

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は改善しなかった(図1)。Sham刺激では、悪化あるいはいったんみられた改善傾向から悪化した(図1)。4例ともハミルトンスコアと自己評価は不変であった。

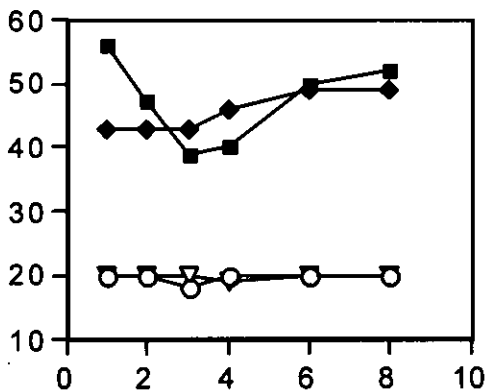


図1 ICARSの経時的変化  
小脳刺激(○)、運動野刺激(▽)では、明らかな改善が認められなかった。sham刺激(◆、■)ではICARSの悪化およびいったん見られた改善傾向から悪化した。

### D. 考察

小脳刺激、運動野刺激では、ICARSの改善傾向は認められなかった。また、Sham刺激でも明らかな改善傾向は認められなかった。SCDに対するrTMSの治療効果は多施設、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の治療効果は認められなかった。しかし、有効な治療手段になるかどうかの判断は本班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

Tobimatsu S: Magnetic and electric stimulation of visual cortex. In: Celesia GG (ed), Disorders of Visual Processing, Clinical Neurophysiology Handbook, Elsevier, in press.

### G. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（総括・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 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  
佐久間研司 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座 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  $60.7 \pm 3.8$  歳，罹病期間  $11.8 \pm 10.9$  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 週間でいった。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 週間にいった。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 375, 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

なし

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
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 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 脊髄小脳変性症 (SCD) に対する経頭蓋磁気刺激の有効性、安全性を検討するための新規症例の協力を得られなかったため、過去に施行した患者の、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

脊髄小脳変性症 (SCD) に対する経頭蓋磁気刺激の有効性、安全性を検討した。

B. 研究方法

当院外来通院中の SCD 患者で、H13 年 6 月 7 日から 6 月 15 日まで、計 6 回の経頭蓋磁気刺激を施行した患者を対象とした。

C. 研究結果

磁気刺激終了した直後に改善はみられず、1 年後・2 年後にも変化はみられなかった。

D. 考察

少なくとも当院で施行した患者に関しては、磁気刺激で効果はみられず、安全性に関しては問題なかった。

E. 結論

SCD 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 単独療法を行ったパーキンソン病患者 6 症例の検討. 第 44 回神経学会総会 横浜, 5 月 15 日, 2003

波田野琢, 波田野靖子, 大熊泰之, 中村範行, 田中茂樹, 服部信孝, 水野美邦. パーキンソン病におけるカベルゴリン血中濃度分析の意義 第 3 報. 第 44 回神経学会総会 横浜, 5 月 15 日, 2003

籠橋麻紀, 波田野琢, 波田野靖子, 大熊泰之, 中村範行, 田中茂樹, 服部信孝, 水野美邦. パーキンソン病におけるパーゴライドの血中濃度分析の意義. 第 44 回神経学会総会 横浜, 5 月 15 日, 2003

中村範行, 波田野琢, 大熊泰之, 服部信孝, 水野美邦, 田中茂樹. パーキンソン病におけるカベルゴリン血中濃度分析の意義, 第 3 回千葉パーキンソン病フォーラム, 千葉, 7 月 3 日, 2003

中村範行, 田中茂樹. cabergoline 単独療法を行ったパーキンソン病患者 6 症例の臨床的検討. 第 3 回 Parkinson's Disease Forum, 千葉, 8 月 30 日, 2003

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班に関する研究

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

研究要旨

連続小脳磁気刺激による脊髄小脳変性症への治療効果を検討した。刺激頻度 1Hz、300 回/日、2 週間小脳磁気刺激治療を行った。ダブルコーンコイルによる小脳実刺激群と弱刺激で 8 の字コイルによるシャム刺激群の二群に分け検討し、実刺激群では、シャム刺激に対して有意の改善を認めた。

