

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500576

研究課題名(和文)脳卒中後歩行障害に対する機能回復型ブレイン・マシンインターフェイス開発

研究課題名(英文)Development of functional brain machine interface for gait disturbance after stroke

研究代表者

竹内 直行 (Takeuchi, Naoyuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10374498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中患者の運動野に陽極経頭蓋直流電気刺激、麻痺側下肢の腓骨神経に機能的電気刺激を同時に行ったが歩行機能改善効果は認めず、ブレイン・マシンインターフェイス(BMI)を歩行障害の治療に応用するため経頭蓋直流電気刺激にて運動野の興奮性を変化させ、BMIに用いる下肢の感覚運動リズムを調節できるか検討を行った。経頭蓋直流電気刺激後の足運動イメージ時の帯域感覚運動リズム変化は健常者と下肢切断患者では異なり、BMIを歩行障害に応用するためには、興奮性・抑制性刺激を使い分ける必要があり、BMI情報の変動に対し経頭蓋直流電気刺激が有益である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Simultaneous transcranial magnetic stimulation (tDCS) and functional electrical stimulation for tibial nerve could induce no improvement of gait disturbance in stroke patients. In order to apply brain-machine interface (BMI) to therapy of gait disturbance, we investigated whether tDCS could modulate sensorimotor rhythm (SMR) control, which utilized for BMI. The responses of SMR after tDCS were different between healthy subjects and patients with lower limb amputations. It is necessary for application of BMI technique in gait disturbance to use inhibitory or excitatory stimulation properly. These findings might contribute in improving the effectiveness of SMR-based BMI for gait restoration.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学

キーワード：リハビリテーション ブレイン・マシンインターフェイス 脳卒中 神経科学

1. 研究開始当初の背景

リハビリテーション医学の発展により、脳卒中後の上肢機能障害に対し、反復経頭蓋磁気刺激、強制使用、装具療法、機能的電気刺激、ロボット訓練など上肢機能改善を目的に多くのアプローチが報告されているが、下肢機能に対するアプローチはセラピストによる理学療法及び装具療法が中心であり、下肢機能障害の改善に対する画期的な治療開発が切望されている。外部から刺激を行い大脳皮質の興奮性を変化させる手法はニューロモジュレーションと呼ばれ、主に反復経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激が用いられ、中枢神経疾患の運動機能改善、言語機能や認知機能への治療が研究されている。しかしながら、刺激方法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている。脳信号を解析し運動及びコミュニケーションの補助を行う技術はブレインマシン・インターフェイス(Brain-Machine Interface; BMI)と呼ばれ、非侵襲型 BMI は、脳波情報を用いることが多いが、得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいことと安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。

2. 研究の目的

BMI を必要とする患者は BMI 情報の出力部分である大脳自体に損傷があることが多く、正常者と比較し脳信号や BMI 訓練効果が異なる可能性がある。上記の問題点を解決するために、非侵襲的に刺激可能な経頭蓋直流電気刺激を用いる事で大脳皮質の興奮性を変化させ、BMI に用いる脳信号パターンを増幅および脳信号のコントロール訓練効果の増大を引き起こし、BMI 精度が向上するか検討を行った。脳卒中後運動麻痺による下肢機能障害を有する患者に対し、運動野に経頭蓋直流電気刺激を投与し、麻痺側下肢の腓骨神経に機能的電気刺激を同時に行い脳卒中後歩行障害が改善するか検討を行った。健康者に加え、BMI の臨床応用が期待されている下肢切断患者の足部に対応する運動野に経頭蓋直流電気刺激を行うことで BMI 情報に用いる運動イメージ感覚運動リズムが変化するか検討を行った。

