針筋電図でも示せますし、脊髄電位 (descending volleys) でも分かります。従って、その一回の刺激が何回か運動野細胞の発火を起こし、その結果を multiple descending volleys と呼び (図3)、どの volley で前角細胞が発火したかで潜時が変わりますということ覚えていただければと思います。

これらの volleys を direct wave のDで、indirect のIで、1、2、3と番号をつけましょうということになっております。ここでは筋電図の潜時が何で決まるかを話します。結局脊髄に下りてきた descending volley のタイミングとその大きさ

---

と、前角細胞の膜電位のレベルで決まります。もし、最初の脊髄の膜電位が閾値付近であれば、一発目の volley に反応して筋電図が出てしまうわけですね。逆にもし、前角細胞の膜電位がずっと下にあればいくつか後のほうの volley に反応して筋電図が出るということになります。実は潜時はどういう volley が下りてきているかということ、相手の脊髄の膜電位がこれに対してどのレベルにいるかという二つのファクターで決まってくる。それで、後で言いますが、力を入れると潜時が短くなるというのは、主に前角細胞の膜電位のレベルをどこに動かすかということ、voluntary contraction による descending volley が決めているので、それによって潜時が変わるということになります。

これは手術中に descending volleys を記録したのですが、intensity を上げていくと D、次に、I<sub>1</sub> wave が出現してくることを示している **図 3** と同じようなデータです。末梢神経の刺激は基本的に軸索を刺激していますが、中枢ももちろん軸索なのですが、大脳皮質にいくつかの細胞があるため、どの細胞の軸索かということで出現する descending volley が異なります。電気刺激は corticospinal tract 自体の、多分 axon hillock か近位の軸索を刺激し、D-wave を発生させます。手術中の電気刺激で intensity を上げるとかなり強くできるため、internal capsule などの脳深部まで刺激できるのですが、経頭蓋的にはここまで強い刺激はできず、axon hillock に近い軸索を刺激したのが D Wave と考えられています。これに対して磁気刺激では大脳のインターニューロンの axon を刺激していますが、結局シナプスを介して、最終的には皮質脊髄路を activation しています。一つのアイディアとしては、大脳皮質内の色々な層の神経線維を刺激して、磁気刺激が働いていると考えます。例えば I<sub>2</sub> は、感覚野から運動野へのファイバーではないかというようなことが言われています。

次に、電気と磁気の潜時は違うということをお話します (**図 4**)。先ほど述べたように、両方で刺激点が違うので当然反応潜時が違うわけです。ここで見ていただくと分かるように、力を入れた時に一番短い潜時が、電気刺激では 17.9 ms で、磁気では 19.8 ms と、約 2 ms から 1.7~1.8 ms 違うということです。この潜時差の原因は、先ほどの一個インターニューロンを介しているかどうかということが主因です。

どうしてかということ、電気刺激では、弱い刺激では D-wave が誘発されますが、磁気刺激ではむしろ I<sub>1</sub> が誘発されます。表面筋電図のオンセット潜時は最

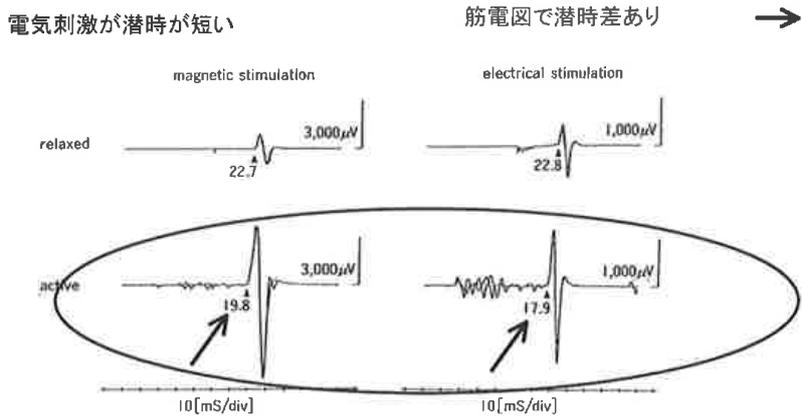


図4 安静時と随意収縮時での大脳皮質刺激による誘発筋電図の違い(著者らによる) 同一筋(FDI)での、大脳皮質磁気刺激と経皮的電気刺激のときの反応を示す。両刺激法とも、随意収縮により反応の大きさが増大している。磁気刺激では潜時が約3ms短くなり、電気刺激では約5ms短くなっている。

#### 図4 電気刺激と磁気刺激の差

刺激部位が違うため反応潜時が違う

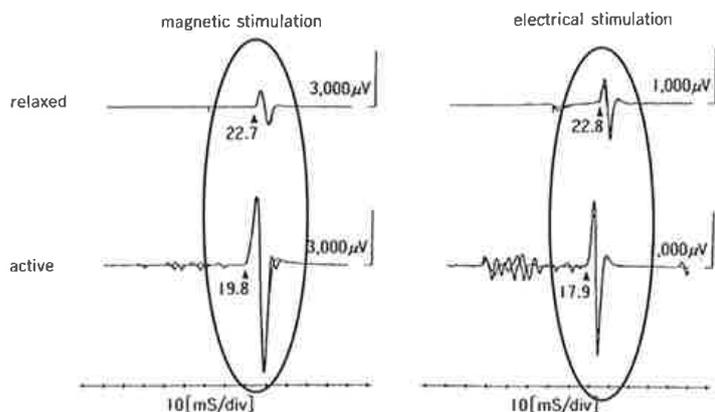


図4 安静時と随意収縮時での大脳皮質刺激による誘発筋電図の違い(著者らによる) 同一筋(FDI)での、大脳皮質磁気刺激と経皮的電気刺激のときの反応を示す。両刺激法とも、随意収縮により反応の大きさが増大している。磁気刺激では潜時が約3ms短くなり、電気刺激では約5ms短くなっている。

電気刺激であれ磁気刺激であれ、大脳皮質刺激では、  
随意収縮により、潜時の短縮・振幅の増大が起きる

#### 図5 安静時刺激と随意収縮時刺激の差

大脳皮質刺激では、潜時も大きさも変わる

初に発火した前角細胞によりますから、D-wave と I<sub>1</sub>-wave の差がそのまま筋電図の潜時に反映します。電気刺激と磁気刺激の潜時差は、両者での刺激点の差によるということです。電気刺激は錘体細胞の軸索刺激で、磁気刺激は介在ニューロンの軸索刺激です。

では次に、安静と随意収縮での潜時差について話します(図5)。これは、安静時は磁気刺激であれ電気刺激であれ、大体同じ潜時なのですけれど、力を入れると潜時が短くなります。どうしてでしょうという話です。実は relax だと両刺

激で潜時があまり変わらない。これは、安静時ではどちらの刺激でも 2-3 個の EPSP が時間的に summation して threshold を超えるタイミングで筋電図が誘発されるため、どちらでもあまり変わらないということになります。随意収縮により潜時が短くなるとともに、反応が大きくなります。それはどうしてだろうということをお話します。

先ほど言った通り、結局前角細胞が threshold に対してどのレベルの膜電位にいるかというのが重要なポイントです。安静時はすべての細胞が分極した深いレベルにいます。力を入れている時は、もう発火してしまった細胞もあるし、発火手前の細胞もあるし、安静に近いものもある。色々なものが混ざっている。混ざっている中である数のものは必ず閾値付近にいて、D-wave であれ I<sub>1</sub>-wave であれ、一個目の volley で必ず action potential を出しますから、筋電図はこの潜時を必ず detect できることになります。すなわち、力を入れたら筋電図の潜時は一つ目の descending volley に対応します。そこで潜時が短くなります。

これは模式図ですけれど (図 7 の大脳刺激)、前角細胞の膜電位が閾値に近ければ I<sub>1</sub> が来ればポンと出ますよ、安静で深いレベルだと三つ目の volley で筋電図が誘発されます。そうすると筋電図で見ている潜時は前角細胞の膜電位が閾値に達するまでの時間差で起きていますよということですね。それでは、振幅が大きくなるのはどうしてでしょう。これは単に閾値を超える前角細胞の数が増えるということで、先程言いましたように、力を入れれば数が増えますので筋電図が大きくなります。

基本として覚えておいていただきたいことは、**1. 一回の刺激で multiple descending volleys が生じているということ、2. 随意収縮により反応が大きくなり、潜時が短くなること、3. 磁気と電気で潜時差はあるということ**です。次に 8 の字コイルの方向を変えると I<sub>1</sub>-wave と I<sub>3</sub>-wave の誘発されやすさが変わるという話です。これは少し難しい話です。前向きに流すと遅い I<sub>3</sub>-wave が出やすいですよということ。この理由はそれ程簡単でなく、まだ解決されていませんが、知っておいたほうがよいでしょう。一般的な刺激方法は、眞野先生と木村先生が主催されていて、現在、辻先生がまとめている委員会が「臨床神経生理学」に発表しています。

今度は臨床的有用性の話をします。脳幹刺激といって、足を刺激したコイルを首の後ろに置くと、foramen magnum もしくは錐体交叉辺りの axon の一部を刺激

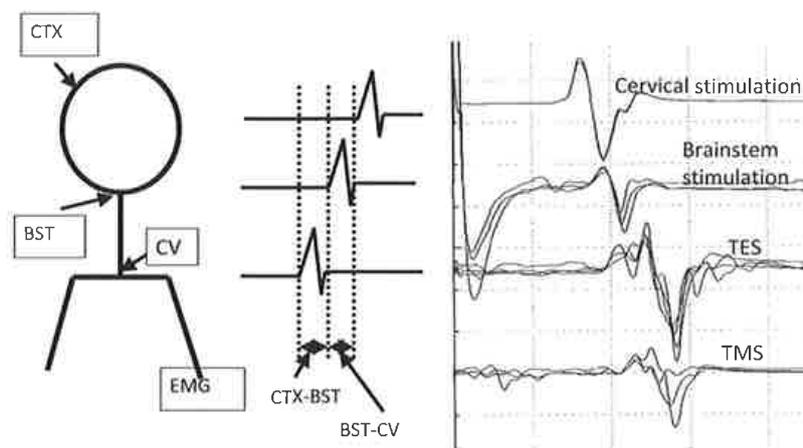


図6 錐体路機能検査の実際

できます。それはどうしてかという、これは鹿児島大学工学部の湯の口先生と一緒に simulation したのですが、骨という電気抵抗の高い物体があると骨の間にある穴の中に電流が集中しやすいということがあり、ちょうど脳幹から脊髄になる辺りの corticospinal tract を刺激できます。

その一つの例ですが (図6)、頭を刺激すると潜時は長く、電気刺激と磁気刺激で潜時差がある。首を刺激すると短い潜時で反応が出て、ちょうど大脳皮質刺激と脊髄刺激の間の潜時の反応を脳幹刺激が誘発します。こういうことを使って、錐体路病変の部位判定を行っています。

大脳皮質の刺激は末梢神経とは違い、目的とした axon の周りに色々な細胞があるので、D、I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>-wave が誘発されました。それでは脳幹刺激ではどうでしょう。実は脳幹刺激では周りに細胞がないため、刺激しているのは末梢神経と一緒に、錐体路の軸索で一回の刺激で一つの descending volley (single descending volley) しか誘発しません。従って、脳幹刺激では relax だろうが active だろうが潜時は変わらない。実は 0.2~0.3 ms 位は変わるのですが、同じ descending volley でしか発火できないため、大脳刺激のときのように 2~3 ms は変わりません。要するに、D、I<sub>1</sub>、I<sub>2</sub>-wave ではなくて、D-wave 以外は出ないのです。従って、大きくはなりますが潜時は動かない (図7)。

Single descending volley を示す一つの実験として、末梢神経の刺激と脳幹刺激を collision させるという実験があります。あと、大脳皮質刺激と末梢神経刺激の collision も行いました。脳幹刺激は末梢神経刺激で完全に collision して反応が出ません。これに対し、大脳皮質刺激は末梢神経刺激と collision しても、遅い筋電

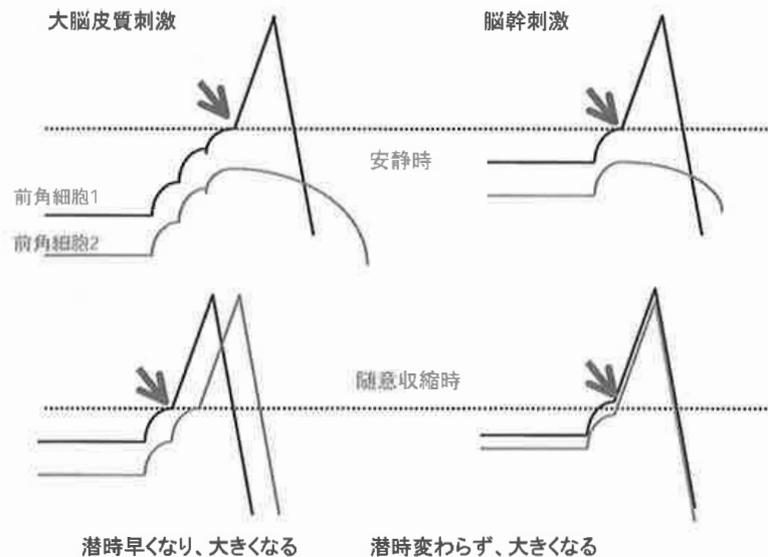


図7 大脳皮質刺激、脳幹刺激での随意収縮効果

図が誘発されています。これは明らかに single volley 以外の要素のものがどうしても混ざるということで、single volley でなく multiple descending volleys が起きていることが証明されたということになります。脳幹刺激というのは実は中枢側の刺激だけれど、末梢神経刺激と同じように一つの volley しか出ていないと考えられます。

臨床的有用性の例を示します。四肢麻痺になった脳幹に病変がある患者さんの波形です。脳幹刺激と大脳皮質刺激の反応の間で潜時の遅延があり、大後頭孔より中枢側に病変があることを示しています。逆にここにある頸椎症の場合は、脳幹より尾側が遅れて、中枢側は遅れませんかということになります。

以上です。どうもありがとうございました。

#### [討論]

司会・安原（安原こどもクリニック） 宇川先生、どうもありがとうございました。ただ今のご発表に何かご質問がありますでしょうか。本研究会は後で記録集を作成いたしますので、質問の際は必ず御所属とお名前をよろしくお願いいたします。質問はありませんか。どうぞ。

美馬（京都大学） 磁気刺激でインターニューロン、介在ニューロンが刺激とい

---

うお話でしたが、その場合に、インターニューロンの神経伝達物質としては GABA で抑制系が主体になるのですが、その辺のところはどうお考えでしょうか。

**宇川** ごめんなさい。先ほどのインターニューロンという言い方は悪かったですね。先生のおっしゃる通り、cortex のインターニューロンのほとんど、90%以上が GABA なので抑制性、ただ glutamate も入っていますね。分かっていないですけど、sensory とか corticocortical fiber の最後の axon だろうと考えられています。大脳運動野に来ている線維の axon かもしれません。だからシナプスを一個介しているだけで、motor cortex の中の細胞体があるインターニューロンであるということは、必ずしもコンセンサスにはなっていないと思います。

**美馬** ありがとうございます。

**司会・安原** 他にどうでしょう。その  $I_1$  や  $I_3$  というのは delay する、2 ms 位ですか、遅れますので予想がつかますか。そんなに単純にはいかないですか。

**宇川** 正常人で身長が分かっているとかなり予想がつかます。ただし、患者さんが病気になった時にどの descending volley で筋電図が誘発されたかを推定するのは本当はとても難しいです。確実に言うには電気刺激しないと分からないです。それから僕らの所は、本当に困った時は脳幹刺激して、それとの潜時差から判断しています。だから、delay している、だからここに病気があると言ってみたところで、本当にどの volley で誘発されているかというのを推定することはとても難しいと思います。ただこの人は病気で遅いとか、遅くない位のことについてはある程度言えるし、潜時以外に、波形自体の形とか色々な成分を分析すると、正常か病気かは判定できると思います。

**司会・安原** ありがとうございます。木村先生、どうぞ。

**木村（アイオワ大学）** 脳幹は刺激できるけれど、spinal cord は刺激できないですよ。それはどういう理由ですか。

**宇川** spinal cord は電気刺激では刺激できます。

**木村** 磁気刺激ではできないという意味ですか。

**宇川** 磁気刺激では canal が狭いので、中に渦電流を十分発生できないので刺激

---

できないということになっています。できるかもしれないというデータもありますが、不十分です。ただその場合は、脊髄に電流を流そうとすると心臓の傍の胸髄などは心臓に影響するからなかなか難しいと思います。一応今のところ、普通のコイルを使った刺激装置ではできないと言えます。それは canal が狭いので、中に渦電流が十分発生できないので、外側の骨の周りばかり電流が流れてしまうというのが原因だと思います。

**木村** 脳幹刺激の時は、脳幹の機能をぽっと止めたりとか、そういうふうな危惧はないですか。

**宇川** 今のところ、経験はないです。しゃっくりが出てしまうとか何かあるかなと思いましたが、普通はないですね、今のところは。

**司会・安原** 他にどうですか。はい、どうぞ。

**幸原（神戸市立医療センター中央市民病院）** 脱髄の時はどうなるのでしょうか。summationによって潜時というのはすごく変動しますが、そこに脱髄が加わった時に、潜時が末梢の時に遅れるような形で出てくるのか、あるいは summation できなくて、 $I_3$  か  $I_4$  か分からないけれど、そこで発火できないものはもう出ないというような形でなるのか、どうなのでしょう。

**宇川** それは先生のおっしゃる通りで、一つは経験上 MS の人はすごく遅れますね。それで、それが遅れた  $I_1$  なのか、ちょっと遅れた  $I_3$  なのかとか、そういうことは筋電図だけでは言えないですね。筋力低下がない MS もぐっと遅れています。だけれど、amplitude は正常に近いです。末梢も一緒ですけど、筋力低下はどこかでブロックになった量の分だけが筋力低下になると思います。ひどく dispersion した場合は、前角細胞は発火させられなくなり、反応が誘発できないこともあると思います。

**幸原** ありがとうございました。

**司会・安原** では時間ですので、宇川先生ありがとうございました。次の演題から、小児科関係の発表となります。

「小児期脳障害の運動機能の可塑性変化」、鳥取大学医学部の前垣先生、お願いいたします。

# 2

## 小児期脳障害の運動機能の可塑性変化

鳥取大学医学部 脳神経小児科

前垣 義弘

脳の可塑性は、大人に比べて子どもの方が非常にダイナミックに動くということは、おそらく皆さんも想像している通りかと思います。磁気刺激法が臨床応用され始めた当時、ヨーロッパから先天性片麻痺患者では健側大脳が両側上肢を運動支配しているのではないかという論文が出ました。それを見て、非常に感銘を受けまして、自分達の所でも色々な障害時期の片麻痺症例を検討してきました。本日は、脳の可塑性の一つのモデルとしてこれらのデータと最近報告された知見を紹介させていただきます。

これから、先天性および小児期発症の片麻痺症例を4例提示いたします。経頭蓋磁気刺激は、8の字系のコイルの単発刺激で、通常は安静の状態で行っていますが、MEPが出ない場合は麻痺側に少し力を加えてやっております。

この症例は右半球の脳形成不全、おそらく在胎週数でいうと20週までに何らかの外因が加わったために起こったであろうという胎児期の早期の脳障害です(図1)。手の麻痺は、中等度でした。健側半球を刺激しますと、当然対側上肢からMEPは出ますが、ipsilateralにもほとんど同じ潜時、振幅の明瞭なMEPが出ています。この方は障害側刺激でもcontralateral MEPが出ています。つまり両方からの経路が存在しているということになります。

次の症例は脳室周囲白質軟化症と言いまして、在胎週数でいうと20数週から30週過ぎ位までの期間に生じた虚血による白質病変です(図2)。この症例は白質障害に左右差が明瞭にあり、臨床的には中等度片麻痺を呈していました。健側半球を磁気刺激しますと、ipsilateralに非常に明瞭なMEPが出ています。障害側

