

＜シンポジウム (2)—12—1＞リハビリテーションからみた神経回路の可塑性と BMI

脳機能解析と神経リハビリテーション

宮井 一郎¹⁾ 三原 雅史¹⁾²⁾ 服部 憲明¹⁾
 島中めぐみ¹⁾ 河野 悌司¹⁾ 矢倉 一¹⁾

(臨床神経 2012;52:1174-1177)

Key words : 脳卒中, 神経リハビリテーション, 脳機能画像, 脳の可塑性, 運動学習

はじめに

神経疾患によって生じる機能障害からの回復を, 麻痺肢の運動学的な観点に加えて, それを制御する脳活動を最適化することにより促進しようという神経リハビリテーションの手法の開発が, 神経学・神経科学・リハビリテーション医学の融合形として, 進展している. 本稿では脳機能解析が神経リハビリテーションに与えてきたインパクトや問題点について, 脳卒中後の運動機能回復を中心に自験のデータを交えて議論する.

脳損傷後の機能回復の神経機構

脳機能画像や神経生理学的手法をもちいた脳機能解析から, 脳卒中などによる脳損傷後の運動機能回復は脳の可塑性に基づく運動野や関連領野の機能的・構造的再構築と関連することが明らかになってきた¹⁾²⁾. そのような可塑的变化が自然に生じるものなのか, リハビリテーションや練習なのかは, 介入を考える上で重要なポイントである. リズガルで一次運動野内に虚血病変を作成した実験によると, 前肢をもちいたエサ取り課題の難易度を段階的に設定すると, 手指・手関節の運動誘発電位が惹起される一次運動野内の領域が拡大するといった運動野地図の変化が生じることから³⁾, 麻痺肢の使用にともなう可塑的变化 (use-dependent plasticity) であることが強く示唆される.

一方, 機能的再構築の促進を目指して, 介入をおこなったりその効果を評価したりするばあい, そもそも目指すべき有益な変化が何かという課題が残る. とくに臨床的観点からは, 脳機能画像や経頭蓋磁気刺激などでとらえられる, 機能的再構築のパターンは回復の程度や病変によりことなるという側面がある. たとえば, 関連領野の賦活が増加するのがよいのか, むしろ収束する方がよいのかという問題に対して, 本来の比較は, 同等の筋群をもちいて同等のペースと力でおこなったばあいの脳活動でなされるべきではある. しかし脳機能画像のデータ取得時の課題のパフォーマンスとの紐付けが十分に

できない状況で, 関連領野の賦活が収束する事象に対して効率化ととるのか, 単に課題遂行のために要した筋群が共同運動の改善のために減ったと解釈するのは, 判断が難しい.

神経機構から示唆されるリハ介入

リハビリテーション介入による機能改善の基盤が use-dependent plasticity であるという理論的背景に基づいて, 脳卒中患者に対する課題指向型練習に関して, 2000 年代から CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) の基準にそった質の高い多施設 randomized controlled trial (RCT) が発表されるようになり, 中規模な RCT が蓄積されつつある (Table 1).

その結果は Constraint-induced movement (CI) 療法のように, 麻痺側上肢の日常的使用を確保すれば, それによる練習量の効果はみられるが⁴⁾, 練習量をマッチさせると方法論による転帰の差は明確ではない⁵⁾⁶⁾ というものである. すなわち RCT の蓄積によりむしろ介入の特異的効果が不明確になるという逆もどりの事象が生じている. 2 点目の問題は, もっともよくデザインされた CI 療法に関するメタ解析でも麻痺側の手指機能を改善するという明確なエビデンスがえられないことである. 実験動物やヒトの A to A 機序に基づく皮質梗塞などの小さな病変はともかくとして, 運動関連領野やその運動下降路が大きく損傷を受け, 重度の手指麻痺をきたしたばあいは, 生物学的な運命を越えることが難しいという限界がまだ存在する. すなわち回復曲線の左方移動 (efficiency の改善) は可能であるが, 最終的な機能転帰を修飾するという確証がない. 事実, 本邦で回復期リハビリテーション病棟が創設されてからの 10 年の変遷を解析すると, 供給されるリハビリテーション単位数は増加し, 日常生活動作 (ADL) 能力の利得も改善したが, 退院時 ADL そのものは大きく変化していない⁷⁾.

¹⁾ 社会医療法人森之宮病院神経リハビリテーション研究部 [〒536-0025 大阪市城東区森之宮 2-1-88]

²⁾ 現 大阪大学神経内科

(受付日: 2012 年 5 月 24 日)

Table 1 脳卒中に対する神経リハビリテーションの方法論に関する多施設 RCT.

Authors	Journal year	Time	Number of patients	Target	Intervention	Control	Primary Outcome measure	Results
Wolf	JAMA 2006 (4)	Subacute	222	UE function	CI therapy	Usual care	WMFT MAL	CI superior to control
Lo	NEJM 2010 (5)	Chronic	127	UE function	Robot-assisted therapy	Dose-matched therapy, usual care	FMA	Robot and dose-matched superior to usual care
Dobkin	NNR 2010 (9)	Subacute	179	Gait	Feedback of gait speed	No feedback	Gait speed	Feedback superior to control
Ietswaart	Brain 2011 (10)	Subacute	121	UE function	Motor imagery	Control imagery	ARAT	No difference
Duncan	NEJM 2011 (6)	Subacute vs Chronic	408	Gait	BWSTT at 2 months	Home exercise, late BWSTT at 6 months	Functional walking ability, Gait speed	No difference

UE : upper extremity, CI therapy : constraint-induced movement therapy, WMFT : Wolf motor function test, MAL : motor activity log, FMA : Fugl-Meyer assessment, ARAT : action research arm test, BWSTT : body weight supported treadmill training

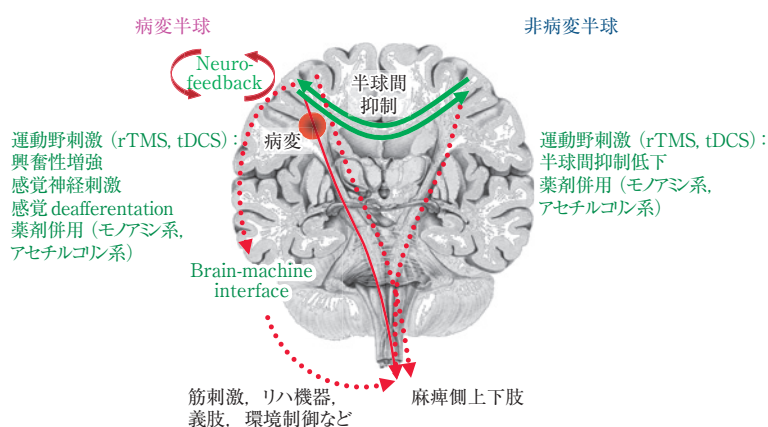


Fig. 1 機能回復促進のための neuro-modulation.
説明は本文参照

神経リハビリテーションはヒトの生物学的運命を変えるか？

上述のような問題に対して、練習による課題遂行改善の過程を運動学習としてとらえて、同等の練習量で学習効率を高める試みがなされている。実際、脳卒中患者の運動学習能力と ADL 利得には相関がみられる⁸⁾。学習効率を高めるために knowledge of result や報酬を有効にもちいた試みとしては、ロボット補助による上肢訓練のパフォーマンスや歩行速度の情報の患者へのフィードバックがあげられる。後者 (SIRROWS : Stroke Inpatient Rehabilitation Reinforcement of Walking Speed) はリハビリテーションの方法論に対する初の国際多施設 RCT である⁹⁾。国によってリハビリテーション医療の体制がことなるため、各セッションの最後に 10m 歩行時間を測定し、その結果を患者にフィードバックする群とフィードバックがない群を比較した。3 カ月後、介入群では対照に比し歩行速度が 26% 改善した。

さらに同等の練習量に対する可塑的变化を修飾 (neuro-modulation) することにより、機能回復促進をめざした研究が

進んでいる (Fig. 1)。病変半球の興奮性を増強するために、病変半球を刺激ないしは対側半球を刺激して脳梁を介した半球抑制を制御する試みとして反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) や直流刺激 (tDCS) とリハビリテーションを併用することがその例である。動物実験からモノアミン系やアセチルコリン系神経伝達の増強は運動機能回復を促進すると考えられるため、トドーパや選択制セロトニン取り込み阻害剤などの薬剤とリハビリテーションの併用効果に関する臨床研究も蓄積されつつある。

もう少し脳活動に依存して motor drive を促進する方法として、脳波、functional magnetic resonance imaging (fMRI)、functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) などからえられた脳活動に関連する生体信号を利用する試みがなされている。これらは脳機能解析ツールのリハビリテーション介入ツールへの進化ととらえることができる。運動想像によるリハビリテーションに関する臨床研究は、比較的多くの報告があるが、結果は一定しない¹⁰⁾。その原因の一つとして想像のパフォーマンスのモニタリングが難しいことがあげられる。その克服のために、fMRI や fNIRS で運動関連領域から検出し decode した信号を feedback (neurofeedback) して、その領

域の活動を増強させる試みがなされている。MiharaらはfNIRSをもちいて、手指の運動想像時の運動前野近傍のヘモグロビン信号をフィードバックするアルゴリズムを開発した¹¹⁾。健常人での検討では、neurofeedbackが運動想像の能力、およびターゲットとした運動前野の活動を高めることが示された。運動想像はCI療法と違って麻痺が重度な患者にも適応できるが、脳活動をふくむパフォーマンスのモニタリングがうまくできれば、練習の質が確保されと考えられる。次に脳卒中患者でも同様の介入をおこない、通常のリハビリテーションと組み合わせると、手指機能回復が促進されることが示唆された¹²⁾。

さらにそのような信号をリハビリテーション装置につなぐBrain-machine interfaceの臨床応用も始まっている (Fig. 1)。とくに本邦では信号源として上述のような低侵襲・無侵襲な方法の開発に重点が置かれている。神経リハにおいて神経科学→原則の証明→臨床研究→医療サービスというパイプラインを太くするためには基礎研究の進展と共に、より確実で簡便・安価なdeviceの開発が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992;31:463-472.
- 2) Miyai I, Yagura H, Oda I, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002; 52:188-194.
- 3) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272:1791-1794.
- 4) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The excite randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
- 5) Lo AC, Guarino PD, Richards LG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med* 2010;362:1772-1783.
- 6) Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2011;364:2026-2036.
- 7) Miyai I, Sonoda S, Nagai S, et al. Results of new policies for inpatient rehabilitation coverage in japan. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:540-547.
- 8) Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, et al. Impaired motor learning by a pursuit rotor test reduces functional outcomes during rehabilitation of poststroke ataxia. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:293-300.
- 9) Dobkin BH, Plummer-D'Amato P, Elashoff R, et al. International randomized clinical trial, stroke inpatient rehabilitation with reinforcement of walking speed (SIRROWS), improves outcomes. *Neurorehabil Neural Repair* 24:235-242.
- 10) Ietswaart M, Johnston M, Dijkerman HC, et al. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: Randomized controlled trial of efficacy. *Brain* 2011;134:1373-1386.
- 11) Mihara M, Miyai I, Hattori N, et al. Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation. *PloS one* 2012;7:e32234.
- 12) Mihara M, Miyai I, Hattori N, et al. Neurofeedback enhances the efficacy of mental practice with motor imagery in post-acute stroke victims: A pilot study. *Stroke* 2012;43:A3317.

Abstract**Contribution of brain function analysis to the evolution of neurorehabilitation**

Ichiro Miyai¹⁾, Masahito Mihara¹⁾²⁾, Noriaki Hattori¹⁾,
Megumi Hatakenaka¹⁾, Teiji Kawano¹⁾ and Hajime Yagura¹⁾
¹⁾Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital
²⁾Department of Neurology, Osaka University Medical School

Recent studies of functional neuroimaging and clinical neurophysiology have implied that functional recovery after stroke is associated with use-dependent plasticity of the damaged brain. However the property of the reorganized neural network depends on site and size of the lesion, which makes it difficult to assess what the adaptive plasticity is. From clinical point of view there is accumulating randomized controlled trials for the benefit of task-oriented rehabilitative intervention including constraint-induced movement therapy, robotics, and body-weight supported treadmill training. However dose-matched control intervention is usually as effective as a specific intervention. This raises a question regarding the specificity of a task-oriented intervention. Second question is whether such intervention goes beyond the biological destiny of human. Specifically there is no known strategy enhancing recovery of severely impaired hand. To augment functional gain, several methods of neuro-modulation may bring break-through on the assumption that they induce greater adaptive plasticity. Such neuro-modulative methods include neuropharmacological modulation, brain stimulation using transcranial magnetic stimulation and direct current stimulation, peripheral nerve stimulation, neurofeedback using real-time fMRI and real-time fNIRS, and brain-machine interface. A preliminary randomized controlled trial regarding real-time feedback of premotor activities revealed promising results for recovery of paretic hand in patients with stroke.

(Clin Neurol 2012;52:1174-1177)

Key words: stroke, neurorehabilitation, functional neuroimaging, brain plasticity, motor learning
