

20030825

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成16年(2004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

産業医科大学神経内科

辻 貞俊 1

II. 分担・研究協力者研究報告

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

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療法の研究

産業医科大学神経内科

魚住武則(研究協力者) 6

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班に関する研究

東北大学医学部付属病院神経内科

志賀裕正 7

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 9

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班に関する研究

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 小川太郎

北海道大学大学院医学研究科神経内科学

矢部一郎 佐々木秀直

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

北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学

中馬孝容(研究協力者) 眞野行生 13

北海道大学大学院医学研究科神経内科学

佐々木秀直 田代邦雄

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

脊髄小脳変性症に対する経頭蓋の磁気刺激療法:長期実施例と脳波への影響

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

湯浅龍彦 14

国立療養所青森病院

高田博仁

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

東京大学医学部付属病院神経内科

宇川義一 17

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

国立療養所筑後病院神経内科

荒川健次 21

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

旭川医科大学第一内科

榎本博之 22

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究

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 石橋誠也 坂爪由夏

中曾根愛 橋本由紀子 水島裕司

山崎恒夫 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	28
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 国立療養所南岡山病院神経内科・臨床研究部	高田 裕	30
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究 —ラット反復脳電気および磁気刺激の脳神経活動に及ぼす影響— 香川大学第三内科	峠 哲男	32
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	35
	谷脇考恭 黒川智美	
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究 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	
	鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座	佐久間研司
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	40
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班に関する研究 近畿大学医学部堺病院神経内科	中村雄作	41
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 助教授	橋本隆男	44
	森田 洋	
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	45
脊髄小脳変性症の画期的診断—治療法に関する研究 大分大学 医学部脳神経外科学	藤木 稔	46
脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究 —多系統萎縮症 (MSA-C と MSA-P) の違い：経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) による検討— 自治医科大学神経内科	藤本健一	47
	川上忠孝	
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	49

プロトコール	
15年度 連続磁気刺激によるパーキンソン病治療プロトコール	53
開催会議	55
研究成果の発刊に関する一覧表	57
班構成員名簿	63

總括報告書

分担報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「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。

2. 研究方法

患者さんへの治療効果に関する研究における sham 刺激（コントロール刺激）実施の重要性を考慮し、パーキンソン病への治療応用の研究結果を踏まえ、平成 14 年度からは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（Control 刺激）の 3 種類の刺激方法で個別に刺激し、各患者さんの失調症状（ICARS : International Cooperative Ataxia Rating Scale）・うつ症状（HRSD : Hamilton Rating Scale of Depression）・自覚症状について評価を行った。sham 刺激はパーキンソン病での治療研究の際に採用した、磁気刺激の際に発生する click 音、頭皮上に電流を誘発する方法で行った。また 0.2Hz という低頻度の連続磁気刺激を行った。刺激強度は運動野刺激閾値の 1.3 倍の刺激強度を用いた。さらに上記評価に際して、効果判定の公平さを保つため、磁気刺激を行う医師と効果判定を行う医師は別の医師とし、刺激方法は判定医師にブラインドとした。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。

3. 結果と考察

SCD の中でも小脳失調症状を中心とする小脳皮質萎縮症（CCA）及び spinocerebellar ataxia 6（SCA6）を対象とした。総症例数は 99 名（CCA ; 48 名、SCA6 ; 51 名。男性 ; 46 名、女性 ; 53 名。平均年齢 : 58.3 ± 13.4 歳（mean \pm SD）、平均発症年齢 : 47.7 ± 15.0 歳（mean \pm SD）、平均罹病期間 : 10.2 ± 7.4 年（mean \pm SD））。運動野刺激、後頭部刺激、sham 刺激を行い、効果を比較した。sham 刺激は、磁気刺激の際に発生する click 音、頭皮上に電流を誘発する realistic sham 刺激を採用した。また、0.2 Hz という低頻度の連続磁気刺激を行った。実際の刺激は 1 日 30 回の刺激を週 5 日間行い全体で 3 週間続け、症状の評価を毎週 1 回計 8 週間にわたり評価した。効果判定の公平さを保つため、磁気刺激を行う医師と効果判定を行う医師は別の医師とし、刺激方法は判定医師にブラインドとした。

