

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700630

研究課題名(和文)急性期～亜急性期脳卒中患者に対する rTMS 治療

研究課題名(英文)Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Early Phase of Stroke

研究代表者

佐々木 信幸 (Sasaki, Nobuyuki)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：60328325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：近年、rTMSによる慢性期脳卒中片麻痺者の運動機能改善が報告されている。しかし急性期における適用報告はほとんどない。

29人の急性期脳卒中片麻痺患者を無作為に10Hzの病巣側大脳高頻度rTMS群、1Hzの非病巣側大脳低頻度rTMS群、sham群に分け5日間連続のrTMS治療を施行したところ、改善度は高頻度rTMS群において著明であった。次に58人の急性期脳卒中片麻痺患者を無作為に高頻度rTMS群、高頻度rTMSと低頻度rTMSを両側の脳に適用する両側rTMS群に分け、5日間連続のrTMS治療を施行したところ、改善度は両側rTMS群において著明であった。

研究成果の概要(英文)：Recently, rTMS has been reported to improve motor function in chronic hemiparetic stroke patients. However, few studies have investigated the efficacy of rTMS introduced during the early phase of stroke.

Twenty-nine hemiparetic patients with acute stroke were randomly assigned into 3 groups: HF-rTMS group (10 Hz rTMS to the lesional hemisphere), LF-rTMS group (1 Hz rTMS to the non-lesional hemisphere), and sham stimulation group. The patients received sessions for 5 consecutive days. Comparison of the extent of improvement showed a more significant increase in motor function in the HF-rTMS group.

Fifty-eight hemiparetic patients with acute stroke were randomly assigned into 2 groups: HF-rTMS group and BL-rTMS (bilateral application of HF- and LF-rTMS) group. All patients received sessions of either HF-rTMS to the lesional hemisphere or BL-rTMS to both hemispheres for 5 consecutive days. Improvement of the affected upper limb was significantly greater in the BL-rTMS group.

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：脳卒中 リハビリテーション 反復性経頭蓋磁気刺激 急性期 片麻痺

1. 研究開始当初の背景

過去には脳神経は損傷をされると本質的な改善はないと考えられていた。しかし、90年代後半より脳組織にも可塑性があり慢性期においてもダイナミックな変化を呈することがわかり、様々な手法でその制御が試みられている。そのようなニューロリハビリテーションの発展の中でも反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; 以下 rTMS) は、脳卒中片麻痺を改善させる有効な手段として特に注目されている。

TMS は頭表上より変動磁場を焦点的に照射することで脳内に生じる直行電場 (Faraday の電磁誘導の法則) を利用して脳神経細胞局所を刺激する技術であり、1985 年に Barker らにより初めて人体への応用が報告された。もともとは単発刺激により脳機能局在性を探るための検査機器であったが、連続して刺激することで神経細胞の活動を制御できることが明らかになった。これまでの研究で 5Hz 以上の高頻度で TMS を施行した場合 (high-frequency rTMS; HF-rTMS) には標的脳神経細胞の活動性は賦活され、1Hz 以下の低頻度で施行した場合 (low-frequency rTMS; LF-rTMS) には逆に抑制されることが明らかにされている。さらにその rTMS を 5 日間連続して施行した場合には効果が持続することも知られている。

2. 研究の目的

脳卒中片麻痺に対する適用では慢性期上肢麻痺に対してはこれまで多くの研究報告がなされてきた。Review によれば特に非病巣側脳に対する LF-rTMS の有効性が高いとされている。しかし発症早期の脳卒中に対する報告はほとんどなく、その効果や有効な方法については不明である。

本研究の目的は発症早期の脳卒中片麻痺患者に対し様々な rTMS 方法を試し、その有効性と安全性を確認することである。

3. 研究の方法

(1) 第一段階: HF-rTMS と LF-rTMS の有効性の差

rTMS には Magstim Rapid および 70-mm 8 の字コイル (The Magstim Company Limited, England) を用いた。片側脳皮質化の初発の脳梗塞・脳出血患者を対象とした。脳梗塞の場合 rtPA を施行した者、脳出血の場合手術を要した者や脳室穿破のある者、その他ペースメーカーを含む体内金属物のある者を除いた連続症例 29 名を無作為に、病巣側脳に対する高頻度刺激群 (HF-rTMS 群)、健側脳に対する低頻度刺激群 (LF-rTMS 群)、対照として実際の刺激を加えない Sham 群の 3 群に振り分け、HF-rTMS 群と LF-rTMS 群には単発 TMS による刺激部位決定を行った。対象を頭部固定用のヘッドレスト付きのリクライニング車椅子にて安楽座位をとらせ、8 の字コイルで中心前回周辺を 1cm 刻みに動かしながらマニュアル操作で単発 TMS を行い、目視

