

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：43405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350657

研究課題名(和文) 閉塞性脳血管障害の片麻痺・失語症に対する反復経頭蓋磁気刺激の効果

研究課題名(英文) The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with hemiplegia or aphasia after stroke

研究代表者

古林 秀則 (Kobayashi, Hidenori)

福井医療短期大学・その他部局等・その他

研究者番号：80126581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性期脳卒中患者の片麻痺と失語症に対する反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の効果を検討した。2011年10月から2015年12月の片麻痺患者85名と失語症患者4名を対象とした。rTMSの刺激部位は非損傷側一次運動野またはブローカ野で、刺激強度は短母指外転筋の安静時運動閾値の90%とした。一次運動野、ブローカ野の同定には、ナビゲーションシステムを用いた。刺激頻度は1Hz、刺激回数は1200発を2回(午前・午後)/日、合計10日間施行した。機能・能力面の評価として、入院時および退院時に運動機能評価、言語機能評価を行った。慢性期脳卒中上肢麻痺および失語症の治療としてrTMSは有効であった。

研究成果の概要(英文)：We tried to evaluate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on patients with hemiplegia or aphasia after stroke. Low frequency of 1 Hz rTMS was performed on 89 patients with hemiplegia (85 cases) or Broca's aphasia (4 cases) after stroke between October 2011 and December 2015. A series of 1200 stimuli were done on the contralateral intact primary motor cortex, or on the contralateral Broca cortex, followed by one-hour-intensive occupational therapy, or intensive speech and language therapy, twice a day for 10 days. Motor or language function were compared with those before rTMS treatment. All the patients were relieved from hemiplegia compared with pre-rTMS condition significantly. Aphasia was also relieved. But it is not statistically significant. rTMS is a good treatment option for hemiplegia or aphasia even in late period after stroke.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳卒中 反復経頭蓋磁気刺激 片麻痺 失語症

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は三大国民病の一つであり、患者数は単一臓器としては最も多い疾患である。脳卒中の多くは急激に発症する。急性期の薬物治療、脳神経外科的治療、リハビリテーション治療などを行っても片麻痺・失語症などの後遺症を残し、寝たきり状態になる患者も多く、大きな社会問題の一つになっている。反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) には脳卒中の病態進行を阻止する可能性がある。rTMS は頻度が 1Hz を超える高頻度 rTMS とそれ以下の低頻度 rTMS に分けられる。種々の治療にも拘わらず、脳卒中後遺症で機能的にプラト に達した片麻痺・失語症患者の慢性期に於いて、非患側一次運動野やブローカ野に対して 1Hz の低頻度 rTMS 治療を行い、片麻痺・失語症の改善を検討するための研究を行った。我々は 25Hz、10 秒間を 5 分間隔で 30 trains の高頻度 rTMS で海馬や運動野に GFAP (glial fibrillary acidic protein) の mRNA の発現や神経保護効果を報告している。また、脳卒中急性期における患側に高頻度反復経頭蓋磁気刺激によって BDNF (brain derived neurotrophic factor) の誘導で脳損傷の回復が期待される (1)。慢性期脳卒中においては 大脳半球間抑制 (浅沼廣元, 1962) を利用しての治療である。脳卒中など片側の脳損傷では患側からの半球間抑制が低下し、非患側半球が過活動状態と考えられる。非患側から患側への過剰な抑制のため、患側の活動が低下し、脳卒中慢性期リハビリテーションによる機能回復の障害要因になっていると考えられる。この半球間不均衡な抑制を改善するため低頻度 rTMS を非患側半球に行うと考えられている。2012 年に Palmer LM, Murayama M 等によって、この半球間抑制メカニズムが解明された (2)。下図 (図 1) の様に非患側一次運動野を低頻度 rTMS すると錐体細胞が

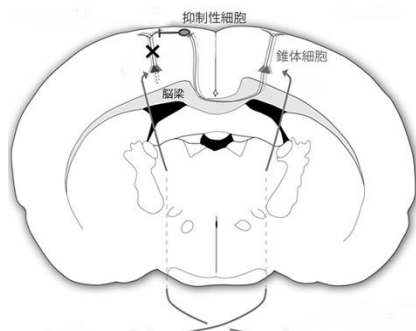


図 1 半球間抑制メカニズム

活性化されて対側の上部の運動がなくなります。同時に興奮した錐体細胞は脳梁を介して対側に投射し、表層に存在する抑制性の神経細胞を活性化させ、GABA を脳内に放出させる。この抑制性神経伝達物質で患側の錐体細胞の樹状突起の活動を抑制させる。患肢の運動開始で患側の錐体細胞が活性化しても樹状

