

2008年11月12日
神戸国際会議場

CONTENTS

	Page
はじめに 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科 幸原伸夫1
1 新しいコイルによる下肢の神経根磁気刺激法 1) 東京大学医学部附属病院 神経内科 2) 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座 松本英之 ¹⁾ 花島律子 ¹⁾ 寺尾安生 ¹⁾ 宇川義一 ²⁾2
2 脳卒中に対する反復経頭蓋磁気刺激治療 1) 北海道大学病院 リハビリテーション科 2) 滋賀県立成人病センター リハビリテーション科 竹内直行 ¹⁾ 中馬孝容 ²⁾ 生駒一憲 ¹⁾14
3 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療 1) 東京大学医学部附属病院 神経内科 2) 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座 3) 産業医科大学 神経内科 4) 日本学術振興会 特別研究員 5) 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「補足運動野反復磁気刺激による 大脳基底核疾患治療の開発班」 濱田 雅 ^{1, 4, 5)} 宇川義一 ^{2, 5)} 辻 貞俊 ^{3, 5)}26
4 てんかんモデル動物に対するrTMS治療 産業医科大学 神経内科 由比友顕 赤松直樹 辻 貞俊36
5 磁気刺激法の安全性に関する文献review (15) 産業医科大学 神経内科 辻 貞俊46
事務局連絡 産業医科大学 神経内科 辻 貞俊54

はじめに

幸原（神戸市立医療センター中央市民病院）：神戸市立医療センター中央市民病院というところに勤めております幸原といいます。それでは時間がありませんので、第1題目、松本先生から、演者の紹介も時間の関係で省略しますが、よろしくお願ひします。

1

新しいコイルによる下肢の神経根 磁気刺激法

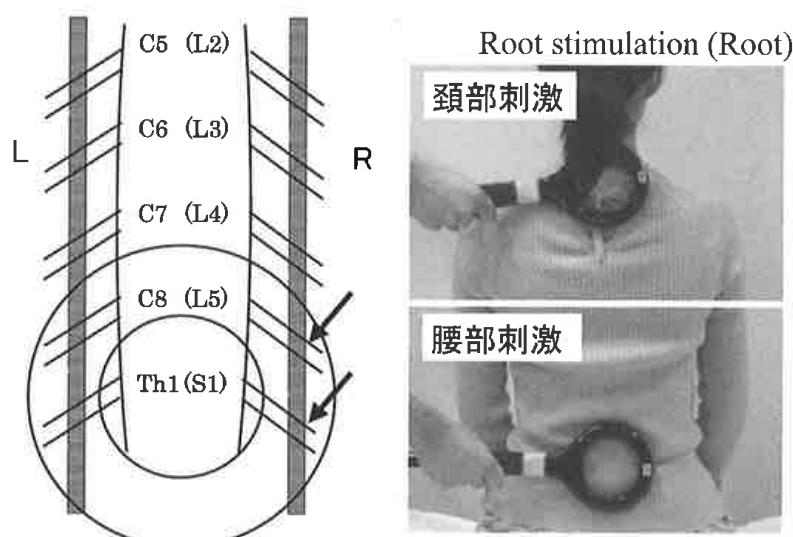
東京大学医学部附属病院
神経内科

松本 英之
花島 律子 寺尾 安生
宇川 義一

福島県立医科大学医学部
神経内科学講座

下肢の神経根刺激についてお話しします（図1）。宇川らは神経根刺激法を報告しました。頸部では上の図のように、腰部では下の図のようにコイルを置き電流を流すと、脊髄神経が椎間孔を出るところを刺激できます。

我々は2005年に慢性GVHDに伴う末梢神経障害の症例を報告しました。通常の神経伝導検査では近位部の脱髓病変を検出できませんでした。かつGVHD起因の皮膚病変のため、強い痛みを伴いました。一方、神経根刺激は痛みを伴わずその病変を検出できました。我々はこの症例を通して、神経根刺激が、時に末梢神経系の検査として有用であると実感しました。



Ugawa Y et al. J Neurol Neursurg Psychiatry 1989; 52: 1025-1032

図1 神経根刺激法

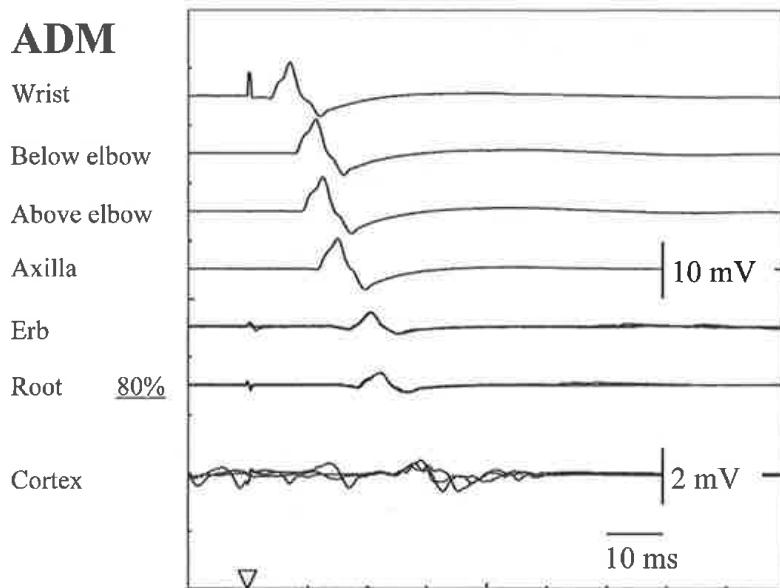


図2 症例：CIDPに対する上肢の神経根刺激

そして2006年シンポジウムで「神経根刺激を中心に」ということでお話をしました。その時の結語は、「上肢の神経根刺激では刺激装置の改良に伴い最大上刺激が可能となった。電気刺激と組み合わせることで、今後、更なる臨床応用が期待される。」でした。

具体的にどのようなことをお話したか、症例提示でお示ししたいと思います。51歳男性です。半年前から右手指の脱力、しびれが出現、変動しています。神経所見として右手内筋（尺骨神経支配）の筋力低下、右手尺骨神経支配領域のdysesthesia、右上肢・両下肢の腱反射低下があります。

図2はこの方の電気刺激です。Wrist、elbow、axilla、Erbときて、Erbで振幅が小さくなっています。これは conduction block でしょうか。いつも問題になるのは、technical error ですが。我々は神経根刺激を行い、80%で最大上刺激を得ることができました。つまり、この病変は technical error ではなく、conduction block だと分かりました。同時に cortex の方も刺激し、CMCT を測定しましたが正常でした。診断は CIDP でした。より近位部の神経根刺激を最大上刺激で行うことで technical error ではなく、腋窩～Erb 間の conduction block であることを証明できました。また、経頭蓋磁気刺激を併用することで、末梢神経のみならず中枢神経も同時に検査することができました。

今回は下肢のお話です。下肢でも最大上刺激が得られることが期待されますが、刺激部位が深いという問題があります。また、より近位の脊柱管内に馬尾が

強力な腰仙部磁気刺激専用コイル

直径20cm (0.98T, 7 turns)



Magnetic Augmented Translumbosacral Stimulation coil.

‘MATS coil’

図3 MATS coil

存在し、通常は刺激できません。我々は下肢の神経根刺激の専用コイルが必要と考え、深く誘導電流を発生し得るコイルを用いて、椎間孔レベルで最大上刺激を得ること、より近位の馬尾を刺激することを試みました。

今回用いたコイルは強力な腰仙部磁気刺激専用コイルで、直径20cmの非常に大きなものです(図3)。我々はこのコイルを Magnetic Augmented Translumbosacral Stimulation coil と名づけました。略して「MATS coil」です。

方法ですが、正常被験者42例を対象とし、Magstim 200、MATS coil、round coil、double coil を用いました。母趾外転筋を被験筋とし、CMAPの頂点間振幅、陰性面積、潜時を検討しました。まず、最適な刺激方法を探索して、椎間孔レベルでの最大上刺激の有無、馬尾刺激の可能性について検討しました。

まず、椎間孔レベルで刺激を行いました。右AHに記録電極を置いて、MATS coilの辺縁をS1棘突起上に置いて、棘突起上のコイル辺縁の接線方向を誘導電流の向きと定義しました。そしてコイルを動かして360度誘導電流を流すようにしました。この時、右側に記録筋があるので、コイルは左側に置いて、current spreadをしないように配慮しました。

結果です(図4)。6人全例で240度の角度で最も大きなCMAPが得られました。つまり、椎間孔レベルでは、図のようにコイルを置いて図の向きに誘導電流を流すのが最適な刺激方法だと分かりました(図5)。

図6は非常に体格の大きな方のCMAPの例ですが、ankle、kneeの電気刺激に加え、MATS coil stimulationを行ったところ、90%以上のintensityで最大上刺激

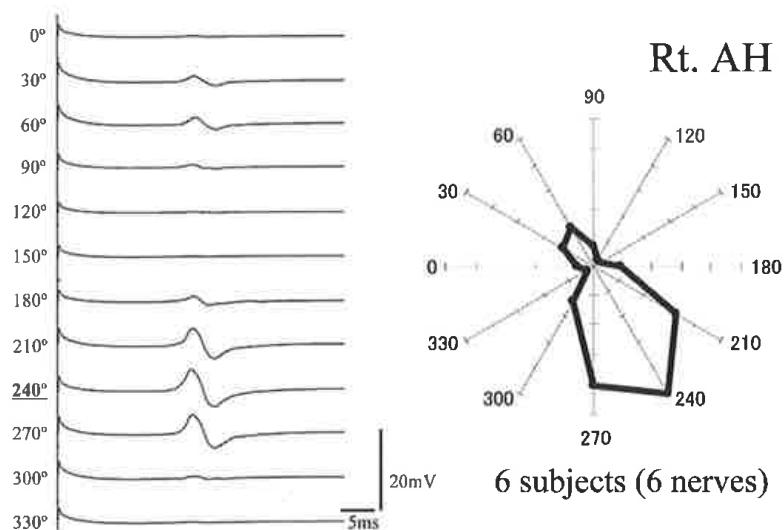


図4 最適な誘導電流の向きの検討 (S 1)

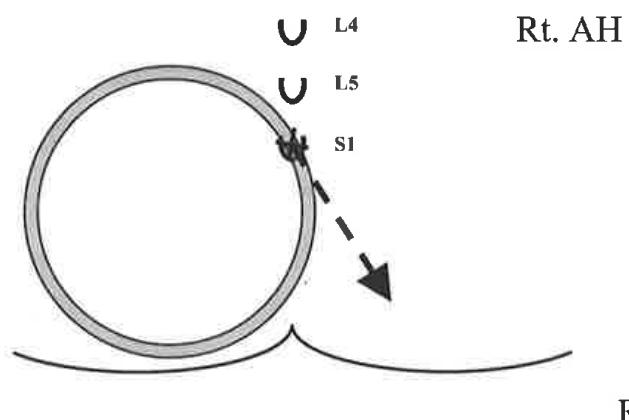


図5 MATS coil の最適な配置と誘導電流の向き (S 1)

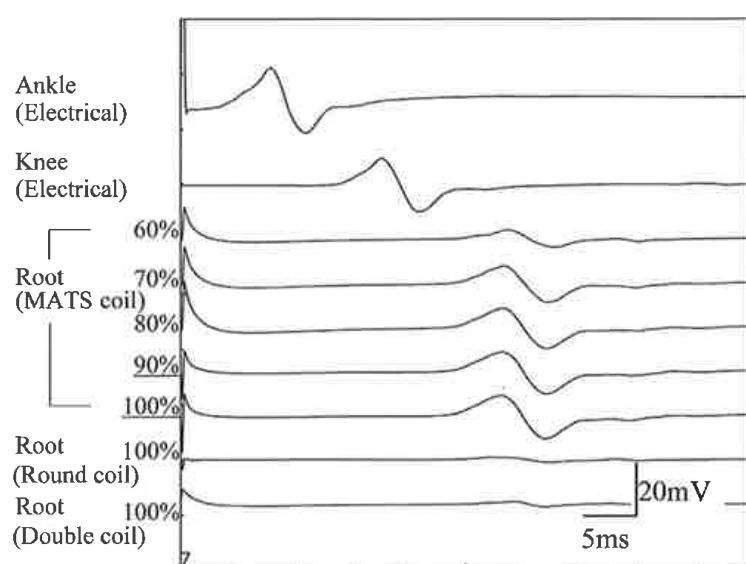


図6 各コイルでの S 1 神経根刺激の 1 例

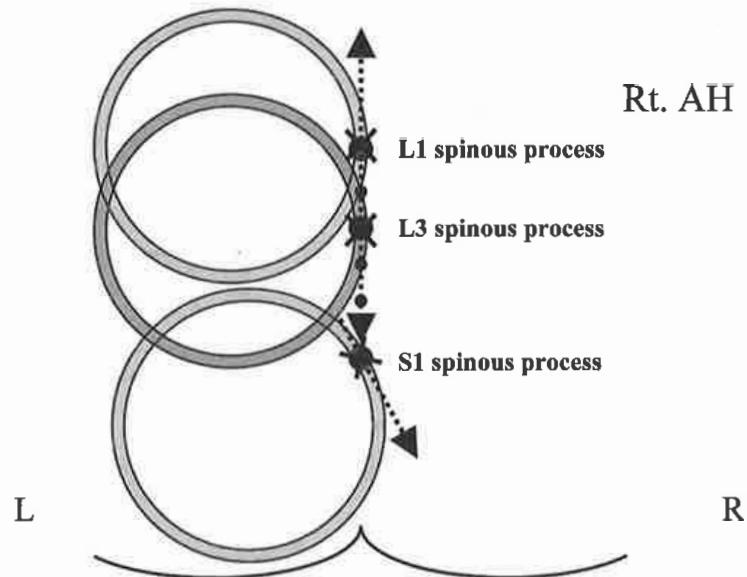


図 7 MATS coil の最適な配置と誘導電流の向き

を得ることができました。一方で、通常の round coil、double coil では、100 % の intensity を用いたのですが、非常に小さな CMAP しか出ません。MATS coil が、かなり強力なコイルであることが分かると思います。

最大上刺激ができるかどうか、MATS coil、round coil、double coil で比較しました。84 筋中 80 筋で MATS coil で最大上刺激が得られました。round coil は 15 筋、double coil は 18 筋という結果でした。3 種類のコイルで、同じ 100 % の intensity で刺激した時の CMAP の大きさを比較しました。有意に MATS coil の振幅が大きいという結果が得られました。

続いて脊柱管内の馬尾を刺激することを試みました。L1 棘突起上にコイルの辺縁を置き、誘導電流を頭側あるいは尾側に流すようにしました。この部位は馬尾が脊髄円錐部から出る部位と考えられます。誘導電流が集中する部位だと考えられるので、二つの向きで検討しました。結果ですが、6 人の結果で振幅、面積ともに頭側に誘導電流を流した場合の方が大きいことが分かりました。

つまり、図のようにコイルを配置して誘導電流を頭側に流すことが良いと分かりました。そして、我々は更に L3 棘突起上にコイルの辺縁を置き、誘導電流を流して馬尾の中間部を刺激することを試みました（図 7）。この部位は解剖学的に誘導電流が集中する構造物はないので、過去の報告、末梢神経刺激に倣い、順向性に誘導電流を流すことにしました。

