

多発性脳梗塞による重度の発動性低下に対して 経頭蓋直流刺激を施行した1例

佐藤 岳史¹⁾ 浅井 麻未²⁾ 小室 太郎¹⁾ 小林 映¹⁾
宮川 孝史³⁾ 木村 拓美³⁾ 麻生 俊彦⁴⁾ 美馬 達哉⁵⁾

要旨：50歳男性で、急性大動脈解離の術後、多発性脳梗塞が判明した。急性期リハビリテーションを開始したが、発動性の低下が著明であった。薬物療法にも抵抗性で、第100病日から経頭蓋直流刺激療法を開始した。刺激は、右前頭部陽極、左前頭部陰極で行い、1日1回2mA、20分の刺激を計11回施行した。なお、刺激中には主に上肢を用いた作業療法を施行した。治療開始前は、やる気スコアは評価不可能で、標準意欲評価法(CAS)で59点であった。介入開始後1日目くらいから自発語が出現し、リハビリテーション(以下、リハ)の意欲も出現した。治療終了時点では、やる気スコア23点、CAS40点と改善した。治療前後で安静時機能的MRIを撮像したが、default mode networkに関しては右半球で結合性の健常化を認めた。脳梗塞後の発動性低下には薬物療法、リハが一般的に施行されるが、経頭蓋直流刺激も試す価値のある補助療法である可能性が示唆された。

Key words: cerebral infarction, apathy, transcranial direct current stimulation, rehabilitation

はじめに

脳卒中後に発動性低下を来し、麻痺などの局所症状を呈することなくリハビリテーション(以下、リハ)を進めることが困難な症例を経験することがある。そのような脳卒中後の発動性低下の原因として、脳卒中後うつ、あるいはアパシーという概念が知られている。それらに対しては、抗うつ薬、アマンタジンなどの薬物療法の効果も知られている¹⁾。しかしそれらによっても改善しない場合のリハ継続は困難と言わざるをえない。

近年、リハの効果を高めるための様々な補助手段として、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)などのニューロモデュレーションが注目を浴びている。tDCSは非侵襲的な脳刺激療法であり、陽極あるいは陰極の直流刺激を経皮的に大脳皮質に与えることにより、大脳皮質の興奮性を変化させることができる

機器である²⁾。tDCSはTMSより、使用が容易、低コスト、てんかん発作誘発のリスクは低いなどといった利点があり、リハにおける補助療法の一つとなる期待が持たれている。tDCSのリハへの応用としては、主に上肢の機能³⁾や失語症の治療⁴⁾が検討されてきた。脳卒中後に発動性低下を来す症例は多く経験するが、実際に脳卒中後の発動性低下に対してtDCSを施行した報告は過去にはない。今回我々は、急性動脈解離に伴う多発性脳梗塞による重度の発動性低下に対して、tDCSおよび集中した作業療法の併用を行い、発動性の改善を認めたため報告する。

症例と方法

患者：50歳、男性

既往歴：高血圧症

生活歴：喫煙

現病歴：X年6月8日、心窩部不快感、背部痛を呈して近医へ救急搬送となった。急性大動脈解離(Stanford type A)との診断にて当院へ転院となった。救命目的で緊急手術を施行した。術後麻酔よりの覚醒遅延があり頭部CTにて多発性脳梗塞が判明した。MRIでは左右側頭葉、右頭頂葉、右内側前頭葉、左基底核、左右放線冠に梗塞巣を認めた(Fig. 1)。MRAでは頸部から頭蓋内に有

¹⁾市立長浜病院脳神経外科

²⁾同 リハビリテーション技術科

³⁾同 放射線技術科

⁴⁾京都大学脳機能総合研究センター

⁵⁾立命館大学先端総合学術研究科

(2016年8月5日受付、2016年9月29日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10471

