

脳を刺激する：侵襲的および非侵襲的脳機能測定法

辻, 貞俊
産業医科大学神経内科：講師

<https://doi.org/10.15017/7318881>

出版情報：福岡医学雑誌. 87 (11), pp.229-232, 1996-11-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

脳を刺激する —— 侵襲的および非侵襲的脳機能測定法 ——

産業医科大学神経内科講師
辻 貞 俊

はじめに

脳を非侵襲的に刺激することは1970年代までは夢であり、脳外科手術時に大脳表面に電極を置いて電気刺激する方法がまれに行われていた。80年代初めより米国で難治性てんかん患者を対象に外科治療が盛んに行われるようになり、正確なてんかん焦点を決めるために電極を硬膜下に挿入して脳波を記録する検査が行われるようになった。同時に、各硬膜下電極を電気刺激して運動野、感覚野、言語野および記憶中枢の同定を行っていたが、侵襲的方法のため一般検査として用いることは不可能であった。

頭皮上から大脳皮質を刺激できるようになったのは、1980年に経皮的大脳電気刺激法がMertonらにより開発されてからである。ついで、1985年にBarkerらにより磁気刺激装置が開発され非侵襲的大脳刺激という新しい方法が確立され、経皮的大脳皮質磁気刺激がルーチン検査として注目されている。

1. 硬膜下電極電気刺激による大脳機能評価

1980年代初めからの難治性てんかん患者の外科治療のひろがりとともに慢性硬膜下電極記録法はてんかん手術を対象とした患者には必須の検査となったが、侵襲的方法のため一般検査として行うのは困難であった。この方法は硬膜下電極を大脳皮質表面上に配置して、外科的切除のためのてんかん焦点を正確に決定する方法であり、クリーブランドクリニックのH. Lüdersらにより広められたものである。慢性硬膜下電極は1 cm 間隔に60～80個の皿電極を配列したテフロンプレートで、これを大脳表面上に挿入して脳波記録を行う。検査は一週間以上にわたり連続してビデオ・脳波モニタリングを行い、てんかん発作時および発作間欠期の棘波、鋭波などのてんかん放電を大脳表面より直接記録して、てんかん発作の始まりの部位が大脳のどの部位であるかを決定する。このようにして決めたてんかん源性病巣 (epileptogenic zone) を切除することにより、術後のてんかん発作消失率も非常に高くなるため、難治性てんかん患者が外科治療の対象となっている。

従来から薬物療法が主体であったてんかん治療に、今や外科手術療法が行われる時代となり、日本でも1990年頃より難治性てんかん患者の外科治療が盛んに行われるようになっている。しかしながら、外科治療の対象となるてんかん症候群には制限があり、部分発作を有するてんかんで、特に複雑部分発作を呈する難治性側頭葉てんかんが最適対象例である。これらの症例での術後の完全てんかん発作消失症例は70%, 90%以上発作が減少する症例は20%, 不変例10%という好成績が米国でえられている。著者らの産業医科大学の経験でも手術結果は良好である。

てんかん手術のためには、てんかん焦点周辺の大脳機能を評価することが必要となるため、硬膜下電極を1個ずつ電気刺激してどの電極部位にどのような大脳機能があるかを評価し、大脳機能マッピングの作成を行っている。このように直接大脳皮質を刺激して運動野・感覚野の部位、言語野、記憶中枢などの部位を正確に同定し、手術時にはこれらの重要な機能部位をさけて切除することになる。覚醒したヒトで大

脳を直接刺激できるということは興味があり、ヒトでの脳高次機能の研究に応用されている。例えば、左側頭葉底部に第3言語野があることも判ってきた(H. Lüders ら)。著者らもヒト側頭葉での記憶や漢字とかな中枢の違いなどの研究に応用している。

しかしこの方法は、侵襲的な方法であり、かつ10～14日間硬膜下電極を留置しておくためまれに副作用も出現し、ごく限られた患者にしか検査できない欠点がある。このため非侵襲的に頭皮上より大脳を刺激する方法が模索されてきた。

