

TMSによりめまいが一過性に増強されることがあり、注意を要する。

F. 研究発表

未発表。

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 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、脊髄小脳変性症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小脳刺激群、運動野刺激群、sham 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脊髄小脳変性症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脊髄小脳変性症患者を無作為に小脳刺激群、運動野刺激群、sham 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

を受けた後行っている。

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脊髄小脳変性症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る。

E. 結論

本研究の終了により脊髄小脳変性症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。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 岡本幸市

共同研究者 池田将樹、水島和幸、坂爪由夏、中曽根愛、橋本由紀子、水野裕司、
田中真

群馬大学医学部神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症について経頭蓋磁気刺激による治療効果を検討する目的で、小脳および運動野に対する連続磁気刺激治療を行った。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)は難治性進行性の神経変性疾患である。種々の薬物が開発されてきたが、神経細胞の変性あるいは神経細胞死を阻止する薬物は未だに開発されず、依然として著効を示す治療法は認められていない。

B. 研究方法

対象

今回我々は、SCA6 3例、CCA 2例、計5例のSCD患者を対象とした。患者は介助・杖・歩行器などの有無によらず、10m以上の歩行が可能であること。また、施行する上で問題となる疾患がなく、症状が安定している患者を対象とした。

刺激方法

1. 小脳磁気刺激

円形コイルの中心をinion、inionの左右4cm

の3カ所を刺激部位とする。sham刺激と条件を合わせるため、inionの左右4cmの部位にプラスチック製電極を置いた。利き手側の第一背側骨間筋を弛緩させた状態での運動野での閾値の1.3倍の強度を刺激強度とした。利き手の第一背側骨間筋を弛緩させた状態で、利き手用のコイル電流の方向を用いて刺激し、約50 μ Vの反応が10回の刺激中に5回程度出現する刺激強度とする。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1カ所に5回、時計回りを同一部位に5回与える。これを3カ所で行い、1日に計30回刺激する。この刺激を週5日間行い、全体で3週間続ける。

2. コントロール(sham刺激)

CzとCzの左右外側4cmの部位に陽極、陰極を置き、末梢刺激装置により刺激する。感覚閾値の3倍の強度を用い、頻度・回数は磁気刺激と同じ設定とし、刺激に用いるコイルと同じコイルを刺激装置に接続しな

いで、小脳刺激法と同様の部位に置く。

3. 運動野磁気刺激：

円形コイルの中心を Cz に置く。刺激強度と頻度は小脳刺激と同様とし、コイル内の誘導電流の向きを反時計回りして 15 回、時計回りして 15 回の計 30 回刺激する。

評価

評価を行う医師は磁気刺激を行う医師とは別の医師とした。評価する医師には、刺激方法を告知しなかった。評価項目として、うつ状態(Hamilton score: HS)、自覚症状(subjective symptom: SS)、国際失調症状評価基準(ICARS)、重心動揺計(stabilimeter: SM)による体幹保持機能を測定した。

Ct1 4.71 5.94 3.13 2.58 4.33 3.98 4.66

HS	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1	7	7	6	4	6	5	5
M1	4	2	1	3			
Cb1	5	5	5	5	5	5	5
Cb2	-						
Ct1	3	3	3	3	3	3	3

SS(%)	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1	53	55	58	63	59	62	63
M1	25	25	25	22			
Cb1	35	35	35	35	35	35	35
Cb2	28	-	-	-	-		
Ct1	24	48	48	48	48	45	48

C. 研究結果

5名の患者のうち1名は磁気刺激施行後、1週間目で本人から中止を申し出た。他の患者の結果は下記の如くである。

ICARS	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1	48	48	46	40	45	47	43
M2	30	31	30	32			
Cb1	46	46	46	45	40	40	44
Cb2	34	-					
Ct1	32	29	27	26	26	31	27

SM	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1	6.01	3.82	6.49	5.19	5.48	5.78	5.54
M2	1.43	2.46	4.88	3.32			
Cb1	2.22	2.56	2.47	2.55	2.37	2.35	2.61
Cb2	2.5	2.3	-				

