

生み出される結論の信憑性が高い(折笠秀樹 1995)。本研究は RCT であり、得られる結論の信憑性の高さが期待できる。

また、刺激標的部位は、視床 CM/P f が選ばれた。この部はこれまで最も多数の症例で刺激された部位である。また文験例のうち最も信憑性のあるデザイン化された臨床研究である Maciunas ら (Maciunas, Maddux et al. 2007)の報告で有効とされた部でもあり、すでに自験例でもその有効性は症例レベルではあるが確認されている。

E. 結論

TS の DBS について自験例を報告し、先行研究の分析を行った。また現在予定している多施設共同研究に必須の研究計画書を作成した。今後は、直ちに研究開始に着手する予定である。TS に苦しむ患者の治療に DBS を導入することができるように、本研究によるエビデンスの確立は急務であり、次年度はなるべく早急な研究開始が待たれる。

F. 研究成果発表

1. 論文発表

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕. トウレット症候群に対する脳深部刺激療法. 臨床脳波. 2010;52(2):in press.

2. 講演

開道貴信, 大槻泰介: トウレット症候群に対する DBS. 医療シンポジウム「トウレット症候群の医療を考える」.小平. 2010.2.11

3. 学会発表

Otsuki T, Kaido T, Kaga M, Hirabayashi H, Kano Y: Present status of deep brain stimulation for Tourette syndrome in Japan. 5th International Scientific Symposium on Tourette Syndrome, New York, June 12-13, 2009

Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A: Deep brain stimulation for Tourette syndrome. 9th World Congress of International Neuromodulation Society. Seoul, Korea. 2009.9.12

Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A: Deep brain stimulation for Tourette syndrome. 第 24 回日本脳神経外科国際学会フォーラム. 岐阜. 2009.7.10

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕: トウレット症候群に対する脳深部刺激療法. 第 24 回日本大脳基底核研究会. 八王子. 2009.8.1

開道貴信, 大槻泰介, 高橋章夫, 金子裕: 脳深部刺激療法のトウレット症候群に対する適応拡大における課題. 精神・神経疾患領域の新規治療技術開発における研究シーズ分析と実用化に関する研究会. 豊中. 2010.1.24

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 なし
- (3) その他 なし

H. 参考文献

Ackermans, L., Y. Temel, et al. (2006). "Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets?" *Mov Disord* 21(5): 709-13.

Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." *Trends Neurosci* 13(7): 266-71.

Dehning, S., J. H. Mehrkens, et al. (2008). "Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus

- internus deep brain stimulation." Mov Disord 23(9): 1300-2.
- Diederich, N. J., K. Kalteis, et al. (2005). "Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report." Mov Disord 20(11): 1496-9.
- Flaherty, A. W., Z. M. Williams, et al. (2005). "Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report." Neurosurgery 57(4 Suppl): E403; discussion E403.
- Hassler, R. and G. Dieckmann (1970). "[Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease]." Rev Neurol (Paris) 123(2): 89-100.
- Houeto, J. L., C. Karachi, et al. (2005). "Tourette's syndrome and deep brain stimulation." J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(7): 992-5.
- Jankovic, J. (2001). "Tourette's syndrome." N Engl J Med 345(16): 1184-92.
- Kaido, T., T. Otsuki, et al. (Submitting). "Deep brain stimulation for Tourette syndrome: A prospective pilot study in Japan." Mov Disord.
- Kuhn, J., D. Lenartz, et al. (2007). "Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome." J Neurol 254(7): 963-5.
- Maciunas, R. J., B. N. Maddux, et al. (2007). "Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome." J Neurosurg 107(5): 1004-14.
- Martinez-Torres, I., M. I. Hariz, et al. (2009). "Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation." Neurology 72(20): 1787-9.
- Porta, M., A. Brambilla, et al. (2009). "Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: Two-year outcome." Neurology 73(17): 1375-1380.
- Servello, D., M. Porta, et al. (2008). "Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation." J Neurol Neurosurg Psychiatry 79(2): 136-42.
- Servello, D., M. Sassi, et al. (2009). "De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report." J Neurol 256(9): 1533-9.
- Shahed, J., J. Poysky, et al. (2007). "GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities." Neurology 68(2): 159-60.
- Sturm, V., D. Lenartz, et al. (2003). "The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders." J Chem Neuroanat 26(4): 293-9.
- Temel, Y. and V. Visser-Vandewalle (2004). "Surgery in Tourette syndrome." Mov Disord 19(1): 3-14.

The U.S. Food and Drug Administration (2009). FDA approves humanitarian device exemption for deep brain stimulator for severe obsessive-compulsive disorder. FDA NEWS RELEASE, The U.S. Food and Drug Administration.

van der Linden, C., H. Colle, et al. (2002). "Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette syndrome." Mov Disord 17: S341.

Vandewalle, V., C. van der Linden, et al. (1999). "Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus." Lancet 353(9154): 724.

Visser-Vandewalle, V. (2007). "DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects." Acta Neurochir Suppl 97(Pt 2): 215-22.

Visser-Vandewalle, V., Y. Temel, et al. (2003). "Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases." J Neurosurg 99(6): 1094-100.

