

## 第 24 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

# 臨床を見据えた 刺激法の工夫と 今後の進展

2013年11月7日 18:20～20:00

第43回日本臨床神経生理学会初日終了後

高知県立県民文化ホール グリーンホール

〒780-0870 高知市本町4-3-30



# CONTENTS

当番世話人

国立病院機構 箱根病院

小森哲夫

Page

---

## 1 電気・磁気刺激装置による体内誘導電流評価技術の現状と問題点

名古屋工業大学大学院工学研究科

平田晃正

…………… 2

---

## 2 前運動野と一次運動野の関連：

shortest interval interaction between PM and M1

東京大学医学部附属病院 神経内科

花鳥律子

…………… 4

---

## 3 経頭蓋直流電気刺激の臨床応用

慶應義塾大学医学部

リハビリテーション医学教室

藤原俊之

…………… 6

---

## 4 文献レビュー 2013

福島県立医科大学 神経内科学講座

宇川義一

東京大学 神経内科

濱田 雅

…………… 10

---

# 1

## 電気・磁気刺激装置による 体内誘導電流評価技術の現状と問題点

名古屋工業大学大学院工学研究科

平田 晃正

---

電磁界に対する安全性評価を目的とし、医用画像に基づく詳細な人体モデルが多数開発され、ミリメートルの分解能で体内に誘導される電流を評価することが可能となっている。近年では、電気・磁気刺激装置により、脳組織への誘導電流評価に適用されるようになってきた。

誘導電流評価で用いられる人体モデルは、MR (Magnetic Resonance) 画像を取り込むことにより構築されるため、MR装置の性能に依存する。また、撮影中の被験者の動き、ノイズなどにより、直接取り込んだ画像からモデルを自動的に構築するのは容易ではない。一例として、平均的な日本人男性を対象としたMR画像に基づき開発されたTAROモデル(Nagaoka et al, Phys. Med. Biol., 2004)は、医学監修を加えた場合、作成に数年を要した。近年では、MR画像から脳の形状および組織構成を自動判別するソフトウェアも開発されているが、電気・磁気刺激装置から生ずる電磁界による脳内誘導電流を求めるには、脳組織のみならず、頭部全体を考慮する必要があるため、皮膚、骨など脳以外の組織に関する自動判別アルゴリズムに関する一層の研究が求められる。この種のモデルは、微小立方体から構成されており、各立方体に電気的特性を割り当てていくことにより、人体を電氣的に模擬することとなる。上記の手順で開発した人体モデルを誘導電流計算適用した場合、分解能によらず、構成要素である微小立方体の端点(頂点)において解析結果の誤差が大きくなることが知られており、その除去方法が課題となる。筆者らは、隣接する微小立方体の導電率に平滑化を加えることで、この問題が大凡解決できることを示している(Laakso and Hirata, Phys. Med. Biol., 2012)。

tACS (Transcranial alternating current stimulation) により、視覚野を刺激した場合に、閃光が観測されることが報告されている (Kanai et al, Cur. Biol., 2008)。一方、文献に示された状況を、上記解析ソフトウェアを用いてシミュレートした場合、網膜における誘導電流量は刺激閾値 (Hirata et al, Phys. Med. Biol., 2010) を超過し、閃光は視覚野への刺激ではなく、網膜への刺激によるものであることを示唆した (図 1) (Laakso and Hirata, J. Neural Eng., 2013)。また、閃光を副作用と考えた場合、網膜における誘導電流を低減する電極配置を探索することが可能であろう。更に、本モデルを TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) に適用した場合、脳脊髄液の存在により、脳内における電流分布は大きく影響され、特に、脳表における電流強度と表面から一定深度の電流の流れる方向は異なることが示唆された (図 2)。この知見は、従来から報告されているコイルと頭部の相対位置/角度による閾値依存性の一因を説明するものである (Laakso et al, Phys. Med. Biol., 2014 掲載予定)。

現在、一般的なワークステーションを用いた場合、MR 画像から離散化された人体モデルの構築に 8 時間程度を要し、精度の向上に課題を残す。また、誘導電流の解析時間は、高々数秒となるまでの進歩を見せている。今後、MR 画像から人体頭部モデルの開発、さらには誘導電流計算、患者個人にあわせた最適刺激を実現可能な一体的なシステム開発が課題であろう。

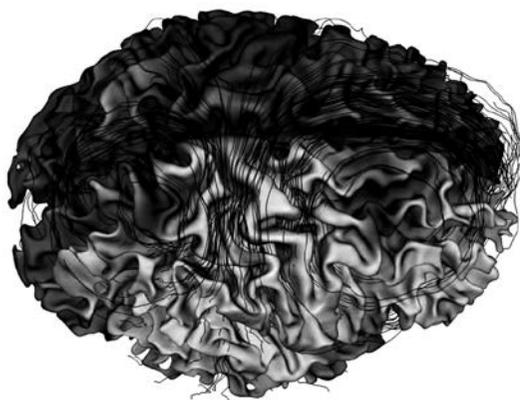


図 1

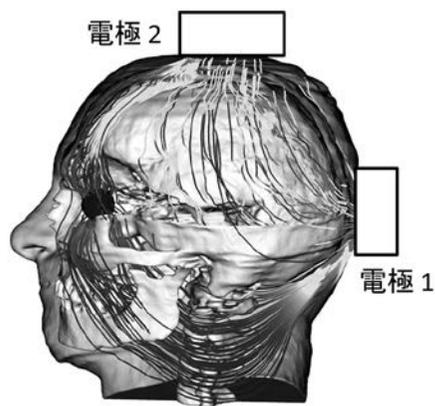


図 2

---

---

# 2

## 前運動野と一次運動野の関連： shortest interval interaction between PM and M1

東京大学医学部附属病院 神経内科 花島 律子

---

前運動野は、一次運動野(M1)と密接に神経連絡を持ち運動調節に重要な役割を果たしていると考えられている。前運動野は腹側と背側に分けられ、それぞれが別にM1と連絡していることが動物の解剖学的検討でわかっている。機能的にも前運動野の腹側と背側は異なり、前運動野腹側部(ventral premotor:PMv)は視覚情報を運動に変換する機能を有していると考えられている。

これまでの動物での生理学的検討では、PMv刺激にて1ms以下の短い潜時でM1に促通がおきるのが一番初めの反応で、その後抑制がみられるとされる。ヒトのPMとM1の連絡は、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)によって非侵襲的に調べられる。しかし、これまでは前運動野背側部(dorsal premotor: PMd)とM1の連絡についての報告が主であり、PMvとM1の連絡についての知見は少ない。安静時にはPMv刺激後6-8msでM1が抑制され、随意収縮時には促通するという報告と(Baumer et al 2009)、弱い強度のPMv刺激では4-6ms後にM1は促通され、強い強度では4ms後に抑制されるとの報告(Davare JP 2008)のみである。つまり、4-8msの潜時でPMvがM1の興奮性を変えるが、刺激強度やタスクの有無などにより変動しやすいということになる。この反応は動物で知られる一番速い潜時のPMvからM1への入力よりも遅いため、我々は、PMvとM1にTMSを与えて動物で知られる短い潜時の連絡をヒトでも検出できるか検討した。

---

方法は、PMvを90%安静閾値の強度で刺激し、0.5ms～3.5ms後にM1を刺激し、M1刺激によって手内筋に導出されるmotor evoked potential(MEP)の振幅が、PMv刺激によりどのように変化するか分析した。M1刺激は主にI1-waveを導出するように、被検筋を弱収縮した状態で検査を行った。PMv刺激1.5ms後にM1には抑制効果が検出された。PMv刺激を2発もしくは4発与えた場合には、1.5msの抑制効果は消失し、0.5ms後にM1には促通効果が出現することが観察された。更に、single motor unit記録によりM1刺激してI1-waveのみを導出するようにして、これらの変化がI1-waveに対して生じているか確認した。single motor unitの結果も、表面筋電図と同様のタイミングで抑制と促通が生じていた。

