

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H03136

研究課題名（和文）重度の上肢麻痺に対するニューロフィードバックを併用した複合的CI療法の開発

研究課題名（英文）Development of Combined Constraint-induced Movement Therapy with Neurofeedback for Severe Upper Limb Paralysis

研究代表者

道免 和久（Kazuhisa, Domen）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50207685

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：重度上肢麻痺の脳卒中患者に対する上肢リハビリテーション支援ロボットを併用したCI療法により、上肢機能の改善が得られることがわかった。さらにCI療法に経頭蓋直流電気刺激や末梢神経筋電気刺激の併用すると、通常のCI療法の効果をさらに高める可能性が示された。CI療法前後の脳血流においては、同じ難易度の運動課題でもCI療法前後で脳血流が変化する可能性があることが示唆された。CI療法に伴うウェアラブル活動量計を用いた上肢活動量の検討の結果、患者報告型の上肢使用頻度は長期的に大きな低下はない一方、非麻痺側に対する麻痺側の上肢の活動量の割合が徐々に減少していく例も比較的多いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重度の上肢麻痺を呈する脳卒中患者に対し、従来は治療の選択肢が限られていたが、様々な治療法を組み合わせることで、上肢機能の改善や脳血流の変化が得られることが明らかとなり、重度の上肢麻痺に対する治療法の可能性が得られた。しかしながら、麻痺側上肢の活動量は治療後に長期的に徐々に低下していくケースが多いことも判明した。本研究の結果から、上肢麻痺に対する治療においては、実生活において上肢の活動量を増加させるための方策が必要不可欠である、という新たな課題にも直面した。本研究の結果は今後の上肢麻痺治療の発展の方向性に大きく影響を与える可能性があり、非常に重要な意義があったと考える。

研究成果の概要（英文）：Constraint-induced Movement Therapy (CIMT) combined with an upper limb rehabilitation support robot for stroke patients with severe upper limb paralysis was found to improve upper limb function. The results also indicated that the combination of CIMT with transcranial direct current electrical stimulation and peripheral neuromuscular electrical stimulation may further enhance the effects of regular CIMT. The results of the study of upper limb activity using a wearable activity meter revealed that while there was no significant long-term decline in patient-reported frequency of upper limb use, there were relatively many cases in which the ratio of upper limb activity on the paralyzed side to that on the nonparalyzed side gradually decreased.

研究分野：リハビリテーション

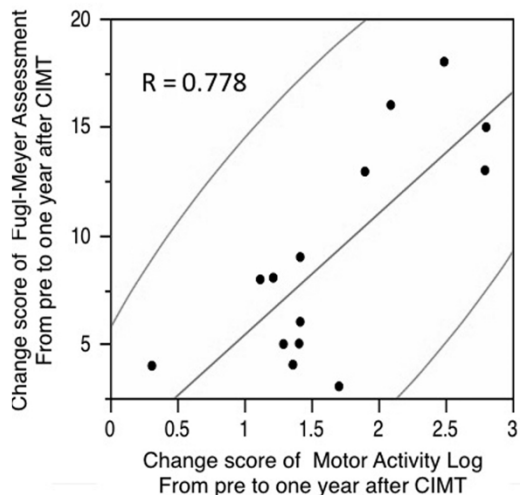
キーワード：上肢 ロボット 活動 リハビリテーション CI療法

1. 研究開始当初の背景

1) CI療法の成果と課題

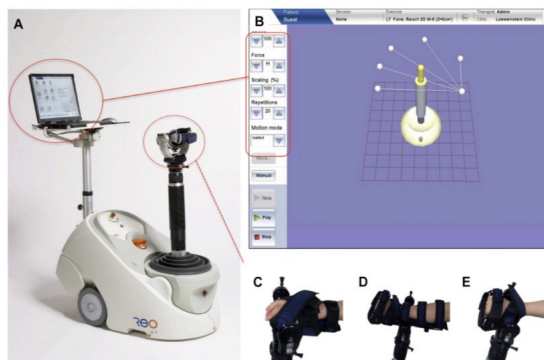
CI療法は、慢性期脳卒中患者の上肢麻痺治療として、世界的にも多数のエビデンスが蓄積されている。脳卒中発症後、非麻痺手を過剰に使用すると、損傷半球では機能回復の可能性を抑制してしまう学習性不使用が生じるが、この学習性不使用を克服するために、CI療法は、①麻痺手の使用、②麻痺手の機能に応じた適切な難易度調整が施された課題指向型訓練、③獲得した機能を日常生活動作へ転移するための戦略 (Transfer package)、から構成される。

