

「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 龍児

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。

また、rTMSとの対比の可能性も含め、パーキンソン病の前屈症に対する深部脳刺激術(DBS)の効果を評価した。

(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。

C. 研究結果

9例の臨床試験を施行した。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。

視床下核へのDBSにより前屈症のあるパーキンソン病患者6名で胸腰部の角度が78%±9.1%改善した。

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。今後、症例数を増やし考察を行ないたい。

DBSのパーキンソン病の前屈症への効果を評価しえた。rTMSとDBSの比較のためにrTMSでも同様の評価が可能か検討を行なう必要がある。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

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 May 15;24(7):1076-9.

Nishio M, Korematsu K, Yoshioka S, Nagai Y, Maruo T, Ushio Y, Kaji R, Goto S. : Long-term suppression of tremor by deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus combined with pallidotomy in hemiparkinsonian patients.

J Clin Neurosci. 2009 Nov;16(11):1489-91.

Haruo Uguisu, Ryo Urushihara, Yuki Hosono, Kotaro Asanuma, Hideki Shimazu, Nagako Murase, and Ryuji Kaji : Very low-frequency rTMS modulates SEP s over the contralateral hemisphere.

J Med Invest. 2009 in press

2. 学会発表

なし

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指標に 10Hz 50 回刺激を 1 分毎に繰り返し計 1000 回刺激した。評価は UPDRS、ハミルトンスコア等を用い、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。

結果: 15 人を登録した(男性 8 名、女性 7 名、年齢 56-77 歳)。1 名で数日持続する頭痛が生じ、別の突発性難聴を繰り返す 1 名で、経過中に再発が生じた。

結論: 安全性については特に問題ないと考えられる。今後 rTMS の有用性について検討する。

### 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、パーキンソン病の非運動症状に関する知見が増え関心が高まっており、本研究では非運動症状についても評価を追加した。前回の研究では 1 ヶ月程度効果が持続する可能性が示されたため、観察期間を 3 ヶ月に延長し効果の持続性を詳細に評価した。

### B. 研究方法

対象は Yahr II-IV度のパーキンソン病患者 15 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 を用い、非運動症状の評価にはハミルトンスコア、やる気スコア、NMS questionair を行った。(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。

探索的課題として脳深部刺激療法(DBS)の電極より記録される local field potential

で視床下核(STN)の周辺の記録を行った。また 3D カメラにより磁気刺激コイルの位置計測を行った。

### C. 研究結果

15 例中 1 例で刺激中通院困難となり脱落したが、残りの 14 例では刺激が完了した。1 例で頭痛が数日間続いたが、その後消失し以後頭痛は再発しなかった。また別の 1 名は突発性難聴を繰り返すエピソードを刺激前より持っていた例であり、刺激最終日直前に突発性難聴を発症したが訴えがなかったため刺激は予定通り終了した。

また探索的課題として DBS 電極より記録される LFP で  $\beta$ 、 $\theta$  波といった比較的遅い周波数が STN の背側境界の同定に有用と考えられた。

3D カメラによる磁気刺激コイルの評価では顔面とコイルを計測し MRI で抽出される顔表面と 3D カメラ情報を coregistration することでコイルと大脳の位置を評価できることが示された。

### D. 考察

rTMS の症状への効果はダブルブラインドのため解析はできないが安全性については前回と同様問題ない状況と考えられた。難聴の例は難聴のエピソードを繰り返しており、過去の rTMS による聴力低下の報告と症状が異なることなどから関連は否定的と思われた。1 名は刺激途中で脱落したが、症状の変動が大きいことに加え気分がややむらがあり、経過中に予定がずれることを繰り返し、最終的に本人と話し合いの末刺激を途中終了した。rTMS による副作用との関連は不明だが、症状の変化はあまりな

く、直接的な関連は否定的と思われた。

DBS 電極での STN の位置評価の可能性が示され、腹側境界の同定の精度が高まれば DBS 電極で直接評価した後刺激を開始することができ、より安定した治療につながると思われた。

