

＜シンポジウム (2)—12—3＞リハビリテーションからみた神経回路の可塑性と BMI

一次運動野刺激と大脳皮質再構築

齋藤 洋一 細見 晃一 圓尾 知之

(臨床神経 2012;52:1182-1184)

Key words : 一次運動野, 反復経頭蓋磁気刺激, 神経障害性疼痛, リハビリテーション

はじめに

1990年坪川博士は視床痛に一次運動野(M1)電気刺激療法(EMCS)が有効であることを見出した¹⁾.その後,世界に広まり,脳卒中後疼痛など難治性神経障害性疼痛(InNP)全般に有効率が約50%であることが報告されている²⁾.またEMCSは脳卒中後疼痛に有効であると同時に運動機能回復にも効果がみとめられ,パーキンソン病などの不随意運動にも有効性が報告されている³⁾.最近是非侵襲法である反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)によるM1刺激にも注目が集まっている.今回,自らの経験をふまえ過去の報告も交えて,M1刺激の有効性を検証し,メカニズムについて考察したい.

症例・結果 (1)

まずInNPについて述べる.2009年8月から2011年11月までに,20歳以上の70例のInNPに対し全国7施設で,5Hz-rTMS(90%安静運動誘発閾値,500パルス)とシャム刺激のdouble blind sham-controlled crossover RCT(UMIN00003048)をおこなった.70例をランダムに2群に分け,1群は本刺激が先で,2週間以上空けて,シャム刺激をおこなう群.別の1群はシャム刺激を先の群に分けた.1セッションの治療は2週間連続施行だが,途中土日曜日は休む.1次エンドポイントは疼痛尺度で,2次エンドポイントはマギル疼痛質問表とし,バックうつスケール,PGICも検討した.本研究は厚生労働科研補助を受けた.有効性の判定は,本刺激からシャム刺激効果を引いて10%以上の効果があった時を有意な除痛効果と判定した.連日の刺激前後の短期効果,2週間の一連の治療前後の比較,持越し効果,有効因子を検討した.

結果 (1)

結果として61例(男性39例,女性22例)が臨床研究を終えることができた.エントリーの大多数が脳卒中後疼痛であった.rTMSによる問題となる有害事象はなかった.rTMS前後の短期効果では終了直後,60分後ともに疼痛尺度,マギル疼痛質問表ともに本刺激で有意な除痛効果がみられた.有

意な除痛効果(スコアで30%以上の除痛)がみられた割合は20%であった.2週間の一連の治療中,除痛効果の持越しがみられたが,治療後に有意な持越し効果はみられなかった.PGICスコアは本刺激中,有意に改善がみられ,フォロー中は有意差がなかった.バックうつスケールには有意な変化がなかった.有効因子解析では,有意差はないが,60歳以下,レンズ核病変で,治療反応性が良い傾向がみられた.

考察 (1)

すでに約20のrTMSのInNPに対する除痛効果の報告があるが⁴⁾,本研究は連日刺激による有意な短期の除痛効果を示した最初の前向き試験である.われわれの過去の研究では,除痛効果が得られるのは,M1をrTMSした場合のみであり,他の報告例もほとんどが,単回刺激の効果をみたものである.数件のマルチセッションの報告があるのみで,今回の報告は,規模が最大で,InNPに限っているのが特徴である.今回の除痛効果の検討では,過去の報告とくらべて,有効性がマイルドであるが,理由としては高齢者が多く,脳卒中後疼痛が多いのが原因と考えている.除痛効果のメカニズムとしては,M1を刺激することで,脳内の疼痛認知機構が変化すると推測される.われわれは産学連携して,rTMSの在宅機器を開発しており,InNP患者が継続的にrTMSをおこなっていくことで,薬剤耐性のInNPの軽減が可能になると考えている.

症例・結果 (2)

つぎに脳卒中後のリハビリテーションについて述べる.まず予備研究として,慢性期の運動障害に対する効果を検討するため,手指の神経障害性疼痛患者8例の患側M1に5HzのrTMSを施行し,その効果を指タップ運動にて定量評価した.その結果,刺激前にくらべて刺激後は総移動距離,最大速度,指オープニング速度,エネルギー値が有意に改善し,他の評価項目も改善傾向をみとめた.そこで,上肢の運動障害(完全麻痺は除く)を有する脳卒中発症後8週以内の患者を,リハビリ+本刺激群とリハビリ+シャム刺激群の2群に分け,リハビリ+本刺激群には通常のリハビリに加えて患側上肢のM1を5Hz-rTMSで2週間連日刺激し,その効果をBrunn-

strom stage, 機能的自立度評価表(FIM), 握力, 指タップ運動定量評価にて評価する検討を, 40名を目標に現在実施中である。今回はこれまでに実施した10例(リハビリ+本刺激群5例, リハビリ+シャム刺激群5例)における成績を紹介する。

結果 (2)

上肢のBrunnstrom stageは本刺激でのみ有意な改善をみとめた。手のBrunnstrom stageおよびFIMはシャム刺激でもスコアの改善をみとめたが, 本刺激のほうがより早期から改善がみとめられた。また, 患側の握力は本刺激でのみ改善傾向をみとめた。指タップ運動定量評価では, 本刺激により指クローリング速度の有意な改善をみとめ, 他の評価項目においても改善傾向をみとめたが, シャム刺激ではタッピング回数で改善傾向をみとめたものの, 他の評価項目では改善をみとめなかった。

考察 (2)

M1は脳梁を介して半球間で相互に抑制しあっていると考えられている。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, 健側半球が過活動状態になっていると考えられており, 健側の過剰な活動性が, 健側から患側への半球間抑制を増し, 患側の活動性をより低下させて, リハビリにおける機能回復の阻害要因となっていると考えられる⁵⁾。このような半球間不均衡を改善するには, 抑制性刺激である低頻度rTMSを健側に施行するか, 促進性刺激である高頻度rTMSを患側に施行することが有用と考えられる⁶⁾。また, 刺激の時期に関して, 早期のリハビリテーションが有効とされ, 非麻痺手抑制リハビリテーション(CI療法)では早期リハビリテーション群で機能改善が早いことが知られている。一方, 慢性期では患側高頻度rTMSの効果がないことが報告されている。これらのことから, 脳卒中発症後早期からrTMSをおこなうことが望ましいと考えられる⁷⁾。

まとめ

M1を適切に刺激することで, InNPでの除痛, および脳卒中後リハビリテーションで効果をあげることが示された。ともにノンレスポonderが存在し, そのメカニズムが明らかになれば, 今後, より有効性を高めることが可能になると考えられた。また, 治療としてrTMSをくりかえし施行することが必要となるので, 在宅でrTMSを可能にする機器が望まれ,



Fig. 1

われわれは医工連携, 産学連携して, 機器の開発を進めている (Fig. 1)。

※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) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
- 2) Saitoh Y, Yoshimine T. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. In: Sakas DE, Simpson BA, editors. *Operative Neuromodulation*, vol 2. Wien, New York: Springer; 2007. p. 51-56.
- 3) Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R, et al. Therapeutic extradural cortical stimulation for movement disorders: a review. *Neurol Res* 2003;25:118-122.
- 4) Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205-1216.
- 5) Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: A focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:254-270.
- 6) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: A prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 2006;58:464-473.
- 7) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:466-468.

Abstract**Stimulation of primary motor cortex and reorganization of cortical function**

Youichi Saitoh, Koichi Hosomi and Tomoyuki Maruo

Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Office for University-Industry Collaboration

The use of electrical motor cortex stimulation (EMCS) for post-stroke pain was established in Japan and has spread globally. EMCS has been used for the treatment of neuropathic pain, Parkinson's syndrome, and recovery of motor paresis. Since 2000, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been developed for the treatment of various neurological disorders. rTMS is a non-invasive method with almost no adverse effects. In the USA, rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex was approved for the treatment of major depression in 2008. rTMS of the primary motor cortex (M1) has been studied worldwide for the treatment of neuropathic pain, Parkinson's disease, motor paresis after stroke, and other neurological problems. For neuropathic pain, high-frequency rTMS of M1 is safe and significantly effective for consecutive 14 days. After cessation of rTMS, pain gradually returned within two weeks. For 'Kaifukuki' rehabilitation, high-frequency rTMS of affected M1 seemed to be effective for recovery of hand function. And even after cessation of rTMS, the recovery would be better than usual rehabilitation for two weeks. New methods and devices for rTMS therapy are under development, and rTMS of the M1 is likely to be established as an effective therapy for some neurological disorders.

(Clin Neurol 2012;52:1182-1184)

Key words: primary motor cortex, repetitive transcranial magnetic stimulation, neuropathic pain, rehabilitation
