

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591019

研究課題名 (和文)

新しいコイルによる馬尾・脊髄刺激可能な磁気刺激法開発の基礎的研究とその臨床応用

研究課題名 (英文) Spinal cord or the cauda equina activation by a newly developed magnetic coil: study of its mechanisms and its clinical application

研究代表者

花島 律子 (HANAJIMA RITSUKO)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80396738

**研究成果の概要 (和文)：**近年、磁気刺激法により従来の電気刺激では充分刺激ができない部位の刺激が可能となり、広く用いられるようになってきている。近位部の末梢神経(神経根)刺激にも磁気刺激が有用であることがわかってきている。しかし、腰部磁気刺激による神経根刺激には、脊椎管内刺激ができないため最も近位の馬尾部の病変が検出できないことや、体格の大きな正常者では最大上刺激になりにくく反応の振幅の評価が困難という問題があった。今回われわれは、これらの腰部神経根磁気刺激の問題点を解決するため、深い部位の刺激が可能となる直径の大きな刺激コイルを作成し健常者および神経疾患に応用し腰部神経根刺激および馬尾刺激、仙髄刺激が可能であるか検討した。まず、この大きな刺激コイルを用いると、腰部磁気刺激による神経根刺激は正常者において最大上刺激が得られることを明らかにした。また、このコイルを用いることで従来は疼痛を伴う高圧電気刺激でしか行うことのできなかった、脊椎内の最近位の馬尾もしくは仙髄部の刺激が可能であることを見出し、画期的な結果を得た。これらのコイルの最適部位を確立するとともに、正常値を作成した。その後、臨床的に有効であるか検討するために、末梢神経疾患への臨床応用を行った。この結果、脱髄性末梢神経障害の症例で、近位部位での脱髄およびブロックの検出に大変有用であることがわかり、診断の有効性をしめした。これらの内容は学会および論文にて国内外に発表し大きな成果を得た。

**研究成果の概要 (英文)：** Magnetic stimulation over the spinal roots can give us important physiological information about the most proximal peripheral nerve segments. However, we have two problems for this stimulation method. First, we are not able to activate the spinal motor roots supramaximally by lumbar magnetic stimulation because of the deep location of lumbo-sacral spinal roots. The other problem is that spinal roots or nerves are not activated in the spinal canal by magnetic stimulation. In this investigation, we developed a new lumbar magnetic stimulation method to tackle these problems using a large round coil, twice as large as the usual round coil (MATS coil). With this new method, we obtained supramaximal responses to lumbar roots stimulation in most of normal subjects and activated the most proximal cauda equine or the conus medullari in the spinal canal. . We established the normative data for this new technique. We showed clinical utility of this method by detecting the most proximal part conduction block in some patients with demyelinating polyneuropathy.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2010年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学（7206）・臨床神経生理学（2D）

キーワード：磁気刺激法，腰部神経根，最大上刺激，磁気刺激コイル，神経内科，神経生理学，末梢神経，運動神経

### 1. 研究開始当初の背景

1985年にBarkerが磁気刺激法を開発して以来、通常の電気刺激では刺激困難であった近位部の末梢神経(神経根)刺激ができるようになり、その臨床的な有用性は国内外で報告されている。しかし、従来の腰部磁気刺激によるでは椎間孔部で刺激するため脊椎管内の病変が評価できず、馬尾の病変が検出できないことが問題であった。また、体格の大きな正常者では最大上刺激になり難く、反応の振幅の評価が困難という点も問題であった。これらの問題点を補足する方法として高圧電気刺激法やF波が使われることがあるが、高圧電気刺激法は疼痛、F波潜時は一定ではないなどの問題があり充分ではなく、どちらの方法でも脊椎管内の神経根を部位ごとに刺激することは不可能であった。

### 2. 研究の目的

腰部神経根磁気刺激の問題点を解決するため、工学的知見を背景により効率的な刺激が行える新しい刺激コイルを開発し、腰部磁気刺激によって伝導ブロックの評価や馬尾の病変の評価を世界で初めて可能としようと試みる。刺激コイルの形状や径の大きさを変えることにより、深い組織を刺激することが可能になると考えられることから、従来のものよりも直径の大きな刺激コイルを作成し、正常者で腰部刺激に用いて理論通りに下肢筋肉の運動誘発反応（motor evoked potential: MEP）が低閾値で誘発でき脊柱管内刺激に相当する潜時の反応が導出されるか検討する。さらに、刺激部位や刺激の方向を刺激効率が最適になるように工夫を重ね刺激法を確立して、この刺激法による反応潜時と振幅の正常値を年齢・身長・性別の違いごとに確立する。その上で末梢神経障害患者や馬尾病変の患者などに応用し、神経近位の伝導ブロックや脱髄所見が検出と馬尾の局所診断が可能であることを示し臨床的有用性を確認する。

