

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11245

研究課題名(和文) 体外衝撃波療法の追加はボツリヌス毒素の上下肢痙縮軽減効果を劇的に向上させるか

研究課題名(英文) Does the addition of Extracorporeal Shockwave Therapy dramatically improve the effect of botulinum toxin for reducing upper and lower extremity spasticity?

研究代表者

竹川 徹 (Takekawa, Toru)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80384981

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)：脳卒中後には一般に後遺症として運動麻痺を呈することが多いが、特に中等度から重度の麻痺を呈する患者では、大脳から筋肉へ過活動を抑制する信号伝達が不十分となる結果、麻痺側の筋肉に痙縮(つっぱり)が出現することが多い。痙縮は、当該肢が他動的に動かされた時の「抵抗感」として感じる。痙縮を放置すると変形、拘縮となることもあり、容姿への悪影響や日常生活動作に支障をきたす。今回の研究では、低出力の対外衝撃波(拡散型圧力波)治療により、即時的かつある程度の期間は痙縮を軽減させる効果があることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後の麻痺に対してはリハビリテーション療法が実施されるが、麻痺に伴う痙縮(つっぱり)はリハビリテーション療法の効果を阻害する。それゆえ、痙縮に対する治療は麻痺の改善に欠かせないが、今回、拡散型圧力波治療が即時的にはもちろん、ある一定の期間であれば痙縮軽減効果を有する可能性が高いことが示された。加えて、肩甲帯の筋緊張の持続が難治性の頭痛を誘発するとされる難治性緊張型頭痛に対して拡散型圧力波を適用したが、筋緊張の部分への拡散型圧力波の照射がこのタイプの頭痛に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Patients with moderate to severe paralysis in particular often experience spasticity in the muscles of the affected side as a result of inadequate transmission of signals from the cerebrum to the muscles to inhibit overactivity. Spasticity is felt as a "resistance" when the limb is moved in another direction. If left untreated, spasticity can lead to deformity and contracture, which can have a negative impact on appearance and interfere with daily activities. In this study, low-power extracorporeal shock wave therapy: ESWT (radial pressure wave: RPW) treatment was found to be effective in reducing spasticity immediately and for some period of time.

研究分野：脳卒中後の麻痺、痙縮、筋緊張、疼痛、リハビリテーション療法、ボツリヌス毒素治療

キーワード：体外衝撃波療法 脳卒中 筋痙縮 頭痛-緊張性 関節可動域

1. 研究開始当初の背景

脳卒中はわが国では死亡原因の第3位であるが、要介護認定者の原因の第1位を占める。脳卒中後の上下肢痙縮は、運動障害のみならず、容姿の問題、保清・整容動作の際の障害、ADLの低下などの様々な障害を引き起こし、大きな社会的問題となっている。痙縮は、上肢では屈曲筋が優位に、下肢では伸展筋が優位となるが、上肢の屈曲痙縮では、手指の運動・使用は困難となり更衣動作の際に障害となる。下肢の伸展痙縮では、歩行の際にスムーズさを欠くなどの障害となりうる。

痙縮に対する治療には、内服、神経ブロック、ボツリヌス毒素治療、手術と様々なものがあるが、体外衝撃波による痙縮治療はわが国では未だ普及していない。海外では上下肢痙縮へ体外衝撃波は徐々に適用されつつあるが、ボツリヌス毒素治療との併用は未だ見受けない。

体外衝撃波による疼痛緩和のメカニズムは、A- γ およびC線維の強力な侵害受容器の活性化が生じ、これが痛みの伝達を阻害し、長時間、疼痛のゲートを閉じる介在ニューロンに影響を与えることによる [1]とされている。体外衝撃波装置の利点は、低侵襲・少ない副作用、麻酔薬による鎮静が不要な点である。本研究では、拡散型圧力波の体外衝撃波を痙縮、筋緊張、疼痛に対して適用し、その効果を確認した。

2. 研究の目的

- ① 体外衝撃波は、痙縮軽減効果を発揮するか。
- ② 体外衝撃波療法にボツリヌス毒素療法を併用することで、効果は劇的に向上するのか。
- ③ 体外衝撃波療法は、非侵襲的なリハビリテーション治療の一つとして確立することが可能であるか。

以上が、本研究の主目的である。上下肢痙縮患者について①拡散型圧力波の体外衝撃波療法の適用効果を評価する。次いで②拡散型圧力波療法とボツリヌス毒素治療との併用による効果を確認する。③加えて筋緊張に起因すると推察される疼痛に対して拡散型圧力波の効果を確認することを目的とする。