D. 考察

経頭蓋磁気刺激により SCD の自覚症状、他覚評価項目が変動する。現在評価を継続している症例があり、また、6例について統計的に検討を行う必要がある

E. 結論

経頭蓋磁気刺激により SCD の自覚症状、他覚評価項目が変動し、各症例毎にその変動は異なるため、さらに症例を増やし、統計学的に検討を加える必要がある。

F. 研究発表

特になし

G. 知的所有権の所得状況

特になし

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

分担研究者 荻野 裕 北里大学東病院神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋連続磁気刺激療法の有用性を検討するために SCA6・弧発性 CCA 計 6 例に対して二重盲検法を用いて検討を行っている。本年度は計 3 例の（SCA6 2 例、弧発性 CCA1 例）の治療を行いその結果の検討をおこなった。ICARS のスコアは SCA6 では 1 例で改善（59→49）、1 例で悪化（31→41）であった。弧発性 CCA 例ではほぼ不変（64→61）であった。それぞれの症例の刺激方法については盲検性を保つため未だオープンにしていなため、現段階では有効性については評価できないが、スコアが大きく変動した例が 2 例あることから経頭蓋連続磁気刺激療法は小脳症状に何らかの影響を与えることが示唆される。このことから経頭蓋磁気刺激療法は SCA6 及び弧発性 CCA の小脳症状に対してなんらかの効果を有する可能性があると考えられる。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋連続磁気刺激療法の有用性を検討する。

B. 研究方法

SCA6 あるいは弧発性 CCA の計 6 例に対して当班会議のプロトコールに従い運動領野刺激 2 例、小脳刺激 2 例、シャム刺激 2 例を行う。刺激前と 1、2、3、4、6 および 8 週目に ICARS(International Co-operative ataxia rating scale)、Hamilton うつスコア、自己評価を施行し効果を判定した。また問診及び理学的所見から有害事象を検討した。

（倫理面への配慮）

当大学倫理委員会において承認を得た後、口頭及び文書にて本研究の意義及び予想される副作用などについて説明した。同意は書面にて取得した。

C. 研究結果

現在までに SCA6 患者 2 例と弧発性 CCA1 例について検討を終了した。それぞれの症例の刺激方法については盲検性を保つため未だオープンにしていない。ICARS のスコアは SCA6 では 1 例で改善（59→49）、1 例で悪化（31→41）であった。弧発性 CCA 例ではほぼ不変（64→61）であった。

D. 考察

現段階では有効性については評価できないが、スコアが大きく変動した例が2例あることから経頭蓋連続磁気刺激療法は小脳症状に何らかの影響を与えることが示唆される。

E. 結論

計頭蓋磁気刺激療法は SCA6 及び 弧発性 CCA の小脳症状に対してなんらかの効果を有する可能性がある。

F. 健康危険情報

これまでの研究において健康への悪影響は認めていない。

G. 研究発表

本年度はなし。

H. 知的財産権の出頭・登録状況

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

分担研究者 久野貞子 国立療養所宇多野病院臨床研究部長

研究要旨：脊髄小脳変性症 3 例に対して、Cz の磁気刺激、後頭部の磁気刺激、後頭部の電気刺激を週 5 日 3 週間行い、神経症状に対する治療効果を比較検討した。治療効果の評価は磁気刺激にかかわる医師とは別の医師が、ICARS スコアで行った。Cz の磁気刺激の治療効果は ICARS スコアで刺激前 45、3 週終了時 36、刺激終了 5 週後 35 であった。後頭部の磁気刺激の治療効果は ICARS スコアで刺激前 47、3 週終了時 44、刺激終了 5 週後 40 であった。後頭部の電気刺激の治療効果は ICARS スコアで刺激前 38、3 週終了時 27、刺激終了 5 週後 37) であった。我々の施設で行った検討では、後頭部の磁気刺激での ICARS スコアの改善は、対照の後頭部電気刺激での ICARS スコアの改善と大差なく、脊髄小脳変性症に対する後頭部磁気刺激の有効性を示すことができなかった。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は有効な治療法がほとんどなく、患者 QOL 障害およびその介護者の負担は大きい。近年、一部の脊髄小脳変性症患者において頭部磁気刺激の有効性が指摘されている。この度、当研究班の多施設共同研究の参加施設として 3 名の脊髄小脳変性症患者の磁気刺激治療研究を行った。

B. 研究方法

国立療養所宇多野病院に入院中の脊髄小脳変性症 3 例（症例 1：69 歳の錐体路・錐体外路症状のないオリブ橋小脳萎縮症、症例 2：42 歳の孤発例の皮質小脳萎縮症、症例 3：64 歳の遺伝子診断で確定した SCA6）に当研究班のプロトコールにしたがって磁気刺激治療研究を行った。

各症例には次に示す刺激を週 5 日 3 週間行った。症例 1 には円形コイルの中心を Cz におき誘導電流の向きを反時計回りに 15 回、時計回りに 15 回行った。症例 2 には円形コイルの中心を inion、inion の左右 4cm をそれぞれ反時計回りに 5 回、時計回りに 5 回行った。症例 3 には inion の左右 4cm に刺激電極を置き、感覚閾値の 3 倍の強度の電気刺激を 30 回行った。

治療効果の評価は磁気刺激にかかわる医師とは別の医師が、ICARS、Hamilton うつスケール、自己評価で行った。

磁気刺激治療研究の前には、各患者に対してその目的・方法・危険性などについて説明し、同意を得た。

C. 研究結果

症例 1 の治療効果は ICARS スコア（刺

刺激前 45、3 週終了時 36、刺激終了 5 週後 35)、Hamilton スケール (刺激前 1、3 週終了時 1、刺激終了 5 週後 0)、自己評価 (刺激前 4.4、3 週終了時 4.6、刺激終了 5 週後 5.5) であった。

症例 2 の治療効果は ICARS スコア (刺激前 47、3 週終了時 44、刺激終了 5 週後 40)、Hamilton スケール (刺激前 5、3 週終了時 5、刺激終了 5 週後 5)、自己評価 (刺激前 3.7、3 週終了時 4.9、刺激終了 5 週後 6.6) であった。

症例 3 の治療効果は ICARS スコア (刺激前 38、3 週終了時 27、刺激終了 5 週後 37)、Hamilton スケール (刺激前 10、3 週終了時 7、刺激終了 5 週後 8)、自己評価 (刺激前 5.7、3 週終了時 8.8、刺激終了 5 週後 8.0) であった。

D. 考察

我々の施設で行った検討では、後頭部の磁気刺激での ICARS スコアの改善は、対照の後頭部電気刺激での ICARS スコアの改善と大差なかった。したがって、脊髄小脳変性症に対する後頭部磁気刺激の有効性を示すことができなかった

Shiga ら (2002, J Neurol Neurosurg Psychiatry) によって脊髄小脳変性症に対する後頭部磁気刺激治療のコントロール試験の報告においても、プラセボ刺激でも神経症状が改善していることが示されており、我々の検討において電気刺激症

例で改善がみられることも不整合はないと考えた。

また、Shiga らの報告に比べて磁気刺激強度が弱く、これが磁気刺激の有効性を示しえなかった原因の可能性が考えられた。

経験的に同一患者であっても ICARS スコアが変動することを経験しており、少数例の検討のみで有効性を判定することはできず、当研究班全体のデータ解析が待たれる。

E. 結論

我々の施設で行った脊髄小脳変性症 3 症例に対する磁気刺激治療研究では、後頭部磁気刺激の有用性を示すことができなかった。

F. 健康危険情報

本研究実施中に研究に参加した患者に新たな健康障害は発生しなかった。

G. 研究発表

別頁に記載。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

研究協力者

小牟禮修、水田英二、金一暁 (国立療養所宇多野病院神経内科)。

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療効果

分担研究者 小森 哲夫 都立神経病院神経内科医長

研究要旨

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療の効果を検証する目的で、家族性脊髄小脳萎縮症 6（以下 SCA6）の 2 例に対して、本研究班で共通に定めた方法に従い、小脳を磁気刺激して効果を観察した。今回の 2 例では明らかな効果が見られなかったが、より多数例で検討する必要がある。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療の効果を検証する。

B. 研究方法

封筒法を用いた無作為割り付けにより、今回は円形コイルの中心を inion、inion の左右 4cm の 3ヶ所におき、利き手の第一背側骨間筋の安静時運動閾値の 1.3 倍の強度、0.2Hz の頻度で各ヶ所 10 回づつ 1 日 30 回の磁気刺激を行なった。これを週 5 日、3 週間継続した。効果の評価は、失調症状評価基準(ICARS)と Hamilton Scale および自覚症状評価でおこなった。

