

[研究助成 (A)]

個人の脳構造特性から非侵襲的脳刺激法による 運動機能向上効果を予測する

Predicting the effects of noninvasive brain stimulation methods on
improving motor function based on individual brain structure

2211011



研究代表者

新潟医療福祉大学

リハビリテーション学部 理学療法学科

講師

小島

翔

[研究の目的]

脳出血や脳梗塞などの脳血管障害患者は、運動障害や感覚障害、嚥下障害、記憶障害などを呈し、その機能障害の程度は退院後の日常生活動作に大きな影響を与えることが示されている(Kim et al., 1996)。そのような問題点に対して、病院などの臨床現場では、リハビリテーションが処方されている

近年、リハビリテーションの新たな手法として、経頭蓋直流電流刺激法(transcranial direct current stimulation; tDCS)が注目されている。この手法は、頭皮上に貼付した2枚の電極間に様々なパターンで電流を流す(定電流や交流など)ことで運動機能や感覚機能の向上を目指す介入手法であり、2000年以降に基礎的な研究が多く行われている。例えば、運動を司る脳領域である一次運動野に対して、一定時間のtDCS刺激を行うと反応時間の短縮やピンチ力が向上することが報告されている(Hummel et al., 2006)。また、感覚機能を司る一次体性感覚野や二次体性感覚野に対するtDCS刺激によって感覚機能が向上することが報告されており(Fujimoto et al., 2016)、その効果の有効性が示されている。しかしながら、このtDCS刺激には介入効果の個人差があることが示され始めており、「予想通りの効果」を示す割合は

36%程度であること(Wiethoff et al., 2014)や発症初期の脳卒中患者に対する効果が乏しいことがレビュー論文でも示されている(Chhatbar et al., 2016)。そこで我々は、従来用いられている定電流刺激(tDCS)に反応を示す個人の特性を明らかにできれば、反応を示さない対象者には異なる電流パターンを用いて適切な条件を検討することで、個人特性に合わせた脳刺激リハビリテーションを確立できると考えた。

本研究の技術的課題は、個人特性をどのように探索するかである。その個人特性を探索する手法として、我々は、個人の脳構造に着目した。近年の磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging; MRI)による脳機能解析技術の発展によって、脳の内部構造を詳細に画像化し解析すること(Voxel-based morphometry; VBM手法)が可能になり、個人の脳構造と身体機能の関係が検討され始めている。先行研究では、感覚に関連する脳領域の容積が痛み知覚と関連することや(Erpelding, 2012)、電気刺激の治療効果が感覚に関連する脳領域の容積に依存することが報告されている(Conde, 2013)。したがって、VBM手法による個人の脳構造特性(運動に関与する脳領域の容積など)を明らかにすることでtDCSの介入効果を予測できる可能性があり、これにより、本研究の目標を達成

できるのではないかと考えた。そこで本研究の目的は、VBM手法を用いて、個人脳構造解析によってtDCS介入効果を示す特性を明らかにすることとした。そのため、2つの観点で研究を遂行した。一つ目は、一定期間を空けたVBM手法結果に再現性があるのか検証することとし、二つ目は、VBM手法を用いてtDCS介入効果と脳構造との関連を検証することとした。

[研究の内容、成果]

① 一定期間を空けた VBM 手法結果に再現性があるか否かの検証

〈方法〉

対象は若年健常成人 41 名とし、約 4 か月の間隔を空け 2 枚の T1 強調脳画像を縦断的に撮像した (1 回目: Test 1, 2 回目: Test 2) (図 1)。T1 強調脳画像の撮像は 3 テスラ磁気共鳴画像診断装置 (3T-MRI) および 32ch Head coil を用い、撮像シーケンスは Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) を用いた。脳灰白質容積の算出には VBM 法を用い、Test 1, Test 2 それぞれの総灰白質容積、総白質容積、脳脊髄液容積、47 領域の局所脳灰白質容積を算出した。脳灰白質容積の変動性の指標には級内相関係数 (ICC), Test-retest variability (%TRV) を用いた。

〈成果①〉

全 47 領域中 43 領域の ICC は excellent ($ICC(1, 2) > 0.90$), 3 領域の ICC は good であったが (中心傍小葉: $ICC(1, 2) = 0.813$, 被



図 1

殻: $ICC(1, 2) = 0.873$, 淡蒼球: $ICC(1, 2) = 0.805$), 視床の ICC のみ moderate であった ($ICC(1, 2) = 0.694$)。また、各脳領域の %TRV の中央値は 47 領域中 43 領域 (91%) で 3% 未満であったが、中心傍小葉、被殻、淡蒼球、視床の %TRV は 3% 以上であった。

〈成果② (図 2)〉

男性と女性をそれぞれ脳由来神経栄養因子の遺伝子多型 (Val/Val または Met carrier) で分類し、4 群間で %TRV を比較した結果、女性の Val/Val 型は男性の Met carrier と比較して 47 領域中 3 領域の脳灰白質容積の変動性が高いことが明らかとなった。

〈成果のまとめ〉

一定期間の間隔を空けた VBM 解析の再現性は非常に高いことが示された。また、女性では

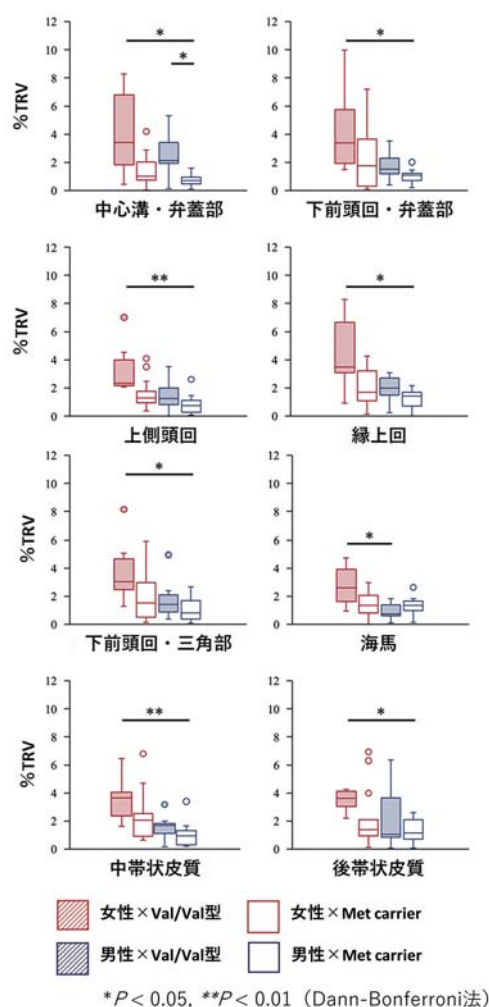


図 2

脳由来神経栄養因子の遺伝子によって変動性が異なることが示された。以上の結果より、ヒトの灰白質容積変動は小さく安定的に解析結果を求めることができ、身体バイオマーカーとして活用できる可能性が示唆された。

② tDCS 介入効果と脳構造との関連の検討

〈方法〉

研究連携病院に短期リハビリテーション目的に入院した脳卒中患者 33 名（平均年齢：65.79±8.42 歳，男性 27 名，女性 6 名）を対象とした。実験の流れは，tDCS による介入前後で身体機能を評価する理学療法評価を実施した。脳画像計測は入院時に 3T-MRI 装置を用いて，T1 強調画像を撮像した。tDCS による介入は，大脳皮質の補足運動野をターゲットとし，国際 10-20 法に基づく Cz の前方 3 cm の箇所に陽極電極を貼付した（陰極電極：右頬部）。刺激強度は 2 mA とし，刺激時間は 15 分間とした。介入条件は，実際に 15 分間の刺激を行う tDCS 条件と，30 秒間のみの刺激を行う疑似刺激条件とし，3 日以上の間隔を空けてクロスオーバーデザインで実験を行った。理学療法評価は，Brunstrom stage test（運動麻痺の程度の指標），足関節の modified ashworth scale（筋の硬さの指標），足関節の関節可動域（関節の柔らかさの指標），足関節クロウヌス（筋伸張に対する反応性の指標），10 m 歩行速度，10 m 歩行歩数とし，刺激介入前後に計測を実施した（ダブルブラインドにて実施）。VBM 解析では，脳卒中による損傷側と非損傷側に分類し，運動機能に関与する一次運動野（M1），感覚機能に関与する一次体性感覚野（S1），tDCS による刺激介入を行った補足運動野（SMA：ブロードマンエリア 6 野）の容積を算出し，損傷側および非損傷側で比較した。また，tDCS 刺激によって各理学療法評価の変化を示した患者と示さなかった患者間の各領域容積の比較を検討した。

〈成果①〉

tDCS 条件前後では，modified ashworth scale，関節可動域，クロウヌス，10 m 歩行速度が有意に向上したが，Brunstrom stage test の変化は認められなかった。一方，疑似刺激条件前後では，歩行速度が有意に向上したものの，その他の評価項目では有意差が認められなかった。

〈成果②〉

VBM 解析の結果，一次運動野，一次体性感覚野，ブロードマンエリア 6 野における灰白質容積は，非損傷側に比べ損傷側で有意に少ない値を示した（図 3）。一方，成果①の関節可動域に対して tDCS の効果を示した患者と効果を示さなかった患者間の脳皮質灰白質容積の比較では，両者の間に有意な差が認められなかった（図 4）。

〈成果のまとめ〉

補足運動野に対する tDCS 介入によって，脳卒中患者の運動機能を改善する可能性が示唆されたものの，その介入効果と脳構造の灰白質容積の間には関連が認められなかった。そのため，灰白質容積のみならず，白質や運動遂行に関与する経路の線維束経などとの関連を検討してい

