

Fig. 7. Target motion. This motion is the lifting motion by using Stoop Lifting. The subject flexes trunk from orthostatism, lifts the heavy load of 10 [kg] on the floor, keeps orthostatism for 5 [sec], flexes to release the load, and extend trunk to orthostatism, without the load. In the experiment, the subject lifts the heavy load without HAL support, and lifts it with HAL support.

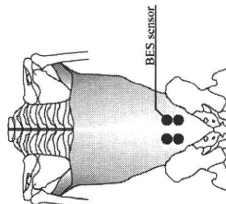


Fig. 8. Measurement region of the BES. The BES sensor measures the BES of erector spinae. Erector spinae is covered in lumbar and thoracic regions by lumbodorsal fascia. It contracts to stabilize the spine at standing.

the wearer kept orthostatism, and the HAL did not support because moment is not cause in phase 0. In phase 1 that the wearer flexed trunk, there is a marked increase in torque. We can be fairly certain that the HAL supported moment corresponding to trunk flexion. In phase 2, the wearer held or released the heavy load during keeping trunk flexed posture, and the HAL supported moment that is caused by trunk flexion. In phase 3, the wearer extended trunk, there is an immediate sharp increase of torque. Torque rises to the peak when the wearer began trunk extended motion of largest of the lumbar load. In addition, there is the differential A of torque by holding the heavy load when the subject kept posture. And there is a differential B of torque by holding the heavy load when the subject extended trunk. The both differentials are occurred to increase torque by contracting the erector spinae. It is clear that the HAL supported moment caused by trunk flexion, and supported joint torque caused by dynamic motion. From results of these graphs, we confirmed that the HAL estimated the wearer's intention, reduced the lumbar load caused by moment and joint torque at the task lifting a heavy load.

Figure 10 shows results of questionnaires by using the Likert Scale in the experiment. The figure is a bar graph of

the mean value of results of all subjects by 5-points scale. The positive response of 5 points in Q2 is obtained. The negative response in Q1 and Q3 is obtained. Each point were 1.3 points and 1 point. The result of subjective assessment shows that the wearer lifts the heavy load easily without the pain, and we verified the effect of the HAL on lumbar load reduction at the task lifting the heavy load. That means the HAL successfully supported the task lifting the heavy load by using the proposed method.

## VI. CONCLUSIONS

We proposed a method that the wearer can flex trunk without the lumbar load by using the HAL and developed the HAL for lumbar support in order to reduce the lumbar load by using the proposed method. The HAL fixes lumbar vertebrae and trunk flexion/extension motion is alternated to hip flexion/extension movement. The HAL reduces the lumbar load by supporting hip flexion/extension movement. From the result in the experiment with healthy people, it was confirmed that the HAL reduces the lumbar load corresponding to moment caused by trunk flexion and joint torque caused by dynamic motion. In addition, we could confirm that the wearer can lift the heavy load easily from subjective assessment. Therefore, the effect of the HAL on lumbar load reduction is confirmed. We proposed and developed the HAL for lumbar support in order to reduce the lumbar load, and verified the effect of the HAL on lumbar load reduction. It is expected that caregiver can help an elderly person without the lumbar load during the care of bathing, and transferring from a bed to a wheel chair. The future work of this research is to realize the prevention and relaxation of LBP through the clinical trial.

## ACKNOWLEDGMENT

This study was supported in part by the Grant-in-Aid for the Global COE Program on Cybernetics: fusion of human, machine, and information systems at the University of Tsukuba and relevant organizations.

## REFERENCES

- [1] Andersson GBJ, "The epidemiology of spinal disorders," in *The Adult Spine Principles and Practice* (ed by Frymoyer JW), 2nd ed. Raven Press, New York, 1997, pp. 93-141.
- [2] The Comprehensive Survey of Living Conditions 2007, Ministry of Health, Labour and Welfare
- [3] Anderson GBJ, "Epidemiologic aspects on low-back pain in industry," *Spine*, vol. 6, pp. 13-19, 1981.
- [4] "The 19th World Congress of the International Ergonomics Association: Nursing Aides in Nursing Homes for the Elderly," *J. Occup Health*, vol. 37, pp. 89-98, 1995.
- [5] J. Okamura, H. Tanaka and Y. Sankai, "EMG-based prototype powered assistive system for walking aid", *Proc. Asian Symp. on Industrial Automation and Robotics*, Bangkok, pp.229-234, 1999
- [6] T. Nakai, S. Lee, H. Kawamoto and Y. Sankai, "Development of powered assistive leg for walking aid using EMG and Limux", *Proc. Asian Symp. on Industrial Automation and Robotics*, Bangkok, pp.295-299, 2001.

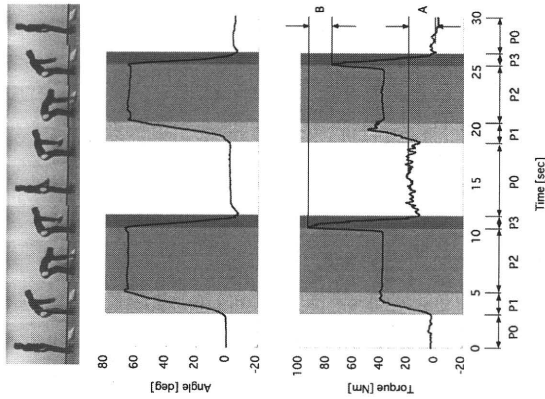


Fig. 9. Result of the experiment with HAL support. These graphs show trunk flexion angle and torque with HAL support. Desired torque is calculated using eqs.(5) and (6). P0 (White area), P1 (Light gray area), P2 (Gray area), and P3 (Dark gray area) denote the phase of keeping orthostatism, flexing trunk, keeping trunk flexed posture, and extending trunk, respectively. The x-axis is time, the y-axis is angle in above graph and it is torque in below graph. Flexing trunk increases angle and torque in angle and torque in above graph. However, there is a difference of torque in below graph. Torque rises to the peak at the start of P2 to P3, and torque rises to the peak when Q2 is begun. In addition, there is a difference B of torque by holding the heavy load when the subject extended trunk. These results show that the HAL can reduce moment caused by gravity and joint torque caused by dynamic motion by using the proposed method.

- [7] S. Lee and Y. Sankai, "The Natural Frequency-Based Power Assist Control for 1.5m Baby with HAL-5," *Proc. of the 2009 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*, pp.1642-1647, 2009.
- [8] T. Hayashi, H. Kawamoto and Y. Sankai, "Control Method of RobotSuit HAL working as Operator's Muscle using Biological and Dynamical Information", *Proc. of IEEE/RSJ International Conf. on Intelligent Robots and Systems*, pp.3455-3460, 2005.
- [9] H. Kawamoto, Y. Sankai, "Power assist method based on Phase Sequence and muscle force condition for HAL", *Advanced Robotics*, vol.19, no.7, pp.717-734, 2005.
- [10] T. Kawabata, H. Satoh, Y. Sankai, "Working Posture Control of Robot with HAL-5 for Reducing Structural Stress", *Proc. of the 2009 IEEE International Conf. on Robotics and Biomimetics*, Guilin, China, pp. 1141-1147, 2009.
- [11] T. Sakurai, Y. Sankai, "Development of Motion Instruction System with Interactive Robot Suit HAL", *Proc. of the 2009 IEEE International Conf. on Robotics and Biomimetics*, Guilin, China, pp.1141-1147, 2009.
- [12] M. Shingu, K. Eguchi, Y. Sankai, "Substitution of motor function of polio survivors who have Permanent Paralysis of Limbs by using

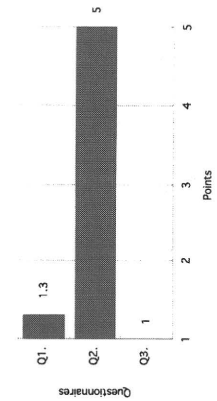


Fig. 10. Result of subjective assessment. This figure is subjective assessment by subjects. It shows the mean value of each questionnaire's answer. Q1 is "Did you feel the load by the weight of the HAL?", Q2 is "Did you feel trunk motion easy?", and Q3 is "Did you feel the pain by using HAL support?". The point shows the subject's response. The low point means the negative response, the high point means the positive response. The positive response in Q2, the negative response in Q1 and Q3 is obtained. These results showed that the wearer can lift a heavy load easily, we verified the effect of the HAL on lumbar load reduction.

- [13] Cybernetic Voluntary Control", *Proc. of the 2009 IEEE Int'l Conf. on Robotics and Biomimetics*, pp.504-509, 2009.
- [14] H. Satoh, T. Kawabata, Y. Sankai, "Bathing care assistance with Robot Suit HAL", *Proc. of the 2009 IEEE International Conf. on Robotics and Biomimetics*, Guilin, China, pp. 498-503, 2009.
- [15] H. Kawamoto, T. Hayashi, T. Sakurai, K. Eguchi, Y. Sankai, "Development of Single Leg Version of HAL for Hemiplegia", *Proc. of 31st Annual International Conf. of the IEEE EMBS*, Minneapolis, Minnesota, USA, pp. 5038-5043, Sept. 2009.
- [16] A. Tsutsumi, Y. Hasegawa and Y. Sankai, "Standing-Up Motion Support with RobotSuit HAL", *Proc. of the 2009 IEEE International Conf. on Robotics and Biomimetics*, Guilin, China, pp. 511-517, 2009.
- [17] K. Suzuki, G. Mino, H. Kawamoto, Y. Hasegawa and Y. Sankai, "Intention-Based Walking Support for Paraplegia Patients with RobotSuit HAL", *Advanced Robotics*, vol.21, no.12, pp.1441-1469, 2007.
- [18] K. Eguchi, H. Kawamoto, T. Hayashi, Y. Sankai, T. Yoshida, T. Shimizu, N. Ochiai N. "Use of a wearable robot — the hybrid assistive Limb — to assist walking in a stroke patient: a case report", *Proc. of the 5th world congress of the ISPRM*, pp. 27-29, 2009.
- [19] T. Matsumaru, "Examination on Lifting Motion with Different Start-on Posture, and Study on the Proper Operation using Minimum Jerk Model", *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers*, C, vol. 72, pp. 2478-2481, 2008.
- [20] M. Kuroki, "A model for Analysis of Weight Lifting Motion Considering the Abdominal Pressure Increased by Valsalva Maneuver", *Transactions of the Japan Society of Mechanical Engineers*, C, vol. 72, pp. 3863-3870, 2006.

- References**
1. Wyszynska A. Defectology. Warsaw: PWN Publishing House, 1997.
  2. Kruszka M. Medical rehabilitation of children with nervous system illnesses. Warsaw: PZWL Publishing House, 1989.
  3. Sadowska L. Rehabilitation at the developmental age. In: Kwolek A., editor. Medical rehabilitation. Wrocław: Urban and Partner Publishing House, 2003.
  4. Sadowska L. Medical rehabilitation of children with cerebral palsy: problems and current trends. *Ortop Traumatol Rehabil* 2001;3:499-507.
  5. Haley S, Cosser W, Ludlow Z. Pediatric evaluation of disability inventory (PEDI). Boston, MA: Trustees of Boston University, 1992.
  6. Wozniak M, Lewicka K, Krumb D. A critical evaluation of the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Ortop Traumatol Rehabil* 2002;4:33-6.
  7. Zalewska M, Sawa B. On psychological rehabilitation of children with CNS disorders. *Educational Psychology* 1981;4:69-6.
  8. Krak-Lasocka J. Developmental difficulties of a child with cerebral palsy. *Acta Paediatrica* 1989;2:85-105.
  9. Kroll M. Conductive Education System. Integrating Rehabilitation-Educational-Social Activities towards Children with Early Brain Damage and Their Families. STEP BY STEP Rehabilitation-Therapeutic Centre for Disabled Children, Zamość, 2004.

treating children of the PEDI scale in the group of children aged 4-9 and 10-15 is the biggest, while little or no improvement was found in the group of 16-18-years old. More significant dependencies between progress in rehabilitation and home environment in the group studied were not shown. Parents' education had little influence on the progress of rehabilitation.

Various methods ought to be used in the evaluation of progress in rehabilitation treatment of children with cerebral palsy. According to Maraszewski it is necessary to work with methods of objective measurement of the intensity of the disorders and the value of improvement obtained in the course of treatment. Zalewska and Sawa state that the search for optimum methods of diagnosing anomalies of development as well as effective methods of help determines the area of rehabilitation search. It is reflected in searching such ways and such methods of work which make it possible to realize the potential possibilities for development in them, despite the dysfunctions of the CNS.<sup>7</sup>

The studies demonstrate that the broadly understood comprehensive rehabilitation produces best results in the youngest children. Krak-Lasocka shows the difficulties which a child with CP encounters when trying to master certain skills and habits of everyday life. It is evident that a child with CP finds him/herself in an undoubtedly unfavorable situation, caused by on the one hand, development limitation, and on the other hand, by unsuitable environmental conditions.<sup>8,9</sup>

All in all, it needs to be stated that the earlier rehabilitation is introduced, the better effects may be obtained in the areas of mobility, self-care and social functions of children with CP. Through regular, long-term work of the therapeutic team and parents' contact with a peer group and a constant control of a child's development, it is possible for many children to adapt to everyday life.

**Conclusion**

1. Rehabilitation by means of the Conductive Education method by Petó allows to obtain an improvement in the areas of self-care, mobility and social functions. The biggest improvement was found in groups of children aged 4-9 and 10-15, while in the 16-20 age group, the improvement was the smallest.
2. In the group studied, no dependency between the progress in rehabilitation and the children's home environment, and little dependency between the progress in rehabilitation and parents' education were demonstrated.

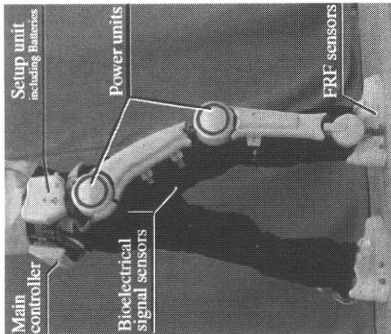


Figure 1. Single leg version of the HAL. The HAL is composed of an exoskeleton, several power units, a main controller, set-up units that enable the user to adjust the activity of the robot, and the sensing system. The joints in the exoskeleton have 1 degree of freedom in the sagittal plane. Floor reaction force (FRF) sensors are attached to the insoles of the wearer's shoes.

ter, a one-leg version was developed as a simpler system for persons with hemiparesis (Figure 1).

**Methods**

We attempted to use the HAL on a patient with chronic stroke. The patient was a 59-year-old man who suffered from right hemiparesis due to cerebral hemorrhage that occurred 13 years ago. At the stage of this experiment, the Brunstrom recovery stage of his right lower limb was IV. With rehabilitation, he had regained the ability to walk with the help of a cane and an ankle-foot orthosis (AFO). The patient could hardly flex his right knee joint during the swing phase of walking. We attempted to assist this flexion movement of the knee joint by using the HAL. The patient provided informed consent for participation in the experiment. All the procedures employed were approved by the ethics committee of the relevant facilities.

