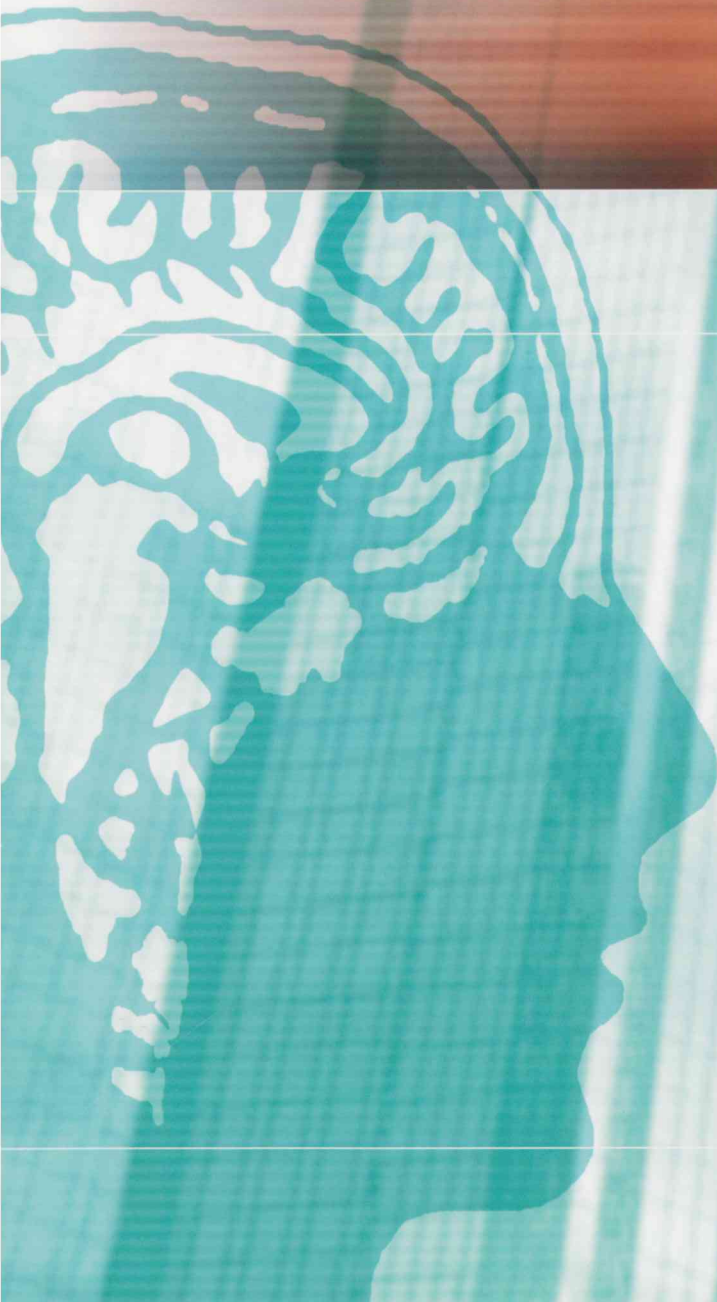


中枢神経障害における 運動機能回復への期待

慢性脳卒中患者および実験モデルでの検討

公立角館総合病院
副院長 西野 克寛

University of New Mexico,
Department of Psychology and Physiology
Professor Dennis M. Feeney



脳血管障害の約30%で運動機能障害や精神神経障害などの後遺症のため社会復帰の困難な場合が少なくありません。通常のリハビリの機能回復効果も、発症後3ヵ月で減弱すると報告されています。そこで、通常のリハビリでは改善しない神経脱落症状について、中枢神経系の潜在的な可塑性や機能代償性に働きかけて、機能回復を引き出す試みがされ、restorative neurologyとよばれています。

そのうち、NGF inducer等を用いた薬物治療の基礎は、1982年のFeeneyらのamphetamineの動物実験（beam walking）と、1986年Davisらの脳卒中でのpilots studyです。Amphetamineの1回投与で実験では3時間後、臨症例では数日後で、著明な運動機能の回復が観察されました。Amphetamineによる中枢神経内でのnorepinephrine放出との関連性から、L-DOPSをFeeneyのmodelおよび脳卒中慢性期患者に投与したところ、運動機能回復増強効果が確認されました。発症1年を経過した慢性例でも、運動機能の回復が促進されました。現在、L-DOPSは、リハビリテーションのみでは回復の見込めない慢性期脳卒中患者の社会復帰を支援する治療法の選択肢のひとつとして、期待が寄せられています。