図 8 は典型的な CMAP の例です。Ankle、knee の電気刺激に加えて、S1 レベ

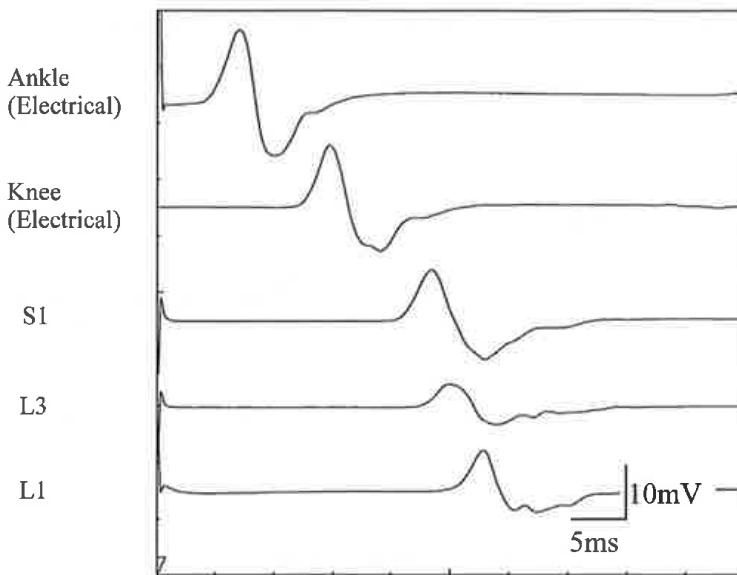


図 8 健常人での MATS coil stimulation

表 1 磁気刺激と高電圧電気刺激の比較①

	13 subjects (26 nerves)		
	S1	L3	L1
Magnetic stimulation			
Amplitude (mV)	17.2 \pm 5.4	4.0 \pm 3.9	5.0 \pm 4.0
Area (mV*ms)	29.6 \pm 9.4	7.1 \pm 6.3	8.6 \pm 6.3
Supramaximal stimulation	26/26	0/26	0/26
Electrical stimulation			
Amplitude (mV)	16.8 \pm 5.1	15.9 \pm 5.3	14.9 \pm 5.3
Area (mV*ms)	29.2 \pm 9.1	28.0 \pm 9.1	27.1 \pm 9.6
Supramaximal stimulation	26/26	26/26	26/26
(Mean \pm SD)			

ルの刺激で最大上刺激を得ることができました。L3、L1 レベルの刺激でも CMAP を導出できました。L3、L1 刺激は明らかに潜時が異なる CMAP で、脊柱管内の馬尾を刺激できたことを示しています。ただ残念なことに、これらの CMAP は最大上刺激にはなっていません。

最大上刺激ができているかどうか、高電圧電気刺激を用いて CMAP を比較することで確認しました (表 1)。S1 刺激では磁気刺激と電気刺激で共に最大上刺激が全例で得られます。CMAP の大きさもほぼ同じという結果ですが、一方で L3、L1 刺激の場合には電気刺激の場合は最大上刺激が得られるのですが、磁気刺激の場合は残念ながら得られないという結果でした。

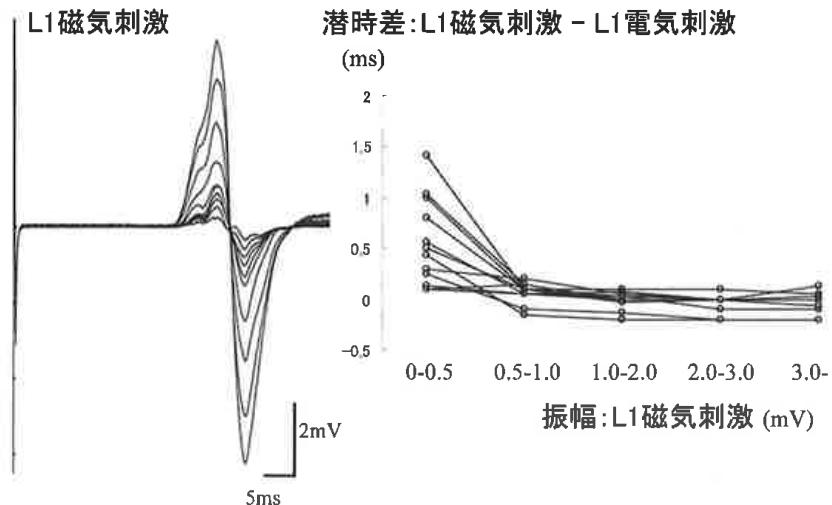


図9 振幅と潜時の関係 (L1)

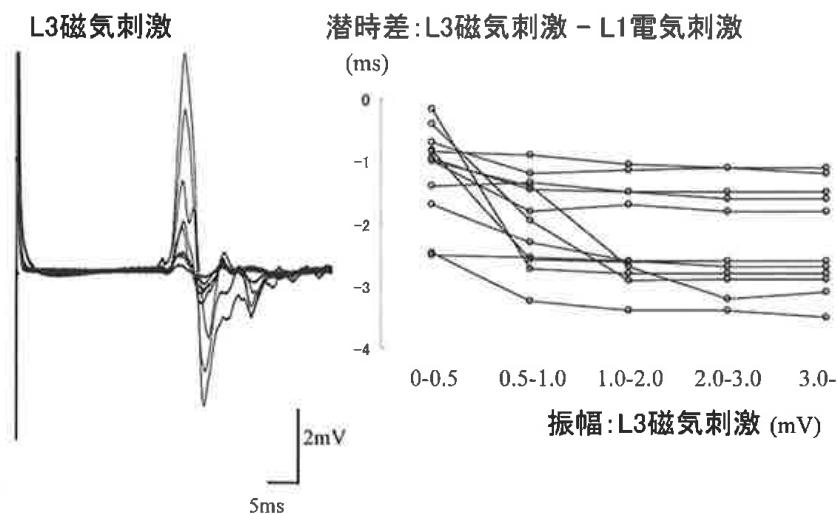


図10 振幅と潜時の関係 (L3)

そこで振幅と潜時の関係を検討しました (図9)。図左はL1磁気刺激のCMAPの例です。振幅が増大する過程で潜時はどうなるかというと、ほとんど動きません。図右は潜時の差をとったものです。L1磁気刺激からL1電気刺激の潜時を引いたものですが、こちらのCMAPが0.5mV以上出ていれば潜時差はほぼゼロと、磁気刺激と電気刺激で潜時差はほとんどないという結果が得られました。

一方で、L3刺激の場合には、振幅が増大する過程で潜時が短縮する現象が見られました (図10)。L3磁気刺激とL1の電気刺激の潜時差をとってみるとかなりばらつきが出ました。そしてCMAPが大きくなる過程で潜時が動いてしまうものも見られました。CMAPが3mVを超えるようになると、潜時はある程度

表 2 磁気刺激と高電圧電気刺激の比較②

13 subjects (26 nerves)	
Latency (ms)	L1
Magnetic stimulation	23.1 ± 1.4
Electrical stimulation	23.0 ± 1.4
(F+M-1)/2	23.6 ± 1.0
(Mean ± SD)	

落ち着いてきます。1.5 ms 位に落ち着く群、3 ms 位に落ち着く群、2 群に分かれ、おそらく前者は馬尾の中間部を刺激できていると考えられますが、後者は遠位に current spread しているのだろうと考えました。

潜時について L1 磁気刺激と L1 電気刺激とを比較しました。磁気刺激と電気刺激で、潜時に有意差はありません (表 2)。F 波から計算される末梢神経伝導時間と約 0.5 ms の潜時差を認めました。

まとめです。S1 刺激では MATS coil を用いることにより、ほぼ全例で最大上刺激が得られました。最大上刺激は高電圧電気刺激でも確認しました。L1 刺激では、0.5 mV 以上の CMAP が導出できていれば、潜時は電気刺激と同一でした。F 波から計算される末梢神経伝導時間と約 0.5 ms の潜時差 (2-2.5 cm) を認めました。以上より、L1 刺激の被刺激部位は脊髄円錐部の馬尾起始部と考えられます。L3 刺激の場合には、L1 の電気刺激の潜時と比較すると、潜時差が約 1.5 ms と 3 ms の 2 群に分かれました。前者は馬尾の中間部を刺激した CMAP と考えられます。後者は遠位に current spread してしまったと考えました。

なぜ大きなコイルで深く刺激できるのでしょうか。コイルに電流を流すと、ファラデーの法則によりコイルを貫く磁束が発生します。そしてレンツの法則によりその磁束をうち消すように渦電流 (誘導電流) が発生するというのが磁気刺激の原理であり、これはコイルの大きさに関わらず成立するわけで、コイル径と電磁場の分布は相似になり、大きなコイルは深く刺激できると言えるわけです。

実際に 20 cm のコイルの誘導電場を計算で推定した方がいます。その方は通常のコイルに比べ、この大きなコイルではコイル表面で非常に大きな誘導電場を発生できると報告しています。更に、コイルから離れても誘導電場は減衰しにくく、1 cm、3 cm、6 cm、10 cm と離れていても減衰しにくいと報告しています。つまり、MATS coil の誘導電場は非常に大きいわけです。

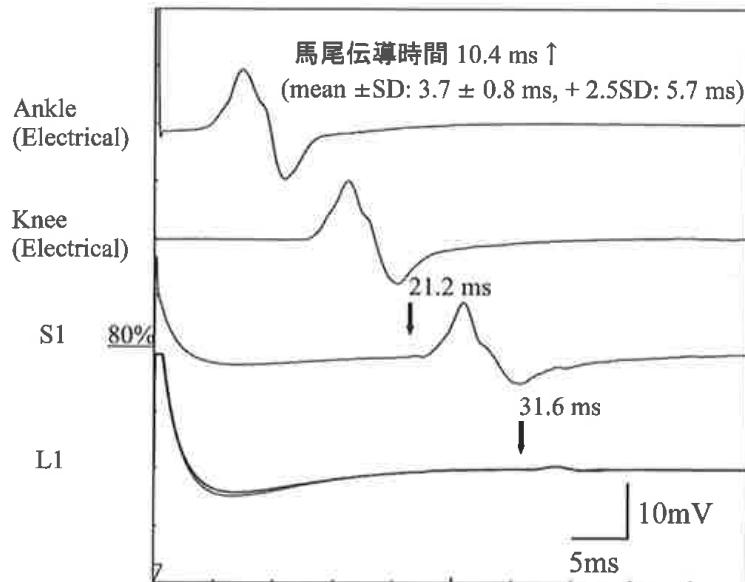


図 11 症例：馬尾悪性リンパ腫

結語ですが、MATS coil を用いることで椎間孔レベルでの潜時に加えて振幅、面積が評価できます。馬尾伝導時間も測定できます。一部の健常人では馬尾の中間部も刺激できますが、その中間部刺激は潜時のばらつきがあり、臨床応用は困難かと考えています。

残りの時間で 2 例の症例を提示します。46 歳男性で、2 カ月前から腰痛、1 週間前から急速に両下肢の脱力が出現しました。神経所見として、両下肢筋力低下、両下肢腱反射低下、Lasègue 徴候陽性を認めました。神経伝導検査は tibial nerve は特に大きな異常はありません。F 波が導出不良で、末梢神経近位部病変が疑われました。

結果です（図 11）。Ankle、knee の電気刺激に加え、S1 刺激では 80 %で最大上刺激が得られ、これらの CMAP で明らかな異常はありません。そして L1 刺激を行ったところ、潜時は延長していて、馬尾伝導時間は 10.4 ms と正常上限の 5.7 ms をはるかに上回っていました。この方の MRI の画像では、T2 強調画像で馬尾の腫大を認め、ガドリニウムの増強効果を認めました。診断は馬尾の悪性リンパ腫でした。足首、膝窩、S1 までの波形の変化は認めませんが、馬尾伝導時間の延長を認めました。MRI 所見に一致する馬尾神経に限局した神経生理学的異常を検出できました。

続きまして、33 歳の女性です。半年前から手足の脱力が出現し変動しています。神経所見として、四肢筋力低下、四肢腱反射低下があります。従来の神経伝

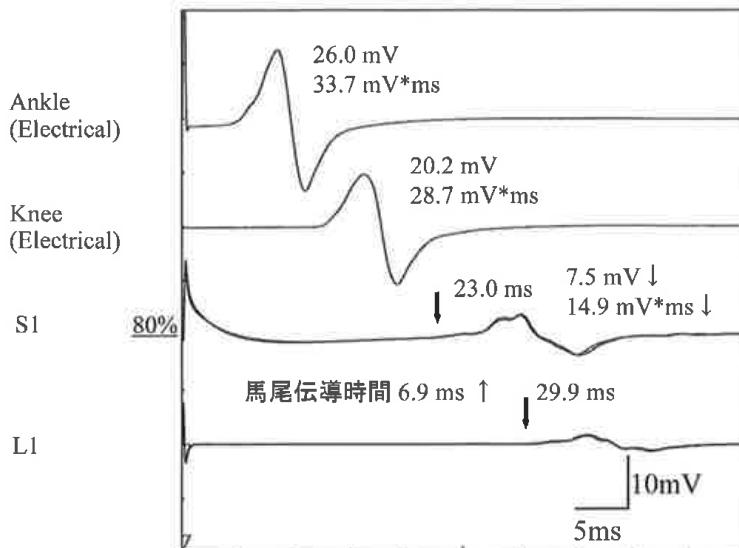


図 12 症例：CIDP

導検査では運動神経の振幅は正常です。筋力低下があるのに振幅が正常であり、やはり近位部病変が疑われました。Ankle、knee の電気刺激に加え、S1 刺激では 80 %で最大上刺激が得られました（図 12）。波形は明らかに変形しており、振幅、面積は正常下限を大きく下回っていました。そして馬尾伝導時間も 6.9 ms と延長を認めました。この方の診断は multi-focal motor neuropathy または CIDP と考えていますが、膝窩から S1 の間の conduction block と馬尾伝導時間の延長を認めました。MATS coil により近位部病変の障害の部位と程度を評価することができました。

以上ですが、MATS coil は椎間孔レベルで最大上刺激が可能であり、馬尾伝導時間も測定でき、下肢の末梢神経近位部の評価に有用と考えます。ありがとうございました。

討 論

司会・幸原（神戸市立医療センター中央病院） どうもありがとうございました。ただ今の演題にご質問をお願いいたします。記録集を作成していますので、質問をされる方はまず自分の所属とお名前をおっしゃった後にご質問をお願いいたします。それではフロアの方からご質問ございませんか。はい、木村先生。

木村（アイオワ大学） このコイルはもっと大きい方が良いのではありませんか。僕は10年ほど前に Roger Cracco のところで Paul Mccabee が巨大なコイルを使って実験しているのを見せてもらいましたが、かなり高振幅の電位が誘発されていて、波形もきれいでした。そのコイルの直径は 40 cm はあったと思いますが、アメリカ人は大きいから、それでも腰の上にちゃんとおさまっていたように思います。

松本 大きければ大きい程たぶん良いのだと思うのですが、過去の報告で Mag-stim が作った 20 cm のコイルが最大だったので、最大のものを作つてみて、まあうまくいったということです。

司会・幸原 大きいことによるデメリットということはないですか。つまり局在性とかそういった点で。

松本 大きいのでパワフルです。痛みという点では、皮膚に電流は流れませんけれども、これまでに比べてかなり衝撃が強いです。ですから嫌がる方がいらっしゃいます。Focality については、普通の round coil などと潜時を比べても変わらないので、それは問題ないと思っています。メリットとしては、アトピーや皮膚病変がある方でも、高電圧電気刺激は痛くてできませんが、MATS coil のほうは大丈夫という方もいらっしゃいます。あとは衣服の着脱が必要ないということで、先ほどお見せした高電圧電気刺激の正常被験者の方は、ほとんどが男性で女性は僕の奥さんだけで、僕らのグループの女性の方も拒否するぐらい、お尻に電極を貼ることに抵抗があるということで、かなりこれは良い点かなと個人的には思っています。

宇川（福島県立医科大学） 松本先生、今の質問を少し誤解しています。たぶん幸原先生は、刺激が大きければ localization が悪くなるから、良くないことはないかということを質問していると思います。

司会・幸原 そうです。

宇川 それに関する答えについて言いますと、電流をたくさん流すので、focality は悪くなる可能性はあるのですが、実は受ける側の解剖的な理由で非常に density が高いところができるので、刺激点がどのコイルでも一定だったので、あまりずれないとかもしれません。逆に刺激が大きいほど大きな波形が誘発できて、良いか

もしれません。

司会・幸原 ほかに質問ありませんか。今聞いて、これは久しぶりに本当に臨床応用ができるような話だなと思ったのですけれど、何かご質問ありませんか。はい、それでは研究がこのまま順調に進むことを祈って、ありがとうございました。

松本 どうもありがとうございました。

脳卒中に対する反復経頭蓋磁気刺激治療

北海道大学病院
リハビリテーション科

竹内 直行 生駒 一憲

滋賀県立成人病センター
リハビリテーション科

中馬 孝容

このような貴重な機会をえてくださいました本研究会および座長の労をいただく幸原先生に深謝申し上げます。脳卒中後の麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激の臨床応用につき発表させていただきたいと思います。

はじめに、脳卒中後の麻痺の回復には障害を受けていない残存した運動関連領域が関与していると考えられています。しかしながら、健側半球の第一次運動野の麻痺の回復に対する役割は現在のところ不明でありまして、むしろ回復というよりは抑制に関与している可能性があります（表1）。

次に、脳卒中における脳梁抑制の作用を説明したいと思います（図1）。左の方が正常人における運動野と脳梁の関連を表す図ですが、正常人においては脳梁抑制を介し、左右の運動野のバランスをとりあつていると考えられています。右

表1 序論

脳卒中後の麻痺の回復には障害を受けていない残存した運動関連領域が関与していると考えられている(Fridman et al. 2004, Ward et al. 2004, 2006, Takeuchi et al. 2007).

