

将来の治療など

CQ5-1

磁気刺激、電気痙攣療法は症状改善に有効か

推奨

- 1) 磁気刺激療法については、一次運動野や補足運動野を高頻度刺激した場合に運動機能の改善が、外側前頭前野を高頻度刺激した場合にうつの改善が期待できるかもしれない（**グレード C1**）。長期にわたる安全性は確立していない（**グレード C2**）。
- 2) 電気痙攣療法については随伴するうつが薬剤不応性で迅速な対応が必要である場合にのみ検討されるべきであり（**グレード C1**）、運動機能改善を目的として施行する根拠はない（**グレード C2**）。長期にわたる安全性は確立していない（**グレード C2**）。

背景・目的

連続経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS）は頻度が1 Hz以下の低頻度刺激（slow rTMS）と5 Hz以上の高頻度刺激（fast rTMS）に分類される。このうち高頻度刺激について運動機能やうつの改善が示唆されている¹⁻³。しかしながら刺激方法やプラセボ群が試験ごとに異なっていることもあり、統一した評価を行うことが困難である。複数のメタアナリシスの結果¹⁻³が報告されているものの、その有効性と安全性は確立していないと考えられる。

電気痙攣療法（electroconvulsive therapy; ECT）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ものの、パーキンソン病の運動症状やうつに対する有効性を示す十分なエビデンスは得られていない。

解説・エビデンス

磁気刺激については、2001年以降7件の比較対照臨床試験が報告されている⁴⁻¹⁰（エビデンスレベルⅢ～Ⅳ）。Boylanら⁴は補足運動野の高頻度刺激を行ったが、運動機能はむしろ増悪した。Okabeら⁵は一次運動野に低頻度刺激を行ったが無効であった。Fregniら⁶は左外側前頭前野の高頻度刺激でうつとADL改善を認めた。Lomarevら⁷は両側の一次運動野と外側前頭前野に高頻度刺激を加え運動機能改善を認めた。Diasら⁸は高頻度刺激を一次運動野に加え発声機能の改善を認めた。del Olmoら⁹は外側前頭前野に高頻度

刺激を加えたが運動機能に改善はなかった。Hamadaら¹⁰⁾は補足運動野への高頻度刺激により運動機能改善を認めた。これまでに重篤な有害事象の報告はないが、施行期間・観察期間とも短期間であるため長期安全性については不明である。

ECTについては2001年以降、パーキンソン病を対象とする新たな比較対照臨床試験が報告されていない。

推奨を臨床に用いる際の注意点

磁気刺激療法については運動機能改善効果とうつの改善について有効性が示唆される結果も報告されているが、いまだその評価は確立していない。長期にわたって施行したデータは報告されておらず安全性は確立していない。

ECTについては運動機能改善効果を示す十分なエビデンスが得られていない。また長期にわたって施行したデータの報告はなく安全性は確立していない。パーキンソン病のうつ病に対する十分なエビデンスも示されていないが、うつ病に対する治療法として確立していることを考慮すると、随伴するうつの程度が重篤で薬物治療に反応せず早急に対応が必要な場合には選択肢となり得る。

文献

- 1) Fregni F, Simon DK, Wu A, et al. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(12): 1614-1623.
- 2) Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248(1-2): 84-96.
- 3) 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.
- 4) Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112(2): 259-264.
- 5) Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group. 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.
- 6) Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(8): 1171-1174.
- 7) Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(3): 325-331.
- 8) Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113(2): 92-99.
- 9) del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118(1): 131-139.
- 10) Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23(11): 1524-1531.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009年3月10日)

"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 ("2001" [DP]: "2008" [DP])

検索結果 42件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ5-2

細胞移植は症状改善に有用か

推奨

- 1) 胎児細胞移植は、60歳以下あるいは症状が軽い症例では有効との報告があるが、不随意運動が高頻度に出現するため推奨できない（グレードD）。
- 2) その他の細胞移植には有効性を判断するに足る科学的根拠がない（グレードC2）。

背景・目的

iPS細胞、ES細胞などの幹細胞研究の進展に伴い、パーキンソン病の移植治療が注目されている。パーキンソン病における細胞移植治療の有効性と安全性について、これまでに行われた臨床研究から科学的エビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

進行期のパーキンソン病に対して、胎児黒質細胞¹⁾、副腎髄質細胞^{2,3)}、交感神経節細胞⁴⁾、網膜色素上皮細胞⁵⁾、頸動脈小体のグロムス細胞⁶⁾、ブタ胎仔細胞⁷⁾を使用した臨床研究が行われている。いずれも少数例のオープン試験で症状の改善に有効とする報告があるが、改善の程度にばらつきが大きい（エビデンスレベルV）。

胎児黒質細胞の移植では、二重盲検試験が米国で2件行われた。

Freedらの試験⁸⁾ではoff時のUPDRS総スコアは対照群との間で有意な差がみられなかった。ただし、60歳以下に限定した場合には有意な改善（28%）が認められた。15%でドパミン作動薬休止後にも持続する不随意運動（off-medication dyskinesia）が生じた（エビデンスレベルII）。

