

201317081A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する

革新的治療法の実用化研究

ーランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース

(BMI)リハビリテーションの効果の検討ー

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原俊之

平成26(2014)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する 革新的治療法の実用化研究 藤原俊之	----- 1
II. 分担研究報告	
1. ランダム化比較試験によるブレインマシン インターフェース(BMI)リハビリテーションの効果の検討 補永 薫	----- 7
2. 革新的ブレインマシンインターフェースシステムの 開発に関する研究 牛場潤一	----- 9
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 13

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する革新的治療法の実用化研究：
ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース(BMI)
リハビリテーションの効果の検討

研究代表者

藤原俊之 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 講師

研究要旨

運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発し、脳卒中による重度片麻痺患者の上肢機能リハビリテーションに応用し、実用化を目指すためにランダム化比較試験を施行中である。すでに倫理委員会における承認も得られ、さらに東京湾岸リハビリテーション病院倫理委員会でも承認され、現在参加者を慶應義塾大学病院ならびに東京湾岸リハビリテーション病院で継続募集中である。

研究分担者

里宇明元 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授

牛場潤一 慶應義塾大学理工学部 講師

新藤恵一郎 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 非常勤講師

補永 薫 東京湾岸リハビリテーション病院 医長

概況によると要介護者の介護が必要となった原因のトップは脳血管障害（21.5%）であり、脳卒中後遺症は医療、経済に大きな影響を与えている。特に脳卒中後の片麻痺による上肢機能障害の回復は困難であり、いわゆる回復期のリハビリにおいても実用レベルの上肢機能を獲得できるのは全体の30%程度とされており（藤原ら、リハ医学 2006）、日常生活における能力低下に上肢機能障害は重大な影響を与えている。しかしながら、上肢機能障害特に手指機能障害に対する効果的なリハビリは殆どないのが現

A. 研究目的

脳卒中患者の総患者数は280万人であり、平成22年国民生活基礎調査の

状である(Langhorne P et al, Lancet Neurol 2009)。我々は脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレインマシーンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発した。本システムは簡便な脳波システムにより、実験室での限られた使用ではなく、一般の訓練室での使用が可能である。我々は本システムを用いて、世界に先駆けて臨床におけるBMI治療手技を確立し、従来は代償動作の獲得のみにとどまっていた麻痺手の筋活動を認めない重度片麻痺患者への治療を可能とした(Shindo et al, J Rehabil Med 2011)。すでに30例以上の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に用い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかにするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにするものである。平成24年度より慶應義塾大学病院、東京湾岸リハビリテーション病院、済生会神奈川県病院において評価者教育、研究体制の整備を行い、各病院で参加者を募集し、RCTを開始する

B. 研究方法

対象は脳卒中後片麻痺患者とし、参加

基準は1) 発症後6か月以上経過し、在宅復帰をして、歩行、ADLは自立、2) 上肢機能障害が残存し、手は胸の高さまで挙がるが、手指伸展筋群の筋活動を認めない、認知機能障害がなく Mini Mental State Examination (MMSE) 24点以上とする。対象の募集はリハビリテーション科外来通院患者より行い、倫理委員会申請、臨床試験登録を済ませた時点より募集を開始する。研究デザインはランダム化比較試験(RCT)とし、BMI群では、手指伸展運動イメージ時の運動野における事象関連脱同期を用いて、運動イメージを感知することにより電動ロボット装具を操作してペグの取り外しを行うBMI訓練を40分間、10日間行う。対照群では、同じロボット装具ならびに脳波記録システムを用いてペグの取り外しを行うが、事象関連脱同期をトリガーとせずに行う。クロスオーバーデザインを用い、介入、対照の順序ランダム化して割付を行う(資料1)。(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守する。取り込み基準を満たした患者に対しては、リハビリ科の外来で、当研究についての説明を行い、参加の有無は患者本人が選択する。

参加を選択した場合には、説明文書に従い詳細な説明をもう一度行い、同意を得た段階で、プログラムを開始する。本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会にて承認済み(課題番号20120068)であり、UMIN臨床試験登録

済み（UMIN試験ID：UMIN000008468）である。また、東京湾岸リハビリテーション病院倫理審査会でも平成25年度に承認された（受付番号55）。

なおBMI訓練ならびに対照訓練のどちらも国家資格を有する作業療法士が行うこととする。

C. 結果

訓練室で簡便に使用可能なBMIシステムを臨床において使用し、介入試験実施中である（資料2）。

今年度までに13例のエントリーがあった。現在試験継続中であり、エントリー患者も募集中である。

D. 考察

世界に先駆けて臨床におけるBMI治療手技を確立し、従来は代償動作の獲得のみにとどまっていた麻痺手の筋活動を認めない重度片麻痺患者への治療を可能とした(Shindo et al, J Rehabil Med 2011)。すでに30例以上の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に用い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかにするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにするものである。本年度研究により、BMIシステム

が確立され、当該施設における倫理委員会の承認も得られ、UMIN臨床試験登録も完了し、試験が開始され、順調に参加者のエントリーが進んでいる。次年度にはさらなるエントリー患者の増加が見込まれ、研究計画通りに研究は遂行されるものと考えられる。

