

影響は未だ不明なことが多いものとして、安全性の確立といった点から、脳波や大脳高次機能検査等による客観的なモニタリングを同時に実施して行く必要がある。

今回の我々の経験からは、週一回の rTMS を我々の方法で実施した場合に、合計 70~80 回の rTMS 治療による脳波所見の変化は認められないこと、また大脳高次機能への影響がないことが確認された。

E. 結論

この結果は一つの目安となり得るであろうが、今後も、患者の需要に答えるべく rTMS による治療を継続していくためには、安全性の面から、未だ未解決な問題が多いことを認識した上で、脳波等による注意深い follow-up を実施して行くべきであろう。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表並びに H. 知的財産権の出願

該当事項なし

【参考文献】

- 1) Shimizu H et al: Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for f 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) 磁気刺激法に関する委員会: 「経頭蓋的高頻度磁気刺激法の安全性と臨床応用」に関する提言. 脳波と筋電図, 1999; 27: 306.
- 4) 磁気刺激法に関する委員会: 磁気刺激法に関する委員会報告. 臨床神経生理学, 2002; 30:

265-271.

- 5) 磁気刺激法に関する委員会: 磁気刺激法に関する委員会報告. 臨床神経生理学, 2003; 31: 69.
- 6) Wassermann E M: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1998; 108: 1-16.

「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99名の患者さんについて検討を加えた。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。今後の研究の発展による、遺伝性疾患であるSCA6に対して有効な治療法が見つかる可能性がある。

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、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、危険性が少ないとと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ことを目的である。

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 (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) 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 0.2 Hz 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 1 Hz 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 1 Hz 以下 (0.2 Hz) 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にならない状況に留意した。

C. 研究結果

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 (M)

刺激 33 名・小脳 (C) 刺激 38 名・Sham (S) 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 $M: 39.6 \pm 18.3$, $C: 34.7 \pm 12.4$, $S: 34.7 \pm 11.3$ (mean \pm SD) であり、3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった ($p=0.194$)。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 ($p=0.347$) 交互作用もなかった ($p=0.761$) 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。

自覚症状についての検討では、治療開始時のスコア ($M: 5.4 \pm 2.5$, $C: 5.3 \pm 2.2$, $S: 6.1 \pm 2.0$) には有意差はなく ($p=0.361$)、rANOVA による検討の結果、各刺激群間 ($p=0.605$) に有意差はなく、評価時期も ($p=0.978$) スコアは影響を与えず、交互作用も認めなかった ($p=0.904$)。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 ($M: 5.0 \pm 5.4$, $C: 5.8 \pm 6.7$, $S: 4.1 \pm 3.6$) (mean \pm SD) には統計学的有意差はなかった ($p=0.525$)。rANOVA による検討の結果、3 刺激群間の差はなく ($p=0.915$)、評価時期もスコアに有意な影響を及ぼ

しておらず ($p=0.369$)、交互作用もなかった ($p=0.890$)。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。

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 $M: 39.0 \pm 19.1$, $C: 37.3 \pm 15.3$, $S: 33.6 \pm 12.1$ (mean \pm SD) であり、3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった ($p=0.650$)。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 ($p=0.688$) 交互作用もなかった ($p=0.977$) 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 $M: 36.9 \pm 18.4$, $C: 32.1 \pm 8.5$, $S: 36.4 \pm 13.4$ (mean \pm SD) であり、3 刺激群間で統計学的な有意差はなかった ($p=0.498$)。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 ($p=0.117$) もの、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。

D. 考察

- ・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。

- ・自覚症状・HRSD とも刺激による有意な変動は示さなかった。

- ・SCA6 において、運動野刺激は sham 刺激に比べて有意な治療効果を呈し、CCA には認められない有用性を確認した。

第一に強調すべき点は、SCA6 で有効と思われる効果が得られたことである。運動野刺激が有効で、小脳刺激はむしろ効果が少ないと結論された。既に障害されている小脳は刺激しても効果が得られないが、障害の少ない運動野で効果が得られたのかも知れない。

また、SCA6 で効果が得られた事実は、薬物治療

がむしろ、SCD のなかでもオリーブ橋小脳萎縮症に効果があることを考えると両者は相補的關係で遺伝性の小脳変性症の治療に役立つ可能性がある。

E. 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。

F. 研究発表

(1) 国内

2004 年度臨床神経生理学会に於いて発表予定

(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(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

