

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

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

これまでの研究により反復経頭蓋刺激法がパーキンソン病の運動症状改善に有用であり、既存の治療への追加治療として、安全に行うことが出来ることがわかってきた。パーキンソン病においては非運動症状も重要な症候であり、今回は反復経頭蓋刺激法の非運動症状への有効性を検討する。大脳反復磁気刺激を低頻度群、高頻度群、シヤム刺激群の3群に無作為に割り付け、運動症状、非運動症状の評価を20週間にわたって検討していく。さらに、健常対照群に対して、シータバースト刺激と呼ばれる磁気刺激法を用いて、運動および感覚野に対する長期効果を検討したところ、運動誘発電位、皮質内抑制、体性感覚誘発電位の高周波成分が有意に変化をすることを確認した。今回の研究遂行により、非運動症状を含めたパーキンソン病の包括的治療への期待がもたれるとともに、刺激パラメータの違いで目的とする症状を長期間調整出来る可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病は高齢化に伴い増加している神経変性疾患で、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。現在、代表的治療法としては薬物療法と脳深部刺激療法があげられる。しかし、薬物療法は長期投与により運動・非運動症状の副作用が出現しやすくなる。また、脳深部刺激は手術が必要であり、年齢などの点で適応外となる症例も多く、非運動症状の合併も多いとされている。したが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。

一方、反復経頭蓋磁気刺激法は、非侵襲的かつ安全にヒト大脳皮質神経細胞を刺激する方法であり、近年神経難病に対しての有効な治療になりうる可能性が示唆されている。

本研究の目的は、上記背景を踏まえ、パーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善に有効な反復経頭蓋刺激法を検討することである。

B. 研究方法

パーキンソン病患者に対して、反復磁気刺激装置を用いて補足運動野に刺激を1週間に一度、8週間にわたり与える。一回あたりの反復磁気刺激の刺激法は、①低頻度刺激群:1Hzの刺激を合計1000発、②高頻

度刺激群:10Hzの刺激を5秒間与え、50秒のインターバルを置いて20回繰り返し合計1000発刺激する、③シヤム刺激群:頭上に電極を設置し10Hzの電気刺激を与える。以上の3群に被験者を無作為に割り付け、その効果を経時的に20週間評価する。評価項目はUnified Parkinson's Disease Rating Scale、ハミルトンうつスケール、自覚症状、やる気スコア、Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版を用いる。

刺激部位は先行研究により下肢運動野の3cm前方の補足運動野に相当する部位とする。

さらにわれわれは、健常対照群に対して、シータバースト刺激と呼ばれる磁気刺激法を用いて、運動および感覚野に対する長期効果を検討した。

(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

パーキンソン病に対する反復磁気刺激治療の研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、現在、割り付け作業を行っている。

シータバースト刺激を与えると、運動誘発電位、皮質内抑制、体性感覚誘発電位の高周波成分は有意に変化をした。シータバースト刺激を連続的に与えた場

合と間欠的に与えた場合では運動感覚野への影響に違いが見られた。

#### D. 考察

パーキンソン病の治療法として、反復磁気刺激法の有用性が期待される。パーキンソン病は運動異常症を主体とする疾患であるが、近年非運動症状に関しても研究が進められている。今回の研究遂行により、非運動症状を含めたパーキンソン病の包括的治療への期待がもたれる。

シータバースト刺激は大脳皮質への可塑性変化を引き起こす刺激法として、新しくヒトに応用され始めている。今回のわれわれの研究により、シータバースト刺激のパラメータの相違が運動感覚野へ異なる影響を引き起こすことが証明された。このことを今後パーキンソン病治療へ応用することにより、目的とする症状を長期間調整することが出来ると考えられる。

現時点で、決定的な治療法のないパーキンソン病に対する、新たな補助療法として、有効な反復磁気刺激法の確立が期待される。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られる。

#### E. 結論

反復磁気刺激はパーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善に寄与することが期待される。さらに詳細な刺激パラメータの検討はターゲットとする症状の調整を長期間持続させるために有用であると考えられる。

#### 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

#### 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

研究要旨：パーキンソン病は高齢化に伴い増加している神経変性疾患で、運動症状に加え非運動症状（便秘などの自律神経症状・抑鬱などの精神症状・睡眠障害等）も身体的・社会的活動を妨げる事も最近注目されている。薬物療法は十分効果があるものの、長期投与により運動・非運動症状の副作用が出現し一部の薬剤では重篤な心臓合併症がある。外科的治療法である脳深部刺激は適応外となる症例も多く、更に非運動症状を合併させやすい。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。本研究ではパーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善に有効な磁気刺激法を検討する。

#### A. 研究目的

パーキンソン病は高齢化に伴い増加している神経変性疾患で、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。本研究の目的はパーキンソン病の運動症状改善に確実な刺激法を確立し、非運動症状に対する有効性も確認することにある。

#### B. 研究方法

##### 対象患者

1. 選択基準：以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- (1) UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された病患者(25, 1参照)
- (2) 今までに磁気刺激を受けたことがない患者
- (3) 外来通院が可能な患者
- (4) 内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者
- (5) 分類:Hoehn-Yahr 重症度分類(5段階評価:1、最軽症;5、最重症)で2から4の患者
- (6) 同意取得時において年齢が20歳以上

##### の患者

(7) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

2. 除外基準:以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れない

- (1)口以外の頭部に金属が存在する患者。
- (2)心臓ペースメーカー・薬物治療ポンプ留置を受けた患者。
- (3)心臓ペースメーカーを持つ患者および重篤な心臓病患者。
- (4)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)。
- (5)妊娠中または妊娠を計画する女性患者。

