

200500822A

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

平成 18 年(2006) 3 月

主任研究者 辻 貞 俊

目 次

I. 総括研究報告書

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

産業医科大学神経内科

辻 貞俊

II. 分担・研究協力者研究報告

パーキンソン病に対する補足運動野高頻度経頭蓋磁気刺激治療に関する研究

産業医科大学神経内科

辻 貞俊

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

東京大学医学部附属病院神経内科

宇川義一

パーキンソン病患者に対する連続経頭蓋磁気刺激の治療効果に関する研究

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

感覚情報医学講座神経情報医学分野

梶 龍児

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発に関する研究

東京都立神経病院神経内科

小森哲夫

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

ーパーキンソン病に対する高頻度反復磁気刺激の治療効果に関する研究ー

九州大学大医学研究院臨床神経生理

飛松省三

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

鳥取大学医学部脳神経内科

中島健二

小脳磁気刺激による運動野抑制系への効果

近畿大学医学部堺病院神経内科

中村雄作

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

国立病院機構長崎神経医療センター

福留陸泰

パーキンソン病に対する脳深部刺激療法

東京都立神経病院神経内科

横地房子

Ⅲ. アンケート

Ⅳ. プロトコール

Ⅴ. 開催会議

Ⅵ. 研究成果の発刊に関する一覧表

Ⅶ. 班構成員名簿

I. 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

「補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発」

主任研究者 辻 貞俊

総括研究報告書

1 研究の目的

本研究の目的は、大脳基底核疾患において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であるか検討することである。これまでに日本全国の施設で行ったパーキンソン病および脊髄小脳変性症を対象とした磁気刺激治療研究を踏まえ、本研究は補足運動野の経頭蓋磁気刺激が大脳基底核疾患に対する治療法として有効かどうかを検討することを目的とした。この目的のために、今年度は二つの研究を行なった。一つは、磁気刺激治療の必要性を判断するため、また来年度からの対象疾患の選定も含めて、全国の神経内科医に対して磁気刺激治療に関するアンケート調査を施行した。もう一つは当初の予定通りで、パーキンソン病患者を対象とした全国で統一した連続磁気刺激治療法を決定し、少数例での検討を開始した。

2 研究方法

全国アンケート調査

全国アンケート調査は元々の計画にはなかった研究である。アンケートの内容に関する検討を行ない、アンケートの内容を平成17年9月に完成した。平成17年10月に日本神経内科学会評議員にFAXによりアンケートを送付し、12月までに集計した。

パーキンソン病での治療効果に関する研究

申請時の予定通り、本年度はパーキンソン病を対象として治療を開始した。補足運動野刺激と後頭部に sham 刺激を行い臨床症状の変化について評価を行うという統一的なプロトコル試案を作製した。そして、実刺激とシャム刺激の間で有意な差があるかを検討する予定である。

具体的には、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、患者を補足運動野刺激・sham 刺激（Control 刺激）の2種類の刺激方法で個別に刺激し、各患者さんのパーキンソン症状（UPDRS :

Unified Parkinsons Disease Rating Scale)・うつ症状 (HRSD : Hamilton Rating Scale of Depression)・自覚症状について刺激前から刺激終了後 4 週目までの期間、評価を行った。sham 刺激はこれまでのパーキンソン病および脊髄小脳変性症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 音と頭皮上に電流を同時に誘発する方法で行った。補足運動野と考えられる刺激部位は下肢前脛骨筋の運動野から 3cm 前方、刺激強度は右前脛骨筋の弱収縮時の刺激閾値 (AMT) の 1.1 倍の刺激強度を用いた。コイルは 8 の字コイルを用いた。刺激数および頻度は誘導電流の方向毎に 10 トレインとした。1 トレインは 5 Hz の頻度で 10 秒間 (1 トレインは 50 発の刺激) とした。50 秒間の休みをいれて、1 分間に 1 回、合計 20 回の刺激を行った。合計刺激回数は 1000 発とし、週一回、合計 8 週間刺激を行った。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。

3 結果と考察

今回の二つの研究の結果について、別々に述べる。

全国アンケート調査

回収率は約 40%、回答者の 55% が患者から磁気刺激について尋ねられたことがあり、97% の回答者が、有効性が確認された場合治療手段として考慮すると回答した。約 7 割がパーキンソン病・脊髄小脳変性症の治療応用に興味を持ち、約 5 割 (48%) が効果への期待を表明した。一方、副作用を懸念する声もあった。

以上の様に、磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高く、我々の研究に対する期待の大きさを実感した。またパーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病への期待感が高いと言う結果が得られた。この結果から、我々の予定した研究計画が期待に即したものであると確信を得た。従って、当初予定していた通り、まずパーキンソン病を対象として検討を行なう事とした。一方、日本神経学会に所属する神経内科医を対象に行ったアンケートであるため、うつ病や疼痛など、神経内科領域以外の疾患については期待が低く出た可能性も考えられた。このようなセレクションバイアスを考慮して、今後、精神科医・脳神経外科医を対象に磁気刺激への意識および実施状況について疫学的調査を行う必要性を実感した。また 3 年間で神経内科・精神科・脳外科の医師と患者

