

201419079B

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：ランダム化比較試験によるブレ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

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原俊之

平成27(2015)年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
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	1
藤原俊之	
（資料）資料1 研究デザイン	
（資料）資料2 BMIリハビリシステム	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	14
III. 研究成果の刊行物・別刷	17

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総合）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。参加者は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募集。BMI リハビリシステムを用いたリハビリにより、慢性期重度脳卒中片麻痺患者においても上肢運動機能ならびに物品操作能力の改善を認めた。BMI リハビリシステムの応用は、脳卒中リハビリにおいて有用な手段となりうる。

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

補永 薫 東京湾岸リハビリテーション病院 医長

(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

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

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を行った。

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った(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した。

C. 結果

本研究では、まずリハビリテーション専門医2名ならびに作業療法士2名にヒアリングをおこない、BMIリハビリテーションの対象疾患である脳卒中重度片麻痺患者の上肢に対する装具療法の臨床的ポイントについて洗い出しをおこなった。その結果、約7割の対象患者が手指および手関節の屈曲位を呈する痙性麻痺を呈しており、母指が対立位に保持できない非機能的肢位にあったことから、装具は母指を対立位に固定する形状とし、痙性麻痺に拮抗して四指を集団伸展することを可能とするために金属プレートによる指支持構造とした。対象患者によって屈曲角度や母指位置が異なったものの、将来的な量産化を視野に入れるため、共通デザインで利用可能な母指対立装具の作製をおこなった。具体的には母指を入れるスペースは大きく確保し、被験者の母指サイズに応じて補助材でその間隙を埋めるセミカスタム仕様とした。ペグ把持訓練を実施可能とするために、手関節の屈曲角度は、10度から30度まで、10度ごとに3段階用意し、その機能評価から

10度屈曲位のを最終デザインとして選定した。また、前腕伸筋側には電気刺激パッドを組み込み、麻痺側総指伸筋に対する機能的電気刺激が与えられるようにした。

我々が開発したBMIリハビリシステムを資料2に示す。

11例の解析が終了した。BMI群、対照群両群において上肢運動機能の改善を認めたが、ペグの取り外し回数においてはBMI群の方が大きな改善を認めた。運動機能の改善にはともに運動企図に合わせて手指を動かすことで慢性期の重度片麻痺患者においても改善が認められるが、課題依存性の実際の上肢動作の改善は運動野の活動に同期させて行うBMIの方が効果が高い可能性が示唆された。

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リハビリの効果を

明らかにするものである。本研究によりBMIリハビリにより慢性期重度片麻痺患者においても上肢運動機能の改善を認め、さらに手指物品操作性の改善は対照群に比較して有意であったことより、BMIリハビリにより実際のADLにおける実用性を課題依存的に改善させることが可能であることが示唆された。BMIリハビリによる上肢機能障害の改善は、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したことはまさに「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り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り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り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いてBMIリハビリのRCTを行った。BMIによるリハビリテーションにより慢性期の重度上肢機能障害を有する患者においても上肢機能の改善が得られた。本研究によりBMIは脳卒中リハビリテーションにおいて新しい治療法としての応用が可能であることが示された。本手法の実用化により医療・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、セラピストなどの限られた人的資源の効率的な利用に結びつき、医療経済的にも効果があると思われる。

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. Kasashima-Shindo K, Fujiwara T, Ushiba J, Matsushika Y, Kamatani D, Oto M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Kawakami M, Tsuji T, Liu M: Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis: proof of concept study. J Rehabil Med 47: 10.2340165019771925, 2015.