3. 被験者に同意を得る方法

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の



変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

#### 4. 試験の方法

##### (1) 試験の種類・デザイン

探索的臨床試験（多施設共同無作為化比較試験）

##### (2) 被験者の試験参加予定期間: 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

##### (3) 刺激法の用量・期間

###### A. 1セッションあたりの用量

1) 高頻度刺激群: 5Hz・10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。

###### B. 1セッションを週一回

###### C. 8 週間行う(合計8セッション)

##### (4) 刺激部位・刺激強度・刺激コイル

刺激部位: 補足運動野(SMA)。

同定方法: 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: 足の運動野の随意収縮時間値の 1.1 倍または手の運動野の安静時間値の 1.1 倍。(両者を比較し、より低い方を使用)

刺激コイル: 8 の字コイルを SMA 領域上に置いて行う。

##### (5) 併用薬(療法)に関する規定

1) 併用薬(療法): 特になし

2) 併用禁止薬(療法): 特になし(除く他施設での反復磁気刺激)

3) 併用制限薬(療法): 特になし

4) 併用注意薬(療法): 特になし

(6) 休業の方法: 休業しない

(7) 試験装置の管理: 特段の考慮を要しない

(8) 服薬指導情報: 特になし

##### (9) 症例登録・割り付け方法

適格基準を満たした患者に対して、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。

##### (倫理面への配慮)

(1) 研究等の対象とする個人の人権擁護ヘルシンキ宣言を遵守し、いずれの被験者に対しても、文書ならびに口頭で十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得する。同意は被験者の自由意思に基づいて行われ、その意思は限りなく尊重されること、研究途中いつでも参加意思を撤回できることを固く約束する。データシートは匿名化し ID で管理し、被験者の名前との連結表は福留隆泰が鍵のかかる場所で保管する。データシート、検査結果をはじめとする資料は、鍵のかかるロッカーに保管して、管理は福留隆泰が行う。外部への遺漏がないよう最大限留意する。結果を発表する際には、匿名とされ個人を同定できるような内容は発表には用いない。研究期間が終わったのち他の同様の研究にも使用

をすることに了承を得られるかどうかを同意書で尋ね、許可のない場合には研究期間終了時に破棄する。

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め、同意を得る方法

被検者各人に説明文書を用いて説明し、同意書を保管する。

(3) 研究等によって生じる個人への利益及び不利益並びに危険性

①頭痛：刺激により頭部皮膚や筋肉も刺激されることや、筋肉疲労のため、局所の鈍痛や軽度の筋緊張型の頭痛が生じることがある。非運動領域への刺激による頭痛の発生頻度は22.9% (母数249名) であるが重篤なものではなく常に解熱鎮痛薬に反応すると報告されている。

②痙攣：強い強度の均一の刺激で高頻度刺激を行ったときに、まれに痙攣が誘発されることが報告されている。現在では安全性に関する報告がなされ、国際臨床神経生理学学会により刺激条件の推奨がされている。けいれんの発生頻度については不明であるが、世界で運動野・運動関連野への反復磁気刺激が多数行われていることを考えると、文献上報告されている反復磁気刺激を過去にうけた対象者は3092名以上である。過去の報告例によるけいれんの発生は、正常、てんかん患者なども含めて、最大15名 (疑い例を除くと13名) である。うち、健康成人と考えられる対象に限定すると、発症例数は9名 (発生率0.29%以下)、かつ1998年に発表された国際臨床神経生理学学会のガイドライン (通称Wassermannの基準) 内の対象に限定すると、その発症例数は0 (発生率0%) である。また重篤な後遺症 (その後1週間以上の加療が必要となった症例) の報告はない。本研究ではこのガイ

ドラインで許容されている刺激頻度、刺激強度、合計刺激数のいずれをも下回る刺激を用いる。

(4) 上記に記載することが実際に生じた場合、または生じると予知し得た場合の対応  
適宜刺激中に休憩をとり、必要に応じて刺激を中止する。

刺激は原則として福留隆泰が行う。福留隆泰ができない場合は神経内科専門医が行い、痙攣発生時には適切な医療的な処置を行う。

#### C. 研究結果

当施設での倫理委員会での承認を得、患者の登録作業を始めている。

#### D. 考案

本研究は毎週患者が来院しなければならず、交通費の負担について倫理委員会でも問題となった。今後の検討課題と考えられる。

#### E. 結論

パーキンソン病治療の選択肢の一つとして有用と考えられるが、有効な刺激方法や効果については十分に解明されていない。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・要録状況

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  
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  
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：都立神経病院における平成 20 年度の脳深部刺激療法施行に関する現状と反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の進行具合、当院で経験したジストニア例に対する磁気刺激の効果について報告する。

#### A. 研究目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の治療として脳深部刺激療法 (deep brain stimulation, DBS) は非常に有効で、この数年 日本全国で DBS を施行する施設が増えるなど、手術件数が多くなっているものと思われる。

我々の施設においてもコンスタントにパーキンソン病に対する DBS が、視床下核や視床 Vim 核をターゲットとして行われている。反復磁気刺激は非侵襲的な方法でパーキンソン病症状や精神症状を改善することが報告されている。

本研究班では反復磁気刺激をパーキンソン病の治療として確立することにある。DBS は脳内の標的部位の高頻度刺激によってパーキンソン病症状を改善する事を目的とするが、その作用機序は明らかでない。磁気刺激による治療成績と併せてみることによって、両者の治療効果およびその作用機序について明らかにすることが可能であると考えられる。

また近年視床下核 (subthalamic nucleus, STN) の DBS が脚光を浴びており、両側 STN-DBS により劇的な症状改善が得られるが、片側 STN-DBS だけでも両側の症状改善が得られることが報告されており (Kumar et al., Neurology, 1999), その機序は不明な点が多い。片側 STN-DBS の機序が分かれば、両側 STN-DBS の作用機序の解明、および DBS と磁気刺激の治療効果を比較するにあたり、貴重な情報となる可能性がある。従って我々は、positron emission tomography (PET) を用いて片側 STN-DBS の作用機序を検討した。

#### B. 研究方法

##### 臨床試験に関して

①脳深部刺激療法を施行する前に磁気刺激治療を行って、両者の治療成績についてまとめる。

②倫理委員会：当院において反復磁気刺激およびシャム刺激使用はすでに倫理委員会で認められているが、本研究班のプロトコールは 2009 年 2 月の倫理委員会で検討される予定である。

