

令和 4 年 8 月 26 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19930

研究課題名(和文) 上肢機能障害に対するボツリヌス治療後の上肢ロボット訓練と修正版CI療法の効果

研究課題名(英文) Effects of modified constraint-induced movement therapy and robotic therapy after botulinum toxin therapy for upper limb dysfunction

研究代表者

内山 侑紀(Uchiyama, Yuki)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50725992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：上肢痙縮を並存する重度の上肢麻痺患者に対し、ボツリヌス治療により上肢痙縮を軽減し、その後上肢リハビリテーション支援ロボットを併用した修正版CI療法を実施することで、麻痺側上肢の機能や活動のみならず、日常生活における参加(上肢の使用頻度)が改善することを示した。課題指向型訓練のみならず、獲得した上肢機能の日常生活への汎化を促すTransfer packageが重要であったと考えられる。上肢痙縮を並存する慢性期脳卒中患者はその上肢活動が制限され学習性不使用が進行していると考えられるため、ボツリヌス治療のみならず、上肢リハビリテーション支援ロボットに加えてCI療法を併用することが有用と示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のように上肢痙縮を併存する重度の上肢麻痺に対してボツリヌス治療や上肢リハビリテーション支援ロボットを用いた訓練、修正版CI療法など多角的に治療を行なって上肢機能の改善や麻痺手の使用頻度が向上した報告は他にはない。本研究を基盤として、その他の新たな治療との併用により、さらに効果的な上肢麻痺治療の選択肢が今後増えることが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study showed that modified constraint-induced movement therapy and robotic therapy for upper limb dysfunction after botulinum therapy to reduce upper limb spasticity improved not only the function and activity of the paralyzed upper limb but also participation in daily life (frequency of upper limb use) in a patient with severe upper limb paresis with spasticity. The implementation of a transfer package that encouraged generalization of the acquired upper limb functions to daily life as well as task-oriented training was considered to be important. The combination of constraint-induced movement therapy in addition to botulinum therapy and robotic therapy was suggested to be useful for chronic stroke patients with upper limb spasticity, since their upper limb activities are considered to be limited and learned non-use is progressing.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：上肢麻痺 上肢機能障害 ボツリヌス治療 脳卒中 ロボット CI療法 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

CI 療法 (Constraint-induced movement therapy) は、慢性期脳卒中患者の上肢麻痺治療として、世界的にも多数のエビデンスが蓄積されている治療法であり、長期的な改善には麻痺手の使用頻度の向上が重要であることが示されている¹⁾。CI 療法はその適応基準により、重度の上肢麻痺では適応とならないため、重度の上肢麻痺に対しては神経筋促通術を併用した報告²⁾ や、上肢痙縮に対するボツリヌス治療後に CI 療法を実施した報告³⁾ など、より重度の上肢麻痺にも CI 療法を適応することで上肢機能と実生活における麻痺手の使用頻度の改善が得られることが示唆されている。

一方、近年では上肢リハビリテーション支援ロボット (上肢ロボット) を用いた脳卒中回復期患者を対象とした多施設無作為比較試験において、集中訓練に上肢ロボット訓練を追加すると、近位部の上肢機能の改善が得られ、軽度より重度の上肢麻痺に対しより効果的であることが示され⁴⁾、より重度の上肢麻痺に対しても上肢ロボットが治療の選択肢として一般的になりつつある。

そこで我々は CI 療法の適応基準を満たさない、上肢痙縮を並存した重度の上肢麻痺を呈する慢性期脳卒中患者を対象に、ボツリヌス治療を併用することで上肢痙縮を軽減し、さらに上肢ロボット訓練と修正版 CI 療法⁵⁾ を組み合わせることで上肢機能を改善する治療法を開発してきた⁶⁾。

2. 研究の目的

慢性期脳卒中患者の上肢痙縮を並存する重度の上肢麻痺に対し、ボツリヌス治療後に上肢ロボット訓練 + 修正版 CI 療法を実施し、その効果を検証する。修正版 CI 療法においては上肢機能を日常生活動作へ転移するための行動戦略 (Transfer Package) により改善した上肢機能を日常生活へ汎化することで、上肢痙縮を並存する重度の上肢麻痺に対して、長期的に上肢機能を改善する治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

1) 対象者：上肢痙縮を並存した慢性期脳卒中片麻痺患者

2) 採択基準

< 適格基準 >

. 年齢：20 歳以上

. 中等度以上の上肢痙縮 (肩関節・肘関節・手関節・手指関節のいずれかの屈筋群が Modified Ashworth Scale 1.5 以上)

