

【総 説】

大脳可塑性と脳卒中リハビリテーション

新 見 昌 央 角 田 亘 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

(受付 平成 23 年 12 月 15 日)

BRAIN PLASTICITY AND STROKE REHABILITATION

Masachika NIIMI, Wataru KAKUDA, Masahiro ABO

Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

Brain plasticity is a key component in the recovery after stroke. Numerous molecular and cellular studies have examined the brain plasticity involved in brain repair after stroke. These studies have clarified that axonal sprouting, dendritic spine formation, synaptogenesis, and neurogenesis occur following the onset of stroke. Animal studies have shown that the timing, method, and environment of rehabilitation greatly affect the degree of functional recovery after stroke. The somatotopic map changes depending on neural activities after stroke. The more frequently the paretic limb is used, the further the region of the paretic limb will extend on the somatotopic map. Transcranial magnetic stimulation and various neuroimaging techniques, such as functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography, have been used to investigate morphological and functional changes in the human brain after stroke. Neural activity in the primary motor cortex of the lesional hemisphere increases in patients showing good motor recovery after stroke. In patients with poor recovery, secondary motor regions are often recruited bilaterally. Task-specific training is more effective than simpler training. Patients who start rehabilitation earlier after stroke show better recovery. Recently, several techniques that modulate brain plasticity have been developed. Such techniques as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and constraint-induced movement therapy have been applied mainly to patients with upper-limb hemiparesis after stroke. The effects of rTMS have been examined in patients with higher cortical dysfunction, such as aphasia and visuospatial hemineglect. With further development, these techniques are expected to become novel treatments after stroke.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:151-67)

Key words: plasticity, stroke, rehabilitation, functional magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, hemiparesis, aphasia

I. は じ め に

脳の可塑性とは発達、学習、障害などともない脳の構造および機能に変化するような特性である。本総説はリハビリテーション（以下、リハ）の分野における脳の可塑性、とくに脳卒中後の回復過程で認めるような大脳可塑性について述べたものである。

脳卒中は、我が国や欧米などの先進国における死因の原因として重要な位置を占めるのみでなく、寝たきりに至る原因として最多である。たとえば、

厚生労働省発表の「人口動態統計の概況」によると、平成22年1年間の死亡総数のうち、脳血管疾患は12万3,393人で10.3%を占め、全死因の第3位であった¹⁾。そして、「平成22年 国民生活基礎調査の概況」によると、介護が必要になる原因の第1位は脳血管疾患で全体の21.5%であった²⁾。種々の疾患によって生じた心身の障害を診断・治療し、障害を有する者の社会的統合を目指すリハ分野において、脳卒中はリハの介入をもっとも必要とする疾患である。基礎医学および臨床医学において、脳卒中によって生じた機能障害からの回復機構に

関するさまざまな研究がなされてきた。それらの研究の中核となっているのは大脳可塑性に関するものである。本稿では、大脳の可塑性研究の現状について述べたあと、それに基づいた新たなリハの治療戦略について記し、最後に脳卒中リハの今後の方向性についても言及する。

II. 分子細胞レベルにおける大脳可塑性のメカニズム

まずは、脳卒中後の脳内変化に関する分子細胞レベルの報告について述べる。ラットおよびマウスを用いた動物実験によると、神経発達、シナプス新生、および樹状突起の増生に必要な遺伝子が脳卒中後に発現が亢進するとされている³⁾。脳卒中後の脳内で観察される遺伝子発現の経過をまとめると、神経成長促進遺伝子は図1に示したように3段階に渡って発現の増加を認める。まず初期、脳卒中発症3～7日後に再生関連遺伝子であるSPRR1が発現され、ついで神経成長円錐の構成要素であるGAP43, CAP23, MARCKS, および転写因子のc-Junが発現され、この時期に一致して軸索の発芽が開始される。その後、発症7～14日後に細胞接着分子L1やサイクリン依存キナーゼインヒビターp21/waf1, 胚性チューブリンアイソフォームT α 1チューブリンが発現され軸索の発芽が促進される。そして、発症14～28日後ごろからは細胞骨格再構成遺伝子SCG10やSCLIPの発現が起き、軸索の発芽の成熟が起こる。一方、神経成長抑制遺伝子についてみると、まず初期に発達関連

軸索成長抑制因子である, ephrin-A5, EphB1, semaIIIa, NP1などの発現が目立つようになる。これらの発現は機能的な軸索成長のために必要であると考えられている⁴⁾。発症21日後ごろからは、硫酸コンドロイチンプロテオグリカンであるbrevican, phosphacan, versicanの発現が増え、軸索の発芽・成長が抑制・制御される⁵⁾。つまり、軸索の発芽・成長が活発な期間は脳卒中発症後2～3週間ほどに限られるものと解釈される。

これらの遺伝子発現を反映して実際に形態学的な変化も確認される。脳卒中発症後1～3日の間では、梗塞周囲部位において軸索の発芽が誘導され⁶⁾、発症7～14日後ごろになると、軸索の発芽とともにシナプスの形成も生じるようになる⁷⁾⁸⁾。28日ほど経つと、梗塞周囲部位からの軸索の投射を確認できるようになる⁹⁾。他には、棘突起(spine)の増生が起こることも知られている。ほとんどの興奮性シナプスは樹状突起上に存在する棘突起と呼ばれる部位でシナプスを形成するといわれているが¹⁰⁾、脳卒中後には、梗塞周囲部位で棘突起の形成が増えることが明らかにされている¹¹⁾¹²⁾。また脳卒中後には、神経細胞の新生が起きることも確認されている。脳卒中の発症により神経幹細胞が刺激を受け、神経前駆細胞が障害部位に移動してくる¹³⁾¹⁴⁾。つまり、梗塞周囲で生じたエリスロポエチン¹⁵⁾¹⁶⁾が神経幹細胞の分化を促進し¹⁷⁾¹⁸⁾、脳室下帯(subventricular zone, SVZ)と呼ばれる脳室周囲の領域から数日かけて神経前駆細胞が梗塞周囲部位に移動し、そこで分化し成熟神経細胞となる¹⁹⁾²¹⁾。しかしながら、新生した神経細胞によって補える壊死組織は0.2%程にすぎないという報告もなされており²²⁾、これらの過程だけで脳卒中によって生じた機能障害を全て補えるわけでは到底ない。電気生理学的な研究では、脳卒中後には両側半球で電気的な興奮性が亢進することが分かっている²³⁾。また、梗塞周囲部位ではシナプス伝達効率の長期増強(LTP, long term potentiation)が起こりやすい状態にあることも確認されている²⁴⁾。

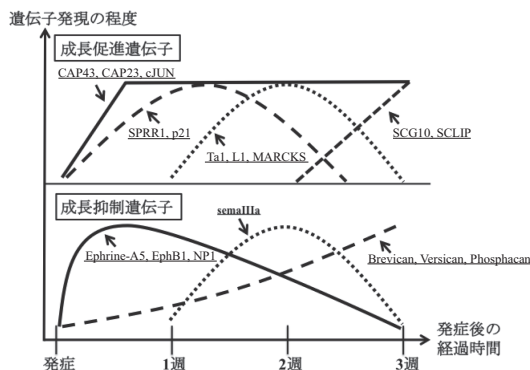


図1 脳卒中後に発現する成長関連因子の時間経過(文献⁵⁾より引用し、一部改変。)