3. 研究の方法

(1)患者および被験者

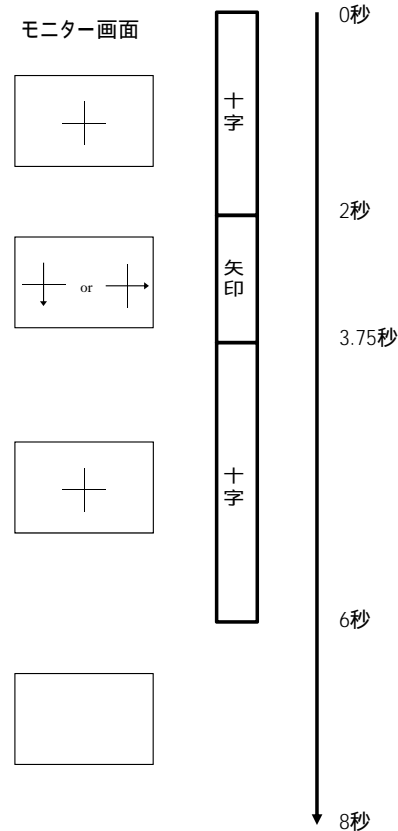
6 人の健常者と 6 人の下肢切断患者を対象とした。下肢切断患者 6 人中 5 人は義足歩行が可能であった。1 人が大腿切断、5 人が下腿切断であった。脳卒中患者は亜急性期脳卒中患者 2 名を対象とした。てんかんの既往、体内金属物質、大脳皮質興奮性を変化させる薬剤を服薬している患者は本研究から除外した。本研究は東北大学倫理委員会にて承認され、被験者に研究内容目的を説明の上、書面

にて同意をえてから研究を開始した。

(2)運動イメージタスクおよび脳波記録

被験者は開眼した状態で 0.5m 先の PC モニター前の椅子に座り計測を行った。銀 - 塩化銀電極を用い、国際 10 - 20 法の C3(左利きの被験者は C4)および Cz-FCz の部位で双曲誘導にて脳波を計測した。C3(C4)、Cz、FCz は手に対応した一次運動野、足に対応した一次運動野、補足運動野と想定し計測を行った。脳波は脳波計(Neurofax EEG-1000、日本光電社、日本)および MATLAB(Mathworks 社、USA)を用い 0.53 - 30Hz のバンドパスフィルター、256Hz のサンプリングレートで脳波データを取得した。基準電極は FPz に配置し、電極のインピーダンスは 10k 以下にて脳波を計測した。被験者に視覚刺激を提示することで両側足関節背屈または手指グラスピングの運動イメージをすばやく繰り返し返すように指示した。各試行はモニター上に十字が表示され、2 秒後に下向きまたは右向きの矢印がランダムに 1.25 秒間表示された(図 1)。

図 1



被験者は下向きの矢印の場合、両足関節をすばやく繰り返し背屈させる運動イメージ、右向き矢印の場合(左利きの被験者の場合は左向き)、手指グラスピングをすばやく繰り返し返す運動イメージ(左利きでは左手指)を行った。矢印が消えた後、再度十字が試行開始 6 秒後まで表示され、各試行は 2 秒間の休憩を挟み実施した。被験者は運動イメージ中にリラックスし随意運動が生じないように指示した。また脳波計測前に十分な運動イメージ訓練を実施した。被験者の足または手の動き

がないことを視覚的に確認し計測を行った。各セッションで40試行を実施し、3セッションを経頭蓋直流電気刺激前後に実施した。被験者は疲労を防ぐため各セッション前後に十分な休憩をはさんだ。各被験者は学習効果を避けるため運動イメージのフィードバックは実施しなかった。

(3) 感覚運動リズム定量化

運動イメージ開始前2秒、運動イメージ中1.25秒、運動イメージ後秒2.75秒、計6秒間を1試行とし、1試行の間2秒を休息とし40試行を1セッションとした。筋収縮や眼球運動などのアーチファクトを含む施行は視察にて判定し解析から除外した。8-13Hz() 14-20Hz(Low) 21-30Hz(High) のバンドパスフィルターを高速フーリエ変換にて行い、二乗化及び平均化にて感覚運動リズムの算出を行った。下記の計算式で時間周波解析を行った $\{(R(f)-A(f,t))/R(f)\} \times 100 [\%]$ 。A(f,t)は、運動イメージ周波数のf[Hz]および時間t[s]におけるEEGのパワースペクトル密度を表し、R(f)は、基準時間(安静時のモニターに画像が出る前の1秒間)におけるパワースペクトルを表す。Event-related desynchronization(ERD)、Event-related synchronization(ERS)は各2-3秒、3.75-4.75秒の脳波データを用い解析を行った。

