片麻痺に対する非侵襲的脳刺激の有用性と限界

出 江 紳 一 近 藤 健 男

Therapeutic Effectiveness and Limitations of Noninvasive Brain Stimulation in Hemiplegic Patients

by

Shin-Ichi Izumi, M.D., Ph.D., and Takeo Kondo, M.D., Ph.D.

from

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tohoku University Graduate School of Medicine

Noninvasive brain stimulation techniques such as rTMS and transcranial direct current stimulation (tDCS) have emerged as a promising tool for enhancing recovery of hemiplegia following stroke. In patients with a unilateral supratentorial lesion, up-regulation of excitability of the affected hemisphere by high-frequency rTMS or anodal tDCS over the affected motor area, or down-regulation of the unaffected motor area by low frequency rTMS or cathodal tDCS, have been reported to improve motor function in a hemiplegic hand. In the literature concerning the effect of rTMS or tDCS on motor function of the affected hand in chronic hemiplegic patients, these interventions improved reaction time, movement speed, and manual performance rather than voluntary hand function evaluated with clinical scales. We presented the effectiveness of a unique method for treating hemiplegic hand in chronic stroke patients, i. e., TMS synchronized with maximal effort at a target hand movement (effort-associated TMS). Further studies such as large randomized controlled trials with more TMS sessions and longer follow-up periods would further clarify the effectiveness and limitations of effort-associated TMS.

(Received October 2, 2007 ; accepted October 16, 2007)

Key words : hemiplegia, stroke, homeostasis, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 17 : 519-526, 2008

片麻痺上肢に対する
リハビリテーションの変化

今世紀に入って主要なリハビリテーション関連誌を中心に片麻痺上肢機能評価尺度の論文が多数掲載されてきた (Table 1). 評価尺度自体は新しいものではなく、なぜ今更という印象を受けるかもしれない。これまでは回復が不良であることや日常生活動作 (ADL) が非麻痺側上肢を使って代償できることから、非実用レベルの麻痺側上肢の機能訓練は、不良肢位の予防や可動域の維持な

ど消極的な内容にとどまっていた。けれども constraint-induced movement therapy (CI 療法: 非麻痺側上肢を拘束して麻痺手を強制的に使用させる訓練方法)³³⁾ (Table 2) が注目され、その有効性を検証する研究で用いられる評価尺度について、計量心理学的特性を保証するデータが呈示されてきたわけである。ヒトの中樞神経系における可塑性が、単なる概念ではなく、臨床神経生理学的に確定される現象として示され、それを背景としたリハビリテーション技術の開発、臨床研究が行われる時代が到来した。

東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野 / 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1 [連絡先: 出江紳一]

Address reprint requests to: Shin-Ichi Izumi, M.D., Ph.D., Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan

Table 1 Studies on scales of functional evaluation for hemiplegic hand

Year	Authors	Contents
1992	Stern et al.	Stability of Jebsen Taylor Test across three test sessions
1998	Hsieh et al.	Reliability and validity of Action Research Arm Test (ARAT)
2001	van der Lee et al.	Responsiveness of ARAT is better than Fugl-Meyer Assessment (FMA)
2001	Morris et al.	Reliability of the Wolf Motof Function Test (WMFT)
2001	Whitall et al.	Reliability and validity of the modified WMFT
2001	van der Lee	Reliability of ARAT
2002	Hsueh et al.	ARAT can be done using ordinary tables
2002	van der Lee et al.	Dimensionality of ARAT
2005	Platz et al.	A multicenter study on reliability of ARAT, Box Block Test, and FMA
2005	Barreca et al.	Chedock Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI) is more sensitive than ARAT
2005	Wolf et al.	WMFT is reliable and valid for patients with subacute (3-9 months postinsult) stroke
2006	Rabadi et al.	ARAT and FMA are equally responsive in acute stroke rehabilitation
2006	Barreca et al.	CAHAI is more sensitive than ARAT
2006	Koh et al.	ARAT is unidimensional, but cannot be transformed into interval Rasch scores
2006	Dramerick et al.	Relationship between WMFT and self-reported disability
2006	Wolf et al.	Pilot normative database for WMFT

