

特集

脳血管障害における次世代のリハビリテーション治療戦略 —神経可塑性と脳回路モデルに基づく治療戦略—

木村 隆文*

はじめに

脳血管障害に対するリハビリテーション治療は、従来、病巣局在に基づく症候理解と、残存機能を用いた ADL 改善訓練を基盤として発展してきた。一次運動野や内包後脚の損傷は運動麻痺を、左半球言語野の損傷は失語を生じるとする局在論は、急性期診療、予後説明、訓練目標の設定において現在も不可欠である。しかし、同一部位の病変であっても回復経過には大きな個人差があり、局在のみでは説明できない側面が存在する。

この背景から、脳を大規模ネットワークとして捉える脳回路モデル、すなわち connectome の概念が注目されている^{1,2)}。現代の脳卒中リハビリテーションは、単に低下した筋力や動作を反復練習で補う医療ではなく、損傷後に攪乱された神経回路を再編し、生活機能と社会参加を再獲得するための治療体系として再定義されつつある。

I. 脳卒中リハビリテーションにおける脳回路モデル

局在論は「どこが壊れたか」を迅速に把握する点で有用である。一方、回路モデルは「その損傷がどの神経ネットワークをどのように乱したか」を説明する。脳卒中は局所病変として発症するが、白質連絡の遮断や diaschisis (遠隔部位の機能低下) を介して脳全体に影響が波及する³⁾。

機能的 MRI や拡散テンソル画像(白質線維の連絡を可視化する MRI 解析法)の研究は、脳卒中後障害を病巣そのものではなく、ネットワーク結合性の変化として捉える必要性を示している^{2,4)}。したがって臨床では、局在診断に加え、皮質脊髓路、注意ネットワーク、言語ネットワーク、前頭頭頂ネットワークなど、回路レベルの評価を統合する多層的視点が求められる。

II. 運動麻痺と高次脳機能障害の新たな理解

この視点は運動麻痺の理解を大きく変える。従来、運動麻痺は皮質脊髓路の遠心性出力障害として理解されてきた。しかし実際の運動制御は、単なる運動出力ではなく、感覚入力を利用して誤差を修正し続ける「閉ループ系」として機能している。すなわち、脳は運動結果を感覚フィードバックとして受け取り、小脳などを介して動作を逐次修正している⁵⁾。脳卒中後には、出力だけでなく感覚入力、身体図式、予測誤差処理も障害されるため、

—Key words—
神経可塑性, 脳回路モデル, ニューロモデュレーション, rTMS

* Takafumi Kimura: 社会医療法人 大雄会 大雄会第一病院
リハビリテーション科 顧問

単なる筋力低下では説明できない協調障害、巧緻性低下、運動学習障害が生じる。

したがって運動回復は、「感覚—予測—誤差修正」ループを再構築し、誤差を利用して新たな運動戦略を獲得する過程として理解されるべきである。

同様に、高次脳機能障害において回路モデルの有用性はより顕著である。半側空間無視は、従来、右頭頂葉損傷として説明されてきたが、現在では背側注意ネットワーク (dorsal attention network) と腹側注意ネットワーク (ventral attention network) の不均衡として理解される⁴⁾。

失語も Broca 野や Wernicke 野の局在障害だけではなく、前頭葉、側頭葉、頭頂葉を結ぶ言語ネットワークの断線として捉えられる。遂行機能障害や注意障害は、前頭葉単独ではなく、前頭頭頂ネットワーク (frontoparietal network: 遂行機能や注意制御に関わるネットワーク) や salience network (重要な刺激への注意配分に関与するネットワーク) の機能不全として説明される。

これらの障害では、病巣そのものよりも、どの連絡が遮断され、どの代償回路が残存しているかが臨床像と回復可能性を規定する。

Ⅲ. 神経可塑性と回復メカニズム

この回路的理解は神経可塑性の概念と密接に関連する。神経可塑性とは、神経系が経験、訓練、損傷に応じて構造的・機能的に変化する能力であり、脳卒中後回復の基盤である⁶⁾。

急性期には diaschisis の解除や抑制系変化による unmasking (抑制されていた潜在回路の顕在化) が生じ³⁾、その後、反復訓練に依存したシナプス可塑性、長期増強、長期抑圧が進行する⁷⁾。さらに慢性期には軸索発芽、髄鞘再生、残存白質路の再利用が加わる⁸⁾。

