

T, Namba K, Nakashima K. Comparison of the clinical features of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. Psychiatry Clin Neurosci 2011 in press.

Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's

disease. Sleep Med 2011 in press.

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

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 福留 隆泰 長崎神経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
パーキンソン病に対する反復磁気刺激療法の効果を明らかにする。
- B. 研究方法
当研究班で統一した選択基準に基づいて1名のパーキンソン病患者を登録した。
64歳、男性
2007年中頃から動作が緩慢となり、同時期から書字も困難になった。振戦なし。
神経学的に筋強剛を認め巧緻運動も障害されていた。姿勢保持も困難。頭部MRIおよびMIBG心筋シンチの結果からパーキンソン病と診断した。ドパミンアゴニストで治療を始めたが消化器症状が強くなり継続できずL-DOPA製剤（メネシット）に変更した。
便秘や腹部不快感などの症状が強くなり、反復磁気刺激療法の導入を行なった。
登録はシヤム刺激群だったが、研究終了後に10Hzの実刺激を行なった。
- C. 研究結果
シヤム刺激では効果を認めなかったが、実刺激を行なうと歩行や腹部不快感の症状は改善した。
- D. 考案
- E. 結論
抗パーキンソン病薬の導入が難しい症例では磁気刺激療法の導入を考慮すべきと考えられた。
- F. 研究発表
なし
- G. 知的財産権の出願・要録状況
なし
- H. その他
2009年に登録後転倒して研究が継続できなかった例に10Hzの反復磁気刺激療法を導入した。自他覚的な歩行の改善を認めている。
5Hzから10Hzの反復刺激に変更した患者1名では明らかな改善や増悪は認めていない。
脊髄小脳変性症患者3名と多系統萎縮症患者3名に1Hzの反復磁気刺激療法を行っている。
SCD患者は満足度が高く継続できている。MSA患者の満足度は高くないが、継続を希望している。

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業
「反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立」
遺伝性ジストニアに対する脳深部刺激療法
分担研究者 横地 房子 都立神経病院 脳神経内科

研究要旨：遺伝性ジストニアに対する脳深部刺激療法の予後についての検討。

A. 研究目的

ジストニアは様々な原因や出現部位、様式などで、一次性・二次性・他疾患に伴うもの・偽性、全身性・局所性・分節性、姿勢ジストニア・動作性ジストニア・ジストニア運動などに分類される。当院で脳深部刺激治療（deep brain stimulation、DBS）を施行した遺伝性ジストニア例について予後を含めて検討したので報告する。

B. 研究方法

症例は 15 例で、DYT1 11 例、non-DYT 1 2 例、DYT3 1 例、DYT11 1 例である。DYT1 および nonDYT1 例の手術時年齢は 12 才～30 才、男性 6 例、女性 7 例、DYT3 は男性、47 才、DYT11 は女性、42 才であった。

DBS のターゲットは全身性であり、淡蒼球内節をターゲットとした。術前にジストニアの種類、出現部位などを神経学的所見や表面筋電図で詳細に検討した。

手術は、全例とも全身麻酔で施行した。電極留置部位は淡蒼球内節後腹側部で、視索をとらえて、視索に刺激電流が及ばないことを試験刺激で確認して治療用電極を留置した。数日後に全身麻酔下で両側胸部に刺激発生装置を留置した。

術後は電極位置を確認し、淡蒼球腹側部を加えて淡蒼球内部を広く刺激した。

C. 研究結果

全身性ジストニア例の術後の経過は一樣ではないが、ほぼいずれも刺激開始後徐々にジストニア姿勢、ジストニア運動が改善し、その改善は年にわたってみられる。：一次性ジストニア例は全例 GPiDBS で、症状が改善し、ジストニアのみでな

く、ADL も介助から自立、社会的自立へと改善した。またその改善経過は刺激開始後すぐに出現せず徐々に現れ、DBS による治療中にこれらのジストニア症状は一樣な症状軽減でなく、ジストニア運動→ジストニア姿勢→動作性ジストニアの順に軽快した。

全例ともに術前の ADL は一部介助、全介助であったが、自立した社会生活をおくれるまでに症状が軽快して、社会復帰が可能になった。

D. 考察および結論

遺伝性ジストニアに対する脳深部刺激療法の効果は驚くほどの有効性を示すことが知られている。我々が経験した症例のうち、最長 8 年にわたり治療を受けている症例もあり、特段の副作用もなく経過している。

