

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

補足運動野反復磁気刺激による大脳基底核疾患治療の開発

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 年(2007) 3 月

主任研究者 辻 貞 俊

## 目 次

### I. 総括研究報告書

補足運動野反復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  
—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

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

パーキンソン病における前頭葉への反復経頭蓋磁気刺激の前頭葉機能への影響  
北海道大学病院リハビリテーション科 中馬孝容  
札幌麻生脳神経外科病院神経内科 北川まゆみ

補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の研究  
熊本機能病院神経内科 松永 薫

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）

## 総括研究報告書

### 「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」に関する研究

主任研究者 辻 貞俊 産業医科大学神経内科 教授

研究要旨：本研究の目的は、補足運動野に対する反復磁気刺激治療が大脳基底核疾患の治療法として有効かどうかを検討することである。今年度はパーキンソン病患者さんへアンケートを行い、反復磁気刺激治療に関する期待度調査を行った。結果、多くの患者が磁気刺激治療の効果を期待していることが判明した。またパーキンソン病での補足運動野反復磁気刺激治療効果に関する研究の最終集計・解析を行った。反復磁気刺激群において UPDRS 合計スコア/UPDRS パートⅢスコアは有意な改善を認めた ( $p < 0.005$ )。一方 sham 刺激群では、UPDRS 合計スコア/パートⅢスコア/自覚症状は有意な改善を認めなかった。以上から、補足運動野反復磁気刺激が、パーキンソン病患者の症状、特に運動症状の改善をもたらしたと考えた。

分担研究者：所属施設	福島県立医科大学神経内科	研究協力者：所属施設	札幌麻生脳神経外科病院
氏名	宇川 義一	氏名	神経内科
分担研究者：所属施設	徳島大学大学院ヘルスバイ	研究協力者：所属施設	北川 まゆみ
オサイエンス研究部	氏名	研究協力者：所属施設	埼玉医科大学神経内科
神経情報医学分野	氏名	研究協力者：所属施設	小森 哲夫
氏名	梶 龍兒	研究協力者：所属施設	大阪大学大学院医学系
分担研究者：所属施設	九州大学大学院医学研究院	研究協力者：所属施設	研究科脳神経外科
臨床神経生理分野	氏名	研究協力者：所属施設	齋藤 洋一
氏名	飛松 省三	研究協力者：所属施設	浜松医科大学脳外科
分担研究者：所属施設	鳥取大学医学部	氏名	杉山 憲嗣
脳神経内科	氏名	研究協力者：所属施設	聖隷浜松病院脳外科
氏名	中島 健二	氏名	田中 篤太郎
分担研究者：所属施設	近畿大学医学部堺病院	研究協力者：所属施設	北海道大学病院
神経内科	氏名	研究協力者：所属施設	リハビリテーション科
氏名	中村 雄作	氏名	中馬 孝容
分担研究者：所属施設	国立病院機構長崎神経医	研究協力者：所属施設	東京大学神経内科
療センター神経内科	氏名	研究協力者：所属施設	花島 律子
氏名	福留 隆泰	研究協力者：所属施設	熊本機能病院神経内科
分担研究者：所属施設	都立神経病院神経内科	氏名	松永 薫
氏名	横地 房子	研究協力者：所属施設	九州大学デジタルメン
		氏名	宮城 靖
		研究協力者：所属施設	東京大学神経内科
		氏名	濱田 雅

## A. 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。このため、より多数例での検討が必須であると考え、平成17年度からの3年間にわたり、パーキンソン病患者に対して補足運動野反復磁気刺激、およびシヤム刺激を行い治療効果の差異について検討し今年度はその最終解析を行った。一方、反復磁気刺激に対する患者の意識・医師の期待度等を調査することも本研究の重要な目的である。平成17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。昨年度は、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い、やはり磁気刺激治療に対する期待度が高く、またパーキンソン病などへの興味が高いことが判明した。以上を踏まえ、今年度は、パーキンソン病患者への磁気刺激治療法に対する期待度を調査し、今後の研究の方向性に関する情報を得ることを目的としたアンケート調査を実施した。