我々はこれまで多数のCI療法や課題指向型訓練の効果を報告してきた。近年ではTransfer package実施群では、非実施群に比べCI療法終了後も、6か月から最長3年後まで継続して上肢機能は改善し続けることが明らかとなった(引用文献1~3)。CI療法の1年後の長期効果を集積した研究では、長期的な改善にはMotor activity log (MAL)で示される麻痺手の使用頻度が関わっている可能性が示された(引用文献4、右図)。これらの知見から、Transfer packageによる麻痺手の使用頻度の向上こそが、CI療法的な効果であると考えている。しかしながら、CI療法の課題は、1)課題指向型訓練は高度な技術と経験が必要、2)Transfer packageの長期効果の神経学的機序が未解明、という点であった。



2) 上肢リハビリテーション支援ロボットの成果と課題

近年、様々な上肢リハビリテーション支援ロボットが開発されているが、明確なエビデンスを確立しているロボットは少ない。我々は、ReoGo® (Motorika社、右図)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、その効果を報告した(引用文献5)。ReoGo®は上肢近位部を中心に3次元の訓練を行うことができるアシストシステムを備えており、重度の上肢麻痺にも適応が可能である。また課題の方向や速度、負荷量の調整により実質200種類以上の課題が実施でき、多様性と細かな難易度調節を実現することができる。



A: 外観, B: 画面 (課題の提示), C~E: ハンドルグリップの種類

2013年に報告されたReoGo®の効果としては、集中訓練にReoGo®を用いた上肢訓練を追加すると、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た。しかし、MALに関しては対照群と有意差を認めず、上肢リハビリテーション支援ロボットによる上肢訓練の併用のみでは日常生活における麻痺手の使用頻度の向上は望めないことが課題として残っていた。

2. 研究の目的

上記の学術的背景を踏まえ、本研究では主に下記の3つの課題に分けて研究を実施した。

- 1) CI療法による運動学習則を基盤とし、慢性期脳卒中患者の重度の上肢麻痺に対する治療に応用可能な、新たなリハビリテーション手法の開発
- 2) 課題指向型訓練の難易度調整による運動学習効果の機序について、脳機能画像の観点から解明し、効率的に脳可塑性を誘導するニューロフィードバックシステムの開発
- 3) CI療法において用いられるTransfer packageの長期効果の機序を活動量の観点から解明と日常生活へ汎化可能な治療法の確立

これらの結果から、重度の上肢麻痺に対しても強固に脳可塑性を誘導し、日常生活へ汎化可能な治療法の確立を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

1) CI 療法による運動学習則を基盤とし、慢性期脳卒中患者の重度の上肢麻痺に対する治療に応用可能な、新たなリハビリテーション手法の開発

重度上肢麻痺の対象患者に対して、ReoGo®を日本人用に扱いやすく改良した上肢リハビリテーション支援ロボット（帝人ファーマ社 ReoGo-J®、右図）による訓練（ロボット訓練）を併用した修正版 CI 療法（ロボット訓練 60 分、Transfer package を含む課題指向型訓練 30 分）の効果を検証した。新たなリハビリテーション手法の開発として、経頭蓋直流電気刺激



（transcranial direct current stimulation: tDCS）や末梢神経筋電気刺激（peripheral neuromuscular electrical stimulation: PNMES）、ボツリヌス治療をプレコンディショニング治療に加えた複合的 CI 療法のプロトコルを検証した。tDCS は損傷側の一次運動野に陽極電極を、非損傷側の眼窩上部に陰極電極を設置し、刺激強度は 1mA とした。PNMES は総指伸筋を対象筋とし、刺激強度は筋脱分極閾値以下（3-5mA 程度で症例に合わせて調整）、周波数は 20Hz、パルス幅は 300 μ sec とした。

