

20000664

厚生科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

## 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

平成 13 年 3 月

主任研究者 金 澤 一 郎

# 目 次

## 総括報告書・分担報告書

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

東京大学医学部附属病院神経内科 金澤 一郎 …… 1

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

京都大学医学部神経内科（現 神戸市立中央市民病院神経内科） 幸原 伸夫 …… 3

### 脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究

東京大学医学部附属病院神経内科 金澤 一郎 …… 5

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

産業医科大学神経内科 辻 貞俊 …… 7

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

久留米大学医学部脳神経外科（現 島本脳神経外科医院） 島本 宝哲 …… 9

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学分野 眞野 行生・中馬 孝容 …… 11

### パーキンソン病患者に対する磁気刺激治療—磁気刺激の効果と臨床経過—

国立精神・神経センター国府台病院神経内科 湯浅 龍彦 …… 13

### パーキンソン病に対する低頻度反復磁気刺激の治療効果に関する研究

東京大学医学部附属病院神経内科 宇川 義一 …… 15

### 中枢神経難病の経頭蓋磁気刺激療法に関する研究（予報）

国立療養所筑後病院 岩下 宏  
" 神経内科 荒川 健次  
菅 理恵  
高瀬 敬一郎 …… 19

### 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

国立療養所道北病院神経内科 榎本 博之 …… 21

パーキンソン病に対する磁気刺激の有用性と安全性に関する研究			
	群馬大学医学部神経内科学講座 (*保健学科)	岡本幸市・川上敦子	
		酒井保治郎*・内山靖*	
		岡本一真・和田直樹	
		大澤天使・坂爪由夏	23
パーキンソン病に対する磁気刺激療法	国立療養所中部病院神経内科	加知輝彦	25
リズム調節にかかわる運動機能の研究	国立療養所米沢病院内科	鯨井隆	29
パーキンソン病に対する経頭蓋的大脳磁気刺激治療効果			
	東京都立神経病院神経内科	小森哲夫	31
パーキンソン病に対する低頻度反復磁気刺激の治療効果に関する研究			
	九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	飛松省三・谷脇考恭	33
脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究			
	信州大学第三内科	橋本隆男	35
薬物療法が限界に達したパーキンソン病に対する経頭蓋的磁気刺激の効果			
	自治医科大学神経内科	藤本健一	37
脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究			
	国立療養所川棚病院神経内科	福留隆泰	39
脳磁気刺激による神経難病治療法の開発研究			
	三重大学医学部附属病院神経内科	町井克行	41
脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究			
	順天堂大学脳神経内科	三輪英人	43
神経疾患の磁気刺激治療法に関する班会議のプロトコール (平成12年度)			45
開催会議			47
班構成員名簿			49
研究成果の刊行に関する一覧表			51

總 括 報 告 書

分 担 報 告 書

# 脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

主任研究者

金 澤 一 郎

## 総括研究報告書

### 1. 研究の目的

本研究の目的は、決定的な治療法の少ない神経難病に脳磁気刺激による治療法が有効か、どのような刺激方法が最も有効かを検討することである。主として、パーキンソン病、脊髄小脳変性症を対象として検討する予定である。また痙攣誘発の可能性がないと思われる低頻度連続磁気刺激を用いて、高頻度時期刺激は使用しないと決定した。

### 2. 研究成果

今年度の本研究班の成果は、第一に統一した刺激方法を用いて、全国20施設で治療がスタートしたことである。刺激方法としては、運動野刺激、後頭部刺激、sham 刺激を行うこととした。sham 刺激は、磁気刺激の時に発声する音、頭皮上の電流を誘発する方法とした。また、0.2~0.3Hz の連続磁気刺激という低頻度連続磁気刺激を行う。効果判定の公平さを保つために、磁気刺激を行う医師と効果判定を行う医師は別の医師とし、刺激方法は判定医師にブラインドとした。

ほとんどの施設で研究が継続中であり、半年後には終了して集計出来る予定である。現在までの中間集計では、以下の結果が出ている。運動野刺激では、UPDRS、ハミルトンスコア、自覚症状とも軽度改善している。後頭部刺激では、UPDRS は軽度改善、自覚症状は軽度悪化を呈した。Sham 刺激では、3項目ともほとんど変化しなかった。印象としては、これらの中で有意な変化となりそうなのは、運動野刺激での自覚症状の改善だけと思われる。全国集計が完了した時点で、有意な変化が認められることを期待したい。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究  
分担研究者 幸原 伸夫 京都大学医学部神経内科 助手  
(現 神戸市立中央市民病院 神経内科医長)

研究要旨

パーキンソン病に対して磁気刺激が有用であるか否かについて明らかにするための全国共通のプロトコルを用いて研究を開始した。現在、症例を集積中であり、近日中に分担数を終了する予定である。