これらから、一番早い促通の入力がPMvからI1-waveに対して0.5msの潜時、すなわち凡そ2.0msの潜時で錐体細胞に連絡していることが示唆され、これは一発のPMv刺激では起こらず、複数回の刺激が必要であった。一方、抑制の入力は1.5msの潜時にI1-waveに対して生じ、凡そ3.0msの潜時に錐体細胞に連絡していることが示唆された。これらの入力の前時は動物で知られているPMvとM1の一番早い連絡の前時に相応した。PMvとM1の最初の入力を考える場合には、このような短い潜時の入力を考慮に入れる必要があることが示された。

---

# 3

## 経頭蓋直流電気刺激の臨床応用

慶應義塾大学医学部  
リハビリテーション医学教室

藤原 俊之

---

### 1. 脳卒中片麻痺への応用

近年、反復経頭蓋磁気刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; rTMS)ならびに経頭蓋直流電気刺激(Transcranial Direct Current Stimulation; tDCS)により非侵襲的に脳に可塑的变化を与え、大脳皮質の興奮性を変化させることが可能となり、健常人のみならず脳卒中等の病態解明に利用され、更には治療的手技としても応用されつつある。tDCSはTMSに比し刺激装置が安価であり、その簡便性より、臨床面での応用が期待されている。

tDCSは5cm×7cmのパッド電極を頭皮上運動野直上と対側眼窩上に置き、1～2mAの直流電流を10～20分間程度通電する電気刺激である。運動野上に陽極を置くと(anodal tDCS)、運動野の興奮性を増加させることが可能で、陰極を置くと(cathodal tDCS)、逆に低下させることができるとされている<sup>1)</sup>。

脳卒中患者においても麻痺が軽度な例においてはHummel et al.(2005)が報告するように損傷半球運動野上に対するanodal tDCSは皮質運動野の興奮性を増加させ、麻痺側上肢機能を改善させると報告している。またFregni et al.(2005)は脳卒中軽度片麻痺患者において、非損傷半球へのcathodal 刺激により、非損傷半球における過剰な皮質運動野の興奮性を抑制し運動機能の改善を認めたと報告している。しかしながらいずれの研究においても対象はいわゆる分離運動が可能な運動麻痺の軽度な例が対象であり、電気生理学的な変化や運動課題に要する時間の短縮などの変化にとどまり、いわゆるreal-lifeでの改善の報告はほとんどないのが現状である。Bastaniらのmeta-analysisの結果でも、anodal tDCSは分離運動が可能

---

で、MMTで4程度の軽度脳卒中片麻痺患者において、運動機能の改善を認めると報告している<sup>2)</sup>。

またSuzukiら<sup>3)</sup>は、脳卒中片麻痺患者ではtDCSの効果が健常者とは異なる可能性があり、運動野へのcathodal刺激により、運動野の興奮性の増加を示す例が存在することを報告している。よって、脳卒中片麻痺患者へのtDCSの応用に関しては、運動機能や皮質運動野の興奮性の状態などを個々の患者で適切に評価した上で検討するべきである。また、運動機能の改善にはtDCSのみを用いるのではなく、適切なリハビリテーションとの併用が望ましいと考えられる。

## 2. tDCSとリハビリテーションの組み合わせ

現在、麻痺側手指に筋活動を認めないような重度片麻痺患者に対して、我々は運動イメージによる損傷半球運動野に生じる事象関連脱同期(ERD)を頭皮上脳波電極より検出し、このERDをトリガーとして指を電動装具により伸展させるBCIトレーニングを行っている。しかしながら、重度片麻痺患者においては、麻痺側手指の運動イメージが困難な例があり、ERDの検出が困難な例がある。我々は健常者ならびに脳卒中患者において運動野へのanodal tDCSによりERDの増強が可能なることを報告している<sup>4,5)</sup>。その結果をもとにtDCSをBCIトレーニングに組み合わせ、重度片麻痺患者においても、BCI制御の正答率の改善を認め、結果的に運動機能の改善が認められた。また電気刺激とtDCSを組み合わせることにより、電気刺激の脊髄相反性抑制に対する効果を修飾させることが可能であり<sup>6)</sup>、脊髄損傷患者に対する痙縮および運動機能への応用も行われている。

リハビリテーションの現場において、tDCSは様々な治療手技との併用が可能であり、今後さらなる応用の可能性が見込まれる。

1. Nitche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J physiol*, 527: 633-639, 2000.
2. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke : A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 123: 644-657, 2012.

- 
3. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, Tsuji T, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M. Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *Int J Neurosci* 122: 675-681, 2012.
  4. Matsumoto J, Fujiwara T, Takahashi O, Liu M, Kimura A, Ushiba J. Modulation of motor rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. *J NeuroEng Rehabil* 7: 27. 2010. <http://www.jneuroengrehab.com/content/7/1/27>
  5. Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Tsuji T, Hase K, Ushiyama J, Ushiba J, Liu M. Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic hemiparetic stroke. *Exp Brain Res* 221: 262-268, 2012.
  6. Fujiwara T, Tsuji T, Honaga K, Hase K, Ushiba J, Liu M. Transcranial direct current stimulation modulates the spinal plasticity induced with patterned electrical stimulation. *Clin neurophysiol* 122: 1834-1837, 2011.

---

---

---

# 4 文献レビュー 2013

福島県立医科大学 神経内科学講座 宇川 義一

東京大学 神経内科 濱田 雅

---

経頭蓋磁気刺激(TMS)、経頭蓋直流電流刺激(tDCS)の研究は全体としてはその数が今年も増加した。いくつかのテーマに関して、論文をまとめてみる。

## 安全性に関する研究

従来の安全性の基準に従っていれば、特に大きな問題を起こしていない。しかし、アルコール依存症の患者で前日大量のアルコールを飲んでた被験者が、そのことを言わずに反復磁気刺激治療を受けたところ、けいれんを起こした症例が報告された(Brain Stimul, 2013;6 (5),830-1)。反復磁気刺激を行う前には、飲酒量も尋ねておく必要がある。皮膚疾患を有する方のtDCSでは、皮膚症状を悪化させる事があるので(JECT, 2013;29:147-8)、注意が必要である。tDCSを12日間連続で施行しても、特に副作用がなかった(Brain Stimul, 2013;6 (6),974-6)。またTBSをおこなっても聴力に影響を及ぼさない(Brain Stimul, 2013;6 (4),563-8)などの報告がされている。

## 動物での研究

ラットのパーキンソン病(PD)モデルでは、線条体での可塑性に異常があるが、TBSを大脳皮質に与えると、この可塑性が正常化する(Exp Neurol, 2012;236 (2):395-8)と言う報告がなされ、PDの磁気刺激治療の作用機序を考察する時に重要な情報となった。シャーレにおいた細胞に上から人の磁気刺激コイルにより刺激を与えると、LTDが誘導される事を形態学的に証明した(J Neurosci, 2012;32

---

(48):17514-23)。動物の線条体でマイクロダイアリシスによりドーパミンを測定したところ、tDCSによりドーパミンが分泌される事が示された(Front Syst Neurosci, 2013;7:6)。大脳皮質刺激後に、皮質脊髄路以外の下行路の反応を記録した。皮質脊髄路以外の下行路でも電位が拾える。tDCSの後では下行路の電位が大きくなっていた。刺激で出現する電位には、皮質脊髄路以外の下行路の繊維も少しは貢献しているかもしれない(J Physiol, 2013;591 (13):3381-99)。

