

機関番号：32651
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20300188
 研究課題名（和文）fMRI, NIRSの結果から考える経頭蓋磁気刺激による失語症改善促進の研究
 研究課題名（英文）Effectiveness of intensive rTMS for post stroke patients with aphasia based on functional MRI and NIRS findings
 研究代表者
 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

研究成果の概要（和文）：

近年、経頭蓋磁気刺激（以下TMS）が脳卒中後遺症の治療目的で用いられている。特に、低頻度TMSを適用し、適用部位から対側大脳への大脳半球間抑制を軽減させ、結果的に非適用大脳の活動性を上昇させようとの考え方が注目されている。失語症患者に治療的TMSを導入する場合、言語機能を代償している部位をTMSに先立って機能的MRIで明らかにし、代償部位の対側に低頻度TMSを適用することが望ましいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Our study demonstrated that application of low-frequency rTMS to an area homologous to the most activated area on pretreatment fMRI with a language task resulted in improvement of language function in aphasic stroke patients without any adverse effects. Therefore, our fMRI-based therapeutic rTMS strategy for chronic stroke patients with aphasia seems feasible and potentially useful neurorehabilitative approach with low-risk symptomatic deterioration.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	11,000,000	3,300,000	14,300,000

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：失語症、rTMS、右半球、左半球、回復、脳梗塞、脳出血

1. 研究開始当初の背景

失語症の回復は、①損傷された言語優位左半球の言語領域の回復。②言語優位左半球の残存領域における機能の再構成。③言語非優位右半球による代償機能。のいずれかが重要であると考えられるが、それぞれの患者の病

態や損傷において、もっとも効果的な機能が働くと考えられる。

現在までの報告でも、失語症の回復に言語優位左半球の残存領域における機能の再構成が重要である意見、言語非優位右半球による代償機能が重要である意見などある。まだ、

議論の余地を得ないが、発症早期の回復には左優位半球の機能が強く関与し、その後の回復には右非優位半球の機能が関与する可能性があると興味深い意見もある。

我々はfMRIの結果から、左大脳半球障害による失語症の回復に、右（非優位）大脳半球の機能代償が重要な働きをしていることを示した。特に、左半球損傷により失語症になり、言語訓練により健常に比べ7割程度回復となった例が、その後、内頸動脈閉塞などにより左半球全てが機能しなくなったのにもかかわらず、聴く、読む、話す、初回の発症の言語機能と変わらなかったことから、聴く、読む、話すにかかわる失語症の回復に対して、右半球が初回発症から重要な役割をしていたことを示した。

NIRSやfMRIの結果とSLTAの結果を加味し、TMSの刺激部位を検討し失語症の治療に結びつけた報告は国内外に見あたらない。

2. 研究の目的

多くの脳卒中患者の最大の願いは、脳卒中によって生じた麻痺や失語症の回復である。失語症のリハビリテーション（失語症訓練法）に関していえば、自然回復、心理的支持として療法による失語症の改善にたいしての否定的観点も強いことから、エビデンスがはっきりしていない。我々は、発語を主体とした失語症訓練法を用い成果を上げている。また、重度の失語症から回復した患者の脳機能画像評価を行い、失語症改善に関わる機能再構築部位を同定した。一方、経頭蓋磁気刺激（Transcranial magnetic stimulation: TMS）は刺激の頻度で、刺激された大脳局所の機能が賦活または抑制されることが分かってきた。よって、失語症患者の回復を脳機能画像（Near-Infrared Spectroscopy: NIRS,あるいはFunctional Magnetic Resonance Imaging: fMRI）と標準失語症検査（standard language test of aphasia: SLTA）を用いて評価し、経頭蓋磁気刺激により、失語症改善に関わる機能再構築部位が最も有効に作用するように検討し、失語症訓練のエビデンスを考える。

3. 研究の方法

脳卒中後（発症後6ヶ月以上がすでに経過している）の失語症患者の回復状況を脳機能画像（Near-Infrared Spectroscopy: NIRS, Functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI）と標準失語症検査（standard language test of aphasia: SLTA）を用いて評価する。そして、その結果を基にし、経頭蓋磁気刺激

を行なうことにより、失語症改善に関わる機能再構築部位が最も有効に作用するように検討し、失語症訓練のエビデンスを考える。しかしながら、Near-Infrared Spectroscopy: NIRSは、機能再構築部位の同定が困難であったため、失語症患者の回復状況を脳機能画像は、fMRIのみとした。

4. 研究成果

近年、経頭蓋磁気刺激（以下TMS）が脳卒中後遺症の治療目的で用いられている。特に、低頻度TMSを適用し、適用部位から対側大脳への大脳半球間抑制を軽減させ、結果的に非適用大脳の活動性を上昇させようとの考え方が注目されている。失語症患者に治療的TMSを導入する場合、言語機能を代償している部位をTMSに先立って機能的MRIで明らかにし、代償部位の対側（mirror region）に低頻度TMSを適用することが望ましいと考えられる。よってこの考え方が正しいのかどうか検討をした。対象は、運動性失語を呈する脳卒中患者のうち、すでにプラトー状態にある患者4名。痙攣の既往がある患者、脳波検査で異常波が確認された患者は対象から除外した。対象に対して復唱課題による機能的MRIを施行、これで言語機能の主たる代償部位を判定し、そのmirror regionに低頻度TMSを適用した（1ヘルツ20分のセッションを1日2回で計10セッション）。TMS適用の前後で、SLTAなどによる言語機能評価を行い、治療により言語機能がいかに変化したかを検討した。患者並びに家族のVASの評価も行い満足度の評価も行った。機能的MRIの結果から、2名は右大脳半球に、2名は左大脳半球に低頻度TMSを適用した。全例に言語機能の改善を認め、患者並びに家族のVASの結果も改善を認めた。失語症患者に対して治療的にrTMSを用いる場合、施行に先立ってfMRIで機能代償部位を診断することが有用であり、その結果に基づいて、代償部位への抑制を軽減させるよう低頻度rTMSを適用することで、言語機能の代償が促進される可能性が示唆された。下記の図は論文4から抜粋した。fMRIを基本にして、左右大脳半球どちらかに磁気刺激の打ち分け部位を決めている。

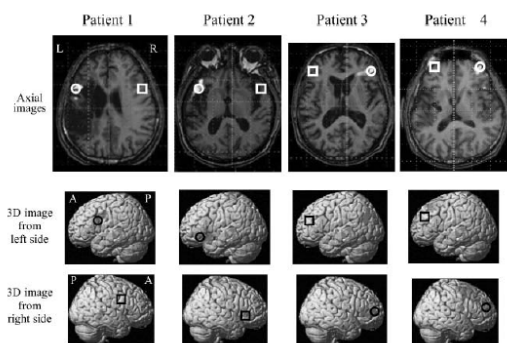


FIGURE 1 Coronal and reconstructed three-dimensional images of functional MRI in four patients before rTMS application. Note the most activated area (site with the highest T value) on the fMRI with a word repetition task and the target area (area homologous to the most activated area) in the left/right frontal lobe of all four patients. Circles and squares highlight the sites of the most activated area on the fMRI and rTMS application, respectively. R, right; L, left; A, anterior; P, posterior.

上述したように、失語症患者に対して治療的にrTMSを用いる場合、施行に先立ってfMRIで機能代償部位を診断することが有用であり、その結果に基づいて、代償部位の対側（mirror region）に低頻度rTMSを適用することで、言語機能の代償が促進される可能性が示唆されたので、我々は、感覚性失語症患者2名に対して治療的rTMSの長期的適応を試み検討を行なった。対象は、いずれもが発症後6カ月以上経過した感覚性失語を呈する患者であり、rTMS治療を開始する時点においては、通常の言語療法介入にもかかわらず、回復がプラトーになっていた。fMRIの結果から、右大脳の代償機能賦活を促すことを目的として、左大脳Wernicke野への1Hz低頻度rTMSを6日間の入院治療下で計10セッション、退院後は毎週1回のペースで3ヶ月間（計12セッション）行った。これに加えて通常の言語療法も各rTMSセッション終了後に引き続き60分間行った。これによって、3ヶ月間の外来治療終了時においては、入院治療開始前と比して、聴理解能力の指標となるTokenテストのスコア向上およびSLTAの聴覚・視覚理解項目の改善が確認された。

さらに、同様の手法を用いて、運動性失語症患者2名に対して治療的rTMSの長期的適応を試み検討を行なった。fMRIの結果から、左下前頭回の代償機能賦活を促すことを目的として、右下前頭回への1Hz低頻度rTMSを6日間の入院治療下で計10セッション、退院後は毎週1回のペースで6ヶ月間（計24セッション）行った。これに加えて通常の言語療法も各rTMSセッション終了後に引き続き60分間行った。これにより、呼称ならびに書字機能中心に著明な改善が認められた。下記の表は、論文1から抜粋した。入院時、退院時、退院6カ月後の言語機能の改善を表している。

		Patient 1			Patient 2		
		At beginning of in-patient treatment	At end of in-patient treatment	At end of 6-month out-patient treatment	At beginning of in-patient treatment	At end of in-patient treatment	At end of 6-month out-patient treatment
WAB	Spontaneous speech (maximum score: 20)	14 (80)	18 (90)	18 (90)	13 (85)	14 (70)	14 (70)
	Naming (maximum score: 40)	52 (87)	54 (90)	57 (90)	18 (30)	24 (60)	30 (60)
	Repetition (maximum score: 100)	82 (82)	86 (90)	86 (90)	27 (27)	44 (44)	44 (44)
	Writing (maximum score: 40)	14 (70)	14 (70)	14 (70)	11 (55)	11 (55)	12 (60)
SLTA	Spontaneous speech (maximum score: 20)	14 (70)	14 (70)	14 (70)	11 (55)	11 (55)	10 (50)
	Repetition of words (maximum score: 10)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	7 (70)	8 (80)	10 (100)
	Repetition of sentences (maximum score: 10)	3 (60)	3 (60)	4 (80)	2 (40)	2 (40)	2 (40)
	Writing (maximum score: 40)	14 (70)	14 (70)	14 (70)	10 (25)	12 (30)	13 (30)
SLTA-ST	Naming (maximum score: 40)	63 (79)	67 (84)	74 (90)	33 (81)	38 (95)	50 (62)
	Writing (maximum score: 40)	14 (70)	14 (70)	14 (70)	11 (55)	11 (55)	12 (60)

The Japanese version of WAB was used in both patients. The SLTA and SLTA-ST were conducted in Japanese. WAB: Western Aphasia Battery, SLTA: Standard Language Test of Aphasia, SLTA-ST: Supplementary Test of SLTA. Numbers in parentheses represent the rate of correct answers.

過去においては、我々が試みたごとく失語症患者に対して数カ月という長期にわたって治療的rTMSを適応した報告は知られていないが、これらの結果から判断すると長期にわたってrTMSを適用することで、脳の可塑性が高まり、その状態をより長く持続させることができる可能性があると思われた。そして、言語療法を併用したことでその効果の有用性が確固たるものになったと考える。

以上のことより、失語症患者の治療目的として低頻度のrTMSをする場合、fMRIなどの脳機能画像を用いて、どちらの半球が失語症改善に重要な役割をしているかを評価し、その対側に施行することが重要であると考えられた。

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 7 件）

- ①小林健太郎、安保雅博、言語障害、Medical Practices、査読無、27(10)、2010、1688-1690
- ②Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, Watanabe M. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients. Brain Inj、査読有、24(3)、2010、1113-1117
- ③Abo M, Kakuda W、Neuroimaging and neurorehabilitation for aphasia. 査読無、Brain Nerve、62、2010、141-149
- ④Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-Based Therapeutic rTMS Strategy for Aphasic Stroke Patients: A Case Series Pilot Study. 査読有、Int J Neurosci、120、2010、60-66
- ⑤安保雅博、失語症の回復と機能再編、査読無、Jpn J Rehabil Med、46、2009、32-34
- ⑥角田亘、安保雅博、先進的医療技術を駆使した治療戦略、査読無、総合リハビリテーション、37、2009、11-16

⑦ Kakuda W, Abo M, kaito N, Senoo A, Watanabe M、Repetitive Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation Plus Speech Therapy over a Six-Month Period Improved Naming and Writing. 査読有、Jikeikai Med J、56、2009、31-36

[学会発表] (計 5 件)

① 安保雅博、失語症における脳機能画像とニューロリハビリテーション、第 31 回日本脳神経外科コンgres総会、2011 年 5 月 6 日、横浜

② 安保雅博、反復経頭蓋磁気刺激による失語症治療— 言語訓練との併用、FMRIをベースとして— 日本ニューロリハビリテーション学会、2011 年 2 月 12 日、名古屋

③ 角田亘, 安保雅博, 渡邊基、脳梗塞後の感覚性失語に対する経頭蓋磁気刺激の治療的適用、第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会、2009 年 10 月 30 日、札幌

④ Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, A Novel Approach Stroke Patients:Functional MRI-based Therapeutic rTMS Strategy、INTERNATIONAL STROKE conference、2009 年 2 月 19 日、San Diego

⑤ 角田亘, 安保雅博, 海渡信義, 妹尾淳史, 渡邊基、脳卒中後失語症に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激の外来通院下における長期的導入、Stroke2009、2009 年 3 月 20 日、島根

[その他]

ホームページ等

<http://jikei-reha.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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