

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12587

研究課題名(和文)パーキンソン病に対する、rTMS深部刺激と集中的リハビリ用の臨床的意義の検討

研究課題名(英文)TMS and Intensive therapy for PD

研究代表者

安保 雅博 (ABO, MASAHIRO)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：00266587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病の機能評価は、Hoehn and Yahr scale、UPDRSを用いることが一般的であるが、立位までを完遂できない12つの評価を何らかの方法で補う必要がある。ABMSのような起居動作評価の併用によって、運動評価における矛盾を補えることを確認した。PD患者2症例へ反復性経頭蓋磁気刺激療法を施行し、同時に運動機能、アンケートによる非運動症状の評価を経時的に行った。UPDRSスコアは症例1で34から21、症例2で19から14へ低下した。GAD-7のスコアは2例とも低下していた。パーキンソン病患者へ対する反復性経頭蓋磁気刺激療法は運動・非運動症状の改善に有効である。

研究成果の概要(英文)：As for the evaluation of Parkinson's disease, Hoehn and Yahr scale, UPDRS are popular. However, we point out the need to make up for two evaluations that cannot accomplish a standing position in a relation from getting up by some kind of methods in accomplishing physical therapy. Ability for Basic Movement Scale (ABMS) was detected as meaningful relations only in movement in Hoehn and Yahr scale and a start by the result of the multiple regression analysis. We assessed the effect of rTMS therapy on 2 PD patients with different backgrounds. After 1 month, the scores of UPDRS part III had changed from 34 to 28 in case 1, and from 19 to 11 in case 2, respectively. The severity of motor symptoms and the anxiety improved in the short term. The rTMS therapy might be effective in improving motor and non-motor symptoms with potential benefit for PD patients. Further observations would be needed to clarify the effectiveness of rTMS for PD patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：パーキンソン病 反復性経頭蓋磁気刺激 UPDRS Hoehn and Yahr scale ABMS バランストレーナー  
非運動症状

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は、65 歳以上では人口 10 万人あたり約 200 人とされており、神経内科の病気では脳血管障害 (人口 10 万人あたり 280 人) に次いで多い病気である。

近年になり PD 患者に対して、rTMS を試みた臨床報告が散見されている。Wu らによる総説 (Wu AD, et al., Neurotherapeutics 2008; 5: 345-361) では、運動野、運動前野、補足運動野に、大脳表面に刺激焦点をもつ 8 の字コイルもしくは円形コイルを用いた高頻度 rTMS を適用すると、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) スコアが改善するなど運動機能が有意に改善したとのことである。ここでみられる症状の改善は、8 の字コイルおよび円形コイルの刺激焦点を考えると、大脳皮質に生じた二次的変化 (運動誘発電位閾値として測定される皮質興奮性の低下、皮質局所血流量の減少など) の改善によるところが大きいと思われるが、

「rTMS による大脳表面刺激が大脳深部におけるドパミン放出を促進する」という報告 (Strafella AP, et al., Eur J Neurosci 2005; 22: 2946-2952) をみると、線条体、視床下部などの大脳深部組織への影響も症状改善の一因であったと推測される。これより PD 患者では、大脳深部組織により刺激焦点を絞った高頻度 rTMS を行うことができれば、さらなる症状改善が得られるのではないかと推測される。

これに対し、TMS の刺激コイルのひとつとして、バタフライ・コイルがある。8 の字コイルや円形コイルと異なり、バタフライ・コイルはより深部 (コイル表面から約 3~5cm) に刺激焦点をもつ (大脳表面へは影響することなく深部組織を刺激できる) とされており、その刺激範囲も 8 の字コイルや円形コイルよりも広い (Roth Y et al., J Clin Neurophysiol 2002; 19: 361-370, Lontis ER, et al., J Clin Neurophysiol 2006; 23: 462-471)。よって、このバタフライ・コイルを用いて高頻度 rTMS を適用すれば、大脳深部組織である線条体、視床下核、視床により大きな影響を与えることができるものと考えられる。

## 2. 研究の目的

2014 年の時点では、PD 患者を対象に、バタフライ・コイルによる高頻度 rTMS の適用が運動機能にいかなる影響を与えるかを検討した報告はない。また、PD 患者を対象に、バタフライ・コイルによる高頻度 rTMS を、集中的リハ (すでに有用性が示されたトレッドミル歩行訓練を中核とする) と併用して適用した報告もない。

PD の評価には、疾患特異的評価指標が用いられているが、その中でも、5 段階からなる Hoehn and Yahr scale の重症度分類と、名義尺度と順序尺度を組み合わせて on-off を含め合計 42 項目 251 点で包括的に評価する

UPDRS が広く用いられている。Hoehn and Yahr scale は大きく障害像を捉えるのに有効であり、UPDRS は詳細に状態を把握するのに有効である。

