

図1 視床 Vc 核刺激の脳深部刺激電極留置部位

脳深部刺激電極は 1.5 mm 幅の刺激点が 1.5 mm 間隔で 4 カ所存在し、刺激部位 (円形部) は視床 Vc 核から視床 Vim 核に位置する。刺激点 1 を陰極、刺激点 2 または 3 を陽極として双極刺激とする。

Vc : nucleus ventrocaudalis, Vim : nucleus ventrointermedius, Vo : nucleus ventroralis

の結果、視床知覚中継核刺激は神経障害性疼痛の治療に有効で、特に末梢神経損傷後に出現する求心路遮断痛 (神経障害性疼痛) に著しい効果を認めることが報告<sup>3-6)</sup>されている。

## 1. 脳深部刺激装置

脳深部刺激装置には、implantable pulse generator (植え込み型刺激装置) と lead (刺激電極) ならびに、これを接続する extension lead が含まれる。細かい刺激条件の設定は、医師用のプログラマーを植え込み型刺激装置の上に当て、経皮的に調整するが、患者用のプログラマーを用いて患者自身でも簡単な刺激の調整を行うことができる。

本邦では、疼痛治療用の植込み型刺激装置としてメドトロニック社製の ITREL 3 が使用されている。ITREL 3 では高頻度刺激が 130 Hz までに制限されるが、痛み治療に必要な刺激

条件 (刺激強度、刺激頻度、刺激幅) をあらかじめ設定した範囲内で、患者用プログラマーを用いて患者自身で調整することができる利点がある。刺激電極 (DBS リード) の太さは 1.27 mm で、先端が半球状になっている。通常使用されている DBS リードは、1.5 mm ごとに 1.5 mm の活性点が 4 個並んでいるので、この中から刺激によって誘発される paresthesia が疼痛の部位をカバーするようにする (図 2)。

## 2. 脳深部刺激療法の手技

定位脳手術装置を頭部に固定後、MRI インジケータを装着して MRI を撮影する。定位脳手術用フレームを基準として三次元的に再構築した MRI 画像から、前交連と後交連を結んだ線である AC-PC line を決定し、視床 Vc 核の座標を確定する (図 3)。最近、臨床応用が可能となった画像誘導装置を用いると、MRI 画像

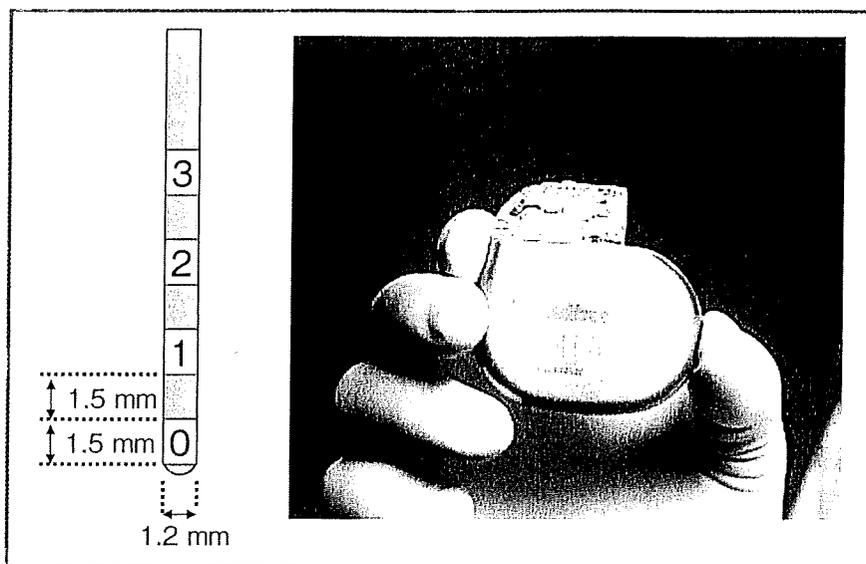


図2 脳深部刺激電極（左）と植え込み型慢性刺激装置（右）

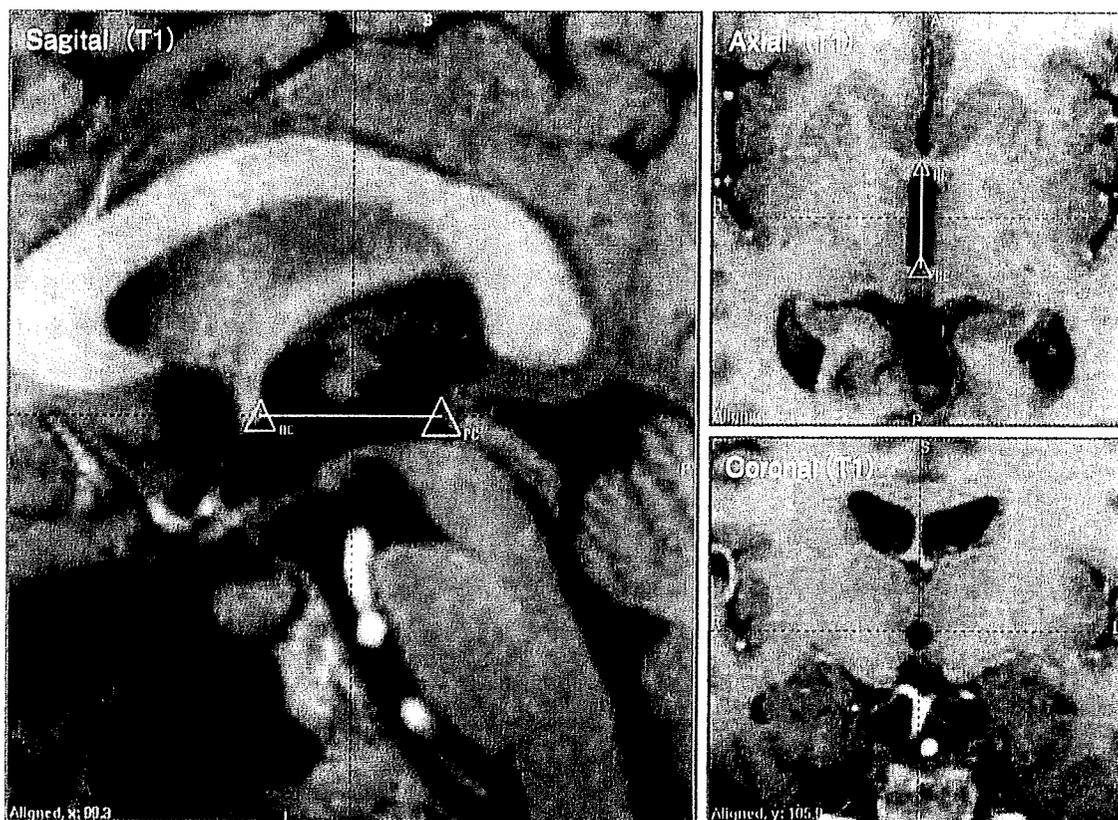


図3 MRI 画像誘導装置 (SurgiPlan) で決定した AC-PC line  
矢状断像 (左), 軸断像 (右上), 冠状断像 (右下).

上にヒトの脳図譜 (Schaltenbrand & Wahren atlas) を重ねて表示することも可能であり、

標的の位置のみならず電極の通過する部位をあらかじめ確認することも可能となった<sup>8)</sup>。

頭蓋内への空気流入ならびに髄液の流出による brain shift を最小にするため、頭部の挙上を 30 度に制限し、bregma (正中部の冠状縫合の位置) から約 30~35 mm 前方、正中から 25 mm の位置に穿頭術を行う<sup>9)</sup>。この位置からは AC-PC line に対して約 45 度の角度で刺激電極を挿入することができ、視床 Vim 核から視床 Vc 核を刺激することができる。硬膜を焼灼後に切開し、脳表の血管を十分に確認する。脳表の血管を十分に確認して電極の刺入を行うことによって、出血などの合併症を減少させることができる。

手術中に神経活動の微小電極記録ならびに微小刺激を用いて、視床 Vc 核の位置ならびに視床 Vc 核内の体部位局在をマッピングする。定位脳手術中に微小電極が視床 Vc 核の前縁に入ると、関節運動などの深部感覚刺激や触覚などの表在感覚刺激に応答するニューロンが記録される。また、適当な部位を電極が通過すると疼痛部位の表在刺激に対するニューロン活動が記録され、微小刺激によって疼痛部位に paresthesia を誘発することができる<sup>10)</sup>。足の領域は手の領域よりも外側に存在するので、疼痛の部位によって正中からの距離を調整する。

刺激部位が決定したらメドトロニック社製の脳深部刺激電極を挿入し、4つの刺激点から疼痛部位に paresthesia を誘発することが可能な刺激点を選択する。また、刺激強度は疼痛部位に軽度の paresthesia を自覚する程度にする。テスト刺激後に植え込み型刺激装置と結線して慢性刺激を行う (図 4)。

