

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05359

研究課題名(和文) ロボット訓練と非侵襲脳刺激が脳卒中片麻痺の回復および脳可塑性へ与える影響

研究課題名(英文) Effects of robot training and noninvasive brain stimulation on the motor and cognitive functions of stroke patients

研究代表者

武田 湖太郎 (Takeda, Kotaro)

藤田医科大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：50618733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中リハビリテーションにおけるロボットや脳刺激法などに関するエビデンスを構築した。(1) 筋電気刺激を併用した上肢ロボットリハは運動麻痺をより改善させ、肩のActive ROMを増加させた。(2) 感覚障害はロボットリハの効果を低減させる要因のひとつであった。(3) 左頭頂葉下部、後部側頭葉への陽極・経頭蓋電流刺激により脳卒中後の音声言語記憶が改善され得た。さらに、(4) 被殻出血患者を対象とした後方視的検討により、内包後脚の損傷やRaven's Colored Progressive Matrices testによる認知機能評価が運動麻痺や日常生活活動の帰結予測に有用であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後には運動機能や認知機能などさまざまな障害が残る、これらの障害を改善することがリハビリテーションの目的のひとつである。近年、ロボット訓練や非侵襲電気刺激といった新しいリハビリ法が数多く提案されているが、エビデンスが不足しているのが問題のひとつであった。そこで本研究では、電気刺激と上肢訓練ロボットの併用効果や、麻痺改善を阻害し得る感覚障害がロボット訓練効果へ与える影響を明らかにすることで、より臨床場面に即した状況における応用に関するエビデンスを提供するに至った。

研究成果の概要(英文)：We constructed evidence about robot rehabilitation and brain stimulation in stroke rehabilitation. (1) Neuromuscular electrical stimulation during robotic training might facilitate the activation of paretic muscles, resulting in paralysis improvement. (2) Sensory impairment was one of the factors that reduced the effect of robot rehabilitation. (3) Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporoparietal area improved audioverbal memory performance after stroke. (4) In addition, retrospective studies showed that damage to the posterior limb of the internal capsule and cognitive function evaluation using the Raven's Colored Progressive Matrices test might be useful for predicting the outcome of motor paralysis and activities of daily living in patients with putaminal hemorrhage.

研究分野：Rehabilitation Engineering

キーワード：ロボット リハビリテーション

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の医療水準は世界の中でも高い水準にあり平均寿命も伸長を続けている。一方近年、日常的な医療や介護に依存せず自立した生活ができる生存期間と定義される健康寿命が重視されている。この平均寿命と健康寿命の差をもたらす要因のひとつに脳卒中が挙げられる。脳卒中後には、運動機能や認知機能などさまざまな障害が残る。この障害を改善することがリハビリテーションの目的のひとつであり、近年ではロボットを用いた運動訓練や非侵襲的に筋や脳へ電気刺激を与える手法などの有用性が報告されている。一方、実際のリハビリテーションの現場ではいくつかのリハビリテーション法が選択または併用されているが、エビデンスが不足している方法が多く、また併用の効果は殆ど報告されていないため、療法士の経験に頼っているのが現状である。

### 2. 研究の目的

リハビリテーション法の選択のためには、運動機能・認知機能および日常生活活動 (ADL, Activities of Daily Living) の向上にかかわるエビデンスを構築することが急務であると考え、本研究では脳卒中リハビリテーションにおいて下記のテーマについて取り組むことを目的とした。

- (1) 上肢のリハビリテーションロボットの訓練による運動麻痺の改善と、筋への電気刺激併用の効果および感覚障害の影響。
- (2) 経頭蓋電気刺激による聴覚-言語性記憶の改善効果。

またロボットリハビリテーションの適用となる患者を選定する際に、脳損傷部位や梗塞・出血の違い、運動・認知機能、さらには性別・年齢や発症後期間などの情報を精査する必要が生じた。そこで本研究ではロボットリハビリテーションの検討と同時に、200名以上の患者を対象とした後方視的評価を行い、下記の検討を行った。なお本研究では、脳出血のなかでも最も発症率の高い被殻出血患者を対象とした。