感覚運動皮質吸引除去モデル^{*1}での検討

感覚運動皮質吸引除去モデル(Sprague-Dawley雄ラット)で、ビーム歩行評価により、L-DOPSに運動機能回復促進効果が実証されました。

^{*1} 10～13週齢のSprague-Dawley雄ラットを麻酔下にてブレグマ周辺の開頭術を行い、感覚運動皮質を白質がみえるまで吸引除去して一側皮質病変を作成したラット。

ビーム歩行による運動能回復評価

一側感覚運動皮質吸引除去術後24時間目に、皮質損傷が原因の運動麻痺をビーム歩行負荷(図2)により7段階で評価し(表1)、スコア1を達成した3群23匹(L-DOPS+BSZ^{*2}(末梢性脱炭酸酵素阻害剤)投与群、BSZ投与群、対照(vehicle投与)群)のうち、L-DOPS+BSZ投与群は投与24時間後に全例ビームをわたれるようになり、平均スコア3以上を示しました。また、L-DOPS+BSZ投与群は、最も早くビーム歩行遂行能を回復し、その効果は持続しました。

^{*2} BSZ(末梢性脱炭酸酵素阻害剤):末梢性ノルエピネフリンの増加を阻止し、L-DOPSの中枢神経系への移行を促進するために投与されています。

図1 ビーム歩行遂行能回復におけるL-DOPSの効果

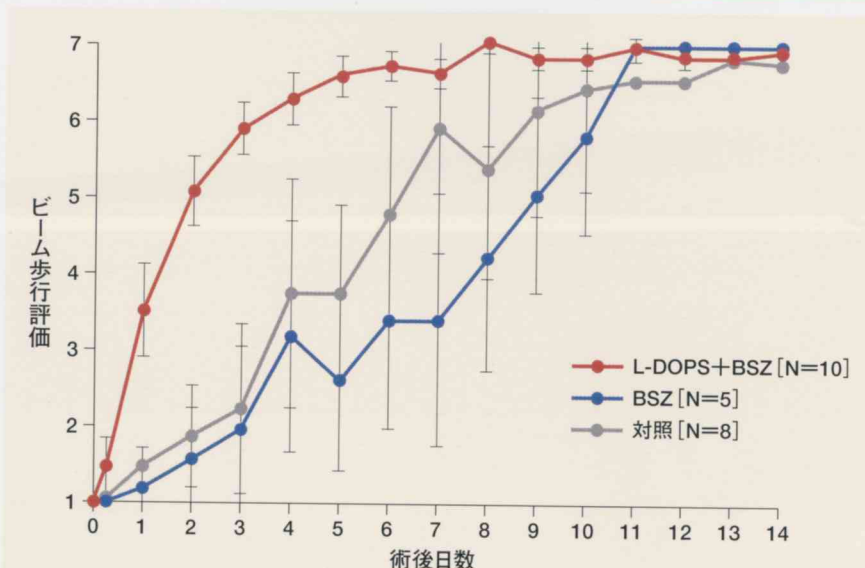


図2 ビーム歩行の行動評価装置

ラットは音と光を嫌うため、160W電球のまぶしい光とテープレコーダーから流れる62dBの白色雑音で刺激すると、それから逃れるために2.5cm幅、122cm長の木製高架橋(ビーム)をわたり、反対側の暗箱の中へ逃避する(ビーム歩行)行動が観察されます。この間の運動を7段階(表1)で評価します。

