

## 脳卒中リハビリテーションの今後

角田 亘<sup>1)\*</sup>

**要旨：**脳卒中リハビリテーション（以下、リハ）については、様々な新しいコンセプトや治療的介入が考案されている。その安全性と有用性が確認されている急性期リハは、さらなる普及が待たれる。脳の可塑性を高める非侵襲的脳刺激、脳内神経伝達物質に作用する薬剤、迷走神経刺激は、リハ訓練と併用されるべきである。ロボット・リハの導入により、リハ訓練の効率向上が期待される。脳卒中後片麻痺に対するニューロフィードバックは、運動イメージに対する治療的介入である。再生医療の効果を高めるためには、それに引き続いてリハ訓練も導入されることが望ましい。これらを積極的に導入することで脳卒中患者の機能予後が全般的に改善されるであろう。

（臨床神経 2020;60:181-186）

**Key words：**脳卒中、リハビリテーション、脳の可塑性、ロボット・リハビリテーション、ニューロフィードバック

## はじめに

本邦における脳卒中診療は、確実に進歩を遂げており、間違いなく革新され続けている。しかしながら、脳卒中後遺症を抱えながら生きる患者がいまだに後を絶たず生まれ、脳卒中こそが寝たきり患者の最大の原因であるという現状を顧みると、脳卒中診療の最後の砦を担うリハビリテーション（以下、リハ）医学・医療のさらなる発展が期待されることは言うまでもない。本稿では、近年において考案されてきた脳卒中リハについての新しいコンセプトや治療的介入を総括し、脳卒中リハの今後の方向性に言及する。

## 脳卒中急性期リハ

2000年以降になり、“急性期脳卒中に対しては離床を含めた急性期リハを積極的に行うべきであり、そうすることで廃用症候群の合併が予防され脳の機能代償も促される”とのコンセプトが周知されてきている。本邦の脳卒中治療ガイドライン2015においても、急性期脳卒中に対するリハの施行が強く推奨されている<sup>1)</sup>。

急性期脳卒中に対する早期離床の安全性と有用性を報告した大規模研究としては、AVERT研究がよく知られている。これは、約2,000人の急性期脳卒中患者を、発症後24時間以内の超急性期から離床を積極的に開始した群と、それを発症後24時間以上が経過してから開始した群とに二分して、両群間で予後を比較した研究である。その結果は期待に反するものであって、発症3か月後における良好予後（改訂Rankinス

ケールが0～2）の達成率は、24時間以上が経過してから離床を開始した群では50%であったのに対して、超急性期にそれを開始した群では46%にとどまっていた<sup>2)</sup>。しかしながら後に、AVERTの研究グループがCART analysisによる別解析を行ったところ、それにおいては、“より早期に離床を開始したほうが”、“急性期における離床回数が多いほうが”、“急性期における1日あたりの総離床時間が少ないほうが”、機能予後が良好であったことが示された<sup>3)</sup>。また、Head-PoST研究は、急性期脳卒中患者約11,000人を対象として、入院後24時間における頭位が長期的な機能予後に如何に影響するかを検討している。結果として、入院後24時間にわたって頭部を30度挙上した患者群と頭部を全く挙上しなかった患者群の間では機能予後に差異がなかった<sup>4)</sup>。この結果は、脳卒中急性期における離床の安全性を裏づけするものと解釈される。さらには、Momosakiらが、組織プラスミノゲンアクチベーター（tissue-plasminogen activator; t-PA）全身投与を受けた急性期脳梗塞患者約4,000人を対象として、入院当日もしくはその翌日にリハ訓練が開始された患者群と第3病日以降にリハが開始された患者群との間で機能予後を比較したところ、前者において機能予後の改善が有意に大きくなっていた<sup>5)</sup>。t-PA投与患者に対しては急性期リハの開始を躊躇する傾向もあったようだが、彼らの報告に基づくt-PA投与患者においても急性期リハの積極的な導入が望ましいこととなる。

