

厚生労働科学研究費補助金（こころの研究科学事業）

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 福留 隆泰 長崎川棚医療センター神経内科部長

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 | 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。 |
| B. 研究方法 | なし |
| C. 研究結果 | その他 |
| D. 考案 | SCD 患者は満足度が高く継続を強く希望している。MSA 患者の漢族度は高くないが、継続を希望している。 |
| E. 結論 | なし |
- パーキンソン病治療の選択肢の一つとして有用

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
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」

研究分担者 横地 房子 都立神経病院 脳神経内科部長

研究要旨：2009年度に当院から登録した磁気刺激例について報告する。

A. 研究目的

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・非運動症状への治療効果の確立を目的とする。

中3例であった。

磁気刺激による効果はブラインドであり、評価者には現在不明であるが、副作用の発現はない。

B. 研究方法

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を施行するために、当院では本年度8例のパーキンソン病患者を登録した。各患者に文書を用いて磁気刺激および本研究について説明を行い、その後理解が得られた時点で同意書に署名をもらい、磁気刺激の登録をおこなった。

磁気刺激は、高頻度刺激、低頻度刺激、シャム刺激の3条件で行われるため、評価者にとって刺激条件がブラインドである必要がある。各患者の登録票を記入して臨床試験データ管理部門へファックスで登録した。その後登録番号が評価者に送られ、磁気刺激の刺激条件は磁気刺激実施医師に連絡がゆき、評価者に対して刺激条件はブラインドであった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Neurosurgery for
Neuroacanthocytosis. *In*

Neuroacanthocytosis syndromes II.

1st edition, Springer, 2008, pp255-271

2) パーキンソン病とジストニアに対する
脳深部刺激療法 .BRAIN and
NERVE, 2009 : 473-483

2. 学会発表

1) 遺伝性ジストニアに対する両側淡蒼球
刺激術の長期経過について. 第50回日本
神経学会総会 仙台, 2009, 5/20-22

2) Effect of subthalamic deep brain
stimulation on emotional cognition in
patients with Parkinson's disease.
Neuroscience 2009, Chicago, 2009,
Oct.17-21

C. 研究結果

評価項目は当研究班で決められたUPDRS, HAM-D, やる気スコア, NMSQなどを用いた。評価時期は前観察期間、刺激施行8回の刺激開始前、刺激終了後3回で都合13回であった。すでに6例が終了している。

患者8例は 男性6例、女性2例、平均年齢64.1才、平均罹病期間5.6年、平均Yahrステージ 2.6、L-dopa製剤平均投与量342mgであった。Wearing-off を呈する例は8例

研究要旨

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激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。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より治療効率の上昇を目指すことが期待される。

A. 研究目的

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)。今年度はこの QPS を用いて補足運動野の先行刺激が一次運動野の可塑性を可変させるかについて検討した。

B. 研究方法

対象は正常ボランティア 9 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。単相性不均一磁気連発刺激前と、刺激後 5 分毎の振幅の変化を分析した。単相性不均一磁気反復刺激法は、運動閾値以下の単相性磁気刺激を 1.5~100ms 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。先行刺激として補足運動野への QPS-5ms と QPS-50ms を 10 分間行い、その後運動野へ QPS を行った。

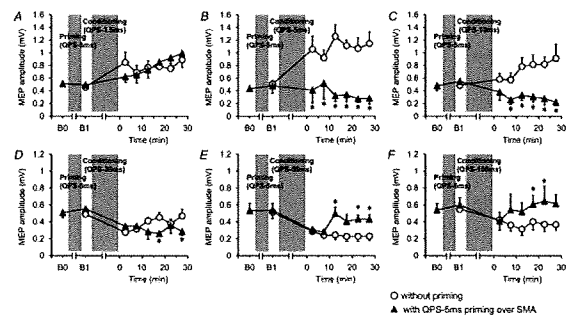
倫理面への配慮：1998 年の Wassermann らによる連発磁気刺激法安全基準に準拠。被検者は自由意

