

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 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年(2010) 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
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
神経神経科学分野 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シン・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
国立病院機構長崎川棚医療センター 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
東京大学医学部附属病院神経内科 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

- 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の研究
熊本機能病院神経内科 松永 薫
- 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の研究
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
- 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. アンケート

IV. プロトコール

V. 開催会議

VI. 研究成果の発刊に関する一覧表

VII. 班構成員名簿

VIII. 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21年度は探索的臨床研究に関して、順調に症例登録を増やした。またこれまでに行った臨床研究のサブ解析を実施し、特に補足運動野刺激が手足の運動(無動)に有効であることを報告した。より効果的な刺激方法の開発も目指しているが、今年度は新しいrTMS刺激法(Quadripulse stimulation)による補足運動野と運動野の恒常性制御系の存在を示した。rTMSと深部脳刺激療法(DBS)との対比についてDBSがcamptocormiaに有効であることを示した。更に非運動症状について神経内科医へ全国アンケート調査を行った。探索的臨床研究については順調に症例登録が進んでいる。またサブ解析の結果、パーキンソン病の無動症状に有効であることが示され、補足運動野の機能との関連が示唆された。更に新しい刺激法の開発では、補足運動野刺激の治療効果発現機序を考える上で重要な知見が得られた。アンケート調査により非運動症状の現状を把握でき、重点的に治療効果を見る項目が判明し、うつ症状など精神症状をスコアを用いて評価する本班会議の重要性を認識した。以上、今年度も昨年度に続き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	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス 研究部臨床神経科学分野	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 (准教授)
分担研究者:所属施設	九州大学大学院医学研究院 臨床神経生理	分担研究者:所属施設	東京大学大学院 臨床試験データ管理学
氏名	飛松 省三 (教授)	氏名	大津 洋 (客員教員) (助教相当)
分担研究者:所属施設	鳥取大学医学部脳神経内科	研究協力者:所属施設	近畿大学医学部堺病院 神経内科
氏名	中島 健二 (教授)	氏名	中村 雄作 (教授)
分担研究者:所属施設	国立病院機構長崎川棚医療 センター神経内科	研究協力者:所属施設	九州大学デジタルメディ シン・イニシアティブ デジタルペイシエント 部門
氏名	福留 隆泰 (部長)	氏名	宮城 靖 (准教授)
分担研究者:所属施設	東京都立神経病院神経内科		
氏名	横地 房子 (部長)		
分担研究者:所属施設	東京大学神経内科		
氏名	花島 律子 (助教)		
分担研究者:所属施設	北海道大学病院 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 神経内科
氏名	生駒 一憲 (教授)	氏名	榎本 博之 (講師)
分担研究者:所属施設	熊本機能病院神経内科	研究協力者:所属施設	東京大学神経内科
氏名	松永 薫 (部長)	氏名	代田 悠一郎 (医師)
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	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、従来の方法よりも効果的な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、前回までの補足運動野刺激による臨床研究のサブ解析、探索的臨床研究についての進捗状況、新しい刺激法の開発、DBSとの対比、全国アンケート調査について報告する。

B. 研究方法

SMA・5Hz rTMS のサブ解析

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)の助成を受けて行った SMA・

5Hz rTMS のサブ解析を行った(Hamada et al., *J Neurol Sci*, 2009)。これは、SMA 刺激により軽度の運動症状改善が得られたが、どのような症状が改善したのかが不明であったため、それを明らかにするために行われた。具体的にはUPDRS part3 の運動症状において、治療前と試験終了後のサブスコアを群間で比較した。統計には分散分析を用いた。

