

第12回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

講演集

磁気刺激による パーキンソン病の治療

2001年11月7日

日本都市センターにて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学 木村 淳1

1 rTMS のラットにおける機能薬理学的検討

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学 菅野 学、眞野行生、中馬孝容2
北海道大学大学院医学研究科 機能薬理学 松本真知子、吉岡充弘

2 パーキンソン病に対する rTMS による治療

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学 岡部慎吾、宇川義一、金澤一郎10

3 パーキンソン病に対する最近の外科治療

日本大学医学部 脳神経外科 片山容一22

4 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (9)

—経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS) の最近の動向—

産業医科大学 神経内科 辻 貞俊34

事務局連絡

5 反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケート集計結果

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学 眞野行生44

はじめに

木村（アイオワ大学） 磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会を開かせて頂きたいと思います。この研究会はエーザイ株式会社の共催で毎年この時期に行っておりまして、今年で12回になります。当番世話人の先生を中心にプログラムを組んでおりますが、今年は東京女子医科大学脳神経外科の河村先生にお願いしました。主に連続刺激の臨床応用と安全性ということで、河村先生に司会をして頂きます。そのようなことも含め、最近皆様のところにアンケートが来たと思いますが、その結果も事務局を担当しています眞野先生から最後に少し説明して頂きたいと思っております。それでは、河村先生、よろしくお願い致します。

河村（東京女子医科大学・脳神経外科） では早速始めさせて頂きたいと思います。本研究会も回を重ねまして、もう12回になりました。これまでは磁気刺激の安全性というようなことを中心に磁気刺激の方法論や、それからそちらにいらっしゃる上野先生にお願い致しまして生体工学の基礎的なお話、それから辻先生には毎回文献的な検討考察を加えて頂きました。それから臨床応用面で言いますと、今までは検査機器としての使用の段階で検討が主で、治療機器というか治療応用という面は少ないように思われます。ご承知のように昨今臨床応用として、depression や今日のテーマでありますパーキンソン病、あるいは小脳変性疾患などの治療にどんどん応用されるようになってきております。そして基礎的なお話もご承知のように serotonin とか GABA とか noradrenaline といった神経伝達物質の基礎的なお話やイオン・チャンネルのお話、それから messenger RNA のお話というようなことがどんどん出てきております。そういう中で、日本におきましても、ご承知のように東京大学の金澤先生が班長となります「脳磁気刺激による神経難病治療開発に関する研究」というのがございまして、その一つにパーキンソン病が選ばれております。そういった背景がございますので、今回はお手元のプログラムにありますように、本研究のテーマと致しまして「磁気刺激によるパーキンソン病の治療」を取り上げました。どうか時間の許す限り活発な検討、議論をして頂きたいと思います。そのために、発表の先生方には大変申し訳ございませんですけれども、時間厳守ということで出来るだけディスカッションの時間を多く取りたいと思います。先ほど木村先生からのお話にありましたように、先だっってお願ひ致しました磁気刺激のアンケートの結果について、最後に眞野先生の方から報告がございます。

今日の演題は四つでございます。早速ですけれども、最初の演題と致しまして、「rTMS のラットにおける機能薬理的検討」、北海道大学リハビリテーション医学の菅野 学先生、よろしくお願い致します。

1 rTMS のラットにおける 機能薬理学的検討

北海道大学大学院医学研究科・ 菅野 学、眞野 行生、
リハビリテーション医学 中馬 孝容
北海道大学大学院医学研究科・ 松本 真知子、吉岡 充弘
機能薬理学

ラットを用いた連続経頭蓋磁気刺激の機能薬理学的検討について発表致します。

パーキンソン病患者などに対するリハビリテーション医療では意欲の減退や不安などの情動障害により、十分な効果を上げられないことがあります。一方で、連続経頭蓋磁気刺激（以下 rTMS と略します）は、中枢神経系機能に変化を引き起こすことが知られています^{1,2)}。現在では、うつ病を含む神経精神疾患に対し治療効果を有する可能性が示唆されています^{3,4)}。パーキンソン病患者の情動障害に対しても rTMS の臨床応用が期待されますが、動物モデルを用いた行動解析についてはあまり多くの報告がありません⁵⁻⁷⁾。そこで rTMS に関して行動学および神経化学的に検討致しました（表 1）。

行動学的検討として高架式十字迷路法（以下 Plus-maze test と略します）を用いて抗不安作用と刺激条件、すなわち刺激の train 数および処置日数と刺激の強度に関して検討致しました。

表 1 目的

連続経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS）に関して、以下の方法を用いて検討する。

- (1) 行動学的検討
- (2) 神経化学的検討

磁気刺激はスライドに示した刺激装置と 8 の字コイルを用いました。コイル出力は側面から撮影した磁気分布図でお示しします。コイルの各 wing は左右に 130 度の角度をなし、装置出力 100 % で intersection 部の直下 2 cm において 1.0 Tesla を示していました。

実験は 10~13 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いました。磁気刺激はラットの前頭部の直上 2 cm にコイルの intersection 部が垂直になるように保持しました。刺激条件は 25 Hz、1 秒間の刺激を 1 train とし、train interval を 2 分間取り、1 日 5 trains を連続 3 日間処置しました。また 5 trains もしくは 15 trains を 1 日のみ処置した群との比較を行いました。こちらが Plus-maze test です。壁のある enclosed arm、壁のない open arm の滞在時間と進入回数を不安の指標としました。Plus-maze test は 3 日間処置群では最終刺激の終了 1 時間もしくは 4 時間後のいずれかに、1 日処置群では刺激終了の 4 時間後に各々 10 分間測定致しました。これらの実験に先立ち、urethane 麻酔下で上肢の運動閾値を測定致しております。上肢の運動閾値は装置出力 40.4 % でした。

出力 40 % を用いて 3 日間 rTMS 処置終了 1 時間または 4 時間後での行動学的変化を検討しました。rTMS 処置終了 4 時間後の場合と同じ時間帯に実験を行った無処置ラット群を control 群としました。また出力 40 % で音のみの刺激を与えた群を sham 群と致しました。上段に open arm spent time、下段には enclosed arm spent time をお示ししています。rTMS の処置の終了 1 時間後、4 時間後共に open arm spent time の増加、ならびに enclosed arm spent time の減少が見られております。

次に、total arm entry の回数および open arm entry の比率を検討致しました。上段に total arm entry の回数、下段に open arm entry の比率を示しています。Total arm entry の回数に関しては各群間で明らかな差は見られませんでした。一方、rTMS 処置終了の 1 時間後および 4 時間後共に open arm entry の比率が増加していました。以上の結果から、出力 40 % で 3 日間 rTMS 処置した場合に抗不安作用が生じることが推察されました。

装置出力 40 % での 1 日または 3 日間の rTMS 処置ラットにおける行動学的変化を検討致しました。行動観察は全て最終刺激の終了 4 時間後に行っています。上段に open arm spent time、下段に enclosed arm spent time を示しました。5 trains を 1 日のみ処置した rTMS 群では、open arm spent time に変化は見られま

せんでした。一方、3日間のrTMS処置により control 群、sham 群と比較して open arm spent time の増加ならびに enclosed arm spent time の減少が見られました。しかし、15 trains を1日で処置した rTMS 群にはこのような変化は見られませんでした。

次に、total arm entry の回数と open arm entry の比率を検討致しました。Total arm entry に関しては control 群、sham 群と比較して rTMS 群で明らかな違いは見られませんでした。Open arm entry の比率は3日間の rTMS 処置群においてのみ増加が見られております。以上の結果から、rTMS の抗不安作用の出現には一定の処置期間を要することが推察されました。すなわち、1日のみでは抗不安作用は見られず、3日間の反復処置により抗不安作用が見られております。

行動学的変化に及ぼす刺激強度の影響を検討致しました。すなわち、20%から80%の装置出力を用いて3日間の rTMS 処置終了の4時間後での行動学的変化の結果を示しております。Sham 群は各刺激強度での音のみを処置しております。出力40%および60%の刺激強度で open arm spent time の増加が見られました。しかし、20%および80%の刺激強度ではこのような変化は見られませんでした。

次に、total arm entry の回数および open arm entry の比率を検討致しました。Total arm entry の回数に関しては各群間で明らかな差は見られませんでした。出力40%および60%では下段に示しましたように open arm entry の増加が見られました。しかし、20%および80%ではこのような変化は見られませんでした。以上の結果から、rTMS の抗不安作用の発現には刺激閾値が存在することが示唆されました。すなわち、出力40%および60%が抗不安作用の至適刺激強度であると思われました。

行動学的検討の結果のまとめです。3日間 rTMS 処置群、出力40%および60%では open arm spent time ならびに open arm entry の比率が増加しました。一方で、total arm entry には変化が見られませんでした。出力40%の1日 rTMS 処置群、5 trains および15 trains では open arm spent time ならびに open arm entry の比率は変化しませんでした（表2）。

続いて、行動観察の結果を基に神経化学的検討を行いました。すなわち、rTMS の急性処置と3日間の rTMS 処置による prefrontal cortex での dopamine

表 2 結果（行動学的検討）

- 1) 3日間 rTMS 処置群（装置出力 40 %および 60 %）では、open arm spent time ならびに open arm entry の比率が増加した。
一方、total arm entry には変化がみられなかった。
- 2) 装置出力 40 %の 1 日 rTMS 処置群（5 trains および 15 trains）では、open arm spent time ならびに open arm entry の比率は変化しなかった。

（以下 DA と略します）および serotonin（以下 5-HT と略します）の細胞外液中の濃度の変化を microdialysis 法を用いて検討致しました。

手術は右側の prefrontal cortex（以下 PFC と略します）に guide cannula を留置しました。rTMS の急性処置は urethane 麻酔下に probe を挿入して 3 時間後からサンプリングを開始しました。サンプリング開始 1 時間後に出力 40 %および 80 %を用いて急性処置を行いました。コイルは定位脳固定装置により頭表上 2 cm に保持しています。なお、磁気刺激施行の際には FEP（フッ化エチレンプロピレン）製の guide cannula、probe、および固定用ネジを使用しております。

3 日間の rTMS 処置ラットを用いて Plus-maze test 施行時の神経化学的検討を行いました。rTMS の出力は 60 %を用いております。rTMS の最終刺激後、直ちに probe を挿入しホームケージに戻して 3 時間後にサンプリングを開始しました。1 時間のサンプリングの後に Plus-maze test を施行しております。20 分間の測定の後、再びホームケージへ戻しております。Microdialysis 法は 20 分毎にサンプリングを行い、HPLC-ECD 法により PFC における DA および 5-HT の細胞外液中濃度の変化を検討致しております。

まず、出力 40 %および 80 %を用いた急性 rTMS 処置による神経化学的検討の結果です。本検討は urethane 麻酔下で施行しております。サンプリング開始 1 時間、すなわち 0（ゼロ）分値でのサンプルの測定値を 100 %として無処置の control 群と出力 40 %および 80 %を用いた急性 rTMS 群との DA および 5-HT の変化を百分率表示したタイムコースを 180 分まで示しております。上段に DA、下段に 5-HT の変化を示しておりますが、共に control 群と比較して明らかな差は見られておりません。

Plus-maze test 施行時の PFC の神経化学的検討の結果です。対照として Plus-maze test を行わず、ホームケージ内で handling 処置のみを行った handling 群を用いております。左に各々の群のサンプリング開始 1 時間での測定値を 100 % として、DA の変化を百分率表示したタイムコースを示しております。Plus-maze 群では handling 群と比べて DA の細胞外液中の濃度が増加を示しております。右に 100 分までの曲線下面積（以下 AUC と略します）を示しました。Plus-maze 群では handling 群と比較して有意に増加を示しております。

続いて、PFC での 5-HT の変化を検討致しました。5-HT の変化を百分率表示したタイムコースを示しています。Plus-maze 群では handling 群と比較して 5-HT の細胞外液中の濃度が増加を示しております。100 分までの AUC でも、handling 群と比較して有意な増加を示しております。

3 日間の rTMS 処置ラットの Plus-maze test 施行時の神経化学的検討の結果です。無処置の control 群としては、先ほどお示した Plus-maze 群を使用しております。Sham 群としては出力 60 % で音のみを処置した群を用いております。タイムコースでは、DA の変化に各群間での差は認められませんでした。100 分までの AUC においても各群で明らかな違いは見られませんでした。

続いて、PFC における Plus-maze test 施行時の 5-HT の変化を検討致しました。タイムコースでは rTMS 群で control 群および sham 群と比較して Plus-maze test 施行時の 5-HT の増加が軽減される傾向が見られました。100 分までの AUC においても有意な減少が見られております。

サンプリング開始 1 時間、すなわち Plus-maze test 施行の直前に得られたサンプルから probe の recovery 補正を行った基礎遊離量を求めました。DA、5-HT 共に基礎遊離量には各群間で明らかな差は見られませんでした。

3 日間の rTMS 処置ラットの Plus-maze test 施行時の行動学的解析の結果をお示しております。行動解析での open arm spent time を示しました。10 分間の行動観察で rTMS 群では control 群、sham 群と比較して open arm spent time の増加の傾向がありました。より詳細に、0 分から 5 分まで、5 分から 10 分までの 2 区間に区切って比較検討を行いました。rTMS 群では特に 0 分から 5 分までにおいて control 群と比較して open arm spent time が有意に増加しておりました。以上の結果から、microdialysis 条件下においても行動学的検討で示された抗不安作用が再現されているものと思われました。

表3 結果（神経化学的検討）

- 1) 急性 rTMS 処置では、urethane 麻酔下ラットでの PFC における細胞外液中の DA および 5-HT 濃度に変化はなかった。
- 2) Plus-maze test により、PFC では細胞外液中の DA および 5-HT 濃度が有意に増加した。
- 3) 3 日間 rTMS 処置群では、Plus-maze test による PFC における細胞外液中の 5-HT 濃度の増加が軽減された。

表4 結論

行動学的ならびに神経化学的検討から、ラット前頭部の 3 日間-連続経頭蓋磁気刺激は抗不安作用を有する可能性が示唆された。

神経化学的検討の結果のまとめです。urethane 麻酔下ラットにおける急性 rTMS 処置では、PFC における DA および 5-HT の細胞外液中濃度に変化は見られませんでした。ラットの PFC では Plus-maze test により handling 群に比較して DA および 5-HT の細胞外液中濃度が有意に増加を示しておりました。3 日間 rTMS 処置群では Plus-maze test により PFC における 5-HT 細胞外液中の濃度の増加反応が軽減される傾向がありました（表 3）。

以上、行動学的並びに神経化学的検討からラット前頭部での 3 日間の連続経頭蓋磁気刺激は抗不安作用を有する可能性が示唆されました。ところで、前頭前野の磁気刺激では、大脳基底核との間に関連性を持つことが示唆されています⁹⁾。今後、情動のみならず、運動調節に関しても連続経頭蓋磁気刺激による影響を比較検討していきたいと考えております（表 4）。

[文 献]

- 1) Gerschlag W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455, 2001.

- 2) Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **44**:269-273, 1994.
- 3) George MS, Wassermann EM, William WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* **6**: 1853-1856, 1995.
- 4) Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* **47**: 314-324, 2000.
- 5) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* **112**:1367-1377, 2001.
- 6) Keck ME, Welt T, Post A, Muller MB, Toschi N, Wigger A, Landgraf R, Holsboer F, Engelmann M. Neuroendocrine and Behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* **24**:337-349, 2001.
- 7) Fleischmann A, Prolov K, Abarbanel J, Belmaker RH. The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res* **699**: 130-132, 1995.
- 8) Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* **21**: RC157(1-4), 2001.

