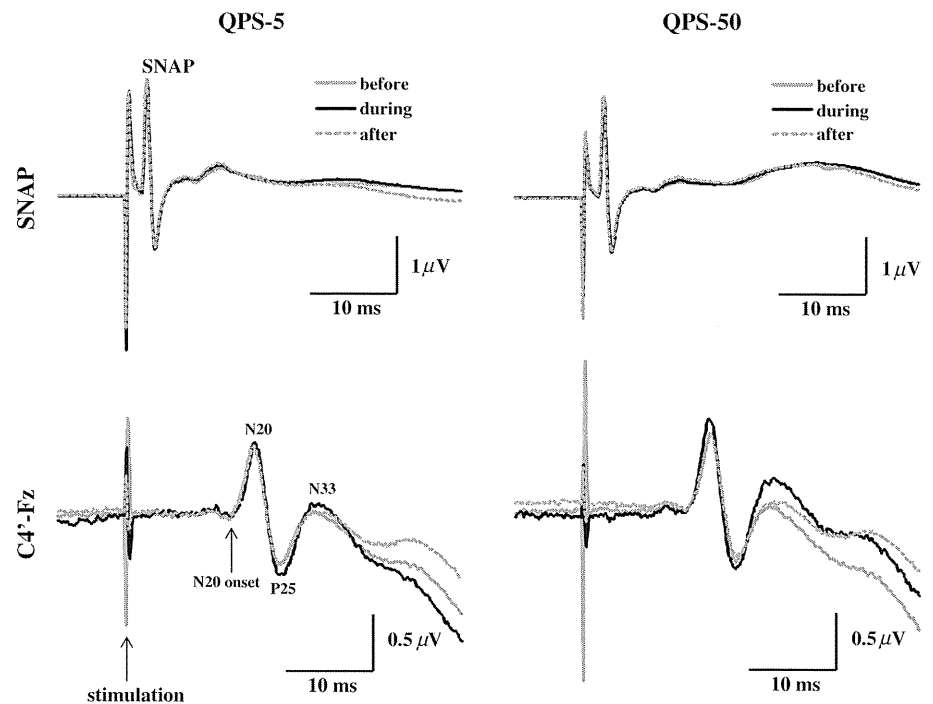


**Fig. 2** Typical SEP waveforms before, during and after 2 min QPS-5 (left column) or QPS-50 (right column). The sensory nerve action potential (SNAP) showed no significant changes (less than 5%), but P25 peak–N33 peak amplitudes during QPS-5 or QPS-50 were larger than those before or just after each QPS. Before QPS, gray lines; during, black lines; after, gray dotted lines



#### Experiment 2: after effect

Before (baseline) and after 30 min QPS-5 or QPS-50, the mean amplitudes of SNAP, N20 onset–peak, N20 peak–P25 peak and P25 peak–N33 peak are shown in Fig. 4. Repeated-measures ANOVA revealed no significant TIME effect on any of SNAP, N20 onset–peak, N20 peak–P25 peak amplitudes (SNAP, QPS-5,  $F = 1.524$ ,  $P = 0.192$ , QPS-50,  $F = 0.705$ ,  $P = 0.668$ ; N20 onset–peak, QPS-5,  $F = 0.489$ ,  $P = 0.836$ , QPS-50,  $F = 2.226$ ,  $P = 0.056$ ; N20 peak–P25 peak, QPS-5,  $F = 1.751$ ,  $P = 0.129$ , QPS-50,  $F = 1.428$ ,  $P = 0.226$ ). For P25 peak–N33 peak, the mean amplitude tended to be enlarged at 45 min after QPS-5 and suppressed 45 min after QPS-50 (QPS-5, 156%, QPS-50, 85%), but repeated-measures ANOVA revealed significant TIME effects only after QPS-5 (QPS-5,  $F = 3.539$ ,  $P = 0.006$ ; QPS-50,  $F = 1.676$ ,  $P = 0.147$ ) and post-hoc analyses with Bonferroni method showed that it was significantly larger at 45, 60 and 90 min after QPS-5 than the baseline ( $P < 0.05$ ).

#### NIRS study (Experiment 3)

##### Hb concentration changes during QPS-5 and SHAM-5

Oxy- and deoxy-Hb concentration changes induced by QPS-5 and SHAM-5 are shown in Fig. 5. Oxy-Hb decreased from a few seconds after the onset of QPS-5 and returned to the baseline around 3 min, whereas deoxy-Hb showed no changes. SHAM-5 induced no significant

oxy- or deoxy-Hb concentration changes. The average values of oxy-Hb concentration change at 1–3 min after the onset of QPS-5 were significantly lower than those of SHAM-5 at PMv, M1, SC1 and SC2 (PMv and M1,  $P < 0.01$ ; SC1,  $P < 0.02$ ; SC2,  $P < 0.05$ ).

##### Hb concentration changes during QPS-50 and SHAM-50

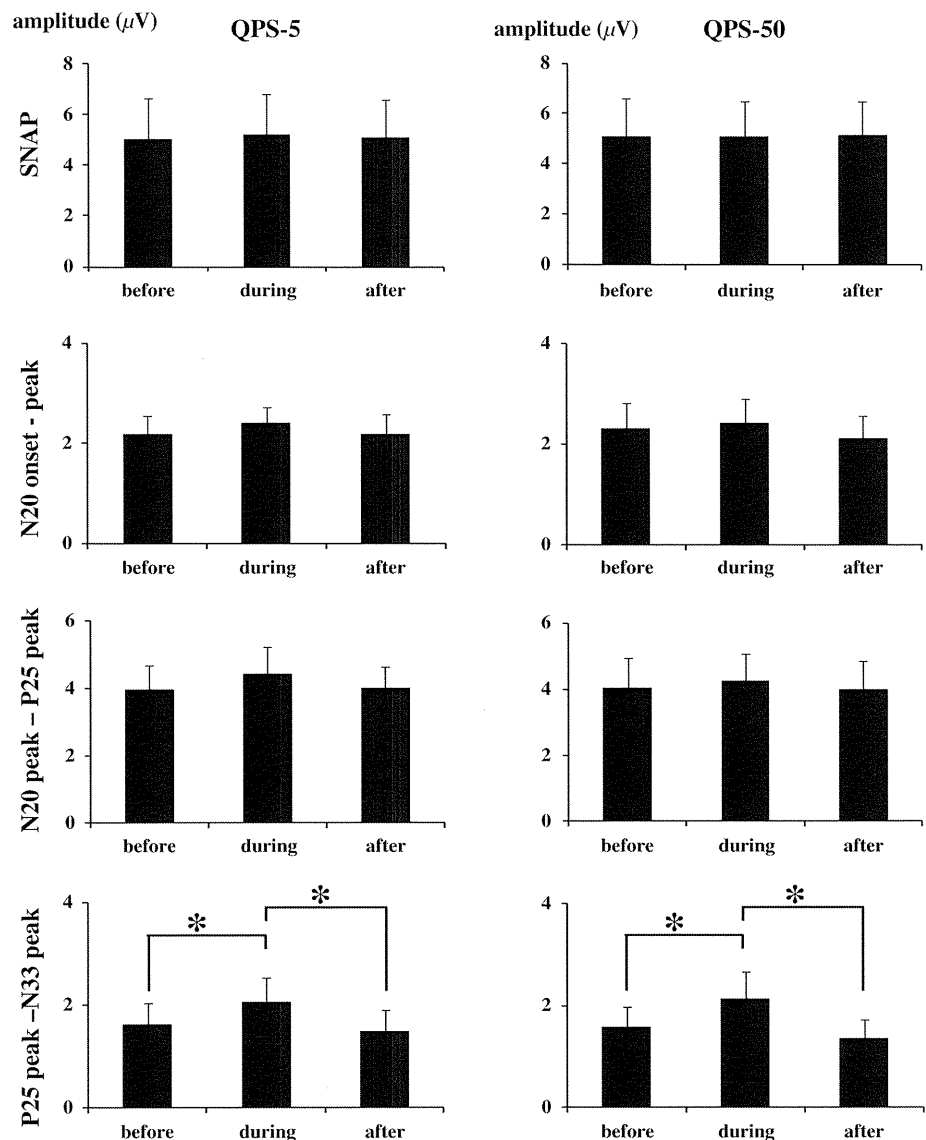
Oxy- and deoxy-Hb concentration changes induced by QPS-50 and SHAM-50 are shown in Fig. 6. Oxy-Hb decreased from a few seconds after the onset of QPS-50 and returned to the baseline around 2 or 3 min, whereas deoxy-Hb showed no changes. This pattern of QPS-50 is similar to that of QPS-5. SHAM-50 induced no significant oxy- or deoxy-Hb concentration changes. The average values of oxy-Hb concentration changes at 1–3 min after the onset QPS-50 were significantly lower than those of SHAM-50 at M1 (M1,  $P < 0.05$ ).

#### Discussion

Our present results can be summarized as follows.

(1) Both 2 min QPS-5 and QPS-50 enlarged P25–N33 peak to peak amplitude at the contralateral hemisphere during QPS (on-line effect). (2) P25–N33 peak to peak amplitude was enlarged after 30 min QPS-5 over the contralateral M1 and tended to be depressed after 30 min QPS-50 over the contralateral M1 (after effect). (3) Two minutes QPS-5 over M1 induced a significant oxy-Hb

**Fig. 3** Mean ( $\pm$  standard error) amplitudes of sensory nerve action potential (SNAP), N20 onset–peak, N20 peak–P25 peak and P25 peak–N33 peak before, during and after 2 min QPS-5 or QPS-50. Repeated-measures ANOVA and post-hoc analyses with Bonferroni method revealed that the amplitudes of P25 peak–N33 peak during QPS-5 or QPS-50 were significantly larger than those before and after QPS-5 or QPS-50 ( $P < 0.05$ )



decrease at the contralateral M1, PMv, SC1 and SC2 *during* QPS (on-line effect). (4) Two minutes QPS-50 over M1 also induced significant oxy-Hb decrease at the contralateral M1 *during* QPS (on-line effect).