Since the focus of this experiment was to control the knee joint movement, the ankle joint of the paretic leg was fixed at a right angle using an AFO. We also replaced the actuator of the hip joint to a free joint because the voluntary movement of the hip joint was so good that assistance was deemed unnecessary. These modifications partially

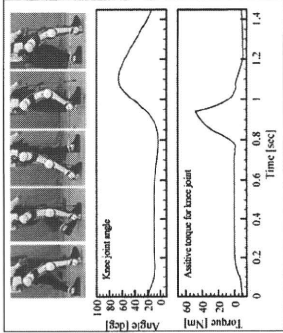


Figure 2. Walking support with the HAL during one cycle.

reduced the weight of the HAL. It was difficult to apply voluntary control since the bioelectrical signals arising from muscle activity in the affected limb were distorted because of synergic movements and co-contraction of the antagonistic muscles. Therefore we set the HAL to function under autonomous control by sensing the weight shift of the wearer. This was achieved using floor reaction force (FRF) sensors, which were attached to the front and rear parts of the insoles of the patient's shoes. When the patient shifted his weight from the right leg to the left one during the double support phase in walking, the FRF at the rear of the left foot increased while that at the rear of the right foot decreased. The system was set so that the control of the right knee joint for the swing phase was triggered when the total FRF of the left foot became greater than that of the right foot. During the swing phase of the right leg, data obtained from able-bodied persons with regard to the angle and angular velocity during walking were applied as a reference to determine the pattern of proportional and derivative (PD) control of the knee joint. During the support phase, the motion control was also based on the PD controller, with a constant angle and a zero velocity applied as a reference.

**Results**

The patient could walk more than 10 m with the help of the HAL and a cane without experiencing any discomfort. No adverse effects were detected during this walking exercise. Figure 2 shows the data recorded during one walking cycle. It shows that the HAL generates a resistive torque in the direction of the flexion, and the knee flexion is achieved during the swing phase of the right leg. Figure 3 shows the knee and hip joint angles with and without the assistive action of the HAL during one walking cycle. We

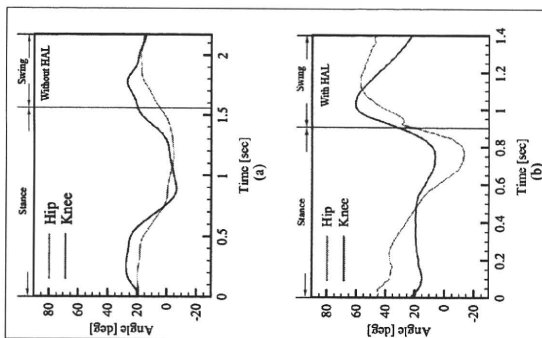


Figure 3. - The angles of the knee and hip joint of the right side without the HAL (A) and with the HAL (B) during walking

found that both angles measured during the swing phase increased when the HAL was used. Table 1 shows the length of the left and right strides and the time taken to walk 10 m with and without the HAL. The patient's right stride was longer and he walked faster with the HAL than without it.

#### Discussion

In most studies carried out on hemiparetic patients thus far, assistance to the knee joint has mainly been provided during the stance phase of the paretic limb in order to render greater stability while walking. Exoskeleton type robots which can actively assist the hip or knee joint during whole walking motion seem to be too large in size to be mobile at present.<sup>24</sup> We applied a single-leg version of the HAL to only 1 patient with hemiparesis as a preliminary study; nevertheless, we could confirm its effect during the swing phase of walking. Two issues should be investigated before the HAL

Table 1. - Stride length and walking time with and without the HAL.

	Without HAL	With HAL
Left stride length (cm)	115	157
Right stride length (cm)	118	171
Walking time (10 m) (s)	55.2	15.4

can be employed for hemiparetic persons in clinical settings. First, our results revealed that although the subject experienced an improvement in his walking ability, the asymmetry in the stride length was in fact augmented. This implies that during the beginning phase of flexion wherein assistive torque was generated at the knee joint, the extensor muscles, including the rectus femoris, seemed to be contracting excessively. The assistive force that overcame this muscle contraction may have affected the hip joint motion because the rectus femoris originates proximal to the hip joint. The long-term effects of this type of control remain to be elucidated. The second issue that should be investigated further pertains to the weight of the HAL itself. Although the subject did not complain about the weight of the HAL during the short-distance walking exercise, the device produced an additional load of 7 kg. As a priority, ongoing research endeavors should aim to reduce the weight of such devices by using light materials and smaller components.

#### Conclusion

In the present case, the HAL successfully assisted the movement of the knee joint on the paretic leg during the swing phase of walking and enabled the patient to walk without discomfort. Further investigations are required to clarify the long-term effects of such devices and to develop light-weight systems. Acknowledgments.-This study was supported in part by the Grant-in-Aid for the Global COE Program on "Cybernetics: fusion of human, machine, and information systems" at the University of Tsukuba.

#### References

1. Kawamoto H, Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. *Advanced Robotics* 2005;19:717-34.
2. Colombo G, Joerg M, Schreier R, Dietz V. Trendinal training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Develop* 2000;35:695-700.
3. Agrawal V, Bonala SK, Fatah A, Sangwan V, Krishnamoorthy V, Schachar R. Rehabilitation with a gravity balancing exoskeleton. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2007;15: 410-20.
4. Bonala SK, Kim SH, Agrawal SK, Scholz JP. Robot assisted gait training with active leg exoskeleton (ALFX). *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2009;17:2-8.

## 特集

## 神経内科領域における終末期の倫理的問題

臨床倫理の視点からの  
医療終末期の倫理的問題\*

清水哲郎\*\*

**Key Words :** clinical ethics, long-term care, human esteem, palliative options of last resort.

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の進行に伴う生き方の選択として、人工呼吸器を着けた患者の症状がさらに進んで、いかなる仕方でも自らの意向を周囲に伝えられぬ状態(いわゆるTLS)になった時に、呼吸器を外す選択ができるかどうか、が問題となっている。そこで、本稿では臨床倫理の視点からこの問題を検討する。なお、本論では「TLS」という用語で、医学的定義としての「全随意筋麻痺」のことではなく、身体状態に加えて、本人がその中で生きる生活環境全体を含め、結果として本人がその意向を周囲の人々にまったく伝えられなくなっている状態を指すこととする。以下、臨床倫理という営みについて基本的な点を整理した上で、上記課題について論じる。

## 臨床倫理という営み

本稿は臨床倫理の視点からの提言であるので、まず『臨床倫理』という営みについて概観しておく。臨床倫理は、医療者が日々、患者・家族と対応しながら医療を進めていく際に、「これからどのようにコミュニケーションを進めようか」と、

個別事例ごとに考える営みにほかならない。その際には、医療者は医療者としての姿勢をとりつつ、姿をもちとするのであるが、そもそもそのような営みが《倫理的》であり、「どのようにならぬか」と考える営みが《倫理的検討》にはかならない。——このことを理解するために、倫理ということについて一般に理解しておくことが有益であろう。

## 1. 人間関係に相対的な、倫理的に適切な振舞い

医療の場を離れて、一般社会における倫理について、次のように定義することから始めよう。《倫理》は、人間が自発的に自らの振舞いをコントロールする姿勢であって、自分だけでなく、皆がとるべきだと考えるようなものにかかわることである。

たとえば、電車の中では携帯電話をかけないという振舞いの選択は、「周囲の人に害を及ぼさないようにしよう」という姿勢と、「電車の中で携帯電話をかける」と周囲の人に害が及ぶ」という私たちの社会的通念についてのその人の認識とから成り立っていると、周囲の振舞い方は一般社会におけるようにするという振舞い方は一般社会における倫理原則の一つとされている。これは単に個々の振舞いではなく、人の内に持続的にあり、「かくかくのことをすすす、他者に迷惑がかかるといふ事実についての認識ないし予測と運動して

\* From the viewpoint of clinical ethics.

\*\* Teisuro SHIMIZU, Ph.D.: 東京大学大学院人文社会科学系研究科上廣死生学講座(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1) / Uchiro Endowed Chair for Death and Life Studies, Graduate School of Humanities and Sociology, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.

活性化するものである。

次に、《倫理》として今問題にしているのは、人間同士の間で交流しながら働きかけたり、かけられたりするという場面である。そこでは次のような事実が認められる。

私たちは、人間関係の遠さ・近さを計りつつ、それに相対的に適切な振舞いを選択している。遠い関係では「相互に干渉しない」ことが適切だと判断するが、近い関係では「親身になって考え、時には相手の内側に入り込むような言動をする」こととすす適切とする。こうした振舞い方については以下のように説明できる。——自分と相手とは「同じ・一緒に」であるという考え方に基き、仲間・同志として支え合って生きている振舞いへと傾く《同の倫理》と、自分と相手とは「異なる・別々」であるという考え方に基き、異なっている者同士が平和的に共存するための知恵としての相互不干渉という振舞い方をとる《異の倫理》という、論理的には相容れない二つの倫理がある。そして、

私たちの内には、同の倫理と異の倫理が並存しており、人間関係の遠近に応じて、両者のバランスを要しつつ適切な対応を選択している。上述の「他者の害にならないように」という禁止は異の倫理を、また、「困っている人を助けよう」という奨励は同の倫理を表現している。臨床現場においても、このような人間関係に相対的な倫理が働いており、いろいろな判断において医療者たちの振舞いを左右している<sup>1)~3)</sup>。

## 2. 社会の仕組みとなったケア(医療・介護)の倫理原則

医療はケアの一種であって、「社会の仕組みになった」(＝社会化した)ケアである。このような医療の理解から医療者に不可欠な姿勢が導き出される。それは次の三つにまとめられ、「医療における倫理原則」と呼ばれるものに他ならない<sup>4)</sup>。

P1: 相手を人間として尊重する。  
P2: 相手の益になるようにする(害にならないようにすることも含む)。

P3: 社会的視点からみても適切ないようにする。医療活動に際して、この三つの姿勢のうち一つでも欠けていたら医療にはならない。つまり、「医療ではあるが質の悪い医療だ」ではなく、「そ

もそも医療ではない」ことになる。逆にいえば、医療の何たるかを理解しつつ、医療活動に携わっている時に、医療者はこれらを体現しているはずなのである。以下、ごく手短かにこれらについて解説を加えておく。

【人間尊重】三つの倫理原則の一番目の「人間尊重」は本人の自律を尊重することを含むが、より広い範囲をカバーしている。医療者が患者や家族に自律だけで生きているわけではなく、理性的に自分だけで自分の道を選ぶことは人間にとって確かに大切であるが、感情がそれを許さない場面もある。血も涙もある人間を相手にしている時に、自律や理性的な面だけに目をとめるのでは不十分である。つまり、ここでいう「人間として相手を尊重する」ことの中には、相手の意思を尊重することだけではなく、相手の気持ち、存在を尊重しつつ、コミュニケーションを進めること、ケア的態度で向かうことなども含まれる。

【相対化した与益原則】P2: 相手の益になるように(＝与益 beneficence)は狭義の与益と不加之害(non maleficence)を併せ含むものとして立られている。益になるように、かつ害にならないようにすることを目指すのであるから、医療のプロセスでは個々の選択肢についての与益と害のアセスメントが問題となる。ここでは、相対性原則(principle of proportionality)に則る評価の仕方が適切である。相対性原則は、たとえば、「疾患の悪性度が高ければ、それに応じて強い対応が許される」などと説明されることがある。言い換えると、相手の悪性度が低いのに強い薬を使うのは「やり過ぎ」である。また、「治療がもたらす益と害を併せ考え、全体として益かどうかを判断する」などとも説明される。しかし、こうした説明をさらによく検討すると、こうしたことは、一つの選択肢を単独で見ても良いか悪いかと結論できるものではないことがわかる。つまり、上述のような説明をしながら実際にやっていることは、次のようなものである。

現在可能なすべての選択肢のそれぞれについて、益と害を枚挙し、選択肢間で比較検討して、どれが一番よいか(あるいは、まさか)を評価する。

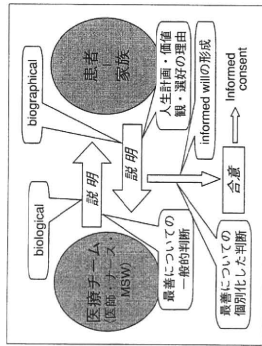


図1 情報共有一合意モデル(意思決定のプロセス)

なお、以上の限りでは相応性論には行為者の意図という観点が入る余地はなさそうにみえるかもしれない。確かにどの選択肢がベストかの評価には意図は登場しない。しかし、選択した行為を実行する際に、どのような意図でそれをするかが倫理的な評価を左右することがある。益と害がある行為を実行する際に、「もたらす益に害を伴うことを承知して」か、「相手に害を与えながら、益もあるけれどそれをやろうとする」かは、倫理的に正反対の評価をされるのである。

〔社会的視点での適切さ〕P3は、医療が「社会化されたケア」であることによって、倫理面に付加されたことの要である。プライベートなケアは、自分が世話をしたい人、親しい関係の人だけをケアして何の問題もない。しかし、社会の仕組みに医療者は「見知らぬ人」に対するケアを開発の必要に応えて提供するものであるから、基本的には「見知らぬ人」に対するケアを開始するのであり(つまり異の倫理がここでは強く働く)、また、医療者はどの患者にも公平に対応すること求められる。これらのことをはじめとして、社会の公共的なあり方において異の倫理と同の倫理の間のバランスがどうとられているかを反映した仕方で、個々の医療活動における選択を社会的視点でも適切であるようにチェックすることが求められる。

### 3. 意思決定のプロセス

医療現場における倫理的問題の多くは意思決定のプロセスに関係している(治療方針の選択、今後の療養の仕方など)。そこで、医療者として

意思決定のプロセスをどのようにたどるのが倫理的にも、ケアとしても適切かについて把握しておく必要がある。

これについて日本の現場では、《説明と同意》という考え方が現在流布している。これは、医療者(主として医師)が患者に現状と治療の可能性について説明をし、患者はそれを理解した上で医師が薦める治療方針に対して同意を与える(もちろん、それを選択したくなくればそのように応じるわけであるが)というように、意思決定のプロセスを把握するものである(日本医師会生命倫理懇談会の「説明と同意」についての報告、1990年)。このような理解が導入された当初においては、「説明と同意」は一定の意義をもっていたといえるかもしれないが、いつまでもこのような意思決定プロセスの理解にとどまっていたは患者中心の医療には達しない。そこで一歩進んだ理解が必要である。

〔情報共有から合意へ〕そこで、筆者は以前から、図1に示すような、《情報共有から合意へ》というプロセス把握を提案している<sup>23)</sup>。

これは、医師から患者へ、エビデンスに基づき医学的情報中心の説明がなされることに加えて、医療者は患者側の事情や考え・気持ちを理解しようとし、患者側に聴こうという姿勢を併せもつことを明示するものである(図中の患者側から医療者への「説明」がこれに該当)。患者側からの情報は、そのいのちの物語りを中心として、現在の個別の事情や価値観を含んでおり、医療上の決定は、単に医学的情報だけで決まるものではなく、患者側の人生についてのこうした情報も兼ね合わされた上で決まるものであることを示している。また、決定は両者が共同で行うものとして、「合意を目指すコミュニケーション」が要であることを示している。患者の益になるようにという点では、エビデンスに基づく最善の判断は一般論(患者の個々の人生の事情を切捨てた限りでのもの)であり、患者側の個別の事情をも考慮にいれて、個々の患者にとって何が最善かについての「個別化した判断」が必要であるという理解も伴っている。

〔臨床倫理の事例検討〕以上のような意思決定プロセスの理解に則った臨床倫理の営みを支援

するツールとして、《臨床倫理検討シート》がある<sup>2)</sup>。これは、「情報共有から合意へ」というプロセス理解のもとで、P1~P3という姿勢を自然に実践するよう仕向けるものである。