## B. 研究方法

### 全国アンケート調査:

平成19年度はパーキンソン病患者319名を対象にアンケートを実施した。アンケートは記入式で当研究班参加施設における外来通院中患者を

対象に行った。

### 補足運動野刺激に関する研究:

猿での基礎実験に基づいて考案した、5Hz・10秒間の刺激を一分間隔で20回施行し全体で1000発の刺激を行う反復磁気刺激を施行した。この一連の反復刺激を、週1回・8週間続けた。治療目的の刺激は、特殊なコイルを補足運動野上に置いて施行し対照としてのシヤム刺激は、以前我々が考案した realistic シヤム刺激を用いた。治療効果の評価は、刺激条件を知らない医師が(刺激法のブラインド化)、UPDRS/ハミルトンうつスケール(HAM-D)により行い、自覚症状は visual analog scale で評価した。結果を実刺激群とシヤム刺激群の間で統計学的方法(ANOVA)を用いて比較した。

(倫理面への配慮)

以上の対象患者エントリー・刺激方法・患者アンケートに関しては、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。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。

## C. 研究結果

### 全国アンケート調査:

患者アンケートでは、磁気刺激治療を受けてみたいかという問いには32%が受けてみたいと回答した。また46%の患者が磁気刺激治療に期待すると回答した。

### 補足運動野刺激に関する研究:

パーキンソン病患者を対象に補足運動野反復磁気刺激に関する研究を行った。患者を上記2種類の刺激方法に無作為に割り付け、磁気刺激治療を行った。

平成17年7月から平成19年7月までに登録された総症例数は99例(男性55名、女性44名)。1例はプロトコール実施中に内服薬変更があり解析から除外した。実刺激群(55例)、シヤム刺激群(43例)であった。両群で臨床症状・各評価項目に有意な差を認めなかった(Table 1, 2)。

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

	SMA group (N = 55)	Sham group (N = 43)	P value
Age - years			
Mean (SD)	65.3 (8.9)	67.4 (8.5)	0.211
Median (range)	66 (39 - 82)	69 (43 - 82)	
Interquartile range	59.0 - 71.5	63.5 - 72.5	
Male sex - no. (%)	29 (53)	25 (58)	0.593
Age of onset - years			
Mean (SD)	57.2 (9.9)	59.5 (10.2)	0.133
Median (range)	58 (28 - 78)	61 (34 - 79)	
Interquartile range	50.0 - 65.0	56.0 - 66.5	
Duration of illness - years			
Mean (SD)	8.1 (4.2)	7.8 (6.7)	0.177
Median (range)	8.0 (1 - 16)	5.0 (1 - 32)	
Interquartile range	5.0 - 11.0	3.0 - 10.5	
Hoehn-Yahr stage - no. (%)			0.246
1	0 (0)	0 (0)	
2	19 (34.5)	13 (30.2)	
3	33 (60.0)	23 (53.5)	
4	3 (5.5)	7 (16.3)	
5	0 (0)	0 (0)	

Table 2. Initial values of UPDRS scores, HAM-D, and subjective scores (VAS)

	SMA group (N = 55)	Sham group (N = 43)	P value
UPDRS			
Part III: Mean (SD)	23.0 (9.7)	25.8 (13.5)	0.387
Median (range)	22 (5 - 44)	24 (5 - 71)	
Interquartile range	16.5 - 30.0	17.5 - 33.0	
Total: Mean (SD)	37.6 (15.2)	44.0 (19.1)	0.133
Median (range)	37 (12 - 67)	44 (14 - 94)	
Interquartile range	26.0 - 49.0	29.0 - 55.0	
HAM-D: Mean (SD)	5.5 (4.8)	7.5 (5.6)	0.062
Median (range)	4 (0 - 19)	7 (0 - 23)	
Interquartile range	2.0 - 8.0	4.0 - 9.0	
VAS: Mean (SD)	51 (17)	49 (20)	0.662
Median (range)	50 (16 - 92)	50 (15 - 89)	
Interquartile range	39.5 - 60.5	32.5 - 61.0	

