

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 18 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 年 (2007) 3 月
産業医科大学
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

分担研究者

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

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
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

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
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

振戦に対する脳深部刺激療法の効果
東京都立神経病院神経内科 横地房子

研究協力者

パーキンソン病に対する連続経頭蓋磁気刺激の臨床応用
北海道大学病院リハビリテーション科 中馬孝容
札幌麻布脳神経外科病院神経内科 北川まゆみ

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

VIII. 業績別刷り

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)
「補足運動野反復磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発」

主任研究者 産業医科大学 神経内科 辻 貞俊

総括研究報告書

1 研究の目的

社会の高齢化に伴い、パーキンソン病、ジストニア、脳血管障害による基底核疾患症状が増加しているが、大脳基底核疾患では薬物療法に限界があり、脳深部刺激(DBS)治療を受ける患者も少なくない。しかし、高年齢・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。本研究の目的は、大脳基底核疾患において経頭蓋磁気刺激による治療が有用なのか、どのよう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反復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。

昨年度は、まず磁気刺激治療に対する医師の意識、実施状況、期待度を明らかにするため、全国の神経内科医師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、多くの医師および患者が磁気刺激治療の効果に期待している事、パーキンソン病に対する効果に関して関心が高いことを報告し、パーキンソン病に対する治療研究を開始した。

今年度は、これらの結果を踏まえ、磁気刺激治療に対する医師の意識、実施状況、期待度調査を全国の脳神経外科医に対して行った。更にパーキンソン病において、より詳細な検討および多数例での検討が必要であると考えたため、目標症例数を増加させ検討を行った。

2 研究方法

全国アンケート調査

昨年度は全国の神経内科医に対して同様のアンケート調査を行ったが、神経内科医を対象としたためのセレクションバイアスを考慮し、今年度は脳神経外科医を対象とした。アンケート内容は、昨年度と同様とし、平成18年4月に日本脳神経外科学会認定施設にE-mailによりアンケートを送付し、9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

上記の全国アンケート調査より、神経内科医および脳神経外科医いずれも、パーキンソン病について関心が高いことが明らかになった。この結果を踏まえ、昨年度に引き続き、今年度もパーキンソン病を対象に研究を行った。

刺激方法は、昨年度に決定した方法を用いた。即ち、8の字コイルを、補足運動野と考えられる下肢前脛骨筋の運動野から**3cm**前方におき、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。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。また、シャム刺激を行い、効果を比較し、本当に補足運動野の磁気刺激が治療効果を有するかに関して検討した。シャム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音と頭皮上に発生する電流に類似した刺激を誘発する方法で行った(参考文献1)。

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、解析した。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。今年度は、評価条件をより詳細に設定し、一部の施設において**10**メートル往復歩行時間、歩数についても測定を行った。これは、UPDRS スコアに含まれにくい、歩行速度の改善についてより詳細に検討するためである。さらに新たに研究協力者を募り目標症例数を増加させた。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、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

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

日本脳神経外科学会認定施設(A項施設)378施設を対象に、E-mailによるアンケート調査を行い、56施設より回答を得た。回答のあった約60%の施設が磁気刺激治療に期待を持ち、約70%の施設がパーキンソン病、疼痛、ジストニアへの応用を考えていた。皆さんの興味の深さに驚き、本研究で科学的に効果を検討する事の意義を改めて実感した。さらに、全国アンケート調査より、神経内科医および脳神経外科医いずれも、パーキンソン病について関心が高いことが明らかになった。一方、うつ病や疼痛など、神経内科、脳神経外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、二年目に脳神経外科での集計が終了した事になる。一方、多くの医師の興味が判明したパーキンソン病患者を対象とした磁気刺激に関する疫学調査の必要性も実感し、来年度施行することを予定している。

パーキンソン病を対象とした補足運動野反復磁気刺激治療

患者を補足運動野刺激、シャム刺激のいずれかの刺激方法に無作為に割り付け、刺激を行っているが、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せず、研究を継続している。したがって、平成18年11月末日現在の結果を、補足運動野刺激、シャム刺激群を区別せず、全症例についての解析結果のみここに示す。平成18年11月末日現在、総登録症例数は68例(男性36名、女性32名)、年齢 64.6 ± 8.7 歳(平均±標準偏差)、発症年齢 57.0 ± 10.3 歳、罹病期間 7.6 ± 5.2 年、Hoehn-Yahr重症度分類 2.7 ± 0.6 であった。今年度から、目標症例数は96例に増加させたが、そのうちの68例(70.8%)の登録がすでに終了している事になる。

