

2007300243

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 17～19 年度 総合研究報告書

平成 17～19 年(2005～2007)

主任研究者 辻 貞 俊

目 次

I. 総合研究報告書

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

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）

総合研究報告書

「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。我々は平成 17 年度より二つのアプローチで研究をおこなった。全国アンケート調査では、神経内科医、脳神経外科医、パーキンソン病患者を対象に磁気刺激治療に対する期待度などを調査した。結果、多くの医師および患者が磁気刺激治療の効果に期待し、パーキンソン病に対する効果に関心が高いことが判明した。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で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 ($p < 0.005$)。うつ症状 (HAM-D)・自覚症状も有意に改善した。一方シャム刺激群では、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。補足運動野反復磁気刺激による治療効果は、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。

| | | | |
|------------|--------------|------------|--------------|
| 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 | 神谷 隆 |
| 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 | 大阪大学大学院医学系 |
| | オサイエンス研究部 | | 研究科脳神経外科 |
| 氏名 | 梶 龍兒 | 氏名 | 齋藤 洋一 |
| 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 | 浜松医科大学脳外科 |
| | 臨床神経生理分野 | 氏名 | 杉山 憲嗣 |
| 氏名 | 飛松 省三 | 研究協力者：所属施設 | 聖隷浜松病院脳外科 |
| 分担研究者：所属施設 | 鳥取大学脳神経内科 | 氏名 | 田中 篤太郎 |
| 氏名 | 中島 健二 | 研究協力者：所属施設 | 北海道大学 |
| 分担研究者：所属施設 | 近畿大学医学部堺病院 | | リハビリテーション科 |
| | 神経内科 | 氏名 | 中馬 孝容 |
| 氏名 | 中村 雄作 | 研究協力者：所属施設 | 東京大学神経内科 |
| 分担研究者：所属施設 | 国立病院機構長崎神経医 | 氏名 | 花島 律子 |
| | 療センター神経内科 | 研究協力者：所属施設 | 熊本機能病院神経内科 |
| 氏名 | 福留 隆泰 | 氏名 | 松永 薫 |
| 分担研究者：所属施設 | 都立神経病院脳神経内科 | 研究協力者：所属施設 | 九州大学デジタルメディン |
| 氏名 | 横地 房子 | 氏名 | 宮城 靖 |
| 研究協力者：所属施設 | 埼玉医科大学神経内科 | 研究協力者：所属施設 | 東京大学神経内科 |
| 氏名 | 小森 哲夫 | 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。また、磁気刺激治療法に対する医師や患者の期待度を調査し、今後の研究の方向性に関する情報を得ることも、本研究の重要な目的である。

B. 研究方法

全国アンケート調査：

平成 17 年度は日本神経学会評議員の神経内科医 591 名に FAX によるアンケート調査を実施した。平成 18 年度は日本脳神経外科学会認定施設 378 施設を対象に E メールによるアンケート調査を実施した。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。

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ャム刺激は、以前我々が考案した realistic シャム刺激を用いた。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ャ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. 研究結果及び考察

全国アンケート調査：

平成 17 年度の神経内科医へのアンケート調査では 236 名(39.9%)の医師から回答を得た。48%の医師が磁気刺激治療に期待を持ち、パーキンソン病や脊髄小脳変性症への応用を考えていた。18年度は脳神経外科医にアンケート調査を行い 56 施設より回答を得た。57%の施設が磁気刺激治療に期待を持ち、多くの施設がパーキンソン病や疼痛への応用を考えていた。平成 19 年度の患者アンケートでは、46%の患者が磁気刺激治療に期待を持っていた。以上の様に、多くの医師および患者が磁気刺激治療の効果に期待し、パーキンソン病に対する効果に関心が高いことが判明した。

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)、シャム刺激群 (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。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 (χ^2 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(C)の推移と 12 週での改善度別患者割合 (B, D)

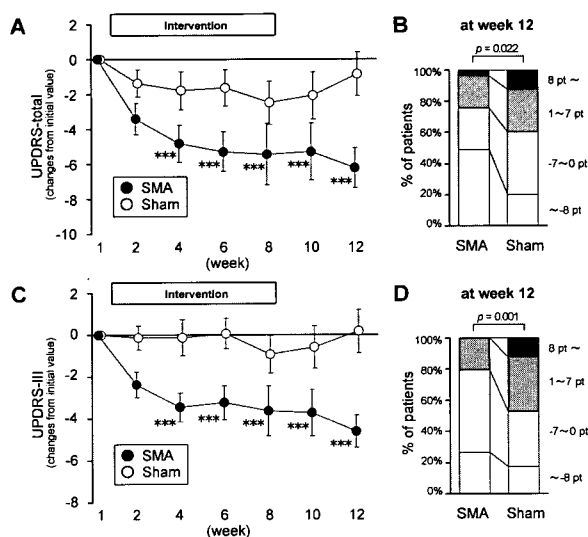


図 2 HAM-D の推移

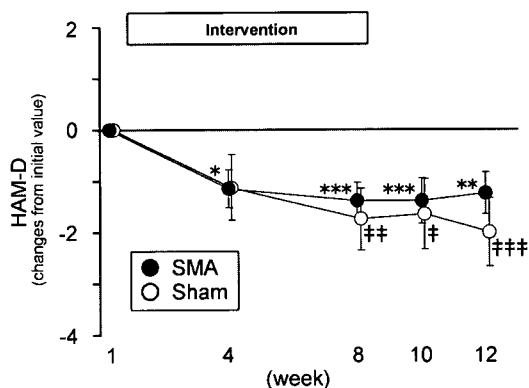
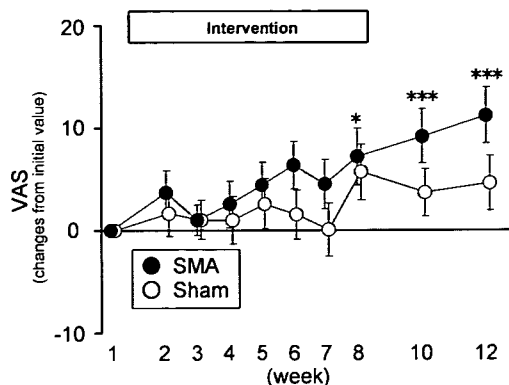


図 3 VAS の推移



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。3 年間にわたる全国アンケート調査により、大脳基底核疾患に携わる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。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。

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され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

告は大脳基底核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. 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. 連続磁気刺激の実験. 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で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、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

濱田雅、岡部慎吾、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激治療の開発班. 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. 第47回日本神経学会総会 2006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）

総合研究報告書

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:本研究班のプロトコールに沿って、平成17年から平成19年にかけ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)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(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。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。HRSD 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 ± 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 ± 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 50 pulses) 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 1000 pulses) 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 +0.8 cm、B 群では +0.3 cm 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。

1994 年に Pascual-Leone らは、off 状態のパー

キンソン病患者の手の運動野へ fast rTMS を与えると、反応時間が改善することを報告した。その後パーキンソン病にたいする rTMS 療法の報告が相次ぎ、Ghabra ら (1999) は 5 Hz の rTMS を運動野に与えたが有意な変化は認められないと報告し、fast rTMS の効果については現在のところ効果は疑問視されている。一方、日本では Shimamoto ら (2001) は両側前頭部に運動閾値の 1.1 倍の強度で 0.2 Hz の slow rTMS を週 1 回繰り返すことにより著明な症状の改善が認められたと報告している。2000 年度には厚労省特定疾患対策研究事業として、全国 25 施設 (85 症例) による検討が行われた。刺激方法は Shimamoto らの方法を用い、週 1 回 800 回の刺激を連続 8 週間行い、UPDRS と自己評価の検討では、運動野刺激によりパーキンソン症状の有意な改善が認められた。しかし、他の刺激方法による対照群でも同様の改善がみられ、各群の間には有意差はなく、改善効果は placebo 効果を越えるものではないという結論であった。今回は補足運動野への TMS 治療効果の検討を行ったが、前回の研究で用いた運動野刺激よりも UPDRS 改善度は大きく、より有用性が高いと思われた。今後はさらなる効果を求めて、適切な刺激部位や刺激パラメーターの検討が必要と考えられる。

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 of 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全施設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。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsunaga, K. ・ Maruyama, A. ・ Fujiwara, T. ・

Nakanishi, R. ・ Tsuji, S. ・ John C. Rothwell:
Increased corticospinal excitability after 5Hz rTMS
over the human supplementary motor area
J Physiol 562(1):295-306 2005 年

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(1):11-15 2005 年

Okada, K. ・ Kuroda, E. ・ Yoshida, Y. ・ Yamashita, U. ・
Suzumura, A. ・ Tsuji, S.:
Effects of interferon- β on the cytokine production of
astrocytes
J Neuroimmunol 159(1-2):48-54 2005 年

Okada, K. ・ Yamashita, U. ・ Tsuji, S.:
Modulation of Na⁺-dependent glutamate transporter of
murine astrocytes by inflammatory mediators
JUOE 27(2):161-170 2005 年

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
日内会誌 94(4):782-787 2005 年

Uozumi, T. ・ Tamagawa, A. ・ Hashimoto, T. ・ Tsuji, S.:
Rhythmic EMG and EEG Activity during Voluntary
Movement in Posthypoxic Cortical Action Myoclonus
JUOE 27(3):227-236 2005 年

魚住 武則・玉川 聡・辻 貞俊:
ヒトの運動皮質における高頻度活動電位
神経内科 63(1):60-67 2005 年

魚住 武則 :

- 神経根症の電気生理と診断
末梢神経 16(2):15-20 2005年
- 魚住 武則・玉川 聡:
協調運動障害—診断と治療—
リハ医 42(11):758-761 2005年
- 辻 貞俊:
磁気刺激の治療への応用
臨神経 45(11):831-833 2005年
- 魚住 武則・辻 貞俊:
小脳障害の検査—生理学的検査法—
Clin Neurosci 23(12):1388-1390 2005年
- 魚住 武則:
運動の発現機構—磁気刺激を用いた検討—
認知神科学 8(1):39-44 2006年
- Yukimasa, T.・Yoshimura, R.・Tamagawa, A.・Uozumi, T.・Shinkai, K.・Ueda, N.・Tsuji, S.・Nakamura, J.:
High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression by Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors
Pharmacopsychiatry 39(2):52-59 2006年
- Uozumi, T.・Tamagawa, A.・Hashimoto, T.・Tsuji, S.:
High-frequency oscillations in the human motor system
Supplements to Clinical Neurophysiology 59:143-147 2006年
- Tsuji, S.・Uozumi, T.・Akamatsu, N.・Tamagawa, A.・Matsunaga, K.・Ishiguchi, H.・Hashimoto, T.・Kojima, Y.:
Mechanism of voluntary and involuntary movements in humans
Supplements to Clinical Neurophysiology 59:135-142 2006年
- Mera, T.・Fujihara, H.・Kawasaki, M.・Hashimoto, H.・Saito, T.・Shibata, M.・Saito, J.・Oka, T.・Tsuji, S.・Onaka, T.・Ueta, Y.:
Prolactin-releasing peptide is a potent mediator of stress responses in the brain through the hypothalamic paraventricular nucleus
Neurosci 141(2):1069-1086 2006年
- 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

G. 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）

総合研究報告書

「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。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。平成 19 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る。

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。3年間に渡り、神経内科医、脳外科医、パーキンソン病患者に対して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 17 年度は日本神経学会評議員の神経内科医 591 名に FAX によるアンケート調査を実施した。平成 18 年度は日本脳神経外科学会認定施設 378 施設を対象に E メールによるアンケート調査を実施した。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。

(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. 研究結果及び考察

全国アンケート調査：

平成 17 年度の神経内科医へのアンケート調査では約 40%の医師から回答を得た。磁気刺激治療の有効性が確認された場合 97%の医師が考慮すると回答し(図 1)、約 50%の医師が期待を表明した(図 2)。多くの医師が、パーキンソン病、SCD、ジストニアなどに磁気刺激治療の対象を考えていた(図 3)。

