

に抑制されていた。H 波振幅は 500 回終了後に 125% に有意に促進されたが、その後 H 波振幅は増高したが有意ではなかった。また CSP には有意の潜時の変化は見られなかった。次に、12 名中 8 名に対して対照研究として、8 の字コイルを用いて連続小脳磁気刺激を行った。MEP 振幅は、刺激前、各施行後および終了後 156% まで増大したが統計的に有意でなかった。H 波振幅も連続刺激各施行中 125% まで増大したが有意でなかった。CSP も変化はなかった。

D. 考察

本研究では、ダブルコーンコイルを用いて、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る大脳皮質運動野への抑制効果を検討した。対照研究として 8 の字コイルを用いて、刺激強度 40% で小脳刺激を行なった。ダブルコーンコイルによる刺激では、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。MEP 振幅の低下は、連続磁気刺激によって小脳自体の刺激され、小脳視床皮質運動野回路の賦活化、皮質運動野が抑制された結果、MEP 振幅の低下したと考えられた。一方、H 波振幅は増高しており、MEP 振幅の低下に脊髄興奮性の関与は少ないと考えられた。一方、40% 刺激強度での 8 の字コイルでの小脳刺激では、MEP 振幅および H 波振幅はともに増高し、CSP は変化しなかった。8 の字コイルでの小脳刺激では、刺激強度が弱いため小脳自体への効果は期待できず、磁気刺激による後頸筋筋収縮を介した体性感覚入力による脊髄レベルでの促進現象がおこり、そのため MEP 振幅および H 波振幅はともに増高したと考えられた。次に、ダブルコーンコイルおよび 8

の字コイルの両コイルともに、連続小脳磁気刺激によって CSP 潜時の変化はなく、小脳刺激による皮質運動野内抑制系への効果は少ないと考えられた。

すでに、宇川らによる磁気二重刺激法を用いた小脳大脳皮質運動野回路の検討では、小脳刺激により大脳皮質運動野への抑制効果が知られている。本研究では連続小脳磁気刺激によって小脳視床皮質運動野回路が賦活化され、大脳皮質運動野が抑制されることが示された。

E. 結論

ダブルコーンコイルを用いた連続小脳刺激により大脳皮質運動野に抑制的効果が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村雄作、山田郁子、三浦浩介ら：低頻度小脳連続磁気刺激による脊髄小脳変性症への治療
臨床脳波 44 巻：518-523、2002 年
- 2) Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JU, Bostock H: Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 143:240-248, 2002
- 3) 中村雄作、山田郁子、三浦浩介、目黒登紀：パーキンソン病における大脳皮質運動野制御、臨床脳波 44 巻：410-413、2002 年
- 4) 山田郁子、中村雄作、三浦浩介、目黒登紀、寺内一真、小林美子：経頭蓋連続小脳磁気刺激治療開始後に不眠が悪化した SCA6 の 1 症例。脳波と筋電図

30 卷 270-271、2002 年

2. 学会発表

1) 山田郁子、中村雄作、三浦浩介、目黒登紀：低頻度小脳連続磁気刺激による脊髄小脳変性症の治療効果—臨床的検討—第 43 回日本神経学会総会、2002 年

2) 中村雄作、山田郁子、三浦浩介、目黒登紀：低頻度小脳連続磁気刺激による脊髄小脳変性症の治療効果—神経生理学的検討—第 43 回日本神経学会総会、2002 年

3) 中村雄作、山田郁子、三浦浩介、目黒登紀：低頻度小脳連続磁気刺激による OPCA 型脊髄小脳変性症への治療、第 20 回日本神経治療学会総会 2002 年

4) 山田郁子、中村雄作、目黒登紀、三原雅史、三浦浩介、寺内一馬：低頻度連続小脳刺激による大脳皮質運動野への抑制効果、第 32 回日本臨床神経生理学会（旧日本脳波筋電図学会）2002 年

5) 寺内一馬、中村雄作、山田郁子、三原雅史、目黒登紀、三浦浩介、村山伸樹、伊賀崎伴彦：低頻度連続小脳刺激による脊髄小脳変性症への治療効果—上肢運動機能評価システムによる検討—、第 32 回日本臨床神経生理学会（旧日本脳波筋電図学会）2002 年

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」班
分担研究報告書

脳磁気刺激による脊髄小脳変性症の治療に関する研究

分担研究者 橋本 隆男 信州大学第三内科 助教授
研究協力者 森田 洋 信州大学第三内科

研究要旨 脊髄小脳変性症に対する小脳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運動野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

脊髄小脳変性症は難治性の神経変性疾患である。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、小脳の経頭蓋磁気刺激により失調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。本学会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

対象は脊髄小脳変性症とし、錐体路障害や錐体外路障害のある症例は除外した。介助なしに 10m 以上歩行が可能で症状が安定している患者を対象とし、服薬内容やリハビリテーションの状況を試験期間中は変更しなかった。

刺激方法

1. 小脳磁気刺激：患者は椅子に座らせた。円形コイルの中心を inion,inion の左右 4cm, の 3 か所で行った。刺激強度は利き手側の第一背側骨間筋をリラックスした状態での運動野での閾値の 1.3 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 1 か所に 5 回、時計回りを同一部位に 5 回与える。これを 3 か所で行い、1 日に計 30 回刺激を行った。刺激部位の順は、右・中心・左とした。刺激頻度は 0.2Hz とした。

2. コントロール（シャム刺激）：inion の左右 4cm の部位に陽極（右）・陰極（左）を置き、末梢刺激装置により皮膚刺激を行った。感覚閾値の 3 倍の強度を用いた。刺激幅は 0.2ms。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、小脳刺激法と同様の部位に置いた。

3. 運動野刺激：円形コイルの中心を Cz に置いた。刺激強度と頻度は小脳刺激と同じとし、コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたものを 15 回、時計回りにしたものを 15 回、計 30 回連続刺激を 1 回行った。

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、International Co-operative Ataxia Rating Scale, ハミルトンスコア、自己評価を用いた。

（倫理面への配慮）

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 例の脊髄小脳変性症患者が登録された。試験開始から 8 週が経過した時点で、1 例で ICARS 総点が 56 から 45 に減少した。他の 5 例では明らかな変化はなかった。Hamilton Scale と自己評価では、全例 1 ポイント以上の変化はみられなかった。全例で明らかな副作用は認められなかった。

