

Kurokawa-Kuroda T, Ogata K, Suga R, Goto Y, Taniwaki T, Kira J, Tobimatsu S: Altered soleus responses to magnetic stimulation in pure cerebellar ataxia. Clin Neurophysiol, in revision.

Pineda AAM, Ogata K, Osoegawa M, Murai H, Shigeto H, Yoshiura T, Tobimatsu S, Kira JI: A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy. J Neurol Sci, in press.

H 知的所有権の取得状況

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)
「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研究事業」
分担研究報告書

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究

分担研究者 鳥取大学 脳神経内科

教授 中島健二

佐久間研司, 村上丈伸

研究要旨

補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療の有用性の検討をした。8例のパーキンソン病患者に対して刺激の部位、頻度、評価方法は多施設共同研究のプロトコルに従って補足運動野への連続磁気刺激を行った。実刺激あるいは sham 刺激に関係なく、UPDRS や Hamilton うつ症状スケールを改善させる傾向が確認された。本治療法は安全かつ簡便に行うことができ、さらに既存の薬物治療、リハビリテーションに追加して行うことができる有用な治療法であることが期待できる。

A. 研究目的

経頭蓋的反復磁気刺激法 (以下 rTMS と略す)は、頭蓋骨の外にコイルを置いてヒトの中樞神経を刺激する手段である。頭蓋骨は電気抵抗が高いため、外から電流を流す方法ではその中にある脳を刺激できないため、骨によって減衰しない磁場を使用したものである。頭皮上に置いたコイルに変動の大きい電流を流し、そのまわりに変動磁場を発生させると、その磁場は減衰することなく頭蓋骨の下の脳組織に到達することになる。この生体内の変動磁場のまわりを渦電流が生じ、この渦電流により脳を電気刺激するのである。当初はヒトの脳を刺激するということがその安全性がかなり問題となったが、過去 20 年間の経験から、安全性の基準が明確になってきている。刺激方法については、単発刺激と連続刺激があり、単発刺激についてはすでに約 20 年の使用経験があるが、連続刺激については経験も浅いので、その安全性に関しては慎重に配慮する必要がある。また近年、連続刺激はうつ病、双極性障害、脊髄小脳変性症などに応用されている。その治療応用に関するパラメータの設定が急がれる。本研究においてはパーキンソン病における高頻度磁気刺激治療の至適な治療パラメータを決定し安全性の確認を行なう。

B. 研究方法

対象はパーキンソン病患者 8 例(男性 1 例, 女性 7 例; 平均年齢 67 ± 8 歳, 平均発症年齢 62 ± 9 歳, 平均罹病期間 6 ± 3 年, 平均 H-Y 重症度 3 ± 1)。磁気刺激には当院に設置されている高頻度磁気刺激装置を用いて行った。刺激の部位、頻度、評価方法は多施設共同研究のプロトコルに従って行った。(倫理面への配慮)倫理面については鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を受けた後に開始した。

C. 研究結果

8 例について刺激は終了した。前例において明らかな副反応はなかった。結果は UPDRS I (精神機能, 行動および気分)は刺激終了時には前値の 75%に低下し, 刺激終了 4 週後では前値の 65%と改善傾向を示した。UPDRS II (日常生活動作)は刺激終了時には前値と変化なく, 刺激終了 4 週後では前値の 119%となった。UPDRS III (運動能力)は刺激終了時には前値の 90%に低下し, 刺激終了 4 週後でも前値の 90%となった。総合 UPDRS は刺激終了時には前値の 88%に低下し, 刺激終了 4 週後では前値の 89%となった。Hamilton うつ症状スケールは刺激終了時には前値の 77%に改善し, 刺激終了 4 週後でも前値の 92%となった。

今回の評価項目には含まれていないが、個々の症

例からの主観症状の変化を聴取したところ、「調子よくなって足がよく伸びる。頭が軽くなった感じがする。歩きやすくなった。全体によくなったのでダンスをした。症状がまったくなくなる時間帯ができるようになった。長い時間歩けるようになった。」などの改善を述べた者がいた。

なお、本研究は多施設共同研究のため現在進行中であり刺激条件の key open がされていない。

D. 考察

今回の結果より、補足運動野への高頻度磁気刺激治療は実刺激あるいは sham 刺激に関係なく、UPDRS や Hamilton うつ症状スケールを改善させる傾向が確認された。現在進行中の多施設共同研究であるため key-open は来年度以降となる予定である。したがって、解析したデータには実刺激群と sham 刺激群の両者を含んでいる。key-open 後に今回の治療のプラセボ効果でないことの検証がなされる予定である。結果より、精神機能、行動および、気分、抑うつなどの心理的側面の改善効果が運動能力の改善を上回っていたのは興味深い。パーキンソン病においては Non-motor symptoms が重要視されつつある。ドパミン補充治療に奏功しないことが多いこうした症候に対して rTMS 治療は有力な補助治療法となる可能性がある。