##### 片側 STN-DBS の作用機序について

③片側 STN-DBS の作用機序について

1. 対象：PD 患者 8 名 (平均年齢 54±7.4 歳, 女性 2 名, 左 STN 5 名, 罹病期間は 9.8±5.5 年) を対象とした。

検査前に検査内容を説明し書面で同意を得た。本研究は、東京大学医学部及び国立精神神経センター武蔵病院の研究倫理審査委員会の承認を受けた。

2. 臨床評価：撮像直前に、Hoehn-Yahr 分類 (H-Y), UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) motor score にて臨床重症度を評価した。UPDRS では下位項目を分類し、刺激対側・同側の上下肢のスコア, 体幹・歩行スコアを評価した。

3. PET：核種として 18F-DOPA, 18FDG を用いた。撮像は DBS ON/OFF 時に 2 回試行した。2 回の撮像は 1 週間開けて行った。DBS ON の撮像は最低 1 週間継続して刺激を行い、DBS OFF 時は、少なくとも撮像する 12 時間前に刺激を OFF とした。抗パーキンソン病薬の影響を除外するために、撮像 12 時間以上前に内服中止とした。

撮像時に症状を観察し、振戦が出現した場合はその影響を除外するために解析から除外した。

18F-DOPA PET：4 名で施行。18F-DOPA は黒質線条体ドーパミン作動性ニューロン神経末端に取り込まれ、線条体ドーパミン貯蔵能を反映する。PET 装置は HEADTOME-VI (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いた。被検者をスキャナーに背臥位で載せ頭部を固定した後、transmission scan を行い、その後安静・仰臥位にて 370MBq の 18F-DOPA を静注し、投与 110 分後から、20 分間撮像した。

18FDG PET：8 名で施行。18FDG は脳内の糖代



謝を反映し、神経活動を鋭敏に捉える核種である。PET 装置は ECAT EXACT HR (CTI 社製: Noxville, Tennessee) を用いた。安静閉眼状態にて 18FDG を静注し 20 分間臥位にて安静閉眼状態を保ち、40 分後より 10 分間撮像した。その後 transmission scan を行った。

4. 画像解析: 18F-DOPA, 18FDG PET いずれの解析でも刺激側・非刺激側を揃えて解析を行った。18F-DOPA PET: 線条体 3 カ所 (尾状核, 被殻前部, 被殻後部) に各 120mm<sup>2</sup> の円形関心領域を設定 (計 6 ヶ所) し、特異的な核種の取り込みが存在しない小脳との集積比を計算した。その後 DBS-ON/OFF 間で t 検定を用いて統計学的に検討した。P<0.05 を有意とした。

18FDG PET: Statistical Parametric Mapping 99 (SPM99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて解析した。DBS-ON/OFF 間で, paired t 検定により比較検討した。P<0.005 (uncorrected) を統計学的に有意とした。

### C. 研究結果

#### 臨床試験に関して

倫理委員会の認可を受けてから候補者に説明を行う予定である。そのため平成 20 年末までには反復磁気刺激にパーキンソン病患者を登録していない。本院ではパーキンソン病以外の不随意運動、特にジストニアに対して脳深部刺激療法を施行している。ジストニアは薬物による治療が困難な疾患で、ここに報告する task-specific dystonia に対して薬物やボトックスによる治療も難しい。

症例 1: 脳深部刺激療法施行例、中華料理コックで 1 年前から包丁を握るとリズムミクな動きが出来ず、料理が出来ない。薬物は無効、左 Vop-Voa に脳深部刺激電極を植え込み高頻度刺激による治療を開始し、右手の動作時ジストニアは消失、コックの仕事に復帰した。

症例 2: 高校教師でラケットを振るときに腕に力が入る。他の動作はほぼ普通に出来る。週 1 回で 10 週にわたり、左運動野の反復刺激を施行した。3 回ごとに表面筋電図で上肢の反復動作時の筋活動を検査した。10 週の反復刺激をおこなない 2 週後に表面筋電図を施行し、患者本人は自覚していなかったにも関わらず、明らかにラケットを振る動作が改善し、表面筋電図でも持続放電が減少した。

#### 片側 STN-DBS の作用機序について

1. 臨床評価: 8 例全例で DBS により H-Y, UPDRS による重症度の有意な改善が認められた [DBS OFF→ON: H-Y 3.4±1.2→2.0±1.0, UPDRS motor score 32.0±10.5→15.9±6.9 (p<0.01, paired t-test)]。また UPDRS 下位項目においても, DBS-OFF→ON により, 刺激対側上下肢のスコア (32 点満点) は 12.9±3.3→5.3±2.1 (p<0.05), 刺激同側の上下肢のスコア (32 点) は 7.9±4.9→4.9±3.7 (p<0.05), 体幹・歩行スコア (36 点) は 15.9±7.9→9.3±8.1 (p<0.05) といずれも有意な改善を認めた。

2. 18F-DOPA PET: 以下に線条体の各部位における対小脳比の変化の平均値を示した。いずれの部位も刺激 ON/OFF で有意な変化を認めなかった。

[STN-OFF→ON: 刺激側; 尾状核頭部

2.3±0.38→2.1±0.20, 被殻前部

1.8±0.26→1.9±0.12, 被殻後部

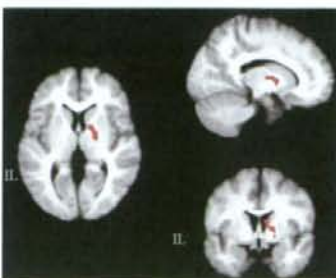
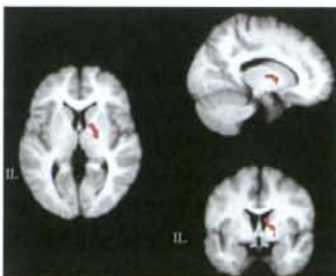
1.8±0.59→1.5±0.19, 非刺激側; 尾状核頭部

