

令和 2 年 4 月 25 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16443

研究課題名(和文) 上肢麻痺に対するfNIRSに基づく反復経頭蓋磁気刺激療法の開発

研究課題名(英文) Development of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for post-stroke upper limb hemiparesis based on the fNIRS measurement

研究代表者

木下 翔司 (Kinoshita, Shoji)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60748383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)： 亜急性期脳卒中患者の脳活動をfNIRSを用いて測定したところ、健側大脳半球の賦活と上肢機能改善に正の関連を認めた。回復期リハビリにおける代償動作の獲得が、半球間抑制を進展させるものと考えられた。

fNIRSにおいて半球間抑制の漸進を認めた亜急性期脳卒中患者に対し、低頻度rTMSと集中作業療法を実施し、十分な上肢機能の治療効果と半球間不均衡の改善を認めた。

慢性期脳卒中患者59例にたいし低頻度rTMSおよび集中的作業療法を実施する前にfNIRSをもちいて脳活動を測定した。治療前に半球間不均衡を認める方が治療効果が高いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上肢麻痺に対する有効なリハビリテーション治療を提供するためには、上肢麻痺改善の神経学的機序を理解することが必要である。大脳の半球間不均衡の形成過程とリハビリテーションに影響を与える要因を機能的近赤外分光分析法(fNIRS)を用いて検討した。

回復期リハビリテーションを受ける期脳卒中患者においては半球間不均衡の進展と上肢機能改善に関連を認めた。このような症例に反復性経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションを実施することで上肢麻痺と半球間不均衡の改善を認めた。

また、慢性期脳卒中患者においては半球間不均衡を認める方が反復性経頭蓋磁気刺激の治療効果が高いことが

研究成果の概要(英文)：The brain activity of the subacute stroke patients was serially measured using fNIRS. We found the positive correlation between the improvement of upper limb function and the activation of the unaffected cerebral hemisphere. A multidisciplinary rehabilitation of sub-acute stroke patients might enhance the compensatory movements and pre-existing motor network from the non-lesional motor cortex.

The case report described the progression of interhemispheric asymmetry in a patient with subacute stroke using fNIRS measurements. The low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy (LF-rTMS/OT) improved upper limb motor function and facilitated a shift in brain activation to the lesional hemisphere.

The patients with shift in brain activation to the non-injured side showed better motor recovery in response to rTMS/OT therapy. Evaluation of brain asymmetry with fNIRS may allow the prediction of response to LF-rTMS/OT treatment.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脳卒中 脳機能画像 機能的近赤外分光分析法

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中に起因する上肢麻痺はしばしば出現するとともに生涯持続し、日常生活および生活の質に悪影響を与えることが知られている。上肢麻痺に対する治療の開発はリハビリテーション医療における最重要課題である。上肢麻痺に対する有効なリハビリテーション治療を開発するためには、上肢麻痺改善の神経学的機序を理解することが必要である。このような観点において、脳卒中後の上肢麻痺改善と損傷側(患側)の一次運動野の活動とに緊密な関連があることを最近の研究が報告されている。

上肢運動麻痺の改善に健側大脳半球の脳活動が与える影響については結論が得られていない。脳卒中患者において健側半球の脳活動の亢進が、運動機能に悪影響を与えることが報告されている。一方で、健側の運動野の亢進が運動機能の改善を促進することも報告されている。これらの相反する研究結果は、脳卒中患者の回復過程における健側大脳半球の運動機能への働きが病期や重症度などの特有の要素によって変化しうることを示していると考えられる。

(2) 健側大脳半球への低頻度反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治療は慢性期脳卒中患者の上肢麻痺改善に有効であることが知られている。急性期脳卒中患者においては患側への高頻度 rTMS 治療が、健側への低頻度 rTMS 治療より有効であるとの報告がある。しかしながら rTMS 治療の治療効果は亜急性期脳卒中患者に対しては一定ではなく効果が明らかとなっていない。これらの知見は半球間不均衡が急性期から亜急性期(回復期)脳卒中患者においては形成されていないことを示唆していると考えられる。このため回復期脳卒中患者においては半球間不均衡を近赤外線スペクトロスコピー(fNIRS)や functional Magnetic Resonance Imaging(fMRI)などを用いて評価した上で低頻度 rTMS 治療を実施するプロトコルが有用である可能性がある。

(3) 慢性期脳卒中患者に対する健側運動野への低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法の有効性は確立されている。しかし慢性期脳卒中においても必ずしも半球間不均衡(健側大脳半球の賦活)を認める症例ばかりでないことも知られている。低頻度 rTMS 治療の治療貴女は健側大脳半球の賦活を低頻度 rTMS が抑制することで、半球間不均衡を是正することにある。このような半球間不均衡を認めない症例において低頻度 rTMS 治療はさほど有効でなく、患側運動野への高頻度 rTMS 治療が有効である可能性がある。しかしながら半球間不均衡の状態により低頻度 rTMS 治療の効果が異なるという報告は過去にない。

2. 研究の目的

(1) 上肢機能改善に半球間不均衡の形成がどのような影響を与えているかは麻痺の重症度やリハビリテーション治療の内容によって変化しうると思える。しかしながら、回復期リハビリテーション病棟に入院している亜急性期脳卒中患者における半球間不均衡の形成過程と上肢機能改善の関連を報告した論文は過去にない。このため、本研究は回復期リハビリテーション病棟に入院する中等度から重度の上肢麻痺を有する亜急性期脳卒中患者の fNIRS を用いて測定された半球間不均衡の経時的変化と上肢機能変化の相関を検討することを目的とした。

(2) 亜急性期脳卒中患者の半球間不均衡の形成過程を経時的に fNIRS を測定することで明らかにし、その上で半球間不均衡を認めた際に低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法を実施するプロトコルが上肢機能と脳機能画像に与える影響を症例報告として検討することを目的とした。

(3) 上肢麻痺を有する慢性期脳卒中患者の半球間不均衡の状態によって低頻度 rTMS と集中的作業療法の治療効果が異なることを、治療前の脳活動の半球間不均衡を fNIRS を用いて測定することで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 回復期リハビリテーション病棟に入院した皮質病変を含まない中等度から重度の上肢麻痺を有する初発の脳卒中患者を対象とした。上肢麻痺は Fugl-Meyer Assessment (FMA) と Action Research Arm Test (ARAT) を用いて、発症 1 ヶ月 (T1) および発症 3 ヶ月 (T3) に評価を行った。同じ時期に、近赤外線分光法を用いて測定された酸素化ヘモグロビン変化をもとに脳活動の評価を行った。半球間不均衡は一次運動野(ブロードマンの 4 野)および前頭前野および補足運動野(ブロードマンの 6 野)の Laterality index (LI) を算出することで指標とした。

(2) 左被殻に病巣を認める脳梗塞に伴う右片麻痺を有する 71 歳女性を研究対象とした。発症 17 日後に回復期リハビリテーション病棟に入棟となった。入院時の FMA スコアは 30、ARAT スコアは 6 であった。起居動作、日常生活動作能力の向上を主目的とした多職種リハビリテーション治療が実施された。入棟時から 1 ヶ月毎に上肢機能 (FMA, ARAT) と fNIRS 測定を実施した。fNIRS の測定課題は手指屈伸とし、49ch の fNIRS システムを使用した。関心領域 (ROI) は一次運動野、前頭前野、補足運動野(ブロードマンの 4 + 6 野)と設定した。半球間不均衡は LI で算出した。

(3) 上肢麻痺を有する慢性期脳卒中患者 59 例 (女性 20 名、平均年齢 61.1 歳) にたいし低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法を実施した。この症例に対し低頻度 rTMS 治療の前に fNIRS 測定を実施した。fNIRS の測定課題は手指屈伸とし、49ch の fNIRS システムを使用した。関心領域 (ROI) は一次運動野、前頭前野、補足運動野 (ブロードマンの 4 + 6 野) と設定した。半球間不均衡は LI で算出した。治療前の LI 値をもとに対照群を患側賦活群 (LI が 0 から 1)、健側賦活群 (LI が -1 から 0) の 2 群に分類した。この 2 群において rTMS 治療による上肢機能改善を比較した。

