

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350589

研究課題名(和文)急性期脳卒中の内側皮質に対する深部rTMS

研究課題名(英文)Deep rTMS on medial cortex for acute stroke patients

研究代表者

佐々木 信幸 (Sasaki, Nobuyuki)

国際医療福祉大学・大学病院・教授

研究者番号：60328325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：急性期脳卒中の下肢麻痺およびアパシーに対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の報告はない。21人の急性期脳卒中患者を無作為に高頻度rTMS群と偽刺激群に割り付け5日間連続介入を行った結果、下肢麻痺の改善はrTMS群で有意であった。次に13人の慢性期脳卒中患者を無作為にrTMS群と偽刺激群に割り付け、背側前部帯状回(dACC)～内側前頭前野(mPFC)へ高頻度rTMSもしくは偽刺激を5日間施行したところ、アパシーはrTMS群で有意に改善した。なお、この介入は急性期脳卒中患者のアパシーに対しても安全かつ有用であった。rTMSは急性期脳卒中に対する新たな有用なリハビリテーション介入と考えられる。

研究成果の概要(英文)：No study has examined the usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for lower limb hemiparesis and post stroke apathy in patients with acute stroke. 21 acute stroke patients were randomly assigned into two groups: the high frequency (HF)-rTMS group and the sham stimulation group. Patients received rTMS for 5 consecutive days. The improvement in paretic leg motor function was significant in the HF-rTMS group. 13 chronic stroke patients were assigned randomly to two groups: rTMS group and sham stimulation group. The patients received 5 sessions of either HF-rTMS over the region spanning from the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) to medial prefrontal cortex (mPFC) or sham stimulation for 5 days. The severity of apathy was significantly improved in the rTMS group. This rTMS application was also safe and feasible for recovery of apathy in acute phase. Application of rTMS has potential to be a new rehabilitation therapy for patients in the acute phase of stroke.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 脳卒中 リハビリテーション 下肢麻痺 自発性 高次脳機能障害 片麻痺

1. 研究開始当初の背景

過去には損傷されたヒトの中枢神経に本質的な変化は得られないと考えられていたが、機能的脳画像検査等の発達により、現在ではその可塑性の存在が確認されている。近年はこの脳可塑性に作用させるニューロリハビリテーションが盛んに研究されており、この分野における代表的なアプローチの一つが経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)である。TMSは頭表に設置したコイルから変動する磁束を焦点的照射することにより脳内局所に遠隔電場を生成し(ファラデーの電磁誘導・フーコーの渦電流)、目的の神経細胞を非侵襲的に刺激する技術である。

もともとTMSは単発刺激により脳局所機能を調べる検査技術であったが、反復して刺激することで脳局所の活動性を持続的に変化させられることが判明し(repetitive TMS: rTMS)、様々な脳由来症状に対する有効性が研究されている。

現在までに報告された脳卒中に対するrTMS研究のほとんどは慢性期上肢麻痺に対する適用であり、多くのメタアナリシスにより支持されている。しかし発症早期における適用や、上肢麻痺以外の脳卒中症状に対する適用はほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

これまでに発症早期脳卒中における下肢麻痺や自発性に対するrTMSの有効性は報告されていない。中心前回のうち大脳縦裂内側面に存在する下肢の運動野や、自発性に関わる前頭葉内側面(medial prefrontal cortex; mPFC)～背側前帯状回(dorsal anterior cingulate cortex; dACC)などは、深部に存在するためにTMSで刺激することが困難な部位である。本研究では、より深部まで刺激可能なdouble cone coilを用いてこれらの部位へのrTMSの有効性について調査した。

なお、下肢運動野へのrTMSは慢性期脳卒中を対象とした研究で有効性が報告されているものの、mPFC～dACCへのrTMSの報告は病期を問わず皆無であるため、先行して慢性期脳卒中を対象に有効性を検証した。

3. 研究の方法

rTMSにはMagVenture社のMagPro R30刺激装置と片側直径80mmのdouble cone coilを用いた。全ての研究において、rTMSのガイドラインに則り、金属を用いた手術歴や刺青を有する患者、痙攣の既往歴のある患者は対象から除外した。

【発症早期下肢麻痺に対するrTMS】

対象は、発症後6時間以内に入院しtPAを除く保存的治療を施行された初発の片側大

脳に皮質下病巣をもつ脳出血・脳梗塞患者21名。対象を無作為に11名のrTMS群、10名のsham群に分け、発症後28日以内に介入を開始した。両下肢運動野の直上で大脳縦裂に直交するようにコイルを設置し、単発刺激で最も健側足背屈を得られる部位をhotspot、健側足背屈を得られる最小刺激強度をRMTとした。rTMS群にはRMTの90%の強度でhotspotに対する10HzのrTMSを1日1000発、sham群には同部位にコイルのみ設置し刺激音を後方のスピーカーから聞かせた。両群とも毎日、上記の介入に連続して40～80分の個別理学療法を施行した。これを連続5日間施行し、その前後において下肢機能をBrunnstrom Recovery Stage (BRS)、基本動作能力をAbility for Basic Movement Scale Revised (ABMS II)で評価した。BRSやABMS IIの変化、変化率について統計的に解析した。

