

<Education Program 6>

臨床神経学での磁気刺激法

松本 英之¹⁾ 宇川 義一²⁾

要旨：磁気刺激法が開発されて20年以上経過し、臨床神経学の場面で様々に応用されている。単発刺激は臨床検査としてもちいられており、反復刺激はその長時間持続する効果から治療応用が期待されている。臨床検査でもっとも一般的なのは中枢運動伝導時間（CMCT）の測定であるが、ここでは脳幹磁気刺激法、小脳磁気刺激法の有用性についても述べる。将来の治療法として反復刺激の研究が進んでいるが、ここではサルで判明している反復刺激の効果と、本邦の大規模調査で示されたパーキンソン病患者に対する反復刺激の有効性について解説する。更に、今後の治療応用が期待される新しい反復刺激法（QPS）についても触れる。

（臨床神経 2010;50:803-807）

Key words：経頭蓋磁気刺激法、皮質脊髄路、小脳、反復経頭蓋磁気刺激法

はじめに

磁気刺激法は開発されて20年以上経過し、臨床神経学の場面で様々に応用されている。磁気刺激法の最大の利点は、痛みをとまわず非侵襲的に中枢および末梢神経系を刺激できる点にある。単発刺激は臨床検査としてもちいられており、反復刺激はその長時間持続する効果から治療応用が期待されている。ここでは、これらの一部について概説する。

検査としての磁気刺激法

錐体路の機能解析にもちいられる手法として、もっとも一般的なもの、中枢運動伝導時間（central motor conduction time：CMCT）である¹⁾。この測定のためには、まず経頭蓋磁気刺激法（transcranial magnetic stimulation：TMS）で大脳皮質一次運動野（M1）を刺激し、運動誘発電位（motor evoked potential：MEP）を導出する。続いて頸部あるいは腰部で神経根磁気刺激法をおこない²⁾、MEPを導出する。これらのMEPの潜時（皮質潜時—脊髄潜時）からCMCTを測定するのが一般的である。通常、CMCTの延長は錐体路機能障害を意味する。

脳幹刺激法による錐体路機能解析

脳幹刺激法は錐体交叉部を刺激することができる方法である³⁾。これにより、CMCTを大脳皮質—脳幹伝導時間（cortical-brainstem conduction time）および脳幹—脊髄伝導時間（brainstem-spinal conduction time）に分けることができ、それぞれ頭蓋内と頭蓋外（脊髄）の錐体路機能を評価できる。本手法の有用性として以下が挙げられる⁴⁾。臨床的に錐体路障害

が明らかでないばあいでも大脳皮質—脳幹伝導時間あるいは脳幹—脊髄伝導時間の遅延をみとめるばあいがある（サブクリニカルな障害の検出）。頭蓋内と脊髄との両者に錐体路障害があるばあい、両者を別々に検出できる（複数の錐体路障害の検出）。高度の末梢神経障害を有する症例では、CMCTは神経根伝導時間をふくむため必ずしも錐体路障害を示さないという問題があるが、そのばあいにも大脳皮質—脳幹伝導時間の遅延をみとめれば錐体路障害の存在を証明できる（末梢神経障害によりマスクされた錐体路障害の証明）。頸椎症と筋萎縮性側索硬化症などの複数の疾患の合併がうたがわれるばあい、もし大脳皮質—脳幹伝導時間が遅延していれば、それは頸椎症では説明がつかず、筋萎縮性側索硬化症をうたがう根拠となる（複数疾患の合併の証明）。Fig. 1に、複数の錐体路障害の検出に有用だった例を示す。

二連発脳幹刺激法

錐体路障害を有する患者では、M1へのTMSでMEPを導出できても、しばしば単発の脳幹刺激法でMEPを導出できないばあいがある。これにはインパルス数が関係していると考えられる。M1への単発のTMSでは、大脳皮質から約2ms毎に複数のインパルスが下行し（multiple descending volleys）、インパルスの時間的な加重により脊髄運動ニューロンが容易に興奮する。しかし単発の脳幹刺激法では、錐体交叉部から1つのインパルスが下行するのみであり（single descending volley）、脊髄運動ニューロンが興奮しにくい。そこで2msの刺激間隔で二連発刺激をおこない、人工的にmultiple（double）descending volleysを作成し、MEPを導出させるのが二連発脳幹刺激法である⁵⁾。単発刺激法でMEPを導出できないばあいにも、二連発刺激法によりMEPを導出可能なばあいがあり、試みるべきである（Fig. 2）。