98 例中 5 例において、治療を中止した（実刺激群：2 例、シャム刺激群：3 例）。特に重症なものでなく、また刺激の副作用と言える証拠もなかった。

実刺激群では、UPDRS 合計スコア/UPDRS パートⅢスコアは 4 週目から 12 週目まで有意な改善を認めた ( $p < 0.005$ ) (図 1A,C)。合計スコア/パートⅢスコアは平均 6.2 ポイント/4.6 ポイント (12 週目) 改善していた(図 1A,C)。12 週目において、合計スコア/パートⅢスコアの改善度の検討については、実刺激群とシャム刺激群で有意な差を認め ( $\chi^2$  二乗検定)、改善した患者が実刺激群で多いという結果であった (図 1B,D)。また合計スコアが 8 ポイント以上の有意な改善を示した患者の割合が実刺激群では 49%認められた。

うつ症状 (HAM-D) は 4 週目から ( $p < 0.05$ )、自覚症状は 8 週目から ( $p < 0.05$ ) 有意に改善傾向が認められた (図 2、3)。一方シャム刺激群では、うつ症状は 8 週目から改善傾向を認めた ( $p <$

0.05) が、UPDRS 合計スコア/パートⅢスコア/自覚症状は有意な改善を認めなかった (図 1-3)。

図 1 UPDRS 合計スコア(A)・パートⅢ(B)の推移と 12 週での改善度別患者割合(B,D)

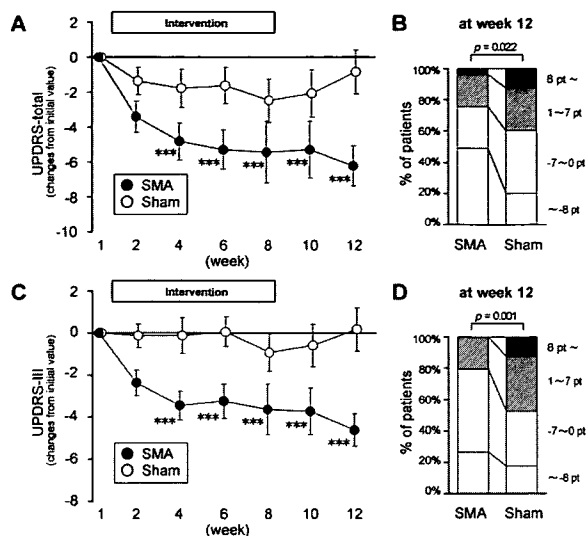


図 2 HAM-D の推移

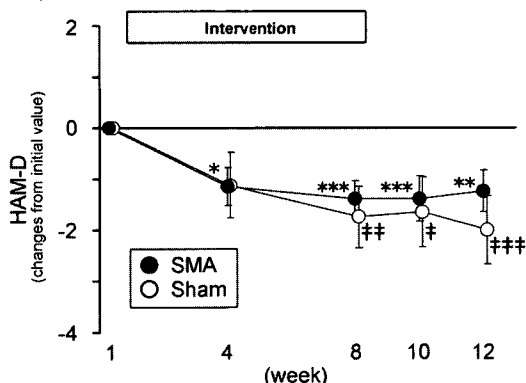
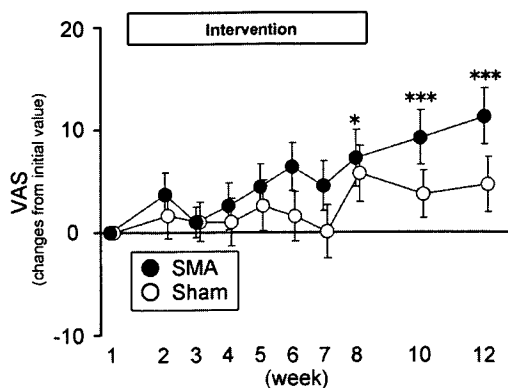


図 3 VAS の推移



## D. 考察

### 全国アンケート調査

磁気刺激治療法に対する医師や患者の期待度を調査することは本研究の重要な目的である。平成17、18年に行った神経内科、脳神経外科医へのアンケート調査から、多くの医師が磁気刺激治療の効果に期待している事と、パーキンソン病に対する効果に関して関心が高いことが判明した。今年度に行った患者アンケートでも、やはり反復磁気刺激に対する期待感が高いことが判明した。今年度の結果から、高齢化に伴い増加している大脳基底核疾患について新たな治療法の開発が切望されていることが明らかになった。特に反復磁気刺激治療への期待度が高いことが判明し、今後の科学研究施策作成にあたり重要な情報であると考ええる。

### パーキンソン病での補足運動野反復磁気刺激治療効果に関する研究

3年間にわたり、パーキンソン病患者での補足運動野に対する反復磁気刺激治療効果に関して研究を行った。今回の研究により、補足運動野に対する反復磁気刺激が、パーキンソン病の治療に有効であるという、画期的な知見を得ることができた。補足運動野刺激を行うという独創的発想のもとパーキンソン病の運動症状改善に有効であることを見出した今回の成果は、新規性を有しており極めて学術的意義が高いと考ええる。

補足運動野反復磁気刺激による治療効果が得られた機序については、パーキンソン病において興奮性の低下が予測している補足運動野を磁気刺激によって促通したことによる効果であると推定した。

パーキンソン病はプラセボ効果の高い疾患であり適切な対照なしには新たな治療法の確立は困難である。過去の反復磁気刺激治療に関する報告は大脳基底各疾患については少数例の報告であり、また評価者をブラインド化したものや適切な対照をおいたものは以前の我々の報告以外にない。今回の研究はこういった問題点を踏まえており、科学的な重要性が高いといえる。我々が過去に報告した刺激方法は科学的に効果を認めるとは言えないと結論したが、同じ研究方法を用いているにもかかわらず、今回は効果があると結論できた事は意義深い。更に、他の大脳基底核疾患

や神経難病に対する反復磁気刺激治療に関する治療研究を今後進めていく上で、反復磁気刺激が神経難病に有効となる可能性が期待されること、適切な対照をおくことが重要であること、といった研究指針に重要な情報を提供することができたと考える。

## E. 結論

補足運動野反復磁気刺激はパーキンソン病の運動症状に対して有効な治療であると結論した。

全国アンケート調査により大脳基底核疾患、特にパーキンソン病について反復磁気刺激治療への期待度が高いことが判明した。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, and The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. Mov Disord (in submission)

武智詩子、魚住武則、辻貞俊. 連続磁気刺激の実際.臨床神経科学 2007;25(1):102-103

赤松直樹、辻貞俊. 特集/経頭蓋磁気刺激法-脳刺激が神経・精神疾患の治療法として有用か-経頭蓋磁気刺激法のてんかん治療への応用.神経治療.2006;23(5):489-492

岡部慎吾、宇川義一. 脊髄小脳変性症.神経治療学 2006;23(5):477-482

漆原良、梶龍兒. ジストニアに対する反復経頭蓋磁気刺激.神経治療学 2006 ; 23(5):493-497

### 2. 学会発表

濱田雅、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激治療開発班. 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. 第 49 回日本神経学会総会  
2008 年 5 月 (予定)

濱田雅、岡部慎吾、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激  
治療の開発班. 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. 第 48 回日本神経  
学会総会 2007 年 5 月

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

## II. 分 担 研 究 報 告

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:平成 18 年に引き続き、本研究班のプロトコールに沿って、未施行だった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)を行い、その治療効果を 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 12 例(42-69 歳、男 7 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(HRS)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。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が補足運動野刺激でより改善度が高かった。日常動作(UPDRS5-17)よりも客観的評価である運動能力検査(UPDRS18-31)における改善が顕著であった。HRS は補足運動野刺激で軽度改善する傾向があった。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。しかしその改善度は予想より低かった。

結論:本治療法は安全で有効性があると考えられ、今後有用な治療法の1つになると考えられた。

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。A 群は 6 例(男 2, 女 4, 42-65 歳)であり、治療前の UPDRS は  $44.8 \pm 16.2$  点であった。B 群は 6 例(男 5, 女 1, 50-69 歳)であり、治療前の UPDRS は  $51.4 \pm 8.8$  点であった。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、B 群の 1 例が脱落したが(運動症状の悪化により通院が不可能となったため)現在まで 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。明らかな有害事象は認められなかった。

UPDRS(1-42)は両群とも治療前よりも 6 週後、8 週後、10 週後、12 週後で改善が認められた。改善のピークは 6-8 週後であり、10-12 週後には軽度悪化していた。8 週後における改善度は A 群で -12.3 点、B 群で -8.6 点であり、A 群の方が改善度が高い傾向がみられた。

