

神経系再生医療を支援するニューロリハビリテーションの戦略

促通反復療法研究所 (川平先端リハラボ)

鹿児島大学大学院 客員研究員

川平 和美

邦文要旨： 神経系再生医療を支援するニューロリハビリテーションは正しい情報処理機能を備えた神経路の再建と強化が必要である。この神経路の機能再建には目標の神経路を選択的に強化でき、かつ治療成績が良好な促通反復療法と電気刺激や振動刺激、ロボットなどとの併用療法が基盤的治療法となる。

Key words: repetitive facilitation exercise, regenerative medicine, paralysis, electrical stimulation, robot

I. はじめに

脳卒中片麻痺へのニューロリハビリテーション(以下、ニューロリハ)は近年目覚ましい発展をしているが、片麻痺治療の中核となるべき回復期病棟は必ずしも近年のニューロリハの進歩を十分に取り込んだ内容でない。このままでは、せっかく最先端の再生医療を受けたのに回復期リハビリテーションでは神経路の再建を目指した治療がないとの患者と再生医療の関係者からの不満と批判が避けられない。

脳科学の研究成果の中で、特に重視すべきものを挙げると、(1) 中枢神経の大きな可塑性¹⁾、(2) 麻痺肢への多くの刺激が病巣の改善や神経路再建を促進²⁾、(3) 重度の運動野損傷でも健側半球の皮質脊髄路からの側芽が頸髄で障害半球からの皮質脊髄路へ³⁾、(4) 再生医療が神経路再建を促進⁴⁾、(5) 中枢神経系の軸索の伸長を促進⁵⁾、(6) 促通反復療法などは、図1に示すように、目標の神経路への興奮伝導と反復によって個々の指の運動を含めて麻痺改善が可能⁶⁻¹⁰⁾等である。

