

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号: 32651
 研究種目: 基盤研究(C)
 研究期間: 2009~2011
 課題番号: 21500493
 研究課題名(和文): 上肢麻痺に対して最も有効な治療戦略とは? ~TMS・tDCSと集中的作業療法の併用
 研究課題名(英文): Combined application of TMS/tDCS with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis
 研究代表者
 角田 亘(KAKUDA WATARU)
 東京慈恵会医科大学・医学部・講師
 研究者番号: 00453788

研究成果の概要(和文):

脳卒中後上肢麻痺を改善させる非侵襲的脳刺激法としては、反復性経頭蓋磁気刺激(RTMS)と経頭蓋直流電気刺激(TDCS)が近年注目されているが、いずれの刺激が最も有益なものであるかは明らかにされていなかった。また、これら非侵襲的脳刺激法をリハビリテーションと併用した場合における機能回復の促進についても、いまだ十分な評価はなされていなかった。よって、これらを明らかにすることを目的として、本研究を行った。研究結果として、健側大脳への低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法の 6 日間もしくは 15 日間プロトコールは、脳卒中後上肢麻痺患者における麻痺側上肢運動機能を安全に有意に改善させることが示された。これに加えて、低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法は、麻痺側上肢の筋トーンスを有意に低下させることより抗痙縮作用があることも示された。しかしながら、TDCS については、予期せぬ機器の不具合があり、現時点においても、検討に十分な患者数に適用されていない。

研究成果の概要(英文):

The main purpose of this study was to clarify the most beneficial therapeutic approach for upper limb hemiparesis after stroke among some modalities of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) and transcranial direct current stimulation (TDCS), and to investigate the clinical effect of combined application of RTMS/TDCS and intensive rehabilitative training. As a result, consecutive application of low-frequency RTMS over the non-lesional hemisphere with intensive occupational therapy was safe and seemed to have a potential to improve motor function of the affected upper limb in post-stroke patients. In addition, this combination significantly reduced abnormally increased muscle tonus of the affected upper limb, indicating the anti-spastic effect of the intervention. Unfortunately, the effect of TDCS on upper limb motor function after stroke has not been elucidated sufficiently so far, because of unexpected mechanical trouble with the device.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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: 経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激、脳卒中、機能回復、上肢麻痺、作業療法、痙縮

1. 研究開始当初の背景

反復性経頭蓋磁気刺激（以下 RTMS）は、大脳の活動性を非侵襲的かつ局所的に modulate することができる介入として近年になり非常に注目されている。同様に、経頭蓋直流電気刺激（以下 TDCS）も大脳の局所神経活動性に影響を与えることができることが確認されている。よって、これらを用いることで脳の可塑性が高められるものと期待され、実際に脳卒中後のリハビリテーションの方策のひとつとして臨床応用が散見されるようになってきている。特に脳卒中後上肢麻痺に対する治療的適用が積極的に試みられている。しかしながら、これら刺激手段を作業療法と併用して行った報告はほとんどみられていない。また、脳卒中後上肢麻痺を対象とした場合における、RTMS と TDCS の治療効果の比較は、いまだなされていない。

2. 研究の目的

脳卒中後上肢麻痺に対する治療的介入として、いかなる RTMS の適用、いかなる TDCS の適用が最も有効であるかを明らかにする。また、これら非侵襲的脳刺激法とリハビリテーションを併用することで、上肢麻痺の改善がいかに促進されるかについても検討を行う。

3. 研究の方法

①まず、脳卒中後上肢麻痺患者（上肢麻痺の程度としては、少なくとも自ら十分に手指の屈曲が可能であることとした。また、安全性の点から痙攣の既往がない患者とした）を対象として、健側大脳への低頻度 RTMS（健側大脳の過活動を抑制することで、病側大脳を半球間抑制から解放して麻痺の回復を期待する）、病側大脳への高頻度 RTMS（病側大脳の神経活動性を直接的に高める）、健側大脳への cathodal TDCS（刺激部位の活動性を抑制する）、病側大脳への anodal TDCS（病側大脳の活動性を直接高める）のそれぞれを適用し、いずれを適用した場合に麻痺側上肢運動機

能の改善が最も顕著になるかを検討する。

②次いで、これらと集中的作業療法を併用した場合に、上肢運動機能の改善がいかに促進されるか（Fugl-Meyer Assessment および Wolf Motor Function test で改善度を評価する）ということを検討する。なお、併用する集中的作業療法は、個別訓練と自主トレーニングから構成することとして、原則的に入院下で連日にわたり RTMS もしくは TDCS とリハビリテーションを適用する。