[討 論]

司会・河村 ご発表どうも有難うございました。Microdialysis 法で DA と serotonin 系を測られたわけですが、これは大変小さいもので、値を正確に出すのが難しいかと思いますが、フロアーの方でどなたかご質問あるいはコメントがございませうでしょうか。上野先生、よろしくお願い致します。

上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学） 有難うございました。25 Hz・1 秒間を 1 train として 5 trains ということは、1 日に 125 発ですね。なぜこれを 1 日に 1000 発とか、10 倍か 100 倍にはしなかったのでしょうか？

菅野 Preliminary に刺激をたくさん与えた検討はあるのですが、有効な刺激条件を探す際には、たくさん与えてしまいますと別の音刺激だとか handling 処置だとかによる別なものだと思うのですが、artifact 的に freezing behavior が多く見えてしまいますので、結局 preliminary から一番効果が発現し易いプロトコルを探し出したという検討ですので 125 発と、その他の学会発表や論文などを見ますと少ない刺激量になっているかと思います。

上野 もう一ついいですか。Plus-maze test ということをやっていますけれども、後の方とも関連すると思いますが、私たちは、他の高周波の電磁界の影響で、T-maze でラットを走らせていて、そうして餌をやっていろいろ学習行動をやっているのですけれども、どうして Plus-maze test を選ばれたかを教えて頂きたいと思います。

菅野 報酬だとか記憶学習に伴う抗不安作用を測る際には、前提条件をいろいろ整備しなければいけないものですから、今回の Plus-maze test は肩書きどおりにいきますと記憶学習によらない抗不安作用ということで、非常に単純な系として調べられるのではないかと思います。

上野 有難うございました。

司会・河村 他にございますでしょうか。あと2分位時間がございますけれども。よろしいでしょうか。dopamine と serotonin を測られていて、dopamine の動態と serotonin の動態、別々に出されているのですけれども、例えば、dopamine の変動に付随して serotonin 系がどうかというご研究はこれからでしょうか。

菅野 はい、これからして行きたいと思います。ただ、serotonin と dopamine に関して言いますと、condition の fear みたいなものと、抗不安薬を投与しますと、dopamine も serotonin も一緒に落ちてくることがありまして、この場合では記憶学習によらない不安という状況の test であるということと、dopamine と serotonin の解離、解離と申すものかちょっと分からないのですけれども、変化に差がありますから、これは一つ抗不安作用を調べる上でも面白い点なのかなと思いました。あと Plus-maze test に関しましては serotonin 系を動かす治療薬などの場合にはなかなか測定しづらい系ではあるのですが、今回は非常にきれいな形で見えたので preliminary に探しました抗不安効果というのはかなりピンポイント的なプロトコルを見つけれられたのかなと考えています。

司会・河村 どうも有難うございました。ちょうど時間になりましたので、次に移りたいと思います。次は今回のメインテーマでございますので、いろいろな議論があらうかと思えます。ご発表の先生一つ時間をよろしくお願い致します。「パーキンソン病に対する rTMS による治療」、東京大学神経内科の岡部慎吾先生、よろしくお願い致します。

2 パーキンソン病に対する rTMS による治療

東京大学大学院医学系研究科・
脳神経医学専攻 神経内科学

岡部 慎吾、宇川 義一、
金澤 一郎

「パーキンソン病に対する連続磁気刺激による治療」という表題で発表させて頂きます。この検討は厚生労働省の「脳磁気刺激による神経難病治療法の開発に関する研究」という研究班のテーマとして、多施設の協力の下に治療としての連続磁気刺激法の有効性を検討する目的で昨年の夏より実施されてまいりました。

これまでパーキンソン病だけにとどまらず、神経変性疾患を対象とした幾つかの連続磁気刺激治療の報告がありますが、パーキンソン病だけに限っても、報告により治療に用いた刺激のパラメーターが様々で、その治療効果も有効であったり、一方では無効であったとして報告されており、治療効果は五分五分であるという状況だと思われます。そういった背景を考えても、今回我々が行った統一的なプロトコルで、多数の施設の参加の下、多数の症例の検討ということは非常に重要であったと考えております。

まず、今回の研究の概要について述べさせて頂きます。参加各施設において症候性パーキンソニズムを除くパーキンソン病患者さん6例を対象としております。ヤールの重症度分類でII度～IV度を中心とした患者さんで、症状が安定していること、生活環境や抗パーキンソン病剤の服薬内容に変化がない状況を維持できることを原則としています。心疾患や悪性腫瘍など直接的に生命予後に係わるような全身的な問題や、股関節変形症や膝関節症などといった歩行障害を起こすような基礎疾患を持たない患者さんを対象としました。実際の刺激は、entryして頂いた6名の患者さんを、東大では封筒法を用いて無作為に2名ずつ、運動野の刺激、それから後頭部を刺激する場合と、sham刺激を行う場合の3種類の刺



図 1 Sham stimulation

激方法に振り分けました。実際の刺激の際には、どの患者さんにも耳栓をして頂いて、刺激コイルは直径 12~16 cm の円形コイルを用いました。さらに sham 刺激様の電極をどの患者にも装着しました。例え運動野刺激でも、コイルの中心を Cz に置く以外に、sham 刺激の条件と合わせるために Cz と Cz の外側 6 cm の場所にプラセボ電極を置きました。さらに刺激部位による効果を見る目的で inion にコイルの中心を置いて後頭部刺激も行いました。刺激強度は運動野を円形コイルで十分に刺激できる強度という前提で、利き手側の FDI を弱収縮した状態での motor threshold の 1.1 倍の強度を用いました。後頭部刺激でも同じ強度を使用しました。また運動野刺激も後頭部刺激でも、2 回目以降もずっと同じ刺激強度を続け、刺激回数は全例でコイル内の誘導電流の向きが反時計周りのものを 50 回と、時計回りにしたものをさらに 50 回、計 100 回の連続刺激を一度の治療としました。刺激頻度は 5 秒に 1 回、0.2 Hz です。このようにして real stimulation の条件を設定してさらに control としての sham 刺激を追加し、3 刺激方法の比較を行おうとしたわけです。このプロトコルではさらに幾つかの点で特色があります。それはまず、sham 刺激で頭皮に電気刺激を加えるということで

す。

ではその sham 刺激をどのように行ったかというと、Cz の部分に陰極、Cz の外側コイルの下 6 cm の部分に陽極を置き、頭皮の感覚閾値の大体 2 倍位の強度で末梢刺激装置から電気刺激を加えております。その頻度と回数は磁気刺激と同じ条件です。音も無視できない重要な磁気刺激に伴う要素であると考え、磁気刺激装置に接続したもう一つのコイルを患者さんの頭から離れたところで電流を流して音を発生させることとしました。勿論、患者さんの頭の上には刺激装置に接続しない状態のコイルを他の刺激の場合と同様に置いてあります (図 1)。

評価ですけれども、評価期間は刺激中の 8 週間、刺激後も継続して 8 週間、合計 16 週間行いました。磁気刺激の治療は週に 1 回、毎週 1 回行っておりまして 8 週間続けました。表 1 の矢印の部分がそうです。8 回刺激をしましたので合計 800 発の刺激を患者さんにしたことになっています。評価は、パーキンソニズムの評価目的に UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Score) を使いました。それから、うつ症状の評価という目的で Hamilton Rating Score of Depression (HRSD) を使って刺激前とその後 4 週毎にうつ症状の評価をしました。さらに、患者さん本人の自己申告により、毎週刺激前に visual analogue scale を用いて、自己評価していただきました。

ここにもう一つ特色があって、評価を担当する医師と実際に刺激をする医師とは別の方をお願いしました。評価して頂く先生に対しては患者さんの刺激方法は entry 終了まで blind にさせて頂いた点が第 2 番目の特徴です。また本研究は各参加施設において倫理委員会ないしは当該委員会会議にて承認を得て行うこととしております。ここまでがプロトコルの説明です。

表 1 磁気刺激治療と評価の time course

	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	12w	16w
UPDRS	↑	↑		↑		↑		↑	↑	↑
Hamilton	↑			↑				↑	↑	↑
自覚症状	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
磁気刺激	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

それでは結果の報告に移ります。まず、entryして頂いた患者さんの症例の内訳です。総症例数は76例で、うち中止・脱落例は11例でした。運動野刺激では31例、中止・脱落例が3例、後頭部刺激では23例で同じく5例、sham刺激では22例で同じく3例の脱落がありました。中止・脱落症例の内訳ですが、「来院せず」が一番多くて4例です。転医された方も2例いらっしゃいました。報告された中にはうつ症状が増悪したものが2例、dyskinesiaが悪くなった1例という報告もありましたが、報告書を見た限りでは少なくともrTMSの直接的な影響ではなく、刺激を始める前から悪化傾向にあったものが週毎に刺激と無関係に悪化し、外来で対応しきれなくなったということが事実のようです。それからたった1例でしたが、刺激をしていくうちに頭髪が薄かった方に発毛効果を認めたという報告も頂いております。

続いて、患者さんの背景として幾つかの項目で3刺激群での分布の状態に差があるかどうかを検討しました。性別、年齢、罹病期間、発症年齢、ヤールの重症度分類のいずれでも統計的な有意差がなく、ほぼ同一であることを確認しました。

まず、UPDRSによる評価の結果について説明します。3群の治療開始時のscoreは、one-factor ANOVAによる検討では有意差はありませんでした。

続いて3群の刺激とそれから治療経過との間の関係を見る目的でrepeated ANOVAによる検討を行いました。3群と治療経過の間には交互作用はなく、3群間のUPDRSに対する影響という点で3群間に差はありませんでした。ただ治療経過はUPDRSのscoreの変化に対して有意に影響していることがわかりました。これに対してpost-hoc analysisにより検討したところ、運動野刺激と後頭部刺激では第4週目にinitialのポイントに比べて有意な変動があり、sham刺激では後半の、第8週目、第12週目、第16週目で有意な変動を認めました。

今度はHamilton scoreについて検討しました。UPDRSの検討の際と同様に3刺激群の治療開始時のscoreには差がないことを確認しております。

刺激と治療期間の間でrepeated ANOVAを行いました。刺激法と経過の間には交互作用はなく、また3刺激群の間にもHRSDに対する影響に対して3群間の差はありませんでしたが、UPDRSの結果と同じように治療経過がscoreの変動に影響を与えていました。同じようにpost-hoc analysisにより検討すると、Hamilton scoreに関してもUPDRSの変化と同様に治療により有意な改善傾向

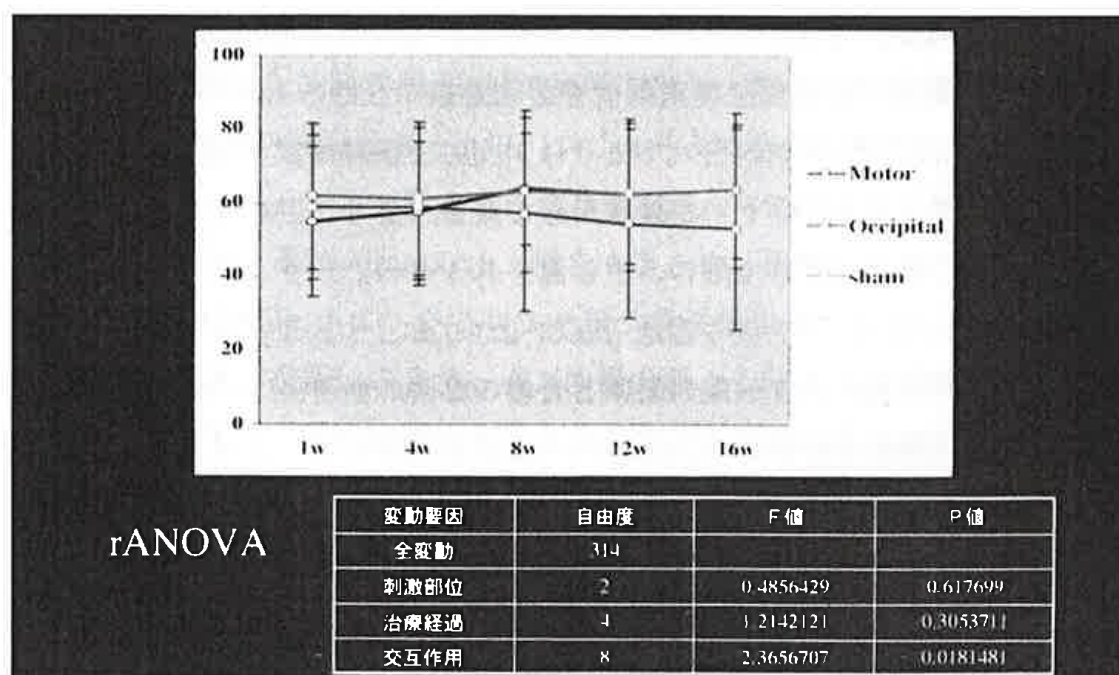


図2 自覚症状の変動

が見られております。つまり後頭部刺激では有意な変化は示しませんでした。運動野刺激、sham 刺激とも後半の第8週、第12週、第16週の部分で有意な改善が認められました。

最後に自覚症状の変化について検討しました。治療開始時の score に差がないということのをこれまでと同様に検討し確認しております。

治療経過と3刺激法との間で repeated ANOVA を実施しました（図2）。刺激方法と時間経過は有意な影響を与えていませんでしたが、経過と刺激法との間に交互作用を認め、効果のパターンが違ってきているという結果が明らかになりました。

最後になりましたが、以上の結果を踏まえると、rTMS はパーキンソン病の治療に対して一応有効であったと結論付けられると思います。しかしながら、その効果には3刺激方法の間で統計的に有意な差はありませんでした。しかも、sham 刺激でもある程度の治療効果を認めました。全体としては3群で有意差はありませんでしたが、層別解析をすると、運動野刺激の中でも有意に効果がある集団がどうも存在している可能性は否定できないと思います。今回の我々の検討は、同様な他の研究においても十分に sham 刺激の実施方法を検討すべきである

という点で重要であったとも考えます。

参加施設一覧をお示しします（図3）。これだけ多くの施設、多くの先生にご協力頂いて今回の研究が進みましたことを本当に大変感謝しております。どうも有難うございました。

参 加 施 設	代表者
国立精神神経センター 国府台病院 神経内科	湯浅龍彦
北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学分野	眞野行生
産業医科大学 神経内科	辻 貞俊
京都大学大学院医学研究科 脳統御医科学系 臨床神経学専攻	幸原伸夫
東北大学医学部附属病院 神経内科	志賀裕正
久留米大学医学部 脳神経外科	島本宝哲
東京都立神経病院 神経内科	小森哲夫
九州大学大学院研究科 脳研臨床神経生理	飛松省三
信州大学 第三内科	橋本隆男
順天堂大学 浦安病院 神経内科	三輪英人、 宮下暢夫
自治医科大学 神経内科	藤本健一
三重大学医学部附属病院 神経内科	町井克行
国立療養所 米沢病院 神経内科	鯨井 隆
国立療養所 道北病院 神経内科	榎本博之
国立療養所 筑後病院 神経内科	岩下 宏
国立療養所 川棚病院 神経内科	福留隆泰
国立療養所 宇多野病院 臨床研究部	久野貞子
国立療養所 中部病院 神経内科	加知輝彦
群馬大学医学部 神経内科	岡本幸市
近畿大学医学部 堺病院 神経内科	中村雄作
大分医科大学 脳神経外科学講座	藤木 稔
香川医科大学 第三内科	峠 哲男
鳥取大学医学部 脳神経内科 臨床神経学	中島健二
大津市民病院 神経内科 神経難病治療センター	廣田伸之
東京大学医学部附属病院 神経内科	金澤一郎

図3 共同研究施設

[討 論]

司会・河村 どうも有難うございました。時間をちゃんと守って頂きまして。今回のかなり厳しい条件下でしかも非常に多くの factor を整理されております。今までいろいろな施設から出されてかなり効果が有る、無いというようなご発表がたくさんありますけれども、今回統一した形でこのような結果が出たわけでございます。フロアーの先生方、またこの研究に携わりました他の施設の方、どなたでも結構でございますから、何かコメントなりご質問ございますでしょうか。はい、どうぞ、木村先生お願いします。

木村（アイオワ大学） Sham 刺激と実際の刺激を例えば僕が受けたとしたら、その鑑別は不可能ですか？

岡部 先生に実際させて頂いたということであれば、鑑別は可能だと思います。

木村 僕には分かる訳ですね？これは sham だとか。

岡部 ただ sham の何たるかとか実刺激の何たるかを全くご存じない患者さんであれば、分からないはずですよ。一度でも TMS を受けたことがある方では sham と分かります。

木村 だからあなたが自分でやれば勿論分かるわけだな。

岡部 はい、分かっています。

木村 どうして分かるというか、何が分かるのですか、筋肉が動くから？

岡部 私も教室で磁気刺激をさせて頂いておりますが、さんざん刺激されていますので、刺激が入ったか入らないかは多分分かると思います。

木村 宇川先生でも分かりますか？

宇川（東京大学大学院医学系研究科・神経内科学） 恐らく分かると思います。

幸原（神戸市立中央市民病院・神経内科） これは例数が 76 例、解析したのは六十何例ですね。例数が少ないということが統計学的な有意性に与える影響の問題です。この程度の数では、大前提として有意差は非常に出難いということになっているように思いますが、その辺の影響というのはどうでしょうか。

岡部 確かにおっしゃる通りだとは思いますが。今回検討したのは 76 例で、中止・脱落 11 例と申しあげましたけれども、この研究会に合わせる目的で報告をまとめ終わった頃にまたさらにちょっと追加で何例かは集まってきてはいます。ただそれを合わせてもとても 100 例には届かない状況なのです。あと歩行や運動

に支障のある患者さんに、毎週刺激させて頂くために毎週通院して頂くというのは実際難しい点があったとは思いますが、これに関しては確かに仕方がないという気がしております。

司会・河村 他に、上野先生どうぞ。

上野（東京大学大学院医学系研究科・医用生体工学） たくさんの成果の結果を聞かせて頂いたのですが、磁気刺激は効果があった、しかし sham も効果があったという表現ですが、私は理解に苦しむのですけれども、一般的にそういった結論は acceptable なのでしょうか？

岡部 Acceptable かどうかはちょっと分からないのですけれども、パーキンソン病という病気に対しての効果で、プラセボが結構効き易い病気であるのかなという気はしております。実際抗パ剤をパーキンソン病の患者さんに飲んで頂いた際も、「効くんだよ」「効くんだよ」と言ってあげた方がとてもよく効くというのは実地で経験することが多々あるので、パーキンソン病はプラセボ効果が十分に影響し得る疾患であることを再確認できたのかなと私は思っています。

上野 Sham control も効果があったということは、磁気刺激の結論は結論できないというのが結論ではないでしょうか。

宇川 スライドを作った時には「あれでいいかな」と思ったのですけれども、今聞いているとまるで効果があるように見えてしまいますね。私どもが言いたかったのは、患者さんに磁気刺激をしている医師が効果があるという印象を持っていることには、agree だという意味で一番最初の文章を書きました。そして、sham とははっきりした有意な差が出なかったということは、rTMS が頭の中に電流を流して何かをしているということを positive に証明することはできないというのがわれわれの結論です。無理矢理層別解析して、例えば年寄りのパーキンソン病には効くというデータを出すこともできますが、基本的には統計的にほとんど有意ではありません。しかも自覚症状については有意ではなかったわけですから、clinical に使えるほど有意でないというのが私の結論です。そのような言い方はあまり強いのでちょっと柔らかくしたら、上野先生に誤解をされてしまったというのが本音です。ところで、幸原先生がおっしゃっていた n が少なすぎるので n を増やせば有意になるのではないかという点ですが、確率を見てもらうと分かりますけれど、30%、40%です。これは7%、8%ではないから、ちょっと n を増やして本当に有意になるというふうには普通は予測できないと思いますが、統計の専門家でないとよく分かりません。

栗村（米沢市立病院・神経内科） Cz に中心を置いたとき（運動野刺激）の治療では4週で効果があったけれども頭皮の電気刺激では12週で効果があったので両方とも効果があったという言い方をされましたけれども、普通は刺激終了後に

効果があるのは止めたからだと解釈するべきだと思います。4週目と8週目では sham 刺激と比べて運動野刺激は効果があったというように解釈できるのではないのでしょうか。

岡部 刺激はプロトコール上も申しあげましたが、毎週1回やっていて、確かに刺激前と刺激後というように比べる場合もあるとは思いますが、ちょっとした刺激でもよくなる方は実際大勢というか中にはいらっしやったので、そこで改善したポイントが一番その週で良ければ「改善した」というように解釈しました。

宇川 多分それは生物学的に4週が一番効果があるという何らかの reasonable な理由があって、そこを一番比較するんだということならば、その部分の効果だけに注目して multiple comparison をやって有意差を出すことはできると思います。しかし、その理由はないです。それから、4週で一番効果があって8週で戻っています。8週間続けて刺激をしているのに8週では有意な効果がなくなっています。ですから、そこを何かその4週までは効くけれどやっているうちに効かなくなるといような生物化学的な reasonable な理由があれば、4週を比較したということで4週目には効果があるけれど、8週では戻ってしまうようなことを、磁気刺激ができると言ってもいいと思うのですが、そういう理由がないと思います。逆に sham 効果が段々段々16週まで良くなっているということは何を意味していてどういう理由があるかということの説明しない限り、有意に何かがあったという言い方をしてはいけないと考えます。ただわれわれがあそこだけをとって、効果があると、見たいなと思ってそこで検定すればひょっとすると……。4週目の三つの刺激の comparison をやっているですか？

ちょっと、今すぐ分からないので。あともう一つは、4週目で occipital もほとんど同じ平均値になっています。ですから、ここに効果があると言うだけの reasonable な根拠がない限り一般的には acceptable ではないだろうと思います。だから ANOVA をやって time は effective であると。3群にもう差がないので本当のところは無理矢理層別解析することの意味がどこまであるのか、これはちょっとまた統計の専門家と相談しないと分からないかもしれませんが。薬を accept する時にいろいろな手を使うと思うのですが、そのような方法を使えば何らかの差が出てくるのかもしれませんが。ですから、もうちょっと幾つかの factor で層別解析をしようかなと思っているんですが、あの図を見ても分かると思うのですが、層別解析をすると motor の方は大体 even に効くけれど他は効いたり効かなかったりして、結局統計的には有意ではないということになると予想します。統計はわれわれが見て判断した結果を他人に納得させるための手段ですから、それで言えない限りなかなか難しいのではないかなと思うのですが、どなたか意見がありますか。木村先生どうですか。先生が治験の責任者だった場合に、これは症例を増やして続けようと思われるのでしょうか。

木村 ダメだと思うのですけれど。あとで眞野先生がアンケートの報告をなさる

と思いますが、寄せられたコメントの一つに、これはちょっと効くかもしれないけれどもあまり大したことがないから、私は患者にはするけれど自分が患者だったらやらないというのがあったんですね。やっぱり治療法としてするためには患者が本当に効いたと思うことも必要だと思います。統計的に有意差が確立されなければ無理と思うのですけれど。先生は、御自分が患者だったら治療としてどうされますか。

岡部 まず、東大では私が患者さんに刺激させて頂いていましたけれど、少なくとも東大の症例は皆さん別に喜んで頂いておりません。それを見る限り私はお薬を頂ければいいかなと思います。

司会・河村 そろそろまとめなくてはいけない時間ですけれども、眞野先生どうぞ。

眞野 この結果をもう少し分析して頂けるという話ですが、その他の抜け穴というのは何かあるだろうかということをちょっと考えるのですけれど。そうすると刺激条件や刺激方法などということかもしれないのです。昔、島本先生がパーキンソン病にはかなりの効果があるという発表をされているのですけれど、島本先生の話の話を聞きますと、条件を決める時に、もう少し前の方に刺激をしてるんだよ、というようなこともおっしゃっていたのですけれどね。そういうところがこの study では抜けているところかなというように思います。

廣瀬（金沢医科大学・神経内科） 今と同様の質問です。途中で聞き漏らしたかも知れませんが、先生が occipital 刺激をされたのは control に比較的近いという意味でされた訳ではないのですか？ Motor control に occipital が影響を与えるからという意味でしょうか。そういう点で、眞野先生がおっしゃったように pre-motor なりあるいは SMA のようなところを刺激するのももう一つあればよかったのか、これからやるべきなのか、その辺が一番良いのではないかというふうに思っているのですが。

岡部 一応後頭部を選んだ理由というのは、恐らく今先生がおっしゃったような SMA や prefrontal の部分とかと違って、あからさまに motor とあまり関係なさそうなところということで確かに control と似た意味はあるということになります。

司会・河村 宇川先生どうぞ。

宇川 これどんどん長くなってしまうと思いますが。後頭部を選んだ第一の理由は、次に脊髄症小脳変性症の検討をするのですが、そのために前もって知っておくかということです。SMA 刺激についてですけれど、round coil の中心を Cz において前の edge は SMA を刺激しています。ですから、実は 8 の字コイルで場所を絞るとか、それから勿論 dorsal lateral prefrontal だとか SMA とか pre-

SMA とかを刺激するという手はあると思うのですが、実は全国規模で行うためどこにでも 8 の字コイルがあるかとか、刺激頻度についても持っている機械でできる範囲とかいろいろな制限があって今回はあのような形になったのと、もう一つは既に報告されている方法があround coil で、あの intensity であの Hz で効くというレポートがあったのでやった訳です。あの時、もっと前の方がよいと言う人もいましたが、島本先生も最初に決めた時にいらっしゃったのですが、結局この形でまとまりました。

司会・河村 有難うございました。大体出尽くしたかと思うのですが、今日はパーキンソン病に磁気刺激が非常に良いだろうと期待して来られた方もいらっしゃるかと思うのですけれども、今回研究班でやって頂いたのはあのような極めて限られた条件で、それから厳密な評価でしかも多施設でという特別な条件の中での総合評価の結果です。これはもう絶対崩せないちゃんとした本邦における rTMS の治療結果ですので、これを踏まえて皆さんで前進して頂きたいと思うわけです。丁度時間になりましたので、どうも長い間有難うございました。

では、第 3 席、次はがらりと趣向を変えまして、パーキンソン病に対する外科的な方面から、片山先生にお願いした訳ですが、治療効果や磁気刺激に対するいろいろなメカニズム、そういったものを理解していく上にも非常に参考になろうかと思ってお願い致しました。では、片山先生、よろしくお願い致します。

3 パーキンソン病に対する最近の外科治療

日本大学医学部・脳神経外科

片山 容一

磁気刺激とはほとんど関係がございませんので、大変恐縮ですが、ご参考になればと思ひまして、ご指名でございますのでお話をさせていただきます。

今日は、視床下核刺激のお話を致します。私どもは、本年1月までに120例の不随意運動に対しまして脳深部刺激療法（DBS）を実施致しました（表1）。そのうち70例がパーキンソン病で、40例が視床下核刺激でございます。私どもは、手術を行いまして6～8カ月経った時点で、神経内科医による double blind evaluation を行っておりますが、それが現在22例、39電極になっております。この分析の結果をお話したいと思ひます。実際に刺激している日と刺激していない日を比較するわけでありまして、患者さんは刺激を切られるのを大変嫌がるものですから、なかなか協力して頂ける患者さんが増えてまいりません。それで現在やっと22例になったという状況でございますが、出来る限り厳密にこの治療法の効果をはっきりとさせたいという気持ちから double blind evaluation をしている訳でございます。

表1 DBS for involuntary movements

<i>Etiology</i>	<i>Stimulation site</i>	<i>No.</i>
■ Post-stroke	Vop-Vim	25
■ Parkinson's disease	Vop-Vim, GPi, STN	70
■ Others	Vop-Vim, GPi	25
Total		120

表 2 Surgical and stimulation procedures for STN-DBS

- MRI-guided (SurgiPlan, Elekta)
- Ventriculography
- Semimicroelectrode recording
- DBS electrodes: Medtronic 3387-28
- Bilateral placement of electrodes
- Intensity: 1.0-2.5V, Pulse width: 0.09-0.21 ms
- Frequency: 120-160Hz

電極の設置は MRI 誘導の定位脳手術で、脳室造影を必要に応じて行っておりますが、基本的には準微小電極によりまして視床下核を同定し、これを基準に電極を置くという方法を使っております。電極は極間距離が 1.5 mm で 4 極並んでいるものを使っております。基本的には両側同時手術を行っておりますが、一側だけの症状が非常に強い場合には、一側だけ埋め込むということもしております。刺激強度は 1.0～2.5 ボルト、刺激の幅は 90μ 秒～ 210μ 秒、周波数は 120～160 Hz でございます (表 2)。

図 1 が刺激電極でございます。視床下核を貫いている四つの電極のどれかを選んで刺激をするというようにしております。準微小電極が視床下核に入ります

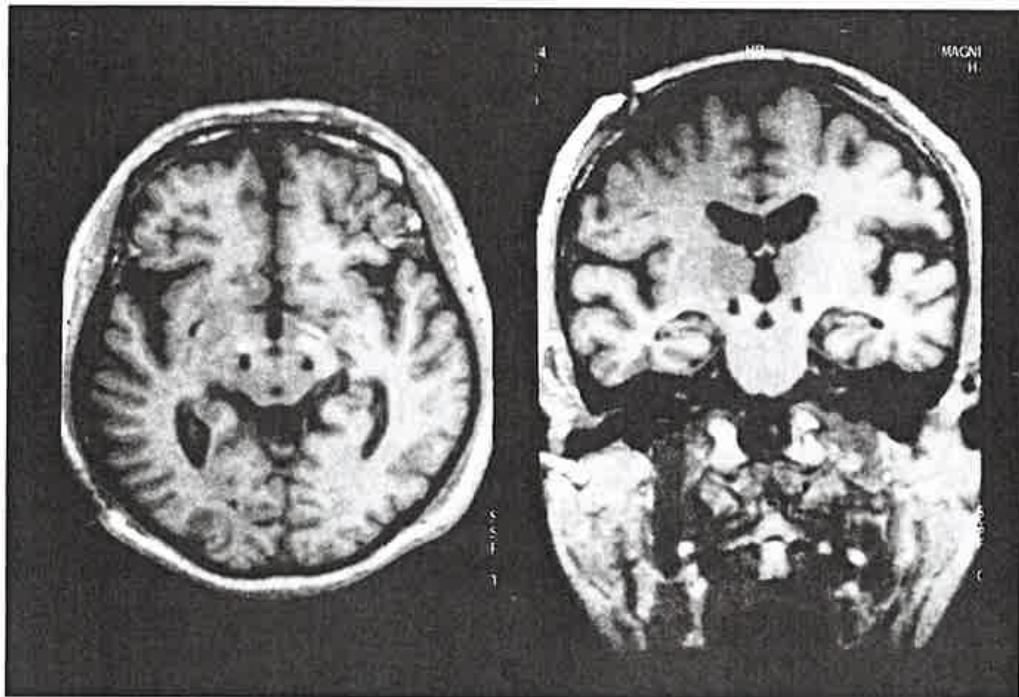


図 1 両側視床下核に電極が留置されていることを示す MRI

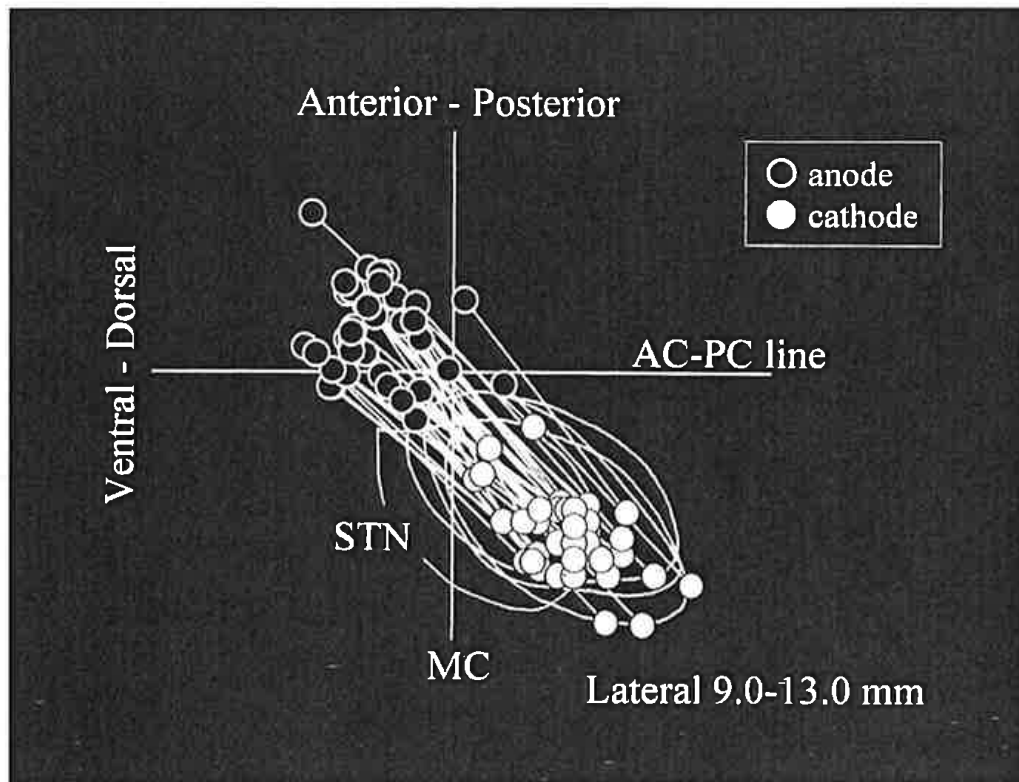


図2 視床下核と使用されている電極の位置

と、細胞活動が突然非常に旺盛になりますので、視床下核の表面を通過したことがすぐ分かります。図2が、この位置を基準にして、6カ月から8カ月経った時点で、患者さんが一番効いていると思っている電極の位置を示したものです。四つの電極が並んでおりますので、そのどれを使うかは患者さんがどれを好むかということにかかっております。結果を集計してみますと、全ての症例で一致しておりましたが、陰極が視床下核内に入っておりまして、陽極が視床下核の背側にあるという電極の選択をしておりました。単極刺激も試しておりますけれども、現在のところ、この双極刺激で視床下核の主に背側を大きく挟むような刺激が最も好まれるという結果になっております。

Evaluation は、手術後6カ月～8カ月の時点で、その患者にとって最適の薬剤の内服を継続したまま、刺激をしない日と刺激をしている日、1日12時間 UPDRS の score を採りまして、それを比較するという方法でございます。パーキンソン病の患者というのは、1日のうちでも非常に score の良い時と悪い時がございますので、どの時点で evaluation したかによって結果がバラバラになってしまいますので、私どもはこの12時間の間くり返し周期的に evaluation して、score が一番悪い時と score が一番良い時、これを off-period と on-period とい

うふうに呼びまして、この二つの score を出しております。

Dopa に対する反応性がある、少なくともかつてかなりの期間あった、しかし現在では dopa だけではパーキンソン病の症状をコントロールできなくなったという、そのような状態の患者さんを対象にしている訳でありますけれども、そのような criteria で entry を致しましても、かなり違った種類の患者さんが入ってきてしまいます。それで、全部の患者さんを一緒に比較しますと、結果がよく分からなくなりますので、三つのグループに分類しました。

一番目のグループ A は、日本にかなりたくさんいる患者さんのようでありすけれども、dopa の副作用が強いために十分な量の dopa を内服できない患者さんたちです。Agonist を含めて dopa equivalent dose に計算して表示してございますが、平均 231 mg しか内服していないというグループでございます。全然内服できないという人も入っております。その状態でパーキンソン病が進行して来る訳でありますから、結果として悪い時にはステージ III～V に相当する状態になってしまっています。この僅かしか dopa を内服できない状態で、もはや日常生活に大変困るようになったというグループであります。

二番目のグループ B でありますが、こちらは dopa の投与量が平均 732 mg で、かなりの量を内服しております。これだけの量を内服しているのに off-period の時にはステージ IV～V の状態になってしまうところまで進んだ患者さん達です。ただ、この人達は on-period の時にはステージ III ぐらいのところにございまして、wearing-off のために 1 日の motor fluctuation が激しくなったというグル

表 3 対象とした患者グループ

- | |
|---|
| ■ Group A: <i>Minimally or intermittently immobile with low-dose levodopa (n=9)</i>
Stage III-V (Off-period)/II-III (On-period)
Levodopa equivalent dose=231.3+168.9mg/day |
| ■ Group B: <i>Intermittently immobile with high-dose levodopa (n=8)</i>
Stage IV-V (Off-period)/III (On-period)
Levodopa equivalent dose=732.5+270.1mg/day |
| ■ Group C: <i>Continuously immobile and unresponsive to levodopa (n=5)</i>
Stage V (Off-period)/IV-V (On-period)
Levodopa equivalent dose=596.0+293.8mg/day |

ープであります。

三番目のグループCですが、これもかなりのdopaを内服しております。dopa反応性が段々乏しくなってきた、off-periodは勿論、on-periodにもステージIV～Vの状態になってしまったというグループであります。これは、かなり病態が進行して、これこそdopaではもうどうしようもないというようになっているグループだと思います。この三つのグループに分けて分析を致しました（表3）。

図3がUPDRSの振戦のscoreであります。今申しあげましたグループA、これはdopaの副作用が強くてあまり大量に内服できない、そのためにscoreが悪くなっているグループであります。Bがmotor fluctuationが非常に激しい患者です。Cが大量のdopaを内服しているけれどもonでもoffでもscoreが悪いというグループであります。注目して頂きたいのは、この三つのグループいずれも刺激している日と刺激していない日を比較しますと、明らかに差がございます。例えば、グループAのon-periodですと73%のscoreの減少となっております、はっきりした有意差がございます。この差が脳深部刺激療法の効果であるというように見て頂ければよい訳です。

図4は筋強剛のscoreであります。これも三つの群いずれも有意差を示しております。これだけの効果を脳深部刺激療法はもたらしめているという訳であります。

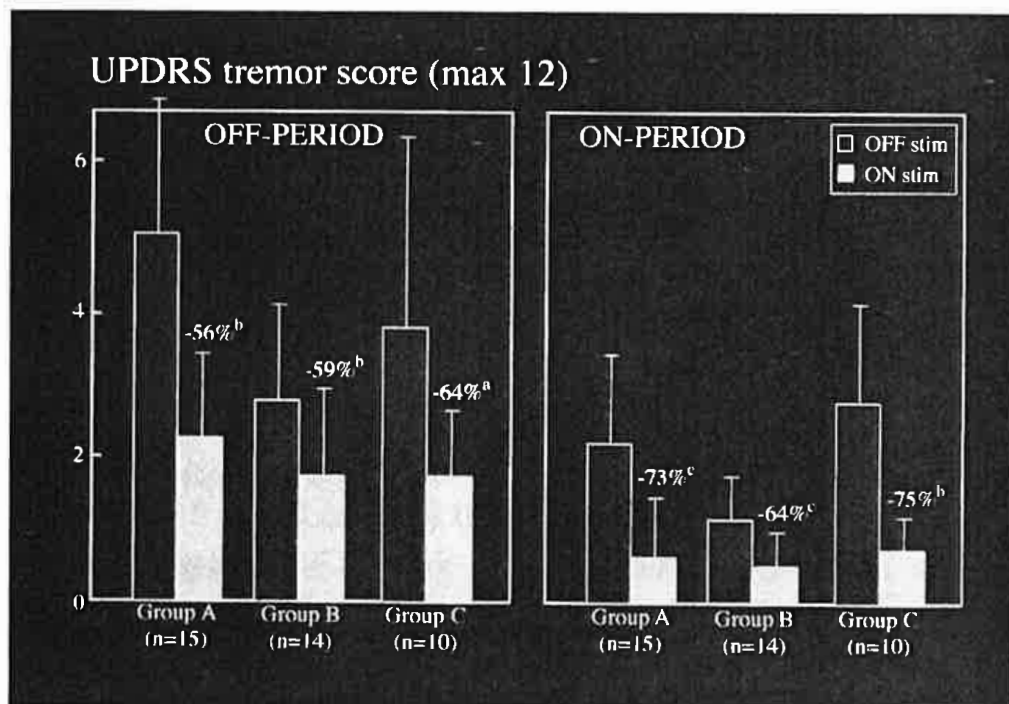


図3 視床下核刺激の振戦に対する効果

ところが、無動の score を見てみますと、全然様相が違ってまいります (図 5)。このグループ A と B には off-period で有意差がございます。ところが、グループ C には全く効果が出ておりません。Dopa 反応性が非常に乏しくなってきた患者では、dopa の効果以上の効果を視床下核刺激に期待できないと

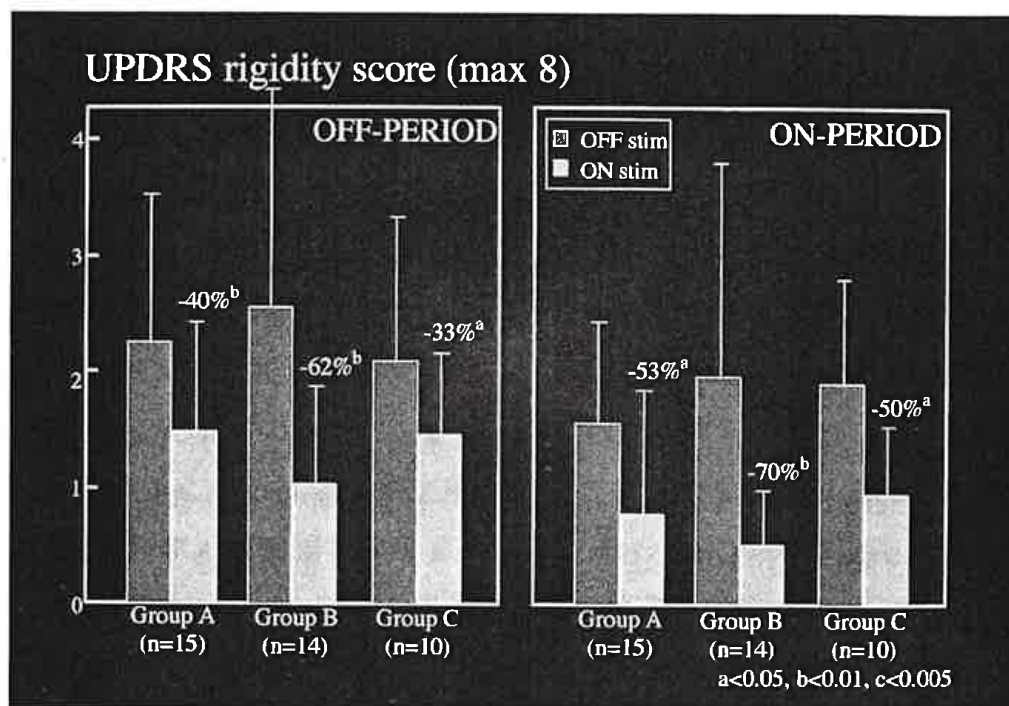


図 4 視床下核刺激の筋強剛に対する効果

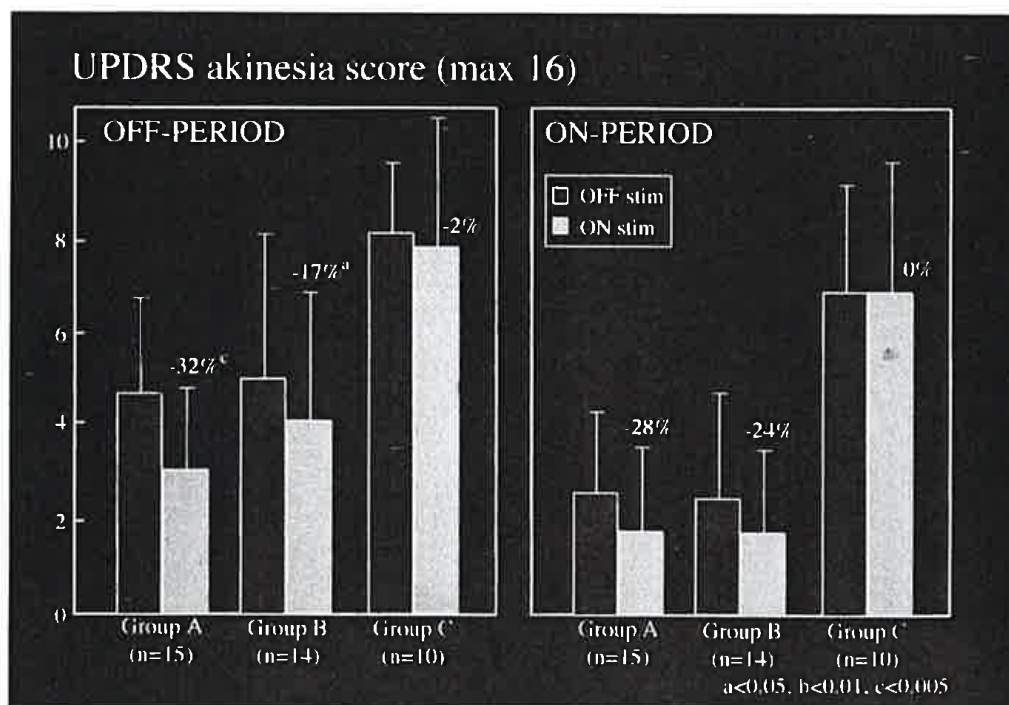


図 5 視床下核刺激の無動に対する効果

いうことを意味していると思います。

今度は gait score です (図 6)。UPDRS には gait の score が三カ所位ございますのでそれを全部足した score を出しておりますが、やはり同じでありまして、dopa 反応性がなくなってまいりますと、視床下核を刺激してもほとんど効果がないという結果になっております。グループ A と B には効果があるようです。グループ B には有意差が出ておりませんが、個々の患者を診ておりますと gait にも十分な効果があると実感しますので、その実例をビデオで供覧したいと思います。

グループ B に属する患者さんですが、これが on medication で off-period、もう自分で歩くことは全くできません。体を持ち上げてあげれば立たせられますけれども、最初の一步が出ないので歩けないという状態です。立つことだけはできますけれども、移動はもうできないので、車イスでナースステーションまで来てもらって evaluation をしているところであります。非常に動きが遅くなっております。後ほど刺激中のものをお見せ致しますのでご記憶頂きたいと思います。非常に時間をかけて線を書いております。これ位の幅になりますと、なかなかできない。表情は無表情で全く動かない、動けないという状態でございます。既に視床下核に両側電極を埋めてありますので、この患者さんに刺激を行ってみま

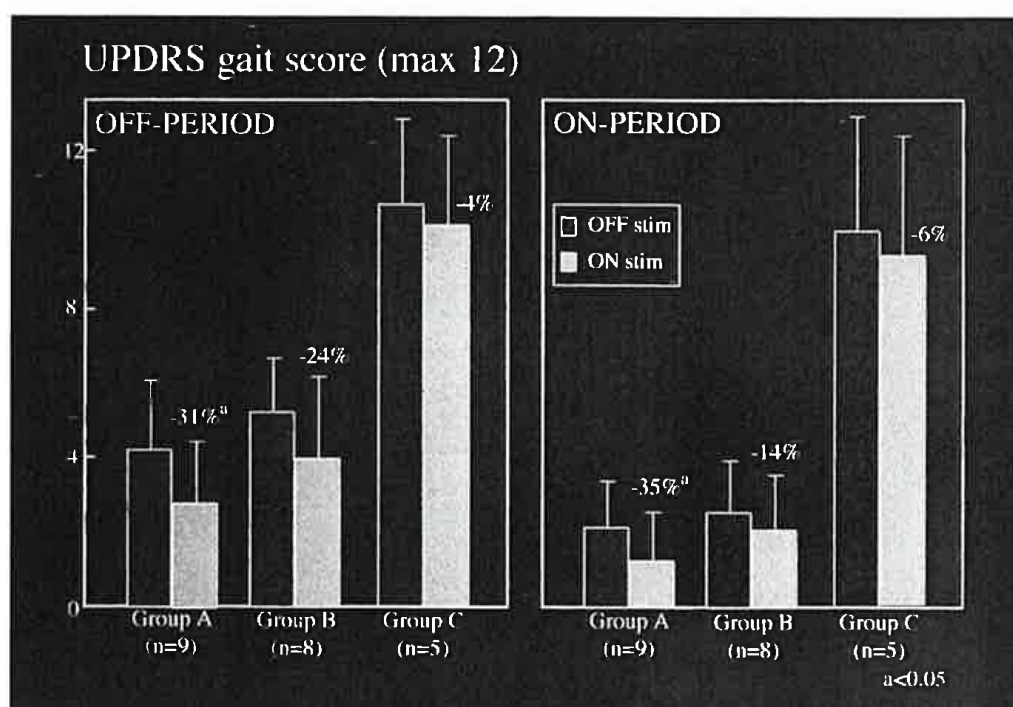


図 6 視床下核刺激の歩行障害に対する効果

す。今、刺激の switch を入れます。刺激の switch を入れてどういうふうになるかをご覧頂きたいのですが、段々表情が変わってまいります。さっと自発的に手が動くようになりました。表情が出てまいります。Verbal command にも結構すぐ反応して手を動かすようになってまいります。刺激をしていると、これ位の時間でスムーズに線が書けるようになってまいります。支えてあげればすたすた歩けるようになります、このように刺激前とは大分違う状況になります。これが on medication の off-period の効果です。

今度は、on medication の on-period です。姿勢反射障害がありまして、立ち上がろうと思うとすぐ転んでしまう。立たせますと、今度は hesitation があってなかなか進めない。ぐらぐらしてしまう。歩き出せばまあ歩くことはできます。典型的なパーキンソン病の姿勢反射障害と歩行障害だと思います。回転しようと思うとすぐぐらぐらして倒れてしまう。歩くだけはできますが、止まる度に転ぶのです。ですから、なかなか通院も難しいのです。ここで座って頂いて、刺激の switch を入れます。今度はさっと立てます。あっという間に立ちまして、回転もできます。Hesitation もない。支えてあげる必要もありません。すぐ回転できます。回転もぐらぐらせず自分でできます。患者さん自身も、刺激が入っている時と入っていない時ではかなり違うということを即座に認識できますので、double blind と言いましても、患者さんには分かっています。

患者さんが一番喜んでくださるのは off-period の短縮です。私どもが見ている客観的な指標でも、はっきり違いが出てまいりますのは、percent time of off-period = 1 日の起きている時間のうちの off-period に相当している期間の割合であります。私どもは、定量的に評価するためにステージ IV～V に相当するような状態を off-period と呼びまして、この % time を出していますが、グループ A、グループ B の患者共に off-period がほとんどない状態に改善しております。先ほどの score よりも、実際にはこれだけの percent time of off-period に違いがあるということの方が、患者さんにとっては重要なことなのであります。ところがグループ C にはこのような効果が全く出てまいりません (図 7)。

図 8 は薬剤がどう変わったかというのを見たものでございます。これは術前に内服していた dopa equivalent dose と術後の同じものを比較したものでございます。MAO-B 阻害剤は別にしてあります。グループ B には、はっきりした減量効果があるということが分かります。MAO-B 阻害剤は全例が内服をやめており

ます。たった 22 %かと思われるかも知れませんが、この患者群の中にも大量の dopa を内服している患者さんとそこそこの dopa を内服している患者さんがございまして、各々でこの減量効果は違ってくるのは当然です。例えば、1 日量 1260 mg を内服していた患者さんは 700 mg に減っております。このように大量

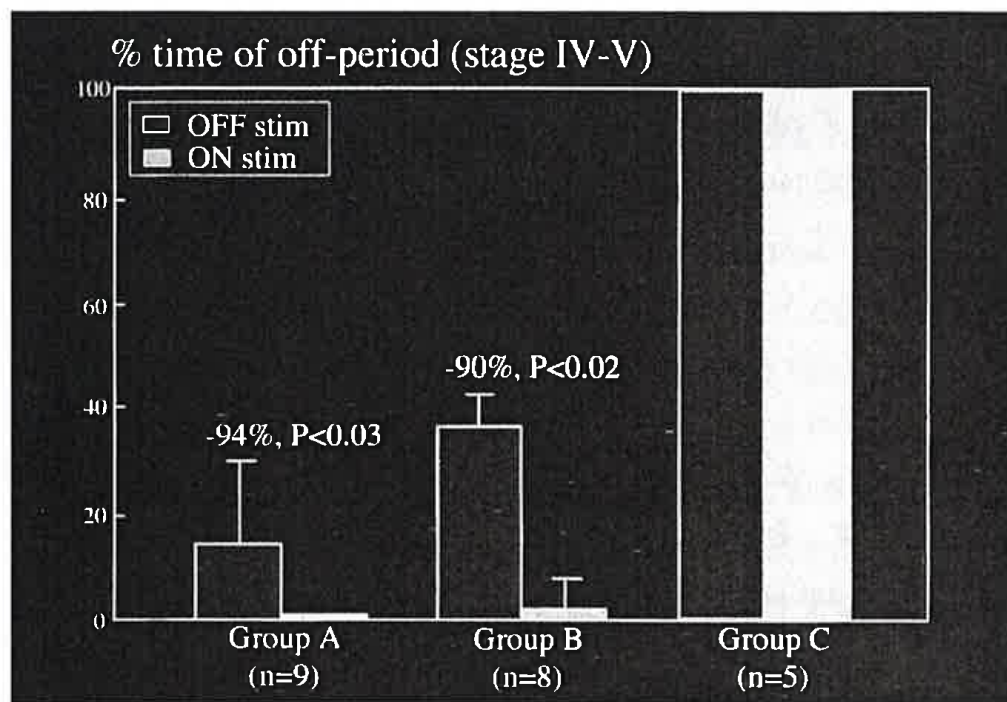


図 7 視床下核刺激の off-period の期間に対する効果

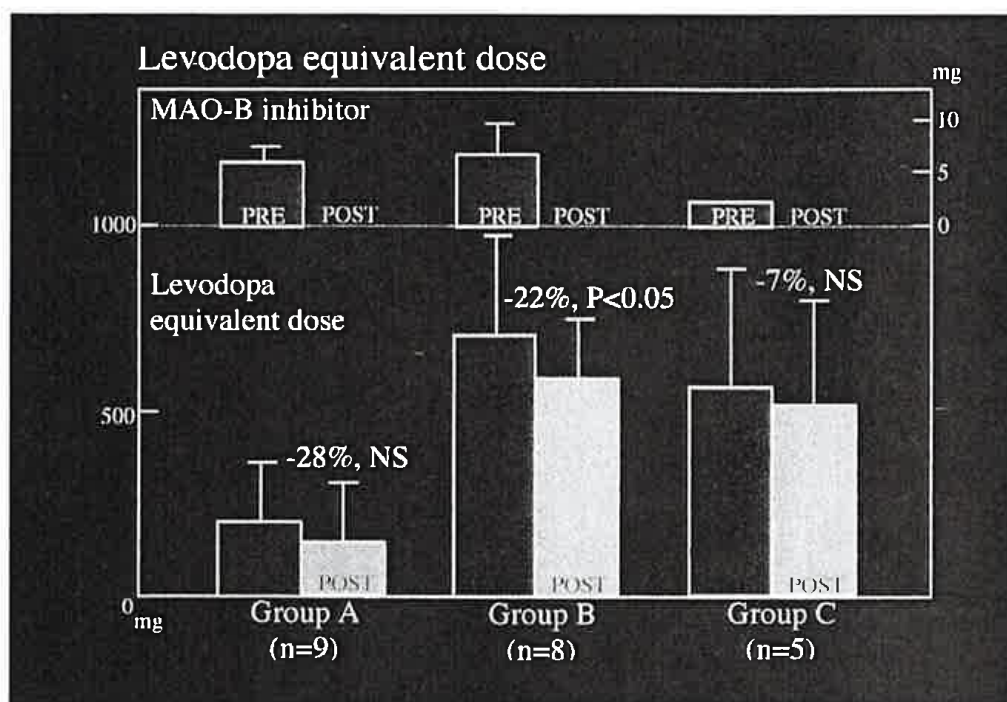


図 8 視床下核刺激の薬剤投与量に及ぼす効果（術前と術後の比較）

に dopa を内服していた患者さんは、視床下核刺激によって大幅に投与量を減量することができるということが分かります。大量に内服していた患者さんほど、このことがはっきりしております。それから、MAO-B 阻害剤は全例が内服をやめております。この患者さん達は非常に wearing-off が激しくて、on-period の時には薬剤が十分効いているのですが、同時に dopa-induced dyskinesia が出てしまう患者さん達ですけれども、術後にはほとんどなくなっております。これは薬剤が減らせた結果であると思います。Wearing-off がなくなって on-off の fluctuation が消失するというのも、この薬剤の減量の原因であり結果であると考えられると思います。

現在のところ、パーキンソン病に対する視床下核刺激の適応は、今日お話ししましたグループ B のように、かなりの量の dopa を内服しているけれども motor fluctuation が非常に激しい場合ではないかと思います。こういった患者さんには、同時に dopa-induced dyskinesia もございますので、この二つが適応であると考えております。さらにグループ A に相当する患者でありますけれども、我が国では副作用のために dopa が十分に内服できない患者さんがかなりいるようです。このグループ A に相当する患者さんたちも、グループ B の患者さんが薬剤の投与量を減らせるのと同じように、内服できなかった dopa の分を視床下核刺激によって補うことができます。グループ C に相当する患者さんたちは、dopa 反応性が乏しくなった進行例であります。こういった患者さんにはあまり大きな期待を視床下核刺激に抱いてはならない、そのように思っております。ご静聴どうも有難うございました。

[討 論]

司会・河村 片山先生、どうも有難うございました。われわれ脳外科の方でも片山先生を中心にかなりしっかりしたプロトコールに基づいてようやくパーキンソン病に対する慢性の deep brain stimulation がどんどん行われるようになって、その集大成を今日発表して頂きました。どなたかご質問なり何なりございませんか。外科治療上の技術的なことについては今日はお話がありませんでしたが、何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ。

藤木（大分医科大学・脳神経外科） STN の刺激の方法で陰極が核内、陽極がその背側、monopolar も入っているということですが、target は細胞群なのでしょ

うか、それとも出入りする線維束でしょうか。

片山 それは、想像することはできますけれども、証拠のあるお答えはできません。線維束を刺激しているのか、あるいは細胞を刺激しているのか、これは恐らくしばらく結論の出ない疑問だと思います。

藤木 Monopolar と bipolar の効果の差はございますか。

片山 検討中です。ヨーロッパのグループは単極刺激を好んでやるようですので、それを私どもも調べているのですけれども。現在の段階では今日お示したような刺激方法が良いようです。

藤木 有難うございました。

司会・河村 他にございますでしょうか。では片山先生、折角ですからこの STN の刺激を通してパーキンソン病のメカニズムはいかがでしょうか。それとわれわれ、前に主に tremor に対して GPi それから Vim を target に選択しておりましたけれど、ここにきて STN というのはパーキンソン病のうちでも tremor にも効くし rigidity にも効き akinesia にも効くと、それからさらに dopamine の投与量も減らすことができるというような一つの大きな要のところを target にしていると思いますが、その辺についてコメントを 2 分位でお願いしたいと思います。

片山 この視床下核の効果を出来るだけ客観的に厳密に示したいと思って、このプロトコルを始めた訳ですけれども、やっておりますにつくづく思い知らされましたのは、パーキンソン病というのは、この段階まで進んだ患者さんの話ですけれども、日内変動が非常に激しいということです。外来に来られる患者さんなどは、出来る限りの dopa を内服してやっとの思いで、dopa-induced dyskinesia を出しながら病院に到着されることがよくあります。そのような特殊な状況で、一時的な evaluation をしても患者さんの実際の姿は評価できていないのではないかと思います。ですから、できれば一日、少なくとも 12 時間は患者さんの様子を見て、fluctuation がどの程度かを直接自分で見てみないと、どんな治療法の効果もはっきりしたところは分からないのではないかなというのが私が持った印象です。

司会・河村 木村先生、どうぞ。

木村（アイオワ大学） 先生に 2 年程前も伺ったと思うのですが、その後また進展があったのか教えていただきたいと思います。視床下核を刺激するということは理論的には淡蒼球の fascilitation になるのだろうと考えますが、淡蒼球から thalamocortical loop への inhibition が亢進、すなわち over-inhibition になるということで、ちょっと考えると少し矛盾しているように思います。おまけにそ

の淡蒼球を刺激しても同じ効果がある訳ですよ。そうすると、刺激で視床下核が興奮するのではなく抑制されると考えなければ理屈に合わないなというふうに思うのですが、その辺の理解は多少は良くなって来ているのでしょうか。

片山 先生にご質問を頂きました時と変わっておりませんのですけれども、一つ言えますのは、刺激だからと言って興奮させているとは解釈していないということです。むしろ、どうやら抑制させているようだと考えるのが一般的です。特に淡蒼球内節の場合には、そこを凝固すると同じ効果が出ますので、刺激もやはり抑制していると考えざるを得ない訳です。視床下核も刺激装置の値段が高いので凝固してしまうというようなグループも出てきまして、凝固の効果が最近はっきりしてきておりますが、やはり凝固しても刺激と同じ効果が出ます。ですから抑制しているようです。どういうふうにしてその細胞群の活動を抑制しているのかというところが仮説の域を出ないのですけれども、GABA だろうと思いますが、抑制性の神経終末が刺激されているとか、circuit の活動が interlocking のようになって抑制効果を生んでいるのではないかと、いろいろな解釈が出ています。

司会・河村 廣瀬先生、最後に。

廣瀬（金沢医科大学・神経内科） ちょっと教えて頂きたいのですけれども、時間的な経過として先生が一番長くフォローアップされたのはどのくらいですか。

片山 視床下核刺激は4年です。

廣瀬 それで、ずっと効果としては変わらないと。そうしますと、例えば Vim thalamotomy とか pallidotomy で効果が減弱してきたというようなことも適応になるのでしょうか。

片山 はい、そのように思います。ただ、病気の進行を止めるようではありません。そのようにおっしゃる先生もヨーロッパにはいるのですけれども、私が見ている限りでは、病気の進行を止める効果はないように思います。4年の経過のうちに全体の症状が悪化してきて、刺激をしているのに症状が悪くなったということで、また戻されてきた患者さんが何人かおられます。そういった患者さんでも刺激を切ってみますと、実際の症状はもっと悪いのです。ですから、刺激の効果は明らかに持続しているのですけれども、患者さんの病状が進んでしまうということは現実にございます。今日お話したようなグループCに入ってしまう前であれば、他の手術を行った後に進行してきた患者さんでも選択肢になると考えております。

司会・河村 どうも有難うございました。いろいろと議論があったり、興味のあるところが尽きないと思いますが、時間が来ましたので。では最後に、恒例ですけれども「磁気刺激法の安全性に関する文献 review」をお願いしたいと思います。辻先生、よろしくお願い致します。

4

磁気刺激法の安全性に関する文献

review (9)

—経頭蓋的高頻度磁気刺激 (rTMS)

の最近の動向—

産業医科大学・神経内科

辻 貞俊

2000 年の Depression and Anxiety に Wassermann¹⁾ 先生が rTMS の副作用に関する総説を書いておられ、今日の結論は大体これになるかと思しますので、最初に説明したいと思います (表 1)。まず、今までよく知られている rTMS の副作用としましては痙攣発作、neuropsychological side effects、mood とホルモンに対する影響、hearing、さらに immune system に対する影響はよく知られています。次に、可能性のある副作用として kindling や LTP などの他の long-term

表 1 Side Effects of rTMS Wassermann (2000)

● Known side effects

seizures

neuropsychological side effects:

cognitive, perceptual, and motor functions

effects on mood and hormones

effects on hearing

immune system effects

● Potential side effects

kindling and other long-term changes (LTP)

histotoxicity and other potential pathological effects:

noxious effects on tissue?