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

QPS-5ms の補足運動野刺激を先行させるとその後 LTP 様可塑性は誘導されにくくなった (図 1)。

図 1



反対に QPS-50ms の補足運動野プライミングでは LTD 様可塑性が誘導されやすくなった (図 2)。刺激反応曲線ではプライミングにより LTP/LTD 誘導閾値が変化していることが示された (図 3)

図 2

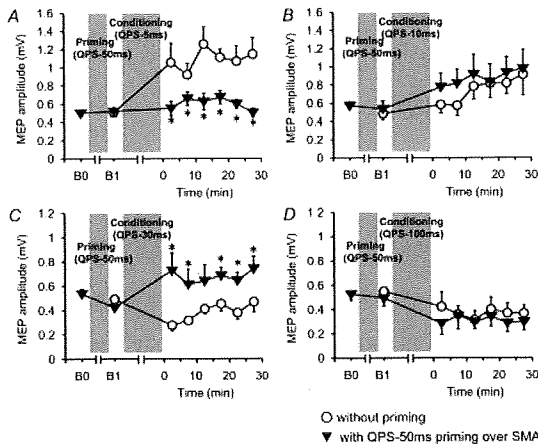
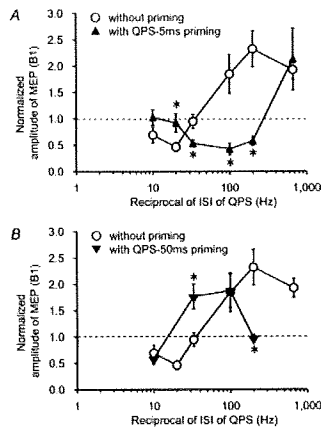


図 3



D. 考察

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。

E. 結論

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より治療効率の上昇を目指すことが期待される。

F. 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.

2. 学会発表

Hamada M, Terao Y, ..., 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学会シンポジウム 2009年11月 小倉

濱田雅、寺尾安生、ほか. ミオクロヌステン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

H. 知的財産権の出願・登録 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（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とが本研究の目的である。本分担研究者は研究計画書に従い、1例を登録（平成22年1月25日現在）し、研究を遂行した。

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。

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、低頻度刺激群、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、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）

倫理委員会で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、被験者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

1 例を登録（平成 22 年 1 月 25 日現在）し、本被験者については全試験過程を完了した。

E. 研究発表

- 1) 竹内直行, 生駒一憲: 磁気刺激による治療. 総合リハ 37(8):705-709, 2009
- 2) 磯山浩孝, 生駒一憲: [高齢期のパーキンソン病と類縁疾患. 各論. パーキンソン病の治療とケア] パーキンソン病のリハビリテーション. Geriatric Medicine (老年医学) 47(8):1003-1007, 2009
- 3) 竹内直行, 生駒一憲: 経頭蓋磁気刺激療法. Clinical Neuroscience 27(9):1058-1060, 2009
- 4) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. J Rehabil Med 41(13):1049-1054, 2009

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

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

分担研究者 松永 薫 熊本機能病院 神経内科

研究要旨

補足運動野の反復経頭蓋的磁気刺激（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化比較試験を現在、施行中である。現時点で4例登録し、1例で終了、3例で実施中である。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20年度本研究班が作成され、rTMSがより効率的にパーキンソン病の症状を改善させるための研究が現在、進行中である。そこで、研究班で統一されたrTMSのプロトコルを用いて、補足運動野のrTMSによるパーキンソン病の治療効果の多施設共同無作為化比較試験を行い、より効率的な刺激法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

研究班で統一されたプロトコ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) シヤム刺激群：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閾値の1.1倍または手の運動野の安静時閾値の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は、すでに当施設で倫理委員会に申請し、承諾を得ている。

C. 研究結果

本年度、当院外来通院中のパーキンソン病患者4名(男性1名、女性3名)を登録し、1例で終了、3例で実施中である。特に有害事象は認めていない。さらに1名から承諾を得ており、近日中に開始予定である。

