

rTMS での中枢神経疾患の治療

東北大学医学部附属病院神経内科

志賀 裕正

はじめに

無痛的に大脳を頭蓋外より刺激できることが1986年Barkerら¹⁾によって示されて以来、経頭蓋磁気刺激(rTMS)は主に中枢神経系の生理的および病的機能の把握のために行われるようになり、多くの知見をもたらしてきた。さらに近年では1995年にGeorgeら²⁾がうつ病の治療としてrTMSが有効であることを報告してからは、検査法としてばかりでなく、治療法としても注目されるようになってきた。

現在治療目的にrTMSの有効性が検討されている疾患はうつ病、分裂病³⁾といった精神疾患に加え、パーキンソン病³⁾、てんかん⁴⁾、ジストニア⁵⁾、痙性斜頸⁶⁾、神経因性膀胱・尿失禁⁷⁾、脊髄小脳変性症(SCD)^{8,9)}などがある。本稿ではこれらの疾患の中でも、我々が行っているSCDに対するrTMSについて述べる。

SCDについて

SCDは緩徐進行性の神経変性疾患で、特定疾患に含まれる神経難病である。孤発性が60%、遺伝性が40%を占め、現在日本全国で約20,000人の患者さんがいると推定されている。SCDは1つの疾患単位ではなく、小脳失調を主症状とする神経変性疾患で、孤発性ではいわゆるオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)や皮質性小脳萎縮症、シャイ・ドレイガー症候群などの、遺伝性ではSCA1、マシャド・ジョセフ病(SCA3/MJD)、SCA6、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)などの病型が存在する疾患群である。

現在有効な治療法は確立されていない。現在承認されている治療薬は甲状腺刺激ホルモン放出ホ

ルモン製剤である酒石酸プロレリンとタルチレリン水和物があるのみである。しかし、両者ともその効果は満足できるものではない。

SCD への rTMS

1. 方法

東北大学医学部倫理委員会の承認のもと、SCDに対するrTMSを治療目的に行った。対象は文書にて同意を得たSCD患者75名。入院時期にて疑似刺激群、実刺激群の2群に分けた。疑似刺激群は男性25名、女性11名の36名。年齢は38~76歳。病型はSCA1、SCA3、OPCAなどのOPCA型19名、SCA6、CCAなどの小脳型17名。実刺激群は男性19名、女性20名の39名。年齢は27~76歳。病型はOPCA型21名、小脳型28名。刺激装置はMagstim 200を用いた。直径14cmの円形コイルの中心を後頭隆起およびその左右4cmの3カ所に置き各10発、合計30発刺激した。刺激は100%の出力で行った。これは運動閾値の2~2.5倍に相当した。実刺激には頭蓋に水平に、疑似刺激には頭蓋に垂直にコイルを置いた。

評価は7段階に分けた起立障害度と歩容、10m歩行時間、10m歩行歩数、最大可能な継ぎ足歩行歩数の5項目で行った。

2. 結果

rTMS試験開始前は年齢、罹病期間、病型、起立障害度、歩容、10m歩行時間、10m歩行歩数、最大可能な継ぎ足歩行歩数のいずれにおいても実刺激群、疑似刺激群間に差はなかった(表1)。

表1 rTMS施行前の実刺激群(Active)と疑似刺激群(Sham)の状態

	Active	Sham	p
Age (year)	57.9	58.6	p>0.5
Disease duration (year)	6.8	7.8	p>0.5
Cerebe: Multi	18:21	17:19	p>0.5
Standing capacity	2.4	2.6	p>0.5
Walking capacity	2.2	2.3	p>0.5
Walking time (s/10 m)	15.3	17.2	p>0.5
Walking steps (/10 m)	23.2	25.9	p>0.1
Tandem steps	1.5	2.5	p>0.1

両群間には年齢、罹病期間、病型(Cerebe:小脳型、Multi:多系統型)、評価項目に差はない。

起立障害度は rTMS 試験後には実刺激群 1.6、疑似刺激群 2.1 と実刺激群が疑似刺激群よりも有意に安定していた。改善率はそれぞれ 0.8, 0.3 と有意に実刺激群が優っていた (図 1)。歩容も

rTMS 試験後には実刺激群 1.6、疑似刺激群 2.2 と実刺激群が疑似刺激群よりも有意に安定していた。改善率はそれぞれ 0.5, 0.1 と有意に実刺激群が優っており、疑似刺激では改善を認めなかつ

