経頭蓋直流電気刺激と片麻痺上肢集中訓練

佐伯 覚¹⁾ 越智 光宏¹⁾ 伊藤 英明¹⁾ 松嶋 康之¹⁾

要旨：経頭蓋直流電気刺激(tDCS)は微弱電流により非侵襲的に大脳皮質神経細胞を刺激することで、脳卒中などの中枢神経障害による運動機能障害や神経心理学的障害に対して用いられる。片麻痺上肢をターゲットとする場合、陽極と陰極のパッド電極(5 cm×7 cm)を頭皮上の運動野直上と対側の眼窩上に置き、1~2 mAの微弱電流を10~20分間通電する。刺激パラメーターは、電流の極性、強度および刺激時間によって規定される。経頭蓋磁気刺激と比較して刺激の空間分解能および時間分解能が低い、安全性が高く、機器が比較的安価で運動中などでも使用できること、tDCSと他の運動療法とを組み合わせさせた様々な併用療法への応用が期待されている。本稿ではtDCSの併用方法として、上肢ロボット補助訓練および随意介助型電気刺激を紹介した。

Key words: transcranial direct current stimulation, rehabilitation, combination therapy, safety

はじめに

近年、非侵襲的大脳刺激法(non-invasive brain stimulation; NBS)を併用したリハビリテーション療法の脳卒中の各障害に対して用いられている。NBSの代表的なものとして経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation; TMS)と経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation; tDCS)がある。TMSは時間および空間分解能が高く、目標とする大脳部位をピンポイントで刺激できるという利点があるものの、機器が高額であり、痙攣発作の誘発、刺激時のコイルの固定などの問題がある。一方、tDCSはTMSに比べて時間および空間分解能は低いものの、安価で簡便な機器であり、安全性も高いとされ、一定の条件のもとでセラピストが実施することも可能である^{1,2)}。ここ数年ではtDCSに関する臨床研究が欧米で盛んに実施され関連文献数も飛躍的に増加しており、リハビリテーション領域での普及が期待されている³⁻⁷⁾。

我々は、脳卒中片麻痺上肢に対してtDCSを併用した片麻痺上肢集中訓練の効果について研究を進めており、一定の効果を確信している⁸⁾。本シンポジウムでは、tDCSの基本となる刺激方法の選択について、ならびに

リハビリテーション領域において拡大しつつあるtDCSと片麻痺上肢集中訓練との併用療法について紹介する。

1. tDCSの刺激方法について^{1,2)}

片麻痺上肢をターゲットとする場合、陽極と陰極のパッド電極(5 cm×7 cm)を頭皮上の運動野直上と対側の眼窩上に置き、1~2 mAの微弱電流を10~20分間通電する。刺激パラメーターは、電流の極性、強度および刺激時間によって規定される。

近年、tDCSの効果や有用性に関する報告は多数みられるが、その副作用や有害事象に関する報告は少ない。また、刺激範囲が広いため局所的な刺激には不向きであるが、刺激位置の決定や検者の手技の習得は比較的容易である。装置も廉価であり、小型・軽量であるため携帯が可能で、訓練中でも使用できるという利点および臨床応用としてさまざまな訓練種目との併用が可能である。

1) 作用メカニズム

基礎的神経生理学研究から、直流は神経細胞の膜内外電位を変化させることにより、神経細胞の興奮性のレベルに影響を及ぼすことが明らかとなっている。陰極刺激(cathodal tDCS; CTDCS)の場合、すなわち陰極電極が神経細胞体あるいは樹状突起近くにあるとき、静止膜電位を低下させ神経細胞を過分極させ、刺激部位の神経細胞の活動を抑制する。一方、陽極刺激(anodal tDCS; ATDCS)の場合、陽極電極は静止膜電位および自発性神経細胞の放電率を増大することにより脱分極を生じ、刺激

¹⁾産業医科大学リハビリテーション医学講座
(2015年8月24日受付, 2015年8月24日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10376

部位の神経細胞の活動を促進する⁵⁾。tDCS を十分な時間適用すると皮質機能は刺激の期間を超えて修飾される⁹⁾。通電時間の長さが、効果の持続時間に影響するとされ、5~10 分間の刺激により 1~5 時間持続することが確認されている⁴⁾。上述の生理学的作用のほか、tDCS にはシナプス後のニューロンの N-メチル-D アスパラギン酸(NMDA)受容体にも影響する薬理学的作用も報告されている¹⁰⁾。

TMS も tDCS と同様に大脳皮質の興奮性を一過性に变化させることができるが、その作用メカニズムや装置の特性は大きく異なっている。TMS が磁場の変動によって生じる渦電流によって主に介在神経細胞の活動電位を引き起こしているのに対し、tDCS は主に静止膜電位の状態を変化させている。作用メカニズムは異なるが、皮質興奮性を促進するという点に着目すれば ATDCS と高頻度反復 TMS が、皮質興奮性を減弱するという点では CTDCS と低頻度反復 TMS が同じ効果を実際として実施されている。tDCS は TMS と同様、電極直下以外の脳部位の血流量にも影響を与えることが報告されている¹¹⁾。

tDCS は大脳皮質ニューロンを刺激するが、脳深部への刺激効果は少ないため、脳表面の比較的浅い部位、上肢、顔面や舌などがターゲットとなる。運動野を 1 mA の強度で ATDCS を行った場合、電流密度が最も高い領域は電極直下の皮膚の部分であり、皮膚では最大電流密度の領域で 0.91 mA/cm^2 である¹²⁾。組織によって電気抵抗が異なり、電流密度は頭皮の領域から灰白質に向かうにつれて 1/10 まで減衰する。脳の深部に位置する下肢の支配ニューロンへの刺激効果は TMS に比較すると tDCS では弱いことが報告されている^{12, 13)}。

tDCS の欠点としては、空間分解能と時間分解能が TMS に比べて低いことである。前者に関しては、安全のため比較的大きな電極を用いるので TMS ほど局所的な刺激が実施できず、脳機能の詳細なマッピングを行えない。後者に関しては、TMS は刺激時間を 1/1000 秒単位で制御できるのに対し、tDCS は数分間以上の刺激中あるいは刺激直後の影響を検討するデザインが多く、時系列を詳細に分析してゆく研究には不向きである。しかし、上述のように TMS に比べて安全性が高く、装置が廉価で携帯も可能であり、運動中にも使用できるという使用上の大きな利点があり、リハビリテーション領域での臨床応用として様々な訓練種目との併用が可能である¹⁴⁾。

2) tDCS 装置

筆者らは代表的な tDCS 装置である DC stimulator(ド

イツ, neuroConn 社製, 150~200 万円)を使用している(Fig. 1)。電池駆動式の安全な電気刺激装置で、電流はその立ち上がりや通電時間をあらかじめプログラムで設定することが可能で、必要な刺激条件で実施することが可能である。

3) 具体的な実施方法

McCreery ら¹⁵⁾は、 25 mA/cm^2 以下の直流電流であれば、脳組織のダメージを与えないことを報告しており、これをもとに現行では 1~2 mA でのプロトコルで実施されていることが多い。

tDCS ではターゲットとなる脳部位の直上と基準となる部位の 2 つに電極を置き、1~2 mA の微弱電流を 5~20 分ほど流す(Fig. 2)。例えば運動野に anode(陽極)刺激を行う場合(ATDCS)は、反対側の額の位置に cathode(陰極)を置く。その際電極は皮膚と金属の接触による化学反応を最小限にするため、電流が流れる電極と皮膚の間に生理食塩水を含んだスポンジが挿入され、スポンジと皮膚が接触する仕組みになっている(Fig. 2)。電極のサイズは安全のため、 $25\sim35 \text{ cm}^2$ の大きめのサイズを使用し電流密度を基準内におさめるようにしている。

tDCS 装置はわが国の薬事法で承認された機器ではないため、あくまで研究用機器として購入・使用する必要がある。筆者らは、臨床研究での使用を大学の倫理委員会に申請し許可を得て使用している。使用する際には、所属機関の倫理委員会での許可を得て、対象者に事前に十分な説明を行い同意書を取得しておくことが望ましい。