2.2±0.43→2.3±0.20, 被殻前部

1.8±0.32→1.8±0.36, 被殻後部

1.7±0.30→1.6±0.33]

3. 18FDG PET (図 1L: ipsilateral to DBS, DBS 同側): 18FDG の集積は, DBS-OFF→ON により刺激同側の視床外腹側で有意に上昇し (図上), 対側淡蒼球内節 (globus pallidus interna, GPi) で有意に低下した (図下)。



#### D. 考察および結論

##### 臨床試験に関して

PD のみならず、薬物治療が困難なジストニアでも反復磁気刺激による症状改善がえられる。パーキンソン病でもその効果について検討を加えたい。

##### 片側 STN-DBS の作用機序について

PD では、中脳黒質ドーパミン産生ニューロンの変性により脳内ドーパミン量が欠乏する。それにより、基底核・視床・大脳皮質の神経回路の不均衡が生じる。具体的には STN ニューロン異常興奮が生じ、さらに淡蒼球内節/黒質網様部ニューロン過剰興奮→視床運動核ニューロン過剰抑制→運動関連大脳皮質ニューロンの過剰抑制が生じ、運動障害が生じると考えられている。

STN-DBS の作用機序は不明な点が多いが、異常興奮している神経核を高頻度刺激することにより改善し、それに引き続く神経回路の活動を改善すると考えられる。これらの機序を元に上記 PET の結果を考察した。

1. 18F-DOPA PET : DBS OFF→ON により、線条体におけるドーパミンニューロン末端に貯蔵されるドーパミン量は変化しないことが分かった。内因性ドーパミンの遊離を反映する核種である <sup>11</sup>C-raclopride を用いた研究でも同様の報告がなされており (Strafella et al., Neuroreport, 20032), 今回の結果と同様である。ドーパミンを介して DBS の効果が得られているとは積極的に考えにくい。

2. 18FDG PET : 片側 STN-DBS により、刺激同側視床外腹側の糖代謝亢進、対側 Gpi で低下を認めた。

視床外腹側は、視床運動核に相当し、線条体、基底核、小脳諸核から入力を受け、前頭葉運動関連皮質に投射している。今回得られた結果は、DBS が過剰興奮している STN ニューロンを抑制し、その結果生じた視床運動核の活動の脱抑制と考えられる。

今回も過去の報告と同様、刺激同側、体幹・歩行症状の改善を認めた。刺激対側 GPi の糖代謝の低下は、これらの症状改善の機序と関連するかもしれない。実際サルやネコでは、GPi と対側視床・脳幹被蓋の間の結合や、黒質網様部内の両側性結合が証明されている (Hazrati et al., Brain Res,

19913)。ヒトでも同様の線維連絡の存在が予想され、STN から GPi、黒質網様部を介し、対側淡蒼球や脳幹に刺激効果が及ぶことにより、異常活動している刺激対側の基底核、視床、大脳皮質の活動を改善し、刺激同側、体幹・歩行の症状を改善している可能性がある。過去の報告では、その機序として、運動関連大脳皮質から対側に刺激効果が及ぶこと、また一側大脳皮質から両側性に下行線維が存在することが挙げられている (Kumar et al., Neurology, 1999)。今回の結果はそれに相乗する効果に関与しているのかもしれない。

STN-DBS は、ドーパミン量を変化させず、PD で異常活動している神経回路を是正することにより症状改善をもたらしている。刺激対側の症状改善は刺激同側の視床運動核の活動上昇を、刺激同側の症状、体幹・歩行の改善は対側 GPi の異常神経活動を抑制することにより生じている可能性がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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).

Yokochi F & Burbaud P. Neurosurgery for Neuroacanthocytosis. R.H.Waker ed. Neuroacanthocytosis Syndromes II. 255-269pp. Springer-Verlag 2008

横地房子、手術療法。適応患者と治療効果。パーキンソン病治療の変遷と今後の展望。ライフサイエンス 28 : 2395-2399

##### 2. 学会発表

Yokochi F et al: Effect of subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease on emotional cognition. The 6th International Congress on Mental Dysfunctions & other Non-Motor Features in Parkinson's disease and Related disorders.



研究要旨従来の反復磁気刺激法による治療では臨床的には効果が不十分であるため、より効果的な刺激法の開発が必要である。我々は、5Hzの補足運動野の反復磁気刺激の治療効果を検討するための準備を進めると共に、単相性の磁気刺激を用いた不均一な頻度での反復刺激の刺激後効果を検討した。さまざまな刺激間隔の4発の単相性磁気刺激を一組とし、これを5秒間隔で30分間運動野に与えた。4発の刺激間隔が5msの場合刺激後に促通、50msの場合に抑制効果が誘発され60分以上続いた。今後、この方法を用いることで治療効果を向上できることが期待される。

### A. 研究目的

5Hzの補足運動野の反復磁気刺激の治療効果の多施設共同研究に参加するための準備を進めると共に、当施設では従来の反復磁気刺激法より効果的な刺激法の開発を目指し、二相性よりも強力な刺激後効果を生じる単相性の刺激パルスを用いて、不均一な頻度で連発磁気刺激を行った場合に強力な刺激後効果が生じるか検討した。

### B. 研究方法

対象は正常ボランティア10名。単発の運動野磁気刺激により対側手内筋に生じる運動誘発筋電図(MEP)の振幅を運動野興奮性の指標に用いた。単相性不均一反復磁気刺激前と、刺激後5分毎のMEP振幅の変化を分析した。単相性不均一反復磁気刺激法は、運動閾値以下の単相性磁気刺激を1.5~1250msの間隔で4連発運動野刺激し、5秒毎に30分間繰り返した。

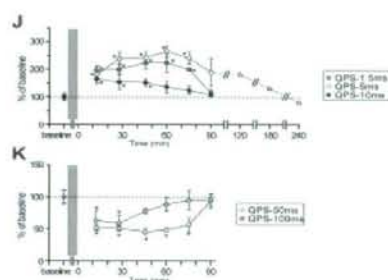
倫理面への配慮：1998年のWassermannらによる反復磁気刺激法安全基準に準拠。被検者は自由意志による参加であり、結果は匿名化しIDで管理した。当院倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