〔プロセスは、どのように相手と交渉する〕臨床倫理の検討プロセスは、どのように相手をケアしていくかを決めるプロセスである。それはダイナミックなもので、相手が変わる可能性も自分が変わる可能性もある。話し合いを通して患者さんの理解が進み、はじめて「確信」といっていただけたり「よし」という気になることもある。患者さんへの理解が深まった結果、たとえば手術したほうがよいという固定した考えではなく、自分たちが変わるかもしれないという柔軟性をもつて、両者より良い道を見出していくことができるであろう。また、異の倫理一同の倫理の並存とバランスということからしても、医療者と患者・家族の関係に適切に対応も変化する。このようにして意思決定のプロセスはダイナミックなものである。

### 呼吸器を外す選択をめぐる議論

以上で概観した臨床倫理の考え方に基づき、以下、TLS状態の患者が呼吸器を外すことを希望した場合にどうするかという問題に取り組む。

#### 1. 外す可能性を提示する論理

まず、P2の観点では、候補となる選択肢がもたらす見込まれる益と害のアセスメントが必要である。すなわち、「TLSになったので呼吸器を外す」という選択は、耐え難い生がもたらす苦痛を避けるというメリットとともに直近の死をもたらすという重大なデメリットを伴う。このように選択が益と害の双方を結果すると見込まれるわけで、すにみかたように「proportionality原則による評価をすることになる。

これを使うと、「回復の見込みのない耐え難い苦痛を伴うだけで、積極的な内容が見込めない生を生きるよりはこれを終わらすほうがよい」と

いう価値観により、「TLSは耐え難い苦痛を伴い、積極的な内容が見込めない」、「これを緩和する方途はほかにない」を事実として前提するならば(すなわち、このような前提を認めるならば)、その生を終わらせるという選択が対立する他の選択肢と比べて「まだましだ」と認められることとなる。

ただし、「呼吸器を外す」という選択肢自体は生を終わらせる唯一の方途ではない。欧米ではterminal sedation(最期の鎮静)と呼ばれる意識を下げ、かつ人工的栄養・水分補給を中止する方法がより緩慢な方法として選択される傾向がある<sup>24)</sup>。Slow euthanasia(緩慢な安楽死)と呼ばれるが、通常の安楽死を認めない立場でもこれは許容する傾向がある。この点について検討をしないまま、ただ「呼吸器を外す」かどうかという二者択一のような論議で終わってはいけないであろう。

また、「呼吸器を外す」ということ自体も実際に行われることとなった場合には、ただ外せばいいというのではなく、本人がそのことにより苦痛を感じないようにあらかじめ深い鎮静をした上で行うなどのやり方がとられるのは当然である。本稿では、問題になってきている選択肢をさしあたり「呼吸器を外す」という表現で特徴づけるが、鎮静・人工的栄養・水分補給の中止というやり方や、鎮静した上で中止といったことをもこの表現で代表させておくこととし、より具体的な「どのよう」に」という点は今後の課題としておく。

次にP1の観点では、患者の自律を尊重するというだけでなく、患者(および家族)の意思や気持ちに配慮しつつ、当事者が必要な情報を得て理解できるように、また、その思いを十分表現でき、医療者がそれを理解するようにし、厳しい状況の中で患者(家族)が自分らしい道を選ぶに至れるよう支援するために、どのようにコミュニケーションを進めるかを検討しつつ実施することとなる。

最後にP3の観点としては、患者本人の自覚的・安定的意向が「TLSになった場合は今着けている呼吸器を外す」というものであり(P1)、そうした場合に外すことはやむを得ないと当事者たち

が判断した(P2)として、社会全体を見渡す視点から、その選択に何か問題はないかを検討することになる。

## 2. 呼吸器を外すことへの反論

以上の各観点で、呼吸器を外すことについて、あるいは外すことを社会的に公認することについて、日本国内では次のような反論がなされている。

〔P2をめぐぐる反論〕TLSになっても、＜尊厳をもつて生きる＞可能性があるとすべきである(この論点はあくまでも可能性の主張であり、TLSは耐え難いと頭から決めつけずに、このような可能性を考慮に入れることは厳しいとしても、それを過ぎると半覚醒のような状態になるので、とくに耐えられない状態ではない、介護する側にとってもTLS患者のケアはそれ以前に比べて楽になるので、過大な負担になるわけでもない、との意見もある)。

〔P1をめぐぐる反論〕つまり、周囲の者が確認できる本人の意思は常に過去のものであり、TLSになつて現在のものではない。かつ、本人の現在の意思確認が不可能という場合のほとんどは、意識不明や意思能力の衰えのため本人の現在の意思自体があるとはいえないのに対し、TLSの場合は、本人には現在なんらかの意向があるにもかかわらずそれがわからないのである。そこで、「本当は今外して欲しくないかもしれないではないか」という疑義が提示される余地が出てくる。

〔P3をめぐぐる反論〕「外す可能性」を公認すると、生き続ける患者に対して「もうそろそろ外す決断をしてはどうか」と、患者の意思に対する周囲からの無言の圧力がかかるようになる。したがって、こうした圧力がからならないように社会的環境を整備した上でなければ外すことの公認は弱者切捨てにつながる。なお、これに対して「本人が望まないのに外すわけがない」という応答は的外れである。問題とされている圧力は、本人が望まないのに外すように働くのではなく、本人に外す意思をもつように働きかけるものだからである。

いろいろな立場の方たち(医療・介護従事者、また、なによりも患者・家族)に提示して議論を積み重ね、この線で調整する可能性があるかどうかを確認していく必要がある。対立ではなく意見交換を求め、異なる者同士であることを認めて異の倫理を働かせつつ、同の倫理が活性化される可能性を探りたい。

## 文 献

- 1) 清水哲郎. 現場に臨む哲学の可能性. 岩波講座哲学01. 東京: 岩波書店; 2008. p. 253-75.
- 2) 清水哲郎. 臨床倫理の考え方と検討の実際 2009年版冬β版. ウェブサイト「臨床倫理検討システム開発プロジェクト」(URL: <http://www.1.u-tokyo.ac.jp/dls/cleth/index.html>)
- 3) 清水哲郎・編著. 生命と環境の倫理. 東京: 放送

- 4) Shimizu T. Non-consequentialist theory of proportionality: with reference to the ethical controversy over sedation in terminal stage. J Philosop Ethics in Health Care Med 2007; 2: 4-25.
- 5) Rowland LP. Assisted suicide and alternatives in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1998; 339: 987-9.
- 6) Quill TE, Lo B, Brock DW. Palliative options of last resort: a comparison of voluntary stopping eating and drinking, terminal sedation, physician-assisted suicide, and voluntary active euthanasia. JAMA 1997; 278: 2099-104.
- 7) Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 1688-700.

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

## おわりに

上述の暫定的提案は、今後、当該問題をめぐ

医療者は以上の①、②の対応を選択する際には、その選択を整合的なものとするために、平行し

て、

③より早い段階での呼吸器を着けるかどうかの選択に際しては、着けて生き続けるかどうかを標準として強く推奨する、ということが伴う必要がある(その段階では、呼吸器を着けてよい生を送る可能性が明確に肯定できずからである)。また、その際には、呼吸器を着けたよい生を可能にする社会的資源を整えるよう、積極的に活動する必要がある。

## TPPV施行のALS患者の直接死因と予後

NHO南岡山医療センター 神経内科 医師 信國 圭吾  
同 神経内科 医師 田邊 康之

TPPV施行のALS症例の予後は大きく改善し、現在では80%以上の方が10年生存率が期待できるようになっている。TPPV施行症例の直接死因は肺炎が多いが、近年その割合は減少し、敗血症や多臓器不全、心筋梗塞、突然死が問題とされるようになっていく。更なる予後の改善のためには、今後、自律神経障害や栄養管理の問題などに取り組む必要がある。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は中枢の運動神経 (運動ニューロン) が障害される疾患で、患者の多くは発症後数年以内に呼吸不全や窒息によって死亡する“難病中の難病”である。しかし、1980年代から普及し始めたTPPV (後発的陽圧換気療法) によりALSの予後は大きく改善している。ここでは当院での成績を述べていく。

### 対象と方法

対象は1983年から2007年の、当施設で経験したTPPV施行ALS1症例で、そのうち2007年12月の時点で生存が確認されている方が19例、死亡が確認されている方が27例、生死が不明な方が5例であった。死亡例のうち1例は発症時期が不詳であった。死亡27例の直接死因を調査するとともに、発症時期が不詳の1人を除いた50人を対象にKaplan-Meier法を用いて予後の解析を行った。

### 結果

#### 1) TPPV施行ALS患者の直接死因

死亡例の直接死因を表1に示す。死亡例27例のうち9例 (33.3%) の直接死因が肺炎、すなわち人工

呼吸器関連肺炎 (VAP) だった。特にTPPV導入後5年未満で死亡した14例では6例 (42.9%) の直接死因が肺炎だった。しかし、装着後に5年以上生存した13例では肺炎による死亡は3例 (23.1%) に過ぎなかった。また、1999年までに死亡した18例中8例 (44.4%) の死因がVAPであったが、2000年以降に死亡した9例ではVAPを直接死因としたものは1例 (11.1%) のみであった (図1)。肺炎に次いで心筋梗塞が4例で多く、敗血症で死亡した症例、腎不全 (多臓器不全) で死亡した症例がそれぞれ2例あった。

表1 TPPV施行ALS症例の生存期間と死因

	5年未満 (例)	5年以上 (例)	計 (例)
肺炎	6	3	9
心筋梗塞	3	1	4
急性心不全・突然死	1	1	2
腎不全	0	2	2
消化管出血	0	2	2
敗血症	1	1	2
肺塞	1	0	1
間質性肺炎	0	1	1
呼吸器トラブル	0	1	1
腫瘍	1	0	1
不明	1	1	2
合計	14	13	27

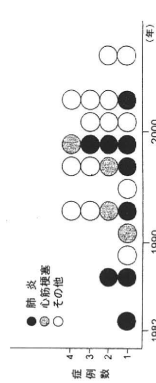


図1 TPPV施行ALS症例の死亡時期と死因

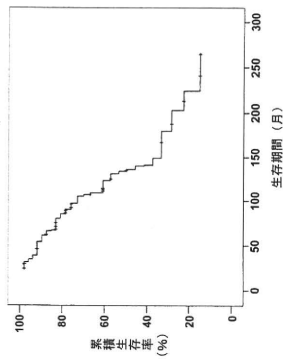


図2 TPPV施行ALS50症例の生存曲線(1)  
10年生存率60.9%

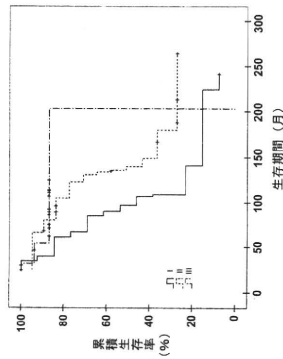


図3 TPPV施行ALS50症例の生存曲線 (3)  
I : 1983年から1989年の間にTPPV導入 (13例)  
II : 1990年から1999年の間にTPPV導入 (19例)  
III : 2000年から2007年の間にTPPV導入 (18例)  
I vs II :  $p > 0.05$  (Log Rank)  $p < 0.05$  (Tarone-Ware)  
I vs III :  $p < 0.05$  (Log Rank)  
10年生存率  
I : 23.1%、II : 77.4%、III : 87.1%

### 考察

#### 1) TPPV施行ALS患者の直接死因

従来からALSの直接死因はTPPVを施行しない場合は呼吸不全が窒息がほとんどを占め、TPPVを施行した場合は肺炎、すなわちVAPが多いとされてきた。しかし肺炎による死亡例は、近年、明らかに減少している。都立神経病院が行った調査では、1980年から1999年の間に死亡したTPPV施行ALS47症例の直接死因のうち肺炎が57.4%と6割近くを占めていた<sup>1)</sup>。いっぽう、国立病院機構11施設で行われた2000年から2003年の間に死亡したTPPV施行ALS48症例の直接死因の調査<sup>2)</sup>でも肺炎は死因の一位を占めていたが、その割合は31.3%で、都立神経病院の成績に比べて半減していた。

今回の調査でもTPPV施行ALS症例の直接死因の一位は肺炎 (33.3%) であった。しかし、TPPV導入後5年以上生存している群では23.1%、2000年以降の死亡例では11.1%と肺炎を直接死因とする症例は減少していた。肺炎以外の死因として心筋梗塞や急性心不全・突然死、敗血症や腎不全で死亡した症例が多かった。国立病院機構11施設での調査<sup>2)</sup>と同様であった。

ALS症例の突然死は以前から注目されており、自

TPPV施行のALS50症例の発症後10年生存率は60.9%であった (図2)。TPPVが導入された年代別に解析すると、1980年代に導入された13例の10年生存率は23.1%であったが、1990年以降に導入された37例では80.6%であった (図3)。さらに2000年以降に導入された18症例に限ると、10年生存率は87.1%にまで改善していた (図4)。

#### 2) TPPV施行ALS患者の予後

##### 図3 TPPV施行ALS50症例の生存曲線 (2)

I : 1983年から1989年の間にTPPV導入 (13例)  
II : 1990年から2007年の間にTPPV導入 (37例)  
I vs II :  $p < 0.05$  (Log Rank)  
10年生存率 I : 23.1%、II : 80.6%

律神経障害の関与が推定されている<sup>1)3)</sup>。

敗血症で死亡した症例、腎不全で死亡した症例には麻痺性イレウスとそれに伴う長期の中心静脈栄養、非ケトン性高浸透圧性糖尿尿毒性昏睡、難治性の褥瘡、尿路結石など複数の要因が存在していた。

## 2) TPPV施行ALS患者の予後

平成9年度厚生省特定疾患調査事業「ALS患者等の療養環境整備に関する研究」班の調査では人工呼吸器を装着しない場合は3年以内に61.3%の患者が死亡しているが、呼吸器装着者では8年後でも死亡率は52.6%であった<sup>1)</sup>。装着者の10年生存率は約30%である。前述の国立病院機構11施設で行われた調査<sup>1)</sup>では、TPPV非施行例(85例)の生存期間は41.5±26.7ヶ月、施行例(48例)の生存期間は88.0±51.7ヶ月で、TPPV施行ALS患者導入により4年間生存期間が延長していた。

今回の調査は生存例も含めてKaplan-Meier法により予後を解析したもので、死亡例を対象にしたこれまでの報告との直接比較は難しい。しかし、TPPV施行ALS症例の予後は時代とともに確実に改善してきている。

## 3) TPPV施行症例の予後が改善した理由

当施設でも1980年代には、TPPV導入後、早期に肺炎、すなわち人工呼吸器関連肺炎(VAP)を合併して死亡する症例も少なくなかった<sup>5)</sup>。長期生存例ではVAP合併の頻度が低く、繰り返しVAPを合併するTPPV施行ALS症例では長期生存が難しいことは既に報告している<sup>6)</sup>。今回の調査でも長期生存例ではVAPを直接死因とする症例は少数だった。近年、VAPによる死亡そのものも減少している。したがって、比較的早期にVAPにて死亡する例が減ったことが予後改善の最大の原因と考えられる。

1980年代には呼吸筋麻痺や球麻痺が進行し、呼吸器感染のコントロール不能・CO<sub>2</sub>ナルコシスによる昏睡状態、呼吸停止といった状況に追い込まれた後に人工呼吸器を装着する症例も多く、それらの症例では呼吸器を装着直後から肺炎などの合併症を繰り返したという印象を持っている。