体外衝撃波療法は、脳卒中後患者の痙縮に有意な影響を及ぼす [2]といわれており、海外では、上下肢痙縮への体外衝撃波装置の適用が行われつつあるが、ボツリヌス毒素治療との併用は見受けられておらず、痙縮の軽減を目的とした拡散型圧力波療法は、いまだ普及していない。痙縮軽減効果ならびに筋緊張抑制による疼痛緩和効果を明らかとなれば、体外衝撃波療法は非侵襲的な治療法の一つとして確立され、リハビリテーション治療に新たな展望が拓けるであろう。

3. 研究の方法

上肢痙縮を呈した慢性期脳卒中患者を対象に、痙縮を認めた上肢の各筋へ体外衝撃波(拡散型圧力波)を照射した。

拡散型圧力波は、本研究基金で購入した以下の装置(図)を使用した。

装置: chattanooga社 インテレクト RPW モバイル

種類: 拡散型圧力波(RPW)

強度: 患者にとって疼痛を自制することが可能である範囲での最大値(1.4~3.8 bar)

Rate: 12 Hz

照射部位: 肘屈筋群、前腕屈筋群、手掌

照射数: 各部位に2,000発

肘関節屈筋群、前腕回内筋群、手関節掌屈筋群、手指屈筋群の痙縮をModified Ashworth Scale (mAs)により評価した。



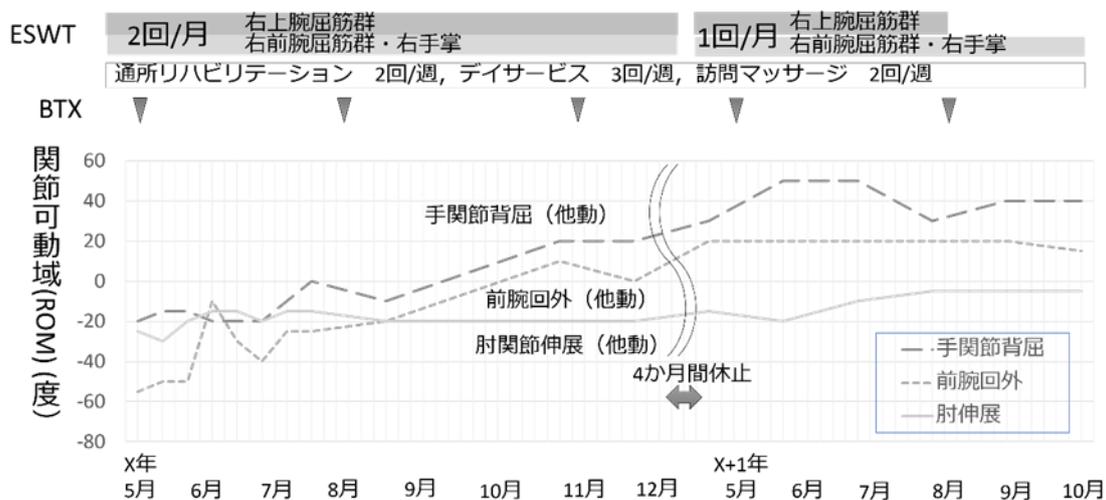
加えて、付随的な研究として、両側の肩甲帯にトリガーポイントを認めた難治性緊張型頭痛の1症例に対して、頭痛の軽減を期待して両側肩甲帯の緊張緩和目的に、上記と同じ装置により拡散型圧力波を照射した。両側の僧帽筋に1.4bar、12HzのESWTを2,000回ずつ照射した。3週ごと6週後にも同様の照射を実施した。

