

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

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

研究分担者 柿木 隆介 自然科学研究機構生理学研究所・教授

研究要旨：

特殊な痛覚刺激電極を用いて、first pain（ちくっとした鋭い痛み）を被験者に与えて、その脳内認知機構を詳細に検討した。本方法の臨床応用が有望と思われる重要な知見を得た。経頭蓋磁気刺激法（TMS）による治療の指針となりうる結果を得た。

A. 研究目的

ヒトにおける脳内痛覚認知機構の解明と、経頭蓋磁気刺激法（TMS）による鎮痛効果のメカニズムの解明を、研究目的とする。

B. 研究方法

刺激としては、痛みを伴う程度の強度のレーザー光線、あるいは、痛み刺激に特化した特殊な針電極を用いる。私達のオリジナルな方法により、first pain（ちくっとした鋭い痛み）とsecond pain（じわーとした痛みや、内臓痛、がん痛など）を選択的に刺激できるようになった。機能的MRI（fMRI）、脳波、脳磁図といった最新鋭の計測機器を用いて、痛い時の脳活動を詳細に解析する。

（倫理面への配慮）

患者さんは対象としない。健常被験者を対象とした検査は全て、生理学研究所の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

我々が独自に開発した電極の臨床応用での有用性を明らかにするために、リドカイン

パッチを用いて人為的に皮膚を痛覚低下状態にして、本電極による痛覚刺激（first pain）に対する自覚的な痛みの程度と痛覚誘発脳波の測定を行った。

パッチ貼付後、徐々に痛覚だけが低下したが、触覚は保たれていた。6時間後には、自覚的な痛みはほとんど消え、痛覚誘発脳波も無反応となった。しかし、通常の電気刺激（触覚を刺激）に対しては、自覚的感覚も触覚誘発脳波も全く正常であった。

D. 考察

末梢神経障害患者の中には、糖尿病によるニューロパチーのように、細径線維が選択的に障害される場合がある。この結果は、本電極がこのような患者さんの病態生理を明らかにすることに有用である事を示す所見であった。

E. 結論

痛覚研究における本電極の有用性が確認された。TMS治療の指針となりうる結果を得た。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

英文原著論文 4編

日本語論文 3編

Miyazaki, Kakigi et al. :Tobacco smoking can potentiate C-fiber evoked potentials in human brain. The Open Pain Journal. (2)71-75(4) Online Journal, 2009

Otsuru, Kakigi et al. :Selective stimulation of C fibers by an Intra-Epidermal needle electrode in humans. The Open Pain Journal. (2) 53-56(4) Online Journal,2009

Miyazaki, Kakigi et al. :The effect of smoking on pain-related evoked potentials Brain Research 1313(1) 185-191, 2010

Otsuru, Kakigi et al. :Assessing A-delta fiber function with lidocaine using intra-epidermal electrical stimulaion. Journal of Pain (In press)

柿木隆介 脳における痛みの認知 Brain Medical 21(3)211-216, 2009

柿木隆介 痛みと脳機能 ペインクリニック 30(7)895-904, 2009

柿木隆介 ヒトでの痛みの機序に関する研究－脳機能画像を中心に－ Clinical Neuroscience 27(5) 514-517,2009

2. 学会発表

国際学会 4回

国内学会 4回

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究

研究分担者 魚住武則 産業医科大学 神経内科 准教授

研究要旨

目的：本研究班のプロトコールに沿って、難治性神経因性疼痛に対する連日 rTMS 継続治療の治療効果と安全性を検討する

方法：外来通院中の年齢 20 歳以上、発症後 6 ヶ月以上経過した難治性神経因性疼痛患者を対象とし、同意取得し適格性を確認の後、データセンターに症例登録し無作為化割付を行う。刺激条件は安静時運動誘発閾値を決定し、その 90% の強度を用いて、5Hz、500 発の TMS を疼痛と反対側の一次運動野に与える。本刺激またはシャム刺激を 1 日 1 セッション毎日施行し、2 週間で 10 セッションを行う。2 から 5 週間の観察期間を経て、1 トライアル目とは異なる刺激条件を同様にを行う。

結果：産業医科大学倫理委員会の承認を受け、平成 21 年 12 月から 7 例を目標に実施した。現在 3 例に対して施行している。有害事象は全く生じていない。

結論：難治性神経因性疼痛に対する一次運動野 rTMS の治療効果と安全性が明らかになると考えられる。

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。難治性慢性疼痛に対しては、抗てんかん薬、抗うつ薬が試されているがすべての患者に有効とは言い難い。これら各種薬剤に抵抗性の難治性慢性疼痛患者に対して運動野電気刺激療法が 1990 年代に開発され一部の患者では明らかな疼痛軽減効果が得られ、治療法の一つとして確立された。運動野電気刺激療法は硬膜外に電極

