

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500614

研究課題名(和文)脳卒中後歩行障害に対する、バタフライ・コイルによる rTMS の臨床的有用性の検討

研究課題名(英文)Influence of transcranial magnetic stimulation using a butterfly coil on gait disturbance after stroke

研究代表者

角田 亘 (Kakuda, Wataru)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00453788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は刺激焦点が深いバタフライコイルを用いた高頻度反復性経頭蓋磁気刺激(以下、RTMS)が脳卒中患者の歩行機能に与える影響を検討した。結果として、第一に脳卒中後歩行障害患者を対象としてクロスオーバー試験を行ったところ、sham刺激と比較して、バタフライコイルによる高頻度RTMSを適用した場合に、有意な歩行機能の改善が確認された。第二に、パイロット研究の結果として、バタフライコイルを用いた高頻度RTMSと理学療法との連日併用が、脳卒中後歩行障害に対する安全で有用な治療的介入になることを示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated clinical influence of high-frequency rTMS with a butterfly coil on walking function in post-stroke patients. As a result of cross-over study, first, we found that high-frequency rTMS of bilateral leg motor areas using a butterfly coil can improve walking function in post-stroke hemiparetic patients. Second, we provided combination protocol of high-frequency rTMS with a butterfly coil and physical therapy over several days for post-stroke patients with gait disturbance, as a pilot study. The result of this pilot study revealed that the combination protocol is safe and feasible and can improve walking function after stroke. Based on these results, we conclude that high-frequency rTMS with a butterfly coil can be a novel therapeutic intervention for gait disturbance after stroke, especially, when combined with physical therapy.

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 歩行障害 理学療法 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

反復性経頭蓋磁気刺激(以下、RTMS)は、非侵襲的に磁力によって大脳皮質を刺激する neuromodulation 手法のひとつである。RTMS は、刺激頻度によって大脳皮質に与える影響が異なることが分かっており、5 ヘルツ以上の高頻度 RTMS が局所神経活動を促進するのに対して、1 ヘルツ以下の低頻度 RTMS はそれを抑制するとされる。脳卒中後遺症に対する RTMS の治療的適用については、少なからずの報告がすでにみられているが、上肢麻痺もしくは失語症を対象としたものがほとんどであり、脳卒中後の歩行障害もしくは下肢麻痺に対して RTMS を治療的に適用したとの報告は知られていなかった。この理由として、運動野下肢領域が前頭葉内側という大脳深部に位置しているため、刺激焦点が浅い通常の 8 の字コイルや円形コイルの使用では、直接的に同領域を刺激することが困難であるということが挙げられる。

一方、TMS の刺激コイルのひとつとして、バタフライコイル(H コイル、ダブルコーンコイルと称されることもある)が開発されている。8 の字コイルや円形コイルと異なり、バタフライコイルは、より深部に刺激焦点をもつように設計されている(大脳浅部には大きな影響を与えず、大脳深部を刺激することができる)。よって、このバタフライコイルを頭蓋正中線上に適用して、興奮性作用をもつ高頻度 RTMS を与えれば、大脳深部に位置する両側運動野下肢領域の神経活動性が高められ、ついには下肢運動機能および歩行機能が改善するものと期待される。しかしながら、本研究開始当初の時点においては、歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者を対象にバタフライコイルを用いた高頻度 RTMS を適用した報告は知られていなかった(バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS が歩行障害を呈する脳卒中患者の歩行機能にいかなる影響を与えるかが検討されていなかった)。また、近年では、脳卒中後遺症の治療的介入として RTMS を用いる場合、その有益効果を高めるためにはリハビリテーション訓練と併用して複数回行うべきとの意見が多く聞かれている。換言すると、リハビリテーション訓練に RTMS を併用し、それを繰り返すと、リハビリテーション訓練の効果が高まるものと考えられている。しかしながら、バタフライコイルによる高頻度 RTMS を集中的リハビリテーション訓練と併用して行ったとの報告も研究開始当初は全くなかった。