C. 研究結果

2 例においては、ICARS、Hamilton Scale、自覚症状のいずれも大きな変化を示さなかった。

D. 考察

我々の 2 例の検討では、脊髄小脳変性症の小脳症状に関し、磁気刺激が大きな効果を表さなかったが、これは小数例での結果であり、他の班員の施行結果とあわせて、多数例で磁気刺激治療効果を検証する必要があると考えられた。

E. 結論

脊髄小脳変性症のうち家族性脊髄小脳萎縮症 6（以下 SCA6）の 2 例では、磁気刺激効果が明確でなかった。引き続き症例を重ねる予定である。

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

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究：
（0.2 Hz 反復経頭蓋磁気刺激の脳神経活動に及ぼす影響）
分担研究者 峠 哲男 香川医科大学第三内科講師

研究要旨：0.2Hz 反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の皮質脊髄路ニューロンに対する影響について検討した。右第1背側骨間筋の運動誘発電位（MEPs）は sham 刺激に対して安静時の MEPs 閾値下の rTMS により有意に抑制された。また、8の字コイルを用いた運動前野に対する rTMS は MEPs を有意に抑制したが、一次運動野に対する rTMS では有意ではなかった。右橈側手掌屈筋の H 反射は rTMS により影響を受けなかった。以上から、運動前野に対する閾値下の 0.2Hz-rTMS は、皮質脊髄路ニューロンに対して抑制的効果があると考えられた。

A. 研究目的

最近の研究では、1Hz の反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）により皮質脊髄路ニューロンの興奮性が一過性に低下することが示された。また PET などの研究により 1Hz-rTMS は脳代謝や脳循環に影響を与えることが明らかとなった。一方、0.2Hz-rTMS はパーキンソン病や脊髄小脳変性症に有効であるとの報告が散見する。しかしながら 0.2Hz-rTMS の脳神経活動に及ぼす影響は現在のところ明らかにされていない。このため、今回の研究では、0.2Hz-rTMS の皮質脊髄路ニューロンに及ぼす影響について、刺激強度、刺激部位、刺激コイルを変えて検討した。

B. 研究方法

対象は右利きの正常男性 19 名、女性 19 名（平均年齢 25.8±6.5 才）。
方法 A：13cm 径の円形コイルを右手第 1 背側骨間筋（FDI）の運動誘発電位（MEP）の hot spot に置き、30 発を 1 block として 1 分の間隔で 6 block（計 180 発）刺激した。刺激強度は右 FDI の静止時運動閾値（RT）の 5%弱（subthreshold-rTMS）、10%強（suprathreshold-rTMS）とした。また音だけによる sham 刺激（control-rTMS）も検討した。rTMS 前、3block 後、rTMS 終了直後と 5 分毎に 30 分まで FDI の MEP を記録した。各記録ポイントで 9 個の MEP 振幅を平均し、rTMS

前との比 (t/c ratio) で表した。

方法 B : 8 の字コイルを用いて、右 FDI の RT の 5% 弱の刺激強度で、右 FDI の hot spot (motor-rTMS) または 2cm 前方 (premotor-rTMS) を 6block 刺激した。MEP は方法 1 と同じ様に記録した。

方法 C : 13cm 径の円形コイルを右橈側手 掌屈筋 (FCR) の運動誘発電位 (MEP) の hot spot に置き、FCR の RT の 5% 弱の刺激強度で 6block の rTMS を加えた。刺激前後で FCR の MEP と H 反射を記録した。

C. 結果

t/c ratio は control-rTMS との比較において、subthreshold-rTMS 後に有意に低下した (最高 0.48)。8 の字コイルを用いた刺激では control-rTMS に対して premotor-rTMS で最高 0.54 と t/c ratio の有意な低下を認めたが、motor-rTMS では有意差を認めなかった。また 0.2Hz-rTMS は H 反射に対して有意な変化を与えなかった。

D. 考察

1Hz-rTMS では subthreshold よりも suprathreshold の刺激でより強い MEP の抑制効果を認めたとの報告があるが、我々は円形コイルを使用しており、一概には比較できない。また一次運動野に対して運動前野刺激でより強い抑制効果を認めた点は、1Hz-rTMS の刺激結果と一致する。

