

## 第27回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会「磁気刺激の実際の治療効果」

当番世話人: 山本 隆充(日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野)

## SS2-1 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激

細見 晃一、齋藤 洋一

大阪大学大学院医学系研究科  
脳神経機能再生学・脳神経外科学

神経障害性疼痛(NP)をはじめとする慢性疼痛は、薬物治療のみではコントロールが不十分であることが少なくない。そのような症例に対して、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)などの神経刺激療法が行われている。rTMSは、導入初期には一次運動野電気刺激術(EMCS)の効果予測のための術前試験刺激の意味合いが強かったが、rTMS自体の除痛効果が評価されるようになっていった。特に非侵襲法であることからシャム刺激を行うことが出来るため、EMCSに比べ無作為化比較試験(RCT)が行いやすいという特徴がある。2000年代より多数の疼痛に対するrTMSのRCTが行われてきた。我々は特定の大脳皮質を正確に刺激するため、rTMSにナビゲーションシステムを導入し、刺激部位ごとの除痛効果を検討した。その結果、一次感覚野、運動前野、補足運動野では効果が得られないものの、一次運動野(M1)刺激のみでシャム刺激に比べて有意な除痛効果が得られることを示した(Hirayama et al. 2006)。次に刺激頻度について検討し、10 Hzと5 Hz刺激で除痛効果が得られ、1 Hz刺激は無効であることを示した(Saitoh et al. 2008)。さらに、より客観的に評価をするため、データ収集から管理、解析まで当院未来医療センターが担当して、単一群非盲検試験を行った。その結果、M1に対する5 Hz-rTMSの一時的な除痛効果と安全性が確認された(細見他 2008)。効果は一時的であることから、実臨床では繰り返しrTMSを行うことが必要と考えられた。そこで、70例のNP患者を対象として2週間連日刺激の有効性と安全性を評価するため、多施設共同の二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。この試験では、長期の累積効果は有意ではなかったが、短期効果と連日刺激の安全性が再確認された(Hosomi et al. 2013)。すでにいくつかのmeta-analysisが行われており、NPに対する高頻度のM1-rTMSは短期的な除痛効果が得られることが示されている(Lima et al. 2008, Leung et al. 2009, O'Connell et al. 2011, 2014)。またいくつかの治療ガイドラインでも推奨レベルBまたはAと評価されている(Crucchi et al. 2007, Lefaucheur et al. 2014)。我々は以前より産学連携・医工連携を通じて連日刺激に対応したrTMS装置の研究開発を行ってきており、NPに対する治療機器として薬事承認を取得することを目指している。現在、開発機器の医師主導治験(第III相相当)を実施している。また、それと並行して、より良い刺激条件、装置、対象疾患の研究や開発を継続している。本演題では、難治性疼痛に対するrTMSの現在までの臨床試験と近年の動向について自験例を含めて紹介する。

## SS2-2 脳卒中後片麻痺に対するrTMSと集中的リハの併用療法~neural plasticity enhancerとしてのrTMS~

角田 亘<sup>1</sup>、安保 雅博<sup>2</sup><sup>1</sup>国際医療福祉大学三田病院 リハビリテーション科  
<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

脳卒中後遺症患者に対して反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, 以下、rTMS)を治療的に用いる場合、“障害された神経機能を代償するであろう部位”を賦活するようにrTMSを適用することが望まれる。しかしながら、神経ネットワークの再構築にはconventionalなりハビリテーション(以下、リハ)訓練は必要不可欠との考えから、我々はrTMSを常にリハ訓練と併用することで脳卒中患者に提供してきた。換言すると、rTMSを、脳の可塑性を高めることでリハ訓練の効果を増幅するneural plasticity enhancerと考えて、脳卒中リハに応用している。たとえば脳卒中後片麻痺については、我々は特に上肢麻痺について多くの経験がある。慢性期にある脳卒中後上肢麻痺に対しては、“NEURO(NovEl intervention Using Repetitive TMS and Occupational therapy)”と名付けた健側大脳への低頻度rTMSと集中的作業療法の併用療法を入院治療として行ってきたが、本併用療法は、すでに本邦10以上の施設で2,000人以上の上肢麻痺患者に施行されている。その結果から、NEUROは脳卒中後上肢麻痺を有意に改善し、その有益効果は治療終了後も維持されることが確認された。特筆すべきこととして、15日間プロトコルとして導入された場合、NEUROでは1週間あたり最大で14,400発の1ヘルツ刺激が与えられたが、我々が経験した症例においては、痙攣誘発などの重篤な有害事象の発生は全くみられなかった(Transl Stroke Res 2016)。さらに、NEUROプロトコルについてのサブ研究の結果から、本プロトコルが抗痙攣効果を示すこと(Int J Neurosci 2015)、大脳に機能的再構築を生じさせること(Int J Stroke 2013)も確認された。加えて、CI療法との比較試験(NEURO-VERIFY Study)の結果から、NEUROの治療効果はCI療法に勝るとも劣らない可能性が示唆された(Int J Stroke 2013)。脳卒中後下肢麻痺(歩行障害)に対しては、脳深部刺激を可能とするダブル・コーンコイルを用いたうえで、両側運動野下肢領域に対する高頻度rTMSを適用、それを集中的歩行訓練と併用している。このような下肢麻痺に対する併用療法についても、すでにおよそ良好な治療効果が得られている(Brain Injury 2013)。結語として、脳卒中後片麻痺に対してrTMSを治療的に適用する場合、rTMSをneural plasticity enhancerと位置づけて集中的なりハ訓練と併用するべきであると考えられる。

## サテライトシンポジウム2

10月27日(木) 18:30~20:30(第2会場)

## 第27回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会「磁気刺激の実際の治療効果」

当番世話人: 山本 隆充(日本大学医学部脳神経外科学系応用システム神経科学分野)

## SS2-3 尿失禁に対する磁気刺激療法

山西 友典

獨協医科大学排泄機能センター(泌尿器科)

Neuromodulation(神経変調療法)とは、膀胱・尿道機能を支配する末梢神経を種々の方法で刺激し、神経機能変調により膀胱・尿道機能の調整を図る治療法であると定義される。これらには干渉低周波を含む(骨盤底)電気刺激療法、磁気刺激療法、仙髄神経根電気刺激法、頸骨神経あるいは陰部神経刺激法がある。排尿障害に対する電気・磁気刺激療法は、主に切迫性、腹圧性尿失禁に適用されるが、刺激条件が異なる。過活動膀胱に対する作用、すなわち排尿筋収縮抑制の刺激条件は、筋収縮が起こりにくく、刺激痛が少ない10-20 Hz程度の周波数が効果的と報告されている。腹圧性尿失禁に対しては骨盤底筋の収縮性を高める効果と、骨盤底筋訓練の補助的効果が窺われている。腹圧性尿失禁に対する刺激条件は、20 Hz以下は、筋収縮が起こりにくくなるが、50 Hz以上は、筋収縮は、起こりやすいが筋疲労も起こりやすくなる。したがって、一般に20-50 Hz, duration 1-5 msの条件が最も有効な収縮が得られると報告されている。通常筋疲労の予防のためにon, offのduty cycleを用いる効果的なのは、耐えうる最大刺激で、1日2回位行うのがよいとされているが、確実に有効な条件が規定されているわけではない。磁気刺激療法は、Barkerらにより開発された刺激療法で、電気刺激と刺激原理が同じである。その非侵襲性から、はじめは末梢神経や脳、脊髄などの中枢神経の神経刺激(誘発電位など)による診断法として用いられていた。泌尿器科領域でも、脳や腰仙椎を刺激して、筋電図により尿道括約筋の電位を確認するなどの報告がなされたが、最近になり治療法として尿失禁治療に用いられるようになった。磁気は、衣服、皮膚、骨などを貫通してしまうので、肛門や陰電極を挿入することなく、着衣のまま、(電気刺激のような痛みを伴わないので)非侵襲的に、神経、筋を刺激することができる。刺激する標的としては、仙髄神経が骨盤底(椅子式の刺激装置)である。腹圧性尿失禁における治療、有効率はそれぞれ29~53%、86~94%で、切迫性尿失禁ではそれぞれ20~25%、50~85%と報告されている。Sham刺激、骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練、薬物療法、あるいはこれらとの併用など種々の無作為比較試験(RCT)の報告がある。本邦において、尿失禁を伴う女性過活動膀胱患者を対象とした大規模無作為比較試験「高頻度連続磁気刺激装置とSham刺激との群間単盲検比較試験」が行われ、Sham刺激に対する1週間当たりの平均尿失禁回数の変化量(主要評価項目)、1回平均排尿量の変化量、尿意切迫感回数、IPSS QOLスコア(副次評価項目)における優越性が証明された。その結果、2013年に「尿失禁治療薬で症状改善がみられない、あるいは尿失禁治療薬を投与不能な成人女性過活動膀胱患者の尿失禁治療に対して」薬事承認が得られた。また2014年に「磁気による膀胱刺激法」として保険収載された。