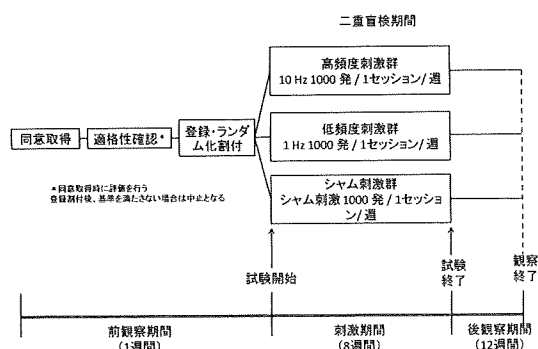
探索的臨床研究 (UMIN000001576) :

既に昨年度までに、研究体制確立、実施計画策定を行い、研究システムを確立した。今年度は同研究システムにのっとり、順調に症例登録を進めている。

尚、本探索的臨床研究の概要は以下の通りである。

対象: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(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、これまでに磁気刺激を受けたことのある患者。研究期間は内服薬・生活環境は変更しないこととした。

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)。



3群に無作為に割りつけ。

試験参加予定期間:21 週間。

刺激部位:補足運動野(SMA、下肢運動野 3cm 前方)

刺激強度: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。

刺激コイル:8 の字コイル。

症例登録・割付方法:中央割り付け方式

主要評価項目:9 週での Unified Parkinson's Disease Rating Scale part 3。

副次的評価項目: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。

盲検性の確保:評価者には刺激方法をブラインド化。

目標症例数:1群 50 例のトータル 150 例。

実施期間:

平成 20 年 11 月 4 日～平成 23 年 3 月 31 日。

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っている。今年度は、新しい刺激法に関し興味深い報告があった。方法の詳細は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 でのような症状が改善するのか、また DBS の電極設置部位に関する検討を行った。方法の詳細は分担報告を参照されたい。

全国アンケート調査:

これまで rTMS 治療研究では検討されてこなかった非運動症状について現状を把握するため、神経内科医を対象に全国アンケート調査を行った。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

SMA・5Hz rTMS のサブ解析

分散分析の結果、群(SMA 群 vs シヤム群)と時間(1 週と 12 週)の交互作用を認めたものは無動の評価である 23-26 の合計スコアであった(下表参照)

ANOVA results												
Subscales of UPDRS-III	Item	SMA		Sham		F	p	df				
		Baseline mean (SD)	Week 12 mean (SD)	Baseline mean (SD)	Week 12 mean (SD)							
Speech	18	0.67 (0.64)	0.92 (0.53)	1.65 (0.82)	1.16 (0.84)	TIME	1	2.907	0.001			
									INTERVENTION	1	2.311	0.132
									TIME * INTERVENTION	1	0.380	0.539
Facial expression	19	1.12 (0.69)	1.10 (0.55)	1.40 (0.82)	1.35 (0.87)	TIME	1	0.470	0.495			
									INTERVENTION	1	3.339	0.056
									TIME * INTERVENTION	1	0.607	0.433
Tremor	20-21	4.84 (3.65)	4.20 (3.01)	5.20 (4.10)	5.23 (4.38)	TIME	1	1.566	0.214			
									INTERVENTION	1	2.059	0.151
									TIME * INTERVENTION	1	2.059	0.151
Rigidity	22	4.85 (3.18)	3.72 (2.77)	5.53 (3.63)	4.50 (3.72)	TIME	1	11.435	0.001			
									INTERVENTION	1	2.239	0.138
									TIME * INTERVENTION	1	0.026	0.868
Bradykinesia	23-26	7.82 (3.68)	6.00 (4.07)	8.77 (4.90)	8.58 (5.59)	TIME	1	9.012	0.003			
									INTERVENTION	1	4.207	0.043
									TIME * INTERVENTION	1	5.976	0.016
Arising from chair	27	0.60 (0.55)	0.53 (0.76)	0.58 (0.94)	0.58 (0.96)	TIME	1	0.104	0.747			
									INTERVENTION	1	5.308	0.023
									TIME * INTERVENTION	1	1.566	0.164
Posture	28	1.20 (0.80)	0.98 (0.59)	1.51 (0.98)	1.44 (0.93)	TIME	1	6.818	0.010			
									INTERVENTION	1	5.185	0.025
									TIME * INTERVENTION	1	1.811	0.182
Gait	29	1.15 (0.79)	1.04 (0.69)	1.30 (0.74)	1.30 (0.77)	TIME	1	0.995	0.321			
									INTERVENTION	1	2.161	0.145
									TIME * INTERVENTION	1	0.996	0.322
Postural stability	30	1.12 (0.83)	0.93 (0.83)	1.21 (0.99)	1.21 (0.91)	TIME	1	1.816	0.181			
									INTERVENTION	1	1.225	0.271
									TIME * INTERVENTION	1	1.816	0.181
Body bradykinesia	31	1.52 (0.70)	1.13 (0.77)	1.69 (0.99)	1.51 (0.93)	TIME	1	19.600	<0.001			
									INTERVENTION	1	3.005	0.082
									TIME * INTERVENTION	1	3.017	0.084

振戦や固縮、姿勢反射障害などについては交互作用を認めなかった。

探索的臨床研究 (UMIN000001576) :

平成 20 年 11 月 4 日より登録を開始した。平成 22 年度末には約 70 例の症例登録が終了している。

より効果的な刺激法の開発:

昨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 (Quadripulse stimulation, QPS) 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)。今年度は、同グループより補足運動野への先行刺戟により運動野可塑性が可変しうることが、QPS を用いて示され、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(Hamada et al., *J Physiol*, 2009) (詳細は分担報告を参照)。

DBS との対比:

DBS では L-DOPA の副作用軽減が主として注目されているが、分担研究者(梶龍兒)のグループより難知性である camptocormia にも有効であることが示された(Sako et al., *Mov Disord*, 2009)。更に Field potential の測定が境界設定に有効であることが示された。

(Miyagi et al., *Stereo Func Neurosurg*, 2009) (詳細は分担報告を参照)。

全国アンケート調査:

アンケート調査の結果、便秘、認知障害、排尿障害の頻度が多く、医師は、便秘、認知障害、鬱症状、幻視などが重要と考えている事が判明した。PDRS以外に多くの医師が使用する非運動症状の評価スコアはない事がわかった。

D. 考察

SMA・5Hz rTMS のサブ解析

サブ解析の結果、パーキンソン病の無動症状に有効であることが示され、補足運動野の機能との関連が示唆された。すなわちパーキンソン病ではこれまでに多くの機能画像研究により無動症状と補足運動野機能低下が示唆されている。今回のサブ解析においても無動症状において治療効果が認められたことは、これまでの生理学的知見と合致していた。更に、現在行っている探索的臨床研究の作業仮説、刺激頻度依存的に症状改善効果が認められるという仮説を支持する所見であった。ただし、UPDRS のスコアリングに問題がある点も判明した。すなわち、姿勢反射障害などは単独スコアであり、今回の解析では適さない可能性があった。将来的な臨床研究にあたり重要な情報となった。

探索的臨床研究

平成 22 年 1 月 6 日現在 59 例の症例登録が終了しており、順調に症例登録数が増加している。今後も試験期間内に目標症例数を達成するため努力していく。

本研究は、これまでの世界の rTMS 治療研究のなかで最も症例数の多いものであり、結果発表の折には非常にインパクトの強い知見になるとが想定される。それにとどまらず、Double-blind Randomized Controlled Study であること、統計専門家によりランダム化/データ管理を行っていること、運動・非運動症状に関する臨床効果を検討していること、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ていること、刺激頻度別に治療効果を検討していることなどは、いずれにおいても独創的・画期的な特色であり、最終結果に期待したい。

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っている。これは将来的な 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。

