

図 7 距離誤差
Fig. 7 Error of length

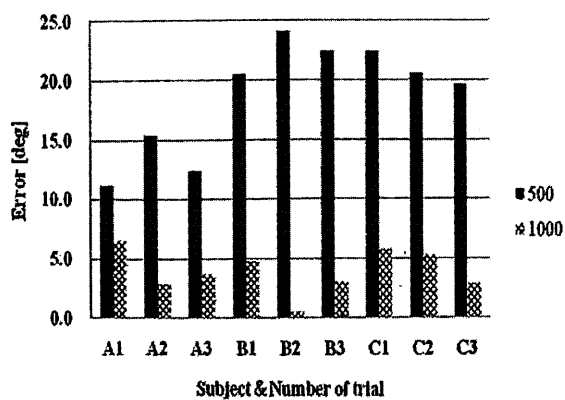


図 10 ヨー角誤差
Fig. 10 Error of yaw angle

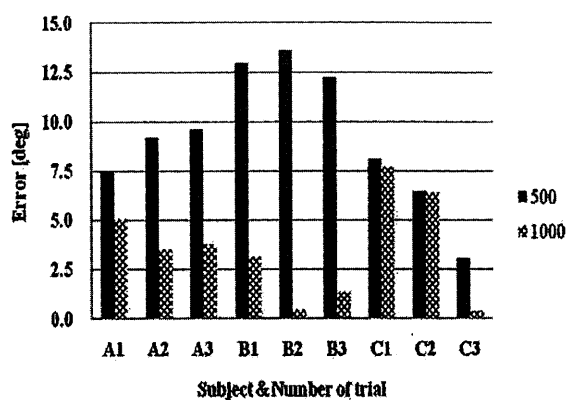


図 8 ロール角誤差
Fig. 8 Error of roll angle

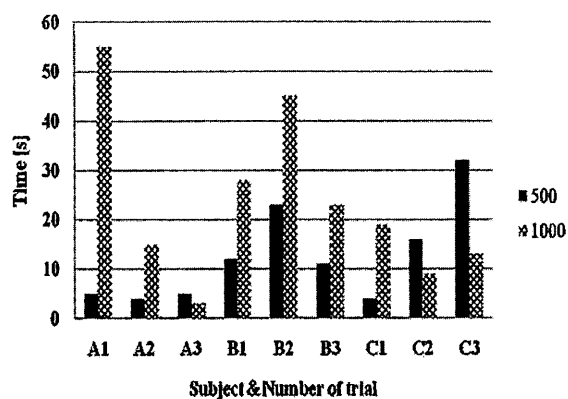


図 11 試行時間
Fig. 11 Trial time

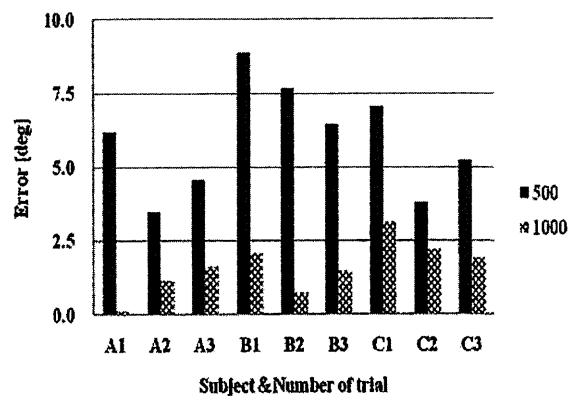


図 9 ピッチ角誤差
Fig. 9 Error of pitch angle

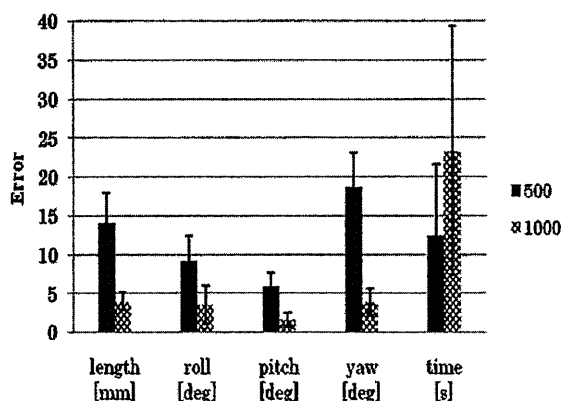


図 12 平均値と標準偏差
Fig. 12 Average and standard deviation

表 3 t 検定における P 値
Table 3 P value in the t-test

	length	roll	pitch	yaw	time
P	5.69E-05	1.05E-03	8.27E-06	4.72E-06	0.114

個の場合で有意差があるかt検定を行った結果である。有意水準を0.05とすると、試行時間以外で $P < 0.05$ を満たしており、データセットを増やすことで誤差が減少すると言える。本手法では永久磁石の発する磁場がデータセットの磁場と完全に一致しなくても、もっとも近い磁場をもったデータセットの位置が表示される。そのためデータセット数が少ないと、実際の刺激コイルの位置とOpenGLによって表示されている刺激コイルの位置との誤差が平均的に大きくなってしまふ。

また、データセット数が多いほうが誘導に時間がかかっていることが見てとれる。本実験では最適刺激位置に指定したデータセットと同じデータセットがOpenGLによって表示された時をタスクの終了条件としている。データセット数が多いとその分最適刺激位置のデータセットではないデータセットと認識される確率も高くなるため誘導に時間がかかってしまう。しかし、本実験では最長でも55[s]しかかかっておらず在宅利用可能な手法であると言える。また、刺激コイルの誘導の傾向として、どちらのデータセットの場合も最適刺激位置近傍までは速やかに誘導され、近傍での微調整に時間がかかる傾向にあった。

4.3 ナビゲーションタスク2

図13~図17の第1系列は被験者A, B, Cにそれぞれ3回ずつ、データセットが500個で近似手法を利用してナビゲーションタスクを行ってもらった時の距離誤差、各軸回りの角度誤差、試行時間を示している。また、比較の為に第2系列に4.2で示した近似手法を使わないデータセット1000個の場合の結果を示している。図18は図13~図17の平均値と標準偏差を示している(例えばlength項の系列500の場合、図13の系列500の9回のタスクの平均値と標準偏差)。表4はデータセット500個で近似手法を利用した場合とデータセット1000個で近似手法を利用しない場合とに有意差があるかt検定を行った結果である。有意水準0.05とした場合、ロール角誤差のみ $P < 0.05$ を満たしており有意差が見られる。これらの結果から、近似手法を利用した場合は利用しなかった場合と比べて半分のデータセットでほぼ同等またはそれ以上のパフォーマンスを示すことができているのがわかる(データセット500個の場合で十分な結果が得られたので、ナビゲーションタスク2においてはデータセット1000個の場合の実験は行わなかった)。本実験ではタスクの終了条件は5[mm], 5[deg]以内の誤差に収まった時とした。そのため試行時間については単純に比較できないが、全体的に試行時間は短くなっている。データセットを500個収集するのにかかる時間は現在のシステムで約3分である。収集に要する時間が長くなると医師に負担がかかってしまうため、収集する時間を短くするという意味でも近似手法は有用である。現状ではデータセットは患者ごとに収集しなければならないが、予め大量のデータセットを用意してお

き、計算処理を減らすために患者に合わせて大量のデータセットの中から使用する範囲を指定し制限することで、データセットの収集という手間をなくすることも可能である。また、永久磁石を逆解析するという手段も考えられる。

4.4 ナビゲーションタスク3

図19は被験者Dにメガネをかけてもらい被験者Eが刺激コイルを操作しナビゲートした時の距離誤差、各軸回りの誤差を示している。各軸回りの誤差については全ての試行において3[deg]以下となっていて問題はないが、距離誤差については徐々に誤差が大きくなっており、3回目の試行においては誤差が5[mm]をオーバーしてしまっている。今回のタスクでは1回目の試行前に1度だけキャリブレーションを行っている。そのため、試行が進むにつれメガネがずれてしまったのが原因ではないかと思われる。また、今回は被験者Dが座った姿勢で実験を行った。個人差はあるが座位や立位だと重力方向にメガネが徐々にずれやすい。そのため、仰臥位でタスクを行う方が誤差は小さくなると考えられる。誤差が大きくなるとそれだけ治療効果が小さくなるので、やはりメガネをよりずれにくい機構にする必要がある。

5. ま と め

本研究では、rTMSを用いた治療を在宅で利用するにあたり直面する「現システムが大型・高額で在宅に不向きであること」、「現状のrTMSナビゲーションシステムでは、ソフトウェアや光学式トラッキングシステムなどの適切な取扱いを行える脳神経外科医のような一部の限られた人間だけしか、刺激コイルを最適刺激位置へ誘導することができない」という二つの課題を、安価で小型な磁気センサを用いたデータセット型磁場ナビゲーションシステムを構築することで解決した。また、提案システムに新たに重回帰分析を応用した近似手法を導入することの有用性を複数の実験を行うことで示した。さらに、装着具のキャリブレーションについて、新しい手法を提案しその有用性を実験によって示すことができた。