(57 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ (電気) versus 2-3 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ (磁気), 50 Hz)

changes を起こす可能性、さらに脳組織に対する有害な作用があるかも知れないということを potential side effects として書いてあります。しかしながら、硬膜下電気刺激は随分長い歴史でやられており、そのデータと比較すると、電気刺激の場合には 1 cm^2 当り $57\text{ }\mu$ キュリーの電流が脳内に流れるのに対して、 50 Hz の磁気刺激をした場合でも $2\sim 3\text{ }\mu$ キュリーであり、かつ電気刺激ではほとんど病理所見に異常はないという論文が多く出ておりますので、磁気刺激の脳に対する影響はあまりないだろうということをこの総説の中で述べてあります。最後にスライドを出しますが (図 5)、別のグループも intracerebral recording で電気刺激と磁気刺激の比較をすると、やはり磁気刺激では脳に対する影響はかなり低いというデータが出ています。

結論的に言っておられますのは、rTMS の副作用に関してはほとんど未だ検索が進んでいない、だから知られていないということです。さらに痙攣発作を誘発するという以外にいわゆる safety limit も未だ正式に決まってないということを考慮して研究を進めたらいいだろうということです。しかしながら、先ほど言いましたように tissue damage に関しては可能性は非常に少ないけれど、cognitive dysfunction 等の副作用が今までに知られているので、長期間の使用においては予期しない副作用が出るかも知れないということを心に留めておかなければいけないということになるかと思います。

rTMS の副作用に関する論文は、Yoshida ら (2001)²⁾ の、heart rate variability に対して rTMS がどう影響するかという論文が目につきました。いわゆる slow rTMS での脳刺激の検討であり、 0.2 Hz で motor threshold の 90% の強さで 70 回 Cz 部位を円形コイルで刺激して、heart rate variability を low and high frequency power spectrum による解析で行っております。結果は、rTMS の刺激後に 16 名の volunteers では high frequency、low frequency power 共に有意に増加する。しかしながら、16 名の sham グループでは high frequency power spectrum だけが有意に増加し、low frequency では有意差がなかったということで (図 1)、rTMS は sympathetic nervous system に影響するのではないかという結論です。さらに、4 日間の刺激後の 5 日目に再検査すると全く元に戻り有意差はなくなっているということで、この影響は可逆性変化であることが分かるかと思います。

うつ病に関する rTMS の治療効果というのはこの一年間で未だ続々と出てお

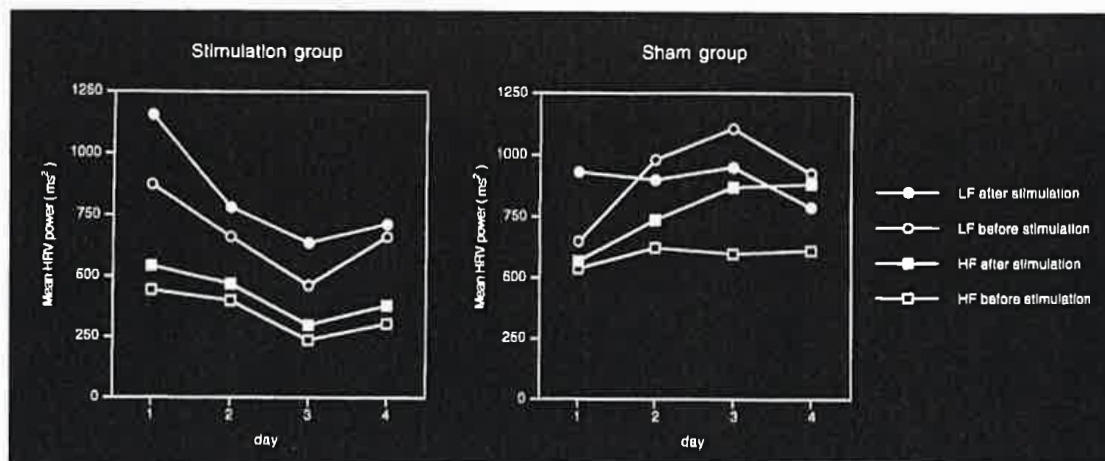


図1 Short-term effect on heart rate variability (HRV) following each of four daily sessions of slow repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or sham stimulation. Left, stimulation group. (Yoshida T et al, J Neurol Sci 184: 77-80, 2001.)

りますが、ある程度有効という論文が多いかと思います。しかしながら、問題になりますのは、stimulation parametersが論文によりバラバラで統一されていないことです。刺激部位としては左の dorsolateral prefrontal cortex 刺激が多いのですが、刺激頻度は high frequency で 10 Hz ないし 20 Hz を使うグループと low frequency で 1 Hz を使っているグループがあり、どちらも効果が有る、一部で有る、一部で無いという相反するデータが出ています。理論的には、dorsolateral prefrontal cortex を刺激する場合には high frequency が多くて、low frequency は右側の方がいいだろうと言われていますが、2000 年以前の論文でも左側の low frequency 刺激で 50 % の症例に効いたという報告もされています。他の parameters は、1 train の duration が 2 ~ 4 秒、train 数として 20~40 trains、刺激強度は motor threshold の 80~100 %、刺激期間は 5 日から 2 週間と parameters がまちまちであり、今後も検討が必要です。Parameters をきちっと決めないと、臨床応用はなかなか難しいのではないかという論文もあります。しかしながら、rTMS の安全性に関してはまあ安全であろうという論文が多いようです。

うつ病、分裂病および脅迫性障害 (OCD) の症例に対して、刺激条件は各々違ってありますが、高頻度磁気刺激をやり、脳波に対する影響がどうなのかを EEG monitoring で検討した論文があります³⁾。ECT の時には検索されていたけれど、rTMS ではこういうデータがないので分析したという論文で、いずれにしてもあまり変化を起こさないという結論です。1 Hz の rTMS の場合は全く脳波

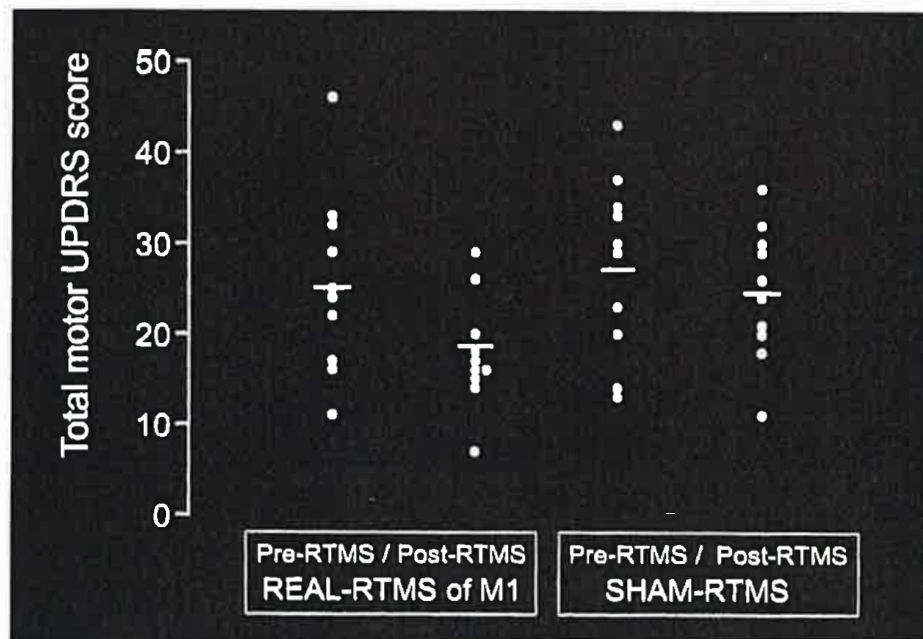
上の変化を起こさず、20 Hz の高頻度 rTMS では一過性に θ activity のわずかな増加が見られることがあるが、ほとんどこういうレベルでは脳波に対する影響はなかったということが報告されています。

さらに、ECT による脳波への影響に関する総説があり⁴⁾、脳波の変化が rTMS を治療として用いる場合に参考になるのではないかという結論です。ECT による刺激 (ictal) 中および interictal の脳波の変化は、うつ病に対する治療効果と非常によく結び付くということは言われております。特に刺激中の場合には脳波上 prefrontal に徐波が増え、そのような状態の時によりうつ病に対する治療効果が ECT では見られ、さらに刺激直後ではむしろ prefrontal での EEG 振幅が suppression されるとの報告です。このような脳波変化の場合に治療効果があるということで、磁気刺激を行う場合もこのような脳波変化を起こした場合がうつ病に対して治療効果がより出るのではないかという speculation をしています。他にはてんかん発作波の出現が限局性に出るような時に効果があるとも言われており、むしろ治療効果を見る場合には脳波では徐波化した方がいいだろうという考えにもなるかと思えます。

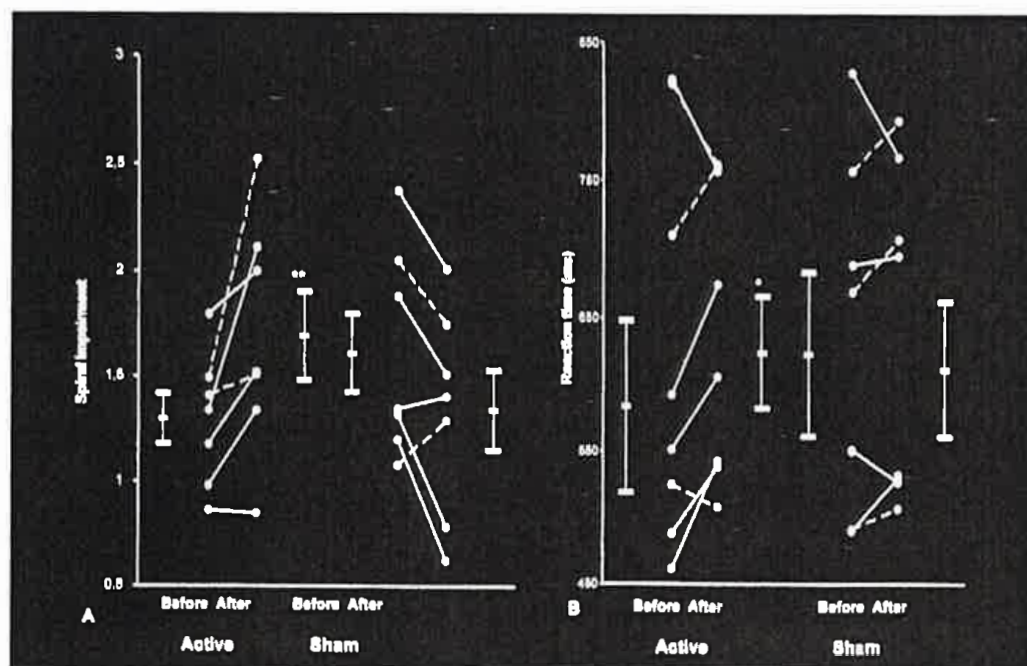
先ほどからパーキンソン病の全国調査の話が出ておりますので、この2、3年の文献的な考察をしたいと思えます。先ほどの全国調査はきちっとしたプロトコールを作って効果が有る、無いというのを判定しています。まず、効果が有るといふ最近の論文では島本先生の論文⁵⁾を始め幾つかの論文があります。Siebner ら⁶⁻⁸⁾は、特に最近幾つかの効果があるという論文を書いておりますが、刺激条件が論文によって全然違うこと、さらに先ほどの岡部先生達がやっていた様な厳密な統計処理ではなく、ただ UPDRS score が有意に良くなったとか、bradykinesia が改善されたとか、そのようなレベルの解析になっています。先ほど個人的に宇川先生と話しましたら、宇川先生が Siebner 先生にロンドンでお会いになった時に、パーキンソン病に rTMS は治療法としては使えないだろうと個人的におっしゃったという話を聞きました。

図2に rTMS 前、後と sham 刺激で比較して、UPDRS score が Post-rTMS で有意に改善したというデータ⁷⁾が出ておりますが、先ほどの厚生省の研究班のデータと比べてこれが本当に信頼できるかという問題が起こってくるのではないかと思います。

次に、無効であるという報告があります。最初 Pascal Leone らが1994年の



⊠ 2 Scatter plot for the total motor disability score of the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) of ten unmedicated patients with Parkinson's disease before and 1 h after real-RTMS as well as before and 1 h after prefrontal midline sham-rTMS. (Siebner HR et al, J Neurol Sci 178 : 91-94, 2000.)



⊠ 3 Spiral drawing impairment and RT in the most affected limb before and after active and sham rTMS to the SMA in patients with PD. (Boylan LS et al, Clin Neurophysiol 112 : 259-264, 2001.)