A.研究目的

パーキンソン病は寡動、姿勢反射障、筋強剛、振戦を特徴とする原因不明の神経疾患で、比較的頻度が高い。薬物療法がある程度有効であるが病気の進行を止めることはできない。病状が進むと薬効が落ち、またジスキネジーなどの副作用が出現し治療が困難となる。

近年頭部磁気刺激が、このパーキンソン病の諸症状を改善するとの報告がみられはじめたが、例数も少なく厳密に検討されているとはいえない。今回の研究は多施設共同研究により、プラセボ群を含めた多数例における本法の有効性を同一のプロトコルを用いて検討することにある。

B.研究方法

中等度のパーキンソン病患者（分担予定6症例）をくじ引きで3群に分けた。第1群は運動野を刺激、第2群は後頭部の刺激、第3群はコイルをのせるが実際には頭表に弱い電気刺激をおこなうsharm刺激群である。円形コイルを用い0.2Hzで左右各50回の弱刺激を週1回8週間おこなった。ハミルトンスコアや

UPRDSなどの臨床評価を、患者が3群のいずれであるかを知らない別人が担当し、経時的に評価した。患者には本治験の主旨を十分に説明し、文書による同意のもとに行った。なお事前に京都大学倫理委員会で磁気刺激治療法についての許可を得た。

C.研究結果、考察、結論

現在症例をエントリーして共通のプロトコルを用い実施中である。

## 脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究

主任研究者 金沢一郎 東京大学医学部附属病院神経内科教授

研究要旨：「脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究」研究班のプロトコールに従い4名のパーキンソン病の患者さんを被験者として研究を開始し、現在進行中。

分担研究者 志賀裕正  
東北大学医学部附属  
病院神経内科助手

8, 12, 16週目に、ハミルトンスコアを1, 4, 8, 12, 16週目に、自己評価を毎週行った。被験者、評価者には刺激法を知らせず、double blindで行った。

### A. 研究目的

パーキンソン病に対する磁気刺激療法の有効性を検討する。

### B. 研究方法

東北大学医学部倫理委員会で承認を得たのち、文書にて同意を得たパーキンソン病患者6名を対象とする。刺激方法は先に定めた同一のプロトコールで施行した。つまり各100発、刺激頻度0.2 Hzで磁気刺激を行う。刺激強度は第一背側骨間筋より記録したactive motor thresholdの110%とする。刺激部位は2例が運動野、2例が後頭部、2例が疑似刺激とする。

刺激は8週間に渡って週1回行い、その後8週間は刺激を中止して観察とする。

評価はUPDRSを1, 2, 4, 6,

### C. 研究結果

現在4名の患者さんの同意が得られ、研究が進行中である。結果の解析にはまだ至っていない。

# 厚生省科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業) 分担研究報告書

## 特定疾患対策研究 (脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究)

分担研究者 辻 貞俊

産業医科大学神経内科教授

### A. 研究目的

経頭蓋的磁気刺激法は脳皮質を非侵襲的に刺激する検査法として広く臨床応用されている。磁気刺激装置の発達により高頻度 (60Hz まで) に刺激することが可能となり、この刺激法を用いると脳皮質を一過性に興奮させたり、抑制することができる。本大学ではすでにうつ病を対象として高頻度磁気刺激療法を開始しており、その臨床的有用性を確かめつつあるところである。一方、神経疾患の分野においてもパーキンソン病患者に対して運動野を 0.2 Hz の低頻度で磁気刺激すると動作緩慢などの錐体外路徴候が改善するという臨床的有効性が報告されている。しかし、コントロール群と厳密に科学的に対比して検討した研究はまだない。本研究課題ではパーキンソン病に対する磁気刺激療法の有用性を検討する。

### B. 倫理的配慮について

実施事項等の対象とする個人の人権擁護  
以下の基本的原則を守る

- (1) 患者のプライバシーを尊重すること。  
研究に参加する人以外には極秘とし、研究発表する場合も名前など記載しない。
- (2) 研究が行われている経過中、患者またはその保護者はその研究を継続する許可を撤回することがいつでもできる。
- (3) 研究結果の発表に際して、結果の正確性を守る義務がある。

なお本研究については産業医科大学倫理審査委員会の審査を受け承認されている。

### C. 対象及び方法

対象は薬物治療で症状の改善が十分でなく、本治療法の有効性が期待されるパーキンソン病 6 例である。全ての症例とも頭部外傷、てんかん、熱性けいれんの既往がなく、脳深部刺激電極や心臓ペースメーカー植え込み状態でないことを確かめた。重症度は Yahr 分類Ⅲ度で症状が安定している患者を選択した。評価期間中は内服薬などの他の治療法は変更しないこととした。6 例は運動野磁気刺激:2 例、コントロール例(Sham 刺激):2 例、後頭部刺激:2 例に分けた。実施場所は神経内科臨床生理検査室