D. 考察

本研究は多施設共同無作為化比較試験であるために、現時点での治療効果や問題点などについて言及はできない。今後、症例を積み重ねて最終的な結論を出す予定である。

E. 結論

当院で4例登録し、1例で終了、3例で実施中である。特に有害事象は認めていない。

G. 研究発表

学会発表

松永薫、時里香、津留俊臣、徳永誠、木原薫、渡辺進、中西亮二、山永裕明、出田透、村山伸樹。補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病(PD)の治療効果—上肢運動機能評価システムによる解析—。第26回日本リハビリテーション医学会九州地方会。熊本市、2009年9月。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の研究

研究分担者 小森 哲夫 埼玉医大神経内科准教授

研究要旨

パーキンソン病患者への反復磁気刺激治療を試みるべく、研究班で作成した研究計画に従い患者に説明と参加を依頼しているが、当院の立地条件も関連して毎週通院での治療に難色を示され、登録例がない状態が続いている。今後、1名の参加予定があるが、多くの患者から参加承諾が得られるよう、よりいっそう参加の同意が得られるよう努力する。

共同研究者

阿部 達哉(埼玉医大神経内科)

山元 敏正(埼玉医大神経内科)

患者が集まらない。今後も患者登録に向けて説明し同意を得るべく努力をする所存である。

A. 研究目的

パーキンソン病の非薬物治療として反復磁気刺激治療を行い、効果を検証する。

E. 結論

症例の登録、治療開始に向けて努力したい。

B. 研究方法

研究班全体で作成した患者登録、磁気刺激法選択、実施、評価の方法に従って、患者に参加を呼びかけた。

(倫理面への配慮)

今回の反復磁気刺激治療について文書を交えて説明し、同意をえるよう配慮した。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

C. 研究結果

本年度に治療実施対象として説明した患者は4名である。そのうち、3名において毎週1回の治療に通院を要するという点で難色を示され、実施計画説明後に登録をしないこととなった。残る1名は60歳代の男性で、Yahr 3度の症例である。平成21年12月からの開始予定であったが、家庭の都合により平成22年3月を治療開始予定としている。

D. 考察

対象患者の登録に至らない理由として、当院の立地条件が大きく、交通の不便さにより毎週通院することが困難であるとの判断に患者・家族が至ることを繰り返している。一方、治療全期間を入院して実施することも病院の事情により不可能である。そのため、対象

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

B. 研究方法

両側の補足運動野を高頻度、低頻度、シヤム刺激を行い、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。一方、両側運動野を5Hz 500回刺激を3日連続行い、間3日あけて、シヤム刺激も3日おこなった。このクロスオーバー試験もランダムに行い、ダブルブラインドで施行している。

C. 研究結果

補足運動野刺激は4例目が進行中。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。運動野刺激は、シヤムに対して、症状改善見られるようである。

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。また評価項目が比較的多いので、煩雑な面がある。運動野刺激は短期間で終了できるので、症例も集めやすく、症例増やすことで、有意差もって、症状改善が得られるデータになると推測される。

E. 結論

今後、例数を足して行って、パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激の効果を検討する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

H. 知的財産の出願・登録状況

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目的で、刺激頻度が 10 Hz の刺激合計 1000 回または 1 Hz の刺激合計 1000 回の磁気刺激を 1 週間毎に 8 週間にわたって行い、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 などの評価尺度を用いて sham 刺激による効果との対比を行う試験を実施中である。現在 14 名（年齢 69.6±8.4 歳、男性 8 名、女性 6 名）がエントリーし、このうち 10 名が上記試験を終了した。現時点ではまだ何らかの結論に達していない。我々は刺激施行時にナビゲーションシステムを使用し、正確な補足運動野の刺激を試みた結果、パーキンソン病患者では、補足運動野での刺激域値が低下しており、運動を惹起しやすい傾向にあった。

