

Title	脳研究とリハビリテーション医学：経頭蓋磁気刺激と脳の可塑性を中心に
Sub Title	
Author	出江, 紳一(Izumi, Shinichi) 古澤, 義人(Furusawa, Yoshihito) 新藤, 恵一郎(Shindo, Keiichiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.141- 149
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060900-0141">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060900-0141</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

## 脳研究とリハビリテーション医学 —経頭蓋磁気刺激と脳の可塑性を中心に—

東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野<sup>1)</sup>

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室<sup>2)</sup>

出江 紳一<sup>1)</sup>, 古澤 義人<sup>1)</sup>, 新藤 恵一郎<sup>1, 2)</sup>

**Key Words** : 経頭蓋磁気刺激, transcranial magnetic stimulation ; 経頭蓋直流電気刺激, transcranial direct current stimulation ; リハビリテーション, rehabilitation ; 中枢神経系, central nervous system ; 可塑性, plasticity

### 1. 脳研究の進歩

人間の脳はどのような設計図でどのような働きをしているのだろうか？ 脳は科学者たちの大きな興味の対象でありながら研究手段が少なく、「最後のフロンティア」と言われてきた。そのような中、20世紀後半までの間に多分野から脳に対する研究が行われ、脳研究のための土台が整ってきた。本格的に脳を研究することが、病気の治療に結びつくばかりでなく、人間の意識や心について解明することも可能ではないかとの見通しも生まれてきた。そして20世紀末には様々な分野の科学を集結し、集中的に脳研究を行う機運が生まれた。

米国では1990年代を「脳の10年」(The Decade of the Brain)と定め、600億ドル以上の予算を投じ、国家的なプロジェクトとして脳研究が推進された。欧州でも1991年に「EC脳の10年」委員会が発足し、活発な活動が行われた。

やや遅れた1993年、わが国でも脳の研究者を中心に「脳の世紀推進会議」が組織された。この活動を受け、1997年には脳研究を総合的に牽引する機関として脳科学総合センターが政府により設立された。

脳の働きを解明する「脳を知る」、脳の病気を克服する「脳を守る」、脳型コンピューターを開発する「脳を創る」の3領域に研究チームを集約し、20年計画で研究が進められている。また近年、新たに「脳を育む」という第4の領域も作られ、教育・育児にも脳科学が貢献することが期待されている<sup>1)</sup>。その後も戦略的基礎研究、

先端脳、統合脳など次々に大型のプロジェクトが組まれている。

これらのプロジェクトが生み出した成果を一般向けに発表する事業として、「世界脳週間」、「脳の世紀シンポジウム」など公開講座の開催や、書籍の出版<sup>2)</sup>などが行われている。

「脳の10年」では膨大な成果が得られたが、特筆すべき成果として、遺伝子の研究、脳機能画像、神経細胞の再生、脳の可塑性の4項目が挙げられている<sup>3)</sup>。すなわち神経疾患の遺伝子的解析が急速に進み、治療法や予防法の解明が期待されている。また画像診断の進歩で非侵襲的な脳機能の解明が可能となった。そして脳の神経は再生することが明らかにされ、神経幹細胞や胚性幹細胞(ES細胞)を用いた再生医療の可能性が見えてきている。さらに脳機能画像検査や神経生理学的手法を用いて成人の脳における可塑性に関する知見が集積されてきた。

本稿では、これらの脳研究、とくに可塑性の知見が中枢神経疾患のリハビリテーションをどのように変えつつあるのかについて概説する。

### 2. 脳の可塑性—リハビリテーション治療はヒトの脳に可塑的变化を生じる

#### 1) 可塑性とは何か

可塑性 plasticity とは、「外力を取り去っても歪みが残り変形する性質」を意味する。一方、医学用語として

の可塑性は、「組織が損傷しても、その後に形態を修復あるいは機能を補償できる性質」である。また神経科学という可塑的变化とは、神経回路網やシナプスが、損傷に限らず介入などによっても機能や形態を変化させ、その損傷や介入の直接的な影響が終わった後まで、生じた変化が一定時間持続する現象を指す。機能の変化は細胞レベルで生じ、ある時点での活動電位や画像上の賦活領域として計測される興奮性の増大あるいは抑制、さらには時系列や脈絡も含めた神経信号処理の過程にまでみられる現象である。神経系の可塑性は記憶や学習、あるいは損傷後の機能回復の基盤であるだけでなく、病態形成にも重要な役割を果たす。

たとえば脳卒中後の痙性麻痺は、皮質脊髄路損傷による単純な筋力低下ではなく、筋緊張異常や共同運動パターンなどを呈するが、痙縮の形成には脊髄の可塑的变化が必須である。また constraint-induced movement therapy (CI療法：非麻痺側上肢を拘束して麻痺手を強制的に使用させる訓練方法)<sup>4)</sup>における重要なコンセプトの一つである learned nonuse (学習された不使用) の状態も一種の可塑的变化であり、CI療法の効果を説明する機序の一つに use-dependent plastic change がある。なお、後述するような大脳半球間の拮抗を考えると、麻痺側上肢の強制使用だけでなく、非麻痺側の不使用にも意味がある可能性があり、CI療法の邦訳は「麻痺側上肢の強制使用」よりも「非麻痺側上肢の拘束による運動の発現」の方が機序の不確定性を忠実に表現している。