を埋め込み 1~10 V, 10~100 Hz で刺激するものである。その機序としては、痛みの原因となる刺激は太い上行線維を介する他の刺激による入力情報によって抑制されるため、病変部位からより中枢に近い部位で刺激を行うことにより疼痛抑制効果が高いと考えられている。よってより高位である一次運動野が疼痛抑制効果をきたす刺激部位として適している。また Garcia-Larrear らは運動野刺激後の血流分布を PET で評価し、視床腹外側部、視床内側部、前帯状回、島前部、橋上部の血流増加を報告し、運動野と視床の直接的線維連絡に基づくものと考えしている。運動野電気刺激療法では電極を埋め込む外科的手術が必要であるため、1995 年、より侵襲の少ない rTMS によって運動野刺激を行う方法が Migita らにより行われた。2 人の患者に一次運動野に 0.2 Hz で 200 回刺激し 1 人の患者で効果を見た。その後も一次運動野に対する rTMS の有効性を報告した臨床研究は多く、最近では一次感覚野、運動前野や前頭前野への刺激も試されている。一方 Rollnik らは 20Hz の運度や刺激で統計学的に有意な効果は認めなかったと報告している。痛みの原因による効果の違いも報告されており、刺激部位と合わせて今後とも検討が必要である。そこで今回、難治性神経因性疼痛に対する数日に

わたる継続的 rTMS の治療効果と安全性を多施設共同研究で検証したい。また、十分解明されていない一次運動野刺激による除痛メカニズムを、多施設で多数の症例において解析することで、より有効性の高い磁気刺激法の検討も行いたい。

B. 研究方法

外来通院中の年齢 20 歳以上、発症後 6 ヶ月以上経過した難治性神経因性疼痛患者（一般的治療に反応しない知覚伝導路障害を有する慢性疼痛）を対象とし、認知症、失語、精神病、高次機能障害、自殺願望がなく、評価表を記入できる患者を選択し、てんかん発作の既往や可能性がある被験者や心臓ペースメーカーや頭部に金属の埋込み物のある被験者は除外する。治療開始前に診察および一般的な検査（脳波検査、頭部 MRI 画像検査など）による評価を行い、けいれん誘発の可能性のある被験者を除外する。疼痛は主観的であるから質問票に適切に答えることができる患者を対象とする。

同意取得し適格性を確認の後、データセンターに症例登録し無作為化割付を行う。刺激条件は、初めに安静時運動誘発閾値を決定し、その 90%の強度を用いて、5Hz、500 発（刺激時間 10 秒を 50 秒の間隔をあけ 10 回、約 10 分間）、疼痛と反対側の一次運動野

に rTMS を行う。本刺激または偽（シヤム）刺激を 1 日 1 セッション毎日施行し（途中土曜日、日曜日は休み）、2 週間で 10 セッションを行う。その後、2 から 5 週間の観察期間を経て、1 トライアル目とは異なる刺激条件（偽刺激または本刺激）を同様に行う。1 トライアル目の刺激の種類は症例ごとに無作為に決定する（置換ブロック法を用いて割付ける）。

rTMS の効果判定には以下の項目を使用する。

- 1) VAS (Visual analogue scale)
- 2) SF-MPQ (Short form of McGill pain questionnaire)
- 3) 満足度スコア
- 4) ベックうつスケール (BDI)

当院での目標症例数は 7 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 21 年 10 月 27 日に承認された（受付番号 第 09-61 号）。

平成 21 年 12 月から本研究へのエントリーを開始し、平成 24 年 3 月末日までに目標の 7 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一次運動野への 5Hz rTMS によって両側の運動関連領野および視床など広い範囲における BOLD 変化が確認された。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。疼痛はあくまで主観的な訴えであり、客観的評価はなかなか難しい。そこで我々は末梢神経検査装置（日本光電製）を用いて皮膚表面（表皮）に微小電流を流すことで末梢神経（主に C 線維）を刺激し、疼痛に関連した誘発電位や SSR との組み合わせあるいは痛覚閾値の測定に応用できることを検討している。この検査法が確立すれば本研究における新たな評価法として利用する予定である。

E. 結論

5Hz rTMS を一次運動野に与える治療法は難治性神経因性疼痛に対して満足度の高い治療効果が期待され、さらにはそのメカニズムも初めて明らかにされると期待される。

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

臨床神経生理学 37(6):471-479 2009

年

H. 知的財産権

取得予定なし

『分担課題名』

一次運動野刺激による疼痛メカニズム解明に関する研究

研究分担者 氏名 下瀬川 恵久

所属 大阪大学大学院医学系研究科 核医学講座 職名 准教授

研究要旨

難治性神経因性疼痛に対する緩和療法として施行される埋め込み型脊髄電極刺激治療前後で、ポジトロン断層撮影 (PET) と ^{18}F -FDG による測定を行い、局所脳ブドウ糖代謝の変化について検討した。非刺激時（未治療時）から刺激時（治療時）を引いた差分画像では一次感覚野である中心後回の他、視床、島皮質、前部帯状回、頭頂連合野など疼痛に関連した領域での糖代謝の変化を認めた。今後症例を重ねるとともに、脳幹部の糖代謝の変化について統計学的な解析を行う予定である。

A. 研究目的

疼痛および鎮痛効果の機序には視床、縫線核、皮質体性感覚野、中心灰白質など様々な中枢神経への刺激が関与している。近年、PET装置の高分解能化が進み、ポジトロン飛程の短い ^{18}F 標識化合物を用いることによって神経核などの脳内微小構造の機能変化も解析可能となった。われわれは難治性神経因性疼痛患者における埋め込み型脊髄電極刺激治療前後で ^{18}F -FDG PETによる脳ブドウ糖代謝測定を行い、脳内局所ブドウ糖代謝の変化について検討を行った。

