

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 83% で施行した。3 例とも目立った副作用はなく安全に経過した。

UPDRS がそれぞれ 69 から 62、77 から 89、25 から 24 と改善、増悪、不変であった。HDS-R がそれぞれ 1 から 3、2 から 1、1 から 3 とやや増悪か横ばいであった。VAS が 5→9、8→5、5→8 と UPDRS の改善と関連が示唆された。

3 例中 1 例で rTMS 終了後 DBS を希望し手術を施行された。しかし出血により意識レベル、運動機能低下が生じその後の評価はできなかった。

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。

前年度 12 例の目標症例数に到達したため、DBS の候補例で rTMS を行い、DBS の効果が rTMS で予測できるか検討した。前年度は SMA 刺激 6 例で改善傾向を示したが、本年度の 3 例では結果が分かれた。小数例で、9 例まとめると改善傾向のため、多数例で検討すると改善傾向だが、中には増悪例も含まれることが判明した。刺激開始時の UPDRS が高値、もしくは低値である場合改善が乏しい傾向があり、症状が中等度で変化が出やすい可能性が考えられた。

残念ながら現状では rTMS と DBS の比較はできていないが、rTMS が DBS の効果

予測に有用かは重要な課題であり今後更に症例を増やし検討を加える必要がある。ただし rTMS で改善が見られると DBS を見送ることが予想されるため、プロトコルの工夫が必要かもしれない。

E. 結論

高頻度 rTMS のパーキンソン病に対する治療効果を DBS 候補例 3 例で検討した。rTMS から DBS 施行にいたった例は 1 例のみで今後多数例での検討が必要である。

F. 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, 18(3), 229-233, 2007

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 118, 1198-1203, 2007.

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* 255, 1-8, 2007.

Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J-I, Tobimatsu S. Age-related alterations of the functional interaction within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo. *Neuroimage* 36, 1263-1276, 2007

2. 学会発表

Ogata K, Yamasaki T, Tobimatsu S. Modulation of intracortical inhibition and facilitation of motor cortex through transcranial direct current stimulation. *International Complex Medical Engineering 2007*, Beijing, China, 2007

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
(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

パーキンソン病に対する高頻度時期大脳刺激法の有用性の検討をした。刺激部位はコイルを下肢の運動野から3 cm 前方に置いた。刺激数・刺激頻度は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 の刺激を行った。1 train は、5 Hz の頻度で10秒間行った。50秒間の休みを入れて、このtrain を1分間に1回、合計20回行った。以上の磁気刺激を毎週一度行い8週間続けた。前年度に引き続き10例での検討が終了した。全例において、明らかな副反応はなかった。本研究は多施設共同研究の一環で行っており、実刺激とプラセボ刺激をブラインドで行っているため、本例がどちらに属するかは明らかでない。しかし、本治療法は安全かつ簡便に行うことができることが確認できた。

A. 研究目的

磁気刺激療法の効果検討において最も注意されなければならない重要な点は、治療効果の再現性である。刺激頻度、刺激強度、刺激部位、使用コイルなど、変動要因が多くあるために、その効果を比較することが困難である。したがって、刺激効果の再現性を確認する作業がまず必要であり、今回はこの点の確認が研究の主要な目的である。

B. 研究方法

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。刺激部位は8の字コイルの交点中心を下肢の運動野から3 cm 前方に置いた。刺激数・刺激頻度は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 の刺激を行った。1 train は、5 Hz の頻度で10秒間行った。50秒間の休みを入れて、このtrain を1分間に1回、合計20回行った。以上の磁気刺激を毎週一度行い8週間続けた。(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

10例について刺激は終了した。全例において明らかな副反応はなかった。個々の症例についての検討では治療中より両足が温かくなる。(case 3, 2w), 磁気

刺激をしなくなったら歩幅が狭くなった。(case 3, 10w), 磁気刺激をしないと頭がボーっとするように感じる。(case 3, 12w), 午前中にTMSを受けると夕方まで調子がよい。ダンスをしたくなる。(case 7, 2w), 無症状の時間帯ができる。(case 7, 7w), 無症状になる時間帯がなくなる。(case 7, 10w), 家人に歩き振りがよくなったといわれた。長い時間歩けるようになった。(case 8, 3w)といった意見が聞かれた。なお、本研究は多施設共同研究のため本報告書作成時点では刺激条件のkey open がされていない。