人工呼吸器が装着に際するVAPによる死亡が減少した理由としては、吸痰・排痰などのケア技術、感染対策の意識や技術、人工呼吸器の性能の向上、経管栄養剤の改良、呼吸器リハビリテーションの普及など

ともあげられる。

しかし、症状の進行に応じ早期から非侵襲的陽圧式換気療法(NPPV)も含めた呼吸管理が開始されるようになったこと<sup>7)</sup>がTPPV施行ALS症例の予後が改善した最大の要因と思われる。

なお、当施設で気道食道分離術が導入されたのは2005年であり、VAPを繰り返すALS症例に限ると、施設はこれまで3例のみである。今回の調査には気道食道分離術の肺炎予防効果は反映されていないと考えられる。

## 4) 今後の課題

VAPを直接死因とするALS症例は減少してきているが、敗血症や腎不全、心筋梗塞、突然死などは依然として問題である。敗血症や腎不全を生じる誘因となっている麻痺性イレウス、耐糖能異常や非ケトン性高浸透圧性糖尿尿毒性昏睡への対応が求められている。突然死の原因とされている自律神経障害の解明と対策も必要である。

TPPV施行ALS症例で高頻度に認められる内臓型肥満が心筋梗塞の危険因子になっているか否かについては解明されていない。また、進行期ALS症例ではしばしば肥満と低栄養が問題となるが、確立された栄養評価基準もなく、栄養管理面で多くの問題が残されている。

TPPV施行ALS症例の更なる予後改善のためには、自律神経障害や栄養管理の分野において多くの取り組みむべき課題がある。

## 文 献

- 1) 信國圭吾, 永井太士, 原口 俊ほか: TPPV施行ALS患者の予後。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業) 特定疾患患者の生活の質(Quality of Life, QOL)の向上に関する研究。平成19年度報告。分冊研究報告書, 2008: 1513.
- 2) Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61:1357.
- 3) 田中正美: 筋萎縮性側索硬化症の死因一国立病院機構内での検討一。神経内科, 2005;63: 1704.
- 4) 佐藤 猛, 吉野 亮: ALS全国医療情報ネットワークと療養環境の整備。Clinical Neurosci, 1998; 16: 935-938.
- 5) 田邊康之, 信國圭吾, 高田 裕ほか: 侵襲的陽圧呼吸療法を施行した筋萎縮性側索硬化症の長期予後。神経内科, 2005; 62: 599-602.
- 6) 信國圭吾, 井原直樹, 田邊康之ほか: ALS症例におけるventilator-associated pneumonia(VAP)合併に関する研究(会)。臨床神経, 2006; 46: 1153.
- 7) 日本神経学会治療ガイドライン: ALS治療ガイドライン2002。(編: 呼吸管理・栄養管理)。臨床神経, 2002; 42: 702-6.

# 在宅TPPV施行ALS患者における 感染予防対策

NHO南岡山医療センター神経内科 医師 信國 圭吾

人工呼吸器を装着している患者さんで最も問題となる合併症が肺炎で、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia: 以下、VAP) と呼ばれています。侵襲的胸圧換気療法 (tracheostomy positive pressure ventilation: 以下、TPPV)、すなわち気管切開を行って人工呼吸を行っている筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においても直接死因の一位は肺炎です<sup>1)</sup>。

VAPでは口腔や咽頭などの上気道や消化管に定着している細菌を分泌物とともに誤嚥することが主要な発生機序です。また、胃食道逆流により消化管に定着している細菌を誤嚥してしまうことや、汚染されたネブライザーなどから発生したエアロゾルの吸入もVAPの原因になると考えられます<sup>2)</sup>。特にTPPVをおこなっているALS患者さんでは重度の嚥下障害があることが普通ですので、誤嚥を介する機序が問題になります。

VAP予防策としては、上気道の清浄化、誤嚥や胃食道逆流の防止、排痰の促進、適切な人工呼吸器回路の管理などが提唱されています (表1)。ここではTPPVを行っている在宅ALS患者さんにおける肺炎予防策について述べたいと思います。

## 上気道の清浄化

上気道の清浄化のためには口腔ケアを適切に行うことが大切です。口腔ケアには日常的口腔ケアと歯科医師や歯科衛生士が行う専門的口腔ケアがあります<sup>3)</sup>。

### 1) 日常的口腔ケア

誤嚥により口腔や咽頭などの上気道に定着してい

表1 TPPV施行ALS患者におけるVAP予防策

上気道の清浄化
・口腔ケア
誤嚥の防止
・経口摂取の工夫
・口腔内/カフ上部の吸引
・誤嚥防止術
・胃食道逆流の防止
排痰の促進
・理学療法
・器機による排痰
人工呼吸器回路の適切な管理
ワフチン接種

口腔ケアの主体は毎日の歯磨きと口腔内清拭、すなわち日常的口腔ケアです。細菌による呼吸器感染症の予防には殺菌力のある含嗽剤、洗口剤を用いるのが良いでしょう。中等度以上の嚥下障害がある患者さんでは泡で誤嚥を生じることがあるため歯磨剤は使用しない方が良く、吸引を行わないからケアをすべきでしょう。

### 2) 専門的口腔ケア

う触 (むし菌) や咽頭痛の治療を受けておくこと、歯石を除去しておくことは口腔内を清潔に保つために重要です。特に自覚症状がない場合でも、半年に一回程度は歯科を受診することが望まれます。また、日常的口腔ケアについても歯科医師や歯科衛生士、アドバイスを受けて行うことが大切です。言語聴覚士による嚥下機能の評価や嚥下リハビリテーションも専門的口腔ケアに含まれます。

## 誤嚥の防止

る細菌が肺に落ち込むことがVAPの主要な発生源要因ですので、誤嚥を防ぐことが肺炎防止に極めて大切です。

### 1) 経口摂取

TPPVを行っている患者さんであっても、経管栄養によらず、経口摂取によって栄養を摂取することが可能な場合がありますし、主体は経管栄養であっても、少量のゼリーなどを楽しみのために摂取できることもあります。言語療法士による嚥下機能評価に従って、食物の形態や食事の姿勢を決定する必要があり、食事は単に栄養を補給するものだけではなく、患者さんにとって大きな楽しみでもあります。誤嚥のリスクのみに捕らわれず、患者さんを中心に話し合い、QOLを優先して総合的に食事の問題に取り組む必要があります。

### 2) カフ圧の管理

カフ圧が保たれないとカフ上部の分泌物は容易に肺内に落ち込みます。医療施設ではカフ圧計を用いてカフ圧を20から24cm H<sub>2</sub>Oに保っています。在宅ではカフエアの量を指定している場合も多いかと思いますが、肺への分泌物の落ち込みを防ぐという意味で、カフエアの量を確認するためにエアを抜くよりは、バルブの感度を参考に常に常にエアを足す方が望ましいと思われれます。

### 3) 口腔内/カフ上部の吸引

口腔内を頻回に、または低圧で持続的に吸引することは誤嚥防止に役立つと考えられます。また、気管カニューレが挿入された状態ではカフ上部に誤嚥された分泌物が溜まりやす。カフ上部を頻回に吸引し低圧で持続的に吸引することはVAPの発生予防に効果的なことが知られています<sup>4)</sup>。気管カニューレは吸引ラインが付いたものを使用することが勧められます。

### 4) 誤嚥防止術

喉頭気管分離術や喉頭全摘出術などの気道食道分離術を行うことにより誤嚥は完全に防止することができ、VAPの発生頻度は激減します<sup>5)</sup>。VAPを繰り返すALS患者さんは気道食道分離術を受けるのがよいと思います。気道食道分離術には人工喉頭などに頼らないと発音ができなくなるという欠点がありま

すが、球麻痺が重度でない場合は経口摂取が可能になるという利点があります。また、気管カニューレからの吸引の頻度が減少することで介護の負担も軽減くなります。

当院ではVAPを繰り返す場合に気道食道分離術を行う例が大多数ですが、発声が困難な患者さんや経口摂取の希望が強い患者さんの場合、気管切開ではなく気道食道分離術を行ってTPPVを導入する施設も増えてきています。

### 5) 胃食道逆流の防止

胃の内容物が逆流し、それを誤嚥して肺炎を生じることがあります。食後に一時間程度、ベッドをキョアアップすることや、消化管の運動を調節する薬剤を用いることが有効です。粘度の高い経腸栄養剤を用いることも逆流防止に役立ちます。また、チューブの先端を胃ではなく十二指腸や空腸に留置することは逆流防止に非常に有用ですが、胃を経由しないで食事を取ることにになりますので、タンピング症候群などの副作用に注意する必要があります。

## 排痰の促進

TPPVを行っている場合、気管カニューレからの吸引によって排痰が必要があります。排痰を行うことは、感染予防のみならず換気を有効的に行うためにも不可欠で、特にALS患者さんでは咳をして痰を咳出す力も弱くなっていきますので、様々な工夫で排痰を促進することが大切です。痰が粘稠な場合には、水分摂取を抑やすことで痰の粘度を下げる必要があります。種々の去痰剤も使用する価値があります。

### 1) 理学療法

嚥返りをうてない患者さんでは痰は重力に従って背側に貯留してしまします。体位変換を行って、痰を移動させること (体位ドレナージ) が必要です。自覚的に、または聴診や触診で痰が貯留していると思われな場合でも、2時間から4時間を目安に体位を変えて下さい。体位変換は褥瘡だけでなく、無気肺や呼吸器感染症の予防のためにも必要です。

排痰のために以前は胸部を軽く叩くタッピング (Tapping) がよく行われていましたが、近年はスクイーミング (Squizzing) がそれに替わっています。

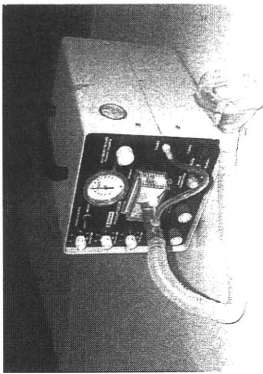


図1 カフマシン

スクイージングは呼吸時に胸郭の動きに合わせて圧迫を加えるもので、呼吸の流速を上げることで痰の移動を促します。聴診や触診で痰が溜まっていると思われるところに行きます。有効な咳ができないう患者さんには咳介助 (Assisted cough) が有用です。これは徒手胸郭圧迫法とも呼ばれ、深く息を吸い込んだ後に咳をする際、介助者が両胸郭部に手をあて背側に圧迫するものです<sup>5)</sup>。これらについては理学療法士の指導を受けるのがよいでしょう。

## 2) 器械を用いた排痰

近年、医療施設ではカフマシン (Emerson社製 Mechanical In-Exsufflator 図1) が普及し始め、呼吸器を装着した患者さんの排痰に効果を上げています<sup>6)</sup>。これは気道に陽圧を加えた後に急速に陰圧にシフトさせることで、気管や気管支に貯留した痰の排出を補助する器械です。同じ機能を持った製品が他社からも製造されています。近年、排痰を促進する目的で肺内バーカッションベンチレーター (intrapulmonary percussive ventilator: IPV 図2) が使われるようになってきました。これはバルブ状に圧をかけながら吸入を行って排痰を促進するものです。カフマシンが気管支の比較的中枢部位にある痰の排痰に有用なのに対し、IPVは末梢の気管支にある痰を排出するのに役立ちます。

これらは在宅でもレンタルで使用することが可能であり、保険も適応されます。TPPVが導入されている患者さんでは比較的に安全に行えます。ただし、肺胞に負荷があり、特にカフマシンの場合は強い陽圧をかけるため、肺損傷に注意が必要です。これらは専門家からの指導下で行うべきです<sup>6)</sup>。

## その他の留意事項

これまで述べてきたことがTPPVを行っている患者さんにおける呼吸器感染症予防の要点です。また、家族が手洗いを励行すること、部屋の清掃を怠らないことも大切です。栄養状態を保つことも感染症の発症を予防するためには重要です。他にも問題とすべき点があり、簡単にまとめました。

### 1) 人工呼吸器と回路の管理

CDC (米国疾病管理センター) は呼吸器の回路を定期的に変換する必要はなく、肉眼的に汚染が明

肺炎や、細菌性肺炎を総発することもあり、ALS患者さんにはワクチン接種をお勧めします。ただし100%の予防効果があるわけではなく、患者さんへの感染を防ぐために同居している家族も接種を行うべきでしょう。

高齢者や慢性呼吸器疾患、心疾患、慢性腎不全などの基礎疾患のある患者さんでは肺炎球菌ワクチンの接種が勧められています。神経筋疾患については肺炎球菌ワクチンの有用性は検討されていません。神経筋疾患でTPPVを行っている患者さんに発症するVAPの起炎菌はグラム陰性桿菌が主体ですので、TPPVを施行している神経筋疾患では肺炎球菌ワクチン接種の有用性は不明です。

## まとめ

近年、TPPVを行っているALS患者さんの予後は大きく改善し、80%以上の方で10年生存が期待できるようになってきました。これにはVAPによる死亡が減少していることが寄与していると考えられます。

感染対策にはチーム医療が必要です。患者さんを中心に医師、理学療法士、言語療法士、看護師、そして在宅にも家族が協力して医療、ケアを行うべくいくことが望まれます。

## 文献

- 1) 須藤圭吾, 田邊康之: TPPV施行ALS患者の直接死因と予後, 難病と在宅ケア, 2010;16:55-57
- 2) 矢野邦太郎: 医療ケア関連肺炎防止のためのCDCガイドライン, オディカ出版, 2004. (原文はCDCのホームページから、市川高夫先生の日本語訳は新潟県立六日町病院のホームページからダウンロードできます)
- 3) 木村浩彰: 口腔ケアの実践, 難病と在宅ケア, 2005;11:43-48
- 4) 東原隆徳: ALSの嚥下障害対策 - 喉頭気管分離術/気管造設吻合術の有用性と適応基準, BRAIN and NERVE, 2007;59:1149-1154.
- 5) 中村綾里, 南宮秀子: 神経筋疾患患者の車椅子療法, 岩川哲太郎, ベッドサイドで活かす呼吸理学療法, ディジタリブプレッ, 2003, p.82-87.
- 6) 馬原隆徳: 肺内バーカッションベンチレーターとカフマシン使用について - 気切して人工呼吸器装着者の神経難病小児患者さんのために -, 難病と在宅ケア, 2010;15:63-65.
- 7) 阪本史衣: 在宅における感染対策, 基礎から学ぶ医療関連感染対策, 南江堂, 2008, p.180-186.

