

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 606 号		学位申請者	外薦 昭彦
	主査	吉本 幸司	学位	博士(医学)
審査委員	副査	高嶋 博	副査	武田 泰生
	副査	久保田 龍二	副査	田川 義晃

主査および副査の5名は、令和3年4月7日、学位申請者 外薦 昭彦 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) 被験者における脳出血や脳梗塞の病巣部位は具体的にどこであったか。また偏りなどはあったか。

(回答) 病巣部位は多い順に、被殻、視床、放線冠もしくは内包、中大脳動脈還流領域、脳幹であり、2群間において有意な偏りは認めなかった。

質問 2) 今回、罹病期間は6ヶ月超の患者が対象であるが、促通反復療法(RFE)の介入で上肢機能が改善したということは、これまでのリハビリテーション(以下、リハ)の方法に問題があったということか。

(回答) 今回の介入前までのリハの方法は様々であったと想定される。参加者の中にはこれまでリハを受けていない患者や不使用の患者もいた。RFEの短期集中的な介入により新たな神経回路が賦活され機能が改善したものと考える。

質問 3) A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)注射の投与方法として、初回は少なめに施注するなど決まり事があるのか。

(回答) 初回は脱力などの副作用を避けるため慎重に少なめの投与量から開始されることが多い。基本的には投与する痙縮筋の大小(筋肉量)や痙縮の強さに応じて投与量は決められる。

質問 4) 痉縮の指標である Modified Ashworth Scale(MAS)は BoNT-A 治療を行うと低下すると考えてよいか。

(回答) BoNT-A の効能、効果として痙縮軽減があり、正確に十分量を施注すれば MAS は低下するものと考えられる。

質問 5) 痉縮の出現率は一般的に脳卒中患者の3割程度との説明であったが、今回の対象者では 63 人中 40 人が選択基準に該当との結果であり、痙縮を有する患者が多いようであるがその理由をどのように考えるか。

(回答) 今回の対象は慢性期であり、長らく後遺症に悩み、麻痺の治療目的で入院した患者であったため痙縮を認める率も高かったものと考える。

質問 6) 対照群においても痙縮筋の同定や痙縮評価は行われたのか。

(回答) 両群ともに痙縮評価を行い、それらを含めて RFE のパターン、すなわち治療部位と手技の選択も行った。

質問 7) BoNT-A の注射のタイミングは RFE の介入を開始した後ということか。まず BoNT-A 治療で痙縮をコントロールしてから RFE を介入した方が良かったのではないか。

(回答) 両群ともに入院当日あるいは翌日から RFE は介入され、入院から 10 日以内に BoNT-A 治療を行うスケジュールであったため今回のデザインとなった。

質問 8) 両群共に RFE の介入方法、例えば指を曲げる回数などは同じであったか。

(回答) RFE は 1 セッションあたり一部位に対して原則 100 回の促通操作を伴う自他動運動を行う。治療時間をマッチングさせているため、ほぼ同様の介入が実施されているものと考える。

質問 9) BoNT-A と RFE の併用療法の効果についてさらにエビデンスを持たせるためには今後どのようなデザインの研究を検討するか。

(回答) 侵襲の課題はあるが、対照群にプラセボ注射を用いての double-blind study も今後検討したい。あるいは本研究に加えて「従来のリハと BoNT-A の併用」、あるいは「BoNT-Aのみ」の群と「RFE と BoNT-A の併用」とを 2 群比較することも今後検討したい。

質問 10) 対象となった慢性期の患者は、今回の研究介入までに RFE を受けているか。

(回答) 今回、被験者は全国から入院しており、当時、それほど RFE は普及していないため、大半が RFE を受けていない患者だった。中にはリハを受けていない患者もいた。

質問 11) 対照群は FMA などの変化量が少ないが、慢性期には RFE のみ介入しても効果は望めないのか。

(回答) 今回は痙縮を伴う片麻痺患者を対象としているため、痙縮コントロールをせずに RFE のみ介入したため機能の改善が阻害されたものと考える。

質問 12) RFE のメカニズムとして、伸張反射は理解できるが、大脳へは求心性の刺激となりうるか。

(回答) RFE では関節の素早い他動運動に加えて、徒手的に皮膚や筋への擦過、タッピングなどの刺激を行う。そのため関節位置覚や触覚、圧覚などが求心性に脊髄から大脳へ上行する。感覺野から運動野へは線維連絡があるため、目標の運動に必要な局所に対応する運動野を選択的に賦活できるのではないかと考えている。

質問 13) 最終評価となる「4週間後評価」は BoNT-A の施注後、どの程度時間が経過したことになるか。

(回答) 入院から 10 日以内に BoNT-A 注射しており、初回評価から 4 週間後の評価は、BoNT-A 注射後およそ 3 週間

最終試験の結果の要旨

程度経過した時期となる。

質問 14) 4週間後評価の時点では BoNT-A の効果は残っているのか。

(回答) 注射の効果は数日後には出現するとされるため、4週間後には効果は十分に残っているものと考える。

質問 15) 今回の研究デザインでは BoNT-A 注射の相加効果をみているのか。それとも相乗効果をみているのか。

(回答) BoNT-A の効果が残っている時期に評価したため、相加効果なのか相乗効果なのか判定は困難である。

質問 16) 介入群において BoNT-A の効果が消失したタイミングで、上肢能力を対照群と比較検討することは有用か。

(回答) さらに長期間 2群比較ができれば BoNT-A の役割や併用治療の効果に関してさらに重要な知見が得られるものと期待する。BoNT-A の効果は少なくとも 4週から 6週程度持続するため観察期間をさらに長く設ける必要があり、今回は入院期間の制限や遠隔地の患者が多いため実現できなかった。