今回利用した永久磁石と磁気センサの組み合わせで、十分なパフォーマンスを実験的に示すことができたが、精度・コスト・小型化をより追及するには永久磁石と磁気センサの定量的な精度評価が必要になる。この評価については、今後製品化を考える上で、永久磁石の取り付け位置などより詳細が確定してから行う予定である。また、本実験で近似手法を使えばデータセットが半分以下で済むことを実験的に示したが、データセットをランダムに収集したため、不必要なデータセットも存在すると考えられる。今後は位置・姿勢の各自由度を等間隔に収集したデータセットを用い実験を行い、近似手法のより定量的な評価を行う。そして、本論文では実際の人間に対しナビゲーションタ

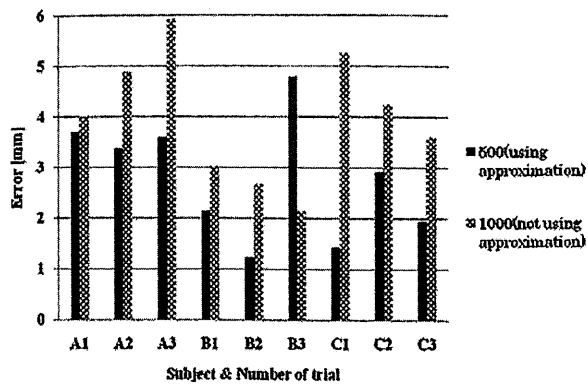


図 13 距離誤差
Fig. 13 Error of length

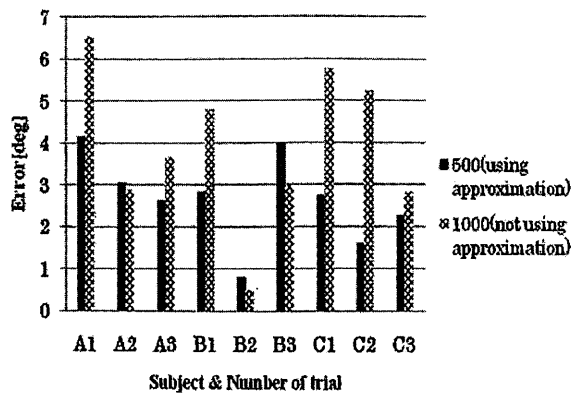


図 16 ヨー角誤差
Fig. 16 Error of yaw angle

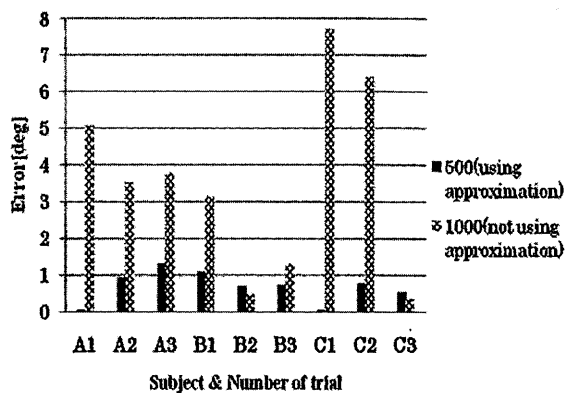


図 14 ロール角誤差
Fig. 14 Error of roll angle

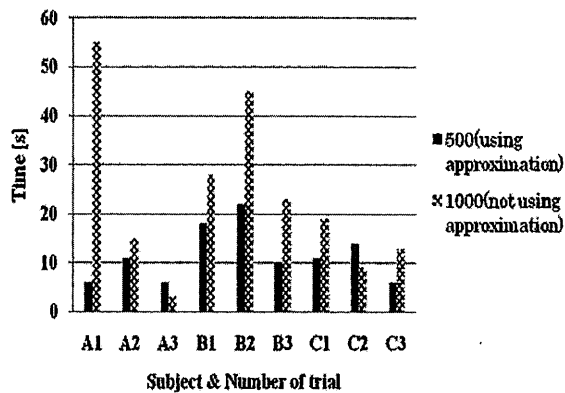


図 17 試行時間
Fig. 17 Trial time

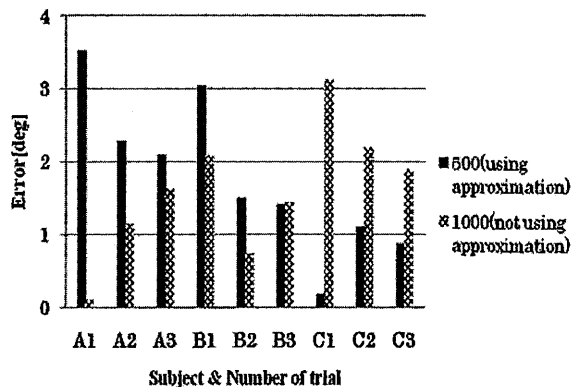


図 15 ピッチ角誤差
Fig. 15 Error of pitch angle

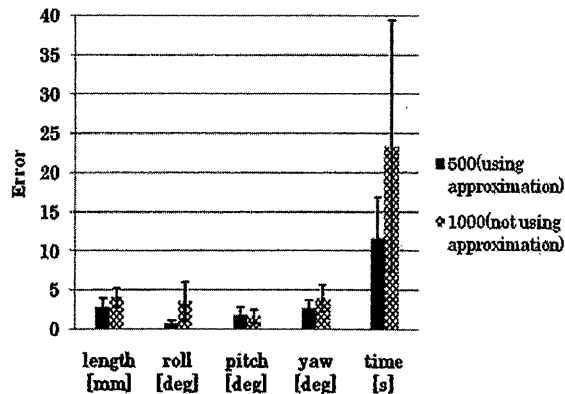


図 18 平均値と標準偏差
Fig. 18 Average and standard deviation

表 4 t 検定における P 値
Table 4 P value in the t-test

	length	roll	pitch	yaw	time
P	0.0552	0.0111	0.696	0.102	0.0764

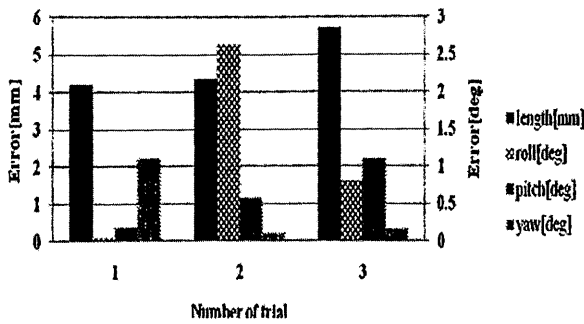


図 19 距離と各角度誤差

Fig. 19 Error of length and each angle

クを行ったが、時間がたつとメガネのずれの影響と思われる誤差が入ってしまった。そのため今後は、ソフトウェア・ハードウェア両面からキャリブレーションの精度を上げることに努め、実際の治療に本手法を用いた場合の治療効果を確認し、rTMSを用いた治療における在宅利用の実現を目指す。

謝辞 本研究は、帝人ファーマ株式会社との共同研究によるものである。また、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)の補助を受けている。

文 献

1. 厚生労働省患者調査。
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-17.html>) (URL) [accessed July 15, 2010] (閲覧日時)
2. 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*. **122**: 22-27, 2006.
3. Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W: The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. **112**: 2015-2021, 2001.
4. Moisa M, Pohmann R, Ewald L, Thielscher A: New Coil Positioning Method for Interleaved Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) /Functional MRI (fMRI) and Its Validation in a Motor Cortex Study. *Magn Reson Imaging*. **29**: 189-197, 2009.
5. Dimyan M, Cohen L: Contribution of Transcranial Magnetic Stimulation to the Understanding of Functional Recovery Mechanisms After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. **24**(2): 125-135, 2010.
6. Lebosse C, Renaud P, Bayle B, Mathelin M, Piccin O, Laroche E, Foucher J: Robotic image-guided transcranial magnetic stimulation. *Int J Comp Assisted Radiol Surg*, Vol. 1(Suppl. 1), 2006, pp. 137-139.
7. 福島大志, 西川敦, 宮崎文夫, 内田国克, 関野正樹, 齋藤洋一: 在宅型経頭蓋磁気刺激治療のためのコイル磁場逆解析シミュレーション. 生体医工学シンポジウム 2009 予稿集 (CD-ROM, pp. 219-232). 日本生体医工学会, 千葉, 2009.
8. 福島大志, 西川敦, 宮崎文夫, 内田国克, 関野正樹, 齋藤洋一: 在宅型経頭蓋磁気刺激治療のためのコイル磁場逆解析シ

