

200/0862

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13年度 研究報告書

平成14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の開発的研究

東北大学医学部附属病院神経内科 志 賀 裕 正 …… 3

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 …… 9

大津市民病院神経内科 廣 田 伸 之

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学 眞 野 行 生 ……11

” 中 馬 孝 容

北海道大学大学院医学研究科神経内科 田 代 邦 雄

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 ……15

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 宇 川 義 一 ……17

中枢神経難病の経頭蓋磁気刺激療法に関する研究

国立療養所筑後病院神経内科 荒 川 健 次 ……21

国立療養所筑後病院 岩 下 宏

国立療養所筑後病院神経内科 菅 理 恵

” 高 瀬 敬 一 郎

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 ……23

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 (*同保健学科) 岡本幸市・川上敦子 ……25
酒井保治郎*・内山靖*
岡本一真・和田直樹
大澤天使・坂爪由夏

パーキンソン病に対する磁気刺激療法

国立療養所神経内科 加知輝彦 ……27

パーキンソン病に対する磁気刺激療法

国立療養所宇多野病院 久野貞子 ……31

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 ……33

パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激法の治療効果：
局所脳血流量測定による検討

香川医科大学第三内科 峠哲男 ……35

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 ……39
呉林
谷脇考恭

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

鳥取大学医学部脳神経内科 中島健二 ……41
" 野村哲志
" 浅井泰雅

連続磁気刺激治療による Dopa-induced dyskinesia への効果

近畿大学医学部堺病院神経内科 中村雄作 ……43

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 ……47

パーキンソン病に対する磁気刺激療法

筑波大学臨床医学系神経内科 林明人 ……49

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

国立療養所川棚病院神経内科 福 留 隆 泰 ……51

脳磁気刺激による神経難病治療方法開発に関する研究

大分医科大学脳神経外科学 藤 木 稔 ……53

磁気刺激で検討した、各種パーキンソニズムの発現機序の違い

自治医科大学神経内科 藤 本 健 一 ……55
川 上 忠 孝

パーキンソン病および本態性振戦における深部脳波の解析

順天堂大学浦安病院脳神経内科 宮 下 暢 夫 ……59

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13年度） ……61

開催会議 ……67

研究成果の刊行に関する一覧表 ……69

班構成員名簿 ……73

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

主任研究者

金澤 一郎

総括研究報告書

1. 研究目的

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

平成 12 年度に決定した方法に基づき、全国 25 施設で研究を行い、結果の集計をした。以下の結果がまとめられ、現在国際雑誌に投稿中である。

全例 85 例のパーキンソン病に対して、上記 3 つの刺激方法を行った。性、年齢、発症年齢、経過、Yahr の重症度など臨床症状に 3 群間で有意差がなく、ほぼ同一のパーキンソン病の集団に治療を試したと思われた。

UPDRS については、治療前の値に有意差なく、3 つの刺激方法どれでも、ほぼ同様の経過で改善を認めた。すなわち、運動野刺激がパーキンソン病症状を改善するのであるが、この効果は sham 刺激と同程度であった。

HRSD は、運動野刺激、sham 刺激において改善を認めたが、後頭部刺激では改善を認めなかった。この結果は、うつ症状に対しても運動野刺激が改善効果を有するが、やはり sham 刺激を上回る改善は誘発できない事を意味していた。

自覚症状については、どの刺激方法でも有意な改善を示さなかった。すなわち、上述のスコアとしては改善していても、患者自身がよくなったと自覚できる程の改善は認めなかったことになる。

以上より、我々は 2 つの結論を得た。

1. 0.2Hz、1日 100 回、強度 1.1T という rTMS は、パーキンソン病に対して sham 刺激を超える効果を示すことはない。ただし、今回の我々の経験から、この他の刺激方法の有効性についてコメントすることはできない。
2. 今回の研究で、sham 刺激法がかなりの改善効果を示した理由としては、我々の sham 刺激では皮膚の電流を用いた点、刺激する医師と評価する医師を別にし、刺激方法をブラインドとした点が挙げられる。連続磁気刺激の治療に関する研究では、sham 刺激の方法を熟慮する必要がある。今まで行われてきた、うつ病への有効性を示す研究においても sham 刺激の方法を見なおす必要があるだろう。

