

200833073A

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年(2009)3月

主任研究者 宇川 義一

目 次

I. 総括研究報告書

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
福島県立医科大学神経内科 宇川義一

II. 分担・研究協力者研究報告

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
福島県立医科大学神経内科 宇川義一

- パーキンソン病に対する補足運動野高頻度反復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

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
—パーキンソン病患者に対する高頻度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 龍兒

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理 飛松省三
九州大学デジタルメディスン・イニシアチブ 宮城 靖

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
鳥取大学医学部脳神経内科 中島健二

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
国立病院機構長崎神経医療センター 福留陸泰

- 補足運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の
運動・非運動症状への効果に関する研究
東京都立神経病院脳神経内科 横地房子

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
東京大学神経内科 花島律子

- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
北海道大学病院リハビリテーション科 生駒一憲

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療のためのより効果的な刺激法の開発
熊本機能病院神経内科 松永 薫

パーキンソン病における補足運動野反復磁気刺激に関する研究
埼玉医科大学病院神経内科 小森哲夫

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 齋藤洋一

補足運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激による
パーキンソン病の運動・非運動症状への効果に関する研究
浜松医科大学脳神経外科 杉山憲嗣

臨床試験データ入力における新たな方式に関する研究
東京大学臨床試験データ管理学 大津 洋

補足運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の
運動・非運動症状への効果に関する研究
近畿大学医学部堺病院神経内科 中村雄作

III. プロトコール

IV. 開催会議

V. 研究成果の発刊に関する一覧表

VI. 班構成員名簿

VII. 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

「反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立」に関する研究

主任研究者 宇川 義一 福島県立医科大学神経内科 教授

研究要旨:本研究の目的は、パーキンソン病の運動・非運動症状を改善できる、確実な反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)を確立することである。この目的を達成するために3カ年計画で多方面からのアプローチを開始している。平成20年度は、探索的臨床研究に関して統計専門家の指導のもと研究システムを確立し、症例登録を開始した。また当初のrTMSの機序の解明という従来の目標を発展させ、より効果的な刺激方法の開発も目指すこととした。今年度は新しいrTMS刺激法(Quadripulse stimulation)を開発するとともに、近年開発された新しい刺激法(theta burst stimulation)での長期効果を報告した。さらにrTMSと深部脳刺激療法(DBS)との対比について機能画像を用いてDBSの機序について研究した。探索的臨床研究については3カ年で150例を目標としており結論を出す段階に至っていないが、本システム構築により信頼性の高い臨床研究データの蓄積が可能となり、これまで以上にエビデンスレベルの高い結果を得られると考えられる。また新しい刺激法の開発では将来これらの方法を用いることでrTMSの治療効率の上昇が期待される。更に今後DBSとの対比を行う上でその機序に関する重要な情報が得られた。以上、今年度は多くの画期的な成果を上げることができた。

分担研究者:所属施設	産業医科大学神経内科	分担研究者:所属施設	大阪大学脳神経外科
氏名	辻 貞俊 (教授)	氏名	齋藤 洋一 (准教授)
分担研究者:所属施設	徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分野	分担研究者:所属施設	浜松医科大学脳外科
氏名	梶 龍兒 (教授)	氏名	杉山 憲嗣 (教授)
分担研究者:所属施設	九州大学大学院医学研究院	分担研究者:所属施設	東京大学大学院
氏名	飛松 省三 (教授)	氏名	臨床試験データ管理学
分担研究者:所属施設	鳥取大学医学部脳神経内科	氏名	大津 洋 (客員教員)
氏名	中島 健二 (教授)		(助教相当)
分担研究者:所属施設	国立病院機構長崎神経医療センター神経内科	研究協力者:所属施設	近畿大学医学部堺病院
氏名	福留 隆泰 (医師)	氏名	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	中村 雄作 (教授)
氏名	横地 房子 (部長)	研究協力者:所属施設	九州大学デジタルメディ
分担研究者:所属施設	東京大学神経内科	氏名	シン・イニシアティブ
氏名	花島 律子 (助教)	氏名	デジタルペイシエント
分担研究者:所属施設	北海道大学病院	氏名	宮城 靖 (教授)
氏名	リハビリテーション科	研究協力者:所属施設	福島県立医科大学
分担研究者:所属施設	熊本機能病院神経内科	氏名	神経内科
氏名	松永 薫 (医師)	氏名	榎本 博之 (講師)
分担研究者: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 (准教授)	氏名	代田 悠一郎 (医師)
		研究協力者:所属施設	東京大学神経内科
		氏名	濱田 雅 (医師)

A. 研究の目的

パーキンソン病は運動症状に加え非運動症状も身体的・社会的活動を妨げている。薬物療法や脳深部刺激(DBS)は副作用などにより適応外となる症例も多く、更に非運動症状を誘発することが多い。従って両者を補助する新しい画期的な治療法が切望されている。