9. ミュレーション - 磁場逆解析のコイル形状依存性の検証一. 日本コンピュータ外科学会誌. **11**(3): 370-371, 2009.
9. 福島大志, 西川敦, 宮崎文夫, 内田国克, 関野正樹, 齋藤洋一. 在宅型経頭蓋磁気刺激治療のための磁場ナビゲーションシステムの開発. ROBOMEC2010 予稿集 (CD-ROM, 2P1-G17). 日本機械学会, 旭川, 2010.
10. Fukushima T, Nishikawa A, Miyazaki F, Uchida K, Sekino M, Saitoh Y: Magnetic guided transcranial magnetic stimulation: newly convenient navigation system. *Int J Comput Assisted Radiol Surg*, Vol. 5 (Suppl. 1), Geneva, 2010, pp. 36-37.
11. NDI ホームページ. (<http://www.ndigital.com/medical/index.php>) (URL) [accessed July 22, 2010] (閲覧日時)
12. 愛知製鋼ホームページ. (<http://www.aichi-steel.co.jp/>) (URL) [accessed July 22, 2010] (閲覧日時)
13. GLUT による「手抜き」OpenGL 入門. (<http://www.wakayama-u.ac.jp/~tokoi/opengl/libglut.html>) (URL) [accessed December 22, 2009] (閲覧日時)
14. 新藤義昭, 阿部正平: OpenGL Realtime 3D Programming. 秀和システム, 東京, 2001.
15. 稲垣宣生: 数学シリーズ 数理統計学. 栄華房, 東京, 2007, pp. 206-239.
16. 齋藤洋一: 特公 WO2007/123147

福島 大志 (フクシマ タイシ)

2009年3月大阪大学基礎工学部システム科学科卒業。同年4月より同大学院基礎工学研究科機能創成専攻に在学中。現在、博士前期課程2年。専門研究分野：メディカルロボティクス、ヒューマンインタフェース。



西川 敦 (ニシカワ アツシ)

1995年大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻博士後期課程修了。同年米国南カリフォルニア大学客員研究員。1996年大阪大学基礎工学部助手。1997年同大学院基礎工学研究科助手。2005年同助教授。2007年同准教授。2010年4月信州大学繊維学部応用生物学系バイオエンジニアリング課程教授。現在に至る。同年4月より大阪大学大学院基礎工学研究科招聘教授。同年7月より大阪大学先端科学イノベーションセンター招聘教授を兼任。メディカルロボティクス、バイオメカトロニクスに関する教育研究に従事。博士(工学)。



日本コンピュータ外科学会、日本ロボット学会などの会員。

宮崎 文夫 (ミヤザキ フミオ)

1979年大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻博士課程中途退学。同年大阪大学基礎工学部助手。1986年同助教授。1991年同教授。1997年大阪大学大学院基礎工学研究科教授となり、現在に至る。この間1987~1988年米国カリフォルニア大学客員準教授。1995年~1997年宇宙科学研究所客員教授(併任)。ロボットの知能化に関する研究に従事。工学博士。計測自動制御学会、日本ロボット学会、システム制御情報学会、IEEE各会員。



関野 正樹 (セキノ マサキ)

2005年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士(工学)。2005年東京大学大学院医学系研究科特任助手, 2006年東京大学大学院新領域創成科学研究科助手(助教)。現在, 東京大学大学院工学系研究科講師。経頭蓋磁気刺激と磁気共鳴画像(MRI)を中心に, 超電導工学, 生体磁気の研究に従事。

日本生体医工学会, 電気学会, IEEE等の会員。



安室 喜弘 (ヤスムロ ヨシヒロ)

2000年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。同年大阪大学大学院リサーチアソシエイト。2001年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科助手。2007年関西大学環境都市工学部都市システム工学科准教授, 現在に至る。画像工学, CGおよび人工現実感の研究に従事。

日本バーチャルリアリティ学会, 情報処理学会, IEEEに所属。博士(工学)。



松崎 大河 (マツザキ タイガ)

2002年奈良先端科学技術大学院大学博士前期課程修了。同年帝人(株)入社。2003年帝人ファーマ(株)転籍。現在に至る。2010年から大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学招聘研究員(兼任): 在宅医療機器の開発に従事。

日本呼吸器学会等の会員。



細見 晃一 (ホソミ コウイチ)

2010年3月大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学修了(医学博士)。2010年4~6月 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任研究員。2010年7月より大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学特任助教。専門研究分野: 機能的脳神経外科学。

所属学会: 日本脳神経外科学会, 日本脳卒中学会, 日本定位・機能神経外科学会, 日本てんかん学会, 日本臨床神経生理学学会, 日本疼痛学会。



齋藤 洋一 (サイトウ ヨウイチ)

1982年3月大阪大学医学部医学科卒業, 1986年3月同大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)。1986年7月関西労災病院脳神経外科医員。1988年7月阪和記念病院脳神経外科勤務。1989年1月ニューヨークマウントサイナイ病院研究員。1991年4月ウイスコンシン霊長類研究所研究員。1993年4月大阪大学医学部助手(脳神経外科教室)。1999年7月大阪労災病院副部長(脳神経外科)。2001年4月大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座助手。2002年2月同講師。2007年2月同准教授。2009年4月大阪大学附属病院 病院教授。2010年7月より大阪大学先端科学イノベーションセンター脳神経制御外科学特任教授(大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座准教授兼任)。専門研究分野: 機能的神経疾患, 間脳下垂体腫瘍。

所属学会: 日本脳神経外科学会, 日本定位・機能神経外科学会, 日本間脳下垂体腫瘍学会など。



拡散テンソル画像 (Tractography)

細見 晃一 齋藤 洋一
後藤 哲 吉峰 俊樹

大阪大学先端科学イノベーションセンター
脳神経制御外科学
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

要 旨

拡散テンソル画像により、水分子の拡散の程度と方向（異方性）が画像化され、tractographyにより推定された白質神経線維を3次元的に描出できるようになった。各種神経疾患の臨床研究や、脳神経外科手術に応用され、ある程度普及、定着してきた手法であるが、疼痛分野での応用は極めて報告が少ない。われわれは、中枢性脳卒中後疼痛患者における皮質下神経線維と反復経頭蓋磁気刺激法の除痛効果の関係について報告してきた。Tractographyについて概説するとともに、われわれの知見について述べる。

(ペインクリニック 32: 431-438, 2011)

キーワード：トラクトグラフィー、拡散テンソル画像、脳白質神経線維

はじめに

疼痛疾患において、その原因を診断することは診療上重要であることはいまでもないが、特に中枢神経系の病変に伴う中枢性疼痛では、病変を確認するためにMRI撮影が必須である。脳MRIは、通常の診療ではT1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像、MRAなどが撮影されるが、場合によって、さらに特殊な画像が撮影される。近年のMRIの進歩は目覚ましく、様々な撮像方法や解析方法などが提唱されるようになっており、その中で拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) は、脳梗塞の急性期診断での成功に始まり¹⁾、脳腫瘍や脳膿瘍などのその他の疾患の診断などに臨床応用がさ

れるようになってきた。さらには、1990年代後半より拡散テンソル画像 (diffusion tensor image: DTI) の研究が進み²⁾、fiber tracking (tractography) などにより、主に脳白質線維の可視化が可能となった^{3,4)}。

本稿では、DTIやtractographyについて概説するとともに、疼痛分野への応用を、われわれの研究を中心に述べる。

1. 拡散強調画像 (DWI)

DWIは、プロトンの拡散運動を画像化したもので、臨床で使用されるのは高い傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) を加えて水分子の拡散のみを捉えた画像となっている。この傾斜磁場の強さを表しているのがb値であり、 $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ 程度を用いることが多い。神経線維によって、水分子の拡散が神経線維の走行する方向に制限されるため、撮像される信号強度が変化してくる。この方向によって拡散の程度が異なってくることを、異方性 (anisotropy) という。具体的には白質線維と同じ方

〈Imaging Seminar〉

Diffusion tensor image (tractography)

Koichi Hosomi, et al

Department of Neuromodulation and Neurosurgery,
Center for Advanced Science and Innovation, Osaka
University

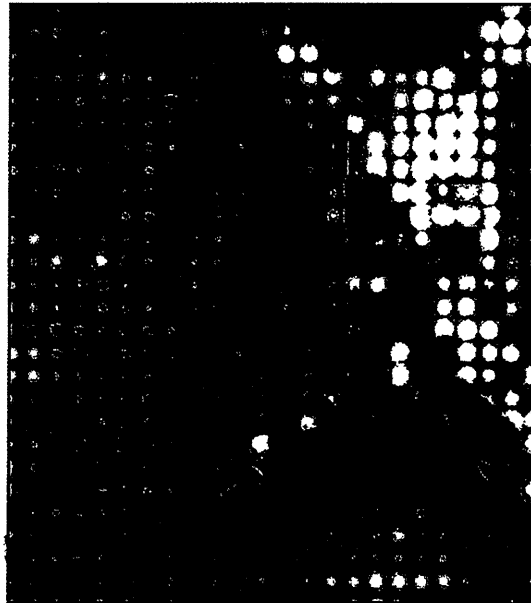


図1 テンソル楕円体 (Ellipsoid map, anisotropy cording)
異方性の強い部分では楕円体 (ellipsoid) が長細くなり、等
方性の組織ではほぼ球体となる

向に傾斜磁場を加えると、信号強度が減少し、直行する方向に加えると、信号強度が相対的に増加する。急性期脳梗塞の診断などで使用されるDWIは、前後、左右、上下の3方向に傾斜磁場をかけて撮影したものを相乗平均して、神経の走行の影響（異方性）を除去した画像である（等方性拡散強調画像）。

2. 拡散テンソル画像 (DTI)

