

第 6 章 将来の治療などの可能性

Q and A 6-1

磁気刺激，修正型電気痙攣療法は症状改善に有効か

回答

- 運動野・補足運動野への経頭蓋磁気刺激は運動症状やうつ症状に有効であることが期待できるが，さらなる検討が必要である。
- 修正型電気痙攣療法は一般に重度のうつ病には有効だが，パーキンソン病の運動症状やうつ症状への効果は限定的である。

背景・目的

反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) は，刺激頻度 1 Hz 以下の低頻度刺激と 5 Hz 以上の高頻度刺激に分類される。複数のメタ解析では高頻度刺激による運動症状・うつ症状の改善が示唆されている¹⁻³⁾。そこで運動症状・うつ症状に対する rTMS 治療についてエビデンスを確認する。なお rTMS を用いた既報告は，症例数が少ない・ランダム化されていない・二重盲検化されていない・対照刺激の問題⁴⁾，などエビデンスレベルが低いものが大多数である。したがって，2001 年以降のランダム化二重盲検シヤム対照試験で，症例数が 20 名以上のものについて解説する。

修正型電気痙攣療法 modified electroconvulsive therapy (mECT) については，うつ病に対する治療法として確立されているが，パーキンソン病の運動症状やうつ症状に対する有効性を示す十分なエビデンスはない。

解説

1. rTMS

ランダム化二重盲検シヤム対照比較試験 (85 例，刺激 8 セッション/8 週，観察 4 週) により，運動野への低頻度 rTMS は運動症状・うつ症状 (ハミルトン Hamilton うつ病評価尺度) を有意に改善させなかった⁴⁾。

ランダム化二重盲検シヤム対照比較試験 (55 例，刺激 6 セッション/6 日，観察 12 週) により，運動野への高頻度 rTMS は運動症状を有意に改善させた⁵⁾。25 Hz 刺激は 10 Hz 刺激よりも改善度が高かった⁵⁾。

ランダム化二重盲検シヤム対照比較試験 (99 例，刺激 8 セッション/8 週，観察 4 週) により，補足運動野への高頻度 rTMS は運動症状を有意に改善させたが，うつ症状は改善させなかった⁶⁾。運動症状のなかで特に運動緩慢と筋強剛が改善していた⁷⁾。

ランダム化二重盲検シヤム対照比較試験 (26 例，刺激 8 セッション/2 週，観察 4 週) により，

円形コイルでの運動野・背外側前頭皮質 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) への同時高頻度刺激がベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) を有意に改善させたが、運動症状は改善させなかった⁸⁾。

ランダム化二重盲検シャム対照比較試験 (106 例, 刺激 8 セッション/8 週, 観察 12 週) により, 補足運動野への 1 Hz の低頻度刺激が 10 Hz の高頻度刺激・シャム刺激に比べて有意に運動症状を改善させた⁹⁾。

ランダム化二重盲検シャム対照クロスオーバー比較試験 (21 例, 刺激 3 セッション/3 日, 直後のみ観察) により, 足の運動野に対する 10 Hz の高頻度 rTMS が手の運動症状を有意に改善した¹⁰⁾。

2. mECT

パーキンソン病におけるうつ病症状に mECT を使用した場合に運動症状が改善した報告が複数ある¹¹⁾ もの, 「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」以降パーキンソン病を対象とする比較対照試験の報告はない。

臨床に用いる際の注意点

運動野や補足運動野への高頻度 rTMS が運動症状・うつ症状の改善に有効であることが期待できるが, 効果は限定的であること, rTMS プロトコルが多様であり標準的なプロトコルが確立していないことから, 現時点では一般的な治療法として考慮されない。

mECT についてはうつ病に対する治療として確立していること, 有効性がある症例報告が複数存在することから, パーキンソン病に随伴する重度のうつ症状に対しても mECT の施行は選択肢となりえる。

文献

- 1) Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight : noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 ; 3(7) : 383-393.
- 2) Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009 ; 24(3) : 357-363.
- 3) Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015 ; 72(4) : 432-440.
- 4) Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I, et al. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 ; 18(4) : 382-388.
- 5) Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 ; 21(12) : 2201-2205.
- 6) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 ; 23(11) : 1524-1531.
- 7) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease : subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci*. 2009 ; 287(1-2) : 143-146.
- 8) Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2011 ; 76(7) : 601-609.
- 9) Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, et al. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease : a randomized controlled study. *Neurology*. 2013 ; 80(15) : 1400-1405.
- 10) Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2013 ; 6(6) : 884-891.
- 11) Goetz C, Koller W, Poewe W. Management of Parkinson's disease : an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002 ; 17(Suppl 4) : 1-166.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("Electroconvulsive Therapy" [MH] OR "Transcranial Magnetic Stimulation" [MH]) AND "humans" [MH] AND (Clinical Trial [PT] OR Meta-Analysis [PT] OR Randomized Controlled Trial [PT] OR Review [PT]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP])
101 件