(1240) とした。磁気刺激装置は日本光電製連続磁場発生測定装置 (AAA-81077) を使用した。刺激強度は利き手の第一背側骨間筋を弱収縮した状態の運動閾値の 1.1 倍とした。刺激は円形コイルの中心を Cz に置いて、コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたものを 50 回、時計回りにしたものを 50 回、計 100 回を 0.2 Hz の頻度で連続刺激した。治療は週に 1 回毎週行い、8 週続けた。治療効果の判定は UPRDS (毎週)、Hamilton Depression Rating Scale (2 週に 1 回)、自己評価 (毎日) によって行った。評価を行う医師は磁気刺激にかかわる医師とは別の医師とし、刺激方法もブラインドとした。

### D. 結果

6 名中 2 名途中脱落があったため、さらに 2 名追加して研究を持続しているところであり、報告書を作成した時点ではまだ最終結果が出ていない。脱落した内容は 1 名は症状悪化のため本人の希望で 4 回の治療で中止した。1 名は肝細胞癌の治療が開始され、全身状態が悪化したため、7 回の治療で中止した。



厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業費）  
分担研究報告書

「脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究」

分担研究者 島本宝哲 久留米大学医学部脳神経外科  
(現 島本脳神経外科医院)

A. 研究目的

難治性特定疾患であるパーキンソン病に対して経頭蓋磁気刺激療法の有用性が報告されている。今回、この磁気刺激法の治療効果の有無を検討し、治療法としての有用性を検討する。

B. 研究方法

1) 対象

パーキンソン病患者：6例

運動野磁気刺激：2例

コントロール例（sham刺激）：2例

後頭部刺激：2例

2) 磁気刺激法

運動野磁気刺激：刺激部位；円形コイルの中心をCzに置く。

刺激強度；聞き手側の第一背側骨間筋(FDI)を弱収縮した状態での閾値1.1倍の強度を用いる。

刺激回数；片側50回、計100回連続刺激を一回行う。

刺激頻度；0.2Hz（5秒に1回）

刺激姿勢；坐位またはリクライニングチェア

刺激計画；週に一回毎週行い、8週続ける

コントロール（sham刺激）：末梢刺激装置により頻度・回数は磁気刺激と同じ皮膚刺激を行い、同じく音刺激を同様に行う。

後頭部刺激：円形コイルの中心をinionに置く。刺激頻度と強度は運動野刺激と同様とする。

3) 評価

評価を行う医師は磁気刺激に関わる医師とは別の医師とする。

評価期間は刺激期間の8週間と刺激終了後8週間とする。

現在、上記の研究方法により評価を行っております。

F. 研究発表

1. 論文発表

島本宝哲・盛満人之・その他：パーキンソン病に対する経頭蓋磁気刺激法 臨床神経生理 28(6): 425-432, 2000

2. 学会発表

島本宝哲：パーキンソン病に対する経頭蓋磁気刺激療法 第9回パーキンソン病治療研究会（平12.11.18）京都

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

真野行生 中馬孝容 北海道大学大学院医学研究科  
リハビリテーション医学分野

研究要旨 経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）がパーキンソン病に対する効果を検討する。全国 20 施設において、各施設の倫理委員会の承認を得た上で、インフォームドコンセントを行った上で、rTMS の共通のプロトコルを用いて検討した。

A.研究目的

経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）がパーキンソン病の治療として効果がみられるかについて、全国 20 施設において同時に同じプロトコルを用いて rTMS を行い、検討した。当施設も 20 施設の 1 施設として参加した。

B.研究方法

パーキンソン病 6 名（男性 4 名、女性 2 名、平均年齢 69.7±6.9 歳、Hoehn-Yahr 1.5：1 名、2：1 名、2.5：1 名、3：3 名）に円形コイルを用いて rTMS を施行した。rTMS の実施については、当施設の倫理委員会で承認を得た上で、患者にインフォームドコンセントを行い施行している。rTMS は 2 人ずつランダムに運動野刺激、後頭部刺激、Sham 刺激を含めて 3 タイプの刺激の一つを行った。rTMS は 1 週間に 1 度、8 回施行した。rTMS の効果の評価は、UPDRS、ハミルトンスコア、自己評価について行い、全過程 16 週間にわたり検討した。

C.研究結果

当施設におけるパーキンソン病 6 名の結果を示す。運動野刺激では、2 人とも UPDRS

の改善がみられ、Hamilton Scale では 1 人に著しい改善がみられた（図 1、2）。自己評価（VAS）において、運動野刺激においては改善を認めた（図 3）。後頭部刺激、Sham 刺激では明らかな rTMS の効果は得られなかった。

