

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2009

課題番号：18200037

研究課題名（和文）電気刺激とボツリヌストキシンの併用による神経調整的治療体系の確立

研究課題名（英文） Establishment of neuromodulatory treatment method using electrical stimulation

研究代表者

関 和則 (SEKI KAZUNORI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20206618

研究分野：リハビリテーション医学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：電気刺激、ボツリヌストキシン、痙性麻痺、疼痛、神経因性膀胱

## 1. 研究計画の概要

本研究では、電気刺激とボツリヌストキシン（BOT）投与を neuromodulation 治療と位置づけ、この組合せ治療によって、相補的・相乗的治療効果が得られるかどうかを明らかにすることを目的とする。

治療標的は慢性期の脳卒中や脊髄損傷を中心とした神経系疾患による、重度の麻痺上肢、重度の麻痺下肢、四肢の神経性疼痛と異常感覚、難治性の過活動性膀胱と泌尿器系臓器疾患とし、それぞれに対する上記治療によって、痙縮抑制と上下肢運動機能の改善、疼痛やしびれ感の緩和、膀胱機能の回復による症状の改善等を明らかにする。さらに電気刺激あるいは BOT の単独治療と、併用治療との比較を行い、治療適応を明確にする。また治療前後に運動学的解析、脳・脊髄を含めた神経生理学的解析および機能画像学的解析、尿力学的解析を行い、治療効果発現の背景機構を解明する。

## 2. 研究の進捗状況

### (1) 片麻痺上肢に対する治療

①慢性期の痙性片麻痺上肢に、電気刺激と BOT の併用治療を実施した。電気刺激単独でも麻痺上肢に改善がみられたが、BOT 投与後はさらに改善し、動作解析でも肘・手関節の随意伸展角度が拡大した。電気刺激と BOT の併用治療は、慢性期でも麻痺上肢に一定の機能改善をもたらすことが判明した。この結果は国際学会等で発表した。

②新しく開発した筋電駆動型電気刺激装置を、近位筋力低下と肩関節痛のある片麻痺 3 例の肩に適用した。これによる 2 週間の訓

練で、肩関節機能が速やかに改善し疼痛が消失した。この結果は新しい機能改善手法として国際学会等で発表した。

### (2) 麻痺下肢に対する治療

①慢性期の痙性片麻痺と痙性対麻痺 3 名の麻痺下肢に、上肢と同様の併用治療を行った。また 12 名に下肢への電気刺激治療を実施した。麻痺下肢への BOT 単独治療、電気刺激との併用療法はいずれも効果不十分であった。下肢痙性麻痺への電気刺激では、刺激筋の活動減少と膝関節運動範囲の拡大が得られ歩容が改善した。この結果は国際学会で報告した。また学術雑誌に掲載予定である。

②筋緊張の低下した片麻痺 7 名に、電気刺激を用いた歩行訓練を行ったところ、理学療法のみでは歩行不能な患者の歩行機能を改善することが明らかとなり、概要を学術雑誌に掲載した。

### (3) 神経性疼痛・異常感覚に対する治療

麻痺側上肢に高度のしびれや疼痛が残る脳卒中患者 4 名で、麻痺側前腕に BOT を施注し、異常感覚・疼痛の改善効果を非施注部位と比較した。BOT 皮下投与 3 週後の感覚閾値は施注部位で正常化する傾向がみられたが、自覚的な改善は少なく、臨床的な効果発現には至っていない。

### (4) 神経因性膀胱・泌尿器に対する治療

①仙骨部刺激では症状改善が不十分な過活動膀胱患者 1 名で、膀胱粘膜と筋層へ BOT を施注した。電気刺激との併用では、これまでなかった無抑制収縮と尿失禁の消失、膀胱容量の拡大を認めた。また施注後に電気刺激なしで経過観察したところ、BOT 単独投与では尿失禁の防止期間が併用時より短く、併用

療法の方が有用であった。

②術後の骨盤底筋群強化に仙骨部電気刺激が有効であることも確認された。仙骨表面刺激による脳磁図の変化も明らかになり、神経調整効果のメカニズムの一旦が解明された。これらは国際学会で発表し学術雑誌に掲載した。

③仙骨部電気刺激には、膀胱の収縮抑制効果があるが、刺激前後の前立腺部尿道径をMRIで撮像したところ、尿道径の拡張も生じることが判明した。この結果は国際学会で発表した。

