

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12572

研究課題名（和文）幻肢・幻肢痛から探る身体図式の長期変容神経メカニズム

研究課題名（英文）Neural mechanism of changing body schema through phantom limb and its pain.

研究代表者

大内田 裕（Oouchida, Yutaka）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80510578

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000 円

研究成果の概要（和文）：身体図式の変容メカニズムを、幻肢・幻肢痛の変化に伴う脳構造・機能変化を通してとらえ、身体図式の変容メカニズムを明らかにする。四肢切断後に生じる脳の構造的変化をVBM、脳の神経連絡変化を拡散テンソル画像法でとらえる。さらに、幻肢運動時に切断端近位部の筋活動を計測し、運動指令が脳構造、神経ネットワークとの関係性を調べた。当初予定していた上肢切断患者は、リクルートに難渋した。さらに、幻肢痛介入により痛みは軽減したが、痺れなどの別の感覚が生じる症例が多く、最終的に全データを計測できたのは1名のみであった。結果は、痛みの変化と関連のある脳領域はなく、皮質脊髄路は、健側肢と同様に描写が可能であった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to reveal the neural mechanism of body schema by examining the change of brain structure and function after body amputation. The change of brain structure after amputation of a body part was measured with VBM and the change of brain connection was done with DTI. In addition to the brain imaging, recording muscle activity of the stump was recorded for estimating the change of the motor command from primary motor cortex to the amputated limb.

To examine the neural mechanism of changing body schema, at the two time points before and after intervention for reducing phantom limb pain by our imitation method, the above data were recorded. Since we had difficulty in recruiting the amputees of upper limb and reducing the phantom limb, only one amputee was recorded in all data. In this data, no connection between the brain structure and pain and no difference between the intact side and amputated side of the cortico-spinal tracts could not be found.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：幻肢 幻肢痛 身体図式

1. 研究開始当初の背景

脳は、身体を適切に制御するために正確に身体の状態を知らなければならない。そのため、脳内には身体を表象(情報)を有しており、その身体表象が絶えず最新の状態になるように更新されている。このような脳内の身体表象は、内部モデルや身体図式と呼ばれ運動制御において非常に重要な概念である。しかしながら、この身体表象は、運動制御や感覚知覚に重要であるにもかかわらず外部より窺い知ることが不可能であるため、脳や身体に対する損傷や変化により、どのように変容し、再構築されていくのかということが明らかになっていない。

脳損傷後の片麻痺リハビリテーションにおいて、運動機能の低下により麻痺肢の使用頻度が低下する。この使用頻度の低下は、脳の使用頻度依存可塑性を引き起こし、さらなる使用頻度の低下につながる事が知られている(学習性不使用)。一方、四肢切断患者は、切断後にも依然として切断肢が存在する幻肢を感じ、さらにその幻肢を意図通りに動かすことができる。この幻肢は、身体の変化に脳内の身体表象が更新できず、脳が依然として切断肢の情報を維持し続けていることから生じると考えられ、まさに脳内の身体表象ということが出来るだろう。実際、日常生活で、幻肢で体重を支えようとし幻肢を健側肢と同様に使用しようとする事が知られている。このことは、四肢は存在しなくとも脳内の身体表現にその四肢の情報が存在していれば、その四肢を使用することを示している。このことより脳損傷後の片麻痺では、四肢は存在するが麻痺肢の脳内の身体表象が存在しないため、麻痺肢の使用頻度の低下が生じると考えられる。

申請研究者は、幻肢痛に対して効果の個人差が大きい鏡療法を改良し、運動模倣を利用した介入方法を開発した。この介入法では、週二日一時間の介入により半年以内で幻肢痛の軽減に成功している。この介入症例を通して、幻肢痛の出現時には、幻肢の運動が困難または可動範囲の減少が見ら

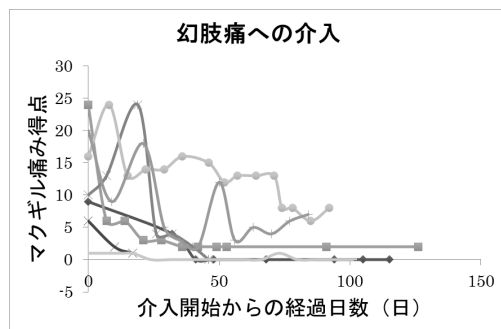


図1 運動模倣介入の幻肢痛に対する効果

れ、さらに幻肢の形態異常が報告され、介入による幻肢痛軽減とともに症状は消失した。このことより幻肢痛は、幻肢または身体図式の機能と形態異常を伴うことが示唆される。

そこで、本申請研究では、四肢切断後の幻肢痛を有する患者に対して、模倣運動介入を行い、介入前後において脳の構造、脳領域間結合、一次運動野から出力される幻肢操作の運動指令の3つが痛みの軽減に伴いどのように変化するかを計測する。

2. 研究の目的

脳内の身体情報である身体図式(内部モデル)の変容メカニズムを、四肢切断後に生じる幻肢・幻肢痛の変化に伴う脳構造・機能変化を通して捉え、身体図式の変容メカニズムを明らかにする。身体の変化という大きな身体変化が生じた場合に、脳的構造的变化をVBM(voxel-based morphometry) 脳の神経連絡変化を拡散テンソル画像法で捉える。さらに、幻肢の運動時に切断端近位部の屈筋と伸筋から筋活動を計測し、一次運動野から出力される運動指令がどのように変化するかを筋活動パターンより捉え、脳構造、神経ネットワークとの関係性を調べる。これにより、運動制御に利用される脳内の身体像の変容メカニズムを明らかにすることを目的とする。

本申請研究は、運動制御において古くから注目されている脳内の身体情報である身体図式の変容メカニズムを、四肢切断後に生じる幻肢・幻肢痛の変化に伴う脳構造の変化を通して捉えることを目指す。以下に、その原理と方法の面から本研究の斬新性を列挙する。

(1) 身体を適切に操作するために非常に重要である脳内の身体情報である身体図式や内部モデルというものは、通常外部から窺い知ることが出来ない。そのため、幻肢という四肢切断後に生じる脳が作り出す切断肢の残存感覚に着眼することにより、身体図式の変容過程の神経基盤を明らかにしようとする。

(2) 四肢切断後の幻肢・幻肢痛に対して機能的MRIを用いて脳賦活パターンを調べた研究は多いが、脳の構造とその神経接続を調べた研究はほとんど見当たらない。これは、脳構造や神経接続が非常に個人差の影響を受けることに起因すると考えられる。本申請研究では、個人内での幻肢痛ありの状態と幻肢痛なしの状態の個人内での脳構造の比較を行うため、個人差の影響を完全に取り除くことが可能となる。これにより、神経接続がどのように変化し、その結果どのような永続的な変化が脳に生じて

いるかを明らかにすることが出来る。

(3) 幻肢痛の軽減には、外部から視覚フィードバック情報を入れることにより、脳が自己運動のフィードバック情報として捉えることにより一時的に痛みが軽減することが知られている。しかしながら、一時的ではなく恒久的な幻肢痛の消失を目指さなければならない。そこで、脳内で恒久的な変化は、脳の構造的変化を引き起こすと考えられるので、voxel-based morphometryを用いてその変化を捉える。

(4) 幻肢痛の軽減による構造的変化のみならず、幻肢運動時に得られる断端部からの筋電図を通して一次運動野の機能的変化を捉え、脳の構造変化とその機能的変化との神経相関を捉える。この神経相関を見ることにより、幻肢痛軽減と強い関係性を持つ脳機能的変化を同定できる。さらには、変化が見られた脳構造領域の機能を推定することが可能となる。

本研究が成功すれば、Head and Holms (1911)らが提唱した身体図式の神経基盤、特に身体図式の変容過程を生じさせる脳領域を同定することが可能となるだろう。さらにこの知見は、脳損傷後の片麻痺における学習性不使用により生じる麻痺肢の使用頻度低下に対する介入戦略に大きな利益をもたらすことが出来るだろう。特に、身体図式の変容に重要となる脳領域が同定することができれば、非侵襲的脳刺激法などの外部より刺激を与えることにより身体図式の変容を積極的に働きかけることが可能となるだろう。

3. 研究の方法

はじめに幻肢痛患者において、ヘッドマウントディスプレイにより1人称の切断肢に当たる身体部位の運動を視覚提示し、その運動を幻肢により模倣運動を行わせるという、すでに我々が確立している模倣運動介入を行うことにより、幻肢痛軽減を図る。この幻肢痛軽減介入前後の脳構造と神経連絡変化を神経イメージング手法であるvoxel-based morphometryとDTIにより明らかにする。さらに、その脳構造の変化と切断部近位の伸筋と屈筋の筋活動パターンと上記の脳の変化との関係性を調べる。

対象患者

- ・断端部位の医学的管理が必要がない四肢切断患者
- ・糖尿病などの合併症を有しない
- ・MRI撮影が禁忌ではない
- ・認知機能に問題がない

介入前・後評価

(1) 画像評価

東北大学病院の3テスラMRIにて切断患者の3次元解剖画像、拡散テンソル画像を撮像する。(1)脳構造の変化 ロンドン大学 Wellcome department のSPM (Spatial Parametric Mapping)ソフトウェアを使い、3次元解剖画像を用いてVBM (voxel-based morphometry)を行う。このVBMでは、各個人脳をMNIテンプレートと呼ばれる標準脳にフィッティングするように変形させ、変形させた脳画像同士の減算を行い、統計検定(t検定)を行い2つの画像間の差を検出する。

(2) 脳の神経連絡の変化

3テスラMRIで撮像された拡散テンソル画像(DTI)を、Oxford大学のFMRIB Analysis groupが開発したFSLソフトウェアパッケージを用いる。VBMと同様に、FSLパッケージのTBSS (Tract Based Spatial Statistics)を用いて個人脳を標準脳へと変化し、FA (Fractional Anisotropy) 値の空間的差異の統計をかけ、2画像間の神経結合の差異を捉える。

(2) 痛み評価

Visual Analog Scale (VAS)と日本語版マクギル痛み得点により計測

(3) 筋電図計測

切断部位近位の屈筋と伸筋から次の2種類の運動時の筋活動を計測する。

断端部位近位関節(存在する関節)の運動

切断肢の幻肢上の末端関節(下肢の場合には足関節、上肢の場合には手・指関節)の運動

運動は、1Hzの音刺激に合わせて行う。

(4) 運動模倣介入

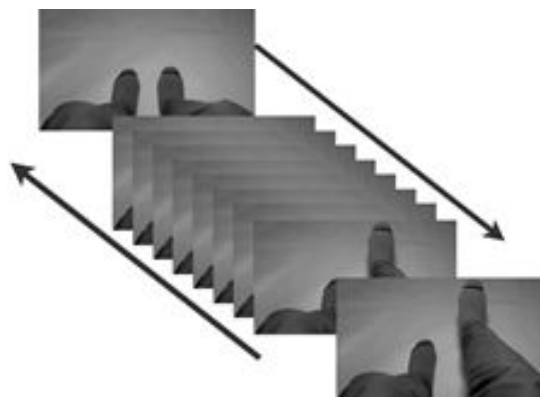


図2: 提示視覚動画

幻肢痛患者において臥位または座位において、ヘッドマウントディスプレイを装着する。ヘッドマウントディスプレイ上に、あ

あらかじめ高速度カメラで1秒間に300枚の一人称視点で撮像した上肢、または下肢の動画を提示する(図2参照)

幻肢痛患者において臥位または座位において、ヘッドマウントディスプレイを装着する。ヘッドマウントディスプレイ上に、あらかじめ高速度カメラで1秒間に300枚の一人称視点で撮像した上肢、または下肢の動画を提示する(図2:下肢膝関節例)。動画提示は、高速度カメラにて撮影した写真を連続的に提示する。写真提示間隔は、matlab プログラミングの自作ソフトウェアにて操作し、幻肢で模倣可能な最適速度を決定し提示する。幻肢痛患者には、介入頻度は、痛みの程度により異なるが、1週間に3回程度で、1回1時間のセッションを行う。1セッションでは、疲労の生じない程度で、屈曲・伸展周期運動で100回程度を行う。介入終了は、痛み評価指標で連続して6回変化が見られない時点で介入終了とする。

(5) 人権の保護及び法令等の遵守への対応

東北大学倫理委員会に研究プロトコールを提出・許可を得た後、参加被験者・患者から書面ならびに口頭で十分な説明を行い、承諾を得る。また、ヘルシンキ宣言に則り実験参加を途中で取り消す権利が有る事を書面ならびに口頭で十分に周知させる。患者の実験においては、診療内容との独立性を保ち患者の利益を保護するため、診療に直接関わらない人員で行う。なお、患者プライバシーの保護のため、データの個人特定が不可能にするため分割ID方式を採用する。また、データは、研究代表者が一括管理する。分析結果の公表には、研究組織の合意を得る。

4. 研究成果

幻肢、幻肢痛を有する患者のリクルートが当初予定の予想を大きく下回り、患者の確保に困難を極めた。参加患者の確保困難の理由として、1) 上肢切断患者が少なかった。2) 幻肢痛のみを有し、切断端部通を有さない患者が非常に少なかった。3) 末梢神経障害を有する糖尿病以外の四肢切断患者が少なかった。4) ミラー療法、摸倣運動療法で幻肢痛の介入中に途中でドロップアウトする患者がいた。以上のような問題点に対して、1) 下肢切断患者も含めた。2) 糖尿病などの末梢神経障害を引き起こす可能性のある疾患による切断患者も含めた。3) 2016年にLancetでMax-Jair博士らが用いたAR/VR幻肢痛軽減システムの導入を図った。以上のような対策を立て行ったが、残念ながら幻肢痛への介入前と

介入後で幻肢痛が軽減した2時点でのMRIの撮像ができた患者は1名であった。ただし、この患者においても、幻肢痛の介入を経るにつれ、痛み自体は軽減が見られたが、かわりに「しびれ」を強く訴えるようになった。このような痛みから他の感覚への変化は、脳の変化を調べることを目的とする研究において、結果の解釈を非常に困難にする。さらに、本申請課題を遂行する上で、非常に困難であったのが、幻肢痛と切断端部痛とを明確に分ける方法を考えなければならなかった点である。切断端部痛は、切断端部位に何かしらの痛みを生じさせる物理的な要因が存在して、その原因から痛みが生じており、中枢性疼痛と考えられ幻肢痛とは非常に異なる。しかし、実際は、痛みが断端部にも存在し、その痛みに加えて切断部分の痛みも存在するという報告が見られた。このことは、一人の患者において幻肢痛、または、切断端部痛のみが生じるということではなく、両者が同時に存在することもあるということを示しており、幻肢痛による脳の変化を調べる言う研究を非常に困難にする原因となっている。このような場合には、切断端部へのブロック注射などを行い、ある程度、弾端部痛がどの程度全体の痛みに貢献しているかを明らかにすることにより、多少、断端部痛の影響を除くことができるかもしれない。今後も引き続き患者をリクルートしながら、幻肢痛による脳の変化の計測を試みる予定である。

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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大内田 裕 (Oouchida Yutaka)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80510578

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者+

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()