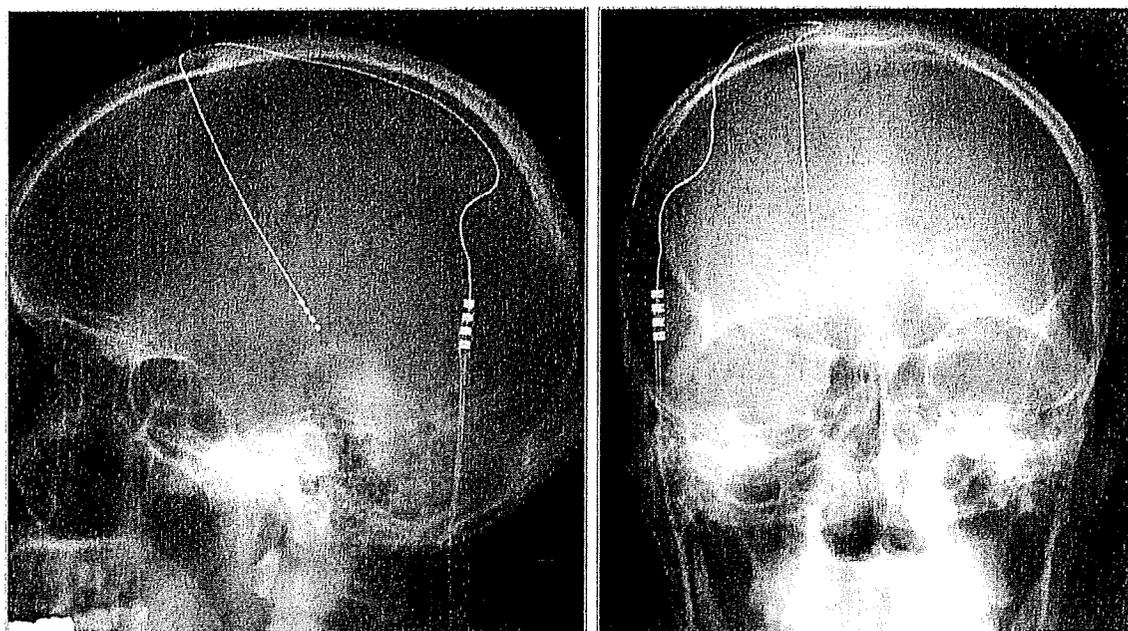
脳深部刺激療法でも脊髄刺激と同様に、2本の刺激電極を約 2 mm 間隔で同側の視床内に挿入する dual-lead DBS<sup>11)</sup> が有効である (図 5)。1本の電極を用いる方法では、電極の走行に一致して存在する刺激点間の双極刺激あるいは単極刺激のみが可能であるが、dual-lead DBS では2本の電極間の刺激あるいはそれぞれの電極を用いた刺激を行っても、2本の電極間の電荷

密度を増加させることができるので、刺激による治療効果も向上している。

### 3. 視床知覚中継核刺激の効果

われわれの長期フォローアップ症例は、幻肢痛 13 症例 (I 群) と幻肢を認めない末梢神経損傷後疼痛 7 症例 (II 群) の計 20 症例で、慢性植え込み電極による視床知覚中継核刺激を施行した。これらの症例は、いずれもドラッグチャレンジテストでケタミンテストならびにラボナルテストで疼痛が軽減する症例である。

幻肢痛の症例 (I 群) では、定位脳手術によって視床 Vc 核の上前方から後下方に向けて微小電極を用いてニューロン活動を記録すると、視床 Vim 核と視床 Vc 核の境界付近から放電頻度の著しい増加を認める。この増加は Vc 核の中心部まで持続し、視床 Vc 核の後方腹側部では再びニューロンの放電頻度が減少する。微小電極刺激によって paresthesia が誘発される部位を微小電極の刺入経路に沿って比較すると、ニューロンの放電頻度の著しい増加を認めた Vc 核の前方背側部から Vc 核中心部のいずれの部位を刺激しても、幻肢感覚を認める部位に paresthesia が誘発された。術中の視床 Vc 核内でのニューロン活動記録により、幻肢の部位に相当する Vc 核ニューロンの機能は残存していることが証明されるとともに、幻肢痛の症例では Vc 核内で幻肢の部位に paresthesia を誘発する範囲が拡大していることが明らかになった。さらに、視床内で微小電極を用いた電気刺激によって paresthesia を誘発する部位 (投射野) と、同じ微小電極を用いて視床内ニューロンが反応する末梢神経の領域 (受容野) を比較すると、投射野が幻肢の手の領域であるにもかかわらず、受容野は顔面で、顔面の触刺激に反応するニューロンが記録された。このような受容野と投射野の不一致が幻肢痛の発生に重要な役割を担うものと考えられる<sup>12)</sup> (図 6)。



a



b

図4 脳深部刺激療法

- a: 視床知覚中継核刺激療法を施行している症例の頭部単純 X 線画像。  
 b: MRI 画像誘導装置を用いた脳深部刺激電極の位置決定。アーチファクトのために電極が太くみえる。矢状断像 (左), 軸断像 (右上), 冠状断像 (右下)

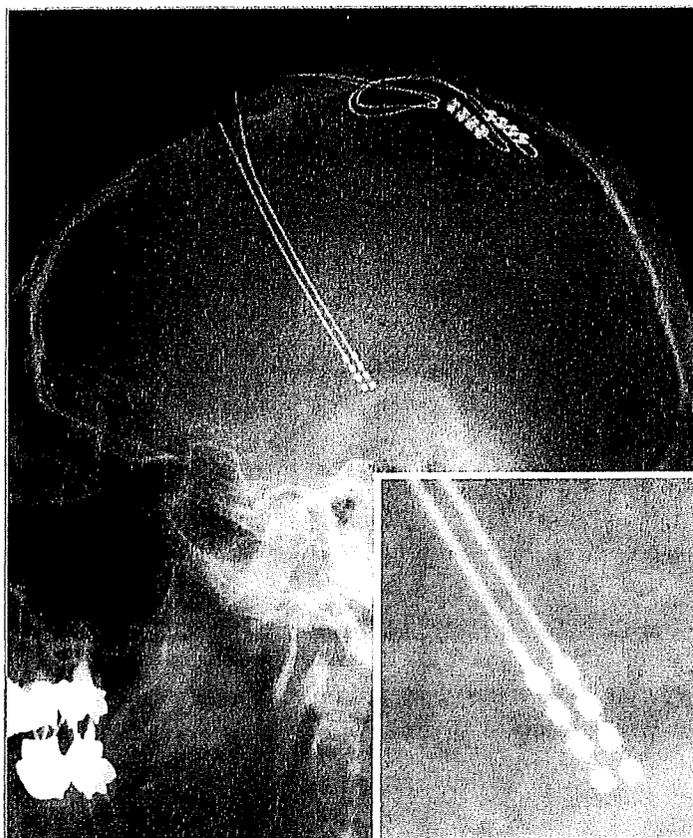


図5 Dual-lead DBS  
2本の刺激電極を平行に2本挿入する

幻肢を認めず、機械的刺激によってアロディニアを認める症例（Ⅱ群）では、Ⅰ群のような自発放電の激しい増加は認めなかったが、疼痛部の刺激によって激しいアロディニアが出現するとともに、視床 Vc 核内ニューロンの群放電が誘発され、この群放電が消失するとともに疼痛が消失するのを確認した<sup>4)</sup>（図7）。

Ⅰ、Ⅱ群ともに DBS 電極の刺激部位は、刺激で誘発される paresthesia が疼痛部位をカバーできる部位を選択した。結果的に視床 Vim 核から視床 Vc 核の範囲で、前述のようなニューロンの異常活動を認めた部位を含んだ部位の刺激が有効で、視床 Vc 核を陰極、視床 Vim 核を陽極とした双極刺激を行う。脳深部刺激では陰極電極部の周辺が主な刺激点と考えられるが、陽極の位置を変更することによって刺激で誘発される paresthesia の範囲が変化す

るので、陽極電極の位置選択も重要である。

Ⅰ群では13症例中10症例（77%）、Ⅱ群では7症例中6症例（86%）で、合計20症例中16症例（80%）で満足できる除痛効果が得られた。さらに、幻肢痛の症例において、刺激開始当初は1日に6時間の刺激を必要としていたが、少しずつ必要とする刺激時間が減少し、最終的には就前に30分間刺激するのみで疼痛をコントロール可能となったが、長期間の刺激の中止によって再び幻肢痛が激しくなり、刺激の再開後は刺激開始当初と同じ経過をたどる症例を経験した（図8）。

