

＜シンポジウム(3)-6-2＞神経再生医療とリハビリテーション

## 脳梗塞の幹細胞治療におけるリハビリテーションの役割

石合 純夫<sup>1)</sup>

要旨：脳梗塞幹細胞治療の探索的試験においてリハビリテーションを担当した経験から、治療効果と評価方法を検討した。運動機能改善は、上肢または下肢、さらに、手指や足趾という比較的小さな機能単位でみとめられた。言語機能改善も、自発話、理解、呼称、復唱という言語側面のいずれかに現れる可能性が示唆された。評価法は、片麻痺の回復を捉えるBrunnstrom stageのように段階が粗いものでは変化をとらえにくく、よりきめ細かい尺度が必要であった。今後の医師主導治験においては、機能回復を誘導するリハビリテーションの最適化を図るため、採用された評価項目により詳細な方法を追加し、症状変化に応じた訓練方法をみいだしたい。

(臨床神経 2013;53:1177-1179)

Key words：脳梗塞，再生医療，幹細胞，リハビリテーション，評価法

### はじめに

脳梗塞により損傷された神経細胞と神経（回）路に対して再生医療を実施すると、通常の機能回復の促進、あるいは、発達過程の再現が期待される。しかし神経傷害に対して幹細胞治療をおこなったら、後は寝かせておけば回復するという夢のような方法ではない。運動、感覚、高次脳機能のいずれも、使わなければ良くなり、機能回復には、適切な介入と誘導をおこなうリハビリテーションが必要である。リハビリテーション医学は、機能・能力評価も得意としており、臨床試験の効果判定において、もう1つの重要な役割を担う。

札幌医科大学において、平成19年1月より骨髄幹細胞をもちいた脳梗塞治療の探索的試験がおこなわれた<sup>1)</sup>。これは安全性試験に主眼を置いており、リハビリテーションを実施しながら評価をおこない、治療の効果を検討した。

### 方法

対象は脳梗塞患者10名で、幹細胞治療時点での平均年齢は60.1歳(41～74歳)、平均発症後日数70.7日(39～88日)である。リハビリテーションは、症状に応じて理学療法、作業療法、言語聴覚療法を実施した。評価尺度としては、運動機能についてBrunnstrom stage、上田らの12段階「片麻痺回復グレード」法<sup>2)</sup>、握力、Fugl-Meyer assessment<sup>3)</sup>、言語機能についてWAB失語症検査<sup>4)</sup>をもちい、定期的に評価をおこなった。

### 治療効果を確認しえた症例

症例1:50歳代前半の男性。右半卵円中心の脳梗塞により、

左不全片麻痺を呈した。発症後17日の評価開始時点でのBrunnstrom stageは、上肢III、手指II、体幹下肢Vであり、左上肢は補助的使用も困難で、手指はわずかな屈曲のみ可能で伸展は不可能であった。一方、左下肢は歩行訓練を順調に進められる状態であった。幹細胞治療は発症後43日目に実施された。各評価法による経過をFig. 1に示す。手指は治療翌日より伸展が可能となり、治療の1週間後には、発症以来、測定不能であった左手握力が5kgとなった。12段階「片麻痺回復グレード」法でも、手指において同時期から回復の加速がみられた。一方、Brunnstrom stageは、発症から2ヵ月にわたって、上肢と手指で徐々に改善したが、6段階という粗い段階評価であり、通常のリハビリテーション過程における回復と治療効果とを明確に区別できなかった。

症例2:40歳代前半、男性。左殻から側脳室体部外側の脳梗塞により、右不全片麻痺と失語症を呈した。幹細胞治療は発症後66日に実施された。治療前、右上肢と手指はBrunnstrom stage Iの弛緩性麻痺が続いていた。Fig. 2に示すように、幹細胞治療後6日目に、上肢、手指ともに動きがみられるようになりstage IIとなり、手指は治療後約2ヵ月、上肢は約4ヵ月でstage IVまで回復した。

失語症は治療直前のWAB失語症検査で、自発話12(情報の内容4、流暢性8)、理解3.1、復唱5.7、呼称3.4であり、ウェルニッケ失語に分類された。幹細胞治療は、自発話、復唱、呼称の得点に関して自然経過に修飾を加えたようにはみえなかった。唯一、話しことばの理解が、治療前に得点3程度で停滞していた状態から、治療後6日4.3、22日5.8、56日6.4と回復に転じた。試行数が20と比較的多い物品呼称の粗点が治療効果を捉ええることを期待したが、得点の変動が大きく判断できなかった。

この他の症例では、幹細胞治療後に、左不全片麻痺で動き

<sup>1)</sup> 札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座〔〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目〕  
(受付日：2013年5月31日)