**パンツは一生の友だち**  
一排泄ケアナース実践録

西村おおる 著 四六判・248頁・1680円

誰にでもある排泄の悩みにカリスマナースが、のびのびと答える。ナースに、患者に、家族に贈る実践録。方エッセイ。豊富な事例紹介で現場で必ず役に立ちます！

【朝日新聞等で紹介。大好評を重版出来！生きていれば排泄トラブルは、とても自然なこと！役立つ情報いっぱい、読めば気持ちが楽になる！】

現代書館 〒102-0072 東京都千代田区田原3-2-5  
TEL:03(3221)1921 FAX:03(3221)5905  
新刊情報・web相談等HPにて公開中 (税込) 目録請求

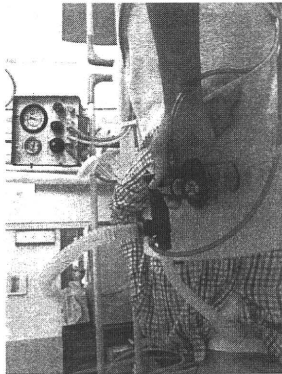


図2 肺内バーカッションベンチレーター

らかな時に交換すれば良いとしています<sup>7)</sup>。在宅患者さんの場合、業者の指導に従って、2週間から4週間毎に回路交換を行えば良いでしょう。

### 2) 吸引カテーテルの交換

医療施設ではCDCのガイドラインに従い、慢性期の患者さんにおいてもカテーテルを一回の吸引毎に使い捨てにすることが増えてきています。しかし、在宅患者さんの場合はカテーテルを再利用してもよいと考えられており、1日1本の使い捨てにしたり、消毒により再利用することもあります<sup>7)</sup>。消毒剤のコストと家族の手間を考えると、吸引カテーテルの交換頻度を決定すればよいと思われます。

### 3) ワクチン接種

インフルエンザはインフルエンザウイルスによる

基礎からマシカで学ぶ **アカラ** マシカ療養参考書

作: 井上義治 (川崎市立川崎病院) / 画: 佐藤良和 (福岡県中央総合病院)

原案/作画ともにドクターが書いたから、正確な情報が理解しやすい！見やすいから、神速スケール早わかり！後半部分は図表で説明！より知識を深められる！

お求めやすい **840円 (税込)**

A5判・80ページ ISBN 978-4-89269-714-2

へるす出版 〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3  
TEL:03-3384-8035 FAX:03-3380-8645  
http://www.herusu-shuppan.co.jp

## Movement-Related Cortical Stimulation Can Induce Human Motor Plasticity

Mohamed Nasreddin Thiabit,<sup>1,2</sup> Yoshino Ueki,<sup>1</sup> Satoko Kogonemaru,<sup>1</sup> Gharib Fawi,<sup>2</sup> Hidenso Fukuyama,<sup>1</sup>

and Tatsuya Miima<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto 606-8507, Japan, and <sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Sohag University, Sohag 82524, Egypt

Repeated paired associative stimulation combining peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex (M1) can produce human motor plasticity. However, previous studies used paired artificial stimuli, so that it is not known whether repetitive natural M1 activity associated with TMS can induce plasticity or not. To test this hypothesis, we developed a movement-related cortical stimulation (MRCS) protocol, in which the left M1 was stimulated by TMS at specific timing with respect to the mean expected reaction time (RT) of voluntary movement during a simple reaction time task using the right abductor pollicis brevis (APB) muscle. Seventeen normal volunteers were subjected to repeated MRCS intervention (0.2 Hz, 240 pairs). Motor function was assessed before and after MRCS. When TMS was given 50 ms before the RT of movement [MRCS(-50)], motor-evoked potential (MEP) amplitude of the right APB, but not other muscles, increased for up to 15 min post-MRCS. The RT of the right APB [MRCS(+100)] MEP amplitude was decreased. These findings show that this new MRCS protocol can produce timing-dependent motor associative plasticity, which may be clinically useful.

### Introduction

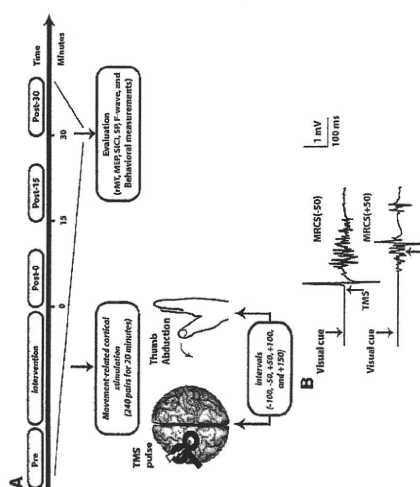
Synaptic plasticity refers to an activity-dependent modification of synaptic strength (Critt and Malenka, 2008). Hebb's postulate of synaptic modification by correlated activity has become a cornerstone in our understanding of activity-dependent neural plasticity (Hebb, 1949), and was linked to the processes of long-term potentiation (LTP) and/or inhibition (LTD) (Bliss and Lomo, 1973). Long-term potentiation can be induced by use of pairing protocols (associative or Hebbian LTP), which imply synchronous activation of two inputs to a neuron, or synchronous presynaptic and postsynaptic depolarization. Together, LTP and LTD allow activity-dependent modification of synaptic strength, thus serving as promising candidates for the synaptic basis of learning and memory (Martin et al., 2000).

Stefan and others succeeded to induce plasticity in the human primary motor cortex (M1) by pairing low-frequency peripheral nerve stimulation with transcranial magnetic stimulation (TMS) over the contralateral M1. This paired associative stimulation (PAS), rapidly induces a long-lasting, reversible, and somatotopically specific increase in the cortical excitability, which may be related to the associative LTP (Stefan et al., 2000).

Received Feb. 10, 2010; revised July 2, 2010; accepted July 14, 2010.  
 This study was supported by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and Grant-in-Aid for Scientific Research (K21418003) to T.M. from Japan Society for the Promotion of Sciences.  
 Correspondence should be addressed to Dr. Tatsuya Miima, Department of Brain Pathophysiology, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Syogoin Kawahara-cho 54, Syogoin-He, Kyoto 606-8507, Japan.  
 E-mail: miima@hbr.kyoto-u.ac.jp.  
 DOI:10.1523/JNEUROSCI.1016-10.2010

Copyright © 2010 the authors. 0270-6474/10/3011529-08\$15.00/0

Thabit et al. • Movement-Related Cortical Stimulation



**Figure 1.** Schematic illustration of experimental design. *A*, The movement-related cortical stimulation (MRCS) intervention was applied as repetitive TMS pulses preceding/during the mean reaction time of thumb abduction movement of the right M1. The interval between the TMS pulses and movements was  $-50$  ms ( $n = 9$ ) (experiment 1),  $-100$  ( $n = 3$ ),  $+50$  ( $n = 9$ ) (experiment 2), and  $+100$  ( $n = 5$ ) (experiment 3). The intervention consists of 240 pairs of 0.2 Hz for 20 min. Evolution (EM), MEP, SICI, SP, and ICF were only measured before the intervention (Pre), 5 min, and 30 min after the intervention (Post-5 and Post-30). *B*, The MRCS protocol. Stimulus traces of MEPs recorded from the right APB muscle were shown during MRCS ( $-50$  (top), and MRCS ( $+100$ ) (bottom)).

The optimal motor point for eliciting the best MEP (the right APB muscle) was established by the method of the maximum line (approximately perpendicular to the central sulcus) on the left M1. The optimal position was marked on the scalp by a softip pen to ensure identical placement of the coil throughout the experiment. The direction of induced current was from posterior to anterior.

**TMS measurements.** The resting motor thresholds (RMT) for relaxed APB muscles were determined to the nearest 1% of the stimulator output and defined as the lowest stimulus intensity required for eliciting MEP with peak to peak amplitude  $>50$   $\mu$ V in at least 5 of 10 trials (Rossini et al., 1994). The active motor threshold (AMT) was recorded as the minimum intensity at which MEPs with an amplitude of  $>200$   $\mu$ V can be distinguished from the background activity in 50% of trials (Roehwill et al., 1999).

For the evaluation of the corticospinal excitability, we measured the peak-to-peak MEP amplitudes of the right and left APB and ADM muscles at rest (RMEP) averaged over 10 trials. The intensity of the test stimulation was adjusted to RMEP of  $>0.5$ – $1$  mV from the relaxed APB muscle before MRCS ( $t_{0}$ ).

For silent period (SP) recording, the stimulation intensity was adjusted to be 120% of the RMT of the right APB before MRCS. The SP was assessed during the isometric contraction of the right APB at  $\sim 15\%$  of the maximum force. Its duration was taken from the onset of TMS to the return of voluntary EMG activity.

For the measurement of short-interval intracortical inhibition (SICI), paired pulse magnetic stimuli were applied over the hot spot of the right APB muscle (Kujirai et al., 1993). The intensity of the conditioning stimulus was adjusted to 95% of AMT measured before MRCS, and that of the test stimulus was adjusted to 51 mV with an interstimulus interval (ISI) of 2 ms (Ziemann et al., 1996b). For further analysis, the ratio of the conditioned MEP divided by the test MEP was used.

TMS over M1, before or after the mean RT of thumb movements during the overlearned reaction time task. We hypothesized that MRCS combining TMS with endogenous movement-related activity in M1 can induce timing-dependent plasticity in motor function.

### Materials and Methods

**Subjects.** Experiments were performed on 17 healthy volunteers (9 males, and 8 females) aged 19–43 years ( $29.5 \pm 6$  years). All subjects were right handed as determined by Oldfield handedness inventory (Oldfield, 1971). None of the subjects had any history of neurological or psychiatric disorders or was under drug therapy during experiments. All subjects gave written informed consent before experiments. The protocol was approved by the Ethics Committee of Kyoto University Graduate School of Medicine.

**Recordings.** Each subject was seated comfortably on an armchair with his or her arms placed on the armrest with the hands facing upward. Surface electromyogram (EMG) was recorded from the abductor pollicis brevis (APB) and both side median (ADM) muscles on both sides (experiments 2, and 3), using pairs of silver electrodes. The EMG signals were amplified, bandpass filtered (5–2000 Hz, digitized at a rate of 10 kHz, and stored for offline analysis). The subjects were asked to keep relaxation throughout the experiments with the aid of visual feedback from the EMG monitor.

TMS. TMS was given using a figure-of-eight coil (9 cm for the outer diameter) connected to a Magstim 200 stimulator (Magstim Company).

The optimal motor point for eliciting the best MEP (the right APB muscle) was established by the method of the maximum line (approximately perpendicular to the central sulcus) on the left M1. The optimal position was marked on the scalp by a softip pen to ensure identical placement of the coil throughout the experiment. The direction of induced current was from posterior to anterior.

**TMS measurements.** The resting motor thresholds (RMT) for relaxed APB muscles were determined to the nearest 1% of the stimulator output and defined as the lowest stimulus intensity required for eliciting MEP with peak to peak amplitude  $>50$   $\mu$ V in at least 5 of 10 trials (Rossini et al., 1994). The active motor threshold (AMT) was recorded as the minimum intensity at which MEPs with an amplitude of  $>200$   $\mu$ V can be distinguished from the background activity in 50% of trials (Roehwill et al., 1999).

For the evaluation of the corticospinal excitability, we measured the peak-to-peak MEP amplitudes of the right and left APB and ADM muscles at rest (RMEP) averaged over 10 trials. The intensity of the test stimulation was adjusted to RMEP of  $>0.5$ – $1$  mV from the relaxed APB muscle before MRCS ( $t_{0}$ ).

For silent period (SP) recording, the stimulation intensity was adjusted to be 120% of the RMT of the right APB before MRCS. The SP was assessed during the isometric contraction of the right APB at  $\sim 15\%$  of the maximum force. Its duration was taken from the onset of TMS to the return of voluntary EMG activity.

For the measurement of short-interval intracortical inhibition (SICI), paired pulse magnetic stimuli were applied over the hot spot of the right APB muscle (Kujirai et al., 1993). The intensity of the conditioning stimulus was adjusted to 95% of AMT measured before MRCS, and that of the test stimulus was adjusted to 51 mV with an interstimulus interval (ISI) of 2 ms (Ziemann et al., 1996b). For further analysis, the ratio of the conditioned MEP divided by the test MEP was used.

**F-wave measurements.** Excitability of spinal motor neurons was examined by F-wave (Mercuri et al., 1996). The F-wave at right APB muscle was evoked by supramaximal electrical stimulation of the median nerve at wrist before and after the intervention. Twenty F-waves were recorded and averaged.

**Pinch force.** Pinch forces of both hands were determined using Jamar pinch gauge (Summons Preston Inc.). Subjects were instructed to press the handle of the pinch gauge with the maximum power by using the thumb and index fingers.

**Simple reaction time task.** Subjects were comfortably sitting on an armchair with padded armrests, facing a computer monitor situated at  $\sim 100$  cm before the eyes of subjects. Their forearms were relaxed on top of a small table of adjustable height. They were requested to position their thumbs on keyboard buttons in a comfortable position, and instructed to react to a visual cue (the start of visual angle: 1°) that appeared on the monitor. The visual angle was  $1.5^{\circ}$  ( $ISI = 5$  s) before the response as possible after stimulus presentation, by both thumb abduction and index finger flexion. Twenty five trials were measured for each hand separately, and the mean RTs were computed.

**MRCS.** During the intervention protocol, subjects continuously performed the simple reaction time task (SRT) for 20 min ( $ISI = 5$  s) (Fig. 1). The only difference was that subjects performed the thumb abduction without holding the button. After subjects overlearned the SRT, the mean reaction time of movement EMGs (RT<sub>EMG</sub>) for each subject was determined by measuring the time between the onset of the cue and that of the EMG recorded from the right APB (20 trials).

For MRCS, TMS was given at the left M1 in association with the mean estimated RT<sub>EMG</sub>. The pairs of TMS and movement were repeated at a rate of 0.2 Hz for 240 pairs along 20 min. The TMS intensity was 120% of the RMT of the right APB before the intervention. During the main ex-

Table 1. Behavioral and electrophysiological changes after MRCS (+50) and MRCS (-50) in experiment 1

Measures	Time			
	Pre	Post-0	Post-15	Post-30
Pinch force (kg)	3.5 ± 0.3	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.6 ± 0.4
Right hand	3.2 ± 0.3	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.4
Left hand	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.3
Motor evoked potential amplitude (μV)				
Right ADM	133 ± 64	132 ± 64	133 ± 64	133 ± 64
Left ADM	69 ± 170	113 ± 109*	113 ± 109*	71 ± 66
Right APB	69 ± 170	714 ± 773	904 ± 224	869 ± 227
Left APB	69 ± 170	848 ± 159	801 ± 170	107 ± 325
Resting motor threshold (mV)				
Right ADM	69 ± 135	60 ± 123	56 ± 142	56 ± 119
Left ADM	54.2 ± 3.7	53 ± 3.6	53 ± 3.6	52.4 ± 3.7
Right APB	60.3 ± 4.1	59.1 ± 3.9	60.7 ± 4.0	60 ± 4.2
Left APB	55.8 ± 2.5	55.5 ± 2.7	53.8 ± 2.8	54.9 ± 2.7
Mean ± SEM, *p < 0.05.	54.6 ± 2.8	55.3 ± 2.9	55.3 ± 2.9	54.7 ± 2.7

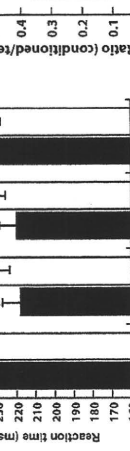


Figure 1. Effect of MRCS (-50) on MEP amplitudes. A, MEP traces in one representative subject (left side) and the MEP amplitudes (mean ± SD) of the right APB and left ADM for pre, post-0, post-15, and post-30 min of the intervention (right side) were shown. Significant increases were observed only for the right APB and left ADM. B, The mean MEP traces in one representative subject (left side) and the MEP amplitudes (mean ± SEM) of the right APB and ADM for pre, post-0, post-15, and post-30 min of the intervention (right side) were shown. There was no significant change for this intervention.

periment (experiment 1). TMS was given 30 ms before and after the RT<sub>long</sub> [MRCS (-50) and MRCS (+50), respectively]. In many cases, the SDs of RT<sub>long</sub> were very large (up to 150 ms). In 15 of 100 trials, the subject was unable to deliver a forceful and deliberate fist, and the EMG activity was not recorded. MRCS with other timings (-100, +100, +150 ms) were also tested (experiment 3). Visual monitoring of the voluntary EMG activity was continued to monitor the EMG silence during the experiment, except for the thumb abduction task triggered by the cue.

Experiment 1: MRCS (-50) versus MRCS (+50) and somatosensory. Thirteen subjects participated in MRCS (-50), and 12 participated in MRCS (+50). Ten subjects participated in both experiments on different days separated by at least 1 week to counteract any crossover effect. We

measured the MEP amplitudes of the right and left APB and ADM, rMT for the right and left APB, and pinch powers for both hands, before (pre), immediately (post-0), 15 min (post-15), and 30 min (post-30) after the end of MRCS.

Experiment 2: attenuation of somatosensory parameters after MRCS (-50). Eight subjects participated in MRCS (-50). In addition to the MEP amplitudes, we evaluated the F-wave amplitude, SIC1 and SP duration of the right APB muscle. The mean RT of the right and left thumb were measured before and after MRCS (-50) (pre, post-0, post-15, post-30).

Experiment 3: effects of ISI on MRCS-induced changes. In six subjects, we studied the effect of different ISI (-100, -50, +50, +100, and +150 ms) on the MRCS-induced changes of MEP amplitudes. We measured the MEP amplitudes of the right APB and left ADM after MRCS (pre, post-0, post-15, and post-30). The order of conditions for different ISI was randomized across subjects. At least a period of 1 week was elapsed between experiments in each subject to counteract any crossover effect.

Data analysis. For statistical analysis, repeated measures ANOVA was used. The factors tested in each experiment are given in more details in the results. The Greenhouse-Geisser method was used for adjustment of sphericity if needed. Two-tailed paired t test with Bonferroni correction was used for post hoc analysis. Effects were considered significant when p < 0.05. Data are presented as mean ± SEM.

Results

The mean RT<sub>long</sub> ± SD was 162.9 ± 16.4 ms (n = 17). The mean ± SD of rMT before MRCS was 54.2 ± 10.9 and 58.5 ± 11.6% for the right and left APB, respectively (n = 17 and 13). The mean ± SD of SI<sub>max</sub> was 68.3 ± 14.9 and 71.5 ± 13.6% for the right and left APB, respectively (n = 17 and 13).

Experiment 1

The means ± SEM of this experiment's data are presented in Table 1, which showed the significant increase of MEP amplitudes only after MRCS (-50). For both MRCS (-50) and MRCS (+50), repeated measures ANOVA for pinch force with time (pre, post-0, post-15, post-30) and side (right, left) showed no significant effects of time or time × side. For MRCS (-50),

repeated measures ANOVA for MEP amplitudes for the right APB and left ADM with time (pre, post-0, post-15, post-30) and side (right, left) showed significant effects of time (F = 6.027, p = 0.004) and time × side (F = 6.027, p = 0.004). Post hoc test showed the increase of MEP amplitudes for post-0 compared with pre condition (p = 0.027). The change in SIC1 was insignificant after intervention (Fig. 4A). However, repeated measures ANOVA for the durations of SP of the right APB showed significant effect of time (F = 15.968, p < 0.001, Fig. 4B). Post hoc test revealed significantly longer SP duration for post-0 and post-15 compared with pre condition (p = 0.003 and 0.003, respectively). The mean F-wave amplitudes recorded from the right APB were insignificant (Fig. 5).

Experiment 3

By changing the interval between the movement onset and TMS, we found the timing-dependent biphasic pattern of changes in

Table 1. Behavioral and electrophysiological changes after MRCS (+50) and MRCS (-50) in experiment 2

Measures	Time			
	Pre	Post-0	Post-15	Post-30
Motor evoked potential amplitude (μV)	245 ± 10	218 ± 10*	220 ± 9	234 ± 11
Motor evoked potential amplitude (μV)	331 ± 0.9	344 ± 1.52*	344 ± 1.52*	344 ± 1.52*
Inter-interval inhibition of inhibition (ratio)	0.54 ± 0.04	0.48 ± 0.07	0.48 ± 0.07	0.4 ± 0.04
SP duration (ms)	198 ± 8*	206 ± 7*	206 ± 7*	193 ± 10
F-wave amplitude (μV)	347 ± 0.2	343 ± 5.8	348 ± 3.2	396 ± 5.8
Mean ± SEM, *p < 0.05.				

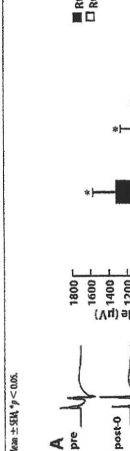


Figure 2. Effect of MRCS (-50) on MEP amplitudes. A, MEP traces in one representative subject (left side) and the MEP amplitudes (mean ± SD) of the right APB and left ADM for pre, post-0, post-15, and post-30 min of the intervention (right side) were shown. Significant increases were observed only for the right APB and left ADM. B, The mean MEP traces in one representative subject (left side) and the MEP amplitudes (mean ± SEM) of the right APB and ADM for pre, post-0, post-15, and post-30 min of the intervention (right side) were shown. There was no significant change for this intervention.

Since the pinch force measurement in experiment 1 showed insignificant changes, we assessed the RT during SRT in addition to MEP amplitudes and SP duration as well as the shortening of RT. The means ± SEM of the data of this experiment are presented in Table 2. TMS intensity used for recording the SP was 73.5 ± 16.9% (n = 8). The mean ± SD of rMT was 62.8 ± 9.7% and for SI<sub>max</sub> was 68.3 ± 15.7% (maximum stimulation output).

Repeated measures ANOVA with time as the within-subject variable for RT of the right hand was significant (F = 8.816, p = 0.001). Post hoc test revealed significant decrease of RT during post-0 and post-15 conditions (p = 0.035 and 0.035, respectively, Fig. 3). However, for the left hand, it was insignificant (the mean RT was 246 ± 15, 234 ± 11, 238 ± 12, and 236 ± 9 ms for pre, post-0, post-15 and post-30 conditions).

two-way repeated-measures ANOVA for MEP amplitude of the right APB and ADM with time and muscle as the within-subject variables revealed significant main effect of time (F = 7.602, p = 0.005), and time × muscle interaction (F = 6.438, p = 0.009). Post hoc analysis for each time point revealed significant effects for pre versus post-0 (p = 0.048), and pre versus post-15 (p = 0.012) in the right APB (Fig. 2A). For the left ADM, there was no significant effect. For the left hand, two-way repeated-measures ANOVA showed no significant effect for time and time × muscle. However, for MRCS (+50), two-way repeated-measures ANOVA with time and muscle as the within-subject variables revealed no significant main effect of time and time × muscle interaction for both right and left hands (Fig. 2B). For rMT, repeated measures ANOVA showed insignificant effect of time for the right and left APB muscles for MRCS (-50) and MRCS (+50).

Experiment 2

Regarding the mean MEP amplitude for the right APB, repeated measures ANOVA showed the significant effect of time (F = 6.027, p = 0.004). Post hoc test showed the increase of MEP amplitudes for post-0 compared with pre condition (p = 0.027). The change in SIC1 was insignificant after intervention (Fig. 4A). However, repeated measures ANOVA for the durations of SP of the right APB showed significant effect of time (F = 15.968, p < 0.001, Fig. 4B). Post hoc test revealed significantly longer SP duration for post-0 and post-15 compared with pre condition (p = 0.003 and 0.003, respectively). The mean F-wave amplitudes recorded from the right APB were insignificant (Fig. 5).

By changing the interval between the movement onset and TMS, we found the timing-dependent biphasic pattern of changes in

Since the pinch force measurement in experiment 1 showed insignificant changes, we assessed the RT during SRT in addition to MEP amplitudes and SP duration as well as the shortening of RT. The means ± SEM of the data of this experiment are presented in Table 2. TMS intensity used for recording the SP was 73.5 ± 16.9% (n = 8). The mean ± SD of rMT was 62.8 ± 9.7% and for SI<sub>max</sub> was 68.3 ± 15.7% (maximum stimulation output).

Repeated measures ANOVA with time as the within-subject variable for RT of the right hand was significant (F = 8.816, p = 0.001). Post hoc test revealed significant decrease of RT during post-0 and post-15 conditions (p = 0.035 and 0.035, respectively, Fig. 3). However, for the left hand, it was insignificant (the mean RT was 246 ± 15, 234 ± 11, 238 ± 12, and 236 ± 9 ms for pre, post-0, post-15 and post-30 conditions).

two-way repeated-measures ANOVA for MEP amplitude of the right APB and ADM with time and muscle as the within-subject variables revealed significant main effect of time (F = 7.602, p = 0.005), and time × muscle interaction (F = 6.438, p = 0.009). Post hoc analysis for each time point revealed significant effects for pre versus post-0 (p = 0.048), and pre versus post-15 (p = 0.012) in the right APB (Fig. 2A). For the left ADM, there was no significant effect. For the left hand, two-way repeated-measures ANOVA showed no significant effect for time and time × muscle. However, for MRCS (+50), two-way repeated-measures ANOVA with time and muscle as the within-subject variables revealed no significant main effect of time and time × muscle interaction for both right and left hands (Fig. 2B). For rMT, repeated measures ANOVA showed insignificant effect of time for the right and left APB muscles for MRCS (-50) and MRCS (+50).

Experiment 2

Regarding the mean MEP amplitude for the right APB, repeated measures ANOVA showed the significant effect of time (F = 6.027, p = 0.004). Post hoc test showed the increase of MEP amplitudes for post-0 compared with pre condition (p = 0.027). The change in SIC1 was insignificant after intervention (Fig. 4A). However, repeated measures ANOVA for the durations of SP of the right APB showed significant effect of time (F = 15.968, p < 0.001, Fig. 4B). Post hoc test revealed significantly longer SP duration for post-0 and post-15 compared with pre condition (p = 0.003 and 0.003, respectively). The mean F-wave amplitudes recorded from the right APB were insignificant (Fig. 5).

By changing the interval between the movement onset and TMS, we found the timing-dependent biphasic pattern of changes in

Since the pinch force measurement in experiment 1 showed insignificant changes, we assessed the RT during SRT in addition to MEP amplitudes and SP duration as well as the shortening of RT. The means ± SEM of the data of this experiment are presented in Table 2. TMS intensity used for recording the SP was 73.5 ± 16.9% (n = 8). The mean ± SD of rMT was 62.8 ± 9.7% and for SI<sub>max</sub> was 68.3 ± 15.7% (maximum stimulation output).

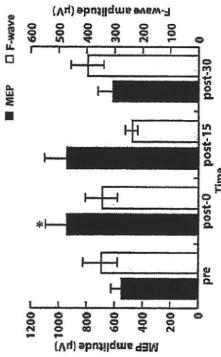
Repeated measures ANOVA with time as the within-subject variable for RT of the right hand was significant (F = 8.816, p = 0.001). Post hoc test revealed significant decrease of RT during post-0 and post-15 conditions (p = 0.035 and 0.035, respectively, Fig. 3). However, for the left hand, it was insignificant (the mean RT was 246 ± 15, 234 ± 11, 238 ± 12, and 236 ± 9 ms for pre, post-0, post-15 and post-30 conditions).

two-way repeated-measures ANOVA for MEP amplitude of the right APB and ADM with time and muscle as the within-subject variables revealed significant main effect of time (F = 7.602, p = 0.005), and time × muscle interaction (F = 6.438, p = 0.009). Post hoc analysis for each time point revealed significant effects for pre versus post-0 (p = 0.048), and pre versus post-15 (p = 0.012) in the right APB (Fig. 2A). For the left ADM, there was no significant effect. For the left hand, two-way repeated-measures ANOVA showed no significant effect for time and time × muscle. However, for MRCS (+50), two-way repeated-measures ANOVA with time and muscle as the within-subject variables revealed no significant main effect of time and time × muscle interaction for both right and left hands (Fig. 2B). For rMT, repeated measures ANOVA showed insignificant effect of time for the right and left APB muscles for MRCS (-50) and MRCS (+50).

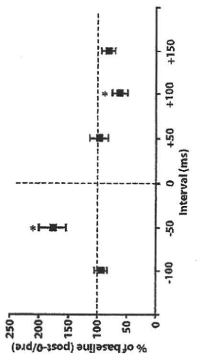
Experiment 2

Regarding the mean MEP amplitude for the right APB, repeated measures ANOVA showed the significant effect of time (F = 6.027, p = 0.004). Post hoc test showed the increase of MEP amplitudes for post-0 compared with pre condition (p = 0.027). The change in SIC1 was insignificant after intervention (Fig. 4A). However, repeated measures ANOVA for the durations of SP of the right APB showed significant effect of time (F = 15.968, p < 0.001, Fig. 4B). Post hoc test revealed significantly longer SP duration for post-0 and post-15 compared with pre condition (p = 0.003 and 0.003, respectively). The mean F-wave amplitudes recorded from the right APB were insignificant (Fig. 5).

By changing the interval between the movement onset and TMS, we found the timing-dependent biphasic pattern of changes in



**Figure 5.** Effect of MRCS (–50) on the corticospinal excitability. The mean MEP and F-wave amplitudes measured from the right AFB for pre, post-0, post-15, and post-30 conditions are shown. Only the MEP for post-0 condition, but not F-wave, showed significant increase.



**Figure 6.** Effect of MRCS (–50) on the corticospinal excitability. The mean MEP as a function of interval between MRCS and the measurement time. Significant increase of MEP for post-0 compared with pre was observed for MRCS (–50), while significant decrease was determined for MRCS (+100).

duced by MRCS. Since the largest change of MEP amplitudes was observed at the post-0 condition, we performed two-way repeated-measures ANOVA for interaction between time (pre, post0), and ISI (–100, –50, +50, +100, +150) as the within-subjects factors, which was found to be significant ( $F = 6.722, p = 0.028$ , Fig. 6). *Post hoc t* test (pre vs post-0) revealed the significant increase for MRCS (–50) and decrease for MRCS (+100) ( $p = 0.023$  and  $0.036$ , respectively, Fig. 6) but not for other ISIs.

**Discussion**

We found that rTMS of M1 paired with voluntary movement (MRCS) can induce change in the corticospinal excitability and motor behavior that outlasted the stimulation period. The characteristics of this change are similar to associative LTP/LTD in animal models; as it rapidly developed (within 20 min), sustained after intervention, showed associativity (TMS associated with voluntary movement), and was input-specific (as M1 excitability changed only in right AFB “the moving” rather than right ADM “the resting” muscles). Additionally, this form of induced plasticity was timing-dependent, as its direction was governed by the order of TMS and the onset of voluntary movement. Absence of F-wave change following MRCS suggests cortical origin of induced plasticity.

Many earlier studies induced human associative plasticity in the motor (Stefan et al., 2000, 2002, 2004; Ridding and Taylor, 2001; Wolters et al., 2003; Müller-Dahlhans et al., 2008; Di

Konnam and Iwakiri, 1993; Aizeman et al., 1998). The change in SP duration may reflect the MRCS-induced LTP-like effect on inhibitory synapses within M1 (Nicol et al., 1996; Buonanno and Merzenich, 1998). Since SP duration is thought to reflect the movement-related activity of GABA-B inhibitory circuits during voluntary contraction (Zeman, 2004), MRCS (–50) might induce increase in synaptic strength within these circuits similar to the excitatory circuits responsible for MEP, leading to simultaneous increase in the MEP amplitude and SP duration.