#### 4. 視床 Vc 核刺激の効果についての考察

幻肢痛以外の神経障害性疼痛 67 症例に対す

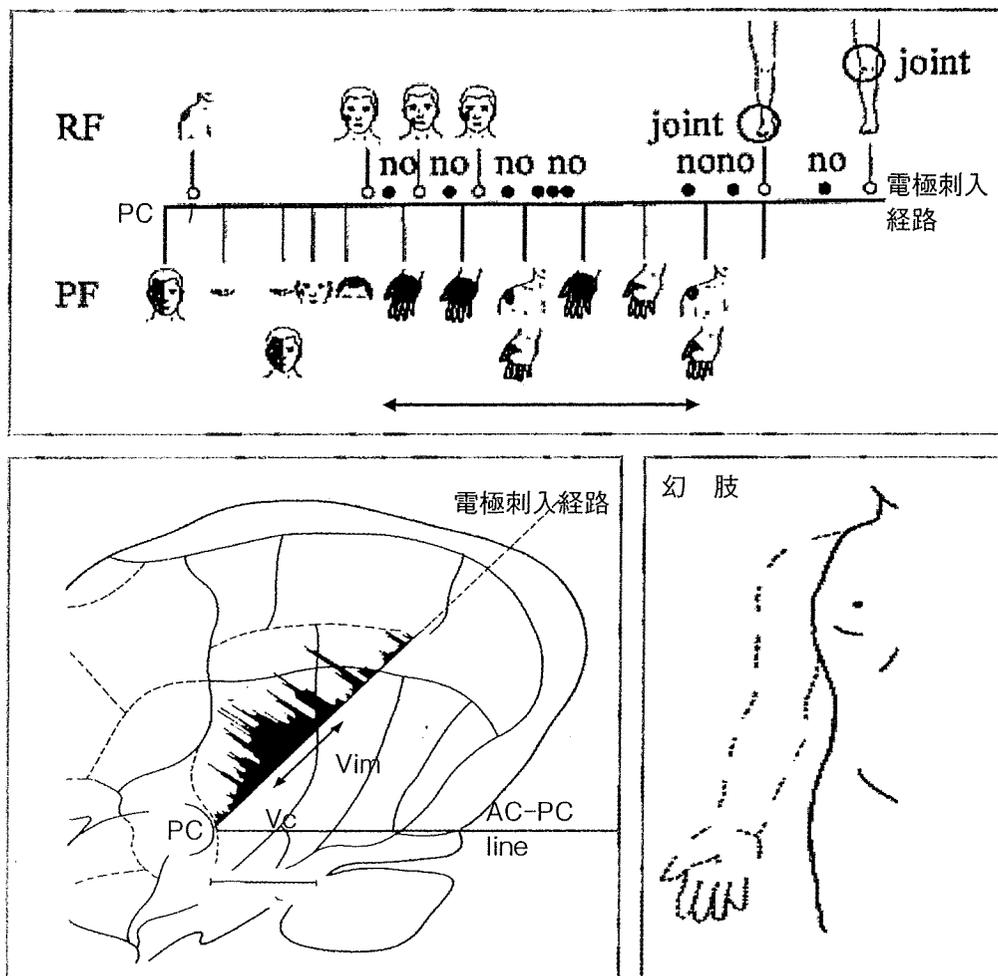


図6 幻肢痛症例における視床 Vc 核での微小電極刺入経路に沿ったニューロン活動記録と微小電極刺激の効果 (右上肢の幻肢痛症例 (下段右) での記録)  
 下段左: AC-PC line から 15mm 側方での記録に AC-PC line を投射したもの. 電極刺入経路に垂直に表したバーがニューロンの放電頻度を, また微小電極刺激によって幻肢感覚の部位に paresthesia を誘発した部位を矢印で示す.  
 上段: 視床 Vc 核内で末梢刺激に反応する受容野と刺激によって paresthesia を誘発する投射野の広がり不一致を認める.  
 RF: 受容野, PF: 投射野, AC: 前交連, PC: 後交連, Vc: nucleus ventrocaudalis, Vim: nucleus ventrointermedius

る Kumar<sup>13)</sup> の報告では, 脳深部刺激療法によって, 41 症例 (61%) で長期にわたる除痛効果が得られた. 疾患別には, failed back surgery syndrome, 三叉神経や末梢神経損傷後疼痛に著効し, 視床痛, 脊髄損傷後疼痛, ヘルペス後神経痛にはわずかな効果であった.

幻肢痛に対する視床 Vc 核刺激の効果は, 最も多くの症例を経験している Mazars ら<sup>2)</sup> の報

告では, 41 症例中 40 症例 (98%) で長期の効果を認めている. Mundinger & Neumuller<sup>14)</sup> は 8 症例中 5 症例 (63%), Siegfried<sup>15)</sup> は長期の有効率を 10 症例中 5 症例 (50%) と報告している. 著者らの成績では, 幻肢痛症例では 13 症例中 10 症例 (77%), 幻肢を伴わない末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では 7 症例中 6 症例 (86%), 合計 20 症例中 16 症例 (80%)

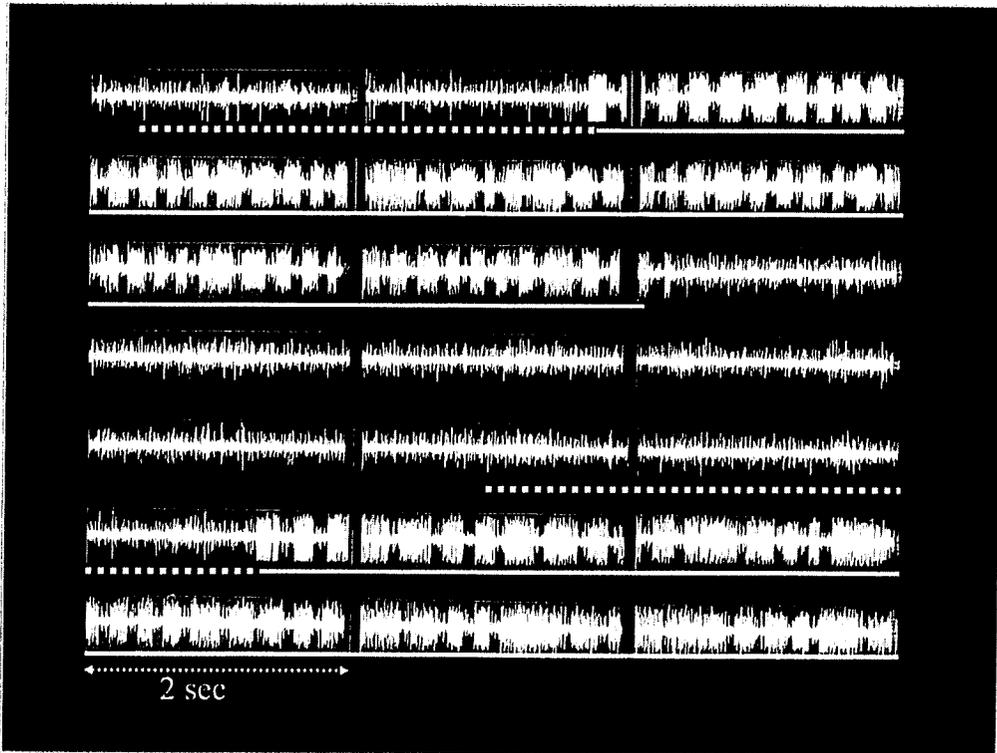


図7 視床 Vc 核内でのニューロン活動記録

疼痛部のタッピング（点線）によって激しいアロディニアが出現するとともに、群放電（実線）が誘発され、この群放電が消失するとともに疼痛が消失する

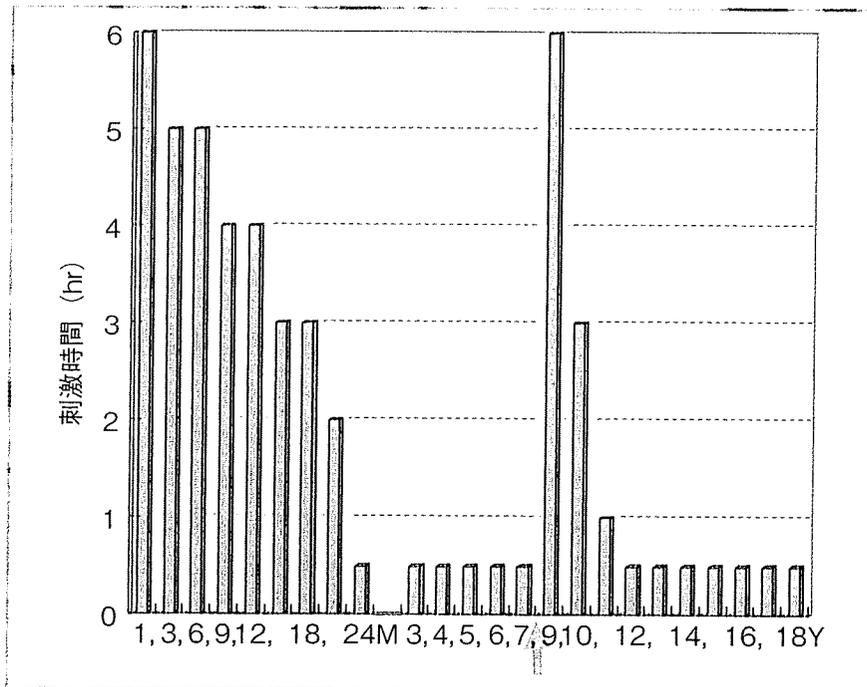


図8 幻肢痛症例に対する視床知覚中継核刺激

疼痛のコントロールに必要な刺激時間の変化を示す。装置不良のため矢印部で刺激中断したところ、再度、必要とする刺激時間が増加した

で満足できる除痛効果が得られている。手術の有効率に報告者間で差を認めるが、ドラッグチャレンジテストなどを用いた患者選択<sup>16,17)</sup>、ケタラール®やガバペンチンなどの併用療法の有無<sup>18,19)</sup>、手術法についての相違点、などが原因として存在するものと考えられる。視床 Vc 核の後下方では冷覚や痛みの感覚が誘発されることが報告されているが、視床 Vc 核の前方から視床 Vim 核にかけては、関節運動などの深部感覚や触覚などの表在感覚を主とする閾値の低い体性感覚に反応するニューロンが記録される領域であり、著者らの刺激部位はゲート・コントロール機構を駆動するのに最適の刺激部位と考えている。

