

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560276

研究課題名(和文) 脳の運動指令生成機能の定量計測による脳卒中リハビリテーションの多次元的评价

研究課題名(英文) Multi-dimensional evaluation of rehabilitation for stroke patients using analysis of motor controllers in the brain

研究代表者

笈 慎治 (KAKEI, Shinji)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：40224365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、片麻痺患者の病態を評価する新しい定量的パラメータを探索し、以下の5個の機能的パラメータを新たに見いだした。1) 予測制御の精度、2) フィードバック制御器の精度、3) 筋の同時活性化の程度、4) 筋の共同運動の程度、5) microstepsという新たに発見した異常運動成分の量の5個である。さらに、これらのパラメータにより、片麻痺患者の病態を、高次元の脳病態空間における座標として見える化し、長期の病態追跡に有効であることを示した。今後はこの脳病態空間法を用いて、片麻痺患者の病態追跡を大規模に行い、回復パターンのデータベース化および分類に取り組み、片麻痺治療の革新に取り組んでいきたい。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we researched for new quantitative parameters that are useful to evaluate rehabilitation for stroke patients. We found five parameters: 1) precision of the predictive controller, 2) precision of the feedback controller, 3) co-contraction of agonists and antagonists, 4) synkinesis of proximal muscle activities, 5) power of "microsteps" (i.e. high frequency (3-8Hz) noise during voluntary movements). These parameters are quite useful to visualize functional state of stroke patients for a long period.

研究分野：神経生理学、臨床神経生理学

キーワード：片麻痺 予測制御 フィードバック制御 同時活性化 共同運動 脳病態空間

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年のリハビリテーションでは、損傷後の脳における神経の再編作用を様々な方法で増強して効果的な回復を図る、いわゆるニューロリハビリテーションを行う。片麻痺に対する拘束誘導性 (CI) 運動療法がその典型である。更に最近では、経頭蓋磁気刺激 (TMS) による治療や、ボトックスによる痙縮の治療も行われ、脳・神経に直接介入する新しいカテゴリーのリハビリテーションが増えている。しかしこれらの新しい治療法の評価は、今だに肉眼と徒手による古典的神経学的方法に依存し、脳での運動指令生成への効果をエビデンスとして計測・評価するシステムが存在しない。新しいリハビリテーションの効果を理論的に裏付け発展させるには、脳卒中の病態を脳機能に即して定量的に評価・追跡する方法論が必要になる。

(2) そこで申請者らはこの問題に取り組み、図1の「定量的運動指令解析システム」を開発した。このシステムは「マニピュランダム」をマウス代わりに使用し、テレビゲーム形式の手関節運動を数分間行うだけで、図2に示すように運動機能を予測制御とフィードバック制御の2要素に分離し定量的に評価出来る。しかしこれだけでは分

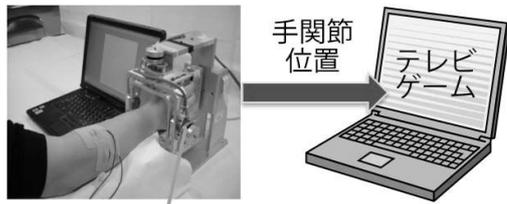


図1 マニピュランダム (マウス代わり)

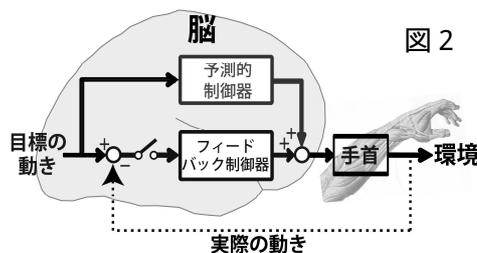


図2

離運動という脳卒中における極めて重要な機能が評価できない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、予測制御とフィードバック制御という2つの評価軸に、分離運動の障害を計測する新しい評価軸を追加し、計3軸で脳卒中患者での運動指令生成システムに対するリハビリテーションの評価を多次元的に行うシステムを開発する。急性期-回復期片麻痺患者の病態を3-6ヶ月間記録し、パラメータの履歴を、3次元空間での軌道(具体的には折れ線)としてチャ

