

運動機能測定システムの解析ソフトを用い、麻痺側および健側の加速度、両側タッピング運動時における時間間隔のばらつきの評価を行った。麻痺側 (Paretic) のタッピングトリガー信号の時刻を T_P 、健側 (Non-paretic) のタッピングトリガー信号の時刻を T_N とし、 $T = (T_P - T_N)$ にて時間差 T を求め $T \times$ 周波数 $\times 100$ (%) を平均化して得られる数値を両側協調度と定義し、両側指タッピング運動の時間間隔ばらつきの評価に用いた。この計算式から、同時運動の両側協調度は理想的には 0% となり、交互運動の両側協調度は 50% となる。タッピングトリガー信号は親指と人差し指の距離が最も離れた時間を用いた。上記にて得られた数値を解析時には同時運動の場合は 0 からの絶対値、交互運動の場合は 50 からの絶対値にて評価を行った。すなわち各運動時に理想値からどの程度ずれているかを評価し最終的な解析に用いた。

5. 脳波計測

被験者は肘掛け椅子に座り閉眼した状態で rTMS 前、rTMS 直後、rTMS 30 分後、rTMS 1 週間後に、安静時および両側運動機能測定と同時に脳波計測を行った。記録電極は国際電極配置法 (拡張 10-20 法) に従って装着し、両側耳朶の電極を基準電極とし、FC3、FC4、FCz、C3、C4、Cz の 6 部位より脳波計 (日本光電社製、Neurofax EEG 1100) を用い、脳波計測を行った。C3、C4 は磁気刺激によって対側第一背側骨間筋の運動誘発電位が最も強く引き起こさ

れる部位とした²³⁾。初回に計測を行った部位に印をつけ、rTMS 前後共に同部位から脳波を検出した。バンドパスフィルタは 0.3 ~ 60 Hz、サンプリング周波数は 1,000 Hz、電極の接地抵抗は 10 kΩ 以下とした。

得られた脳波を用い大脳皮質間の機能的な結合度を評価するために脳波コヒーレンス解析を行った。コヒーレンスは、 $Coh_{xy}(\lambda) = |f_{xy}(\lambda)|^2 / |f_x(\lambda) f_y(\lambda)|$ の式にて計算を行った^{17,20)}。 $f_x(\lambda)$ と $f_y(\lambda)$ は周波数 λ での測定部位 (x, y) における脳波信号の自己スペクトル、 $f_{xy}(\lambda)$ は周波数 λ での x と y における脳波信号の相互スペクトルと定義した。高速フーリエ変換は 0.98 Hz の周波数分解能、窓関数はハニング窓の条件で実施し、体動、眼球運動、筋電図などのアーチファクトの混入のある部分は視察にて判定し、解析から除外した。周波数帯域は運動に大きく関与することが知られている β 波帯域を^{17,18)}、低 β 帯域 ($\beta 1$: 14 ~ 20 Hz) と高 β 帯域 ($\beta 2$: 21 ~ 30 Hz) に分け評価を行った。

本研究では、FC3、FC4 を運動前野¹⁹⁾、C3、C4 を運動野²³⁾、FCz、Cz を補足運動野²⁴⁻²⁶⁾ と想定し解析を行った。コヒーレンスを計算する電極の組み合わせは Serrien らによる両手指タッピングの研究に準じ²⁰⁾、(a) 運動前野-運動野 (FC3-C3, FC4-C4)、(b) 両側半球 (FC3-FC4, C3-C4)、(c) 補足運動野-運動野 (FCz-C3, Cz-C3, FCz-C4, Cz-C4) の 8 通りとした (図 3)。運動前野-運動野と補足運

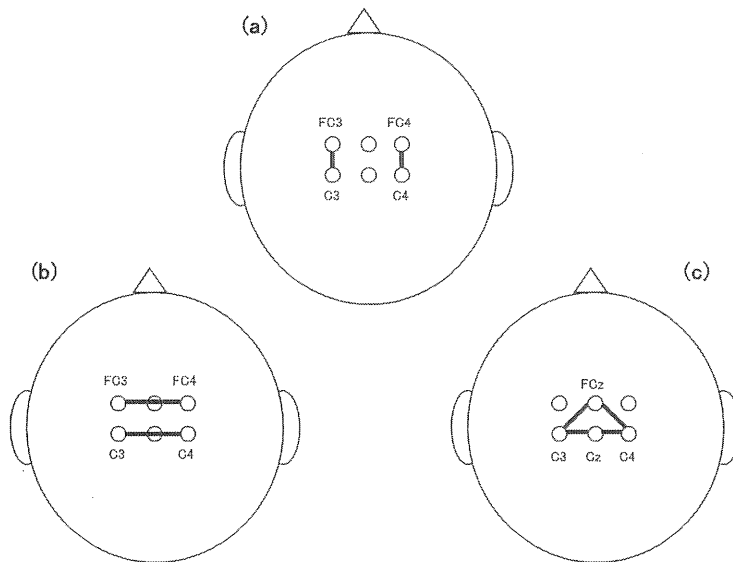


図 3 脳波コヒーレンス計測部位

(a) 運動前野-運動野, (b) 両側半球, (c) 補足運動野-運動野

動野-運動野は健側半球と障害側半球にて別々に評価を行い、両側半球はFC3-FC4とC3-C4を、補足運動野-運動野はFCz-C3とCz-C3（またはFCz-C4とCz-C4）の平均化を評価に用いた。またVolume conductionや共通基準電極によるコヒーレンス値の過剰評価を避けるため、各計測時における運動時のコヒーレンスから安静時のコヒーレンスを引いたタスク関連脳波コヒーレンスを計算し評価に用いた¹⁷⁾。

6. 統計

運動機能変化、タスク関連脳波コヒーレンス変化の検定には群内要因（rTMS前、rTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後）、群間要因（同時運動、交互運動）にて重複測定分散分析を行った。分散分析の結果が有意であった場合はTukeyによる多重比較検定を行った。rTMS後の運動機能とタスク関連脳波コヒーレンス変化の関連に関しては、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。健側加速度と麻痺側加速度はrTMS前を基準に百分率にて標準化を行い、両側協調度とタスク関連脳波コヒーレンスはrTMS前との差にて統計解析を行った。

結 果

1. 運動機能

麻痺側加速度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ($F=12.144, p<0.001$)、群間要因 ($F=0.399, p=0.535$)、交互作用 ($F=1.072, p=0.369$)であった。多重比較検定の結果、麻痺側加速度はrTMS直後に同時運動 ($p=0.008$)と交互運動 ($p=0.017$)共に有意差を持って改善を認めた。麻痺側加速度の改善効果は交互運動でrTMS30分後 ($p=0.039$)、rTMS1週間後 ($p=0.031$)に効果の持続を認めたが、同時運動ではrTMS30分後 ($p=0.622$)、rTMS1週間後 ($p=0.145$)と効果の持続を認めなかった (図4a)。

健側加速度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ($F=1.000, p=0.400$)、群間要因 ($F=0.263, p=0.614$)、交互作用 ($F=0.222, p=0.881$)と有意差を認めなかった (図4b)。

両側協調度における重複測定分散分析の結果は、群内要因 ($F=2.973, p=0.004$)、群間要因 ($F=10.237, p=0.005$)、交互作用 ($F=3.886, p=0.014$)であった。多重比較検定にて両側協調度は交互運動で有意差を持ってrTMS直後に低下した ($p=0.040$) (図4c)。

この低下はrTMS30分後 ($p=0.677$) およびrTMS1週間後 ($p=0.834$)には正常化した。同時運動ではrTMS直後 ($p=0.967$)、rTMS30分後 ($p=0.849$)、rTMS1週間後 ($p=0.728$)と両側協調度に変化を認めなかった。図5に実際の両側タッピング運動の解析波形を示す。

2. タスク関連脳波コヒーレンス

rTMS後の各解析部位におけるタスク関連脳波コヒーレンス変化を図6に示す。重複測定分散分析にて有意差のあった両側半球β1群内要因 ($F=17.016, p<0.001$)、群間要因 ($F=0.092, p=0.766$)、交互作用

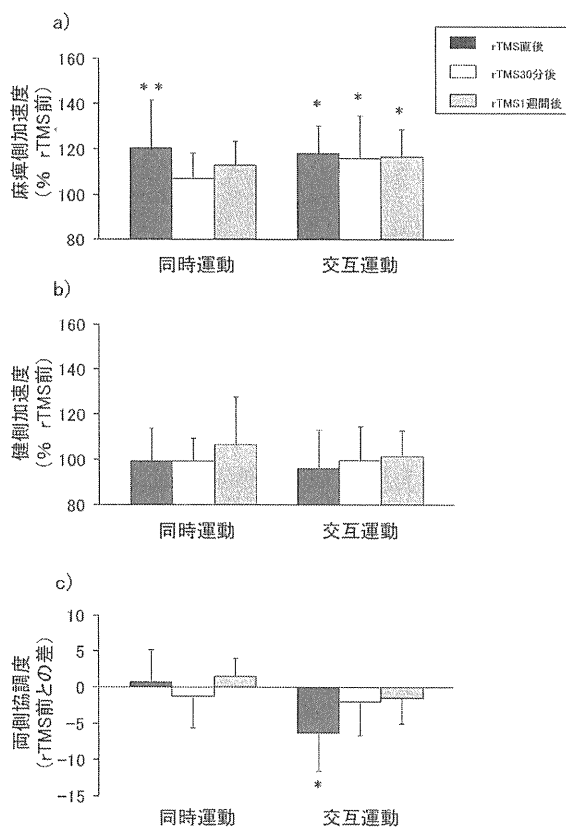


図4 rTMS後の運動機能変化

(a) 麻痺側加速度：rTMS直後に同時運動 ($p=0.008$)と交互運動 ($p=0.017$)共に麻痺側加速度の改善を認めた。交互運動ではrTMS30分後 ($p=0.039$)、rTMS1週間後 ($p=0.031$)に麻痺側加速度改善効果の持続を認めたが、同時運動ではrTMS30分後とrTMS1週間後には効果の持続は認めなかった。(b) 健側加速度：rTMS前後の変化は認めなかった。(c) 両側協調度：交互運動ではrTMS直後に両側協調度の低下を認めた ($p=0.040$)。この低下はrTMS30分後およびrTMS1週間後には正常化した。同時運動ではrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後には両側協調度の変化を認めなかった。
* $p<0.05$, ** $p<0.01$ 。