E. 結論

0.2Hz-rTMS は 1Hz-rTMS と同様に皮質脊髄路ニューロンの興奮性を一過性に低下させると考えられる。円形コイルによる刺激でも 8 の字コイルと同様に皮質脊髄路ニューロンの興奮性が低下すると考えられる。一次運動野刺激よりも運動前野刺激がより MEP の抑制効果が強いことが示唆された。

F. 健康危険情報

健康に有害な身体への影響を認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

M. Ikeguchi, T. Touge et al., Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Sci 印刷中, 2003.
峠哲男、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)によりてんかん及びミカド双の悪化した 1 例と幻覚・せん妄が増強したパーキンソン病の 2 例。臨床神経生理学 30: 268-269, 2002.

2. 学会発表

池口方子、峠哲男、他、0.2Hz 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の、皮質脊髄路ニューロンの興奮性に与える影響。第 32 回日本臨床神経生理学会学術大会、2002、福島。

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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」

分担研究者 飛松省三 九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理・教授
共同研究者 谷脇考恭, 黒川智美

研究要旨

目的: 反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)の脊髄小脳変性症(SCD)に対する有効性を検討した. 方法: 対象は SCD 患者で遺伝子診断により SCA6 と確定診断のついた 3 例(50-64 歳). rTMS の方法は本研究班のプロトコールに準じ, 小脳刺激, 運動野刺激, Sham 刺激(各 1 例)を行った. 刺激前後の小脳症状の客観的評価(ICARS), ハミルトンスコアと自己評価を刺激前から 8 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. 小脳刺激, 運動野刺激では ICARS の改善傾向を認めた. 4 週目まで観察した Sham 刺激の 1 例では明らかな改善を認めた. ハミルトンスコアと自己評価は不変であった. 考察: 小脳刺激例で軽度の改善が認められたが, プラセボ効果なのか真の効果なのかどうかは判断できなかった. 結論: rTMS の SCD に対する治療効果は, 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

低頻度反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の脊髄小脳変性症(SCD)に対する有効性を検討した.

B. 研究方法

対象は SCD 患者で遺伝子診断により SCA6 と確定診断のついた 3 例(50-64 歳). rTMS の方法は本研究班のプロトコールに準じ, 1 例は小脳刺激, 1 例は運動野刺激, 1 例は Sham 刺激を行った. 小脳症状の客観的評価(ICARS), ハミルトンスコア, 自己評価を刺激前から 8 週まで経時的に行なった. ただし, Sham 刺激例は本報告書作成時において 4 週までの評価しか終了していない.

なお, 本療法は九州大学医学部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で行った.

利き手(全例右)の第一背側骨間筋を安静にした状態で, 運動閾値 (motor threshold, MT)を決めた. MT は 10 回の刺激中に 5 回程度 50 μ V の反応が出現する刺激強度とした. 被検者に耳栓を装着させ, 小脳刺激ではマグスティム社製の円形コイルの中心を inion, inion の左右 4cm の 3 カ所に置き, コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたものを 0.2 Hz の刺激頻度で 1 カ所に 5 回与え, 3 カ所刺激した. 同様に誘導電流の向きを時計回りで 3 カ所を 5 回ずつ刺激した. 刺激強度は MT の 1.3 倍とした. Sham 刺激条件と合わせるために inion と inion の左右 4 cm にプラスチック製のボタンを置いた. Sham 刺激条件では, inion の左右 4cm の部位に陽極(右), 陰極(左)を置き, 末梢電気刺激装置により感覚閾値の 3 倍の強度で刺激した. 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、小脳刺激法と同様の部位に置いた。また、刺激装置に接続したもう1つのコイルを患者の頭部から離れた所に置き、音を発生させた。運動野刺激では、円形コイルの中心を Cz に置き、コイル内の誘導電流の向きを反時計回りと時計回りで 0.2 Hz の頻度で刺激強度を MT の 1.3 倍として計 15 回ずつ刺激した。

C. 研究結果

全例、rTMS 中の副作用はなかった。小脳刺激、運動野刺激では、ICARS の改善傾向を認めた(図 1)。Sham 刺激では、4 週目まではあるが、明らかな改善傾向を認めた(図 1)。3 例ともハミルトンスコアと自己評価は不変であった。