脳磁気刺激による神経難病治療の開発的研究

分担研究者 志賀裕正 東北大学医学部附属病院神経内科

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患者を被験者として脳磁気刺激による症状の変化をUPDRSにて評価した。運動野刺激2名、後頭部刺激2名、Sham刺激2名で行ったが、Hoehn & Yahr重症度2.5と軽症で運動野刺激を行った症例1でのみ症状の改善を認めた。

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4名(男性1名、女性3名、年齢57~73歳)を対象とした。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。刺激部位は封筒法で割り振った。2例が運動野、1例が後頭部、1例が疑似刺激であった。

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した。

評価はパーキンソン病の評価をUPDRSにて1, 2, 4, 6, 8, 12, 16週目に、うつ症状の評価を

Hamilton Scaleにて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。

C. 研究結果

症例1, 73歳, 男性. 運動野刺激. 刺激1, 8, 16週目の評価結果はUPDRS: 50, 44, 56, Hamilton Scale: 6, 6, 8, 自覚症状: 51, 68, 67.

症例2, 68歳, 女性. 運動野刺激. 刺激1, 8, 16週目の評価結果はUPDRS: 36 (on)/167 (off), 41/179, 86/185, Hamilton Scale: 22, 15, 18, 自覚症状: 24, 61, 60.

症例3, 57歳, 女性. 後頭部刺激. 刺激1, 8, 16週目の評価結果はUPDRS: 53 (on)/69 (off), 52/62, 56/72, Hamilton Scale: 20, 27, 16, 自覚症状: 43, 6, 7.

症例4, 63歳, 女性. Sham刺激. 刺激1, 8, 16週目の評価結果はUPDRS: 26, 33, 45, Hamilton Scale:

7, 6, 8, 自覚症状: 67, 57, 52. であった.

D: 考察

運動野刺激の症例 1 では磁気刺激により UPDRS が改善し, 自覚症状も改善していた. Hamilton Scale は不変であることから, 磁気刺激効果と考えられた. しかし, 同様に運動野刺激を行った症例 2 では自覚症状の改善は訴えたものの, UPDRS の改善は認めなかった. Hamilton Scale の改善が自覚症状の改善に寄与していると考えられた. 同じ運動野刺激を行ったにもかかわらず結果に違いが生じた原因としてパーキンソン病の重症度か関与する可能性が考えられた. 有効と思われた症例 1 は Hoehn & Yahr 重症度 2.5 で s だが症例 2 は on で重症度 4, off で 5 であった. 後頭部刺激の症例 3 では UPDRS は不変であるが, 自覚症状は悪化した. Hamilton Scale も悪化していたのでこのためと思われた. Hamilton Scale の悪化は家族内不幸のためであった. Sham 刺激を行った症例 4 では UPDRS, 自覚症状の軽度悪化を認めた.

E: 結論

軽症のパーキンソン病症例には磁気刺激療法が有効である可能性があると思われた.

F: 研究発表

1. 論文発表

清水 洋, 志賀裕正, 宮澤康一, 大沼 歩, 他. Spinocerebellar ataxia 6 症例に対する小脳磁気刺激療法の高価の検討. 神経治療 2001; 18: 253-258

Y. Shiga, T. Tsuda, Y. Itoyama, H. Shimizu, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 124-126.

2. 学会発表

第 42 回日本神経学会総会, 2001, 東京

志賀裕正, 清水 洋, 宮澤康一, 糸山泰人, 他. 磁気刺激治療は SCD 患者に有効—placebo control study—.

清水 洋, 宮澤康一, 志賀裕正, 糸山泰人, 他. 磁気刺激は小脳型 SCD により有効.

宮澤康一, 清水 洋, 志賀裕正, 糸山泰人, 他. SCD 患者への経頭蓋磁気刺激の長期効果.

津田丈秀, 清水 洋, 志賀裕正, 糸山泰人. 脊髄小脳変性症の経頭蓋磁気刺激療法による臨床症状と脳血流変化の検討.

The 53rd Annual Meeting of American

Academy of Neurology, 2001,
Philadelphia, USA.

