

慢性期脳卒中患者に対する局所型経頭蓋交流電気刺激と 外来作業療法の併用療法

杏林大学医学部リハビリテーション医学教室

講師 田代 祥一

(共同研究者)

デンマーク国立MR研究所 所長 ハートウィグ ジーブナー

慶應義塾大医学部リハ医学 教授 辻 哲也

慶應義塾大理工学部 研究員 武見 充晃

はじめに

上肢麻痺は患者の日常生活動作を制限し、生活の質を低下させる主要な要素である。どのような医療機関・福祉施設でも実施可能で、低頻度・短時間の外来介入でも十分効果的な、安価な装置で実施できるニューロリハビリテーション（リハ）手法の開発が我々の最終目標である。非侵襲的脳刺激法のうち、新しく研究が進められているtACS（transcranial alternating current stimulation）はこの10年ほどで研究が著しく進展した手法である。そもそも内因性の脳波活動（Brain oscillation）によって特徴づけられる「脳の状態」は、遂行中の課題に応じて変化する。Brain oscillationは、tACS由来の外来交流周波数に同調・entrainmentを受けるため、ある目的に対する最適な脳の状態を、それに適した周波数帯のtACSにより人為的に誘導することができる。麻痺側手指伸筋に用いられるClosed-loop NMESは、脳卒中治療ガイドライン2021でグレードBで推奨される手法で、運動企図により生じる微小な筋活動を増幅し、機器からの電気刺激で即時的に同じ筋を収縮させる閉ループの運動促通を可能とする。

今回我々は、Closed-loop NMESによる反復手指伸展訓練に、間欠的・局所 β -tACSを組み合わせる新たな治療法（tACS-NMES反復促通訓練）を考案した。すなわち、手指伸展を行わない安静相を標的に、障害側皮質に局所 β -tACSを間欠的に加えることで β -reboundを助け、脳の状態の遷移を円滑に進めることでより高い効果を期待する。さらに本研究では、個別的周波数の利用、局所刺激モニタージュの利用といった先進的手技を導入することで、効果の特異化/拡大と副作用の低減を図った。これまでにtACSを脳卒中リハに応用した英文報告はないが、末梢への神経筋電気刺激との併用というさらに先進的な手法を持って、本領域の研究報告の嚆矢としたい。

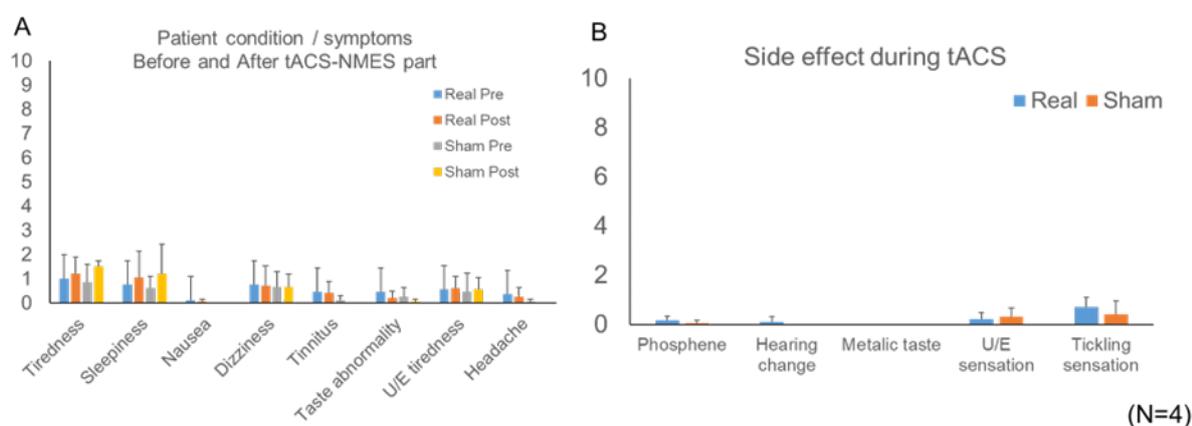
この複合治療では、tACS-NMES反復促通訓練を20分行い、それにより改善した手指伸展機能の定着と汎化を目的として、通常作業療法40分を合わせて実施する1時間のプロトコルとし、保険診療上の制約も克服することを期した。tACSは安全性が確立している容量

で用いるものの、短時間でも連続的に用いるとVAS4-5程度の無視できない疲労が生じることを我々は報告している。そこで本研究ではリハと併用した際にどの程度疲労が生じ、訓練パッケージ実施の妨げになるかについて、tACSの真刺激と偽刺激を用いて比較検討した。

