

令和 2 年 9 月 16 日現在

機関番号：86102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H00873

研究課題名(和文) 反復脊髄磁気刺激法による神経リハビリテーション増強効果の解明と治療応用

研究課題名(英文) Beneficial effect of repetitive trans-spinal magnetic stimulation on neurorehabilitation

研究代表者

三ツ井 貴夫 (Mitsui, Takao)

独立行政法人国立病院機構徳島病院(臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：80294726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 39,310,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は代表的な神経難病であり、特徴的な運動・非運動症状を呈し、疾患の進行と共に治療効果が減弱し、種々の合併症が併発する。今まで我々はパーキンソン病含む神経難病に、新たな視点から独自の神経リハビリテーションを考案し、成果をあげた。その中で我々は、同患者に対し反復脊髄磁気刺激(rTMS)を行い、「腰曲り」を含む姿勢異常が著明に改善することを見出した。またrTMSを併用した神経リハビリテーションを4週間行った場合は、効果の持続が6か月間にわたり明らかに非併用群よりも良好であった。その機序としてrTMSが神経可塑性を増強することで神経リハビリテーションの効果を増強することが推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の行ったrTMSによりPDの姿勢異常のみならず運動症状が改善される可能性は高い。またリハビリテーションを併用することでその効果はさらに増強された。さらに、PD以外の神経変性疾患に対しても同様の効果が期待できると考えられる。rTMSは全く侵襲性がなく、我々が実施した100人以上のPD患者において特記すべき有害事象は全く見られていない。すなわち、rTMSは簡易かつ安全に実施できる処置で、PDや神経難病に対する画期的な治療法となる可能性がある。さらにリハビリテーションと併用することで、薬物療法の効果の十分ではない運動症状に悩まされる患者にも有望な治療オプションを提供しうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Parkinson's disease is a typical intractable neurological disease with characteristic motor and non-motor symptoms. As the disease progresses, the therapeutic effect diminishes and various complications occur. We devised a unique neurorehabilitation from a new perspective for intractable neurological diseases including Parkinson's disease, and achieved results. We performed repeated spinal magnetic stimulation (rTMS) on patients with Parkinson's disease. As a result, it was observed that postural abnormalities including "camptocormia" were significantly improved. Furthermore, when nerve rehabilitation combined with rTMS was performed for 4 weeks, the effect was significantly higher than that of the neurorehabilitation alone group for 6 months. It was estimated that rTMS enhances the effect of nerve rehabilitation by enhancing nerve plasticity.

研究分野：神経内科学

キーワード：反復脊髄磁気刺激(rTMS) 神経リハビリテーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、特徴的な運動症状とともに多彩な非運動症状を呈する緩徐進行性の神経変性疾患であり、その有病者数は増加の一途にあり、その数は神経難病のなかでも突出している。同病患者は特に発症後の数年間は薬物療法が著効する。しかし進行期になると、様々な薬物の副作用や姿勢異常や平衡障害ならびに精神症状などの治療抵抗性の症状により、日常生活に介助を要するようになり、同病患者は早晚「寝たきり」生活を余儀なくされることになる。また他の神経難病、たとえば進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症および多系統萎縮症においては、有効性が確立されている薬物さえ存在しないのが現状である。

我々は、長年にわたり神経難病の診療に携わる中で、リハビリテーションに大きな可能性を感じている。神経変性疾患に対するリハビリテーションは、薬物療法に併用して行うべき治療法である。しかしながら、現状ではこれらの疾患に対する専門的なリハビリテーションは存在しないに等しいといえる。現在のリハビリテーションは、主に劣った運動機能、とくに筋力や関節の可動域に注目し、これを短期集中型のスケジュールで進めることが一般的である。このアプローチは急性疾患に対しては非常に有効である。しかしながら、緩徐進行性である神経変性疾患においては、数年～数十年にわたり、そのモチベーションを保つことは大変困難である。さらに、パーキンソン病関連疾患は、通常、末期になるまで筋力や関節の可動域の低下は伴わない。そのため、これらの指標をもとにリハビリテーション計画を立てること自体が本疾患においては適切ではないといえる。我々はパーキンソン病関連疾患をはじめとした神経難病のリハビリテーションとして、新たな観点から独自のリハビリプログラムを考案し2009年4月より実施している。このリハビリテーションの特徴は、従来の基本メニューに加えて、うつ症状などの個々の精神状態に応じてストレス解消メニューを設定し、4週間の入院によって実施することにある。我々は、数10種類以上のストレス解消メニューを独自に用意した。たとえば、我々は家庭用ゲーム機Wiiを用いたリハビリテーション(2010年より導入)、太極拳を用いたリハビリテーション(2011年より導入)をそれぞれ実施している。なお太極拳のパーキンソン病に対する効果は、2012年に高名な学術雑誌に発表され(N Engl J Med 2012; 366: 511-519)、その後、世界的に注目されるようになってきている。近年になり、欧米ではパーキンソン病のリハビリテーションは通常のリハビリ療法(resistance & stretching)のみでは効果が不十分であり、複合的な運動を組み合わせた multidisciplinary approach を行うべきであり、これにより認知機能の改善ももたらされるとする新たな潮流が起こっている(例えば review, Goldman JG, et al. *Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord.* 2015;30:1471-89).