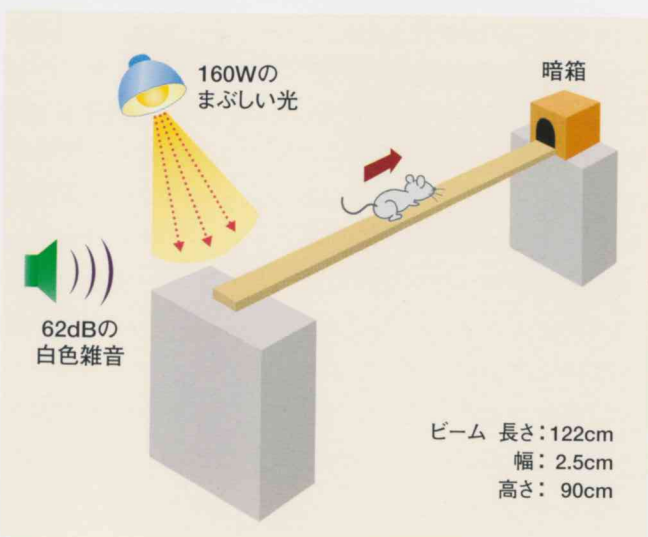


表1 ビーム歩行のスコア評価表(BWS)

1	ビームをわたることができない、また水平面上に運動麻痺のある後脚をのせることができない。
2	ビームをわたることはできないが、水平面上に運動麻痺のある後脚をのせ(ビーム上にすべての4本脚で)バランスを保つことができる。
3	運動麻痺のある脚をひきずりながらもビームをわたることができる。
4	ビームをわたることができ、少なくとも1回はビームの水平面に運動麻痺のある後脚をのせることができる。
5	運動麻痺のある後脚を使ってビームの半分の長さ以下をわたることができる。
6	運動麻痺のある後脚を使ってビームの半分以上をわたることができる(2回以上はすべる)。
7	わずかに2回すべるが、正常にビームをわたることができる。



慢性脳卒中患者での検討 (非盲検臨床試験)

慢性脳卒中患者において、L-DOPS (300mg/日, 100mg/回, 4週間毎食後経口投与)は、投与後極めて早期から上肢運動障害を有意に回復し、10m歩行距離時間も有意に短縮し、その効果は持続しました。

FMSによる運動機能の評価

総合FMS (Fugl-Meyer Score)は1週間以内に著明に増加し、28日目には16/25例で改善が認められました。また、早期(発症から1年未満)、晚期(発症から1年以上後)ともに改善度はほぼ同じで、臨床上の運動障害の改善は主として上肢($P=0.002$)で有意にみられました。

表2 Fugl-Meyer Scoreの変化

群	n	薬剤投与前 評価点	平均増加点			
			day2	day7	day28	
総合FMS	25	161.8±38.0	1.4±2.5	2.5±3.6	4.4±6.5	$P<0.001$
上肢FMS	25	35.2±22.2	0.8±1.5	1.3±2.3	1.8±2.9	$P=0.002$
下肢FMS	25	22.8±6.6	0.2±0.9	0.2±1.1	0.4±1.3	$P=0.141$
早期	12	164.3±44.4	1.2±2.2	2.4±3.4	3.5±4.4	
晚期	13	159.5±32.8	1.7±2.9	2.5±3.9	5.2±8.1	

(平均±標準偏差, Wilcoxon符号付き順位検定)

<実験方法>

全例を対象に、治療前、薬物治療開始2, 7, 28日後に運動機能評価法としてFMSを実施した。なお、FMSは主として関節部の動きにおける運動障害や麻痺の程度を表し、その評価尺度は上肢66, 下肢34を入れて最大総合運動スコア226となる。

10m歩行時間による運動機能の評価

10m歩行時間は1週間以内に平均10%の短縮がみられ、28日目には18例で短縮が認められました。また、早期(発症から1年未満)、晚期(発症から1年以上後)ともに短縮度はほぼ同じでした。FMSで下肢の改善が認められなかったことから興味ある結果といえます。

表3 10m歩行時間の変化

群	n	薬剤投与前 10m歩行時間 (秒)	平均短縮率 (%)			
			day2	day7	day28	
総 合	21	21.7±25.3	6.0±10.5	9.9±13.8	15.8±12.5	$P<0.001$
早 期	9	15.0±6.9	2.4±8.7	7.1±10.7	11.3±13.2	
晚 期	12	26.8±32.5	8.7±11.3	12.1±15.9	19.1±11.2	

(平均±標準偏差, Wilcoxon符号付き順位検定)