- (3) 脳損傷部位と運動麻痺の帰結、および認知機能・年齢と ADL の帰結。

### 3. 研究の方法

(1.1) 回復期病棟に入院した脳卒中片麻痺患者 30 名を、ランダムに上肢ロボットのみ (RO) とロボットと電気刺激併用 (RE) グループに割りあてた。上肢ロボットにはリーチング運動をアシストする MIT-MANUS を用い、1 日 1 時間、週 5 日、2 週間のリハビリテーション介入を行った。RE 群では、ロボット訓練時に前三角筋および上腕三頭筋の筋へ運動閾値下の電気刺激を与えた。肩の屈曲と外転の Active range of motion (Active ROM)、および、coordination と tendon reflex を除いた Fugl-Meyer Assessment のスコア (FMA-total) と、tendon reflex を除いた FMA の肩・肘のスコア (FMA-S/E) のスコアを介入前後で比較した。

(1.2) 前述の MIT-MANUS によるロボットリハビリテーションと同様の訓練を行った脳卒中片麻痺患者 22 名において、体性感覚が完全に失われた患者 3 名のリハビリテーション効果を、感覚障害の無いまたは少ない患者 19 名と比較した。評価項目は、(1.1)と同様の FMA-total、FMA-S/E、および、MIT-MANUS により評価されるリーチング動作時の Reach Error (RE) と Path Error (PE) とした。

(2) 音声言語記憶障害のみられた 12 名の脳卒中患者を対象とした single-masked, crossover, and sham-controlled study により、transcranial direct current stimulation (tDCS) の影響について検証した。15 単語の記録・再生を繰り返す Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) の施行時に左頭頂葉下部、後部側頭葉へ陽極または偽の tDCS が与えられ、条件間で正しく想起された単語の数を比較した。

(3.1) 脳出血における血腫の進展方向・血腫量と運動機能の帰結との関係を明らかにするため、170 名の被殻出血患者を対象とした後方視的な検討を行った。発症時の CT 画像から算出した血腫の方向に従って患者を 5 つの群 (脳卒中の外科研究会, CT 分類) に分けた。各群について、血腫量と運動機能の帰結の関係をスピアマンの相関係数を用いて検討した。運動機能の評価には Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) の運動項目を用いた。

(3.2) 274 人の被殻出血患者を対象とし、非高齢者または高齢者 (60 歳以上) であるか、血腫の量を 3 段階 (20 mL 以下, 20-40 mL, 40 mL 以上) として 6 群に分け、回復期病棟への入院時の認知機能と ADL の帰結との関連を調査した。認知機能評価では Raven's Colored Progressive Matrices test (RCPM) と Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いた RCPM、MMSE、および Functional Independence Measure 運動項目 (FIM-M) を群間で比較した。

#### 4. 研究成果

(1.1) 図1に肩関節の屈曲(a), 外転(b)のActive ROM, およびFMA-S/E(c), FMA-total(d)の訓練前後での変化量を示す. Active ROMでは, ロボット訓練に電気刺激を併用したRE群において介入前よりも大幅な改善がみられたものの, ロボット訓練のみであるRO群では変化が少なく, 両者に有意差がみられた. FMAは両群で改善がみられ, 群間に有意な差はみられなかった. 片麻痺患者を対象とした上肢ロボット訓練には, Active ROMを増大させ, 運動麻痺を改善する効果があることが明らかとなった. さらに, 筋への運動閾値下の電気刺激の併用により, ロボット訓練の効果が高まることが示唆された.