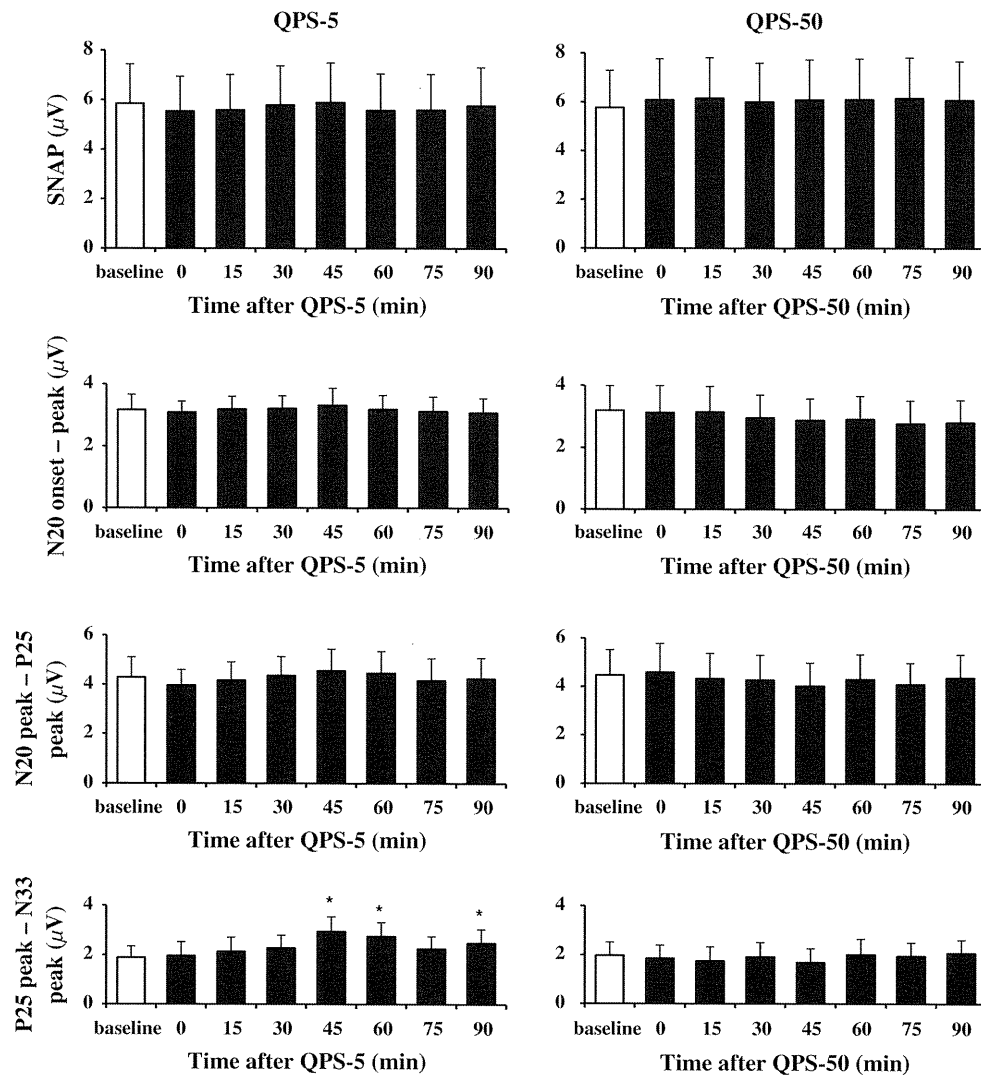
We recorded SEP and NIRS at the contralateral hemisphere. These were a kind of indirect (not direct) effects through the corpus callosum. We may make more firm discussions if based on the ipsilateral hemisphere recordings. However, we had no chance to record ipsilateral responses under the coil because of methodological limitations. Even with these limitations, it is conspicuous that QPS-5 and QPS-50 had the same directional on-line effects at the contralateral hemisphere.

#### On-line and after effects of QPS on the contralateral SEPs

Both QPS-5 and QPS-50 enlarged P25–N33 peak to peak amplitude at the contralateral hemisphere during QPS. Both

QPS-5 and QPS-50 over M1 have facilitatory on-line effects on the contralateral SEPs. TMS pulses in QPS-5 are given at 200 Hz, and those in QPS-50 at 20 Hz, which are a kind of high-frequency TMS pulses. High-frequency rTMS had a facilitatory on-line effect under the coil in animals (Collingridge et al. 2004). Short high-frequency TMS bursts were also reported to have facilitatory on-line effects in humans (Huang and Rothwell 2004; Hanajima et al. 2009). We could not conclude that both QPS-5 and QPS-50 had similar facilitatory on-line effects on the stimulated site based on our data, but could say that both QPS-5 and QPS-50 induced the same directional on-line effects on the contralateral hemisphere.

As regards the after effects of 30 min QPS, QPS-5 potentiated and QPS-50 depressed the M1 after QPS over M1 (Hamada et al. 2008a). In the other patterned rTMS, the continuous TBS (cTBS) depressed and intermittent TBS (iTBS) potentiated the M1 after TBS over M1 (Huang et al.



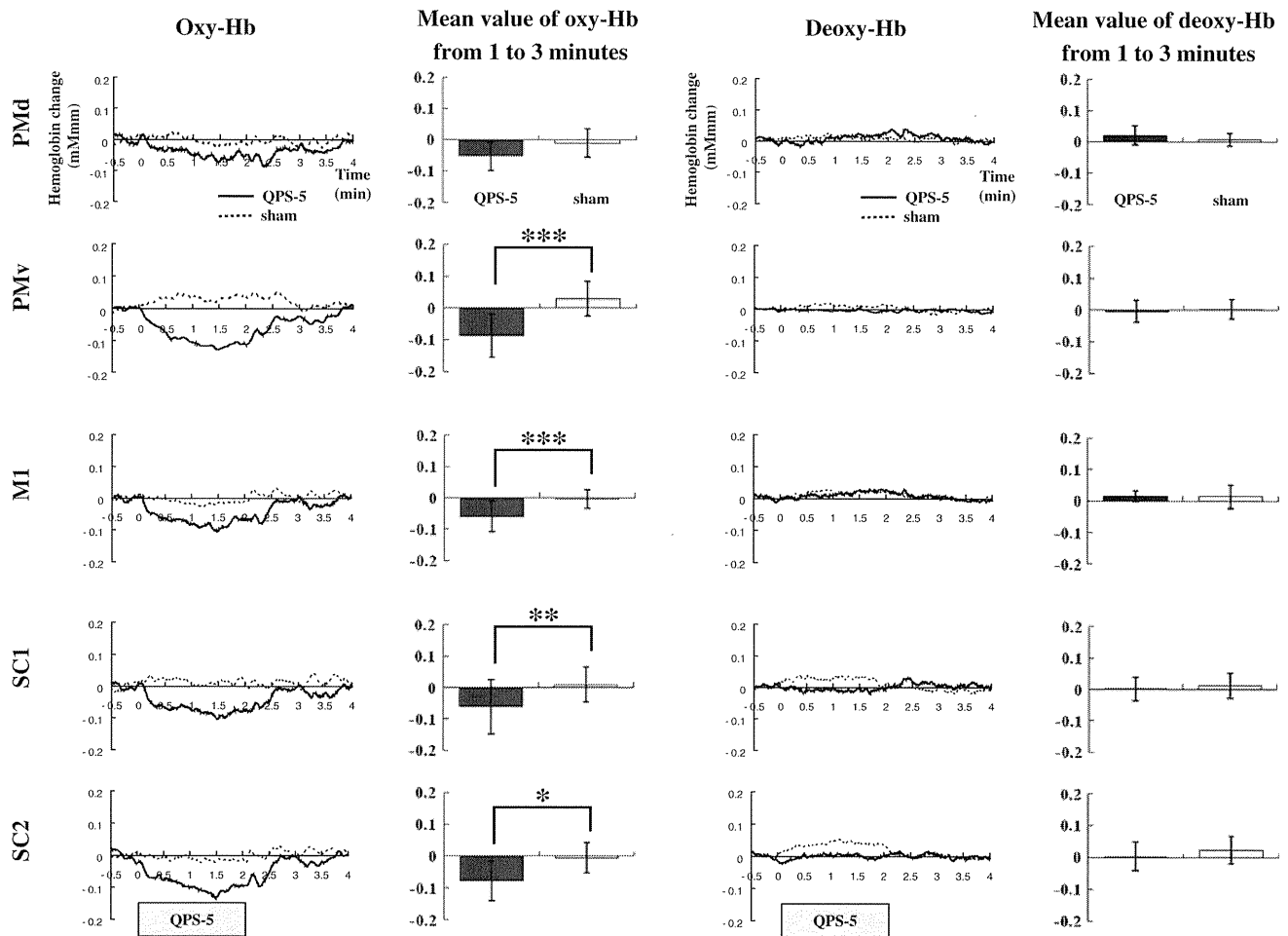
**Fig. 4** Mean ( $\pm$  standard error) amplitudes of sensory nerve action potential (SNAP), N20 onset-peak, N20 peak-P25 peak and P25 peak-N33 peak before and after QPS-5 or QPS-50. Repeated-measures ANOVA and post-hoc analyses with Bonferroni method showed that the amplitudes of P25 peak-N33 peak at 45, 60 and 90 min after QPS-5 were significantly larger than the baseline ( $P < 0.05$ )

ANOVA and post-hoc analyses with Bonferroni method showed that the amplitudes of P25 peak-N33 peak at 45, 60 and 90 min after QPS-5 were significantly larger than the baseline ( $P < 0.05$ )

2005). According to the contralateral hemisphere, reversed after-effects were induced by TBS (Suppa et al. 2008). The cTBS over M1 induced a facilitatory after-effect on the contralateral M1, and iTBS induced an inhibitory one. Reciprocal connection may be present between the bilateral M1s. Which effect would be produced in the contralateral sensory cortex? Some dense mutual interactions are present between motor and sensory cortices within the same hemisphere, and an activation of one produces a reciprocal suppressive effect on the other (Enomoto et al. 2001; Tamura et al. 2004; Mochizuki et al. 2004). Based on these previous papers, the activation (or deactivation) of left M1 induced by QPS-5 (QPS-50) was speculated to inhibit (facilitate) the right M1 activities and facilitate (inhibit) the right sensory cortical activities. This speculation is completely consistent with the present findings that P25-N33

peak to peak amplitude was enlarged after QPS-5 over the contralateral M1 and depressed after QPS-50 over the contralateral M1. Reciprocal connections between bilateral M1s and between ipsilateral M1 and S1 may explain the present findings of after effects induced by 30 min QPS.

Mentioned above, the on-line effects of QPS-5 and QPS-50 over M1 on the contralateral SEP were SEP amplitude enhancement and were unidirectional, and their after effects were bidirectional. This discrepancy between the on-line and after effects of QPS would be explained by the differences in the underlying mechanisms. The on-line effects may be mainly explained by pure electrophysiological property changes in the membrane or synapses (short term changes) or some biochemical changes without protein syntheses. On the other hand, the after effect may be explained by some synaptic efficacy changes (LTP and LTD like



**Fig. 5** Oxy-Hb (first and second columns) and deoxy-Hb (third and fourth columns) concentration changes induced by QPS-5 (thick lines and dark gray boxes) and SHAM-5 (dotted lines and light gray boxes). Oxy-Hb decreased from a few seconds after the onset of QPS-5 and

returned to baseline around 3 min. The average oxy-Hb changes at 1–3 min of QPS-5 were significantly lower than those of SHAM-5 at PMv, M1, SC1 and SC2. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.02$ ; \*\*\* $P < 0.01$

effects) which partly need some protein syntheses (Malenka and Bear 2004).

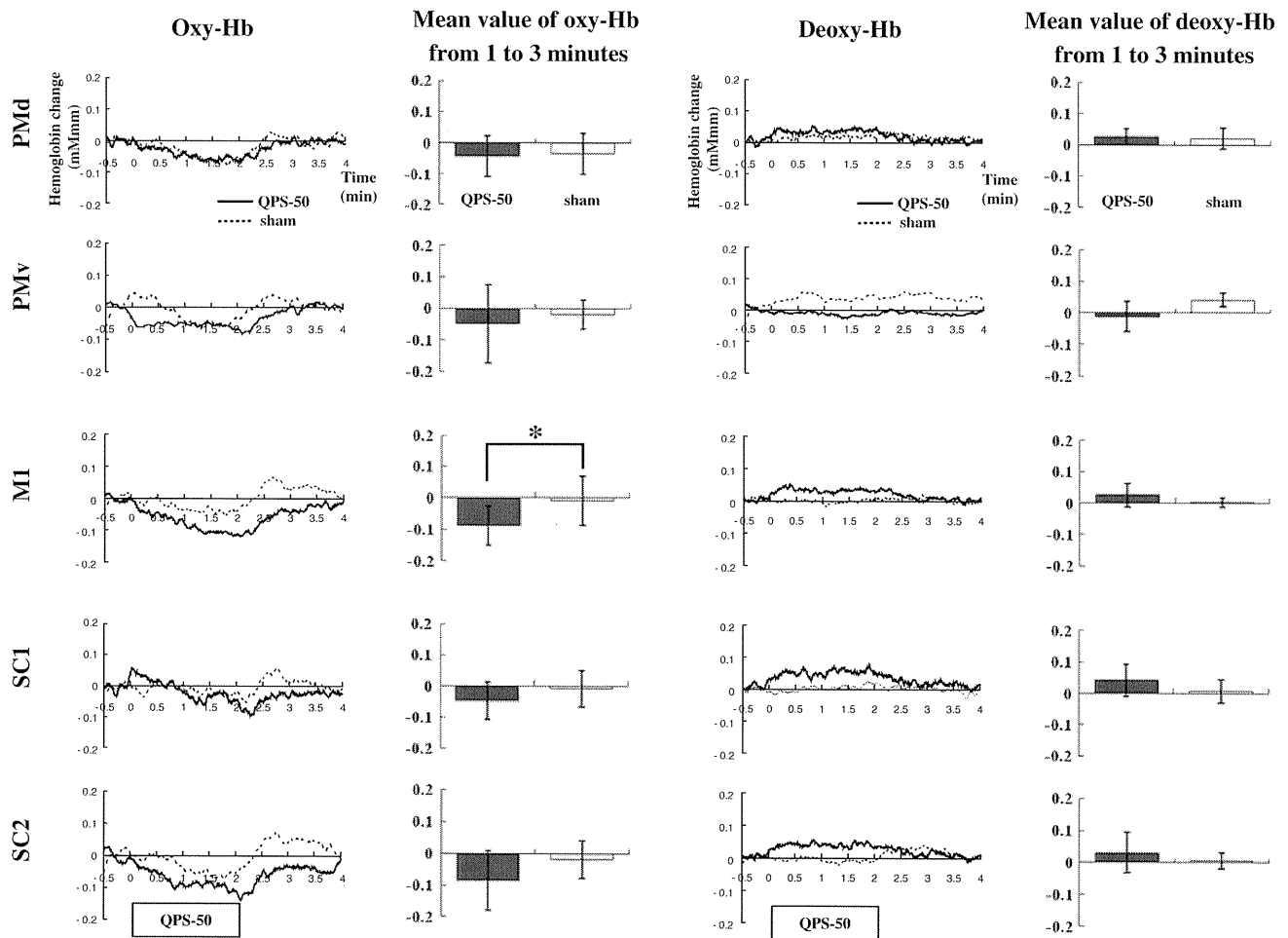
**NIRS findings**

Three different patterns of NIRS changes have been reported in natural brain activation and TMS stimulation. First, large oxy-Hb increase and small deoxy-Hb decrease were observed in natural brain activation (activation) (Chance et al. 1988; Villringer et al. 1993; Kleinschmidt et al. 1996). Another is large oxy-Hb decrease and small deoxy-Hb increase in natural deactivation (deactivation) (Wenzel et al. 2000; Fabbri et al. 2003). The other one is large deoxy-Hb decrease without any significant oxy-Hb change. This pattern is observed only after a single pulse TMS under the coil (Mochizuki et al. 2006). The pattern observed in the present study, large oxy-Hb decrease and small deoxy-Hb increase, is almost the same as that seen in

natural deactivation among the above three patterns. We speculate that some deactivation must occur at the motor cortex and some surrounding areas both during QPS-5 and during QPS-50 over the contralateral M1.

As discussed above, both QPS-5 and QPS-50 induced same facilitatory on-line effects on the contralateral SEPs. On the other hand, our NIRS data revealed that QPS-5 and QPS-50 induced the oxy-Hb decrease (deactivation pattern) at the contralateral hemisphere. Then, what can explain the oxy-Hb concentration decrease in sensory cortex with SEP enhancement? This may be explained by the structures contributing to NIRS or SEP generation. The amplitude of SEP components reflects functional activity of a certain sensory cortical area, such as 3b, 1 or 2. In contrast, NIRS value over the sensory cortex may reflect activity of the whole sensory cortex. These may explain the above discrepancy.

Our results revealed that the on-line effects were the same directional between QPS-5 and QPS-50 in contrast to



**Fig. 6** Oxy-Hb (first and second columns) and deoxy-Hb (third and fourth columns) concentration changes induced by QPS-50 (thick lines and dark gray boxes) and SHAM-50 (dotted lines and light gray boxes). Oxy-Hb decreased from a few seconds after the onset of QPS-50

and returned to the baseline around 2–3 min. The average oxy-Hb changes at 1–3 min of QPS-50 were significantly lower than those of SHAM-50 at MI. \* $P < 0.05$

their oppositely directed after effects. Based on these, we conclude that the underlying mechanisms are different between the on-line effects and after effects. The former may be mainly produced by pure electrophysiological property changes in the membrane or synapses. The latter may be produced by some synaptic efficacy changes which partly need some protein syntheses.

**Acknowledgments** Part of this work was supported by Research Project Grant-in-aid for Scientific Research 21500308 (HM) and No. 22390181 (YU) of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; the Research Committee on rTMS Treatment of Parkinson's Disease, the Ministry of Health and Welfare of Japan.

## References

Bestmann S, Ruff CC, Blankenburg F, Weiskopf N, Driver J, Rothwell JC (2008) Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Exp Brain Res* 191:383–402

- Borojerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R (1999) Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol* 110:699–704
- Chance B, Leigh JS, Miyake H, Smith DS, Nioka S, Greenfield R, Finander M, Kaufmann K, Levy W, Young M, Cohen P, Yoshioka H, Boretsky R (1988) Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:4971–4975
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398–1403
- Collingridge GL, Isaac JT, Wang YT (2004) Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 5:952–962
- Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I (2001) Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112:2154–2158
- Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, Athar S, Green J, McDonald W, DeLong MR (2007) An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 118:2189–2194

- Fabbri F, Henry ME, Renshaw PF, Nadgir S, Ehrenberg BL, Franceschini MA, Fantini S (2003) Bilateral near-infrared monitoring of the cerebral concentration and oxygen-saturation of hemoglobin during right unilateral electro-convulsive therapy. *Brain Res* 992:193–204
- Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y (2008a) Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 586:3927–3947
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Effectiveness of rTMS on Parkinson's disease study group, Japan (2008b) High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:1524–1531
- Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y (2009) Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. *Brain Res* 1296:15–23
- Huang YZ, Rothwell JC (2004) The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115:1069–1075
- Huang YZ, Edwards M, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005) Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45:201–206
- Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leone A, Paulus W, Classen J, Peterchev AV, Zangen A, Ugawa Y (2009) Consensus: new methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul* 2:2–13
- Ilmoniemi RJ, Kicić D (2010) Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 22:233–248
- 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* 118:1033–1043
- Kimiskidis VK (2010) Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience. *Eur Neurol* 63:205–210
- Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, Frahm J (1996) Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:817–826
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000) Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:800–805
- Malenka RC, Bear MF (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44:5–21
- Mochizuki H, Terao Y, Okabe S, Furubayashi T, Arai N, Iwata NK, Hanajima R, Kamakura K, Motoyoshi K, Ugawa Y (2004) Effects of motor cortical stimulation on the excitability of contralateral motor and sensory cortices. *Exp Brain Res* 158:519–526
- Mochizuki H, Franca M, Huang YZ, Rothwell JC (2005) The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the “virtual lesion” effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 167:414–421
- Mochizuki H, Ugawa Y, Terao Y, Sakai KL (2006) Cortical hemoglobin-concentration changes under the coil induced by single-pulse TMS in humans: a simultaneous recording with near-infrared spectroscopy. *Exp Brain Res* 169:302–310
- Noguchi Y, Watanabe E, Sakai KL (2003) An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 19:156–162
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994) Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117:847–858
- Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S et al (2009) Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul* 2:58–80
- Spetzger U, Laborde G, Gilsbach JM (1995) Frameless neuronavigation in modern neurosurgery. *Minim Invasive Neurosurg* 38:163–166
- Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, Rothwell JC (2008) Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 586:4489–4500
- Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, Saito DN, Arai N, Mochio S, Inoue K, Ugawa Y (2004) Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 107:107–115
- 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* 117:61–66
- Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U (1993) Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett* 154:101–104
- Wenzel R, Wobst P, Heekeren HH, Kwong KK, Brandt SA, Kohl M, Obrig H, Dirnagl U, Villringer A (2000) Saccadic suppression induces focal hypooxygenation in the occipital cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1103–1110

## 脳血管障害のリハビリテーション

北海道大学病院リハビリテーション科教授 生駒 一憲

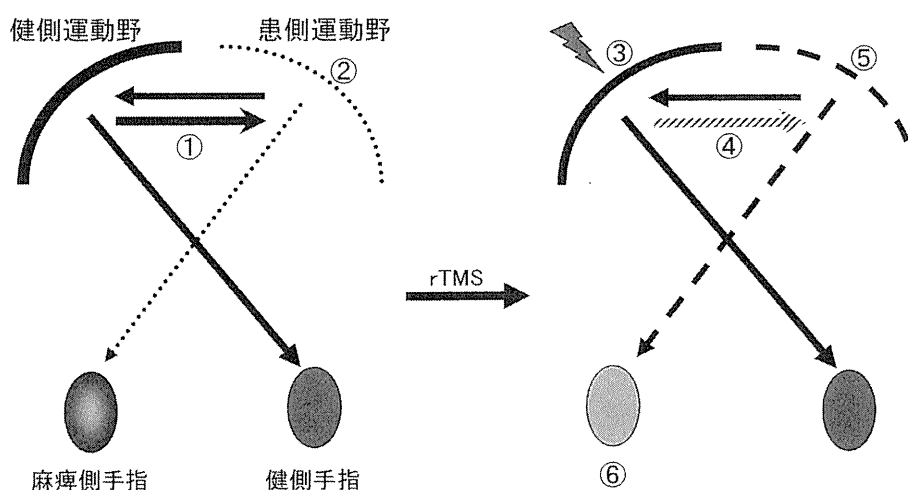
リハビリテーション医学では障害を扱うことが特徴である。障害は1次的な機能・形態障害 (impairment)、2次的な能力障害 (disability)、3次的な社会的不利 (handicap) の3段階がある。脳卒中の片麻痺では、機能・形態障害は片麻痺である。能力障害は実際にどういうことができないかということであり、書字障害や歩行障害がこれに当たる。そして社会的不利は街の段差やエレベーターの不備、職場環境の不備により行動が制限される場合を言う。この3段階の障害の流れは理解しやすいが、現実には必ずしも一方向でないこと、肯定的な面を強調すべきであることなどから、2001年WHOは国際生活機能分類 (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health) を制定した。それによると、心身機能・身体構造、活動、参加は互いに影響を及ぼし、さらに環境因子、個人因子が加味されて健康状態が作られている。ICFの各々の要素に対して、リハビリテーションが適切に施されなければならない。脳卒中による片麻痺を改善させるアプローチは上述の機能障害 (impairment) に対する治療的アプローチである。以下、これについて述べる。

脳卒中は筋力の障害ではなく運動コントロールの障害である。運動コントロールを取り戻すためには脳を変える必要があるが、脳には可塑性があるためそれが可能である。そこで脳血管障害のリハビリテーションでは、脳の可塑性を効率よく引き出して、脳の再構築を促進させる工夫が必要である。脳卒中で脳の変化を促進する手段として、連続経頭蓋磁気刺激 (rTMS; repetitive transcranial magnetic stimulation) がある。

我々は発症後6ヶ月以上経過した20名の皮質下梗塞の片麻痺患者の健側脳に1 Hzの頻度、閾値下の刺激強度で25分間rTMSを与え、その前後で手の運動機能を比較した。なお、1 Hzで刺激すると脳の抑制が起こることが知られている。その結果、rTMS後に手の機能の改善を認めたが、この機序として以下のことが考えられる。健常者では脳梁を介して左右の大脳半球は同等に互いに抑制しあっており、バランスがとれている。脳梗塞患者では患側半球の機能低下により健側半球が相対的に機能亢進状態となるため、健側半球から患側半球への脳梁を介した抑制 (脳梁抑制) が相対的に過剰となる。このため、患側半球の機能はさらに低下し、手の麻痺の回復を妨げている。このような状態において、健側半球に1 HzのrTMSを与えると、健側半球の興奮性を抑えることができ、健側半球から患側半球への過剰な

脳梁抑制が減弱する。このため、患側半球の機能が活性化し、これが手の麻痺の改善につながると考えられる(図)。本研究において、rTMSは脳卒中で脳の変化を促進させることが示されたが効果が30分後には消失したことから、今後は、rTMSにより脳内の変化が生じている間に運動訓練を行なうなど、効果を持続させる方法を確立する必要がある。

その他、脳の可塑性を引き出す手段として期待されるのは薬剤である。脳卒中中の運動改善にはD-アンフェタミンのような脳内エピネフリン作用を増強するものが効果的であるとする報告があるが、今後更なる検討が必要であろう。また、逆に運動回復を阻害する薬剤も知られている。降圧剤( $\alpha$ 1遮断薬、 $\alpha$ 2刺激薬)、抗精神病薬(ドパミン受容体遮断薬)、抗不安薬(GABA作動薬;ベンゾジアゼピン系など)、抗てんかん薬(フェニトイン、フェノバルビタール)などである。もし可能であればこれらの薬剤を避けることが望ましい。



### 図の説明

rTMSにより麻痺側手指機能が改善した機序

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



## 経頭蓋磁気刺激法\*

北海道大学病院リハビリテーション科

生駒 一憲

### はじめに

脳卒中のリハビリテーション（以下、リハ）において、片麻痺を改善するには脳の可塑性を利用して脳の再構築を促進させることが重要である。つまり、脳の可塑性を効果的に引き出す手法が求められる。ここではその手法の1つである反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation：rTMS）について、我々の知見を中心に述べる。

### 脳卒中上肢麻痺に対する治療的アプローチ

脳卒中による上肢麻痺に対する治療的アプローチの部位としては5つの部位が考えられる<sup>1)</sup>。治療的アプローチとは麻痺そのものの改善を図るアプローチをいう。その5つとは以下の①～⑤で、①～③は末梢でのアプローチ、④と⑤は中枢でのアプローチである。

- ① 健側に対する感覚刺激を減少させるアプローチで、健側手の虚血性神経ブロックや健側手の拘束がある。後者はConstraint-induced movement therapy（CIMT）として知られている。
- ② 麻痺側への感覚入力を増加させるアプローチで、通常行われているリハ訓練はこれにあたる。ほかにCIMTの強制使用や麻痺手正中神経への電気刺激がある。
- ③ 麻痺側上肢の近位で神経ブロックを行い感覚入力を減少させることも効果があるとされている。

\* 本稿は第47回日本リハビリテーション医学会学術集会シンポジウム「片麻痺上肢への革新的治療法」（2010年5月22日、鹿児島）の講演をまとめたものである。

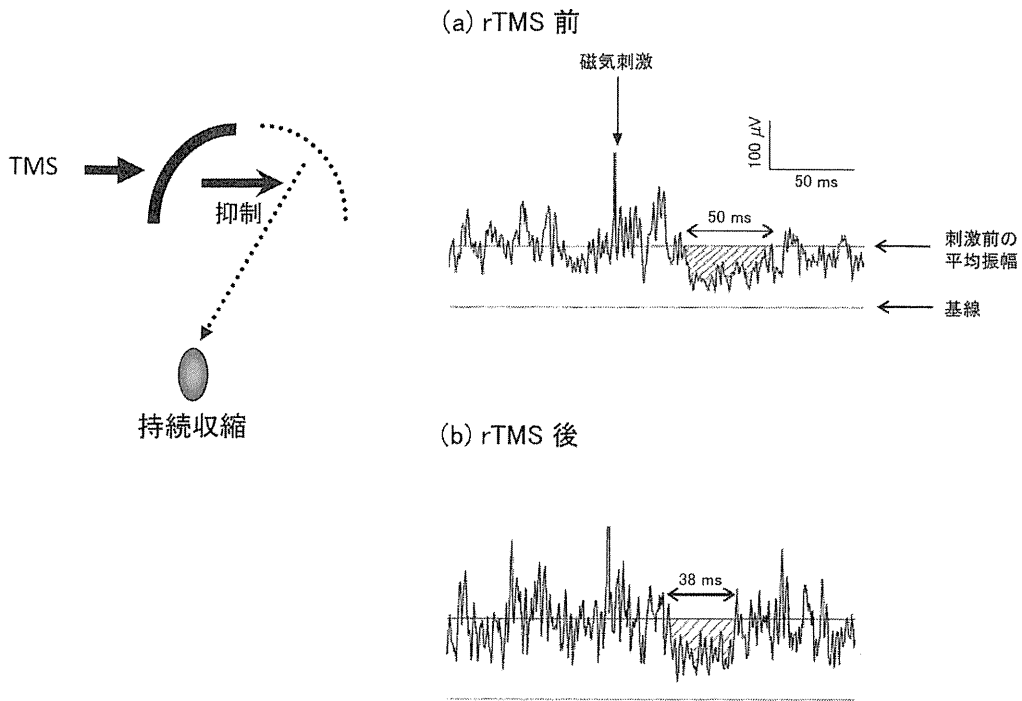


図1 rTMSによる脳梁抑制の例（文献2を改変して引用）

rTMS前後で、筋活動の減衰時間が50 msから38 msに短縮している。すなわち、脳梁抑制の減弱が見られる。

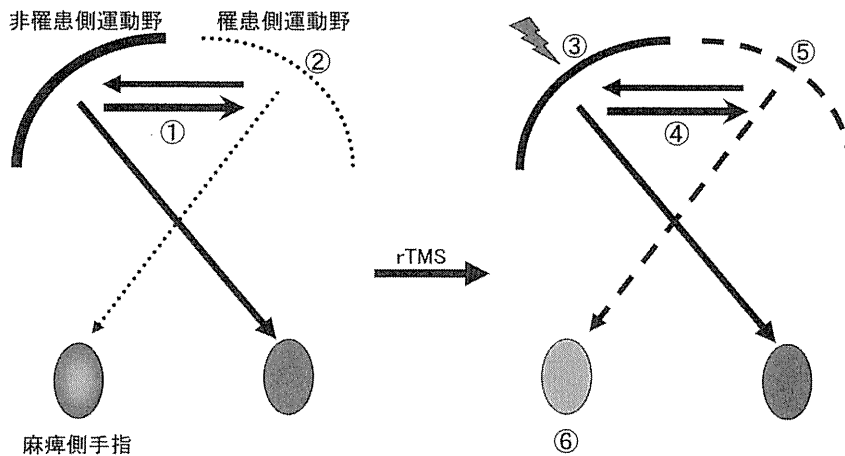


図2 非罹患側半球へのrTMSにより麻痺側手指機能が改善した機序

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

④ 罹患側運動野の興奮性を増加させるアプローチで、rTMSまたは経頭蓋直流刺激が用いられる。

⑤ 非罹患側運動野の興奮性を低下させるアプローチも効果があり、これにもrTMSまたは経頭蓋直流刺激が用いられる。

次に、我々が行った⑤のアプローチについて述べる。

### 非罹患側大脳半球へのrTMS<sup>2)</sup>

両側の運動野は脳梁を介して互いに抑制している。これを脳梁抑制という。脳卒中により一側半

球が損傷を受けると、同側 (= 罹患側) 運動野の活動性が低下し、このため罹患側運動野から非罹患側運動野への脳梁抑制が減弱する。その結果、相対的に非罹患側から罹患側への脳梁抑制が過剰となり、罹患側運動野の活動性はより抑制され、麻痺が増悪する、あるいは、麻痺の回復が妨げられる、という状態に陥る。このような脳梁抑制の不均衡を是正し、罹患側運動野の機能を最大限引き出すことを目的として、非罹患側運動野に rTMS を行った。対象は脳梗塞発症後 6 カ月以上が経過した 20 名で、無作為に rTMS 刺激群 10 名とシャム刺激群 10 名に割り付けた。

rTMS は低頻度刺激では刺激部位の興奮性を抑制し、高頻度刺激では亢進させる。非罹患側運動野を 1 Hz の低頻度、運動閾値下の刺激強度 (安静時閾値の 90%) で 8 の字コイルを用いて 1,500 回の磁気刺激をしたところ、同部位の興奮性の低下 (運動誘発電位の振幅低下) とともに、非罹患側運動野から罹患側運動野への脳梁抑制の減少が認められた。脳梁抑制は非罹患側 M1 (一次運動野) を TMS (150% rMT) にて刺激し、筋収縮

中の麻痺側第一背側骨間筋の筋活動の減衰時間を計測した (非罹患側 M1 から罹患側 M1 への脳梁抑制を評価したことになる)。運動機能の評価では、麻痺側手指のピンチ力は刺激前後で変化はなかったが、ピンチ運動時の手指の加速度は増大 (すなわち運動機能改善) した。これは非罹患側半球を抑制することで脳梁抑制が減弱 (図 1)、このために罹患側半球が活性化し運動機能が改善したと考えられる (図 2)。

以上の結果は、rTMS が脳の可塑性を引き出して麻痺の改善に寄与できることを示唆しているが、運動誘発電位の低下、脳梁抑制の減弱、手指の加速度の増大はいずれも rTMS の 30 分後には元に戻っていた。このため、効果の増大と持続を目的として次の研究を行った。

### 両側大脳半球への rTMS<sup>3)</sup>

両側半球へ rTMS を行う目的は、非罹患側半球の抑制と罹患側半球の興奮性亢進を図ることである。前述のアプローチで言えば、④と⑤を組み合わせたものである。非罹患側半球の抑制は前述と

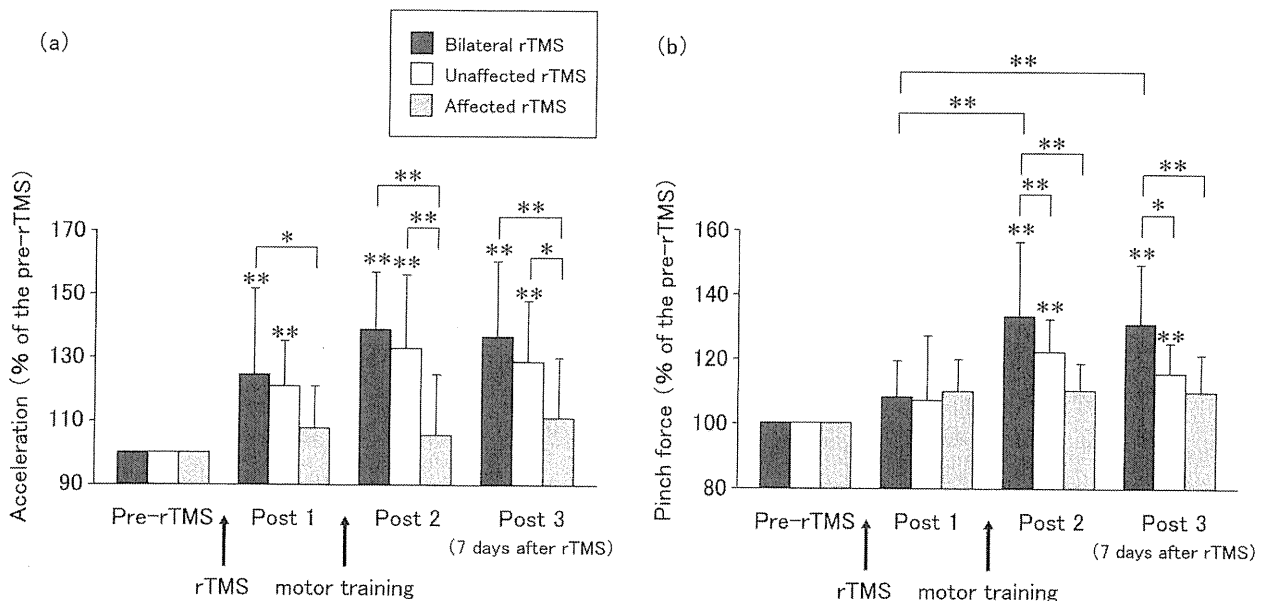


図 3 刺激方法別の rTMS の効果 (文献 3 より引用)

(a) 加速度に対する rTMS の効果, (b) ピンチ力に対する rTMS の効果. 縦軸は (a) 加速度の rTMS 前に対する百分率, (b) ピンチ力の rTMS 前に対する百分率を示す. 図の解釈については本文参照. 図中の語句, 記号は以下のとおり. Bilateral rTMS: 両側半球刺激群, Unaffected rTMS: 非罹患側半球刺激群, Affected rTMS: 罹患側半球刺激群, Pre-rTMS: rTMS 前, Post 1: rTMS 直後, Post 2: 運動訓練直後, Post 3: 7 日後, Motor training: 15 分間のピンチ動作. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . 対を示していない\*\*は Pre-rTMS との比較を表す.

同じ1 Hz 刺激を用い、罹患側半球の興奮性を亢進するためには10 Hz の高頻度刺激を用いた。皮質下梗塞の被験者30名を3群に分け、両側半球刺激群、非罹患側半球刺激群、罹患側半球刺激群とした。左右半球を50発ずつ交互に磁気刺激(シヤム刺激を含む)し、これを20セッション行った。合計の刺激数は一側について1,000発となる。3群ともrTMS後に運動訓練(ピンチ動作を15分間繰り返す)を行った。手指運動機能の評価はrTMS前、rTMS直後、運動訓練直後、7日後に、ピンチ動作での指の加速度とピンチ力を測定した。

結果は、手指運動の加速度は両側半球刺激群、非罹患側半球刺激群でrTMSを行うだけで向上し、運動訓練を追加するとその程度は不変だが、効果は7日間持続した。ピンチ力は両側半球刺激群、非罹患側半球刺激群でrTMSを行うだけでは不変であったが、運動訓練後にピンチ力が向上し、その効果は両側半球刺激群の方が大きかった。また、効果は7日間持続した(図3)。

以上より、運動訓練を追加することでrTMSの効果の持続と増大が期待でき、また、両側半球刺激(非罹患側低頻度と罹患側高頻度のrTMS)の方が非罹患側半球刺激(低頻度rTMS)より効果的であると考えられる。

## おわりに

rTMSはてんかんの誘発などに注意をしなければならないが、安全性に関する知見は多数蓄積され、ガイドラインも発表されている。rTMSは比較的安全に臨床応用できる手法であり、今後リハビリへの応用が進むことを期待する。

## 文 献

- 1) 竹内直行, 生駒一憲: 脳卒中と磁気刺激. 総合リハビリテーション 2007; 35: 1225-1231
- 2) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralateral primary motor cortex improves hand function after stroke. Stroke 2005; 36: 2681-2686
- 3) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training ef-

fect of paretic hand in patients after stroke. J Rehabil Med 2009; 41: 1049-1054

## 《原 著》

## 脳卒中患者に対する健側運動野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激が 両側運動および運動関連領域皮質間連絡に与える影響

竹内 直行\* 生駒 一憲\*

### Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Unaffected Motor Cortex in Stroke Patients Influences Bilateral Movement and Coupling between Motor Related Cortices

Naoyuki TAKEUCHI,\* Katsunori IKOMA\*

**Abstract** Objective : It has been reported that low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the unaffected motor cortex improves motor function of the paretic hand in stroke patients by decreasing transcallosal function, which involves bilateral movement. However, it remains to be clarified whether low frequency rTMS deteriorates bilateral movement. In this study, we evaluated the cortico-cortical coupling and the function of bilateral movement after rTMS in stroke patients. Methods : 1 Hz rTMS was applied over the unaffected motor cortex of chronic stroke patients (10 patients, 63.5 ± 8.6 years). Then, we evaluated motor function involving bilateral hands movement and coupling of the cortices by performing electroencephalographic coherence analysis before and after rTMS. Results : We found that rTMS improved acceleration in the paretic hand but deteriorated bilateral movement coordination. The improvement of motor function in the paretic hand lasted for a week after rTMS while the coordination of bilateral movement normalized within 30 min after rTMS. There was no change in the motor function of the intact hand after rTMS. Coordination of bilateral movement has a positive correlation with the coherence of the bilateral hemispheres and the coherence of the supplemental motor cortex and ipsilesional motor cortex. Conclusions : rTMS therapy improved motor function of the paretic hand in stroke patients. However, it temporarily deteriorated bilateral movement coordination. The supplemental motor cortex and ipsilesional motor cortex coupling might help reduce this deterioration in bilateral movement coordination by lessening the coupling between the bilateral hemispheres. (Jpn J Rehabil Med 2011 ; 48 : 341-351)

**要 旨** 目的：健側運動野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激は、両側運動に関与する脳梁機能を低下させ脳卒中後運動麻痺を改善させる。そのため刺激後に両側運動悪化が懸念され評価を行った。方法：慢性期脳卒中患者（10名、63.5±8.6歳）の健側運動野に1Hz反復経頭蓋磁気刺激を行い、両側運動機能測定と脳波コヒーレンス解析にて大脳皮質間機能結合を評価した。結果：刺激直後に麻痺側手指加速度は増大し両側運動協調性は低下した。麻痺側運動機能の改善は1週間後も継続し両側運動協調性は刺激30分後に正常化した。健側運動機能は刺激前後に変化を認めなかった。両側運動協調性と脳波コヒーレンスは両側半球間と補足運動野-障害側運動野にて正の関連を認めた。結論：反復経頭蓋磁気刺激にて麻痺側機能は改善するが、両側運動協調性は一過性に低下する。補足運動野-障害側運動野の機能結合が強いと両側半球機能結合低下による両側運動障害の影響は少ない。

**Key words** : リハビリテーション (rehabilitation), 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation), 脳卒中 (stroke), 片麻痺 (hemiplegia)

2010年11月22日受付, 2011年3月23日受理

\*北海道大学病院リハビリテーション科/〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目  
Department of Rehabilitation Medicine Hospital of Hokkaido University  
E-mail : naoyuki@med.hokudai.ac.jp

## はじめに

脳卒中後の機能回復は中枢神経系の再構築による可塑性に由来するため、適切な可塑性を誘導し機能回復を引き起こすことがリハビリテーション医療にとって重要である<sup>1)</sup>。脳卒中後の運動麻痺は両側半球の対立モデルから、障害側運動野の出力減少、健側運動野から障害側運動野への過剰な脳梁抑制によるものと考えられており<sup>2,3)</sup>、両側半球対立モデルを考慮しながら適切な可塑性を引き起こし麻痺側機能を改善させる方法が報告されている<sup>4,5)</sup>。

反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) は経頭蓋的に大脳皮質を安全に刺激し、刺激部位の興奮性を変化させることが可能である。1 Hz 以下の低頻度 rTMS は刺激部位を抑制し、5 Hz 以上の高頻度 rTMS は興奮性の作用を持ち、刺激方法の組み合わせにより様々な中枢性疾患への応用が報告されている<sup>6)</sup>。近年、この rTMS の性質を利用し脳卒中患者の運動麻痺を改善させる研究が相次いで報告されている<sup>4,7-12)</sup>。特に健側運動野への低頻度 rTMS は健側運動野の興奮性を低下させ、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制を減少させることによって障害側運動野の活性化を引き起こし、麻痺側機能を改善させると考えられている<sup>7,8)</sup>。しかしながら脳梁機能は両側運動に関与していると考えられているため<sup>13,14)</sup>、脳卒中患者の健側運動野へ低頻度 rTMS を行うことによって脳梁機能が低下し脳卒中後患者の両側運動に悪影響を及ぼす可能性があるが、rTMS 後の両側運動機能変化はまだ報告を認めていない。両側手指を協調させ運動を行う両側運動の評価は、通常の運

動機能評価に用いられる片側運動よりも実際の日常生活に即した運動であり、脳卒中後運動麻痺に対する rTMS 治療が今後実施されるにあたり、rTMS 前後の両側運動の詳細な評価が必要であると考えられる。また rTMS 後の両側運動時における脳内活動の変化が評価できれば、仮に rTMS 後に両側運動機能が低下した場合にも補助的な治療法開発の手がかりとなると考えられる。

今回脳卒中患者の健側運動野に低頻度 rTMS を行い、刺激前後に両側運動を実施し健側機能と麻痺側機能および両側運動協調性を評価した。両側運動の中でも、交互運動は同時運動より複雑なタスクなため<sup>15-17)</sup>、rTMS の影響を詳細に評価するため両手指を用いた同時運動および交互運動を実施した。また両側運動には大脳皮質間の連絡が重要と考えられており<sup>16,17)</sup>、rTMS による大脳皮質間の機能結合変化を評価するため、運動機能評価と同時に運動関連領域の脳波測定を行い、測定部位の機能結合を反映する脳波コヒーレンス解析を行った<sup>17-20)</sup>。

## 対象と方法

## 1. 対象

対象患者は 10 名の脳卒中患者 (63.5±8.6 歳) で、運動野、運動前野、補足運動野に病変を有しない患者を対象とした (表)。参加患者全員とも脳卒中発症前は右利きで、観念運動失行、観念失行、肢節運動失行は認めなかった。研究参加基準は、①初回脳卒中、②発症から 6 カ月以上経過、③手指触覚は正常～中等度低下、手指位置覚は正常～全可動域の 1 割以上の動きなら方向がわかる患者、④痙縮は Modified Ashworth

表 対象患者

症例	年齢 (歳)	性別	脳卒中発症 からの期間 (月)	麻痺側	Fugl-Meyer scale*		障害部位
					上肢運動機能 (%)	手指運動機能 (%)	
1	47	男性	37	右	97	91.7	左内包梗塞
2	58	男性	25	右	65.2	54.2	左放射冠梗塞
3	58	男性	67	右	95.5	100	左橋出血
4	59	男性	18	右	72.7	79.2	左視床出血
5	62	男性	29	右	43.9	37.5	左被殻出血
6	64	男性	27	左	100	100	右視床出血
7	67	男性	117	右	95.5	100	左被殻出血
8	72	女性	212	右	83.3	95.8	左視床出血
9	73	男性	25	左	86.4	91.7	右被殻出血
10	75	女性	25	左	98.5	100	右被殻出血

\*Fugl-Meyer scale<sup>21)</sup>: 上肢運動機能合計 66 点, 手指運動機能合計 24 点。

Scale で手関節屈筋群および手指屈筋群で 0～2 の範囲, ⑤両手指のタッピング運動ができるまで麻痺が改善, ⑥ Mini-mental state examination (MMSE) が 24 点以上と認知障害を有しない, ⑦てんかんの既往がない, ⑧ペースメーカーおよび頭蓋内金属を有しない患者とした。本研究は倫理委員会での審査を受け, 患者はみな書面による同意を得た。

## 2. 研究手順

図 1 に研究の流れを示す。rTMS 前, rTMS 直後, rTMS 30 分後, rTMS 1 週間後に後述する運動機能評価および脳波測定を行った。

## 3. 磁気刺激

第一背側骨間筋に銀-塩化銀電極を置き, 磁気刺激によって得られる運動誘発電位を筋電図計 (日本光電社製, MEB-2200) にて計測を行った。rTMS は反復経頭蓋磁気刺激装置 (Magstim 社製, Magstim Rapid stimulator) を用い 8 の字コイルにて実施した。8 の字コイルで健側第一背側骨間筋の運動誘発電位が最も

強く誘発される部位を健側運動野の刺激部位とした。50  $\mu\text{V}$  以上の運動誘発電位が 50% の確率で誘発される最小強度を安静時閾値とし<sup>22)</sup>, 1 Hz・90%安静時閾値の刺激条件で健側運動野に 20 分間 rTMS を行った。

## 4. 運動機能評価

刺激前後の運動機能評価は磁気センサ型指タッピング解析装置 (日立社製, 運動機能測定システム) を用い, 親指と人差し指によるタッピング運動を実施した (図 2)。タッピングは両手同時にタッピングを行う同時運動, 両手交互にタッピングを行う交互運動にて実施し, メトローム音の外部刺激で被験者が最も早く実施できる周波数 (0.5 または 1 Hz) で計測を行った。本研究前に十分に運動計測に慣れるため運動機能評価に用いるタッピング運動を 30 分間行い, この準備運動の 20 分後に rTMS 前の運動機能評価を実施した。同時運動および交互運動は 2 分間の間隔をあげランダムな順で実施し, rTMS 前後の各計測時間において共に 2 分間実施した。

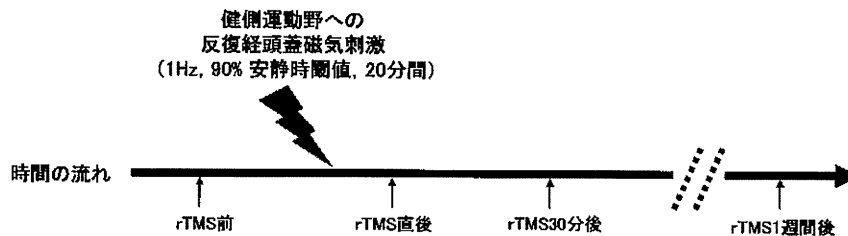


図 1 本研究における時間の流れ

rTMS は 1 Hz, 90% 安静時閾値の刺激条件で健側運動野に 20 分間実施した。rTMS 前, rTMS 直後, rTMS 30 分後, rTMS 1 週間後に運動機能および脳波測定を実施した。

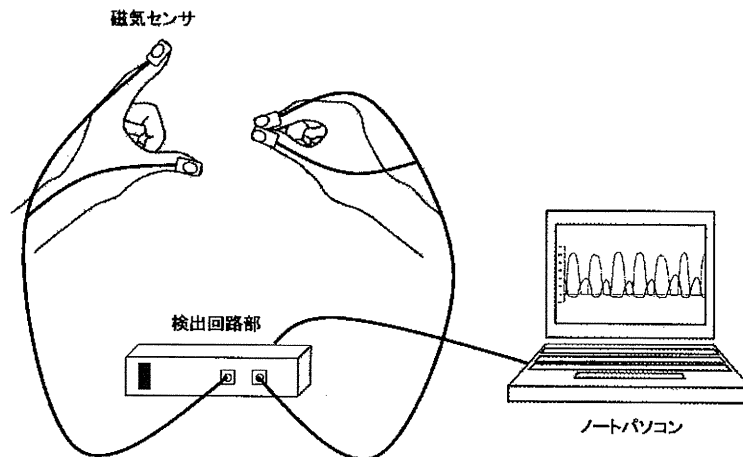


図 2 磁気センサ型指タッピング解析装置

親指と人差し指の距離情報を磁気センサから検出回路部に送り, ノートパソコンにて指の運動機能を解析した。

運動機能測定システムの解析ソフトを用い、麻痺側および健側の加速度、両側タッピング運動時における時間間隔のばらつきの評価を行った。麻痺側 (Paretic) のタッピングトリガー信号の時刻を  $T_P$ 、健側 (Non-paretic) のタッピングトリガー信号の時刻を  $T_N$  とし、 $T = (T_P - T_N)$  にて時間差  $T$  を求め  $T \times$  周波数  $\times 100$  (%) を平均化して得られる数値を両側協調度と定義し、両側指タッピング運動の時間間隔ばらつきの評価に用いた。この計算式から、同時運動の両側協調度は理想的には 0% となり、交互運動の両側協調度は 50% となる。タッピングトリガー信号は親指と人差し指の距離が最も離れた時間を用いた。上記にて得られた数値を解析時には同時運動の場合は 0 からの絶対値、交互運動の場合は 50 からの絶対値にて評価を行った。すなわち各運動時に理想値からどの程度ずれているかを評価し最終的な解析に用いた。

### 5. 脳波計測

被験者は肘掛け椅子に座り閉眼した状態で rTMS 前、rTMS 直後、rTMS 30 分後、rTMS 1 週間後に、安静時および両側運動機能測定と同時に脳波計測を行った。記録電極は国際電極配置法 (拡張 10-20 法) に従って装着し、両側耳朶の電極を基準電極とし、FC3、FC4、FCz、C3、C4、Cz の 6 部位より脳波計 (日本光電社製、Neurofax EEG 1100) を用い、脳波計測を行った。C3、C4 は磁気刺激によって対側第一背側骨間筋の運動誘発電位が最も強く引き起こさ

れる部位とした<sup>23)</sup>。初回に計測を行った部位に印をつけ、rTMS 前後共に同部位から脳波を検出した。バンドパスフィルタは 0.3 ~ 60 Hz、サンプリング周波数は 1,000 Hz、電極の接地抵抗は 10 k $\Omega$  以下とした。

得られた脳波を用い大脳皮質間の機能的な結合度を評価するために脳波コヒーレンス解析を行った。コヒーレンスは、 $Coh_{xy}(\lambda) = |f_{xy}(\lambda)|^2 / \{f_{xx}(\lambda) f_{yy}(\lambda)\}$  の式にて計算を行った<sup>17-20)</sup>。  $f_{xx}(\lambda)$  と  $f_{yy}(\lambda)$  は周波数  $\lambda$  での測定部位 ( $x, y$ ) における脳波信号の自己スペクトル、 $f_{xy}(\lambda)$  は周波数  $\lambda$  での  $x$  と  $y$  における脳波信号の相互スペクトルと定義した。高速フーリエ変換は 0.98 Hz の周波数分解能、窓関数はハニング窓の条件で実施し、体動、眼球運動、筋電図などのアーチファクトの混入のある部分は視察にて判定し、解析から除外した。周波数帯域は運動に大きく関わることが知られている  $\beta$  波帯域を<sup>17,18)</sup>、低  $\beta$  帯域 ( $\beta_1$ : 14 ~ 20 Hz) と高  $\beta$  帯域 ( $\beta_2$ : 21 ~ 30 Hz) に分け評価を行った。

本研究では、FC3、FC4 を運動前野<sup>19)</sup>、C3、C4 を運動野<sup>23)</sup>、FCz、Cz を補足運動野<sup>24-26)</sup> と想定し解析を行った。コヒーレンスを計算する電極の組み合わせは Serrien らによる両手指タッピングの研究に準じ<sup>20)</sup>、(a) 運動前野-運動野 (FC3-C3, FC4-C4)、(b) 両側半球 (FC3-FC4, C3-C4)、(c) 補足運動野-運動野 (FCz-C3, Cz-C3, FCz-C4, Cz-C4) の 8 通りとした (図 3)。運動前野-運動野と補足運

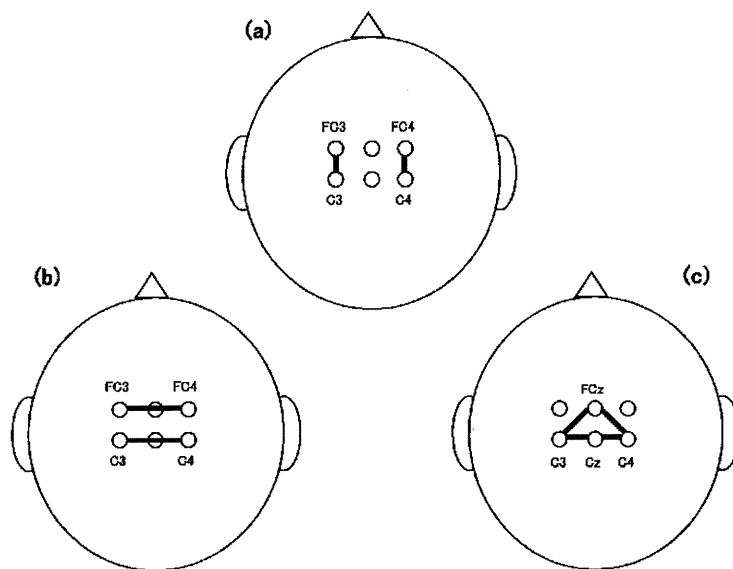


図3 脳波コヒーレンス計測部位  
(a) 運動前野-運動野, (b) 両側半球, (c) 補足運動野-運動野



動野-運動野は健側半球と障害側半球にて別々に評価を行い、両側半球はFC3-FC4とC3-C4を、補足運動野-運動野はFCz-C3とCz-C3（またはFCz-C4とCz-C4）の平均化を評価に用いた。またVolume conductionや共通基準電極によるコヒーレンス値の過剰評価を避けるため、各計測時における運動時のコヒーレンスから安静時のコヒーレンスを引いたタスク関連脳波コヒーレンスを計算し評価に用いた<sup>17)</sup>。

## 6. 統計

運動機能変化、タスク関連脳波コヒーレンス変化の検定には群内要因（rTMS前、rTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後）、群間要因（同時運動、交互運動）にて重複測定分散分析を行った。分散分析の結果が有意であった場合はTukeyによる多重比較検定を行った。rTMS後の運動機能とタスク関連脳波コヒーレンス変化の関連に関しては、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。健側加速度と麻痺側加速度はrTMS前を基準に百分率にて標準化を行い、両側協調度とタスク関連脳波コヒーレンスはrTMS前との差にて統計解析を行った。

## 結 果

### 1. 運動機能

麻痺側加速度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ( $F=12.144, p<0.001$ )、群間要因 ( $F=0.399, p=0.535$ )、交互作用 ( $F=1.072, p=0.369$ )であった。多重比較検定の結果、麻痺側加速度はrTMS直後に同時運動 ( $p=0.008$ )と交互運動 ( $p=0.017$ )共に有意差を持って改善を認めた。麻痺側加速度の改善効果は交互運動でrTMS30分後 ( $p=0.039$ )、rTMS1週間後 ( $p=0.031$ )に効果の持続を認めたが、同時運動ではrTMS30分後 ( $p=0.622$ )、rTMS1週間後 ( $p=0.145$ )と効果の持続を認めなかった (図4a)。

健側加速度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ( $F=1.000, p=0.400$ )、群間要因 ( $F=0.263, p=0.614$ )、交互作用 ( $F=0.222, p=0.881$ )と有意差を認めなかった (図4b)。

両側協調度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ( $F=2.973, p=0.004$ )、群間要因 ( $F=10.237, p=0.005$ )、交互作用 ( $F=3.886, p=0.014$ )であった。多重比較検定にて両側協調度は交互運動で有意差を持ってrTMS直後に低下した ( $p=0.040$ ) (図4c)。

この低下はrTMS30分後 ( $p=0.677$ ) およびrTMS1週間後 ( $p=0.834$ )には正常化した。同時運動ではrTMS直後 ( $p=0.967$ )、rTMS30分後 ( $p=0.849$ )、rTMS1週間後 ( $p=0.728$ )と両側協調度に変化を認めなかった。図5に実際の両側タッピング運動の解析波形を示す。

### 2. タスク関連脳波コヒーレンス

rTMS後の各解析部位におけるタスク関連脳波コヒーレンス変化を図6に示す。重複測定分散分析にて有意差のあった両側半球 $\beta 1$ 群内要因 ( $F=17.016, p<0.001$ )、群間要因 ( $F=0.092, p=0.766$ )、交互作

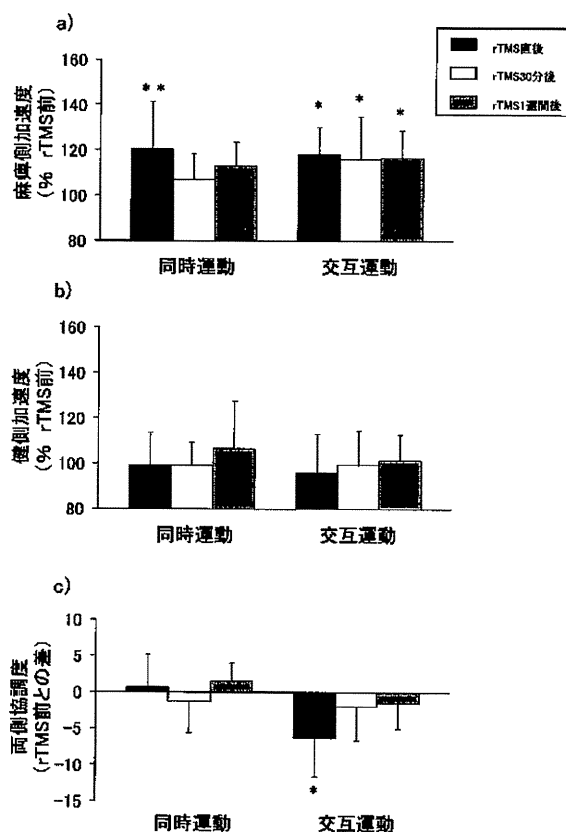


図4 rTMS後の運動機能変化

(a) 麻痺側加速度：rTMS直後に同時運動 ( $p=0.008$ )と交互運動 ( $p=0.017$ )共に麻痺側加速度の改善を認めた。交互運動ではrTMS30分後 ( $p=0.039$ )、rTMS1週間後 ( $p=0.031$ )に麻痺側加速度改善効果の持続を認めたが、同時運動ではrTMS30分後とrTMS1週間後には効果の持続は認めなかった。(b) 健側加速度：rTMS前後の変化は認めなかった。(c) 両側協調度：交互運動ではrTMS直後に両側協調度の低下を認めた ( $p=0.040$ )。この低下はrTMS30分後およびrTMS1週間後には正常化した。同時運動ではrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後には両側協調度の変化を認めなかった。  
\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ 。

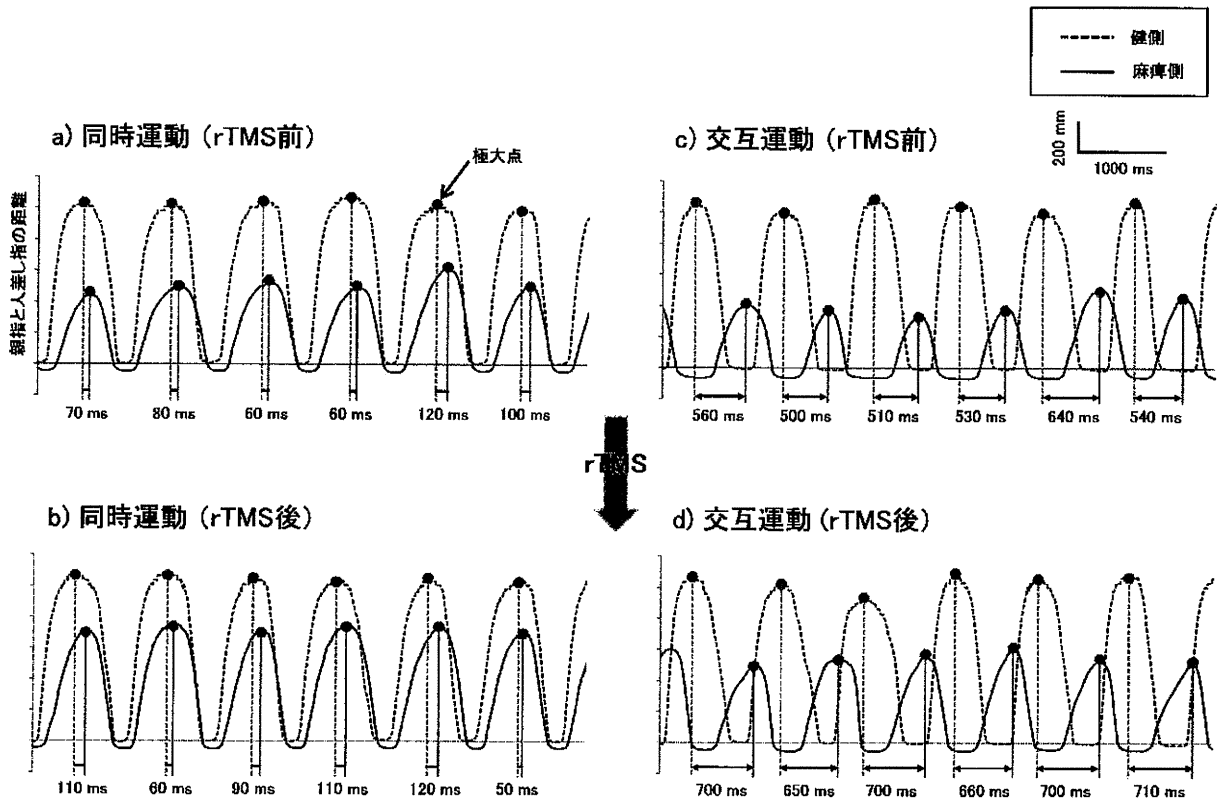


図5 両側タッピング運動の実際の解析波形

同時運動では健側と麻痺側の極大点（親指と人差し指の距離が最も大きくなった部位）の時間差は、rTMS前後（a, b）で著変はなく、両側協調度はrTMS前8.2、rTMS後9.0と変化は認めなかった。交互運動では健側と麻痺側の極大点の時間差は、rTMS前（c）と比較するとrTMS後（d）に増加し、両側協調度はrTMS前54.7、rTMS後68.7と悪化を認めた。縦軸は親指と人差し指の距離、横軸は時間。

用 ( $F=0.407, p=0.749$ )}での多重比較検定にて同時運動 ( $p=0.021$ ) と交互運動 ( $p=0.025$ ) 共に、rTMS直後にタスク関連脳波コヒーレンスの低下を認めた（図6e）。両側半球β1タスク関連脳波コヒーレンス低下はrTMS30分後（同時運動： $p=0.791$ ，交互運動： $p=0.955$ ），1週間後（同時運動： $p=0.885$ ，交互運動： $p=1.000$ ）には正常化を認めた。

### 3. 運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスの関係

同時運動時の麻痺側加速度はrTMS直後に、障害側半球の運動前野-運動野β2タスク関連脳波コヒーレンス ( $\beta=0.686, p=0.028$ ) と正の関連を認めた ( $R^2=0.471, F=7.128, p=0.028$ )。rTMS30分後、rTMS1週間後では有意な関連は認めなかった。交互運動での麻痺側加速度はrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後共に有意な関連は認めなかった。

同時運動、交互運動共に、健側運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスにおいてrTMS直後、rTMS30分

後、rTMS1週間後共に有意な関連は認めなかった。

同時運動時の両側協調度とタスク関連脳波コヒーレンスはrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後共に、有意な関連は認めなかった。交互運動時の両側協調度はrTMS直後に、両側半球β1タスク関連脳波コヒーレンス ( $\beta=0.650, p=0.004$ )，補足運動野-障害側運動野β2タスク関連脳波コヒーレンス ( $\beta=0.462, p=0.019$ ) と正の関連を認めた ( $R^2=0.882, F=14.899, p=0.004$ )。しかしながらrTMS30分後、rTMS1週間後では有意な関連は認めなかった。

## 考 察

### 1. rTMS後の運動機能変化

片側運動の報告<sup>7,8)</sup>と同様に両側運動においてもrTMS直後に麻痺側加速度の改善を認めた。交互運動時における麻痺側加速度の改善はrTMS1週間後も継続したが、同時運動時における麻痺側加速度の改善は

脳卒中患者に対する反復経頭蓋磁気刺激後の両側運動変化

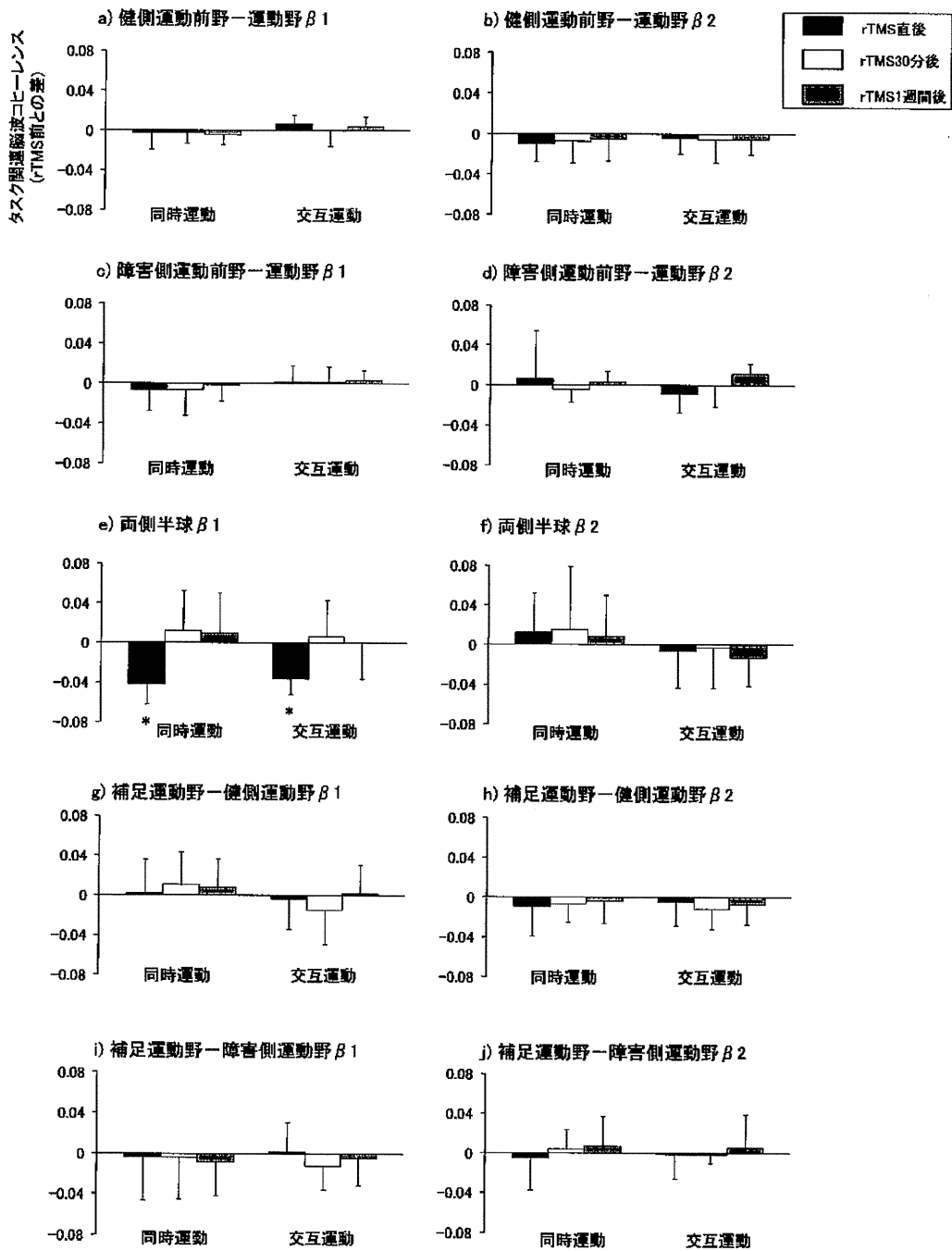


図6 タスク関連脳波コヒーレンス

rTMS直後に、両側半球β1タスク関連脳波コヒーレンスの低下を同時運動 ( $p=0.021$ ) および交互運動 ( $p=0.025$ ) 共に認めた (e)。その他の部位ではrTMS前後でタスク関連脳波コヒーレンスの変化を認めなかった。\* $p<0.05$ 。

rTMS 30分後には消失した。低頻度 rTMS が大脳皮質の興奮性を変化させる時間は刺激時間と同程度であるため<sup>27,28)</sup>、20分間の rTMS のみでは、同時運動時の麻痺側機能改善は30分以上継続しなかったと考えられる。しかしながら交互運動時における麻痺側加速度の改善が rTMS 30分後も持続したことは上記と矛

盾する。考えられる理由として、交互運動は同時運動よりも複雑なタスクのため<sup>15-17)</sup>、本研究は十分に運動機能測定に慣れた後に rTMS を行ったが、rTMS 前における準備運動では交互運動機能はプラトーに達していなかった可能性があり、rTMS 後の麻痺側の運動訓練効果増大<sup>8)</sup> が期待される時間を実施した運動機能

測定が、短時間ではあるが運動訓練となり交互運動時の麻痺側運動機能改善の持続に結びついたことが挙げられる。ただ運動機能測定自体がrTMSに関係なく機能改善を持続させる運動訓練となった可能性も否定できず、今後はシャム刺激を含めた比較検討が必要と思われる。

低頻度rTMSは健側運動野の興奮性を低下させる方法ではあるが、片側運動での評価では健側運動機能は悪化しないと報告されている<sup>11)</sup>。今回、両側運動時の評価においても過去の報告と同様に健側運動機能の変化を認めなかった。過去の報告および本研究を考慮すると、低頻度rTMSが健側運動機能に悪影響を及ぼす可能性はないと考えられる。

rTMS直後に交互運動時の両側協調度の低下を認めた。健側運動野への低頻度rTMSは脳梁機能を低下させる報告<sup>7)</sup>、脳梁機能は両側運動を制御している報告を考慮すると<sup>13,14)</sup>、rTMSにより脳梁抑制が低下し両側運動が障害されたと考えられる。また交互運動は同時運動よりも難しいタスクで両側半球間機能結合の重要度が高いことから<sup>15-17)</sup>、rTMS後の脳梁機能低下による両側運動機能変化の影響を同時運動よりも交互運動は反映しやすく、交互運動時のみに両側協調度の低下を認めたと考えられる。

## 2. rTMS後のタスク関連脳波コヒーレンス変化

rTMS後における大脳皮質間の機能結合変化を検討するため運動関連領域での脳波コヒーレンス解析を行った。脳波コヒーレンスはその値が高いほど、測定部位間における脳波の相同性が高く、機能的に結合していると考えられている<sup>17-20)</sup>。測定部位は運動野および両側運動に関与している運動前野<sup>29,30)</sup>、補足運動野<sup>31,32)</sup>を中心に脳波コヒーレンス解析を行った。

rTMS直後に両側半球低β帯域におけるタスク関連脳波コヒーレンスの低下を認めた。運動野への低頻度rTMSは脳梁抑制を低下させるため<sup>7)</sup>、脳波コヒーレンスにおいても両側半球低β帯域の低下につながったと考えられる。またrTMS直後に、両側半球低β帯域のタスク関連脳波コヒーレンスと交互運動時の両側協調度は正の関連を認めたため、低頻度rTMSによって両側半球間の機能結合が減少し両側協調運動の低下が引き起こされたと考えられた。rTMS 30分後には両側半球低β帯域のコヒーレンスの正常化と共に両側協調度も正常化したため、この考えが支持される。

rTMS前後で、補足運動野-障害側運動野におけるタスク関連脳波コヒーレンス変化を認めることはできなかったが、rTMS直後の交互運動時における両側協調度と補足運動野-障害側運動野高β帯域タスク関連脳波コヒーレンスは正の関連を認めた。補足運動野は両側運動に関与しているため<sup>31,32)</sup>、補足運動野-障害側運動野の機能結合が強い症例は、rTMS後の両側協調度低下の影響を受けにくいと考えられる(図7)。

rTMS直後の同時運動時における麻痺側運動機能は障害側半球の運動前野-運動野高β帯域タスク関連脳波コヒーレンスと正の関連を認めた。健側運動野への低頻度rTMSは障害側運動野の興奮性を増加させ麻痺側運動機能を改善させる報告<sup>8)</sup>、障害側運動前野は麻痺側運動機能に関連している報告を考慮すると<sup>33,34)</sup>、rTMS後の障害側半球における運動前野と運動野の機能結合がrTMS直後の麻痺側機能改善に結びついたと考えられる(図8)。しかしながら交互運動時では麻痺側運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスとの関連は認めなかったため、rTMS後の麻痺側運動機能改善には大脳皮質間機能結合の重要性は少ないかもしれない。

タスク関連脳波コヒーレンスと運動機能の関連を認めたのは両側半球間では低β帯域、障害側半球の運動前野-運動野と補足運動野-障害側運動野では高β帯域と異なる周波帯域であった。低β帯域は小さな神経ネットワークよりも大きな神経ネットワーク機能に関連していると考えられている<sup>35)</sup>。そのためrTMS後の運動機能と関連を認めた周波帯域は、両側半球間という比較的大きなネットワークでは低β帯域、運動前野-運動野および補足運動野-運動野の小さなネットワークでは高β帯域であったと考えられる。

健側運動野へ抑制作用を持つ低頻度rTMSを行っても健側運動機能が悪化しなかったため、健側運動野機能低下に対する大脳皮質内の代償作用が推測されたが、タスク関連脳波コヒーレンス変化と健側運動機能の関連は認めなかったため、本研究のタスク関連脳波コヒーレンス解析では代償作用を解明することはできなかった。

## 3. 本研究の限界点および今後の課題

脳卒中後の患者にrTMSを行い短時間ではあるが両側運動機能が悪化した報告は本研究が初めてである。しかしながら両側運動への悪影響を見るための先行研究のためシャム刺激を実施しておらず、運動機能とタ