BMIリハビリにより上肢機能障害の改善がもたらせれば、要介護者の介護量軽減が可能となるのみならず、長期療養者ならびに要介護者のQOLの向上に結びつくものと思われる。また世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにすることはまさに「日本発の革新的医療機器の開発と実用化」につながり、この分野で世界をリードすることが可能となる。また、本治療法の効果が実証され、広く実用化が図られれば、マンパワーを必要としない画期的なリハビリ治療手法として病院のみならず、通所介護施設などセラピストが不足している現場においても有効なリハビリ手法として使用が可能となる。これにより介護保険のみでは十分なりハビリを受けることが困難であった長期療養者、在宅患者においても効果的なリハビリを導入することが可能となる見込みである。これは医療・介護サービス提供体制の効率化ならびに機能強化を推進するとともに、長期にわたる要介護者のリハビリの効率化、機能強化、人的資源の効率的な利用に結びつき、医療経済学的にも望ましい効果が期待される。

E. 結論

慶應義塾大学病院ならびに東京湾岸リハビリテーション病院における倫理審査承認終了し、参加者エントリー継続中であり、現在研究試行中である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, Fujiwara T, Saito K, Tanabe S, Muraoka Y, Otaka Y, Osu R, Tsuji T, Hase K, Liu M: The effect of active pedaling combined with electrical stimulation on spinal reciprocal inhibition. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 23: 190-194, 2013.
2. 藤原俊之: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy と Brain Machine Interface (BMI). *リハビリテーション医学* 50: 718-722, 2013.
3. 藤原俊之、里宇明元: ニューロリハビリテーションの最近のトピックス. *脳神経外科* 41:663-668, 2013
4. 藤原俊之、里宇明元: ニューロリハビリテーションの現状と未来. *最新医学* 68: 988-994, 2013

学会発表

1. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy for hemiparetic

upper extremity. Keio Neuroscience Seminar, 2013, Tokyo.

2. Fujiwara T: Overview of rehabilitation approaches for hemiparetic upper extremity. Newer therapeutic strategy for hemiparetic upper limb after stroke. 第7回 World congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013, Beijing.
3. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy for hemiparetic upper extremity. Newer therapeutic strategy for hemiparetic upper limb after stroke. 第7回 World congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013, Beijing.
4. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy- new therapeutic strategy for hemiparetic upper extremity after stroke. *Neurorehabilitation*. 第7回 World congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013, Beijing.
5. Fujiwara T, Honaga K, Kawakami M, Nishimoto A, Abe K, Otaka Y, Tsuji T, Kimura A, Liu M: Closed loop myoelectrically controlled neuromuscular electrical stimulation combined with a splint improves upper extremity motor function, and

- modulates spinal and cortical interneurons among patients with stroke. 第7回 World congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013, Beijing.
6. Fujiwara T, Nishimoto A, Kawakami M, Horie A, Maeda T, Ushiba J, Kamatani D, Kimura A, Liu M: Task-oriented therapeutic brain computer interface (BCI) application to patients with severe hemiparesis. 第7回 World congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013, Beijing.
 7. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy-New therapeutic strategy for hemiparetic upper extremity after stroke. Recovery after stroke. 第1回 Asian Congress of Neuro Rehabilitation 2013, 2013, Jakarta.
 8. 藤原俊之, 川上途行, 西本敦子, 阿部 薫, 補永 薫, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: 脳卒中片麻痺患者における HANDS therapy による上肢機能改善と皮質内抑制・脊髄相反性抑制の変化. 第38回 日本脳卒中学会総会, 2013, 東京.
 9. 西本敦子, 藤原俊之, 牛場潤一, 鎌谷大樹, 川上途行, 前田 剛, 阿部 薫, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期重度片麻痺患者における Brain-computer interface を用いた上肢訓練の効果. 第38回 日本脳卒中学会総会, 2013, 東京.
 10. 川上途行, 藤原俊之, 深川 遥, 倉澤友子, 西本敦子, 阿部 薫, 大高洋平, 辻 哲也, 牛場潤一, 里宇明元: 慢性期重度片麻痺上肢に対する新たな治療戦略の試み. 第38回 日本脳卒中学会総会, 2013, 東京.
 11. 鎌谷大樹, 藤原俊之, 西本敦子, 前田 剛, 牛場潤一, 里宇明元: 慢性期重度片麻痺患者における Brain-computer interface 訓練前後の脳血流動態の変化—NIRS による評価. 第38回 日本脳卒中学会総会, 2013, 東京.
 12. 前田 剛, 藤原俊之, 牛場潤一, 西本敦子, 鎌谷大樹, 里宇明元: 慢性期脳卒中重度片麻痺患者に対する BCI を用いた上肢訓練による運動イメージ時 ERD の変化. 第38回 日本脳卒中学会総会, 2013, 東京.
 13. 藤原俊之, 川上途行, 補永 薫, 堀江温子, 石川愛子, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期脳卒中片麻痺患者における HANDS therapy による上肢機能改善と神経生理学的変化の検討. 第50回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2013, 東京.
 14. 川上途行, 藤原俊之, 西本敦子, 牛場潤一, 堀江温子, 補永 薫, 新藤悠子, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期脳卒

中重度片麻痺患者における Brain computer interface を用いた上肢訓練の効果. 第 50 回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2013, 東京.

