

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））

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」に関する研究

分担研究者 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、難治性神経因性疼痛治療法として、有効な経頭蓋的反复経頭蓋磁気刺激法（rTMS）を確立することである。平成 21 年度に、探索的臨床研究に関して大阪大学を中心とした研究システムが確立され、症例登録が開始された。本年度、当施設では二名をエントリーし、トライアルを施行、結果を大阪大学に登録した。今後、最終結果が報告されると考える。また、より効果的な刺激法の開発として、単相性不均一 rTMS の基礎的な評価も行っている。

A. 研究の目的

難治性神経因性疼痛に対する継続的反复磁気刺激治療の治療効果と安全性を検証する目的の多施設、二重盲検試験である。また、十分に解明されていない大脳一次運動野刺激による除痛機序を、多施設、多数症例での解析を行い、より有効性の高い磁気刺激法の検討も行う。

B. 研究方法

探索的臨床研究：

多施設共同無作為化クロスオーバー比較試験として行う。被検者は2週間 10セッションのトライアルを2回行い、1トライアル目を実刺激とし、2トライアル目を偽刺激とする群と、1トライアル目を偽刺激とし、2トライアル目を実刺激とする群とに置換ブロック法を用いた無作為割付けを行う。

主要評価項目は Visual analogue scale, Short form of McGill pain questionnaire(SF-MPQ), 満足度スコア, Beck うつスケールを用いる。

当施設での目標症例数は 20 例を予定している。
(倫理面での配慮)

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し、文書による同意を得る。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。

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。

C. 研究結果

探索的臨床研究：

平成 21 年 10 月より登録を開始され、当施設では刺激担当者、評価者の設定が終了し、当施設倫理委員会の承諾を得た。本年度は二例の登録を行い、各々トライアルを施行した。結果は大阪大学に送っている。

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。

D. 考察

探索的臨床研究

3カ年、70例を目標とする探索的臨床研究が平成 21年度より開始され進行中である。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。

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、優れた難治性神経因性疼痛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

Matusmoto 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.* (in press)

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 2010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（神経・筋疾患分野））
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

分担研究者 生駒一憲 北海道大学教授

研究要旨

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、四肢切断後等の一部患者に出現する。運動障害は軽微なことも多く痛みのコントロールによりADLの改善が得られ、社会復帰が可能となるケースも多い。

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いるが、単回rTMS治療がほとんどで、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。そこで本研究の目的は、継続的な鎮痛効果を得るために連日rTMSを行い、その治療効果の継続性と安全性を検証することとした。

平成22年度は2症例を登録し研究を遂行した。

A. 研究目的

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いるが、単回rTMS治療がほとんどで、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。そこで本研究の目的は、継続的な鎮痛効果を得るために連日rTMSを行い、その治療効果の継続性と安全性を検証することである。

B. 研究方法

多施設共同無作為化クロスオーバー比較試験を行った。1トライアル目は本刺激または偽刺激を2週間(刺激日数は10日)行い、その後2週間の観察期間の後、2～5週間おいて2トライアル目としてもう一方の刺激を同様に行った。1セッションあたり、5Hz、10秒間の刺激を一分毎に10回施行した。1日1回1セッションとした。刺激部位は一次運動野で、安静時閾値の90%の刺激強度で8の字コイルを用いた。主要評価項目として疼痛尺度(Visual Analogue Scale)、副次的評価項目として、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)を用いた。

(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認された同意説明文書により

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

2症例を登録し、研究を行った。

D. 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, Ikoma 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

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））

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の継続的反復経頭蓋磁気刺激の研究

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

本研究の目的は、難治性の神経因性疼痛に対し、大脳一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激の有効性と安全性を検証することである。本班研究のプロトコールに則り、本年度7例の難治性神経因性疼痛患者に本治療を試みた。一般に強度の強い刺激刺激の方が有効な印象があり、また下肢の末端に疼痛部位があると、磁気刺激によって運動が誘発されにくく、刺激域値の同定が困難な傾向にあった。今後さらに症例を蓄積する予定である。