図 1

Q3 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

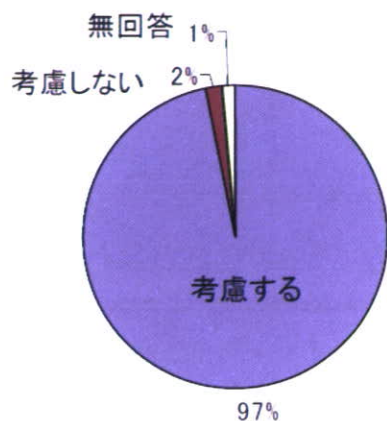


図 2

Q6 磁気刺激治療の効果があと期待しているか

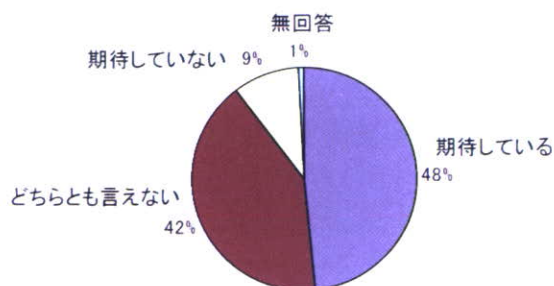
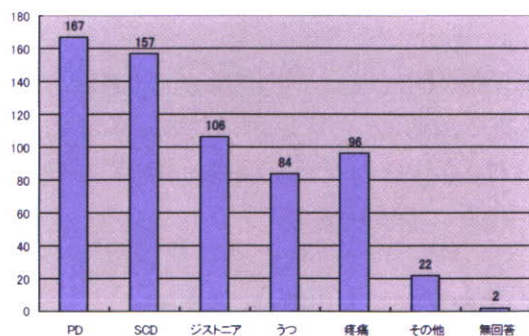


図 3

Q5 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)



18 年度は脳神経外科医にアンケート調査を行い 56 施設より回答を得た。

磁気刺激治療の有効性が確認された場合 89% の施設が考慮すると回答し (図 4)、約 50% の施設が期待を表明した (図 5)。多くの施設が、パーキンソン病、SCD、ジストニアなどに磁気刺激治療の対象を考えていた (図 6)。

図 4

Q3 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

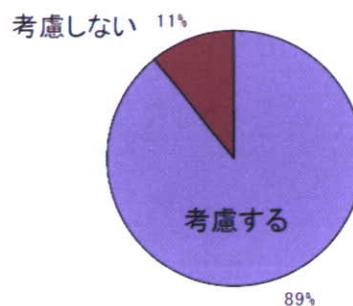


図 5

Q6 磁気刺激治療の効果があと期待しているか

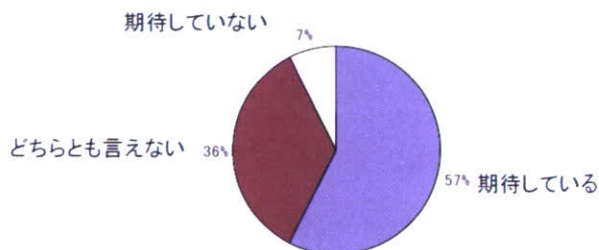
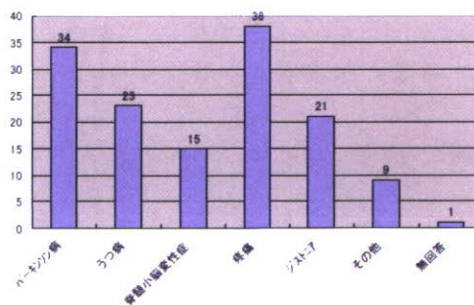


図 6

Q5 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=117 複数回答)



平成 19 年度は患者 319 名を対象にアンケート調査を行い、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、48% がもっと詳しい情報があれば考えてみると回答した (図 7)。また最後に、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 (図 8)。

図 7

Q4 磁気刺激治療を受けてみたいと思うか

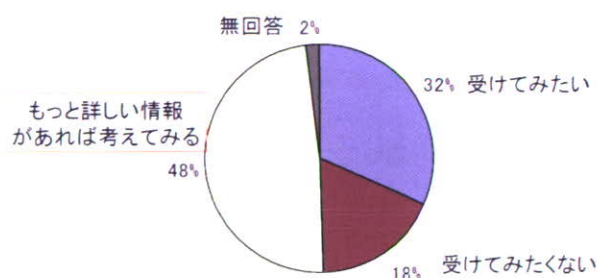
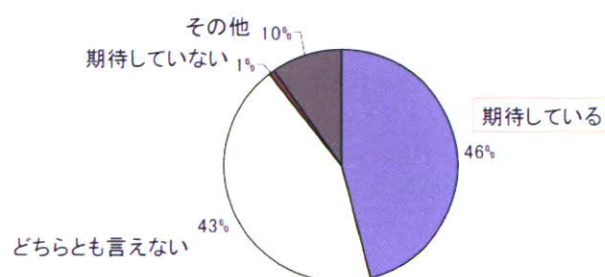


図 8

Q8 磁気刺激治療の効果があると期待しているか



以上の様に、多くの医師および患者が磁気刺激治療の効果に期待し、パーキンソン病に対する効果に関心が高いことが判明した。

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。平成 19 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

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. 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 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

濱田雅、岡部慎吾、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激治療の開発班. 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. 第 47 回日本神経学会総会 2006 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）

総合研究報告書

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の比較を行った。10名の患者が参加し、rTMSを与える群、sham刺激を与える群に5名ずつ分けた。このうちrTMS群の2名は途中脱落したが、磁気刺激との因果関係は認められなかった。少数例での検討であるが、rTMS、sham刺激のどちらの群においても、UPDRS、主観評価において試験期間中の改善傾向が見られた。UPDRSの総得点において、rTMS群ではsham群に比して、刺激期間終了にあたる8週目で、より大きな得点の低下を示しており、特に日常生活動作に関わる項目で顕著であった。主観評価では、刺激期間中の変化は両群とも同程度の改善を示したが、sham群の変化は刺激期間終了4週間後には開始前の値に戻っているのに対し、rTMS群では刺激期間終了時点での値を維持していた。これらの結果は、本研究で用いたrTMSがパーキンソン病の治療において、有効な方法となりうる可能性を示した。

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広く普及し、臨床分野でも検査方法のみならず、様々な疾患に対する治療法として応用する試みも数多く行われてきた。しかし、パーキンソン病については、その効果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 (H-Y) II～IV度のパーキンソン病患者10名を対象として、実刺激(rTMS)を受ける群5名、sham刺激を受ける群5名に分けた。rTMS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、刺激実施者だけが知り、評価者及び患者には知らせずに行った。

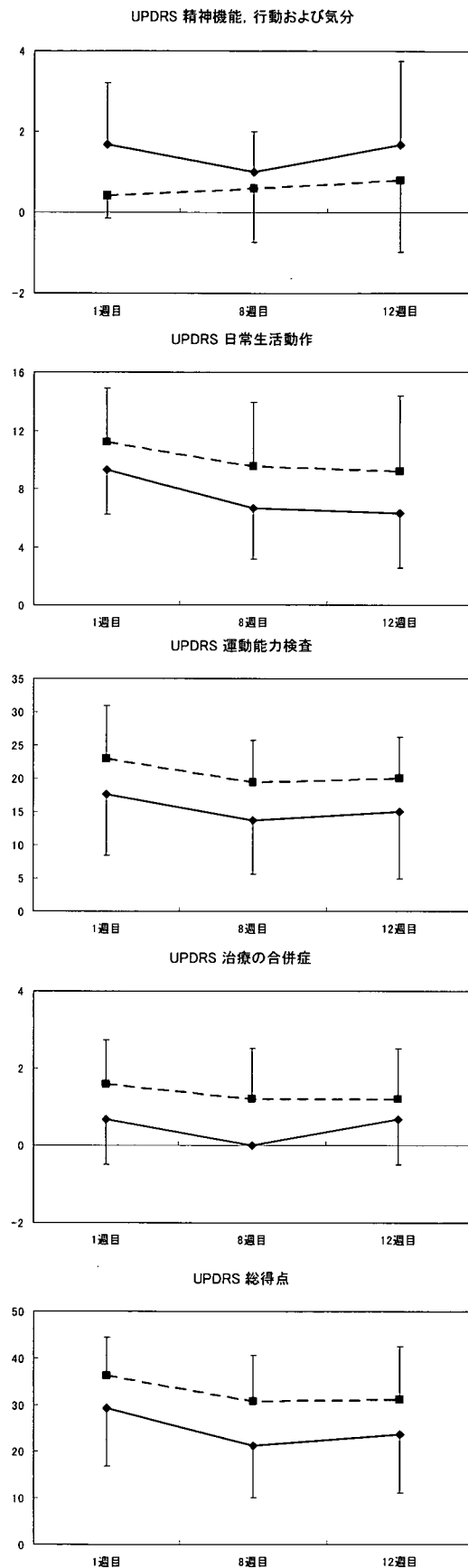
(倫理面への配慮)

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。

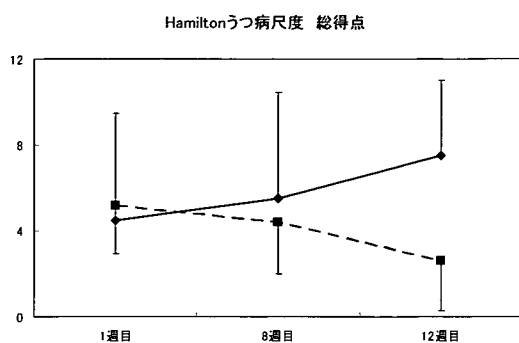
C. 研究結果

10名の患者のうち、rTMS群に5名(うち男性3名、年齢 65.2 ± 9.15 歳、罹病期間 5.4 ± 2.30 年、H-Y 2.8 ± 0.84 度)、sham刺激群に5名(うち男性4名、年齢 74.0 ± 2.35 歳、罹病期間 3.8 ± 0.84 年、H-Y 2.6 ± 0.56 度)を振り分けた。rTMS群の2名が途中脱落した。1名は4週目の開始前に体調不良の訴えがあったため、もう1例は2週目の磁気刺激終了後自宅で転倒し、脊椎骨折が見つかったため中止となった。このため、全期間を問題なく終了したrTMS群3名、sham群5名の結果について示す。

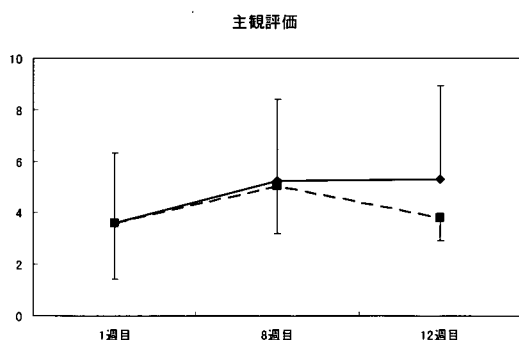
UPDRSでは、両群とも刺激期間開始前に比べて、刺激期間終了時に総得点が減少する傾向を示していた。総得点の減少はrTMS群においてより大きく(rTMS群 $29.3 \pm 12.50 \rightarrow 21.3 \pm 11.24$, sham群 $36.2 \pm 8.11 \rightarrow 30.7 \pm 9.11$)、項目別では特に日常生活動作でその傾向が顕著であった。



Hamilton のうつ病尺度では、両群とも刺激期間中に大きな変化はなく、刺激期間終了後に rTMS 群は得点が増加し、sham 群は減少する傾向が見られたが、いずれも軽微な変化であった。



主観評価では、両群とも刺激期間中は同様の改善傾向を示したものの、期間終了後に sham 群は刺激開始前の値に戻るのに対して、rTMS 群では刺激期間終了時の値を維持していた。



D. 考察

当科において全試験期間を終了した患者は8名であり、少数例での検討になることから、傾向を示すにとどまることを前提に考察を進めていく。

まず、本研究で用いられた rTMS の副作用について、sham 群では1例も見られなかった途中脱落者が rTMS 群では2例発生した。しかしながら、1例では転倒による骨折が理由であ

り、もう1例も体調不良を訴えていたものの、UPDRS では得点の減少を示しており、刺激期間開始時より刺激時の部屋の狭さに不満を訴えるなどの遠因があったことから rTMS が直接的な原因になったとは考えられなかった。以上から、本研究で用いられた刺激条件が特に重篤な副作用をもたらす可能性は極めて低いと考えられた。

磁気刺激の治療効果について、本研究においては sham 刺激を与えた場合でも症状が改善する傾向が見られた。しかし、rTMS 群では UPDRS においてそれを上回る症状の改善を示していた。これに加えて、主観評価では sham 群が刺激期間終了後に刺激開始前の値に戻ってしまうのに対し、rTMS 群では改善した値が維持されていたことから、sham 刺激による効果も確認されるものの、rTMS はそれを上回る治療効果を持ち、持続期間も長い可能性が考えられた。

Hamilton のうつ病尺度では、軽微ではあるものの刺激期間終了後に sham 群では改善し、rTMS 群では悪化するような傾向が見られたが、刺激期間終了後での変化であり、刺激による直接的な効果を反映した結果であるかどうかは、今回の結果から検討することができなかった。

E. 結論

10 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、UPDRS では改善の程度において、rTMS が sham 刺激よりもより大きな改善を示し、磁気刺激が今後パーキンソン病の治療法として有用なものになりうる可能性を示した。