昨年度は従来の刺激法よりもより効果的な反復磁気刺激 (Quadripulse stimulation, QPS) を開発した (Hamada et al., *J Physiol*, 2008)。また QPS 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。今年度はこの QPS を用いて補足運動野の先行刺戟が一次運動野の可塑性を可変させることを報告した (Hamada et al., *J Physiol*, 2009)。補足運動野の興奮性変化が一次運動野の可塑性を変化させるこの現象は動物実験で認められるメタ可塑性に極めて類似した現象であることが判明した。更に、こういった皮質皮質連関を介した変化が起きていることは、rTMS の作用機序を考える上できわめて興味深い。既に QPS が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ことを報告しているが、これは一次運動野への効果であるため、今後は補足運動野に対する QPS による効果などを探索し、将来的には臨床の治療においても本法を用いることで治療効率の上昇を目指すことが期待される。

DBS との対比:

今回、Sako らによって示された、DBS における camptocomia の改善は、今後 rTMS と DBS の比較を行う際の重要な情報となった。

全国アンケート調査:

アンケートの結果、便秘、認知障害、排尿障害、

うつ症状、幻視に対して磁気刺激が有効かを主として見ていく必要があると考える。また、非運動症状を評価する研究は少なく、今回やる気スコアなどを用いて経過を見る研究の重要性が認識された。

E. 結論

探索的臨床研究については順調に症例登録が進んでいる。またサブ解析の結果、パーキンソン病の無動症状に有効であることが示され、補足運動野の機能との関連が示唆された。更に新しい刺激法の開発では、補足運動野刺激の治療効果発現機序を考える上で重要な知見が得られた。アンケート調査により非運動症状の現状を把握することができ、今後の本研究班の継続において有用なデータを得ることができた。以上、今年度も昨年度に続き多くの画期的な成果が得られた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2009, 287, 143-146.

Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol*. 2009, 587, 4845-62.

Sako W, Nishio M, Maruo T, Shimazu H, Matsuzaki K, Tamura T, Mure H, Ushio Y, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009, 24, 1076-9.

Miyagi Y, Okamoto T, Morioka T, Tobimatsu S, Nakanishi Y, Aihara K, Hashiguchi K, Murakami N, Yoshida F, Samura K, Nagata S, Sasaki T. Spectral analysis of field potential recordings by deep brain stimulation electrode for localization of subthalamic

nucleus in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009, 87, 211-8.

2. 学会発表

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, ..., Ugawa Y. Altered motor cortical plasticity induction by quadripulse stimulation in benign adult familial myoclonic epilepsy. 13th International congress on Parkinson's disease and movement disorders, 2009年6月 Paris, France.

濱田雅、宇川義一. QPS とヒト運動皮質のメタ可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2009年11月 小倉

濱田雅, 寺尾安生, 花島律子, 岡部慎吾, 松本英之, 代田悠一郎, 大南伸也, 清水崇宏, 田中信行, 堤涼介, 宇川義一. ミオクローヌスてんかんでの反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

榎本雪, 古林俊晃, 中村耕一郎, 榎本博之, 望月仁志, 宇川義一, 花島律子, 濱田雅, 松本英之, 寺尾安生. Quadri-pulse stimulation (QPS)の安全性に関する検討. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

濱田雅、宇川義一. パーキンソン病脳刺激治療: 磁気刺激. 第3回MDSJ学術集会 2009年10月 東京

濱田雅, 寺尾安生, 花島律子, 宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第50回日本神経学会 2009年5月 仙台

濱田雅、宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第24回日本生体磁気学会大会 2009年5月 金沢

濱田雅、宇川義一. 新しい反復磁気刺激法・QPS. 第48回日本生体医工学会大会 2009年4月 東京

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：パーキンソン病治療法として、有効な反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) を確立することを目的とした3カ年計画である。当施設では、探索的臨床研究の登録症例として平成21年度は3症例を登録した。また、非運動症状の現状を把握と重点的に治療効果を見るべき項目を明らかにすべく、他の分担研究者とともにアンケートを作成し、データ解析を分担研究者である東京大学臨床試験データ管理学講座に依頼した。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カ年の多施設共同の探索的臨床研究行われる。当施設もこれに参加している。