(1.2) 図2にFMA-S/E(A), FMA-total(B), およびReach Error(C)とPath Error(D)の結果を示す. FMA-S/EおよびFMA-totalのスコアは訓練後に増加する傾向を, Reach ErrorとPath Errorは減少する傾向が示され, 上肢ロボットによる介入により運動麻痺が改善することが示された. さらに, 感覚障害の生じた患者では感覚障害の無い患者よりもリーチング動作における誤差が大きい傾向がみられ, 体性感覚フィードバックの有無または多寡によって麻痺改善量が異なる可能性が示された.

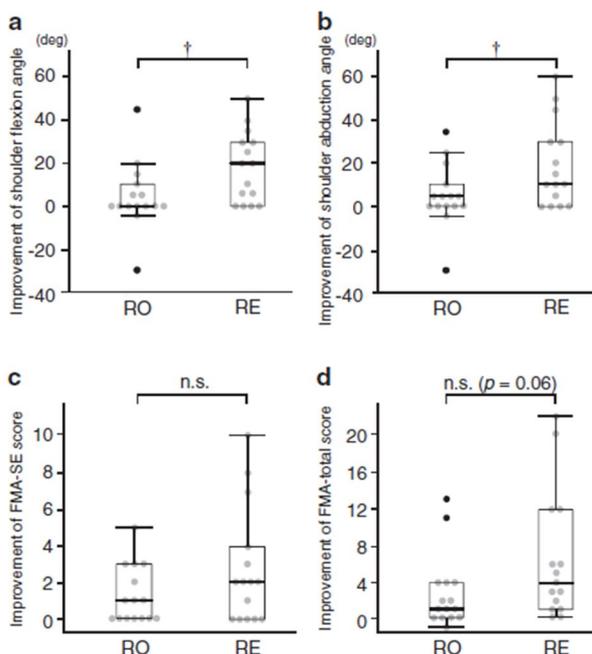


図1. ロボット訓練 (RO) と電気刺激併用 (RE)

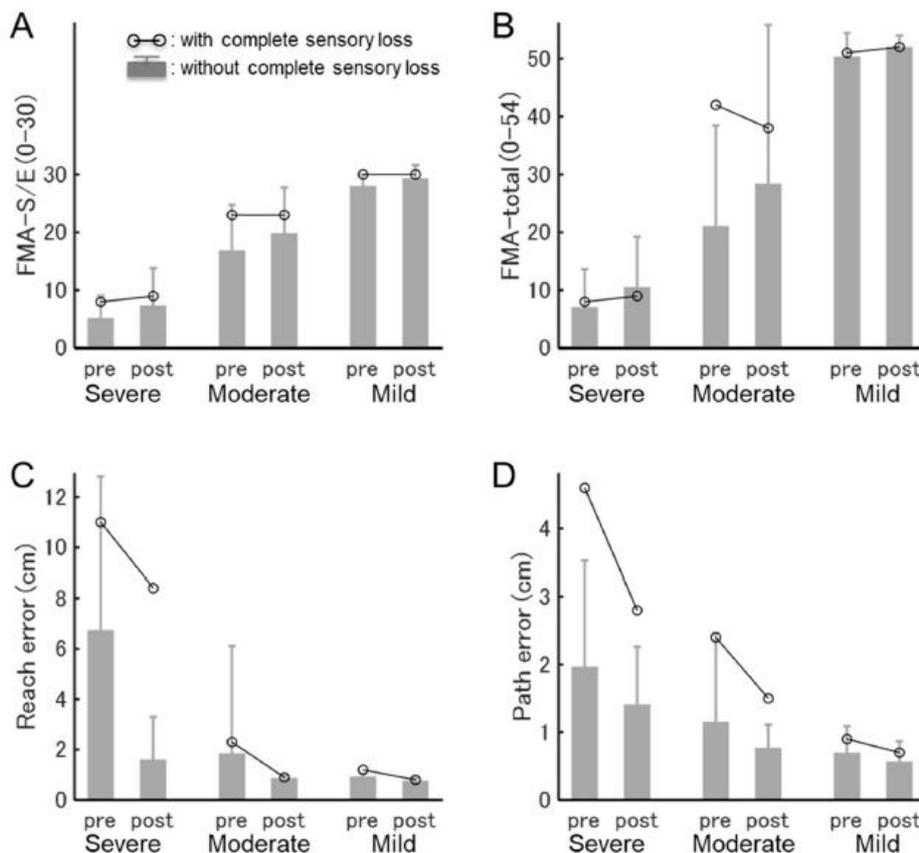


図2. 訓練前後 (pre, post) における FMA スコア, およびリーチング動作時の Reach Error と Path Error. Severe, Moderate, Mild は麻痺の重症度による群を表し, 棒グラフは感覚障害の無い患者の平均値+1.96×SD (標準偏差)を表す. 完全に感覚を障害された患者は各群に1名ずつであり, それぞれ円と線で表されている.

(2) 図 3 に RAVLT の再生回数を示す。RAVLT の 2 施行目から tDCS が与えられ、5 回目の施行時において陽極刺激が偽刺激よりも有意に多い再生数を示した (A)。5 試行目と 1 施行目の差で表される Verbal learning ability においても陽極刺激と偽刺激との間に有意差がみられ (B)、T2 から T5 で再生された単語数の合計では RAVLT で呈示される 15 単語のうち最初の 5 単語に有意差がみられた (C)。これらより、左頭頂葉下部、後部側頭葉への陽極 tDCS によって脳卒中後の音声言語記憶が改善されることが示された。

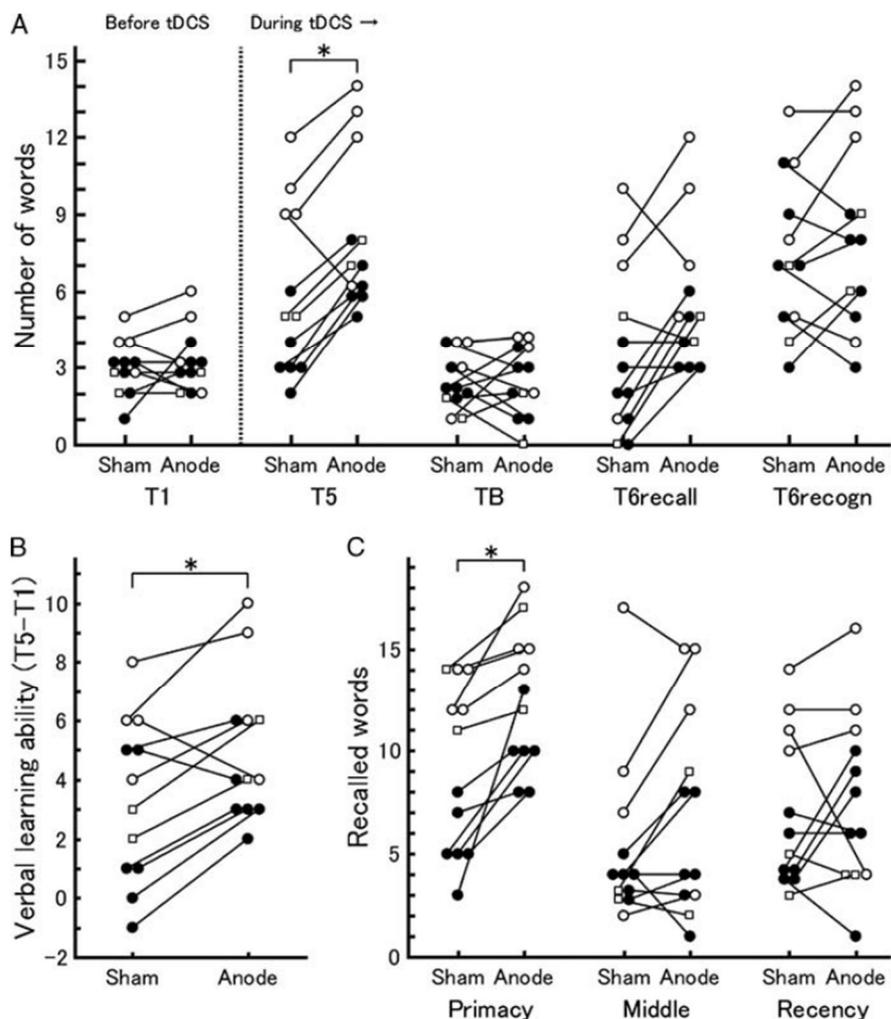


図 3. 陽極 (Anode) および偽 (Sham) tDCS による RAVLT 再生数の比較。白丸はラクナ梗塞の患者、白四角は小脳または脳幹梗塞の患者を表す。

(3.1) 下記 Table に血腫の進展方向で分けられた各群 (I 型：血腫が被殻に局限, II 型：は内包前脚に進展, III 型：内包後脚に進展, IV 型：内包前脚と後脚に進展, V 型：視床または視床下部に進展) における、血腫量と運動機能 (SIAS) との相関係数を示す。皮質脊髄路の通過する内包後脚へ進展した III 型でのみ全運動項目において血腫量と運動機能が相関し、皮質脊髄路の残存が脳卒中後の運動機能に重要であることが明らかとなった。

Table Correlation coefficients between participants' characteristics and SIAS scores

Hemorrhage type		SIAS scores				
		Upper limb		Lower limb		
		knee-mouth	Finger-function	Hip-flexion	Knee-extension	Foot-pat
Hematoma volume (mL)	I	-0.08	-0.05	-0.06	0.02	0.14
	II	-0.55	<b>-0.60*</b>	-0.45	-0.34	-0.32
	III	<b>-0.71*</b>	<b>-0.64*</b>	<b>-0.60*</b>	<b>-0.62*</b>	<b>-0.54*</b>
	IV	0.07	-0.15	-0.08	-0.12	-0.30
	V	-0.09	-0.14	0.09	0.15	0.17

(3.2) 図 4 に非高齢者および高齢者における回復期病棟入院時の認知機能と退院時の ADL (帰結) との関係を示す。どちらの年齢グループでも、血腫量が多い患者は RCPM および MMSE スコアが低かった。非高齢者群では、RCPM スコアが血腫量に応じて段階的に低かったのに比し、MMSE スコアは 20 mL の境界でのみ観察され、RCPM と MMSE で血腫量との関係が異なった。また非高齢者群の多くは血腫量が 40 mL 未満と少ない限り、退院時に高い FIM-M スコアを示す傾向が明らかとなった。退院時 ADL の傾向により近いのは、臨床で多く使用されている MMSE よりも RCPM であったことから、臨床において MMSE に RCPM を併用することが望ましいと考えられる。