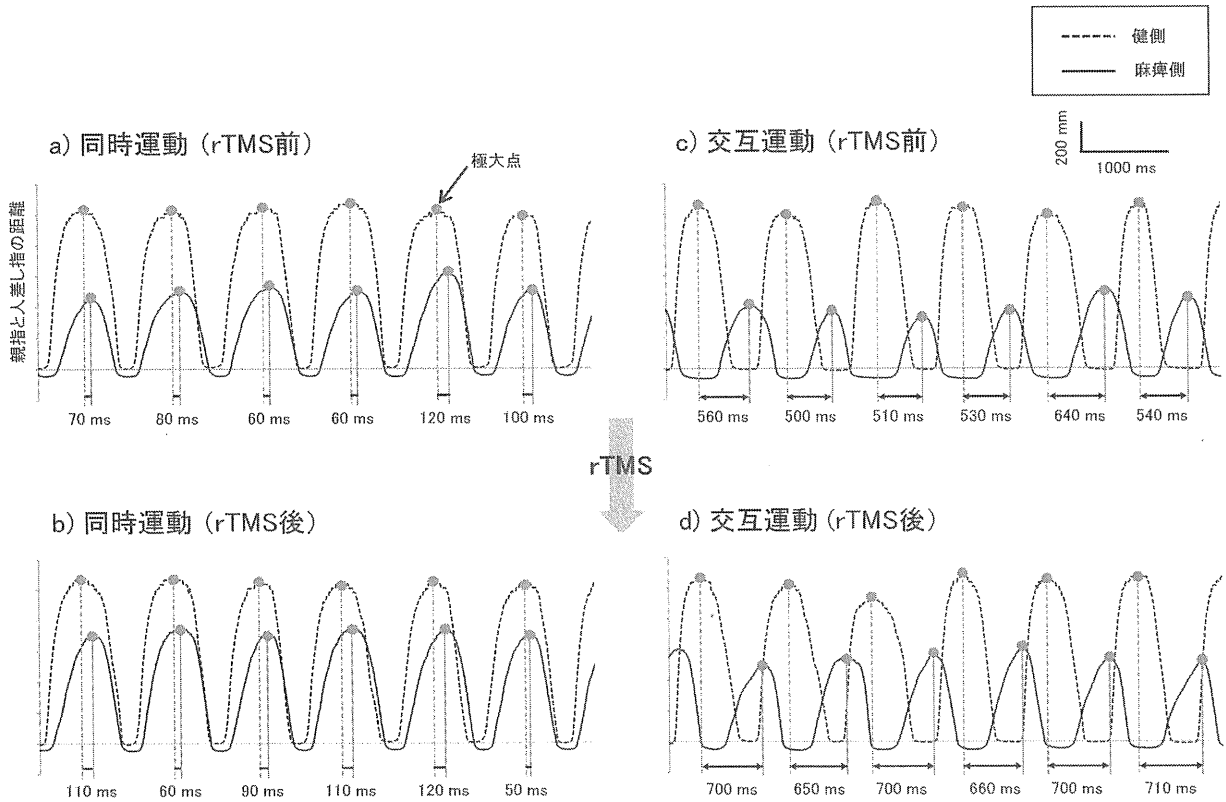


図5 両側タッピング運動の実際の解析波形

同時運動では健側と麻痺側の極大点（親指と人差し指の距離が最も大きくなった部位）の時間差は、rTMS前後（a, b）で著変はなく、両側協調度はrTMS前8.2、rTMS後9.0と変化は認めなかった。交互運動では健側と麻痺側の極大点の時間差は、rTMS前（c）と比較するとrTMS後（d）に増加し、両側協調度はrTMS前54.7、rTMS後68.7と悪化を認めた。縦軸は親指と人差し指の距離、横軸は時間。

用 ($F=0.407, p=0.749$) での多重比較検定にて同時運動 ($p=0.021$) と交互運動 ($p=0.025$) 共に、rTMS直後にタスク関連脳波コヒーレンスの低下を認めた（図6e）。両側半球 β_1 タスク関連脳波コヒーレンス低下はrTMS30分後（同時運動： $p=0.791$ ，交互運動： $p=0.955$ ），1週間後（同時運動： $p=0.885$ ，交互運動： $p=1.000$ ）には正常化を認めた。

3. 運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスの関係

同時運動時の麻痺側加速度はrTMS直後に、障害側半球の運動前野-運動野 β_2 タスク関連脳波コヒーレンス ($\beta=0.686, p=0.028$) と正の関連を認めた ($R^2=0.471, F=7.128, p=0.028$)。rTMS30分後、rTMS1週間後では有意な関連は認めなかった。交互運動での麻痺側加速度はrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後共に有意な関連は認めなかった。

同時運動、交互運動共に、健側運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスにおいてrTMS直後、rTMS30分

後、rTMS1週間後共に有意な関連は認めなかった。

同時運動時の両側協調度とタスク関連脳波コヒーレンスはrTMS直後、rTMS30分後、rTMS1週間後共に、有意な関連は認めなかった。交互運動時の両側協調度はrTMS直後に、両側半球 β_1 タスク関連脳波コヒーレンス ($\beta=0.650, p=0.004$)、補足運動野-障害側運動野 β_2 タスク関連脳波コヒーレンス ($\beta=0.462, p=0.019$) と正の関連を認めた ($R^2=0.882, F=14.899, p=0.004$)。しかしながらrTMS30分後、rTMS1週間後では有意な関連は認めなかった。

考 察

1. rTMS後の運動機能変化

片側運動の報告^{7,8)}と同様に両側運動においてもrTMS直後に麻痺側加速度の改善を認めた。交互運動時における麻痺側加速度の改善はrTMS1週間後も継続したが、同時運動時における麻痺側加速度の改善は

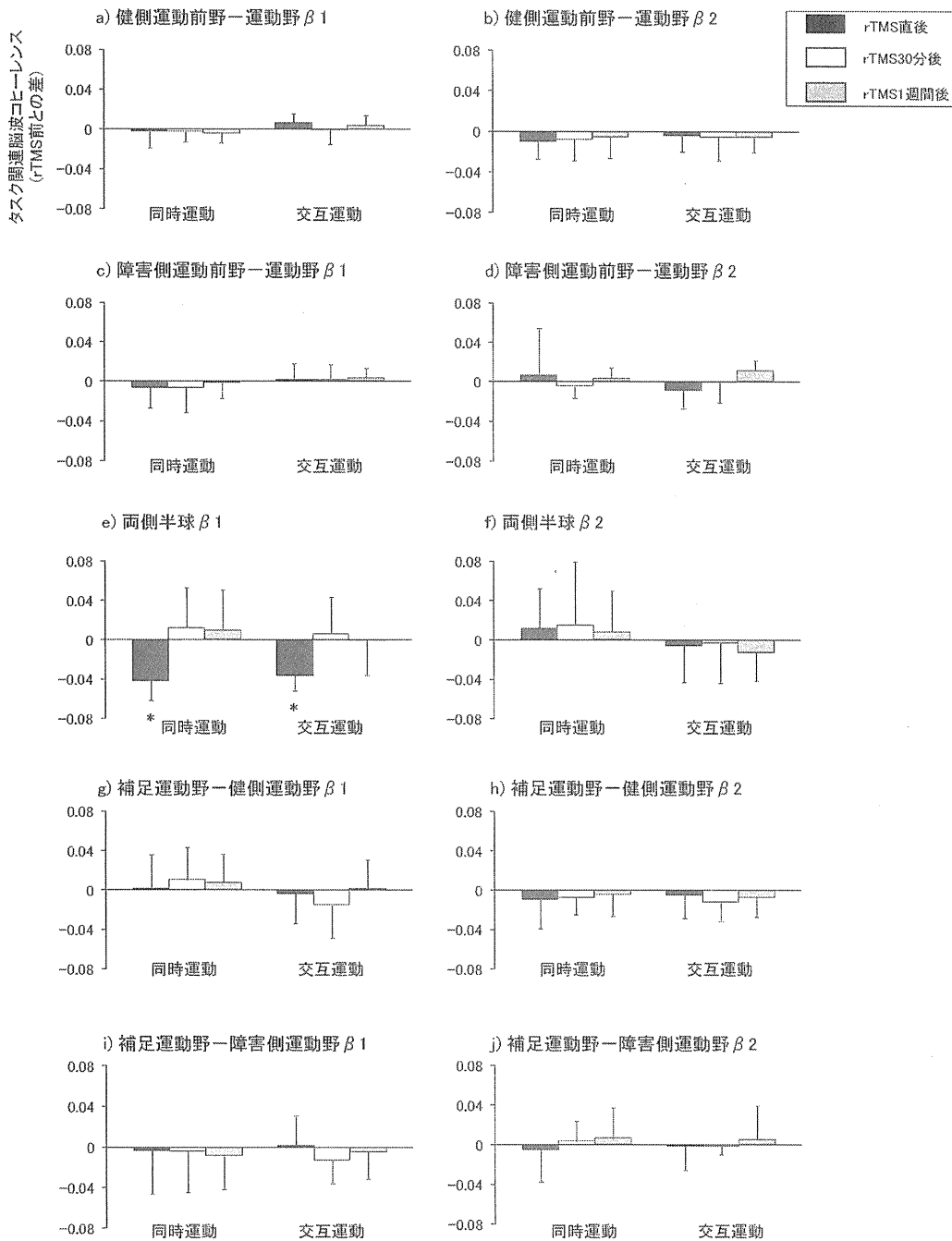


図6 タスク関連脳波コヒーレンス

rTMS直後に、両側半球β1タスク関連脳波コヒーレンスの低下を同時運動 ($p=0.021$) および交互運動 ($p=0.025$) 共に認めた (e)。その他の部位ではrTMS前後でタスク関連脳波コヒーレンスの変化を認めなかった。* $p<0.05$ 。

rTMS 30分後には消失した。低頻度 rTMS が大脳皮質の興奮性を変化させる時間は刺激時間と同程度であるため^{27,28)}、20分間の rTMS のみでは、同時運動時の麻痺側機能改善は30分以上継続しなかったと考えられる。しかしながら交互運動時における麻痺側加速度の改善が rTMS 30分後も持続したことは上記と矛