Neurology に効果があるという論文を出し、ついで同じ NIH グループの Mark Gharbra ら⁹⁾ は同じ方法で厳密に治療効果などを分析したら効果がなかったという結果を出しています。それと、先ほど SMA の話が出ておりましたが、10 例のパーキンソン病患者で SMA を磁気刺激した論文が、Clinical Neurophysiology¹⁰⁾ に出ており、SMA を刺激するとむしろ subclinical に症状が悪くなる、例えば、spiral drawing が悪くなったり、反応時間が遅くなり、むしろ効果がないという論文 (図 3) も出ております。先ほどの全国調査で後頭部刺激を加えたことに関しまして、次の脊髄小脳変性症での trial を行う、そのための一つのプロトコールという意味もありますが、後頭部を刺激してパーキンソン病が良くなったという症例もあります。現に今度の trial でもそういう症例が出てきておりますので、後頭部も加えたというのが実情です。

次に、新しい疾患に対して rTMS を使ったという論文が一つありました。Narcolepsy の患者さんに rTMS を行ったら、atonia (無緊張症) を数秒間誘発したということです¹¹⁾。条件は 20 Hz で motor threshold の 1.1 倍の強さで 2 秒間刺激した状態で見えております。3 日間内服薬を中止した narcolepsy の患者さんに、motor cortex を刺激したら 0.6 秒から 3.5 秒間 inhibition activity が減少し、atonia を誘発したということで、いわゆる cataplexy (脱力発作) を起こすようなメカニズムに対して刺激しているのではないかという推測です。従って narcolepsy の患者さんに対して診断的に使えるかも知れないという新しい臨床応用の報告です。

Chronic rTMS による mRNA 発現に対する影響が最近動物実験ラットの脳で多く報告されております。例えば chronic rTMS は Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) や Cholecystokinin (CCK) mRNA の発現を有意に増加させるが、Neuropeptide tyrosine (NPY) に関しては全く発現に有意差はないという結果¹²⁾ です。こういう mRNA の発現を促進するということは抗うつ病薬や ECT による治療でみとめるのと同じであり、BDNF は neuroprotective effects があると言われているので磁気刺激をうまく使えば neuroprotective な効果としても用いることができるのではないかという話です。さらに、転写因子である c-fos の発現を促進するということは以前から言われておりましたが、rTMS は c-fos の発現を parietal cortex (I-IV、VI 層) や海馬で部分的に増加させるということで、こういう限局性効果も期待できるかも知れないという話があります。

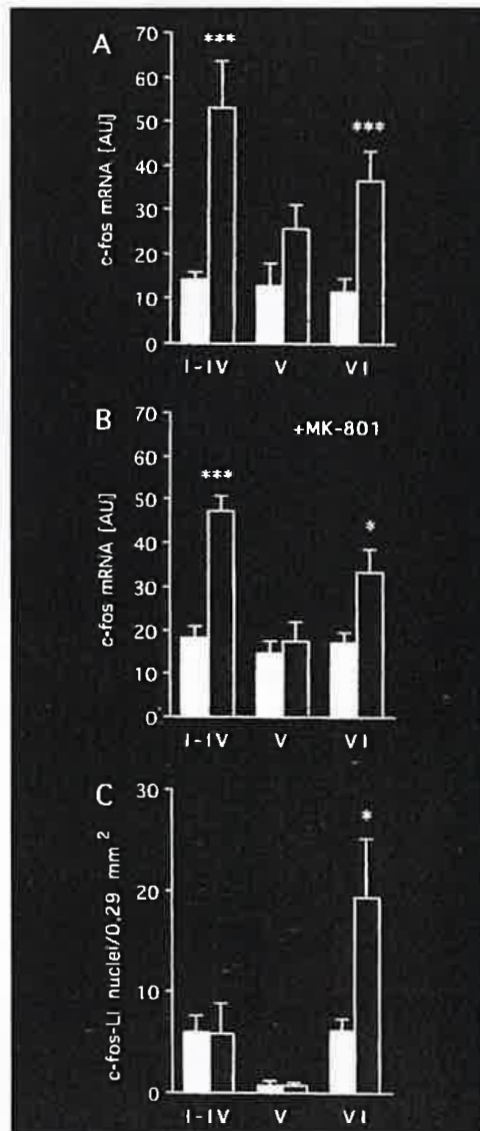


図4 Quantitative analysis of *c-fos* mRNA and *c-fos*-like nuclei in parietal cortical layers I-IV, V, and VI after 14 days of chronic rTMS, as measured 12 h after the last treatment. (Hausmann A et al, Molecular Brain Res 76: 355-362, 2000.)

図4に示しますが、I-IV層とVI層の parietal cortex の部位で *c-fos* の発現が有意に増加するが、V層では有意差がないということで¹³⁾、こういう限局性反応も rTMS は導出することが可能であろうという話です。

最後の論文は、Lisanby らの総説で、動物実験での ECT と rTMS の比較です。

表 2 Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Comparisons with electroconvulsive shock (ECS).

Sarah H. Lisanby, M. D.^{1*} and Robert H. Belmaker, M. D.², Depression and Anxiety 12 : 178-187, 2000.

Comparison of the effects of rTMS and ECS in animal models

Measure	TMS		ECS	
	Acute	Chronic	Acute	Chronic
Behavioral Effects				
Prosolt swim test	Dec immobility	Dec immobility	Dec immobility	Dec immobility
Apomorphine stereotypy	No change	Inc stereotypy	No change	Inc stereotypy
Anticonvulsant action	Yes	Yes ^a	Yes	Yes
Neurotransmitter levels				
Dopamine	Dec frontally but inc in striatum & hippocampus	No change	Inc	Inc in striatum
Serotonin	Inc in hippocampus	No change	Inc	No change
Norepinephrine	No change	No change	Inc	Inc
Neurotransmitter receptors				
β -receptors		Variable ^b	No change	Downregulated in cortex
5HT2 receptors		Dec in frontal cortex	No change	Inc
5HT1A receptors	Inc in frontal and cingulate cortex			Inc
NMDA receptors	Inc in hypothal, amygdala, parietal			
Neurotrophic factors				
BDNF			Inc	Inc
Nerve growth factor			Inc	Inc
Genes/transcription factors				
GFAP	Inc in dentate and cortex		Inc	Inc
c-fos/c-jun	Inc in thalamus, frontal, cingulate		Inc	Inc
Neuroplasticity				
Mossy fiber sprouting		Preliminary evidence for inc		Inc
Neurogenesis				Inc

^a Frequency dependent.

^b Downregulated in cortex in one study, upregulated in cortex in another.

BDNF, brain-derived neurotrophic factor, acute, effects seen after one treatment; chronic, less than one treatment required to see effect; dec, decreased; inc, increased.

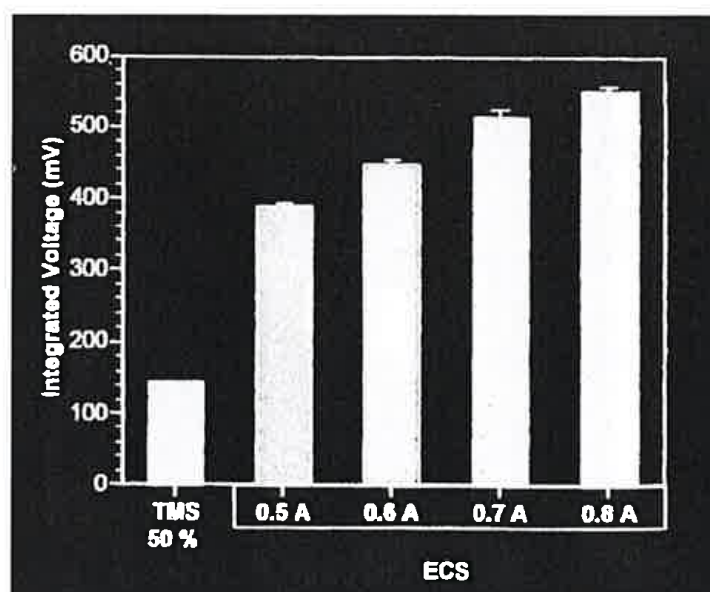


図5 Intracerebral recordings of voltage induced in the prefrontal cortex of a rhesus monkey in vivo with rTMS (50% maximal output, Magstim Super Rapid) and BL ECS. Note the linear increase in voltage as the current of the ECS is increased from 0.5 to 0.8 A. Even at 100% of maximal output, the rTMS-induced voltage using the commercially available device would not match that of ECS. (Lisanby SH et al, Depression and Anxiety 12: 178-187, 2000.)

表2の行動に対する影響ではTMSも電気刺激もimmobilityを減少させ、抗痙攣作用はTMSにもあるし勿論ECT（ECS）にもあります。さらに先ほどから話が出ています神経伝達物質やreceptorに対する作用もTMSは電気刺激と同じようにあり、さらにTMSもmossy fiber sprouting（発芽）を増加させる働きなどがあるということで、磁気刺激も電気刺激と同じような大脳cortexに対する影響があるだろうという総説です。

図5は、ECT（ECS）とrTMSの脳に対する影響をintracerebral recordingでのvoltage変化で検討すると、ECTの場合には強度を上げるに従ってvoltageが非常に上昇しています。しかしながら、rTMSを50%や100%にしてもECTほどactivityの振幅は増大しないということで、ECTに比べるとTMSの脳に対する影響はかなり少ないだろうという報告です¹⁴⁾。

この一年の文献のレビューでもrTMSに関してはそう重大な副作用はないだろうというのが、この一年の結論です。

[文 献]

- 1) Wasserman EM. *Depression and Anxiety* **12**: 124-129, 2000.
- 2) Yoshida T et al. *J Neurol Sci* **184**: 77-80, 2001.
- 3) Boutros NN et al. *Depression and Anxiety* **12**: 166-169, 2000.
- 4) Krystal AD et al. *Depression and Anxiety* **12**: 157-165, 2000.
- 5) 島本宝哲ら. 臨床神経 **39**: 1264, 1999.
- 6) Siebner HR et al. *Neuroreport* **10**: 589, 1999.
- 7) Siebner HR et al. *J Neurol Sci* **178**: 91-94, 2000.
- 8) Siebner HR et al. *Neurosci Lett* **284**: 147, 2000.
- 9) Gharbra MB et al. *Neurology* **52**: 768, 1999.
- 10) Boylan LS et al. *Clin Neurophysiol* **112**: 259-264, 2001.
- 11) Hungs M et al. *Sleep* **23**: 1099-1104, 2000.
- 12) Muller MB et al. *Neurophychopharmacology* **23**: 205, 2000.
- 13) Hausmann A et al. *Molecular Brain Res* **76**: 355-362, 2000.
- 14) Lisanby SH et al. *Depression and Anxiety* **12**: 178-187, 2000.

[討 論]

司会・河村 辻先生、どうも有難うございました。今日お話頂いた内容に関しては、次回来年までにちゃんと抄録をまとめるようにしてありますので、どうか皆さんそれを参考にして頂きたいと思います。時間が押しておりますけれども、あと5分ばかりちょっと我慢して頂きたいと思います。事務局の眞野先生の方から、アンケートについてお話がございました。

5

反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケート集計結果

北海道大学大学院医学研究科・
リハビリテーション医学

眞野 行生

皆さんに協力して頂きまして反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケートをさせて頂きました。これはこの研究会に今まで参加された 500 名位の人とそれから日本臨床神経生理学会の評議員の先生百数十名にアンケートを送らせて頂きまして、ご返答を頂きました。その結果についてお話したいと思います。

ご返答を頂いたのは 191 件と書いてありますが、施設の代表でどなたかが書いてくださったのだと思います。そしてその中で磁気刺激法を使っているのは 88 施設の返答でした（図 1）。その中で rTMS のみを使っているのが 28 件、そして

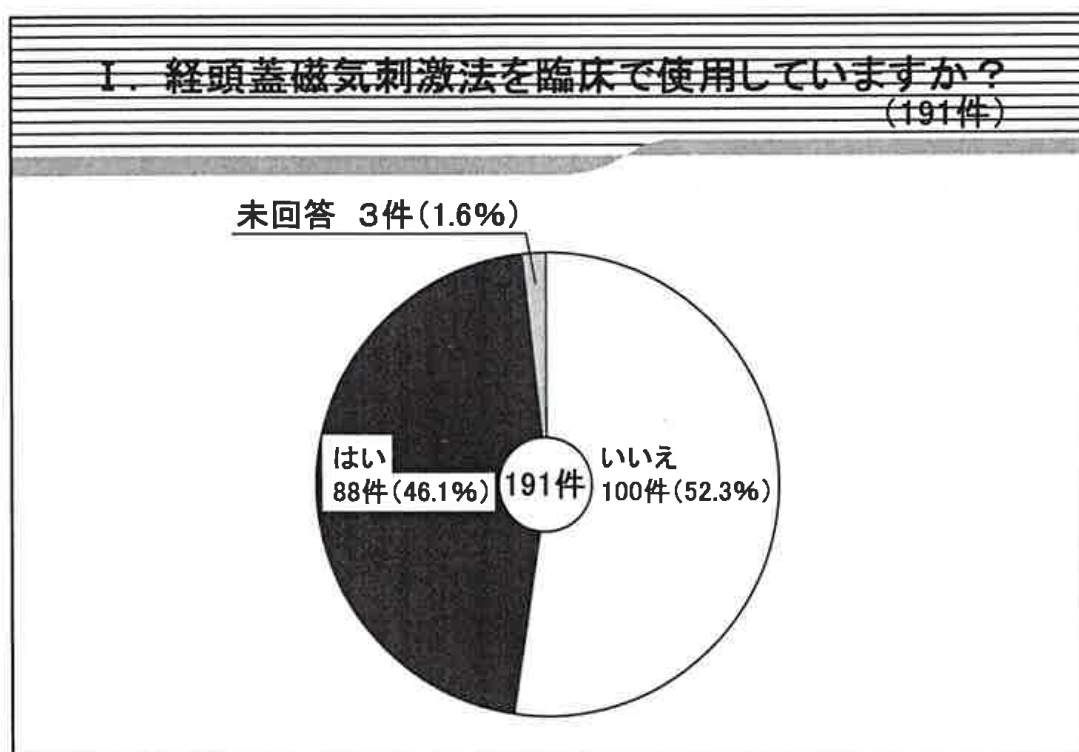


図 1

rTMS と単発の両方をやっているのが8件、この二つを合わせたものを分析致しました（図2）。治療のみで使用しているグループと、検査と治療の両方に使用しているグループに分かれました（図3）。

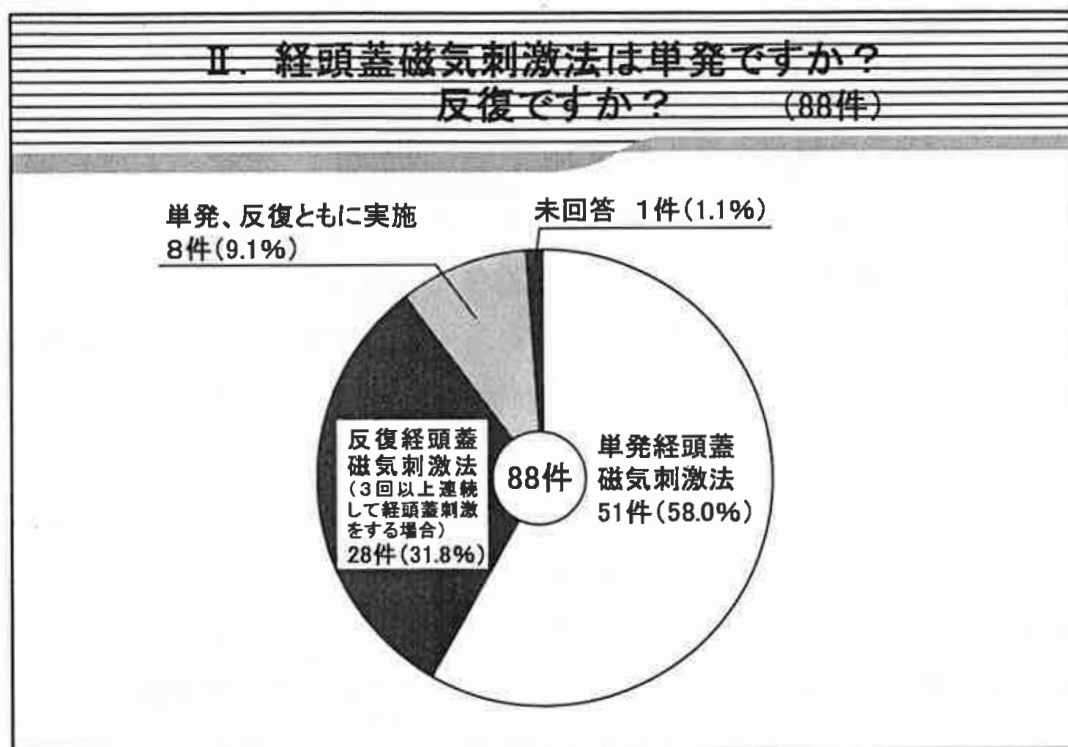


図2

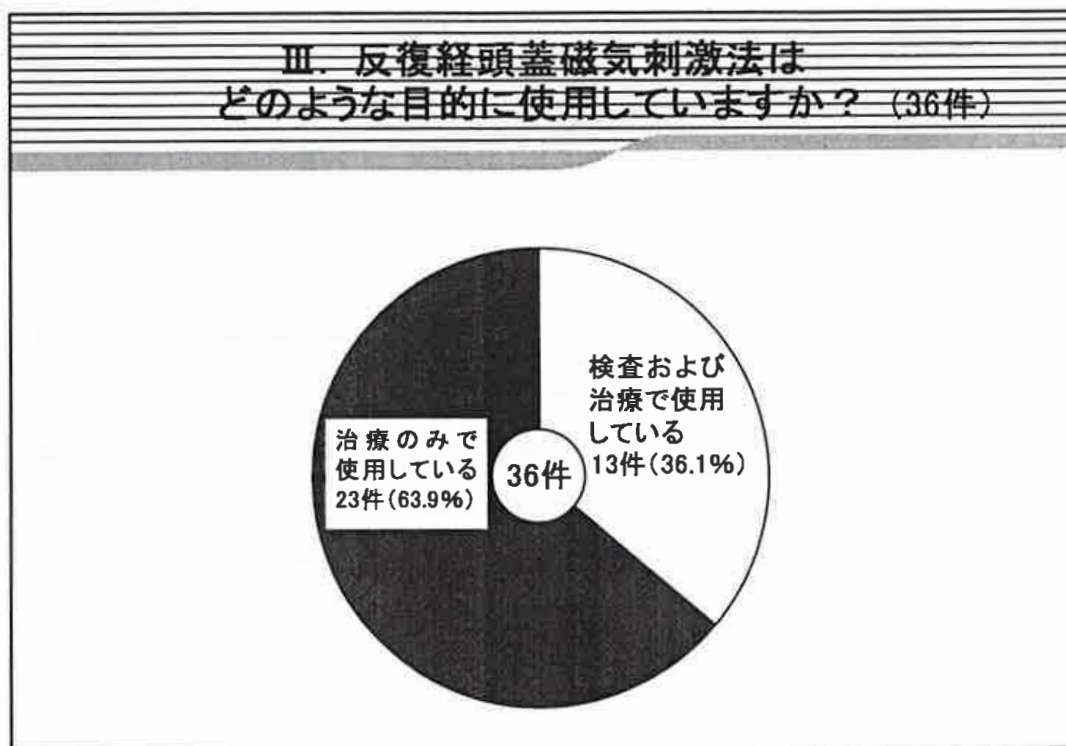


図3

どのような対象に使用しているかということでございますけれど（表 1）、使用している施設ではパーキンソン病が一番多いですが、患者数においては運動失調症が一番多い傾向を示しました。その他はうつ病、脳血管障害、それから比較的少ないですけど dystonia、さらに神経因性膀胱はむしろ脊髄のところで刺激しているものでございました。

コイルは円形コイル、8 の字コイル、あるいは円錐（cone）コイルでございました。その比率は図 4 のような比率でございます。

それで「磁気刺激を用いて望ましくない作用を認めましたか？」という質問を致しました（表 2）。それで 10 件のご返答を頂きました。「どのような状態が起きましたか？」という質問では、一つはせん妄状態が出現し磁気刺激を止めて軽快したということで、これは精神症状を持つ症例であったそうです。それから元々ある幻覚が刺激期間中増強され、刺激を中止することによって軽快したということです。これはパーキンソン病の症例でございます。それから睡眠前の刺激にて不眠が出現した。それから軽度の頭痛が出現した。それから脳波にて slow wave が出現し刺激中止にて消失した。それからこれは正常者ですが、一時的に感覚が麻痺した。それからてんかんおよびミオクローヌスの増悪があった。それから頸部痛あるいは頸部こり感が、正常者であった。それからこれは多分関係な

表 1

IV. 反復経頭蓋磁気刺激法は どのような対象に使用していますか？（77件）					
正常者	7件（9.1%）	53名	脳外傷	2件（2.6%）	5名
うつ状態	8件（10.4%）	21名	筋萎縮性側索硬化症	3件（3.9%）	11名
パーキンソン病	22件（28.6%）	136名	ジストニア	5件（6.5%）	17名
パーキンソン症候群	6件（7.8%）	11名	神経因性膀胱	2件（2.6%）	2名
運動失調症	9件（11.7%）	148名	多発性硬化症	1件（1.3%）	5名
脳血管障害	4件（5.2%）	26名	脊髄損傷	1件（1.3%）	1名
てんかん	3件（3.9%）	6名	アルツハイマー病	1件（1.3%）	1名
疼痛	2件（2.6%）	8名	頸椎変形症	1件（1.3%）	1名

V. 使用コイルについて (47件)

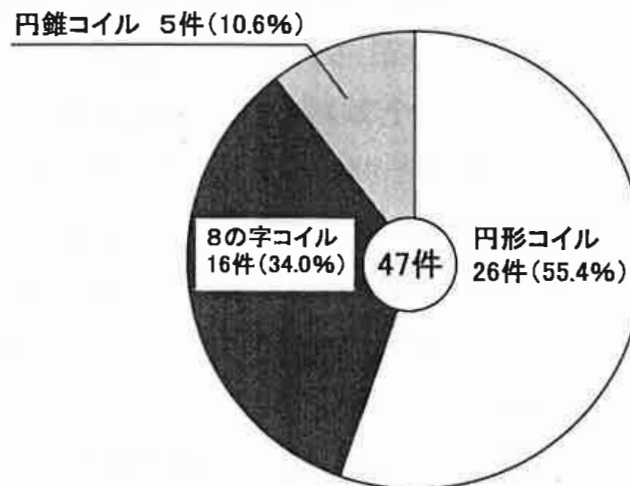


図 4

表 2

VI. 磁気刺激法を用いて望ましくない作用を認めましたか？ (10件)

どのような状態が occurred しましたか？

- せん妄状態出現、磁気中止にて軽快(精神症状をもつ症例)
- 元々ある幻覚が刺激期間中、増強され、刺激を中止することにより軽快した(パーキンソン病症例)
- 眠前の刺激にて不眠出現
- 軽度の頭痛出現
- 脳波にてslow wave が出現。刺激中止にて消失(不随意運動症例)
- 一時的に感覚が麻痺(正常者)
- てんかんおよびミオクローヌスの増悪(てんかん及び皮質反射性ミオクローヌス症例)
- ① 心房細動を心電図で指摘された(直接関連なしと考察)
- ② 聴力低下(中耳炎によるものと考えられる)
- 頸部痛、頸部こり感(正常者)
- 大きな音と共に機器故障

いだろうということでございますけれど、聴力低下が中耳炎に因ると思われたケースであったというようなものです。それからこれは患者さん自身ではなく、大きな音と共に機械が故障したことがあったということでございます。この中で前回に単発磁気刺激法の副作用を調査した時に出たのが頭痛、頸部痛、頸部のこり感とかあるいは聴力で、これらに注意しなければならない。こういうものは前に単発で出ていたものでございます。今度は新しく、せん妄あるいは精神症状あるいは slow wave あるいは感覚が麻痺したということでございます。先ほど辻先生が話されたように、slow wave が出現したというのは、望ましくない作用ではなくてむしろ今後はこういうものが出現することが何か治療というものに結び付くものかもしれないという指摘があったと思うのですが、今後その辺りが検討されるべきことかと思えます。

「その他お気づきの点をお書きください」という質問事項では（表3）、これは EEG monitor をした方がいいのではないか、必要であるとおっしゃっておられます。それから首の回旋運動が誘発されるけれど、これは負担がかかる程ではないだろうということである実際の症例についてお話になっています。それから頭痛とか頭重感、のぼせ感ということがあがるが、それ以外は特に気付いていないということ。それから1施設だったのですが、乳児の患者さんをやったのですけれど

表3

VII. その他、お気づきの点をお書き下さい。①	
意 見	
• てんかんの発作抑制治療としての刺激最中にEEGモニターでの変化をチェックすることを行っています。通常の脳波計でハード的には問題がないため、本目的の際には必要と考えます。 • 多少の痛みと、首の回旋運動が誘発されるが、負担がかかるほどではないように思われます。 3ヵ月程有効での2例については、3ヵ月後に患者の希望に応じて再度おこないました。 • 今のところ健常者で行っております。従来より言われている頭痛、頭重感、のぼせ感など以外の変化は気付いておりません。 • 今のところ乳児期後半の患者らについても、問題なことは起きていません。 • 高齢、脳卒中後の患者を対象にTMS直後の脳高次機能テストを施行しましたが、全く影響が認められませんでした。（10例。MMSEとWMS-Rの視空間記憶課題を用いました。TMSは一人あたり約100回位の刺激を行いました。） • ① 頻度 ② 刺激時間 ③ 繰り返し間隔に慎重な対応が必要である。パラメータに留意し、神経生理に精通したものが実施すべきである。次に、脳波は同時にモニターとして1回、また、実施数分後まで観察し、異常波のないことを確認すべきである。倫理委員会にかけてから実施すべきであります。	

ど、臨床的には特に問題は起こっていない。それから高齢者脳卒中の患者を対象に脳高次機能テストをしたのですけれど特に影響はなかったということでございます。それからこの先生は、脳波は同時 monitor として確認すべきであるという意見と、もう一つやはり倫理委員会に掛けるということはしっかりと実施して欲しいというご意見でございました。

もう一つ「その他お気付きの点」では、多分外国でなさった先生なのですから、脳波の刺激する部位をどのように決めているのか、日本では一般的にどのようにしているのでしょうかということです。この先生は cap を被せてそして MRI を撮って cap のところへビタミン剤の目印を付けてやっているのですけれど、多分こういうふうにした方がいいのではないのでしょうかというご指摘だろうと思います。それから「どんな施設が SCD の磁気刺激法をやっているのだろうか」。これは患者友の会の雑誌を見ますと、患者さんの方にかなり sensational な話題になっているものですから、こういうご意見だろうと思います。それから、講習会をやって欲しいとか、使用条件はどのようなものがよいか悩んでいるとか、あるいは確立して欲しいというのは、現在この学会あるいは研究会の大きな discussion になっているところだろうと思いますし、またどんな疾患に使えるだろうかというのは大きなテーマであろうかと思います。

皆さんに書いて頂いた所で刺激条件、頻度、回数や強さなど非常に様々な factor があって、この辺はもう少し検討が必要と思っております。どうも有難うございます。

司会・河村 有難うございました。いろいろなことが分かったと思います。最後に総評を木村先生にお願いしたいと思います。

木村（アイオワ大学） 時間が迫っておりますから、総評は割愛し、その代わり一言感想を申しあげたいと思います。先週はロスアンジェルスにいたのですが、ここへ来る前日に、カリフォルニアの州知事がテレビで会見して「テロリストが西海岸の橋を爆破する」という情報が入って、11月2日以後6日までの間と time-specific で、対象は全ての吊り橋と place-specific なので嚴重警戒に入ったとの声明を出しました。「credible information」すなわち「信頼すべき筋」の話だと言ったのですが、記者団から質問が出て「それは confirm されているのか」要するに「確認されていることか」と訊きましたら、「それは unconfirmed」と答えていました。僕はこれを聞いていて credible だけど unconfirmed だ

というのは mutually incompatible だなとは思ったのですが、僕は結局この誤報に踊らされて予定を早めて11月1日に帰ってきました。最近の統計でも同じような話があって、「tendencyはあるけれど統計的には有意ではない」というようなことを言いますが、それもやっぱり mutually incompatible だと思います。やはり先ほどのパーキンソンの仕事のように、厳密な double blind 法で統計的に有効性が決められないと磁気刺激を治療に使うことは未だできないんだなというのが私の全体の感想であります。疾患によっては磁気刺激が有効なこともあり得る訳ですから、そういう意味で credible で confirmed な結果が出るように皆さん努力して頂きたいと、そのように思います。どうも有難うございました。

司会・河村 それでは長いことどうも有難うございました。これで終わりにさせていただきます。

反復経頭蓋磁気刺激法の安全性についてのアンケートのお願い

拝啓

盛夏の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、経頭蓋磁気刺激法が臨床に用いられて久しく、9年前に、臨床でのその安全性について把握する目的でアンケートを実施し、その時点での安全性を確認しました。しかし最近、治療目的で経頭蓋磁気刺激法が高頻度あるいは多数回刺激で用いられるようになってきました。この反復経頭蓋磁気刺激法の使用により、一過性に脳波異常、感覚異常、運動異常を認めた報告もあります。そこで反復経頭蓋磁気刺激法の安全性について、現状を把握する目的で「日本臨床神経生理学会」評議員、「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」会員対象にアンケートを実施したいと思います。お手数ですが、**8月31日までにFAXにて返信いただければ幸いです。**

大変お忙しいと思いますがよろしくお願いいたします。

敬具

2001年7月

日本臨床神経生理学会 磁気刺激法に関する委員会

委員長 木村 淳 副委員長 眞野行生

委員 宇川義一 梶 龍児 加藤元博 河村弘庸 玉置哲也 辻 貞俊 町田正文

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

代表世話人 木村 淳

世話人 上野照剛 宇川義一 片山容一 河村弘庸 木村 淳 幸原伸夫

高須俊明 滝川守国 玉置哲也 千野直一 辻 貞俊 飛松省三

橋本隆男 廣瀬和彦 廣瀬源二郎 藤木 稔 町田正文 眞野行生

間野忠明 三國雅彦 村上正純 安原昭博 柳澤信夫

連絡事務担当 眞野 行生

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科

リハビリテーション医学

FAX：011-706-6067

TEL：011-706-6066

I. 経頭蓋磁気刺激法を臨床で使用していますか？

☐ いいえ

☐ はい

II. I の質問で「はい」であれば単発経頭蓋磁気刺激法か反復経頭蓋磁気刺激法
かお答えください。(どちらかにチェックしてください。)

☐ 単発経頭蓋磁気刺激法

☐ 反復経頭蓋磁気刺激法 (3 回以上連続して経頭蓋刺激をする場合)

III. 反復経頭蓋刺激法を臨床で使用している方にお聞きします。

①検査の目的で使用している (約 名)

②治療の目的で使用している (約 名)

③どのような対象に用いていますか？

正常者 (名)

うつ状態 (名)

パーキンソン病 (名)

パーキンソン症候群 (名)

運動失調症 (名)

脳血管障害 (名)

てんかん (名)

疼痛 (名)

脳外傷 (名)

その他 $\left[\begin{array}{l} (\quad \text{名}) \\ (\quad \text{名}) \\ (\quad \text{名}) \end{array} \right]$

④どのような条件で刺激しますか？

a. 強さ (~)

b. 回数 ltrain の刺激回数

1 週間の総刺激回数

1 ヶ月の総刺激回数

c. 頻度 (Hz) (~)

d. 刺激時間 (秒) (~)

e. 繰り返し間隔 (~)

f. 使用コイル：円形コイル or 8 の字コイル or 円錐コイル

⑤使用機器

IV. 磁気刺激法を用いて望ましくない作用を認めましたか？

☐ いいえ

☐ はい→①どのような状態が occurred か？

②刺激条件はどのようなでしたか？

③問題点、注意点についてお書き下さい。

V. その他、お気づきの点をお書き下さい。

どうもありがとうございました。

御名前

御所属

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

木村 淳 (Iowa 大学)

世話人

上野照剛 (東京大学)	宇川義一 (東京大学)	大平貴之 (慶應義塾大学)
片山容一 (日本大学)	河村弘庸 (東京女子医科大学)	木村 淳 (Iowa 大学)
幸原伸夫 (神戸中央市民病院)	古賀良彦 (杏林大学)	高須俊明 (日本大学)
滝川守国 (鹿児島大学)	玉置哲也 (和歌山医科大学)	千野直一 (慶應義塾大学)
辻 貞俊 (産業医科大学)	飛松省三 (九州大学)	橋本隆男 (信州大学)
廣瀬和彦 (上野病院)	廣瀬源二郎 (金沢医科大学)	藤木 稔 (大分医科大学)
町田正文 (日本大学)	間野忠明 (東海中央病院)	眞野行生 (北海道大学)
三國雅彦 (群馬大学)	村上正純 (千葉大学)	安原昭博 (関西医科大学)
柳澤信夫 (関東労災病院)		

顧問

祖父江逸郎 (愛知医科大学)	本間三郎 (千葉大学)	松岡成明 (昭和病院)
萬年 徹 (三井記念病院)		

事務局

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学・眞野行生

(2002 年 3 月現在)

第12回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

磁気刺激によるパーキンソン病の治療

2002年8月15日発行

編集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発行：エーザイ株式会社

制作：エム・コム