

Japanese Journal of **Stimulation** *Therapy*

*What is rehabilitation medicine?
We think the word rehabilitation is often heard not only in the medical world but in terms of welfare and the general community. Rehabilitation means recovery for the disabled. The range of recovery involves physical, mental, social, occupational and economic abilities. During recovery, rehabilitation medicine targets treatment of the disabled state, particularly on physical side. Consequently, the work in our department can be summarized as treatment and preventive medicine to minimize the disabled state and maximize residual abilities. Briefly, our mission is to treat and support patients from the medical side to enable them to lead the most fulfilling lives as humans by reducing the disabled state as much as possible and by stimulating the abilities of patients to the utmost.*

*Medical treatment for the reconstruction of lives —
The ability to live is important for humans*



COVID-19 後遺症に対する反復性経頭蓋磁気刺激治療の有効性と認知機能の推移

増田 景太¹⁾, 佐々木 信幸²⁾, 殷 祥洙¹⁾, 秋山 雄太¹⁾, 服部 皓大¹⁾, 村田 貴哉¹⁾

JSTS2024;6(1):

要旨: COVID-19 後遺症(Long COVID)の中でもブレインフォグ, 倦怠感, 記憶力低下, 集中力低下, 意欲低下といった認知機能症状を呈し, 日常生活や社会生活に支障をきたすことがある. 一度症状が軽快しても, 負荷量が高いと症状を再燃する疲労性倦怠感(Post-exertional malaise)を引き起こすことがあるため, 円滑な社会復帰を目指すためには段階的な復帰計画が必要である. Long COVID の認知機能症状を有した 24 名に対し, 反復性経頭蓋磁気刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation)治療の有効性が推察された. 認知機能の検査結果は有意差を認め, 自覚症状の改善から日常生活や社会生活に向けた復帰の後押しに繋がった.

keyword: Long COVID, 反復性経頭蓋磁気刺激, 認知機能症状, リハビリテーション

I. はじめに

新型コロナウイルス感染症(coronavirus infectious disease, emerged in 2019: COVID-19)¹⁾は severe acute respiratory syndrome coronavirus2(SARS-Cov-2)を原因とする呼吸器感染症であり, 2019 年末に中国で発生し世界的なパンデミックを引き起こした.

COVID-19 が引き起こす症状は急性期の呼吸器症状だけに留まらず, 症状が寛解した後にも, 数ヶ月から数年にわたって後遺症(Long COVID)を引き起こす. 特にブレインフォグは後遺症の中でもメジャーな症状であり, 脳に霧がかかるような感じ, 非常に強い倦怠感, 自発性の低下, 思考力の低下, 集中力の低下, 認知障害などの症状をいう. ブレインフォグの成因はわからず確立した治療はない. 倦怠感, 記憶力低下, 集中力低下, 意欲低下といった認知機能症状¹⁾は, 日常生活や社会生活に支障をきたす. 近年, COVID-19 後の認知機能や精神機能に対し, 反復経頭蓋磁気刺激(Repetitive

transcranial magnetic stimulation: rTMS)が有効である可能性の報告が散見される^{2,3)}.

当院でも LongCOVID 患者に対する rTMS を行っており, その有効性が推察されたので, 認知機能の推移について報告する. また, 治療効果をもとにリハビリテーションの展望としてセラピストの関わり方についても検討する.

II. 方法

対象者と方法

対象は 2022 年 5 月 1 日~2023 年 12 月 31 日に当院を受診したブレインフォグを呈する Long COVID 患者である. そのうち, 選択基準を①年齢が 16 歳~68 歳で, ②認知機能症状が COVID-19 感染後 2 ヶ月以上持続し, ③rTMS 施行に同意され rTMS を 10 回完遂した患者を選択した. また, ①感染前から精神疾患や認知機能障害を有す者, ②治療歴を有す者は除外した. なお, 脳・脊髄・神経筋疾患歴および手術歴がある者, 頭蓋内金属物・心臓ペースメーカーを有す者, 発症後含め 1 年以内のてんかん発作歴がある者は, rTMS 施行自体の除外基準に抵触するためとも含まれない. 研究期間中に当院を受診した Long COVID 患

2024 年 12 月 26 日受理.

