

155. 局所性ジストニアの神経リハビリテーション法の開発

古屋 晋一

上智大学 理工学部 情報理工学科 人間情報学専攻

Key words : 局所性ジストニア, 経頭蓋直流電気刺激, 巧緻運動機能

緒言

われわれの脳は、訓練によって構造や機能をダイナミックに変化させる「やわらかさ」(可塑性)を備えている。そのため、トレーニングや練習を積み重ね、多種多様な巧みで複雑な動きが可能となる。しかし、過剰な訓練は、脳に好ましくない変化を起こすことも少なくない。局所性ジストニアはその代表例として知られる脳神経疾患である。局所性ジストニアは、音楽家や外科医、ゴルファーや小説家、画家など、精密な動作を反復して長時間行う職種において、発症が多く見られる。その症状は、不必要な筋肉の過剰収縮や、意図せぬ動き(不随意運動)が誘発されるもので、特に精密な動作を行う作業や職業においては致命的である。よく知られている局所性ジストニアの例として、書字・描画時の「書痙」や、ゴルフのパッティング時の「イップス」、音楽家の「Musicians'Cramp」が挙げられ、これらは全てQOLを著しく低下させる職業疾患である。しかし、脳神経疾患を対象とした従来研究は、脳卒中やパーキンソン病、統合失調症や鬱病などを対象としたものが多く、過剰訓練による可塑的变化が引き金となって発症する局所性ジストニアについては、機序の解明や治療法・リハビリテーション法の開発が大きく遅れている現状である¹⁾。

局所性ジストニアに対する従来の治療法は、開頭手術により脳深部(視床の一部)を切除する脳外科手術や、筋肉にボツリヌス毒素を投与する注射など、生体を傷つける侵襲的なものが主である。一方、非侵襲的なアプローチとして、連続経頭蓋磁気刺激(rTMS)を疾患手の対側の運動野や運動前野に印加し、局所性ジストニアに見られる過剰な皮質興奮性を抑制する研究が行われている。しかし、その有効性は、個人差が大きく、近年の研究では、当該介入を実施した患者の半数程度にしか効果が無いと報告されている。より安全な非侵襲的介入法として、頭皮上から微弱な直流電流を印加する経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)が、21世紀に入り、注目を集めている。当該刺激は、電極の極性に応じて、刺激部位下の大脳皮質の興奮性を抑制あるいは亢進することが可能である。そのため、抑制刺激を用いて、局所性ジストニアに見られる運動野の過剰な興奮性を抑制することを目指した研究が、近年いくつか報告されている。しかし、そのいずれも、運動機能異常を改善することに成功していない。このように、局所性ジストニアに対する安全かつ有効な介入法は、未だ確立されていない現状である²⁾。結果、当該疾患を発症した患者の職業生命が断たれることも少なくなく、画期的な治療法の開発が世界中で渴望されている。

近年、生体を傷付けずに、頭皮から微弱な電流を印加するtDCSを両側の運動野に与え、同時に運動機能回復訓練を行うことで、局所性ジストニアの運動機能を回復する神経リハビリテーション法が注目を集めている³⁾。本手法では、両手指を用いた鏡像運動中に、左右の運動野の間で運動指令の情報交換(ニューラル・クロストーク)が存在する点に着目し、病変側の運動野に負電極、健常側の運動野に正電極を置くことで、電気信号である運動指令を健常側から病変側に移動し、病変部位の異常な運動プログラムを正常化することを試みた。20分間に及ぶ訓練結果、疾患のある手指の巧緻運動機能が回復し、特に、症状の重い患者ほど大きな機能回復が認められた。しかし、当該訓練法は、数日間程度しか効果が持続しないことや、一度の訓練で完治に至る強力な改善は認められないことが、未だ問題として挙げられる。難治性の脳神経疾患である局所性ジストニアを完治する機能回復訓練法の開発は、当該疾患に苦しむ多くの患者のQOL向上を実現するためにも不可欠である。