(4) 刺激方法

経頭蓋直流電気刺激装置(Activa Dose、ActivaTek Inc、USA)を用い経頭蓋直流電気刺激を実施した25cm²の電極パットを使用し、Cz-FCzに陽極刺激、陰極刺激、シャム刺激をランダムに実施した。各刺激群の間隔は1週間以上あけ実施した。刺激強度は2mA、20分間とし、シャム刺激は刺激開始数十秒後から刺激強度を徐々に下げていく方法を用いた。機能的電気刺激はNESS L200(Bioness Inc、USA)を用い麻痺側下肢腓骨神経刺激に足関節背屈を引き起こす十分な電気刺激強度を用い、オンタイム、オフタイムを各10秒間、一日10分間週3回2週間実施した。機能的電気刺激実施中に障害側運動野(下肢対応領域)に陽極経頭蓋直流電気刺激(2mA、10分間)を同時に実施した

(5) 統計

C3およびCz-FCzの脳波データは別々に解析を行った。三元配置分散分析にて刺激前の感覚運動リズム、四元配置分散分析にて刺激前後の感覚運動リズムの比較を行い、有意差を認められた場合、Bonferroni's correctionにて多重比較検定を行った。

4. 研究成果

図2に感覚運動リズムを平均化したグラフを示す。感覚運動リズムの三元配置分散分析ではSubject(p<0.001)、Parameter(p<0.001)、

Task(p = 0.030)の要因で有意差を認め、SubjectとParameterの交互要因(P = 0.006)で有意差を認めた。多重比較検定で健常者における足運動イメージ時のHigh ERSは下肢切断患者と比べ有意に大きかった(P < 0.001)(図3)。

図2

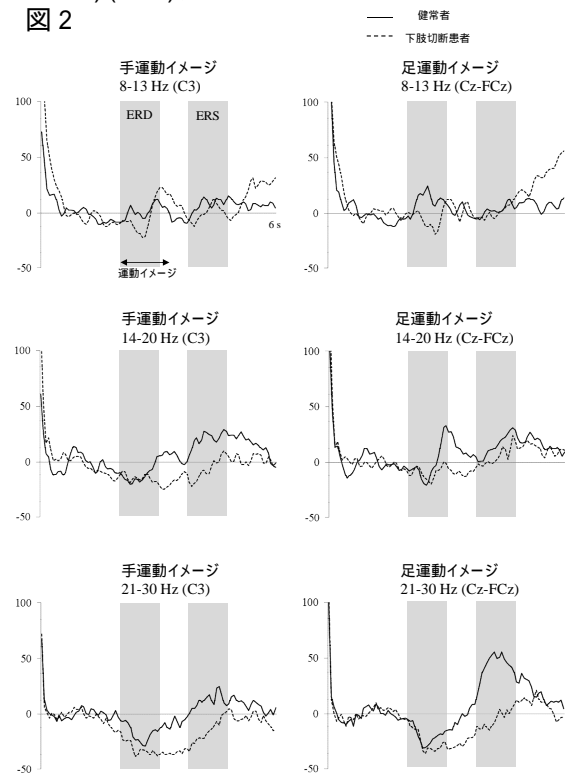
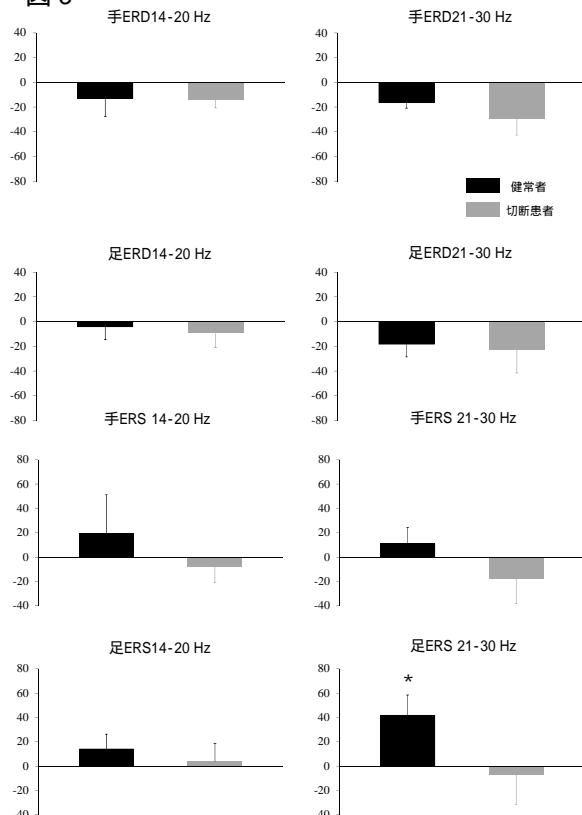


