《教育講演》

経頭蓋磁気刺激による中枢神経疾患の治療*1

生駒 一憲*2

はじめに

経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation: TMS）は中枢神経疾患に対するリハビリテーション（以下、リハ）訓練の効果を促進させる手法として有望なものである。ここでは、その概略と臨床応用の例について述べる。

歴 史

TMS は 1831 年 Michael Faraday によって発見された原理に基づいている。それはコイルに流す電流が変化するとき（すなわち磁場が変化するとき）、もう一方のコイルに磁束の変化に比例した起電力が生じるというものである。ここで重要なのは「変化する」ということで、定常電流ではこの現象は生じない。

TMS の人体への応用は 1896 年に記録があり、Arsenne d'Arsonval は 42 Hz で変化する磁場に頭を置いたとき、magnetophosphene（磁気閃光）を自覚することを記載した¹⁾。ただし、これは脳ではなく網膜が刺激されたためと考えられている。Silvanus P Thompson も 1910 年 magnetophosphene を報告をしている²⁾。1965 年 Bickford と Fremming は動物とヒトの末梢神経を 500 Hz の磁場で刺激し、筋の収縮を観察した³⁾。しかし磁場との干渉により誘発電位を記録することはでき

なかった。1982 年 Polson らはヒトの正中神経を刺激して母指の動きと共に筋活動電位を記録することに成功し⁴⁾、臨床応用への道筋が作られた。1985 年イギリスの Barker らはヒトの頭部に磁気刺激を与え手の筋から誘発電位を記録することに成功した⁵⁾。これ以後 TMS の臨床応用が広まっていった。日本では独自に TMS 装置の開発研究がされており、1987 年 Mano らは患者の病態検索に TMS を使用し、日本で初めて報告した⁶⁾。そのころの磁気刺激装置を図 1 に示す。

原 理

コイルに電流が流れると磁場が生じるが、この電流を急速に流すほど磁束変化が大きくなる。こ

図 1 日本製磁気刺激装置（1987 年頃）

*1 本稿は第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会教育講演（2011 年 11 月 2 日、千葉）をまとめたものである。

*2 北海道大学病院リハビリテーション科/〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
E-mail: ikoma@med.hokudai.ac.jp

の磁束変化が大きいほど磁束と交わる回路に大きな起電力が生じる（ファラデーの法則）。また、その起電力の向きは磁束変化を妨げるように電流が生じる向きである（レンツの法則）。すなわち、コイルに流した電流とは逆向きの電流が生体に生じる。これが渦電流である。生体が磁気で刺激されるというのは、渦電流で刺激されるということであり、磁気刺激は磁気を媒介にした電気刺激であるといえる。この渦電流によりニューロンが興奮させられる。渦電流は頭蓋骨に平行に引き起こされ、平行に走行する大脳介在ニューロンが主として興奮し、それに接続する皮質脊髄ニューロンを興奮させ、最終的に筋発射が起こる（図2）。コイルは平円形コイル、8の字型コイル、ダブルコーンコイルがあり、よく用いられるのは局所的な刺激が可能な8の字型コイルである。

TMSで脳を効率よく刺激するためにはできるだけコイルを頭皮に密着させることが必要である。また、被験筋が活動状態にあると運動誘発電位（motor evoked potential：MEP）の潜時が短縮し、振幅が増大するので、これらの測定が必要なきときには筋の安静あるいは活動状態に十分注意する必要がある。

リハへの応用

TMSのリハへの応用としては、脳の状態を評価する使い方と治療的な使い方がある。前者としては、中枢運動伝導時間の測定やMEP振幅でみる脳の興奮性評価などがある。後者の目的ではTMSを反復して適用する反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation：rTMS）が用いられる。rTMSは低頻度（1 Hz以下）では刺激した脳の興奮性を抑制し、高頻度（1 Hz超え）では興奮性を亢進させる。この性質を利用して、リハビリテーション治療に応用できる。以下では、脳卒中、パーキンソン病、難治性神経因性疼痛に対するrTMSの知見を紹介する。

1. 脳卒中

脳卒中のリハにおいて、片麻痺を改善するには脳の可塑性を利用して脳の再構築を促進させることが重要である。つまり、脳の可塑性を効果的に

図2 経頭蓋磁気刺激のメカニズム

引き出す手法が求められる。その手法の1つがrTMSである。

両側の運動野は脳梁を介して互いに抑制（脳梁抑制）しているが、脳卒中を発症すると罹患側運動野の活動性が低下し、このため罹患側運動野から非罹患側運動野への脳梁抑制が減弱する。その結果、相対的に非罹患側から罹患側への脳梁抑制が過剰な状態となり、罹患側運動野の活動性はより抑制され、麻痺の回復が妨げられる。このような脳梁抑制の不均衡を是正し、罹患側運動野の機能を最大限引き出すためには低頻度のrTMSを非罹患側へ適用して、興奮性を低下させると効果的である⁷⁾。これにより非罹患側運動野から罹患側運動野への脳梁抑制が減少し、麻痺側手指の運動機能が改善する（図3）。非罹患側への低頻度刺激に加えて、罹患側運動野への高頻度刺激（興奮性を増加させる）を併用するとさらに効果的である⁸⁾。ただし、rTMSだけでは効果が持続しない。運動訓練を併用することで少なくとも1週間の効果持続が期待できる。なお、非罹患側運動野を抑制した結果、両側運動協調性の低下がみられるが、一過性である⁹⁾。

2. パーキンソン病

パーキンソン病では薬物治療が確立されてはいるが、長期投与により副作用が著明となり治療に難渋することも少なくない。脳深部刺激もあるが

図3 非罹患側半球へのrTMSにより麻痺側手指機能が改善する機序

- ① 罹患側運動野への相対的に過剰な脳梁抑制
- ② 相対的に過剰な脳梁抑制による罹患側運動野の機能低下
- ③ rTMSにより非罹患側運動野の興奮性を抑える
- ④ 過剰な脳梁抑制の減少
- ⑤ 脳梁抑制の減少による罹患側運動野の活性化
- ⑥ 麻痺側手指機能の改善

一般的とはいえない。rTMSは副作用が少なく簡便に使用できるため、パーキンソン病のもう1つの治療法となることが期待される。パーキンソン病へのrTMS治療は本邦においてよく研究されている。2003年Okabeらは運動野、後頭部への低頻度rTMSとsham刺激を行い、効果がなかったことを報告したが¹⁰⁾、その後Hamadaらは補足運動野へ高頻度rTMSを行い、運動症状の改善が認められることを報告した¹¹⁾。この知見を受けて、より確実な刺激法の確立と非運動症状に対する有効性を確認する目的で2011年3月まで3年間多施設共同研究が行われた。この結果の公表が待たれる。

3. 難治性神経因性疼痛

脳卒中後などにみられる難治性神経因性疼痛は薬物治療や神経ブロックに抵抗性で、リハビリの大きな障壁となる。運動野電気刺激療法があるが開頭術が必要であり侵襲的である。これに代わってrTMSは簡便であり、多くの患者に適用できる可能性がある。2006年Hirayamaらは障害側運動野への高頻度rTMSが痛みを和らげる効果があることを報告し¹²⁾、この知見を基に2012年3月まで多施設共同研究が行われた。現在データの分析中である。

禁忌・副作用など

口以外の頭部に金属を持つ者、心臓ペースメーカー装着者、薬物治療ポンプ留置者には禁忌である。妊婦、乳幼児についてはrTMSによる明確な恩恵がある場合に限り考慮すべきである。

副作用で最も重要なのはけいれん発作の誘発である。世界で少なくとも16例のけいれん発作誘発が確認されており、高頻度刺激ではより誘発されやすい。適宜脳波をとることが勧められる。rTMSの実施にはRossiらのガイドライン¹³⁾や日本臨床神経生理学会の脳刺激法に関する委員会の提言などを参考にする。後者の提言では、該当施設の倫理委員会の承認、被験者のインフォームド Consent、研究グループへの医師の参加などが必要であると述べられている。また、1週間に計5000回の刺激が上限とされている¹⁴⁾。

その他の有害事象としては、コイルから発生する音による聴力障害、失神、局所の痛み・頭痛・不快感、認知機能・神経心理学的機能の変化などが知られている¹³⁾。

文 献

- 1) d'Arsonval A : Dispositifs pour la mesure des courants

- alternatifs de toutes fréquences. C R Soc Biol (Paris) 1896 ; 2 : 450-451
- 2) Thompson SP : A physiological effect of an alternating magnetic field. Proc R Soc (Lond) 1910 ; **B82** : 396-399
- 3) Bickford RG, Fremming BD : Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering 1965 ; 112
- 4) Polson MJR, et al : Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. Med Biol Eng Comput 1982 ; 20 : 243-244
- 5) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL : Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985 ; 11 : 1106-1107
- 6) Mano Y, et al : Pulsed magnetic stimulation of human brain and peripheral nervous system. *in* Biomagnetism (ed by Atsumi K, et al). Tokyo Denki University Press, Tokyo, 1987 ; pp510-513
- 7) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K : Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralateral primary motor cortex improves hand function after stroke. Stroke 2005 ; 36 : 2681-2686
- 8) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K : Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. J Rehabil Med 2009 ; 41 : 1049-1054
- 9) 竹内直行, 生駒一憲 : 脳卒中患者に対する健側運動野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激が両側運動および運動関連領域皮質間連絡に与える影響. Jpn J Rehabil Med 2011 ; 48 : 341-351
- 10) Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group : 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease. Mov Disord 2003 ; 18 : 382-388
- 11) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S and the Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group : High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. Mov Disord 2008 ; 23 : 1524-1531
- 12) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T : Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain 2006 ; 122 : 22-27
- 13) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group : Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009 ; 120 : 2008-2039
- 14) 磁気刺激法に関する委員会 (委員長 辻貞俊) : 磁気刺激法に関する委員会からのお知らせ (2007 年 11 月 22 日). Available from URL : http://square.umin.ac.jp/JSCN/iinkai/jiki035_06.html