

## 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法

代田悠一郎<sup>1)</sup>

要旨：反復経頭蓋磁気刺激療法は、頭皮上に置いたコイルに高い電流を反復して流すことにより直下の大脳皮質を刺激し、刺激後も続く効果を与える方法である。大脳皮質刺激がパーキンソン症状を改善しうことは近年の動物実験でも確認されており、2008年にはメタ解析でも高頻度刺激の有効性が報告された。さらにわれわれは、補足運動野に対する反復磁気刺激治療の臨床試験を二度おこない、数週間続く治療効果を与えている。この他にもパーキンソン病の特定の側面を対象を絞った検討や、新規に開発された刺激パラダイムを応用した研究など、新しい試みがなされており、パーキンソン病に対する反復磁気刺激治療はいまなお発展途上の分野であるといえる。(臨床神経 2013;53:1050-1052)

Key words：反復経頭蓋磁気刺激, パーキンソン病, 補足運動野

### PD に対する rTMS 治療の試み

#### はじめに

パーキンソン病にはL-ドパという画期的な治療薬が存在し、神経難病のなかでは薬物療法が比較的広くおこなわれている。しかし、薬剤長期投与による合併症が高率に生じること・L-ドパの効果があえにくい非運動症状が問題となる症例があることなどから、補助治療の開発もまた重要である。本稿では、非侵襲的な脳刺激により神経可塑性に基づく治療効果を有するとして注目されている反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の概要、エビデンスについて述べる。

#### 大脳皮質刺激による PD 治療の可能性

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、頭皮上においたコイルと呼ばれる器具に一過性に高い電流を流すことにより、直下の大脳皮質を刺激する手法である。TMSを一定のリズムで反復することにより刺激終了後も持続する効果が得られる (rTMS)。現在 rTMS は、神経科学における研究手法としてのみならず、新たな疾患治療の方法としてさまざまな神経・精神疾患への応用が試みられている。

PDの病変の首座は、脳幹や大脳基底核といった皮質下の構造であるが、近年の動物実験の結果からは、脳深部に病変を有するPDのような疾患であっても、大脳皮質刺激が有効である可能性が示唆されている。脳深部の構造である視床下核に刺激電極を挿入する脳深部刺激法 (DBS) は進行期のPDにひろくもちいられる方法であるが、DBSの機序を動物実験により検討した報告によれば、大脳皮質の刺激もDBSに匹敵する効果を挙げるとされる<sup>1)</sup>。

上記のような基礎的な研究が報告される以前から、PD患者に対するrTMS療法はさまざまな形で試みられている。本項ではこれらの概要を述べる。中核症状であるパーキンソン症状に対する治療がもっとも多く試みられており、これには日本からのすぐれた報告もふくまれる。また、L-ドパ誘発性ジスキネジアやうつ症状といった、特定の症状へのrTMS療法も試みられている。

#### パーキンソン症状に対する治療

無動などパーキンソン症状に対するrTMS療法の歴史は、1994年にPascual-Leoneらが5 Hz rTMSの有効性を報告したことに始まる<sup>2)</sup>。その後、the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) のような標準的な評価スケールをもちいている・前向き研究である・対照群が設定されているといった、比較的良好デザインされた研究が複数報告されている。2008年には、これらを対象としたメタ解析が発表された<sup>3)</sup>。ここでは、5 Hz以上の高頻度刺激では中等度の効果を有することが明らかとなったが、一方で1 Hz以下の低頻度刺激については有効性が示されなかった。このメタ解析には合計10編の論文がふくまれているが、おのおの内容を検討すると、症例規模が小さい (中央値15.5例)・刺激部位が一次運動野と前頭前野に限られている・高頻度刺激と低頻度刺激を同一の臨床試験内で比較した報告が少ないなどの問題点が挙げられる。

#### 日本での臨床試験

上記のような問題点を念頭に、われわれは厚生労働科学研究費補助金の助成のもと、二度にわたって多施設共同臨床試

<sup>1)</sup> 東京大学神経内科 [〒113-8655 東京都文京区本郷7丁目3-1]  
(受付日：2013年5月30日)

験をおこなった。いずれの研究も PD の病態と関連の深い二次運動野である補足運動野 (SMA) を刺激対象とした。患者数 100 名前後の参加による比較的大規模な臨床試験となった。二度目の臨床試験においては、高頻度刺激と低頻度刺激を同一の試験内で比較し、刺激頻度依存性をしらべた。