### 2. 研究の目的

パーキンソン病患者において、前傾姿勢はほぼ必発の症状である。強い姿勢異常は「腰曲がり」や「首下がり」と呼ばれ、これらの症状は治療抵抗性で、かつ進行性である。そのため患者は日常生活に著しい障害をきたし、転倒リスクの増大や活動性の低下とともに全般的な病状の悪化が助長される。我々は姿勢異常は薬物療法のみならず、リハビリテーションにおいても効果が乏しいことを実感していた。このため、姿勢異常をターゲットとした新たな治療法の可能性の検討してきた。最近、我々は脊髄に対して反復磁気刺激(rTSMs)を行うことで、著明に腰曲がりが改善することを見出した(Arii Y, et al. *Immediate effect of spinal magnetic stimulation on camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85:1221-6.)。一般に、著明な姿勢異常を合併した段階のパーキンソン病患者においては、運動症状は既に薬物療法に対して治療抵抗性となっていることが多い。我々はrTSMsを受けた患者は姿勢異常のみならずパーキンソニズムとしての運動症状も改善する傾向があることに気が付いた。このことは、rTSMsが脳内基底核ネットワークの可塑性を促進させることを示唆するものであった。以上の知見を踏まえ、本研究ではrTSMsが単独で、あるいはリハビリテーションと併用した場合に、パーキンソン病に対する治療効果を有するか否かを、EBMの観点から厳密に比較検討することを計画した。

### 3. 研究の方法

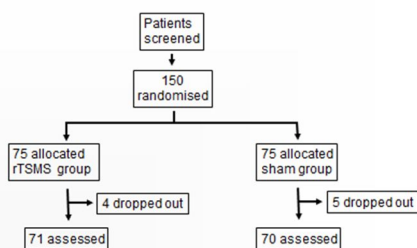
我々は腰曲がりを合併したパーキンソン病に対しrTSMsを行い、rTSMsが腰曲がりに即効することを見出した。また、我々は腰曲がりを合併したパーキンソン病で1ヶ月間入院した患者を対象にして、rTSMsに加えてリハビリテーションを併用すると顕著な効果が見られることを経験した。これらの予備的研究成果を踏まえ、本研究は、そのリハビリテーション入院の間、継続的にrTSMsを行った時に、パーキンソニズムの運動症状・精神症状あるいは画像検査上の指標が改善するか否かを、sham刺激群と比較することで明らかにする。また、本研究ではさらにリハビリテーション介入を行わずrTSMsの単独の効果を検証するための対象も設定する。リハビリテーション併用群および非併用群については、厳密なランダム割り付けを行うこととする。画像検査としては以下の3種類の検査を行う。黒質線条体ドパミン神経終末部のドパミントランスポーターの分布を調べるDATscan、心臓交感神経の神経終末密度を調べるMIBG心筋シンチグラフィ、および近赤外分光分析法(fNIRS: functional near-infrared spectroscopy)による脳機能マッピングを行い、特に前頭葉を中心としたmesofrontal dopaminergic systemの活動性を評価する(方法の詳細は後述)。以上の解析により、rTSMsが単

独でパーキンソン病に対する治療効果を有するか、あるいは神経リハビリテーション増強効果がパーキンソン病の治療手段となりうるか否かが明らかにする。本研究においては、第三者(業者)の組織するデータ管理センターにおいて、対象患者の登録・割り付けならびにデータ収集・解析を実施する。