D. 考察

神経難病においてはいくつかの治療手段が選択肢としてある。しかし、それらの効果は一時的であったり、長期治療によりさまざまな問題を引き起こすことが知られている。中枢神経磁気刺激法は脳、脊髄、あるいは末梢神経を非侵襲的かつ再現性をもって刺激できる方法である。中枢神経磁気刺激法は単発刺激については安全性が確立している。しかし、一部無効例が存在することや、効果持続が短期間であるなどの問題があり、今回の高頻度磁気刺激において単発磁気刺激の欠点を補うことが期待される。神経難病において新規の治療手段創造の医学上の貢献は多大であると考ええる。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

佐久間研司, 村上丈伸, 中島健二. Triple stimulation technique を用いた脊髄小脳変性症, パーキンソン病類縁疾患での皮質脊髄路機能の検討. 臨床脳波. 50:27-31. 2008

Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K, Hashimoto I. High-frequency oscillations change in parallel with short-interval intracortical inhibition after theta burst magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 119:301-8. 2008

Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Uemura Y, Hashimoto I, Nakashima K. Changes in somatosensory-evoked potentials and high-frequency oscillations after paired-associative stimulation. Exp Brain Res. 184:339-47. 2008

Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K. Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation. Neurosci Lett. 420:72-5. 2007

Sakuma K, Murakami T, Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. Clin Neurophysiol. 118:1460-3. 2007

G. 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

共同研究者 山田郁子 近畿大学医学部堺病院神経内科

阪本 光 近畿大学医学部堺病院神経内科

研究要旨

高頻度磁気刺激治療を行った 8 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傾向を示した。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と考えられる。

A. 研究目的

経頭蓋的磁気刺激（TMS）は、非侵襲的に大脳などの中枢神経系を刺激可能な方法として広く応用されている。近年神経変性疾患、特に運動異常症への治療的研究がなされている。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症例を対象に、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どうかを検討した。

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 Yahr 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 8 例を対象とした。磁気刺激法は、無作為に A、B の 2 群にわけ、A 群は補足運動野刺激を、B 群には sham 刺激を行なった。補足運動野刺激群は、男

性 4 名、平均年齢 68.8 ± 11.7 歳、発症年齢 62 ± 13.5 歳、Yahr 重症度 2.4 ± 0.5 、服用 DOPA 量 275 ± 95 mg/日であった。Sham 刺激群は、男性 2 名、女性 2 名で、平均年齢 59.5 ± 3.4 歳、発症年齢 56 ± 6.2 歳、Yahr 重症度 2.6 ± 0.5 、服用 DOPA 量 162.5 ± 125 mg/日であった。

磁気刺激装置は、Magstim 社製 Magstim Rapid を用いた。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を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

補足運動野刺激群の UPDRS (平均±SD) は、前 35.3±11.4、8 週 32.8±23.3、12 週 26±14.5、sham 刺激群の UPDRS は、前 32.8±6.4、8 週 32±8.2、12 週 37±12.1 と変化した。補足運動野刺激例では、UPDRS 上、経時的に点数の改善が認められたが、sham 刺激例では、点数上の改善はなく、12 週ではむしろ悪化を示した。しかしながら、補足運動野刺激群、sham 刺激群ともに、刺激前と比して、有意差は無かった。

D. 考察

我々の検討した 8 症例では、補足運動野刺激例では、改善を示したが、一方 sham 刺激例では刺激前後での経時変化では、終了時に悪化したが、有意な変化ではなかった。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、有意差は無かったが、治療前に比して改善を示した。

G. 研究発表

1. 学会発表

1) Nakamura Y, Yamada I, Sakamoto

H: The effect of cerebellar magnetic stimulation on the motor cortical excitability. 2007 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2007