の意識調査を行なう予定にしている中で、一年目に神経内科での集計が終了した事になる。

パーキンソン病を対象とした補足運動野連続磁気刺激治療

3年間の研究の中で、17年度にパーキンソン病の治療を行なうことも、刺激方法を確定する事も申請時の予定通りで、今年度としては順調に計画が進んでいる。

総症例数は13名（平均年齢：63.4±10.4歳（mean±SD）、平均罹病期間：11.8±7.7年（mean±SD）、平均重症度：Hoehn-Yahr分類：2.3±0.6）。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、患者を上述のとおり補足運動野刺激・sham 刺激（Control 刺激）の2種類の刺激方法で個別に刺激し、各患者さんのパーキンソン症状（UPDRS：Unified Parkinsons Disease Rating Scale）・うつ症状（HRSD：Hamilton Rating Scale of Depression）・自覚症状について刺激前から刺激終了後4週目までの期間、評価を行った。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。

13名の患者を上記2種類の刺激方法に無作為に割り付け、刺激を行っている。ほとんどの施設で研究が継続中である。研究途中でのキーオープンによるその後の結果へのバイアス効果を考慮して、全国でキーオープンしないまま研究が継続中である。まだ結果の最終判定に至っていないため、効果を論じる段階に至っていない。現在進行中の症例が多数有り、終了の予定は少しおくれたが、数ヶ月以内にパーキンソン病に関する効果判定が出ると考えている。各施設での倫理委員会の承認取得に時間がかかり、予定より症例の登録に遅れが生じてしまった。しかし、患者を対象としたこの種の研究では、倫理委員会の承認は

不可欠であり、また予算・予定が決まる前に倫理委員会に書類を提出する事自体が、倫理的に問題であるため、現在の進行状況は精一杯の所と判断している。一方、効果判定に必要な目標症例数を達成すべく、現在努力中であり、この数ヶ月以内に達成されると考える。もしポジティブな結果が得られれば、薬物治療に反応せず、合併症・年齢等の理由で深部脳刺激（DBS）手術の適応外とされる患者にとって新しい期待できる治療法となるであろう。

4 結論

全国アンケート調査の結果から、磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高く、我々の研究に対する期待の大きさを実感した。またパーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病への期待感が高いと言う結果が得られ、我々の予定した研究計画が期待に即したものであると確信を得た。パーキンソン病を対象として補足運動野連続刺激治療については、ほとんどの施設で研究が継続中であり、キーオープンはまだされていないため、効果を論じる段階にいたっていない。現在効果判定に必要な目標症例数を達成すべく努力中であり、この数ヶ月以内に達成されると考える。

II. 分 担 研 究 報 告

パーキンソン病に対する補足運動野高頻度経頭蓋磁気刺激治療に関する研究

分担研究者	辻 貞俊	産業医科大学 神経内科
共同研究者	魚住 武則	産業医科大学 神経内科
	玉川 聡	産業医科大学 神経内科

研究要旨

本研究班のプロトコールに沿って、パーキンソン病患者に対する補足運動野反復経頭蓋磁気刺激の治療効果の検討を行っている。現在のところ研究は進行中であり、結果の集積を行っている。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激(TMS)は大脳皮質を非侵襲的に刺激する方法として、主に運動系の検査法として広く臨床応用されてきた。近年、反復刺激(rTMS)を用いることにより大脳皮質を興奮させたり抑制させたりできることが明らかになり、パーキンソン病などに治療的に用いられる報告も散見されるようになってきた。本研究の目的は、パーキンソン病に対して、補足運動野反復経頭蓋磁気刺激が治療的に有用であるか否かについて、コントロール群と厳密に対比することにより明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は症候性パーキンソンニズムを除外したパーキンソン病患者で、on-phaseの状態度Yarh II~IV度の症状が安定しているものに限定した。また、原則としてこれまでに磁気刺激治療の受療のない患者を選択し、心疾患や悪性疾患などの問題となるような基礎疾患や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）を有するものは除外した

対象患者は無作為にA、Bの2群に分け、A群は補足運動野磁気刺激を、B群は頭表に弱い電気刺激を与えるsham刺激とした。磁気刺激は8の字コイルを用い、右前脛骨筋の随意収縮時運動閾値の110%の強度とした。5 Hzの頻度で10秒間の刺激(計50pulses)を1trainとし、各train間には50秒間の休みを入れ、1日に合計20回(総計1000pulses)の刺激を行った。刺激は週1回、8週間続けることとした。UPDRS、HRSDなどの臨床評価を、磁気刺激に関わる医師とは別の医師が、経時的に行った。