われわれが行ってきたドラッグチャレンジテストでは、中枢神経損傷後のものは ketamine-sensitive なものが約 50%であったが、末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では約 90%が ketamine-sensitive であり、中枢神経損傷後の神経障害性疼痛と末梢神経損傷後の神経障害性疼痛では異なった薬理学的背景を有するものと考えられる。知覚求心路の切断後に中枢側ニューロンに過剰放電が出現することは、脊髄後根切断後に脊髄後角内でニューロンの過剰活動を記録した Loeser の報告<sup>20)</sup>以来、脊髄後角、三叉神経核、視床、大脳皮質知覚領など多くの部位で確認されている<sup>21)</sup>。求心路遮断後疼痛の出現には、i) ニューロンの過剰活動が重要な役割を担っていること、ii) ニューロンの過剰活動の発現に興奮性アミノ酸が関与していること、iii) 特に知覚求心路の遮断後に著明であること、などが報告されている<sup>22)</sup>。臨床的にも興奮性アミノ酸の NMDA 受容体のブロッカーであるケタミンならびに興奮性アミノ酸のシナプス伝達を抑制するバルビタール薬の効果が確認されている<sup>17,23)</sup>。

1998 年、Flor ら<sup>24)</sup>は、脳磁図 (MEG) を用いて、対側の顔、上肢、下肢の刺激に反応する大脳皮質の部位を上肢の幻肢痛患者で検討した

ところ、健側に比較して幻肢の対側では顔ならびに下肢に反応する部位が上肢の部位に向かって移動していることを報告し、大脳皮質レベルでの神経機構の再構成の存在を明らかにした。視床 Vc 核を刺激して幻肢の部位に paresthesia を誘発することによって疼痛が減少すること、さらに長期に刺激を続けることによって、疼痛自体が減少して 1 日の必要な刺激時間が減少することを確認したことから、視床 Vc 核の長期刺激は四肢の切断によって出現した神経の再構築を変化させる作用を有するものと考えられ、これによって幻肢痛を軽減している可能性がある。

われわれの選択した刺激部位の特徴は、視床 Vc 核の前上方を中心に、視床 Vim 核を含んだ広い範囲の刺激を行っている。視床 Vc 核の前上方から視床 Vim 核にかけては、深部感覚や表在感覚などの閾値が低い体性感覚に反応するニューロンが記録される部位であり、DBS による刺激が中枢神経内でのゲートコントロール機構を駆動させる可能性が考えられる。一方、これまでに視床 Vc 核刺激は痛み求心路のニューロン活動を抑制する事実が報告<sup>25)</sup>されているが、有効な刺激部位がアロディニアの出現に伴って視床 Vc 核内で群放電が記録された部位を含んでいることを考慮すると、末梢神経の損傷後に視床と大脳皮質の間に出現したオシレーションを Vc 核刺激が抑制する可能性が示唆される<sup>4)</sup>。

## 5. 合併症, 副作用

機能的疾患に対する定位脳手術が原因となる頭蓋内出血の頻度は、1.9~4.1%と報告<sup>26)</sup>されているが、神経症状が出現するほどの出血は稀である。手術テクニックの習熟度、手術方法、使用する機器が問題となるが、MRI の画像誘導手術を用いた正確なターゲットの同定、穿孔術による脳表の血管確認によって、出血の頻度

を減少させることが可能である。刺激装置の感染の頻度も3.3~13.3%と報告<sup>26)</sup>されているが、手術テクニックの改善によって解決される問題である。

#### 文献

- 1) Kupers RC, Gybers JM: Electrical stimulation of the ventroposterolateral thalamic nucleus (VPL) reduces mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 150 : 95-98, 1993
- 2) Mazars GJ: Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 4 : 93-95, 1975
- 3) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Deafferentation pain and stimulation of thalamic sensory relay nucleus: Clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol* 48 : 166-171, 1985
- 4) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Thalamic sensory relay nucleus stimulation for the treatment of peripheral deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 84 : 180-183, 2006
- 5) Namba S, Wani T, Shimizu Y, et al: Sensory and motor responses to deep brain stimulation. Correlation with anatomical structures. *J Neurosurg* 63 : 224-234, 1985
- 6) Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R: Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 8 : 197(4299) : 183-186, 1977
- 7) Levy RM, Lamb S, Adams JE: Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: Long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery* 21 : 885-893, 1987
- 8) Yamamoto T, Katayama Y, Kano T, et al: Deep brain stimulation for the treatment of parkinsonian, essential, and poststroke tremor: A suitable stimulation method and changes in effective stimulation intensity. *J Neurosurg* 101 : 201-209, 2004
- 9) Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, et al: Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation* 11 : 302-310, 2008
- 10) 片山容一：幻肢痛に対する神経刺激療法の現状－脳深部刺激療法－。ペインクリニック 22 : 760-766, 2001
- 11) Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, et al: New method of deep brain stimulation therapy with two electrodes implanted in parallel and side by side. *J Neurosurg* 95 : 1075-1078, 2001
- 12) Davis K, Zelma H, Kiss T, et al: Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 391 : 385-386, 1998
- 13) Kumar H, Toth C, Nath RK: Deep brain stimulation for intractable pain: A 15-year experience. *Neurosurgery* 40 : 736-746, 1997
- 14) Mundinger F, Neumeuller H: Programmed stimulation for control of chronic pain and motor disease. *Appl Neurophysiol* 45 : 102-111, 1982
- 15) Siegfried J: Sensory thalamic neurostimulation for chronic pain. *PACE* 10 : 209-212, 1987
- 16) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T, et al: Usefulness of the morphine/thiamylal test for the treatment of deafferentation pain. *Pain Res* 6 : 143-146, 1991
- 17) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al: Pharmacological classification of central post-stroke pain: Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 72 : 5-12, 1997
- 18) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和, 他: 神経障害性疼痛に対する dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. *Pain Research* 24 : 9-15, 2009
- 19) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al: Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Research* 24 : 191-199, 2009
- 20) Loeser JD, Ward AA: Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch Neurol* 17 : 48-50, 1967
- 21) Lenz FA, Garonzik IM, Zirth TA, et al: Neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus (ventralis caudalis) in patients with pain following amputations. *Neuroscience* 86 : 1065-1081, 1998
- 22) Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52 : 259-285, 1993
- 23) Oye I, Paulsen O, Maurset A: Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J*

- Pharmacol Exp Ther 260 : 1209-1213, 1992
- 24) Flor H, Elbert T, Muehlnickel W, et al: Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. Exp Brain Res 119 : 205-212, 1998
- 25) Gerhart KD, Yeziarski RP, Fang ZR, et al: Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPLc) thalamic nucleus: Possible mechanism. J Neurophysiol 49 : 406-423, 1983
- 26) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, et al: Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. J Neurosurg. 98 : 1241-1246, 2003

※

※

※

## 脳波・筋電図の臨床

## 小脳条件磁気刺激による cortical silent period への抑制効果

*Decreased cortical silent period following cerebellar magnetic stimulation*中村 雄作\* 阪本 光 山田 郁子  
NAKAMURA Yusaku SAKAMOTO Hikaru YAMADA Ikuko

随意収縮時における小脳磁気刺激による運動野への効果を、M波振幅およびCSPを指標に検討した。小脳条件刺激によるM波振幅には変化はなかったが、CSP潜時は有意に短縮した。CSPは、小脳刺激の強度増加により短縮し、条件刺激-テスト刺激間隔は、5msより抑制され、40msでもっとも短縮し、その後効果は減弱した。本研究から、随意収縮時下でも小脳磁気刺激は大脳運動野抑制系自体を抑制すると考えられる。

## KEY WORDS

Cerebellar magnetic stimulation, cortical silent period, cerebellar inhibition

## はじめに

小脳は運動遂行に重要な役割を果たしているが、未だその内容は不明な点が多い。磁気刺激による研究では、安静時には、小脳磁気刺激により磁気刺激によるM波を抑制することより、小脳刺激が運動野を抑制すると考えられている（小脳抑制、Ugawaら）<sup>1)</sup>。また、随意収縮時には、同一コイルによる運動野二重磁気刺激では、M波への抑制効果が減少し運動野抑制系の働きは減少する<sup>2)</sup>ことが知られているが、小脳磁気刺激による随意収縮時の運動野への効果は十分には検討されていない。

