

令和元年6月4日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10791

研究課題名（和文）磁気刺激介入による失語症治療法確立を目的とした臨床的研究

研究課題名（英文）Clinical application of treatment for aphasia by transcranial magnetic stimulation

研究代表者

時村 洋（TOKIMURA, Hiroshi）

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：50227568

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中により運動性失語を発症した亜急性期の患者を対象とした。右大脳半球に低頻度刺激を行うと言語の理解、復唱、呼称が、左大脳半球に高頻度刺激を行うと言語の理解、呼称が改善した。更に、両方の刺激を組み合わせると、上記の改善効果に加え自発言語も改善した。劣位大脳半球に対する低頻度刺激、優位大脳半球に対する高頻度刺激はいずれも運動性失語を改善させ、更に双方の組み合わせにより上乗せ効果を得られることが判明した。磁気刺激法を用いた脳卒中後失語症治療は、亜急性期に優位半球を刺激し、その後劣位半球の刺激を行うことで大きな治療効果を得られると考えられ、今後の失語症治療に大きく貢献できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、1.失語症発症早期から磁気刺激介入を行い失語症治療を行った初めての臨床研究であること、2.言語中枢の賦活、劣位大脳半球の抑制による大脳における言語活動不均衡の発生を防いだものであること、3.治療の困難な失語症に対し、その病状を軽減させ、かつ最大限の治療効果をもたらす可能性を示した、ことである。

失語症を改善させることは人間の尊厳を保つことに繋がり、患者の機能回復に結び付きリハビリテーションの治療手技として確立することができる。すなわちヒトの高次脳機能の解明、そしてこれらに基づく臨床上的治療手技の基礎となる貴重な基礎研究となったことは、社会的に大きな意義を持つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This clinical study enrolled 5 post-stroke patients (4 men and 1 woman) aged 41 to 75 years (mean age: 65 years) with motor aphasia. We stimulated pars triangularis of the left frontal lobe of 2 patients with motor aphasia about 1 month after stroke by 5-Hz rTMS, and pars triangularis of the right frontal lobe of 2 patients with motor aphasia about 2 months after stroke by 1-Hz rTMS. 1-Hz rTMS to right hemisphere and 5-Hz rTMS to left hemisphere were equally effective to improve speech, especially in naming function of the patients with motor aphasia. There was an additional effect on the patient treated by both types of rTMS. According to our findings, high frequency rTMS is considered to have a potential as a treatment for subacute post-stroke patients with motor aphasia. In addition, low frequency rTMS after high frequency rTMS produces better outcome than single rTMS.

研究分野：脳神経外科学分野

キーワード：失語 磁気刺激 脳卒中 リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全国に50万人存在すると推計される失語症患者は、聞く、読む、話す、書く、といった言語に関わる全ての言語機能に障害を有している。ヒトのみが持つ高次脳機能である言語を障害されることにより人間としての尊厳を失い、人生そのものが瓦解すると言っても過言ではない。失語症は大脳優位半球に存在する言語中枢が障害されることにより引き起こされるが、一度発症するとその機能回復は容易でない。これら失語症に対する治療法として、研究開発当初は、従来から行われている言語療法のみであった。しかしこれらの治療法には限界があり、新たな手法による治療法が求められていた。一方、生理学的研究においては、この失語症改善を妨げる脳の病態として、優位半球に存在する言語中枢の障害のみでなく、劣位半球における対応部位の機能亢進が影響していると報告されていた。

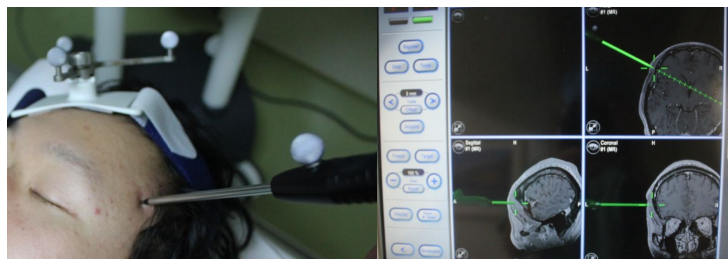
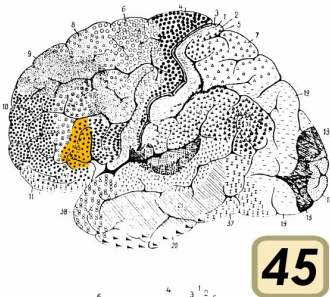
経頭蓋磁気刺激法は非侵襲的に簡便に頭蓋外から脳神経を刺激することが可能な手法で、1985年 Barker により報告されて以来世界中で多くの研究者が同法を導入し、ヒトにおける神経生理学的研究の分野における革命をもたらした。ヒトの脳、脊髄、末梢神経の活動、正に生き様を捉えることができるのみでなく、これらに対して治療効果を与えることが期待されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳卒中発症早期から磁気刺激を用いて、優位大脳半球言語中枢を賦活刺激し、また劣位大脳半球の対応部位を抑制刺激し、同時に集中的言語治療を行う。この経過中の言語中枢の活動を fMRI で評価する。これにより失語症を未然に防ぐ、あるいは限りなく軽減させることにある。これにより、言語機能を失った患者のリハビリテーションを実現することにある。

