

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350627

研究課題名(和文)脳機能画像をもとにした二元的脳機能賦活戦略

研究課題名(英文)Dual dimension facilitation of brain function utilizing neuroimaging

研究代表者

原 行弘(Hara, Yukihiro)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20198899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的は、"ニューロイメージングによる脳機能評価に基づいたニューロリハ戦略策定"と"各々単独で用いられてきた中枢神経刺激と末梢の機能的電気刺激の併用による脳神経の機能的再構築に対する相乗効果の検討"で構築する。脳血流状態は近赤外光脳機能測定装置(NIRS)にて多面的に脳機能进行评估し、有機的に脳機能再構築を促す基礎情報として活用し、ニューロリハの計画策定に役立てる。IVESによる末梢からの脳賦活による感覚運動統合作用に加え、t-DCSによる中枢への直接的な脳賦活作用との相乗効果により、単独のinterventionよりも優れた相乗効果を得られるハイブリッド・ニューロリハの有用性を検証した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the dual effects with EMG-controlled functional electrical stimulation (EMG-FES) and transcranial direct current stimulation (t-DCS) on upper extremity function and brain perfusion among stroke patients. The subjects were 16 chronic stroke patients with moderate impaired hemiparesis. They had anodal or cathodal t-DCS to C3 or C4 in international 10-20 system for 20 minutes. Subjects had 60 minutes EMG-FES therapy followed with 20 minutes anodal t-DCS neuromodulation every day for continuous ten days. Anodal t-DCS and EMG-FES induced the functional improvement and increase of the brain perfusion at affected sensory motor cortex (SMC) in NIRS in 11 patients. The sensory motor integration due to EMG-FES and global brain activation of t-DCS might facilitate the perfusion of SMC and resulted in the functional improvement of hemiparetic upper extremity.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脳機能 機能改善 ニューロリハビリテーション 機能的電気刺激 ニューロデュレーション

1. 研究開始当初の背景

近年、脳機能イメージングの発展とともにリハビリテーション(以下リハ)による脳の可塑性および脳機能再構築が注目されてきている。脳機能再構築を促すことで機能障害改善を期待するニューロリハビリテーション(以下ニューロリハ)の手法として、

直接脳を刺激する反復経頭蓋磁気刺激(r-TMS)、経頭蓋直流電流刺激(t-DCS)、末梢の神経・筋を刺激ないし促通する機能的電気刺激(FES)、ロボット訓練法、などがある。各手法とも作用機序や効果が検証されつつあるが、有効性が普遍的に必ずしもあるわけではないという現実があり、その原因として二つの要因が考慮される。

A: "個々に脳機能の障害像が異なると考えられ、個々に脳機能を分析したうえで、テーラーメイドの脳機能再構築のintervention(手段、方法)を選択する必要性がある。"

B: "r-TMSやt-DCSのような脳を単純に直接刺激する方法は、脳神経を広範囲に刺激することで神経サーキットの促通系も抑制系も大局的に同時に賦活してしまう可能性がある。しかも、ニューロリハのinterventionの多くが単独で施行されており、複数の方法を併用した報告は乏しい。"これまで、Lindenberg (2012)、Celnic(2009)らが末梢神経低周波電気刺激およびt-DCSの併用アプローチの慢性期脳卒中患者への機能改善効果を報告しているが、末梢神経低周波電気刺激よりも脳賦活効果の高いFESとt-DCSの併用効果の報告はない。

2. 研究の目的

Aに対して、空間分解能に優れた定常状態時の脳血流動態はSPECT、時間分解能に優れた課題遂行時の脳血流動態は近赤外光脳機能測定装置(NIRS)といったマルチな次元から多面的に脳機能を評価し、有機的に脳機能再構築を促す基礎情報として活用し、ニューロリハの計画策定に役立てる。例としてt-DCSは、障害側anodal t-DCSにて障害側大脳皮質促通を行うか、非障害側casoldal t-DCSにて非障害側大脳皮質抑制を行う脳神経賦活方法が研究されている。SPECTとNIRSを用いた脳機能画像情報を利用して、t-DCSを障害側大脳皮質の賦活に