本研究は事前に産業医科大学倫理委員会の承認を得たのち、患者には本研究の主旨を十分に説明し文書による同意を得たうえで行った。

C. 結果

産業医科大学倫理委員会の承認を受け、平成18年1月より研究へのエントリーを開始し

た。2月より研究を開始し、現在のところ進行中である。

D. 考察

研究は進行中であり、治療効果に関する結果は現在のところ得られていない。結果の評価に関しては来年度に持ち越しとした。

E. 結論

パーキンソン病に対する経頭蓋磁気刺激療法を検討を行っている。研究は進行中であり、来年度も継続していくこととしている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 辻貞俊：磁気刺激の治療への応用。臨床神経学 45；831-833, 2005.
- 2) 玉川聡, 魚住武則, 辻貞俊：磁気刺激による神経疾患の診断と治療の試み。日本内科学会雑誌 94；782-787, 2005.
- 3) 玉川聡, 魚住武則, 辻貞俊：連続磁気刺激による Parkinson 病・脊髄小脳変性症の治療の試み。神経内科 62；11-15, 2005.

分担研究報告書

「補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発」

分担研究者 宇川義一 東京大学医学部附属病院神経内科講師

研究要旨

今年度は、二つの研究を行った。一つ目は全国の神経内科医の磁気刺激治療への意識、実施状況を調査するため、全国アンケート調査を行った。磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高く、我々の研究に対する期待の大きさを実感した。またパーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病への期待感が高いと言う結果が得られた。二つ目はパーキンソン病を対象とした補足運動野連続磁気刺激による治療の実際の研究である。患者を補足運動野刺激・Sham 刺激の2種類の刺激方法で個別に刺激し、パーキンソン症状、うつ症状、自覚症状について評価を行った。当施設では本研究班プロトコールにのっとりパーキンソン病患者へ連続磁気刺激を1例終了し（補足運動野刺激）、さらに2例について実刺激を実施中である。有害事象は特に認めなかった。実刺激を終了した1例ではパーキンソン症状、自覚症状両者の改善を認めた。今後、当科症例および共同他施設症例を合わせすべての患者さんについて検討を加える予定であるが、研究途中でのキーオープンによるその後の結果へのバイアス効果を考慮して、全国でキーオープンしないまま研究が継続中である。まだ結果の最終判定に至っていないため、効果を論じる段階に至っていない。現在進行中の症例がほとんどであり、予定より少しおくれたが、数ヶ月以内にパーキンソン病に関する効果判定が出ると考えている。

1. 研究目的

大脳基底核疾患では薬物療法に限界があり、投薬以外の治療方法の開発が必要とされていた。このため現在ではパーキンソン病などにおいて脳定位手術や deep brain stimulation による外科的な治療も併用されるようになり一定の効果を挙げつつある。ただし、これらの方法では脳に最小限とはいえ侵襲を加えることや、高齢・合併症などの理由でDBSの適応外となる患者もあり、非侵襲的に脳を刺激する治療法が切望されている。一方、非侵襲的に大脳を刺激できる連続磁気刺激法（rTMS：repetitive transcranial magnetic stimulation）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。本研究では、前述した外科的手法と同様の効果が非侵襲的な rTMS で得られることを期待し、大脳基底核疾患を対象として、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としている。

今年度は2つの研究を行った。一つは、磁気刺激治療への意識・実施状況を把握するため、および来年度からの対象疾患の選定も含めて、全国の神経内科医に対して磁気刺激に関するアンケート調査を施行した。これまで、磁気刺激治療についての全国調査はなく、今回のアンケート調査が磁気刺激治療に関する本邦初の調査となる。

二つ目はパーキンソン病を対象にした連続磁気刺激治療である。

我々はこれまで低頻度磁気刺激によりパーキンソン病治療を試みたが、臨床的に有用な効果を得られなかった。この結果から、適切な刺激部位および頻度の設定が重要と考えられた。その後、我々の猿を用いた基礎実験で、安全な高頻度磁気刺激により、2週間位持続する効果を誘発出来る事・大脳基底核でのドーパミン分泌を誘発できる事が証明された。また、持続する効果については、運動野自身の刺激より、補足運動野刺激の方が効果的である事が示された。

これらを踏まえ、本年度は、パーキンソン病を対象に補足運動野への高頻度刺激を行うこととした。基底核と直接連絡のある補足運動野を刺激して、基底核疾患治療を行うと言う発想は、解剖学的知識と合致しており、本研究の一番の特色でもある。