しかしながら健側半球の第一次運動野(primary motor cortex; M1)の麻痺の回復に対する役割は現在のところ不明であり(Ward et al. 2004), むしろ回復というよりは抑制に作用している可能性がある(Murase et al. 2004, Takeuchi 2005, Rijntjes 2006).



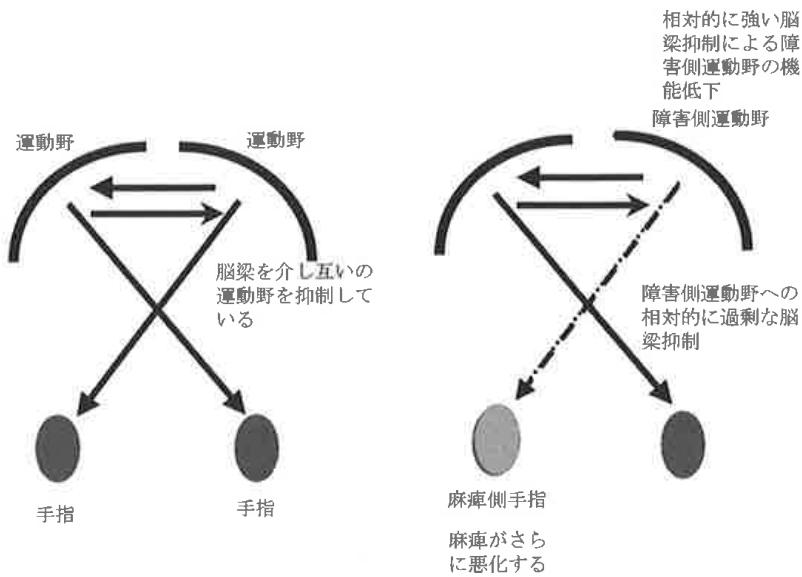


図1 健側運動野から脳梁抑制を介した障害側運動野への作用

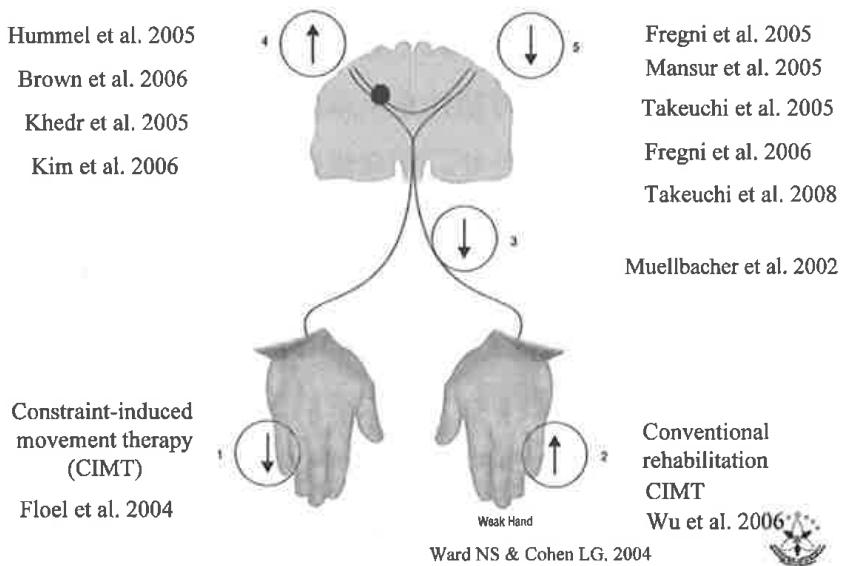


図2 脳卒中後の麻痺に対するアプローチ

が脳卒中患者における模式図です。錐体路が障害されるとそれにより対側の麻痺が生じます。すると、元来からあった脳梁抑制が相対的に過剰な状態になり、そのため相対的に強い脳梁抑制により障害側運動野の機能が低下し、麻痺が更に悪化するのではないかと考えられます。

図2はWardらが仮説とした五つのアプローチの図です。はじめに2番目の図です。こちらは理解しやすいと思われますが、麻痺側の訓練および刺激を行う方法です。従来からのリハビリおよび強制使用、またWuらが報告した麻痺側に経皮的電気刺激を行う方法が該当します。次に1番目の図ですが、ischemic nerve

表 2

Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralateral primary motor cortex improves hand function after stroke.

Takeuchi N, et al. Stroke. 2005; 36: 2681–6.

脳卒中患者にて健側運動野に1Hz rTMSを行ない健側運動野の興奮性を低下させ、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制を減少させることによって麻痺側手指機能の改善が得られるのではないかと仮定し検討を行なった。



blockを行ったり、先ほどの強制使用、健側をあまり使用しないことにより健側半球の活性化を低下させ、患側半球を活性化させる方法が該当します。3番目としまして、こちらが変り種なのですけれども、運動野において上肢の中でも手の領域、腕の領域が互いに競い合い可塑性を生み出す考えに則り、上腕にブロックを行い、上腕の領域の活動を低下させ、麻痺側の手の運動機能を改善させた報告があります。脳梁抑制による両側半球間のバランス説に従い皮質を刺激する方法は4番と5番になります。4番ですが、電気刺激または反復経頭蓋磁気刺激を行い、患側半球をダイレクトに活性化させる方法で、5番目がこれからご紹介いたします、健側半球を抑制し障害側半球を間接的に興奮させることを目標に、経頭蓋電気刺激やrTMSを用い、障害側半球を抑制する方法です。

前述の図の5に相当するのですが、脳卒中患者にて健側運動野に1Hz rTMSを行い、健側運動野の興奮性を低下させ、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制を減少させることによって麻痺側皮質機能の改善が得られるのではないかと仮定し検討を行いました（表2）。

磁気刺激による麻痺側運動機能の変化のグラフです（図3）。左の（a）の方が麻痺側の手指のピンチ力、（b）の方が加速度のグラフになります。四角がrTMS群、三角がシャム刺激群になります。ピンチ力に関しましては、磁気刺激を行っても改善は認めなかったのですが、加速度に関しては磁気刺激を投与することによって刺激直後に磁気刺激群の方が加速度の改善を認めました。しかしながら、磁気刺激の30分後には効果は消失しております。更に磁気刺激前後の健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制を検討いたしました（図4）。こちらが実際の

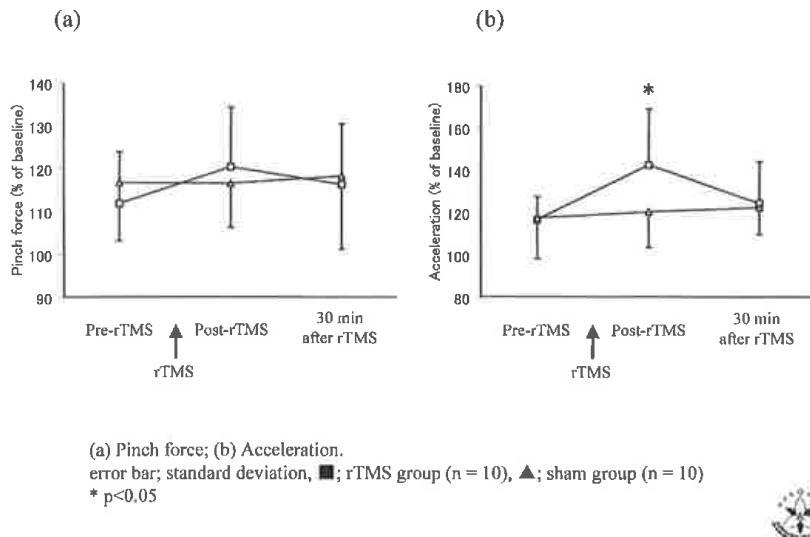


図3 rTMSの効果

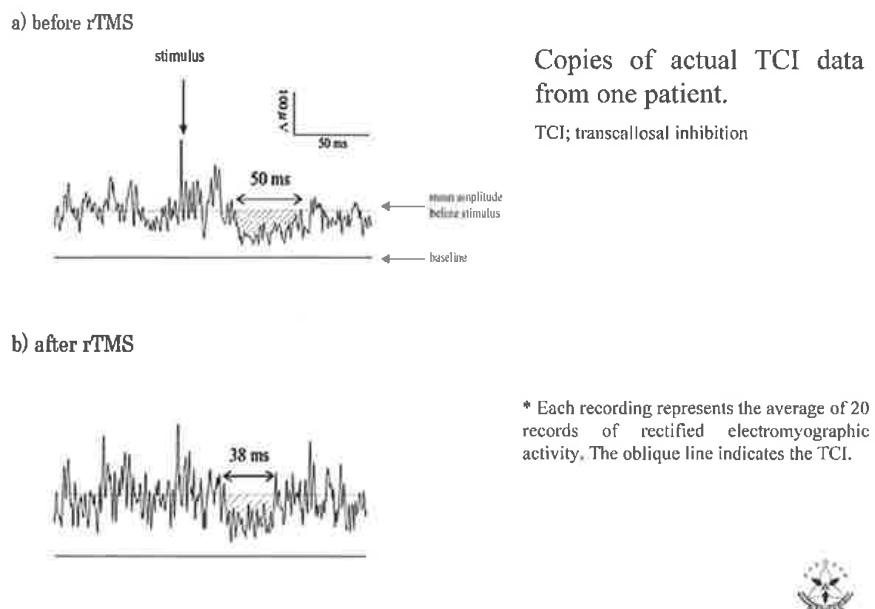


図4 rTMSによる脳梁抑制の変化

脳梁抑制の波形になります。上段が刺激前、下段が刺激直後ですが、刺激前の脳梁抑制は 50 ms だったのが、刺激後には 38 ms と減少を認めています。

次に、磁気刺激後の運動機能と脳梁抑制との関連を検討いたしました。先ほど改善のあった加速度と脳梁抑制の減少の相関のグラフを表しております。磁気刺激による運動機能の改善は脳梁抑制の減少と相関を認めていました。すなわち、健側半球から障害側運動野への脳梁抑制が減少することによって麻痺の改善が得られたのではないかと考えられました。

前述した研究では、磁気刺激だけだと麻痺側運動機能の改善が持続しなかった

表3

Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke.
Takeuchi N, et al. J Rehabil Med. 2008;40:298–303.

rTMSのみだと麻痺側運動機能の改善が持続しなかったため、rTMS後に運動訓練を追加することによって運動機能の改善が持続するか検討を行った。さらにrTMS後の麻痺側運動野の可塑性メカニズムの検討を行うため障害側運動野のMEPsとIntracortical inhibitionを計測した。

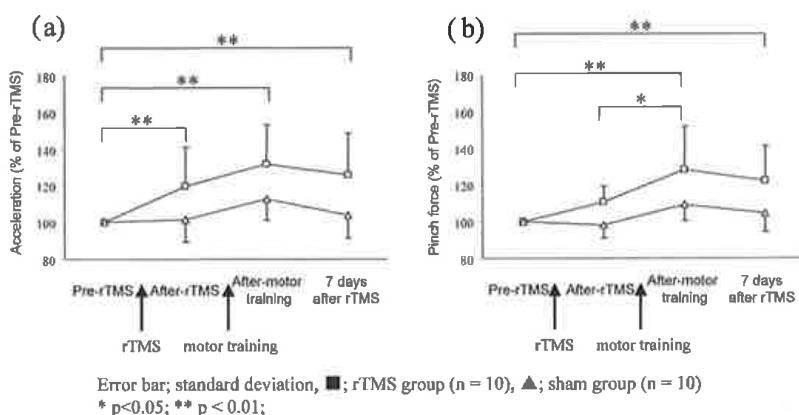


図5 rTMSと運動訓練効果

ために、磁気刺激後に運動訓練を追加することによって、運動機能の改善が持続するかどうかの検討を行いました。更に、磁気刺激後の麻痺側運動野の可塑性メカニズムの検討を行うために、障害側運動野の MEP と intracortical inhibition を計測いたしました（表3）。

磁気刺激と運動訓練の効果の図です（図5）。運動訓練は、麻痺側手指のピンチを15分間できるだけ速く訓練を行っていただく訓練です。左の（a）の方が麻痺側手指の加速度、（b）がピンチ力になります。先ほどと同じ四角が磁気刺激群、三角がシャム刺激群です。磁気刺激によって加速度がシャム刺激群と比べて有意に改善を認めまして、前述の試験だと刺激30分後には効果は消失していたのですけれども、運動訓練を行うことによって刺激の1週間後にも加速度の改善

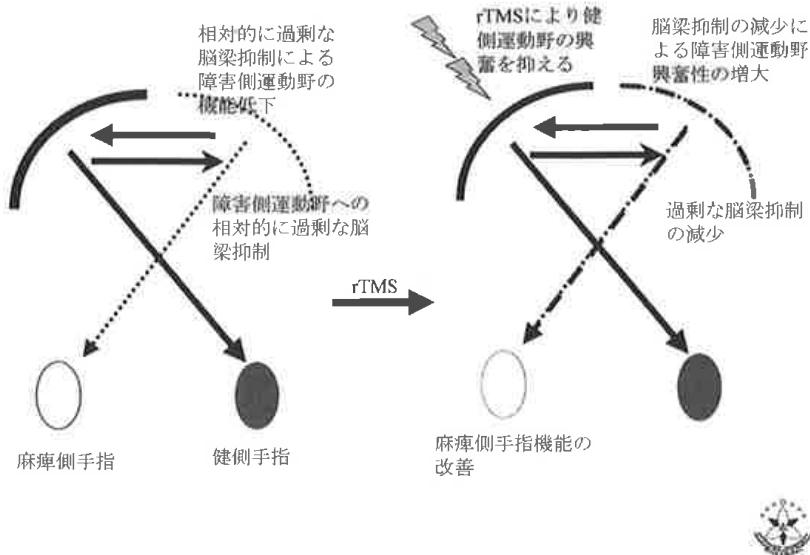


図6 rTMSにより麻痺側手指機能が改善した理由

を認めておりました。(b) の磁気刺激だけでは全く変化しなかった力なのですが、同様に磁気刺激を行っても刺激後にはピンチ力は幾分かは改善しているのですけれども、有意差は認めませんでした。そこに運動訓練を追加することによって、運動訓練と磁気刺激の組み合わせによって磁気刺激だけでは改善しなかった力の改善を認めております。こちらも同様に1週間後にも効果の持続を認めております。

障害側運動野で何が起こったのかという検討を行うために、磁気刺激前後のMEPの変化を検討いたしました。今度は脳卒中患者ですので、どうしても皆全員にMEPが計測できたわけではなく、磁気刺激群では6人、シャム刺激群では5人となっております。磁気刺激投与後に障害側運動野のMEPの増加を認めています。しかしながら1週間後には元に戻っています。MEPがベースに戻っても、麻痺側運動機能の改善が得られていたということは、障害側運動野の興奮性が増加している間に運動訓練を行うことによって障害側運動野にて何らかの再構築が生じ、効果が持続したのではないかと考えられております。図には示していないのですが、ほかにも可塑性を誘導する脱抑制を検討いたしましたが、磁気刺激前後ではintracortical inhibitionの変化は認めませんでした。

二つの研究から得られた磁気刺激作用についてお話しします(図6)。左の図が先ほど提示しました脳卒中患者における脳梁抑制の作用を表す図です。相対的に過剰な脳梁抑制によって障害側運動野の機能が更に低下し、麻痺側手指が更

表4 小児脳卒中にもrTMS効果はあるのか？

Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial.
Kirton A et al. Lancet Neurol. 2008;7:507-13.