本稿は第 6 回日本スティミュレーションセラピー学会学術大会(2024 年 10 月 4 日)において一般口演として発表した.

1) 湖山リハビリテーション病院リハビリテーション
〒417-0801 静岡県富士市大淵 405-25

2) 聖マリアンナ医科大学病院リハビリテーション医学講座
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

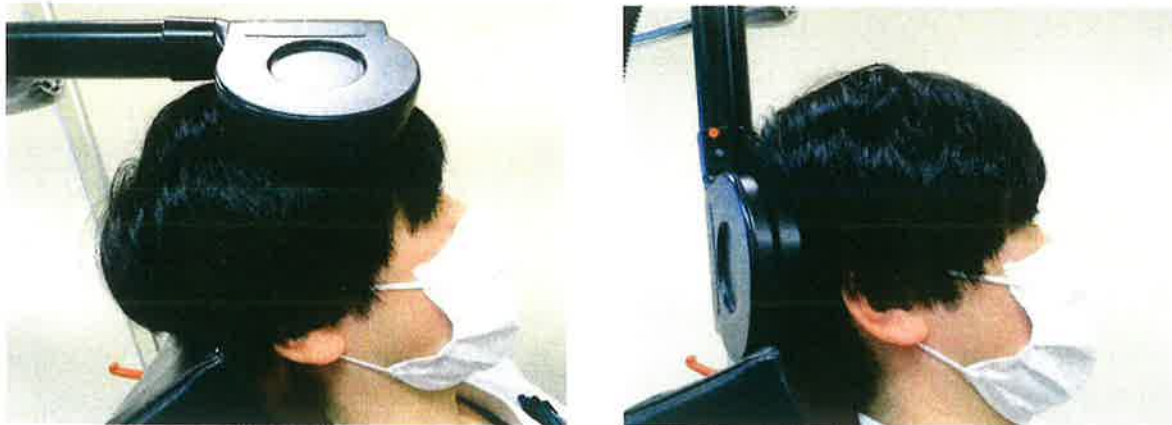


図1:rTMS照射部位(左:前頭葉, 右:後頭葉)

者で選択基準・除外基準を満たした 38 名を対象とした。

rTMS は隔離された個室で, MagPro R30 (Mag Venture 社製), ダブル・コイルを使用し実施した。全例 I-IMP Single Photo Emission Computed Tomography (IMP-SPECT) を施行し, 共通して脳血流低下傾向を示す後頭葉と前頭葉を刺激部位とした。後頭葉の刺激部位は外耳孔から orbitomeatal line (OM ライン) に対して 135 度上方の後頭部の正中線上, 前頭葉の刺激部位は外耳孔から OM ラインに対して 45 度上方の前額部の正中

線上に定めた⁴⁾。刺激強度は運動閾値の 80% とし, 刺激頻度は高頻度 10Hz, 刺激回数は後頭葉と前頭葉の 2 か所に各 1200 発ずつに設定した(図 1)。1 回の治療的介入で計 2400 発の rTMS を週に 1 回行い, 10 回で合計 24000 発実施した⁵⁾。評価として, ウェクスラー成人知能検査第4版(Wechsler Adult Intelligence Scale-4th edition: WAIS-IV)を個室で行い, 倦怠感について簡易倦怠感尺度(brief fatigue inventory: BFI)⁶⁾, 自発性低下についてアパシースケール(apathy scale: AS)をアンケート形式にて治療前後に実施した。

