

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	脳科学研究戦略推進プログラム	
研究開発課題名	脳のシステム論的理解に基づく革新的 BMI リハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用 ～脳卒中片麻痺を中心として～	
機関名	学校法人慶應義塾	
研究開発 担当者	所属 役職	慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授
	氏名	里宇 明元

2. 研究開発成果の内容

① 上肢多関節複合運動回復プロジェクトのための臨床研究プラットフォームの構築

1) 上肢多関節複合運動に関わる脳波バイオマーカーの同定と正答率 70%での推定

上肢多関節複合運動の回復を目的とした BMI の開発に向け、肩挙上運動に係る脳情報をリアルタイムにデコーディングする技術を開発した。具体的には、健常成人 10 名ならびに脳卒中片麻痺患者 5 名の肩挙上運動イメージ中に頭脳波 128ch の網羅計測を実施し、時間、周波数、空間の特徴量解析をおこなった。その結果、障害半球体性感覚運動野の近傍ではローアルファ帯域（10-12Hz 帯域）を主成分とした局在信号が認められる一方で、非障害半球体性感覚運動野の近傍ではハイアルファ帯域（13-15Hz 帯域）での局在信号が得られる傾向にあることを認めた。次に、肩挙上運動イメージと同側の体性感覚運動野近傍の脳波成分 C4 チャンネルにおけるローアルファ帯域を特徴量として線形判別分析を実施したところ、79%の正答率で肩挙上動作の判別ができることを確認し、平成 27 年度の業務達成目標である 70%を上回ることに成功した。構築したデコーディング技術は、脳波を高速演算処理ボード上で実時間解析する機構に組み込み、1ms の時間遅延精度を実現した。また皮質電流源をリアルタイムに推定するアルゴリズムを確立し、一次運動野の活性レベルの推定精度を従来法に比べて 1.1 倍改善させた。以上の内容は、当初計画では国際会議でポスター発表および討論を予定していたが、新規性が極めて高いことから平成 27 年度は特許化に注力することとし、弁理士事務所と連携して特許申請資料の作成を完了した。

2) 臨床的評価尺度と動作解析手法の開発と信頼性、妥当性、反応性の検証

臨床的評価尺度(Reaching Assessment Scale: RAS)に関しては、平成 26 年度の検討で検者間信頼性が低かった項目（円滑さ、リリース、体幹屈曲・回旋・側屈）について、片麻痺患者 13 名の動画サンプルの詳細な評価をもとに評価基準を再検討し、必要な改訂を行った。その結果、一致率が改善し、全体として RAS の信頼性が向上した。当初計画では、RAS の反応性を片麻痺患者 15 名において検証する予定であったが、平成 27 年度は、その前提となる評価基準の改訂とそれによる RAS の信頼性の向上に注力したため、反応性検証のための動画サンプルの抽出とその基本情報の整理までを行った。動作解析手法については、平成 26 年度までに構築した動作解析システムを用いて、健常者 12 名、片麻痺患者 37 名を対象にペグへの到達運動中の体幹・肩・肘などの各関節の可

動域を計測した。その結果、片麻痺患者では肘関節の可動範囲は有意に小さく、胸椎回旋の可動範囲は有意に大きく、胸椎回旋可動範囲と肩関節屈曲角度は、運動麻痺の重症度と負の相関を示すことを確認し、麻痺による肘や肩の関節可動域の低下と体幹による代償運動に着目することで、片麻痺患者の運動障害レベルを評価できる可能性を示唆した。なお、本動作解析システムで取得した筋電、角度等のデータは国立大学法人東京工業大学：小池康晴に提供し、シナジー解析に資した。また、動作解析システム構築に関する成果を第 9 回国際リハビリテーション医学会（Berlin, 2015. 6. 19-6. 23）にてポスター発表し、海外研究者との議論を行った。

3) 上肢 BMI ロボットシステムプロトタイプを用いたパイロット臨床試験

BMI 肩挙上訓練のために ATR と共同開発している上肢外骨格ロボットプロトタイプについては、安全性、有効性の検討を実施した。具体的にはまず、学校法人慶應義塾が臨床運動学的視点から関節角度や運動速度の最大値を設定し、最大値以上の出力を無効化するためのロボットハードウェア機構、ソフトウェア機構の設計を株式会社国際電気通信基礎技術研究所：森本淳と国立大学法人東京工業大学：小池康晴に依頼した。株式会社国際電気通信基礎技術研究所：森本淳では国立大学法人東京工業大学：小池康晴との協議を経て、ロボット関節部にハードウェア的可動制限機構を取り入れたほか、ソフトウェアプログラムに関節角度や速度を随時モニタリングして緊急遮断信号が送出される Fail Safe 機構を導入した。また、被験者と実験者の手元に非常停止ボタンを設置して、ロボット電源が物理的に遮断される機構を導入した。以上のシステムをシステム開発拠点である理工学部キャンパスにおいて健常成人 5 名で試験運用し、脳波によるロボット駆動が安全に実施でき、肩挙上アシスト動作も当初設計通り有効におこなえることを確認した。これを受けて、臨床研究の実施場所である医学部キャンパスへ上肢外骨格ロボットプロトタイプを移設し、パイロット臨床試験を実施した。具体的には、脳卒中片麻痺患者 5 名を対象に、脳波 BMI 肩挙上アシスト訓練の単回介入を実施し、医師と療法士の監督の下で疼痛や不随意運動の管理をおこなって、安全性と可動域訓練としての有効性の確認を完了した。また、新しく導入した筋電図・誘発筋電図検査装置を用いて、三角筋前部、中部、後部、僧帽筋の表面筋活動を分析し、肩挙上時の振幅変調量を Modulation Depth、主動筋・拮抗筋の相反的活動性を co-contraction index として評価する系を構築した。BMI 単回介入では co-contraction index に改善傾向が見られたことから、複数日介入による治療効果の POC 取得に利用できる指標であることが見込まれた。また、頭蓋下部への刺激到達度の高いダブルコーン型経頭蓋磁気刺激コイルを新しく導入し、一次運動野肩支配領域をパルス刺激して皮質脊髓路の興奮性を評価したところ、運動企図時に正しく皮質脊髓路の活性化を伴うことを認め、BMI 肩挙上アシスト訓練の生理学的妥当性が示された。超軽量 EEG ヘッドセットは別途実装を完了し、頭部安定性に障害のある脳卒中患者の場合には適宜切り替えて利用する環境を整備した。なお、超軽量 EEG ヘッドセットはアンプの充電性能の観点から訓練時間に制限があるため、頭部安定性が問題無い場合には従来型のヘッドセットを利用することとし、両ヘッドセットを適切に使い分けることで多様な病態に対して網羅的に対応した。

4) BMI リハ介入による脳構造可塑性・機能可塑性研究基盤の確立

BMI リハ介入による脳の機能・構造変化の定量評価するための脳構造・脳機能可塑性研究基盤の確立については、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター：花川隆の技術協力の

下で灰白質構造評価を安定的に行うための T1 強調画像撮影枚数とその事後解析パイプラインの検討をおこない、撮影パラメータと事後解析パラメータを確定した。確定した方法論は、臨床研究拠点である済生会神奈川県病院と東京都リハビリテーション病院にデポジットし、BMI 臨床介入時の測定として運用を開始した。現在までに、脳構造可塑性研究としては、脳卒中片麻痺患者 30 名 (BMI リハビリ訓練対象群 15 名、対照群 (偽 BMI 群または通常リハ群) のデータを集積し、視床および体性感覚連合野において体積増加が生じる可能性を見出した。また、脳機能可塑性研究としては、脳卒中片麻痺患者 15 名のデータを集積し、損傷半球における体性感覚運動野内の機能的活動性が増加する可能性を見出した。麻痺筋からの随意筋電図の誘導に成功した患者においては、筋電図と対側体性感覚運動野近傍から誘導した脳波との間に 15-30Hz 帯域で統計的有意なコヒーレンスを認め、皮質脊髄路による筋収縮の回復が示唆された。

② 歩行機能回復プロジェクトのための臨床研究プラットフォームの構築

1) 歩行関連バイオマーカーによるロボット駆動制御実験 (株式会社国際電気通信基礎技術研究所: 森本淳、国立大学法人東京工業大学: 小池康晴と連携)

健常者 10 名で測定された脳波から下肢筋電図の推定実験を行い、脳波バイオマーカーと筋電図を双方向性に検証した結果、歩行開始タイミングを同定するためのバイオマーカーとして、脳波が利用可能であること、関節角度など脳波以外のバイオマーカーが利用できる可能性を確認した。

2) 外骨格ロボット装着実験 (株式会社国際電気通信基礎技術研究所: 森本淳と連携)

脳卒中患者 2 名において、外骨格ロボットの装着実験を行い、安全性を検証した。平成 26 年度の装着の負担、安全性を検証した。2 名とも有害事象はなく、また、30 分以内での装着が可能であり、外骨格ロボットの安全性が確認された。

3) 臨床用下肢外骨格ロボットとバイオマーカーによる駆動制御アルゴリズムを統合した BMI

下肢ロボットシステムの脳卒中患者への適応実験 (株式会社国際電気通信基礎技術研究所: 森本淳、国立大学法人東京工業大学: 小池康晴と連携)

新基盤導入などの改良により、80%の省配線化を実現し、また、省配線化により 5%以上の軽量化を実現した。上半身の傾きを検知し、垂直を保つ制御システムを備えた外骨格ロボットを脳卒中患者 2 名に適応し、安全性を確認した。

4) 脊髄・末梢神経刺激による歩行パターン生成用神経回路賦活法の脳卒中患者への応用

これまでに開発した脊髄・末梢神経刺激による歩行パターン生成回路賦活法を脳卒中患者に応用し、神経生理学的効果からの検証を完了した。平成 27 年度の業務達成目標は、脳卒中患者 5 名を対象とした適応試験であったが、目標を上回る 8 名において効果検証ができたことで、歩行パターン生成回路賦活法が歩行に関連した脊髄反射機能を賦活できる有効な手法であることを確認することができた。

⑨プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密にしつつ円滑に運営していくため、平成 27 年度中にグ

ループ全体のプロジェクトミーティングを3回開催した。また、個々の業務課題ごとの担当研究者間ミーティングをそれぞれ月1回以上の頻度で、随時必要に応じて開催した。さらに、メール、クラウドを活用した研究者間の日常的な情報交換を行った。BMI技術分科会、成果報告会の場で、PS、POから得たフィードバックを研究の遂行に活かすとともに、BMI技術参画機関間、研究者間の情報交換を行った。また、研究成果を社会に広く発信するためにメディア等の取材に積極的に協力し(3件)、今後の患者リクルート等に資した。

加えて、BMI技術全体として、各グループ代表研究者との密な情報交換の実施、BMI技術分科会の開催を通して進捗状況を把握するとともに、PS、POの助言を仰ぎながら、1)全体の中での個別研究の位置付け、2)生命倫理上の問題、3)実用化の道筋、4)基礎研究の位置付けの4つの問題点を抽出し、必要な対応を行った。