

201027068B

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 20～22 年度

総合研究報告書

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

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

# 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。多施設共同による探索的臨床研究に関しては、平成20年度に統計専門家の指導のもと研究システムを確立し、症例登録を開始した。平成22年10月1日の登録終了までに106例の登録があり、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。以前に行った臨床研究のサブ解析の結果、補足運動野刺激が特に手足の無動に有効であることを報告した。また、rTMSの機序を解明してより効果的な治療法を開発するという観点から、平成20年度には、新しいrTMS刺激法(Quadripulse stimulation: QPS)を開発し、平成21年度にはQPS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と脳深部刺激療法(DBS)との対比に関しては、機能画像を用いてDBSの機序を研究するとともに、DBSがcamptocormiaや眼球運動にも効果があることを示した。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。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学会の重要性を認識した。以上、3年間にわたり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 (特任教授)
氏名	梶 龍児 (教授)	分担研究者:所属施設	浜松医科大学脳外科
分担研究者:所属施設	九州大学大学院医学研究院	氏名	杉山 憲嗣 (准教授)
氏名	飛松 省三 (教授)	分担研究者:所属施設	東京大学大学院
分担研究者:所属施設	鳥取大学医学部脳神経内科	氏名	臨床試験データ管理学
氏名	中島 健二 (教授)		大津 洋 (客員教員)
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	(助教相当)
氏名	福留 隆泰 (部長)	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	東京都立神経病院神経内科	氏名	神経内科
氏名	横地 房子 (部長)	研究協力者:所属施設	中村 雄作 (教授)
分担研究者:所属施設	東京大学神経内科	氏名	九州大学大学院医学
氏名	花島 律子 (助教)	氏名	研究院脳研脳神経外科
分担研究者:所属施設	北海道大学病院	研究協力者:所属施設	宮城 靖 (共同研究員)
氏名	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
分担研究者:所属施設	熊本機能病院神経内科	氏名	神経内科
氏名	松永 薫 (部長)	研究協力者:所属施設	氏名 榎本 博之 (講師)
		氏名	東京大学神経内科
		氏名	代田 悠一郎 (医師)
		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。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、非運動症状に対する全国アンケート調査を行うことを計画した。

## 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。

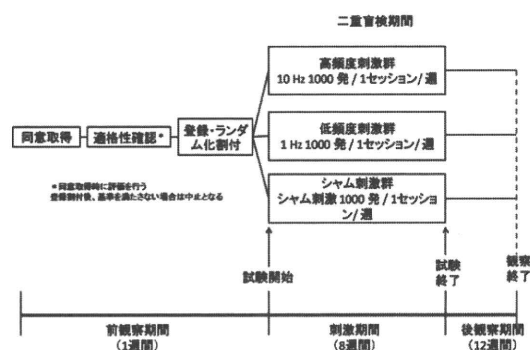
### 探索的臨床研究 (UMIN00001576) :

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(NMSQ)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

### 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

Subgroups of UPDRS-III	Item	SMA		Sham		F	P	
		Baseline mean (SD)	Week 12 mean (SD)	Baseline mean (SD)	Week 12 mean (SD)			
Speech	18	0.67 (0.64)	0.92 (0.53)	1.05 (0.82)	1.16 (0.84)	TIME	1 2.807	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 3.330	0.056
						TIME * INTERVENTION	1 0.007	0.933
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 2.099	0.151
						TIME * INTERVENTION	1 2.059	0.151
Rigidity	22	4.85 (3.18)	3.72 (2.77)	5.53 (3.63)	4.90 (3.72)	TIME	1 11.435	<0.001
						INTERVENTION	1 2.239	0.138
						TIME * INTERVENTION	1 0.026	0.338
Bradykinesia	23-26	7.82 (3.08)	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
Acting from chair	27	0.60 (0.65)	0.53 (0.76)	0.86 (0.94)	0.98 (0.86)	TIME	1 0.104	0.747
						INTERVENTION	1 5.308	0.023
						TIME * INTERVENTION	1 1.965	0.164
Posture	28	1.20 (0.80)	0.88 (0.69)	1.51 (0.98)	1.44 (0.93)	TIME	1 6.818	0.009
						INTERVENTION	1 5.185	0.023
						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 0.096	0.323
						INTERVENTION	1 2.161	0.145
						TIME * INTERVENTION	1 0.096	0.323
Postural stability	30	1.12 (0.85)	0.93 (0.80)	1.21 (0.89)	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 (0.79)	1.13 (0.77)	1.69 (0.89)	1.53 (0.93)	TIME	1 19.800	<0.001
						INTERVENTION	1 3.085	0.082
						TIME * INTERVENTION	1 3.517	0.064