Table 2 History of constraint-induced movement therapy

Year	Authors	Contents
1917	Odgen & Franz	Restricted use of the unaffected limb in primates
1981	Ostendorf & Wolf	A single case design
1989	Wolf et al.	Sling during wake for 2 weeks
1993	Taub et al.	Ability to extend 10 degrees at MP, 20 degrees at IP, and 20 degrees at the wrist as indication for CIMT
2000	Dromerick et al.	CIMT within 2 weeks after ischemic stroke
2003	Wittenberg et al.	PET activation decreased after CIMT
2004	Park et al.	Decrease in overall oxyHb with an increase in laterality index toward the affected hemisphere after CIMT
2007	Wolf et al.	Multicenter trial of CIMT 3-9 months after stroke

中枢神経系の可塑性

可塑性 (plasticity) とは、「外力を取り去っても歪みが残り変形する性質」を意味する。一方、医学用語としての可塑性は、「組織が損傷しても、その後に形態を修復あるいは機能を補償できる性質」である。また神経科学でいう可塑的变化とは、神経回路網やシナプスが、損傷に限らず介入などによっても機能や形態を変化させ、その損傷や介入の直接的な影響が終わった後まで、生じた変化が一定時間持続する現象を指す。機能の変化は細胞レベルで生じ、ある時点での活動電位や画像上の賦活領域として計測される興奮性の増大あるいは抑制、さらには時系列や脈絡も含めた神経信号処理の過程にまでみられ

る現象である。神経系の可塑性は記憶や学習、あるいは損傷後の機能回復の基盤であるだけでなく、病態形成にも重要な役割を果たす。

例えば脳卒中後の痙性麻痺は、皮質脊髓路損傷による単純な筋力低下ではなく、筋緊張異常や共同運動パターンなどを呈するが、痙縮の形成には脊髓の可塑的变化が必須である。また CI 療法における重要なコンセプトの一つである learned nonuse (学習された不使用) の状態も一種の可塑的变化であり、CI 療法の効果を説明する機序の一つに use-dependent plastic change がある。なお、後述するような大脳半球間の拮抗を考えると、麻痺側上肢の強制使用だけでなく、非麻痺側の不使用にも意味がある可能性があり、CI 療法の邦訳は「麻痺側上肢の強制使

用」よりも「非麻痺側上肢の拘束による運動の発現」のほうが機序の不確定性を忠実に表現している。

ところで神経系に可塑的变化をもたらす介入には、薬物、運動、電気刺激などがある。以下に成人を対象とした経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) あるいは経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) で誘導される大脳皮質の可塑的变化について概説し、片麻痺に対する医学的リハビリテーションへの応用と限界を述べる。なお TMS の基本的な事項については、総説¹⁷⁾¹⁸⁾に記載されている。

脳の非侵襲的刺激法

① rTMS：脳の興奮性を変化させる技術

規則正しく反復される TMS を反復 TMS (repetitive TMS; rTMS) といい、頻度が 1 Hz を超える場合に「高頻度」rTMS と呼ぶ。高頻度 rTMS は刺激された大脳皮質を「お話し中」状態にしてその皮質機能を刺激の間停止させる。この状態は virtual lesion (仮想病変) と呼ばれ、脳の機能局在や可塑的变化⁶⁾の研究に用いられているが、ここでは刺激後にまで持続する効果を健常者の rTMS について述べる。刺激の強度と頻度、他の感覚入力との併用の有無などにより、興奮・抑制というまったく逆の効果を生じることに注目していただきたい。