MRCS (–50) significantly shortened RT in addition to MEP amplitude increase of the right AFB. Previous studies in M1 improvement in motor behavior due to LTP-like effects in M1 induced by high-frequency rTMS (Khedr et al., 2003, 2006; Büttcher, 2004), associative stimulations (Koganezawa et al., 2009; Rizzo et al., 2009), and anodal transcranial direct current stimulation (DCS) (Hummel and Cohen, 2005, 2006). Therefore, it is likely that shortened RT might reflect increased M1 excitability.

We found significant increase and decrease in MEP amplitude of the right AFB muscle for MRCS (–50) and MRCS (+100). However this bidirectional change in excitability was not generalized to the right ADM muscle, which was not involved in the voluntary movement task. This finding suggests that the M1 plasticity in MRCS is governed by strict somatotopy based on muscle activity in movement task. This somatotopy is consistent with other associative plasticity protocols (Stefan et al., 2000; Wolters et al., 2003, 2005).

In human studies, the motor potential (MP) component of movement-related cortical potential (MRCP), synonymously called initial slope motor potential (iSMP) (Tanaka and Hallert, 1991) and N-10 potential (Shibasaki et al., 1980), occurs partly before and after the EMG onset. This potential probably represents activation of pyramidal tract neurons in M1, and prescribes for 30–50 ms after the onset of EMG activity (Hallert, 1994; Shibasaki and Hallert, 2006). If we applied the STDP rule induced in animals to our protocol, we may find an explanation to our results: TMS pulse will precede/follow the activation of M1 neurons which are somatotopically related (as discussed before) to movement execution in MRCS (–50) and MRCS (+100) leading to increase/decrease of synaptic strength within those neuronal circuits.

Animal studies have shown that M1 directly and indirectly receives multiple inputs from other cortical and subcortical regions that may play important roles in motor processing, including premotor, supplementary motor, cingulate motor, parietal, prefrontal cortex, and anterior thalamic nuclei which indirectly connect cerebellum and basal ganglia outputs to M1 (Strick, 1985; Orioli and Strick, 1989; Hoshi and Strick, 1993; Struppler et al., 1993; Kaneko et al., 1994; Li et al., 1994; Fehlings et al., 1999). During movement execution, top-down synchronization of firing of pyramidal neurons (Wolters et al., 2009) occurs in all layers (including layers 2/3 and 5) of M1 (Donchin et al., 2009). The activity of these neurons stops at the end of movement execution and is replaced by activation of other neuronal subsets in layers 4 and 6 during the post-movement phases of motor action (Malsbenden, 2003; Isomura et al., 2009).

In conclusion, this study provides a new associative stimulation protocol that can be used for induction of M1 plasticity. In present protocols, peripheral electrical stimulation and rTMS (to induce M1 conditioning TMS were used (Stefan et al., 2000, 2003; Wolters et al., 2003; Koganezawa et al., 2009; Rizzo et al., 2009) to induce M1 plasticity. However in our MRCS, intracortical M1 activation was used. Our study may provide the evidence that associative stimulation-induced plasticity is a rather general

principle independent of the nature of used stimuli. The finding that MRCS may induce M1 plasticity supports the possibility of its use for rehabilitation of neurological disability after vascular (Hummel and Cohen, 2005; Khedr et al., 2005; Pregel et al., 2006; Kim et al., 2006), inflammatory (Centonze et al., 2007a,b; Koch et al., 2008) or degenerative brain diseases (Khedr et al., 2003, 2006; Loman et al., 2006). Since topographical specificity is an important characteristic of MRCS-induced plasticity, it can be used to increase movement-specific M1 plasticity, rather than generalized increase/decrease of M1 plasticity induced by rTMS (Chen et al., 1997; Wu et al., 2000; Gilio et al., 2003; Quartarone et al., 2005) or DCS (Nitsche and Paulus, 2000, 2001; Nitsche et al., 2003), which can be tailored to match different rehabilitation situations.

**References**

Aizeman CD, Manni PA, Linden DJ (1998) Polarity of long-term synaptic depression: presynaptic spike firing at a cerebellar inhibitory synapse. *Neuron* 21:827–835.

Allen GJ, Tsukahara N (1974) Cerebellofugal communication: systems. *Physiol Rev* 54:957–1006.

Bell CC, Han YZ, Sugawara Y, Grant K (1997) Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature* 387:278–281.

Bi GC, Poo MM (1998) Synaptic modifications in cultured hippocampal cells: I. Pairwise and population averages of excitatory postsynaptic currents in vitro. *J Neurosci* 18:10664–10672.

Bittig TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232:331–356.

Brodie JR, Berthoinovics G (1989) Long-term potentiation in hippocampal CA3 neurons: tetanized input regulates heterosynaptic efficacy. *Synapse* 4:324–344.

Buonanno DV, Merzenich MM (1989) Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 12:149–186.

Büttcher CM (2004) Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist* 10:163–173.

Centonze D, Peta F, Vermeze V, Rossi S, Torcili F, Prosperrini C, Rossi S, Marfia GA, Bernardi G, Koch G, Minio R, Boffa L, Finazzi-Agrò E (2007a) Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction. *Neurosci Lett* 419:138–141.

Centonze D, Koch G, Vermeze V, Mori F, Rossi S, Bussè L, Crocchi K, Torcili F, Prosperrini C, Cecchetti A, Marfia GA, Sanzani P, Marconi MG, Boffa L, Bernardi G (2007b) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 68:1045–1050.

Chen R (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Eur J Clin Invest* 34:15–21.

Chen R, Boroojerdi B, Cohen IS, Hallett M, Hallett SM (1998) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398–1403.

Cittilo J, Lavender AP, Ridding MC, Semmler JG (2009) Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *J Physiol* 587:5831–5842.

Choi A, Malenka RC (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Nat Neurosci* 11:35–41.

Choi KH, Kim SH, Thoenen H, Hwang SM (1998) Synaptic plasticity between pairs of individual CA1 pyramidal cells in an hippocampal slice culture. *J Physiol* 507:237–247.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Marone F, Pilato F, Saturno E, Di Loro M, Iacola M, Tonali PA, Rothwell JC (2002) Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Clin Invest* 32:109–113.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Di Loro M, Di Loro M, Marone F, Iacola M, Di Loro M, Di Loro M, Di Loro M (2009) Associative motor cortex plasticity: direct evidence in humans. *Cereb Cortex* 19:2326–2330.

Egger V, Feldmeyer D, Sakmann B (1999) Coincidence detection and changes of synaptic efficacy in spiny stellate neurons in rat barrel cortex. *Nat Neurosci* 2:1098–1105.

Feldman T, Kriz J, Wolf J, Wolf J (1999) Activation of the primary motor cortex by somatosensory stimulation in adult rats is mediated mainly by



# ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)と脳可塑性

美馬達哉\*



**Abstract** 21世紀に入って、脳と機械を直結して機器を操作する技術(ブレイン・マシン・インターフェース; BMI)の臨床応用への期待が高まっている。これまで、BMIは脳波を操作する技術の進化型で、機能代償を目指すリハビリテーションと考えられてきた。しかし、最先端の動物実験では、BMIへの応用には脳可塑性が重要な役割を果たすことなど、の知見が積み重ねられ、一冊では、機能障害の回復を目指すリハビリテーションに応用する「治療型 BMI」への取り組みがなされている。本稿では、BMIの基本を解説し、基礎研究、臨床応用の現状を紹介するとともに、脳可塑性と関わる最先端の研究を解説する。

**Key words** : ブレイン・マシン・インターフェース (brain-machine interface), 可塑性 (plasticity), 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis), 一次運動野 (primary motor cortex), 神経補綴 (neuro-prosthesis)

## はじめに

ブレイン・マシン・インターフェース (brain-machine interface: BMI) (図 1) は、生体(特にヒト)の脳情報を、センサーで検出して読み取り、コンピュータで解析することで、ロボットアームなどの出力機器を(キーボードやマウスを問わず)に直接的に操作する技術を指している<sup>1)~4)</sup>。マシンといったも、実際にはコンピュータを使うことが多いのでブレイン・コンピュータ・インターフェース (brain-computer interface: BCI) とも呼ばれる。リハビリテーション(以下、リハ)の領域では、考えるだけで操作できるユーザーフレンドリーな義肢の開発が、究極目標の一つである。

ただし、広い意味での BMI となると、脳と機器とを直結する技術の先駆を指しており、義肢のような運動型 BMI にとどまるものではない、もう一つの重要な分野は、情報の流れが「脳から外部環境へ」ではなく、「外部環境から脳へ」の BMI。

\* Tatsuya MIMA, 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部研究科高次脳機能総合研究センター, 准教授

つまり感覚機能を代償する機器である。臨床的に実用化されている感覚型 BMI には、人工内耳 (cochlear implant) がある。感覚型と運動型は、ともに機能障害を技術によって代償するものであるため、併せて神経補綴 (neuro-prosthesis) とも呼ばれる。

こうした代償以外でも、脳と機械を直結する BMI 技術は臨床応用されている。それらは、神経調節 (neuro-modulation) と呼ばれ、脳や脊髄の異なる神経活動を抑制したり、刺激したりすることで効果を発揮する。パーキンソン病の治療に用いられる脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) が、代表的なものである。

また、そうした分類とは別に、脳にどうアプローチするか的手法によって、脳外形的にセンサー(硬膜下・外電極、刺入型針電極など)を留置する侵襲型 BMI と非侵襲型 BMI (代表的なものは脳波を用いる) に大別される。特にヒトでの侵襲型 BMI では、倫理的・法的・社会的な問題の検討が不可欠である<sup>5)</sup>。

以上をまとめると、BMI の分類は、表 1 のようになる。本稿では、紙幅の都合もあり、リハ領域



## No.118 別刷

### 脳の可塑性と

### リハビリテーションへの応用

2010年5月15日発行

株式会社 全日本病院出版社

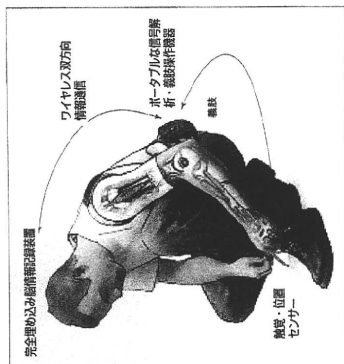


図 1. 将来的な BMI の可能性 (Lebedev, Nicolelis (TINS, 2006) より改変)

で最も重要と思われる運動型 BMI (以下, BMI) を中心に論じる。  
 テーマは、とてほろろしい問題である<sup>30)</sup>。生活機能の改善を目指すリハの二本柱は、機能障害そのものを回復させるアプローチと補助具や外部環境の調整を重視する代償的アプローチである。近年に成人の脳でも可塑性が広範囲に存在することが実証され、適切な治療戦略や介入戦略によって、可塑性を強化・促進することで機能障害の回復を実現することができることはリハ医学のトピックとなっている(本特集の他の論考を参照)。これに対して、BMI は、補助具(義肢)の進化型であり、先端技術によって代償的アプローチを極限にまで押し進めるものと考えられている。この2つのアプローチ(可塑性と機能代償)は、その着想や考え

方が異なっていることは事実であるが、実際の BMI 臨床応用に向けた研究において互いに深い合いが合わされていく必要があるだろう。  
 ここでは、最初に BMI の基礎研究と臨床応用の現状について概説し、次に、BMI において可塑性が重要な役割を果たすことを証明したいくつかの研究に触れる。最後に、機能障害を改善させたための BMI (治療型 BMI) の可能性について述べる。

### BMI の基礎研究

BMI の基本的な原理、つまり脳活動を記録して情報解読することで、筋活動などの運動器出力を予測できる、という考え方はそのものは、神経生理学の研究の黎明期にさかのぼることができる。1968年、Evars はサルの実験で、一次運動野(MI)の単一ニューロンの発火頻度は、最終出力として前肢での力と強く相関していることを報告している<sup>6)</sup>。その後1970年には、Humphrey が単一ニューロンではなく、同時記録された複数のニューロン群の活動を総合することで、より複雑な運動を正確に予測できることを示した<sup>7)</sup>(この時点で既に、単にアカデミックな研究として重要ではなく、義肢のコントロールに利用できるかもしれないと興味深い)。ニューロン群の集合とがあることは興味深い。ニューロン群の集合的活動(population vector)が、前肢の動く方向などの運動パラメータをより精密に表現しているという考え方は、Georgopoulos らによって詳細に検討され<sup>8)</sup>、今日の BMI の基本原理となっている。

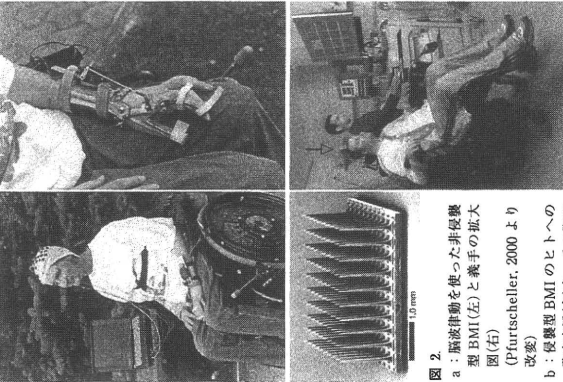


図 2 a: 脳波作動を使った非侵襲型 BMI (左) と義手の巨大図 (右) (Pfurtscheller, 2000 より改変) b: 侵襲型 BMI のヒトへの臨床応用(右)と、その際に用いられた小型の刺入型電極(左) (Hechberg, 2006 より改変)

ただし、基礎的な原理そのものは40年以上前から知られていたものの、脳情報をリアルタイムで解析して機器を操作することが可能になるためには、コンピュータの発展を待つ必要があった。BMI 研究が臨床応用を視野に入れて爆発的に拡大し始めるのは、1999年のChapinらによるラットを使った実験をきっかけとしている<sup>9)</sup>。彼らは、ラットに、前肢でレバーを押せばロボットアームを利用して水を飲むことができるという実験を学習させた。次に、このラットの MI のマルチニューロン活動を同時記録し、レバー押しに先行する脳活動パターンを抽出した。それから、レバー押しではなく、その脳活動をリアルタイムに解析して得た脳情報によって直接にロボットアームを操作して水を飲むという設定(BMI)に切り替えたのである。その結果、6匹中4匹がロボットアームを BMI によって操作することに成功し、そのことに習熟するにつれて前肢を使ってもレバーを押さなくなってきたという。

続いて行われたサルを用いた実験では、MI のマルチニューロン活動によって、カーソルやロボットアームの制御だけでなく、複雑で自然な合目的運動であるロボットによる歩行<sup>10)</sup>や制御<sup>11)</sup>まで可能となっている。また、Moritz らによって、義肢を用いるのではなく、機能電気刺激(functional electrical stimulation: FES)で、麻痺した前肢の筋活動を BMI によって操作するという試み<sup>12)</sup>も報告されている。

### BMI の臨床応用(図2)

従来は義肢をコントロールする技術(機能代償)の目的で使われることが多かったため、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の進行した状態で全身の筋肉が麻痺して意識疎通が不可能になった状態(total locked-in state: TLS)、脳脊髄液や出血による閉じこめ症候群(locked-in syndrome)、外傷などによる頸髄損傷による四肢麻痺(tetraplegia)などが適応疾患とさ

