

where $\Xi = (\lambda\mu + 1)/\lambda\sigma$ is the standardized truncation point of the truncated normal distribution, and Φ is the cumulative distribution function of the standard normal distribution (Goto *et al.*, 1979, 1983; Goto and Inoue, 1980).

3.2 Cluster analysis for multi-sample comparisons based on the power normal distribution

The B-method is based on the normality of observations. However, real-world observations rarely satisfy this strict assumption. Thus, we propose the PMC method assuming the distribution of each cluster is power-normal. Here, we assume $A(\lambda_n) \approx 1$, which is intended to satisfy the requirement that the power-normal, transformed observations are normally distributed.

In the PMC method, AIC is expressed as

$$AIC_{\text{PND}}^{(1)} = -2l_{\text{PND}}(\hat{\lambda}_n, \hat{\mu}_n, \hat{\sigma}_n; x) + 2(3N), \tag{3.3}$$

where $l_{\text{PND}}(\hat{\lambda}_n, \hat{\mu}_n, \hat{\sigma}_n; x)$ is the maximum-likelihood estimate of a power-normal distribution given by

$$l_{\text{PND}}(\hat{\lambda}_n, \hat{\mu}_n, \hat{\sigma}_n; x) = (\lambda_n - 1) \sum_{n=1}^N \sum_{k \in Q_n} \sum_{i=1}^{I_k} \log x_{ki} - \log \sigma_n^2 + 1, \quad n = 1, 2, \dots, N,$$

$$\hat{\sigma}_n = \sum_{k \in Q_n} \sum_{i=1}^{I_k} \left(x_{ki}^{(\hat{\lambda}_n)} - \hat{\mu}_n \right)^2 \bigg/ \sum_{k \in Q_n} I_k, \quad \hat{\mu}_n = \sum_{k \in Q_n} \sum_{i=1}^{I_k} x_{ki}^{(\hat{\lambda}_n)} \bigg/ \sum_{k \in Q_n} I_k.$$

If $\lambda_1 = \lambda_2 = \dots = \lambda_N = 1, \sigma_1 = \sigma_2 = \dots = \sigma_N = \sigma$, we can assume that the PMC method gives the same result as the B-method. The PMC method is outperformed using an algorithm similar to that used for the B-method. The algorithm for the PMC is given below:

D1: Take the initial value $N = k$.

D2: Search for ${}_N C_2$ pairs obtained from N clusters, and process the following three steps.

D2a: Estimate the power transforming parameter $\hat{\lambda}_{n_1, n_2}$ from the maximum-likelihood estimation for cluster pair (n_1, n_2) .

D2b: Estimate the location parameter $\hat{\mu}_{n_1, n_2}$ and the scale parameter $\hat{\sigma}_{n_1, n_2}$ using

$$\hat{\sigma}_{n_1, n_2} = \sum_{k \in (Q_{n_1}, Q_{n_2})} \sum_{i=1}^{I_k} \left(x_{ki}^{(\hat{\lambda}_{n_1, n_2})} - \hat{\mu}_n \right)^2 \bigg/ \sum_{k \in (Q_{n_1}, Q_{n_2})} I_k,$$

$$\hat{\mu}_{n_1, n_2} = \sum_{k \in (Q_{n_1}, Q_{n_2})} \sum_{i=1}^{I_k} x_{ki}^{(\hat{\lambda}_{n_1, n_2})} \bigg/ \sum_{k \in (Q_{n_1}, Q_{n_2})} I_k.$$

with $\hat{\lambda}_{n_1, n_2}$.

D2c: Calculate AIC (see section 3.3) for the cluster pair (n_1, n_2) .

D3: Amalgamate the j th pair with the minimum AIC for $(N \rightarrow N - 1)$.

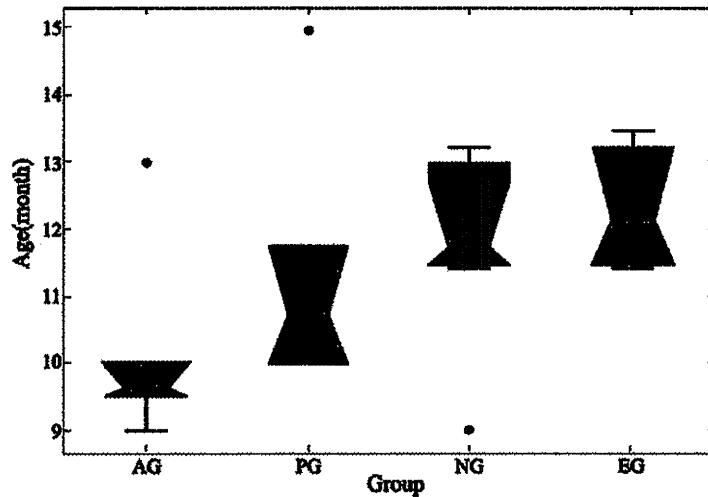


Figure 3.1: Notched boxplot for infant first-walk data

D4: Repeat step D2 until $N = 1$.

3.3 Example

This data deals with the age at which children first walk. The experiment involved reinforcement of walking and placement reflexes in newborns (Zelazo *et al.*, 1972). In this experiment, newborn children were randomly assigned to one of four treatment groups: the active exercise group (AG) where the infants received walking and placement stimulation four times per day for eight weeks; the passive exercise group (PG) where infants received an equal amount of gross motor stimulation four times per day for eight weeks; the no exercise group (NG) whose infants received no motor stimulation but were tested alongside the AG group infants at weekly intervals; and an 8-week control group (EG) whose infants were only observed at 8 weeks of age to control for possible effects of repeated examination. The response variable was age (in months) at which the infant first walked.

We examined this data using the notched boxplot for each sample (see Figure 3.1). The notched boxplot suggests that AG infants walk at the earliest age, and that the walking age of NG and EG infants is similar. Moreover, the distribution of AG and NG is skewed.

We now apply the PMC method to this data, which results in the dendrogram shown in Figure 3.2(a). The dendrogram shows that NG and EG are clustered, and cluster $\{NG, EG\}$ is clustered with PG. The PMC method supports the result of the notched boxplot. We also show the result of the B-method applied to this data in Figure 3.2(b). The B-method dendrogram indicates that NG and PG are clustered first, although the walking age of $\{NG, PG\}$ and AG is similar to EG. As a result, the B-method does not suggest that this training influences the walking age. Conversely, the PMC method suggests the appropriate cluster structure because the PMC method can deal with the skewed distributions in AG and NG.

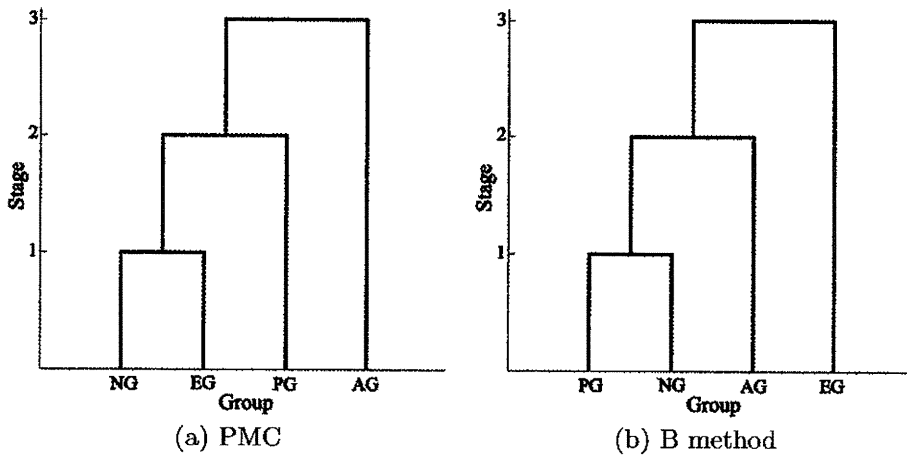


Figure 3.2: Dendrogram for infant first-walk data

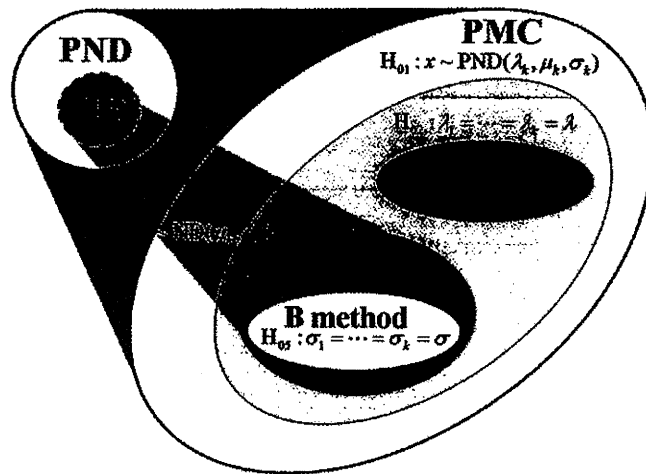


Figure 3.3: Relationship between PMC and B method (PND: power-normal distribution, ND: normal distribution)

3.4 Relationship between the PMC method and the B-method

The PMC method can assess the appropriateness of the B-method because the power-normal distribution covers the normal distribution. Moreover, because PMC is based on likelihoods in the same manner as is the B-method, we can construct a suitable clustering method for relevant observations with the AIC, the or likelihood ratio test (Figure 3.3). Therefore, we can evaluate the fidelity of the B-method by applying the PMC method shows the relationships between the PMC method and the B-method.

Moreover, some graphical methods may suggest some unanticipated characteristic such as possible inadequacies of assumed model in PMC by summaries of the informational contents of the data. We can investigate the power-normality of the observations using the power-normal probability plot (Shimokawa & Goto, 2002). Moreover, the notched boxplot gives productive suggestions about the relative difference between

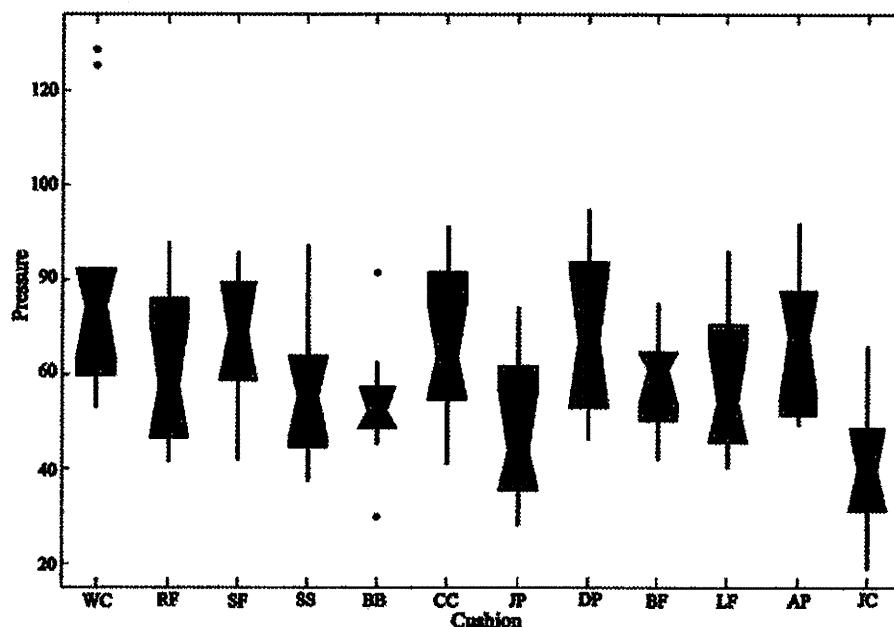


Figure 4.1: Notched boxplot for wheelchair cushion data

the two or more groups in location, dispersion, and skewness.

4. Case study and simulation

Statistical graphics rely often on the cognitive aspects of human beings, so it is difficult to evaluate the value and performance of these techniques. It is preferable that statistical graphics is evaluated through actual data analysis (Goto *et al.*, 1988; Shimokawa and Goto, 2002). In this section, we apply the PMC method and its diagnostic methods to several examples, and we evaluate the practical usefulness of these methods. Furthermore, through some small-scale simulations, we show that the PMC method offers advantages over the B-method.

4.1 Case studies

Sitting immobile for an extended period of time can lead to the development of pressure ulcers, which is a serious problem for patients confined to wheelchairs. Research indicates that seat cushions that diminish pressure under the ischial tuberosities are desirable (Brown and Hollander, 1977).

The data are quantitative pressure measurements on 12 wheelchair cushions. Measurements are made using a standard wheelchair without a cushion (WC) and with 11 wheelchair cushions, Reston Floatation Pad (RF), Stryker Floatation Pad (SF), Spenco Skin Care Pad (SS), Bye-Bye Decubiti (BB), Comfort Cushion (CC), Jobst Hydro-Float Pad (JP), Dri Flote Wheelchair Pad (DP), Bio Flote Gel Pad (BF), Latex Foam Rubber Pad (LF), Adaptaire Pad (AP), and Jobst Hydro-Float Cushion (JC). Ten normal adult volunteers were evaluated. We studied this data using the

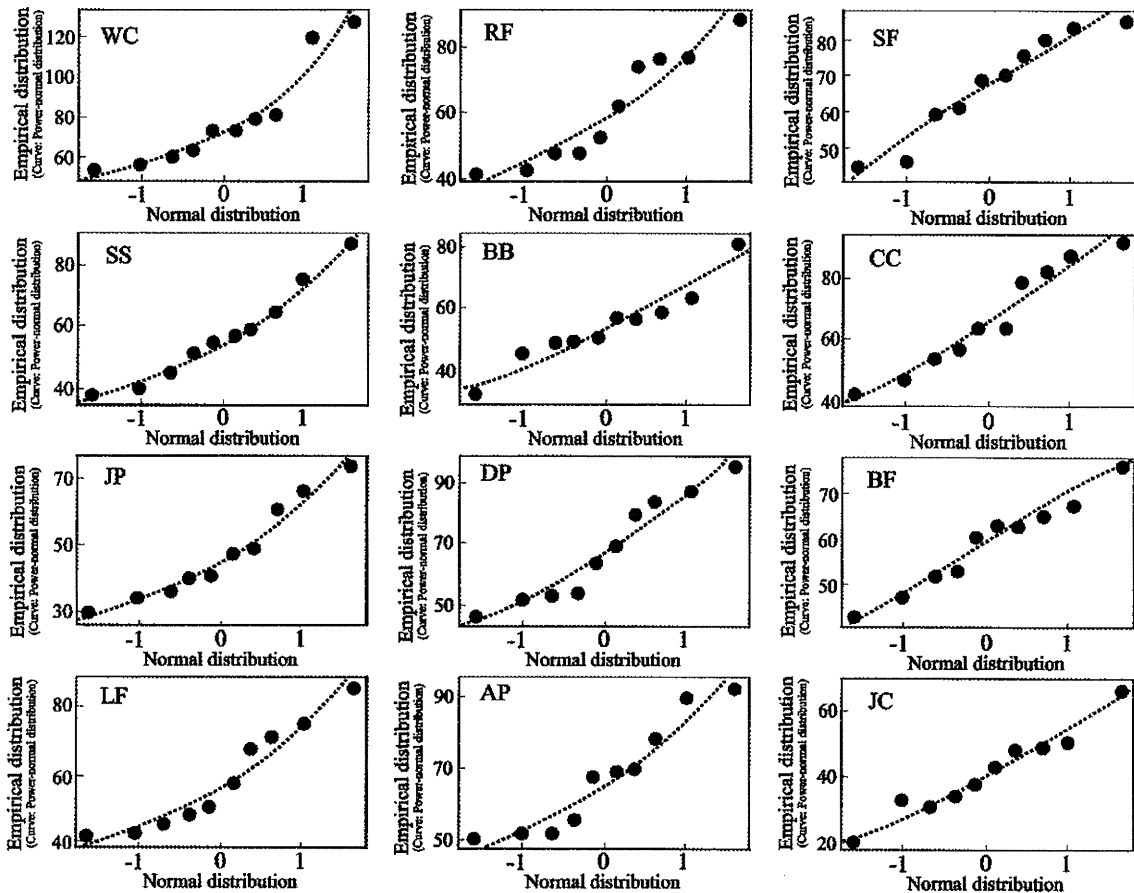


Figure 4.2: Power-normal probability plot for wheelchair cushion data

notched boxplot for each sample (see Figure 4.2). The notched boxplot suggests that the pressure from a standard wheelchair without a cushion is the highest, the pressure from BB, JP, and JC was slightly less than that from other wheelchair cushions, and that the pressure from BF, WC, CC, and LF has a skewed distribution. We considered the power-normality of each sample using the power-normal probability plot (Shimokawa & Goto, 2001), which consists of the cumulative distribution function of the power-normal distribution and is described based on its quantile. If the curve fits the data then we conclude that the observations have power-normal distribution. Figure 4.2 shows the power-normal probability plot for each sample of wheelchair-cushion data. The power-normal probability plot for WC has two outliers; BF, WC, CC, and LF are strongly curved (i.e., the power-normal probability plots give the same indications as the notched boxplots). Moreover, the cumulative distribution function of the power-normal distribution fits the data well, indicating that these samples have power-normal distribution.

We now draw the AIC plot to choose the optimal clustering model (see Figure 4.3). For this, we select the number of optimal clusters for each model that has the largest AIC. We considered the following five models: (1) Each cluster has the power-normal distribution (H_{01}). (2) Each cluster has the power-normal distribution with common

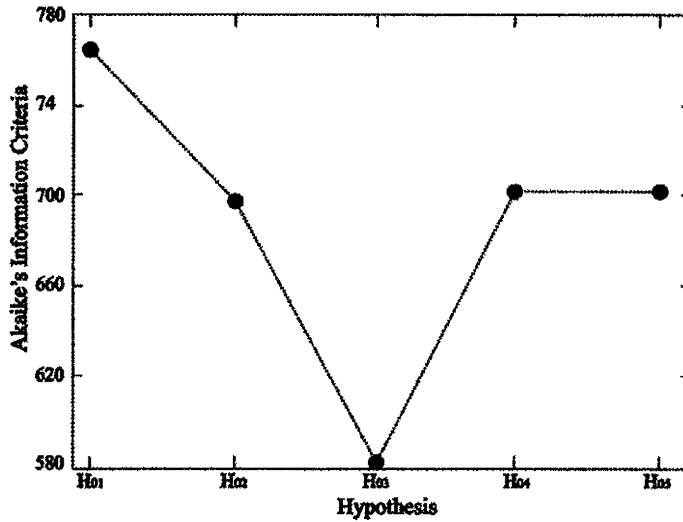


Figure 4.3: AIC plot for wheelchair cushion data

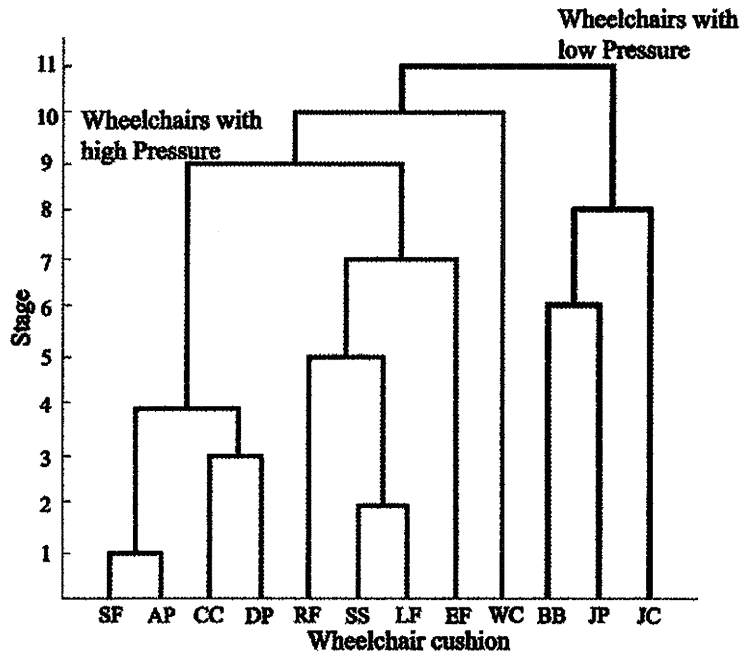


Figure 4.4: Dendrogram for wheelchair cushion data

shape (H_{02}). (3) Each cluster has the power-normal distribution with common shape and scale (H_{03}). (4) Each cluster has the normal distribution (H_{04}). (5) Each cluster has the normal distribution with common scale (H_{05}). The AIC plot indicates that AIC is minimal for H_{03} .

Next, we base the PMC method on H_{03} (see Figure 4.4). Here, the shade of the dendrogram shows the optimal cluster. The standard wheelchair without a cushion (WC) cannot be connected to the cluster with other samples, and it was previously connected to the high-pressure cluster rather than to the low-pressure cluster. Three-wheel cushions with low pressure constitute the cluster {BB, JP, JC}, and the other

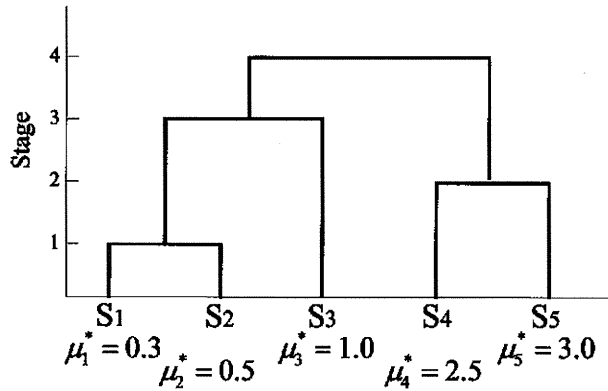


Figure 4.5: True dendrogram for simulated data

eight samples {SF, AP, CC, DP, RF, SS, LF} constitute a single cluster. Therefore, the PMC suggests that BB, JP, and JC are recommendable wheelchair cushions.

4.2 Simulation study

Because the true cluster structure is unknown in examples, the performance of the PMC method could be not evaluated. Therefore, we evaluate in this section the performance of the PMC method through a small-scale simulation. The objective of this simulation is to answer the following questions: When is the PMC method advantageous in comparison with the existing cluster analysis for multi-sample comparisons (i.e., the B-method)? Is the result of the PMC method better than that of the existing cluster analysis for multi-sample comparisons when the data has a skewed distribution? We use the B-method for the existing clustering method because the B-method and PMC method are both developed based on AIC.

For the above objective, we assume the true tree model as shown in Figure 4.5. The distribution for each sample is assumed to be the power-normal distribution $PND(x; \lambda, \mu_k, \sigma)$ with the same power transforming and scale parameters. Here, we use the difference in the location parameter (LO), the power transforming parameter (LM), the scale parameter (SC), the number of individuals (N), and the clustering methods (M) as factors influencing the number of selections. The number of individuals I_k ($k = 1, 2, \dots, 5$) for each sample is set to 10, 15, and 20 (i.e. three levels), the location parameter b is set to 1.0, 1.5, and 2.0 (three levels), the power-transforming parameter λ is set to 0.0, 0.5, and 1.0 (three levels), and the scale parameter σ is set to 1.0, 1.5, and 2.0 (three levels). The clustering methods are the B-method and the PMC method (two levels). For every combination of these factors, we generated 1000 data sets.

We use the following algorithm to generate the simulated data:

- R1: Generate a random number, z_{ik}^* ($i = 1, 2, \dots, I_k, K = 1, 2, \dots, 5$) $\sim N(\mu_k, \sigma)$ where μ_k is the location parameter of the k th sample and is calculated as $\mu_k = b\mu_k^*$, and σ is a common scale parameter.

Table 4.1: Results of five-way ANOVA

Factor	p-value	Contribution Ratio	Factor	p-value	Contribution Ratio
LO	< 0.001	29.4	(LO, SC)	0.761	0.0
N	< 0.001	8.4	(N, SC)	0.469	0.1
LM	< 0.001	11.6	(LM, SC)	0.014	0.3
SC	< 0.001	24.8	(LO, M)	< 0.001	1.2
M	< 0.001	9.2	(N, M)	0.685	0.1
(LO, N)	0.898	0.0	(LM, M)	< 0.001	7.8
(LO, LM)	< 0.001	1.1	(SC, M)	0.092	0.2
(N, LM)	0.306	0.2			

(LO: difference in location parameter, LM: power-transforming parameter, SC: same scale parameter, N: sample size for each group, M: clustering methods)

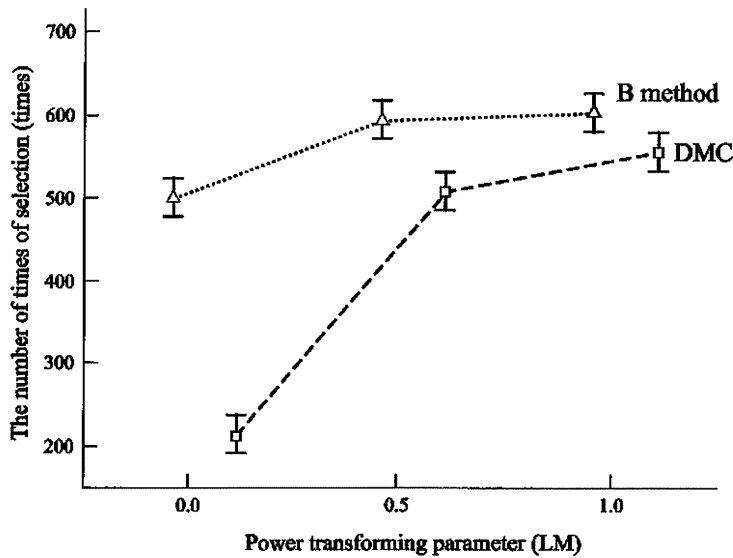


Figure 4.6: Window plots of simulated result at each level of power transforming parameter for each clustering methods

R2: For z_{ik}^* , calculate the inverse power-normal transformation

$$x_{ik} = \begin{cases} (\lambda z_{ik} + 1)^{1/\lambda}, & \lambda \neq 0, \\ \exp(z_{ik}), & \lambda = 0. \end{cases}$$

R3: Repeat steps R1 and R2 to generate 1000 simulated data.

Evaluation: In this simulation, we perform five-way ANOVA to evaluate the performance of the two clustering methods based on the number of selections and on the influence of the five factors on the number of correct clusterings.

Results: Table 4.1 gives the ANOVAs for the number of selections. Here, (A, B) denotes the interaction effects of A and B. We find that LO is the parameter that most influences the number of selections, followed by the parameter SC. For both parameters, this effect is their main effect. The proportion of variation explained by the main effect of M is 9.2%.

To evaluate the effect of the power-transforming parameter for each clustering

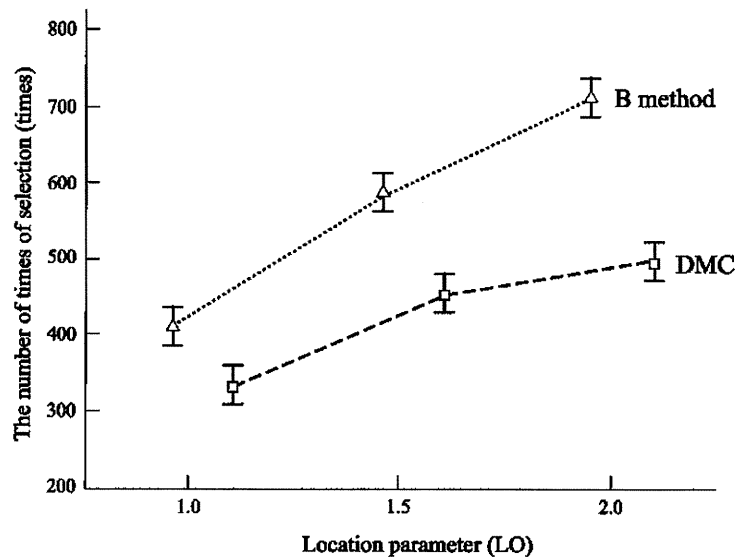


Figure 4.7: Window plots of simulated result at each level of location parameter for each clustering methods

method, we show the window plots of the simulated results for each level of λ and for each clustering method (see Figure 4.6). When $\lambda = 1.0$, the window plot indicates a similar value for each clustering method. However, the number of correct clusterings for the B-method sharply decreases for $\lambda = 0$.

Next, we evaluate the effect of the location parameter for each clustering method, to which end we show the window plots of the simulation results for each level b and for each clustering method (see Figure 4.7). For all b , the PMC method resulted in a larger number of selections than the B-method, and the number of selections increases with the location parameter. In addition, we find that the magnitude of the increase in the number of selections for the PMC method is larger than for the B-method.

5. Conclusions

In this article, we propose the power-normal cluster analysis for multi-sample comparisons, assuming the distribution of the observations is power-normal. We provide some graphical diagnostic procedures in the power-normal cluster analysis for multi-sample comparisons and evaluate the usefulness and their relative performance by giving a simple example and performing a simulation.

The B-method assumes that the underlying distribution of the individuals is the normal distribution. Therefore, when the individuals have a skewed distribution, the B-method does not give good results. However, the PMC method gives good results in this situation, because it assumes that the underlying distribution of the individuals is the power-normal distribution. Thus, we may be able to apply the PMC method to medical studies, because the data from these studies often have a skewed distribution.

The PMC method can also be used to assess the validity of the B-method, since the power-normal distribution covers the normal distribution. In this case, we can

use the PMC method to diagnose the B-method.

Because the PMC method is based on likelihood in the same manner as the B-method, we can construct a suitable clustering model for relevant observations from Akaike's Information Criteria or from graphical diagnostic methods. In this article, we illustrate some graphical diagnostic methods for PMC. We can investigate the power-normality of the observations using the power-normal probability plot, the relative difference between the two methods in the location, and outliers using the notched boxplot.

In PMC, Akaike's Information Criterion (AIC) is applied for agglomerative measure, similar to that described in Bozdogan (1986). On the other hand, there are many criteria for model evaluation. For example, Bozdogan (2000) developed useful criteria based on the Bayesian approach. In future, we would like to evaluate these criteria and explore the best agglomerative measure for PMC.

REFERENCES

- Brown, B.W. & Hollander, M. (1977). *A Biomedical Introduction*. John Wiley & Sons.
- Bozdogan, H. (1986). Multi-samples cluster analysis as an alternative to multiple comparison procedure. *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, **22**, 95–130.
- Box, G.E.P. & Cox, D.R. (1964). An analysis of transformations (with discussions). *J. Roy. Statist. Soc.*, **B26**, 211–252.
- Calinski, T., & Corsten, L.C.A. (1985). Clustering means in ANOVA by simultaneous testing. *Biometrics*, **41**, 39–48.
- Cox, D.R., & Spjøtvoll, E. (1982). On partitioning means into group. *Scand. J. Statist.*, **9**, 147–152.
- Duncan, D.B. (1955). Multiple ranges and multiple F-test. *Biometrics*, **78**, 1–42.
- Goto, M., Uesaka, H., & Inoue, T. (1979). Some linear models for power transformed data. *Invited paper at the 10th International Biometric Conference*, August, 6–10 (Res. Rep. No.93, Res. Instit. Fund. Infor. Sc, Kyushu University).
- Goto, M., Matsubara, Y., & Tsuchiya, Y. (1983). Power-normal distribution and its applications. *Rep. Stat. Appl. Res.*, JUSE., **30**, 8–28.
- Jolliffe, I.T. (1975). Cluster analysis as a multiple comparison method, in: Gupta (Ed.), *Applied Statistics* (North-Holland, Amsterdam, 1975), 159–168.
- Scott, A.J., & Knott, M. (1974). A cluster analysis method for grouping means in the analysis of variance. *Biometrics*, **30**, 507–512.
- Shimokawa, T. & Goto, M. (2001). Development of data-adaptive probability plotting and its applications. *Contributed paper of the 53rd of The International Statistical Institute*, **3**, 127–128.
- Tasaki, T., Yoden, A., & Goto, M. (1987). Graphical data analysis in comparative experimental studies. *Computational Statistics & Data Analysis*, **5**, 113–125.
- Worsley, K.J. (1977). A non-parametric extension of a cluster analysis method by Scott and Knott, *Biometrics*, **33**, 532–535.

(Received January 14 2010, Revised July 25 2010)

磁気刺激療法

武智 詩子 魚住 武則

はじめに

抗てんかん薬で発作が完全に消失しない難治性てんかんを有し、外科的手術の適応がない患者に対して注目されているのが、脳刺激法による治療である。刺激法には頭蓋内電極を用いて大脳皮質¹⁾、迷走神経²⁾、視床前核³⁾をターゲットとして直接電気刺激する方法が試みられてきた。さらに、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation, TMS) を用いて大脳皮質の興奮性を変化させ治療に応用する試みが行われるようになった。TMS は細胞レベルでは電気刺激と同様の効果を持ち、非侵襲的な方法という点では直接電気刺激より優れているが、まだ最適な刺激条件が確立されておらず、臨床研究においても十分なエビデンスがない。本稿では、てんかんに対する磁気刺激法の現状について概説する。

反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive TMS, rTMS)

TMS の原理は、コイルに流したパルス電流により周囲に変動磁場を生じ、二次的に生体内の過電流を誘導することにより脳を刺激するものである。1985 年 Barker ら⁴⁾ が頭部に磁気刺激を与え、手の筋から誘発電位を記録することに成功して以来、様々な脳機能評価に応用されてきた。1990 年代に刺激装置の改良が進み、TMS を連続して用いる反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の方法論が確立した。その後、rTMS により神経活動の抑制、促進が確認されるようになり⁵⁾、rTMS の刺激中だけでなく刺激後にも及ぶ効果を利用して、神経・精神疾患の治療に応用することが考えられるようになった。今日、パーキンソン病、うつ病、脳卒中後遺症など様々な神経・精神疾患の治療で有効性が認められている。てんかんに対する TMS の臨床応用としてはこれまでは皮質興奮性の変化を検出することによる抗てんかん薬の治療効果の判定や術前の皮質機能マッピング

たけち うたこ 産業医科大学/神経内科学教室
うおずみ たけのり 同 准教授

などに用いられてきたが、新たな治療法としても期待されるようになった。

rTMS は 3 発以上規則正しく反復される TMS と定義されている。rTMS は刺激頻度が 1 Hz を越えるものを高頻度 rTMS (fast rTMS)、1 Hz 以下のものを低頻度 rTMS (slow rTMS) と 2 種類に区別され、5 Hz 以上の fast rTMS ではコイル直下の大脳皮質の興奮性が増大し、slow rTMS では大脳皮質の興奮性は低下すると考えられている。このため、主に大脳皮質興奮性が低下している病態では fast rTMS が、逆に亢進している病態では slow rTMS が治療として用いられている。最近ではさらに多くの刺激パターンが開発されており、より強い刺激効果が得られるようになった。てんかんを抑制するためにはシナプス可塑性、とくに長期抑制 (long-term depression: LTD) の惹起、GABA 作動性抑制機能の強化などが重要である。ヒトではこれらの効果を直接確認できないために、MEP 振幅の低下や cortical silent period の延長などを指標として検討されている。Slow rTMS 以外に primed 1 Hz 刺激、continuous theta burst stimulation (cTBS) などでも MEP 抑制効果が証明されており、臨床研究が行われつつある⁶⁾。

動物実験では Akamatsu ら⁷⁾ がてんかん重積状態の動物に 0.5 Hz rTMS を行い、重積状態の改善と有意な死亡率の低下を報告している。脳波を同時記録しながら rTMS を行った研究⁸⁾ でも、0.75 Hz および 0.5 Hz rTMS でてんかん抑制効果が認められている。これらの成果から、slow rTMS は皮質ネットワークでの興奮性を抑制し、抗けいれん作用があることが推測される。

てんかん患者に対しては表に示すように多くの症例報告・臨床試験が行われている^{9~26)} が、shan 刺激を用いて無作為二重盲検法で検討した報告は 3 つしかない。Theodore ら¹¹⁾ は、1 Hz で 900 回刺激を二度行うプロトコルで抑制傾向はみられたものの有意差がなかったと報告している。Cantello ら²¹⁾ は円形コイルを用いて vertex

てんかんに対する rTMS 治療

Author	Year	No. of subject	rTMS frequency	No. of stimuli	Coil	Coil position	抑制効果	原因疾患
Tergau F et al.	1999	9	0.33	500	C	vertex	あり	CPS
Menkes DL et al.	2000	1	0.5	100	C	cortical dysplasia	あり	cortical dysplasia
Theodore WH et al.	2002	24	1	180	C	epileptic focus	抑制傾向	部分てんかん
Tergau F et al.	2003	17	0.33 or 1	1000	C	vertex	あり (0.33 Hz のみ)	部分および全般性てんかん
Brasil-Neto JP et al.	2004	5	0.3	20×5	C	vertex	あり	部分てんかん
Rossi S et al.	2004	1	1	900	fig 8	right M1	あり	cortical dysplasia
Graff-Guerrero A et al.	2004	2	20	40×15	fig 8	left frontal	あり	EPC
Misawa S et al.	2005	1	0.5	100	fig 8	lateral to midcentral	あり	cortical dysplasia による EPC
Kinoshita M et al.	2005	7	0.9	810×2	C	Fcz or Pcz	一部あり	外側側頭葉てんかん
Fregni F et al.	2005	8	0.5	600	fig 8	epileptic focus or vertex	あり	大脳皮質形成異常
Brighina F et al.	2006	6	5	50×2	fig 8	cerebellum	刺激中のみあり	部分てんかん
Fregni F et al.	2006	21	1	1200	fig 8	epileptic focus or vertex	あり	大脳皮質形成異常
Cantello R et al.	2007	43	0.3	500	C	vertex	なし (発作波は減少)	部分および全般性てんかん
Joo EY et al.	2007	35	0.5	3000	C	Cz or temporal	あり	CPS
Rotenberg A et al.	2008	1	1	1800	fig 8	C4	刺激中のみあり	Rasmussen 脳炎
Santiago-Rodríguez E et al.	2008	12	0.5	900	fig 8	epileptic focus	あり	新皮質てんかん
Rotenberg A et al.	2009	7	20-100 と 1	5-2000	fig 8	epileptic focus	あり	EPC
Brodbeck V et al.	2010	5	6→1	600+600	fig 8	epileptic focus	一部あり	部分てんかん

fig 8 : figure-of-eight coil, C : circular coil, M1 : primary motor cortex

CPS : complex partial seizure, EPC : epilepsy partialis continua

に 0.3 Hz の rTMS を行い、発作波の減少は認められたが発作抑制効果は認められなかったと報告している。統計学的に有意に発作抑制効果が認められたのは Fregni らの報告²⁰⁾である。1 Hz rTMS を epileptogenic focus に与えた結果、発作頻度、発作波とも減少した。二重盲検法ではないが Tergau ら¹²⁾はてんかん患者 17 例に対して円形コイルを用いて 0.33 Hz の slow rTMS を 1000 パルス/日行い、発作頻度や重症度が軽減したと報告している。他にも少数例 (epilepsia partialis continua, cortical dysplasia, cortical myoclonus など) を対象として slow rTMS の有効性を示した報告が散見される。従来発表された複数の論文のメタ解析が 2007 年に Bae らにより報告されており²⁷⁾、解析の結果、てんかんに対して rTMS を行うことで 38% の症例で

50% 以上の発作頻度の減少を認め、てんかん発作の副作用は 1.4% にすぎず、rTMS が有効な治療法として可能性がある」と結論している。

てんかん患者に対する rTMS の安全性について、TMS 後に 2 例で部分てんかん発作を生じたという報告¹³⁾以外は無篤なもの認められていない。頭痛はある程度の頻度で認められているが、重篤ではない。なお、「日本臨床神経生理学会 磁気刺激法に関する委員会」「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」が TMS の安全性に関する全国調査を行い、重篤な副作用がなかったことを明らかにしており、slow rTMS については本邦では 1 週間 1500 回を上限としており、それ以上の刺激では各施設の倫理委員会の承認が必要であると定めている²⁸⁾。

むすび

てんかんに対する rTMS による治療について述べた。rTMS の治療効果に関する報告はまだ少数例を対象としたものがほとんどであること、対照と比較した研究が不十分であること、また、報告により刺激頻度、刺激強度、刺激回数、刺激間隔等の刺激条件や刺激部位は様々であること

から、まだ治療法として確立されるには至っていない。しかし、難治性てんかん患者に対し rTMS は新たな治療となりうることを期待されており、最適刺激条件と有効刺激部位を明らかにすることにより、今後のさらなる研究が期待される。

文献

- 1) Yamamoto J, Ikeda A, Kinoshita M, et al. Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure*. 2006 ; 15 : 520-7.
- 2) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology*. 1995 ; 45 : 224-30.
- 3) Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, et al. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2002 ; 43 : 603-8.
- 4) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 ; 1 : 1106-7.
- 5) Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997 ; 48 : 1398-403.
- 6) Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stim*. 2010 ; 3 : 95-118.
- 7) Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, et al. Decreased susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett*. 2001 ; 310 : 153-6.
- 8) Rotenberg A, Muller P, Birnbaum D, et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin Neurophysiol*. 2008 ; 119 : 2697-702.
- 9) Tergau F, Naumann U, Paulus W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*. 1999 ; 353 : 2209.
- 10) Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000 ; 41 : 240-2.
- 11) Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures : a controlled study. *Neurology*. 2002 ; 59 : 560-2.
- 12) Tergau F, Neumann D, Rosenow F, et al. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation ? Interim analysis of a controlled study. *Clin Neurophysiol*. 2003 ; 56(suppl) : 400-5.
- 13) Brasil-Neto JP, de Araújo DP, Teixeira WA, et al. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation : lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 ; 62 : 21-5.
- 14) Rossi S, Ulivelli M, Bartalini S, et al. Reduction of cortical myoclonus-related epileptic activity following slow-frequency rTMS. *NeuroReport*. 2004 ; 15 : 293-6.
- 15) Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Ruiz-García M, et al. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurol Scand*. 2004 ; 109 : 290-6.
- 16) Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J Neurol Sci*. 2005 ; 234 : 37-9.
- 17) Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy—a pilot study. *Seizure*. 2005 ; 14 : 387-92.
- 18) Fregni F, Thome-Souza S, Berman F, et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations : an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005 ; 83 : 57-62.
- 19) Brighina F, Daniele O, Piazza A, et al. Hemispheric cerebellar rTMS to treat drug-resistant epilepsy : case reports. *Neurosci Lett*. 2006 ; 397 : 229-33.
- 20) Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006 ; 60 : 447-55.
- 21) Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy : clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007 ; 48 : 366-74.
- 22) Joo EY, Han SJ, Chung SH, et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol*. 2007 ; 118 : 702-8.
- 23) Rotenberg A, Depositario-Cabacar D, Bae EH, et al. Transient suppression of seizures by repetitive transcranial magnetic stimulation in a case of Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2008 ; 13 : 260-2.
- 24) Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*. 2008 ; 7 : 677-83.
- 25) Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua. *Epilepsy Behav*. 2009 ; 14 : 253-7.
- 26) Brodbeck V, Thut G, Spinelli L, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on spike pattern and topography in patients with focal epilepsy. *Brain Topogr*. 2010 ; 22 : 267-80.
- 27) Bae EH, Schrader LM, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy : a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2007 ; 10 : 521-8.
- 28) 磁気刺激法に関する委員会. 磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会. 「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言. 脳波と筋電図. 1999 ; 27 : 306. (2000, 2003 追加報告)

認知症の非薬物療法

磁気刺激・認知リハビリテーション

魚 住 武 則 中 川 悠 子

はじめに

認知症に対する治療は薬物療法以外にほとんどエビデンスがなく、非薬物療法はほとんど有用でないと考えられてきた。障害を受けた脳が機能を回復するには脳が持っている重複性、適応性、可塑性が関与しているがそれらを治療にどのように利用するかを考える必要がある。最近の研究で経頭蓋的磁気刺激法 transcranial magnetic stimulation (TMS) が、脳の可塑性を誘発するということが明らかになってきた。また認知リハビリテーション cognitive rehabilitation は器質的疾患によって生じた高次脳機能障害に対して何らかの介入を行い、認知・行動機能の改善、生活機能の向上、社会への適応をはかることを目的とした治療法であるが、近年進行性疾患である認知症にも適応が広がられている。

本稿では認知症に対する TMS および認知リハビリテーションの有用性について述べる。

I. 磁気刺激 (TMS) とは

コイルに大きなパルス電流を流すと周囲に変動磁場を生じる。TMS はその磁場により二次的に生体内の渦電流を誘導することにより、脳を刺激するものである。TMS は痛みや不快感が極めて少なく、骨などの高抵抗組織で減衰せずに深部まで刺激可能であるなどの利点がある。コイルに流れる電流と頭蓋内に生じる渦電流の向きは逆方向となるため、軸索の向きに渦電流が流れるように配置することが必要である。

運動皮質を電気刺激すると、錐体細胞の直接刺激による反応である direct wave (D wave) とシナプスを介した錐体細胞の間接刺激 (錐体

細胞と結合する介在ニューロンが刺激された結果) による反応である indirect wave (I wave) とが、一連の電位として皮質脊髄路を下行する。磁気刺激の場合、誘発される渦電流が皮質表面からみて平行に流れるために皮質の表層を平行に走る樹状突起や横行線維が刺激されやすい。

1990年代に刺激装置の改良が進み、TMS を連続して用いる反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive TMS, rTMS) の方法論が確立した。その後 rTMS により神経活動の抑制、促進が確認されるようになり、rTMS の刺激中だけでなく刺激後にも及ぶ効果を利用して、神経・精神疾患の治療に応用することが考えられるようになった¹⁾。rTMS は3発以上規則正しく反復される TMS と定義されている。rTMS は刺激頻度が 1 Hz を越えるものを高頻度 rTMS (fast rTMS)、1 Hz 以下のものを低頻度 rTMS (slow rTMS) と2種類に区別され、5 Hz 以上の fast rTMS ではコイル直下の脳皮質の興奮性が増大し、slow rTMS では脳皮質の興奮性は低下すると考えられている。このため主に脳皮質興奮性が低下している病態では fast rTMS が、逆に亢進している病態では slow rTMS が治療として用いられている。

ヒトは発生とともに神経ネットワークを構築し、後天的な再構成により外界の環境に適応した行動をとることができる。神経細胞間のシナプスの可塑性が情報処理の本質であり、シナプス前細胞における伝達物質の放出機構とシナプス後膜の受容機構によって信号伝達効率がダイナミックに制御されている。伝達効率が変化することがシナプス可塑性であり、rTMS はこれに影響を与えることで長期的効果を発現すると考えられている²⁾。シナプス可塑性は30分から1時間以上持続する長期増強 long-term poten-

tiation (LTP) と長期抑圧 long-term depression (LTD) に分けられる。さらには増強誘導に先立って頻回刺激を加えることでその後の LTP が抑制あるいは促進される現象がありメタ可塑性と呼ばれている³⁾。rTMS により皮質の興奮性が長期的に変化するメカニズムの主体は LTD や LTP に類似した機序が想定されている。

II. rTMS を用いた認知症治療

rTMS はいろいろな精神・神経疾患の治療に用いられている。皮質興奮性を上げたい場合は 5~20Hz の fast rTMS を用いる。逆に興奮性を下げたい時には 1 Hz 前後の slow rTMS を用いる。うつ病の患者では左の前頭前野背外側部 (dorsolateral prefrontal cortex ; DLPFC) の血流が低下し、回復過程で血流も改善することが示されるようになり、左 DLPFC への fast rTMS が行われるようになった。George ら⁴⁾は1995年に安静時運動閾値の80%の刺激で20Hz 2秒間の刺激を60秒間の間隔において20回行い5日間実施する方法によりうつ状態が改善したと報告した。以来、左 DLPFC を刺激部位として行われる高頻度、強刺激の rTMS の有効性の報告は多い。それと同時に認知機能に対する影響も検討されている。注意、遂行機能、ワーキングメモリー、問題解決能力、学習、記憶、psychomotor speed などの面で改善が認められたという報告がある一方、効果がなかったという報告が散見され、一定の見解が得られていないが、概ね MEP 閾値の80~110%の強度で10~20Hz の fast rTMS (1,000~3,000パルス) を左 DLPFC に加えることである程度の認知機能改善が見込めるといえる考えが主流となっている⁵⁾。

認知機能に関してはとくに言語、注意、記憶の機能障害が临床上重要であり、それぞれ rTMS の効果を検討した臨床研究が行われるようになった。言語に関しては DLPFC 刺激 (20Hz) あるいは右 Broca 野刺激 (1 Hz) で picture naming の改善、左 DLPFC 刺激 (20Hz) で文章理解や自発語改善などの報告がある。注意に関しては健常側の頭頂部刺激 (25Hz) で neglect 改善、左頭頂部刺激 (1 Hz) で neglect 改善などの報告がある。記憶に関しては DLPFC 刺激 (10Hz) で psychomotor speed、記憶の改善、両側 DLPFC 刺激 (5 Hz) で記憶の改善などの

報告がみられる⁶⁾。いずれも少数例で sham 刺激との比較も十分でなく、エビデンスとしてはまだ不十分であるが、今後の臨床研究の発展が望まれる。またシナプス可塑性に重要な3つの蛋白の rTMS 後に生じる変化を vascular dementia rat を用いて検討した基礎的研究では BDNF (神経栄養因子、シナプス伝達効率を増強する作用をもつ)、NMDA 受容体 (シナプス長期増強誘導過程において重要、海馬 CA1 area に多い)、Synaptophysin (シナプス前部蛋白質、情報伝達に重要) のいずれの mRNA 発現が優位に増加することが示された⁷⁾。

III. 認知リハビリテーション

認知リハビリテーションとは、認知・行動機能の改善、生活機能の向上、社会生活への適応を図ることを目的とした介入法で、従来器質的脳障害 (主に脳血管障害、頭部外傷) に伴う高次脳機能障害に対して実施され、その有用性はすでに明らかにされており診療報酬の対象となっている。最近、慢性進行性の経過を示す認知症に対しても個人、集団レベルで広く行われるようになった。機能低下の進行を抑制することが主な目的であり、可能であれば機能の回復・再獲得をめざすものである。そのためには失語、失行、失認、注意・記憶・遂行障害に対する訓練を単に行うだけでなく、個々の症例に対して認知機能の詳細な評価を行い、生活環境を考慮した上での適切な目標設定を行い、その目標達成に必要な治療計画を立てる必要がある。さらには家族・介護者への介入も必要であり、適切な環境調整や情緒面の支援も行う。

認知症に対する個人認知リハビリテーションは、個々の障害の程度に応じて実施する必要があるが、症例によって介入方法の違いが大きく、効果を比較することが難しいことから、個人認知リハビリテーションの有効性に関する研究は少ない。しかし、症状の個人差が大きい病初期には優先して行われるべきである。

集団認知リハビリテーションは対象症例がほぼ同じ障害を持ち、働きかけに対しても同様の反応を示すという前提で行われるものである。しかし、集団療法ではあるが個々の患者に対する信頼関係を築くこと、個人心理療法の要素も取り入れることも必要である。集団認知リハビ

リテーションとして体系化された方法としては、現実見当識訓練法 reality orientation training (RO 法)、回想法、バリデーショ療法、認知刺激療法、音楽や絵画を利用した芸術療法、などがある。

