

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：34605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26750209

研究課題名(和文)脳卒中後運動麻痺に対する新たな電気刺激療法と運動療法の併用効果に関する研究

研究課題名(英文)The study of exercise training combined with a novel electrical stimulation on motor impairments following stroke.

研究代表者

生野 公貴 (Ikuno, Koki)

畿央大学・健康科学部・研究員

研究者番号：90722249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脳卒中後重度運動麻痺を改善させるために、電気刺激と運動療法を併用した新たなリハビリテーション介入方法を立案およびその効果を検証することを目的とした。その結果、従来の電気刺激治療よりも手指装着型電極による運動療法と電気刺激の併用治療は標準的なリハビリテーション単独よりも重度運動麻痺を改善させる可能性が示唆された。また、両側性上肢運動と電気刺激療法の併用治療は、従来の電気刺激療法よりもより近位筋の麻痺の改善に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the effects of exercise therapy combined with a novel electrical stimulation on severe motor impairments following stroke. As a results, exercise therapy combined with finger-equipped electrode-triggered electrical stimulation may improve severe motor impairments than the conventional electrical stimulation therapy. Moreover, bilateral arm training combined with electrical stimulation may improve severe motor impairments of proximal than the conventional electrical stimulation therapy.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 脳卒中 電気刺激 運動療法

1. 研究開始当初の背景

本邦の平成 24 年度国民生活基礎調査において、介護が必要になった主な原因を見ると、脳卒中が全体の 21.5% を占めている。脳卒中後生じる運動麻痺は患者の日常生活動作活動(Activity of daily living: ADL)や生活の質(Quality of life: QOL)を著しく低下させる。疫学データによると脳卒中患者の約 30% が重度運動麻痺を呈するとされており、全体のたった 5~20% しか完全な機能回復を達成しない(Kwakkel, et al., *Stroke* 34, 2003)。現存するリハビリテーション治療のエビデンスは比較的軽症例を対象にした研究結果に限られており、重度運動麻痺者に対する治療に関する報告は少ない。したがって、ADL と QOL の向上に欠かせない運動麻痺の改善に対する新たな治療の開発は、超高齢化社会を迎える本邦において取り組むべき最も重要な課題の一つである。

しかしながら、現状では重度の上肢片麻痺の改善において、従来のリハビリテーション手法では生物学的限界を越えられないことが指摘されている(Kwakkel et al., *Stroke* 34, 2003)。重度運動麻痺を改善させるための介入として、ロボットを使用した治療(Lo et al., *N Engl J Med* 362, 2010)や電気刺激を用いた治療(Hsu, et al., *Stroke* 41, 2010)が行われているが、ロボット治療は機器が高価であるため、効果はあるとされながらも一般的な治療として臨床に普及していないことが問題点として挙げられる。

重度運動麻痺者が運動するためには他動的に機械や徒手で補助するか、もしくは電気刺激で運動を誘発する他に術はなく、これらの方法を改良していくことが必要である。我々は、電気刺激において運動麻痺に最も効果的な方法論を探るべく様々な研究を実施してきた。先行研究より①随意運動と同期させること(Kojima, et al., *Neurorehabil, in press*, Meilink, et al., *Clin Rehabil* 22, 2008)、②十分な運動量を確保すること(Hsu, et al., *J Rehabil Med* 44, 2012)、③両側性運動(Ikuno, et al., 2nd Japan-Korea NeuroRehabilitation Conference, 2013, Cauraugh, et al., *Hum Mov Sci* 29, 2010)など神経科学の知見を応用することが重要と考え、これらの知見を基にした重度運動麻痺患者においても臨床実現性のある治療プロトコルを作成し、その効果を検証することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、より中枢神経系を興奮させる電気刺激と運動療法の併用治療が従来の方法よりも治療効果が高いかどうかを臨床研究にて検証することである。この電気刺激方法と積極的な運動療法を組み合わせることで、改善が難しいとされる重度運動麻痺患者の上肢機能の向上が期待できる。また、重度運動麻痺患者に生じやすい二次的合併

症をいかに予防できるかも重要な視点である。

したがって、本研究ではまず仮説で挙げた「随意運動と同期させる」と「十分な運動量を確保する」を合理的かつ効率的に解消する重度運動麻痺患者に特化した電気刺激療法の臨床実用性のある介入プロトコルを立案し、その治療効果を検証した(研究①)。次に、それら治療介入と比較して、さらに両側性運動を併用することで運動麻痺の改善効果が得られるかを検証した(研究②)。