脳の可塑性の観点からも、脳卒中急性期における積極的なリハの施行が推奨される。脳の可塑性とは、“脳がもともと備えていた変化する能力”を指し、これが高まるほどリハ訓練に対する反応性が良好となって機能代償が生じやすくなり、

\*Corresponding author: 国際医療福祉大学医学部〔〒286-8686 千葉県成田市公津の杜4-3〕

<sup>1)</sup> 国際医療福祉大学医学部リハビリテーション医学講座

(Received November 29, 2019; Accepted December 14, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001399

ついに神経機能回復も促進される。脳卒中発症後の時間経過に伴って脳の可塑性は変化するようであり、基礎実験の結果に基づくと、脳の可塑性を高める物質 (facilitatory factors) の脳内濃度が高く、逆に脳の可塑性を抑制する物質 (inhibitory factors) の脳内濃度が低い脳卒中急性期こそが“脳の可塑性が高い時期”となり、リハ訓練の施行が最も望まれる時期となる<sup>6)</sup> (Fig. 1)。

今後、本邦においては SCU (Stroke Care Unit) を備えた一次もしくは包括的脳卒中センターの整備が進むものと予測されるが、これらセンターが十分に機能するためには脳卒中急性期リハの供給体制が適切に確保されるべきである。急性期リハの充実が、脳卒中センターのさらなる治療成績向上につながるものとする。

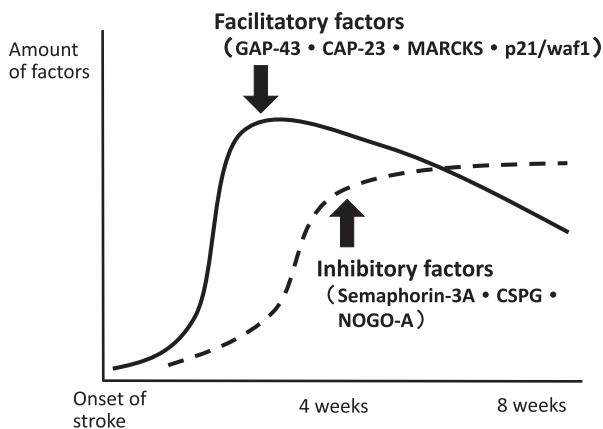


Fig. 1 脳の可塑性に影響する factor の経時的な変化。

脳卒中急性期は facilitatory factors の濃度が高く、inhibitory factors の濃度が低いため、脳の可塑性が高まっている。

## 脳の可塑性を高める介入

前述のごとく、脳の可塑性が高まるとさらなる神経機能の回復につながるわけであるが、現在では、脳の可塑性を高める治療的介入として、つまりは“リハ訓練の効果を高めるための介入”として非侵襲的脳刺激 (non-invasive brain stimulation; NBS), 脳内神経伝達物質に作用する薬剤, 迷走神経刺激が挙げられている。

NBS である反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) と経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) は、いずれも大脳皮質局所の神経活動を modulate する介入である (Fig. 2)。rTMS の場合、10 ヘルツ以上の高頻度 rTMS が局所神経活動を高めるのに対して、1 ヘルツ以下の低頻度 rTMS がそれを抑制する。tDCS の場合、大脳の標的部に陽極を置く Anodal tDCS が局所神経活動を高め、逆に標的部に陰極を置く Cathodal tDCS がその活動を抑制する。NBS を脳卒中後遺症に対して治療的に用いる際には、“障害された神経機能の代償を担う部位”の神経活動を高めるように NBS を適用、同時にリハ訓練を併用するのがよい<sup>7)</sup>。実際には、(症状が重度でなければ) 主に病巣周囲組織が機能を代償するとの前提で、病側大脳に高頻度 rTMS または Anodal tDCS を適用、もしくは健側大脳に低頻度 rTMS または Cathodal tDCS を適用することが多い。脳卒中後上肢麻痺や失語症に対する NBS の治療的応用については、すでに複数の報告があり、その安全性と有用性が確認されている<sup>8)~10)</sup>。特に rTMS については、片麻痺を呈する急性期脳卒中に対する有用性も報告されている<sup>11)</sup>。これらより、もはや脳卒中患者に対する NBS の導入を躊躇する理由は見当たらない。