D. 考察

試験を完遂した 5 例中、1 例で改善が認められた。キーオープン後の解析が待たれる。

E. 結論

本療法の有効性は担当者の解析により明らかとなる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Monta H, Shindo M, et al. Abnormal conditioning effect of transcranial magnetic stimulation on soleus H-reflex during voluntary movement in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 113:1316-1324, 2002.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（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」班

分担研究報告書 研究業績

脳磁気刺激による脊髄小脳変性症の治療に関する研究

分担研究者 橋本 隆男 信州大学第三内科 助教授

研究協力者 森田 洋 信州大学第三内科

書 籍

雑 誌

Morita H, et al.	Abnormal conditioning effect of transcranial magnetic stimulation on soleus H-reflex during voluntary movement in Parkinson's disease.	Clin Neurophysiol	113	1316-1324	2002
------------------	--	-------------------	-----	-----------	------

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（研究協力者） 早原敏之 国立療養所南岡山病院神経内科・臨床研究部

研究要旨

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋反復磁気刺激療法(rTMS)の効果について、擬似刺激に工夫を凝らす等でコントロールとしての信頼性を高めた当研究班のプロトコールに従い 6 例の治療及び評価を行った。その途中経過及び考察を示すと共に当院独自のプロトコールによる同治療の結果も一部紹介する。

A. 研究目的

経頭蓋反復磁気刺激療法(rTMS)は最近精神科・神経内科領域の疾患に対して治療として応用され様々な結果が報告されている。脊髄小脳変性症も同治療の効果が期待されている疾患の一つであるが、その効果が完全に証明されたとは言い難い状況である。今回擬似刺激に頭皮の電気刺激を用いることでコントロールとしての信頼性を高める事で、その治療効果の真偽及びメカニズムに迫りたいと考える。

B. 研究方法

方法および対象は当研究班で定められたものを遵守して行った。尚これとは別に当院独自のプロトコールを作成しこれによる治療もおこなっている。その対象・方法を以下に示す。

- ・対象 年齢 20-85 才の脊髄小脳変性症
- ・方法 Dantech 社の MagLite にて径 11cm の 8 の字コイルを用いて、後頭部の 3 カ所に各 10 回/日を週 3 回刺激し、8 週間を 1 クール。刺激頻度は 0.2Hz、刺激強度は同機の最大出力とした。治療前後の評価として以下に示すとおり多面的な解析を行った。
 - ・臨床像：脊髄小脳変性症重症度分類, ICARS
 - ・運動機能：上肢機能（タッピング、ペグボードテスト他）、歩行・平衡機能（10メートル歩行、重心動揺他）
 - ・構音障害検査および音声分析
 - ・大脳高次機能：Kohs 立方体テスト他

- ・ADL , 精神症候：Barthel Index, Beck のうつ病自己評価尺度他
- ・臨床検査：血液像, 電解質, 内分泌, 髄液検査（カテコールアミン及びその代謝産物）
- ・脳機能：脳波、脳血流(SPECT) , 誘発電位他。

（倫理面への配慮）

上記 2 つ研究ともに当院倫理委員会にて了承を得ると共に、患者及びその家族にその主旨を説明し文書にて同意を得て行った。

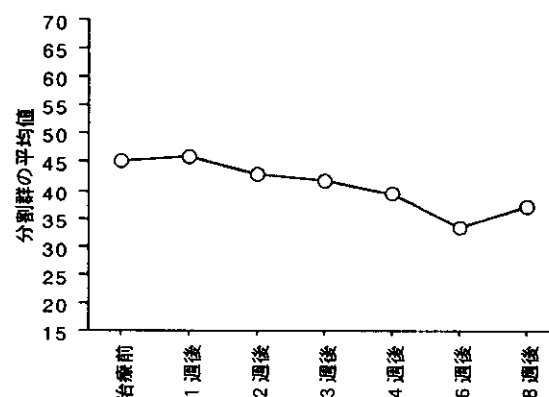
C. 研究結果

対象症例 6 例は

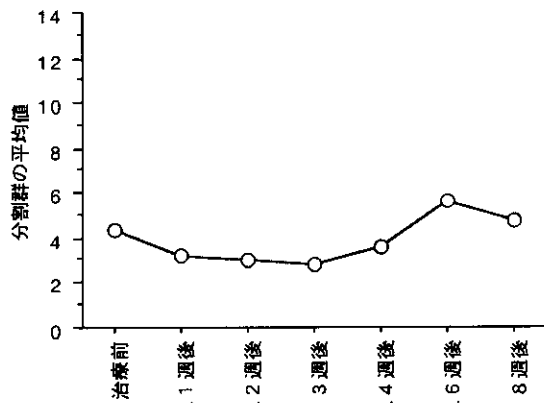
- ・年齢 58~71 才（平均 64.5 才）
- ・性別 男性 2、女性 4
- ・罹病期間 4~14 年（平均 9 年）