3D カメラでの磁気刺激コイルの位置計測は従来あるマーカーを用いた位置評価に比較し、マーカーに由来するずれが生じないことから特に本研究のような日を変えた際のコイルの位置合わせで精度を保つことができ、また計測点数が 1 万以上と非常に多くなるため高精度での評価が可能と考えられた。

### E. 結論

補足運動野 rTMS は概ね安全に施行されることが考えられた。また 1 名脱落があったものの、忍容性は高いと思われた。今後有効性についての検討が必要である。また探索的課題の研究と併せて発展させることで、パーキンソン病の治療に総合的に寄与することができるであろう。

### F. 健康危険情報

1 名で数日続く頭痛が生じたが以後再発なく経過した。別の 1 名で突発性難聴を生じたが、以前より同様のエピソードを繰り返しており、過去の報告と異なる臨床像であることから rTMS に関連している可能性は低いと考えられた。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Ogata K, Okamoto T, Yamasaki T, Shigeto H, Tobimatsu S. Pre-movement

gating of somatosensory-evoked potentials by self-initiated movements: the effects of ageing and its implication. Clin Neurophysiol. 120:1143-8, 2009

Watanabe A, Matsushita T, Doi H, Matsuoka T, Shigeto H, Isobe N, Kawano Y, Tobimatsu S, Kira J. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 281(1-2):34-40, 2009

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. 87:211-8, 2009

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5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をおこなった。PD sleep scaleは終夜脳波と対比しても有用であった。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の病状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睡眠障害の評価としてParkinson's disease sleep scale(PDSS)の妥当性を終夜脳波(polysomnography: PSG)を含めて検討した。特に、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5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。

79人のパーキンソン病患者と79人の健常成人を対象としてPDSSのアンケートを行った。さらにPD33人にはPSGを行い、PSGのパラメーターとPDSSの相関を検討した。次に、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

5例について登録の上刺激を行った。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。

PDSSはPDで健常成人より有意に低く、睡眠障害を表していた。PDSSはPSGの睡眠効率と相関していた。PDSSのサブ項目においては、夜間精神症状とPSG上のRBDの生理学的背景となるREM sleep without atonia(RWA)の量と負の相関を示していた。

49人のPD患者中27人(55.1%)に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症状を有する例は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

PDSSはPDの睡眠障害の特徴を適切に評価できると考えられた。特に全般的な睡眠障害、夜間精神症状、夜間排尿の評価に有効であった。また、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ついては引き続きパ

一キンソン病患者に説明の上、登録症例を増やした。

PDSS は客観的な評価とも相関しており、PD の特徴的な睡眠障害を評価する優れた質問紙である。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

Uemura Y, Nomura T, Inoue Y, Yamawaki M, Yasui K, Nakashim K. The validation of Parkinson's disease sleep scale by compared subjective and objective parameters. J Neurol Sci 2009.

Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Kitayama M, Abe T, Miyoshi H, Nakashima K. Relationship between <sup>123</sup>I-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 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.

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.

#### 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

分担研究者 福留 隆泰 NHO 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。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

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) 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
- (2) 今までに磁気刺激を受けたことがない患者
- (3) 外来通院が可能な患者
- (4) 内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者
- (5) 分類:Hoehn-Yahr 重症度分類で 2 から 4 の患者
- (6) 同意取得時において年齢が 20 歳以上の患者
- (7) 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

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) 大きな脳の梗塞・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。

3. 被験者に同意を得る方法

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。

#### 4. 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比較試験）

(2) 被験者の試験参加予定期間: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

##### (3) 刺激法の用量・期間

###### A. 1セッションあたりの用量

1) 高頻度刺激群:5Hz・10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。

###### 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)

##### (4) 刺激部位・刺激強度・刺激コイル

刺激部位:補足運動野(SMA)。

同定方法;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: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。

##### (5) 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(除く他施設で

の反復磁気刺激)

