

平成 23 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20700420  
 研究課題名（和文）脳波解析と反復経頭蓋磁気刺激によるブレイン・マシンインターフェイスモデルの開発  
 研究課題名（英文）Development of Brain-Machine Interface model by using analysis of EEG and rTMS  
 研究代表者  
 竹内 直行 (TAKEUCHI NAOYUKI)  
 北海道大学・北海道大学病院・医員  
 研究者番号：10374498

研究成果の概要（和文）：反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を用い、抑制機能を低下させ可塑性の誘導を引き出す脳卒中後運動麻痺の治療法を開発した。電気生理学的研究手法による検討から、障害側一次運動野の皮質内抑制機能が弱い症例ほど麻痺側機能が良好で、障害側一次運動野の脱抑制によって可塑性が促進され、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制と鏡像運動の相関を認めた。rTMSによる脳波コヒーレンス変化の検討から、rTMSとブレイン・マシンインターフェイスを相互に発展させる事が重要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：We had developed the therapy of hemiparesis after stroke by using repetitive transcranial magnetic stimulation that induced the reorganization due to the reduction of inhibitory function. The neurophysiological study had revealed that the weak inhibitory function in stroke patients with good motor function facilitated the reorganization of ipsilesional primary motor cortex and the transcallosal inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex had correlated with the mirror activity. The study of the electroencephalogram coherence after rTMS had indicated that the combination of rTMS and Brain-Machine Interface was important for stroke therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域・人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション、脳卒中、経頭蓋磁気刺激

## 1. 研究開始当初の背景

反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)は刺激部位の興奮性を変化させることが可能である。この性質を利用し我々は健側運動野に低頻度 rTMS を行うことによって、健側

運動野の興奮性を低下させ→健側運動野から障害側運動野への相対的に過剰な脳梁抑制の低下→障害側運動野の活性化→運動麻痺の改善を引き起こす治療を世界に先駆けて発表を行なった(Takeuchi 2005)。しかしながら効果のある患者と無い患者が存在す

るため、刺激方法の改良が求められている。

脳信号を解析し運動及びコミュニケーションの補助を行う技術はブレイン・マシン・インターフェイス (Brain-Machine Interface; BMI) と呼ばれ、将来、運動機能障害を有する患者でも自分の意思によって自由に運動が行える可能性を持つ手段として注目を集めている。しかしながら、現在行われている BMI 技術では、得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいこと、安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。

## 2. 研究の目的

脳卒中後の運動麻痺に対する有効な治療はリハビリテーションが中心で回復には限界があり、リハビリテーション効果を増大させる方法が望まれている。rTMS を用いた脳卒中運動麻痺治療法が報告されているが、刺激方法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている。麻痺の回復のためには障害側運動野の興奮性の増加及び健側運動野の興奮性の低下が重要と考えられるため、脳卒中患者の健側運動野に低頻度 rTMS を行う治療に加え、障害側運動野を直接活性化させるため障害側運動野に高頻度 rTMS を追加する治療法の開発を行った。また本治療法が運動訓練効果を増大させるか検討を行った。

脳卒中後の機能回復に大脳皮質興奮・抑制性のパターン変化が関与していると推測されているが、人における明らかなメカニズムは解明されていなかった。そのため経頭蓋磁気刺激を用い、大脳皮質内抑制機能及び大脳皮質間抑制の検討を行い、脳卒中後運動機能回復メカニズムを検討した。

非侵襲型の脳波を介した BMI は、P300 などの事象関連電位を利用するもの、特定周波数帯域のパワー変化を利用する報告が多い。しかしながら従来の BMI 方法は訓練期間を多く要するため訓練の必要が少ないモデル開発が期待されている。今回大脳皮質間コヒーレンス情報を利用する事によってその問題点の突破口を見いだすことが目的である。脳波コヒーレンスが rTMS によって変化するのならば、BMI 訓練に有用と考えられ、rTMS 前後の脳波コヒーレンスを計測した。

## 3. 研究の方法

慢性期脳卒中患者を対象とした。低頻度 rTMS 群 (健側運動野、1 Hz、90% 安静時閾値、1000stimuli、10 人)、高頻度 rTMS 群 (障害側運動野、10 Hz、90% 安静時閾値、1000stimuli、10 人)、両側 rTMS 群 (健側運動野、1 Hz、90% 安静時閾値、1000stimuli + 障害側運動野、10 Hz、90% 安静時閾値、1000stimuli、10 人)