上記の検索式を用いてランダム化二重盲検試験でプラセボ対照としてリアリステックシャム刺激またはシャムコイルを使用/あるいは後頭葉刺激を使用した試験、かつ症例数 20 例以上の試験、メタ解析、システマティックレビューを抽出し参考とした。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

細胞移植は症状改善に有用か

回答

- 細胞移植によって症状改善効果は期待できるがまだ評価は定まっておらず、適応やジスキネジアなどの副作用についてさらなる検討が必要である。

背景・目的

パーキンソン病が進行するにつれて薬物療法のみでは症状のコントロールが困難になる。L-ドパが効果を発揮するためにもドパミン神経細胞が必要であり、中脳黒質ドパミン神経細胞の減少という根本的な問題に対し、それを補充する目的で胎児中脳組織を用いた細胞移植が行われてきた。そこで、これまでに行われた胎児細胞移植の結果を検討する。

解説

1. オープン試験

1987年にスウェーデンで初めての胎児中脳細胞移植が行われ¹⁾、その後も欧米で様々なグループからオープン試験が報告された。これらの臨床試験ではおしなべて良好な成績で、腫瘍形成など問題となる有害事象もみられなかった。特に情報がはっきりしている3つのグループ²⁻⁵⁾について、メタ解析が報告されている⁶⁾。それによると、オフ時のUPDRSスコアの変化の平均値% (95% CI) は、Halifax 試験³⁾：-43.20 (-65.02~-21.38)，Lund 試験²⁾：-37.79 (-49.95~-25.64)，Paris 試験^{3,4)}：-11.47 (-21.83~-1.12)で、いずれもスコアが有意に改善している。さらに近年、Lund 試験の長期成績が報告されたが³⁾、移植後18年と20年経った2症例ともL-ドパを服用せずに自立した生活を送り、positron emission tomography (PET)で細胞の生着も確認されている⁷⁾。ただし、注意すべき点として、長期経過の剖検例で移植細胞にレヴィ小体様の病理変化が報告されている^{8,9)}。ごくわずかの細胞にみられるのみで効果に影響を及ぼすものではないが³⁾、移植細胞が宿主脳の病的環境の影響を受けうことを示している。

2. ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

これらの結果を受けて、米国国立衛生研究所 National Institutes of Health (NIH) のサポートによる2つのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が行われた。1つはColorado/Columbia (C/C) 試験で、観察期間1年、移植群20例+プラセボ群20例¹⁰⁾。2つ目はTampa 試験で、観察期間2年、移植群23例+プラセボ群11例¹¹⁾。これらの臨床試験ではオフ時のUPDRSスコアを検討しているが、移植群全体の比較ではプラセボ群と比べて有意なスコアの改善が得られなかった。その理由について以下のような考察が行われている^{6,12)}。

a. 重症度

C/C 試験では 60 歳以下と 61 歳以上で比較すると、前者では有意なオフ時の UPDRS スコアの改善がみられた。これは単に年齢の問題ではなく、後者に重症例が多いことが理由だと考えられている。Tampa 試験では、オフ時の UPDRS スコアが 50 未満と 50 以上で比較しているが、前者でしかも胎児 4 体分の移植をした群で有意な UPDRS スコアの改善がみられた。これらの結果から、L-ドパへの反応が低下した重症例は移植に適さないと考えられている。

b. 観察期間

C/C 試験では 1 年の観察しか行っていないが、オープンで 2~4 年後まで追跡観察した報告では、さらなる UPDRS スコアの改善と ¹⁸F-fluorodopa PET での取り込み上昇が観察されている¹³⁾。移植された細胞が成熟して効果を発揮するにはある程度の時間がかかると予想され、1 年という観察期間は効果判定には短すぎた可能性も考察されている。

c. 免疫抑制

C/C 試験では免疫抑制薬を使用していない。Tampa 試験ではサイクロスポリンが用いられたが、移植 6 か月後に免疫抑制を中止したところ一度良くなった症状がまた悪化した。胎児細胞は非自己の細胞であり、しかも複数の胎児を使用するので中枢神経系といえども免疫反応は免れず、少なくとも 1 年以上の免疫抑制は必要ではないかと考えられている。