3. 研究の方法

本研究においては、低頻度 rTMS、高頻度 rTMS を両側大脳半球に行った。対象は脳卒中後に運動性失語症 (Broca 失語) を発症した患者 5 名 (4 名男性、1 名女性)、年齢は 41 ~ 75 才 (平均 65 才) である。全員右利き、左大脳半球優位と考えられた。

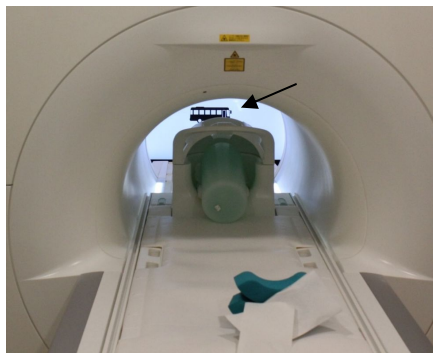


(1) 刺激部位の同定

刺激部位を正確に同定する目的で、脳神経外科手術用ナビゲーション装置 (BRAINLAB, Munich, Germany) を用いた。MRI 画像データを元に、Boadmann の第 45 野、三角部直上頭皮にマーキングを行った。

(2) 術前評価

言語機能の賦活部位を同定する目的で、治療前後に functional MRI (fMRI) を行った。絵の呼称課題を负荷した。図中 部分に絵を提示した。30 秒間の試験ブロック中、15 の絵を提示し、30 秒の休憩を挟んで 4 回試行した。患者の言語機能は Western Aphasia battery (WAB) 日本語バージョンにより治療前後に評価した。



(3) 磁気刺激法

磁気刺激は MagPro R30 磁気刺激装置 (MagVenture, Atlanta, GA) を用いた。高頻度刺激は、5Hz、10 秒間の刺激後、50 秒休憩を挟み、10 分間、計 500 刺激を左大脳言語野、第 45 野に加えた。低頻度刺激は、1Hz、20 分間、計 1200 刺激を右大脳、第 45 野に加えた。双方の刺激とも 10 日間、週末を挟み 2 週間行った。

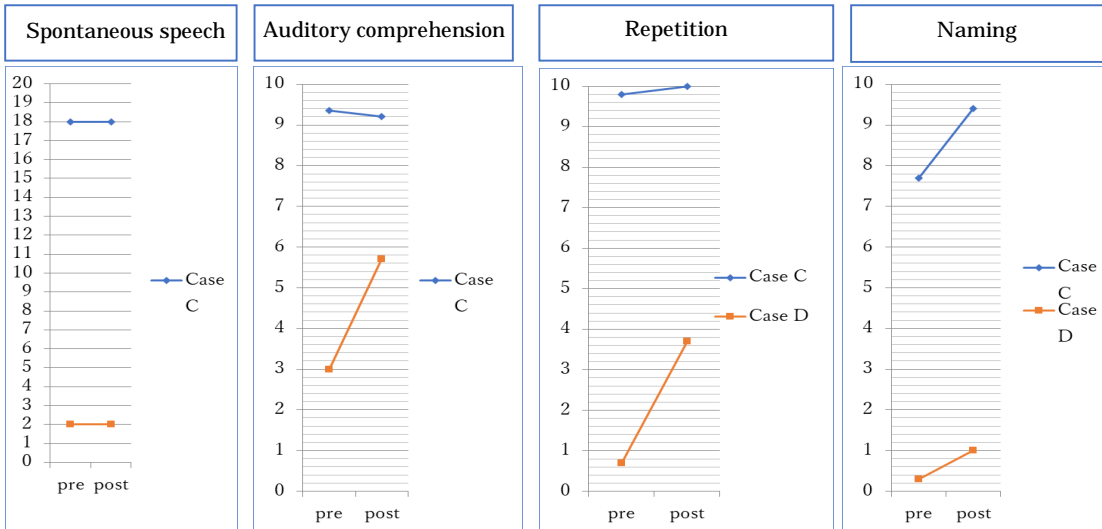


4. 研究成果

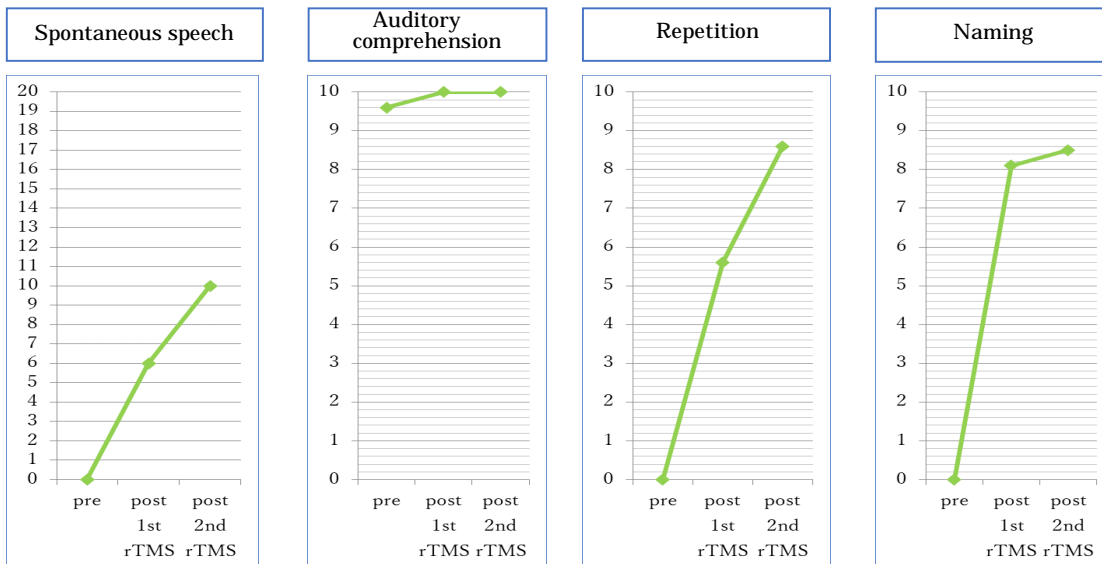
右大脳半球に対する高頻度 (5-Hz rTMS) 刺激治療の結果を示す。左大脳半球に対する刺激前後で言語機能を評価した。WAB の項目の内、自発言語、聴覚理解、復唱、呼称について検討したところ、聴覚理解、呼称が改善した。



一方、右大脳半球に対する低頻度（1-Hz rTMS）刺激治療においては呼称が改善した。



更に両方の rTMS を行った患者においては、それぞれの効果に加え、上乘せ効果を得ることができた。



低頻度 rTMS は脳機能を抑制し、高頻度 rTMS は脳機能を賦活すると言われている。言語機能を司る大脳言語野において、これが障害された失語症においても本法が適応されつつある。難治性の失語症において、優位半球に存在する言語中枢に対応する反対側、すなわち劣位半球の言語野の活動が亢進していることが報告された。この活動を抑えることにより失語症の改善が期待できるという理論に基づき、劣位半球に対して低頻度刺激を行い、失語症が改善してくることが確認された (Naeser MA et al. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *Auch Phys Med Rehabil* 93: S26-34, 2012)。しかし高頻度刺激による効果につ

いて確実であるという報告はなされていなかった。最近の文献によると、低頻度刺激は治療効果が速やかに現れ持続するのに対し、高頻度刺激は遅れて現れ持続する、しかし両者を比較すると低頻度刺激の効果が大きいという報告がある(Hu XY et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study. Neurological Research 40:459-465, 2018)。我々の研究結果から高頻度刺激は脳卒中後亜急性期に行うことにより、低頻度刺激同様の効果が得られると考えられた。また双方を併用することにより、上乘せ効果が得られることも示めされた。本法は従来の言語療法とは異なる手法により失語症を改善させる新たな治療法となる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 3 件)

失語症に対する TMS(Transcranial Magnetic Stimulation) 治療
粟隆志、時村 洋、山中弘子、時村美香、衛藤誠二、轟木耕司、高崎孝二、厚地正道、厚地政幸
第 36 回鹿児島高次脳機能障害研究会 (2019 年 4 月 26 日、鹿児島)

Effect of different frequencies in repetitive transcranial magnetic stimulation for the patients with post-stroke motor aphasia
Ryuji Awa, Hiroshi Tokimura, Hiroko Yamanaka, Yoshika Tokimura, Seiji Etoh, Kouji Todoroki, Kouji Takasaki, Masamichi Atsuchi, Masayuki Atsuchi
3rd International Brain Stimulation Conference (2019, 2.26, Vancouver)

経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後失語症治療の試み
時村 洋、衛藤誠二、山中弘子、轟木耕司、粟隆志、厚地正道
第 25 回九州山口機能神経外科セミナー (2017 年 8 月 26 日、山口)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：衛藤 誠二

ローマ字氏名：ETOH Seiji

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：講師

研究者番号 (8 桁): 70295244

研究分担者氏名：花谷 亮典

ローマ字氏名：HANAYA Ryosuke

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：准教授

研究者番号 (8 桁): 60304424

研究分担者氏名：大吉 達樹

ローマ字氏名：OYOSHI Tatsuki

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域附属病院

職名：講師

研究者番号 (8 桁): 80315407

研究分担者氏名：有田 和徳

ローマ字氏名：ARITA Kazunori

所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学総合研究科
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：90212646

(2)研究協力者
研究協力者なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。