に分け検討を行った。刺激装置は Magstim Rapid stimulator、刺激コイルは八の字コイルを用い、刺激部位は健側運動野及び障害側運動野の第一背側骨格筋の optimal site とした。運動機能評価はピンチ力、加速度を用い、電気生理学的評価として、運動誘発電位、皮質内抑制を評価した。さらに運動訓練効果増大の検討を行った。

38 人の慢性期脳卒中患者を対象とし大脳皮質内抑制、脳梁抑制を経頭蓋磁気刺激を用い電気生理学的に検討した。刺激装置は Magstim 200、刺激コイルは八の字コイルを用い、刺激部位は健側運動野及び障害側運動野の第一背側骨格筋の optimal site とした。皮質内抑制は Bistim devise を用い 2 つの Magstim 200 を連結し実施した。刺激間隔は 2、3、10、15ms とし条件刺激は 80% 安静時閾値、試験刺激は 120% 安静時閾値とした。脳梁抑制は最大収縮時に 150% 安静時閾値刺激を行うことによって得られた 20 回の筋電図を整流、平均化して計測した。また運動機能は Fugl-Meyer scale 及び Mirror activity を評価した。

10 人の慢性期脳卒中患者を対象とし、rTMS 前後の脳波コヒーレンス解析を行った。rTMS は Magstim Rapid stimulator を用い八の字コイルにて実施した。刺激部位は健側第一背側骨間筋の optimal site とした。1Hz・90% 安静時閾値の刺激条件で健側運動野に 20 分間 rTMS を行った。刺激前後の運動機能評価は磁気センサ型指タッピング解析装置を用い、親指と人差し指によるタッピング運動を実施した。運動機能測定システムの解析ソフトを用い、麻痺側及び健側の加速度、両側タッピング運動時における両側協調度を検討した。脳波計測は rTMS 前、rTMS 直後、rTMS30 分後、rTMS1 週間後に、安静時及び両側運動機能測定と同時に脳波計測を行った。得られた脳波を用い大脳皮質間の機能的な結合度を評価するために脳波コヒーレンス解析を行った。解析部位は運動前野-運動野、両側半球、補足運動野-運動野、とした。各計測時における運動時のコヒーレンスから安静時のコヒーレンスを引いたタスク関連脳波コヒーレンスを計算し評価に用いた。

## 4. 研究成果

脳卒中後の脳の再構築を引き起こすためには障害側一次運動野の脱抑制誘導が重要であると考えられた。高頻度 rTMS は刺激部位を興奮させる事が可能である他に、刺激部位の脱抑制を引き起こす事が報告されている。しかしながらその効果は被験者ごとに異なり、安定した脱抑制誘導方法が望まれていた。両側反復経頭蓋磁気刺激によって健側運動野への rTMS よりも運動機能改善を強く引

き出し (図 1)、障害側運動野の脱抑制を強く引き出すことに成功した(図 2)。この研究結果から、脳卒中後運動麻痺の回復のためには障害側運動野の興奮性の増加及び健側運動野の興奮性の低下を引き起こす事が脳卒中後の機能回復に重要であると考えられた。また rTMS を行うことによって障害側運動野の興奮性が増加し、訓練効果を増大させることに成功した。運動野の興奮性増大は大脳皮質の再構築を誘発しやすく、rTMS 投与にて障害側運動野の興奮性が変化している間にリハビリテーションを実施することによって再構築を誘導することが運動訓練効果増大に結びつくと考えられた。