### 3. 研究の方法

正常者において、新しいコイル用いて確実に最大上刺激を可能にする神経根磁気刺激法と、脊椎管内馬尾磁気刺激法の確立を行った。今までの工学的データと生理学的検討を基礎に、適切な刺激コイルの大きさおよび形状を考案して、新しい刺激コイルを製作し、正常ボランティアで検査を行った。具体的には、平坦な部位の刺激の場合にはコイルの直

径が長いほうが深部まで刺激可能であることから、まず通常の円形コイルの倍の大きさである直径が20センチある円形コイルを製作した。また、8の字型コイルも、従来の大きさよりも大きいものを製作した。これらのコイルを用いて、正常ボランティアにおいて、従来の刺激コイルを用いた場合よりも、刺激閾値が低くなるか、最大上刺激が可能で振幅の評価ができるかについて、まず検討を行った。また、解剖学的知識を考慮して、神経根に沿った方向に誘導電流を流す場合と、脊椎と平行な方向に誘導電流を流す場合とさまざまな刺激法も変化させ、最も効率的な神経根刺激方法を開発するとともに、脊椎管内刺激が可能であるか検討した。さらに被検者を増やし、各刺激点での潜時の身長との関係について正常値を制作した。

臨床的有用性を明らかにするために、末梢神経疾患を有する患者で検査を行い、従来の方法では検出できなかった病変が検出できるか、もしくは、より病態の把握が明確になるかについて検討した。主にまず、脱髄疾患で検査を行い、更に軸索変性性の末梢神経障害、馬尾腫瘍、腰部椎間板ヘルニアなどの患者にも適応を広げた

### 4. 研究成果

まず、従来のコイルの約倍の径（直径が20センチ）の大型円形コイルを用いた検討で、この大型コイルを用いた腰部神経根磁気刺激は、正常被検者において最大上刺激に達することを示した。下肢の筋肉のうち前脛骨筋と足内筋の記録を用いて、それぞれ最適な刺激コイルの場所を検討し、一番刺激の効率の良い刺激法が第5腰椎部に45度の角度で置くことであることを見出し、正常者で確実な刺激法を確立した。これらの結果は、学会で発表すると共に論文にまとめ投稿した。更に、正常者での、身長ごとの正常値を確立した。

また、脊柱管内刺激に用いた大径の刺激コイルを第一腰対骨にあてることで、最近位の馬尾もしくは仙髄円錐部を刺激することが可能であることを明らかにした。磁気刺激法にて、初めて脊椎管内の脊髄を刺激できるようになり、大きな成果である。刺激に最適なコイルの位置を検討するとともに、正常値を作成し、論文で報告した。また、大脳運動野刺激を同時に行うことで、皮質から馬尾・仙髄円錐部、馬尾・仙髄円錐部から神経根出口の正常値も確立した。

次に、これらの正常値を踏まえて神経疾患に対して臨床応用を行った結果、脱髄性末梢神経障害患者において腰部神経根を脊髓円錐部位、馬尾内、神経孔部位の各点を磁気刺激を行うことで、病変の検出に有用であることを示すことができた。神経伝導ブロックの検出が新しい刺激コイルによって可能になる場合や、この方法による神経根刺激の反応潜時の延長が明らかになり脱髄病変であることが明確に示された症例があり、臨床応用にも有用であることを示すことができた。更に、仙髄円錐部の刺激により仙髄病変が検出可能となった症例もあり、症例報告を行うなど、大きな成果をあげた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Hanajima R, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, Hamada M, Yugeta A, Ugawa Y et al. Difference in intracortical inhibition of the motor cortex between cortical myoclonus and focal hand dystonia. Clin Neurophysiol 119(6) 2008 1400-14 (査読有)
- ② Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. J Physiol 586(16) 2008 3927-3947 (査読有)
- ③ Matsumoto H, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Yugeta A, Inomata-Terada S, Nakatani-Enomoto S, Tsuji S, Ugawa Y. Double-pulse magnetic brain stem stimulation: mimicking successive descending volleys. J Neurophysiol 100(6) 2008 3437-3444 (査読有)
- ④ Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y. Forty-hertz triple-pulse stimulation induces motor cortical facilitation in humans. Brain Res 1296 2009 15-23 (査読有)
- ⑤ Matsumoto H, Octaviana F, Terao Y, Hanajima R, Yugeta A, Hamada M, Inomata-Terada S, Nakatani-Enomoto S, Tsuji S, Ugawa Y. Magnetic stimulation of the cauda equina in the spinal canal with a flat, large round coil. J Neurol Sci. 284(1-2) 2009 46-51 (査読有)
- ⑥ Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada M, Inomata-Terada S, Nakatani-Enomoto S, Tsuji S, Ugawa Y. Magnetic lumbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. Clin Neurophysiol 120(4) 2009, 770-775 (査読有)
- ⑦ Yugeta A, Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O, Yokochi F, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Hamada I, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of STN stimulation on the initiation and inhibition of saccade in Parkinson disease. Neurology 74(9) 2009 743-748 (査読有)
- ⑧ Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. J Physiol. 587 2009 4845-4862 (査読有)
- ⑨ Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada M, Shirota Y, Ohminami S, Nakatani-Enomoto S, Tsuji S, Ugawa Y. Prominent cauda equina involvement in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci. 290(1-2) 2010 112-114 (査読有)
- ⑩ Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Yugeta A, Shirota Y, Yuasa K, Sato F, Matsukawa T, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Ugawa Y. Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 112(2) 2010 131-136 (査読有)
- ⑪ Matsumoto H, Hanajima R, Shirota Y, Hamada M, Terao Y, Ohminami S, Furubayashi T, Nakatani-Enomoto S, Ugawa Y. Cortico-conus motor conduction time (CCCT) for leg muscles Clin Neurophysiol 121 2010 1930-1933 (査読有)
- ⑫ Matsumoto L, Hanajima R, Matsumoto H, Ohminami S, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y. Supramaximal responses can be elicited in hand muscles by magnetic stimulation of the cervical motor roots Brain Stimul 3 2010, 153-160 (査読有)
- ⑬ Shirota Y, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Ohminami S, Furubayashi T, Nakatani-Enomoto S, Ugawa Y, Hanajima R. Influence of short-interval intracortical inhibition on short-interval intracortical facilitation in human