現在、最終評価中の段階であり、われわれの施設で行ったデータは班長のもとに集められた上、統計学的に解析される予定であり、それを待ちたい。

D.考察

今回、症例数は 6 例であり、それを 3 パターンの rTMS に分けて検討しているため、有意差について検討はできず、明らかなことは言えない。ただし、傾向としては後頭部刺激、Sham 刺激よりも運動野刺激において rTMS の効果はみられる可能性が推測されたが、全国 20 施設の総合した結果を待ちたい。

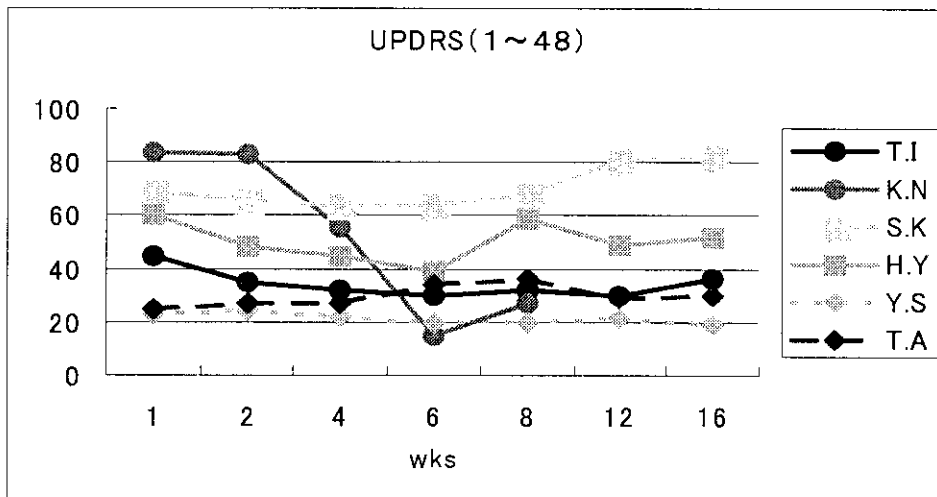


図 1：6 症例における第 1、2、4、6、8、12、16 週目での UPDRS 評価。  
 症例 T.I、K.N は運動野刺激、S.K、H.Y は後頭部刺激、Y.S、T.A は Sham 刺激施行。

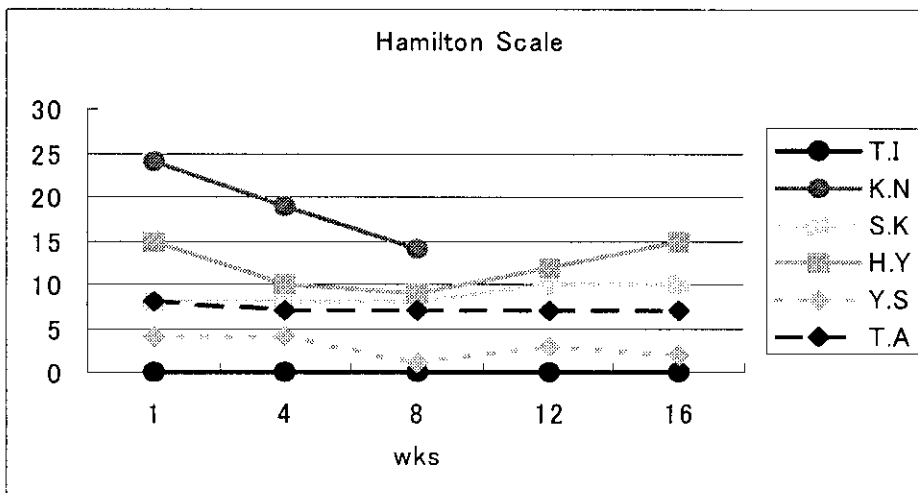


図 2：6 症例における第 1、4、8、12、16 週目での Hamilton Scale による評価。

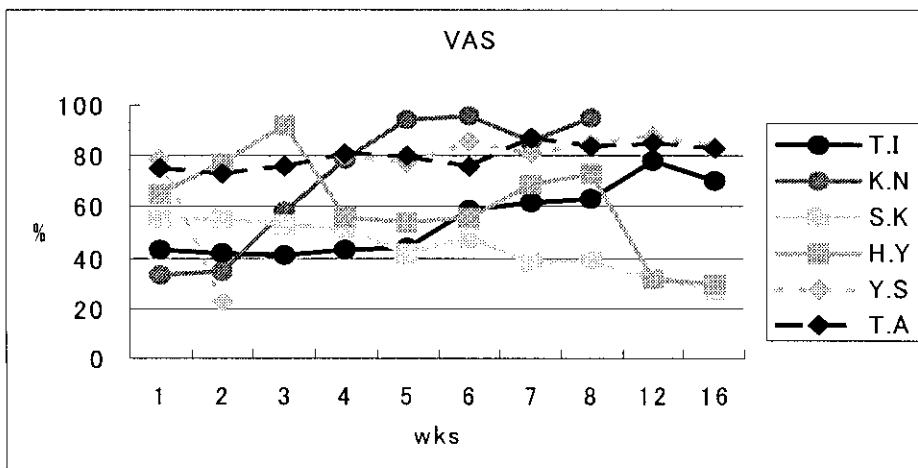


図 3：6 症例における Visual Analogue Scale の経過。VAS100%は状態良好（症状全くなし、元気な状態）とした。

厚生科学研究補助金（特定疾患研究対策事業）  
（分担）研究報告書

パーキンソン病患者に対する磁気刺激治療  
磁気刺激の効果と臨床経過

（分担研究者）湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究要旨 当院入院および外来通院中のパーキンソン病患者9名（年齢57歳～81歳、平均年齢歳）につき、日本光電社製の単発磁気刺激装置の円形コイルを用いて磁気刺激治療を施行した。磁気刺激を施行しえた9名のうち、明らかに効果を認めた症例は3例、自覚的に改善した症例は2名。改善を認めなかった症例は1名。精神症状の改善を認めた症例1名。妄想悪化で中止した症例2名であった。

共同研究者 黒川 克朗、山田 滋雄、  
西宮 仁

国立精神・神経センター国府台病院神経内科）  
当院では平成12年1月より9名のパーキンソン病患者を対象に、班研究以前に当院の倫理委員会の承認を得て実施している。これまでの治療効果につき以下に報告する。

A. 研究目的：パーキンソン病に対する磁気治療の治療効果について臨床的検討を行う。

B. 研究方法

対象：パーキンソン病患者9名（57歳～81歳、平均年齢67歳） H-Y stage ～

刺激方法：日本光電社製の単発磁気刺激装置および円形コイルを使用。でコイルの中心をvertexから正中2～3cm前方の頭蓋上に当て、充電電圧700V、0.2Hz（5秒に1回）でコイル内電流時計回り、反時計回りを30回ずつの計60回単発刺激を与える。これを週1回の割合で継続し、1ヶ月後に評価した。

C. 研究結果と考察：症例1（69歳女性）では、rigidityが著明で自力での寝返りも困難であっ

た。磁気治療施行前のUPDRS 74点（1-0、2-21、3-39、4-0、5-14）から施行後 54点（1-1、2-19、3-25、4-1、5-9）に改善。H-Ystageは から に改善。高次機能検査も施行、前頭葉機能検査で若干の改善、一般知能検査及び一般記憶検査では著明な改善が認められた。この症例は特に副作用もなく現在も磁気治療継続中である。症例2（64歳男性）では、磁気治療施行前のUPDRS 64点（1-4、2-17、3-24、4-7、5-12）から施行後42点（1-0、2-8、3-24、4-2、5-8）に改善。H-Ystageは から に改善した。この症例はその後も磁気治療を継続したが、もともと幻視があり、妄想の悪化を呈し、9回の磁気治療で終了としている。症例3（80歳男性）では、H-Ystage で、精神症状は無い。1ヶ月間磁気刺激を施行したが、磁気治療前のUPDRS 55点（1-0、2-21、3-27、4-4、5-3）から施行後 53点（1-1、2-22、3-27、4-0、5-3）と殆ど変化はなく、効果は認められなかった。この症例は帰郷が理由で1ヶ月で中止。症例4（63歳男性）はH-Ystage で、姿勢反射障害、突進歩行が著明な症例であった。磁気治療前のUPDRS 47点（1-0、2-16、3-23、4-0、5-8）から施行後 40点（1-0、

2-15、3-16、4-0、5-9) に改善。しかし姿勢反射障害、突進歩行の改善は乏しかった。症例5 (78歳男性) も姿勢反射障害、突進歩行が著明な症例であった。磁気刺激により自覚的には効果があると言い、治療を継続する希望があるが、他覚的にはこれらの症状の改善は乏しかった。症例6 (63歳男性) は起立性低血圧が目立つ症例であった。運動症状の改善は認めたが起立性低血圧の改善は見られなかった。症例7 (57歳女性) はパーキンソン病と鬱症状を合併した症例で、2度目のmECT (修正電気痙攣療法) のあとに磁気治療を開始した。磁気治療継続中はパーキンソン症状の悪化はなく、またmECT後でも磁気刺激治療2~3ヶ月後より化粧をしたり新聞の切り抜きをしたり日常生活の意欲の改善がみられたが、mECT後約1年で再び精神症状悪化した。しかし悪化するまでの期間は2度目のmECTまでの期間 (9ヶ月) より延長し、ADLの質も向上していたと思われた。症例8 (57歳男性) も幻視のある症例であったが、