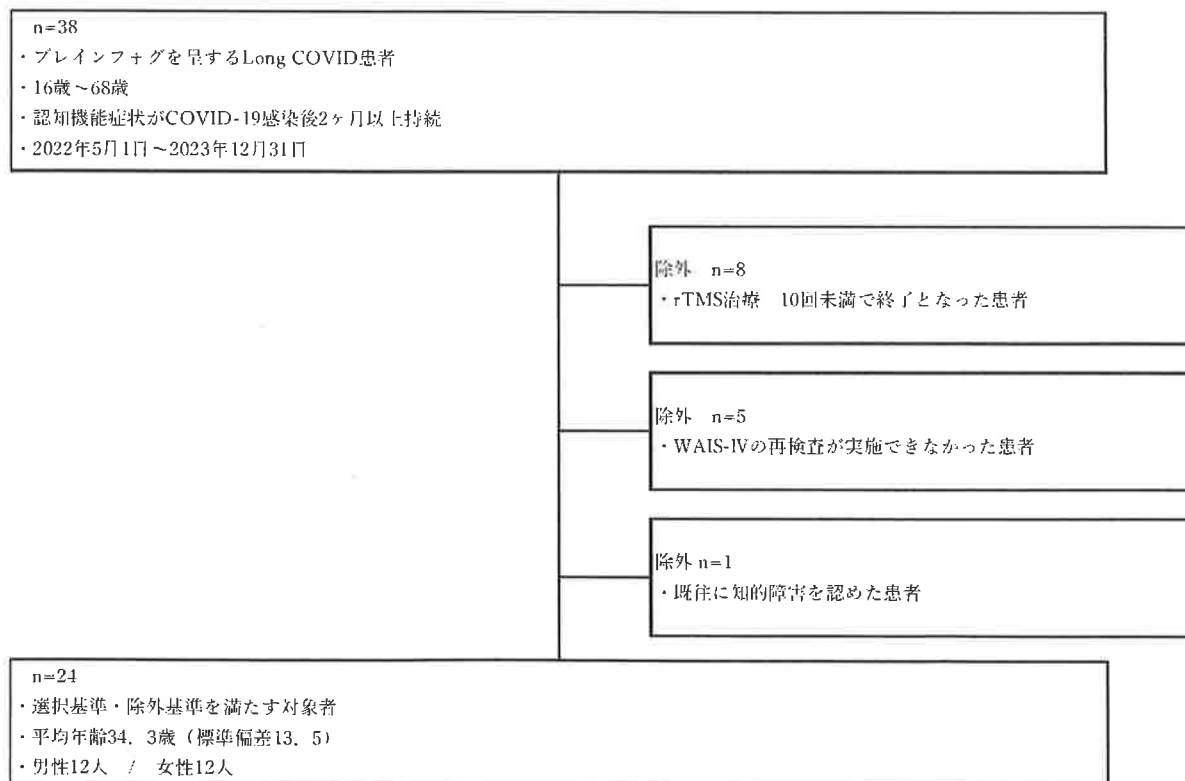


図2. 対象患者の選択フローチャート

性別	男/女	12/12
年齢		34.4(13.8)
罹患後日数		253.4(193.8)
入院歴	有/無	0/24
ICU入院	有/無	0/24
治療日数		98.9(26.1)
平均値(標準偏差)		
ICU(Intensive care unit)		
表1. 対象の諸元		

対象の治療前後における認知機能症状の推移を統計学的に比較した。すべての統計解析には EZR7) を使用した。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである。WAIS-IV と BFI, AS については Bonferroni 法によって有意水準を 1% に調整した Wilcoxon 符号順位検定を行った。本研究は当院倫理委員会承認番号 2024-7 で承認された。

Ⅲ. 結果

・WAIS-IV・BFI ならびに AS の変化

図2に示すように rTMS 治療を 10 回未満で終了の患者, WAIS-IV の再検査が未実施の患者, 既往に知的障害を認める患者を除外した 24 名を対象とした緒言を表 1 に示す。男女比は男性 12 人/女性 12 人。平均年齢は 34.3 (標準偏差 13.5) 歳, 罹患期間は 253.4 日 (標準偏差 193.8), 治療前における症状はブレインフォグ, 倦怠感, 記憶力の低下等が主であった。

24 名の性別, 年齢, 初回検査から再検査までの日数, ならびに治療開始前と 10 回の rTMS 終了時に再検査された WAIS-IV の各指標の結果を表 2 に示す。加えて, WAIS-IV の治療前後の比較を表 3 に示す。また, BFI と AS の比較結果を図 3 に示す。