1. 大脳皮質興奮性の増強

強い高頻度の刺激あるいは感覚入力の修飾により運動野の興奮性が増大することを示した研究を箇条書きにする。

(1) 運動野で閾値の 150% 強度、3 Hz、あるいはそれ以上の強度・頻度の rTMS を行うと、先行刺激がその次の刺激による反応を増大させた²⁶⁾。

(2) 短母指外転筋の最適刺激部位における rTMS (閾値上強度、0.05 Hz、90 発) と正中神経のパルス電気刺激 (感覚閾値の 300% 強度) の組み合わせ刺激 (ペア刺激) で、安静時の運動野刺激による運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) 振幅が増大したが、脳幹刺激による MEP 振幅や F 波の振幅には変化がなく、運動野の興奮性増大が示唆された²⁹⁾。

(3) 閾値の 105% 強度、0.1 Hz、30 分間の rTMS と、標的筋である第 1 背側骨間筋運動点の電気刺激 (幅 1 msec の矩形波、10 Hz、持続時間 500 msec、運動閾値よりも少し強い刺激) とのペア刺激で、MEP と皮質起源の体性感覚誘発電位、および長母指屈筋の長潜時伸張反射の振幅増大が 10 分間持続した³²⁾。

(4) 前腕で短時間止血して、手からの感覚入力を遮断

すると、上腕に対応する運動野の興奮性が増大するが、感覚遮断に同運動野への閾値上強度の rTMS を組み合わせると、さらにその興奮性が高まった³⁴⁾。

(5) 母指の運動訓練中に、母指の最適刺激部位で 0.1 Hz の rTMS を行うと、単発の TMS で誘発される運動の向きは、訓練された方向に向かう頻度が多くなり (「運動記憶」の増強)、その効果は運動訓練と rTMS を同期させた場合に、同期させない場合よりも著しかった⁴⁾。

2. 大脳皮質興奮性の抑制

健常者を対象として、手内筋の最適刺激部位における低頻度 rTMS による運動野の抑制が報告されている。Chen ら⁵⁾によれば閾値の 115% の強度、0.9 Hz、15 分間、810 発の刺激により MEP の振幅が減少し、その効果は 15 分間持続した。Muellbacher ら²⁴⁾は、短母指屈筋の最適刺激部位で、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間、900 発の刺激を行い、短母指屈筋、第 1 背側骨間筋、小指外転筋の閾値が刺激直後に増大し、30 分後に刺激前のレベルに戻ったと報告した。上腕二頭筋の閾値、ピンチ力、手指の加速度には変化がみられなかった。Gerschlagar ら¹³⁾は、これらの運動野の低頻度 rTMS による抑制効果が、運動前野の弱い刺激による効果である可能性を指摘した。すなわち被検筋弱収縮時の閾値 (安静時閾値よりも低い) の 90% 強度、1 Hz、1500 発の刺激を左 1 次運動野の手の領域 (M1-hand)、左背外側運動前野、左背外側前頭前野、あるいは左頭頂葉に行った結果、左運動前野刺激のみが、右第 1 背側骨間筋の MEP 振幅を減少させ、その効果は刺激後 15 分間持続した。興味深いことに、抑制効果が最大となったのは、900 発目の直後であった。

これらの抑制には長期シナプス抑制様の機序が想定されているが、明らかではない。Fitzgerald ら⁹⁾は、閾値の 115% 強度、1 Hz、15 分間の rTMS で MEP の閾値が増大したが、2 連発刺激法で示される短潜時皮質内抑制、静止期のいずれにも変化がみられなかったと報告した。この短潜時皮質内抑制は、閾値上強度 TMS (試験刺激) に 1~6 msec 先行させて閾値下強度の TMS (条件刺激) を行うと、試験刺激による MEP の振幅が条件刺激のない場合よりも小さくなることで定量的に評価される。また静止期は、被検筋弱収縮中の閾値上強度 TMS により、MEP 出現後に観察される 100~200 msec 程度の電氣的静止期で、その持続時間によって抑制の程度が定量化される。短潜時皮質内抑制は GABA-A 受容体が関与し、静止期は GABA-B 受容体が関与すると考えられている。

M1 への rTMS は感覚野も抑制する。Enomoto ら⁸⁾は、短母指外転筋随意収縮中に計測された閾値の 110% 強

Fig. 1 Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left primary motor cortex (M1). Surface electrodes were placed over the M1 and the contralateral supraorbital area. Anodal stimulation indicates that the anode is placed over the M1, and cathodal stimulation denotes that the cathode is placed over the M1. Direct current with 1mA is delivered for about 10 minutes.

