

経頭蓋磁気刺激治療の効果

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

EFFECT OF THE TRANSCRANIAL MAGNETISM STIMULATION TREATMENT

Masahiro ABO

Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

The treatment regimen known as “NovEl intervention Using Repetitive TMS (transcranial magnetic stimulation) and intensive Occupational therapy” (NEURO) has beneficial effects on poststroke upper-limb hemiparesis. A randomized, multicenter, comparative study has shown that NEURO is superior to constraint-induced movement therapy by improving both the motion of the entire upper limb and the functional activities of daily life. Neurophysiological studies, including the measurement of F-wave variables, have shown that NEURO significantly reduces motor neuron excitability. Furthermore, NEURO might significantly reduce spasticity in the affected upper limb. The results of serial functional magnetic resonance imaging suggest that NEURO can induce functional cortical reorganization, leading to functional motor recovery of the affected upper limb. In particular, an important role in such recovery in patients with poststroke hemiparesis appears to be played by neural activation in the lesional hemisphere.

Regional brain perfusion was measured by single-photon emission computed tomography, and the percentages of asymmetry values (asymmetry index [AI]) for 52 bilateral regions of interest were calculated. The change in AI was calculated as the post-intervention minus pre-intervention values. Changes in the percentages of asymmetry values less than zero reflect improved perfusion and suggest that an improvement of poststroke upper-limb motor function reflects the evolution of brain perfusion in the superior and middle frontal areas. The improvement of motor function in the affected limb appears to occur by NEURO activating the processing of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Therefore, both BDNF and its precursor pro-BDNF might be effective biomarkers for poststroke motor recovery. If NEURO is applied to the nonlesional hemisphere, it might be beneficial for patients with poststroke spastic upper-limb hemiparesis.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:31-6)

Key words;

I. はじめに

現在、東京慈恵会医科大学（慈恵医大）リハビリテーション医学講座において、経頭蓋磁気刺激（Transcranial Magnetic Stimulation: TMS）を脳損傷後遺症とくに脳卒中後遺症の治療に用い多くの業績を上げてきた。たとえば、脳卒中に関連する事項で、ここ数年で話題になっていることを4つあげると、①2025年2人に1人は脳卒中¹⁾、②脳卒中は介護が必要とされる原因の第1位であるが、

死亡原因の第4位^{2) 3)}、③平均寿命と健康寿命（日常生活に制限のない期間）の差は、平成22年で男性9.13年、女性12.68年⁴⁾、④男性の平均寿命は80.79年、女性の平均寿命は87.05年⁵⁾である。ご存知のように脳卒中の危険因子で予防できないものの一つに年齢がある。脳卒中発症で約10%は死亡するといわれていて、約30～60%は障害を抱えるといわれている。要するに、脳卒中になって余命を脳卒中後遺症で悩んでいる人がいかに多いかということである。また、少子高齢化は障害

者が増えるということの意味している。脳卒中にならないための予防と急性期の治療が非常に重要であることは間違いないが、リハビリテーションがすべての領域で大切であることは明白である。

II. 脳卒中になった時の患者・家族の問い

脳卒中を発症したほとんどの患者・家族は以下の4つの質問をされる。①歩けるようになるのですか？②手が使えるようになりますか？③話せるようになりますか？④仕事に戻れますか？である。非常に難しい問いである。しかし、目標設定し、評価訓練をして何らかの答えを出しながら治療をしていくのがリハビリテーション医の仕事である。現在、この4つの質問に答えられるように医局員一同切磋琢磨しているが、今回は、この成成会での発表時間の都合により②手が使えるようになりますか？について、自験例を中心に述べることにする。