III. 2種類のシナプス可塑性のメカニズム

脳卒中後の回復過程における大脳可塑性には、

シナプスレベルで2種類の分子メカニズムが関わっていると考えられている²⁵⁾。

一つはHomeostatic plasticityと呼ばれるものである。神経細胞の興奮性が恒常的に維持される方向に生じる可塑的变化である。つまり、発火頻度が過剰に増加すれば、興奮性シナプスの入力が増加し、発火頻度が過剰に減少すれば、興奮性シナプスの入力が増加することで、神経細胞の発火頻度の恒常性が保たれる^{26) 27)}。

もう一つはHebbian plasticityである。シナプス結合した複数の神経細胞が同時、もしくは関連して発火することによって、その神経伝達がより増強されるという現象である^{28) 29)}。脳卒中後の運動機能の回復を例にとると、麻痺肢によって行うような、特定の機能的な訓練を課すことによって、その訓練課題を遂行するために、麻痺肢が精確に機能するよう、麻痺肢の運動に関わる神経回路が修飾されるようになる。これはactivity-dependent neuroplasticityと呼ばれる。ラットでは、脳卒中モデル作成後、麻痺肢を多く使用するような訓練を施行される方が、標準的な飼育を受けるよりも、麻痺肢の運動機能はよく改善する。その上、形態学的な変化として、健側1次運動野に存在する錐体細胞の樹状突起の増生が、麻痺肢の運動機能の改善と関連して起こる。このことから、麻痺肢がより精確に機能するように、その麻痺肢の運動に関わる神経回路が変化することが示唆されている³⁰⁾。

IV. 動物実験から得られた脳卒中リハに関する示唆

体部位再現性(somatotopy)をもつ脳の機能マップは、脳卒中の発症によっても、また身体活動によっても変化する。脳卒中発症後に生じる脳機能マップの変化を示した研究として、リスザルに人工的に脳梗塞を生じ、リハ訓練を行うことで、その後の脳の変化を調べたNudoらの報告がある³¹⁾。具体的には、リスザルの1次運動野の手指領域と手・前腕領域に脳梗塞を起こし、麻痺が生じた手指を強制的に使用するリハ訓練を行ったところ、梗塞周囲の部位で、発症以前は肘や肩を支配していた領域が、手指を支配する領域に置き換わることが示された。健常な手を拘束して麻痺手を使用

させるような課題を施した方が麻痺手の手指を支配する領域が増加することも明らかとなった³²⁾。

脳卒中後の機能回復は、リハが開始される時期に影響を受ける。ラットを用いた研究では、脳卒中発症後にリハを始める時期を発症から5日後、14日後、30日後に分けて、機能回復の程度を比較すると、早期に始めるほど機能回復が良好であったことが示されている³³⁾。

脳卒中後の機能回復は、患者が置かれる環境にも影響を受ける。これについて、以前から、「enriched environment」、つまり豊富な感覚、認知、運動、視覚の刺激が促進されるような環境に置いた方が、脳卒中後の機能回復が良好になるという考え方がある³⁴⁾。たとえば、Ohlssonらは、ラットに脳梗塞を生じ、12週間に渡って「enriched environment」による運動機能の機能予後への影響を検討した³⁵⁾。この実験では、「enriched environment」として、ケージの中にブランコや木製ブロックの遊具が置かれた。脳卒中発症から12週間経過した時点で、「enriched environment」に置かれたラットの方が、通常のケージに置かれたラットよりも、良好な運動機能の回復を示した。

V. 臨床研究

近年、脳卒中後の大脳可塑性に関する臨床研究は、経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation, TMS)や、核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging, MRI)を中心とした神経画像を用いることによって発展してきた。

TMSは非侵襲的に脳を刺激し、その機能を評価する手法である。一般的な8字コイルは頭蓋内に渦電流を発生させ、刺激強度が低い場合、介在ニューロンを刺激し、そこからシナプスを受ける一次運動野の錐体細胞を間接的に興奮させる。刺激強度が高い場合、錐体細胞を直接刺激し興奮させる。錐体細胞の電気的興奮は皮質脊髄路を伝播し、脊髄前角細胞に伝達され、最終的に末梢の筋肉を収縮させる^{36) 37)}。表面筋電図により筋収縮に伴う運動誘発電位(motor evoked potential, MEP)を調べることで、運動野の興奮性を調べることができる³⁸⁾。TMSを用いた研究によると、脳卒中後、健側半球では皮質内の抑制性の減弱を

認めるとともに運動野の興奮性は増大している。一方、患側半球では急性期に運動野の興奮性が減弱し、経過とともに興奮性が回復してくる。このことから、健常な脳では脳梁を介して両側半球は抑制し合い興奮性の均衡を保っているが脳卒中によりこの均衡が崩れると代償作用が働き、健側運動野から患側運動野への半球間での抑制が相対的に強くなるという仮説がたてられた³⁹⁾⁴⁰⁾。そして、この過剰な抑制が麻痺側の運動機能の回復を阻害すると考えられるにいたった³⁹⁾。

神経画像による大脳可塑性の研究には、形態学的評価として、容量の変化を捉える voxel-based morphometry (VBM) という手法や白質線維の走行を画像化する拡散テンソル画像 (diffusion tensor image, DTI) などが用いられている⁴¹⁾。

機能的評価としては、機能的MRI (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、ポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) および機能的近赤外分光法 (functional near infrared spectroscopy, fNIRS) などの神経機能画像が用いられている。リハ分野において、これらの検査は、実際の課題遂行時における脳機能活動を記録できるため、形態学的脳画像検査より重要な検査法として注目されている。fMRIは脳の活動に伴う局所の脳血流の増加を計測することによって、脳機能活動を記録する。fMRIは空間分解能と時間分解能がともに優れているため、もっとも多く用いられており脳卒中後の大脳可塑性に関する臨床研究の中核をなしている。PETは放射性トレーサーからガンマ線を検出し、その体内分布を画像化する。トレーサーとして¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG) を用いることで脳ブドウ糖代謝率を測定でき、トレーサーとして¹⁵O₂などを用いることで脳血流量を測定できる。時間分解能が低いという欠点がある⁴¹⁾。fNIRSはヘモグロビンの吸光度変化を検出することによって局所の脳血流の変化を測定する。体動による制約が少なく、さまざまな課題における脳活動を測定できるが、空間分解能が低い、測定範囲が皮質外側部に限られるなどの欠点がある⁴²⁾。

これらの神経機能画像を用いた脳機能回復についての研究の概要を横断的研究、すなわち、脳卒中後のある時点における神経機能画像所見を調査

する研究と、縦断的研究、すなわち、脳卒中後の神経機能画像を経時的に調べ、その変化を調査する研究に分け、それぞれ、表1および表2に示した。これから分かるように、脳卒中後、課題遂行時に賦活される脳部位は症例によりさまざまであるが、発症時の病変部位が小さいほど賦活の範囲は狭く、大きいほど広い傾向にある。そして、時間経過に伴う回復過程で、両側半球の活性は健常状態と同様な賦活様式をとるようになる。とくに、良好な回復をみせる患者ほどその傾向が顕著であり、逆に、部分的にしか回復を認めない者では、両側半球の賦活範囲は広いままとなる。このことから、障害部位が小さければ、障害周囲の部位が代償して機能回復に寄与することができるが、障害部位が大きいと健側半球がその役割を担う必要が出てくるのであろうと推測されている⁴³⁾。

