

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11300

研究課題名(和文) 小児の上肢運動機能障害に対する複合的治療法の開発に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Fundamental research on combined therapy for pediatric upper extremity motor dysfunction

研究代表者

岩崎 信明 (Iwasaki, Nobuaki)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：70251006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究では小児の上肢運動機能障害に対して効果的な治療法を開発することを目的とした。対象は重度の脳性麻痺3名で、ロボットリハビリテーション機器のHAL単独、ないし、神経筋電気刺激装を併用した。反復的な随意補助上肢トレーニングとしてCI療法の上肢課題のうち機能障害の程度に応じて課題を選択し、1-2セッション/月、8か月間で合計9-13セッション上肢運動機能訓練をおこなった。アクションリサーチアームテストのスコアは全例で上昇し、上肢機能の改善がみられた。手関節背屈が不能の重度な症例でもHALと神経筋電気刺激装を組み合わせることで、手関節背屈運動と肘関節屈曲運動を惹起させ本法が施行可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では小児の上肢運動機能障害に対して効果的な治療法を開発することを目的とした。CI療法はエビデンスが示された国際的な治療法であるが、機能障害の強い場合用いることができない。本研究ではCI療法の基本的な考え方である随意運動を高頻度に繰り返すことに対して、随意運動を補助する機能を有するロボットリハビリテーション機器のHAL、そして、神経筋電気刺激装という最新機器を導入することで、訓練動作への困難性が軽減され、機能障害の強い場合も訓練が可能になり、幅広い効果的なリハビリテーション手法であることが示された。今後、他の身体部位の運動障害への適用される可能性も考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the research was to develop an effective treatment for pediatric upper extremity motor dysfunction. We investigate the feasibility and effectiveness of repetitive voluntary-assisted upper limb training (VAUT) for three patients with severe CP using a combination of robotics, Hybrid Assistive Limb (HAL) and functional electrical stimulation, Integrated Volitional Control Electrical Stimulation (IVES). VAUT using single-joint HAL was performed for 50 min/session over an 8-month period for 9-13 sessions in total. One patient's voluntary hand movement was insufficient, affecting his upper limb exercise performance; therefore, IVES was required in addition to HAL. After intervention, the Action Research Arm Test scores showed improvements in all three patients. The use of VAUT, together with new systems such as HAL and IVES, even for severe CP is safe and may be effective. Our study suggested that upper limb function can be improved for patients with severe CP.

研究分野：小児神経学

キーワード：リハビリテーション 小児 上肢機能 複合的治療法 Hybrid Assistive Limb CI療法 神経筋電気刺激装置 反復的随意補助上肢トレーニング

## 1. 研究開始当初の背景

神経組織は一度損傷すると回復がなされないとされていたが、条件によっては回復するとされる知見が集積されてきており、再生医療における発展が期待されている。そして、再生医療において効果的な機能回復にはリハビリテーション医療による介入が欠かせないことも示されつつある。

また、小児は成人に比較して神経系の可塑性をより残しており、リハビリテーションによる機能回復が得られやすく、効果的な臨床手法を分析する対象として有用であると考えられる。

他方、リハビリテーション医療では技術的側面として工学との連携による機器開発が進み、神経組織の回復に向けた基礎研究とともに、これらの機器の臨床応用への進展が図られてきた。これらの新たな手法等を用いたリハビリテーション技術の開発は極めて重要で、臨床面での効果的な臨床的な直接介入方法について準備検討を進める必要があると考えられた。

多くのリハビリテーション機器が開発されているが、本研究に用いたロボットスーツ HAL® (Cyberdyne, つくば市、以下 HAL) は、本邦で開発されたロボットリハビリテーション機器で、これまで、成人の神経難病や脳卒中などで臨床的效果が報告され、一部疾患に対して医療機器としての認可もされている。

HAL の特徴は装着者の意図した動きに基づいて患者を支援できる新しい装着型ロボットで、他の機器と異なり運動開始時に生じる生体信号をトリガーとすることで、被験者の能動的な関節運動を補助することである。

欧米においては小児の脳性麻痺の下肢の運動機能障害に対して被験者の能動的な動きとは無関係に動きを補助する他動的なロボットリハビリテーション機器が用いられてきた。HAL についても小児の脳性麻痺の下肢の運動機能障害に用いられ歩行機能の改善効果が報告された。現在、小児専用の小型機器の開発、並びに、臨床治験が進行している。

