

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10341

研究課題名(和文) 高次脳機能障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)と脳血流量変化

研究課題名(英文) The Effect from Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Higher Brain Dysfunction to Cerebral Blood Flow Changes

研究代表者

佐々木 信幸 (SASAKI, NOBUYUKI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：60328325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)は磁気刺激を用いて脳局所の活動性を制御する治療的技術である。脳卒中患者のアパシーに対して、背内側前頭葉皮質に高周波数のrTMSを適用したところ、自発性の改善と前頭葉の脳血流の増加が認められた。慢性期記憶障害者に対し脳血流シンチグラフィ(SPECT)で脳血流低下部位を同定した上でその部位を賦活するrTMSを適用したところ、記憶力と脳血流の改善を得た。これらの結果から、症例ごとにSPECTを用いて標的部位を同定した上でrTMSの適用が高次脳機能障害に対し有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

rTMSを用いてアパシーや記憶障害の改善を得た。そしてその症状改善は刺激部位の脳血流低下の改善を伴っていた。高次脳機能障害は複雑な神経連絡を含む脳活動性の変化によって生じるため、症状に対して一律に特定の脳部位活動性を変化させるのではなく、SPECTで妥当な原因病巣を特定した上で適切なrTMSを適用することが望ましいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a therapeutic technique that uses magnetic stimulation to control regional brain activity. Application of high frequency rTMS over the dorsomedial prefrontal cortex to stroke patients with apathy showed improvement in spontaneity and increase of cerebral blood flow in the frontal lobe. For patients with chronic memory disturbance, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) was used to identify areas of decreased blood flow, and rTMS was applied to activate these areas, resulting in improved memory and cerebral blood flow. These results suggest the effectiveness of rTMS for higher brain dysfunction after identifying the target area using SPECT by each case.

研究分野：中枢神経リハビリテーション

キーワード：高次脳機能障害 経頭蓋磁気刺激 TMS リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来は損傷された中枢神経組織は再生しないというのが一般的な考え方であったが、1990年代後半に脳の可塑性が証明されると、より本質的な改善を目指す様々なニューロリハビリテーションが開発、研究されるようになった。その中でも反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)は特に注目されている新たな治療的技術であり、頭表に設置したコイルから磁気を用いて脳内に局所電場(渦電流)を発生させ、目的の局所神経活動性を変化させることができる。特に脳卒中後麻痺に対する有効性は数多くの報告により EBM が蓄積されている一方で、高次脳機能障害に対する適用研究は極めて少ない。自発性低下や記憶障害などの高次脳機能障害が残存した患者は、残りの人生を有意義に過ごせない場合も多い。rTMS でこれらの高次脳機能障害を改善させることができれば患者のQOL、医療費や介護負担の軽減にとって非常に有益であると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、慢性期・亜急性期の脳卒中後に高次脳機能障害を呈する患者に対する rTMS の有効性・安全性を検証することを目的とした。更に、一部症例ではその効果が脳血流量変化と関連することについても検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 慢性期脳卒中後自発性低下に対する有効性

発症後1年以上経過した片側大脳脳梗塞・脳出血により、自発性低下を示す患者13人を対象とした。対象をランダムに rTMS 施行群と偽刺激群(sham 群)に分け、rTMS 施行群には5日間連続して背側前帯状回(dACC)～内側前頭前皮質(dmPFC)に対する10HzのrTMSを施行した。偽刺激群には頭表にコイルを設置した上で、同様の刺激音を後方から聞かせた。5日間のrTMSもしくは偽刺激の前後で、自発性低下をApathy scale(AS)、抑うつ気分をQuick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)により評価し、その変化を統計的に検討した。

(2) 亜急性期脳卒中後自発性低下に対する有効性

片側大脳脳梗塞・脳出血を新規発症し、意識清明になってから4週間以上経過しても重度自発性低下のままであった連続症例7例を対象とした。対象にdACC～dmPFCへの10HzのrTMSを5日間連続施行し、その前後で自発性をASとClinical Assessment for Spontaneity(CAS)を用いて評価し、その変化について統計的に検討した。一部症例に対しては施行前後で脳血流シンチグラム(SPECT)を施行し、脳血流低下部位の変化を調べた。

(3) 慢性期記憶障害に対するSPECTを用いたテーラーメイド型rTMS

慢性期脳卒中により記憶障害を呈する患者に対しSPECTを施行し、認知機能をWechsler Memory Scale-Revised(WMSR)とWechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition(WAIS4)により調べた。認知機能障害のパターンに妥当性が高いSPECT上の血流低下部位を同定し、その部位に、賦活性の10HzrTMSを施行した。一連のrTMS終了後に再度SPECTおよびWMSR、WAIS4を実施し、その変化について検討した。

4. 研究成果

(1) 慢性期脳卒中後自発性低下に対する有効性

rTMS 群 7 名と sham 群 6 名において、有害事象発生は認められなかった。rTMS 群は sham 群に比し有意に AS 改善率が高かった。QIDS 改善率において有意差は認められなかったものの、rTMS 群に高い傾向にあった。dACC ~ dmPFC は自発性に関与する部位として知られ、特に腹側被蓋野からのドーパミン神経(A10 神経)との関連が深い。同部位を賦活した結果として、自発性低下が改善したものと推察された。

