

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K20018

研究課題名（和文）慢性期脳損傷患者の上肢麻痺に対するパラボリック磁気刺激とリハビリ併用療法の検討

研究課題名（英文）Intensive occupational therapy combined with rTMS using paraboliccoil for upper limb hemiparesis after stroke

研究代表者

山田 尚基（Yamada, Naoki）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：90756149

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）と集中作業療法（OT）の両方が上肢半麻痺の脳卒中後患者に臨床的に有益であることが報告されている。一方で手指の伸展が乏しいとrTMSとOTの併用療法による効果は乏しくなる。本研究においては従来の報告で用いられているバタフライコイルより深部、広範囲を刺激することのできるパラボリックコイルを併用してのrTMSおよびOT併用の治療を行うことは調査する限りでは前例がなく、今回安全性および有効性に関して検討した。不十分ではあるが、本研究によって、より重度の運動麻痺患者に対しても有効で安全な治療法であることが示唆された。また、従来法よりも有効な治療法である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中患者の機能回復におけるリハビリテーションの臨床的重要性は周知の事実である。非侵襲的脳刺激における技術の進歩により、脳卒中後上肢麻痺に対する治療法の開発が行われている。非侵襲的脳刺激技術の一つである反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）は大脳皮質の任意の領域を神経的に興奮または抑制することができることが報告されている。パラボリックコイルでは刺激深度がより深い3cm-6cmほどであり、その刺激範囲も他の8の字コイルや円形コイルよりも広い。これは重度の上肢麻痺が後遺している患者に対して、パラボリックコイルを用いたrTMS療法と作業療法の組み合わせが有効な治療である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Both repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and intensive occupational therapy (OT) have been reported to be clinically beneficial for post-stroke patients with upper extremity hemiparesis. However, poor the function of finger extension is associated with a lack of benefit from combined rTMS and OT therapy. In this study, we investigated the safety and efficacy of the combination of rTMS and OT using a parabolic coil, which is capable of stimulating a deeper and wider area than the butterfly coil used in previous reports. Although inadequate, this study suggests that rTMS is an effective and safe treatment for patients with more severe motor paralysis. It may also be more effective than conventional methods.

研究分野：ニューロサイエンス

キーワード：磁気刺激療法 パラボリックコイル リハビリテーション 脳卒中後遺症 運動麻痺

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

損傷後リハビリテーション(以下、リハ)では、脳の代償機能(以下、可塑性)を高める必要がある。なんらかの先行手段により脳の可塑性を高めることが、リハの効果を最大限に引き出すことにつながるとされる。最近では、脳の可塑性を高める手段として、経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激などが知られている。これらにより脳の可塑性を高めることで、リハに対する反応性が高まり、脳卒中で生じた後遺症の機能回復が促進されることとなる。そこで、無痛性かつ非侵襲的な方法である経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation 以下、TMS)は、数少ない脳の可塑性を高める治療手段として、特に脳卒中後後遺症患者に臨床的に導入されるようになった(Rossini PM, et al. 1997)。当講座(東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座)においても、Figure-8 Coilを主に使用した研究にて、すでに3000人以上の上肢麻痺もしくは失語症を呈する脳卒中後患者に導入し、結果として良好な治療効果をあげていた。しかしながら、手指が動かせない中等度以上の麻痺を呈する脳卒中患者にも効果が得られるように刺激方法などを変えて試行錯誤してきたが、未だに大きな解決策とはなっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、パラボラコイルを用いた麻痺側上肢から頭蓋へのTMS療法を実施し、その安全性と有用性を確認することを目的とし、またそのような研究実施報告は国内外において例をみない。脳卒中後に残存した中等度以上の片麻痺の治療法はほぼ無いと言ってもいい状況である。そこで、当講座が実施してきた低頻度TMSとリハ併用療法の効果を鑑みると、比較的新しいパラボラコイルにより麻痺側上肢から頭蓋を磁気刺激することで治療することができる可能性を秘めており、また本邦ではどこも行っていない新しい取り組みであることから意義深いものと考えられる。中等度以上の片麻痺に対してもパラボラコイルによる麻痺側半身刺激下でのリハ併用療法が治療的に適用できる可能性が期待される。以上のことから、本併用療法が脳の可塑性を安全に高めることができることが確認されれば、より多くの中枢および末梢神経に起因する病気や脳損傷により残存した運動麻痺を始め、失語症や高次脳機能障害の治療に貢献できるものと予想される。

### 3. 研究の方法

研究の対象者として3人の脳卒中後患者が登録された。内2名は脳出血であり、それぞれ被殻出血、視床出血であった。一人は右被殻の脳梗塞であった。2020年2月から3月にかけてリハビリテーション目的に総合東京病院に通院していた患者である。各患者はパラボラコイルと従来の8の字コイルを併用した高頻度rTMS治療を受けるために14日間もしくは28日間入院した。

各患者は14日間もしくは28日間の入院期間中、入院日と退院日と日曜日を除く11日間もしくは23日間高頻度rTMS治療および6単位の作業療法を受けた。入院期間中、全ての患者は頭痛、吐き気、痙攣発作などのrTMS療法による有害事象の発生に関して主治医による臨床的、神経学的検査を通じて継続的に観察された。

高頻度rTMSの適用:高頻度rTMSは8の字コイルを備えたMagPro R30 stimulator (MagVenture Company, Farum, Denmark) とパラボリックコイルを備えた(MMC-140 Parabolic Coil) が用いられた。高頻度rTMS療法においては8の字コイルによって10Hz1200パルス刺激され、その次にパラボリックコイルによって10Hz1200パルスの刺激が行われた。それぞれの刺激強度は安静時閾値に対して8の字コイルは90%、パラボリックコイルは80%で行った。

それぞれ10Hzで10秒間の刺激を1trainとし、各trainのインターバルは20秒とした。合計で1日あたり12分間のrTMSが施行された。本研究においては病変半球のM1領域に対して刺激を行った。

評価項目:高頻度rTMSの評価項目として、上肢の運動機能の評価目的にThe Fugl-Meyer Assessment (FMA)を実施した。これらの評価は入院初日、入院から2週間目、4週間目にそれぞれ実施された。

### 4. 研究成果

3名とすくない対象者数ではあるが、すべての患者が副作用なくプロトコルを完遂した。各種運動機能評価もFMAスコアには改善傾向がみられ、WMFTの対数パフォーマンス時間には改善がみられた。WMFTログパフォーマンス時間は、入院時のそれぞれの値と比較して退院時に短縮した(FMAスコアの変化:入院時中央値22点、2週目中央値42点、4週目WMFTログパフォーマンス時間変化:入院時中央値、529.3秒;2週目中央値、309.8秒;4週目中央値、195.6秒。これらの変化は退院後4週間まで持続した。パラボリックコイルによる経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、明らかな有害事象を引き起こさなかった。そして、重度麻痺に対しても有効性があることが

示唆された。今後、症例を蓄積してより大規模な試験で効果を証明する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamada N, Kashiwabara K, Takekawa T, Hama M, Niimi M, Hara T, Furumizo S, Tsuboi M.	4. 巻 Jan 20;14
2. 論文標題 Comparison of the effect and treatment sequence between a 2-week parallel repetitive transcranial magnetic stimulation and rehabilitation and a 2-week rehabilitation-only intervention during a 4-week hospitalization for upper limb paralysis after stroke: An open-label, crossover observational study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cent Nerv Syst Dis.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/11795735211072731. eCollection 2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------