

氏名	ひやくたけ こういち 百武 光一		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1956 号		
学位授与の日付	令和 4 年 10 月 6 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Effect of robot-assisted rehabilitation to botulinum Toxin A injection for upper limb disability in patients with chronic stroke: a case series And systematic review (脳卒中後の上肢障害に対する A 型ボツリヌス毒素注射とロボット支援リハビリテーションの効果：ケースシリーズとシステマティックレビュー)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	坪井 義夫
	(副 査) 福岡大学	教授	高木 誠司
	福岡大学	准教授	根本 隆行

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

脳卒中後の上肢麻痺に対するリハビリテーションは、ロボットを用いた手法が注目されている。外骨格型ロボットの一つである HAL (Hybrid Assistive Limb) は、「インタラクティブ・バイオフィードバック」理論に基づいて開発され、装着者の意図を生体電位信号として読み取りパワーユニットを介して随意運動を補助する。HAL は上肢、下肢、腰タイプなど複数の種類があり、その中でも単関節 HAL (Single-Joint HAL : HAL-SJ) は、脳卒中後の上肢痙性麻痺に対し、ボツリヌス毒素 A (Botulinum toxin A therapy : BTX-A) 療法と併用した治療で、上肢機能改善と脳可塑性を促進する可能性があるとして報告されている。しかし、他の外骨格型ロボットとの比較については検証されていない。そこで、慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対し、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果をさらに検証するために症例数を増やし臨床転帰を調査した。また、システマティックレビューでその他の外骨格型ロボットの上肢機能改善効果を要約し、その結果を BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果と比較検討した。

### 【対象と方法】

2014 年から 2018 年の間に BTX-A 療法を受けた慢性期脳卒中患者 10 例（平均年齢：64.0±9.1 歳、男性 6 例、女性 4 例）を対象とした。脳卒中発症から 36.0±43.0 ヶ月であ

り、脳卒中の病型は脳梗塞 6 例と脳出血 4 例であった。上肢に BTX-A 注射後、作業療法士が HAL-SJ を併用した短期集中リハビリテーションを 2 週間実施した。実施回数は、1 セッション 60 分間の作業療法（リハビリテーション）を合計 20 セッションであった。介入内容は、HAL-SJ トレーニングに加えて、課題特異型トレーニングを実施し、退院前には自主トレーニングを指導した。治療前後の効果判定は、介入 2 週間後と BTX-A 注射後の 4 か月フォローアップで実施した。上肢機能評価には Fugl-Meyer assessment-upper limb (FMA-UE) と Action Research Arm Test (ARAT) を使用し、FMA-UE は合計 FMA-UE、近位 FMA-UE、遠位 FMA-UE に分けて評価した。痙縮の評価には Disability Assessment Scale (DAS) を使用した。評価結果の前後比較分析には Wilcoxon sign rank test と効果量  $r$  を用いた。

システマティックレビューは、検索式の作成、検索式を元にしたデータベース「MEDLINE」での検索、1 次スクリーニング、2 次スクリーニングの分析手順で医師と作業療法士の 2 名で実施した。次に抽出した最終論文については、著者、研究デザイン、被験者数、使用した評価尺度、方法、および研究の主な結果に関するデータを抽出した。最終的に抽出した論文の上肢機能評価の改善効果を要約し、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果と比較検討した。

## 【結果】

治療前の合計 FMA-UE は  $25.4 \pm 13.0$  点、近位 FMA-UE は  $19.9 \pm 7.4$  点、遠位 FMA-UE は  $5.5 \pm 6.9$  点、ARAT は  $11.3 \pm 16.6$  点であった。DAS は  $6.2 \pm 3.7$  点であった。

治療前と 2 週間の介入後の比較では、上肢機能評価の合計 FMA-UE は  $28.0 \pm 12.9$  点 ( $P = 0.012$ 、 $r = 0.79$ )、近位 FMA-UE は  $22.0 \pm 7.1$  点 ( $P = 0.012$ 、 $r = 0.80$ )、遠位 FMA-UE は  $6.0 \pm 6.9$  点 ( $P = 0.180$ 、 $r = 0.42$ ) であった。ARAT は  $12.8 \pm 17.3$  点 ( $P = 0.017$ 、 $r = 0.76$ )、DAS は  $4.5 \pm 2.4$  ( $P = 0.017$ 、 $r = 0.76$ ) であった。