2) 山田郁子、阪本光、中村雄作：脊髄小脳変性症（純粋小脳型）への運動野連続磁気刺激治療法（rTMS）の治療効果、第 48 回日本神経学会総会、2007

3) 阪本光、中村雄作、山田郁子：遺伝性脊髄小脳変性症への経頭蓋的磁気刺激治療法、第 37 回日本臨床神経生理学会総会、2007

4) 中村雄作、山田郁子、阪本光：小脳磁気条件刺激による cortical silent period への後期抑制効果、第 37 回日本臨床神経生理学会総会、2007

G. 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」

分担研究者 福留 隆泰 NHO 長崎神経医療センター 神経内科部長

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。平成 19 年度は 1 例の実刺激患者と 1 例の Sham 刺激患者が治療期間を終了した。UPDRS 総点は実刺激で 63 点から 38 点に改善し Sham 刺激でも 84 点から 65 点に改善したが、改善の割合は実刺激で大きかった。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 2 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	刺激方法
1	82	F	67	15 年	3	補足運動野
2	66	M	60	6 年	3	Sham

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 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、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 1 例（症例 1）、Sham 刺激 1 例（症例 2）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	63	44	42	43	33	41	38
2	84	81	74	65	54	66	65

2. HRSD 総点の変化

症例	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週
1	8		4		5	5	2
2	26		5		7	5	1

3. VAS の変化 (mm)

症例	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週
1	25	25	25	23	27	12	25

2	46	57	55	54	49	54	54
---	----	----	----	----	----	----	----

D. 考察

両例とも8週後にUPDRS総点は最も改善し、その後増悪した。8週の時点での改善率は実刺激で48%、Sham刺激で36%であり実刺激で大きかった。また、12週の時点での増悪の割合は実刺激では15%、Sham刺激では20%であった。HRSD総点は両例で12週目に最も改善していたが、改善率は実刺激で75%、Sham刺激で96%でありSham刺激で大きかった。VASの変化は実刺激では10週目を除き全経過を通して変化なかった。Sham刺激では12週目に17%の改善を認めた。Sham刺激でもUPDRS総点の改善を認めたが、実刺激よりも改善の割合は少なかった。また刺激中止後の増悪の割合はSham刺激で大きく、実刺激の効果をうらづける結果と考えられる。

HRSD総点はSham刺激例で1週目が極端に高く、実際のうつの状態を評価していない可能性が考えられる。

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

ジストニアに対する脳深部刺激療法に関する臨床的分析
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：ジストニアは種々の病態を含む不随意運動である。脳深部刺激療法がジストニア治療に非常に有効であるが、病態によって脳内標的部位を検討する必要がある。

A. 研究目的

ジストニアは原因や出現部位、様式などで、一次性・二次性・他疾患に伴うもの・偽性、全身性・局所性・分節性、姿勢ジストニア・動作性ジストニア・ジストニア運動など、様々な側面から分類される。ジストニアは薬物治療では改善しにくく、ボトックス治療や脳深部刺激治療（DBS）が行われ、臨床効果をあげている。DBS治療を行う際には脳内の標的部位の検討が必要である。病態をふまえて、DBSのターゲットと臨床効果について検討する。

B. 研究方法

症例は25例で、全身性21例、分節性3例、局所性2例、一次性は、DYT1を含む遺伝性11例、原因不明6例、二次性は脳炎後、hallervorden-spatz病、Machard Joseph病などを含む。DBSのターゲットを決定するためにジストニアの種類、出現部位などを神経学的所見や表面筋電図で詳細に検討した。その結果をもとに視床VL核、Vim核、淡蒼球内節（GPi）のいずれをターゲットにするかを決めた。

手術は、全身性ジストニア例では全身麻酔、分節性・局所性ジストニア例では局所麻酔で施行した。

C. 研究結果

①手術部位：体幹の姿勢ジストニアが強い例（全身性および分節性）に対しては両側GPiDBSを、上肢局所性姿勢・動作性ジストニア例に対して視床DBSを施行した。

②全身性ジストニア例：一次性ジストニア例は全例GPiDBSで、症状が改善し、ジストニアのみでなく、ADLも介助から自立、社会的自立へと改善した。またその改善経過は刺激開始後すぐに出現せず徐々に現れた。二次性ジストニア例ではジストニアが軽減し、ADLの改善傾向があるが、介助から自立へというような顕著な改善を認めなかつ

