

以外の症状を伴う。進行期になると、多くの患者で社会的および精神的障害を伴うことが多い。若い患者では、L-dopa反応性が良い、体軸症状が軽い、認知機能障害が少ないなどの傾向がある。STN DBSはこれまではmotor complicationを伴う進行期で、罹病期間が12～15年で手術に至る場合が多かった<sup>7,8)</sup>。年齢・罹病期間は臨床効果の予測因子にならないが、より若く、罹病期間が短い例で運動症状の改善がより顕著である<sup>2)</sup>。罹病期間が平均6.8年、平均年齢55歳以下でオフ時UPDRS motor scoreが平均29点の早期パーキンソン病に対するSTN DBSの有効性が報告され<sup>9,10)</sup>、従来考えられていた進行期パーキンソン病に対するDBSという考え方が変わりつつある。発症後早期における治療は、運動障害、社会的障害、精神症状などの発現を予防する可能性があるが、DBSによる脳内出血のような手術治療による副作用が起き得る可能性や、パーキンソン病症状発現5年以内では多系統萎縮症などの他疾患が鑑別できない場合があることにも注意する必要がある。

## 2. パーキンソン病症状

STN DBSの最も優れたパーキンソン病症状に対する有効性は、日内変動の改善である。L-dopaの長期治療に伴う諸症状の改善として注目された淡蒼球内節の破壊(pallidotomy)や淡蒼球DBSでは、日内変動は術後1年くらいまでは軽減するが、その後再発する。STN DBSでは、刺激開始5年後でも明らかに日内変動改善効果が持続する<sup>11)</sup>。しかし、オフ時の歩行やすくみ歩行、動作緩慢は、STN DBS開始直後の改善に比べて5年の経過で悪化傾向がみられた。

STN DBSによって薬剤抵抗性の振戦に対する改善<sup>12)</sup>、オフ時痛性ジストニアの改善<sup>13)</sup>、抗パーキンソン病薬の減量とそれに伴うジスキネジアの軽減が認められる。言語障害、歩行、姿勢保持障害、すくみ歩行などに対する改善効果は、個々の患者やそれら症状とL-dopa有効性との関連で異なる。つまり、L-dopa治療で改善する症状(オフ時に悪化)は改善するが、オン時にも改善しない場合はSTN DBSによる改善を期待できない<sup>14,15)</sup>。体軸症状や歩行開始の障害は、術後1年くらいまでは改善がみられるが、2年後には効果が減弱するとする報告もある<sup>5,16)</sup>。

非運動症状に対するDBSの効果についての分析は少ない。睡眠障害に関する分析で、STN DBSは睡眠時間、睡眠効率を改善する<sup>17)</sup>が、睡眠構築そのものに対する影響はみられない。

## 文 献

- Lang AE, et al: Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; **21** (Suppl 14): S171-S196.
- Welter ML, et al: Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; **125**: 575-583.
- Russmann H, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004; **63**: 1952-1954.
- Charles PD, et al: Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; **59**: 932-934.
- Kleiner-Fisman G, et al: Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003; **99**: 489-495.
- 健康・体力づくり事業財団ホームページ (<http://www.health-net.or.jp/zaidan/index.html>).
- Limousin P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1105-1111.
- Houeto JL, et al: Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; **57**: 461-465.
- Mesnage V, et al: Parkinson's disease: neurosurgery at an earlier stage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 778-779.
- Schüpbach WM, et al: Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; **68**: 267-271.
- Krack P, et al: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1925-1934.
- Krack P, et al: Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; **350**: 1675.
- Krack P, et al: From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999; **122**: 1133-1146.
- Hariz MI, et al: Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord* 2000; **15**: 136-139.
- Jarraya B, et al: Parkinson's disease, subthalamic stimulation, and selection of candidates: a pathological study. *Mov Disord* 2003; **18**: 1517-1520.
- Ghika J, et al: Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998; **89**: 713-718.
- Monaca C, et al: Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; **251**: 214-218.

*Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease*  
—Patient Selection and Clinical Outcomes—

Fusako Yokochi\*

\*Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Deep brain stimulation has four steps, namely, patient selection (determination of indication for deep brain stimulation), surgery, assessment of electrode location and clinical effects of each electrode during stimulation, and adjustment of stimulation condition and medical treatment. The targets of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease are the ventralis lateralis (VL) and ventralis intermedius (Vim) nuclei of the thalamus, the internal pallidum, and the subthalamic nucleus. The target is selected on the basis of parkinsonian symptoms. Selection of patients with Parkinson's disease and the clinical outcomes of those subjected to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is described. The factors for patient selection are type of parkinsonian symptoms, clinical effects of L-dopa, age, and psychological and psychiatric symptoms. The most important factor for patient selection is the clinical effects of L-dopa. Deep brain stimulation is not a cure but it improves the motor symptoms of patients with Parkinson's disease which are refractory symptoms with appropriate medical treatment. The wearing-off phenomenon and L-dopa-induced dyskinesia observed in patients with advanced Parkinson's disease will be improved by the subthalamic stimulation.

## rTMSのパラダイムとその効果

松永 薫、中西 亮二

Key words: 連続経頭蓋的磁気刺激、シータバースト刺激、経頭蓋的直流電気刺激、運動感覚野、補足運動野、運動前野

【要旨】 連続経頭蓋的磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) にはいくつかのパラダイムがあり、初期には一定刺激頻度の rTMS が用いられてきた。また以前より動物実験で用いられていたシータバースト刺激が rTMS を用いて、近年ヒトの大脳皮質の刺激に応用された。rTMS の効果はパラダイムにより異なり、また刺激した部位のみならず投射した部位にもその効果が認められる。一方、古い方法であるが経頭蓋的直流電気刺激法 (transcranial direct current stimulation, tDCS) も近年見直され、盛んに行われている。これらの方法は非侵襲的に大脳皮質の機能を一過性に変化させることが可能であり、今後、認知神経科学の分野にもますます応用されることが期待される。

## はじめに

連続経頭蓋的磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) は、非侵襲的にヒトの大脳皮質機能にある程度の時間 (1時間以内程度)、変化させることが可能であるため、近年、認知神経科学の分野でも rTMS を用いた研究が盛んに行われている。rTMS を用いた研究の大きな利点は、健常者において刺激部位の機能を一過性に増強したり抑制したりすることにより、その刺激部位の大脳皮質機能を解明するのに有用であることおよび臨床例において rTMS を反復することによりその障害された機能を回復させる治療的效果が得られる可能性があることである。

rTMS には現在、いくつかのパラダイムが用いられている。初期には一定の刺激頻度の rTMS が用いられてきた<sup>1,2)</sup>。また、TMS と末梢神経電気刺激のペア刺激を低頻度で反復する方法 (paired associative stimulation, PAS)<sup>3)</sup> や 2 連発の磁気刺激を低頻度で反復する方法<sup>4)</sup> も刺激効果を得ることができると報告された。さらに近年、以前より動物実験で用いられていた theta burst stimulation (TBS) がヒトに応用された<sup>5)</sup>。また、古い方法であるが経頭蓋的直流電

気刺激法 (transcranial direct current stimulation, tDCS) が近年見直され、盛んに行われている<sup>6)</sup>。