ート化し、病態予測や治療選択を可能にする基本技術を確立する。

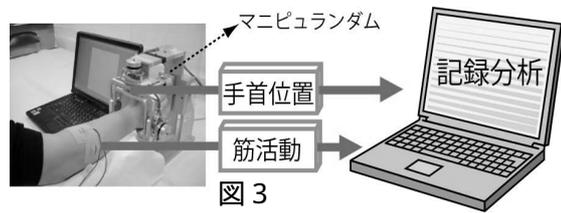


図3

3. 研究の方法

概ね発症後2ヶ月程度までの、上肢機能がBrunnstrom Stage VIないしVの脳卒中患者に図3に示すシステムを用いて視覚性追跡運動課題を行ってもらい、手関節の動き(X,Y)から予測的制御器とフィードバック制御器の出力を分離し、2つの運動制御器の病態を定量的に分析する。本研究ではさらに図1のシステムに筋電図による筋活動記録を追加する点が新しい。具体的には、手関節の主動筋4個(橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、尺側手根屈筋、橈側手根屈筋)および上腕(上腕二頭筋、上腕三頭筋)と肩(大胸筋、三角筋)の屈筋・伸筋(2×2=4個)計8個の上肢筋の表面筋電図から同時活性化を定量化し、分離運動の障害を評価する。既に共同研究実績のある3医療機関で患者から3-6ヶ月間にわたり複数回、継続的にデータを記録する。なお、連携機関からは予めカルテ情報およびMRI/CT画像の利用について許可を得た上で、看護記録を含む患者のADL(activity of daily living)情報も利用する。上述の3項目の定量的データをチャート化で可視化し、異なる患者の比較、病態予測、治療選択にエビデンスを提供するシステムのプロトタイプを開発する。

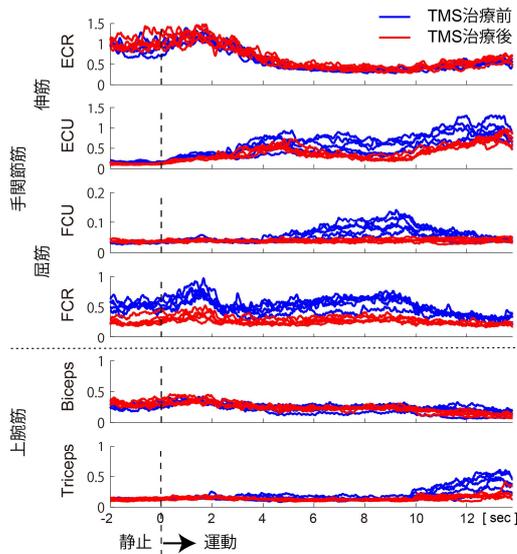
4. 研究成果

(1) 連携病院とのネットワークの確立: 図3のシステムを3セット準備し、東海大学医学部リハビリテーション科、都立神経病院、順心リハビリテーション病院(兵庫県加古川市)に各1セット設置し、継続的にデータを記録する体制を25年度前半に確立した。また、これらの連携病院とは予めカルテ情報の利用について許可を得た。

(2) 脳卒中の治療による「共同運動」の改善: 経頭蓋磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)は、非侵襲的に脳組織に直接働きかける新しいニューロリハビリテーションの治療法として近年注目されている。基本的に健常側の脳から患側の脳への過剰な抑制を除去することにより治療効果がもたらされるとの仮説があるが、その効果のメカニズムは不明であった。そこで我々は片麻痺患者へのTMS治療の前後で、手関節による追跡運動中の筋電図にどのような変化が現れるかを分析した。図4にその典型例を示

す。最も重要な変化は3つあり：手関節筋、特に屈筋の過剰な（橈側手根屈筋 FCR に見られる）あるいは不要な（尺側手根屈筋 FCU

**図 4 TMS 治療の 2 つの効果**

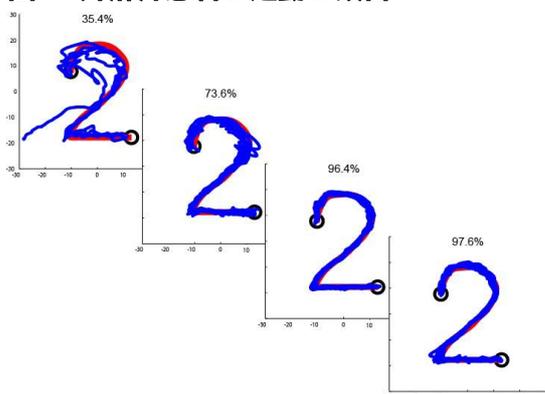


に見られる)活動の抑制。手関節の動きとは本来関係の無い近位筋 (Triceps:上腕三頭筋) 活動の抑制。手関節筋の同時収縮の軽減 (特に ECU 活動の抑制) の 2 点である。