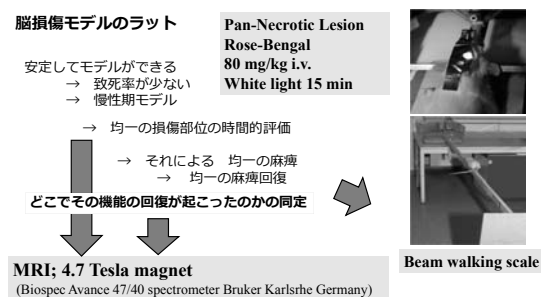


Fig.1. 脳損傷モデルのラットの作成

III. 脳損傷モデルの作成

脳卒中後遺症の機能予後についての報告は、多数ある。脳卒中により生じた軽度麻痺では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⁶⁾。1992年のDuncanらの論文でも同じようなことが述べられている⁷⁾。1983年の論文でも二木⁸⁾によって、脳卒中後、上肢ステージがプラトーになるのは3ヵ月時に92.5%、6ヵ月以降にプラトーになるのは5.3%と言われている。要するに、慢性期では麻痺は良くならないということなので、麻痺側の改善に対するリハビリテーションは少なくとも約50年は進歩がなかったということになる。脳卒中発症後の訓練は、発症180日以降は、介護保険下の訓練に移行すべき、つまりは維持的なりハビリテーションに移行すべきという現在の制度のベースになっているものと考えてよい。

さて、脳卒中患者で継続的に医療を受けている人が約150万人以上いるにもかかわらず、なぜ中等度や軽度の麻痺が良くならないのか。それは、脳卒中といっても、脳出血や脳梗塞など種類があり、発症年齢、性別、併存疾患、損傷の程度、教育歴などいろいろ患者によって違いがあるからである。なので、脳卒中のリハビリテーションは、オーダーメイドのリハビリテーションが有効であるという所以でもある。

そうすると、患者の検討では答えは見いだせないで、画一的な脳損傷が必要になり、脳卒中モデル動物にその答えを求めることになる。『慢性

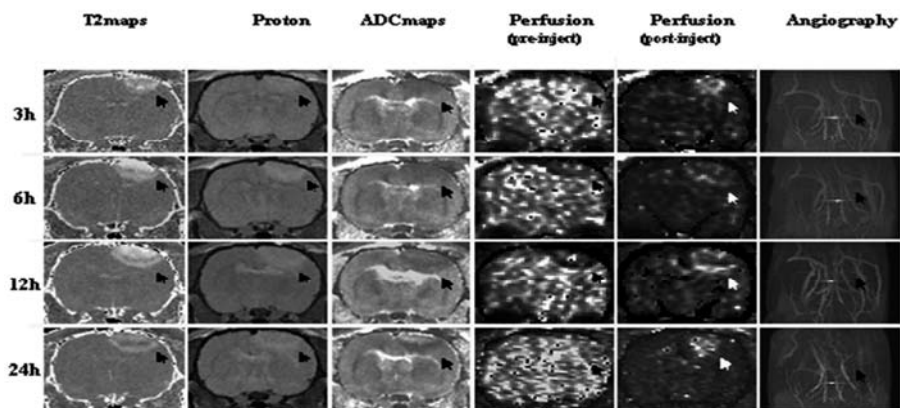


Fig.2. 脳損傷モデルラットの損傷部位の時間経過¹⁰⁾

期の脳卒中後遺症であっても軽度中等度上肢麻痺は改善する』という命題を立証するための、リハビリテーションに必要な脳卒中モデルで重要なことは、①致死率が極めて少なく均一的に脳損傷が作れる、②急性期回復期慢性期と脳卒中のステージが示せる、③損傷により均一的な麻痺が生じ、その麻痺の回復過程が評価できる④そして、その機能の回復が脳のどの部分で起こったのか同定すること。などの四点であると考えた。脳損傷は、Rose-Bengal (80 mg/kg i.v.) を使用し、White light 15min を Fig. 1 のように照射する Photothrombosis 手法を用いた Pan-Necrotic Lesion を右感覚運動野に生じさせた⁹⁾。損傷部や機能再構築の評価は MRI (4.7Tesla magnet: Biospec Avance 47/40 spectrometer Bruker Karlsruhe Germany) を使用して行い⁹⁾⁻¹¹⁾、麻痺の評価は、Beam walking scale¹²⁾ を用いて行った (Fig. 1)。Fig. 2 に T2maps, Proton, ADCmaps, Perfusion (pre-injection, post-injection), Angiography にての時間ごとの評価をしめす⁹⁾。Fig. 3 のように損傷作成後の約6時間で浮腫や損傷部のダメージがピークとなった⁹⁾。損傷部位は、画像的に浮腫と壊死に分けることができ、ADC (拡散係数) は術後6時間後から上昇し偽正常化を経て24時間後には有意に上昇した⁸⁾。よって、損傷部が細胞内浮腫から細胞外浮腫へ変化していることを示し、この時間内に急性期・回復期・慢性期へと移行していることが確認された。損傷部位における相対的血流量の経時的変化は認められなかった¹⁰⁾。よって、このモデルラットは非常に

