

## 脳卒中後上肢麻痺に対する低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法の併用療法 －NEURO-15の実際と治療成績－

横 井 安 芸<sup>1</sup>, 角 田 亘<sup>2</sup>, 福 田 明 子<sup>1</sup>  
伊 東 寛 史<sup>1</sup>, 富 永 あゆ美<sup>1</sup>, 梅 森 拓 磨<sup>1</sup>  
亀 田 有 美<sup>1</sup>, 石 川 篤<sup>3</sup>, 安 保 雅 博<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学附属第三病院リハビリテーション科

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

<sup>3</sup> 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

(受付 平成 22 年 12 月 15 日)

### COMBINATION TREATMENT OF LOW-FREQUENCY RTMS AND INTENSIVE OCCUPATIONAL THERAPY FOR POST-STROKE PATIENTS WITH UPPER LIMB HEMIPARESIS -CLINICAL PROTOCOL AND RESULTS OF NEURO-15-

Aki YOKOI<sup>1</sup>, Wataru KAKUDA<sup>2</sup>, Akiko FUKUDA<sup>1</sup>  
Hiroshi ITO<sup>1</sup>, Ayumi TOMINAGA<sup>1</sup>, Takuma UMEMORI<sup>1</sup>  
Yumi KAMEDA<sup>1</sup>, Atsushi ISHIKAWA<sup>3</sup>, Masahiro ABO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation, The Jikei University Daisan Hospital

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation, The Jikei University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Rehabilitation, The Jikei University Hospital

Upper limb hemiparesis is among the most frequently seen functional impairments in post-stroke patients. The motor functional limitation of upper limb is usually associated with diminished health-related quality-of-life. Recently, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been introduced as a therapeutic intervention for upper limb hemiparesis after stroke at some institutions. In addition, recent clinical studies have confirmed the effectiveness of intensive occupational therapy (OT) such as constraint-induced movement therapy (CIMT). At our department, therefore, the combination application of these two treatment modalities has been introduced for 49 right-handed post-stroke patients with upper limb hemiparesis. In our proposed protocol, each patient received 20 sessions of 20-min low-frequency rTMS applied to the non-lesional motor cortex, together with intensive OT(60-min one-on-one training and 60-min self-training) throughout 15-day hospitalization. As a result, all patients completed the 15-day protocol and none showed any adverse effects throughout the treatment. At the end of treatment, the significant improvements in the scores of FMA, WMFT, STEF and JASMID were found. The improved scores were maintained until 4 week after discharge. In addition, the beneficial effects were found in both patients with right and left upper limb hemiparesis, at the same extent. In conclusion, our proposed 15-day protocol of combination treatment seems to be a safe and feasible therapeutic intervention for upper limb hemiparesis after stroke, although the efficacy of the protocol needs to be clarified in a large number of patients.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2011;126:79-89)

Key words: stroke, rehabilitation, upper limb hemiparesis, transcranial magnetic stimulation, occupational therapy

## I. 緒 言

上肢麻痺は、脳卒中患者にみられる重大な後遺症のひとつであり、その存在は日常生活動作 (activities of daily living, 以下ADL) に制限を与えるばかりでなく、患者の生活の質 (quality of life) にも悪影響を与える<sup>1)</sup>。上肢麻痺の回復に関して、Duncanらは、著しい改善は発症後1ヵ月後までに終わってしまい、発症後6ヵ月まででプラトーに達することが多いと報告している<sup>2)</sup>。また、軽度の上肢麻痺の場合発症後6週で、中等度では発症後10週で、重度では発症後15週でプラトーに達するとしている報告もある<sup>3)</sup>。

一方、経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、ヒト大脳皮質神経細胞を非侵襲的かつ無痛性に刺激する方法である。8の字コイルもしくは円形コイル内に急激な電流を流すことで、変化率の高い磁界を電流の垂直方向に発生させ、ついには、生体組織内に渦電流を発生させる。この渦電流が生体内の神経細胞に直接的な影響を与えと考えられている<sup>4)</sup>。反復性TMS (rTMS) として連続した磁気刺激を与える場合、その刺激頻度によって大脳皮質に与える影響が異なることが明らかとなっており、5ヘルツ以上の高頻度rTMSでは大脳局所の興奮性を増加させるのに対して、1ヘルツ以下の低頻度rTMSは、局所の神経活動に対して抑制的に働く<sup>5) 6)</sup>。2005年以降になると、上肢麻痺を呈する慢性期脳卒中患者に対する低頻度rTMSの治療的適用の報告が散見されるようになってきている<sup>7) 9)</sup>。これらの報告は、いずれも低頻度rTMSを健側大脳に適用し、健側大脳から病側大脳にかかる半球間抑制を減弱させることで病側大脳による機能代償を促そうと試みている。

また、Constraint-induced Movement Therapy (CIMT) に代表される集中的作業療法 (Occupational Therapy, 以下OT) も近年注目されており、脳卒中後上肢麻痺に対するCIMTの有効性は、大規模無作為化試験であるEXCITE研究ですでに報告されている<sup>10)</sup>。これは、麻痺側上肢を強制的に使用させることで、いわゆるlearned non-useを解消させ、病側大脳における機能的再構築を促そうとするものである。