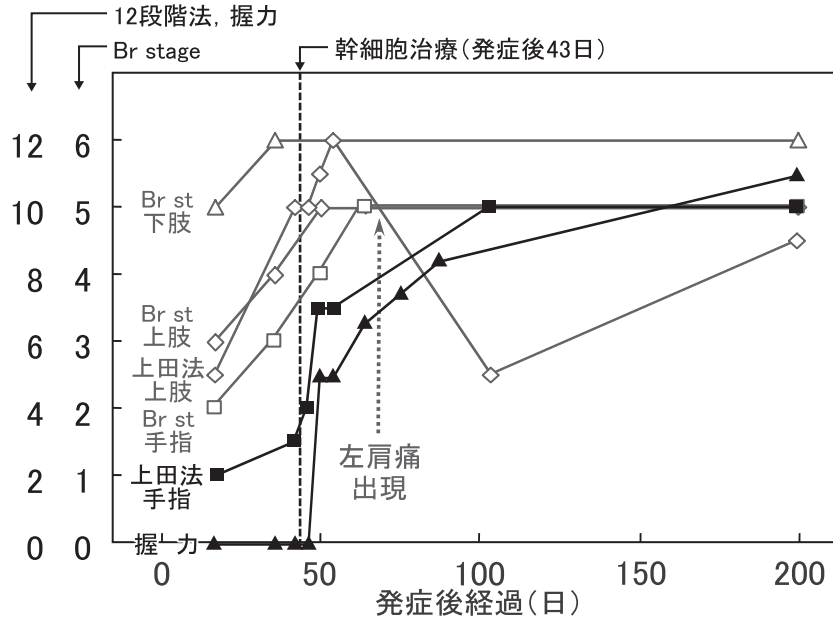


Fig.1 症例1の治療経過.  
Br stage = Brunnstrom stage, 上田らの12段階「片麻痺回復グレード」法<sup>2)</sup>.

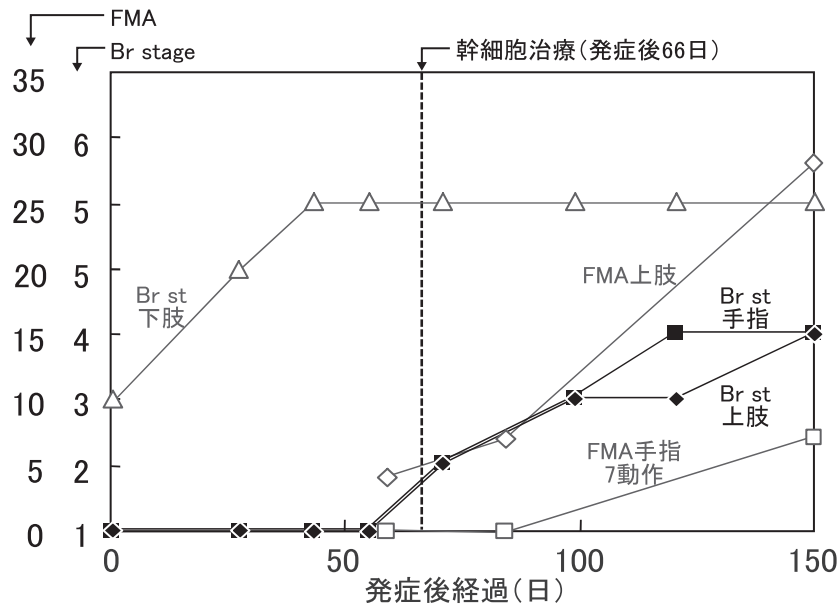


Fig. 2 症例2の治療経過.  
FMA = Fugl-Meyer Assessment.

のみられなかった足趾の運動が出現し下肢の支持性も向上した1例, 右不全片麻痺で下肢の支持性が向上して歩行訓練が進めやすくなった1例, 自発話の乏しい状態(WAB自発性得点7)が続いていたが, 治療後に回復が促進され, 1年後には日常会話や問診の応答が可能となった1例があった。

以上の5例以外では, 通常のリハビリテーション経過から治療効果を分離して確認することはできなかった。

#### 治療効果に関する評価のまとめ

運動機能における幹細胞治療の急性ないしは亜急性効果として, 片麻痺全体というよりも, より細かい機能単位で, 1) 手指機能改善, 2) 上肢機能改善, 3) 足趾随意運動改善, 4) 下肢支持性改善がみとめられた。評価法としては, Brunnstrom stage で変化をとらえられるばあいもあるが,

上田の12段階「片麻痺回復グレード」法やFugl-Meyer assessmentのように段階の刻みが細かいものの方が検出力が高かった。失語については、総合的なWAB失語症検査失語指数での変化検出は難しく、下位検査の得点を分析する必要があった。

#### 今後の方向性

現在、治験準備中の主要評価項目はmodified Rankin Scale、副次評価項目はNIH Stroke Scaleの予定である。二重盲検となるので、効果判定は確実になると思うが、リハビリテーション医学の立場から、より細かい評価も実施しておきたいと考えている。また、リハビリテーション自体は病状に応じた通常の柔軟なアプローチを基本とするが、介入方法の記録を確実に残すフォーマットを作り、後に再生医療にリハビリテーションを最適化する資料としたいと考えている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

#### 文 献

- 1) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011;134:1790-807.
- 2) 上田 敏. 片麻痺機能テストの標準化-12段階「片麻痺回復グレード」法. *総合リハ* 1977;5:749-766.
- 3) Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975;7:13-31.
- 4) WAB 失語症検査 (日本語版) 作製委員会 代表 杉下守弘. WAB 失語症検査日本語版. 東京: 医学書院: 1986.

#### Abstract

### Rehabilitation for patients with cerebral infarction after transplantation of autologous human mesenchymal stem cells

Sumio Ishiai, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

We participated as psychiatrists in Honmou et al's study that designed to assess feasibility and safety of transplantation of autologous human mesenchymal stem cells in patients with cerebral infarction, and tried to detect improvements that were distinguishable from usual course of rehabilitation. Improvements of motor function were found in rather small functional units, such as movements in one of the fingers, toes, and a single joint of an extremity. In the methods of evaluation, Brunnstrom stage may detect gross changes, while the more detailed scales were necessary for assessment of recovery after transplantation of stem cells. In the investigator-initiated clinical trial of stem cell therapy for stroke, we are going to include fine-grained evaluation methods and investigate the most suitable technique of rehabilitation for patients after treatment.

(*Clin Neurol* 2013;53:1177-1179)

**Key words:** cerebral infarction, regenerative medicine, stem cells, rehabilitation, assessment