【慢性期自発性低下に対するrTMS】

対象は、発症後1年以上経過した片側大脳に皮質下病巣をもつ慢性期脳出血・脳梗塞患者13名。対象を無作為に7名のrTMS群、6名のsham群に分け、発症後平均 4.7 ± 4.3 年から介入を開始した。刺激部位はOMラインから耳介に対し30度上方の前額部正中とし、そこからmPFC～dACCに磁束が入るようコイルを設置した。rTMS群には、両下肢運動野直上における単発刺激で健側足背屈を得られる最小刺激強度(RMT)の80%で10HzのrTMSを1日2000発、sham群には同部位にコイルのみ設置し刺激音を後方のスピーカーから聞かせた。両群ともrTMSもしくはsham刺激後に連続して40～60分の個別作業療法(主に注意に関する負荷)を課した。これを連続5日間施行し、その前後において自発性をApathy Scale (AS)、抑うつをQuick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)で評価した。ASやQIDSの変化、変化率について統計的に解析した。

【発症早期自発性低下に対するrTMS】

対象は、意識が清明になってから4週間以上にわたりAS22点以上の重度自発性低下を示した片側大脳皮質下病巣をもつ連続脳出血・脳梗塞症例7名。全対象に、前述の慢性期自発性低下に対して施行したのと同じ方法でrTMSおよび作業療法を連続5日間施行した。意識が清明となった時点で1回目のAS(PrePre AS)、4週間後に2回目のAS(Pre AS)と1回目のClinical Assessment for Spontaneity(CAS)を、5日間のrTMS介入後の3回目のAS(Post AS)と2回目のCAS(Post CAS)を評価し、その変化を調査した。

4. 研究成果

【発症早期下肢麻痺に対するrTMS】

rTMS群・sham群間で年齢、性差、病巣の左右比、脳梗塞/脳出血比、発症後日数、上

肢・手指・下肢 BRS、ABMS II に有意差はなかった(表 1)。Sham 群では下肢 BRS は 3.5 ± 1.6 から 3.8 ± 1.5 と著変なかったのに対し、rTMS 群では 3.3 ± 1.3 から 4.7 ± 1.3 と有意な上昇を示した。ABMS II は rTMS 群では 17.5 ± 4.5 から 25.2 ± 4.3 、sham 群では 18.4 ± 4.8 から 21.8 ± 5.1 と、両群とも有意な改善を示した(表 2)。ただし ABMS II の改善率は sham 群では $20.2 \pm 17.4\%$ なのに対し rTMS 群では $48.7 \pm 30.0\%$ と rTMS 群で有意に大きかった(図 1)。

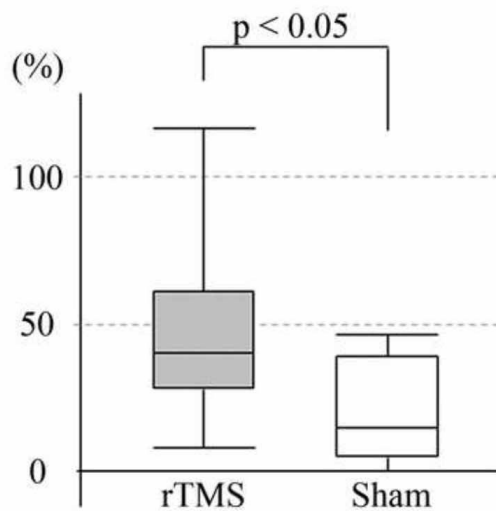
表 1 研究 : 諸元

Characteristics	HF-rTMS n=11	Sham n=10	Statistics
Age at admission, years	66.5 ± 16.6	62.4 ± 10.3	N.S.
Gender, male/female, no. (%)	8(73)/3(27)	5(50)/5(50)	N.S.
Subtype of stroke, CI/ICH, no. (%)	4(36)/7(64)	7(70)/3(30)	N.S.
Side of cerebral lesion, right/left, no. (%)	3(27)/8(73)	6(60)/4(40)	N.S.
Period between onset and rTMS, days	11.2 ± 7.3	10.6 ± 6.2	N.S.
BRS for the upper limb at the beginning of rTMS	3.1 ± 1.0	2.6 ± 1.2	N.S.
BRS for the hand-fingers at the beginning of rTMS	3.2 ± 1.3	2.4 ± 1.6	N.S.
BRS for the lower limb at the beginning of rTMS	3.3 ± 1.3	3.5 ± 1.6	N.S.
ABMS II	17.5 ± 4.5	18.4 ± 4.8	N.S.
MMSE	24.1 ± 3.3	23.0 ± 3.9	N.S.

