

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.

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

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会, 横浜, 2006 年 11 月

細野裕希他: 反復経頭蓋磁気刺激の位相が体性感覚誘発電位に及ぼす影響, 第 36 回日本臨床神経生理学会, 横浜, 2006 年 11 月

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

鷺 春夫他: 対側運動野における反復経頭蓋磁気刺激による体性感覚誘発電位の変動, 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
Urushihara R, Murase N, Rothwell JC, Harada M, Hosono Y, Asanuma K, Shimazu H, Nakamura K, Chikahisa S, Kitaoka K, Sei H, Morita Y, <u>Kaji R.</u>	Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the premotor cortex on somatosensory-evoked potentials and regional cerebral blood flow	Neuroimage	31(2)	699-709	2006
Urushihara R., Murase N., Harada M., Hosono Y., Shimazu H., <u>Kaji R.</u>	Mechanism of therapeutic effects of low-frequency monophasic rTMS over premotor cortex in writer's cramp	Clinical Neurophysiology	117 (Suppl. 1)	S77-S78	2006
漆原 良, 細野裕希, 原田雅史, 島津秀紀, 村瀬永子, <u>梶 龍兒</u>	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	臨床神経生理学	34(5)	443	2006
細野裕希, 漆原良, 島津秀紀, 村瀬永子, <u>梶 龍兒</u>	反復経頭蓋磁気刺激の位相が体性感覚誘発電位に及ぼす影響	臨床神経生理学	34(5)	443	2006
細野裕希, 漆原良, 島津秀紀, <u>梶 龍兒</u>	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
鶯 春夫, 漆原良, 細野裕希, 島津秀紀, 梶龍兒	対側運動野における反復経頭蓋磁気刺激による体性感覚誘発電位の変動	臨床神経生理学	35(5)	380	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 九州大学大学院医学研究院脳研脳神経外科

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 15 例(46-74 歳、男 9 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、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。6 名は電気刺激による sham 刺激を行った。

結果：SMA 刺激は UPDRS で 55.1 から 50.2 点、ハミルトンスコアで 2.9 点から 1.7 点、VAS が 5.3 から 7.8 点への改善が見られた。一方 Sham 刺激ではそれぞれ 72.0-68.2、4.5-1.5 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。

結論：SMA 刺激は PD の症状改善に有効性が期待できる。

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。

B. 研究方法

対象は Yahr II-IV度のパーキンソン病患者 15 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。

SMA 刺激(n=6)では UPDRS が 55.1 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。

13-15 例目は脳深部刺激療法(DBS)を考慮する 3 例について rTMS が行われた。3 例中 1 例にやや改善が見られ、一方 2 例は自覚的にほぼ向こうであった。無効例のうち 1 例が DBS の手術を受けたが視床出血により効果が判定できなかった。

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。15 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が比較的小数例でもあり有意差はみられなかった。

磁気刺激に対する反応と DBS の効果の比較のため DBS の候補例の評価も行ったが、これについては残念ながら十分な評価ができなかった。手術候補者で rTMS が有効例は手術を見送っており、今後症例を増

やす際には症例が偏る可能性が考えられた。rTMS と DBS の関連性の評価は今後の課題といえる。

E. 結論

高頻度 rTMS のパーキンソン病に対する治療効果を 15 例で検討した。SMA 刺激の有効性が示唆された。安全性では現段階では認容可能と考えられる。

F. 健康危険情報

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。

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, 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

Oishi A, Tobimatsu S, Ogata, K, Taniwaki T, Kinukawa N, Toyoshiba H, Kira J-I. Differential contributions of spinal and cortical motoneurons to input-output properties of human small hand muscle. *Neurol Res.* in press.

Tsurusawa R, Goto Y, Mitsudome A, Nakashima T, Tobimatsu S. Different perceptual sensitivities for Chernoff's face between children and adults. *Neurosci Res.* in press.