<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、さらに同刺激法が脳深部刺激術の有効な適応例の術前診断法となり得るかどうかも検討する。</p> <p>B. 研究法</p> <p>厚生労働科学研究こころの健康研究事業「反復経頭蓋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を継続した外来通院患者 14 名（年齢 69.6±8.4 歳、男性 8 名、女性 6 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、刺激頻度 10 Hz, 合計 1000 回の刺激、または刺激頻度 1 Hz, 合計 1000 回の刺激、または sham 刺激のいずれかを 1 週間に 1 回、8 週間にわたって行った。</p>	<p>刺激法は研究班のプロトコルに則って施行したが、正確性を期するためにナビゲーションシステムを用い、補足運動野同低下に刺激を施行した。評価には 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 を用いた。</p> <p>C. 研究結果</p> <p>現時点で 10 名の試験が終了した。ナビゲーションシステムを使用し、正確に補足運動野を同定して刺激を行ったところ、パーキンソン病患者では補足運動野での刺激域値が低下しており、運動を惹起しやすい傾向にあった。</p> <p>D. 考察</p> <p>脳深部刺激の有効適応例の術前診断となり得るか否かは本研究での有効刺激施行者の中で脳深部刺激術を希望する対象者の出現が必要である。また補足運動野刺激では</p>
---	--

<p>ナビゲーションシステムを使用し、補足運動野を同定しないと、正常人では出現しない運動の惹起が補足運動野で起こってしまうため、同部分を運動野と間違える可能性が考えられた。</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現在試験進行中である。補足運動野へのナビゲーション使用下での刺激は今後さらに検討する予定である。</p> <p>F. 健康危険情報</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) 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 positron emission tomography(PET)検査. 第 68 回日本脳神経外科学会学術総会 東京 2009 年 10 月 14-16 日</p> <p>2) 孫緯、杉山憲嗣、方欣、赤嶺壮一、難波宏樹：The dynamic variation of D2 receptor between the unilateral striatal and complete medial forebrain bundle in early and late stage by 6-hydroxydopamine in rats. 第 68 回日本脳神経外科学会学術総会 東京 2009 年 10 月 14-16 日</p> <p>3) 杉山憲嗣、赤嶺壮一、山下たえ、難波宏樹：視床下核脳深部刺激後の長</p>	<p>期効果—最長 11 年 9 カ月の自験例から</p> <p>一. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 大阪 2010 年 1 月 22-23 日</p> <p>4) 孫緯、杉山憲嗣、方欣、赤嶺壮一、難波宏樹：パーキンソンモデルラットの片側線条体破壊モデルと片側 MFB 破壊モデルの違い—PET による D2 受容体活性の啓示的变化測定. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 大阪 2010 年 1 月 22-23 日</p> <p>2. 論文発表</p> <p>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>
---	---

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

分担研究者 大津 洋 東京大学

研究要旨：パーキンソン病の治療において、非運動症状について現状を理解することは、今後の臨床研究を行う際に重要な基礎情報となりうる。本研究では、学会などを通じてアンケート調査を行い、その回答からパーキンソンの非運動症状の現状を明らかにした。

A. 研究の目的

パーキンソン病の非運動症状について、実際の臨床現場で医師がどのような症状に着目しているのか？また評価スケールはどのようなものを使っているか？という事に関して、十分な基礎データは存在しない。そこで、神経内科を専門とする医師にアンケート調査を行うことにより、パーキンソン病の非運動症状の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

学会などを通じてアンケートを配布し、昨年度より本研究で用いている FAX-OCR を用いたデータ収集を行った。回答用紙には、個人情報の記載は全く、医師の背景およびパーキンソン病の非運動症状に関する質問のみであるため、倫理的には全く問題ない。

C. 研究結果

2009年10月20日から2010年1月4日まで回答があった、回答のうち、完全に回答が揃っている140名を対象として、解析を行った。

1) 臨床医の背景について

今回、回答を頂いた神経内科学会評議委員の背景としては、約半数が50歳台であり、日本神経学会専門医取得後の経験年数として20年以上と回答するグループが一番多かった。主たる勤務先としては、大学病院および大学病院以外の病院からの回答が多数を占め、学会の参加状況としては、MDSJへの参加状況は半数、日本臨床神経生理学会については約40%であった。

回答のあった医師が外来でフォローしている神経疾患患者数は平均で284名(最大980名)、また、外来フォロー中のパーキンソン病の患者数は平均74名(最大450名)であった。

