

脳卒中リハビリテーションの新時代を切り開く —反復性経頭蓋磁気刺激とリハビリテーション—

安保雅博

東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座

キーワード：経頭蓋磁気刺激・脳卒中後遺症・脳機能画像

はじめに

少子高齢化になり多くの問題が本格化してきました。その中で、最近の脳卒中に関する事項のトピックをあげてみます。平均寿命は男女とも80歳を超えたこと。脳卒中の防ぐことができない危険因子は年齢であるので、2025年には2人に1人が脳卒中の既往があると予測されていること。脳卒中発症におけるは死亡率がおおよそ10%であること。脳卒中は死亡原因の第4位だが寝たきりの原因の第1位であること。多くの人が脳卒中による障害を抱えていること。平均寿命と健康寿命男性で約9年、女性で約12年の差があることです。つまり、多くの患者さんが脳卒中による障害を抱えながら苦勞されているということです。

脳卒中になった患者さんやご家族は、以下のように私どもに魂の叫びと言うべき質問をしてきます。歩けるようになるのですか？手が使えるようになりますか？話せるようになりますか？仕事できますか？皆さん、ある程度でも明確な助言や答えをもっているでしょうか？日常業務が忙しいから、いろんなことを先送りにして、助言することすら逃げてないでしょうか？

今回は、時間の関係で、歩けるようになるのですか？と手が使えるようになりますか？について、我々の欧文論文を中心に持論を述べたいと思います。

急性期リハビリテーションの重要性

図1のようにFMAのスケールは、発症から約1ヶ月の間に急速に改善します¹⁾。脳梗塞の場合、発症から数週間以内には組織的な修復であり、この動いている時期には、治療的介入に敏感に反応するので、運動麻痺回復のために非常に重要な時期とも言えます。いかに残っている運動や皮質脊髄路の興奮性を高めるかが、その後の後遺症に左右することから、リハ介入の時期が早いほどその効果が高い所以でもあります。だから、急性期リハビリテーションで重要なことは早く、座

らせ、立たせて、歩かせることが重要であることは言うまでもありません。発症から10日目～14日目のベットサイドの座る、寝返りなどの基本動作ができれば、回復期の訓練でほとんどの確率で歩けるようになる^{2,3)}。このことを徹底すべきであります。

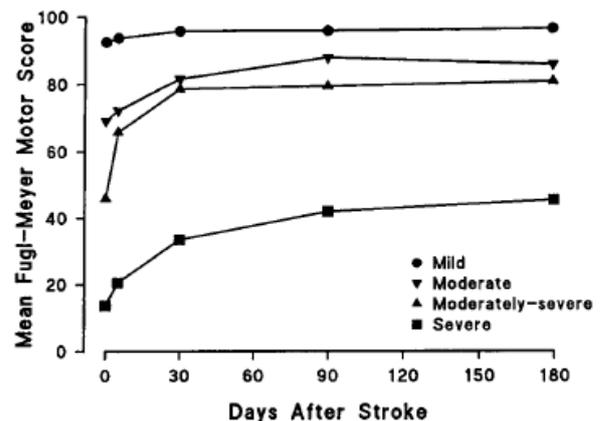


図1 脳卒中中の機能予後 (文献1より抜粋)

急性期から慢性期での上肢麻痺

回復期リハビリテーション病棟は、診療報酬上の項目でもある自宅復帰が主な役割であります。上記のように急性期から回復期へ転院する際、少なくとも端座位を自立させることが歩行自立に向けての一つの目標となるのがわかったと思います。しかしながら、上肢の場合は、右手、左手と独立しているため、障害が下肢に比べて目立ちやすくなるのは当たり前です。上下肢とも発症からおおよそ同じ期間で麻痺はプラトーになりますが、下肢の場合は健側筋力がしっかりしていれば、重度麻痺でも少なくとも立位などができます。上肢は健側が使用できますから、おのずと自宅復帰が主な役割でありますから、健側中心にADL自立を考え、補助手でも上肢は廃用手のような扱いになっているのが現状であるかと思いません。