Fig. 1 tDCS 装置(本体とパッド電極)

Fig. 2 tDCS と上肢ロボット訓練との併用

4) 実施上の注意点(安全基準)

tDCS の安全性に関してはいまだ国際的に確立したガイドラインや安全基準がない¹⁶⁾。しかし、tDCS は刺激に伴う不快感が少なく、頭痛を訴えた被験者は 12% であり、これは経頭蓋磁気刺激(TMS)で報告された割合 23% のほぼ半分の割合である¹⁷⁾。近年の tDCS に伴うリスクに関する欧米の報告を総合すると、20 mA 以下の電流で 20 分またはそれより短い時間の刺激では、重篤な問題は生じていない¹⁸⁻²⁰⁾。筆者らの慢性期脳卒中患者の tDCS 刺激においても、刺激を中止するような有害事象の発生はみられていない²¹⁾。また、この範囲の刺激で tDCS による痙攣発作の誘発は報告されていないことから、痙攣発作が報告された TMS と比べて、tDCS の方が安全性が高いといえよう。現時点で良く知られている有害事象は刺激に伴う火傷である。火傷を避けるためには電極と皮膚の接触面積を最大にするのが原則である。電極面積が 35 cm² (5 cm×7 cm) 程度の広い面積でゴム製の導出電極を用いることが推奨されている。日本臨床神経生理学会の意見として、概ね 3 mA 以内で 30 分以下の刺激であれば、ほぼ問題ないと現時点では考えてよい¹⁶⁾。ただし、どんな場合でも不測の事態に備えて救護措置を準備した状態で刺激を実施しなければならない。

2. tDCS 併用片麻痺上肢集中訓練

1) tDCS の片麻痺上肢機能障害に対する先行報告

tDCS の適用により、慢性期脳卒中患者の片麻痺上肢の運動機能を有意に改善することが報告されている²²⁾。Hummel ら²³⁾は、脳卒中後の運動機能回復促進のため、6 名の脳卒中患者に対し損傷した大脳半球の運動野頂上

に電極を置き ATDCS (1 mA×20 分間) を行った。Sham 刺激と比較して、刺激直後の Jackson Taylor hand function Test (JTT) の成績はすべての被験者において有意に改善されていた。また JTT の成績改善率は tDCS による MEP 振幅の増加量と正相関していた。JTT のような複雑な運動だけでなく、反応時間や指つまみなどのより単純な運動に関しても促進効果が認められている²⁴⁾。さらに、Fregni ら²⁵⁾は、CTDCS (1 mA×20 分) を非損傷半球運動野に対して行うことにより JTT の成績が有意に改善することを報告している。脳卒中により生じたアンバランスな非損傷半球からの抑制作用を tDCS により減少させたため、機能の改善がみられたと考えられる。また、5 日間の連続した tDCS セッションでも運動機能の改善が報告されている²⁶⁾。しかしながらいずれの研究においても対象はいわゆる分離運動が可能な運動麻痺の軽度な脳卒中患者が対象であり、電気生理学的な変化や運動課題に要する時間の短縮などの変化に留まり、大幅な麻痺の改善にまで至っていないため、より大きな効果を得るため下記の併用訓練が模索されている。