Welter, M. L., L. Mallet, et al. (2008). "Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome." Arch Neurol 65(7): 952-7.

Zabek, M., M. Sobstyl, et al. (2008). "Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report." Neurol Neurochir Pol 42(6): 554-9.

開道貴信, 大槻泰介, et al. (2008). 脳深部刺激療

法 トウレット症候群の脳深部刺激療法. 日本脳神経外科学会総会. 第 67 回: 2D-MS05-05.

開道貴信, 大槻泰介, et al. (2010). "トウレット症候群に対する脳深部刺激療法." 臨床脳波 52(2): in press.

折笠秀樹 (1995). 臨床研究デザイン. 東京, 真興交易.

平井達夫 (2002). サル視床と比較したヒト視床の垂核分類について 視床腹外側核群の垂核分類. 視床【神経科学の基礎と臨床 IX】. 板倉徹 and 前田敏博. 東京, ブレーン出版.

平林秀裕, 本山靖, et al. (2007). 脳深部電気刺激療法を行った Tourette's syndrome の 1 例. 日本定位・機能神経外科学会. 福岡. 第 46 回: 64.

片山容一 (1998). 脳深部電気刺激. 定位脳手術. 駒井則彦. 京都, 金芳堂: 194-204.

DBS の臨床治験における倫理問題に関する研究

研究分担者 杉山憲嗣 浜松医科大学脳神経外科 准教授

研究要旨

トゥレット症候群に対する DBS の倫理問題を検討する目的で先行研究における倫理基準の記載を確認し、本邦で施行されている臨床研究に対し、厚生労働省から示されている倫理指針との比較検討を行った。さらに 2002 年以降国際的に検討され始めている脳神経倫理（neuroethics）の観点からも同 DBS について検討した。先行研究における倫理基準また本邦における厚生労働省から示されている臨床研究に対する倫理指針はともに生命倫理に基づいているものと考えられ、トゥレット症候群に対する DBS は生命倫理的要点は十分に満たしているものと思われた。一方、脳神経倫理は現時点では DBS の適応基準たり得ないが、神経倫理から見た諸論点は今後も検討していく必要があるものと思われた。

A. 研究目的

トゥレット症候群に対する DBS の倫理問題を検討する目的で先行研究における倫理基準の記載を確認し、本邦で施行されている臨床研究に対し、厚生労働省から示されている倫理指針との比較検討を行った。また 2002 年以降国際的に検討され始めている脳神経倫理の観点から同 DBS について検討を行った。

B. 研究方法

トゥレット症候群に対する DBS の先行研究である 12 の発表論文^{1)~12)}中から、どのような倫理基準に基づいて研究が施行されたかを確認した。これらを本邦で施行されている臨床研究において採用されている平成 15 年 7 月 30 日に厚生労働省から示された倫理指針（平成 16 年 12 月 28 日改正版）との異同を検討した。また、先行研究の結果が本邦の上記倫理指針の要件を満たしているかを検討した。

さらに、2002 年以降提唱され、検討されている脳神経倫理の観点からも同 DBS に対する検討を行った。

C. 研究結果

12 編のトゥレット症候群に対する DBS の発表論文 12 編中 10 編において何らかの倫理的審査を通過したとの記載が存在した。その中には研究施行施設内または地域内の倫理委員会の承認を得たというものと、研究のプロトコールが施行した国家の科学研究審査機構の承認を得たというものが存在した。これらの倫理基準は、その内容にまで踏み込んだ記載があるものでは、本邦で採用されている厚生労働省からの臨床研究に対する倫理指針と同様に生命倫理に基づいた倫理基準であった。トゥレット症候群に対する DBS の先行研究の結果では、1) 有効性は tic 減少率が平均 79.9%、YGTSS 改善率が平均 64.6%、2) 安全性は、手術、刺激に伴った重篤な合併症の報告なし、3) 人権の保護に関しては、本人と家族からインフォームドコンセントを得られており、これらの結果から、トゥレット症候群に対する DBS は生命倫理的要点を十分に満たすことが確認された。

一方、脳神経倫理的観点からは、DBS に対し、①エンハンスメントの有無、②脳の可塑性に基づく自己のアイデンティティへの介入の有無、③脳深部刺激条件の調節者を誰に求めるか、という

問題、④脳の制御が倫理規範そのものの形成を変革しうる可能性の有無、などの論点が存在した。

D. 考察

生命倫理の4大原則として、は、自己決定権の尊重(autonomy)、無危害(non-maleficence)、善行(beneficence)、正義公正(justice)が Beauchamp、Childress により挙げられているが¹³⁾、高木は最近の論文の中で、DBS に対する倫理原則として、1) DBS 手術は患者のためでなければならない、2) 患者を傷つけてはならない、3) 医師は患者の意志を尊重しなければならない、の3点を挙げている¹⁴⁾。今回われわれが行った検討では現行の厚生労働省から示された倫理指針を集約し、かつ上記の生命倫理の要点を内含するように DBS の1) 有効性、2) 安全性、そして3) 人権の保護（この中に自由選択意志に基づく自由選択権と個人情報保護が含まれる）の観点からトゥレット症候群に対する DBS の先行研究を検討した。その結果、トゥレット症候群に対する DBS は生命倫理的要件は十分に満たすことが確認された。

他方、2002年以降 Roskies¹⁵⁾、Illes¹⁶⁾らによって提唱され、国際的に討議されるようになった脳神経倫理的観点からは、結果に示したような論点が存在した。本来脳神経倫理も DBS などの脳神経に対する医療行為に対して倫理指針として示されるべきものであるが、これらの諸点は、たとえばエンハンスメントの問題をとっても、スマートドラッグの問題と同様に、積極的反対の立場（たとえば人間性破壊論）から積極的容認の立場（たとえば人間性、社会性の変動論）までが考えられ、一定の指針を示せる段階にない。この状況に対し、容認派、反対派それぞれのシナリオを作成し、その実現度を過去の事例にあわせて検討することなども植原により提唱されている¹⁷⁾が、現時点ではあてはまりやすい過去の事例がまだ十分でなく、実現度を判定することは困難である。これらの脳神経倫理的諸論点は被検者に十分インフォームし、今後、倫理指針としての確立を目指すべく、データを蓄積してゆくべき問題と思われる。

E. 結論

トゥレット症候群に対する DBS は現行の生命倫理に基づいた倫理指針の要点は十分に満たすことが確認された。新たな脳神経倫理の観点からは今後も検討を続ける必要があるものと思われた。

F. 参考文献

- 1) Visser-Vanderwalle V, et al. J Neurosurg 99(6): 1094-100, 2003
- 2) Diederich NJ, et al. Mov Disord 20(11): 1496-9, 2005
- 3) Houeto JL, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 76(7): 992-5, 2005
- 4) Okun MS, et al. Arch Neurol 62(8): 1250-5, 2005
- 5) Ackermans L, et al. Mov Disord 21(5): 709-13, 2006
- 6) Mink JW, et al. Mov Disord 21(11): 1831-8, 2006
- 7) Visser-Vanderwalle V Acta Neurochir Suppl 97(Pt2): 215-22, 2007
- 8) Maciunas RJ et al. J Neurosurg 107(5): 1004-14. 2007
- 9) Servello D et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 79(2): 136-42, 2008
- 10) Welter ML et al. Arch Neurol 65(7): 952-7, 2008
- 11) Mink JW Front Biosci 1: 72-6, 2009
- 12) Porta M et al. Eur Neurol 62(5): 264-73, 2009
- 13) 足立智孝 医療倫理学第2版（丸山マサ美編）pp. 190-94, 中央法規出版、東京 2009
- 14) 高木美也子 Brain and Nerve 61(1): 33-40, 2009
- 15) Roskies A Neuron 35: 21-23, 2002
- 16) Illes J Am J Neuroradiol 24: 1739-41, 2003
- 17) 植原亮 脳神経倫理学の展望（信原幸弘、原塑編）pp. 173-200, 勁草書房 東京 2008

G 研究発表

なし

F 知的財産権の出願・要録状況

なし

精神・神経疾患領域の臨床治験における倫理問題

研究分担者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

研究要旨

脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）は、パーキンソン病や振戦を対象として、すでに数多くの臨床実践がなされており知見が集積されている。しかし、トゥレット症候群に対するエビデンスは限られており、国際的にもその有効性及び安全性の検証が待たれている。この検証作業の実現には、研究倫理的観点から「精神・神経疾患領域の特殊性を踏まえた科学的正当性」の検討が必要となる。そのため、先行研究の網羅的かつ十分なレビューをまず実施し、病態モデルの妥当性、刺激部位やパラメータの選択根拠、精神医学的評価を含めた評価項目や測定法の選択根拠、追加調査の必要なその他の情報等を整理しなければならない。一方、妥当な研究計画の立案作業においては、研究倫理の点からも実施体制の検討が不可欠となる。医療用デバイスの治験は、GCP 省令に従い実施されるため、ヘルシンキ宣言等に示されている倫理的事項に加えて、独立データ安全性モニタリング委員会の設置、データの取り扱い手順、QC/QA 等の業務手順、国内外の安全性情報の網羅的収集等、規制当局を意識した特段の配慮が必要となる。これらの体制整備については、国立精神・神経センターに設置されたトランスレーショナル・メディカルセンターからの支援が期待できる。合理的で倫理的かつ実施可能な研究計画書（プロトコル）を本研究班で作成することにより、トゥレット症候群に対する DBS の有効性及び安全性に関するエビデンスを創出するための臨床試験を開始することができる。

A. 研究目的

ヒトの脳内神経回路網の一部を植込み電極と刺激デバイスで刺激する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）は、パーキンソン病や振戦を対象として、すでに数多くの臨床実践がなされており、今や脳神経外科領域の重要な一分野になりつつあり、国際的にも知見が集積されている。しかし、トゥレット症候群に対するエビデンスは症例報告に限られており、その有効性及び安全性の検証が待たれている。検証結果は、規制当局にとって実用化に関する重要な判断根拠となるばかりでなく、JAMA や LANCET クラスの優れた臨床研究として世界中で利用されるものとな