小児脳性麻痺における上肢の片麻痺による運動機能障害に対するリハビリテーションにおいて CI 療法 (constraint-induced movement therapy, 以下 CIMT) 「促通運動療法」はエビデンスが得られた数少ない治療法で、国際的標準治療になりつつある。1日6時間程度の長時間、7-10日間の短期間にリハビリテーションを集中的におこなう運動訓練法である。

しかしながら、麻痺が強く有効な関節運動をおこなうことができない場合には CI 療法を導入することはできない。

以上から、運動麻痺を脳損傷による中枢からの運動指令の欠如ないし適切な運動指令を発することができずとらえ、適切な動きを伴う自発的な運動を高頻度に繰り返すことによって、合理的、かつ、系統的に運動麻痺の改善を図る新しいリハビリテーション手法の構築を目指すことが重要と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では最新の方法としてロボットリハビリテーションないし神経筋電気刺激療法によって自発的な運動をトリガーとした工学的ないし電氣的な関節運動を発生させ、中枢神経系のネットワークの再構築に必要な自発的な運動とそれに伴う感覚の中枢へのフィードバックループを構築させ、CI 療法による頻回短期間の運動学習を繰り返すことによって、中枢神経の再構築を促進させることで、効果的なリハビリテーションをおこなうことにした。

## 3. 研究の方法

### 1) 客観的評価機器の開発

上肢機能の改善についての客観的評価をするために把握動作の生理学的評価方法のための計測機器の開発を目指した。

Johansson&Westling が報告した機器 (Exp Brain Res 1988) を参考に精密把握機能の分析機器を開発した。機器の上部には平行に設置した指の接触面 (30x30mm) を有し、機器の重量を変更するために機器の下部に取り外し可能な錘を挿入する部位を設置する。指との接触面における把握力と機器を引き上げる力を計測するために、機器にはひずみゲージを、機器の動きを分析するために加速度計を組み込んだ。センサーインターフェース (共和電業 PDC-300A) を介して、ひずみをデジタル変換し、コンピュータで解析した。

### 2) 小児の上肢に対する単関節型 HAL を用いた手法の開発

本研究では、日常生活で極めて重要な上肢機能のリハビリテーションに向けた小児の新たなデバイスの開発も目的とした。

下肢運動機能障害における歩行機能の改善のために、成人や小児にこれまで用いられてきた HAL は股関節と膝関節の2関節に同時に作動するタイプのものである。関節可動の方向性が固定

されているこのタイプは自由度の高い上肢には向かないため、既に成人用に開発された 1 関節のみに作動する単関節型 HAL (HAL-SJ、HAL-FS01) を用いることにした。単関節型 HAL を用いた研究は少なく成人の膝関節疾患などに用いられ、小児の上肢ではサイズが大きく、小児の肘関節に用いるために上肢の固定用アタッチメントの調整や肘関節運動に対する効果的なトリガーとなる筋肉の同定をおこなった。

なお、手関節に対しても HAL を用いることが検討されたが、単関節型 HAL の躯体は手関節に対して大きく、アタッチメントを開発して装着が可能となっても、駆動のトルクが強すぎるため、手関節の補助機器としては適切でないことが判明した。

このため、手関節に対して神経筋電気刺激装置 (neuromuscular electrical stimulation: NMES) の Integrated Volitional Control Electrical Stimulation (OG 技研、岡山、以下 IVES) を用いることにした。NMES は上肢麻痺を伴う脳卒中患者の神経リハビリテーションに有効であることが実証されており、IVES は HAL と同様に自己の生体信号である筋電図をトリガーとする自発的運動誘導型の補助器具である。

### 3) 臨床応用

#### (1) 対象

対象は 2018 年 5 月から 2019 年 1 月まで茨城県立医療大学を受診した脳性麻痺の男性 3 人である。麻痺型は 1 名が痙性片麻痺、2 名が痙性四肢麻痺であった。痙縮については肘関節屈曲の修正 Ashworth スケールは症例 1、2、および 3 では、それぞれ 0、2、1+ であった。粗大運動能力分類システム (gross motor function classification system; GMFCS) はそれぞれ I、III、IV、コミュニケーション機能分類システム (CFCS) は全例レベル I であった。