また、近年注目されるパーキンソン病の非運動症状に対するrTMSの効果を検討するために、まずは非運動症状に対する現状での神経内科診療における位置づけを把握すべく、全国アンケート調査を行うこととした。

B. 研究方法

探索的臨床研究：

被検者は高頻度刺激群、低頻度刺激群、シヤム刺激群の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。

当施設では昨年度までに本研究のプロトコルに従い、当学での研究体制確立、実施計画の策定を行い、倫理委員会の承認を得た後、症例の登録を開始した。

全国アンケート調査：

近年注目されているパーキンソン病の非運動症状について現状を把握するため、別紙1のアンケートを他の分担研究者との合議のもと作成し、日本神経学会評議員599名に郵送し、Faxによる回答を依頼した。

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：

本年度の登録症例は3症例で既に2症例は観察期間を終了し、1例は継続中である。

さらに症例登録を進めている。

全国アンケート調査:

599名にアンケートの依頼を行い、有効回答数は139であった。データ解析を東京大学臨床試験データ管理学講座にて行っている。

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 が加わることにより、優れたパーキンソン病診療の確立が期待される。

また全国アンケート調査により非運動症状の現状を把握することができ、今後の本研究班の継続において有用なデータ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, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2009, 287, 143-146.

Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H,

Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol*. 2009, 587, 4845-62.

Hanajima R, Terao Y, Nakatani-Enomoto S, Hamada M, Yugeta A, Matsumoto H, Yamamoto T, Tsuji S, Ugawa Y Postural tremor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Mov Disord* 24: 2063-2069, 2009

Yugeta A, Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O, Okiyama R, Yokochi F, Taniguchi M, Takahashi H, Hamada I, Hanajima R, Ugawa Y Effects of STN stimulation on the initiation and inhibition of saccade in Parkinson's disease. *Neurology* (in press)

2. 学会発表

Hamada M, Terao Y, Hanajima R, ..., Ugawa Y,. Altered motor cortical plasticity induction by quadripulse stimulation in benign adult familial myoclonic epilepsy. 13th International congress on Parkinson's disease and movement disorders, 2009年6月 Paris, France.

濱田雅、宇川義一. QPS とヒト運動皮質のメタ可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2009年11月 小倉

濱田雅、寺尾安生、花島律子、岡部慎吾、松本英之、代田悠一郎、大南伸也、清水崇宏、田中信行、堤涼介、宇川義一. ミオクローヌスてんかんでの反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

榎本雪、古林俊晃、中村耕一郎、榎本博之、望月仁志、宇川義一、花島律子、濱田雅、松本英之、寺尾安生 Quadri-pulse stimulation (QPS)の安全性に関する検討. 第39回日本臨床神経生理学会 2009年11月 小倉

濱田雅、宇川義一. パーキンソン病脳刺激治療:磁気刺激. 第3回MDSJ学術集会 2009年10月 東京

濱田雅、寺尾安生、花島律子、宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第50回日本神経学会 2009年5月 仙台

濱田雅、宇川義一. 反復単相性4連発経頭蓋磁気

刺激(QPS)による運動皮質可塑性の誘導. 第 24
回日本生体磁気学会大会 2009 年 5 月 金沢

濱田雅、宇川義一. 新しい反復磁気刺激法・QPS.
第 48 回日本生体医工学会大会 2009 年 4 月 東京

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 教授

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 例を目標に実施した。現在 3 例に対して施行している。有害事象は生じていない。

結論：10Hz 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と考えられる。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は大脳皮質を非侵襲的に刺激する方法として、主に運動系の検査法として広く臨床応用されてきた。近年、反復刺激法 (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 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 22 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。現在 3 例に対して評価を終了した。これまで有害事象は全く生じていない。刺激強度によって

はコイルがすぐに熱くなり、刺激が困難な場合が予想されたが、今までのところ全例で刺激が施行できている。

D. 考察

すでに 5Hz rTMS の効果は確認されている。fMRI を用いた当教室での研究でも補足運動野への 5Hz rTMS によって基底核における BOLD 変化が確認された。ほこれまでの他の報告から 10Hz 高頻度 rTMS は 5Hz rTMS よりも強い治療効果が期待される。とくにこれまで十分評価されていない非運動症状に対する治療効果も初めて明らかにされると考えられる。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

10Hz 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と考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

武智詩子・魚住武則・辻貞俊
反復磁気刺激の治療への応用

「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 梶 龍兒

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野教授

研究要旨

補足運動野への反復経頭蓋磁気刺激による
パーキンソン病症状の改善についての検討

A. 研究目的

補足運動野への反復経頭蓋磁気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についての検討を行う。

B. 研究方法

ヤール2～4のパーキンソン病患者に両側補足運動野を高頻度、低頻度、シャム刺激で反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を行い、二重盲検下でUnified Parkinson's Disease Rating Scale、ハミルトンうつスケール、Non-Motor Symptoms Questionnaire、自覚症状、やる気スコアで評価を行なう。
また、rTMSとの対比の可能性も含め、パーキンソン病の前屈症に対する深部脳刺激術(DBS)の効果を評価した(文献1)。

(倫理面への配慮)

事前に十分な説明を行い、自由な意志による文書での同意を得てから行なった。徳島大学倫理委員会の承認。

C. 研究結果

現在1例の臨床試験を進行中である。二重盲検下の試験であり、有効性に関する評価はまだ不明である。視床下核へのDBSにより前屈症のあるパーキンソン病患者6名で胸腰部の角度が $78\% \pm 9.1\%$ 改善した(文献1)。

D. 考察

刺激と評価のための通院が必要であり、遠隔地の患者さんは通院の困難さのためエントリーできないなどの事例があった。今後、症例数を増やし考察を行ないたい。

DBSのパーキンソン病の前屈症への効果を評価しえた。rTMSとDBSの比較のためにrTMSでも同様の評価が可能か検討を行なう必要がある。

E. 結論

今後症例数を増やし検討を行う。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sako W, Nishio M, Maruo T, Shimazu H, Matsuzaki K, Tamura T, Mure H, Ushio Y, Nagahiro S, Kaji R, Goto S.: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):1076-9.

Nishio M, Korematsu K, Yoshioka S, Nagai Y, Maruo T, Ushio Y, Kaji R, Goto S.: Long-term suppression of tremor by deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus combined with pallidotomy in hemiparkinsonian patients. *J Clin Neurosci.* 2009 Nov;16(11):1489-91.

Haruo Uguisu, Ryo Urushihara, Yuki Hosono, Kotaro Asanuma, Hideki Shimazu, Nagako Murase, and Ryuji Kaji : Very low-frequency rTMS modulates SEPs over the contralateral hemisphere. *J Med Invest.* 2009 in press

2. 学会発表

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）
（総括・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	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
分担研究者	宮城 靖	九州大学大学院医学研究院脳研脳神経外科
研究協力者	緒方勝也	九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

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刺激条件による差を評価した。

方法：Yahr II-IV度のパーキンソン病患者を対象に本研究班のプロトコルに準じ補足運動野を指標に10Hz 50回刺激を1分毎に繰り返し計1000回刺激した。評価はUPDRS、ハミルトンスコアを用い、ダブルブラインドテストで評価した。また1Hz刺激、realistic sham刺激も行った。また基礎的研究として脳深部刺激療法(DBS)においてDBS電極で記録されるlocal field potential(LFP)でSTN周辺の記録の特徴を検討した

結果：1月22日時点で11人を登録した(男性6名、女性5名、年齢56-77歳)。現在までのところ1名で数日持続する頭痛が生じたほかは特に副作用は生じていない。DBS電極のLFPはSTN背側部で β 、 θ 波のパワー増加が観測され微小電極に依らないDBS電極のみでのSTN同定の可能性が示された。

結論：今後rTMSの有用性が照明されるとともにDBSとの関連が明らかになることが期待される。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激法(TMS)の導入によりヒトの脳皮質の非侵襲的な刺激が可能となり、5Hzの高頻度rTMSのパーキンソン病に対する有効性が示されたが、最適な刺激条件は不明のため今回刺激頻度を変えて評価を行った。

また探索的課題として脳深部刺激療法(DBS)においてDBS電極より記録されるlocal field potential(LFP)で視床下核(STN)の同定が可能か検討した。

B. 研究方法

対象はYahr II-IV度のパーキンソン病患

者11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。実際の刺激は10Hz、5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、その他非運動症状の評価にハミルトンスコア、やるきスコア、NMS questionairを用いた。(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21年1

月 13 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。

DBS については 7 人の患者(男性 2 名、女性 5 名、年齢 50-71 歳)で術中に微小電極記録(MER)にて STN を同定した後 DBS 電極による LFP を記録し、周波数分析を行った。

C. 研究結果

11 例注 9 例で刺激が終了したが 1 例で頭痛が数日間続いた他は特に副作用と思われる所見はなかった。

LFP の周波数分析により β 、 θ 波といった比較的遅い周波数で STN の背側数 mm からパワー値の増加を認め背側境界の同定に有用と考えられた。一方腹側部では high β の周波数で緩やかな変化が見られるのみであった。

D. 考察

rTMS はダブルブラインドのため解析はできないが安全性については前回と同様問題ない状況と考えられた。

現在 DBS 時 MER で STN を同定することが必要だが DBS から記録される LFP でも STN の同定が一部可能であることが示され、MER の確認、あるいは将来は MER を省略することも期待される。またこれらの技術を応用して rTMS 反応例、無効例での LFP の特徴検出などに応用されることが期待される。

E. 結論

補足運動野 rTMS は安全に施行されてい

る。今後症例を増やすとともに DBS と組み合わせることで更に解析が必要である。

G 研究発表

1. 論文発表

Ogata K, Okamoto T, Yamasaki T, Shigeto H, Tobimatsu S. Pre-movement gating of somatosensory-evoked potentials by self-initiated movements: the effects of ageing and its implication. Clin Neurophysiol. 120:1143-8, 2009

Watanabe A, Matsushita T, Doi H, Matsuoka T, Shigeto H, Isobe N, Kawano Y, Tobimatsu S, Kira J. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients. J Neurol Sci.281(1-2):34-40, 2009

Miyagi Y, Okamoto T, Morioka T, Tobimatsu S, Nakanishi Y, Aihara K, Hashiguchi K, Murakami N, Yoshida F, Samura K, Nagata S, Sasaki T. Spectral analysis of field potential recordings by deep brain stimulation electrode for localization of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 87:211-8, 2009

H 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働省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」
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
野村哲志, 植村佑介

研究要旨

パーキンソン病患者に対する補足運動野連続磁気刺激による治療法開発事業として、当科にてフォロー中のパーキンソン病患者 3 人を登録の上、磁気刺激療法を行っている。

A. 研究目的

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としてパーキンソン病としてフォロー中の患者を登録、刺激療法を行い、症状を評価する。

B. 研究方法

当科フォロー中のパーキンソン病患者に補足運動野磁気刺激に対して説明の上、同意の得られた患者を登録の上磁気刺激を行った。

C. 研究結果

3 例について登録の上刺激を行った。

D. 考察

現時点では、刺激方法等は open になっていず、有

効性も判定が出来ない。

E. 結論

補足運動野連続磁気刺激については引き続きパーキンソン病患者に説明の上、登録症例を増やしていく。

F. 研究発表

なし

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