平成17年から平成19年度の厚生労働科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業(主任研究者:辻貞俊 産業医科大学教授)の助成を受け、我々は補足運動野・5Hz反復磁気刺激(rTMS)がパーキンソン病の運動症状を改善させることを報告した(Hamada et al., *Mov Disord*, 2008)。これは我々が示した知見(rTMSが長期効果をもたらす(Hayashi et al., *Ann Neurol*, 2004);基底核にドパミン分泌をもたらす(Ohnishi et al., *Biol Psychiat*, 2004))と言う基礎的な知見に基づいて実施された。また補足運動野の機能低下がパーキンソン病で示されていることや、パーキンソン病の基本的モデルである大脳基底核-視床-皮質ループ回路の機能障害の知見とも合致していた。しかし残念ながら、運動症状への効果は軽度で、薬剤に変わる程の効果はなく、また非運動症状への効果に関しては検討しなかった。

以上より本研究の目的はパーキンソン病の運動症状を確実に改善させるrTMS刺激法を確立し、非運動症状に対する有効性も確認することである。この目的の達成のために、3年間で多施設共同探索的臨床研究を行うとともに、従来の方よりも効果的なrTMS刺激法の開発、DBSとの対比、遺伝子による治療反応性の相違、非運動症状に対する全国アンケート調査を行うこととした。今年度は探索的臨床研究のためのシステム確立、新しい刺激法の開発、DBSとの対比に関して画期的な成果があり、それらを主として報告する。

B. 研究方法

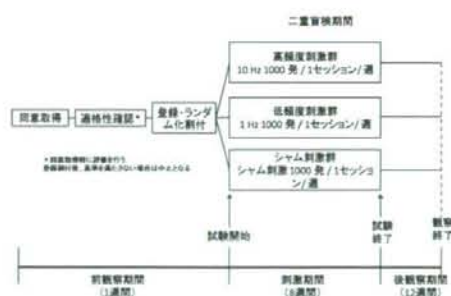
探索的臨床研究:

平成20年度は申請時の予定どおり研究体制を確立

した。具体的には試験統括医師(主任研究者;宇川義一)、ステアリングコミティ(中央委員会)、データ管理・統計解析責任者(大津洋)、外部委員会としての効果安全性委員会を設置した。

また実施計画を策定した。具体的には、対象は UK Parkinson's Disease Society brain bank 診断基準でパーキンソン病と診断された患者で、今までに磁気刺激を受けたことがなく、外来通院が可能な患者(Yahr 重症度分類で2から4を対象)。除外基準はTMSが禁忌、大きな脳の梗塞・頭部外傷後・脳腫瘍・てんかん患者(痙攣誘発の危険性が増すため)、これまでに磁気刺激を受けたことのある患者とした。研究期間は内服薬・生活環境は変更せず、対象症例は随時選択することとした。

試験の種類・デザインは探索的臨床試験(多施設共同無作為化比較試験)であり、試験のアウトラインは以下の通りである(下記図参照)。



患者は3群に無作為に割りつけられる。

被験者の試験参加予定期間は21週間である。

刺激法の用量・期間は

A. 1セッションあたりの用量

- 1) 高頻度刺激群: 10Hz・5秒間の刺激を一分間隔で20回施行する(合計1000発)。
- 2) 低頻度刺激群: 1Hzの刺激を連続的に行う(合計1000発)。
- 3) シヤム刺激群: realistic sham 刺激を行う。

B. 1セッションを週一回行う

(刺激は下記評価項目の評価終了後に行う)

C. 8 週間行う(合計8セッション)

刺激部位は補足運動野(SMA)とし同定方法は先行研究にのっとり、下肢運動野の3cm前方とした。

刺激強度は足の運動野の随意収縮時閾値の1.1倍または手の運動野の安静時閾値の1.1倍とした。刺激コイルは8の字コイルをSMA領域上に置いて行う。

本試験では、通常療法に対しての add-on effect を見ることが目的であり、通常内服している薬剤に関しては特に制限をしない。ただし参加期間中の薬剤の変更は禁止した。

症例登録・割付方法は適格基準を満たした患者に関する情報を、FAXにてデータセンターに送付する。データセンターは適格患者が次回来院するまでに割り付け結果を登録した医師へ返送する。データセンターは症例登録および層別化を行い中央割り付け方式にて実施する。

主要評価項目は9週での Unified Parkinson's Disease Rating Scale part 3、副次的評価項目はUPDRS part 1,2,4、日常生活および振戦に関する5段階評価、やる気スコア、ハミルトンうつスケール(HAM-D)17項目、Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版とした。

評価者には刺激方法をブラインド化し盲検性を確保した。

データ集計・統計解析方法に関してはデータの特性に合わせて基本統計量を算出する。主要解析項目については試験開始前との差を算出して、その平均での群間比較を行う。ただし探索的な検討であることから多重比較は行わないこととする。本試験はエビデンスが確立されているものではなく副次解析項目・安全性解析項目はこれらを考慮したうえで解析計画書を作成する。解析対象集団は、組み入れられた被験者をすべての患者を対象とするが、刺激前に同意撤回を行った患者については解析対象外とする。これ以外の除外症例が出た場合には、感度解析などを行い、結果への影響を