統計学的解析は、平成18年11月末日現在、補足運動野刺激、シャム刺激群を区別せず、全症例で各評価項目を解析した。解析には分散分析(ANOVA)を用いた。

UPDRS合計点については、評価時期がUPDRS合計得点に有意に影響($p < 0.001$)していた。事後解析(Bonferroni法)では、試験開始時の得点と比べて第6週から8週まで、有意にUPDRS合計点が改善していた($p < 0.05$)。

UPDRS パートⅢ(運動能力検査)について、評価時期は有意に UPDRS パートⅢスコアに影響していた($p<0.05$)。事後解析(Bonferroni 法)では、試験開始時の得点と比べて第 8 週で、有意に UPDRS 合計点が改善していた($p<0.05$)。

うつ症状について、評価時期は有意に URSD スコアに影響していた($p<0.001$)。事後解析では、試験開始時の得点と比べて、第 4 週から 12 週まで有意に改善していた($p<0.01$)。

自覚症状について、評価時期が VAS に有意に影響していた($p<0.001$)。事後解析では、試験開始時の VAS と比べて、第 8 週から 12 週まで有意に VAS が改善していた($p<0.05$)。

キーオープンしていないため結論は出せないが、現時点では治療効果が大いに期待出来る途中経過と言える。

また登録症例中、3 例で治療もしくは評価中止症例を認めた。今後症例数の蓄積をまち、本刺激法における副作用についての結論も出す予定である。現在のところ因果関係が明確な副作用や、重篤な副作用もなく、予定通りの検討を継続する計画である。

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。また神経内科、脳神経外科医いずれもパーキンソン病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た補足運動野反復刺激治療については、全例での解析の結果、UPDRS スコア、うつ症状、自覚症状いずれも統計学的に有意に改善傾向が認められた。これまで、低頻度刺激によるパーキンソン病での検討や、脊髄小脳変性症における検討から、シャム刺激の重要性を指摘してきた。本試験においても今回中間解析で認めた改善が補足運動野刺激によるものであるかプラセボ効果であるかについては、判定不能である。大半の症例は終了しているが、現在進行中の症例もあるため、平成19年度半ばまでには全例での集計を行い、最終的な結論を出す予定である。現時点で言えることは、何らかの効果がある事は確かで、効果がない意味のない治療法であるという事ではなさそうである。最後の解析結果に期待したい。

参考文献

1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I (2003) 0.2-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 18:382-88.

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
	武智 詩子	産業医科大学 神経内科

研究要旨

目的: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(rTMS)の治療効果を sham 刺激と比較検討を行った。

方法:対象は Yahr IIIからIV度のパーキンソン病患者 11 例(50-69 歳、男 6 例、女 5 例)である。rTMS の方法は本研究班のプロトコールに準じた。評価は UPDRS、ハミルトンスコア(HRSD)と自己評価(VAS)で行った。

結果:治療中副作用はなく、苦痛を訴える患者も認められなかった。全ての症例で結果がオープンになっていないのでまだ統計学的処理はできていないが、結果は判明した症例については補足運動野刺激、sham 刺激とも UPDRS の改善を示す患者が多かった。HRSD はほとんど変動を認めなかった。VAS は軽度満足度が増している患者が多く、悪化した患者は見られなかった。かなり多くの患者について統計学的検討を行わないと有意差がはっきりしない印象であった。

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 の状態で Yahr III-IV 度の症状が安定していて通院が可能な患者に限定した。また、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 1 train 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、2 月より研究を開始し、現在のところ 11 例で治療が終了した。11 例とも治療中副作用は生じておらず、苦痛・不快を訴えることなく終了できた。1 例のみ治療途中で大腸ガンが発覚したために脱落した。脱落例を除けば補足運動野刺激 5 例、sham 刺激 5 例となった。全例評価期間が終了したわけでないので統計学的処理はできていないが、評価が終了した症例については補足運動野刺激、sham 刺激とも UPDRS の改善を示す患者が多かった。HRSD はほとんど変動を認めなかった。VAS は軽度満足度が増している患者が多く、悪化した患者は見られなかった。

D. 考察

今回用いた刺激強度は下肢筋の運動閾値から決めているために上肢筋の運動閾値を用いたこれまでの研究よりも比較的高出力となっているが、コイルが高温になりやすい以外患者に不利益をもたらすものはなく、安全性は高いと判断された。評価結果が全て判明していないが、症状の改善を示す患者が多く、自覚的満足度の改善のみられ、治療効果が示した可能性が