d. 移植細胞数

Tampa 試験では胎児 1 体分と 4 体分の移植を比較検討しており、4 体分の移植でのみ UPDRS スコアの有意な改善がみられた。つまり、症状改善にはある程度以上のドパミン神経細胞の生着が必要と考えられ、この 4 体分の移植では 7~12 万個の生着があった。別のオープン試験の論文では 1 つの目安として 10 万個が提唱されている¹⁴⁾。

e. ジスキネジア

C/C 試験と Tampa 試験それぞれ 15%、56.5% の症例でジスキネジアが認められた。その原因として、生着細胞分布の不均一、セロトニン神経細胞の混入による調節のきかないドパミン合成¹⁵⁾が挙げられる。またすべて術前に顕著なジスキネジアがみられていたことから、異常な神経回路が既に形成されていた可能性も検討されている。

3. 今後の展望

これらの臨床試験での考察を踏まえ、2010 年にヨーロッパで TRANSEURO というプロジェクトが立ち上がり、新たな胎児細胞移植試験が進められている^{16,17)}。これはオープン試験(移植群 20 例)で観察期間は 3 年間。対象は 30~68 歳で罹病期間は 2~10 年。ホーン-ヤール Hoehn-Yahr 重症度分類で 2.5 度以上、L-ドパ反応性は 33% 以上、ジスキネジアや認知機能低下が認められないか軽微な症例となっている。

また、ES/iPS 細胞からの効率的なドパミン神経細胞誘導¹⁸⁾ および選別¹⁹⁾、さらには霊長類モデルでの症状改善²⁰⁾が報告されており幹細胞の利用にも期待がかかるが、臨床応用には厳しい有効性・安全性の検証が求められる。

文献

- 1) Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science*. 1990 ; 247(4942) : 574-577.
- 2) Widner H, Tetrad J, Rehncrona S, et al. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *N Engl J Med*. 1992 ; 327(22) : 1556-1563.
- 3) Peschanski M, Defer G, N'Guyen JP, et al. Bilateral motor improvement and alteration of L-dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon. *Brain*. 1994 ; 117(Pt 3) : 487-499.
- 4) Defer GL, Geny C, Ricolfi F, et al. Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain*. 1996 ; 119(Pt 1) : 41-50.
- 5) Mendez I, Dagher A, Hong M, et al. Simultaneous intrastriatal and intranigral fetal dopaminergic grafts in patients with Parkinson disease : a pilot study. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2002 ; 96(3) : 589-596.
- 6) Barker RA, Barrett J, Mason SL, et al. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12(1) : 84-91.
- 7) Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease : two case reports. *JAMA Neurol*. 2014 ; 71(1) : 83-87.
- 8) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008 ; 14(5) : 504-506.
- 9) Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008 ; 14(5) : 501-503.
- 10) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 ; 344(10) : 710-719.
- 11) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003 ; 54(3) : 403-414.
- 12) Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M. Cell-based therapies for Parkinson disease—past insights and future potential. *Nat Rev Neurol*. 2015 ; 11(9) : 492-503.
- 13) Ma Y, Tang C, Chaly T, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease : long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med*. 2010 ; 51(1) : 7-15.
- 14) Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998 ; 13(3) : 383-393.
- 15) Politis M, Wu K, Loane C, et al. Serotonergic neurons mediate dyskinesia side effects in Parkinson's patients with neural transplants. *Sci Transl Med*. 2010 ; 2(38) : 38-46.
- 16) <http://www.transeuro.org.uk/>
- 17) Evans JR, Mason SL, Barker RA. Current status of clinical trials of neural transplantation in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. 2012 ; 200 : 169-198.
- 18) Kriks S, Shim JW, Piao J, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature*. 2011 ; 480(7378) : 547-551.
- 19) Doi D, Samata B, Katsukawa M, et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Report*. 2014 ; 2(3) : 337-350.
- 20) Doi D, Morizane A, Kikuchi T, et al. Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells*. 2012 ; 30(5) : 935-945.