WAIS-IV での認知機能は, 24 例の平均値では各指数で有意な改善を認めたが, FSIQ や PSI

	性別	年齢	経過日数	FSIQ		VCI		PRI		WMI		PSI	
				治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
1	女	36	105	83 (13)	91 (27)	83 (13)	85 (16)	89 (23)	85 (16)	82 (12)	100 (50)	90 (25)	108 (70)
2	男	27	126	124 (95)	134 (99)	132 (98)	132 (98)	120 (91)	130 (98)	106 (66)	114 (82)	114 (82)	130 (98)
3	男	45	77	116 (86)	122 (93)	115 (84)	126 (96)	124 (95)	128 (97)	100 (50)	103 (58)	111 (77)	105 (63)
4	男	41	118	108 (70)	119 (90)	112 (79)	119 (90)	103 (58)	118 (88)	109 (73)	128 (97)	99 (47)	96 (36)
5	女	44	92	69 (2)	84 (14)	75 (5)	81 (10)	73 (4)	89 (23)	74 (4)	88 (21)	77 (6)	93 (32)
6	女	61	63	103 (58)	103 (58)	113 (81)	122 (93)	103 (58)	89 (23)	91 (27)	100 (50)	93 (32)	90 (25)
7	女	16	77	113 (81)	118 (88)	110 (75)	117 (87)	112 (79)	118 (88)	103 (58)	109 (73)	118 (88)	114 (82)
8	女	23	77	67 (1)	78 (7)	75 (5)	75 (5)	68 (2)	82 (12)	71 (3)	79 (8)	82 (12)	93 (32)
9	男	21	77	107 (68)	125 (95)	115 (84)	126 (96)	91 (27)	109 (73)	119 (90)	128 (97)	93 (32)	118 (88)
10	男	24	98	103 (58)	107 (68)	113 (81)	122 (73)	91 (27)	89 (23)	97 (42)	100 (50)	102 (55)	102 (55)
11	男	18	77	120 (91)	136 (99)	128 (97)	143 (99.8)	116 (86)	130 (98)	117 (87)	122 (93)	99 (47)	114 (82)
12	男	30	91	88 (21)	98 (45)	88 (21)	81 (10)	89 (23)	105 (63)	91 (27)	100 (50)	96 (39)	111 (77)
13	男	17	84	102 (55)	94 (34)	104 (61)	81 (10)	101 (53)	105 (63)	106 (66)	103 (58)	87 (19)	93 (32)
14	女	39	98	100 (50)	113 (81)	102 (55)	113 (81)	99 (47)	109 (73)	112 (79)	119 (90)	85 (16)	99 (47)
15	男	44	133	94 (34)	111 (77)	112 (79)	122 (93)	78 (7)	101 (53)	97 (42)	103 (58)	99 (47)	105 (63)
16	男	27	154	67 (1)	72 (3)	74 (4)	70 (2)	68 (2)	80 (9)	79 (8)	88 (21)	75 (5)	75 (5)
17	男	68	127	114 (82)	127 (96)	136 (99)	144 (99.8)	91 (27)	120 (91)	106 (66)	109 (73)	108 (70)	105 (63)
18	女	45	77	101 (53)	98 (45)	104 (61)	108 (70)	105 (63)	103 (58)	114 (82)	109 (73)	75 (5)	71 (3)
19	男	34	140	117 (87)	121 (92)	121 (92)	132 (98)	128 (97)	128 (97)	97 (42)	97 (42)	102 (55)	99 (47)
20	女	18	70	100 (50)	108 (70)	102 (55)	100 (50)	97 (42)	101 (53)	112 (79)	141 (99.7)	87 (19)	85 (16)
21	女	32	70	81 (10)	82 (12)	85 (16)	88 (21)	84 (14)	87 (19)	91 (27)	85 (16)	79 (8)	82 (12)
22	女	47	105	109 (73)	119 (90)	117 (87)	132 (98)	91 (27)	97 (42)	112 (79)	117 (87)	111 (77)	118 (88)
23	女	23	140	117 (87)	125 (95)	121 (92)	130 (98)	116 (86)	126 (96)	122 (93)	106 (66)	93 (32)	111 (77)
24	女	44	98	107 (68)	118 (88)	98 (45)	115 (84)	118 (88)	118 (88)	100 (50)	109 (73)	99 (47)	118 (88)