## 人での研究

硬膜外記録により、tDCSではD-waveも影響を受ける事が示され(Brain Stimul. 2013;6 (4):641-3)、tDCSでは方向と刺激強度の組み合わせによりその長期効果が変わる事が示された(J Physiol, 2013;591 (7):1987-2000)。反復磁気刺激後で、脳磁図を記録する事により、周波数解析を行い、ベータ帯域の脳波に変化が生じた事から、反復磁気刺激効果の一部がGABA抑制ニューロンへの影響の可能性が示唆された(J Neurosci, 2013;33 (18):7919-27)。SICIでの抑制度合いが年齢と共に浅くなる事(J Neurosci, 2013;33 (21):9039-49)やSICIの入浴による変化(Clin Neurophysiol, 2013;124 (9):1846-52)なども報告された。単発磁気刺激や反復磁気刺激での脳血流をNIRSにより測定した報告も見られた(J Neurophysiol, 2013;109,1626-37、Brain Stimul, 2013;6 (1),40-48)。運動閾値の測定では、筋電図記録を取る事が推奨されている。動きで判断した閾値と比べて、筋電図記録による閾値の方が有意に低かった(Clin Neurophysiol, 2014;125 (1),142-7)。

## 臨床的研究

従来刺激不可能とされていた脊椎管内の腰髄を刺激できるMATSコイルという新しいコイルが発表され、少しずつ臨床応用されている(Clin Neurophysiol, 2013;124:1055-67)。てんかん患者の家族でSICIを検討したところ、発症していない家族でも抑制の度合いが有意に低かったため、てんかんに関連するなんらかの遺伝素因があることを示唆していた(Brain, 2013;136 (4):1177-91)。ある一定のリズムの3連発の条件刺激の後に、同じタイミングで4発目の試験刺激を与える特殊な検査法が報告され、脳の固有のリズムが検討された。PD患者において、正常であるリズムが消失し、別の新しいリズムが出現している事が示された(Brain Stimul, 2014;7 (1):74-9)。反復磁気刺激でのうつ病治療において、ガンマ

---

帯域の脳波に変化がみられ、作用機序との関連が示唆された(Brain Stimul, 2014;7 (1):145-6)。メタアナリシスの結果では、うつ病にrTMSは有効性が示唆され(Ann Med, 2013;45:308-21)、脳血管障害での治療では有効性は証明できなかった(Cochrane Database Syst Rev, 2013;5)。PDの治療において、足の運動野を刺激したら、指タップのタスクが向上した(Brain Stimul 2013;6 (6):884-91)。厚生科研の研究助成の一貫として行われた研究が、PD(Neurology 2013;80;1400-5)や難治性疼痛に(PAIN, 2013;154:1065-1072)有効であった。

以上、この一年間の発表論文を簡単にまとめてみたが、副作用を含めて、今後とも様々な分野で人の脳を刺激する研究、臨床応用が行われると予想される。

---

## 「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

辻 貞俊 (国際医療福祉大学)

### 世話人

出江紳一 (東北大学)	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)	河村弘庸 (東京クリニック)
鬼頭伸輔 (杏林大学)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター 中央市民病院)	小森哲夫 (国立病院機構 箱根病院)
辻 貞俊 (国際医療福祉大学)	土井永史 (茨城県立こころの 医療センター)	飛松省三 (九州大学)
根津敦夫 (横浜療育医療 センター)	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 (国際医療福祉大学)	森田 洋 (信州大学)
安原昭博 (安原こども クリニック)	柳澤信夫 (東京工科大学)	山本隆充 (日本大学)

### 顧問

片山容一 (日本大学)	木村 淳 (Iowa大学)	古賀良彦 (杏林大学)
祖父江逸郎 (名古屋大学)	滝川守国 (鹿児島精神衛生協会)	玉置哲也 (愛徳医療福祉 センター)
橋本隆男 (相澤病院)	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

福島県立医科大学医学部神経内科学講座・宇川義一

(2014年3月現在)

---

**第24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**

**「臨床を見据えた刺激法の工夫と今後の進展」**

2014年9月22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：株式会社 錦光社