治療前と BTX-A 注射後の 4 ヶ月後の比較では、上肢機能評価の合計 FMA-UE は  $29.4 \pm 13.9$  点 ( $P = 0.011$ 、 $r = 0.80$ )、近位 FMA-UE は  $22.5 \pm 7.1$  点 ( $P = 0.017$ 、 $r = 0.76$ )、遠位 FMA-UE は  $6.9 \pm 7.9$  点 ( $P = 0.041$ 、 $r = 0.65$ ) であった。ARAT は  $15.3 \pm 20.0$  点 ( $P = 0.018$ 、 $r = 0.75$ )、DAS は  $3.8 \pm 2.7$  ( $P = 0.018$ 、 $r = 0.75$ ) であった。

BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の前後比較結果は、遠位 FMA-UE の評価結果を除いて合計 FMA-UE、近位 FMA-UE、DAS に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。また、効果量も同様に大きい変化を認めた ( $r = 0.5$ )。

システマティックレビューを実施した結果、477 論文が検索され、適格基準・除外基準を満たした 7 論文が抽出された。抽出された論文の上肢機能評価の改善変化量は、合計 FMA-UE は 2.1 点から 15.1 点であった。要約された論文の外骨格構造ロボットと、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療を比較検討した結果、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療が 5 論文の外骨格構造ロボットより高い変化量を示した。

## 【結論】

BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した脳卒中後のリハビリテーションは、上肢痙性麻痺を改善させ、その他の外骨格構造ロボットと同様に上肢機能を改善する可能性が示唆された。今後、この結果を検証するためには、より厳密な研究デザインの研究が必要である。

## 審査の結果の要旨

本論文は、慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対し、A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) 療法と Hybrid assistive limbs-single joint type (HAL-SJ) を併用した治療の効果を検証するために臨床転帰を調査した。また、システマティックレビューでその他の外骨格型ロボットの上肢機能改善効果を要約し、その結果を BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果と比較検討することを目的とした。治療前後の効果判定は、介入 2 週間後と BTX-A 注射後の 4 か月フォローアップで実施し、治療前後の効果比較を検証した。また、システマティックレビューでは最終的に抽出した論文の上肢機能評価の改善効果を要約し、本併用療法の効果と比較検討した。その結果、本併用療法の前後比較結果は、遠位 FMA-UE の評価結果を除き、その他の評価項目で改善を示した。またシステマティックレビューで最終抽出された論文の外骨格型ロボットと、本併用療法を比較検討した結果、本併用療法が 1 論文の外骨格型ロボットを除き、同等または高い変化量を示した。本併用療法は、上肢痙性麻痺を改善させ、その他の外骨格型ロボットと同様に上肢機能を改善する可能性が示唆され、今後、慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対して新たなリハビリテーションの併用療法へと発展する可能性があると考えられる。

以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

### 1. 斬新さ

慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対し、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療効果を検証するために臨床転帰を調査した。また、システマティックレビューでその他の外骨格型ロボットの上肢機能改善効果を要約し、その結果を本併用療法の治療効果と比較検討した。このような報告はこれまでになく斬新な内容である。

### 2. 重要性

本論文は慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対し、BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療効果を検討した報告であり、慢性期脳卒中患者に対するリハビリテーションとして新たなア

アプローチを検討したものである。結果として本併用療法が上肢痙性麻痺を改善させ、その他の外骨格型ロボットと同様に効果を示したことは臨床的に重要性が高い。

### 3. 研究方法の正確性

本研究の対象は福岡大学病院にて外来診療と入院加療を受けた慢性期脳卒中患者 10 名であった。BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果を国際的に標準化された定量的な評価指標を使用し、評価結果の前後比較分析には Wilcoxon sign rank test による統計学的解析手法を用いて検討し、加えて効果量  $r$  を算出した。また、国際ジャーナル (Neurologia medico-chirurgica, Impact Factor = 2.036) に受理されているため、研究方法の正確性は評価されていると考える。

### 4. 表現の明確さ

慢性期脳卒中の上肢痙性麻痺に対する BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果を検討する報告であるが、表現は明確である。

### 5. 主な質疑応答

Q: HAL-SJ 単独の効果と今回の BTX-A 療法と HAL-SJ を併用した治療の効果の差は、どのくらいあるのか。

A: 今回は、単独効果での検証を行っていない。今後、BTX-A 療法と標準的なリハビリテーションのみを併用した療法と本併用療法を比較することで HAL-SJ の上乘せ効果を検証できると考える。