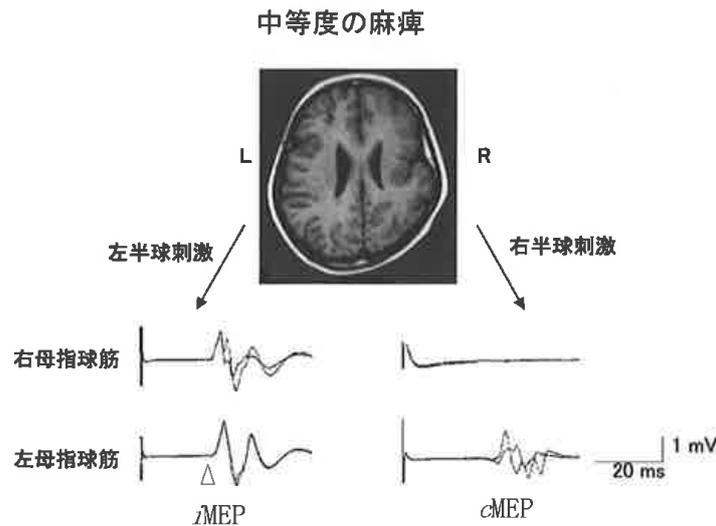


図1 胎児期早期脳障害：脳形成異常

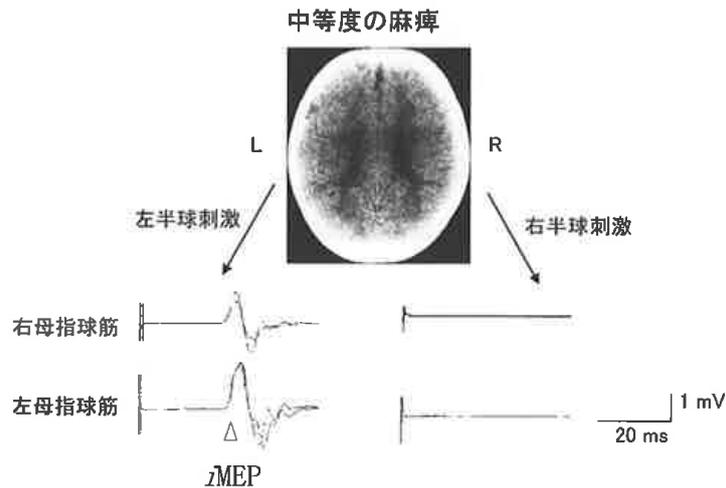


図2 胎児期後期脳障害：脳室周囲白質軟化症

磁気刺激ではいずれの筋からも MEP が導出されませんでした。

次は、2歳時に脳梗塞を起こした重度の片麻痺の症例です（図3）。健側半球を刺激しますと ipsilateral MEP は出ますけれど、振幅は非常に小さいです。そして障害側半球刺激ではいずれの筋からも MEP が導出されませんでした。

13歳時に出血のために重度の片麻痺を起こした症例です（図4）。健側を刺激した時に、contralateral MEP のみ導出されました。麻痺筋からは、いずれの半球を刺激した場合も MEP が導出されませんでした。

検討した20例の MEP の結果を示します（表1）。導出筋は麻痺側の母指球筋で、健側運動野の刺激による ipsilateral MEP、障害側刺激の contralateral MEP の

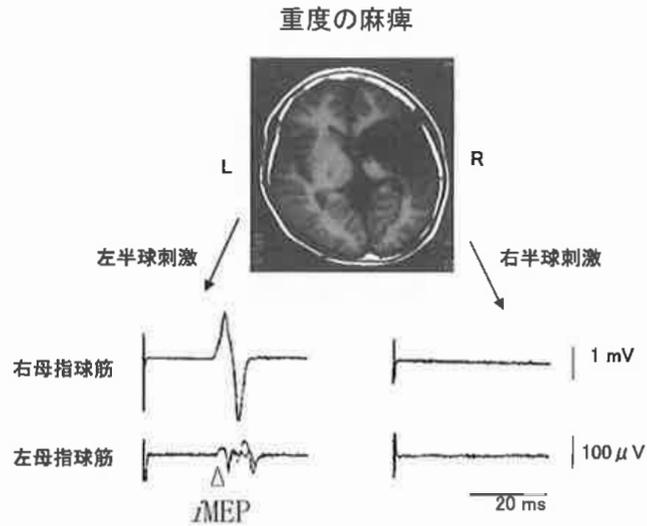


図3 後天性脳障害：2歳時受傷

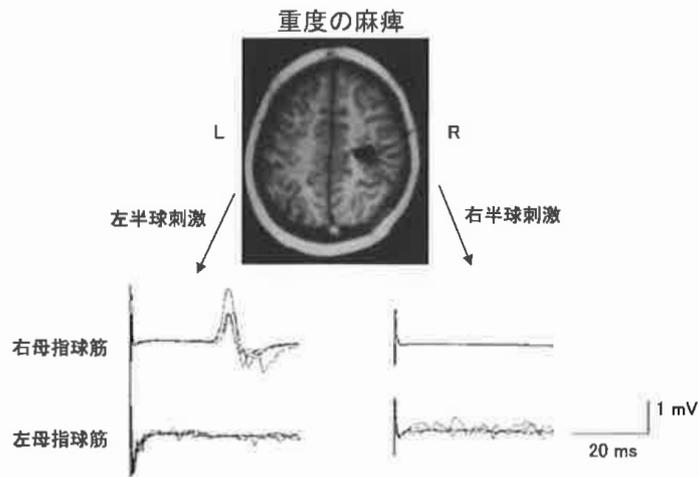


図4 後天性脳障害：13歳時受傷

表1 傷害時期と麻痺の程度：*i*MEPと*c*MEPの関連

受傷時期	麻痺の程度	麻痺側母指球筋の誘発筋電位	
		健側運動野刺激	障害側運動野刺激
		<i>i</i> MEP	<i>c</i> MEP
胎児期—出生時 (n=9)	軽度 (n=5)	1/5	4/5
	中等度 (n=3)	3/3	1/3
	重度 (n=1)	1/1	0/1
乳児期—2歳 (n=6)	軽度 (n=2)	0/2	2/2
	重度 (n=4)	4/4	0/4
3歳—13歳 (n=5)	軽度-中等度 (n=3)	0/3	3/3
	重度 (n=2)	0/2	1/2

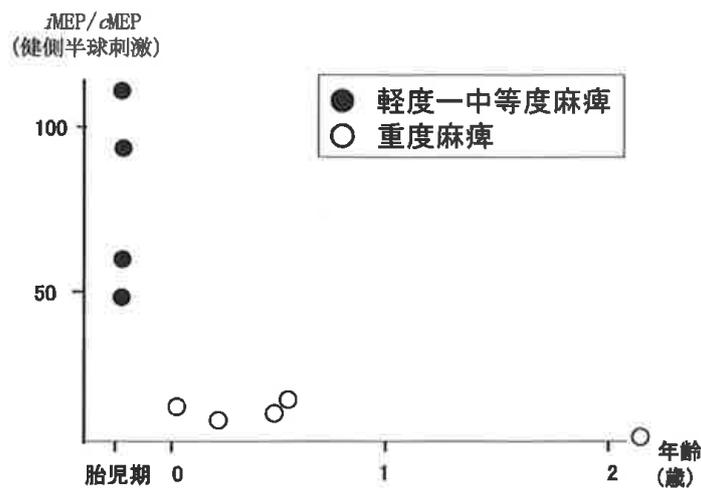


図5 受傷時期とiMEPの振幅

出現の有無を示しています。胎児期から出生時までの脳障害の症例が9名います。麻痺が軽度だった5例中4例は、contralateral MEPが導出され、障害半球においても脳機能が保たれているという結果でした。1例のみ ipsilateral MEPのみ導出されました。中等度片麻痺の3例中、contralateral MEPが保たれていたのが1例のみで、3例とも ipsilateral MEPが導出されました。重度の片麻痺の1例は、ipsilateral MEPのみ導出されました。乳児期から2歳までに発症した片麻痺では、軽度麻痺の2例は contralateral MEPのみ導出される正常のパターンでした。重度麻痺の症例は、ipsilateral MEPのみ導出されました。3歳以降発症の片麻痺では、大体大人に近いような結果でした。麻痺が軽度から中等度は正常の交叉性のパターン (contralateral MEPのみ導出) であり、重度麻痺では2例中1例で ipsilateral MEPが導出されました。

次に、ipsilateral MEPの振幅について示します (図5)。健側半球を刺激した時の contralateral MEPの振幅に対する ipsilateral MEPの振幅比で示しています。胎児期に脳障害をきたした先天性片麻痺症例の ipsilateral MEPの振幅は高いが、後天性片麻痺では非常に低いということが言えます。

以上の結果から、受傷時期と脳障害の程度、ipsilateral MEPの関連を模式的に示したものが図6です。正常では交叉性 MEPのみです (力を入れると ipsilateral MEPが導出される人もいますが、出ないことの方が多いです)。胎児期の脳障害では、脳障害の軽い場合は正常の交叉性のパターンが保たれ、重度脳障害の場合は、ipsilateral のみのパターンとなります。この中間の中等度脳障害の場合は、交叉性パターンと同側性パターンが混在する場合があります。胎児期後期か

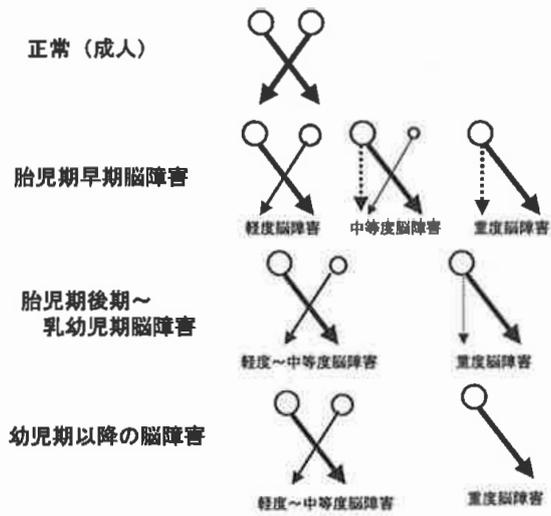


図6 受傷時期と障害の程度, iMEPの関連

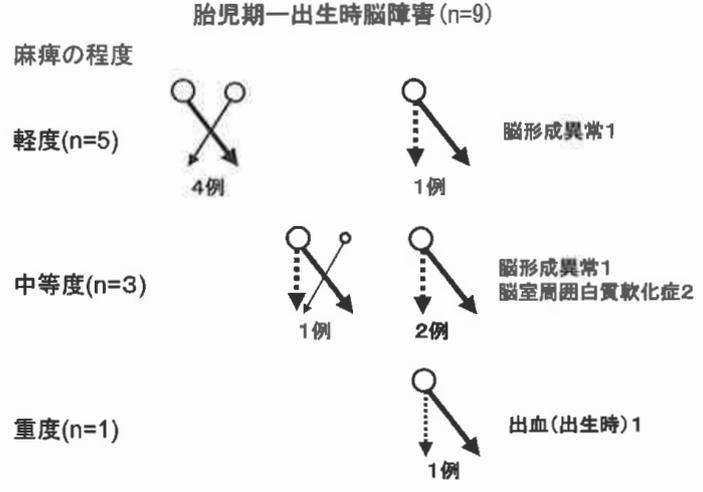


図7 早期脳障害時の運動機能と iMEP の関連

ら乳児期になってきますと、軽度脳障害の場合はやはり障害側の機能が残っているから交叉性パターンを示し、重度脳障害の場合は、同側性のみしか出ないようです。乳児期以降になってくると、重度脳障害の場合にも ipsilateral MEP が出にくくなります。

胎児期から出生時の脳障害9例について、運動機能と ipsilateral MEP の関連で示したものです(図7)。運動麻痺が軽度であった5例中4例は交叉性のパターンでしたが、同側性パターンが1例いました。この症例は脳の形成異常で、非常に受傷時期が早いことが予測されました。中等度の片麻痺3例は、全例 ipsilateral MEP が導出されました。頭部画像から、脳の形成異常1例、脳室白質軟化症2例でした。重度片麻痺の1例は出生時の脳出血であり、同側性パターンでした。

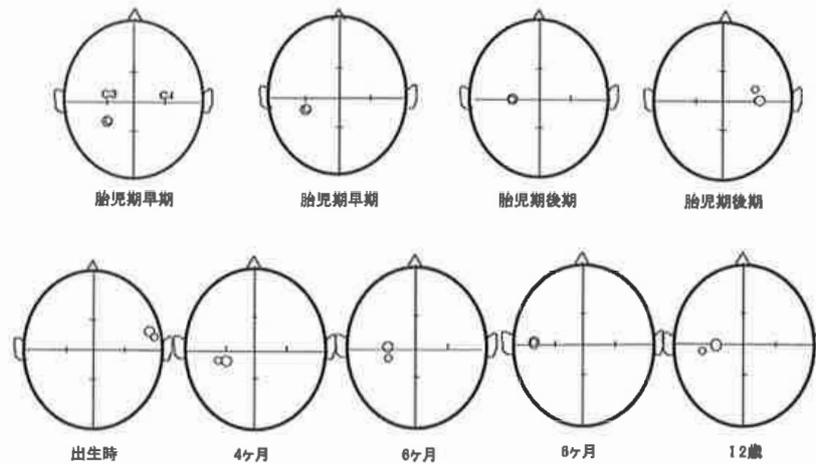


図8 iMEP (○) と cMEP (○) のマッピング

以上から、胎児期早期脳障害に限ってみると、同側性運動経路が麻痺の軽減、つまり麻痺側の運動に寄与していることが推察されます。それ以降の脳障害の場合は、同側性パターンが存在しても運動麻痺は重度であり、運動機能への寄与は少ないと考えられます。これは成人での結果に類似しています。

次にマッピングのデータを示します (図8)。小さい丸が ipsilateral MEP の最大の振幅の導出点で、大きい丸の方が contralateral MEP の最大の振幅の導出点です。胎児期脳障害の場合には、4例中3例で ipsilateral と contralateral で一致していました。出生時と後天性脳障害では5例中4例で一致していませんでした。従って、ipsilateral MEP のメカニズムが胎児期と後天性ではやや異なるかもしれません。

同側性反応のメカニズムに関しては色々な説があります。初期に有力だったのが、健側半球から軸索側枝が延びてきて、麻痺側を同側性に支配するという説です。動物実験などで病的に証明されています。胎児期の片麻痺の磁気刺激法の結果はこのメカニズムを支持するものが多いです。臨床的にも先天性片麻痺では mirror movement が出やすいですから、左右の連絡性が高いことが推察されます。一方、ipsilateral、contralateral それぞれ別々のモーターニューロンプールより支配されているという説もあります。

最近、同側性経路の形成のメカニズムに関する重要な論文が発表されましたので紹介いたします。正常児を新生児期から2歳まで前方視的に磁気刺激を行い、ipsilateral MEP と contralateral MEP の発達的变化を見ているものです。実線が ipsi-

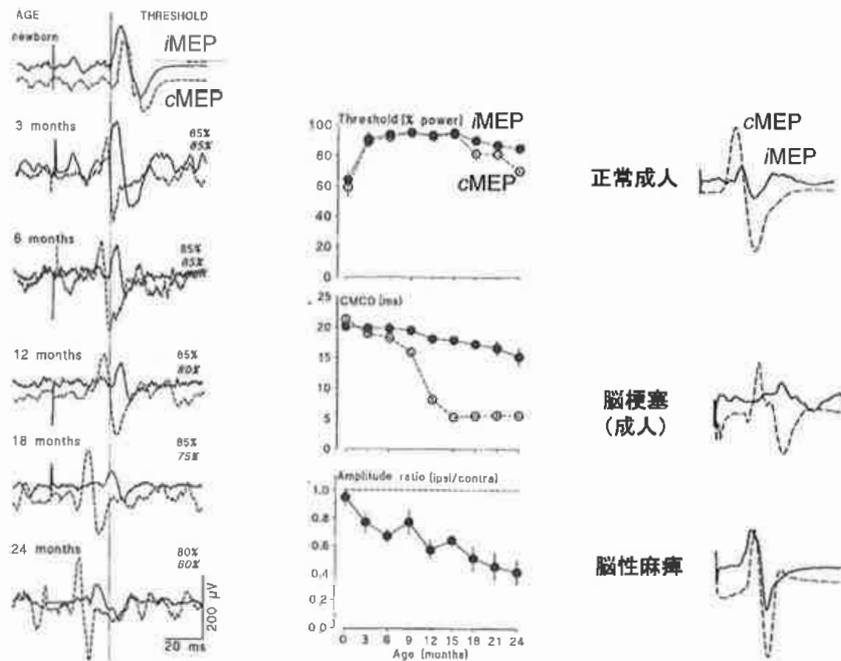


図9 iMEPの発達的变化：biceps brachii

Eyre JA, et al : Neurology 2001 ; 57 : 1543

lateral MEP、点線が contralateral MEP です。非常に驚いたのですが、新生児期には ipsilateral MEP と contralateral MEP の振幅がほとんど同じ位の非常に大きな MEP が出るということです。しかも若干 ipsilateral MEP の方が潜時が速いということのようです。3 ヶ月もほとんど同じ傾向ですが、6 ヶ月になってくると ipsilateral MEP に比べて contralateral MEP の方が、段々早くなってきます。一方、ipsilateral MEP の潜時はほとんど変わらず、振幅が成長とともに小さくなっていきます(図9左)。刺激閾値も1歳位までは同じですが、その後徐々に閾値が contralateral MEP の方が低くなっています。CMCD も同様に contralateral MEP で徐々に短縮し、振幅も下がってくるということを示しております(図9中央)。正常成人と成人の脳梗塞、先天性片麻痺の MEP を例示しています。正常成人のパターンは2歳の時のパターンと同じです。ただ、ipsilateral MEP は出る人もいない人もいます。成人の脳梗塞は2歳児および正常成人のパターンと同じです。Ipsilateral MEP が若干出やすくなるということはあると思いますが、基本的には正常に存在する ipsilateral MEP がより出やすくなっているという解釈でよろしいかと思えます(図9右)。脳性麻痺(先天性片麻痺)は、新生児期の状態がおそらくそのまま続くということに理解できます。

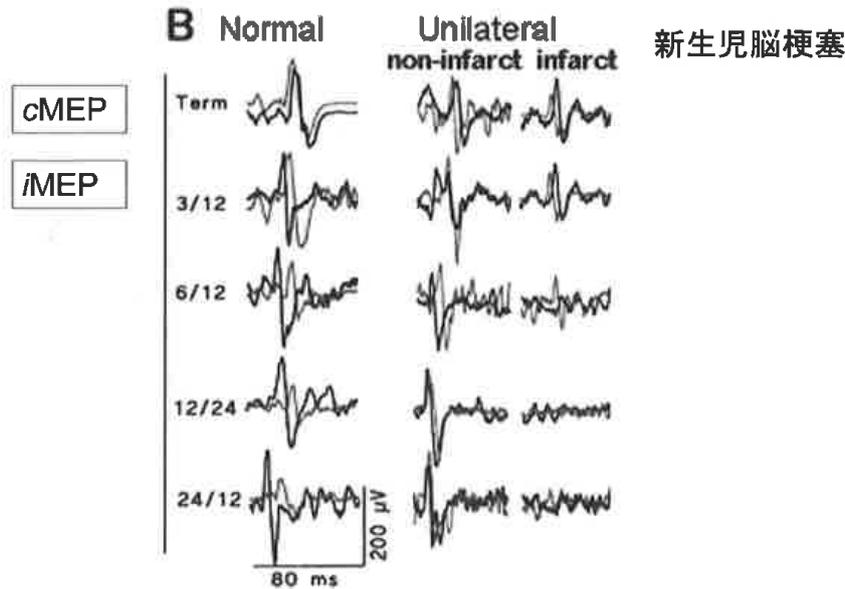


図 10 脳障害と iMEP :  
Eyre JA, et al : Ann Neurology 2007

次のデータも同じグループが出しているものです。正常新生児-乳児の発達的变化は先ほど示したのと全く同じです。薄い線が ipsilateral MEP で最初は高振幅ですが徐々に小さくなってきます。contralateral MEP (濃い線) は徐々に潜時が速くなっています (図 10 左)。図 10 右は新生時期脳梗塞の患者さんを示しています。新生時期に脳梗塞を生じた早期の段階では、障害側を刺激した時 (infarct) にも MEP がまだ明瞭に出現しています。詳しく見ると少し振幅が低く、閾値がやや高いようです。それが3ヵ月になってくるとやや ipsilateral、contralateral とも低振幅になっています。6ヵ月位になってくると更に低振幅となり、12ヵ月、24ヵ月には完全に消失しています。