BDNF (brain-derived neurotrophic factor: 脳由来神経栄養因子) を介した活動依存性可塑性、ミクログリアによる炎症調節、脊髄固有ニューロンを介した代償経路も重要である^{6,9)}。これらは完全に新規の回路形成ではなく、既存ネットワーク内での再配線として理解される。

Ⅳ. ニューロモデュレーションによる治療介入

この神経可塑性を臨床的に操作する手段として、ニューロモデュレーション (神経活動を調節する治療法) が発展している。

反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) は、頭皮上のコイルから生じる磁場により大脳皮質を非侵襲的に刺激し、反復刺激によって皮質興奮性を変化させる。一般に 5Hz 以上の高頻度刺激は賦活的に、1Hz 以下の低頻度刺激は抑制的に作用する。

脳卒中後上肢麻痺では、損傷側一次運動野への高頻度刺激により残存運動野を賦活する方法、あるいは健側一次運動野への低頻度刺激により健側半球から損傷半球への過剰な半球間抑制を軽減する方法が用いられる^{10,11)}。慢性期においても、rTMS と集中的訓練の併用により上肢機能改善が得られることが報告され、いわゆる「6 か月の壁」を再考させる治療として注目されている。

一方、中枢からのトップダウン介入である rTMS に対し、末梢から中枢へ可塑性を誘導する治療として反復末梢磁気刺激 (rPMS) がある。PMS は急峻な磁場変化により生体内に誘導電場を生じさせ、主として神経線維を興奮させる技術である。経皮的電気刺激と比べ皮膚抵抗の影響を受けにくく、刺激痛が少なく、深部組織へ刺激を届けやすい点に特徴がある¹²⁾。

rPMS は筋収縮を誘発するだけでなく、固有感覚入力を増大させ、中枢神経系の再編を促す可能性がある。脳卒中後では、麻痺筋の随意運動促進、痙縮軽減、廃用性筋萎縮予防、嚥下障害に対する舌骨上筋群刺激などへの応用が期待される。これは運動出力を末梢からの感覚入力で支えるボトムアップ型治療であり、課題志向型訓練、装具療法、電気刺激、rTMS と組み合わせることで相乗効果を生む可能性がある。

このような治療群は、より広く neuromodulation (神経調節療法) として理解できる。

Ⅴ. 次世代リハビリテーション戦略の展望

近年は BMI (brain-machine interface: 脳活動

を外部機器制御へ利用する技術), VR (virtual reality: 仮想現実), ロボットリハビリテーション, AI (人工知能)による予後予測などが急速に発展している。脳卒中後の機能回復では, 潜在的代償経路の unmasking, 皮質内抑制の脱抑制, Hebb 則に基づく回路強化が重要である^{7,13)}。機能的電気刺激(functional electrical stimulation: FES)は感覚—運動ループを強化し, ロボットリハビリテーションは高頻度かつ再現性の高い反復訓練を可能にする¹⁴⁾。Brain Machine Interface (BMI)や closed-loop 刺激では, 患者の運動意図を脳波や筋電から検出し, そのタイミングに合わせて電気刺激やロボット介助を行うことで, 「動かそうとする意図」と「実際の感覚フィードバック」を一致させる。この時間的一致は Hebb 則に沿った可塑性誘導に適しており, 重度麻痺例における新たな学習経路となり得る¹⁵⁾。

VR 技術も, 脳卒中リハビリテーションの重要な進歩である。VR を用いた体性認知協調療法では, 視覚, 体性感覚, 運動企図, 注意を統合した課題設定が可能であり, 歩行機能, 手指巧緻性, 構音, 注意機能など複数領域に変化をもたらす可能性が報告されている¹⁶⁾。これは単一筋や単一関節の訓練ではなく, 運動協調に関わる広範なネットワークへ介入する治療と解釈できる。ロボット訓練も同様に, 単なる機械的反復ではなく, 患者が能動的に課題へ参加し, 誤差修正と感覚フィードバックを通じて運動学習を行い, 獲得された機能を実生活動作へ転移させることが重要である¹⁴⁾。

これらの先進的治療を適切に選択するためには, 予後予測の精密化が不可欠である。近年では, MRI や CT を標準脳空間へ変換し, 皮質脊髄路と病巣の重複量を定量化する CST lesion load や, 拡散テンソル画像による FA (fractional anisotropy: 拡散テンソル画像における白質線維の方向性指標)解析が運動予後の推定に用いられるようになってきている¹⁷⁾。また, バイオマーカーを用いた予後予測も発展しており, 失語や注意障害など高次脳機能障害への応用も期待されている¹⁸⁾。機械学習は高精度が期待される一方, ブラック

