

201027068A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年(2011) 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

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
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
臨床神経科学分野 梶 龍児

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
九州大学大学院医学研究院脳研脳神経外科 宮城 靖

脳磁気刺激による神経難病治療法の開発的研究
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 福留隆泰

反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立
東京都立神経病院脳神経内科 横地房子

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多施設共同無作為比較試験
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確立
大阪大学大学先端科学イノベーションセンター
脳神経制御外科学 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. プロトコール

Ⅳ. 開催会議

Ⅴ. 研究成果の発刊に関する一覧表

Ⅵ. 班構成員名簿

Ⅶ. 業績別刷り

I. 総括研究報告書

厚生科学研究費補助金(障害者対策総合研究研究事業)

総合研究報告書

「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行った。平成22年度には多施設共同による探索的臨床研究の症例登録が終了し、106例の登録があった。パーキンソン病の磁気刺激治療に関する臨床研究としては世界最大規模のものとなった。運動症状はもとより、非運動症状にも一定の効果があることを示唆する結果が得られた。新しいrTMS刺激法であるQuadripulse stimulation(QPS)に関し、その効果がBDNFの遺伝子多型によらず誘導できる強力なものであることを示した。rTMSと脳深部刺激療法(DBS)との対比に関しては、DBSが眼球運動にも効果があることを示した。以上、今年度も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	大阪大学先端科学
氏名	辻 貞俊 (教授)		イノベーションセンター
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	氏名	齋藤 洋一 (准教授)
	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	分担研究者：所属施設	東京大学大学院
	臨床神経生理		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)
分担研究者：所属施設	鳥取大学医学部脳神経内科		(助教相当)
氏名	中島 健二 (教授)	研究協力者：所属施設	近畿大学医学部堺病院
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	氏名	中村 雄作 (教授)
氏名	福留 隆泰 (部長)	研究協力者：所属施設	九州大学大学院医学
分担研究者：所属施設	東京都立神経病院神経内科		研究院脳研脳神経外科
氏名	横地 房子 (部長)	氏名	宮城 靖 (共同研究員)
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)	研究協力者：所属施設	福島県立医科大学
分担研究者：所属施設	北海道大学病院		神経内科
	リハビリテーション科	氏名	榎本 博之 (講師)
氏名	生駒 一憲 (教授)	研究協力者：所属施設	東京大学神経内科
分担研究者：所属施設	熊本機能病院神経内科	氏名	代田 悠一郎 (医師)
氏名	松永 薫 (部長)	研究協力者：所属施設	東京大学神経内科
		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、更に副作用として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(SMA)・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。今年度は、多施設共同探索的臨床研究の登録結果、従来の方よりも効果的なrTMS刺激法の開発、DBSとの対比につき報告する。

B. 研究方法

探索的臨床研究 (UMIN000001576) :

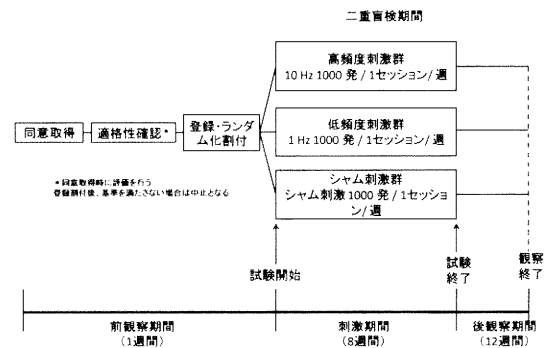
平成20年度までに、研究体制確立、実施計画策定を行い、研究システムを確立した。平成21・22年度に同研究システムにのっとり、症例登録を進めた。

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。

実施期間:

平成20年11月4日～平成23年3月31日。

(登録締切:平成23年10月1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た。

DBSとの対比:

DBSとrTMSとの対比を行う上で、DBSでど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などを行った。

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。

(倫理面への配慮)

以上の対象患者エントリー・刺激方法に関しては、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

探索的臨床研究 (UMIN00001576) :