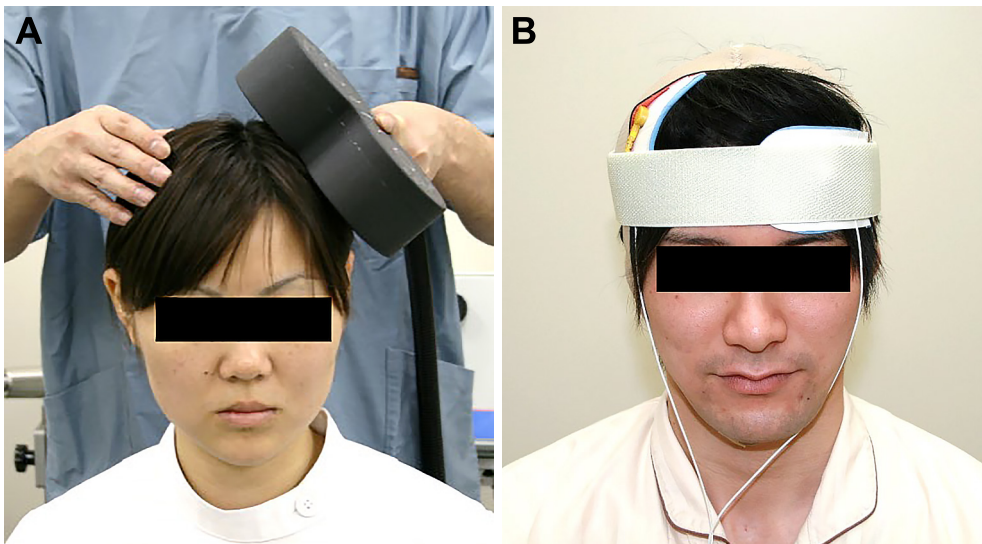


Fig. 2 非侵襲的脳刺激 (non-invasive brain stimulation)。

反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation) (A) は磁力で、経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation) (B) は微弱な電流で大脳皮質局所を刺激する。その刺激方法を変えることによって、これらが脳に与える影響は bidirectional なものとなる。

以前から、ドパミンやセロトニンなどの脳内神経伝達物質に作用する薬剤が脳の可塑性を高めるとの報告が知られている。古くはScheidtmannらが、毎日100mgのレボドパ内服をリハ訓練と併用することで脳卒中後片麻痺の機能回復が促進されることを報告している<sup>12)</sup>。同様にSeniowらは、レボドパ内服によって脳卒中後失語症の回復が促されることを示している<sup>13)</sup>。ただし、歩行障害を呈する脳卒中患者約600人を対象としたDARS研究の結果は予想に反するもので、リハ訓練にレボドパ内服を併用しても機能回復は促進されないというものであった<sup>14)</sup>。また、CholletらによるFLAME研究は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチンの内服が脳卒中後片麻痺の回復に与える影響を検討している。結果として、フルオキセチン20mgを連日内服することによって麻痺側上下肢の運動機能の改善が有意に促進されることが示された<sup>15)</sup>。ノルアドレナリン系に作用するアンフェタミンやメチルフェニデートの脳卒中後遺症に対する使用も報告されているが、心血管系に対する有害事象の可能性からこれらの薬剤の使用は現実的ではない<sup>16)17)</sup>。すでに欧州においては、失語症や片麻痺などの脳卒中後遺症に対してドパミン系やセロトニン系の薬剤が積極的に使用されているようであり、その安全性も高いものとされている<sup>18)</sup>。よって、本邦においても、これらの薬剤が積極的に導入されることが望ましい。

