

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：34605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13080

研究課題名(和文)化学療法誘発性末梢神経障害に対する確率共鳴を利用したリハビリテーション開発と検証

研究課題名(英文) Rehabilitation with stochastic resonance for chemotherapy induced peripheral neuropathy

研究代表者

大住 倫弘 (Osumi, Michihiro)

畿央大学・健康科学部・准教授

研究者番号：70742485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法誘発性末梢神経障害(chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN)では、手指つまみ動作のスムーズさが損なわれていることを明らかにした。具体的には、CIPNを有する症例では、手指の筋に過剰な出力が認められ、手指のスムーズさが欠けた運動制御となっていることを明らかにした。加えて、本研究では、確率共鳴が手指巧緻性を向上させるという結果も得られた。ヒトの手指巧緻性は単なる筋出力だけで構成されておらず、体性感覚フィードバック情報に基づく誤差修正プロセスが重要で、確率共鳴を利用した体性感覚の強化によって手指巧緻性が向上することが明らかにされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

確率共鳴現象を利用することが化学療法誘発性末梢神経障害(chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN)によって低下した体性感覚機能を改善させるだけでなく、手指の巧緻運動も改善させることが明らかになり、これをリハビリテーションへ応用することが直接的にがんサバイバーの生活の質や復職を支援するであろう。

研究成果の概要(英文)：Kinematic analysis revealed the impaired smoothness of grasp movements in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). In addition, the present study shows that stochastic resonance improved hand dexterity. These results indicated that human hand dexterity could be improved using stochastic resonance which enhancing somatosensory systems.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害 確率共鳴

1. 研究開始当初の背景

近年の集学的がん治療によって、抗がん剤による化学療法は手術療法や放射線療法と並んで重要な役割を担っている。しかし、がん化学療法によって化学療法誘発性末梢神経障害 (chemotherapy induced peripheral neuropathy: CIPN) と呼ばれる手袋靴下型の末梢神経障害が 30-70% の頻度で生じ、手指巧緻障害、手足筋力低下と歩行・バランス障害、体性感覚鈍麻、痛覚過敏、痺れ (dysesthesia) のためにがん患者やがんサバイバーの QOL や就労が著しく阻害される。そのため、CIPN に対するリハビリテーションの必要性は極めて高い。しかしながら、過去に報告されているリハビリテーションは、有酸素運動や筋力トレーニングなどの一般的なものとどまっており、とて CIPN の特徴を加味したものとは言い難いのが現状である。CIPN では、手足の筋力低下だけでなく、感覚鈍麻・痺れ・痛みも併発していることが特徴的であり、「服のボタンをとめる」、「不整地を歩く」などの体性感覚を手掛かりにした運動制御が困難になりやすいことが特徴とされている。特に、痛覚過敏と体性感覚鈍麻の併存によって手指の巧緻性が損なわれることが多いため、痛みを誘発せずに体性感覚機能を強化していくことが必要である。そこで、我々は感覚閾値以下でも体性感覚機能を向上させ得る確率共鳴現象 (Stochastic resonance) に着目した。確率共鳴現象とは、ランダムな周波数ノイズを生体に付加すると、生体の末梢あるいは中枢神経系のリズム活動がノイズに重畳する形となり体性感覚の感度が高まる現象である。

2. 研究の目的

本研究では、CIPN に特徴づけられる手指巧緻運動の障害を臨床現場で簡便に定量評価できるシステムを構築し、それを評価尺度として用いて、確率共鳴による体性感覚の治療が CIPN 患者に特徴的な手指巧緻運動障害を改善させるのかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

3.1. [手指運動障害の定量的評価システムの構築] 従来の CIPN 患者における手足の運動障害の評価に関して、臨床現場では「小さい物を指先で操作することが難しいですか?」などの質問に患者自身が回答するという評価方法が用いられていた。このような評価方法は、患者の治療満足度などの主観に左右されやすいため、それを運動学および運動力学データで定量化することを試みた。手指運動の「空間制御」の定量評価については、CIPN 12 名と健常者 12 名に対して、30cm 前方にある直径 3cm の円柱ターゲットへ到達・把握運動を実施させ、その際の示指-母指間距離を 3 次元位置計測システムにて計測した。そして、得られた示指-母指間距離データを 3 階微分して得られる躍度を算出し、手指つまみ動作のスムーズさを定量化とした。手指運動の「力量制御」の定量評価については、ひずみゲージ式 3 軸力覚センサを用いて CIPN 23 名の手指の把持力調整を計測した。一般的に体性感覚が損なわれると、「過度な力量で物体を把持してしまう」という特徴が見出されることから、「過度な把持力」を体性感覚障害に由来する力量調整機能障害として分析した。そして、これらの運動学および運動力学データと臨床現場よく使われているペグボードのパフォーマンスデータとの関連も調べた。

3.2. [確率共鳴現象を利用したリハビリテーションの開発] まずは確率共鳴によって体性感覚機能が向上するのかを検証するべく、健常成人を対象に指先での触振動刺激検出 (tactile detection: TD) 課題を実施した。被験者に対して 100Hz の正弦波を 9 段階の振幅強度で無作為に 10 回ずつ与え (合計 90 回)、被験者は指先で触振動刺激を検出できた時のみフットスイッチで回答した。本実験で与えた 9 段階の振幅強度は、実験前に被験者ごと