2) パーキンソン病の非運動症状の症状について

非運動症状の頻度についての5段階評価で、「ときどきみる」を中心にした分布であるが、「便秘」「うつ」「認知機能低下」の症状が多く症例で見られていることが判明する一方、衝動制御障害については、あまり頻度が高くないとの結果が得られた。

患者ADLの阻害要因として重要と考えられる症状、および難治性と考えられる症状については、認知機能低下が阻害要因として重要であり、難治性であるという回答が得られた一方で、うつ症状・日中の過眠という項目で、80名以上の阻害要因として回答されていることが分かった。また、その他医師から挙げられた重要と思われる項目は非常に多岐にわたっていた。

3) パーキンソン病の非運動症状の評価スケールについて

回答の62%で「既存の評価スケールを使用」という結果となった一方で、特にスケールは使用していないという回答も多く得られた(36%)。スケールを使用する場合も、使用集団(C-1-1)については特に特徴的な集団はみられなかった。また、評価スケールの使用頻度としては半年に一度もしくは一年に

一度と回答される医師が多かった。

使用される評価スケールとしては、こちらが提示した 10 の評価スケールでは、UPDRS(29%),MMSE(27%),HDS-R(23%)の使用頻度が高かった。それ以外の評価スケールでは、SDS スケール(Zung) の回答が一番多く得られた。

D. 考察

回答頂いた医師の回答状況をみると、重要視している症状は、こちらが設定した項目以上に多くの回答があり、パーキンソン病の非運動症状で重要視されている多岐にわたることが判明した。評価スケールも大きく 4 つの指標が用いられているようであるが、その他の臨床研究を計画する際には、これらの事項を念頭におく必要がある。具体的には、統一した評価スケールを用いる際には、トレーニングを必須とするといった評価の偏りを減らす努力を行うといったことである。

なお、B2,B3 については、質問用紙の構成の問題があり、全例回答頂けていない状況であった。回答の方法を含めて今後の問題としたい。

E. 結論

パーキンソン病の非運動症状についてアンケート調査を行い、現状の把握を行った。重要視している項目としては、認知機能低下、うつ症状であったが、便秘が一番頻度が多く、衝動制御障害については頻度が低い傾向が読み取れた。また、多くの非運動症状を重要だと考えている回答も多く集められ、医師によって観点が異なる傾向が見られた。

一方、評価スケールについては、UPDRS,MMSE,HDS-R,SDS といったスコアに回答が集まる一方で、それ以外の評価スケールも用いられていた。

今後、臨床研究を行う際には、これらの事項を勘案に入れ、トレーニングを取り入れるなどの対策を行う必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

特になし

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 |

Appendix.

A.回答頂いた医師の背景情報

A1,A2 回答者の年齢層および経験年数

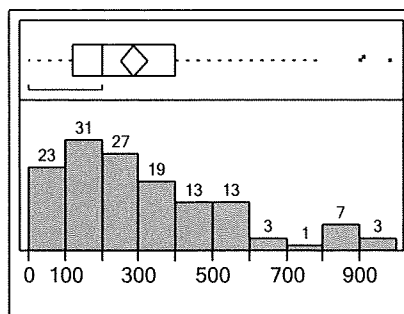
(うち、20歳台1名、40歳台1名は、経験年数の回答がなかった)

度数	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳以上	
全体%						
10年未満	0 0.00	3 2.17	3 2.17	2 1.45	1 0.72	9 6.52
10年以上20年未満	0 0.00	2 1.45	24 17.39	10 7.25	0 0.00	36 26.09
20年以上	0 0.00	0 0.00	7 5.07	62 44.93	24 17.39	93 67.39
	0 0.00	5 3.62	34 24.64	74 53.62	25 18.12	138

A3.主たる勤務先

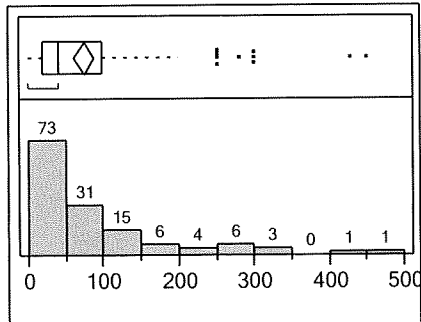
	人数
大学病院	79
病院（大学病院以外）	54
診療所	6
その他	1
合計	140

