

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870321

研究課題名(和文) 神経疾患患者における中枢・末梢神経複合刺激による代償経路活性化と歩行機能の再建

研究課題名(英文) Restoration of gait function by using brain and peripheral nerve stimulation in central nervous disorder

研究代表者

小金丸 聡子 (Koganemaru, Satoko)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：40579059

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)：本研究では、神経疾患による下肢機能障害患者を対象に、中枢・末梢神経刺激を組み合わせる新たな手法により、障害された神経経路の残存機能を活性化するとともに代償経路を新たに活性化させ、歩行機能を再建するとともに、脳内神経機構の可塑的变化を解明して、科学的根拠に基づいたニューロリハビリ開発を目指した。本研究の結果、慢性期脳卒中片麻痺患者において、歩行機能回復が可能となった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to activate the remaining function of the impaired nerve pathway by a new method using combined central and peripheral nerve stimulation in patients with lower limb dysfunction caused by neurological disorders, and newly activate the compensatory pathway. In addition to reconstructing the function, we revealed the plastic change in the brain. As a result of this study, the recovery of gait function became possible in patients with chronic stroke hemiplegia.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 歩行機能 非侵襲的脳刺激 末梢神経筋刺激

1. 研究開始当初の背景

従来、ヒトにおいては錐体路 (外側皮質脊髄路、脊髄背外側系)を完全に損傷した場合、歩行機能はほとんど回復しない。しかしより下等な哺乳類では、皮質網様体路、網様体脊髄路(脊髄腹内側系)の機能代償と頸髄と腰髄に存在する中枢パターン発生器 (Central pattern generator: CPG) により、歩行は回復する。ヒトにおいても腰髄に CPG の存在が知られている。従来のリハビリテーションでの歩行訓練、電気刺激といった末梢からの介入では、下等哺乳類のような歩行の回復は困難である。その理由としてヒトの二足歩行では、網様体脊髄路、PNs や CPG は上位中枢である皮質からの入力に強く制御されていることが考えられる。すなわち、歩行機能再建のためには、皮質脊髄路の他、網様体脊髄路など皮質からの下行性入力を促進する介入が必要であると思われる。

本研究では神経可塑性を誘導する非侵襲的脳刺激を用いて、皮質からの下行性入力路を増強すると同時に、CPG を活性化させるため、歩行周期 (遊脚相・立脚相) を模した多チャンネルのリズミカルな複合電気刺激を下肢に行い、歩行様運動をさせるものとする。

脳卒中片麻痺患者の上肢機能に関して、非侵襲的脳刺激と上肢伸展筋群の運動訓練を組み合わせる事で、伸展運動の神経経路を特異的に増強させ、上肢機能を長期的に回復させる事ができる。機能回復においてはその機能に必要な神経経路の活性化、その経路を増強する介入が重要である。

2. 研究の目的

錐体路障害による下肢機能障害を呈する神経疾患患者において、侵襲的中枢・末梢神経刺激を組み合わせる新たな手法で皮質から脊髄までの下行性経路を活性

化させ、歩行機能を再建する。そのために、介入として神経可塑性を誘導する非侵襲的脳刺激を用いて、皮質からの下行性入力路を増強すると同時に、CPG を活性化させるため、歩行周期を模した多チャンネルのリズミカルな電気刺激を下肢に行い、歩行様運動をさせるものとする。さらに、介入前後で、快適歩行速度や歩数などの歩行パラメータを計測するとともに、運動皮質の活動変化を経頭蓋磁気刺激を用いて下行性経路の興奮性を測定し、皮質・皮質下経路の神経可塑的变化を評価し、機能回復の神経基盤を明らかにする。

3. 研究の方法

脳卒中片麻痺患 11 名に対し、クロスオーバーデザインにて介入を行った。

(a)歩行訓練と、運動野に対する非侵襲的脳刺激 (頸頭蓋直流電流刺激) の組み合わせ、及び対照実験として、(b)歩行訓練のみの計 2 種類の介入を順番をランダムに入れ替え、対象者に行った。

経頭蓋的直流電流刺激 (Transcranial Direct Current Stimulation: tDCS) は動物実験において直流電流を脳に与えると神経細胞の膜電位の変化に応じて、陽極刺激で発火頻度の増大、陰極刺激では低下が見られるもので、直流刺激の持続時間が 5 分以上の場合には、刺激後の 1 時間以上、発火頻度の変化が認められ、LTP/LTD と類似した可塑的变化が生じる。同様に微弱な直流電流をヒト頭皮上から与える手法にて運動皮質の興奮性を変化させることできる。