3) 併用制限薬(療法):特になし

4) 併用注意薬(療法):特になし

(6) 休薬の方法:休薬しない

(7) 試験装置の管理:特段の考慮を要しない

(8) 服薬指導情報:特になし

(9) 症例登録・割り付け方法

適格基準を満たした患者に対して、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。

(倫理面への配慮)

(1) 研究等の対象とする個人の人権擁護ヘルシンキ宣言を遵守し、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。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福留隆泰が鍵のかかる場所で保管する。データシート、検査結果をはじめとする資料は、鍵のかかるロッカーに保管して、管理は福留隆泰が行う。外部への遺漏がないよう最大限留意する。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。研究期間が終わったのち他の同様の研究にも使用をすることに了承を得られるかどうかを同意書で尋ね、許可のない場合には研究期間終了時に破棄する。

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め、



同意を得る方法

被検者各人に説明文書を用いて説明し、同意書を保管する。

(3) 研究等によって生じる個人への利益及び不利益並びに危険性

①頭痛：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。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はなく常に解熱鎮痛薬に反応すると報告されている。

②痙攣：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。現在では安全性に関する報告がなされ、国際臨床神経生理学会により刺激条件の推奨がされている。けいれんの発生頻度については不明であるが、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、文献上報告されている反復磁気刺激を過去にうけた対象者は3092名以上である。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。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。本研究ではこのガイドラインで許容されている刺激頻度、刺激強度、合計刺激数のいずれをも下回る刺激を用いる。

(4) 上記に記載することが実際に生じた場

合、または生じると予知し得た場合の対応  
適宜刺激中に休憩をとり、必要に応じて刺激を中止する。

刺激は原則として福留隆泰が行う。福留隆泰ができない場合は神経内科専門医が行い、痙攣発生時には適切な医療的な処置を行う。

C. 研究結果

D. 当研究班で統一した選択基準に基づいて4名のパーキンソン病患者を登録した。

①71歳、女性

②67歳、男性

③78歳、女性

④64歳、男性

患者①は1Hzの低頻度反復刺激を行い、スケジュールを完了できた。1Hzでの効果は認めなかった。

患者②はシャム刺激を行ったが、第2回目の来院 (第1回目刺激) を行った翌日に転倒し、腰椎圧迫骨折を受傷したため、研究中止となった。腰痛が軽快後に10Hzでの反復磁気刺激を行った。重症度のスコアは計測していないが、自覚的に歩行の改善を認めた。

患者③は登録を行った直後 (未刺激) に回転性めまいを発症し、参加できなくなった。

患者④は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継続できずL-DOPA製剤 (メネシット) に変更した。歩行状態は改善したが、便秘や腹部不快感などの症状が強く反復磁気刺激療法の登録を行なった。シャム刺激での研究を終了後に10Hzでの反復磁気刺激を行ったところ、便秘や腹部不快感の症状は軽減した。

その他、5Hzの反復磁気刺激を行っていた患者

1名で10Hz の反復磁気刺激に変更したところ症状の変化は認めなかった。

#### E. 結論

10Hz の反復磁気刺激はパーキンソン病の治療として有用と考えられる。特に、抗パーキンソン病薬の導入が難しい患者では考慮すべきと考えられる。非運動症状に対する効果も1例ではあるが認めた。5Hz の反復磁気刺激との効果の違いは認めなかった。

#### F. 研究発表

長崎パーキンソン病研究会

「パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激療法」

#### G. 知的財産権の出願・要録状況

なし

# 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 横地 房子 都立神経病院 脳神経内科

研究要旨：パーキンソン病の運動・非運動症状に対する反復経頭蓋磁気刺激の効果の確立.