E. 結論

本治療法は安全かつ簡便に行うことができ、さらに既存の薬物治療、リハビリテーションに追加して行うことができる有用な治療法であることが期待できる。われわれの経験では 1 例の有害事象も発生していない点は内服治療、脳深部刺激治療などの他のパーキンソン病治療と比較しても特筆すべき点であると考えられる。さらに検討症例の蓄積を行い、有用性の検証が必要である。

F. 健康危険情報

一切の健康危険事象は確認されなかった。

G. 研究発表

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
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

高頻度磁気刺激治療を行った 6 症例で、sham 刺激例では刺激前後での経時的変化はなかったが、一方補足運動野刺激例では改善を示した。検討症例数が少ないため、統計的有意差は不明であるが、補足運動野への高頻度磁気刺激が、パーキンソン症状改善の有用性の可能性を示すものかもしれない。

A.研究目的

本研究では、パーキンソン病で抗パーキンソン病薬の治療効果が不十分な方を対象に、厚生労働省「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」研究班による補足運動野への高頻度磁気刺激治療を行い、治療効果を有するか否かを検討する。

B.研究方法

研究対象は、厚生労働省「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」研究班のプロトコールに従い、on-phase の状態で Yarh II～IV 度の患者で、抗パ剤の服用は継続した状態で、外来通院中のパーキンソン病患者 12 例を対象として予定している。

磁気刺激法 (biphasic) は、無作為に A、B の 2 群にわけ、A 群は補足運動野刺激を、と B 群には sham 刺激を行なった。

磁気刺激は、8 の字コイルを用いた。

補足運動野刺激では、刺激部位は右前脛骨筋運動野から 3 cm 前方とし、随意収縮時運動閾値の 110% 強度とした。5 Hz の頻度で、10 秒間刺激 (計 50 pulses) を 1 train

とし、各 train の間に 50 秒間の休みを入れ、1 日に合計 20 回 (総計 1000 pulses) の刺激を行った。両側補足運動野を刺激するために、500 発ずつで、8 の字コイルの向きを反転させ誘導電流の方向を変えた。刺激は週一度行い 8 週間続けた。sham 刺激と条件を合わせるためのプラセボ電極用を刺激コイル直下近傍、並びに下肢運動野に各一つずつ置き、この電極を末梢用の電気刺激装置に接続した。

UPDRS、HRSD などの臨床評価を、磁気刺激を実施する医師とは、別の医師が経時的に行なった。

倫理面への配慮：本研究は近畿大学医学部倫理委員会に申請し承認を受けた。患者には本研究の趣旨を説明し、文書による同意を得た。また研究に参加した被検者の個人情報保護に最大限の配慮を行なった。

C.研究結果

現在刺激および評価が終了した症例は、男性 4 名、女性 2 名である。発症年齢は 61.3 ± 9.8 歳、罹病期間は 5.5 ± 3.7 年、Hohen Yahr 重症度は 2.6 ± 0.5 であった。補足運

動野刺激 3 例、sham 刺激 3 例であった。症例が少ないが、補足運動野刺激例の UPDRS は、前 51.3±30.5、8 週 40.7±8.3、12 週 36±10、sham 刺激例の UPDRS は、前 34±7.2、8 週 33.3±16.3、12 週 37.3±14.7、と変化した。補足運動野刺激例では、UPDRS 上、点数の改善が認められたが、sham 刺激例では、点数上変化を認めなかった。

D. 考察

我々の検討した 6 症例では、sham 刺激例では刺激前後での経時的変化はなかったが、一方補足運動野刺激例では、改善を示した。検討症例数が少ないため、統計的評価は無理であったが、補足運動野への高頻度磁気刺激が、パーキンソン症状改善の有用性の可能性を示すものかもしれない。

E. 結論

パーキンソン病への補足運動野への高頻度磁気刺激療法を試み、現在計画進行中である。今後、さらに症例を蓄積する予定である。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Nakamura Y, Yamada I, Sakamoto H : Inhibitory effect on cortical silent period following transcranial magnetic stimulation over the cerebellum. 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, 2006
- 2) 山田郁子、中村雄作、阪本光 : 遺伝性脊髄小脳変性症 SCA3(MJD)への連続小脳磁気治療法 (rTMS)の治療効果。第 36 回日本臨床神経生理学学会、2006
- 3) 中村雄作、阪本光、山田郁子 : 小脳刺激による cortical silent pperiod への抑制的効果、第 36 回日本臨床神経生理学

会、2006

4) 阪本光、山田郁子、中村雄作、池内健、小野寺理 : 当院における第 16 番染色体関連優性遺伝性脊髄小脳変性症 4 症例の臨床像と神経生理学的所見。第 36 回日本臨床神経生理学学会、2006