歩行訓練はトレッドミルにより行った。重度の麻痺においては、立位の保持自体が困難なことも多い。そのため、重度下肢麻痺患者では、部分免荷トレッドミルを用いた。

末梢神経筋電気刺激は歩行周期依存性

に活動する下肢屈筋群の筋収縮を補助するような電気刺激を用いた。電気刺激強度は、足関節背屈が約5度出現する強度に設定した。

4. 研究成果

歩行訓練のみに比較し、非侵襲的脳刺激を組み合わせた介入において、患者の快適歩行速度は有意に改善した。組み合わせ介入後は、快適歩行速度は介入前 0.55 ± 0.20 m/秒から介入後は 0.59 ± 0.23 m/秒となった。一方で、歩行訓練のみの介入では、介入前 0.53 ± 0.15 m/秒で介入後は 0.53 ± 0.18 m/秒であり、ほとんど変化がなかった。また、1次運動野の下肢領域における興奮性が有意に増加した。組み合わせ介入後は、皮質の運動閾値は、 $-3.3 \pm 3.7\%$ の低下を認めたが、一方で、歩行訓練のみの介入では、 $0.3 \pm 3.5\%$ の変化であり、ほとんど変化がなかった。このことより組み合わせ介入により運動皮質において神経可塑的变化を誘導され、歩行機能回復につながったと考えられた。

本介入により、下肢麻痺が下行性神経経路の活性化により回復させる可能性が示唆された。今後、より重度な麻痺患者に本介入を行うことで、車椅子での生活を余儀なくされている多くの患者にとって生活の質(QOL)、日常生活能力(ADL)の向上が期待される。また、車椅子では就労も制限されるため、車椅子の患者が歩行可能になれば、高齢化社会の日本において、生産人口の増加という点でも社会的意義は大きい。

また、今後は、ヒトにおける歩行機能再建に関わる脳内ネットワークを解明する事により、機能再建に役立つばかりでなく、解明される脳情報をBMI制御などに用いる事で、機能代替としてより効率的な義足・下肢装具の開発のための基礎技術につながると考えられる。

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3件)

Koganemaru. S., Goto. F, Ara. i M, Toshikuni. K, Hosoya. M, Wakabayashi. T, Yamamoto. N, Minami. S, Ikeda. S, Ikoma. K, Mima. T, Effects of vestibular rehabilitation combined with transcranial cerebellar direct current stimulation in patients with chronic dizziness: An exploratory study. Brain Stimul. 2017 Feb 24. doi: 10.1016/j.brs.2017.02.005. 査読有

Koganemaru. S., Fukuyama. H, Mima. T, Two is More Than One: How to Combine Brain Stimulation Rehabilitative Training for Functional Recovery? Front Syst Neurosci. 2015 Nov 10;9:154. doi: 10.3389/fnsys.2015.00154. 査読有

Koganemaru. S., Sawamoto. N, Aso. T, Sagara. A, Ikkaku. T, Shimada. K, Kanematsu. M, Takahashi. R, Domen. K, Fukuyama. H, Mima. T, Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke. Neurosci Res. 2015 Mar;92: 29-38. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.004. 査読有

[学会発表](計4件)

小金丸 聡子、経頭蓋律動性脳刺激がヒト歩行に与える影響、第3回京都リハビリテーション医学研究会学術集会、2017年2月5日、京都国際会館(京都府・京都市)

Koganemaru. S., "Alteration of corticospinal excitability induced by gait-rhythm based oscillatory brain stimulation", 第39回日本

神経科学大会、ポスター、2016年7月20日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Koganemaru, S. Mikami. Y, Matsubishi. M, Fukuyama. H, MIMA. T, “Human walking entrained by brain alternating current stimulation.”, Neuroscience 2015, 2015年10月18日, Chicago (USA)

Koganemaru. S., “Phase-synchronized brain stimulation with rhythmic motor activity for neuro-rehabilitation”, 39th Annual Brain Injury Rehabilitation Conference, 2015.4.16, Williamsburg (USA)

6. 研究組織

(1)研究代表者

小金丸 聡子 (KOGANEMARU SATOKO)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：40579059

(2)研究分担者

なし