これらの報告に続いて東京慈恵会医科大学附属第三病院リハビリテーション科 (当科) では、

Kakudaらがすでに報告しているように、2008年4月より、脳卒中後上肢麻痺患者を対象として、健側大脳への低頻度rTMSと、当科独自で考案した集中的OTの併用療法を6日間プロトコルとして開始、その安全性を確認した後の2009年4月からは、15日間プロトコルNEURO-15 (Novel Intervention Using Repetitive TMS and Intensive Occupational Therapy-15 Days Protocol) の適用を開始している<sup>11) 12)</sup>。

本稿では、NEURO-15の根本となる治療コンセプトおよび当科における治療プロトコルの実際を紹介するとともに、利き手麻痺であるか否かに注目したうえでその治療成績の現状を報告する。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

2009年4月1日から2010年10月5日の期間に当科に入院し、NEURO-15を施行された脳卒中後上肢麻痺の成人右利き患者49人とした。ただし、退院4週後における臨床評価が行えなかった患者は、対象から除外した。対象の臨床的背景を、全症例、利き手麻痺症例、非利き手麻痺症例それぞれについて、Table 1として示した。対象は男性34人、女性15人であり、当科入院時の平均年齢は $57.2 \pm 14.0$ 歳であった。上肢麻痺の原因となった脳卒中型は、23人が脳梗塞、26人が脳内出血であり、発症からNEURO-15施行までの平均期間は、 $51.1 \pm 40.2$ ヵ月であった。治療開始時の上肢麻痺の重症度は、手指Brunnstrom stage (BRS) は、BRSⅢが11人、BRSⅣが19人、BRSⅤが19人であった。また、上肢麻痺側は、利き手麻痺症例 (右上肢麻痺例) が30人、非利き手麻痺症例が19人であった。なお、「利き手が右である」との判断は、原則的に対象の自己申告に基づいており、矯正右利きは除外することとした。

NEURO-15の適応基準としては、すでにKakudaらが報告しているものと同様であり、以下のように要約することができる<sup>11) 12)</sup>。① (上肢麻痺の原因となる) 脳卒中 (脳内出血、脳梗塞) 発症後、すでに1年以上が経過している。②麻痺側手指のBRSがⅢ～Ⅴレベルにある (少なくとも

も手指の集団屈曲が確実に可能である)。③脳卒中の発症後早期から従来のリハビリテーション(リハ)を施行されてきているが、その運動機能回復が臨床的にプラトーに達したと判断されている。④脳卒中病巣が片側に限局している(両側性病変でない)。⑤脳卒中発症後に痙攣発作(症候性てんかん)の既往がなく、脳波検査においても異常波(てんかん波)の出現をみない。⑥明らかな認知機能障害を認めない(Mini-Mental State Examinationで26点以上)。⑦リハに対する高い意欲(モチベーション)が維持されている。⑧NEURO-15の理論・内容を十分に理解し、その施行に同意している。⑨自宅でのADLは自立している。⑩Wassermannのガイドラインに記されているrTMSの禁忌を認めない(例:頭蓋内金属の存在,心臓内カテーテルの留置,心臓ペースメーカー挿入後,妊娠,投薬ポンプの留置,てんかん家系など)<sup>13)</sup>。

なお、治療開始に先立ってすべての対象患者に対して本研究・治療の内容について十分なインフォームドコンセントを行ったうえで同意書を得た。また、本研究・治療の施行については、本大学倫理委員会によってすでに承認されている。

## 2. 方法

NEURO-15の全般的な治療スケジュールは、Table 2として示した。入院当日もしくはその翌日に、麻痺側上肢の運動機能などについての総合的な評価を行い、その後、20分間の低頻度rTMS、60分間の個別OT、60分間の自主トレーニングの3つからなる治療セッションを開始、原則的に1日に午前と午後の2治療セッションを行い、通常は15日間の入院で20の治療セッションを施行することとした(日曜日、祝日は治療なし)。

### 1) 低頻度rTMS

脳卒中後上肢麻痺患者に対して治療的にrTMSを用いる場合、機能代償を担う病側大腦に直接的に高頻度刺激を適用する方法と、健側大腦に低頻度rTMSを適用して病側大腦へかかる半球間抑制を減弱させ、機能代償部位を半球間抑制から解放することで間接的に活性化しようという方法が考えられる<sup>14)</sup>。これら2つのアプローチ法の優劣については十分な検討はなされていないが、低頻度rTMSは、高頻度rTMSと異なり、痙攣誘発の可能性が低いと考えられている<sup>13)</sup>。これより当科では、健側大腦への低頻度rTMS適用をNEURO-15の中核的介入として位置づけることとした。

NEURO-15においては、1セッションあたり、

Table 1: Clinical characteristics of each patient group

		Total (n=49)	Right hemiparetic patients (n=30)	Left hemiparetic patients (n=19)
Age at treatment (years)		57.2 ± 14.0	56.7 ± 14.5	57.9 ± 13.6
Time between onset and treatment (months)		51.1 ± 40.2	55.3 ± 43.9	42.5 ± 31.3
Male : Female		34 : 15	20 : 10	14 : 5
Type of stroke n (%)	ICH	26 (53) [ Putamen: 17 Thalamus: 5 Pons: 1 Subcortex: 3]	14 (47) [ Putamen: 9 Thalamus: 4 Subcortex: 1]	12 (63) [ Putamen: 8 Thalamus: 1 Pons: 1 Subcortex: 2]
	CI	23 (47) [ MCA cortical area: 6 Corona radiata: 13 Internal capsule: 2 Basal ganglia: 1 Pons: 1]	16 (53) [ MCA cortical area: 4 Corona radiata: 9 Internal capsule: 1 Basal ganglia: 1 Pons: 1]	7 (37) [ MCA cortical area: 2 Corona radiata: 4 Internal capsule: 1]
Brunnstrom stage of hand-fingers n (%)	III	11 (22)	6 (20)	5 (26)
	IV	19 (39)	11 (37)	8 (42)
	V	19 (39)	13 (43)	6 (32)

