

TMS/tDCS 等の非侵襲的脳刺激療法とリハビリテーション応用

Non-invasive brain stimulation (TMS/tDCS) and Rehabilitation approach

○ 松田雅弘（植草学園大学）万治淳史（埼玉みさと総合リハビリテーション病院）

網本和（首都大学東京大学院）和田義明（玉川病院）稲葉彰（関東中央病院）

Tadamitsu MATSUDA, Uekusa Gakuen University
Atsushi MANJI, Saitama Misato Sogo Rehabilitation Hospital
Kazu AMIMOTO, Tokyo Metropolitan University
Yoshiaki WADA, Tamagawa Hospital
Akira INABA, Kanto Central Hospital

Abstract: The aim of this study was to clarify and compare the efficacies of rehabilitation using transcranial direct current stimulation (DCS) and continuous theta burst stimulation (cTBS) which is a form of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in convalescing stroke and parkinson disease patients. For both types of stimuli, kinetic analysis and performance analysis of upper limb motor paralysis showed a increase in speed of movement, and a certain improvement in performance was observed. Both stimuli resulted in significant improvement compared with a sham stimulus. There was not a significantly large difference between the two stimuli in the improvement of movement, and change in speed of movement and performance was observed with both stimuli. Improvement of movement speed due to the reduction of excessive tension caused by spasticity was observed. Parkinson disease improved gait speed and step length. It is suggested that performance was improved because movement became smoother.

Key Words: Non-invasive brain stimulation, Rehabilitation, TMS, tDCS

1. はじめに

1.1 脳卒中・パーキンソン病患者への非侵襲的脳刺激療法

近年，脳卒中後遺症患者に対して経頭蓋反復磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS）を用いて，麻痺側上肢の麻痺の改善に関する報告がみられる．さらに，rTMS と理学療法や作業療法のアプローチと組み合わせることで，大きな機能的な改善が期待できる．rTMS は麻痺側上肢の機能改善以外にも，半側空間無視の改善などの報告もみられ，直接的に脳へ磁気刺激を加え，脳卒中後の病状改善に有効的である報告が数多い．また，経頭蓋直流刺激(Transcranial Direct Current Stimulation ; tDCS)も，近年多くの脳卒中後遺症の患者に対する研究成果が報告されている．tDCS は，頭皮上の一次運動野（病巣側）に陽極電極，反対側の一次運動野（非病巣側）に陰極電極を置き，1～2mA の直流電流を 20 分間通電する．これにより病巣側大脳の運動野の興奮性を増加させ，非病巣側大脳の運動野には抑制をかけることができ，大脳半球間の抑制のアンバランスを修正でき，脳の可塑的变化を促進するとされる．中枢性運動障害のパーキンソン病（Parkinson disease : PD）でも一次運動野を刺激することによる上肢の運動緩慢の改善や，皮質脊髄性の興奮性の向上，ジストニアに対する有効性などの報告が見られる．このように両刺激とも中枢神経疾患の機能障害に関する知見は増大し，リハビリテーション応用が模索されている．

tDCS は rTMS に比べると刺激している脳の領域が広くて，正確にどこを刺激しているかよくわからないという問題がある．そのため，脳の機能を詳細に調べようという研究には不向きかもしれないが，利点としては磁気刺激に比べるとずっと日常的に利用可能な装置なため，実際に患者に対する治療装置として実用的なものになる可能性がある．リハビリテーションと組み合わせることで，中枢神経系の可塑的な変化を相乗的に増大することが考えられる．そのため，脳刺激後の効果検証を実施し，その効果をどのように

リハビリテーションに応用していくべきか，今後の検討課題だと考えられる．

1.2 目的

経頭蓋直流刺激（tDCS）と，経頭蓋反復磁気刺激（rTMS）の 1 種である continuous theta burst stimulation (cTBS) が回復期または慢性期脳卒中後の患者の治療効果に関して，特に身体機能のみならず運動学的な側面に関して検討することを目的とした．脳刺激に関する効果検証は数多く報告されているが，脳卒中の慢性期（発症後 180 日経過）以降の患者での効果が多く，回復期（発症後約 30～180 日）の期間の効果に関しては十分ではない．そのため，脳卒中後の回復期患者に対しても，脳刺激の効果を明らかにすることを目的とした．

PD 患者に関する研究では，起立・歩行動作障害を呈する PD 患者に対し，tDCS と同様の電極の配置で最初だけ電流の流れる偽刺激（sham 刺激）をランダムに実施し，PD 患者における tDCS が歩行動作に及ぼす影響について検討することを目的とした．