随意収縮時には、筋収縮の増強に伴い、磁気刺激によるM波は増高し、M波の後に、随意収縮

による筋放電が抑制されるcortical silent period (CSP)は延長する。筋収縮時のM波振幅は促進系の指標になり、一方CSPは、運動野抑制系の指標の一つとされている。

われわれは、随意収縮時における小脳磁気刺激による運動野への効果を、M波（運動野促進系）およびCSP（運動野抑制系）を指標に検討した。

## 小脳運動野二重刺激によるCSPへの効果

小脳刺激の運動野への効果を検討するために、随意筋収縮時に、二重刺激パラダイム（小脳-運動野刺激）を、健常男性6名（平均年齢40.5±7.3歳）を対象に実験を行った。安静時運動閾値（Resting motor threshold, RMT 49.5±7.1%）、

近畿大学医学部堺病院神経内科 \*教授

Address/NAKAMURA Y: Dept. of Neurology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, 2-7-1 Harayama-dai, Minami-ku, Sakai-city, OSAKA 590-0132

収縮時運動閾値 (Active motor threshold, AMT  $38.2 \pm 6.8\%$ ) であった。

まず、基本的な実験方法について述べる。筋電図記録には筋電計 Nicolet Viking IV を用い、記録電極を第一骨間筋に置き、Belly tendon 法で測定した。データはパーソナルコンピュータに AD 変換ボード CE1401 を介して取り込み Off-line 解析した。刺激装置には、2 台の Magstim 200 を用いた。刺激は、二重刺激パラダイムで、専用ソフト Signal (CED 社製、英国) を使用した。テスト刺激として手の運動野に刺激し、条件刺激として小脳刺激には後頭隆起から外耳孔線上で 3 cm 外側を刺激した。テスト刺激には、八の字コイルを使用し、まず手の運動野の最適刺激点を決定し、マーカペンで Swimming Cap 上に記入した。最適刺激点を決定後、安静時運動閾値 (resting motor threshold, RMT) および活動時運動閾値 (active motor threshold, AMT) を決定した。テスト刺激強度は 150% AMT とした。小脳条件刺激には、ダブルコーンコイルと八の字コイルを用い、コイル形状による抑制効果を比較検討した。小脳条件刺激強度は、35%、40%、45%、50% (Magstim 表示) を用いた。CSP 測

定中は、最大筋力の約 30% 程度で保つように指示し、疲労により保持困難な場合、適時中断し回復後再開した。記録の測定は、M 波振幅は Peak to Peak を用い、CSP は M 波後基線がゼロに戻ってから、再び筋電図放電が認められる潜時差とした。

### 1. 刺激間隔と小脳刺激の効果

実験 1 は、小脳条件刺激とテスト刺激の刺激間隔を 5 ms、10ms から 100ms まで 10ms 間隔で行い、刺激間隔と効果の関係を検討した。対象は健常成人 8 名 (男性、平均年齢  $34.6 \pm 10.4$  歳) であった。平均 AMT は  $38.5 \pm 8.5\%$  であった。条件刺激には、ダブルコーンコイルを用い、小脳磁気刺激強度は 45% および 50% を用いた。テスト刺激強度は 150% AMT とした。図 1 に実験の症例を示した。46 歳健常男性で、テスト刺激のみでは、CSP は 135.5ms であったが、小脳条件刺激により 40% 強度で 124ms、50% 強度で 110.7ms と短縮し、小脳条件刺激により CSP は有意に短縮した。図 2 に、ダブルコーンコイルによる小脳条件刺激の全体の結果を示した。M 波振幅および CSP を、テスト刺激のみを 100% として、条

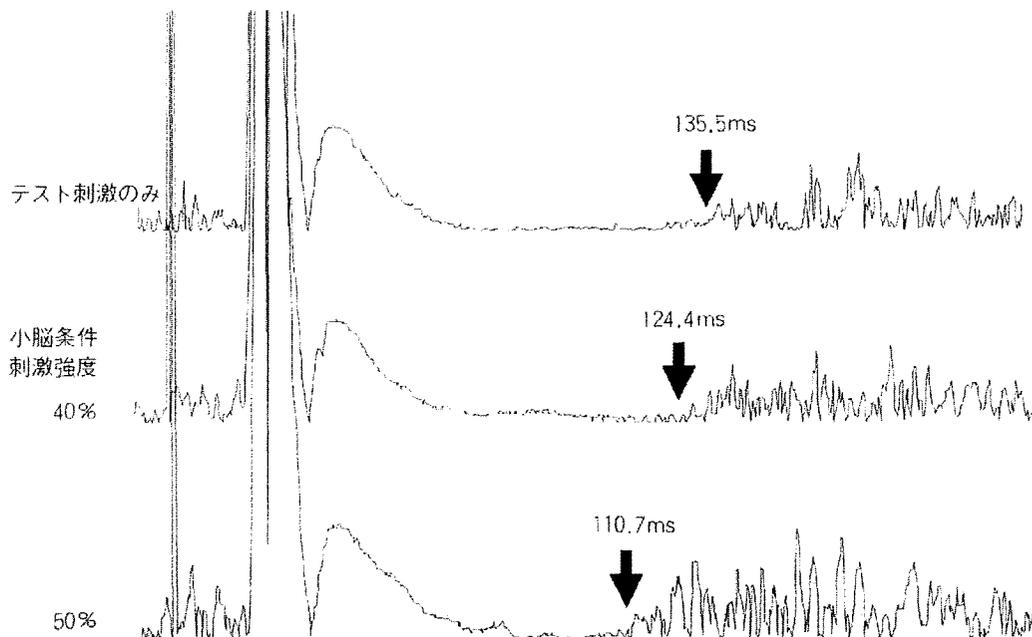


図 1 小脳条件刺激による CSP の短縮

テスト刺激のみの際、CSP は 135.5ms だが、小脳条件刺激により潜時の短縮が認められる。

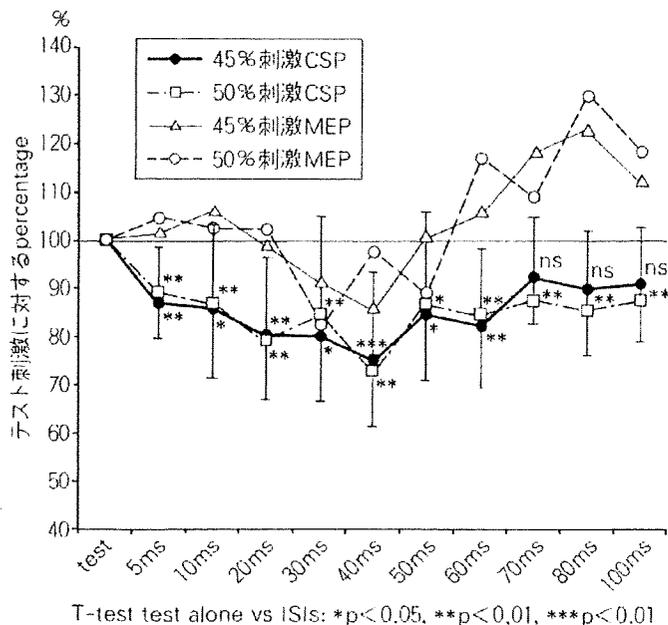


図2 小脳条件刺激間隔とCSP抑制効果  
小脳条件刺激はCSPに対して刺激間隔40msでもっとも抑制効果が認められる。MEPには有意な抑制効果は認められない。

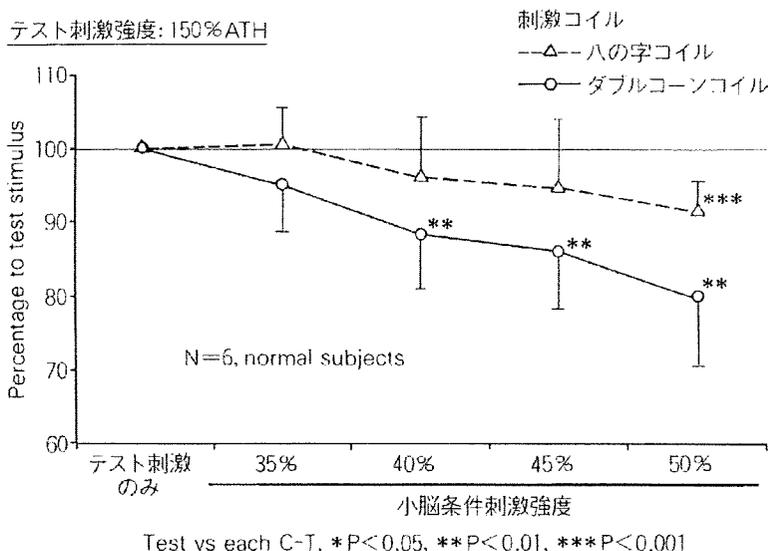


図3 小脳条件刺激の強度と抑制効果  
刺激強度が増加すると抑制効果は増強する。八の字コイルよりもダブルコーンコイルにおいて、強い抑制効果が認められる。

件刺激ごとにテスト刺激に対して%で表示した。ISI 5msより有意の抑制が観察され、40msで最も抑制され、その後抑制の程度は減少した。一方、MEPは、有意の抑制が観察されなかった。