Q: 副論文では、訪問リハビリテーションで HAL-SJ を導入して単独で HAL-SJ を用いての効果検証をされたが、それと比較して今回の併用療法が効果的であったのか。

A: 重度上肢麻痺の対象者に対して HAL-SJ を単独で使用した時と比較し、本併用療法は HAL-SJ を効率的に実施でき、練習量を保つことができたと考える。効果の比較検証においては今後検証を要する。

Q: BTX-A 療法は、3, 4 ヶ月で持続効果が消失すると思われるが、最終評価は 4 ヶ月であるが BTX-A 療法の効果が切れた頃でも効果は持続したのか。

A: 今回、4 ヶ月後の評価結果は効果が持続していた。要因としては集中トレーニングによる学習効果である。集中的に効率の良い練習を学習され、行動変容ができたことにより、多少筋緊張が亢進してきても再学習した動作を完全に忘れることはなかったと考える。

Q: 1 クールで HAL-SJ のインタラクティブバイオフィードバック効果は得られたのか。

A: 今回は併用療法での効果を検証しているため、その点については確認できないが、先行研究より HAL-SJ の即時効果については、脳科学的側面より示されているため効果はでている可能性がある。

Q: HAL-SJ の論文が引用されていたが、他施設で HAL-SJ は使用されているのか。また、論文報告はあるのか。

A: HAL-SJ は他施設でも使用されており、HAL-SJ の論文は、他施設からも報告されている。

Q: HAL-SJ の構造上、上肢の肘の動きは良くなるかもしれないが、手先への効果はないのではないかと。評価結果は全体的に有意差が出ているが、手に関しては変わっていない。

A: 上肢遠位部については 2 週間後評価では、確かに統計学上有意差を認めていない。HAL-SJ は構造上、遠位部へのアプローチは困難であるが、HAL-SJ が苦手とする練習に関しては、療法士が ADL 練習を実施している。

Q: コントロールとの比較としてシステマティックレビューを用いているが、併用効果の有効性を確認する上で研究デザインとしてはしっかりとしたコントロール設定が必要と思われる。しかしながら、この研究に全く意義がないことではなく興味深さはある。脳卒中を急性期と慢性期で考えた場合、慢性期では、機能的には退化しており状態は悪く、可塑性という意味ではかなり制限されており、HAL のバイオフィードバック効果に制限がでると考える。一方、急性期は興味深く可塑性を刺激することになるが、急性期と慢性期の時期によって HAL-SJ を用いる際の考え方の違いはあるか。

A: 急性期と慢性期の HAL-SJ のバイオフィードバックにおける違いは、上肢麻痺のレベルによって効果は異なると予測されるため今後検証を要する。慢性期で HAL-SJ を用いる意義は、基本的に機能の改善を目指すのではなく、クライアントの望む活動を支援することが重要であり、家族の介助量を減らすことも意味がある。

Q: HAL-SJ を導入する際、慢性期と急性期では取り組み方が異なると考えるが、慢性期においてどのような HAL-SJ の治療が望ましいのか。BTX-A 療法を継続するなかで加算効果があるが、どのタイミングで HAL-SJ を組み合わせていくべきか。

A: 日本の社会保障制度の中で慢性期は介護保険が中心となる。クライアントの中には自費診療での上肢リハビリテーションを望む方が存在し、多様化の時代である。慢性期脳

卒中の上肢機能回復を目的に BTX-A 療法はロボット療法や磁気刺激療法などとの併用療法がトレンドであり、他施設でも実施されている。しかし、全ての症例に適応するわけではない。医師と十分にクライアントが話し合い、クライアントの目標動作が本併用療法の特性と予測される効果と合致していれば、有効であると考えられる。

Q: 今回の研究では、4ヶ月後フォローで成績は良好であるが、今後のアプローチとして繰り返し定期的に集中リハビリテーションを実施した方が望ましいのか。

A: 慢性期脳卒中後の上肢痙攣性麻痺に対しての集中リハビリテーションの実施頻度においては、定期的に行うことが理想的である。しかし、上肢のリハビリテーションを実施する上で行動変容が重要となるため、再度同様のアプローチを実施することは、初回時に比較すると効果が薄れると考える。

その他いくつかの質問やコメントがあったが、発表者はいずれについても的確に回答した。以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さおよび質疑応答の結果を踏まえて、審査員全員での討議の結果、本論文は学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。