G. 研究発表

1. 論文発表

横地房子：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、61: 473-483

2. 学会発表

Yokochi F, Kimura K, Taniguchi M, Nakagawa Y, et al. “Long-term outcome of patients with hereditary dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation”

1st international congress on treatment of dystonia 2010

厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合科学研究事業

分担研究報告書

「補足運動制御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」に関する研究

分担研究者 花島律子 東京大学神経内科 助教

研究要旨: 反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立のため、補足運動制御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に参加して、4人の検討の継続を行い、当院の目標の15人の評価を達成した。今年度、有害事象はなかった。また、パーキンソン病の治療効果出現時の機序解明のために、視床下核の高頻度深部刺激(STN DBS)中の眼球運動の変化について詳細な検討を行い、STN DBSは基底核-皮質ループの基底核の最終出力部位の機能を改善することにより、眼球運動を改善していると考えられることを示した。

A. 研究目的

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の検討を目的とする。また、よりよい治療法の開発のため、パーキンソン病に対する治療効果が確立されている高頻度深部刺激の効果の機序を明らかにする。

B. 研究方法

1. 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患者が対象。補足運動制御に反復磁気刺激を1週間こ一度、8週間与える。一回の反復磁気刺激の刺激法は、①低頻度刺激群: 1Hz の刺激を合計1000発、②高頻度刺激群: 10Hz の刺激を5秒間与え、55秒のインターバルを置いて20回繰り返して合計1000発刺激する、③シャム刺激群: 頭上に電極を設置し10Hzの電気刺激を与える。この3群に被験者を無作為に割り付けその効果を経時的に20週間評価する。評価項目は Unified Parkinson's Disease Rating Scale、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 日本語版を用いる。

2. 視床下核(STN)の高頻度深部刺激(DBS)を行ったパーキンソン病患者で、DBSのスイッチをいれたとき(ON)と切ったとき(Off)での視覚誘発性眼球運動、記憶誘発性眼球運動課題などの潜時や振幅、正解率などの変化を検討する。

倫理面への配慮: 1998年 Wassermann らによる連発磁気刺激法安全基準に準拠。被験者は自由意志による参加であり、結果は匿名化IDで管理した。当院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 有害事象発生及び中止症例はなく4人の評価を終えた。

2. STN DBS を ON としたとき、記憶誘発性眼球運動課題の潜時以外のパラメーターは改善した。

D. 考察

1. 4人の評価を終え、明らかな刺激によると思われる副作用はないと考えられた。2. STN DBS は反応性、記憶性両方の眼球運動を改善しており、眼球運動を調節する基底核-皮質ループでの基底核の最終出力部位である上丘の機能を改善していると考えられた。

E. 結論

今年度は昨年度登録4人の評価を継続・評価を終了できた。パーキンソン病の運動症状に効果があるDBSの眼球運動に対する効果の機序を解明したことで、今後他の治療法の開発をするうえで必要な生理学的知見を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yugeta A, Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O, Yokochi F, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Hamada I, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of STN stimulation on the initiation and inhibition of saccade in Parkinson disease. Neurology. 2010;74(9):743-8

2. Shirota Y, Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ohminami S, Tsuji S, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in progressive supranuclear palsy: a transcranial magnetic stimulation study. Mov Disord. 2010; 25(14):2413-9

2. 学会発表

R Hanajima Mechanism of intracortical inhibition シンポジウム 2010 10月 29th ICN 神戸

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（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（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、今年度は3例を新たに登録し、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）

当施設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

3例を新たに登録し、これらの被験者について試験を行った。

E. 研究発表

- 1) 生駒一憲：脳の可塑性とリハビリテーション。リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学。pp1-4, 先端医療技術研究所，東京，2010
- 2) 竹内直行，生駒一憲：経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中リハビリテーション
(1)．臨床脳波52(9):529-533, 2010
- 3) 竹内直行，生駒一憲：経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中リハビリテーション
(2)．臨床脳波52(10):596-601, 2010
- 4) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikom a K: Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. J Rehabil Med. 42(10):962-966, 2010
- 5) 生駒一憲：歩行障害. Medical Practice 27(10):1675-1678, 2010
- 6) 磯山浩孝，生駒一憲：ジストニアの治療. バイオフィードバック療法. Clinical Neuroscience 28(7):806-809, 2010