本稿では、私どもが行ってきた運動関連領域での rTMS と tDCS の効果について報告する<sup>11,12,15,19)</sup>。

## I. 一定刺激頻度の rTMS

rTMS の効果は刺激頻度に依存し、1 Hz の低頻度刺激の場合、刺激部位の興奮性を抑制し<sup>7)</sup>、5 Hz 以上の高頻度刺激は逆に促進を起す<sup>8)</sup> 傾向があるとされている。1 session で合計約 600 パルス以上の刺激回数で、効果を誘発することができる<sup>9)</sup>。刺激強度は、刺激部位によっても異なるが、active motor threshold (AMT) または resting motor threshold (RMT) の 90% 程度の運動閾値以下の弱い強度でも効果を誘発することができる。例えば、RMT の 90% の強度を用いた場合、左一次運動野 (M1) への 1 Hz の rTMS により、左 M1 由来の運動誘発電位 (MEP) の振幅が低下し<sup>1)</sup>、また左 M1 への 5 Hz の rTMS により、左 M1 由来の MEP の振幅が上昇する<sup>2)</sup> ことが報告されており、左 M1 への 1 Hz の rTMS は、左 M1 の興奮性を低下させ、また 5 Hz の rTMS は左 M1 の興奮性を上昇させることがわかっている。

rTMS の効果は、刺激部位のみならず、刺激部位と線維連絡のある部位にも認められる。例えば、M1

熊本機能病院神経生理センター



刺激の場合、対側の M1<sup>7)</sup> や同側の感覚野<sup>8)</sup> の興奮性も変化する。また 1 Hz または 5 Hz の rTMS を左運動前野 (PMd) に与えると、同側の M1 の興奮性が抑制または促進されることが報告された<sup>9,10)</sup>。これは PMd から同側の M1 に投射する強い線維連絡を介した効果であると説明されている。そこで私どもは、健常者 20 例 (平均 30.9 歳) を対象に、M1 に直接投射する補足運動野 (SMA) に 5 Hz の rTMS を与え、その後の同側の M1 の興奮性の変化を検討した<sup>11)</sup>。右第一背側骨間筋 (FDI) の AMT の 110% の強度で、合計 750 パルス (1 train が 150 パルス (30 秒) で、30 秒の刺激間隔で合計 5 train) の rTMS を 8 の字型コイルを用いて左 SMA へ与えた。SMA は下肢の M1 のすぐ前方に位置することから、8 の字型コイルを用いて随意収縮状態で右足母指外転筋の MEP を AMT の 110% の強度で誘発しながら 1 cm ずつコイルを前方に動かし、MEP が誘発できな

くなる部位の 1 cm 前方の部位を SMA とした。この場合、SMA は大部分の被験者で右足母指外転筋の M1 の 3 cm 前方の部位であった。刺激装置は MagStim 社の SuperRapid (biphasic pulse) を用いたが、左 SMA を主に刺激する目的で、コイルのハンドルを左に向けて rTMS を行った。その結果を図 1 に示した。SMA の rTMS 後、左 M1 の単発磁気刺激で右 FDI から得られる MEP の振幅は上昇し 5 分後にピークとなりこの効果は約 15 分間持続した (図 1A)。また、SMA の rTMS 後、左 M1 の単発磁気刺激で右 FDI から得られる MEP と右 M1 の単発磁気刺激で左 FDI から得られる MEP を交互に記録していくと、左 M1 から MEP のみが有意に促進されることがわかった (図 1B)。このことから左 SMA の刺激の効果は対側の M1 より同側の M1 により強く影響することが示唆された。rTMS の効果が本当に SMA を刺激した効果であるかどうか

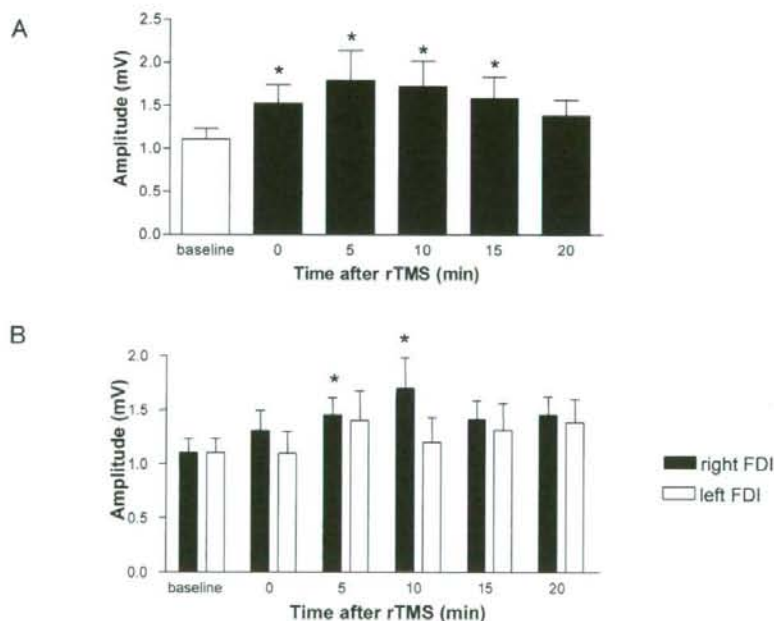


図 1. SMA の rTMS 後、左 M1 の単発磁気刺激で右 FDI から得られる運動誘発電位 (MEP) の振幅は上昇し 5 分後にピークとなりこの効果は約 15 分間持続した (A)。また、SMA の rTMS 後、左 M1 の単発磁気刺激で右 FDI から得られる MEP と右 M1 の単発磁気刺激で左 FDI から得られる MEP を交互に記録していくと、左 M1 から MEP のみが有意に上昇した (B) (グラフは文献 11 より抜粋)。

を検証するために、rTMSを与える部位をSMAの3 cm前方、3 cm後方または2 cm左側へ移動させて刺激を行ったが、MEPへの促通効果はみられなかった。また、SMAのrTMS後、右橋側手根伸筋から記録したMEPとH波への影響を検討すると、MEPは促通するもH波は影響されないことから、SMAのrTMSの効果は、脊髄前角細胞に直接的に影響した効果ではなく、MIを介した効果と考えられた。またrTMSの刺激強度をAMTの100%の強度に下げると、MEPへの促通効果はみられなくなった。以上より、部位依存的および強度依存的に左SMAへの5 Hz rTMSが左MI由来のMEPのみを促通することから、この刺激効果は、SMAを刺激した効果と結論し、SMAからMIへの直接の投射線維を介した効果と推測した。

次に私どもは、PMdへの5 Hz rTMSの先行研究に基づき<sup>10)</sup>、パーキンソン病患者10例と年齢をマッチさせた高齢健常者10例を対象に、左PMdへの5 Hz rTMSの同側MIの興奮性への効果を検討した<sup>12)</sup>。パーキンソン病患者では、臨床症状(UPDRSスコアと急速手関節屈曲運動)への効果も検討した。先行研究に基づき<sup>10)</sup>、rTMSの強度は右FDIのAMTの90%の強度で、合計1,500パルス(1 trainが300パルス(60秒)で、60秒の刺激間隔で合計5 train)のrTMSを8の字型コイルを用いて左PMdへ与えた。PMdの部位は同側のFDI支配のMIの2.5 cm前方とした。刺激装置はMagStim社のSuperRapid(biphasic pulse)を用いたが、左PMdを主に刺激する目的に、コイルのハンドルを右45度前方に向けてrTMSを行った。その結果を図2に示した。高齢健常者では、先行研究<sup>10)</sup>と同様にPMdのrTMS後、左MIの単発磁気刺激で右FDIから得られるMEPの振幅が上昇した(図2)。一方、パーキンソン病患者では、服薬状況で結果が異なり、通常通りドーパミン作動薬を実験当日の朝まで服薬したオンの状態では、健常者と同様にPMdのrTMS後、MEPの振幅が有意に上昇したが、ドーパミン作動薬を前日の夕方までに中止したオフの状態では、

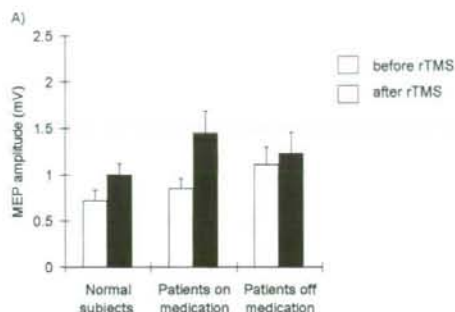


図2. 高齢健常者では、PMdのrTMS後、左MIの単発磁気刺激で右FDIから得られるMEPの振幅が上昇した。一方、パーキンソン病患者では、オンの状態では健常者と同様にPMdのrTMS後、MEPの振幅が有意に上昇したが、オフの状態では、PMdのrTMSによるMEPの促通がみられなかった(グラフは文献12より抜粋)。

PMdのrTMSによるMEPの促通がみられなかった(図2)。一方、オンの状態でもオフの状態でもPMdのrTMSによる臨床症状の改善はみられなかった。以上より、パーキンソン病では、PMdとMIのinteractionは健常者と異なっていることが示唆された。神経機能画像の研究では、パーキンソン病では、2次的にSMAの活動が低下しており、代償的にPMdの活動が亢進していることがほぼ一致して報告されている<sup>13,14)</sup>。これらの報告に基づく、今回の結果は以下のように説明されるかもしれない。オフの状態では、すでにPMdの活動およびPMdとMIのinteractionが十分亢進しているために、rTMSを与えてもceiling effectでPMdの機能をそれ以上高めることができず、MIの興奮性および臨床症状をそれ以上改善することができなかった。一方、オンの状態では、SMAの活動がドーパミン作動薬により改善されているために代償的なPMdの活動およびPMdとMIのinteractionの亢進がなく、rTMSをPMdに与えると健常者と同様にPMdの活動が増強され、PMdとMIのinteractionも増強され、MIの興奮性が高まったが、ドーパミン作動薬によりすでに臨床症状が改善されているために、rTMSによるそれ以上の症状の改善が見られなかったと

いう推論である。

## II. TBS

TBS が近年、磁気刺激法を用いてヒトの運動野の刺激に応用された<sup>9)</sup>。これは 50 Hz の 3 連発磁気刺激を 5 Hz の周期で反復するものである。私どもは、

この TBS を一側運動野に与えた後の両側運動野・感覚野の興奮性の変化を検討した<sup>15)</sup>。Huang らは、随意収縮時運動閾値の 80% という弱い刺激強度を用いて 50 Hz の 3 連発磁気刺激を 5 Hz の周期で連続して 20-40 秒間運動野に与える (continuous TBS, cTBS) と、同側の運動野の興奮性が 20 分以上低下

### Rt median SEPs

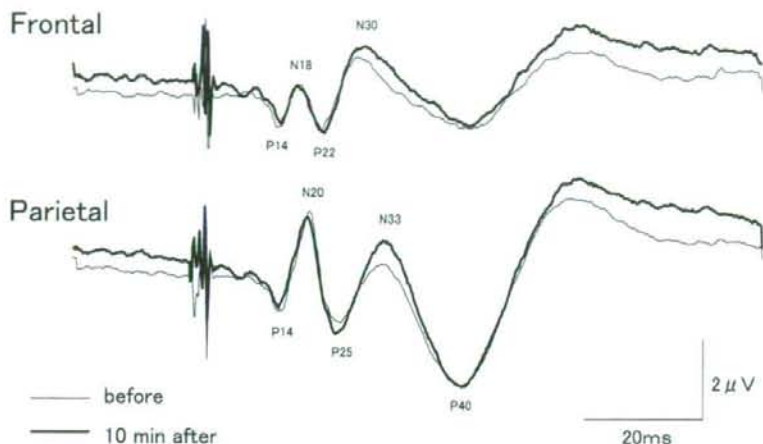


図 3A. Effect of TBS over left M1

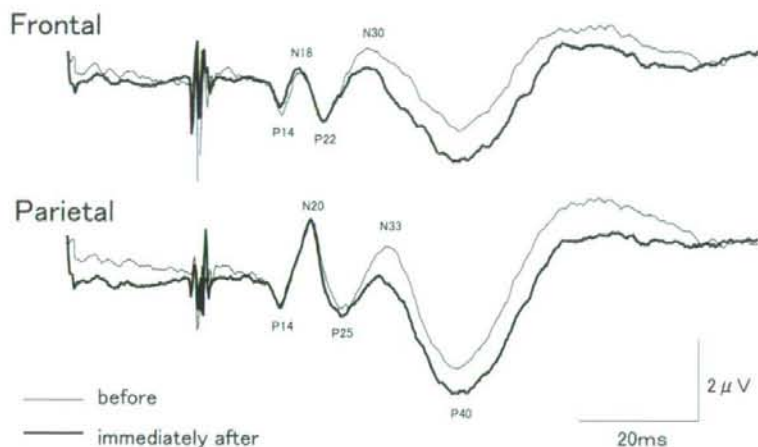


図 3B. Effect of TBS over a point 2 cm posterior to left M1

図 3. cTBS 前後の右正中神経 SEP の波形 (11 例の加算平均) を示す。cTBS の 10 分後、右正中神経 SEP の P25/N33 (頭頂部成分) の振幅が上昇した (A)。一方、左運動野の 2 cm 後方の部位に cTBS を与えた場合は、この P25/N33 の振幅が逆に低下した (B) (波形は文献 15 より抜粋)。



すると報告している<sup>9)</sup>。私どももこの cTBS を左運動感覚野に 40 秒間 (600 パルス) 与えた後の MEP と SEP の変化を検討した<sup>10)</sup>。対象は健康成人 12 例 (平均 42 歳) である。MEP は左または右側の第一背側骨間筋から対側運動野の単発磁気刺激により記録した。SEP は右または左正中神経を手関節部で 3 Hz で電気刺激し、C3, C4 の 5 cm 前方 (前頭部成分) および 2 cm 後方 (頭頂部成分) で 500 回加算して記録した。cTBS を与えた前後で、経時的に MEP または SEP を記録し、振幅の変化を検討した。その結果、過去の報告<sup>9)</sup> のように、左運動野への cTBS により右記録の MEP の振幅が 40 分間有意に低下するとともに、左記録の MEP 振幅も同様の経過で低下した。SEP の検討では、cTBS 後、右正中神経 SEP の P25/N33 (頭頂部成分) の振幅が上昇し (図 3A)、この効果は cTBS 後 50 分間持続した。一方、左運動野の 2 cm 後方の部位に cTBS を与えた場合は、P25/N33 の振幅が逆に低下した (約 10 分間) (図 3B)。以上の結果より、cTBS により同側の運動野のみならず対側運動野の興奮性も低下することが明らかとなった。また SEP の検討から、cTBS を運動野に与えると同側の感覚野の興奮性は逆に上昇することが明らかとなった。一方、cTBS を運動野の 2 cm 後方の部位に与えた場合は、解剖学的には感覚野を直接刺激している可能性が考えられ、この場合、感覚野の興奮性は低下した。以上より、cTBS を与えた部位の大脳皮質の興奮性は低下するが、神経線維連絡を介した他の皮質部位への影響も認められることが示された。この方法は今までの rTMS の方法と比較してごく短時間の刺激で、ヒトの運動感覚皮質の興奮性を変化させることが可能であると考えられる。

### III. tDCS

tDCS は 1 mA 程度の弱い直流電流を用いて刺激するもので、例えば、左運動野直上の頭皮上電極を陽極、右前額部を陰極として 4 秒間電気刺激する (anodal tDCS) と、その間に左運動野に単発の磁気

刺激 (TMS) を与えて右手筋より得られる MEP 振幅が大きくなることが報告されている<sup>10)</sup>。この効果は刺激の極性に依存するとされ、電極の極性を逆にして刺激する (cathodal tDCS) と、MEP の振幅は逆に低下すると報告されている<sup>10)</sup>。さらに、この直流電気刺激の持続時間を 10 分以上と長くすると、刺激終了後、単発の TMS により得られる MEP の振幅の変化が 40 分以上持続することが報告されている<sup>10)</sup>。すなわち、anodal tDCS 後、40 分間以上 MEP の振幅は増大<sup>11)</sup>、cathodal tDCS 後、MEP 振幅は低下する<sup>10)</sup>。これらの報告に基づき、私どもは、この tDCS がヒトの感覚野の興奮性に影響するかどうか SEP を用いて検討した<sup>10)</sup>。