2. 方法

2.1 脳卒中後運動麻痺症例の非病巣側運動野に対する cTBS が運動麻痺および運動パターンに与える効果-運動学的検討-

対象は回復期リハビリテーション病院入院中の初発脳卒中後片麻痺患者 6 名とした．対象には cTBS(100Hz 磁気刺激の 3 連発刺激を每秒 5 回，40 秒間で計 600 回の刺激)による刺激と Sham 刺激を別日(1～2 週間間隔で順番はランダム)に行った．刺激方法は図 1 に示す通りで，cTBS は非病巣側大脳運動野の非麻痺側背側骨間筋の対応領域同定後，同部位の刺激部位として，次に運動時閾値の測定を行い，閾値の 80% を刺激強度として設定した．Sham 刺激は場所の同定，閾値の測定などの手順は cTBS と同様とし，刺激

入力時のみコイルの向きを垂直にして，磁気刺激の入力がされないように設定した．刺激には磁気刺激装置 MagPro (Magventure 社製) を使用した．

評価は cTBS, Sham 刺激それぞれの前後に患者に座位にて手関節背屈運動，母指外転運動，肩関節外転運動を行わせ，運動をデジタルビデオカメラ (Sony 社製) にて撮像した．運動学的分析には動画解析ソフト FrameDiasIV (DKH 社製) を使用し，各試行における手関節背屈・母指 CM 関節・肩関節外転の最大運動角度，平均運動角速度を算出した．各関節運動は 2 回ずつ実施した．

座圧の測定については運動試行中の圧分布の測定を行い，左右殿部荷重量を分析した．Laterality index (非麻痺側臀部荷重量-麻痺側臀部荷重量) / [非麻痺側臀部荷重量 + 麻痺側臀部荷重量] を算出し，臀部荷重の対称性の変化について検討した．

統計学的分析は各試行の分析によって得られた最大運動角度，平均各速度を指標として cTBS・Sham 刺激前後での各指標の改善率を算出，2 回分のデータの平均値を代表値として用いて，Wilcoxon 符号付き順位和検定によって，cTBS・Sham 刺激前後での改善率の比較を行った．有意水準は $p=0.05$ とし，統計には SPSS を使用した．



figure.1 cTBS

2.2 脳卒中後運動麻痺症例の両側運動野に対する tDCS が運動麻痺改善に与える効果-運動学的検討・パフォーマンス課題による検討-

対象は回復期リハビリテーション病院入院中の脳卒中後片麻痺患者，慢性期脳卒中後片麻痺患者の各 5 名の計 10 名であった．対象には非病巣側運動野の非麻痺側背側骨間筋の対応領域同定後，tDCS (1mA, 20 分間) を両側の運動野 (陽極：病巣側，陰極：非病巣側) に実施した (図 2)．運動前後に座位にて手関節背屈運動，母指外転運動を行わせ，運動をデジタルビデオカメラにて撮像した．運動学的分析には FrameDiasIV (DKH 社製) を使用し，各施行における手関節背屈・母指 CM 関節の最大運動角度，平均運動各速度を算出した．パフォーマンステストとして Box and Block test (BBT) を実施した．



figure.2 tDCS

2.3 脳卒中後運動麻痺症例に対する脳刺激治療の検討-同一症例に対する cTBS と tDCS 実施症例報告

対象は回復期リハビリテーション病院入院中の脳卒中後片麻痺患者 1 名 (45 歳男性，左放線冠脳梗塞，発症後 30 日経過，BRS 上肢 V，手指 III) であった．同一被験者に対して別日に cTBS と tDCS を実施し，前後で手関節背屈運動，母指外転運動を行わせ，運動をデジタルビデオカメラ (Sony 社製) にて撮像した．運動学的分析には動画解析ソフト FrameDiasIV (DKH 社製) を使用し，各試行における手関節背屈・母指 CM 関節の最大運動角度，平均運動角速度を算出した．パフォーマンステストとして Box and Block test (BBT) を実施した．

2.4 パーキンソン病患者に対する tDCS が歩行能力に与える影響

対象は PD 患者 6 名 (平均年齢 77.2 歳：70～86 歳) とし，ホーンヤールの分類 III：2 名，IV：4 名，指示理解が可能な者，重度の認知症がない者とした．パーキンソン病と診断されてからの平均期間は 10.8 ± 3.1 年 (7～15 年) であった．

tDCS による刺激は DC Stimulator (Neuro Conn GmbH 社製) を利用し，陽極を左運動野，陰極を右前頭部に設置し，1mA の直流電流を安楽座位で 20 分実施した．また，同様の電極の配置で最初だけ電流の流れる偽刺激 (sham 刺激) を，tDCS と順番はランダムに実施した．各刺激は 48 時間以上あけて実施しており，被験者によって各刺激 1～3 回実施した．また，1 日 1 回 40 分の理学療法は継続的に実施した．各刺激とも服薬後に薬の効いている時間を選択して実施しており，投薬状況による変化の少ない時間を設定した．各刺激前後での評価は 10m 歩行テストを実施し，10m の快適歩行時間と歩数の計測を行い，歩行速度 (m/min)，歩幅 (cm)，歩行率 (steps/min) を算出した．

統計学的な検討は SPSS ver.21 を利用して，tDCS と sham 刺激で各刺激前後の歩行速度，歩幅，歩行率の変化に関して，Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて分析した．有意水準は 5% 未満とした．

3. 結果

【2.1】cTBS による麻痺改善効果-運動学的分析-

運動速度について，cTBS 前後の平均運動角速度の改善率 (数値は刺激前結果を 1 とした場合) は，手関節背屈 1.38 ± 0.10 ・母指外転運動 1.35 ± 0.15 と，Sham 刺激前後の手関節背屈 1.03 ± 0.14 ・母指外転運動 1.08 ± 0.20 に比べ有意に大きかった ($p < 0.05$)．

最大運動角度について，手関節背屈運動 (cTBS： 1.03 ± 0.14 ，Sham 刺激： 0.95 ± 0.02)・母指外転運動 (cTBS： 1.40 ± 0.30 ，Sham 刺激： 1.35 ± 0.57) となり，cTBS・Sham 刺激前後の改善率の有意差は見られなかった．

肩関節外転運動速度について cTBS 前後改善率は 1.28 ± 0.45 ，sham 刺激前後改善率は 0.89 ± 0.28 ，関節角度変化は cTBS 前後改善率で 1.27 ± 0.52 ，sham 刺激前後改善率は 0.84 ± 0.29 であり，cTBS 前後で有意な改善が見られた ($p < 0.05$)．

臀部荷重パターンについては刺激前の動作時に非対称的であった荷重量 (LI= 0.13 ± 0.10) が，cTBS 後は対称に近づき (LI= 0.11 ± 0.05)，sham 刺激では変化が少なかった (LI= $0.17 \pm 0.10 \rightarrow 0.17 \pm 0.19$)．刺激前後で有意差はなかった．

【2.2】tDCSによる麻痺改善効果-運動学的分析-

各刺激前後での比較では手関節背屈運動速度改善率 tDCS は 1.38 ± 0.12 ，Sham 刺激は 1.03 ± 0.05 となり，有意に tDCS で運動速度の改善はみられたが，運動角度の変化はみられなかった。また，母指外転運動速度改善率は tDCS で 1.35 ± 1.19 ，Sham 刺激 1.07 ± 0.06 となり，こちらも有意な運動速度の改善はみられたが，運動角度の変化はみられなかった。

各刺激前後の比較で BBT の改善率は tDCS で 1.29 ± 0.11 ，Sham 刺激で 1.11 ± 0.06 となり，有意なパフォーマンスの改善効果がみられた ($p < 0.05$)。

【2.3】脳卒中後運動麻痺症例に対する脳刺激治療の検討-同一症例に対する cTBS と tDCS 実施症例報告-

同一被験者に刺激を行った結果，cTBS 前後で手関節背屈運動速度 $8.0 \rightarrow 10.4^\circ / \text{sec}$ ，母指外転運動速度 $5.6 \rightarrow 6.8 / \text{sec}$ となった。BBT25→30 個，sham 刺激 27→29 個であった。cTBS 前後で手関節背屈運動速度 $9.5 \rightarrow 9.7^\circ / \text{sec}$ ，母指外転運動速度 $5.7 \rightarrow 6.0 / \text{sec}$ となった。

tDCS 前後では手関節背屈運動速度 $9.2 \rightarrow 11.6^\circ / \text{sec}$ ，母指外転運動速度 $6.0 \rightarrow 6.8 / \text{sec}$ BBT31→38 個となり，sham 刺激前後で手関節背屈運動速度 $8.8 \rightarrow 9.1^\circ / \text{sec}$ ，母指外転運動速度 $5.6 \rightarrow 5.5 / \text{sec}$ ，BBT29→29 個であった。

cTBS，tDCS いずれも sham 刺激に比べ，両刺激の間で運動速度，パフォーマンスの改善を認めたが，改善量や指標は一定の傾向は認められなかった。また，手関節・手指中等度麻痺の症例であったが，軽度症例に比べ，改善率は低かった。