このグループは麻痺の軽い症例と重い症例を検討しています (図 11)。軽度の麻痺は、正常のパターンと同じ経過をとります。つまり、出生時には同側性反応が豊富にあるけれど、徐々に消退し、両半球とも交叉性のパターンとなってゆきます。一方、麻痺が重い症例は、受傷直後には障害半球からの反応が保たれていますが、徐々に消退します。同時に、本来消退するはずの健側半球からの同側性反応がそのまま存続します。以上の片麻痺児の発達的变化を、著者らは、この同側性反応は対側の経路と競合するのではないかと推察しています。つまり、対側半球の競合的支配が無くなるために、同側性経路が存続すると考えています。我々小児科医が先天性片麻痺を診てみますと、新生児期とか乳児期には

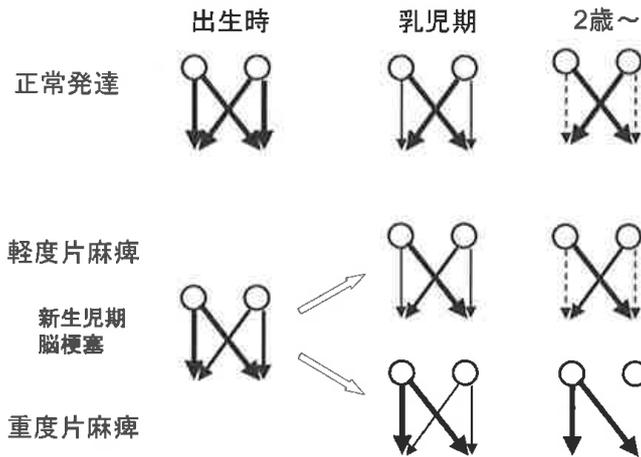


図 11 周産期脳障害と脳の可塑性変化：Eyre et al

麻痺側の随意運動は結構しっかりあります。麻痺が軽い症例だと1歳前後にちょっと手の使い方が少ないということで気づかれてきます。その後見ていますと、2歳、3歳と成長するにつれて麻痺が明瞭となってくるということをよく経験します。この臨床経過と、磁気刺激でのMEPの時間経過が類似しています。どうもありがとうございました。

[討論]

司会・安原（安原こどもクリニック） どうもありがとうございます。ただ今のご発表にご質問等ありますでしょうか。

梶（徳島大学） 子どものことはほとんど診ていないので分からないので伺いたいのですが、大人の場合ですと片麻痺の時にリハビリテーションとして健側を拘束したりして、健側を興奮性を抑えてお互いに抑えあっているのを防ぐというリハビリテーションが最近取り入れられていて、rTMSでもそういう試みがあるというようなペーパーがあるのですが、子どもさんの場合、先生の記録を見ていると、受傷後は同側側も結構残っているのですね。どんどん消えていくということは、ひょっとして健側が、あの時分に transcallosal fiber があるかどうか分からないのですが、抑えているためにむしろそういう子どもさんは、そういうアクシデントがあった後、健側を、例えば rTMS で興奮性を抑えるということで、発達を少し正常に近くできるのではないかと、大人風に考えればそう思うの

---

ですけれど、そういう試みはあるのでしょうか。

**前垣** おそらく試みとしてはないと思うのです。子どもの場合、やはり発達というのがありますから健側を抑えるということもどうかということがありますので、通常やるのは両手操作をできるだけさせようという、やはり良い方の手しか使いませんので、そういうリハビリがほとんどだと思います。

**梶** ちなみに corpus callosum が発達するのは何歳、何ヵ月位なのですか。生まれた直後はないのですね。

**前垣** いえ、形態学的にはもうできていますけれど、どの程度それで機能しているかちょっとよく分かりません。

**梶** ありがとうございます。

**司会・安原** 先生のデータもそうだったのですけれど、完全に半球欠損、半球欠損というか運動野が欠損した症例がありましたよね。僕自身も半球完全欠損の症例を診ていると、両側の半分は完全な形で残るのです。それで、梶先生のおっしゃることも面白いなと思いました。今後十分に検討する価値があるのではないかと思いますけれど。

**前垣** そうですね。そういう異常な回路を何らかの方法で抑制することで麻痺を軽くするというのは、方法論はちょっと分かりませんが、あるかもしれないです。

**加藤（近畿大学）** 脳神経外科でてんかん外科をしております。難治性てんかんに対する hemispherectomy の後というのは確かに病側は手が不器用になるのですが、足に関しては走行を含め、かなり完璧に機能回復します。そういう患者さんを診てみますと、運動野は残存半球にしかなく、それが両側の手足の運動を支配しているのですけれど、本来の運動野とは全然違うところの皮質が結構、活動と言いますか、実際の機能を持っているようです。あとは先生がおっしゃるように、片側ごとに動くことによってむしろ結構同側支配による運動の機能もよくなるのではないかという二つ位あると思うのです。それとあと、てんかんの患者さんの場合の方が腫瘍や血管障害のため機能領域を侵された人と比べて結構治りやすいという印象もあるのですけれど、その辺り、いかがでしょうか。

---

**前垣** 治りやすいと言いますと？

**加藤** 機能領域に対する侵襲として hemispherectomy は極端としても、lesionectomy でも結構腫瘍や血管障害患者に比べ、機能が回復しやすいというようなことがあるのではないかと思うのですけれど。

**前垣** 運動機能ということに関しましては、先生がおっしゃるように hemispherectomy しても麻痺側の運動機能は一時的に落ちてもそれほど落ちないというような報告もあって、おそらく同側がかなり支配しているだろうということはあると思います。それから、hemimegalencephaly のように非常に興奮性が高いことが正常の脳の機能を阻害しているというのもおそらく相当あると思いますので、良い脳を守るという意味では、そういうその後の運動にしても認知面にしても伸びはおそらくよいだろうと思います。

**加藤** hemimegalencephaly にも色々なタイプがありまして、ある人はファイバートラッキングをやると、患側の方もかなり立派な corticospinal tract ができているのですね。だからそういう神経路がどのような働きを持っているのか、そういうのをとってもいいのかというのが、我々疑問に感じているものですから。

**司会・安原** はい、どうぞ。

**瀬川（瀬川小児神経学クリニック）** 大変きれいなデータをありがとうございました。早期の障害時に corticospinal tract は最初は同側支配があったのが、時間が経つうちにそれが消えてきたということですが、この過程で cortex から striatum に入力する系はどうなっているのでしょうか。Cortex から striatum へ入力する系にも同様のことが起こっているのでしょうか。幼児期までは大脳皮質—線条体直接路—大脳基底核下降性出力路が巧緻運動、特に屈筋・伸筋の reciprocity に関与、幼児期後期、学童期以後はこれに加え大脳基底核上行路—視床・皮質路—皮質脊髄路が巧緻運動の主体をなしてきます。従って、同側支配が成立している乳幼児で巧緻運動がどうであったか、また、幼児期以後それがどう変わったか興味があります。

更に、これらの症例で乳児期にオーストリアの Prechtel のグループが言っている generalized movement に優雅さがあるかどうか、も興味があります。これは皮質脊髄路で可能な動きではなく、大脳基底核が関与しますが、それに先に述べた

---

線条体直接路—下降性出力路の他に、乳児期に、既に機能的に発達している sub-thalamic nucleus への cortex からの hyperdirect pathway が関与していると考えられます。

従って、患側肢でこれら巧緻運動がどうであったかをみるのが、皮質・線条体投射路および hyper-direct pathway に同側支配が形成されているか否かをみることになり、興味あり、質問させていただきました。それから corpus callosum は大体生後2ヵ月から発達してきて、6ヵ月で機能的には完成するとされています。

**司会・安原** 時間もあまりありませんが、あと一つ位ありませんか。最後に一つだけ確認なのですけれど、先生自身は何ヵ月位から磁気刺激を誘発できますか。

**前垣** 今回出したのは、一番小さいお子さんで5歳です。あとはもう10歳代から成人です。5~6歳以下というのは非常に誘発が難しい、少なくとも rest の状態では非常に誘発が難しいです。

**司会・安原** 先ほどのデータは2ヵ月と出ていましたけれど。

**前垣** あれはイギリスのグループのデータです。

**司会・安原** トラクションをかけたデータですね。

**前垣** そうです。

**司会・安原** なるほど。ありがとうございます。他にないですか。ではあと一つ、よろしくお願いします。

**野村（瀬川小児神経学クリニック）** 先生、障害側（脳の lesion の side）と反応の出方について左右差はありましたか。

**前垣** 右半球障害、左半球障害・・・。

**野村** 特に早期の障害につきましてはいかがでしょうか。

**前垣** いえ、ちょっとそこは分かりません。

**司会・安原** では、どうも前垣先生、ありがとうございます。次に、「磁気刺激法の小児神経疾患への応用」、横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センターの根津先生、よろしくお願ひいたします。

# 3

## 磁気刺激法の小児神経疾患への応用

横浜市立大学附属市民総合医療センター  
小児総合医療センター

根津 敦夫

小児では連続刺激ができなくて、未だに単発と2発刺激に制限されていますので、なかなか臨床応用にも制限があって難しい問題があります。小児で行われているのは皮質脊髄路の障害の評価と、鯨井先生の2発刺激の方法で、皮質異常興奮性について色々な発達障害で研究されています（表1）。

皮質脊髄路の方では運動発達の評価、脳性麻痺の早期診断、あるいは、先ほど、前垣先生がお話された機能回復をどのように評価するか、変性疾患のモニタリングとしての有用性、それから皮質の興奮性に関しては、てんかん、チック障害、それからADHDについて研究がありました（表2）。

図1は私の論文で、発達変化を見たのですけれど、大人と比べますと8歳、3歳と若年になると、TMSによる筋反応の振幅が小さくなります。潜時的に言うと、大体大人と同じ位の20ms位で皮質反応が出るのですけれど、振幅が小さくてなおpolyphasicになる傾向を示します（図2）。

とても意外だったのは、子どもはご存知の通り、GABA神経の皮質内回路が

表1 小児への経頭蓋磁気刺激（TMS）

＜単発と2発刺激に制限＞



1. 皮質脊髄路障害の評価
2. 皮質異常興奮性の評価

表 2 小児 TMS の主な臨床研究の報告

1. 運動発達の評価
2. 脳性麻痺の早期診断と運動機能回復の評価
3. 変性疾患(白質ジストロフィー等)の評価
4. てんかん
5. チック障害
6. 注意欠陥多動性障害(ADHD)



Brain & Development 19 (1997) 176-180

Original article



Magnetic stimulation of motor cortex in children: maturity of corticospinal pathway and problem of clinical application

Atsuo Nezu<sup>a,\*</sup>, Seiji Kimura<sup>a</sup>, Saori Uehara<sup>a</sup>, Takuya Kobayashi<sup>a</sup>, Miyabi Tanaka<sup>a</sup>, Kaoru Saito<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Utefune Hospital of Yokohama City University, 3-46 Utefune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan  
<sup>b</sup>Department of Rehabilitation, Utefune Hospital of Yokohama City University, 3-46 Utefune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

Received 8 March 1996; accepted 12 September 1996

Abstract

The developmental profile of the electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation (TMS) was studied in 46 neurologically normal children aged from one to 14 years, compared with data in 10 normal control adults. To obtain motor evoked potentials (MEPs) from the first dorsal interosseous muscle in the resting state, the motor cortex was stimulated through a circular coil with the stimulus intensity set at 10% above the threshold intensity for eliciting MEPs. Reproducible MEPs were obtained in all but the children aged below 2 years, and the threshold intensity and central motor conduction time (CMCT) showed a linear decrease with maturation. The MEP amplitude changed little until 9 years of age, but it tended to increase between 10 years and adulthood. The MEP duration, which was not influenced by age, was less than 16 ms over the ages studied. The present data suggest that maturity of the corticospinal motor pathway that controls the intrinsic hand muscles is electrophysiologically complete at 13 years of age. Among the parameters of MEPs, CMCT and MEP duration may be useful for evaluating impairment of the corticospinal tracts in children aged 2 years and older. © 1997 Elsevier Science B.V.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation; Motor cortical excitability; Central motor conduction time

1. Introduction

of TMS in children, its safety has been confirmed in every

図 1 磁気刺激に対する皮質脊髄路の反応の発達変化

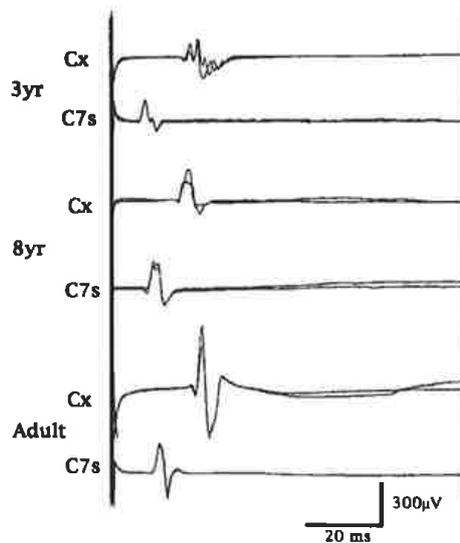


Fig. 2. Motor evoked potentials recorded from the first dorsal interosseous muscle in children at 3 and 8 years of age and in an adult, elicited by magnetic stimulation applied to the opposite motor cortex (Cx, upper traces) and to the cervical spinal roots (C7s, lower traces).

図 2 経頭蓋大脳磁気刺激における小手筋反応

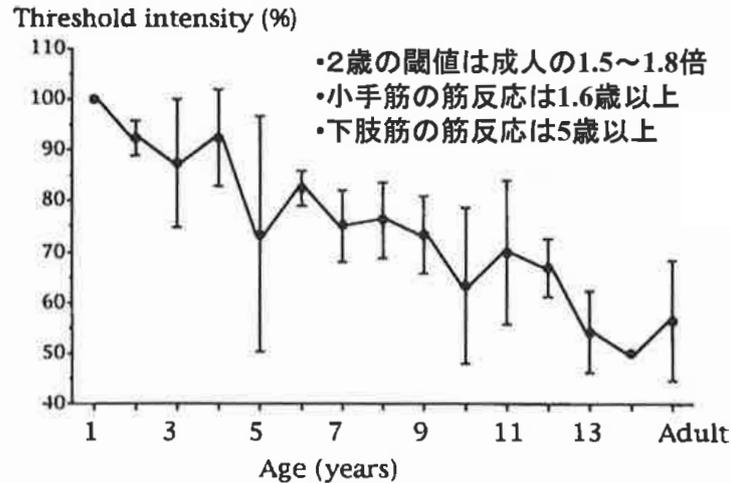


Fig. 3. Age-dependent change in threshold intensity for transcranial magnetic stimulation shown as mean and standard deviation.

### 図3 刺激閾値の発達変化

まだ非常に未熟な時期ですので、過剰に筋反応が出ると予想していたのですが、刺激閾値に関して言うと、もう1歳、2歳になるとほとんど100%近い位、TMSに関して非常に鈍感なのですね。それが非常に意外でした。実際に2歳での小手筋のrestingでの閾値は成人の1.5から1.8倍ですし、restingでの下肢の反応というのは5歳以下でまず見ることはありませんでした(図3)。

TMSによる筋反応の振幅は先程も申し上げた通り、9歳、10歳になってくると随分大きくなってきますのですけれど、それまではrestingで刺激しますと、大体500 mV以下の大きさです。また、幼児期ではpolyphasicになります(図4)。

中枢伝導時間は大体2歳になりますと、MRI上では錐体路の髄鞘化はほぼ完成しますので、大体錐体路の伝達時間の変化というのはありません。しかしながら、皮膚内での神経興奮の問題なののでしょうか、中枢伝導時間は大人になるにつれて短縮されて、3歳から、3~4 ms位速くなります(図5)。

TMSによる小手筋反応で脳性麻痺の診断を早期にするのが難しかったので、これは小手筋とそれから前腕筋、橈骨筋とそれから上腕二頭筋、三角筋でやはり発達変化がどうかというのを見てみたのですけれど、想像していた通り小手筋の方が発達変化が大きい結果が出ましたので、この辺を参考にして前腕筋と小手筋で比べてみようというところで、脳性麻痺の早期診断に使ってみました(図6)。この子は7ヵ月の下肢の方の軽度の脳性麻痺なのですけれど、やはり小

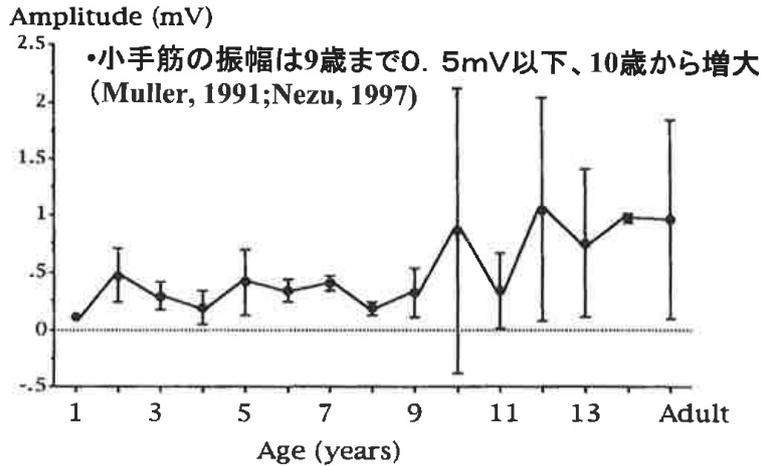


Fig. 5. Relationship of amplitude of motor evoked potentials elicited by transcranial magnetic stimulation to age, shown as mean and standard deviation.

図4 小手筋反応の発達性振幅変化

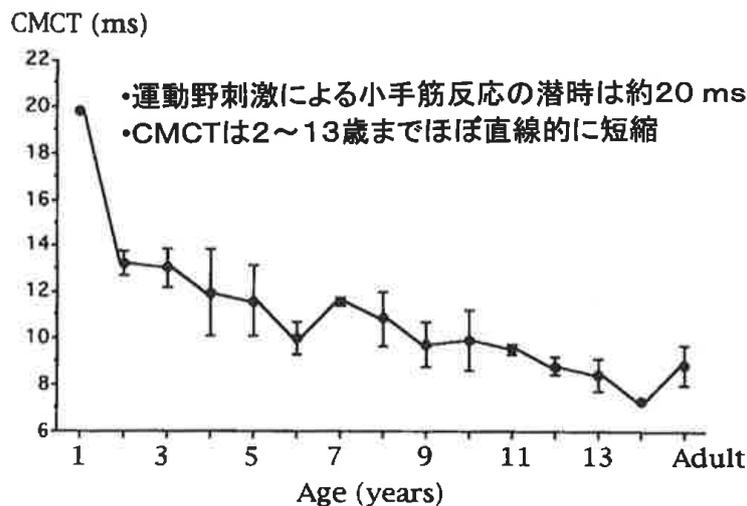


Fig. 4. Age-dependent change in central motor conduction time shown as mean and standard deviation.