2. 電気刺激による大脳皮質刺激

非侵襲的大脳刺激法としてのヒトでの応用はまず、Marton ら (1980) により経皮的に頭部、頸部および腰部を電気刺激し、四肢筋より複合筋活動電位を記録する新しい方法(運動誘発電位 motor evoked potentials, MEP)にはじまる。この電気刺激法は開頭せずに頭皮上よりヒトの大脳運動野を直接刺激できるという点で、画期的なものであった。これまでの錐体路機能評価は、ハンマーを用いて診察するという主観的診断しかできなかったため、運動野電気刺激による MEP 検査は錐体路および下位運動ニューロン機能の客観的検査法として非常に注目された。しかし、この新しい刺激方法は500ボルト以上の高電圧の刺激強度を必要とするため、被検者にとっては強い刺激痛に耐えなければならず、ヒトでの臨床応用の点で著者らは躊躇せざるをえなかった。

しかしながら、電気刺激(高電圧電気刺激装置, Digitimer: 750V, 1200V の出力強度)は小脳、延髄部錐体路、脊髓錐体路など、後で述べる磁気刺激が応用しにくい部位の刺激法としてまだ有用である。

小脳機能の客観的評価法はなく、指鼻試験、歩行などの診察所見でしか評価できないのが現状であった。小脳の大脳運動野への抑制機能を検討するために、小脳を頭皮上より電気刺激し、ついで10 msec以内に運動野磁気刺激をおこない MEP 振幅の変化を観察して小脳抑制機能を評価する研究がなされた(Ugawa Y. et al., 1991)。小脳機能障害例では大脳運動野への抑制機能がみられなくなるので、小脳機能障害の有無をある程度客観的に評価できるようになり、診察所見で小脳障害かどうかの判断に迷う患者に有用である。

延髄錐体路電気刺激による MEP 検査では、錐体路病変が延髄より上位か脊髓レベルかの鑑別も可能となり、MRI 画像でもとらえられない病巣部位の診断に有用である。

3. 大脳皮質磁気刺激法

1985年にBarker らにより磁気刺激装置が開発され、電気刺激に比べて刺激痛を軽減できるという利点があるため、錐体路および下位運動ニューロンの機能評価法として大脳皮質磁気刺激法が最近は広く臨床応用されている。

磁気刺激装置は大容量のコンデンサーに蓄えられたエネルギーを刺激コイル内にパルス電流として供給し、生体表面より強い変動磁界を生じさせると、渦電流が生体内に惹起こされる原理により経皮的に神経を興奮させるという理論である。磁気刺激の場合は頭皮上に直接電流が流されないために、刺激に伴う痛みも非常に少なくなる。著者らが使用している磁気刺激装置は出力電圧を300～900ボルトに可変でき、最大出力電流 8.4×10^3 A、コンデンサー容量1,500 μ Fで、最大磁界までの立ち上がり時間は約166 μ secである。刺激コイルは平角銅線を巻いた円形コイル(最大磁束密度: 0.4, 2.6 テスラ)や8字コイル(1.0 テスラ)を用いる。8字コイルは逆直パルス磁場形成により、2個の円形コイルの重なり合う部位で最大磁束密度となるため、脳の限局性刺激が可能となる。

電気刺激は大脳皮質の錐体細胞を直接刺激するのに対して、磁気刺激は錐体細胞とシナプス形成している神経細胞層を刺激し、両者間で運動野での刺激部位が異なる。

磁気刺激がまず臨床応用されたのは頭部、頸部、腰部を磁気刺激し、四肢筋より記録する MEP 検査である。各部位刺激により明瞭な MEP が1回の磁気刺激で簡単に記録できる²⁾。大脳運動野から上肢短母指外転筋(母指球筋)までの伝導時間が MEP 潜時といわれ、母指球筋記録では運動野刺激: 20.7 ± 1.6 msec, 第7頸椎刺激: 12.6 ± 0.8 msec, 中枢運動伝導時間(運動野から第7頸髄前根部までの伝導時間):

