

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

分担研究者	荒川 健次	国立療養所筑後病院	神経内科医長
共同研究者	岩下 宏	同	病院長
	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)患者6名(運動野刺激群3例、後頭部刺激群2例、Sham刺激群1例)に週1回、経頭蓋磁気刺激(TMS)もしくはSham刺激を施行し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)と患者自身の自己評価、Hamilton Depression Scaleを調査し、PDに対するTMSの効果を検討した。運動野刺激群1例と後頭部刺激群2例でUPDRSの改善がみられた。運動野刺激群2例と後頭部刺激群1例、Sham刺激群1例で自覚症状が改善した。運動野刺激群1例と後頭部刺激群1例でHamilton Depression Scaleが悪化した一方、運動野刺激群1例では改善した。

A. 研究目的

前年度計画した、パーキンソン病(PD)に対する経頭蓋磁気刺激(TMS)療法を実施し、本療法の有効性、安全性等について検討した。

B. 研究方法

1) 国立療養所筑後病院外来通院PD患者5名(男1名、女4名、年齢58~76歳; 平均68.3歳、modified Hoehn and Yahr(H&Y) Stage 2~4; 平均2.75)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) 刺激の設定(刺激の種類、部位、強度、回数、頻度、刺激姿勢、刺激計画)は、当研究班のプロトコルに従った。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を用いた。

3) 評価を行う医師は刺激療法を実施する医師とは別の医師とした。

4) TMS実施中、抗パーキンソン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

1) 刺激の種類は、上肢の運動野刺激が3名、後頭部刺激が2名、Sham刺激が1名だった。

2) 運動野刺激群1例と後頭部刺激群2例でUPDRSの改善がみられた。運動野刺激群2例と後頭部刺激群1例、Sham刺激群1例で自覚症状が改善した。運動野刺激群1例と後頭部刺激群1例でHamilton Depression Scaleが悪化した一方、運動野

刺激群 1 例では改善した。

#### D. 考察

今回の刺激療法によって、自覚症状のみならず UPDRS も改善した症例がみられた。しかし、UPDRS は運動野刺激群のみならず、後頭部刺激群でも改善し、さらに、自覚症状についてみると Sham 刺激群でも改善した。したがって、TMS 療法によるパーキンソニズムの改善には単なる上肢運動野への直接作用ではなくプラセボ効果も含めた複数の機序が関与しているものと推測される。

#### E. 結論

TMS は PD 患者の症状の改善に有効であり、安全性に問題はない。

#### F. 研究発表

未発表。

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 名について行った。3 群間での有意差は得られなかった。

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を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。また、当施設の倫理委員会の承認を受けた後、行った。

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行った。当施設での検討では UPDRS のスコアの変化に 3 群間での有意差はなかった。

D. 考察

当施設での検討では有意差をもった、パーキンソン病症状の改善は認められなかった。

E. 結論

パーキンソン病に対する治療法としての脳磁気刺激法の有用性については全国集計によって検討可能となると考える。

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。

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

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

ーパーキンソン病に対する磁気刺激療法ー

分担研究者 加知 輝彦 国立療養所神経内科医長

研究要旨

難治性神経変性疾患の非薬物療法として脳を経頭蓋的に磁気刺激し、症状改善をはかる方法を導入した。

本年度は国立療養所中部病院に通院中のパーキンソン病患者を対象に研究環境を整えた。

研究体制の整備に当っては研究者および共同研究者の治療技術の標準化に心掛けた。また、所属施設の倫理委員会へ提出するための書類を作成した。

本年度はパーキンソン病患者を治療対象とすべく、その症例を選択した。実際の治療効果の評価は来年度へ継続した。

キーワード：脳磁気刺激、神経難病、パーキンソン病

A. 研究目的

神経変性疾患であるパーキンソン病の治療はレボドパ療法を中心に薬物療法がその主流であるが、中には副作用等で十分な薬物療法ができなかったり、薬効が減弱したりして他の治療法を考えなければならないこともある。また、その他の神経変性疾患の中には薬物による治療法のないものもあり、他の治療法が期待されている。