B. 研究方法

難治性神経因性疼痛患者2名に対して、非刺激時（未治療時）に ^{18}F -FDG PETを3.7 MBq/kg 静注し、45分後から20分間頭部の撮影を行った。翌日、電極刺激を30分間施行し、最大疼痛効果が得られる刺激停止直後に ^{18}F -FDG PETを3.7 MBq/kg静注し、同じプロトコルで頭部の撮影を施行した。2回の撮影で得られたPET画像について半定量的なStandardized Uptake Value (SUV) 画像を作成し、SPM5を用いて標準化・正規化し、非刺激時-刺激時（治療時）と刺激時-非刺激時のサブトラクション画像を解析した。

C. 研究結果

右視床梗塞後遺症患者では、非刺激時-刺激時で右優位の両側中心後回、左海馬傍回、両側後部帯状回、左前部帯状回、左縁上回などで差分が抽出された。左下肢幻肢痛患者では非刺激時-刺激時で右視床内側部、左島皮質、左中前頭回、左前部帯状回、右下頭頂小葉、左楔前部から楔部などで差分が抽出された。刺激時-非刺激時では両患者ともに有意な差分は抽出さ

れなかった。

D. 考察

非刺激時-刺激時で抽出された対側視床、対側下頭頂小葉、前部帯状回は H_2^{15}O PETを用いた同様の研究での脳血流の変化部位に一致し、この領域が体性感覚刺激の入力認識や痛みの緩和に対する感情に関与している可能性が改めて検証された。一方、刺激時-非刺激時で抽出される領域は認めなかったが、糖代謝の変化が微弱で SUV 値の差分として小さいためと思われる。また、神経核などの脳幹部微小構造では SUV 値 0.5 以下の小さな変化が主体と思われた。

E. 結論

脊髄電極刺激療法による疼痛緩和効果は脳血流の変化と同様の機序で脳ブドウ糖代謝の変化をもたらすと思われた。脳幹部微小構造での機能変化については症例を重ねて検討する余地があると思われた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Shimosegawa E, et al. Integrated PET/MRI (/PET/MRI) for small animals: Performance characteristics and initial experiences. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Oct. 10-14, 2009, Barcelona, Spain.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究
：継続的反复的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析

研究分担者 下川敏雄 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授

研究要旨：本研究では、難治性神経因性疼痛に対する rTMS による大脳一次運動野刺激による有効性及び安全性を評価するための多施設共同試験を行っている。本研究において、本施設では、データセンターとして、データ・マネジメントおよび統計解析を担当している。ここでは、データセンターでの役割および統計解析担当者としての研究成果について述べる。

A. 研究目的

難治性神経因性疼痛に対する rTMS による大脳一次運動野刺激に対する有効性及び安全性を評価するための多施設共同試験において、対象となるデータの品質管理および適正なデータ解析を行うことが、本施設での目的である。

B. 研究方法

本施設では、大きく分けて、三つの役割、すなわち、症例の割り付け、CRF および諸種のデータの管理および電子化、および統計解析を担っている。症例の割り付け：現在、本多施設共同試験では、7 施設によって行われている。本施設では、これらの施設から登録依頼が届いたとき、その登録依頼書に誤字などが無いことを確認し、最小化法（プロトコルに記載）を用いて割付を行う。割り付け結果は、各施設に返信する。

データ管理：CRF が各施設から郵送された折に、速やかに論理チェックを行い、誤りがある場合には、その旨を付箋し、返信する。誤りがない場合には、これらを施錠つきキャビネットにて保管する。統計解析：現在、臨床試験中であるので、統計解析は行っていないが、半年に一度、中間報告レポートとし、有害事象情報および、登録情報を報告している。さらに、統計解析のスキルを磨くために、医学統計学に関する研究を行っている。

(倫理面での配慮)

GCP 基準に準拠するために、臨床試験に関連するすべての紙データは、独立したキャビネにより施錠保存している。また、電子データは、ネットワーク環境から隔離されたパソコンにより保管している。

D. 考察

現在進行中の臨床試験のため、現状の登録状況を報告する、現在の登録数は、27 症例(2010 年 5 月現在)であり、目標症例数 75 例まで順調に登録数が増加している。

E. 結論

現在、登録中のため、本臨床試験に関する成果が出ていないが、関連する成果として、アンケート調査のための新たな統計的方法の適用について、二三の成果をあげることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

[1] 下川敏雄・武藤由香里・御園生拓・北村眞一 (2009). アンサンブル学習法の河川景観満足度調査データ解析への応用, 景観・デザイン論文集, 6, 41-50.

[2] 下川敏雄・後藤昌司(2009). データ適応型分布に基づく多分岐型樹木構造接近法. 計算機統計学, 22(1), 3-21

2. 学会発表

[1] 下川敏雄, 辻光宏, 田中成: 分類型ルール・アンサンブル学習法における動的診断グラフィクスの開発とその応用, 安全工学シンポジウム 2009, 2009.

