

令和 3 年 10 月 22 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01448

研究課題名（和文）機能回復訓練における機能的MRIを用いた脳のダイナミクスの解明

研究課題名（英文）Neural dynamics in functional recovery training

研究代表者

松下 明（Matsushita, Akira）

茨城県立医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：80532481

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中後遺症による片麻痺、痙縮を有する患者に対して、ボツリヌス治療後に週2回、2週間のHAL単関節による屈伸運動プログラムを実施した。ボツリヌス治療による上腕二頭筋の痙縮の改善効果に加えて、投与しない上腕三頭筋においても痙縮の改善傾向を示した。その他、肘関節の可動範囲や、屈曲および伸展トルク（力）が改善する傾向も認められた。2週間と短期間であり、また単純な単関節屈伸運動を実施するという方法であったが、ADL拡大に結びつく変化を示した。一方、上肢屈伸運動の促進と同時に運動を計測するデバイスの作製では、大型タッチスクリーンと複合現実デバイスを用いた。いずれも精度と機器の安定性などの問題点が判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HAL単関節を用いた運動プログラムの実施方法や対応する効果については、未だ不透明な部分が多い。今回は、ボツリヌス治療に加えて従来のリハビリテーションを実施していた患者にHAL単関節運動プログラムを加えることで、当初期待された効果に増して、ADLを改善する可能性を示すことができた。また、HALを装着することで密度の高い運動プログラムを実施できた。今後、実施方法の一つの方向性として、検討を進める必要があると考えられた。運動促進と計測のデバイスの開発では、実用に足る成果物を提供できなかった。しかし、開発段階でその問題点が明らかになり、今後の機器開発につながるデータを得られた。

研究成果の概要（英文）：For patients with hemiplegia and spasticity due to stroke, an exercise program with a HAL single joint was performed twice a week for 2 weeks after botulinum treatment. In addition to the effect of improving the spasticity of the biceps brachii by botulinum treatment, the tendency of improving the spasticity of the antagonistic muscle, triceps brachii, also was shown. The range of motion of the elbow joint, and flexion and extension torque (force) tended to increase. Thus, although this method was to perform a simple single joint exercise in a short period, it was possible to show the changes associated with ADL expansion. A large touch screen and mixed reality devices were used in the development of a device that facilitates upper limb flexion and extension movements and simultaneously measures the movements. In both cases, problems with accuracy and stability of the devices were found out.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：ロボットスーツHAL 脳卒中後遺症 痙縮 ボツリヌス治療

1. 研究開始当初の背景

随意運動に呼応した運動の補助は、機能回復訓練として行われており、その効果も示されている。ロボットスーツ HAL は、筋電図等の生体信号に基づく運動意思推定により、随意運動の補助を行うロボットであり、その効果については既存の研究報告が複数ある。しかし、適応疾患、使用方法・期間に関しての一定した見解は得られていない。また症例の蓄積が十分でなく、厳密な症例比較研究が少なく、また、HAL による効果の神経基盤が不明確であることが一因と考えられる。

我々、筑波大学サイバニクス研究センターのグループでは、HAL の開発と共に HAL を用いた機能回復プログラムを施行してきた。2009 年度より行われた研究では、慢性期の歩行障害患者に対しての効果を示した。また、昨年度より筑波大学附属病院においては急性期脳脊髄疾患患者に対して臨床研究を行っている(労災疾病臨床研究事業費補助金)。これらの中で私は MRI を用いた脳機能検査を行ってきた。この中で、運動野の運動時脳活動亢進、他の部位での減弱を経験した。しかし、多様な病態のコホートであったこと、訓練の主体である歩行自体を MRI の中で再現できなかったことなど、効果実証のプロセスでは多くの課題が残された。