## 2. 小脳条件刺激の刺激強度、八の字コイルとダブルコーンコイル形状の効果の比較

小脳条件刺激による刺激強度の効果を検討するために、テスト刺激強度は150% AMTおよび

ISI 5msに固定し、小脳条件刺激の強度を変えて検討した。対象は健常成人6名(男性、平均年齢40.5±7.3歳)であった。平均AMTは38.2±6.8%であった。刺激コイルは、八の字コイルおよびダブルコーンコイルを用いた。テスト刺激の強度は150% RMTとし、小脳条件刺激は刺激強度35%、40%、45%、50%と刺激強度を上げた。刺激コイルは、八の字およびダブルコーンコイルを用いた。対象は図3に刺激強度による効果を示

した。八の字コイルでは、刺激強度の増加に伴い、CSPは抑制し、50%強度で有意な抑制効果を示した。一方、ダブルコーンコイルでは、40%強度より有意の抑制が認められ、刺激強度の増加に伴い、抑制は増強した。

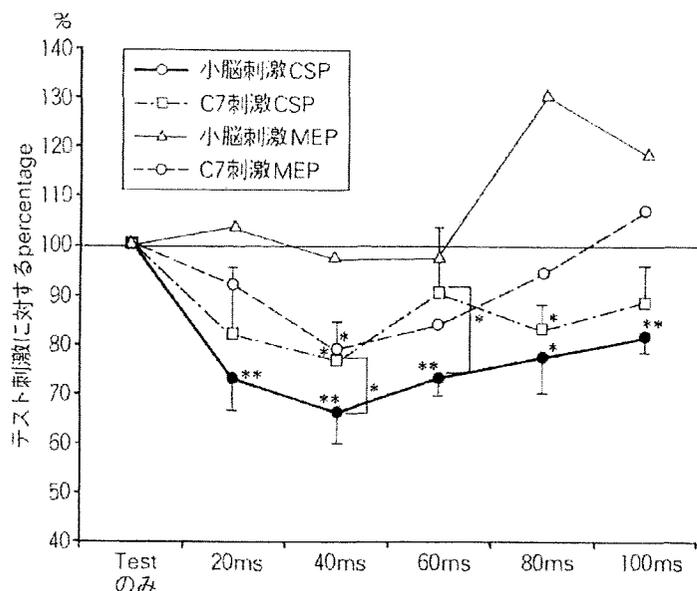
### 3. 後頸部刺激と小脳刺激の比較検討

感覚入力による小脳抑制機構の関与を検討するため、後頸部刺激(C7レベル)は八の字コイルを用いて刺激し、小脳条件刺激と比較検討した。対象は健常人3名とした。方法は、八の字コイルの辺縁をC7レベル直上に置き、C7レベルでの運動閾値を測定し、刺激強度は80%運動閾値として運動神経が刺激されないように配慮した。小脳条件刺激は、ダブルコーンコイルを用いて、後頸部刺激閾値を測定し、その80%運動閾値で刺激した。刺激間隔は、20msから100msまでTime Courseを作った。図4に結果を示した。後頸部刺激および小脳刺激によるCSPの変化は、ISI 40msで最も強く抑制されていたが、抑制の程度は小脳刺激が、後頸部刺激に対して有意に強く抑制した。

## 考 察

小脳は、小脳-視床-運動野回路を介して、運動野を抑制すると考えられており、安静時における小脳運動野二重磁気刺激法では、運動野M波は、小脳刺激により抑制されることが報告されている<sup>3)</sup>。また、随意運動中には、大脳皮質運動野の興奮性は変化し、同一コイルを用いた磁気二重刺激による検討では運動野内抑制系が抑制されていることが知られている。随意的に一定の筋力を保持する条件下では、運動野内促進系はより促進され、抑制系は減少していることが考えられる。しかしながら、随意運動中の運動野に対する小脳磁気刺激の効果は十分には検討されていない。

われわれの今回の実験結果から、随意運動中には小脳磁気刺激により、促進系の指標であるM波振幅には変化はなく、小脳磁気刺激は安静時に対して、促進系に対する抑制的効果は減弱していると考えられた。一方、条件小脳刺激によりCSPの潜時は有意に短縮した。この効果をまとめると、小脳刺激の強度の増加に伴い、潜時はより短縮し、条件刺激-テスト刺激間隔は、5msより抑制さ



T-test C7 vs 小脳: \* $p < 0.05$ , test刺激 vs: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

図4 小脳条件刺激と後頸部刺激によるCSPへの抑制効果  
後頸部刺激では小脳刺激に対し有意に抑制効果は少ない。

れ、40msでもっとも短縮し、その後効果は減弱した。すでに安静時小脳磁気二重刺激による小脳抑制の検討では、ISI 5msより小脳抑制が始まることより、小脳CSP二重刺激でも、ほぼ同様に5msから抑制が始まっており、従来の小脳抑制系のデータに合致すると考えられる。小脳抑制系の効果の持続については、今回の実験では、CSP 40msを中心にした抑制が認められ、その効果は減弱するものの、少なくとも100msまでは認められた。小脳抑制系は持続については、今後さらに検討を必要とするが、少なくとも短潜時抑制ではなく、中から長潜時にわたる抑制系であることが推定される。小脳抑制系は、安静時の小脳二重刺激の結果より、強い皮質興奮性への抑制効果を示しているが、筋活動時にはM波抑制効果は減弱していた。随意収縮時における小脳条件刺激の効果は、促通系よりも抑制系へより強く働いているのかもしれない。

小脳磁気刺激によるCSP短縮効果の機序は、小脳抑制系以外に、後頸筋群および末梢神経刺激による感覚入力を介する抑制系も考慮する必要がある<sup>4)</sup>。そのため、対照実験として、後頸部刺激を行った。後頸部刺激では、磁気刺激強度を運動閾値以下に設定し、感覚神経のみの刺激になるように設定した。後頸部刺激でもCSPは有意に抑

制されたが、小脳刺激がより有効であり、このことからCSP短縮には、小脳磁気刺激による小脳抑制系の関与以外に、少なくとも末梢感覚入力による抑制が関与していると考えられる。

小脳磁気刺激による大脳運動野への効果は、すでに宇川ら<sup>1)</sup>により、安静時におけるM波抑制が小脳抑制として報告されているが、今回のわれわれの検討により、随意収縮時には、M波抑制は減少するが、CSPは短縮しており、小脳磁気刺激は大脳運動野抑制系自体を抑制すると考えられる。

小脳梗塞後には、運動野二重刺激による運動野内抑制系は増強され、一方促通系は減少することが報告されている<sup>5)</sup>。また脊髄小脳失調症6型(SCA6)などの純粋小脳失調型<sup>6)7)</sup>では、運動野二重刺激による運動野内抑制系の変化はないが、CSPが有意に延長していることが報告されている。小脳-運動野系の機能が低下した場合には、小脳抑制が脱抑制になる結果、特に中から長潜時の運動野内抑制系が増強すると考えられる。今回のわれわれの小脳磁気刺激の結果は、こうした小脳抑制系を増強した結果、CSPが抑制されたと考えられ、小脳梗塞や小脳失調症での運動野内抑制系の異常と合致した結果と考えられた。

## 文 献

- 1) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y et al: Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 37: 703-713, 1995.
- 2) Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC: The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 487: 541-548, 1995.
- 3) Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK et al: Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol* 557: 689-700, 2004.
- 4) Werhahn KJ, Taylor J, Ridding M et al: Effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the excitability of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 58-66, 1996.
- 5) Liepert J, Kucinski T, Tüscher O et al: Motor cortex excitability after cerebellar infarction. *Stroke* 35: 2484-2488, 2004.
- 6) Tamburin S, Fiaschi A, Marani S et al: Enhanced intracortical inhibition in cerebellar patients. *J Neurol Sci* 217: 205-210, 2004.
- 7) Lee YC, Chen JT, Liao KK et al: Prolonged cortical relay time of long latency reflex and central motor conduction in patients with spinocerebellar ataxia type 6. *Clin Neurophysiol* 114: 458-462, 2003.

