

臨床トピックス

パーキンソン病とリハビリテーション

植 木 美 乃 *

内 容 紹 介

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) の名称は、1817 年に英国の神経病理学者である James Parkinson が「振戦麻痺に関する小論」を初めて報告したことによる(図 1)。ここで紹介されている患者像からは、顔の表情が乏しく、前傾姿勢であり、足は小股で両上肢も前方で固定されている様子がうかがえる。PD は、手足が勝手に震える“振戦”，四肢の関節に抵抗が出現する“筋固縮”，表情がなくなり、動きがゆっくりと小さくなる“寡動”，姿勢が前傾で転びやすくなる“姿勢反射障害”が、4 大症状として知られている。本邦の PD の有病率は 10 万人に約 100 人と言われ、超高齢社会を迎えたいま、その治療や対応は急務の課題である。

は じ め に

PD は、中脳黒質のドパミンが不足し、主に運動に関する大脳基底核－皮質神経回路が変調をきたし、さまざまな運動機能障害を呈する。PD の病態生理として、ドパミン神経伝達の異常と大脳基底核－皮質神経ネットワークの機能不全という病態があり、両面での病態理解と治療介入を考え

ることが重要である。すなわちドパミン不足に対しては、薬物的ドパミン補充療法や、近年の医師主導治験が行われている iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いた細胞移植などが行われている。一方で、PD の脳内ネットワーク機能不全という病態への介入として、脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) や、最近では経頭蓋直流電気刺激療法などの非侵襲的脳刺激療法が行われている。

本稿では、PD のリハビリテーションの実際について述べたあとに、非侵襲的脳刺激療法を組み合わせたニューロリハビリテーションに関して紹介したい。

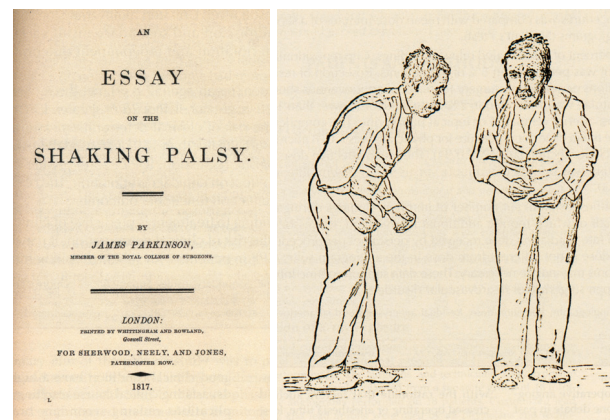


図1 パーキンソン病の患者像

無表情の前傾姿勢，小股で両上肢も前方で固定されている様子がうかがえる。

(James Parkinson：振戦麻痺に関する小論，1817より引用)

—Key words—

パーキンソン病，リハビリテーション，
非侵襲的脳刺激療法，ニューロリハビリテーション

* Yoshino Ueki：名古屋市立大学医学研究科
リハビリテーション医学分野

I. PD の症状

ここでは主に PD の運動症状と、その進行に関して述べる。PD の 4 大症状として、振戦、固縮、無動、姿勢反射障害があげられる。振戦は何もしていないときに震える静止時振戦、親指と他の指をすり合わせて丸薬を丸めるような動きのピルローリングが特徴的である。固縮は他動的に屈伸した際に、鉛管様、歯車様の抵抗がみられる。無動は動作の開始に時間がかかり、動作そのものも遅くなる。姿勢反射障害では体のバランスが悪くなり、前屈姿勢をとる。PD は運動症状が主体であるが、それ以外にも、便秘・排尿障害・起立性低血圧などの自律神経系の症状、抑うつ状態・幻覚・妄想などの精神症状を呈する。

PD の薬物治療として、さまざまな薬剤が開発されている。それに伴い PD 患者は長く、QOL (quality of life) や ADL (activities of daily living) が維持されるようになってきた。しかしながら、ドパミン神経細胞の変性脱落という根治術はないため、慢性進行性の病気であることに変わりはない。個人差も認めるが、PD のこれらの症状は緩徐に進行し増悪してくる。慢性進行性の病気の進行度は Yahr 分類で規定されており、症状の発現が片側に限局されている状態を Yahr 1、もっとも重症で生活に全介助を要する状態を Yahr 5 とする。さらにドパミン製剤(L-ドパ)の治療期間が長くなるにつれて、薬の効いている時間が短くなり、日内変動を示す wearing off 現象、本人の意思とは関係なく、手足や舌、口などが動く不随意運動であるジスキネジアが出現するようになる。