MEP振幅は、4発の刺激間隔が1.5, 5, 10msでは増大し、50, 100msでは減弱した。促通効果は

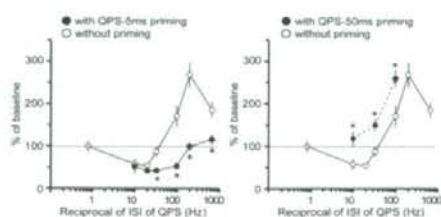
5msで抑制効果は50msで最も強かった。刺激後の効果は60分以上続いた。(図1)

図1



さらにこの誘導効果に対するプライミング効果の解析を行ったところ、促通効果のあるプライミングでは本来の効果が抑制方向にシフトし、抑制効果があるプライミングでは本来の効果が促通方向にシフトした。(図2)

図2



5Hzの補足運動野の反復磁気刺激の治療効果の多施設共同探索的研究に関しては、当院の倫理委員会に申請を行い、承認を得ることができた。これに伴い、参加希望のパーキンソン病患者を募った。

#### D. 考察

4連発の単相性磁気刺激を用いた不均一反復磁気刺激後、従来の二相性の反復磁気刺激法よりも長く強い効果が誘発された。刺激間隔の設定次第で抑制・促進の両方向の効果を誘発可能である。これらの効果はBCM理論に合致するパターンを示し、プライミングによる誘導効果の変化もこれまでの結果と一致していた。

#### E. 結論

4連発の単相性の不均一反復磁気刺激法により、従来の連発磁気刺激法より効果的な治療効果が期待できる。

また、5Hzの補足運動野の反復磁気刺激の治療効果の検討も開始できる準備ができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

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.

##### 2. 学会発表

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T,

Ugawa Y. Quadripulse stimulation of the human motor cortex. 3<sup>rd</sup> International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

Ugawa Y. Plasticity induced by quadripulse rTMS. 3<sup>rd</sup> International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録 なし

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamada M et al	Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation.	J Physiol.	586	3927-3947	2008
Hamada M et al	High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease.	<i>Mov Disord.</i>	23	1524-1531	2008



反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立（H20—こころ—一般—023）

分担研究者 生駒一憲  
北海道大学教授

研究要旨

補足運動野の反復磁気刺激がパーキンソン病の運動症状にある程度有効であることが示されているが、薬剤に匹敵するほどの効果はなく、さらに効果を高める刺激方法の確立が必要である。また、非運動症状に対する磁気刺激治療効果は、未だ検討されていない。そこで今後3年間でパーキンソン病に有効な反復磁気刺激治療を確立するため、補足運動野刺激に関する探索的臨床研究を行い運動とともに非運動症状の効果も検討する。このため主任・分担研究者で協議して研究計画書「パーキンソン病における補足運動野反復磁気刺激の臨床効果に関する多施設共同無作為比較試験」を作成し、それを北海道大学の医の倫理委員会に提出、承認を得た。この実験計画に従い、試験を実施する予定である。

A. 研究目的

平成17年度からの厚生労働科学研究で補足運動野・5Hz反復磁気刺激がパーキンソン病の運動症状を改善させることが報告されている。これは薬剤に変わる程の効果はなく、非運動症状は検討されなかった。本研究の目的はパーキンソン病の運動症状改善に確実な刺激法を確立し、非運動症状に対する有効性も確認することである。そのために探索的臨床研究（多施設共同無作為比較試験）を行う。

B. 研究方法

パーキンソン病と診断され、今までに磁気刺激を受けたことがない患者を対象とする。試験期間は21週間で、実際の刺激期間は8週間である。高頻度刺激群（1セッションあたり、10Hz・5秒間の刺激を一分間隔で20回、計1000発）、低頻度刺激群（同1Hzの刺激を連続的に行う、計1000発）、シャム刺激群（realistic sham 刺激）に割り振り、1セッションを週一回、合計8セッション行う。刺激部位は補足運動野で、足の運動野の随意収縮閾値の1.1倍または手の運動野安静時閾値の1.1倍のうち低い方

の刺激強度で、8の字コイルを用いて行う。評価は自覚症状・他覚症状の他、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、ハミルトンうつスケールなどの評価バッテリーを使用し、また有害事象の確認も行う。（倫理面への配慮）

倫理委員会承認された同意説明文書により、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合は速やかに試験を中止する。試験結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まない。データの目的以外の使用は行わない。

C. 研究結果

研究計画書を作成し、北海道大学医の倫理委員会の承認を得た。現在、験者に研究参加を依頼中である。

E. 研究発表

Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. J Rehabil Med 40(4):298-303, 2008

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ためのより効果的な刺激法の開発

分担研究者 松永 薫 熊本機能病院 神経内科

研究要旨

(目的)パーキンソン病治療のための新しい反復経頭蓋的磁気刺激(rTMS)の方法を開発する目的に、シータバースト反復磁気刺激(TBS)による脳波—筋電図コヒーレンスとMEPへの効果を検討した。(方法)対象は健康成人10例。50Hzの3連発刺激を5Hzの周期で40秒間反復する方法(cTBS)を用いた。このcTBSを左運動野および感覚野に与えた後およびシャム刺激後の脳波—筋電図コヒーレンスとMEPの変化を検討した。コヒーレンスは右第一背側骨間筋の等尺性収縮(最大収縮の約15%)による筋電図と脳波の同時記録で測定した。(結果)左運動野のcTBSにより、コヒーレンスとMEP振幅は30分後、60分後に有意に低下し、90分後には回復した。このコヒーレンスとMEPの変化は有意な相関を示した。左感覚野のcTBSやシャム刺激ではコヒーレンスとMEPの有意な変化は認められなかった。(考察)運動野へのcTBSは脳波—筋電図コヒーレンスとMEPをパラレルに抑制することが明らかとなった。このcTBSは弱い刺激強度でごく短時間の刺激時間で、安静状態のみならず、随意収縮時のヒトの運動皮質の活動を60分以上変化させることが可能であり、今後、パーキンソン病治療にも応用できる可能性がある。また、補足運動野のrTMSによるパーキンソン病の治療効果を検討する多施設共同無作為比較試験を準備中である。すでに当施設の倫理委員会にて、試験実施の承諾を得た。現在、当院外来通院中の3名のパーキンソン患者に試験への参加を打診し、調整中である。今後、症例を積み重ねて、効果と問題点を検討していく予定である。

