

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26560291

研究課題名(和文) ボツリヌス毒素を用いた痙縮抑制による中枢神経の組織構造変化に関する研究

研究課題名(英文) Structural changes of the central nervous system by BTX-A injection with exercise therapies

研究代表者

佐浦 隆一 (Ryuichi, Saura)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：10252769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：ボツリヌス毒素の痙縮抑制による中枢神経組織の変化を探索した。ボツリヌス毒素投与により中枢神経障害による痙性は明らかに軽減した。また、ボツリヌス毒素療法にリハビリテーション治療を組み合わせることによりボツリヌス毒素療法単独、リハビリテーション治療単独よりも下肢機能、上肢機能ともに臨床的改善を認めた。一方、MRI画像は発症後と比較してもボツリヌス毒素療法単独およびリハビリテーション治療の併用でも変化はなかった。

以上、リハビリテーション治療を併用したボツリヌス毒素療法による中枢神経系の可塑性を示す画像上の知見を得ることはできなかったが、機能面から中枢神経系の可塑性を改善する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Change of the central nervous systems were examined using MRI imaging and clinical indicators such as modified Ashworth scale (MAS) and functional independent measure (FIM). Also, amount of the Quality of life was measured and degree of the depression and self-efficacy were evaluated after the Botulinum Toxin Type A injection with or without rehabilitation exercises. Significant improvement of the upper and lower extremities functions was observed by the BTX-A injection with rehabilitation exercises in compared with the BTX-A injection alone. However, no findings were observed in terms of the MRI imaging evaluation on Neuro-network reconstruction of the central nervous systems. It is, therefore, suggested rehabilitation exercises with decreased spasticity by BTX-A injection were very useful for the patients with spastic motor dysfunction in spite of the unknown conditions of MRI imaging.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：ボツリヌス毒素療法 リハビリテーション治療 痙縮 脳血管障害 脊髄損傷

1. 研究開始当初の背景

近年、外傷や疾病後の脳損傷の治癒過程において脳組織の構造変化、神経線維連絡の再構築が起こることが明らかになり (Nudo RJ. et al. Science 272 : 1791-94, 1996)、脳損傷後の機能障害軽減のための介入方法が臨床的に検討されるようになってきた。

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation) と作業療法を組み合わせた訓練や健常側上肢を拘束し麻痺側上肢の使用を強制する CI 療法 (Constraint induced movement therapy) などのリハビリテーション治療を行うことにより、治療介入後の障害脳での運動野の拡大などが認められている。

痙縮は「過度の腱反射をとまなう緊張性伸張反射の速度依存性増加を特徴とする運動不全で上位ニューロン症候群の構成要素として、伸張反射の異常亢進に起因するもの」と定義され、脊髄反射回路の異常、抑制性下行路である網様体脊髄路、前庭脊髄路の調節障害などが原因と考えられている。

痙縮は脳血管障害のほか、脊髄損傷、頭部外傷後遺症、脳腫瘍術後などで認められる病態であり、後遺症として歩行や更衣動作など患者の日常生活活動 (ADL) を大きく阻害する。

近年、A 型ボツリヌス毒素療法 (Botulinum Toxin Type A : BTX-A) により上肢・下肢の痙縮が軽減でき、その結果として患者の関節可動域 (ROM) や ADL、生活の質 (QOL) が改善されることが明らかとなっている。しかし、BTX-A による痙縮の抑制が脳 (中枢神経) の可塑性にどのように影響を与えているかは明らかではない。

運動障害として前面に出ている陽性徴候の痙縮を BTX-A 治療で抑制することの脳組織の構造変化、神経線維連絡の再構築に対する影響を知ることは、痙縮に対するリハビリテーション治療の効果を検討する上で