<p>A. 研究目的</p> <p>本研究では、難治性の神経因性疼痛に対し、大脳一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激の有効性と安全性を検証することである。</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「難治性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野の継続的反復経頭蓋磁気刺激の多施設共同研究」に関する研究班のプロトコールに従い、難治性神経因性疼痛の外来通院中患者7名（平均年齢70歳、男性5名、女性2名）を対象とした。患者にランダム割り付けを行い、偽刺激、または本刺激のクロスオーバー試験とした。これらの患者に反復経頭蓋磁気刺激として、5Hz・10秒間の刺激を1分毎に10回、5日間の連日刺激を2週間行った。評価には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を使用した。</p> <p>C. 研究結果</p> <p>症例によっては、VASで約20~25mm/100mmの改善が認められる例が存在したが、全体の</p>	<p>有効度はまだ明らかではない。</p> <p>有害事象は1例も認められなかった。</p> <p>D. 考察</p> <p>一般に強度の強い刺激刺激の方が有効な印象があり、また下肢の末端に疼痛部位があると、磁気刺激によって運動が誘発されにくく、刺激域値の同定が困難な傾向にあった。</p> <p>E. 結論</p> <p>難治性神経因性疼痛への大脳一次運動野の継続的反復経頭蓋磁気刺激を7例に対して施行した。今後、さらに症例を蓄積する予定である。</p> <p>F. 健康危機情報</p> <p>健康危機事象は現時点で確認されていない。</p> <p>G. 研究発表</p> <p>なし</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況</p> <ol style="list-style-type: none">1. 特許取得：なし2. 実用新案登録：なし <p>I. その他：なし</p>
--	---

『分担課題名』

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

(1)人為的に皮膚を痛覚低下状態にして痛み刺激を与え、その脳内認知機構を詳細に検討した。
(2)喫煙（ニコチン）が痛覚認知に与える影響を解明した。いずれの研究も、今後の経頭蓋磁気刺激法(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、私達のオリジナルな方法により、**first pain**（ちくつとした鋭い痛み）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。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。検査は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

第1実験：

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。痛覚の反応は消失したが、触覚反応は正常であり、本電極の臨床応用が可能である事を強く示唆する所見であった。

第2実験：

喫煙（ニコチン）が痛覚認知に与える影響を検討した。喫煙により、**first pain**は有意に低下したが、**second pain**は逆に増強した。ニコチンは痛覚認知に影響するが、かなり複雑なメカニズムによる事が明らかとなった。

D. 考察

第1実験の結果は、本電極が末梢神経障害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。

第2実験の結果は、痛覚認知にニコチン受容体が関与する事、しかし痛みの種類によって影響が異なる事を示した。

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（別紙4を参照）

1. 論文発表
英文原著論文 2編
日本語論文 1編
2. 学会発表
国際学会 4回
国内学会 8回

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

痛覚神経刺激装置：特願2008-264298

現在状況：未審査請求

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))

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

分担研究者 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。平成 22 年末までに目標の 7 例に対して治療を施行した。全ての症
例に対して苦痛無く安全に実施でき、有害事象は全く生じていない。一部の症
例において疼痛の軽減が認められた。

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(1999)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察している。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(2002)は20Hzの運動野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。

研究方法

外来通院中の年齢20歳以上、発症後6ヵ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（シャム）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る）。

rTMSの効果判定には以下の項目を使用する。

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

B. 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22年末日までに目標の7例に対して治療および評価を行った。難治性疼痛の原因疾患は脳出血後遺症4例、脳梗塞後遺症1例、帯状疱疹後神経痛1例、幻肢痛1例であった。治療の対象となった疼痛の部位は上肢5例、上肢近位部から頸部1例、下肢1例であった。現時点ではまだキーオープンされていないために有効性の検討はできないが、一部の症例で明らかに疼痛の軽減が認められた。治療によって疼痛が増悪した症例はなかった。

刺激に対する苦痛の訴えはなく、有害事象も全く生じていない。また入院が2回となったことに対する不満の訴えもなかった。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。

C. 考察

これまでの研究で5Hz rTMSのいろいろな疾患に対する治療的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によって両側の基底核を含む運動関連領域におけるBOLD変化が確認された。難治性疼痛に対しても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評価法として利用する予定である。また疼痛に対してはさまざまな心理的な要因が加わっている場合がある。そのような症例に対して心理的背景を詳細に検討し、疼痛に対してどのように心理的影響が加わっているのかを検討するために当教室の心療内科専門医と協力して研究を進める予定である。