小児脳卒中に対する健側運動野への低頻度rTMS
対象は8～21歳（慢性期）

*脳梁抑制は6～8歳で成人と同程度になるため
(Moll 1999)



に悪化するというのですが、ここに磁気刺激を与えることによって健側運動野の興奮を抑え、そこから過剰な脳梁抑制の減少を引き出し、脳梁抑制の減少による障害側運動野の興奮性の増大により麻痺側手指機能が改善したのではないかと考えております。

次からは自験例だけではなくほかの新しい論文を交え、ご紹介させていただきます。今まででは我々の報告を含め、脳卒中に対する磁気刺激療法の症例は成人例がほとんどだったのですが、小児に対する報告が2008年に行われました。ただ脳梁抑制は6歳から8歳位で成人と同程度になるために、この症例においても対象は8歳から21歳と比較的高くなっています（表4）。

磁気刺激は我々と同じ方法なわけですけれども、1Hzを100%の安静時閾値で1日に10分行いました。これを連日8回実施されております。○がシャムで◇が磁気刺激です。麻痺側の握力の変化を見た図です。磁気刺激の4回目では特に有意差はなかったのですが、磁気刺激の8回目では、シャムが少し力が落ちたということもあるかもしれないのですが、一応有意差をもって磁気刺激群が改善を認めたと報告されています。更に刺激終了後の8日目にも効果が持続していました。健側の図は示してはいませんが、特に変化はなかったそうです。

ほかに握力以外の上肢機能の指標をこのグループは検討され、MAUEF (Melbourne Assessment Upper Extremity Function)、小児麻痺等に用いられる上肢のスケール、こちらも刺激を8回行ったところで有意をもって改善しておりました。ただこの指標では刺激を終わった8日目には持続は認めませんでした。

ほかに磁気刺激の投与方法の改良は果たして有益かどうかという検討が行われ

表5 rTMS 投与方法の改良は有益か？

<p>Safety of 6-Hz Primed Low-Frequency rTMS in Stroke. Carey JR et al. Neurorehabil Neural Repair. 2008; 22: 185-92.</p> <p>1Hz rTMS前に6Hz rTMSを投与するPriming rTMSを加え低頻度rTMSの抑制効果を増強し、麻痺側運動機能の変化を検討した。</p>

ました（表5）。最近話題になっている Homeostatic 作用により 1 Hz の連続磁気刺激の抑制効果を増強させるために priming rTMS を先に投与し検討した報告です。ほかにも改良方法として theta burst 等もあるのですが、今回は割愛させていただきます。1 Hz 連続磁気刺激前に 6 Hz の磁気刺激を投与する priming を加えて、低頻度 rTMS の抑制効果を増強し、麻痺側運動機能の変化を検討されました。患者は 10 人、慢性期でシャム刺激はありません。MEP は前後で計測していないために本当に MEP が抑制されたかどうかは不明となっています。

上段が麻痺側の手指機能、下段が健側機能です。評価ですけれども、Accuracy Index、トラッキングの精確さを検討しているタスクを行い、刺激前後で検討されました。刺激は 1 回ですが、フォローが 5 週間行われています。それで有意差ははっきりとしたものはなかったそうなのですが、上段の麻痺側で、刺激の 3 週間目位までは麻痺側運動機能の方は改善傾向を認めたということです。下段の健側機能に関しては特に悪化は認めないと報告されています。

今回は障害側運動野の磁気刺激の紹介が少ないために、ここでご紹介させていただきます。障害側運動野への磁気刺激療法の有用性も報告されておりまして、それに併用する形で強制使用を組み合わせ、運動機能がより改善するかどうか検討が行われました（表6）。

強制使用ですが、どういったものかというと、リハビリ領域では盛んに行われており、健側上肢をアームスリング等で固定することによって、麻痺側上肢だけで運動を強制的に行い、運動機能を改善させる方法です。昔から報告されておりまして、ケースレポートから randomized と幅広く有用性が確認されております。

表6 他のリハビリテーションアプローチとrTMS併用は効果的か？

Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. Malcolm MP et al. Am J Phys Med Rehabil. 2007; 86: 707-15.
強制使用と障害側運動野への高頻度rTMSのコラボレーション

この報告ではアームスリングではなくてミトンを使うことによって強制使用を実施しました。磁気刺激ですが、障害側運動野へ 20 Hz、90 % 安静時閾値、2 秒を 50 トレン、これを 2 週間の間に 10 セッション実施されました。強制使用なのですが、この磁気刺激と併用しながら日中の 90 % を健側肢にミトンを使用し、1 日 5 時間の自主トレを行うメニューです。

磁気刺激群は 9 人、シャム刺激群は 10 人で検討されました。上段がベースライン、下段が刺激から 2 週間後で、最下段が 6 カ月後になります。刺激後には○が磁気刺激群で、□がシャム刺激群です。左端が Wolf Motor Function Test、この二つが motor activity ですが、両群とも刺激後には改善を認めております。ただ、6 カ月後には motor activity は改善傾向を認めていたのですが、Wolf Motor Function Test では両群とも元に戻っています。従って、障害側運動に対する磁気刺激と強制使用を組み合わせても、更なる効果は得られなかったという報告です。

次に自験例ですが、小児期の外傷および感染による関節拘縮のために左上肢が使用できなかった患者が、脳卒中により右不全麻痺を発症いたしました。それにより麻痺側である右上肢を日常生活に使用せざるを得ず、自然の強制使用となっていた患者に健側半球へ低頻度磁気刺激を実施いたしました。症例は 8 週から 8 カ月の左中心前回の皮下出血の方です。

今回ピンチなどいろいろと加速度なども行ったのですけれども、ご本人が一番の主訴であった「字が書きづらい」ということがありまして、こちらに来られる前に一日にたくさん何度も練習されていました。特に住所や自分の名前などを練習させていたのですけれども、そのために書字機能がプラトーになっているのではないかと考え、刺激前後の書字の機能を検査いたしました。上段が刺激前、下

表7 おわりに

運動麻痺以外にも失語、半側空間無視、脳卒中後疼痛への応用が報告されている。脳卒中患者のリハビリテーションに対する応用のためには、rTMSによる脳内の変化が生じている間に運動訓練を行なうことが効果の持続、力の改善に重要と考えられます。またTheta burst stimulationなどの刺激方法など投与方法の改良が今後の脳卒中に対するrTMS療法にとっての研究課題と考えられる。



段が1週間後ですが、刺激直後から字が大分滑らかになって、この効果が1週間後にも続いていた、更に書くスピードも速くなっていました。そのために、強制使用と健側運動野への磁気刺激の併用がもしかすると効果増強に期待できるのではないかという可能性が示唆された報告です。

運動麻痺以外にも失語、半側空間無視、脳卒中後の疼痛への応用が報告されています（表7）。脳卒中患者のリハビリテーションに対する応用のためには、磁気刺激による脳内の変化が生じている間に運動訓練等を行うことが効果の持続、力の改善に重要ではないかと考えられます。また、今回はご紹介していないのですが、theta burst stimulation やほかのいろいろ研究されている刺激方法等の改良によって、今後の脳卒中に対する磁気刺激療法にとって、有益になるのではないかと考えております。ご清聴、ありがとうございます。

[討 論]

司会・幸原（神戸市立医療センター中央市民病院） どうもありがとうございます。それではフロアの方から何かご質問ありませんか。はい、どうぞ。所属とお名前、お願いします。

小山（西宮協立脳神経外科病院） 先生のお仕事は、いくつかペーパーで読ませていただいているのですけれど、stroke患者では非病巣側のM1が麻痺側上肢の機能回復に役立つよりは、むしろ抑制しているのではないかというのが先生の仮説ですね。

竹内 実は、麻痺の重さによっても若干違うということと、あとほかのもう少し高次なタスクに関してもきっと健側の運動野が関与しているのではないかと考えております。

小山 非常に運動機能が高い予後が予測されるような方はたぶん健側の M1 が inhibition に働いていると思うのですけれど、非常に麻痺の重い方はむしろ高次運動野も含めた bilateral なリクルートメント、それでやっと動いているような方がいらっしゃるのですけれど。

竹内 はい、先生のおっしゃるように共同運動レベルのような、麻痺の重い方はおそらく両方の運動野を動員せざるを得なくて、健側に磁気刺激を行って抑制する方法が比較的危険を伴うと思います。ただ、この磁気刺激自体が効果を持続させるためには、刺激を行った後に運動訓練を行うような可塑性の変化を誘導させることが必要だと思っていまして、おそらくそういうものをしなければ一過性の変化で終わるのではないかと思っております。自験例でも麻痺が重いからといって運動機能が悪化したという報告はないです。更に、2006 年 Boggio らが報告した報告なのですが、今まで全く手が動かなかった症例に磁気刺激を今と同じ方法で行って、改善したという報告が一応 1 例だけあります。

小山 麻痺側の corticospinal tract が生きていないとちょっと難しいかなと僕は思っているのですが、その辺はどうでしょう。MEP。

竹内 はい、MEP が有る無しで一応検討したのですけれども、tract まではやつてはいないのですが、一応あまり変わりはなかったです。

小山 ありがとうございます。

竹内 ただ、症例を重ねるとたぶん先生のご指摘の通り tract によって差は出てくる可能性はあると思います。

小山 よく分かりました。

司会・幸原 ほかにありませんか。はい、どうぞ、村瀬先生。

村瀬（徳島大学） 大変貴重な研究をありがとうございました。私自身その引用していただいていた研究をした時、cortex が障害された時には非常に、inhibition というよりも facilitation が健側から出ていました。一方、皮質下の場合は非常に

強い inhibition で severity に関係なかったです。皮質の錐体路を involve するところ、area 4 とか、あるいは前の 6 のところとか、そういうところは非常に強い facilitation が出ていて、先ほどの方のコメントにもありましたけれども、場所によってかなり違うのかなと思ったのですけれども、病変部位によってどうでしたでしょうか。

竹内 先生のおかげでこの研究も何とかできたものだったので、感謝申し上げます。やはり運動野に障害がある場合には、その磁気刺激の方法はあまり効果がないのではないかと思っています。なぜかというと、健側にあてるのも障害側にあてるのも、どちらも障害側運動野の興奮性の増加を目的としておりまして、たぶん運動野に障害が強い人が効果がないと思います。今提示した症例のほうも実は皆皮質下の症例なのです。ただ、海外では一応皮質の症例の方も報告はされていて、症例は少ないのですけれどもそんなに差はなかったというのを読んだことがあります。ただ、皆やっぱり先生がご指摘されたように、運動野に障害がある人は磁気刺激を避けているのが実情です。

村瀬 分かりました。ありがとうございました。

司会・幸原 ほかにありませんか。それではちょうど時間となりましたので、どうもありがとうございました。

補足運動野反復磁気刺激による パーキンソン病治療

1. 東京大学医学部附属病院 神経内科
2. 福島県立医科大学医学部 神経内科学講座
3. 産業医科大学 神経内科
4. 日本学術振興会 特別研究員
5. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学
研究事業「補足運動野反復磁気刺激による大
脳基底核疾患治療の開発班」

濱田 雅^{1, 4, 5}
宇川義一^{2, 5}
辻 貞俊^{3, 5}

よろしくお願いします。「補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療」ということでご報告いたします¹⁾。

先ほどから出でおりますが、現在までには様々なヒト大脳の可塑的変化を誘導する方法が報告されております。反復磁気刺激、TBS、PAS、TDCS 等々がありますが、本日は rTMS についてお話をいたします。

反復磁気刺激の rTMS の効果については、刺激終了後も効果が持続するため治療応用が可能かもしれないと提唱されています。その機序としては、直接効果と遠隔効果があるというふうに考えられます。直接効果は刺激された神経細胞の興奮性自体が変化するもの、遠隔効果はそれに伴ってそれと繋がっている皮質関連領野に何らかの変化が出るというものです。先行研究ではサルにおきまして、M 1 で 5 Hz、FDG-PET で観察しますと、1 週間まで効果が持続していることや内因性のドーパミンを促していることが、raclopride の PET の study で分かってきています（図 1）^{2,3)}。

従って、今回はパーキンソン病ということで、課題というか、rTMS はパーキンソン病の治療として有用であるのかどうかということを考えてみたいと思います。

そもそもその発想は、先ほどから言っています直接効果、遠隔効果を含め、そういった効果を皮質に行うことで、Delong らのモデルによりますと、この大脳皮質-基底核-視床-皮質ループが何らかの形で modulate されて症状改善が出てくるのではないかという発想です（図 2）。

- 刺激終了後も効果が持続するため、治療応用が可能かもしれません。
(Hallett, 2000).
- 直接効果 ⇔ 遠隔効果

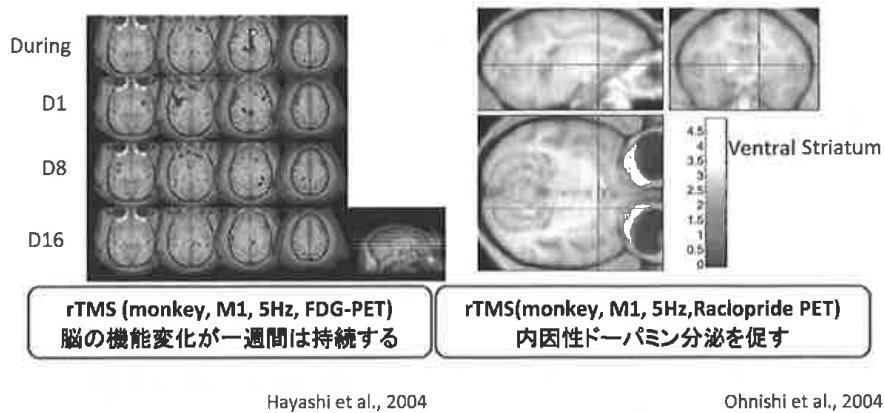
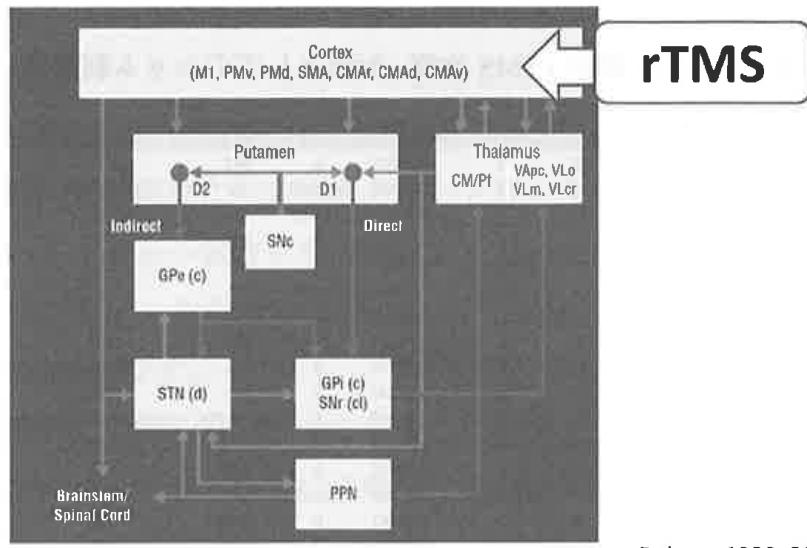


図1 反復磁気刺激（rTMS）の効果

大脳基底核-視床-皮質ループ



Delong, 1990, 2007

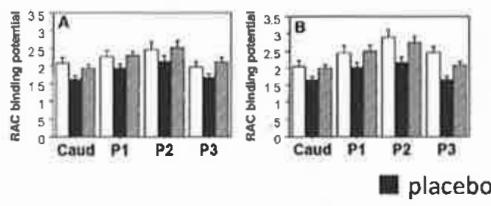
図2 パーキンソン病のrTMS治療？

実際数多く研究がされておりまして、メタ解析でも既に有効性ありということになっております⁴⁾が、However とここで書きましたのは、いささか問題点があるのではないかと思っているからです。

まず一つ、一番大事なことは、パーキンソン病は、ご存知の通り、非常にプラセボ効果が出やすい患者疾患です。こちらは「サイエンス」に2001年に出了論文⁵⁾ですが、プラセボを投与することで raclopride の binding potential が下がるということが既に示されていますが、内因性のドーパミンが既に出ていて、これ

Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease

Raúl de la Fuente-Fernández,¹ Thomas J. Ruth,² Vesna Sossi,² Michael Schulzer,¹ Donald B. Calne,¹ A. Jon Stoessl^{1,4}



PDのプラセボ効果は強力。
障害された黒質線条体ドーパミン系
の活性化により引き起こされる

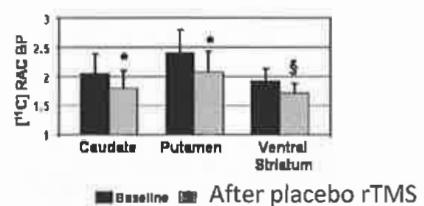
de la Fuente-Fernandez et al., 2001

Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: The contribution of expectation

