

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策総合研究事業）

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」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、有効な継続的反復経頭蓋磁気刺激法（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。本年度は東北大震災の影響もあり、当施設では登録患者は無かった。また、より効果的な刺激法の開発として、単相性不均一 rTMS 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復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。

(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 4 連発磁気刺激法(QPS)(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。本年度は登録症例は無かった。

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行った(Hirose et al, 2011)。また、QPS の安全性に関する確認も完了した(Nakatani-Enomoto et al, 2011)。

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年度より開始され今年度予定症例数70例が完了した。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。

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QPSが有望と考えている。QPSの安全性、ヒト運動野、感覚野への効果について基礎データが得られてきており、今後QPSの臨床応用の可能性が広がったと考える。

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

Nakatani-Enomoto S, Ugawa Y. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. Clin Neurophysiol. 2012 Jan 24.(in press)

Nakatani-Enomoto S,Ugawa Y. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). Brain stimuli. 2011, 4(4), 303-305

Hanajima R, Ugawa Y. Triad stimulation frequency for cortical facilitation in cortical myoclonus. Mov Disord. 2011, 26(4), 685-690

Hirose M, Ugawa Y. On-line effects of quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral hemisphere studied with somatosensory evoked potentials and near infrared spectroscopy. Exp Brain Res. 2011, 214(4), 577-586

2. 学会発表

榎本博之, 宇川義一. 反復単相性4連発磁気刺激を用いたパーキンソン病の運動野皮質興奮性変化の検討.第52回日本神経学会学術大会 2011年5月 名古屋

中村耕一郎, 宇川義一. 単相性4連発磁気刺激法(QPS)後効果への刺激条件の影響. 第41回日本臨床神経生理学会総会 2011年11月 静岡

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（慢性の痛み対策研究事業）
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23年度は3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、安静時間閾値の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

3症例を登録し、研究を行った。

D. 研究発表

- 1) 生駒一憲：脳血管障害のリハビリテーション。伊丹市医師会誌160:26-27, 2011
- 2) 生駒一憲：片麻痺上肢への革新的治療法。経頭蓋磁気刺激法。Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 48(3):202-205, 2011
- 3) 竹内直行, 生駒一憲：脳卒中患者に対する健側運動野への低頻度反復経頭蓋磁気刺激が両側運動および運動関連領域皮質間連絡に与える影響。Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 48(5) : 341-351, 2011
- 4) 憲克彦, 奥山真澄, 細川吉博, 遠山晴一, 生駒一憲：皮膚冷刺激が脳卒中症例における下肢運動訓練に与える影響。運動療法と物理療法22(1):49-54, 2011

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）

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、本年度さらに 2 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>A. 研究目的</p> <p>本研究は、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 2 名（73 歳、男性、および、69 歳、女性）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 20～25 mm/100 mm の改善が認められる例が存在したが、全体の有効度はまだ明らかではない。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本年度さらに 2 例に対して施行した。</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> <ol style="list-style-type: none">1. 論文発表 なし2. 学会発表 視床振戦に対し、運動野 r-TMS を施行した 1 例 野崎孝雄、杉山憲嗣、浅川哲也、山下たえ、難波宏樹 第 51 回日本定位・機能神経外科学会 2012.1.20-21, 東京 <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>
---	--

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
（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

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

ヒトに痛み刺激を与え、それに対する脳内の反応を、脳波、脳磁図、機能的MRIを用いて研究した。本年度は筋肉痛に対する脳内反応を機能的MRIを用いて解析し、皮膚刺激による痛みとは異なることを明らかにした。

A. 研究目的

基礎医学的トランスレーショナル研究を目的とし、慢性疼痛患者の大脳皮質レベルでの可塑的変化の異常を調べるために疼痛誘発性脳活動を調査し、それに対する汎用性のある評価システムの構築を図る事を目的とする。我々のグループはヒトに痛み刺激を与え、それに対する脳内の反応を、脳波、脳磁図、機能的MRIを用いて研究する。本年度は、電気刺激によって筋肉に痛み刺激を与え、機能的MRIを用いて解析した。

B. 研究方法

13名の健常被験者を対象とした。左前脛骨筋とその真上の皮膚に、被験者が痛みを感じる強度（0から10までに分けたVASの5から7程度）の電気刺激を与えて両者を比較した。各刺激は30回繰り返し与え、ブロックデザインとし、3TのMRI測定機器を用いて計測した。