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

研究要旨

家族性脊髄小脳変性症患者 1 名に経頭蓋磁気刺激を施行した。明らかな改善はみられなかったものの、有害事象もみとめなかった。

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(55 歳、男性。母が同病だが既知の遺伝子は異常なし)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ィム 200 を用いた。

3) TMS 実施中、投薬内容や運動療法の変更は行わなかった。

(倫理面への配慮)

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) TMS の開始前、失調症状評価基準(ICARS)は 36 ポイント、Hamilton Scale 10 ポイント、自覚症状 3.75 cm だった。1 週間(毎日 1 回 X 5 日)後は ICARS 36 ポイント、Hamilton

Scale 9 ポイント、自覚症状 2.85 cm と著しい変化はなかった。

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。本例について、今後も研究班プロトコルを用いた治験を継続する予定である。TMS 療法の効果の判定には、さらに症例を積み重ねていく必要があるものと考えられる。

E. 結論

1 週間の TMS 療法では明らかな効果はみとめられなかった。有害事象はみとめなかった。

F. 健康危険情報

明らかな有害事象はみとめなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 旭川医科大学第一内科

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 名に対して行った。3 群間での有意差は認められなかった。

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行った。当施設での検討では 3 群間に有意差はなかった。

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する。

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

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 岡本幸市 群馬大学医学部神経内科 教授

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。

刺激方法

共同研究者 池田将樹(助手)、水島和幸(助手)、石橋誠也(医員)、坂爪由夏(医員)、中曽根愛(医員)、橋本由紀子(医員)、水野裕司(講師)、山崎恒夫(講師)、田中真(助教授)
全員群馬大学医学部神経内科所属

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 4 例、CCA 6 例、計 10 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。

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用いて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。

(倫理面への配慮)

本研究を行うに当たっては研究の主旨、目的、内容、危険性等について十分説明を行い、患者が被検者になることを承諾した上(当科にて独自に作成した説明・同意書に署名施行後)検査を行った。

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(開眼時、実効値面積 RMS AREA: cm²)。

C. 研究結果

10 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	33	29	31
Cb1/	46	46	46	45	40	40	44
Cb2/	34	-	-	-	-	-	-
Cb3/	32	38	28	31	33	30	32
Cb4/	34	34	36	35	34	33	32
Cb5/	41	33	30	27	35	32	36
Cb6/	32	26	28	32	31	30	29
Ct1/	32	29	27	26	26	31	27
Ct2/	4	5	7	10	12	11	14
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	2.98	3.12	2.38	
Cb1/2.22	2.56	2.47	2.55	2.37	2.35	2.61	
Cb2/2.5	n.d	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Cb3/4.6	3.21	3.55	3.12	2.86	3.33	2.97	
Cb4/1.99	2.18	2.77	2.65	2.69	3.14	2.90	
Cb5/2.20	1.40	1.19	1.16	1.36	1.12	1.21	
Cb6/1.90	1.72	1.39	1.58	1.86	1.29	1.43	
Ctr1/4.71	5.94	3.13	2.58	4.33	3.98	4.66	
Ctr2/n.d.	10.98	45.9	20.89	10.56	12.39	11.21	
HS /	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1 / 7	7	6	4	6	5	5	
M1 / 4	2	1	3	4	6	4	
Cb1 / 5	5	5	5	5	5	5	
Cb2 / n.d.	n.d	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Ctr1 / 3	3	3	3	3	3	3	
Ctr2 / 3	3	3	3	4	5	3	
Cb4 / 13	2	6	5	4	5	5	
Cb3 / 13	12	12	12	11	12	11	
Cb5 / 2	2	0	1	1	5	3	
Cb6 / 3	4	3	4	4	5	3	

SS(%) /	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
M1 /	53	55	58	63	59	62	63
M1 /	25	25	25	22	24	23	24
Cb1 /	35	35	35	35	35	35	35
Cb2 /	28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Cb3 /	46	32	33	37	35	38	37
Cb4 /	70	70	67	76	72	72	69
Cb5 /	45	60	65	65	68	69	72
Cb6 /	29	24	35	39	44	37	43
Ctrl /	24	48	48	48	48	45	48
Ctrl /	51	24	22	18	33	42	23