Antonio P. Strafella,^{a,*} Ji Hyun Ko,^a and Oury Monchi^b

^aHopital Neurologique Institut, Neurology and Neurosurgery Dept., McGill University, 3655 University St., Montréal, QC, Canada H3A 2B4

^bFunctional Neuroimaging Unit, Geriatric's Institute, University of Montréal, Montréal, Québec, Canada



脳刺激による臨床試験では
プラセボ対照試験が重要である

Strafella et al., 2006

図3 パーキンソン病のプラセボ効果

表1 パーキンソン病のrTMS治療—対照としてのシャム刺激法—

	N	Hz	Intensity	coil	site	pulse N	effect
Pascual-Leone et al., 1994	6	5	0.9RMT	8	M1	?	+
Mally and Stone. 1999	49	1	0.2RMT	round	Cz	60/d, 10 d	+
Mally and Stone. 1999	10	1	0.34-0.8RMT	round	Cz	60/d, 10d	+
Siebner et al., 1999	12	5	0.9RMT	8	M1	750	+
Siebner et al., 1999	10	5	0.9RMT	8	M1	750	+
Shimamoto et al., 2001	9	0.2	700V	round	Cz	60/w, 8w	+
de Groot et al., 2001	9	5	0.9AMT	8	M1	2250	+
Sommer et al., 2002	11	1	1.2RMT	8	M1	900	+
Khedr et al., 2003	36	5	1.2RMT	8	M1	2000, 6d	+
Lefaucheur et al., 2004	12	0.5	0.8RMT	8	M1	600	+
Lomarev et al., 2006	18	25	1.0RMT	8	M1+DLPFC	1200/ses, 8ses/4wk	+
Khedr et al., 2006	55	25	1.0RMT	8	M1(H&F)	2000/d, 6d	+
Ghabra et al., 1999	11	5	0.8RMT	8	M1	?	NC
Tergau et al., 1999	7	1,5,10,20	0.9RMT	round	Cz	1000	NC
Koch et al., 2004	8	1	0.9RMT	8	SMA	900	+
Brusa et al., 2006	10	1	0.9RMT	8	SMA	900	+
Boylan et al., 2001	10	10	1.1RMT	8	SMA	2000	Worsen
Okabe et al., 2003	85	0.2	1.1AMT	round	Cz	50/w, 8w	=Placebo

で症状が良くなっていく可能性は十分あるということが報告されており、パーキンソン病のプラセボ効果は強力であって、ドーパミンの活性化により引き起こされているのだということが報告されています。また、プラセボのrTMSを行うだけでもやはり raclopride の binding potential が下がっておりますので、内因性のドーパミンが出ててしまっている、すなわち、彼らの結論としては、脳刺激による臨床試験ではプラセボ対照試験が重要であると言っています（図3）。

そこで、これまでの研究を表にしましたが（表1）、パーキンソン病のrTMS

治療で対照としてのシャム刺激法は一体どうなのだと、これがしっかりとしないないと本当にrTMSが有用であるかどうかは説明できないと考え、並べてみると、そもそもシャム刺激をおいていないものというのもあります。また、ただコイルをこう離しただけのものがありまして、これはかなり、シャム刺激として適切であるかどうか疑問が残る点があります。tiltといつてコイルを斜めに頭にあてているだけのものもあり、これは私自身の実感もあるのですが、もうこれは患者さんによってはこんなもので刺激できているのですか、という方が結構いらっしゃるという問題点があります。別な部位を刺激したということでシャムになっているかどうか分からぬというところがありまして、音刺激であったり最近ではシャムコイルを使ったり、また後で言いますが realistic sham stimulation という方法を用いた、ある程度適切であろうと考えられるものが残りますと、本当に数は少なくなってしまいしますので、私どもの今の結論は、適切なシャム刺激を用いていないものが多く、本当に有効であるかは判定できないと考えています。

そして更に最適なパラメーターを考える必要もでてくると思いますが、rTMSのパラメーターというときには、刺激部位、各種刺激頻度、合計パルス数等々がありますが、今回は刺激部位について考えたいと思います。刺激部位について先ほどから言っています過去の報告を並べてみると、一次運動野をターゲットにしているものが大半です。少数例ですが、SMAを刺激しているものもありますが、結果は controversial です。

一次運動野を刺激しているものがかなり多いのですが、パーキンソン病で本当に一次運動野が良いターゲットかという時に、やはり補足運動野の方が良いのではないかと考えました。と言いますのは、既に画像の検査、92年のデータですが、オフ時には SMA の代謝が落ちている、オン時では回復しているといったことや、同様の結果が既に報告されており、パーキンソン病の運動障害に SMA の機能低下が関連していると考えられているからです。解剖学的にも既に猿等ではコネクションが強いこと、また Alexander らもメジャーなインプット、アウトプットは SMA であると、thalamocortical loop については SMA がメジャーなインプット、アウトプット先であることを報告しておりますので、ここに rTMS を行ったほうがよりループの機能障害が改善される可能性があるのではないかと考えました。

まとめますと、rTMSによる長期効果が誘導され得る何らかの効果、機序を介

表2 補足運動野・反復磁気刺激によるパーキンソン病治療

• rTMSによる長期効果:

8日以上の効果が持続 (FDG-PET; Hayashi et al., 2004)

ドパミン分泌効果 (Raclopride-PET; Ohnishi et al., 2004)

• SMA: 大脳基底核を介した制御

• パーキンソン病(PD)ではSMA機能が低下

(Jenkins et al., 1992; Playford et al., 1992; Rascol et al., 1997)

補足運動野、反復磁気刺激による
PDの治療効果を検討した

(多施設共同研究)

して誘導される SMA が、大脳基底核と密に関連している。パーキンソン病で SMA 機能が低下しているということから、補足運動野に対する反復磁気刺激のパーキンソン病治療効果を検討しました (表2)。

この研究は「厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業」の助成をいただきまして、辻貞俊先生を班長としまして、全国 16 施設の先生方のご協力を得て行いました。

対象と方法ですが、対象は外来通院が可能なパーキンソン病患者さんで、IIからIVの患者さんが中心です。SMA 群とシャム群に無作為に割り付けました。SMA は 5 Hz の刺激を用いまして、10 秒間刺激、50 発刺激して、50 秒ポーズを置いて、というのを 20 回繰り返して 1 回当たり 1000 発、刺激強度は足の運動閾値 AMT の 110 % としました。SMA は先行研究がありますので、下肢運動野の 3 cm 前方ということで統一しました。

また、先ほどはシャム刺激が大事だと申し上げまして、既に私どもは 2003 年に realistic sham stimulation という良い方法があるということを報告しております⁶⁾。まず、コイル A で刺激装置に繋がっていないものを頭皮上に置きます。普通の刺激装置を用いまして皮膚に刺激感覚を与えます。また、磁気刺激装置に繋いだコイル B から音刺激を出して、これらを同期させて同等の刺激感覚を得るという方法になります。

評価項目とプロトコールです。評価項目は UPDRS、Hamilton, Visual Analogue Scale で評価しまして、1 週間に 1 回、8 週間にわたってインターベンションを行

表3 評価項目・プロトコール

評価項目	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	10w	12w
	Pre									
UPDRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HAM-D	○		○	○	○	○	○	○	○	○
VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Intervention		●	●	●	●	●	●	●		

盲検性の確保:

効果判定は刺激をする医師とは別の医師が行う。

います。週1回行います。10週、12週まで評価をしています(表3)。

患者の背景ですが、登録症例は99例で、1例は途中で内服変更があり解析より除外しています。SMA群とシャム群ですが、年齢、性別、罹病期間等の項目に2群間に差はありません。だいたいYahrは2~3位の患者さんが中心でした。

脱落症例についてですが、5例発生しており、SMAで2例、シャムで3例です。いずれも、SMAの方についてだけ言いますが、ちょっと元から刺激を行う部屋があまり合わないということを訴えて開始前に終わっています。お一人はご自宅で転ばれてしまって、更に圧迫骨折がもともとあったようだということで中止になっております。しかし、いずれも刺激との因果関係は不明でした。解析はANOVAでITT解析を行っています。

UPDRS part 3、運動症状の経過です。右軸が週数、縦軸が初期値からの変化値で、黒い丸がSMA、白い丸がシャム群ですが、統計学的に2群間で有意な差を認めました。SMA群では4週目から有意に改善し、12週目までだいたい4.6ポイント位改善していましたが、シャム群では変化がありませんでした。12週での改善ポイント別患者割合ですが、SMA群、シャム群で、縦軸が患者の割合になります。右軸、右の数値は改善ポイントです。8ポイント以上改善は著明改善ととらえました。やや改善、やや悪化、悪化ということで、2群間に差があります。SMA群では8割の患者さんで改善が得られたという結果でした(図4)。

下位項目の検討では、SMA群、シャム群と並んでいまして、右軸がスコア値、縦軸が各項目になりますが、統計学的に2群間で有意にあったのは固縮と手足の運動ということでした。

合計スコアについても同様の傾向でしたから、2群間で差は残念ながらありま

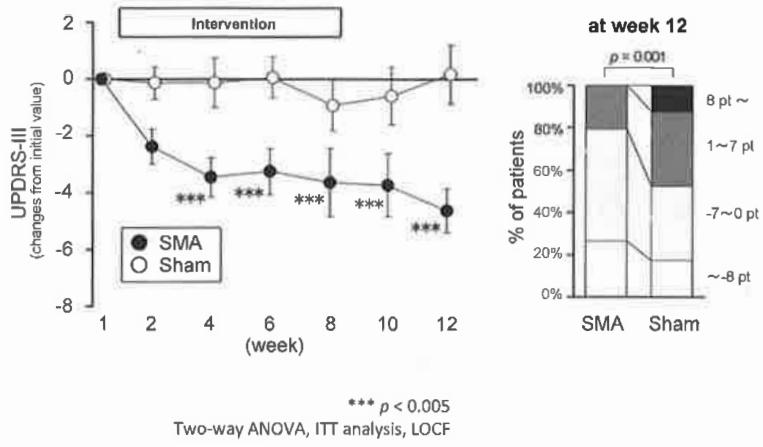


図 4 UPDRS part 3

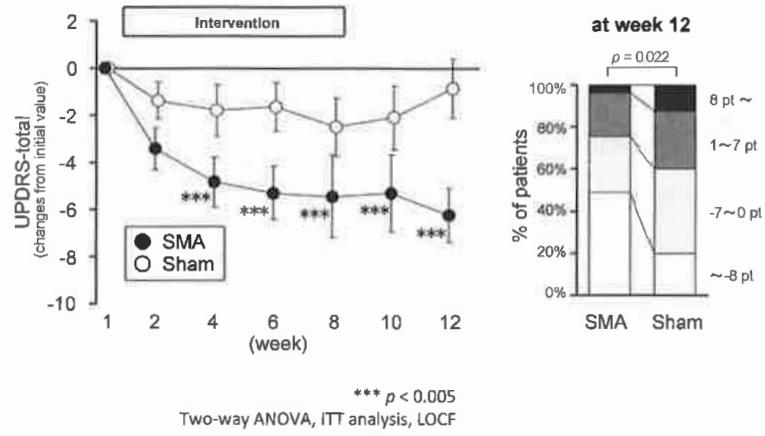


図 5 UPDRS total

せんでした。12週での改善ポイント別患者割合も同じ傾向で、こちらの方は2群間で有意な差がありましたので、SMAで改善した患者さんが多いという結果でした（図5）。

一方、ハミルトンのスコア、うつスコアですが、こちらは2群間で差は認められませんでした。SMA群、シャム群別個に解析しますと、SMA群は4週目から、シャム群では8週目から初期値に対して有意に改善はしておりまして、両者で改善しているという結果でした。

また、自覚症状についても同じで、2群間で有意な差は認めませんでした。1週目に比し、SMA群では8週目から改善がありましたが、シャムでは改善がありませんでした。両方とも軽度改善はあるという傾向でした。

まとめです。UPDRSの運動症状を示すPart 3は、SMA群がシャム群よりも改善。Part 3と合計ではSMA群では4週目以降有意に改善していました。固縮と

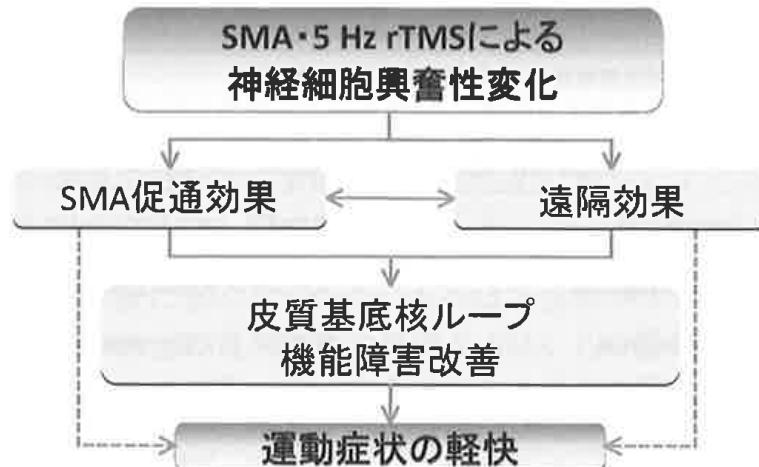


図 6 SMA 反復磁気刺激

手足の運動が改善を認めました。ハミルトンや自覚症状について両群に差は認めず、ハミルトンでは自覚症状は SMA 群で改善をしていました。

考察ですが、SMA については先ほどから申しておりますように、大脳基底核と密に連絡がある、パーキンソン病で運動障害との関連があるということが言われています。今回用いました 5 Hz の rTMS については促通性の after-effect をもたらす。M1 や SMA で、これはダイレクトの効果と言えると思いますけれども、直接効果が示されていますし、先ほどお示ししました遠隔効果も認められている刺激方法です。

従いまして、SMA、rTMS により SMA の神経細胞の興奮性が何らかの形で変化しただろうと思われます。それが SMA の促通効果もあるだろうし、遠隔効果もあるだろうし、片方なのか両方なのかは分かりませんが、これに伴っておそらくループの機能障害が改善して運動症状の改善が得られたのではないかと推察しています（図 6）。

また、プラセボ効果についても、SMA とシャム群でハミルトン等は有意差がなかったということや、シャム群でお示ししましたが、一部の患者で 8 ポイント以上の有意な改善を認める患者がかなりいるということがありましたので、こういったプラセボ効果を十分に出すシャム刺激群と比べても SMA で改善したということは、SMA を刺激するのはかなり良い事なのではないかと考えています。

結論です。SMA 反復磁気刺激はパーキンソン病の運動症状に対して有効な治療であると結論しました。以下の 16 施設の先生方です（表 4）。ご清聴ありがとうございました。

表 4

厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 「補足運動野反復磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発」班	
主任研究者 辻 貞俊 産業医科大学神経内科	
梶 龍児 徳島大学神経内科	岡部慎吾 東京大学神経内科・岡部医院
飛松省三 九州大学臨床神経生理	北川まゆみ 札幌麻生脳神経外科神経内科
中島健二 鳥取大学脳神経内科	齋藤洋一 大阪大学脳神経外科
中村雄作 近畿大学堺病院神経内科	杉山憲嗣 浜松医科大学脳神経外科
福留隆泰 NHO長崎神経医療センター神経内科	中馬孝容 北海道大学リハビリテーション科
横地房子 都立神経病院脳神経内科	花島律子 東京大学神経内科
宇川義一 福島県立医科大学神経内科	松永 薫 熊本機能病院神経内科
小森哲夫 埼玉医科大学神経内科	宮城 靖 九州大学デジタルメディシン
	濱田 雅 東京大学神経内科

[文 献]

1. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 ; **23** : 1524-1531.
2. Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, et al. Long-term Effect of Motor Cortical Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induces. *Ann Neurol* 2004 ; **56** : 77-85.
3. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex : an [11 C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2003 ; **55** : 484-489.
4. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; **76** : 1614-1623.
5. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001 ; **293** : 1164-1166.
6. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2003 ; **18** : 382-388.