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

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行った。3年間でパーキンソン病患者7例（男性1例、女性6例）を登録し、6例で終了、残る1例では刺激終了後の経過観察期間の最終段階にある。全例で特に有害事象は認めなかった。登録センターの指示に従い、無作為に刺激方法が割り当てられ、2例に高頻度刺激、2例に低頻度刺激、3例にシャム刺激を行った。rTMSの治療効果に関しては、全評価項目において、高頻度刺激または低頻度刺激がシャム刺激を上回るほどの明らかな治療効果を示したとはいえない結果であった。しかし、本研究は多施設共同無作為化比較試験であるため、全施設での結果を総合的に検討して最終的な結論を出す必要がある。

A. 研究目的

平成20年度本研究班が作成され、3年間にわたり、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行われた。私どもも本研究班に加わり、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った。

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間値の1.1倍または手の運動野の安静時間値の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（NMSQ）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した。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

3年間にわたって、当院外来通院中のパーキンソン病患者7例（男性1例、女性6例）を登録し、6例で終了、残る1例では刺激期間終了後8週経過しており、経過観察中である。全例で特に有害事象は認めていない。

登録センターの指示に従い、無作為に刺激方法が割り当てられ、2例に高頻度刺激、2例に低頻度刺激、3例にシャム刺激を行った。

図に全評価項目の合計点（点数が低くなると改善）の全例の経時的変化を示す。高頻度刺激群1例、シャム刺激群1例において、UPDRSの合計スコアとpart3（運動スコア）が改善傾向を示した。HAM-DおよびNMSQはシャム刺激群で1例改善傾向を示した。やる気スコアは低頻度刺激群1例、シャム刺激群2例で改善傾向を示した。自覚症状はすべての刺激群で改善を示さなかった。

D. 考察

本施設での少数例での検討では、rTMS治療の安全性に関しては問題ないものと考えられた。しかし、rTMSの治療効果に関しては、全評価項目において、高頻度刺激または低頻度刺激がシャム刺激を上回るほどの明らかな治療効果を示したとはいえない結果であった。しかし、本研究は多施設共同無作為化比較試験であるために、全施設での結果を総合的に検討して最終的な結論を出す必要がある。

E. 結論

当施設で7例登録し、6例で終了、1例で刺激後経過観察期間の最終段階にある。当施設の少数例での検討では、特に有害事象は認めなかったが、rTMSの治療効果に関しては、高頻度刺激または低頻度刺激がシヤム刺激を上回るほどの明らかな治療効果は認められなかった。