あるが、従来から言われている通り、パーキンソン患者は placebo 効果を受けやすく、多数例での厳密な統計学的検討が必要と思われた。

E. 結論

パーキンソン病に対する補足運動野経頭蓋磁気刺激療法の検討を行った。sham 刺激群との有意差を得るためにはかなりの多数例における解析が必要と考えられ、今後も症例を追加していく予定である。

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

「補足運動野反復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、2つの研究を行った。1つ目は全国の脳神経外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である。磁気刺激治療への関心は患者・医師とも非常に高く、昨年度の結果と合わせ、神経内科、脳神経外科医いずれもパーキンソン病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。2つ目はパーキンソン病を対象とした補足運動野反復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反復磁気刺激を9名終了した。有害事象は特に認めなかった。キーオープンしない全例での解析の結果、UPDRS スコア、うつ症状、自覚症状いずれも統計学的に有意に改善傾向が認められた。全例解析のため、今回認めた改善が補足運動野刺激によるものであるかプラセボ効果であるかについては、判定不能である。大半の症例は終了しているが、現在進行中の症例もあるため、平成19年度半ばまでには各群での集計を行い、最終的な結論を出す予定である。現時点では、何らかの効果がある事は確かで、効果がない意味のない治療法であるという事ではなさそうである。最後の解析結果に期待したい。

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反復磁気刺激法（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が目的である。

今年度は昨年度に引き続き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、全国の脳神経外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詳しい全国調査は我々が昨年度行

った神経内科医へのアンケートのみであり、脳神経外科医へのアンケート調査は本邦初の調査である。

二つ目は、パーキンソン病を対象にした反復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。また昨年度のアンケート調査から、パーキンソン病等の神経難病への期待感が強く、同疾患におけるより多数例の検討が必要であると考えられた。

これらを踏まえ、昨年度に引き続き今年度も、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々に述べる。

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、昨年度は神経内科医へ調査を行った。今年度は、平成18年4月に日本脳神経外科学会認定施設（A項施設）378施設にE-mailによりアンケートを送付し、平成18年9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

昨年度に引き続き今年度もパーキンソン病を対象に取り上げた。補足運動野刺激、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音と頭皮上に流れる電流と類似した音・皮膚感覚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倍とした。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。従って合計刺激回数は1000発となり、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。

まだ全例の刺激が終了していないため、統計学的解析は、平成18年11月末日現在、補足運動野刺激、シヤム刺激群を区別せず、全症例についての結果のみ解析した。解析には、分散分析(ANOVA)を用いた。

（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どで承認を得て行い、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。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で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18年4月に日本脳神経外科学会認定施設（A項施設）378施設にE-mailによりアンケートを送付し、平成18年9月末日までに集計した。有効回答率は14.8%（56/378）であった。

回答施設の85%が磁気刺激治療について聞いた事があり、25%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）。89%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3割が疼痛、パーキンソン病の治療応用に興味を持ち（それぞれ29%、32%:図4）、約6割（57%）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、56%の施設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

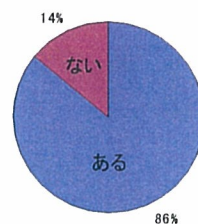


図2 患者から磁気刺激治療を依頼あるいは磁気刺激治療について尋ねられたことがあるか

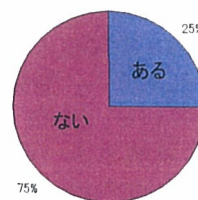


図3 磁気刺激治療の有効性が確認された場合治療として考慮するか

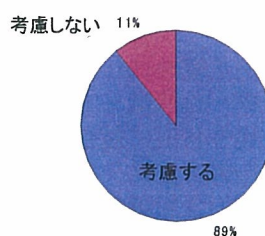


図4 どのような疾患に対して行うことに興味をもっているか(複数回答)

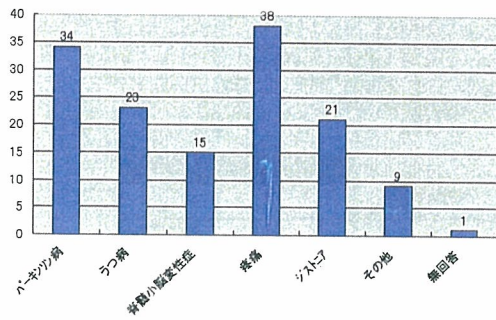


図5 磁気刺激治療の効果があると期待しているか

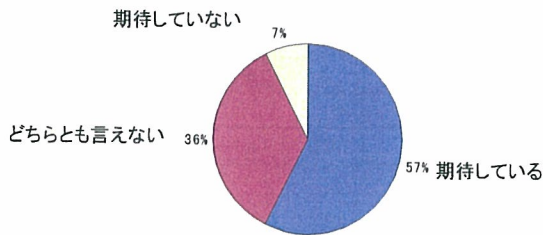


図6 磁気刺激治療で出現する可能性のある副作用が心配か

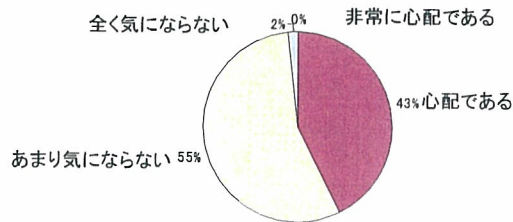
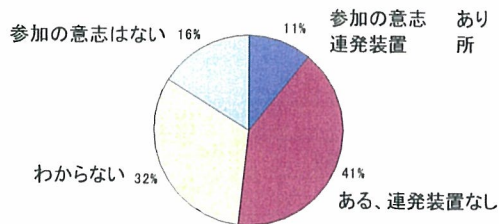


図7 将来的に磁気刺激を用いた治療研究が行われた場合、参加の意志があるか



実際に連発磁気刺激治療を患者に行っているのは5施設であった。対象患者は疼痛が最も多かった(図8)。効果については図のとおりであった(図9)。使用コイルは円形コイル、8の字コイルが多かった(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1Hz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	0.7~0.8
	出力	60%
刺激頻度	0.2Hz~10Hz	(1Hz未満が最多)
刺激総数	<2000	(500未満が最多)

図8 実際にrTMSを実施している施設 5施設からの回答

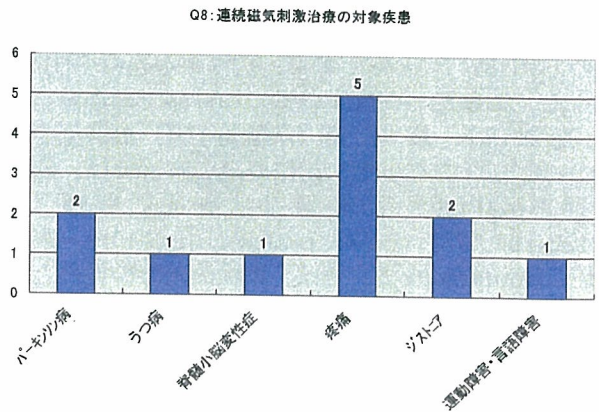


図9 実施した連続磁気刺激治療の効果

	効果あり	効果なし	判定保留
パーキンソン病	0	0	2
うつ病	1	0	0
脊髄小脳変性症	0	0	1
疼痛	2	2	0
ジストニア	0	1	1
その他(運動障害、言語障害)	無記入		

図10 連続磁気刺激治療に用いたコイルの種類

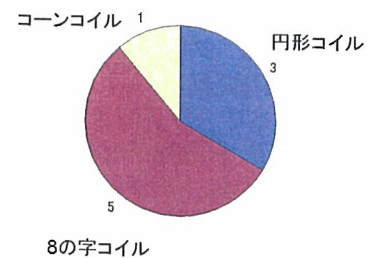
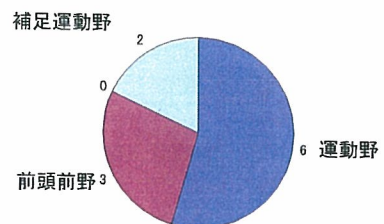


図11 連続磁気刺激治療における刺激部



パーキンソン病を対象とした補足運動野反復磁気刺激治療の検討

対象はパーキンソン病患者。平成 18 年 11 月末日現在、総登録症例数は 68 例(男性 36 名、女性 32 名)、年齢 64.6 ± 8.7 歳(平均 \pm 標準偏差)、発症年齢 57.0 ± 10.3 歳、罹病期間 7.6 ± 5.2 年、Hoehn-Yahr 重症度分類 2.7 ± 0.6 であった。目標である 96 例のうちの 68 例(70.8%)の登録がすでに終了している事になる。

UPDRS の経時的変化について述べる。試験開始時の UPDRS 合計点は 40.9 ± 17.7 (Mean \pm SD) であった。第 8 週(刺激最終週)の評価では合計得点は 35.2 ± 18.5 、第 12 週(試験終了週)の評価では 36.9 ± 16.9 点であった。治療経過の解析では、評価時期が UPDRS 合計得点に有意に影響 ($F [3.133, 131.573] = 6.548, p < 0.001$) していた。事後解析 (Bonferroni 法) では、試験開始時の得点と比べて第 4 週から 12 週まで、有意に UPDRS 合計点が改善していた ($p < 0.005$)。

UPDRS パート III (運動能力検査) については、試験開始時、 25.5 ± 11.2 、第 8 週 21.7 ± 12.2 、第 12 週は 22.9 ± 11.2 であった。評価時期は有意に UPDRS パート III スコアに影響していた ($F [2.787, 111.063] = 4.605, p = 0.005$)。事後解析 (Bonferroni 法) では、試験開始時の得点と比べて第 4 週から 12 週まで、有意に UPDRS 合計点が改善していた ($p < 0.005$)。

うつ症状については、試験開始時の HRSD スコアは 6.7 ± 5.3 、第 8 週 4.3 ± 4.3 、 5.1 ± 5.2 であった。評価時期は有意に URSD スコアに影響していた ($F [2.805, 114.997] = 7.817, p < 0.001$)。事後解析では、試験開始時の得点と比べて、第 4 週から 12 週まで有意に改善していた ($p < 0.01$)。

自覚症状については、試験開始時 5.2 ± 1.7 cm、第 8 週 6.0 ± 1.6 cm、第 12 週 6.2 ± 1.8 と改善傾向を認めた。ANOVA によっても評価時期が VAS に有意に影響していた ($F [4.894, 195.750] = 6.164, p < 0.001$)。事後解析では、試験開始時の VAS と比べて、第 8 週から 12 週まで有意に VAS が改善していた ($p < 0.05$)。

キーオープンしていないため結論は出せないが、現時点では治療効果が大きい期待出来る途中経過と言える。

治療中止例について

68 例中 3 例において、治療を中止した。この 3 例に関して詳細に述べる。

症例 1：研究分担施設 A において登録された 49 歳時発症の 58 歳男性 (Hoehn-Yahr 重症度分類 2)。Magstim 社製、MagstimRapid 磁気刺激装置、8 の字コイルを使用し、刺激装置の 99% の出力で補足運動野を刺激。試験開始時より閉所での不安や長時間

の座位への苦痛を訴えていた。第 4 週開始前に本人の申し出より中止した。試験開始後、薬の有効性が低下傾向になったという印象の訴えがあった為であった。

表：症例 1 の各スコア

	1w	2w	3w
UPDRS			
1-4	2	5	—
5-17	10.5	9.5	—
18-31	19	14	—
32-42	5	4	—
合計得点	36.5	32.5	—
HRSD			
1-17	9	—	—
VAS			
(cm)	3.1	4.1	1.7

症例 2：研究分担施設 A において登録された、71 歳時発症の 74 歳女性 (Hoehn-Yahr 重症度分類 3.5)。Magstim 社製、MagstimRapid 磁気刺激装置、8 の字コイルを使用し、刺激装置の 77% の出力で補足運動野を刺激していた。第 2 週の刺激終了後、帰宅し、夜に自宅にて倒れ込んだ (意識はあった)。救急車にて搬送後、当該施設へ入院した。画像検査、脳波検査にて異常を認めず、倒れ込んだ原因を特定するにいたらなかった。この時、胸腰椎圧迫骨折が発見された (試験開始前より背部痛はあったため、倒れ込んだことによるものではないと考えられた)。入院当時 ADL が低下傾向にあり、食事をあまりできていなかったため点滴を行い、数日で他院に転院した。本人は試験の継続を希望されたが、事情を配慮し、試験を中止した。

表：症例 2 の各スコア

	1w	2w
UPDRS		
1-4	6	2
5-17	17.5	23
18-31	33	35
32-42	1	2
合計得点	57.5	62
HRSD		
1-17	9	-
VAS		
(cm)	5.1	5.1

症例 3：研究分担施設 B において登録された、58 歳時発症の 67 歳男性 (Hoehn-Yahr 重症度分類 3)。第 10 週以降は悪性疾患 (消化管) の併発が発見され手術されたので評価できなかった。

表：症例3の各スコア

	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w
UPDRS										
1-4	3	3	・	3	・	2	・	4	・	
5-17	16	16	・	16	・	14	・	17	・	
18-31	30	27	・	23	・	18	・	26	・	
32-42	2	2	・	2	・	2	・	3	・	
合計得点	51	48	・	44	・	36	・	50	・	
HRSD										
1-17	15	・	・	14	・	・	・	15	・	
18-21	0	・	・	0	・	・	・	0	・	
1-21	15	・	・	14	・	・	・	15	・	
VAS										
(cm)	5.0	4.0	5.5	3.8	4.2	4.2	4.4	4.6	・	

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、昨年度行った神経内科医へ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。平成17年度は神経内科医にアンケートを行った。591人の神経学会評議員にアンケートを配布し、40%の方から返答をいただいた。返答のあった医師のほぼ50%の方が患者から本刺激治療法の相談を受けており、70%の医師が本治療に興味を持っていると判明した。対象とした疾患は、パーキンソン病・脊髄小脳変性症が多く、他にジストニア・難治性頭痛などにも応用されていた。

18年度には、脳神経外科医を対象に全国アンケート調査を行った。日本脳神経外科学会認定施設（A項施設）378施設を対象に、E-mailによるアンケート調査を行った。56施設より回答を得た。回答のあった約60%の施設が磁気刺激治療に期待を持ち、約70%の施設がパーキンソン病、疼痛、ジストニアへの応用を考えていた。皆さんの興味の深さに驚き、本研究で科学的に効果を検討する事の意義を改めて実感した。さらに、全国アンケート調査より、神経内科医および脳神経外科医いずれも、パーキンソン病について関心が高いことが明らかになったことが第二の成果である。

19年度には、精神科医に対しても同様のアンケート調査を行う予定である。また、3年間で神経内科、脳神経外科、精神科医師の意識調査を行う予定にしている中で、2年目までに神経内科、脳神経外科での集計が終了したことになる。一方、多くの医師の興味が判明したパーキンソン病患者を対象とした磁気刺激に関する疫学調査の必要性も実感し、19年度に施行することを予定している。

パーキンソン病を対象とした補足運動野反復磁気刺激治療

全例での解析の結果、本試験によって、UPDRSスコア、うつ症状、自覚症状いずれも統計学的に有意に改善傾向が認められた。これまで、低頻度刺激によるパーキンソン病での検討や、脊髄小脳変性症における検討から、シャム刺激の重要性を指摘してきた。本試験においても今回中間解析で認めた改善が補足運動野刺激によるものであるかプラセボ効果であるかについては、判定不能である。大半の症例は終了しているが、現在進行中の症例もあるため、平成19年度半ばまでには全例での集計を行い、最終的な結論を出す予定である。現時点で言えることは、何らかの効果がある事は確かで、効果がない意味のない治療法であるという事ではなさそうである。最後の解析結果に期待したい。

治療若しくは評価中止症例について

3例の治療若しくは評価中止症例を認めた。

症例1については、補足運動野刺激により「体調がすぐれない、薬の効く時間が短くなった」との訴えがあり本治療を中止した。しかしながら、治療開始時より磁気刺激を施行する部屋が閉所であることへの不安や長時間の座位への苦痛を訴えていた。自覚症状（VAS）は著明に悪化していたがUPDRSは必ずしも悪化していなかった（表参照）。中止時4週目の評価はしておらず不明である。その後、約半年後から、磁気刺激以前より存在していたl-dopa/carbidopa依存性がより顕在化し、突然のoffも出現するようになったため、薬物調整目的で磁気刺激終了後8ヵ月後より入院し、約1ヵ月後に退院した。以後特に問題なく当該施設にて適切に外来経過観察されている。

症例2については、徐々にUPDRSは悪化していたが、自覚症状に変化は認めなかった（表参照）。一方で、Yahr重症度分類3.5であり、姿勢反射障害を伴っている症例であるため、偶発的に転倒した可能性も否定できない。胸腰椎圧迫骨折については、以前より伴っていたものと推察される。このため磁気刺激が原因で骨折したとは考えにくい。その後、磁気刺激治療を中止し約3ヵ月後には背中痛みも消失。家族の希望等もあり老人保健施設へ入所した。

症例3は、比較的頻度の高い消化管の悪性疾患発見による、評価の中止であったことから、シャム刺激の安全性（消化管における悪性疾患の発生）に関して検討する必要性はないと考えられる。