エキスパートの症例にみるリハアプローチの実際

## ③反復経頭蓋磁気刺激治療を取り入れた対応

中村雄作<sup>1)</sup> 阪本 光<sup>1)</sup> 山田郁子<sup>1)</sup>

key words 脊髄小脳変性症 経頭蓋的磁気刺激 小脳刺激

### 内容のポイント Q&A

#### Q1 経頭蓋的磁気刺激とは？

高頻度経頭蓋的磁気刺激が可能になり、視覚中枢(後頭葉)や言語中枢(側頭葉)などに経頭蓋的連続磁気刺激を加えて中枢神経機能の検討などが行われている。連続磁気刺激によるパーキンソン病や脊髄小脳変性症への治療が可能になった。

#### Q2 脊髄小脳変性症へのアプローチは？

磁気刺激治療は研究段階である。純粋小脳失調型とパーキンソン症状や痙性などが加わる多系統障害型があり、その症状や病型から刺激頻度(低頻度あるいは高頻度)、刺激部位(運動野あるいは小脳)を検討する。

#### Q3 経頭蓋的磁気刺激の中枢神経への効果の機序は？

小脳磁気刺激は運動野刺激によるM波は抑制するが、脊髄小脳変性症では、この小脳抑制は消失している。小脳磁気刺激や運動野刺激により、運動野促通系および抑制系への効果を有すると考えられ、小脳-運動野回路の機能障害を是正する可能性がある。

### はじめに

経頭蓋的磁気刺激法は、1980年Barkerらにより磁気刺激装置が開発され、非侵襲的に中枢神経を刺激することが可能になった。経頭蓋的に大脳皮質運動野を刺激し目標筋より運動誘発電位(M

波)が導出される。また、この方法は、脊髄レベルで、脊髄神経根を刺激することにより、皮質脊髄路の伝導検査として用いられるようになった。磁気二重刺激法により、運動野内抑制や小脳刺激による大脳運動野への抑制(小脳抑制)<sup>1)</sup>など異なった部位の関連性の評価がなされるようになり、また大脳皮質興奮性も検討されている。そして、近年連続磁気刺激装置の開発により、高頻度経頭蓋的磁気刺激(50 Hzまでの刺激)が可能になった。従来の皮質運動野などへの刺激だけでなく、視覚中枢(後頭葉)や言語中枢(側頭葉)などに経頭蓋的連続磁気刺激を加えて中枢神経機能の検討な

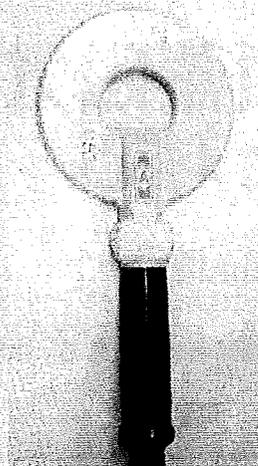
\* Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on spinocerebellar degeneration

<sup>1)</sup> Yusaku Nakamura MD, Hikaru Sakamoto MD, Ikuko Yamada MD  
近畿大学医学部堺病院神経内科

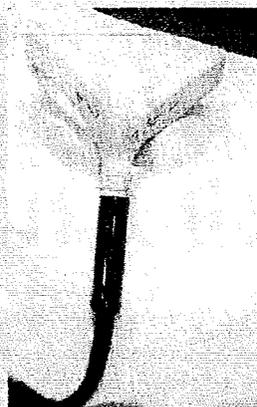
■ 図1 磁気刺激装置と刺激コイル



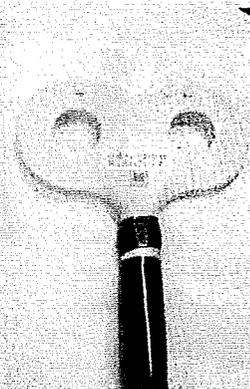
磁気刺激装置  
Magstim Rapid



円形コイル



ダブルコーンコイル



八の字コイル

どが行われている。現在、従来の大脳刺激による錐体路機能検査から、中枢運動系の相互作用などの検査に広く使用されるようになった。また、近年連続磁気刺激によるうつ病、パーキンソン病や脊髄小脳変性症への治療が試みられている。

## 経頭蓋的磁気刺激とは

### (1) 磁気刺激検査の種類

経頭蓋的磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation : TMS)は、主に刺激方法により① Single-pulse TMS (単発経頭蓋的磁気刺激)、② A paired-pulse TMS (二重磁気刺激)、③ Repetitive TMS (rTMS, 反復経頭蓋的磁気刺激)に分けられる。単発磁気刺激は、主に、皮質運動野刺激や脊髄レベルでの脊髄神経根を刺激することにより、皮質脊髄路の伝導検査として用いられる。二重磁気刺激は、2台の磁気刺激装置を組み合わせ、たとえば小脳に条件刺激を加え、テスト刺激を運動野に行い、小脳刺激による運動野への効果をみる小脳-運動野二重刺激法などである。これらは中枢神経ネットワークの機能評価を目的として行われることが多い。次に、連続磁気刺激装置を用いた検討である。機器の進歩に伴い、50 Hz までの刺激が可能になっているが、一般的には安全性を考慮

して5 Hz 前後の刺激が用いられることが多い。側頭葉などを刺激し、治療前後での記憶検査などの高次機能への効果を評価するなど、運動機能のみならず中枢神経機能評価に使われている。

### (2) 経頭蓋的磁気治療の手続き

単発磁気刺激は錐体路機能検査として保険適応があるが、連続経頭蓋的磁気刺激治療法は、現在開発途上・研究段階にあり保険適応はない。そのため、経頭蓋的磁気刺激治療を行うには院内倫理委員会の手続きを経る必要がある。

### (3) 磁気刺激に必要な機器

磁気刺激治療を行うためには、磁気刺激装置、刺激コイル、筋電計および磁気刺激コントロール装置が必要である。筆者らは、磁気刺激装置 Magstim Rapid (Magstim 社)を用いており、Biphasic mode で50 Hz までの刺激が可能である(図1)。刺激コイルは、小脳刺激にはダブルコーンコイル(外径11 cm)、運動野など刺激には八の字コイル(外径8 cm)を使用している。

## 経頭蓋的磁気刺激の実際

### (1) 刺激部位の決定方法

小脳刺激の際は、刺激コイルの電流は、下向き方向とし、小脳組織内発生電流は上向きに流れる

■ 図2 磁気刺激方法



ように行った。小脳刺激部位は、後頭孔隆起と外耳孔を結ぶ線上で、後頭孔隆起より3 cm 外側とした。運動野刺激は、刺激方向P→Aとした。コイルは約45度外側に回旋し、手の運動野周囲を左右前後に1 cm ごとに動かして、最も誘発されたM波振幅が大きくなる点を最適刺激点とする。刺激点を固定するために赤いマーカーペンにより頭皮などにマークを書く(図2)。

### (2) 刺激強度の決定

最初に、運動閾値を決める。運動閾値は、安静時および筋収縮時(活動時)がある。運動閾値は、振幅50  $\mu$ V以上のM波が50%以上の確率で出現する刺激強度である。運動野の最適刺激点で、十分な大きさのM波が導出される強度から刺激強度の1~2%ごとに下げ運動閾値を決定する。活動時運動閾値は第1骨間筋などの対象筋に30%程度の持続的筋収縮下に、振幅100  $\mu$ V以上のM波が50%以上の確率で出現する刺激強度である。活動時運動閾値は、安静時運動閾値より低く、潜時は短くなる。

小脳刺激の刺激強度は、小脳自体の運動閾値が測定できないため、大後頭孔レベルでの錐体路閾値を測定するか運動野閾値を用いる。大後頭孔での錐体路閾値は、安静時では賦活できず、活動時運動閾値を測定する。

### (3) 治療に用いる磁気刺激の刺激頻度

刺激頻度は、一般的に1 Hz以下の刺激頻度で刺激する場合、低頻度刺激と定義され、一方、5 Hz以上を高頻度刺激としている。運動野刺激

の場合、低頻度刺激では抑制され、高頻度刺激では促進される。そのため、運動制御機構からみた神経生理学的効果より、刺激頻度を選定する。しかしながら、現在安全面からみて、刺激頻度や刺激回数について十分な経験がないため、低頻度刺激が選択されることが多い。

## 脊髄小脳変性症について

### (1) 脊髄小脳変性症とは

脊髄小脳変性症は、本特集の「脊髄小脳変性症の症状の理解(p422~428)」項にあるように、症状、原因や病気の進行、予後は多彩であり、多数の疾患群による症候群として理解が必要である。脊髄小脳変性症は大きく分けて、遺伝性脊髄小脳変性症と多系統萎縮症に分けられる。わが国における主な遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, 16q-ADSCDなどである。わが国の主な遺伝性SCDでは、SCA3とSCA6があげられる。SCA3 (Machado-Joseph病)は、10歳代若年発症などジストニアや小脳症状による歩行障害、痙性歩行が認められ、多系統の障害が認められる。発症早期より、下肢に強い歩行障害がみられる。SCA6の臨床症状は、主に50歳代発症の純粋小脳型で、体幹失調、歩行失調である。生命予後は悪くない。

多系統萎縮症では、オリブ橋小脳萎縮症、黒質線条体変性症、Shy Drager症候群の3病型であるが、主たる初発症状と病気の進行速度に差異

はあるが、パーキンソン症状、小脳症状および自律神経症状の経過と予後は、ほぼ同様であり、7～8年で寝たきりとなり、生命予後は呼吸不全や肺炎などにより10年程度である。生命予後などは、主に自律神経症状などにより決定するため、磁気治療による治療効果は期待できない。

本論文では、経頭蓋的磁気刺激治療による運動障害治療であるため、遺伝性SCDのなかの多系統障害型のSCA3と純粋小脳型のSCD6および16q-ADSCDについて述べる。