【2.4】パーキンソン病患者に対する tDCS が歩行能力に与える効果

各刺激前後の比較した結果，歩行速度(m/min)は，tDCS で刺激前 $25.9 \pm 12.5 / \text{min}$ ，刺激後 $30.8 \pm 11.8 / \text{min}$ であった。Sham 刺激前 $29.1 \pm 11.2 / \text{min}$ ，刺激後 $26.2 \pm 12.5 / \text{min}$ であり，tDCS で刺激後に有意な差があった ($p < 0.05$)。歩行率 (steps/min) は，tDCS で刺激前 $105.5 \pm 21.1 / \text{steps/min}$ ，刺激後 $113.6 \pm 24.5 / \text{steps/min}$ ，Sham 刺激前 $99.9 \pm 23.1 / \text{steps/min}$ ，刺激後 $103.7 \pm 25.4 / \text{steps/min}$ であった。歩幅 (cm) は，tDCS で刺激前 $24.9 \pm 12.5 / \text{cm}$ ，刺激後 $27.4 \pm 10.7 / \text{cm}$ ，Sham 刺激前 $29.9 \pm 12.1 / \text{cm}$ ，刺激後 $25.2 \pm 11.8 / \text{cm}$ であった。tDCS で刺激後に有意な差があった ($p < 0.05$)。

4. 本研究の考察とリハビリテーション応用

両刺激とも脳卒中後の上肢運動麻痺において運動学的分析・パフォーマンス分析の結果，運動速度の変化，パフォーマンスの改善に一定の改善効果がみられた。両刺激とも sham 刺激と比較して，有意に刺激後で改善効果が認められた。また，両刺激の比較のため同一被験者による検討から，運動学的な変化に大きな差はなく，両刺激とも運動速度とパフォーマンスの変化がみられた。関節角度の変化よりも，痙性による過緊張の軽減による運動速度の改善がみられ，運動が円滑になることでパフォーマンスの向上がみられることが示唆された。

さらに，PD 患者においても tDCS が歩行機能の改善に寄与したものと考えられる。tDCS の陽極下で運動誘発電位の振幅が上昇し，陰極下では反対の効果があり，脳皮質の活動性の陽極下での促進，陰極下での抑制により，脳半球間・ネットワーク間の活動のバランスを整えることで歩行動作の改善に寄与していると考えられる。tDCS により運動野

を刺激することで，PD 特有の症状の改善が認められたのは，一次運動野からの入力刺激によって大脳基底核の入力が増大する。大脳皮質から線状体，淡蒼球内節・黒質網様部，視床を介して運動関連領域を刺激することで，運動機能改善につながったことが考えられる。

このように中枢神経系疾患に対して非侵襲的脳刺激療法は一定の効果を示し，かつ回復期～慢性期であっても脳の神経回路を一時的に変容させる効果がみられる。脳卒中に関しては半球間抑制の理論に即して，非損傷側の抑制刺激による痙性の過緊張を軽減することで，運動機能に直接的な影響を与えた。また，PD 患者においては左運動野を刺激することで，歩行機能を改善した。非侵襲的な脳刺激の効果，誘導される脳可塑性は比較的長時間の持続 (30 分以上) であり，その効果が継続している時間に適切なリハビリテーションが必要となる。その脳刺激の効果と，有効なリハビリテーションを組み合わせることで，そのプログラムが問われているのではないかと考えられる。非侵襲的脳刺激による変化に応じた課題特異的なアプローチを実施していくことが重要だと考えられる。今回の脳刺激の結果から，適切な評価から有用なアプローチ方法を提案できるように，引き続き検討を進めていきたい。

5. 謝辞

本研究の一部は，科学研究費補助金 (課題番号 26870558) と平成 24 年度日本理学療法士協会研究助成により行われた。なお，本研究にご協力頂いた患者様に深く感謝する。

参考文献

- (1) Fregni F, Bogio PS, et al. : Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease, *Mov Disord*, 21, pp 1693-1702, 2006.
- (2) Fregni F, Simon DK, et al. : Non-invasive brain stimulation for Parkinson's diseases : a systematic review and metaanalysis of the literature, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, pp1614-1623, 2005.
- (3) Lefaucheur JP : Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*, 39, pp 1-14, 2009.
- (4) 竹内直行，出江紳一：大脳皮質刺激によるニューロリハビリテーション/磁気刺激(解説/特集). *MB Med Reha*, 141, pp 5-13, 2012.