平成 20 年 11 月 4 日より登録を開始し、平成 22 年 10 月 1 日の登録終了までに 106 例の登録があった。

患者背景に関しては、下表のとおり、各群において患者背景に有意な差は認められなかった。

性別	シャム 刺激群	低頻度 刺激群	高頻度 刺激群	P value
女性	17	22	22	0.292
男性	19	14	12	
Yahr分類				
II	10	10	9	0.998
III	21	21	21	
IV	5	5	4	
L-DOPA製剤の使用				
無	2	5	2	0.381
有	34	31	32	

ドパミンアゴニスト

製剤の使用

無	10	11	8	0.801
有	26	25	26	

年齢

平均	65.7	68.8	67.9	0.272
標準偏差	8.45	7.60	8.35	

プライマリエンドポイントであるUPDRS part 3の改善度は、シャム群において約 1.8 点、低頻度刺激群で約 3.2 点、高頻度刺激群で約 3.6 点であった(図 1)。

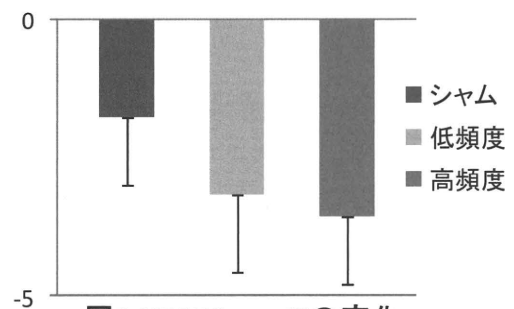


図1: UPDRS part IIIの変化

また、非運動症状の評価スケールであるNMSQに関しては、磁気刺激治療後に改善傾向を認めた質問項目が実刺激群でシャム群に比して多く、非運動症状に対する効果を示唆する結果となった(図 2)。

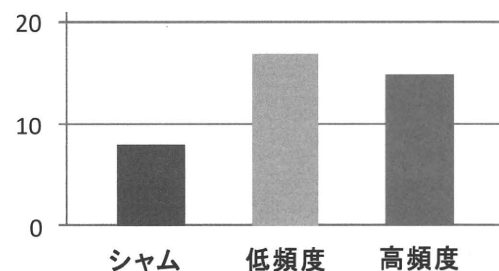


図2: NMSQで改善傾向を認めた項目数

より効果的な刺激法の開発:

平成 22 年度には、我々が開発した新しいrTMS法であるQPSの効果は、BDNFの遺伝子多型によらず誘導されることが示され(Nakamura et al., *Neurosci Lett*,

2011)、従来の刺激方法より強力な効果があることが証明された。

DBS との対比:

パーキンソン病における大脳基底核障害ではサッカードをはじめとする眼球運動にも異常が見られることが知られているが、主任・分担研究者のグループは、DBSによりサッカードの開始を早め、不必要なサッカードを抑制する効果があることを示した (Yugeta A et al., *Neurology*, 2010)。

D. 考察

探索的臨床研究

登録症例数は106例に達し、パーキンソン病のrTMS治療に対する臨床試験としては世界最大規模のものとなった。

プライマリエンドポイントである「来院10回目におけるUPDRS part 3スコアの変化」は、sham刺激群においても2点弱の改善を認めたものの、高頻度刺激群・低頻度刺激群とも3点台とより高い改善を認めており、realistic sham刺激を用いた我々のこれまでの検討に合致する結果であった。また本研究の特色の一つである非運動症状の評価に関しては、来比較において全30項目あるNMSQにより院10回目と刺激開始前を比較した結果、実刺激群でより多くの項目に改善を認めていることがわかった。後観察期間につき平成23年2月現在追跡中の症例が存在するため、総合的な解析は今後行う予定であるが、パーキンソン病におけるrTMS治療効果の探索的臨床研究として複数の研究で同様の結果が得られたことは意義深いと考えられる。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、最終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・画期的な特色である。今後は、本格的な治療応用に向けて、より大規模な全国レベルでの臨床試験が実施されることが望まれる。

最終的には、脱落症例や、試験の概要説明後に同意の得られない症例が存在したために解析対象症例が減少した。この原因としては、運動症状のために、週に一回の通院を困難に感じるケースがあったことが考えられる。このことは慢性疾患における治療プロトコルを開発する上で重要な問題点であると考えられ、今後の臨床試験に当たり参考にすべきである。