図 1

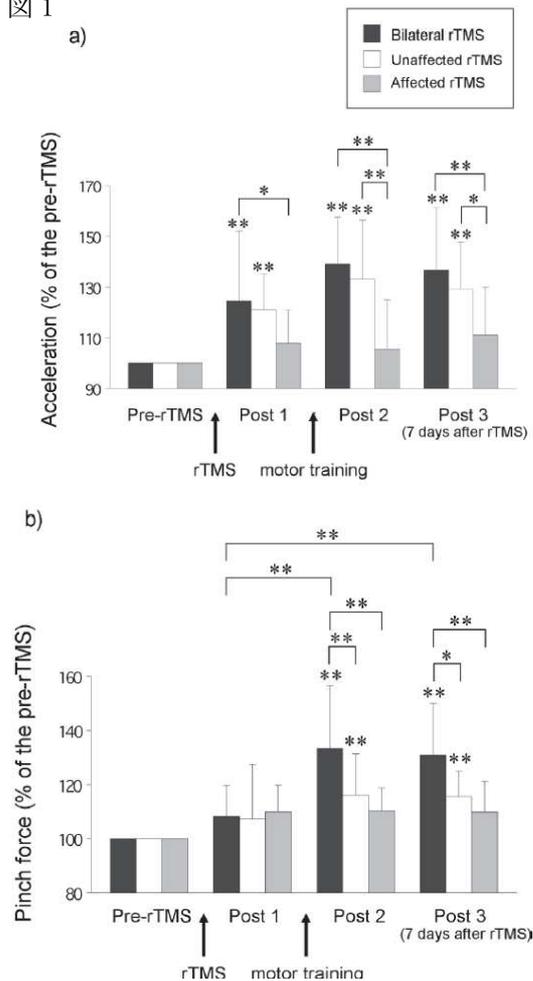
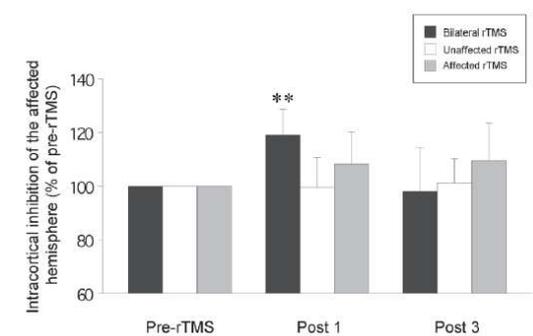


図 2



脳卒中患者の脳梁機能と皮質内抑制機能を検討したところ、障害側一次運動野の皮質内抑制機能が弱い症例ほど麻痺側機能が良好で (図 3)、障害側一次運動野の脱抑制によって可塑性が促進され、健側運動野から障害側運動野への脳梁抑制と鏡像運動の相関を認めた(図 4)。このことから機能障害の良い症例は麻痺側単独のリハビリテーションにて機能改善効果が期待できるが、機能障害の強い症例は脳梁抑制を考慮しながら両側運動を主体にリハビリテーションを行う重要性が初めて示された。これらの研究は障害側一次運動野を中心とした適切な再構築を引き起こし機能改善に結びつける事がリハビリテーションアプローチにとって重要であることを意味する。

図 3

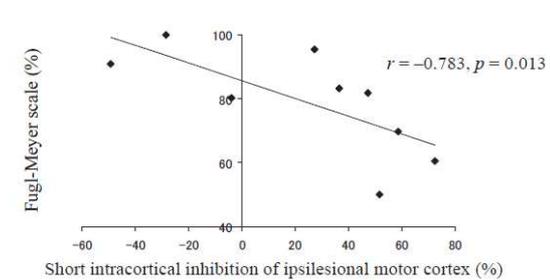
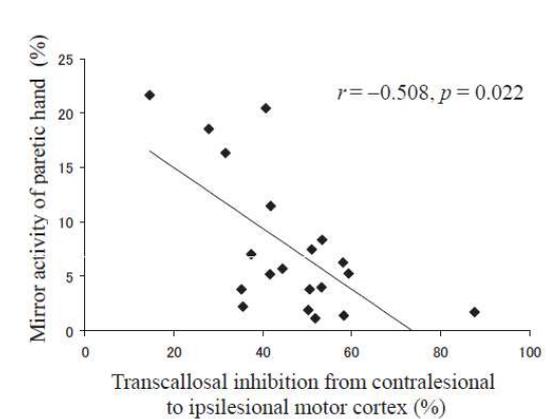


図 4



脳卒中患者に rTMS を行い、rTMS 前後の脳波間のコヒーレンス解析にて、両側運動野の関連を検討し、脳活動データを得た。この研究から、rTMS 治療法のみであると、両側運動が障害され(図 5)、両側半球間コヒーレンスの減少を認めた(図 6)。両側運動協調性と脳波コヒーレンスは両側半球間と補足運動野 - 障害側運動野にて正の関連を認めた。この欠点を補うために、現在低頻度 rTMS 治療と経頭蓋直流電気刺激を組み合わせた脳卒中後運動麻痺に対する治療法を開発中である。この治療法では低頻度 rTMS 治療法の利点を損なうことなく欠点を補え、両側半球間のつ

ながりを減少させることなく運動麻痺の改善が期待でき、今後の脳卒中リハビリテーションモデルに有用と考えられる。この研究から得られた脳活動データを元に、ブレイン・マシンインターフェイスのモデルを作り出す方法を検討中である。ニューロモジュレーションにて、脳活動を変化させ、運動機能だけでなく認知課題に関連している大脳皮質にフィードバックを行なうことにより脳活動を制御・調整し、機能改善を引き起こす方法を検討中である。