で対側手指屈曲が最大となった点を hot spot として頭表面にマーキングし、手指屈曲を得られる最小刺激強度を resting motor threshold (RMT) として記録した。HF-rTMS 群では患側 hot spot を刺激部位、LF-rTMS 群では健側 hot spot を刺激部位とした。rTMS の刺激強度は RMT の 90% に設定した。

HF-rTMS 群には 10Hz の rTMS 10 秒間と 50 秒間の休止を連続 10 回繰り返し、10 分間に計 1000 回の刺激を行った。LF-rTMS 群には 1Hz の rTMS を 30 分間、計 1800 回の刺激を行った。sham 群には頭表に対しコイルを垂直に立て rTMS の音のみ 10 分間聞かせた。全群に対しこれを 5 日間連続施行した。なお、rTMS 施行期間中もリハビリテーションは通常通り継続した。

rTMS の施行とは別の検査者が rTMS 開始時に脳卒中の重症度を National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) で、麻痺の重症度を Brunnstrom Recovery Stage (BRS) で評価し、また rTMS 施行前後で全例に対し握力と 30 秒間に可能なタッピング回数を測定した。それぞれの値の変化を 3 群間で統計的に比較した。

(2) 第二段階: HF-rTMS と BL-rTMS との有効性の差

第一段階で効果の高かったのは HF-rTMS (後述) であったが、HF-rTMS と LF-rTMS を同時に施行すればより高い効果が得られるのではと考え、病巣側脳に対し HF-rTMS、非病巣側脳に対し LF-rTMS を施行する Bilateral rTMS (BL-rTMS) を考案した。第一段階と同じクライテリアにおける連続症例 58 名を無作為に HF-rTMS 群と BL-rTMS 群に振り分け、HF-rTMS 群には第一段階と同様の rTMS を、BL-rTMS 群には HF-rTMS 群における 50 秒間の各休止時間と最初の HF-rTMS の前の 600 秒間に LF-rTMS を施行した。介入前後で上肢・手指の BRS と握力、タッピング回数を測定し、それぞれの値の変化を 2 群間で統計的に比較した。

4. 研究成果

(1) 第一段階の結果

3 群間において諸元、介入前の運動機能評価に統計的な差を認めなかった。5 日間の介入後に握力とタッピング回数は HF-rTMS 群・LF-rTMS 群ともに有意に改善したが ($P < 0.05$)、sham 群では有意差を認めなかった (図 1)。握力の改善度は HF-rTMS 群で 4.2 ± 2.8 kg、LF-rTMS 群で 2.3 ± 2.9 kg、sham 群で 0.6 ± 0.7 kg であり、HF-rTMS 群のみが sham 群に対し有意に大きかった。タッピング回数の改善度は HF-rTMS 群で 12.3 ± 8.7 回、LF-rTMS 群で 14.3 ± 15.1 回、sham 群で 2.8 ± 4.1 回であり、こちらも HF-rTMS 群のみが sham 群に対し有意に大きかった (図 2)。

(2) 第二段階の結果

2 群間において諸元、介入前の運動機能評価に統計的な差を認めなかった。5 日間の介入後に両群とも BRS、握力、タッピング回数

の全てにおいて有意な改善を示した。上肢 BRS の改善率は BL-rTMS 群で 1.4 ± 0.9 、HF-rTMS 群で 0.7 ± 0.7 であり BL-rTMS 群で有意に大きかった。同様に手指 BRS 改善率は BL-rTMS 群で 1.4 ± 0.8 、HF-rTMS 群で 0.7 ± 0.7 とこちらも BL-rTMS 群で有意に大きかった(共に $P < 0.01$)。握力・タッピングの改善率は 2 群間で差を認めなかった(図 3)。

(3)まとめ

急性期脳卒中上肢麻痺に対しても rTMS は有効であることが RCT において確認された。第一段階、第二段階の結果を総合すると、有効性が最も高いのは BL-rTMS、次いで HF-rTMS、低いのは LF-rTMS という結果になった。