検討する。

目標症例数・設定根拠に関しては、試験全体で参加施設数14施設、目標症例数150例とした。前試験は、5Hz群とシャム群との比較(Hamada et al., *Mov Disord*, 2008)で baseline(mean ± SD):SMA群(n 55), 23.0 ± 9.7;シャム群(n 43), 25.8 ± 13.5 で12週目に4.5ポイント改善(シャム群はほぼ改善なし)であった。今回も同様の結果が得られると仮定し、ベースラインで24点、SMA群で約20%の改善が見込まれるとすると(SD=10として)t検定をベースにした症例数設計にてトータルで128例が必要となる。本試験は、10Hzでのエビデンスが乏しいことから正確な症例数設計ができないため、実施可能性も含めて1群50例のトータル150例とした。

実施期間は平成20年11月4日より平成23年3月31日までとした。

より効果的な刺激法の開発:

当初の計画にあったrTMSの作用機序の解明を進展させ、より効果的な刺激方法の開発も並行して行うこととした。既に各施設において反復磁気刺激装置は設置されており、また効果測定に必要な設備も整っている。

今年度は、各分担研究者より興味深い報告が多数あった。各報告の方法の詳細は各分担報告を参照されたい。

DBSとの対比:

今後行う予定であるDBSとの対比を行う上でDBSの作用機序を解明することも重要と考え機能画像を用いてDBSが大脳基底核の代謝変化を起こすかについて検討した。方法の詳細は分担報告を参照されたい。

(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

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

探索的臨床研究:

平成 20 年 11 月 4 日より登録を開始した。実施計画書の策定、データセンターの設置を含む臨床研究システムの確立、登録開始に関しては当初の申請時通りの予定で計画が進行している。

より効果的な刺激法の開発:

今年度は従来の刺激方法よりも強力な効果を正常者で誘発する新しい単相性不均一 rTMS が本研究班の主任・分担研究者(宇川義一・花島律子)のグループより報告された(Hamada et al., *J Physiol*, 2008)。具体的には、単相性経頭蓋磁気刺激 4 発を 5 秒に一回反復して刺激する方法であり、従来のものよりも効果も強く、また持続時間の長い効果を正常人で誘発することができた。また、シナプス可塑性の恒常性維持機構として提唱されている BCM 理論に合致する形で、運動皮質可塑性が変化することを示し、近年注目されているメタ可塑性との類似性を示すことができた。

また、以前より二相性ではなく単相性刺激の有用性が報告されている(Arai et al., *Clin Neurophysiol*, 2005, 2007)、今年度、機能画像(SPECT)および体性感覚誘発電位(SEP)を用いて単相性 rTMS がより効果的であることが分担研究者(梶龍兒)のグループより示された(Hosono et al., *Clin Neurophysiol*, 2008)。更に theta burst stimulation(TBS)という方法でも運動感覚野に長期効果を誘発することが分担研究者(松永薫・中島健二)のグループより示された(Saglam M et al., *Clin Neurophysiol*, 2008, Murakami T et al., *Clin Neurophysiol*, 2008) (詳細は分担報告を参照)

DBS との対比:

Arai らは片側の視床下核 DBS による両側の運動症

状改善の機序を検討するために、主任・分担研究者(宇川義一・横地房子)のグループは FDG-PET および FDOPA-PET を用いてパーキンソン病患者 8 名で検討した(Arai et al., *J Neurol*, 2008)。その結果、DBS と同側の視床の活性化と対側の淡蒼球の代謝低下を認めた(詳細は分担報告を参照されたい)。

D. 考察

探索的臨床研究

3 カ年継続する探索的臨床研究の第一の特色は Double-blind Randomized Controlled Study を行うことである。統計専門家によりランダム化/データ管理を行い、信頼性の高い結果を出すことを目標にしている。

第二の特色は運動・非運動症状に関する臨床効果を検討することである。rTMS の非運動症状に対する長期間の治療効果に関する研究はなされておらず世界初の研究となる。

第三の特色は皮質基底核ループ機能障害という病態生理学的知見に基づいた補足運動野刺激の治療効果(Hamada et al., *Mov Disord*, 2008)を確実なものにするため、刺激頻度別に治療効果を検討する点にある。刺激頻度は効果誘発に重要であり治療効果も刺激頻度ごとに異なることが予想される。

第四の特色は対照に realistic sham 刺激を用いる点である。適切な対照を用い臨床効果を科学的に評価した研究は我々の報告のみである(Hamada et al., *Mov Disord*, 2008; Okabe et al., *Mov Disord*, 2002)。

最後に、この探索的臨床研究については 3 カ年で 150 例を目標としており、また今年度研究を開始したばかりであるため、結論を出す段階に至っていないが、今年度行った実施計画の策定およびシステム構築により上述した特色を備えた、信頼性の高い臨床研究データの蓄積が可能となり、これまで以上にエビデンスレベルの高い結果を得られると考えられる。目標症例数達成後の結果に期待したい。

より効果的な刺激方法の開発

当初の計画にあったrTMSの作用機序の解明を進展させ、より効果的な刺激方法の開発を並行して行うこととした理由は、従来のrTMSでは効果が軽度であることが治療応用上問題となることが指摘されており(Arai et al., *Clin Neurophysiol*, 2007)、将来的なrTMS治療における治療効率を上昇させるため基礎研究の必要性があると考えたためである。

rTMSの作用機序は依然として不明であるが、Hamadaらの報告(Hamada et al., *J Physiol*, 2008)によれば、反復磁気刺激(具体的には Quadripulse stimulationという不均一反復磁気刺激)による効果の作用機序は、動物実験で得られているシナプス可塑性にきわめて類似しており、更にシナプス可塑性の恒常性維持機構も保存されているとするものであった。これはrTMSの作用機序を考える上で大変興味深いと考えた。また、反復磁気刺激による治療戦略を考える上でも、この知見はきわめて意義が深いものである。

一般にrTMSによる治療効果はそれほど劇的なものではなく、すでに薬剤に変わるほどの効果はないことを昨年度までに示している(Hamada et al., *Mov Disord*, 2008)。したがってより効果の強い刺激法の探索が必須であると考えている。今年度、これまでの方法よりもより効果が強く、かつ持続時間が長いというこの新しい不均一刺激が開発されたため、将来的には臨床の治療においても本法を用いることでより治療効率の上昇を目指すことが期待される。

またHosonoらの報告(Hosono et al., *Clin Neurophysiol*, 2008)によればSPECTおよびSEPでも単相性刺激の有効性が高いことが示された。従来rTMSの効果に関して機能画像と神経生理学的測定値の双方で確認した研究はなく、画期的である。また単相性刺激法の有用性を示す報告であり将来的な治療戦略を考える上で貴重な報告であると考えられる。

更にSaglamら、Murakamiらの報告では、近年開発さ

れたtheta burst stimulation (TBS)という方法でも、脳波・筋カップリングやSEPおよび高周波振動に長期的な変化をもたらすことができる(Saglam M et al., *Clin Neurophysiol*, 2008, Murakami T et al., *Clin Neurophysiol*, 2008)。TBSは刺激時間が短いにもかかわらず長期効果を誘発できる点で画期的な方法であり、QPSやTBSといった方法を用いることで治療効率が増す可能性を示唆する報告であり興味深い。

以上、多くの報告が分担研究者からなされ、今年度はより効果的な刺激法の開発に関して、将来的なrTMS治療における治療効率を上昇させるための基礎研究が順調に進行し画期的な成果が多数得られた。

DBS との対比:

今回、Araiらによって示された、DBSにおける脳代謝の変化はいずれも両側の運動症状を改善させる機序として妥当なものであり、DBSがこういった代謝変化を通じて症状改善をもたらしていると考えられる。この報告と、これまでに我々が示した知見、すなわちrTMSがFDG-PETで示される代謝変化をもたらす(Hayashi et al., *Ann Neurol*, 2004)ことを合わせて考えた場合、rTMSもDBSと同様に何らかの代謝性変化を脳内に及ぼし、症状改善効果が得られることが容易に推測できた。またこの報告によりrTMSとDBSの比較を行う際に、その機序に関して推察が容易になった。

E. 結論

探索的臨床研究については今年度行った実施計画の策定およびシステム構築により信頼性の高い臨床研究データの蓄積が可能となり、これまで以上にエビデンスレベルの高い結果を得られると考えられる。また新しい刺激法の開発では将来、今年度に報告した新しい方法を用いることでrTMSの治療効率の上昇が期待される。更にDBSとの対比を今後行う上で、機序に関する重要な情報を得ることができた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada M, Okabe S, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008, 23, 1524-1531.

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2008, 586, 3927-47.

Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Matsuda H, Ugawa Y. Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease: A PET study. *J Neurol*. 2008 (in press).

Hosono Y, Urushihara R, Harada M, Morita N, Murase N, Kunikane Y, Shimazu H, Asanuma K, Uguisu H, Kaji R. Comparison of monophasic versus biphasic stimulation in rTMS over premotor cortex: SEP and SPECT studies. *Clin Neurophysiol*. 2008, 119, 2538-2545.

Saglam M, Matsunaga K, Murayama N, Hayashida Y, Huang YZ, Nakanishi R. Parallel inhibition of cortico-muscular synchronization and cortico-spinal excitability by theta burst TMS in humans. *Clin Neurophysiol*. 2008 (in press)

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*. 2008, 119, 301-8.

2. 学会発表

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. 12th International congress on Parkinson's disease and movement disorders. 2008年6月 Chicago, USA.

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Ugawa Y. Quadripulse stimulation of the human motor cortex. 3rd International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

代田悠一郎、濱田雅、榎本博之、宇川義一、磁気刺激治療確立班。補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療研究。第50回日本神経学会総会 2009年5月(予定)

濱田雅、宇川義一、辻貞俊。パーキンソン病のrTMS治療。第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2008年11月 神戸

濱田雅、宇川義一。反復4連発磁気刺激のヒト大脳運動野への効果。第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2008年11月 神戸

濱田雅、宇川義一、辻貞俊。補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療。第19回磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会 2008年11月 神戸

岡部慎吾、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2回MDSJ学術集会 2008年10月 京都

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の検討。第49回日本神経学会総会 2008年5月 横浜

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

「反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立」に関する研究

主任研究者 宇川義一 福島県立医科大学神経内科 教授

研究要旨：本研究の目的は、パーキンソン病の運動・非運動症状を改善できる、確実な反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS）を確立することである。平成 20 年度は、探索的臨床研究に関して統計専門家の指導のもと研究システムを確立し、症例登録が開始された。当施設でも倫理委員会の承認が得られ、症例登録を準備中である。また、より効果的な刺激法の開発として、単相性不均一 rTMS の基礎的な評価も行っている。

A. 研究の目的

パーキンソン病は社会の高齢化により、増加しており、また日常生活を送る上での制限を強いる疾患であり、国民の関心も高い。現在、薬物療法や脳深部刺激(DBS)が広く用いられているが、副作用の問題、手術適応の問題から、治療法として必要十分とは言い難いのが現状である。このため、両者の欠点を補う新しい画期的な治療法が切望されている。

これに対する一つの解答として、我々は反復経頭蓋磁気刺激法による治療の可能性を検討してきた。

本年度はこれまでの知見に基づき改良されたプロトコルにより、3カ年の多施設合同の探索的臨床研究行われる。当施設もこれに参加すべく、研究体制確立し、同時に新たな刺激法の開発を目指す。

B. 研究方法

探索的臨床研究：

被験者は高頻度刺激群、低頻度刺激群、シャム刺激群の3群に無作為に割りつけられ、個人情報保護に十分に配慮された形で東京大学データセンターにて一括して割付、管理が行われる。

被験者の試験参加予定期間は 21 週間で、刺激は 8 週間にわたり行われる。

主要評価項目は 9 週での Unified Parkinson's Disease Rating Scale part 3、副次的評価項目は UPDRS part 1,2,4、日常生活および振戦に関する 5 段階評価、やる気スコア、ハミルトンうつスケール（HAM-D）17 項目、Non-Motor Symptoms

Questionnaire 日本語版とし、評価者には刺激方法をブラインド化し盲検性を確保した。

当施設での目標症例数は 10 例を予定している。

より効果的な刺激法の開発：

rTMS の作用機序の解明を進展させ、より効果的な刺激方法の開発として、当施設では Hamada らが報告した単相性不均一 rTMS (Hamada et al., *J Physiol*, 2008) に着目し、この解析を計画した。

C. 研究結果

探索的臨床研究：

平成 20 年 11 月 4 日より登録を開始され、当施設では刺激担当者、評価者の設定が終了し、当施設倫理委員会の承諾を得、被験者の募集が進行している。

より効果的な刺激法の開発

単相性不均一 rTMS を用いて、従来の二相性刺激との比較を含めた、近赤外線分光法脳計測装置 (NIRS) 等を用いた運動系、感覚系への効果の評価をすすめている。

D. 考察

探索的臨床研究

3 カ年、150 例を目標とする探索的臨床研究が本年度より開始され進行中である。現時点で結果は得られていないが、これにより、これまでと比較してよりエビデンスレベルの高いデータが得られると考えて

いる。更に、興味深い点として、これまで、行われていなかった非運動症状に対する臨床効果の検討も行われる予定である。

また、現在の刺激方法が最善であるかの検討はつねに行われるべきであり、その一つの可能性として単相性不均一 rTMS が有望と考えており、これを用いた基礎的なデータの蓄積が、rTMS の治療法としてのさらなる可能性を広げることになると考える。

E. 結論

この探索的臨床研究、及びより効果的な刺激法の開発が進むことにより、現在の治療法に rTMS が加わることで、優れたパーキンソン病診療の確立が期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada M, Okabe S, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008, 23, 1524-1531.

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2008, 586, 3927-47.

Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Matsuda H, Ugawa Y. Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease: A PET study. *J Neurol*. 2008 (in press).

2. 学会発表

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. 12th International congress on Parkinson's disease and movement disorders, 2008年6月 Chicago, USA.

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Ugawa Y. Quadripulse stimulation of the human motor cortex. 3rd International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

代田悠一郎、濱田雅、榎本博之、宇川義一、磁気刺激治療確立班. 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療研究. 第50回日本神経学会総会 2009年5月(予定)

濱田雅、宇川義一、辻貞俊. パーキンソン病の rTMS 治療. 第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2008年11月 神戸

濱田雅、宇川義一. 反復4連発磁気刺激のヒト大脳運動野への効果. 第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2008年11月 神戸

濱田雅、宇川義一、辻貞俊. 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療. 第19回磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会 2008年11月 神戸

岡部慎吾、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2回MDSJ学術集会 2008年10月 京都

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の検討. 第49回日本神経学会総会 2008年5月 横浜

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）

分担報告書

パーキンソン病に対する補足運動野高頻度反復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

研究要旨

目的：本研究班のプロトコールに沿って、パーキンソン病患者に対する補足運動野高頻度反復経頭蓋磁気刺激（10Hz rTMS）を行い、その治療効果を低頻度磁気刺激（1Hz rTMS）と sham 刺激と比較検討する。

方法：Hoehn-Yahr 重症度分類 1-4 度で今までに磁気刺激を受けたことがない、年齢が 20 歳以上の外来通院が可能な患者を対象とする。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、日常生活および振戦に関する 5 段階評価、やる気スコア、ハミルトンうつスケール (HAM-D) 17 項目 Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版を用いて評価する。

結果：産業医科大学倫理委員会の承認を受け、平成 21 年 1 月から 15 例を目標に実施する予定である。

結論：10Hz 高頻度 rTMS は 5Hz rTMS よりも強い治療効果が期待され、とくに非運動症状に対する治療効果も初めて明らかにされる。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は大脳皮質を皮疼終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、反復刺激法 (rTMS) を用いることにより大脳皮質神経細胞の興奮性を変化させることが明らかになり、パーキンソン病、うつ病、脊髄小脳変性症、難治性疼痛、ジストニア、耳鳴などさまざまな神経疾患に対する治療法として注

目されてきた。パーキンソン病は高齢化とともに増加している神経変性疾患であり、運動症状に加えて、精神症状・自律神経症状など非運動症状も QOL の低下の原因となっている。平成 17-19 年度に厚生労働科学研究で補足運動野への 5Hz rTMS がパーキンソン病の運動症状を改善することが証明された。しかし、薬剤を超える効果ではなく、非運動症状への効果は検討されなかった。

本研究の目的は 10Hz の高頻度 rTMS を補足運動野に与え、運動症状だけでなく非運動症状に対する有効性を明らかにすることである。

B. 研究方法

適格基準を満たした患者 (Hoehn-Yahr 重症度分類 1-4 度、今までに磁気刺激を受けたことがない、年齢が 20 歳以上、外来通院が可能) に対して、FAX にてデータセンターに送付する。データセンターは適格患者が次回来院するまでに割り付け結果を登録した医師へ返送する。データセンターは症例登録および予め作成された割り付け表に基づき症例の割り付けを行う、中央割り付け方式にて実施する (多施設共同無作為化比較試験)。

被験者の試験参加予定期間は 21 週間 (前観察期間: 1 週間、刺激期間: 8 週間、後観察期間: 12 週間) である。

3 群の刺激法に分けられ、1セッションあたりの用量は

- 1) 高頻度刺激群: 10Hz・5秒間の刺激を一分間隔で 20 回施行する (合計 1000 発)
- 2) 低頻度刺激群: 1Hz の刺激を連続的に行う (合計 1000 発)
- 3) シャム刺激群: 以前の報告に準じ realistic sham 刺激を行う。1セッションを週一回 8 週間行う (合計 8 セッション)。補足運動野

(SMA) は先行研究にのっとり、下肢運動野の 3cm 前方とする。刺激強度は足の運動野の随意収縮時閾値の 1.1 倍または手の運動野の安静時閾値の 1.1 倍とする (両者を比較し、より低い方を使用)。主要評価項目は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3 (運動能力検査) を用い、副次的評価項目として Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 1, 2, 4 および日常生活および振戦に関する 5 段階評価、やる気スコア、ハミルトンうつスケール (HAM-D) 17 項目 Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版を用いて評価する。

当院での目標症例数は 15 例である。

C. 結果

本研究課題について産業医科大学倫理委員会の審査を受け、平成 20 年 11 月 28 日に承認された (受付番号 第 08-81 号)。

平成 21 年 1 月から本研究へのエントリーを開始し、平成 21 年 11 月末日までに目標の 15 例に対して治療および評価を行う予定である。

D. 考察

これまでの報告から 10Hz 高頻度 rTMS

は 5Hz rTMS よりも強い治療効果が期待され、とくに非運動症状に対する治療効果も初めて明らかにされる。長期投与による副作用が問題となっている薬物治療を補助する新しい画期的治療法になることが期待される。

E. 結論

今後、パーキンソン病に対する有用な治療法の 1 つになると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

魚住 武則・武智 詩子・辻 貞俊:
磁気刺激法の臨床応用
まぐね 3(2):94-100 2008 年

魚住 武則・武智 詩子・辻 貞俊:
錐体外路疾患への磁気刺激の応用
臨脳波 50(6):339-346 2008 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