<実験方法>

歩行可能な21例を対象に、治療前、薬物治療開始2, 7, 28日後に10m歩行時間を測定し、その変化率を調べた。

●引用文献

Kikuchi K, Nishino K, Ohyu H : Increasing CNS norepinephrine levels by the precursor L-DOPS facilitates beam-walking recovery after sensorimotor cortex ablation in rats. *Brain Res.* 860(1-2) : 130-135, 2000

Nishino K, Sasaki T, Takahashi K et al : The norepinephrine precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *J Clin Neurosci.* 8(6) : 547-550, 2001



おわりに

21世紀は再生医療がますます発達すると予測され、他方で副作用や倫理的な問題に多々遭遇することも危惧されます。その流れの中で、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷による運動麻痺、失語症、視野障害などに対する新しい治療方法が確立するかと期待されます。

これに対して、amphetamineや今回ご紹介したL-DOPSによる神経薬理学的な治療の可能性は、21世紀には陳腐になるかもしれませんが、非侵襲的なすてがたい方法として残ると思われます。とりわけ有効例では、動物実験と同様、加療開始から数時間で、リハビリを行うことにより回復の徴候が見られること、また回復した麻痺は休業後も維持され随意的な運動が回復するなど、外科的な侵襲を伴うFNS (Functional Neural Stimulation) よりも優れており、その選択前に試行してよい方法といえます。むろん、効果はすべての症例に期待できるものではありませんし、また、有効例でも改善の多くは内服開始後、1～2ヶ月で限界に達する印象があります。特に悪性症候群をきたす薬剤との併用は当然のこと、効果を打ち消す可能性のある $\alpha 2$ agonistや鎮静剤とは併用しないのが望ましいでしょう。

公立角館総合病院脳神経外科では、Dimitrijevicとその友人Ecclesが作成した手の巧緻運動障害治療用の銀格子手袋電極による低周波刺激法とあわせ、L-DOPSによる巧緻運動障害の治療を行っており、リハビリでのみでは効果がなかった年余を経過した慢性例でも有効例を観察しています。

現在、米国ではProf FeeneyやProf Davisの1987年のPrinceton Conferenceの報告をうけて、Duke大学のGoldsteinらによりamphetamineのtrialがなされていますが、L-DOPSの方がamphetamineよりは安全な薬剤と考えられています。

Professor Feeney's comment

Research on treatments for cerebral stroke or traumatic brain injury (TBI) has focused on limiting the cascade of toxic pathological events leading to primary and secondary neuronal death occurring early after injury. This approach of rescuing compromised neurons or "sparing" has had limited clinical success and the very short therapeutic window limits therapeutic potential. The hopeless attitude for improving the status of patients weeks or a month after stroke may change with the accumulating data on the "noradrenergic strategy". This approach uses any of a family of drugs to increase central levels of noradrenaline (NA) which *combined* with "physical therapy" (NA/PT), produces an enduring alleviation of some symptoms of cortical injury. Importantly, beneficial effects of short term treatment endure even when treatment is initiated a month after stroke. Long term follow up showed the beneficial effect is robust producing recovery to an ultimately higher level of hemiplegia recovery.

The family of drugs that have the same effect on functional recovery as amphetamine. These range from the over-the-counter drug phenolpropanolamine to L-DOPS. Despite several years of investigating various drugs altering NA levels, I did not know of this drug nor did most of my colleagues. I first learned of L-DOPS during discussions of NA with Dr. Nishino, when we both were on sabbatical at Duke in 1985-86. That same year Dr. Goldstein arrived at Duke to begin a stroke fellowship. Within the subsequent 15 years, Goldstein has organized a multicenter clinical trial of amphetamine in the United States and in Japan there is a growing awareness of the potential of L-DOPS for the treatment of stroke. The first studies efficacy as a therapy for stroke suggest L-DOPS may have more robust effects on functional recovery than reported for noradrenergic agonists or L-DOPA (1993). The ability to selectively increase the level of noradrenaline (NA) by administration of the synthetic precursor L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) has considerable clinical and research potential. The increasing number of reports that short-term administration of L-DOPS in conjunction with physiotherapy promotes recovery of some symptoms of stroke or traumatic brain injury (TBI) even when treatment is begun months to years after brain damage is expanding the therapeutic time limit.