* FSIQ : full-scale intelligence quotient, VCI : verbal comprehension index, PRI : perceptual reasoning index, WMI : working memory index, PSI : processing speed index

* FSIQ, VCI, PRI, WMI, PSI は得点 (パーセンタイル順位) で示す

* 経過日数は, 初回検査日から最終検査日までの日数

表2. 24例の性別, 年齢, 経過日数ならびに治療前後における WAIS-IV の合成得点

	治療前	治療後	P値
FSIQ	100.5(16.4)	108.5(17.6)	<0.01
VCI	105.6(17.5)	111.0(22.1)	<0.01
PRI	98.1(16.8)	106.1(16.1)	<0.01
WMI	100.3(13.7)	106.5(14.3)	<0.01
PSI	94.8(12.2)	101.5(14.3)	<0.01

表3.rTMS治療前後の各指標の平均値(標準偏差)とWilcoxon符号順位検定結果 $p=0.01$

の個別の指数では改善を認めない症例も存在していた。BFIとASに関しては、全て有意差が得られた。

・自覚症状の変化

24名の患者から得られた自覚症状について、問診を行い聴取した内容を図4に示す。全体の傾向として、24名中14名にブレインフォグを始めとした自覚症状の改善が認められた。一方で24名中6名に関しては症状が残存した、あるいは変化を認められなかった。また、24名中4名は一旦症状の改善が認められたものの、治療終了からおよそ一か月後の診察において、症状の再燃が認められ治療を再開した。

IV. 考察

本研究では統計的に有意な差が得られたが、全対象において一貫した改善が見られたわけ

ではなかった。検査で得られた得点は、受検者の「真の得点」に対する「推定値」であり、全検査結果には測定誤差が内在している点に留意すべきである。測定誤差を超えて得点が低下した症例も確認された。No.6, No.12, No.13, およびNo.23の患者である。これらの患者においては、介入の効果が十分に発揮されず、症状が再燃した可能性が示唆される。

ブレインフォグは、認知機能の低下や集中力の欠如、思考の鈍化などを特徴とする症状であり、様々な要因によって引き起こされると報告されているが明確な定義や説明は難しい⁸⁾。特に、Long COVIDに関連するブレインフォグは、前頭葉機能の低下やウイルス感染後の炎症が脳内に広がり、神経伝達に影響を与える神経炎症、あるいは脳への酸素供給が低下する血流障害などが関与していると考えられている。発生機序が十分に解明されておらず、有効な

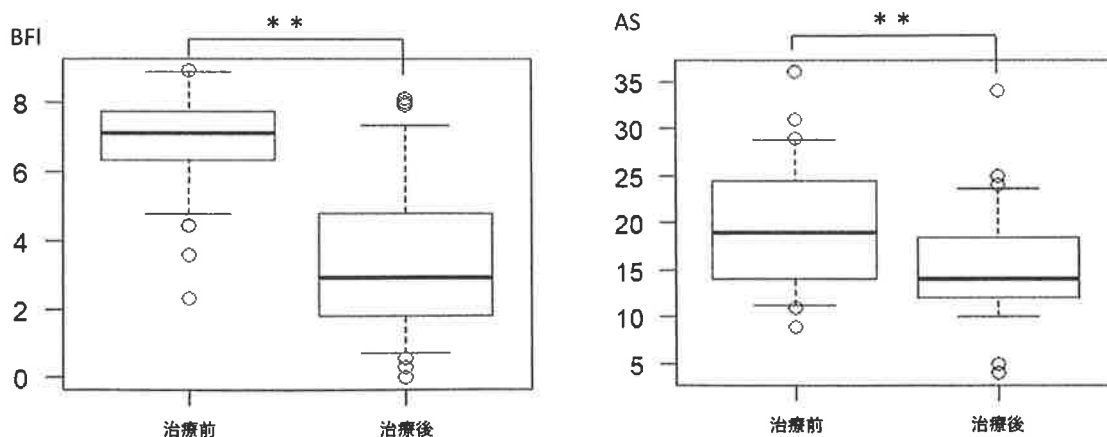


図3. BFIとASの治療前後の平均値(標準偏差), Wilcoxon符号順位検定結果 **: $p<0.01$

治療法が確立されていないため、患者の QOL を低下させる要因の1つとなっている⁹⁾。

前頭葉はワーキングメモリーや注意機能、動機づけに深く関与しており、患者の自覚症状とし

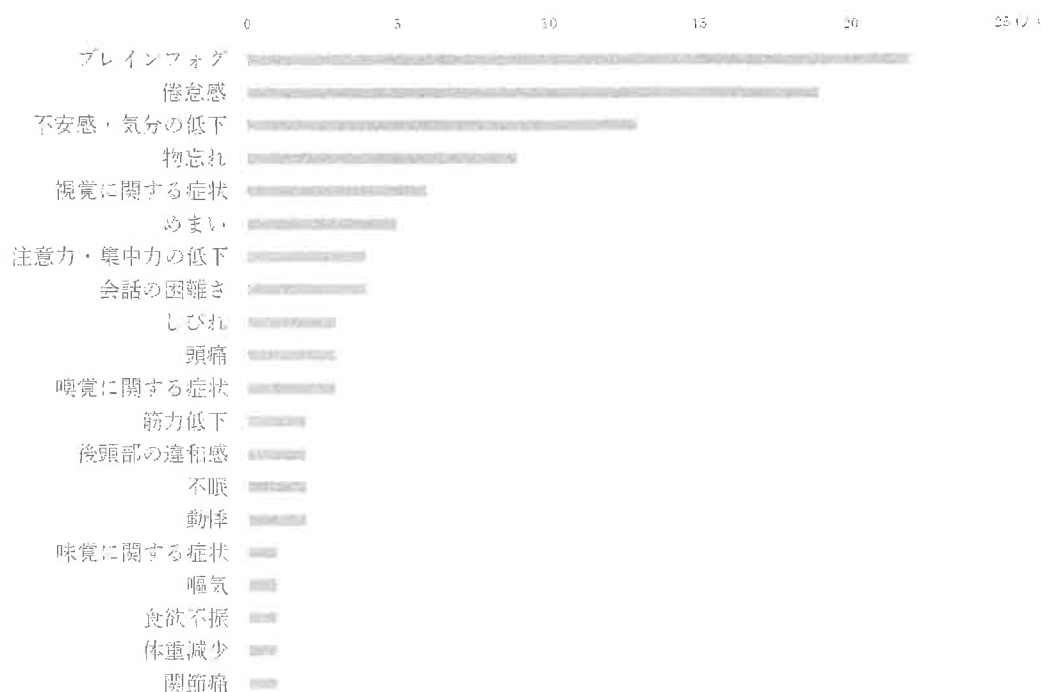


図4. 24名から聴取した主な自覚症状と頻度

また、Long COVID における倦怠感や疲労感 は、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Syndrom :ME/CFS)と類似性が報告されており¹⁰⁾、どちらも post-exertional malaise (PEM: 努力後倦怠感)を特徴とする¹¹⁾。PEM では、一旦症状が軽快しても、身体的・精神的な負荷がかかることで症状が再燃し、強い疲労感や認知機能の低下が再び現れる。このため、就業や就学が困難になる¹²⁾ケースが報告されている。

rTMS は、頭表に設置したコイルから脳局所に磁気を照射し、脳内で過電流を生成することで非侵襲的に大脳皮質の活動性を局所的に変化させる治療法である。うつ病や慢性疼痛、認知機能障害など様々な症状に対する有効性が報告されており、大脳皮質局所は 5Hz 以上の高頻度で刺激することで賦活することが可能となる。本研究では、IMP-SPECT で脳血流が低下している部位を特定した上で賦活する目的に照射している。前頭前野(特に背外側前頭前野、DLPFC)への刺激が、うつ病や慢性疼痛、認知機能障害の治療に有効であることが示されている。