¹⁾ 日本赤十字社医療センター神経内科〔〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22〕

²⁾ 福島県立医科大学医学部神経内科学講座〔〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地〕

（受付日：2010年5月20日）

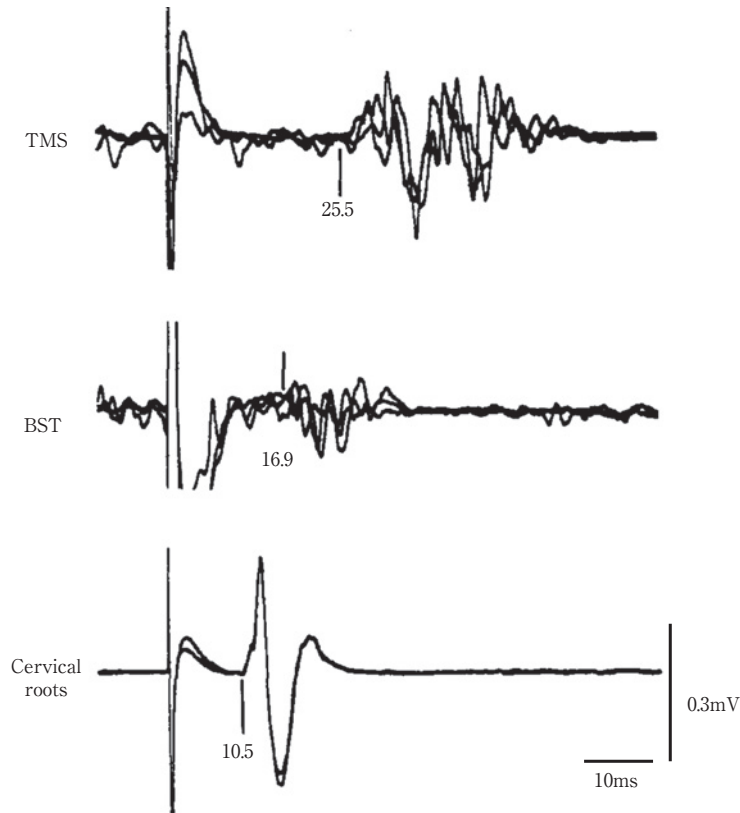


Fig. 1 脳幹刺激法の有用性.

多発性硬化症患者における MEP 波形を示す。通常の CMCT 測定に加え、脳幹刺激法を加えることで、大脳皮質—脳幹伝導時間および脳幹—脊髄伝導時間を測定できている。大脳皮質—脳幹伝導時間は 8.6ms (正常値: 3.3 ± 0.3 ms, 正常上限 4.1ms), 脳幹—脊髄伝導時間は 6.4ms (正常値: 3.7 ± 0.5 ms, 正常上限 5.0ms) といずれも遅延している。本症例の MRI では、頭蓋内および脊髄のいずれにも病変が認められ、それぞれの病変が錐体路障害に関与していることが明らかになった。これは頭蓋内と脊髄に錐体路病変が複数存在する場合にも、頭蓋内と脊髄との両者の錐体路障害をそれぞれ検出できることを示している (文献 4 より改変して引用)。

は小脳の遠心路と求心路の障害を区別できる。

小脳刺激法による小脳機能の解析

小脳は大脳との神経線維連絡により、微細な運動制御や運動学習に関与している。小脳から大脳への出力は、小脳プルキンエ細胞、小脳歯状核、上小脳脚、中脳下部で交叉、腹側視床、大脳皮質運動関連野と少なくとも 3つのシナプスを介しており、dentatothalamocortical pathway と呼ばれる (小脳プルキンエ細胞は抑制性ニューロンとして、小脳歯状核と視床は興奮性ニューロンとして機能している)。小脳刺激法は小脳を磁気刺激し、数ミリ秒後に M1 に TMS をおこなって MEP を記録する方法で、健常人では 5~7ms の刺激間隔で一時的な MEP の抑制がみられる⁶⁾。小脳障害患者においてその抑制効果が減弱することから、小脳のプルキンエ細胞が刺激されることにより抑制効果が生じていると考えられる⁷⁾。小脳失調は小脳求心路、小脳実質、小脳遠心路のいずれの障害でも生じるが、本手法では小脳実質および小脳遠心路の障害で異常となり、小脳求心路の障害では正常である (Fig. 3)。つまり本手法

治療としての反復磁気刺激法

rTMS は覚醒時のヒトに対して脳の可塑性 (plasticity) を誘導することができる。ここで plasticity とは、様々な入力によりこの神経回路が変化する性質を指す。これは発達・記憶・学習などにかかわっており、またパーキンソン病などの神経疾患でも、症状に対する適応として plasticity が起こることが知られている。神経回路の変化とは、シナプスの伝達効率の変化 (long-term potentiation : LTP, long-term depression : LTD) やシナプス結合の変化のような小規模な神経回路内の変化と、脳機能の再構築をとともなうような大規模な神経回路間の変化を指す。つまり rTMS がパーキンソン病などの神経疾患への治療法として期待されているのは、シナプスの伝達効率を変化させえる、あるいは脳機能の再構築を誘導しえると考えられているからである。

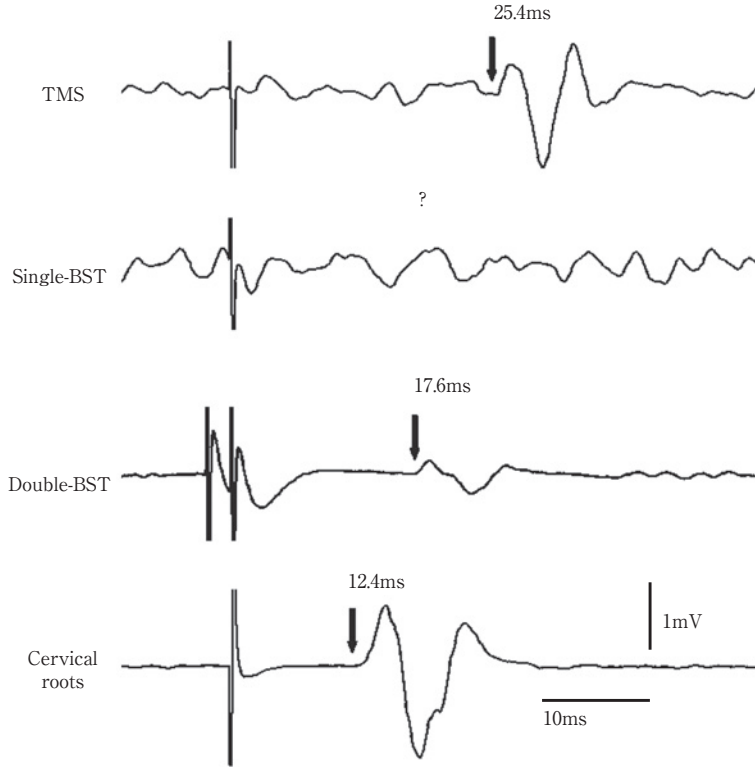


Fig. 2 二連発刺激法の有用性.

副腎白質ジストロフィー患者における MEP 波形を示す. 従来の単発脳幹刺激法では MEP 波形を導出できないが, 二連発刺激法を用いることにより, MEP を導出できている. 大脳皮質-脳幹伝導時間は 7.8ms, 脳幹-脊髄伝導時間は 5.2ms といずれも遅延している. 本症例の MRI では, 錐体路に沿った頭蓋内病変は認められたものの, 脊髄病変は認められなかった. MRI 病変に一致する錐体路障害を検出しているのみならず, MRI で検出し得ないサブクリニカルな障害も検出できることを示している. このように単発刺激法で MEP を導出できない場合, 二連発刺激法が有用となりうるため, 試みるべきである (文献 5 より改変して引用).

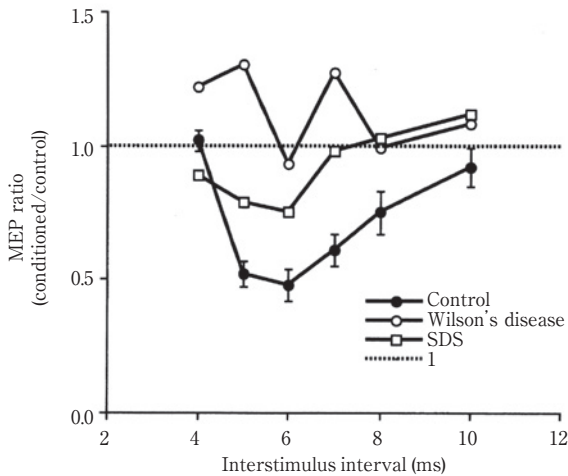


Fig. 3 小脳刺激法の有用性.

Wilson 病と Shy-Drager 症候群 (SDS) に対する小脳刺激法の結果を示す. とともに MEP の抑制が减弱している. Wilson 病は小脳歯状核・上小脳脚が障害され, SDS は小脳実質・ブルキンエ細胞が障害される. このように小脳刺激法は小脳遠心路の障害で異常となる (文献 7 より改変して引用).

サルでの反復磁気刺激法の機序の解明

rTMS の機序解明のため, サルへの rTMS の効果をみるため PET をもちいて検討した⁸⁾. 5Hz の刺激頻度で M1 に対して rTMS をおこない, 糖代謝をみるために FDG-PET をもちいて, 内因性ドーパミンをみるためにラクロプライド-PET をもちいて検討した. 結果として, 刺激部位のみならず神経線維連絡のある部位に糖代謝の変化をみとめた. また rTMS の 1 週間後にも同様の変化が持続していた (Fig. 4). ラクロプライド-PET では, 対側の線条体でのラクロプライド結合能が低下していた. これは内因性ドーパミンが遊離され, そのドーパミンと拮抗した現象を捉えていると考えられる. つまり, rTMS が長期に持続する効果を誘発すること, またドーパミンを誘導することが示された.

パーキンソン病の治療

以前より rTMS がパーキンソン病の運動症状の改善に有

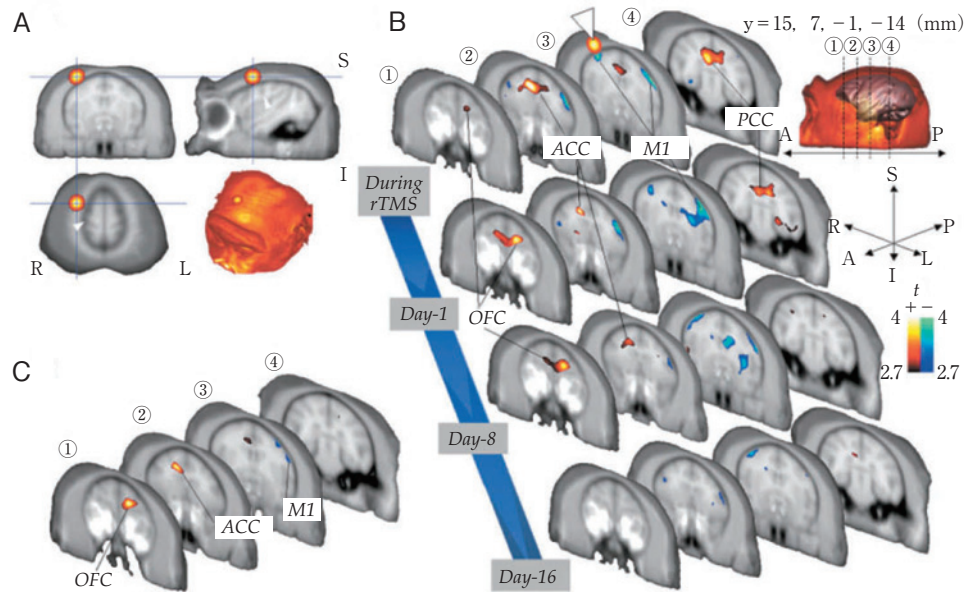


Fig. 4 FDG-PETによるサルに対するrTMSの効果の検討.

A. コイルの刺激部位, B. 糖代謝の経時変化, C. 8日後の糖代謝の亢進・低下領域. rTMSが1週間以上続く, 長期に持続する効果を誘発することを示している (文献8より改変して引用).

効である, 無効である, 逆に悪化させるという報告がなされており, その見解は一定していなかった. これらの報告に共通している問題は, 症例数が少なく, 適切なプラセボ群(シャム刺激群)が設定されていないという点であった. 最近, 本邦の大規模多施設共同研究によりパーキンソン病に対するrTMSの有効性が示された⁹⁾. 99名のパーキンソン病患者を対象とし, 5Hzの刺激頻度で補足運動野に対してrTMSを施行した. 結果は, 実刺激群はシャム刺激群に比して有意に臨床症状を改善し, プラセボ効果を上回っていた. とくにこの研究では, パーキンソン病の3大徴候(安静時振戦, 筋強剛, 動作緩慢)のうち, もっとも薬剤抵抗性とされる動作緩慢に対して効果があった. 本調査は, 臨床応用に直結するほどの劇的な効果はみとめなかったが, 症状を改善しうる刺激方法をみだした点で, 非常に意義のある研究成果といえるであろう.