## SS2-4 文献レビュー 2016

濱田 雅<sup>1</sup>、宇川 義一<sup>2</sup><sup>1</sup>東京大学医学部附属病院神経内科  
<sup>2</sup>福島県立医科大学医学部神経内科

この一年も多くの論文が発表された。テーマごとにいくつかの論文をまとめる。

## 安全性・副作用に関する報告

てんかん患者におけるrTMSの安全性に関するシステムティックレビューが発表された(*Epilepsy Behav.* 2016 Apr; 57(Pt A): 167-76)。副作用報告としては単発TMSによる失神(*Brain Stimul.* 2016 May-Jun; 9(3): 471-2)、HコイルによるrTMSでけいれんを生じた症例報告(*Brain Stimul.* 2016 Jul-Aug; 9(4): 632-3)。単発TMSで鼻出血を生じた症例(*Brain Stimul.* 2016 May-Jun; 9(3): 455-6)、rTMSとメトカルバモールにより洞性頻脈を生じた症例報告があった(*Brain Stimul.* 2016 Jan-Feb; 9(1): 156-8)。

## 基礎研究1(動物・モデリング・その他)

研究者にonline surveyにより研究の再現性についてのアンケート調査報告があった(*PLoS One.* 2015 Dec 2; 10(12): e0144151)。脳深部刺激を可能にする新しいコイル(coaxial circular coil)のモデリング研究が報告された(*IEEE Trans Biomed Eng.* 2015 Dec; 62(12): 2911-9)。rTMSは抑制性ニューロンに可塑性を誘導することや光イメージングを用いてTMSは皮質表層のdendriteを抑制していることが示された(*Nat Commun.* 2016 Jan 8; 7: 10020; *Elife.* 2016 Mar 18; 5: pii: e13598)。

## 基礎研究2(ヒト)

新しい経頭蓋近赤外線刺激による可塑性誘導が報告された(*Front Behav Neurosci.* 2015 Jun 2; 9: 147)。新しいcontrollable TMS(cTMS)を用いた皮質興奮性や可塑性に関するいくつかの報告があった(*Clin Neurophysiol.* 2016 Jan; 127(1): 675-83など)。非侵襲的脳刺激による可塑性の個人間・個人内ばらつき・再現性に関して最近注目されており、ばらつきに関する論文が引き続き発表されている(*Neuroscience.* 2015 Sep 24; 304: 266-78; など)。抗パーキンソン病薬の一つであるゾニサミドの可塑性への影響(*Brain Stimul.* 2015 Nov-Dec; 8(6): 1220-2)、脳卒中患者へのTDCSが識別性触覚を改善させる(*Front Neurosci.* 2016 Mar 31; 10: 128)ことや、TMS-EEGを用いたワーキングメモリーに関する報告もあった(*Neurosci Lett.* 2016 May 27; 622: 10-4)。

## 臨床研究

亜急性期の脳卒中による上肢麻痺に対する連日rTMSの効果に関するRCTが発表された(*J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jul; 25(7): 1655-64)。うつ病に対するrTMS治療に関するコンセンサスレビューと推奨治療に関する報告があった(*Brain Stimul.* 2016 May-Jun; 9(3): 336-46)。双極性障害の緊張性昏迷に対するTMSの効果を示した症例報告もあった(*Brain Stimul.* 2015 Nov-Dec; 8(6): 1236-7)。低頻度rTMSによる難治性てんかん治療に関するRCTが報告された(*Epilepsia.* 2016 Jan; 57(1): 141-50)。アルツハイマー病に対するrTMS治療に関する報告もあった(*Front Aging Neurosci.* 2016 Jan 12; 7: 253)。

このほかにも多くの論文が発表されたが、紙面の制限から一部の論文をまとめさせて頂いた。