ICH, intracerebral hemorrhage : CI, cerebral infarction

1ヘルツの低頻度rTMSを20分間(計1200発刺激)適用することとした。低頻度rTMSの刺激部位は、健側大脳運動野の手指領域、すなわち、筋電図上で非麻痺側上肢の第1背側骨間筋のMotor evoked potential (MEP) が最大限に誘発できる部位とした。刺激の強さは、運動閾値(刺激部位においてMEPを誘発できる最小の刺激強度)の90%とした。なお、今回の研究では、低頻度rTMS適用は、Mag Venture社(デンマーク)による70mm径の8の字コイルと刺激装置であるMag Pro R30 stimulatorを用いた。また、低頻度rTMS適用中は、担当医師が副作用の発現に十分に注意しながら監視を行なった。

## 2) 集中的作業療法

NEURO-15における集中的OTでは、「患者が機能訓練のみに終始することなく、再び麻痺側上肢を生活場面に参加させ、使い続けることが出来るようになること」を共通の最大目標とした。訓練前評価においては、いわゆる learned non-use がどれくらい大きく関与しているかなど麻痺側上肢機能障害の程度・内容を慎重に判断したうえで、各患者の状態に沿った個人的介入を目指すように試みた。

## (1) 入院前アンケート

当科では、患者の治療に対する希望やニーズを、入院前に個別的にアンケート調査(郵送による)を行なうことで把握するようにしている。そして、入院時における診察・評価結果に基づいて、その希望やニーズが達成可能であるのか否かを判断する。これらが達成可能であると判断された場合には、それを目指した訓練プログラムを作成するが、逆にこれらの達成が困難であると判断された場合には、改めて作業療法士が患者のADL場面などで獲得し得る動作を提案し目標として協業した。

## (2) 個別OT

当科で独自に考案したNEURO-15の個別OTプログラムでは、ニーズの獲得に焦点をあて、その要素を含む上肢機能訓練を段階的に行うことを基本的なコンセプトとしている。

当科の上肢機能訓練プログラムとして特記すべきことは、①日常的な動作を訓練課題に少なからず含むこと、②個々の機能訓練は運動、動作獲得の一部であるという目的があること、③粗大動作・巧緻動作・複合動作(両手動作)のすべての要素を含むこと、④訓練中に意識を向ける上肢部位が明確に示されること、⑤具体的に段階付けた介入が可能であること、⑥退院後に自宅でもADL場面

Table 2. Practical time schedule of NEURO-15 (for a patient admitted on Thursday)

	Thu	Fri	Sat	Sun	Mon-Sat	Sun	Mon-Tue	Wed	Thu
A M	Admission	Pre therapy evaluation	Low-frequency rTMS (20 min)		Low-frequency rTMS (20 min)		Low-frequency rTMS (20 min)		Discharge
			One-to-one training (60 min)		One-to-one training (60 min)		One-to-one training (60 min)		
			Self-training (60 min)	No treatment	Self-training (60 min)	No treatment	Self-training (60 min)		
P M	Explanatory meeting and test stimulation of rTMS		Low-frequency rTMS (20 min)		Low-frequency rTMS (20 min)		Low-frequency rTMS (20 min)		
			One-to-one training (60 min)		One-to-one training (60 min)		One-to-one training (60 min)	Post therapy evaluation	-
			Self-training (60 min)		Self-training (60 min)		Self-training (60 min)		

Schedule of 15-day protocol combination treatment (example for a patient admitted on Thursday). Twenty sessions of combination treatment of 20-min application of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the contralesional hemisphere, 60-min one-to-one training and 60-min self-training were provided during the 15-day hospitalization.

や自主トレーニングにおいて継続できる内容を多く含んでいること, ⑦CIMTで用いられるような麻痺側上肢の拘束は原則的に行わないこと, ⑧動作のfeedbackは口頭指示に加えて徒手介介入としても行うこと, などである。

上肢機能訓練の構成内容は, 粗大動作もしくは巧緻動作からなる機能訓練と, 複合動作訓練からなる応用動作訓練とに大別することができる。15日間の入院期間中では, Fig. 1に示すようにその時期に応じて粗大動作訓練, 巧緻動作訓練, 複合動作訓練の割合を漸次変更させていくこととした。この理由として, 慢性期脳卒中患者では特有の運動パターンとして, 中枢部の低緊張と末梢部の不自然な高緊張が見受けられることが多く, とくに動作開始時は努力的となってしまうことが多いことが挙げられる。よって個別OT開始時は, 中枢部の支持性を向上させ, 末梢部の高緊張を軽減させるために, 促通を中心とした粗大動作訓練を中心に介入した。ついで, 中枢部の支持性が向上してくることを確認したうえで, 末梢部の促通訓練の割合を徐々に高めるように介入した。そして, ADL訓練や物品操作訓練などの両手動作を含めた複合動作訓練は, 手関節の随意運動がある程度獲得されている場合や, 徐々に手関節の分離がみられるようになった時点で, あるいは訓練介入後期において導入した。