結果

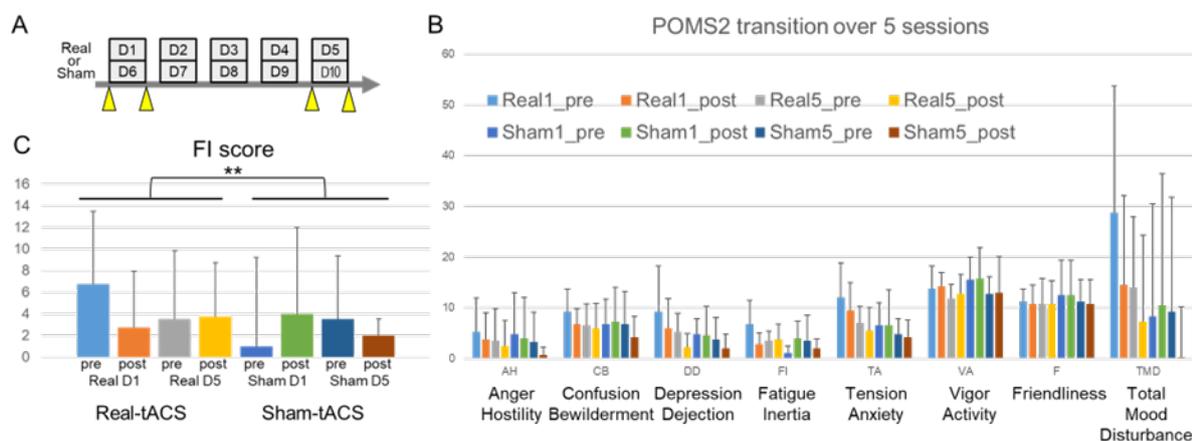
主観的質問紙で、刺激前後の疲労、眠気、嘔気、めまい、耳鳴、味覚異常、上肢疲労感、頭痛について視覚尺度にて回答させた(図1A)。また、刺激中のtACSによると考えられる副反応について、Phosphene(光閃)、聴覚変化、金属味覚、上肢感覚変化、頭皮刺激感覚の観点から視覚尺度で回答させた(図1B)。いずれも真刺激と偽刺激で差異は認めなかった。

図1



真偽両刺激の初回と最終回の介入前後(図2A)に、感情の状態についての確立されたバッテリーであるPOMS2(Profiles of Mood and Status 2nd edition)日本語版を評価した(図2B)。特に本指標のFI(Fatigue-Inertia、疲労無力感)スコア、DD(Depression-Dejection、抑鬱落ち込み)スコア、TA(Tension-Anxiety、緊張不安)スコア、TMD(Total Mood Disturbance、総合的情動機能不全)は、初回介入前から最終回介入後にかけての変化が真刺激と偽刺激で有意に異なっており、真刺激では減少傾向、偽刺激では不変であった(図2C)。

図2



客観的評価として、ストレスの客観的指標である心拍変動を、tACS-NMES反復訓練の前後とOT訓練後の3時点で毎日評価した（図3A、B）。これは真刺激と偽刺激で有意差は認めなかった。ただ、tACS後の時点ではやや真刺激でHRVの上昇が抑えられていた。

考 察

本研究で用いられたtACSの条件はNarosらが脳卒中患者に用いているプロトコルと同一で（Naros and Gharabaghi, 2017）、なおかつ国際臨床神経生理学学会のガイドラインの範囲内であったため（Antal et al., 2017）、tACS単独としては、有害事象は起こらないことが推定されていた。しかしながら、tACSとNMESという二つの電気刺激を初めて組み合わせた点、tACSを長時間のリハビリプログラムに組み込んで実施した初めての試みであり、実際に訓練の遂行が可能であるかどうかパイロット研究を実施した。

本研究で明らかになったことを列挙すれば

1. 突発波がないことを確認した上であれば、損傷半球への局所刺激は安全である

けいれんなどのsevere adverse effectはもとより、嘔気などのmild adverse effectも観察されなかった。これは今後のtACS臨床応用にとり重要な知見である。

2. 局所刺激モンタージュでは、対象としない領野へのtACSの副反応はほとんど生じない

局所刺激モンタージュを用いた本研究では、視覚野への作用でのPhosphene光閃、味覚野での金属味覚、聴覚野での聴覚変化、体性感覚野での影響による上肢感覚変化などは認められなかった。

3. 真刺激tACSを併用した訓練では、疲労が生じづらい可能性がある

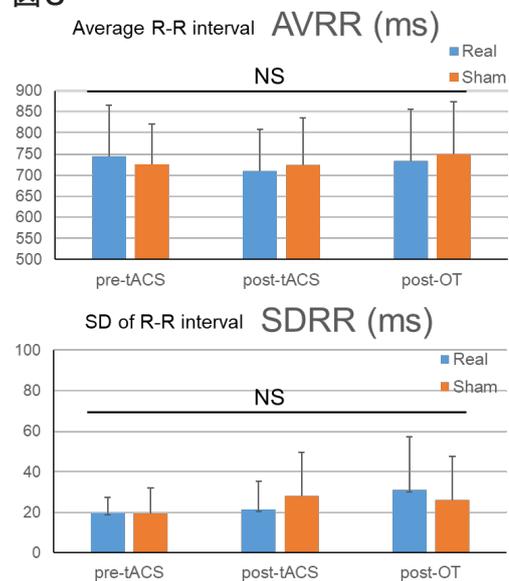
4. 真刺激tACSを併用した訓練では、情動機能、抑鬱、緊張を緩和する可能性がある