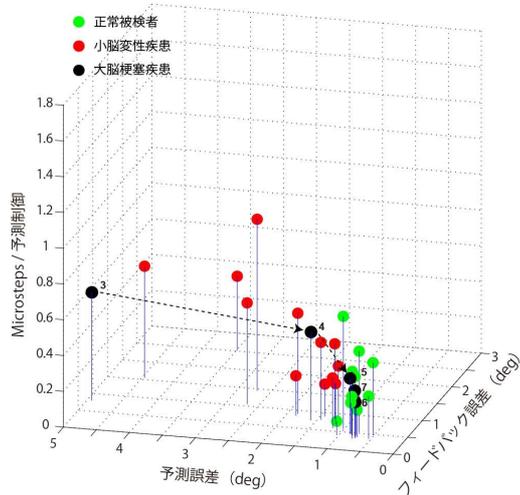
は片麻痺患者の手関節の過剰な屈曲を軽減し、手首の伸展を容易にし、過剰な筋活動を抑えることにつながる。は不要な関節の動きを抑えて、本来目的とする動きを可能にする。これらの効果が、片麻痺患者の動きを邪魔していた異常な筋活動を抑え、運動を正常化することは明らかである。これらの新規な効果は簡単な筋電図記録で容易に捉えられるため、今後の片麻痺の病態評価に極めて有用な定量的パラメータになることは確実である。本研究でのブレークスルーの一つと考えられる。なお、これまでに同様な評価を 4 例の片麻痺患者について行っており、研究成果を論文投稿準備中である。

(3) 脳病態空間法による病態追跡の見える化：図 5 に示したのは、ある片麻痺患者の発症後 3 ヶ月目 (左) から、同 4 ヶ月、同 5 ヶ月、同 6 ヶ月 (右) の手関節運動の改善の様子である。患者はマニピュランダムで数字

**図 5 片麻痺患者の運動の改善**



「2」の形の追跡運動を行っている。発症後



**図 6 脳病態空間法による図 5 の病態追跡の例**

3 ヶ月では、追跡の軌道はかなり乱れているが、その後の 3 ヶ月でほぼ正常な状態まで顕著な回復を示している。そこで図 6 では、この 3 ヶ月間の変化を三次元の「脳病態空間」に投射して定量的な見える化を試みている。黒いドット (3,4,5,6 の数字を付した) が図 5 の左から右のデータに対応している。発症後 3 ヶ月 (3) の時点では正常被検者 (緑のドット) からかなり離れ、異常な状態にあることは明らかである。さらにこの時点では、小脳変性疾患患者 (赤いドット) と異なる位置 (= 状態) にあることが明瞭に読み取れることから、今後症例数を増やすことにより、疾患固有の座標の解明が期待される。これまでに、同様な評価を 30 例の様々な部位の脳卒中患者に行ってきた。その成果については現在、論文の投稿準備中である。

なお、この図では実例を示すために、横軸) 予測制御器の精度、縦軸) フィードバック制御器の精度、z 軸) 運動の高周波ノイズに関係する "microsteps" という異常運動 (詳細については別の機会に譲りたい) の成分量という 3 つの指標を使って三次元的な脳病態空間を構成しているが、図 4 に述べた共同運動のパラメータを使えば更に高次元空間での評価が可能である。数学的にはより高次元にすることにより分離評価がより容易になることを指摘しておきたい。

(4) まとめおよび今後の展望：本研究では、片麻痺患者の病態を評価する新しい定量的パラメータを探索し、以下の 5 個の機能的パラメータを新たに見いだした。1) 予測制御の精度、2) フィードバック制御器の精度、3) 筋の同時収縮の程度、4) 筋の共同運動の程度、5) microsteps という新たに発見した異常運動成分の量の 5 個である。さらに、これらのパラメータにより、片麻痺患者の病態を、高次元の脳病態空間における座標として見える化し、長期の病態追跡に有効である