Wearing off 現象では、薬の服薬状況によって動きがよい状態(オン状態)と、動きが悪くて動けない状態(オフ状態)が1日のうちに何度も出現する(日内変動)。ジスキネジアは、逆に薬が効き過ぎたときにもっとも出現しやすい。進行期の PD では、薬剤の治療域が非常に狭くなり、脳内ドパミン濃度が足りないと効果が発現せず動けないオフ状態となり、閾値を超えるとジスキネジアが出現して、いずれにしても ADL, QOL に支障をきたしてしまう。

II. PD のリハビリテーション

レム睡眠行動異常症や PD Yahr 1~2、すなわち姿勢反射障害の出現していない軽症例は運動症状も軽度で、内服している薬剤量も少ない。この程度の軽症例であれば、独自に一般の体操、卓球、テニス教室に参加していたり、地域保健センターで開催される神経難病に関連する催しで、音楽療法や発声訓練、身体リハビリテーションなどの講習会に参加していることが多い。PD Yahr 3 になると、姿勢反射障害や歩行障害が顕著になると同時に、運動症状の日内変動や薬剤の合併症としてのジスキネジアなどの不随意運動が出現するようになる。

PD Yahr 3~4 では、当院(名古屋市立大学病院)のような脳神経内科専門外来で薬剤処方をされているケースが多い。しかしながら、こういった地域の中核病院で外来リハビリテーションや入院での集中リハビリテーションを行っている施設は少なく、実際のリハビリテーションは、介護保険もしくは健康保険を利用した地域のリハビリテーション施設で行っていることが多い。PD を含めた神経難病患者において、内科的もしくは外科的治療とリハビリテーションは両輪であると考えられる。どちらか一方が欠けても機能を維持することは困難となる。昨今の内科的・外科的治療の進歩によって、PD 患者は長期間自立した生活を送ることが可能となり、平均週 2 回の病院もしくはデイケア・デイサービスでのリハビリテーションで、筋力強化訓練、立位バランス訓練、歩行訓練などを実施することで機能が維持される。

PD の非運動症状の管理や日内変動の把握には、理学療法士や看護師といった現場からの情報が非常に重要となってくる。たとえば PD Yahr 3~4 では、非運動症状としての便秘や血圧変動が顕著になることが多い。その際、リハビリテーション前には必ず血圧の計測を行っているため、それらの情報を医師へフィードバックすることが可能である。さらに PD では、日内変動が顕著なケースがある。外来受診時は薬が効いていて歩行可能であっても、実際には薬が効いていない時間帯のほ



図2 非侵襲的脳刺激療法

左：経頭蓋磁気刺激法，右：経頭蓋電気刺激法

(文献2より引用)

うが多いケース、ジスキネジアなどの不随意運動が強いケースも、比較的長い時間、患者と関わるリハビリテーション現場では症状変動を検出しやすい。これらの情報を中核病院と地域リハビリテーション従事者で共有することが重要である。

PD Yahr 4～5の進行期では、介護保険を利用した通所リハビリテーションのみならず、訪問リハビリテーションを受けることも多くなる。PD進行期では、運動症状の日内変動や薬剤の合併症としてのジスキネジアのみならず、言語障害・嚥下機能障害や非運動症状としての認知機能低下や幻覚、幻視が顕著となってくる。

リハビリテーションに関する留意点として、理学療法では、バランス訓練、視覚的・聴覚的キュー(外的刺激、たとえば横断歩道の横線のような一定間隔の線をまたぐように歩くと歩きやすい、メトロノームのリズムを鳴らしてその音でリズムをとって歩くと歩きやすいなど、外的刺激を加えると歩行が改善する現状がみられる)を利用した歩行訓練、姿勢維持、転倒防止に対する環境調整などが重要である。また、DBSを実施したPD患者では、術後に嚥下障害、認知機能低下や精神症状が出現する症例があるため、言語聴覚療法、作業療法、さらには内服がきちんと行えているか、刺激がオフになっていないかなどについて、看護師も含めた包括的な連携体制が必要となる。

Ⅲ. 非侵襲的脳刺激療法を用いたニューロリハビリテーション

ニューロリハビリテーションとは、神経科学の基礎研究の知識に基づいてそれをヒトに応用したtranslational researchであり、脳機能や脳内ネットワークを非侵襲的に修飾することで、運動・認知機能を向上させる試みである。運動学習の生理基盤として脳可塑性が考えられており、脳の情報処理を実現するもっとも基本的な機能はシナプス可塑性である。脳内のシナプス伝達効率は固定されたものではなく、シナプスの活動レベルや他のシナプス入力との相互作用によりダイナミックに変化するものであり、シナプス可塑性とは、活動依存性にシナプス結合が変化することである。

細胞レベルでのシナプス可塑性では、主に海馬のシナプス前ニューロンの高頻度刺激によって誘導されるシナプス長期増強(long-term potentiation: LTP)のほかに、2種類のシナプス前ニューロンからシナプス後ニューロンへの入力同期した場合や、シナプス前ニューロンからの入力同期とシナプス後ニューロンの脱分極同期した場合に、入力特異的にシナプス結合の増強や抑制が引き起こされる連合性シナプス長期増強/抑制(連合性LTP/LTD, associative LTP/LTD)があげられる¹⁾。動物モデルでは、脳の神経を直接刺激することでシ

ナプス長期増強／抑制というシナプスレベルでの変化を誘導し、学習や記憶などの行動を変化させることが報告されている。この脳神経への刺激を非侵襲的に行うことで、神経疾患患者の脳の可塑性やネットワークを改善させ得る。

近年、非侵襲的脳刺激療法を用いて、頭皮上から脳の神経活動を変化させることが可能となり、脳卒中や神経疾患に対する治療法として臨床応用されるようになった(図2)²⁾。我々は、ニューロモデレーションのひとつである経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)を手の巧緻運動訓練と併用させ、PDの手の巧緻運動障害に対する新たなリハビリテーションの可能性を提唱した³⁾。tDCSは、刺激装置が比較的安価で刺激電極の固定も容易であり、運動中も刺激が可能であるなど、リハビリテーション治療への導入がしやすいメリットを有する。また短時間のtDCSによって、一次運動野の興奮性が変化することが明らかにされている。さらに最近では、定常刺激ではなく、患者個人での最適歩行リズム(周波数)に合致させたパターン直流刺激(transcranial alternating current stimulation: tACS)を脳に与えて、歩行リズムの脳内ネットワークを人為的に制御し、歩行の脳内表現の空間的模式を最適化することで歩行障害を正常化させる臨床研究が行われている。これは、いままで治療法が限られていたPD関連疾患に認められるすくみ足、加速歩行、小股歩行などの歩行障害を正常化する、革新的な歩行リハビリテーション法の開発を目指したものである。

PD関連疾患患者の最適歩行リズムを決定する至適周波数は、前評価の際に最良の歩行状態(オ

ン状態)における歩行周波数として決定された数値の周波数を歩行リズム直流刺激に用いる。刺激は、歩行の立脚期となる際に健側踵初期設置のタイミングで圧センサーからのトリガーにより患者個人の一步行周期に合わせて、 $-1 \sim +1\text{mA}$ の微弱電流がサイン波形一周期で誘導される(closed loop stimulation: CLS)。最適化したCLSを併用した歩行リハビリテーションとシャム刺激は二重盲検で検討されており、現在までに終了した本刺激10例、偽刺激10例での中間解析では、本刺激群で治療後有意に歩行スピードが上昇している結果であった。

このように、DBSを行う前にTMS(transcranial magnetic stimulation)やtDCS、tACSといった非侵襲的脳刺激療法を用いたりリハビリテーション介入を行うことで、非侵襲的に脳内ネットワークの調整をすることも可能である。今後は積極的なリハビリテーション分野からの介入が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Buonomano DV, et al: Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; **21**: 149-186.
- 2) Nitsche MA, et al: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; **527**: 633-639.
- 3) Horiba M, et al: Impaired motor skill acquisition using mirror visual feedback improved by transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2019; **13**: 602.