

1 Transcranial static magnetic stimulation (tSMS) の基礎と応用

新潟医療福祉大学リハビリテーション学部理学療法学科 教授 ■ 芝田純也

立命館大学先端総合学術研究科 教授 ■ 美馬達哉

key words:

transcranial static magnetic stimulation (tSMS), noninvasive brain stimulation, neodymium (NdFeB) magnet, inhibitory neuromodulation

要旨

経頭蓋静磁場刺激 (transcranial static magnetic stimulation: tSMS) は、強力な小型のネオジム磁石を頭表に留置し、その直下の脳皮質の興奮性を抑制する新しい非侵襲的脳刺激法 (noninvasive brain stimulation: NIBS) である。ヒト一次運動野 (primary motor area: M1) の興奮性がtSMSにより抑制され、運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) が減少することが知られている。従来のNIBSと異なり、けいれん誘発のリスクはなく、頭皮への火傷や不快感などのリスクもない。永久磁石のみを用いた特殊な機器を必要としない。安全・安価・簡便なNIBSとして、臨床への応用に期待が高まっている。

abstract:

領域にも脳内ネットワークを介してtSMSの効果 が認められるという報告が増えている。

これまでの研究は健常成人を被験者としていたが、最近、小児を対象として発達過程の脳への効果を調べた研究が報告された。また、パーキンソン病や脳卒中後遺症の患者への試行が開始された。

tSMSの神経生理学的作用機序は諸説あるものの詳細は不明である。近年では、シミュレーション研究、ヒト脳におけるTMSや脳波を用いた研究も行われており、これらのデータの蓄積が待たれる。

A. tSMSの概要

tSMSは、1 T程度の磁場をもたらす小型ネオジム磁石 (ネオジムと鉄、ホウ素の合金) を頭表に留置し、脳皮質の興奮性を制御する非侵襲的脳刺激法である。2011年にOlivieroらがヒトの上肢M1直上にネオジム磁石を10分間留置しMEPが約25%減少する、つまりM1の興奮性が減少することを初めて報告¹⁾、以来、tSMSが新たなNIBSとして注目されるようになった。Olivieroらはその最初の報告で、tSMSによるM1抑制の効果は磁石除去後6分間持続したこと、tSMSの

動向

2011年に静磁場刺激によりヒトの上肢M1の興奮性が抑制されることが初めて報告され、tSMSが注目されるようになった。その後、M1以外でも健常成人の体性感覚野、視覚野、聴覚野にtSMSは試され、それらいずれにおいても磁石直下の脳皮質の興奮性が抑制されることが示された。近年では、磁石直下の脳皮質のみならず遠隔



図1 ■ tSMS用ネオジム磁石

我々は扱いやすさのため磁石に取っ手をつけている。

効果は磁石の極性によらないこと、弱い静磁場刺激では抑制効果がないことも報告している¹⁾。

従来のNIBSである経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) や経頭蓋電気刺激法 (transcranial electrical stimulation: tES) と比較して、tSMSは安全性、経済性で優れている。tSMSは外部電圧を必要とせず電流を用いない。脳機能制御の機序の詳細はまだ不明であるものの、tSMSは直接的に神経細胞を発火させることはないため、けいれん誘発のリスクはないと考えられる。tESでは皮膚への電気刺激は避けられず、皮膚の火傷や不快感などのリスクがあるが、tSMSは電気刺激を用いないため、皮膚刺激に由来するリスクは生じず、長時間の使用が可能である。実際、tSMSは被験者に不快感を与えることはない。これは別の点においてもtSMSの利点であり、Sham刺激に用いる非磁性シリンダと本刺激に用いる磁石との区別は被験者には困難であるため、信頼性の高い盲検試験を行うことができる。次に、tSMSに用いる機器は永久磁石のみと簡便で安価である。電流を用いるTMSやtESの刺激装置が非常に高価であることと対照的である。一方、tSMSには深部領域を刺激できないという弱点がある。磁場は電場と異なり頭蓋骨でその強度が減弱されないが、磁石からの距離に応じて減弱する。わが国のtSMSの研究