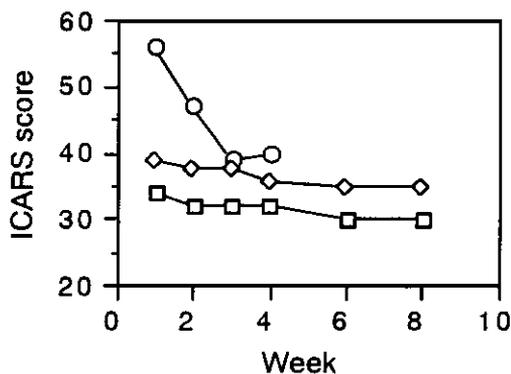


図1 ICARSの経時的変化
小脳刺激(□), 運動野刺激(◇), sham刺激(○)
でICARSの改善傾向が認められた。

D. 考察

小脳刺激、運動野刺激では、ICARS の改善傾向を認めた。このことは rTMS が SCD の症状軽減に何らかの効果をもたらす可能性を示唆する。しかしながら、Sham 刺激では 4 週目まではあるが、明

らかな改善傾向を認めた。小脳刺激による改善がプラセボ効果なのか真の効果なのかどうかは現時点では判断がむづかしい。多数例での解析結果が待たれる。

E. 結論

少数例での検討ではあるが、rTMS の治療効果が示唆された。しかし、有効な治療手段になるかどうかの判断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ものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Wu L, Goto Y, Taniwaki T, Kinukawa N, Tobimatsu S: Different patterns of excitation and inhibition of the small hand and forearm muscles from magnetic brain stimulation in humans. Clin Neurophysiol, 113 (8): 1286-1294, 2002.

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生労働科科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
（総括・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 教授
共同研究者 足立芳樹 鳥取大学医学部脳神経内科 講師
楠見公義 鳥取大学医学部脳神経内科 助手
浅井泰雅, 栗原彩子 矢野英隆 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脊髄小脳変性症（SCD）患者に行い、有効性を検討した。【対象と方法】対象は遺伝子診断で SCA6 の診断のついた患者あるいは孤発性の CCA 患者 6 例。磁気刺激は Magstim200 で直径 13.5 cm の円形コイルを使用した。6 例は小脳磁気刺激：2 例，運動野刺激：2 例，コントロール例（sham 刺激）：2 例に分けた。頻度は 0.2 Hz，強度は運動閾値の 130%とし，回数は 30 回ずつ 5 日間/週を 3 週間で行った。治療効果の判定は ICARS, Hamilton depression rating scale そして自己評価にて行った。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】小脳磁気刺激は，他の刺激方法と比較して ICARS, Hamilton Scale, 自覚症状ともに優位な差は認められなかった。【考察】SCD における単発磁気刺激治療は今回の症例においては有効性が認められなかったが，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脊髄小脳変性症（SCD）患者に施行し，有効性の確認を行った。

B. 研究方法

対象は遺伝子診断で SCA6 の診断のついた患者あるいは孤発例の CCA 患者 6 例（男性 1 人，女性 5 人，年齢 60.7 ± 3.8 歳，罹病期間 11.8 ± 10.9 年）。磁気刺激は Magstim200 で直径 13.5 cm の円形コイルを用いた。刺激頻度

は 0.2Hz とし，刺激強度は利き手の第一背側骨間筋で測定した運動閾値の 130%とした。6 例は小脳磁気刺激：2 例，運動野刺激：2 例，コントロール例（sham 刺激）：2 例に分けた。小脳刺激は，刺激部位に，円形コイルの中心をおいて，コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたものを 5 回，時計回りにしたものを 5 回，計 10 回をそれぞれ 3 箇所（inion, inion から左右 4 cm）に 0.2 Hz の頻度で，5 日間/週を 3 週間で行った。刺激の有効性の

評価として ICARS , Hamilton depression rating scale, 自己評価を用いた。評価は刺激直前, 刺激後 1 週間, 2 週間, 3 週間, 4 週間, 6 週間, 8 週間に行った。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