盾する。考えられる理由として、交互運動は同時運動よりも複雑なタスクのため^{15,17)}、本研究は十分に運動機能測定に慣れた後に rTMS を行ったが、rTMS 前における準備運動では交互運動機能はプラトーに達していなかった可能性があり、rTMS 後の麻痺側の運動訓練効果増大⁸⁾ が期待される時間に実施した運動機能

測定が、短時間ではあるが運動訓練となり交互運動時の麻痺側運動機能改善の持続に結びついたことが挙げられる。ただ運動機能測定自体が rTMS に関係なく機能改善を持続させる運動訓練となった可能性も否定できず、今後はシャム刺激を含めた比較検討が必要と思われる。

低頻度 rTMS は健側運動野の興奮性を低下させる方法ではあるが、片側運動での評価では健側運動機能は悪化しないと報告されている¹¹⁾。今回、両側運動時の評価においても過去の報告と同様に健側運動機能の変化を認めなかった。過去の報告および本研究を考慮すると、低頻度 rTMS が健側運動機能に悪影響を及ぼす可能性はないと考えられる。

rTMS 直後に交互運動時の両側協調度の低下を認めた。健側運動野への低頻度 rTMS は脳梁機能を低下させる報告⁷⁾、脳梁機能は両側運動を制御している報告を考慮すると^{13,14)}、rTMS により脳梁抑制が低下し両側運動が障害されたと考えられる。また交互運動は同時運動よりも難しいタスクで両側半球間機能結合の重要度が高いことから¹⁵⁻¹⁷⁾、rTMS 後の脳梁機能低下による両側運動機能変化の影響を同時運動よりも交互運動は反映しやすく、交互運動時のみに両側協調度の低下を認めたと考えられる。

2. rTMS 後のタスク関連脳波コヒーレンス変化

rTMS 後における大脳皮質間の機能結合変化を検討するため運動関連領域での脳波コヒーレンス解析を行った。脳波コヒーレンスはその値が高いほど、測定部位間における脳波の相同性が高く、機能的に結合していると考えられている¹⁷⁻²⁰⁾。測定部位は運動野および両側運動に関与している運動前野^{29,30)}、補足運動野^{31,32)}を中心に脳波コヒーレンス解析を行った。

rTMS 直後に両側半球低β帯域におけるタスク関連脳波コヒーレンスの低下を認めた。運動野への低頻度 rTMS は脳梁抑制を低下させるため⁷⁾、脳波コヒーレンスにおいても両側半球低β帯域の低下につながったと考えられる。また rTMS 直後に、両側半球低β帯域のタスク関連脳波コヒーレンスと交互運動時の両側協調度は正の関連を認めたため、低頻度 rTMS によって両側半球間の機能結合が減少し両側協調運動の低下が引き起こされたと考えられた。rTMS 30 分後には両側半球低β帯域のコヒーレンスの正常化と共に両側協調度も正常化したため、この考えが支持される。

rTMS 前後で、補足運動野-障害側運動野におけるタスク関連脳波コヒーレンス変化を認めることはできなかったが、rTMS 直後の交互運動時における両側協調度と補足運動野-障害側運動野高β帯域タスク関連脳波コヒーレンスは正の関連を認めた。補足運動野は両側運動に関与しているため^{31,32)}、補足運動野-障害側運動野の機能結合が強い症例は、rTMS 後の両側協調度低下の影響を受けにくいと考えられる(図7)。

rTMS 直後の同時運動時における麻痺側運動機能は障害側半球の運動前野-運動野高β帯域タスク関連脳波コヒーレンスと正の関連を認めた。健側運動野への低頻度 rTMS は障害側運動野の興奮性を増加させ麻痺側運動機能を改善させる報告⁸⁾、障害側運動前野は麻痺側運動機能に関連している報告を考慮すると^{33,34)}、rTMS 後の障害側半球における運動前野と運動野の機能結合が rTMS 直後の麻痺側機能改善に結びついたと考えられる(図8)。しかしながら交互運動時では麻痺側運動機能とタスク関連脳波コヒーレンスとの関連は認めなかったため、rTMS 後の麻痺側運動機能改善には大脳皮質間機能結合の重要性は少ないかもしれない。

タスク関連脳波コヒーレンスと運動機能の関連を認めたのは両側半球間では低β帯域、障害側半球の運動前野-運動野と補足運動野-障害側運動野では高β帯域と異なる周波帯域であった。低β帯域は小さな神経ネットワークよりも大きな神経ネットワーク機能に関連していると考えられている³⁵⁾。そのため rTMS 後の運動機能と関連を認めた周波帯域は、両側半球間という比較的大きなネットワークでは低β帯域、運動前野-運動野および補足運動野-運動野の小さなネットワークでは高β帯域であったと考えられる。

健側運動野へ抑制作用を持つ低頻度 rTMS を行っても健側運動機能が悪化しなかったため、健側運動野機能低下に対する大脳皮質内の代償作用が推測されたが、タスク関連脳波コヒーレンス変化と健側運動機能の関連は認めなかったため、本研究のタスク関連脳波コヒーレンス解析では代償作用を解明することはできなかった。

3. 本研究の限界点および今後の課題

脳卒中後の患者に rTMS を行い短時間ではあるが両側運動機能が悪化した報告は本研究が初めてである。しかしながら両側運動への悪影響を見るための先行研究のためシャム刺激を実施しておらず、運動機能とタ

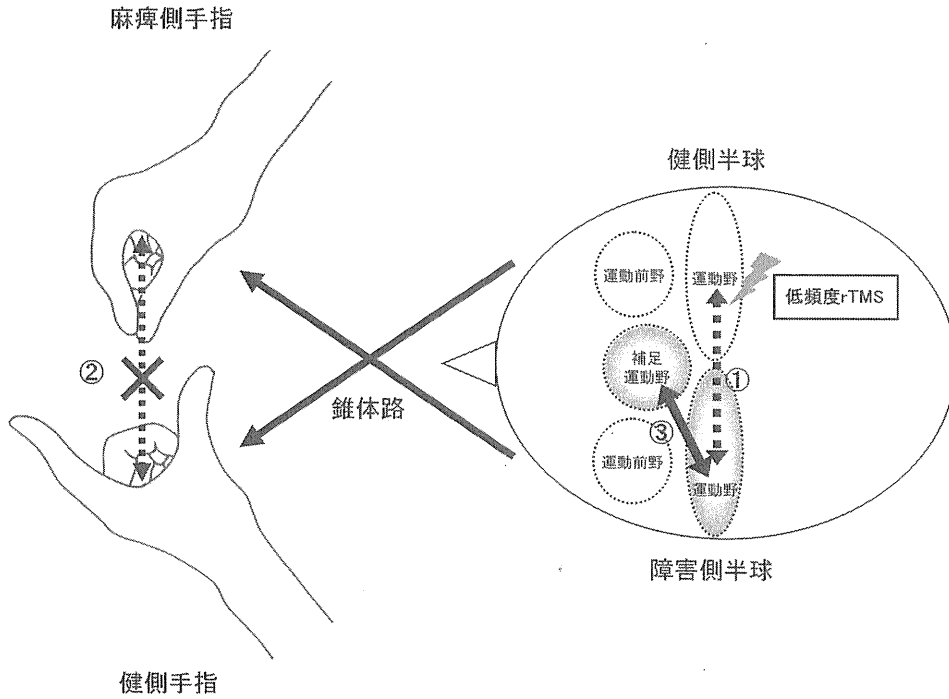


図7 rTMS後の両側運動機能変化メカニズム

①健側半球運動野へ低頻度rTMSを行うと、両側半球間の機能結合が減少し、②両側手指の協調性が低下する。③補足運動野と障害側運動野の機能結合が強い場合は両側協調性低下が起こりにくい。

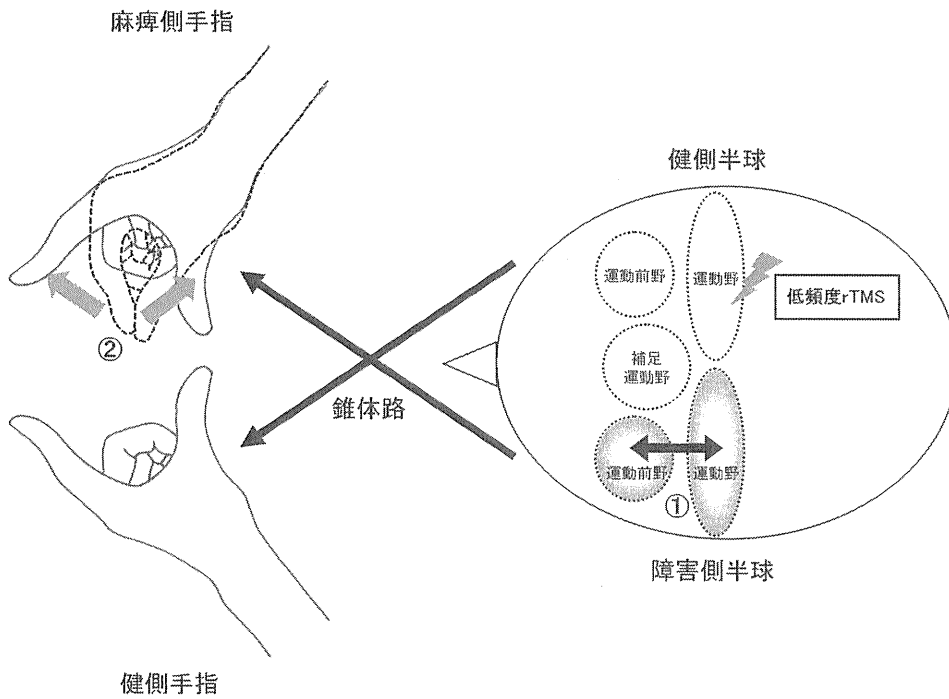


図8 rTMS後の麻痺側機能改善メカニズム

①障害側半球運動前野と障害側半球運動野の機能結合が、②健側半球運動野への低頻度rTMS後における麻痺側手指機能の改善に関与している。

スク脳波関連コヒーレンスの関係も含め、対照群を含めた詳細な検討が今後必要と思われる。また健常者の運動野に低頻度 rTMS を行い両側運動を検討した報告はなく、健常人と脳卒中患者における rTMS 後の両側運動機能変化を比較検討することにより、脳卒中後の可塑性および運動メカニズムの新たな研究につながる可能性がある。

過去の報告と同様に補足運動野、運動前野の部位は脳波電極を基準に解析を行ったが^{19,23-26)}、これらの運動関連領域の役割の理解をさらに深めるためには、脳画像の活用および脳波電極数を増やすことなどによって運動関連領域の正確な位置を同定し解析を行う必要があると考えられる。また運動機能の評価としてメトローム音からのタッピング運動開始時間を計測し、rTMS が両側協調度や麻痺側及び健側運動機能へ与える影響を詳細に検討することが今後必要と思われる。

本研究は両側手指のタッピング運動が実施できる麻痺の軽い症例を対象とした。脳卒中後における機能画像の研究から、機能障害が強い脳卒中患者は麻痺側運動に健側半球が関与していることが報告されている³⁶⁾。麻痺が重度の症例でも健側運動野への低頻度 rTMS によって麻痺が改善した報告を認めてはいるが³⁷⁾、麻痺の強い患者に抑制作用を持つ低頻度 rTMS を健側運動野に行うことにより麻痺側運動機能が悪化する可能性を本研究から否定することはできない。また脳梁抑制は麻痺の重症度により強さが異なることが報告されているため^{3,38)}、麻痺の程度に応じて rTMS 後の両側運動協調性の反応が異なる可能性がある。そのため脳卒中患者全体における rTMS の麻痺側機能および両側運動に与える影響を結論づけるためには、機能障害が強い症例を含めた研究が今後必要と思われる。

rTMS 直後に認めた両側協調度の低下は rTMS 30 分後には両側半球間の脳波コヒーレンスと共に正常化した⁹⁾、rTMS を継続的に実施する報告も散見するため⁹⁾、rTMS を継続的に実施することにより両側運動協調性の低下が持続する危険性がある。本研究のタスク関連脳波コヒーレンス解析から補足運動野-障害側運動野が rTMS 後の両側運動協調度低下に対し代償作用を持つ可能性があるため、興奮性作用を持つ高頻度 rTMS または陽極直流経頭蓋電気刺激などを障害側運動野または補足運動野に行い興奮性を増大させる方法が、健側運動野への低頻度 rTMS による両側協調性低

下を防止できるか検討が必要と考えられる。

本研究は平成 20～21 年度文部科学省研究費補助金若手研究 (B) (課題番号 20700420) の助成を受けて実施した。本研究の一部は、29th International Congress of Clinical Neurophysiology (2010 年 10 月、神戸) にて発表した。

文 献

- 1) Johansson BB : Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand* 2011 ; 123 : 147-159
- 2) Ward, NS, Cohen, LG : Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 1844-1848
- 3) Murase N, Duque J, Mazzicchio R, Cohen LG : Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 400-409
- 4) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K : Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J Rehabil Med* 2009 ; 41 : 1049-1054
- 5) Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR : Interhemispheric competition after stroke : brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 2009 ; 23 : 641-656
- 6) Lefaucheur JP : Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin* 2009 ; 39 : 1-14
- 7) 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* 2005 ; 36 : 2681-2686
- 8) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K : Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008 ; 40 : 298-303
- 9) 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* 2006 ; 37 : 2115-2122
- 10) 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* 2006 ; 37 : 1471-1476
- 11) Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink GR : Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 741-747

- 12) Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H, Fink GR, Nowak DA : Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 298-309
- 13) Gerloff C, Andres FG : Bimanual coordination and inter-hemispheric interaction. *Acta Psychol* 2002 ; 110 : 161-186
- 14) Stančák A, Cohen ER, Seidler RD, Duong TQ, Kim SG : The size of corpus callosum correlates with functional activation of medial motor cortical areas in bimanual and unimanual movements. *Cereb Cortex* 2003 ; 13 : 475-485
- 15) Tuller B, Kelso JA : Environmentally-specified patterns of movement coordination in normal and split-brain subjects. *Exp Brain Res* 1989 ; 75 : 306-316
- 16) Serrien DJ, Nirkko AC, Wiesendanger M : Role of the corpus callosum in bimanual coordination : a comparison of patient with congenital and acquired callosal pathology. *Eur J Neurosci* 2001 ; 14 : 1897-1905
- 17) Serrien DJ, Brown P : The functional role of interhemispheric synchronization in the control of bimanual timing tasks. *Exp Brain Res* 2002 ; 147 : 268-272
- 18) Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M : Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain* 1998 ; 121 : 1513-1531
- 19) Serrien DJ, Pogosyan AH, Brown P : Influence of working memory on patterns of motor related cortico-cortical coupling. *Exp Brain Res* 2004 ; 155 : 204-210
- 20) Serrien DJ : The neural dynamics of timed motor tasks : evidence from a synchronization-continuation paradigm. *Eur J Neurosci* 2008 ; 27 : 1553-1560
- 21) Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S : The poststroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975 ; 7 : 13-31
- 22) Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C : Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 ; 91 : 79-92
- 23) Strens LH, Oliviero A, Bloem BR, Gerschlagel W, Rothwell JC, Brown P : The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol* 2002 ; 113 : 1279-1285
- 24) Macar F, Vidal F, Casini L : The supplementary motor area in motor and sensory timing : evidence from slow brain potential changes. *Exp Brain Res* 1999 ; 125 : 271-280
- 25) Vidal F, Grapperon J, Bonnet M, Hasbroucq T : The nature of unilateral motor commands in between-hand choice tasks as revealed by surface Laplacian estimation. *Psychophysiology* 2003 ; 40 : 796-805
- 26) Serrien DJ, Strens LH, Cassidy MJ, Thompson AJ, Brown P : Functional significance of the ipsilateral hemisphere during movement of the affected hand after stroke. *Exp Neurol* 2004 ; 190 : 425-432
- 27) Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M : Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 2000 ; 111 : 1002-1007
- 28) Heide G, Witte OW, Ziemann U : Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2006 ; 171 : 26-34
- 29) Ullen F, Forssberg H, Ehrsson HH : Neural networks for the coordination of the hands in time. *J Neurophysiol* 2003 ; 89 : 1126-1135
- 30) Debaere F, Wenderoth N, Snaert S, Van Hecke P, Swinnen SP : Cerebellar and premotor function in bimanual coordination : parametric neural responses to spatiotemporal complexity and cycling frequency. *NeuroImage* 2004 ; 21 : 1416-1427
- 31) Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y : Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 9667-9674
- 32) Toyokura M, Muro I, Komiya T, Obara M : Relation of bimanual coordination to activation in the sensorimotor cortex and supplementary motor area : analysis using functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Bull* 1999 ; 48 : 211-217
- 33) Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG : Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004 ; 127 : 747-758
- 34) Takeuchi N, Tada T, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K : Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand after stroke. *Stroke* 2007 ; 38 : 1551-1556
- 35) Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M : Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J Neurophysiol* 1998 ; 79 : 1567-1573
- 36) Ward NS, Frackowiak RS : The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *J Physiol Paris* 2006 ; 99 : 425-436
- 37) Boggio PS, Alonso-Alonso M, Mansur CG, Rigonatti SP, Schlaug G, Pascual-Leone A, Fregni F : Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2006 ; 85 : 927-930
- 38) Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K : The correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *J Rehabil Med* 2010 ; 42 : 962-966

■ 原著

皮膚冷刺激が脳卒中症例における下肢運動訓練に与える影響

憲 克彦^{1,3)} 奥山真澄³⁾ 細川吉博²⁾
遠山晴一⁴⁾ 生駒一憲⁵⁾

博愛会開西病院リハビリテーション科¹⁾, 同整形外科²⁾, カレスサッポロ時計台記念病院総合リハビリテーションセンター³⁾, 北海道大学病院リハビリテーション部⁴⁾, 同リハビリテーション科⁵⁾

要旨 脳卒中症例の筋力訓練に対する皮膚冷刺激の効果を検討するため、脳卒中入院症例9例(男7例, 女2例)に対し、大腿四頭筋部に皮膚冷刺激を加え、10m歩行時間および下肢伸展モーメントを評価した。全症例における検討では非刺激値との間に有意差はなかったが、65歳未満では非刺激時に比し、皮膚冷刺激時に有意の膝伸展モーメントの増強が認められた。冷刺激付加は脳卒中症例における筋力訓練による筋力の改善を促進する可能性があることが示唆された。

Abstract To clarify the effects of cold skin stimulation on physical exercise for cerebral stroke patients, we compared muscle leg strength and walking ability in cerebral stroke subjects with cold skin stimulation to those without cold skin stimulation. For nine stroke patients (7 males and 2 females) who were able to gait without cane, we evaluated maximal extension torque of leg muscle on affect side and 10-m-gait-time with cold skin stimulation at their anterior thigh and control condition (no cold skin stimulation). As a result, maximal extension torque with cold stimulation was significantly higher than that without cold stimulation in the subjects less than 65 years old, although we could not find significant differences in maximal extension torque or 10-m-gait-time between all subjects with and without cold stimulation. These findings suggest that low-intensity muscle training with cold skin stimulation is useful for relatively young cerebral stroke patients.

Key words : 脳卒中片麻痺 (hemiplegic stroke), 皮膚冷刺激 (cold skin stimulation), 筋力訓練 (muscular exercise)

はじめに

骨格筋における筋線維タイプの加齢性変化はタイプII(速筋)線維が大きいことが知られている。一方、持続筋であり姿勢を保つなど疲労しにくい特徴を有するタイプI線維

(遅筋)は高齢になっても比較的保たれる傾向にあるとされている。歩行の俊敏性や歩行バランス、転倒回避のための下肢筋活動などはタイプII線維の動員がより多くかかわっており、高齢者ではその動員低下が転倒、骨折リスクの重要な一つの因子となっている¹²⁾。

The effects of cold skin stimulation on leg muscular exercise for stroke patients

Katsuhiko NORI, MD, Masumi OKUMURA, RPT, Yoshihiro HOSOKAWA, MD, Harukazu TOHYAMA, MD, PhD and Kazunori IKOMA, MD, PhD

連絡先: 〒080-2473 北海道帯広市西23条南2丁目16-27 博愛会開西病院リハビリテーション科 憲 克彦 電話 0155-38-7200

表1 症例の内訳

	年齢	性別	脳卒中のタイプ	Br. stage	高次脳機能障害
1	59歳	男性	脳幹梗塞	下肢VI	軽度注意障害
2	63歳	男性	脳内出血	下肢VI	軽度注意障害
3	51歳	男性	くも膜下出血	下肢VI	軽度注意・記憶障害
4	61歳	男性	脳梗塞	下肢V	(-)
5	80歳	男性	脳梗塞	下肢VI	(-)
6	83歳	女性	脳幹梗塞	下肢V	軽度注意・記憶障害他
7	49歳	男性	脳内出血	下肢V	(-)
8	81歳	女性	くも膜下出血	下肢VI	軽度注意障害
9	38歳	男性	くも膜下出血	下肢VI	軽度注意・記憶障害他

そのため、高齢者にはタイプII線維動員の訓練がより必要なるものと考えられる。しかし、タイプII線維に対する通常の運動訓練では最大随意筋収縮の60～80%程度の高いトレーニング負荷が必要であり、高齢者では骨関節損傷や筋損傷などが危惧され、実際の診療現場では実施にさまざまな困難を伴う。さらに内部障害やそれらを合併しやすい脳卒中後の高齢者では心循環イベント発症のリスクも伴う。

近年、筋力訓練中に皮膚冷刺激を付加するとタイプII筋線維の閾値低下が起こり、低負荷トレーニングにおいても高負荷トレーニングと同等の筋力増強効果が得られるとの報告がある¹¹⁾。また、筋力訓練中の皮膚冷刺激は高齢者においても有効であるとの報告もなされている¹²⁾。しかしながら、脳卒中症例に対し低負荷トレーニングにおける皮膚冷刺激の効果を検討した研究は報告されていない。本研究の目的は回復期リハビリテーション中の脳卒中症例に対する運動訓練における皮膚冷刺激の効果を明らかにすることである。

対象および方法

対象は回復期リハビリテーション病棟に入院している脳卒中症例9例（男性7例、女性2例）である。これら対象の内訳は脳梗塞4

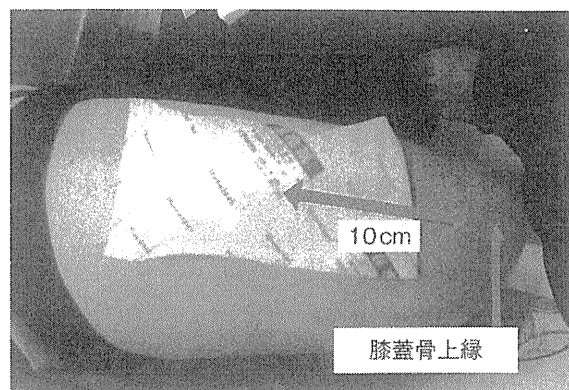


図1 大腿部前下面に施行した皮膚冷刺激（アイスパック）。アイスパック（12×8cm）の中心が膝蓋骨上縁正中から10cm近位に来るように設定した。

例（脳幹梗塞2例を含む）、脳出血2例、くも膜下出血3例であり、平均年齢は62.8歳（38～83歳）、下肢Brunnstrom stageがV3例、VI6例であり、全例独歩が可能であった（表1）。また全例、心循環器系の重篤な合併症はなく、糖尿病や高血圧などを有する例はそのコントロールも良好であった。また、運動器疾患などで強い関節痛を有するものは対象から除外した。神経心理学的評価において重篤な認知低下はなく、実験の目的ならびに方法を理解できた症例を対象とした。なお、調査に先立ち、インフォームドコンセントを得た。

以上の調査対象に対しその患側の大腿部前

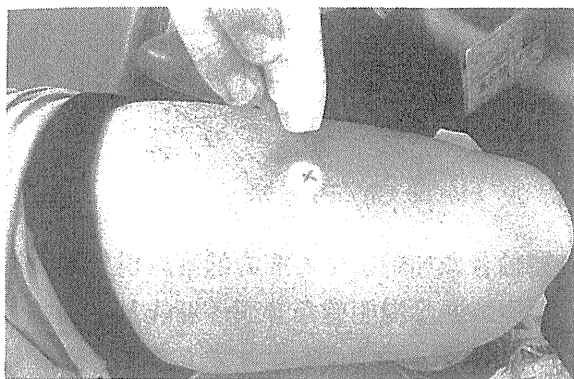


図2 皮膚温の測定

赤外線サーモメーターを用いて目標皮膚温 23℃ になるまで冷却した。



図3 ストレングスエルゴによる最大下肢伸展筋トルク測定の様子。骨盤をシートベルトに固定、測定脚をサドルに固定する。背もたれの角度、リフトの高さ、膝屈曲角度はアームが斜め 45° の位置で、実際の膝関節が 30° に屈曲するように調節、設定した。

面下部にアイスパック（アイスノン：12×8 cm）の中心が膝蓋骨上縁正中から 10 cm 近位に位置するように装着することにより皮膚冷刺激を与えた（図1）。その後、皮膚赤外線体温計（日本テクニメッド社サーモフォーカスプロ、図2）を用いて冷却部の皮膚温が 23℃ になるように皮膚および皮膚周辺を冷却した。23℃ に達したら、最大下肢伸展モーメント（伸展筋トルク値）および 10 m 歩行時間を測定した。さらに同一被験者に対し、常温である 33～34℃ 下で同様の方法で最大下肢伸展モーメント（伸展筋トルク値）

表2 10 m 歩行時間および下肢伸展筋トルクにおける冷刺激と非冷刺激の比較

	10 m 歩行時間 (sec.)		下肢伸展筋トルク値 (Nm)	
	冷刺激	非冷刺激	冷刺激	非冷刺激
1	5.43	5.40	1.083	1.167
2	5.39	5.93	1.020	0.900
3	4.08	4.92	0.770	0.580
4	8.77	8.65	1.135	0.955
5	5.47	4.98	1.160	1.171
6	8.36	8.74	0.395	0.501
7	7.98	7.41	0.985	0.820
8	8.29	7.97	0.350	0.350
9	3.86	4.37	1.200	0.905

および 10 m 歩行時間を測定した。最大下肢伸展筋トルク測定にはストレングスエルゴ（三菱運動療法システム—ストレングスエルゴ 240）を使用し下記の方法で行った。つまり、筋トルク測定にあたっては体幹・骨盤をシートベルトに固定、測定脚をエルゴのサドルに固定し非測定脚は足底全体を機械フロアに全面接触させ、背もたれの角度、リフトの高さ、膝屈曲角度は先行研究による諸家の方法に準じ膝屈曲角はアームが斜め 45° の位置で、実際の膝関節が 30° に屈曲するように調節、設定した（図3）。測定回数にあたっては冷刺激、非冷刺激ともに最大下肢伸展モーメント計 2 回（1 日 1 回、2 日連続）、10 m 歩行時間は計 6 回（1 日 3 回、2 日連続）行った。各セッションの測定順序は無作為に行い、疲労の影響を避けるために十分なセッション間の休息时间（10 分以上）を取りつつ各測定を施行した。得られた被験者の測定値群から平均値を算出し、おのおのの最大下肢伸展モーメント、10 m 歩行時間とした。また年齢による影響を検証するために、最近日本で発表された最も症例数が多い転倒骨折患者の分析の報告⁴⁾を参考に、65 歳で 2 群に分けてそれぞれの測定値を比較した。統計処

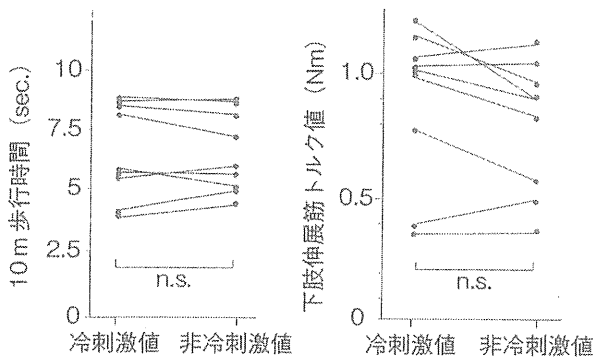


図4 10 m 歩行時間と下肢伸展筋トルクにおける冷刺激と非冷刺激の比較. 10 m 歩行時間と最大下肢伸展モーメントにおいて冷刺激の効果を認めなかった.

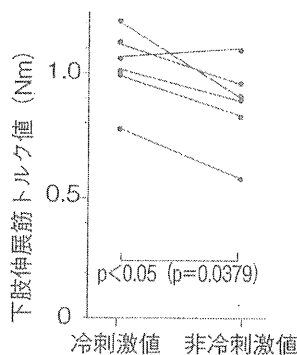


図5 年齢における冷刺激と非冷刺激の比較
65歳未満の患者において皮膚冷刺激は最大下肢伸展モーメントを有意に増加させた.

理の方法は paired t-test (Excel 統計 ver. 6) を用い、有意水準を 5% 未満とした。

結果

各被験者の冷刺激、非冷刺激おのこの 10 m 歩行時間および最大下肢伸展筋モーメントを表 2 に示した。10 m 歩行時間に関しては冷刺激の有無は有意の効果を認めなかった (図 4)。また、最大下肢伸展モーメントにおいても冷刺激の有無は有意差を認めなかった (図 4)。対象を比較的若年の 65 歳未満と 65 歳以上の被験者に分けて検討したところ、10 m 歩行時間は冷刺激の有無は有意の効果を認めなかったものの、最大下肢伸展

モーメントにおいて 65 歳未満の症例では皮膚冷刺激付加は最大下肢伸展モーメントを有意に増加させていた (図 5)。

考察

高齢者の加齢による筋力低下の現象は最近の画像の進歩で明確な評価が可能となっており、また組織学的検討などでもその特徴、傾向が報告されている。Lexell^(7,8) らは大腿外側広筋の加齢性変化を組織学的に研究しており、それによると筋断面積、筋容積ともに 24 歳で最高値を示しており、以降経年的に低下し特に 60 歳台以降高い減少率を示したと報告している。さらに大腿外側広筋の筋線維数における加齢性変化も調査しており、同様に 24 歳でピークを迎え、高齢になるに従ってその減少率が加速する。また加齢による筋線維タイプ別の変化の検討では、タイプ別の線維数の比率に差は認められないものの、高齢になるに従ってタイプ II 線維の萎縮が著明になると報告している。Larsson⁽⁶⁾ らも同じく大腿外側広筋を使って若年者と高齢者のタイプ II 線維の直径による萎縮度を調査し、やはり高齢者ではタイプ II 線維の萎縮が顕著であったと述べている。タイプ II 線維、特にタイプ II b 線維は速筋であり、素早い動作や歩行バランス、転倒回避動作に重要な意味をもっていると考えられる。したがって先にも述べた高齢者の転倒リスクの増加はこのタイプ II b 線維の動員減少が重要な因子となっている。

近年、高齢者の筋力低下は不可逆的なものではなく、運動訓練によって回復することが報告されている^{5,12)}。しかし、高齢者への高負荷トレーニングの日常診療への応用は筋組織などの軟部組織損傷や骨関節疾患の悪化、循環系、特に虚血性心疾患などの点より、多

くの困難性を有する。また、従来型の低負荷トレーニングではその筋力増強効果は高いといえず、長期間の訓練を必要とするため、モチベーションの維持はきわめて困難なことが予想される。

高齢者の運動筋のタイプIIb線維を効率良く動因する方法としては加圧筋力訓練¹⁰⁾、振動刺激を用いた筋力訓練¹⁾、皮膚冷刺激を付加した筋力訓練などが試みられている。これらの訓練のなかで皮膚冷刺激は安価で簡便であり、至適温度25℃で最も効果が期待できる非常に安全性にも優れた方法である。その機序については、皮膚の局所的な冷却で冷受容器が刺激され、多シナプス結合による運動単位の活動様式が変化を受け²⁾、25℃で最もタイプIIb線維で動員閾値が下がるとされている。

今回の研究では全例を対象にした大腿四頭筋部の皮膚冷刺激の有無は10m歩行時間および下肢伸展トルクとも有意の効果を認めることはできなかった。しかし、65歳未満の対象では、少なくとも最大下肢伸展筋トルク値で明らかに皮膚冷刺激付加群が有意差をもって高値であった。これは比較的若年者の場合、十分な運動ニューロン数が活動でき、さらに皮膚冷刺激が冷受容器を介して高閾値運動単位(タイプIIb線維の動員)の選択的促進が容易に引き出せた可能性がある。すなわち筋トルク値測定中の運動神経プールの迅速な興奮や高閾値運動単位の高い同期性などが関与した可能性がある⁹⁾。一方、高齢者の筋ではタイプIIb線維の萎縮とともに運動神経プールの興奮性低下、高閾値運動単位の同期性低下が起こっていると考えられる。もし皮膚冷刺激でそれらを比較的早期に改善し筋力増加要因の改善を引き起こすことができれば、より高齢の脳卒中症例でも筋力増強訓練

に応用できる可能性がある。

本研究はあくまでも実験的なものであり、臨床に応用するにはいくつかの問題点がある。一つは実際の訓練にあたって冷刺激の有効温度を持続する工夫が必要な点、もう一つは今回Brunnstrom病期stage V, VIの独歩可能な脳卒中症例を対象としたが、重症度、選択筋、発症からの期間などにより主に活動する筋線維タイプが異なる可能性があり³⁾、今後、より重篤な麻痺を有する症例や脳卒中発症からの期間の影響などの検討も行う必要がある。

結 語

脳卒中症例の下肢運動訓練における皮膚冷刺激付加の効果を調べるために、9例の脳卒中患者に対し大腿部前面下部での皮膚冷刺激および非刺激での患側下肢伸展モーメントと10m歩行時間を比較した。その結果65歳未満の被験者では皮膚冷刺激付加群において最大下肢伸展モーメントが有意差をもって増加した。今後は必要な有効温度の持続方法、より麻痺が重度な症例での効果の有無、発症からの期間の影響などを検討する必要がある。それらにより皮膚冷刺激付加による低負荷筋力増強訓練の臨床応用が可能になるとと思われる。また、より高齢な患者についても継続した研究が必要である。

文 献

- 1) Bogaerts A. et al: Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older man: a 1-year randomized controlled trial. *J Gerontol Med Sci.* 62A: 630-635, 2007.
- 2) Grimby L. et al: Disturbances in voluntary recruitment order of low and high frequency motor units on blockades of proprioceptive afferent activity. *Acta Physiol Scand.* 96: 207-216, 1976.

- 3) 原 行弘：特集—筋力と筋持久力. 脳卒中. 総合リハビリテーション 36 : 639-644, 2008.
- 4) 石橋英明ほか：大腿骨頸部骨折の機能予後における自己運動メニューによる介入効果の検討. 臨床スポーツ医学 22 : 705-713, 2005.
- 5) 久野晋也：高齢者の筋力トレーニング. 体育の科学 52 : 617-625, 2002.
- 6) Larsson L.: Morphological and functional characteristics of the aging skeletal muscle in man. Acta Physiol Scand. 457: 1-30, 1978.
- 7) Lexell J. et al: What is the cause of the aging atrophy? Total number, saize and proportion of different fiber, types studied in in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurol Sci. 84: 275-294, 1988.
- 8) Lexell J.: Aging and human muscle. Observation from Sweden. Can J Appl Physiol. 18: 2-18, 1993.
- 9) Milner Brown HS. et al: Synchronization of human motor units: possible roles of exercise and supraspinal reflexes. Electroenceph Clin Neurophysiol. 38: 245-254, 1975.
- 10) Tanimoto M. et al: Effect of low-intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation on muscular function in young men. J Appl Physiol. 100: 1150-1157, 2006.
- 11) 与那正栄ほか：皮膚冷却による皮膚温の減少速度差が運動単位の閾値張力に及ぼす影響. 日本生理学雑誌 60 : 341-348, 1998.
- 12) 与那正栄ほか：高齢者に対する皮膚冷刺激を用いた軽負荷筋力トレーニングの効果. 総合リハ 33 : 361-366, 2005.



臨床 経験

パクリタキセル使用後に末梢神経障害 による下肢運動障害が生じた一例

城井義隆^{1,2)} 水間正澄²⁾ 川手信行^{2,3)}

key words

パクリタキセル 多発ニューロパチー 運動障害 リハビリテーション

はじめに

抗悪性腫瘍薬としてタキサン系薬剤の使用が近年増加しているが、末梢神経障害を合併することが多い。その症状は感覚障害の発症が多く、運動障害が生じることは稀であると報告されている^{1,3)}。

今回、パクリタキセル(PAC)、カルボプラチン(CBDCA)の併用療法後の末梢神経障害に起因した運動障害により、歩行能力低下を生じた症例を経験したので報告する。

症例

症例：69歳、男性。

診断名：肺扁平上皮がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)。

既往歴：50年間、一日約20本喫煙していた。

現病歴：当科初診の7カ月前、当院呼吸器センターを受診し、胸部X線写真で右下葉異常陰影を指摘された。当科初診6カ月前、肺生検で肺扁

平上皮がんを指摘された。当科初診5カ月前、肺切除術を予定したが、腫瘍内感染および壊死が疑われ手術中止となった。手術を断念して化学療法を行うこととなり、当科初診3カ月前よりPAC、CBDCA併用療法が開始となった。PAC、CBDCA併用療法開始直後から四肢感覚障害を訴えた。当科初診1カ月前の併用療法3コース目開始時に、患者本人が「左足が動きにくい」症状を自覚したが、担当医は経過観察をしていた。4コース目(最終コース)施行日入院した日、「左足が動きにくい」症状について当科初診となった。