A. 研究目的

平成17年度から19年度までの3年間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、パーキンソン病に対する反復経頭蓋的磁気刺激(rTMS)治療の研究事業が行われた。この研究によりrTMSがパーキンソン病の運動症状を改善させることが明らかとなり、非侵襲的なrTMSがパーキンソン病の治療法の一つの選択肢として期待されている。そこで、新たに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「反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立」の研究班が作成され、平成20年度から22年度までの3年間の予定で、rTMSがより効果的にパーキンソン病の症状を改善させるための研究が開始され、私どもの施設も分担研究者として研究事業に加わり、研究を開始した。そこで本年度は、研究班で統一されたrTMSのプロトコール(補足運動野への10Hz、1Hzまたはシャム刺激)を用いてパーキンソン病治療の2重盲検試験を開始するとともに、新たなrTMSの方法を開発する目的に、シータバースト反復磁気刺激(TBS)の健常者の運動感覚野への効果を検討した。シータバースト反復磁気刺激は、以前より動物実験では用いられていた刺激法であるが、2005年Huangらにより磁気刺激を用いて初めてヒトの運動野刺激に応用された刺激法である(Huangら、Neuron20;45(2):201-6, 2005)。これは50Hz周期の3連発TMS(20msの間隔で3連発のTMS)を5Hzの周期で反復する方法で、通常の一定頻度の刺激法よりも弱い強度および少ない刺激回数で

より効果的に効果を誘発できると報告されている。Huangらはこの方法を用いて、ほんの40秒の短い時間の刺激(continuous TBS, cTBS)で運動野の興奮性を60分以上低下させることができると報告した。この報告では、この刺激条件を少し変化させると、同じ強度でかつ同じ600回の刺激回数で、運動野の興奮性を逆に亢進させることができるという。すなわち、50Hz周期の3連発TMSを5Hzの周期で2秒間(計30パルス)反復することを10秒ごとに反復し合計600パルスの刺激を行うと、運動野の興奮性が亢進するという(intermittent TBS)。今回私どもは、このcTBSを一側運動野および感覚野に与えた後の安静時の運動野の興奮性の変化をMEPを用いて検討するとともに、右上肢の等尺性収縮時の脳波—筋電図コヒーレンスの変化を検討した。

B. 研究方法

臨床試験に関して

研究班で統一されたプロトコールは以下のとおりである。刺激前1週間を観察期間とし、刺激期間は8週間で週1回の刺激を行い、刺激後12週間は症状の経過を観察するタイムスケジュールであり、以下の刺激法に基づき患者を3群に無作為に分類した。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(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1回行い、8週間行う(合計8セッション)。rTMSは8の字コイルを用いて、刺



激部位は補足運動野(下肢運動野の3cm前方)とし、刺激強度は足の運動野の随意収縮時間値の1.1倍または手の運動野の安静時間値の1.1倍(両者を比較し、より低い方を使用)とした。主要評価項目はUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3(運動能力検査)、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日本語版である。評価する医師には刺激方法はブラインドとし、磁気刺激にかかわる医師とは別の医師とする。以上の臨床試験のプロトコルを各研究施設で倫理委員会に申請し、承諾を得てから開始する。

#### **TBSの健常者の運動感覚野への効果について**

インフォームドコンセントの得られた健康成人10名(男性9名、女性1名;平均年齢27.5±2.6歳)を対象とした。Huangらの最初の報告と同じ刺激条件でcTBSを行った。すなわち8の字コイルを用い、随意収縮時運動閾値の80%という弱い刺激強度を用いて、50Hz周期の3連発TMSを5Hzの周期で40秒間反復刺激した(合計600パルス)。cTBSを左の運動野又は感覚野(運動野の後方2cm)に与えた。また、シャム刺激(コイルを頭皮より10cm離れた刺激)も用いた。

8名の被検者において、コヒーレンスの導出のために、右第一背側骨間筋(FDI)の等尺性収縮中(最大収縮の15%の弱収縮)の筋電図記録と同時に脳波を脳波キャップを用いて記録した。1分間の等尺性収縮を30秒ずつの間隔を置いて計5回行い、コヒーレンスを導出した。

7名の被検者においてcTBSのMEPに及ぼす効果も検討した。左運動野の単発磁気刺激により安静状態の右背側骨間筋より約1mVのMEPを導出した。

実験のタイムスケジュールとして、コヒーレンスの導出は、cTBSの30分前、直前、2分後、30分後、60分後、90分後、120分後に行った。一方、MEPの導出は、cTBSの30分前、直前、15分後、30分後、60分後、90分後、120分後に行った。

### **C. 研究結果**

#### **臨床試験に関して**

本年度、当施設の倫理委員会(当施設では臨床研究審査委員会という名称)に申請し、すでに試験開始の承諾を得た。現在、当院外来通院中の3名のパーキンソン病患者にこの試験への参加を打診し、現在調整中である。

#### **TBSの健常者の運動感覚野への効果について**

刺激前では、右FDIの等尺性収縮によりC3近傍から約20Hz前後のβ帯域で、有意なコヒーレンスが認められた。左運動野のcTBS後、30分後、60分後で、コヒーレンスの大きさが有意に低下したが、90分後、120分後には刺激前の状態まで回復した。一方、刺激前後でC3記録の脳波の各周波数帯域のパワーに変化は認められなかった。また左

感覚野のcTBS後やシャム刺激後では、コヒーレンスの有意な変化は認められなかった。

一方、MEPも左運動野のcTBS後、30分後、60分後で、MEPの振幅が有意に低下したが、90分後、120分後には刺激前の状態まで回復した。シャム刺激では、MEPの有意な変化は認められなかった。

コヒーレンスとMEPの両方の実験に参加した5名において、cTBS前後のコヒーレンスとMEPの変化には有意な相関が認められた。

### **D. 考察**

#### **臨床試験に関して**

本年度は、まだ実際の刺激治療を開始していないので、その治療効果や問題点などについて言及はできない。今後、症例を積み重ねて、効果を検討していく予定である。

#### **TBSの健常者の運動感覚野への効果について**

今回の検討では、運動野のcTBSにより60分以上の間、MEPおよびC3から記録される脳波と右手筋の筋電図のコヒーレンスが有意に抑制された。しかし、感覚野へのcTBSやシャム刺激では、有意なコヒーレンスの変化は認められなかった。この結果から、cTBSは、安静状態の運動野の活動のみならず、随意収縮状態の運動野-脊髄運動ニューロン間の同期活動も抑制することが明らかとなった。その点、このTBSを用いてパーキンソン病の運動症状を改善させることができる可能性があると考えられる。cTBSは運動野の2cm後方の感覚野の刺激では同様の効果を惹起できなかったことから、空間分解能が高いという利点がある。これは弱い刺激強度で効果を誘発することが出来るためと考えられる。また、40秒のごく短時間の刺激でヒトの大脳皮質機能を60分以上変化させることが可能であることから、刺激効率が良く、臨床応用にも適している。また、今回、副作用を訴えた被検者はおらず、安全性も高いと思われるので、今後、パーキンソン病治療に応用できる可能性がある。

### **E. 結論**

#### **臨床試験に関して**

当院で多施設共同無作為比較試験を開始する準備は整った。今後、症例を登録し、検討を行っていく予定である。

#### **TBSの健常者の運動感覚野への効果について**

シータバースト刺激を用いたrTMSの方法は、ごく短時間の刺激で効率よくヒト大脳皮質の活動を変化させることが可能であり、今後、パーキンソン病治療目的にも応用できる可能性がある。今後は、研究班で共通の補足運動野のrTMSのプロトコルを用いて、パーキンソン病治療の2重盲検試験を進めるとともに、このシータバースト反復磁気刺激を用いて、ヒトの運動機能を変化させることが出来るかどうかさらに検討を続けていく予定である。



## G. 研究発表

### 論文発表

1. 松永 薫、中西亮二。rTMS のパラダイムとその効果。認知神経科学10(1):55-61、2008年。
2. Sağlam 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.119(12): 2829-38, 2008.
3. 松永 薫、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。臨床脳波 51:1-5、2009年。

### 学会発表

1. 松永 薫、Murat Sağlam、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激の脳波-筋電図コヒーレンスへの効果。第13回認知神経科学会、2008年7月。
2. 松永 薫、Murat Sağlam、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激による脳波-筋電図コヒーレンスとMEPへの抑制効果。第38回日本臨床神経生理学会、2008年11月。

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 小森 哲夫 埼玉医科大学神経内科准教授

研究要旨

パーキンソン病における補足運動野反復磁気刺激法の有用性を検証するため、研究班で定められた方法にて実施する予定で、倫理委員会の裁可を待っている状況であるが、裁可後速やかに開始するため、対象症例についての検討を行っている。

A. 研究目的

パーキンソン病の非薬物治療として補足運動野反復磁気刺激法の有用性について、「反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立」班に定められた方法を用いて検証する。

B. 研究方法

パーキンソン病と診断され、Hohen-Yahr 分類で 2-4 に該当し同意の得られた患者さんについて研究班の登録センターにて指示された刺激方法で週 1 回 8 週間の刺激の後 1-2 週までの臨床経過を観察する。効果判定には、主要評価項目 (Primary endpoint) として 9 週での 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 (Secondary endpoint) として Unified Parkinson's Disease Rating Scale (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 項目を用いて効果の判定を行う。

(倫理面への配慮)

埼玉医科大学倫理委員会および埼玉医科大学病院 IRB 委員会の審査を経て行う。また、自由な意志による文書での同意書を作成し、プライバシーの保護を考慮しながら実施する。

C. 研究結果

埼玉医科大学病院 IRB 委員会の審査で実施許可されたが、埼玉医科大学倫理委員会の審査が継続されているため、実際の治療は開始されていない。許可され

次第実施する予定で、治療対象となりうる 64 歳女性 H-Y3 度、68 歳男性 H-Y4 度の 2 人の患者について検討中である。

D. 考察

倫理委員会の審査終了後速やかに症例の登録を開始できるものと思われる。

E. 結論

症例の登録後、定められた方法での治療を開始する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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）  
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

分担研究者 齋藤 洋一 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科准教授

研究要旨：大脳補足運動野の反復的経頭蓋磁気刺激による  
パーキンソン病症状の改善についての検討

A. 研究目的

反復的経頭蓋磁気刺激による大脳補足運動野刺激によりパーキンソン病の症状改善を図ることができるかどうかを検討した。

B. 研究方法

両側の補足運動野を高頻度、低頻度、シャム刺激を行い、ダブルブラインドで評価する。パーキンソン病はヤールの2から3度の患者を選択する。

（倫理面への配慮）

十分なインフォームドコンセントを取得  
個人のデータが判明しないようにする。  
大阪大学医学部倫理委員会の承認。

C. 研究結果

現在2例の臨床試験を進行中である。  
ダブルブラインドでもあるため、有効性の有無は不明である。

D. 考察

12週間の週1回の通院が必要であるため、重症例、病院から遠隔地の患者さんのエントリーは困難である。  
評価項目が比較的多いので、煩雑な面がある。  
まだ症例数が少なく、まだ十分な考察ができない。

