

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500633

研究課題名(和文) 反復経頭蓋磁気刺激による失語症治療効果と脳活動パターン変化に関する検討

研究課題名(英文) Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic aphasia patients and brain activation patterns

研究代表者

岡崎 哲也 (OKAZAKI, Tetsuya)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：40352314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：失語症を有する慢性期脳卒中患者を対象に右大脳半球のブローカ野相同部位へ低頻度の反復経頭蓋磁気刺激を計10セッション行った。観察では自覚的に喚語困難等の改善を得た例があったが、言語検査成績では有意な改善を認めなかった。また、介入前後に言語課題遂行中の脳活動パターンを近赤外線分光法的手法(光トポグラフィ)を用いて評価した。脳活動の左右バランスを示す側化指数は右側優位の脳活動を示す者が多く、介入前後の側化指数の変化に一定の傾向は見いだせなかった。

研究成果の概要(英文)：We applied inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to right-hemisphere Broca's homologue daily, for 10 days in chronic aphasia patients. Although improvement of aphasia was admitted in a descriptive observation, standard language test showed no significant improvement after rTMS treatments. Laterality index, which obtained by near-infrared spectroscopic mapping, revealed most patients demonstrate right dominance brain activation during picture naming task. Then, change in laterality index before and after rTMS treatments did not show uniform trend.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激 失語症 近赤外線分光法

1. 研究開始当初の背景

失語症は脳損傷患者の日常生活、社会生活を困難にすることからリハビリテーション医学の重要な対象である。近年反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive Trans Magnetic Stimulation) が中枢神経機能を可塑的に変化させることが知られるようになり、Naeserらによって失語症治療への反復経頭蓋磁気刺激の応用が報告された(文献1)。反復経頭蓋磁気刺激の治療方略では低頻度反復経頭蓋磁気刺激によって健側半球の過剰な興奮を抑制し、脳梁抑制を介して障害側半球の活性化を図っている。その後いくつかの報告が反復経頭蓋磁気刺激による失語症状の改善を示唆しているが、既報告の対象の特性や刺激方法はまちまちであり、どのような対象(年齢、発症後期間、病巣部位、臨床症状など)に、どのような刺激(部位、頻度、時間、回数など)を行うのがより効果的であるかは未だ明らかでない。失語症治療における反復経頭蓋磁気刺激の意義を明らかにするには、実践の蓄積と共に客観的な効果判定や改善機序の探索が必要である。

近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy) は近赤外線を頭蓋外から照射して直下にある大脳皮質中のヘモグロビン濃度の経時的变化を捉える非侵襲的な脳活動の測定法である。近赤外分光法は計測場所や姿勢の制約を受けにくく、臨床場面で用いる課題をタスクとして採用しやすい。言語機能については言語優位半球の検討や失語症回復過程の観察などにも応用されている(文献2,3)。また、近赤外分光法は磁場の影響を受けず反復経頭蓋磁気刺激との同時使用が可能であるため近赤外分光法を用いて反復経頭蓋磁気刺激施行時の脳活動評価も行われている。

文献

(1) Naeser MA et al: Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 93:95-105, 2005

(2) Watanabe E et al: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256:49-52, 1998

(3) 渡辺英寿ら: 近赤外線光トポグラフィを用いた失語症回復過程の計測。高次脳研 25: 215-223, 2005。

2. 研究の目的

本研究の目的は失語症を有する慢性期脳卒中患者を対象に反復経頭蓋磁気刺激の失語症改善効果を検証すること、および;NIRSの手法を用いて反復経頭蓋磁気刺激治療期間前後における言語課題遂行中の脳活動パターンの変化を客観的に評価することである。

3. 研究の方法

(1) 対象

慢性期の脳卒中患者7名を対象とした。いずれも右手利きで左大脳半球病変によって運動優位型失語を呈していた。性別は男性4名、女性3名で年齢は 62.3 ± 9.6 歳(平均 \pm 標準偏差)(42~71歳)であった。うち脳出血2名、脳梗塞5名で発症後期間は 44.0 ± 33.3 ヵ月(22~117ヵ月)であった。

(2) 反復経頭蓋磁気刺激による失語症の改善効果

磁気刺激装置(マグスティムラピッドシステム MRS1000/30, マグスティム社)を用いて右大脳半球のプロカ野相同部位に運動閾値の90%の強度で1Hz, 1セッションにつき90発の低頻度反復経頭蓋磁気刺激を計10セッション行った。

反復経頭蓋磁気刺激介入の前後に標準失語症検査および失語症の掘り下げ検査のなかで視覚的呼称能力を評価する100単語呼称テスト(高頻度語55語, 低頻度語25語, 標準失語症検査の呼称課題20語の合計100単語)を行った。

定性的評価として発語の変化に関する本人, 介護者への聞き取り調査を行った。

(3) 近赤外線分光法による言語野活動評価計測

計測には光トポグラフィ装置(ETG-100, 日立メディコ)を用いた。言語野の定位はWatanabeら(文献1)に準じて左外耳孔と左眼窩下外側縁を底辺とする正三角形の頂点をブロードマン45野後方とみなし、この点(B点)およびその相同部位を中心として3 \times 3ホルダ12ch \times 2(左右の前側頭葉)の計測を行った。言語課題として20秒間の視覚性呼称課題を用いて40秒間の安静と5回繰り返すブロックデザインを採用した。