DTIは、異方性、すなわち脳組織における水分子の拡散の方向と程度を画像化するものである。最低6方向の傾斜磁場を加えた画像から、voxelごとにテンソル楕円体 (tensor ellipsoid) を求める。この楕円体が各 voxel における水分子の拡散の方向と程度を表し、異方性の強い白質では神経線維の方向にこの楕円体が長細くなり、髄液など等方性の組織ではほぼ球体となる (図1)。このDTIを解析することで、白質線維の解剖学的な位置や方向を知ることができる

(図2)。

DTIのパラメータとして、拡散の程度 (大きさ) を表す apparent diffusion coefficient (ADC) と、異方性の強さを表す fractional anisotropy (FA) がある。FAは0から1の値をとり、拡散が等方性の場合には0となり、異方性が極めて高い場合に1に近くなる。すなわち、髄液ではFAは0に近くなり、神経線維の方向が揃っているような白質 (内包、大脳脚、脳梁など) では大きな値となり、灰白質では低い値となる。これらを視覚化したものがADC mapやFA mapである。その他、異方性を視覚化する方法として、vector mapやcolor map, ellipsoid map, tractographyなどがある。Color mapは異方性の方向を色で表示する方法であり、3次元上のX、Y、Z方向にそれぞれ異なる色を割り当てた画像である (後述するdTVでは、FA map上で左右方向が赤、前後方向が緑、上下方向が青に表示される)。脳梁などの交連線維は赤色に、上縦束や上後頭前頭束などの連合

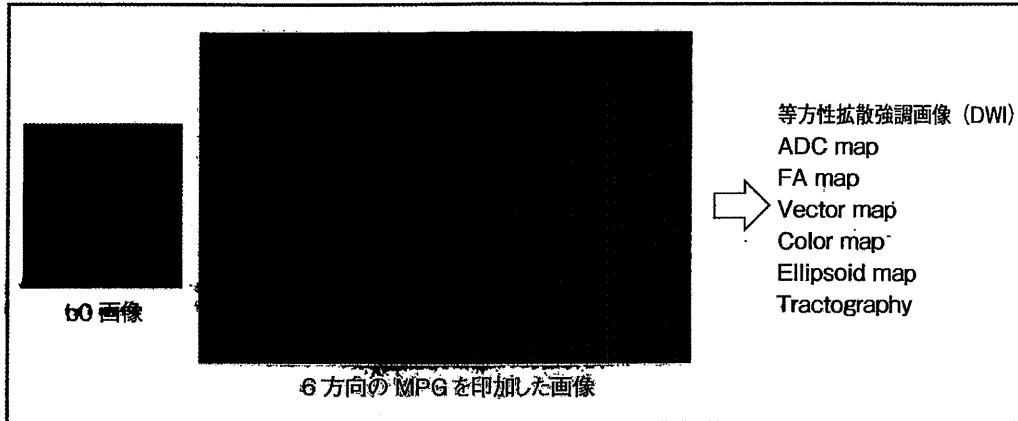


図2 拡散テンソル画像

最低6方向の傾斜磁場 (MPG) を加えた画像と、傾斜磁場を印加していない b0 画像を撮影し、水分子の拡散の方向と程度を画像化する

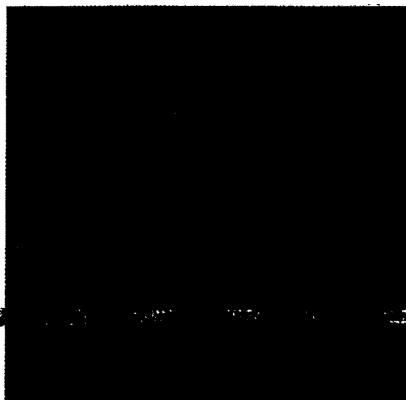


図3 Color map

左右方向が赤、前後方向が緑、上下方向が青に表示されており、白質線維が走行方向ごとに表示される

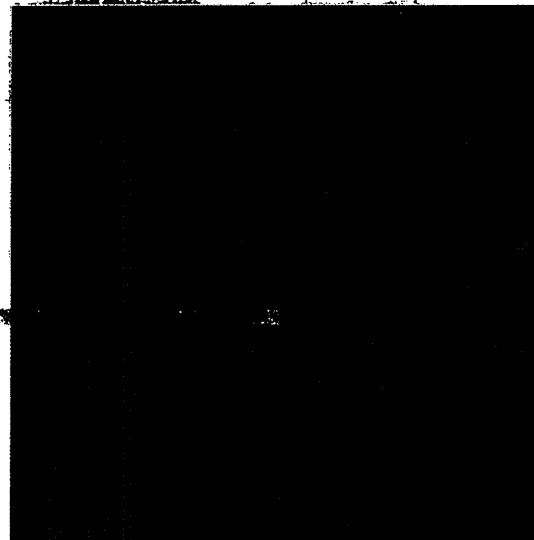


図4 Ellipsoid map (directional coloring)

テンソル楕円体が異方性の方向ごとに色分けされている。楕円体の長軸方向が異方性の方向で、楕円体の大きさが拡散係数を表す

線維は緑色に、内包や放線冠などの投射線維は青色に表示され、白質線維が2次元の画像上で区別できる (図3)。Ellipsoid map は、前述したテンソル楕円体を画像上に表示する方法であり、各局所での異方性の方向と拡散の大きさを把握することができる。楕円体の長軸方向が異

方性の方向で、楕円体の大きさが拡散のしやすさを表す (図4)。

3. Tractography

テンソル楕円体の長軸方向を追跡して白質線

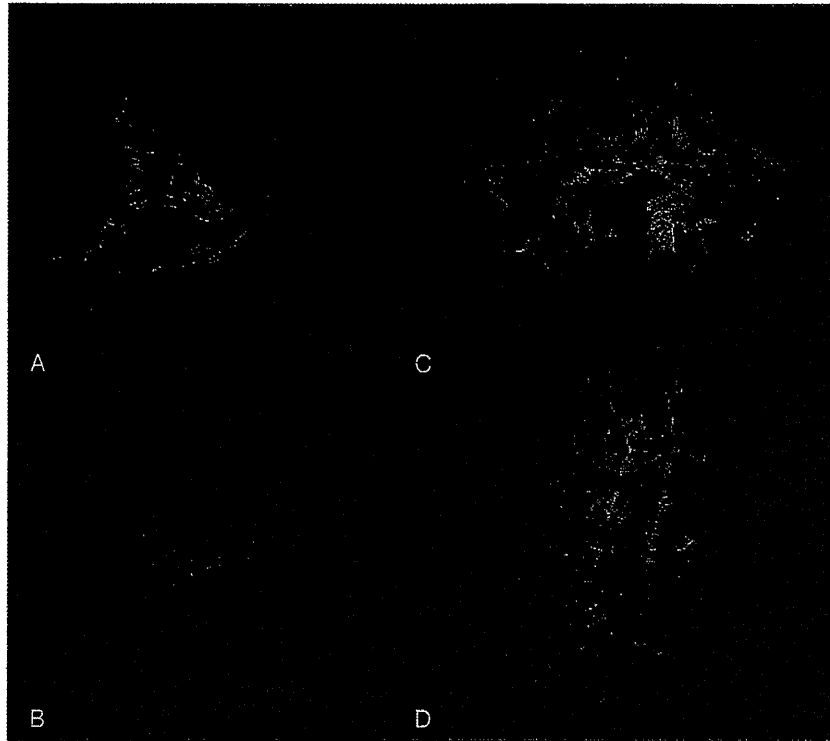


図5 Tractography

(A, B) 脳幹を通る投射線維, (C, D) 脳梁を通る交連線維. 両者が放線冠で交わるため, 円蓋部外側部の投射線維や交連線維は描出されていない

維を推定するのが fiber tracking という手法で, それにより神経線維を描くことを tractography と呼ぶ (図5). この tractography は3次元的に描出されるため, 局所において白質線維の解剖学的位置や方向を把握するだけでなく, 立体的な形状を視覚的に捉えたり, 病変との位置関係を立体的に捉えたりすることが可能となる^{3,4)}. Tractography を描くソフトウェアは様々なものが開発されており, 東京大学医学部附属病院放射線科画像情報処理・解析研究室の増谷らが開発した diffusion TENSOR Visualizer (dTV) が有名である. dTV は, 画像閲覧ソフトウェア Volume-One の Plug-in であり, 市販の Windows PC 上で動作する. 両者ともインターネット上で無料配布されており, 次の URL より入手可能である (dTV II SR: <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/>

dTV.htm, Volume-One: <http://www.volume-one.org>). その他, FSL (FMRIB software library, Oxford, UK), フィリップスメディカルシステムズの PRIDE (Philips Research Integrated Development Environment), MedINRIA, mrDiffusion software など, 多数のソフトウェアが存在している. また, 最近 MRI 撮影装置のコンソール上や, 脳神経外科手術の際に使用される navigation system 上でも表示できるようになっており, 研究だけでなく, 臨床の現場にも普及が進んでいる.

