

---

---

# 磁気刺激法を用いた 認知症の診断と治療

## Transcranial magnetic stimulation: diagnostic and therapeutic approach to dementia

産業医科大学神経内科

魚住武則\*

---

---

### 1. はじめに

経頭蓋的磁気刺激法 transcranial magnetic stimulation (TMS) の開発によって四肢の筋肉から運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) が簡便に記録できるようになり、運動系の非侵襲性検査法として広く臨床応用されるようになった。またいろいろな神経疾患における運動野の興奮性や抑制性を推測するためのいくつかの方法も試みられてきている。さらに他の画像検査を組み合わせたりして脳機能を解明する研究にも広く応用されている。最近、反復磁気刺激法が開発され、いろいろな精神・神経疾患への治療に用いられるようになった。本稿では TMS の認知症診断と治療への有用性について述べる。

### 2. 磁気刺激とは

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<sup>1)</sup>。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 1Hz を越えるものを高頻度 rTMS (fast rTMS)、1Hz 以下のものを低頻度 rTMS (slow rTMS) と 2 種類に区別され、5Hz 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。

### 3. 認知症における MEP 所見

#### (1) MEP 閾値の低下

安静時の motor threshold (RMT) の測定は運動野の興奮性を推測するための最も簡便で重要な指標で

---

\* Takenori Uozumi, M.D.: Department of Neurology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu.

あり、刺激強度を決めるための基準としても必要である。刺激によって生じる軸索の興奮性および大脳皮質と脊髄レベルでのシナプス結合の興奮性を反映していると考えられる。アルツハイマー型認知症では低下する<sup>2)</sup>。

(2) Cortical silent period の短縮

CSP とは一次運動野を磁気刺激後 MEP が生じた直後から一時的に随意収縮による筋活動電位が全く消失する現象である。皮質抑制性機序としては運動野内抑制機序が最も重要と考えられる。神経伝達物質のレベルでは GABA 作動性抑制性ニューロンの関与(主に GABA<sup>A</sup>受容体、強い刺激強度では GABA<sup>B</sup>受容体も加わる)が推測されている。アルツハイマー型認知症では短縮する。

(3) 感覚系からの影響の異常

末梢神経を電気刺激した後に運動野を磁気刺激すると脊髄レベルでの前期促通効果と Long-loop reflex に相当した大脳皮質レベルの後期促通効果が認められる。後者は 23-35msec の刺激間隔で生じ、その効果は条件刺激が強すぎても減弱する。SEP の N20 潜時に 1 ms 加えた刺激間隔では約 7-8 ms 持続する抑

制効果が認められ、I2 以降の I 波が抑制される。コリン作動性の機序が推測されており、アルツハイマー型認知症では効果が減弱する<sup>3)</sup>。

4. 磁気刺激を用いた認知症における皮質間ネットワーク異常の検出

(1) Cortico-cortical evoked response (CCEP)

高次脳機能にとって大脳皮質間の神経結合は重要な役割を果たしている。しかし皮質間結合機能を簡便に評価することは難しい。我々は一次運動野を磁気刺激した後の脳波を記録し、大脳皮質反応 (CCEP) の臨床的有用性を検討した。正常者では通常の事象関連電位と類似した波形をもつ反応であり、Cz が最も高振幅になる。大脳皮質を起源とした反応と考えられる。task には依存しない。

協力が得られない重度認知症患者でも容易に検査が可能であり、重度認知症ではほとんど反応が消失していた (図 1)。

(2) TMS-NIRS

TMS-NIRS 法を用いて後頭部磁気刺激後の脳血流変化を計測した。正常者では磁気刺激後より頭頂部

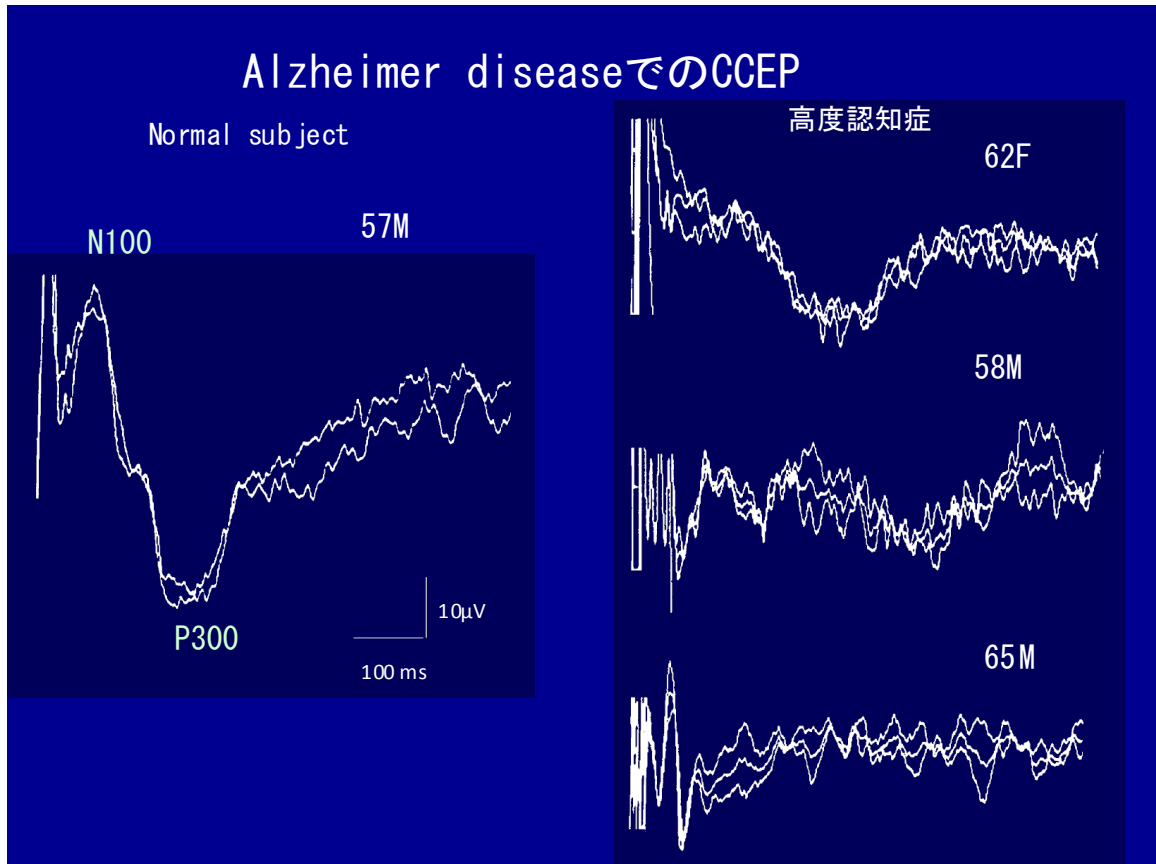


図 1 Cortico-cortical evoked potential (CCEP)  
 重度認知症では反応の低下・消失が認められる

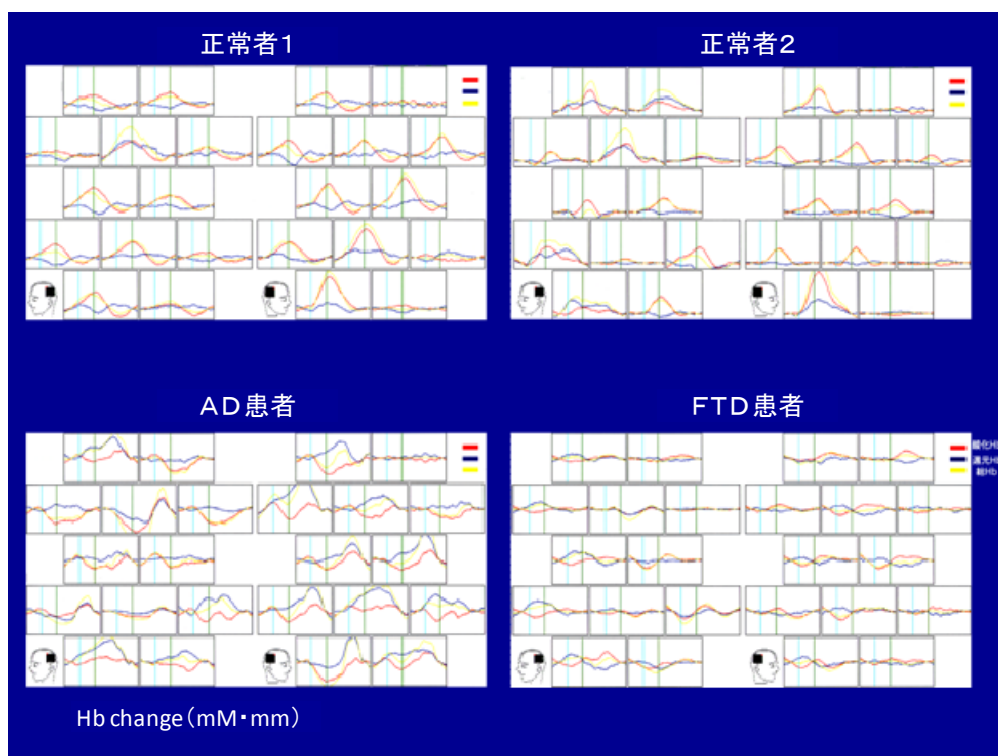


図2 TMS-NIRS

認知症では反応の遅延・消失が認められる

後部から徐々に血流が増加し、頭頂部全体に拡大していき約 6-7sec でピークに達した。認知症患者では SPECT で異常が明らかでない例でも血流増加反応の低下や遅延が認められた (図2)。本検査法は協力が得られない認知症患者においても容易に施行できた。

(3) 発語にともなった一次運動野促通効果の減弱

Broca 野と手の一次運動野には機能的結合があり、発語によって MEP 促通現象が認められる。アルツハイマー型認知症のみならず、MCI の段階でもその効果が減弱することが示された<sup>4)</sup>。

5. rTMS を用いた認知症治療

(Cognitive neurorehabilitation)

rTMS は表 1 に示すようにいろいろな精神・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 5-20 Hz 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。

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 prefrontal cortex 刺激 (20 Hz) あるいは右 Broca 野刺激 (1 Hz) で picture naming の改善、左 prefrontal cortex 刺激 (20 Hz) で文章理解や自発

表 1 反復磁気刺激を用いた精神・神経疾患の治療

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脊髄小脳変性症：小脳刺激が有効？</li> <li>2. パーキンソン病：5 Hz SMA 刺激が有効<br/>現在 10 Hz SMA 刺激を検証中</li> <li>3. うつ病：左の前頭前野背外側部が有効<br/>2008 年 FDA がうつ病治療用 TMS 刺激装置を認可</li> <li>4. 耳鳴：左側頭頭頂部刺激が有効</li> <li>5. 難治性疼痛 M1 刺激が有効</li> <li>6. ジストニア：運動前野刺激が有効？</li> <li>7. 脳卒中：健常側運動野刺激が有効</li> <li>8. てんかん：??</li> <li>9. 認知機能障害 (記憶、言語など)：??</li> </ol> |
|--|

語改善などの報告がある。注意に関しては健常側 parietal cortex 刺激 (25 Hz) で neglect 改善、左 parietal cortex 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 (10 Hz) で psychomotor speed, memory の改善、両側 prefrontal cortex 刺激 (5 Hz) で memory の改善などの報告がみられる<sup>5)</sup>。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 synaptic plasticity 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<sup>6)</sup>。

## 6. おわりに

rTMS は plasticity 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。cognitive neurorehabilitation の観点から適切なリハビリテーションとの併用がより効果的と考えられる。

## 文 献

- 1) Chen R, Classen J, Gerloff C, et al: Deoression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398-1403, 1997
- 2) Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, et al: Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 53: 102-108, 2003
- 3) Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, et al: Nnvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuites in AD using transcranial magnetic stimulaion. *Neurology* 59: 392-397, 2002
- 4) Bracco L, Giovannelli F, Bessi V, et al: Mild cognitive impairment: Loss of linguistic task-induced changes in motor cortex excitability. *Neurology* 72: 928-934, 2009
- 5) Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, et al: Efficacy of repetitive magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain stim* 1: 326-336, 2008
- 6) 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* 41: 145-155, 2010

この論文は、平成 22 年 6 月 12 日 (土) 第 18 回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。