## A. 研究目的

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。本研究の目的は神経難病であるパーキンソン病の運動症状および非運動症状の改善に対する補足運動野の反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の有用性を二重盲検法で検討することである。

## B. 研究方法

臨床評価者と刺激施行者は異なっていて、相互に刺激方法や臨床症状の変化については、有害事象あるいは合併症発生時以外には話し合いを行っていない。被験者は、低頻度刺激群：1Hz 刺激、合計 1000 発、②高頻度刺激群：10Hz 刺激 5 秒間、20 回繰り返して合計 1000 発刺激、③シヤム刺激群：頭上に電極を設置し 10Hz の電気刺激。この 3 群に被験者はデーターセンターからの指示で無作為に割り付けられているが評価者は刺激条件について一切情報を得ていない。  
①症例：本試験に参加することに同意を得たパーキンソン病 (PD) 患者 11 例をデーターセンターに登録し、データーセンターから刺激方法についての割り付けが刺激施行者に連絡された。rTMS 治療の評価を 12 週間施行した。1 例は第 1 回目の刺激施行後に施行前からあった腰痛の悪化によって歩行が困難になり、入院した。本試験を続行することは困難と考慮して中止した。

平均年齢 64.4 (5.5) 才 (56 才~76 才) , 平均発症年齢 59.3(6.6)才, 平均罹病期間 5.2 (3.4) 年, 平均 Yahr 障害度 2.5 (0.5) であった。

②評価方法：経時的に 20 週間評価した。来院時、刺激施行前に臨床症状を 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 日本語版を用いて評価し、期間中内服薬の変更を行わなかった。

③刺激方法：磁気刺激一発の刺激強度は 1998 年に Wassermann らが報告した反復磁気刺激法安全基準に準拠し、手の安静時運動閾値の 1.1 倍を越えない刺激強度を用いた。

C.結果：まだ刺激方法のキーオープンがされていないので結果は不明であるが、r TMS 施行による副作用が発生した患者はいなかった。患者の中には PD 症状が直ったような気がした時があったと述べた患者もあったので臨床的な有用性があると考えられる。

## D.考察および結論

r TMS は安全な治療方法であるといえる。PD の治療として確立されることが望ましい。

### 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

「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、多施設共同無作為比較試験に参加して、3年間で当院目標の15人の評価を達成した。有害事象発症は2例であった。平成20年度は今後より効果的な刺激法開発を目指して、単相性磁気刺激の不均一な頻度の反復刺激(QPS)の効果を検討し、刺激後の運動野の興奮性の変化がシナプス可塑性に類似した作用と考えられることを示した。平成21年度は、補足運動野に先行刺激を与えると、運動野のQPSの効果が変化することを示した。これは、QPSの効果のメタ可塑性に類似の特徴を示すとともに、補足運動野と一次運動野の連結を示す結果であった。さらに、平成22年度には、パーキンソン病の治療効果の機序を解明するため、視床下核の高頻度深部脳刺激(STN DBS)の眼球運動の変化を検討し、STN DBSが基底核の最終出力部位の機能を改善することで眼球運動を改善することを示した。

## A. 研究目的

パーキンソン病の運動症状及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。よりよい治療法の開発のため、従来の反復磁気刺激法より効果的な刺激法の開発を目指し、単相性磁気刺激による反復磁気刺激法の効果の検討および機序の解明を行う。また、パーキンソン病において治療効果が確立されている視床下核に対する高頻度深部脳刺激(STN DBS)の効果の機序を解明し、パーキンソン病の治療に必要な脳内活動などのようなものか明らかにする。

## B. 研究方法

### 1. 多施設共同無作為比較試験

パーキンソン病患者15人を対象とし、補足運動野に反復磁気刺激を1週間に一度、8週間で与えた。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。以上の3群に無作為に割り付けその効果を経時的に20週間評価した。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 日本語版を用いた。

### 2. 4連発反復運動野刺激(Quadruple pulse

### stimulation: QPS)

運動野に1.5~1250msの間隔の4連発の単相性磁気刺激を5秒毎に30分間繰り返した。QPS前後の運動野単発刺激による運動誘発電位(MEP)の大きさの変化を評価した。

### 3. 補足運動野(SMA)上先行刺激のQPSへの影響

先行刺激としてSMA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。前後でのMEPの大きさの変化を検討した。運動野上の先行刺激の効果も検討した。

### 4. STN DBSの眼球運動への影響

STN 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)での視覚誘発眼球運動、記憶誘発眼球運動、歩行などの潜時や振幅、正解率などの変化を検討した。

**倫理面への配慮:** 1998年のWassermannらによる連発磁気刺激安全基準に準拠。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

### 1. 多施設共同無作為比較試験

平成20年度では10名、21年度では5名の登録を行い、平成20年度から22年度にかけて15名の検査を終了した。平

成20年度に脚麻痺・腹水の併発がみられ、中止した。平成21年度には“気持ちが悪くなった”という訴えで中止した。

## 2.QPS

MEP 振幅は、4 発の刺激間隔が 1.5, 5, 10ms では増大し、50, 100ms では減弱した。刺激後の効果は 60 分以上続いた。運動野上先行刺激により恒常性の維持の方向へ QPS の効果が可変することを示した。4. STN DBS を ON としたとき、記憶誘導性眼球運動課題の潜伏時以外のパラメーターは改善した。

## 3SMA 先行刺激の QPS への影響

QPS-5ms の SMA 刺激を先行させるとその後促進性効果は誘導されにくくなり、QPS-50ms では抑制性効果が誘導されにくくなった

## D. 考察

### 1. 多施設共同無作為比較試験

本研究中に明らかに因果関係の認められる副作用はおきなかった。脚麻痺・腹水の併発がみられた例は、本研究との関連はないものとかがえられた。気持ちが悪くなったということ中止した例では、本方法との関連は不明であり、どの刺激パラメーターに割り当てられた例であるか不明であるため、副作用とは今の段階では決定不能である。

### 2. QPS

QPSにより30分以上続く効果がえられた。刺激間隔を買いることにより抑制・促進の両方向の効果を誘発可能であり、またこの効果は先行刺激により修飾された。これらは、BCM理論に合致するパターンを示し、シナプスの可塑性に類似した効果であると考えられた。

### 3. SMA 先行刺激の QPS への影響

SMA 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、QPS がメタ可塑性に類似した現象であることを示した。

### 4. STN DBS の眼球運動への影響

STN DBS は反応性、記憶性両方の眼球運動を改善しており、眼球運動細胞の基底核ループにおける最終出力部位の上丘の機能を改善していると考えられた。

## E. 結論

施設共同無作為比較試験では15人の評価を達成して、直接関係すると思われる副作用は示されなかった。

QPS という新しい方法が、シナプス可塑性に類似した効果を誘発でき、さらに補足運動野と一時運動野との連関を示したことにより、今後の新しい有効な治療法の開発に役立つと考えられる。また、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

#### 平成20年度

1.Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2008, 586, 3927-47.

2.Hamada M, Okabe S, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008, 23, 1524-1531.

#### 平成21年度

1.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.

2.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.

#### 平成22年度

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

### 平成20年度

1.Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Ugawa Y. Quadripulse stimulation of the human motor cortex. 3<sup>rd</sup> International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

2.Ugawa Y Pasticity induced by quartipulse rTMS 3<sup>rd</sup> International conference on transcranial magnetic and direct current stimulation. 2008年10月 Goettingen, Germany.

3.Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, and The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. 12<sup>th</sup> International congress on Parkinson's disease and movement disorders, 2008年6月 Chicago, USA.

4.濱田雅、宇川義一、辻貞俊. パーキンソン病の rTMS 治療. 第38回日本臨床神経生理学会シン

ポジウム 2008年11月 神戸

5.濱田雅、宇川義一. 反復4連発磁気刺激のヒト大脳運動野への効果. 第38回日本臨床神経生理学会シンポジウム 2008年11月 神戸

濱田雅、宇川義一、辻貞俊. 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療. 第19回磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会 2008年11月 神戸

6.岡部慎吾、濱田雅、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激治療の開発班. 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療効果の検討. 第2回MDSJ学術集会 2008年10月 京都