非常に重要である。

2. 研究の目的

研究期間内に以下の点を明らかにすることを目的とした。

- 痙性麻痺筋の痙縮抑制過程で脳の神経線維の走行状態を経時的に定量化して痙縮抑制が脳の神経構造に及ぼす変化を明らかにする。
- 脳の神経線維の走行状態の変化を動作解析装置などを用いた運動機能と比較して脳の神経構造の変化が患者の運動機能改善に与える影響を明らかにする。
- リハビリテーション治療介入が中枢神経の可塑性 (神経構造の再構築) に影響を与えるか否かを明らかにする。

研究により「脳の可塑性 (Neuro-network reconstruction)」の存在を新しい視点から捉えたエビデンスが示され、また、リハビリテーション治療併用による神経構造変化の違い (可塑性の程度) が明らかにできれば、今回の結果が脳の可塑性をより促進させる好ましい治療法確立への一助となることが期待される。

3. 研究の方法

脳の神経線維の走行状態の定量化・可視化は MRI テンソル画像における fractional anisotropy (FA) 値やトラクトグラフィを用いて数多く研究されてきた。本研究ではこの FA 値やトラクトグラフィを用いて、痙縮の抑制が運動機能の改善ばかりではなく、逆行性に中枢神経の可塑性を促進する効果があるかどうかを検討する。

まず、脳卒中を発症後、痙性麻痺を呈する患者を 非介入群、BTX-A 群、理学療法群、理学療法 + BTX-A 群の 4 群に分け、治療開始前後で画像評価を行いグループ間で比較する。また、運動機能評価を行い、画像の変化と運動機能との関連を調査する。

【BTX-Aによる痙縮抑制】

対象筋へBTX-Aを施注(上肢では200単位、下肢では300単位)する。施注対象筋の検査は筋電図および超音波エコー検査で行い、実際の施注の際も筋電図に接続可能な注射針を用いて施注対象筋を同定しながら行う。施注間隔は3ヶ月とする。

【リハビリテーション治療】

リハビリテーション治療群の被検者に対してBTX-A療法実施後にリハビリテーション治療を実施する。内容は筋ストレッチ体操のほか、ADL訓練、装具療法など通常実施されるリハビリテーション治療である。

【画像評価】

治療開始前後で画像評価を行い、運動機能評価や自覚的改善度の変化との関連性を検討する。

【機能および自覚的評価】

- Modified Ashworth scale・・・痙縮評価
- Brunnstrom Recovery Stage・・・上肢運動機能評価
- Timed up and go test、10m歩行速度・・・下肢運動機能評価
- 3次元動作解析装置・・・歩行中における重心動揺の変化と下肢各関節の運動観察など歩行動作解析:
- VAS値(visual analogue scale)・・・痛みの強さ
- McGill Pain Questionnaire (short form) 日本語版・・・痛みの性質
- Functional Independence measure (FIM)・・・日常生活活動における変化指標
- Self-rating Depression Scale(SDS)・・・抑うつ の指標)
- Self-efficacy Scale(SES)・・・(自己満足度の変化指標)

4. 研究成果

ボツリヌス毒素を用いて中枢性神経障害による痙縮を抑制することにより、脳や脊

髄組織にどのような変化が生じるのかを検討したところ、ボツリヌス毒素の投与により脊髄損傷および脳血管障害による痙性は臨床的評価(Modified Ashworth scale)を用いて測定したところ、明らかに軽減した。

しかし、ボツリヌス毒素療法の実施前後でMRI画像による評価を行ったが、ボツリヌス毒素療法の実施前と比較しても、画像上の変化は認められなかった。

次に、リハビリテーション治療の脳および中枢神経系の可塑性に与える影響を検討したところ、ボツリヌス毒素療法に装具療法や歩行訓練の追加、日常生活動作訓練を中心とした作業療法などリハビリテーション治療を組み合わせることにより、リハビリテーション治療単独あるいはボツリヌス毒素療法単独よりも、VAS値で評価した疼痛、FIMで評価した歩行能力などの下肢機能、更衣・整容などの上肢機能の明らかな改善を認めた。さらに、評価表を用いた社会活動への参加を含むQOL評価や抑うつ尺度などを用いた自己満足度評価もリハビリテーション治療単独あるいはボツリヌス毒素療法単独よりもボツリヌス毒素療法にリハビリテーション治療を併用することにより、臨床的な改善効果があった。

MRI画像による変化を明らかにするためにボツリヌス毒素療法単独およびボツリヌス毒素療法にリハビリテーション治療を併用した実施症例数を増やしたが、臨床上の機能評価は改善したが、画像上での明らかな変化を得ることはできなかった。

今回の研究方法では、ボツリヌス毒素療法による痙縮抑制が画像上の中枢神経系の可塑性に及ぼす影響を明らかにすることはできなかったが、機能面からは脳および中枢神経の機能改善は認められており、ボツリヌス毒素療法による痙縮の抑制とリハビリテーション治療の併用は中枢神経系の可塑性を大きく改善する可能性がある」と推察

した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10件)

佐藤 久友、大原 英嗣、佐浦 隆一、大腿骨寛骨臼インピンジメント(FAI)術後患者の独歩獲得後早期の歩行解析について、Hip Joint、査読有、43 巻、S287-S290、2017

近藤 修輔、佐藤 久友、笠岡 拓也、原田 靖章、樋下 哲也、黒田 健司、大野 博司、佐浦 隆一、内側開大式高位脛骨骨切り術後患者の早期全荷重独歩獲得後に観察された歩容の異常について 3 次元動作解析装置を用いた症例検討、臨床理学療法研究、査読有、34 巻、35-38、2017

岩村 真樹、横田 淳司、加藤 洋、松下 哲雄、富岡 正雄、佐浦 隆一、サルコペニアのスクリーニングを目的とした大腰筋断面積計測の試み、整形・災害外科、査読有、60 巻、1035-1040、2017

浦上 英之、二階堂 泰隆、鶴本 一寿、樋下 哲也、黒田 健司、大野 博司、梶本 宜永、土井 あかね、佐浦 隆一、正常圧水頭症患者に対する視覚入力の変化が立位姿勢制御に与える影響、臨床理学療法研究、査読有、33 巻 31-34、2016

鶴本 一寿、二階堂 泰隆、浦上 英之、佐藤 久友、樋下 哲也、黒田 健司、大野 博司、富岡 正雄、佐浦 隆一、痙性歩行を呈した頸髄症患者に対するペダリングの効果、臨床理学療法研究、査読有、33 巻、27-30、2016

佐藤 久友、大原 英嗣、佐浦 隆一、股関節の運動学および FAI、理学療法京都、査読有、45 号、26-30、2016.

[学会発表](計 10件)

井上 美帆、酒井 良忠、原田 理沙、赤羽 志保、西本 華子、上羽 岳志、金澤 慎一郎、黒田 良祐、佐浦 隆一、脳性麻痺および重症心身障害児における Dynamic Elastomeric Fabric Orthosis の効果、第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会、岡山、2017

橋本 学、新野 純基、市川 俊介、継田 貴大、岩崎 義仁、児玉 万実、佐浦 隆一、上田 聖、Gait Solution Design®への UCBL 様足底装具装着による歩行への影響、第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会、岡山、2017

佐浦 隆一、市川 俊介、佐藤 久友、安田 稔人、仲野 春樹、富岡 正雄、土井 あかね、根尾 昌志、リウマチ足部変形の保存的治療(装具療法と運動療法)、第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会、福岡、2017
水野 由美子、中川 美佳、市川 俊介、土井 博文、佐浦 隆一、垣田 清人、ボツリヌス療法後の痙縮・歩容変化と下肢装具調整の必要性、第 50 回日本理学療法学術大会、神奈川、2014

論文種類：会議録

[図書](計 0件)

該当なし

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等：該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐浦 隆一 (SAURA Ryuichi)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：10252769

(2)研究分担者：該当なし

(3)連携研究者：該当なし

(4)研究協力者：該当なし