各評価項目の結果

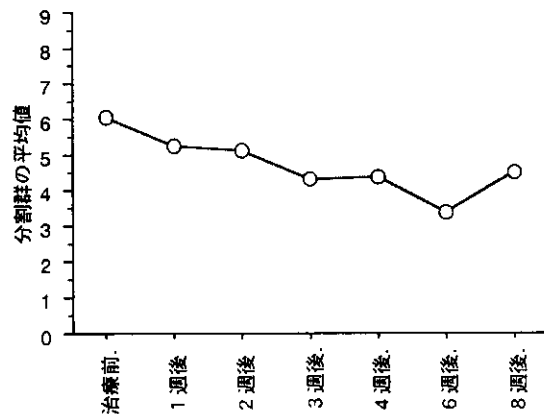
ICARS



Hamilton



自覚症状のスケール



いずれも群分けしていない全体の値の平均値を示している。Wilcoxonの符号付順位検定にて有意差を認めたのはICARSの治療前と4週間後だけであった。

次に当院のプロトコールにて行った28例の結果を示す。

年齢 27~70才（平均51.3才）

性別 男性 17、女性 11

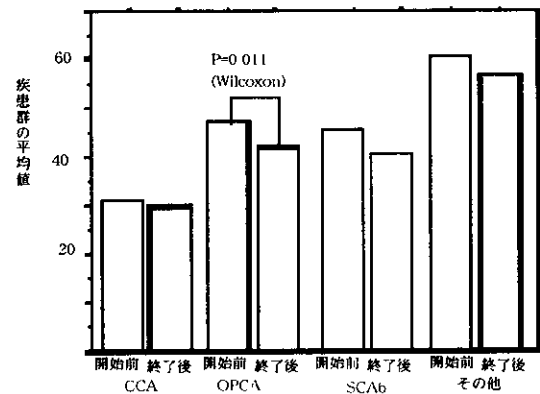
入院 25、外来 3

疾患 SCA6 5、CCA 8、

OPCA 11、その他 3

他覚的症状が改善しかつ自覚症状の改善を認めた物を有効群、軽度の他覚的症状改善あるいは自覚症状の改善したものをやや有効群として全体の中の両者の割合を有効率とすると、各疾患群での有効率は、SCA6；100%、CCA；63% OPCA；46%、その他；66%となった。

各疾患群のICARSの変化



D. 考察

今回当院が担当した6症例については一部で統計学的有意差を認めた。しかしこの結果は擬似刺激群を含んでおりこの研究の成果は他施設を含めた全体の結果が明らかになるまで待つよりない。

一方当院の独自の方法では、擬似刺激群を置いていないためプラセボ効果を否定できないが、

- 1) 全体の63%に自覚的あるいは他覚的症状の改善を認めた。OPCAの症例にも改善を認めた例があった。
- 2) 改善を認めた症状は小脳症状の他、錐体路症状、自律神経症状の改善を認めたものもあった。抑うつ症状の改善頻度も高かった。
- 3) 有害事象に関しては、全体の4割以上で認めた。しかし、いずれも軽微で、しかも一過性で経過とともに消失した。治療前後での脳波所見も目立った変化は認められず、現在までのところrTMSの安全性は高いと考えられる。
- 4) rTMSの効果発現の機序については現在のところ不明であるが、当院井原らによる髄液中のFree Radicalの減少、電気生理学的所見（cortical silent periodの変化）、脳血流の変化等現象面でのデータも増えつつある。等の考察を行った。

E. 結論

当研究班のプロトコールにより6例の患者のrTMSの治療及び評価を担当した。この研究によりこの治療法の脊髄小脳変性症に対する有効性が明らかになるものと期待される。

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 経頭蓋反復磁気刺激療法，第43回日本神経学会総会，東京，2002年5月
- 2) 脊髄小脳変性症における経頭蓋反復磁気刺激療法の大脳高次機能への影響、第17回日本リハビリテーション医学会中国四国地方会、高松、2002年12月
- 3) 経頭蓋反復磁気刺激療法(rTMS)—脊髄小脳変性症への治療の試み(その3)—、第17回日本リハビリテーション医学会中国四国地方会、高松、2002年12月

H. 知的財産権の出願・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 福留隆泰 国立療養所川棚病院 神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症患者を対象として経頭蓋連続磁気刺激の治療効果を判定する。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）に対し経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）が有効であるという報告が散見しているが、多数例・多施設での検討はなされていない。多施設が共通のプロトコルを用いて、SCDに対するrTMSの効果を判定することを目的とする。

B. 研究方法

I. 対象：

1 施設6名のrTMS療法が未経験のSCD症例を対象とする。症状が安定しており、小脳失調を主とする患者が望ましい。刺激期間（2ヶ月）中に生活環境や服薬内容を変える必要がないと判断される患者を対象とする。また、心疾患や悪性腫瘍などの基礎疾患及び、股関節変形症や膝関節症などの合併のない症例を対象とする。

6例のSCD症例を2名ずつ3群に分ける。

小脳磁気刺激：2例

コントロール例（Sham刺激）：2例

運動野刺激：2例

刺激は1日1回を週5日行い、全体で3週間続ける。

II. 磁気刺激法：

刺激中、患者さんは耳栓をつける。

1. 小脳磁気刺激

直径12cmの円形コイルの中心をinion、inionの4cm右、inionの4cm左の3ヶ所で行う。左右の乳様突起部後方にプラスチック製の電極を置く。刺激強度は利き手の第一背側骨間筋（FDI）を弱収縮した状態での運動野での閾値の110%、刺激頻度は0.2Hzで行う。コイル

内の誘導電流が反時計回りになる状態で1ヶ所あたり10回刺激する。これを3ヶ所で、1日に30回刺激することになる。

閾値は利き手のFDIを弱収縮させて50 μ V程度の活動電位が得られる状態で対側運動野刺激して、約100 μ Vの反応が10回の刺激中に5回程度出現する強さとする。

刺激中患者は座位またはリクライニングチェアを用いる。

2. コントロール（Sham刺激）

C右乳様突起に陽極を左に陰極を置き、皮膚を電気刺激する。刺激強度は感覚閾値の2倍、刺激持続時間は0.2ms、0.2Hzの頻度で30回刺激する。刺激は磁気刺激と同様の音刺激と同期させる。また、円形コイルを小脳刺激法と同様に置く。

3. 運動野刺激

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で、30回刺激する。

III. 評価

評価を行う医師は時期刺激に関わる医師とは別とする。評価期間は刺激期間の3週間と刺激終了後5週間とする。

評価項目はICARS、ハミルトンスコアおよび自己評価（visual analogue scale）とする。

以上の研究方法につき倫理委員会で承諾を得た上で、刺激を行う。

C. 研究結果

現在各施設での結果を集計中である。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策事業）

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 藤木 稔 大分医科大学脳神経外科学

研究要旨：経頭蓋磁気刺激により脊髄小脳変性症の自覚症状、他覚評価項目が変化する。方法論には依然改善の議論があり、単発連続刺激の範囲で刺激部位、強度、刺激回数の再検討を考慮してみる必要がある。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激の脊髄小脳変性症治療効果検討。

B. 研究方法

刺激コイルは円形コイルを使用する。小脳刺激、Sham 刺激、運動野刺激。

1) 刺激部位：円形コイルの中心を inion, inion の左右 4cm の 3 か所に置く。Sham 刺激と条件を合わせるため、inion と inion の左右 4cm の 2 箇所にプラスチック製のプラセボ電極用を置く。(sham electrode; 金属では熱を帯びるためプラスチックのものを用いる。ボタンなどで可。)この電極を末梢用の電気刺激装置に接続しておく。