E. 結論

今後、例数を足して行って、補足運動野の反復的経頭蓋磁気刺激の効果を検討する。

G. 研究発表

1. 論文発表

Goto T, Saitoh Y et al: Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain. Pain 140:509-518, 2008

2. 学会発表

細見晃一、齋藤洋一他：難治性神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法  
第38回日本臨床神経生理学会 神戸  
2008年11月12-14日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願番号PCT/JP2007/058411

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 杉山憲嗣

浜松医科大学 脳神経外科 准教授

研究要旨

補足運動野への反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善への有用性を検討するために、10Hz 頻度で 50 秒の間隔、5 秒間の刺激を 20 回、合計 1000 回の磁気刺激、または 1Hz の刺激を合計 1000 回の磁気刺激を 1 週間毎に 8 週間にわたって行い、sham 刺激の効果と比較する試験を実施中である。UPDRS、ハミルトンうつスケール、自覚症状、やる気スコア、Non-Motor Symptoms Questionnaire を用いて効果を評価し、現在 8 名（平均年齢 70 歳、男性 6 名、女性 2 名）がエントリーし、この内 3 名に現在上記試験を施行中である。現時点では何らかの結論に到達していないが、今後さらに患者数をも増やして検討を進め、本方法が脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかをも検討する予定である。

<p>A. 研究目的</p> <p>本研究では、パーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善に有効な反復経頭蓋磁気刺激法を検討し、さらに反復経頭蓋磁気刺激法が、脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかを検討する。</p> <p>B. 研究方法</p> <p>厚生労働科学研究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」に関する研究班のプロトコルに従い、Yahr I-IV のパーキンソン病患者で抗パ剤の服用は継続した外来通院中患者 8 名（平均年齢 70 歳、男性 6 名、女性 2 名）を対象とした。これらの患者に反復経頭蓋磁気刺激として、10Hz 頻度で 50 秒の間隔、5 秒間の刺激を 20 回、合計 1000 回の磁気刺激、または 1Hz の刺激を合計 1000 回の磁気刺激、または sham 刺激のいずれかを 1 週間週間に 1 度、8 週間にわたって行う。評価には UPDRS、ハミルトンうつスケール、自覚</p>	<p>症状、やる気スコア、Non-Motor Symptoms Questionnaire を用いる。効果を経時的に DBS 施行予定者は 12 週間、その他の患者は 20 週間評価する。</p> <p>C. 研究結果</p> <p>現在、最初の 3 名の試験遂行中で、まだ特段の結果は出ていないが、最終的には 15 名を予定している。</p> <p>D. 考察</p> <p>脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかの検討にはさらに多くの脳深部刺激予定患者のエントリーが必要と思われる。</p> <p>E. 結論</p> <p>パーキンソン病患者への補足運動野反復経頭蓋磁気刺激を試み、現在計画進行中である。今後、さらに症例を蓄積する予定である。</p> <p>F. 健康危機情報</p> <p>健康危機事象は現時点で確認されていない。</p>
---	---

<p>G. 研究発表</p> <p>1. 学会発表</p> <p>1) Sugiyama K, Akamine S, Yamashita T, Namba H: Evaluation of STN-DBS for Parkinson's disease on verbal functions. ASSFN 2009.Jan.</p> <p>2) 杉山憲嗣、赤嶺壮一、山下たえ、難波宏樹：パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術後の言語機能—特に長期経過観察患者での問題点と対策—, 第48回日本定位・機能神経外科学会 2009.Jan.</p> <p>3) 杉山憲嗣、赤嶺壮一、山下たえ、難波宏樹：パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術適応決定のためのPET検査, 第48回日本定位・機能神経外科学会 2009.Jan.</p>	<p>2. 論文 なし</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1. 特許取得：なし</p> <p>2. 実用新案登録：なし</p> <p>その他：なし</p>
--	---

臨床試験データ入力における新たな方式に関する研究  
分担研究者 大津 洋

研究要旨：臨床試験においてデータを効率的に入手するために、Electronic Data Capture(EDC)の活用が活発である。しかしながら、日本で使われている EDC は Web 形式のため、パソコンを前にデータを入力させる手間をかけることになる。特に、本研究では、UPDRS、ハミルトンうつ病評価尺度、自覚症状などといった質問項目については被験者の方々の状態を記入してもらうことから、改めて PC の入力を行う場合には、データ取得が遅延する、もしくは何らかのバイアスが混入する可能性は否定できない。これは、統計評価を行う上で、その信頼性を揺るがすものであることから、できるだけ簡便にデータを入手できる方法を検討した。

A:研究目的

パーキンソン病などの神経疾患の場合、患者（被験者）の状態を直接聞く調査票が多く用いられており、安易な Web ベースの EDC を導入することは得策ではないと思われる。従って、本領域のような臨床研究を行うにあたって、どのようにデータの収集を行うのがよいのかを検討し、臨床研究に応用した。

B.研究方法

近年利用されている EDC システムおよび紙での運用を比較した。運用方法としては、Web を用いた EDC システム、USB 形式で行う EDC、紙の運用、FAX と OCR の組み合わせた方法を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、臨床試験のデータ管理および運用を構築することを目的としているため、倫理面の問題は発生しない。

C.研究結果

1 データ入手手法の検討

OCR の活用については、「Standard Operating Procedures (SOP)」をイメージスキャナーで読み込みテキスト化して配布するという方法や割り付け作業に利用するという方法で 1990 年代後半より活用されている。海外では、FAX server + OCR の形が用いられるケースが見られるが、日本語ではあまり広まらない。その理由としては、日本語の認識率が低いためであるという声も聞かれる。

また、Web や USB のデータ入力方式は、データを集積するセンターの立場から言えば、データの即時閲覧できるなどの効用が高い反面、入力に時間がかかる、インターネットが可能な PC に移動しなければならないなどの負担を担当医が負わなければならない。特に、本研究では探索的臨床研究であり、かつ、主観的なデータが主要な評価項目となるため、一度書いたものを再度入力してもらう手間や時間により、データ集計のタイミングが遅延することは得策ではない。一方、紙の運