2. Kasuga S, Matsushika Y, Kasashima-Shindo Y, Kamatani D, Fujiwara T, Liu M, Ushiba J: Transcranial direct current stimulation enhances mu rhythm desynchronization during motor imagery that depends on handedness. *Laterality* : 10.1080/13576502014998679, 2015.
3. Ono T, Shindo K, Kawashima K, Ota N, Ito M, Ota T, Mukaino M, Fujiwara T, Kimura A, Liu M, Ushiba J: Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. *Front Neuroeng* 7: 10.3389/2014000192014, 2014.
4. Mukaino M, Ono T, Shindo K, Fujiwara T, Ota T, Kimura A, Liu M, Ushiba J: Efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic paresis after stroke. *J Rehabil Med* 46: 378-382, 2014.
5. 藤原俊之: 脳卒中のリハビリテーション. *リハビリテーション医学* 52: 20-23, 2015.
6. 藤原俊之, 山口智史: 機能回復に対するリハビリテーションの新しい流れ. *脊椎脊髄ジャーナル* 27: 451-454, 2014.
7. 藤原俊之: H A N D S療法BMIを用いた上肢訓練の効果. *M o d e r n P h y s i c i a n* 34: 807-811, 2014.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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
12. Honaga K, Fujiwara T, Tsuji T, Hase K, Ushiba J, Liu M: State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 124: 364-370, 2013.
13. Liu M, Fujiwara T, Shindo K, Kasashima Y, Otaka Y, Tsuji T, Ushiba J: Newer challenges to restore hemiparetic upper extremity after stroke: HANDS therapy and BMI neurorehabilitation. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 30: 83-92, 2012.
14. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, Tsuji T, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M: Comparison of the

- after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *Int J Neurosci* 122: 675-681, 2012.
15. Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Tsuji T, Hase K, Ushiyama J, Ushiba J, Liu M: Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic stroke. *Exp Brain Res* 221: 263-268, 2012.
 16. 藤原俊之: 上肢機能治療戦略の最前線. *脳神経外科速報* 22: 1164-1171, 2012.
 3. Fujiwara T: Hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy-New therapeutic strategy for hemiparetic upper extremity after stroke. New therapeutic approach to stroke rehabilitation. 第8回 World Congress for Neurorehabilitation, 2014, Istanbul.
 4. Matsuda Y, Fujiwara T, Yamaguchi T, Kawakami M, Liu M: The effect of patterned electrical stimulation combined with voluntary contraction on spinal reciprocal inhibition. 第8回 World Congress for Neurorehabilitation, 2014, Istanbul.
 5. Fujiwara T, Honaga K, Kawakami M, Nishimoto A, Abe K, Liu M: The mechanism of recovery of upper extremity motor function among patients with chronic stroke: modulation of cortical and spinal interneuron induced with hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy. 第30回 International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014, Berlin.
 6. Kawakami M, Fujiwara T, Honaga K, Horie A, Liu M: Motor imagery modulates the spinal reciprocal inhibition among patients with stroke. 第30回 International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014, Berlin.

学会発表

1. Fujiwara T, Honaga K, Kawakami M, Nishimoto A, Abe K, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, Tsuji T, Liu M: The mechanism of functional recovery of upper extremity motor function among patients with stroke: Modulation of cortical and spinal interneuron. 第1回 International Brain Stimulation Conference, 2015, Singapore.
2. Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai YA, Liu M: The effect of different intensities of anodal tDCS on spinal plasticity induced by patterned electrical stimulation. 第1回 International Brain Stimulation Conference, 2015, Singapore.

7. Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai YA, Tang SC, Liu M: The combined effects of anodal tDCS and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function among patients with incomplete spinal cord injury. 第30回 International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014.
8. Kasashima-Shindo Y, Fujiwara T, Ushiba J, Kawakami M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Tsuji T, Liu M: Brain-machine Interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis: Proof of concept study. 第30回 International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014, Berlin
9. 藤原俊之: 脳卒中のリハビリテーション. 入門リハビリテーション医学. 第51回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2014, 名古屋.
10. 藤原俊之: 脳卒中片麻痺に対する新しい治療戦略. 第39回 日本運動療法学会, 2014, 千葉.
11. 藤原俊之, 川上途行, 正門由久, 里宇明元: 非流暢性失語症の機能代償部位同定による Functional Navigated tDCS. 第44回 日本臨床神経生理学会, 2014, 福岡.
12. 川上途行, 藤原俊之, 西本敦子, 西村温子, 里宇明元: 慢性期脳卒中片麻痺患者におおえる Brain Machine Interface リハ前後の運動イメージ下相反性抑制の変化. 第44回 日本臨床神経生理学会, 2014, 福岡.
13. 高橋容子, 藤原俊之, 山口智史, 川上途行, 里宇明元: Patterned electrical stimulation と随意運動併用による脊髄相反性抑制の変化. 第44回 日本臨床神経生理学会, 2014, 福岡.
14. 藤原俊之, 阿部 薫, 川上途行: 小児片麻痺患者の上肢機能障害に対する HANDS therapy 小児プログラム—HANDS Kids. 第30回 日本義肢装具学会学術大会, 2014, 岡山.
15. 藤原俊之: 痙縮治療に必要な筋電図、電気生理学的評価手法. リハビリテーションに必要な筋電図、臨床神経生理学. 第9回 日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会, 2014, 鹿児島.
16. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy for hemiparetic upper extremity.. 第回 Keio Neuroscience Seminar, 2013, Tokyo.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Fujiwara T: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy-New therapeutic strategy for hemiparetic upper extremity after stroke.. Recovery after stroke. 第回 Asian Congress of Neuro Rehabilitation 2013, 2013, Jakarta.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Ushiba J, Fujiwara T. Clinical non-invasive BMI roadmap in Japan. International workshop on clinical Brain-Neural Machine Interface system. 2013, Houston.
35. Ushiba J, Morishita A, Fujiwara T, Abe K, Nishimoto A, Kawakami M, Kamatani D, Liu M: Development of brain-computer interface system for upper extremity-rehabilitation with task oriented design. 第 9 回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans.
36. Fujiwara T, Nishimoto A, Kawakami M, Ushiba J, Morishita A, Kamatani D, Liu M: Clinical application of a

- newly developed Brain Computer Interface training system to patients with severe hemiparesis. 第回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans.
37. Oto M, Shindo Y, Ushiyama J, Kimura A, Liu M, Fujiwara T, Ushiba J: MODulation of event related desynchronization during hand motor imagery with transcranial direct current stimulation. 第回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans
38. Fujiwara T, Abe K, Honaga K, Kawakami M, Nishimoto A, Liu M: Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy improved upper extremity motor function and modulated the intracortical inhibition and spinal reciprocal inhibition. 第7回 World Congress of Neurorehabilitation, 2012, Melbourne.
39. Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Kamatani D, Ohto M, Ushiba J, Tsuji T, Hase K, Liu M: The effect of Brain Computer Interface (BCI) training combined with anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) among patients with chronic severe hemiparetic stroke. 第3回 Asia Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation medicine, 2012, Bali.
40. 藤原俊之: HANDS therapy と BCI. 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. 第7回 日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会, 2012, 名古屋.
41. 藤原俊之, 川上途行, 西本敦子, 鎌谷大樹, 森下飛鳥, 前田 剛, 阿部 薫, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 牛場潤一, 里宇明元: 慢性期脳卒中重度片麻痺患者における Brain Computer Interface による上肢リハビリテーション. 第28回 日本義肢装具学会学術大会, 2012, 名古屋.
42. 堀江温子, 藤原俊之, 川上途行, 補永 薫, 西本敦子, 前田 剛, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 牛場潤一, 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 BCI 前後での相反性抑制の変化. 第42回 日本臨床神経生理学学会, 2012, 東京.
43. 川上途行, 藤原俊之, 補永薫, 西本敦子, 前田 剛, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 牛場潤一, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: BCI療法施行例における皮質内抑制の変化—慢性期脳卒中片麻痺患者における検討. 第42回 日本臨床神経生理学学会, 2012, 東京.
44. 西本敦子, 藤原俊之, 牛場潤一, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 川上途行, 阿部 薫, 里宇明元: 重度片麻痺患者に対する Brain Computer Interface を用いた新たな上肢訓練の試み. 第5回 上肢の神経機能回復セミナー, 2012, 秋田 仙北市.