た。

全身性ジストニアの不随意運動は姿勢ジストニア・動作性ジストニア・ジストニア運動に分けられる。DBSによる治療中にこれらのジストニア症状は一樣な症状軽減でなく、ジストニア運動→ジストニア姿勢→動作性ジストニアの順に軽快する。上肢の動作性ジストニアに対してGPiDBSによる完全な改善は難しく、他のジストニア症状が軽快しても持続する傾向があった。

③局所性ジストニア：上肢～上肢帯に出現するジストニアは視床Vim～VL核のDBSで改善する。動作性、姿勢ジストニアとも症状が軽快した。

D. 考察および結論

ジストニアは多様な病態を包括するものである。主に体軸に出現する捻転性姿勢ジストニアとその他のジストニア症状は異なる神経回路によって発現する病態と考える。振戦などの不随意運動と異なり、ジストニアの病態には解剖学的運動系、内側運動系と外側運動系が関与する可能性を考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yokochi F & Burbaud P. Neurosurgery for Neuroacanthocytosis. R.H.Waker ed. Neuroacanthocytosis Syndromes II. 255-269pp、Springer-Verlag 2008
横地房子、脳深部刺激療法と歩行. Brain Medical, 12:373-379,2007

2. 学会発表

Yokochi F et al: Observation of involuntary movements through clinical effects of surgical treatments, XVII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related 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）
（総括・分担）研究報告書

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

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反復経頭蓋磁気刺激（r TMS）の前頭葉機能への影響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10名で認知機能障害がみられないものを対象とした。第一次運動野、前頭前野背外側部への各々の10Hzのr TMSを行い、シャム刺激についても検討を行った。r TMS前後にて運動機能評価として10m歩行時間、10m歩行歩数、左右のピンチ力、前頭葉機能評価として、modified stroop testの施行時間について検討した。結果は、前頭前野背外側部へのr TMSによりmodified stroop testのpart2における施行時間の短縮が明らかに認められた。以上より、パーキンソン病における前頭前野背外側部への高頻度r TMSは前頭葉機能に影響を及ぼす可能性があり、臨床応用の可能性が推測された。

A. 研究目的

連続経頭蓋磁気刺激（r TMS）は、中枢神経変性疾患に対する治療としての臨床応用が検討されてきた。パーキンソン病への低頻度あるいは高頻度r TMSを行った前後での電気生理学的評価や運動学的評価についての報告はみられるが、前頭葉機能評価に関する報告は少ない。今回、パーキンソン病患者に対して高頻度r TMSを行い、運動機能および前頭葉機能への影響について検討した。

B. 研究方法

外来通院中のパーキンソン病 10名（男性4名、女性6名）を対象とした。平均年齢は66.4±5.6歳、UPDRS（Unified Parkinson Disease Rating Scale）は26.8±2.7、MSEは27.4±2.7点であった。

方法は、患者にインフォームドコンセントを行った上で、短母指外転筋の運動閾値（MT）を測定し、80%MTの刺激強度にて10Hzのr TMSを①右側第一次運動野、②右側前頭前野背外側部の各々の部位に1000パルス行った。また、③シャム刺激も行った。8の字コイルを用い、磁気刺激装置はMagstim Rapidを用いた。r TMS前後にて、10m歩行時間と歩数およびピンチ力、modified stroop testにおける施行時間を測定し、比較を行った。r TMS前後での検討ではpaired T testを用いた。

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

10m歩行時間、10m歩行歩数、左右のピンチ力に関しては、r TMS前後において明らかな差はみられなかった。modified stroop testの施行時間においては、前頭前野背外側部におけるr TMS前後でのpart2の短縮効果が認められた。図1・2に結果を示す。