る。

一方、脳内の神経回路網に組み込まれた刺激デバイスが脳機能を改変する危険性を孕んでいる。そこで、欧米では、どのような安全基準で治験を行なっているのか、インフォームド・コンセントのあり方はどのような倫理的配慮がなされているのか、といった課題について整理することを試みた。

B. 研究方法

DBS を神経疾患に用いた先行研究報告等を収集し、今後、日本で神経疾患を対象とした DBS 治験を開始する際に、検討しなければならない課題

について、特に研究倫理の視点から整理した。具体的な作業に際しては、アメリカ、ドイツ、フランスにおける神経疾患を対象とした DBS 治療の実態について研究者らにインタビューや討論を行った研究調査報告書を参考とした。

症例報告及び原著論文以外の調査資料

- (1) Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriëls L, Greenberg BD, Haber SN, Holtzheimer PE 3rd, Mari Z, Mayberg HS, McCann E, Mink SP, Rasmussen S, Schlaepfer TE, Vawter DE, Vitek JL, Walkup J, Mathews DJ: Scientific and Ethical Issues Related to Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood, Behavior, and Thought. Arch Gen Psychiatry. 66, 931-937, 2009.
- (2) Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood Through and Behavior: Scientific and Ethical Issues (Johns Hopkins, Berman Institute of Bioethics), 2007
- (3) Research Involving Persons with Mental Disorders That May Affect Decisionmaking Capacity VOLUME II (Comissioned Papers by The National Bioethics Advisory Comission), 1999
- (4) ニューロサイエンスにおける安全性とわが国のライフサイエンス分野の研究活動への影響（独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構平成 19 年度国際共同研究先導調査事業成果報告書、委託先：学校法人日本大学）

C. 研究結果と考察

トゥレット症候群に対する DBS エビデンスは限られており、その有効性及び安全性の検証が待たれている。この検証作業の実現には、研究倫理的観点から「精神・神経疾患領域の特殊性を踏まえた科学的正当性」の検討が必要となる。そのた

め、先行研究の網羅的かつ十分なレビューをまず実施し、病態モデルの妥当性、刺激部位やパラメータの選択根拠、精神医学的評価を含めた評価項目や測定法の選択根拠、追加調査の必要なその他の情報等を整理しなければならない。

一方、妥当な研究計画の立案作業においては、研究倫理の点からも実施体制の検討が不可欠となる。幸い、本課題は厚労科研費（医療技術実用化総合研究事業）によるものであり、政府の「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」の中で、治療技術等の早期実用化（今回は DBS デバイスの適応拡大）を目指している。そのため、現実的な研究計画を本課題の成果として立案できれば、医師主導治験等として実施するだけの予算措置がなされる。また、医療用デバイスの治験は、GCP 省令「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第六八号：平成 21 年 3 月 31 日改正）に従い実施されるため、ヘルシンキ宣言等に示されている倫理的事項に加えて、独立データ安全性モニタリング委員会の設置、データの取り扱い手順、QC/QA 等の業務手順、国内外の安全性情報の網羅的収集等、規制当局を意識した特段の配慮が必要となる。これらの体制整備については、国立精神・神経センターに設置されたトランスレーショナル・メディカルセンターからの支援が期待できる。

D. 結論

合理的で倫理的かつ実施可能な研究計画書（プロトコル）を本研究班で作成することにより、トゥレット症候群に対する DBS の有効性及び安全性に関するエビデンスを創出するための臨床試験を開始することができる。

E. 研究成果発表

1. 論文発表

米本直裕, 山田光彦: 研究デザインの妥当性. 老年精神医学 20 (11): 1297-1304, 2009.

2.学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

トゥレット症候群に対する DBS の導入に際しての医療制度上の諸問題に関する研究

研究分担者 川合謙介 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 准教授

研究協力者 辛 正廣 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科 講師

研究要旨

トゥレット症候群に対する DBS の導入に際しての医療制度上の諸問題について、文献や関連資料を収集し、必要情報を整理して、検討を加えた。その結果、最終目標をどこにおくのか、すなわち、信頼できるエビデンスの確立、薬事法承認、保険適応、などの目標を決定した上でプロトコルの検討を行う必要があると思われた。対象患者数が少ない場合、企業からの経済的協力は難しく、一方で多くの対象患者に均等に治療の機会を提供し、その効果と安全性を検証するためには、公的資金を獲得した上での臨床試験が現時点でもっとも適切な方策と考えられた。

A. 研究目的

我々の分担研究の目的は、現行の医療制度に則ったトゥレット症候群に対する DBS (T-DBS) 導入方法を検討し、その上での問題点を明らかにすることである。

B. 研究方法

文献や関連資料を収集し、必要情報を整理した。このような研究手法から、倫理面での配慮は特に必要ない。

C. 研究結果と考察

1. 脳深部刺激療法と関連装置の適応

(1) 現行装置の薬事承認の際の適応

本邦で現在使用可能なものは日本メドトロニックのソレトラであるが、その適応は「薬剤で効果が得られないパーキンソン病、本態性振戦等に伴う振戦を軽減することを目的」としている。

(2) 保険収載の医療材料としての適応

医療材料の「085：脳深部刺激装置用リードセット」は、脳深部刺激療法を実施する際に使用するリードセットであり、一般的名称は「振せん用脳電気刺激装置」となっているが、適応疾患は限

