

第 26 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

磁気刺激の 臨床応用と 治療効果

2015年11月5日 18:00~20:00

第45回日本臨床神経生理学会学術大会 初日終了後

大阪国際会議場 10F 第4会場 1003

〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島5丁目3-51

CONTENTS

当番世話人

伊豆東部総合病院

大石 實

Page

1 機能神経外科における経頭蓋磁気刺激の臨床応用

日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野

山本 隆充、深谷 親、セデキジャン ウフル、松村 祐平

日本大学医学部研究支援部門医用電子室

関口 真一

埼玉県立大学 保健医療福祉学部理学療法学科

原 元彦

…………… 1

2 磁気刺激法による神経可塑性の変化に対して 変性疾患治療薬が及ぼす影響

福島県立医科大学医学部 神経内科学講座

榎本 博之 小林 俊輔

榎本 雪 宇川 義一

宮崎大学医学部 第三内科

望月 仁志

…………… 4

3 片麻痺の治療を目的とした磁気刺激装置の 評価に用いるガイドライン作成への取組み

Proposal of the guideline for evaluation of medical devices to
treat hemiplegia after stroke using magnetic stimulation

東北大学大学院医工学研究科

リハビリテーション医工学分野

出江 紳一

…………… 6

4 文献レビュー 2015

東京大学医学部附属病院 神経内科

濱田 雅

福島県立医科大学 神経内科学講座

宇川 義一

…………… 9

1

機能神経外科における 経頭蓋磁気刺激の臨床応用

日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野

山本 隆充、深谷 親

セデキジャン ウフル、松村 祐平

日本大学医学部研究支援部門医用電子室 関口 真一

埼玉県立大学 保健医療福祉学部理学療法学科 原 元彦

経頭蓋磁気刺激は、不随意運動、脳卒中後疼痛、脳卒中後運動麻痺、うつ病など多くの疾患に対する治療法として用いられている。今回は、機能神経外科で多く扱われる脳卒中後疼痛と脳卒中後振戦ならびに脳卒中後運動麻痺の治療における磁気刺激の有用性について報告する。

脳卒中後疼痛の治療

脳卒中後疼痛は難治例が多く、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激を施行しても、長期的な有効率は約50%と報告されている。また、経頭蓋磁気刺激装置を用いた大脳皮質運動野刺激の効果をシャム刺激の効果を比較すると、数時間から半日程度持続する除痛効果が得られる。しかし、経頭蓋磁気刺激で脳卒中後疼痛の治療を継続的に行うためには連日の刺激が必要となるので、家庭でも使用可能となる新たな刺激装置の開発が試みられている。

機能神経外科での経頭蓋磁気刺激の臨床応用としては、大脳皮質運動野の経頭蓋磁気刺激で十分な除痛効果が得られる症例を選択して、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激を行うのが有用である。さらに、脳卒中後疼痛に対するモルフィン、チアミラール、ケタミンを用いたドラッグチャレンジテスト (Pain 72: 5-12, 1997) と経頭蓋磁気刺激による除痛効果を比較すると、ケタミンテストとの相関を認め、ケタミンによる除痛効果が顕著であった (Neuromodulation 16: 349-354, 2013)。私どもは脳卒中後疼痛の治療に低用量ケタミン点滴療法を用いている (Pain Research 24: 191-199, 2009)。これは、生食100mlにケタミン20mg (0.33mg/Kg)を加えて、約1時間かけて点滴を2～4週に一度行ない、プレガバリン、抗

うつ薬、抗不安薬を併用する。今後は、除痛効果が一時的な経頭蓋磁気刺激療法に低用量ケタミン点滴療法を併用することによって、経頭蓋磁気刺激を組み込んだ脳卒中後疼痛の治療法を確立したいと考えている。

脳卒中後運動麻痺の治療

経頭蓋磁気刺激を用いた大脳皮質運動野刺激とリハビリテーションを組み合わせた治療の有効性が報告されている。また、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激とリハビリテーションを組み合わせた多施設共同研究も施行されている。しかし、運動機能の改善を認める例と明らかな改善を認めない例が混在していることが報告されており、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激の適応をどのように決定するか検討する必要がある。私どもは、慢性期の脳卒中後疼痛に運動麻痺を認める症例に対して、疼痛の治療を目的として慢性の大脳皮質運動野刺激を行い、一日の刺激時間とFugl-Meyer Assessmentの比較を行ない、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激では、一日の刺激時間が多すぎると痙縮が増悪することから、刺激時間を制限する必要があることを報告した(Stereotact Funct Neurosurg 89: 381-389, 2011)。

コントロール群と脳卒中後運動麻痺を認める群で、F波の出現率、F波の振幅、F波とM波の振幅比であるF/M比を記録した。また、脳卒中後運動麻痺の症例に対して経頭蓋磁気刺激による大脳皮質運動野刺激を行い、刺激の前後でF波の記録を行った。コントロール群に比較して、脳卒中後の運動麻痺を認める症例ではF波の出現率ならびにF/M比の増加を認めた。また、脳卒中後の運動麻痺を認める症例に対して大脳皮質運動野の経頭蓋磁気刺激を行うと、F波の出現率とF/M比が減少した(Neuromodulation 16: 206-211, 2013)。以上の結果から、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激によって運動機能の改善を行うには、大脳皮質運動野の経頭蓋磁気刺激によって、F波の出現率とF/M比が十分に減少する症例を選択し、一日の刺激時間を制限するのが有効と考えられる

脳卒中後振戦の治療

薬物抵抗性の脳卒中後振戦に対しては、脳深部刺激療法を用いた視床Vop/Vim核やsubthalamic areaの刺激が有効である。脳深部刺激療法のように劇的な振戦制御ではないが、大脳皮質運動野刺激によっても振戦の明らかな抑制が認められる。脳卒中後疼痛に脳卒中後振戦を認める症例に対する慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激では、長期の刺激によって、刺激をしなくても振戦が出現しなく

なる症例が少なからず存在する。しかし、脳深部刺激療法では何年刺激を継続しても振戦が消失することはなく、刺激の中止によって振戦が増強する (Journal of Neurosurgery 101: 201-209, 2004)。大脳皮質運動野刺激で振戦が消失した症例ではspasticityが増加しており、この機序を解明するのに経頭蓋磁気刺激が有用と考えている。

2

磁気刺激法による神経可塑性の変化に 対して変性疾患治療薬が及ぼす影響

福島県立医科大学医学部
神経内科学講座

榎本 博之
小林 俊輔
榎本 雪
宇川 義一

宮崎大学医学部 第三内科

望月 仁志

【目的】 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)によって皮質の興奮性を変化させることが可能であり、特に4連続磁気刺激法(QPS)が安定した効果を発揮することが知られている。神経興奮性や伝達効率が変化する中枢神経疾患や、皮質の生理機能を修飾することによりその薬効を発揮する神経疾患治療薬についてはQPSを用いてその病態や治療効果を判定できる可能性がある。そこでパーキンソン病治療薬であるl-dopa、trihexyphenidyl、pramipexoleおよびアルツハイマー病治療薬であるdonepezilについて、QPSによる可塑性誘発効果に及ぼす影響を検討した。

【方法】 ①健常者に対してl-dopa、pramipexole、プラセボ薬投与後にQPSを行い、運動野の単発刺激により誘発される第一背側骨間筋の誘発筋電図(MEPs)の振幅を経時的に測定した。②健常者に対してl-dopa、trihexyphenidyl、donepezil、プラセボ薬を投与した後にQPSを行い、運動野の単発刺激により誘発される第一背側骨間筋の誘発筋電図(MEPs)の振幅を測定した。①②ともQPSは刺激間隔が5msで長期増強(LTP)様効果を引き起こすことが知られているQPS5と刺激間隔が50msで長期抑圧(LTD)様効果を引き起こすことが知られているQPS50を用いた。QPSは30分間行い、その後30分までは5分毎に、30分以降90分後までは10分毎にMEPsを測定した。

【結果】 L-dopa投与によりQPS 5によるLTP様効果およびQPS50によるLTD様効果ともにプラセボと比較して増強した。一方、pramipexole投与下ではこの増強は認められなかった。TrihexyphenidylはQPS5によるLTP様効果を増強させQPS50によるLTD様効果を減弱させた。DonepezilはLTP様効果、LTD様効果ともに減