そういった治療法のひとつとして脳に磁気刺激を加えることにより運動障害を改善させようという試みがあり、奏効する例も報告されている。

本研究は神経変性疾患に対する磁気刺激療法の効果をevidence-based medicineの立場から正しく評価し、日常診療における治療法としての可能性の有無を検討することを目的とする。

## B. 研究方法

本年度はパーキンソン病患者を対象とした。

外来通院中のパーキンソン病患者6名を2名ずつ3群に分けた。第1群には磁気刺激装置を用い、経頭蓋的に上肢運動野を磁気刺激する。第2群には磁気刺激を運動とは直接関係しない後頭部で行う。また第3群では磁気刺激装置からは刺激を出さず、頭部、上肢運動野を運動閾値下の電気刺激する。

これら3群の結果を比較する。

(倫理面への配慮)

本研究の是非について病院倫理委員会に諮り、承認を得るとともに、患者には本研究の主旨を説明し、研究参加への同意を得る。

## C. 研究結果

本年度は倫理委員会へ提出するための書類を作成するとともに、研究者、共同研究者の治療技術の標準化をはかった。

後者にあつては、頭頂部の設定法、刺激コイルを置く角度、刺激タイミングなどに留意した。

## D. 考察

本研究における方法については、刺激

部位の特定が難しく、治療効果のあった場合でもその機序の解釈については慎重でなければならない。しかし、症例によっては症状が改善することがあり、注意深く検証していく必要がある。

## E. 結論

今年度はまだ治療効果を得るまでには至らなかったが、来年度の本格的な研究に向け、その基盤を構築した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Scand J Rehab Med* 2000; 32: 11-15

Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Kachi T, Hatano K, Kawasumi, Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Ishigaki T: Extrastriatal mean regional uptake of fluorine-18-FDOPA in the normal aged brain-an approach using MRI-aided spatial normalization. *NeuroImage* 2000; 11:

760-766

加知輝彦：頸部の症候学 頸部のふるえ.

Clin Neurosci 2000; 18: 678

加知輝彦：不随意運動の診断基準・病型

分類. 内科 2000; 85: 1554-1555

加知輝彦：脳画像検査. パーキンソン病

—診断と治療— (柳澤信夫 編), 金原

出版, 東京, 2000 (7月10日), p.45-

52

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担報告書

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磁気刺激療法—

分担研究者 久野貞子 国立療養所宇多野病院

研究状況

難治性神経変性疾患の非薬物療法として脳を経頭蓋的に磁気刺激し、症状改善をはかる方法を導入した。

本年度は国立療養所宇多野病院に通院中のパーキンソン病患者を対象に研究環境を整えた。

研究体制の整備にあたっては研究者および共同研究者の治療技術の標準化に心がけた。また、所属施設の倫理委員会への提出するための書類を作成した。

本年度はパーキンソン病患者を治療対象とすべく、その症例を選択した。実際の治療効果の評価は来年度へ継続した。

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

分担研究 （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）

分担研究者 小 森 哲 夫 東京都立神経病院神経内科医長

研究要旨：パーキンソン病に対する経頭蓋的大脳磁気刺激の治療効果を検討することを目的とし、研究班全体で合意した方法に基づきパーキンソン病患者5名に対して磁気刺激治療を施行した。自験例のみでは効果判定は困難であり、パーキンソン病に対する経頭蓋的大脳磁気刺激の治療効果の有効性については、研究班全体での症例蓄積を待つことが必要である。

A.研究目的

パーキンソン病に対する経頭蓋的大脳磁気刺激の治療効果を検討することを目的とした。

B.研究方法

治療効果判定のために研究班全体で合意した方法に基づき、Yahr stage III を中心にパーキンソン病患者5名に対して週1回8週間の磁気刺激治療を施行した。うち2例は前頭部を、2例は後頭部を、1例はsham刺激を施行した。刺激部位の選択は、封筒法により患者が選択した。これらの方法は、当院倫理委員会の承認を得て行い、事前に患者に十分な説明の後、書面での同意を得て施行した。