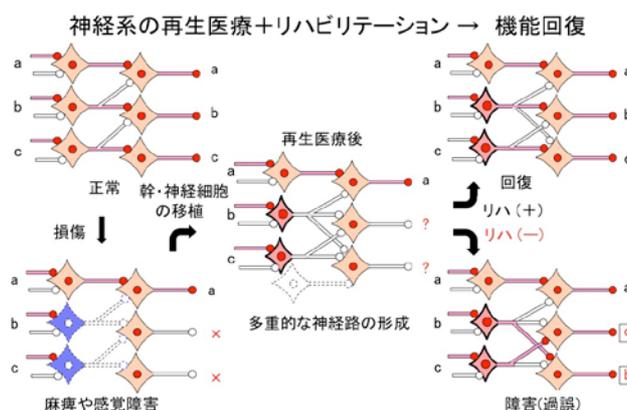


図1. 神経系再生医療が求める神経路再建的ニューロリハビリテーション

再生医療後、治療者が患者の運動努力(興奮)を目標の神経路に伝える操作を行えば正常な神経路が再建され(図右上)、放置すれば過誤が生じる(図右下)。

II. ニューロリハと促通反復療法

麻痺や感覚障害などの回復に必要な目標の神経路の再建・強化を選択的かつ効率的(効果/治療時間)にできる革新的なニューロリハの基盤の一つは促通反復療法である。

1. 促通反復療法の治療理論と促通操作

患者が示指のみの伸展を試みても、母指から小指までが伸展する片麻痺の手指を例に挙げて、示指のみの伸展を可能にする促通反復療法を示す。

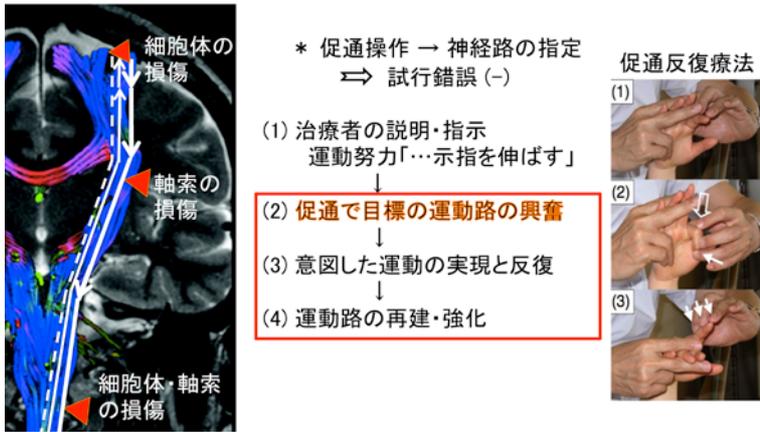


図 2. 促通反復療法の治療の理論と操作

患者の運動努力（示指の伸展）の直前に伸張反射で破線の神経路の興奮水準を上げれば（皮質への矢印），患者の運動努力はこの破線の神経路へ伝わり示指の伸展が生じる（皮質からの矢印）⁹⁾。

治療者は、図 2 に示すように、患者の示指を素早く屈曲させて示指伸展の神経路の興奮水準を高め（促通操作）、同時に患者に「示指を伸ばして」と指示すると、示指のみの伸展（患者が意図した運動）が生じる。更に促通操作下で運動を反復して目標の神経路を強化すると、促通操作なしでも示指のみの伸展が可能になる（麻痺の回復）⁹⁾。つまり、治療者が促通操作によって目標の神経路を指定して、効率的かつ選択的に神経路を強化できる。

2. 併用療法における「治療者が目標の神経路を指定する」意義

併用療法の必要性和基本的な考え方は、図 3 に示すように、神経路の再建に有利な状態を作り出す手法（ニューラルモデュレーションや再生医療など）と促通反復療法など目標の神経路を効率的に再建する手法とを組み合わせることによって強力な治療法とすることにある。

まず促通反復療法を基盤とする併用療法の片麻痺上肢への治療効果を詳細に述べ、次に片麻痺下肢への治療効果について簡略に述べたい。

3. 片麻痺上肢への促通反復療法の治療効果

片麻痺上肢の麻痺の回復は促通反復療法が通常治療より有意に大きいことが急性期例⁷⁾ならびに回復期例^{8,9)}での検討で確認されている。発症後一年以上経過した慢性期例での検討で、図 4 に示すように、治療開始時に共同運動を分離していた群（罹病期間：59 ± 48 カ月）は上肢（肩肘）と手指の麻痺、物品操作能力が大きく改善した。リハ開始時に共同運動のある群（罹病期間：31 ± 25 カ月）は肩肘の麻痺の改善があった¹⁰⁾。

4. 促通反復療法を基礎とする併用療法

促通反復療法を基盤とする併用療法の治療効果は罹病期間や麻痺の程度にかかわらず従来の治療法を大きく上回っている。

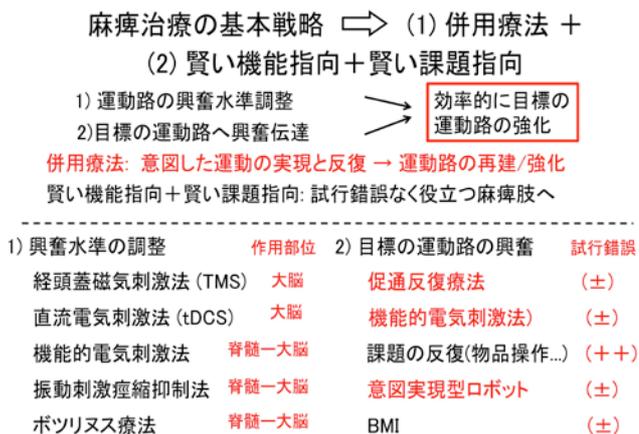


図 3. 麻痺治療の新たな基本戦略は併用療法と賢い機能指向 + 賢い課題指向

基本戦略は神経路の再建に有利な状態を作り出す手法と目標の神経路を効率的に再建する手法との併用療法である。

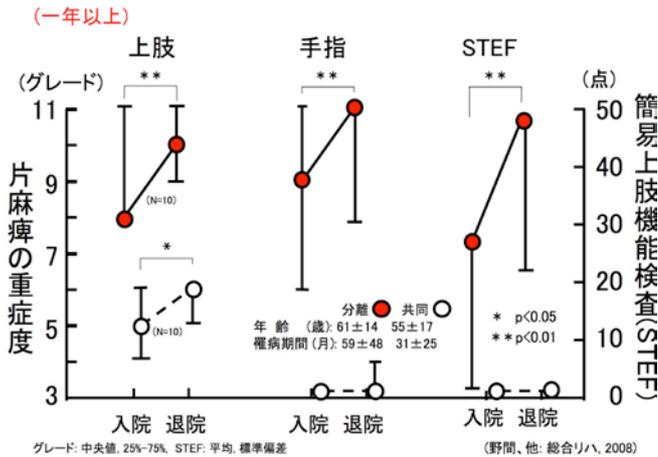


図 4. 慢性片麻痺への促通反復療法の効果

促通反復療法 (6 週間) は慢性期脳卒中片麻痺例でも麻痺の改善を生じた¹⁵⁾。

1) 持続的電気刺激下で促通反復療法

運動閾値の持続的電気刺激下の促通反復療法 (30 分/日, 2 週間) は脳梗塞急性期で手に浮腫がある例の麻痺と浮腫を, 図 5 に示すように, 通常治療より有意に大きく改善した¹¹⁾。回復期例での検討でも持続的電気刺激下の促通反復療法は麻痺の改善が通常治療より有意に大きかった¹²⁾。この併用療法によって治療効果が増大する機序は, 図 5 の右側に示すように, 運動閾値の持続的電気刺激が, (a) 目標の神経路の興奮水準を上げる, (b) 伸張反射 (促通操作時) が増大するためと考えられる。

2) 振動刺激痙縮抑制法と促通反復療法との併用療法

痙縮筋を持続伸張して痙縮を抑制する方法は効果が長続きしない。振動刺激痙縮抑制法はマッサージャーを痙縮筋に 5 分間当てて痙縮を抑制する方法で, 効果は 20-30 分持続する¹³⁾。

促通反復療法の単独に比べて振動刺激痙縮抑制法との併用を 2 週間行くと, 図 6 に示すように, 指のタッピング数が大きく増加し, 併用中止後も元に戻ることはなかった¹⁴⁾。つまり, 痙縮抑制下での目標の運動の実現と反復が目標の神経路を強化していた。

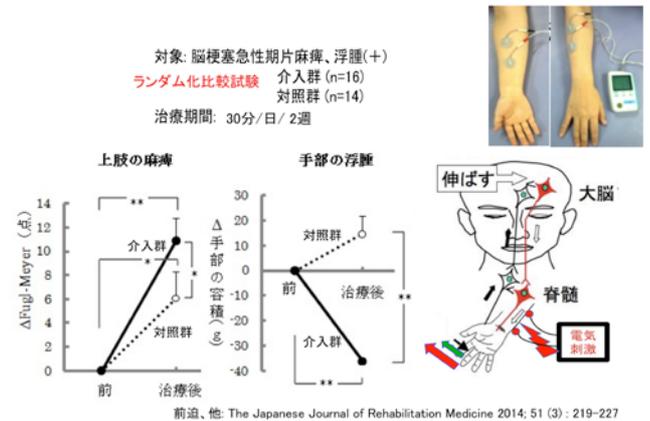


図 5. 急性期脳梗塞への持続的電気刺激下の促通反復療法の効果

持続的電気刺激下の促通反復療法は脳梗塞急性期例の麻痺と手の浮腫を通常治療より大きく改善させた¹⁶⁾。図右側に持続的電気刺激併用の機序を示す¹⁶⁾。

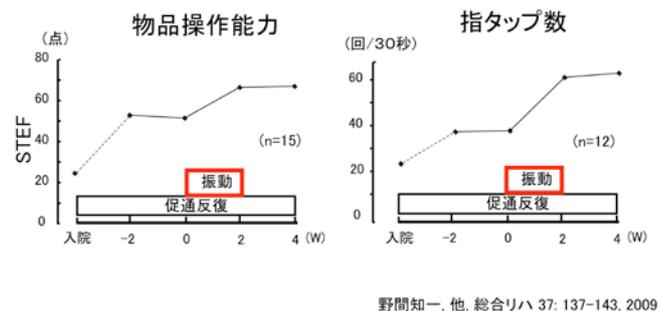


図 6. 促通反復療法と振動刺激痙縮抑制法との併用の効果

促通反復療法の単独での物品操作能力 (図の左側) や指タッピング数 (図の右側) が頭打ちになった時, 振動刺激痙縮抑制法を 2 週間併用するとこれらが大きく向上し, 併用中止後も維持された²⁰⁾。