分担研究報告書

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立

（パーキンソン病患者に対する高頻度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の検討について、平成 20 年度は該当する患者がいなかった。基礎的な面では、より効果的な刺激方法の開発という観点から、単相性と二相性の磁気刺激方法の相違について生理学的研究をおこなった。結果として、単相性刺激で rTMS を運動前野に行った場合、体性感覚誘発電位の変化や SPECT で評価した脳血流の増加をみた。今後はより強力な刺激として、現在もちいられている二相性だけでなく、単相性の刺激も試みている価値があることが示唆された。

A. 研究目的

連続経頭蓋磁気刺激（rTMS）は様々な疾患に応用されているが、パーキンソン病に対しては有効な刺激方法が確立されていない。このため本研究では補足運動野の rTMS が運動野へおよぼす効果の検討を、多施設間共通プロトコールによる rTMS および sham 刺激の効果の比較から検討することを目的とした。またより強力な刺激方法の開発をめざして、基礎的な研究も並行しておこなわれた。

B. 研究方法

該当する患者 3 名に説明をおこない参加を求めたが、2 名は歩行障害がわずかなため、1 名は来院の困難さから同意が得られなかった。現在 3 名の新たなパーキンソン病患者において薬物調整中であり、治療が安定次第、参加を求める予定である。

並行しておこなった基礎的研究としては、

当施設の細野らがおこなった、単相性と二相性の磁気刺激方法の相違による効果の違いについての研究（Hosono et al., Clin. Neurophysiology 2008; 119: 2538-2545）がある。当施設の漆原らがおこなった先行研究（Urushihara et al., Neuroimage 2006; 31 (2): 699-709）では運動前野に 0.2 Hz と 1Hz で rTMS をおこなったとき、0.2 Hz の刺激のみ体性感覚誘発電位の変化がみられ、SPECT で評価した脳血流の増加がみられた。しかし 0.2 Hz と 1Hz では磁気刺激の相が異なり、0.2 Hz は単相性、1Hz では二相性である。そのため、周波数よりも刺激の相が重要ではないかという可能性が考えられた。今回は単相性 0.2 Hz、二相性 0.2 Hz、二相性 1 Hz（通常の刺激）、sham 刺激の 4 方法で SEP の変化を検討した。次に同じ単相性の周波数の違いを検討するため単相性 0.2 Hz と単相性 0.8 Hz で比較した。最後に単相性 0.2 Hz と 2 相性 1Hz（通常の刺激）

の脳血流におよぼす影響を測定した。これらはすべて健常人（8人の男性、平均年齢32歳）でなされた。

（倫理面への配慮）

全ての被検者に対して、事前に十分な説明をおこない、書面にて同意を得てから参加してもらった。本研究は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

単相性 0.2 Hz、二相性 0.2 Hz、二相性 1 Hz（通常の刺激）、sham 刺激を運動前野に 250 回刺激したとき、単相性 0.2 Hz でのみ SEP の前頭成分 N30 の振幅が増大した。次に単相性 0.2 Hz と単相性 0.8 Hz では、同振幅が同じ程度に増大した。脳血流を示す SPECT の検査では、単相性 0.2 Hz と 2 相性 1 Hz（通常の刺激）では、単相性 0.2 Hz のみ運動関連皮質の血流が増大したが、2 相性 1 Hz（通常の刺激）では血流の変化はみられなかった。

C. 研究結果

単相性 0.2 Hz、二相性 0.2 Hz、二相性 1 Hz（通常の刺激）、sham 刺激を運動前野に 250 回刺激したとき、単相性 0.2 Hz でのみ SEP の前頭成分 N30 の振幅が増大した。次に単相性 0.2 Hz と単相性 0.8 Hz では、同振幅が同じ程度に増大した。脳血流を示す SPECT の検査では、単相性 0.2 Hz と 2 相性 1 Hz（通常の刺激）では、単相性 0.2 Hz のみ運動関連皮質の血流が増大したが、2 相性 1 Hz（通常の刺激）では血流の変化はみられなかった。

D. 考察

細野らの研究では運動前野でも同じく、単相性のほうが強い変化を誘導することができると考えられた。すでに運動野への rTMS で、運動系にたいする効果をみた研究では、単相性のほうが、効果が強くみられたことが報告されている。（Arai et al., Clin. Neurophysiol 2005; 116: 605-613; Tings Al., Exp Brain Res 2005; 164: 323-33）単相性のほうが、ある種の神経を選択的に刺激できるため、シナプス後電位が大きくなるためと考えられている。周波数よりも刺激の相が重要な因子となることが示唆された。

E. 結論

現在もちいられている二相性だけでなく、単相性の刺激も試みてみる価値があることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hosono Y, Urushihara R, Harada M, Morita N, Murase N, Kunikane Y, Shimazu H, Asanuma K, Uguisu H, Kaji R. Comparison of monophasic versus biphasic stimulation in rTMS over premotor cortex: SEP and SPECT studies. Clin Neurophysiol. 2008, 119, 2538-2545.

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（こころの健康科学研究事業）

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立

（総括（分担）研究報告書

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
研究協力者	宮城 靖	九州大学デジタルメディスン・イニシアチブ 准教授
共同研究者	緒方勝也	九州大学大学院臨床神経生理 助教

研究要旨

目的：パーキンソン病における起立負荷での自律神経と脳波の反応性を検討した。

方法：対象は YahrⅢ度のパーキンソン病患者(PD)2 例。チルトテーブルを水平にした状態で安静臥位をとり、その後チルトテーブルを 70° の高さに傾けて 5 分計測を行った。

脳波、心電図、血圧、皮膚交感神経反応(SCR)を計測した。

対象として健常成人 5 名(NC)も計測した。

結果：PD では起立負荷により RR 間隔のローレンツプロットでの相関が低く特に起立後 2 分で顕著となった。脳波は前頭部の α 波パワーが起立後低くなる傾向が見られた。

考察：PD での交感・副交感神経の変化およびそれに伴う脳機能変化に関連している可能性がある。

結論：パーキンソン病の非運動症状の評価としてこれらの同時計測の有用性が示された。

今後被検者の数を増やし脳波と自律神経反応の変化の関係、特徴を明らかにする。

A. 研究目的

パーキンソン病は無動、振戦といった運動症状が主な特徴だが、非運動症状のうち起立性低血圧や便秘など自律神経症状も頻度が高くしばしば問題となる。自律神経機能の変化、あるいは基底核の変化については研究が進みつつあるが、その関連についてはまだ十分に理解されていない。今回は起立負荷時の自律神経と脳波の同時計測を行い、自律神経機能変化の特徴とそれに付随する脳波の変化を捉えることを目的とする。

B. 研究方法

対象は YahrⅢ度のパーキンソン病患者 2 例(66-71 歳)。脳波、心電図 RR 間隔、血圧、示指による皮膚交感神経反応(SCR)を計測

した。チルトテーブルを水平にして安静臥床にし、5 分以上安定した記録を確認した後チルトテーブルを 70° まで起立させ、10 分以上維持した。起立前後 2 分ずつを解析区間とした。

脳波、RR 間隔は周波数分析しパワー値を評価した。RR 間隔は更にローレンツプロットを用いて相関係数を評価した。比較として若年健常者 5 名 (27-32 歳)を対照とした。

(倫理面での配慮)被検者の方には計測の趣旨、方法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計測を行った。

C. 研究結果

RR 間隔のローレンツプロットを基に相関係数を評価したところ全体に起立前に比べ起立後に相関が高くなったが、PD 群で

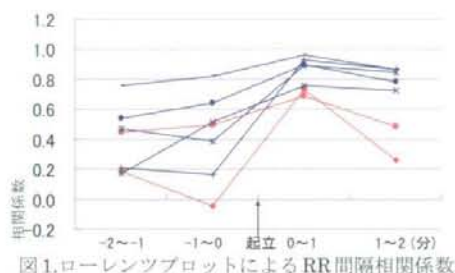


図1.ローレンツプロットによるRR間隔相関係数

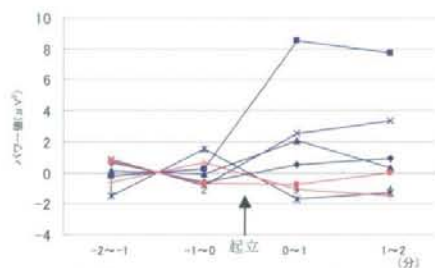


図2. 前頭部 F4 の $\alpha 1$ (8.5-10 Hz) パワー値
■ PD ■ 健常群

は健常者に比し低い傾向にあり、特に起立2分後に差が見られた(図1)。また周波数分析による HF で健常者は起立後一過性に上昇した後低下したが、PD 群ではそのような変化が見られなかった。脳波の周波数分析では PD 群、健常群とも起立後に後頭部の α 波パワー値の上昇が見られたが、前頭部 α 波のパワーは健常群で起立後上昇するのに対し、PD 群 2 例は共に低下した(図2)。

D. 考察

RR 間隔の相関係数の意義については明確な解釈はされていないが、Toichi ら(J Auton Nerv Syst 62: 79-84, 1997)の提唱する L/T 比に近いと考えられ、交感神経の機能を反映している可能性が考えられる。周波数分析でも副交感神経を反映するとされる HF の反応が健常者に比し PD 群で変化が乏しく、自律神経反応性の低下が考えられる。脳波の変化と自律神経機能の関係に

ついては不明であるが、PD の自律神経障害の原因となる脳機能の変化を捉えられる可能性が示唆された。

E. 結論

起立負荷による自律神経系と脳波の同時計測により PD の自律神経障害とそれに伴う脳機能の変化が捉えられる可能性が示された。今後反復磁気刺激による非運動症状の評価として活用できるか症例を増やし更に検討を行う。

F 研究発表

1. 学会発表

大脳基底核疾患における皮質 SEP の自己ベース運動前 gating 異常. 第 38 日本臨床神経生理学会学術集会. 臨床神経生理学 36(5) 420, 2008.

G. 知的所有権の取得状況

なし