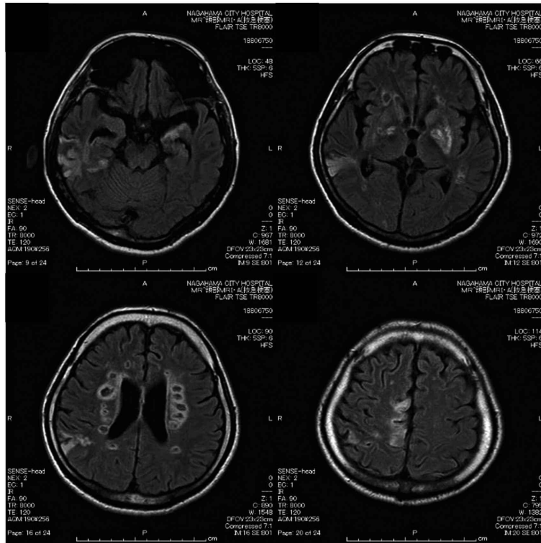


Fig. 1 頭部 MRI (FLAIR 画像)

左右側頭葉, 右頭頂葉, 右内側前頭葉, 左基底核, 左右放線冠に多発性の梗塞巣を認める。

意な主幹動脈狭窄や閉塞は認めなかった。

意識 GCS 7(E2V1M4), 両片麻痺(四肢ともに MMT 2)であり, 第 2 病日より理学療法, 作業療法, 言語療法, 摂食訓練などのリハを開始した。覚醒度は徐々に回復してきたが, 意欲の低下が著明で, 自発的な発語, 自発的な四肢の運動もない状態が続き, Brunnstrom stage の評価も困難な状態であり, 拘縮予防の関節可動域訓練や間接的嚥下訓練を継続するに止まった。臨床上アパシーが示唆されたため, 既報告にしたがい¹⁾, 第 14 病日よりアマンタジン投与の開始をするも, その発動性低下に対する効果は限定的であった。理学療法士による 20 分の座位保持訓練, 作業療法士による 20 分の上肢のリーチ課題や把握動作課題, 言語聴覚士による 20 分の発声・構音訓練, 摂食嚥下訓練を週 5 回行ったが, 強い促しをしても自発的に課題施行困難な状態であった。第 30 病日の時点で Brunnstrom stage は左右とも上肢 II, 手指 III, 下肢 II であったが, その後のリハ継続の効果もあって, 強い促しにて MMT 4 程度まで改善し, 第 90 病日の時点で Brunnstrom stage は左右とも上肢 IV, 手指 V, 下肢 III~IV までの麻痺の改善を示した。自発性低下により, 強い促しでかろうじて評価が可能となる程度で, 日々のリハ施行が困難な状況が続いていた。FIM (Functional Independence Measure) は 19 点(運動項目 13 点, 認知項目 7 点)であった。

過去にはうつ病に対する tDCS 療法の報告もあり¹⁶⁾, それを基にして発動性の改善を目的に, 第 100 病日より tDCS を施行することになった。

治療介入と評価

市立長浜病院倫理委員会の承認を得て, 家人に説明の上, 書面による同意を得て施行を開始した。

tDCS に関しては, 刺激装置は, 定電流刺激装置 DC stimulator plus (neuroConn GmbH, Germany) を使用した。刺激電極は, 生理食塩水に浸した 5×7 cm のスポンジパッドで覆ったラバー電極を使用した。刺激強度は 2 mA で, 刺激時間は 1 日 20 分とした。刺激部位は左前頭前野(国際 10-20 法による F3)および右前頭前野(同 F4)を選択し, F3 陽極-F4 陰極と F3 陰極-F4 陽極の 2 通りを用意した。最初の 4 日間はテスト刺激期間であり, 複数のセラピストおよび医師により主観的に臨床的に刺激中の反応がよいと判断されたものを, その後の治療介入で使用した。実際には, F3 陰極-F4 陽極刺激の際に, 上肢の自発運動量が多い印象であったため, それをその後 11 日間の治療刺激で使用した。刺激中は, 上肢を用いた作業療法, 具体的には机上での書字練習, 食事動作練習(スプーン把持運搬), アクリルコーンを用いた把持運搬練習, 机上でのボール転がし練習など本人の好みの運動課題を施行した。tDCS 療法介入前は作業療法遂行不可能であったが, 刺激初回から 15 分程度の課題遂行が可能となり, 3 回目からは 20 分の課題遂行が可能となった。さらに 5 回目からは自発的に会話を行うようになった。なお, tDCS 施行期間においても, 1 日 40~60 分の理学療法士による立位訓練および言語聴覚士による摂食嚥下訓練を週 5 回のペースで行った。それ以上の ADL 訓練は施行できる状況ではなかった。