（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

筋肉および皮膚への痛み刺激によって、共通して活動した部位は、視床、刺激対側の第1次および第2次体性感覚野、小脳、前帯状回、島であった。筋肉痛に特異的に活動した部位は、右扁桃核、右尾状核、右眼窩前頭野、右海馬旁回、左上側頭極、中脳。逆に、皮膚痛に特異的に活動した部位は、右淡蒼球、右中側頭回、右海馬、左海馬旁回であった。

D. 考察

皮膚の痛みと筋肉の痛み刺激に対して、共通して活動する部位は多かったが、各刺激に特異的に活動する部位もあった。

E. 結論

各部位の活動の厳密な意義付けは困難だが、筋肉痛に特異的に活動した部位は、主として情動に関係した部位であり、筋肉痛独特の鈍い痛みに関係していると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表（別紙4を参照）

- 論文発表
英文原著論文 2編
日本語論文 2編
- 学会発表
国際学会 2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。）

特になし

厚生労働科学研究費補助金

(慢性の痛み対策研究事業)

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 23 年末までに目標の 8 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 ヶ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 23 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 2 例、带状疱疹後神経痛 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 6 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。

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

武智 詩子・魚住 武則:

【てんかん治療 New Standard】その他のポイント 磁気刺激療法

Clin Neurosci 29(1) 78-80 2011 年

魚住 武則・中川 悠子:

認知症の非薬物療法 磁気刺激・認知リハビリテーション

臨床と研究 88(6) 705-708

2011 年

武智 詩子・魚住 武則:

ヒトでの可塑性の誘導 Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

Clin Neurosci 29(7) 794-796 2011 年

武智 詩子・魚住 武則・辻 貞俊:

磁気刺激の臨床応用1 現状と課題 総合リハビリテーション 39(9) 867-872

2011 年

H. 知的財産権

取得予定なし。

『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)を用いた治療効果判定を行う際には、対象となる脳内構造が微小であるため部分容積効果が発生し、集積が過小評価される。今回、同一被験者のMRI画像を用いたPET画像の部分容積効果補正法を開発し、神経受容体イメージングにおいて補正法の精度検証を行った。その結果、本法を用いることにより、病態を正確に反映したPET画像評価が可能となった。

A. 研究目的

疼痛に関連した脳機能評価では脳神経核などの脳内微小構造が対象となることが多い。しかし、核医学的画像診断法は物理的な特性上、CTやMRIの形態学的画像診断法に比べて空間分解能が劣るため、対象構造物が微小な場合には周辺構造からの放射線の混在によりアイソトープ(RI)集積の程度が過大/過小評価される。この現象は部分容積効果として知られており、核医学的画像診断法上の大きな問題点の一つである。われわれは被験者のMRI画像を用いて脳核医学画像の部分容積効果の補正法を開発し、神経受容体イメージング製剤において補正前後の評価を行い、病理学的診断と比較して補正法の妥当性について精度検証を行った。

B. 研究方法

脳核医学画像と3D-SPGR法によるMRI T₁画像が同時期に得られた被験者において、T₁画像から灰白質の画像分画を抽出し、point spreading function (ガウス関数)を重畳して平滑化処理を行い、灰白質濃度分布画像を作成する。脳核医学画像をStatistical Parametric Mapping (SPM)を用いてT₁画像に正規化処理した後、voxelごとに灰白質濃度分布画像で割り算を行い、マスクング処理をし、部分容積効果補正後の画像とする。本補正法の妥当性を¹²³I-Iomazenil SPECTを施行したてんかん症例の後ろ向き研究に適用し、焦点域のRI集積を補正前後で比較し、手術所見と対比し、補正の精度を検証した。

C. 研究結果

75症例の検討では、視覚的評価とAsymmetry index (AI)による半定量的評価に対して手術所見による確定病変を比較した結果、部分容積

効果補正後の画像は補正前の画像に比べて感度(p<0.001)、特異度(p=0.003)、精度(p<0.001)が有意に改善した。特にAIは補正後に有意に上昇し、病変部の左右差を明確にした。

D. 考察

今回考案された部分容積効果補正法はMRIによる灰白質濃度分布画像を脳核医学画像に適用しており、PET/SPECT画像のいずれにも応用可能で、灰白質-白質コントラストが高い脳血流量画像や脳酸素/ブドウ糖画像、神経受容体画像で有効な補正法である。特に解析対象が小さい脳幹部の脳神経核のRI集積においては、本法を適用することでより正確な評価が可能となる。

E. 結論

PET/SPECT画像で脳内の微小構造を解析する際に有効な部分容積効果補正法を開発した。今後、¹⁸F-FDGや¹¹C-DASBのPET画像の補正に応用し、脳幹部ブドウ糖代謝やセロトニン系神経受容体画像の正確な解析に展開可能である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kato H, Matsuda K, Baba K, et al. MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on ¹²³I-iomazenil brain SPECT images: An extended study with a larger sample size. Am J Neuroradiol. 2012, in press.

2. 学会発表

加藤弘樹、他。第51回日本核医学会学術総会(2011年10月27-29日、つくば市)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金(慢性の痛み対策研究事業)

分担研究報告

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

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

今年度も前年度までと同様に、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。今年度は、当該研究の最終年度ということで、2011年11月に予定症例数に到達した。そのため、CRFのデータ入力、および統計解析業務を行った。また、臨床統計家としての研究としては、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、新規治療法(あるいは既存治療法)に対するレスポンス探索の方法として期待できる。

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。本年度は、当該臨床試験の登録が完了したため、rTMSの有効性および安全性を評価することが目標である。

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、2011年11月に登録が完了および2012年1月にすべてのプロトコル治療が終了および全CRFが回収されたため、それらのCRFをデータ入力し、そして、統計解析を実施している。また、統計的方法の研究では、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で保管している。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、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対する70症例の登録が終了し、CRFのデータ入力、および統計解析が終了し、2012年1月14日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)合同発表会にてその結果を報告している。本結果については、現在、論文投稿を準備している。また、臨床統計家としては、アンサンブル学習法の開発を行っている。

結論

主要評価項目であるVASによる評価の結果、治療前後でのVASの減少率は、Sham刺激の場合に有意でなかったのに対して(中央値=2.3%, $p=0.057$), rTMSでは高度に有意差が認められた(中央値5.4%, $p<0.001^{**}$ *)。さらに、Sham刺激とrTMSでの減少率の比較においても、rTMSのほうが有意に減少した($p=0.045^*$)。そのため、rTMSの有効性が裏付けられた。このような傾向は、SF-MPQでも認められた。

長期的な傾向を省察した結果、rTMSのVASの平均減少量は、治療後2週間にわたってもSham刺激を下回ることにはなかった。したがって、当初予定していたウォッシュアウト期間以上に若干の効果が持続したことが推察される。混合効果モデルによる影響評価の結果、刺激(rTMS vs Sham)、および群(A群:rTMS後にSham, B群:Sham後にrTMS)のいずれにおいても、 p 値が0.001未満と高度に有意だったことから推察できる。

また、臨床統計家としては、ルール・アンサンブル法という最新のアンサンブル学習法のlasso型罰則を、elastic net型罰則に変更することで、より予測精度が向上することを示した。また、新たなグラフィカル診断の方法を提案することで、統計的データ解析の過程のなかでルール・アンサンブル法を活用するための土台づくりに成功した。

研究発表

論文発表

下川敏雄・辻 光宏・後藤昌司(2011). Elastic Net 罰則によるルール・アンサンブル法とその応用. 応用統計学, 40(1), 19-40.

Shimokawa, T. and Goto, M.(2011). Hierarchical cluster analysis for multi-sample comparisons based on the power-normal distribution, Behaviormetrika, 38(2), 125-138.

Ⅲ. 資 料

厚生労働科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業
「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」
平成 21-23 年度 班会議

2011 年 4 月 9 日 13:30～15:30

千里朝日阪急ビル 14F 第 5 会議室 in 大阪（千里中央）

-----プログラム-----

1. 挨拶（いきさつの説明）
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学 齋藤洋一
2. 症例登録現状報告 今後の予定
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 下川敏雄
3. アンケート調査報告
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 下川敏雄
4. 分配金について
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学 齋藤洋一
5. メカニズム研究について
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学 齋藤洋一
6. 質疑応答
7. その他

出席者

所属	名前
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学	齋藤洋一、細見晃一、松崎大河（帝人ファーマ）
大阪大学大学院医学系研究科 核医学講座	下瀬川恵久
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学	圓尾知之
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

山梨大学大学院 医学工学総合研究部	下川敏雄
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
近畿大学医学部堺病院 神経内科	中村雄作
産業医科大学 医学部 神経内科学	安田千春
帝人ファーマ株式会社 在宅医療開発推進部	宮崎 正

1、挨拶（齋藤教授）

厚生労働省：神経筋疾患の分野で予算削減の方向性を打ち出している。

問題：症例登録数が少ない

成果が少ないなどの点で予算削減に踏み切る可能性が高い。

慢性の痛みという分野が新設された

今後はこの分野に当研究班は組み込まれる

今年2月、報告会に出席し、当研究班の進捗状況を報告。

今年度は「慢性の痛み分野」で採択（1年限りの新規採択）

現時点では当研究班の多施設共同研究は症例数としては順調にしていることも報告。

2、症例登録現状報告 および今後の予定（下川敏雄 先生）

現在（2011年3月現在）で、61症例の登録 / 目標70症例 順調にしている。

2011年6月までの登録で70症例はクリアできればよい。

2011年10月で終了予定。

施設別の登録症例数 （別紙参照）

背景因子 （別紙参照）

性別（男性>女性）、年齢（60以上）、原因疾患（脳損傷）が多い

CRFの記入法等の説明（細見先生）

VASはmm単位で記入してください。

MPQ 感覚的表現、情動的表現を分けて記入してください。

CRFに関しては1ページ目に開始日時、登録番号を記入すればよい形式にしています。

調査票、評価表のコピーを下川先生宛に郵送してください。

3、アンケート調査報告（齋藤先生、下川先生）

日本神経学会：専門医のリストは宇川先生にご尽力いただき入手することができ、専門医にアン

ケートを郵送した。

日本脳神経外科学会

個人票は出せないとのことであったが、代議員の名簿は OK (web 上でも公開されているため) で代議員に対してアンケート調査を郵送した。

ペインクリニック学会：OK (学会から送付という形でアンケートを実施)

リハビリ学会：生駒先生のご尽力で専門医名簿をいただき実施した

中には名簿の使用に対し、非通知設定での苦情の電話が 1 件あった。

アンケート調査結果説明 (下川先生) 別紙参照

- 被検者のプロフィール
診療科、年齢、性別に分類しグラフ表示 (総数 1113 名)

- 神経障害性疼痛に対する治療経験
疼痛治療の経験への興味、病態の知識とを解析
疼痛治療に対する興味と神経障害性疼痛に関する知識には有意な関連性が認められた。

- 治療疾患の種類
脳の病気
脊髄の病気
末梢神経の病気

- 治療法と効果の関係
投薬
ブロック
脊髄刺激療法

治療方法として最も選択されていた投薬治療法では

半減+少し半減の割合が最も低かった。

ブロック、刺激療法と比較して投薬の治療効果が 10%程度低かった。

脊髄刺激療法は投薬療法よりも 2 倍ぐらい効果がありそう

薬物+ブロック ブロックのほうが効果ありそう

薬物+脊髄刺激 脊髄刺激のほうが効果あり

ブロック+脊髄刺激 脊髄刺激のほうが効果あり (グラフ参照)

- TMSの施行と知識の関係
経頭蓋磁気刺激療法の施行と経頭蓋磁気刺激療法の知識に関連性が認められた。

- TMSの治療の継続の希望
肯定、否定の理由の説明（詳細は図を参照）
- TMSへの期待について
半数以上が期待しているという結果
すすめたくないという否定的な意見は数%程度だった。

質問

アンケート調査の対象の背景の違いがある（さまざまな診療科がある）
専門分野別での意見の違いは？

データ的には可能なので今後施行予定（下川先生）

麻酔科の反応は良好
脳外科では反応はまあまあ△
個々の診療科ごとの解析も今後考慮していく。

4、分担金の配分について（齋藤先生）

症例登録数に比例して配分
宇川、生駒先生の尽力に対しては少し多めに配分した。
分担金の配分は表にして配布

5、メカニズムの研究について

- 1) 柿木先生のご提案で fMRI による研究を進めている。
京都大学においても fMRI を施行（TMS 前後で）
TMS 刺激中に fMRI を施行する必要がある
問題点：ケーブルが長いのですぐに power down してしまった。
発熱の問題
- 2) FDG-PET を使用した研究（下瀬川先生）
健常人でのデータベースの構築はできているので、今後研究の開始は十分可能である。

rTMS の問題点

温度度上昇の問題
対応策：扇風機（日大）、
クールコイル（MRI 対応にカスタマイズが必要）
パワーの問題 80～90%程度に down してしまう
（MRI 用はケーブルが長いため）

6、質疑応答、その他

慢性痛に対する厚労省および世間の期待は高く、力を入れているので実績が上がれば、今後の継続も可能であるのでは（柿木先生）

ペインクリニック学会の委員が TMS は侵襲的ではとの指摘あり。

評価がおかしいのではと問い合わせたところ、再度学会としてその委員に説明され、治療方法の趣旨を理解され納得されたとのこと。

厚生労働科学研究費補助金 慢性の痛み対策研究事業
「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」

平成 21-23 年度 班会議

2011 年 11 月 27 日 13:30～15:30

千里朝日阪急ビル 14F 第 1 会議室 in 大阪府豊中市（千里中央）

-----プログラム-----

1. 挨拶
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学 齋藤洋一
2. 多施設共同研究結果概要
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 下川敏雄
3. 刺激方法の確認
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学 細見晃一
4. 旅費精算について
5. 閉会

出席者

所属	名前
大阪大学産学連携本部 脳神経制御外科学	齋藤洋一、細見晃一、松崎大河（帝人ファーマ）
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学	圓尾知之
日本大学医学部 先端医学系応用システム	山本隆充
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
大阪大学大学院医学系研究科 核医学講座	下瀬川恵久
山梨大学大学院 医学工学総合研究部	下川敏雄
北海道大学医学部 リハビリテーション科	生駒一憲
近畿大学医学部堺病院 神経内科	中村雄作
産業医科大学 医学部 神経内科学	魚住武則
浜松医科大学 脳神経外科	杉山憲嗣
福島県立医科大学 神経内科	中村耕一
帝人ファーマ株式会社 在宅医療開発推進部	金谷 浩

1、挨拶（齋藤教授）

➤ これまでの研究経緯の説明

研究班が開始されてから3年経過し、予定の登録症例数である70症例の登録が完了した。

すべてのデータを回収したのち、解析データを公表する方針。

本日は、現在までの回収データでの解析の途中経過について提示する。

➤ 次の3年の申請について

厚労科研申請

慢性疼痛に対する新規の募集はないことが確定した。

慢性疼痛分野における今年度の総額予算の1億3000万のうち

来年度は1億1000万に減額される。

他の分野での継続で考慮したが、慢性の痛みについての研究はいずれも除外されている。

以上より、今後の3年間については現行研究の継続はできないことになったことを報告。

申請については、新規の他の分野での提出を考えている。

2、多施設共同研究結果概要 統計解析レポート 下川敏雄先生

➤ 症例の集積

70症例の目標は到達した。（両群とも35例ずつ登録）

最終治療終了は2か月後（年明け）予定。

➤ 症例登録数（合計70例）

大阪大学	37例	北海道大学	5例
浜松医大	9例	日本大学	3例
産業医大	8例	福島県立医大	3例
近畿大学	5例		

➤ 背景

性別	男	44例
	女	26例
年齢	<60才	25例
	≥60才	45例
原因疾患	脳損傷	56例
	その他	14例

➤ 結果 有害事象なし

✓ VAS 減少率

短期効果： Sham 刺激よりも、明らかに rTMS（本刺激）のほうがVASの減少率が高い

刺激方法（sham/real） p<0.001

刺激後（直後/60分後） p=0.0132

回数 繰り返し効果は認めない。

長期効果： 有効性は認めなかった（統計学的有意差なし）

✓ SF-MPQ

短期効果： VAS 同様に sham 刺激との比較で rTMS(本刺激)の有効性を認めた。

刺激方法 (sham/rTMS) <0.001

刺激後 (直後/60 分後) <0.001

回数による傾向変化あり

回数によって減少量は減ったのか? No

繰り返し効果で徐々にベースラインが低下し、減少率が低下しているように見えているだけ。

SF-MPQ では VAS と違って 60 分後の戻り率が少ない。

長期効果： 長期的な有効性も認める。

VAS では、1 時間後の結果では有意差なし

SF-MPQ では、1 時間後の有意差あり。

質疑応答

SF-MPQ と患者満足度との関連は？

質問票に関しては何らかのバイアスがかかっている可能性は？

持ち越し効果について

Sham と rTMS のどちらが先かによる持ち越し効果の解析の必要性あり

以上についても解析の段階で評価していく。

3、刺激方法の確認

施設間での差がある。各施設で刺激方法の差 コイルの種類、向きについて確認

➤ 確認結果

	機器	コイル	体位	コイルハンドル (顔面・手)	コイルハンドル (足)	Navi	Sham コイル
北大	Magstim super rapid	70mm ダブル	座位	後方 4 5 度	なし		
福島	Magstim super rapid	70mm ダブル	座位	後方 4 5 度	LM		
日大	Magstim super rapid	70mm ダブル	座位	後方 4 5 度	AP	使用	
浜松	Magstim super rapid	70mm ダブル	臥位	前方 4 5 度	LM	使用	
近大	Magstim super rapid	70mm ダブル	座位	後方 4 5 度	AP		
阪大	Magstim super rapid	70mm ダブル	臥位	前方 4 5 度	AP	使用	使用
産業 医大	日本光電		座位	後方 4 5 度	なし		

5、旅費精算 (秘書 杉田)

旅費の精査

メールでの旅費精算の詳細の記載の依頼 (記載後メールにて返信お願いします。)