45. 川上途行, 藤原俊之, 補永 薫, 牛場潤一, 深川 遥, 倉澤友子, 阿部 薫, 西本敦子, 辻 哲也, 長谷公隆, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期重度片麻痺患者に対するBCI+HANDS療法の試み. 第49回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012, 福岡.
46. 川上途行, 藤原俊之, 西本敦子, 牛場潤一, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 富岡曜平, 渡辺恵莉, 大高洋平, 辻 哲也, 長谷公隆, 里宇明元: 慢性期脳卒中重度片麻痺患者におけるBrain computer interfaceを用いた新しい上肢訓練の効果. 第49回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012, 福岡.
47. 藤原俊之: HANDS療法から経頭蓋直流電気刺激、BMIまで. 機能回復治療の最前線. 第49回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

運動イメージによりロボット装具を操作する画期的なBMIの開発

無作為化対照比較試験(H24~H26)

慢性期脳卒中重度上肢機能障害

評価

無作為化割付

BMI
(10日間)

Control
(10日間)

評価

評価

Control
(10日間)

BMI
(10日間)

BMI訓練の脳卒中重度片麻痺患者上肢機能障害への効果の実証

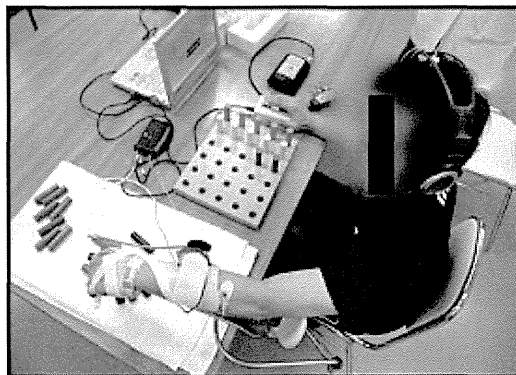
要介護者の介護軽減・QOLの改善

日本発の革新的医療機器の開発と応用

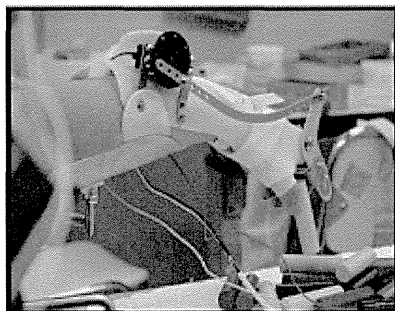
医療介護サービス提供体制の効率化ならびに機能強化

資料 2

【ブラシ型脳波電極ヘッドセット】
装着時間5分



【電動上肢装具】
物品の把握,離握が可能.



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
Kasashima-Shindo K, Fujiwara T, Ushiba J, Matsushika Y, Kamatani D, Oto M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Kawakami M, Tsuji T, Liu M	Transcranial direct current stimulation enhances mu rhythm desynchronization during motor imagery that depends on handedness.	J Rehabil Med	47	Doi: 10.2342/10165019771925,	2015
Takashi Ono, Yutaka Tomita, Manabu Inose, Tetsuo Ota, Akio Kimura, Meigen Liu,	Multimodal sensory feedback associated with motor attention alters BOLD responses to paralyzed hand movement in	Brain Topography	28	340 - 351	2014
Kasuga S, Matsushika Y, Kasashima-Shindo Y, Kamatani D, Fujiwara T, Liu M, Ushiba J	Transcranial direct current stimulation enhances mu rhythm desynchronization during motor imagery that depends on handedness	Laterality	10	Doi:10.1080/13576502014998679	2015
Mukaino M, Ono T, Shindo K, Fujiwara T, Ota T, Kimura A, Liu M, Ushiba J	Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic stroke.	J Rehabil Med	46	378-382	2014
Ono T, Shindo K, Kawashima K, Ota N, Ito M, Ota T, Mukaino M, Fujiwara T, Kimura A, Liu M, Ushiba J	Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke	Front Neuroeng	7	Doi: 10.3389/fneng.2014.00019	2014
藤原俊之	脳卒中のリハビリテーション.	リハビリテーション医学	52	20-23	2015
藤原俊之, 山口智史	機能回復に対するリハビリテーションの新しい流れ.	脊椎脊髄ジャーナル	27	451-454	2014
藤原俊之	HANDS療法BMIを用いた上肢訓練の効果	Modern Physician	34	807-811	2014