介入前後で, ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D), 標準意欲評価法(clinical assessment for spontaneity: CAS)の面接による意欲評価スケール⁵⁾, やる気スコア⁶⁾を評価した。

さらに, 介入前後(介入 1 週間前と 1 週間後)で安静時機能的 MRI(resting state functional fMRI: rsfMRI)を行い, デフォルトモードネットワーク(default mode network: DMN)の変化を検討した。MRI 撮像は, 32 チャンネルのコイルを装備した Siemens 社製 MAGNETOM Skyra 3T を使用した。rsfMRI は下記のパラメータにて撮像した[T2*強調グラディエントエコー EPI 法, field of view=192 mm; マトリックス 64×64, スライス枚数 35, スライス厚 3.0 mm, repetition time(TR)/echo time(TE)/flip angle(FA)=2,000 ms/30 ms/90°, 180 ポリウム]。撮像中は, 患者は安静開眼状態を保った。

機能的結合性の評価に際して, データの前処理にはフリーソフトウェアである SPM8(Wellcome Department of

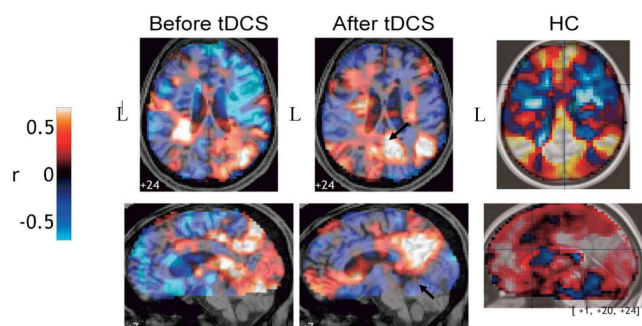


Fig. 2 安静時機能的MRI(デフォルトモードネットワーク) 治療介入前後の安静時機能的MRIの結果と正常被験者(23歳女性)の結果の比較. tDCS介入後に右後部帯状回/楔状回-内側前頭前野の結合性が上昇し、かつ正常被験者のパターンに類似していることが観察される. 矢印は起点相関法の起点を示す. HC: healthy control, tDCS: transcranial direct current stimulation, L: left

Cognitive Neurology, London, UK) を数理解析ソフト MATLAB(Mathworks, MA, USA) 上で使用した. Interscan slice timing correction および motion correction に続いて、体動の影響を受けたスキャンを除去したのち(scrubbing), 独立成分分析に基づくノイズ除去を行った⁷⁾. 次に、解剖画像として撮像した高精細のT1強調3次元画像(magnetization prepared rapid gradient echo: MPRAGE)を用い、テンプレート脳(Montreal Neurological Institute template)へ合わせる空間的標準化を行った. これは既知の皮質ネットワークとマッチングを行うためである. 最後に等方性のガウシアンフィルターを用いて平滑化し、再スライスして解析を行った. 解析は起点相関法を用いた. 起点としてはDMNで中心的な役割を果たすとされる後部帯状回/楔状回⁸⁾を用い、0.10~0.15 Hzにおける同部位の信号値の時系列とのPearsonの相関係数をすべてのボクセルで求め、結合性マップとした.