代表的な dTV を用いた tractography の描出方法であるが, 基本的には fiber tracking 開始部位 (seed ROI) と目標 (target ROI) を設定して, 解析を行う. この際, 追跡条件を変更することで描出される tract の描出量が変わってくる. すなわち追跡終了条件を緩くすると描

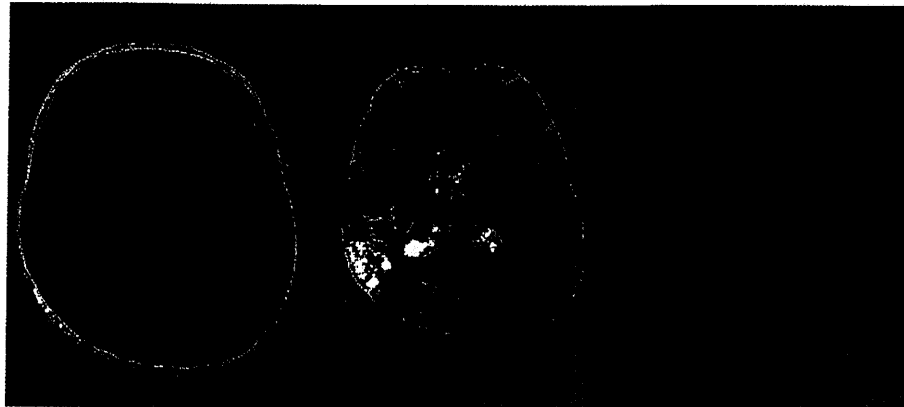


図6 症例1：66歳，女性

右皮質下梗塞後，左上下肢の持続痛（鈍痛，VAS 8.0）が出現した。運動障害は軽度で，感覚低下と allodynia を伴っていた。Tractography では，健側に比べ患側の皮質脊髓路は 85%，視床皮質路は 25% の描出率であった。反復経頭蓋磁気刺激で VAS は 51% 低下した。その後，運動野電気刺激療法を受け，疼痛は半減し，3 年経過している

出される fiber が多くなり，条件を厳しくすると少なくなる。皮質脊髓路（錐体路）の描出は，内包後脚や大脳脚を seed として，中心前回を target に設定することで，主に足の領域の皮質脊髓路が描出される。脊髓視床路から視床皮質路に至る感覚伝導路は，同じように内包後脚から中脳被蓋を seed に，中心後回を target に設定する。その他，seed と target を設定することで，弓状束などの連合線維，視放線，脳梁や辺縁系などの神経回路を描出することが可能である。ただし，複数の白質線維が交差するような部位では，tract の追跡ができず，それ以降は tract が描出されなくなる（図 5）。描出される tract は，DTI の撮影条件や状態，seed や target，追跡条件など，tractography の解析条件によって左右されるため，定量化が簡単ではなく，個人間での直接比較はそのままでは難しい⁵⁾。病変部位などの評価には，健常側との比較など工夫が必要である。

4. Tractography の臨床応用

Tractography は，脳梗塞や脳内出血，脳腫瘍と白質線維の位置関係や，運動障害との関係

についての報告がなされ，様々な神経疾患や臨床の現場に応用されるようになってきた⁶⁻⁸⁾。当院でも脳腫瘍やてんかんの切除手術では tractography をルーチンで用いている。Navigation system 上に tractography を表示し，重要な白質線維と病変の立体的な位置関係を確認することで，術前検討のみならず，手術中の機能温存に役立っている。

疼痛分野における tractography の報告は，われわれの報告も含めごくわずかしかない。健常人 8 名において，下行性抑制系の中心的な存在である中脳中心灰白質（中脳水道周囲灰白質：PAG）や楔形核からの白質線維を probabilistic tractography で追跡したところ，前頭前野や扁桃核，視床，視床下核，吻側延髄腹内側部への連絡がみられたと報告されている⁹⁾。また，神経障害性疼痛に対する脳深部刺激術（PAG に電極留置）を受けた 4 名で，留置電極からの白質線維を probabilistic tractography で追跡した結果，視床の背内側部や運動野，中心溝，その他様々な領域への連絡がみられたと報告している¹⁰⁾。最近の報告では，中枢性脳卒中後疼痛（central post-stroke pain：CPSP）をきたした患者では，疼痛のない患者に比べて

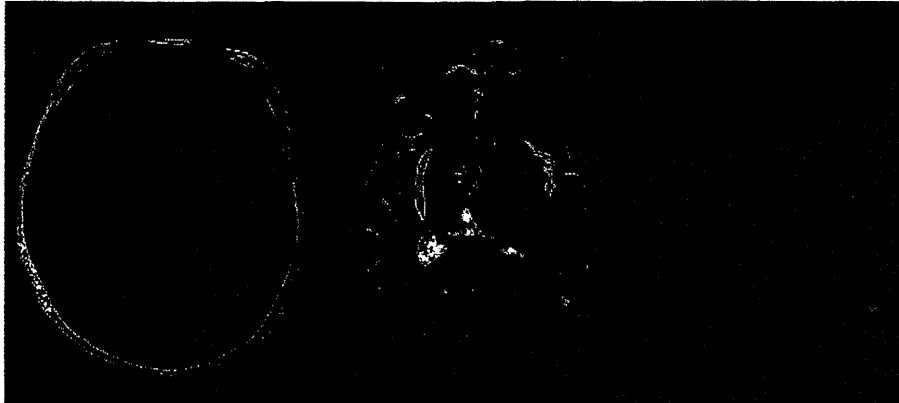


図7 症例2：66歳，女性

右被殻出血後，左下肢を中心とした持続痛（VAS 7.5）が出現した。運動障害は中等度で，感覚低下と allodynia を伴っていた。Tractography では，患側の皮質脊髄路と視床皮質路は両者とも描出されなかった。反復経頭蓋磁気刺激では，VAS は8%の低下にとどまった。脊髄硬膜外刺激療法で疼痛は半分以下に減弱し，4年経過している

脊髄視床皮質路の tractography の描出量が少なく，この感覚伝導路の障害が CPSP の発生に関与していることが示唆されている¹¹⁾。

われわれも，以前より CPSP に tractography を応用してきた（図6，7）。特に反復経頭蓋磁気刺激の除痛効果の関係について検討しており，次にその結果を紹介する¹²⁾。

5. Tractography と反復経頭蓋磁気刺激の除痛効果

CPSP は代表的な慢性疼痛の一つであり，難治に経過する場合，運動野電気刺激療法（electrical motor cortex stimulation：EMCS）や，非侵襲的に頭皮上から運動野を刺激する反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation：rTMS）が，治療のために行われることがある¹³⁻¹⁶⁾。EMCS では，除痛に伴い，視床や島，脳幹上部，前部帯状回など，情動系を含む pain matrix に血流の上昇がみられ^{17,18)}，運動障害が強い患者では除痛効果が少ないことが報告されている¹⁹⁾。また，CPSP の発生には後索系ではなく温痛覚伝導路の障害が関与していることが知られており^{11,20)}，運動野刺激の除

痛機序や CPSP の発生機序には，何らかの形で皮質下の神経線維が関与しているものと思われる。われわれは，rTMS を施行した CPSP 患者の皮質脊髄路（cortico-spinal tract：CST）と視床皮質路（thalamo-cortical tract：TCT）を tractography で描出し，rTMS の除痛効果との相関を検討した。

rTMS を施行した18症例の CPSP に，DTI を撮影した（女性10例，男性8例，年齢中央値66歳，44～73歳）。DTI は3Tの装置を用いて，single-shot EPI（TE=80，TR=10,000）で b0 画像と6方向の MPG（ $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ ）を印加した画像を撮像した（FOV=260×260，spatial resolution=256×256，slice thickness=3.0 mm）。Fiber tracking には，前述の dTV を用いて CST と TCT を描出した（図6，7）。患者間での比較検討をするため，SPM2（Wellcome Department of Imaging Neuroscience，London，UK）で標準化し，患側に描出された tract の面積を健側で割り，CST と TCT の患側における描出率を計算した。

18症例中，CST は13例で，TCT は14例で tract が描出された。CST の描出率は運動障害の程度と相関していたが（図8A），TCT は疼

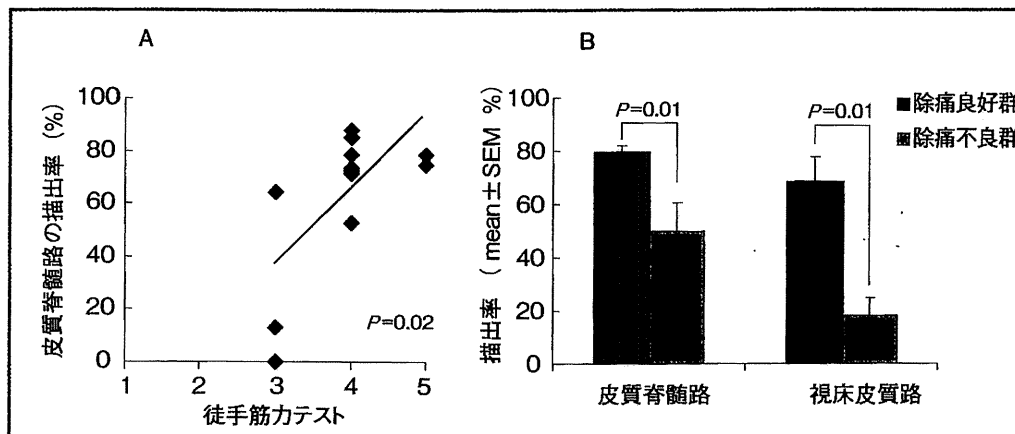


図8 Tractographyの描出率
健側に対する患側の神経伝導路（皮質脊髄路，視床皮質路）の描出率を求めた。A：皮質脊髄路の描出率と運動障害の程度は相関していた（ $p=0.02$, Spearmanの順位検定）。B：両伝導路とも，反復経頭蓋磁気刺激の除痛効果が良好であった群で描出率が高かった（ $p=0.01$, $p=0.01$, Mann-WhitneyのU検定）

痛の強さ（visual analogue scale : VAS）とは有意な相関はみられなかった。rTMS 除痛良好群（VASが30%以上低下）では除痛不良群に比べ、CSTとTCTの描出率が高かった（図8B）。

rTMSも、最終的には運動野を電氣的に刺激しているという点でEMCSと同様で、似通った作用機序が考えられる。rTMS 除痛不良群でCSTの描出率が低下しているのは、運動障害の強い症例で、EMCSの効果が低いことと一致する結果である。また、TCTの障害が強いと、視床や皮質での過興奮や神経細胞の持続発火が生じやすく、運動野刺激によるpain matrixへの作用も弱くなるものと考えられる。CSTやTCTの皮質下神経回路が保たれていることが運動野刺激の除痛には重要であり、効果予測因子になる可能性があると思われる¹²⁾。

6. Tractographyの限界と今後の展望

*In vivo*で白質線維を描出する方法としてtractographyは画期的な手法であり、一部の臨床にも定着してきているが、どれほど正確に白質線維を反映しているかは未だ不明である⁵⁾。

虚血性変化や病変に伴うアーチファクト、浮腫、撮影中の体動など、撮影条件によりtractが描出されないこともあり、実際、われわれのCPSPでの検討では、4分の1程度の症例で、健側も含めてtractographyを描くことができなかった。また、交差する神経線維を描出するのは難しく、安定して描出できるのは比較的限られた大きな白質線維となる。しかし、すでにmulti-tensor tractographyなど新しい解析方法が開発されており、画像解析のハードウェアとソフトウェアの発展により、このような問題はいずれ解決していく可能性がある。高磁場装置や新しい撮影条件、新しいアルゴリズムの開発が進んでおり、今後の発展が期待される。

文献

- 1) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al:MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 161 : 401-407, 1986
- 2) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J Magn Reson B 103 : 247-254, 1994
- 3) Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al: Three-di-

- mensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 45 : 265-269, 1999
- 4) Masutani Y, Aoki S, Abe O, et al: MR diffusion tensor imaging: Recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J Radiol* 46 : 53-66, 2003
 - 5) Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, et al: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: Initial neurosurgical experience using neuro-navigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage* 25 : 424-429, 2005
 - 6) Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al: Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 45 : 532-535, 2003
 - 7) Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, et al: Functional identification of the primary motor area by corticospinal tractography. *Neurosurgery* 61 : 166-176 : Discussion 176-177, 2007
 - 8) Yoshioka H, Horikoshi T, Aoki S, et al: Diffusion tensor tractography predicts motor functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 62 : 97-103 : Discussion 103, 2008
 - 9) Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, et al: Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain* 123 : 169-178, 2006
 - 10) Owen SL, Heath J, Kringelbach M, et al: Pre-operative DTI and probabilistic tractography in four patients with deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neurosci* 15 : 801-805, 2008
 - 11) Hong JH, Bai DS, Jeong JY, et al: Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post-stroke pain. *Eur Neurol* 64 : 163-168, 2010
 - 12) Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al: Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain: Correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140 : 509-518, 2008
 - 13) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122 : 22-27, 2006
 - 14) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg* 107 : 555-559, 2007
 - 15) Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119 : 993-1001, 2008
 - 16) 細見見一, 齋藤洋一: 反復経頭蓋磁気刺激療法. *ペインクリニック* 30 : 1676-1685, 2009
 - 17) Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: A combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83 : 259-273, 1999
 - 18) Kishima H, Saitoh Y, Osaki Y, et al: Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: Activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg* 107 : 43-48, 2007
 - 19) Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T: Post-stroke pain control by chronic motor cortex stimulation: Neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 89 : 585-591, 1998
 - 20) Boivie J, Leijon G, Johansson I: Central post-stroke pain: A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 37 : 173-185, 1989

※ ※ ※

Ⅱ. 各種疼痛に対するニューロモデュレーション技術の応用
3. 大脳皮質運動野刺激による疼痛治療の実際
2) 反復経頭蓋磁気刺激療法と今後の課題

齋藤 洋一

大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学

ペインクリニック

Vol.33 (2012.4) 別冊春号別刷

真興交易(株)医書出版部

II. 各種疼痛に対するニューロモデュレーション技術の応用

3. 大脳皮質運動野刺激による疼痛治療の実際

2) 反復経頭蓋磁気刺激療法と今後の課題

齋藤 洋一

大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学

要 旨

難治性疼痛の治療において一次運動野電気刺激療法の有効性が世界的に認められている。一方、被験者に苦痛を与えることなく局所の大脳皮質ニューロンを刺激できる反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) によって、電気刺激と同様の疼痛軽減効果が得られるとの報告がされている。埋め込み式電気刺激療法はオンデマンドで刺激が可能だが、rTMSでも簡単に、正確に刺激ができるようになれば、rTMSでの継続的治療が可能となり、難治性疼痛治療の一つの選択肢となりうる。

(ペインクリニック 33 : S121-S127, 2012)

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激、難治性疼痛、パーキンソン病、一次運動野

はじめに

脳機能の解明、中枢神経系の障害の評価のみならず、難治性神経障害性疼痛や神経難病の治療において、非侵襲法である経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) が注目を集めている。TMSは、頭皮の表面に置いたコイルから強力な磁場を瞬間的に発生させ、脳や神経、筋肉を刺激する手法である。コイルから発生した磁場は、電磁誘導により脳内に渦電流を誘導し (図1)、大脳皮質ニューロンを刺激することができる。1985年、Barkerら¹⁾によってTMSデバイスが製作され、運動野から脊髄への神経インパルスの伝導が示された。その後、研究と機器の開発が続けられ、現在、世界で何千台ものTMSが使われている。

大きく分けると脳機能の解明、中枢神経系の障害の評価に使われる単発または2連発刺激装置と、治療に応用されている反復経頭蓋磁気刺激装置 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) に分けられる。

本稿ではrTMSデバイスの概要を説明し、治療への応用、今後の展望について解説する。

1. rTMS 装置

現在、MagStim社 (英国) のシェアが最大であるが (図2)、他にもMagVenture社 (デンマーク) などの製品もある。われわれは両者の使用経験があるが、コンデンサ部分の構造に主な違いがある。両者ともに信頼できる装置であると考えている。日本製として日本光電の製品が存在したが、今は製造を中止している。磁

Application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for pain therapy in the future

Youichi Saitoh

Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Office for University-Industry Collaboration, Osaka University

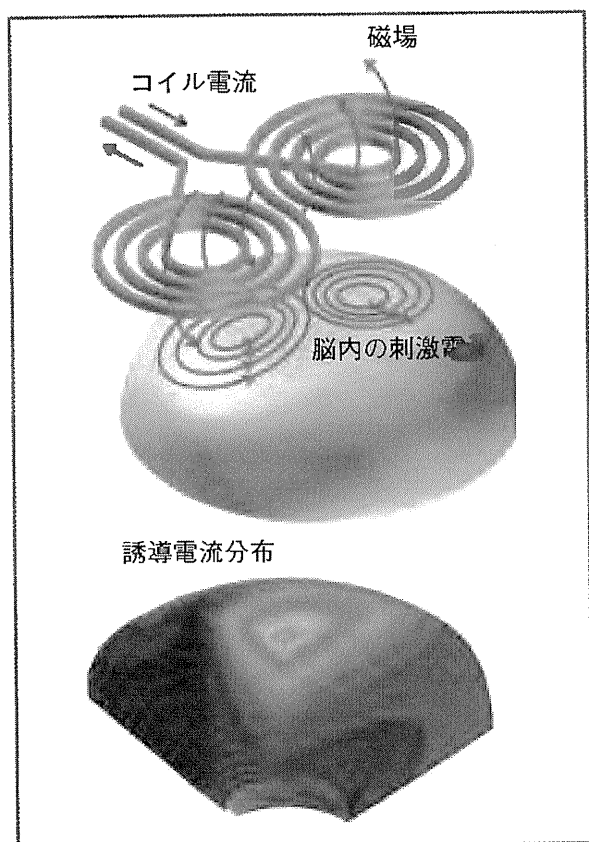


図1 経頭蓋磁気刺激の原理

コイルに短時間に電流を流すと磁場が変化して、脳内に誘起電流が発生し、末梢では筋電図で筋肉の動きを捉えることができる（関野博士よりの画像）

気刺激装置は内部に大型コンデンサを有していて、そこから放電を繰り返す。したがって、高電流を高頻度に放電すると、すぐに電荷の蓄えがなくなるため、そこにおのずと刺激強度と頻度に限界があり、コンデンサが特殊であり、どうしても機器全体が大型化してしまう傾向がある。

一方、刺激コイルには一般に円形コイル、8の字コイル、山型コイルの3種類がある（図2）。円形コイルは大脳局所を刺激するには不向きで、8の字コイルを用いると、大脳の局所を刺激することが可能となる。おおよそ直径1cm くらいの範囲の大脳皮質が刺激されると考えられる。8の字コイルを山型にすると、脳

内に発生する誘起電流はより深部に発生させることができる。大脳一次運動野の足の領域は大脳半球間裂の深部に位置するので、この山型コイルが威力を発揮する。他にも脊髄前根を刺激する大型円形コイル（直径20cm）²⁾、脳深部まで刺激が到達するHコイル³⁾も考案されている。今後も新しく工夫されたコイルが発明される可能性がある。

現在、最も汎用されているのが8の字コイルで、8の字コイルでは2つの円の交点で円の接線方向に誘起電流が発生する。単相性刺激と、2相性刺激があって、後者は誘起電流は、1回ごとに180度向きが変わる。一般に、rTMSの時には2相性刺激が用いられる。また、コイルが発熱するため、頭皮との接触部は熱くなる。コイル表面に温度センサーがついていて、一定の温度になると安全装置が作動して、刺激がストップするようになっている。

コイルが発熱することとコンデンサの能力の制限から、大抵の場合、高頻度刺激を連続で行うのには限界があり、たとえば10秒刺激して、50秒程度休んで、という刺激を行う。結果的に、このような間欠式刺激と完全連続刺激では、大脳内に引き起こされる変化に差異があることがわかってきている。

2. 刺激のターゲット部位

最も頻回に刺激のターゲットになるのは一次運動野である。それは筋肉のtwitchを観察するか、筋電図を測定することで、脳の刺激を確認できて、刺激の強度も決定できるからである。脳の他の部位を刺激する時にも、一次運動野刺激を行って刺激強度を決定してから、刺激を行うことが多い。

研究目的の刺激部位は無数に想定される。一方、疼痛治療目的のrTMSのターゲット部位は、前頭前野または一次運動野が選択される。米国では、うつ病と同様のターゲットである前

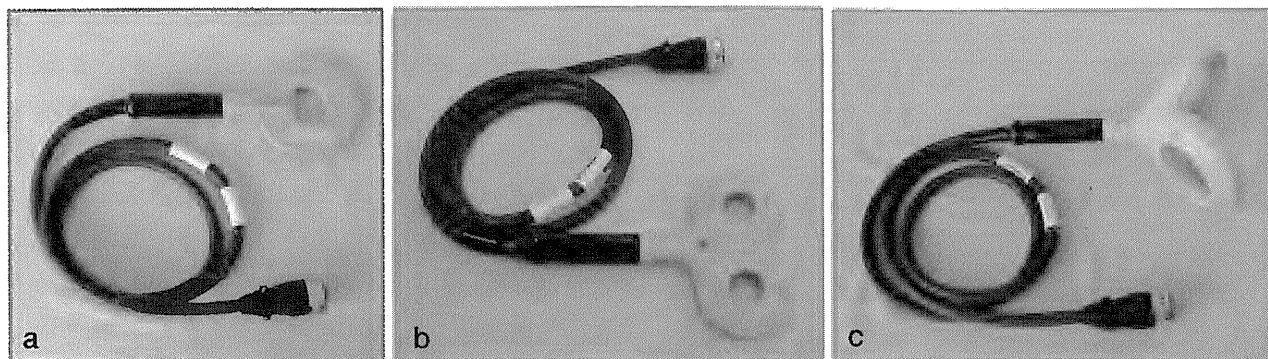


図2 円形コイル (a), 8の字コイル (b), 山型コイル (c) (MagStim 社)

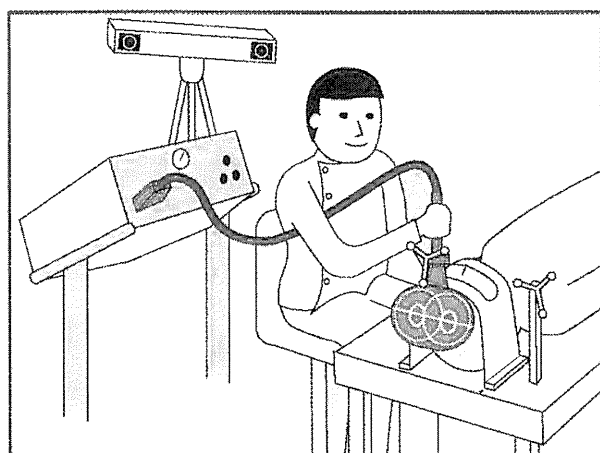


図3 ナビゲーションガイドで経頭蓋磁気刺激をしている図

頭前野を刺激して、除痛効果を報告している。最近では線維筋痛症においても有効性が報告されている⁴⁾。一方、一次運動野といっても細長い不整な形状をしており、8の字コイルの刺激で一次運動野全体をカバーすることは困難である。ところで、電気刺激療法では倫理的問題から、大脳の様々な部位を開頭して刺激して、効果を比較検討することは困難である。一方、非侵襲なrTMSによる刺激においては、大脳の想定される有効部位を刺激して、効果を比較することが可能である。そこでわれわれは、リアルタイムにコイルの位置と脳表に対するコイルの角度のモニターを可能とする光学式ナビゲーションシステム Brainsight Frameless Naviga-

tion system[®] (Rogue Research 社, Canada) を使用して、大脳皮質の主要な部位を刺激してみることを考えた。患者はベッドに仰臥位とし、頭部顔面は熱可塑性樹脂製のメッシュ状シェルで固定している。刺激部位をナビゲーション上の各個人のMRI上で確認し、刺激する(図3)。麻痺が強く、運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) の誘発が困難である患者などでは、ナビゲーションを使用することで、MEP 誘発が困難な領域であっても正確に同定できる。ナビゲーションはTMSの際には必要不可欠なツールであると考えている。われわれは、上記のナビゲーション装置を用いて、同一の難治性疼痛の患者で、一次運動野、一次感覚野、補足運動野、前運動野をrTMSで刺激を行うと一次運動野のみが有意に除痛可能であった(図4)⁵⁾。つまり、一次感覚野と一次運動野もナビゲーションと8の字コイルで刺激を使い分けることが可能となる。ナビゲーションによるTMSの詳細は別項 (MRIナビゲーションシステムを用いた経頭蓋磁気刺激装置) を参照願いたい。

3. rTMS の刺激条件

刺激の強度は、手掌拇指外転筋に電極をつけて、反対側大脳一次運動野をTMSした時に、50%以上の確率で50 μ VのMEPが発生する

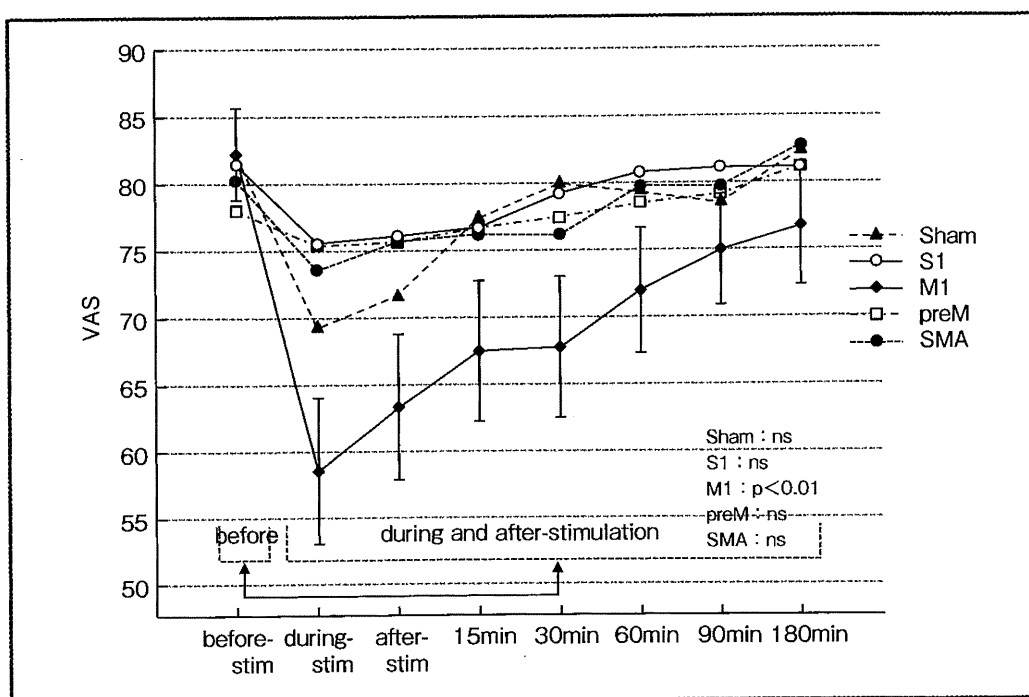


図4 経頭蓋磁気刺激の有効部位

ナビゲーションガイドで、5 Hz 500回、90% RMTの刺激条件で、一次運動野 (M1)、一次感覚野 (S1)、前運動野 (preM)、補足運動野 (SMA)、シャム刺激 (sham) を行ったところ、一次運動野刺激のみが有意な除痛効果を刺激後3時間にわたって示した

時、運動閾値 (motor threshold) と定義され、被験者が力を抜いた状態での運動閾値を安静時運動閾値 (resting motor threshold) といい、力を入れた状態の運動閾値を随意収縮時運動閾値 (active motor threshold) といい、この強度を100%と規定して、刺激強度を設定している。随意収縮時運動閾値 (active motor threshold)の方がMEPは低い。rTMSする場合には、あまり強い強度での刺激は、痙攣誘発の危険性があるため、通常は100%前後までの強度 (sub-threshold) が利用される。

刺激頻度に関しては、種々のパラメーターが試されており、まだ統一された刺激条件は存在しない。機器のコンデンサの性能限界から、高頻度刺激する際には、個々の刺激の強度を抑えることになる。一般に、高頻度 (1 Hz <) と低頻度刺激 (1 Hz ≥) では脳の神経活動に及ぼす影響が異なると考えられている。高頻度刺激で

は神経細胞の発火を促すのに対して、低頻度刺激はそれとは反対の効果を示すと一般に考えられている。rTMSによる治療効果も高頻度、低頻度で効果が異なる報告も多い。最近、シータバースト刺激が報告され、刺激のパラメーターを変えることで、神経の興奮、抑制を比較的低出力で変えることができると報告されている⁶⁾。しかし、シータバースト刺激前に、筋肉にタスクをかけたかどうかで、MEPが変わることも示された。また、4連発刺激 (QPS) というのも報告されており、従来の方法よりも脳に強い影響を与えうるし、脳内にBDNFを増加させると報告されている⁷⁾。今後も新しい刺激パラメーターが呈示される可能性もある。

4. rTMSを行う際の留意点

最も予想される重篤な副作用である痙攣発作

に注意を払い、治療開始前に脳波検査、頭部MRI画像検査による評価を行い、痙攣誘発の可能性のある被験者を除外する。しかし、実際にrTMSによって痙攣発作を引き起こす危険性は非常に低い⁸⁾。刺激条件にもよるが、てんかんの患者にrTMSを施行しても痙攣発作を起こすことは稀である⁸⁾。また、MRI検査と同様、身体に金属が入っている患者、心臓ペースメーカーが入っている患者、妊婦、小児、失神を繰り返す傾向、脳神経外科処置を受けたことのある患者などに対しては、禁忌または注意が必要である。2001年にWassermannらが、安全性のガイドライン⁹⁾を出版し、2009年にRossiらが改定を行ったが、世界的にもrTMSの安全性の高さ、重大な有害事象がないことが証明されつつあると考えられる¹⁰⁾。この安全性に関するガイドラインに沿った使用が望ましい。

5. rTMSの各種神経疾患に対する治療法としての可能性

うつ病の治療が最も広くrTMSの臨床応用可能な疾患として研究されている。2008年10月8日、米国FDAはうつ病に対するrTMS治療を認可した。3～5週間の左前頭前野背側の高頻度刺激(10Hz)により、本刺激で15%の改善、シャム刺激で5%の改善があり、有意差が得られた。非盲験で延長された治験では30%の患者で改善が得られ、治療抵抗性うつ病に対する薬物治療と同等またはそれ以上の効果と考えられた¹¹⁾。右の低頻度刺激もうつ病治療として有効との報告もある。

パーキンソン病に対する治療も報告は多い¹²⁾。Pascual-Leoneらは¹³⁾、運動野に5Hz submotor-threshold刺激を行うことで、対側の手の運動改善が得られた。メカニズムとしては、視床皮質路に対する興奮性の増強と、皮質の刺激で、皮質下のカテコラミン代謝が制御されるという2つのメカニズムが考えられている。

Strafellaらは、前頭前野のrTMSで尾状核のドーパミンが増加するとの報告もしている。本邦では、Ugawaらは、5Hz submotor-thresholdの両側補足運動野刺激の有効性を報告している。一方、rTMSが無効である報告もあり、本邦ではOkabeらは、1Hz刺激の症状改善がないことを報告している。世界的な報告をまとめると、高頻度刺激であれば一次運動野、前頭前野、補足運動野など、どこかの刺激でも有意な運動改善がみられ、唯一、後頭葉刺激は効果がなかった。一方、低頻度刺激では刺激部位に関わらず有効性が認められない。Tani, Saitohら¹⁴⁾は、パーキンソン病類縁疾患の純粋無動症に5Hz submotor-thresholdで両側運動野刺激の有効性を報告している。

さて、難治性疼痛に対する一次運動野刺激の有効性が世界中から報告されている¹⁵⁾。電極留置による一次運動野刺激の結果と同様で、三叉神経障害性疼痛に対する有効性が最も高い。高頻度rTMSが40%程度の患者で除痛効果が認められる¹⁶⁾。1セッションの刺激効果は一時的で、数時間から1日程度と考えられている。したがって、1日1～3回のrTMSの継続的な治療が必要になると考えられている。そのためには、在宅治療が可能となる簡便な装置の開発が望まれる。われわれは、医工連携、産学連携して、在宅治療用のrTMS機器の開発を進めている。

また、脳卒中後のリハビリテーション促進のために、健側の大脳を1Hzで刺激する治療が試みられている。これは脳卒中後のリハビリテーションに健側の大脳の活動性が高いことが、患側リハビリテーションの妨げになるという理論に基づいている。たいていは健側の一次運動野を刺激して、麻痺の改善を目的とすることが多いが、患側の一次運動野を高頻度刺激して麻痺の改善を図る報告もある¹⁷⁾。運動性失語症の患者で、右ブローカ45野を1Hzで刺激すると運動性失語が改善するとの報告もある¹⁸⁾。

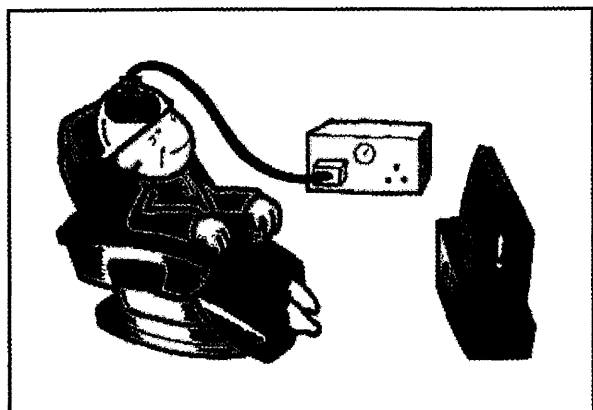


図5 在宅での経頭蓋磁気刺激療法予想図

在宅において、症状改善を目的とした経頭蓋磁気刺激が可能となれば、図のように自宅でマッサージチェアに腰掛けて、テレビを見ながら、経頭蓋磁気刺激療法を繰り返すことになろう

他にもジストニアでも、様々な刺激条件、部位の刺激の有効性が報告されている。低頻度刺激で難治性てんかん、ミオクローヌスを加療して、発作頻度を減らした報告がある。

おわりに

rTMSの現状について概括した。現在、患者が求めているのは非侵襲治療である。その点ではrTMSはびったりである。プレガバリンが爆発的に売れているが、すべての難治性疼痛患者の除痛が得られているわけではない。そこで、rTMSを在宅治療に持ち込むことは、大変意味のある新たな治療戦略と考えられる(図5)。また今後、技術進歩により、一段と効果の高い非侵襲なrTMS治療が可能になると考えられる。

文献

- 1) Barker AT, Jalinouş R, Rreeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1 : 1106-1107, 1985
- 2) Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, et al: Magnetic limbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol* 120 : 770-775, 2009
- 3) Zangen A, Roth Y, Voller B, et al: Transcrani-

al magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 116 : 775-779, 2005

- 4) Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, et al: Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain* 152 : 2477-2484, 2011
- 5) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122 : 22-27, 2006
- 6) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45 : 201-206, 2005
- 7) Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, et al: Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66 Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Letts* 487 : 264-267, 2011
- 8) Loo CK, McFarqhar TF, Mitchell PB: A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11 : 131-147, 2008
- 9) Wassermann EM, Lisanby SH: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clin Neurophysiol* 112 : 1367-1377, 2001
- 10) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120 : 2008-2039, 2009
- 11) George MS, Post RM: Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 168 : 356-364, 2011
- 12) 齋藤洋一: パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 治療. *総合臨床* 59 : 2441-2447, 2010
- 13) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, et al: Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 17 : 800-807, 1994
- 14) Tani N, Saitoh Y, Kishima H, et al: Motor cortex stimulation for levodopa-resistant akinesia: Case report. *Mov Disord* 22 : 1645-1649,