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

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。10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。実刺激において有意にUPDRSと自覚スコア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

経頭蓋的反复磁気刺激法(以下 rTMS と略す)は、頭蓋骨の外にコイルを置いてヒトの中枢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で渦電流が生じ、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10例を実刺激群と sham 刺激群にわけて2重盲検で検討した。実刺激群は平均年齢63.2±7.6歳、平均罹病期間6.6±3.1年、平均

H-Y重症度2.7±0.7、UPDRS 40.4±14.9であり sham 刺激群は平均年齢77.0±5.3歳、平均罹病期間5.4±4.8年、平均 H-Y 重症度3.4±1.0、UPDRS 68.2±19.4であった。両者の間には、年齢、罹病期間において有意差があった。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

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。結果は全体のUPDRSでは実刺激群において8-12週時に有意に改善が見られた(Fig. 1)。Hamilton うつ症状スケールは実刺激群、sham 刺激群ともに緩徐な改善傾向が見られたが統計的有意差はなかった。自覚スコアについては実刺激群では10週までに緩徐な改善傾向の持続が見られ、sham 刺激群と比較して8週で有意差を認めた(Fig. 2)。

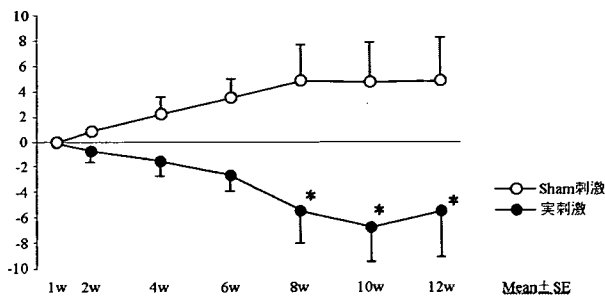


Fig. 1 総合UPDRSの変化

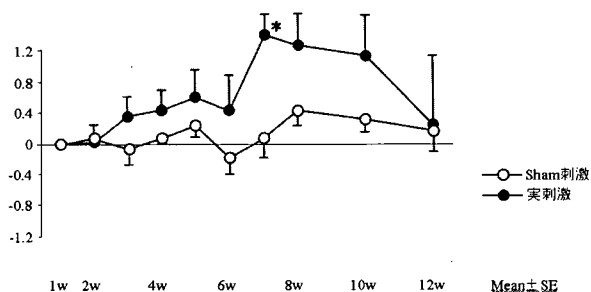


Fig. 2. 自覚スコアの変化

D. 考察

今回の研究結果から、特筆できることは、rTMSが忍容性の高い治療法であるということである。10例を行って、明らかな副反応は1例も見られなかった。各種スコアの変化は、当施設で行った10例の検討においては好ましい結果が認められた。UPDRSは総合得点での改善と運動機能の下位項目での改善を認め、運動異常症であるパーキンソン病の中核症状の改善が見られたことは意義に値する。これまで、種々の疾患で小数例でのrTMS治療の検討は行われてきた。しかし、それらは対照の設定が適切でないために心理的な影響(プラセボ効果)を排除できていなかった。今回の研究においては厳密な対照としてのsham刺激群を2重盲検で行ったことと、心理的なファクターについて、うつ尺度を記録したところが新しい。結果としては、実刺激群、sham刺激群ともに緩徐なうつ尺度の改善を認めている。しかしながら両刺激群間に有意差はなく、本治療の運動機能改善効果はプラセボ効果でないことを示している。われわれの検討を含めた施設共同研究の結果を総合して、本治療法の有用性が報告される予定である。rTMS治療は有意義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。今後の研究の方向性としては、本治療法の長期予後改善効果の検討、抗パーキンソン病薬や脳深部刺激治療の反応性を前もって知る手段としての応用が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

佐久間研司, 村上文伸, 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

Sakuma K, Adachi Y, Fukuda H, Kai T, Nakashima K. Triple stimulation technique in patients with spinocerebellar ataxia type 6. Clin Neurophysiol. 116:2586-91. 2005

Kai T, Asai Y, Sakuma K, Koeda T, Nakashima K. Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 237:89-95. 2005

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、補足運動野刺激例では UPDRS 評価で改善傾向を示したが、sham 刺激例では刺激前後での経時的変化はなかった。一例では、振戦にも有効であった。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と考えられる。

A. 研究目的

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の有用性の検討を行った。本研究の研究対象群は、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、高頻度磁気刺激治療を補足運動野に行い、治療前後において、運動症状や精神症状などを検討した。

B. 研究方法

研究期間は、平成 16 年度から平成 19 年度までの 3 年間であった。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。補足運動野刺激群の VAS (平均±SD) は、前 4.5±1.7、8 週 4.3±1.7、12 週 5.2±2.5、sham 刺激群の UPDRS は、前 4±2.4、8 週 5.5±1.3、12 週 6.2±1.3 と変化した。補足運動野刺激群のハミルトンうつ評価スコア (HDRS) (平均±SD) は、前 4.75±4.3、8 週 2±2.8、12 週 7±7.9、sham 刺激群の UPDRS は、前 12.8±6.9、8 週 5±3.5、12 週 8.5±5 と変化した。有意差は無かった。

磁気治療有効例を提示する。症例は、69 歳男性で右手振戦で発症した。罹病歴は 10 年で、重症度はヤール 3 度であった。神経学的には、右優位の固縮、振戦、動作緩慢、前傾姿勢、姿勢反射障害を認めた。

DOPA300mg/日を服用していた。

磁気治療開始前、UPDRS 44, HRSD 2, VAS 5 で、治療開始後 4 週で、自覚的に動作緩慢、振戦改善があり、UPDRS 24, HRSD 0, VAS 5 と改善を認めた。治療開始後 8 週では、振戦は著明減少し、他覚的にも動作緩慢などの改善を認めた。UPDRS 11, HRSD 0, VAS 6 であった。治療開始後 12 週では、治療効果の減弱を自覚し、振戦の増悪、無動の悪化が見られたが、治療前よりは他覚的にも改善効果は持続していた。その時点での UPDRS 20, HRSD 0, VAS 6.5 であった。本症例では、振戦への効果が認められた。

D. 考察

我々の検討した 8 症例では、補足運動野刺激群において、Sham 群よりも刺激治療中に軽度の改善を示し、治療終了後改善効果は減弱した。DOPA 減量効果や臨床的あるいは ADL 拡大などの劇的な効果を示した症例はなかった。一方、HDRS および VAS の自覚的な改善は少なかった。Sham 群では、4 症例中 1 症例のみ ADL 拡大などの自覚効果が認められた。HDRS および VAS では自覚的に改善を示したが、UPDRS では効果はなかった。

1 症例ではあったが、振戦への効果が観察されており、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 : 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会、2006

3) 中村雄作、阪本光、山田郁子 : 小脳刺激による cortical silent period 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会、2006

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

2.論文発表

なし

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
総合報告書

「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 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。現在6名の実刺激患者と2例のSham刺激患者が治療期間を終了した。UPDRS総点は6例中3例で著明に改善していた。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8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(年)	H-Y重症度	刺激方法
1	79	F	73	6	2	補足
2	67	M	56	11	3	補足
3	58	F	51	7	2.5	補足
4	72	M	56	16	2.5	補足
5	75	F	73	2	2	補足

6	82	F	67	15	3	補足
7	72	F	61	11	2	Sham
8	66	M	60	6	3	Sham

補足：補足運動野

Sham：Sham刺激

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はある。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 6 例（症例 1～6）、Sham 刺激 2 例（症例 7, 8）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	63	44	42	43	33	41	38
7	16	7	12	18	15	20	18
8	84	81	74	65	54	66	65

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	8	4	5	5	2
7	3	2	0	3	4
8	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	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	25	25	25	23	27	12	25
7	89	92	81	79	83	88	74
8	46	57	55	54	49	54	54

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
7	歩行時間	41	45	47
	歩数	80	87	90

D. 考察

実刺激で 8 週後に UPDRS 総点が改善した例は 6 例中 4 例（症例 1, 2, 5, 6）であった。12 週でも改善していた例は 3 例（症例 2, 5, 6）であった。いずれも 12 週で 20 点以上改善した著効例であり、効果が持続する可能性が示唆される。Sham 刺激のうち 1 例（症例 8）は 8 週で 30 点、12 週で 19 点改善した著効例であり、Sham 刺激でも UPDRS が改善する可能性が示唆される。症例 8 は HRSD 総点も著明に改善しており、うつ症状の改善が UPDRS の改善に影響している可能性がある。実刺激では UPDRS が著目に改善しているにもかかわらず VAS は増悪している例を認め、満足感が得られていない可能性が示唆される。症例 2 では UPDRS が 21 点改善しているにもかかわらず、VAS は増悪し HRSD も増悪していた。症例 8 は Sham 刺激であったが UPDRS、HRSD および VAS の全てが改善していた。磁気刺激の効果についてはより多数例での検討が必要と感がえられる。

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

パーキンソン病に対する補足運動野反復磁気刺激に関する研究

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

補足運動野反復磁気刺激 (rTMS) によるパーキンソン病(PD)症状の改善を実刺激と sham 刺激で比較を行い、反復磁気刺激の効果について検討した。また、PD の症状改善を目的とする脳深部刺激療法 (DBS) を rTMS 施行症例について行い、DBS と rTMS の結果について比較した。

B. 研究方法

①rTMS 症例：PD11 例をランダムに rTMS の実刺激と sham 刺激に割り振り、プロトコールにそって rTMS 治療の評価を 12 週間施行した。実刺激群 5 例、sham 刺激群 6 例 (1 例は来院せず drop) の平均年齢 57.8 才、71.0 才、発症年齢 47.8 才、53.2 才、罹病期間 10.0 年、17.5 年、Yahr 障害度 2.8、3.2 で、sham 群の方がより高齢で罹病期間が長かった。②DBS 症例：rTMS を施行した内、4 例で DBS を施行した。実刺激例中 3 例が両側視床下核 (STN) DBS を受け、sham 例中 1 例が両側視床 DBS を受けた。rTMS と DBS の効果を実刺激-STNDBS の 3 例で UPDRS により評価した。

C. 研究結果

UPDRS の結果は rTMS に関しては刺激開始前と 12 週間後評価時の合計スコア、DBS に関しては術後 1 ヶ月で DBS オン時の合計スコアを UPDRS の part I, II, III, IV に分けて示した。

(1)rTMS 施行の結果

実刺激群：前 I 1.4(1.7), II 2.6(1.3), III 12.0(6.1), IV 4.8(5.6) → 12 週間後 I 0.6(0.9), II 4.4(3.2), III 7.4(4.5), IV 5.0(5.4)であった。Sham 刺激：前 I 0.4(0.9), II 10.8(4.4), III 15.0(9.7), IV 4.8(2.8) → 12 週間後 I 0.4(0.6), II 10.8(2.3), III 16.0(6.5), IV 3.8(2.9)であった。実刺激群では rTMS により part I, III のスコアが減少し、part II, IV スコアは不変ないし上昇の傾向を示したが、いずれも統計的に有意ではなかった。Sham 群では part I, II, III, VI のスコアに変化がなかった。

rTMS 施行例では有意ではないが part III スコアが減少する傾向が認められた。

rTMS 後にジスキネジアが軽減、あるいは rTMS 後は毎回体が軽くなり、毎日でもやってもらいたい、3

週目終了後に体が軽くなったなどの感想があった。Sham 群では変化はなかった。

(2)DBS 施行の結果

実刺激群 3 例の rTMS スコア、前 I 0.3(0.6), II 3.0(1.7), III 8.0(1.0), VI 7.3(6.1) → 12 週間後 I 0.7(1.1), II 2.7(2.3), III 5.7(5.0), IV 7.0(6.2)であった。STNDBS 後スコアは I 0, II 2.7(1.1), III 4.3(2.5), 1.7(1.5)であった。STNDBS で rTMS よりも part I ~ IV スコアが減少する傾向があったが有意ではなかった。

D. 考察および結論

rTMS の実刺激群と sham 群はいずれも 5 例ずつであり、統計的な分析はできないがスコアの変化をみると実刺激群で part III スコア、PD の運動症状の軽減傾向が認められ、sham 群ではスコアの変化がなかった。rTMS が PD 運動症状を軽減する可能性があると考えられる。一方、rTMS と STNDBS の比較では STNDBS で part I, III, IV スコアの減少傾向が高く、STNDBS の効果が認められた。STNDBS は両側 STN に慢性高頻度刺激を加えて治療を行うので、週 1 回の rTMS よりも効果がより顕著にでるのは当然のことと思われる。STNDBS の適応としてジスキネジアや日内変動の改善があげられるが、本研究に参加された 3 例でも術前 part IV 4.8(5.6) → DBS 後 1.7(1.5)と改善が認められた。

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

パーキンソン病に対する反復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。次に、パーキンソン病への前頭葉機能について検討した。第一次運動野、前頭前野背外側部への r TMS およびシャム刺激を行い、前後にて運動機能および前頭葉機能について検討した。前頭前野背外側部への r TMS により前頭葉機能の modified stroop test の part 2 の施行時間の短縮が明らかに認められた。以上より、パーキンソン病へ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り、臨床応用の可能性が推測された。

A. 研究目的

平成18年度は、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。

平成19年度は、パーキンソン病への r TMS の前頭葉機能への影響について検討を行った。

B. 研究方法

平成18年度は、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。

平成19年度は、外来通院中のパーキンソン病患者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は26.8±2.7点、MMSE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 前後での検定には、paired T-test を用いた。

C. 研究結果

平成18年度における結果を図1 (UPDRS)・2 (HRSD)・3 (VAS) に示す。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 r TMS 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

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。

平成19年度の結果を図4・5に示す。rTMS前後において、10m歩行時間・歩数・ピンチ力に関しては差はみられなかった。前頭前野背外側部におけるrTMS前後では、modified stroop test part2の施行時間短縮効果が明らかであった。

D. 考察

平成18年度に関しては、今回は4症例とサンプルサイズが小さく、rTMS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rTMS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。

平成19年度に関しては、パーキンソン病における前頭前野背外側部のrTMSの効果としては、認知機能の改善、課題遂行時間の短縮などの報告があり、今回のわれわれの結果はそれを支持するものである。

E. 結論

平成18年度の結論としては、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rTMS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。

平成19年度の結論としては、右前頭前野背外側部へのrTMSはmodified stroop testの施行時間短縮が認められ、パーキンソン病の前頭葉機能に影響を与える可能性があるとして推測された。