. CI 療法の適応基準 (母指を含む手指 3 指の中手指節間関節が 10 度以上、手関節が 10 度から 20 度以上随意的に伸展できる) を満たさない重度の上肢麻痺

< 除外基準 >

. 認知機能：簡単な指示 (物品移動指示など) に従うことができない

. 治療状況：コントロールされていない医学的状況がある

3) ボツリヌス治療の実施方法

ボツリヌス治療においては、筋電図・誘発電位検査装置ニューロパック X1 を用い、針筋電図および電気刺激により対象筋を同定し、ボツリヌス治療経験の深い研究代表者が上肢痙縮の程度に応じて治療対象筋とボツリヌス毒素投与単位数を決定し、上肢ロボット訓練および修正版 CI 療法の約 1~2 週間までにボツリヌス毒素の施注を実施する。

4) 上肢ロボット訓練の実施方法

上肢ロボット訓練の実施には ReoGo®-J (帝人ファーマ株式会社) を用いた。ReoGo®-J の訓練課題については、麻痺側上肢の重症度に応じて、課題の難易度調整に慣れた療法士が訓練モードや訓練メニュー、スピードやリーチ範囲の組み合わせにより難易度を設定する。難易度を設定する際には動作の質を評価し、代償動作が減少した場合は難易度を増加させる。

5) 修正版 CI 療法の実施方法

ボツリヌス治療の 1~2 週間後に上肢ロボット訓練 1.0 時間/日 + 修正版 CI 療法 0.5 時間/日を週 3 日の 10 週間 (計 30 日間、45 時間) 実施する (図 1)。修正版 CI 療法においては、一般的な CI 療法のプロトコル通り、主要構成要素として「非損傷側上肢の使用制限 (非麻痺側上肢の拘束) 」と「課題指向型訓練」、そして「Transfer package (麻痺手の使用を実生活へ反映させるための行動の定着を促進する行動戦略) 」を利用する。手指の随意伸展が不能な重度の上肢麻痺に対しては、電気刺激療法、装具療法などを併用し、手指のピンチが可能となり課題が遂行可能な状態に補助する。

図 1. 本研究における治療の流れ



6) 上肢機能評価項目

1. Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity (FMA-UE)
2. Action Research Arm Test (ARAT)
3. Motor Activity Log (MAL): Amount of Use (AOU) および Quality of Movement (QOM)

4. 研究成果

1) 研究実施対象者数

研究期間を含めて、対象患者 13 名に対してボツリヌス治療を併用した修正版 CI 療法を実施し、後方視的に解析を行った。対象患者の患者プロフィールを表 1 に示す。

表 1. 患者プロフィール

年齢（歳） 中央値（四分位範囲）	51 (45-53)
性別、男性：女性	7：6
発症後期間（月） 中央値（四分位範囲）	25 (24-49)
脳卒中の病型、脳梗塞：脳出血	7：6

2) 結果

ボツリヌス治療の対象筋は大胸筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、上腕筋、回外筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、長母指屈筋、母指対立筋から上肢痙縮の程度に応じて選定され、投与されたボツリヌス毒素の合計単位数は中央値 240（四分位範囲 125-240）単位であった。

全ての上肢機能評価項目において、治療前後で有意に改善を認めた（1 名において ARAT 未評価）。効果量（Cohen's d ）としては FMA や ARAT においては 0.38-0.46 と比較的小さいが、MAL-AOU および MAL-QOM においては 0.63-0.67 と効果量を中程度認めた（表 2）。

表 2. 治療の前後評価

	n	治療前	治療後	変化量	z	p 値*	効果量
FMA-UE、中央値 （四分位範囲）	13	22 (18- 26.5)	27 (22- 33.5)	3 (2-7.5)	-1.65	0.0005	0.46
ARAT、中央値（四 分位範囲）	12	3.5 (3- 6.75)	5.5 (4-7)	1.5 (0- 2.75)	-1.38	0.0078	0.38
MAL-AOU、中央値 （四分位範囲）	13	0.25 (0.12- 0.59)	0.71 (0.44- 1.065)	0.28 (0.06- 0.715)	-2.26	0.0010	0.63
MAL-QOM、中央値 （四分位範囲）	13	0.27 (0.13- 0.535)	0.71 (0.37- 1.04)	0.28 (0.045- 0.805)	-2.41	0.0020	0.67

*Wilcoxon signed-rank test

研究成果のまとめ

本研究の結果により、上肢痙縮を並存する重度の上肢麻痺患者に対しても、ボツリヌス治療により上肢痙縮を軽減し、その後上肢ロボット訓練を併用した修正版 CI 療法を実施することで各種上肢機能評価が改善することが示された。特に FMA や ARAT に示される機能や活動のみならず、MAL に示される参加(上肢の使用頻度)が改善したことは、

課題指向型訓練のみならず、獲得した上肢機能の日常生活への汎化を促す Transfer package を実施したことが重要であったと考えられる。特に上肢痙縮を並存する慢性期脳卒中患者はその上肢機能が制限されるため学習性不使用が進行しているため、ボツリヌス治療のみならず CI 療法を併用することが有用と示唆された。

上肢ロボット訓練は上肢に関しては推奨度が高いが、手指に関しては明確なエビデンスは未だ得られていない⁷⁾。そのため重度の上肢麻痺においては手指に中心的にアプローチを行い、麻痺手の使用頻度を向上させる CI 療法を併用することが不可欠である。また重度の上肢麻痺には上肢痙縮を並存することが多いため、ボツリヌス治療をはじめとした痙縮治療を併用することが望ましい。

本研究のように上肢痙縮を併存する重度の上肢麻痺に対してボツリヌス治療や上肢リハビリテーション支援ロボットを用いた訓練、修正版 CI 療法など多角的に治療を行なって上肢機能の改善や麻痺手の使用頻度が向上した報告は他にはない。今後は本研究と同様のプロトコールによるさらなる症例の集積が必要であり、適応基準の設定と長期効果の検討により治療法として確立することが課題である。本研究を基盤として、その他の新たな治療との併用により、さらに効果的な上肢麻痺治療の選択肢が今後増えることが期待される。

引用文献

- 1) Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM, Barman J, Bowman MH, Bryson C, Delgado A, Bishop-McKay S. Method for enhancing real-world use of a more affected arm in chronic stroke: transfer package of constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2013 May;44(5):1383-8.
- 2) Taub E, Uswatte G, Bowman MH, Mark VW, Delgado A, Bryson C, Morris D, Bishop-McKay S. Constraint-induced movement therapy combined with conventional neurorehabilitation techniques in chronic stroke patients with plegic hands: a case series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Jan;94(1):86-94.
- 3) Sun SF, Hsu CW, Sun HP, Hwang CW, Yang CL, Wang JL. Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Jan;24(1):34-41.
- 4) Takahashi K, Domen K, Sakamoto T, Toshima M, Otaka Y, Seto M, Irie K, Haga B, Takebayashi T, Hachisuka K. Efficacy of Upper Extremity Robotic Therapy in Subacute Poststroke Hemiplegia: An Exploratory Randomized Trial. *Stroke*. 2016 May;47(5):1385-8.
- 5) Page SJ, Sisto SA, Levine P, Johnston MV, Hughes M. Modified constraint induced therapy: a randomized feasibility and efficacy study. *J Rehabil Res Dev*. 2001;38(5):583-590.
- 6) 竹林崇、花田恵介、道免和久．脳卒中後上肢麻痺に対する機器を併用した集中訓練の実際 - 訓練における療法士の役割 - ．リハビリテーション医学 51(6), 357-361, 2014
- 7) Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1693-702.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yukihisa Hashimoto, Satoru Amano, Atsushi Umeji, Akira Uchita, Yuki Uchiyama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Improvement of Upper Extremity Function after Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Robotic Training Following Botulinum Toxin Injection in Patients with Chronic Severe-Moderate Hemiparesis after Stroke
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Uchiyama, Saya Iwasa, Yasunari Hashimoto, Jun Aoyagi, Toshiki Yasukawa, Kazuko Takahashi, Norihiko Kodama, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Robotic Training After Botulinum Toxin Injection in Chronic Stroke Patients with Severe or Moderate Affected Upper Extremity
3. 学会等名 14th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内山侑紀, 道免和久
2. 発表標題 CI療法とロボトリハビリテーション
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内山侑紀, 岩佐沙弥, 道免和久
2. 発表標題 脳卒中上肢リハビリテーション支援ロボットの実際と課題
3. 学会等名 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内山侑紀, 道免和久
2. 発表標題 脳卒中上肢リハビリテーション支援ロボットの実際と課題
3. 学会等名 第13回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022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
研究協力者	道免 和久 (Domen Kazuhisa) (50207685)	兵庫医科大学・リハビリテーション医学講座・教授	
研究協力者	岩佐 沙弥 (Iwasa Saya)	兵庫医科大学・リハビリテーション医学講座・助教 (34518)	
研究協力者	橋本 幸久 (Hashimoto Yukihiisa)	兵庫医科大学病院・リハビリテーション技術部・作業療法士	
研究協力者	梅地 篤史 (Umeji Atsushi)	兵庫医科大学病院・リハビリテーション技術部・作業療法士	

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