VI. 適切な脳卒中リハビリテーションとは？

以下、脳卒中リハにおける、効果的な質、効果的な量、効果的な時期について述べた後、脳卒中ユニットの有効性およびその他、脳卒中リハの効果に影響を及ぼす因子について順に述べる。

1. 効果的な質

ラットやリスザルを用いた動物実験において、動作の学習を要さないような、易しい動作を繰り返しても、運動野に変化は生じないことが分かっている^{44) 45)}。つまり、運動の学習を要するような課題特異的な (task-specific) 訓練を課した方が脳機能マップの変化をもたらすことができる。ヒトにおいても、課題特異的な訓練が脳機能マップの変化させ、機能も改善させる^{46) 47)}。

2. 効果的な量

脳卒中後の麻痺に対しての訓練量について、理学療法、作業療法ともに運動強度を増すと、機能回復が良好となり入院期間が短縮される。一日あたりの訓練をより多く行くと、機能障害や日常生活動作 (activities of daily life, ADL) の改善度を向上させる⁴⁸⁾⁻⁵³⁾。失語症については言語療法をより集中して行くと、言語機能の回復が良好となる⁵⁴⁾。

3. 効果的な時期

IV. で触れたように、リハは適切な時期に始めなければ最大限の効果は発揮できないと考えられて

表1. 脳卒中後の上肢麻痺に関する神経機能画像研究(横断的研究)

著者 (出版年)	症例数 (患者 vs 健常者)	発症後の 経過時間	病変部位	方法	上肢麻痺 の回復	主たる結果あるいは考察
Chollet ⁸³⁾ 1991	6	>2M	皮質, 皮質下	PET	良好	麻痺手指使用時, 両側SM1, 小脳, 島, IPC, PMCで賦活化を認めた.
Weiller ⁸⁴⁾ 1993	8 vs 10	7W-6Y	皮質下	PET	完全回復	患側SM1において, 手の支配領域が腹側へ拡大した.
Cao ⁸⁵⁾ 1998	8 vs 8	5-43M	皮質, 皮質下	fMRI	良好	麻痺手指使用時, 75%の症例で健側SM1の賦活化を認めた. このことは交差しないような運動神経経路の関与を示唆する.
Cramer ⁸⁶⁾ 2000	2 vs 27	6M	皮質	fMRI	良好	梗塞巣に沿って, 患側M1における, 手指支配領域の再構成が起きた.
Pineiro ⁸⁷⁾ 2001	8 vs 20	1D-22M	皮質下	fMRI	良好	麻痺手指使用時, 患側SM1上の賦活部位は後方へ移動していた. これは中心後回での賦活化を示唆する.
Johansen-Berg ⁸⁸⁾ 2002	11 vs 16	5-40M	皮質下	TMS, fMRI	様々	健側背側PMCをTMSで障害すると, 麻痺した手指の運動機能が低下した. 麻痺の程度が大きいものほど機能低下に大きな影響を受けた.
Ward ⁸⁹⁾ 2003	20 vs 26	>3M	皮質, 皮質下	fMRI	様々 (回復不良~ 完全回復)	機能回復の乏しい患者では, 両側半球の多くの領域が賦活するようになり, 完全な回復をみせる者は健常者と同様な賦活様式を示した.
Werhahn ⁹⁰⁾ 2003	12 vs 10	2Y-11.3Y	皮質, 皮質下	TMS	様々	患側M1をTMSで障害すると, 回復の良好な者ほど, 麻痺した手指の機能低下に大きな影響を受けた.
Zemke ⁹¹⁾ 2003	21 vs 14	<6M	皮質, 皮質下	fMRI	部分的な回復~ 完全回復	完全に回復した者では部分的に回復した者に比べ患側SM1の賦活範囲が2.7倍大きかった.
Fridman ⁹²⁾ 2004	4 vs 5	2Y-11Y	皮質下	TMS	良好	患側背側PMCをTMSで障害すると, 麻痺した手指の運動機能が低下した.
Murase ³⁹⁾ 2004	9 vs 8	1.6-11Y	皮質下	TMS	様々	麻痺手の使用時, 健側M1から患側M1に対して, 脳梁を介した抑制が強く認められた. この異常な抑制は運動機能回復を阻害すると考えられた.
Gerloff ⁹³⁾ 2006	11	0.9-9.0Y	皮質下	EEG, PET, TMS	良好	患側半球が基本的な運動指令を行うが, 健側半球は高次の処理レベルにおける運動機能の統率を調節している可能性がある.
Ward ⁹⁴⁾ 2006	8	4-45M	皮質下	TMS, fMRI	様々	皮質脊髄路の障害が大きいほど, 課題に関連した脳の賦活部位はM1以外の二次運動野にも拡大した.
Grefkes ⁹⁵⁾ 2008	12 vs 12	6-32W	皮質下	fMRI	良好	患側M1と健側M1間の結合, 患側SMAと健側M1間の結合の減弱が, 運動障害に関わっていた.

Y: Years, 年, M: Months, 月, W: Weeks, 週, D: Days, 日, EEG: electroencephalogram, 脳波, IPC: Inferior Parietal Cortex, 頭頂葉下部, M1: Primary Motor Cortex, 1次運動野, PMC: Premotor Cortex, 運動前野, SM1: Primary Sensorimotor Cortex, 1次感覚運動野, SMA: Supplementary Motor Area, 補足運動野,

表2. 脳卒中後の上肢麻痺に関する神経機能画像研究（縦断的研究）

著者 (出版年)	症例数 (患者 vs 健常者)	発症後の 経過時間 (検査施行回数)	病変部位	方法	上肢麻痺 の回復	主たる結果あるいは考察
Nelles ⁹⁶⁾ 1999	6 vs 3	<12W 計2回	皮質, 皮質下	PET	様々	はじめ, 患側SM1, 両側IPC, 健側SMA, 前頭前野および帯状回に麻痺手指使用時の賦活があり, 次に健側PMCのみに賦活を認めるようになった.
Marshall ⁹⁷⁾ 2000	8 vs 6	<1W, 3-6M 計2回	皮質下	fMRI	様々	急性期には健側SM1, 頭頂葉後部, 両側前頭前野に麻痺手指使用時の賦活を認めた. 回復の過程で, 健側に対する患側のSM1の賦活の強さに関する比率が上昇した.
Nelles ⁹⁸⁾ 2001	10 vs 5	<20D, <40D 計2回	皮質下	PET	不良	上肢訓練前に両側IPCで賦活を認め, 訓練後は両側IPC, PMCおよび患側SM1に賦活を認めた.
Calautti ⁹⁹⁾ 2001	5 vs 7	<4M, <12M 計3回	皮質下	PET	良好	はじめ, M1以外の, 両側半球の様々な運動領域で賦活を認め, 回復の過程で両側半球とも賦活領域は縮小した.
Carey ¹⁰⁰⁾ 2002	10 vs 9	0.8-21Y, 1-4D および リハ訓練後 計2回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	手指訓練前では健側半球に賦活を認めていたが, 約20回の訓練後には機能の回復とともに賦活部位は患側SM1, M1, S1およびPMCへ局在化した.
Feydy ¹⁰¹⁾ 2002	14	1-6M 計3回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	M1が病変を免れた場合, はじめ, 両側に広範囲に賦活を認めていたが, 回復の過程で患側SM1へ賦活部位が限局した. M1が病変に含まれていた場合, 持続して健側の賦活を認めた.
Small ¹⁰²⁾ 2002	12	1, 2, 3, 6M 計4回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	機能回復が良好な者では健側小脳で賦活を認めたが, 回復の悪い者では認めなかった.
Ward ¹⁰³⁾ 2003	8 vs 4	10-14D, 4W, 3-6M, 12M 6~10回	皮質下	fMRI	良好	課題施行時の, 運動野領域における賦活領域は機能の回復と関連して縮小した.
Nhan ¹⁰⁴⁾ 2004	8 vs 7	13-23D, 80-158D 計2回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	機能の改善と関連して両側感覚野における賦活が認められた.
Tombari ¹⁰⁵⁾ 2004	8 vs 8	<30D, <4M, <12M 計3回	皮質下	fMRI	様々	はじめ, 健側M1, SMA, 帯状回後部および両側PMCに認めた賦活部位が, 回復の過程で患側M1背側に限局した.
Jaillard ¹⁰⁶⁾ 2005	4 vs 12	<3W, <4M, <2Y 計3回	皮質 (M1)	fMRI	良好	はじめ, 健側半球と両側小脳に認めた賦活部位は, 回復の過程で患側M1, 腹側, 背側PMC, 健側小脳へ局在化した.
Takeda ¹⁰⁷⁾ 2007	5 vs 5	<25D, >35D 計2回	皮質, 皮質下	fNIRS	様々	はじめ, 両側SM1に賦活を認め, 麻痺上肢機能の回復とともに患側SM1に賦活を認めるようになった.
Marshall ¹⁰⁸⁾ 2009	23	2D, 3M 計2回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	脳卒中後早期における患側中心後回と帯状回後部での賦活の存在は, 機能回復に関わっていた.
Rehme ¹⁰⁹⁾ 2011	11	2D, 5D, 10D 計3回	皮質, 皮質下	fMRI	様々	脳卒中後10日での健側M1の賦活は, 運動障害が強い者において, 機能回復の程度と関連した.

Y: Years, 年, M: Months, 月, W: Weeks, 週, D: Days, 日, IPC: Inferior Parietal Cortex, 頭頂葉下部, M1: Primary Motor Cortex, 1次運動野, PMC: Premotor Cortex, 運動前野, S1: Primary Somatosensory Cortex, 1次感覚野, SM1: Primary Sensorimotor Cortex, 1次感覚運動野, SMA: Supplementary Motor Area, 補足運動野

いる。遡及的な研究によると、脳卒中発症後、早期の介入を行ったほうが機能予後を改善させる^{55)~61)}。発症後超早期、つまり発症から24時間以内にリハを始めることが有効であるか否かについては、一定の結論が得られていない。発症から24時間以内に座位、立位などのリハを開始して急性期の訓練量を多くすることにより、死亡率は変わらず、統計学的に有意とは言えないまでも、その後の機能予後が向上する傾向が認められたとする報告がある⁶²⁾⁶³⁾。

4. 脳卒中ユニットの有効性

脳卒中ユニット、脳卒中リハビリテーションユニットでは早期より、十分な量の、個別化された技術訓練を受けられる⁶⁴⁾。これらの専門病棟に入院した脳卒中患者は、従来型病棟での入院患者より退院時の機能が良好で、死亡率、介護依存度、施設入所率が低く、自宅復帰率が高い^{65)~68)}。

脳卒中治療ガイドライン2009において、「クモ膜下出血、ラクナ梗塞、深昏睡、発症前の日常生活動作(ADL)が不良な場合を除く脳卒中急性期の症例は、専門医療スタッフがモニター監視下で、濃厚な治療と早期からのリハを計画的かつ組織的に行う脳卒中専門病棟である stroke unit で治療をすることにより、死亡率の低下、在院期間の短縮、自宅退院率の増加、長期的な日常生活動作と quality of life (QOL) の改善を図ることができる(グレードA)」として推奨されている⁶⁹⁾。

5. その他

IV. で述べた「enriched environment」⁶⁶⁾⁷⁰⁾を臨床に当てはめるなら、リハを行う環境としては、刺激の少ないベッドサイドで漫然と行うよりは訓練室や屋外など、刺激の豊かな環境へできるだけすみやかに移行していくほうが脳卒中後の機能回復に良い影響を与えるかもしれない。筆者らの臨床経験においても、リハの効果に影響を与えるような、「enriched environment」による促進的効果が推察される症例が少なくなく、その有効性の科学的検証が望まれる。

VII. 治療的介入

今まで、リハの分野では国際障害分類でいう、「impairment (機能障害)」そのものよりも、「activity limitation・disability (活動制限・能力障害)」の

改善を目指して、代償的な動作・手段の獲得を図ることに重点が置かれてきたきらいがある。しかし、脳卒中後の大脳可塑性に関する知見を臨床に応用することで、最近では、機能障害そのものを改善させるような治療的介入もなされるようになってきた。

1. CI療法 (constraint-induced movement therapy, CIMT)

健常な手を拘束し、麻痺のある手を強制的に使用させる治療法である。使用依存的に大脳可塑性を高めることで、大脳皮質の再構成を促す。この治療法の実験医学的根拠は、IV. で述べたリスザルの実験である。つまり、リスザルの1次運動野の手指領域と手・前腕領域に脳梗塞を起こした後、健常な手を拘束して麻痺のある手を強制的に使用させるような課題を施すと、梗塞周囲の部位で、発症以前は肘や肩を支配していた領域が、手指を支配する領域に置き換わったというものである³¹⁾³²⁾⁷¹⁾。有名なEXCITE研究で示されているように、CIMTは、慢性期においては従来の治療法より有効である⁷²⁾。急性期では従来の治療法と比べて、有効であるというエビデンスは得られていない⁷³⁾。

2. 反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)

健常な脳では脳梁を介して両側半球は抑制し合い興奮性の均衡を保っていると考えられているが、脳卒中後には健側半球から患側半球へ働く脳梁を介した抑制が異常に亢進し、これが運動機能の回復を阻害しているのではないかという仮説³⁹⁾にもとづく治療法である。rTMSを施行することによって、健側運動野を抑制させるか、患側運動野を促進させることで、脳卒中後に崩れた、半球間の興奮性の均衡を健常な状態に近づける。これまで多くの研究により、急性期でも慢性期でも、治療の有効性が示されている^{74)~78)}。今までに報告されている、脳卒中後の上肢麻痺に対するrTMSの治療的介入に関する研究の概要を表3に示す。

我々の施設では脳卒中後の上肢麻痺を有する患者に対してrTMSと、CIMTに準じた集中的作業療法を組み合わせた治療的介入を行ってきた。くわえて、脳卒中後の失語症患者に対してもrTMSと集中的言語療法を組み合わせた治療的介入を

行ってきた。これらの介入により、今まで多くの患者で麻痺上肢機能および失語症の改善を認め、ひいてはADL, QOLの改善に至っている。脳卒中後の機能障害に苦しむ、より多くの患者に対してさらなる介入を行っていく予定である。上肢麻痺以外でのrTMSの研究として、失語症および半側空間無視に対するrTMSの治療的介入の概要を、我々の施設の報告を含めて表4および表5に示す。これらの研究でも、健側半球の特定領域を抑制させるか、患側半球の特定領域を促進させる手法によって、rTMSが施行されている。

3. 再生医療

脳卒中治療における再生医療は、失われた神経

細胞の機能を幹細胞の移植、あるいは生体に存在する神経再生機構の促進によって補う治療である。生体では、神経細胞が損傷を受けた際、失われた機能は残存する神経細胞によってのみ代償されるわけではない。II. で述べたラットの実験と同様に、ヒトにおいても、脳卒中後の傷害部位で神経新生が生じることが分かっており、機能回復にかかわっていると考えられている⁷⁹⁾。しかし、新生した神経細胞によって補われる再生部位はかなり限られたものである可能性が高く²²⁾、失われた機能の多くを回復するためには再生医療が有効であるかもしれない。脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞の移植はrandomized controlled trial (RCT)

表3. 脳卒中後の上肢麻痺に対するrTMS研究

著者 (出版年)	症例数	発症後の 経過時間	病変 部位	刺激方法	主たる結果
Khedr ¹¹⁰⁾ 2005	52 (rTMS群26名 vs プラセボ群26名)	7D	皮質, 皮質下	患側M1, 高頻度 (3 Hz)	rTMSを行った群の方がプラセボ群に比べ、麻痺上肢機能の改善が良好であった。
Mansur ⁷⁴⁾ 2005	10 vs 6 (同一症例で刺激 方法を変更)	<12M	皮質, 皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz), プラセボ刺激, 健側PMC 低頻度 (1 Hz)	脳卒中患者で健側M1に低頻度rTMSを行った時に麻痺上肢機能の改善を認めた。健側PMCにrTMSを行った時も、麻痺上肢機能は良い傾向にあった。健常者に施行しても上肢機能に変化はなかった。
Takeuchi ⁷⁵⁾ 2005	20 (rTMS群10名 vs プラセボ群10名)	6-60M	皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz)	健側M1への低頻度rTMSにより、健側半球から患側半球へに対する、脳梁を介した抑制が減弱し、それに関連して麻痺上肢機能が改善した。
Fregni ⁷⁶⁾ 2006	15 (rTMS群10名 vs プラセボ群5名)	1-11Y	皮質, 皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz)	健側M1に低頻度rTMSを施行した群で、麻痺上肢機能の改善を認めた。効果は2週間持続した。
Kim ⁷⁷⁾ 2006	15 (rTMS後プラセボ 刺激群8名 vs プラセボ刺激後 rTMS群7名)	6-41M	皮質, 皮質下	患側M1, 高頻度 (10 Hz) (刺激後に手指 運動訓練を施行)	患側M1高頻度rTMSにより、患側運動野の興奮性が亢進し、その興奮性に関連して麻痺側上肢機能は改善した。
Liepert ¹¹¹⁾ 2007	12 (同一症例で刺激 方法を変更)	7D	皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz), プラセボ刺激	rTMS群でのみ麻痺上肢機能の改善を認めた。
Malcom ¹¹²⁾ 2007	19 (rTMS+CIMT群 9名 vs プラセボ刺激 +CIMT群10名)	4Y	皮質, 皮質下	患側M1, 高頻度 (20 Hz), プラセボ刺激	患側M1への高頻度rTMSにより患側運動野の興奮性の亢進を認めたが、プラセボ刺激では認めなかった。しかし、麻痺上肢機能の改善には違いを認めなかった。
Pomeroy ¹¹³⁾ 2007	24 (rTMSの有無, 肘の屈曲伸展運動 の施行の有無で 4群に分けた)	<12W	皮質, 皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz), プラセボ刺激	rTMSを施行し、麻痺上肢の屈曲伸展運動を行った群で上腕二頭筋と上腕三頭筋の筋収縮力に改善を認めた。

表3. (脳卒中後の上肢麻痺に対するrTMS研究の続き)

Dafotakis ¹¹⁴⁾ 2008	12 (同一症例で刺激 方法を変更)	1-4M	皮質下	健側M1, 頭頂部低頻度 (1 Hz)	健側M1に低頻度刺激を行うと麻痺側上肢 の把持と拳上の機能に改善を認めた。
Kirton ¹¹⁵⁾ 2008	10 (平均13.25歳の小 児、rTMS群5名 vs プラセボ群5名)	>2Y	皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz)	小児脳卒中患者に健側M1低頻度rTMSを 施行しても麻痺上肢機能の改善を認めた。 有害事象は認めなかった。
Nowak ¹¹⁶⁾ 2008	15 (同一症例で刺激 方法を変更)	4W-4M	皮質下	健側M1, 頭頂部低頻度 (1 Hz)	健側M1に低頻度刺激を行うと麻痺側上肢 の把持と手指の運動に改善を認めた。また fMRIで、麻痺手指使用時の賦活部位が 健常者の賦活様式と同様になった。
Takeuchi ¹¹⁷⁾ 2008	20 (rTMS群10名 vs プラセボ群10名)	7-121M	皮質下	健側M1, 低頻度 (刺激後つまみ動 作訓練を施行)	rTMSを行った群で患側運動野の興奮性が 亢進し、つまみ動作訓練の効果が大きかつ た。
Ameli ¹¹⁸⁾ 2009	29 (同一症例で刺激 方法を変更)	1-88W	皮質, 皮質下	患側M1, 頭頂部高頻度 (10 Hz)	皮質下のみで脳卒中病変のある者では患 側M1高頻度により麻痺側上肢機能の改善 を認めた。fMRIで検出した患側M1の賦 活と機能の改善度は相関した。
Khedr ¹¹⁹⁾ 2009	36 (1Hz群12名 vs 3Hz群12名 vs プラセボ群12名)	7-20D	皮質, 皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz), 患側M1, 高頻度 (3 Hz), 患側M1, プラセボ刺激	rTMSを行った群で麻痺上肢機能の改善を 認めた。健側M1に低頻度rTMSを行った 方が患側M1に高頻度rTMSを行うよりも 麻痺上肢機能は改善した。
Chang ¹²⁰⁾ 2010	28 (rTMS群18名 vs プラセボ群10名)	<1M	皮質, 皮質下	患側M1, 高頻度 (10 Hz) (刺激後に上肢機 能訓練を施行)	rTMSを行った群で麻痺上肢機能の改善を 認めた。改善は3ヵ月以上継続した。
Emara ¹²¹⁾ 2010	60 (1Hz群20名 vs 3Hz群20名 vs プラセボ群20名)	2-13.5M	皮質, 皮質下	健側M1, 低頻度 (1 Hz), 患側M1, 高頻度 (5 Hz), 健側M1, プラセボ刺激	rTMSを施行した群で麻痺上肢機能に改善 を認めた。効果は3ヵ月持続した。健側 M1に低頻度rTMSを施行した群が患側M1 に高頻度rTMSを施行した群より麻痺手指 の動きの改善が良い傾向にあった。
Kakuda ⁷⁸⁾ 2010	15	13-127M	皮質, 皮質下	健側M1低頻度 (1 Hz) (刺激後に集中的 作業療法)	rTMSと集中的作業療法の併用療法により 、麻痺上肢機能に改善を認めた。また、 麻痺上肢の痙性が軽減した。
Kakuda ¹²²⁾ 2011	39	12.5-88M	皮質, 皮質下	健側M1低頻度 (1 Hz) (刺激後に集中的 作業療法)	rTMSと集中的作業療法の併用療法による 麻痺上肢機能の改善効果と、痙性の軽減 した状態は介入後4週間以上持続してい た。

Y: Years, 年, M: Months, 月, W: Weeks, 週, D: Days, 日, CIMT: constraint-induced movement therapy, CI療法, M1: Primary Motor Cortex, 1次運動野, PMC: Premotor Cortex, 運動前野

として臨床応用が報告されている。統計学的には有意ではないような機能改善は認められた⁸⁰⁾。また、induced pluripotent stem (iPS) 細胞の移植は動物実験で試みられている⁸¹⁾。今後の臨床応用が期待される。

4. Brain-machine interfaces (BMI)

BMIとは運動や感覚に関わる脳活動を用いて外部機器を制御する技術である。特定の脳活動に

よって、機械を介して発揮される機能(たとえば、患側一次運動野にある錐体細胞の興奮によって麻痺のある手を動かすなど)の精確性を被検者にフィードバックすることによって、より精確な機能を得るための学習を行うことができ、機能の回復が期待される⁸²⁾。

表4. 脳卒中後の失語症に対するrTMS研究

著者 (出版年)	症例数	発症後の 経過時間	刺激方法	主たる結果
Naeser ¹²³⁾ 2005	1	6.5Y	右半球BA44, BA45, BA22 およびM1, 低頻度 (1 Hz) その後, 最も効果のある部位 に低頻度 (1 Hz)	右半球BA45に対するrTMSにより呼 称の機能に改善を認めた。
Naeser ¹²⁴⁾ 2005	4	5-11Y	右半球IFG三角部, 低頻度 (1 Hz)	rTMSにより呼称の機能に改善を認め た。効果は2 ヶ月以上持続した。
Martin ¹²⁵⁾ 2009	2	10Y, 2Y	右半球IFG三角部, 低頻度 (1 Hz)	失語症が改善した例ではrTMS後に左 半球の病変周囲部と左SMAに賦活を 認めた。改善しなかった例では介入 前に右IFGに強く活性を認め、rTMS 後には両側SMAに活性を認めてい た。
Kakuda ¹²⁶⁾ 2010	2 (感覚性失語患者)	7M, 8M	CP5 (ウェルニッケ野), 低頻度 (1 Hz)	ウェルニッケ野に対する低頻度rTMS によって、聴覚理解および呼称の機 能が改善した。
Kakuda ¹²⁷⁾ 2010	4	5-28M	F7あるいはF8 (fMRI上, 復唱課題で, 最も 賦活される領域の対側半球に おける相同部位, 低頻度 (1 Hz))	fMRI上, 復唱課題で, 最も賦活され る領域の対側半球における相同部位 に低頻度rTMSを施行することによっ て、言語機能の改善を認めた。
Jung ¹²⁸⁾ 2010	1 (右基底核の 脳内出血後に 交叉性失語を 発症した患者)	3Y	P3低頻度 (1 Hz)	左外側溝に対する低頻度rTMSによっ て呼称の機能に改善を認めた。fMRI 上, rTMS後に, 右IFG, ウェルニッ ケ野および頭頂葉に賦活を認めた。
Hamilton ¹²⁹⁾ 2010	1	7Y	右半球M1, BA44, DP BA45, DA BA45, BA44/45および BA47, 低頻度 (1 Hz) その後, 最も効果のある部位 に低頻度 (1 Hz)	低頻度rTMSを施行した6部位のうち, DP BA45 (右下前頭回三角部背後部) でのみ呼称機能の改善を認めた。続 いて10日間, rTMSをDP BA45に施行 したところ, 呼称とともに命題言語 においても機能の改善を認めた。
Weiduschat ¹³⁰⁾ 2011	10 (rTMS群6名 vs プラセボ群4名)	18-97D	右半球IFG三角部, 頭頂部, 低 頻度 (1 Hz)	亜急性期において, rTMS施行群では 失語症の機能検査で改善を認めた。
Barwood ¹³¹⁾ 2011	12 (rTMS群6名 vs プラセボ群6名)	2-6Y	右半球IFG三角部, 低頻度 (1 Hz), プラセボ刺激	rTMS施行群では聴覚理解および呼称 の機能に改善を認めた。効果は2 ヶ 月以上持続した。
Barwood ¹³²⁾ 2011	12 (rTMS群6名 vs プラセボ群6名)	2-10Y	右半球IFG三角部, 低頻度 (1 Hz), プラセボ刺激	rTMS施行群では失語症の機能検査に 改善を認めた。

Y: Years, 年, M: Months, 月, W: Weeks, 週, D: Days, 日, BA: Brodmann Area, ブロードマン領域,
IFG: Inferior Frontal Gyrus, 下前頭回, M1: Primary Motor Cortex, 1次運動野, SMA: Supplementary Motor Area, 補足運動野,
CP5, P6, F7, F8, P3; 国際10/20法による脳波測定部位
DP BA45: the dorsal posterior BA45, DA BA45: the dorsal anterior BA45

Ⅷ. 今後の展望と課題

ここまで、基礎医学および臨床医学における、脳卒中後の大脳可塑性に関する最近の研究について述べてきた。Ⅶ. で述べた治療的介入方法の中で、CIMTとrTMSは有効性が認められ、臨床応用が盛んに行われている介入方法である。しかしながら、現時点ではこの二つの介入方法が対象とする機能障害はおもに上肢麻痺に限定される。というも、基礎医学研究にしても臨床医学研究にしても、研究の対象にしている機能障害は上肢麻痺が多く、得られる知見も上肢麻痺に関するものであるためである。脳卒中後の機能障害としては、上肢麻痺以外にも歩行障害、嚥下障害、感覚障害および高次脳機能障害といったさまざまな種類があり、これら、上肢麻痺以外の機能障害に関わる大脳可塑性の研究も取り組んでいく必要がある。

また、上肢麻痺の重症度について、rTMSやCIMTは比較的軽度の麻痺を有する患者を対象としており、重度の麻痺を有する患者に対してはほとんど行われていない。Ⅴ. で述べたように脳卒中による障害の程度によって、機能回復の様式が異なると推測されている。障害の程度が大きいつき、大脳でどのような可塑的变化が生じるのかを

明らかにすることで、重度の上肢麻痺に対する、治療的介入法の開発も期待される。

文 献

- 1) 厚生労働省[Internet].平成22年人口動態統計月報年計(概数)の概況.
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai10/kekka03.html.[accessed 2011-12-10]
- 2) 厚生労働省[Internet].平成22年国民生活基礎調査の概況.
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/4-2.html.[accessed 2011-12-10]
- 3) Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: Making waves. *Ann Neurol* 2006; 59: 735-42.
- 4) Bolz J, Uziel D, Muhlfriedel S, Gullmar A, Peuckert C, Zarbalis K, et al. Multiple roles of ephrins during the formation of thalamocortical projections: Maps and more. *J Neurobiol* 2004; 59: 82-94.
- 5) Carmichael ST, Archibeque I, Luke L, Nolan T, Momiy J, Li S. Growth-associated gene expression after stroke: Evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex. *Exp Neurol* 2005; 193: 291-311.
- 6) Carmichael ST, Chesselet MF. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci* 2002 ; 22: 6062-70.