G. 研究発表

論文発表

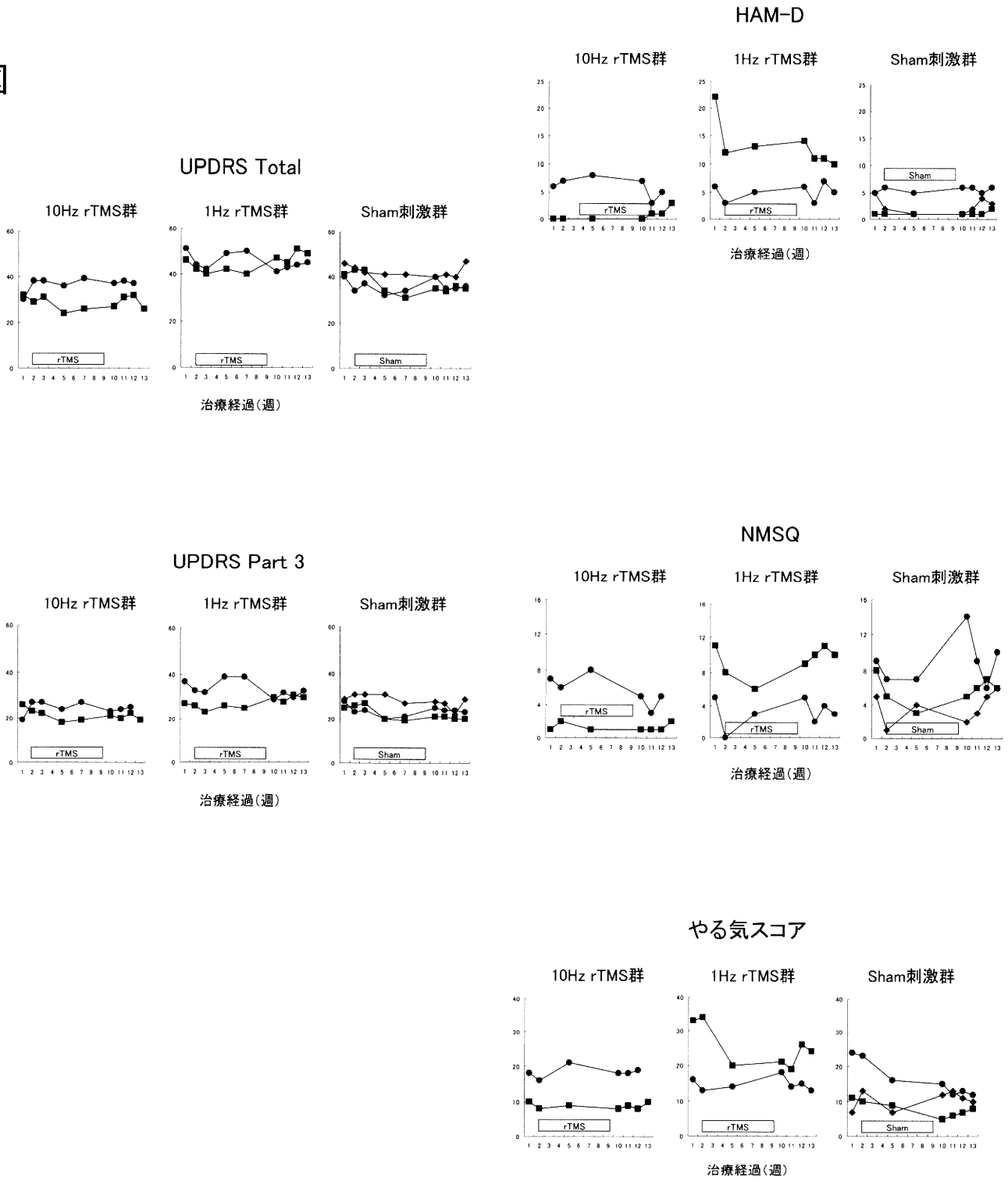
松永 薫、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。反復磁気刺激と神経可塑性。リハビリテーション医学、2011年（印刷中）

学会発表

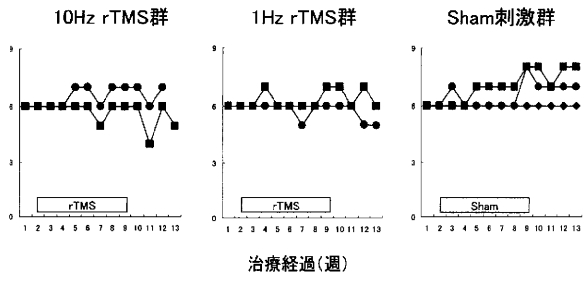
松永 薫、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。反復磁気刺激と神経可塑性。第47回日本リハビリテーション医学会総会。鹿児島市、2010年5月。

H. 知的財産の出願・登録状況

なし



自覚症状



厚生労働科学研究費補助金（障害者対策研究事業）
（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 大阪大学先端科学イノベーションセンター
脳神経制御外科学

研究要旨：大脳補足運動野または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を行った

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または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、シャム刺激を行い、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日間シャム刺激と本刺激を行う。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3年間で8例終了。最終的な有効性の結果は主任研究者が解析し、発表する予定である。運動野刺激は15例終了。シャムに対して有意な運動症状改善がみられている。（第50回日本定位・機能神経外科学会で発表予定）。

D. 考察

補足運動野刺激のプロトコールが12週間にわたる週1回の通院が必要なため、重症例、病院から遠隔の患者さんのエントリーは困難であった。また評価項目が比較的多いので、煩雑な面がある。それに対して、運動野刺激は2週間で終了で

きるので、比較的順調に症例を集めることができている。

E. 結論

反復経頭蓋磁気刺激療法は非侵襲法であり、症状改善が証明されれば、将来的にパーキンソン病の治療法として確立される可能性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表
別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