C.研究結果

自覚的効果も含め患者のADLの向上が見られた例があり、一方で変化が見られなかった例も存在した。

D.考察

自験5例のみでは効果判定は困難であり、全体での効果判定を待たなければならない。

E.結論

パーキンソン病に対する経頭蓋的大脳磁気刺激の治療効果の有効性については、研究班全体での症例蓄積により解析することが重要である。

G.研究発表

1.論文発表

臨床脳波 43 : 815-818, 2001

2.学会発表

第42回神経学会総会

第31回臨床神経生理学会学術大会

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

（ $H^{\circ}$ -キリ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）

分担研究者 峠 哲男 香川医科大学第三内科講師

研究要旨： $H^{\circ}$ -キリン病患者において、0.2Hz 反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）を10例に前頭部、6例に後頭部に対して左右30回を、2週間の間に6回繰り返した。その前後で、臨床症状とSPECTによる局所脳血流量の変化を検討した。結果、前頭部刺激では有意な臨床症状の改善を認めたが後頭部刺激では変化なかった。前頭部と後頭部刺激で、刺激された皮質の局所脳血流量は低下した。0.2Hz rTMSは刺激部位の神経活動を低下させることが示された。また、0.2Hz rTMSは $H^{\circ}$ -キリン症状を改善することが示唆されたが、二重盲検試験などの更なる検討が必要である。

A. 研究目的

近年、反復的経頭蓋磁気刺激法（rTMS）が神経・精神疾患の治療法として活用できるのではないかとの研究が国内外で行われるようになり、現在では鬱病、 $H^{\circ}$ -キリン病、てんかん患者や神経性頻尿に対する経頭蓋磁気刺激法の有効性に関する論文報告がある。しかしながらこれまでの研究では、刺激部位や刺激強度が異なる点や $\gamma$ -アミノ酪氨酸刺激との比較がないなどの点で、十分な治療効果の判定がなされていない。

今回の研究では、 $H^{\circ}$ -キリン病患者に対する反復経頭蓋磁気刺激法の有効性について、局所脳血流の測定を用

いて、検討した。

B. 研究方法

対象は $H^{\circ}$ -キリン病患者12名。13cmの円形コイルを用いて、0.2Hzで刺激強度70%で前頭部または後頭部を左右30回づつの刺激を一回とし、2週間で計6回のrTMSを行った。10例では、C3またはC4をコイルの中心として、前頭部刺激、6例では大後頭隆起と外耳孔の中間点をコイルの中心として、後頭部刺激を行った。刺激前後で、臨床評価と $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECTによる脳血流量の測定を行った。臨床評価はUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、歩行速度、回内回外

運動、ボタンかけ動作により評価した。

SPECT による局所脳血流量の変化は、Statistic Parametric Mapping により評価した。

### C. 研究結果

#### 1. 臨床症状の変化

前頭部刺激では、刺激前に比べ刺激後、UPDRS の ADL と運動スコア、回内回外運動、ボタンかけ動作の改善を認めた。後頭部刺激では有意な変化はなかった。

#### 2. 局所脳血流量の変化

刺激前に比べ刺激後に、前頭部刺激では、前頭野および前頭前野、後頭部刺激では後頭野および小脳において、血流量の低下を認めた。脳血流量の変化は臨床症状の変化と有意な相関を示さなかった。

### D. 考察

今回の結果は、経日的な rTMS により、刺激された皮質領域におけるニューロンまたはシナプス活動が抑制されることを示唆する。このような rTMS の効果は、皮質ニューロンの異常興奮に基づく神経疾患の治療法として応用できるかもしれない。しかしながら、前頭部刺激での前頭葉および前頭前野の血流量低下は、臨床症状の改善とは相関を示さなかった。また、パーキンソン病患者では、前頭前野の活動が低下していることが知られている。従って、前頭野および前頭前野の血流量低下によりパーキンソン症状が改善したとは考えがたい。

最近の研究では、正常者において前頭前野を磁気刺激することにより、大脳基底核のドーパミン放出が増加することが示された。このことより、我々の実験でも、前頭野および前頭前野の磁気刺激により大脳基底核の活動性が変化したことが想像される。

### E. 結論

0.2Hz rTMS はパーキンソン症状を改善することが示唆されるが、大規模な二重盲検試験などの更なる検討が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

T. Touge et al., Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?  
Clin Neurophysiol 2001; 112: 2138-2145

#### 2. 学会発表

1) Ikeguchi, T. Touge et al., Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on regional cerebral blood flow (rCBF) and parkinsonian behavior. XVII World Congress of Neurology, 2001, London.