に極限法にて規定した触振動覚閾値の 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200%とした。確率共鳴現象の有効性を検証するために、指の基節部に確率共鳴刺激 [ランダムノイズ振動刺激 (low pass: 500Hz)] を感覚検知閾値以下で付与しながら TD 課題を実施する条件 (確率共鳴条件) と、指の基節部には何も刺激を与えずに TD 課題を実施する条件 (コントロール条件) を設けた。被験者は上記の 2 条件を無作為に振り分けられた順に実施した。それぞれの被験者における TD 課題の成績を定量化するために、X 軸を TD 課題で用いた刺激強度、Y 軸を被験者が刺激を検出できた回数 (正答率) とし、それぞれの被験者のデータをプロットして、プロットされた座標点に対してロジスティック曲線を回帰させた。回帰させたロジスティック曲線から、50%の確率で検出できた刺激強度 (point of subjective equality: PSE) を算出し、確率共鳴条件とコントロール条件を比較した (paired t-test)。本研究での TD 課題は LabVIEW システム開発ソフトウェア (NATIONAL INSTRUMENTS) で作成し、振動刺激はピエゾアクチュエーターで付与した。その後、確率共鳴が手指運動制御を向上させることができるのかを健常高齢者で検証した。具体的には、地域在住の高齢者 15 名に対して、30cm 前方に設置された半径 5mm の筒状のターゲットを示指と母指で摘まむタスクを 10 回実施させた。この把握運動タスクを感覚閾値 60% (ノイズ 60%条件) および 120% (ノイズ 120%条件) のランダムノイズ振動刺激を付加する条件と、振動刺激を付加しない条件 (コントロール条件) の 3 条件を被験者によってランダムな順番で実施した。把握運動のスムーズさの定量化は、示指 - 拇指開口距離の時系列データの 3 階微分から得られる躍度 (Jerk) を運動距離と時間で正規化した数値を対数変換した値 (Log normalization jerk: LogNJ) を用いた。

4. 研究成果

4.1. [手指運動障害の定量的評価システムの構築] 手指運動の「空間制御」については、CIPN 群の躍度データはコントロール群と比較して有意に高くなっており、手指つまみ動作のスムーズが損なわれていることが運動学的に明らかとなった。また、これらの運動学的異常は、感覚障害および痺れの重症度と有意な相関関係が認められていたことから、体性感覚フィードバックの異常が手指つまみ動作を阻害している可能性が考えられた。この結果は、CIPN 患者の体性感覚機能がリハビリテーションで対象にすべきものの 1 つであることが改めて確認された。手指運動の「力量制御」については、物体を掴んだ時に過剰な力量が出力されていることが確認された。この過剰な力量はペグボードでのパフォーマンスデータと有意な相関関係にあり、これが臨床現場で観察される手指運動障害をもたらしている可能性が示唆された。つまり、縦断的なリハビリテーションによって力量調整が適正化されれば、実際の運動パフォーマンスが向上する可能性があるということである。

4.2. [確率共鳴現象を利用したリハビリテーションの開発] 確率共鳴条件での PSE は、コントロール条件よりも有意に低かった。この結果は、確率共鳴が触覚機能を向上させていることを意味している。従来の体性感覚リハビリテーションは、手指に異なる素材で刺激を与え、それらを識別させるプロセスが含まれているが、CIPN 患者には痛覚過敏が併存していることが多く、そのようなリハビリテーションによって余計に体性感覚システムを歪ませる可能性がある。それに対して、確率共鳴現象は感覚閾値以下で実施することに特徴があり、痛みを誘発することなく体性感覚機能を高めることができるため、確率共鳴を利用したリハビリテーション手段の意義は大きいと考える。加えて、本研究では、確率共鳴が高齢者の手指巧緻性を向上させるという結果も得られた。ヒトの手指巧緻性は単なる筋出力だけで構成されておらず、感覚フィードバック情報に基づく誤差修正プロセスが大いに含まれ、確率共鳴を利用した体性感覚システムの強化によって手指巧緻性が向上することが明らか

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 大住倫弘, 住谷昌彦, 大竹祐子, 森岡周	4. 巻 21
2. 論文標題 難治性疼痛のリハビリテーション研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 69-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nobusako S, Osumi M, Matsuo A, Fukuchi T, Nakai A, Zama T, Shimada S, Morioka S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Stochastic resonance improves visuomotor temporal integration in healthy young adults.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0209382.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大住倫弘, 佐藤剛介	4. 巻 35
2. 論文標題 疼痛に対する物理療法の臨床実践	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 理学療法	6. 最初と最後の頁 592-600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nobusako S, Osumi M, Matsuo A, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Subthreshold Vibrotactile Noise Stimulation Immediately Improves Manual Dexterity in a Child With Developmental Coordination Disorder: A Single-Case Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00717	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osumi Michihiro, Sumitani Masahiko, Otake Yuko, Nishi Yuki, Nobusako Satoshi, Morioka Shu	4. 巻 241
2. 論文標題 Influence of vibrotactile random noise on the smoothness of the grasp movement in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 407 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-022-06532-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大住倫弘, 西祐樹, 住谷昌彦, 森岡周
2. 発表標題 感覚閾値以下のランダムノイズ振動刺激が触覚機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第51回日本理学療法学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大住倫弘, 西祐樹, 住谷昌彦, 森岡周
2. 発表標題 ランダムノイズ振動刺激が高齢者の手指巧緻性を改善させる
3. 学会等名 第25回日本物理療法学会学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大住倫弘, 住谷昌彦, 阿部博昭, 大竹祐子, 森岡 周
2. 発表標題 化学療法誘発性末梢神経障害が手指つまみ動作のスムーズさを阻害する - 運動学的分析を用いて -
3. 学会等名 第2回がん理学療法カンファレンス
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	住谷 昌彦 (Sumitani Masahiko)	東京大学・医学部付属病院・准教授	
研究協力者	大竹 祐子 (Otake Yuko)	東都大学・理学療法学科・准教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------