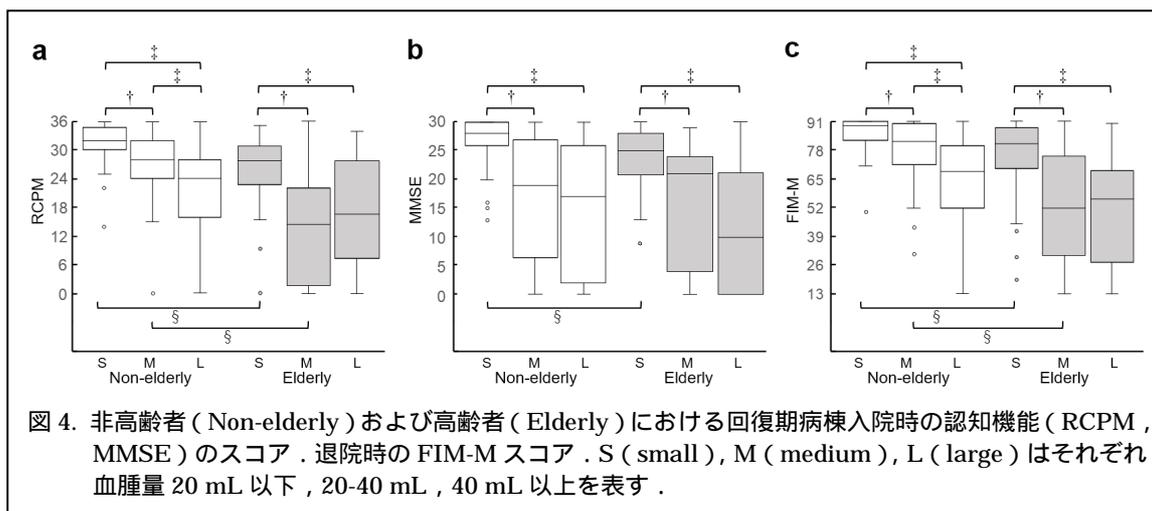


図 4. 非高齢者 ( Non-elderly ) および高齢者 ( Elderly ) における回復期病棟入院時の認知機能 ( RCPM , MMSE ) のスコア . 退院時の FIM-M スコア . S ( small ) , M ( medium ) , L ( large ) はそれぞれ血腫量 20 mL 以下 , 20-40 mL , 40 mL 以上を表す .

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kazuta Toshinari, Takeda Kotaro, Osu Rieko, Tanaka Satoshi, Oishi Ayako, Kondo Kunitsugu, Liu Meigen	4. 巻 96
2. 論文標題 Transcranial Direct Current Stimulation Improves Audioverbal Memory in Stroke Patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 565 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PHM.0000000000000686	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 Miyasaka Hiroyuki, Orand Abbas, Ohnishi Hitoshi, Tanino Genichi, Takeda Kotaro, Sonoda Shigeru	4. 巻 38
2. 論文標題 Ability of electrical stimulation therapy to improve the effectiveness of robotic training for paretic upper limbs in patients with stroke	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Medical Engineering & Physics	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.medengphy.2016.07.010	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 Sato Takanori, Nambu Isao, Takeda Kotaro, Aihara Takatsugu, Yamashita Okito, Isogaya Yuko, Inoue Yoshihiro, Otaka Yohei, Wada Yasuhiro, Kawato Mitsuo, Sato Masa-aki, Osu Rieko	4. 巻 141
2. 論文標題 Reduction of global interference of scalp-hemodynamics in functional near-infrared spectroscopy using short distance probes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2016.06.054	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 Miyasaka Hiroyuki, Takeda Kotaro, Ohnishi Hitoshi, Orand Abbas, Sonoda Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of Sensory Loss on Improvements of Upper-Limb Paralysis Through Robot-Assisted Training: A Preliminary Case Series Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 3925 ~ 3925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app9183925	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 Numata Noriko, Hirano Yoshiyuki, Sutoh Chihiro, Matsuzawa Daisuke, Takeda Kotaro, Setsu Rikukage, Shimizu Eiji, Nakazato Michiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Hemodynamic responses in prefrontal cortex and personality characteristics in patients with bulimic disorders: a near-infrared spectroscopy study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40519-018-0500-7	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 Ohnishi Hitoshi, Takeda Kotaro, Watanabe Makoto, Maeshima Shinichiro, Sonoda Shigeru	4. 巻 29
2. 論文標題 Relationship between Hematoma Volume and Motor Impairment in Putaminal Hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 104812 ~ 104812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104812	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 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 宮坂裕之, 武田湖太郎, 大西斉, Orand A, 園田茂
2. 発表標題 上肢ロボットのアシスト量からみる麻痺側上肢の重症度別の麻痺回復過程の違い
3. 学会等名 第51回日本作業療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田湖太郎
2. 発表標題 機能的近赤外分光法 (fNIRS) の基礎と実践
3. 学会等名 第23回脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会 教育セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 武田湖太郎
2. 発表標題 機能的近赤外分光法 (fNIRS) の原理と実践
3. 学会等名 第22回脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2015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
--	---------------------------	-----------------------	----