新しい刺激法: QPS

従来のrTMSにくらべて強力で持続時間が長い効果がえられる刺激方法として, 不均一に刺激する反復四連発刺激法(quadripulse stimulation: QPS)を開発した. QPSの前後でTMSをおこなってMEPを測定すると, QPSの刺激条件により, 長時間にわたってMEPの振幅を増大させるLTPと, 減衰させるLTDとがみられることが判明した(bidirectional long-term plasticity). またQPSの直前にplasticityを誘導しない程度のプライミング刺激をおこなってからQPSをおこなうと, LTP・LTDの誘導のされ方に一定の法則で変化がおこることが示された(metaplasticity). これはシナプスの伝達効率の変化の基本的原理であるBCM理論に合致していた.

また補足運動野をプライミング刺激した後にQPSをおこなったばあい, M1をプライミング刺激したばあいとなるmetaplasticityを誘導できることも示された. QPSは従来の規則的なrTMSに代わる, より強力な治療法として応用が期待されている.

おわりに

臨床検査と治療応用の面から, 磁気刺激法について解説した. 臨床検査にはこの他にも, 二連発TMSをもちいた運動野興奮性評価法や脳梁機能検査法など様々な手法が存在する. 最近では, 神経根磁気刺激法を末梢神経近位部の機能評価法としてもちいる方法や¹⁾, CMCTよりも正確に錐体路機能を反映する大脳皮質-脊髄円錐部運動伝導時間(cortico-conus motor conduction time: CCCT)を測定する方法などが開発されている¹⁾. 治療応用では, パーキンソン病患者に対し更なる治療効果をえるため, より大規模な多施設共同研究が進行中であり, その解析結果が待たれるところである. 本稿で述べたQPSをふくむrTMSは大きな可能性を秘めた治療法と考えられ, パーキンソン病のみならず, 他の難治性の神経疾患(脊髄小脳変性症, ジストニア, 慢性疼痛, てんかんなど)に対しても応用が期待されており, 更なる研究が必要とされている.

文献

- 1) Matsumoto H, Hanajima R, Shirota Y, et al. Cortico-conus motor conduction time (CCCT) for leg muscles. Clin Neurophysiol 2010;121:1930-1933.

- 2) Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, et al. Magnetic stimulation over the spinal enlargements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1025-1032.
- 3) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Ann Neurol* 1994;36:618-624.
- 4) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Clinical utility of magnetic corticospinal tract stimulation at the foramen magnum level. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101:247-254.
- 5) Matsumoto H, Hanajima R, Hamada M, et al. Double-pulse magnetic brain stem stimulation: mimicking successive descending volleys. *J Neurophysiol* 2008;100:3437-3444.
- 6) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37:703-713.
- 7) Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:453-458.
- 8) Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, et al. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 2004;56:77-85.
- 9) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1524-1531.
- 10) Hamada M, Ugawa Y. Quadripulse stimulation—a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:419-424.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) in clinical neurology

Hideyuki Matsumoto, M.D.¹⁾ and Yoshikazu Ugawa, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Medical Center

²⁾Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University

To date, various kinds of transcranial magnetic stimulation (TMS) methods have been widely used in clinical neurology. For the clinical examination, single-pulse TMS is generally used, whereas, for the future therapy, repetitive TMS (rTMS) is widely researched. To evaluate the function of corticospinal tract, central motor conduction time (CMCT) is measured using single-pulse TMS. For precise analyses, single-pulse and double-pulse magnetic brainstem stimulation are performed to measure the cortical-brainstem conduction time and brainstem-spinal conduction time. To evaluate corticospinal tract function for leg muscles, cortico-conus motor conduction time (CCCT) is considered to be more accurate than CMCT. Magnetic cerebellar stimulation is effective to distinguish the cerebellar afferent pathway dysfunction from cerebellar efferent or cerebellar cortical dysfunctions. In animal research, rTMS releases the dopamine in monkey's brain and induces functional changes lasting over one week. In fact, as compared to sham-rTMS, high-frequency rTMS (5 Hz) over the supplementary motor area has been shown to be significantly effective in the patients with Parkinson's disease. A new patterned rTMS protocol, quadripulse stimulation (QPS), can produce a bidirectional motor cortical plasticity depending on the interval of the pulses within a burst. rTMS including QPS might relieve symptoms in patients with neurological and psychiatric disorders.

(*Clin Neurol* 2010;50:803-807)

Key words: transcranial magnetic stimulation (TMS), corticospinal tract, cerebellum, repetitive TMS (rTMS)