7.濱田雅、宇川義一、辻貞俊、磁気刺激治療の開発班. 補足運動野反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の検討. 第49回日本神経学会総会 2008年5月 横浜

### 平成22年度

1.R Hanajima Mechanism of intracortical inhibition シンポジウム 2010年10月 29<sup>th</sup> ICN 神戸

## H. 知的財産権の出願

登録なし

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。本分担研究者は平成20年度～平成22年度に、研究計画書に従い4症例を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

4症例を登録し、これらの被験者について試験を行った。

E. 研究発表（論文発表）

- 1) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K: Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. J Rehabil Med 40(4):298-303, 2008
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 竹内直行, 生駒一憲: 経頭蓋磁気刺激療法. Clinical Neuroscience 27(9):1058-1060, 2009
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K: Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *J Rehabil Med.* 42(10):962-966, 2010
- 10) 生駒一憲：歩行障害. *Medical Practice* 27(10):1675-1678, 2010
- 11) 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



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。

一方、パーキンソン病治療のための新しいrTMSの方法を開発する目的に、シータバースト反復磁気刺激(TBS)による脳波—筋電図コヒーレンスとMEPへの効果を検討した。その結果、左運動野のcTBSにより、コヒーレンスとMEP振幅は30分後、60分後に有意に低下し、90分後には回復した。このcTBSは弱い刺激強度でごく短時間の刺激時間で、安静状態のみならず、随意収縮時のヒトの運動皮質の活動を60分以上変化させることが可能であり、今後、パーキンソン病治療にも応用できる可能性がある。

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。

一方、新たなrTMSの方法を開発する目的に、シータバースト反復磁気刺激(TBS)の健常者の運動感覚野への効果を検討した。シータバースト反復磁気刺激は、以前より動物実験では用いられていた刺激法であるが、2005年Huangらにより磁気刺激を用いて初めてヒトの運動野刺激に応用された刺激法である(HuangらNeuron20;45(2):201-6, 2005)。これは50Hz周期の3連発TMS(20msの間隔で3連発のTMS)を5Hzの周期で反復する方法で、通常の一定頻度の刺激法よりも弱い強度および少ない刺激回数でより効率的に効果を誘発できると報告されている。私どもは、このcTBSを一側運動野および感覚野に与えた後の安静時の運動野の興奮性の変化をMEPを用いて検討するとともに、右上肢の等尺性収縮時の脳波—筋電図コヒーレンスの変化を検討した。

B. 研究方法

臨床試験に関して

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(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。

TBSの健常者の運動感覚野への効果に関して

インフォームドコンセントの得られた健常成人10名(男性9名、女性1名;平均年齢27.5±2.6歳)を対象とした。Huangらの最初の報告と同じ刺激条件でcTBSを行った。すなわち8の字コイルを用い、随意収縮時運動閾値の80%という弱い刺激強度を用いて、50Hz周期の3連発TMSを5Hzの周期で40秒間反復刺激した(合計600パルス)。cTBSを

左の運動野又は感覚野(運動野の後方2cm)に与えた。また、シャム刺激(コイルを頭皮より10cm離れた刺激)も用いた。まず、8名の被検者において、コヒーレンスの導出のために、右第一背側骨間筋(FDI)の等尺性収縮中(最大収縮の15%の弱収縮)の筋電図記録と同時に脳波を脳波キャップを用いて記録した。1分間の等尺性収縮を30秒ずつの間隔をおいて計5回行い、コヒーレンスを導出した。また、7名の被検者においてcTBSのMEPに及ぼす効果も検討した。左運動野の単発磁気刺激により安静状態の右背側骨間筋より約1mVのMEPを導出した。実験のタイムスケジュールとして、コヒーレンスの導出は、cTBSの30分前、直前、2分後、30分後、60分後、90分後、120分後に行った。一方、MEPの導出は、cTBSの30分前、直前、15分後、30分後、60分後、90分後、120分後に行った。