Olanowらの試験⁹⁾ではUPDRSの運動スコアには有意差がみられなかった。ただし、移植前の症状が軽い患者に限定すると2年後の症状の悪化が対照群より有意に軽度であった。56%にoff-medication dyskinesiaを生じた（エビデンスレベルII）。

推奨を臨床に用いる際の注意点

胎児細胞移植の二重盲検試験では、全体として有意な症状の改善効果はみられず、副作用としてoff-medication dyskinesiaが出現した。他の細胞を使用した移植には十分なエビデンスがない。そのため、現時点では一般的な治療法として細胞移植は承認されていない。

文献

- 1) Dunnett SB, Björklund A, Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease-stop or go? Nat Rev Neurosci. 2001; 2(5): 365-369.

- 2) López-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J, et al. Clinical outcome of cotransplantation of peripheral nerve and adrenal medulla in patients with Parkinson's disease. *Clínica Puerta de Hierro Neural Transplantation Group. J Neurosurg.* 1999; 90(5): 875-882.
- 3) Goetz CG, Stebbins GT 3rd, Klawans HL, et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1-and 2-year follow-up. *Neurology.* 1991; 41(11): 1719-1722.
- 4) Nakao N, Shintani-Mizushima A, Kakishita K, et al. Transplantation of autologous sympathetic neurons as a potential strategy to restore metabolic functions of the damaged nigrostriatal dopamine nerve terminals in Parkinson's disease. *Brain Res Rev.* 2006; 52(2): 244-256.
- 5) Stover NP, Watts RL. Spheramine for treatment of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(2): 252-259.
- 6) Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Hotton GR, et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(8): 825-831.
- 7) Fink JS, Schumacher JM, Ellias SL, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant.* 2000; 9(2): 273-278.
- 8) 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.
- 9) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 20 日)

"Parkinson Disease"[MAJR] AND ("Transplants"[MAJR] OR "Fetal Tissue Transplantation"[MAJR] OR "Brain Tissue Transplantation"[MAJR] OR "Adrenal Medulla/transplantation"[MAJR] OR "Ganglia, Sympathetic/transplantation"[MAJR] OR "Pigment Epithelium of Eye/transplantation"[MAJR] OR "Carotid Body/transplantation"[MAJR] OR "Cell Transplantation"[MAJR] OR "Cell implantation"[All] OR "Cell replacement"[All]) AND "humans"[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT] OR Case Reports[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1990"[DP]: "2008"[DP])

検索結果 254 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ5-3

遺伝子治療は症状改善に有用か

推奨

現時点では有効性を判断するに足る科学的根拠がない（グレードC2）。

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開始されている。パーキンソン病における遺伝子治療の有効性と安全性について、これまでに行われた臨床試験から科学的エビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

進行期のパーキンソン病に対して、アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus; AAV）ベクターを使用した3種類のプロトコルによる第1相臨床試験の報告がある。

両側の被殻に神経栄養因子 Neurturin の遺伝子を導入した臨床試験¹⁾では、低および高用量群の各6人合計12人について1年後に評価した結果、治療前に比べてoff時のUPDRS運動スコアが36%改善し、不随意運動を伴わないon時間は25%延長した（エビデンスレベルV）。

抑制性神経伝達物質GABAの合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase; GAD）の遺伝子を片側の視床下核に導入した臨床試験²⁾では、低・中・高用量の3群、各群4人の合計12人について1年後に評価した結果、UPDRS運動スコアでoff時に24%、on時に27%の改善がみられた（エビデンスレベルV）。

両側の被殻に芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（aromatic amino acid decarboxylase; AADC）遺伝子を導入した臨床試験³⁾では、低・高用量の2群、各群5人の合計10人について6か月後に評価した報告³⁾ではUPDRS運動スコアでoff時に36%の改善が認められた（エビデンスレベルV）。また、高用量の6人について6か月後に評価した報告⁴⁾ではUPDRS運動スコアでoff時に46%の改善が認められた（エビデンスレベルV）。

推奨を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、第1相試験で症状の改善効果が報告されている。しかし、第2相試験の結果を待つ必要があり、現時点では一般的な治療法としては推奨できない。国外ではウマ感染性貧血ウイルス（equine infectious anemia virus; EIAV）由来のベクターを使用した臨床試験も開始されており、今後の研究の進展が望まれる。

文献

- 1) Marks WJ Jr, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7 (5): 400-408.
- 2) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet.* 2007; 369 (9579): 2097-2105.
- 3) Christine CW, Starr PA, Larson PS, et al. Safety and tolerability of putaminial AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 73 (20): 1662-1669.
- 4) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 1 月 22 日)

"Parkinson Disease/therapy"[MAJR] AND "Gene Therapy"[MAJR] AND "humans"[MH] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Practice Guideline[PT] OR Randomized Controlled Trial[PT] OR Review[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1"[DP]: "2010"[DP])

検索結果 77 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。