D. 考察

パーキンソン病における前頭前野背外側部へのr TMSの効果としては、認知機能の改善、課題遂行時間の改善の報告があり、健常者および軽度脳血管障害に対する前頭前野背外側部へのr TMSはStroop testの施行時間短縮効果の報告がある。以上より、前頭前野背外側部へのr TMSは認知障害へ影響をきたす可能性があり、今回のわれわれの結果はそれを支持するものであった。

E. 結論

- 1 パーキンソン病に対して10Hzのr TMSを行い、運動機能および前頭葉機能の影響について検討した。
- 2 右側前頭前野背外側部へのr TMSはstroop testの施行時間を有意に短縮させた。
- 3 パーキンソン病での前頭前野背外側部へのr TMSは前頭葉機能に影響を与える可能性がある。

図1 modified stroop test part1 における r TMS前後での変化

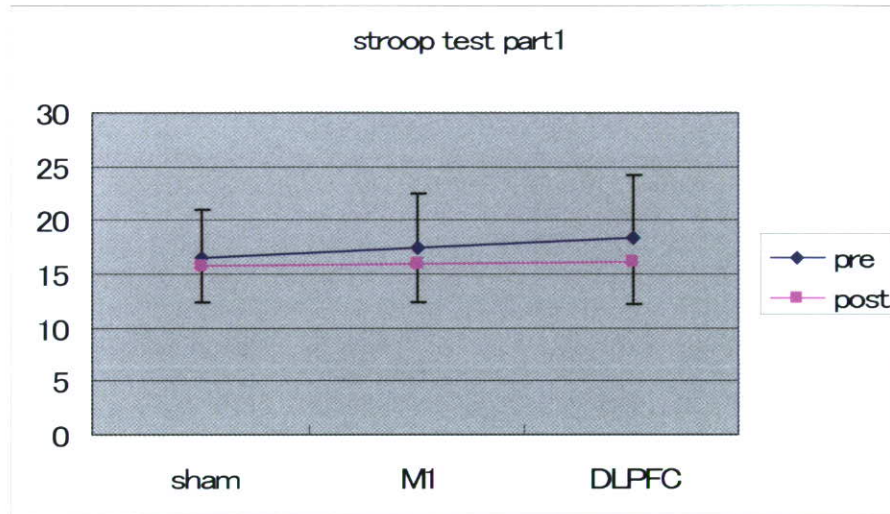
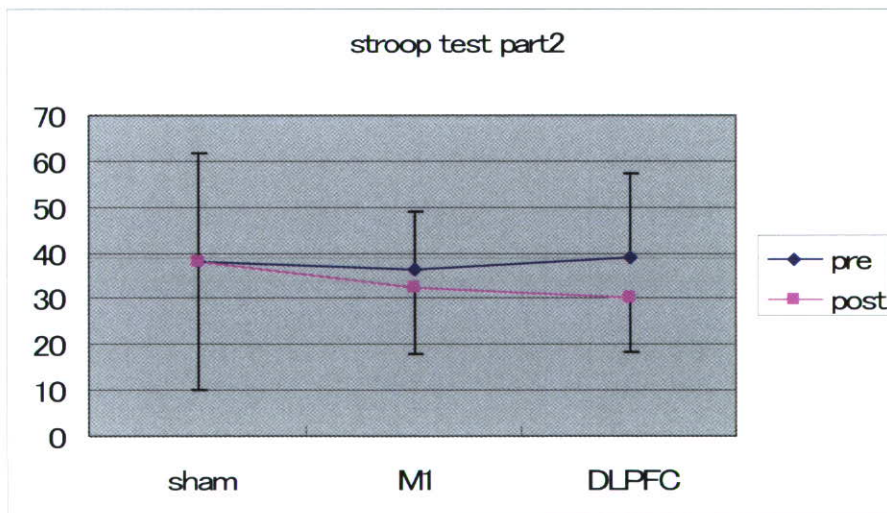


図2 modified stroop test part2 における r TMS前後での変化



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

補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の研究

研究協力者 松永 薫 熊本機能病院 神経内科

研究要旨

目的:補足運動野の反復経頭蓋的磁気刺激(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 III - IV 度のパーキンソン病患者 7 例。rTMS の方法は本研究班のプロトコールに従った。評価は UPDRS、ハミルトンのスコアと自己評価(VAS)に加え、上肢運動機能評価システムを用いた客観的な評価も行った。

結果:刺激期間中および刺激終了後 4 週間の間、rTMS 群では、sham 刺激群ではみられなかった UPDRS、ハミルトンのスコアの持続的な改善がみられた。rTMS 群では sham 刺激群より自己評価の改善度も大きかった。また、rTMS 群では、上肢運動評価システムを用いた客観的な評価でも、刺激期間中、上肢の動作時の振戦と動きの滑らかさに持続的な改善がみられた。

結論:rTMS による治療はパーキンソン病に対して、少なくとも 3 ヶ月間の短期的には有効であると考えられた。

A. 研究目的

経頭蓋的磁気刺激法は、非侵襲的に脳を磁気刺激する方法で、一般臨床検査に用いられる刺激法であるが、この方法を用いて大脳皮質を反復刺激することにより、大脳皮質の機能を変化させることが可能である。近年、この反復経頭蓋的磁気刺激(rTMS)の治療応用に関する研究が盛んに行われており、パーキンソン病でも既に世界的に研究がされているが、依然、確立された治療法ではない。

そこで、厚生労働科学研究費補助金による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」の研究班により、平成17年度から3年間の予定でパーキンソン病に対する反復経頭蓋的磁気刺激治療の研究事業が開始された。私どもの施設も平成18年度から研究協力者として研究事業に加わり、研究を行った。

B. 研究方法

研究班のプロトコールに従い行った。磁気刺激群4例(男性3例、女性1例、65-81歳、Yahr III 3例、Yahr IV 1例)、Sham刺激群3例(男性1例、女性2例、58-76歳、Yahr III 2例、Yahr IV 1例)を対象とした。

評価項目は、UPDRS、ハミルトンのスコアおよびビジュアル・アナログ・スケールを用いた自己評価である。さらに私どもの施設では、等速描円運動課題を用いた上肢運動機能評価システムによる評価も行った。実験のデザインとして、刺激を週1回ずつ8週間繰り返し、その終了後4週間症状の経過を評価した。

rTMSは連続磁気刺激装置を用い、8の字型コイルで補足運動野を刺激した。補足運動野へのrTMSの方法は、5 Hzの連続磁気刺激を1train10秒間(50回刺激)行い、50秒間休み(inter-train interval)を入れて刺激を反復する

という方法を用いた。合計20train(合計1,000パルス)の刺激で刺激終了するまでに20分要した。補足運動野の部位は前頭骨筋の運動野の3cm前方とした。刺激強度は前脛骨筋の運動野を刺激できる最小刺激強度(随意収縮時の運動閾値)の1.1倍とした。8の字コイルの向きは、その交点に流れる電流の向きが左向きおよび右向きで10トレインずつ刺激した。一方、Sham刺激は補足運動野直上の頭皮上に陰極、前脛骨筋運動野直上に陽極の電極を配置して刺激を行った。刺激強度は皮膚の感覚閾値の2倍とした。

C. 研究結果

UPDRSスコアは、磁気刺激群(rTMS群)では、少なくとも4例中2例は刺激している8週間はUPDRSスコアが次第に低下し、刺激の効果があつていと考えられ、他の2例はあまり変化がないものの、4例の平均としてはスコアが徐々に低下した。一方、Sham刺激群では、2例では刺激期間中もスコアが低下することはなく、むしろ上昇する傾向を示し、3例の平均でも横ばいもしくはスコアが徐々に上昇する傾向を示した。

ハミルトンのスコアは、rTMS群では、4例中3例では刺激期間中、ハミルトンのスコアが次第に低下し、1例ではあまり変化しなかったものの、4例全体では徐々に低下した。Sham刺激群では2例ではハミルトンのスコアが上昇し、3例の平均でもスコアがやや上昇する傾向にあった。

ビジュアル・アナログ・スケールは、rTMS群では4例中3例は刺激期間中、自己評価の満足度が少しずつ上昇し、4例平均でも徐々に上昇した。すなわち、自己評価でも治療による症状の改善がみられた。Sham刺激群でも、刺激期間中は軽度上昇する傾向を示した。