健康成人 8 例 (平均 37.9 歳) を対象とした。tDCS は Nitsche と Paulus の方法<sup>10)</sup> に従って行った。すなわち、表面スポンジ電極 (5×7 cm、35 cm<sup>2</sup>) を用いて刺激を行い、電極の一方を左運動野の直上の頭皮上に置き、もう一方の電極を右前額部に配置した。刺激強度は 1 mA を使い、10 分間刺激した。その前後で、経時的に右および左正中神経 SEP を記録し、各成分の振幅の変化を検討した。tDCS は、左運動野への陽極刺激 (anodal tDCS) および陰極刺激 (cathodal tDCS) の 2 種類の刺激を用いた。全被験者において、anodal tDCS および cathodal tDCS の 2 種類の刺激条件下での SEP 記録を別々の日に行った。

図 4 に全被験者の P22/N30 (前頭部記録)、P25/N33 および N33/P40 (頭頂部記録) の各成分の平均振幅の tDCS 前後での時間的経過を示した。図 4 に示すごとく、anodal tDCS 後、P25/N33 および N33/P40 の振幅の有意な増大は 60 分間以上持続した。P22/N30 振幅の有意な増大は 10 分間持続した。左正中神経 SEP は、すべての成分が変化しなかった。cathodal tDCS では、両側ともに SEP のすべての成分に変化は認められなかった。

tDCS が N18/P22、P14/N20 および N20/P25 成分に影響を及ぼさず、これら以降の潜時の遅い成分に有意に効果を示したことより、tDCS の効果は大

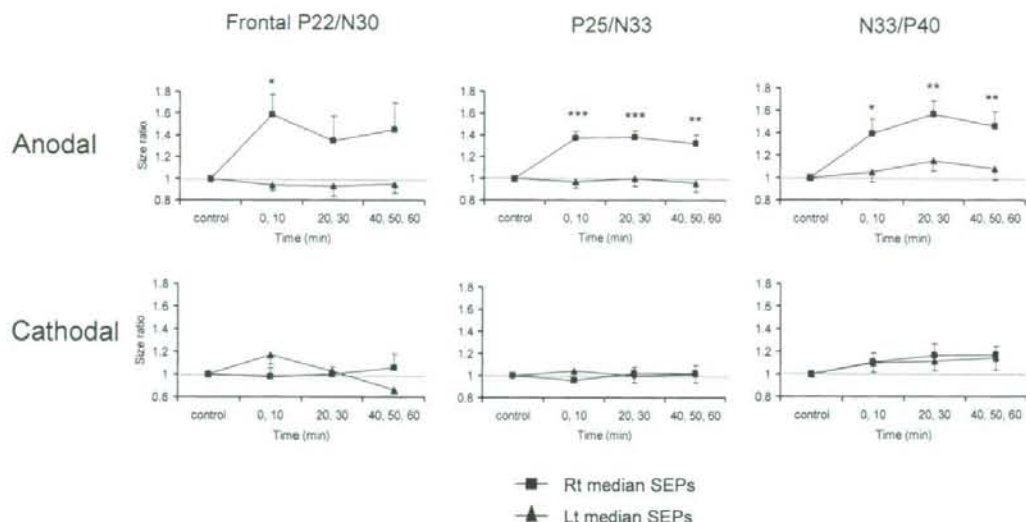


図4. anodal tDCS 後、右正中神経の P25/N33 および N33/P40 の振幅の有意な増大は 60 分間以上持続した。P22/N30 振幅の有意な増大は 10 分間持続した。左正中神経 SEP は、すべての成分が変化しなかった。cathodal tDCS では、両側ともに SEP のすべての成分に変化は認められなかった (グラフは文献 19 より抜粋)。

脳皮質に局限し、皮質下への影響は少ないことが示唆された。tDCS の作用機序はまだ充分には解明されていないが、動物実験では、anodal tDCS は多くの皮質錐体細胞を脱分極させるとともに、発火頻度を増加させ、cathodal tDCS は、その逆の作用を引き起こすと報告されている<sup>16)</sup>。さらに、これらの効果は tDCS の持続時間が 5 分以上の場合、刺激終了後も効果が持続するとされている<sup>17)</sup>。長時間持続する効果は蛋白合成や  $Ca^{2+}$  および cAMP の量に依存し、シナプス伝達の変化により生じている可能性がある。従って、SEP の皮質成分は後シナプス電位であるため、今回の実験で anodal tDCS 後に SEP の皮質成分の振幅が増大したのも、anodal tDCS がシナプス伝達の効率を増大させたことによるのかもしれない。ただ、今回の実験で、cathodal tDCS が SEP に影響を示さなかった理由は明らかでなく、今後の検討を要する。

#### IV. 結論

rTMS にはいくつかのパラダイムがあり、その効

果はパラダイムにより異なるり、また刺激した部位のみならず、投射した部位にもその効果が現れる。tDCS も含め、これらの方法は非侵襲的に大脳皮質の機能を一過性に変化させることが可能であり、今後、認知神経科学の分野にもますます応用されることが期待される。

#### 文献

- 1) Touge T, Gerschlag W, Brown P, Rothwell JC. (2001) Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 112, 2138-45.
- 2) Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, Siebner HR. (2004) Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115, 1519-26.
- 3) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123, 572-84.
- 4) Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, Mastaglia FL. (2006) Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal



- excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol* 117, 61-6.
- 5) Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E, Bhatia KP, Rothwell JC. (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-6.
  - 6) Priori A. (2003) Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 114, 589-595.
  - 7) Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. (2003) Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol* 551, 563-573.
  - 8) Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I. (2001) Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112, 2154-8.
  - 9) Gerschlag W, Siebner HR, Rothwell JC. (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57, 449-455.
  - 10) Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlag W, Webb RM, Rothwell JC (2003) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 554, 483-495.
  - 11) Matsunaga K, Maruyama A, Fujiwara T, Nakanishi R, Tsuji S, Rothwell JC. (2005) Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J Physiol* 562, 295-306.
  - 12) Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. (2005) Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 64, 1906-1912.
  - 13) Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. (1997) Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 120, 963-76.
  - 14) Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. (2000) Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 123, 394-403.
  - 15) Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. (2007) Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 118, 1033-43.
  - 16) Nitsche MA, Paulus W. (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527, 633-639.
  - 17) Nitsche MA, Paulus W. (2001) Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57, 1899-1901.
  - 18) Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. (2003) Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 600-4.
  - 19) Matsunaga K, Nitsche MA, Tsuji S, Rothwell JC. (2004) Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 115, 456-60.



## 脳波・筋電図の臨床

## 錐体外路疾患への磁気刺激の応用

*Clinical application of magnetic stimulation in extrapyramidal tract disorders*

魚住 武則\* 武智 詩子 辻 貞俊\*\*

UOZUMI Takenori

TAKECHI Utsuko

TSUJII Sadaotoshi

大脳基底核は運動出力の時間的・空間的調節を行い、運動プログラムを適切なタイミングで実行することが重要な機能であり、その結果運動量・運動速度・筋緊張などの運動パラメーターが適切に変動している。また、小脳の関与が推測されている。これらの機能を評価するために磁気刺激法の有用性を検討した。①運動開始の遅延、②運動パラメーターの可変性低下、③小脳刺激効果の増強がパーキンソン病患者で認められた。

## KEY WORDS

磁気刺激、錐体外路疾患、パーキンソン病 (PD)、大脳基底核、周辺抑制

## はじめに

錐体外路障害では磁気刺激法 (TMS) を用いた運動誘発電位 (MEP) の記録が広く臨床応用されており、運動閾値の上昇や中枢運動伝導時間の延長などが認められる。それに対して錐体外路疾患とくに大脳基底核障害による運動症状を電気生理学的に客観的に評価することはほとんど困難であった。直接的な評価は困難にしても間接的に評価する試みは行われているが広く臨床応用されるまで至っていないのが現状である。本稿では大脳基底核の機能を整理し、その機能を評価するために磁気刺激法がどこまで有用であるのか述べる。

## 大脳基底核の機能

大脳基底核は次にあげる4つのループに関与している。①運動ループ (大脳皮質運動関連領域-被殻) は一次運動野から始まるループ (運動量、運動速度を調節しながら運動遂行) と運動前野-補足運動野とのループ (運動プログラム、運動準備) があり、②前頭前野系ループ (前頭前野-尾状核-被殻吻側部) は認知情報、ワーキングメモリーを利用した意志の発動、注意、社会活動などの発現に関与し、③辺縁系ループ (黒質網様部-辺縁皮質-尾状核腹側部) は認知情報の評価、情動や感情の表出、意欲に重要であり、④眼球運動ループ (前頭眼野-補足眼野-尾状核) は saccade の発現に関与している。

産業医科大学神経内科学講座 \*准教授 \*\*教授

Address/UOZUMI T: Dept. of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, FUKUOKA 807-8555

0485-1447/08/¥50/頁/JCLS

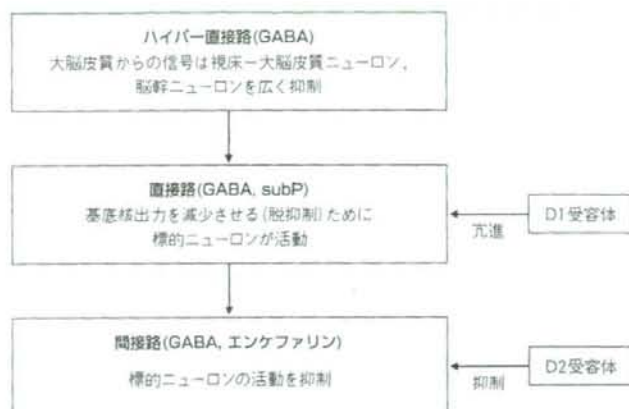


図1 3つの基底核神経回路で時間的・空間的調節が行われている

基底核ループのうち運動ループは<sup>1)</sup>一次運動野、大脳皮質運動関連領野と主に被殻を結ぶもので運動の遂行に関係するが大脳皮質から受け取った情報は3つの基底核神経回路で調節されている(図1)。ハイパー直接路<sup>2)</sup>は大脳皮質から興奮性入力を受けた視床下核ニューロン出力核のGABA作動性ニューロンに単シナプス性に最も短時間に投射する経路である、これによりまず視床-大脳皮質投射ニューロンが広く抑制される、直接路はGABAとサブスタンスPを持つ線条体ニューロンが出力核に単シナプス性に投射する経路で基底核出力を減少させ(脱抑制)随意運動に必要な標的ニューロンが活動する、最後に働くのが間接路であり、GABAとエンケファリンを持つ線条体ニューロンが多シナプス性に淡蒼球外節のGABA作動性ニューロンと視床下核のグルタミン作動性ニューロンを介して主力核に投射し、標的ニューロンの活動は再び抑制される、基底核には意図した運動以外の競合する運動を抑制する働き(周辺抑制: surround inhibition)<sup>3)</sup>があり、時間的・空間的に運動をコントロールしている。

以上のように運動出力の時間的・空間的調節を行い、運動プログラムを適切なタイミングで実行することが基底核の重要な機能といえる、したがって、基底核の出力は可変的であり、運動量・

運動速度・筋緊張などの運動パラメーターを適切に変動させている。

## パーキンソン病における MEP 異常

### 1. Single TMS

- 1) 運動閾値は変化なし。
  - 2) MEP 潜時および中枢伝導時間 (CMCT) は正常であるが、MSA では延長し、鑑別に有用である。
  - 3) MEP 振幅は正常な場合と増大する場合がある。
  - 4) cortical silent period (CSP) は短縮するが L-dopa 投与で正常化する<sup>4)</sup>。
- 健康者でもドパミンアゴニストで延長するし<sup>5)</sup>、dyskinesia 状態では延長する。

### 2. Paired-pulse TMS

- 1) Short-interval intracortical inhibition (SICI) は 1-6 ms の刺激間隔で認められ、GABA 作動性抑制性介在ニューロンの機能を反映している、パーキンソン病 (以下 PD) では低下し、L-dopa で正常化する<sup>4)</sup>。
- 2) Intracortical facilitation (ICF) は 8-15 ms の刺激間隔で認められ、NMDA 依存性興奮性



介在ニューロンの機能を反映する、PDでは正常である。

3) Long-interval intracortical inhibition (LICI) は100~250ms 先行する閾値上の条件刺激で MEP の振幅低下を認めるもので、オフ状態で亢進し、オン状態で低下する<sup>1)</sup>。

### 運動開始の遅れの評価

パーキンソン病では bradykinesia と関連して reaction time (RT) の遅延が認められる。RT task では主に、①刺激の評価、②適切な反応の選択、③運動のプログラミング、④運動の発現の段階が必要であるが、PDでの RT 遅延の原因がどの段階の障害に起因しているのが十分解明されていない。RT の計測時に運動野を運動閾値以下の強度で磁気刺激すると標的刺激から50~60ms の時点での刺激でそれ以前では誘発できなかった運動誘発電位 (MEP) が容易に誘発される (図2)。これは運動発現前の運動野の興奮性の増大の始まりを示しており (premotion facilitatory effect : PFE)、この方法を用いて PD、血管障害性パーキ

ンソニズム (vascular parkinsonism : VP) での RT 遅延の要因を検討した。VP の診断は Zijlmans ら<sup>4)</sup> の診断基準を用いて行った。

標的刺激は被験筋 (母指球筋) と対側の正中神経を運動閾値以下の強度での電気刺激とし、できるだけ素早くボタン押しをさせた。標的刺激からいろいろな間隔で TMS を 8 の字コイルを用いて運動閾値90%の強度で手の motor point に加えた。PFE time (PFET) は初めて明瞭な MEP が誘発された標的刺激から磁気刺激の刺激間隔を測定した。simple reaction task において RT の過程を標的刺激呈示から一次運動野の興奮性が高まり始めるまで (PFET) とそれ以降運動が遂行されるまでの過程 (RT-PFET) に区分して検討した。PD では RT は延長していたが、PFET は正常者と差がなかった (図3)。一方、VP では RT、PFET とも延長していた (図4)、RT-PFET は両者とも有意に延長していた (図5)、VP と PD では運動開始の遅れに関する病態生理に差異があると考えられた。

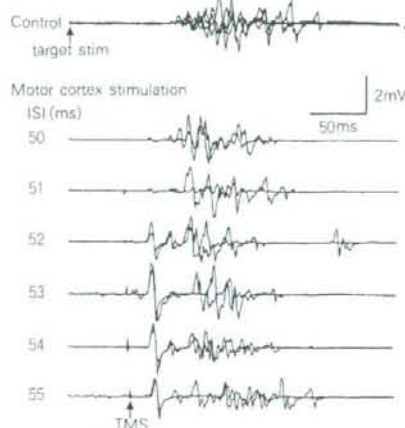


図2 正常者における premotion facilitatory effect (PFE)  
標的刺激呈示後52msでの TMS で MEP が明瞭に誘発されるようになる。

