

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01502

研究課題名(和文) 脳末梢神経Dual stimulationの脳脊髄イメージングと動作解析研究

研究課題名(英文) Brain imaging for dual electrical stimulation of central and peripheral nerve

研究代表者

久保田 雅史 (Kubota, Masafumi)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・理学療法士

研究者番号：60422672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：最初に、健常成人に対し、様々な刺激パターンにおけるDual stimulationが運動パフォーマンスや脳機能画像に与える影響を検証した。設定した種々の刺激パターンに対し、アウトカムの明確な違いは明らかにできなかった。次に、脳卒中急性期の症例において、Dual stimulationは刺激によって運動パフォーマンスが改善する可能性が示唆された。さらに、運動誘発電位を用いた皮質脊髄路の興奮性のアンバランスさも改善する可能性が示された。以上から、我々が本研究で用いた中枢神経と末梢神経のDual stimulationは脳卒中症例の急性期リハビリテーションの機能回復を促進する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中などの中枢神経障害後のリハビリテーションでは、未だ確立した治療法はない。特に運動機能障害は、その後の日常生活活動を低下させ、介護量の増大や寝たきりなどといった社会的課題に繋がる。急性期リハビリテーションにおける機能回復を最大限効果を高められれば、その後の生活での活動性が高まり、生活の質を変えることができるであろう。本研究の成果は、末梢神経と中枢神経のDual stimulationが機能回復を促進する一つの治療方法となる可能性を示唆しており、今後のさらなる検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：In healthy adults, dual stimulation with various stimulus patterns verified changes in motor performance and brain function images, but no clear difference due to stimulus patterns could be revealed. However, it was suggested that dual stimulation might improve motor performance by stimulation in patients of acute stroke. Furthermore, it has been shown that the lateral imbalance of the cortico-spinal tract excitability using motor evoked potentials could be improved. From the above, dual electrical stimulation of central and peripheral nerve might improve functional recovery of acute phase rehabilitation for stroke patients.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：経頭蓋直流電気刺激 末梢神経電気刺激 脳卒中 急性期リハビリテーション 運動障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

中枢神経障害である脳卒中は、機能回復が難しく、有効なリハビリテーションは未だ明らかにされていない。特に、運動麻痺や巧緻性低下といった運動障害は日常生活に大きく支障をきたし、生活の質を低下させるだけでなく、寝たきり患者の増加の要因となると考えられている。

経頭蓋直流電気刺激(Transcranial Direct Current Stimulation: tDCS)は、非侵襲的に脳神経細胞に直接電気刺激を加えることにより神経細胞の膜電位を変化させ、それにより脳の興奮性を局所的に高め、脳からの運動指令をより促進することができるとされている。近年、脳卒中や精神疾患症例などに積極的に利用され、脳内の神経細胞を直接興奮又は抑制することにより運動機能や精神状態を改善する報告が散見される(Nature 2011)。我々は頸髄症例の運動障害・感覚障害に対して即時的に機械的感覚閾値や握力が改善する症例が存在することを報告し、脊髄疾患への応用の可能性を示した(久保田ら、2015、2014)。

一方、末梢神経感覚刺激(Peripheral Nerve Sensory Stimulation: PSS)は、感覚閾値程度の電気刺激を末梢より刺激し、脳の興奮性を高め、運動パフォーマンスや脳卒中後のリハビリテーションの効果を高めることが報告されている(Clinical Neurophysiology 2011)。我々は、脳卒中症例において運動と PSS を同期させることで大脳感覚運動皮質の局所血流が増大し、即時的に運動パフォーマンスが改善することを報告した。(kubota M. et al. ASNR、2014)

これらのことから、PSS と tDCS を同時に実施する Dual stimulation system は、大脳皮質の興奮性と末梢からの求心路の興奮性が同時に高まり、リハビリテーション効果をさらに引き上げることにつながる可能性が期待できるが、これらに関しての報告は未だほとんどない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 健常者に対する Dual stimulation における局所脳血流動態を明らかにすること、(2) 脳卒中症例において Dual stimulation の即時的・短期間な神経興奮性、運動機能、運動パフォーマンスの変化を検証することである。