ところで神経系に可塑的变化をもたらす介入には、薬物、運動、電気刺激などがある。以下に経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) と経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) で誘導される可塑的变化について述べ、リハビリテーション医療における応用にも触れる。なお TMS の基本的な事項については、総説<sup>5)</sup>を参照して頂きたい。

## 2) 物理療法としての TMS

TMS はパルス誘導電流により脳を経皮的に興奮させる、「電極を用いない電気刺激」である。1発の刺激の持続時間は約 0.2 msec であり、ある強度 (閾値) 以上の TMS で 1 次運動野 (M1) を刺激すると対応する骨格筋が収縮して運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) が記録される (図 1)。TMS の深達度は刺激コイルから 2~3 cm であり、脳の興奮部位は皮質表面から 0.4~0.6 cm (灰白質と白質の境界付近) までと推定されている。刺激電流で直接的に興奮が起こる部位

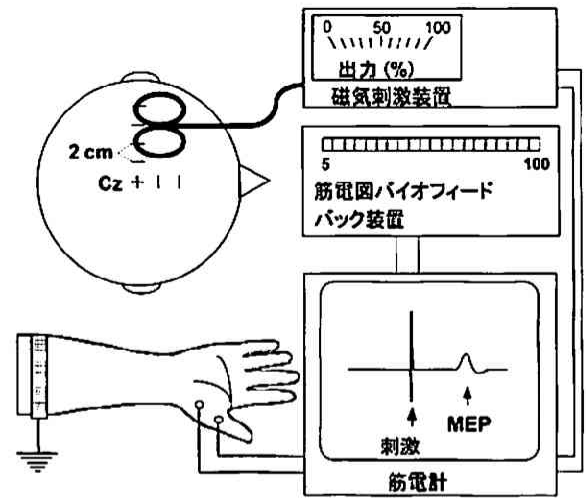


図 1 経頭蓋磁気刺激 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) の記録シエマ

被検筋は右短母指外転筋で左 1 次運動野 (手の領域) 頭皮上に刺激コイルが置かれている。被検筋随意収縮中に TMS を行う場合は、筋電図バイオフィードバック装置で、被検筋の収縮強度を調節する。刺激強度は、刺激装置の最大出力の百分率で表現される。

は、皮質脊髄路細胞や介在ニューロン、視床皮質線維などの軸索と考えられている。また皮質脊髄路細胞は、刺激電流で直接興奮した神経からシナプスを介して興奮する。その結果、皮質脊髄路線維の直接興奮と、それに続く皮質脊髄路細胞の間接興奮とが一連のインパルス群を形成する。TMS で生じた興奮は、伝導速度の速い皮質脊髄路線維 (伝導速度 60~65 m/sec) を下降して、時間的空間的加重により単シナプス性に脊髄運動ニューロンを興奮させる。

Barker ら<sup>6)</sup>による最初の報告以来、これまでの TMS の研究課題は大きく 4 つに分けられる。第 1 に皮質と脊髄を統合した運動経路の性質、第 2 に皮質内あるいは皮質間の神経相互作用、第 3 に安全性、第 4 に治療的効果である。治療的効果とは、中枢神経機能、たとえば皮質脊髄統合機構や皮質内・皮質間相互作用、における可塑的变化である。検出できる可塑的变化を生じるには TMS の反復が必要である。なお刺激装置が発生する刺激波形には、単相性と 2 相性とがあり、刺激波形の種類が、評価条件によって効果の大きさに影響する場合がある。過去の研究を参照する場合は、使用された装置とコイルに注意する必要がある。

## 3) rTMS—脳の興奮性を変化させる技術

規則正しく反復される TMS を反復 TMS (repetitive TMS, rTMS) といい、頻度が 1 Hz を超える場合に「高頻度」rTMS とよぶ。高頻度 rTMS は刺激された大

脳皮質を「お話し中」状態にしてその皮質機能を刺激の間停止させる。この状態は virtual lesion (仮想病変) と呼ばれ、脳機能局在の研究に用いられているが、ここでは刺激後にまで持続する効果を健常者の rTMS について述べる。刺激の強度と頻度、他の感覚入力の使用の有無などにより、興奮・抑制という全く逆の効果を生じること注目して頂きたい。

#### (1) 大脳皮質興奮性の増強

強い高頻度の刺激あるいは感覚入力の修飾により運動野の興奮性が増大することを示した研究を箇条書きにする。

a. 運動野で閾値の 150% 強度、3 Hz、あるいは、それ以上の強度・頻度の rTMS を行うと、先行刺激がその次の刺激による反応を増大させた<sup>9)</sup>。

b. 短母指外転筋の最適刺激部位における TMS (閾値上強度、0.05 Hz、90 発) と正中神経のパルス電気刺激 (感覚閾値の 300% 強度) の組合せ刺激で、安静時の運動野刺激による MEP 振幅が増大したが、脳幹刺激による MEP 振幅や F 波の振幅には変化がなく、運動野の興奮性増大が示唆された<sup>10)</sup>。

c. 閾値の 105% 強度、0.1 Hz、30 分間の rTMS と、標的筋である第 1 背側骨間筋運動点の電気刺激 (1 msec、10 Hz、500 msec、運動閾値よりも少し強い刺激) を同期させて行うと (ペア刺激)、MEP と皮質起源の体性感覚誘発電位、および長母指屈筋の長潜時伸張反射の振幅増大が 10 分間持続した<sup>11)</sup>。

d. 前腕で短時間止血して、手からの感覚入力を遮断すると、上腕に対応する運動野の興奮性が増大するが、感覚遮断と同運動野への閾値上強度の rTMS を組み合わせると、さらにその興奮性が高まった<sup>12)</sup>。

e. 母指の運動訓練中に、母指の最適刺激部位で 0.1 Hz の rTMS を行うと、訓練された方向の運動が TMS で誘発されやすくなり (「運動記憶」の増強)、その効果は運動訓練と rTMS を同期させた場合に、同期させない場合よりも著しかった<sup>13)</sup>。

#### (2) 大脳皮質興奮性の抑制

健常者を対象として、手内筋の最適刺激部位における低頻度 rTMS による運動野の抑制が報告されている。Chen ら<sup>14)</sup>によれば閾値の 115% の強度、0.9 Hz、15 分間、810 発の刺激により MEP の振幅が減少し、その効果は 15 分間持続した。Muellbacher ら<sup>15)</sup>は、短母指屈筋の最適刺激部位で、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間、900 発の刺激を行い、短母指屈筋、第 1 背側骨間筋、小指外転筋の閾値が刺激直後に増大し、30 分後に刺激前のレベルに戻ったと報告した。上腕二頭筋の閾値、ピ

ンチ力、手指の加速度には変化がみられなかった。Gerschlagler ら<sup>16)</sup>は、これらの運動野の低頻度 rTMS による抑制効果が、運動前野の弱い刺激による効果である可能性を指摘した。すなわち被検筋弱収縮時の閾値 (安静時閾値よりも低い) の 90% 強度、1 Hz、1500 発の刺激を左 M1 の手の領域 (M1-hand)、左背側運動前野、左背側前頭前野、あるいは左頭頂葉に行った結果、左運動前野刺激のみが、右第 1 背側骨間筋の MEP 振幅を減少させた。その効果は刺激後 15 分間持続した。興味深いことに、抑制効果が最大となったのは、900 発目の直後であった。

これらの抑制には長期シナプス抑制様の機序が想定されているが、明らかではない。Fitzgerald ら<sup>16)</sup>は、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間の rTMS で MEP の閾値が増大したが、2 連発刺激法で示される短潜時皮質内抑制、静止期のいずれにも変化がみられなかったと報告した。この短潜時皮質内抑制は、閾値上強度 TMS (試験刺激) に 1~6 msec 先行させて閾値下強度の TMS (条件刺激) を行うと、試験刺激による MEP の振幅が条件刺激のない場合よりも小さくなることで定量的に評価される。また静止期は、被検筋弱収縮中の閾値上強度 TMS により、MEP 出現後に観察される 100~200 msec 程度の電氣的静止期で、その持続時間によって抑制の程度が定量化される。短潜時皮質内抑制は GABA-A 受容体が関与し、静止期は GABA-B 受容体が関与すると考えられている。

M1 への rTMS は感覚野も抑制する。Enomoto ら<sup>17)</sup>は、短母指外転筋随意収縮中の閾値の 110% 強度、1 Hz、200 回の rTMS を、M1、運動前野、感覚野の 3 箇所に行い、体性感覚誘発電位への影響を比較検討した。その結果、M1 刺激だけが、皮質起源の体性感覚誘発電位振幅を低下させ、その効果は刺激後約 100 分間持続した。

#### (3) (プレ) コンディショニングと rTMS の効果

rTMS を行う前の脳刺激あるいは rTMS 中の運動条件が rTMS の効果に影響を及ぼす。Iyer ら<sup>18)</sup>は閾値下強度、6 Hz、5 または 10 秒間を 20 回繰り返す rTMS を直前に行うと、その後の rTMS (閾値の 115% 強度、1 Hz、10 分間) によって生じる MEP 抑制が増強することを示した。また Fujiwara ら<sup>19)</sup>は閾値強度、5 Hz、10 秒間の rTMS が、橈側手根屈筋と橈側手根伸筋を被検筋とした皮質内抑制に及ぼす効果を報告した。すなわち、手関節屈曲 (掌屈) 時には屈筋の抑制が減少し、伸筋の抑制が増大した。逆に手関節伸展 (背屈) 時には、屈筋の抑制が増大し、伸筋の抑制が減少した。

4) 疾病への rTMS の応用

(1) 片麻痺

脳卒中片麻痺は、早期の完全治癒例を除いて回復に限界があり、回復の大部分は半年以内に生じる<sup>20)</sup>。これまでの治療方法として、神経筋促通手技<sup>21, 22)</sup>、筋電バイオフィードバック療法<sup>23)</sup>、非麻痺側上肢の拘束療法<sup>24, 25)</sup>、動筋の電気刺激<sup>26)</sup>などが報告されている。神経筋促通手技は、通常の運動療法との差は証明されていない<sup>21, 22)</sup>。筋電バイオフィードバック療法や非麻痺側上肢の拘束療法を適用するにはある程度の随意運動が必要がある<sup>25, 26)</sup>。また動筋の電気刺激では、目標運動が刺激される末梢神経の支配筋群の作用に依存する。たとえば橈骨神経を前腕で刺激すると、手関節と中手指節関節の伸展が生じるが、腱固定様作用により近位・遠位指節間関節は屈曲する。また母指は水平外転する。これでは把持準備動作としての機能的な手指伸展動作とは言い難い。以上のことから、慢性期において随意的な筋収縮が無い状態で、目標とする動作を新たに再建できるような治療法が望まれる。

ところで脳卒中片麻痺の回復過程で損傷半球の再構築が生じることが、機能画像を用いた研究により示されている<sup>27)</sup>。またラットで脳梗塞病変近傍の運動再現域は放

置すると縮小したが、その縮小が運動により抑制されたと報告されている<sup>28, 29)</sup>。

鈴木ら<sup>30)</sup>は、上述のペア刺激による促通を脳卒中患者で検討した。手指分離運動がある程度可能な脳卒中片麻痺患者を対象とし、短母指外転筋の最適刺激部位で、閾値の95%強度、0.1 Hz、30分間の rTMS と、TMS の前 25 msec から短母指外転筋運動点における電気刺激 (運動閾値のすぐ上の強度、1 msec 幅、20 Hz、500 msec) のペア刺激で、20 分間持続する第1背側肘間筋の MEP 振幅の増大を観察した。このとき小指外転筋の F 波振幅 (脊髄運動ニューロンの興奮性を反映する) に変化はみられなかった。このようにペア刺激は健常者だけではなく脳卒中患者でも運動皮質の興奮性を増大させる。

標的筋の随意収縮中に刺激をすると、MEP の振幅が安静時よりも増大し、これを促通現象と呼ぶ。実際の筋収縮を伴わない運動企図だけでも、その運動の動筋から記録される MEP は増大し<sup>31)</sup>、この現象は片麻痺上肢においても観察されている<sup>32)</sup>。運動企図による促通現象や rTMS による可塑的变化の誘導の知見から、脳卒中後の完全麻痺でも収縮努力をすれば、運動閾値に近づくような可塑性変化が生じ、rTMS がそれを増強すること

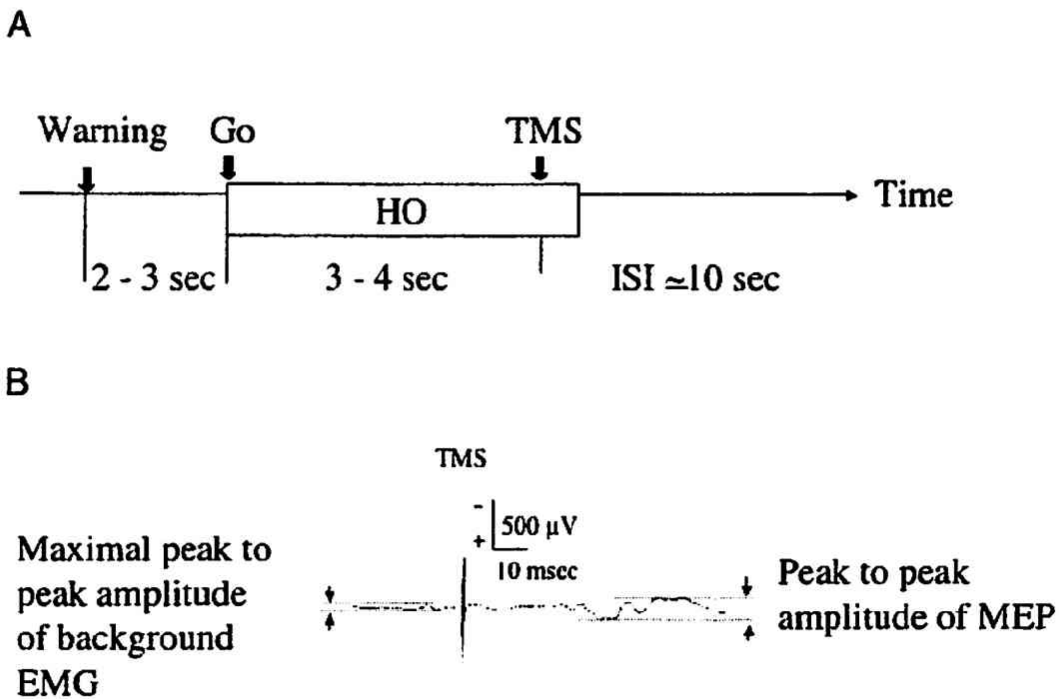


図2 目標運動努力中の TMS (A) による MEP と誘発脳波の記録例 (B~E)  
 A. 「ようい」の合図 (Warning) の 2~3 秒後に目標運動の最大努力を指示し (Go)。その 3~4 秒後に刺激した。この例は、手指伸展 (hand opening, HO) が目標運動である。刺激間隔 (ISI) は約 10 秒とした。  
 B. 麻痺側指伸筋から記録された背景筋電活動と振幅計測。

が、ひとつの仮説として考えられる。

筆者らは機能的プラトーに達した片麻痺患者で、目標運動努力に同期させた rTMS (図2) により運動出力の再構築が生じたことを示唆する知見を得ている<sup>33)</sup>。今後このような介入の有効性の検証や回復機序の解明に向けてさらに検討が必要である。

## (2) 書 癡

書癡は片側または両側上肢の筋緊張異常により障害をきたす局所性ジストニアの一つで、書字の際に症状の出現するものと定義され、機序として、動作特異的な感覚運動連関の障害が想定されている。新藤ら<sup>34)</sup>は、ペン型の簡易筆圧計による書字評価を、健常者と書癡患者に行

い、4つの筆圧パラメータ(最大筆圧、平均筆圧、書字時間、筆圧変動値)について検討した。その結果、健常者での級内相関係数(同一被験者内信頼性)は、いずれのパラメータも0.7以上であり、書癡患者の書字評価として、筆圧の高さよりも、書字時間や変動値が有用であると報告した。そして手内筋の最適刺激部位における1 Hz、閾値の95%強度、1000発の刺激後に書癡患者の筆圧変動値が低下し、文字形態が改善することを示した(図3)。rTMSの治療効果を検討する場合、このように鋭敏で信頼性の高い評価手段を用いることが大切である。

## (3) 左半側空間無視

右半球損傷による左半側空間無視は、日常生活動作の

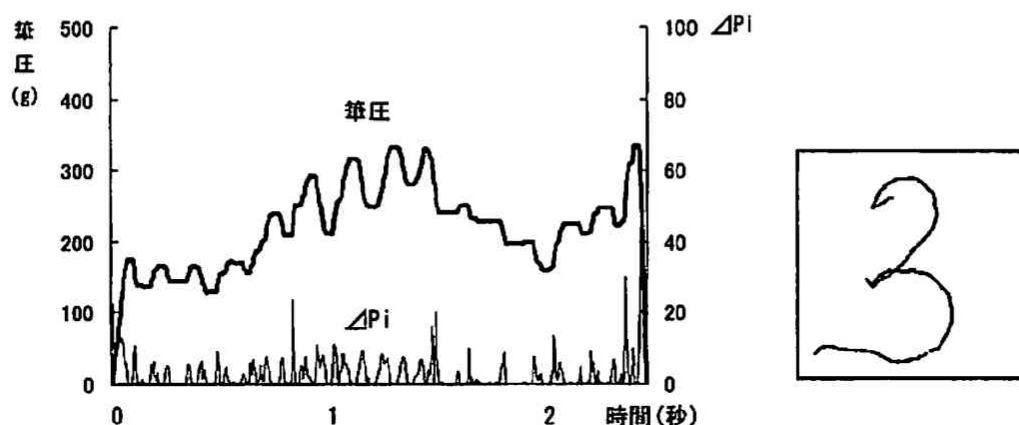


図3A 書癡患者の3 cmの大きさでの、rTMS 前の筆圧波形と字体の一例 (27歳, 男性)

- (a) 筆圧波形:  $\Delta Pi$  は、各筆圧実測値 ( $P_i$ ) の差の絶対値を示す。筆圧は高くないが、筆圧変動が大きい。最大筆圧 333 g、平均筆圧 217 g、時間 2.40 秒、変動値 1,780。  
 (b) 字体: 線の歪みが随所にみられている。

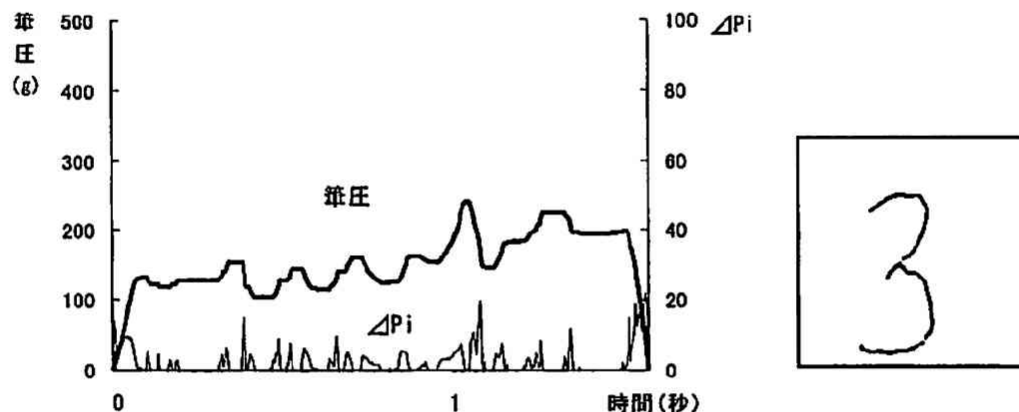


図3B 書癡患者の3 cmの大きさでの、rTMS 後の筆圧波形と字体の一例 (27歳, 男性)

- (a) 筆圧波形:  $\Delta Pi$  は、各筆圧実測値 ( $P_i$ ) の差の絶対値を示す。筆圧は全体として低下、書字時間は短縮し、筆圧変動が小さく滑らかになった。最大筆圧 240 g、平均筆圧 150 g、時間 1.60 秒、変動値 928。  
 (b) 字体: 線の歪みは認められるが、その低度は減少している。  
 (新藤恵一郎, et al. 書癡患者に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激の効果—ペン型簡易筆圧計を用いた筆圧分析による検討—リハビリテーション医学 41: 619-624, 2004 の第3図を許可を得て転載)

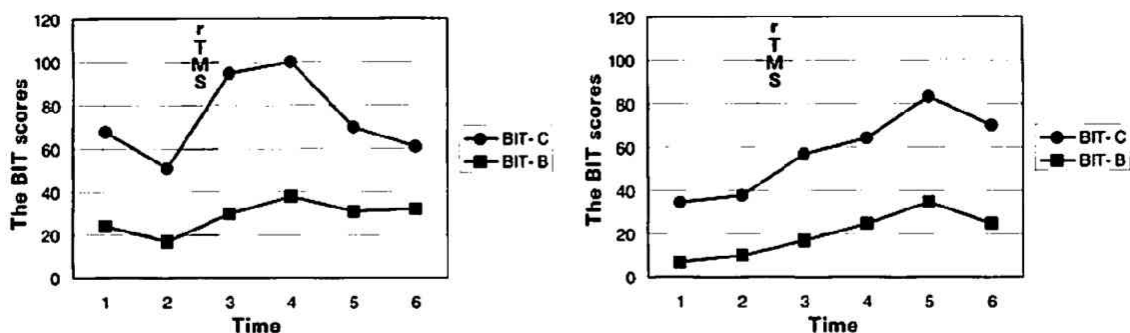


図4 2症例におけるBIT行動無視検査結果の推移

検査は各症例で、最初のrTMSセッションの2週間前(time 1)、前日(time 2)、最後のrTMSセッションの翌日(time 3)、2週間後(time 4)、4週間後(time 5)、6週間後(time 6)の6回施行された。図のrTMSを含む帯はrTMSセッションの実施された期間を示す。BIT-C、-BはそれぞれBIT通常検査、BIT行動検査を示す。(a)、(b)はそれぞれの症例の結果である。症例(a)ではtime 4でBIT-B、-Cの値が最大となったが、症例(b)ではtime 5で最大値を示した。  
(Shindo K, Sugiyama K, Lu Huabao, Nishijima K, Kondo T, Izumi SI: J Rehab: J Med 38: 65-67, 2006の第1図を許可を得て転載)

自立を阻害する症状として古くから注目されてきた、リハビリテーション介入として、聴覚刺激や視覚探索、麻痺側上肢の使用、あるいはプリズム眼鏡により視野を右に移動する方法などが報告されているが、神経基盤と関連づけて長期効果の証明された治療法は殆どない。

左半側空間無視の責任病巣として、頭頂葉、後頭葉、前頭葉、視床、基底核などが報告され、さまざまな発現機序がいられている。その中で方向性注意仮説は、「それぞれの対側空間に注意を向ける両大脳半球相互の抑制によって均衡のとれた方向性注意が、右半球損傷によって左半球優位となり、右側空間への注意が低下する」と説明する。

この仮説に基づき、Brighinaら<sup>35)</sup>は3人の右半球損傷患者の左頭頂葉(P5, 同窓10-20法)にrTMS(閾値の90強度、1 Hz、15分間)を隔日で2週間行い、左半側空間無視の改善が刺激後15日後まで持続したと報告した。さらにShindoら<sup>36)</sup>は、同様の刺激を慢性期の右中大脳動脈塞栓症患者2人に行い、左半側空間無視の標準化された尺度Behavioral Inattention Test (BIT)を用いた評価により、左半側空間無視の改善が、少なくとも刺激後6週間にわたって持続したことを報告した(図4)。

#### 5) tDCS: 微弱な直流電流が皮質の興奮性を変化させる

tDCSは、5 cm×7 cmの長方形電極を2個(一方が陽極で他方が陰極)頭皮上に置き、1 mAの微弱な電流を数~10分間通電する電気刺激である。たとえば左運動野に干渉する場合には、電極の一方を左運動野に、他方を右眼窩上に置く(図5)。このとき運動野に陽極を置く刺激を陽極刺激、陰極を置く刺激を陰極刺激と呼ぶ。

刺激方法自体は古くからあったが<sup>37)</sup>、運動野の興奮性をTMSで評価できるようになったことで、その効果が注目を集めている。

Nitsche & Paulus<sup>38)</sup>は、ヒトにおけるtDCSの効果を初めて明らかにした。すなわち3分間のtDCSを健常者の運動野に行い、運動野の興奮性が陽極刺激で増大し陰極刺激で減少すること、その効果の大きさが刺激の持続時間と強さに依存し、刺激終了後数分間持続することを報告した。

tDCSの効果の機序として、陽極刺激で神経細胞膜電位が脱分極、陰極刺激で過分極し、それぞれ発射頻度が増加あるいは減少することが動物実験で示されており、ヒトでも同様の機序が想定されている。fMRIで右手指運動による賦活領域が、左運動野の陰極刺激で減少し、その程度がM1-handよりも補足運動野で著しいことから皮質間結合を介した効果が主張されている<sup>39)</sup>。

Langら<sup>40)</sup>は、高頻度rTMS(被検筋随意収縮時の閾値強度、5 Hz、100発)が、先行するtDCS(1 mA、10分間)で生じた興奮性の変化を逆転させることを示した。またSiebnerら<sup>41)</sup>は1 Hz、閾値強度のrTMSが、tDCSによる効果を逆転させることを示した。すなわち陽極刺激後にrTMSを行うとMEP振幅が低下し、陰極刺激後にrTMSを行うとMEP振幅が増大した。このようにrTMSの影響は低頻度刺激でも高頻度刺激でも、刺激前の皮質興奮性変化を打ち消す方向に作用する(homeostatic plasticity)。

tDCSの機能的効果として、Hummelら<sup>42)</sup>は、発症後23~107か月経過した脳卒中片麻痺患者を対象として、M1-handに陽極刺激を行い、上肢機能検査であるJebsen-Taylor Hand Function Testの遂行時間が短縮