本研究では、局所性ジストニアのモデルとして、熟練者の中でも特に発症率が高いことが知られている音楽家を対象とし、局所性ジストニアの生体機能回復訓練法の開発に取り組んだ。長期的な訓練効果を誘引するため、3日間に及ぶ介入を実施し、その効果の時系列変化を評価した。さらに、先行研究では評価されなかった手指の筋活動を、筋電図を

用いて計測・評価することで、当該介入による巧緻運動機能向上の背後にある生体情報処理の変化を明らかにすることを目指した。

方 法

非侵襲の経頭蓋直流電気刺激（tDCS）とリハビリを組み合わせた刺激訓練を、手指に局所性ジストニアを罹患した音楽家6名および健常な音楽家6名を対象に行った。研究は、ハノーファー医科大学より倫理承認を受け、実験はハノーファー音楽演劇大学にて行った。

本実験は、プレテスト→神経リハビリテーション→ポストテストから構成されている。

プレテスト・ポストテスト：リハビリの前後で、運動機能や脳情報処理の変化を評価した（プレ／ポストテスト）。被験者は、疾患のある手指により、様々な音列を演奏し、その際の手指の筋活動を表面筋電図、打鍵動作の正確性をピアノ鍵盤に内蔵したセンサーにより計測した。

神経リハビリテーション：被験者はセンサー内蔵電子ピアノを用いて、両手で鏡像運動（左右同じ指を同じタイミングで動かす）を行った。その際、左右の運動野にtDCSを印加し、疾患のある手指と対側の運動野の皮質興奮性を抑制し、疾患のある手指と同側の運動野の皮質興奮性を亢進する。このtDCS刺激と鏡像運動を組み合わせた神経リハビリテーションを、実験参加者は20分間行った。刺激は実刺激（2 mA）とシャム刺激（0.2 mA）の2条件から成り、各条件は3日間連続して実施した。また、各刺激効果を消失させるため、2つの実験条件は6週間以上空けて実施した。なお、被験者の参加の都合上、筋電図計測は介入初日のプレテストとポストテスト時のみ、両群で行った。また健常者は、初日の介入のみ参加した。

【統計解析】

打鍵動作のリズムの標準偏差および手指の外在筋の同時収集量を評価変量とし、神経リハビリ効果の有無を分散分析法により評価した。独立変数は、条件（実刺激、シャム刺激）とリハビリ前後の2要因を用いた。

結 果

1. 介入前後の手指巧緻機能

図1は3日間の介入の前後における患側および健側の手指動作の時間的なバラつきを表す。その結果、経日的な介入効果が認められた（ANOVAによる刺激と罹患手の交互作用効果）。多重比較検定の結果、患側においてのみ、プレテストとポストテストの間に有意な差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

tDCSを用いた介入を3日間実施した際の
介入前後の手指の巧緻運動機能

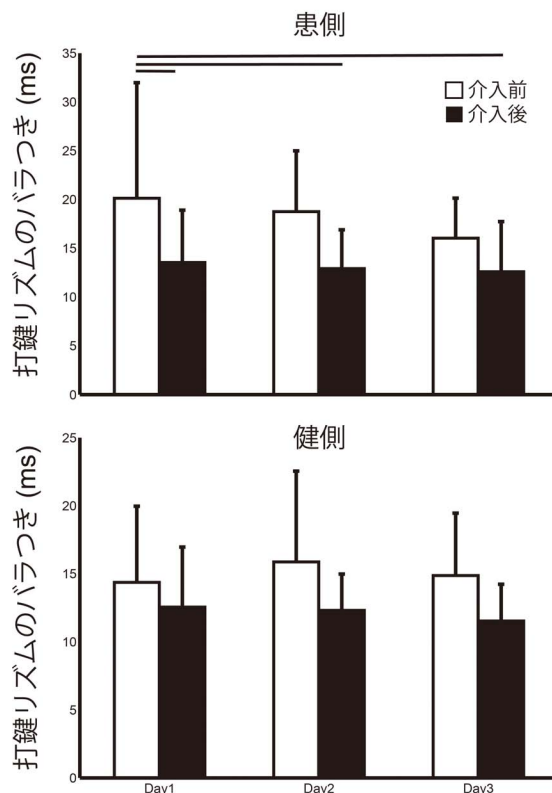


図1. 3日間の介入の前後における患側および健側の手指動作の時間的なバラつき

図上：患側、図下：健側。

横棒： $p < 0.05$.