2. 研究の目的

運動野下肢領域を刺激することが可能なバタフライコイルを用いた高頻度 RTMS の適用が、歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者の歩行機能にいかなる影響を与える

のかを明らかにする。そして、脳卒中後歩行障害に対する治療的な RTMS 適用として、最適な方法を明らかとする。

3. 研究の方法

(1) 歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者を対象として、高頻度 RTMS と sham 刺激とのクロスオーバー試験を行う。すなわち、全ての対象が高頻度 RTMS と sham 刺激の両者を 20 分間ずつ適用され、それらの適用が歩行機能(歩行速度、歩行効率)に与える影響を両刺激間で比較する。

(2) 歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者を対象としたパイロット研究として、高頻度 RTMS と集中的理学療法(特に歩行訓練を中心とする)との連日併用が対象の歩行機能に与える影響を検討する。

4. 研究成果

(1) 高頻度 RTMS と sham 刺激とのクロスオーバー試験

目的：刺激焦点が深いバタフライコイルを用いれば、大脳深部に位置する運動野下肢領域に RTMS を到達させることが可能になるものと期待される。よって、バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS の適用が、脳卒中後の歩行障害に与える影響を、sham 刺激と比較するクロスオーバー試験で明らかにする。

対象：明らかな歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者 18 人(平均年齢：56 歳、発症後経過期間の平均：52 か月)。主な研究参加基準(適応基準)は、脳卒中発症後 1 年間以上が経過、杖や短下肢装具を用いることなく 10 メートルの歩行が可能、頭蓋内金属の存在や心臓ペースメーカーの存在など RTMS の禁忌項目がないことなどとした。方法：クロスオーバー試験として、全ての患者に対して、バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS と sham 刺激が適用された(2 種類の刺激の間隔は、24 時間とした)。そして、それぞれの適用の刺激直前、刺激直後、刺激終了 10 分後、刺激終了 20 分後の 4 回にわたり歩行機能についての評価を行った。高頻度 RTMS は、バタフライコイルを用いた 10 秒間の 10 ヘルツ刺激を、50 秒間の間隔で 20 分間で 20 回繰り返すことで適用した。刺激部位は、頭蓋正中線上で非麻痺側前脛骨筋の運動誘発電位が最も導出できる部位とし、その強度は同筋の運動閾値の 90%とした。Sham 刺激は、コイルを高頻度 RTMS の時と同じ位置に直角に立てて同様の刺激を行うことで適用した。歩行機能の評価としては、10 メートル歩行速度と Physiological Cost Index(以下、PCI)を測定した。PCI は、歩行による心拍数変化を歩行速度で除したものであり、値が小さいほど歩行効率がよいものと解釈される。

結果：歩行速度については、sham 刺激群と比して高頻度 RTMS 群では、20 分間の刺激直後から有意な歩行速度増加が確認され、この増加は刺激終了 20 分後まで持続してみられた。PCI は、高頻度 RTMS 群で刺激直後に有意な低下がみられたが、その後においては sham 刺激群と有意な差異をみなかった。

結論：両側運動野下肢領域を刺激標的としたバタフライコイルによる高頻度 RTMS は、脳卒中後の歩行障害を改善させる可能性があるものと判断された。ただし、その長期的効果は明らかにされておらず、今後には歩行分析を用いた詳細な効果の確認がなされるべきであろう。

(2) 高頻度 RTMS と集中的理学療法の連日併用のパイロット研究

目的：脳卒中後歩行障害に対するバタフライコイルを用いた高頻度 RTMS の有用性が確認されたため、次いでは、これ（高頻度 RTMS）と集中的理学療法（特に歩行訓練）との連日併用療法の安全性と有用性をパイロット研究として検討する。

対象：明らかな歩行障害を呈する慢性期脳卒中患者 14 人。主な研究参加基準は、脳卒中発症後 1 年間以上が経過しており、杖や装具を用いることなく独力で 10 メートル歩行できることなどとした。

方法：13 日間の入院治療として、バタフライコイルを用いた運動野下肢領域への高頻度 RTMS と集中的理学療法の併用療法を連日で施行する（入退院日と日曜日以外は、毎日この併用療法を 2 セッションずつ行う）。高頻度 RTMS は、ダブルコーンコイルを用いて、頭蓋正中線上に 10 ヘルツの高頻度 RTMS を繰り返すことで適用した。集中的理学療法は、1 セッションを 60 分間として、免荷をしないトレッドミル訓練などの歩行訓練を中心に構成した。歩行機能の評価は、入院時と退院時に、歩行速度、PCI などを用いることで行った。

結果：全ての患者が 13 日間の併用療法プロトコルを、有害事象の発生をみることなく完遂した。13 日間の治療的介入により、歩行速度は有意に増加、PCI は有意に減少した。

結論：バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS と集中的理学療法の併用療法プロトコルは、安全に脳卒中患者の歩行障害を改善させることができた。本併用療法は、新たな脳卒中後歩行障害の治療的介入になる可能性があると思われる。

(3) 今後の展望

バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS と集中的理学療法の併用療法の有用性を、無作為化比較試験で検討する（併用療法を施行された患者群と、いずれか一方の治療だけを受けた患者群とで、歩行機能改善の程

度を比較する。

動作解析を経時的に施行することで、バタフライコイルを用いた高頻度 RTMS の効果を詳細に検討する（いかなる下肢の動きの改善が歩行機能全体の改善につながったのかを明確にする）。

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 5 件)

角田 亘、脳卒中後遺症に対する rTMS ~ リハビリテーションとの併用療法 ~ . Jpn J Rehabil Med、査読有、Vol.50、2013、pp.734-739

角田 亘、安保雅博、反復性経頭蓋磁気刺激、作業療法ジャーナル 6 月増刊号、査読無、Vol.47、2013、pp.645-652

Kakuda W、Abo M、Watanabe S、Momosaki R、Hashimoto G、Nakayama Y、Kiyama A、Yoshida H、High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: A preliminary study、Brain Injury、査読有、Vol.27、2013、pp.1080-1086

Kakuda W、Abo M、Nakayama Y、Kiyama A、Yoshida H、High-frequency rTMS using a double cone coil for gait disturbance、Acta Neurol Scand、査読有、Vol.128、2013、100-106

持尾健二郎、角田 亘、安保雅博、経頭蓋磁気刺激の適応と効果、Modern Physician、査読無、査読無、Vol.34、2014、pp.799-802

〔学会発表〕(計 6 件)

角田 亘、脳卒中後遺症に対する治療的 rTMS ~ リハビリテーションとの併用療法 ~、第 7 回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会シンポジウム、2012/11/18、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

Kakuda W、Abo M、Momosaki R、Effects of high-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas using a double cone coil on walking function in post-stroke patients、2013 International Stroke Conference、2013/2/8、ホノルル市（米国）

角田 亘、安保雅博、ダブル・コーンコイルによる両側運動野下肢領域への反復性経頭蓋磁気刺激が脳卒中後の歩行機能に与える影響、第 38 回日本脳卒中学会総会、2013/3/22、グランドプリンスホテル高輪（東京都港区）

角田亘、佐々木信幸、安保雅博、脳卒中後歩行障害に対する、高頻度反復性経頭蓋磁気刺激と歩行訓練の併用療法、第 39 回日本脳卒中学会総会、2014/3/14、大阪国際会議場（大阪府大阪市）

Kakuda W、rTMS as a neural plasticity enhancer for post-stroke patients. The 4th Japan-Korea NeuroRehabilitation Conference、2015/2/22、秋田ビューホテル（秋田県秋田市）

角田亘、脳卒中後遺症に対する経頭蓋磁気刺激、第 40 回日本脳卒中学会総会シンポジウム、2015/3/27、リーガロイヤルホテル広島（広島県広島市）

〔図書〕（計 1 件）

安保雅博、角田亘、金原出版、脳卒中後遺症に対する rTMS 治療とリハビリテーション、2013、174

〔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：
出願年月日：
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

角田 亘 (KAKUDA, Wataru)
東京慈恵会医科大学医学部・准教授
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

研究者番号：

(4) 研究協力者

研究者番号：