

Title	Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb; a randomized, double-blinded, crossover, H-coil, figure-8 coil and sham controlled trial
Author(s)	清水, 豪士
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/61550">https://hdl.handle.net/11094/61550</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	清水 豪士
論文題名 Title	Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb; a randomized, double-blinded, crossover, H-coil, figure-8 coil and sham controlled trial (下肢の神経障害性疼痛に対する深部経頭蓋磁気刺激の有効性について)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>1990年代に大脳運動野電気刺激療法が見いだされて以来、一次運動野への反復経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)が難治性神経障害性疼痛に対する治療として応用されている。すでに、複数の多施設共同研究やメタアナリシスで、8の字コイルによるrTMSで除痛効果が得られることが報告されており、我々の行ったシャム刺激とのクロスオーバー試験でも良好な除痛効果が確認できた。しかし、その有効性に関するサブグループ解析で、下肢の患者群が、上肢の患者群よりも除痛効果が低い傾向を認めた。我々はこの背景として、下肢の運動野がより脳の深部に位置することで、十分な刺激が及びにくいことが一因と考えた。そこで、我々はHコイルという脳深部をより効率的に刺激するために開発されたrTMS用のコイルを国内で初めて導入した。本研究では、下肢の難治性神経障害性疼痛に対するHコイルによるrTMSの有効性・安全性を検証することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>本研究は、難治性神経障害性疼痛を下肢に有する患者に、Hコイル(deep rTMS)と8の字コイル(rTMS)、そしてシャム刺激の全てを施行するクロスオーバー試験とした。いずれの刺激も連続して5日間ずつ施行し、各刺激の間には17日間のwash out期間を設け、刺激の順番はランダムに割り付けた。刺激条件は、疼痛のある下肢の一次運動野に、安静時運動閾値の90%の強さで、5Hzの刺激頻度で、1セッションあたり500パルスとした。疼痛の程度は、Visual analogue scale (VAS)、短縮版マギル疼痛質問票第2版日本語版(SF-MPQ2-J)で評価し、シャム刺激を基準とした刺激直後および刺激1時間後の除痛効果を目的変数とし、変量効果を被験者、固定効果を刺激の種類、刺激日とした混合効果モデルで統計解析を行った。</p> <p>最終的に18名の患者の刺激を施行した。8の字コイルでは運動反応を誘発できないセッションがあった患者が5人いたのに対し、Hコイルでは全ての患者に対し全てのセッションで運動反応を誘発することが可能であった。除痛効果に関しては、8の字コイルについては、統計的有意な除痛効果は刺激直後および刺激1時間後において認めなかった。その一方で、Hコイルでは、刺激直後および刺激1時間後においては統計的有意な除痛効果を認めた。また、また、SF-MPQ2の改善度についても、8の字コイルでは示せなかったのに対し、Hコイルでは刺激直後において統計学的有意な除痛効果を認めた。また、下肢の運動野は上肢と比べ相対的深部に位置すること、さらに深部であるほど必要な刺激強度が高くなることが確認できた。また、いずれの磁気刺激もシャム刺激と比してごく軽度の症状の頻度に差はなく、重篤な有害事象は認めず、安全性の面でも問題はないものと考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>本研究により、下肢の難治性神経障害性疼痛に対するHコイルによるrTMSでは、刺激直後および刺激1時間後においてシャム刺激に比較し統計的有意な除痛効果が示された。頭部モデルを用いたシミュレーションでは、Hコイルで誘導される電界は、8の字コイルを用いた場合よりも距離と共に電界が減衰しにくく、より広範かつ離れた距離にまで生理学的な影響を及ぼすと考えられている。本研究において、比較的深部に位置する下肢の運動野ほど刺激が困難であり、8の字コイルでは運動反応を出せなかった患者においてもHコイルでは運動反応を出せたことから、実際にHコイルは脳深部に対しより効率的に生理学的な作用を及ぼすことが示唆され、その結果として良好な臨床効果を呈したと考えられる。以上より、脳深部をより効率的に刺激できるHコイルによるrTMSは、下肢の難治性神経障害性疼痛に対する安全かつ効果的な治療法として期待される。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 清水 豪士

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	齋藤 洋一
	副 査 大阪大学教授 寄附講座	柴田 政彦
	副 査 大阪大学教授	池口 予

## 論文審査の結果の要旨

一次運動野への反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) は、難治性神経障害性疼痛に対する非侵襲的な治療法として欧州では臨床に応用されている。標準的な磁気刺激用コイルである8の字コイルを用いたrTMSはその有効性が、高いエビデンスレベルで報告されているが、下肢の疼痛群に対しては効果的な刺激が難しいことが知られている。本研究では、その有効性の違いは下肢の一次運動野が上肢よりも脳の深部にあることが原因であり脳深部を刺激すればより良い有効性が期待できるとの仮説をもとに、脳深部を効率的に刺激するために開発されたrTMSコイルであるHコイルを国内で初めて導入し、その有効性と安全性を検証している。

HコイルによるrTMS、8の字コイルによるrTMS、Hコイルによるシヤム刺激のクロスオーバー試験を施行している。刺激の順番はランダムに割り付けられ、刺激後の17日間という後観察期間は、ウォッシュアウト期間として統計学的に妥当であることが示され、研究デザインは妥当である。下肢の神経障害性疼痛の患者計18名に対し、安静時運動閾値の90%の強さで、5Hzの刺激頻度で、1日あたり500パルスの刺激が施行され、統計学的有意な除痛効果はHコイルのみで認められ、安全性の面でも問題ないことが確認されている。

本研究は、Hコイルと8の字コイルによるクロスオーバー試験としては初の報告であり、良好な研究デザイン、統計解析をもってHコイルによるrTMSの統計学的有意な治療効果および安全性を確認した点で、下肢の難治性神経障害性疼痛に対する新たな治療法として期待されることを示す重要な研究である。

従い、博士（医学）の学位授与に値する。