以上三例での治療若しくは評価が中止された。これ以外の症例については、平成19年1月末日現在中止の報告はない。

今回の3例中、1例(症例3)は他疾患の合併であり、本治療との因果関係は希薄であると推察される。症例1については、精神的要因も大きいと推察されるが、本治療、特に補足運動野刺激とパーキンソン症状悪化の因果関係は肯定も否定もできない。また、症例2については、もともとの運動障害が比較的高度であり、偶然転倒をした可能性が高く、刺激と骨折に因果はないと思われる。

反復経頭蓋磁気刺激においては、多くの副作用が報告されている。重篤なものとしてはけいれんの誘発がある。本試験における高頻度刺激においては、1998年に発表された基準(文献1)に準拠しており、安全性は高いと考えられる。Machiiら(文献2)によると、運動野以外の領域に対する連発磁気刺激法は、軽度の頭痛とごくまれにけいれんを誘発するとされている。また偽けいれんや心因性反応の誘発もこれまでに報告されている。今後症例数の蓄積をまち、本刺激法における副作用についての結論も出す予定であるが、現在のところ因果関係が明確な副作用や、重篤な副作用もなく、予定通りの検討を継続する計画である。

文献1: Wasserman Electroencephalography and clinical neurophysiology 108 (1998) 1-16

文献2: Machii et al Clinical Neurophysiology (2006) 455-471

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脳神経外科の患者・医師とも非常に高くパーキンソン病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、精神科医または患者さん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反復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が、全例での中間解析からは、何らかの効果がある事は確かで、効果がない意味のない治療法であるという事ではなさそうである。

6. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 1件

学会発表

・第48回日本神経学会総会(予定)「補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療効果の検討」厚生労働科学研究事業「こころの健康科学研究事業」補足運動野反復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

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、5Hz の頻度にて 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試験を実施中である。UPDRS, Hamilton のうつ病尺度および主観評価により効果を評価した。本年度は、5名の患者さんの参加があり、1名は途中脱落したが、2名にて試験期間を終了し、2名が現在進行中である。今回の結果から、有効性の判断は難しいが、現在、参加待機中の患者さんもいることから、これらの結果をまち、さらに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、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、多施設間で共通の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を対象として、実刺激 (rTMS) を受ける群、sham 刺激を受ける群に分ける。実刺激は、8 の字コイルを用いて補足運動野に与えた。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 の頻度にて 50 秒おきに 10 秒間の磁気刺激を 20 分間、合計 1000 回行い、週1回、8週間継続した。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を用い、刺激強度は感覚閾値の2倍とした。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から音刺激を与える。評価は、UPDRS および Hamilton のうつ病尺度とともに、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あわせて行う。刺激期間開始前に全項目を評価した後、UPDRS を2週間に一度、Hamilton のうつ病尺度を4週間に一度、自己評価を毎週、刺激の直前に記録することとし、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

昨年1年間に、5名のエントリーがあり、実刺激群に3名、sham 刺激群に2名を振り分けた。実刺激群3名中、1名は試験期間中に磁気刺激との因果関係は認められないものの腰椎圧迫骨折が発見されたため途中脱落したが、他の2名は試験期間を終了した。両名ともUPDRS では治療開始前に比べ、治療8週目で改善が見られ、その後4週間で低下(38→31→35, 35→24→26)する共通の傾向を示したが、Hamiltonのうつ病尺度および自己評価では、1名は治療により改善を示したもの(Hamilton:4→1→1, 自己評価:25→75→78)、1名では若干低下(Hamilton:8→9→10, 自己評価:16→11→11)しており、共通した傾向は見られなかった。sham 刺激群の2名は現在進行中である。また、さらに3名の患者さんが参加予定で現在調整中である。

D. 考察

今回試験期間を終了した実刺激の2例においては、UPDRS により改善傾向が示されており、磁気刺激による治療効果を期待させるものであった。しかし、sham 刺激群は、まだ試験期間中で、評価結果が得られておらず、実刺激群での結果が磁気刺激によるものであると考えるには、これらの結果を待ってから検討を行う必要がある。また絶対的な患者数が少なく、さらなる症例数の追加も必要である。

E. 結論

5例のパーキンソン病患者を2群に分け、補足運動野へのrTMSもしくはsham 刺激を実施した。rTMS を与えた2名でUPDRS の改善傾向を示したが、sham 刺激群の2名は未だ試験期間中であり、今後、新たなエントリーの追加も含め、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

Urushihara R, et al.: Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the premotor cortex on somatosensory evoked potentials and regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 2006, 31, 699-709.