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た。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。

近年、様々なrTMS法について、学習などに影響のあるとされるBDNF遺伝子多型がrTMSの効果に影響するとの報告が相次いでいる。しかし、今回の検討により、我々の開発した新しいrTMS法であるQPSは、BDNF多型によらず同様な長期効果を及ぼしうることが示された。この事実は重要な所見であり、今後QPS刺激が広く臨床応用される可能性を示唆した。

DBS との対比:

DBSには、薬物療法抵抗性とされる眼球運動にも効果があるとする研究結果が得られた。rTMSにおける治療効果判定に際してもこれらに注目する必要性が示唆された。

E. 結論

探索的臨床研究については、世界最大規模の症例登録を行い検討を行った結果、運動症状・非運動症状ともに効果ありと考えられた。であった。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。DBS による治療効果についての新たな知見が得られた。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、3 年間にわたり、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

Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, ... Ugawa Y. Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Lett*. 2011, 487, 264-267.

Yugeta A, ... Yokochi F, ... Hanajima R, Ugawa Y. Effects of STN stimulation on the initiation and inhibition of saccade in Parkinson disease. *Neurology*. 2010, 74, 743-748.

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（障害対策総合研究事業）

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 22年度から引き続き1症例を終了し、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、rTMS の新しいプロトコルである単相性不均一 rTMS の基礎的な評価もを行い、運動野可塑性への効果と脳由来神経栄養因子(BDNF)との関連を調べ、その効果が BDNF に依存しないことを見だし報告した。

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、両者の欠点を補いうる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カ年の多施設合同の探索的臨床研究行われ、本年度は当施設もこれに参加した。

また、より効果的な刺激法の開発として単相性不均一rTMSについての基礎的研究も施行した。

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。

研究実施に当たっては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こととし、当施設の倫理委員会の承認を受けた後行った。

より効果的な刺激法の開発：

rTMS の作用機序の解明を発展させ、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。

研究実施に当たっては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した。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こととし、当施設の倫理委員会の承認を受けた後行った。

C. 研究結果

探索的臨床研究：

本年度は昨年度の登録症例で、継続中であった

症例について試験を終了した、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。

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。また、運動野可塑性への効果と BDNF の関連について検討し、BDNF には依存しないことを報告した。

D. 考察

探索的臨床研究

3カ年の探索的臨床研究が本年度で終了した。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。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto H, Ugawa Y. Supramaximal responses can be elicited in hand muscles by magnetic stimulation of the cervical roots. Brain stimulation 2010,3: 153-160

Matsumoto H, Ugawa Y. Prominent cauda equina involvement in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci. 2010, 290(1-2), 112-114

Matsumoto H, Ugawa Y. Cortico-conus motor conduction time (CCCT) for leg muscles. Clin Neurophysiol. 2010, 121(11), 1930-1933

Shirota Y, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. Mov Disord, 2010, 104, 1382-1392

Matsumoto H, Ugawa Y. Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. Clin Neurol Neurosurg., 2010, 112(2), 131-136

Nakamura K, Ugawa Y. Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. Neurosci Letts. 487: 264-267, 2011

2. 学会発表

Enomoto H, Ugawa Y. Potentiation and depotentiation of the motorcortex induced by quadripulse stimulation

ICCN2010 2010年10月 神戸

Mochizuki H, Ugawa Y. Transcranial magnetic stimulation and near infrared spectroscopy

ICCN2010 2010年10月 神戸

Nakatani-Enomoto S, Ugawa Y. Bidirectional human sensory cortical excitability modulation by quadripulse magnetic stimulation (QPS) of various cortical areas. ICCN2010 2010年10月 神戸

中村耕一郎, 宇川義一. 一次感覚野 (S1)への Quadripulse stimulation (QPS)が一次運動野 (M1)に及ぼす影響. 第40回日本臨床神経生理学学会総会 2009年11月 神戸

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

(障害者対策総合研究事業 (精神障害／神経・筋疾患分野))