[討 論]

司会・幸原（神戸市立医療センター中央市民病院） どうもありがとうございます。ただ今の講演に対してご質問ありませんか。新しいシャムの方法についてもう一度もうちょっと詳しく教えてもらえませんか。

濱田 はい。刺激装置に繋がっていないものは本当にコイルの圧迫感を出すために置きます。通常の本当の電気刺激の装置を SMA 上に置きますと、そこからそれをコンピューターで全部繋いで、音を出すのと刺激装置と全部繋いで全部同期させるという方法です。

司会・幸原 本人にとってはかなり何かされたという感じがするということですね。

濱田 そうですね。しっかり磁気刺激が入りますので。tilt ですとかなり離れた感じがあって、これは私が昔診た人なのですけれども、絶対届いていないと確信をもっておっしゃられた方がいたので、そういう方がいらっしゃるのは事実なのだろうなと思いました。

司会・幸原 では、フロアのほうからありませんか。例えばオンとかオフとか、検査の時期、時間帯とかそういうのはどうされていますか。

濱田 今回の研究ではそこは区別していません。外来通院の患者さんで、なかなかオフで来てくださいということがしにくいというのがあります。だからベストオンではないことは確認はしています。だいたいマイルドに効いているかなという、患者の普段の生活レベルであるかなという感じです。

司会・幸原 それほど重症な人も入っていないということですか。

濱田 5の方は入っていないです。4までの方ですね。

司会・幸原 何か質問ありませんか。本当だったら福音になるかもしれないということですね。ないようでしたら、では、どうもありがとうございました。

てんかんモデル動物に対する rTMS 治療

産業医科大学 神経内科

由比友顕 赤松直樹
辻 貞俊

このような場で発表の機会を与えていただきました世話人の幸原先生、学会長の先生、どうもありがとうございます。私どもの発表は、少し基礎的な実験系の発表になります。

てんかんは一般的には薬物療法で治療されておりますが、緩解される方が70-80%、どうしても難治化する方が20-30%あり、このてんかん治療で薬物療法の補助的なもの、あるいは副作用で薬が使えない方に対する新たな治療法ということで、神経刺激療法という方法が開発されてきておりまして、その中にこの磁気刺激療法があります。

反復経頭蓋磁気刺激療法の場合には、皆さんご存知の通り、5Hz以上ですとてんかんであればけいれんを誘発する危険がありますので、通常は1Hz以下の低頻度で刺激をしててんかん治療を行った研究が既に多数報告されております。

最初の多数の症例報告は1999年の報告からですが、5症例以上で検討した報告をリストアップしております。その治療効果に関しましては、有意差をもって有効であるという症例もあれば、有意差がないというような報告もあります。臨床の場合にはcontrol studyがきちんととれていない場合、また、刺激条件もコイルのタイプとか刺激部位、刺激の周波数やその強度、刺激回数に関しましてもケースバイケースという感じでして、てんかん治療にこの磁気刺激がどの位有効であるのかというのが曖昧なところがあります。

私どもでは以前からてんかんモデル動物を使って、このrTMSによっててんかん治療がどの位有効であるのか、それからまた実際TMSの至適条件というのを

解析してまいりました。本日はそのうちの二つ、一つは pentylenetetrazole を注射して誘発したてんかん重積モデル、これは当大学の赤松先生が以前からされているものです。それと遺伝性てんかんモデルであります EL マウスでの検討をしておりますので少し話させていただきます。

最初の pentylenetetrazole に関しては、これはいわゆる中枢神経系の GABA_A 受容体をブロックするということで、GABA 抑制系の機能を障害してけいれん重積を来すというのが主たる作用と言われております。私どもは注射する前に磁気刺激をしております。磁気刺激群としてウイスター ラット 10 匹を用い、それからコントロール群は音刺激を与えたものを 10 匹準備しました。磁気刺激装置に関しては、日本光電の器械で、8 cm の円形コイルを用いています。刺激条件は 0.5 Hz、運動閾値の 2 倍の刺激強度として、1000 発刺激を行い、30 分後に pentylenetetrazole を腹腔内に注射しました。その後けいれん重積状態になりますが、ビデオと脳波を記録しまして発作の変化を評価しております。

脳波の記録ですが、コントロール群は pentylenetetrazole を注射しまして 60 秒弱のところでてんかん性放電が見られております。それから 3 分後には全部死亡しております。一方、磁気刺激を先に行った群では、pentylenetetrazole を注射してその後約 2 分間発作波が出ません。発作波が出ましても、死亡するものもありますけれども、生存するラットもいました。

発作波が出るまでの潜時、これはコントロール群だと 60 秒程のところが、磁気刺激をすれば 135 秒と著明に延長しております。いわゆる重積状態になって死亡してしまうネズミも、コントロール群では 100 % でしたが、磁気刺激群であれば 40 % に抑えられたということで、低頻度の磁気刺激が著効したということになります (表 1)。

また、先ほどは脳波での評価でしたが、こちらは実際の症状、myoclonic seizure、tonic-clonic seizure が出現するまでの時間を計っております。コントロール群に対して磁気刺激群では発作が出るまでの潜時がやはり著明に延長していました (図 1)。

ということで、pentylenetetrazole による誘発てんかん発作に関しては低頻度磁気刺激が抑制をするということが分かりました。pentylenetetrazole が先ほど申しましたように GABA_A 受容体を介しているということから、やはりこの GABA 系の機能異常を磁気刺激が改善して発作を抑えたのではないかということ

表1 てんかん性放電出現までの潜時および重積状態出現率

	Control (n=10)	rTMS treated (n=10)
EEG seizure latency	60 ± 11.5 sec	135 ± 20 sec*
Status epilepticus	10 (100%)	4 (40%) **

* $P < 0.01$, Student's t-test for unpaired data, ** $P < 0.01$, χ^2 test

(Akamatsu N.2001)

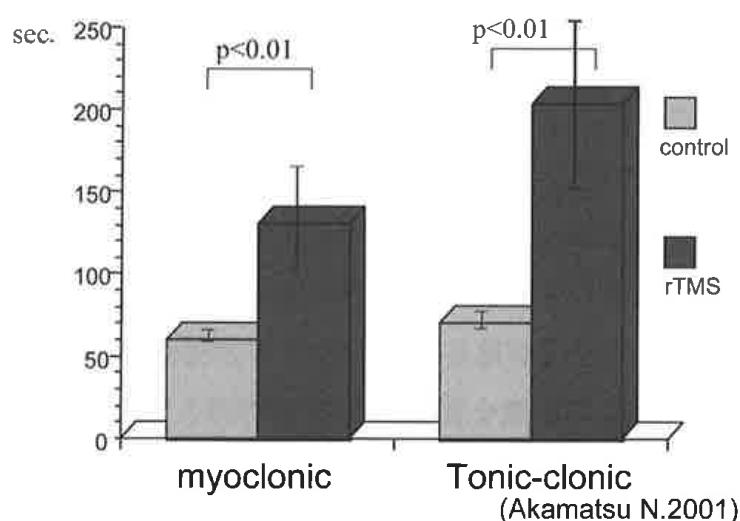


図1 PTZ 注射後けいれん出現までの潜時

とになります。低頻度磁気刺激がてんかん発作、重積状態の治療に応用できる可能性を示唆する結果だと思います。

続きまして、遺伝性てんかんモデルの方になります。こちらは EL マウスといいまして、DDY マウス由来、部分発作の二次性全般化モデルと言われております。今までの研究にて、グルタミン酸の取り込み等による興奮系の亢進や GABA 系の低下によって抑制系機能が落ちるという、従来てんかんの病因として言われているような異常が既に明らかになっております。脳波記録もされており、てんかん性放電が頭頂皮質から広がっていって海馬まで伝播していくと報告されています。このネズミは生後最初からけいれんを起こすことではなく、20 週齢頃からちょっとした刺激ですぐ起こすという性質があります。更に、途中 10 週齢頃から放り上げを行っていきますと、次第に発作を起こしやすくなるという性質があ

ります。

どういうことかと言いますと、だいたい 17 週齢、かなり発作を起こしやすい時期ですけれども、20 cm の高さまでの放り上げを 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回繰り返しますとキキキッと鳴いて一気に全般化していき、tonic、もう少しすると clonic になり、この tonic-clonic な状態が更に 20 秒位続き、更に postictal confusion の状態が約 3 分続きます。この状態では触っても全然逃げません。

今のはだいたい 17 週齢ですが、今のような放り上げ刺激を 10 週齢の時期に行ってもてんかんを全然起こしません。ところが 10 週齢頃から毎週 1 回放り上げていると次第に発作を起こしやすくなる、いわゆる発作の閾値が低下するという特徴があり、発作原性の獲得過程を研究できるという非常に珍しいモデルです。ですので私どもはこの過程であればもう少しいろいろ磁気刺激の面白い影響が出るのではないかということで磁気刺激を始めてまいりました。

従来の研究で分かっているこの発作原性と関係している異常というと、先ほど言いましたが、GABA の取り込みや含量が低下してきているもの、グルタミン酸の取り込み、トランスポーターの異常などで取り込みが逆に増えているというような報告があるのと、発作を起こす時期に先駆けて電位依存性ナトリウムチャネルの発現が増えてきている報告や、NO 合成酵素の活性が、発作を起こすようになってくると少しずつ上がってくるとか、Cu、Zn の superoxide dismutase になると急激に上がるという報告がされております。ですから、決して GABA やグルタミン酸だけでは説明がつかない、非常に多因子の異常で起こっているてんかんモデルであるということが一つまたある意味難しいところでもあります。

磁気刺激にまいりますけれども、抄録では低頻度の話だけにしていたのですが、既に高頻度もやっております。19 週齢、20 週齢になってけいれん発作を起こしやすくなっている時期での磁気刺激ではあまり思ったような抑制効果は出ておりません。一方、8 週齢、まず発作を全然起こさない、先ほどの発作原性というものが全然できていない状態からの磁気刺激であると効果がありましたので、この時期にしほってデータをお示しします。磁気刺激自体は運動閾値の 100 % の強度で、低頻度は 1 Hz、高頻度は 20 Hz として、週に 1 回 300 発を行っております。300 発というのは非常に少ないので、これ以上時間を延ばしたりあるいは週に 2 回、3 回やってしまうと、逆にコントロールの方は同じような条件で拘束をして音刺激だけを与えているのですが、コントロール群の発作の状況が不安

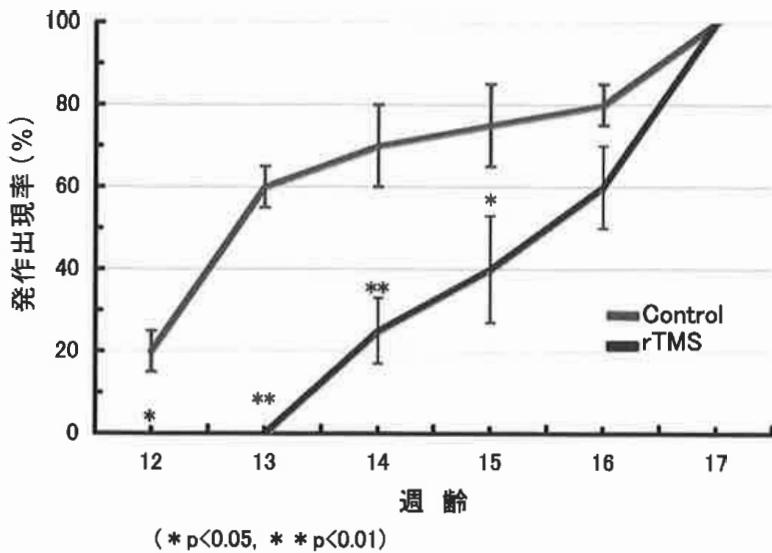


図2 1 Hz rTMS での発作出現率

表2 発作の初発週齢

週齢	
コントロール群	14.3 ± 0.3
1Hz rTMS	15.5 ± 0.3

$P < 0.05$

定になってくるという問題がありまして、週1回だけの刺激としております。まず、これを8週齢から4週間行いまして、12週齢からは週の前半には磁気刺激をし、週の後半に先ほどの放り上げをやってみて、けいれん発作の閾値の変動をみていきました。

まずは低頻度磁気刺激の効果ですが、上の線がコントロール群です。磁気刺激をしておらず、12週齢位から放り上げを行い、全体を100%とした時に何%のネズミが発作を起こしたかということなのですが、12週齢からもう見られており、13週齢からずっと17週齢目まで増えています。これに対して低頻度磁気刺激群では、12週、13週、14週、15週とここまで有意に発作を起こす頻度を抑えております。ただ、残念ながら16週、17週になってしまふともう差がなく、17週以降であればコントロール群と同じということで全く抑えられない状況でした（図2）。

はじめて発作を起こすネズミの週齢というのを比較してみました。コントロール群が14週位に対し、磁気刺激ですと15週齢と約1週間、遅らせる効果が見ら

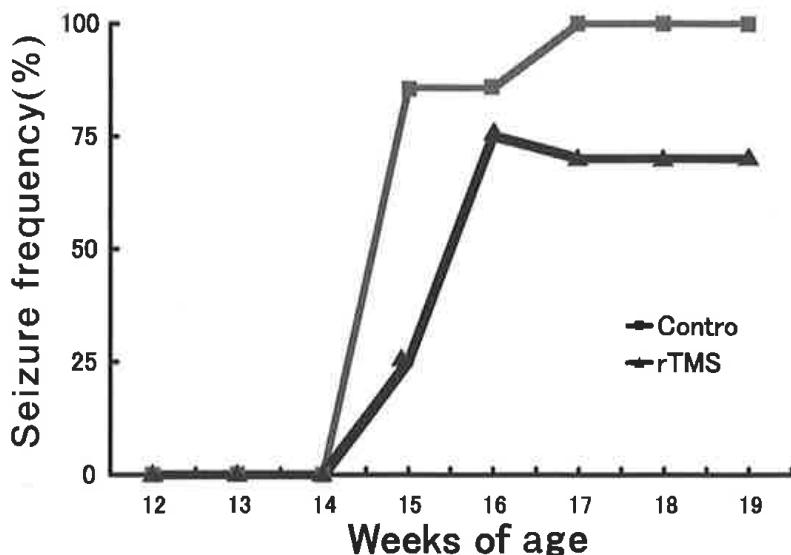


図3 20 Hz rTMS での発作出現率

表3 発作の初発週齢

Weeks of age	
Control (n=7)	15.1 ± 0.1
20Hz rTMS (n=7)	16.0 ± 0.4

$p < 0.05$

れました（表2）。発作を起こしたネズミに対して放り上げの回数、いわゆる閾値がコントロール群と磁気刺激群で違うかということを測ってみましたけれども、何も差はございませんでした。けいれんの持続時間に関しても、磁気刺激群とコントロール群で差はありませんでした。最終的に postictal confusion から醒めるまでの時間も差はないということでした。

続きまして、今度は 20 Hz で行った場合ですが、20 Hz の場合は、この磁気刺激群での発作の抑制というのが、17 週齢以降も 19 週齢までずっと続いております。先ほどの 1 Hz ですと 17 週齢で既に消失していたのですが、20 Hz の方がむしろ効果が強く出ました（図3）。

先ほどと同じように、やはり初発週齢に関しても、これは 20 Hz でもやはり 1 週間位は遅らせるということで、1 Hz とそれほど大差はございませんでした（表3）。放り上げの回数、発作の閾値に関しては全く差がございませんでした。発作の持続時間に関しても全く差がないということです。

ここまで EL のまとめです。低頻度の磁気刺激は EL マウスのけいれん発作の出現を 12 週齢から 15 週齢にかけては抑制しましたが、16 週齢以降には抑制はできませんでした。一方、高頻度の 20 Hz、高頻度では 15 週齢から 19 週齢まで発作を抑制し得たということで、今回の刺激条件でいけば高頻度の方がむしろけいれんに対する抑制効果が強いのではないかということが一つ考えられます。また、低頻度、高頻度いずれの場合におきましても、この発作の持続時間やそれがいわゆるてんかんの原性を高めれば発作時間が延びる場合や、あるいは放り上げ回数、発作の閾値が低下することが考えられますが、こういったことは今回の系ではなかったということで、20 Hz であってもこのてんかん現象を悪化させるような危険性が無い場合があるのではないかと考えられました。

あと、私どもで、ネズミなので脳を実際採ってみてどのように興奮性が変動しているかというのを磁気刺激群とコントロール群とで比較しました。今日はデータの一部だけですが、海馬を探ってきました、CA3 の方から CA1 にいく神経、schaffer の纖維のところで刺激して、CA1 の錐体細胞で反応を記録するということで興奮性を評価しております。興奮性の評価の一つはここに電気刺激を加えてこちらで記録の反応、いわゆるこの振幅、population spike で、この大きさが glutaminergic なニューロンの興奮性を判定する指標と言われておりますので、これを一つ紹介いたします。あともう一つが GABA 系の抑制系の反応としてペアパルス応答、これは 2 回連続して刺激を加える際、刺激間隔を変動させることでいわゆる反回抑制が見られますので、この反回抑制の程度を比較して GABA 系の機能をみてみました。

図 4 が glutaminergic な興奮系の評価ですが、横軸は刺激をする電気の強度を振っております。刺激強度をどんどん強めていけばレスポンスがだんだん高まっていくということになりますが。コントロールが点線 (---)、黒い線 (—) が高頻度、グレーの線 (—) が実は低頻度で、これでいくと低頻度が一番上のほうにあり、これが一番興奮性が高いというような予想外の結果になりました。コントロールはもちろん発作を起こしているネズミです。低頻度、高頻度とも発作を起こしていない、磁気刺激によって発作を抑えられたはずのネズミなのですが、このように予想外の結果が出てしまいました。

次に、1 回目の電気刺激をした後、5 ms 後、10 ms 後、20 ms 後と時間をずらして 2 回目の刺激をすると短時間であれば反回抑制によって反応が出にくいが、

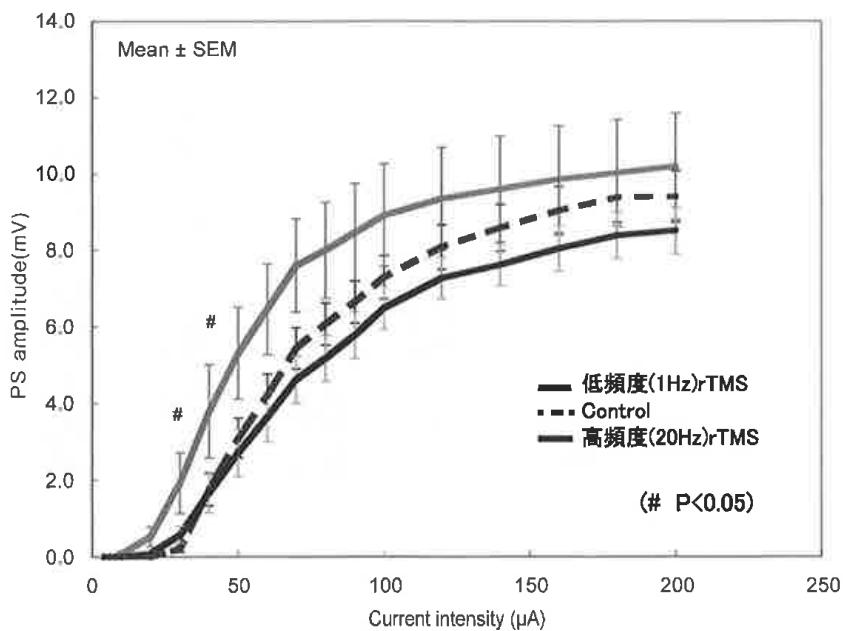


図4 海馬スライスでの AMPA 受容体を介する興奮系機能

時間がすれば次第に反応が出やすくなる、このペアパルス応答をみております。コントロールが■のバーで、これと先ほどの低頻度□、それから高頻度■ですが、こちらは全く差がないということになり、従来の低頻度で GABA 系の賦活化によって発作、興奮性を抑えるのではないかという話になれば、□のバーはもっと抑えられるという予想をしていたのですが、むしろこれは全く影響がないというような電気生理学的な結果になりました（図5）。

低頻度 rTMS は 12 週から 15 週位のところでしか効かないが、高頻度 rTMS はもう少し遅れた週まで効く。しかし、これがどこに効いているかといえば GABA 系がどうもあまり関係がなく、glutaminergic もあまり関係ないということで、このモデルの場合に rTMS がどこに効いて発作を抑えているのかというところが今悩んでいるところであります。ですから、ほかのファクターへの磁気刺激の影響というのもまた考慮すべきだということを示唆する結果になりました。

結語ですが、二つのてんかんモデルの発作に対しましてこの磁気刺激は発作抑制効果を示したことから、磁気刺激によるてんかん治療が可能であることが示唆されております。高頻度の磁気刺激はてんかん誘発の危険性が危惧されてきましたが、場合によっては低頻度磁気刺激よりも治療効果が期待できるケースもあるのではないかということを示唆する結果です。また、磁気刺激の作用機序を考え

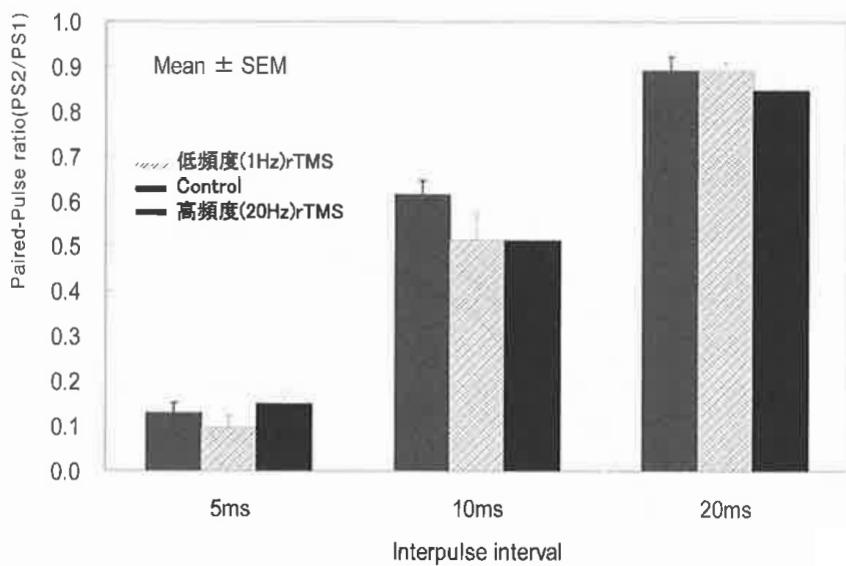


図5 GABA系を介する抑制機能

る際にはGABA抑制系やグルタミン酸興奮系という従来言われているもの以外のシステムへの影響も考慮しなければいけないのではないかと思います。最後に、海馬スライス標本を用いた電気生理学的解析は産業医科大学産業保健学部の笛田由紀子先生にいろいろ評価していただきましたので、この場をお借りして深謝いたします。以上でございます。

[討 論]

司会・幸原（神戸市立医療センター中央市民病院） どうもありがとうございました。それではただ今の演題に対して何かご質問ありませんか。2番目のモデルの時に、成長の過程で磁気刺激を与え続けることによっててんかんが起こること以外のファクター、例えば体重だとかほかの運動機能とか、そういうものに対する影響というのはなかったですか。

由比 成長の具合に関しては特に影響はございませんでした。体重では一応評価しておりますけれども。

司会・幸原 何かありませんでしょうか。最初のモデルの場合は相当な効果があったように見えたのですけれど、あのモデルで高頻度の刺激はやっておられないのですか。

由比 あのモデルは、今日は紹介しておりませんが、高頻度でやってむしろ発作の伝播を途中でブロックするというような効果はあります。やはり高頻度も非常に重積に、逆に途中起こってから行っても非常に効果があるのではないかというのはデータとしてあります。

司会・幸原 そうですか。ほかに何かご質問ありませんか。これを実際にヒトでやっておられる方、ここにフロアにおられますか、おられませんか。すぐそばで誰かが一人やっていたとか。はい。所属とお名前をお願いします。

峠（香川大学） 由比先生、どうもありがとうございました。ちょっと昔の話なのでよく覚えていないのですけれども、私も epilepsy ミオクローヌスてんかんの患者さんに低頻度 0.2 Hz の磁気刺激を試したことがあります。これはあまり話したくないのですが、その場合は残念ながらけいれんをちょっと悪化させたという結果になりました。以上です。

司会・幸原 木下先生の報告はあまり効果がなかったという報告だったと思いますが。

由比 improved だったけれども統計的には有意差が出なかったという報告です。

司会・幸原 ほかに何かフロアの方からご質問ありませんか。先生はこういうデータからみて積極的に薦めたほうが良いと思っておられますか。

由比 いや、それはどうでしょうね。根本的なところでやはりネズミは whole brain 刺激になっているのですね。あのコイルのサイズがどうしても限界がありますので。やはりこのデータをもってして人間の場合というのは何も言えないのではないかなと思います。そういう意味では私は何をしているのかなと最近ふつと思うのですけれども。

司会・幸原 でも、てんかんは難治性の方は本当に皆困っておられるので何か良い方法があればと、患者さんを診て本当に思いますから、まあそういうことを言わずにこれからもよろしくお願ひします。ほかに何か特別質問がなければ、最後の恒例の辻先生のレビューをお願いしたいと思います。時間はたっぷりありますから。皆さんのご協力で 10 分程早く進んでいます。

磁気刺激法の安全性に関する 文献 review (15)

産業医科大学 神経内科

辻 貞俊

ヒトでもてんかん治療に rTMS は使えると思っています。この review は 15 年目になり驚いておりますが、簡単にすませます。

2007 年の 1 月から 2008 年の 8 月までの文献を、PubMed 等で調べましたが、rTMS に関する安全性を含めて 1,000 件以上の文献があります。これらの文献の中で安全性に関するものを紹介いたしますが、今年度も事務局への重篤な副作用の報告は来ておりませんので、やはり安全であろうということになります。

Philip ら (2008)¹⁾は、うつ病に対する rTMS 治療に関する文献を基に安全性の評価を行っています。副作用出現の有無や認知機能と聴覚閾値が変化するかを、left dorsolateral prefrontal cortex を刺激した文献の検討であり、刺激強度は 1.2 motor threshold、10 Hz の刺激頻度で 1 セッションでは 3,000 発の刺激を行っています。Study 101 というのは randomized sham controlled trial で、Study 102 は open-label trial であり、Study 101 で治療効果がなかった症例に対して磁気刺激治療を行い、刺激総数は 21,600 発にもなります。Study 103 は reintroduction study で再び磁気刺激治療を行うというものです。累積すると治療セッション数は 10,094 回に及ぶ膨大なものです。1 セッション 3,000 発刺激ですので、文献全体がすごい刺激数になっていますが、死亡やけいれん発作等の重篤な副作用はみられておりません。例年言っているように、軽度から中等度の一過性の頭痛や頭皮の不快感が一般的な副作用であるということなので、この点については今後も注意していただきたいということです。認知機能や聴覚閾値 (500~8,000 Hz) の検討でも、磁気治療の前後で変化はなかったということです。これだけの治療を行って

表1 Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Treatment Session Exposure Summary for All Studies

Variable	Study 101, Acute Exposure (6 wk) (N=91)	Study 102, Acute Exposure (6 wk) (N=92)	Study 101 and 102, Extended Acute Exposure (12 wk) (N=74)	Study 103, Reintroduction Acute Exposure (6 wk) (N=53)
No. of TMS treatment sessions, mean	2396	2624	4021	1053
No. of TMS treatment sessions per patient, mean (SD)	26.3 (13.0)	28.5 (11.8)	54.3 (10.9)	19.9 (13.2)
Median (range)	34 (1-37)	35 (1-36)	56 (18-72)	18 (3-51)

Active TMS (N=165) vs Sham TMS (N=160) : 2群間有意差ない
All 3 studies : a total of 10,094 TMS treatment sessions
268 patients received at least 1 session on acute TMS

(Philip G. Janicak et al., J Clin Psychiatry 2008)

いますが、途中離脱率は4.5%と低くて、安全であり、治療法としても有効であるという結論です。

表1に示すように、患者さんの磁気刺激治療セッションを平均何回行ったかというと、Study 101で26.3回、Study 102で28.5回、Study 103 (101 and 102) は54.3回です。1セッションで3,000発刺激ですから、80,000発以上の磁気刺激を行っています。

Study 101のacute induction (acute exposure) の場合の副作用で関係ありそうなのは、装置の不調による1度の火傷や刺激部位の強い痛み、更に、たぶん関係あるだろうというものとしては耳鳴りと、左側を刺激しているので左側顔面のnumbness等があったということであり、重篤なものはないということになります (表2)。

表3は、Study 101で、Sham TMSと比較して5%以上の頻度、ないしは2倍以上の副作用出現の検討を行っています。Active TMSでは、目の痛みと歯痛が出やすく、刺激部位の不快感や痛み、顔面痛等も副作用としてSham TMSより多いという結果です。更には、muscle twitchingや皮膚の痛み等もあるということで、これらの副作用には注意が必要となります。

頭痛の出現頻度に関しては、Study 101、102共にSham TMSと比べて有意差はありません。Active TMS、Sham TMS共に、1週目で約60件 (n=301) の頭痛の訴えがあるということになります。一方、磁気刺激部位の痛みに関しては、1週目から2週目にかけて当然Active TMSで多くみられます。磁気刺激部位の痛

表2 Serious Adverse Events Experienced Across the 3 Studies of TMS Exposure^a

Serious Adverse Event	Study 101		Study 102, Open-Label Active TMS ^b	Study 103, Open-Label Adjunctive Active TMS ^c	Relationship of Serious Adverse Event to TMS Device
	Prior to Randomization (lead-in phase)	Sham TMS			
Worsening depression only	3	2	0	1	0
Suicidal ideation only	1	2	2	1	0
Worsening depression and suicidal ideation	1	0	0	2	1
Operator error (exceeded maximum specified treatment duration)	0	0	5	4	1
Device malfunction/first-degree burn	0	0	2	0	0
Suicide attempt	0	1	0	0	0
Device malfunction/severe pain at treatment site	0	0	1	0	0
Lower lobe pneumonia	0	1	0	0	0
Bowel obstruction	0	1	0	0	0
Shortness of breath and increased heart rate	1	0	0	0	0
Left-sided facial numbness	0	0	0	1	0
Tinnitus	0	0	0	1	0
Atrial fibrillation	0	0	0	2	1
Coronary artery disease (catheterization and stent placement)	0	0	0	0	1
Bladder tumor (surgical removal)	0	0	0	0	1
Hip pain	0	0	0	0	1

^aNumbers in each cell represent the number of reports of the specified event term.^bAll study 102 patients were receiving only active TMS under open-label study conditions.^cAll study 103 patients were receiving antidepressant pharmacotherapy as a maintenance treatment per protocol.

Abbreviation : TMS=transcranial magnetic stimulation.

(Philip G. Janicak et al., J Clin Psychiatry 2008)

表3 Adverse Events Experienced During Acute Treatment With Active TMS in the Randomized, Controlled Trial (study 101)^a

Adverse Event. N (%)	Sham TMS (N=158)	Active TMS (N=165)
Eye disorders		
Eye pain	3 (1.9)	10 (6.1)
Gastrointestinal disorders		
Toothache	1 (0.6)	12 (7.3)
General disorders and site administration conditions		
Application site discomfort	2 (1.3)	18 (10.9)
Application site pain	6 (3.8)	59 (35.8)
Facial pain	5 (3.2)	11 (6.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Muscle twitching	5 (3.2)	34 (20.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pain of skin	1 (0.6)	14 (8.5)

^aAdverse events experienced at a rate of $\geq 5\%$ and at least twice that of sham TMS.

Abbreviation : TMS= transcranial magnetic stimulation.

(Philip G. Janicak et al., J Clin Psychiatry 2008)

みは、Study 102 でも同じ頻度でみられ、3 週目以降は両者間で有意差がなくなります。磁気刺激部位の痛みに関しては、Active TMS で有意に出現しやすいということに留意する必要があります。

うつ病に対する TMS 治療に関しては、39 論文で安全性の詳細な検討を行っています (Colleen K. Loo ら、2008²⁾)。また、けいれん誘発論文のレビューも行っておりますが、先ほどの論文と同様に軽度の頭痛が一般的な副作用です。けいれん誘発は 12 例にみられ、全般発作が 8 例、部分発作が 4 例であったということです。また、軽躁状態の出現は低頻度でみられています。結論は、治療ガイドライン内であれば、TMS 治療は安全性が高く、有効であるということです。しかしながら、繰り返し行う治療での長期的効果はまだ不明であり、今後の検討が必要であると述べています。

けいれん誘発 12 例を詳しく検討しておりますが、最新症例でも 2006 年の報告です。けいれん発作型は全般発作と部分発作がありますが、刺激パラメーターに一定傾向はありません。いろいろな刺激条件で誘発していますので、どういう条件でけいれんを誘発しやすいかは不明です。しかしながら、12 症例程度の頻度であり、けいれん誘発を余り恐れる必要はないであろうという結論です。

小児神経学での有用性と安全性に関する論文がありました (Richard E. Frye ら、2008³⁾)。小児の磁気刺激で、TMS パラメーター、motor threshold や CMCT 等が加齢によりどのように変化するかを、42 論文で検討しています。また、64 論文を用いて小児神経疾患での TMS 検査所見を検討し、MT、CMCT、MEP 潜時および振幅、SP、ICI・ICF に異常所見がみられています。しかし、小児への使用でも TMS による重篤な副作用はないが、小児神経学での応用では、小児用の安全性ガイドラインが必要であると述べています。

小児疾患において、TMS による評価項目として motor threshold、CMCT、MEP 潜時・振幅・持続時間、silent period 等の異常所見がどうであるかを検討し、小児疾患でもこれらの項目に異常所見があることを表 4 に示しております。まず、加齢による影響が MEP 所見に対してどう影響するかという検討では、motor threshold は 1 歳から 16 歳位まで、一部 adult までのデータがありますが、加齢によって当然のごとく motor threshold は低下するという結果です。Central motor conduction time (CMCT) に関しても、16 歳位までおよび 1 篇の成人までの検討では、同様に加齢によって CMCT は短縮します。MEP 潜時は、リラックス状態

表 4 Developmental Changes by Age in TMS-Derived Neurophysiological Measurements

		Decrease	No Change	Increase
Motor Threshold				
Crossed, Relaxed				
Masur et al (1995) ²⁶	MT ↓	From 3 to 14 y From 2 wk to 10 y From 1 y to adult From 8 to 16 y		
Muller et al (1991) ²⁷				From neo to 3 mo
Nezu et al (1997) ²⁸				
Moll et al (1999) ³¹				
Crossed, Facilitated				
Eyre et al (2001) ²⁵		From 1 to 16 y 4 to 7 y vs adult		
Heinen et al (1998) ²⁹		From 6 y to adult		
Mall et al (2004) ³⁰		From 3 to 14 y		
Masur et al (1995) ²⁶		From 8 to 16 y		
Moll et al (1999) ³¹				
Uncrossed, Facilitated				
Eyre et al (2001) ²⁵		From 1 to 16 y		From neo to 3 mo
Central Motor Conduction Time				
Crossed, Relaxed	CMCT ↓			
Fietzek et al (2000) ³²		From 2 mo to 10 y 6 to 9 y vs adult	From 10 y to 40 y	
Heinen et al (1998) ³³		From 1 to 12 y	12 to 14 y vs adult	
Nezu et al (1997) ²⁸		From 2 to 13 y ^a		
Muller et al (1992) ³⁵		From 2 wk to 10 y		
Muller et al (1991) ²⁷		From 2 wk to 13 y ^a		
Crossed, Facilitated				
Eyre et al (2001) ²⁵		From neo to 15 mo From 2 mo to 5 y	From 15 mo to 16 y From 5 to 40 y	
Fietzek et al (2000) ³²			6 to 9 y vs adult	
Heinen et al (1998) ³³			3 to 11 y vs adult	
Muller et al (1997) ³⁶		From 2 to 10 y	10 to 13 y vs adult	
Uncrossed, Facilitated				
Eyre et al (2001) ²⁵		From neo to 16 y		
Motor Evoked Potential Latency				
Crossed, Relaxed				
Caramia et al (1993) ³⁷	MEP潜時	From 2 to 12 y		
Nezu et al (1997) ²⁸			From 1 y to adult	
Crossed, Facilitated				
Caramia et al (1993) ³⁷			From 2 to 12 y	
Koh and Eyre (1988) ³⁸		From preme to 8 y	From preme to 8 y ^a	
Uncrossed, Facilitated				
Muller et al (1997) ³⁶		Absent after 10 y		Longer than crossed until 10\
Motor Evoked Potential Duration				
Crossed, Relaxed	MEP持続時間 →			
Nezu et al (1997) ²⁸			From 1 y to adult	
Motor Evoked Potential Amplitude				
Crossed, Relaxed	MEP振幅 ↑			
Muller et al (1991) ²⁷			From 2 wk to 10 y	
Nezu et al (1997) ²⁸		From 1 to 10 y	From 10 y to adult	
Silent Period				
Contralateral, Latency	Silent period ↑			
Heinen et al (1998) ³³			6 to 9 y vs adult	
Masur et al (1995) ²⁶			From 3 to 14 y	
Contralateral, Duration				
Heinen et al (1998) ³³			4 to 6 y vs adult	
Moll et al (1999) ³¹			From 8 to 16 y	
Ipsilateral, Latency				
Garvey et al (2003) ³⁹		From 6 y to adult		
Heinen et al (1998) ²⁹		4 to 6 y vs adult		
Heinen et al (1999) ⁴⁰			10 to 15 y vs adult	
Masur et al (1995) ²⁶			From 3 to 14 y	
Ipsilateral, Duration				
Garvey et al (2003) ³⁹			From 6 y to adult	
Intracortical Inhibition				
Bender et al (2005) ⁴¹			From 6 to 10 y	
Mall et al (2004) ³⁰			From 6 y to adult	
Moll et al (1999) ³¹			From 8 to 16 y	

NOTE : neo = neonate ; preme = premature neonate.

a. Certain studies have corrected parameters for height of the participant.

(Richard E. Frye et al. J Child Neurology 2008)

では 2 歳から 12 歳にかけて潜時は短縮し、少しの active state で検査するとむしろ延長するという論文もあるようですが、おそらく身長の影響があるだろうという結論です。MEP 持続時間に関しては全く加齢の影響はなく、振幅は当然加齢によって増大し、silent period も長くなるという論文が多いということで、小児に関しては加齢の影響を考慮する必要があります。

これは先ほど竹内先生が話された論文の一部で、先ほどは効果があるかどうかの話ですが、安全性についても書いてありました (James R. Carey ら、2008⁴⁾)。虚血性脳卒中患者で、健側大脳半球への 6 Hz rTMS を行い、安全性の検討を行っています。治療の目的は、Suppression of activity in the contralesional motor cortex による機能回復促進を目指すものです。

脳卒中 10 症例に対して、発症後 16~192 カ月経って、6 Hz の low frequency rTMS を行っています。対象者は、NIH Stroke Score が 1~6 程度であり、重症ではない 10 症例に対して、6 Hz で 10 分間刺激、MT の 0.9 倍の刺激強度で、計 600 発の刺激を行い、安全性がどうであったかを検討しています。けいれん発作はなく、もちろん NIH Stroke Score、WAIS-III およびうつ病スコア (BDI-II score) にも有意な変化は認めておりません。副作用としては、一過性の倦怠感が一般的であり、頭痛や頸部痛、睡眠の変化、不安が稀にみられたとのことです。従って、健側半球への磁気刺激治療でも重篤な副作用はなく、安全であったが、有効性に関しては今後検討が必要であるという、先ほどの竹内先生のお話と同じであります。

M.P. Lomarev ら (2007)⁵⁾ は、病巣側の運動野の刺激閾値 (motor threshold) の 1.1~1.3 倍の強度で、高頻度 (20 Hz と 25 Hz) rTMS を行った時の安全性を検討しています。刺激回数は 10~20 発で行っています。表面筋電図記録を第 1 背側骨間筋で行い、brief EMG burst (BEB) の出現や、近位筋への興奮の広がり、いわゆる spread of excitation (SE) を上腕二頭筋での表面筋電図で記録し、けいれん誘発の危険性が高いかどうかを検討した論文です。結論は、正常健常者では安全と考えられる刺激パラメーターでも、慢性脳卒中患者の病巣側運動野磁気刺激はけいれん誘発の危険性が高いので、治療に用いる時には注意が必要であるということです。

表 5 に示しますように、88 trains 行って BEB を 17 回認めておりまし、上腕二頭筋への興奮性の広がり (SE) も 16 回認められているので、脳卒中患者の病

表5 rTMS parameters, BEB and SE rate

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 ^a	49	2/8	0	2/8	0	2/8	?	3/8	1	7/24	1
2	60	0/8	2	1/1	1	1/8	1	3/3	1	5/20	5
3	70	2/8	3	1/5	1	0/6	3			3/19	7
4 ^b	89	1/1	0							1/1	0
5 ^c	57	0/8	1			1/8	1			1/16	2
6 ^{c,d}	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 3–6 mean rTMS with particular parameters were not studied for safety reasons.

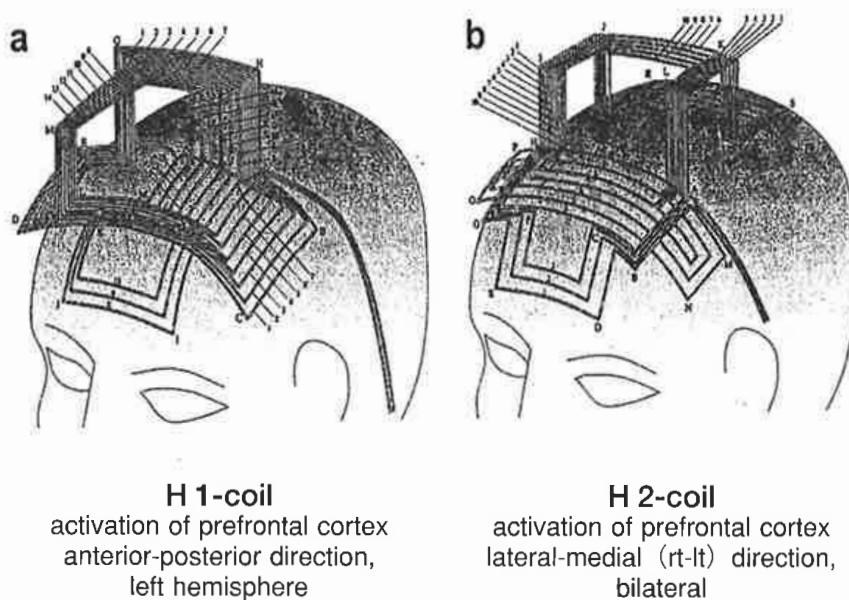
^aWe were unable to record usable EMG during and after rTMS trains in Patient 1 for condition C. Therefore, presence/absence of BEBs or SEs was unreliable(?). All rTMS trains were applied; MEP and pinch force data were collected and are included in Table 3.

^brTMS was performed at 100% machine output.

^crTMS was performed with 20Hz and 110% of MT only.

^dA single clonic movement was observed but BEB was not recorded in the monitored muscles.

(M. P. Loma rev Clinical Neurophysiology 2007)



(Yechiel Levkovitz Clinical Neurophysiology 2007)

図1 Sketches of (a) H 1-coil and (b) the H 2-coil, near a human head

巣側へのrTMSに関しては、けいれん誘発の危険性を考慮すべきことになります。また、正常健常者では安全と考えられる刺激パラメーターでも、慢性脳卒中患者ではけいれん誘発の危険性を考慮すべきであるという結論です。

最後にイスラエルからの論文 (Yechiel Levkovitz, 2007⁶⁾) で、新しいHコイルの安全性に関する報告です。このHコイルは深部神経路の刺激が可能であ

表 6 Cognitive and emotional testing - some effects

Cognitive or emotional parameter	Figure-8	H1-coil	H2-coil	Sham H-coil
CANTAB – Reaction time (RTI) (Fig.2)	n.s.	A trend for a steeper learning curve especially in the <i>five-choice</i> task	n.s.	n.s.
CANTAB – Pattern recognition memory (PRM) (Supplementary material, Figure S3)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CANTAB – Spatial recognition memory (SRM) (Fig.3)	n.s.	Transient decrease in performance after single pulses only	n.s.	n.s.
CANTAB – Spatial memory span (SSP) (Fig.4)	n.s.	n.s.	A trend for a steeper learning curve	n.s.
CANTAB – Spatial working memory (SWM) (Fig.5)	n.s.	n.s.	Significant decrease in error rates	n.s.
PANAS – Emotional parameters – positive affect (Fig.6)	n.s.	A trend for increased positive-affect 24–36h after the last (20Hz) session	n.s.	n.s.
PANAS – Emotional parameters – negative affect (Supplementary material, Figure S4)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Emotional parameters – “dizzy” (Fig.7)	n.s.	Immediately after single pulses (only) some felt transiently ‘dizzy’	Immediately after single pulses (only) some felt transiently ‘dizzy’	Immediately after single pulses (only) some felt transiently ‘dizzy’
Emotional parameters – “detachment” (Fig.8)	n.s.	Significantly increased ‘detachment’ after stimulation, evident even a day after the last stimulation	n.s.	n.s.

n.s.=not significant.

り、今後利用できるのではないかということで、正常健常者に対して検討し、結論は安全であるという論文です。

日本ではこのコイルはまだ使えないと思いますが、H1コイルとH2コイルの二つがあり（図1）、H1コイルは左半球の prefrontal cortex を anterior-posterior direction で刺激するというコイルだそうです。H2コイルというのは prefrontal の刺激は同様ですが、lateral ないし medial 方向への刺激になるので両側前頭葉の刺激に使うものであるということですが、実際どんなコイルであるか想像できませんが、こういう新しいコイルを用いると deep structure stimulation が可能であるという最新の論文です。

種々の高次脳機能への影響に関する検討を行って、一部の異常所見や軽度の副作用（transiently dizzy）を H1コイル、H2コイル、更に sham H-coil でもみられています（表6）。しかし、副作用は軽度であり、この新しい Hコイルは健常者では安全であるため、今後利用できるのではないかということです。しかし、世界でまだ 10 数施設でしか使われていないコイルなので、日本でも使えるようになったら安全性の検討が必要になるかと思います。

以上、本年度の結論も昨年度と同じでして、文献レビューでは rTMS による重篤な副作用の報告はなく、安全と言えるのではないかということで終わりたいと

思います。どうもありがとうございました。

[文 献]

- 1) Philip G. Janicak et al : Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder : A comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008 ; **69** : 222-232.
- 2) Colleen K. Loo et al : A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J of Neuropsychopharmacology* 2008 ; **11** : 131-147.
- 3) Richard E. Frye et al : Transcranial magnetic stimulation in child neurology : Current and future directions. *J Child Neurology* 2008 ; **23** : 79-96.
- 4) James R. Carey et al : Safety of 6-Hz primed low-frequency rTMS in stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008 ; **22** : 185-192.
- 5) M.P. Lomarev et al : Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. *Clinical Neurophysiology* 2007 ; **118** : 2072-2075.
- 6) Yechiel Levkovitz et al : A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2007 ; **118** : 2730-2744.

[討 論]

司会・幸原（神戸市立医療センター中央市民病院） どうもありがとうございました。皆さんのご協力でだいたい定刻に終わることができました。エーザイさんの方から何かご連絡ありませんでしょうか。来年は今壇上におられます辻先生の産業医科大学であります。だいたい一日目の予定でしょうか。

（事務局連絡）

辻 来年度は平成21年11月18日水曜日、学術大会の1日目の午後6時から行います。来年度は第20回の記念研究会になりますので、NIHのマーク・ハレット教授に特別講演をお願いしたいと思っています。皆さんには多数ご出席をいただきたいと思います。第20回司会人は、大分大学脳神経外科教授の藤木先生にお願いいたします。なお、一般演題に関する内容は藤木先生に考えていただくということになります。来年度および再来年度は、私の文献reviewは行え

ませんので、よろしくお願ひいたします。

司会・幸原 残念ですけれども来年はちょっとスペシャルなプログラムということで、一回か二回かパスということになるそうです。ではどうもありがとうございました。これで終わりたいと思います。

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

木村 淳 (Iowa 大学)

世話人

上野照剛 (九州大学)	宇川義一 (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 (東京クリニック)
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	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 (東京工科大学)	

顧問

祖父江逸郎 (名古屋大学)	玉置哲也 (和歌山労災病院)	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

(2009年6月現在)

第19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

磁気刺激と治療

2009年10月10日発行

編 集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発 行：エーザイ株式会社

制 作：合同会社エム・コム