質問 17) 効果量 (effect size) とは何か。

(回答) サンプルサイズに影響されず群間での差の程度を示す指標である。P 値はサンプルサイズに影響されることがあるため、この「効果量」も計算して効果の検証を行うことが望ましいとされる。

質問 18) BoNT-A 治療の効果は 4週から 6週程度持続するとの説明だったが、これは毒素がその間に吸収もされず存在し作用し続けるということか。

(回答) 神経終末に取り込まれた毒素の代謝については不明な点も多いが数週間から数ヶ月作用し続けると推察する。動物実験では時間経過に伴い阻害された神経筋接合部において神経芽によって側副枝が作られ、新たな接合部が形成される。さらなる時間経過により毒素の作用を受けた神経終末の機能が回復し、側副枝は退縮して数ヶ月後には再開通し、痙攣が再出現すると考えられる。なお逆行性軸索輸送により毒素が脊髄に直接作用するとの報告もある。

質問 19) 対照群の中で、4週間の研究終了後に BoNT-A 治療を希望し施注を受けた患者はいたか。その場合、追加施注で更なる上肢機能の改善を認めたか。

(回答) RFE のみでも痙攣が軽減するケースもあり、対照群の全例に追加の BoNT-A 治療が必要な状況ではなかったが、中には適応と判断し介入後に BoNT-A 施注した症例もあった。その中には BoNT-A 治療の追加によって、物品操作能力の指標である Action Research ARM Test (ARAT) の向上などさらなる上肢機能の改善を認めたものもいた。

質問 20) RFE と BoNT-A の併用療法により一度改善した上肢機能は、ある程度期間が経過しても維持できるのか。

(回答) 長期フォローできた症例は少なかったが、数か月程度経過を追えた患者では痙攣は戻っても回復した随意性や物品操作能力を維持している場合もあった。中には継続的なボツリヌス治療を必要としない場合もあった。

質問 21) RFE では筋収縮を伴う運動を反復するために行動制御プログラムが改善するものと考えるが、脊髄や運動野以外にも、小脳や基底核の可塑的な変化なども上肢機能の改善に影響していると考えられるか。

(回答) 単一の運動実現に関わる錐体路の変化だけではなく、基底核や小脳など他の中枢神経系の可塑性や、筋や関節、結合組織の変化なども含めて、その運動に関わる多くの要素の変化が随意性の改善には寄与すると考える。RFE では様々な動作に応じた運動パターンが用意され患者の回復段階に応じて選択されること、さらに回復した機能を患者が訓練以外の日常生活でも用いるようになると、さらにこれらの可塑性が促進されるものと考えられる。

質問 22) 痉挛の強さは病巣部位やその範囲、あるいは麻痺の程度で決まるものか。そして脳卒中の発症からどれくらいして出現するのか。

(回答) 病巣部位や範囲、麻痺の程度だけで痙攣の強さを予測するのは困難と考える。痙攣の出現時期は、脳卒中発症後、一般には数週間から数か月と個人差がある。麻痺の程度が同じでも痙攣が出現しないものもいる。

質問 23) 今回の研究は 6か月以降の慢性期患者を対象としているが、機能の改善を図るのであればもっと早く BoNT-A 治療を開始したほうがより効果的か。

(回答) ご指摘のようにできる限り早期から痙攣コントロールを行う方がリハの治療効率も上がるものと期待される。一方、より早期の回復期においては癒合の点から使用しづらい状況がある。

質問 24) BoNT-A 注射による痙攣軽減の効果に関して、近位筋・遠位筋どちらの方が効きやすいなどあるか。

(回答) 一概には言えない。投与する BoNT-A の容量依存性に痙攣抑制効果は表れるとされており、今回は肘の運動に関わる上腕二頭筋へ少し多めに BoNT-A を施注したため肘の痙攣の軽減効果が強かった可能性も考えられる。

質問 25) 痉挛が軽減したことで手指の動きや物品操作能力が改善したと考えてよいか。

(回答) 痉挛に伴い自動運動の反復が容易になり運動学習が促進された結果、これらが改善したと考察する。

質問 26) 今回の対象者の多くは適応があるならば BoNT-A 治療を積極的に受けたいと考え、対照群への割り付けを敬遠される可能性も想定されるが、試験参加への同意取得において何か工夫したところはあったか。

(回答) ご指摘の点が懸念されたため、対照群に割り付けられても希望と適応があれば 4週間の介入後に BoNT-A 治療を実施の上、RFE を 4週間追加継続することを約束し、試験参加へ多くの同意を得ることができた。

質問 27) 対照群にも生理的食塩水（生食）など溶媒をプラセボとして施注し double-blind study をすることは検討したか。また、そのような研究は報告があるのか。

(回答) プラセボとして生食を対照群に施注した RCT は存在する。今回は極力侵襲を避ける目的で対照群には何も施注しなかった。なお、そのようなデザインを検討する際には、生食を筋注したことによる一時的な痙攣抑制効果も報告されているため、観察期間などを十分に考慮する必要がある。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。