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 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 月から実施開始した。登録患者は 8 例であったが、1 例は観察期間中に本人の意向で参加取り下げがあり、1 例は観察期間中に転倒し、骨折が生じたために他院に入院となり実施困難となり、結局 6 例の実施となった。実施した患者において有害事象は生じていない。一部の患者で UPDRS スコアや自覚症状で改善が認められた。

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自覚症状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。

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 8 例エントリーし、うち 6 例に対して治療および評価を行った。1 例は観察期間中に本人の意向で参加取り下げがあり、1 例は観察期間中に転倒し、骨折が生じたために他院に入院となり実施困難となり、結局 6 例の実施となった。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、全例で刺激が施行できた。しかし刺激装置に対する負荷は少なくなく、刺激装置の故障やコイルの破損が生じたこともあり、目標とした患者数の実施ができなかったことは反省すべき点である。

D. 考察

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。まだキーオープンされていないが、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期待される。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。なおこの刺激条件ではコイルがすぐに熱くなり、冷却したり、コイルを頻回に交換する必要がある、治療として普及させるには刺激装置の改良も

必要と考えられた。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

魚住武則

脳波・筋電図の臨床—不随意運動と電気生理 臨床脳波 52(9):509-519 2010 年

2. 学会発表

魚住 武則

パーキンソン病に対する磁気刺激療法の有効性—TMS-fMRI を用いた検討 第 51 回 日本神経学会総会 東京 2010 年

H. 知的財産権

取得予定なし。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
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 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。

（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を得ている。

C. 研究結果

現在8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。

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。

E. 結論

二重盲検下の試験であり、最終的な結果はまだ不明である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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（障害者対策総合研究事業）

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 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目標に刺激した。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磁気刺激コイルの位置を3Dカメラで詳細に評価する方法を検討した。

結果：1月17日時点で5人を登録した(男性1名、女性4名、年齢62-73歳)。刺激は終了し明らかな副作用はないと考えられた。1名は通院困難で脱落した。3Dカメラを用いてコイルと顔面を含む頭皮を計測し、一次運動野の位置が画像から高精度かつ安定して同定できることが示された。

結論：今後rTMSの有用性が証明されるとともに、3Dカメラを用いた高精度のコイル位置評価システムを発展させることで、一次運動野以外の刺激がより安定してできるようになると考えられる。

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3Dカメラを用いて磁気刺激コイルと頭皮を撮影し一次運動野刺激時にコイルの位置を同定できるシステムを構築した。

B. 研究方法

対象はYahr II-IV度のパーキンソン病患

者5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8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。

3D カメラによるコイル位置評価には顔面を含む頭皮を撮影した(図 1a)。コイルの設計図よりコイルをモデル化し、コイルのモデルと 3D カメラデータを coregistration し、顔面とコイルの位置関係を正確に評価できた。また MRI から Freesurfer を用いて頭皮及び脳表の情報を取り出し、MRI の顔面と 3D カメラの顔面を coregistration した。これによりコイルと頭皮、頭皮と脳表の coregistration がなされ、コイルと脳表の位置が正確に評価可能となった(図 1b)。一次運動野の位置は MEP を用いて同定し、その際のコイルから垂線を伸ばした脳表の部位を評価した。

C. 研究結果

5 例中 4 例で刺激が終了し、経過中明らかな副作用はなかった。1 例は明らかな副作用は生じなかったが、症状の変動が大きいことに加え、気分ややむらがあり、刺激開始後通院の日に遅れることを繰り返し、話し合いの後脱落することとした。

3D カメラで頭皮とコイルを撮影して大脳皮質上のコイルの位置を評価できた。



図 1a. 頭皮とコイルの撮影データ

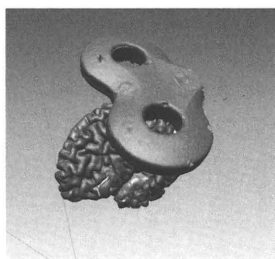


図 1a. 大脳とコイルの coregistration

MEP が最大となるコイルの位置で撮影し、コイルの中心から垂線を伸ばしたところ、一次運動野上にあることが確認された(図 2)。

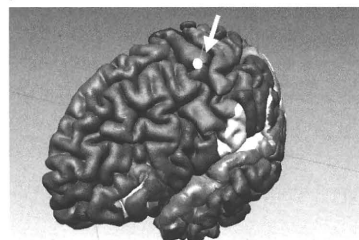


図 2. 脳表上のコイルの中心

D. 考察

rTMS の安全性は前年度と同様問題ないと考えられた。1 例脱落があったが、経過中副作用と考えられる変化は特になく、rTMS との直接の関連は否定的と思われた。ただ逆に改善も明らかではなく、期待する結果が得られないことで落胆した面は合ったかも知れない。