用いるのか、非障害側大脳皮質の抑制を介してtrans-carosal disinhibitionとして用いるのかの判断材料として有用性を明らかにする。

・Bに関しては、これまで主任研究者の原が研究してきた随意運動介助型機能的電気刺激:IVESは、随意筋電信号を調節信号として末梢の筋肉へ機能的電気刺激を行うことで、麻痺側体性感覚入力増加と障害側大脳皮質促通を介して脳機能賦活を行う。IVESによる末梢からの脳賦活による感覚運動統合作用に加え、t-DCSによる中枢への直接的な脳賦活作用との相乗効果により、単独のinterventionよりも優れた相乗効果を得られるハイブリッド・ニューロリハの有用性を検証する。定常時のSPECT、ハイブリッド・ニューロリハを施行時のNIRSを検討し、有効な脳循環反応パターンを解析することで、治療対象の層別化のプロトコール作成もあわせて目指したい。

3. 研究の方法

対象は脳卒中患者15例をとし、t-DCSの刺激強度は1.5mA、評価時の刺激時間はトータルで20分間とする。t-DCSの刺激方法は大きく分けて、

"障害側anodal t-DCSにて障害側促通"、
"非障害側anodal t-DCSにて非障害側促通"、

"非障害側cathodal t-DCSにてtrans-carosal disinhibitionを促通"の三通りを考慮する。臨床所見およびNIRSによる脳機能評価をもとに、最適なt-DCS刺激方法を個々に判断し選択する。ハイブリッド・ニューロリハ中または短期施行直後の反応をNIRSおよび理学所見で経過観察し、有効性が確認された後、一回20分間、1.5mAのt-DCSと一日6時間のIVESを併用したハイブリッド・ニューロリハ訓練を6日間連続施行後の自動運動時の理学所見、ニューロイメージングによる脳機能評価を施行する。

脳循環動態測定:近赤外線脳血流測定装置(NIRS)である日立メディコ社製ETG4000、24チャンネルを用い、C3、C4を中心に左右それぞれ12チャンネルずつのプロローブを設定し、両側運動野中心の血流動態を測定する。NIRSの結果解析はそれぞれのタスク毎に3回のNIRS波形をintegral解析にて加算平均し、さらに主成分分析を行って波形を洗練する。主成分分析を行った波形のなかから関心領域を選定してROI解析を行い、Oxy-Hbの平均値、最大値、Laterality Indexをタ

スク毎で比較する。

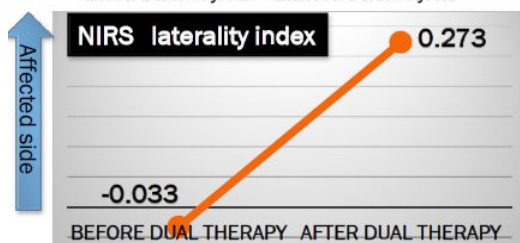
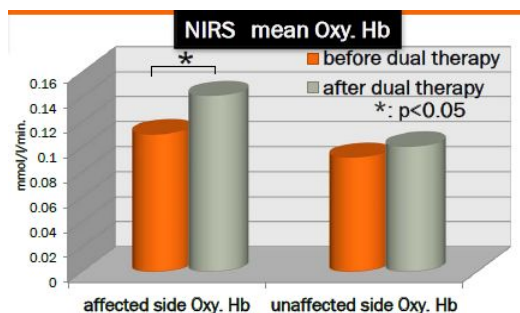
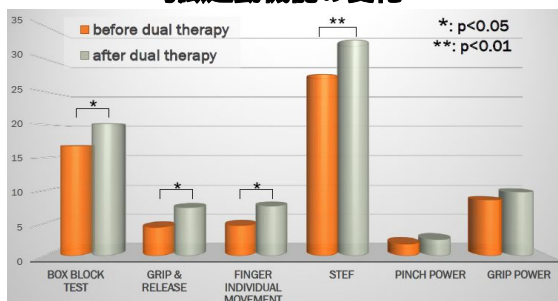
理学所見:1.片麻痺障害度(Stroke Impairment Assessment Set),2.Fugl-Meyer片麻痺上肢機能テスト,3.手指・手関節自動関節可動域,3.Modified Ashworth Score(手指屈筋、手関節屈筋の筋緊張の低下を評価する),4.block test,5.STEFF、を用いて評価する。

また、実際の上肢巧緻運動性をデジタルビデオに記録し、改善変化を具体的に評価する。以上の検討からt-DCSとIVESを併用した継続的ハイブリッドニューロリハビリテーションが、持続的な機能改善効果があるかを検討する。

4. 研究成果

中等度の片麻痺患者では anodal 刺激が有効であったが、有効刺激半球側および刺激効果に個人差が認められた。anodal 刺激は分離運動改善などの IVES とは異なる機能改善効果が認められ、異なった脳機能賦活効果がある可能性が推察された。