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ために、10Hz 頻度で 50 秒の間隔、5 秒間の刺激を 20 回、合計 1000 回の磁気刺激、または 1Hz の刺激を合計 1000 回の磁気刺激を 1 週間毎に 8 週間にわたって行い、sham 刺激の効果と比較する試験を実施中である。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 を用いて効果を評価し、本年度現在 4 名（平均年齢 70 歳、男性 2 名、女性 2 名）がエントリーした。現時点では何らかの結論に到達していないが、今後さらに患者数をも増やして検討を進め、本方法が脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかをも検討する予定である。

<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、さらに反復経頭蓋磁気刺激法が、脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかを検討する。</p> <p>B. 研究方法</p> <p>厚生労働科学研究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」に関する研究班のプロトコールに従い、YahrI-IV のパーキンソン病患者で抗パ剤の服用は継続した外来通院中患者 8 名（平均年齢 70 歳、男性 6 名、女性 2 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、10Hz 頻度で 50 秒の間隔、5 秒間の刺激を 20 回、合計 1000 回の磁気刺激、または 1Hz の刺激を合計 1000 回の磁気刺激、または sham 刺激のいずれかを 1 週間週間に 1 度、8 週間にわたって行う。評価には UPDRS、ハミルトンうつスケール、自覚</p>	<p>症状、やる気スコア、Non-Motor Symptoms Questionnaire を用いる。効果を経時的に DBS 施行予定者は 12 週間、その他の患者は 20 週間評価する。</p> <p>C. 研究結果</p> <p>本年度施行患者中、パーキンソン病の症状が明らかに改善した症例が認められた。</p> <p>D. 考察</p> <p>脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかの検討にはさらに多くの脳深部刺激予定患者のエントリーが必要と思われる。</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試みた。脳深部刺激療法の有効適応例の術前診断法となり得るかどうかの検討にはさらに多くの脳深部刺激予定患者のエントリーが必要と思われた。</p> <p>F. 健康危機情報</p> <p>健康危機事象は確認されていない。</p>
---	---

<p>G. 研究発表</p> <p>1. 学会発表</p> <p>1) 杉山憲嗣、赤嶺壯一、山下たえ、難波宏樹:「精神疾患に対する脳深部刺激術を検討する際、当面する神経倫理的問題点」 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010. 1. 22-23, 大阪</p> <p>・一般発表</p> <p>2) 杉山憲嗣、赤嶺壯一、山下たえ、横山徹夫、難波宏樹:「視床下核脳深部刺激後の長期効果—最長 11 年 9 ヶ月の自験例から—」 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010. 1. 22-23, 大阪</p> <p>3) 孫煒、杉山憲嗣、方欣、山口博司、赤嶺壯一、間賀田泰寛、難波宏樹:「パーキンソンモデルラットの片側線条対破壊モデルと片側 MFB 破壊モデルの違い—PET による D2 受容体活性の経時的変化測定」 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010. 1. 22-23, 大阪</p> <p>4) 赤嶺壯一、河野智、宮嶋裕明、杉山憲嗣、難波宏樹:「ビタミン E 代謝異常による脊髄小脳変性症に伴う振戦に対し、subthalamic DBS を施行した一例」 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 2010. 1. 22-23, 大阪</p> <p>5) 杉山憲嗣、孫煒、浅川哲也、山口博司、赤嶺壯一、間賀田泰寛、野崎孝雄、山下たえ、難波宏樹:「6-OHDA 注人によるパーキンソン病モデルラットでの、線条体破壊と内側前脳束破壊モデルの差異。—D2 受容体活性の経時的変化—</p>	<p>第 11 回日本分子脳神経外科学会 2010. 8. 27-28、仙台</p> <p>6) 杉山憲嗣、赤嶺壯一、山下たえ、難波宏樹:「視床下核脳深部刺激術後の長期効果—最長 12 年 5 ヶ月の自験例から—」 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会 2010. 10. 27-28、福岡</p> <p>2. 論文</p> <p>1) Sun W, Sugiyama K, Fang X, Yamaguchi H, Akamine S, Magata Y, Namba H. : “ Different striatal D2-like receptor function in an early stage after unilateral striatal lesion and medial forebrain bundle lesion in rats. ” , Brain Research. 1317:227-35, 2010</p> <p>2) Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Sun W, Namba H. The different performance among motor tasks during the increasing current intensity of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats with different degrees of the unilateral striatal lesion. Neurosci Lett 480: 64-68, 2010</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> <p>その他: なし</p>
--	---

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 大津 洋 (東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学)