2. 研究方法

2つの研究について別個に述べる。

全国アンケート調査

当研究班において、アンケートの内容に関する検討を行ない、アンケートの内容を平成17年9月に完成した。平成17年10月に日本神経内科学会評議員

に FAX によりアンケートを送付し、平成 18 年 1 月末日までに集計した。

パーキンソン病での治療効果に関する研究

本年度はパーキンソン病を対象に取り上げた。補足運動野刺激、後頭部刺激に sham 刺激を行い臨床症状の変化について評価を行うという統一的なプロトコル試案を作製した。

具体的には、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、患者を補足運動野刺激・sham 刺激（Control 刺激）の 2 種類の刺激方法で個別に刺激し、各患者さんのパーキンソン症状（UPDRS：Unified Parkinsons Disease Rating Scale）・うつ症状（HRSD：Hamilton Rating Scale of Depression）・自覚症状について刺激前から刺激終了後 4 週目までの期間、評価を行った。sham 刺激はこれまでのパーキンソン病および脊髄小脳変性症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。補足運動野と考えられる刺激部位は下肢前脛骨筋の運動野から 3cm 前方、刺激強度は右前脛骨筋の弱収縮時の刺激閾値（AMT）の 1.1 倍の刺激強度を用いた。コイルは 8 の字コイルを用いた。刺激数および頻度は誘導電流の方向毎に 10 トレインとした。1 トレインは 5Hz の頻度で 10 秒間（1 トレインは 50 発の刺激）とした。50 秒間の休みをいれて、1 分間に 1 回、合計 20 回の刺激を行った。合計刺激回数は 1000 発とし、週一回、合計 8 週間刺激を行った。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。

（倫理面への配慮）

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をよく説明し、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。

3. 研究結果

2 つの研究内容の結果について、別個に述べる。

全国アンケート調査

平成 17 年 10 月に日本神経内科学会評議員 591 名に FAX によりアンケートを送付し、平成 18 年 1 月までに集計した。有効回答率は 39.9%（236/591）であった。回答者の 98% が磁気刺激治療について聞いた事があり、55% が患者から磁気刺激について尋ねられたことがあった（図 1,2）。97% の回答者が、有効

性が確認された場合治療手段として考慮すると回答した（図 3）。約 7 割がパーキンソン病・脊髄小脳変性症の治療応用に興味を持ち（それぞれ 71.7%、67.4%：図 4）、約 5 割（48%）が効果への期待を表明した（図 5）。一方、副作用を懸念する声もあった（図 6）。また将来磁気刺激治療に関する治療研究が行われた場合、66% の回答者が参加意思を表明した（図 7）。

図1 磁気刺激治療について聞いたことがあるか

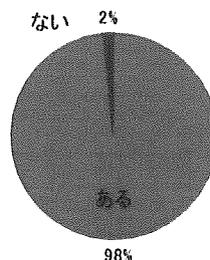


図2 患者から磁気刺激治療を依頼あるいは磁気刺激治療について尋ねられたことがあるか

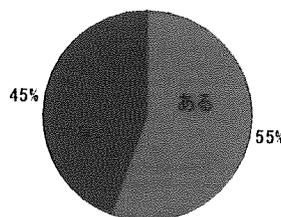


図3 磁気刺激治療の有効性が確認された場合、治療として考慮するか

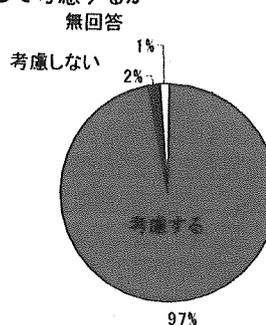


図4 どのような疾患に対して行うことに興味をもっているか (n=626 複数回答)

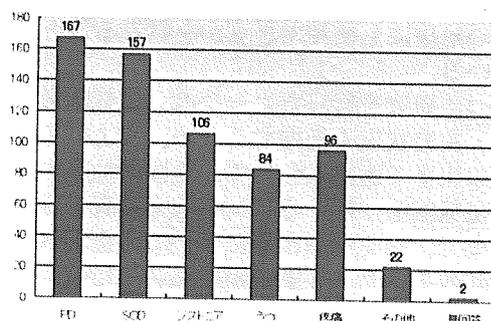


図5 磁気刺激治療の効果があると期待しているか

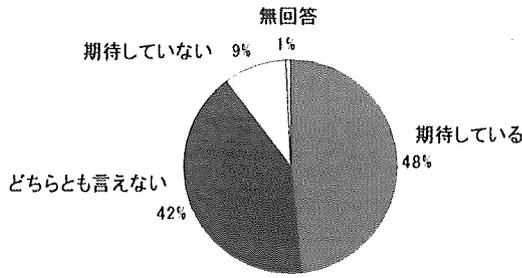


図6 磁気刺激治療で出現する可能性のある副作用が心配か

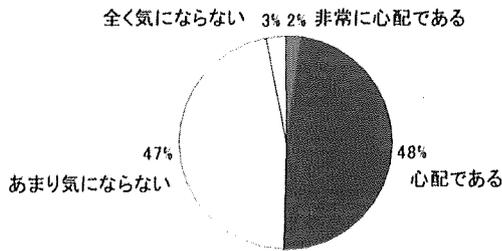


図7 将来的に磁気刺激を用いた治療研究が行われた場合、参加の意志があるか

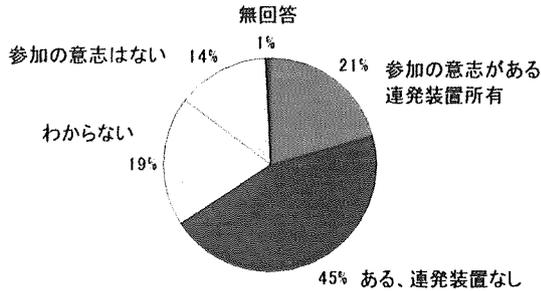


図8 連続磁気刺激治療の対象疾患(n=81)

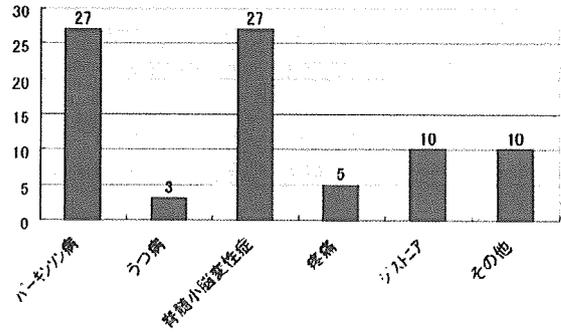


図9 実施した連続磁気刺激治療の効果

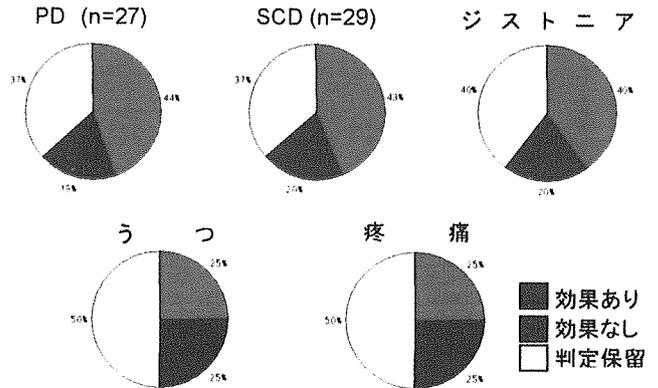


図10 連続磁気刺激治療に用いたコイルの種類

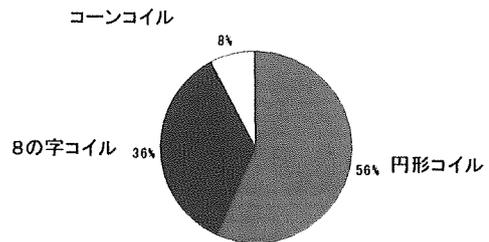
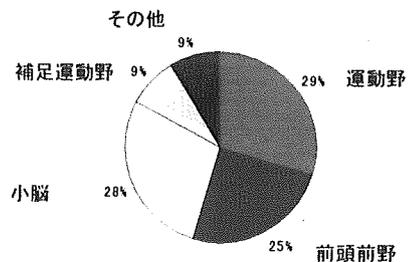


図11 連続磁気刺激治療における刺激部位



実際に連発磁気刺激治療を患者に行っているのは42施設であった。対象患者はパーキンソン病、脊髄小脳変性症が最も多く、次にジストニアが続いた(図8)。効果についてはおおむね4割ほどの回答者が効果ありと回答した(図9)。使用コイルは円形コイルが56%、8の字コイルが36%であった(図10)。刺激部位は運動野が最多であったが、前頭前野、小脳、補足運動野などが続いた(図11)。刺激条件はさまざまであったが、おおむね刺激強度は閾値の1.1倍、頻度は1 Hz未満、総刺激回数は500発未満が最多であった(表1)。

表1 刺激条件

刺激強度	AMT	0.8~1.1
	RMT	0.8~1.1
刺激頻度	0.2Hz~10Hz (1 Hz未満が最多)	
刺激総数	<2000 (500未満が最多)	

パーキンソン病を対象とした補足運動野連続磁気刺激治療

対象はパーキンソン病患者。平成18年2月末日現在、本研究班のプロトコールに従い、刺激および観察期間を終了した症例が1名(症例1)、刺激後の観察期間中の患者が1名(症例2)、刺激中の患者が1名(症例3)である。

症例1は73歳男性。発症年齢は60歳で罹病期間は13年。Hoehn-Yahr重症度分類は3、下肢前脛骨筋AMT:60%、補足運動野刺激を行い、刺激強度66%とした。UPDRSは、刺激前:49、12週後:39、HRSDが刺激前:3、12週後:0、自覚症状が刺激前:3.5cm、12週後:5.6cmと改善傾向を認めた。症例2、3についてはプロトコルを終了していないため解析は行っていない。

全国の症例のプロファイルについては、総症例数13名(平均年齢:63.4±10.4歳(mean±SD)、平均罹病期間:11.8±7.7年(mean±SD)、平均重症度:Hoehn-Yahr分類:2.3±0.6)である。プロトコルを終了している症例もあるが、継続中の症例もあり全体としての解析はまだ行っていない。

今後、当科症例および共同他施設症例を合わせすべての患者さんについて検討を加える予定であるが、研究途中でのキーオープンによるその後の結果へのバイアス効果を考慮して、全国でキーオープンしないまま研究が継続中である。まだ結果の最終判定に至っていないため、効果を論じる段階に至っていない。現在進行中の症例がほとんどであり、予定より少しおくれたが、数ヶ月以内にパーキンソン病に関する効果判定が出ると考えている。

4. 考察

2つの研究内容の考察について、別個に述べる。
全国アンケート調査

これまで、磁気刺激治療についての全国調査はなく、今回のアンケート調査が磁気刺激治療に関する本邦初の調査となった。結果は前述のとおりであるが、半数以上の神経内科医が患者から磁気刺激治療について尋ねられたことがあること、ほぼすべての回答者が、効果が確認された場合、治療として考慮する回答したこと、約半数の医師から磁気刺激治療の効果への期待感が表明され、約66%の回答者が、磁気刺激治療研究の参加意思を表明したことなどは、磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高く、我々の研究に対する期待の大きさを実感した。またパーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病への期待感が高いと言う結果が得られた。一方、日本神経学会に所属する神経内科医を対象に行ったアンケートであるため、うつ病や疼痛など、神経内科領域以外の疾患については期待が低く出た可能性も考えられた。このようなセレクトバイアスを考慮して、今後、精神科医・脳神経外科医を対象に磁気刺激への意識および実施状況について疫学的調査を行う必要性を実感した。また3年間で神経内科・精神科・脳外科の医師と患者の意識調査を行なう予定にしている中で、一年目に神経内科での集計が終了した事になる。

パーキンソン病を対象とした補足運動野連続磁気刺激治療

総症例数は13名である。上記2種類の刺激方法に無作為に割り付け、刺激を行っている。ほとんどの施設で研究が継続中である。結果の公平性を保つため、ブラインドのままであり、まだ結果の最終判定に至っていないため、効果を論じる段階に至っていない。現在進行中の症例が多数あり、予定より少しおくれたが、数ヶ月以内にパーキンソン病に関する効果判定が出ると考えている。治療効果判定については、依然としてキーオープンしていないため、科学的に効果の有無を判定できていない。

各施設での倫理委員会の承認取得に時間がかかり、予定より症例の登録が遅れが生じてしまった。しかし、患者を対象としたこの種の研究では、倫理委員会の承認は不可欠であり、また予算・予定が決まる前に倫理委員会に書類を提出する事自体が倫理的に問題であるため、現在の進行状況は精一杯の所と判断している。一方、効果判定に必要な目標症例数を達成すべく、現在努力中であり、この数ヶ月以内に達成されると考える。もしポジティブな結果が出れば、薬物治療に反応せず、合併症・年齢等の理由で深部脳刺激(DBS)手術の適応外とされる患者にとって新しい期待できる治療法となるであろう。

5. 結論

(1) 全国アンケート調査の結果から、磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高くパーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病への期待感が高いと言う結果が得られ、本研究に対する社会的意義の大きさが示唆された。

(2) 今後、精神科医・脳神経外科医を対象に磁気刺激への意識および実施状況について疫学的調査を行う必要性があると考えられた。

(3) パーキンソン病を対象とした補足運動野連続磁気刺激治療の効果判定については、結果の公正さを保つため、依然としてキーオープンしていないため、科学的に効果の有無を判定できていない。

6. 研究発表

(1) 国内
口頭発表 1件
学会発表

・第47回日本神経学会総会(予定)「神経疾患に対する磁気刺激治療に関する全国アンケート調査」厚生労働科学研究事業「こころの健康科学研究事業」補足運動野連続磁気刺激治療の開発班 濱田雅・岡部慎吾・宇川義一・辻貞俊 他

(2) 海外
なし

7. 知的所有権の出願・取得状況 予定なし。

厚生労働科学研究費補助金 （こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

パーキンソン病患者に対する連続経頭蓋磁気刺激の治療効果に関する研究

分担研究者 梶 龍児

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座神経情報医学分野

研究要旨

補足運動野への連続経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病への有効性を検討するために、8の字コイルを用い、右前脛骨筋の軽い収縮状態での運動閾値の1.1倍の刺激強度で、5Hzの刺激頻度にて50秒おきに10秒間の刺激を20分間、合計1000回の磁気刺激を、週1回、8週間にわたり行い、sham刺激にあたる同部位への電気刺激を与えた場合の効果と比較する計画をたて、現在実施中である。刺激効果については、定期的に、客観的な指標としてUPDRSおよびHamiltonの鬱病尺度を記録し、合わせて主観評価も記録することにより行うこととする。これまで、1例の患者に対して実施し、3週目の刺激まで進み、UPDRSにおいて改善する傾向を示していたものの、主観的には症状の悪化傾向を認め、本人の訴えにより中止した。今回の結果から、有効性の判断は難しく、現在、エントリーを進めている患者での結果をまっけて、検討を進めていく予定である。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激法は、非侵襲的に大脳皮質を刺激する方法として広く普及し、臨床分野においては検査方法としてのみならず、様々な疾患に対する治療法として応用する試みが数多く行われてきた。しかし、パーキンソン病については、その応用が期待されながらも、未だ有効な刺激方法が確立していない。このため、本研究においては、補足運動野への連続経頭蓋磁気刺激（rTMS）のパーキンソン病に対する効果について、多施設間で同じプロトコルを用いてrTMS及びそのsham刺激を行うことにより検討することを目的とした。

B. 研究方法

Hoehn-Yahr II～IV度のパーキンソン病患者6名を対象として、実刺激を受ける群（3名）、sham刺激を受ける群（3名）に分ける。実刺激は、補足運動野に対して与える。8の字コイルを用い、右前脛骨筋の軽い収縮状態での運動閾値の1.1倍の刺激強度で、5Hzの刺激頻度にて50秒おきに10秒間の刺激を20分間、合計1000回の磁気刺激を、週1回、8週間にわたり行う。sham刺激は、前脛骨筋運動野に陽極、補足運動野に陰極を配置した電気刺激により行い、刺激強度は感覚閾値の2倍を用いる。この時、刺

激装置に接続しない8の字コイルを補足運動野上におくとともに、刺激装置に接続した別のコイルを用意して、音刺激を与える。評価については、客観的な指標としてUPDRSおよびHamiltonのうつ病尺度を用い、10cm自己評価スケール（0mmを全身状態が最も悪く、100mmを最も良い位置とする）を用いた主観評価を合わせて行う。刺激期間開始前に全項目を評価した後は、UPDRSを2週毎、Hamiltonのうつ病尺度を3週毎、自己評価を毎週記録することとし、刺激期間終了後は、2週毎に4週間にわたり評価を行う。刺激方法は、刺激実施者だけが知り、評価を行う医師および患者には知らせないこととする。

（倫理面への配慮）

全ての被験者に対して、事前に十分な説明を行い、書面にて同意を得てから参加してもらう。本計画は、平成17年12月に、徳島大学病院倫理委員会の承認を得て、行われている。

C. 研究結果

現在までに、1名（58歳、男性、開始時Hoehn-YahrⅡ度）の患者に対して実刺激を実施した。3週目までの刺激および評価を行ったが、4週目の来院時に、「刺激開始前より、症状が悪くなっているように感じるので、磁気刺激を中止したい」との申し出があり、4週目開始前の時点で中止した。刺激終了時点までの評価結果は、刺激開始時前、UPDRS 36.5、Hamilton 9、自己評価31mm、2週目刺激前、UPDRS 32.5、自己評価41mm、3週目刺激前、自己評価17mm、であった。現在、

さらに、エントリーを進めているところである。

D. 考察

今回実施した1例においては、主観的には効果を得ることができず、脱落という結果であった。原因を考察することは難しいが、この症例では、運動閾値が高く（90%）、必然的に高い刺激強度による不快感が、試験参加への意欲の低下につながった可能性も考えられる。この点から、補足運動野へのrTMSの治療効果については疑問であるが、今回は1例のみでの結果であり、また1週目から2週目にかけては、UPDRS、自己評価とも改善傾向を示していたことから、直ちに補足運動野へのrTMSによる治療効果を否定するものではないと考えられる。今後さらに症例を増やした上での検討が必要である。

E. 結論

1例のパーキンソン病患者において補足運動野へのrTMSを実施したが、4週目開始前に脱落する結果となり、rTMSの治療効果を十分に検討することはできなかった。今後、新たにエントリーを進めて、さらに検討を行っていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ryo Urushihara, Nagako Murase, John C Rothwell, Masafumi Harada, Yuki Hosono, Kotaro Asanuma, Hideki Shimazu, Kazumi Nakamura, Sachiko

Chikahisa, Kazuyoshi Kitaoka,
Hiroyoshi Sei, Yusuke Morita, Ryuji
Kaji: Effect of repetitive
transcranial magnetic stimulation
applied over the premotor cortex on
somatosensory evoked potentials and
regional cerebral blood flow.
Neuroimage, 2006, in press

2. 学会発表

発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発」に関する研究
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

A. 研究目的

パーキンソン病の治療として大脳深部刺激療法 (DBS) を予定している患者における補足運動野連続磁気刺激による治療効果を検討する。

B. 研究方法

DBSを予定している3名のパーキンソン病患者を対象に、班共通の方法により補足運動野を週1回8週にわたって連続刺激し、UPDRS、Hamilton Score、自己評価を評価項目として効果を検討した。実刺激とSham刺激のどちらを施行したかは、評価者にはblindとした。この研究は、患者への文書による説明・同意とともに神経病院倫理委員会の許可を得て行った。なお、さらに別の3例について継続して治療と観察を継続している。

C. 結果

観察が終了した3例は、全例男性で年齢は39歳、61歳、70歳であった。罹病期間はそれぞれ、12年、11年33年であり、現在のHohen-Yahr分類はoff時で4度、5度、5度であった。また、実際に連続磁気刺激治療を行った例が前2

例、Sham刺激を行った例が残りの1例であった。実刺激を行った例のUPDRSは、前と8週後でそれぞれ18から52点と23から9点へと変化した。Sham刺激例は25から30点への変化であった。Hamilton Scoreの変化は明らかでなかった。また、自己評価では、実刺激の1例でジスキネジアの減少を挙げて明らかに評価が改善した。他の2例では明らかでなかった。3例ともとくに副作用は見られなかった。

D. 考察

我々の3例では、実刺激とSham刺激での効果の違いを判定するには例数が少ないと考えられた。しかし、実刺激例の1例でジスキネジアの明らかな減少が見られたことは、この治療法の効果の一端を示しているものとして注目に値すると考えられた。今後の症例の積み重ねが必要である。

E. 結論

パーキンソン病への補足運動野連続磁気刺激療法を試みたが、結論を得るには症例の蓄積が必要と思われた。

G. 研究発表

未発表

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発(パーキンソン病に対する高頻度反復磁気刺激の治療効果に関する研究)

分担研究者 飛松省三、緒方勝也 九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

共同研究者 山崎貴男 九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

研究要旨

目的：反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)のパーキンソン病に対する有効性を検討した。

方法：対象は YahrⅢ度のパーキンソン病患者 3 例(59-70 歳、全員女性)。rTMS の方法は本研究班のプロトコルに準じ 8 の字コイル(Magstim 社、70mm)の中心を前脛骨筋の運動野から 3cm 前方に置き、5Hz、10 秒間(50 回)刺激を 1 分毎に繰り返し計 1000 回刺激した。刺激強度は運動閾値の 1.1 倍とした。評価は UPDRS、ハミルトンスコアと自己評価(VAS)を 1-4 週毎に行った。1 名は電気刺激による sham 刺激を行った。

結果：1 例は刺激強度 85%で週 1 回 8 週間の刺激が終了し、自覚的に歩きやすくなったといった改善があり、UPDRS で 64 から 56 点、ハミルトンスコアで 7 点から 0 点、VAS が 4 から 7 点への改善が見られた。残り 2 例(rTMS1 例、sham 刺激 1 例)はそれぞれ 3、5 週目で目立った変化は見られていない。

考察：1 症例では rTMS に関連して軽度改善が観察され、有効性の可能性が示唆される。

結論：残り 9 例のエントリーを進め、rTMS の効果を確認する必要がある。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS)の導入によりヒトの大脳皮質の非侵襲的な刺激が可能となった。更に反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)による持続的な脳機能変化を治療に応用する試みが行われている。本研究では 5Hz の高頻度 rTMS のパーキンソン病に対する有効性を検討した。

B. 研究方法

対象は YahrⅢ度のパーキンソン病患者 3 例。rTMS の方法は本研究班のプロトコルに準じ Magstim 社製 8 の字コイル(70mm)の中心を前脛骨筋運動野の 3cm 前方に置き刺激を行った。刺激強度は前脛骨筋の運動閾値の 1.1 倍とした。運動閾値は前脛骨筋を弱収縮した状態で運動野を刺激し、10 回

中 5 回以上 50 μ V 以上の反応が出現する刺激強度で決定した。実際の刺激は 5Hz、10 秒間(50 回)の刺激を 1 分毎に行った。コイルの向きは 10 分ずつ誘導電流が左もしくは右を向くように置いた。評価には客観的評価として UPDRS、ハミルトンスコアを用い、自己評価として 10cm の visual analogue scale (VAS)を用いた。

(倫理面での配慮)本臨床研究は九州大学大学院医学府倫理委員会の承認を平成 17 年 12 月 6 日に受けた。被検者の方には rTMS の趣旨、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上で刺激を行った。

C. 研究結果

3 例とも現在まで目立った副作用はなく安全に経過している。