表5. 脳卒中後の半側空間無視に対するrTMS研究

著者 (出版年)	症例数	発症後の 経過時間	刺激方法	主たる結果
Oliveri ¹³³⁾ 2001	7 (同一症例で刺激 方法を変更)	1-48W	健側P5あるいは P6, 高頻度 (25 Hz), プラセボ刺激	健側頭頂葉後部に対して高頻度rTMSを行った群で一過性に半側空間無視の改善を認めた.
Brighina ¹³⁴⁾ 2003	3	3-5M	健側P5, 低頻度 (1 Hz)	健側頭頂葉後部に対して低頻度rTMSを行ったところ, 半側空間無視の改善を認めた. 効果は15日以上持続した.
Shindo ¹³⁵⁾ 2006	2	6M	健側P5, 低頻度 (0.9 Hz)	健側頭頂葉後部に対して低頻度rTMSを行ったところ, 半側空間無視の改善を認めた. 効果は6週間以上持続した.
Song ¹³⁶⁾ 2009	14 (rTMS群7名 vs コントロール群7名)	15-60D	健側P3, 低頻度 (0.5 Hz)	健側頭頂葉後部に対して低頻度rTMSを行ったところ, 半側空間無視の改善を認めた. 効果は2週間以上持続した.
Lim ¹³⁷⁾ 2010	14 (rTMS群7名 vs コントロール群7名)	9-470D	健側P5, 低頻度 (1 Hz) (刺激後に行動療法 を施行)	健側頭頂葉後部に対して低頻度rTMSを施行し, 併用して行動療法を行ったところ, 半側空間無視の改善を認めた.

Y: Years, 年, M: Months, 月, W: Weeks, 週, D: Days, 日, P3, P5, P6; 国際10/20法による脳波測定部位

- 7) Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Enhanced neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery with D-amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1998 ; 29: 2381, 93; discussion 2393-5.
- 8) Steward O. The process of reinnervation in the dentate gyrus of adult rats: Gene expression by neurons during the period of lesion-induced growth. *J Comp Neurol* 1995; 359: 391-411.
- 9) Carmichael ST, Wei L, Rovainen CM, Woolsey TA. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 910-22.
- 10) Harris KM. Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 343-8.
- 11) Brown CE, Li P, Boyd JD, Delaney KR, Murphy TH. Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke. *J Neurosci* 2007; 27: 4101-9.
- 12) Brown CE, Aminoltejari K, Erb H, Winship IR, Murphy TH. In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. *J Neurosci* 2009; 29: 1719-34.
- 13) Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Neurogenesis in the adult ischemic brain: Generation, migration, survival, and restorative therapy. *Neuroscientist* 2005; 11: 408-16.
- 14) Lichtenwalner RJ, Parent JM. Adult neurogenesis and the ischemic forebrain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1-20.
- 15) Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 2003; 26: 248-54.
- 16) Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, Divoux D, Nouvelot A, MacKenzie ET, et al. A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 643-51.
- 17) Studer L, Cséte M, Lee SH, Kabbani N, Walikonis J, Wold B, et al. Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. *J Neurosci* 2000; 20: 7377-83.
- 18) Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci* 2001; 21: 9733-43.
- 19) Nadareishvili Z, Hallenbeck J. Neuronal regeneration after stroke. *N Engl J Med* 2003; 348: 2355-6.
- 20) Tsai PT, Ohah JJ, Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, et al. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. *J Neurosci* 2006; 26: 1269-74.
- 21) Carmichael ST. Themes and strategies for studying the biology of stroke recovery in the poststroke epoch. *Stroke* 2008; 39: 1380-8.
- 22) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963-70.
- 23) Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW. Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke* 1996; 27: 1105-9; discussion 1109-11.
- 24) Hagemann G, Redecker C, Neumann-Haefelin T, Freund HJ, Witte OW. Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Ann Neurol* 1998; 44: 255-8.
- 25) Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 861-72.
- 26) Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 97-107.
- 27) Luo L, Rodriguez E, Jerbi K, Lachaux JP, Martinerie J, Corbetta M, et al. Ten years of nature reviews neuroscience: Insights from the highly cited. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 718-26.
- 28) Butts DA, Kanold PO, Shatz CJ. A burst-based "hebbian" learning rule at retinogeniculate synapses links retinal waves to activity-dependent refinement. *PLoS Biol* 2007; 5: e61.
- 29) Hebb DO. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons; 1949.
- 30) Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci* 2001; 21: 5272-80.
- 31) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791-4.
- 32) Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1000-19.
- 33) Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004; 24: 1245-54.
- 34) Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 697-709.
- 35) Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences

- functional outcome of cerebral infarction in rats. *Stroke* 1995; 26: 644-9.
- 36) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-7.
 - 37) Mano Y, Morita Y, Tamura R, Morimoto S, Takayanagi T, Mayer RF. The site of action of magnetic stimulation of human motor cortex in a patient with motor neuron disease. *J Electromyogr Kinesiol* 1993; 3: 245-50.
 - 38) Dimyan MA, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 125-35.
 - 39) Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-9.
 - 40) Ward NS. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Postgrad Med J* 2005; 81(958): 510-4.
 - 41) Eliassen JC, Boespflug EL, Lamy M, Allendorfer J, Chu WJ, Szaflarski JP. Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: A review. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 427-50.
 - 42) Kato H, Izumiya M, Koizumi H, Takahashi A, Itoyama Y. Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: A comparison with functional MRI. *Stroke* 2002; 33: 2032-6.
 - 43) Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1909-22.
 - 44) Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol* 1998; 80: 3321-5.
 - 45) Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: Role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem* 2000; 74: 27-55.
 - 46) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79:1117-23.
 - 47) Langhammer B, Stanghelle JK. Bobath or motor relearning programme? A comparison of two different approaches of physiotherapy in stroke rehabilitation: A randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2000; 14: 361-9.
 - 48) Sivenius J, Pyorala K, Heinonen OP, Salonen JT, Riekkinen P. The significance of intensity of rehabilitation of stroke—a controlled trial. *Stroke* 1985; 16: 928-31.
 - 49) Richards CL, Malouin F, Wood-Dauphinee S, Williams JJ, Bouchard JP, Brunet D. Task-specific physical therapy for optimization of gait recovery in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 612-20.
 - 50) Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: More is better? *Physiother Res Int* 1996; 1: 75-88.
 - 51) Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997; 28: 1550-6.
 - 52) Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 191-6.
 - 53) Cooke EV, Mares K, Clark A, Tallis RC, Pomeroy VM. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010; 8: 60.
 - 54) Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003; 34: 987-93.
 - 55) Bourestom NC. Predictors of long-term recovery in cerebrovascular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1967; 48: 415-9.
 - 56) Anderson TP, Bourestom N, Greenberg FR, Hildyard VG. Predictive factors in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1974; 55: 545-53.
 - 57) Hayes SH, Carroll SR. Early intervention care in the acute stroke patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 319-21.
 - 58) Shah S, Vanclay F, Cooper B. Predicting discharge status at commencement of stroke rehabilitation. *Stroke* 1989; 20: 766-9.
 - 59) Cifu DX, Stewart DG. Factors affecting functional outcome after stroke: A critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(5 Suppl 1): S35-9.
 - 60) Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 695-700.
 - 61) Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, et al. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006; 38: 113-7.
 - 62) Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): Phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39: 390-6.
 - 63) Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: Further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke* 2011; 42: 153-8.