図 5

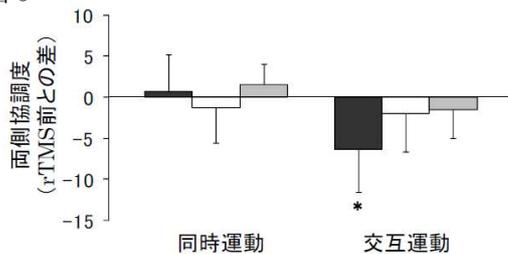
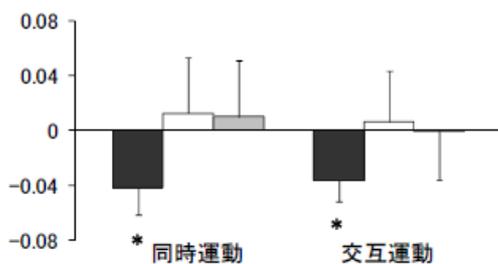


図 6



今後の展望として、上記の研究をさらに発展させ、ニューロモジュレーションで大脳皮質の興奮性を変化させ、BMI に用いる脳信号パターンを増幅・脳信号のコントロール訓練効果の増大を引き起こし、BMI 精度を向上させる。BMI 技術を応用し脳活動を被験者にフィードバックすることにより被験者自身で脳活動をコントロール・安定化させ、脳活動の状態に合わせた監視型ニューロモジュレーション法を開発し、従来のニューロモジュレーションよりも大きな刺激効果を引き起こす。本研究からニューロモジュレーションと BMI を相互に発展させることによって、現状の問題点である BMI 効率とニューロモジュレーション効果を改善させ、脳の可塑性を最大限に引き出し、脳卒中後運動麻痺に対する新しい治療開発及びリハビリテーション効果の増大を目指す事が可能となると考えられた。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K. Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. J Rehabil Med. 42(10): p962-966, 2010 査読有
- ② 竹内直行, 生駒一憲. 経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中リハビリテーション. 臨床脳波 52 巻 9 号 p529-533, 2010 査読無
- ③ Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. J Rehabil Med. 41(13): p1049-1054, 2009 査読有
- ④ 竹内直行, 生駒一憲. リハビリテーションのトピックス: 経頭蓋磁気刺激療法. Clinical Neuroscience. 27 巻 9 号 p1058-1060, 2009 査読無
- ⑤ 竹内直行, 生駒一憲. 磁気刺激による治療. 総合リハビリテーション. 37 巻 8 号 p705-709 2009 査読無
- ⑥ Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. J Rehabil Med. 40 (4): p298-303, 2008 査読有
- ⑦ Takeuchi N, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a patient who was forced to use the affected hand. Am J Phys Med Rehabil. 87 (1): p74-7, 2008 査読有
- ⑧ 竹内直行, 生駒一憲. 健常側拘束によるリハビリテーション: Constraint-induced movement therapy. Clinical Neuroscience. 26 巻 11 号 p1286-1287, 2008 査読無
- ⑨ 竹内直行. 最新のリハビリテーション: 脳卒中と経頭蓋磁気刺激. リハビリテーション医学. 45 巻 9 号 p598-604, 2008 査読無

[学会発表] (計 4 件)

- ① Takeuchi N, Ikoma K. 1 Hz rTMS over unaffected hemisphere in stroke patients alters bilateral movements and coupling between motor areas. 29<sup>th</sup> International congress of clinical neurophysiology. November 1 2010. Kobe, Japan
- ② Takeuchi N. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation in motor recovery after stroke.

The 3<sup>rd</sup> Pan Pacific Symposium on Stem Cell Research. April 14 2010. Taichung, Taiwan

③ 竹内直行. 脳卒中後運動麻痺の病態理解と治療における経頭蓋磁気刺激の応用. オーガナイズドセッション3 第48回日本生体医工学大会 2009年4月23日. 東京, 日本

④ 竹内直行. 脳卒中に対する反復経頭蓋磁気刺激治療. 第19回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会. 2008年11月12日. 神戸, 日本

[図書] (計1件)

① 上月正博ら 編集. 先端医療技術研究所. 脳の可塑性へのアプローチ. リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学. 第6章脳の可塑性へのアプローチ 1 運動麻痺に対する経頭蓋磁気刺激. 2010. 115-118

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹内 直行 (TAKEUCHI NAOYUKI)  
北海道大学・北海道大学病院・医員  
研究者番号: 10374498

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし