

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10733

研究課題名(和文) 脳卒中片麻痺上肢痙縮に対するボツリヌス療法と中枢性電気刺激の併用療法に関する研究

研究課題名(英文) Adaptation and feasibility of the botulinum toxin therapy with transcranial direct current stimulation for upper limb spasticity of stroke patients

研究代表者

佐伯 覚 (Saeki, Satoru)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：20269070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳卒中片麻痺上肢痙縮に対するボツリヌス療法(BoNTA)の効果増強や効果延長が得られるリハビリ治療を同定することを目的に、BoNTA治療後の脳卒中患者を対象に経頭蓋直流電気刺激(tDCS)治療群とSham(偽刺激)治療群の2群に振り分けた無作為化臨床試験を実施し、痙縮抑制効果増強および効果持続延長を治療条件の違いによって比較し、本併用療法が上記効果に及ぼす影響を短期的および長期的に検討した。tDCS群で痙縮抑制効果の効果増強や期間延長がみられる例があるものの、症例によって異なる傾向を示し、個体差が大きく関与している可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳卒中片麻痺上肢痙縮に対するボツリヌス療法(BoNTA)と経頭蓋直流電気刺激の効果増強や効果延長などの併用効果がみられる例も確認されたことから、BoNTA追加施注までの期間を延長することが可能となり、対象患者の身体的負担ならびに医療費の軽減が期待される。また、先進的リハビリの発展の一助につながる。

研究成果の概要(英文)：Botulinum neurotoxin (BoNT) injection is effective for reducing spasticity, but the duration of effectiveness is limited for only 3 months, therefore multiple injections are necessary over the long term. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a potentially novel strategy for reducing post-stroke spasticity, and tDCS might prolong the duration of reducing spasticity by BoNT therapy. The purpose of this study was to examine problems with adaptation and feasibility for the BoNT therapy with anodal tDCS for upper limb spasticity of stroke patients as a preliminary study. A single-blind, randomized sham (placebo)-controlled pretest/posttest study was conducted for stroke patients. This study was completed without the need for stopping per medical monitor. No adverse effects were seen during the intervention. Based on the results of this study, BoNT and tDCS appear to be safe, feasible, and well tolerated in stroke patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：非侵襲的大脳刺激 ボツリヌス毒素療法 脳卒中 リハビリテーション

## 1. 研究開始当初の背景

脳卒中片麻痺上肢痙縮に対するボツリヌス療法 (BoNTA) は、脳卒中治療ガイドライン 2021 では、推奨レベルグレード A としてエビデンスが確立され、日常診療で積極的に実施されている。しかし、診療報酬では 1 回当たりの施注上限量が設定され、現量では効果不十分な症例が多い。効果持続期間も 3~6 か月と短く、効果減弱すれば追加施注が必要である。また、薬価が高額であること、頻回な施注に伴う抗体産生が日常診療では問題となっており、いかに施注効果を持続延長させるか、末梢性に経皮的電気刺激 (TENS) を含めリハビリ併用による効果増強や効果持続の延長が検討されているが、十分なエビデンスは得られていない (Demetrios M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013)。

近年、脳卒中片麻痺上肢に対して、中枢性電気刺激である経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) により脳の興奮性を変化させることで麻痺などの運動機能の回復を図る試みが実施されている。上肢痙縮に対する tDCS の効果については、無作為化臨床試験も 5 件にとどまっており、短期及び長期効果に関する検討は不十分とされている (Elsner B, et al, J Rehabil Med, 2016)。しかし、申請者は、脳卒中片麻痺上肢に対する tDCS と上肢ロボット訓練の併用療法の有効性を明らかとし、そのメカニズム、ならびに、tDCS と他のリハビリ訓練併用療法の発展性を確認した (Ochi M, Saeki S, et al, J Rehabil Med, 2013)。特に片麻痺手指の痙縮抑制効果があること、また、効果持続が 2 か月程度に及ぶことを確認した。また、tDCS 併用療法では、著効例と非著効例が観察され、この個体差は、運動麻痺の改善にも影響するとされる脳由来栄養因子 (BDNF) の分泌低下をもたらす遺伝子多型に由来していることが指摘されている (Cheeran B, et al, J Physiol, 2008)。現在、tDCS に関する研究は進歩が著しい。このような状況から、BoNTA の効果を高め、その効果を持続させる有用な方法を新たに開発・同定することが急務となっており、上記 tDCS を併用することが有力と考えられている。

## 2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では脳卒中片麻痺上肢痙縮に対する BoNTA と中枢性電気刺激 (tDCS) の併用療法を臨床応用へ展開するための基盤となる研究を行う。研究期間内に以下のことを明らかとする。すなわち、片麻痺上肢痙縮に対する BoNTA 後の tDCS 併用療法の治療効果を明らかとする。

## 3. 研究の方法

慢性期脳卒中患者を無作為に tDCS 治療群、Sham 治療群の 2 群に振り分け、片麻痺上肢痙縮に対する BoNTA 治療後、3 週間にわたる計 15 セッションの片麻痺上肢に対する治療介入を実施する。治療条件の違いによる効果を前後比較で検討し、併用療法が治療効果に及ぼす影響を短期的および長期的に評価する。

片麻痺上肢障害を有する脳卒中患者で次の選択基準を満足する者とする： 初回発症の脳卒中で発症 6 か月以上、片麻痺上肢痙縮は、modified Ashworth scale (MAS) 2 以上で BoNTA の適応がある、BoNTA の禁忌事項に当てはまらない、重度の認知障害がない、痙攣発作の既往がない、頭蓋内にクリップなどの金属植込みがない、訓練実施に支障となる合併症がない。対象者を無作為に tDCS 治療と Sham 治療群の 2 群に割り付ける。

BoNTA は、下記臨床的評価 (OW) を含む理学的所見に基づき、施注筋及び施注量を設定し (上限 240 単位) 超音波装置および神経電気刺激装置 (または筋電図) ガイド下に確実に標的筋を識別して実施する。1 W 後より 1 日 1 セッション 40 分の治療介入を 3 週間実施する。tDCS 治療群には障害大脳半球運動野 M1 に陽極を、反対側眼窩上縁に陰極を設置する。治療時間内に、片麻痺上肢のストレッチや関節可動域訓練は通常通り実施する。Sham 刺激群にも同様に電極設置を行うが、偽刺激を実施し、その他の訓練は tDCS 治療群と同様に行う。両群とも、1 日 1 セッション、週 5 日、3 週間にわたって計 15 セッションを入院または外来通院として実施する。既に実施している他のリハビリ治療は原則変更しない。

評価項目は片麻痺上肢に関する評価として、Fugl-Meyer Scale、MAS、関節可動域、Box and Block test、Motor Activity Log、Wolf Motor Function Test、Functional Independence Measure を行う。図 2 に示すように、BoNTA 治療前初回評価 (OW)、tDCS・Sham 治療前 (1 W)、治療介入終了後 (4 W)、その後は初回評価後 8 週、16 週、32 週および 52 週後に実施する。

統計解析は単変量および多変量解析法を用いて、治療条件の違いによる効果を前後比較で検討し、併用療法が治療効果に及ぼす影響を評価した。

## 4. 研究成果

脳出血 7 名、脳梗塞 5 名の計 12 名を対象とした（平均年齢  $59.0 \pm 8.3$  歳；男性 8 名、女性 4 名）。麻痺側 Brunnstrom stage は上肢平均  $3.0 \pm 0.9$ 、手指平均  $2.3 \pm 0.5$  であった。麻痺側上肢痙縮に対する BTX 使用量は平均  $176.3 \pm 66.0$  単位であった。

BoNTA + tDCS 群 6 名、BoNTA + Sham 群 6 名が無作為に割り付けられ、各条件の介入をプロトコール通り実施した。

今回の主要評価項目である麻痺側上肢の MAS の変化を図 1 ~ 9 に示す。

麻痺側肘関節屈曲 MAS（図 1）手関節屈曲 MAS（図 4）手指屈曲 MAS（図 7）は、それぞれ BTX 後 4 週まで低下し、その後徐々に前値へ戻っている。

BoNTA + tDCS 群の手関節屈曲 MAS（図 5）及び手指屈曲 MAS（図 8）では、BoNTA + Sham 群（図 6）（図 9）に比べ、BoNTA 後 4 週まで痙縮の低下がより大きく、その後の前値への戻りが緩徐であった。

以上のことから、BoNTA に tDCS を併用することで痙縮の低下を増強する効果があることが示唆された。今後、BDNF などの生化学的要因との関連を検討してゆく予定である。

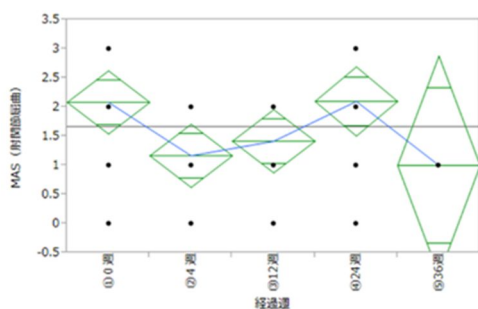


図 1 . MAS（肘関節屈曲）の変化 (n=12)

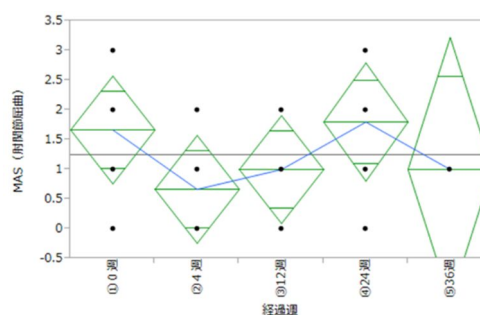


図 2 . MAS（肘関節屈曲）の変化  
BoNTA + tDCS 群 (n=6)

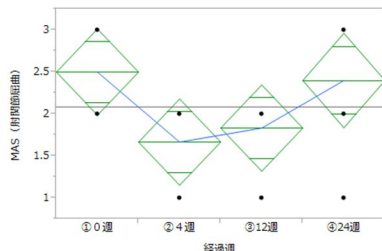


図 3 . MAS（肘関節屈曲）の変化  
BoNTA + Sham 群 (n=6)

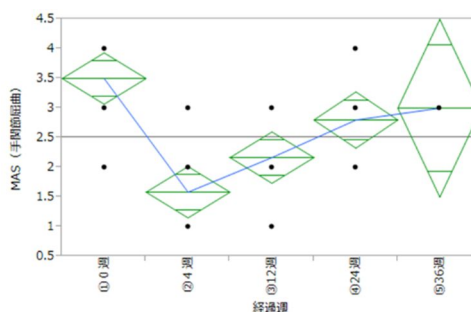


図 4 . MAS（手関節屈曲）の変化 (n=12)

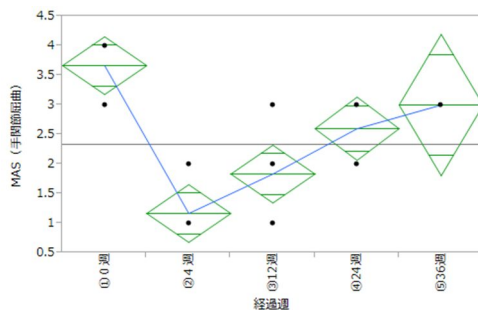


図 5 . MAS（手関節屈曲）の変化  
BoNTA + tDCS 群 (n=6)

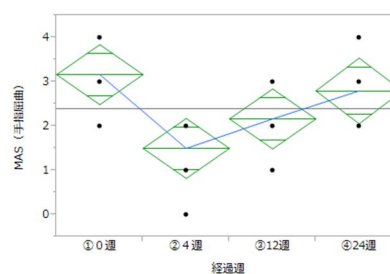


図 6 . MAS（手関節屈曲）の変化  
BoNTA + Sham 群 (n=6)

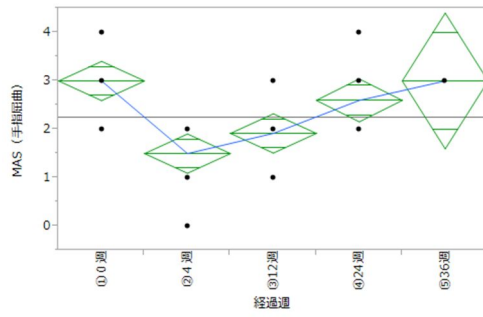


図 7 . MAS (手指屈曲) の変化 (n=12)

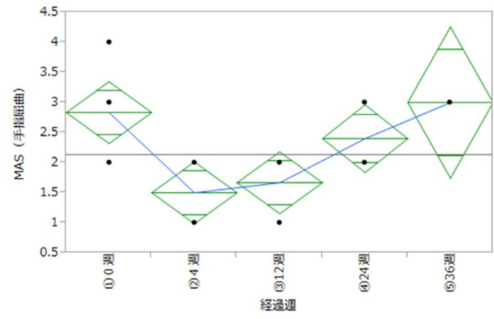


図 8 . MAS (手指屈曲) の変化  
BoNTA + t DCS 群 (n=6)

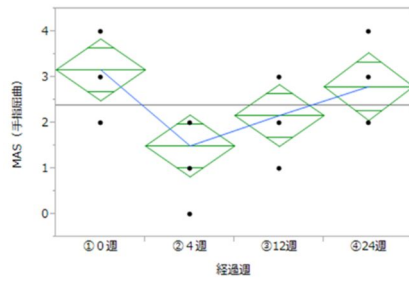


図 9 . MAS (手指屈曲) の変化  
BoNTA + t DCS 群 (n=6)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 徳永 美月, 蜂須賀 明子, 松嶋 康之, 佐伯 寛	4. 巻 7
2. 論文標題 処方エキスパートへの道 インコボツリヌストキシンA製剤の使い方	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Loco Cure	6. 最初と最後の頁 151-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 蜂須賀 明子, 松嶋 康之, 佐伯 寛	4. 巻 236
2. 論文標題 脳卒中患者の痙縮への対応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MEDICAL REHABILITATION	6. 最初と最後の頁 67-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉本 香苗, 伊藤 英明, 佐伯 寛	4. 巻 236
2. 論文標題 脳卒中片麻痺上肢に対する経頭蓋直流電気刺激法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MEDICAL REHABILITATION	6. 最初と最後の頁 126-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤 英明, 佐伯 寛	4. 巻 41
2. 論文標題 脳卒中片麻痺上肢に対する経頭蓋直流電気刺激治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳卒中	6. 最初と最後の頁 523-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masakado Y, Abo M, Kondo K, Saeki S, Saitoh E, Dekundy A, Hanschmann A, Kaji R, J-PURE Study Group.	4. 巻 267
2. 論文標題 Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in post stroke upper limb spasticity in Japanese subjects: results from randomized, double blind, placebo controlled study (J-PURE)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-020-09777-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計13件(うち招待講演 4件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堀 諒子, 松嶋 康之, 杉本 香苗, 二宮 正樹, 蜂須賀 明子, 伊藤 英明, 佐伯 覚
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激法を併用したリハビリテーション治療で上肢機能が改善したポストポリオ症候群の一症例
3. 学会等名 第49回日本リハビリテーション医学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐伯 覚
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激のリハビリテーション治療における活用
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本 香苗, 蜂須賀 明子, 加藤 徳明, 松嶋 康之, 佐伯 覚
2. 発表標題 脳卒中下肢痙縮に対するボツリヌス治療における短下肢装具の検討
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐伯 寛, 蜂須賀 明子
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激の臨床活用
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二宮 正樹, 井上 董, 森山 利幸, 杉本 香苗, 蜂須賀 明子, 伊藤 英明, 加藤 徳明, 越智 光宏, 松嶋 康之, 佐伯 寛
2. 発表標題 脳卒中片麻痺上肢痙縮に対するボツリヌス療法と tDCS の併用療法に関する研究 (第 1 報)
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐伯 寛, 杉本 香苗, 二宮 正樹, 蜂須賀 明子, 伊藤 英明, 加藤 徳明, 越智 光宏, 松嶋 康之
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激のリハビリテーション治療への応用
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永美月, 森山利幸, 手嶋美帆, 杉本香苗, 蜂須賀明子, 白石純一郎, 伊藤英明, 加藤徳明, 越智光宏, 松嶋康之, 佐伯 寛
2. 発表標題 片麻痺上肢に対する中枢性及び末梢性電気刺激併用療法の最適化に関する研究-第1報
3. 学会等名 第56回 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森山利幸, 徳永美月, 手嶋美帆, 杉本香苗, 蜂須賀明子, 白石純一郎, 伊藤英明, 加藤徳明, 越智光宏, 松嶋康之, 佐伯 覚
2. 発表標題 片麻痺上肢に対する中枢性及び末梢性電気刺激併用療法の最適化に関する研究-第2報
3. 学会等名 第56回 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Itoh, Yasuyuki Matsushima, Satoru Saeki
2. 発表標題 A-Randomized-controlled trial of central and peripheral simulations electrical stimulations in patients with subacute stroke
3. 学会等名 13th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine(ISPRM)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松元章泰, 白山義洋, 濱田学, 中津留正, 加藤徳明, 伊藤英明, 佐伯覚
2. 発表標題 慢性期脳卒中片麻痺に対する経頭蓋直流電気刺激を併用した上肢集中訓練の重症度別の効果
3. 学会等名 第3回 日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯 覚
2. 発表標題 脳卒中リハビリテーションにおける経頭蓋直流電気刺激の臨床応用
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 佐伯 覚
2. 発表標題 径頭蓋直流電気刺激を用いたリハビリテーション治療
3. 学会等名 第2回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤英明、二宮正樹、杉本香苗、久賀えみか、越智光宏、松嶋康之、佐伯 覚
2. 発表標題 亜急性期脳卒中片麻痺上肢に対する中枢性及び末梢性電気刺激併用療法の効果
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐伯覚	4. 発行年 2019年
2. 出版社 全日本病院出版協会	5. 総ページ数 182
3. 書名 脳卒中リハビリテーションupdate	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松嶋 康之  (MATSUSHIMA Yasuyuki)  (10412660)	産業医科大学・医学部・准教授   (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 英明  (ITOH Hideaki)  (30609201)	産業医科大学・医学部・講師    (37116)	
研究分担者	白石 純一郎  (SHIRAIISHI Junichiro)  (20525430)	産業医科大学・医学部・非常勤医師    (37116)	
研究分担者	蜂須賀 明子  (HACHISUKA Akiko)  (90646936)	産業医科大学・医学部・助教    (37116)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関