譫妄の悪化があり、中止している。症例9 (69歳女性) はH-Y stage、磁気刺激施行中に原病 (肝臓) が悪化し、中止した。

磁気治療にて多かれ少なかれ運動機能の改善をみたが、姿勢反射障害、起立性低血圧については今回の症例では著明な効果は認めなかった。また興味深いことに明らかに他覚的に改善のあった症例はあまり自覚的な改善は表現せず、むしろ他覚的に改善の乏しい症例に自覚的な改善の表現が多く、磁気治療も継続しうるcaseが多い。副作用の点では磁気刺激によると考えられる一般血液生化学検査で異常を呈した症例は皆無であった。妄想悪化はもとも幻覚などの精神症状をもつ症例に高頻度で出現した。

D. 結論：磁気刺激を施行しえた9名のうち、明らかに効果を認めた症例は3例、自覚的に改善した症例は2名。改善を認めなかった症例は1名。精神症状の改善を認めた症例1名。妄想悪化で中止した症例2名であった。

# 厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

## 分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究（パーキンソン病に対する低頻度反復磁気刺激の治療効果に関する研究）

分担研究者 宇川義一 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻神経内科学

### 研究要旨

目的：連続経頭蓋運動野磁気刺激法のパーキンソン病への有効性の検討。

方法：対象はパーキンソン病患者 3 例（67 歳男性，69 歳男性，78 歳女性）。刺激方法は本研究班のプロトコールに準じ円形コイルを用い第 1 例目では左右の運動野を各々 50 回ずつ連続 100 回刺激した。第 2 例目は sham 刺激，第 3 例目は後頭部刺激を現在実施中である。刺激前後のパーキンソン症状を 1 週毎に客観的評価（UPDRS，Hamilton score），及び自己評価で実施。

結果：第 1 例目は刺激強度 28% で 16 週目までの評価は終了済み。第 2 例目も評価は全て終了。第 3 例目は現在後頭部刺激を実施中。前者 2 例においては主観的な症状改善度合も客観的評価にも全く変化はなかった。

考察：低頻度 rTMS のパーキンソン病患者への治療効果は疑問であるが，実施中・実施後に明らかな rTMS の副作用と思われる異常は認めていない。これまでの rTMS のパーキンソン病患者への治療効果に関する報告は刺激方法・評価方法ともばらつきがあり，今回種々のパラメーターを統一して全国的評価が可能になったことは非常に有意義である。

結論：残り 3 例の早急な追加エントリーを予定しており，総合的に評価したいと考えている。

### A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は，運動誘発電位の刺激方法として普及し臨床応用が急速に進

んでいる。ほとんど痛みや不快感を伴わない等の利点がありヒトの運動系の非侵襲的検査を可能ならしめている。一方で煩雑な electroconvulsive therapy: ECT に

替わりうつ病患者の治療にも応用されており、近年では Parkinson disease に於いても何らかの治療効果を有するのではないかとさえ考えられている。本研究では低頻度 rTMS のパーキンソン病に対する有効性を検討した。

## B. 研究方法

対象は合併症・基礎疾患のない Yahr III 度で比較的症状の安定したパーキンソン病患者（67 歳男性，69 歳男性，78 歳女性）3 例。

rTMS の実施方法は本研究班のプロトコールに準じた。被検者には耳栓を装着した上で，MAGSTIM 社製の円形コイル（直径 120mm）の中心を Cz に置き，運動野を刺激し，Sham 刺激と条件を合わせるために Cz と Cz 外側 6cm にプラセボ電極を貼置。利き手側の第一背側骨間筋を弱収縮した状態での閾値より 1.1 倍の刺激強度を用いた。コイル内の誘導電流を反時計回りにして 50 回，時計回り 50 回の計 100 回を刺激回数とし 0.5Hz の頻度で座位にて刺激を行った。

Sham 刺激として実際の刺激と同様の位置にコイル・皮膚刺激電極を装着し頻度・回数を等くした上で感覚閾値の 2 倍の強度の皮膚刺激を行い，頻度・回数を一致させた音刺激と同期させてコントロールとした。

刺激前後のパーキンソン症状の客観的評価（UPDRS，Hamilton score）は評価担当医師が行い，自己評価を追加した。

評価の客観性を保つために，評価担当医師には刺激方法をブラインドとした。

以上の rTMS による研究は東京大学大学院医学部倫理委員会の承認を平成 12 年 8 月に受けた。また，患者さんには本治療法の主旨・概要について十分に説明し，インフォームドコンセントを得た上で実施した。

## C. 研究結果

第 1 例目は 67 歳男性，刺激閾値が 25% であり刺激強度 28% を用いて平成 12 年 10 月より週 1 回 8 週連続で運動野磁気刺激を実施。第 2 例目は 69 歳男性で，同じく平成 12 年 10 月から Sham 刺激を行った。第 3 例目は 78 歳女性で，現在後頭部刺激を実施中。