最近においては、迷走神経刺激が脳卒中患者における脳の可塑性を高めることが報告されている。頸部で迷走神経を電氣的に刺激することで大脳のノルアドレナリン系やコリン系が上行性に賦活化され、脳の可塑性が高まると考えられている。上肢麻痺を呈する慢性期脳卒中患者を対象としたKimberleyらの報告によると、体内埋め込み型の刺激装置を用いた迷走神経刺激をリハ訓練と併用した場合、単にリハ訓練のみを行った場合と比して麻痺側上肢の運動機能回復が促進されるとのことであった<sup>19)</sup>。さらには、非侵襲的に迷走神経の耳介枝を電気刺激することでも、脳卒中後上肢麻痺に対するリハ訓練の効果が高まる可能性も報告されている<sup>20)</sup>。その安全性は高いようであるので、今後のさらなる検討が待たれる。

### ロボット・リハビリテーション

脳卒中後片麻痺に対するロボット・リハでは、外的な運動サポートがロボットによって機械的にかつ持続的に与えられる。現時点では、脳卒中後歩行障害に対するロボット・リハが広まってきているが、これにおいては主に麻痺側下肢の股関節、膝関節の運動がロボットによって外的にサポートされる。リハ訓練の場でロボットを応用することによって、運動学習の観点から最適な強度の外的サポート（課題を遂行するために必要な最小の補助）を、正確に十分量反復して患者に提供することが実現される<sup>21)</sup>。これによって、リハ訓練の効率が高まることが期待される。訓練支援型ロボットとしては、Hocoma社のLokomatやReha Stim Medtec社のGait Trainer GT1などが知られているが、本邦においてもその開発が進ん

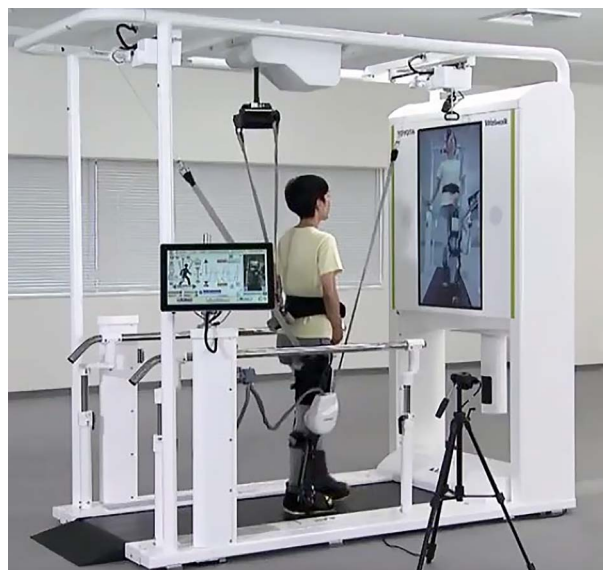


Fig. 3 ウェルウォークを用いたロボット・リハビリテーション。ロボット装置が、トレッドミル上で体重を免荷しながら、麻痺側下肢の運動を外的に補助する（写真は、トヨタ自動車株式会社の提供による）。

でいる。トヨタ社がその開発に協力したウェルウォークは、トレッドミル上で懸架することで体重を免荷しながら、股関節と膝関節の伸展および屈曲を外的モーターで補助するというものであり、遊脚期の下肢振り出しを補助すると同時に、立脚期の膝折れを予防することとなる<sup>22)</sup>(Fig. 3)。Cyberdyne社によるHALは、随意的な筋収縮によって発生する生体電位信号を表面筋電図でモニターしながら、それに応じて股関節と膝関節に外的な運動介助が与えられる。つまりは、HALを用いることで、患者自身による筋収縮の強さとそのタイミングに基づいて、最適な補助がリアルタイムにautomaticに提供され下肢運動が促進される<sup>23)</sup>。ロボット・リハは歴史の浅い分野であり、その導入には少なからずのコストもかかるが、リハ訓練にかかるリハ科療法士への負担を減らす可能性も併せ持つため、その広がりが期待される。