検索式・参考にした二次資料

検索式： 検索期間

PubMed 検索： 1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [MAJR] AND ("transplantation" [MAJR] OR "clinical" [MAJR]) AND ("1" [DP] : "2015" [DP]))
246 件

上記の検索式を用いて、特に胎児細胞移植に着目してランダム化二重盲検試験、メタ解析、システマティックレビューを抽出し参考とした。

遺伝子治療は症状改善に有用か

回答

- ドパミン合成に必要な酵素遺伝子を被殻に導入する方法では、少数例のオープン試験で運動症状の改善が報告されているが、第Ⅱ/Ⅲ相試験での検証が必要である。

背景・目的

パーキンソン病に対してウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床研究が実施されている。パーキンソン病における遺伝子治療の有効性について、これまでに行われた臨床試験からエビデンスを明らかにする。

解説

アデノ随伴ウイルス adeno-associated virus (AAV) ベクターと、ウマ感染性貧血ウイルス equine infectious anemia virus (EIAV) ベクターを使用した臨床試験の報告がある。

被殻に芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 遺伝子を導入した第Ⅰ相オープン試験が2件あり、低・高用量の2群、各群5例の合計10例の試験では6か月後のオフ時のUPDRS part Ⅲスコアで14ポイント(36%)の改善が認められた¹⁾。その後の6年半の長期観察で12か月に降にUPDRSスコアの増悪が認められたが、L-ドパに対する反応性は維持されていた²⁾。また、高用量の6例について本邦での試験では、6か月後にオフ時のUPDRS part Ⅲスコアで11.6ポイント(46%)の改善が認められた³⁾。

EIAV ベクターにより、AADCに加えてチロシン水酸化酵素とGTP cyclohydrolase Ⅰの遺伝子を被殻に導入した第Ⅰ/Ⅱ相のオープン試験では、低・中・高用量の3群、合計15例の12か月後にオフ時のUPDRS part Ⅲスコアで11ポイント(29%)の改善が認められた⁴⁾。

抑制性神経伝達物質γ-アミノ酪酸γ-aminobutyric acid (GABA) の合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素 glutamic acid decarboxylase (GAD) の遺伝子を視床下核に導入する方法では、頭蓋骨の部分的な穿孔のみでベクターを注入しない偽手術群を対照としたランダム化二重盲検群間比較試験臨床試験⁵⁾が実施され、ベクター投与群16例、偽手術群21例について1年後に評価した結果、オフ時のUPDRS part Ⅲスコアでベクター投与群では8.1ポイント(24%)、偽手術群4.7ポイント(12.7%)の改善が認められ、この差は有意であった。

被殻に神経栄養因子 Neurturin の遺伝子を導入した臨床試験⁶⁾では、ベクター投与群38例と偽手術群20例の1年後の評価で、オフ時のUPDRS part Ⅲスコアはベクター投与群で7.91ポイント改善したが、偽手術群も6.91ポイント改善しており有意差は認められなかった。また、被殻に加えて黒質にもNeurturinを発現するベクターを注入した臨床研究では、ベクター投与群24例と偽手術群27例の15か月後の評価で、オフ時のUPDRS part Ⅲスコアはベクター投与群が5.0ポイント、偽手術群が4.5ポイント改善し、やはり有意差は認められな

かった⁷⁾。

臨床に用いる際の注意点

パーキンソン病に対する遺伝子治療は、ドパミン合成系の酵素遺伝子を導入する第 I 相オープン試験で運動症状の改善効果が報告されている。また、視床下核に *GAD* 遺伝子を導入する方法では偽手術群を対照とした第 II 相試験で有意な運動症状改善効果が報告された。しかし、これらの報告は比較的少数例を対象とした試験で、運動症状の改善の程度は顕著ではない。被殻への *AADC* 遺伝子導入により運動症状が改善することは *AADC* 欠損症に対する遺伝子治療でも報告⁸⁾ されているが、今後多数例での検証が望まれる。神経栄養因子については黒質への遺伝子導入でも効果が得られなかった。これは既に神経脱落が重度であったためと推定され、より早期に治療すれば効果が得られる可能性がある。

文献

- 1) Christine CW, Starr PA, Larson PS, et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*. 2009 ; 73(20) : 1662-1669.
- 2) Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther*. 2012 ; 23(4) : 377-381.
- 3) Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther*. 2010 ; 18(9) : 1731-1735.
- 4) Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease : a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2014 ; 383(9923) : 1138-1146.
- 5) LeWitt PA, Rezaei AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease : a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 10(4) : 309-331.
- 6) Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease : a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(12) : 1164-1172.
- 7) Olanow WC, Bartus RT, Baumann TL, et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease : A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015 ; 78(2) : 248-257.
- 8) Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*. 2012 ; 4(134) : 134ra61.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease/therapy" [MeSH Major Topic]

#2 "Gene Therapy" [MeSH Major Topic]

#3 (#1) AND (#2)

#4 (#1) AND (#2) Limits:Entrez Date to 2015, Humans,

Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Japanese
127 件

医中誌検索：

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。