15. 堀江温子, 藤原俊之, 川上途行, 西本敦子, 補永 薫, 大高洋平, 辻 哲也, 牛場潤一, 木村彰男, 里 宇明元: Brain computer interface (BCI)-HANDS 療法の組合せによる重度片麻痺患者における上肢機能改善効果の検討. 第 50 回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2013, 東京.
16. 藤原俊之, 川上途行, 補永 薫, 堀江温子, 西本敦子, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期脳卒中片麻痺患者における上肢機能改善と皮質内抑制、相反性抑制の変化の検討. 第 43 回 日本臨床神経生理学会, 2013, 高知.
17. 藤原俊之: 脳卒中片麻痺上肢の機能回復とその神経生理学的機序.(教育講演) 第 43 回 日本臨床神経生理学会, 2013, 高知.
18. 藤原俊之: tDCS の臨床応用. 第 24 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会. 第 43 回 日本臨床神経生理学会, 2013, 高知.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する革新的治療法の実用化研究：
ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリテーションの
効果の検討

研究分担者 補永 薫 東京湾岸リハビリテーション病院 リハビリテーション部部長

研究要旨

運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発し、脳卒中による重度片麻痺患者の上肢機能リハビリテーションに応用し、実用化を目指すためにランダム化比較試験を施行中である。すでに倫理審査会における承認も得られ、現在参加者を募集中である。

A. 研究目的

脳卒中患者の総患者数は280万人であり、平成22年国民生活基礎調査の概況によると要介護者の介護が必要となった原因のトップは脳血管障害（21.5%）であり、脳卒中後遺症は医療、経済に大きな影響を与えている。特に脳卒中後の片麻痺による上肢機能障害の回復は困難であり、いわゆる回復期のリハビリにおいても実用レベルの上肢機能を獲得できるのは全体の30%程度とされており（藤原ら, リハ医学 2006）、日常生活における能力低下に上肢機能障害は重大な影響を与えている。しかしながら、上肢機能障害特に手指機能障害に対する効果的なリハビリは殆どないのが現状である（Langhorne P et al, Lancet Neurol 2009）。我々は脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発した。本シス

テムは簡便な脳波システムにより、実験室での限られた使用ではなく、一般の訓練室での使用が可能である。本システムを用いたBMI治療手技による重度片麻痺患者への治療は報告はなされており（Shindo et al, J Rehabil Med 2011）、慶應大学病院リハビリテーション科ではすでに多数の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に用い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかとするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果을明らかにするものである。平成24年度より慶應義塾大学病院、東京湾岸リハビリテーション病院、済生会神奈川県病院において評価者教育、研究体制の整備を行い、参加者を募集し、RCTを開始する

B. 研究方法

対象は脳卒中後片麻痺患者とし、参加基準は1) 発症後6か月以上経過し、在宅復帰をして、歩行、ADLは自立、2) 上肢機能障害が残存し、手は胸の高さまで挙がるが、手指伸展筋群の筋活動を認めない、認知機能障害がなく Mini Mental State Examination (MMSE) 24点以上とする。研究デザインはランダム化比較試験 (RCT) とし、BMI群では、手指伸展運動イメージ時の運動野における事象関連脱同期を用いて、運動イメージを感知することにより電動ロボット装具を操作してペグの取り外しを行うBMI訓練を40分間、10日間行う。対照群では、同じロボット装具ならびに脳波記録システムを用いてペグの取り外しを行うが、装具による指の伸展は作業療法士がスイッチを押して行うこととする。クロスオーバーデザインを用い、介入、対照の順序ランダム化して割付を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守する。取り込み基準を満たした患者に対しては、リハビリ科の外来で、当研究についての説明を行い、参加の有無は患者本人が選択する。

参加を選択した場合には、説明文書に従い詳細な説明をもう一度行い、同意を得た段階で、プログラムを開始する。本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会にて承認(課題番号20120068)された後、東京湾岸リハビリテーション病院倫理審査会でも承認(受付番号55)されている。

なおBMI 訓練ならびに対照訓練のどちらも国家資格を有する作業療法士が行うこととし、訓練環境は通常の訓練と同様に作業

療法訓練室を使用予定としている。その上で現在機器の設定を含め準備中である。

C. 研究結果

現在参加者の募集を行っている段階である。

D. 考察および E. 結論

現在、試験途中のため結論は出ていないが、協力病院で行っている同様のシステムでの検討事例を考えると慢性期脳卒中患者において、BMI装置を用いた訓練を取り入れることにより、それまで困難であった手指の随意的な伸展筋活動の改善が期待される。

G. 研究発表

2. 学会発表

・川上 途行, 藤原 俊之, 西本 敦子, 牛場 潤一, 堀江 温子, 補永 薫, 新藤 悠子, 鎌谷 大樹, 大高 洋平, 辻 哲也, 木村 彰男, 里宇 明元. 慢性期脳卒中重度片麻痺患者におけるBrain-computer interfaceを用いた上肢訓練の効果

・堀江 温子, 藤原 俊之, 川上 途行, 西本 敦子, 補永 薫, 大高 洋平, 辻 哲也, 牛場 潤一, 木村 彰男, 里宇 明元. BCI 訓練と HANDS 療法の組合せによる重度片麻痺患者における上肢機能改善効果の検討

いずれも第50回日本リハビリテーション医学会学術集会(2013年6月. 東京)にて発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在行っていない。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する革新的治療法の実用化研究：
ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリテーションの
効果の検討

研究分担者 牛場 潤一 慶應義塾大学理工学部生命情報学科 准教授

研究要旨

運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作するブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを軽量化、可搬化し、開発されたシステムの技術評価を実施した。健常成人での有用性、動作安定性を認めたことから、現在計画されている脳卒中重度片麻痺患者に対する上肢機能リハビリテーションとして使用する準備が整備されたと判断した。