弱させた。

【結論】 ともにドパミン受容体刺激薬であるl-dopaと pramipexoleの比較ではl-dopaがLTP様効果、LTD様効果の双方を増強するのに対して、 pramipexoleでは両効果とも変化を与えなかった。これは pramipexoleがD2選択性の高いドパミン受容体刺激薬であることに起因すると考えられた。一方、パーキンソン病治療薬でも l-dopaと trihexyphenidylは共にLTP様効果を増強させたがLTD様効果については相反する効果を示した。これはl-dopaがドパミン系を介して、 trihexyphenidylがアセチルコリン系を介していることによる相違と考えられる。また、 donepezilは皮質の可塑性を全般的に減弱させる効果を示しており、皮質のアセチルコリンの増加によりフィードフォワード抑制が強化されることによると考えられた。臨床的にも錐体外路症状や認知症状に関してドパミン系とアセチルコリン系の薬剤は複雑な相互作用があることから、これらの薬剤の治療効果とTMSによる皮質の生理学的変化の対応を含めて今後更なる検討が必要である。

3

片麻痺の治療を目的とした磁気刺激装置の 評価に用いるガイドライン作成への取り組み

Proposal of the guideline for evaluation of medical devices to treat hemiplegia after stroke using magnetic stimulation

東北大学大学院医工学研究科
リハビリテーション医工学分野

出江 紳一

平成24年度厚生労働省「医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において、東北大学大学院医工学研究科による提案「電磁波・超音波による低侵襲化治療技術の効果と安全性に関する包括的評価方法の確立」が採択された。私達は本事業の一環として、外部委員を含めたガイドライン委員会を組織し、脳卒中後片麻痺の治療に用いる磁気刺激装置のガイドラインを作成している。

本ガイドラインは、基幹部分として、脳卒中片麻痺のリハビリテーション治療に用いるパルス磁気装置について安全性と有効性を科学的根拠に基づいて評価するために留意すべき事項を示し、さらに特定部分として、身体情報をトリガーとした片麻痺治療用パルス磁気刺激装置における身体情報のセンシングと刺激トリガー装置について留意すべき事項を示す構成となっている。また、本ガイドラインは、先行する「神経機能修飾装置に関する指標」「活動機能回復装置に関する評価指標」「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」と同時に使用することを前提としている。

本研究会では、本事業の概要を解説するとともに、3年間にわたり検討してきた片麻痺治療装置のガイドライン案を解説した。また、本事業の実施過程で医療機器としての販売に至った末梢神経磁気刺激装置(図)を紹介した。以下にガイドラインの目的と対象を抜粋し、以下に示す。本ガイドラインを含む成果の詳細は厚生労働省ホームページ等を参照して頂きたい。

ガイドラインの目的

中枢神経系の可塑的变化は、脳損傷による麻痺の回復、あるいは新たな運動を学習するための基盤であり、可塑的变化を誘導する、あるいは増強する様々な手法が開発されてきた。それらには、TMSや経頭蓋直流電気刺激(tDCS)などの非侵襲的脳刺激だけでなく、ブレイン・マシン・インターフェース、ロボット訓練、仮想現実(VR)装置などを用いた多感覚入力、トレッドミル免荷歩行、末梢神経電気刺激などが含まれる。近年では、非侵襲的脳刺激に他の介入手段を組み合わせることにより、より効率的に治療する研究が行われている。その基本的な原理は、運動出力と感覚入力のカップリング、および運動学習である。非侵襲的脳刺激単独に比べて、運動訓練を組合せた方が運動機能回復の持続が増強される。また、非侵襲的脳刺激に感覚入力を組み合わせることにより可塑的变化が増強される。したがって、磁気刺激を用いたリハビリテーション治療機器は、刺激単独の場合に加えて、対象者の運動の意図と連動したシステム、あるいは感覚入力を組合せたシステムである場合もある。感覚入力の一つに末梢神経刺激があり、末梢神経刺激には電気刺激とパルス磁場刺激とがある。また、運動の意図と連動した刺激とする方法として、脳活動を含む身体情報をトリガーとすることが考えられる。