脳性麻痺の上肢機能に用いる Manual Ability Classification System (MACS) では症例 1 がレベル III、症例 2, 3 がレベル IV であった。機能障害の強い側の Brunnstrom ステージ は上肢 III が 2 名、IV が 1 名、指は IV が 2 名、V が 1 名であった。

CIMT を用いた上肢機能を改善に最も適した治療介入レベルは MACS レベル II と報告されており、今回の対象である重度の脳性麻痺で MACS レベル IV は手首や指を動かすのが困難なため、実行可能な上肢タスクが限られ、CIMT での効果的なタスクが実行できない。従来の基準では、症例 1 は CIMT の適応であるが、症例 2, 3 は条件を満たしていなかった。このような、重度の脳性麻痺の上肢の運動機能障害に対する効果的な介入方法はこれまで提示されていない。

症例毎の臨床症状について、症例 1 は 8 歳の左片麻痺の男性。左手の代わりに非麻痺側と麻痺側の肩、口を使って ADL 動作を行っていた。

症例 2 は 19 歳の痙性四肢麻痺と重度の右上肢麻痺の男性で、移動に電動車椅子を使用していた。肩の屈曲と外転の可動域は 100° であった。手首の背屈。中手指節関節と近位指節間関節の伸展、親指の外転は同時に行うことができたが、上肢を別々に動かすことは困難であった。上肢運動中に筋緊張亢進がみられ頭部を右回転、肩を内旋させて挙上、前腕を回外する姿勢で固定した。

症例 3 は 18 歳の重度の右優位の四肢麻痺の男性。移動には電動車椅子を使用していた。17 歳に上肢の整形外科手術がおこなわれた。肩の屈曲と外転の可動域は 100° であった。中手指節関節と近位指節間関節のわずかな伸展とともに、手首関節のわずかな背屈が可能であったが、自発的な親指の外転が困難なため、物を掴まむことは困難であった。

表 1 症例

Participant	1	2	3
Age (years)	8	19	18
Sex	M	M	M
Height (cm)	122	157	152
Weight (kg)	23	50	53
Etiology	CP	CP	CP
Paralysis type	Hemiplegia	SQ	SQ
Severe affected side	L	R	R
MACS	III	IV	IV
Brs (upper limb)	IV	III	III
Brs (finger)	V	IV	IV
GMFCS	I	IV	III
CFCS	I	I	I

SQ, spastic quadriplegia; L, left; R, right.

## (2)方法

HALは単関節型のHAL-SJ、HAL-FS01を用いた。全例に対して上肢の麻痺がより進行した側（症例1では左側、症例2,3では右側）に装着された。症例3では、HAL-SJに加えIVESを併用した。生体電気信号(BES)による制御システムを用いて、装着者の自発的な駆動による関節トルクが補助された。制御にはCybernic Voluntary Control (CVC)-Gentleモードを用い、ゲイン設定は、症例1、2、3でそれぞれ5～40、20～100、30～100の範囲内で調整された。患者1、2、3のアシストレベルはそれぞれ1、1-8、1、トルク制限はそれぞれ30%～40%、50%～60%、10%～60%の範囲内で調整された。

反復的な随意補助上肢トレーニング(repetitive voluntary assisted upper limb training: 以下VAUT)としてCIMTの上肢課題のうち機能障害の程度に応じて課題を選択した。VAUTは月に1～2セッション、1セッションあたり50分間、8か月間にわたって合計9～13セッション実施した。まず、肩内転と90°肩外転の肘屈曲・伸展反復運動をそれぞれ50～100回ずつ実施した。その後上肢課題はCIMTに基づいた物体の配置を用いて実施した。上肢を伸ばす動作、ペグとコーンを使用した肘の動作、コインやビー玉を掴んだり、握ったりする動作などの5～6種類の動作を実施した。

各課題は、麻痺手の機能を踏まえ、患者の能力に応じて、物の数、速度、高さ、物の形などの難易度を段階的に調整した。作業の難易度は患者の能力に応じて変更し、例えば、扱う物体の形状を徐々に難しくしたり、物体の移動範囲を拡大したりした。

ADL練習として、患者の能力に応じて食事(豆をすくう)や洗濯(タオルをかける・たたむ)などの動作を行った。また、自宅においても課題練習を行うようアドバイスした。

介入前と介入後の1週間以内に機能評価をおこなった。上肢機能ではAction Research Arm Test(以下ARAT)およびQuality of Upper Extremity Skills Test(以下QUEST)をおこなった。さらに、症例1、2ではADLに関する麻痺した手の使用に関して、ABILHAND-KidsおよびChildren's Hands-Use Experience Questionnaire(CHEQ2.0, <http://www.cheq.se/questionnaire>)を使用して母親にインタビューした。