上肢運動機能評価システムは、上肢の運動機能を客観的に評価するために考案されたもので、被検者は右手でスタイラスペンを持ち、眼前のディスプレイの中央に描出された黄色の星印のマークをまず10秒間静止した状態でペン先を当てたまま保ち、その後、そのマークが半径2cmの円周軌道上を25.6秒かけて、一定速度で3周するのを遅れないように追跡する運動を評価するものである。それにより、静止時振戦、筆圧、滑らかさ、動作時振戦、描画の巧緻性、追跡能力を評価した。その結果、治療前後で、静止時振戦、筆圧、描画の巧緻性、追跡能力に関しては、明らかな改善は認められなかった。一方、動作時振戦(X軸とY軸の加速度のパワーの和)は、rTMSの直前と直後で、毎回rTMSの直後に動作時振戦が改善していた。またrTMS群では、刺激期間中、動作時振戦が次第に減る傾向がみられた(毎回rTMSの直前に計測した加速度のパワーが次第に減る傾向がみられた)。しかしながら、Sham刺激群では、明らかな改善傾向は見られなかった。また、滑らかさ(X軸およびY軸の移動距離の変動係数)の評価でも、rTMS群ではほぼ毎回rTMSの直後に変動係数が減少しており、また刺激期間中、rTMS後の変動係数が次第に減る傾向がみられた。しかしながら、Sham刺激群では、刺激後の変動係数が減少する傾向は見られなかった。

D. 考察

今回の当施設での検討はあくまで少数例であるため、統計学的な評価はできていないが、rTMS群4例とsham刺激群3例の結果を比較すると、補足運動野のrTMS群でのみ、UPDRSおよびハミルトンのスコアが改善した。また、ビジュアル・アナログ・スケールを用いた自己評価でもrTMS群の方が改善する傾向が大きかった。

一方、客観的な評価法である上肢運動機能評価システムを用いた評価でも、刺激期間中は動作時振戦と滑らかさが改善傾向を示した。また、この効果は刺激直後の短期的な効果のみならず、週1回の治療頻度でも症状の改善が持続しており、rTMSによる持続性の治療効果がUPDRSやハミルトンのスコアなどの主観的な評価のみならず、客観的評価でも示されたと考えられる。

UPDRSのみならずハミルトンのスコアも改善していることから、パーキンソン症状の改善はうつ症状などの精神症状の改善による2次的な効果であるか可能性も否定できない。しかしながら、上肢運動機能評価システムを用いた客観的な評価でも改善が見られているので、パーキンソン症状の改善は、精神症状を介した2次的なもののみとは考えにくく、補足運動野刺激による直接的な錐体外路症状の改善もあると考えた方が妥当と思われる。

E. 結論

パーキンソン病患者7例を対象に、5Hz rTMSのパーキンソン病に対する治療効果を検討した。刺激期間中およ

び刺激終了後4週間の間、rTMS群では、sham刺激群ではみられなかったUPDRS、ハミルトンのスコアの持続的な改善がみられた。rTMS群ではsham刺激群よりビジュアル・アナログ・スケールの改善度も大きかった。また、rTMS群では、上肢運動評価システムを用いた客観的な評価でも、刺激期間中、上肢の動作時の振戦と動きの滑らかさに持続的な改善がみられた。以上より、rTMSによる治療はパーキンソン病に対して、少なくとも3ヶ月間の短期的には有効であると考えられた。

G. 研究発表

論文発表

1. 古閑公治、村山伸樹、中西亮二、松永 薫、木原 薫、出田 透。首下がり呈したパーキンソン病の1例：表面筋電図による検討。臨床神経生理学 35(1):48-52、2007。
2. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. Clin Neurophysiol 2007 May; 118 (5): 1033-43.
3. 片山雅史、村山伸樹、岩永書朋、松永 薫、中西亮二。視覚情報入力による脊髄 α 運動ニューロンの興奮性変化—F波による解析—。臨床神経生理学 35(2・3):83-92、2007。