左右大脳は大脳半球間抑制(interhemispheric inhibition; IHI)を介してお互いに抑制しており、片側大脳に損傷を受けると病巣側大脳からの IHI が減じるため非病巣側大脳の活動性が亢進し、非病巣側大脳からの過剰な IHI により病巣側大脳は不要な抑制下に敷かれる。LF-rTMS は亢進した非病巣側大脳を抑制することで IHI のアンバランスを是正し麻痺を改善させるものである。そのアンバランスは慢性期では十分に生じているからこそ慢性期脳卒中上肢麻痺に対しては LF-rTMS の有効性が広く認められているが、急性期には全ての症例でそのアンバランスが完成されているわけではないと考える。むしろ急性期では非病巣側大脳の活動性亢進がまだ不十分であるからこそ、今回の第一段階の研究において非病巣側大脳を抑制する LF-rTMS よりも病巣側大脳を直接賦活する HF-rTMS の効果が高くなったと推察される。とはいっても、IHI のアンバランスが不十分であっても非病巣側大脳からの IHI を抑制することで間接的に病巣側大脳活動性は高めることができるはずであり、第二段階における BL-rTMS ではその相乗作用により HF-rTMS 単独より高い有効性を示せたと思われる。

将来的には脳機能画像評価により介入時の病巣側・非病巣側大脳活動性を評価し、より適した rTMS をオーダーメイドで行えることが理想的と考える。いずれにせよ、急性期脳卒中においても rTMS は有効であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

1. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 22. 413-418. 2013.
2. 佐々木信幸, 安保雅博. 脳卒中リハ

ビリテーションにおける経頭蓋磁気刺激(TMS)の到達点と展望. *MB Med Reha.* 161. 53-58. 2013.

3. 佐々木信幸, 角田亘, 安保雅博. 反復性経頭蓋磁気刺激法, 脳卒中発症早期における利用について. *臨床雑誌内科.* 111. 925-930. 2013.

その他、

アクセプト済み未出版 1 本、
minor revision 結果待ち 1 本

[学会発表](計 9 件)

佐々木信幸. 脳卒中麻痺治療の最前線～反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)～. 日本医工学治療学会 第 30 回学術大会. 2014.3.22

佐々木信幸. 慢性期脳卒中の下肢運動野に対する高頻度 rTMS による麻痺側上肢への影響. 第 39 回日本脳卒中学会総会. 2014.3.14.

佐々木信幸. 高頻度 rTMS が動作遅延の改善に効果的であったと考えられる脳梗塞例. 第 57 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 2014.3.8.

佐々木信幸. 急性期重症者に入院時から対処すべきこと. 第 6 回東北セブシスセミナー. 2014.1.25.

佐々木信幸. 完全房室ブロックに対するペースメーカー埋め込み術に先行し反復性経頭蓋磁気刺激を施行した左房粘液腫由来の脳梗塞患者. 第 55 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 2013.9.14.

佐々木信幸. 発症早期脳卒中上肢麻痺に対する患側高頻度 rTMS と両側(患側高頻度 + 健側低頻度)rTMS との効果の比較 - 第二報 -. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2013.6.14.

佐々木信幸. 「治療後」ではなく治療開始時からの急性期リハビリテーション. 第 27 回日本外傷学会総会. 2013.5.23.

佐々木信幸. 発症早期脳卒中上肢麻痺に対する患側高頻度 rTMS と両側(患側高頻度 + 健側低頻度)rTMS との効果の比較. 第 38 回日本脳卒中学会総会. 2013.3.23.

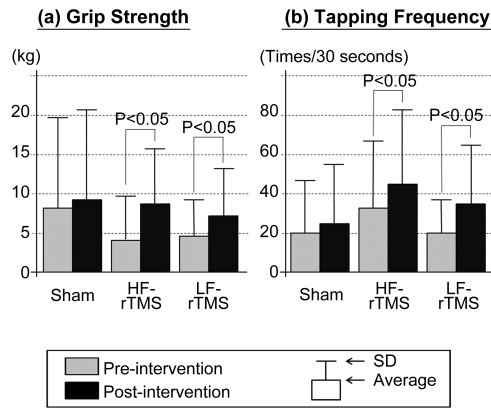
佐々木信幸. 発症早期脳卒中に対する患側高頻度反復性経頭蓋磁気刺激(HF-rTMS)の効果の差の原因. 第 49 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2012.6.1.

6. 研究組織

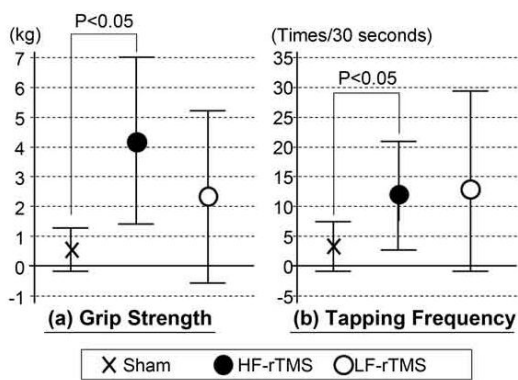
(1)研究代表者

佐々木 信幸 (SASAKI, Nobuyuki)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60328325

☒ 1



☒ 2



☒ 3