(1) 小脳刺激群

ICARS は治療前 (34 点, 31 点) から改善を認めず治療終了 3 週目にはそれぞれ 31, 33 点と 1 例のみ改善が見られ, 8 週目は 36, 33 点とむしろ増悪していた。

Hamilton Scale では 22 点, 4 点であったが, 3 週目は 19 点, 3 点と改善を認め, 8 週目は 16 点, 4 点であった。自覚的改善度はそれぞれ最大 37.5, 40%改善していた。

(2) 運動野刺激群

ICARS は治療前 (37 点, 22 点) から治療終了 3 週目にはそれぞれ 34, 21 点と改善を示し, 8 週目は 39 点, 23 点とむしろ増悪していた。

Hamilton Scale では 0 点, 20 点であったが, 3 週目は 0 点, 22 点と改善はみられず, 8 週目は 0 点, 20 点と変化が見られなかった。

自覚的改善度はそれぞれ最大 14, 31%改善していた。

(3) Sham 刺激

ICARS は治療前 (44 点, 26 点) から治療終了 3 週目にはそれぞれ 46, 22 点と相反する結果を示し, 8 週目は 45 点, 25 点であった。

Hamilton Scale では 3 点, 2 点であったが, 3 週目は 2 点, 2 点と 1 例のみ改善がみられ, 8 週目は 2 点, 2 点であった。

自覚的改善度はそれぞれ最大 14, 48%改善していた。

D. 考察

今回の検討では ICARS については小脳刺激よりもむしろ運動野刺激群での改善が目立った。Hamilton Scale, 自覚的改善度はいずれの群も改善傾向が見られたが, 今回の症例においては小脳刺激が他の群より優れているという結果は得られなかった。

E. 結論

小脳磁気刺激の脊髄小脳変性症への治療効果を検討したが, 他の刺激方法と比較して ICARS, Hamilton Scale, 自覚症状ともに優れているという結果は得られなかった。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. 健康危険情報

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 単発経頭蓋磁気刺激療法の脊髄小脳変性症への検討 臨床脳波 44: 339-342, 2002

(2) Double-blind crossover study of

branched-chain amino acid therapy
in patients with spinocerebellar
degeneration J Neurol Sci 195:
149-152, 2002

2. 学会発表
無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し

厚生科学研究費補助金（特定疾病対策研究事業）
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 中村範行 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科

研究要旨 我々は、単一施設で40症例のパーキンソン病患者に cabergoline を投与する機会を得たので、有効性および安全性の検討を行った。振戦・無動・姿勢保持障害それぞれの症状に有効性を示し、薬効時間の延長を呈したり、L-DOPA を減量できた症例もあった。副作用としては、幻覚・便秘・ジスキネジアなどを認めた。また、1例に経頭蓋磁気刺激を施行し、有効性、安全性を検討し、効果の継続性を評価した。該当患者では、効果の持続を確認した。

A. 研究目的

cabergoline の有効性に関しては、L-DOPA や placebo との二重盲検試験の結果がすでに報告されている。しかし、実際の臨床において、どのような患者背景で、どのような症状に有効であるかの情報は充分ではない。我々は、単一施設で、40症例に投与する機会を得たので、有効性および安全性を検討した。

また、1例に経頭蓋磁気刺激を施行し、有効性、安全性を検討し、効果の継続性を評価した。

B. 研究方法

平成11年10月～平成13年10月の2年間に当院を受診し、厚生労働省特定疾患・神経変性疾患調査研究班の診断基準に基づいてパーキンソン病と診断した患者で、cabergoline を投与した40症例を抽出し、症例を4群（A：単独投与群、B：L-DOPA 併用群、C：他のドパミン作動薬からの移行群、D：他のドパミン作動薬併用群）に分類し、外来受診時の患者さんからの上申と診察所見から、薬剤の有効性及び安全性を検討した。

40症例の内1例に、H13年9月20日から11月8日まで、計8回の経頭蓋磁気刺激を施行した。

C. 研究結果

A群（5例）

改善（3例）

振戦軽減 2例

無動改善 1例

不変（1例）

改善なし

不明（1例）転医

B群（23例）

改善（16例）

振戦消失 3例*

薬効時間延長 5例*

無動改善 6例*

歩行障害改善 3例

不変（5例）

改善なし

不明（2例）中止例、転医

C群（5例）

改善（4例）

振戦軽減 1例*

薬効時間延長 1例*

姿勢保持障害改善 2例

不変 (1例)