全例で 99 例の SCD 患者を、上記 3 種類の刺激方法に無作為に割り付け、刺激を行った。運動野刺激 33 名・小脳刺激 38 名・Sham 刺激 28 名であった。3 群の刺激方法群に無作為に振り分け

た各刺激群の患者臨床背景（性別・年齢・発症年齢・罹病期間）には統計学的な有意差はなく、3 刺激方法群とも、ほぼ同一の SCD 患者群を対象にしたと考えた。また明らかな rTMS の副作用と思われる事象は全症例において認めなかった。治療効果の評価に際しては、運動失調症に対して International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) を用い、患者の自覚症状の変化には visual analogue scale (VAS) を経時的に測定した。また、うつ症状の変動を Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) に依り追跡した。解析に際しては、3 刺激群間の患者背景・評価開始時のスコアの比較に一元配置分散分析 (one-factor ANOVA) を用い、3 刺激群と評価期間の解析には反復分散分析 (rANOVA) を用い比較検討した。

ICARS については、治療開始時の ICARS は 3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった。治療経過の分析では rANOVA の結果、3 刺激群間に明らかな有意差はなく、交互作用もなかったが、評価時期のみ ICARS のスコアに対して有意に影響しており ($p=0.977 \times 10^{-8}$)、どの刺激方法でも同様の経過で改善傾向を示した。すなわち、運動野刺激でも小脳刺激でも小脳失調症状を改善することは確かであったが、この効果は sham 刺激と同程度であった。すなわち、どの刺激方法でも少ないながら効果があったことになる。

自覚症状についての検討では、治療開始時のスコアには有意差はなく、rANOVA による検討の結果、各刺激群間に有意差はなく、評価時期もスコアは影響を与えず、交互作用も認めなかった。つまり、どの刺激方法でも有意な改善は示さなかった。

最後に HRSD に関して検討した。治療開始時のスコアには統計学的有意差はなかった。rANOVA による検討の結果、3 刺激群間の差はなく、評価時期もスコアに有意な影響を及ぼしておらず、交互作用もなかった。

更に、疾患別に ICARS による臨床症状の検討を行った。CCA は全例で 48 名。治療開始時の ICARS は 3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった。治療経過に対する rANOVA の結果、3 刺激群間に明らかな有意差はなく、交互作用もなかったが、評価時期のみ ICARS のスコアに対して僅かながら有意に影響していた ($p=0.002$)。

一方、SCA6 は全例で 51 名。治療開始時の ICARS は 3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった。治療経過の分析では rANOVA の結果、3 刺激群間に明らかな有意差はなかったものの、評価時期が ICARS のスコアに対して有意に影響しており ($p=5.22 \times 10^{-5}$)、交互作用を認めた ($p=0.005$)。post-hoc analysis の結果、第 6・8 週目において対象への治療効果が刺激方法により有意に異なり、運動野刺激群は sham 刺激群に比べて有意に ICARS を改善させた。

4. 結論

小脳のみを障害する脊髄小脳変性症である CCA および SCA6 に対し、画期的治療法である 0.2 Hz 連続磁気刺激治療を試みた。患者全体に対しては運動野刺激が有効である傾向があったが、統計的には各刺激方法間で有意な差はなかった。但し、SCA6 では、運動野刺激が sham 刺激に比べて有意に小脳失調症状を改善させる効果があった。今回の刺激方法では自覚症状の改善を認める程の効果はなかったが、刺激条件を考慮することで、臨床的に有用な磁気刺激治療法を開発できる可能性があった。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
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

(1) 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。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。