客観的評価のために開発した精密把握測定装置は、今回の臨床例の上肢機能が重度であるために計測に用いることができなかった。

すべての患者とその保護者は、個々の患者データの公開について書面によるインフォームドコンセントを得た。また、本研究は茨城県立医療大学倫理委員会より承認を得た(承認番号:682、e83、e119)。

## 4.研究成果(表2)

VAUT中に有害事象は観察されなかった。ARATの結果は、症例1、2、3でそれぞれ介入前の31、9、17点から介入後49、20、20点に上昇した。下位項目ではつかむ、握る、つまむ、粗大な動作で得点が上昇した。QUESTスコアはそれぞれの介入前の75.1、40.0、41.0点から介入後のそれぞれ82.8、58.5、49.9点に全例増加した。下位項目では解離動作、把握、体重負荷、および保護伸展において点数が上昇した。

日常生活における麻痺手の使用に関して、症例1、2はABILHAND-KidsとCHEQを用いて患者の母親にインタビューを行った。両者とも介入前後でABILHAND-Kidsスコアに変化はなかったが、介入後のCHEQスコアは、症例1では「効果の把握」で25点から26点に、症例2では「時間の消費」で28点から30点に、「煩わしさ」で42点から45点に上昇した。

介入時に際して認められた課題について各症例について検討した。症例1では、年齢が若くモチベーションを維持することが困難であった。そこで、卓球やコイン配置などのゲーム要素を導入することでモチベーションの維持を図った。症例2では、VAUT中に頭の回転や肩の挙上などの代償運動が認められ、疲労を訴えた。そこで、VAUT中に代償運動が頻繁に起こらないよう、HAL-SJのアシストゲインや伸展・屈曲バランスを課題ごとに調整した。症例3では自発的な手関節背屈、指の伸展、および親指の外転制限がみられた。HAL-SJのみを使用した場合は、タスクで使用可能な道具の形状とサイズが限定された。そこで、IVESを用いて前腕部を刺激し指の伸展を補助し、HAL-SJの肘関節の補助と同時に用いることで、手と指の自発的な動きを補った。HALは最小パワー15%～25%、最大パワー35%～50%、感度2.5～2.9のパワーアシストモードを使用した。このHAL-SJとIVESを併用することで、母指の外転・指の伸展が可能となり、つまむ・握るなどの細かい作業が可能となり、作業実践の幅が広がった。

表 2 介入前後の評価

Assessment	Score (min-max)	Subject						
		1		2		3		
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
ARAT score (R/L)	0-57	57/31	57/49	9/52	20/57	17/54	20/54	
ARAT subscore	Grasp	0-18	18/11	18/15	3/18	7/18	6/18	6/18
	Grip	0-12	12/7	12/11	3/12	5/12	5/12	7/12
	Pinch	0-18	18/6	18/14	0/13	3/18	0/15	0/15
	Gross movement	0-9	9/7	9/9	3/9	5/9	6/9	7/9
QUEST total score	0-100	75.1	82.8	40.0	58.5	41.0	49.9	
QUEST subscore	Dissociated movements	0-100	85.9	89.1	68.8	76.6	53.1	56.3
	Grasp	0-100	37.0	66.7	18.5	44.4	25.9	40.7
	Weight bearing	0-100	94.0	92.0	34.0	52.0	46.0	64.0
	Protective extension	0-100	83.3	83.3	38.9	61.1	38.9	38.9
ABILHAND-Kids (logits)		1.752	1.752	-0.164	-0.164	-	-	
CHEQ 2.0	Grasp efficacy	0-100	25	26	0	0	-	-
	Time utilization	0-100	28	30	41	41	-	-
	Feeling bothered	0-100	32	32	42	45	-	-