## (2) 脊髄小脳変性症に対する治療効果評価

脊髄小脳変性症の症状は、小脳症状やパーキンソン症状、錐体路症状などで、多彩で多要因であるため日常生活動作や歩行時間などの運動能力を評価する。失調の程度は重心動揺面積や10m歩行時間、日常生活動作を中心とした評価方法は、厚生労働省研究班の重症度分類があり、また小脳症状の総合的評価には、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)を用いることが多い。このICARSは、純粋小脳型小脳変性症の重症度と治療効果判定のために設計されたScoreであり、ICARSはPosture and gait disturbances 34点、Kinetic functions 52点、speech disorders 8点、Oculomotor disorders 6点で、合計100点で評価する。脊髄小脳変性症だけでなく、多系統萎縮症の評価にも有用であることが報告されている<sup>2)</sup>。筆者らもICARSを用いて磁気刺激前後の短期的治療効果と長期効果を検討している。



## 脊髄小脳変性症への磁気刺激治療の取り組み

### (1) 脊髄小脳変性症への磁気刺激治療の報告

脊髄小脳変性症への磁気刺激治療の取り組みはいまだ少ない。1999年にShimizuら<sup>3)</sup>が遺伝性SCDに対して、単発磁気刺激治療を行った。刺激装置出力100%、刺激頻度0.2Hz、30回/日で21日間円形コイルによる両側小脳半球への治療を行い、10m歩行時間と歩数の改善が認められた。次にShimizuと同じグループのShigaら<sup>4)</sup>により、小脳症状のみを呈するCCAと多系統の障

害を呈するオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)を、小脳刺激群とSham刺激群に分けて検討した。彼らは、CCA群において、OPCA群よりも磁気刺激治療の有用性が高いことを報告した。2002年厚生労働省「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療に関する研究」班が、全国25施設の協力で行われた<sup>5)</sup>。弧発性cortical cerebellar atrophy (sCCA)と遺伝性SCA6の98名を対象として行われた。刺激条件は、円形コイルを用い、刺激強度は安静時運動閾値の1.3倍、0.2Hzで30回/日で週5日間、3週間の治療を行った。治療群は、刺激部位により運動野群、小脳刺激群、Sham群に分け、ICARSにより評価を行った。その結果として、SCD群全体としては、小脳失調症状に対して磁気治療の有用性は認められなかったが、層別解析で、SCA6の場合、運動野刺激がSham刺激に対して有意に症状を改善する効果を有した。

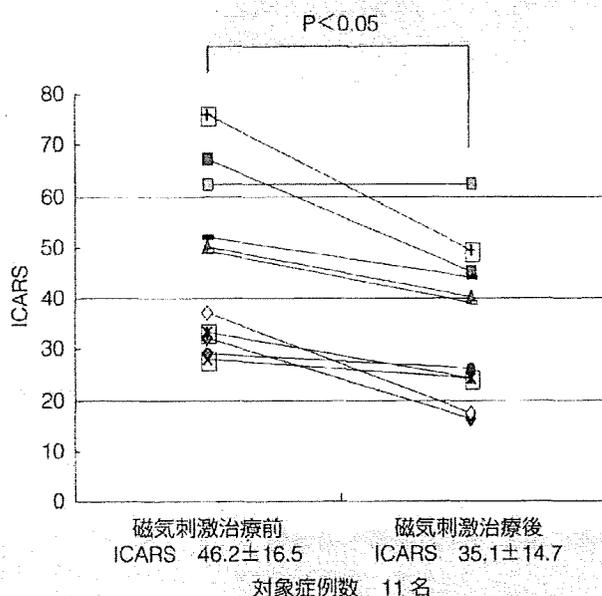
### (2) 経頭蓋的磁気刺激による治療の取り組み

遺伝性脊髄小脳変性症は、病型により臨床症状が異なるため、臨床症状に対応した磁気刺激治療法の検討が必要である。SCA3は小脳失調症状以外に、錐体路、錐体外路およびジストニアなどの多彩な症状を呈し、歩行障害には痙性の要素も関与する。一方、SCA6および16q-ADCCAは、純粋小脳失調型であり、小脳失調症状のみを呈する。筆者らは、SCA3には低頻度経頭蓋的小脳磁気刺激<sup>6)</sup>を、SCA6には運動野への高頻度経頭蓋的磁気刺激治療を試みている。

### (3) SCA3に対する磁気刺激治療

当科で検討したSCA3症例は、11名で男性10名、女性1名であった。発症年齢は $37 \pm 9.2$ 歳、治療開始年齢は $44 \pm 14$ 歳であった。治療法は、刺激頻度1Hz、刺激強度80%錐体路運動閾値で、後頭孔隆起および左右後頭孔隆起より3cm外側の計3カ所に、1カ所あたり100回/日、1日合計300回で週5日間、2週間の治療を行った。治療前ICARS  $46.2 \pm 16.5$ であったが、治療後ICARS  $35.1 \pm 14.7$ と改善した(図3,  $p < 0.05$ )。今回検討した症例11名のなかで、6名が半年ごとに4回の磁気刺激治療を受けており、平均追跡期間は2.5年であった。

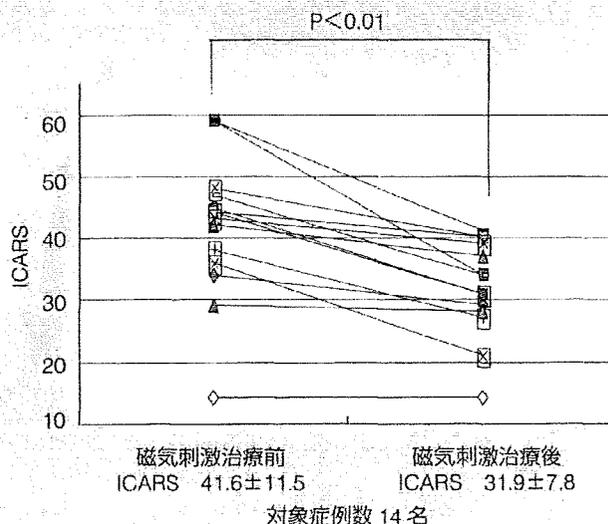
■ 図3 SCA 3 に対する磁気刺激治療成績



各単回の治療効果のみをみると、このとおり、各回ともに有意差をもって効果を示した。また、スコアの点数が2年を経ても平均5程度の上昇にとどまっていることをみると、症状の進行を抑制される傾向がみられた。

次に症例を提示する。症例は、38歳男性で、主訴は歩行障害であった。平成9年4月ごろより歩行時のふらつきを自覚した。平成9年8月、上肢の巧緻運動障害を認めた。平成10年3月、歩行障害の悪化のため、S病院神経内科を受診し、脊髄小脳変性症(SCA3)と診断された。平成13年4月、歩行状態悪化のため、磁気刺激治療を目的に近畿大学堺病院に入院した。家族歴では、母、兄に類症があった。神経学的検査では、小脳性構音障害、注視眼振がみられ、深部腱反射は上下肢ともに亢進し、足クローヌスがみられた。筋トーンは下肢優位に亢進していた。鼻指試験では、測定障害がみられ、dysdiadochokinesiaを認めた。歩行はwide basedで失調様歩行に、痙性歩行が加わっており、独歩は不能で歩行器レベルであった。本症例に対して、経頭蓋的小脳磁気刺激を行った。治療終了後、歩行は伝い歩きレベルに改善し、発語は明瞭になった。1カ月後の外来受診でも、独歩にて受診した。

■ 図4 SCA 6 に対する磁気刺激治療成績



#### (4) SCA 6 に対する磁気刺激治療

遺伝子診断にて確定した純粋小脳失調型遺伝性脊髄小脳変性症(SCA6および16q-ADCCA) 14名(男性7名、女性7名)で、発症年齢  $50.6 \pm 13.7$  歳、治療開始時年齢は、 $59.6 \pm 11.7$  歳であった。うちSCA6 11名(男性6名、女性5名)、16q-ADCCA 3名(男性1名、女性2名)であった。

治療法は、刺激頻度5Hz、刺激強度80%運動野安静時閾値で、左右手の運動野各500回、計2カ所に1日合計1000回で週5日間、2週間の治療を行った。まず、初回治療効果では、治療前の平均ICARS  $41.6 \pm 11.5$  から、治療後は平均ICARS  $31.9 \pm 7.8$  まで有意に改善効果を認めた(図4,  $p < 0.01$ )。現在、14症例のうち6症例が半年ごとに5回の連続磁気刺激治療を受けており、それぞれの治療前後でスコアの低下がみられ、長期的にみても効果が持続する傾向が期待される。

当初、筆者らは、SCA6などの純粋小脳型遺伝性脊髄小脳変性症に対して、低頻度小脳刺激を行っていたが、SCA3への効果に比して有効性が低いため、治療法の再検討を行い、高頻度運動野刺激を試み、以前よりも有効性が高いと考えられるが、今後の検討が必要である。