

20020738

厚生労働科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15年(2003年)3月

主任研究者 辻 貞 俊

目 次

I. 総括研究報告書

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

辻 貞 俊 …… 1

II. 分担研究報告

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

産業医科大学神経内科 辻 貞 俊 …… 3

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

東北大学医学部附属病院神経内科 志 賀 裕 正 …… 5

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

大津市民病院神経内科 神経難病治療センター 廣 田 伸 之 …… 7

連続経頭蓋磁気刺激による脊髄小脳変性症に対する臨床研究

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 …… 9

中 馬 孝 容

北海道大学大学院医学研究科神経内科

佐々木 秀 直

田 代 邦 雄

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋的磁気刺激療法

国立精神神経センター国府台病院神経内科 湯 浅 龍 彦 …… 11

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

東京大学医学部神経内科 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開発的研究

国立療養所筑後病院神経内科 荒 川 健 次 …… 19

菅 理 恵

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

国立療養所道北病院神経内科 榎本 博之 …… 21

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究

群馬医科大学医学部神経内科 岡 本 幸 市 …… 23

池 田 将 樹 水 島 和 幸

坂 爪 由 夏 中 曾 根 愛

橋 本 由 紀 子 水 島 裕 司

田 中 真

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	北里大学東病院神経内科	荻野 裕	25
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	国立療養所宇多野病院臨床研究部	久野 貞子	27
脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療効果	東京都立神経病院神経内科	小森 哲夫	29
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	香川医科大学第三内科	峠 哲男	31
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	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 黒川 智美	35
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	37
	足立 芳樹	楠見 公義	
	浅井 泰雅	栗原 彩子 矢野 英隆	
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科	中村 範行	41
連続小脳磁気刺激による大脳皮質運動野への抑制的効果	近畿大学医学部堺病院神経内科	中村 雄作	43
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	信州大学第三内科	橋本 陸男	47
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	国立療養所南岡山病院神経内科	早原 敏之	49
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	国立療養所川棚病院神経内科	福留 陸泰	53
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	大分医科大学脳神経外科学講座	藤木 稔	55
脊髄小脳変性症患者に対する磁気刺激治療の検討	自治医科大学神経内科	藤本 健一	57
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究	聖マリアンナ医科大学神経内科	堀内 正浩	61

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 脊髄小脳変性症(SCD)について検討する(平成14年度)	65
開催会議	67
班構成員名簿	69
研究成果の発刊に関する一覧表	71

総括報告書

分担報告書

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究」

主任研究者 辻 貞俊

総括研究報告書

1. 研究の目的

本研究の目的は、未だ決定的な治療法が限られている神経難病に脳磁気刺激による治療が有用なのか、どの様な刺激方法が最も有効性をもちうるかを検討することである。前年度までに行ったパーキンソン病を対象とした磁気刺激治療研究を踏まえ、本年度は脊髄小脳変性症を対象として検討を開始したところである。

また、被験者である患者さんに対する安全性の点から、痙攣発作を誘発する可能性のない低頻度連続磁気刺激法を用い、高頻度磁気刺激は行わないことを決定した。

2. 研究成果

本年度の本研究班の成果は、まず第一に、全国 25 施設で統一的な治療プロトコルを採用し、実際に治療が開始されたことである。前年度に実施されたパーキンソン病の磁気刺激治療法を踏まえ、実際の刺激方法として、小脳刺激・運動野刺激・sham 刺激を行うこととした。sham 刺激は、磁気刺激の際に発生する音・頭皮上の電流を誘発して行う、より realistic な刺激を目指した。また、0.2Hz の低頻度連続磁気刺激を行うこととした。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とは別の医師とし、刺激方法は効果判定医師に対してブラインドとした。

ほとんどの施設で研究が継続中であり、半年後には終了し集計可能となる予定であるが、現段階で既に 71 例の結果が報告されている。現在までのキーオープンされておらず刺激方法毎の集計がなされていない中間集計では、ICARS のみが軽度改善傾向を示しているのみで、ハミルトンスコア・自覚症状には明らかな変化を及ぼさない傾向が判明した。