4. 研究成果

代表的な症例の結果を供覧する。

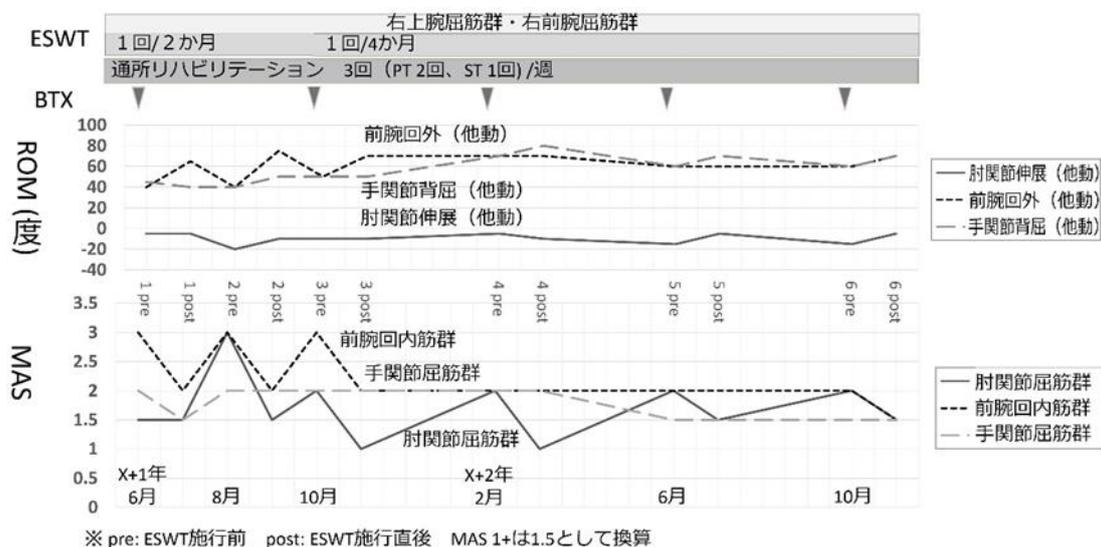
症例1は、60代男性、9年前に左視床出血を発症し、開頭血腫除去術を施行された。右片麻痺は、Brunnstrom recovery stage (BRS) で、上肢II-手指III-下肢IIIであり、右上肢の痙縮はmAs：肘関節屈筋群3、前腕回内筋群3、手関節掌屈筋群3、手指屈筋群3であった。右上肢の関節可動域ROM（他動）は、肘伸展-25度、右前腕回外-55度、右手関節背屈-20度の状態であった。麻痺は重度であり、痙縮は比較的強く、それに伴う中等度の変形を認めた。自立歩行は困難で車椅子を使用していた。

概ね隔週で拡散型圧力波を照射し、痙縮軽減の即時効果を認めた。3カ月に1度のボツリヌス毒素治療を併用し、長期経過により痙縮に伴う変形は軽減、他動的な関節可動域は改善した。



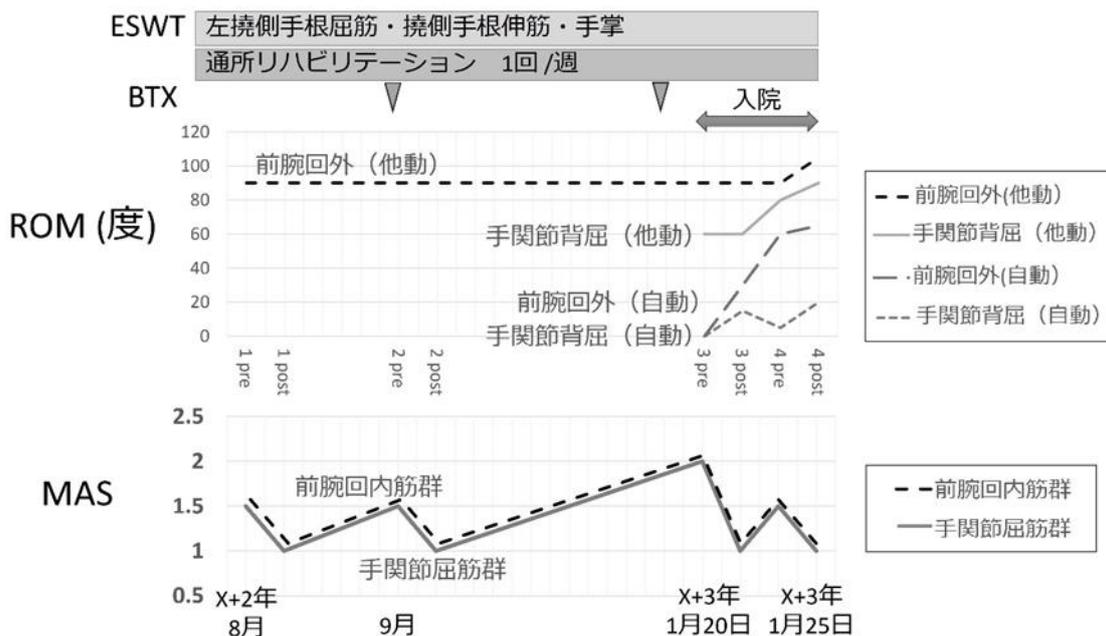
症例2は、50代男性、1年前に左被殻出血を発症し、保存的加療を施行された。高次脳機能障害と右片麻痺が後遺している。右片麻痺は、BRSで、上肢III-手指III-下肢IIIであり、右上肢の痙縮はmAs：肘関節屈筋群3、前腕回内筋群3、手関節掌屈筋群2、手指屈筋群3であった。自立歩行可能であり、歩行時に短下肢装具を装着、片手にT字杖を使用していた。

4カ月間隔でのボツリヌス毒素治療と並行して、拡散型圧力波を、上腕屈筋群と前腕屈筋群へ（各箇所2,000発、12Hz、2.6~3.2bar）照射した。痙縮軽減の即時効果を認めるとともに、長期的には部分的に痙縮および関節可動域は改善傾向を示した。

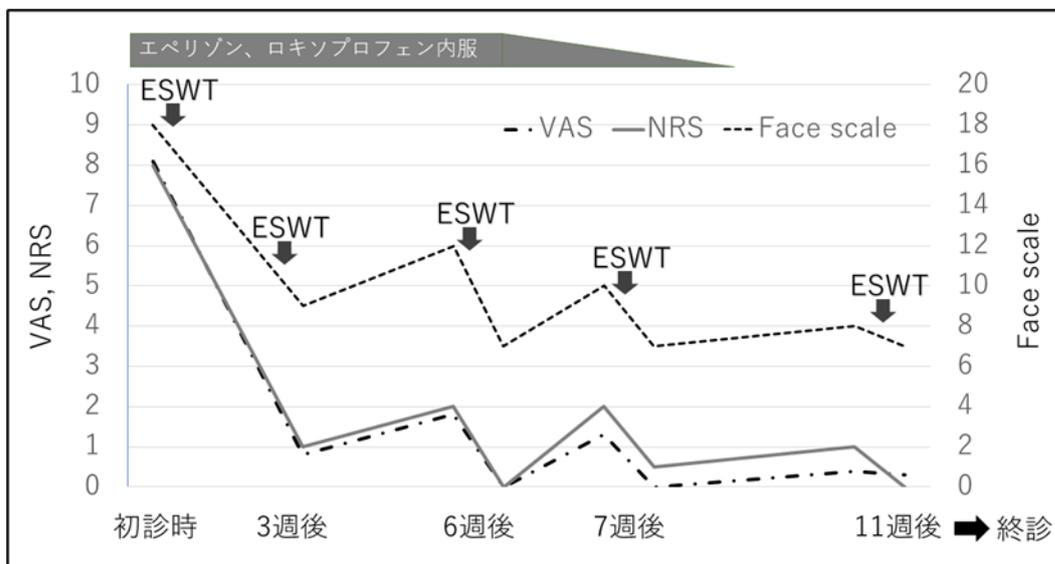


症例3は、60代男性、1年前に右脳梗塞を再発し、保存的加療を施行されたが、左上下肢不全麻痺が後遺した。左片麻痺は、BRSで、上肢III-手指IV-下肢Vであり、左上肢の痙縮はmAs：肘関節屈筋群1+、前腕回内筋群1+、手関節屈筋群1+、手指屈筋群1であった。歩行は、短下肢装具を装着すれば無杖で可能な状態であった。

3カ月間隔でのボツリヌス毒素治療に加えて、約6カ月間不定期に拡散型圧力波を照射され、2週間の入院時には、経頭蓋磁気刺激治療と5日間の間隔で拡散型圧力波を2回照射された。拡散型圧力波による痙縮軽減の即時的効果を認め、長期的には一部で関節可動域の拡大が得られた。



付随的研究として実施した慢性緊張型頭痛症例に対する結果を示す。症例は、20年前より頭痛症状を有する45歳男性である。約3カ月前から頭痛症状は悪化し、肩こりを伴う緊張型頭痛と診断された。エペリゾン塩酸塩 (50mg) 1回1錠、1日3回経口投与を処方されたが、Visual Analog Scale (VAS) 8.1/10、Numerical Rating Scale (NRS) 8/10、Face Scale 18/20の強い頭痛と頭重感を認めた。両側肩甲帯にトリガーポイントを認め、肩甲帯の筋緊張緩和、リラクゼーション並びに、難渋する症状に対して、両側の僧帽筋を中心に複数回1.4bar、12Hz、各2,000発の拡散型圧力波が照射された。その結果、頭痛はVAS 0.8/10、NRS 1/10、Face Scale 9/20まで改善、治癒した。



拡散型圧力波の照射が痙縮を改善する分子生物学的機序は未だ明らかになってはいない。神経筋接合部の機能不全化 [3]、運動ニューロンの活動性減少、筋粘弾性の変化 [4]、一酸化窒素生成の亢進 [5]といった機序が提唱されている。体外衝撃波治療の痙縮軽減効果の持続期間に関してはいくつか報告がある。Mangottiらの介入研究 [6]では、体外衝撃波(集束型衝撃波:FSW)を前腕や手に照射し、その効果の持続性についてプラセボ群と比較している。その結果、照射直後から痙縮軽減効果を認め、その後、経時的に効果が減弱していくものの、12週間後も有意に効果が持続した。また、Ohらによるメタアナリシス [7]では、拡散型圧力波と収束型衝撃波の両方を含む対外衝撃波治療による痙縮軽減効果は、12週間は持続し得るとされた。対外衝撃波: 拡散型圧力波は、少なくとも即時的・比較的短期間の痙縮軽減効果を有し、ボツリ