て物忘れや意欲低下が報告されていた。また、前頭葉の血流低下が SPECT 検査で確認されたことから、機能低下が症状と関連している可能性が高いと考え、rTMS による神経活動の促進を図った。本研究では、前頭葉への rTMS 施行後、WAIS-IV のワーキングメモリー指標に有意な向上が見られ、また一部の患者では自覚症状(物忘れや学習困難)の軽減が報告された。これは、前頭葉の血流増加や神経回路の可塑性促進により改善した可能性が高い。特に DLPFC は作業記憶を担う神経ネットワークの中心であり、その活性化が直接的な効果をもたらしたと考えられる。本研究で認められた疲労感の軽減効果は、rTMS による前頭葉機能の改善、脳血流の改善など、複数のメカニズムが相互に作用した結果と考えられる。これにより、rTMS は慢性的な疲労感の軽減に有効な治療法となる可能性がある。

一方、Long COVID における症状の中に、視覚症状を訴える患者が多いことも報告されている。本研究においても、対象患者では SPECT で後頭葉の血流低下が認められた。後頭葉は視覚情報処理や空間認識に重要な役割を果た

している。視覚情報処理に関する認知機能低下(例:文字が頭に入らない,目の疲労,光過敏)や,WAIS-IVの「知覚推理」の合成得点において低下が認められたことから,後頭葉への刺激による視覚認知機能の改善を期待した。後頭葉へのrTMS施行後,治療後の患者の主観的变化として「頭がスッキリした」「文字が見やすい」などの反応が得られた。

WAIS-IVの「知覚推理」の合成得点において向上が確認されたものの,視覚処理関連の自覚症状(例:光過敏や目の疲れやすさ)の改善には個人差を認めた。後頭葉単独で視覚認知機能が決定されるわけではなく,側頭葉や頭頂葉との相互作用が重要である。特に視覚情報の意味処理(例:文字認識)は後頭葉-側頭葉ネットワークが関与しており,後頭葉刺激単独では限定的な効果しか得られなかった可能性がある。

本研究にはいくつかの制限がある。第一に对照群を設けない観察研究であり,プラセボ効果や自然軽快の可能性があるため,対象群を含む介入研究や,異なる治療法との比較研究が必須である。第二に刺激部位の整合性については検討の余地がある。この研究では選定した2か所の部位にrTMSを行い改善したが,脳血流低下部位や症状に応じた治療部位の変更も必要となる。第三に刺激頻度や総治療回数の問題がある。これら三点を含めrTMSの有効性や最適な適応条件を明確にしていきたい。また,WAIS-IVの制限として,再検査まで通常1~2年の間隔を空けなければ学習効果を及ぼす可能性がある¹³⁾。当院での結果も繰り返し検査を施行したことによる学習効果の影響も否定できない。認知機能検査として,各患者に共通して実施した評価はWAIS-IVであった。今後は症状に合わせた評価法を用いていきたい。治療に差が出ないように認知機能検査の統一や症状の度合いに応じたクラスター分類,改善の有無に応じて群を分けて影響因子等の追及が重要な検討事項である。

なお,佐々木の先行研究ではrTMS前後でブレインフォグやWAIS-IVの改善傾向が認められており¹⁴⁾,有害事象は認められない²⁾と報

告がある。本研究における施行で有害事象は認められず,同様の症状改善が得られた。Long COVIDやME/CFSにおけるブレインフォグに対するrTMSの有効性を証明するためには,更なる臨床研究が必要であるが,非侵襲的で副作用が少ない治療法として,rTMSは有望な選択肢の一つとなる可能性がある。