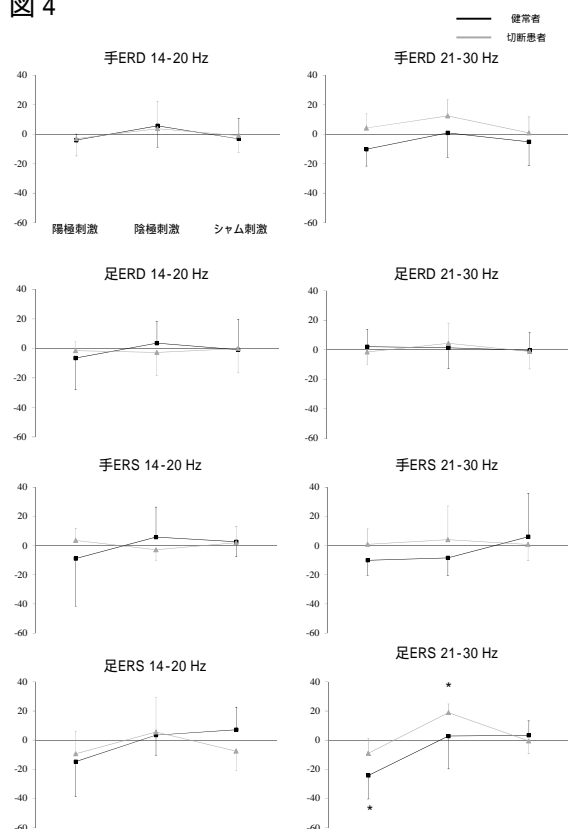
図3



四元配置分散分析では Stimulation(p = 0.007)、Subject(p = 0.003)の要因で有意

差を認めた。多重比較検定で健常者においてシャム刺激と比べ陽極経頭蓋直流電気刺激が有意に足運動イメージ時の High ERS を低下させた ($P = 0.041$) (図 4)。対照的に下肢切断患者はシャム刺激と比べ陰極経頭蓋直流電気刺激が有意差をもって足運動イメージ時の High ERS を増加させた ($p = 0.004$)。

図 4

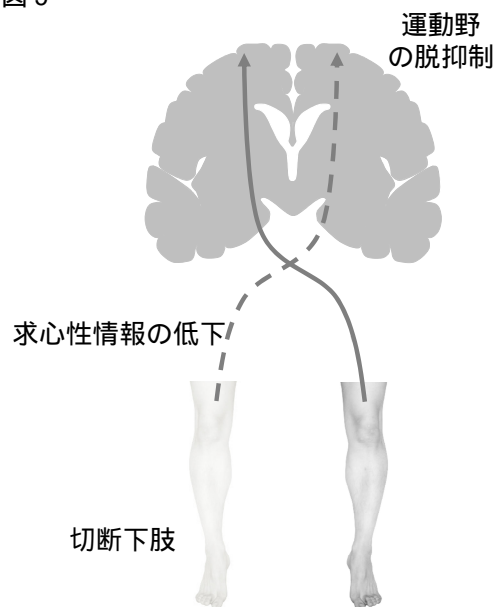


人工的に作り出した求心性情報の低下にて ERS が減少すること、ERS は抑制機能を反映すること、切断患者では対応する感覚運動野で脱抑制が生じることを考慮すると、下肢切断患者で足運動イメージの ERS が低下していた理由としては、下肢切断による求心性情報の低下および感覚運動野における脱抑制を含む可塑性変化が生じたと考えられた (図 5)。

過去の報告では手運動イメージ時における ERD は陽極経頭蓋直流電気刺激にて増加し、陰極刺激にて減少することが報告されている。対照的に本研究では足運動イメージにおける High ERS は陽極刺激では健常者で減少し、陰極刺激では切断患者で増加傾向を示した。ERD は興奮性神経ネットワーク、ERS は抑制性神経ネットワークを反映していると考えられている。そのため、陽極経頭蓋直流電気刺激は運動野を興奮させることで ERD を増加させ、陰極経頭蓋直流電気刺激は運動野を抑制させることで ERD を低下させたと考えられた。対照的に足運動イメージにおける足部に対応する運動野に陽極経頭蓋直流電気刺激は運動野を興奮させることで ERS が低下、陰極経頭蓋直流電気刺激は運