A. 研究目的

我々は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（平成20～24年度）において、運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作するブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発した。本システムは簡便な脳波システムにより、実験室での限られた使用ではなく、一般の訓練室での使用が可能である。本システムを用いたBMI治療手技による重度片麻痺患者への治療は報告はなされており(Shindo et al., J Rehabil Med 2011)、今年度はコントロール介入時期を組み合わせた単一症例研究で、その治療効果の更なる有意性が明らかにされている(Mukaino et al., J Rehabil Med 2014)。しかし、ほかの研究分担者の研究報告書にもあり、更に質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。RCTを実施するためには、BMIリハビリに対する知識や経験の有無によらず、一般の医療従事者が簡易にBMIシステム

を運用できることや、BMIシステムが計量で、可搬性を満たしており、ベッドサイドや訓練室など、場所を選ばずにBMIリハビリが施行できる汎用性が求められている。そこで本研究では、BMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかにするためのRCT実施を工学的に支援するために、簡易に装脱着可能で、タッチ式ユーザーインタフェースのみでシステム設定と運用が可能なBMIシステムを構築し、慶應義塾大学病院、東京湾岸リハビリテーション病院、済生会神奈川県病院に技術実装することを目的とした。

B. 研究方法

パナソニック製タッチパネルPC(Windows 7)を利用して、以下の項目が自動的にキャリブレーションされるソフトウェア機構を実装した。

- ・ 皮膚電極間インピーダンスを計測し、電極装着性を視覚的にアラートする機能

- ・ 運動想起時に脳波上に生じるアルファ周波数帯の振幅減少を視覚的に表示する機能
- ・ 時間スウィープおよび縦軸のダイナミックレンジをタッチ式で変更できる機能
- ・ キャリブレーションボタンを押すことによって、その際に得られた脳波の特徴を線形識別し、判別関数を自動決定する機能

開発されたソフトウェアの基本的な動作確認を終えた後、昨年度に開発を終えた、簡便に装脱着が可能な脳波ヘッドセットを本システムに統合した。

次に、本システムが臨床研究に利用できることを確認するため、事前に倫理委員会から承認を得た手順に沿って説明をおこない、本人同意の得られた以下の脳卒中片麻痺患者3名ならびに健常成人3名を対象に、実際のBMIトレーニングを施行し、作業療法士および工学修士の資格ないし学位を有する2名の研究者に試用評価を依頼した。

対象患者の参加基準は、(1) 初発の脳卒中である、(2) 脳卒中後片麻痺を有する、(3) 発症後6か月以上経過し、在宅復帰をして、歩行、ADLは自立、(4) 上肢機能障害が残存し、手は胸の高さまで挙がるが、手指伸展筋群の筋活動を認めない、(5) 認知機能障害がなくMini Mental State Examination (MMSE) 24点以上。

C. 研究結果

毎日1時間程度、本システムを試用し、計10日間の連続使用を3回実施したが、従前の

BMIシステムと比較して利便性に問題は無く、機器の耐久性も高いことが認められた。

D. 考察および E. 結論

今回、RCTを日常的に施行するために必要な技術面での改良研究を実施し、昨年度実績と統合することにより、従前のBMIシステムと同様の機能を有し、かつ、簡便に利用できる可搬システムの確立が達成されたものといえる。これにより、来年度以降、複数の臨床研究拠点において、標準化された技術に基づく研究データ集積が円滑に実施される基盤が完成したものといえる。

G. 研究発表

1. 刊行論文

Masahiko Mukaino, Takashi Ono, Keiichiro Shindo, Toshiyuki Fujiwara, Tetsuo Ota, Akio Kimura, Meigen Liu, Junichi Ushiba, The efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic hemiplegia, Journal of Rehabilitation Medicine, in press.

・ 総説 (査読無し)

牛場潤一、特集：神経回路の可塑性と brain-machine interface - 神経リハビリテーションにおける非侵襲的 brain-machine interface の可能性、神経内科 79(4): 513-518, 2013

牛場潤一、連載：Brain-Machine Interface(BMI)の現状と展望(頭皮脳波を用いた非侵襲BMI、週刊 医学のあゆみ245(8): 669-674, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況
現在行っていない。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamaguchi T, Fujiwara T, Saito K, Tanabe S, Muraoka Y, Otaka Y, Osu R, Tsuji T, Hase K, Liu M	The effect of active pedaling combined with electrical stimulation on spinal reciprocal inhibition.	Journal of Electromyography and Kinesiology	23	190-194	2013
藤原俊之	片麻痺上肢に対する新たな治療戦略—HANDS therapyから経頭蓋直流電気刺激(tDCS)、BMIまで—.	リハビリテーション医学	20	277-280	2013
藤原俊之、里宇明元	ニューロリハビリテーションの最近のトピックス.	脳神経外科	41	663-668	2013
藤原俊之、里宇明元	ニューロリハビリテーションの現状と未来	最新医学	68	988-994	2013
補永 薫、藤原俊之	【リハビリテーションにおける臨床神経生理学】ヒトにおける神経回路の評価 大脳皮質レベルでの神経回路の評価	MEDICAL REHABILITATION	166	73-78	2013
補永 薫、藤原俊之	電気生理検査による機能障害の評価 脳波と手の運動の相関性	Journal of Clinical Rehabilitation	22	397-401	2013
Masahiko Mukaino, Takashi Ono, Keiichiro Shindo, Toshiyuki Fujiwara, Tetsuo Ota, Akio Kimura, Meigen Liu, Junichi Ushiba	The efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic hemiplegia.	Journal of Rehabilitation Medicine	In press	In press	2014
牛場潤一	特集: 神経回路の可塑性と brain-machine interface - 神経リハビリテーションにおける非侵襲的 brain-machine interface の可能性	神経内科	Vol.7 9 No.4	513-8	2013
牛場潤一	連載: Brain-Machine Interface (BMI) の現状と展望 頭皮脳波を用いた非侵襲BMI	週刊 医学のあゆみ	Vol.2 45 No.8	669-74	2013

Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy と Brain Machine Interface (BMI) *1

藤原 俊之*2

Two New Therapeutic Methods for Paretic Upper Extremities in Stroke Patients : HANDS Therapy and BMI *1

Toshiyuki FUJIWARA *2

Abstract : Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy was developed as a new therapeutic approach to facilitate the use of the affected upper extremity in daily living by combining closed loop EMG controlled neuromuscular electrical stimulation with a wrist splint for patients with moderate to severe hemiparesis. We found significant functional recovery and physiological changes in patients following HANDS therapy. We cannot, however, apply HANDS therapy in patients whose paretic extensor EMG activities are undetectable with surface electrodes. For such severely hemiparetic patients, we can apply the Brain Machine Interface (BMI) to facilitate EMG activities in the paretic finger extensors. After the BMI training, we found that EMG activity appeared in the affected finger extensors. HANDS therapy and BMI may offer promising options for improving paretic upper extremity function among patients with severely hemiparetic upper extremities. (Jpn J Rehabil Med 2013 ; 50 : 718-722)

Key words : 脳卒中 (stroke), 片麻痺 (hemiparesis), 機能回復 (functional recovery)

はじめに

脳卒中患者片麻痺患者の上肢機能障害の問題として、機能障害の回復がいわゆる日常生活に必要とされる上肢機能の回復になかなか結びつかない点にある。

いわゆる回復期リハビリテーション (以下、リハ) 病院に入院となった脳卒中片麻痺患者で実際に上肢機能がどれくらい良くなり、どれくらいの方が実際の生活の中で麻痺手を使えるようになるのかを調べた結果では、日常生活で使用できる実用手を獲得するのは、入院患者の約 30 ~ 40%であった。

入院時の Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) finger function score が 3 以上のいわゆる手指の分離運動が可能な患者では、退院時にその 90%以上は

ページを麻痺側でめくる、コップを口まで持っていく等が可能な実用的な機能を獲得していたが、2 以下の患者ではその実用性の獲得の可能性は低くなっていることが分かった (図 1)。すなわち回復期の通常のリハにより、分離運動が出現している患者では実用的な手の機能の獲得が可能であるが、分離運動が出現していない例では通常のリハによる麻痺手の実用性の獲得が非常に限られているのが現状であるということがいえる。

そこで、我々は通常のリハでは機能的な手の回復が困難であった中等度~重度麻痺患者に対する機能的な回復を目指すために Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy^{1,2)} や Brain Machine Interface (BMI)³⁾ を用いたリハを開発した。

2013 年 8 月 10 日受稿

*1 本稿は第 7 回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会シンポジウム「脳可塑性がもたらすリハビリテーション医学へのインパクト」(2012 年 11 月 18 日, 名古屋) をまとめたものである。

*2 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室/〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
Department of Rehabilitation Medicine Keio University School of Medicine
E-mail : tofuji@xc5.so-net.ne.jp

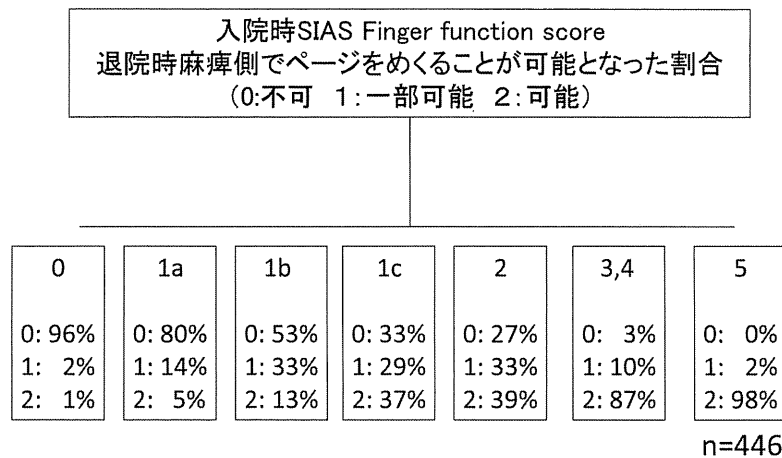


図1 入院時 SIAS finger function test score 別の退院時上肢実用性 (ページめくり動作) 獲得の割合

1. HANDS therapy

片麻痺上肢に対する治療戦略として、分離運動が可能で患者ではまず、通常のリハをしっかりと行うことにより、実用性の獲得が可能であるということが言える。一方、分離運動が困難な患者では、まず、日常生活に使えるようにするためには、どのような機能が必要かということを考える必要がある。日常生活で手を使う場面では近位筋に関してはリーチ動作が重要であるが、手指機能に関しては、特に、物をつかんで

離すという動作 (grip and release) と親指と人差し指でつまんで離す、いわゆる pinch and release というのが非常に重要な動作である。この pinch and release を再建するためには手の形が重要になる。Pinch and release を獲得するための機能的な手の形にするには web space を獲得し、母指の対立位を保持する必要がある。集団屈曲レベルの患者でも、短対立装具により手の形を整えることにより、pinch は可能になる場合がある。これにさらに手指の伸展が加われば、pinch

The patients wear a wrist-hand splint and carry the IVES for 8 h (9am – 5pm) in 21days.

IVES

- A kind of closed loop EMG controlled NMES
- IVES can change its stimulation intensity in proportion to the amplitude of voluntary EMG
- Using this assistive stimulation, patients, cannot extend their affected fingers voluntarily, could extend their fingers at their will

+

Wrsit-hand splint
/ Long
/Short oppnens



Electrodes placed at EDC and EIP

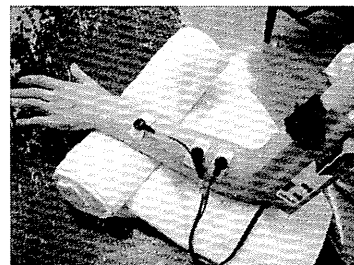


図2 Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) Therapy

Integrated Volitional control Electrical Stimulation (IVES) と長対立装具を8時間装着し、刺激装置はアームバンドに収納し携帯。訓練のみならず、日常生活での麻痺肢の使用を積極的に促す。

表 HANDS therapy の適応基準

- 脳卒中による片麻痺患者（失調や不随意運動は除く）
- 杖、装具は使用していても構わないが、歩行が一人で可能。
- 日常生活の基本的な動作が自立している方（食事、トイレ動作、乗り移り動作など）
- 麻痺手の手指伸筋群（総指伸筋など）の筋活動が表面電極で記録できる。
- 感覚障害が重度でない（目をつぶって、良い方の手で、麻痺側の親指を探して掴める）。
- SIAS knee-mouth test 2点以上
- 訓練の指示理解が可能、日常での意思の表出が可能。

除外項目

（下記項目にあてはまる方はこの治療の対象となりません）

- ペースメーカーを使用されている方
- 麻痺側上肢に異常な疼痛、しびれのある方
- 麻痺手の著しい拘縮（指や手首の関節がすでに固くなってしまって、他動的に動かそうとしても動かさない）方
- 認知症、高次脳機能障害によって訓練の施行が困難な方
- 麻痺側前腕に金属などの体内異物がある方
- 皮膚の問題があり、電気刺激が困難な方
- コントロール不良のてんかんのある方

and release の再建は可能である。そこで我々は筋肉の活動に応じて電気刺激を与えることのできる随意運動介助型電気刺激装置 (IVES)⁴⁾ と装具⁵⁾ を併用して、手指集団伸展も困難な重度片麻痺患者において、日常生活での麻痺手使用を促す HANDS therapy を開発した¹⁾。HANDS therapy では IVES と装具（手の形を整え、さらに手関節を固定して痙縮を軽減させる目的）を1日8時間着用し、訓練以外の日常生活でも麻痺手を積極的に使うように指導し、日常生活で使うための手の機能を3週間のプログラムで強化する（図2）。

発症後150日以上経過した慢性期の指の伸展が困難な重度～中等度の脳卒中片麻痺患者においても3週間のHANDS therapyにより麻痺側手指機能の有意な改善が認められ、上肢の実用性も改善し、その効果は治療終了後3カ月後まで持続されていた¹⁾。

その回復の機序に関しては1) 日常生活における麻痺側上肢使用頻度の増加により、Schweighoferら⁶⁾ の提唱する threshold を越えた結果、機能回復に十分な使用が得られたことによる、dose dependent recovery, 2) 損傷半球皮質内抑制の脱抑制による損傷半球運動野における可塑的变化による運動機能の改善, 3) 脊髄相反性抑制の改善による痙縮の改善ならびに

上肢巧緻性の改善が考えられており、電気生理学的にも既に十分検討されている¹⁾。

Shindo らは回復期の脳卒中片麻痺患者において randomized control trial (RCT) を行っており、RCTによる有効性も証明されている²⁾。

HANDS therapy では電気刺激により随意運動を補助することにより、日常生活での長時間の使用が可能であり、比較的重度の麻痺にも適応が可能である。適応の基準としては、表面電極において標的とする手指伸筋群に筋活動を認めることが必要である。表にHANDS therapy の適応基準を示す。

2. Brain-Machine-Interface (BMI)

手指伸筋群の筋活動が表面筋電図で検出できるようであれば、HANDS therapy の適応となり、日常生活での実用性の改善の可能性がある。しかしながら、手指伸筋群の筋活動が検出できない例ではHANDS therapy の適応は困難である。

指の伸筋の筋活動も出ていないような重度麻痺の患者に対して筋活動を出させ、HANDS therapy へ移行させるために現在我々がやっているのがBMIを用いたリハである。

我々は慶應義塾大学理工学部の牛場らが開発した非侵襲的脳波型BMI³⁾を用いている。これは麻痺側手指を伸ばす運動イメージをしてもらい、その時の脳の運動野近傍に生じる事象関連脱同期 (event related desynchronization: ERD) を検出し、それにあわせて電動装具により手指伸展を行わせるBMIである（図3）。このBMIを用いた訓練を手指伸筋の筋活動を認めずHANDS therapy の適応にならない慢性期の脳卒中片麻痺患者に行い、手指伸筋群の筋活動の増加を目指している。

麻痺側手指伸筋群に筋活動を認めない重度麻痺例においてBMI訓練を行うことにより筋活動の出現を認め、HANDS therapy への移行が可能となり、重度片麻痺からある程度麻痺手の実用性を獲得できた症例を経験している。

指を握ることしかできなかった重度片麻痺患者においてもBMI, HANDS therapy を組み合わせることにより、従来は得られなかった機能の回復を得られるようになっていく。

BMIリハでは運動イメージにより、損傷半球運動野における活動が増加し、興奮性が増大する。これにあわせて、手指を伸展させることにより、感覚入力を

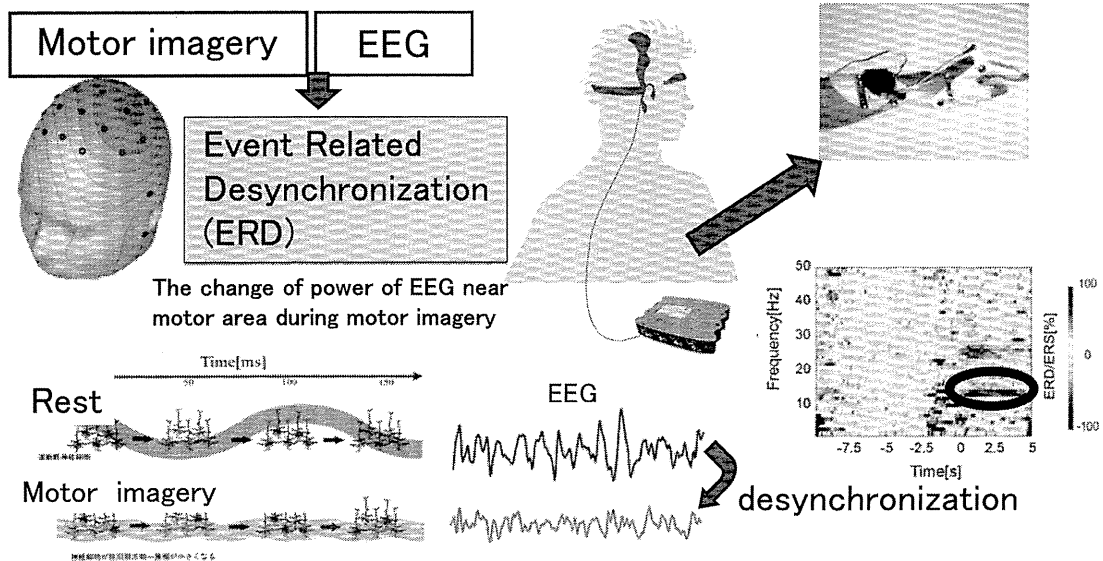
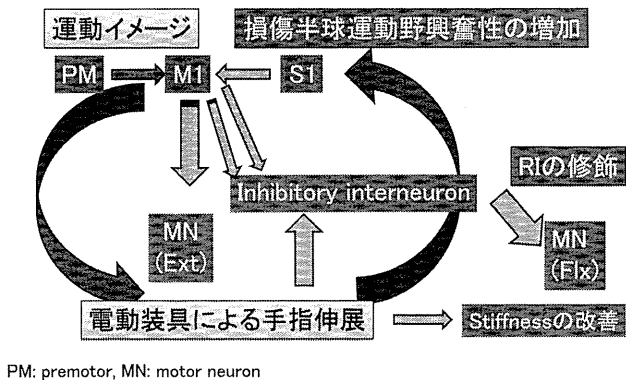


図3 Brain Machine Interface



PM: premotor, MN: motor neuron

図4 BMIによる運動機能改善の機序

PM: 運動前野, M1: 運動野, S1: 感覚野, MN: 前角細胞, Ext: 手指伸筋群, Flx: 手指屈筋群, RI: 相反性抑制

与えることにより、いわゆる sensorimotor integration が生じ、さらに損傷半球運動野の興奮性が高まり、cortico-spinal descending volley の活動が増加し、これを繰り返すことにより、運動企図時に発火する cortico-spinal descending volley が増加し、結果的に標的筋である手指伸筋群の筋活動が増加するものと考えられる。Shindoら³⁾ は、BMI リハにより、手指伸筋群の筋活動の出現と、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) による運動閾値の低下を報告しており、この機序を支持するものである。また Takemiら⁷⁾ は、運動イメージによる ERD の増大により corticospinal tract の興奮性が増大することを TMS にて明らかとしている。図4に BMI リハによる機能

改善の機序を示す。

しかしながら、BMI の適応となるには、運動イメージ時の運動野近傍での ERD が検出されなければならない。よって、運動野または一次体性感覚野に障害のある例では脳波の検出が困難であり、適応とはならない。また運動野が保たれていても、麻痺が重度な例で、長期にわたり、麻痺手を動かしていなかった患者では運動イメージが困難であり、運動イメージ時の ERD の検出が困難な例がある⁸⁾。そのような場合、我々は損傷半球運動野に対する経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を BMI 施行前に行っている。損傷半球運動野直上に陽極電極をおき、対側眼窩上に陰極電極をおく anodal tDCS (1 mA) を 10 分間行うことにより、慢性期脳卒中片麻痺患者においても麻痺側手指運動イメージ時の ERD を増強させることが可能である^{8,9)}。Anodal tDCS の併用により、ERD の検出率の増加を認め、正確に運動イメージを捉えることが可能となり、BMI による訓練量の増加が可能となる。

おわりに

新しい治療法である HANDS therapy, BMI, tDCS などを組み合わせることにより、今までなかなか機能回復が困難であった重度片麻痺上肢機能の回復に関しても新たな可能性が出てきている。

ただし、治療にはおのずと限界があることには注意が必要である。重要なことは、麻痺が重度でも補助的に使えることは何かあり、リハの訓練の時だけ動かす

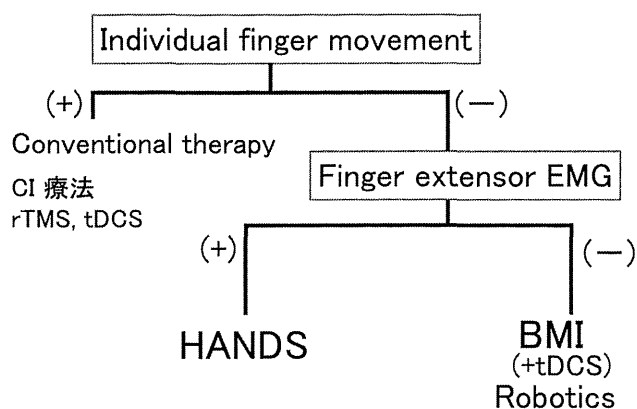


図5 脳卒中片麻痺患者に対する新しい治療戦略

のではなくて日常生活の中の動作で麻痺手を補助的にでも使用することが重要なことである。これなしには、新しい治療を行ってもその効果は乏しく、一時的なものとならざるを得ない。いわゆる臨床的な機能障害のスコアの改善のみを目指すのではなく、実際の生活の中での麻痺手の機能を改善させることを目指すべきである。図5に現在我々が考えている慢性期脳卒中片麻痺患者に対する治療戦略を示す。

本総説の一部は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（拠点代表：里宇明元）の成果によるものである。

文 献

1) Fujiwara T, et al : Motor improvement and corticospinal modulation induced by hybrid assistive neuromuscular

dynamic stimulation (HANDS) therapy in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2009 ; 23 : 125-132

2) Shindo K, et al : Effectiveness of Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation Therapy in patients with subacute stroke : a randomized controlled pilot trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011 ; 25 : 830-837

3) Shindo K, et al : Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke : a preliminary case series study. *J Rehabil Med* 2011 ; 43 : 951-957

4) 村岡慶裕, 他 : 運動介助型電気刺激装置の開発と脳卒中片麻痺患者への使用経験. *理学療法学* 2004 ; 31 : 29-35

5) Fujiwara T, et al : Electrophysiological and clinical assessment of a simple wrist-hand splint for patients with chronic spastic hemiparesis secondary to stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004 ; 44 : 423-429

6) Schweighofer N, et al : A functional threshold for long-term use of hand and arm function can be determined : predictions from a computational model and supporting data from the extremity constraint induced therapy evaluation. *Phys Ther* 2009 ; 89 : 1327-1336

7) Takemi M, et al : Event-related desynchronization reflects down-regulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J Neurophysiol* (in press) doi : 10.1152/jn.01092.2012

8) Tohyama T, et al : Modulation of event-related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation in a patient with severe hemiparetic stroke : a case report. *Keio J Med* 2011 ; 60 : 114-118

9) Kasashima Y, et al : Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic hamiparetic stroke. *Exp Brain Res* 2012 ; 221 : 262-268

総説

Review

ニューロリハビリテーションの最近のトピックス*

藤原 俊之**, 里宇 明元**

Key words stroke, hemiparesis, rehabilitation

No Shinkei Geka 41(8) : 663 - 668, 2013

I. はじめに

近年の脳機能イメージングや電気生理学的手法の発達に伴い、成人損傷脳における可塑性の存在が示され、今までなかなか解明が困難であった主に中枢神経障害による機能障害の回復のメカニズムが明らかとなりつつある。リハビリテーション（以下、リハビリ）においてもその知見に基づき、機能障害の改善や神経機能の改善を目指す新しい治療法が開発されている。本稿ではこれらのうち、特にニューロリハビリのトピックとして注目されている脳卒中による上肢機能障害に対する新たなリハビリアプローチについて概説する。

II. 上肢機能障害

脳卒中片麻痺患者において実用手を獲得するのは、リハビリ病院入院患者の約30~40%である。発症から2~3カ月以内にそれぞれの手指の屈曲伸張が可能となる、いわゆる手指の分離運動が出現する例では、その90%以上が回復期のリハビ

リにより実用的な手の機能の獲得が可能であるが、分離運動が出現していない例では実用性の獲得が非常に限られているのが現状である。

また片麻痺患者の上肢機能障害に対しては、その機能障害の程度によらず能力低下へのアプローチに重きが置かれるあまり、健側による代償が強調されて、機能障害へのアプローチが十分されず、いわゆる learned non-use を作っているとの指摘もある²³⁾。また実際には実用的な機能を獲得していても、実際の生活においては、非麻痺側を使用してしまい、learned non-use を作っている場合もある。その反省に基づき、近年は従来の運動療法ならびに作業療法に加えて、constraint-induced movement therapy (CI療法)^{23,24)}、装具の使用^{6,22)}、治療的電気刺激 (therapeutic electrical stimulation : TES)^{2,4,5)}、hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy (HANDS療法)^{7,12,16)}、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS)、経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation : tDCS)¹⁰⁾、brain machine interface (BMI)^{3,17)}などのさまざまな

*Current Topics of Neurorehabilitation

**慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室, Toshiyuki FUJIWARA, M.D., Ph.D., Meigen LIU, M.D., Ph.D., Department of Rehabilitation Medicine, Keio University

〔連絡先〕藤原俊之 = 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

Corresponding author : Toshiyuki FUJIWARA, M.D. Ph.D, Department of Rehabilitation Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, JAPAN