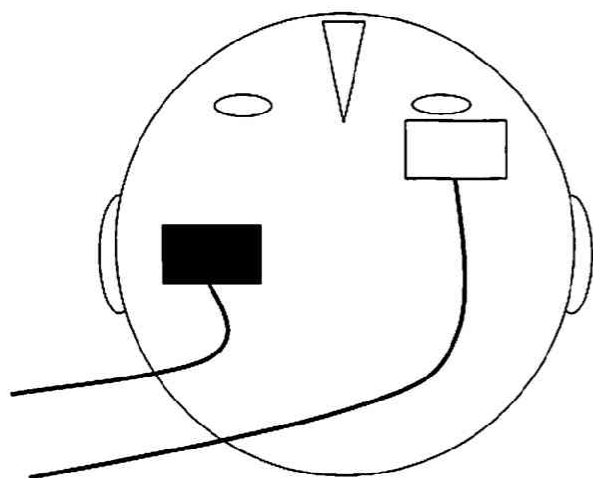


図5 左1次運動野(M1)のtDCS

M1頭皮上と対側眼窩上部に、プラス、マイナスの電極を置く。M1に置かれた黒色の電極が陰極ならば「陰極刺激」、陽極ならば「陽極刺激」という。

し、その効果が約30分後にも持続していたこと、11日後には効果が消失していたこと、および上肢近位の課題よりも遠位の課題で改善が大きかったことを報告した。

## 6) 安全性

### (1) Use-dependent exacerbation of neuronal injury

ラットで脳損傷急性期(最初の15日間)に麻痺肢を過剰に使用すると神経損傷が増悪し<sup>43)</sup>、最初の7日間が危険期間である<sup>44, 45)</sup>と報告されている。この過剰運動の影響にはNMDA受容体を介するプロセスが関係すると考えられている<sup>46)</sup>。したがってrTMSを脳損傷急性期に用いることには慎重である必要がある。

### (2) てんかん発作

rTMSは1996年までに健常者5人に痙攣をおこしたと報告されている<sup>47)</sup>。健常者に痙攣を生じた刺激強度は閾値の110~250%、頻度は3~25 Hz、1連の持続時間は0.75~10秒間であった。米国National Institute of Health (NIH)の研究グループは、短母指外転筋を標的筋としたrTMSを行い、上腕二頭筋や三角筋への興奮波及あるいは痙攣が生じた刺激条件に基づいて、rTMSの安全基準を強度・頻度・持続時間・刺激train間隔のパラメータの組み合わせ表として提示した<sup>48, 49)</sup>。この安全基準は健常者M1の刺激に基づくため、厳密に言えばそれ以外の領域の刺激には適用することができない。また健常者でMEPの抑制が生じる刺激条件でも疾患において興奮性増大を生じることがある<sup>49)</sup>。

Izumiら<sup>50, 51)</sup>は大円形コイルを用いた最大出力のTMSによって、脳波変化が記録部位により刺激後平均

200~600 msecまで持続することを、健常者と脳卒中患者で報告した。この持続時間は痙攣が3 Hz以上の磁気刺激で報告されていることと合致する。Kannoら<sup>52)</sup>は、脊髄損傷後に体幹・下肢の不随意運動を呈した56歳の女性に右前頭部へのrTMS(閾値の110%強度、0.25 Hz)を行い、3~4 Hzの徐波を国際10-20法のC4(F4ではなく)から記録した。このことから「安全基準」内の刺激であっても、治療に用いる場合には脳波のモニタリングが勧められる。脳波モニタリングの欠点は、高頻度rTMSで電極が加熱することであるが、低頻度rTMSでは問題ない。

### (3) 電場の影響

tDCSの安全性については未知数であるが、現在までのところ有害事象は報告されていない。電場は培養神経細胞の神経突起に作用して、その成長を陰極に向かわせるとともに伸張速度を速める<sup>53, 55)</sup>。この効果は電場が消失した後もしばらく続く。したがって発育期や損傷からの回復期の神経細胞にtDCSが及ぼす影響については十分慎重に検討する必要がある。

## 3. 今後の展望

TMSは物理療法の一つとして日常診療に取り入れられていくと思われる。そのためには治療効果の検証、作用機序の解明と適応範囲の拡大、安全性の検討などが、刺激装置の改良とともに進展することが大切である。刺激装置に求められるスペックとして、より深部の局所を定位して興奮させられること、複数の部位をコイルを動かすことなく刺激できること、刺激1発ごとの反応に応じて刺激強度を自動的に調節できることなどが挙げられる。医工学連携が進み、生体機能調整手段としてのTMSにブレークスルーがもたらされることを期待したい。

TMSの適応と禁忌について熟知するのは他の物理療法と同じである。また運動障害に対して運動療法とrTMSが同時的に使われる場合には、運動コントロールと病態に関する知識が必要である。中枢神経系の可塑的变化は、脳の複数部位に加えて脊髄でも生じるが本稿では述べなかった。基礎的研究の進歩は目覚ましいが、はじめにCI療法で述べたように現時点での不確定性を正しく理解することの重要性を強調したい。



文 献

- 1) 理化学研究所脳科学総合センター3周年記念冊子ワーキンググループ編: 脳研究が築く21世紀, 理化学研究所脳科学研究センター, 和光, 2000
- 2) 脳の世紀推進会議編: 脳を知る・創る・守る, クバプロ, 東京, 1996
- 3) Blakemore C: Achievements and challenges of the Decade of the Brain. *EURO BRAIN* 2(1): 1-4, 2000
- 4) Park S-W, et al: Changes in serial optical topography and TMS during task performance after constraint-induced movement therapy in stroke: a case study. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 18: 95-105, 2004
- 5) 出江紳一: 経頭蓋磁気刺激—計測値の意義と問題点およびリハビリテーションへの臨床応用—. *総合リハ* 24: 109-121, 1996
- 6) 出江紳一: 磁気刺激による運動機能の解明. *リハ医学* 38: 671-681, 2001
- 7) Barker AT, et al: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. i: 1106-1107, 1985
- 8) Pascual-Leone A, et al: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117: 847-58, 1994.
- 9) Stefan K, et al: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572-584, 2000
- 10) Tsuji T, et al: Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* 540: 367-376, 2002
- 11) Ziemann U, et al: Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* 18(3): 1115-1123, 1998
- 12) Bütefisch C, et al.: Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol* 91: 2110-2116, 2004
- 13) Chen R, et al.: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398-1403, 1997
- 14) Muellbacher W, et al: Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111: 1002-1007, 2000
- 15) Gerschlagler W, et al.: Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455, 2001
- 16) Fitzgerald P, et al.: Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 113: 1136-1141, 2002
- 17) Enomoto H, et al: Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 112: 2154-2158, 2001
- 18) Iyer, et al: Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23: 10867-10872, 2003
- 19) Fujiwara T, et al: The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol* 115: 1514-1518, 2004
- 20) Bard G and Hirschberg GG: Recovery of voluntary motion in upper extremity following hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 46: 567-72, 1965
- 21) Stern PH, et al: Effects of facilitation exercise techniques in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 51: 526-31, 1970
- 22) Dickstein R, et al: Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Phys Ther* 66: 1233-8, 1986
- 23) Basmajian JV, et al: EMG feedback treatment of upper limb in hemiplegic stroke patients: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 63: 613-6, 1982
- 24) Wolf SL, et al: Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. *Exp Neurol* 104: 125-32, 1989
- 25) Taub E, et al: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 347-54, 1993
- 26) Glanz M: Functional electrostimulation in post-stroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 549-53, 1996
- 27) Marshall RS, et al: Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31: 656-661, 2000
- 28) Nudo RJ, et al: Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats. *Somatosens Mot Res* 7: 463-83, 1990
- 29) Nudo RJ, et al.: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16: 785-807, 1996
- 30) 鈴木幹次郎, 他: 脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激とモーターポイント刺激(ペア刺激)による運動誘発電位変化について. *リハ医学* 41: 302-306, 2004
- 31) Izumi SI, et al: Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* 74: 207-213, 1995
- 32) 有田元英: 脳卒中片麻痺の経頭蓋磁気刺激誘発電位に関する基礎的研究. *リハ医学* 38: 920-931, 2001
- 33) 出江紳一: 脳血管障害. 眞野行生, 辻 貞俊(編): 磁気刺激法の基礎と応用. 医歯薬出版, 東京, pp 198-205, 2005
- 34) 新藤恵一郎, 他: 書痲患者に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激の効果—ペン型簡易筆圧計を用いた筆圧分析による検討—. *リハ医学* 41: 619-624, 2004
- 35) Brighina S, et al.: 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ame-

- liorates contralateral visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett* 336 : 131-133, 2003
- 36) Shindo K, Sugiyama K, Lu Huabao, Nishijima K, Kondo T, Izumi SI : Long-Term effect of Low-Frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect : *J Rehabil Med* 38 : 65-67, 2006
- 37) Bindman LJ, et al. : The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172 : 369-382, 1964
- 38) Nitsche MA & Paulus W : Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 : 633-639, 2000
- 39) Baudewig J, et al. : Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 45 : 196-201, 2001
- 40) Lang N, et al. : Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* 56 : 634-639, 2004
- 41) Siebner HR, et al. : Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation : evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* 31 : 3379-3385, 2004
- 42) Hummel F, et al. : Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128 : 490-499, 2005
- 43) Kozłowski DA, et al : Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 16 : 4776-4786, 1996
- 44) Humm JL, et al : Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res* 783 : 286-292, 1998
- 45) Risedal A, et al : Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 19 : 997-1003, 1999
- 46) Humm JL, et al : Use-dependent exaggeration of brain injury : Is glutamate involved? *Exp Neurol* 157 : 349-358, 1999
- 47) Wassermann EM : Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 108 : 1-16, 1998
- 48) Chen R, et al : Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameter. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 105 : 415-421, 1997
- 49) Siebner HR, et al : Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52 : 529-537, 1999
- 50) Izumi S, et al : Transcranial magnetic stimulation induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 103 : 319-322, 1997
- 51) Izumi SI, et al : Transcranial magnetic stimulation-induced changes in scalp-recorded EEG and evoked responses in patients with cerebrovascular disease. *Jpn J Rehabil Med* 35 : 738-743, 1998
- 52) Kanno M, et al : Monitoring an electroencephalogram for the safe application of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 559-560, 2001
- 53) Patel NB, Poo M-m : Perturbation of the direction of neurite growth by pulsed and focal electrical fields. *J Neurosci* 4 : 2939-2947, 1984
- 54) Bedlack RS, et al. : Localized membrane depolarizations and localized calcium influx during electric field-guided neurite growth. *Neuron* 9 : 393-403, 1992
- 55) Davenport RW, Kater SB : Local increases in intracellular calcium elicit local filopodial responses in *Helicoma* neuronal growth cones. *Neuron* 9 : 405-416, 1992