3. 研究の方法

(1) 研究①: 随意運動と同期させた手指装着型電気刺激と運動療法の効果検証

脳卒中後重度運動麻痺に対しては、治療対象部位が多いにもかかわらず、単一筋にのみ電気刺激療法を実施している報告が多く、「随意運動と同期させる」と「十分な運動量を確保する」という要素を含んでいないことから、従来の方法での治療効果は十分とはいえないと考えた。そこでまず予備的研究として、複数の対象筋に運動と併用して実施可能な手指装着型電極による神経筋電気刺激を用いて、その治療効果を複数症例で検討することを目的とした。

対象は上肢に重度運動麻痺を呈する 4 名の脳卒中患者である(男性 3 名, 66.8±1.7 歳, 発症後 36.0±12.5 日)。全症例に神経筋再教育として手指装着型電極による神経筋電気刺激を 1 日 1 回約 30 分実施した。刺激部位は、各症例の問題点に合わせて肩関節外転・屈曲, 肘関節伸展, 前腕回内・回外, 手関節背屈, 手指屈曲・伸展・対立から 4 から 6 関節運動を治療対象と設定し、自動介助運動に合わせて療法士が主動作筋に痛みなく関節運動が生じる強度で刺激した。刺激回数は各関節運動 100 回とした。治療期間は 8 から 12 週とした。

本研究で治療プロトコルを確定した後に、回復期脳卒中患者にてケースコントロール研究を実施した。回復期病棟へ入院した脳卒中患者を対象に診療録から調査した。FEE-ES を実施した群を介入群, 伝統的な神経筋再教育を行った群をコントロール群とし、コントロール群は交絡因子を調整するため年齢と発症後経過日数をマッチングして募集した。参加基準は初発脳卒中患者であり、入院時の Fugl-Meyer Assessment 上肢項目(以下, FM 上肢)が 20 点以下かつ Mini-Mental State Examination が 20 点以上とした。介入群では 1 日 1 セッション約 30 分の FEE-ES を週 4~5 日の頻度で実施した。刺激部位は各対象者の問題点に合わせて上肢各関節運動の中から 5~7 関節運動を治療対象として設定し、各関節運動につき 50~100 回を随意運動に合わせて刺激した。コントロール群では伝統的な神経筋再教育を標準的作業療法に加えて実施した。分析に用いる評価は FM 上肢とし、介入前, 1 か月, 2 か月に測定した。統計解析

は FM 上肢の合計得点と項目別得点をマンホイットニーの U 検定を用いて群間比較を行った。有意水準は 5%とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、公表に際しては対象者に同意を得ている。

(2) 研究②：重度運動麻痺に対する両側性上肢運動と電気刺激の併用治療の効果

可能な限り重度運動麻痺の改善を企図した両側性上肢運動と電気刺激の併用治療 (BAT+NMES) を考案し、その効果を検証した。対象は発症後 3 か月以内の初回脳卒中患者 3 名とした。研究デザインにはマルチベースラインデザインを用い、標準的な入院リハビリテーションに加えて、ベースライン期には麻痺肢のみに伝統的な電気刺激療法 (cNMES) を実施し、介入期には BAT+NMES を実施した。cNMES は麻痺側手関節背屈および手指に 20 分間痛みなく実施可能な最大関節運動が生じる強度で実施した。BAT+NMES は対象者の問題点に合わせた両側性上肢運動に cNMES と同様の電気刺激強度で併用した。刺激部位は対象者ごとに考案した両側性上肢運動の麻痺側主動筋とし、20 分間実施した。両介入とも 1 日 1 回週 5 回実施した。ベースライン期間は症例 1 で 4 週間、症例 2 で 8 週間、症例 3 で 12 週間とし、各々残り 20 週までを介入期間とした。評価は FM 上肢、Action Research Arm Test (ARAT) とし、4 週間ごとに評価を実施した。

4. 研究成果

(1) 研究①

予備研究における 4 症例の平均(最小-最大)Fugl-Meyer Assessment 上肢項目は、介入前 17.3(9-33)、4 週後 26.3(15-37)、8 週後 34.3(22-42)であり、内 1 名は 12 週の介入で 9 から 26 に改善した。内 2 例は 8 週後に課題指向練習が可能となり、他の 1 例は肩の痛みが生じて治療を中断した。先行研究と比較すると本介入方法での治療効果は大きく、従来の電気刺激よりも複数部位を高頻度に随意運動と電気刺激を併用できたことが重度運動麻痺の改善に寄与したと考えられた (図 1)。

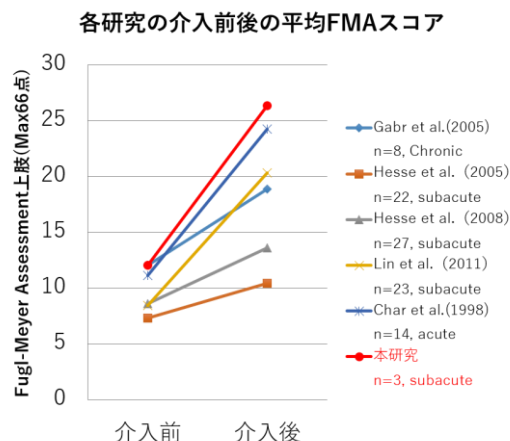


図 1 手指装着型電気刺激 8 週間の治療効果の比較

また、4 例中 2 例で 4 週後に物品の把持把握動作が可能となったため、本治療法は重度運動麻痺を課題指向型練習の適応レベルまで改善させる一つの方法として有用かもしれない。最適な治療期間や刺激回数、副作用については今後更なる検討が必要であると考えられた。

本研究成果を基にして、回復期脳卒中患者において手指装着型電気刺激 (FEE) と運動療法の併用治療効果を検証した (図 2)。介入群は 9 名 (年齢 61±11.1 歳、発症後経過 36±9.5 日)、コントロール群は 6 名 (年齢 64.7±10.5 歳、発症後経過 42±13 日)であった。各群における FM 上肢の中央値 (最小-最大) は介入群で介入前 9 (3-18) 点、1 か月 15 (9-34) 点、2 か月 19 (14-42) 点、コントロール群は介入前 6 (4-18) 点、1 か月 7.5 (4-28) 点、2 か月 7.5 (4-29) 点であった。各群の介入前から 2 か月での変化量は介入群で平均 10.4 点、コントロール群で平均 3.0 点であった。群間比較では 2 か月時点で介入群がコントロール群よりも有意に高かった (p=0.024)。肩肘前腕項目では、介入群が 1 か月 (p=0.021) および 2 か月 (p=0.015) でコントロール群よりも有意に高く、手指項目では 1 か月のみ介入群がコントロール群よりも有意に高かった (p=0.045)。

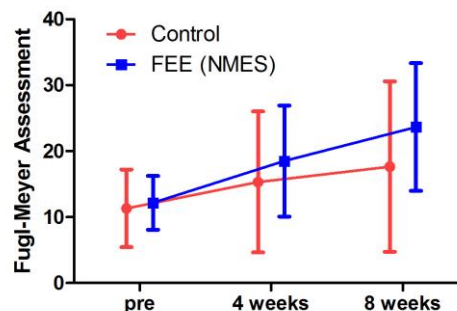


図 2 回復期患者における手指装着型電極の効果

(2) 研究②

研究②の結果を図 3 に示す。3 症例全てで BAT+NMES 介入に抵抗を示さず、副作用も認めなかった。3 症例全てで全介入期間を通して FMA の改善を認め (平均値±標準偏差: 初期 9.3±4.5, 最終 26.7±4.9)、ベースライン期と比較して、介入期の FMA の改善度が大きかった (ベースライン期改善度 5.3±4.2, 介入期改善度 11.7±1.2)。ARAT は 3 症例全てで介入期後に改善を認めたものの gross movement 項目のみであり、grip, pinch などの巧緻動作の獲得は不可であった。

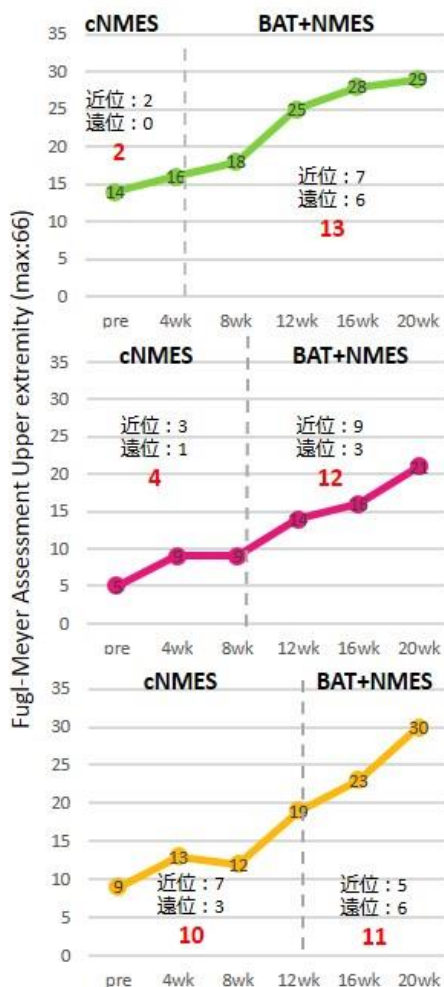


図3 回復期患者における手指装着型電気刺激の効果

以上、研究期間内における3つの臨床介入研究において、以下の知見が得られた。

- ① 重度上肢運動麻痺において手指装着型電極による随意運動と同期させた電気刺激と運動療法の併用治療は、現行のリハビリテーション医療制度の中でより効果的に麻痺改善効果をもつ実現可能性の高い治療方法であり、回復期脳卒中患者において従来の運動療法単独よりも運動麻痺の改善効果が高く、特に近位関節の運動機能の改善度が高い可能性が示された。
- ② さらに、重度運動麻痺症例の麻痺を改善させる方法として同側性経路の賦活を企図した両側性運動と電気刺激の併用治療においては、前述の随意運動と同期させた電気刺激と運動療法の併用治療よりもさらに運動麻痺の改善効果が高く、それも近位筋に特に改善度が高い可能性が示された。

いずれの臨床研究により近位関節の改善度が高かったことは、同側性経路の代償的賦活による改善効果が寄与した可能性が考え

られる。一方で、遠位筋である手指機能の改善は乏しく、つまむ、握るといった機能的動作の獲得までは至らなかった。これは、ヒトにおける手指遠位筋による精密把握は対側（損傷側）皮質脊髓路が担う役割が多いとされており、解剖学的に皮質脊髓路損傷が強い重度運動麻痺症例に対しては先行研究通りその改善度が乏しかったと考える。しかしながら、重度運動麻痺でありながらも近位筋の改善効果が得られたことは臨床的意義が高く、今後実用を目指した更なる上肢リハビリテーションに展開していく上での重要な初期段階の治療と位置付けられると考えられる。

今回、当初の仮説であった中枢神経系の興奮性を増大させる特異的な電気刺激パラメータの効果検証は、従来の電気刺激パラメータと比較して大きな変化がなかったこと、また実施時の痛みにより臨床実用性が低かったことから、臨床応用するには再検討が必要であった。今後、再度臨床応用を見据えた基礎的研究にて運動麻痺の改善効果を可能な限り増幅させる電気刺激パラメータの検証を実施していく必要がある。

<引用文献>

① Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2181-6.

② Lo AC, Guarino PD, Richards LG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1772-83.

③ Kojima K, Ikuno K, Morii Y, Tokuhisa K, Morimoto S, Shomoto K. Feasibility study of a combined treatment of electromyography-triggered neuromuscular stimulation and mirror therapy in stroke patients: a randomized crossover trial. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(2):235-44.

④ Ikuno K, Kawaguchi S, Kitabepu S, Kitaura M, Tokuhisa K, Morimoto S, Matsuo A, Shomoto K. Effects of peripheral sensory nerve stimulation plus task-oriented training on upper extremity function in patients with subacute stroke: a pilot randomized crossover trial. *Clin Rehabil*. 2012 Nov;26(11):999-1009.

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0件)

〔学会発表〕（計 4 件）

① 生野公貴，中村潤二，喜多頼広，谷中沙友里，湯田智久，新見智子，庄本康治：脳卒中後重度運動麻痺に対する両側性上肢運動と電気刺激の併用治療の効果：3 症例のマルチベースラインデザインシングルケーススタディ. 第 23 回日本物理療法学会学術大会，神戸，2015. 10. 25.

② 生野公貴，塩田大地，藤野晴香，岸晴彦，片山知樹，北別府慎介，中村潤二，小嶋康介，庄本康治：脳卒中後重度上肢運動麻痺に対する手指装着型電極による神経筋電気刺激の効果：症例蓄積研究. 第 22 回日本物理療法学会学術大会，信州，2014. 10. 25.

③ 生野公貴：脳卒中リハビリテーションにおける電気刺激療法の温故知新. 第 50 回日本理学療法学会学術大会，東京，2014. 6. 6.

④ 塩田大地，生野公貴，尾川達也，片山知樹，藤野晴香：回復期脳卒中患者の重度運動麻痺に対する手指装着型電極による神経筋電気刺激の効果：ケースコントロール研究. 第 50 回日本作業療法士学会，札幌，2016. 9. 9（予定）

〔図書〕（計 1 件）

① 大畑光司・編，生野公貴・他：ニューロリハと理学療法. 機能的電気刺激を使った理学療法. 文光堂.（書籍・分筆担当）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生野 公貴 (IKUNO, Koki)

畿央大学・健康科学部・客員研究員

研究者番号：9072249