2. 介入前後の手指筋活動

図2は介入初日における手指の外在筋の同時収縮量の変化をグループ平均値を示す。ANOVAの結果、群と刺激の交互作用効果が認められた ($p < 0.05$)。多重比較検定の結果、患側においてのみ、プレテストとポストテストの間で同時収縮量の有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。

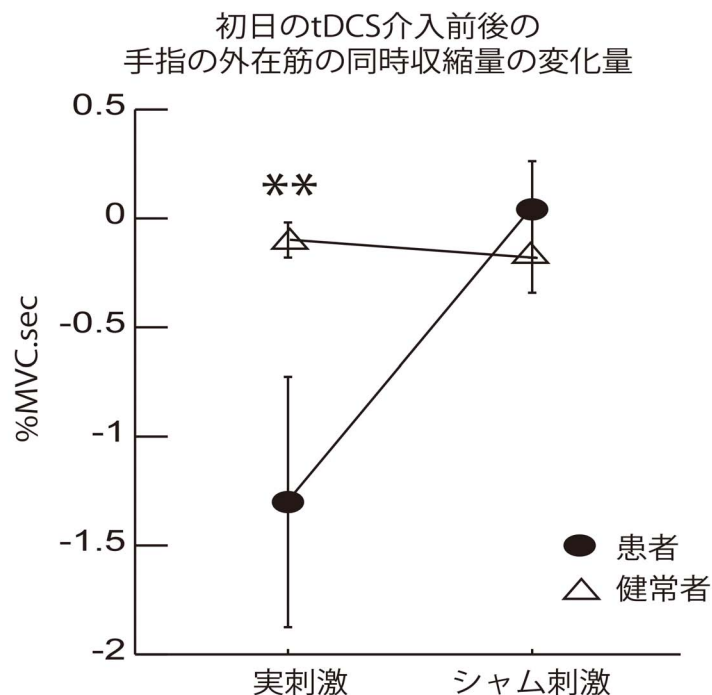


図2. 介入初日における手指の外在筋の同時収縮量の変化をグループ平均
**p < 0.01.

考 察

本研究の結果、tDCS と両手鏡像運動を用いた介入は、局所性ジストニア患者に対して、①筋の硬縮の低減、②漸増的な症状の軽減に寄与する可能性が示唆された。これは、当該介入が、局所性ジストニアによる皮質興奮性の異常亢進をはじめとする運動関連脳領域の機能異常を正常化する可能性を示唆している。今後は、脳イメージング技術や TMS を用いた脳機能・構造評価手法を用いて、当該介入の病態生理学的メカニズムの解明を用いた研究を行い、音楽家の局所性ジストニアに対するテーラーメイド医療確立のためのエビデンス構築を目指す。

共同研究者

本研究の共同研究者は、ハノーファー音楽演劇大学の Eckart Altenmüller 教授、ゲッティンゲン大学の Walter Paulus 教授、ライプニッツ研究所の Michael Nitsche 教授である。

文 献

- 1) Furuya S, Altenmüller E. Acquisition and reacquisition of motor coordination in musicians. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Mar;1337:118-24. doi: 10.1111/nyas.12659.
- 2) Furuya S, Hanakawa T. The curse of motor expertise: Use-dependent focal dystonia as a manifestation of maladaptive changes in body representation. *Neurosci Res.* 2016 Mar;104:112-9. doi: 10.1016/j.neures.2015.12.001.
- 3) Furuya S, Nitsche MA, Paulus W, Altenmüller E. Surmounting retraining limits in musicians' dystonia by transcranial stimulation. *Ann Neurol.* 2014 May;75(5):700-7. doi: 10.1002/ana.24151