定されていない。

医療材料の「087：埋込型脳・脊髄電気刺激装置」は、一般的名称は「振せん用脳電気刺激装置」又は「植込み型疼痛緩和用スティミュレータ」であり、「パーキンソン病又は本態性振戦に伴う薬物療法によって十分な治療効果の得られない振戦等の症状の軽減を目的に使用」となっている。

(3) 保険収載の植込手術としての適応

手術手技としては「K181：脳刺激装置植込術」に相当するが、その適応は「薬物療法、他の外科療法及び神経ブロック療法の効果が認められない慢性難治性疼痛又は振戦等の神経症状の除去若しくは軽減、或いはてんかん治療を目的と」する。

(4) トウレット症候群に対する DBS 治療

以上より、保険適応はもとより、装置の使用についても、その適応は厳密に解釈した場合、パーキンソン病または本態性振戦に限定されており、トゥレット症候群におけるチック症状その他の症状は対象とならない。現行装置を使用する場合は、適応外使用ということになる。

2. 適応外使用に関する方策

薬事法で承認された医療材料を医療行為に適応外に使用する、または使用へ向けた研究を行うに

は以下のような選択肢が挙げられる。

(1) 臨床試験として行う。(2) 薬事法承認を目指した医師主導型の臨床治験として行う。(3) 自由診療として行う。以下、各々について検討を加える。

(1) 治療を行う施設が倫理委員会の承認を得た上で、患者の同意を得て施行する。これは薬事法未承認でも可能である。この試験により有効性と安全性を検証し、認知度を高め、薬事法承認や保険適応へ向けた基礎データを蓄積する。この方法の利点は、申請に伴う手続きが比較的明瞭であること、比較的短期間で審査が完了し試験を開始できること、試験実施者の負担費用が比較的少なく済むこと、汎用性を考慮する必要がなく、適応判断が複雑な場合でも研究グループ内のコンセンサスにより開始できること、などである。一方、欠点としては、試験結果が直ちに薬事承認や保険適応に結びつかないこと、施行のための経費を獲得しない限り、患者負担となるため対象患者が限られること、などである。

(2) 本治療法は、「適応外使用に係る医家向け医療機器の取扱いについて」の定めるところの「医学薬学上の公知」にあてはまらず、薬事承認を目指すには臨床知見が必要となる可能性が高い。臨床治験を行う場合には、治験開始することやプロトコールと評価項目の妥当性に関し、治験開始前に医薬品医療機器総合機構(PMDA)や日本医師会治験促進センター(JAMA-CCT)と、十分相談をした上で開始することが、一定の結果が出た後の承認申請作業を円滑に行うために重要とされる。この方法の利点は、結果によっては薬事承認が得られること、プロトコールの作成に PMDA や JAMA-CTT の専門家の助言を得られ、より信頼性の高いデータを得られること、などである。一方、欠点としては、プロトコール作成段階から PMDA や JAMA-CCT と相談を重ねる必要があることである。

3. 臨床試験・治験の経費について

治療に使用する機器が高額である以上、経済的な問題に関する検討が必要である。臨床試験として本治療を施行する場合、患者負担とせざるを得

なくなる可能性が高い。治験を行う場合には治療機器の費用や医療費の負担を治験推進研究事業などの公的資金で賄うのか、又は企業に協力を仰ぎ負担してもらうのか、十分な検討を要する。最終的な薬事承認の申請は企業が行うが、数百万から一千万円の単位での費用が必要となるため、治験を行う前に企業側とも連絡をとり、参画する意思の確認が必須となる。さらに、有害事象が起こった場合の被験者の補償についても、事前に詳細な検討を行う必要がある。

D. 結論

トウレット症候群に対する DBS の導入にあたっては、まず最終目標をどこにおくのか、すなわち、信頼できるエビデンスの確立、薬事法承認、保険適応など、の目標を決定した上でプロトコールの検討を行う必要がある。対象患者数が少ない場合、企業からの経済的協力は難しく、一方で多くの対象患者に均等に治療の機会を提供し、その効果と安全性を検証するためには、公的資金を獲得した上での臨床試験が現時点でもっとも適切な方策と考えられた。

E. 研究発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Ⅲ. 臨床研究実施計画書

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

難治性不随意運動症状を伴うトゥレット症候群に対する
脳深部刺激の有用性に関する多施設共同研究

難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の有効性と安全性に関する
二重盲検多施設共同ランダム化クロスオーバー比較試験

難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法のランダム化クロスオーバー比較試験
Crossover and randomization design of intractable Tourette syndrome after surgery (CARITAS)
trial

臨床研究実施計画書

対象疾患：難治性トゥレット症候群

研究代表者：大槻 泰介

国立精神・神経センター病院 手術部長室

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

Tel :042-346-1764

Fax:042-346-1793

E-mail : otsukit@ncnp.go.jp

臨床研究実施予定期間：2010年4月1日-2013年3月31日

2009年12月5日 UMIN-CTR登録(UMIN000002849)

2009年12月13日 実施計画書作成委員会

2010年1月29日 計画書案 第1.8版更新

略語対照表

ADL	Activity of daily life
BDI	Beck depression inventory
CM-Pf	centromedian-parafascicular
CT	computed tomography
DBS	Deep Brain Stimulation
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
GTS-QOL	Gilles de la Tourette syndrome-specific health-related -QOL scale
GPi	Globus pallidus interna
IRB	Institutional Review Board
ITT 解析	Intention to treat analysis
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MRI	Magnetic resonance imaging
mRVRS	modified Rush Video-Based Rating Scale
QOL	Quality of life
SF-36	Short Form-36
SPECT	Single photon emission computed tomography
TS	Tourette syndrome
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition
WMS-R	Wechsler Memory Scale—Revised
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
YGTSS	Yale Global Tic Severity Scale

目次

略語対照表	67
1. 計画の概要.....	70
1.1. 目的.....	70
1.2. 対象.....	70
1.3. 試験デザイン.....	70
1.4. 試験実施期間.....	70
1.5. 介入方法.....	71
1.6. 主要評価項目および副次評価項目および評価時期.....	71
1.7. 被験者数.....	71
1.8. 試験実施施設.....	71
2. 試験実施計画書本文.....	72
2.1. 試験の背景.....	72
2.2. 試験の目的.....	76
2.3. 介入法の定義および詳細.....	77
2.4. 対象患者.....	78
2.5. 被験者に説明し同意を得る方法.....	79
2.6. 試験の方法.....	79
2.7. 割付.....	81
2.8. 評価項目.....	81
3. 観察および検査項目.....	86
4. 有害事象.....	87
4.1. 有害事象及び不具合の定義.....	87
4.2. 既知の不具合・有害事象.....	88
5. 有害事象発生時の取扱.....	90
5.1. 有害事象発生時の被験者への対応.....	90
5.2. 有害事象の程度.....	90
5.3. 重篤な有害事象の報告.....	90
5.4. 試験との因果関係.....	90
6 実施計画書からの逸脱の報告.....	91
7 モニタリング.....	91
7.1 定期モニタリング.....	92
7.2 施設訪問モニタリング.....	92
8 個々の被験者の中止基準及び中止手順.....	92
8.1.中止基準.....	92
8.2. 中止手順.....	92
9 研究の終了または中止・中断、変更.....	93
9.1. 研究の終了又は中止.....	93
9.2. 研究の中断および再開.....	93

9.3.	実施計画書改正/改訂時の承認と通知	93
9.4.	実施計画書の変更	93
10.	統計解析方法	94
11.	目標症例数および設定根拠	94
12.	倫理	94
12.1.	倫理被験者の保護	94
12.2.	プライバシーの保護	94
12.3.	臨床研究実施計画書の遵守	95
12.4.	倫理審査委員会による承認	95
12.5.	新たな情報の報告	95
13.	被験者の費用負担	95
14.	被験者の健康被害への措置	95
14.1.	処置および連絡	95
14.2.	補償	95
14.3.	賠償	95
15.	資料等の保存	96
16.	研究結果の公表	96
17.	研究組織	96
18.	研究資金および利益の相反	99
19.	付表 Appendix	100
20.	参考文献、リスト	104

1. 計画の概要

1.1. 目的

本研究の目的は、トゥレット症候群の難治性不随意運動に対して脳深部刺激療法（Deep brain stimulation: DBS）の刺激オン時が、刺激オフ時よりも有効性が勝ることを検証し、DBSの安全性に問題がないことを確認することにある。

1.2. 対象

● 適格基準

- ▶ トウレット症候群の確定診断基準（DSM-IV）を満たす。
- ▶ YGTSS チックスコアで 35/50 以上を満たす重度の不随意運動症を有し、試験実施施設に外来通院もしくは入院するもの。
- ▶ 18歳以上の患者であること。
- ▶ 最低6ヶ月以上の薬剤治療^{*1}や精神療法^{*2}が同症改善に無効で限界と判断されたか、副作用で施行できないもの。

^{*1}薬剤治療：アメリカトゥレット協会医療アドバイス委員会のまとめによると、1つ以上の偽薬による統制研究で有効と実証された薬剤として、haloperidol、pimozide、risperidone、fluphenazine、tiapride があり、最近になりオープン研究での報告が複数ある薬剤として aripiprazole がある。これらを中心に少なくとも2剤以上を十分量まで使用することが望ましい¹⁻²。

^{*2}精神療法：重症のトゥレット症候群の場合には、精神療法のみで著しい改善を見ることは困難であるが、トゥレット症候群を理解して適切な付き合い方が身につくように促す心理教育や認知行動療法は薬剤治療と組み合わせて治療効果を高めるので、精神療法が行われていることが必要である²⁻³。

● 除外基準

- ▶ 手術による身体的、精神的合併症のリスクが高いと判断される疾病を有する患者（てんかん、自閉症、統合失調症、躁うつ病、薬物依存、重度頭部外傷の既往、および重度の以下の疾患—心血管障害、呼吸機能障害、血液疾患、脳卒中、神経変性疾患、など）。
- ▶ 妊婦・授乳婦および妊娠している可能性のある女性。
- ▶ その他、研究者等が不相当と判断するもの。

1.3. 試験デザイン

多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー試験

1.4. 試験実施期間

試験実施期間	2010年4月1日～2012年9月30日
登録期間	2010年4月1日～2012年3月31日
追跡期間	2010年4月1日～2013年3月31日

1.5. 介入方法

従来パーキンソン病や不随意運動症に対して行われている脳深部刺激療法の手術手順に沿って行う。具体的には、定位脳手術装置を用い、脳深部（視床）に細い脳深部電極（Medtronic 社製）を留置し、パルス発生器および延長リード（エクステンション、Medtronic 社製）を前胸部皮下に埋め込む。術後に体外から医師用プログラマ（エヌビジョン、Medtronic 社製）を用いて刺激のオン、オフや刺激強度・周波数（50Hz 以上の高周波）・刺激位置（1.5mm 間隔にある 4 つの電極うちのいずれかの刺激）の変更を行う。

1.6. 主要評価項目および副次評価項目および評価時期

- 主要評価項目：YGTSS チックスコア
- 副次評価項目：mRVRs、YGTSS 社会機能の障害、SF-36、Y-BOCS、WAIS-III、WMS-R、MMPI、BDI-II。
- 評価時期：手術 2 ヶ月前、手術 2 カ月後、手術 5 カ月後、手術 8 カ月後、手術 14 カ月後。

1.7. 被験者数

主要評価項目の 3 ヶ月後・開始前の YGTSS チックスコアのオン/オフ群間の差は、平均値 12、標準偏差 8 と仮定する。検出力 90%、 $\alpha=0.05$ に設定し、対応のある t 検定を基にして目標症例数を算定すると、1 群 7 名となる。DBS 施行時からランダム割付までの逸脱および脱落を考慮し、1 群 10 名、両群で 20 名とした。

1.8. 試験実施施設

（施設名、五十音順）

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

近畿大学医学部附属病院 脳神経外科

国立精神・神経センター病院 脳神経外科

東京大学医学部附属病院 脳神経外科

東京都立神経病院 脳神経外科・神経内科

東北大学医学部附属病院 脳神経外科

名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科

奈良県立医科大学附属病院 脳神経外科

日本大学医学部附属病院 脳神経外科

浜松医科大学附属病院 脳神経外科

山口大学医学部附属病院 脳神経外科

2. 試験実施計画書本文

「難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の有効性と安全性に関する二重盲検多施設共同ランダム化クロスオーバー比較試験」実施計画書

2.1. 試験の背景

【トゥレット症候群と DBS】

トゥレット症候群は小児期に二種以上の単純運動チックと音声チックで発症、10歳頃より複雑運動及び音声チックが始まり、ついで強迫神経症が併発する。単純チックは思春期前後に寛解するが、複雑チックは衝動が先行、これが強迫神経症の併発を伴うと長期化する。稀にあらゆる薬物学的及び精神心理学的治療に抵抗し、このことは特に複雑チックに見られる。多くは思春期後に寛解するが、中には増悪や症状持続が見られ、常時の手足の激しい動きや絶叫、汚言などにより社会生活や日常生活に著しい障害を来す。

有病率は国内調査で4-12歳の0.5%⁴であり、Comingsら⁵が5-14歳の63/10,000とする報告と近い。アジアと欧米での差はなく、特別支援学級では普通学級より有病率は高くなるとされている⁶⁻⁷。成人での有病率はこれよりも低くなると予想される。追跡研究では患者の10%~20%が、症状が継続する⁸⁻⁹。

家族ガイダンスや心理教育、環境調整が治療法基本であるが、難治なものには、抗精神病薬や抗てんかん薬などの薬物療法や認知行動療法がおこなわれる¹⁰。

薬物療法としては一般的にドパミン受容体遮断剤^{8, 11-16}が使われることが多い。非定型抗精神病薬は小児期思春期の症例、うつ病、精神疾患を併発した症例に有効であったとの報告がある¹⁷。ADHDの併発例にはatomoxetineが使用され¹⁸⁻²⁰、ADHDと共にチックの軽減にも繋がること示されている。

病態として脳の皮質—線条体—視床—皮質回路の興奮性の異常、線条体におけるドパミン活性の低下と、それに続発した代償性のドパミン受容体過感受性が関与するといわれ、小児期にはドパミンは脳の機能的形態的発達に重要であるために、ドパミン受容体遮断薬を用いずに少量のレボドパを用いている例もある²¹⁻²³。他にドパミンアゴニスト²⁴⁻²⁸、 α 受容体アゴニスト²⁹⁻³³の効果が知られている。ドパミンアゴニストは受容体のペプチドを動かさないことから、主病変であるドパミン活性低下の改善が期待できるが、アゴニストの種類により副作用も報告されている。

多くのトゥレット症候群患者が成人期に寛解する一方、いかなる保存的治療にも抵抗し、チックなどにより日常生活や社会活動に支障を来たす場合が、上述の如く存在する。そのような患者に対し、脳神経外科手術が1955年より試みられてきた³⁴⁻³⁵。前頭葉、大脳辺縁系、視床、小脳に対し、2003年までに65例に対し、同部位の破壊術や焼灼術がなされたが、十分な効果が得られないことがしばしばで、また麻痺やジストニアといった神経学的合併症の出現が生じることもあった。