H. 知的財産権

取得予定なし。

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

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

『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において、ポジトロン断層撮影(PET)と¹⁸F-FDGによる解析を簡便かつ客観的に行うための正常ブドウ糖代謝脳に関するデータベースの構築を行った。これを用いることにより、単一症例の脳ブドウ糖代謝の変化部位が健常群との統計学的画像解析法により簡便かつ非侵襲的に評価可能となった。

A. 研究目的

PETによる画像解析では分布した放射能値の変化を客観的に評価する手法として定量的方法が行われるが、トレーサー動態モデルの確立や動脈採血による入力関数の決定などが必要となり、被験者への侵襲性や拘束性も問題となることが多い。一方、定性的画像評価では健常群との比較による統計学的画像解析法により、半定量的ではあるが簡便で客観的な評価が可能である。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の¹⁸F-FDG PETによる脳ブドウ糖代謝画像を統計学的画像解析法により評価するため、健常人の測定による正常脳画像のデータベース構築を行い、症例との比較を行った。

B. 研究方法

健常人11名（男：女=6：5、42～77歳、平均56.5±11.6歳）に対して安静時に¹⁸F-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。得られた定性FDG PET画像をiNEUROSTAT (3D-SSP Analysis)を用いて正規化し、作成されたBinary dataを付属のData Base Builderを用いて加算・平均化し、正常脳のデータベースを構築した。

難治性神経因性疼痛患者2名（右視床梗塞後遺症、左下肢切断後幻痛症）に対して、非刺激時（未治療時）と刺激時（治療時）に同様のプロトコルで¹⁸F-FDG PET検査を施行し、得られた定性FDG PET画像をiNEUROSTAT内に構築された上記の正常脳データベースと統計学的に比較・解析した。

C. 研究結果

2症例ともに非刺激時に有意な糖代謝低下を示した領域のZスコアは、中脳水道周辺灰白質で2.2-3.1、左中前頭回で2.1-3.1、右中前頭回で2.6-3.2であり、これらの領域は刺激時

にも左下頭頂小葉(2.5-2.6)とともに同様の代謝低下を示した。一方、非刺激時に2症例ともに有意な糖代謝上昇を示した領域のZスコアは右中心傍回で2.5-3.2、左中心傍回で2.5-2.7であったが、刺激時にはZスコア2.0以下に低下した。

D. 考察

統計学的画像解析法は簡便に客観的な評価を得ることが可能だが、iNEUROSTATを用いた解析ではStatistical Parametric Mapping (SPM)とは異なり、標準偏差を判定値として用いるため、単一症例でも正常群との比較が可能で、トレーサーの微小な分布変化も捉えやすい。前年度の同一症例の非刺激時-刺激時のsubtraction法に比べて、今回の検討では脳幹部や前頭葉、左頭頂葉に2症例ともに軽度であるが共通性のあるブドウ糖代謝変化域が抽出可能であった。

E. 結論

難治性神経因性疼痛症例の治療前後の脳ブドウ糖代謝の変化域を侵襲性の低い定性的PET画像と統計学的画像解析法を用いて評価するための正常脳データベース構築を行った。これにより、脳ブドウ糖代謝の変化域が単一症例でも簡便に解析可能となった。

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

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

分担研究者 下川 敏雄 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 准教授

今年度も前年度に引き続いて、当該研究におけるデータセンターの業務を行った。そこでは、症例の登録、割り付け、およびCRFの回収を行っている。それに加えて、今年度は、経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート調査に対するデータ解析結果を実施した。また、臨床統計家としての研究として、ROC曲線およびアンサンブル学習法の開発を行っている。これらの応用例は、本研究とは直接的な関係はないものの、次年度の総括に向けての礎になると期待している。

研究目的

本研究では、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試験における、症例の登録、割り付け、CRFの回収・データベース作成、および統計的データ解析が主たる目的である。また、疼痛に関する、専門医師に対する経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート調査のデータベース化および統計的データ解析も実施している。さらに、本研究の内容において応用される可能性のある統計的方法の情報収集を行い、その内容を深耕ことも目的の一つとなっている。