で一般的に用いられるネオジム磁石 (直径50 mm, 幅30 mmの円柱体, 表面磁束密度5340 G, 吸着力88 kgf) (図1) が空气中に形成する磁場を計測した実験では、生物学的な効果を及ぼすことに必要な静磁場強度 (110~190 mT) は磁石表面から2~3 cmの距離のところで形成された²⁾。この距離は、ヒト頭部においておおよそ頭皮から上肢M1など大脳皮質表面までの距離に相当する。つまり、脳深部領域では有効な静磁場が形成されない可能性があり、tSMSの克服すべき課題とされている。

B. tSMSの作用機序

中枢神経系に対するtSMSの作用機序は未だ十分には解明されていないが、tSMSが細胞膜の興奮性を調節している可能性がある。中等強度 (1 mT~1 T) の静磁場が細胞膜リン脂質の反磁性異方性に作用し、細胞膜内に埋め込まれているイオンチャネルが変形する可能性³⁾、細胞膜内のイオンチャネルに直接力学的な作用を及ぼす可能性⁴⁾ や静磁場によるローレンツ力が細胞膜内のイオンチャネルを流れるイオンに作用することで細胞膜のコンダクタンスが変化する可能性⁵⁾ が示唆されている。健常成人への実験では、tSMSによるヒトM1の興奮性抑制において、安静時運動閾値

(resting motor threshold: rMT) が増大すること^{6,7)}、短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition: SICI) が増大すること⁷⁾が報告された。rMTは安静時にTMSでM1を刺激するときのMEPを誘発するTMSの強度の閾値であり、神経細胞膜の興奮性を反映すると考えられている。tSMSによるrMTの増大は、神経細胞膜の興奮性の減少を示唆する。SICIは抑制性介在神経のGABA-A受容体の機能を反映すると考えられており、tSMSの機序にGABAの関与が示唆される。最近、tSMSを長時間(30分間)作用させると、ヒト一次運動野の興奮性は短時間作用と同様に抑制されるものの、SICIが減弱し、作用時間の長さによりtSMSの影響が異なってくることが報告された⁸⁾。このことから、tSMSの機序にGABAのみならずグルタミン酸系の関与も示唆されている。

近年、tSMSの脳律動への影響を調べたヒト脳波の研究が報告されている。後頭部あるいは頭頂部へのtSMSで磁石直下の α 律動が増大したが^{9,10)}、前頭部へのtSMSでは磁石直下の α 律動は増大しなかった¹¹⁾。刺激部位により脳律動への影響が異なる可能性があるが、詳細は不明である。また、ヒトM1におけるTMSへの反応性からtSMSの作用機序を探る研究¹²⁾や磁石から離れた部位への神経ネットワークを介した遠隔作用を探る研究^{13,14)}もなされている。今後tSMSを臨床に応用するためには、分子、細胞、脳組織、個体レベルにわたる体系的な作用機序の解明が必要である。

C. 健常人への脳機能調節作用

健常人において、tSMSは刺激部位によらず磁石直下の脳皮質興奮性を抑制する。上肢M1はMEPでその興奮性を容易に評価できるため、これまで最も多くtSMSが適応されてきた^{1,6,7,8,15)}。

M1以外でも体性感覚野^{2,16)}、視覚野⁹⁾、聴覚野¹⁷⁾に試された。これらいずれの研究においても、tSMSは抑制作用を示した。

tSMSの抑制効果は磁石除去後も持続する。10~20分間のtSMSでは数分間^{1,6)}、30分間のtSMSでは少なくとも30分間⁸⁾は磁石除去後も抑制効果が持続する。これはtSMSが脳の可塑性をもたらす可能性を示唆し、今後の臨床応用を考える上で重要な所見である。

tSMSのヒトの行動への影響を調べた研究には以下のようなものがある。視覚野刺激では、視覚探索課題での難課題へのパフォーマンスが低下した⁹⁾。体性感覚野刺激では、閾値近辺の弱い電気刺激への検知能力が向上した〔慣れ (habituation)の抑制〕¹⁰⁾。左聴覚野刺激では両耳分離能検査において右耳の優位性が減弱した¹⁷⁾。一次運動野刺激ではオフラインでの運動学習が促進された¹⁸⁾。これらの刺激部位は外側に露出している大脳皮質表面であったが、最近ではやや深い領域に存在する部位にも試されるようになり、補足運動野 (supplementary motor area: SMA) 刺激でSMAの姿勢調節作用が減弱した¹⁹⁾。

tSMSにおける静磁場曝露のリスクは非常に低い。国際非電離放射線防護委員会 (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: ICNIRP) は、8 Tまでの静磁場であれば静止したヒトの急性曝露で深刻な健康影響は生じないこと、約2~3 Tの静磁場への曝露中に眼球や頭部を動かした場合にはめまいなどの不快な症状が生じる可能性があること、を報告し、一般公衆の急性曝露は400 mTを超えるべきではないとした²⁰⁾。WHOはICNIRPの報告に基づき、職業曝露の場合、1作業日(1日あたり8時間の作業)における時間加重平均値で200 mTを連続的な曝露の制限値として推奨している (<https://www.who.int/peh-emf/publications/facts/fs299/en/>)。従来のtSMSでは脳の標的部位にお

ける静磁場は110~190 mTであり、10~30分間の刺激時間で抑制効果が出現する。従来のtSMSでWHOの推奨値を上回ることはない。健康人への安全性を調べる実験として、Olivieroらは後頭部にtSMSを2時間行い、神経細胞やグリア細胞の損傷マーカーとなるNSE (neuron-specific enolase) やS100タンパクの血中濃度レベルを調べた²¹⁾。これらの損傷マーカーが有意に増加することはなく、また、同時に計測された認知機能テストでも低下は認められなかった。以上より、tSMSは安全な脳刺激法と考えられる。

D. 今後の展開

tSMSは開発から10年が経過し、健康成人への効果や安全性を確かめる研究は蓄積されてきた。安全・安価・簡便なNIBSとして、いよいよ神経疾患の治療やリハビリテーションに臨床応用される段階に至ったといえる。この最後の項では臨床応用を目指したさらなる展開、刺激機器の改良と被験者の拡大を紹介する。

通常のtSMSでは円柱の磁石を固定器具で把持し [我々は扱いやすさのため磁石に取っ手をつけてその部分を把持している (図1)], 被験者の頭表に留置する。刺激中、被験者は頭部を動かすことができない。ネオジム磁石には円柱以外にもいろいろな形態の既製品があるとともに、ある程度任意の形態を作成することもできる。頭蓋内の静磁場は磁石の形態の影響を受ける²²⁾。刺激ターゲットや頭部形態に適した形態の磁石を選択することでtSMSの「テーラーメイド化」が可能となる (図2)。最近、tSMS用ヘッドギアが開発された¹⁹⁾。このヘッドギアにより刺激中も被験者は頭部を動かすことが可能になり、tSMSの「モバイル化」が格段に向上した (図3)。

まだ試験段階ではあるものの、臨床患者への応用が始まっている。対象疾患はパーキンソン病や脳卒中後遺症で、臨床試験の正式な結果の報告が待たれる。また、小児を対象として、発達過程の脳に与えるtSMSの影響が調べられている。8~18歳の小児のMIにtSMSが行われた。小児に対しても有害事象の発生なく安全に施行することが