ボックス性や施設間実装の課題があるため, 解釈可能な統計モデルと画像・神経生理学的評価を組み合わせることが現実的である¹⁹⁾。

この視点は脳卒中後の情動障害や意欲低下の理解にも有用であり, 神経内科, 精神科, リハビリテーション医学を横断する共通言語となる。同時に, 科学的リハビリテーションには訓練内容の標準化が必要である。生活期リハビリテーションにおける標準訓練コードは, 「何を, どれだけ, どの対象に行ったのか」を可視化し, 施設間比較や大規模データ解析の基盤となる²⁰⁾。

また, 脳卒中リハビリテーションの最終目標は, 機能評価点数の改善ではなく, 患者が地域で自分らしく生活し続けることである。そのためには急性期, 回復期, 生活期をつなぐ地域完結型医療が不可欠であり, 地域連携パスによる FIM などのデータ共有は, 地域復帰支援, 再発予防, フレイル対策, 社会参加支援に活用される²¹⁾。

おわりに

以上のように, 脳卒中後機能障害は局所損傷だけでなく, 脳全体のネットワーク再編成の問題として理解されるべきである。局在論は「壊れた場所」を明らかにし, 回路モデルは「壊れたつながりと残されたつながり」を明らかにする。この両者を統合することで, リハビリテーションは神経可塑性を制御する医療として再定義される。

rTMS, rPMS, FES, BMI, VR, ロボットなどの先進技術は, いずれも神経回路を再編するための手段であり, 単独で完結する治療ではない。重要なのは, 患者ごとの回路障害, 回復段階, 予後予測, 生活目標に応じて, これらを従来療法と統合することである。

今後の脳卒中リハビリテーションは, 「どこが壊れたか」という局在論と, 「どの回路がどのように再編されるか」というネットワーク科学を統合することで, より個別化され, 科学的根拠に基づいた医療へ進化していくと考えられる。

利益相反

著者は本論文に関して開示すべき利益相反を有しない。

文献

- 1) Sporns O : Networks of the Brain. The MIT Press, Cambridge, MA, 2011.
- 2) Grefkes C, et al : Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(2) : 206-216.
- 3) Carrera E, et al : Diaschisis : past, present, future. *Brain.* 2014 ; 137(9) : 2408-2422.
- 4) Park HJ, et al : Structural and functional brain networks : from connections to cognition. *Science.* 2013 ; 342(6158) : 1238411.
- 5) Shadmehr R, et al : A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res.* 2008 ; 185(3) : 359-381.
- 6) Kleim JA, et al : Principles of experience-dependent neural plasticity : implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008 ; 51(Suppl 1) : S225-S239.
- 7) Hebb DO : The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory. Wiley, New York, 1949.
- 8) Carmichael ST : Brain excitability in stroke : the yin and yang of stroke progression. *Arch Neurol.* 2012 ; 69(2) : 161-167.
- 9) Rathelot JA, et al : Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 ; 106(3) : 918-923.
- 10) Hummel FC, et al : Non-invasive brain stimulation : a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006 ; 5(8) : 708-712.
- 11) Lefaucheur JP, et al : Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 ; 131(2) : 474-528.
- 12) Fujimura K, et al : Peripheral magnetic stimulation in neurorehabilitation : mechanisms and clinical applications. *Jpn J Rehabil Med.* 2019;56(6).
- 13) Mehrholz J, et al : Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 5(5) : CD006185.
- 14) Biasucci A, et al : Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. *Nat Commun.* 2018 ; 9 : 2421.
- 15) Laver KE, et al : Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; (11) : CD008349.
- 16) 原正彦 : 仮想現実技術を用いたリハビリテーション治療の最前線. 第 63 回日本リハビリテーション医学会学術集会抄録.
- 17) 小山哲男 : 脳画像解析を用いた脳卒中予後予測. 第 63 回日本リハビリテーション医学会学術集会抄録.
- 18) Stinear CM, et al : Prediction of motor recovery after stroke : advances in biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16(10) : 826-836.
- 19) Tokunaga M, et al : Prediction of functional independence measure improvement in stroke rehabilitation. *Jpn J Rehabil Med.* 2010;47(6).
- 20) 三上幸夫 : 科学的なリハビリテーション診療を進めるための訓練手法の標準化. 第 63 回日本リハビリテーション医学会学術集会抄録.
- 21) 下鶴幸宏ほか : 脳卒中罹患後の患者を地域で支えるために. 第 63 回日本リハビリテーション医学会学術集会抄録.