現実見当識訓練法 (RO 法) は、氏名、場所、曜日、時間などの基本的情報を繰り返し認知症患者に伝えることで、現実見当識を強化することを目的としている。その結果、誤った外界認識から生じている行動や感情の障害の改善が可能となる。RO 法の有効性に関する報告数は多いが、そのうちランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) はわずかである。Onder⁸⁾は、ドネペジル内服中のアルツハイマー病患者を対象に週3回、計25週間 RO 法を実施し、行動や ADL には効果がなかったが MMSE や ADAS 等の認知機能の改善には効果があったと報告している。2004年に認知症患者への RO 法の有効性について、Spector らが行ったメタアナリシス⁹⁾では、認知、行動ともに有意な効果があるとされたが、その後のレビュー¹⁰⁾では効果は否定的とされた。RO 法は有効な治療法である可能性はあるが、それを裏付けるエビデンスはまだ乏しいと考えられる。

回想法は、過去の体験や生活史を振り返り話すことで、情動を喚起し心理的安定を目指すことを目的としている。しかし、回想法により認知面についての明らかな改善を認めたという報告は少ない。Lai ら¹¹⁾は認知症患者を対象に回想法を用いた RCT を実施しているが、介入群で心理社会的な健康度は増加したものの、認知機能の改善はみられなかった。2005年に行われたメタアナリシス¹²⁾でも、認知症患者への回想法の効果については結論付けることはできないとされている。

バリデーショ療法は、認知症患者の混乱した行動にもそれぞれ意味があると考え、介護者が受容することを原則とする一連のコミュニケーション技法である。バリデーショ療法の効果を検証したメタアナリシス¹³⁾では、行動面の改善がみられた報告も一部あったが、認知機能や ADL の改善に有効との報告はなかった。治療期間、対照群への介入方法、評価方法が異なり評価できない報告もあり、有効性に関する結論が導かれるほどのエビデンスはないとされ

ている。

認知刺激療法とは RO 法から発達した手法であり、現実的な知識ではなく情報処理過程に注目して脳に刺激を与え、認知機能の改善を期待する。コリンエステラーゼ阻害薬との併用での有効性が示されている¹⁴⁾。

以上のように認知リハビリテーションの研究とその効果に対するエビデンスはまだ少ない。2010年10月に改訂された『認知症治療ガイドライン2010』¹⁵⁾にも触れられているが、認知リハビリテーションが有効である可能性はあるものの、現時点では十分なエビデンスはないとされている。今後さらに研究がすすみエビデンスが確立していくことが望まれる。

お わ り に

rTMS は可塑性の促進効果を有することは明らかであるが、その効果はまだ十分とはいえず、より適切な刺激条件の検討が必要である。また認知リハビリテーションも現場では広く行われている手技であるが、効果判定や盲検性の困難さから十分なエビデンスが得られていない。今後は薬物療法に加えて rTMS や認知リハビリテーションなどを加えた複合的治療がより高い有効性を示すと期待される。

文 献

- 1) Chen, R., Classen, J., Gerloff, C. et al.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48: 1398-1403, 1997.
- 2) Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., Di Lazzaro, V. et al.: Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3: 95-118, 2010.
- 3) Abraham, W. C., Bear, M. F.: Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trend Neurosci*, 19: 126-130, 1996.
- 4) George, M. S., Wasseman, E. M., Williams, W. A. et al.: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation improves mood depression. *Neuro Report*, 6: 1854-1856, 1995.
- 5) Guse, B., Faikai, P., Wobrock, T.: Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*, 117: 105-122, 2010.
- 6) Miniussi, C., Cappa, S. F., Cohen, L. G. et al.: Efficacy of repetitive magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stim*, 1: 326-336, 2008.
- 7) Wang, F., Geng, X., Tao, H. Y. et al.: The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats

- and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area. *J Mol Neurosci*, 41: 145-155, 2010.
- 8) Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E. et al.: Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 187: 450-455, 2005.
 - 9) Spector, A. E., Orrell, M., Davies, S. P. et al.: Reality orientation for dementia. (Cochrane Reviews) In *The Cochrane Library*. 2004; Issue 4, Chichester, John Wiley & Sons.
 - 10) Livingston, G., Johnston, K., Katona, C. et al.: Systematic review of psychikigucal approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*, 162: 1996-2021, 2005.
 - 11) Lai, K. Y., Chi, I., Kayser-Jones, J.: A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *International Psychogeriatrics*, 16: 33-49, 2004.
 - 12) Woods, B., Spector, A. E., Jones, C. A. et al.: Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(2): CD001120, 2005.
 - 13) Neal, M., Barton, W. P.: Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, (3): CD001394, 2003.
 - 14) Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Czaja, S. J. et al.: Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12: 395-402, 2004.
 - 15) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編: 認知症疾患治療ガイドライン2010. 医学書院, 東京, 2010.
-

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

武智 詩子 魚住 武則

はじめに

経頭蓋磁気刺激法 transcranial magnetic stimulation (TMS) は、1984年に Barker らが頭部に磁気刺激を与え、手の筋から誘発電位を記録することに成功したことに始まる¹⁾。1990年代に入ると TMS を連続して施行できる技術〔反復経頭蓋磁気刺激法 repetitive TMS (rTMS)〕が確立し、頭皮上から神経活動を変化させることが可能となり、神経・精神疾患に対する治療法として臨床応用されるようになった。rTMS によって長期的治療効果を得るためにはそのメカニズムを理解する必要がある。本稿では、そのなかで最も重要なメカニズムであるヒトでの可塑性の誘導について概説する。

rTMS の原理

刺激コイルに大きなパルス電流を流すと変動磁場を生じる。コイルの周りにはコイルに流した電流と逆向きの誘導電流(渦電流)が誘導される。この渦電流により脳を刺激するのが TMS の原理である。電気刺激法では頭蓋骨の電気抵抗のため大きな電流を必要とし、疼痛が大きな問題であったが、TMS は骨の抵抗なく神経細胞に電流を誘導できるという画期的な方法である。現在多く用いられているコイルの形状は、円形コイル、8 の字コイル、ダブルコーンコイルの 3 種類がある。rTMS は 3 発以上規則正しく反復される TMS と定義され、刺激頻度が 1 Hz を越えるものを高頻度 rTMS (fast rTMS)、1 Hz 以下のものを低頻度 rTMS (slow rTMS) と 2 種類に区別される。現在多くの rTMS protocols があり、それぞれ異なった効果を発現できる。例えば、刺激頻度、刺激強度、刺激コイルの形状、刺激を加える時間、総刺激回数などで効果は変化する²⁾。Pascual-Leone らは 1994 年にヒトの運動野に rTMS で 20 Hz 10 回 150% rMT の刺激を行い、運動誘発電位 motor evoked potential (MEP) 振幅が 50% 増加したと報告した³⁾。また、1997 年 Chen らは 0.9 Hz で 15 分間刺激し、MEP 振幅が 20% 低下し、その効果が 15 分間持続したと

報告した⁴⁾。その後も様々な刺激パラメータでの rTMS の興奮性の変化に関する研究が行われ、現在では 5 Hz 以上の fast rTMS ではコイル直下の大脳皮質の興奮性が増大し、slow rTMS では大脳皮質の興奮性は低下すると考えられている。

rTMS と可塑性

ヒトは発生とともに神経ネットワークを構築し、後天的な再構成により外界の環境に適応した行動をとることができる。神経細胞間のシナプスの可塑性が情報処理の本質であり、シナプス前細胞における伝達物質の放出機構とシナプス後膜の受容機構によって信号伝達効率がダイナミックに制御されている。伝達効率が変化することがシナプス可塑性であり、rTMS はこれに影響を与えることで長期的効果を発現すると考えられている²⁾。シナプス可塑性は効果の持続によって 5~10 分程度持続する短期増強 short-term potentiation (STP)、短期抑圧 short-term depression (STD) と、30 分~1 時間以上持続する長期増強 long-term potentiation (LTP)、長期抑圧 long-term depression (LTD) に分けられる。さらには、増強誘導に先立って頻回刺激を加えることで、その後の LTP が抑制あるいは促進される現象があり metaplasticity と呼ばれている⁵⁾。rTMS により皮質の興奮性が長期的に変化するメカニズムの主体は LTD や LTP に類似した機序が想定されている。

rTMS が実際ヒトで LTP あるいは LTD を誘導しているのかを直接検証することは困難であるが、動物実験、薬理学的研究、機能画像を用いた研究などで間接的検証が行われている。Wang らは、げっ歯類で 1~10 Hz の rTMS を行い、聴覚皮質において LTP・LTD 類似のメカニズムをもたらしたことを報告している⁶⁾。また、Levkovitz らは 1~25 Hz の刺激でラットの海馬での長期的な興奮性の変化を報告している⁷⁾。LTP・LTD といったシナプス可塑性の変化は蛋白合成を介した長期的変化であり、シナプスの形態学的な変化も報告されている。磁気刺激では従来の電気刺激の短期的な効果だけでなく、これらの可塑的変化の誘導を行っていると考えられている。シナプス可塑性に重

たけち うたこ 産業医科大学/神経内科学
うおずみ たけのり 同 准教授

要な3つの蛋白の、rTMS後に生じる変化をvascular dementia ratを用いて検討した基礎的研究では、BDNF(神経栄養因子、シナプス伝達効率を増強する作用をもつ)、NMDA受容体(シナプス長期増強誘導過程において重要、海馬CA1 areaに多い)、Synaptophysin(シナプス前部蛋白質、情報伝達に重要)のいずれもmRNA発現が有意に増加することが示された⁸⁾。薬理学的研究ではrTMSによる可塑性誘導においてNMDA受容体⁹⁾とドパミン受容体¹⁰⁾が重要な役割を果たしていることが示されている。また、fMRI、PET、NIRSなど機能画像検査法との組み合わせでの研究が進んでおり、刺激部位と遠隔部位の結合性、脳血流、神経伝達物質に及ぼす影響が研究されている。PETを用いてサルのrTMS後のブドウ糖代謝の変化をみた研究では、興奮性グルタミン酸作動性シナプスの活動性と相関すると考えられているグルコース代謝亢進が8日以上持続することが示された¹¹⁾。

より効率的な可塑性誘導のためには

単純な刺激パターンを用いたrTMSでは、①1 Hzで運動閾値(安静または運動時)の90%の強度で900~1500発の刺激を与えるとMEPの振幅低下が数分から30分持続する、②5 Hzないし10 Hzで運動閾値(安静または運動時)の90%の強度で900~1500発の刺激を与えるとMEPの振幅増大が数分から60分持続する報告が多い。いずれも運動系の興奮性の変化をMEP振幅の変化で検討したものである(表)。

可塑性の誘導に影響する因子も多く検討されている。個体差が非常に大きいことを知っておく必要がある。効果の持続はパルス数に依存するといわれている。また高齢者は若年者と比べて可塑性は減弱する¹²⁾。覚醒・睡眠リズムを利用した方が効果が増強するという報告もある¹³⁾。しかし最も効果が高いと考えられているのは刺激パターンの工夫である。Metaplasticityを応用したprimed 1 Hz protocolの有効性が報告されている¹⁴⁾。1 Hz刺激に先行して6 Hzの弱刺激を加えておく方法で60分以上抑制効果が持続するという。更には別項で述べられるtheta-burst stimulation (TBS)¹⁵⁾、paired associative stimulation (PAS)¹⁶⁾、transcranial direct current stimulation (tDCS)¹⁷⁾、quadripulse stimulation (QPS)¹⁸⁾などの、より短い刺激時間で効果を持続させることができる新しい刺激方法が開発されている。

rTMSの長期効果を利用した治療法

前述のようにrTMSによりヒトの中樞神経系に持続性

プロトコール	強度	パルス数	MEP 振幅
1 Hz	90% RMT/AMT	900~1500	低下
Primed 1 Hz	90% + 115% RMT	600 + 600	低下
5 Hz	90% RMT/AMT	900~1500	増大
10 Hz	80~90% RMT/AMT	300~1000	増大

RMT : resting motor threshold, AMT : active motor threshold

の興奮性変化を誘導できることが示され、rTMSは治療法として広く応用が試みられるようになった。主に大脳皮質興奮性が低下している病態ではfast rTMSが、逆に亢進している病態ではslow rTMSが治療として用いられている。もっとも重要なことは、その病態からもっとも影響を与えたい神経ネットワークを考えて刺激部位を設定することである。

神経変性疾患のなかではパーキンソン病はもっともrTMSが試されている神経疾患の一つであり、fast rTMS、slow rTMSなど様々な刺激頻度で試されている。最近発表された比較対照臨床試験のメタ分析では、fast rTMSでは運動症状に対する有意な効果が認められたが、slow rTMSではほとんど効果がなかったことを報告している¹⁹⁾。本邦における多施設共同研究では、補足運動野に対する5 Hzの刺激でsham刺激と比較して有意な運動症状の改善を認めている²⁰⁾。

脊髄小脳変性症では、2002年度から多施設共同研究が行われ、小脳、運動野、sham刺激の3群で検討され、いずれも有意な差は見出せなかったが、SCA6群のみの検討では運動野刺激で症状の改善が認められた。

またリハビリテーションの分野では、脳卒中後遺症の片麻痺の治療法として研究が進んでいる。脳卒中では急性期に低下した障害側の興奮性が回復過程で上昇し、逆に健側半球では急性期には興奮性が高くなっており、脳梁を介して障害側半球に抑制がかかることが知られている^{21,22)}。これらを根拠にrTMSの治療応用として、障害側半球運動野の興奮性を上げる、健側半球の興奮性を抑制する方法が試されている。

難治性てんかんに対しては、低頻度刺激により脳の興奮性を抑制するという発想のもと多くの研究が行われている。2007年にはてんかんに対してrTMSを行った臨床研究をメタ解析したreviewがBeaらにより報告され、てんかん発作を誘発した副作用は1.4%に過ぎず、38%の症例で発作頻度の減少を認め、rTMSの有効性を肯定している²³⁾。

精神疾患では、薬物抵抗性のうつ病患者に対し古くから電気痙攣療法が行われてきたが、これに代わる非侵襲的な

簡便な方法として臨床研究が試されている。うつ病患者で左前頭前野背外側の血流が低下しているというSPECTやPETの研究から、左前頭前野背外側へのfast rTMSが行われるようになった。2008年米国食品医薬品局(FDA)では、うつ病の治療に用いる刺激装置を初めて認可している。臨床試験では患者の24%にうつ病評価尺度で有意なスコア改善が認められたのに対し、プラセボ群では12%にとどまった²⁴⁾。

この他、耳鳴り、慢性疼痛、統合失調症、片頭痛、神経因性膀胱、認知機能障害(失語症、半側空間無視、記憶力低下)など多くの疾患にrTMS治療が試されている。

rTMSを用いた最終的な治療目標は、より長い効果持続しない永続的な効果を目指すことで、その結果として運動機能、学習あるいは記憶により影響を与えることである。

そのためにはLTPとLTDと単純に分けて考えるだけでよいかという疑問があること、学習あるいはリハビリテーションとrTMSをどのように組み合わせたらより有効であるのかなど、今後検証していく必要がある。

むすび

rTMSによるヒトでの可塑性の誘導の原理とそれを利用した様々な神経精神疾患に対する治療法を中心に述べた。rTMSがもたらす可塑性のメカニズムは十分に解明されていない。今後は電気生理学的手法、機能画像を用いた手法、分子生物学的手法などを駆使した研究が進むと期待される。rTMSがもたらす可塑性の機序の解明が確立すれば、rTMSの最適刺激条件が明らかになり、新たな治療の選択肢となりうる。

文 献

- 1) Barker AT, Freeston IL, Jabinous R, et al. Clinical evaluation of conduction time measurement in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet*. 1986 ; 1 : 1325-6.
- 2) Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V, et al. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010 ; 3 : 95-118.
- 3) Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994 ; 117 : 847-58.
- 4) Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 1997 ; 48 : 1398-403.
- 5) Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity : the plasticity of synaptic plasticity. *Trend Neurosci*. 1996 ; 19 : 126-30.
- 6) Wang H, Wang X, Scheich H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *NeuroReport*. 1996 ; 7 : 521-5.
- 7) Levkovitz Y, Marx J, Grisaru N, et al. Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci*. 1999 ; 19 : 3198-203.
- 8) Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area. *J Mol Neurosci*. 2010 ; 41 : 145-55.
- 9) Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, et al. The after-effect of human theta burst stimulation is HMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol*. 2007 ; 118 : 1028.
- 10) Lang N, Speck S, Harms J, et al. Dopaminergic potentiation of rTMS-induced motor cortex inhibition. *Biol Psychiatry*. 2008 ; 63 : 231-3.
- 11) Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, et al. Long-term effect of motor cortical repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*. 2004 ; 56 : 77-85.
- 12) Todd G, Kimber TE, Ridding MC, et al. Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults. *Clin Neurophysiol*. 2010 ; 121 : 441-7.
- 13) Cohen DA, Freitas C, Tormos JM, et al. Enhancing plasticity through repeated rTMS sessions : the benefits of a night of sleep. *Clin Neurophysiol*. 2010 ; 121 : 2159-64.
- 14) Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2003 ; 23 : 10867-72.
- 15) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005 ; 8 : 2787-91.
- 16) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000 ; 123 : 572-84.
- 17) Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001 ; 57 : 1899-901.
- 18) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2007 ; 118 : 2672-82.
- 19) Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009 ; 24 : 357-63.
- 20) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 ; 23 : 1524-31.
- 21) Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, et al. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol*. 2000 ; 111 : 1695-703.
- 22) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005 ; 65 : 466-8.
- 23) Bea HE, Schrader MA, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy : a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2007 ; 10 : 521-8.
- 24) O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression : a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 62 : 1208-16.