

<シンポジウム(4)-6-3>脳卒中のリハビリ：回復期6か月の壁をこわす新しい治療戦略

rTMS 治療とリハビリテーション

安保 雅博¹⁾

要旨：改善しないとされている上肢麻痺に対して、慈恵医大リハビリテーション医学講座は、反復性低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的リハビリテーションを組み合わせた療法（NEURO; NovEI Intervention Using Repetitive Transcranial magnetic stimulation and Intensive Occupational Therapy）を世界に先駆けて、体系化し、2009年4月より本格的に治療的リハビリテーションとして施行している。他施設共同研究でNEUROを施行された患者1,008人の結果から、NEUROは、慢性期にある脳卒中後上肢麻痺患者に対して安全に施行可能であり、高いfeasibilityをもって麻痺側上肢運動機能を有意に改善させる可能性をもつことを示唆した。また、NEUROによる麻痺の改善は障害側の神経賦活が重要であることをfMRIで示し、さらにCIMTとのrandomized controlled trialにより、NEUROの有用性を明確にした。

（臨床神経 2013;53:1264-1266）

Key words：反復性経頭蓋磁気刺激、脳卒中、上肢麻痺、脳機能画像、集中的作業療法

はじめに

東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座は、『Taylor-made Intensive Neurorehabilitation』を一つの課題として臨床研究をおこなっている。たとえば、良質な訓練効果を最大限に引き出すために反復性頭蓋磁気刺激（Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS）を治療という概念のもと、Preconditioningとしてもちいている。脳卒中後遺症では、適応基準を満たしている嚥下障害、失語症、下肢麻痺、上肢麻痺に対して、rTMSをもちいている¹⁾。現在のところ、この経頭蓋磁気刺激装置は、検査機器であって、治療機器ではない。よって、rTMSを実施するばあい、該当施設での倫理委員会の承認をえること、実施者の責任でおこなうこと、対象者に研究の説明を十分におこない、インフォームドコンセントを書面でえることなどが重要であると、臨床神経生理学学会による経頭蓋磁気刺激に関する提言に書かれている²⁾。また、1 Hz以下の頻度のばあい、1週間にトータル15,000回の刺激を上限として施行することを提案しているが、刺激実施時点での国際的文献の知識とそれまでの経験を踏まえて刺激パラメーターを設定して良いとしている。今回のこのシンポジウムでは、われわれのおこなっている脳卒中後遺症である上肢麻痺に対する反復性頭蓋磁気刺激について述べる。

脳卒中後遺症による上肢麻痺、失語症の リハビリテーション現状

脳卒中後の麻痺は、よく機能改善する期間は発症から3カ

月であり、とくに最初の1ヵ月の間がいちじるしく改善する期間である。こうした報告は昔から多数なされているが、要する発症から4ヵ月以上経過した脳卒中による麻痺は、ほとんどよくなるということであり、世界の教科書に定説として記載されている。しかしながら最近、この良くならないとされていた脳卒中後上肢麻痺に対する機能改善へのアプローチが色々なことがなされている。その中で、Constraint-Induced movement therapy（CI療法）は、WolfらのEXCITE trialで有効性が証明された³⁾。活動時間の90%で健側上肢を三角巾などで拘束して、麻痺側上肢に連日6時の個別作業療法をおこなう。通常は2~3週間の入院治療としておこなわれる方法である。しかしながら、Pageらの報告⁴⁾にあるように、脳卒中患者の2/3はCI療法に対して拒否的であった。その理由は、健側上肢拘束時間の長さ、一日あたりの訓練時間の長さ、入院治療期間の長さなどであった。多くの作業療法士も同様の理由から、CI療法の導入は困難と考えている。実際にOriginal CI療法を十分に供給できる施設は、決して多くはないと推測される。よって、日本でも紹介されているが、有用性のあるOriginal CI療法は、広まっていない。日本人には不向きな方法であると考えている。

新しい概念からのリハビリテーションの薦め

継続的に医療を受けている脳卒中患者は、多数いるが麻痺が良くなる方法が見つからない。脳卒中リハビリはその人とその人の症状・障害を見ながらのオーダーメイドである。年齢の違い、基礎疾患の有無、損傷部位の違い、損傷の大きさの違い、回復のスピードの違いなど画一的ではないからであ

¹⁾ 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座〔〒105-8461 東京都港区西新橋3丁目25-8〕
（受付日：2013年6月1日）

る。よって、脳卒中後遺症に対する適切なりハビリテーションを考えるにあい、リハビリテーションに有効な動物モデルを作成し評価し、結果として脳のどの場所で麻痺の回復に対して重要な関与している部位の同定することが必要である。結局、動物実験から、麻痺の回復にかかわる脳内の部位的な係わりは、損傷半球および損傷部位周囲の残存領域における機能代償が重要な役割をしていることがわかった⁵⁾⁶⁾。

TMSは、刺激コイル内を流れる電流が、コイル平面とは垂直方向に磁場を発生させ、大脳皮質にいたった磁場が渦電流を発生させることで神経細胞に影響をおよぼす。また、TMSは、その刺激頻度によって作用がことなる。1秒間に5発以上の高頻度刺激では、神経活動を興奮させ、1秒間に1発の低頻度刺激では、神経活動を抑制する。

脳卒中を発症すると、右脳左脳の間でバランスが保たれていた半球間の抑制に変化を生じる。そして、健側から病側への抑制が大きくなり、結果的に、病側大脳の興奮性は、さらに低下することになる。よって、反復性低頻度磁気刺激を過剰に活動している健側大脳に施行して、むしろ抑制することで病側大脳の活動性を亢進させることができる。

反復性経頭蓋磁気刺激と集中リハ (NovEl Intervention Using RTMS and Occupational Therapy; NEURO) の紹介と結果報告

健側大脳への低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法 (OT) は、いずれも脳卒中後上肢麻痺に対する有効な治療的介入である。本研究では、これら二つの介入の併用療法の安全性と有用性を検討した⁷⁾。全国8つの施設に入院し本併用療法を施行された上肢麻痺を呈する脳卒中患者1,008人を対象とした。各対象は15日間の入院下で、20分間の低頻度 rTMS と 60分間の集中的 OT と 60分間の自主トレからなる併用療法を計22セッション施行した。結果として、全患者が有害事象をみることなく本併用療法を完遂した。治療により Fugl-Meyer Assessment の点数、Wolf Motor Function Test の課題遂行平均時間、Functional ability scale が有意に改善した。よって、われわれが考案した低頻度 rTMS と集中的 OT の併用療法は、慢性期にある脳卒中後上肢麻痺患者に対して安全に施行可能であり、高い feasibility をもって麻痺側上肢運動機能を有意に改善させる可能性をもつことが示唆され、本併用療法は脳卒中後上肢麻痺に対する新たな治療法のひとつになりうると考えられた。

NEURO の作用とはいかなるものか 神経生理学的評価, FMRI などによる評価

NEURO の治療により、麻痺側の痙縮が軽減し、機能的な向上が明らかになった。また、神経生理学的評価から前角細胞の興奮性が落ちることがわかり、NEURO での痙縮軽減効果の証明ができた⁸⁾。また、NEURO 前後の FMRI を比較することで、機能向上は Laterality index の改善と強く関係していることがわかった⁹⁾。さらに、CIMT との randomized controlled trial により、NEURO の有用性を明確にした¹⁰⁾。

※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) 安保雅博, 角田 亘, 編. rTMS 治療とリハビリテーション. 東京: 金原出版; 2013.
- 2) 経頭蓋磁気刺激に関する提言. 臨床神経生理学 2012;40:58.
- 3) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. EXCITE Investigators. 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.
- 4) Page SJ, Levine P, Sisto S, et al. Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy. Clin Rehabil. 2002;16:55-60.
- 5) Takata K, Yamauchi H, Tatsuno H, et al. Is the ipsilateral cortex surrounding the lesion or the non-injured contralateral cortex important for motor recovery in rats with photochemically induced cortical lesions? Eur Neurol. 2006;56:106-112.
- 6) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, et al. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. Neurosignals. 2006-2007;15:102-110.
- 7) 角田 亘, 安保雅博, 清水正人ら. 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法—1,000人超の患者に対する治療経験— 脳卒中 2013;35:274-280.
- 8) Kondo T, Kakuda W, Yamada N, et al. Effect of low-frequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. Acta Neurol Scand 2013;127:26-30.
- 9) Yamada N, Kakuda W, Senoo A, et al. Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients. Int J Stroke 2013;8:422-429.
- 10) Abo M, Kakuda W, Momosaki R, et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. The NEURO-VERIFY Study. Int J Stroke 2013 (in Press).

Abstract**Repetitive transcranial magnetic stimulation and Rehabilitation**Masahiro Abo, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

NEURO (NovEl intervention Using Repetitive TMS and intensive Occupational therapy) have been recently reported to be clinically beneficial for post-stroke patients with upper limb hemiparesis. We confirmed the safety and feasibility of the protocol in 1,008 post-stroke patients from different institutions, and identify predictors of the clinical response to the treatment. And in our randomized controlled study of NEURO and constraint-induced movement therapy, NEURO showed the superiority of NEURO relative to constraint-induced movement therapy; NEURO improved the motion of the whole upper limb and resulted. We have investigated the recovery mechanism using electrophysiological examination and functional magnetic resonance imaging. Low-frequency rTMS applied to the non-lesional hemisphere in post-stroke patients significantly decreased the F-wave frequency and amplitude in the affected upper limb, suggesting that this modality has an anti-spastic effect in post-stroke patients. Serial functional magnetic resonance imaging indicated that our proposed treatment can induce functional cortical reorganization, leading to motor functional recovery of the affected upper limb. Especially, it seems that neural activation in the lesional hemisphere plays an important role in such recovery in poststroke hemiparetic patients.

(Clin Neurol 2013;53:1264-1266)

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation, stroke, upper limb hemiparesis, brain imaging, Intensive Occupational Therapy