脳卒中後遺症である軽度中等度上肢麻痺に対する考え方

軽度麻痺では3週で80%，6週で95%，重度麻痺でも6週で80%，11週で95%においてプラトーに達する⁴⁾といわれています。図1でも同じようなことが述べられています。要するに、慢性期では麻痺は良くならないということです。なぜ中等度や軽度の麻痺が良くならないのかについて考えたいと思います。しかも発症から1か月前後で結論が出てしまうなんて、理由が全く分かりません。しかしながら、多くの前述した論文を含めてしっかりとしたEBMができています。そうすると考え方自体180度変えないと話が進まなくなります。まず、『脳卒中後遺症である軽度中等度上肢麻痺を改善する』という命題を立てます。多くの患者さんが脳卒中後遺症つまりは運動麻痺悩んでいます。なのに、改善は発症からの時間に制約されたリハビリテーション予後しかありません。なぜでしょう。それは、患者さん毎に年齢、性別、障害部位、併存疾患、教育歴など違うからです。脳卒中のリハビリテーションをオーダーメイドのリハビリテーションをすべきであるという所以でもあると思います。そうすると、患者の検討では答えは見いだせないで、脳卒中モデル動物にその答えを求めることになります。しかも、致死率が極めて少なく、均一的に脳損傷を作り、その脳損傷によって均一的な麻痺が生じ、その麻痺が均一的に改善をして、その改善した麻痺が脳のどの部分で機能回復をさせたのか証明をする一連の流れの研究が必要になります。多くの脳損傷モデルを検討しましたが、結局、上記の流れを加味してリハビリテーションに一番適しているのはPhotochemicalに血小板凝集能をあげて梗塞させて脳損傷を作るモデルであることがわかりました⁵⁾。時間的紙面的な関係上、興味ある方は種々の論文を見ていただき、結論として、脳卒中モデルラットを用いた動物実験の結果から『中等度・軽度の麻痺の回復に関わる脳内の重要な部位はどこ？』という問いには、『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する』ということになりました⁶⁻⁹⁾。

問題はどこでおこったのか？

中等度・軽度の麻痺の回復に『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する』ということがわかったので、何かの手段を使用してその部位を機能を高めなければならないということになります。しかしながら、中等度・軽度の麻痺の人の麻痺側のfMRIを見てみるとほとんどすべての例で、患側の運動野と健側の運動野の賦活が見られました。モデルラットの研究から、患側の運動野の働きを強めなければならないので、健側の運動野を中心とした賦活は、回復を妨げる賦活であると判断しました。

そこで、我々は、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を使用することに

しました。TMSは刺激頻度で色々な作用があります¹⁰⁾。一般的には高頻度(1秒間に5発以上)刺激では、神経活動を興奮させ、低頻度(1秒間に1発)刺激では、神経活動を抑制するとされています。よって、rTMSを健側大脳半球運動野に一日2400発と集中的作業療法(OT)を併用すると「上肢麻痺の改善が劇的になり、その効果も長く持続するのではないか」と考え、慈恵医大の倫理委員会承認後、2008年から図2のようにNEUROとして、適応基準を図3として開始をしました。