度, 1 Hz, 200 回の rTMS を, M1, 運動前野, 感覚野の 3 カ所に行い, 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential; SEP) への影響を比較検討した. その結果, M1 刺激だけが, 皮質起源の SEP 振幅を低下させ, その効果は刺激後約 100 分間持続した.

3. (プレ) コンディショニングと rTMS の効果

rTMS を行う前の脳刺激あるいは rTMS 中の運動条件が rTMS の効果に影響を及ぼす. Iyer ら²¹⁾は閾値下強度, 6 Hz, 5 または 10 秒間を 20 回繰り返す rTMS を直前に行うと, その後の rTMS (閾値の 115% 強度, 1 Hz, 10 分間) によって生じる MEP 抑制が増強することを示した. また Fujiwara ら¹²⁾は閾値強度, 5 Hz, 10 秒間の rTMS が, 橈側手根屈筋と橈側手根伸筋を被検筋とした皮質内抑制に及ぼす効果を次のように報告した. すなわち, 手関節屈曲 (掌屈) 時に rTMS を行うと屈筋の抑制が減少し, 伸筋の抑制が増大した. 逆に手関節伸展 (背屈) 時に刺激すると, 屈筋の抑制が増大し, 伸筋の抑制が減少した.

② tDCS : 微弱な直流電流が皮質の興奮性を変化させる

tDCS は, 5 cm×7 cm の長方形電極を 2 個 (一方が陽極で他方が陰極) 頭皮上に置き, 1mA の微弱な電流を数~10 分間通電する電気刺激である (Fig. 1). 例えば左運動野に干渉する場合には, 電極の一方を左運動野に, 他方を右眼窩上に置く. このとき運動野に陽極を置く刺激を陽極刺激, 陰極を置く刺激を陰極刺激と呼ぶ. 刺激方法自体は古くからあったが³⁾, 運動野の興奮性を TMS で評価できるようになったことで, その効果が注目を集めている.

Nitsche & Paulus²⁵⁾は, ヒトにおける tDCS の効果を初めて明らかにした. すなわち 3 分間の tDCS を健常者の運動野に行い, 運動野の興奮性が陽極刺激で増大し陰極刺激で減少すること, その効果の大きさが刺激の持続時間と強さに依存し, 刺激終了後数分間持続することを報告した.

tDCS の効果の機序として, 陽極刺激で神経細胞膜電位が脱分極, 陰極刺激で過分極し, それぞれ発射頻度が増加あるいは減少することが動物実験で示されており, ヒトでも同様の機序が想定されている. fMRI で右手指運動による賦活領域が, 左運動野の陰極刺激で減少し, その程度が M1-hand よりも補足運動野で著しいことから, 皮質間結合を介した効果が主張されている²⁾.

脳 non 侵襲的 刺激による 片麻痺の 治療

病巣側運動野の高頻度 rTMS や tDCS 陽極刺激による損傷半球興奮性の up-regulation, あるいは非病巣側運動野の低頻度 rTMS や tDCS 陰極刺激による非損傷半球の down-regulation が片麻痺上肢の機能を改善させると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²²⁾³¹⁾ (Fig. 2). ただし慢性期脳卒中患者を対象としたこれらの報告での改善項目は, 手指の運動回復段階尺度ではなく, 反応時間, 運動速度, 上肢操作機能検査成績である. また効果の持続時間は, 5 日間連続して低頻度 rTMS セッションを行い 2 週間後にも改善の持続を認めた報告²²⁾を除き, ほとんど直後効果のみにとどまっている.