表 2 研究 : 下肢 BRS と ABMS II の変化

	HF-rTMS			Sham		
	Pre	Post	Statistics	Pre	Post	Statistics
BRS for the lower limb	3.3 ± 1.3	4.7 ± 1.3	<0.01	3.5 ± 1.6	3.8 ± 1.5	N.S.
ABMS II	17.5 ± 4.5	25.2 ± 4.3	<0.01	18.4 ± 4.8	21.8 ± 5.1	<0.01

図 1 研究 : ABMS II の変化率の差



【慢性期自発性低下に対する rTMS】

rTMS 群・sham 群間で年齢、性差、脳梗塞/脳出血比、病巣の左右比、発症後年数、上肢・手指・下肢 BRS、介入前 AS、介入前 QIDS に有意差はなかった(表 3)。AS の変化は sham 群では 14.3 ± 7.4 から 13.8 ± 8.3 と著変なかったが rTMS 群では 15.9 ± 6.3 から 9.3 ± 6.0 と有意に改善した。QIDS も同様に sham 群では 14.2 ± 4.3 から 11.7 ± 5.1 と著変なかったが rTMS 群では 17.0 ± 6.7 から 9.9 ± 6.0 と有意に改善した(表 4)。評価の改善率も AS は有意に rTMS 群で高く ($47.5 \pm 31.9\%$ vs. $1.7 \pm 27.8\%$)、QIDS も

統計的有意ではなかったが rTMS 群で高かった ($38.2 \pm 32.3\%$ vs. $18.4 \pm 21.8\%$) (図 2)。

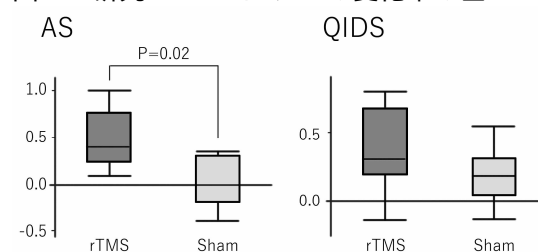
表 3 研究 : 諸元

Characteristic	rTMS n=7	Sham n=6	Statistics
Age at admission, years	66.1 ± 11.2	62.8 ± 10.1	N.S.
Gender, male/female, no. (%)	5(71)/2(29)	6(100)/0(0)	N.S.
Subtype of stroke, CI/ICH, no. (%)	5(71)/2(29)	2(33)/4(67)	N.S.
Side of cerebral lesion, right/left, no. (%)	4(57)/3(43)	3(50)/3(50)	N.S.
Period between onset and rTMS, years	4.1 ± 2.9	5.3 ± 5.7	N.S.
BRS for the upper limb	3.4 ± 1.0	3.2 ± 0.8	N.S.
BRS for the fingers	3.1 ± 1.1	2.2 ± 1.2	N.S.
BRS for the lower limb	3.7 ± 1.0	3.3 ± 0.5	N.S.
AS at the beginning of rTMS	15.9 ± 6.3	14.3 ± 7.4	N.S.
QIDS at the beginning of rTMS	17.0 ± 6.7	14.2 ± 4.3	N.S.

表 4 研究 : AS と QIDS の変化

	rTMS			Sham		
	Pre	Post	Statistics	Pre	Post	Statistics
AS	15.9 ± 6.3	9.3 ± 6.0	0.02	14.3 ± 7.4	13.8 ± 8.3	N.S.
QIDS	17.0 ± 6.7	9.9 ± 6.0	0.03	14.2 ± 4.3	11.7 ± 5.1	N.S.

図 2 研究 : AS と QIDS の変化率の差



【発症早期自発性低下に対する rTMS】

対象 7 例は平均年齢 75.1 ± 11.2 歳、介入までの期間の平均は 43.1 ± 18.2 日であった(表 5)。自発性の評価は介入前後ですべて有意に改善し、AS は 31.1 ± 4.3 から 23.7 ± 5.3 、CAS1 は 28.6 ± 11.5 から 17.7 ± 11.7 、CAS2 は 62.6 ± 21.0 から 40.1 ± 17.3 となった(表 6)。発症早期であるため介入前後での改善は自然回復である可能性は否定できないが、介入開始 4 週間前にも測定している AS の変化をみると、PrePre AS から Pre AS への 1 日あたりの変化量は Pre AS から Post AS への変化量に比し有意に低かった(図 3)。

