

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01396

研究課題名(和文) 脊髄損傷不全麻痺に対するrTMSと集中的下肢運動訓練の併用療法の有用性の検討

研究課題名(英文) Combined application of rTMS and mobility training for incomplete spinal cord injury

研究代表者

角田 亘 (Wataru, Kakuda)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：00453788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、複数の不全脊髄損傷患者に対して、rTMSと集中的歩行訓練の併用療法を行った。これらのうちの一例では、この併用療法が継続的に施行され、運動機能の改善ももたらされた。この患者に対しては、15分間の高頻度rTMSが毎日2セッションずつ施行された。同時に、集中的な歩行訓練も連日で行われた(およそ3週間のうちにrTMSが30セッション行われた)。結果として、有害事象の発生はなかった。この併用療法によって、いくつかの運動スコアや膝筋力に改善が認められた。今後さらなる検討が必要であるが、我々が考案したrTMSを含む治療プロトコルは、不全脊髄損傷の新しい治療法になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We applied combined protocol of rTMS and intensive mobility training for some patients with incomplete spinal cord injury. For one patient of them, this protocol was applied continuously for several weeks and improved motor function in the affected limbs. For this patient, high-frequency TMS was provided using a double cone coil. Two sessions of 15-minute rTMS were scheduled to be applied daily. Simultaneously, rehabilitative training was continuously provided. In total, this patient received 30 sessions of TMS over about 3 weeks. No adverse effect was recognized during the intervention period. With this application, some improvements were found in American Spinal Injury Association motor score and knee muscle strength. We conclude that our proposed protocol featuring rTMS seems to be a safe and feasible rehabilitative approach for such patients, although the efficacy of the protocol should be confirmed in a large number of the patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 脊髄損傷 リハビリテーション 運動障害 四肢麻痺

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷は、その損傷高位によって四肢麻痺(頸髄損傷の場合など)もしくは対麻痺(胸髄損傷の場合など)を呈する疾患である。しかしながら、脊髄損傷に対しては、いまだ決定的な治療方法もしくはリハビリテーション(以下、リハ)は確立されていない。よって、脊髄損傷の受傷によってADLが顕著に低下(特に、移動能力が障害される)についてはQOLも低下してしまう患者が少なくはない。

一方、反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation。以下、rTMS)は、非侵襲的かつ無痛性に大脳皮質局所を刺激する装置である。これが大脳皮質に与える効果はその刺激頻度によって異なっており、たとえば5ヘルツ以上の高頻度rTMSは刺激された部位の局所神経活動性を高める(促進性)のに対して、1ヘルツ以下の低頻度rTMSは刺激された部位の活動性を抑制する(抑制性)とされる。rTMSは、すでに脳卒中後遺症(片麻痺や失語症)やうつ病に対しては、広く治療的に用いられるようになっており、欧米のみならず本邦においても、その臨床的有用性が徐々に確立され始めている。

しかしながら、現状としては、脊髄損傷の治療として(大脳皮質から脊髄にいたる上位運動ニューロンを賦活するために)rTMSが用いられたという報告は、わずかに散見されるのみである(特に本邦では、報告が全くない)。ましてや、運動障害を呈する脊髄損傷患者に対して、リハ訓練と併用してrTMSを適用したとの報告は、極めて少ない。いまやrTMSは、リハ訓練の効果を高めるための介入手段とも考えられているため、脊髄損傷患者に対して、リハ訓練と併用してrTMSを適用することで、障害された運動機能が改善する可能性が期待される。

2. 研究の目的

不全麻痺を呈する脊髄損傷患者を対象として、高頻度rTMS(前頭葉内側面に存在する運動野下肢領域をターゲットとする)と集中的リハ(歩行訓練などで構成される)との併用療法を数週間にわたって連日で適用する。そして、脊髄損傷患者に対するこの併用療法の安全性と有用性(運動障害に対する有益効果)を検討する。

3. 研究の方法

<第一段階: ケースシリーズ研究>

不全麻痺を呈する脊髄損傷患者5~10人を対象とする。適応基準としては、不全四肢麻痺もしくは対麻痺を呈する、受傷後6ヶ月以内にある、年齢が80歳以下である、

認知機能に顕著な障害はない(研究内容を理解することができ、インフォームド・コンセントとして同意書を記入することができる)、rTMSの禁忌(心臓ペースメーカー挿入後、頭蓋内金属挿入後、妊娠、痙攣の既往、脳波検査における異常波の出現など)がない、などとした。