4. 研究成果

①数十人の脳卒中後上肢麻痺患者に対して、健側大脳への 1 ヘルツの低頻度 RTMS（40 分/日）と集中的作業療法（個別作業療法と自主トレーニングから構成。240 分間/日）を連日で 6 日間もしくは 15 日間施行したところ、特に有害事象を発生することなく治療が遂行され、麻痺側上肢運動機能が有意に改善する（Fugl-Meyer Assessment 上肢項目の有意な点数増加および Wolf Motor Function Test における課題遂行時間の有意な短縮）ことが確認された。また、15 日間の介入によって改善した上肢運動機能は、たいていの場合でその 4 週後まで維持されることも確認された。以上より、健側大脳への低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法は、脳卒中後上肢麻痺に対する安全で有効な治療手段になりうる事が示されたこととなる。なお、この知見は、単一施設からのデータにおいても、複数施設からの統合データにおいても確認されている。

②低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法を連日で行うことによって、麻痺側上肢の屈筋群の改訂 Ashworth スケールが有意に減少することも確認されたことより、本併用療法は抗痙攣作用も持つことが示された。

③低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法を、ボツリヌス毒素療法（上肢痙攣が顕著な症例の場合、上肢屈筋群に対して併用療法の施行に先立ってこれを筋注する）やレボドパ（脳の可塑性を高めることが動物実験で報

告されている)の連日内服(100mg/日)と同
時に行った場合、上肢運動機能の改善がさら
に促進される可能性が示された。

④低頻度 RTMS と集中的 OT の併用療法は、そ
れぞれの施行時間を modify することによっ
て、外来での通院治療としても十分に施行可
能であることが示された。

⑤低頻度 RTMS と集中的作業療法の併用療法
の治療効果は、治療開始前の上肢麻痺の重症
度によって影響を受けるようであり、治療前
の重症度が重度の場合は(有効ではあるもの
の)その改善の程度が小さいことが示された。

⑥病側大脳への高頻度 RTMS は、複数の患者
に対して試みたが、刺激に伴う不快感を自覚
する患者が多かったこと、刺激部位の決定が
困難であったことなどから、その施行を研究
機関中に縮小しており、いまだ十分なデータ
が蓄積していない。

⑦TDCS の適用については、予期せぬ機器トラ
ブルがあったため、非常に計画が遅れており、
現時点においても十分な数の症例に対して
は適用が試みられていない(解析に十分なデ
ータが得られていない)。

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9件)

Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, Okamoto T, Yokoi A, Taguchi K, Mitani S, Harashima H, Urushidani N, Urashima M: A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2012; 9: pp4.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Umemori T: Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. *NeuroRehabilitation* 2011; 29: 365-371.

Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Ito H, Ishikawa A, Taguchi K: Outpatient

application of repetitive transcranial magnetic stimulation and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: A pilot study. *Jikeikai Medical Journal* 2011; 58: 103-108.

Kakuda W, Abo M, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y: Combined therapeutic application of botulinum toxin type A, low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 48: 47-55.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A: Combination treatment of low-frequency rTMS and occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke. *Int J Neurosci* 2011; 121: 373-378.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y: Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Injury* 2011; 25: 496-502.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Takagishi T, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A: Baseline severity of upper limb hemiparesis influences the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke. *PMR* 2011; 3: 516-522.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke

patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. Int J Rehabil Res 2010; 33: 339-345.

Kakuda W, Abo M, Kaito N, Ishikawa A, Taguchi K, Yokoi A: Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: A case series study. Disability and Rehabilitation 2010; 32: 801-807.

[学会発表] (計 6 件)

角田 亘, 他: 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度 rTMS と集中的作業療法の併用療法～上肢麻痺の重症度別の検討. 第 36 回日本脳卒中学会総会, 京都. 2011. 7.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A: Is the efficacy of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy influenced by baseline severity of upper limb hemiparesis in post-stroke patients? 2011 International Stroke Conference, Los Angeles. 2011. 2.

角田 亘, 他: 脳卒中後上肢麻痺に対する外来治療としての反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法. 第 47 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 鹿児島. 2010. 5.

角田 亘, 他: 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法. 第 35 回日本脳卒中学会総会, 盛岡. 2010. 4.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H: Low-frequency rTMS plus intensive occupational therapy improves motor function and reduces spasticity of paretic upper limb in post-stroke patients: A pilot study. 6th World Congress of

Neurorehabilitation, Vienna. 2010. 3.

Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A: Combination treatment of low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis. 2010 International Stroke Conference, San Antonio. 2010. 2.

[図書] (計 2 件)

角田 亘、安保雅博: 上肢麻痺および失語症に対する rTMS 治療. MB Medical Rehabilitation 創刊 10 周年記念 症例から学ぶ実践脳卒中リハビリテーション. 全日本病院出版会, 東京, 2011; pp 147-152.

角田 亘: 新たな治療手段 TMS とは? 他. rTMS と集中的作業療法による手指機能回復へのアプローチ. 三輪書店, 東京, 2010; pp 39-49 他.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田 亘 (KAKUDA WATARU)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00453788

(2) 研究分担者

安保雅博 (ABO MASAHIRO)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00266587

(3) 連携研究者

なし