いずれの患者においても rTMS の実施中・実施後に明らかな磁気刺激に関連したことが推定される副作用は認めなかった。

第 1 例目・第 2 例目では経過観察が既に終了したが，運動野磁気刺激法は主観的にも客観的にもパーキンソン症状に変化をもたらさなかった。

第 3 例目は現在治験進行中である。

## D. 考察

低頻度 rTMS による両側運動野刺激のパーキンソン病に対する治療効果を 2 例で検討した。また現在後頭部刺激を 1 例追加検討中である。

パーキンソン病患者に対する rTMS の効果に関しては，報告によって刺激方

法・評価方法にばらつきがあり、今回統一された種々のパラメーターの下で効果の評価を実施できた。

既に評価が終了している症例に関しては、自覚的な症状改善を認めることはなく、rTMS のパーキンソン病患者の症状改善に関する有効性は疑問である。

#### E. 結論

低頻度 rTMS のパーキンソン病に対する治療効果を 2 例で評価し終了。1 例は進行中である。残り 3 例も早急に追加エントリーし治療効果を総合的に評価したい。



厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)  
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究  
中枢神経難病の経頭蓋磁気刺激療法に関する研究(予報)

分担研究者	岩 下 宏	国立療養所筑後病院	院長
共同研究者	荒 川 健 次	同	神経内科医長
	菅 理 恵	同	神経内科医師
	高 瀬 敬一郎	同	神経内科医師

### 研究要旨

パーキンソン病(PD)5名に週1回経頭蓋磁気刺激療法(TMS)を実施し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)を週1回、Hamilton Depression Scaleを4週1回調査し、PDに対するTMSの効果を判定調査中である。現報告書作成段階で少数例であるが、自覚症状の改善がみられ、かつ安全であった。

#### A. 研究目的

最近、パーキンソン病(PD)<sup>1)</sup>、脊髄小脳変性症(SCD)<sup>2)</sup>など中枢神経難病に対し経頭蓋磁気刺激療法(TMS)が有効との報告がみられる。

そこで、私共もまずPDについてTMSの有効性、安全性等を自検例について検討することとした。

#### B. 研究方法

1) 国立療養所筑後病院外来通院PD患者4名(男1,女3,年齢58~76歳,modified Hoehn and Yahr(H&Y) Stage 2または2.5)および入院患者1名(男,年齢74歳,H&Y Stage 4)を対象とした。

2) 磁気刺激法(運動野磁気刺激:刺激部位,刺激強度,刺激回数,刺激頻度,刺激姿勢,刺激計画)は、当研究班で決

められた方法によった。コントロール(Sham刺激)および患者の自己評価も同様である。磁気刺激装置はマグスティム200によった。

3) 評価を行う医師は磁気刺激を実施する医師とは別の医師とした。

4) TMS実施中、抗パ剤の変更は行わなかった。

5) 本研究は、国立療養所筑後病院倫理委員会の承認(平成12年12月5日付)を得て実施した。また、実施前に対象患者には「脳磁気刺激による治療についての説明書」により医師から説明し、患者署名入りの「脳磁気刺激による治療への同意書」を得た。

#### C. 研究結果

平成13年3月1日現在、週1回のTMSを6~8回受けた4名の外来PD患者について、

UPDRSの大きな変化（例えば日常生活動作・運動試験の著明な改善）はみられませんが、3名に下記の自覚的な改善がみられている。

- 1) 足が少し軽く感じる
- 2) 少し歩きやすくなったように感じる
- 3) 背筋が伸びたような感じがする
- 4) 午睡したあと頭がすっきりするときと同じような感じになった
- 5) 周囲の者から、手足の振えが減少していると言われた
- 6) 気分も少し良くなった

尚、TMSによって副作用と思われるものは何らみられなかった。

#### D. 考察

TMSは比較的簡易な装置・設備で実施可能であるほか、患者および実施者への侵襲もほとんどない。従って、PDやSCDへの一治療法であることが確かめられるならば、これら中枢神経難病患者への一つの福音となる。

今回私共のPD患者に関する検討はごく少数ではあるが、自覚症状の改善がみられることかつTMSが安全であることをある程度確認できた。今後多数例について検討すべきである。

#### E. 結論

PDに対するTMSは、今回の検討はごく少数ではあるが、自覚症状の改善がみられ、かつ安全であることが分かった。

#### F. 文献

- 1) 島本宝哲，盛満人之，高崎勝幸ら：パー

キンソン病にする経頭蓋磁気刺激療法。  
臨床神経生理学 28：425－432，2000

- 2) Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y et al :  
Therapeutic Efficacy of Transcranial  
Magnetic Stimulation for Hereditary  
Spinocerebellar Degeneration.  
Tohoku J Exp Med 189 : 203－211,  
1999