結 果

tDCS療法施行に伴い、皮膚症状などの明らかな合併症は認めなかった.

治療開始前は、自発性を失い発語もないため、やる気スコアの評価は不可能で、CASで59点であった. HAM-Dは16点であった. 介入開始後1日目から自発語が出現し、リハ施行の意欲も出現した. 治療終了時点では、やる気スコア23点、CAS40点と改善を示した. HAM-Dは10点に改善していた.

またrsfMRIに関しては、治療前には十分に存在しなかった後部帯状回と内側前頭前野の機能的結合性が治療介入後に、右半球において、より正常被験者のパターンに近づき(Fig. 2), また結合性の上昇を認めた(Fig. 3).

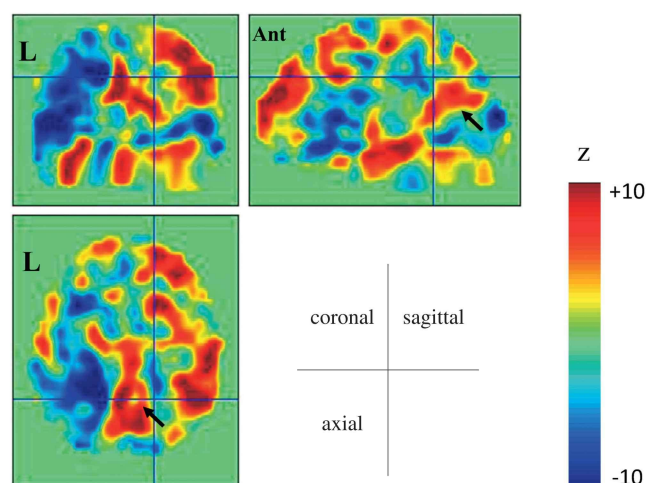


Fig. 3 安静時機能的MRI(治療前後の差) 安静時機能的MRIの結果. デフォルトモードネットワークの結合性マップ(相関係数rをFisherのzに変換し標準化した)の変化をみるため、介入後-介入前の差分を示した. 右半球において、後部帯状回/楔状回-内側前頭前野の結合性が著明に上昇していることが観察される. L: left

なお、FIMは24点(運動項目14点、認知項目10点)であり、著明な改善は認めなかった.

考 察

今回我々は急性大動脈解離に伴う多発性脳梗塞による重度の発動性低下を来し、リハ継続に難渋していた発症後3カ月の症例に対して、前頭前野にtDCSを短期間施行し、発動性の改善を経験した. また、rsfMRIによるDMNは、介入後に右半球で結合性の増強を示していた.

脳卒中後発動性低下の原因として、うつやアパシーが広く知られており、両者あわせて脳卒中後うつ(post-stroke depression: PSD)とされている. 脳卒中後のうつ症状が脳の器質的障害によるとFolsteinら⁹⁾により報告されて以来、現在では広く認知されている病態である. 治療によりADLの改善¹⁰⁾や生存率の上昇をもたらす¹¹⁾とされており見過ごしてはならず、また適切に治療介入すべき病態である. 抗うつ薬への反応性が悪いアパシーには、メチルフェニデート、アマンタジン、プラミベキソールなどのドパミン作動薬が使用されることもある. van Dalen¹²⁾らによる脳卒中後アパシーに関するシステムレビューでも、アパシー患者の40.1%にうつ病を認め、逆にうつ病患者の46.7%にアパシーを認めるとのことから、両者は併存しうる病態と考えられる. 本症例でも抑うつの存在は否定し得ないが、少なくともやる気スコアにて、治療介入前に全く評価不可能であったことから、16点以上をカットオフとする過去の報告⁶⁾を考