[2] 下川敏雄・後藤昌司: 臨床検査値の評価における Bayes 流接近法, 統計関連連合大会 2009, 2009.

[3] 下川敏雄・後藤昌司: 臨床検査値の評価におけるグラフィカル接近法, 日本行動計量学会第 37 回大会, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

とくになし

2. 実用新案登録

とくになし

3. その他

とくになし

Ⅲ. 資 料

難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の
多施設共同研究
: 継続的・反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定と
メカニズム解析

実施計画書

研究代表者 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(病院教授)

研究事務局 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 医局
細見晃一(研究事務局代表)
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL 06-6879-3652
FAX 06-6879-3659
E-MAIL: fs@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

2009年 5月9日計画書案 第1版作成

目次

1. 研究の背景・目的および必要性
2. 試験（使用）装置の概要
3. 対象患者
4. 被験者に同意を得る方法
5. 試験の方法
6. 評価項目
7. 観察および検査項目
8. 中止基準
9. 有害事象発生時の取り扱い
10. 実施計画書からの逸脱の報告
11. 試験の終了、中止、中断
12. 症例の登録・割り付け
13. 試験実施期間
14. データ集計・統計解析方法
15. 目標症例数・設定根拠
16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
17. 患者の費用負担
18. 健康被害の補償および保険への加入
19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応
20. 記録の保存
21. 研究結果の公表
22. 研究組織
23. 研究資金および利益の衝突
24. 実施計画書等の変更
25. 参考文献リスト
26. 添付資料

1. 研究の背景・目的および必要性

研究の背景、目的および必要性

難治性神経因性疼痛とは慢性的な痛みが続く病態で、知覚神経伝導路の障害に伴い脳卒中後、脊髄損傷後、腕神経叢損傷後、四肢切断後などの一部の患者に出現し、薬剤、ブロックが無効で、うつ病になって自殺に至るケースも多い。運動障害は軽微なことも多いので、痛みのコントロールをすればADLの改善が得られ、社会復帰も可能となるケースも多い。

一方、1990年に坪川博士が見出した難治性神経因性疼痛に対する運動野電気刺激療法は世界に普及したが、米国製の埋め込みデバイスを必要とし、開頭術が必要である。また有効率が世界的にどの報告でも約50%前後で、その有効性のメカニズムには不明な点が多く、散発的な研究しかなされていない(文献2-4)。

最近、非侵襲手法である反復的経頭蓋磁気刺激(rTMS)による運動野刺激が可能となり、難治性神経因性疼痛治療への応用が報告されており、大阪大学医学部附属病院でも100例以上の経験がある。これまでの報告は、単回rTMS治療がほとんどである(文献1,2)。安全性には問題なく、すべての報告が一時的な有効性(1日程度)を報告するのにとどまっている。またrTMSの安全性は世界的にも認められており、徐々に許容範囲は広がっている。そこで今回、難治性神経因性疼痛に対するrTMSの継続治療効果を多施設共同研究で検証する。今回の多施設共同研究ではrTMSを連日継続することでの継続的治療効果と安全性を検証することを目的とし、世界的にも独創的な臨床研究と考えられる。また十分解明されていない除痛メカニズムを研究することで、より有効性の高い磁気刺激法の検討も行う。

本研究の目的は(1)これまでの報告はほとんどが単回rTMS治療であったが、本研究は連日継続的rTMS治療の継続的有効性と安全性を検証することである。そのために探索的臨床研究(多施設共同クロスオーバー比較試験)を行う。(2)難治性神経因性疼痛の多数例を系統だて、メカニズム解明した報告はない。今回、多数例で、fMRI、PET、脳磁図、薬剤治療効果との相関などについて解析を行う。

医学・倫理的配慮

(1) 研究の安全性に対する配慮(有害事象発生時の対処方法、非治療群・休業期等における不利益への配慮等)

経頭蓋磁気刺激法では刺激に伴う音や皮膚感覚・筋肉の動きに伴う不快がありうる(文献5)が、必要最低限の弱い刺激を用いるように配慮し、不快が強い場合は研究を中止する。

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(文献5,6,7,16)。刺激中は筋疲労をおこさないような枕を工夫し、適宜刺激中に休憩をとる。また、被験者には通常は数日以内で収まる程度でごく軽いものであることを説明する。不快に思った場合には刺激を中止する。

反復磁気刺激が万が一けいれんを誘発(文献5,6,7,16)したときのことを考慮し、救急処置の可能な場所で反復刺激を行う。

本計画の目的は、通常の難治性神経因性疼痛に上乘せされる治療効果(add-on effect)を探索することであり、偽刺激群も通常の治療は継続されるため、患者の不利益は最少限であると考えられる。

(2) 被験者に説明し同意を得る方法

研究の参加は自由意思によるものである。被験者は治療期間中いつでも中止を申し出ることができる。中止を申し出たことにより、被験者が不利益を受けることはない。

(3) 被験者の人権の擁護

「プライバシーの保護については十分に配慮し、研究成果発表の際も氏名等が明らかになるようなことはない。また、賠償責任に備え、医師は賠償責任保険に加入する。」ことを記載。

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分担医師が鍵のかかる場所で保管する。データシートを研究期間が終わったのち他の同様の研究にも使用することを患者説明文書に記載する。

責任、分担医師は賠償責任に備え、賠償責任保険に加入する。

結果を発表する際には、匿名化され個人を同定できるような内容は発表には用いない。

その他(備考)

2. 試験（使用）装置の概要

1. 商品名（一般名）：高頻度経頭蓋磁気刺激装置（マグスティムラピッド） 製造販売会社・国名：製造会社、Magstim Company Ltd（英国） 販売会社、株式会社ミユキ技研（日本）
2. 適応：同装置は薬事承認を受けている
3. 仕様 ■ 刺激波形 二相性 立ち上がり時間: 60 μ S パルス幅: 250 μ S ■ 刺激出力 17~33kTesla/S(最大) ※コイルにより異なる。 ■ 刺激頻度 1~50Hz(MRS1000/50) ■ 連続使用回数 750回(室温 20 $^{\circ}$ C) 500回(室温 25 $^{\circ}$ C) 250回(室温 30 $^{\circ}$ C) (出力レベル100%) ■ インターフェイス トリガー入力: \pm TTL(-0.25~5.25V) トリガー出力: \pm TTL(-0.25~5.25V) ■ 電源 AC100V~120V 50/60Hz ■ 消費電力 本体:100VA \times 1(MRS1000/50) ブースターモジュール 850VA(平均) 5700VA(瞬間最大) \times 4 ■ 使用環境 使用温度: 5 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C 保管温度: -40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C コイル温度: 5 $^{\circ}$ C~40 $^{\circ}$ C ■ コンデンサ寿命 100%出力で約 20 万回以上 ■ 電撃保護の型式 クラス I 機器 ■ 電撃保護の程度 BF 機器
4. 臨床使用成績（適応外使用の場合は、当該目的での臨床使用成績を記し、代表的文献等を添付） (1) 国内外における臨床成績または使用成績等 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。痙攣が誘発された報告はすべて閾値以上の刺激を用いているが、我々は閾値以下の刺激強度を使用するため、危険性はほとんどないことも説明する(文献1,5-16)。この報告の後、安全性に関する報告がなされ(文献5,6)、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(通称Wassermannの基準;文献5,6)。また、均一の連発刺激に関しては学会レベルでの基準も設けられている(文献5,6,7)。大阪大学脳神経外科で4年にわたり100例以上の症例で均一の連発刺激を行っているが、一度も痙攣を誘発していない。 (2) 副作用および使用上の注意（副作用発現時の処置、使用に際して必要な検査等も記載する。副作用については発生頻度をパーセンテージで示すとともに、母数を明記する） 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(文献5,6,7,16)。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(文献16)。刺激中は筋疲労をおこさないような枕を工夫し、適宜刺激中に休憩をとる。また、被検者には長くても数日以内で収まる程度でごく軽いものであることを説明する。不快に思った場合には刺激を中止する。 けいれんの発生頻度については不明であるが(文献5,6,7,16)、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、反復磁気刺激を過去にうけた対象者は3092名以上(文献5-16)にのぼり、そのうちで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(文献5-16)。うち、健康成人と考えられる対象に限定すると、発生症例数は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、その発生症例数は0(発生率0%)である。また、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。 万が一けいれんが起きたときのために、セルシンなどの注射を用意し、医師が必ず刺激に立ち会う事を説明する。万が一痙攣が起きた時は、刺激をすぐ中止し、その後に適切な医療的な処置を行う。この費用は健康保険を使用し、自己負担分は医学部研究費で賄う。

3. 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) 6ヶ月以上、難治性疼痛が続く、知覚伝導系に障害を有する神経因性疼痛の患者
- (2) 内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者
- (3) 認知症、失語、精神病、高次機能障害、自殺願望のない患者
- (4) 評価質問票への記入が可能な患者
- (5) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者
- (6) 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

[設定根拠:(3) ベックうつスケール問9で自殺願望がある場合には本研究から外す、(5) 疼痛評価は主観的であるので、患者の訴えの信頼性を考慮]

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) 脳の主幹動脈閉塞による梗塞・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
- (6) 責任または分担医師が不適切と判断した患者

[設定根拠:経頭蓋磁気刺激法については痙攣を誘発する危険があるが、1998年に国際臨床神経生理学会より安全性に関するガイドラインが発表されており(文献5,6)、以後10年間、本基準を満たした症例においてけいれんが誘発されたという報告はない(文献5-16)。したがって除外基準については、同ガイドラインの安全基準・禁忌基準に準拠した]

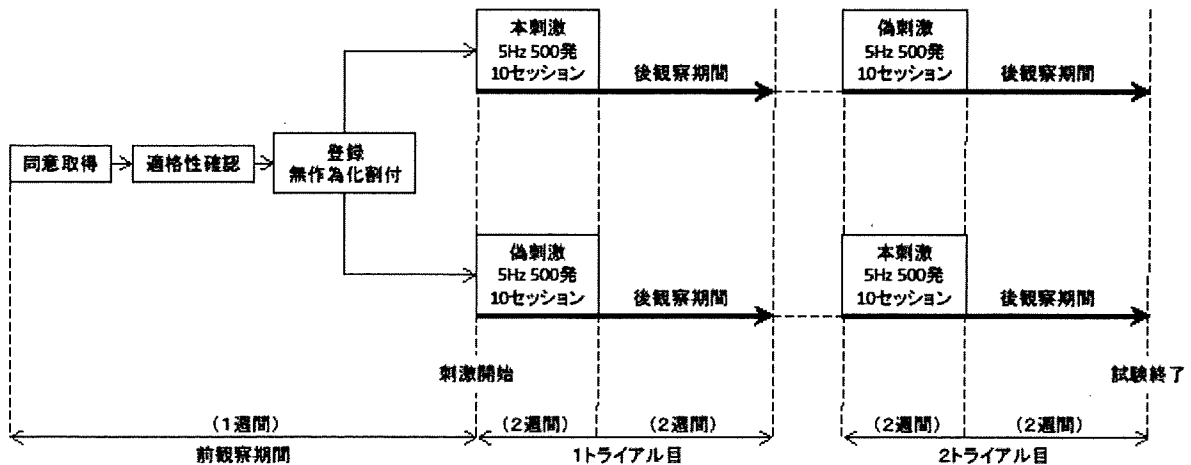
4. 被験者に同意を得る方法

(各施設の)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。

5. 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クロスオーバー比較試験）
- (2) 試験のアウトライン



- (3) 被験者の試験参加予定期間:4週間×2トライアル
 前観察期間:1週間
 1トライアル目:本刺激または偽刺激:2週間(途中2日間休み)、後観察期間:2週間
 1トライアル目の刺激終了後、2~5週間経過後に2トライアル目の刺激を開始する。
 2トライアル目:偽刺激または本刺激:2週間(途中2日間休み)、後観察期間:2週間
- (4) 刺激法の用量・期間
 A. 1セッションあたりの用量
 1) 本刺激:5Hz・10秒間の刺激を一分毎(Inter-stimulus interval: 50秒)に10回施行する(合計500発)。
 2) 偽刺激: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1日1回
 C. 2週間行う(合計10セッション)。これを1トライアルとして、計2トライアル行う。
- (5) 刺激部位・刺激強度・刺激コイル
 刺激部位:一次運動野(M1)。手が痛い場合は手の運動野、足が痛い場合は M1 の大脳鎌横、顔が痛い場合は顔の運動野
 刺激強度:患側側運動野の安静時閾値の90%。
 刺激コイル:8の字コイルを M1 領域上に置いて行う。
- (6) 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
 3) 併用制限薬(療法):特になし
 4) 併用注意薬(療法):特になし
 *本試験では、通常療法に対する add-on effect を見るのが目的であり、通常内服している薬剤に関しては特に制限をしない。ただし、参加期間中の併用薬の変更は禁止する。
- (7) 休薬の方法:休薬しない
 (8) 試験装置の管理:特段の考慮を要しない
 (9) 服薬指導情報:特になし
 (10) 症例登録・割り付け方法
 1 2 を参照してください

6. 評価項目

- (1) 主要評価項目 (Primary endpoint)
疼痛尺度(Visual Analogue Scale)
- (2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)
マギル疼痛質問表
安全性
満足スコア
ベックうつスケール (BDI)

7. 観察および検査項目

日	前観察期間		刺激期間										後観察期間					29	
	同意日	前日	1	2	3	4	5	6~7	8	9	10	11	12	13~14	15	16~21	22		23~28
診察	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						<input type="checkbox"/>
磁気刺激			◆	◆	◆	◆	◆		◆	◆	◆	◆	◆						
同意取得	<input type="radio"/>																		
患者背景	<input type="radio"/>																		
MRI/EEG	<input type="radio"/>																		
他覚症状	<input type="radio"/>																		
自覚症状	<input type="radio"/>		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○						○
VAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	◎	◎	◎	◎	◎	○*	◎	◎	◎	◎	◎	○*	○	○*	○	○*	○
SF-MPQ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	◎	◎	◎	◎	◎	○*	◎	◎	◎	◎	◎	○*	○	○*	○	○*	○
PGIC							●							○			○		○
BDI	<input type="radio"/>		○				●										○		○
有害事象			○	○	○	○	○		○	○	○	○	○		○		○		○

VAS: visual analogue scale, SF-MPQ: short form of McGill pain questionnaire, PGIC: patient global impression of change scale, BDI: Beck depression inventory

◎: 刺激直前、直後、60 分後で評価 その他の刺激日に評価する尺度は刺激直前に評価する。

●: 刺激直後に評価する。

*: 毎日、評価を行う

* 有害事象は副作用など好ましくないすべての事象のことで刺激との因果関係は問いません

- 患者背景: カルテ番号・ID 番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療および現在の投薬内容
- 自覚症状・他覚所見の確認: 問診などで確認。
- 有害事象と副作用の確認: 有害事象には、磁気刺激法による副作用である頭痛、首周囲の痛み、まれな合併症としてのけいれんの誘発などについて含める。内容・発現時期・消失時期・程度・処置・転帰・重篤性評価・刺激との関連性などをカルテおよび症例報告書(case report form)に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については1)軽度: 無処置で投与継続可能な状態、2)中等度: 何らかの処置により投与継続可能な状態、3)重度: 投与を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。重篤性評価は、10 (重篤な有害事象の報告) で定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載する。CRF に有害事象の記載欄を設けること。予め特定の有害事象についてチェックリストにより調査する場合と自発報告では前者の方が発現率が高くなることに留意する。
- 疼痛尺度、マギル疼痛質問票: 疼痛の程度と性質の評価に使用する
- PGIC: 除痛効果の主観的包括的評価(7段階)
- ベック抑うつ尺度: 抑うつの自己評価尺度をもちいて評価する。
- 本刺激または偽刺激: 本刺激または偽刺激はいずれも各種評価項目を終了後に行う
- VAS, SF-MPQ は刺激期間中は刺激前、刺激直後、刺激 60 分後にチェックする。

8. 中止基準

1. 試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、刺激を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
2. 中止基準
 - (1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
 - (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
 - (3) 疼痛が消失し、刺激の必要がなくなった場合
 - (4) 原疾患の悪化のため、刺激継続が好ましくないと判断された場合
 - (5) 合併症の増悪により刺激の継続が困難な場合
 - (6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
 - (7) 妊娠が判明した場合
 - (8) 試験全体が中止された場合
 - (9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
3. 中止後の対応(検査・処置や追跡期間等)

上記の中止基準によって中止された場合、医師は当該患者に対して、必要と考えられる検査・処置を行う。追跡期間は2週間とする。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。

注意1: いずれの場合も、中止の理由を症例報告書に記載する。

注意2: 刺激開始後に同意の撤回があった場合は、刺激の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象(転居など)によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録する。

9. 有害事象発生時の取り扱い

1. 有害事象発生時の被験者への対応
 - (1) 試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、刺激を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。
 - (2) 緊急避難的に刺激の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて本、偽刺激割付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開錠結果の開示を受ける。
2. 重篤な有害事象の報告
 - (1) 重篤な有害事象の定義(薬事法施行規則第273条に準じて定義する)
 - 例1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - 例2) 入院または入院期間の延長
 - 例3) 障害または障害につながるおそれ
 - 例4) 後世代または先天性の疾病または異常
 - 例5) けいれん重積の発生
 - (2) 報告の対象となる有害事象: 試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了(中止)後に刺激法との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること
 - (3) 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長(臨床試験部)に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長に通知すること。報告は第一報(緊急報告)および第二報(詳細報告)とすること。
 - (4) 報告の期限については、薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、15日以内とする。
3. 重要な有害事象の報告
 - (1) 重要な有害事象の定義
 - 例1) 刺激後7日以上続く頭痛
 - 例2) けいれんの発生
 - (2) 重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う

4. その他の有害事象

その他の有害事象については、「観察および検査項目、有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

10. 実施計画書からの逸脱の報告

1. 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
2. 試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会に提出し、研究代表者、倫理委員会および病院長の承認を得るものとする。
3. 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

11. 試験の終了、中止、中断

1. 試験の終了
各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。
2. 試験の中止、中断
 - 1) 試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - 1) 刺激の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが非常に困難であると判断されたとき。
 - 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
 - 2) 研究代表者あるいは効果安全性委員会で上記の事項を検討し試験の継続の可否を検討し、研究代表者あるいは中央委員会に試験継続の可否を勧告する。研究代表者および中央委員会は、報告された勧告をもとにして上記の事項を検討し試験継続の可否を決定する。試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長(あるいは各医療機関の長)にその理由とともに文書で報告する。

12. 症例の登録・割付

1. 症例の登録
以下の手順で、症例を登録する。
 - 1) 本試験実施につき、施設の倫理委員会の承認が得られた後、症例登録を開始する。症例登録開始前に、施設の研究責任者は施設審査委員会の承認書の写しをFAXで登録事務局に送付する。
 - 2) 本試験の対象症例の同意を得た後、試験担当医師は、「適格性確認・連絡票」に必要事項を記入しFAXで登録事務局に送付する。
 - 3) 症例登録後、登録事務局から登録番号および割付群名がFAXにて連絡されるので、調査票に記入する。関係書類は保管しておく。
 - 4) 定められた治療は、登録番号確認後速やかに開始する。
2. ランダム割り付け
 - (1) 割り付け方法
「偽刺激→本刺激」群、「本刺激→偽刺激」への割付に際して、本試験の主評価項目であるVASに影響を与える可能性のある以下の因子を考慮して、置換ブロック法により実施する。
 - (2) 割り付け方法
 - ① 原因疾患
 - ② 年齢
 - ③ 性別

1 3. 試験実施期間

試験実施期間

(各施設の)倫理委員会承認日から平成24年 3月31日(登録締切平成23年10月 1日)

注意1:1 症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間。

1 4. データ集計・統計解析方法

データの集計はデータの特性に合わせて基本統計量を算出する。

本試験は、難治性神経因性疼痛に対して、有効かつ安全性の高い刺激強度を推測する探索的臨床研究のひとつであるため、エビデンスが確立されているものではない。さらに、先行研究が5Hzでの単回刺激の探索研究であることから、連日刺激の有効性と安全性を検証することを主たる目的として、副次的検討も踏まえ、解析計画書を作成する。

解析対象集団は、組み入れられた被験者をすべての患者を対象とするが、刺激開始前に同意撤回を行った患者については解析対象外とする。これ以外の除外症例が出た場合には、感度解析などを行い、結果への影響を検討する。

統計解析

本解析の目標は、2週間の継続的反復的経頭蓋磁気刺激での除痛効果にある。本解析では、以下のよう

に結果を分析する：

- 治療期間(治療前、治療後の期間)、治療法(本刺激、偽刺激)を固定効果、被験者を変量効果としたもとの混合効果モデルにより評価する。
- 治療効果の追跡期間毎での擬刺激と本刺激の比較を、施設などの割付け因子を共変量としたもとの共分散分析により評価する。
- また、各時点における治療前後でのVASの減少量の差をDunnettの多重比較法により評価する。このとき、治療法毎での平均値±95%信頼区間での推移図を作成する。
- さらに、患者背景(年齢、性別、疾患の種類、期間、既往歴、治療施設)、および治療効果(刺激回数)がrTMSに及ぼす影響を治療後のVASの減少量に対する繰り返し測定分散分析により評価する。
- 2処理の治療順序または持ち越し効果による差異を刺激直後でのVASの減少量に対するGrizzle(1965)の処理の和に対するt検定により評価する。
- 2週間の治療のVASの傾向を省察するために推移図を作成する。さらに、刺激日数、治療期間(治療前、治療後の期間)を主効果にしたもとの、rTMSの治療効果の要因分析を繰り返し測定分散分析により評価する。
- マギル疼痛質問表、満足スコアおよびバックうつスケールについてもVASと同様に評価する。
- rTMSの安全性は、有害事象を集計し、その発現の頻度を偽刺激とMaNemar検定により比較する。

1 5. 目標症例数・設定根拠

当院の申請目標症例数 25例

試験全体：参加施設数 6 施設、目標症例数70例

大阪大学医学部附属病院では、すでに難治性疼痛患者100名以上に経頭蓋磁気刺激を行っている。内30例は大阪大学医学部附属病院未来医療プロジェクトとして、単回刺激(5Hz 1500回 安静時閾値の90%)を2週間の間隔で3回施行したところ、蓄積効果はなく、再現性の高い除痛効果が得られた。

本試験は、5Hzで連日刺激効果のエビデンスが乏しく、正確な症例数設計ができないことから、未来医療プロジェクトを参考に次のように設定した：

3回のrTMSでの刺激により術後60分でのVASの減少量は、平均0.8であり、標準偏差1.7であった。また、このときの経時的変動データから変量モデルの一元配置分散分析により、個人差指標は、 $2.96/0.98 \approx 1.7$ だった。

rTMSによる効果は、現在のところ術後より減少傾向にあることから、期待減少量を0.5、標準偏差1.7とし、個人差指標を1.7と設定する。有意水準 $\alpha=0.05$ としたもとの、検出力 $1-\beta$ が0.8以上となる最小症例数は1群あたり31例である。そのため、逸脱10%程度考慮したもとの、1群あたり35例とした。

16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

1. 人権への配慮(プライバシーの保護)

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の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ようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

2. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法:速やかに適切な診察と処置を行う

17. 患者の費用負担

下記に該当する場合は研究費から負担する。費用負担の問題は各施設により取り扱いが異なる。

(1) 試験等のために追加となる検査等の費用。研究室等で行う特殊な検査等の費用は研究費により支払う。ただし刺激に伴って生じる経費(電気代・コイル消耗費など)は研究費で調達するため患者への費用負担は生じない。

本試験における評価項目については通常の診療の範囲内である。

通常の検査の範囲を超える検査・薬剤などが必要となった場合には、それらは研究費等で負担される。

18. 健康被害の補償および保険への加入

1. 健康被害の補償:試験等への参加に起因して生じた健康被害を本院にて治療した場合の治療費のうち、患者負担分について医療費減免制度に基づく申請をする。ただし、以下の項目については医療費減免制度を適用しない。

(1) 患者の原疾患および合併症の治療に通常行われる診療の費用

(2) 市販の薬剤を適応内で使用したことによる健康被害の治療費

(3) 医療過誤等により賠償責任が問われる場合の治療費。なお、担当医師、試験協力者ならびに病院は、賠償責任に備えて、賠償責任保険に加入するものとする

2. 差額ベッド料金、医療手当て、休業補償、後遺障害に対する補償などは医療費減免制度による支給の対象とはしない

3. 本計画では1および2に記載した費用が他の研究費等にて支給される場合は規定に拘わらず、そちらを優先する

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は GCP を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言(2008年改訂)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)を遵守して実施する。

20. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、所定の期間(例:研究発表後5年)後に廃棄する。

21. 研究結果の公表

作成(発表)者:責任または分担医師 作成(発表)時期:平成23年6月頃 発表方法:国際専門雑誌、国際学会、国内学会にて発表予定

22. 研究組織

<研究代表者>

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(病院教授) 06-6879-3652

<実施施設・試験責任医師>

(実施施設名)

(責任医師名)

(職名)

(連絡先)

日本大学医学部脳神経外科

片山 容一

教授

03-3972-8111

日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学

山本 隆充

教授

03-3972-8111

福島県立医大神経内科

宇川 義一

教授

024-547-1246

北海道大学病院リハビリテーション科

生駒 一憲

教授

011-706-6066