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, Oshu R, Tsuji T, Hasue 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honaga K, Fujiwara T, Tsuji T, Hase K, Ushiba J, Liu M	State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke.	Clin Neurophysiol	124	364-370	2012
Liu M, Fujiwara T, Shindo K, Kasashima Y, Otaka Y, Tsuji T, Ushiba J	Newer challenges to restore hemiparetic upper extremity after stroke: HANDS therapy and BMI neurorehabilitation	Hong Kong Physiotherapy Journal	30	83-92	2012
Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, Tsuji T, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M	Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers.	Int J Neurosci	122	675-681	2012
Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Tsuji T, Hase K, Ushiyama J, Ushiba J, Liu M	Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic stroke.	Exp Brain Res	221	263-268	2012
藤原俊之	上肢機能治療戦略の最前線.	脳神経外科速報	22	1164-1171	2012

ORIGINAL REPORT

BRAIN–COMPUTER INTERFACE TRAINING COMBINED WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC SEVERE HEMIPARESIS: PROOF OF CONCEPT STUDY

Yuko Kasashima-Shindo, MD¹, Toshiyuki Fujiwara, MD, PhD^{1,2}, Junichi Ushiba, PhD³, Yayoi Matsushika, MS³, Daiki Kamatani, PhD¹, Misa Oto, MS³, Takashi Ono, MS³, Atsuko Nishimoto, OTR¹, Keiichiro Shindo, MD, PhD¹, Michiyuki Kawakami, MD, PhD¹, Tetsuya Tsuji, MD, PhD¹ and Meigen Liu, MD, PhD¹

From the ¹Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, ²Department of Rehabilitation Medicine, Tokai University School of Medicine and ³Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University, Kanagawa, Japan

Objective: Brain–computer interface technology has been applied to stroke patients to improve their motor function. Event-related desynchronization during motor imagery, which is used as a brain–computer interface trigger, is sometimes difficult to detect in stroke patients. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) is known to increase event-related desynchronization. This study investigated the adjunctive effect of anodal tDCS for brain–computer interface training in patients with severe hemiparesis.

Subjects: Eighteen patients with chronic stroke.

Design: A non-randomized controlled study.

Methods: Subjects were divided between a brain–computer interface group and a tDCS– brain–computer interface group and participated in a 10-day brain–computer interface training. Event-related desynchronization was detected in the affected hemisphere during motor imagery of the affected fingers. The tDCS–brain–computer interface group received anodal tDCS before brain–computer interface training. Event-related desynchronization was evaluated before and after the intervention. The Fugl-Meyer Assessment upper extremity motor score (FM-U) was assessed before, immediately after, and 3 months after, the intervention.

Results: Event-related desynchronization was significantly increased in the tDCS– brain–computer interface group. The FM-U was significantly increased in both groups. The FM-U improvement was maintained at 3 months in the tDCS–brain–computer interface group.

Conclusion: Anodal tDCS can be a conditioning tool for brain–computer interface training in patients with severe hemiparetic stroke.

Key words: event-related desynchronization; upper extremity motor function; stroke; rehabilitation; electroencephalography; brain stimulation; brain–machine interface.

J Rehabil Med 2015; 47: 00–00

Correspondence address: Toshiyuki Fujiwara, Department of Rehabilitation Medicine, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan. E-mail: tofuji@xc5.so-net.ne.jp

Accepted Oct 28, 2014; Epub ahead of print XXX ?, 2014

INTRODUCTION

More than half of patients with stroke cannot achieve full recovery from motor impairment. (1). Various treatments have been developed to facilitate motor recovery of the paretic upper extremity (UE) in stroke patients. However, functional recovery depends on the severity of motor impairment (2). Langhorne et al. (3) performed a meta-analysis of multiple clinical trials and found that few treatments consistently improved hand motor function. The prognosis of functional motor recovery for severely affected UEs is poor. More recently, some newer interventions have been applied for UE rehabilitation, such as constraint-induced movement therapy (CIMT) (4), robot-assisted arm training (5), hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy (6) and brain–computer interface (BCI) training (7–11). BCI training, in particular, can be a revolutionary method for patients with severe hemiparesis who have undergone few effective treatments (9).