2. 学会発表

Urushihara R, et al.: Mechanism of therapeutic effects of low-frequency monophasic rTMS over premotor cortex in writer's cramp. The 28th International congress of clinical neurophysiology, 10-14 September 2006, Edinburgh

漆原良他: 超低頻度反復経頭蓋磁気刺激による書痙患者の体性感覚誘発電位及び脳血流に対する影響, 第36回日本臨床神経生理学学会, 横浜, 2006年11月

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）

（総括・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 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 緒方勝也、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：補足運動野(SMA)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 Yahr II・IV度のパーキンソン病患者 12 例(46-74 歳、男 6 名、女 6 名)。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)、10 往復歩行時間、歩数を用いた。6 名は電気刺激による sham 刺激を行った。

結果：SMA 刺激は刺激強度 72-88%で 6 例とも完了し、UPDRS で 54.1 から 46.2 点、ハミルトンスコアで 3.7 点から 1.3 点、VAS が 5.0 から 8.1 点への改善が見られた。Sham 刺激ではそれぞれ 72.0-68.2、4.5-1.5、5.1-6.4 へとやはり改善していたが SMA 刺激の改善度の方が大きい傾向が得られた。

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 Yahr II・IV度のパーキンソン病患者 12 例。rTMS の方法は本研究班のプロトコルに準じ補足運動野(SMA)を目標とした刺激を行った。具体的には 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。更に途中より歩行に関連した評価項目を追加し 10m 往復の時間と歩数を計測した。

（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

SMA 刺激においては刺激強度は 72%-87% で施行した。12 例とも目立った副作用はなく安全に経過した。なお 1 例は閾値が 85% と高く、1.1 倍刺激では頭重感の訴えが強かったため許容できるまで強度を下げ 85% で刺激を行った。また 1 例で 7 週時ややぼーっとしているようだとの家族の報告があったが診察上特に問題なく、相談の上継続しその後特に問題なく終了した。

SMA 刺激(n=6)では UPDRS が 54.2 から 46.2 点、HDS-R が 3.7 から 1.3 点、VAS が 5.0 から 8.1 点と改善を認めた。一方 sham 刺激では他の 2 例(rTMS1 例、sham 刺激(n=6)では 1 例)では UPDRS が 72.0 から 68.2、HDS-R が 4.5 から 1.5、VAS が 5.1 から 6.4 とやはり改善が見られたが SMA 刺激よりも変化が少なかった。

4 例目より歩行時間、歩数を計測し、SMA 刺激(n=4)では歩行時間が 21.3 秒から 19.5 秒へ、歩数が 38.5 から 36.3 歩と減少し改善傾向が見られた。一方 sham 刺激(n=5)では歩行時間が 26.4 秒から 25.0 秒と改善を認めたが歩数は 45.8 歩から 49.6 歩とやや増悪傾向であった。

D. 考察

高頻度 rTMS による補足運動野刺激のパーキンソン病への効果を検討した。12 例での検討では SMA 刺激群で sham 刺激よりも改善の程度が大きく有効性が期待される。週 1 回の頻度でも効果が見られたことで rTMS による持続性の効果があることが示されたと言える。UPDRS の改善のほか

歩行に関連した指標も改善傾向であった。また効果の内容について全般的に症状の改善が見られた例が多かったが、on の時間が増えたという印象を持つ例もあり、on-off での改善度の差が出てくる可能性も示唆された。

本施設では 8 の字コイルによる前脛骨筋刺激は反応が得られにくく運動閾値が上肢に比べ高い傾向があり刺激強度も高めで施行した。この刺激強度においても 1 例で頭重感、1 例でぼーっとするといった報告のほかは自他覚的副作用はなく安全に刺激を完了できた。HDS-R の変化も改善傾向で sham との差もなく、気分変容などは全体として差はないと考えられる。

E. 結論

高頻度 rTMS のパーキンソン病に対する治療効果を 12 例で検討した。SMA 刺激の有効性が示され、今後更に大規模な試験や、更に有効な刺激パラメータの検討が期待される。

G 研究発表

1. 論文発表

Ogata K, Kurokawa-Kuroda T, Goto Y, Tobimatsu S: Multichannel surface EMGs to assess function of spinal anterior horn cells. Proc.IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2005), 527-534, 2007.

Tashiro K, Ogata K, Yamasaki T, Kuroda T, Goto Y, Munetsuna S, Kinukawa N, Kira J, Tobimatsu S: Repetitive transcranial magnetic stimulation alters optic flow perception. Neuroreport, in press.