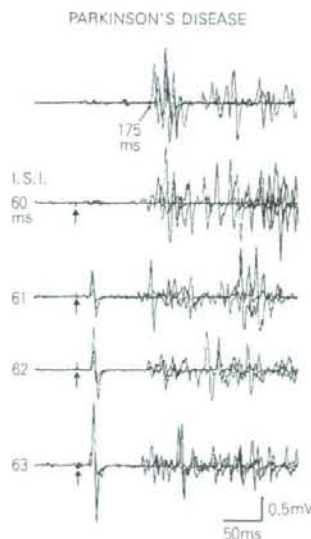
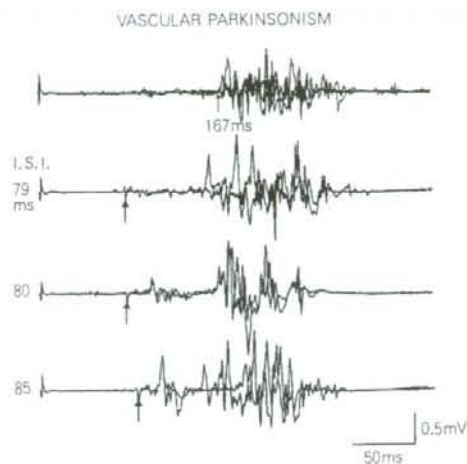


図3  
パーキンソン病では反応時間は延長しているが、PFE time は正常者と差がなかった。



RT, PFETともに遅延している

図 4

血管障害性パーキンソニズムでは反応時間, PFE timeとも遅延していた。

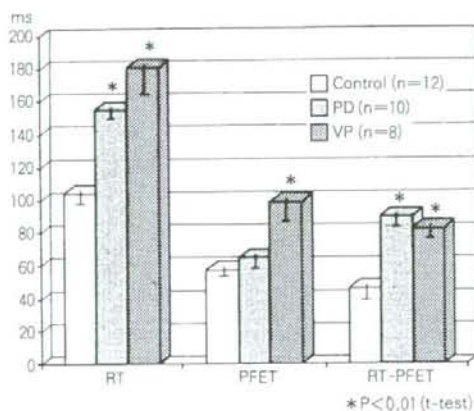


図 5

パーキンソン病, 血管障害性パーキンソニズムとも RT-PFETの延長を認めたが, PFETはパーキンソン病で正常者と差異がなかった。

### 運動パラメーターの可変性低下の評価

前述したように大脳基底核の出力は可変的であり, 運動量・運動速度・筋緊張などの運動パラ

メーターを適切に変動させている。従来の MEP 検査法は再現性の良い反応を得ることが最も重要であるという考えから同じ強度の持続的収縮時に磁気刺激を行ってきた。これは筋収縮を一定に維持するという指示にもなり得る。したがって, 運

動の可変性に関係した運動系の機能をみる事ができない。これを補うために MEP 変動係数の測定が臨床的に有用であるかを検討した。

被験筋は右手第1背側骨間筋とし、筋の状態を持続的等尺性収縮および筋収縮と弛緩をできるだけ速くくりかえす動作をしている最中に TMS を与えた。刺激部位は右手の一次運動野 motor point とし、刺激強度は安静運動閾値+20%とした。連続25回の MEP 記録を行い (図6a)、MEP 変動係数 (Coefficient of variation (CV) = S.D./Mean × 100 (%)) を潜時 (CV<sub>lat</sub>) と振幅 (CV<sub>amp</sub>) について計算した。正常者 (n=14) における平均 CV<sub>lat</sub> は 5.7 ± 0.5%、平均 CV<sub>amp</sub> 58.3 ± 9.8% であった。PD (図6b)、ジストニア (図7) では運動の可変性が低下している。PD ではオンあるいはオフ状態によって運動の可変性が変動する (図6b)。小脳失調では運動の可変性が増加している。多系統変性症では運動の可変性が低下している。各疾患における結果を表1と図8に示す。MEP 変動は容易に短時間で施行でき、運動の可変性を評価するのに有用である。

運動の可変性は周辺抑制の機能に関係すると考えられる。周辺抑制の障害はジストニア<sup>31)</sup> だけでなくパーキンソン病でも報告されている<sup>30)</sup>。

## 小脳の間与

PD では学習した運動を自動的に遂行することがうまくできない。また同時に2つの異なった運動ができない。外的刺激・きっかけにより運動障害が改善することが知られており、大脳基底核機能に小脳が関与していることが推測されてきた。最近大脳基底核と小脳が直接的に連絡していることが報告された。fMRI を用いた研究では自動運動の遂行時には両側小脳の活動が正常者より亢進していることから小脳の代償的働きの推測されている<sup>32)</sup>。それに反して視床下核刺激により、刺激と同側の小脳の過興奮が減少することが報告されており、小脳の過興奮が振戦、固縮、無動に関与している可能性が示唆されている<sup>33)</sup>。

PD: 12例 (男5例, 女7例, 平均年齢59歳) と錐体外路徴候を有する他の疾患 (線条体黒質変

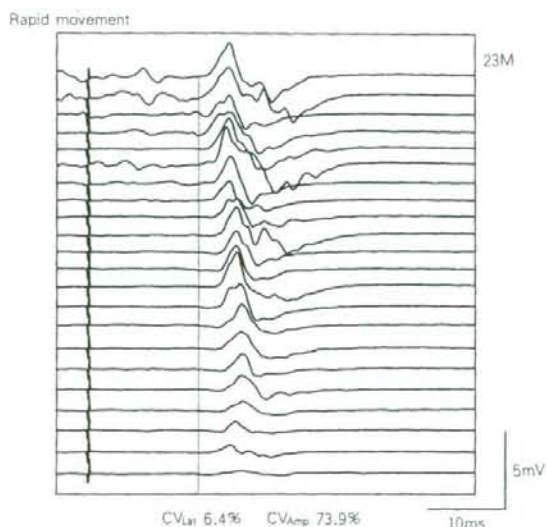


図6a 正常者における MEP 変動  
潜時が早い反応より並び替えて表示。



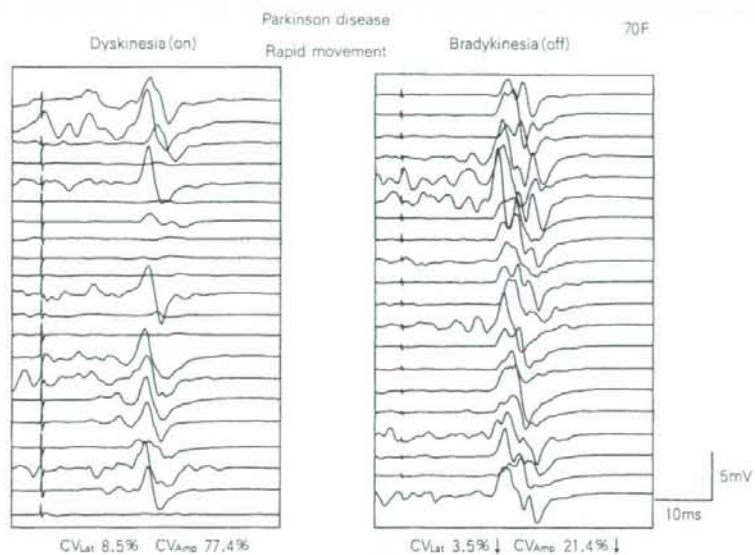


図6b パーキンソン病における MEP 変動  
オン時には MEP 変動が正常者と同様に認められるが、オフ時には MEP 変動が低下する。

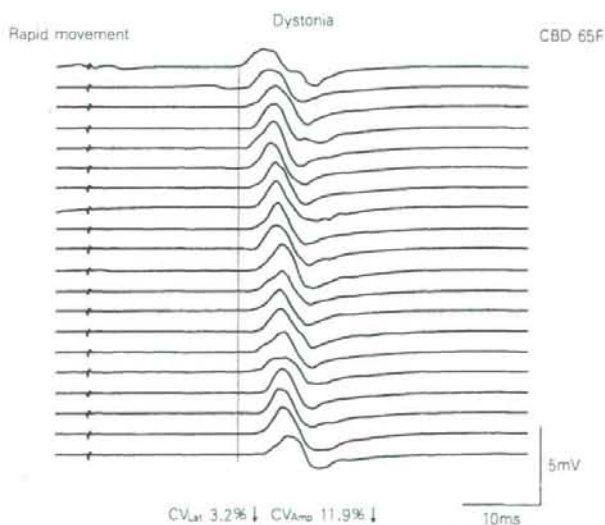


図7 ジストニア患者における MEP 変動の著明な低下

性症 5 例、進行性核上性麻痺 3 例、大脳皮質基底核変性症 3 例) 11 例 (男 6 例、女 5 例、平均年齢 66 歳) を対象として小脳外側部刺激の影響を検討

した。小脳外側部刺激はダブルコイル (内径 7.5cm) を用いてinion より外耳孔に向け 5cm 側方を刺激部位とした。刺激強度は反応が生じる

表1：各疾患における MEP 変動係数の差異

	n	CV <sub>Lat</sub> (%)	CV <sub>Amp</sub> (%)
Control	15	5.83±0.65	57.9± 9.6
PD (bradykinesia)	11	3.52±0.55*	41.0±20.5
PD (Dyskinesia)	5	7.88±0.98**	57.8±25.1
Cerebellar ataxia	7	9.24±0.92*	55.1±16.0
MSA-C	6	3.23±1.16**	31.0± 6.9*
Dystonia	4	2.97±0.25*	31.8±14.5

\*P<0.0001 \*\*P<0.01 (t-test)

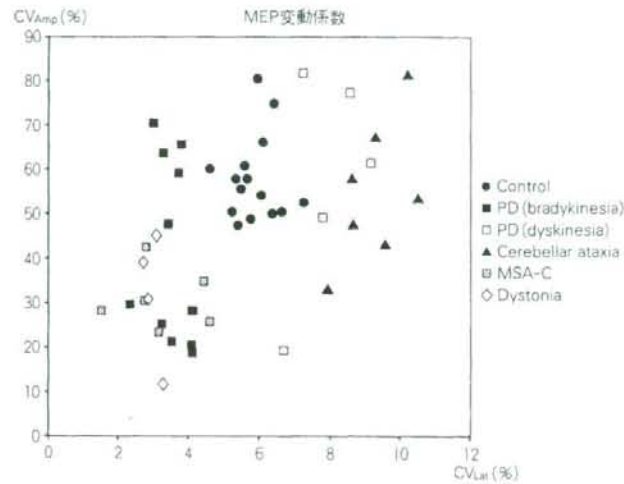


図8 各疾患における MEP 変動係数

強度（最大出力の50から最高70%）とし、被験筋は両側上腕二頭筋（最大随意収縮の10%を維持した状態）とした、正常者13名における正常値（刺激と同側の上腕二頭筋）は促通筋反応までの平均潜時：29.2±1.9ms、抑制反応の持続時間：48.3±12.5msであった。PD12例全例で促通・抑制反応が明瞭に観察されたが、6例で抑制反応の持続時間が正常者よりも有意に延長していた（+2SD以上）。線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺8例

とも明瞭な促通・抑制反応は認められなかった。大脳皮質基底核変性症2例は両側とも促通・抑制反応を認められなかった。1例は患側のみ促通・抑制反応を認めなかった。今回の結果から小脳機能は亢進しているPD症例の存在が推測された。他の変性疾患では反応が認められず、小脳出力系、motor thalamusなどの機能低下が推測された。本検査法は簡便であり、両者の鑑別に有用と考えられた。

文 献

1) Alexander GE, Crutcher MD : Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13: 266-271, 1990.  
 2) Nambu A, Tokuno H, Takada M : Functional signifi-

- cance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res* 43 : 111-117, 2002.
- 3) Mink JW : The basal ganglia : focused selection and inhibition of competing motor programs. *ProgNeurobiol* 50 : 381-425, 1996.
  - 4) Priori A, Berardelli A, Inghilleri M et al : Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 117 : 317-323, 1994.
  - 5) Ziemann U, Tergau F, Bruns D et al : Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 105 : 430-437, 1997.
  - 6) Ridding MC, Inzelberg R : Changes in excitability of motor cortical circuit in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37 : 181-188, 1995.
  - 7) Berardelli A, Rona S, Inghilleri M et al : Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 119 : 71-77, 1996.
  - 8) Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ et al : Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *MovDisord* 19 : 630-640, 2004.
  - 9) Sohn YH, Hallett M : Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 56 : 595-599, 2004.
  - 10) Shin HW, Kang SY, Sohn YH : Disturbed surround inhibition in preclinical parkinsonism. *ClinNeurophysiol* 118 : 2176-2179, 2007.
  - 11) Wu T, Hallett M : A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 128 : 2250-2259, 2005.
  - 12) Payoux P, Remy P, Damier P et al : Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in parkinson disease. *Arch Neurol* 61 : 1307-1313, 2004.

## □ お知らせ □

## 第12回 乳幼児けいれん研究会:国際シンポジウム2009

- 主 題 「自閉症スペクトラム障害とてんかん」  
 会 期 2009年(平成21年)5月9日(土)~10日(日)  
 会 場 久留米大学医学部 筑水会館(久留米市)  
 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67  
 主 催 乳幼児けいれん研究会(代表:小児神経学研究所 福山幸夫)  
 会 長 松石豊次郎(久留米大学小児科教授)  
 事務局  
 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67  
 久留米大学小児科  
 TEL.0942-31-7565  
 FAX.0942-38-1792  
 E-mail:iss2009@med.kurume-u.ac.jp  
 URL: <http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/ped/iss2009/index.html>



今月のテーマ 経頭蓋磁気刺激



## シータバースト連続磁気刺激のヒト大脳皮質への効果

*Effect of theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation on human cerebral cortex*

松永 薫\* 中西 亮二  
MATSUNAGA Kaoru NAKANISHI Ryoji

シータバースト連続磁気刺激 (cTBS) を左運動野および左感覚野に与えた後の安静時の両側運動野・感覚野の興奮性の変化を MEP と SEP を用いて検討した。左運動野の cTBS により左運動野のみならず右運動野の興奮性も低下することが明らかとなった。また、左感覚野への cTBS は、左感覚野の興奮性を低下させたが、左運動野の cTBS により左感覚野の興奮性は増大した。以上より、cTBS を与えた部位の大脳皮質の興奮性は低下するが、神経線維連絡を介した他の皮質部位への影響も認められることが示された。

### KEY WORDS

連続経頭蓋的磁気刺激、シータバースト刺激、運動感覚野



### はじめに

連続経頭蓋的磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) は、非侵襲的にヒトの大脳皮質機能のある程度の時間 (1 時間以内程度)、変化させることが可能であるため、近年、rTMS を用いた研究が盛んに行われている。

rTMS には現在、いくつかのパラダイムが用いられている。初期には一定の刺激頻度の rTMS が用いられてきたが、近年、以前より動物実験で用いられていた theta burst stimulation (TBS) がヒトの大脳皮質の磁気刺激に応用された<sup>1)</sup>。これは随意収縮時運動閾値の 80% という弱い刺激強度を用いて、50Hz 周期の 3 連発 TMS (20ms の間隔で 3 連発の TMS) を 5 Hz の周期で反復す

るもので合計 300~600 パルスの刺激を行うものである。Huang らはこの方法を用いて、ほんの 40 秒の短い時間の刺激 (continuous TBS, cTBS) で運動野の興奮性を 60 分程度低下させることができると報告した<sup>1)</sup>。この報告では、この刺激条件を少し変化させると、同じ強度でかつ同じ 600 回の刺激回数で、運動野の興奮性を逆に亢進させることができるといふ。すなわち、50Hz 周期の 3 連発 TMS を 5 Hz の周期で 2 秒間 (計 30 パルス) 反復することを 10 秒ごとに反復し合計 600 パルスの刺激を行うと、運動野の興奮性が亢進するという (intermittent TBS, iTBS)。これらの方法により、20~190 秒という非常に短い時間の刺激で、ヒトの大脳皮質の興奮性を亢進させたり、低下させたりすることができると報告されている。

熊本機能病院神経生理センター \*センター長

Address/MATSUNAGA K: Neurophysiological Center, Kumamoto Kinoh Hospital, 6-8-1, Yamamura, Kumamoto-city, KUMAMOTO 860-8518

0485-1447/09/¥50/頁/JCLS

私どもは、cTBSを一側運動野および感覚野に与えた後の安静時の両側運動野・感覚野の興奮性の変化をMEPとSEPを用いて検討したので報告する<sup>2)</sup>。

### ■ ■ MEP への効果

cTBSを左運動感覚野に40秒間(600パルス)与えた後のMEPの変化を検討した<sup>2)</sup>。対象は健康成人10例(平均42歳)である。MEPは安静状態で左または右側の第一背側骨間筋(FDI)から対側運動野の単発磁気刺激により記録した。コントロールのMEPの振幅は約1mVに設定した。cTBSはHuangらの方法に従い、FDI記録で随意収縮時運動閾値の80%の刺激強度を用いた。cTBSを与えた前後で、経時的に左および右FDIよりMEPを記録し、振幅の変化を検討した。その結果、左運動野へのcTBSにより右FDI記録のMEPの振幅が徐々に低下し最大効果は約20分後にみられ、その後次第に回復した(図1)。有意なMEP振幅の低下は40分間持続した。この結果

はHuangらの最初の報告とほぼ一致していた。一方、左FDI記録のMEP振幅も少し遅れて低下し始め、その効果は60分以上持続した(図1)。cTBSを感覚野(運動野の2cm後方の部位)に与えた場合は、両側のFDI記録ともにMEP振幅の有意な変化は見られなかった(図1)。

### ■ ■ SEP への効果

次にcTBSを左運動感覚野に40秒間(600パルス)与えた後のSEPの変化を検討した<sup>2)</sup>。対象は健康成人11例(平均43歳)である。SEPは右または左正中神経を手関節部で3Hzで電気刺激し、刺激強度は同時に短母指外転筋のM波をモニターしながらこのM波の閾値の強度に固定した。SEPはC3、C4の2cm後方(頭頂部成分の記録のため)と5cm前方(前頭部成分の記録のため)に記録電極を配置し、基準電極は刺激と同側の耳朶に配置して記録した。フィルターは3~1000Hzに設定し、500回記録を加算平均してSEP波形を導出した。

Effect of TBS on the amplitude of MEP

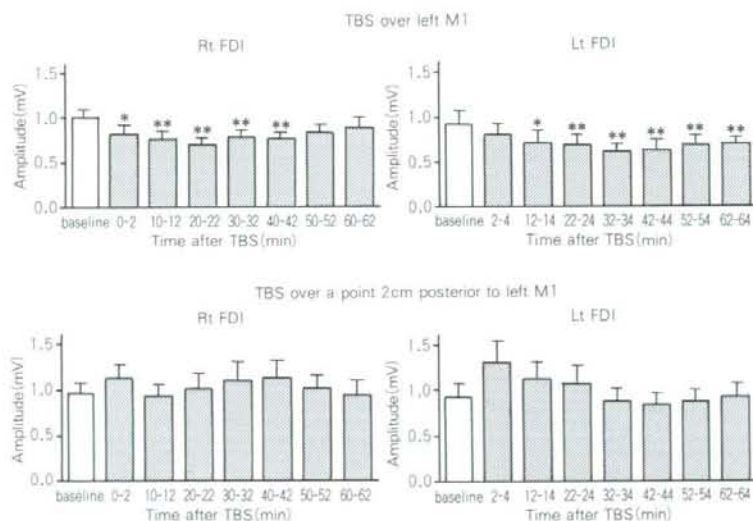


図 1

左運動野および左感覚野(左運動野の2cm後方の部位)へcTBSを与えた場合の右および左第一背側骨間筋から得られるMEPの時間的変化。(文献2より抜粋)

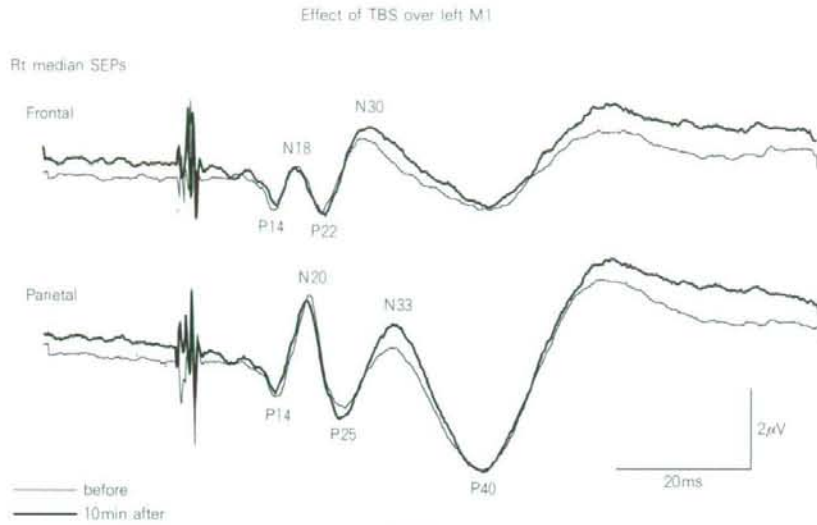


図 2

左運動野へcTBSを与えた場合のその前および10分後の右正中神経SEPの波形（11例の加算平均）を示す。cTBSの10分後、右正中神経SEPのP25/N33、N33/P40（頭頂部成分）の振幅が上昇した。（文献2より抜粋）

まず、コントロールのSEPを右および左の刺激で2回ずつ記録し、そしてcTBSを行った直後およびその後10分ごとに60分後まで、右刺激および左刺激のSEPを交互に記録した。図2および図3に11例全例の右正中神経SEPの加算平均波形（P14成分の頂点にX軸を合わせて加算平均したもの）を示す。図2には左運動野へcTBSを与えた場合、図3には左感覚野（運動野の2cm後方の部位）へcTBSを与えた場合を示している。cTBSの前（薄線）と後（濃線）のSEP波形を重ね合わせて示している。前頭部記録からP14、N18、P22、N30、頭頂部記録からP14、N20、P25、N33、P40の各成分の頂点が明瞭に記録された。図2に示すごとく、左運動野へcTBSを与えた10分後では、右正中神経SEPのP25/N33、N33/P40（頭頂部成分）の振幅が上昇した。この効果はcTBS後50分間持続した（図4、図5）。一方、図3に示すごとく、左感覚野にcTBSを与えた場合は、P25/N33の振幅が逆に低下し、この効果は約10分間持続した（図4）。一方、左正中神経SEPの各成分は、cTBSを左運動野および

感覚野に与えた前後で、有意な変化を示さなかった（図4、図5）。

■ ■ ■  
■ ■ ■ 考 察  
■

MEPの検討では、一側運動野のcTBSにより同側の運動野のみならず対側運動野の興奮性も低下することが明らかとなった。対側運動野への効果は、脳梁を介した効果の可能性が考えられた。過去の報告<sup>31</sup>でも、1 Hz rTMSで1側運動野を刺激した場合に、同側運動野の興奮性低下とともに対側運動野の興奮性も低下するという所見が得られており、今回の結果も同様の機序で生じたと推測している。

SEPでの検討では、cTBSがN18/P22、P14/N20およびN20/P25成分に影響を及ぼさず、これ以降の潜時の遅い成分に有意に効果を示したことより、cTBSの効果は大脳皮質に局限し、皮質下への影響は少ないことを示唆する。SEPの各成分の起源に関しては依然論争があるが、今回、感覚野のcTBSでN20成分が影響を受けなかった