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、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	シヤム 低頻度 高頻度			P value
	刺激群	刺激群	刺激群	
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)。

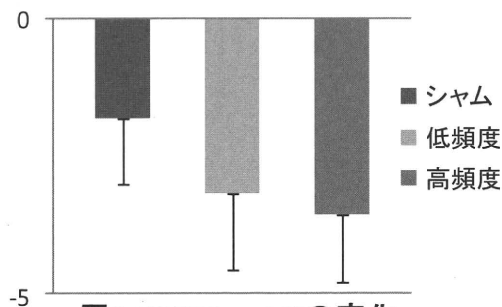


図1: UPDRS part III の変化

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)。

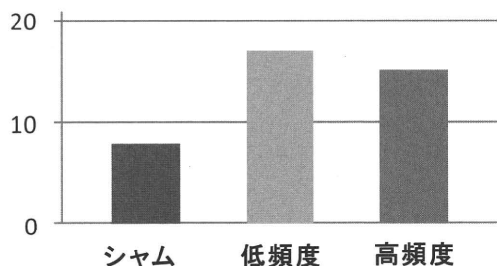


図2: NMSQで改善傾向を認めた項目数

#### より効果的な刺激法の開発:

平成 20 年度に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 (Quadrupulse 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)。平成 21 年度は、同グループより補足運動野への先行刺激により運動野可塑性が変化しうることが 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)。さらに平成 22 年度には、QPS の効果が 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:

片側の視床下核 DBS による両側の運動症状改善の機序を検討するために、主任・分担研究者(宇川義一・横地房子)のグループは FDG-PET 及び FDOA-PET を用いてパーキンソン病患者 8 名で検討した(Arai et al., *J Neurol*, 2008)。その結果、DBS と同側の視床の活性化と対側の淡蒼球の代謝低下を認めた。

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(梶龍児)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) (詳細は当該年度の分担報告を参照)。

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)。

#### 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。

UPDRS 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である、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

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。

平成20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。平成21年度にはこの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変化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。

近年、様々な rTMS 法について、学習などに影響があるとされる 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 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体幹症状や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。また、DBS を施すことによる糖代謝の変化が示され、これらは rTMS と DBS の比較を行うにあたり重要な情報と考えられる。

#### 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、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。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

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.

Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Matsuda H, Ugawa Y. Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease: A PET study. *J Neurol*. 2008, 255, 1236-1243.

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. 13<sup>th</sup> 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

# 厚生労働科学研究費補助金（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：**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合計3症例の登録、試験の実施を終了した。得られたデータは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、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、rTMSの新しいプロトコルである単相性不均一rTMSの基礎的な評価も行った。

#### 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カ年の多施設合同の探索的臨床研究が行われ、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行った。

#### 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、シャム刺激群の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。

試験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。同意は被検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。

##### 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、平成21年度には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検討した。

##### 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。

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。同意は被検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：

当施設では合計3症例の登録、試験実施を行いデータシートをデータ解析担当である東京大学臨床試験データ管理学講座に送付した。

### 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い、神経内科専門医がもっとも重視している非運動症状は認知機能低下、うつ症状であった。

### 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。

### 全国アンケート調査

今後、治療対象としても重視すべき非運動症状について明らかとなった。

### より効果的な刺激法の開発

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

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.