### C. 研究結果

#### 臨床試験に関して

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。

#### TBSの健常者の運動感覚野への効果に関して

刺激前では、右FDIの等尺性収縮によりC3近傍から約20Hz前後の $\beta$ 帯域で、有意なコヒーレンスが認められた。左運動野のcTBS後、30分後、60分後で、コヒーレンスの大きさが有意に低下したが、90分後、120分後には刺激前の状態まで回復した。一方、刺激前後でC3記録の脳波の各周波数帯域のパワーに変化は認められなかった。また左感覚野のcTBS後やシャム刺激後では、コヒーレンスの有意な変化は認められなかった。

一方、MEPも左運動野のcTBS後、30分後、60分後で、MEPの振幅が有意に低下したが、90分後、120分後には刺激前の状態まで回復した。シャム刺激では、MEPの有意な変化は認められなかった。

コヒーレンスとMEPの両方の実験に参加した5名において、cTBS前後のコヒーレンスとMEPの変化には有意な相関が認められた。

### D. 考察

#### 臨床試験に関して

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。

#### TBSの健常者の運動感覚野への効果に関して

今回の検討では、運動野のcTBSにより60分以上の間、MEPおよびC3から記録される脳波と右手筋の筋電図のコヒーレンスが有意に抑制された。しかし、感覚野へのcTBSやシャム刺激では、有意なコヒーレンスの変化は認められなかった。この結果から、cTBSは、安静状態の運動野の活動のみならず、随意収縮状態の運動野—脊髄運動ニューロン間の同期活動も抑制することが明らかとなった。その点、このTBSを用いてパーキンソン病の運動症状を改善させることができる可能性があると考えられる。cTBSは運動野の2cm後方の感覚野の刺激では同様の効果を惹起できなかったことから、空間分解能が高いという利点がある。これは弱い刺激強度で効果を誘発することが出来るためと考えられる。また、40秒のごく短時間の刺激でヒトの大脳皮質機能を60分以上変化させることが可能であることから、刺激効率が良く、臨床応用にも適している。また、今回、副作用を訴えた被検者はおらず、安全性も高いと思われるので、今後、パーキンソン病治療に応用できる可能性がある。

### E. 結論

#### 臨床試験に関して

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ャ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。

#### TBSの健常者の運動感覚野への効果に関して

シータバースト刺激を用いたrTMSの方法は、ごく短時間の刺激で効率よくヒト大脳皮質の活動を変化させることが可能であり、今後、パーキンソン病治療目的にも応用できる可能性がある。

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. 松永 薫、中西亮二。rTMSのパラダイムとその効果。認知神経科学10(1):55-61、2008年。

2. Sađlam M, Matsunaga K, Murayama N, Hayashida Y, Huang YZ, Nakanishi R. Parallel inhibition of cortico-muscular synchronization and cortico-spinal excitability by theta burst TMS in humans. ClinNeurophysiol.119(12): 2829-38, 2008.
3. 松永 薫、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激のヒト大脳皮質への効果。臨床脳波 51:1-5、2009 年。
4. 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

1. 松永 薫、Murat Sađlam、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激の脳波一筋電図コヒーレンスへの効果。第13回認知神経科学会、2008年7月。
2. 松永 薫、Murat Sađlam、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。シータバースト連続磁気刺激による脳波一筋電図コヒーレンスと MEP への抑制効果。第38回日本臨床神経生理学会、2008年11月。
3. 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。
4. 松永 薫、サグラム・ムラット、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。シータバースト反復磁気刺激。第39回日本臨床神経生理学会シンポジウム3。「ヒト中枢神経刺激の新しい方法」。北九州市、2009年11月。
5. 松永 薫、Murat Sađlam、村山伸樹、林田祐樹、中西亮二。運動課題中の脳波パワーと脳波間コヒーレンスに対するシータバースト反復磁気刺激の効果。第39回日本臨床神経生理学会。北九州市、2009年11月。
6. 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

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 齋藤洋 ・ 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  
PCT/JP2007/058411,  
PCT/JP2010/59969  
特願2010-262536