### ニューロフィードバック

Brain Machine Interface技術を応用した新しい治療的介入として、ニューロフィードバックが注目されている。これは、患者の脳活動をリアルタイムで記録し、それを“フィードバック”として患者に提示することで、“随意的に脳活動をコントロールする方法”を患者自身に学習させるというものである。例えば、脳卒中後片麻痺に対してニューロフィードバックを応用する場合には、運動企図をイメージした時の脳活動を患者にフィードバックさせて、望ましい運動イメージを学習させることとなる。Miharaらは、片麻痺を呈する慢性期脳卒中患者を対象として、近赤外分光法(Near Infrared Spectroscopy; NIRS)を用いたニューロフィードバックを試みた。この試み

においては、運動前野の局所的脳活動を NIRS で測定し、麻痺側上肢の運動企画をイメージした際の脳活動をモニターにグラフとして表示することで患者への視覚的フィードバックを行った。その結果、脳活動のフィードバックを行うことで、麻痺側手指の運動機能回復が有意に促進された<sup>24)</sup>。Onoらは、やはり脳卒中後片麻痺患者を対象として、両側頭頂葉の局所脳活動を頭皮上脳波で連続計測することでニューロフィードバックを試みた。彼らは、随意的な運動企画に伴って生じる事象関連脱同期 (event-related desynchronization; ERD) の出現をモニターし、その出現に合わせて麻痺側手指の動きを外的にサポートする (フィードバックとして運動介助を与える) というシステムの効果を検証したが、このシステムによって麻痺側上肢の筋収縮が増幅されることが示された<sup>25)</sup>。運動イメージの学習を target とするニューロフィードバックは、随意的筋収縮に乏しい重度片麻痺患者に対しても行いうる治療的介入であり、確かにこれら二つの報告は重症患者に対する有効性をも示唆している。ニューロフィードバックは、まだまだ限られた施設でしか行えないものであるが、重症患者に対する新たな治療的介入になりうるであろう。

### 再生医療

脳梗塞患者に対する再生医療が、ついに本邦でも臨床の場で行われ始めている。脳卒中後遺症に対する再生医療によって、新しい脳組織が生着して structural reorganization がもたらされることは間違いない。しかしながら、この新しい脳組織を最大限に機能させるためには、すなわち新たな神経ネットワークを構築して functional reorganization をもたらすためには、再生医療に行き届いてのリハビリ訓練の提供が必要不可欠であると考えられる。本邦における再生医療の現状として、Honmouらは、亜急性期にある脳梗塞患者を対象として、自家骨髄間葉系幹細胞の投与を試みた。彼らは、患者自身の腸骨から採取された骨髄液を専用の施設で培養して、骨髄間葉系幹細胞の数を約  $1 \times 10^8$  個まで増してからそれを末梢静脈内に点滴静注したが、これによって神経症状の回復が促された<sup>26)</sup>。Taguchiらは、発症後早期にある心原性脳塞栓症患者に対して、患者自らの骨髄液から培養された骨髄単核球を投与したが、それによって比較的重症度の高い患者においても神経機能回復を促すことができた<sup>27)</sup>。基礎研究として Okiらは、ヒト iPS 細胞を神経幹細胞に分化させそれを脳梗塞モデル動物に移植したところ、それが電気生理学的にも成熟した神経細胞に分化したことを確認した<sup>28)</sup>。再生医療に関連してのリハビリ医療は、まだまだ未知の領域ではあるが、今後その重要性が高まることは間違いない。

### その他

脳卒中後の上下肢痙縮に対しては、2010年に本邦での使用が承認された A 型ボツリヌス毒素治療が広まってきている。これの注射投与のみでも痙縮と受動的動作 (関節可動域) の

改善は十分に期待できるが、能動的動作の改善をもたらすためにはボツリヌス毒素治療とリハビリ訓練を併用するのがよい<sup>29)</sup>。ただし、現状の本邦での使用量上限 (上肢痙縮と下肢痙縮を合わせて、最大で 360 単位) では、十分な効果がみられない患者が少なからず存在することが課題であろう。

視床痛に代表される脳卒中後の中枢性疼痛に対しては、プレガバリンの投与が推奨されているが、施設によっては脊髄電気刺激療法 (Spinal Cord Stimulation)、大脳皮質運動野刺激術 (Motor Cortex Stimulation) も行われている<sup>30)31)</sup>。rTMS が難治性疼痛に有効との報告もあるが、その効果の持続性については、いまだ議論の余地を残している<sup>32)</sup>。

脳卒中後に生じる記憶障害、注意障害、社会的行動障害などの高次脳機能障害は、広く認知されるようになっており、本邦では行政を含めたうえで様々な取り組みがなされている。しかしながら、脳卒中後うつおよびアパシーについては、いまだ過小評価されている感も否めない。今後は、うつやアパシーを的確に診断し、機を逸することなくそれらに対する投薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬など) を試みるのがよい<sup>33)</sup>。

2014年の道路交通法改正以後、医療者が脳卒中患者の自動車運転再開に関わる機会は増えてきている。脳卒中患者は、運動機能障害 (片麻痺など) のみならず、感覚機能障害 (視野障害など) や高次脳機能障害 (注意障害、半側空間無視など) も呈するため、運転再開の可否については慎重に判断すべきである<sup>34)</sup>。しかしながら、現状としては、それを的確に判定するための基準が統一されておらず、運転再開を目的としたリハビリ訓練プログラムも確立されていないことが課題であろう。

### おわりに

本邦の場合、リハビリ訓練を提供することで得られる収益は、その提供時間 (提供した訓練単位数) によってのみ決定されており、リハビリ訓練の内容によって収益に差が生じることはない。しかしながら、本稿で紹介したごとの先駆的なリハビリ訓練を導入することで、脳卒中患者の機能予後がさらに改善することが大きく期待され、大局的には様々なメリット (脳卒中患者の在院日数の短縮、患者の社会復帰率の向上、患者介護にかかる経済的かつ時間的負担の削減など) が得られるものと予測される。私見とはなるが、本邦の脳卒中リハビリ医療は、質・量ともに世界でも有数のもののひとつである。そして、脳卒中リハビリの臨床研究についても、本稿で述べてきたごとの間違いなく世界をリードしている。よって、本邦の脳卒中リハビリの専門家こそが、革新的なコンセプトおよび治療的介入を積極的に取り入れ、そのさらなる発展に尽力していくべきである。