(2) パーキンソン病 4 例を対象として高頻度反復経頭蓋磁気刺激法の有用性を検討した。前頭前野刺激:1例、運動野刺激:1例、sham 刺激:2例に分け、UPDRS、抑鬱症状、自覚症状評価で改善度を評価した。sham 刺激群では症状悪化などで2例とも治療を中断したが、前頭前野および運動野刺激では UPDRS の改善 (4-15点) と自覚症状の改善 (30-50%) を認め、その効果は2-4カ月持続した。

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とし、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。

パーキンソン病は中年以降に多く発症し、振戦・無動・筋強剛・姿勢反射障害を示す進行性の疾患で神経難病の中では最も患者数が多い。薬物療法では効果が不十分あるいは副作用のために、十分な用量を服

用できない症例において、簡便で非侵襲的な治療法の開発が望まれている。

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、本法が脊髄小脳変性症およびパーキンソン病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

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激療法

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・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。

パーキンソン病に対する磁気刺激療法

対象はパーキンソン病患者 4 例であり、前頭前野、運動野、sham 刺激の 3 刺激方法に無作為に割り振った。刺激は安静状態での運動閾値の 1.3 倍の強度を用い、計 1,000 回を 5Hz の頻度で連続刺激した。治療は週に 1 回、8 週間続けた。治療効果の判定は、治療期間の 8 週と治療終了後の 8 週間において、UPDRS と Hamilton 抑うつ評価尺度 (HRSD) (4 週に 1 回)、自己評価 (1 週に 1 回) を用いて行った。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

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激療法

被検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 (2 例は運動野刺激、1 例は sham 刺激) で 10・20% の改善が認められた。これらの改善効果は、治療終了後 2-3 カ月持続した。磁気刺激において副作用や患者の苦痛は全くなく、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。

パーキンソン病に対する磁気刺激療法

前頭前野刺激を行った患者は、64 歳男性で Hoehn&Yahr 3 度であった。治療前の UPDRS は 36 点で治療開始 1 週間より改善がみられ、32 点となった。自覚症状も 30% の改善が認められた。これらの改善効果は、治療終了後 2 カ月持続した。運動野刺激を行った患者は、59 歳女性で Hoehn&Yahr 3 度であった。治療前の UPDRS は 42 点であった。治療開始 3 週間より改善が認められ、27 点と著明な改善が認められた。自覚的にも 50% の改善があり、改善効果は治療終了後 4 カ月後も維持されていた。Sham 刺激を行った患者は、2 例 (65 歳男性、77 歳男性) で Hoehn&Yahr 3 度であった。UPDRS は 51 点と 56 点であり、2 例とも治療開始後 1-2 週間より、症状が悪化した (前者は UPDRS で 3 点悪化、後者は精神症状が悪化)。自覚症状も 2 例とも 10% の悪化を認めた。

Hamilton 抑うつ評価尺度では、4 例とも変化は認められなかった。症状悪化のために本人の希望で、治療は前者にて 7 週、後者では 2 週で中断となった。

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。パーキンソン症状に対しては、前頭前野および運動野の 5Hz 連続刺激でかなりの症状改善が認められ、平成 13 年度の本研究で行った刺激方法よりも改善度が高かった。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が多症例での検討が必要である。

F. 研究発表

(1) 国内

赤松直樹、辻貞俊:パーキンソン病の治療:非薬物的治療と脳磁気刺激治療法の現状.日本内科学会雑誌.第 92 巻:1456-1460,2003.

(2) 海外

Tsuji S. and Akamatsu N.: Does transcranial magnetic stimulation improve the motor symptoms of Parkinson disease. J Neurol 250(Suppl 3):47-50,2003.

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（難治性疾患克服研究事業）

脊髄小脳変性症に対する磁気刺激治療法の研究
研究協力者 魚住武則 産業医科大学神経内科

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 例は小脳磁気刺激：2 例、運動野刺激：2 例、Sham 刺激：2 例に分け、ICARS、Hamilton scale、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、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継続を希望した。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
(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班に関する研究

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
研究協力者 宮澤 康一 東北大学大学院医学系研究科大学院生

研究要旨:本研究班のプロトコールにのっとり,3名の脊髄小脳変性症患者への経頭蓋磁気刺激(1名に後頭部刺激,2名に Sham 刺激)を行った.副作用は認めず,小脳症状評価,うつ症状評価,自己評価を行い評価票を提出した.

A. 研究目的

脊髄小脳変性症では有効な治療法が確立していない.磁気刺激療法が運動機能の改善に有効であるかを多施設,多数例に二重盲検にて検討する.

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 (ICARS)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.

対象は小脳症状のみを呈する遺伝

性または非遺伝性脊髄小脳変性症患者.刺激強度は利き手の第一背側骨間筋にて測定した随意収縮時の運動閾値の1.3倍とした.

刺激部位は封筒法で割り振った.1例は後頭部刺激,2例は電気刺激による Sham 刺激を行った.

本治験への参加は全く患者の自由意志とした.また,治験参加中も他の入院患者には知られないように配慮するとともに,評価票を事務局に提出時には患者本人が特定できるような情報は記載しないよう配慮した.

C. 研究結果

3例の患者において問題となるような副作用なく治験を終了した.ICARS, Hamilton Scale, 自己評価を刺激法を知

らされていない第3者が行い、その評価票を事務局に提出した。

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

D:考察

今年には5例の患者に実施することを目標としたが、2例の患者で double blind で行うという方法に対して同意を得ることができず、3例しか実施することができなかった。脊髄小脳変性症患者への経頭蓋磁気刺激法の有効性を一施設での少数例で結論を出すことは困難であり、事務局での集計結果のオープンを待たねばならない。

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。

F:健康危険情報

特に有害な副作用は認めなかった。

G:研究発表

1. 論文発表

志賀裕正, 清水 洋, 宮澤康一. 脊髄小脳変性症への経頭蓋磁気刺激療法の有効性. 臨床脳波 2003; 45: 429-432.

2. 学会発表

なし

H:知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班に関する研究

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した。分担した 6 症例のうち小脳刺激群と運動野刺激群の各 1 症例について治験を終了した。小脳刺激群においては ICARS、自己評価とも改善を認め、刺激終了後も 8 週目の時点まで効果が持続したが、運動野刺激群においては改善を認めなかった。

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、ICARS、自己評価を、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

小脳刺激群と運動野刺激群の各 1 名についての治験を終了した。

(1) 小脳刺激群

被検者は 63 歳、女性で罹病期間 14 年の孤発性 CCA 患者である。ICARS 総合は治験前の 57 から 3 週目には 45 まで減少し、8 週目の時点でも 45 のままであった。ハミルトンスコアも同様に 7,2,3 と改善し、自己評価もほぼ同様の改善を示し、刺激終了後、8 週目まで効果が持続した。

(2) 運動野刺激群

被検者は 62 歳、女性で罹病期間 13 年の孤発性 CCA 患者である。治験前、3 週目、8 週目の ICARS 総合は 55,52,57 で、ハミルトンスコアも同様に 5,2,5 と変化は乏しく、自己評価もほぼ不変であった。

D. 考察

小脳刺激群において ICARS、自己評価とも刺激終了後も 8 週目の時点まで持続する効果が見られたが、運動野刺激群ではほぼ無変化であった。他施設での結果と合わせて多数例での検討が必要である。

E. 結論

少数例での検討であり、さらに症例数を積み重ねる必要があるが、小脳への磁気刺

激が脊髄小脳変性症の小脳失調症状を改善させることを支持する結果が得られた。他に有効な治療法がない現状では、患者に対して十分なインフォームドコンセントを行った上で希望があれば試してみてもよい治療法と考える。

F.健康危険情報

本件急実施中に研究に参加した患者に新たな健康障害は生じなかった。

G.研究発表

なし。

H.知的所有権の出願・登録状況

なし。

研究要旨

脊髄小脳変性症 4 例において後頭部経頭蓋磁気刺激前後で事象関連電位（P300）を測定した。潜時は軽度延長し振幅は軽度増大したが変化はわずかであり、後頭部経頭蓋磁気刺激は P300 に影響を与えないと思われた。

北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学

小川太郎 中馬孝容 眞野行生

北海道大学大学院医学研究科神経内科学

矢部一郎 佐々木秀直

A. 研究目的

後頭部経頭蓋磁気刺激の事象関連電位（P300）への影響を検討する。

B. 研究方法

脊髄小脳変性症患者 4 例（症例 1：53 歳男性，皮質性小脳萎縮症，罹病期間 9 年．症例 2：53 歳男性，Holmes 型，罹病期間 6 年．症例 3：73 歳男性，SCA6，罹病期間 13 年，症例 4：54 歳男性，SCA6，罹病期間 8 年）に対し，後頭部経頭蓋磁気刺激の前後に P300 を測定した．磁気刺激装置は magstim200 を用い，刺激は円形コイルにて出力 80～100% で大後頭隆起と左右へ 4cm の部位に両面 5 回ずつ，計 30 回行った．P300 にはオドポール課題を用いボタン押しにて行った。

（倫理面への配慮）

経頭蓋磁気刺激については院内の倫理委員会の承諾を得ている。

C. 研究結果

P300 の潜時は刺激前 Fz346～432msec，Cz346～418msec，Pz348～406msec 振幅は Fz4,2～12.6 μ V，Cz1.2～16.9 μ V，Pz3.7～20.5 μ V であった．刺激後は潜時が Fz352～458msec，Cz359～468msec，Pz350～430msec 振幅は Fz5,8～9.6 μ V，Cz1.6～14.6 μ V，Pz4.0～19.7 μ V であった．潜時の変化を表 1 に示す．ほぼ全例で延長したが，症例 2 で 24～44msec 延長したのを除けば，その変化は -6～16msec と軽度であった．振幅の変化を表 2 に示す．振幅は 3 例で増大し，その変化は 0.3～2.6 μ V であった．症例 2 では振幅は減弱し，その変化は 0.8～3.0 μ V であった。

D. 考察

4 例中 3 例では P300 の潜時は軽度延長し，振幅は軽度増大した．疲労の影響，測定誤差を考慮するとこの変化はごくわずかと思われた．症例が少ないこともあり統計学的検定は行わなかった．症例 2 は潜時が大きく延長し振幅が減弱しており，他の 3 例と異なる変化を示したが，74.0 歳と他の 3 例と比べ高齢で罹病期間が長いことなどから疲労の影響も否定できない．P300 は認知機能を反映するとされているが，後頭部経頭蓋磁気刺激前後の変化は明らかではなかった。

E. 結論

4 例の脊髄小脳変性症患者における後頭部経頭蓋磁気刺激前後の P300 は 1 例を除き，若干の潜時延長と振幅増大を示したが，変化は軽度であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kanno M, Mano Y. : Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. J Neurol Sci. 217;73-81, 2004.

2) Kanno M, Mano Y. : Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on serotonin release in the rat dorsolateral striatum. J Pharmacol Sci. 93; 451-457, 2003.

3) Matsumoto M, Mano Y. : Involvement of GABA_A receptors in the regulation of the prefrontal cortex on dopamine release in the rat dorolateral striatum. Eur J Pharmacol 482;177-184,2003.

表1: 潜時

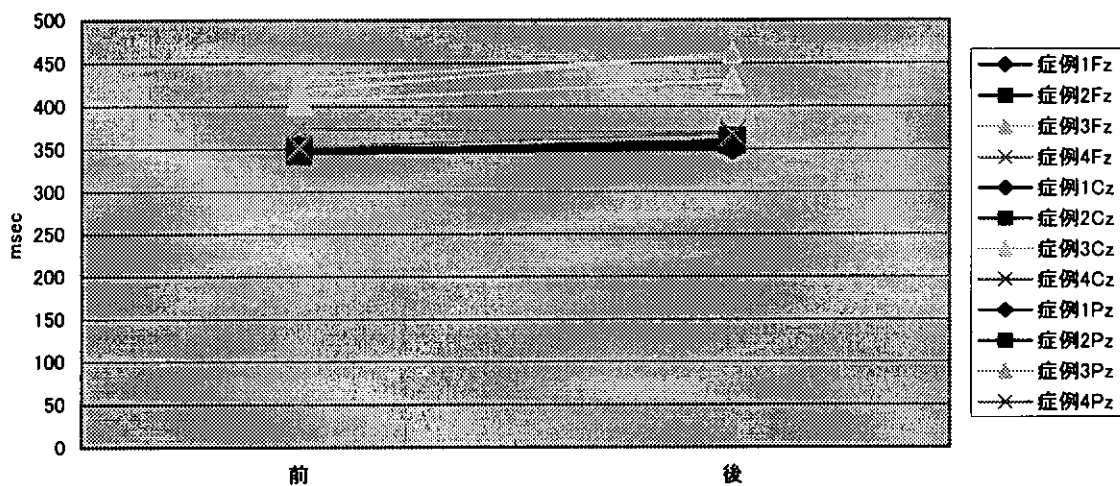


表1: P300の潜時は症例2(▲)以外ではほぼ不変であった。
症例2では24~44msec延長した

表2: 振幅

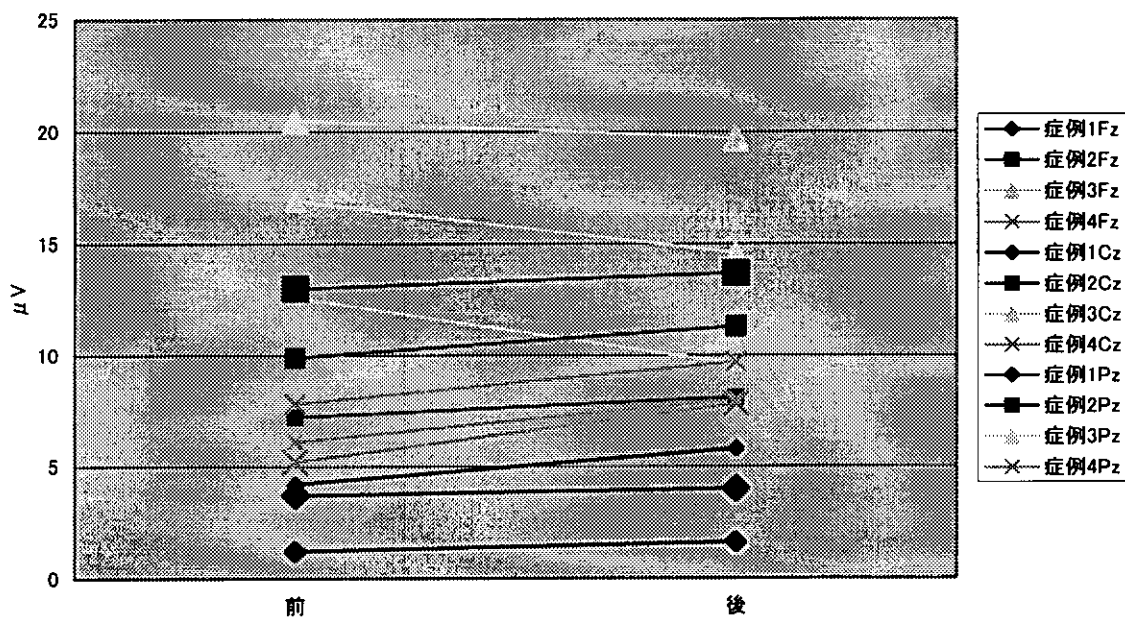


表2: 振幅は症例2以外では若干増大した。
症例2(▲)では軽度減弱を示した。

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

真野行生、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分野
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) がパーキンソン病の治療として効果がみられるかについて、全国各地方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 6 名 (男性 4 名、女性 2 名)、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 年を対象とした。全例、SCA-6 であった。rTMS 投与前の ICARS と Hamilton Scale は各々 35.7 ± 13.9 点、 7.3 ± 5.2 点であった。

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群、運動野刺激群、コントロール群 (sham 刺激群) にわけ、検討した。rTMS は週 5 回 3 週間続け、刺激期間 3 週間と刺激終了後 5 週間を評価期間とした。評価として、ICARS、Hamilton Scale、自己評価 (VAS : 右端 10cm が状態良好とした) を用いた。なお、rTMS は北海道大学倫理委員会にて承認を得ている。

研究結果

表に結果を示す。ICARS では、全例において rTMS 前評価と比べると ICARS は点数の低下の傾向を認めた。Hamilton Scale では運動野刺激群の 1 名が著明に点数の低下を認めた。VAS では、小脳刺激群の 1 名が著明に状態良好の方へ傾いた。なお、副作用を訴えたものはいなかった。

考察

この 6 名の結果より有意差についての検討はできない。全国からのデータの集計の結果を待ちたい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「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

脊髄小脳変性症における経頭蓋的磁気刺激療法：
長期実施例と脳波への影響

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 近年、脊髄小脳変性症（SCD）に対する経頭蓋的磁気刺激療法（rTMS）の有用性について検討されているが、その効果については未だ議論を要する問題が残されている。それでも施療継続を望む患者も少なくなく、そのような事例では長期実施例については有効性のみならず安全性についてもモニターして行かなければならない。今回、比較的長期にrTMSを実施した4例で脳波に及ぼす影響を検討した。結果としては4例それぞれ15回、40回、70回、80回終了時点で脳波には有意の変化を与えなかった。また同時に高次脳機能検査Mini Mental Scoreに変化はなかった。

研究協力者 高田博仁 国立療養所青森病院

A. 研究目的

近年、脊髄小脳変性症（SCD）に対する経頭蓋的磁気刺激療法（rTMS）が有効であるとの報告がなされ1) 2)、mass-study等による有効性の確認や刺激条件・方法による相違、SCDの病型と効果の関係等、未だ議論を要する問題が多く残されている。その中であって、患者が治療の継続を希望する例が少なからずあり、rTMSの長期の影響についての論議を深めておく必要がある。

従来、磁気刺激法の安全性に関しては、日本臨床神経生理学会の磁気刺激法に関する委員会の報告・提言3) 4) 5)やWassermann E Mのガイドライン6)によれば、単発磁気刺激法の場合にはその安全性に問題がないとされている。しかしながら、低頻度磁気刺激法を治療として長期間にわたって用いた場合の影響に関しては、明らかにされていない。こうした観点から、我々は、長期間にわたってrTMSを継続しているSCD症例においてrTMS実施前と長期実施後の脳波を検討する機会を得たので、若干の考察を加えて報告する。

B. 研究方法

今回、脳波を検討し得たSCD症例は4例で、全例が独歩乃至は杖歩行が可能な状態であり、その内の1例はrTMS治療経過中2度にわたって脳波を検討することができた。

症例1：81歳、女性、晩発性小脳皮質萎縮症、自覚的に“目の見え具合”の改善あり、他覚的に歩行の改善あり、15回終了時点と80回終了時点で脳波検査施行。

症例2：46歳、女性、SCA type 6、自覚的に“目の見え具合”の改善あり、他覚的には著変なし、70回終了時点で脳波検査施行。

症例3：70歳、女性、多系統萎縮症、自覚的に“少し良いようだ”、他覚的には著変なし、40回終了時点で脳波検査施行。

症例4：66歳、女性、多系統萎縮症、自他覚共に著変なし、15回終了時点で脳波検査施行、めまい感増悪のため以後rTMS中止。磁気刺激は、Magstim社（UK）製Magstim 200（最大刺激出力：31 kT/s）により、中心磁束2.0

Teslaの円形コイル(φ9mm)を用いて行われた。

刺激部位については1z(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40~60%に設定(強度の決定に関しては昨年度の我々の報告を参照、被検者の許容範囲内で設定)、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発ずつ合計30発繰り返す治療を1回とし、初めに1日2回の治療を1週間短期集中して行ってから週一回の治療に移行した例もあったものの、原則として週一回の治療が最低15週以上継続された。

全例、rTMS実施前と上記rTMS施行期間後に国際10-20配置法に従って脳波を記録した。脳波の判読は、rTMSの経過・結果に全く関与しない日本てんかん学会専門医によって、安静覚醒・睡眠賦活および過呼吸・開閉眼・光刺激の各パターンについて、基本律動並びに刺激による賦活、異常波の有無・その局在等の各項目に関して評価された記録を、SCD症例主治医である日本神経学会専門医によって前後の比較検討する形式で行われた。尚、rTMSの施行や脳波検査に際しては、国立療養所青森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

4例全例で、rRMSそれぞれ15・40・70・80回終了後の脳波所見上、rTMS施行前に比して、基礎律動の変化・異常波の出現等の変化は認められなかった。

さらに、これらの例に対しては、簡便的Mini Mental Scoreを実施し、その結果大脳高次機能への影響を疑わせる所見は全くみられなかった。

D. 考察

日本臨床神経生理学会の磁気刺激法に関する委員会の報告5)によれば、低頻度磁気刺激を治療に応用する時の安全性の基準として、「安静時間閾値以下の強度で、1Hz以下の頻度の刺激に関して

は、1週間に1,500回を上限として施行する」ことが提案されている。しかし、これは“安静時間閾値以下の刺激”に関する場合であり、広く行われるようになった低頻度磁気刺激治療や高次脳機能研究を通して“特に副作用が報告されていない”といった経験則に基づいている側面を否定できない。また、Shigaらのグループにおける検討1)2)では、21日間のrTMS治療により脳波の異常は認められなかったとされているが、今日まで長期間にわたるrTMSの影響に関する報告はみられていないのが現状である。

我々の刺激方法では、刺激強度がShigaらのグループ1)2)の約半分であるものの運動閾値の120~130%程度に相当し、刺激回数に関しては、15回の治療で450発、40回で1,200発、70回で2,100発、80回で2,400発の刺激が為されることになり、その期間は、15回で4ヶ月弱、80回で1年8ヶ月にわたる。中枢神経系への刺激については、本法による小脳への刺激によって大脳運動野や運動補足野が直接刺激されるわけではないので、安静時間閾値を基準とした刺激強度を、鬱病やパーキンソン病に対するrTMSの場合とは同じく論ずることができない。

しかし、小脳に対する磁気刺激がmotor cortical excitability 7)やcorticospinal excitability 8)に影響を与えるとの実験結果や、不随意運動に対するrTMS治療に際する脳波モニタリングにおいて一過性のslow waveが認められたとする報告9)もある。

さらに、本法によっては、1週間あたりのrTMS数は少ないものの、合計rTMS回数が2,000発以上に及ぶ例があり、こうした例において、単位時間あたりの刺激回数に比してのべ刺激回数が無視し得る因子であるのかどうかも明らかになっていない。刺激部位や強度の組み合わせによって種々の変化が予想されるにせよ、のべ刺激回数がどの位までなら安全で、刺激期間が長期にわたってもどの位までなら許容されるといった問題が未解決である限りは、rTMSの中枢神経系に与える