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傾向がみられ、著効を示した症例はなかった。

E. 結論

経頭蓋磁気刺激により SCD の自覚症状、他覚症状の評価値が変動し、各症例につきその変動が異なるため、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. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表 特になし

H. 知的所有権の所得状況 特になし

	HS	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
1	M1	7	7	6	4	6	5	5
2	M2	4	2	1	3	4	6	4
3	Cb1	5	5	5	5	5	5	5
4	Cb2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
5	Cb3	3	3	3	3	3	3	3
6	Cb4	3	3	3	3	4	5	3
7	Cb5	13	2	6	5	4	5	5
8	Cb6	13	12	12	12	11	12	11
9	Ct1	2	2	0	1	1	5	3
10	Ct2	3	4	3	4	4	5	3

	SS(%)	Before	1w	2w	3w	4w	6w	8w
1	M1	53	55	58	63	59	62	63
2	M2	25	25	25	22	24	23	24
3	Cb1	35	35	35	35	35	35	35
4	Cb2	28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	Cb3	46	32	33	37	35	38	37
6	Cb4	70	70	67	76	72	72	69
7	Cb5	45	60	65	65	68	69	72
8	Cb6	29	24	35	39	44	37	43
9	Ct1	24	48	48	48	48	45	48
10	Ct2	51	24	22	18	33	42	23

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

(分担)研究者 荻野 裕 北里大学東病院神経内科 講師

研究要旨:脊髄小脳変性症(LCCA2 例)に対して低頻度経頭蓋磁気刺激療法を施行した。International Co-operative Ataxia Rating Scale 及び Hamilton Depression Scale とも刺激部位にかかわらず大きな変動はなかった。

A. 研究目的

「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班」の分担として、低頻度系統外磁気刺激療法の脊髄小脳変性症(SCA6 及び LCCA)の小脳症状とうつ状態に対する効果を明らかにする。

については1例もなく安全な方法と考えられる。

B. 研究方法

本研究の施行については北里大学 C 倫理委員会で審査承認を得た。症例の選定、治療、評価とも「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班」のプロトコールにしたがった。自力歩行可能なレベルの SCA6 及び LCCA 症例に対して、十分なインフォームドコンセントの後に経頭蓋磁気刺激療法を行った。本年度は予定症例 6 例のうち残り 2 例について無作為に割りあてて刺激部位は小脳、プラセボ各 1 例ずつ施行した。評価は International Co-operative Ataxia Rating Scale、Hamilton Depression Scale および自己評価尺度を用いた。研究結果

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

C. 考察

症例も少なく、顕著な効果もないため本研究結果からは経頭蓋磁気刺激療法の有用性を明らかにすることはできない。すべての施設の結果の統計的評価が重要と考える。

D. 結論

本年度の研究からは低頻度系統外磁気刺激療法の脊髄小脳変性症(SCA6 及び LCCA)の小脳症状とうつ状態に対する効果は明らかではない。副作用に

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回ずつ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。

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） 高田 裕 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7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。昨年に引き続き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方法にて、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（詳細は平成14年度報告書参照）。尚当施設ではDantech社のMagLite、径14cmの円形コイルを使用した。また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・方法も平成14年度報告書の記載と変更ないためここでは省略します。

（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

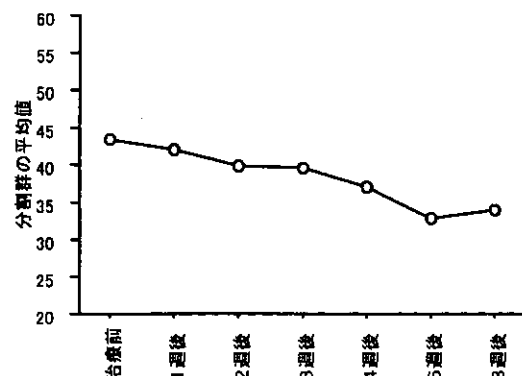
対象症例7例は

- ・ 年齢 58 71才（平均63.7才）

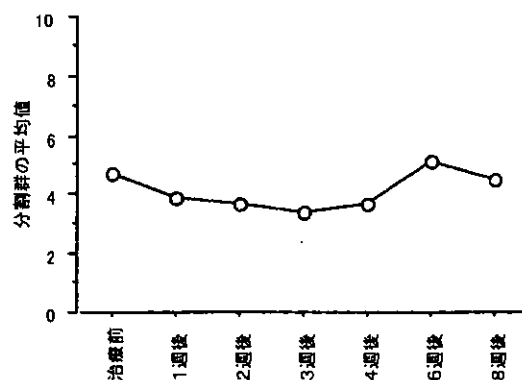
- ・ 性別 男性 3、女性 4
- ・ 罹病期間 1.5 14年（平均7.9年）
- ・

各評価項目の結果

ICARS

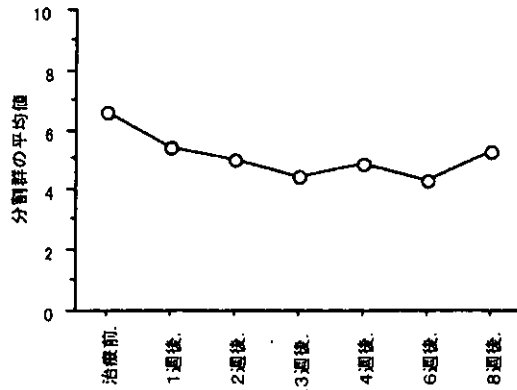


Hamilton



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

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治療前との間に有意差を認めたのは ICARS の 2 週後、4 週後と自覚症状の 3, 4, 6 週後であった。

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、今回結果をお示ししていませんが、症例は引き続き増加しており 1) 全体の 6 割以上に自覚的あるいは他覚的症狀の改善を認めた。多系統萎縮症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。現在までのところ rTMS の安全性は高いと考えられる。等の知見を得ている

E. 結論

当研究班のプロトコールにより 7 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。また当院独自のプロトコールによる治療及び検査・評価にてその作用機序に迫りたいと考えている。

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) 脊髄小脳変性症に対する経頭蓋反復磁気刺激療法と「抑うつ」の検討、第 44 回日本心身医学会総会、宜野湾、2003 年 5 月
- 2) 脊髄小脳変性症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の治療効果—電気生理学的検討—、第 33 回日本神経生理学会・学術大会、旭川、2003 年 10 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（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：

（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）

分担研究者 峠 哲男 香川大学医学部第三内科講師

研究要旨：ラットにおいて脳の電気および磁気刺激が神経生理機能に及ぼす影響について検討した。方法：ラットを麻酔後、運動感覚野の硬膜下に電極を固定し、1Hz または 0.2Hz の頻度で脳を電気刺激した。また 8 の字コイルにより 0.2Hz で脳を経頭蓋的に磁気刺激した。上記の刺激前後で、後肢の電気刺激により体性感覚誘発電位（SEPs）を経時的に記録した。結果：刺激を行わないコントロール群では、SEP 皮質成分の振幅の経時的増大を認めたが、電気刺激および磁気刺激群では有意な振幅の抑制が認められた。結論：連続的脳電気および磁気刺激は、介在ニューロンではなく皮質ニューロン自体の活動に影響を与えることが示唆された。

A. 研究目的

近年、脳の反復的電気刺激および磁気刺激により刺激部位の皮質とその結合部位である皮質または皮質下ニューロンの活動が変化することが報告され、また臨床応用についての報告がなされている。しかしながら、そのメカニズムについてはシナスへの作用か、またはニューロン自体に対する作用なのかなど、不明な点が多い。そのため、ラットの運動感覚野に対して低頻度の電気または磁気刺激を行い、体性感覚誘発反応(SEPs)に対する影響を検討した。SEPs の皮質成分は、視床から運動感覚野に至るニューロンまたは皮質ニューロン自体の活動を反映すると考えられる。

B. 研究方法

雄 Sprague-Dawley ラットをケタミン麻酔 (1.3mg/kg) 後、頭皮および頭蓋筋を除去し、ラットの頭蓋に穴を開け、ステンレス製スクリューボルトを右運動感覚野とその 3mm 外側に挿入した。左側後肢を 0.5Hz で電気刺激し、頭蓋スクリューボルトにより脳電位を導出し、20 回加算平均により SEPs を記録した。

脳の反復電気刺激(rES)は、上記のスクリューボルトを用いて、運動感覚野を陰性として、刺激頻度 1 Hz および 0.2Hz、刺激強度 2-3mA で 3 時間 20 分間刺激した。反復磁気刺激(rTMS)は 44mm 径の 8 の字コイルにより、頭蓋上より 0.2Hz、最大刺激強度の 50%