4. 研究成果

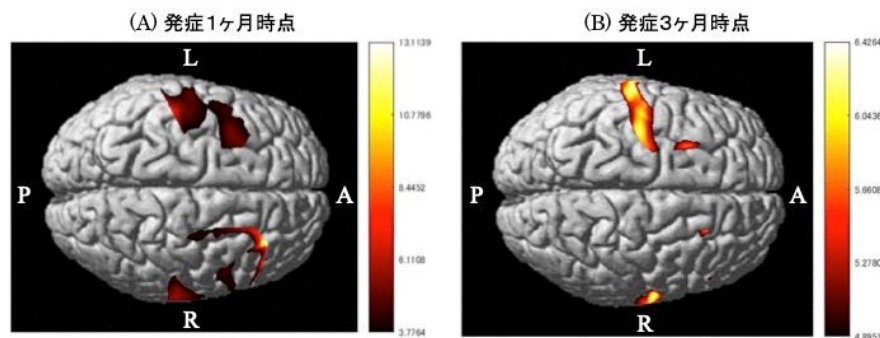
(1) 8 名の脳卒中患者 (女性 7 名、平均年齢 68.8 歳) が研究対象となった。上肢機能は FMA および ARAT はともに有意な改善を認めた。LI は研究期間中に有意な変化を認めなかった。FMA の変化と LI の変化には有意な相関を認めなかった。しかし、ARAT の改善と一次運動野の LI 変化には有意かつ負の相関を認めた。本研究結果において中等度から重度の上肢麻痺を有する亜急性期脳卒中患者の非損傷半球の脳活動の亢進と上肢機能の改善に関連を認めた。回復期リハビリテーション病棟における他職種リハビリテーション治療により代償動作および非損傷半球の残存する運動ネットワークが賦活化された可能性が示唆された。

表：研究期間における上肢機能変化と半球間不均衡の変化 (LI) との相関解析結果

	FMA スコア		ARAT スコア	
	相関係数	P 値	相関係数	P 値
T1 における LI との相関				
BA4	-0.119	0.779	0.405	0.320
BA6	-0.214	0.610	0.190	0.651
研究期間における LI との相関				
BA4	0.024	0.955	-0.714*	0.047
BA6	0.262	0.531	-0.048	0.911

FMA: Fugl-Meyer Assessment, ARAT: Action Research Arm Test, LI: Laterality Index.
* < 0.05.

図：NIRS-SPM を用いた課題遂行時における酸素化ヘモグロビン変化のグループ平均マップ (corrected, p < 0.01)。左右の情報は左片麻痺の症例に転換。



(2) 症例の FMA と ARA は発症 1 ヶ月から 2 ヶ月にかけて向上するとともに、半球間不均衡の改善を認めた。一方、発症 2 ヶ月から 4 ヶ月にかけては上肢機能の変化はほぼ認めなかった。半球間不均衡は発症 3 ヶ月から 4 ヶ月にかけて増悪 (患側大脳半球から検側大脳半球への脳活動のシフト) を認めた。半球間不均衡の増悪の所見をもって、発症 109 日目から検側大脳半球への低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法を 2 週間実施した。この治療により FMA と ARAT は改善を認めるとともに、LI (半球間不均衡) の改善を認めた。