脳刺激に末梢の電気刺激や運動を併用する方法も試みられている. 鈴木ら³⁰⁾は, 上述のペア刺激による促進を脳卒中患者で検討した. 手指分離運動がある程度可能な脳卒中片麻痺患者を対象とし, 短母指外転筋の最適刺激部位で, 閾値の 95% 強度, 0.1 Hz, 30 分間の rTMS と, TMS の前 25 msec から短母指外転筋運動点における電気刺激 (幅 1 msec の矩形波, 20 Hz, 持続時間 500 msec, 運動閾値より少し強い強度) とのペア刺激で, 20 分間持続する第 1 背側骨間筋 MEP 振幅の増大を観察した. このとき小指外転筋の F 波振幅に変化はみられなかった. このようにペア刺激は健常者だけではなく脳卒中患者でも運動皮質の興奮性を増大させる.

標的筋の随意収縮中に刺激をすると, MEP の振幅が安静時よりも増大し, これを促進現象と呼ぶ. 実際の筋収縮を伴わない運動企図だけでも, その運動の動筋から記録される MEP は増大し¹⁶⁾, この現象は片麻痺上肢においても観察されている¹⁾. 運動企図による促進現象や rTMS による可塑的変化の誘導の知見から, 脳卒中後の

Abnormal interhemispheric inhibition

Fig. 2 Targets for intervention strategies in treating hemiplegia following a unilateral supratentorial lesion based on possible pathophysiological mechanisms (abnormal interhemispheric inhibition). (Hummel & Cohen: *Lancet Neurology* 2006)

Fig. 3 Methods of effort-associated TMS. At 3 to 4 sec after the instruction to do a target hand movement is given, TMS to the affected hand area is delivered, then the subject is instructed to relax. The interstimulus interval (ISI) is 10 sec.

Fig. 4 Hypothetical mechanism for enhancement of motor function induced by TMS during effort at a target movement. Subthreshold activation of the motor pathway may influence the direction of the TMS-induced movements, which could reinforce the neural circuits by circulation of impulses including spinal motor neurons, and help the patient find out whether her/his motor commands are appropriate (biofeedback). Excitation of the sensory cortex may also play a part.

完全麻痺でも収縮努力をすれば、運動閾値に近づくような可塑性変化が生じ、rTMS がそれを増強することが、一つの仮説として考えられる。

われわれは機能的プラトーに達した片麻痺患者で、目標運動努力に同期させた TMS (0.1 Hz, 1 セッションに 100 発, Fig. 3) により運動出力の再構築が生じたことを示唆する知見を得た¹⁹⁾。さらに慢性期脳卒中患者片麻痺で週 1 セッションで 4 セッション行うことにより上肢運動遂行機能あるいは痙縮が改善することを二重盲検化対照比較試験で示した²⁰⁾。この効果は介入終了 1 週間後も維持されていた。目標運動努力と TMS を同期させることは、誘発される運動がフィードバック効果を有する

こと、有効な動作の神経基盤をより選択的に賦活できることから合理的な方法と思われる (Fig. 4)。

可塑性、ホメオスタシス、リハビリテーション介入

中枢神経系の可塑性変化には 2 段階のプロセスが想定される²⁷⁾。第一段階は、外乱によって急速にかつ恒常的に生じる一過性の可塑性変化で、その都度あらかじめセットされた興奮性の水準に戻る力が働く。このような生体システムの出力を一定に保つ仕組みはホメオスタシスと呼ばれ、神経系においても細胞レベルから機能系全体

Fig. 5 Repair and plastic changes in the cerebral hemisphere following a unilateral supratentorial stroke. Plastic changes in the central nervous system result in functional recovery of hemiplegia as well as undesired sequelae such as spasticity and learned nonuse. Overactivity of the unaffected hemisphere may worsen hemiplegia or unilateral spatial neglect. Even in the chronic phase, intervention can transiently change the set-point of homeostasis in the nervous system. Consolidation of such changes is necessary for long-term recovery in hemiplegia.

にまで働く⁷⁾。Lang ら²³⁾は、高頻度 rTMS (被検筋随意収縮時の閾値強度, 5 Hz, 100 発) が、先行する tDCS (1mA, 10 分間) で生じた興奮性の変化を逆転させることを示した。また Siebner ら²⁸⁾は 1 Hz, 閾値強度の rTMS が、tDCS による効果を逆転させることを示した。すなわち陽極刺激後に rTMS を行うと MEP 振幅が低下し、陰極刺激後に rTMS を行うと MEP 振幅が増大した。このように rTMS の影響は、低頻度刺激でも高頻度刺激でも、刺激前の皮質興奮性変化を打ち消す方向に作用する (homeostatic plasticity)。

長期的に持続する機能的な変化を生じるには、介入によって生じた第一段階の変化を強化し、変化した興奮性の規準 (ホメオスタシスのセットポイント) を介入後にも維持する必要がある。rTMS や tDCS の効果が興奮性規準の変化に繋がる方法 (刺激方法、発症からの時期、適応となる病態の選択) や機序についてさらなる検討が望まれる。

Fig. 5 に一側大脳半球損傷後の可塑的变化に関連する事項をまとめた。中枢神経系の可塑的变化は急性期から亜急性期にかけての回復と病態形成ならびに慢性期以降の機能的変化にかかわり、脳だけでなく脊髄においても生じる。慢性期においても外乱 (介入) によってホメオスタシスのセットポイントは一過性に変化する。望ましい変化を強化し持続させることができれば長期的な機能改善につながる。慢性期までの病態形成と機能回復、慢性期以降のホメオスタシスと機能改善との関係を整理し、rTMS や tDCS を含めたりハビリテーション介入の意義を考えることが大切である。

脳の非侵襲的刺激は可塑的变化を望ましい方向に誘導するための物理療法として日常診療に取り入れられていくと思われる。そのためには治療効果の検証、作用機序の解明と適応範囲の拡大、安全性の検討などが、刺激装

置の改良とともに進展することが大切である。刺激装置に求められるスペックとして、より深部の局所を定位して興奮させられること、複数の部位をコイルを動かすことなく刺激できること、刺激 1 発ごとの反応に応じて刺激強度を自動的に調節できることなどが挙げられる。一方で基礎的研究の進歩は目覚ましいが、冒頭で CI 療法について述べたように現時点での不確定性を正しく理解することの重要性を強調したい。

文 献

- 1) 有田元英: 脳卒中片麻痺の経頭蓋磁気刺激誘発電位に関する基礎的研究. リハ医学 **38**: 920-931, 2001.
- 2) Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J: Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* **45**: 196-201, 2001.
- 3) Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW: The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* **172**: 369-382, 1964.
- 4) Bütefisch CM, Khurana V, Kopylev L, Cohen LG: Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol* **91**: 2110-2116, 2004.
- 5) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48**: 1398-1403, 1997.
- 6) Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catalá MD, Hallett M: Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* **389**: 180-183, 1997.
- 7) Davis GW: Homeostatic control of neural activity: From phenomenology to molecular design. *Annu Rev Neurosci* **29**: 307-323, 2006.
- 8) Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I: Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* **112**: 2154-2158, 2001.