研究方法

症例の登録および割り付けに関しては、登録確認表の回収を行い、その登録経過を逐次点検および、研究代表者に報告する。また、割り付け結果を本臨床研究の実施医師に対して報告している。また、専門医師に対する経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート調査では、回収されたアンケート結果を集計し、報告書を作成している。統計的方法の研究では、ROC曲線およびアンサンブル学習法の研究を行っている。

倫理面の配慮としては、登録確認表およびCRFは、施錠可能なキャビネットにて保管している。また、症例の割り付けは、インターネットなどの外部通信機器を接続していないパソコンを利用して行っている。さらに、電子データなどは、パソコンおよびファイルともにパスワードで管理している。

研究成果

今年度は、39症例の登録(1月20日現在)および割り付けを行った。また、CRFの回収も始まっており、次年度の研究終了に向けて順調に推移している。アンケート調査では、1113名の医師に対して実施され、疼痛の磁気刺激療法に関する知識、経験などについて調査を行い、研究代表者に総括報告を行った。また、統計的方法の研究では、ROC曲線に関する論文が1編

が掲載され、アンサンブル学習法に関する論文1編が掲載決定になっている。

結論

症例の登録は、順調に推移しており、残り14症例となっている。現在の状況において、1ヵ月に約3症例の登録があるため、次年度6月から7月での登録終了が期待できる。これは、当初の予定9月よりも数ヵ月早いペースである。また、経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート調査の結果、難治性神経障害性疼痛への経頭蓋磁気刺激療法に期待している医師は、全体の51.3%だった一方で、44.9%の医師が、どちらともいえないと回答している。これは、当該治療が新しい治療法であり、エビデンスが不足していることが大きく寄与しているようである(51.2%)。本臨床試験を通して、有効性・安全性を示すことができれば、より、関心を増すことが期待できる。また、統計的方法の研究では、ルール・アンサンブル法がアンケートの再評価などに用いることができるという結果が得られた。

研究発表

論文発表

下川敏雄・後藤昌司(2010). ベキ正規分布に基づくROC曲線の構成とその評価. 計算機統計学, 23(1), 1-23.

研究発表

下川敏雄・後藤昌司(2010). 拡張型ルールアンサンブル法とその診断, 日本計算機統計学会 第24回大会, 統計数理研究所, 東京.

下川敏雄・後藤昌司(2010). 生存時間研究におけるランダムフォレスト法とその評価, 2010年度 統計関連連合大会, 早稲田大学, 東京.

下川敏雄・辻 光宏・田中成典(2010). ルールアンサンブル法におけるグラフィカル表現法, 第26回 ファジィシステムシンポジウム, 広島大学, 広島.

Ⅲ. 資 料

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業

【難治性神経因性疼痛に対する継続的 rTMS による効果判定とメカニズム解析】(齋藤班) 班会議 議事録

2010年4月25日 11:00~13:00

千里朝日阪急ビル 14F 1号会議室 in 大阪

-----プログラム-----

1. 適合性調査の結果

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 齋藤洋一

2. 症例登録状況 今後の目標

山梨大学大学院 医学工学総合研究部 下川敏雄

3. プロトコルなどの問題点 今後の改良

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 細見晃一

4. アンケート調査

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 齋藤洋一

5. 研究費の適切な経理について

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 齋藤洋一

6. 新講座開設の説明 脳神経制御外科学(帝人ファーマ)

医薬基盤研究所研究助成

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 齋藤洋一

7. その他

出席者

所属	名前
大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科	齋藤洋一、細見晃一、圓尾知之、モリスシェイン 田村かおり
日本大学医学部 先端医学系応用システム 神経科学分野	山本隆充
福島県立医科大学 神経内科	中村耕一郎
近畿大学医学部堺病院 神経内科	中村雄作

北海道大学病院リハビリテーション科	生駒一憲
浜松医科大学 脳神経外科	杉山憲嗣
聖隷浜松病院 脳神経外科	田中篤太郎
自然科学研究機構 生理学研究所 統合生理研究系	柿木隆介
産業医科大学 医学部 神経内科学	魚住武則、安田千春
山梨大学大学院 医学工学総合研究部	下川敏雄