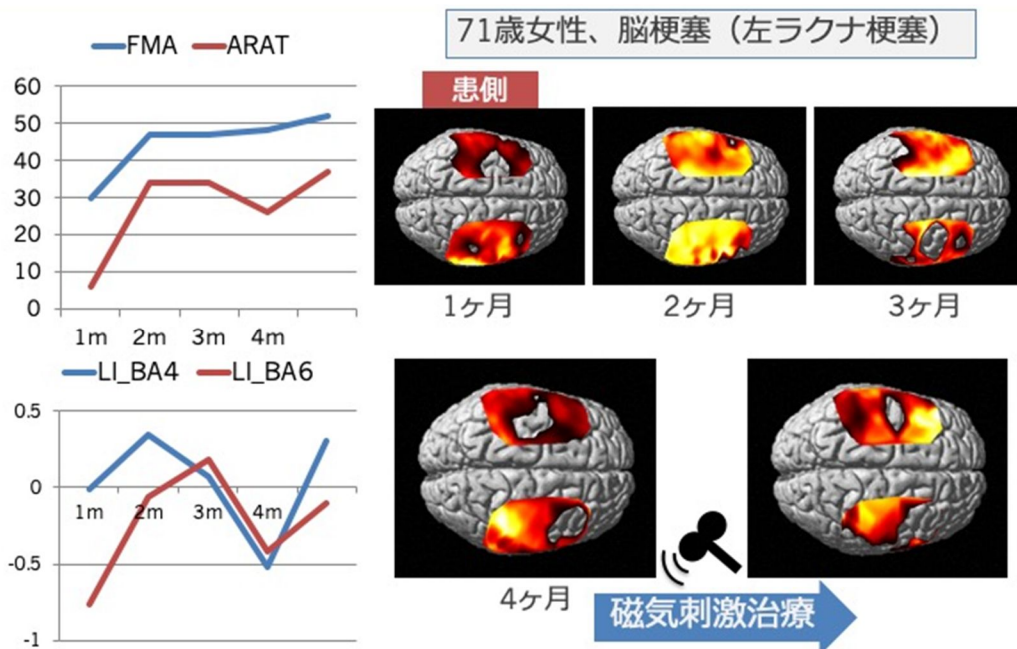
本症例報告は経時的 fNIRS 測定を使用して亜急性期脳卒中患者における半球間不均衡の形成を明らかにした。さらに半球間不均衡を認めた時期に低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法を実施し、上肢機能及び半球間不均衡の改善を認める結果となった。本研究は亜急性期脳卒中患者における機能回復と大脳半球間非対称性の進行の評価のために脳機能画像を使用して rTMS 治療を実施するプロトコルの実現可能性と安全性を調査した最初の研究である。

表：上肢機能と半球間不均衡の経時変化

	入院時 (発症 28 日後)	2 ヶ月後 (56 日後)	rTMS 治療前 (109 日後)	rTMS 治療後 (123 日後)
FMA	30	47	48	52
ARAT	6	34	35	37
LI on BA4+6	-0.419	0.100	-0.190	-0.073

rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; FMA, Fugl-Meyer Assessment; ARAT, Action Research Arm Test; LI, laterality index.

図：上肢機能変化、半球間不均衡の経時変化



(3) 健側賦活群は 27 名、患側賦活群は 32 名であった。FMA および Wolf Motor function test (WMFT) 総遂行時間は有意に患側賦活群に比べ健側賦活群で改善を認めた。また治療前の FMA および WMFT 総遂行時間はともに患側賦活群で有意に低地であった。また、治療前 LI と治療効果 (FMA 変化量、WMFT 変化量) には有意な相関関係を認めた (FMA: $r = -0.168$, $p = 0.040$; WMFT: $r = -0.324$, $p = 0.012$)。本研究結果は、健側への脳活動のシフト (半球間不均衡) を認める患者において、低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法の併用療法は有意に上肢機能にたいする治療効果が高いことが示された。低頻度 rTMS 治療と集中的作業療法の実施前に fNIRS を持ちて半球間不均衡の状態を評価することで、この治療プロトコルの反応性を予測しうる事が明らかとなった。

表：健側賦活群と患側賦活群の比較

	健側賦活群 (N = 27)	患側賦活群 (N = 32)	P value
治療前 Laterality Index	-0.24 (-0.51 - -0.11)	0.16 (0.04 - 0.31)	-
女性	12 (44.4)	8 (25.0)	0.116
年齢	67 (56.5 - 70)	65 (54.75 - 69)	0.338
治療前 FMA	41 (27 - 50.5)	52 (42.5 - 55.25)	0.021*
FMA	3 (2 - 6)	2 (1 - 3)	0.028*
治療前 WMFT 総遂行時間	417 (92.4 - 989)	125 (57.2 - 279)	0.026*
WMFT 総遂行時間	45.0 (11.9 - 162)	9.8 (2.7 - 41.6)	0.025*