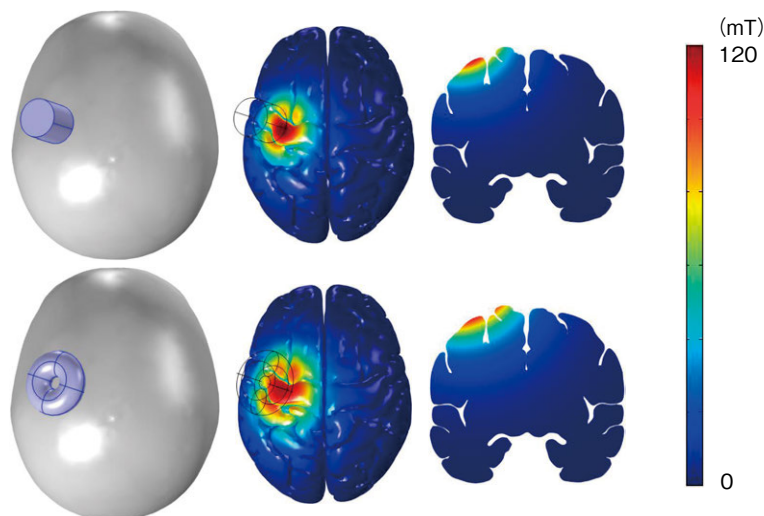


図2 ■ 頭蓋内静磁場分布のシミュレーション
円筒型磁石 (上段) とドーナツ型磁石 (下段)。



図3 ■ tSMS用ヘッドギア

共同考案: 広島大学桐本光教授, ヘッドギア
作成業者: (有) ファッションリフォームエー
ス, ケース作成者: 広島県立総合技術研究所.

できた。成人で生じるMEPの抑制は認められなかったが、運動学習に変化が生じた²³⁾。臨床応用に向けて小児におけるtSMSの知見の蓄積も必要である。

結論

安全・安価・簡便なNIBSであるtSMSは、新たなニューロモデュレーションとして神経疾患の治療やリハビリテーションへの応用が期待される。「テーラーメイド化」, 「モバイル化」への改良が現在なされており、将来は患者個人に最適の磁石を用いた家庭でのtSMS医療が可能になると考える。

謝辞

貴重な写真を提供して下さった広島大学大学院医系科学研究科教授桐本光先生、実験にご協力いただいている穂翔会村田病院院長村田高穂先生、村田病院スタッフの皆様に深謝いたします。

❖文献

1) Oliviero A, Mordillo-Mateos L, Arias P, et al. Transcranial static magnetic field stimulation of the human

motor cortex. *J Physiol.* 2011; 589: 4949-58.

- 2) Kirimoto H, Asao A, Tamaki H, et al. Non-invasive modulation of somatosensory evoked potentials by the application of static magnetic fields over the primary and supplementary motor cortices. *Sci Rep.* 2016; 6: 34509.
- 3) Rosen AD. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochem Biophys.* 2003; 39: 163-73.
- 4) Hernando A, Galvez F, García MA, et al. Effects of moderate static magnetic field on neural systems is a non-invasive mechanical stimulation of the brain possible theoretically? *Front Neurosci.* 2020; 14: 419.
- 5) Freire MJ, Bernal-Méndez J, Pérez AT. The Lorentz force on ions in membrane channels of neurons as a mechanism for transcranial static magnetic stimulation. *Electromagn Biol Med.* 2020; 39: 310-5.
- 6) Silbert BI, Pevcic DD, Patterson HI, et al. Inverse correlation between resting motor threshold and corticomotor excitability after static magnetic stimulation of human motor cortex. *Brain Stimul.* 2013; 6: 817-20.
- 7) Nojima I, Koganemaru S, Fukuyama H, et al. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126: 2314-9.
- 8) Dileone M, Mordillo-Mateos L, Oliviero A, et al. Long-lasting effects of transcranial static magnetic field stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul.* 2018; 11: 676-88.
- 9) Gonzalez-Rosa JJ, Soto-Leon V, Real P, et al. Static magnetic field stimulation over the visual cortex increases alpha oscillations and slows visual search in humans. *J Neurosci.* 2015; 35: 9182-93.
- 10) Carrasco-López C, Soto-León V, Céspedes V, et al. Static magnetic field stimulation over parietal cortex enhances somatosensory detection in humans. *J Neurosci.* 2017; 37: 3840-7.
- 11) Sheffield A, Ahn S, Alagapan S, et al. Modulating neural oscillations by transcranial static magnetic field stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A crossover, double-blind, sham-controlled pilot study. *Eur J Neurosci.* 2019; 49: 250-62.
- 12) Davila-Pérez P, Pascual-Leone A, Cudeiro J. Effects of transcranial static magnetic stimulation on motor cortex evaluated by different TMS waveforms and current directions. *Neuroscience.* 2019; 413: 22-30.
- 13) Pineda-Pardo JA, Obeso I, Guida P, et al. Static magnetic field stimulation of the supplementary motor area modulates resting-state activity and motor behavior. *Commun Biol.* 2019; 2: 397.
- 14) Shibata S, Watanabe T, Yukawa Y, et al. Effect of tran-