2) 課題指向型訓練の難易度調整による運動学習効果の機序について、脳機能画像の観点から解明し、効率的に脳可塑性を誘導するニューロフィードバックシステムの開発

脳卒中後の上肢機能障害のある患者に対して通常の CI 療法（1 日 5 時間、10 日間）を実施し、その前後に運動課題中の近赤外分光法イメージング装置（SMARTNIRS、島津製作所社製、16 チャンネル）による両側運動野および感覚野の酸素化/脱酸素化ヘモグロビン濃度を計測した。運動課題は Action Reach Arm Test (ARAT) の難易度の異なる複数の課題を提示し、安静時と課題時（1 セッション 60 秒）の近赤外分光計測を計 5 セッション実施した。近赤外分光計測によるヘモグロビンの濃度変化は加算平均法により分析を行い、得られたデータより CI 療法前後の課題難易度による脳機能画像の変化を比較検討した。

3) CI 療法において用いられる Transfer package の長期効果の機序を活動量の観点から解明と日常生活へ汎化可能な治療法の確立

簡便かつ実用的に上肢の使用状況をモニターできる超小型加速度センサー（アクチグラフ社 GT3X-BT システム）を対象患者の麻痺側上肢および非麻痺側上肢に装着し、CI 療法の前後 7 日以内の通常活動日の上肢活動量をベースラインとし、CI 療法後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月後までの通常活動日の上肢活動量を計測した。非麻痺側上肢と麻痺側上肢の活動量の比較検討し、上肢機能との関連を検証した。

4. 研究成果

1) CI 療法を基盤とした重度の上肢麻痺に対する新たなリハビリテーション手法の開発

重度上肢麻痺の脳卒中患者 13 名に対する ReoGo-J®による上肢訓練を併用した修正版 CI 療法（治療前の上肢痙縮に対するボツリヌス治療を含む）の効果は、治療前後比較において Effect size が 0.38-0.67 と比較的良好な改善を認めた（表 1、1 名において ARAT 値が欠損）。

表 1. 修正版 CI 療法の効果

	n	Intervention		Group comparison		
		pre	post	difference	p-value*	Effect size
FMA	13	22	27	3	0.0005	0.46
ARAT	12	3	5.5	1.5	0.0078	0.38
MAL-AOU	13	0.25	0.71	0.28	0.0010	0.63
MAL-QOM	13	0.27	0.71	0.28	0.0020	0.67

*Wilcoxon signed-rank test

FMA, Fugl-Meyer Assessment; ARAT, Action Research Arm Test; MAL, Motor Activity Log; AOU, Amount of Use; QOM, Quality of Movement

さらに CI 療法の伝統的基準（母指を含む 3 指かの中手指節間節と近位指節間関節が 10 度以上随意的に伸展が可能であり、かつ手関節が 20 度以上随意的に伸展が可能である）を満たした脳

卒中患者 25 名のうち、対照群では患者は CI 療法のみ (5 時間/日、10 週間) を受け、実験群は Anodal-tDCS (損傷側の一次運動野に陽極電極、非損傷側の眼窩上部に陰極電極を設置) と総指伸筋を対象筋とした PNMES の後に CI 療法を行い、両群の上肢機能の変化を比較検討した (表 2)。結果としては両群とも CI 療法後のすべての上肢機能評価で有意な改善を示した ($p < 0.05$)。Fugl-Meyer Assessment では、対照群と実験群の間に有意差が認められた ($p = 0.047$)。Anodal-tDCS と PNMES を併用したプレコンディショニング治療は、CI 療法の効果をさらに高めるための良い併用療法である可能性が示された。

表 2. グループ間の比較 (中央値 (四分位範囲))

Outcome	Experimental group (n=6)		p-value	Control group (n=19)		p-value*
	Baseline	Post treatment		Baseline	Post treatment	
FMA	46.5 (41.3-51.0)	53.5 (51.3-56.5)	0.027	48.0 (37.5-54.0)	54.0 (43.0-62.0)	<0.001
ARAT	38.0 (35.8-38.0)	40.5 (38.3-42.0)	0.039	39.0 (30.5-53.0)	47.0 (33.5-55.0)	0.001
MAL AOU	1.48 (1.03-2.37)	3.09 (2.03-3.27)	0.028	1.57 (1.08-3.04)	2.96 (1.79-3.87)	<0.001
MAL QOM	1.37 (0.98-2.13)	2.90 (1.94-3.18)	0.028	1.64 (1.00-2.63)	2.70 (1.69-3.36)	<0.001

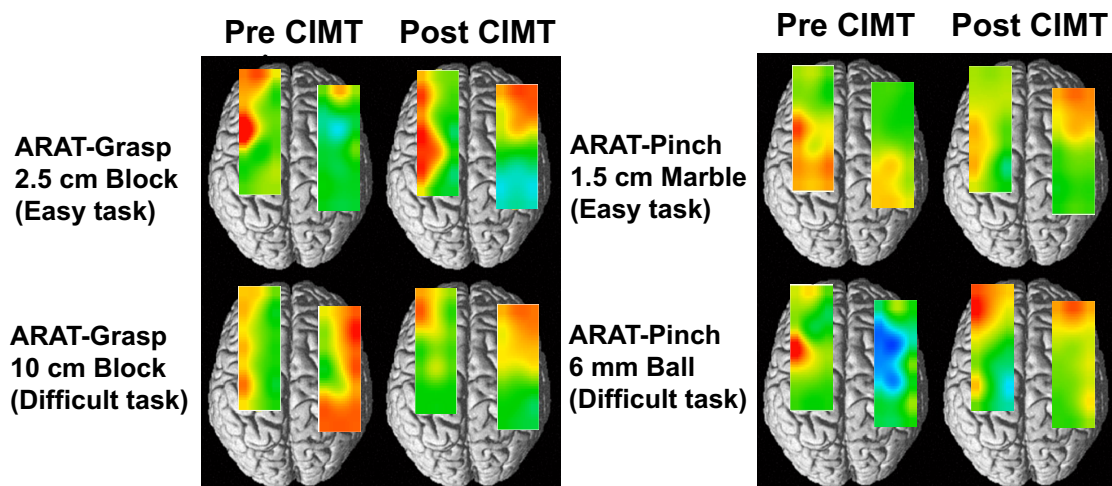
*Mann-Whitney U tests

FMA, Fugl-Meyer Assessment; ARAT, Action Research Arm Test; MAL, Motor Activity Log; AOU, Amount of Use; QOM, Quality of Movement

2) 近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた課題指向型訓練の難易度調整による運動学習効果の機序の解明とニューロフィードバックシステムの開発

片麻痺脳卒中患者に対し、CI 療法前後の上肢機能評価の変化および課題難易度による脳機能マッピングの変化を比較検討したところ、脳機能マッピングでは運動課題により 1 次運動野および補足運動野、1 次感覚野を中心に脳活動は分布していたが、運動課題の難易度により脳活動分布は異なっていた (図 1)。さらに CI 療法前後の比較では、同じ難易度の運動課題においても 1 次運動野に比べ、補足運動野の活動が賦活される傾向を認めた。異なる難易度の運動課題により脳活動分布は変化するが、同じ難易度の運動課題でも CI 療法前後で脳活動分布が変化する可能性があることが示唆された。

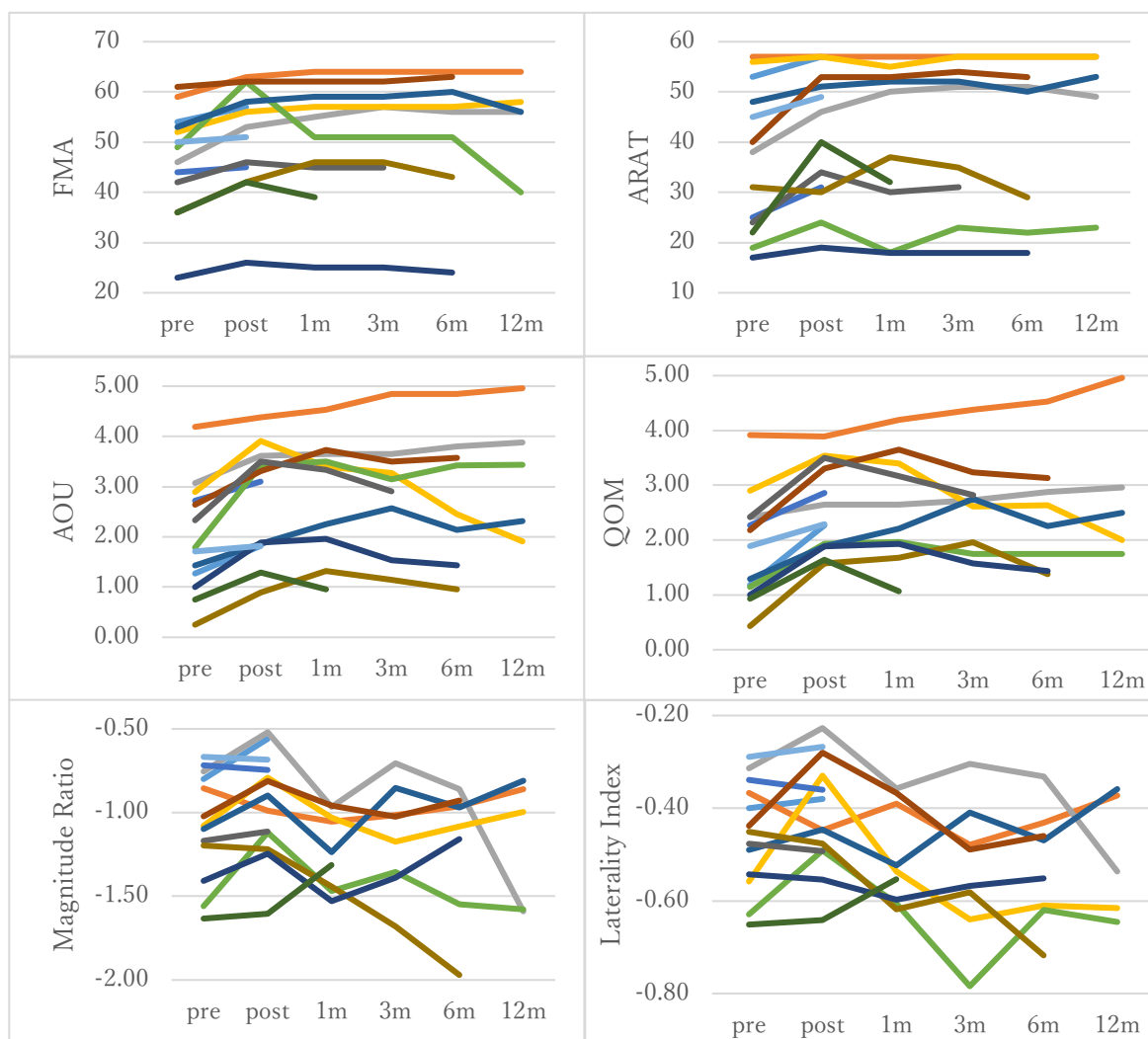
図 1 : CI 療法前後の異なる難易度課題ごとの脳血流量の変化



3) Transfer package の長期効果の機序の上肢活動量のモニタリングによる解明と日常生活へ汎化可能な治療法の確立

対象となった脳卒中患者 13 名において、CI 療法に伴う上肢機能と上肢活動量の検討の結果、一般的な上肢機能評価は約 12 ヶ月にわたって改善する例では、患者報告型の上肢使用頻度の評価である Motor Activity Log の使用頻度 (Amount of Use: AOU) と主観的使用感 (Quality of Movement: QOM) は長期的に大きな低下はない一方、ウェアラブル活動量計を用いた日常生活における麻痺側上肢の客観的活動データでは、Magnitude Ratio (両手動作時の非麻痺手に対する麻痺手の活動割合)、Laterality Index (生活全般の非麻痺手に対する麻痺手の活動割合) が徐々に減少し、上肢活動が減少していく症例も比較的多いことが明らかとなった (図 2)。

図2. CI療法後の活動量の変化 (n=13)



<引用文献>

1. Takebayashi T, Koyama T, Amano S, Hanada K, Hosomi M, Marumoto K, Takahashi K, Domen K. A 6-month follow-up after constraint-induced movement therapy with and without transfer package for patients with hemiparesis after stroke: a pilot quasi-randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2013; 27: 418-26
2. 竹林崇, 花田恵介, 梅地篤史, 天野暁, 丸本浩平, 道免和久. Constraint-induced movement therapy (CI療法)後の麻痺側上肢機能の1年間の推移. *総合リハビリテーション* 8: 755-60, 2013
3. 竹林崇, 花田恵介, 天野暁, 梅地篤史, 丸本浩平, 道免和久. Constraint-induced movement therapy 後3年間の経過観察を実施した一症例. *作業療法ジャーナル* 47: 954-7, 2013
4. Takebayashi T, Amano S, Hanada K, Umeji A, Takahashi K, Marumoto K, Kodama N, Koyama T, Domen K. A one-year follow-up after modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with paretic arm: a prospective case series study. *Top Stroke Rehabil* 2015; 22: 18-25
5. 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; 47: 1385-8

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 内山侑紀, 道免和久	4. 巻 58
2. 論文標題 上肢機能障害の治療をどう考えていくか?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 66-74
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 無
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 -

1. 著者名 内山侑紀, 道免和久	4. 巻 57
2. 論文標題 上肢機能再建に向けたロボトリハビリテーション	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 415-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.57.415	査読の有無 無
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11件（うち招待講演 8件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 内山侑紀, 岩佐沙弥, 道免和久
2. 発表標題 上肢機能障害に対するロボトリハビリテーション
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山侑紀, 岩佐沙弥, 道免和久
2. 発表標題 ニューロリハビリテーション 最新情報と未来に向けて
3. 学会等名 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山侑紀、岩佐沙弥、道免和久
2. 発表標題 脳卒中上肢のロボットリハビリテーション
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山侑紀、道免和久
2. 発表標題 上肢リハビリテーション支援ロボットの臨床実践と課題
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

1. 発表者名 Yuki Uchiyama, Saya Iwasa, Kazuhisa Domen
2. 発表標題 Impact of Repeated Treatment by Modified Constraint-Induced Movement Therapy Combined with Robotic Training in A Chronic Stroke Patient with Severe Upper Limb Paralysis
3. 学会等名 12th World Congress of Neurorehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山侑紀、道免和久
2. 発表標題 CI療法とロボッ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会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道免和久
2. 発表標題 脳卒中リハビリテーション-常識から最先端まで-
3. 学会等名 医療と介護の総合展 (招待講演)
4. 発表年 2021年

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 Kazuhisa Domen, Yuki Uchiyama
2. 発表標題 Multimodal Neurorehabilitation for Upper Limb Paralysis
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山侑紀, 深井茉由佳, 長谷川恭子, 宮部由利, 山下泰治, 児玉典彦, 道免和久
2. 発表標題 CI療法前後に近赤外分光法を用いた脳機能マッピングの課題依存的変化を検討した2例
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018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	小山 哲男 (Koyama Tetsuo) (40538237)	兵庫医科大学・医学部・特別招聘教授 (34519)	
研究分担者	内山 侑紀 (Uchiyama Yuki) (50725992)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	

	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	橋本 幸久 (Hashimoto Yukihisa)	兵庫医科大学・リハビリテーション技術部・作業療法士 (34519)	
研究協力者	梅地 篤史 (Umeji Atsushi)	兵庫医科大学・リハビリテーション技術部・作業療法士 (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大柿 凧央 (Ogaki Nao)	兵庫医科大学・リハビリテーション技術部・作業療法士 (34519)	
連携研究者	岩佐 沙弥 (Iwasa Saya) (00869802)	兵庫医科大学・医学部リハビリテーション医学講座・助教 (34519)	

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