研究要旨

本研究の比較試験において、調査の大半を主観的な評価に対する質問表で占めている。近年、患者の主観的な評価に対して、その正確性を確保が問題となっており、いくつか解決法も示されているところである。本研究の計画段階では、これらの恩恵を受けられない状況であったが、まずは、現状の問題として、報告を迅速に行っているのかという観点から調査し、報告の正確性という観点で、本試験について評価した。

A. 研究目的

当比較試験において、アンケート調査という観点から、FAX+OCR システムを用いたデータ収集方法を用いて、参加医師の負担を減らしつつ、データ管理を行うことを実施してきた。近年の時流としては EDC (Electronic Data Capture) であるが、簡便な方法を用いた場合の調査票の回答状況を調査し、神経内科領域のように主観的な質問を行う場合のデータの品質を保つ方策を検討する。

B. 研究方法

実際にデータが収集された 2009 年 12 月以降データの報告がなされている症例報告書のうちで、HAMD の報告書で記載日のデータが確認できた 630 枚について、実際に FAX 送信日と記載日を比較し、データセンターにどの程度迅速に報告がなされているのか検討した。実施計画書には、厳密に報告期限を求めている。

C. 研究結果

1) 報告書の入手時期について

記載日と FAX 送信日の差は、最小 0 日、最大 681 日、中央値 2 日であった(平均 53.5 日)。

医師側に特に報告タイミングについて制約をつけていないにも関わらず、半数は 2 日以内、7割の報告は 21 日以内には報告が行われている。一方、報告が 1 年以上滞っている症例が全体の約 5%を占めており、この報告書の遅延の理由は、以下のようであった。

- ・ FAX による送信であることを忘れており、当センターに報告書を郵送された。(データセンターで後日データを PC に読み込みなおしたため遅延が発生した)
- ・ すべての報告が終了するまで、FAX 送信がされていなかった
- ・ FAX の通信がうまくいかず、放置されていた

検討したのは、HAMD のみであるが、他の調査票も同じ時期に収集・報告がなされているので、本試験としての報告日数については同様な結果が見られた。

2) 報告書データの品質について

HAMD の報告書は、数字と選択の組み合わせ

で日本語入力がない。OCR の認識率としては、80-90%の正確さが得られるのが理論値であるが、FAX の特性上、送信側と受信側に問題が発生した場合、うまくデータの読み取りができない。発生した問題としては、単純な数字の認識ミス以外には以下のようなことが発生した。

- ・ FAX の送信側で複数枚を同時に読み取りされていた(データの一部未送付、もしくは不完全)
- ・ 紙を送る特性上、読み取り領域に本来記載すべきものではない情報が記載されており、読み取り機が混乱を起こしていた
- ・ 記載日の未記入、もしくは記載日の訂正

1症例であったが、症例番号自体を間違っ て記入されているものが存在した。これらについては、管理上、最終のマッチング(割付表との照合)時に判明したものであり、人為的なミスであった。

D. 考察

臨床研究において、医師の報告がなかなか上がってこないということから、Web ベースの EDC システムを利用して、早期にデータを入力する手法が増えてきている。本研究のように検査値ではなく患者の主観を問うような臨床研究の場合、このような調査票を再度 Web ベースの EDC に入力し直すのは医師の手間が増えてしまう可能性が高い。データセンター側においても、入力遅延の対策を講じなくてはならないなどの問題が発生し、報告者およびデータセンターともに負荷が生じる。その点、本研究で用いた簡便なデータ入力手法であっても、半数以上が2日以内に送信されている。一部の担当医師からは、「FAX だと番号さえ間違えがなければ報告が容易である」といった声を聞

いている。

また、報告書データの正確性の確保であるが、入力エリアの工夫や教育などの対応によって、多くは解消できると考える。

これらのことから、症例報告書の種類によっては、Web ベースの EDC と同様な品質を得られると考えられる。

E. 結論

医師の手間を簡略化した手法であっても、報告日数の半数が2日以内にデータセンターへの報告がなされており、当初の想定より高い報告頻度であった。米国 FDA が Patient-Reported Outcome (PRO) についてのガイドラインを示しており、主観評価の信頼性を挙げることを求めている。今回の結果は、紙の報告書であっても、多くの医師は検査終了後、迅速に報告がなされていることが確認できた。PRO の信頼性を確保するならば、「報告日」に「参加した本人が」報告をきちんと行っているか?ということを保証しなければならないが、本研究開始時には、そこまでの十分なインフラストラクチャーが整備されていなかった。近年議論に挙げられている electronic-PRO (ePRO) を用いた評価の信頼性の確保などは今後の課題としたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