- 64) Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM. Stroke rehabilitation 2007: What should it be? *Int J Stroke* 2007; 2: 191-200.
- 65) Evans RL, Connis RT, Hendricks RD, Haselkorn JK. Multidisciplinary rehabilitation versus medical care: A meta-analysis. *Soc Sci Med* 1995; 40: 1699-706.
- 66) Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 147-59.
- 67) Indredavik B. Stroke unit care is beneficial both for the patient and for the health service and should be widely implemented. *Stroke* 2009; 40: 1-2.
- 68) Zhu HF, Newcommon NN, Cooper ME, Green TL, Seal B, Klein G, et al. Impact of a stroke unit on length of hospital stay and in-hospital case fatality. *Stroke* 2009; 40: 18-23.
- 69) 日本脳卒中学会 [Internet]. 脳卒中治療ガイドライン 2009. http://www.jsts.gr.jp/guideline/018_020.pdf [accessed 2011-12-10]
- 70) Johansson BB. Environmental influence on recovery after brain lesions—experimental and clinical data. *J Rehabil Med* 2003; 41 Suppl: 11-6.
- 71) Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2144-9.
- 72) 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.
- 73) Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO, et al. Very early constraint-induced movement during stroke rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology* 2009; 73: 195-201.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1471-6.
- 78) 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; 33: 339-45.
- 79) Jin K, Wang X, Xie L, Mao XO, Zhu W, Wang Y, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13198-202.
- 80) Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol* 2005; 57: 874-82.
- 81) Kawai H, Yamashita T, Ohta Y, Deguchi K, Nagotani S, Zhang X, et al. Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1487-93.
- 82) Nicolelis MA, Lebedev MA. Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 530-40.
- 83) Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
- 84) Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181-9.
- 85) Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 1998; 29: 112-22.
- 86) Cramer SC, Moore CI, Finklestein SP, Rosen BR. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct. *Stroke* 2000; 31: 668-71.
- 87) Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: Evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 2001; 32: 1134-9.
- 88) Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 14518-23.
- 89) Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: A cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430-48.
- 90) Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, Hallett M, Cohen LG. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann Neurol* 2003; 54: 464-72.

- 91) Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 2003; 34: e23-8.
- 92) Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004; 127: 747-58.
- 93) Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791-808.
- 94) Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006; 129: 809-19.
- 95) Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Kust J, Karbe H, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 236-46.
- 96) Nelles G, Spiekramann G, Jueptner M, Leonhardt G, Muller S, Gerhard H, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: A serial positron emission tomographic activation study. *Ann Neurol* 1999; 46: 901-9.
- 97) Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31: 656-61.
- 98) Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage* 2001; 13: 1146-54.
- 99) Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marie RM, Baron JC. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: Changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport* 2001; 12: 3883-6.
- 100) Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 2002; 125: 773-88.
- 101) Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: Recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610-7.
- 102) Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002; 125: 1544-57.
- 103) Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: A longitudinal fMRI study. *Brain* 2003; 126: 2476-96.
- 104) Nhan H, Barquist K, Bell K, Esselman P, Odderson IR, Cramer SC. Brain function early after stroke in relation to subsequent recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 756-63.
- 105) Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albuher JF, Tardy J, et al. A longitudinal fMRI study: In recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage*. 2004; 23: 827-39.
- 106) Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 2005; 128: 1122-38.
- 107) Takeda K, Gomi Y, Imai I, Shimoda N, Hiwatari M, Kato H. Shift of motor activation areas during recovery from hemiparesis after cerebral infarction: a longitudinal study with near-infrared spectroscopy. *Neurosci Res* 2007; 59: 136-44.
- 108) Marshall RS, Zarahn E, Alon L, Minzer B, Lazar RM, Krakauer JW. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke. *Ann Neurol* 2009; 65: 596-602.
- 109) Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex* 2011; 21: 756-68.
- 110) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 466-8.
- 111) Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: A double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 461-5.
- 112) Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, Gonzalez Rothi LJ, Wu S, Reid K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: An exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 707-15.
- 113) Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, Donaldson C, Nayak V, Miller S. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: A randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21: 509-17.
- 114) Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008; 211: 407-12.

- 115) Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon AM, Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: A randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 507-13.
- 116) Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Kust J, Karbe H, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 741-7.
- 117) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008; 40: 298-303.
- 118) Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009; 66: 298-309.
- 119) Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323-30.
- 120) Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010; 42: 758-64.
- 121) Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1203-9.
- 122) 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.
- 123) Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: An open-protocol study. *Brain Lang* 2005; 93: 95-105.
- 124) Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient--case report. *Neurocase* 2005; 11: 182-93.
- 125) Martin PI, Naeser MA, Ho M, Doron KW, Kurland J, Kaplan J, et al. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang* 2009; 111: 20-35.
- 126) Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, Watanabe M. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: Case series of two post-stroke Japanese patients. *Brain Inj* 2010; 24: 1113-7.
- 127) Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M, Senoo A. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: A case series pilot study. *Int J Neurosci* 2010; 120: 60-6.
- 128) Jung TD, Kim JY, Lee YS, Kim DH, Lee JJ, Seo JH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with chronic crossed aphasia: fMRI study. *J Rehabil Med* 2010; 42: 973-8.
- 129) Hamilton RH, Sanders L, Benson J, Faseyitan O, Norise C, Naeser M, et al. Stimulating conversation: Enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang* 2010; 113:45-50.
- 130) Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: A randomized controlled pilot study. *Stroke* 2011; 42: 409-15.
- 131) Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol* 2011; 18: 935-43.
- 132) Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan J, et al. The effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes. *NeuroRehabilitation* 2011; 28: 113-28.
- 133) Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 2001; 57: 1338-40.
- 134) Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett* 2003; 336: 131-3.
- 135) Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med* 2006; 38: 65-7.

- 136) Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: A pilot study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 162-5.
- 137) Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: An open-label pilot study. *J Rehabil Med* 2010;42: 447-52.