8.1±0.9 msecである²⁾。すなわち大脳運動野が興奮して手の筋肉が動きだすまでの時間が約20 msecということになる。正中神経を手根部で電気刺激して大脳感覚野(3b)から記録される体性感覚誘発電位(SEP)の最初の皮質成分(N20)潜時は20.0±1.2 msecであり、運動野から手までの下行性伝導時間と手から感覚野までの上行性伝導時間はほぼ同じであることが判る。足底筋(下肢母指外転筋)でのMEP潜時は運動野刺激:40.6±3.2 msec, 第5腰椎刺激21.2±2.1 msec, 中枢運動伝導時間19.6±2.2 msecとなり²⁾, 下肢電気刺激によるSEP(38.1±3.5 msec)とほぼ同じ伝導時間である。

MEP研究でもう1つ興味あることは、ヒトの運動抑制機序が非侵襲的に検討可能になったことである。四肢筋を随意収縮させた状態で大脳運動野の磁気刺激を行うと、MEP出現後に随意収縮が持続できない状態(inhibitory period, IP: 127±30 msec)が出現する⁴⁾。このIP出現機序として大脳運動野での抑制機序を推測しているが、一部は筋肉や脊髄前角細胞レベルでの関与も推測される。さらに運動野の不応期、陰性運動野、補足感覚運動野などのIP出現への関与は今後の研究課題である。著者らの硬膜下電極電気刺激によるMEP研究では、IP出現部位は手の運動野にごく限局して出現することを明らかにしており、磁気刺激との乖離がみられている。運動野を連続2回磁気刺激(条件刺激-標的刺激間隔1-20 msec)するとMEP振幅に変動がみられることより、ヒト運動野での抑制・興奮性機序の解明も行われている。

随意収縮時のMEP振幅は安静時と比較して増大し、MEP潜時は短縮するという促進効果(facilitation effect)がみられ、運動負荷による大脳皮質からの運動下行路の興奮性変化も観察することができる。

1990年代に入り、本邦でも磁気刺激装置の普及とともにMEP検査の臨床応用が広い分野で行われるようになり、錐体路および下位運動ニューロンの客観的機能評価法として確立された。例えば、脳血管障害などの錐体路病変により運動麻痺を呈する症例では、MEP潜時および中枢運動伝導時間の延長、IP持続時間の延長、MEP振幅低下、反応の消失などの異常所見がみられ、ハンマー叩打による四肢腱反射検査という主観的な錐体路機能評価しかできなかった神経学領域に客観的評価という道が開けている。

動物実験では神経細胞の可塑性が明らかにされ、興味ある研究テーマとなっている。たとえばラットで一侧の運動野切除を行うと、健側運動野が同側肢への支配を強めるという事実が明らかにされている。ヒトでも磁気刺激によるMEPの検討により運動野の可塑性が明らかになっている。ヒトの大脳半球切除例や脳血管障害例では健側運動野からの同側肢(麻痺肢)への同側支配が強まり、運動神経障害例で神経再建術を行うと運動野での筋支配領域の変化などをMEPで確認することができ、非侵襲的にヒト運動野の可塑性の研究が可能となってきた。

著者らはヒトでの錐体路非交叉という解剖学的には信じられない事実をMEP検査により証明できた。ヒトの錐体路は延髄部で90%が交叉し、運動野は対側上下肢を支配することが神経学では常識となっている。ところが脳内出血をきたし、病変側と同側に片麻痺を呈した2症例を経験し、MEP検査により運動野が同側上下肢支配であることを明らかにした。さらにMRI検査で病変と同側の前皮質脊髄路にワラー変性がみられ、発病前には奇形等の異常の無かった患者でも錐体路非交叉があり、かつ前皮質脊髄路が同側上下肢の運動機能に関与している事実を明らかにできた。さらに驚くべきことに、この2症例は後索路の非交叉性もSEP検査で明かとなった。

Congenital mirror movementsの症例では運動野の両側錐体路支配を証明でき、同側優位や対側優位が支配筋により異なることも経験している。

脳を刺激してMEP検査することにより錐体路の走行が、ヒトでも従来の神経解剖学の概念とは異なる症例があることが明らかにされている。

経皮的大脳磁気刺激法はヒトでの随意運動のメカニズムの解明にも応用されている。著者らはパーキンソン病患者での動作緩慢という症状が、外部からの刺激の認知とそれに対応する行動という一連の運動プログラムの中のどの段階で障害されているかを研究している。例えば、事象関連電位検査時の反応時間(reaction time)を用いて、標的刺激と運動野磁気刺激の刺激間隔(50~60 msec)を変化させてMEP潜時、premotion facilitatory effect、反応時間を検討すると、パーキンソン病患者では標的刺激に対応する随意運動発現前の運動野の準備状態までは正常者と同じであるが、運動野の準備状態が開始してから随意運動が発現するまでの運動課程に遅延があることが明らかにした。このように随意運動のメカニズムの解

明にも磁気刺激法は1つの研究手段として期待される。

4. 高頻度磁気刺激法

従来の磁気刺激法は単発刺激であったのに対して、装置の改良により1~50 Hzまでの連続刺激が可能となったのが高頻度磁気刺激法である。単発刺激法は運動野しか刺激できないのに対して、高頻度刺激法は言語野、視覚野および感覚野の刺激が経皮的に可能となるため、より高次脳機能の非侵襲的評価法として有用視されている。特に言語野の同定が可能となれば、現在行っている侵襲的検査法である和田テスト（内頸動脈アモバルビタール注入テスト）にとって代わる検査法となりうる。

著者らもこの刺激装置を有しているが、現在のところはヒトでの応用はひかえている。というのは、米国で正常者3例にけいれん誘発の報告があり、高頻度刺激法に関しては安全性の問題があるためである。てんかん既往のない健康者で高頻度磁気刺激を行い、上肢の単純部分運動発作が出現し、ついで二次性全般性けいれん発作が誘発されたという報告より、単発刺激より高頻度刺激がより強力に運動野の興奮性を高めることが明らかである。このためてんかん患者の正確なてんかん焦点の決定に単発、高頻度磁気刺激が有用であるとの海外の文献もあるが本邦では利用されていない。安全性の問題を考慮すると、現時点で高頻度磁気刺激のヒトへの応用は慎むべきだと思われる。

5. 磁気刺激法への他への応用

磁気刺激は簡単に種々の部位が刺激できるため、著者らは色々な応用を行っている。電気刺激では困難な末梢感覚神経近位部や脊髄神経根刺激によるSEP検査³⁾、客観的な自律神経機能評価のための磁気刺激を用いた交感神経性皮膚反応(SSR)検査¹⁾、電気刺激がし難い近位部末梢神経刺激による神経伝導速度検査、顔面神経等の経頭蓋的脳神経刺激によるMEP検査などを試みている。

お わ り に

ヒトの非侵襲的脳機能検査は脳波に始まり、大脳機能を評価する点では臨床診断に大きく貢献してきたが、細かい大脳機能を検討する点では無理があった。最近CT、MRI画像診断法の目覚ましい進歩により脳病変の診断に関しては飛躍の発展がみられている。さらにSPECT、PET、機能的MRI検査により脳機能もある程度評価できるようになっているが、まだ大まかな大脳機能の評価しかできないのが現状である。磁気刺激は直接大脳、小脳を刺激できるため、今後は高次脳機能の解明という点からの研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S and Murai Y: Sympathetic skin responses evoked by magnetic stimulation of the neck. J. Neurol. Sci. 128: 188-194, 1995.
- 2) 辻貞俊: 大脳皮質磁気刺激法, 臨床神経 34: 1258-1261, 1994.
- 3) Tsuji S, Murai Y and Yarita M: Somatosensory potentials evoked by magnetic stimulation of lumbar roots, cauda equina, and leg nerves. Ann. Neurol. 24: 568-573, 1988.
- 4) Uozumi T, Tsuji S and Murai Y: Motor potentials evoked by magnetic stimulation of motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 81: 251-256, 1991.