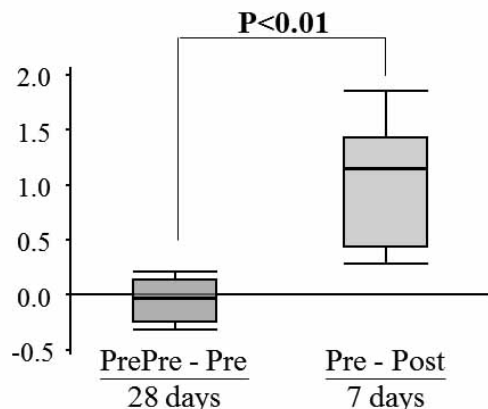
表 5 研究 : 諸元

Patients	Age	Gender	Type of stroke	Lesion	Days since stroke
1	77	Male	ICH	Left Thalamus	36
2	54	Female	ICH	Left Putamen	33
3	85	Female	ICH	Right Thalamus	80
4	73	Female	CI	Right Corona radiata	33
5	69	Male	ICH	Left Thalamus	55
6	84	Female	CI	Left Corona radiata	32
7	84	Female	ICH	Right Thalamus	33

表 6 研究 : AS, CAS の変化

Patients	PrePre	Pre-intervention			Post-intervention		
	AS	AS	CAS-1	CAS-2	AS	CAS-1	CAS-2
1	37	33	42	80	20	18	21
2	24	25	36	62	22	31	48
3	33	27	30	80	17	8	41
4	28	35	22	68	33	22	60
5	23	32	13	18	24	3	12
6	35	37	40	66	28	33	50
7	32	29	17	64	22	9	49
Ave ± SD	30.3 ± 5.4	31.1 ± 4.3	28.6 ± 11.5	62.6 ± 21.0	23.7 ± 5.3	17.7 ± 11.7	40.1 ± 17.3

図 3 研究 : 介入前と介入中の AS の日内変化の差



【全体を通して】

発症早期の下肢麻痺、慢性期の自発性に対しては前述の rTMS の有効性は小規模ではあるものの RCT で認められた。発症早期の自発性に対する有効性はまだケースシリーズで認められたまでであり、今後症例数を増やして検証を行う必要がある。また、今回の一連の研究では functional MRI などの機能的脳画像評価をしていないため、rTMS がどのように作用しているかを機能的脳画像検査で確認する必要がある。

一連の研究を通して、有害事象の発生はなく脱落者はなかった。rTMS は非侵襲性であり、発症早期における適用でもその安全性は高いと考える。

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 6 件)

1. 佐々木信幸 . 急性期脳卒中上肢麻痺・下肢麻痺に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) . 医工学治療 2015;27:108-12.
2. 佐々木信幸 . 急性期症例への TMS . Modern Physician 2015;35:1501-5.
3. 佐々木信幸 . リハビリ治療最前線! 反復性経頭蓋磁気刺激 . Rehabilitation nurse 2016;9:510-514.

4. 佐々木信幸 . TMS の適応疾患と治療成績は? 日本医事新報 2016;4788:68-9.
5. Sasaki N, Abo M, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W. High-frequency rTMS on leg motor area in the early phase of stroke. Acta Neurol Belg. 2017;117:189-194.
6. Sasaki N, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W, Abo M. The Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Apathy in Chronic Stroke Patients. Eur Neurol. 2017;78:28-32.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 佐々木信幸, 安保雅博 . 発症早期の脳卒中患者の下肢麻痺に対する高頻度 rTMS の効果. 第 51 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2014 年 6 月. 名古屋.
2. 佐々木信幸 . 急性期重症者にこそ重要なリハビリテーション介入. 第 19 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 2015 年 1 月. 仙台.
3. Sasaki N, Kakuda W, Abo M . High-frequency rTMS on leg motor area for acute stroke patients. The 1st Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation, 2015. 9, Seoul, Korea.
4. Sasaki N . Clinical Practice of Therapeutic rTMS for Post-Stroke Patients—Our proposed protocol and its clinical results. The 1st Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation, 2015. 9, Seoul, Korea.
5. 佐々木信幸, 安保雅博 . 慢性期脳卒中患者の内側前頭前皮質及び背側帯状回への高頻度 rTMS . 第 41 回日本脳卒中学会総会. 2016 年 4 月. 札幌.
6. 佐々木信幸, 安保雅博 . 回復期脳卒中患者の内側前頭前皮質及び背側帯状回への高頻度 rTMS(ケースシリーズ) . 第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2016 年 6 月. 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木信幸 (Sasaki, Nobuyuki)
国際医療福祉大学・大学病院・教授
研究者番号: 60328325