改善なし

D群 (7例)

改善 (7例)

薬効時間延長 3例

無動改善 4例

副作用

幻覚 5例

イライラ 1例

ジスキネジア 2例

便秘 2例

嘔気 2例

食欲低下 1例

腹痛 1例

動悸 1例

合計 15例

磁気刺激を施行した患者では、終了した3ヶ月後、6ヶ月後のUPDRSは、終了時点と変化がみられなかった。Hamilton Depression Scaleの値も同様に終了時点と変化がみられなかった。

D. 考察

A~D群それぞれで、症状の改善に明らかな差異は見られなかった。振戦、無動、姿勢保持障害それぞれの症状に改善を示し、薬効時間の延長やL-DOPAを減量できた症例もみられた。副作用としては、幻覚、便秘、嘔気、ジスキネジアなどを認めた。

当院で磁気刺激を施行した患者では、その効果は持続すると考えられた。

E. 結論

PDに対する磁気刺激の有用性に関して、全国集計で検討可能と考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

中村範行, 山川一夫, 宮下暢夫, 田中茂樹. cabergolineを投与したパーキンソン病患者40症例の検討. 第43回日本神経学会総会, 札幌, 5月31日, 2002

中村範行, 山川一夫, 宮下暢夫, 田中茂樹. カベルゴリンを投与したパーキンソン病患者40症例の臨床的検討. 千葉パーキンソン病フォーラム, 千葉, 7月11日, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
総合研究報告書

「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究」
(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)

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

連続小脳磁気刺激による大脳皮質運動野への効果を検討した。ダブルコーンコイルを用い、刺激頻度 1Hz、刺激強度 80%後頭孔運動閾値による小脳連続刺激により MEP 振幅は有意に低下したが、H波振幅は増高し CSP は変化しなかった。ダブルコーンコイルを用いた連続小脳刺激により小脳自体が刺激され小脳視床皮質運動野回路を介して大脳皮質運動野に抑制的効果が認められた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症に対して、連続小脳磁気刺激による治療的研究が行われているが、連続小脳刺激による大脳皮質運動野への効果は十分には検討されていない。今回我々は、連続小脳磁気刺激による大脳皮質運動野への効果を検討した。

B. 研究方法

対象は健常成人12名（男性11名、女性1名）とし、平均年齢は 35.9 ± 5.7 歳であった。連続磁気刺激には、RAPID MAGSTIM (Magstim社製)を用いた。刺激頻度1Hzで、刺激回数は1施行250回で、施行間隔5分とし連続4施行行い、合計1000回の磁気刺激を行なった。刺激部位は、後頭隆起より3cm左外側で行った。刺激コイルは、ダブルコーンコイルと8の字コイルを用いた。刺激強度はダブルコーンコイルを使用した場合には、80%後頭孔運動閾値とし、一方8の字コイルでは、40%（機械表示）で固定し行なった。ダブルコーンコイルと8の字コイルを用いた検討は、7日間をあげ別の日に行っ

た。MEP振幅、Cortical silent period (CSP) およびH波振幅を、連続刺激前、各施行終了後、および連続刺激終了後に検討した。MEPは、右運動野を刺激し左背側骨間筋より導出し、1mVの振幅が得られるように刺激強度を決定し、8発のMEP振幅の平均を用いた。CSPは、刺激強度150%運動閾値とし、左背側骨間筋を中等度の強さで持続的に筋収縮を行なわせた。CSPはMEP立ち上がり潜時から筋電図放電再開時の潜時差とし、8発のCSPの平均を用いた。H波は、左後頸骨神経を膝下部で電気刺激し、左ひらめ筋より導出した。刺激強度は、H波最大振幅を記録する電気刺激強度とし、10発のH波振幅の平均を用いた。MEP、CSP、およびH波ともに、連続刺激前を100%として、各施行中、連続刺激終了後、終了5分後の変化を検討した。

C. 研究結果

12名に対して、ダブルコーンコイルを用いて検討を行なった。500回刺激終了後より MEP 振幅は、前値の72%と有意に抑制され、全刺激終了後5分後にも59.6%に有意