このような背景の中で、1999年に、トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）がなされた最初の一例が報告された³⁶。視床内側にDBSがなされ、新たな神経症状なく、チックが消失した。トゥレット症候群に対する視床へのDBSは、過去に視床破壊術にてトゥレット症候群のチック症状が軽快し、合併症なく良好な結果が得られた³⁷ことから考えられたものである³⁵。脳深部刺激効果のメカニズムは、不随意運動の原因となっている異常な電気活動を、刺激によって機能的抑制をもたらすことで効果をもたらすものとの仮説がある³⁸。

視床刺激の際は、髄板内側核群に属する正中中心核（Centromedian nucleus: CM）と束傍核（Parafascicular nucleus: Pf）および正中核群に属する室傍核（Substantia periventricularis: Spv）

39が標的とされる⁴⁰⁻⁴¹。

トゥレット症候群の病因として、上述のように、皮質—線条体—視床—皮質回路の興奮性の異常があるという仮説がある¹⁰。これによると、トゥレット症候群の患者においては、ドパミン作動性神経の過活動の状態があり、錐体外路系神経回路網⁴²において直接路を活性させ、間接路を抑制し、後者により視床から皮質への過活動を促す。そして、視床から線条体への興奮性のフィードバック回路を介して、この過活動が維持されてしまう。視床のうち、CMは被殻の感覚運動領域に、Pfは尾状核や被殻に、Spvは線条体のうち辺縁系に関係する部に投射する⁴¹。DBSによりこれらの視床亜核に作用し、チック症状の軽減を図るとというのが、この治療の理論における本質である³⁵。

トゥレット症候群に対するDBSの最初の一例が報告されて以来、これまで過去に63例が海外の文献に報告されている。刺激部位の内訳は、視床のみ45例^{36, 40, 43-46}、淡蒼球のみ5例^{45, 47, 48-50}、側坐核もしくは内包前脚4例⁵¹⁻⁵⁴、視床下核1例⁵⁵、また複数の標的部位の報告例として、視床および淡蒼球4例⁵⁶⁻⁵⁷、視床+側坐核3例⁵⁴である。

症例数・治療後経過年数とも視床DBSが上回っている。これまでの報告で本治療法による有効性が示唆されているもの、そのほとんどが症例報告である。また多数例として視床DBSの18例報告が2報^{40, 43}あるが、いずれもprospective open studyによるcase seriesである。評価のためにデザインされた研究は、Welterら⁵⁷による3例の二重盲検ランダム化クロスオーバーによる第I相試験、Maciunasら⁴⁶による5例の二重盲検ランダム化クロスオーバーによる第II相臨床試験の2報で有効性が示されたにとどまる。今後は有効性および安全性についてのエビデンスを得る必要があり、現時点で米国において両側視床DBSについて、フランスにおいて両側淡蒼球DBSについて、フランスおよびドイツにおいて両側視床・淡蒼球DBSの比較について、それぞれ二重盲検ランダム化比較試験が進行中または近日終了の見込みである。このように欧米各国においてトゥレット症候群に対するDBSの有効性・安全性の評価が急がれており、本邦においても本治療法の有効性・安全性の評価を確立することが望ましい。

Maciunasら⁴⁶による5例の二重盲検ランダム化クロスオーバーによる第II相臨床試験とは、難治性トゥレット症候群の患者10名のうち、除外基準にある2名を除く8名から、同意の得られた5名について行われたものである。適応基準は、DSM-IVでの診断基準を満たし、外来で毎分チックを呈する18歳以上のトゥレット症候群で、2種以上のドパミン阻害剤もしくはカテコラミン枯渇剤で不十分な効果を示し、ADLが低下しているものであった。また除外基準として、画像上顕著な脳の器質的病変を呈す、顕著な認知症、チック発症前に重度な頭部外傷のあるもの、過去に電氣的医療機器の埋め込みをされたもの、過去24か月で電気痙攣療法を受けた者、顕著な社会病理学的人格障害、また現在妊娠しているか予定しているもの、であった。両側視床CM-Pfに脳深部刺激電極留置術を施行し、手術の17-21日後に、左右の刺激オン/オフについて、4通りの組み合わせを、各々1週間ごとにランダムになされるクロスオーバー試験であった。クロスオーバーの後、88-92日間のオープンラベルの観察期間をおいた。この結果、主要評価項目としたmRVRSスコアは、左右刺激オンの時のスコア(12.8±4.5)が、他の3通りのスコア(左オフ、右オフ:15.4±4.6;左オフ、右オン:15.8±4.8;左オン、右オフ:14.4±4.0)に比べ、有意に減少した(平均値±標準偏差)(Friedman test: P=0.03)。また二次評価項目であるYGTSSは、左右刺激オンの時のスコア(34.8±6.4)は、他の3通りのスコア(左オフ、右オフ:40.6±5.2;左オフ、右オン:40.8±4.8;左オン、右オフ:41.6±8.0)に比べ、減少する傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。またオープンラベルの3か月追跡期間後は28.2±14.3であった。この臨床試験は、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)に