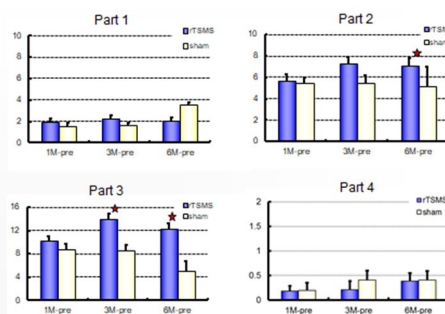
#### 4. 研究成果

我々は、まずはじめに rTMS を用いてその腰曲がりに対する短期効果を検討した。対象は 320 名のパーキンソン病患者の中から腰曲りを合併し、研究の同意が得られた 37 名であり、これを無作為に 2 群に分類し、sham 刺激を加えた double-blind cross-over 試験を実施した。その結果、rTMS は腰曲がり角度に明らかな改善効果があることを見出した(Arii Y, et al. Immediate effect of spinal magnetic stimulation on camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 85:1221-6.)。我々はこの研究の際に rTMS が運動症状、特に無動が軽減することに気が付いた。そのため、次に我々は rTMS によるパーキンソン病に対する治療効果の研究に着手した。対象は 150 名のパーキンソン病患者で、右の通り無作為割り付けを行った。rTMS は、座位で 5Hz 1 秒間の刺激を 10 秒間隔で計 8 回実施し、これを週 2 回、4 週間(合計 8 回)実施する。リハビリテーションは週 5 日間、理学療法・作業療法・言語聴覚療法を従来からの方法で行った。4 週間の入院後、外来にて 6 か月間観察した。右下図に Unified Parkinson's Disease Rating scale (UPDRS) Parts 1-4 の経過をしめす。縦軸は介入前の UPDRS ポイントとの差を表示した。

#### Trial profiles



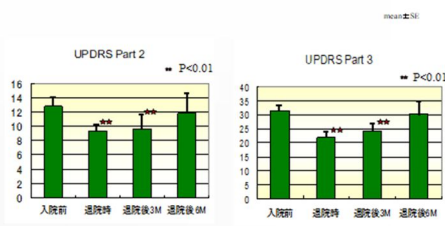
UPDRSの変化量(ポイント) - baselineとの差



パーキンソン病の運動症状を反映した指標である UPDRS Part 2 および Part 3 は 4 週間のリハビリテーション後には両群とも改善したが、退院時と介入前値との差(1M-pre)は両群に有意差はなかった。一方、介入後 3 か月および 6 か月と介入前値との差(それぞれ 3M-pre, 6M-pre)は rTMS 群は sham 刺激群と比較して明らかに高値を呈した(p<0.01)。これは、rTMS がパーキンソン病において神経リハビリテーションの効果の長期持続を可能にすること、すなわち脳内可塑性の増強をきたすことを強く示すものであった。このことは、先述した SCS による黒質-線条体ニューロンの神経保護作用と同様の現象が rTMS においても起こっていることを示唆していると考えられた。

#### Characteristics of the study population

#### パーキンソン病の重症度



	rTMS	sham group
N	71	70
Men / women	38 / 33	33 / 37
Age	70.0 ± 7.5	69.2 ± 7.6
Disease duration	6.84 ± 5.83	5.09 ± 4.08
Hohen & Yahr stage	3.53 ± 0.32	3.520 ± 0.41

(mean ± SD)

さらに rTMS 併用神経リハビリテーションがパーキンソン病に対して、薬物療法とも比肩しうるような治療法となりうるか否かについて検討した。具体的には上記と同じく、4 週間のリハビリテーション入院の間、rTMS を週 2 回、計 8 回実施し、それとともにリハビリテーションは週 5 日間、理学療法・作業療法・言語聴覚療法を併用する。パーキンソン病の運動症状・精神症状あるいは画像検査上の指標が改善するか否かを、sham 刺激群と比較することで明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T Mitsui, T Inui, M Yamashita, H Tanitsugu, E Kusumoto, K Okamoto, Y Shingai, Y Tsugawa, H Shima, M Inoue, Y Mukaiya, S Moriwaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Medical examination of patients with SMON in Tokushima of 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Tokus Natl Hosp.	6. 最初と最後の頁 13-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T Mitsui, T Inui, M Yamashita, H Tanitsugu, E Kusumoto, K Okamoto, Y Shingai, Y Tsugawa, H Shima, M Inoue, Y Mukaiya, S Moriwaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Medical examination of patients with SMON in Tokushima of 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Tokus Natl Hosp.	6. 最初と最後の頁 13-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三ツ井 貴夫
2. 発表標題 反復脊髄磁気刺激法によるパーキンソン病治療の可能性
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三ツ井 貴夫
2. 発表標題 反復脊髄磁気刺激法によるパーキンソン病治療の可能性
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	黒田 由紀子  (Kurota Yukiko)  (70398014)	独立行政法人国立病院機構徳島病院(臨床研究部)・その他 部局等・研究員(移行)  (86102)	
研究 分担者	有井 敬治  (Arii Yoshiharu)  (70644855)	独立行政法人国立病院機構徳島病院(臨床研究部)・その他 部局等・その他  (86102)	