ヌス毒素治療やリハビリテーションと併用することにより、長期的には関節可動域の拡大、痙縮の持続的な改善を部分的に得る可能性が高いことが、本研究より示唆された。

付随的研究の1症例において、拡散型圧力波治療前後で頭痛が緩和されたことなどから、頭痛に対する本治療の明らかな即効性が示唆された。対外衝撃波には、疼痛緩和、血管新生、タンパク質の生合成、細胞増殖、神経や軟骨の保護、筋骨格系構造のカルシウム沈着の破壊など、多くの有益な効果があるといわれている [8]。一方、低エネルギー密度の体外衝撃波(ESW)照射は、神経細胞一酸化窒素合成酵素(nNOS)活性と基礎一酸化窒素(NO)産生を急速に増加させることが示されている [5, 9]。拡散型圧力波による抗炎症作用、鎮痛作用の分子生物学的機序として、上記によるものが推察される。

参考文献

1. Ohtori S, Inoue G, Mannoji C et al. Shock wave application to rat skin induces degeneration and reinnervation of sensory nerve fibres. *Neurosci Lett* 57-60, 2001.
2. Xiang J, Wang W, Jiang W, Qian Q. Effects of extracorporeal shock wave therapy on spasticity in post-stroke patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 852-859, 2018.
3. Kenmoku T, Ochiai N, Ohtori S et al. Degeneration and recovery of the neuromuscular junction after application of extracorporeal shock wave therapy. *J Orthop Res* 1660-1665, 2012.
4. Leng Y, Lo WLA, Hu C et al. The Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Spastic Muscle of the Wrist Joint in Stroke Survivors: Evidence From Neuromechanical Analysis. *Front Neurosci* 580762, 2021.
5. Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, Amelio E, Marlinghaus E, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem* 2366-2372, 2009.
6. Manganotti P, Amelio E. Long-term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke. *Stroke* 1967-1971, 2005.
7. Oh JH, Park HD, Han SH, Shim GY, Choi KY. Duration of Treatment Effect of Extracorporeal Shock Wave on Spasticity and Subgroup-Analysis According to Number of Shocks and Application Site: A Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med* 163-177, 2019.
8. Simplicio CL, Purita J, Murrell W, Santos GS, Dos Santos RG, Lana JFSD. Extracorporeal shock wave therapy mechanisms in musculoskeletal regenerative medicine. *J Clin Orthop Trauma* S309-S318, 2020.
9. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Lett* 6839-6845, 2005.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 知野俊文、竹川徹、山田尚基、渡邊修、橋本弦太郎、大淵恵、安保雅博	4. 巻 3
2. 論文標題 緊張型頭痛に対し標準的治療に体外衝撃波治療を併用し著効した一例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本スティミュレーションセラピー学会会誌	6. 最初と最後の頁 87-90
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 知野俊文、竹川徹、渡邊修、山田尚基、橋本弦太郎、奥山由美、大淵恵、小野航暉、安保雅博	4. 巻 36
2. 論文標題 脳卒中後の上肢痙縮に対し体外衝撃波治療を中長期的に継続して行った3症例	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本生体電気・物理刺激研究会誌	6. 最初と最後の頁 13-18
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 Takekawa Toru, Chino Toshifumi, Yamada Naoki, Watanabe Shu, Abo Masahiro, Sengoku Renpei	4. 巻 17
2. 論文標題 Multimodal treatment, including extracorporeal shock wave therapy, for refractory chronic tension-type headache: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13256-023-04092-9	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 知野敏文、竹川徹、山田尚基、渡邊修、橋本弦太郎、大淵恵、安保雅博
2. 発表標題 緊張型頭痛に対して標準的治療に体外衝撃波治療を併用し著効した一例
3. 学会等名 第3回日本スティミュレーションセラピー学会学術大会in三重
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 知野 俊文, 竹川 徹, 山田 尚基, 渡邊 修, 橋本 弦太郎, 小野 航暉, 赤川 立樹, 江 南, 安保 雅博
2. 発表標題 脳卒中患者の上肢痙縮に対する体外衝撃波治療の有効性の検討
3. 学会等名 第7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 2023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

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