2) 峠 哲男、他、一次運動野に対する 1Hz 反復経頭蓋磁気刺激法のパーキンソン病に対する治療効果。第 42 回日本神経学会総会、2001、東京。

3) 池口方子、峠 哲男、他、パーキンソン病(PD)に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)の治療効果に関する検討。第42回日本神経学会総会、2001、東京。

4) 峠 哲男、他、神経疾患に対する経頭蓋磁気刺激療法( rTMS)の副作用事項に関する検討。第31回日本臨床神経生理学会学術大会、2001、東京。

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

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 飛松省三, 呉 林, 谷脇考恭 九州大学大学院医学研究院  
脳研臨床神経生理

## 研究要旨

目的: 反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)のパーキンソン病(PD)に対する有効性を昨年度に引き続き検討した. 方法: 対象は Yahr III-IV 度の PD(72-86 歳)3 例. rTMS の方法は本研究班のプロトコールに準じ, 1 例は運動野刺激, 2 例は後頭部刺激を行った. 刺激強度は運動閾値の 1.1 倍とした. 刺激前後のパーキンソン症状の客観的評価(UPDRS), ハミルトンスコアと自己評価を刺激前から 16 週まで経時的に行なった. 結果: 全例, rTMS 中の副作用はなかった. 後頭部刺激の 1 例で UPDRS が改善したが, 残りの 2 例では改善がなかった. ハミルトンスコアと自己評価は不変であった. 考察: 後頭部刺激 1 例で改善が認められたが, プラセボ効果なのかそれとも脳内メカニズムなのかは不明であった. 結論: rTMS の治療効果は多施設からの多数例の検討で明らかになると考えられる.

### A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS)の導入によりヒトの運動系の非侵襲的検査が可能となった. 近年, 神経・精神疾患に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の治療効果が注目されつつある. 本研究では低頻度 rTMS のパーキンソン病(PD)に対する有効性を昨年度に続いて検討した.

### B. 研究方法

対象は Yahr III-IV 度の PD 患者(72-86 歳)3 例. rTMS の方法は本研究班のプロトコールに準じ, 1 例は運動野刺激, 2 例は後頭部刺激を行った. 刺激強度は運動閾値の 1.1 倍とした. 刺激前後のパーキンソン症状の客観的評価(UPDRS), ハミ

ルトンスコアと自己評価を刺激前から 16 週まで経時的に行なった. 被検者に耳栓を装着させ, マグスティム社製の円形コイル(90 mm)の中心を Cz に置き, 運動野を刺激した. 後頭部刺激では円形コイルの中心を inion においた. Sham 刺激条件と合わせるために Cz と Cz の外側 6 cm にプラスチック製のボタンを置いた. 利き手(右)の第一背側骨間筋(FDI)を弱収縮した状態で, 運動閾値(active motor threshold: AMT)を決めた. AMT は 10 回の刺激中に 5 回程度 100  $\mu$ V の反応が出現する刺激強度とした. 刺激強度は AMT の 1.1 倍とした. コイル内の誘導電流の向きを反時計回り(左運動野刺激)と時計回り(右運動野刺激)にしたものを 0.2 Hz の頻度で連続 50 回ずつ計 100 回

刺激した。

### C. 研究結果

全例, rTMS 中の副作用はなかった. 後頭部刺激の 1 例(○)で UPDRS が改善したが(図 1), 残りの 2 例では改善がなかった.

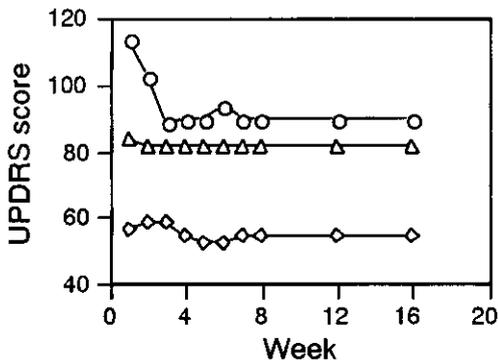


図1 UPDRSの経時的変化  
後頭部刺激で1例(○)にUPDRSの改善が認められた。

ハミルトンスコア(図 2)と自己評価は不変であった。

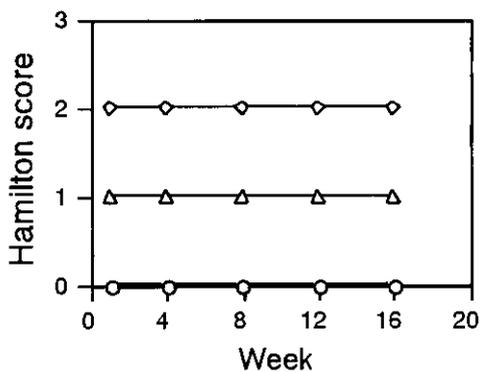


図2 Hamilton スコアの経時的変化  
全例変化がなかった。

### D. 考察

後頭部刺激の 1 例で改善が認められた. プラセボ効果なのかそれとも脳内

メカニズムなのかは症例数が少ないため不明であった。

### E. 結論

後頭部刺激例でも rTMS の効果が認められた. 症例数が少ないので, PD における運動野刺激に対する rTMS の治療効果は本学会議における多施設からの多数例の検討で明らかになると思われる。

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 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科

共同研究者 野村哲志, 浅井泰雅 鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨

【目的】安全性の確立している経頭蓋磁気刺激をパーキンソン病（PD）患者に行い、有効性を検討した。【対象と方法】対象は Yahr3 以上の薬物コントロールが不十分な PD 患者 9 例。磁気刺激は Magstim200 で直径 9cm の円形コイルを用い、頻度は 0.125Hz、部位を運動野と前頭部とした。強度は運動閾値の 130% とし、回数は 5 回ずつ 5 日間を行った。Hamilton depression rating scale, HDS-R, UPDRS, パーキンソンスコアで評価を行った。尚、本療法は鳥取大学倫理委員会の承認を得、本人の同意を取得の上行った。【結果】運動野と前頭部両側刺激例に磁気刺激後パーキンソンスコアの改善を認め、脳血流の全体的な増加がみられた。【考察】PD における単発磁気刺激療法においても軽度ながら有効である可能性が示唆されたが、更なる多数例における検討が必要である。

A. 研究目的

安全性の確立している単発経頭蓋磁気刺激をパーキンソン病（PD）患者に施行し、有効性の確認を行った。

B. 研究方法

対象は Yahr3 以上の薬物コントロールが不十分な PD 患 9 例（男性 4 人、女性 5 人、年齢  $72.9 \pm 1.6$  歳、罹病期間  $10.8 \pm 6.4$  年）。磁気刺激は Magstim200 で直径 9cm の円形コイルを用いた。刺激頻度は 0.125Hz とし、刺激強度は利き手の拇指外転筋で測定した運動閾値の 130% とした。刺激部位は運動野（両側上肢、下肢）と前頭部（Fp1, Fp2, F3, F4）とした。刺

激部位により運動野のみの群を M, 前頭野のみの群を F, 運動野と前頭野の両方を M+F とし、それぞれ 5 回ずつ 5 日間を行った。刺激の有効性の評価として Hamilton depression rating scale, HDS-R, UPDRS, パーキンソンスコアを用いた。評価は刺激前日、刺激翌日、刺激後 1 週間、刺激後 2 週間に行った。上記の評価点を Wilcoxon ranking rating scale で有効性を判定した。また、磁気刺激の脳内に与える影響の客観的評価として磁気刺激前、1 週後に ECD による SPECT を施行、パトラックプロット法で定量評価し、刺激前後の比較を行った。

尚、本療法は鳥取大学倫理委員会の

承認を得、本人の同意を文書により取得の上行った。

#### C. 研究結果

経頭蓋磁気刺激による合併症の出現は全例で見られなかった。

Hamilton depression rating scale, HDS-R, UPDRS では全群で変化なかった。パーキンソンスコアでは F+M, M において刺激 1 週, 2 週後にかけて改善傾向を認めた。そのうち, F+M で刺激 1 日後に対して 1 週, 2 週後の間で有意な改善を示した。パーキンソンスコアのうち筋強剛において有意に改善が見られた。

SPECT による脳血流の定量評価では刺激部位の差に関係なく局所的血流増加でなく, 脳全体の血流増加を示した。

#### D. 考察

パーキンソン病に施行された経頭蓋磁気刺激療法は賛否両論である。本邦では島本らが下肢の運動野の刺激で有効性ありと報告している。今回の検討では部位別による有効性の差は認められず, SPECT においても局在性の変化は見られず, 部位よりも刺激回数の増加が有効な可能性が考えられた。しかし, 今回の検討はプラセボ刺激を行っていないので, プラセボ刺激での比較刺激を含めて検討する必要がある。

#### E. 結論

パーキンソン病において軽度ながら有効性の可能性が示唆されたが, 更

に症例を追加し, 刺激回数の増加, 刺激強度等の刺激条件の確立に対して検討が必要である。

#### F. 研究発表

学会発表

1. 『単発経頭蓋磁気刺激療法のパーキンソン病への検討』 平成 12 年 12 月第 30 回日本臨床神経生理学学会
2. 『単発経頭蓋磁気刺激療法の神経変性疾患への検討』 平成 13 年 5 月第 42 回日本神経学会

#### G. 知的所有権の習得状況

特になし。

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

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 助教授

研究要旨

ドーパ関連性ジスキネジア (DID) を有するパーキンソン病患者に対して連続磁気刺激治療効果を検討した。低頻度 0.4Hz、運動閾値以下の刺激強度で、両側皮質運動野に一日あたり 200 回、2 週間治療を行った。治療により、DID は消失し、パーキンソン症状は改善した。本研究での大脳運動野への低頻度連続磁気刺激は、パーキンソン病で想定される皮質運動野抑制系の脱抑制、促進系の過剰興奮を是正し、DID を減少させた可能性が考えられた。

A.研究目的

パーキンソン病では、パーキンソン病症状である無動、固縮、姿勢反射障害に加えて、ドーパミン治療開始後には、ドーパミン効果減弱、wearing off 現象やドーパ関連性ジスキネジア (Dopa-induced dyskinesia, DID) などの問題を生じることが多い。我々は、DID を有するパーキンソン病患者に連続磁気刺激治療を試み、その治療効果を検討した。

B.研究方法

本研究の方法は、近畿大学医学部倫理委員会で審査され承認を受けた。対象は、以下の条件を満たした症例とした。1) 臨床症状、画像診断、臨床経過、L-DOPA 効果より臨床的に確実なパーキンソン病と診断された症例、2) 抗パーキンソン病薬が充分量投与されているが、臨床的症状の改善が困難であると判断された症例。3) パーキンソ

ン症状がHohen-Yahr III度以上で、日常生活に支障がある症例。4) Dyskinesia、すくみ足、Wearing offなどの問題を有する症例。5) 磁気刺激治療を理解し、文書にて承諾を得た症例。今回の研究には、DIDを有する3症例（全例女性で、69歳、74歳、73歳）に対して行った。治療効果の判定は、治療前後にHohen-Yahr症状評価、UPDRS、不随意運動スコア (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) を検討し、またビデオ撮影も行い検討した。磁気刺激治療中薬剤の変更は行なっていない。本研究では、磁気刺激装置MAGSTIM200および筋電図装置Nicloet Vikingを用い、刺激コイルは外形9cmの八の字コイルを使用した。筋電図は第一骨間筋より導出し、磁気刺激部位は、対側手の運動の運動野で、もっとも適切に刺激される部位を選択しマークをつけコイルを固定した。運動閾値は、50 $\mu$ V以上のM波が50%以上の確率で生じる刺激強度と

した。連続磁気刺激には、2台の磁気刺激装置 (MAGSTIM200) を一本の刺激コイルに連結して行った。刺激強度は、活動運動閾値の80%、刺激頻度は0.4Hzとした。刺激は、手の運動野とし、刺激回数は片側運動野に100回で、左右に行い1日当たり200回で、一週間のうち6日間、2週間治療を行った。刺激総合計は2400回であった。

### C.研究結果

症例1は69歳女性で、平成2年11月左手の動きにくさ。その後、静止時振戦、固縮、姿勢反射障害出現し、パーキンソン病と診断され、ドーパミン製剤の投与を開始された。平成11年5月ごろより、頭部、体幹を中心としたくねるような不随意運動が見られるようになった。平成12年4月歩行障害、DIDのため、磁気刺激治療を目的に入院した。入院時仮面様顔貌、安静時振戦、筋固縮が見られた。歩行時、腕振りがなく、すり足で後方への突進現象が見られた。Wearing off 現象が見られ、On時にはUPDRS36点、ヤールIII度、Off時58点、ヤールIV度であった。On時には体幹部、頭部を中心に捻転様のジスキネジアを認めた。磁気刺激閾値は、安静時50%、活動時34%であり、連続磁気刺激は、刺激強度28%、0.4Hzで行なった。治療後、DIDは、ほぼ消失した。Wearing off 現象は消失しなかったが、症状の動揺は少なくなり、パーキンソン症状は、On時にはUPDRS25点、ヤールII度、Off時39点、ヤールIII度であった。症例2は74歳女性でヤールIV度のパーキンソン症状に加えて、嚥下障害、DIDを認めた。磁気刺激は活動時閾値34%で、連続刺激は27%で行なった。症例3は、73

歳女性でヤールIV度のパーキンソン症状が見られ、すくみ足、頭部、体幹のDIDが見られた。磁気刺激は活動時閾値42%で、連続刺激は34%で行なった。連続磁気刺激による治療効果は、無動、固縮の改善が見られたが、振戦とすくみ足には改善は見られなかった。UPDRSは全症例で改善し、三症例の平均で、Off時のUPDRSでは、 $84.3 \pm 39.6$ より $49 \pm 19.1$  ( $p < 0.05$ )、On時のUPDRSでは、 $62 \pm 38.5$ より $33.3 \pm 15$  ( $p < 0.05$ )へと有意に改善した。また、全症例で治療前には、頭部、体幹を中心にDIDが見られたが、治療後には全例で、パーキンソン症状の改善に伴いDIDは、ほぼ消失した。AIMsでは、 $17 \pm 3.6$ より $6 \pm 3.2$  ( $p < 0.001$ )へと有意に改善した。用いた刺激は活動時閾値以下で、身体的に筋収縮はまったく見られず、非常に微弱な刺激で、患者に苦痛はなかった。治療前後で、特に副作用はなかった。

### D.考察

本研究では、低頻度、運動閾値以下の刺激強度による磁気連続刺激の効果を検討した。治療対象は、今回はDIDを有する患者を検討した。DIDは、ドーパミン治療開始後4,5年以降に生じるもので、Wearing off 現象などに関連してあらわれるため、治療に難渋する事が多い。本研究での連続磁気刺激治療により、無動、固縮などのパーキンソン症状の改善とともに、頭部、体幹のジスキネジアは消失し、連続磁気刺激治療はDIDに有効であった。本治療法の治療効果の機序は、充分には明らかではないが、連続磁気刺激治療は、大脳皮質の興奮性を制御するところにあると考えられる。す

に、パーキンソン病では、二重磁気刺激による大脳皮質運動野の興奮性の検討で、皮質運動野内抑制系の障害が報告されている。また、われわれは、I waves facilitation 法により、パーキンソン病において皮質運動野促通系の過剰興奮が存在する事を明らかにしてきた。低頻度磁気刺激は、皮質運動野抑制系を増強する事が知られている。本研究での大脳運動野への低頻度連続磁気刺激は、パーキンソン病で想定される皮質運動野抑制系の脱抑制、促通系の過剰興奮を是正し、DID を減少させた可能性が考えられた。

#### E. 結論

低頻度、運動閾値以下の連続磁気刺激による治療により、ドーパ関連性ジスキネジアを減少させ、パーキンソン症状の改善が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Modugno N, Nakamura Y,  
MacKinnon CD, Filipovic SR,  
Bestmann S, Berardelli A, Rothwell  
JC. : Motor cortex excitability  
following short trains of repetitive  
magnetic stimuli.  
Exp Brain Res. 2001 Oct;140(4):453-9.

##### 2. 学会発表

1) 山田郁子、中村雄作、三浦浩介：低頻度連続磁気刺激によるパーキンソン病の大脳皮質運動野への短期効果の神経生理学的検討  
第 42 回日本神経学会総会 平成 13 年 5 月

2) 山田郁子、中村雄作、三浦浩介：連続磁気刺激治療法による短期大脳皮質抑制効果の検討、第 19 回日本神経治療学会総会 平成 13 年 6 月 神経治療学、日本神経治療学会 18 巻：502, 2001

3) Nakamura Y, Yamada I, Miura K: Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Of Motor Cortex in Parkinson Disease.  
The XIV International Congress on Parkinson Disease 平成 13 年 7 月 Parkinsonism&Related Disorders, Elsevier, 2001: 7: supplement S48

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

分担研究者 橋本 隆男 信州大学第三内科 助教授

研究要旨 パーキンソン病に対する前頭葉の経頭蓋磁気刺激効果を検討する目的で、頭蓋皮膚電気刺激と後頭葉磁気刺激をコントロールとして多施設二重盲検比較試験を開始した。我々の施設では計6例がエントリーして試験を終了した。

#### A. 研究目的

パーキンソン病は難治性の神経変性疾患である。L-dopa を中心に種々の抗パーキンソン病薬が開発され内科治療の進歩もめざましいが、神経細胞変性の進行を抑制する薬剤はいまだ開発されず依然として進行性であり日常生活レベルの低下、介助量の増大は避けられない。近年、前頭葉の経頭蓋磁気刺激によりパーキンソン症状が改善したとする報告がなされ、合併症のない新たな治療法として注目されている。本班会議では多施設による二重盲検コントロール比較試験を行い我々も参加した。

#### B. 研究方法

##### 対象

対象はパーキンソン病（Yahr II-IV度）とし、それ以外のパーキンソン症候群は除外した。症状が安定している患者を対象とし、磁気刺激治療経験者は除外した。抗パーキンソン病薬は試験期間中は変更しなかった。

##### 刺激方法

1. 運動野磁気刺激：患者は椅子に座らせた。円形コイルの中心を Cz に置いた。シャム刺激と条件を合わせるために、Cz と Cz の外側 6cm の 2 箇所プラスチック製のプラセボ電極を置いた。この電極を末梢用の電気刺激装置に接続した。効き手側の第一背側骨間筋を弱収縮した状態での閾値 1.1 倍の強度を用いた。刺激回数は、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 回連続刺激を 1 回行った。刺激頻度は 0.2 Hz。

2. コントロール（シャム刺激）：Cz に陰極、Cz 外側 6cm に陽極を置き、末梢刺激装置により皮膚を刺激した。感覚閾値の 2 倍の強度を用いた。刺激幅は 0.2。頻度と回数は磁気刺激と同じとした。0.2 Hz、100 回の音刺激に同期して刺激を行った。刺激に用いるコイルと同じ仕様のコイルを刺激装置に接続しないで、運動野刺激法と同様の部位に置いた。

3. 後頭部刺激：円形コイルの中心を inion に置いた。刺激強度と頻度は運動野刺激と同じとした。

刺激は週に 1 回、8 週間行った。

##### 評価

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た。評価する医師には、刺激方法はブラインドとした。評価期間は刺激期間の 8 週間と刺激終了後 8 週間とした。評価項目として、UPDRS、ハミルトンスコア、自己評価を用いた。

##### 倫理面での配慮

本試験研究は、平成 11 年 3 月 15 日に信州大学医学部医倫理委員会にて審査され承認された（受付番号 177）。患者には試験の目的、方法、危険性について説明し、インフォームドコンセントを文書で得た後に登録した。

#### C. 研究結果

6 例のパーキンソン病患者が登録された。試験開始か