A. 研究目的

連続小脳磁気刺激による脊髄小脳変性症への治療効果を検討するため、実刺激およびシャム刺激を行い、治療効果を検討する。

B. 研究方法

対象

対象は脊髄小脳変性症 18 名とした。神経学的診察、脳 MRI および遺伝子検査により診断した。診断は、6 名が遺伝性小脳変性症 (SCA 6)、残り 12 名が多系統萎縮症 (OPCA) と診断された。対象群を二群にわけ、シャム刺激群 (9 名、女性 4 名、男性 5 名、年齢平均年齢  $61.4 \pm 6.1$  歳、罹病期間  $6.7 \pm 5.1$  年、ICARS  $44.4 \pm 7.1$ ) と実刺激群 (9 名、女性 4 名、男性 5 名、年齢平均年齢  $62.1 \pm 6.1$  歳、罹病期間  $7.2 \pm 3.5$  年、ICARS  $46 \pm 8.5$ ) とし検討した。シャム刺激群と実刺激群は、性別、疾患、年齢、履病歴 ICARS による重症度などに統計学的有意差はなかった。実験内容を説明し承諾を得た。本研究は近畿大学医学部倫理委員会で承認を得た。

方法

使用した機器は、大脳皮質運動野刺激には、MagStim200 (MagStim社、英国) を、また連続小脳刺激には Rapid Magstim (MagStim社、英国) を用いた。筋電図測定には、Nicole Viking VI 筋電計 (Nicole社、米国) を用いた。筋電図導出には、左第一骨間筋に導出電極を設置し、基準電極は第二指に置いて M 波を導出した。8 の字型コイル (外径 8cm) を用いて運動野の最適刺激部位の決定し、安静時運動閾値を測定した。小脳刺激の刺激強度決定のために、後頭孔隆起上で、ダブルコーンコイルで磁気刺激を行い後頭孔レベルでの錐体路運動閾値である後頭孔運動閾値を測定した。治療プロトコールは、刺激頻度 1 Hz、刺激部位は左右の後頭孔隆起上と外耳孔を結ぶ線上 3cm および後頭孔隆起で、一箇所当たり 100 回、一日あたり計 300 回、週 5 日間で 2 週間の治療を行った。連続小脳実刺激と連続小脳シャム刺激の 2 種類を検討した。連続小脳実刺激は、深部刺激可能なダブルコーンコイル (外径 11cm) を用いて、刺激強度は 80% 後頭孔運動閾値

を用いた。シャム刺激として、刺激コイルには八の字コイルで、刺激強度40% (Rapid Magstim表示) を用いた。シャム刺激に用いた刺激強度40%は、後頸筋群への筋収縮活動および知覚神経への刺激が得られるが、小脳自体への刺激には不十分な強度と考えられる刺激強度であると判断した。治療効果の判定には、ICARSを用い、治療前後を比較検討した。

### C. 研究結果

治療前の ICARS には両群間に有意差はなかった。実刺激群では、治療により ICARS は  $46.6 \pm 9.7$  から  $29.7 \pm 8.1$  へ有意に改善した。一方、シャム刺激群では、治療前  $44.4 \pm 7.2$  から治療後  $42.7 \pm 7.2$  であり、改善効果は認めなかった。ICARS 内の Sub 項目での検討で、実刺激群では、姿勢歩行機能、運動機能、構語機能の各項目で有意の改善を認めたが、シャム刺激群では、姿勢歩行機能のみ有意の改善を認めた。シャム群と実刺激群において、改善度について検討したところ、Total score, 姿勢歩行機能、運動機能、構語機能の各項目で、実刺激群が、シャム刺激群に対して有意の改善を示した。

### D. 考察

連続小脳磁気刺激による皮質脊髄興奮性への検討は、充分にはなされていない。単発磁気小脳刺激の検討は、二重刺激法を用いて、対側運動野への磁気刺激誘発電位 (MEP) が小脳刺激により抑制される。この抑制系は、小脳自身および小脳-視床-運動野回路の賦活化を介するものと考えられている。しかし、小脳磁気-大脳皮質磁気刺激二重刺激パラダイムにより、二重磁気

刺激間隔 5, 6 ms で見られる小脳自体による抑制に続き、末梢神経刺激による抑制が見られる。本研究では、小脳への効果と小脳以外の筋・末梢神経への効果を検討するため、実刺激とシャム刺激の二つの刺激方法を行い比較検討した。刺激頻度 1Hz で、小脳実刺激は、深部組織刺激可能なダブルコーンコイルを使用して、小脳自体を刺激する方法とし、一方、小脳組織以外への刺激効果の検討のため、低刺激強度で、八の字コイルを用いてシャム刺激を行なった。