突起の活動が抑制されているので、十分に活性化されないとの結論である。前任地で文部科学省特別教育研究経費 期間 (平成 21 年度 ~ 平成 23 年度)、研究課題名 「脳血管障害の先進的治療システムの開発研究」、研究経費 1 億円 x 3 年間を獲得し、3T-MRI を導入し、脳血管障害急性期から fMRI, Tractography で評価した。我々はナビゲーションを用いた rTMS (Navigated rTMS) で 8 の字コイルを用いて脳の一次運動野で、正確に上部の短母指外転筋 (図 2)、腕橈骨筋、上腕二頭筋等を個別に刺激することが可能となった (3)。これらを利用して脳卒中慢性期に低頻度 rTMS を行い、片麻痺・失語症に対する有効性を検討する。

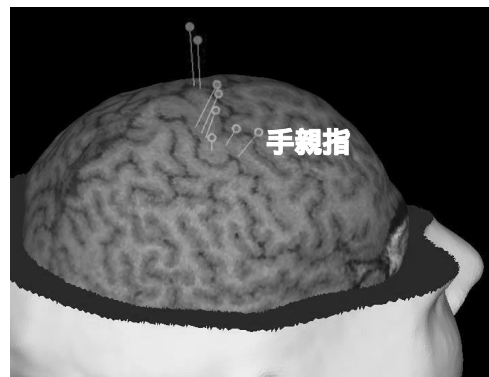


図 2 ナビゲーションを用いた磁気刺激

2. 研究の目的

脳卒中後遺症で機能的にプラト に達した片麻痺・失語症患者の慢性期に於いて、非患側一次運動野や非患側ブローカ野に対して 1Hz の rTMS 低頻度磁気刺激療法を行うものである。福井総合病院を受診する慢性期 (発症 6 ヶ月以後) の脳血管障害による片麻痺・運動性失語症を有する症例を対象とし、rTMS の上部運動障害、失語症に対する有効性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象症例

慢性期脳卒中患者の片麻痺と失語症に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果を検討した。2011 年 10 月から 2015 年 12 月の間に福井総合病院に入院・治療した片麻痺患者 85 名と失語症患者 4 名を対象とした。脳卒中発症後 6 ヶ月以上経過し、脳卒中後遺症で機能的にプラト に達した患者である。

(2) 低頻度反復経頭蓋磁気刺激法

患者の頭部 T1 強調画像 MRI の DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) データをナビゲーションシステム

に取り込むことで、解剖学的局在位置に正確に刺激を行うことが出来、刺激した位置をMRI画像上に記憶出来るので繰り返し刺激が可能となった。フレームレス定位ナビゲーションシステム (Brainsight TMS, Rogue Research Inc. Canada) を用いて、非患側中心前回の手の領域 (Brodmann 4) や非患側ブローカ野領域 (Brodmann 45) を同定した。直径 70mm の 8 の字コイルを用いて、磁気刺激装置 (Magstim Super Rapid, Magstim Company, UK) にて刺激を行った。刺激強度は短母指外転筋の安静時運動閾値の 90% とした。慢性期症例に対して非患側同部位に 8 字コイルを用いて 1Hz の抑制性刺激の rTMS を行う。刺激回数は 1200 発を 2 回 (午前・午後) / 日、合計 10 日間施行した (図 3)。

作業療法は、午前は rTMS 後に作業療法士による治療 1 時間、自主訓練 1 時間、午後は TMS 後に作業療法士による治療 1 時間、自主訓練 2 時間施行した。言語療法は、午前は rTMS 後に言語聴覚士による治療 1 時間、自主訓練 1 時間、午後は TMS 後に言語聴覚士による治療 1 時間、自主訓練 2 時間施行し、合計 10 日間施行した。

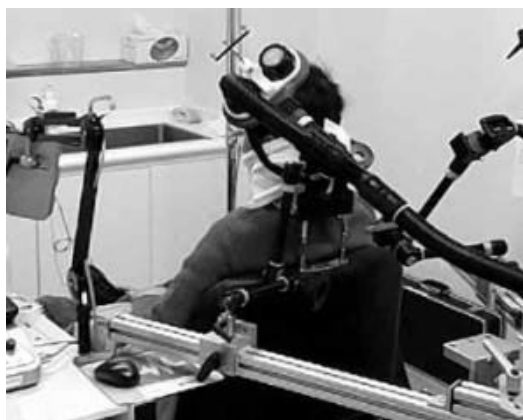


図 3 低頻度反復経頭蓋磁気刺激治療中

(3) 上肢運動機能評価、失語症評価

機能・能力面の評価として、入院時および退院時に評価し、比較検討した。上肢の評価項目は握力検査、上田式 12 段階片麻痺機能検査 (上肢・手指)、Fugl-Meyer Assessment (FMA)、Motricity Index (MI)、Modified Ashworth Scale (MAS)、Wolf Motor Function Test (WMFT)、Motor Activity Log (MAL) を行った。失語症の評価項目は標準失語症検査法、WAB 失語症検査 Western Aphasia Battery (WAB)、失語症語彙検査の名詞表出検査および動詞表出検査、Visual Analog Scale (VAS) を行った。統計処理は Mann-Whitney's U test、Wilcoxon signed-ranks test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