2) tDCS と上肢ロボット訓練の併用

脳卒中回復における tDCS (中枢刺激) とリハビリ治療法(末梢刺激)の併用効果は、それぞれ単独では到達しないレベルまで、シナプス可塑性や運動スキルの再学習を強化する可能性がある²⁷⁾。tDCS と他の運動療法とを組み合わせた様々な併用療法への応用が期待されており¹⁴⁾、近年の多くの研究は tDCS などの非侵襲的脳刺激の促進効果を強化するために、脳刺激と同時に末梢刺激を組み合わせることが多い。たとえば、上肢ロボット訓練機器単独でも片麻痺上肢機能の改善が報告されており、その中でもアームトレーナー (Bi-Manu-Track robotic arm trainer) は、両手動作による鏡像運動が麻痺の回復を促進するという原理を取り入れた、片麻痺上肢用の簡便なロボット補助訓練装置である (Fig. 2)²⁸⁾。しかし、直近の Hesse らによる多施設での亜急性期脳卒中患者 96 名に対する tDCS とこのアームトレーナーの併用療法の効果に関しては、残念ながら sham 刺激群と比較して、anodal および CTDCS 群において有意差が示されなかった²⁹⁾。ただし、二次解析で、ATDCS において、皮質下病変を有する脳卒中患者の改善度は、皮質病変患者のそれより有意に大きく、脳卒中の障害部位、麻痺の重症度および麻痺手のみの訓練についての検討が必要としている。筆者らも tDCS を用いた併用療法として、慢性期脳卒中片麻痺患者に対して tDCS と Hesse らと同じアームトレーナーを併用した臨床研究を実施している (Fig. 3)³⁰⁾。その結果、脳卒中後の障害半球の左右差と刺激電

極の組み合わせによって効果の違いがみられることを確認した⁸⁾。すなわち、片麻痺上肢遠位の痙縮において、右大脳半球病変を有する例では ATDCS よりも、CTDCS の方が有意に改善度が大きく、健側大脳半球よりの半球間抑制の影響が考えられた。この結果を得て、左大脳半球病変には ATDCS (障害大脳半球) を、右大脳半球病変には CTDCS (健側大脳半球) が有効か検討を進めている。

3) 中枢性および末梢性同時電気刺激

片麻痺上肢への機能的電気刺激法(末梢性電気刺激)は、脳の機能的再構築を促し麻痺を回復させるとされており、随意介助型電気刺激(Integrated Volitional control Electrical Stimulator; IVES)が開発され商品化され現在臨床的に使用されている(アイビス, OG 技研)。本機器は、電気刺激により筋収縮を誘発し促通するという遠心性効果の他、脊髄や大脳皮質への求心性効果もあり、脳の機能的再構築に寄与することが報告されている。

筆者らは、脳卒中片麻痺上肢に対して、中枢性電気刺激である tDCS と末梢性電気刺激であるアイビスを同時併用して、より脳の興奮性を変化させることで片麻痺上肢の回復を図る方法を考案し現在臨床研究を進めている (Fig. 3)。

そのため、tDCS や IVES などの電気治療を含めた治療適応の基準が定まらない現状となっている。

おわりに

上述したように tDCS はさまざま訓練との併用が可能であり、ニューロリハビリテーションにおける重要な手法として位置づけられる。筆者が tDCS 研究を開始した 10 年以上前に比較すると、多くの取り組みが各国で実

施され tDCS 関連の英文報告は現在年間 10 倍以上におよび、エビデンスの蓄積が急速に進んでいる。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) 佐伯 寛, 白石純一郎, 岩永 勝ら: リハビリテーションにおける臨床生理学: リハビリテーション治療への応用—経頭蓋直流電気刺激. MB Medical Rehabilitation 166: 91-97, 2014
- 2) 白山義洋, 佐伯 寛: 経頭蓋直流電気刺激の臨床—脳卒中後片麻痺上肢への応用. 総合リハ 43: 227-232, 2015
- 3) 佐伯 寛, 小田太士, 松嶋康之ら: 機能的・治療的電気刺激の今—経頭蓋直流電気刺激. 臨床リハ 21: 565-571, 2012
- 4) 古林俊晃, 宇田義一: 直流電気刺激の大脳運動野に及ぼす効果. 臨床脳波 44: 716-720, 2002
- 5) 田中悟志, 渡邊克己: 経頭蓋直有電気刺激法—ヒト認知神経科学への応用. BRAIN and NERVE 61: 53-64, 2009
- 6) 藤原俊之: 経頭蓋直流電気刺激のリハビリテーションへの応用. 臨床脳波 49: 683-688, 2007
- 7) 松尾 篤: 庄本康治編, 電気療法—経頭蓋直流電気刺激法, 最新物理療法の臨床適応, 東京, 文光堂, 2012, pp208-229
- 8) Ochi M, Saeki S, Oda T, et al: Effects of anodal and cathodal transcranial stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. J Rehabil Med 45: 137-140, 2013
- 9) Nitsche MA, Paulus W: Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. Neurology 57: 1899-1901, 2001
- 10) Chaieb L, Antal A, Terney D, et al: Pharmacological modulation of the short-lasting effects of antagonistic direct current-stimulation over the human motor cortex. Front Psychiatry 3: 67, 2012
- 11) Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al: How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? Eur J Neurosci 22: 495-504, 2005
- 12) Wagner T, Fregni F, Fecteau S, et al: Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. Neuroimage 35: 1113-1124, 2007
- 13) Miranda PC, Lomarev M, Hallett M: Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. Clin Neurophysiol 117: 1623-1629, 2006
- 14) Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al: Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. J Cogn Neurosci 15: 619-626, 2003
- 15) McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, et al: Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. IEEE Trans Biomed Eng 37: 996-1001, 1990
- 16) 臨床神経生理学会脳刺激法に関する委員会: 経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)の安全性について. 臨床神経生理学 39: 59-60, 2011
- 17) Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, et al: Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients.

Fig. 3 tDCS と IVES との併用

- Clin Neurophysiol 117: 455–471, 2006
- 18) Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al: Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64: 872–875, 2005
 - 19) Poreisz C, Boros K, Antal A, et al: Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 72: 208–214, 2007
 - 20) Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, et al: Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 120: 1161–1167, 2009
 - 21) 佐伯 覚, 白石純一郎, 岩永 勝ら: 脳卒中患者に対する経頭蓋直流電気刺激の安全性について, 総合リハ 42: 463–466, 2014
 - 22) Williams JA, Imamura M, Fregni F: Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 41: 305–311, 2009
 - 23) Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al: Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 128: 490–499, 2005
 - 24) Hummel FC, Voller B, Celnik P, et al: Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci* 7: 73, 2006
 - 25) Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al: Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 16: 1551–1555, 2005
 - 26) Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, et al: Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 25: 123–129, 2007
 - 27) Schlaug G, Renga V, Nair D: Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol* 65: 1571–1576, 2008
 - 28) Hesse S, Schulte-Tigges G, Konrad M, et al: Robot-assisted arm trainer for the passive and active practice of bilateral forearm and wrist movements in hemiparetic subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 915–920, 2003
 - 29) Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, et al: Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair* 25: 838–846, 2011
 - 30) 佐伯 覚, 小田太士, 松嶋康之ら: 経頭蓋直流電気刺激とロボット訓練. *Jpn J Rehabil Med* 50: 281–284, 2013

Abstract

Transcranial direct current stimulation and intensive training for the hemiplegic arm

Satoru Saeki, M.D., Ph.D.,¹⁾ Mitsuhiro Ochi, M.D., Ph.D.,¹⁾
Hideaki Itoh, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Yasuyuki Matsushima, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a method of altering cortical excitability using low-intensity direct current and is used to improve motor and neuropsychological disturbances following stroke. For treatment of the hemiplegic arm, tDCS delivers a constant direct current of 1–2 mA for 10–20 min. The current is delivered through a pair of sponge electrodes (5 cm×7 cm) placed on the scalp overlying the motor cortex and the contralateral supraorbital region. The stimulation parameters that can be varied are the polarity of the electrodes, the intensity of the current, and the duration of the stimulation. Although tDCS has lower spatial and temporal resolution than transcranial magnetic stimulation, it is safer than transcranial magnetic stimulation. Combination therapies that use tDCS with other rehabilitation methods have been developed. In this article, we present and discuss therapies that combine tDCS with robotic arm training and peripheral electrical stimulation.

Key words: transcranial direct current stimulation, rehabilitation, combination therapy, safety

(Jpn J Stroke 38: 181–185, 2016)