A4.外来フォロー中の神経疾患患者数



平均	284.35
標準偏差	219.56513
平均の標準誤差	18.556641
平均の上側95%信頼限界	321.03978
平均の下側95%信頼限界	247.66022
N	140

A5. 外来フォロー中のパーキンソン病患者数



平均	73.714286
標準偏差	82.879238
平均の標準誤差	7.0045741
平均の上側95%信頼限界	87.563574
平均の下側95%信頼限界	59.864998
N	140

A6,A7 MDSJ and 日本臨床神経生理学会の会員有無

度数		MDSJ		行%
		会員	非会員	
日本臨床 神経生理 学会	会員	31	26	57
		44.29	37.14	
		54.39	45.61	
	非会員	39	44	83
		55.71	62.86	
		46.99	53.01	
		70	70	140

B.パーキンソンの非運動症状について

B1.非運動症状の頻度について

	ほぼ全例でみる	しばしばみる	ときどきみる	あまりみない	ほとんどみない
A. 便秘	71	64	2	1	0
B. 嗅覚低下	4	28	58	36	13
C. REM睡眠異常行 動	1	19	82	34	4
D. 日中の過眠	3	41	69	23	2
E. 不眠	2	37	73	24	3
F. うつ症状	5	69	61	3	0
G. 起立性低血圧	2	30	84	20	1
H. 陰萎	3	28	55	45	6
I. 幻視	2	42	73	19	3

	ほぼ全例でみる	しばしばみる	ときどきみる	あまりみない	ほとんどみない
J. 衝動制御障害	0	5	42	76	16
K. 無感情 (apathy)	1	32	66	35	6
L. 感覚障害 (疼痛 など)	2	24	77	25	11
M. 認知機能低下	1	54	72	11	0
N. 排尿障害	3	62	56	13	2

B2. 患者 ADL の阻害要因として重要と考えられる症状 (のべ)

B3. 難治性と考えられるもの

	B2	B3
A. 便秘	66	45
B. 嗅覚低下	5	30
C. REM睡眠異常行動	37	23
D. 日中の過眠	83	46
E. 不眠	46	14
F. うつ症状	88	55
G. 起立性低血圧	65	48
H. 陰萎	15	30
I. 幻視	66	46
J. 衝動制御障害	42	38
K. 無感情 (apathy)	44	48
L. 感覚障害 (疼痛など)	63	55
M. 認知機能低下	96	95
N. 排尿障害	68	51

B4. 臨床医が重要視している症状

	1位	2位	3位
A. 便秘	16	9	15
B. 嗅覚低下	1	0	2
C. REM睡眠異常行動	4	5	1
D. 日中の過眠	7	11	9
E. 不眠	4	5	6
F. うつ症状	20	28	15
G. 起立性低血圧	8	6	19
H. 陰萎	0	0	0

	1位	2位	3位
I. 幻視	16	24	8
J. 衝動制御障害	4	4	9
K. 無感情 (apathy)	5	2	7
L. 感覚障害 (疼痛など)	4	10	9
M. 認知機能低下	39	20	24
N. 排尿障害	3	7	5

B5.その他 重要視している非運動症状 [括弧は回答数、なしは1]

視覚認知障害、浮腫（下肢）、上腹部痛、筋肉痛、慢性気管支炎様の喀痰排出困難、易疲労性、発汗障害（発汗過多）(4)、体温調節障害、感覚障害、空間認識能力、精神症状(3)、自律神経症状、冷えなど、夜間多尿、疲労、不安～悲哀、妄想(2)、流ぜん、イレウス、痩せ、気分障害、SAS,まじめ過ぎて家人と若干折り合わない点(2)

mania、anxiety、anhedonia(2),delusion, panic , hypersexuality ,RLS, drooling raeigue , weight loss hyperhydrosis ,

C.非運動症状の評価スケールについて

C1.日常診療において非運動症状の評価の用いるスケールについて

	N	%
既存のスケールを使用中	86	62.32%
独自のスケールを使用中	1	0.72%
特にスケールは使用していない	51	36.96%

C1-1.