れてきた<sup>1)</sup>。

外界からの情報を読み取っている最中の脳活動を利用してコミュニケーションを援助する BMI としては、視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)を用いて視線の方向を読み取る機器や認知に関わる事象関連電位である P-300 を用いる装置がある<sup>2)</sup>。本稿のテーマである運動型 BMI の場合、これまでは非侵襲型が主体で、脳由来信号としては脳波が用いられていた。脳波は、頭皮上に電極を装着して頭蓋骨や頭皮越しに脳の電気的活動を記録する手法で、記録は容易で被験者への負担も少ないが、頭蓋骨によって脳信号が拡散してしまうために、直接的に脳から電気信号を記録する侵襲的方法(刺入電極や皮質電極など)に比べ

て、脳活動を読み取る精度が低いという限界がある。最近、侵襲型 BMI へのヒトへの臨床応用<sup>40)</sup>が行われ、注目されている。

非侵襲型 BMI は、ヒトの脳情報を読み取る手法によって二つに大きく分けられる。一つは、経脳皮質電位 (sue cortical potential; SCP) を用いる手法で、Birbaumer らによって ALS 患者を対象に臨床応用された<sup>41)</sup>。まずトレーニングとして、被験者から記録された脳波の電位の高低が、リアルタイムでモニター上に表示される。cue 信号に合わせて、被験者は 2~4 秒の間、その電位を上げる(または下げる)ことができるように練習をする。この実験で用いられた BMI は、SCP の上下への変動をスイッチとして用いて、アルファベットの文字を綴るといった機器である。これを 70~100 回練習することを 1 セッション (5~10 分) として、1 日に 6~12 回繰り返したところ、300 回程度練習することで、66~86% の正答率に達したという。

BMI において用いられるもう一つは脳情報は、感覚運動野の運動性活動である。この主要なものは、10 Hz および 20 Hz にピークを持つ活動であり、 $\mu$ 波と称される。なんらかの運動を行ったり、イメージ化された場合、 $\mu$ 波は、体部位局在に依った局所的な変動を示し、運動遂行の直前 1~2 秒で減少し、運動終了の直後にリバウンドで増大することが知られている。この性質を BMI に利用して機器をコントロールするわけである。

Graz 工科大学の Pfurtscheller らは、頸髄損傷で四肢麻痺の患者を対象として、脳波律動(この患者では 16~18 Hz)の振幅を、cue 信号に続く 4 秒間で上下させることをスイッチとして用いて、義手の握力振幅をコントロールすることに成功した<sup>42)</sup>。律動の振幅を表示するカーソルを、右手運動・左手運動・両足運動の 3 種類の運動メニューをすることでコントロールするというトレーニングを 5 か月行うことで、ほぼ 100% の精度で義手を操作できるようになったという(義手を、両足運動メニューで握り、右手運動メニューで開く)。

また、同様の BMI は、Wadsworth center でも精力的に行われている<sup>43)</sup>。最近の ALS 患者 4 名を対象とした研究では、SCP よりも脳波律動を用いた手法のほうが高精度で操作も容易で、有用性が高いようである<sup>44)</sup>。

一方、動物実験とは異なり、ヒトを対象とした侵襲型 BMI の報告は極めて少ない。1998 年に、Kennedy らが、ALS 患者(その後、脳幹梗塞患者、ミトコンドリア筋病の患者にも行われた)を対象に、ガラス製の中空のコーン型をした特殊な電極を用いて、MI のマルチユニット活動電位を記録し、その発火頻度をスイッチとして用いることで、アルファベットの文字を選んで文章を綴ったという<sup>45)</sup>。その発火頻度をスイッチとして用いることにより、発火頻度をコントロールして、合声で発音したりが可能となったという<sup>46)</sup>。

2006 年には、Hochberg らが、頸髄損傷で四肢麻痺の患者を対象に、 $4 \times 4 \text{ mm}$  に  $10 \times 10$  のシリコン針を植えた電極 (96 か所から同時記録、BrainGate system) を上肢領域 MI に刺入して、マルチニューロン活動を記録し、モニター上のカーソルの制御だけでなく、多関節ロボットアームを用いて簡単な運動(物体を握る)の場所に移動させて離す)を制御することに成功した<sup>47)</sup>。この臨床研究は、針電極を用いた(動物実験並みの精密な脳情報の読解を可能とするシステム)のバイロット研究であったこと、またカーソルやオノフのスイッチだけでなく、ロボットの制御を行ったことで、非常に注目された。

現在は、実用化に向けて、より長期に安全な脳活動の記録が可能な局所フィールド電位 (local field potential; LFP) を利用した BMI への高い、特に、薬治性にかんする患者への術前検査に用いられてきた脳波下電極、あるいはさらには侵襲度の低い硬膜外電極を利用する手法の応用が考えられている。それ以外にも、ロボットアームに圧センサーや加速度センサーを取り付けて、その情報を感覚型 BMI によって直接的に脳にフィードバック伝達すること<sup>48)</sup>で、視覚に頼らない自然な制御を可能にし、しかも精度を向上させるという試みへの努力も始まっている。

### BMI における脳可塑性

BMI による制御は、トレーニングを通じて、脳機能が BMI と機器(ロボットアームなど)に適合することが不可欠である。この学習プロセスの神経科学的基盤が、脳可塑性であることはいまや多くない。このことは、神経科学の観点からみれば、ロボットアームによって自然の四肢とは全く異なる出力型の制御の能力を獲得すること、運動の脳内表現がどう可能的に変化することという興味深い問題を提起する。より臨床的な関心からは、「BMI への適応過程で誘導される脳可塑性を、損傷した脳の残存機能を活用する目的に利用できるか」という問題が、いま注目されている。

近年の BMI 研究の画期となった Chapin らの実験<sup>49)</sup>では、ラットでは BMI に習熟するにつれて、前肢を用いるのを止めて脳活動のみでロボットアームを制御するようになっていったことを思い出し、この実験結果は、その脳活動(脱抑制、筋活動や四肢の運動とは切り離される (de-coupling) 方向へと可塑的な変化が生じたことを意味する。そのメカニズムを理解し、進方向 (coupling) に用いられ、脳の残存機能を引き出して、麻痺肢の制御に活用するリハ手法を開発することが可能となるだろう。

BMI 習熟に伴って、MI のニューロン活動の特性が変化することを明確に示したのは Taylor らの実験である<sup>50)</sup>。彼らは、MI の単一ニューロン活動を記録しつつ、三次元のハーチャール空間内のカーソルを前肢で制御するようにサルを訓練した。その間に MI 活動からカーソルの運動を計算するアルゴリズムを作成して、次の実験として、前肢を固定して、MI 活動でカーソルを制御する設定にした実験環境で、カーソルがうまく目標に到達できるかどうかの視覚的フィードバックを活用して、サルを訓練したのである。その結果、脳活動によるカーソルの制御すなわち BMI としての効率が精度が上昇したのはもちろんだが、それに

伴って、単一ニューロンの活動がより高い精度でカーソルの運動方向を表現するようになったという(運動方向への選択性のチューニングがよくなった)。

また、Carmena らは、BMI への適応過程での脳内(ロボットアーム)運動表現の変化を詳細に検討するために、MI だけでなく、一次体性感覚野、前脚運動野、補足運動野などからのマルチニューロン活動を記録して、BMI を介してロボットアームを制御させる実験を行った<sup>51)</sup>。その結果、運動パラメータの予測では全般的に MI 活動が最も高精度ではあるが、十分に訓練を行うと、どの部位でもほぼ変わらない精度でロボットアーム制御ができるようになったという。こうした研究の延長線上で、BMI と脳可塑性という研究分野は、大きく拡大しつつある<sup>52)</sup>。

この点に関しては、すでに 1989 年 Feen が、サルを対象に、MI 単一ニューロンの発火頻度を上げればバナナ味のペレットを与えようというオペラント条件付けによって、発火頻度を 50~500% 増大させることに成功していたことは先駆的であろう<sup>53)</sup>。

### 今後への展望

de-coding から re-programming へ

BMI と脳可塑性の関連についての研究が明らかにしたことは、BMI への適応によって、自然の四肢の筋内や四肢の運動特性ではなく、出力機器(カーソルやロボットアーム)の運動特性に適合した脳活動が、ときには MI 以外の脳部位で、新しく生み出されるという事実だった。言い換えれば、BMI 実用化という視点からは、脳情報読解の精度の向上には、計算論的なアルゴリズムの精密化と、被験者の努力による適応過程(脳可塑性)の両輪が重要なのである。

これまでの BMI 研究では、脳情報の読解、つまり de-coding の精度をいかに向上させるかという問題が中心的なトピックであった。脳のどの部位から信号をとればよいのか、その場合に単一

ニューロロンカ、マルチニューロンカ、LFPカ、解読された脳情報は、運動パラメータ(力、位置、筋活動など)と関連しているのか、などが代表的な研究課題であった。

一方、脳可塑性という観点に立てば、BMIが解読しようとしてきた脳活動は、BMIへの適応過程においてダイナミックに変化していくシステムとして理解される。BMIは、これまでブランクボックスであった脳のダイナミズムを、有用な可塑性として活用していくために、脳のなかをみるための「のぞき鏡」の役割を果たすことになる。Moritzらの実験パラダイムを応用して、BMIによって麻痺肢にFESを与えることが、運動機能回復に役立つという予備的結果も出ているという。ただ、こうした治療型BMI<sup>2)</sup>に向けた取り組みはまだ限られている。

BMIによって誘導される脳可塑性を活用したリハという新しいチャレンジの可能性は、今後さらに広がって行くのではないだろうか。

#### 参考文献

- 1) Birbaumer N, et al: Brain-computer interface in paralysis. *Curr Opin Neurol*, 21(6): 634-638, 2008.  
(Summary) 臨床的なBMIに関する総説である。
- 2) Wolpaw JR, et al: Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*, 113(6): 767-791, 2002.  
(Summary) 特に非侵襲型BMIに關して、脳符号理を中心とした総説である。
- 3) Hatsopoulos NG, Donoghue JP: The science of neural interface systems. *Annu Rev Neurosci*, 32: 249-286, 2009.  
(Summary) BMIに關する神経科学的な視点からの研究動向を述べた総説である。
- 4) Nicolelis MA, Lebedev MA: Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci*, 10(7): 530-540, 2009.  
(Summary) BMI研究の第一人者による総説であり、BMIと可塑性についての論点も含めてまとめられている。

- 20) Bach-y-Rita P: Tactile sensory substitution studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1013: 83-91, 2004.
- 21) Chapin JK, et al: Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci*, 2(7): 664-670, 1999.
- 22) Taylor DM, et al: Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science*, 296(5574): 1829-1832, 2002.
- 23) Carmena JM, et al: Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol*, 1(2): E42, 2003.
- 24) Serruya MD, et al: Instant neural control of a movement signal. *Nature*, 416(6877): 141-142, 2002.
- 25) Lebedev MA, et al: Cortical ensemble adapta-

- tion to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci*, 25(19): 4681-4693, 2005.
- 26) Jarosiewicz B, et al: Functional network reorganization during learning in a brain-computer interface paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(49): 19486-19491, 2008.
- 27) Ganguly K, et al: Cortical representation of ipsilateral arm movements in monkey and man. *J Neurosci*, 29(41): 12948-12956, 2009.
- 28) Fetz EE: Operant conditioning of cortical unit activity. *Science*, 163(370): 955-958, 1969.
- 29) 大須理英子, 川入光男: サイボーグ医療の未来像。計測と制御, 48(4): 376-382, 2009.

## 神経難病看護師（仮称）育成のためのプログラムに関する検討 — 日本難病看護学会参加者を対象としたアンケート結果から —

○藤田美江<sup>1)</sup>、川村佐和子<sup>2)</sup>、小倉朗子<sup>3)</sup>、秋山智<sup>4)</sup>  
本田彰子<sup>5)</sup>、牛込三和子<sup>6)</sup>、牛久保美津子<sup>7)</sup>、小西かおる<sup>8)</sup>

小長谷百絵<sup>9)</sup>、松下祥子<sup>9)</sup>、小森哲夫<sup>10)</sup>、中井泉<sup>11)</sup>  
<sup>1)</sup>北里大学看護学部、<sup>2)</sup>聖隷クリストファー大学、<sup>3)</sup>東京都神経科学総合研究所  
<sup>4)</sup>広島国際大学、<sup>5)</sup>東京医科歯科大学、<sup>6)</sup>群馬パース大学  
<sup>7)</sup>群馬大学、<sup>8)</sup>昭和大学、<sup>9)</sup>首都大学東京、<sup>10)</sup>国立病院機構榎根病院

### 【研究目的】

療養者・家族および看護職自身から、神経系難病の専門性を習得した看護職を養成する必要性が提案されており、現在、日本難病看護学会で神経難病看護師育成について検討を進めているところである。今回、受講する側の意見を収集することにより、教育プログラムの提案づくりに具体的な示唆を得ることを目的とし、アンケート調査を実施したので報告する。

### 【研究方法】

第14回日本難病看護学会（平成21年8月28、29日開催）の参加者を対象として、アンケート調査を実施した。内容は対象者の背景、教育プログラムの必要性の認識、希望するコース・教育内容などである。（倫理面への配慮）アンケート調査は無記名であり、協力は自由意志によること、アンケート用紙の提出をもって調査協力への同意とした。なお実施にあたり、日本難病看護学会の研究倫理審査委員会の承認を得た。

### 【結果および考察】

アンケートは300枚配布し、回収は40枚であった。回答者の背景であるが、年齢は40歳代が18名（45.0%）と多く、所属機関は医療機関17名（42.5%）、立場はスタッフ14名（35.0%）が多かった。看護職の経験年数は11～20年未満が16名（40.0%）と多く、難病看護の経験年数は5～10年未満12名（30.0%）、11～20年未満10名（25.0%）が多かった。神経難病看護師育成の必要性については、「絶対必要」28名（70.0%）、「どちらかといえば必要」12名（30.0%）であり、否定的意見は認められなかった。難病看護の学習の必要性については、「強く感じる」33名（82.5%）、「やや感じる」6名（15.0%）、教育プログラムの必要性については、「絶対必要」28名（70.0%）、「どちらかといえば必要」11名（27.5%）と高い割合を示した。教育プログラムができた場合の資格取得については、「ぜひ取得したい」12名（30.0%）、「機会があれば取得したい」18名（45.0%）。受講については、「すぐにも受講したい」は15名（37.5%）、「いずれは受講したい」16名（40.0%）であった。希望する資格については、「学会認定」20名（50.0%）が多く、次いで「日本看護協会の認定看護師」15名（37.5%）が多かった。教育プログラムの目標については複数回答可の設問であるが、「基礎コース」「アドバンスコース」両方を希望する者が18名と多く、「アドバンスコース」のみ希望する者12名、「基礎コース」のみ希望する者は2名だった。プログラムの展開方法については、「単位積み上げコース」を希望するものが22名（55.0%）と多く、「集中コース」は13名（32.5%）であった。希望の教育内容について大分類で見ると、難病療養支援に関するしくみ・システム、難病療養者の理解、治療法の理解、日常ケアを回答したものが多く、その他自由記載では、演習、経路、緩和ケアの記載が認められた。開催場所の希望は関東が28名（70.0%）と多かった。今回、神経難病看護師育成に関心があるものが記入した傾向があると思われるが、育成プログラム構築におおむね肯定的な意向を認める結果となった。今後は、すでに実施されている教育・研修に関する情報収集や関係団体(者)等から聞き取りを進めながら、具体的な教育プログラム作成に着手していきたいと考えた。

## V. 研究報告会プログラム