PD の運動療法を作成する場合、上記した特異的評価指標である Hoehn and Yahr scale と UPDRS をスタンダードとして使用しているが、UPDRS では立ち上がりしか含まれておらず、Hoehn and Yahr scale では日常生活動作という大まかな評価のみであるため、背臥位から立位までの起居動作を完全に含んでいない。目的志向型・課題志向型アプローチが重要な場合、寝返りや起き上がり、立ち上がりと言った基本動作は重要である。よって、臨床的有用性が高い Hoehn and Yahr scale、それに対して精度が高いとして使用されている UPDRS について、当院で使用している起居動作評価との関係を統計学的に検証し、パーキンソン病の運動療法について考える。

## 3. 研究の方法

対象患者は、慈恵医大病院の神経内科から PD と確定診断された Hoehn-Yahr の からとした。

(1) 5 つの運動機能を評価する Ability for Basic Movement Scale (ABMS) は、脳卒中患者の急性期評価に用い予後予測の検討に使われているが、PD での評価に用いられていない。PD に用いる疾患特異的評価指標である Hoehn-Yahr scale や UPDRS の評価との検討を行った。

(2) パーキンソン病患者におけるバランストレーナー施行前後の即時効果の検討をした。バランストレーナーは、ドイツ・メディカ社により開発されたもので、立位状態で安全な荷重移動ができるバランス機能を向上を目的とした機械である。検討項目は Multi Directional Reach Test (MDRT), Timed Up&Go (TUG), 10m 歩行速度、歩数、歩幅とした。

(3) 認知症症状を伴わない、中等度から軽度の非運動症状の患者 2 例。Hoehn-Yahr と Hoehn-Yahr の患者に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法と運動療法の効果判定をおこなった。反復性経頭蓋磁気刺激を両下肢運動野に対してダブルコイルを用いて前脛骨筋の運動閾値の 90% の刺激強度で 1 日 10Hz, 2400 発を 5 連続間 2 セットとその後運動療法を施行した。1 日 1 回 5 連日 2 セット行った。

## 4. 研究成果

(1) 31 名のパーキンソン病患者 (平均年齢 74.8 歳) を評価した。統計解析は、ABMS, Hoehn and Yahr scale そして UPDRS を評価した。統計解析には Spearman の順位相関係数を用いた。結果として、ABMS と H&Y とは 0.64、ABMS と UPDRS とは 0.81、UPDRS と H&Y 間の相関係数は 0.72 であり、いずれも有意な相関関係を認めた。Hoehn and Yahr scale と

ABMS、UPDRS と ABMS の 2 つの相関係数に有意差はなかった。重回帰分析の結果、Hoehn and Yahr scale を目的変数とした場合の決定係数は 0.57 とやや高い精度であり、Hoehn and Yahr scale において ABMS の立ち上がり動作のスコアが影響していることが示唆された ( $F_{(3,27)} = 12.10, p = 0.01$ )。一方、UPDRS を目的変数にした場合の決定係数は 0.75 と高い精度であったが、有意に影響している因子は抽出されなかった ( $F_{(3,27)} = 26.66, p = 0.01$ )。PD 患者において ABMS と 2 つの疾患特異的評価は有意な相関関係を示した。PD 患者において基本動作の評価は重要であるが、PD の疾患特異的評価には含まれていない。そのため我々は、ABMS を PD 患者の 2 つ疾患特異的評価に併用することを推奨した。

#### 重回帰分析結果

		H&Y scale	UPDRS
標準回帰係数 <sup>1</sup>	寝返り	0.050	-0.376
	起き上がり	0.051	-0.507
	立ち上がり	-0.850 <sup>2</sup>	0.004
重相関係数		0.75	0.86
	決定係数	0.57	0.75

<sup>1</sup> 係数の都合上小数点第 3 位まで記載

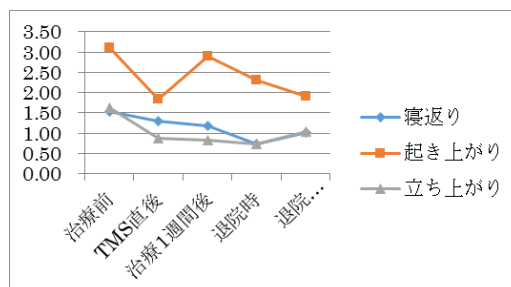
<sup>2</sup>  $p < 0.05$

(2) 25 名のパーキンソン病の患者に対して、バランストレーナーの使用前後で評価をおこなった。前後の MDRT (cm) は前方  $20.6 \pm 9.4$  から  $23.6 \pm 8.2$ 、後方  $11.5 \pm 5.7$  から  $13.3 \pm 5.3$ 、右方  $14.0 \pm 5.7$  から  $16.2 \pm 6.6$ 、左方  $14.5 \pm 7.5$  から  $16.2 \pm 7.4$ 、TUG は右回り  $17.32 \pm 9.51$  から  $15.62 \pm 7.83$ 、左回りは  $17.22 \pm 8.80$  から  $15.44 \pm 7.11$ 、10m 歩行速度は、 $11.86 \pm 5.37$  から  $10.58 \pm 4.30$ 、歩数は  $24.0 \pm 9.7$  から  $22.0 \pm 7.7$ 、歩幅は  $0.47 \pm 0.16$  から  $0.50 \pm 0.15$  となり、すべて項目で有意差をもって改善をしていた ( $p < 0.05$ )。訓練により、足圧の移動距離が広がり、体幹や下肢筋出力が賦活されたことが、リーチ距離の延長と歩行能力の向上をもたらし、さらにバランス能力が改善し TUG 時間の短縮が見られることがわかった。

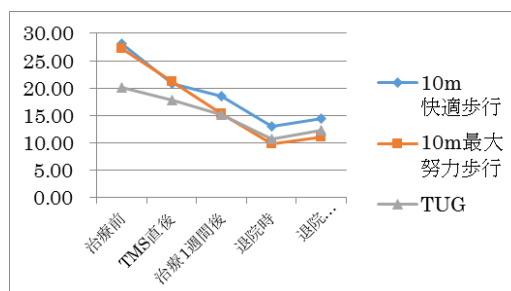
(3) Hoehn-Yahr で罹病期間 19 年の 63 歳男性の非運動症状を反復性経頭蓋磁気刺激と運動療法開始前と退院後 1 ヶ月後の比較を行った。Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Overactive Bladder Symptom Score (OABSS), Beck Depression Inventory-Second Edition, Parkinson's disease Sleep Scale-Second Edition の変化にはばらつきが

あったが、Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7 のスコア低下していた

UPDRS part III の前、2 ヶ月後のスコアは男性で 34 から 21 へ低下した。Hoehn-Yahr で罹病期間 4 年の 67 歳女性においてはアンケートによる非運動症状の評価は、反復性経頭蓋磁気刺激と運動療法開始前と退院後 1 ヶ月後の比較を Gastrointestinal Symptom Rating Scale, OABSS, Beck Depression Inventory-Second Edition, Parkinson's disease Sleep Scale-Second Edition の変化にはばらつきがあったが、GAD-7 のスコアは 2 例とも低下していた。UPDRS 反復性経頭蓋磁気刺激と運動療法開始前と退院後の比較は 19 から 14 へ低下した。ROM (足関節背屈) 動作速度 (寝返り・起き上がり・立ち上がり) 歩行速度 TUG を反復性経頭蓋磁気刺激療法前後で比較した。立ち上がり動作を除き、動作スピードは、TMS 治療前を基準として、TMS 即時効果、PT 訓練を併用した経過において改善を示した。治療を施さなかった退院 1 か月後の歩行スピードは、退院時よりもわずかに遅くなっていたが、治療一週間後に比べると良い結果を示した。パーキンソン病患者へ対する反復性経頭蓋磁気刺激療法は運動・非運動症状の改善に有効である可能性が示唆された。



動作時間の推移



歩行時間の推移

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

- 1) 角田 亘, 安保 雅博: 最近の臨床神経生理学 中枢神経における治療への応用. 総合リハ, 査読無し, 43; 735-741, 2015.

- 2) 中山 恭秀, 来住野 健二, 山本 裕子,  
安保 雅博: パーキンソン病患者に用い  
る疾患特異的評価指標と Ability for  
Basic Movement Scale の関係. リハビリ  
テーション連携科学, 査読あり, 16;  
14-20, 2015.

〔学会発表〕(計 3 件)

- (1) 青砥 桃子, 平野 和宏, 高橋 仁, 中島  
卓三, 三小田 健洋, 林 友則, 鈴木 禎,  
安保 雅博: パーキンソン病患者におけ  
るバランストレーナー施行前後の即時効  
果の検討 動的・静的バランス能力に着  
目して. 東京慈恵会医科大学雑誌 130;  
136-137, 2015.
- (2) 豊田千純子, 池田雅子, 坂井健一郎, 大  
本周作, 井口保之, 木村郁夫, 安保雅博:  
反復性経頭蓋磁気刺激療法を行ったパー  
キンソン病 (PD) の 2 症例 初回報告  
. 2017 年 11 月 16 日, 第 35 回日本神  
経治療学会, 大宮.
- (3) C. Toyoda, M. Ikeda, T. K. Sakai, S.  
Omoto, Y. Iguchi, I. Kimura, M. Abo.  
Repetitive transcranial magnetic  
stimulation (rTMS) therapy for  
Parkinson's disease (PD). 22nd World  
Congress on Parkinson's Disease and  
Related Disorders - IAPRD. Nov 12 - 15,  
2017 | Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh  
City

〔その他〕

ホームページ: <http://www.jikei-reha.com/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安保 雅博 (ABO MASAHIRO)  
東京慈恵会医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00266587

### (2) 研究分担者

木村 郁夫 (KIMURA IKUO)  
東京慈恵会医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 40724399