図5 中枢伝導時間の発達変化

手筋は非常に出にくく、やはり近位筋になるにつれて反応が大きく出ました (図7)。

脳性麻痺が更に重症になると全く筋反応が出なくなります。先ほど、前垣先生が上腕二頭筋でやはり新生児疾患の脳性麻痺の評価をされたペーパーを紹介されていました。確かに近位筋の方がやりやすいのですけれど (図8)、実際やってみますと、やはり非常にバリエーションが強くて、僕がやったのは前腕筋と小手

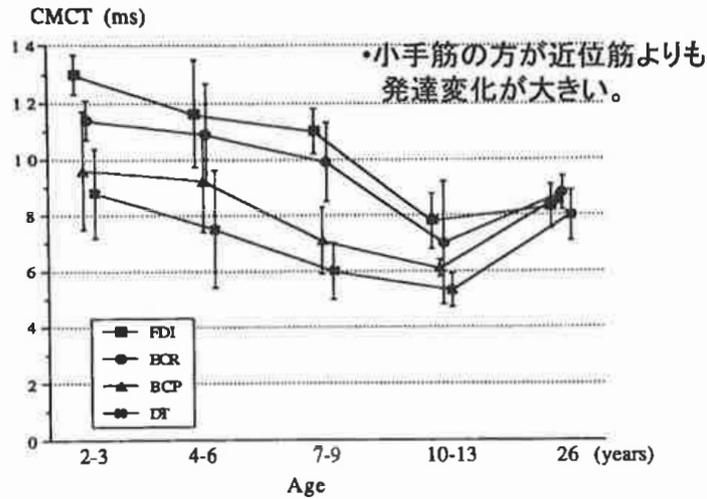


Fig. 3. Topographical differences in the age-dependent change in the CMCT in the FDI, ECR, BCP, and DT muscles, expressed as means and standard deviations.

図6 各上肢筋における中枢伝導時間の発達変化

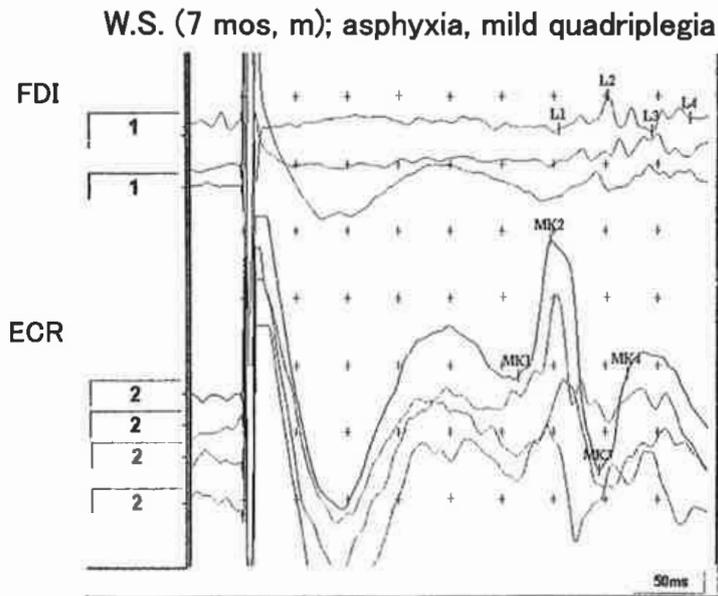


図7 軽症脳性麻痺児（7カ月）の経頭蓋大脳磁気刺激に対する筋反応

筋だけですが、やはりなかなか1歳未満では診断に用いるというレベルの再現性のある筋反応にはなりません。また、随意運動負荷など色々やったのですが、小児で使える手法ではなかなか脳性麻痺の早期診断には難しい、使えない。これが小児科で、この検査法がなかなか広がらない一つの大きな理由だと思います。

I.M. (6 mos, f); asphyxia, severe quadriplegia

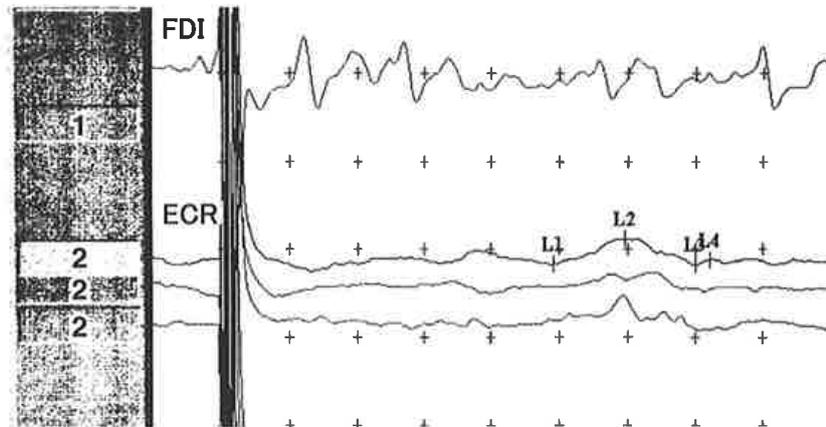


図8 重症脳性麻痺児（6カ月）の経頭蓋大脳磁気刺激に対する筋反応

表3 経頭蓋大脳磁気刺激に対する小児片麻痺疾患の反応

Table 1  
Summary of clinical features and MEPs elicited by TMS

Patient no.	Age (years)	Etiology	Injury period	Hemiplegic severity	Hemiplegic side	Involuntary movement	MEPs (Onset latency (ms))		
							Unaff TMS		Aff TMS
							Contra	Ipsi	Contra
<b>Type A</b>									
1	16	Porencephaly	Congenital	Severe	Left	Mirror	Yes (22.3)	Yes (22.7)	No
2	19	Schizencephaly	Congenital	Severe	Left	Mirror	Yes (21.2)	Yes (22.5)	No
3	20	Porencephaly	Congenital	Severe	Right	Mirror	Yes (21.5)	Yes (21.9)	No
<b>Type B</b>									
4	12	HHE	Infantile	Severe	Left	SAM	Yes (21.5)	Yes (67.5)	Yes (61.6)
5	23	HHE	Infantile	Severe	Right	SAM	Yes (20.7)	Yes (57.9)	No
<b>Type C</b>									
6	4	Hemiatrophy	Congenital	Mild	Left	No	Yes (20.0)	No	Yes (20.7)
7	9	Hemiatrophy	Congenital	Mild	Right	No	Yes (18.2)	No	Yes (19.8)
8	11	SDH	Neonatal	Mild	Left	No	Yes (17.5)	No	Yes (17.5)
9	23	HHE	Infantile	Mild	Right	No	Yes (22.3)	No	Yes (21.9)

MEPs, motor evoked potentials; TMS, transcranial magnetic stimulation; Unaff TMS, TMS over the unaffected motor cortex; Aff TMS, TMS over the affected motor cortex; Contra, MEPs contralateral to the target cortex; Ipsi, MEPs ipsilateral to the target cortex; Mirror, mirror movements; SAM, synergistic associated movements; HHE, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome; Hemiatrophy, hemiatrophy of the cerebrum; SDH, subdural hemorrhage caused by vitamin K deficiency.

それからこれは前垣先生と同じような話になってしまうのですが、私が診たのはやはり重症の片麻痺、皆さん小さい時から始まっているもので、それと軽度の子とを診たのですけれど、軽度の子はやはり同側は出ない。重度の場合に同側が出るのですけれど（表3）、それも2種類ありまして、完全に鏡像運動を持っているお子さんは、先ほど前垣先生が紹介したような全く潜時的には同じタイミングの同側の筋活動が出ます（図9）。

もう一つ、鏡像運動はなくて多少 synergistic な movement が同側に出るというものでは、健側を刺激しますと、対側と同側にこれだけ遅い筋活動が出るのです

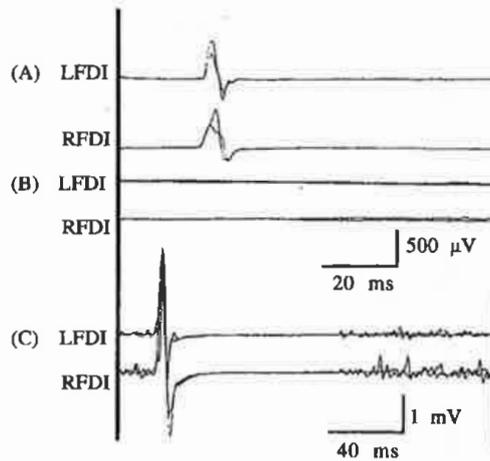


Fig. 1. TMS over the unaffected left motor cortex of Patient 2 bilaterally elicited MEPs of similar latency (A) and also produced bilateral silent periods of similar duration (C). In contrast, no MEPs were obtained with TMS over the affected right motor cortex (B). LFDI, left first dorsal interosseous muscle; RFDI, right first dorsal interosseous muscle.

### 図 9 健側運動野における両側支配

ね。病側を刺激するとやはりこれと同じ位の潜時のが出るのですが、この潜時差がちょうど5~6 ms位で脳梁を介する位の潜時差なので、想像しているのはある程度重症で悪いにしても、よく分からないのですが、おそらく対側から脳梁を介する facilitationの方がより inhibitionよりも伝えられて、それでこういう同側の筋反応が出るのかなと考えたケースもありました (図 10)。

この患者さんは10歳の adrenoleukodystrophy の患者さんなのですが、来院時にはもう若干視力障害があり、MRIで見ると後頭葉白質に変化がありましたが、long tractにはMRIで差がなかったため、SEPとこのTMSをやってみました。SEPでは全く変化がなくて、TMSも thresholdや潜時ではあまり差がないのですが、唯一少し polyphasic になって duration が長くなってきたというのが最初の変化だったというところで記録できた症例です。そういうわけで、こういった変性疾患のモニタリングに役に立つのではないかと思います (図 11)。

それから、Rett 症候群というのがありまして、女の子にしか発病せず、上肢にこの病気を疑います (図 12)。この病気の常動運動がみられると TMS に対する筋反応の興味深いところは、潜時が resting でも非常に速いのです。15 ms 前後で出てしまう (表 4)。コントロールと比べてみても非常に速い。これがどうしてかというのは未だ理解できないところなのですが、要するに、特異な皮質の異常興奮性を示すデータだと思います (図 13)。

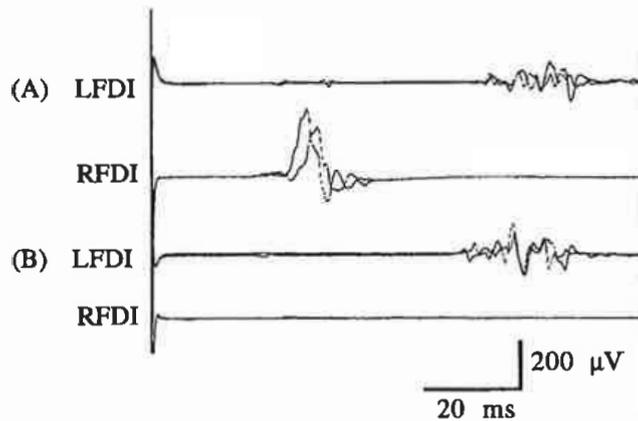
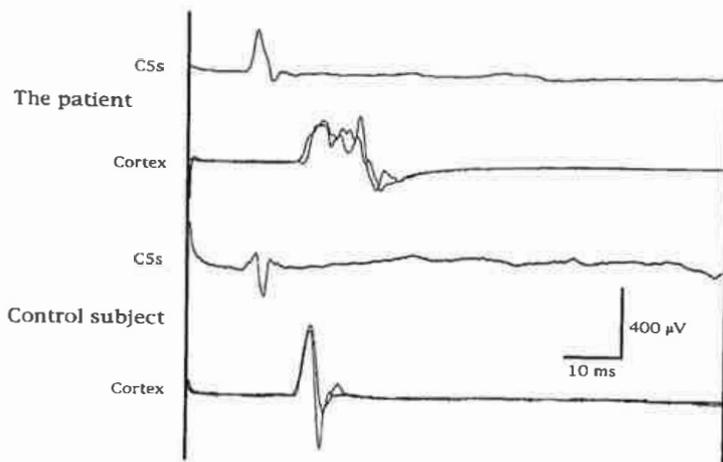


Fig. 2. MEPs in Patient 4, bilaterally elicited by TMS over the unaffected left motor cortex, reveal a significantly prolonged onset latency in the impaired hand and a normal onset latency in the healthy hand (A). TMS over the affected right motor cortex elicited contralateral MEPs of remarkably late onset latency (B). LFDI, left first dorsal interosseous muscle; RFDI, right first dorsal interosseous muscle.

### 図 10 脳梁を介する抑制機構の障害

A. Nezu et al. / Brain & Development 1996; 18: 327-329



potentials recorded from the first dorsal interosseous muscle elicited by magnetic stimulation of the motor cortex of the cervical spinal cord (C5s). On transcranial magnetic stimulation, the trace of the patient reveals significantly prolonged onset latency of a control subject.

### 図 11 Adrenoleukodystrophy の患児 (10 歳) の小手筋反応

それから、てんかん、まず特発性の全般てんかんですが、いくつか報告がありまして、この報告では病型までは分けておらず、56 症例で、年齢も大人から子どもまでなさっておられたのですけれど、threshold の低下がある。抗てんかん薬を加えると threshold と intensity が回復して上がる。それから Manganotti 博士の報告は juvenile myoclonic epilepsy に限っておりまして、GABA B のレセプターに異常があるというところで一応 GABA の機能障害が原因となって発病するてん



Characteristic response to transcranial magnetic stimulation in Rett syndrome

Atsuo Nezu\*, Seiji Kimura, Saoko Takeshita, Miyabi Tanaka

Department of Pediatrics, Urafune Hospital of Yokohama City University School of Medicine, 3-46 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

Accepted for publication: 20 November 1997

Abstract

To pathophysiologically evaluate the corticospinal tracts (CSTs) in Rett syndrome (RS), transcranial magnetic stimulation (TMS) was performed in 3 patients aged 4, 6 and 13 years. The two younger cases exhibited the clinical characteristics of the pseudostationary stage (stage III), while ambulation was lost in the oldest case at the age of 11 years (stage IV). The motor cortex and cervical spinal roots were magnetically stimulated to obtain motor evoked potentials (MEPs) from the relaxed first dorsal interosseous muscle. Compared with the central motor conduction time (CMCT) in age-matched normal children, CMCT in the stage III cases was significantly short (6.9-7.1 ms,  $P < 0.05$ ). In the stage IV case, CMCT was markedly short but not significantly so (6.6 ms,  $P = 0.06$ ), which was partly due to a significant increase in the threshold intensity of TMS (100%,  $P < 0.05$ ). Thus, the CMCT shortening, which implied unique cortical hyperexcitability, was considered consistent and characteristic of RS. The CSTs in the stage IV case were certainly impaired, corresponding well to the progressive spastic paresis. © 1998 Elsevier Science Ireland Ltd.

Keywords: Rett syndrome; Transcranial magnetic stimulation; Motor cortical excitability; Central motor conduction time

図 12 Rett 症候群の筋反応①

表 4 Rett 症候群の筋反応②

Table 1  
Magnetic stimulation in patients with Rett syndrome

	Case 1 (n = 13)	Case 2 (n = 8)	Case 3 (n = 7)
Age (years)	4.0 (3.8 ± 0.9)	6.0 (5.9 ± 1.0)	13.0 (12.7 ± 0.8)
Height (cm)	91.0 (102.0 ± 9.0)	105.0 (118.4 ± 8.8)	122.0* (152.9 ± 4.4)
MEPs on CSRS			
Latency (ms)	8.0 (7.8 ± 1.0)	7.2 (9.4 ± 1.2)	9.1* (11.4 ± 0.4)
MEPs on TMS			
Latency (ms)	14.9* (20.0 ± 1.4)	14.3* (20.1 ± 1.9)	15.7* (19.8 ± 1.0)
Duration (ms)	11.6 (11.8 ± 3.0)	12.6 (11.8 ± 3.2)	6.3 (10.3 ± 2.9)
Amplitude (mV)	0.10 (0.26 ± 0.19)	0.83 (0.35 ± 0.19)	0.02 (0.94 ± 0.70)
Threshold (%)	90 (85 ± 14)	90 (74 ± 11)	100* (62 ± 14)
CMCT (ms)	6.9* (12.2 ± 1.8)	7.1* (10.6 ± 1.1)	6.6 (8.5 ± 0.8)

Mean values ± S.D., n, number of age-matched controls; MEPs, motor evoked potentials; CSRS, cervical spinal root stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; CMCT, central motor conduction time; Threshold, threshold intensity for TMS.  
\*Significantly different from controls at  $P < 0.05$  (ANOVA).

かんだろうと言われているのですが、この場合には鯨井先生の2発刺激法でTMSをやると皮質内抑制が減弱していました。それが抗てんかん薬によっても回復しないで、かなり本質的な異常なのではないかという報告があります(表5)。

私はローランドてんかんでやってみたのですが、残念ながら単発刺激だけです。ローランドてんかんで単発刺激で motor threshold はコントロールと全く同じでした(図14)。また、抗てんかん薬、valproate ですが、これを飲ませると刺激閾値が上がるという結果が得られました(図15)。

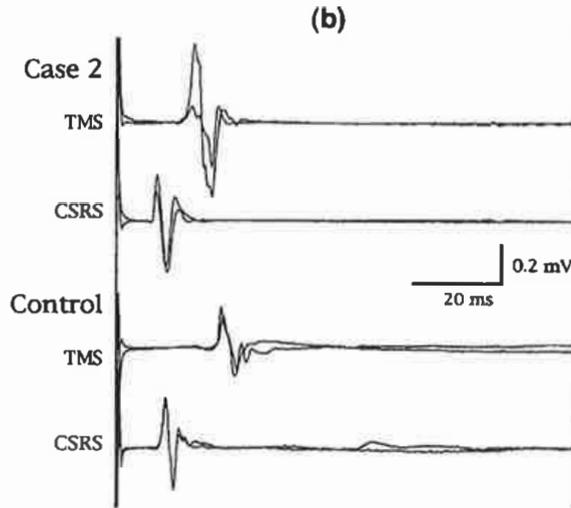


図 13 Rett 症候群の筋反応③

表 5 Idiopathic generalized epilepsy

- Idiopathic generalized epilepsy (Reutens et al., 1993)
  - N = 56, 11~45 yrs
  - Motor threshold の低下と、治療による回復
- Juvenile myoclonic epilepsy (Manganotti et al., 2000)
  - N = 15, 20~38 yrs
  - 2発刺激における皮質内抑制の減弱 (抗てんかん薬によって回復せず)

ELSEVIER

Brain & Development 19 (1997) 134–137

Original article

### Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes

Atsuo Nezu\*, Seiji Kimura, Noriyuki Ohtsuki, Miyabi Tanaka

Department of Pediatrics, Urafune Hospital of Yokohama City University, 3-46 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

Received 26 March 1996; accepted 12 September 1996

#### • Motor thresholdはcontrolと同じ (N = 13, 7~12 yrs)

**Abstract**

Motor cortical excitability was studied using transcranial magnetic stimulation (TMS) in 10 age-matched controls, and 13 children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECT), with a mean age of  $11.2 \pm 2.0$  years (five untreated, and eight treated with sodium valproate (VPA) and well controlled). Motor evoked potentials (MEPs) elicited by TMS through a circular coil were recorded from the first dorsal interosseous muscle (FDI) while relaxed. There was no significant difference in latency or duration of MEPs, or central motor conduction time among controls, untreated and treated patients. The threshold intensity for TMS in the untreated patients ( $63.0 \pm 14.8\%$ , mean  $\pm$  SD) was similar to that in controls ( $63.0 \pm 12.5\%$ ), while the threshold intensity in the treated patients ( $79.4 \pm 11.8\%$ ) was significantly higher than that in the other groups. A significant increase in threshold intensity ( $15 \pm 4.1\%$ ) was also observed in the untreated patients retested after starting VPA treatment. No adverse effects occurred during TMS in any subjects. Thus, motor cortical hyperexcitability in BECT was not recognized in the present TMS study, while VPA was confirmed to have an effect on the threshold intensity for TMS. © 1997 Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECT); Transcranial magnetic stimulation; Motor cortical excitability; Sodium valproate

図 14 ローランドてんかんの筋反応

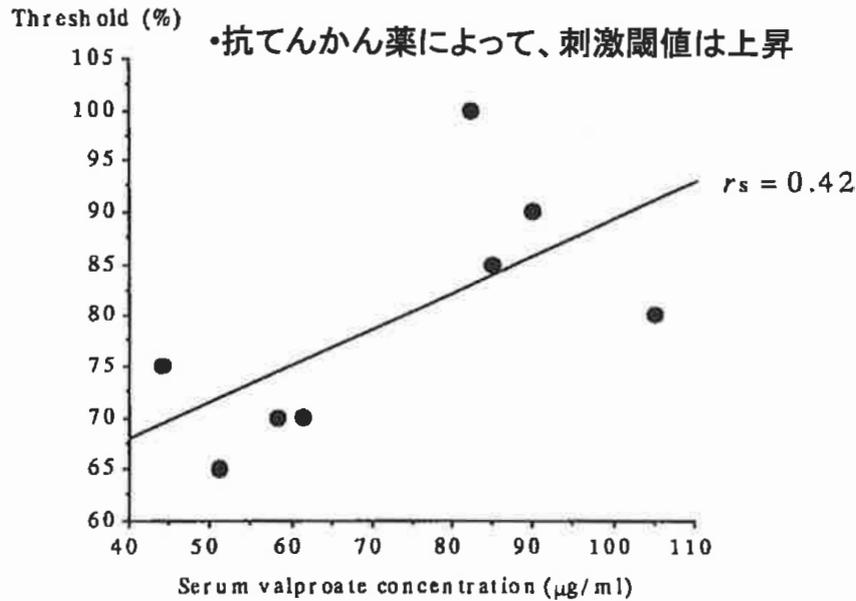


図 15 バルプロ投与による刺激閾値の変化

それから、慢性チック症 (表 6)。トゥレット症候群も含めていくつかの報告があるのですけれど、まとめさせていただきますと、motor threshold は正常で、cortical silent period は短縮する。それから成人例では intracortical inhibition が減弱しているという報告で、思春期までは変化がないという結果でした。これがどうしてかというのは僕もちょっと分からないのですけれど、考察の中ではチックで絶えず動こう動こうとしている気持ちを反映している可能性があるのではないかという考察もありましたし、それから成人例でなぜこれが減弱しているかということに関しては、これもよく分からないのですが、強迫性の関与があるのではないが、成人ではそういった behavior だけではなくて emotional な変化も加わってくるので、それが関係しているのではないかというような報告もありました。

それから、注意欠陥多動性障害 (表 7)。それに関する報告もいくつかありまして、この場合は motor threshold、それから cortical silent period は正常だけれど、intracortical inhibition は減弱して、それが methylphenidate でなぜか回復することを Moll が報告しています。

それでは、慢性チック性障害と ADHD が合併した場合にはどうなるかということ、これも Moll の報告なのですが、それぞれの異常を併せ持つというきれいな

---

**表 6 Chronic tic disorders**

- 
- Ziemann et al., 1997 (N = 20, 16~43 yrs)
  - Moll et al., 1999 (N = 21, 10~16 yrs)
  - Moll et al., 2001 (N = 16, 9~15 yrs)

- Motor thresholdは正常
  - Cortical silent periodは短縮  
(superfluous motor commands of ticsの関与?)
  - Intracortical inhibitionは成人例で減弱  
(obsessive compulsive disordersの関与?  
Greenberg et al., 2000)
- 

**表 7 ADHD**

- 
- Moll et al., 2000 (N = 18, 8~12 yrs)
  - Moll et al., 2001 (N = 16, 9~14 yrs)

- Motor thresholdは正常
  - Cortical silent periodは正常
  - Intracortical inhibitionは減弱 (methylphenidateで回復)
- 

報告が提示されてきました (表 8)。

というわけで、拙い話しかできませんでしたし、最近の進歩というのがないのですけれど、やはり決め手はこの辺をもう少し解決すれば小児科領域でも広がる可能性がありますし、特異な病態というのを解明するには非常に有用です。今日紹介しなかったのですけれど、小児交互性片麻痺といって、一日数回右側に麻痺がきたり左側に麻痺がきたりというような症状を示すことがある病気があります。当初は migraine に近い病態があるのではないかという考察があったのですが、私が調べたところでは、SEP は cortical response が保たれて、TMS の筋活動だけが全くなくなってしまいますので、ちょっと予想しているのはおそらく運動神経に限った何かしらの channelopathy かなとも思っているのですが、そういうのにやはり有用だと思います。それから先ほど申し上げた通り、ALD のモニタリングなどにも役に立つと思いますし、今後もう少し発展していけばいいかなと

表 8 Chronic tic + ADHD

• Moll et al., 2001	(N = 16, 9~15 yrs)		
		Cortical silent period	Intracortical inhibition
Chronic tics		shortened	w.n.l.
ADHD		w.n.l.	reduced
Chronic tics + ADHD		shortened	reduced

表 9 TMS の小児神経疾患への応用 ; 結語

- 脳性麻痺の早期診断は困難
- 特異な運動障害の病態を解明する可能性
- 変性疾患における皮質脊髄路の評価
- てんかん・行動障害における皮質興奮性の評価

考えております。どうもご清聴ありがとうございました (表 9)。

[討 論]

司会・安原 (安原子どもクリニック) どうもありがとうございました。ただ今の発表にご質問ありますでしょうか。どうぞ。

幸原 (神戸市立医療センター中央市民病院) 僕、子どものことを知らなくて今本当に面白く聴いていました。いくつも質問、疑問に思ったことがあるのです。非常に遅い 80 ms 位のところに病側で出ていて、片方は全く正常でしたが、あれは何歳位の方なのでしょう。

根津 10代ですね。受傷はやはり乳児期早期だと思います。

幸原 これが錐体路を経由したものという保障は全くないように僕は思うのですけれど。それと僕が大人で色々昔やっていた頃の経験、シングルユニットで僕は

---

とったことがあるのですけれど、実はあの位の潜時 80 位の所に excitation があるのです。それがどういうことなのかよく分からないのですけれど。運動単位でとっていましたから、発火周期の関係からくる単なる確率的な上昇ではなくて、それを差し引いても興奮性が高くなっているのですが、その時それは多分錐体路ではない経路、単シナプスではないもっと多シナプスなルート、例えば脳幹から出ているような経路が賦活されるのかなと考えていたのですが。それ以上は考察が進んでいないのですけれど、そういう可能性というのはどうなのでしょう。

**根津** おっしゃる通りだと思うのですけれど、僕には分かりません。すみません。

**幸原** 瀬川先生はこの点について何かご意見ありませんでしょうか。

**瀬川 (瀬川小児神経学クリニック)** 脳性麻痺の時の症例に関するのでしょうか。

**幸原** 片麻痺の時にちょっと遅れた 60 ms 位の、ものすごく遅れてとても潜時からいったら単シナプスの普通のルートでは説明できないような潜時でポテンシャルが出てくるのですけれど。

**瀬川** Neurological examination ではどんなことがありましたか。

**根津** あれですと、こちらが例えば delay を起こさせると、それとはやはりとても遅れるという、ゆっくりした・・・。

**瀬川** muscle tone が高かったでしょう。rigidospastic という形で出てきたのではないですか。

**根津** ええ、両方とも。

**瀬川** だから basal ganglia は確実に障害されている。そしてもし 10 歳過ぎてきていると上行路が出てくるので、多少その場合によっては thalamocortical circuit が pathway が disinhibit されているようなことが加わってきている可能性があるのですね。だからこれは例えばそういうような病気の時に、thalamotomy をやる時には、rigidospasticity の spasticity の方は延びるけれど rigidity の方がなくなる。その効果が上がるのに、最初ものすごくトレーニングしていると、そのリハビリの効果があつた時に thalamotomy の後の回復の仕方もよいという、榎林先生のところで昔やっていた時にそういうことも言っているのです。かなり cortex の surround inhibition が欠けている状態が起こっている可能性はあるのと、それからもし locomotion がうまくいっていなければ、下行路のところの、reticulospinal tract を介しての下行路のところのところがまたひとつ具合が悪くなっているところがあるので、その辺も色々幸原先生が言われたような問題のところに関係しているかもし

れません。

**幸原** ちょうど潜時が start reaction とかそういう時間と同じ位の潜時なのですね。だから結局脳幹を介したような polysynaptic なルートが関係しているのではないかと、出方などもそうですし、僕はそういうことかなと勝手に思っているのですけれど。

**瀬川** ああ、そうですか。neurological examination、どういう tract がやられているかなというのをきちんと見た上でのディカッションがあった方がよいかと思いますけれど。

**根津** 小学校低学年位までだと、diadochokinesis をさせますと、片方だけといっても対側がやはり若干動くのですね。その amplitude は非常に弱くて、asynergistic といってもかなり遅れるように動くのです。言われているのはやはり脳梁の機能の maturation の成長の問題で、7、8歳位になってくると脳梁の inhibition が完成してきてそれが消えるというのですが、要するにそれがどちらかという興奮の方がより残ってああいう反応が出たのかと僕は今、想像はしてみたのですけれど。

**瀬川** その時、一側に diadochokinesis をさせておいて、対側上肢の筋トーンを見た時に、induced rigidity が出れば、そのミラーは basal ganglia related のもの、それが出なければ単純な cortex レベルのミラーとしてよいと思います。

**幸原** すみません、もう一つ質問してもいいですか。あと、その刺激閾値が高いということ、僕はそれもすごく興味を持ったのですけれど。要するにそれは髄鞘の maturation とかそういうことと関係していると考えたらいいのですか。

**根津** MRI 上は、myelination だけの問題であれば、大脳から錐体路まで大体2歳までには完成してしまうのですね。ですので、2歳の段階でまだ刺激閾値が非常に高いというのは、やはり皮質内の神経回路の maturation の問題かなというふうに考えています。

**幸原** どうもありがとうございました。

**司会・安原** 幸原先生の最初の質問のことなのですけれど。自分自身が diplegia、両下肢麻痺の子ども達に行った時に思ったのは、やはり麻痺の強い時は60ms 位出てくるのが実際ありまして、徐々に改善するとともに回復していくけれど、最終的には健常の反応と同じ位のスピードまで回復するということは経験しています。ただ最初の反応と途中から改善した反応が同じかという確認はできていないです。

**幸原** それは急に跳んで短縮するのと違いますか。

---

司会・安原 違いますね。

幸原 跳ぶのではなくて。

司会・安原 跳ぶのではないです。徐々に短くなります。60、40、20 と非常に変わって、20 まで戻らないですね。30 台まで入ってくる。他にありませんでしょうか。どうぞ。

野村（瀬川小児神経学クリニック） Rett 症候群に関するところでコメントと質問をさせていただきたいのですが。Rett 症候群の TMS で潜時が短くなったとおっしゃったのでしょうか。それでは同側、対側では、どのような違いがあったのでしょうか。

根津 同側は記録できないです。

野村 そうですか。

根津 ええ。対側だけです、刺激対側だけです。

野村 ということは同側は出ないということですか。

根津 出ないです。

司会・安原 健常パターンと同じということですか。

根津 そうですね。

野村 Rett 症候群の TMS に関しましては、先生ともう一人ドイツの人が同様の検索をなさっていて、確か同様のデータを出していたと思いますね。Rett 症候群の病態は変性疾患ではなくて発達障害です。

根津 おっしゃる通りです。

野村 シナプスそのものではなくて、dendrite が発達していないという病態だと思うのですね。ですからそれと TMS の結果を考察していただくと、どうでしょうか。

根津 実際本当によく分からないですけど、おそらく axon hillcock から、いきなり脱分極している結果でしょう。やはり axon dendrite が皮質内で非常に発達が悪いというのは、かなりの影響は GABA に出ると思うので、結局 disinhibition されていきなり、axon hillcock の脱分極が起こってしまうようにも思ったのですが、すみません、よく分かりません。

野村 どうもありがとうございます。

---

司会・安原 何か他にありますかでしょうか。どうぞ、瀬川先生。

瀬川（瀬川小児神経学クリニック） Tourett 症候群の OCD についてコメントさせていただきます。この病態には、orbitofrontal cortex が関与、それが過剰活動の状態にあることが PET scan で示されております。これは D2 receptor の upword regulation により、orbitofrontal cortex へ投射する non-motor Basal ganglia-thalamo-cortical circuit の thalamo-cortical pathway が disinhibit されたことによると説明されます。この状態にある Tourette 症候群にみる tics は complex motor tics、complex vocal tics であり、必ず urge が先行します。すなわち、cortex の activity が先行します。成人例ではほとんどがこの病態をとります。従って、根津先生が言われたように、OCD を併発している成人例では、thalamocortical pathway が disinhibition された状態が base にあり、これが小児例との差につながると考えてよいのではと思いました。

司会・安原 ありがとうございます。時間的なこともあります、今延びている分は僕の発表を短くしますので、ご心配なさらないでください。もう一つ位ありますか。では、どうもありがとうございました。続いて私の発表をさせていただきます。

# 4

## 磁気刺激法の小児への応用と 安全性基準作成について

安原こどもクリニック  
YCC こども教育研究所

安原 昭博

「磁気刺激法（TMS）の小児への応用と安全性基準作成について」ですが、それはちょっと言い過ぎですが、そのようなことを考えてみました。

「小児への経頭蓋磁気刺激の現状と今後の発展性」（表1）という、根津先生と同じようなスライドを出してしまいましたが、現在まで世界中の論文等を読んでいますと、大半が単発経頭蓋磁気刺激です。それから2連発の経頭蓋磁気刺激も三つ位出ていると思います。それと反復経頭蓋磁気刺激については、やはり既にいくつか論文が出ていました。ただ、ほとんどすべて単発刺激です。今後の課題としては、こういった磁気刺激法を小児への応用にどのように広めていくかということが、本当は大事なことかなと思っています。

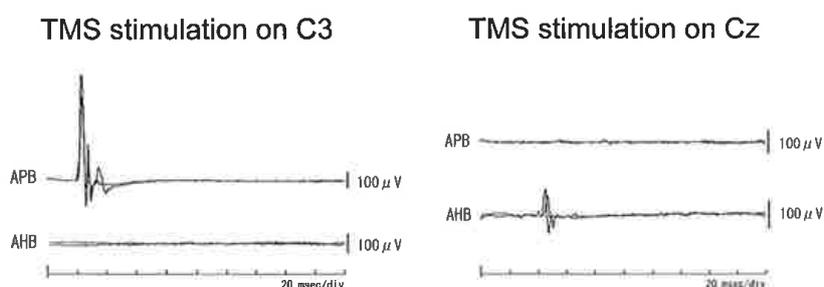
この辺も割愛できるところですが、「小児におけるTMSの安全性とコントロールデータ」ということで、一応自分も少し出したデータですが（表2）、普

表1 小児への経頭蓋磁気刺激の現状と今後の発展性

- 現在までの状況
  - 単発経頭蓋磁気刺激(single TMS)
    - 小児における大半の研究は単発刺激である
  - 2連発経頭蓋磁気刺激(paired TMS)
  - 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)
- 今後の課題
  - 診断のための臨床検査としての必要性
  - 治療および研究的な使用

**表 2 Development of the motor nervous system**

- Latencies of MEP from upper and lower extremities
- Central Conduction Time (CCT)
- Threshold

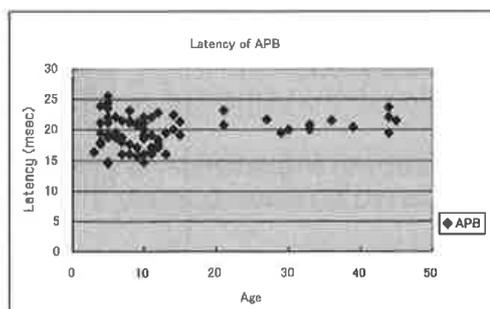


13 y.o.

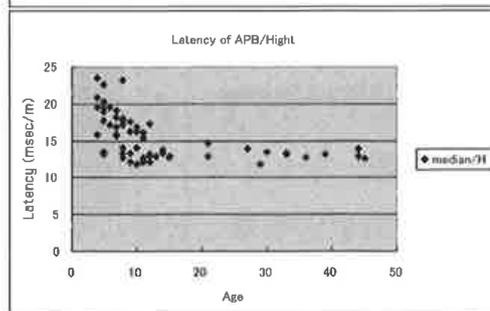
An example of MEP from a child without neurological disorders  
The normal response was observed.

**図 1 MEP in Control**

Latency of MEP from APB  
Mean latency :  $20.6 \pm 1.86$  msec



Latency of APB/Height  
Latency of APB/height gradually  
shortened it to 15 years old and  
becomes parallel afterward.

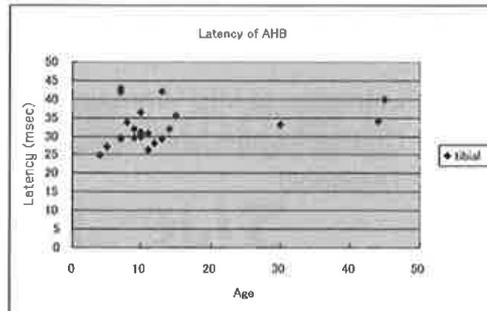


**図 2 Latency of MEP upper extremity**

通、小児にも TMS をすると上肢からも下肢からも電位が誘発できます (図 1)。その誘発される電位の潜時は上肢で大体 20 ms 位で安定し、この場合は 4 歳から 46 歳位までのデータが取れています (図 2)。下肢の場合は、身長に影響を受けるので、潜時を身長で割っていますが、大体 14 歳位まで、短くなってあとは一

Latency of MEP from AHB

Mean latency :  $34.6 \pm 4.78$  msec



Latency of AHB/Height

Latency of AHB/height gradually shortened it to 15 years old and becomes parallel afterward.

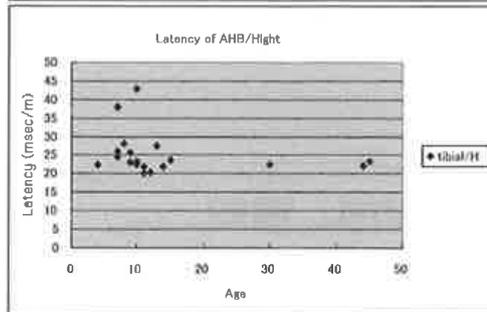
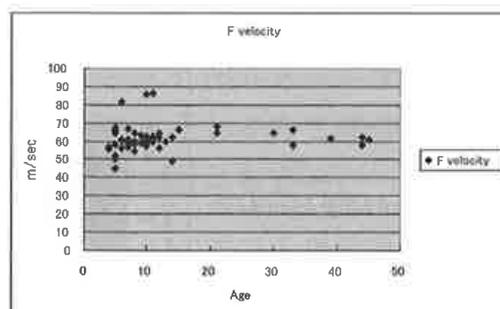


図3 Latency of MEP lower extremity

F wave velocity



Central Conduction Time

Mean CCT :  $9.92 \pm 2.09$  msec

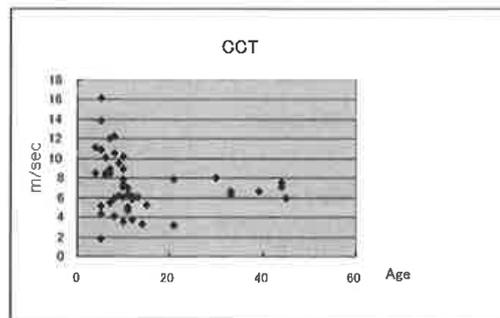
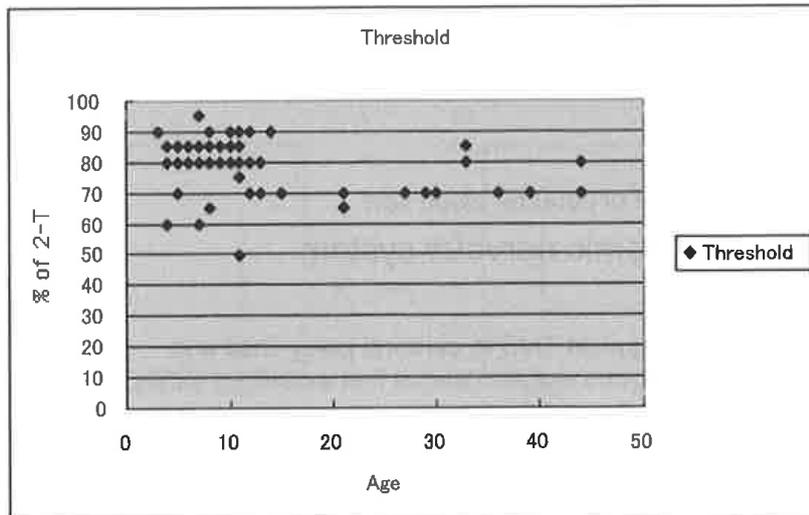


図4 CCT

定になるというような傾向があります。こちらは上肢で、上肢のものを身長で除して見たものです。

図3は下肢のデータです。症例が少なくて申し訳ないですが、潜時が大体35 ms位で出てきて、身長で割った場合はやはり15歳位で正常化して一定になっています。



The mean threshold of MEP was  $71.2 \pm 7.54$  %.  
The threshold was high to 15 years old.

図5 Threshold of TMS Power (%)

表3 Results of control studies

- Latency of MEP from upper extremity (APB) was  $20.6 \pm 1.86$  msec
- Latency of MEP from lower extremity (AHB) was  $34.6 \pm 4.78$  msec.
- Latency of APB/height and AHB/height gradually shortened it to 15 years old and became parallel afterward.
- CCT was  $9.92 \pm 2.09$  msec
- The threshold of MEP was  $71.2 \pm 7.54$  %.

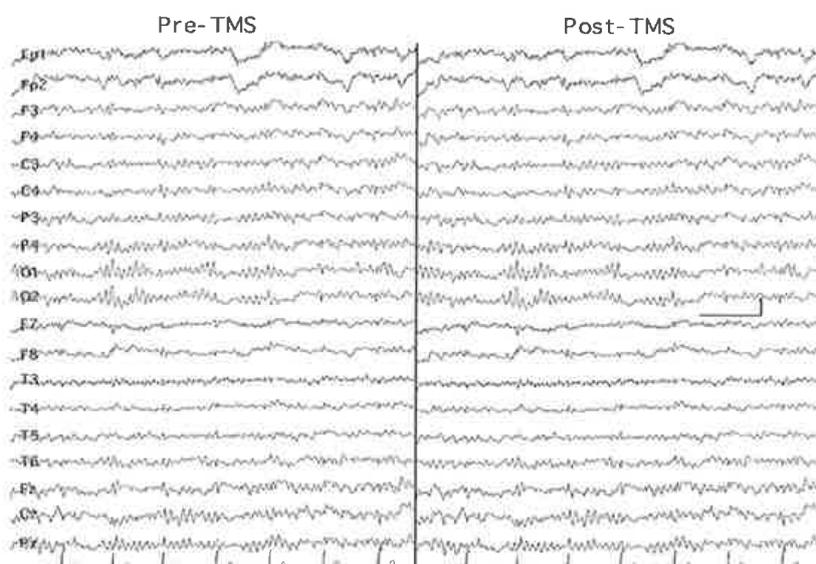
中枢伝導時間は、私の場合は、F波で引いていますが、F波で引きますと、6～7 ms 位であって、年齢が小さい間はばらついております (図4)。

先ほどから閾値の話があったのですが、多分、根津先生はリングでやっておられて、前垣先生は8の字型とおっしゃったのでちょっと閾値に差があります。私達はほとんど8の字でやっています。図5のデータは8の字のデータです。自分の経験では4歳以上で経験がありますが、やはり90%位の刺激をしないとrestingでは誘発することはできません。しかし、10歳位になってくるとたまに50%で出てくる子ども達もいます。8の字でやると少し閾値が高くなって、子どもでは出しにくくなっていくというイメージがあります。

安全性の研究というのはずっとやろうと思っていて、脳波やNIRSを使い自律

表 4 Safety Studies

- EEG
- NIRS
  - Effect of cerebral blood flow
- Autonomic nervous system
  - We applied TMS to cerebral palsy child and confirmed reaction and at first examined safety.
  - We reviewed EEG, cerebral blood flow and automatic nervous system was affected by stimulation to the brain using TMS.



A change was not seen in the EEG about TMS

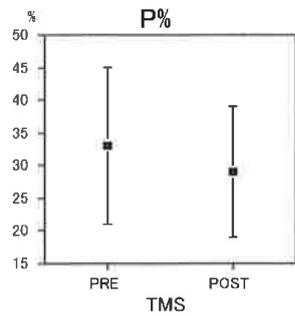
図 6 Effect of TMS on EEG

神経系の影響などを検討してきました (表 3、4)。

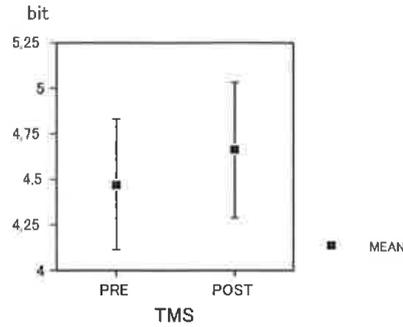
脳波は、視察的にずっととり続けて、磁気刺激を行った前後で見ましたが、一切変化はありません (図 6)。Autoregressive component wave analysis を使って波形分析をしましたが、その波形分析に関しても全く変動は出ませんでした (図 7)。NIRS も前後で脳血流を見たのですけれど、前頭部からしか見ておらず、刺激時の対側の変化やそういうものは見ていなかったの、その辺りは子どもでも成人と同じ反応をすると思います。

自律神経系の変化を見るのに何が良いかは、色々な方法があると思うのです

Percent of AR Power Spectrum



Information Amount of AR analysis



The change was not observed about TMS in the Percent of AR Power Spectrum and the Information Amount of AR analysis

図 7 Autoregressive component wave analysis

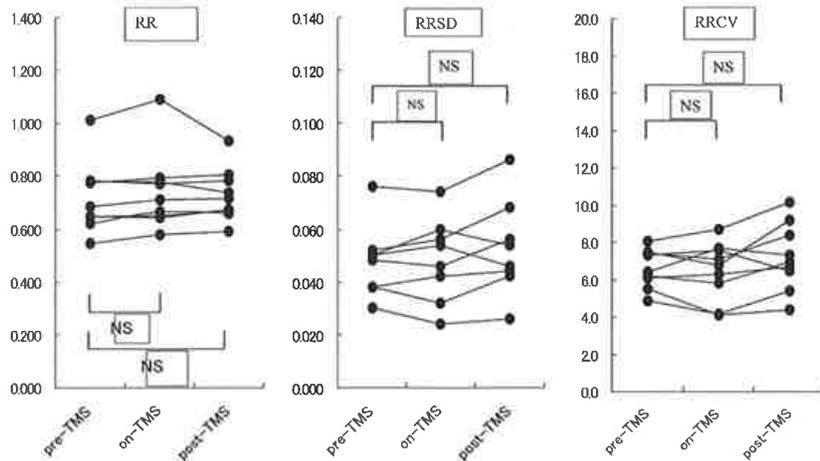


図 8 R-R interval

が、簡単な心電図の R-R interval を解析しましたところ、全刺激中、そしてまた刺激後も変化は特にありません (図 8)。

自分のデータからだけ考えても、磁気刺激というのは子どもの脳神経機能を評価するのに安全に使えると思うのですが、どうしても小児神経科医達が磁気刺激を考えると、脳の中では電気が流れていますので、やはり怖いということになりまして使用が制限されています。それで自分の思いつきだけではなくて、論文をずっと調べてみますと、1993 年以降の小児に対する磁気刺激に関する論文は 50 以上ありまして、1000 名以上の被験者について報告があります。単発刺激が大半で、40 論文以上あり、paired は 3 論文、反復磁気刺激に関しても少なくとも 7 論文ありました (表 5)。

表5 小児における TMS の状況

- 小児においてもTMSは子供の脳神経機能を評価する良い診断方法である。
- その使用は制限されている。
  - 安全性
- 18歳以下におけるTMSを使用した研究は1993年以降50論文以上あり、被験者は1000名を超える。
  - single TMS 40論文以上
  - paired TMS 3論文
  - rTMS 少なくとも7論文

表6 小児における TMS の安全性

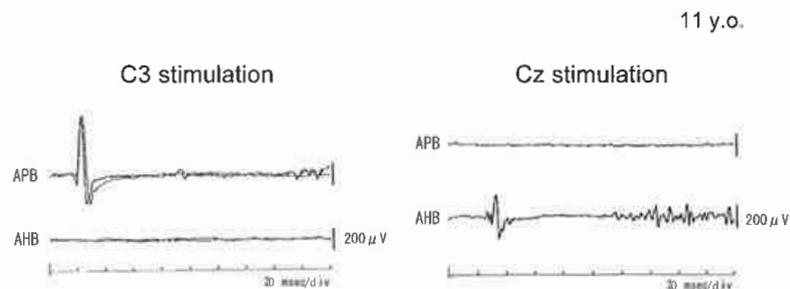
- 18歳以下においてsingle TMSとpaired TMSが検査として、およびrTMSが治療目的で使用されている。
- これまでにさまざまな中枢神経系疾患とてんかんにおけるニューロンの可塑性、てんかん、多発性硬化症、ミオクローヌスの脳梁を介する抑制、そして、運動皮質機能の発達/活動などの検査に使用された。
- すべての報告において、一度もけいれん発作などの副反応を起こさずに検査は終了している。
- 小児においてもsingle TMS、paired TMSを検査目的に使用することは成人のクライテリアと同様に使用して問題はないと考えられる。

18歳以下で見ると、single TMS と paired TMS の検査の発表に関しては一切問題ないと思います。ただ rTMS が本当にてんかんを誘発しないという保障はありません。僕はずっとないと思っていたのですけれど、この後、辻先生が2例あるという報告をされます。子どもの症例ではないということですが、てんかんの誘発はあるそうです (表6)。

様々な中枢神経系疾患、今までの脳性麻痺の患者さんや、てんかんなどの場合の可塑性の変化を見たデータ、それから脳の機能を見るための単発刺激、それと2連発の刺激での脳の皮質の抑制系や賦活系を見る論文があります。ただ、そのすべての報告において一度も痙攣発作等の大きな副反応は起こっておりません。だから小児においても単発の TMS、paired の TMS を検査目的に使うことにおい

表7 小児における TMS の今後の課題

- 診断のための臨床検査としての必要性
  - 運動神経系の障害の診断に応用
- paired TMSによる研究
  - 脳梁を介する抑制、運動皮質機能の発達/活動
- 発達障害(ADHD、自閉症など)
  - GABAやドーパミン、グルタミン酸が関与している疾患
  - 運動神経の制御の問題
  - 抑制系の研究



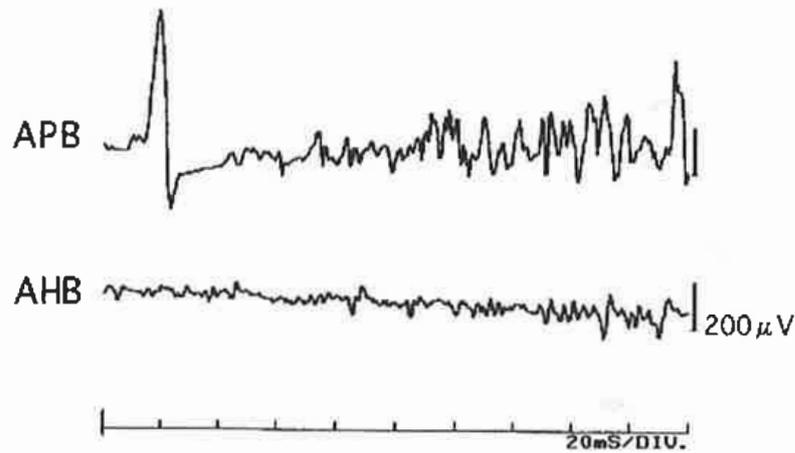
The latency of MEP from upper arm shortened by stimulation on C3 position and the latency of MEP from AHB (lower extremity) also shortened by stimulation on Cz.

図9 MEP in Autism

ては成人のクライテリアと同様に考えていいと思います。

それで今後の課題ということを考えますと、診断のための臨床検査の必要性とこのを言わないといけないのですが、根津先生の発表とほとんど一緒なので、できるだけ時間を節約したいと思います。それから、なぜ小児で paired がしにくいのかというのは、安静に保ってそこでじっとしておいてくれというのがとてもやりにくくて、paired をして時間が長くなってくると、ほとんど子ども達に協力してもらえないということでもやりにくいです (表7)。

自閉症の子どもから検査の協力を得ることはとても難しいのですが、高機能の子ども達は安全性を説明して痛くないことを説明すれば協力してくれます (図9)。だから、自閉症と言っても高機能の自閉症なので、本来の自閉症とは少し違ってきます。その辺りがちょっと気になるところです。反応的には上肢でも



Latency of MEP is very short, and after discharges are observed.

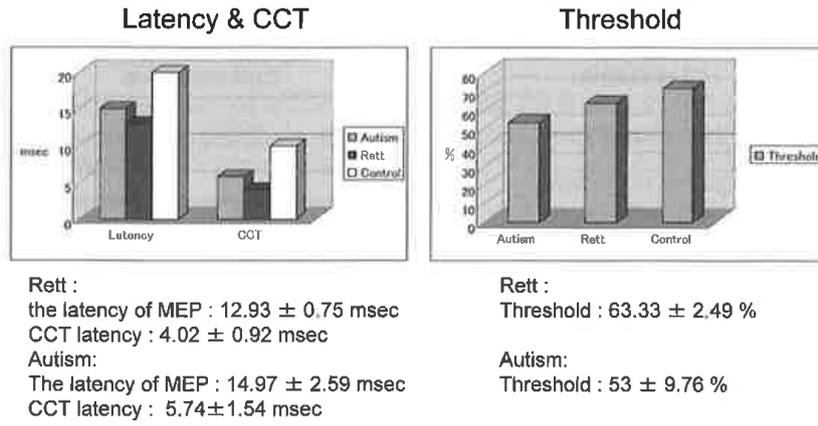
図 10 MEP in Rett Syndrome

下肢でも正常な反応が得られると思います。

Rett 症候群は何例か経験がありますが、やはり潜時が短いというのが特徴です (図 10)。また、閾値に関しては、実は Rett よりも自閉症の方が更に低いです。だから興奮性は自閉症の方が高いのかという気がします。そして、Rett、コントロールデータの順に閾値は上がっていきます。中枢伝導時間は Rett 症候群が一番短くて、自閉症、コントロールデータの順に高くなります。潜時に関しても同じです。だから潜時の短さというのはほとんどすべて中枢伝導時間の短縮によるものですので、脳内の興奮性もしくはシナプスの問題だと考えていました。説明できませんので、ぜひ質問しないでください (図 11)。

なぜこのような話をしているかというのと、やはり単発ではなくて 2 連発刺激や半球間のことをやらないと結論が出ないのではないかと思うからです。Rett の子がそれを承諾してくれればやります。ADHD は先ほどきれいなデータが出ていましたけれど、そんな単純なものではありません。例えば、この左の人は C3 の刺激をすると両手が動きます。右の人は Cz の右側に向けて刺激しますと両足が動きます。そのような問題がありまして、車の運転でクラッチが踏めないなどとよく言います (図 12、13)。

図 14 左は C3 の場所を刺激すると右手が動き、左足が動きます。そのメカニズムはよく分かりませんが、色々な反応を示しています。図 14 右側の女性は右の Cz の部位を刺激すると、左手と左足が動きます。Cz を左向きに刺激すると右



**☒ 11 MEP in Autism & Rett syndrome**

**Autism**

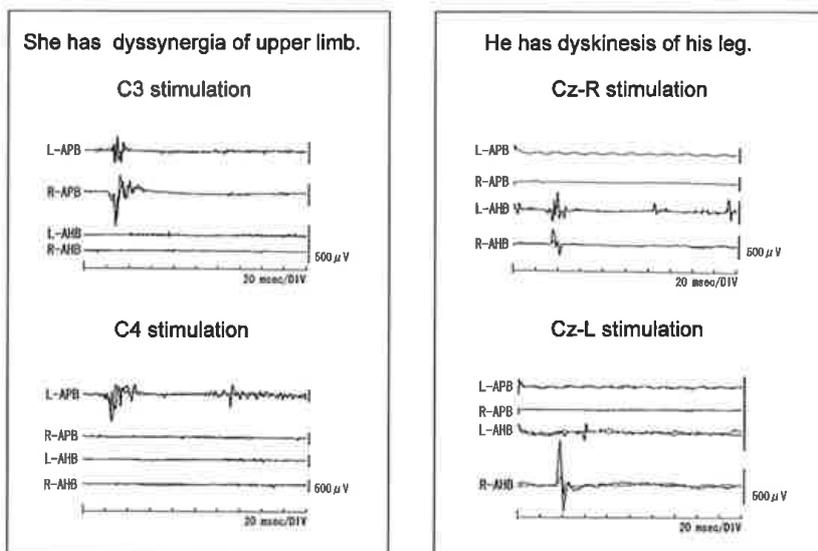
- Latency : 15.0 ± 2.6 msec  
– Control : 19.8 ± 2.2 msec
- CCT : 5.7 ± 1.5 msec  
– Control : 9.9 ± 2.1 msec
- Threshold : 53 ± 9.8 %  
– Control : 71.2 ± 7.5 %

**Rett syndrome**

- Latency : 12.9 ± 0.8 msec  
– Control : 19.8 ± 2.2 msec
- CCT : 4.0 ± 0.9 msec  
– Control : 9.9 ± 2.1 msec
- Threshold : 63 ± 2.5 %  
– Control : 71.2 ± 7.5 %

The shortening of MEP latency was caused by shortening of CCT mainly. It is thought that shortening of CCT is related to cerebrocortical excitability.

**☒ 12 Summary of Autism & Rett syndrome**



**☒ 13 ADHD**

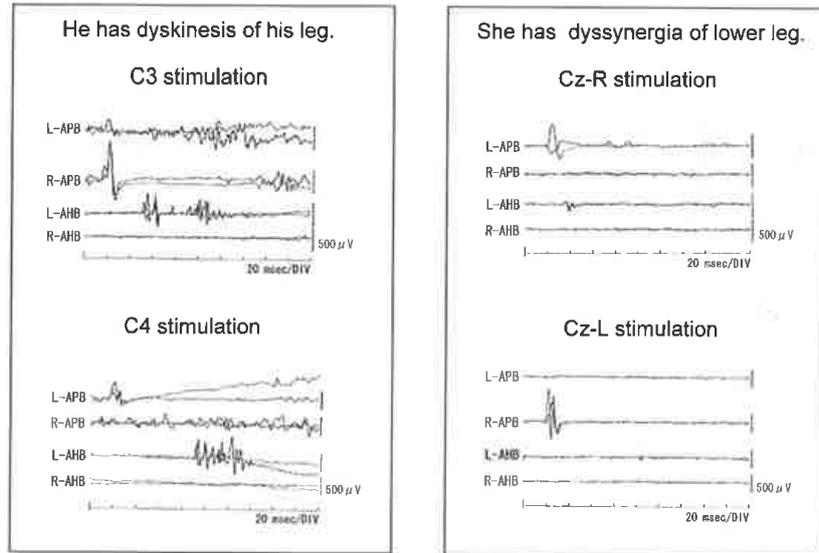


図 14 ADHD

手が動きます。ちょっとわけが分からないですけれど、こういう複雑な反応を示しまして、ADHD を考えてみるとそんなに簡単に一筋縄ではいかない。自閉症はこういうようなことがなくて、入り乱れた反応というのは示さない。そういう差があってとても面白いので、これはぜひ続けていかないといけないと思っています。

小児における TMS の今後の課題を考えると、もう少しこういった色々な複雑な病気の解明ができるチャンスがあります。もう少し皆さんがやってくざると、より発展するのではないかと考えていますので、よろしく願いいたします。それと治療の可能性というのは、実は成人よりもはるかに大きいのではないかと思います。要するに、例えばうつ病の研究などのデータを見ましても、やはり若年の方が良く効く傾向があると思いますし、それから神経因性膀胱も夜尿や学校で尿をもらしたなどという子ども達への磁気刺激の応用というのは、薬を飲むよりはるかに良いのではないかと期待しているところです。それから難治性のてんかんに対して、特に低頻度の反復刺激が効果的であるのではないかと期待もありますし、ジストニアへの応用もできると思います (表 8、9)。

安全性を考えると、結局単発と 2 連発に関しては全く成人と同じでいいのではないかと思います。ただ、そこで年齢制限を入れるかどうかという問題が残ってきまして、4 歳なのか、なぜ 6 歳なのか。インフォームドコンセントをとる時に、6 歳位は比較的たやすく答えてくれて、平仮名で名前を書いてくれます。4

表 8 ADHD

- The latency of MEP was  $18.3 \pm 2.59$  msec in the upper extremity (APB) and  $34.6 \pm 6.2$  msec in lower extremity (AHB).
- CCT was  $9.1 \pm 1.2$  msec.
- There were no significant differences between the latencies of MEP in controls and ADHD patients.
- The threshold of MEP in patients with ADHD,  $64.1 \pm 5.1\%$ , was significantly decreased in comparison to controls, in which it was  $71.2 \pm 7.54\%$  ( $p < 0.001$ ).
- There is a difference of bilateral latency of MEP (66.7%).
- There is aberration of innervation (66.7%).
- There are multiple peak in the response of MEP (83.3%).

表 9 小児における TMS の今後の課題

- rTMSを利用した治療および研究的な使用
- うつ病の治療研究(小児うつ病は年々増加傾向にある)
  - うつ病の小児の左背側前頭皮質へrTMSで刺激した。
  - rTMSを小児へ使用した研究は限定されているが、重篤な副作用や発作を認めていない。
- 夜尿、尿失禁の治療研究
- 神経因性膀胱
  - 刺激強度55%, 15Hz, 30分間(5秒刺激、55秒インターバル)で仙骨部に高頻度磁気刺激を行い尿失禁治療を行う研究が行われている。
  - 現在薬物療法、手術療法や埋め込み電極による理学療法等が主に治療法として行われているが、非侵襲かつ手軽な治療法として期待される。
- てんかん
  - 難知性てんかんに対する治療
  - 成人側頭葉外てんかん(16歳の症例も含まれていた)
  - 低頻度 0.9 Hz 焦点周辺の発作の伝播の抑制
- ジストニア
  - 前運動野へ低頻度反復磁気刺激

歳は書いてくれないですね。だからインフォームドコンセントをとれないので、6歳とした方がいいかと思いました。それ以下の年齢では、各施設の倫理委員会に従って行えばいいと思います。それから intertrain interval はやはり短くとも2秒は開けるといふうにこの委員会では言っているようですので、それに従うということが大事だと思います(表10)。

反復刺激に関しては、もう少し安全性とか倫理性とか神経障害等の検討が成人の部門で行われた後に、小児の病気の治療において使用できると思っています。ただ、まだ反復刺激については成人でも十分なことはできていませんので、これ

表 10 小児における磁気刺激の安全性基準作成  
単発、2 連発磁気刺激 (案)

- 年齢制限
  - 6歳以上は成人の安全性基準に準じて行う。
  - 6歳未満も可能と考えられる
    - 実施施設での倫理委員会に従う
- Intertrain intervalは短くても2秒以上とする。
- 当該施設の倫理委員会の承認と被験者および保護者のインフォームドコンセントを得ることを条件とする。

表 11 小児における反復磁気刺激について

- rTMSの小児への使用は安全性、倫理性、及び神経障害などについて検討されるべきである。
- 将来、rTMSはさらに安全性研究が行われた後に、小児の病気の治療において重要な役割を担う可能性がある。
- 高頻度反復磁気刺激
  - 1Hzを超える高頻度反復磁気刺激は実施する施設での倫理委員会の承認を得る。
  - 対象者へのInformed consentを十分に行い、文書による承諾を得る。
  - 実施者の責任で行う。
  - 高頻度磁気刺激法に関する安全性のguidelinesに従う。
  - 安静時運動野刺激閾値以下の強度で、1Hz以下の頻度の場合、1週間に合計3000回の刺激を上限とする。
- 低頻度(1Hz未満)は使用できる可能性がある。

はもう少し待って開始したいところですが、ADHDにできるだけ早く前頭葉の刺激などを行うべきと思っています(表11)。

以上まとめますと、結局単発と2連発に関しては成人と同じことが小児でもできるはずですが、反復刺激に関しては、ちょっと今はまだ早いと考えていまして、小児への応用はもう少し安全性が検討された上でされるべきと個人的には考えております(表12)。以上でございます。

表 12 まとめ

- single TMS、paired TMSに関しての小児への応用は成人と同様に行って問題はないと考えられた。
  - 年齢制限の必要性
- rTMSの小児への使用は安全性、倫理性、及び神経障害などについて検討されるべきである。
- 将来、rTMSはさらに安全性研究が行われた後に、小児の病気の治療において重要な役割を担う可能性がある。

[討 論]

木村・司会（アイオワ大学） どうもありがとうございました。ご質問ありますか。池田先生。

池田（京都大学） 一つ教えていただきたいのですが、先生のスライドの中で脳梁を介しての抑制ということの研究の一項目にあげていらっしゃいましたけれど、子どもの場合に脳梁を介しての抑制というのは、やはり臨床的にかなりそういう状態があると考えた方がよろしいのでしょうか。

安原 てんかんではかなりあるかと先生方が思われるのと同じことが小児で起こっていて、やはり半球の問題、半球が悪くててんかん発作などは、障害側から健常側への抑制というのはいかかりにくいのでどんどん悪化しますし、transcallosal に抑制というのはいかかっていると思います。

池田 先ほどから話が出ていますように、子どもの場合は threshold が高くて response が出にくいという点で、難治のてんかん患者さん、10歳未満位で硬膜下電極を入れて皮質電気刺激をしました場合も非常に閾値が高くて、それはブローカ、モーター、それからウェルニッケに限らず非常に高い。それが電気刺激なので、インターニューロン刺激ではなくて錐体細胞の神経細胞体の刺激ということになってきた場合に、何か全体に大きく inhibition がかかるようなものがあるとするならば、corpus callosum の役割の可能性がどうかと思いましたが、そういう点はいかがでしょうか。

安原 可能性としては高いのですけれど、それがすべてではないと思いますし、何かもう一つありそうな気がするのですけれど、イメージが湧かないです。すみません。

木村・司会 その他いかがですか。はい、幸原先生。

幸原（神戸市立医療センター中央市民病院）先ほどの話にもあったのですが、Rett 症候群で短くなるというのはなぜでしょうか。例えば Rett の方は、こういうふうに手の不随意運動をやっているわけですが、その検査の時には完全に rest になっているのでしょうか。もし activation されていたら、当然潜時は短くなると思うのですが。

安原 データを見てももらったら分かるように、後ろの方にちょっと筋電図が入っていましたので、完全な rest とはちょっと思えないです。常に緊張感がありまして高いです。

幸原 それでは、他の病気の場合はそれが完全に rest になっているとしたら、先ほどの宇川先生のお話がありましたけれど、要するに随意で力が入っているための潜時短縮、あれは 1 ms 位でしたよね、短くなるのは。

安原 いいえ、Rett は 12 ms ですよ。

幸原 10 ms?

安原 12 ms で出ます。健常は、コントロールデータは 20 ms ですから 8 ms 短いのです。

幸原 いや、それは中枢だけで説明できますか。

安原 中枢で 6 ms 位ではなかったですか。

幸原 6 ms 短くなる？もともとそんなに中枢での時間は長いのですか、子どもというのは。

安原 いえ。中枢での時間は 6 ms 位なのですけれど、Rett の場合は、そうですね、6 ms 違ったらなくなりますね。

幸原 いや、あの図を見ていたら 1 ms か 2 ms 短縮するような気がするのですが。

安原 いえ、もうちょっと多かったと思いますが。ちょっとデータを覚えていなくてすみません。

幸原 いや、それ位のレベルだったら、そういうような随意ということで説明できるのではないかなと思ったのですが。

安原 最初はそう思ったのですが、随意で説明できるレベルではなさそうだと。もう一息何かあると。

---

木村・司会 はい、よろしいですか。それでは時間がまいりましたので、最後の恒例の辻先生の文献 review をお願いしたいと思います。

# 5

## 磁気刺激法の安全性に関する 文献 review (14)

産業医科大学 神経内科

辻 貞俊

結論的にはほとんど安全であるということですが、けいれん発作の誘発はやはり報告されており、頭痛、めまい、刺激部位の不快感等の軽度の副作用もあるということを知ってから、今後、検査・治療をやっていただきたいということになります。

町井先生の論文が2006年に出ています<sup>1)</sup>。これは non-motor 部の rTMS で、正常人や種々の神経疾患患者に対して副作用があるかどうかを検討された論文です。文献 74 論文と Harvard Center での自検例 498 症例に対して検討されています。結論は、簡単に言いますと、まず副作用は infrequent であり、かつ全般的に軽度である。更に、その中で副作用としては頭痛が最も多くて 23 % であり、frontal rTMS で出やすいということです。重篤な副作用というのは非常に稀であり、2 例でけいれん発作を誘発し、他は一過性の精神症状が dorsolateral prefrontal cortex 刺激時に出ているという程度で、安全であり、副作用は非常に少ないという結論です。

トータル 173 studies という非常に膨大な論文の検討であり、刺激強度は非常に種々です。3092 例の症例に対して検討されています。刺激部位は frontal area が最も多く、その中でも motor cortex よりも前の prefrontal area が多く、parietal、occipital、temporal、central など、色々な部位での刺激を検討されています。刺激頻度は、10 Hz、20 Hz の high frequency と 1 Hz の low frequency であり、正常人から depression、epilepsy、migraine 等の種々の疾患に対して検討されています。

**表 1 The number of studies reporting adverse effects**

Adverse effects reported	Number of studies		
Yes	<u>74</u>	No adverse effect	16
		No serious adverse effect or well-tolerated	13
		Details of adverse effects	<b>45</b>
		Headache was the most common	(23%)
No	<u>99</u>		
Total	<u>173</u>		

(Katsuyuki Machii et al, Clinical Neurophysiology 117(2006) 455-471)

173 studies の内、副作用のことが書いてあるのが 74 studies であり、その内 29 studies では副作用は認めていません。45 studies に関しては 4 ページに渡ってそれぞれの副作用を詳細に発表してありますので、今日はお話できませんが、先ほど言いましたように、頭痛が最も多くて 23 %であったという論文です (表 1)。

Harvard Center での 498 例に対して、正常健常者と depression の患者に対して high frequency、low frequency で行ってありますが、正常健常者での頭痛の頻度がやはり high frequency で 25 %、low frequency でも 22.5 %みられます。一方、うつ症例に関しては、high frequency で 6.8 %であるのに対して、low frequency では 44.2 %と高めに出ています。これ以外の副作用は非常に少ないというデータであり、non-motor 部の刺激でもそれ程副作用は多くないと言えると思います (表 2)。

次にてんかん症例に関してですが、てんかん治療にも rTMS を使っています。てんかん症例に対して rTMS が安全であるかどうかを論文等で検索し、30 studies をピックアップしています<sup>2)</sup>。この 30 studies の内 26 studies で副作用の有無の報告があり、計 280 例のてんかん症例に対して検討しています。副作用として、やはりこのてんかん症例でも一般的に軽度であり、16 %の症例で副作用がみられています。しかしながら、頭痛やめまいのような軽いものが最も多いという結果です。この文献では 4 例でけいれん発作を誘発しています。18 歳以上で、頻度としては 1.4 %と非常に稀ですが、けいれんを誘発する症例があります。複雑部分発作や部分発作の 3 症例に対して、low frequency (1 Hz 以下) の刺激で、800、900、1000 回の刺激時にてんかん発作が出現したという症例です。しかしなが

表2 Adverse effects of rTMS to non-motor cortical areas at the Harvard Center for Non-invasive Brain Stimulation

**498 patients**

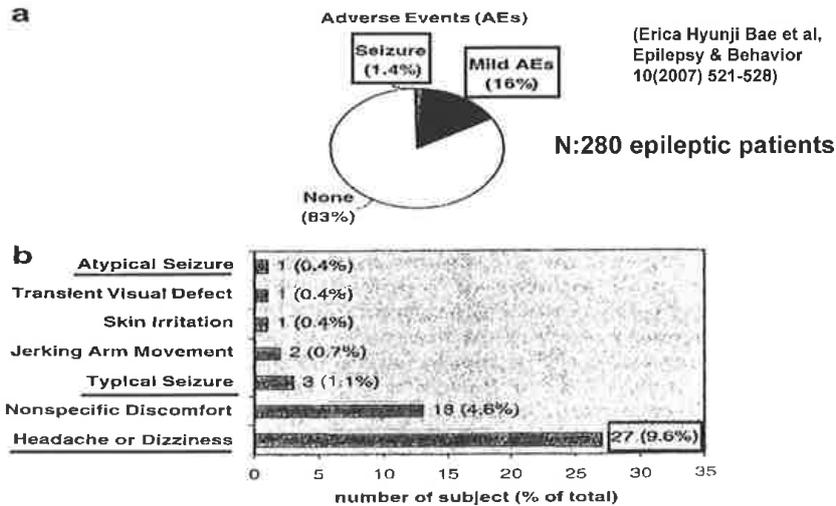
Stimulation site	N	Headache (%)	Neck pain (%)	Seizure (%)	Tinnitus (%)	Cognition Impaired (%)	Acute Mood Change (%)	Others (%)
<i>(a) Healthy participants</i>								
<i>High-frequency rTMS in our laboratory</i>								
Lt DLPFC	18	5	27.8	2	11.1	2	5.6	
Rt DLPFC	18	4	22.2	3	16.7	1	5.6	
Total	36	9	25	5	13.9	3	8.3	1
<i>Low-frequency rTMS in our laboratory</i>								
Lt DLPFC	50	17	34					
Rt DLPFC	38	13	34.2					
Lt Parietal	22	4	18.2	2	9.1			1
Rt Parietal	30	3	10	1	3.3			4.5
Occipital	54	7	13	15	27.8			
Cerebellum	19	4	21.1	8	42.1			
Total	213	48	22.5	26	12.2		1	0.5
<i>(b) Patients with depression</i>								
<i>High-frequency rTMS in our laboratory</i>								
Lt DLPFC	187	9	4.8	5	2.7	2	1.1	1
Rt DLPFC	19	5	26.3	2	10.5			0.5
Total	206	14	6.8	7	3.4	2	1.0	1
<i>Low-frequency rTMS in our laboratory</i>								
Lt DLPFC	11	5	45.45	2	18.18			
Rt DLPFC	32	14	43.75	6	18.75			
Total	43	19	44.2	8	18.6			

(Katsuyuki Machii et al, Clinical Neurophysiology 117(2006) 455-471)

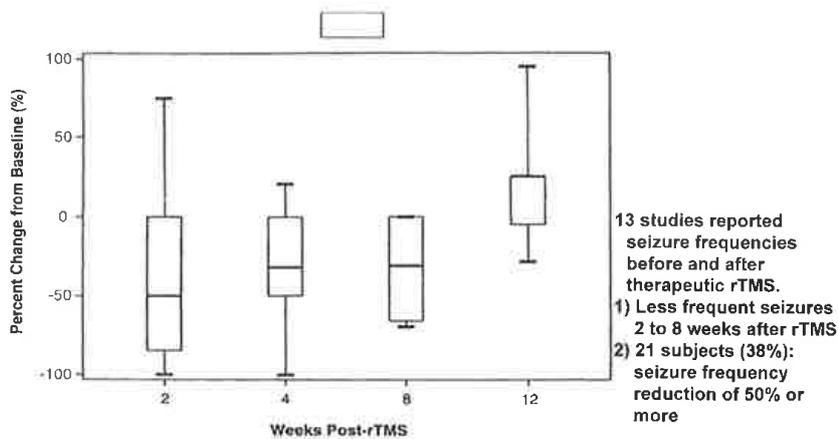
ら、1例はてんかんの focus が left temporal lobe にあり、てんかん症候は複雑部分発作が主体で、時々二次性全般てんかんを起こしていた症例であり、この症例に対して右の parietal region を円形コイルで刺激しています。そして high frequency (16 Hz) で刺激したら、けいれん発作が起こったということであり、atypical として報告しています。この4例がけいれんを誘発したてんかん症例であり、治療中にてんかん発作を誘発したということです。しかし、重積状態になるとか、生命に影響するような重篤なけいれん発作はなかったということで、てんかん患者でも non-epileptic patient と同じように安全であるという報告です。

図1に示すように、1.4%に発作を誘発したが、83%はてんかん患者に対してであっても副作用はなかったということになります。

図2は、てんかんの頻度がどのように経時的に変化したかという検討です。rTMS後の2週間、4週間、8週間でもベースラインと比べて明らかにてんかん頻度が減少しています。12週になると、元のベースラインの頻度に戻っているという結果です。てんかん患者さんに対して、以前はrTMSは禁忌であったが、今は治療法としても使えるのではないかということです。特に21症例(38%)ではてんかんの頻度が50%以上減少したという報告をしています。



❑ 1 **Distribution of reported adverse events.** (a) Adverse events categorized by seizure (1.4%) versus mild events (16%). (b) The reported adverse events during rTMS sessions are atypical seizure [17, 18, 19 (same patient)], transient visual defect [24], skin irritation [17, 19 (same patient)], jerking arm movement [24], typical seizure [26, 28], nonspecific discomfort [21, 28, 43], and headache [10, 14 (with leg pain), 17, 23, 32, 34, 43, 48].



❑ 2 **Seizure reduction after rTMS.** Box plot demonstrating median (center bar in each box) seizure reduction with first (bottom box margin) and third (top box margin) quartiles, as well as minima and maxima (bottom and top whiskers) for each group. (Note, median and third quartile values are equal in the 8-week group). Data for individual patient were available for 2 weeks (n=15), 4 weeks (n=31), 8 weeks (n=4) and 12 weeks (n=5). These data suggest a potential beneficial effect of rTMS with reduced seizure frequency in most subjects for 2 to 8 weeks after treatment. (Erica Hyunji Bae et al, Epilepsy & Behavior 10 (2007) 521-528)

しかしながら、てんかんと全く関係ない1例に accidental seizure が生じたという報告があります<sup>3)</sup>。Complex pain regional syndrome (CPRS)、いわゆる chronic pain に対して、最近では磁気刺激が治療法として有効であるという報告があります。

この症例は右上肢の C4 から T3 レベルに CPRS の症状があった患者であり、chronic pain のプロトコールに沿って 8 の字コイルで運動野を刺激しています。1日に 2500 回の刺激を行ったら、generalized tonic-clonic seizures を 3 分間生じ、postictal confusion がみられたということです。この症例の場合、intertrain interval は 20 秒で問題はなかったが、10 Hz の刺激頻度で 10 秒間の反復刺激を行ったので、100 回の刺激を総計 2500 回行ったことがけいれん誘発に関与したのではないかということです。更には、chronic pain もよくならなかったということです。

今までは、rTMS は 1 日 1 回というのを原則にしていましたが、1 日 2 回やっても安全ではないかという報告が二つ出ていますので紹介します<sup>4)</sup>。Major depression の症例で、1 日 2 回、いわゆる 1 回 1 セッション 1500 回の刺激を 1 日 2 回やってどうなるかというものです。結果は、sham 刺激に比べて有意に改善し、この後継続して行って、全部で 6 週間の磁気刺激になりますが、うつ病に対して非常に有効という報告です。従って、1 日 2 回刺激しても治療効果があり、かつ安全であるという論文です。

プロトコールは、19 例を 2 週間、1 日 2 回の磁気刺激、他の 19 例で sham 刺激を行います。更にこの磁気刺激の症例は、次の 4 週間は 1 日 1 回の刺激を行って、計 6 週間刺激しています。一方、sham 刺激の症例に対しては、まず sham 刺激を 1 日 2 回行って、その後本人の希望により active stimulation を 1 日 1 回、6 週間行ってどのような結果になったか、すなわち、効果があったかを検討した論文です。

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Scale)、AUSSI、Beck Depression Scale 等で、有意にうつ症状が改善したということであり、1 日 2 回刺激しても有効であるという結論です (表 3)。

図 3 は、active と sham rTMS を 1 日 2 回 2 週間行い、その後 4 週間 1 日 1 回の刺激を行うと active rTMS で有意に症状の改善が見られ、更に磁気刺激を 8 週間行った後の 1 ヶ月後も有意にうつ症状の改善が見られるということです。1 日 2

表3 Mood ratings and neuropsychological test scores over the 2-week blind period : sham versus active

Scale	Baseline		Post TMS 20		df	Active versus sham		Time effects		Time x group interaction	
	Sham, mean (s.d.)	Active, mean (s.d.)	Sham, mean (s.d.)	Active, mean (s.d.)		f	p	f	p	f	p
MADRS	32.6 (4.3)	29.5 (3.9)	27.1 (10.2)	18.9 (7.7)	36	9.3	0.004	43.6	0.000	4.2	0.047
HRSD-17	20.9 (4.2)	19.2 (3.7)	15.4 (7.3)	11.8 (5.7)	35	3.0	0.094	42.9	0.000	0.9	0.35
CORE	7.1 (6.2)	6.6 (4.9)	5.6 (5.1)	3.8 (4.2)	35	1.4	0.244	8.8	0.005	0.8	0.378
AUSI	22.8 (6.1)	17.8 (5.9)	20.4 (7.4)	12.2 (5.3)	31	12.3	0.001	14.9	0.001	2.3	0.14
BDI	33.6 (8.0)	27.1 (8.3)	27.3 (9.5)	18.2 (9.3)	31	7.4	0.011	40.5	0.000	1.1	0.31
RAVLT total	47.2 (10.8)	49.3 (10.8)	45.1 (8.2)	48.8 (10.5)	35	0.9	0.364	0.87	0.357	0.3	0.574
RAVLT immediate recall	9.7 (3.4)	10.7 (2.8)	8.6 (3.7)	9.6 (3.3)	34	0.6	0.432	10.2	0.003	0.03	0.874
RAVLT delayed recall	9.8 (3.6)	9.7 (2.9)	7.7 (3.6)	8.3 (3.5)	35	0.03	0.858	13.0	0.001	0.5	0.492
TMT A	55.1 (19.3)	36.8 (11.3)	47.4 (21.4)	41.5 (13.8)	35	3.4	0.076	0.6	0.45	10.4	0.003
TMT B	107.9 (34.8)	76.0 (35.0)	76.6 (37.5)	64.8 (24.3)	35	1.6	0.212	8.2	0.007	1.8	0.184
WAIS Digit Span Forwards	7.8 (2.0)	8.8 (2.3)	8.6 (2.3)	8.8 (2.5)	35	1.1	0.312	3.8	0.058	2.9	0.097
WAIS Digit Span Backwards	7.1 (2.5)	7.1 (2.2)	6.9 (2.5)	8.0 (2.6)	35	1.4	0.240	2.4	0.132	3.8	0.058
COWAT letter	17.9 (12.7)	41.6 (9.0)	38.2 (11.4)	41.6 (9.8)	35	0.8	0.378	0.02	0.897	0.03	0.866
COWAT category	18.3 (4.1)	17.3 (4.7)	18.8 (4.8)	17.8 (4.5)	35	0.004	0.952	0.3	0.601	0.002	0.965

TMS, Transcranial magnetic stimulation; df, degrees of freedom; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HRSD-17, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; CORE, CORE Measure of Psychomotor Disturbance; AUSI, Affect Underpinned by Severity and Social Impairment; BDI, Beck Depression Inventory; RAVLT, Rey Auditory-Verbal Learning Task; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; TMT, Trail Making Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test.

(Colleen K Loo et al, Psychological Medicine 37(2007) 341-349)

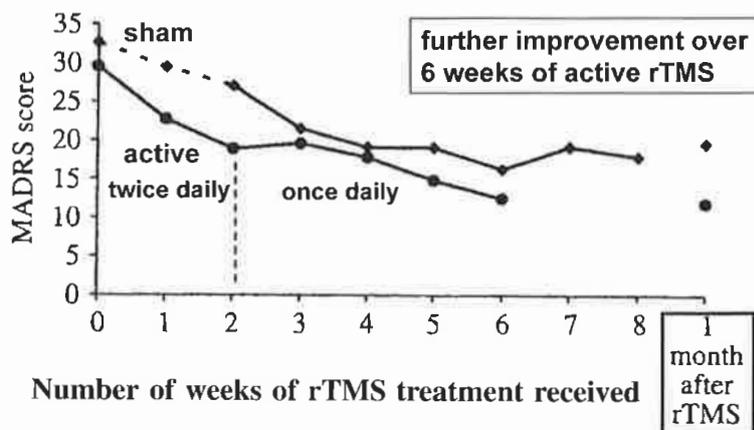


図3 Mean Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) scores for sham (—◆—) and active (—●—) groups over the treatment period and at follow-up 1 month after completion of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Solid line indicates active rTMS and broken line indicates sham rTMS. (Colleen K Loo et al, Psychological Medicine 37 (2007) 341-349)

回やってもいいのではないかと結論です。

同じような論文で、今度はパーキンソン病の患者さんで、かつ難治性大うつ病のあった症例に対して、open studyで行った報告があります<sup>9)</sup>。14症例に対して1日2回、1回のrTMSは1000回刺激で行っています。対象はHAMDの17項目

の点数で17点以上とかなり重いうつ病の症例です。患者さんに1日2回、計2000回の刺激を行っても耐えられたということです。更に3日目から有意な症状の改善が見られ、刺激後3週間から6週間にわたり効果があったということです。うつ病を合併したパーキンソン病に対して、1日2回のrTMSは有効であるという結論です。今まで私どもは1日1回のrTMSの話をしていましたが、今後は1日2回のrTMSも安全で、かつ有効であるということになります。

大うつ病に対するrTMSの効果はcontroversialであり、効くという報告と効かないという報告が、この10年間に随分出ております。この論文<sup>6)</sup>は左のdorsolateral prefrontal cortexを刺激して、うつ病の治療に有用であり、かつ安全であるかということを検討しています。

Medication freeの患者さん301症例、18歳から70歳のうつ病症例に対して行っております。1日に1セッションで3000回の刺激を、週5回、4週間から6週間行う方法です。結果は、active刺激がsham刺激に対して有意な改善効果があったということです。副作用も非常に少なく、dropoutの比率も非常に少ないということで、有用であるという結論です。

図4に示すように、MADRS、HAMD 17、HAMD 24のスコアもactive TMSで有意に改善しています。

副作用としては、表4に示すようにsham刺激と比較して2倍以上ないしは5%以上の頻度で副作用があるのはどういうものかを検討しています。やはり刺激部位の不快感や痛み、muscle twitching等がありますが、重症なものではないということで、副作用に関してはsevereに考える必要はないだろうという結論です。

次の論文<sup>7)</sup>は、パーキンソン病18例に対して、左右のmotor areaとdorsolateral prefrontal cortexの4箇所を2回ずつrTMSして、治療としての有効性を検討しています。1回のrTMSは300回の刺激で、治療効果は、10mの歩行時間と上肢の屈伸を10回させ、その時間の変化を検討しております。

rTMS中にはもちろん改善するが、rTMSにより症状が改善するメカニズムとして、motor cortexのexcitabilityに関連していることが考えられます。しかしながら、rTMS後も1ヵ月以上にわたり刺激効果が続くという理由はよく分かっていないことです。一応その説明としては、rTMSによりpost-synaptic changeが起こるとか、metaplasticityやNMDA受容体のupregulationを起こす、更にはactive

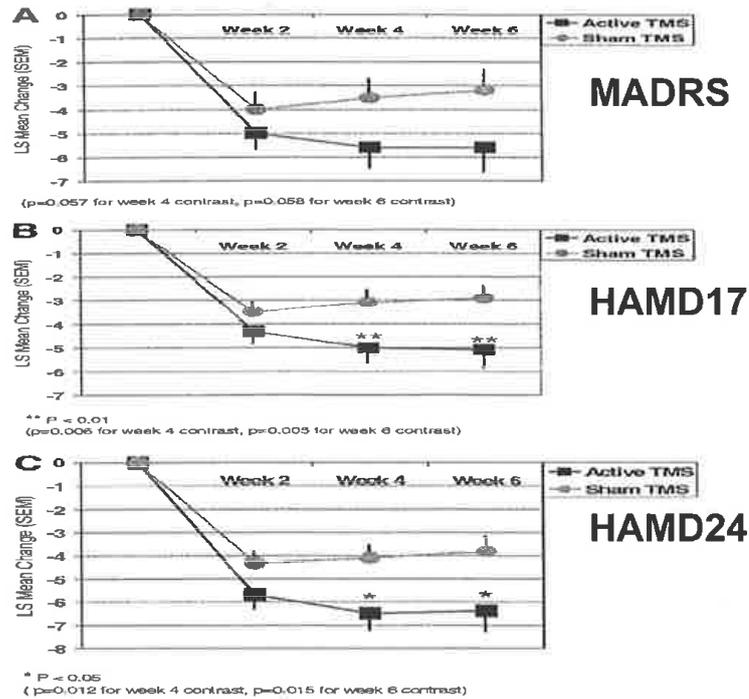


图 4 (A) Montgomery-Asberg Depression Rating Scale total score change from baseline during the acute treatment phase. (B) Hamilton Depression Rating Scale (HAMD ; 17 item) total score change from baseline during the acute treatment phase. (C) HAMD (24-item) total score change from baseline during the acute treatment phase. (John P O'Reardon et al, Biol Psychiatry 2007 Jun 13 : 1-9)

表 4 Adverse Events Occurring in the Active Treatment Group at a Rate of 5% or More and at Least Twice the Rate for Sham (with ME-Coded Preferred Terms Shown)

Body System Preferred term	Active TMS (n = 165) n (%)	Sham TMS (n = 158) n (%)
Eye disorders		
Eye pain	10 (6.1)	3 (1.9)
Gastrointestinal Disorders		
Toothache	12 (7.3)	1 (.6)
General Disorders and Site Administration Conditions		
Application site discomfort	18 (10.9)	2 (1.3)
Application site pain	59 (35.8)	6 (3.8)
Facial pain	11 (6.7)	5 (3.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Muscle twitching	34 (20.6)	5 (3.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pain of skin	14 (8.5)	1 (.6)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

(John P O'Reardon et al, Biol Psychiatry 2007 Jun 13:1-9)

synapses が増加し、再構築が起こることにより、1 ヶ月以上にわたり累積効果が続くのではないかとことです。しかしながら、ドーパミンの release がそのような long-lasting effect に関与しているかどうかはまだ分からない状況です。

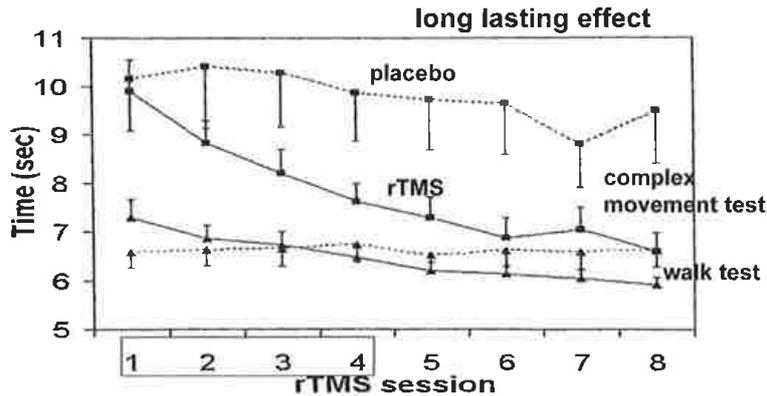
図 5 に示すように、4 週間刺激すると、rTMS が sham 刺激に比べて明らかに良くなり、刺激後 8 週間にわたり有意に改善効果があるということです。従って、この刺激中の効果と刺激後の効果というのは、効果出現のメカニズムが違うだろうという考えになります。

更に、オフの時間帯とオンの時間帯に対しても rTMS の効果を検討しておりますが、オン、オフの時間帯ともに rTMS では有意に症状の改善が見られ、1 ヶ月後まで効果が持続するということです (図 6)。

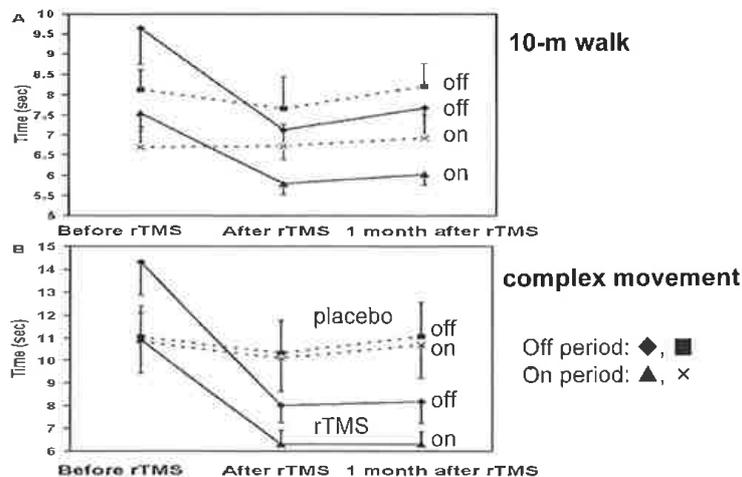
Chronic stroke に対して、rTMS はけいれん誘発の危険性があるのではないかと考えがあります。この論文<sup>8)</sup>では high frequency、すなわち 20 Hz と 25 Hz の刺激頻度で、motor threshold の 1.1~1.3 倍の刺激強度で脳梗塞部位を刺激し、けいれん誘発の要因になるかどうか検討しています。表面筋電図を第一背側骨格筋と上腕二頭筋で記録して、けいれん誘発の有無を検討しております。慢性期 stroke の症例において、正常健常者での安全性ガイドラインに従った刺激パラメータであっても、運動閾値以上の強度で高頻度刺激 (20、25 Hz) を行うと、brief EMG burst や excitation spreading が、第一背側骨格筋や上腕二頭筋で出現します。この結果は、安全性ガイドラインに従った刺激パラメータでも chronic stroke 症例ではけいれん誘発の可能性が高いと注意を喚起する論文です。また、運動野梗塞でない、視床等の梗塞症例でもけいれんが誘発されるということです。

表 5 に示すように、それぞれの症例に対して先ほどの brief EMG burst や excitation spreading の出現頻度を見ると、すべての梗塞症例で出現しています。従って、けいれん発作出現のリスクが高くなるので、注意が必要であるということになります。

先ほどから話に出ておりますように、脳卒中に対しては健常側運動野刺激が治療として役立つのではないかとされています。更に痙縮への治療法としての応用も最近見られます。しかしながら、安全性ガイドラインに従って応用すれば rTMS も概ね安全であるが、軽い副作用には注意が必要です。今後は 1 日 2 回の rTMS も治療法としての可能性があるということです。今日は詳しく説明いたしません。transcranial direct current stimulation (tDC stimulation) が最近報告され



⊗ 5 Time of the 10-m walk and of the complex movement test during the course of rTMS treatment (mean  $\pm$  SE). The figure shows the gradual decrease of time needed to execute the tests. Abscissa, rTMS session number ; ordinate, time of test execution. Solid line, real rTMS group ; dashed line, placebo group ; squares, complex hand movement test ; triangles, walk test. Measurements before and after each rTMS session were pooled. Times for left- and right-hand execution were pooled. (Mikhail P Lomarev et al, Movement Disorders 21 (2006) 325-331)



⊗ 6 Time of the 10-m walk (A) and complex movement test (B) before, after, and 1 month after the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) course (mean  $\pm$  SE). The figure shows the decrease of time needed to execute the tests. Abscissa indicates the time of the measurement. Ordinate indicates the time of the test execution. Measurements for left and right hands were pooled. A solid line indicates the real rTMS group ; the dashed line indicates the placebo group. Diamonds and squares indicate off period measurement ; triangles and crosses indicate on period of measurement. (Mikhail P Lomarev et al, Movement Disorders 21 (2006) 325-331)

表 5 rTMS parameters, BEB and SE rate

BEB: brief EMG burst, SE: spread of excitation  
higher risk for seizure occurrence

Patients	MT (% of the TMS machine output)	BEB/trains; SE								Total /trains	
		A (20 Hz, 120%)		B (20 Hz, 130%)		C (25 Hz, 110%)		D (25 Hz, 120%)		BEB	SE
		BEB	SE	BEB	SE	BEB	SE	BEB	SE		
1 <sup>a</sup>	49	2/8	0	2/8	0	7/8	?	3/8	1	7/24	1
2	60	0/8	2	1/1	1	1/8	1	3/3	1	5/20	3
3	70	2/8	3	1/5	1	0/6	3			3/19	7
4 <sup>b</sup>	89	1/1	0							1/1	0
5 <sup>c</sup>	57	0/8	1			1/8	1			1/16	2
6 <sup>c,d</sup>	60	0/8	1							0/8	1
Total/ trains		5/41	7	4/14	2	2/22	5	6/11	2	17/88	16

Empty cells for Patients 1-6 mean rTMS with particular parameters were not studied for safety reasons.

<sup>a</sup> We were unable to record usable EMG during and after rTMS trains in Patient 1 for condition C. Therefore, presence/absence of BEBs or SEs were unreliable (?). All rTMS trains were applied; MEP and pinch force data were collected and are included in Table 3.

<sup>b</sup> rTMS was performed at 100% machine output.

<sup>c</sup> rTMS was performed with 20 Hz and 110% of MT only.

<sup>d</sup> A single clonic movement was observed but BEB was not recorded in the monitored muscles.

(M.P. Lomarev et al, *Clinical Neurophysiology* 118(2007) 2072-75)

ております。これは頭皮を介して非常に弱い電場、1.5~2 mA の刺激を脳に与えて、発火頻度を変えることによって、電流の向き等によって脳神経機能を抑制ないし促進することが可能であるということです。抗うつ効果があるという論文が出てきておりますが、今のところ安全で、けいれん発作の誘発はないということです。今後 tDC stimulation ということも行われる可能性があると思われま。tDC stimulation はこれから応用される研究かと思いますので、この研究会や学会の磁気刺激委員会で tDC stimulation が本当に使えるかどうかを検討していこうと思っております。

[文 献]

- 1) Katsuyuki Machii et al : Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology* 117 (2006) : 455-471.
- 2) Erica Hyunji Bae et al : Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy : a review of the literature. *Epilepsy & Behavior* 10 (2007) : 521-528.
- 3) Moacyr A Rosa et al : Accidental seizure with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 22 (2006) : 265-266.
- 4) Colleen K Loo et al : A Sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily

---

rTMS in major depression. *Psychological Medicine* **37** (2007) : 341-349.

- 5) Charles M Epstein et al : An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* **118** (2007) 2189-2194.
- 6) John P O'Reardon et al : Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression : a multisite randomized controlled trial. *Biol. Psychiatry* 2007 Jun **13** : 1-9.
- 7) Mikhail P Lonarev et al : Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* **21** (2006) : 325-331.
- 8) M.P. Lomarev et al : Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. *Clinical Neurophysiology* **118** (2007) : 2072-2075.

## [討 論]

司会・安原 どうもありがとうございました。先生、これは質問を受けるのでしょうか。

辻 時間があれば。

司会・安原 ご質問があれば。もう時間がないので一つ位。時間もちょうどきましたので、事務局の方から。

## 事務局連絡

辻 (産業医科大学) 最後に事務局から連絡をさせていただきます。第19回のこの研究会は、2008年11月12日水曜日に、神戸市立医療センター中央市民病院神経内科 幸原先生のお世話で行うことになっております。TMSの治療への応用に関しての講演を予定しておりますので、よろしく申し上げます。

第20回のこの研究会に関しましては、私が世話させていただきます。2009年11月17日水曜日の6時半から北九州市小倉区の北九州国際会議場で行いますので、どうぞよろしくお願いたします。では、遅くまで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 (飯田病院)
木村 淳 (Iowa 大学)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター 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 社会復帰施設診療所)	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 (重症心身障害児(者)施設 横浜療育医療センター)	橋本隆男 (相澤病院)
花島律子 (東京大学)	藤木 稔 (大分大学)	町田正文 (国立病院機構 村山医療センター)
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)	廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院)	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

(2008年10月現在)

---

第 18 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 の小児に対する応用と今後の可能性

2008年10月30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