3. 研究の方法

(1) 健常成人における局所脳血流動態

対象は健常成人 6 名とし神経・精神疾患の既往やてんかんの既往、ペースメーカーなどの生体内埋め込みデバイスの使用、内服薬や通院中の疾患がある者は対象から除外した。

経頭蓋直流電気刺激は DC-STIMULATOR Plus(neuroConn GmbH 製)を用い、末梢神経電気刺激には低周波治療器 ESPURGE (伊藤超短波株式会社)を用いた。直流電気刺激は 2mA15 分間とし抹消電気刺激はパルス幅 1msec、周波数 100Hz と、パルス幅 250 μ sec、周波数 30Hz の 2 種類で検討した。

局所脳血流評価は、全頭測定型 functional NIRS 装置(Spectratech OEG-17APD)を用い、両側の頭頂葉を中心に 14ch で計測した。また、三次元磁気式位置計測システム Patriot (POLHEMUS 社製)と解析ソフト NIRS SPM を用いて測定部位を同定し、両側の運動野、補足運動野、運動前野、感覚野を測定脳部位とした。

(2) 不随意運動が生じる脳卒中症例に対する tDCS の即時的・短期的変化

症例は 81 歳男性で、左視床下核出血を発症して右上下肢にヘミパリスズムが出現した。tDCS は、左運動野に陰極、右運動野に陽極を設置し、2.0 mA で 20 分間の刺激を 2 週間実施した。ヘミパリスズムの評価は、初回と 2 週間後の tDCS 直前および直後に実施し、三軸加速度計を四肢に設置して右上肢挙上運動、左上肢挙上運動、座位保持の 3 課題中の加速度を計測した。

(3) 脳卒中症例に対する multiple baseline single case study

対象症例は手指麻痺が重度(12 段階麻痺グレード 1-2)で、発症 5 日以上経過し当院入院症例の 3 症例(左被殻出血、左中大脳動脈脳梗塞、右 BAD)とした。tDCS は損傷側運動野を陽極、非損傷側運動野を陰極とし、2.0 mA で 20 分間刺激した。さらに、末梢電気刺激として 40Hz、200 μ s で刺激し、運動を促した。評価は Fugl-Meyer assessment score of hand (FMA H)、Box and block test(BBT)、Stroke Impairment Assessment Set (SIAS)、functional independent measure (FIM)とした。

(4) 脳卒中症例に対する 2 週間の短期成果

20 名の急性期脳卒中症例が、本研究に同意し、刺激介入開始となった。1 名は途中で体調不良により中止、3 名が 2 週間の介入中に転院となり途中で中止となり、最終的には 16 名の脳卒中症例が最終まで経過を追うことができた。

4. 研究成果

(1) 健常成人における局所脳血流動態

全ての運動課題において、課題中に oxy-Hb の増加を認めた。一方で、電気刺激タイプの違いによる差は認めなかった。また、課題で行った簡易上肢機能検査 (STEF) のピン動作のパフォーマンスについても電気刺激タイプの違いで有意差は生じなかった。これらのことから、健常成人においては、末梢神経電気刺激の併用効果を NIRS における局所脳血流変化では明らかにできなかった。

(2) 不随意運動が生じる脳卒中症例に対する tDCS の即時的・短期的変化

初回の tDCS 実施直後に課題中の加速度が低下し、課題終了後に持続する不随意運動が早期に収束した。また、2 週間継続して実施した後のヘミパリスムは、初期と比較しどの課題でも軽減する傾向にあった。tDCS は、視床下核出血に伴って生じるヘミパリスムを軽減させる可能性が示唆された。

(3) 脳卒中症例に対する即時的・短期的変化

baseline を 29 日、10 日、5 日と、異なる設定としたが、どの症例に対しても治療開始後の Fugl-Meyer assessment は改善を認めた (Fig.1)。また、BBT においても治療開始後に明らかに運搬個数が増加していた。tDCS 治療直前と直後の差についても、Fugl-Meyer assessment t や BBT とも改善傾向を認めた。FIM に関しては治療期間とともに徐々に改善しており、tDCS 治療期間との関連性は認めなかった。

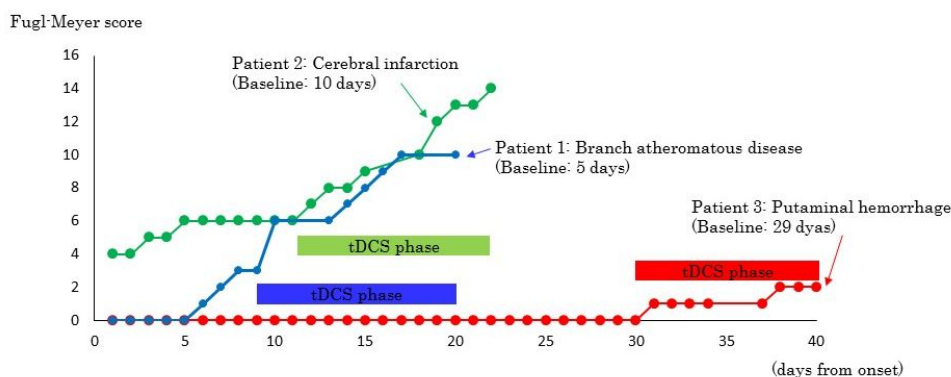


Fig. 1. Single case multiple baseline design

(4) 脳卒中症例に対する 2 週間の短期成果

16 名中 7 名は 1 回 (20 分間) の刺激介入によって Fugl-Meyer assessment の点数が増加し、BBT も改善し、自覚的にも他覚的にも随意性の向上を認めた。一方、完全麻痺や重度運動麻痺の症例では変化がほとんどない又は軽度であった。2 週間の介入期間前後の評価では、81.3% の症例が FMA や BBT の改善を認め、開始時 FMA 手指項目が 0 点であっても終了時 FMA 手指項目 10 点まで改善する症例も認めた。さらに、皮質脊髄路の興奮性を示す運動誘発電位 (MEP) は、損傷側では興奮性が向上し、非損傷側では興奮性が低下する傾向を示していた。

以上から、健常人では明確な Dual stimulation の効果を示すことは困難であったが、脳卒中急性期症例に対する Dual stimulation は神経生理学的及び運動機能に影響を与える可能性が示唆された。今後のさらなる症例集積と治療メカニズムの解明が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 久保田雅史	4. 巻 32
2. 論文標題 理学療法士のための臨床研究入門 - 症例研究の方法と実際 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 みんなの理学療法	6. 最初と最後の頁 35-41
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 久保田雅史, 小久保安朗	4. 巻 26
2. 論文標題 骨折に対する効果的なりハビリテーションの展開-骨折治癒過程の基礎と術後リハビリテーションのポイント-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 物理療法学	6. 最初と最後の頁 21-26
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 久保田雅史	4. 巻 31
2. 論文標題 学療法士のための臨床研究入門～臨床研究の倫理的配慮からデータ測定、統計手法の選択～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 みんなの理学療法	6. 最初と最後の頁 27-33
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 久保田 雅史, 松村 真裕美, 松尾 英明, 庄司 一希, 平馬 佑有子, 嶋田 誠一郎, 荒井 大志, 菊田 健一郎, 松峯 昭彦	4. 巻 45
2. 論文標題 視床下核出血後のヘミパリズムに対して経頭蓋直流電気刺激を試みた一例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 理学療法学	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.15063/rigaku.11313	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 久保田 雅史, 松村 真裕美, 松尾 英明, 高山 マミ, 榎本 崇一, 赤澤 愛弓, 山口 朋子, 松峯 昭彦, 嶋田 誠一郎	4. 巻 39
2. 論文標題 急性期脳卒中の座位保持不可症例に対する部分免荷座位練習の試み	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 第39回国立大学リハビリテーション学術大会誌	6. 最初と最後の頁 46-49
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 久保田雅史
2. 発表標題 「臨床に活かす！臨床研究のすすめ ~理学療法士が知っておきたい倫理、デザイン、統計~」
3. 学会等名 第35回東海北陸理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田雅史
2. 発表標題 「非侵襲的脳刺激と理学療法」急性期脳卒中症例に対する経頭蓋直流電気刺激の有効性
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田雅史, 佐藤佳州, 野々山忠芳, 鯉江祐介, 安竹正樹, 北出一平, 嶋田誠一郎, 山村修, 松峯昭彦
2. 発表標題 地域在住高齢者における転倒の既往と歩行特性との関係
3. 学会等名 第43回日本運動療法学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kubota M, Matsuo H, Matsumura M, Mae Y, Arishima H, Ikawa M, Takahashi A, Yamaguchi T, Matsumine A, Shimada S.
2. 発表標題 Body weight supported sitting training (BWSST) in patients with acute stroke: a case series study.
3. 学会等名 ISPRM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota M, Matsumura M, Matsuo H, Mae Y, Hamazuka Y, Shimada S, Takahashi A, Yamaguchi T, Ikawa M, Matsumine A.
2. 発表標題 Combined bilateral transcranial direct current stimulation and functional electrical stimulation for acute severe hemiplegic patients: single case multiple baseline design.
3. 学会等名 WCPT congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田雅史, 松村真裕美, 松尾英明, 前友理, 濱塚祐季, 平馬佑有子, 白藤法道, 山田真輔, 高橋藍, 山口朋子, 松峯昭彦, 嶋田誠一郎
2. 発表標題 急性期脳卒中症例に対する経頭蓋直流電気刺激の経験
3. 学会等名 第16回日本神経理学療法学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田雅史
2. 発表標題 骨折に対する効果的なリハビリテーションの展開
3. 学会等名 第26回日本物理療法学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田雅史、松村真裕美、松尾英明、高山マミ、平馬佑有子、荒井大志、松峯昭彦、嶋田誠一郎
2. 発表標題 ヘミパリスム症例に対する経頭蓋直流電気刺激の即時的変化ー筋電図解析を用いてー
3. 学会等名 日本物理療学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保田 雅史、松村 真裕美、松尾 英明、高山 マミ、嶋田 誠一郎、山口 朋子、榎本 崇一、赤澤 愛弓
2. 発表標題 急性期脳卒中の座位保持不可症例に対する部分免荷座位練習の試み
3. 学会等名 第39回国立大学リハビリテーション療法士学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保田 雅史
2. 発表標題 臨床で学術活動をどのように推進・実践するか -急性期での臨床学術活動-
3. 学会等名 第52回日本理学療法学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保田雅史、五十嵐千秋、神澤朋子、山村修、渡部雄大、今中芙由子、嶋田誠一郎、辻川哲也、岡沢秀彦、加藤龍、横井浩史
2. 発表標題 慢性期脳梗塞症例に対する4週間の神経筋電気刺激療法を用いたホームエクササイズによる歩行特性の変化 三次元動作解析装置を用いた検討
3. 学会等名 第51回日本理学療法学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 久保田雅史, 山村修, 神澤朋子, 五十嵐千秋, 辻川哲也, 岡沢秀彦, 加藤龍, 横井浩史
2. 発表標題 電気刺激によるPET脳機能画像の変化
3. 学会等名 第1回基礎理学療法学夏の学校
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 久保田雅史, 渡部雄大, 松尾英明, 今中芙由子, 嶋田誠一郎, 小久保安朗
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激と神経筋電気刺激併用の効果-筋力と筋出力制御能力に注目して-
3. 学会等名 第24回日本物理療学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 久保田雅史, 松村真裕美, 松尾英明, 庄司一希, 嶋田誠一郎, 山村修
2. 発表標題 急性期重度片麻痺症例における部分免荷歩行中の下肢筋活動
3. 学会等名 第14回日本神経理学療法学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 手塚 純一, 甲田 宗嗣, 斉藤 秀之, 久保田雅史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 三輪書店	5. 総ページ数 192
3. 書名 理学療法MOOK22 急性期の脳卒中理学療法	

1. 著者名 鈴木 俊明, 中山 恭秀, 久保田雅史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 256
3. 書名 神経障害理学療法学 - 脳血管障害, 頭部外傷, 脊髄損傷 (Crosslink 理学療法学テキスト)	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----