5) 中村雄作、山田郁子、阪本光 : Gerhardt 症候群への Piracetam による治療効果、第 24 回日本神経治療学会総会、2006

5) 山田郁子、中村雄作、阪本光 : 不随意運動を合併した多系統萎縮症患者に対するピラセタムの治療効果、第 47 回日本神経学会総会、2006

研究要旨

本研究はパーキンソン病における高頻度磁気刺激治療の効果判定を目的とする。現在5名の実刺激患者と1例の Sham 刺激患者が治療期間を終了した。UPDRS 総点は5例中3例で改善していた。また、5m歩行も1例ではあるが、歩行時間の短縮を認めた。

本刺激法はパーキンソン病の治療に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

大脳基底核は補足運動野を介して運動野を制御していることが知られている。サルの実験では補足運動野への高頻度磁気刺激により線条体でのドパミン分泌効果が得られており、PET 研究ではその効果が8日以上持続することが示されている。このことから大脳基底核疾患での治療の有効性と長期間の持続性が期待されている。

本研究ではパーキンソン病における高頻度磁気刺激治療の有効性を検討する。

B. 研究方法

対象

パーキンソン病と診断された患者6例を対象とする(表1)。

症例番号	年齢	性別	発症年齢	罹病期間	H-Y重症度
1	79	F	73	6年	2
2	67	M	56	11年	3
3	58	F	51	7年	2.5
4	72	M	56	16年	2.5
5	75	F	73	2年	2
6	72	F	61	11年	2

表1. 対象症例

方法

次の2種類の刺激を行う。

A:補足運動野刺激、B:Sham 刺激。方法の選択は封筒法を用いる。

A. 補足運動野刺激

1)刺激部位:8の字コイルの交点中心を下肢 Tibialis anterior(TA)の運動野から3cm前方に置く。Sham 刺激と条件を合わせるためにプラセボ電極を刺激コイル直下近傍、並びに下肢運動野に各一つずつ置く。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と直行する向きになるように刺激コイルを設置。刺激開始方向は任意とするが、両側補足運動野を刺激するために、500発ずつで8の字コイルの向きを反転させ誘導電流の方向を変える。

3)刺激強度:右TAの軽い収縮状態での域値(AMT)の1.1倍の強度を用いる。

4)刺激数・頻度:誘導電流の方向ごとに10trainずつ刺激を行い、両方向で合計20trainの刺激を行う。1trainは、5Hzの頻度10秒間行う。

50 秒間の休みを入れて、この train を 1 分間に 1 回、合計 20 回行う。刺激総数は 1000 発となる。

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：毎週 1 回行い 8 週間続ける（前後 2 曜日以内のずれは可とする）。

B. Sham 刺激

皮膚刺激：補足運動野に陰極、TA 運動野に陽極を置き末梢刺激装置により刺激する。感覚域値の 2 倍の強度を用いる。頻度回数は磁気刺激と同じとする。下記の音刺激と同期させる。磁気刺激に用いるコイルと同仕様のコイルを磁気刺激装置に接続せずに補足運動野刺激の際と同様の部位に置く。

音刺激：磁気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ところに置き、音を発生させる。

評価

評価する医師には刺激方法はブラインドとし、磁気刺激に関わる医師とは別の医師とする。評価期間は刺激期間の 8 週間と刺激終了後 4 週間とし、評価期間中は、内服などの他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。

評価項目

UPDRS、Hamilton Scale (HRSD)、自覚症状 (VAS)、5 m 歩行時間と歩数の測定。研究などにおける倫理的配慮について

① 研究の対象とする個人の人権擁護
研究への参加は、患者・家族のインフォームドコンセントに基づく自由意志により決定され、自由意志により撤回できることを

保証する。本人の同意能力のない場合は研究の対象としない。

② 研究の対象者に理解を求め、同意を得る方法

対象となる患者に対して説明文書により、
1) 本研究の目的および方法、2) 研究に用いる治療の有効性および危険性、3) 本研究への自由意志による参加、4) 本研究への参加をいつでも撤回できること、5) プライバシーの保護、について十分説明した上、文書によって同意を得る。参加しなくても診療は通常通り行われ何らの不利益が生じないことを説明する。

③ 研究によって生じる対象者の利益・不利益ならびに危険性

利益としては、運動障害および日常生活動作の改善が期待できる。不利益としては痙攣誘発の可能性がある。予定の刺激条件では痙攣誘発の可能性はほとんどないが、日本臨床生理学会が提唱する最新の安全基準を遵守する。

C. 研究結果

補足運動野刺激 5 例（症例 1～5）、Sham 刺激 1 例（症例 6）を行った。

1. UPDRS 総点の変化

症例	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週
1	36	40	35	33	33	37	42
2	83	71	79	70	69	72	62
3	17	31	27	28	20	33	29
4	58	60	64	51	66	84	65
5	51	29	21	26	25	34	30
6	16	7	12	18	15	20	18