2) 刺激強度：利き手側の第一背側骨間筋 (FDI) を relax した状態での閾値 1.3 倍の強度を用いる。

3) 刺激回数：コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたもの (A up など) 5 回、時計回り (B up など) にしたもの 5 回これを 3 か所で行い、1 日に計 30 回刺激を行うこととする。

4) 刺激頻度：0.2 Hz (5 秒に一回)

6) 刺激計画：1 日 30 回の刺激を週 5 日間行う。全体で 3 週間続ける。(倫理面での配慮：本学倫理委員会に承認、患者さんへ

はこれに準拠した方法。) 自己評価、ICARS, Hamilton scale で評価。

C. 研究結果

ICARS は小脳, sham 刺激でやや改善、Hamilton、自覚症状はいずれのグループも大きな変化はなかった。

D. 考察

経頭蓋磁気刺激により脊髄小脳変性症の他覚評価項目 ICARS が変化する。方法論には依然改善の議論があり、単発連続刺激の範囲で刺激部位、強度、刺激回数の再検討を考慮してみる必要がある。

E. 結論

経頭蓋磁気刺激により脊髄小脳変性症の他覚評価項目が改善する傾向にある。

F. 研究発表

Tsutsumi T, Fujiki M, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Isogawa K, Hori S, Nagayama H. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on forced swimming test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 26:107-11, 2002

G. 知的所有権の取得状況

脊髄小脳変性症患者に対する磁気刺激治療の検討

分担研究者 藤本健一、川上忠孝 自治医科大学神経内科

研究要旨 経頭蓋的磁気刺激法(TMS)による反復刺激(rTMS)が脊髄小脳変性症(SCD)に及ぼす影響を検討した。二重盲検法や磁気刺激等の詳細は班会議のプロトコールに従った。班会議で対象としている LCCA・SCA6 に加えて学内倫理委員会の承認の元、MJD 1 例、AD-SCA 1 例についても検討した。いずれの症例においても、小脳刺激群では症状の改善傾向を認め、患者の満足度も高くなった。少数例の検討ではあるが、rTMS は SCD の症状を改善する可能性がある。

A. 研究目的

近年、rTMS が SCD の失調症状などに有効であるとの報告が散見される(Shiga et al. JNNP 2002 ; Shimizu et al. Tohoku J Exp Med 1999)。班会議では LCCA と SCA6 が調査対象であるが、SCD に対する rTMS の効果を広く検討するため、当地方に多い MJD と、AD-SCA(既知の遺伝子異常は不明)症例についても検討した。

B. 研究方法

対象は当科外来通院中の SCD 患者(LCCA 1 例、SCA6 3 例、AD-SCA 1 例、MJD 1 例)計 6 例である。全例とも入院のうへ rTMS を施行したが、その間内服・点滴・リハビリなど他の治療は入院前と同じにした。

LCCA と SCA6 の症例は、厚生労働省班会議のプロトコールに従って二重盲検比較試験を行った。AD-SCA・MJD の症例に対しては、小脳刺激だけを施行した。

磁気刺激には、直径 12cm の円形コイルを使用した。磁気刺激の強度は、利き手の第一背側骨間筋の安静時運動野刺激閾値×1.3 倍とした。小脳刺激群は、inion、inion の左右 4cm の部分で A・B 面それぞれ 5 回ずつ、計 30 回の刺激を 1 クールとし、週 5 クールを 3 週にわたって施行した。Sham 刺激群は、inion の右に陽極、左に陰極を置き、感覚刺激閾値の 3 倍を用いた。患者から離しておいた円形コイルで電気刺激に同期して音を出し、患者の頭部には刺激装置に接続しない円形コイルを小脳刺激と同じ場所に置いた。運動

野刺激群は、円形コイルの中心を Cz に置き、A・B 面でそれぞれ 15 回ずつ刺激した (Sham 刺激群、運動野刺激群も総刺激回数・期間は同じにした)。

治療効果の評価を行う医師は、磁気刺激施行者とは別の医師とし、盲検性を確保した。一人の患者に対しては刺激前から最終評価まで一貫して同一医師が行った。評価項目は、ICARS (International cerebellar ataxia)、Hamilton Depression Scale (HDS)、自己評価である。刺激前、刺激開始後 1 週、2 週、3 週、4 週(刺激終了後 1 週)、6 週(刺激終了後 3 週)、8 週(刺激終了後 5 週)の計 7 回評価を行った。

(倫理面への配慮)

厚生労働省班会議のプロトコール、及び我々独自の検討としてプロトコール以外の SCD を加えることは、自治医科大学の生命倫理委員会に諮り承認を得た。また、対象患者及び家族には詳細な説明を行い、文書にて同意を得た。患者のプライバシーを最大限に尊重することも併せて説明した。

C. 研究結果

各項目別の結果を別表及びグラフに示す。

ICARS の総合得点(TAS : Total Ataxia Score)に関して、小脳刺激を行った症例は全例で改善を認めた。MJD では刺激終了後の 3 週から 8 週での TAS 低下が認められたのに対し、SCA6・LCCA では刺激中の TAS 低下が目立った。AD-SCA では治験期間中を通じて TAS の低下を認めた。Sham 刺激と運動野刺激例では TAS の改善は認

めなかった。

次に ICARS の項目別に検討した。(1)姿勢及び歩行スコアは小脳刺激を行った群の中で、MJD・AD-SCA で5点以上の低下が見られたが、他の症例では±2点以内の変動であった。Sham 刺激では変化はなく、運動野刺激ではむしろ悪化した。(2)運動機能スコアでは、小脳刺激を行った症例全てでスコアの低下を認めた。MJD・AD-SCA では刺激終了後もスコアの低下が見られたが、SCA6・LCCA では刺激終了とともにスコアが元に戻った。(3)構語障害スコア・眼球運動スコアの変動には明らかな傾向は見られなかった。

HDS では、小脳刺激群は変化無し～改善を示したが、Sham 刺激では明らかな悪化を示した。自己評価においても、小脳刺激群では刺激中～刺激後を通じて満足度が上昇していたが、Sham 刺激では明らかに低下を認めた。