POMS2のFIスコアでは、真刺激において疲労が回を追うごとに低減されている様子が明らかになった。同様の傾向は、抑鬱落ち込み、緊張不安、総合的情動機能不全の各スコアでも認められた。こうした正の効果は、tACSがこれらを直接緩和する可能性のほかに、tACSが訓練の遂行を円滑にした結果としてでストレスを感じづらかったという可能性も考えられる。

要 約

脳卒中慢性期重度上肢麻痺患者4名に対して、20分間のClosed-loop NMESによる反復

図3



手指伸展反復促通訓練、間欠的・局所・個別的 β -tACSの併用療法(tACS-NMES反復促通訓練)を同時的に施行し、さらに40分間の作業療法訓練を組み合わせる治療パッケージを作成した。外来訓練介入の頻度は週1回とし、tACSを真刺激連続5日と偽刺激連続5日で併用可能性を比較検討した。疲労への影響は、主観的質問紙と疲労やストレスに関する評価バッテリー-POMS2。客観的指標として、反復手指伸展訓練中の手指伸展筋活動の推移ならびにストレスの指標である心拍変動を測定した。疲労、眠気、嘔気、めまい、耳鳴、味覚異常、上肢疲労感、頭痛といった主観的体調は、tACS-NMES反復促通訓練の前後で両群で同等であった。心拍変動は、真tACSで訓練後に良好な傾向を示した。POMS2の疲労無力感スコアは、真tACS時に有意に低下した。反復手指伸展訓練時の筋電活動は、偽tACSでは訓練後半に低下したが真tACSでは保たれ、部分的に有意差を認めた。脳卒中重度上肢麻痺患者に対する個別周波数を用いた局所的間欠的tACSをclosed-loop NMESを用いた手指伸展反復訓練に併用する治療プロトコルが十分実施可能であり、むしろ疲労を抑制する可能性が示された。

文 献

本研究内容は、国際脳卒中学会にて報告

APPLICATION OF TRANSCRANIAL ALTERNATING CURRENT STIMULATION TO HAND REHABILITATION FOR CHRONIC STROKE PATIENTS WITH SEVERE UPPER LIMB PARESIS - A PHASE I CLINICAL TRIAL Syoichi Tashiro, Mitsuaki Takemi, Shin Yamada, Tetusya Tsuji 15th World Stroke Congress 2023/10/12 2023/10/10-10/12 Toronto, Canada

したほかStroke2024にて報告予定である。

加えて、部分的ではあるが第52回日本臨床神経生理学会、60回日本リハビリテーション医学会学術集会、ならびに国際リハビリテーション医学会にて報告した

局所的経頭蓋交流電気刺激の刺激強度がMEP応答に与える効果 田代祥一 第52回日本臨床神経生理学会 2022年11月24日 京都

局所的経頭蓋交流電気刺激の刺激波形と刺激強度がMEP応答に与える効果 田代祥一 第60回日本リハ医学会学術集会 2023年7月1日 福岡

Focal Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS) of the motor hand area: Impact of stimulation intensity on TACS-induced effects on corticospinal excitability Syoichi Tashiro, Leo Tomasevic, Mitsuaki Takemi and Hartwig R Siebner "17th ISPRM

International Society of Physical and Rehabilitation Medicine" 2023/6/5 2023 / 6 / 4 ~ 6 / 8 Cartagena, Columbia

本研究内容は、

・ Feasibility of Stroke-rehabilitation with Alternating IVES (Integrated Volitional-control Electrical

Stimulation) and tACS (transcranial Alternating Current Stimulation) Combinatorial Application (F-SAITAC) – a Protocol for Phase I/II Neurorehabilitation Trial for Post-stroke Severe Hand Paresis, Syoichi Tashiro, MD, PhD.* Mitsuaki Takemi, PhD. Shin Yamada, M.D., PhD and Tetsuya Tsuji, M.D., PhD.

として英文論文投稿準備中である。

また本研究内容の一部は、

• Use of artificial intelligence large language models as a clinical tool in rehabilitation medicine: a comparative test case.

Zhang L, Tashiro S, Mukaino M, Yamada S. として上梓済み。

J Rehabil Med. 2023 Sep 11;55:jrm13373. doi: 10.2340/jrm.v55.13373.

• Effects of Prone-posturing to Ameliorate Pusher Behavior in Acute Stroke – a Retrospective Study

Mitsuyo Ikeda, Syoichi Tashiro, Yusuke Harada, Kohei Ishita, Akifumi Masuda, Teruyuki Hirano, Shin Yamada として投稿中である。