本評価ガイドラインは、基幹部分として、脳卒中片麻痺のリハビリテーション治療に用いるパルス磁気刺激装置について安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に評価するために留意すべき事項を示す。さらに特定部分として、身体情報をトリガーとした片麻痺治療用パルス磁気刺激装置における身体情報のセンシングと刺激トリガーの装置について留意すべき事項を示す。

ガイドラインの対象

本評価ガイドラインは、脳卒中による片麻痺に対して、神経・筋機能を修飾、代替または補助するためのハードウェアとソフトウェアを含んだ磁気刺激装置に適用されるものである。

反復TMS一般については、先行する「神経機能修飾装置に関する評価指標」(平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知別添2)と関連はあるが、本評価ガイドラインは、リハビリテーション治療の対象を脳機能障害全般ではなく、片麻痺に限定し、従来の評価ガイドラインで扱われなかった、身体情報をトリガーとして磁気刺激を行う装

置を対象とする。それに加えて、磁気刺激の部位を脳に限定せず、末梢神経刺激を含める。また、トリガー入力系にロボット技術を用いる場合には、「活動機能回復装置に関する評価指標」（平成25年5月29日付け薬食機発0529第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知別添2）と同時に使用することを考慮して作成した。なお、この評価ガイドラインは、平成17年2月16日付薬食機発第0216001号通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」と同時に使用することを前提として作成した。さらに臨床的な側面については、国際臨床神経生理学学会および日本臨床神経生理学学会のガイドラインあるいは勧告に準拠した。



	磁気刺激	電気刺激
刺激電流	磁場の変化による誘導電流	電極間に流れる電流
痛み	殆ど無い	筋収縮を生じる強度では皮膚の痛覚受容器の刺激のため一定の痛みを生じる
皮膚のトラブル	無い	長時間の刺激で熱傷やかぶれを生じる可能性がある
衣服の上からの刺激	可能	不可能
刺激部位の移動	容易に最適刺激部位を探索でき、続けて別の筋に移動することも可能	電極の貼替えが必要
股関節周囲筋の刺激	衣服の上から容易に可能	不便
装置の重量等	Pathleaderで本体15kg、コイル1.5kg	携帯可能な装置がある

図. 磁気刺激装置 Pathleader™。磁気刺激は電気刺激と違い、殆ど痛みを生じさせず、衣服の上からでも筋収縮を起すことができる。

4 文献レビュー 2015

東京大学医学部附属病院 神経内科 濱田 雅

福島県立医科大学 神経内科学講座 宇川 義一

図1に示すようにTMS, tDCSに関する論文は今年も多数報告されている。昨年同様tDCSに関する論文の増加が顕著でTMSについては1000件を超えたところでプラトーに達していると思われる。この中で我々が注目したいくつかの論文を紹介する。

安全性・副作用に関する報告

TMS単発刺激による痙攣が報告された(Brain Stimul, 2015, in press)。Rossiの安全性基準内ではあるが慢性期脳梗塞患者の健常側低頻度rTMSによる痙攣が誘発された症例報告があった(Clin Neurophysiol, 2015, in press)。経頭蓋直流刺激1セッションによる皮膚火傷が報告された(Brain Stimul. 2015 Jan-Feb;8(1):165-6)。また小児例での安全性(Front Hum Neurosci. 2015 Feb 4;9:29)や7年間にわたり2万発以上の刺激をうけた躁うつ病症例での安全性に関する報告(Brain Stimul. 2014 Nov-Dec;7(6):919-21)もあった。国際臨床神経生理学学会より非侵襲的刺激法の臨床・研究応用に関する最新ガイドラインが報告された(Clin Neurophysiol. 2015 Jun;126(6):1071-1107)。

動物での研究

直流刺激(TDCS)のモデル研究で誘導電流分布は頭蓋骨の厚さなどに影響され、電極位置に関わらず最も頭蓋骨の薄い部分の直下に電流が強く流れることが報告された(Neuroimage. 2015 Apr 1;109:140-50)。アルツハイマー病モデルマウスに対するrTMSによる行動・生理・生化学的改善効果を報告された(Neuropharmacology. 2015 Oct;97:210-9)。