D. 考察

少数例の検討ではあるが、小脳への rTMS により姿勢及び歩行スコアと運動機能スコアの改善を認めた。また、症状の改善とともに患者の満足度も上昇することが明らかとなった。

小脳刺激の症例では、刺激効果は終了後も持続する可能性があると考えられた。一方、sham 刺激症例では TAS・自己評価いずれも悪化していた。運動野刺激症例も TAS は大きな変化が無く、小脳刺激のような明らかな効果は見られなかった。磁気刺激による SCD の機能回復のメカニズムは不明であるが、刺激終了後も週単位での改善が見られることから、磁気刺激による血流改善以外の機序が考えられる。HDS は sham 刺激症例以外全例で改善傾向をみた。(1)小脳・運動野刺激のいずれでも Depression が改善した可能性、(2)小脳症状の改善により気分が良くなり、HDS のスコアも改善した可能性が考えられた。

E. 結語

rTMS は、様々な種類の脊髄小脳変性症に対して、神経症状ならびに患者の満足度を改善することが期待される。

表1 姿勢及び歩行スコア

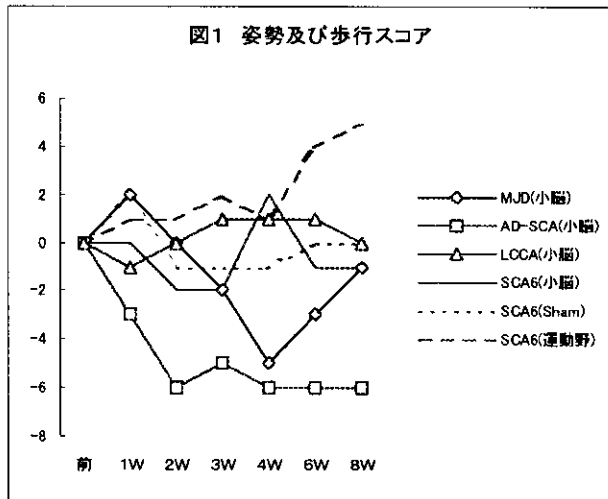
	刺激部位	前	1W	2W	3W	4W	6W	8W
MJD	小脳	11	13	11	9	6	8	10
AD-SCA	小脳	16	13	10	11	10	10	10
LCCA	小脳	9	8	9	10	10	10	9
SCA6	小脳	10	10	8	8	12	9	9
SCA6	Sham	9	11	8	8	8	9	9
SCA6	運動野	4	5	5	6	5	8	9

表2 運動機能スコア

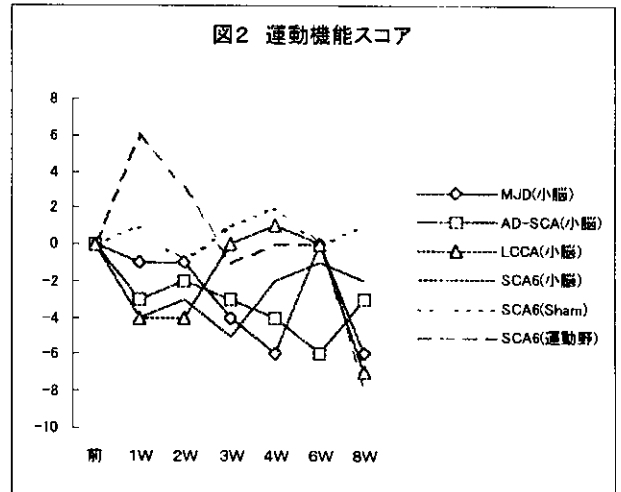
	刺激部位	前	1W	2W	3W	4W	6W	8W
MJD	小脳	16	15	15	12	10	16	10
AD-SCA	小脳	23	20	21	20	19	17	20
LCCA	小脳	23	19	19	23	24	23	16
SCA6	小脳	9	5	6	4	7	8	7
SCA6	Sham	11	12	10	12	13	11	12
SCA6	運動野	16	22	19	15	16	16	8

表3 Total Ataxia Score

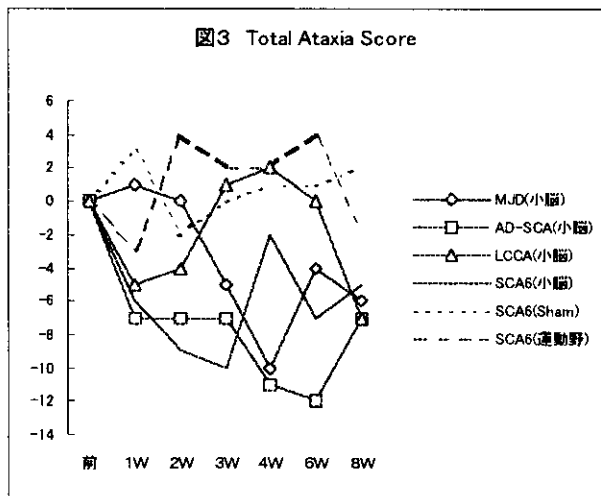
	刺激部位	前	1W	2W	3W	4W	6W	8W
MJD	小脳	32	33	32	27	22	28	26
AD-SCA	小脳	44	37	37	37	33	32	37
LCCA	小脳	40	35	36	41	42	40	33
SCA6	小脳	27	21	18	17	25	20	22
SCA6	Sham	29	32	27	29	30	30	31
SCA6	運動野	23	20	27	25	25	27	21



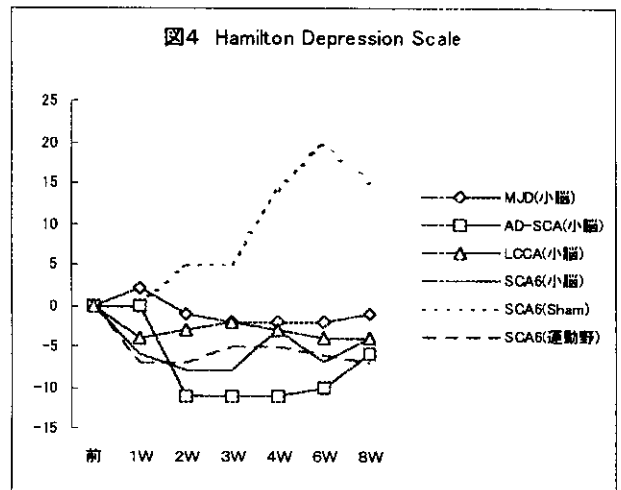
刺激前のスコアを0とし、その後のスコアの変動を示した。数値が大きいと悪化、小さいと改善を意味する。