## 5 . 考察

本研究では、重度の脳性麻痺を対象にした。脳の可塑性を促進するには、CIMT など、患者が自発的かつ繰り返しの動きを行うことが望ましいと考えられる。HAL や IVES などの随意運動を支援する新しい方法を備えたデバイスを使用することで、通常の関節運動を長時間 (50 分間) 頻繁に自発的運動を繰り返し実行することが可能となった。本研究では、HAL を用いて肘関節の動きをサポートすることに加えて、IVES を使って手の動きを補助することによって、自発的な指の動きを必要とする上肢の細かい作業が行えた。また、手首を動かす能力や指を伸ばす能力が不十分な重度の CP の症例 3 においてもさまざまな物体を扱うことで上肢のトレーニングに成功した。

ロボット支援によるリハビリテーションでは下肢の歩行訓練については多くの報告があるが、上肢での有効性に関する研究は限られている。

また、HAL-SJ を用いたこれまでの報告では、訓練は肘の屈曲や屈曲などの単純な動作に限られていた。本研究のように、肩、肘、指を組み合わせ、さまざまな四肢の課題練習において肘関節に HAL-SJ を用いた上肢訓練の報告はない。

さらに、CIMT では 1 日 3 ~ 6 時間の 3 ~ 4 週間実施することにより、片麻痺 CP 患者の運動効率が向上することが報告されている。本研究では外来患者において月に 1 ~ 2 回の低頻度介入にもかかわらず、上肢機能と ADL パフォーマンスについて同様の上肢機能と ADL パフォーマンスの改善が得られる可能性が示唆された。

このように患者の自発的な動きを支援することに焦点を当て HAL または IVES を用いた VAUT によって、有効な運動が極めて高頻度に惹起され、そのことによって脳の可塑性が促進され機能改善が得られた可能性が考えられた。

本研究で用いた HAL と IVES を組み合わせた新たなリハビリテーション手法である VAUT は、重度の上肢痙性麻痺を伴う CP 患者においても機能改善に新たな画期的な進歩をもたらす可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kuroda MM, Iwasaki N, Yoshikawa K, Takeuchi R, Mataki Y, Nakayama T, Nakayama J, Ohguro H, Tokeji K, Mutsuzaki H	4. 巻 7
2. 論文標題 Voluntary-assisted Upper Limb Training for Severe Cerebral Palsy Using Robotics Devices and Neuromuscular Electrical Stimulation: Three Case Reports	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Prog Rehabil Med	6. 最初と最後の頁 20220050
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20220050	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 -

1. 著者名 Kuroda MM, Iwasaki N, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Takahashi K, Nakayama T, Nakayama J, Takeuchi R, Mataki Y, Ohguro H, Tomita K	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Benefits of a Wearable Cyborg HAL (Hybrid Assistive Limb) in Patients with Childhood-Onset Motor Disabilities: A 1-Year Follow-Up Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Rep	6. 最初と最後の頁 215-226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pediatric15010017	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Matsuda M, Iwasaki N, Mataki Y, Mutsuzaki H, Nakagawa S, Yoshikawa K, et al.
2. 発表標題 Long-Term Effect after Robot-Assisted Gait Training Using Hybrid Assistive Limb for Children with Motor Disabilities
3. 学会等名 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (ISPRM 2019) Kobe, Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki N, Matsuda M, Yoshikawa K, Nakayama T, Mataki Y, Nakagawa S, Nakayama J, Ohguro H, Tokeji K
2. 発表標題 Effect of robot-assisted training for cerebral palsy using a Hybrid Assistive Limb
3. 学会等名 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2019) Kuuaka Lumpur, Malaysia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田真由美, 中川将吾, 岩崎信明, 中山智博, 中山純子, 四津有人, 他
2. 発表標題 小児疾患患者に対するロボットスーツHALの単回装着の試み
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会 (名古屋)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田真由美, 岩崎信明, 中川将吾, 中山智博, 中山純子, 大黒春夏, 渡慶次香代, 四津有人, 吉川憲一, 高橋一史, 六崎裕高
2. 発表標題 小児疾患患者に対して新規開発された小型ロボットスーツHALを用いたロボットトレーニング.
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会 (Web)
4. 発表年 2020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	六崎 裕高  (Mutsuzaki Hiritaka)  (50550927)	茨城県立医療大学・保健医療学部・教授   (22101)	
研究分担者	中山 智博  (Nakayama Tomohiro)  (70307528)	茨城県立医療大学・公私立大学の部局等・准教授   (22101)	
研究分担者	増田 知之  (Masuda Tomoyuki)  (70372828)	筑波大学・医学医療系・准教授   (12102)	

#### 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
---------	---------