慮すれば、少なくともアパシーの要素は存在したと考える。

アパシーと脳病変の関連性に関しては、アパシーの評価尺度¹³⁾や意欲低下の評価尺度⁵⁾において右半球病変との関連が報告されている。また脳血流検査¹⁴⁾においても右前頭葉の血流が報告されている。本症例では、右前頭葉への興奮性刺激において臨床症状の改善を認めたことを説明し得る報告である。

発動性低下はアパシーあるいはうつ病の表現型の一つであり、過去にはアパシーあるいはうつ病に対する tDCS 療法は以下に述べるように存在する。アルツハイマー病に伴うアパシーに対する tDCS の効果は一つのランダム化比較試験で検討されており¹⁵⁾、左背外側前頭前野(DLP-FC)への陽極刺激での有効性は示されなかったが、本症例と使用した刺激極性が異なっている。一方、うつ病に対する tDCS の効果は多くのランダム化比較試験で検討されている。Berlim ら¹⁶⁾による 6 つのランダム化比較試験のメタ解析では、うつ病に対する tDCS 療法は Sham 刺激と比較して有意な効果を示さなかった。うつあるいはアパシーに関する多数例のニューロモデュレーションにおいて、有意な効果を認めなかった原因としては、患者ごとのばらつきが関与するのではないかと考えられる。したがって、患者ごとに、介入すべき半球を同定するなどのトライアルを経る必要があると考える。

DMN は、特定の課題施行時より安静時のヒトの脳活動において活動性が高い領域が幾つか認められたことから注目を集めた脳のネットワークである。安静時に特に活動性が高まる部位は、内側前頭前野、前部帯状回皮質、後部帯状回皮質、楔前部(precuneus)、下頭頂葉(IPL)など広範囲に渡る¹⁷⁾。内側前頭前野や後部帯状皮質・楔前部は DMN の中心的なネットワークとされており、rsfMRI における BOLD 信号の時間的相関の解析にて、様々な脳内ネットワークが明らかにされてきた⁸⁾。DMN は内省に関与するとされており¹⁷⁾、DMN の変容と各種精神神経疾患との関連も研究されている。Munro ら¹⁸⁾は、軽度認知障害症例に伴うアパシーにおいて fronto-parietal control network の結合性の低下を示している。本症例では DMN 以外のネットワークに関する検討はできなかったが、今後、症例を積み重ね他のネットワークの検討もすべきであると考え。TDCS の脳内ネットワークへの影響に関しては、過去に正常被験者において前頭前野への tDCS が DMN の結合性を高めるという報告はあるが¹⁹⁾、本症例のように tDCS 療法により発動性が改善することに伴い DMN の結合性の上昇を示した報告は過去にない。特に、意識障害患者を対象にし

たメタ解析では、意識レベルの低下に伴い DMN の結合性が低下していることが示されている²⁰⁾。本症例の自発性の低下も、極軽度の意識レベルの低下を反映している可能性も示唆される。

本報告は 1 例の経験でありシャム刺激との比較もないため、同様の全ての症例に効果があるかは不明である。また発動性低下の改善に関しても、うつ病の改善があったのかアパシーの改善があったのかも明らかではない。さらに、明らかな ADL 改善までは達成できなかったが、その原因として刺激回数が少なかった可能性も否定できない。しかし、脳卒中後発動性低下というリハ障害因子に対して薬物療法以外の新たな介入法の確立をもたらす可能性がある。介入のタイミング、刺激の極性の問題、刺激極性選択のための課題の定量評価など、まだ解決する必要のある課題があるが、引き続き症例の蓄積をしていく必要がある。

結 論

脳卒中後の発動性低下に対して前頭前野を刺激する tDCS は、今後の症例の蓄積により補助療法として試す価値のある治療法になりうる可能性が示唆された。

謝 辞

本研究は共著者 TM への科研費基盤研究(B)15H03044、新学術領域研究「オシロロジー」15H05880、15H05871、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の 27280201、2736040 の助成を部分的に受けたものである。また共著者 TA への科研費基盤研究(C)25461817 の助成を部分的に受けたものである。

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

参考文献

- 1) Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, et al: Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 23–30, 1995
- 2) Nitsche MA, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol (Lond)* 527 Pt 3: 633–639, 2000
- 3) Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al: Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75: 2176–2184, 2010
- 4) Monti A, Ferrucci R, Fumagalli M, et al: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 84: 832–842, 2013
- 5) 加藤元一郎, 注意・意欲評価法作製小委員会. 標準注意検査法(CAT)と標準意欲評価法(CAS)の開発とその経過. *高次脳機能研* 26: 310–319, 2006
- 6) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木 耕ら. やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 20: 318–323, 1998
- 7) Aso T, Fukuyama H: Functional heterogeneity in the default

- mode network edges. *Brain Connect* 5: 203–213, 2015
- 8) Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9673–9678, 2005
 - 9) Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR: Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 40: 1018–1020, 1977
 - 10) Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT: Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 32: 113–117, 2001
 - 11) Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al: Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 160: 1823–1829, 2003
 - 12) van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ, et al: Poststroke apathy. *Stroke* 44: 851–860, 2013
 - 13) Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S: Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 38: 143–162, 1991
 - 14) Okada K, Kobayashi S, Yamagata S, et al: Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. *Stroke* 28: 2437–2441, 1997
 - 15) Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, et al: Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain Stimul* 7: 308–313, 2014
 - 16) Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ: Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47: 1–7, 2013
 - 17) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 1–38, 2008
 - 18) Munro CE, Donovan NJ, Guercio BJ, et al: Neuropsychiatric symptoms and functional connectivity in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 46: 727–735, 2015
 - 19) Keeser D, Meindl T, Bor J, et al: Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 31: 15284–15293, 2011
 - 20) Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, et al: Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 84: 1272–1280, 2015

Abstract

Application of transcranial direct current stimulation to a patient with asponaneity caused by multiple cerebral infarction

Takeshi Satow, M.D., Ph.D.,¹⁾ Mami Asai,²⁾ Taro Komuro, M.D., Ph.D.,¹⁾ Akira Kobayashi, M.D., Ph.D.,¹⁾ Takafumi Miyagawa,³⁾ Takumi Kimura,³⁾ Toshihiko Aso, M.D., Ph.D.,⁴⁾ and Tatsuya Mima, M.D., Ph.D.⁵⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Nagahama City Hospital

²⁾Department of Rehabilitation, Nagahama City Hospital

³⁾Department of Radiology, Nagahama City Hospital

⁴⁾Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵⁾The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University

Apathy can be seen in patients with stroke, resulting in adversely affecting the feasibility of rehabilitation. Here, we report a case of post-stroke apathy in which transcranial direct current stimulation improved their spontaneity. A 50-year-old male suffered from multiple cerebral infarction following acute aortic dissection (Stanford type A). He showed severe asponaneity, leading to inability to intentionally speak and move by themselves, even though intensive rehabilitation and amantadine were given. After obtaining the written informed consent from his family, the transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment was started at 100 days post-ictus. Anodal tDCS was applied to the right prefrontal area with an intensity of 2 mA lasting for 20 minutes once a day, during which intensive physical therapy was given concomitantly. Before and after the intervention, neuropsychological testing and resting state fMRI were conducted. Prefrontal tDCS of 11 sessions recovered his spontaneity, resulting in the improvement of the Apathy scale (from impossible to examine to 23), clinical assessment for spontaneity (from 59 to 40) and Hamilton Rating Scale for depression (from 16 to 10). In addition, the resting state fMRI demonstrated the normalization of functional connectivity in the default mode network after tDCS therapy on the right hemisphere. tDCS of the prefrontal area could be one of the treatment options in patients with post-stroke apathy.

Key words: cerebral infarction, apathy, transcranial direct current stimulation, rehabilitation

(Jpn J Stroke 39: 391–395, 2017)