で運動感覚野を中心に、2時間20分間刺激した。また刺激を行わないものをコントロールとした。

刺激前と刺激後に経時的に SEPs を記録し、頂点間振幅、基線からの振幅および頂点潜時についてコントロールと統計的に比較した。また、実験後にラット脳を取り出し、刺激による組織的な変化について検討した。

C. 結果

コントロールでは、SEPs の皮質成分 (P1-N1、N1 振幅) は、ウレタン麻酔後の時間軸に対してほぼ直線的に振幅が増加した。1Hz および 0.2Hz-rES では、コントロールに比べて有意に振幅の増高が抑制され、刺激後1時間でも改善しなかった。一方、0.2Hz-rTMS でも、刺激後に有意な N1 振幅の抑制が認められたが、刺激後にはコントロールと同様に振幅の増高が認められた。

一方、組織学的検討では、HE 染色、ニッスル染色では、刺激部位および刺激反対側の皮質に明らかな変化を認めなかった。

D. 考察

P1-N1 は primary cortical potential であり、視床から感覚野に至る経路の電位であると考えられる。従って、P1-N1、N1 振幅は、一次感覚野ニューロンの活動を反映していると考えられる。一方、逆行性にニューロンを刺激した場合に、刺激がシブスを超えてシブス

前部に到達するとは考えがたい。従って、P1-N1、N1 振幅が刺激により抑制されたことは、ニューロン自体の活動の変化と考えられる。

また、rES においては、刺激後1時間のみの観察であるが、P1-N1、N1 振幅の回復が認められず、刺激の効果が遷延していることが考えられた。このような変化は rES の脳組織に対する障害が疑われるが、今回の組織学的検討では、脳組織に対する影響は明らかでなかった。しかし、この結果は、rES による脳組織への影響を否定するものではなく、更なる検討が必要と考えられる。

一方、今回の結果から rTMS の効果は一過性であるように思われたが、刺激コイルがラットの脳に密着できないため、刺激強度が十分でなかった可能性が残る。また、今回使用したコイルによりどの程度の脳内電流が発生するのかも不明であり、rTMS の効果が一過性であると結論することはできない。

E. 結論

1. 0.2Hz および 1 Hz-rES は、ラットにおいて SEPs の皮質成分を抑制すると考えられた。

2. 0.2 Hz-rTMS も SEPs の皮質成分を抑制すると考えられるが、一過性の変化であるかもしれない。

3. 低頻度の rES および rTMS は、刺激部位の皮質ニューロン活動に影響を与えると考えられるが、刺激強度、刺激回数

について更に検討する必要がある。

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

T. Touge, M. Ikeguchi, K. Deguchi, S. Watanabe, S. Kuriyama, H. Takeuchi. Effects of serial visuomotor tasks on contingent negative variation. *Int J Neurosci* 113, 431-443, 2003
K. Deguchi, I. Sasaki, T. Touge, M. Tsukaguchi, H. Takeuchi, S. Kuriyama. Abnormal baroreceptor-mediated vasopressin release as possible marker in early diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* in press

2. 学会発表

T. Touge, M. Ikeguchi, H. Takeuchi, S. Kuriyama. Effects of 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal neuron excitabilities. 27th International Congress of Clinical Neurophysiology 2003 年 St. Francisco

峠哲男、竹内博明、出口一志、佐々木石雄、塚口真砂. ラットにおける低頻度の連続的脳電気および磁気刺激の体性感覚誘発電位に及ぼす影響について. 第 33 回日本臨床生理学会学術大会 2003 年 旭川

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（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 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(57-64歳)と孤発性CCA(68歳)の1例。rTMSの方法は本研究班のプロトコールに準じ、小脳刺激(CCA1例)、運動野刺激(1例)、Sham刺激(2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の改善はなかった。Sham刺激の2例では明らかな改善はなかった。ハミルトンスコアと自己評価は不変であった。考察：小脳刺激、運動野刺激で明らかな改善は認められなかった。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

昨年度に引き続き、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(57-64歳)と孤発性CCA(68歳)の1例。rTMSの方法は本研究班のプロトコールに準じ、孤発性CCA例では小脳刺激、SCA6例では1例は運動野刺激、2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。

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4cm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