2. HRSD 総点の変化

症例	1週	4週	8週	10週	12週
1	5	4	4	4	5
2	3	7	8	6	6
3	1	1	1	0	0
4	11	5	11	13	13
5	9	8	2	4	5
6	3	2	0	3	4

3. VAS の変化 (mm)

症例	1週	2週	4週	6週	8週	10週	12週
1	51	75	65	47	50	—	47
2	83	71	79	70	69	72	62
3	61	71	79	48	74	78	88
4	41	30	39	44	26	42	29
5	39	44	42	54	51	56	37
6	89	92	81	79	83	88	74

4. 5 m 歩行の変化

症例		1週	8週	12週
5	歩行時間 (秒)	68	56	47
	歩数	89	85	86
6	歩行時間	41	45	47
	歩数	80	87	90

D. 考察

8 週後に UPDRS 総点が改善した例は 5 例中 3 例であった。症例 1 は 36 点から 33 点 (8%改善)、症例 2 は 83 点から 69 点 (17%改善)、症例 5 は 51 点から 25 点 (51%改善) に改善していた。VAS の変化はそれぞれ 51 から 50、83 から 69、39 から 51 であった。HRSD の変化はそれぞれ、5 点から 4 点、3

点から 8 点、9 点から 2 点であった。VAS の変化は UPDRS の変化よりも HRSD の変化と相関していたが、UPDRS 改善の大きな症例 5 で VAS と HRSD が共に改善していることが重要と考えられる。

5 m 歩行は 1 例のみであるが、実刺激で歩行時間が短くなっており、刺激終了後にも短くなっていた。刺激の効果が継続しているのか、慣れの影響なのかが問題となる。

E. 結論

高頻度磁気刺激療法はパーキンソン病の治療として有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

刺激中に金槌で叩くような音が聞こえたり、手足が勝手に動くように感じることもある。重い副作用としてけいれん発作が報告されている。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願。登録状況

なし

振戦に対する脳深部刺激療法の効果

分担研究者 横地 房子 都立神経病院 脳神経内科部長

研究要旨：パーキンソン病に対する連続磁気刺激の効果の確立および
脳深部刺激療法と連続磁気刺激の臨床効果の比較検討を行う。

A. 研究目的

不随意運動に対する外科治療として、脳深部刺激療法(DBS)と視床下核(STN)が加わり、不随意運動治療の枠が広がっている。STN-DBSはパーキンソン病(PD)の症状全般を改善させると同時に振戦に対する有効性も報告されている。従来、振戦に対する外科治療の標的は視床 Vim 核 (Vim) で、破壊術である thalamotomy と同様に Vim-DBS も振戦治療に有効である。PD や本態性振戦(ET)の振戦に対する Vim-DBS や STN-DBS の効果について検討した。

B. 研究方法

症例：PD 5 例（平均年齢 59.2 才，平均罹病期間 6.2 年）と ET 2 例（40 才，58 才，経過 6 年と 25 年）に対して DBS を施行した。DBS による振戦改善効果を検討するために術前後で表面筋電図検査を適宜施行した。

C. 研究結果

(1)PD 振戦 5 例中 4 例は抗パ薬が振戦軽減に対して無効で、1 例は強い日内変動があり、オフ時に出現する振戦であった。抗パ薬無効例 4 例中 2 例は STN-DBS、2 例は Vim-DBS を行った。オフ時に出現する振戦例に対しては STN-DBS を施行した。(2) ET 2 例に対して Vim-DBS を行った。(3)Vim-DBS の効果。PD 振戦も ET 振戦も Vim-DBS 開始後刺激強度に応じて振戦は止まった。PD 例は安静時振戦とともに姿勢時にも強く出現する振戦があったが、いずれも刺激開始とともに消失し、刺激をオフにしても振戦は数秒～数十秒出現せず、刺激の after effect が認められた。また刺激開始後、数秒で筋電図による群化放電は一瞬で止まった。(4)STN-DBS の効果。オフ時の振戦は STN-DBS によって日内変動が消失するとともに止まった。抗パ薬無効例の振戦では刺激開始後にすぐに振戦は止まらなかった。刺激中に四肢の随意運動を行うと振戦は抑制された。また筋電図上の群化放電の消長は Vim-DBS において診られるような一瞬の休止ではなく、刺激オンで漸減、オフで漸増した。(5) STN-DBS 1 例で 刺激開始直後、6ヶ月後、5年後で刺激による振戦消長のパターンを筋電図で評価した。

STN-DBS 刺激開始直後には振戦の振幅が変動するが止まらず、6ヶ月後には刺激オンで群化放電が漸減した。5年後には群化放電は Vim-DBS でみられるように一瞬で止まった。