数値は中央値 (IQR)、症例数 (%) $p < 0.05$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tamashiro H, Kinoshita S, Okamoto T, Urushidani N, Abo M.	4. 巻 129
2. 論文標題 Effect of baseline brain activity on response to low-frequency rTMS/intensive occupational therapy in poststroke patients with upper limb hemiparesis: a near-infrared spectroscopy study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 337-343.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00207454.2018.1536053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urushidani Naoki, Kinoshita Shoji, Okamoto Takatsugu, Tamashiro Hiroaki, Abo Masahiro.	4. 巻 10
2. 論文標題 Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy Improve Upper Limb Motor Function and Cortical Reorganization Assessed by Functional Near-Infrared Spectroscopy in a Subacute Stroke Patient	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Neurology	6. 最初と最後の頁 223 ~ 231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000492381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Urushidani Naoki, Okamoto Takatsugu, Kinoshita Shoji, Yamane Shingo, Tamashiro Hiroaki, Kakuda Wataru, Abo Masahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Combination Treatment of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Intensive Occupational Therapy for Ataxic Hemiparesis due to Thalamic Hemorrhage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Case Rep Neurol	6. 最初と最後の頁 179 ~ 187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000478975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shoji Kinoshita, Masahiro Abo, Takatsugu Okamoto
2. 発表標題 Influence of the cortical activity on the affected upper-limb function of sub-acute stroke patients in the Kaifukuki rehabilitation wards: A fNIRS study
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 漆谷 直樹 玉代浩章, 山根伸吾, 木下翔司, 岡本隆嗣
2. 発表標題 視床出血による運動失調不全片麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気と集中作業療法の併用療法について
3. 学会等名 第51回日本作業療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 玉代 浩章 山根伸吾, 漆谷直樹, 木下翔司, 岡本隆嗣
2. 発表標題 NEURO-15施行前のfNIRS測定による効果予想について
3. 学会等名 第51回日本作業療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takatsugu Okamoto, Shoji Kinoshita, Shinsuke Sato, Seiichi Ando, Ryozo Arakawa, Kazushi Tachibana, Masanobu Okada, Tomohide Maeshiro, Yasuo Takimoto, Wataru Kakuda, Masahiro Abo
2. 発表標題 Clinical Efficacy following Two Courses of Low-frequency rTMS Combined with Intensive Occupational Therapy for Upper Limb Hemiparesis in post-stroke patients
3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 漆谷 直樹、玉代 浩章、久留嶋 崇史、松田 崇志、井上 英二、 田中 直次郎、木下 翔司、岡本 隆嗣
2. 発表標題 回復期病棟入院患者に対するNEURO-15の実施について
3. 学会等名 第20回日本臨床脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 玉代 浩章、漆谷 直樹、久留嶋 崇史、松田 崇志、山根 伸吾、木下 翔司、岡本 隆嗣
2. 発表標題 NEURO-15施行前のfNIRS測定による効果予想について～回復期患者における検討～
3. 学会等名 第20回日本臨床脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 漆谷 直樹、須賀 奈々美、玉代 浩章、久留嶋 崇史、松田 崇志、井上 英二、木下 翔司、岡本 隆嗣
2. 発表標題 回復期患者にfNIRSを用いてNEURO-15の実施時期を検討した1症例
3. 学会等名 第8回 Stimulation Therapy 研究会 in 函館
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 玉代 浩章、漆谷 直樹、久留嶋 崇史、松田 崇志、井上 英二、木下 翔司
2. 発表標題 NEURO-15施行前のfNIRS測定による効果予想について
3. 学会等名 第8回 Stimulation Therapy 研究会 in 函館
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊恒, 木下翔司
2. 発表標題 NEURO-15で装具を使用した反復訓練からつまみ動作の向上が認められた症例
3. 学会等名 第9回 Stimulation Therapy研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考