- 9) Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J: Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* **113**: 1136-1141, 2002.
- 10) Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A: Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport* **16**: 1551-1555, 2005.
- 11) Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A: A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* **37**: 2115-2122, 2006.
- 12) Fujiwara T, Rothwell JC: The after effects of motor cortex rTMS depend on the state of contraction when rTMS is applied. *Clin Neurophysiol* **115**: 1514-1518, 2004.
- 13) Gerschlagel W, Siebner HR, Rothwell JC: Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* **57**: 449-455, 2001.
- 14) Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG: Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* **128**: 490-499, 2005.
- 15) Hummel FC, Cohen LG: Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* **5**: 708-712, 2006.
- 16) Izumi S, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N: Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil* **74**: 207-213, 1995.
- 17) 出江紳一: 経頭蓋磁気刺激—計測値の意義と問題点およびリハビリテーションへの臨床応用—. *総合リハ* **24**: 109-121, 1996.
- 18) 出江紳一: 磁気刺激による運動機能の解明. *リハ医学* **38**: 671-681, 2001.
- 19) 出江紳一: 脳血管障害. 眞野行生, 辻 貞俊編: 磁気刺激法の基礎と応用. 東京, 医歯薬出版, pp.198-205, 2005.
- 20) Izumi SI, Kondo T, Shindo K: Transcranial magnetic stimulation synchronised with maximal movement effort of the hemiplegic hand after stroke: A double-blinded controlled pilot study. *J Rehabil Med* **40**: 49-54, 2008.
- 21) Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM: Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* **23**: 10867-10872, 2003.
- 22) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M: Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* **37**: 1471-1476, 2006.
- 23) Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC: Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry* **56**: 634-639, 2004.
- 24) Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M: Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* **111**: 1002-1007, 2000.
- 25) Nitsche MA, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* **527**: 633-639, 2000.
- 26) Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* **117**: 847-858, 1994.
- 27) Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB: The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* **28**: 377-401, 2005.
- 28) Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC: Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci* **24**: 3379-3385, 2004.
- 29) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* **123**: 572-584, 2000.
- 30) 鈴木幹次郎, 辻 哲也, 正門由久, 大田哲生, 木村彰男, 千野直一: 脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激とモーターポイント刺激 (ペア刺激) による運動誘発電位変化について. *リハ医学* **41**: 302-306, 2004.
- 31) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralateral primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* **36**: 2681-2686, 2005.
- 32) Tsuji T, Rothwell JC: Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol* **540**: 367-376, 2002.
- 33) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: EXCITE Investigators: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke. *JAMA* **296**: 2095-2104, 2006.
- 34) Ziemann U, Corwell B, Cohen LG: Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci* **18**: 1115-1123, 1998.

要 旨

片麻痺に対する非侵襲的脳刺激の有用性と限界

出江 紳一 近藤 健男

一側大脳半球病変による脳卒中片麻痺患者において、病巣側運動野の手領域への高頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) や陽極経頭蓋直流電気刺激 (anodal tDCS) による損傷半球興奮性の up-regulation, あるいは非病巣側運動野の低頻度 rTMS や tDCS 陰極刺激による非損傷半球の down-regulation が片麻痺上肢の機能を改善させると報告されてきた。われわれは目標運動の最大努力に同期させた TMS を繰り返す方法を提唱し有効性を示唆する知見を得ている。ヒトの中樞神経系における可塑性が、単なる概念ではなく、臨床神経生理学的に確定される現象として示され、それを背景としたリハビリテーション技術の開発、臨床研究が行われる時代が到来した。

脳外誌 17 : 519-526, 2008

脳神経外科ジャーナル

次号予告

第 17 巻 第 8 号 2008 年 8 月

特集「頭蓋内血行再建のすべて」担当/岩間 亨, 黒田 敏

脳血行再建術の現状と将来札幌医科大学 宝金清博, 他
 前方循環に対する血行再建 (STA-MCA bypass)国立循環器病センター 飯原弘二, 他
 後頭蓋窩血行再建の基本手技と pitfall : OA-PICA anastomosis のための

手術外科解剖網走脳神経外科・リハビリテーション病院 谷川緑野, 他
 脳主幹動脈閉塞性病変慢性期に対するバイパス術後過灌流症候群岩手医科大学 小笠原邦昭

Current Strategies for Complex Aneurysms using Intracranial

Bypass and Reconstructive TechniquesUniversity of California San Francisco Michael T. Lawton, 他

温故創新

コンGRES 昔をたずね 明日を思う秋田県立脳血管研究センター 安井信之

原 著

3 次元立体側頭骨モデルを用いた頭蓋底手術練習法の開発順天堂大学医学部附属静岡病院 森 健太郎

症例報告

術中 MEP モニタリングが有用であった内頸動脈瘤の 1 例北海道大学 岩崎素之, 他
 鎖骨下動脈閉塞による Subclavian steal syndrome に対し

総頸動脈-鎖骨下動脈間バイパス術が有用であった 2 例岩手医科大学 千田光平, 他

編集の都合上内容が若干異なる場合がありますのでご了承ください。