学会発表

1. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Tsuji S. Effect of theta burst stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. The International Congress of Clinical Neurophysiology, 10-14 September 2006, Edinburgh.
2. 松永 薫、石川聖子、中西亮二、辻 貞俊、Ying-Zu Huang、John C. Rothwell。シータバースト連続磁気刺激のヒト運動野・感覚野への影響。第36回日本臨床神経生理学会、サテライトシンポジウム、2006年。
3. 松永 薫、サグラム・ムラット、村山伸樹、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激のヒト大脳皮質への効果。第37回日本臨床神経生理学会、シンポジウム、2007年。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

Ⅲ. アンケート

神経疾患・精神疾患に対する磁気刺激治療に関する アンケートのお願い

拝啓

仲秋の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

さて、磁気刺激法が患者に応用されるようになり既に 20 年近くなり、連続磁気刺激の登場以来疾患の治療への応用もされております。既に世界的に、パーキンソン病、うつ病、脊髄小脳変性症、てんかん、統合失調症、尿失禁などの様々な疾患の治療に使われています。しかしながら、治療法が確立されていない疾患への治療という事で、期待があるものの、その効果に関しては結論が出ておらず、議論の多い所であります。

我々は平成 12 年度から厚生労働省の研究補助金を頂き、低頻度連続磁気刺激の治療効果をパーキンソン病・脊髄小脳変性症で検討して参りました。低頻度刺激では、パーキンソン病に関しては客観的な治療効果は見られず、一方、脊髄小脳変性症では統計的に有意な効果はありましたが、臨床的に有用と言える程の効果ではありませんでした。今回は、厚生労働省の研究班として、高頻度磁気刺激が治療効果を示すかに関する研究を行なう事になりました。そこで、皆様に本治療への期待・希望と、実際に使っておられる先生方には、その効果・対象疾患・刺激方法に関するアンケートを実施したいと思います。

この結果を、磁気刺激治療の今後の研究の指針にしたいと考えております。なお、アンケート結果は、回答者の氏名がわかる形にはせず、アンケート用紙の保管も情報が漏れないように配慮致しますので、ご安心下さい。

お手数ですが、 月 日までにファックスでご回答いただければ幸いです。

大変お忙しいと思いますが、よろしくお願い致します。

敬具

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業
磁気刺激治療に関する研究班

班長 辻貞俊

事務局 宇川義一

班員 梶龍兒、小森哲夫、飛松省三、中島健二、中村雄作、福留隆泰、横地房子

回答先： 宇川義一

〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東大病院神経内科

ファックス 03-5800-6548

電話 03-5800-8672

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

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、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 _____

経頭蓋磁気刺激治療に関するアンケート回答用紙 1

ご自身に関する質問です

1. 年齢についてお教えてください (○をつけてください)
 20-29 歳 30-39 歳 40-49 歳
 50-59 歳 60-69 歳 70-79 歳 80 歳—
2. 性別についてお教えてください (○をつけてください)
 男 女
3. パーキンソン病と診断されて何年かお答えください (○をつけてください)
 5 年未満 5 年以上 10 年未満 10 年以上

経頭蓋磁気刺激治療、一般に関する質問です (○をつけてください)

- 1 経頭蓋磁気刺激治療について聞いたことがありますか？
 ある ない
- 2 これまでに主治医から経頭蓋磁気刺激治療を勧められたことがありますか？
 ある ない
- 3 今までに経頭蓋磁気刺激治療を受けたことがありますか？
 ある：ある場合は、どこの病院ですか (_____ 病院)
 ない
- 3 経頭蓋磁気刺激治療を受けてみたいと思いますか？
 受けてみたい
 受けてみたくない
 もっと詳しい情報があれば考えてみる
- 4 経頭蓋磁気刺激治療を受けてみたいと思われた方に質問です。経頭蓋磁気刺激治療を受けてみたいと思われる理由はなぜでしょうか。(複数回答可)
 現在の治療の効果が不十分である
 新しい治療なら試したい
 患者さんで経頭蓋磁気刺激治療の効果があつたと聞いたことがある
 その他 [_____]

(→ 次のページ (回答用紙 2) の質問に進んでください)