Y. Shiga, H. Shimizu, K. Miyazawa, T.
Tsuda, Y. Itoyama. Transcranial
magnetic stimulation significantly
alleviates ataxic gait in spinocerebellar
degeneration.

H. Shimizu, Y. Shiga, K. Miyazawa, T.
Tsuda, Y. Itoyama. Transcranial
magnetic stimulation for
spinocerebellar degeneration is more
effective in patients whose symptoms
are restricted to the cerebellar system.

G : 知的所有権の取得状況
なし

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大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大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用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. 対象

59歳から69歳の6例 (男3例、女3例) で重症度は全例Hoehn & Yahr Ⅲ度である。

E. 結果

(1)運動野刺激群

UPDRSは治療前（36、31点）が治療8週目に27、31点と1例で軽度改善を認めた。Hamilton Scaleでは7、11点が5、12点と明らかな変化は認められなかった。自覚的改善度も変化なしと約20%悪化であった。具体的な感想は1例は薬の効き目が延長したと述べ、1例は逆に短縮したと述べている。また1例は頭髪の発毛効果があったという。

(2)後頭部刺激群

UPDRSは治療前（41、56点）が治療8週目に34、47点となり、2例とも軽度改善を認めた。Hamilton Scaleは2、14点が4、17点と軽度増悪していた。自覚的改善度は30%改善と10%悪化に分かれた。具体的な感想は1例はふるえは悪化したが歩きは良くなったと述べ、1例はふるえがひどくなったと述べている。

(3)Sham刺激

UPDRSは治療前（37、43点）が治療8週目に30、38点となり、2例とも軽度の改善を認めた。Hamilton Scaleでは11、7点が8、5点となり、軽度改善した。自覚的改善度は1例が変化なし、1例が10%改善している。具体的な感想は1例は体がだるくなったと述べ、1例はあまり変わらないと述べている。

(4)安全性

いずれの刺激法も患者に苦痛を与えることがなく、副作用も認めず、安全性は高いと考えられた。

F. 考察

UPDRSでは軽度の改善をみとめる症例が多く、悪化を示した症例はなかった。しかし、今回の限られた症例においては運動野刺激が他の刺激法より優れているという結果は得られなかった。Hamilton Scaleにおいても運動野刺激が他の刺激法より優れているという結果は得られなかった。

今回の結果からみると今回行った運動野刺激の刺激条件が適切であったかという問題がある。有効性を明らかにした島本らの報告をみると刺激部位はより前頭部であり、運動野よりも前頭部刺激が重要である可能性が考えられた。

G. 結論

運動野の低頻度磁気刺激法のパーキンソン病への治療効果を検討したが他の刺激法（後頭部刺激、Sham刺激）と比較してUPDRS、Hamilton Scale、自覚症状とも有意な差は認めなかった。今後は別の刺激条件での検討が必要と考えられた。

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部長)
	廣田伸之	大津市民病院神経内科 神経難病治療センター医長

研究要旨

パーキンソン病に見られる諸症状に対して、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に、全国共通のプロトコールを用いて研究を開始した。現在、分担した 6 症例の結果を他施設における結果と総合して治療効果を検討中である。

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で進行性の神経疾患である。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ず、病状の進行により薬効が落ち、ジスキネジーなどの副作用の出現により治療が困難となることも多い。

近年、頭部への連続磁気刺激が、パーキンソン病の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ー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 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 sham 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、その患者が 3 群のいずれであるかを知らない別人が担当して経時的に行った。

また、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および大津市

民病院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、D.考察、E.結論

現在、6 症例の結果を他施設における結果と総合して治療効果を検討中である。

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 眞野行生 北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学教授
共同研究者 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助手
田代邦雄 北海道大学大学院医学研究科神経内科学教授

研究要旨 経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）のパーキンソン病に対する効果を検討する。全国 40 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。運動野刺激では UPDRS と自覚的改善度（VAS）の改善がみられた。