Matsumoto L, 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.* *Neurosci Letts.* 487: 264-267, 2011

## 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. **13<sup>th</sup> 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

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))

総合分担研究報告書

## 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 刺激と比較検討した。

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した。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した。

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顕著な改善が認められた。

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。UPDRS(part1-4)の評価で78点と最も重症例では5回目の評価で37点と改善し、10回目の評価でも40点であり自覚的にも日常生活、振戦とも改善していた。自覚的に日常生活、振戦とも改善した症例は他に2例あり、UPDRS(part1-4)が16点から10回目の評価で3点まで改善した1例と40点から32点と変化が少ない1例であった。自覚症状の改善がなかった3例についてはUPDRS(part1-4)では25点から14点と改善を認めた1例はあったが、他の2例についてはUPDRS(part1-4)の明らかな改善は認められなかった。治療により症状の悪化を示した例はなかった。キーオープン前でどの刺激群でより改善効果が強かったかは不明である。パーキンソン病の患者はplacebo効

果を受けやすいというはよく知られているが、そのことを考慮しても半数以上の例で明らかな治療効果があったことが推測された。また有害事象も全くなく、安全な治療法と考えられた。残念ながら今回実施した症例においてはやる気スコア、ハミルトンうつスケール(HAM-D)、Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版を用いた評価では明らかな変化は認められなかった。多数例での解析が必要と考えられた。

また刺激強度によってはコイルがすぐに熱くなり、刺激の継続が困難な場合が生じることが予想されたが、全例で刺激を完全に施行できた。しかし磁気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

すでにパーキンソン病に対するrTMSの臨床研究は多く発表されその有効性を示した報告が多い。1994年にPascual-Leoneらは、off状態のパーキンソン病患者を対象に手の運動野へfast rTMSを与えると、反応時間が改善することを報告した。一方Ghabraら(1999年)は5 HzのrTMSを運動野に与えたが有意な変化は認められないと報告したが、

2009年発表された比較対照臨床試験のメタ解析 (Elahiら) によると fast rTMSでは運動症状に対する有意な効果が認められたが、slow rTMSではほとんど効果がなかったことを報告している。その機序としては前頭部rTMSにより線条体のドパミンレベルが増加すること、GABA受容体を介した抑制機序異常を改善するということが考えられている。本邦においても多施設臨床研究がおこなわれ、運動野に対する0.2Hz rTMSはsham刺激による臨床改善効果と同等であり、placebo効果と変わらないことを明らかにした (Okabeら、2003年)。続いて補足運動野を5Hz週1回800回の刺激を連続8週間行い、UPDRSと自己評価を用いた検討では、sham刺激と比較し運動症状の有意な改善が認められた (Hamadaら、2008年)。以上のようにパーキンソン病に対する5Hz rTMSの有効性はあきらかであるが、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変化が確認されている。今回用いた10Hz rTMSは5Hz rTMSよりもさらに強い治療効果が期待されており、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。

さらには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10Hzという刺激条件ではコイルがすぐに熱くなり、短時間でコイルを冷却したり、コイルを頻回に交換する必要がある、一度に多数例に対して施行するのは難しい。治療法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

全例で安全に苦痛なく実施できた。一部の症例では顕著な改善効果が認められた。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た。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

魚住 武則・武智 詩子・辻 貞俊:  
磁気刺激法の臨床応用  
まぐね 3(2):94-100 2008年

魚住 武則・武智 詩子・辻 貞俊:  
錐体外路疾患への磁気刺激の応用  
臨脳波 50(6):339-346 2008年

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

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

パーキンソン病における随意運動に先行した促通・抑制機能 第49回 日本神経学会総会 横浜 2008年

魚住 武則

fMRI を用いた rTMS 後の脳賦活効果—cluster volume acquisition(CVA)法の有用性— 第50回 日本神経学会総会 仙台 2009年

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。