	N	%
全例に使用中	13	14.13%
半数程度に使用中	29	31.52%
四分の1程度に使用	22	23.91%
少数例の患者に使用	28	30.43%

C1-2.

	N	%
受診の際は毎回	3	3.45%
受診で2回に1回	5	5.75%
半年に一度	31	35.63%
年に一度	35	40.23%
年に一度以下	13	14.94%

C1-3.

	N	%
UPDRS	72	29.27%
MDS-UPDRS	10	4.07%
NMSQ	4	1.63%
HAM-D	9	3.66%
BDI	18	7.32%
MADRS	1	0.41%
やる気スコア	9	3.66%
MMSE	67	27.24%
HDS-R	56	22.76%

C2.C1-3 で挙げた評価スケール以外のスケールについて
SDS スコア(Zung)(7),SHAPS, RBMT, Epworth(2), FAB(2), WFT,PDQ-39(2), PDSS(2),
NPI, Wearing off questionnaire -19 , verbal fluency, JESS, RBD Screening questionnaire,
IPSS, Parkinson Fatigue scale, かなひろい

厚生労働省科学研究補助金（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 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病への磁気刺激による治療方法の検討を行なう。先行研究で示された補足運動野への磁気刺激治療の有効性を、高頻度 10Hz 刺激を用いて検討する。治療研究を 3 名の対象に開始した。

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。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。我々は平成 17 年度からの厚生労働科学研究で補足運動野・5 Hz 反復磁気刺激がパーキンソン病の運動症状を改善したため、より高頻度の 10Hz 刺激まで方法を検討する。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である。

B. 研究方法

対象患者は、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で、年齢が 20 歳以上で、
①今までに磁気刺激を受けたことが

なく、②外来通院が可能、③内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者とした。また、重症度は Hoehn-Yahr 重症度分類で 2 から 4 の患者とした。試験デザインは、多施設共同無作為化比較試験である。患者は、同意所得後、適格性を確認のうえ、データセンターにより無作為に三群に割付を行なう。被験者の試験参加予定期間は、合計 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。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：10 Hz・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：1 Hz 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（文献 1）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）。刺激部位・刺激強度・刺激コイルは、

刺激部位：補足運動野(SMA)。同定方法；先行研究にのっとり（文献2），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閾値の1.1倍または手の運動野の安静時閾値の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。

評価方法：主要評価項目（Primary endpoint）、9週での Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）part 3（運動能力検査）、副次的評価項目（Secondary endpoint） 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、Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版

C. 研究成果

昨年度報告した方法により患者を選択し、3名の患者を対象に磁気治療を実施した。対象は症例1：72歳女性（ヤール3、罹病期間3年）、症例2：72歳男性（ヤール4、罹病期間4年）、症例3：73歳男性（ヤール3、罹病期間3年）であった。症例1は、刺激期間終了後無動などのパーキンソン症状悪化のため、治験を中止し、抗パーキンソン病薬の増量を行った。症例2および3は治験を終了した。症例2および3では、自他覚的にも、歩行障害や無動症状の改善が得られた。現在新

たな対象を選択中である。

D. 考察および結論

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は、すでに3名を対象に磁気治療を実施した。1名では効果はなく、無動症状の悪化により日常生活動作が悪化したため、研究より脱落した。他の2例では、自他覚的にも、無動や歩行障害などが改善した。今後、症例を増やしさらに検討を続ける予定である。

文献

1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the group to study effectiveness of rTMS on Parkinson disease. 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease (PD). *Mov Disord* 18: 382-388, 2002
2. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord* 15;23(11):1524-31, 2008

E. 研究発表

- 1) 中村雄作, 阪本光, 山田郁子: 小脳条件磁気刺激による cortical silent period への抑制効果。臨床脳波 50(10):615-619, 2008
- 2) 中村雄作, 阪本光, 山田郁子: エキスパートの症例にみるリハビリアプローチの実際 反復経頭蓋磁気刺激治療を取り入れた対応。Journal of Clinical Rehabilitation 17(5):449-455, 2008