A.研究目的

経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）は、難治性うつ病に対して、電気ショック療法（ECT）に取って代わる程の効果があると報告されており、他の疾患に対しても rTMS の効果について検討されている。パーキンソン病においても効果があるという報告がみられるが、検討の余地を残している。そこで、rTMS がパーキンソン病の治療手段の一つとして、効果がみられるかどうかに関し、全国 40 施設において同じプロトコルを用いて rTMS を施行し検討を行った。当施設も 40 施設の 1 施設として参加した。

B.研究方法

対象は、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）である。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、全例にインフォームドコンセントを行った上で、この研究に参加していただいた。被検者に、耳栓を装着してもらい安静座位の上、

刺激を行った。刺激の方法は、①運動野刺激、②sham 刺激（コントロール）、③後頭部刺激の 3 種類あり、6 人をランダムに 2 名ずつにわけて行った。①は、円型コイルの中心を Cz に設置し、第一骨間筋弱収縮時の刺激閾値 1.1 倍の刺激強度でコイル内誘導電流が反時計回りと時計回り各々 50 回ずつを、0.2Hz の頻度で rTMS を行った。②は、Cz に陰極、Cz 外側 6cm に陽極を置き、末梢刺激を 0.2Hz の音刺激と同時に投与した。③は、Cz の中心がinion におき、①と同様に刺激を行った。評価は全過程 16 週間にわたり定期的に行い、UPDRS、Hamilton score、Visual Analogue Scale（VAS）による自己改善度について測定した。

C.研究結果

当施設におけるパーキンソン病の結果を示す。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）。VAS では、運動野刺激では改善をみとめた（図

3)。sham 刺激、後頭部刺激では明かな rTMS の効果は得られなかった。

D. 考察

今回、症例数は 6 例で、さらに 3 パターンに分けて検討しているため、明かなことはいえない。われわれのデータを見ると、運動野刺激により、UPDRS は改善しているようにみえる。少なくとも、運動野刺激の方が、他の 2 群よりも評価上変化が大きい傾向がある。運動野への rTMS がパーキンソン病に何らかの影響を与える可能は否定できない。

E. 結論

rTMS により変化がみられているが、現段階で治療手段のなりうるかどうかは、判断が難しい。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Cohen LG, Mano Y: Neuroplasticity and transcranial magnetic stimulation, Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation Arnold, New York, 2002, p346-357

・ Kanno M, Mano Y, et al: Monitoring an EEG for the safe application of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiat 2001 71(4),559-560

・ Nakamura H, Mano Y, et al: The

assessment of posture control in elderly using the displacement of the center of pressure after forward platform translation. J of Electromyography and kinesiology, 2001, 11,395-402

2. 学会発表

・ 中馬孝容、眞野行生、他：中枢神経疾患に対するの silent period の検討、第 41 回日本神経学会総会 2000 年 5 月（松本）

・ 中馬孝容、眞野行生、他：進行性核上性麻痺に対する経頭蓋連続磁気刺激の治療効果、第 30 回日本臨床神経生理学会学術大会 2000 年 12 月（京都）

・ 中馬孝容、眞野行生：パーキンソン症候群に対する局所経頭蓋連続磁気刺激の検討、第 42 回日本神経学会総会 2001 年 5 月（東京）

・ 中馬孝容、眞野行生、他：経頭蓋連続磁気刺激によるパーキンソン症候群への効果、第 38 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2001 年 6 月（横浜）