### 3. 現在までの達成度

現在までのところ、「②おおむね順調に進展している」と言える。上肢・下肢への治療手法の開発では、症例追加が終了すれば最終結果がまとまる。異常感覚・疼痛では、自覚的な改善効果が得られなかったが、予想の範囲内でもあり、検査結果の改善が得られた点は評価できる。泌尿器系臓器に対するBOT治療と仙骨部電気刺激では、神経生理学的な背景機構が一部解明され、波及的な成果として、前立腺疾患への適応の可能性が見いだされたことは注目に値する。

### 4. 今後の研究の推進方策

#### (1) 片麻痺上肢に対する治療

現在BOT単独治療を実施中であり、一定数の治療例が集まれば、併用治療との比較を行い、学術雑誌に投稿する。筋電駆動型電気刺激装置による麻痺側肩の治療についても、すべての症例で疼痛の軽減と肩関節機能改善に有効であり、一定数に達すれば、症例報告を行う。

#### (2) 麻痺下肢に対する治療

麻痺下肢に対するBOTと電気刺激の併用治療では、適応の再検討が必要となった。尖足による槌指を対象として、併用治療を行い、また下肢への電気刺激による歩容改善効果を筋緊張の程度を分けて比較検討し、新しい訓練手法としての適応を確立する。

#### (3) 神経性疼痛・異常感覚に対する治療

これまでに得られたデータの解析を進め、感覚機能に対するBOTの影響をまとめる。

#### (4) 神経因性膀胱・泌尿器に対する治療

難治性過活動膀胱でも、電気刺激とBOTの併用によって十分な症状改善が期待できることが判明した。患者の経過をまとめ症例報告を行う。前立腺肥大症に対する仙骨部電気刺激の臨床効果確認を行うために、前立腺肥大症患者で、薬剤との比較を行う。

### 5. 代表的な研究成果

(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)

1. 鈴木佳代子、関和則、半田康延：治療的電気刺激による痙性麻痺者の歩容改善。日本生体医工学会誌 (印刷中) (査読有)

2. K. Seki, R. Futami, K. Sengoku, Y. Handa: Application of local EMG-Driven Electrical Stimulation to paretic shoulder muscle of the proximal dominant hemiplegics. Proc. Ann. Conf. of IFESS, 13: 60-62, 2008. (査読有)

3. Takemoto J, Nakagawa H, Arai Y et al.: Potentiation of potassium currents by beta-adrenoceptor agonists in human urinary bladder smooth muscle cells: a possible electrical mechanism of relaxation. Pharmacology, 81: 251-258, 2008. (査読有)

4. Matsushita M, Nakagawa H, Arai Y et al.: Primary somatosensory evoked magnetic fields elicited by sacral surface electrical stimulation. Neuroscience Letter, 431: 77-80, 2007. (査読有)

[学会発表] (計 15 件)

1. K. Seki, R. Futami, K. Sengoku, Y. Handa: Application of local EMG-Driven Electrical Stimulation to paretic shoulder muscle of the proximal dominant hemiplegics 13th Annual Conference of IFESS, 22nd/Sep.2008, Freiburg, Germany.

2. Chie Hirayama, Kazunori Seki, Haruo Nakagawa, Takahide Ogura, Yasunobu Handa: Sacral Surface electrical stimulation can control the contraction of prostatic smooth muscle (poster). 13th Annual Conference of IFESS, 22nd/Sep2008, Freiburg, Germany.

3. M. Matsushita, N. Nakasato, H. Nakagawa, A. Kanno, Y. Kaiho, N. Kawamori, Y. Arai: Optimization of Sacral Surface Therapeutic Stimulation by Somatosensory Evoked Fields. 16th International Conference on Biomagnetism 26th/Aug. 2008, Sapporo, Japan

4. Imanishi R, Nakagawa H, Arai Y et al.: Effects of sacral surface therapeutic electrical stimulation for residents in a geriatric health services facility. Int. Continence Society 37<sup>th</sup> Annual Meeting 21st/Aug. 2007, Rotterdam, Netherland.

[図書] (計 1 件)

1. 中川晴夫: 男性腹圧性尿失禁に対する新しい治療法 Highlight AUA, 2008, pp22-23, RichHill Medical Inc

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]