我々が今回の治療を通じて感じたことは,Long COVIDのrTMS治療は「チームで行うリハビリテーション医療」である。後遺症の苦悩や不安感は検査結果や数値だけでは計り知れない。目に見えない患者の不安感に寄り添うことも,治療の一環である。また,症状に対しての身体的負荷や精神的負荷を減らすために適切な負荷量を設定し,段階的な復帰計画は症状の緩和・治療を円滑に進めるための重要なサポートとなる。そこにセラピストとしての役割があるのではないだろうか。

V. 結語

Long COVIDに対するrTMS治療は認知機能症状の改善に安全かつ有効と考えられた。しかし,WAIS-IVの値は良くなったが,ブレインフォグが改善されたことを示す指標が不足していることも頭に入れておかなければならない。今後はセラピストとしての役割についても再度検討していきたい。

VI. 文献

- 1) 佐々木信幸. 新型コロナウイルス感染症とリハビリテーション医療コロナ後遺症(Long COVID)におけるブレインフォグと社会復帰. Journal of CLINICAL REHABILITATION Vol. 31 No. 14 2022. 12:1418-1423
- 2) 佐々木信幸. Long COVID に伴うブレインフォグと反復性経頭蓋磁気刺激(rTMS)を用いた治療的介入. Jpn J Rehabil Med 2022;59:277-284
- 3) 小口芳世. 新型コロナウイルス感染後の精神医学的後遺症 聖マリアンナ医科大学雑誌 2024; 51, (Suppl);181-184
- 4) Sasaki N, Yamatoku M, Tsuchida T, et al.: Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long coronavirus disease 2019 with fatigue and cognitive dysfunction. Prog Rehabil Med, 8: 20230004, 2023
- 5) 安保雅博, 角田亘, 佐々木信幸, et al. . rTMS 治療とリハビリテーション医療新興医学出版社. 2024. 117-125
- 6) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, Mendoza TR, Hosaka T, Cleeland CS, Uchitomi Y. Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. J Pain Symptom Manage. 2003 Feb; 25(2):106-17.
- 7) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452-8.
- 8) 石田慶士. COVID-19 の後遺症「ブレインフォグ」が生じるメカニズム. ファルマシア Vol.59 No.5 2023
- 9) 野崎一郎, 小野賢二郎. Long COVID と神経症状. 血栓止血誌 2023;33(4):421-425
- 10) Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. Medicina(Kaunas) 57:418, 2021
- 11) Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, Walitt B. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Neurol 2020;11:1025
- 12) 平畑光一. Long COVID の実態と病態解明の進歩. 日本内科学会雑誌 111 2022;2239-2244
- 13) David Wechsler. 日本版 WAIS-IV 刊行委員会訳 編日本版 WAIS-IV 成人知能検査実施・採点マニュアル 日本文化科学社, 2018:7-8
- 14) 佐々木信幸. COVID-19 後遺症に対するリハビリテーション治療. Jpn J Rehabil Med 2023;60:121-128

Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for COVID-19 Sequelae and Cognitive Function

Keita Masuda¹⁾, Nobuyuki Sasaki²⁾, Sangsoo Eun¹⁾, Yuta Akiyama¹⁾
Akihiro Hattori¹⁾, Takaya Murata¹⁾

1) Koyama Rehabilitation Hospital, Department of Rehabilitation

2) St. Marianna University School of Medicine, Department of Rehabilitation Medicine

Among the sequelae of COVID-19 (Long COVID), cognitive symptoms such as brain fog, fatigue, poor memory, poor concentration, and poor motivation may interfere with daily life and social activities. A stepwise return-to-work plan is necessary to ensure a smooth return to society. 24 patients with cognitive symptoms of Long COVID were evaluated using repetitive transcranial magnetic stimulation (RT-MS). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) treatment was estimated in 24 patients with cognitive symptoms of long COVID. The results of the cognitive function tests showed significant differences, and the improvement in subjective symptoms led to a boost in the patients' return to daily life and social activities.

keyword : Long COVID, repetitive transcranial magnetic stimulation, cognitive dysfunction, rehabilitation