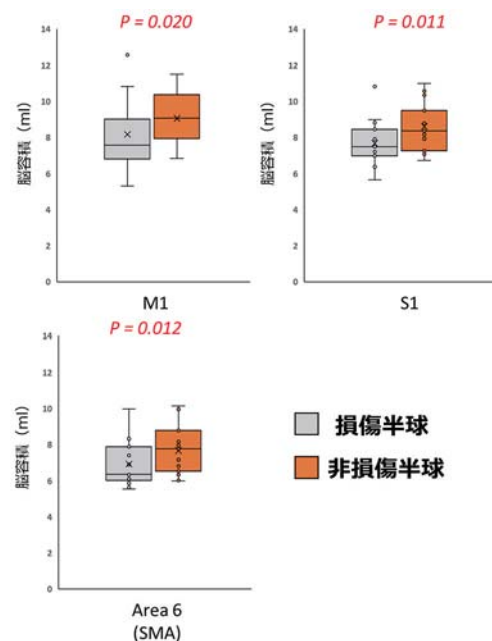


図 3

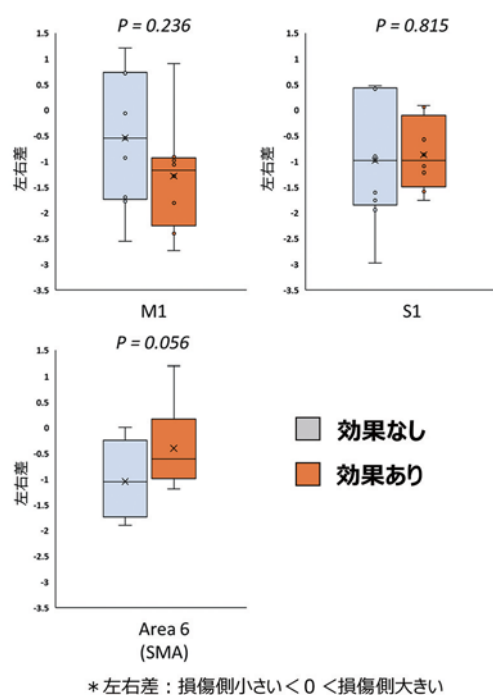


図 4

く必要があると考えられた。

[今後の研究の方向, 課題]

本研究では、VBM 手法を用いて、tDCS 介入効果と脳灰白質容積との関連を検討した。その結果、一次運動野や一次体性感覚野、補足運動野と tDCS 刺激効果との関連は認められなかった。脳卒中患者の大脳皮質は、複数の領域で可塑的变化が生じており、また、身体機能の向上には、脳内の複数領域のネットワークが重要であることが示され始めている。よって、今後は、今回ターゲットとした脳領域のみならず、複数領域の容積の総和や差分を算出して、詳細な検討を実施していく必要があると考えられる。さらに、近年は VBM 手法のみならず、他の脳情報解析技術も発達してきている。そのため、他の手法と組み合わせて解析を行うことで tDCS 介入によって効果を示す患者と示さない

患者の選定が可能となれば、患者の脳情報に則した脳刺激介入の確立につながり、テーラーメイド型の脳刺激リハビリテーションの確立につながると考えられるため、今後も継続的に検討を進めていく。

[参考論文]

- [1] Kim JS, Choi-Kwon S. Discriminative sensory dysfunction after unilateral stroke. *Stroke*. 1996 Apr; 27(4): 677-82. doi: 10.1161/01.str.27.4.677.
- [2] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006 Aug; 5(8): 708-12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70525-7.
- [3] Fujimoto S, Kon N, Otaka Y, Yamaguchi T, Nakayama T, Kondo K, Ragert P, Tanaka S. Transcranial Direct Current Stimulation Over the Primary and Secondary Somatosensory Cortices Transiently Improves Tactile Spatial Discrimination in Stroke Patients. *Front Neurosci*. 2016 Mar 31; 10: 128. doi: 10.3389/fnins.2016.00128. eCollection 2016.
- [4] Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*. 2014 May-Jun; 7(3): 468-75. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.003. Epub 2014 Feb 15.
- [5] Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams RJ, Feng W. Transcranial Direct Current Stimulation Post-Stroke Upper Extremity Motor Recovery Studies Exhibit a Dose-Response Relationship. *Brain Stimul*. 2016 Jan-Feb; 9(1): 16-26. doi: 10.1016/j.brs.2015.09.002. Epub 2015 Sep 7.
- [6] Erpelding N, Davis KD. Neural underpinnings of behavioural strategies that prioritize either cognitive task performance or pain. *Pain*. 2013 Oct; 154(10): 2060-2071. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.030. Epub 2013 Jun 20.

[成果の発表, 論文等]

- ・ 今後、成果発表を行い、論文文化を進める。