※著者に本論文に関連し、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) 角田 亘. これからの脳血管障害急性期リハビリテーション. *Jpn J Rehabil Med* 2019;56:492-497.
- 2) AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilization within 24h of stroke onset (AVERT): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386:46-55.
- 3) Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology* 2016;86:2138-2145.
- 4) Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. *N Engl J Med* 2017;376:2437-2447.
- 5) Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, et al. Very early versus delayed rehabilitation for acute ischemic stroke patients with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a nationwide retrospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:41-48.
- 6) Carmichael ST, Archibeque I, Luke L, et al. Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri-infarct cortex. *Exp Neurol* 2005;193:291-311.
- 7) 角田 亘, 安保雅博. 脳卒中後遺症に対する経頭蓋磁気刺激. *脳卒中* 2016;38:340-345.
- 8) Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-2206.
- 9) Kakuda W, Abo M, Sasanuma J, et al. Combination protocol of low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for post-stroke upper limb hemiparesis: a 6-year experience of more than 1,700 Japanese patients. *Transl Stroke Res* 2016;7:172-179.
- 10) Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:345-355.
- 11) Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:413-418.
- 12) Scheidtmann K, Fries W, Muller F, et al. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001;358:787-790.
- 13) Seniow J, Litwin M, Litwin T, et al. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci* 2009;283:214-218.
- 14) Ford GA, Bhakta BB, Cozens A. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:530-538.
- 15) Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123-130.
- 16) Martinsson L, Wahlgren NG. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* 2003;34:475-481.
- 17) Tardy J, Pariente J, Leger A, et al. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *NeuroImage* 2006;33:913-922.
- 18) Engelter ST, Frank M, Lyrer PA, et al. Safety of pharmacological augmentation of stroke rehabilitation. *Eur Neurol* 2010;64:325-330.
- 19) Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke. *Stroke* 2018;49:2789-2792.
- 20) Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with concurrent upper limb repetitive task practice for poststroke motor recovery: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:198-2005.
- 21) 才藤栄一, 平野 哲, 田辺茂雄ら. 運動学習と歩行練習ロボット 片麻痺の歩行再建. *Jpn J Rehabil Med* 2016;53:27-34.
- 22) 平野 哲, 才藤栄一, 角田哲也ら. 歩行練習アシスト(GEAR)と運動学習. *Jpn J Rehabil Med* 2017;54:9-13.
- 23) Ogata T, Abe H, Samura K, et al. Hybrid assistive limb (HAL) rehabilitation in patients with acute hemorrhagic stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55:901-906.
- 24) Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims. *Stroke* 2013;44:1091-1098.
- 25) Ono T, Shindo K, Kawashima K, et al. Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. *Frontiers in Neuroengineering* 2014;7:19.
- 26) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011;134:1790-1807.
- 27) Taguchi A, Sakai C, Soma T, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke: phase 1/2a clinical trial in a homogeneous group of stroke patients. *Stem Cells Dev* 2015;24:2207-2218.
- 28) Oki K, Tatarishvili J, Wood J, et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells* 2012;30:1120-1133.
- 29) Takekawa T, Kakuda W, Taguchi K, et al. Botulinum toxin type A injection, followed by home-based functional training for upper limb hemiparesis after stroke. *Int J Rehabil Res* 2012;35:146-152.
- 30) Tanei T, Kajita Y, Takebayashi S, et al. Predictive factors associated with pain relief of spinal cord stimulation for central post-stroke pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019;59:213-221.
- 31) Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008;70:2329-2337.
- 32) Klein MM, Treister R, Raji T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain* 2015;156:1601-1614.
- 33) 小林祥泰. 脳卒中後アパシーと血管性認知症. 高次脳機能研究 2014;34:1-8.
- 34) 渡邊 修. 脳卒中・脳外傷者に対する自動車運転の指導. 医学のあゆみ 2018;266:145-149.

**Abstract****Future directions of stroke rehabilitation**Wataru Kakuda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Rehabilitation Medicine, International University of Health and Welfare School of Medicine

Recently, in the field of stroke rehabilitation, some novel concepts and therapeutic interventions have been proposed. It seems that earlier mobilization for acute stroke patients could lead to better functional outcome. In addition, neural plasticity during acute phase of stroke is enhanced, which means that this phase of stroke could be the period when the patients are likely to respond to rehabilitation training. In the future, acute rehabilitation should be aggressively provided in stroke centers in Japan. Some interventions such as non-invasive brain stimulation, centrally-acting drugs and vagus nerve stimulation have been reported to enhance neural plasticity. If these interventions are introduced combined with rehabilitation training, compensatory mechanism for impaired neurological function could be facilitated, leading to further functional recovery. Some robotic devices to support joint movements of the limbs externally have been developed. Robot-assisted rehabilitation can improve the efficacy of rehabilitation training, especially when applied for gait training. Neurofeedback is a sophisticated training system applying real-time monitoring of brain activity with the use of functional neuroimaging. Neurofeedback can be introduced in order to remedy motor imagery of stroke patients even if motor function is severely impaired. Regenerative therapy is a promising therapeutic intervention and some institutions in Japan have already started to introduce this therapy for stroke patients. It is proposed that rehabilitation training should be provided following the introduction of regenerative therapy so that structural reorganization caused by the therapy could lead to beneficial functional reorganization of the damaged brain. With the aim of improving active motor functions of hemiparetic limbs, botulinum toxin injection for limb spasticity after stroke should be combined with rehabilitation training. If these concepts and interventions are introduced aggressively and more widely for stroke patients, it is expected that functional outcome of such patients could be generally improved.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:181-186)

**Key words:** stroke, rehabilitation, brain plasticity, robot-assisted rehabilitation, neurofeedback

---