D. 考察および結論

振戦は Vim-DBS でも STN-DBS でも消失する。しかし Vim-DBS と STN-DBS では振戦抑制のパターンが異なった。Vim-DBS は刺激開始によって振戦が一瞬にして止まるが、STN-DBS では振戦が止まりにくく、特に刺激開始後には随意運動が振戦抑制効果を増強する傾向があり、振戦の止まり方も漸減的であった。しかし刺激治療の経過が長くなると Vim-DBS でみられるような一瞬の振戦抑制に変化した。Vim-DBS の振戦抑制は振戦発現系に対して直接的効果である。STN-DBS では随意運動が振戦抑制効果を増強したり、刺激持続が長くなると Vim-DBS と同様な振戦抑制パターンを示した。STN に大脳皮質から直接的入力 (hyperdirect pathway) があり、STN-DBS による振戦抑制効果は振戦発現系に対する直接的効果ではなく、大脳皮質からの入力系が振戦抑制に関与している可能性が推測される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yokochi F, Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. J Neurol. 2006 ; 253 ,Suppl 7: vii17-vii20.

Yokochi F, Effect of deep brain stimulation on FOG. Parkinsonism Relat Disord. 2006 ; Suppl 2 S67-9.

2. 学会発表

横地房子他 ; The effects of deep brain stimulation of subthalamic nucleus for Parkinson's disease. 第 29 回日本神経科学大会 2006 年 7 月

Yokochi F et al: Abnormal postures in Parkinson's disease and deep brain stimulation.. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders.

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

パーキンソン病に対する連続経頭蓋磁気刺激の臨床応用

研究協力者 中馬孝容、高橋春子、竹内直行、生駒一憲
北海道大学病院 リハビリテーション科
北川まゆみ 札幌麻生脳神経外科病院神経内科

研究要旨 パーキンソン病への補足運動野への連続経頭蓋磁気刺激（r TMS）の臨床応用について検討を行った。対象は外来通院中パーキンソン病患者4名でランダムに実刺激とシャム刺激に分け12週間にわたり、プロトコールにそったr TMSを行い、臨床症状、うつスケール、自覚所見について観察した。結果は実刺激の1症例において自覚的な改善の印象を訴えたが、点数に反映はしなかった。今回の結果からはr TMSの効果について結論づけることはできないが、何らかの臨床症状を改善させる可能性が推測された。

A. 研究目的

パーキンソン病に対するr TMSの臨床応用は以前より検討されてきているが、一定の結論は得られていない。今回、全国施設にて同時に行われた補足運動野に対するr TMSのプロトコールを用い、検討を行った。

B. 研究方法

外来通院中のパーキンソン病 4名（男性1名、女性3名）を対象とした。平均年齢は59.5±4.8歳、罹病期間は5.5±2.1年、Hoehn-Yahr重症度分類は2.75±0.5であった。

方法は、患者にインフォームドコンセントを行った上で、ランダムにr TMS実刺激群とSham刺激群の2群に分けた。r TMSは週に1度の8週間続けて行った。評価項目はUPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression), VAS (visual analogue scale) に関しては、r TMS施行中の8週間とr TMS終了後4週間にわたり評価を行った。VASに関しては100%満足できる状態を10cmの位置とし、最悪な状態を0cmの位置とした。

評価期間中はパーキンソン病に対する内服の変更はしていない。また、被検者に対して生活環境は大きく変えないように協力を依頼した。

また、rTMSに関しては、北海道大学倫理委員会の承諾を得て行っている。

C. 研究結果

図1・2・3にUPDRS、HRSD、VASについての結果を示す。症例1と症例3は補足運動野刺激群で、症例2と症例4はシャム刺激群である。ここではrTMS施行前、4週

目、8週目、12週目に関する推移について示している。対象数が4名と少ないこともあり、結果は一定の傾向を示さなかった。症例1では数回のr TMS施行後に「頭の中がすっきりするようになった」、「動きやすい」といった自覚的所見がみられた。症例1におけるUPDRS (1~42) では施行前と比べると点数が低下しており、それはr TMS終了後の12週目においてもさらに低下していた。また、HRSDにおいても徐々に低下をしており、12週目まで維持することができていた。VASに関しては4週目で一旦低下したが、その後改善していった。

シャム刺激群に関しては、症例2のUPDRS評価ではプラセボ効果と考えられる推移を示しているが、他の評価では一定せず、症例4では全くプラセボ効果は見られなかった。全例において、rTMSによる有害事象は経過中認めなかった。

D. 考察

今回は4症例とサンプルサイズが小さく、r TMSの効果に対する結論を述べるのは難しいと考える。ただし、補足運動野刺激群の1例においては、自覚的に明らかなr TMSに対する効果を述べており、UPDRSとHRSDの結果も改善傾向であり、特にHRSDに関しては明らかであった。rTMSの臨床応用の可能性はあるが、症例数を増やし、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

今回の検討において、パーキンソン病に対する補足運動野のrTMSによる効果について結論はだせないが、1症例においてr TMSに対する効果的な自覚的所見がみられた。症例数を増やしての検討が望まれる。