動野が抑制し ERS が増加したと考えられた。また ERS は運動野だけでなく補足運動野も関与していることから、足運動イメージにおける ERS を変化させるためには運動野だけでなく補足運動野も刺激することが今回の結果に結びついた可能性があると考えられた。また亜急性期脳卒中患者に麻痺側下肢機能的電気刺激と下肢に対応する障害側運動野への経頭蓋直流電気刺激を行っても、歩行機能の改善は得られなかった。

図 5



本研究結果から、BMI 情報に用いられる感覚運動リズムを増強させるためには対応する神経ネットワークを考慮し、興奮性刺激および抑制性刺激をメカニズムに応じて使い分ける必要があると考えられ、BMI 時の脳波コントロールにおける個人間の変動に対する対応に結びつく可能性が示唆された。脳卒中後の下肢機能改善のためには運動野へ興奮性刺激を単に行うのではなく、脳活動に合わせた刺激を実施必要があると考えられた。

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 11 件)

竹内直行・経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後運動麻痺の可塑性評価および治療・神経内科 80 巻 2014 年 p347-355 査読無

Takeuchi N, Izumi S. Rehabilitation with poststroke motor recovery: a review with a focus on neural plasticity. Stroke Res Treat. 2013;2013:Article ID 128641. doi: 10.1155/2013/128641 査読有

竹内 直行, 出江 紳一. 脳可塑性がもたらすリハビリテーション医学へのインパクト 脳卒中後運動麻痺に対する非侵襲的脳刺激 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 50 巻 2013 年 p723-731 査読有

竹内 直行, 出江 紳一. 電気生理検査による機能障害の評価 脳卒中後運動麻痺と経頭蓋磁気刺激 Journal of Clinical Rehabilitation 22 巻 2013 年 p1020-1027 査読無

Isoyama H, Takeuchi N. Overview of botulinum toxin as a treatment for spasticity in stroke patients. World J Neuro13(4):133-137. 2013. doi:10.5316/wjn.v3.i4.133. 査読有

Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. Neural Plast. 2012;2012:ArticleID 823285. doi:10.1155/2012/823285. 査読有

Takeuchi N, Izumi S. Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. Stroke Res Treat. 2012;2012:ArticleID 584727. doi: 10.1155/2012/584727. 査読有

Takeuchi N, Izumi S. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. Neural Plast. 2012;2012:Article ID 359728. doi:10.1155/2012/359728. 査読有

Takeuchi N, Tada T, Matsuo Y, Ikoma K. Low-Frequency Repetitive TMS Plus Anodal Transcranial DCS Prevents Transient Decline in Bimanual Movement Induced by Contralesional Inhibitory rTMS After Stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26:988-998 doi: 10.1177/1545968311433295. 査読有

竹内直行, 出江紳一. 大脳皮質刺激によるニューロリハビリテーション: 磁気刺激、電気刺激. MB Med Reha 2012; 141: p5-13 査読無 DOI なし

Takeuchi N, Ikoma K. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over unaffected motor cortex in stroke patients influences bilateral movement and coupling between motor related cortices. Jpn J Rehabil Med 2011; 48: p341-351 査読有 DOI なし

〔学会発表〕(計 6 件)

竹内直行, 森隆行, 西嶋一智, 近藤健男, 出江紳一. 下肢切断患者における足運動イメージ感覚運動リズム. 第 33 回日本リハビリテーション医学会東北地方会, 2014 年 3 月 1 日, 名取

竹内直行, 出江紳一. 非侵襲的脳刺激を用いたリハビリテーションへの応用. 第 7 回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会, 2012 年 11 月 18 日, 名古屋

竹内直行, 出江紳一. 脳卒中機能回復に向けた神経生理学的評価の展開 経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後可塑性評価. 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日, 東京

Takeuchi N, Izumi S. Coordination of bimanual movement after stroke depends on interhemispheric inhibition and motor impairment. Asia Pacific Stroke Conference 2012, 2012 年 9 月 11 日, 東京

竹内直行, 出江紳一. 脳卒中後運動麻痺に対する経頭蓋磁気刺激治療. 第 14 回日本栓子検出と治療学会, 2011 年 11 月 19 日, 仙台

竹内直行, 出江紳一. TMS の臨床応用 脳卒中リハビリテーションへの応用 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2011 年 11 月 10 日, 静岡

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.reha.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 直行 (Takeuchi, Naoyuki)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 10374498

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし