

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10769

研究課題名（和文）運動失調に対する新たな評価法およびアプローチの開発と効果の検証

研究課題名（英文）Development of a new assessment method and approach for ataxia and evaluation of its effectiveness

研究代表者

竹林 崇（Takebayashi, Takashi）

大阪公立大学・大学院リハビリテーション学研究科 ・教授

研究者番号：90780510

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）：本研究は、脳卒中後の上肢運動障害に付帯して発生する感覚性運動失調について、先行研究で効果が示されている振動刺激とConstraint-induced movement therapy（CI療法）を併用した新たなプログラムを開発・効果検討することを目的とした。新たな併用療法と従来のCI療法における多施設探索的ランダム化並行群間比較試験では、運動失調を伴う脳卒中後上肢麻痺を有する対象者において、両群間の上肢のパフォーマンスの変化に有意な差はなかったが、効果量における検討では振動刺激とCI療法の併用療法の方が大きな変化を示していた。よって、新たな併用療法は臨床的な意味がある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、プロトコルを精査し、より介入期間を長期に設定した上で、さらに大規模な比較試験を行う必要はあるが、本研究によって開発された振動刺激とCI療法の併用による新たな上肢アプローチは、脳卒中後に運動失調を伴う上肢運動障害の改善を促すことが期待できる。脳卒中後に生じる運動失調を伴う上肢の運動障害に対する明確な効果を示したアプローチは現状存在せず、今後この新たな併用療法が臨床における選択肢の一つになる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop and evaluate the efficacy of a new program combining vibration prick and constraint-induced movement therapy (CI therapy), which has been shown to be effective in previous studies, for sensory ataxia that occurs incidentally to upper limb motor impairment after stroke. In a multicenter, exploratory, randomized, parallel-group, multicenter study of the new combination therapy and conventional CI therapy, there was no significant difference in change in upper extremity performance between the two groups in subjects with post-stroke upper extremity paralysis with ataxia, but the combined vibration stimulation and CI therapy showed greater change in effect size. However, the combined use of vibration stimulation and CI showed a greater change in effect size. Thus, the results suggest that the new combination therapy may have clinical implications.

研究分野：脳卒中

キーワード：運動失調

1. 研究開始当初の背景

脳卒中後に生じる上肢の運動失調症に対して、従来のリハビリテーションでは、PRENKEL 体操・重錘負荷・弾性包帯緊縛練習・振動刺激療法・装具療法などが挙げられている(里宇, 1994)。Mogan ら(1975)や高橋ら(1977)らは、重錘負荷や弾性包帯緊縛練習、振動刺激といった手法は、四肢の拮抗筋間の筋張力を増加させる(Holems G, et al. 1939)とともに、運動繊維の投射の増加により、筋紡錘からの求心性投射を増加させ、中枢への固有感覚を増加させる(眞野, 1989)といったメカニズムを調査し、有用性を報告している。しかし、これらの方法について、実際の患者を対象とした疫学的な比較研究を実施した研究はほとんど見当たらない。これは運動失調を客観的かつ正確に評価することができる検査の不備とリハビリテーションにおける疫学的な手法(無作為化比較試験)による実証作業の不足からなるものであった。

次に、新たな運動失調に対するアプローチの開発と検証に取り組む。American Heart Association のガイドライン(Winstein CJ, 2015)では、運動失調に対し課題指向型アプローチ時の実施を推奨している(臨床試験が少なく、エビデンスの分類やレベルは公表されていない)。さらに、一方、Richards ら(2008)は、3名の運動失調を有する患者へ課題指向型アプローチである Constraint-induced movement therapy (CI 療法)が運動失調に良好な効果を認めたと報告している。近年、我々は上記にあげた振動刺激を実施した後に CI 療法を行う併用療法を開発し、複数のシングルシステムデザインの研究において、良好な結果を認めている(有時ら, 2018)。また、上記の併用療法について、運動失調は感覚障害や感覚情報をフィードバック情報として運動学習に利用する小脳障害において、生じることから、振動刺激が感覚運動野神経活動を高める(Naito E, et al. 2002)ことにより、練習中に入力される感覚情報が修飾され、運動学習がより効率的に進むことを推察している。これに加え、他の要素としては、100Hz 周辺の振動刺激による運動錯覚が学習に良影響を与える可能性(Naito E, et al. 1999, Albert F, et al. 2006; Yaguchi H, et al; 2010)がある。さらに、振動刺激実施後、健常人の末梢の筋繊維に緊張性振動反射を誘発に伴う H 波の振幅が増大し、筋張力が促進されることにより、四肢末梢の拮抗筋間の筋張力を増加し、運動失調を低下させる可能性も考えられた。

今回、回復期リハビリテーション病院において、この手法の開発と疫学的手法(無作為化比較試験)による実証が進めば、誰もが同じ効果を提供できる振動刺激と既にシステム化された CI 療法により、乏しかった運動失調に対するアプローチがシステムティックに拡充されることとなる。これにより、回復期の運動失調に対する Evidence based Medicine の質を飛躍的に向上することができる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1)振動刺激に対応する失調症状を有する対象者の特定に関する調査、2)上記で示した自験例(シングルシステムデザイン)で効果を確認している振動刺激と上肢機能練習(Constraint-induced movement therapy: CI 療法)を併用した新たな治療を、疫学的手法(無作為化比較試験)で検証することである。

3. 研究の方法

1) 振動刺激に対応する失調症状を有する対象者の特定に関する調査

2018年6月より、振動刺激に対応する失調症状を有する対象者を特製することを目的に脳卒中および脳出血後に自発運動があり、かつ失調症状を有する対象者を前向きにスクリーニングした。その際、有時らのプロトコルに従い、2分間の90-100Hzの振動刺激を実施し、その前後で運動失調を測定する Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)を測定した上で、Trouillas らが示す臨床意味のある最小変化量である 1.1 点を超える変化があった対象者の損傷領域を調査することとした。

2) 振動刺激と CI 療法の併用療法の効果を検討するための臨床試験

脳卒中後の感覚性運動失調を生じた対象者を対象として、振動刺激と CI 療法を併用した場合と、CI 療法のみを行った場合の感覚性運動失調への効果を比較する。研究デザインは多施設共同前向き探索的なランダム化並行群間比較試験(3施設において実施した)として実施した。回復期リハビリテーション病院に入院する脳卒中を有する対象者とした。

対象者の選択基準として、本研究への参加について本人から同意が得られた対象者、20歳以上、80歳未満の対象者(同意時)、脳卒中で上肢片麻痺および運動失調を有する対象者、回復期リハビリテーション病棟に入院中の対象者、麻痺側の FMA の上肢項目が 47 点以上の軽度上肢片麻痺の対象者、とした。

次に、除外基準として、小脳出血/梗塞の脳卒中の対象者、他の神経疾患を合併す

る対象者， バランス障害， 歩行障害の顕著な対象者， 重篤な心疾患， 肝疾患， 腎疾患を有する対象者， スクリーニングで確認できる重篤な失語症または高次脳機能障害を合併する対象者， 上肢に極度の痛みを有する対象者， 認知機能が Mini-mental state examination にて 24 点以下の対象者， 悪性腫瘍を合併する対象者， 意思決定が明確にできない対象者， 終末期の対象者またはコントロールされていない重篤な疾患を併存している対象者， その他， 本研究の対象として， 当該研究における協力医療機関内の担当作業療法士が不適当と判断した対象者， とした。

振動刺激と CI 療法を実施する群（振動 CI 療法）と CI 療法のみを実施する群（CI 療法群）に最小化法（最小化法の割り付け因子は， 年齢， 研究実施施設とした）を用いて， ランダムに割り付けし， 対象者や医療者に対しては， 介入方法を盲検化せず， 評価者には盲検化を施す， Prospective randomized open blinded end-point study（PROBE 法）にて実施した。

有効性の主要評価項目は， Bocks and Block Test（BBT）とし， 有効性の副次評価項目として， Motor Activity Log（MAL）-14 の Amount of use（AOU）と Quality of Movement（QOM）， Fugl-Meyer Assessment（FMA）の上肢項目の構成要素， SARA， 母指探し検査， 上肢運動麻痺の加速度計による活動量（共同研究者である東京工科大学コンピュータサイエンス学部松下総一郎教授が開発したリストバンド型加速度系を被験者の手首に装着させ， BBT 実施時の揺れを検知し， 失調症状の定量化目的に測定した， Stroke Impact Scale， 訓練状況， とした。

なお， 効果の解析については， 主要・副次評価項目に対して， 全て一般線形化混合モデルによる分析を実施した。また， 運動失調の程度と， 活動量系の値については， ピアソンの相関係数を用いて， 検討を行うこととした。なお， 本研究の統計分析における危険率は 0.05 とした。

4. 研究成果

1) 振動刺激に対応する失調症状を有する対象者の特定に関する調査

2018 年の 6 月から 2019 年の 3 月までの期間に， 1 施設の回復期リハビリテーション病院において， 脳卒中を発症した 108 名を対象に実施した。

そのうち SARA で評価できる失調症状を有する対象者が 43 名であり， 振動刺激実施後に SARA の臨床的意味のある最小変化量を超える失調症状の変化を示した対象者が 21 名であった。対象者の病巣としては， 脳幹の損傷が 8 名， 内包後脚を含む視床内側および外側の損傷 10 名， 視床外側から頭皮質の間の領域の損傷 3 名であった。

脳幹においても小脳脚を含む損傷や， 小脳の単独損傷で生じた運動失調については， 振動刺激による運動失調の軽減は全く見られなかった。これらから， 研究 2) の多施設共同探索的ランダム化比較試験においては， 小脳の損傷に関連して生じる運動失調を有する対象者を除外することが考えられた。

2) 振動刺激と CI 療法の併用療法の効果を検討するためのランダム臨床試験

最終的には， 21 例の症例を集積したものの， 開始後に 2 名が脱落したため， 19 名が解析対象となった（図 1）。一般線形混合モデルによる分析の結果， 主要評価項目である BBT については， 振動 CI 療法群の変化は 40.1 ± 10.4 から 51.2 ± 11.1 であり， CI 療法群の変化は， 37.1 ± 12.0 から 46.0 ± 10.8 であったものの， 1-3 日目， 4-7 日目の推移において， 有意な群間差は見当たらなかった。

ただし， 効果量の検討においては， 振動 CI 療法群において 1.07（効果量大）で， CI 療法群において 0.74（効果量中）であり， 振動 CI 療法群の方がより大きな変化を示した可能性があると思われた。

副次評価項目においても， 同様に 1-3 日目および 4-7 日目の推移において， 有意な群間差は認めなかった。ただし， FMA の上肢項目（振動 CI 療法群 0.55[効果量中]， CI 療法群 0.11[効果量小]）， MAL の AOU（振動 CI 療法 0.5[効果量中]， CI 療法 0.4[効果量小]）についても主要評価項目と同様に振動 CI 療法群の方が CI 療法群に比べて効果量においては上回った。ただし， SARA（振動 CI 療法 -0.5[効果量中]， CI 療法 -0.8[効果量大]）については， CI 療法群の方が振動 CI 療法群に比べ効果量において上回った。なお， これらの結果は今後 Asia Pacific Occupational Therapy Conference で発表後， 論文化する予定である。

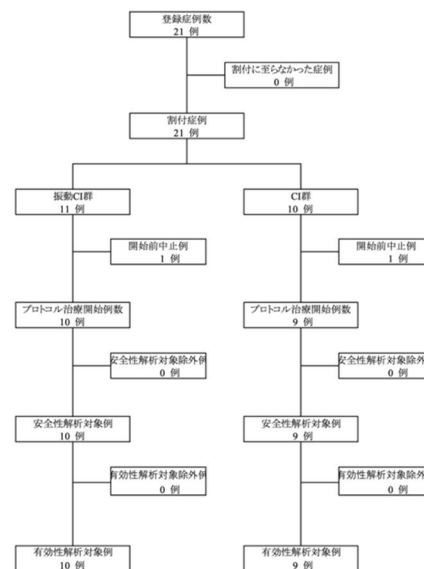


図 1. 多施設共同前向き探索的ランダム化並行群間比較試験の解析対象例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sota Nabeoka, Ayuki Sunako, Mamako Honda, Miu Okamoto, Naoya Anmoto, Chinaru Kajimoto, Shouhei Hori, Takashi Takebayashi
2. 発表標題 Does Vibration Stimulation Affect Upper Limb Motor Impairment Following Stroke?
3. 学会等名 Asia Pacific Occupational Therapy Conference (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔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	松下 宗一郎 (Matsushita Soichiro) (80339209)	東京工科大学・コンピュータサイエンス学部・教授 (32692)	
研究分担者	友利 幸之介 (Kounosuke Tomori) (90381681)	東京工科大学・医療保健学部・教授 (32692)	

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
---------	---------