1、適合性調査の結果（齋藤）

2010年1月18日に実施された、多施設の臨床研究の介入調査についての報告
配布資料にしたがって説明

主な要点

- 代諾者について：本人が書字機能障害（たとえば利き手の麻痺など）で署名できない場合に立会人がサインする必要がある。

この場合においては代諾者とは異なるのではとの指摘

→立会人へ記載変更

- 倫理委員会の委員長は第3者にする必要性の指摘

→現実には実現は難しいとの理由で現状維持の方針

2、症例登録状況 今後の目標（下川）

現在の登録状況 21 症例

今月（2010年4月）8症例の登録あり 合計21症例が登録済みであるが、

今月までの目標累積症例は22.5例で-1.5症例（累積-目標）足りない状態である。

目標症例到達ペースは1か月あたり2.5症例のペースが必要と試算している

現在までのペースでは、予定終了時期(2011年11月)では56症例程度（目標70症例）になる試算です。

→現時点では今後順調な症例登録が進めば、目標症例数には十分到達可能な状況である

- 現時点（2010/04/25）での登録症例数（施設別）

大阪大学 9（例）

浜松医大 3

日本医大 2

福島医大 2

近畿大学 2

産業医大 2

北海道大学 1

合計 21 症例

- 症例の登録の手順の確認

下川が出張などで山梨大学(データセンター)に不在のことが多いとの事情もあり、今研究の症例登録票の送付は、まず事務局である大阪大学(細見宛て)に登録表の送付していただき、その後の登録票およびデータは山梨大学内で施錠管理しております。

- CRF の送付について

登録施設より CRF をデータセンター(山梨大学)へ郵送 →データ報告のみ(事務局;大阪大学)
不備があれば登録施設へCRF返送(郵送)いたします。

訂正について訂正箇所がはっきりわかるように訂正する(訂正印が必要)

質問事項

細見:2重線で消去後に訂正印の押印が必要という認識でよろしいでしょうか?

下川:それで結構です

- 症例登録における最近の状況についてのコメント

齋藤:疼痛患者に対する rTMS についての全国紙(読売新聞)での報道がなされた影響で疼痛患者に限らず、脳卒中後のリハビリ目的の治療の問い合わせも増加しています。

また、脳卒中後運動障害に対する rTMS(慈恵医大)のテレビ報道も大きく影響しているものと考えられます。各施設での現状についてはどうでしょうか?

各施設代表者意見:

基本的に疼痛、運動障害に対するリハビリ目的含めて問い合わせの増加を実感されているとの意見。その中で今研究へのエントリーが可能である患者の判別が重要であるが、問い合わせが多いことは今後のエントリー症例の増加にはつながるのではないのでしょうか。

3、プロトコルなどの問題点、今後の改良(細見)

- 運用上のお願い

登録票は阪大へF a x してください。

登録票2ページ目の記入もお願いします。

特に割り付け因子(性別、年齢、原因疾患)の欄への記入は必ずお願いします。

最も痛い部位を1か所確認してください。その部位が今研究での刺激対象部位となります。

評価用紙の記入漏れがないか、毎回チェックしてください

有害事象は因果関係のないもの不明なものも含めて報告をお願いします。

症例報告書と評価用紙はコピーして送付(郵送)してください(阪大内 下川宛て)

- 登録表・評価表における訂正箇所

01 登録票 1) 代諾者→立会人へ変更

2) 被験者識別番号(阪大0102という記載が望ましい、カルテのIDは問題あり)

3) イニシャルの項目の削除

08 後観察期間評価票(13-28 日目)

15 日目の PGIC の数字の並びが逆であったため、訂正いたします。

● 提案事項

1) 短期効果の評価を強化するか？

刺激中評価の項目を付け加えるか (VAS 評価、SF-MPQ も?)