全国集計が完了した時点で、どの刺激方法が真に有効であり得るのかを検討したい。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究」
分担研究者 辻 貞俊 産業医科大学神経内科教授

研究要旨

脊髄小脳変性症 6 例を対象として経頭蓋的磁気刺激治療法の有用性を検討した。対象は 15 76 歳女性で小脳症状のみを呈す、自力歩行が可能な患者であった。6 例は後頭部磁気刺激：2 例、運動野刺激：2 例、Sham 刺激：2 例に分け、失調症状（ICARS）、抑うつ症状（Hamilton 抑うつ評価尺度）、自覚症状評価で症状の改善度を評価した。ICARS では 6 例中 5 例において 2 10 点の改善が認められた。Hamilton scale では治療前から抑うつ症状を示す症例がいなかったこともあり、有意な変化は認められなかった。自覚症状評価では 6 例中 3 例で 10 20%の改善が認められた。しかし、症例数が少ないこともあり小脳刺激群が他の群よりも有意に改善したという結果は得られなかった。磁気刺激において副作用や患者の苦痛は全くなき、安全に治療を行うことができ、実施期間が終了しても半数の患者は磁気刺激療法の継続を希望した。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症 spinocerebellar degeneration (SCD) は知能には大きな影響を与えずに、進行性の小脳・脊髄の萎縮が生じるために運動失調を来し、更に自律神経系を含めた多系統に障害が及ぶ神経難病である。近年の遺伝子解析の研究手法の発達により一部の患者で病因遺伝子が同定されているが、遺伝子病型と臨床病像とが必ずしも一致しない状況にある。脊髄小脳変性症の発症年齢は病型によりさまざまであるが、多くは勤労年齢層であり、発症により運動障害が生じたために失職したり、家事が困難となる症例が非常に多い。したがってこれまで有効な治療法が確立されていない本疾患に対して少しでも有効な治療法の開発が切望されていた。

一方、非侵襲的に大脳を刺激できる連続磁気刺激法 (rTMS) が開発され、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。この方法は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。さらに神経難病に対しても、明らかな evidence は未だないもののパーキンソン病治療への応用が試みられてもいる。脊髄小脳変性症に対しても一部の施設で有効性を認めた報告が行われている。しかし、コントロール群と厳密に科学的に対比した研究はまだない。

本研究では、非侵襲的な rTMS で有益な治療効果が得られることを期待し、脊髄小脳変性症を対象として、本法が脊髄小脳変性症の運動障害に対する治療効果を検討することが目的である。

B. 研究方法

対象は脊髄小脳変性症 6 例であり、患者 6 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。刺激は、0.2Hz の頻度を用い、1 日 30 回の刺激を週 5 日間行い、全体で 3 週間続けた。同時に症状の評価のために International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS)・Hamilton 抑うつ評価尺度 (HRSD)・自覚症状の 3 者を用いて毎週 1 回計 8 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随意収縮時での閾値の 1.3 倍の強度を用い、0.2 Hz の頻度で 30 回刺激を 1 日の rTMS とし、患者さん当たり計 450 回の刺激を治療として行った。治療中は刺激条件(刺激強度を含め)を全て一定とした。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。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の医師とし、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)

対象患者エントリー・刺激方法に関しては、産業医科大学倫理委員会の承認を得て行い、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。被験者の自由な選択の保障、被験者のプライバシー確保に関する対策、考えられる被験者への危険性および不利益ならびにそれらが生じた場合の処置方法を具体的に患者に説明し、同意を得た。

C. 研究結果

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られた 6 名の SCD 患者が対象である。被験者はすべて女性であった (15-76 歳)。全例、自力歩行が可能で、小脳症状のみを呈する患者であった。ICARS では 6 例中 5 例において 2-10 点の改善が認められた。Hamilton 抑うつ評価尺度では治療前から抑うつ症状を示す症例がいなかったために、有意な変化は認められなかった。自覚症状評価では 6 例中 3 例で 10-20%の改善が認められた。しかし、症例数が少ないこともあり後頭

部刺激群が他の群よりも有意に改善したという結果は得られなかった。磁気刺激において副作用や患者の苦痛は全くなき、安全に治療を行うことができた。実施期間が終了しても半数の患者は磁気刺激療法の継続を希望した。