巧緻運動機能の変化



EMG-FESによる感覚運動統合とt-DCSによるglobal brain activationが、複合的に傷害側感覚運動野を賦活することで片麻痺の機能改善を促す可能性が示された。片麻痺上肢機能に関わる神経回路を特異的に賦活し、脳神経の機能的再構築を確立する画期的hybrid interventionの有効性と安全性が検証された。Hybridなニューロリハ手

法は、従来は回復困難であった難治性の上肢麻痺の機能回復を促すことで障害者にとって著しい福音となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計11件)

1. Tsuchiya M, Morita A, Hara Y: Effect of dual therapy with botulinum toxin An injection and electromyography-controlled functional electrical stimulation on active function in the spastic paretic hand. J Nippon Med Sch 2016; 83:15-23.
2. Hara Y: Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. J Nippon Med Sch 2015; 82: 4-13.
3. Hara Y: Letter; Reply to "The effects of functional electrical stimulation on upper extremity function and cortical plasticity in chronic stroke patients". Clin Neurophysiol 2014; 125: 1710-1711.
4. Hara Y: Rehabilitation with functional electrical stimulation in stroke patients. Int J Phys Med Rehabil 2013; 1:147 epub ahead
5. Teruo Hashimoto, Miki Taoka, Shigeru Obayashi, Yukihiro Hara, Michio Tanaka, Atsushi Iriki: Modulation of cortical vestibular processing by somatosensory inputs in the posterior insula. Brain Inj, 2013; 27(13-14): 1685-1691.
6. Hara Y, Obayashi S, Tujiuchi K, Muraoka Y: The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation therapy on hemiparetic upper extremity function and cortical perfusion in chronic stroke patients. Clin Neurophysiol 2013; 124:2008-2015.
7. Obayashi S, Hara Y: Hypofrontal activity during word retrieval in older adults: a near-infrared spectroscopy study. Neuropsychologia, 2013; 51: 418-424.
8. Hara Y, Obayashi S: Increased cerebral cortex perfusion in stroke patients with cognitive disorder following cilostazol administration, two cases report. Neurosci Med 2012; 3: 357-361.
9. 原 行弘: 運動誘発型機能的電気刺激(IVES)と脳神経機能的再構築. Jpn J Rehabil Med; 52:323-326, 2015.
10. 宗村麻紀子、岡崎舞子、原 行弘: パワーアシスト機能的電気刺激を併用した戦略的作業療法により上肢機能の改善がみられた脳卒中片麻痺例 ニュー

- ロイメージングの評価を用いて . 総合リハ 41(12): 1135-1141, 2013
11. 原 行弘:100 症例から学ぶリハビリテーション評価のコツ. 遷延性意識障害 MB Med Reha 163:428-431, 2013
〔学会発表〕(計 7 件)
 1. 原 行弘:特別講演:機能的電気刺激を用いたニューロリハビリテーション. 第 9 回日本作業療法研究学会 2015.
 2. 原 行弘:特別講演:脳卒中、最近の知見. 茨木リハ医の会. 2014.
 3. 原 行弘:シンポジウム:運動誘発型機能的電気刺激(IVES)と脳神経機能的再構築. 第 51 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2014
 4. Hara Y: Dual effects with EMG-controlled functional electrical stimulation and t-DCS on the brain cortical perfusion among strokes. ICCN 30th, 2014.
 5. Hara Y: Dual effects with Power-assisted functional electrical stimulation and t-DCS on the brain cortical perfusion among strokes. ISPRM 7th, 2013.
 6. 原 行弘:セミナー:ニューロ・リハビリテーション - 新しい機能的電気刺激療法の応用 -. 第 3 回日本ニューロリハビリテーション学会. 2013
 7. 原 行弘:運動誘発型機能的電気刺激(IVES)と脳神経機能的再構築. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2013.

〔図書〕(計 3 件)

1. 原 行弘:リハビリテーションにおける評価. 排尿・排便障害. 医歯薬出版 pp89-93, 2016
2. 原 行弘:パワーアシスト, ロボット分野における部材技術, 今後の展望, 参入の狙いどころ. パワーアシスト機能的電気刺激によるニューロリハビリテーション. 技術情報協会 pp376-391, 2015
3. 原 行弘:神経内科研修ノート. 神経疾患におけるリハビリテーション. 診断と治療社 pp144-147, 2015

〔産業財産権〕

取得状況(計 1 件)

名称:装着型電気刺激装置
発明者:原 行弘、村岡 慶裕、山崎 文敬、日高 芳智
権利者:学校法人日本医科大学
種類:特許
番号:第 5447802 号
取得年月日:2014 年 1 月 10 日
国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原 行弘 (HARA Yukihiro)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号:20198899

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: