

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11180

研究課題名（和文）すくみ足に対するニューロモジュレーションテクニクスによる革新的リハビリテーション

研究課題名（英文）Innovative Rehabilitation by Neuromodulation Techniques for Freezing of gait

研究代表者

山中 義崇（Yamanaka, Yoshitaka）

千葉大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：20400963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルス感染症流行により、新規臨床試験の立ち上げは困難であった。そこで体幹筋力低下による廃用症候群で回復期・地域包括ケア病棟に入院となったパーキンソン病の患者8名に同意を得て、HAL腰タイプ自立支援用を用いたリハを実施したところ、全症例ですくみ足が改善し、すくみ足と歩行障害を反映するtimed up and go test測定時間も $18.1 \pm 11.3$ 秒から $10.2 \pm 2.3$ 秒に改善した。新型コロナウイルス感染症が落ち着いた2022年10月より特定臨床研究として週1回の反復経頭蓋磁気刺激と週4-5回のロボットスーツ下肢型HALを用いた歩行訓練によるリハの安全性と有効性の検証を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では神経可塑性に着目したリハビリテーションプログラムとして、ロボットスーツによるニューロモジュレーションが廃用症候群改善に有効であることを明らかにした。さらに経頭蓋磁気刺激とロボットスーツの併用によるすくみ足に対する有効性と安全性の検証も開始した。パーキンソン病におけるすくみ足は患者ADLを大きく阻害する因子であるが、薬物療法での改善が乏しいことから、新しいパーキンソン病歩行障害に対するリハビリテーションプログラムとして期待できる。

研究成果の概要（英文）：The COVID-19 pandemic has made it difficult to launch new clinical trials. Therefore, we confirmed the effectiveness of rehabilitation using HAL waist type for independence support for 8 patients with Parkinson's disease who were admitted due to disuse syndrome. Freezing of gait were improved of all patient and the measurement time of the timed up and go test, which reflects freezing and gait disturbance, also improved from  $18.1 \pm 11.3$  seconds to  $10.2 \pm 2.3$  seconds. From October 2022, we started clinical trial in order to investigate of safety and efficacy of rehabilitation by repeated transcranial magnetic stimulation once a week and walking training using robot suit lower limb type HAL 4-5 times a week.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：神経リハビリテーション パーキンソン病 経頭蓋磁気刺激 ロボットスーツ

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) では静止時振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢保持障害などの運動症状を呈する。振戦、筋強剛は抗 PD 薬により比較的良好に改善するのに対し、すくみ足の改善は得られにくい。「動き出そうとしても一歩目が出てこない」すくみ足は歩行障害のみならず、転倒の原因にもなっており患者 ADL を大きく阻害する。その頻度も一般に想像されるよりも高く、6620 例のうち 47% に認めるとされている [Macht M, et al. *Mov Disord* 2007]。

すくみ足のうち抗 PD 薬の効果が減弱する際に生じる「off 時のすくみ足」は薬剤投与の工夫で改善が期待できるが、抗 PD 薬が効いている時間帯である「on 時のすくみ足」はドパミン補充療法に抵抗的であり薬物療法による改善は難しい [PD 治療ガイドライン 2018]。一方、すくみ足の改善には非運動療法であるリハビリテーションが有効であり、特に視覚・聴覚のキューを用いたリハビリテーションプログラムは幅広く実施されているが、日常生活においてキューを要すること、効果が一過性であることが問題である。

近年、脳の可塑性を利用したニューロリハビリテーションが発展してきた。中でも、脳血管障害後遺症による片麻痺に対するプログラムである Constraint induced movement therapy (CI 療法) は広く実施されるようになった。CI 療法は「麻痺肢の使用」と「脳中枢のニューロモジュレーション」の組み合わせがポイントであり、皮質運動野内における麻痺肢の領域が拡大するという可塑性を誘導するとされる。我々は運動学習と一次運動野・補足運動野への経頭蓋磁気刺激を組み合わせることで「すくみが出る状況で運動を促すこと」と「すくみに関連する脳回路の刺激」が相乗的に中枢のニューロモジュレーション・可塑性を誘導してすくみ足を改善させるとの作業仮説を立てた。

すくみが出る状況で運動を促す方法として、サイボーグ型ロボット Hybrid Assistive Limb (HAL) を利用した運動アシストが候補となる。HAL は患者の運動意図で発生する皮膚表面の微弱な生体電位信号と内部センサで測定される加速度、関節角度、床反力情報をリアルタイムに情報処理し、患者の筋群を補助することで、機能障害により実施できなくなった運動を可能にする。HAL によるニューロリハビリテーションの有効性は、筋萎縮性側索硬化症や封入体筋炎などの進行性筋疾患で確認されており、本邦では保険収載もされている。

HAL による運動は、感覚情報として中枢神経系へとフィードバックされることで、インタラクティブなバイオフィードバックを形成し、機能改善効果がより高くなることが予想されている (interactive Bio-Feedback: iBF 仮説)。我々は HAL による運動アシスト前にすくみに関わる脳中枢のニューロモジュレーションを行うことで、より効率的なフィードバック形成ならびに運動の長期効果持続に有効である可能性を考えた。

脳中枢のニューロモジュレーションの手技の一つに、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) がある。rTMS は非侵襲的に脳神経細胞を刺激することで長期的な効果が期待でき、適切に実施する限り、精神症状の増悪をきたすことはなく安全に実施可能である。PD 患者に対する補足運動野 rTMS に関しては、高頻度 (5Hz) rTMS により動作緩慢が有意に改善した報告 [Hamada, et al. *J Neurol Sci* 2009] があるが、phase に相当するシャム刺激との二重盲検比較試験の結果では有意な改善は得られず [濱田雅. *Jpn J Rehabil Med.* 2019]。rTMS のみによる改善には限界があると考えられる。

## 2. 研究の目的

パーキンソン病のすくみ足に対するサイボーグ型ロボット Hybrid Assistive Limb (HAL) を利用した運動アシストと一次運動野・補足運動野をターゲットにした反復経頭蓋磁気刺激の併用によるニューロモジュレーションを組み合わせたりハビリテーションの安全性、有効性を確認する。

## 3. 研究の方法

### (1) HAL による運動アシスト検証

新型コロナウイルス感染症流行による感染対策が必要となり、外来及び入院の制限が生じた。そこで廃用症候群改善目的で入院した PD 患者に対する運動機能改善効果を検証した。

対象：廃用症候群で入院となった PD 患者 8 名 (平均年齢 73.6 ± 6.7 歳、男 3 例、女 5 例)  
リハビリテーションプログラム：HAL 腰タイプを装着した歩行訓練 (1 日 60 分) を 3 週間  
評価項目：有害事象発生および 3m timed up and go test (TUG) の変化量

(2)特定臨床研究「パーキンソン病におけるすくみ足を対象としたロボットスーツ HAL と経頭蓋磁気刺激の併用療法における安全性を検討する臨床試験」の開始

対象：すくみ足を有する PD 患者 5 例

リハビリテーションプログラム：HAL 医療用下肢タイプを装着した歩行訓練（1 日 60 分、週 3-4 日）と補足運動野に対する高頻度刺激（20 分、週 1 回）を併用

主要評価項目：有害事象発生頻度

副次評価項目： MDS-UPDRS 3rd 総スコアの変化量 すくみ足質問紙 TUG の変化量  
10m 歩行時間の変化量

#### 4 . 研究成果

(1)HAL による運動アシスト検証

HAL 実施による有害事象は発生しなかった。

介入した全症例で TUG 測定時間の短縮を認めた。

（右図）

HAL リハビリテーション前後の TUG

年齢	性別	訓練前 (秒)	訓練後 (秒)	タイム差
70	F	12.5	9.5	-3.0
62	F	12.9	8.4	-4.5
71	F	35.3	13	-22.3
76	M	12.6	10.7	-1.9
74	M	8.9	8.5	-0.4
79	M	8.3	7.1	-1.2
72	F	36.6	10.7	-25.9
85	F	17.7	13.5	-4.2

(2)特定臨床研究「パーキンソン病におけるすくみ足を対象としたロボットスーツ HAL と経頭蓋磁気刺激の併用療法における安全性を検討する臨床試験」の開始

新型コロナウイルス感染症流行が落ち着いてきた  
2021 年から特定臨床研究実施プロトコルを整備  
を開始した。2022 年 9 月に特定臨床研究として当  
院倫理委員会承認を得て開始となった（jRCT 番号：jRCTs032220409）。

2023 年 5 月の段階で 1 人に実施、2023 年 10 月までに 5 名の組入を終了する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	國府田 正雄  (Koda Masao)  (50361449)	筑波大学・医学医療系・准教授   (12102)	
研究分担者	澁谷 和幹  (Shibuya Kazumoto)  (90507360)	千葉大学・医学部附属病院・助教   (12501)	

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