D. 考察

失調症状が磁気刺激により改善しうる可能性があることが推測された。しかし、検討症例数が少数であり、今後は多数症例での検討が必要と考えられる。また患者の苦痛がなくある程度の満足度が得られたことから将来治療法の 1 つとして確立されることが期待される。

E. 結論

安全に施行でき患者の満足度もある程度得られたが、本治療法の有用性を立証するためには多施設の多症例での検討が必要である。

F. 研究発表

- (1) 国内
なし
- (2) 海外
なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業
研究報告書

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

分担研究者 志賀 裕正 東北大学医学部附属病院神経内科助手

研究要旨：本研究班のプロトコールにのっとり、脊髄小脳変性症患者への経頭蓋磁気刺激療法の有効性を検討中である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激療法の有効性を検討する。

さんの治験を開始予定である。

D：考察

現在治験結果の集積中である。

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脊髄小脳変性症患者に本研究班のプロトコールにのっとり経頭蓋磁気刺激を施行し、その有効性を検討する。評価者、被験者には刺激方法を知らせず、double blind にて行う。評価は International Cerebellar Ataxia Rating Scale およびうつ症状の評価を Hamilton Scale にて、また自己評価も合わせて行う。

E：結論

有効性については全結果が open されるまで不明である。

G：研究発表

1. 論文発表

志賀裕正 rTMS での中枢疾患の治療。リハビリテーション医学 2002; 39: 780-784

2. 学会発表

第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2002, 東京。

志賀裕正 パネルディスカッション 経頭蓋磁気刺激の臨床応用：rTMS での中枢疾患の治療。

C. 研究結果

1 例の患者において治験を終了し、現在 2 例めの患者さんで治験中である。2 例めが終了次第 3 例めの患者

第 32 回日本神経生理学会学術大会,

2002, 福島.

宮澤康一, 清水 洋, 津田丈秀,
志賀裕正, 他. SCD 患者への経頭
蓋磁気刺激の長期効果.

志賀裕正, 清水 洋, 宮澤康一,
神 一敬, 他. 脊髄小脳変性症に
対する経頭蓋磁気刺激療法中に認
めた副作用.

清水 洋, 志賀裕正, 宮澤康一,
糸山泰人, 他. 脊髄小脳変性症に
対する小脳磁気刺激治療－Subtype
による効果の検討－.

The 11th European Congress of Clinical
Neurophysiology, 2002, Barcelona.
Shiga_Y, Shimizu H, Miyazawa K, et al.
Repetitive transcranial magnetic
stimulation over the cerebellum as an
effective therapy for spinocerebellar
degeneration

Shimizu H, Shiga_Y, Miyazawa K, et
al. Therapeutic repetitive transcranial
magnetic stimulation – differences in
efficacy among the subtypes of
spinocerebellar .

H : 知的所有権の取得状況

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

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

分担研究者 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

脊髄小脳変性症に見られる小脳失調症状に対して、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症例のうち1症例については治験を終了し、そ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

脊髄小脳変性症は錐体路症状、錐体外路症状、小脳失調、自立神経障害を特徴とする神経変性疾患であり、根治的な治療法は今のところない。対症的な治療においても小脳失調は他の症状に比べて有効な薬物療法が乏しい現状である。

近年、後頭部への連続磁気刺激が、脊髄小脳変性症の小脳失調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

小脳失調症状のみを呈し、錐体路および錐体外路症状を欠く脊髄小脳変性症の患者6例をくじ引きで3群に分けた。第1群は小脳を刺激、第2群は運動野の刺激、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行う sham 刺激群である。磁気刺激には円形コイルを用い0.2Hzで1日30回の弱刺激を週5回3週間おこなった。ハミルトンスコアや ICARS 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、分担した6症例のうち1症例については治験を終了し、そ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。

連続経頭蓋磁気刺激による脊髄小脳変性症に対する臨床応用

眞野行生、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

佐々木秀直、田代邦雄 北海道大学大学院医学研究科

神経内科学

研究目的

連続経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が脊髄小脳変性症の治療として効果がみられるかについて、全国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。

研究方法

脊髄小脳変性症 6 名 (男性 4 名、女性 2 名) を対象とし、平均年齢 63.8 ± 7.6 歳、発症年齢平均 54.3 ± 6.1 歳、罹病期間 9.5 ± 3.6 年であった。全例、SCA-6 であった。

方法は、患者にインフォームドコンセントを行い、2 名ずつランダムに小脳刺激、運動野刺激、コントロール群 (SHAM) の 3 パターンに分けた。rTMS は週 5 回、3 週間行い、刺激前、開始後 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、6 週目、8 週目の 7 回、定期的に、ICARS、HAMILTON SCALE、自己評価としての VAS (VISUAL ANALOGUE SCALE、右端 10cm が状態良好とした) を測定した。rTMS の刺激条件はプロトコルの通りである。

rTMS 前の ICARS と HAMILTON SCALE は各々 35.7 ± 13.9 点、 7.3 ± 5.2 点であった。また、自覚症状の VAS は平均 4.4 ± 1.6 cm であった。

研究結果

ICARS は rTMS 開始後 3 週間目、8 週間目は各々 30.5 ± 12.1 点、 29.2 ± 12.9 点、

HAMILTON SCALE は rTMS 開始後 3 週間目、8 週間目は各々 6.0 ± 5.6 点、 6.0 ± 5.5 点、VAS は rTMS 開始後 3 週間目、8 週間目は各々 4.0 ± 3.3 cm、 4.0 ± 3.3 cm であった。

結果のグラフ (図 1, 2) を示す。ICARS では、全例において rTMS 前の評価と比べると ICARS は点数の低下を認めた。HAMILTON SCALE では、運動野刺激群の 1 名が著明な低下を認めた。VAS では、小脳刺激の 1 名が著明に状態良好の方へ改善した。なお、副作用を訴えたものはいなかった。

考察

6 名とも ICARS の点数は低下していたが、rTMS 開始前の値に比べての変化値は小脳刺激をしたものよりも運動野刺激やコントロールの方が大きい傾向がみられた。また、ICARS は、I (姿勢および歩行)、II (運動機能)、III (言語障害)、IV (眼球運動障害) の 4 つに分けられるが、その中でも第 II パートにおいて、小脳刺激と運動野刺激ではコントロールに対して rTMS 前値に比べての変化値が大きい傾向がみられた (図 3)。今回の 6 名の結果では、rTMS の脊髄小脳変性症への効果は判定できないが、一部の運動機能に関しては、コントロールに比較して ICARS の改善度が高かった。rTMS の刺激条件を検討すること

で臨床効果がきたいできると考えられた。

結論

この6名の結果より有意差についての検討はできないが、小脳刺激と運動野刺激によるrTMSは、小脳失調の機能障害の改善が期待できる可能性がある。

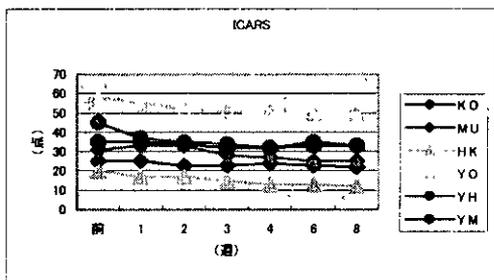


図1：ICARS の経過

上記のK.OとM.Uは小脳刺激、H.KとY.Oは運動野刺激、Y.HとY.Mはコントロールである。

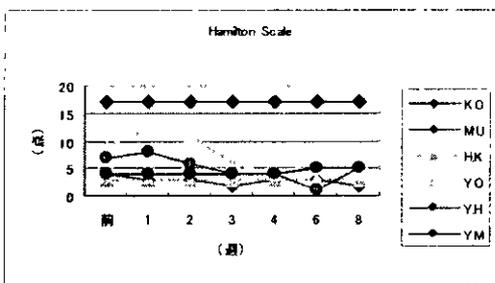


図2：Hamilton Scale の経過

上記のK.OとM.Uは小脳刺激、H.KとY.Oは運動野刺激、Y.HとY.Mはコントロールである。

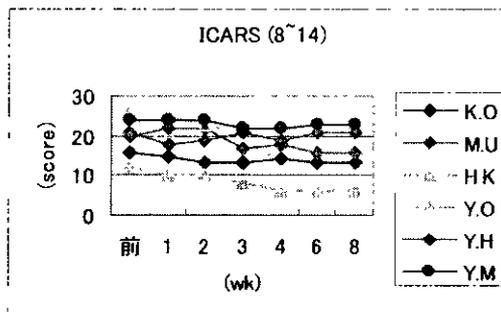


図3：ICARS のII機能障害に関する経過
上記のK.OとM.Uは小脳刺激、H.KとY.Oは運動野刺激、Y.HとY.Mはコントロールである。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋的磁気刺激療法

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 脊髄小脳変性症(SCD)症例に対する経頭蓋的磁気刺激療法(rTMS)の臨床効果について検討した。対象はインフォームドコンセントを得たOPCA3例、LCCA2例、SDS1例、SCA6 3例、その他1例、計10例である。今回はオープン試験を実施した。結果は、歩行の改善を得たものは1例であり、何らかの自覚症状の改善は3例にとどまった。このましくない症状は、めまいの増悪が2例、うつの増悪が2例に見られた。SCDに対するrTMSの適応については慎重を要する。

研究協力者 高田博仁 国立療養所青森病院
黒川克朗 山形大学医学部第三内科

A.研究目的

近年、臨床の場では主として運動系における中枢伝導を評価する検査手段として用いられてきた経頭蓋的磁気刺激法が、うつ病やパーキンソン病に対する治療法としての有効性を議論されるようになって来ている。一方、未だ根治療法の確立されていない脊髄小脳変性症(SCD)に対しても、経頭蓋的磁気刺激療法(rTMS)が試みられ、効果があったとする報告がなされており1) 2)、その実効性を評価する為の研究班が組織された。著者らは過去数年間に何例かのSCD症例に対してrTMSのオープン試験を実施したので、ここにその成績をまとめて報告する。

B.研究方法

対象は、2000年6月から2002年12月までの間に国立療養所岩木病院(現国立青森病院)に通院あるいは入院加療を受けたSCD患者のうち、rTMSに関して十分な説明を受けた後、rTMSを希望した10名(表1)である。全例、独歩ないしは杖歩行が可能な状態であった。岩木病院の例は磁気刺激は、Magstim社(UK)製Magstim 200(最大刺激出力; 31 KTesla/S)により、中心磁束2.0 Teslaの円形コイル(ϕ 9mm)を用いて行われた。刺激部位についてはIz(国際10-20配置法)の左右4cmに円形コイルの中央を固定することとし、刺激強度を最大出力の40~50%として、刺激頻度と回数に関しては、単発刺激を刺激間隔5秒以上(0.2Hzに相当)で各々虫部左右半球に10回ずつ(合計30発)繰り返すこととした。反復期間は、7例で1週

間に1回行うことを患者の希望に合わせて15~77回繰り返す方法を取り、3例では1日2回の刺激を1週間短期集中して行うこととした。磁気刺激療法中は、薬物療法は固定し、患者に何か不利益な事象が起これば、直ちにrTMSを中止することとした。磁気刺激施行前に、脳波検査を含めたルーチン検査を行い、異常所見の有無を確認した。評価は、自覚的な改善の有無に加えて、祖父江らの失調関係マニュアル3)を利用して行った。尚、rTMSの施行に際しては、岩木病院倫理委員会の審査を経た上で、患者全例から書式によるinformed consentが得られた後に実施された。

C.研究結果

表1にrTMSの結果をまとめた。1週間に1回のrTMSを施行した7例の中では、1例で自覚的にも他覚的にも明らかな歩行の改善が認められた。2例で、他覚的なスコアの改善は認められなかったものの、自覚的に「目の見え具合が良くなった」との変化があった。しかし、1例は突発的な自殺のため、1例では鬱状態の悪化のため、rTMS治療の中断を余儀なくされた。これらの中断例を含めて、7例中4例では症状の改善は認められなかった。短期集中治療を行った3例のうち、2例で「めまい感増悪」の為にrTMSが中断された。

D.考察

Shigaらのグループは、sham刺激を含む多数例への検討から、機序は明らかではないが、rTMSによって、とりわけ歩行障害と体幹失調に改善がみられることを報告している1) 2)。彼らのrTMSは、我々の約2倍に相当する(閾値の2.5倍~Magstim200最大出力)刺激強度で、1日1回21日間連続して行われたものであるが、我々は、以下

の理由から、彼らの検討とは、二つの点で刺激設定を変えてrTMSを施行することにした。まず、刺激強度に関しては、実際に磁気刺激装置の最大出力に相当する強度で刺激を行うと、被検者にはかなりの衝撃が感じられ、患者によっては恐怖感を持つ場合があるため、未だrTMSの刺激強度に関するconsensusが得られていないことから、患者が不快感を感じることなく、且つ、少なくともパーキンソン病に対して行われている刺激強度4) 5)以上の刺激強度を確保するように試行錯誤した結果、今回の刺激強度が妥当と判断したものである。次に、反復期間であるが、彼らの21日間連続刺激を行うためには、余程近在の患者以外は入院が必要な場合が多い一方で、週1回の刺激を数ヶ月に渡って継続する方法を取るとrTMSによる治療が可能になる外来患者が多いため、我々の施設では、原則として週1回のrTMS曜日を決めて、外来通院でrTMSを行うようにした。このため、今回の症例に対して施行したrTMSは、刺激量が充分でなかった可能性がある。

我々の検討では、自覚的にも他覚的にも明らかな改善を呈した例は10例中1例に過ぎず、こうした期待に反する結果は、刺激条件の重要性を示唆しているのかもしれない。ただ、今回の検討で歩行の改善を認めた1例が、障害の程度が軽い小脳症状が前景に立つタイプのSCDであったことは、Shigaらの報告1) 2)における、症状の改善は小脳型のSCDに優位に認められるという結果を支持するものと思われる。加えて、我々の検討で、2例が他覚的改善所見を伴わなかったものの、自覚的に「目の見え具合が良くなった」と感じたことは、Shigaらの検討1) 2)におけるsham効果に基づくものである可能性を否定出来ない反面、小脳に対する磁気刺激が眼球-頭部協調運動に影響を与えるとする研究結果6)もあることから、今までに指摘されていなかった知見である可能性がある。今後のSCDに対する基礎的研究及びrTMS trialでは、考慮に入れる必要がある。最後に、Shigaらは重篤な有害事象は認められなかった1) 2)としているが、我々の検討では、短期集中治療を行った3例のうち2例がめまい感の増悪を訴え、週1回治療の7例中2例が鬱状態の増悪と突発的自殺によって、治療の中断を余儀なくされた。種々の状況から、後者2例とrTMSとの直接的な関連はなかったものと判断されるが、前者2例に関しては、SCD特有の症状の変動であった可能性も否定できない。文献的には磁気刺激後に頭痛・気分不快等の望ましくない副作用が5.6%みられたとの報告7)もあることから、SCDにおいて生じた

rTMSの有害事象でなかったとは言い切れない。

rTMSがうつ病の治療にも用いられている現状もありrTMSによりうつ状態が悪化するかどうかは定かでないが、すくなくともうつ状態を伴うSCD症例へのrTMSの実施には慎重でなければなるまい。

E. 結論

SCD10例に対するrTMSのオープントライアルの結果を報告した。歩行障害の改善を認めた例はわずかに1例であった。その例はLCCAの一例であった。一方、2例がめまい感の増悪を訴え、2例にうつ状態の増悪が認められた。