該当期間中になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

厚生労働省科学研究補助金（障害者対策総合研究事業）

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のため、補足運動野への磁気刺激治療の有効性を、高頻度 10Hz 刺激を用いて検討した。本年度は治療研究を 2 名の検討を行った。

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、平成 20 年度より、より高頻度の 10Hz 刺激まで方法を検討している。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にある。

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

一昨年度報告した方法により患者を選択し、2名の患者を対象に磁気治療を実施した。対象は症例1：61歳女性（ヤール3、罹病期間2年）、症例2：69歳男性（ヤール3、罹病期間10年）、症例1および2は治験を終了した。症例1および2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。

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、今年度2名を対象に磁気治療を実施した。

2例では、自他覚的にも、無動や歩行障害などが改善した。

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. 論文発表

- 1) 野元正弘, 高塚勝哉, 中村雄作, 馬場康彦: PD治療におけるドパミンアゴニストへの期待。Pharma Medica 27巻7号 Page77-83、2009
- 2) 寺田勝彦, 中村雄作, 辻本晴俊: リハビリテーション 脊髄小脳変性症の立位および歩行障害に対するリハアプローチの取り組み。難病と在宅ケア 15巻11号 Page37-4050、2010
- 3) 中村雄作: パーキンソン病の長期治療 パーキンソン病の長期治療 内科の立場から。機能的脳神経外科 49巻1号 Page28-29、2010

Ⅲ. プロトコール

パーキンソン病における補足運動野
反復磁気刺激の臨床効果に関する
多施設共同無作為比較試験

実施計画書

研究代表者 宇川義一 福島県立医科大学医学部神経内科 教授

研究事務局 福島県立医科大学神経内科 医局
榎本博之(研究事務局代表)
〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地
TEL 024-547-1248
FAX 024-548-3797
E-MAIL: shiho324@fmu.ac.jp

2008年 5月31日

計画書案 第1版作成

2008年 7月31日

計画書案 第2版作成

2008年 8月19日

計画書案 第3版作成

2008年 8月21日

福島県立医科大学倫理委員会 承認

2008年 9月16日

東京大学倫理委員会 承認

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. 試験実施期間
13. データ集計・統計解析方法
14. 目標症例数・設定根拠
15. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
16. 患者の費用負担
17. 健康被害の補償および保険への加入
18. GCP およびヘルシンキ宣言への対応
19. 記録の保存
20. 研究結果の公表
21. 研究組織
22. 研究資金および利益の衝突
23. 実施計画書等の変更
24. 参考文献リスト
25. 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

- 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」の背景および目的の項を参照して、専門外の者にもわかりやすく記述する。
- 参考文献・参考資料は肩番号をふり、参考文献リストを作成する（第4ページ目）。参考文献リスト中の“キーとなる1~2件の参考文献等のコピー”は参考文献リストの後に添付する。
- 未承認薬の臨床使用の場合には、患者さん個人（イニシャル等で表記）の背景、経緯、薬剤の臨床使用の必要性、薬剤の投与量・投与方法・投与期間・その後の継続の可能性などについても記載する。

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。薬物療法は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。脳深部刺激(DBS)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。

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(文献1)。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・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を報告した(文献2)。これは我々が基礎実験で示した知見(磁気刺激が長期効果をもたらす:文献3/基底核にドパミン分泌をもたらす:文献4)に基づいたものである。しかし薬剤に変わる程の効果はなく、非運動症状は検討しなかった。

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。そのために探索的臨床研究(多施設共同無作為化比較試験)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、被検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するとき(文献5,6,7,16)を考慮し、救急セットなど対応ができる条件のある場所で反復刺激を行う。

本計画の目的は、通常のパーキンソン病治療に上乘せされる治療効果(add-on effect)を探索することであり、シャム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志によるものである。被検者は治療期間中いつでも中止および休息を申し出ることができる。中止を申し出たことにより、被検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、被検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に了承を得られるかどうかは同意書で尋ね、許可のない場合には研究期間終了時に破棄する。

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、匿名と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)