慢性期脳卒中患者の片麻痺患者 85 名と失語症患者 4 名の計 89 症例の内訳は男性 58 例、女性 31 例、脳梗塞 50 例、脳出血 39 例であった。年齢は 17 歳から 88 歳で平均年齢は 61.6 歳であった。脳卒中発症から低頻度反復経頭蓋磁気刺激療法までの期間は 0.5 年から 9.5 年で平均 3.7 年であった。片麻痺の上肢機能障害の治療前、rTMS と作業療法後の評価は全ての項目、握力検査 ($p < 0.01$)、上田式機能検査 ($p < 0.01$)、FMA ($p < 0.001$)、MI ($p < 0.005$)、MAS ($p < 0.01$)、WMFT ($p < 0.001$)、MAL ($p < 0.01$) において有意に改善した。失語症の治療前と rTMS と言語療法後の評価においては 4 例に関しては、標準失語症検査、WAB 失語症検査、失語症語彙検査の名詞表出検査および動詞表出検査、Visual Analog Scale (VAS)、全ての検査法で改善した。症例は 4 例と少ないため、統計学的には有意とは結論づけられなかった。【結論】慢性期脳卒中後の上肢麻痺に対する治療や慢性期脳卒中後の失語症に対する治療法として、rTMS と作業療法の併用や rTMS と言語療法の併用は有効である。但し、治療前の機能・能力を評価した上で、適切な作業療法の選択や適切な言語療法の選択が必要である。慢性期脳卒中患者の片麻痺患者や失語症患者に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激療法単独治療の有効性に関しては今回の研究では検討しなかった。しかし、急性期の薬物治療、脳神経外科的治療、リハビリテーション治療などを行っても片麻痺・失語症などの後遺症を残し、機能的にプラト に達した片麻痺・失語症患者の脳卒中発症後平均 3.7 年の今回の治療開始であって、rTMS 療法は有効な治療法であると考えられる。

< 引用文献 >

1. 藤木稔、古林秀則 高頻度経頭蓋磁気刺激法による遺伝子発現、磁気刺激の基礎と臨床 (眞野之生、辻貞俊編集) 医歯薬出版 pp 220-224, 2005
2. Pulmer LM, Schulz JM, Murphy SC, Ledergerber D, Murayama M, Larkum ME: The cellular basis of GABA_B-mediated interhemispheric inhibition. Science 335:889-893, 2012
3. 藤木稔、古林秀則:磁気刺激、脳神経外科学体系 (吉田純編集)、中山書店 pp311-316, 2006

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 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

古林秀則、
脳卒中後の片麻痺、失語症に対する経頭
蓋磁気刺激（rTMS）の治療
Matching HUB Kanazawa 2015
Autumn, Nov. 16-17, 2015, ANA クラウ
ンプラザホテル金沢（石川県金沢市）

河村民平

幼少期に利き手の矯正をした中等度失語
症に対する rTMS および集中的言語聴覚
療法の効果について
第 16 回日本言語聴覚学会、2015 年 6 月
26 日～27 日、仙台国際センター（宮城
県仙台市）

Hidenori KOBAYASHI,

Therapeutic effect of repetitive trans-
cranial magnetic stimulation on
patients with hemiplegia or aphasia
due to cerebrovascular disease.

29th Annual Scientific Congress of the
Turkish Neurosurgical Society, April
17-21, 2015, Antalya, Turkey

Hidenori KOBAYASHI,

Therapeutic effect of repetitive trans-
cranial magnetic stimulation on
patients with hemiplegia or aphasia
due to cerebrovascular disease.

International Basic Neurosurgery
Course “Neurovascular Surgery”
April 14-17, 2015, Antalya, Turkey

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古林 秀則 (KOBAYASHI, Hidenori)
福井医療短期大学、学長

研究者番号：80126581

(2) 研究分担者

小林 康孝 (KOBAYASHI, Yasutaka)
福井医療短期大学、副学長
研究者番号：80424448

河村 民平 (KAWAMURA, Minpei)
福井医療短期大学・リハビリテーション
学科、教授
研究者番号：30622170

塚本 陽貴 (TSUKAMOTO, Hirotaka)
(平成 25 年度～26 年度)
福井医療短期大学・リハビリテーション
学科、講師
研究者番号：80709337

(3) 連携研究者

()