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

分担研究者 榎本 博之 国立療養所道北病院神経内科医師

研究要旨：脳磁気刺激法は現在、パーキンソン病をはじめとする幾つかの神経難病に対する治療法としてその効果が報告されている。今回、パーキンソン病の治療法としての有効性について検討するため、対象症例を無作為に運動野刺激群、sham 刺激群、後頭部刺激群に振り分けて治療効果を比較した。当施設では各群 2 名ずつの計 6 名が現在進行中であり、多施設にて同一のプロトコルに従っている。

A. 研究目的

現在、有効な治療法に乏しいパーキンソン病に対する低侵襲の治療法として脳磁気刺激法が適切かどうかの結論が得る事を目的とする。

B. 研究方法

多施設にて同一のプロトコルを用いてパーキンソン病患者を無作為に運動野刺激群、sham 刺激群、後頭部刺激群に振り分けて治療効果を比較した。また、被検者に対しては研究への参加は自由意志によること、参加しなくても何らの不利益を得ないこと、途中で辞退を希望した場合はいつでも中止できることなどを文書を用いて説明した上で、本人より文書による同意を得た。

C. 研究結果

現在、当施設割り当ての 6 名の被検者について施行中である。

D. 考察

多施設合同で、同一のプロトコルによる評価が進行中であり、低頻度の脳磁気刺激法がパーキンソン病に対する治療法の一つとして有効であるか否かについての一定の結論が得られるものと考ええる。

E. 結論

本研究の終了によりパーキンソン病に対する治療法としての有効性について一定の見解が得られると考える。

厚生省科学研究補助金（特定疾患対策事業）  
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究  
(分担：パーキンソン病に対する磁気刺激の有用性と安全性に関する研究)

分担研究者：岡本 幸市 群馬大学医学部神経内科学講座  
研究協力者：川上 敦子 酒井 保治郎\* 内山 靖\* 岡本 一真  
和田 直樹 大澤 天使 坂爪 由夏 (\*同保健学科)

研究要旨：パーキンソン病に対する磁気刺激療法の有用性と安全性を検討する  
目的で、6名の患者に対して研究班の取り決めに基づいた方法で磁気刺激を行った。  
安全性については特に問題はなかった。その結果については現在解析中である。

A.研究目的

パーキンソン病に対する磁気刺激治療法の有用性と安全性を検討することを目的とする。

B.研究方法

対象は当院神経内科外来通院中のパーキンソン病患者6名（61歳から74歳、平均68歳。男3名、女3名）Yahrの重症度分類ではⅡ度からⅣ度に相当する患者（Ⅱ度1名、Ⅲ度4名、Ⅳ度1名）であった。本研究は学内のIRBの承認を受け、対象患者には文書で同意を得たうえで磁気刺激療法を行った。

磁気刺激は研究班で決められた方法に基づいて行った。刺激法の内訳は運動野刺激2名、後頭部刺激2名、Sham刺激2名であった。

2000年11月より、対象患者それぞれに対し、週に1回の刺激を計8回与えた。患者本人による自己評価表の記入は、1週目から8週目の毎週刺激前と、12週目、16週目に行った。独立した医師によるUPDRS評価は1週目、2週目、4週目、6週目、8週目の刺激前と、12週目、16週目に行った。また医師によるHamilton score評価は1週目、4週目、8週目の刺激前と、12週目、16週目に行った。

上記の研究班で取り決められた方法以外に、同一対象患者に対して独自に頭部FDG-PETによる検討と、歩行・重心動揺

検査も同時に行った。頭部FDG-PETは刺激開始前と刺激7週目に撮影し、磁気刺激によるブドウ糖代謝の改善の有無を評価した。また、刺激開始前と4週目、8週目、16週目に重心動揺検査と歩行評価を行った。重心動揺は静的・動的両方について測定した。歩行については、イスに座った状態から、起立、5mの距離を往復、着席までの時間を計測した。なおSham刺激症例のうち1名は、毎週の通院が困難との理由で2週目以降脱落した。

C. 研究結果

現在、12週目、16週目の評価が終了していない症例が数例あるが、現在までのデータでは、運動野刺激を行った2例のうち1例ではUPDRSとHamilton scoreとが改善傾向を、もう1例ではHamilton scoreのみ改善傾向を示した。また後頭部刺激を行った2例のうち1例ではUPDRSのみ改善傾向がみられた。ただしSham刺激を行った2例のうち1例においてもHamilton scoreが改善傾向を示した。3月15日に全ての症例で磁気刺激後評価が終了する予定である。磁気刺激による副作用は特にみられなかった。

D. 結論

安全性については特に問題はなかった。なお研究途中であり、パーキンソン病に対する磁気刺激治療法の有用性と安全性の評価は研究班全体として行う必要がある。