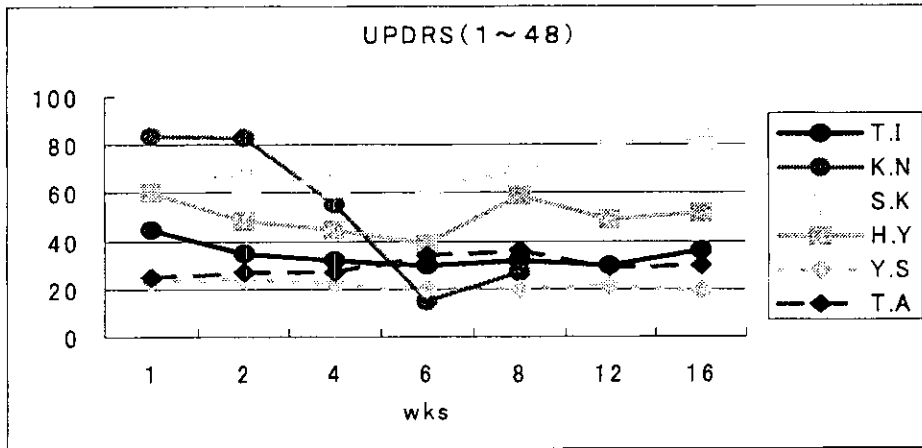


図1：6症例におけるUPDRSの評価。

TI・K.N；運動野刺激

S.K・H.Y；後頭部刺激

Y.S・T.A；sham刺激

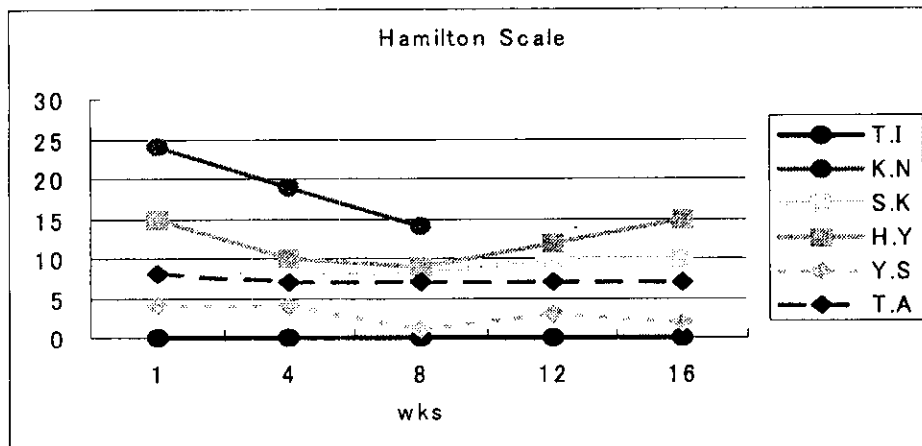


図2：6症例におけるHamilton Scale経過

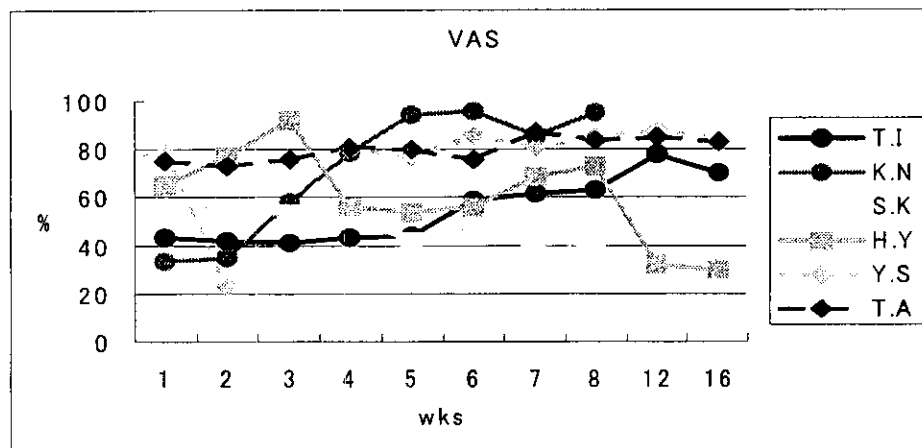


図3：6症例でのVASの経過。100%：良

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部長

研究要旨： 薬剤治療中に幻覚などの精神症状を呈し、磁気刺激（TMS）を適用したパーキンソン病患者の症例を報告した。1例目はTMS後に症状の改善をみたが幻覚が高頻度となり希死念慮も出現、修正電気痙攣療法（mECT）を施行した。2例目はせん妄に対しmECTを施行、その後TMSを追加したが治療効果は乏しく定位脳手術の適応と判断された。幻覚など精神症状の出現は薬剤治療の限界とされているが、TMSとの有用な組み合わせの検討が必要と思われる。

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）

パーキンソン病の患者に対する薬剤の副作用として幻覚などの精神症状が知られているが、それ以上の薬剤の増量は困難である。薬物治療以外の方法としてTMSの可能性が挙げられる。