細見：上記提案に対して出席者の意見を求めます。

山本：刺激中と刺激後で疼痛に変化があるのか？変化はあまりないのでは？

途中に評価することの理由は为什么呢。

細見：刺激中にのみ除痛効果を自覚され、刺激後には効果はほとんどないと自覚される患者もおられ、刺激中の効果も結果に反映できないかと検討した結果、上記提案を行いました。

方法としては、刺激後に刺激中および刺激直後の VAS を問う方法を考えています。

山本：刺激感の有無によって除痛の効果はかわってくるのでしょうか

生駒：刺激直後の評価はどの時点の疼痛をいうものであるかの定義ははっきりしていないと思います。

細見：厳密には決めておりませんが、基本的には刺激直後に記載をしてもらう時点での疼痛評価です。

生駒：刺激中の疼痛評価の定義は難しいです。刺激中のどの時点で評価するのも不明ですので難しい

細見：その点については、あまりはっきりとした定義は考えておりませんでした。

生駒：具体的に術中の評価を行う方法を定義してもらえたらおこなってもよいかも。

中村(雄)：患者によっては、刺激直後の評価は刺激中、刺激直後を含めて平均化して評価している可能性もあり、なかなか定義が難しいのでは。

現状をキープした方がよいのではとの意見もあり

細見：途中で評価項目に追加することにはプロトコール上問題ないのか？

下川：追加項目としての刺激中の評価は、あくまで参考程度でセカンダリーエンドポイントとして評価することが望ましく、プライマリエンドポイントに付け加えることは望ましくない
プロトコール改定をしたうえで倫理委員会を再度申請する必要性も出てきます。

また、刺激中の評価とその他の評価（現状の直後、30 分後など）の定義が変わってくると、刺激中の評価にバイアスがかかる可能性もあり、評価は難しくなることもありえます。

齋藤：以上の議論の結果より、現状の評価の維持をすることがよいのではないかとの意見が多い印象ですので、今回の評価項目の追加は見送り、現状の評価を維持します。

2) BDI (ベックうつスケール)

細見：現在は複数選択（大きい評価を採点）から、一つだけの選択に変更をすることを提案いたします。
よろしいでしょうか

→ 承諾

3) 評価用紙

評価用紙が多く、用意や集計が大変

→自動で日付や症例番号や印刷されるものを作成も今後考慮していく

下川先生より技術的には可能との意見あり

● その他(質疑応答)

山本：偽刺激と本刺激の2種類の刺激方法があることをはっきり患者に伝えるか伝えないかで、評価に違いが出る可能性があるのではないかと

偽刺激と被験者が認識した時点で患者から中止されてしまう可能性も否定できない。

「明日は来なくていいですか」などの発言のおそれがあり、当施設では偽刺激とははっきり説明していない。

今後どのように説明して言ったらいでしょうか。

細見：その他の施設の現状はいかがでしょうか。

各施設代表の意見の結果、施設によって説明の内容の違いがある

明確に伝えていない施設

(日大：2種類の異なった刺激があると説明、偽刺激、本刺激とははっきり伝えていない)

明確にと伝えている施設

(その他の施設はある程度偽刺激があることを伝えているとの意見)

倫理委員会での申請通りに行っているとの意見が多い

細見：倫理委員会、患者説明書にも記載しておりますので、その点を患者にしっかり理解してもらうことが重要であると考えます。

齋藤：刺激には本刺激と偽刺激の2種類があり、どちらの刺激を先にするか後にするかは、刺激者以外には知らされていない状況での研究であることをはっきり説明していただくようにお願いします。

4、アンケート調査について (齋藤)

患者相手の調査の場合には、個人情報の問題、患者への負担、倫理委員会申請などの施設側の負担が考えられるために今回は、脳外科、神経内科、リハビリ科等の医師を対象として行いたい

- 神経学会では可能(宇川班では行った経緯あり)(中村(雄)、魚住)
- 脳外科学会では手間がかかると書いてもらえなくなることが多い(山本)
- リハビリテーション学会 前例がないので即答できないが可能であると思われる(生駒)
→確認をお願いいたします(齋藤)

質疑応答

対象は？ 専門医のみ？ 全学会員を対象？(中村(雄)、生駒)

→サブ解析で対応可能ですので全員を対象としてもいいのではないかと思います。

(齋藤、下川)

齋藤：質問項目については疫学調査を主眼において作成する

既存の研究班とは質問項目が重複しないよう考慮する

たたき台を作成してメールで班会議メンバーに意見を聞いたうえで決定します。

5、研究費の適切な経理について(齋藤)

齋藤：他大学での不正経理発覚も報告されておりますので注意をお願いします。(注意喚起)

6、新講座開設の説明 脳神経制御外科学（帝人ファーマ）（齋藤）

新講座は7月1日開講いたします。医薬基盤研究所研究助成での講座開設です。

開講記念式典予定しており、皆様には案内状を送付いたします。

ご都合がよろしければ、御出席いただければと思います。

目的：rTMSの医学的な研究の促進

簡便な機器の開発（2年先には治験予定）

rTMSのメカニズム解析

7、その他

- rTMSのメカニズム研究（多施設研究）の推進を提案（柿木）

fMRIでのstudyが中心(患者、放射線科の協力が不可欠)

多施設での施行後にmeta analysisを行い、結果を報告できればよいと思われま

rTMS前後評価、shamとの比較が必要

症例数はn = 10~20程度が必要

今後プロトコルのたたき台を作成いたします（柿木）

各施設のfMRIでのstudy稼動状況の確認あり

研究にあたっては以下の方法で進めていく（可能性）

1) 各施設での同様のプロトコルでのstudyを遂行

2) 生理研での施行（3T MRI 3台稼動）

謝金：厚労科研での費用負担は可能

宇川班（パーキンソン病へのrTMS）ではおこなっています（中村（耕））

- FDG-PETによるメカニズム研究（阪大）

費用負担あり（一回75000円（保険診療））その費用を研究費で負担

研究費から謝金という形での費用負担は可能（上限額はあり）

- 疼痛に関する温度閾値定量評価も開始

→今後、学会等での報告も検討

経頭蓋磁気刺激療法に関するアンケート回答用紙

ご自身に関する質問です (○を付けてください)

1. 主な診療科は何ですか？

- 脳神経外科 神経内科 麻酔科
 リハビリ科 その他

2. 年齢についてお答えください

- 20～29 歳 30～39 歳 40～49 歳
 50～59 歳 60～69 歳 70 歳以上

3. 性別についてお答えください

- 男 女

4. 疼痛治療に興味がありますか？

- ある ない

5. 神経因性疼痛（神経障害性疼痛）という病態を知っていますか？

- はい いいえ

6. 神経因性疼痛を訴える患者さんの投薬などの治療経験がありますか？

- ある ない

6で「いいえ」と答えた先生は「経頭蓋磁気刺激療法に関する質問」へ

7. 6で「ある」と答えた先生にお尋ねします。年間何人くらいの神経因性疼痛患者さんを治療されていますか？

- (人くらい)

8. 患者さんの痛みの原因となった病気をお答えください（複数回答可）

- 脳の病気 脊髄の病気
 末梢神経の病気 その他 (_____)

9. どんな治療をされましたか？（複数回答可）

- 投薬 ブロック 脊髄刺激療法
 その他（_____）

10. 9で投薬に「○」と答えた先生にお尋ねします。

- 痛みは投薬で半減することが多かった
 痛みは投薬で少し減ることが多かった
 痛みは投薬で無効のことが多かった

11. 9でブロックに「○」と答えた先生にお尋ねします。

- 痛みはブロックで半減することが多かった
 痛みはブロックで少し減ることが多かった
 痛みはブロックで無効のことが多かった

12. 9で脊髄刺激療法に「○」と答えた先生にお尋ねします。

- 痛みは脊髄刺激療法で半減することが多かった
 痛みは脊髄刺激療法で少し減ることが多かった
 痛みは脊髄刺激療法で無効のことが多かった

経頭蓋磁気刺激療法に関する質問です （○を付けてください）

1. 難治性神経因性疼痛に対する経頭蓋磁気刺激療法について聞いたことがありますか？

（本アンケートの説明を受ける前に）

- ある ない

2. 今までに経頭蓋磁気刺激療法を自分の患者で施行したことがありますか？（他の施設に依頼した場合も可）

- ある ない

3. 今後、難治性神経因性疼痛の患者がいたら、経頭蓋磁気刺激療法を勧めたいと思えますか？

- 勧めたい →質問4に進んでください（質問5は回答不要）
 勧めたくない →質問5に進んでください
 もっと詳しい情報があれば考えてみる →質問6に進んでください