まず、一次運動野などにおいて有効性が示されている 5 Hz rTMS を SMA に対しておこない、シャム刺激に比して有意に治療効果をもとめた<sup>4)</sup>。99 名の患者が参加し、実刺激群とシャム刺激群に割付けられた。シャム刺激は、rTMS により生じる音や皮膚の感覚を、離れた部位に置いた TMS コイルや微弱な電流により再現することを試みた realistic sham 刺激をもちいた。週に一回の刺激を 8 回くりかえし、運動症状を UPDRS part III で評価したところ実刺激群で約 4 点の改善をみとめ、この効果は 4 週間持続した。シャム刺激群では明らかな改善をみとめなかった。

2 度目の臨床試験においては、統計専門家の協力のもと臨床試験を計画し、SMA に対する rTMS の刺激頻度依存性をしらべると同時に、非運動症状に与える影響も幅広く検討した<sup>5)</sup>。今回は SMA に対する 1 Hz および 10 Hz の rTMS がもたらす効果をシャム刺激と比較した。その結果、10 Hz rTMS の効果はシャム刺激を超えるものでなくプラセボ効果と考えられたが、1 Hz rTMS ではシャム刺激に比して有意な改善効果 (UPDRS part III で 6 点程度) をみとめた。この効果は刺激終了後 12 週間持続しており、SMA に対する rTMS は PD の運動症状に対して一定の効果を有することが示された。一方で、うつ症状やアパシーといった非運動症状への効果は明らかでなく、対象とする症状により刺激部位を変える必要があるなどの可能性が考えられた。

#### L- ドパ誘発性ジスキネジアに対する治療

L- ドパ誘発性ジスキネジアに対して一次運動野や小脳に対する rTMS が試みられており一定の効果があったと報告されている<sup>6)</sup>。その作用メカニズムなどに関してはさらなる研究が必要である。

#### うつ症状に対する治療

近年では、PD のさまざま非運動症状に対しても rTMS 療法が応用されている。とくに、うつ症状については、精神科領域でうつ病にもちいられていると同様の刺激方法により PD においても改善がみられている<sup>7)</sup>。

#### 新たな刺激パラダイムの応用

近年では、刺激リズムを工夫したシータバースト刺激 (TBS)

や、微弱な電流を頭皮上から施す経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) のような、新たに開発された非侵襲的脳刺激法も PD 治療への応用が試みられている<sup>8)9)</sup>。現時点ではいちじるしい効果を示した報告はないものの、今後の発展が期待される。

#### 結 語

PD に対する rTMS 療法は、運動症状に対して一定の効果を示す一方でその刺激方法にはさらなる工夫が必要である。また、薬剤合併症や特定の非運動症状を対象を絞って治療効果を挙げたとする報告もみられており、PD 診療のさまざまな場面で重要な補助治療となる可能性を秘めていると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, et al. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324:354-359.
- 2) Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44:892-898.
- 3) Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009;24:357-363.
- 4) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1524-1531.
- 5) Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, et al. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. *Neurology* 2013;80:1400-1405.
- 6) Koch G, Brusa L, Carrillo F, et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:113-119.
- 7) Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25:2311-2317.
- 8) Degardin A, Devos D, Defebvre L, et al. Effect of intermittent theta-burst stimulation on akinesia and sensorimotor integration in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2012;36:2669-2678.
- 9) Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1105-1111.

**Abstract****Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for Parkinson Disease**Yuichiro Shirota, M.D., Ph. D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo

In repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), repetitive cortical stimulation induces after-effects, and rTMS has been applied as a treatment for various neurological or psychiatric disorders. Animal studies demonstrated that cortical stimulation could improve Parkinsonism, and a meta-analysis of clinical studies showed efficacy of high frequency rTMS. We conducted two clinical trials of supplementary motor area rTMS therapy for Parkinson's disease, and reported long-lasting efficacy. Other studies targeted specified aspects of Parkinson's disease, or utilized newly developed stimulation protocols. rTMS therapy for PD is a promising area, and can be an important treatment option in the near future.

(Clin Neurol 2013;53:1050-1052)

**Key words:** repetitive transcranial magnetic stimulation, Parkinson's disease, supplementary motor area

---