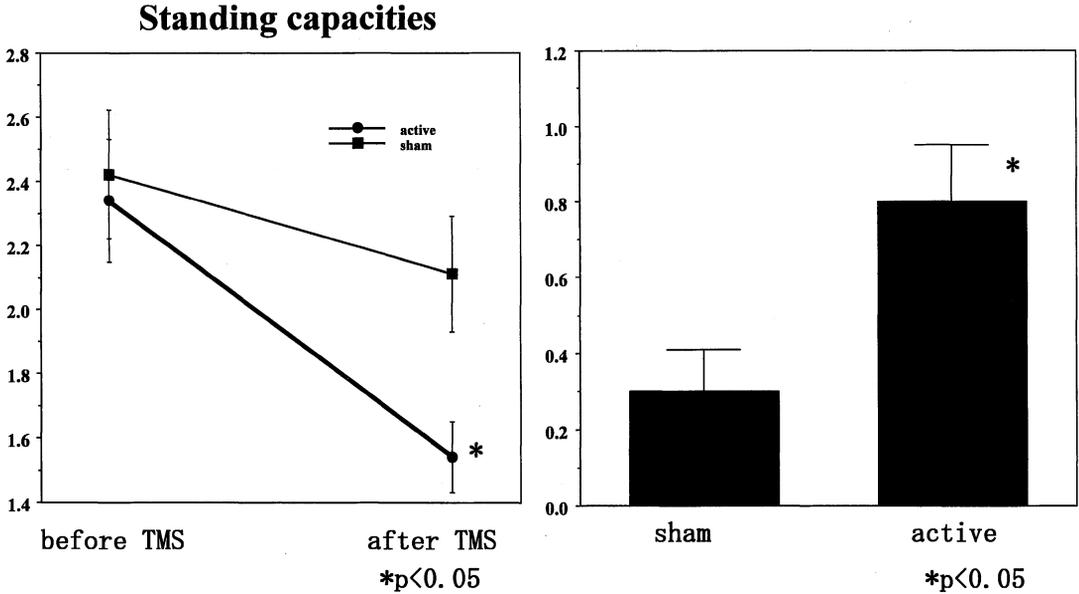


図 1 起立障害度 (standing capacity) の rTMS 前後での変化と改善率

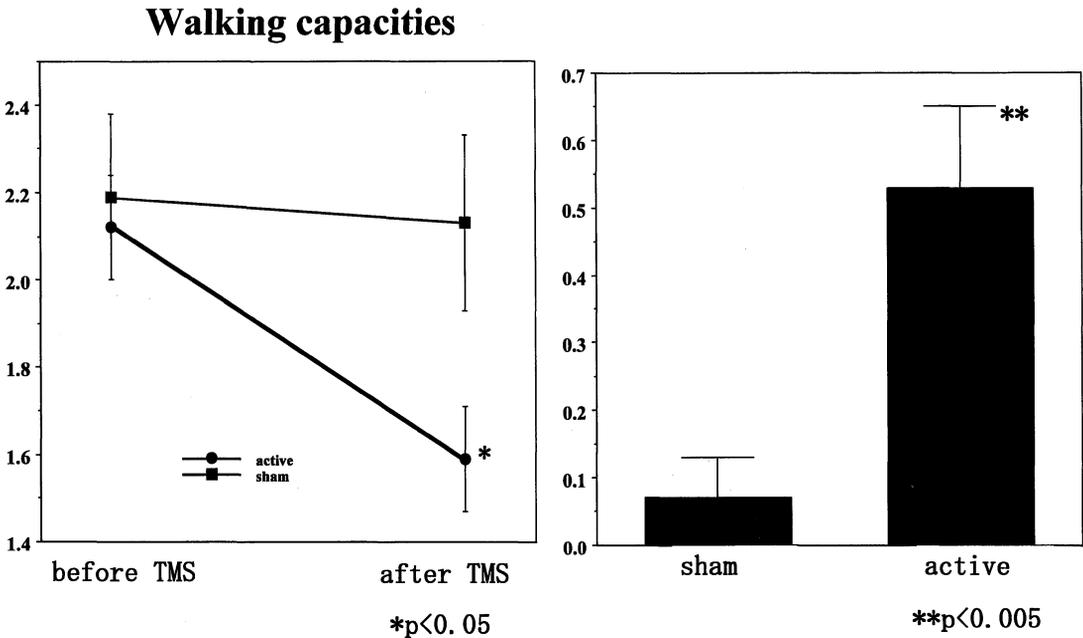


図 2 歩容 (walking capacity) の rTMS 前後での変化と改善率

た (図2). 10 m 歩行歩数は rTMS 試験後には実刺激群 19.7 歩, 疑似刺激群 23.6 歩と実刺激群が疑似刺激群よりも有意に少なく, 改善率もそれぞれ 13.5%, 5.1%と有意に実刺激群が優ってい

た (図3). 10 m 歩行時間は rTMS 試験後には実刺激群 9.9 秒, 疑似刺激群 12.6 秒と実刺激群が疑似刺激群よりも速い傾向があった. 改善率はそれぞれ 23%, 6.9%と有意に実刺激群が優って

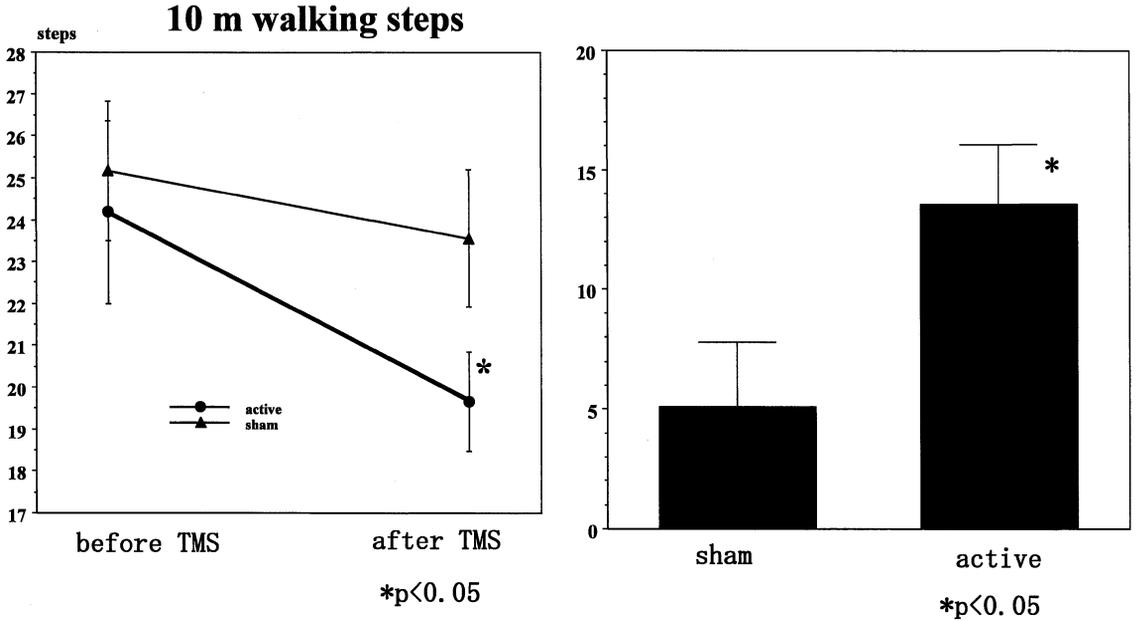


図3 10 m 歩行歩数 (10 m walking steps) の rTMS 前後での変化と改善率

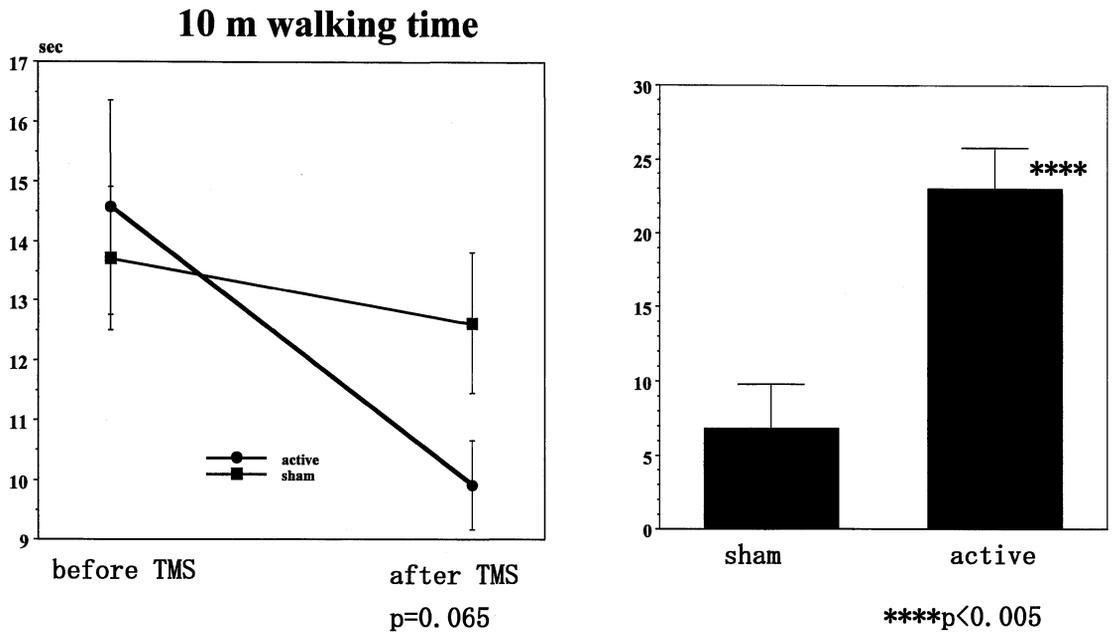


図4 10 m 歩行時間 (10 m walking time) の rTMS 前後での変化と改善率

いた (図 4)。最も顕著な差を認めたのは継ぎ足歩行歩数で、rTMS 試験後には実刺激群 7.6 歩、疑似刺激群 2 歩と実刺激群が疑似刺激群よりも有意に多く、改善率もそれぞれ 5.9 歩、0.2 歩と有意に実刺激群が優っていた。疑似刺激群では有意な改善を認めなかった (図 5)。

SCD への rTMS の有効率

1. 方法

実刺激が疑似刺激と比較して有意な改善をもたらした起立障害度、歩容、10 m 歩行時間・歩数、継ぎ足歩行歩数の 5 項目で疑似刺激群の 2.5 SD 以上の改善を認めた項目を改善ありとし、有効：2 項目以上改善、やや有効：1 項目改善、やや悪

Tandem gait

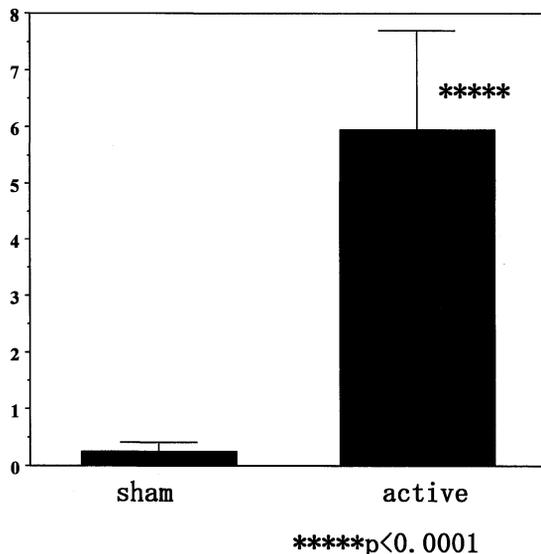
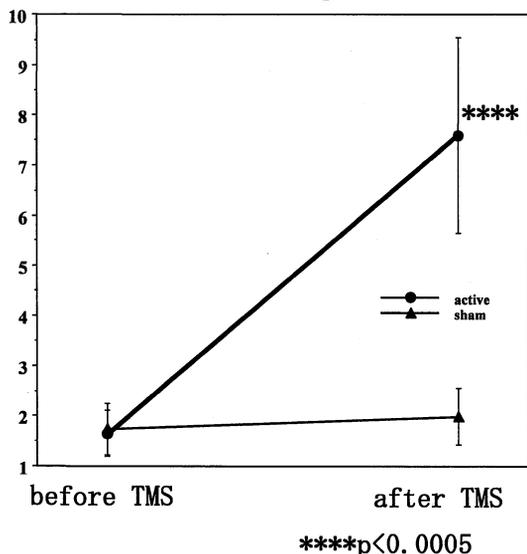


図 5 継ぎ足歩行歩数 (tandem gait) の rTMS 前後での変化と変化率

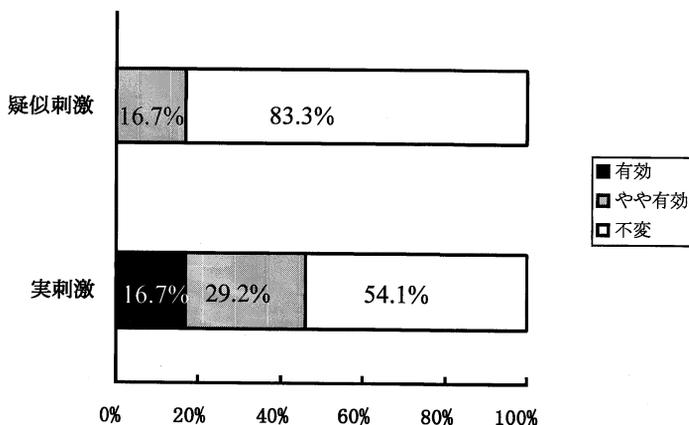


図 6 実刺激群、疑似刺激群での rTMS による有効率
実刺激群の有効率は疑似刺激群より良いが、疑似刺激群でも 16.7% がやや改善と判定されている。

表2 ^{99m}Tc-ECDを用いた Patlak plot 法による脳血流量の変化

	Before TMS	After TMS	<i>p</i>
Right cerebellum	51.5±12.7	56.3±10.8	<i>p</i> <0.05
Left cerebellum	51.3±11.4	55.6±10.9	<i>p</i> <0.05
Cerebellar vermis	31.7±10.2	36.5±7.3	<i>p</i> <0.05
Pons	48.8±12.0	53.2±11.5	<i>p</i> <0.01

(ml/100 g/min). 3週間のrTMSにより左右小脳半球、中部、橋の脳血流量は増加している。

化：1項目増悪，悪化：2項目以上増悪，不変：それ意外と仮定した。

2. 結果

実刺激群では有効16.7%，やや有効29.2%，不変54.1%だった。疑似刺激群では有効0%，やや有効16.7%，不変83.3%で，両群ともやや悪化，悪化はなかった（図6）。

脳血流量の変化

関心領域（ROI）を両側前頭葉，側頭葉，後頭葉，被殻，小脳半球，小脳虫部，橋に設定し，3週間のrTMS前後で^{99m}Tc-ECDを用いてSPECTを行い，Patlak plot法¹⁰⁾にて定量的にROIの血流量を測定した。左右小脳半球，小脳虫部，橋では3週間のrTMS後に有意な血流量の増加を認めた（表2）。

ま と め

今回の placebo-control 試験の結果はSCD患者の起立，歩行障害の改善にrTMSが有効であることを示していると考え，その作用機序を解明することはこれからの課題であるが，3週間のrTMS後に小脳の血流量が増加していることは注目値する。Siebnerら¹¹⁾はパーキンソン病患者ではrTMS後も刺激部位のみならずその対側の前頭葉運動野，補足運動野で糖代謝の亢進が持続していることをPETにて示し，このことがパーキンソン病へのrTMS療法の作用機序の一つと考察している。同様の機序が我々のSCD患者へのrTMSでも起こっている可能性があり，刺激後の血流量増加はそれを示唆するものと考え，rTMSはSCDの治療法となりうる可能性があると思われる。

文 献

- 1) Barker AT, Freeston IL, Jabinous R, et al: Clinical evaluation of conduction time measurement in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. *Lancet* 1986; 1: 1325-1326
- 2) George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-1856
- 3) Mally J, Stone TW: Improvement of parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999; 162: 179-184
- 4) Tergau F, Naumann U, Paulus W, et al: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209
- 5) Murase N, Kaji R, Ikeda A, et al: Short-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in upper limb dystonia. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 3): A 394
- 6) 島本宝哲，倉本晃一，重森 稔，他：痙性斜頸に対する経頭蓋磁気刺激の治療効果。第43回日本神経学会総会抄録集2002；258
- 7) Fujishiro T, Enomoto H, Ugawa Y, et al: Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence: an investigational study and a placebo-controlled trial. *J Urology* 2000; 164: 1277-1279
- 8) Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, et al: Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 203-211
- 9) Shiga Y, Shimizu H, Tsuda T, et al: Transcranial magnetic stimulation significantly alleviates ataxic gait in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 124-126
- 10) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, et al: A quantitative approach to technetium-99 methyl cystinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethyl propylene amino oxine. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 633-637
- 11) Siebner HR, Peller M, Willoch F, et al: Lasting cortical activation after repetitive TMS of the cortex. A glucose metabolic study. *Neurology* 2000; 54: 956-963