(文献1) Watanabe E et al: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256:49-52, 1998

側化指数 (Laterality Index)

20秒間の課題遂行中の左右の平均OxyHb値を各々L, Rとするととき、側化指数 = $(L-R)/(L+R)$ の式で計算した。このとき、LもしくはRがマイナスを示した場合には、これを0とした。また、L, Rが共に0の場合のLIは、判定不能とした。側化指数 > 0.25 の場合は左優位、 $-0.25 < \text{側化指数} < 0.25$ の場合には両側性、側化指数 < -0.25 の場合には右優位と判定した。

4. 研究成果

(1) 反復経頭蓋磁気刺激による失語症の改善効果

有害事象の有無

全例で計10セッションの反復経頭蓋磁気刺激治療を有害事象なく完遂でき、安全な介

入方法であることを確認できた。

反復経頭蓋磁気刺激治療の効果

表 1~4 に反復経頭蓋磁気刺激介入前後の 100 語テストの成績を示した。表 5 に示すように平均正答数は介入後に高くなっていたが有意な改善は認めなかった。表 2 の症例 3 で課題の床効果，表 1, 3 での症例 7 で天井効果がうかがわれるように，症例によっては失語症の重症度と治療効果判定に用いた課題の難易度の

の組み合わせが十分に望ましいものでなかった可能性があった。

表.1 高頻度語 (55 語) の正答数

	前	後
症例 1	45	52
症例 2	42	36
症例 3	30	28
症例 4	48	54
症例 5	34	37
症例 6	32	38
症例 7	53	55
平均(標準偏差)	40.6 (8.8)	42.9 (10.7)

表.2 低頻度語 (25 語) の正答数

	前	後
症例 1	16	15
症例 2	14	17
症例 3	0	0
症例 4	15	19
症例 5	9	9
症例 6	10	14
症例 7	19	19
平均(標準偏差)	11.9 (6.3)	13.3 (6.8)

表.3 SLTA20 語 (20 語) の正答数

	前	後
症例 1	18	18
症例 2	15	20
症例 3	11	10
症例 4	17	18
症例 5	7	13
症例 6	14	18
症例 7	19	19
平均(標準偏差)	14.4 (4.2)	16.6 (3.6)

表.4 100 語総計の正答数

	前	後
症例 1	82	85
症例 2	71	68
症例 3	41	38
症例 4	80	91
症例 5	50	59
症例 6	56	70
症例 7	91	93
平均(標準偏差)	67.3 (18.6)	72.0 (19.6)

表.5 介入前後の比較 (各平均値再掲)

	前	語	
高頻度語	40.6±8.8	42.9±10.7	n.s.
低頻度語	11.9±6.3	13.3±6.8	n.s.
SLTA20 語	14.4±4.2	16.6±3.6	n.s.
100 語	67.3±18.6	72.0±19.6	n.s.

(対応のある t 検定 p<0.05)

(2) 近赤外分光法による言語野活動評価

左右各々 12ch での測定より B 点およびその相同部位を中心とした左右各々 4ch を関心領域として設定し，図.1 のように酸化ヘモグロビン値データを平均化した波形を作成した。

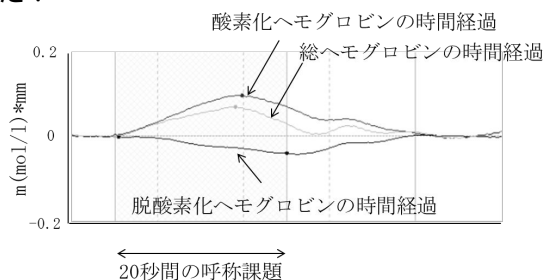


図.1 症例 3 の Wave Analysis 波形

課題期間中の酸化ヘモグロビン時間経過の平均値を側化指数の算出に用いた。

側化指数

表 6 に各症例における反復経頭蓋磁気刺激治療前後の側化指数を示した。治療前後で側化指数が正の方向に大きくなった者はなかった。

表.6 介入前後の側化指数

	前	後
症例 1	-1.0	-1.0
症例 2	判定不能	-1.0
症例 3	0.52	-0.79
症例 4	-1.0	-1.0
症例 5	判定不能	0.1
症例 6	-0.57	-0.7
症例 7	-0.47	-0.67

(側化指数> 0.25 の場合は左優位，-0.25 < 側化指数< 0.25 の場合には両側性，側化指数 < -0.25 の場合には右優位と判定)

本人，介護者への聞き取り

自覚的に若干喚語困難の改善を認めた者が 5 名あったが，介護者の評価は不変であった。2 名では介護者より自由会話での発語量増加，電話を通しての発語の明瞭度向上などの指摘があったが自覚的改善には乏しかった。自己評価および介護者評価は 100 語テストによる臨床評価や近赤外線分光法による言語野活動評価とは一致した傾向は認めなかった。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

現在なし

6．研究組織

(1)研究代表者

岡崎 哲也 (OKAZAKI, Tetsuya)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：40352314

(2)研究分担者

蜂須賀 研二 (HACHISUKA, Kenji)

産業医科大学・医学部・教授・

研究者番号：00129602