なお, 訓練中においては, 患者には常に運動イメージを抱いてもらうように促しながら, 患者の

能動性や, 患者の訓練・学習を援助する姿勢を重要視するように心がけた。また, 患者の動作獲得の自信づけにつながるような, positive feedbackを提供できるように注意した。そして, 作業療法士は, Hands-onの姿勢から, 徐々に介助量・介助時間を減じていきHands-offの治療スタンスに移行できるように配慮した。

### (3) 自主トレーニング (入院中)

自主トレーニングは, 個別OTとは別の部屋で作業療法士の随伴指導なく施行することとした。自主トレーニングの訓練プログラムは, 個別OTのそれとは大きくは異ならず, いくつかの共通点をもつように配慮して, 個々の患者に応じて作成した。実際には, 自主トレーニングの内容・ポイント・注意事項を記した指導プリントを配布し, それを見ながら訓練を行うように指導した。そして, 自主トレーニングにおいてみられた課題については, 必ず次の個別OTで, 作業療法士が重点的に対処することとした。

### (4) 在宅トレーニング (退院後)

退院後の自主トレーニングは, 入院中に実施した自主トレーニングメニューに加え, 患者個々で獲得できた動作を継続して行ってもらうためのポイントや注意点を記したプリントを作成して指導した。ここには, 麻痺側上肢が生活のどの場面で使用できるかなども詳細に記載して, 患者に麻痺肢のADL参加の具体的イメージを与えるように試みた。なお, 退院の時点で, 患者を支えている家族に対しても, 患者の機能障害や回復程度を正しく理解してもらうため, 機能が向上した点, 獲得した動作やトレーニング方法などについての説明を行った。

### 3) 上肢運動機能評価

入院時, 退院時および退院4週後に, 上肢運動機能に関する臨床評価を, Fugl-Meyer Assessment (FMA) の上肢項目, Wolf Motor Function Test (WMFT)の課題遂行時間, 簡易上肢機能検査 (simple test for evaluating hand function, 以下STEF), 当科の石川らが考案したJikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily living (JASMID) の「使用頻度」および「動作の質」を用いて行った。FMAは, 運動機能の包括的な評価バッテリーであり, 上下肢の運動機能のみならず, 体幹バランス, 感覚機能,

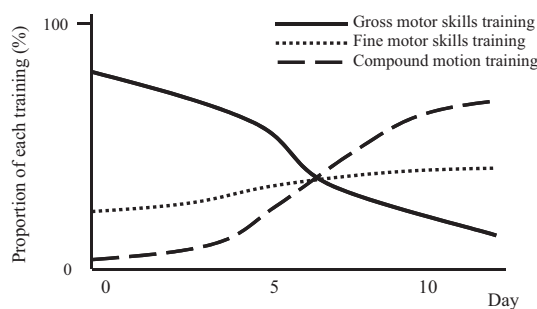


Fig. 1. Three components of intensive OT program  
Intensive OT program consist of three basic elements, such as Gross motor skills training, Fine motor skills training and Compound motion training. The proportion of each training shift gradually during the 15-day hospitalization.



関節可動域、疼痛の程度などを評価する<sup>15)</sup>。FMAの臨床的有用性はすでに国際的に確立されており、世界的に広く用いられているが、本研究では、肩、肘、前腕、手関節、手などの上肢機能に関する33項目の評価を行った（最良で66点が与えられる）。WMFTは、CIMT前後の麻痺側上肢機能の評価する目的で作成された他覚的評価バッテリーであり、とくに米国においてはその使用頻度が増加している<sup>16)</sup>。検査は15の動作項目（運動項目6項目、物品操作項目9項目）から構成され、各動作の制限時間は120秒であり、全15項目の課題遂行時間（秒）の合計を得点としている。STEFは、金子らによって開発された対象疾患を特定しない一般的な上肢機能検査であり、本邦で広く用いられている<sup>17)</sup>。これは、10種類のサブテストにより構成され、大きさ、形、重さ、素材の異なる対象物を把持し指定された場所へ移動させるのに要した時間を測定する。検査結果は健常者のデータをもとにサブテストごとに1点から10点で評価され、左右各100点満点で年齢階級別に評価する。JASMIDは、当科の石川らが考案した、本邦の日常生活に即した上肢麻痺重症度の自己評価スケールである<sup>18)</sup>。評価項目は、いずれも上肢運動を必ず伴う日常生活動作に

関するものであり、共通動作項目を20項目と、対象固有の非共通動作項目2項目から構成されている。評価は各項目の「使用頻度（6段階）」と「動作の質（5段階）」についてインタビュー形式で行い、「使用頻度」の得点が高いほど、生活場面での麻痺側上肢の使用頻度が高いことを意味し、「動作の質」が高いほど、動作時の主観的に感じる困難さが少ないことを意味している。なお、JASMIDの総合得点は、各合計点数を評価項目で割ったものとする。

今回の研究では、評価においてより高い信頼性が得られるように、治療前後の評価を行う作業療法士（評価担当）と入院中に集中的OTを担当する作業療法士（訓練担当）が異なるように配慮した。

#### 4) 統計学的検討

NEURO-15が麻痺側上肢運動機能に与える影響を明らかにするため、入院時から退院時までの変化、入院時から退院4週間後までの変化について、統計学的検討を行った。FMA点数、STEF点数、JASMIDの「使用頻度」および「動作の質」の点数については、その変化が有意であるか否かを、Wilcoxon signed-rank testを用いることで検討した。WMFTの課題遂行時間は、患者間での数値のバラツキが大きかったためにEXCITE研究の解析で

Table 3. Evaluation of Motor Function of the Affected Upper Limb

		FMA (point)	WMFT	STEF (point)	JASMID	
					AOU (point)	QOM (point)
Total (n=49)	At admission	41.1 ± 15.8	3.1 ± 1.3	14.5 ± 23.3	27 ± 16.7	26.7 ± 14.1
	At discharge	*** 44.6 ± 11.6	*** 2.8 ± 1.4	*** 18.4 ± 25.9	*** 33.6 ± 19.7	*** 33.9 ± 16.9
	4weeks after stroke	** 42.9 ± 12.1	*** 2.9 ± 1.6	** 18.1 ± 26.1	*** 34.3 ± 20.7	** 33.9 ± 17.2
Right hemiparetic hand (n=30)	At admission	43.1 ± 13.3	3.0 ± 1.4	18.4 ± 26	31.9 ± 18.8	30.9 ± 14.9
	At discharge	*** 46.4 ± 11.8	** 2.6 ± 1.4	** 21.6 ± 28.7	** 39.3 ± 21.6	*** 38.5 ± 17.6
	4weeks after stroke	*** 45.6 ± 11.9	** 2.7 ± 1.4	** 20.9 ± 28.1	** 38.8 ± 22.7	** 37.2 ± 17.2
Left hemiparetic hand (n=19)	At admission	37.9 ± 10.6	3.4 ± 1.1	8.3 ± 17.1	19.3 ± 8.7	20.2 ± 9.9
	At discharge	*** 41.6 ± 10.9	** 3.1 ± 1.3	* 13.5 ± 20.2	* 24.6 ± 11.7	* 26.7 ± 13.0
	4weeks after stroke	38.7 ± 11.6	3.3 ± 1.8	* 13.5 ± 22.4	* 27.3 ± 15.4	* 28.8 ± 16.4

FMA: Fugl-Meyer Assessment, WMFT: Wolf Motor Function Test, STEF: simple test for evaluating hand function, JASMID: Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily living, AOU: amount of use, QOM: quality of movement. Significantly different from the value(s) at admission. (\* P<0.05 \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001)

行なわれていたように、課題遂行時間の自然対数を算出したうえで、paired t-testを用いた検討を行った。なお、これらの検討は、まず全症例について行い、それについて利き手麻痺症例のみおよび非利き手麻痺症例のみについて行なった。また、これらの統計学的検討は、John's Macintosh Product version7 (JMP7)を用いて行ない、有意水準は5%未満とした。

### Ⅲ. 結 果

今回の対象患者においては、すべての患者が治療プロトコルを完遂した。また、治療に伴う副作用や新たな神経症状の発現は、まったくみられなかった。以下、FMA、WMFT課題遂行時間、STEF、JASMDの全対象、利き手麻痺症例、非利き手麻痺症例の評価結果について順に述べる。(Table 3, Fig. 2-6)

#### 1. FMA

全対象、利き手麻痺群では、入院時より退院時で、入院時より退院4週後で有意な点数増加が確認された。一方、非利き手麻痺群では、入院時と比して退院時では有意な改善が確認されたが、入院時と退院4週後との間では有意な差異は認めなかった。

#### 2. WMFT課題遂行時間

全対象、利き手麻痺群では、入院時と比して退院時で、入院時と比して退院4週後で有意な遂行時間の短縮がみられた。一方、非利き手麻痺群では、入院時より退院時で有意な遂行時間短縮を示すのみであり、入院時と退院4週後では差異がなかった。

#### 3. STEF

全ての群において、入院時より退院時で、入院時より退院4週後で有意な改善が確認された。

#### 4. JASMD「使用頻度」

全ての群において、入院時より退院時で、入院時より退院4週後で「使用頻度」の点数は有意に高くなっていった。

#### 5. JASMD「動作の質」

全ての群で、入院時と比して退院時で、入院時と比して退院4週後で「動作の質」の点数は有意な増加を示していた。

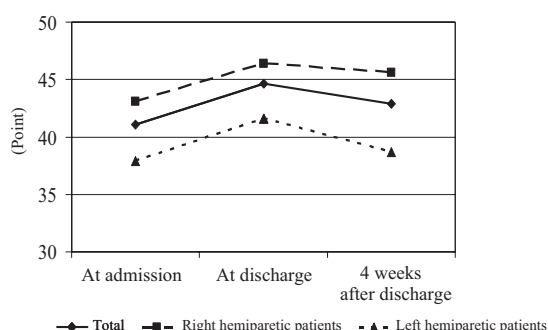


Fig 2. Change in FMA score

FMA score significantly increased with the intervention. FMA : Fugl-Meyer Assessment

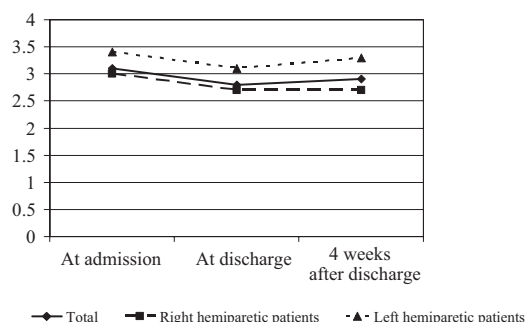


Fig. 3 Change in WMFT log performance time

WMFT log performance time significantly reduced with the intervention. WMFT : Wolf Motor Function test