これら対象全員に対して、連日で2~4週間にわたって、rTMSと集中的リハの併用療法を提供する。rTMSは、ダブルコーンコイルを用いて前頭葉内側面(運動野下肢領域。両側の刺激を試みる)を刺激部位として適用する。rTMSの1セッションは、10ヘルツ刺激15分間(10ヘルツ刺激を10秒間与えた後に50秒間の休息をあたえる。そして、これを15回繰り返す)とし、これを毎日2セッションずつ行うこととした。同時に、立位歩行訓練、下肢筋力増強訓練、上肢巧緻動作訓練などからなる集中的リハを連日で行うこととした。また、rTMSの適用期間の前後で米国脊髄損傷協会運動スコアや下肢筋力(膝伸展筋筋力)などを評価することとした。そして、これら併用療法の施行によって、いかなる有害事象が起きうるかを検討し(安全性を検討し)、同日にこれら併用療法の有用性(前述のスコアや筋力が如何に向上するか)についての初期評価を行う。

<第二段階: 比較研究>

ケースシリーズ研究において、不全脊髄損傷に対するrTMSと集中的リハの安全性が確認されれば、その有用性を評価するための比較研究を行う。

第一段階と同様の対象を、無作為に「併用療法群」と「コントロール群」との二分する(いずれの群も、8~10人程度とする)。併用療法群に対しては、第一段階と同様の介入を連日で2~4週間行う。コントロール群に対しては、通常のリハ訓練(筋力増強訓練など)だけを行う。そして、第一段階と同様に比較期間の前後で米国脊髄損傷協会運動スコアや下肢筋力(膝伸展筋筋力)などを評価する。最終的には、両群間で、これらスコアや筋力の改善の程度に差異があるか否かを検討する。

4. 研究成果

研究機関中に、複数の不全脊髄損傷患者

(四肢麻痺もしくは対麻痺を呈する) に対し、集中的リハビリ訓練と併用して rTMS を適用することができた。いずれの患者についても rTMS を安全に適用することができたが、長期的にその適用を継続することができ、その結果として明らかな臨床症状の改善が得られた患者は 1 例であった。

この患者(70 歳代、男性)は、当科リハビリテーション病棟入院の時点においては、頸髄損傷(C6 損傷)を原因として四肢麻痺と四肢の感覚障害を呈していた(ただし、認知機能は正常であり、排尿障害もなし)。本患者に対して、ダブルコーンコイルを用いて 10 ヘルツの高頻度 rTMS が提供された。刺激部位は、両側前頭葉の内側面(両側運動野下肢領域)とし、15 分間の高頻度 rTMS を毎日 2 セッションずつ行った。これと平行して、歩行訓練や下肢運動訓練を中核とした集中的リハビリを連日で施行した。

結局、本患者に対しては、およそ 3 週間のうちに高頻度 rTMS と集中的リハビリとの併用療法が 30 セッション施行されたが、これによる有害事象の出現は全くみられず、神経症状の増悪もみられなかった。これら併用療法によって、米国脊髄損傷協会の運動スコアや下肢筋筋力の向上が確認された。この症例の経験から、さらに多数の患者での検討が必要ではあるものの、我々が考案した rTMS と集中的リハビリの併用プロトコールは、四肢麻痺を呈する不全脊髄損傷に対する新たな治療法になるものと考えられた。

上記のごとくの本患者の臨床経過を症例報告として、別記のごとく論文報告・学会発表した。

なお、今回の研究期間中においては、対象患者を十分に集めることができなかったため、第二段階としての比較研究(併用療法施行群とコントロール群との比較)は行うことができなかった(本併用療法の有用性を確認するためには、このような比較研究は必須のものである)。

5. 主な発表論文等

(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 1 件)

・ Sato S, Kakuda W, Sano M, Kitahara T, Kiko R: Therapeutic application of TMS combined with rehabilitative training for incomplete spinal cord injury: a case report. Progress in Rehabilitation Medicine; In

Press.

[学会発表](計 1 件)

・ 佐藤慎、佐野充広、澤村祥子、北原崇真、喜古梨沙、稲田晴生、角田亘: 経頭蓋磁気刺激とリハビリテーションの併用により、運動障害が改善した脊髄不全損傷の一例. 回復期リハビリテーション病棟協会第 31 回研究大会 in 岩手, 2018 年 2 月.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等: 特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角田亘 (KAKUDA Wataru)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号: 00453788

(2) 研究分担者

安保雅博 (ABO Masahiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・主任教授

研究者番号: 00266587

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

佐藤慎 (SATO Shin)

佐野充広 (SANO Mitsuhiro)

澤村祥子 (SAWAMURA Syoko)

北原崇真 (KITAHARA Takamasa)

喜古梨沙 (KIKO Risa))