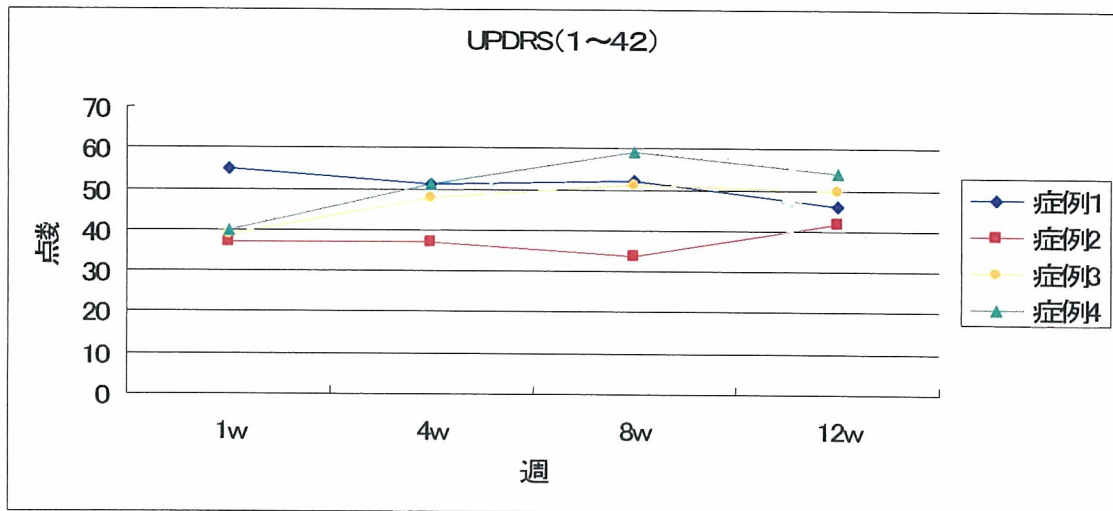


図1 UPDRS (1~42) の推移

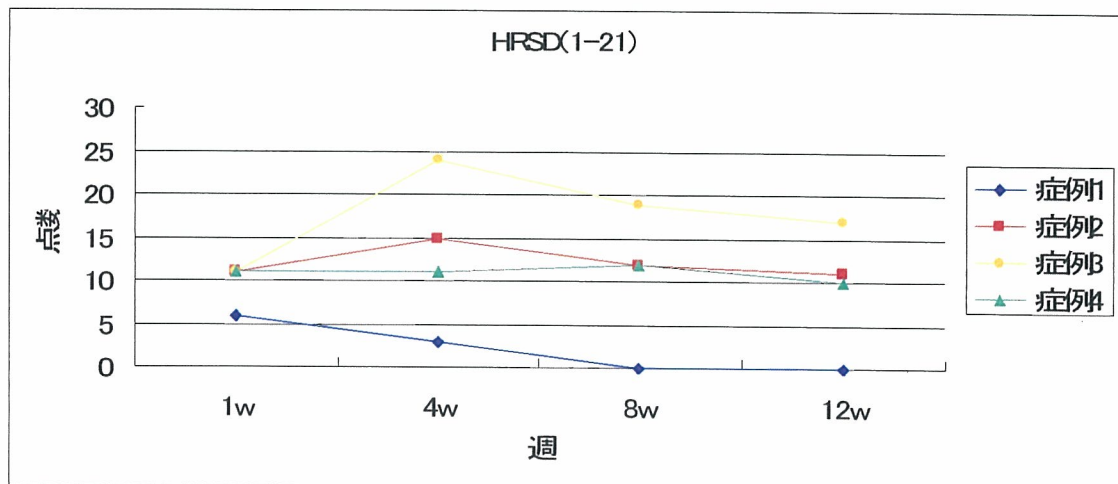


図2 HRSD (1~21) の推移

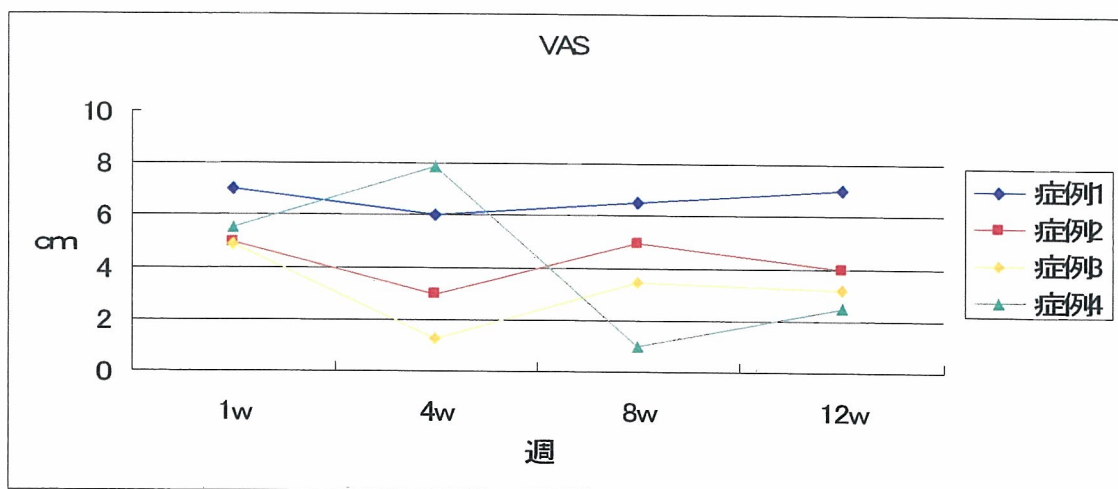


図3 VASの推移

Ⅲ. アンケート

磁気刺激治療に関するアンケート回答用紙 1

Fax to 03-5800-6548 宇川義一 東大神経内科

メールの場合 furubayashi-tky@umin.ac.jp にお送りください

磁気刺激治療一般に関する質問

- 1 磁気刺激治療について聞いたことがありますか？
 - 1 ある
 - 2 ない

- 2 今までに患者さんから磁気刺激治療を依頼されたこと、あるいは磁気刺激治療に関して尋ねられたことがありますか？
 - 1 ある (疾患: _____)
 - 2 ない

- 3 磁気刺激治療の有効性が確認された場合に、治療として考慮しますか？
 - 1 する
 - 2 しない

- 4 磁気刺激治療で出現する可能性のある副作用が心配ですか？
 - 1 非常に心配
 - 2 心配である
 - 3 余り気にならない
 - 4 全く気にならない

- 5 どのような疾患に対して行なうことに興味を持っていますか
 - 1 パーキンソン病
 - 2 うつ病
 - 3 脊髄小脳変性症
 - 4 疼痛
 - 5 ジストニア
 - 6 その他 (_____)

- 6 磁気刺激治療の効果があると期待していますか
 - 1 期待している
 - 2 期待していない
 - 3 どちらとも言えない

- 7 将来的に磁気刺激を用いた治療研究が実施された際、参加のご意志がありますか？
 - 1 ある・連発磁気刺激装置を所有している
 - 2 あるが、連発磁気刺激装置を所有していない
 - 3 ない
 - 4 分からない

磁気刺激治療に関するアンケート回答用紙2

連続磁気刺激治療を実際に行なっている先生方への質問

1 対象疾患についてお答え下さい

- 1 パーキンソン病
- 2 うつ病
- 3 脊髄小脳変性症
- 4 疼痛
- 5 ジストニア
- 6 その他 ()

2 実際に効果がありましたか (疾患毎にお答え下さい)

1 パーキンソン病	効果有り	効果無し	判定保留
2 うつ病	効果有り	効果無し	判定保留
3 脊髄小脳変性症	効果有り	効果無し	判定保留
4 疼痛	効果有り	効果無し	判定保留
5 ジストニア	効果有り	効果無し	判定保留
6 その他 ()	効果有り	効果無し	判定保留

3 使用コイルに関して (複数回答可)

- 1 円形コイル
- 2 8の字コイル
- 3 コーンコイル
- 4 その他

4 刺激部位 (複数回答可)

- 1 運動野
- 2 前頭前野
- 3 小脳
- 4 補足運動野
- 5 その他 ()

磁気刺激治療に関するアンケート回答用紙 3

5 刺激条件について (複数回答可、それぞれの組み合わせをお答え下さい)

刺激部位	強度	頻度	刺激総数
		1 Hz 以下	500 回
		1 Hz より早く 5 Hz 以下	500 より多く 1000 以下
		5 Hz より早く 10 Hz 以下	1000 より多く 2000 以下
		10 Hz より早い	2000 より多い

強度に関しては、収縮時の運動野閾値に対する比率でお書き下さい。他の指標を用いている場合はそれでお書き下さい。

刺激部位	強度	頻度	刺激総数
		1 Hz 以下	500 回
		1 Hz より早く 5 Hz 以下	500 より多く 1000 以下
		5 Hz より早く 10 Hz 以下	1000 より多く 2000 以下
		10 Hz より早い	2000 より多い

刺激部位	強度	頻度	刺激総数
		1 Hz 以下	500 回
		1 Hz より早く 5 Hz 以下	500 より多く 1000 以下
		5 Hz より早く 10 Hz 以下	1000 より多く 2000 以下
		10 Hz より早い	2000 より多い

6 その他お気づき点が御座いましたら、お書き下さい。

ご協力ありがとうございました。

ご所属 _____

お名前 _____

IV. 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

先日の「パーキンソン病の“新”磁気刺激治療」研究班・班会議で決定した以下のプロトコールで研究を行う。

I. 対象

1 施設当たり「パーキンソン病患者」さんを「6例」

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. 原則としてこれまでに磁気刺激治療の受療のない患者さんに限る。但し、刺激治療受療後、約半年以上経過した患者さんはこの限りではない。
3. on-phase の状態で Yarh II-IV 度の患者を対象とする (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。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。