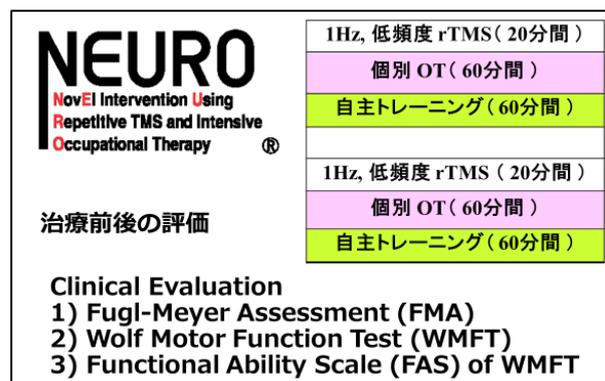


図2 NEUROの概略と評価項目

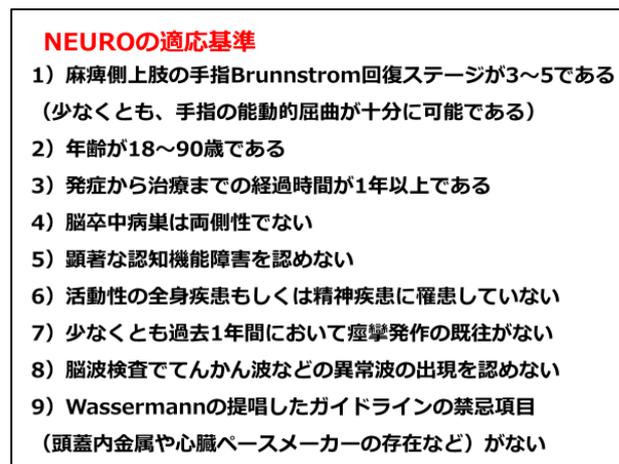


図3 NEUROの適応基準

NEUROの6年間のデータとEvidence-based guidelines

2016年に1725名のパイロットスタディが掲載されました¹¹⁾。多くの論文同様、有意差をもって上肢機能が改善されることを示しましたが、特に特記すべきことはNEUROの安全性が確認されたことでした。対象患者全員が、15日間プロトコルを完遂したこと。重篤な有害事象(痙攣誘発、上肢麻痺の増悪)は、全くみられなかったこと。22人(全体の1.3%)が軽微な有害事象(治療を要さない一時的なもの)を経験した(めまい感:9人、刺激部位の不快感:7人、頭痛:6人)が、いずれも治療の中断にはいたっていないこと。26人(全体の1.5%)については、治療開始後に、訓練の強度を変更する(軽くする)必要があったこと。退院後に有害事象を経

験した患者は、いなかったこと。でした。2014年にClin NeurophysiolにrTMSのEvidence-based guidelines¹²⁾が発表され、脳卒中後の運動麻痺へのrTMSの効果はLevel Bとされました。我々の欧文論文も12編引用されました。

rTMSの効果とNEUROのメカニズム

慢性期の上肢麻痺は訓練だけでもよくなるでしょうとよく言われます。集中的な訓練ならば当然のことです。しかしながら、慢性期の上肢麻痺に対してPhysical Thrapyの前後にsham刺激をした群とPhysical Thrapyの前後に低頻度rTMSをした群とのrandomized trialによって、Physical Thrapyの前後に低頻度rTMSをした群のほうが、有意差をもってPhysical Thrapyの前後にsham刺激をした群よりも機能改善があることが示されました¹³⁾。我々は、EXCITE trial¹⁴⁾で有効性が示されているConstraint-Induced movement therapy (CI療法)とNEUROのrandomized trialを行い、15日間のNEUROには、CI療法に勝るとも劣らない効果があることを証明しました¹⁵⁾。我々の外来にNURO開始から数年間のうちにNEUROを希望されて3000人以上の患者さんが全国から来られました。すべて上肢機能向上のためです。よって、磁気刺激なしのコントロールとの比較ではなく、最も効果があるとされているCI療法とのrandomized trialをしていることを特記しておきます。

なぜ、発症から何年もたっているのに良くなるのか?NEURO, 特にrTMSの作用は何かというと、痙縮を軽減する作用があることがわかりました¹⁶⁾。よって、機能的に、上肢機能に影響のあるBrunnstrom stage4での改善率が高いこともわかりました¹⁷⁾。なぜ痙縮が改善するのかというと、麻痺側の前角細胞の興奮性が落ちることにより生じることがわかりました^{18, 19)}。

なぜ、前角細胞の興奮性が低下して痙縮が落ちるのか、このような変化を起こす脳内の変化について、SPECT²⁰⁾とfMRI²¹⁾を用いて評価しました。療法の評価とも麻痺の改善に伴い、安静時や運動時の障害側の機能向上が血流量の増加により示されました。NEUROを施行することで、Laterality indexが障害側優位になることが証明されました^{20, 21)}。また、rTMSを施行すると神経可塑性が促進される可能性が示唆されました²²⁾。

最後に

今回、脳卒中リハビリテーションの新時代を切り開く手段として、反復性経頭蓋磁気刺激の例を示しました。くれぐれも間違えてはいけないのは、良質な理学療法、作業療法、言語聴覚療法の効果を最大限に引き出すために我々は、経頭蓋磁気刺激を使用しています。なので、あなた方もより良い訓

練における治療は何かを絶えず追求すべきだと思います。今回、上肢麻痺に関して述べましたが、現在、下肢麻痺、嚥下障害、失語症、慢性疲労性症候群に対して、多くの成果を上げています。また、色々な疾患に対しても治療を開始しています。

謝辞

和歌県立医科大学附属病院の上西啓裕先生、第56回近畿理学療法学会大会大会長のおめでとうございました。このような機会を与えていただき感謝申し上げます。

文献

- 1) Duncan PW, et al.: Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. Stroke 23: 1084-1089, 1992.
- 2) Hashimoto K, et al.: Ability for basic movement as an early predictor of functioning related to activities of daily living in stroke patients. Neurorehabil Neural Repair: 353-357, 2007.
- 3) Tanaka T, et al.: Revised version of the ability for basic movement scale (ABMS II) as an early predictor of functioning related to activities of daily living in patients after stroke. J Rehabil Med 42: 179-181, 2010.
- 4) Nakayama H, et al.: Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 75: 394-398, 1994.
- 5) Abo M, et al.: Behavioural recovery correlated with MRI in a rat experimental stroke model. Brain Inj 17: 799-808, 2003.
- 6) Abo M, et al.: Functional recovery after brain lesion—contralateral neuromodulation: an fMRI study. Neuroreport 12: 1543-1547, 2001.
- 7) Abo M, et al.: Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. Neurosignals 13: 144-149, 2004.
- 8) Takata K, 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 56: 106-112 2006.
- 9) Abo 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 15 : 102-110, 2006-2007.
- 10) Hada Y, et al.: Detection of cerebral blood flow changes during repetitive transcranial magnetic stimulation by recording

- hemoglobin in the brain cortex, just beneath the stimulation coil, with near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 32: 1226-1230, 2006.
- 11) Kakuda W, et al.: Combination Protocol of Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy for Post-stroke Upper Limb Hemiparesis: a 6-year Experience of More Than 1700 Japanese Patients. *Transl Stroke Res* 7: 172-179, 2016.
 - 12) Lefaucheur JP, et al.: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125: 2150-206, 2014.
 - 13) Avenanti A, et al.: Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 78: 256-264, 2012.
 - 14) Wolf SL, 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* 296: 2095-2104, 2006.
 - 15) Abo M, et al.: Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke* 9: 607-612, 2014.
 - 16) Kakuda W, et al.: Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj* 25: 496-502, 2011.
 - 17) Kakuda W, et al.: Baseline severity of upper limb hemiparesis influences the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke. *PM R* 3: 516-22; quiz 522, 2011.
 - 18) Kondo T, et al.: Effect of low-frequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. *Acta Neurol Scand* 127: 26-30, 2013.
 - 19) Kondo T, et al.: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in poststroke hemiparetic patients: a neurophysiological investigation using F-wave parameters. *Int J Neurosci* 125: 25-31, 2015.
 - 20) Takekawa T, et al.: Brain perfusion and upper limb motor function: a pilot study on the correlation between evolution of asymmetry in cerebral blood flow and improvement in Fugl-Meyer Assessment score after rTMS in chronic post-stroke patients. *J Neuroradiol* 41: 177-183, 2014.
 - 21) Yamada N, 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* 8: 422-429, 2013.
 - 22) Niimi M, et al.: Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke. *PLoS One* 11: e0152241, 2016.