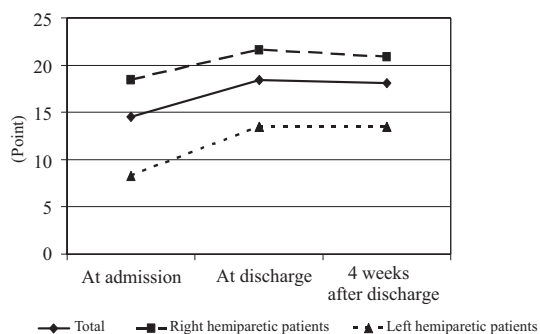


Fig. 4 Change in STEF score

STEF score significantly increased with the intervention. STEF : Simple Test for Evaluating Hand Function

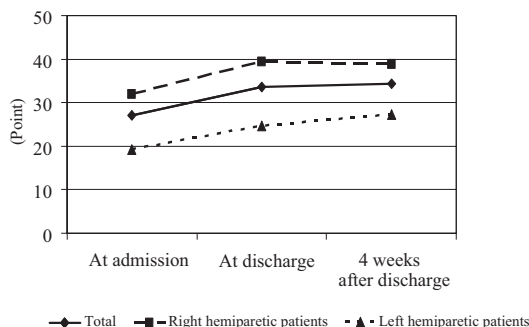


Fig. 5 Score change in “Amount of Use” in JASMD  
“Amount of Use” in JASMD score significantly increased with the intervention. JASMD : Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily Living

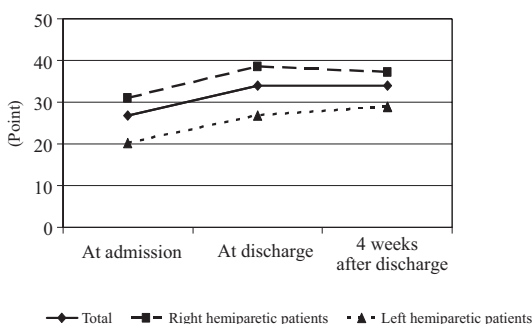


Fig. 6 Score change in “Quality of Movement” in JASMD  
“Quality of Movement” in JASMD score significantly increased with the intervention. JASMD : Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily Living

#### IV. 考 察

本研究の結果として、全対象が副作用の発現をみることなくNEURO-15のプロトコルを完遂し、FMA, WMFT, FAS, STEF, JASMD「使用頻度」および「動作の質」のすべての項目で、入院時と比して退院時で、および入院時と比して退院4週後で有意な改善が確認された。利き手麻痺群と非利き手麻痺群とに分けた検討では、いずれの群でもNEURO-15介入による有益効果が確認されたが、総じて利き手麻痺群で、機能回復はより大きくなっていった。

##### 1. NEURO-15による運動機能回復のメカニズム

NEURO-15によって上肢麻痺が改善するメカ

ニズムとしては、私たちは以下のように考察している。健側に適用された低頻度rTMSは、overactivationになっているとされる健側大脳の神経活動性を抑制する<sup>8)</sup>。これによって健側大脳から病側大脳にかかる半球間抑制が減弱、結果的に機能回復を担う部位として期待される病巣周囲領域が「抑制から開放される（＝脱抑制される）」ことで活動性を増すこととなる。この状態となったうえで、能動的な運動学習である集中的OTを患者自らに行わせることで、大脳の機能的再構築が促進されたものと推測している。つまり、低頻度rTMSがpre-conditioningとして脳の可塑性を高め、そこに効果的な運動学習としての集中的OTを加えることで、確固たる運動機能の回復が得られたのであろうと考えられる。低頻度rTMSによってもたらされたシナプス伝達の増強（いわゆるlong term potentiation）が、集中的OTの併用によって、「使用依存性の脳皮質の再構築などといった構造的変化」につながっていった可能性も十分にあると思われる<sup>19)</sup>。そして、このような構造的変化が、治療終了後の有益効果を維持させることに繋がったと推測される。現時点では臨床的な比較研究は行われていないが、低頻度rTMSのみを適用した場合、集中的OTのみを介入させた場合と比べると、NEURO-15のようにこれら両者を併用療法として行った場合のほうが臨床的有益効果は大きくなるものと考えている。

##### 2. NEURO-15における集中的OTの基本的治療コンセプト：訓練の進め方

脳卒中など後天的な脳障害に対するニューロリハビリテーションでは、それを効率的かつ効果的に行うには、訓練量、課題志向的な動作を含めた訓練内容、訓練環境の3つが重要である<sup>20)</sup>。当科で考案したNEURO-15の集中的OTについてみると、訓練量としては、CIMTの毎日6時間にはおよばないが、個別OTと自主トレーニングを合わせて毎日4時間の訓練を提供しており、十分な集中度・量であると判断される。亜急性期から慢性期における主要な機能回復過程は、神経メカニズムの使用依存の再組織化であると考えられており、慢性期脳卒中患者では訓練内容が「課題志向的」であることが非常に重要である<sup>20)</sup>が、NEURO-15でも患者各人のニーズの獲得に焦点



をあてた介入を行っており、各患者に提供するプログラムは段階的に訓練課題を提示するようにしている。よって、これは十分に「課題志向的」であると考えられる。訓練環境としても、個別OTの際には作業療法士より適切な運動や動作指導を受けることができ、自主トレーニングでは静かな部屋で訓練に集中して取り組むということができるよう配慮している。これより、NEURO-15における集中的OTは、訓練の効率化につながる3要素のすべてを備え持っていることとなる。

実際のNEURO-15における集中的OTは、方法の項で記載しFig. 1でも示したように、粗大動作訓練、巧緻動作訓練から徐々に複合動作訓練へと、その治療の重点を経過とともに移行させている。NEURO-15では、両手の協調的な運動が必要とされるADL動作においても作業療法士が直接介入し、訓練で獲得できた食事動作や整容動作などに麻痺側上肢を参加させるなど、入院中の生活場面においても積極的に麻痺側上肢を取り入れるように指導し、繰り返し学習、習慣化させた。このように、実際のADL場面などにおいても麻痺側上肢を使用するという経験を重ねさせることは、麻痺側上肢に対する意識を変化させる機会ともなり、結果として麻痺側上肢の使用頻度を向上させ、learned non-useの解消につながると考えている。

### 3. NEURO-15における精神面へのアプローチの重要性

個別OTに際して、作業療法士は、患者の意図した運動が可能となった時や、目標としている動作が達成できた時などには、患者と一緒に喜ぶ姿勢をとったり、誉めて自信をつけるという、positive feedbackの姿勢を大切にすることとした。報酬や賞賛によって賦活される側坐核は、いわゆる「モチベーションの中核」と言われているが、伊佐らはマカクザルを用いた研究において、機能回復に伴って健側側坐核の活動が亢進すること、損傷前には観察されなかった反対側一次運動野の活動が機能回復の過程で強くなってくることを明らかにしている<sup>21)</sup>。また、側坐核は、情報をfeedbackし、機能の向上を認識することでさらに賦活され、ついには運動前野にも好影響を与えたとされている<sup>22)</sup>。これらの報告は側坐核の賦活が機能回復を促進するメカニズムの一端を示してい

ると考えられるが、我々の患者に対する後援的な姿勢も、側坐核になんらかの影響（有益な効果）を与えており、運動機能回復に部分的ではあるが貢献しているものと推測される。

### 4. CIMTとNEUROにおける集中的OTとの比較

CIMTにおける訓練は、原則的に自主トレーニングが中心となっており、作業療法士に課せられる主な役割は、shaping項目の選択と口頭指示によるfeedbackの提供となり<sup>23)</sup>、作業療法士が患者の麻痺側上肢の運動を誘導するなどの直接介入はほとんどなされない状況となる。その結果、CIMTでは、患者は試行錯誤を繰り返しながら、麻痺側上肢を少しでも意図通りに動かす方法をなんとか見つけ出して修得していくという選択的な学習を求められることとなる。しかしながら、我々が考案したNEURO-15における集中的OTは、これらとコンセプトを異にしている。作業療法士は原則的に、患者に直接「手を触れて」介入をするという、Hands-onの姿勢で治療を開始し、患者の運動、動作獲得の状況を評価しながら徐々にHands-offの姿勢へと切り替えていくような方針をとっていく。つまり、患者に「誤りなき学習」を提供したうえで、効率的な運動学習になるような促通を行いながら、機能訓練から徐々に二ーズ獲得へ向けた複合動作（両手動作）訓練へと段階的に移行させていくことを特徴としている。たとえば、慢性期脳卒中片麻痺患者の多くでは、麻痺側上下肢のみならず非麻痺側上下肢からの感覚情報も発症前とは異なってくるため、身体図式のとらえ方が曖昧となっており、上肢の長さや全身の相対的な位置関係も歪みをもって認識している。そして、動作時には、固定性や分離性を無視して全身的・全体的な運動を引き起こすことになってしまうため、ついには運動が粗大で巧緻性を欠くものとなり、運動の調節や微妙なコントロールが困難な状態となっている。これらの特徴を考慮すると、患者が自分本位の判断で単に努力にまかせて訓練すると、結果的に誤った動作が獲得され、望まれる回復を阻害する可能性がある。よって、当科では（少なくとも訓練の開始時においては）専門的な技術と知識をもった作業療法士が直接的に介入して、適切な運動が得られるよう、促通手技などを反復して提供することが必要であると考

えた<sup>24)</sup>。

また、CIMTでは、長時間の健側上肢拘束が課せられるのみでなく、訓練時間も毎日6時間とされている。これについては、多くの患者および治療を担当する作業療法士が「治療導入の困難さ」を痛感するにいたっている<sup>23)</sup>。一方、我々の考案した集中的OTでは、訓練時間は個別OTと自主トレーニングを合わせて1日4時間となっておりCIMTより短い。もちろん低頻度rTMSを併用しているからではあるが、このように短い訓練時間でありながら麻痺側上肢運動機能の改善を、高いfeasibilityをもつてもたらしたことは特筆に値すると思われる。健側上肢の拘束を当科では取り入れなかった理由は、両手動作の向上を念頭においたからである。すなわち、健側上肢の拘束によって、両手動作の獲得が障害される可能性を危惧したのである。結果として、JASMIDの両手動作項目で点数増加が確認されたことから、一律的に健側上肢を拘束しなくとも、有益な介入手段になり得ると考えられる。

#### 5. 利き手麻痺症例と非利き手麻痺症例との間における臨床経過の違い

今回の研究では、利き手麻痺症例と非利き手麻痺症例との間で、NEURO-15の治療効果に差異があるか否かについても明らかとしたかったが、結果として、いずれの患者群でもNEURO-15によって上肢機能の改善が得られたが、治療前の重症度が異なっていたことから、これについては十分な検討を行うことはできなかった。ただし、点数変化の有意水準を両群間で比較すると、利き手麻痺群でそれがより小さかったことから、利き手麻痺症例においてNEURO-15の効果がより顕著になる可能性が示唆された。利き手麻痺症例と非利き手麻痺症例との間で、脳卒中後の臨床的予後や治療効果を比較した報告は少ないが<sup>25)</sup>、利き手麻痺症例のほうが麻痺側上肢の使用に対する希望・固執が強いこと、利き手麻痺の場合は日常生活への支障が大きく非利き手による代償が困難で強いストレスを感じるなどから、利き手麻痺症例のほうがこのような慢性期の治療的リハビリの効果をえられる可能性が高いと考えられる。

#### 6. NEURO-15の課題・問題点

NEURO-15はいまだ歴史の浅い介入手段であ

り、実際に本研究にもいくつかの問題点・課題が残されている。第一に、本研究は少数例の検討で、いわゆるコントロール群との治療効果比較がなされていないため、多数症例によるrandomized controlled studyでNEURO-15介入の臨床的優越性を示す必要がある。第二に、NEURO-15の介入によっていかなる機能的変化が脳内に生じているのかを、機能的MRIやTMS mappingを用いたlongitudinal studyで明らかにすべきである。第三に、治療終了後1ヵ月以降についてのデータが十分ではなく、長期的効果に関する検討が決して十分とは言えないことが挙げられる。第四に、対象患者の臨床的背景が多岐に亘ることから、臨床的背景に基づく治療効果の比較を行い、より適切かつ厳格な治療適応を決定することが望まれる。これらは今後、症例数を重ねることでさらなる検討を行っていきたく考えている。

## V. 結 語

低頻度rTMSと集中的OTからなるNEURO-15は、脳卒中後上肢麻痺に対して安全に施行可能な治療的介入手段であり、利き手麻痺症例であっても非利き手麻痺症例であっても、麻痺側上肢の運動機能に改善をもたらす可能性が示された。そして、その効果は自主トレーニングを継続すること、介入終了4週間の時点まで持続することも明らかとなった。使用機器が比較的高額であることや、集中的OTの供給についてのマンパワーの問題などから、NEURO-15を供給できる施設はいまだ限られてはいるが、本治療法の普及が多くの脳卒中患者にとっての福音となることを切に期待している。

## 文 献

- 1) Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke* 2005; 36: 1480-4.
- 2) 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.

- 3) Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke neurologic and functional recovery: The Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999; 10: 887-906.
- 4) Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 3-21.
- 5) Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-58.
- 6) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-403.
- 7) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36: 2681-6.
- 8) Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64: 1802-4.
- 9) Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 2115-22.
- 10) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, 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: 2095-104.
- 11) Kakuda W, Abo M, Kaito N, Ishikawa A, Taguchi K, Yokoi A. Six-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation plus occupational therapy for post-stroke patients with upper limb hemiparesis: a case series study. *Disabil Rehabil* 2010; 32: 801-7.
- 12) Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *Int J Rehabil Res* 2010 Jul 6. [Epub ahead of print]
- 13) Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
- 14) Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 543-50.
- 15) Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16: 232-40.
- 16) Morris DM, Uswatte G, Crago JE, Cook EW 3rd, Taub E. The reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity function after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 750-5.
- 17) 石川斎, 古川宏. 図解 作業療法技術ガイド. 第2版. 東京: 文光堂; 2007. p.72-73.
- 18) 石川篤, 角田亘, 田口健介, 櫻間剛, 安保雅博. 本邦の生活に即した脳卒中後上肢麻痺に対する主観的評価スケール作成の試み: 日常生活における「両手動作」と「片手動作」に注目して. 慈恵医大誌 2010; 125: 159-67.
- 19) Ljubisavljevic M. Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2006; 173: 215-222.
- 20) 潮見泰蔵, 斉藤昭彦 訳. 脳卒中の運動療法: エビデンスに基づく機能回復トレーニング. 東京: 医学書院; 2005. p.3-27.
- 21) 伊佐 正. 失われた脳を補うしくみ. 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第6回公開シンポジウム 講演要旨集. 2010. p.51-56.
- 22) 伊佐 正. 脳が変わればこころも変わる こころが変われば脳も変わる. *Brain and Mind* 2010. p.62-63.
- 23) 道免和久. CI療法: 脳卒中リハビリテーションの新たなアプローチ. 東京: 中山書店; 2008. p.12-19.
- 24) 安保雅博, 角田 亘, 横井安芸. rTMSと集中的作業療法による手指機能回復へのアプローチ: 脳卒中上肢麻痺の最新アプローチ. 東京: 三輪書店; 2010. p.82-97.
- 25) 新藤恵一郎, 藤原俊之, 伊藤真梨, 堀田富士子, 里宇明元. 脳卒中片麻痺患者の麻痺側上肢使用頻度と発症前利き手との関係. *Jpn J Rehabil Med* 2010; 47: S361.