UPDRS の改善度を日常生活動作(5-17)と運動能力検査(18-31)に分けて検討すると A 群で

は、8 週後の評価では前者が -2 点に対して後者は -8.8 点であった。運動能力検査のなかで具体的にどの症状が改善したかという一定の傾向はなかったが、振戦の軽減が目立つ印象であった。

HRSD は治療後、有意な変化は両群とも認められなかったが、A 群で軽度改善した傾向がみられた。

患者満足度(VAS)は両群とも 2-4 週後で軽度低下し、その後改善の傾向になった。治療前と 12 週後との比較では A 群で +0.8cm、B 群では +0.3cm であった。

A 群の著効例を 1 例呈示する。67 歳男性で発症から 5 年経過した Yahr III 度の症例である。治療前から比較して 8 週後、10 週後で UPDRS (18-31)で -16 点の改善を認めた。自覚的には 4 週後から振戦が軽減し、8 週後からイライラ感や、足が張った感じが改善した。しかし UPDRS (5-17)では改善は認められなかった。

### 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。全体的な印象では A 群(SMA 刺激)の方が B 群(sham 刺激)よりも有効であった。改善のピークは 8-10 週後であり、その効果は徐々に消失していく経過を示した。さらに主観的評価である UPDRS (5-17)よりも客観的評価である UPDRS (18-31)で明らかな改善がみられたことも治療効果の信頼性が高いことを示していると考えられる。患者満足度は予想していたものより低かったが、患者のこの治療に対する期待度が高いことを反映しているものと考えられ

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を検討を行った。sham 刺激群と比較しても有効性は高いと推測された。統計学的有意差を得るためには多数例における解析が必要と考えられるが、今後有用な治療法の1つになると期待される。

## G. 研究発表

### 1.論文発表

武智 詩子・魚住 武則・辻 貞俊:

連続磁気刺激の実際

臨床神経科学 25(1):102-103 2007年

Ishikawa, S. ・Matsunaga, K. ・Nakanishi, R. ・Kawahira, K. ・Murayama, N. ・Tsuji, S. ・Ying-Zu Huang ・John C. Rothwell:

Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials

Clinical Neurophysiology 118(5):1033-1043

2007年

辻 貞俊・赤松 直樹:

電気刺激によるてんかん治療

日医雑誌 136(6):1098-1098 2007年

魚住 武則・武智 詩子・辻 貞俊:

脊髄性ミオクローヌス様不随意運動の電気生理学的診断

臨脳波 49(11):701-708 2007年

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

## 分担研究報告書

### 「補足運動野反復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 宇川義一 福島県立医科大学神経内科 教授

**研究要旨：**本研究班の目的は、補足運動野に対する反復磁気刺激治療が大脳基底核疾患の治療法として有効かどうかを検討する一方で反復磁気刺激に対する患者の意識・医師の期待度等を調査することである。今年度はパーキンソン病患者さんへアンケートを行い、反復磁気刺激治療に関する期待度調査を行った。結果、多くの患者が磁気刺激治療の効果に期待していることが判明した。

#### A. 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し、また一方で反復磁気刺激に対する患者の意識・医師の期待度等を調査することも本研究の重要な目的である。今年度は、パーキンソン病患者への磁気刺激治療法に対する期待度を調査し、今後の研究の方向性に関する情報を得ることを目的としたアンケート調査を実施した。

#### B. 研究方法

##### 全国アンケート調査：

平成19年度はパーキンソン病患者319名を対象にアンケートを実施した。アンケートは記入式で当研究班参加施設における外来通院中患者を対象に行った。

(倫理面への配慮)

以上の対象患者エントリー・刺激方法・患者アンケートに関しては、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。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。

#### C. 研究結果

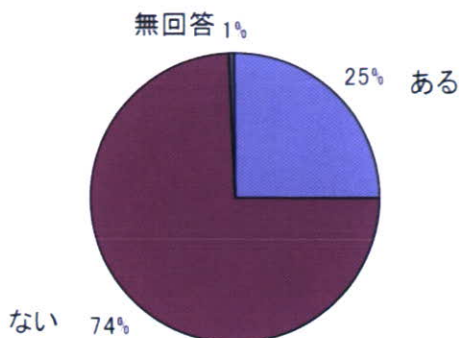
患者プロフィールは表1のとおりである。

表1

— 男性137名 女性180名 無回答2名	
• 40～49歳	3名(1%)
• 50～59歳	34名(11%)
• 60～69歳	117名(37%)
• 70～79歳	133名(41%)
• 80歳以上	30名(9%)
• 無回答	2名
— 罹病期間	
• 5年未満	140名(44%)
• 5年以上10年未満	105名(33%)
• 10年以上	71名(22%)
• 無回答	3名(1%)