身体所見：意識は清明で、意思疎通に問題はなかった。安静時にパルスオキシメーターを使用して測定した経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)は、酸素を使用しない状態(room air)で97%であった。呼吸音は正常であった。脳神経および関節可動域に特記すべき所見はみられなかった。徒手筋力テスト(MMT)では、上肢については特記すべき筋力低下は示さなかった。下肢について、前脛骨筋(TA)右側3、左側1、腓腹筋右側4、左側4、長母趾伸筋(EHL)右側2、左側3、長趾伸筋(EDL)右側2、左側2を示した。深部腱反射は両膝蓋腱反射で低下を認めた。両手指、両足部で表在異常感覚および表在感覚低下を自覚し(stocking-and-glove sensory weakness)¹⁾。関節覚は両足趾で低下を認めた。日常生活動作は、初診時 Barthel Index 70点であり、病室内にて鶏歩が数歩可能であった。

画像検査：腰椎 magnetic resonance image (MRI)

Motor neuropathy due to paclitaxel

¹⁾ Yoshitaka Kii MD

昭和大学横浜市北部病院リハビリテーション科

²⁾ Yoshitaka Kii MD, Masazumi Mizuma MD,

Nobuyuki Kawate MD

昭和大学医学部リハビリテーション医学教室

³⁾ Nobuyuki Kawate MD

昭和大学保健医療学部

(2010年12月14日受付)

で、腫瘍の転移浸潤は認めなかった。また、著明な椎間板変性や脊柱管狭窄は認めなかった。

電気生理学的検査：腓骨神経の運動神経伝導検査では両側とも振幅が低下していた。左腓骨神経伝導速度は導出不能であり、右腓骨神経伝導速度

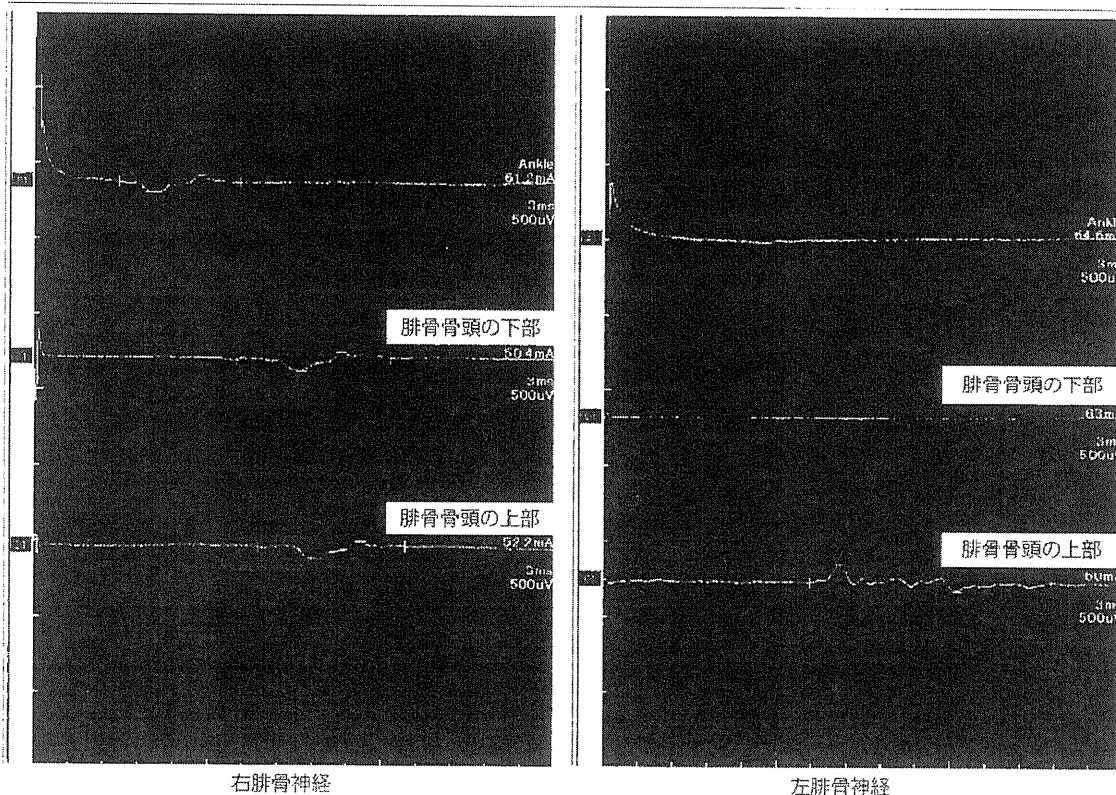
は遅延を示した。また、脛骨神経の運動神経伝導検査では両側とも振幅が低下し、神経伝導速度はやや遅延を示した。感覚神経伝導検査では、左右腓腹神経伝導速度遅延を示した(表、図)。

経過：以上より末梢神経障害による下肢運動障

■ 表 末梢神経伝導速度検査

運動神経	潜時(msec)	振幅(μ V)	伝導速度(m/s)
左腓骨神経			
足関節刺激	導出不能	導出不能	
腓骨骨頭下部刺激	導出不能	導出不能	(足関節～腓骨骨頭下部間) 導出不能
腓骨骨頭上部刺激	17.9	178.0	(足関節～腓骨骨頭上部間) 導出不能
右腓骨神経			
足関節刺激	7.3	118.0	
腓骨骨頭下部刺激	17.5	120.0	(足関節～腓骨骨頭下部間) 28.7
腓骨骨頭上部刺激	19.4	114.0	(足関節～腓骨骨頭上部間) 31.3
感覚神経	潜時(msec)	振幅(μ V)	伝導速度(m/s)
左腓腹神経			
足関節刺激	3.6	2.3	43.1
右腓腹神経			
足関節刺激	3.6	2.0	41.8

■ 図 末梢神経伝導速度検査波形



害と診断し、発症のエピソードから PAC が原因であることが考えられた。また、両足部異常感覚および感覚低下についても PAC が原因であることが考えられた。能力障害として、歩行障害があげられた。

当院入院中の目標として、歩行能力向上および自宅内、自宅周囲歩行の確立をあげた。

当科初診日より理学療法を開始し、同時に左オルトップ®AFO LH を処方した。

入院中、最終的に MMT で TA 右側 3、左側 2、EHL 右側 2、左側 3、EDL 右側 3、左側 2 を示した。家屋内杖歩行自立および屋外シルバーカー歩行自立となり、当科初診 19 日後に自宅退院した。

歩行自主練習は続けており、当科初診 8 カ月後には MMT で TA 右側 4、左側 3、EHL 右側 3、左側 3、EDL 右側 3、左側 3 を示し、家屋内杖歩行自立および屋外シルバーカー歩行自立を維持しているが、補助具なしの歩行獲得には至っていない。

考察

PAC による末梢神経障害について、しびれ等の症状は PAC 使用患者の 43.8% にみられ、麻痺は 0.1% にみられることが報告されている²⁾。また、PAC を含むタキサン系薬剤は感覚障害の発症が多く、運動障害が生じることは稀であると報告されている³⁾。

ラットでは PAC の高用量投与で脊髄および坐骨神経に PAC が蓄積され、軸索輸送に影響を及ぼすことで、結果として運動障害を呈する⁴⁾。

臨床場面でも、PAC は高用量にて運動障害を発症することが報告されている⁵⁻⁷⁾。過去の臨床報告は腓骨神経障害の報告である^{1,3)}が、なぜ腓骨神経に障害をきたすのかは明らかにされていない⁸⁾。

本症例において、当院呼吸器センターでは PAC の使用量について、患者の体表面積 1 m^2 あたり有効成分バクリタキセル 200 mg を 3 時間かけて点滴静注投与している。これは通常投与量 A 法の体表面積 1 m^2 あたり有効成分 $210 \text{ mg}^{2)}$ に近いが、本症例では CBDCA を併用している。CBDCA と同じ白金製剤であるシスプラチン併用時に、末

梢神経障害が増強する恐れがあると報告されており^{3,9)}、今回の PAC、CBDCA 併用療法が下肢運動障害をきたす要因となった可能性がある。

ただし、抗悪性腫瘍薬による末梢神経障害と、傍腫瘍性神経症候群 (PNS) は、ともに感覚障害を主体とした多発ニューロパチーを呈することが多く、ごく稀に運動障害を呈することも共通しており鑑別は必ずしも容易ではない¹⁰⁾。肺がんによる PNS は、肺小細胞がんで頻度が高いとされている¹¹⁾が、肺扁平上皮がんによる PNS も報告されている¹²⁾。本症例は、化学療法開始後に神経症状が発症していること、化学療法全コース終了後も腫瘍は残存しているが筋力改善傾向を示していることから、PAC による末梢神経障害を第一に考えた。

PAC は投与中断で運動障害が速やかに緩和すると報告がある³⁾一方で、PAC による末梢神経障害は、微小管阻害作用による軸索輸送障害と想定されている軸索障害を呈するとの報告がある¹³⁾。本症例においては PAC、CBDCA 併用療法全コース終了後、PAC は使用されていないにもかかわらず、改善傾向ではあるものの十分な筋力回復を果たしておらず、軸索障害が考えられる。

末梢神経障害が起こった場合、減量や休薬等の処置を行うこととされている²⁾が、RECIST¹⁴⁾に基づいて CR (complete response)、PR (partial response)、SD (stable disease) と効果判定された場合、Clinical Benefit とされ化学療法継続となることが多い¹⁵⁾。本症例は 2 コース目終了時点で主治医によって SD と判定され、全コース実施する方針となった。

末梢神経障害に伴う機能障害の可能性が出てきた場合、起こり得る障害に対して最大限の能力が発揮できるような対策を講じる必要がある¹⁶⁾。正岡ら¹⁷⁾も PAC、CBDCA 併用療法で発症した両下肢筋力低下のリハ・アプローチを経験している。PAC が原因と考えられる末梢神経障害は感覚障害にとどまらず、運動障害をきたし得ることを踏まえ、PAC 終了中止後も運動障害が遷延する可能性があることを念頭に置かねばならない。そして、リハ領域においては理学療法や装具療法等を考慮した診療に携わる必要があると考えられた。

おわりに

PAC, CBDCA 使用後に末梢神経障害による下肢運動障害が生じた症例を経験した。

PAC が原因と考えられる末梢神経障害は感覚障害にとどまらず、運動障害をきたし得ることを踏まえ、また PAC 終了および中止後も運動障害

が遷延する可能性があることを念頭に置く必要があると考えられた。

化学療法が Clinical Benefit とされた場合、化学療法継続となることが多い。末梢神経障害に伴う機能障害の可能性が出てきた場合、起こり得る障害に対して最大限の能力が発揮できるような対策を講じる必要があると思われた。

文献

- 1) Chaudhry V et al : Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy : clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 35 : 304-311, 1994.
- 2) ブリストル・マイヤーズメディカル情報部 : 抗悪性腫瘍剤パクリタキセル注射液, 第 18 版. ブリストル・マイヤーズ, 2010, pp1-6.
- 3) Hikino H et al : Motor dominant neuropathy induced by adjuvant therapy with adriamycin and cyclophosphamide followed by dose-dense paclitaxel in a breast cancer patient. *Int J Clin Oncol* 11 : 332-335, 2006.
- 4) Cavaletti G et al : Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology* 21 : 389-393, 2000.
- 5) Freilich RJ et al : Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 47 : 115-118, 1996.
- 6) Lee RT et al : Bilateral facial nerve palsy secondary to the administration of high-dose paclitaxel. *Ann Oncol* 10 : 1245-1247, 1999.
- 7) Iñiguez C et al : Reversible peripheral neuropathy induced by a single administration of high-dose paclitaxel. *Neurology* 51 : 868-870, 1998.
- 8) Openshaw H et al : The effect of height on paclitaxel nerve damage. *J Neurooncol* 74 : 207-210, 2005.
- 9) 深澤秀輔 : タキサン類. グッドマン・ギルマン薬理書(高折修二・他監訳), 第 11 版, 廣川書店, 2007, pp1726-1729.
- 10) 廣瀬源二郎 : 腫瘍性疾患に伴うニューロパシー. 最新整形外科学大系 22(越智隆弘 総編集), 第 1 版, 中山書店, 2007, pp213-219.
- 11) 田中正美, 田中恵子 : 傍腫瘍性神経症候群. *Mod Physician* 25(5) : 629-630, 2005.
- 12) 能登祐一・他 : 肺扁平上皮癌に対する治療により改善を見た亜急性感覚性ニューロノパシーの 1 例. *臨神経* 49(8) : 497-500, 2009.
- 13) 河野 豊, 永田博司 : 薬物による神経障害 末梢神経障害の機序. *日内会誌* 96(8) : 1585-1590, 2007.
- 14) Therasse P et al : New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92 : 205-216, 2000.
- 15) 山本尚人・他 : タキサン系抗癌剤投与中止例から見た副作用対策と至適中止時期. *乳癌の臨* 19(3) : 232-238, 2004.
- 16) 河野 勤 : 緩和医療学講座 ABC 化学療法の末梢神経障害. *緩和医療学* 8(3) : 291-295, 2006.
- 17) 正岡智和・他 : パクリタキセルが原因として考えられる末梢神経障害の 1 例. *リハ医学* 45(12) : 821, 2008.

がん患者の治療/ケアにおけるリハビリテーションの役割

静岡県立静岡がんセンターリハビリテーション科(医師)

田沼 明

はじめに

高齢社会となったわが国において、がん罹患者数は年々増加している。2005年のがん罹患者数は約67.6万人¹⁾であるが、2015年には89万人になると推計されている²⁾。一方、治療技術の進歩などにより死亡率が減少しているため、がん生存者も増え続けている。15歳以上の5年有病者数(がん生存者で過去5年以内のがんと診断された者の数)は2000年に150万人であったが、2020年には230万人に達すると考えられている³⁾。このような状況の中、がんによる障害に対応してがん患者のquality of life(QOL)を保つこと、すなわちがんのリハビリテーションの重要性が認識されるようになってきている。

がん患者数の増加に対応するため、2007年のがん対策基本法が施行された。その基本的施策として「がん予防・早期発見の推進」「がん医療の均てん化の促進」「研究の推進」の3項目が掲げられている。そして、「がん医療の均てん化の促進」の具体的内容のひとつとして「がん患者の療養生活の質の向上」が挙げられている。また、がん対策基本法に基づいて作られたがん対策推進基本計画には「がん患者に対するリハビリテーション等について積極的に取り組んでいく」と明記されている。このように行政もがんのリハビリテーションを推進する立場をとっている。

がんのリハビリテーションの分類

がんのリハビリテーションは病期によって4つに分類される(表1)^{4,5)}。

表1 病期によるがんのリハビリテーションの分類

予防的リハビリテーション
回復的リハビリテーション
維持的リハビリテーション
緩和的リハビリテーション

予防的リハビリテーションはがん診断後の早期に行われるもので、機能障害がまだ出ていない時期にその予防を目的とする。周術期呼吸リハビリテーションや廃用予防のためのリハビリテーションなどがこれにあたる。

回復的リハビリテーションは治療後に残存した機能障害や能力低下に対して、最大限の回復を図るためのリハビリテーションである。

がんという疾患の特性上、治療後に腫瘍が増大してしまうことがある。このような時期の進行する機能障害や能力低下に対するリハビリテーションが維持的リハビリテーションである。機能障害が進行しても能力低下をできるだけ抑えることを目的とする。終末期のがん患者に対して、そのQOLを維持する目的で行われるのが緩和的リハビリテーションである。

このようにがん患者のあらゆる時期においてリハビリテーションが関わるのが可能である。

がんのリハビリテーションのプログラム

がんそのものによる障害やがんの治療過程において生じる障害は多岐にわたる。主に原発巣で分類したリハビリテーションの概要を以下に記す。

1. 脳腫瘍

片麻痺や高次脳機能障害などが出現するため、これらに対応する。神経膠腫では通常手術の後に化学療法・放射線療法が行われるので、これらの治療と並行してリハビリテーションが施行される。治療中であるので体調の変化や血液データの変化(骨髄抑制など)に注意する必要がある。病状の進行によって症状が急激に悪化することがある一方、脳浮腫の改善によって症状が急激に改善することもあり、症状の変化を注意深く観察することも必要である。

2. 頭頸部がん

ひとくちに頭頸部がんといっても原発巣によって生じうる障害が異なる。

舌がんで舌を大きく切除(亜全摘など)した症例では、構音障害、嚥下障害が出現する。嚥下障害は口腔期の障害が中心であるが、咽頭期も障害がないわけではないので注意が必要である。

口腔底がん、中咽頭がん、下咽頭がんの部分切除例でも術後に嚥下障害が起こりやすく、リハビリテーションが必要となる。必要に応じて嚥下造影検査などを行って評価および対処法を検討する。

喉頭がんで喉頭全摘が行われた場合、下咽頭がんや頸部食道がんで咽頭喉頭頸部食道全摘が行われた場合には発声できなくなるため、代用音声(無喉頭発声)練習の適応となる。電気式人工喉頭の使用練習や食道発声練習を行う。

頭頸部がんに対して放射線療法が施行された場合、嚥下障害が出現する可能性があり注意を要する。

頭頸部がんの手術では原発巣の切除だけでなく、頸部リンパ節郭清もよく行われる。頸部リンパ節を郭清されると副神経が切除されていなくても僧帽筋麻痺が発生することが多い。副神経温存例での僧帽筋麻痺の回復は6か月～1年程度であり、この間適切な運動療法を行うことは回復の促進、癒着性関節包炎などの二次的障害の予防、肩こりなどの自覚症状の緩和などに役立つ。

3. 肺がん、食道がんなど開胸・開腹術における呼吸リハビリテーション

開胸・開腹手術を行うと術後呼吸器合併症が発

生しやすいため、術前から呼吸・排痰練習を進める。腹式呼吸やハフティングの指導、インセンティブ・スパイロメトリーの導入などを行う。喫煙者に対しては禁煙を指導する。術後はこれらの呼吸・排痰練習に加えて早期に離床を進めることが呼吸器合併症の予防につながる。食道がんの場合は術後に嚥下障害も発生しやすいため、注意が必要である。

4. 乳がん

乳がん術後は創部のみならず前胸部、側胸部、上腕などに違和感が出やすく肩関節の運動障害を来しやすいため、肩関節可動域運動を行う。腋窩リンパ節を郭清された場合はリンパ浮腫を発症するリスクが高く予防的な指導が必要である。日常生活上の注意点の指導や浮腫を早期に発見する方法の指導が中心となる。腋窩リンパ節を郭清されずセンチネルリンパ節生検で終わった場合でもリンパ浮腫を発症する可能性があるため、このような予防的な指導を行うとよい。放射線治療もリンパ浮腫発症の危険因子となる。リンパ浮腫を発症した場合にはスキンケア、用手的リンパドレナージ、圧迫療法、圧迫下での運動および日常生活指導からなる複合的治療を導入する。

5. 婦人科がん

子宮がん、卵巣がんなどで骨盤内リンパ節を郭清された場合や放射線療法が行われた場合には下腹部から下肢にリンパ浮腫を発症するリスクがある。予防的な指導や発症後の対応は上記と同様に行う。

6. 骨軟部腫瘍

原発性骨軟部腫瘍で四肢の切断術が行われた場合には、しばしば義肢を用いてリハビリテーションが行われる。近年は患肢が温存される症例が多いが、その場合でも広範切除によって機能が大きく失われてしまうことが少なくないためリハビリテーションが必要となる。どの筋や骨が切除されているのかによってリハビリテーションの目的や方法が変わるが、基本的には残存機能を最大限利用できるよう練習をすすめていく。下肢の手術であれば、骨折を予防するための免荷歩行練習が行