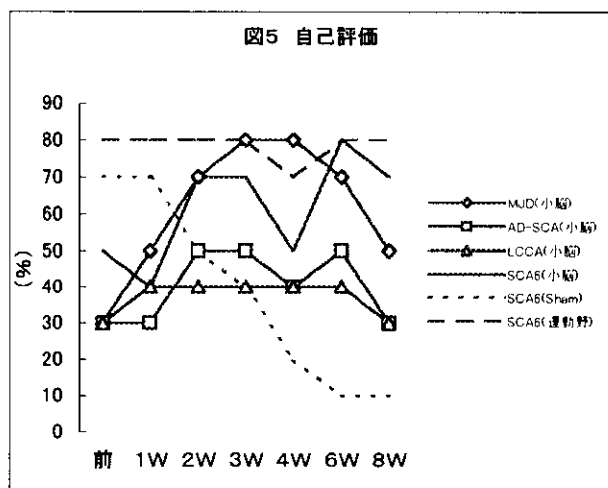
刺激前のスコアを0とし、その後のスコアの変動を示した。数値が大きいと悪化、小さいと改善を意味する。



刺激前のスコアを0とし、その後のスコアの変動を示した。数値が大きいと悪化、小さいと改善を意味する。



刺激前のスコアを0とし、その後のスコアの変動を示した。数値が大きいと悪化、小さいと改善を意味する。



患者自身の満足度を%表示で示してもらった。

厚生労働科学研究費(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 堀内正浩 聖マリアンナ医科大学神経内科 助手

研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)に対する連続磁気刺激治療について検討。対象は遺伝子診断で SCA6 と診断のついた患者 2 例、既知の遺伝子は正常で錐体路・錐体外路症状のない純粋な小脳症状のみを呈する患者 1 例、孤発例の CCA 患者 4 例。小脳刺激群では日本光電社製 SMN-1200 を用い、円形コイルの中心を inion、inion の左右 4cm の 3カ所で刺激を行った。利き手側の第一背側骨間筋(FDI)を relax した状態での運動野での閾値の 1.3 倍の強度を用いた。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 回与えた。これを 3カ所行い、1日に計 30 回刺激を行った。刺激頻度は 0.2Hz とした。週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。コントロール(sham 刺激)群では Nicolet 社製バイキングⅣを用い、inion の左右 4cm の部位に陽極(右)、陰極(左)を置き、感覚閾値の 3 倍の強度で刺激を行った。刺激頻度は 0.2Hz とし、1日に 100 回、週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。運動野刺激群では円形コイルの中心を Cz に置き、刺激強度と頻度は小脳刺激と同様にした。コイル内の誘導電流の向きを時計回りにしたものを 1カ所に 15 回、時計回りを同一部位に 15 回、1日に計 30 回刺激を行った。週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。評価期間は刺激期間の 3 週間と刺激終了後 5 週間とし、その期間には内服薬などの他の治療を変更しなかった。小脳磁気刺激群は sham 刺激群、運動野刺激群に比べ、ICARS の改善傾向がみられた。健康危険情報は特に認められなかった。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)に対する連続磁気刺激治療について検討する。

B. 対象

対象は遺伝子診断で SCA6 と診断のついた患者、既知の遺伝子は正常で錐体路・錐体外路症状のない純粋な小脳症状のみを呈する患者、孤発例の CCA 患者で、介助・杖・歩行器などの有無によらず、10m 以上歩行が可能であることとした。また、問題となるような基礎疾患(心疾患・悪性腫瘍等)がないものとした。刺激期間(2 カ月)に服薬内容やリハビリテーションの状況に変更のないこととした。

C. 研究方法

①小脳刺激群

日本光電社製 SMN-1200 を用い、円形コイルの中心を inion、inion の左右 4cm の 3カ所で刺激を行った。利き手側の第一背側骨間筋(FDI)を relax した状態での運動野での閾値の 1.3 倍の強度を用いた。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 回与えた。これを 3カ所行い、1日に計 30 回刺激を行った。刺激頻度は 0.2Hz とした。コイル内の誘導電流の向きを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 回与えた。これを 3カ所行い、1日に計 30 回、週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。

②コントロール(sham 刺激)群

Nicolet 社製バイキングⅣを用い、inion の左右 4cm の部位に陽極(右)、陰極(左)を置き、感覚閾値の 3 倍の強度で刺激を行った。刺激頻度は 0.2Hz とし、1日に 100 回、週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。

③運動野刺激群

円形コイルの中心を Cz に置き、刺激強度と頻度は小脳刺激と同様にした。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 15 回、時計回りを同一部位に 15 回、1日に計 30 回刺激を行った。週 5 回、全体で 3 週間刺激を行った。

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し、刺激方法もブラインドとした。

評価期間は刺激期間の 3 週間と刺激終了後 5 週間とし、その期間には内服薬などの他の治療を変更しなかった。

	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
ICARS	○	○	○	○	○	○
Hamilton	○	○	○	○	○	○
(刺激前に評価)						
磁気刺激	+	5 日 / 週		+		
自己評価	○	○	○	○	○	○

※自己評価: 患者さん本人に自己評価してもらう。

10cm の線全体を 100% 満足出来る状態としたときに、現在の全身状態がどの程度か「点」を記入してもらい、その長さ(cm)を評価に用いる。左から何 cm かを測定した。

尚、「脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激法」は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会の承認を得ている。

D. 研究結果

症例 1

刺激方法: 小脳刺激

患者氏名: E.I., ID 番号: 0404512-H、年齢: 76 歳、性別: 女性

発症年齢: 63 歳、罹病期間: 13 年、遺伝子診断: 孤発性 CCA

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	18	17	18	18	18	20
II: 8-14	20	17	17	17	20	23
計(1-14)	38	34	35	35	38	43
III: 15-16	4	4	4	4	4	4
IV: 17-19	2	2	1	1	2	2
計(1-19)	44	40	40	40	44	49
Hamilton scale						
1-17	12	11	11	10	15	15
8-21	3	2	2	2	3	3
計(1-21)	15	13	13	12	18	18
自覚症状(cm)	4	5	5	5	4	4

症例 2

刺激方法: 運動野刺激

患者氏名: T.N., ID 番号: 0375587-G、年齢: 64 歳、性別: 女性

発症年齢: 49 歳、罹病期間: 15 年、遺伝子診断: 弧発性 CCA

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	5	11	6	7	7	8
II: 8-14	12	8	16	13	14	13
計(1-14)	17	19	22	20	21	21
III: 15-16	2	2	2	2	2	2
IV: 17-19	1	2	1	2	2	2
計(1-19)	20	23	25	24	25	25
Hamilton scale						
1-17	12	14	14	16	16	17
18-21	2	1	1	2	2	2
計(1-21)	14	15	15	18	18	19
自覚症状(cm)	6	5	4	4	4	5

症例 3

刺激方法: 小脳刺激

患者氏名: N.S., ID 番号: 0706754-A、年齢: 50 歳、性別: 女性

発症年齢: 20 歳代、罹病期間: 20 年以上、遺伝子診断: 弧発性 CCA

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	17	16	16	14	14	15
II: 8-14	21	17	17	17	17	17
計(1-14)	38	33	33	31	31	32
III: 15-16	4	4	4	4	4	4
IV: 17-19	3	3	3	3	3	3
計(1-19)	45	40	40	38	38	39
Hamilton scale						
1-17	4	4	2	0	0	1
8-21	0	0	0	0	0	0
計(1-21)	4	4	2	0	0	1
自覚症状(cm)	6	8	8	8	8	7

症例 4

刺激方法: 運動野刺激

患者氏名: S.H., ID 番号: 0700092-A、年齢: 56 歳、性別: 女性

発症年齢: 32 歳、罹病期間: 24 年、遺伝子診断: SCA6

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	20	20	21	20	20	20
II: 8-14	19	21	24	24	23	23
計(1-14)	39	41	45	44	43	43
III: 15-16	4	4	4	4	4	4
IV: 17-19	5	4	4	6	5	5
計(1-19)	48	49	53	54	52	52
Hamilton scale						
1-17	3	6	12	4	10	11
8-21	0	1	1	0	0	3
計(1-21)	3	7	13	4	10	14
自覚症状(cm)	5	5	4	4	4	4

症例 5

刺激方法: 運動野刺激

患者氏名: K.K., ID 番号: 0693356-A、年齢: 28 歳、性別: 女性

発症年齢: 23 歳、罹病期間: 5 年、遺伝子診断: SCA6 (症例 4 の娘)

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	5	6	5	2	2	2
II: 8-14	1	1	2	2	2	2
計(1-14)	6	7	7	4	4	4
III: 15-16	0	0	0	0	0	0
IV: 17-19	4	4	6	6	6	6
計(1-19)	10	11	13	10	10	10
Hamilton scale						
1-17	8	9	15	13	12	8
8-21	1	1	2	2	3	4
計(1-21)	9	10	17	15	15	12
自覚症状(cm)	6	6	5	5	5	5

症例 6

刺激方法: sham 刺激

患者氏名: H.K., ID 番号: 0700349-F、年齢: 64 歳、性別: 女性

発症年齢: 58 歳、罹病期間: 6 年、遺伝子診断: その他の家族性 CCA

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
-------	------	------	------	------	------	------

I: 1-7	4	3	3	3	3	4
II: 8-14	22	19	20	21	21	21
計(1-14)	26	22	23	24	24	25
III: 15-16	4	4	4	4	4	4
IV: 17-19	3	2	2	1	1	2
計(1-19)	33	28	29	29	29	31
Hamilton scale						
1-17	9	4	3	7	6	4
8-21	1	1	0	0	0	0
計(1-21)	10	5	3	7	6	4
自覚症状(cm)	5	6	6	6	7	7

症例 7

刺激方法 sham 刺激

患者氏名: Y.H., ID 番号: 0701573-K, 年齢: 62 歳、性別: 女性

発症年齢: 58 歳、罹病期間: 4 年、遺伝子診断: 弧発性 CCA

ICARS	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	6 週目	8 週目
I: 1-7	10	10	9	9	9	9
II: 8-14	14	14	14	14	14	14
計(1-14)	24	24	23	23	23	23
III: 15-16	3	3	3	3	3	3
IV: 17-19	4	4	4	4	4	4
計(1-19)	31	31	30	30	30	30
Hamilton scale						
1-17	0	0	5	3	2	3
8-21	1	0	0	2	0	0
計(1-21)	1	0	5	5	2	3
自覚症状(cm)	7	7	7	7	8	7

E. 考察

SCD という病名は一つの疾患の病名というよりも小脳、脳幹を中心に、緩徐進行性で原因不明の、いくつかの神経変性疾患に対する総称である。遺伝性を示すものでは遺伝子異常が証明されているものもあり、現在は遺伝子診断が盛んに行われている。診断面では近年進歩しているものの、治療という点については現在までのところ確立されたものはなく、視床下部ホルモン製剤 Protireline tartrate および Taltirelin tartrate が承認されているのみであり、その有効性も乏しいのが現状である。脊髄小脳変性症患者では小脳、脳幹の萎縮ばかりでなく、この部位の血流低下も認める。Shimizu et al¹⁾は、正常人においては経頭蓋磁気刺激で単に刺激部位の motor neuron が discharge するだけでなく、刺激部位および関連部位の血流、糖代謝の亢進も起こることとしている。我々の検討では、小脳磁気刺激によって小脳半球の血流量が増加し、ICARS の改善が認められた^{2,3)}。小脳半球の血流量の改善に伴い、機能も回復したことが予想出来る。今後、小脳磁気刺激法は SCD に対する新しい治療法の選択肢に成りうると思われる。

文 献

- 1) Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, Nakashima M, Furukawa K, Aoki M, Kato H, Yamazaki T and Itoyama Y. therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med* 189: 203-211, 1999.
- 2) 真木二葉、堀内正浩、柳澤俊之、杉原浩、矢崎俊二、高橋洋一、大橋健二郎、笹下薫、中島康雄. 筋萎縮性側索硬化症および脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激法の有効性. *聖医大誌* 30: 41-48, 2002.
- 3) Horiuchi M, Maki F, Yanagisawa T, Sugihara H, Takahashi Y, Ohashi K, Sasaka K and Nakajima Y. therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for amyotrophic lateral sclerosis and spinocerebellar degeneration. *International Congress Series* 1235: 525-532, 2002.

E. 結論

小脳磁気刺激群は sham 刺激群、運動野刺激群に比べ、ICARS の改善傾向がみられた。

F. 健康危険情報

特に認められなかった。

G. 研究発表

①論文発表

- 1) 真木二葉、堀内正浩、柳澤俊之、杉原浩、矢崎俊二、高橋洋一、大橋健二郎、笹下薫、中島康雄. 筋萎縮性側索硬化症および脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激法の有効性. *聖医大誌* 30: 41-48, 2002.
- 2) Horiuchi M, Maki F, Yanagisawa T, Sugihara H, Takahashi Y, Ohashi K, Sasaka K and Nakajima Y. therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for amyotrophic lateral sclerosis and spinocerebellar degeneration. *International Congress Series* 1235: 525-532, 2002.

②学会発表

- 1) Horiuchi M, Maki F, Takahashi Y, Ohashi K, Sasaka K and Nakajima Y. therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for spinocerebellar degeneration. *American college of physicians-American society of internal medicine annual session* 2002. Philadelphia, USA, Apr. 2002.
- 2) 真木二葉、堀内正浩、高橋洋一、中島康雄. 脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激療法の rCBF と ABR による評価. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 2002 年 5 月.
- 3) Horiuchi M, Maki F, Takahashi Y, and Nakajima Y. therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for spinocerebellar degeneration. *American Neurological association 127th annual meeting*. New York, USA, Oct. 2002.
- 4) 真木二葉、堀内正浩、高橋洋一、中島康雄. オリーブ橋小脳萎縮症(OPCA)に対する経頭蓋磁気刺激療法の検討. 第 32 回日本臨床神経生理学会学術集会. 福島, 2002 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

「脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激療法」を高度先進医療として申請予定である。

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)

神経疾患の磁気刺激治療法に関する斑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。

I. 対象

1 施設 SCD患者 6例

1. SCDを対象として、できればCCAをえらぶ。
2. 症状が安定している患者を対象とする。
3. 刺激期間(2カ月)に生活環境(入院、外来の別)を変えなくても良い症例を選ぶ。(この間、服薬内容に変更のないことが原則)
4. 問題となるような基礎疾患(心疾患・悪性疾患等)がないものとする。
また、歩行機能などの評価の際に問題となるような合併症(股関節変形症、膝関節症など)がない症例を選ぶ。

小脳磁気刺激：2例

コントロール例(Sham 刺激)：2例

運動野刺激：2例

II. 磁気刺激法(monophasic)

刺激中、患者さんは耳栓を付けることとする。

刺激コイルは円形コイルを使用する。(直径12-16cm)

1. 小脳磁気刺激

1) 刺激部位

円形コイルの中心をinion, inionの4cm右、4cm左の3か所で行う。

Sham刺激と条件を合わせるため、左右の乳様突起後方にプラスチック製の電用を置く。(sham electrode; 金属では熱を帯びるためプラスチックのものを用いる。ボタンなどで可)。

2) 刺激強度

利き手側の第一背側骨間筋(FDI)を弱収縮した状態での運動野での閾値の1.1倍の強度を用いる。

○閾値の決め方

50 μ V程度のback ground activityがみられる程度に利き手側FDIを弱収縮した状態で、利き手用のコイル電流の方向を用いて刺激する。

随意的に弱収縮した状態で、約100 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。

初回に決めた同じ強度を2回目以降も使用する。

コイル内の電流の方向を変えた場合も同じ強度を用いる。

3) 刺激回数(下記の順番で刺激を行うこと)

1: コイル内の誘導電流の向きを反時計回りにしたもの(Aupなど)を1か所に10回与える。これを3か所で行う。1日に計30回刺激を行うことになる。

4) 刺激頻度

0.2Hz (5秒に一回)

5) 刺激姿勢

坐位またはリクライニングチェア

6) 刺激計画

1日一回を、週5日行う。全体で3週間つづける。

2. コントロール (Sham刺激)

皮膚刺激：右乳様突起に陽極、左に陰極を置き末梢刺激装置により刺激する。

感覚閾値の2倍の強度を用いる。(duration 0.2ms)

頻度、回数は磁気刺激と同じとする。下記の音刺激に同期させる。(0.2Hz,100回)

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く。

音刺激：刺激装置に接続したもう一つのコイルを患者の頭部から離れた所に置いて、音を発生させる。刺激強度と頻度は小脳刺激と同様とする。

3. 運動野刺激

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する。全体で30回刺激する。

III. 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。評価する医師には、刺激方法はブラインドとする。

評価期間は刺激期間の3週間と刺激終了後5週間とする。

評価期間中は、内服薬などのほかの治療法を変更しない。また、生活環境も大きく変えないことが望ましい。

	前	1週間	2週間	3週間	4週間	6週間	8週間
ICARS	○	○	○	○	○	○	○
ハミルトンスコア (刺激前に評価)	○	○	○	○	○		○
磁気刺激		----- 5日/W -----					
自己評価	○	○	○	○	○	○	○

自己評価：患者さん本人に自己評価をしてもらう。

10cmの線全体を100%満足できる状態としたときに、現在の全身状態がどの程度が「点」を記入してもらい、その長さ(cm)を評価に用いる。左から何cmかを測定。

*以上の刺激法は、各施設の倫理委員会ないし当該委員会・会議等で承認を得てから行うものとする。

班会議（中間報告会）

日 時： 平成 15 年 2 月 1 日（土曜日）

場 所： エーザイ株式会社 本館 5 階ホール

東京文京区小石川 4-6-10

議 題： 中間報告会

出席者： 辻 貞俊、志賀裕正、廣田伸之、宇川義一、榎本博之、
岡本幸市、加知輝彦、小森哲夫、峠 哲男、飛松省三、
中島健二、中村範行、中村雄作、橋本陸男、早原敏之、
福留隆泰、藤本健一、堀内正浩、中馬孝容、魚住武則、
池田将樹、水田英二、清水信夫、浅井泰雅、高田 裕、
川上忠孝、寺尾安生、岡部慎吾

（以上 28 名）

班 構 成 員 名 簿