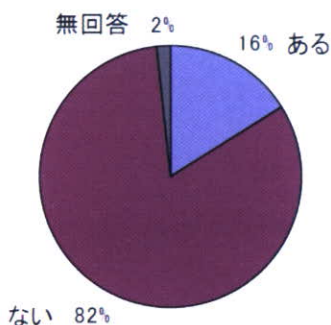
磁気刺激について聞いたことがあるかとの問いには25%があると回答した(Q1)。

Q1 磁気刺激治療について聞いたことがあるか



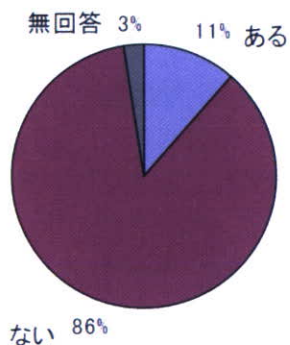
主治医から磁気刺激治療を勧められたことがあるかとの問いには16%があると回答した(Q2)。

Q2 主治医から磁気刺激治療を勧められたことがあるか



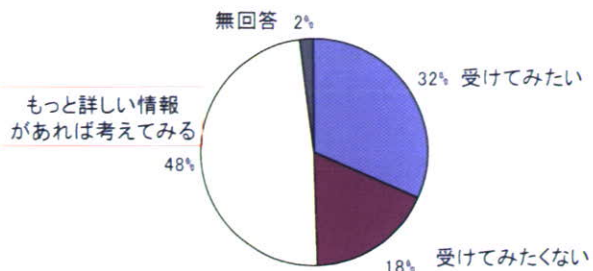
今までに磁気刺激治療を受けたことがあるかとの問いには11%があると回答した(Q3)。

Q3 今までに磁気刺激治療を受けたことが



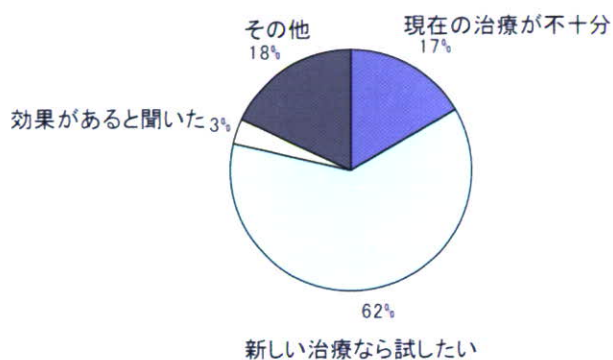
磁気刺激治療を受けてみたいかという問いには32%が受けたいと回答し、48%がもっと詳しい情報があれば考えてみると回答した(Q4)。

Q4 磁気刺激治療を受けてみたいと思うか



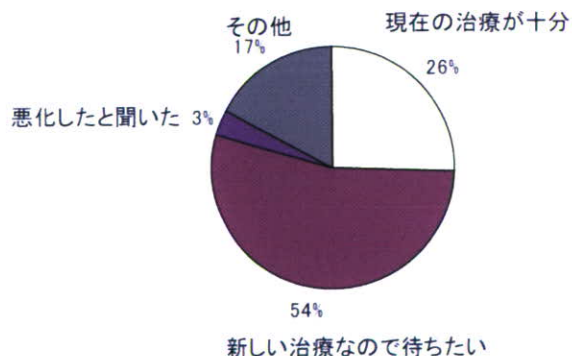
Q4 で受けたいと思うと回答した患者に、その理由を聞いたところ、62%が新しい治療なら試したいと回答した。

Q5 磁気刺激治療を受けてみたいと思う理由



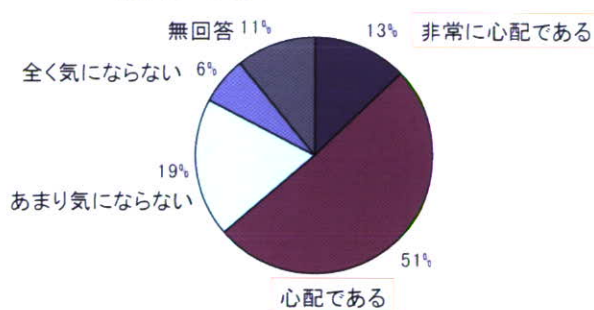
一方で、受けたくないと回答した患者の54%が新しい治療なら待ちたいと回答した。

Q6 磁気刺激治療を受けてみたくないと考える理由



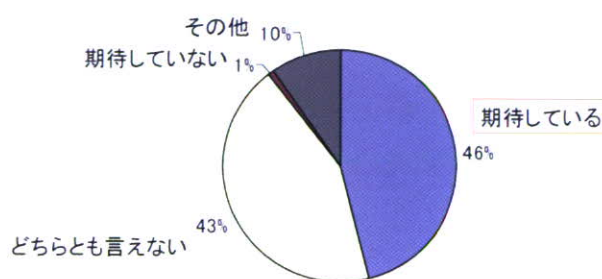
磁気刺激治療についての副作用に関する心配は約60%の患者が心配であると回答した。

Q7 磁気刺激治療で出現する可能性のある副作用が心配か



最後に、磁気刺激治療について期待しているかという質問には46%が期待していると回答した。

Q8 磁気刺激治療の効果があると期待しているか



## D. 考察

### 全国アンケート調査

磁気刺激治療法に対する医師や患者の期待度を調査することは本研究の重要な目的である。平成17、18年に行った神経内科、脳神経外科医へのアンケート調査から、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と、パーキンソン病に対する効果に関して関心が高いことが判明した。今年度に行った患者アンケートでも、やはり反復磁気刺激に対する期待感が高いことが判明した。この結果から、磁気刺激治療の社会的必要性・患者と医師の期待度などが明白となり、今後の研究の方向性に関する示唆に富む情報が得られたと考えられる。さらにアンケート調査により高齢化に伴い増加している大脳基底核疾患について新たな治療法の開発が切望されていることが明らかになった。特に反復磁気刺激治療への期待度が高いことが判明し、今後の科学研究施策作成にあたり重要な情報であると考えられる。

## E. 結論

全国アンケート調査により大脳基底核疾患、特にパーキンソン病について反復磁気刺激治療への期待度が高いことが判明した。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, and The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* (in submission)

岡部慎吾, 宇川義一. 脊髄小脳変性症. *神経治療学* 2006;23(5):477-482

### 2. 学会発表

濱田雅, 宇川義一, 辻貞俊, 磁気刺激治療開発班. 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. 第49回日本神経学会総会 2008年5月(予定)

濱田雅, 岡部慎吾, 宇川義一, 辻貞俊, 磁気刺激治療の開発班. 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. 第48回日本神経学会総会 2007年5月

## G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

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(rTMS)によるパーキンソン病への有効性を検討するために、5Hzの頻度で50秒おきに10秒間の刺激を20分間、合計1000回の磁気刺激もしくはsham刺激を週1回、8週間にわたり行い、UPDRS、Hamiltonのうつ病尺度および主観評価により効果を比較した。昨年度より継続の2名に加えて、4名の患者の参加があり、うち1名をrTMS、5名をsham刺激を与える群とした。少数例での検討であるが、sham刺激においても、UPDRS、Hamiltonのうつ病尺度、主観評価に試験期間中の改善傾向が見られた。しかし、この変化は刺激期間終了4週間には開始前の値に戻っており、短期間しか持続しなかった。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激は、非侵襲的に大脳皮質を刺激する方法として、様々な疾患で治療法への応用が試みられている。しかし、パーキンソン病では、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、多施設間共通プロトコールによるrTMS及びsham刺激の効果の比較から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た。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た。評価は、UPDRS及びHamiltonのうつ病尺度、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)による主観評価を用いた。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週間評価を行う。刺激方法は、評価者および患者には知らせずに行った。

(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

った。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た。

### C. 研究結果

昨年度から継続中の2名に加え、本年度は4名のエントリーがあり、実刺激群に1名、sham刺激群に5名を振り分けた。全ての患者が体調不調などを訴えることなく、試験期間を終了した。実刺激を受けた1名では、刺激開始前(1週目, 15点)に比して刺激期間最終週(8週目, 9点)で、UPDRSの合計点の低下を示し、刺激終了後(12週目)もその値は維持された(10点)が、Hamiltonのうつ病尺度の合計点は徐々に悪化する傾向(1→2→5点)を示し、主観評価に変化はなかった(6.7→6.6→7.0)。sham刺激群の5名の平均値では、UPDRSの合計点は、刺激期間中に低下し、刺激期間終了後も維持されていた(1週目,  $36.2 \pm 8.1$ →8週目,  $30.7 \pm 9.9$ →12週目,  $31.2 \pm 11.4$ )。Hamiltonのうつ病尺度は刺激期間中だけでなく、刺激期間終了後も低下する傾向を示していた( $5.2 \pm 2.3$ → $4.4 \pm 2.4$ → $2.6 \pm 2.3$ )が、主観評価は刺激期間最終週には改善傾向を示すものの、刺激期間終了後には開始前の値に近づいていた( $3.6 \pm 2.2$ → $5.0 \pm 1.8$ → $3.8 \pm 0.9$ )。

### D. 考察

本年度中に試験期間を終了した症例では、実刺激を受けたのは1例のみのため、sham刺激群について考察を行う。sham刺激でも、UPDRS, Hamiltonのうつ病尺度、主観評価ともに刺激期間中に改善する傾向が見られており、このような刺激でも効果がある可能性を示しているが、UPDRS, 主観評価ともに刺激期間終了後4週間で開始前の値に戻っており、短期間しか維持されなかった。ただし限られた症

例での結果であり、今後、全施設の結果をまとめ、実刺激の結果と比較した上での検討が必要となる。

### E. 結論

6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。その結果、sham刺激でも改善が見られる傾向が示されたが、その効果は4週間程度で消失してしまうようである。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

細野裕希他: 反復経頭蓋磁気刺激の位相に関する生理的研究—体性感覚誘発電位を用いて—, 臨床神経生理学 35(6): 473-478, 2007.

#### 2. 学会発表

細野裕希他: 反復経頭蓋磁気刺激の刺激特性の違いが体性感覚誘発電位と脳血流に及ぼす影響, 第37回日本臨床神経生理学会, 宇都宮, 2007年11月

漆原良他: 超低頻度および低頻度反復経頭蓋磁気刺激が書痙患者の体性感覚誘発電位に及ぼす影響, 第37回日本臨床神経生理学会, 宇都宮, 2007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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
細野裕希, 漆原良, 島津秀紀, 梶 龍兒	反復経頭蓋磁気刺激の位相に関する生理的研究—体性感覚誘発電位を用いて—	臨床神経生理学	35(6)	473-478	2007
細野裕希, 漆原良, 島津秀紀, 浅沼光太郎, 梶龍兒, 國金大和, 森田奈緒美, 原田雅史	反復経頭蓋磁気刺激の刺激特性の違いが体性感覚誘発電位と脳血流に及ぼす影響	臨床神経生理学	35(5)	382	2007
漆原 良, 細野祐希, 島津秀紀, 浅沼光太郎, 梶 龍兒	超低頻度および低頻度反復経頭蓋磁気刺激が書痙患者の体性感覚誘発電位に及ぼす影響	臨床神経生理学	35(5)	382	2007

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  
宮城 靖 九州大学大学院デジタルメディシン・イニシアチブ

### 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 YahrⅢ度のパーキンソン病患者 3 例(歳、男 3 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、5 Hz、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。

結果：SMA 刺激は UPDRS で 57.0 から 58.3 点、ハミルトンスコアで 1.3 点から 2.3 点、VAS が 6.0 から 7.3 点へ横ばいからやや増悪した。3 例中 1 例で DBS 手術を施行したが出血によりその後の評価ができなかった。

結論：SMA 刺激は多数の検討では PD の症状改善に有効性が期待できるが、DBS の効果の予測などに有効か今後検討を要する。

#### 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。本年は特に DBS (脳深部刺激両方)の候補例を登録し、rTMS と DBS の効果を比較検討することを目的とした。

#### 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  $\mu$ 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、10m 往復の時間と歩数を用い、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