II. 磁気刺激法 (biphasic)

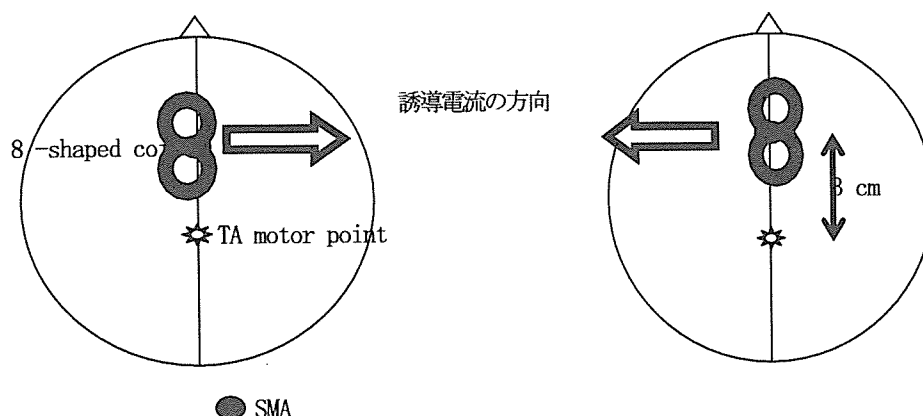
次の2種類の刺激を行う。	補足運動野刺激	6例
	sham 刺激	6例

刺激中、患者さんは耳栓を付け、刺激コイルは8の字コイルを使用。

1. 補足運動野刺激

- 1) 刺激部位：8の字コイルの交点中心を下肢 Tibialis Anterior (TA) の運動野から3cm前方に置く。sham 刺激と条件を合わせるためのプラセボ電極用を刺激コイル直下近傍、並びに下肢運動野に各一つずつ置く。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と直行する向きになるように刺激コイルを設置。刺激開始方向は任意とするが、両側補足運動野を刺激するために、500発ずつで、8の字コイルの向きを反転させ誘導電流の方向を変える。従って刺激順序は任意であるが、以降の刺激の際も刺激順序は変更しないこと。コイルの向きは sham 刺激の際も同様に維持・反転させる。
- 3) 刺激強度：右 TA の軽い収縮状態での閾値 (AMT) の1.1倍の強度を用いる。但し、AMTに明らかな左右差を認めた場合、閾値の高い側の刺激強度を用いることとする。左右の初回に決めた強度を2回目以降も使用し刺激する。
- 4) 刺激数・刺激頻度：誘導電流の方向毎に10 train ずつ刺激を行い、両方向で合計20 train の刺激を行う。1 train は、5 Hz の頻度で10秒間行う (1 train = 50 pulses の刺激)。50秒間の休みを入れて、この train を1分間に1回、合計20回行う。全体で5 (Hz) × 10 (train) × 20 (回) で、1000 pulses 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：毎週一度行い8週間続ける（前後2曜日以内のずれは可とする）。



2. Sham 刺激

皮膚刺激：補足運動野（TA 運動野の 3 cm 前方）に陰極、TA 運動野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（5 Hz/1000 pulse）。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、補足運動野刺激の際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。刺激強度と頻度は補足運動野刺激と同様とする。

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 4 週間とし、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	10 週目	12 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い、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。

尚、各評価は刺激実施当日の直前に行うことが望ましい。すなわち、第 1 週目の評価は、続く一連の刺激療法に先立って行われることとなる。つまり、データとしての初期値となるモノである。

* 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。

V. 開 催 会 議

平成 18 年度 班会議（報告会）

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」班

平成18年度 第1回班会議

開催日時： 平成 18 年 7 月 8 日（土曜日）

場 所： 東京大学医学部附属病院入院棟（A 棟） 1F レセプションルーム
東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院
電話 03-3815-5411

班会議内容：

1. 辻先生より報告：厚生省による評価について
産業医大神経内科 班長 辻 貞俊
2. 神経精神疾患に対する磁気刺激治療に関する全国アンケート～
脳外科の先生方へのアンケート～途中経過報告
東大病院神経内科 濱田 雅
3. 補足運動野連続磁気刺激による大脳基底核疾患治療研究の途中
経過、およびプロトコルの説明
4. 東大病院神経内科 岡部 慎悟
5. 研究内容についての討議

出席者： 辻 貞俊 魚住 武則 玉川 聡 漆原 良 飛松省三
緒方 勝也 佐久間研司 中村雄作 福留隆泰 清水俊夫
宇川義一 岡部慎吾 濱田 雅 水野洋子 中馬孝容 小森哲夫
杉山憲嗣 赤嶺壮一 大橋寿彦 田中篤太郎 齋藤洋一 貴島晴彦
谷 直樹 松永 薫 工藤里美

以上 21 名