3) 促通反復療法と磁気刺激や振動刺激, 電気刺激法との併用療法

併用療法として, 慢性期例で経頭蓋磁気刺激法 (健側大脳半球に 1Hz) や振動刺激痙縮抑制法, 持続的電気刺激法を組み合わせた場合の効果も確認している。図 7 に示すように, これらの 3 つを併用しても効果が増大するとは限らず, 振動刺激痙縮抑制法と持続的電気刺激法との併用も効果的であった¹⁵⁾。

表1. 慢性期片麻痺への低頻度の促通反復療法(電気・振動刺激の併用)の効果

		治療前	治療後	改善量	有効率
上肢 (グレート)	通常治療群	6.7±3.7	6.9±3.5	0.2±0.4	15 (%)
	併用促通反復群	6.1±2.7	7.2±2.5	1.0±0.9	66 (%)
		p=0.0001		p=0.005	
				p=0.003	
手指 (グレート)	通常治療群	5.8±4.3	6.0±4.3	0.2±0.5	10 (%)
	併用促通反復群	4.4±3.2	5.0±3.5	0.6±0.9	44 (%)
		p=0.0035		p=0.02	
				p=0.015	

治療: 30分間, 2回/週, 12週間

林 拓児, 他: 理学療法科学 32(1):129-132, 2017

慢性期片麻痺上肢(罹病期間: 49 ± 25 カ月)への振動刺激痙縮抑制法と持続的電気刺激法下の促通反復療法との併用療法(30分/日, 2日/週, 3カ月間)は, 表1に示すように, 麻痺改善と有効率(改善例数/対象数)が通常治療より有意に大きかった¹⁶⁾.

4) ボツリヌス療法と促通反復療法との併用療法

ボツリヌス療法と促通反復療法を併用すると目標の運動の実現と反復が容易になるので, 麻痺の改善を促進できる¹⁷⁾. 片麻痺例(痙縮と不随意運動を合併)のピンチ時の脳活動(近赤外線分光法)はボツリヌス治療と持続的電気刺激の併用時に障害半球の運動野に集約した¹⁸⁾.

5) ロボット訓練と促通反復療法の併用療法

促通反復療法による随意性向上と麻痺肢を用いるロボット訓練(特定の課題: 歩行, リーチング, 他)の併用は治療プログラムを豊富かつ効果的にする. ロボットの基本的な操作法(assisted-as-needed control)は患者が目標の自動運動を行い, 不足分をロボットが自他動で動かしている. ロボットが促通機能を備えれば自動運動が増えるために, 運動学習が促進される¹⁹⁾.

上肢訓練用ロボット(電気刺激と振動刺激による促通機能, コンピュータ制御の免荷機能)を用いて, 頸髄損傷例(四肢麻痺, 罹病期間3カ月)に促通反復療法(肩屈曲100回と肘の屈伸; 20分, 2週)とロボット訓練(上前方へのリーチン

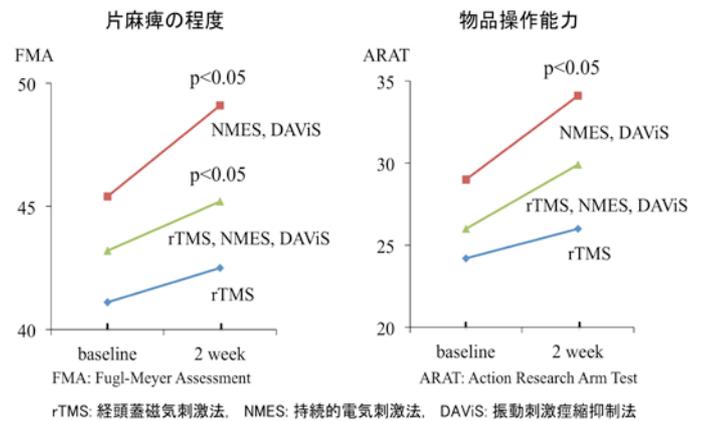


図7. 慢性期片麻痺例への促通反復療法と経頭蓋磁気刺激法, 振動刺激痙縮抑制法, 持続的電気刺激法との併用療法

促通反復療法を基盤的治療として, 磁気刺激, 振動刺激, 電気刺激の併用効果を比較した. 治療効果は3種類の併用療法と2種類(電気と振動)の併用と大きな差はなかった²¹⁾.

グ運動を400-500回, 20分, 2週)のクロスオーバー試験を行った. 肩関節の自動屈曲角度はロボット訓練のみに改善があった²⁰⁾.

5. 片麻痺下肢や歩行への促通反復療法と併用療法

片麻痺下肢への促通反復療法は回復期の片麻痺患者を対象とした検討で, 麻痺²¹⁾やADL⁹⁾, 体幹の回旋筋力²²⁾を通常治療より有意に大きく改善させた. 慢性期片麻痺例(罹病期間: 平均35.7カ月)への促通反復療法(4週間)と装具療法は麻痺と歩行速度を有意の向上させた²³⁾.

歩行促通法(健側立脚時に健側中殿筋へのタッ

ピングと麻痺側鼠径靭帯への擦り；麻痺側下肢の立脚時に麻痺側中殿筋へのタッピング）は歩行速度を有意に向上させ²⁴⁾、手指による刺激をロボットによる振動刺激に代えても同じ効果が得られた²⁵⁾。

III. おわりに

神経系再生医療の効果を最大限に高めるためには、再建・強化したい目標の神経路に選択的に興奮伝達を実現・反復できる先端的ニューロリハの知識と技術が必要である。今後も最大の効果を得る促通反復療法を基盤とする併用療法（電気・振動・磁気刺激・ロボットなど）などを開発する努力が求められる。

引用文献

- 1) 川平和美, 田中信行: 脳における情報処理と可塑性の神経生理学的背景について. リハ医学 32 : 670-687, 1995.
- 2) Li WL, Fraser JL, Yu SP, et al: The role of VEGF/VEGFR2 signaling in peripheral stimulation-induced cerebral neurovascular regeneration after ischemic stroke in mice. *Exp Brain Res* 214: 503-513, 2011.
- 3) Yamashita T: Significance of corticospinal tract sprouting after cortical injury in rodents. *J Neurosci Neuroeng* 4: 21-25, 2016.
- 4) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al: Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 137: 1790-1807, 2011.
- 5) Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al: RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. *J Cell Biol* 173: 47-58, 2006.
- 6) 川平和美, 下堂蘭恵, 野間知一: 片麻痺回復のための運動療法. 促通反復療法「川平法」の理論と実際. 促通反復療法の理論的背景. 第三版, 医学書院, 東京, pp 2-35, 2017.
- 7) 射場靖弘, 古和久典, 曾田武史, ら: 急性期脳梗塞片麻痺患者に対する促通反復療法が上肢機能に及ぼす影響. *総合リハ* 43 : 563-566, 2015.
- 8) Shimodozono M, Noma T, Nomoto Y, et al: Benefits of a repetitive facilitative exercise program for the upper paretic extremity after subacute stroke: A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 27: 296-305, 2013.
- 9) 木佐俊郎, 酒井康生, 三谷俊史, ら: 回復期脳卒中片麻痺患者のリハビリテーションに促通反復療法を取り入れた場合の片麻痺と日常生活活動への効果; 無作為化比較対照試験による検討. *Jpn J Rehabil Med* 48: 709-716, 2011.
- 10) 野間知一, 鎌田克也, 海唯子, ら: 慢性期脳卒中片麻痺上肢への促通反復療法の効果. *総合リハ* 36: 695-699, 2008.
- 11) 前迫篤, 長瀬愛美, 長堂竜維, ら: 脳梗塞急性期における片麻痺上肢への促通反復療法と持続的低周波電気刺激法の同時併用療法による運動機能と浮腫の改善. *The Jpn J Rehabil Med* 51: 219-227, 2014.
- 12) Shimodozono M, Noma T, Matsumoto S, et al: Repetitive facilitative exercise under continuous electrical stimulation for severe arm impairment after subacute stroke: A randomized controlled pilot study. *Brain Inj* 28: 203-210, 2014.
- 13) Noma T, Matsumoto S, Etoh S, et al: Antispastic effects of the direct application of vibratory stimuli to the spastic muscles of hemiplegic limbs in post-stroke patients. *Brain Inj* 23: 623-631, 2009.
- 14) 野間知一, 鎌田克也, 海唯子, ら: 脳卒中片麻痺上肢の痙縮筋への振動刺激痙縮抑制法と促通反復療法との併用による麻痺と痙縮の改善効果. *総合リハ* 37: 137-143, 2009.
- 15) Etoh S, Noma T, Takiyoshi Y, et al: Effects of repetitive facilitative exercise with neuromuscular electrical stimulation, vibratory stimulation and

repetitive transcranial magnetic stimulation of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *Int J Neurosci* 126: 1007-1012, 2016.

16) 林 拓児, 石川 定, 河村隆史, ら: 通所リハビリテーションに於ける慢性期脳卒中片麻痺上肢への促通反復療法と治療的電気刺激・振動刺激との併用による麻痺改善効果. *理学療法科学* 32: 129-132, 2017.

17) 奥山優子, 中馬孝容, 緒方敦子, ら: 慢性期片麻痺上肢へのボツリヌス毒素療法と促通反復療法との併用が著効を呈した1例. *総合リハ* 41: 1143-1146, 2013.

18) Arima M, Ogata A, Kawahira K, et al: Improvement and neuroplasticity after combined rehabilitation to forced grasping. *Case Reports in Neurological Medicine* 2017: 1-7, 2017.

19) 川平和美, 余永, 下堂蘭恵: リハビリテーションロボットに求められるものは?. *日本機会学会誌* 119: 14-16, 2016.

20) Hoesi T, Kawahira K, Fukuda H, et al: Use of an arm weight-bearing combined with upper-limb reaching apparatus to facilitate motor paralysis recovery in an incomplete spinal cord injury patient: A single case report. *J Phy Ther Sci* 29: 176-180, 2017.

21) Kawahira K, Shimodozono M, Ogata A, et al: Addition of intensive repetition of facilitation exercise to multidisciplinary rehabilitation promotes motor functional recovery of the hemiplegic lower limb. *J Rehab Med* 36: 159-164, 2004.

22) 廣川琢也, 松元秀次, 上間智博, ら: 脳卒中片麻痺患者に対する体幹への促通反復療法の効果ーランダム化比較試験による検討ー. *理学療法学* 40: 457-464, 2013.

23) Tomioka K, Matsumoto S, Ikeda K, et al: Short-term effects of physiotherapy combining repetitive facilitation exercises and orthotic treatment in chronic post-stroke patients. *J Phy Ther Sci* 29: 212-215, 2017.

24) 村山真紀, 下堂蘭恵, 川平和美: 片麻痺患者への歩行促通法の効果について. *臨床リハ* 16: 1203-1206, 2007.

25) Sueyoshi Y, Shimodozono M, Kawahira K, et al: Immediate effects of functional vibratory stimulation on the gait of stroke hemiplegia patients. *J Neurosci Neuroeng* 4: 37-41, 2016.

Strategy for neurorehabilitation after neural regenerative medicine

英文要旨 : In neuronal regenerative medicine, the goal is to reorganize the neural system and achieve normal processing by rehabilitation using repetitive stimulation to the target neural circuit. The advantage of repetitive facilitation exercises (RFE) is that therapists can select neural circuit to target and provide sufficient physical stimulation. RFE combined with TES, TMS, vibratory stimuli and BTX promoted marked functional recovery. The mechanisms underlying the combination of these therapies with RFE are discussed.

住所 : 東京都 渋谷区 神南 1-12-10 カルチャーワークス 3F

促通反復療法研究所 (川平先端リハラボ)

E-mail : kawahirarfe@gmail.com