ことを示した。今後はこの脳病態空間法を用いて、片麻痺患者の病態追跡を大規模に行い、回復パターンのデータベース化および分類に取り組み、片麻痺治療の革新に取り組んでいきたい。

#### 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 5 件)

Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. Consensus paper: Neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum* 査読有, Vol. 14, 2015, pp301-310, doi:10.1388/journal.cerebellum.2015.14.008

Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Lee J, Hoffman DS, Kakei S. Releasing dentate nucleus cells from Purkinje cell inhibition generates output from the cerebrotocerebellum. *PLoS ONE* 査読有, Vol. 9, No. 7, 2014, e108774, doi: 10.1371/journal.pone.0108774

Ishikawa T, Tomatsu S, Tsunoda Y, Hoffman DS, Kakei S. Mossy fibers in the cerebellar hemisphere show activity during an instructed delay period. *Neurosci Res* 査読有, Vol 87, 2014, pp84-89, doi: 10.1016/j.neures.2014.07.006

Lee J, Kakei S. Functional evaluation of motor commands based on a simple linear model in human wrist movements and its clinical application. *ISITC 2014 Proceeding*, 査読有, Vol. 3, 2014, pp92-95.

筧 慎治, 石川享宏, 小脳の神経回路. *理学療法ジャーナル*, Vol. 48, No. 12, 2014, pp1135-1143.

[学会発表](計 16 件)

筧 慎治(招待講演), 第 21 回創発システム・シンポジウム, @諏訪東京理科大学セミナーハウス 2015 年 5 月 31 日

筧 慎治(招待講演), 第 1 回身体性システム講演会「予測制御とフィードバック制御」, @同志社大学 京田辺キャンパス 2015 年 3 月 19 日

筧 慎治(招待講演), 第 6 回神経科学・リハビリテーション・ロボット工学のシナジー効果に関する研究会, @九州工業大学, 2015 年 1 月 28 日

筧 慎治. 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 運動失調班。班会議, @JA 共済カンファレンスホール, 2015 年 1 月 15 日

石川享宏, 筧 慎治. 包括脳ネットワーク冬のシンポジウム, @東京ガーデンパレス, 2014 年 12 月 12 日

Ishikawa T, Tomatsu S, Kakei S. Vision, Memory, Thought 国際シンポジウム, @東京大学伊藤記念ホール, 2014 年 12 月 6 日

Ishikawa T, Tomatsu S, Hoffman DS, Kakei S. Society for Neuroscience, @Washington D.C., 2014 年 11 月 18 日

Fujiwara Y, Yasuda W, Lee J, Ishikawa T, Kakei S, Izawa J. Society for Neuroscience, @Washington D.C., 2014 年 11 月 17 日

Lee J, Kakei S. 2014 International Symposium on Information Technology Convergence (ISITC 2014), @Chonbuk, Korea 2014 年 10 月 30 日

Kakei S(招待講演) INCF Japan Node International Workshop, @理研 BSI, 2014 年 9 月 25 日

石川享宏, 戸松彩花, 筧 慎治. 第 37 回日本神経科学大会, @パシフィコ横浜, 2014 年 9 月 11 日

関庚甫, 李鍾昊, 筧 慎治. 第 37 回日本神経科学大会, @パシフィコ横浜, 2014 年 9 月 11 日

李鍾昊, 織茂智之, 筧 慎治. 第 37 回日本神経科学大会, @パシフィコ横浜, 2014 年 9 月 11 日

石川享宏, 筧 慎治. 第 8 回 Motor Control 研究会, @筑波大学, 2014 年 8 月 9 日

関庚甫, 李鍾昊, 筧 慎治. 第 8 回 Motor Control 研究会, @筑波大学, 2014 年 8 月 9 日

筧 慎治, 李 鍾昊, 織茂智之. 第 55 回日本神経学会学術大会, @福岡国際会議場, 2014 年 5 月 22 日

[その他]

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/project/detail/motor-control.html>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

筧 慎治 (KAKEI Shinji)

東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号: 40224365