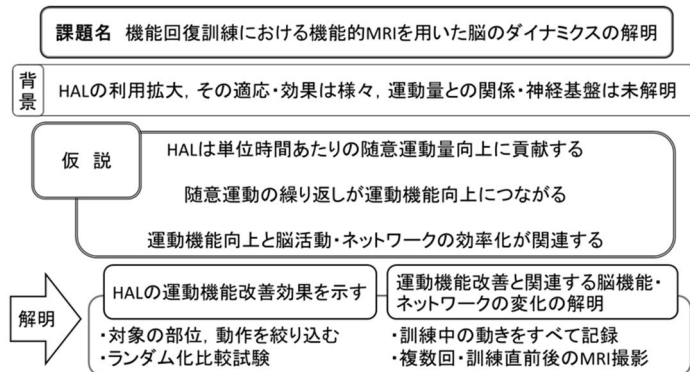
一方、ドイツでの慢性期脊髄損傷患者を対象とした研究においても、めざましい効果が示されている。特にこの訓練プログラムでは、訓練頻度や期間が長く、HAL の補助なしには到底行うことのできない歩行訓練量を行っている。しかし、ここで示された効果が、訓練量によるものか、HAL の随意運動のフィードバックによるものかは明らかになっていない。

また当初、HAL は歩行補助を行うためのデバイスとして開発され、既存の報告も歩行機能・能力に関するものである。歩行運動は比較的単調な運動の繰り返しである一方、その脳神経学的な制御の点では非常に複雑な機構である。また、歩行中の脳機能の研究は、機能的 MRI (fMRI) では現在不可能であり、NIRS(近赤外スペクトロスコピー)などを用いた研究はあるものの、運動に伴うアーチファクトの問題から広く行われてはいない。一方、最近、HAL 単関節が利用できるようになり、より対象となる運動を限定して動作訓練を行えるようになった。

さらに、HAL 単関節を用いた単関節屈伸運動は単調な運動になるため、運動の促進と動機付けが必要と考えられた。また、屈伸運動の回数などが運動量の目安になっていたが、より詳しい評価方法も必要と考えられた。

2. 研究の目的

以上の背景に基づき、右図のような仮説と実証のプロセスを提案した。HAL 単関節を用いることで、より限定した動き(肘の屈伸運動)を対象とし、また、訓練と同時に運動機能と運動量を同時計測し、上肢機能改善効果との関係を明らかにすることを目的とした。



3. 研究の方法

対象は、脳卒中後遺症による上肢痙縮に対するボツリヌス治療を、これまでに複数回実施している患者とした。ボツリヌス治療の適応については、本研究とは独立して診断、評価され、ボツリヌス治療が予定された。また、ボツリヌス治療の部位、接種量についても、本研究とは独立に、医師、理学療法士、作業療法士による協議によって決められ、実施された。

本研究は、本学の倫理委員会に承認された書式に従い、書面で説明、同意を得た患者に対し、ボツリヌス治療後から HAL 単関節を用いたトレーニングの介入を行った。また、通常実施しているリハビリテーションプログラムも並行して実施された。

HAL 単関節を用いたプログラムは、1日1回、実施した。これは、実施前評価後、患側上肢に HAL 単関節を装着し、1回20分間、患者のペースで、机上で患側上肢を滑らせるように肘関節の屈伸を行う運動として実施した。HAL 単関節のアシスト量や休憩のタイミングなどは、適宜、安定して運動が継続できるように、理学療法士が調整しながら実施した。

評価は各回の前後で、2名以上の経験のある理学療法士によって実施された。Modified Ashworth Scale (MAS)、肘関節の伸展および屈曲の range of motion (ROM-ext and ROM-flex)、最大等尺性の肘関節伸展トルクおよび屈曲トルク (Trq-ext and Trq-flex)、Visual analog scale (VAS) を使用した肘屈伸運動時の自覚的な努力量 (VAS-effort) (0: 健側と同じ程度の努力、10: 最大努力)、肘屈伸運動課題中の運動角度範囲の平均値 (ROM-move) 等を実施した。この結果を2週間の推移で検討した結果を示す。

4. 研究成果

6名の患者に対して、週2回、2週間のHAL単関節のプログラムの介入を実施した。ボツリヌス治療の対象となった上腕二頭筋はプログラムの進行に伴いMASが低下する結果となった。これはボツリヌス治療の効果と考え矛盾はない。しかし同時に、ボツリヌス治療の対象となっていない上腕三頭筋においても、MASの低下していく傾向を認めた。また、肘関節ROM、屈曲および伸展トルクの増大傾向も認めた。今回のHAL単関節運動プログラムは、肘関節屈曲運動だけでなく、伸展運動もHALアシスト下で同様に実施しており、HAL装着により単位時間あたりに多数の屈伸運動を実施できたことで、何らかの介入効果を現れたと示唆される結果となった。この様に、短期間の単関節運動による介入であったが、ADL拡大に結びつく変化を示すことができた。

一方、当初から研究を進めていた運動促進と評価を行うデバイス開発は難航した。大型タッチスクリーンを用いたものでは、タッチの誤認や手関節の角度によってタッチ箇所が変化することによる精度の低下など問題となった。そのため、複合現実デバイスを利用する形に方向転換を行なったが、機器の処理速度の問題と手の認識精度が問題となった。これらに関しては、最新の機器への更新とともに解消されると見込まれたが、使用予定機種の入手が間に合わず、実際の臨床試験では用いることができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Ishiyama S, Shibata Y, Ayuzawa S, Matsushita A, Matsumura A | 4. 巻 21(8) |
| 2. 論文標題 Clinical Effect of C2 Peripheral Nerve Field Stimulation Using Electroacupuncture for Primary Headache. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuromodulation | 6. 最初と最後の頁 793-796 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ner.12772 | 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 Shibata Y, Ishiyama S, Matsushita A | 4. 巻 174 |
| 2. 論文標題 White matter diffusion abnormalities in migraine and medication overuse headache: A 1.5-T tract-based spatial statistics study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clin Neurol Neurosurg | 6. 最初と最後の頁 167-173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2018.09.022 | 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 Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Suzuki K, Saotome K, Ueno T, Abe T, Marushima A, Watanabe H, Endo A, Tsurumi K, Ishimoto R, Matsushita A, Koda M, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M | 4. 巻 19 Jan |
| 2. 論文標題 Voluntary ambulation using voluntary upper limb muscle activity and Hybrid Assistive Limb(R) (HAL(R)) in a patient with complete paraplegia due to chronic spinal cord injury: A case report. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Spinal Cord Med | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10790268.2017.1423267 | 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 Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh Z. M, Roberts J. M, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa M. A, Soya H | 4. 巻 115(41) |
| 2. 論文標題 Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A, | 6. 最初と最後の頁 10487-10492 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1805668115 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh Z. M, Roberts J. M, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T., Suzuki K., Sankai Y., Yassa M. A., & Soya H. | 4. 巻 115(51) |
| 2. 論文標題 Reply to Gronwald et al.: Exercise intensity does indeed matter; maximal oxygen uptake is the gold-standard indicator | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A | 6. 最初と最後の頁 E11892-E11893 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1818247115 | 査読の有無 無 |
| 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 丸島 愛樹, 河本 浩明, 上野 友之, 松下 明, 五月女 康作, 門根 秀樹, 渡邊 大貴, 羽田 康司, 遠藤 歩, 清水 如代, 晝田 佳世, 廣瀬 聖一郎, 石川 公久, 中井 啓, 鶴田 和太郎, 滝川知司, 伊藤 嘉朗, 鶴嶋 英夫, 山本 哲哉, 井上 貴昭, 山崎 正志, 松村 明 | 4. 巻 40巻2号 |
| 2. 論文標題 脳卒中急性期に対するロボットスーツHALによる介入試験 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 「脳卒中」 | 6. 最初と最後の頁 112-116 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3995/jstroke.10522 | 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 古関一則, 吉川憲一, 小貫葉子, 松下明, 中井啓, 富田和秀, 河野豊 | 4. 巻 34(2) |
| 2. 論文標題 歩行困難な肢体型筋ジストロフィーに対するロボットスーツHAL(R)の歩行練習効果に関する症 例報 告, | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 茨城県立病院医学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 9-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Ishiyama Sumire, Shibata Yasushi, Ayuzawa Satoshi, Matsushita Akira, Matsumura Akira | 4. 巻 Mar |
| 2. 論文標題 Clinical Effect of C2 Peripheral Nerve Field Stimulation Using Electroacupuncture for Primary Headache | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuromodulation: Technology at the Neural Interface | 6. 最初と最後の頁 22 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ner.12772 | 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 Shimizu Yukiyo, Kadone Hideki, Kubota Shigeki, Suzuki Kenji, Saotome Kousaku, Ueno Tomoyuki, Abe Tetsuya, Marushima Aiki, Watanabe Hiroki, Endo Ayumu, Tsurumi Kazue, Ishimoto Ryu, Matsushita Akira, Koda Masao, Matsumura Akira, Sankai Yoshiyuki, Hada Yasushi, Yamazaki Masashi | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Voluntary ambulation using voluntary upper limb muscle activity and Hybrid Assistive Limb? (HAL?) in a patient with complete paraplegia due to chronic spinal cord injury: A case report | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Spinal Cord Medicine | 6. 最初と最後の頁 1~9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10790268.2017.1423267 | 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 Shimizu Yukiyo, Kadone Hideki, Kubota Shigeki, Ikumi Akira, Abe Tetsuya, Marushima Aiki, Ueno Tomoyuki, Endo Ayumu, Kawamoto Hiroaki, Saotome Kousaku, Matsushita Akira, Matsumura Akira, Sankai Yoshiyuki, Hada Yasushi, Yamazaki Masashi | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL?) technology: A case study | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Spinal Cord Medicine | 6. 最初と最後の頁 456~462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10790268.2017.1305036 | 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 松下明 | 4. 巻 36(2) |
| 2. 論文標題 Functional MRIのすすめ | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 医学物理 | 6. 最初と最後の頁 92-96 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 増本智彦, 上野友之, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山崎正志, 山海嘉之, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期の脳機能ネットワークと経時的変化 |
| 3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 増本智彦, 上野友之, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山崎正志, 山海嘉之, 松村明 |
| 2. 発表標題 ボットスーツを利用した急性期脳出血患者の脳機能ネットワークと経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位の変化 |
| 3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期における脳内ネットワークの変化 |
| 3. 学会等名 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期における安静時機能的MRIに対する影響 |
| 3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳梗塞急性期の脳機能ネットワークと経時的変化 |
| 3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期における機能と構造のネットワーク変化 |
| 3. 学会等名 第47回日本脳神経放射線学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期患者における脳コネクトームの変化と機能 |
| 3. 学会等名 第41回日本脳神経CI学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳卒中急性期における脳機能ネットワーク変化と病変による影響 |
| 3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Matsushita A, Hada Y, Saotome K, Masumoto T, Marushima A, Nakai K, Sankai Y, Yamazaki M, Matsumura A |
| 2. 発表標題 Recovery of motor network in acute stroke: Transcranial magnetic stimulation motor evoked potential and resting state functional MRI |
| 3. 学会等名 第44回日本磁気共鳴医学会大会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 急性期脳卒中患者における脳機能ネットワークと運動機能の回復過程 |
| 3. 学会等名 日本脳神経外科学会第75回学術総会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明 |
| 2. 発表標題 基調講演：脳卒中診療の中の大切な時間 |
| 3. 学会等名 CoMSEP第3回筑波大学・茨城県立医療大学合同公開講座（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 急性期脳卒中患者における病変周囲脳のネットワーク ダイナミクス |
| 3. 学会等名 第46回日本脳神経放射線学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松下明, 五月女康作, 丸島愛樹, 上野友之, 増本智彦, 河本浩明, 中井啓, 鶴嶋英夫, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志, 松村明 |
| 2. 発表標題 脳梗塞急性期の拡散強調画像と機能的MRIによる脳内ネットワーク所見 |
| 3. 学会等名 第42回日本脳卒中学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 松下明 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 情報機構 | 5. 総ページ数 35-41 |
| 3. 書名 製品開発のための生態情報の計測手法と活用ノウハウ - 脳計測・生理計測に基づく客観的な感性評価を商品へ活かす - | |

〔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 |
|-------|--|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 五月女 康作 (Saotome Kousaku) (80608795) | 東京大学・大学院総合文化研究科・特任助教 (12601) | |
| 研究分担者 | 水上 昌文 (Mizukami Masafumi) (00295429) | 茨城県立医療大学・保健医療学部・教授 (22101) | |
| 研究分担者 | 門間 正彦 (Monma Masahiko) (10274987) | 茨城県立医療大学・保健医療学部・教授 (22101) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|