以上の結果よりSCDに対するrTMS試験はLCCAに絞って実施すべきであろう。また、うつ傾向のある症例への実施は慎重であべきであろう。

F. 健康危険情報

うつ状態を伴うSCDへのrTMSの実施は、別途厳格な適応基準を作成して実施するのが望ましい。

G. 研究発表並びにH. 知的財産権の出願

該当事項なし

【文献】

- 1) Shimizu H et al: Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med*, 1999; 348: 283-287.
- 2) Shiga Y et al: Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2002; 72: 1, 124-126.
- 3) Mally J and Stone TW: Improvement in parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 1999; 162: 179-184.
- 4) 島本宝哲ら: Parkinson病の経頭蓋磁気刺激. *神経内科*, 1999; 51: 419-425.
- 5) 祖父江逸郎ら: 脊髄小脳変性症に対するThyrotropin Releasing Hormone Tartrateの治療研究-二重盲検比較対照臨床試験による検討-. *神経進歩*, 1982; 26: 1190-1214.
- 6) Zangemeister WH and Nagel M: Transcranial magnetic stimulation over the cerebellum delays predictive head movements in the coordination of gaze. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2001; 545: 140-144.
- 7) 磁気刺激法に関する委員会: 磁気刺激法の安全性について-第1報-. *脳波と筋電図*, 1993; 21: 76-78.

表 1：脊髄小脳変性症に対する経頭蓋的磁気刺激療法施行結果

	年齢	性別	診断名	磁気刺激	自覚的改善	他覚的改善	備考
case 1	45	男性	SCA 6	週1・15回	(-)	(-)	
case 2	50	男性	HSCD	週1・35回	(+)	(-)	目の見え具合が改善
case 3	52	男性	OPCA	週1・43回	(-)	(-)	自殺にて中断
case 4	49	男性	OPCA	週1・77回	(-)	(-)	
case 5	80	女性	LCCA	週1・40回	(+)	(+)	歩行障害の改善
case 6	45	女性	SCA 6	週1・30回	(+)	(-)	目の見え具合が改善
case 7	63	女性	SCA 6	週1・7回	(-)	(-)	精神症状増悪し中断
case 8	78	女性	OPCA	1週間連続	(-)	(-)	
case 9	65	女性	SDS	1週間連続	(-)	(-)	めまい感増悪し中断
case 10	71	女性	LCCA	1週間連続	(-)	(-)	めまい感増悪し中断

HSCD:Hereditary spinocerebellar degeneration

SCA6:Spinocerebellar ataxia type 6

OPCA:Olivopontocerebellar ataxia

LCCA:Late cortical cerebellar atrophy

SDS:Shy-Drager syndrome

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究」
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。脊髄小脳変性症を対象とし、患者を小脳刺激・運動野刺激・sham 刺激の3種類の刺激方法で個別に刺激し、失調症状・うつ症状・自覚症状について評価を行った。当施設では当科症例および共同他施設症例を併せ71名の患者さんについて検討を加えた。現在はキーオープンされていない段階であるため、刺激毎の比較は行わず、症例全数の経過のみを解析した。治療経過が臨床症状の推移に影響しており、特に磁気刺激治療最中の症状の改善を認めた。しかし、うつ症状及び自覚症状の改善は皆無であった。今後は、更に症例の蓄積を行い、キーオープンにより各刺激方法間の比較検討を行う予定である。

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。なかでも脊髄小脳変性症（SCD）は知能には大きな影響を与えずに、進行性の小脳障害に伴う運動失調を来し、更に自律神経系を含めた多系統に障害が及ぶ疾患であり、主として運動機能障害を来す。このため、本来、社会参加が十分に可能である潜在的知的能力を持ちながら、身体的理由により機会をのがし社会貢献できないことがある。従って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。

特に脊髄小脳変性症では、治療という側面から見るとこれまで TRH-T の有効性が確認されていたのみであって、しかも TRH-T が注射薬であったこ

とは、患者さんにとってのコンプライアンスの点で必ずしも好ましいものではなかった。その上、改善度の高い症例は、錐体路障害や錐体外路障害・深部覚障害がなく、比較的純粋な小脳症状のみを呈する傾向が見出された。2000年になって TRH に比べて中枢作用がより強度な TRH 類似の化学構造を持つ経口薬 Taltirelin が発売された。同薬剤の治験の過程では SCD の中でも主としてオリブ橋小脳変性症に対して、症状改善効果とともに自然の悪化傾向を遅らせる効果も示唆された。しかし、SCD に対する薬物治療に際して、危険性が少ないとはいうものの甲状腺への影響が憂慮されるべきであり、長期投与により効果が減弱してしまい得る。また、SCD 全般に有効性が確認されたわけではなく、有効である患者と無効である患者とが歴然としており、投薬による治療はその効果という点で必ずしも満足できるものではない。

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。さらに神経難病に対しては、強力な evidence は未だないもののパーキンソン病治療への応用が試みられてもいる。

本研究では、非侵襲的な rTMS で有益な治療効果が得られることを期待し、SCD 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のが目的である。

本治療法が小脳に於ける機能変化を誘導し得る可能性について検討することは、社会的に極めて重要問題であり、可及的速やかに解決すべき課題である。

B. 研究方法

参加施設に於いて各々、SCD 患者 6 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。刺激は、安全面への配慮から 0.2Hz の頻度を用い、1 日 30 回の刺激を週 5 日間行い、全体で 3 週間続けた。同時に患者の臨床情報として International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS)・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 8 週間にわたり評価。

刺激条件は利き手第一背側骨間筋の随意収縮時での閾値の 1.3 倍の強度を用い、0.2 Hz の頻度で 30 回刺激を 1 日の rTMS とし、患者さん当たりトータル 450 回の刺激を治療として行った。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

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られた 71 名の SCD 患者が対象である。被検者は男性 32 名、女性 39 名であった。被検者の平均年齢は 58 ± 13.8 歳 (平均±標準偏差)、発症年齢は 47.6 ± 15.2 歳 (平均±標準偏差)、罹病期間は 10.5 ± 7.9 年 (平均±標準偏差) であった。

まず最初に、ICARS の変動についてはわずかながら統計学的に有意な症状の改善を得ることが出来、刺激 4 週目に最大の改善を得た。改善度は最大でも -2/100 程度であった。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、全ての被検者で統計学的に有意な改善を認めなかった。

D. 考察

ICARS が磁気刺激により改善しうる可能性があることを確認し得た。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。さらに、今回の結果は刺激方法の分別を行わない全数解析であり、どの刺激方法が真に有効性を持つのかは、キーオープン後の検討を待たねばならない。

E. 結論

現段階では、本研究の結論は未知数であり、更なる症例の蓄積と刺激方法間の比較検討を行わねばならない。

F. 研究発表

- (1) 国内
なし
- (2) 海外
なし

G. 知的所有権の取得状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究
中枢神経難病の経頭蓋磁気刺激療法に関する開発的研究

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	菅 理恵	同	神経内科医師

研究要旨

脊髄小脳変性症患者 1 名に経頭蓋磁気刺激を施行した。めまいが悪化し、治療を中止せざるを得なくなった。しかし、中止後、症状は速やかに軽快した。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)に対する経頭蓋磁気刺激(TMS)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に入院中の SCD 患者(71 歳、女性。遺伝子診断にて SCA6 と確定。発症年齢 59 歳。)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。患者の自己評価も同様である。磁気刺激装置はマグステム 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、投薬内容や運動療法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(2002 年 1 月 17 日付)の承認を得て実施した。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) 刺激は、「小脳刺激」を行った。

2) 磁気刺激の開始以前から時に「めま

い」を訴えることがあった。2002 年 8 月 26 日、TMS プロトコルを開始した。8 月 28 日、「磁気刺激治療を開始してから(回転性)めまいがひどくなった。」と訴え、ベッドから起き上がれない状態になったためプロトコルを中止した。眼振はみとめず、嘔気・嘔吐を伴わなかった。9 月 1 日頃からめまいは元のレベルまで改善し、TMS 以前の車椅子生活に戻り、平行棒による歩行訓練を再開することができた。9 月 19 日には「目が回ることはありません。」と言うまでに改善した。

D. 考察

最近、脊髄小脳変性症に対する TMS 療法の有効性が報告されている。今回のプロトコルでは、できる限り純粹に小脳性失調症状に対する TMS の効果を検討するために SCD の中でもとくに SCA6 患者を対象とした。

SCA6 では「めまい」の訴えや下眼瞼向き眼振が比較的多く、ときに反復発作性症状が見られることが特徴的である(水澤、1999)。今回は、元来存在していた「めまい」が、TMS によって一過性に増強されたものと考えられる。

E. 結論

めまいの既往がある SCA6 患者では、