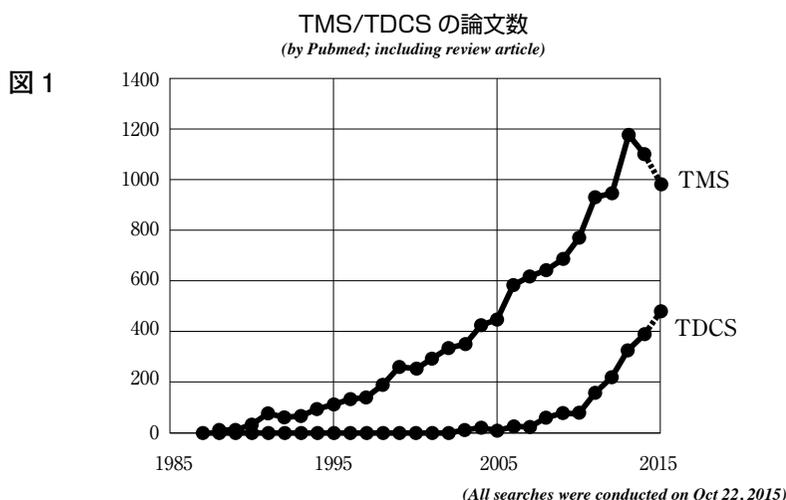
ヒトでの研究

通常、皮質興奮性の測定のためには単発磁気刺激を3-4秒以上で繰り返す方法が用いられているが、その場合でも蓄積効果があることが示された(Clin Neurophysiol. 2015 Mar 17. pii: S1388-2457 (15) 00166-2)。手への水流は皮質興奮性を増大させることが示された(J Neurophysiol. 2015 Feb 1;113 (3):822-33)。TMS誘発EEGは重度脳障害患者の障害側では誘発されず脳由来であることが示された(Brain Stimul. 2015 Jan-Feb;8 (1):142-9)。経頭蓋静磁場刺激(static magnetic field stimulation, SMS)に関する報告があった(Clin Neurophysiol. 2015 Feb 19. pii: S1388-2457 (15) 00088-7)。最近注目されている磁気刺激による可塑性の個人間のばらつき(Brain Stimul. 2015 Jan-Feb;8 (1):105-13. ; Brain Stimul. 2015 Jul 17. pii: S1935-861X (15) 01052-9. Neural Plast. 2015;2015:530423.)や個人内ばらつき(Clin Neurophysiol. 2015 Apr 18. pii: S1388-2457 (15) 00289-8)に関する報告があった。

臨床研究

TMSによる閾値追跡法を使ってALSとALS類似疾患を区別できることが示された(Lancet Neurol. 2015 May;14 (5):478-84)。パーキンソン病において可塑性が継時的に減少していくことが示された(Mov Disord. 2015 Mar 5. doi: 10.1002/mds.26167.)。反復磁気刺激による治療のエビデンスに基づいたガイドライン(Clin Neurophysiol. 2014 Nov;125 (11):2150-206)、疼痛治療(Eur J Pain. 2015 Apr;19 (4):519-27)、うつ病の多施設共同RCT(World Psychiatry. 2015 Feb;14 (1):64-73)などが報告された。

今後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 (東京大学)	宇川義一 (福島県立医科大学)
大石 實 (伊豆東部総合病院)	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 (国立精神・神経医療研究センター病院)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター中央市民病院)	小森哲夫 (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 (横浜医療福祉センター港南)	花島律子 (北里大学)	藤木 稔 (大分大学)
町田正文 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター)	三國雅彦 (函館渡辺病院)	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 (関東労災病院)	山本隆充 (日本大学)

顧問

片山容一 (日本大学 湘南医療大学)	木村 淳 (Iowa大学)	古賀良彦 (杏林大学)
祖父江逸郎 (名古屋大学)	瀧川守國 (出水病院)	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)	萬年 徹 (三井記念病院)

事務局

福島県立医科大学 神経内科学講座・宇川義一

(2016年10月現在)

第26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

「磁気刺激の臨床応用と治療効果」

2016年10月1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