(2) 亜急性期脳卒中後自発性低下に対する有効性

7 例とも有害事象なく介入期間を終了した。脳卒中後 4 週間有意な変化を認めなかった AS が、rTMS 施行前後において有意に低下し、その日内変動も有意に rTMS 施行期間中に大きかった。CAS も同様に rTMS 期間中に有意に改善した。SPECT を施行した右視床出血例では、rTMS 施行前には前頭葉内側面に著明な血流低下を認めていたが、rTMS 施行後には内側面の血流低下は消失した。慢性期に有効性を確認した dACC ~ dmPFC を賦活する手法は亜急性期においても有効であると考えられた。

(3) 慢性期記憶障害に対する SPECT を用いたテーラーメイド型 rTMS

使用する rTMS 機器は検査機器であり治療的介入については認められていない。そのため、新たに制定された特定臨床研究法に基づき、Prospective に有効性を検証するような研究は施行困難となった。そこで院内における未承認医薬品等の使用を定める委員会に本 rTMS 機器による脳卒中に対する治療的使用を申請し、認可後に治療目的で使用した結果を Retrospective に検証するような研究方法をとった。しかしその後研究者自身が 1 年に二度にわたり勤務病院変更を余儀なくされその都度その申請をやり直す必要が生じた。また折しも COVID-19 の蔓延により、rTMS を使用した治療的介入自体が禁止され、研究活動自体が 1 年以上遅延した。研究可能であった短期間に症例に対するテーラーメイド型 rTMS を施行した。

症例は慢性期左視床出血の 40 代女性で、記憶障害のために社会復帰ができないままだった。注意機能については Trail Making Test で A31 秒 B69 秒と問題なし、WAIS も正常範囲であったが、WMSR の作動記憶は 74 と著明に低下していた。SPECT で左背外側前頭前野(dIPFC)の局所的血流低下を認めたため、同部位に対し、10Hz の賦活性 rTMS を適用した。10 回の rTMS 施行で作動記憶は 88 まで改善し、終了後に再度 SPECT を施行したところ、dIPFC の血流低下は消失していた。結果として記憶障害の改善は不十分ではあるものの、復職を獲得できた。

脳卒中後の慢性期自発性低下・亜急性期自発性低下、慢性期記憶障害は rTMS により改善を得られ、SPECT における血流変化も症状変化に妥当な経過をたどった。症状や脳血流量を評価し、刺激部位を選択するテーラーメイド型の rTMS の有効性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐々木信幸, 安保雅博	4. 巻 77
2. 論文標題 診断と治療 脳卒中のリハビリテーション治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1010-1017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐々木信幸	4. 巻 56
2. 論文標題 発症早期脳卒中におけるrTMSの効果.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Rehabil Med	6. 最初と最後の頁 28-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sasaki N, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W, Abo M.	4. 巻 78
2. 論文標題 The Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Apathy in Chronic Stroke Patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Neurol.	6. 最初と最後の頁 28-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000477440.	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 佐々木 信幸, 角田 亘, 安保 雅博	4. 巻 26
2. 論文標題 脳卒中リハビリテーションの最前線-実践とエビデンス 脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激のさまざまな適用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1079-1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐々木信幸	4. 巻 35
2. 論文標題 脳卒中リハビリテーションの最近の動向-障害に対する新たなアプローチ 失語症・構音障害に対するリハビリテーション	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 556-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐々木信幸, 安保雅博
2. 発表標題 脳幹病巣を有する脳卒中患者に対する反復性経頭蓋磁気刺激
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木信幸
2. 発表標題 急性期の生理学生化学とリハビリテーション治療
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木信幸, 安保雅博
2. 発表標題 神経ネットワークにおけるアパシーの存在
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木信幸, 安保雅博
2. 発表標題 急性期脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)の適用.
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木信幸
2. 発表標題 痙縮の軽減で終わらせないリハビリテーション治療
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木信幸
2. 発表標題 脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)の様々な適用
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Sasaki
2. 発表標題 Neuromodulation of stroke neurorehabilitation (rTMS)
3. 学会等名 The 7th Korea-Japan NeuroRehabilitation Conference(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木信幸
2. 発表標題 四肢痙縮と反復性経頭蓋磁気刺激治療
3. 学会等名 静岡リハビリテーション合同学会第60回静岡リハビリテーション懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyuki Sasaki, Wataru Kakuda, Masahiro Abo
2. 発表標題 High-frequency rTMS for post-stroke apathy
3. 学会等名 Asia-Oceanian Congress in Neurorehabilitation & Philippine Society of Neurorehabilitation Convention Research Forum 2017 （国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuyuki Sasaki, Masahiro Abo
2. 発表標題 Go ahead with next stage ~various applications of rTMS for stroke patients~
3. 学会等名 The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木信幸
2. 発表標題 急性期重症者治療に必要なリハの想像力
3. 学会等名 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------