3D カメラによるコイル位置計測は、従来あるマーカーによる計測と比較しマーカーを用いないためマーカーがずれるなどの誤差がなく、計測ポイントが万のオーダーで精度低下が抑えられると考えられる。よって非常に安定かつ高精度のコイル位置評価が可能である。今後システムの開発を進め簡便な操作で臨床応用ができるよう検討する。

E. 結論

補足運動野 rTMS は安全に施行されている。3D カメラによるコイル位置評価は今後有望な計測システムと考えられる。

G 研究発表

1. 論文発表

Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, Oyama M, Goto Y, Tobimatsu S. Transcranial direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. Clin Neurophysiol. 2010, in press.

2. 学会発表

Ogata K, Tobimatsu S. Cerebellar influence on spinal motoneurons using peristimulus time histogram. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 2010.

Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, Oyama M, Tamaki H, Goto Y, Tobimatsu S, Transcranial direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in the ipsilateral sensory-motor cortices. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 2010.

木村岳裕、廣永成人、緒方勝也、徳久 宗一郎、金子邦彦、飛松省三. 3D カメラを用いた経頭蓋磁気刺激コイルと脳 MRI の位置情報の高精度視覚化. 第 25 回 日本生体磁気学会学術集会. 柏. 2010

H 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(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)
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 (PD) 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 PD 患者 2 人を登録の上、磁気刺激療法を行った。また、PD の非運動症状としては、睡眠障害について評価し、パーキンソン病における REM 睡眠期行動異常症 (RBD) の頻度は 34.7% で、軽症例が多かった。また、PD の経過と共に増加する傾向があった。これらのスクリーニングとして、RBD screening questionnaire は有用であり、PD において RBD は進行増悪因子の一つと考えられた。

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当科でパーキンソン病 (PD) 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。

PD の非運動症状である REM 睡眠期行動異常症 (RBD) のパーキンソン病における頻度、経過を調査し、RBD screening questionnaire (RBDSQ) の妥当性を評価した。さらに、RBD の PD における影響を検討した。

B. 研究方法

当科フォロー中の PD 患者 2 例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。

49 人の PD 患者を対象として RBD の頻度、経過を調査した。また、45 人の PD 患者に RBDSQ を回答してもらい、PD における RBDSQ の有用性を評価した。さらに、49 人の PD 患者に MIBG 心筋シンチを測定し、RBD の影響を検討した。

C. 研究結果

2 例について登録の上補足運動野磁気刺激を行った。その内、1 例においては刺激前に症状悪化し、中止となった。

49 人の PD 患者中 27 人 (55.1%) に RBD の生理学的背景となる REM sleep without atonia (RWA) が出現していた。内訳は、暴力的な RBD を有する 7 例 (14.3%)、非暴力的な RBD 症状を有する 10 例

(20.4%)、無症状が 10 例 (20.4%) であり、軽症例や無症状例が多かった。RBD は PD の経過とともに増加していた。

RBDSQ は PD においては 6 点カットオフとして使用すると、RBD をスクリーニングできた。

さらに、RBD 症状を有する PD では RWA のない PD や無症状例よりも有意に MIBG 心筋シンチが低下していた。

D. 考察

PD には RBD は軽症例が多いが、RBDSQ でスクリーニングできた。さらに、RBD は PD の経過と共に増加し、より進行の速いことを示していると考えられた。

E. 結論

補足運動野連続磁気刺激による PD 治療開発研究を行った。

RBD は PD において進行増悪の因子と考えられ、早期のスクリーニングが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Kitayama M, Abe T, Miyoshi H, Nakashima K. Relationship between ¹²³I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Parkinsonism Related Disord 2010; 16: 683-685.

Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Yasui K, Sasai