高い生存率を示し損傷部位も早期に安定することがわかった。麻痺は、脳損傷により左下肢に生じた。Fig. 4 に表すように麻痺の評価は Beam walking scale¹²⁾ を用いて行い、全例10日で麻痺が改善していた。脳損傷後21日目のラットに対して、麻痺の改善が脳のどの部分で再構築されたのかを fMRI を用いて同定した^{11) 13)}。そして、麻痺の回復には損傷周囲の皮質と体側の皮質の働きが重要であることが確認された。そして、どちらの皮質の側の働きが麻痺回復に重要なのかを継続実験し、損傷周囲の皮質と対側の皮質の RNA などの評価¹⁴⁾、対側の皮質への損傷作成¹⁵⁾ などを行い、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かか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』という答えを導き出した。

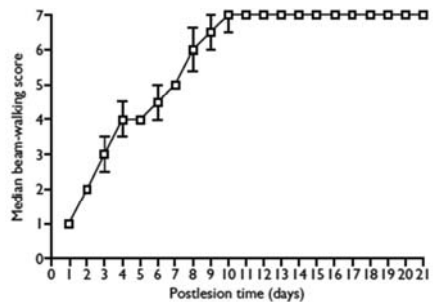


Fig.4. 脳損傷後の Beam-walking score を使用した麻痺の回復過程¹¹⁾

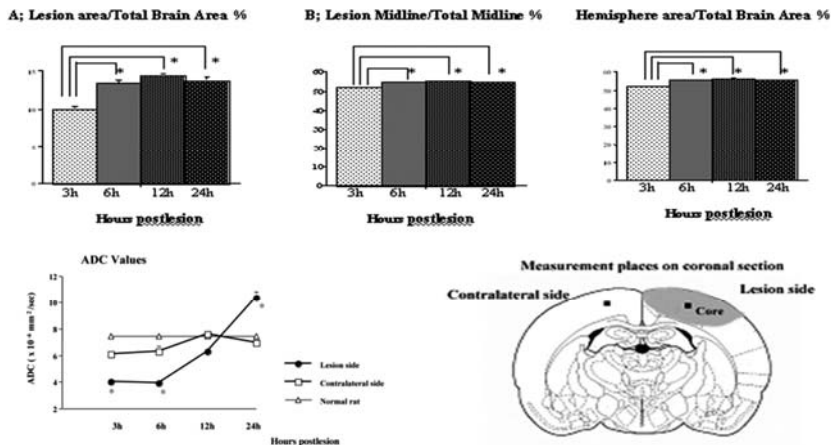


Fig.3. 損傷部位の時間的経過⁹⁾

IV. 基礎実験を臨床応用へ、代償学が中心の治療学が欠如した閉塞的なりハビリテーションに一矢

『中等度・軽度の麻痺の回復には、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』ということがわかったので、脳に直接刺激を与えて、損傷部位の機能を高めることができれば麻痺を改善できることになる。そこで、我々は、TMSを使用することにした。TMSは刺激頻度で色々な作用があるが、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。たとえば、左手の障害のない指のグーパーをしたときの大脳のfMRIの画像は、Fig. 5のように運動している手と反対側の大脳の運動野が賦活する。同様の動きを中等度・軽度麻痺の人がすると、fMRIの画像はFig. 5のようにほとんどすべての例で、患側の広範囲な運動野を中心とした賦活と健側の運動野の賦活が見られる。モデルラットの研究などから、麻痺の改善するには患側の運動野の働きを強めなければならなので、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、丸印の個所の賦活を低下させ、神経活動を抑制するために低頻度磁気

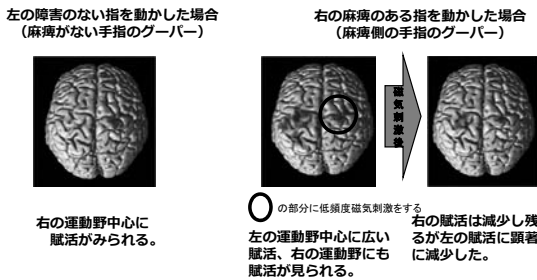


Fig.5. 患者さんのfMRI例



治療前後の評価

Clinical Evaluation

- 1) Fugl-Meyer Assessment (FMA)
- 2) Wolf Motor Function Test (WMFT)
- 3) Functional Ability Scale (FAS) of WMFT

Fig.6. NEURO の説明

低頻度 rTMS (20分間)
個別 OT (60分間)
自主トレーニング (60分間)
低頻度 rTMS (20分間)
個別 OT (60分間)
自主トレーニング (60分間)

刺激を施行した。rTMSを健側大脳半球運動野に一日2,400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Fig. 6のようにNEUROとして、適応基準をFig. 7として開始をした。Fig. 5に示す患者は、NEURO施行後、3年ぶりに書字ができるほど上肢機能は改善し、fMRIも少ない賦活で指の動きができることを証明した。

V. NEURO のデータと Evidence-based guidelines

2013年に1,008例¹⁶⁾、2016年に1,725名のパイロットスタディ¹⁷⁾を国内誌、国外誌に掲載した。多くの論文同様、NEUROが有意差をもって上肢機能を改善することを示したが、とくに特記すべきことは1,725名の論文でNEUROの安全性が確認されたことである。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、まった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¹⁷⁾だった。2014年にClin NeurophysiolにrTMSのEvidence-based guidelines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、我々の欧文論文も12編引用された¹⁸⁾。

- 1) 麻痺側上肢の手指Brunnstrom回復ステージが3~5である
(少なくとも、手指の能動的屈曲が十分に可能である)
- 2) 年齢が18~90歳である
- 3) 発症から治療までの経過時間が1年以上である
- 4) 脳卒中病巣は両側性でない
- 5) 顕著な認知機能障害を認めない
- 6) 活動性の全身疾患もしくは精神疾患に罹患していない
- 7) 少なくとも過去1年間において痙攣発作の既往がない
- 8) 脳波検査でてんかん波などの異常波の出現を認めない
- 9) Wassermannの提唱したガイドラインの禁忌項目
(頭蓋内金属や心臓ペースメーカーの存在など)がない

Fig.7. NEURO の適応基準

VI. 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る。Constraint-Induced movement therapy (CI療法)に代表される集中的な訓練を施行したならば当然のことである¹⁹⁾。しかしながら、慢性期の上肢麻痺に対してPhysical Therapyの前後にsham刺激をした群とPhysical Therapyの前後に低頻度rTMSをした群とのrandomized trialによって、Physical Therapyの前後に低頻度rTMSをした群のほうが、有意差をもってPhysical Therapy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た²⁰⁾。我々は、もっとも慢性期における軽度の上肢麻痺の改善に効果があるとされているEXCITE trial¹⁹⁾でCI療法とNEUROのrandomized trialを行い、時間的にも制約的にも患者に負担の少ない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た²¹⁾。我々の外来にNEURO開始から数年間のうちにNEUROを希望されて3,000人以上の患者さんが全国から来院された。すべて上肢機能向上のためである。よって、磁気刺激なしのコントロールとの比較ではなく、もっとも効果があるとされているCI療法とのrandomized trialを選択した。

なぜ、発症から何年もたっているのに良くなるのか？NEURO、とくにrTMSの作用は何かということ、麻痺している筋の痙縮を軽減する作用があることが確認できた²²⁾。なので、痙縮により上肢機能にもっとも影響のあるBrunnstrom stage4での効果つまりは改善率が高いことも確認できた²³⁾。なぜ痙縮が改善するのかということ、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も確認できた^{24) 25)}。

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、SPECT²⁶⁾とfMRI²⁷⁾を用いて評価をした。患者の麻痺の改善は、それぞれの安静時や運動時の評価において、障害側の血流量の増加と優位差をもって相関があった。つまりは、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た^{26) 27)}。また、神経栄養因子もNEUROによって増加することが分かった²⁸⁾。

要するに、基礎実験における脳卒中ラットモデ

ルによって得られた成果、『中等度・軽度の麻痺の回復には、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』ことは、今まで良くならないとされていた脳卒中後上肢麻痺を世界初の体系化した治療法NEUROで改善したことを臨牀的に証明し、脳機能画像的にもその効果を証明することができ患者の光明に繋がった。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 萩野美恵子, 豊田一則, 塩川芳昭, 田口博基. 国全体で脳卒中に立ち向かうにはどうしたらよいのか? 内科. 2013; 111: 937-50.
- 2) 厚生労働省. 平成25年国民生活基礎調査の概況 介護の状況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/05.pdf>. [accessed 2016-10-11]
- 3) 厚生労働省. 平成26年(2014)人口動態統計(確定数)の概況 性別にみた死因順位(第10位まで)別死亡数・死亡率(人口10万対)・構成割合. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/10_h6.pdf. [accessed 2016-10-11]
- 4) 平成24年度健康寿命における将来予測と生活習慣病対策の費用対効果に関する研究班. 健康寿命の算定方法の指針. <http://toukei.umin.jp/kenkoujumyousyuyou/kenkoujumyoushishin.pdf>. [accessed 2016-10-11]
- 5) 厚生労働省. 平成27年簡易生命表の概況 主な年齢の平均余命. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life15/dl/life15-02.pdf>. [accessed 2016-10-11]
- 6) Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil. 1994; 75: 394-8.
- 7) Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. Stroke. 1992; 23: 1084-9.
- 8) 二木立. 脳卒中患者の障害の構造の研究(第1報)片麻痺と起居移動動作能力の回復過程の研究. 総合リハ. 1983; 11: 465-76.
- 9) Abo M, Yamauchi H, Chen Z, Yonemoto K, Miyano S, Bjelke B. Behavioural recovery correlated with MRI in a rat experimental stroke model. Brain Inj. 2003; 17: 799-808.
- 10) 安保雅博, 山内秀樹, 渡邊修, 宮野佐年, 米本恭三,

- Bjelke Boerje. Photothrombosisによる脳損傷モデルラットのMRI経時変化. *Jpn J Rehabil Med.* 2003; 40: 49-56.
- 11) Abo M, Chen Z, Lai LJ, Reese T, Bjelke B. Functional recovery after brain lesion--contralateral neuromodulation: an fMRI study. *Neuroreport.* 2001; 12: 1543-7.
 - 12) Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science.* 1982; 217: 855-7.
 - 13) Abo M, Suzuki M, Senoo A, Miyano S, Yamauchi H, Yonemoto K, et al. Influence of isoflurane concentration and hypoxia on functional magnetic resonance imaging for the detection of bicuculline-induced neuronal activation. *Neurosignals.* 2004; 13: 144-9.
 - 14) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. 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; 15:102-10.
 - 15) Takata K, Yamauchi H, Tatsuno H, Hashimoto K, Abo M. 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; 56:106-12.
 - 16) 角田亘, 安保雅博, 清水正人, 笹沼仁一, 岡本隆嗣, 原寛美 ほか. 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: 274-80.
 - 17) Kakuda W, Abo M, Sasanuma J, Shimizu M, Okamoto T, Kimura C, 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.* 2016; 7: 172-9.
 - 18) Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014; 125 : 2150-206.
 - 19) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, 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: 2095-104.
 - 20) Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology.* 2012; 78: 256-64.
 - 21) Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H, Kojima M, Watanabe S, et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke.* 2014; 9: 607-12.
 - 22) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj.* 2011; 25: 496-502.
 - 23) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Takagishi T, Momosaki R, Yokoi A, 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.* 2011; 3: 516-22; quiz 522.
 - 24) Kondo T, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M, Hagino H, Abo M. Effect of low-frequency rTMS on motor neuron excitability after stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127: 26-30.
 - 25) Kondo T, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M, Abo M. 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.* 2015; 125: 25-31.
 - 26) Takekawa T, Kakuda W, Uchiyama M, Ikegaya M, Abo M. 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.* 2014; 41: 177-83.
 - 27) Yamada N, Kakuda W, Senoo A, Kondo T, Mitani S, Shimizu M, 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: 422-9.
 - 28) Niimi M, Hashimoto K, Kakuda W, Miyano S, Momosaki R, Ishima T, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke. *PLoS One.* 2016; 11: e0152241.