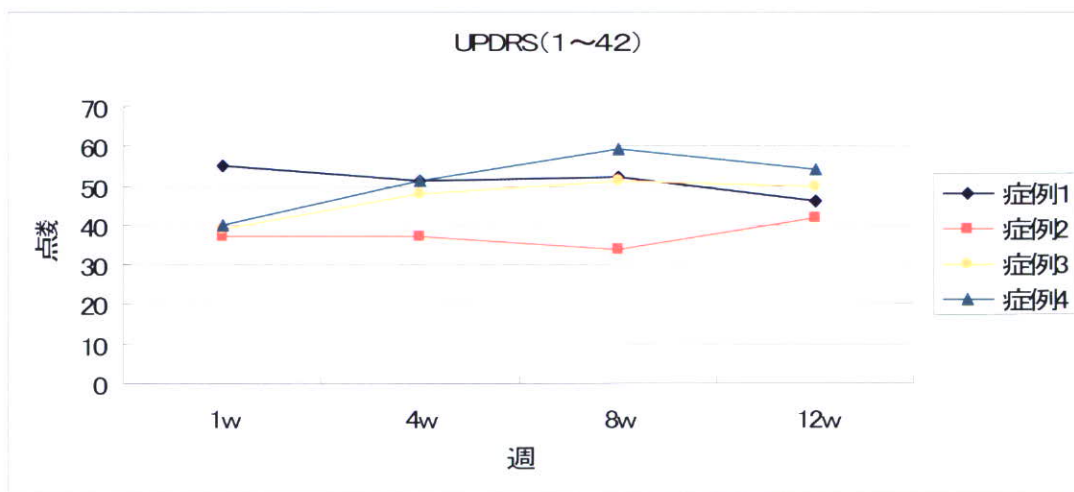


図1 UPDRS (1~42) の推移

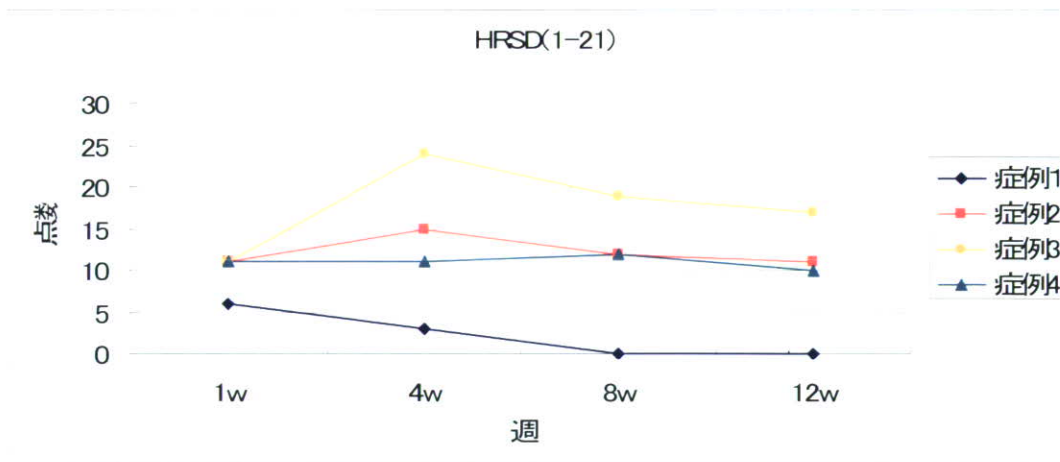


図2 HRSD (1 ~ 2 1) の推移

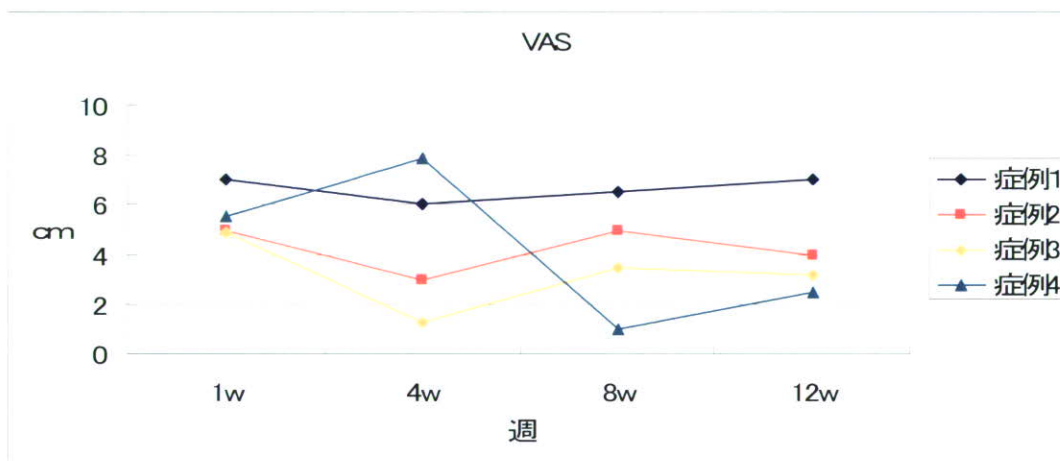


図3 VASの推移

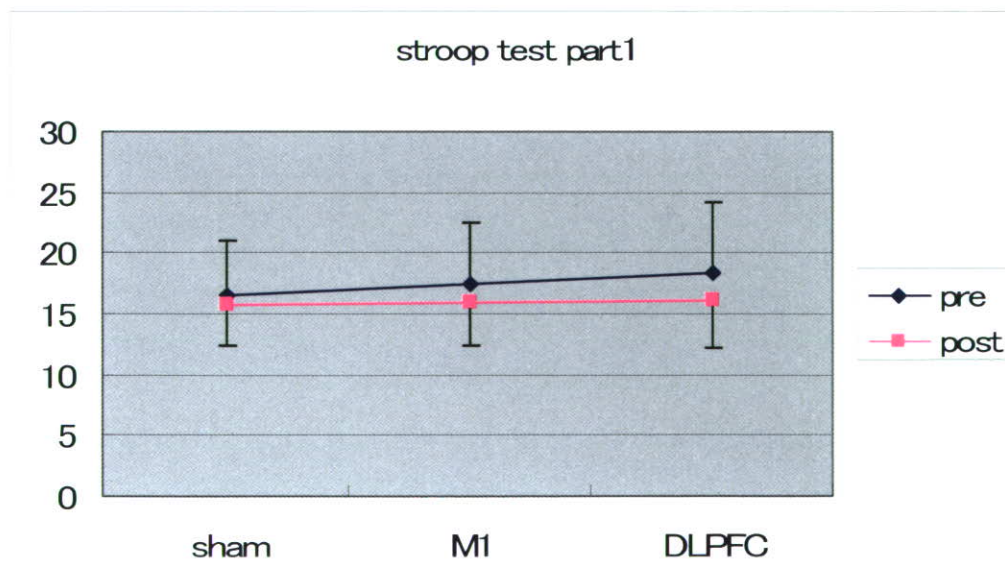


図4 modified stroop test part1 施行時間 (秒) における r TMS前後での変化

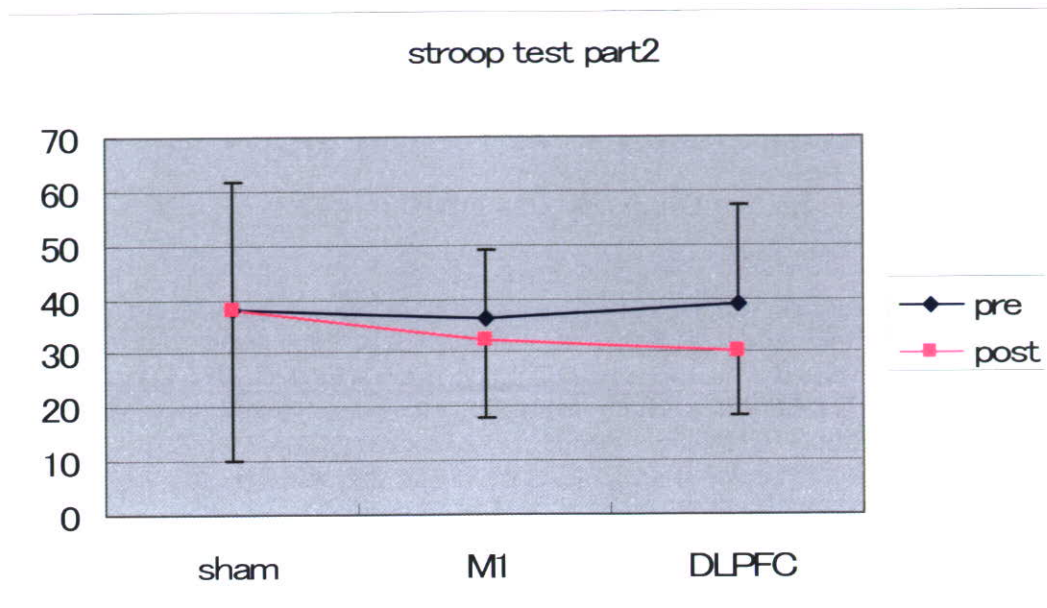


図5 modified stroop test part2 施行時間 (秒) における r TMS前後での変化