BCI technology can directly translate brain signals into commands for the control of external devices (12). BCI systems estimate a patient's motor intention based on the amplitude modulation of the mu rhythm (7), which is typically found over the sensorimotor cortex with a frequency of 8–13 Hz and is attenuated by movement execution and imagery. This phenomenon is referred to as event-related desynchronization (ERD). The ERD of the mu rhythm, termed mu ERD, is interpreted as the desynchronized activities of the activated neurones. The mu ERD is known to appear in the motor area during motor execution, preparation or imagery (13). However, the application of BCI in patients with severe motor disabilities has been limited because it is sometimes difficult to detect a sufficiently strong ERD (14). If ERD can be potentiated, it would be easier to utilize BCI in patients with severe motor disabilities.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation method that can modulate cortical excitability by inducing a weak current on the scalp (15). Anodal tDCS increases motor cortex excitability, whereas cathodal tDCS decreases it (15). Some studies have reported that combining tDCS with rehabilitation may potentiate the effect

of rehabilitation (16, 17). Furthermore, it has been suggested that motor recovery following stroke or motor relearning of the paretic limb is maximized by anodal tDCS (18).

Matsumoto et al. (19) reported that anodal tDCS increased the magnitude of mu ERD induced by motor imagery in healthy subjects. They found that the magnitude of mu ERD was related to motor cortex excitability. Kasashima et al. (14) showed that anodal tDCS over the affected hemisphere increased the magnitude of mu ERD during paretic finger motor imagery in stroke patients. Therefore, it was assumed that anodal tDCS would potentiate ERD for BCI applications.

The hypothesis of this study was that the application of anodal tDCS could potentiate the effects of BCI training in stroke patients. This study explored the adjunctive effect of tDCS for BCI training and the long-lasting effects of BCI training in patients with chronic severe hemiparetic stroke.

MATERIAL AND METHODS

A non-randomized, controlled, cohort before–after, single-blind trial was conducted in patients with chronic hemiparetic stroke.

Participants

Participants were recruited from an outpatient rehabilitation clinic of a university hospital. Patients were included in the study if they met the following criteria: (i) a first unilateral subcortical stroke not involving the sensorimotor cortex as confirmed by brain magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT); (ii) time from stroke onset of more than 180 days; (iii) ability to raise the paretic hand to the height of the nipple; (iv) inability to extend the paretic fingers; (v) no motor improvement during the 30 days prior to starting the intervention as confirmed by both the patients and their physicians; (vi) ability to walk independently in their daily lives; (vii) no severe cognitive deficits as determined by a Mini Mental State Examination score > 25; (viii) no severe pain in the paretic UE; (ix) no pacemaker or other implanted stimulator; and (x) no history of seizures within the past 2 years and no use of anticonvulsants at 1 month before the intervention.

From August 2009 to March 2011, 24 patients visited the outpatient clinic to join this study. Six patients were excluded because they did not meet the inclusion criteria, and 18 patients were enrolled in the study. The study purpose and procedures were explained to the participants, and written informed consent was obtained from each. No patient had a history of seizures. Two patients, who had brain surgery in the acute stroke phase, and 5 patients, who had used anticonvulsants until more than 1 month before the intervention, were assigned to the BCI group in order to avoid adverse events due to brain stimulation. The others were assigned to the BCI combined with tDCS group (tDCS-BCI group). No changes were made in medications, such as anti-spastic drugs, from 1 month before until 3 months after the intervention. No participant received any pharmacological therapies to enhance or modify motor recovery during the same period. The study was approved by the institutional ethics review board and was registered at the UMIN Clinical Trial Registry (UMIN000002121).

Electroencephalographic recording

Electroencephalography (EEG) was performed with Ag–AgCl electrodes (1 cm in diameter), with a right ear reference at C3 in patients with right hemiparesis and at C4 in patients with left hemiparesis, according to the international 10–20 system. An additional electrode was placed at a position 2.5 cm anterior to C3 or C4. A ground electrode was placed on the forehead, and the reference electrode was placed on either A1 or A2 (ipsilateral to the affected hemisphere). EEGs

were recorded in a bipolar manner and were filtered with a bandpass of 2–100 Hz. The signals were digitized at 256 Hz using a biosignal amplifier (g.USBamp, g. tec medical engineering GmbH, Austria). Surface electrodes were placed bilaterally on the skin overlying the extensor digitorum communis (EDC) muscle to confirm the absence of electromyographic (EMG) activity during motor imagery tasks and to avoid unexpected muscle contraction (1024 Hz sampling with a bandpass of 10–512 Hz).

Event-related desynchronization quantification

As a feature representing the participant's motor imagery, mu ERD, which is a diminution of the alpha band (8–13 Hz) of the mu rhythm amplitude, was used to control the BCI. The ERD was expressed as the percentage of the power decrease related to the 1-s reference interval before the direction of imagery. The ERD at a certain frequency was calculated for each time and frequency according to equation (1):

$$\text{ERD}(f, t) = \{(R(f) - A(f, t)) / R(f)\} \times 100 (\%); (1)$$

where $A(f, t)$ is the power spectrum density of the EEG at a certain frequency band f [Hz] and time t [s] since the imagery task was started, and $R(f)$ is the power spectrum at the same frequency f [Hz] of the baseline period.

Brain–computer interface training

Motor imagery-based BCI training was carried out for approximately 45 min a day, 5 times a week, for a total of 10 days. All participants received 40 min of standard occupational therapy per day, which consisted of gentle stretching exercises, active muscle re-education exercises and introduction to bimanual activities in their daily lives.

Details of the training protocol are described in detail elsewhere (8). A brief overview is given here. The participants were seated in a comfortable chair with their arms supported and relaxed on the armrest in pronation. They were facing a 15.4-inch computer monitor placed approximately 60 cm in front of their eyes. A motor-driven orthosis with a servomotor (9.5 kg·cm for output torque at 4.8 V supply; S9351, Futaba Sangyo, Tokyo, Japan) was attached to the affected hand to achieve finger extension–flexion movement at the metacarpophalangeal joints (Fig. 1).

A star-shaped cursor began to move at a fixed rate from left to right across the monitor over a 10-s period. Participants were instructed to rest for 6 s and then to either imagine extending their affected fingers or remain relaxed for the next 4 s, depending on the task cue on the monitor. If the mu ERD was detected after the cue instruction to imagine finger extension, the star-shaped cursor moved down on the screen as a visual feedback, and then the motor-driven orthosis extended their affected fingers for 5 s (Fig. 1). Each trial was performed at 30-s intervals. One training session consisted of 10 trials of motor imagery and 10 trials of relaxation, presented in a randomized order. Daily BCI training consisted of 3 training sessions.

A calibration session was performed before the training session to adjust the EEG classification parameters, as described elsewhere (20). In a randomized order, the participants were asked either to imagine extension of their paretic fingers or to remain relaxed for 4 s. Each task was repeated 20 times.

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

Participants in the tDCS-BCI group received anodal tDCS over the affected hemisphere before BCI training. The tDCS was applied through rectangular, saline-soaked sponge electrodes (50 × 70 mm) with a battery-driven stimulator (CX-6650, Rolf Schneider Electronics, Gleichen, Germany). The position of the primary motor cortex (M1) of the affected hemisphere was determined as a site symmetrically opposite to the unaffected M1 side. This was confirmed by induction of the largest motor-evoked potential (MEP) in the unaffected EDC muscle with constant stimulus intensity using transcranial magnetic stimulation (TMS) with a figure-of-eight stimulation coil connected to a Magstim 200 magnetic stimulator (Magstim, Whitland, UK). The MEPs were used on the unaffected M1 because the MEPs on the affected M1 were not evoked well in all patients. The anode electrode