primary motor cortex. J Neurophysiol. 104 2010 1382-1391 (査読有)

- ⑭ Shirota Y, Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ohnami S, Tsuji S, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. Mov Disord 25 2010 2413-2419 (査読有)
- ⑮ Hanajima R, Terao Y, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Shirota Y, Oominami S, Matsumoto H, Tsuji S, Ugawa Y. Triad stimulation frequency for cortical facilitation in cortical myoclonus. Mov Disord 26(4): 2011 685-690 (査読有)
- ⑯ Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y. Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. Mov Disord in press (査読有)
- ⑰ Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - Changes in three major drives converging on the superior colliculus. Neuropsychologia. in press (査読有)

[学会発表] (計13件)

- ① Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ugawa Y et al. Intrinsic rhythm within the primary motor cortex in cortical myoclonus 1<sup>st</sup> International workshop on synaptic plasticity 2010. 4. 28-2010. 5. 1 Taormina Italy
- ② Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y et al. Transcranial magnetic stimulation over the cerebellum in ataxic and non-ataxic patients with progressive supranuclear palsy. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2010. 7. 13-7. 17. Buenos Aires Argentina
- ③ Yugeta A, Terao Y, Hanajima R, Ugawa Y, et al. Effects of STN DBS on saccade latency - analysis using a probability distribution (the LATER model). 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2010. 7. 13-7. 17. Buenos Aires Argentina
- ④ Hanajima R, Intracortical inhibition : Mechanism of

intracortical inhibition. ICCN 2010, 2010. 10. 28-11. 1 Kobe Japan

- ⑤ Shirota, Y, Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. et al The effective coil position for magnetic brainstem stimulation. ICCN 2010, 2010. 10. 28-11. 1 Kobe Japan
- ⑥ Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. et al. Cauda equina conduction time in patients with acquired demyelinating polyneuropathy ICCN 2010, 2010. 10. 28-11. 1 Kobe Japan
- ⑦ Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y, et al Bidirectional human sensory cortical excitability modulation by quadripulse magnetic stimulation (QPS) of various cortical areas. ICCN 2010, 2010. 10. 28-11. 1 Kobe Japan
- ⑧ Hanajima R, Ugawa Y. Electrophysiological therapy in Parkinson's Disease and Other movement disorders. :Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Movement Disorders. 3rd Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress 2011. 3. 25-27 Taipei Taiwan
- ⑨ Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y et al. Prominent cauda equina involvement in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2009. 7 7-11 Paris. France
- ⑩ Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ugawa Y et al. Lack of facilitation by a triad-conditioned TMS. at 40Hz in PD. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2009. 7 7-11 Paris France
- ⑪ Terao Y, Hanajima R, Matsumoto H, Ugawa Y et al. Impairment of visuomotor control in Parkinson's disease. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2009. 7 7-11 Paris France
- ⑫ Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ugawa Y et al. Postural tremor in X-linked bulbospinal muscular atrophy (BSMA). 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2008. 7 22-26 Chicago. USA
- ⑬ Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y et al. Magnetic brainstem

stimulation using double stimuli in  
healthy volunteers and patients with  
pyramidal tract lesions. 12th  
International Congress of  
Parkinson's Disease and Movement  
Disorders 2008.7 22-26 Chicago USA

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

花島 律子 (RITSUKO HANAJIMA)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80396738

### (2) 研究分担者

寺尾 安生 (YASUO TERA0)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20343139

### (3) 連携研究者

宇川 義一 (YOSHIKAZU UWAGA)

福島県立医科大・医学部・教授

研究者番号：50168671