A. 研究目的

当院で磁気刺激を施行したパーキンソン病患者のうち、幻覚を有した患者に対する治療経験を報告する。

B. 研究方法

対象は、1例目は65歳男性、罹病期間約17年。2例目は58歳男性、罹病期間約6年。

C. 結果と考察

症例1：磁気刺激施行時はH-YⅣ～Ⅴ度であった。L-DOPA製剤、プロモクリプチン、MAO-B阻害剤、DOPA agonist

を内服中であつたが平成11年末頃よりコードが蛇に見えたりする幻覚が増悪。説明と同意のもと敷治療を開始した。3回施行後の評価では、UPDRS off時103点から69点まで改善、on時64点から42点まで改善した。退院後も外来で磁気刺激を週1回のペースで継続した。

平成12年4月13日8回目の磁気治療を行った。4月19日朝煙の匂いがしたとして「火事だ火事」と言った。いったん落ち着いたが7時頃台所が燃えている煙が見えて、再び「火事だ火事だ」と言い出し、家族を避難させようとし、7時20分頃コップで消火しようとして部屋にコップの水をまき始めた。

4月22日道路を隔てた向かいの家の外壁で枯れているツタを見て直感的に火事だと思い火事だと言って騒いだ。この頃から「こんなになってしまつて自分は家族をどこにもつれていけなくて申し訳ない。娘のことをよろしく頼む」と言い出した。

4月23日朝「自殺したい」と希死念慮が出現しだした。4月28日朝4時頃本人が火事だと言った。その後隣の部屋でござ

ごそやっているのに気づき家人が不審に思っ
て行ってみると首にコードを二重に巻いて
必死の軽装で真っ赤な顔ですごい力を入れて
自分の首を絞めていた。同日当院受診、
希死念慮あるため入院となった。

精神科で修正電気痙攣療法 (mECT) を
計5回施行、その後徐々に症状は軽快し、
7月15日退院となった。精神科で長谷川
式簡易知能評価スケールが17点と痴呆も
認めた。

今回のせん妄の原因として磁気治療の影響
は率直に言って不明である。薬剤性の原因
とと共になんらかの影響があった可能性
も否定できない。希死念慮はあるいは磁気
刺激まで行ってもらったのに良くならない
といった自責の念もあったかも知れない。
少なくとも本例では幻覚に対する磁気刺激
の治療効果は認めなかった。

症例2：58歳男性、罹病期間約6年。

うつ状態に対し修正電気痙攣療法
(mECT) 後に磁気刺激治療を行った例で
ある。平成6年頃から左手の振戦、歩行障
害出現。歩行障害強く、平成9年レボドパ・
塩酸ベンセラジド6T、塩酸アンタジン
3T、メシル酸ペルゴリド(250)3Tまで増
加、幻覚の出現あった。平成11年7月15
日当院初診。平成11年12月入院し、カ
ベルゴリン増量1→2.5mg、しかし幻覚強
いためレボドパ・塩酸ベンセラジド4→3
Tに減量するも幻覚同様、塩酸チアプリド

1T内服し改善傾向。

平成12年2月16日 本人昏迷状態で
“自分はAIDSになってしまったのでしめ
しかない”、“誰かに手首を切れと言われ
た”“死ねと言われた”という理由で、右
前腕及び左前頭部を浴槽内で(浴槽内にぬ
るま湯を張った中に着衣のままは行って
いた)かみそりの刃で切っていた。本人は
「気がついたら切っていた」という。仕事
から帰宅した兄が弟がいないことを不審に
思って探したところ血だらけの弟を発見、
応急処置後当院に来院。来院時はまともな
桜桃が出来ない状態であった。

外来で処置後に入院。2月22日精神科
に転科し、mECTを計6回施行したとこ
ろ、精神症状徐々に改善、希死念慮も消失。
それに加え、パーキンソン病の諸症状も著
明に改善。独歩可能で日常生活も殆ど自立
し、wearing-offも消失。この時点で
TMSを開始した。外来でTMSを継続する
予定で3月24日退院。外来でのTMSの
効果としての特記事項は認められず、薬剤
治療も困難なことから定位脳手術の適応と
判断。

本症例の場合はmECT後の維持療法の
目的でTMSを施行したが、定位脳手術に
移行したため長期的なTMSの効果は不明
であった。

幻覚など精神症状の出現は薬剤治療の限
界とされているが、TMSとの有用な組み
合わせの検討が必要と思われる。

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 宇川義一 東京大学医学部神経内科講師

研究要旨

非器質的な薬剤抵抗性重症うつ病に対する治療として有用性が確立されている連続経頭蓋磁気刺激法が、器質的な神経変性疾患に対してどの程度の効果を有する可能性があるのかを検討した。パーキンソン病を対象とし、当施設では4名の患者を運動野刺激・後頭部刺激・sham刺激の3種類の刺激方法で個別に刺激し、Parkinsonism・うつ症状・自覚症状について評価を行った。何れの刺激方法でもごく僅かであったが同程度の改善を認めた。しかし各刺激方法の間でその効果に有意な差を認めなかった。症例数が少ないことから、治療方法そのものの有効性を判断することは不可能であったが、運動野刺激による効果と同程度の変化はプラセボ効果でも示しうる事が判明し、対照としてのsham刺激方法の重要性が明らかにされた。

A. 研究目的

神経難病には多くの疾患が含まれており、その治療法が未だ確立されていない。なかでも、パーキンソン病（PD）や脊髄小脳変性症は知能には余り決定的な影響を与えずに主として運動機能障害を来すため、本来社会参加が十分に可能である潜在的能力を持ちながら身体的理由により機会を逸し社会貢献できないことがある。このように能力を持ちながら十分に発揮できない方々の運動機能の改善を図ることは、天然資源に乏しい我が国に於ける人的資源という観点からも、社会的に極めて重要な問題であり、可及的速やかに解決すべき課題である。

特にパーキンソン病では、抗パーキンソン病薬の長期投与による内科的治療の限界が明らかにされつつある。つまり、経験的に抗パーキンソン病薬の長期投与においては幻覚、不眠などの副作用が出現したり、効果が持続せず減弱する事などが分かっ

り、投薬以外の治療方法の開発が必要とされていた。このため現在では脳定位手術や deep brain stimulation による外科的な治療も併用されるようになり一定の効果を挙げつつある。ただし、これらの方法は脳に最小限とはいえ侵襲を加えるため、普遍性を欠く可能性がある。一方、非侵襲的に大脳を刺激できる連続磁気刺激法（rTMS）が、重症うつ病など一部の精神疾患に応用され、その治療法としての有用性が確立されつつある。

本研究では、前述した外科的手法と同様の効果が非侵襲的な rTMS で得られることを期待し、PD を対象として、本法が神経難病の治療にも使用できるかを試みる事が目的である。

本治療法が有効であることが確認できれば、臨床症状を悪化させることなく抗パーキンソン病薬を減量できる可能性、減量に伴う医療経済の改善や、侵襲的治療の減少などが大いに期待できる。

B. 研究方法

PD 患者 4 名を、運動野 (M)・後頭部 (O)・sham (S) の 3 刺激方法に無作為に割り振った (M 刺激: 2 名, O 刺激: 1 名, S 刺激: 1 名). 週 1 回 8 週間にわたり 3 種類の刺激のいずれかを施行し、同時に患者の臨床情報として Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)・Hamilton 抑うつ評価尺度 (HRSD)・自覚症状の 3 者について毎週 1 回計 16 週間にわたり評価した.

刺激条件は利き手第一背側骨間筋の弱収縮下での閾値の 1.1 倍の強度を用い、0.2 Hz の頻度でトータル 100 回刺激を 1 回の rTMS とした. 治療中は刺激強度を含め、全て一定とした. 後頭部刺激も同じ回数、同じ頻度で行った. また sham 刺激は、磁気刺激時に発生する音声、頭皮の電気刺激を伴った刺激を行い、効果が本当に中枢神経刺激によるものかどうかを確認することとした. 国外で行われている高頻度刺激ではなく安全性の最も高い 1Hz 以下で刺激した点と、上述の sham 刺激を併用した点が本研究の最大の特徴である.

また効果判定の公平さを保つために、評価担当医師と刺激担当医師は別とし、評価担当医師には刺激方法はブラインドとした. また評価期間中には内服薬などの治療法や生活環境を変更しないことを原則とした.

(倫理面への配慮)

磁気刺激の治療への応用は、国外においては高頻度の刺激が汎用されているが、その中の一部の患者でけいれん発作を誘発した報告などがあるため、本邦では高頻度刺激の臨床応用は未だされていない. この点を考慮し、本研究では先に述べたように、世界的安全基準より更に低い頻度で確実に安全と思われる 1Hz 以下 (0.2Hz) を刺激条件として採用し、副作用の出現に細心の注意を払った.

以上の対象患者エントリー・刺激方法に関しては、各施設の倫理委員会ないし当該委員会・会議などで承認を得て行い、一方対象患者に対しては個別に文書による十分な説明と完全な理解・同意を得た. 具体的には患者に対し、症状の改善がみられるかどうか不明だが試みとして行う旨よく説明し、インフォ

ームドコンセントを得た.

また、プライバシーの保護を考え、データの解析・発表に当たっては、患者が同定されるような氏名・イニシャルなどは一切使用せず、更に得られたデータベースの保管に際しても外部への漏洩が完全でない状況に留意した.

C. 研究結果

PD 患者 4 名を、運動野 (M) 刺激・後頭部 (O) 刺激・Sham (S) 刺激の 3 刺激方法に無作為に割り振った (M 刺激: 2 名, O 刺激: 1 名, S 刺激: 1 名). 被検者は男性 2 名, 女性 2 名であった. 被検者の平均年齢は 71 ± 4.8 歳 (平均±標準偏差), 発症年齢は 66 ± 4.5 歳 (平均±標準偏差), 罹病期間は 6 ± 2.2 年 (平均±標準偏差), Hoehn-Yahr 重症度分類は stage 2~4 に分布していた.

	性別	年齢	発症年齢	罹病期間	Hoehn-Yahr
M1	Male	67	62	6	4
M2	Female	70	63	8	4
O	Male	78	72	7	2
S	Female	69	67	3	2.5

まず最初に、UPDRS の変動については何れの刺激方法でも parkinsonism の改善を得ることが出来たが、改善度は $-2/259 \sim -5/259$ 程度であり、刺激方法間の差はなかった. 次に、HRSD に関しては score 上ほとんど変動を認めなかった. 最後に自覚症状の変動を検討したが、全ての被検者で平均 5/100 程度の軽快傾向を確認した.

D. 考察

UPDRS の改善は M 刺激・O 刺激・S 刺激の 3 者において同程度に認めることが出来た. しかし、検討症例数が絶対的に不足しており、この結果を持って、本治療方法の効果を論ずることは不可能である.むしろ本研究で明らかになったのは M 刺激によって誘発された効果とほぼ同等の効果を S 刺激により誘発可能であったと言う事実であり、従来より指摘されている PD がプラセボ効果を受けやすい疾患であることに対応した結果と考えた. 安全性を重視し、国

外の報告に比べて低頻度で且つ弱い強度による刺激では、長い年月をかけて変性した脳に対し治療効果を及ぼすことは出来なかった可能性がある。本研究で用いた頻度や強度などの刺激条件以外の状況では異なった有効性を見出せる可能性は否定できないが、他施設の症例と併せて検討することが不可欠である。

E. 結論

(1) rTMS は PD の治療に有効であったがプラセボ効果と同等であった。

(2) 本研究のような場合、どのような sham 刺激を用いるかを充分考慮すべきである。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 1 件 (予定) 1 件

学会発表

・第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会 (第 12 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会)

(2001 年 11 月) 「パーキンソン病に対する rTMS による治療」 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 岡部慎吾・宇川義一・金澤一郎

・第 43 回日本神経学会総会 (2002 年 5 月: 予定)
「パーキンソン病に対する低頻度連続磁気刺激治療」 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学 岡部慎吾・宇川義一・金澤一郎 他

(2) 海外

論文発表 (予定)

Okabe S, Ugawa Y, Murata M, Kanazawa I, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson Disease

G. 知的所有権の取得状況

なし。