本研究での主な連続小脳磁気刺激による効果は、ICARS の中でも姿勢および歩行について有意の改善が認められた。一方、シャム刺激では、歩行に関してのみ有意の改善が得られた。実刺激では、シャム刺激に対して有意の改善効果が得られた。本研究での小脳磁気刺激による有意の臨床効果は、磁気刺激により、小脳自体が刺激され小脳視床皮質運動野回路の活性化により、改善効果がもたらされたのかもしれない。昨年度、連続小脳実刺激では、刺激前に比して、脊髄興奮性の指標である H 波振幅が有意に促通されたが、大脳皮質興奮性の指標の一つである MEP 振幅は有意に抑制されることを示した。本研究での 1Hz 連続小脳磁気条件下では、小脳自体への刺激により小脳-視床-皮質運動野回路の賦活化され、皮質運動野が抑制されたと考えられ、小脳症状の改善がもたらされたのかもしれない。一方、シャム刺激でも有意の歩行の改善が得られたが、その理由として、プラセボ-効果以外に、知覚入力を介して脊髄運動皮質興奮性への効果による可能性が示唆された。

### E. 結論

連続小脳磁気刺激による脊髄小脳変性症への治療効果を実刺激-シャム刺激のパラダイムを用いて比較検討した。シャム刺激に対して、実刺激では有意の歩行、姿勢の改善が得られ、小脳-視床-皮質運動野回路の腑活化による可能性が考えられた。

## F.研究発表

### 1.論文発表

中村雄作、山田郁子、三浦浩介：パーキンソン病への連続磁気刺激治療の適応と効果。臨床脳波 45巻:496-501、2003年

### 2.学会発表

1) Nakamura Y, Yamada I, Miura K:  
Effect on cerebellar ataxia by  
repetitive transcranial magnetic  
stimulation over the cerebellum.  
The 27th International Congress of  
Clinical Neurophysiology. 平成 15  
年 9 月  
Muscle and Nerve, 2003  
supplement 12:S186



厚生労働科学研究費補助金（難治疾患克服研究事業）  
「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

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。試験終了1年後の評価を行った結果、刺激効果はなかったと推測された。

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。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。本班会議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、1年後の長期評価をふまえて検討した。

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カ所で行った。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。0.2Hz, 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。治療解析を行う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。研究2年目の本年は、刺激終了1年後の評価をお

行った。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週間が経過した時点で、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。刺激終了から1年後の評価では、刺激により変化のなかった1例で重症化した。他の例では重症度は変化しなかった。

D. 考察

3週間の刺激で改善がみられた1例では1年後の評価でも明らかな増悪はなく、改善がなかった5例では1年後の評価で1例が増悪、4例が不変であったことから、本刺激療法の効果はなかった可能性が高い。

E. 結論

1年後の評価では本刺激療法の有効性はない可能性が高いが、キーオープンの結果が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto T, Sasaki O, et al. Periodic alternating nystagmus and rebound nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* 18: 1201-1204, 2003.

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

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

神経難病の脊髄小脳変性症（SCD）には未だ有効な治療法が確立されていない。小脳に対する経頭蓋連続磁気刺激（rTMS）は小脳失調症状を改善させることが期待されているが、その有効性は十分に検討されていない。本研究では、異なる刺激方法を用いて小脳磁気刺激の効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

I. 対象：

小脳失調を主とし症状が安定しており rTMS 療法が未経験の 6 名の SCD 症例を対象とする。2 ヶ月の刺激期間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。

小脳磁気刺激群：2 名

コントロール（Sham 刺激）群：2 名

運動野刺激群：2 名

各刺激は 1 日 1 回を週 5 日間行い、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 $\mu$ 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 $\mu$ 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。

刺激中患者は座位とする。

2. コントロール（Sham 刺激）

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。刺激は磁気刺激時の刺激音と同期させる。また、円形コイルを小脳刺激法と同じ位置に置く。

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

評価を行う医師は磁気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、実施する。

C. 研究結果

本研究は多施設共同研究であり、現在結果を解析中である。

脊髄小脳変性症の画期的診断—治療法に関する研究（平成15年）

分担研究者 藤木 稔 大分大学 医学部脳神経外科学

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、運動野刺激で変動しやや改善の傾向、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。Sham 刺激例は脱落した。

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変化・変動する傾向にある。

F. 研究発表

1. Fujiki M, Kobayashi H, Abe T, Kamida T.

Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia.

J Neurosurg. Dec;99(6):1063-9, 2003

2. 藤木 稔、古林秀則、上田 徹：経皮磁気刺激による脳機能マッピング。脳神経外科 Aug;31(8):933-7, 2003 他

G. 知的所有権の取得状況

## 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

分担研究者 藤本 健一  
共同研究者 川上 忠孝

自治医科大学神経内科  
自治医科大学神経内科

### A. 研究目的

経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) による治療を実施するに当たり、TMS の影響を疾患ごとに検討し、脳内メカニズムの違いを知っておくことは重要である。

孤発性脊髄小脳変性症として最も頻度の高いオリブ核・橋・小脳萎縮症 (OPCA) は、進行期病理所見の共通性から、線条体黒質変性症 (SND) や Shy-Drager 症候群とともに多系統萎縮症 (MSA) として包括的に取り扱われる。しかし OPCA (別名 MSA-C) と SND (別名 MSA-P) の臨床症状は著しく異なる。

我々はこれまで TMS を用いて、大脳皮質の刺激閾値 (MT) と silent period (SP) を組み合わせることによって、パーキンソニズムを呈する様々な疾患の脳内メカニズムの違いを検討してきた。その結果パーキンソン病や MSA-P では MT は正常かやや低下、SP は軽度短縮、大脳皮質基底核変性症 (CBD) では MT の上昇と SP が軽度短縮、進行性核上性麻痺 (PSP) や正常圧水頭症 (NPH) では SP が著明に延長することを明らかにした。本研究では MSA-C と MSA-P に焦点を当て、TMS を用いて両者の脳内メカニズムの違いを検討した。

### B. 研究方法

自治医科大学附属病院神経内科を受診した MSA-C 患者 4 例 (8 肢) (平均年齢=58.8±7.1 歳 (mean±SD)), MSA-P 患者 14 例 (28 肢) (平均年齢=61.2±7.6 歳), 正常対照 8 例 (16 肢) (平均年齢=58.9±13.6 歳) を対象とした。MSA-C, MSA-P の診断は臨床的に行った。すなわち小脳症状で発症すれば MSA-C, パーキンソニズムで発症すれば MSA-P と診断した。なお画像上 MRI で橋、小脳、被殻の変性所見、あるいは脳血流シンチで橋、小脳の血流低下が確認できた症例を対象とした。

MT と SP の測定方法は以下の通りである。被験者の両側母指対立筋に皿電極を装着し、TMS による運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) を記録した。平均直径 9cm の円形コイルの中心を Cz に置き、運動野上肢

領域を刺激した。コイルの表裏を入れ替えて、左右運動野を別々に刺激した。刺激強度を徐々に上げ、50 $\mu$ V 以上の MEP が 50% 以上の確率で誘発される最小の刺激強度を刺激閾値 (MT : 単位%) とした。次に両側の母指対立筋を随意的に最大収縮させた状態で、運動野上肢領域を刺激閾値の 1.2 倍の強さで刺激し、MEP の立ち上がりから一度消失した筋放電が再び出現するまでの時間 (単位 : msec) を測定し、これを SP とした。

### C. 研究結果

グラフは X 軸に SP, Y 軸に MT をプロットした。MSA-C, MSA-P, 正常対照はそれぞれ  $\Delta$ ,  $\blacktriangle$ ,  $\circ$  で示した。各群の SP・MT は MSA-C で SP=130.9±29.4 msec (mean±SD), MT=45.3±6.1% (mean±SD), MSA-P で SP=105.8±35.9 msec, MT=47.3±9.8%, 正常対照で SP=110.0±20.9 msec, MT=52.3±5.6% であった。MT は MSA-C と MSA-P で正常対照よりやや低下していた。SP は MSA-P で正常対照よりやや短縮し、MSA-C でやや延長していた。SP に関しては、MSA-C と MSA-P, MSA-C と正常対照の間にわずかな統計学的有意差 (それぞれ p=0.0399, p=0.033) を認めた。MT は MSA-C と正常対照の間にわずかな統計学的有意差 (p=0.0410) を認めた。

### D. 考察

TMS によって刺激されるのは、主として大脳皮質で、大脳基底核が直接刺激されるとは考えにくい。MSA-C で MT が正常対照より低いのは、MSA-C では大脳皮質の運動細胞が容易に興奮することを意味する。SP は、TMS によって運動皮質内の錐体細胞が電気的活動を抑制されたことの反映であり、抑制系の介在ニューロンを介した反応と考えられている。パーキンソン病や MSA-P では SP が正常対照よりも短縮しており、大脳皮質内の介在ニューロンの活動が低下して皮質内抑制がかからない状態といえる。これに対して MSA-C では SP は対照

よりも延長しているので、皮質内抑制がより強くなっていると考えられる。

今回は少数例での検討であり、データにバラツキも見られるため、症例を増やしてさらに検討する必要がある。今回の結果から、MSA-PとMSA-Cは病理学的に同じ範疇で括られるが、大脳皮質内の抑制系の活動状態には違いがあることが推察される。この違いは何によるのだろうか。小脳症状と錐体外路症状のバランスで説明出来るのだろうか。しかし錐体外路症状を呈するPSPにおいて、SPはMSA-Cよりもさらに延長している。したがって単に小脳症状と錐体外路症状のバランスでは説明出来ないと思われる。今後LOCAなど、純粋に小脳失調症状だけを呈する症例で検討する必要がある。

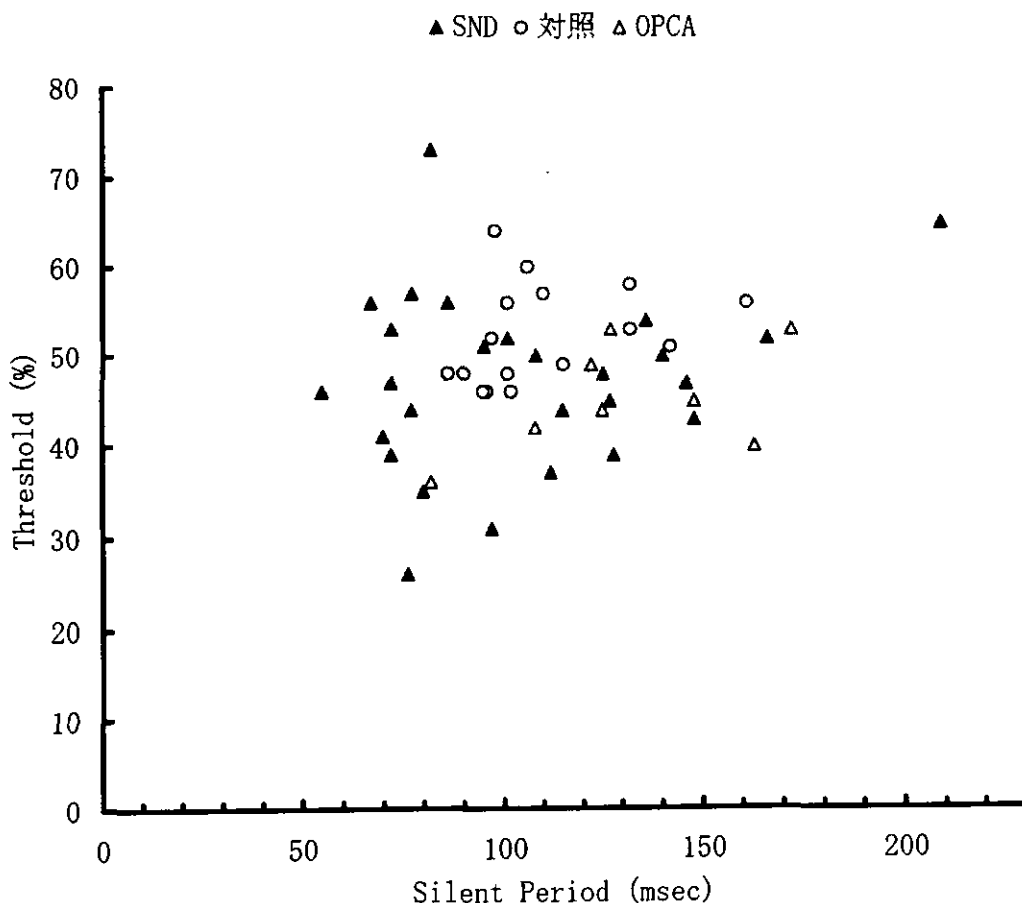
#### E. 結論

TMSを用いた検討によると、SPはMSA-Cで延長、MSA-Pで短縮する傾向を認めた。MSA-CとMSA-Pの脳内メカニズムを考える上で興味深い結果と思われた。

#### F. 研究発表（論文）

1. 藤本健一：内科医のための神経内科 Minimum Essential「不随意運動」. 内科 91, 649-653, 2003.
2. 藤本健一：病巣部位診断の原則「大脳基底核」. Clinical Neuroscience 21, 310-311, 2003.

グラフ：MSAと正常対照の閾値・SP



厚生労働科学研究費（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 堀内正浩 聖マリアンナ医科大学神経内科 講師

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、弧発例の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0.2 Hz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0.2 Hz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、弧発例の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ヵ月)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0.2 Hz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0.2 Hz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 自己評価	ト	5日 / 週	ト	ト	○	○

※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：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	18	17	18	18	18	20
II : 8-14	20	17	17	17	20	23
計 (I-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 (I-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 (I-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.H.、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 : 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	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 al<sup>1)</sup>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<sup>2, 3)</sup>。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た。

## 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.
- 3) 堀内正浩、真木二葉、高橋洋一、笹下薫、中島康雄. 脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激法のICARSと局所脳血流量による評価 -病型別における検討-. *神経内科* 60: 91-96, 2004.

### 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。



プロトコール

## 連続磁気刺激によるパーキンソン病治療プロトコール2

先に行われた「パーキンソン病の磁気刺激治療」研究班で用いられた刺激条件では明らかな有効性を見出せなかったことから、刺激条件を一部変更し、さらに検討を重ねるために、以下のプロトコールでさらに研究を行うことが提案された。

### I. 対象

1 施設当たり「パーキンソン病患者」さんを「6例（可能であれば6の倍数名）」

1. パーキンソン病を対象とし、症候性パーキンソンニズムは除外。
2. これまでに磁気刺激治療の受療のない患者さんに限る。
3. Yarh II～IV度を対象とする（III度が中心）。
4. 症状が安定している患者を対象とする。
5. 刺激期間に生活環境を変えなくても良い症例を選ぶ。
6. 外来患者が望ましい。
7. 抗パ剤の服用は継続しても良いが、この研究の間服薬内容に変更のないことが原則。l-dopa が過剰なケースは除外したほうがよい（例えば幻覚など呈する場合）。
8. 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）を有さない症例を選ぶ。

以下の3種類の刺激を行う。

運動野磁気刺激

Sham 刺激

Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC : M1 より矢状方向 5cm 前) 磁気刺激

### 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。刺激コイルは八の字コイルを使用する。

#### 1. 運動野磁気刺激

- 1) 刺激部位：八の字コイルの交点中心を利き手側の「手の運動野 (M1)」に置く。Sham 刺激と条件を合わせるため、M1 と DLPFC 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) 刺激コイルの向き：誘導電流が矢状方向前向きになるように刺激コイルを設置。コイルの向きは、M1 刺激・DLPFC 刺激 (Sham コイルも同様) の際も矢状方向前向きに維持する。
- 3) 刺激強度：利き手側の第一背側骨間筋 (FDI) の軽い収縮状態での閾値の 1.3 倍の強度を用いる。初回に決めた同じ強度を 2 回目以降も使用する。

- 4) 刺激数、頻度などの刺激条件：片側（利き手側）の各々の刺激部位に対して20トレインの刺激を行う。1トレインは、5ヘルツの頻度で10秒間行う（1トレイン50パルスの刺激）。50秒間の休みを入れて、このトレインを1分間に1回合計20回行う。全体で5×10×20で、1000パルスとなる。
- 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：週に一回毎週行い8週続ける（前後2日以内のずれは可とする）。

## 2. Sham 刺激

皮膚刺激：M1に陰極、M1前方5cm（DLPFC）に陽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（5Hz/1000発）。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せず、運動野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き、音を発生させる。刺激強度と頻度は運動野刺激と同様とする。

## 3. DLPFC 刺激

八の字コイルの交点中心をM1前方5cmに置く。刺激条件は運動野刺激と同様。

## 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8週間と刺激終了後8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。

	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	12週目	16週目
UPDRS	○	○	(○)	○	(○)	○	(○)	○	○	○
Hamilton	○			○				○	○	○
rTMS	○	○	○	○	○	○	○	○		
自己評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

自己評価：患者さん本人に受診時刺激前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。

開 催 会 議