

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01405

研究課題名(和文)片麻痺上肢に対する中枢性および末梢性電気刺激の併用療法の最適化に関する研究

研究課題名(英文) A study on optimization in the combination therapy with central and peripheral simultaneous electrical stimulation on hemiplegic arm of stroke

研究代表者

佐伯 覚 (SAEKI, Satoru)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：20269070

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)：脳卒中片麻痺上肢に対する治療法として電気治療を用いた方法は簡便である。本研究では、脳卒中片麻痺上肢に対して、中枢性および末梢性電気刺激治療を併用した新しい治療法の効果を明らかにすることを目的に、亜急性期脳卒中患者18名を対象に無作為化臨床試験を実施した。中枢性刺激群、末梢性刺激群および併用群において、介入前後で片麻痺上肢の有意な改善を認めたが、群間差はみられなかった。血中脳由来神経栄養因子(BDNF)においては、各群で介入前後の有意な変化は見られなかった。対象者にBDNF遺伝子多型を有する者が66%と多く、電気的治療への反応は必ずしも高くなく、単独でも併用でも同等の効果を示した。

研究成果の概要(英文)：We conducted a randomized clinical study that was to examine adaptation for the new combination therapy with peripheral stimulation (IVES) and central simultaneous stimulation (tDCS) for the stroke patients with hemiplegic arm. Subjects were 18 patients with sub-acute stages of first stroke. In tDCS, IVES and combination group, the significant improvement by each intervention was seen, but the difference between groups was not. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood were not significantly changed before and after the intervention because 66% of the subjects had the BDNF genetic polymorphism. Therefore, their response to electrical treatment were not high, and we concluded that therapy based on independent, even combination showed an equal effect

研究分野：複合領域

キーワード：リハビリテーション医学 脳卒中 片麻痺 経頭蓋直流電気刺激 脳由来神経栄養因子

1. 研究開始当初の背景

近年、脳卒中片麻痺上肢に対して、頭蓋あるいは片麻痺上肢への電氣的治療が試みられている。頭蓋への電気刺激により脳の興奮性を変化させることで麻痺の回復を図るという脳機能研究の知見に基づいた治療戦略である（中枢性電気刺激）。一方、片麻痺上肢への機能的電気刺激法は、脳の機能的再構築を促し麻痺を回復させるとされている（末梢性電気刺激）。

前者の中枢性電気刺激法として経頭蓋直流電気刺激（tDCS）が使用されているが、tDCSは臨床使用が極めて簡便で副作用が少なく、極性により異なった脳賦活効果を有するという特性を有する。脳卒中の運動麻痺に対してtDCSと他療法との併用が試みられており、申請者は、脳卒中片麻痺上肢に対するtDCSと上肢ロボット訓練の併用療法の有効性を明らかとし、そのメカニズム、ならびに、tDCSと他のリハビリテーション訓練併用療法の発展性を確認した（Ochi M, Saeki S, et al, J Rehabil Med, 2013）。tDCS併用療法では、著効例（Responder）と非著効例（Non-responder）が観察されるが、経頭蓋磁気刺激（TMS）で報告された治療効果の個体差に類似の事象か否かは不明である（Pezawas L, et al, J Neurosci, 2004）。ちなみにTMS治療の個体差は脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌低下をもたらす遺伝子多型として、一塩基多型（Val66Met）が指摘されている（Cheeran B, et al, J Physiol, 2008）。

後者の片麻痺上肢に対する末梢性電気刺激療法としては、随意運動介助型電気刺激療法（IVES）が既に商品化され普及が始まっている。本機器は、電気刺激により筋収縮を誘発し促通するという遠心性効果の他、脊髄や大脳皮質への求心性効果もあり、脳の機能的再構築に寄与することが報告されている。

tDCSおよびIVESは、上述のように中枢性電気刺激あるいは末梢性電気刺激と

して片麻痺上肢に各々単独で実施され効果が検討されているが、その併用療法にまで応用した研究は殆どみられない。併用により各々単独で実施した場合に比べてどの程度の有用性があるのか、tDCSを含めこのような電気治療に対して、著効例と非著効例という個体差が存在する理由については不明のままである。そのため、tDCSやIVESなどの電気治療を含めた治療適応の基準が定まらない現状となっている。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究では脳卒中片麻痺上肢に対する中枢性電気刺激（tDCS）と末梢性電気刺激（IVES）の併用療法の臨床応用へ展開するための基盤となる研究を行う。研究期間内に以下のことを明らかとする。

(1) 片麻痺上肢に対するtDCSおよびIVESの併用療法の治療効果を明らかとする。

(2) TMS同様、tDCSで観察される治療効果の個体差はBDNF遺伝子多型（一塩基多型、Val66Met）によるものと仮定し、BDNF遺伝子多型と治療効果の関連を精査し、併用療法の治療効果に影響を与える遺伝子多型を明らかとする。

3. 研究の方法

脳卒中片麻痺上肢に対する中枢性電気刺激（tDCS）と末梢性電気刺激（IVES）の併用療法の治療効果および治療の最適条件を明らかとするために、以下の研究項目を予定している。

(1) 亜急性期脳卒中片麻痺患者を対象に、上肢の運動麻痺に対するtDCSおよびIVESの各単独療法治療群と併用療法治療群との治療効果を比較し、併用療法の効果を明らかとする。

(2) 各治療群対象者において血液中の BDNF 遺伝子多型を同定する。治療効果に影響を与える遺伝子多型を明らかとすることにより、最適な治療条件を提示する。

4. 研究成果

(1) 亜急性期脳卒中片麻痺上肢に対する tDCS + IVES 併用療法の治療効果に関する検討

脳出血 10 名、脳梗塞 8 名の計 18 名を対象とした (平均年齢 64.9 ± 11.0 歳、発症後日数 21.4 ± 3.7 日)、tDCS 単独群 6 名、IVES 単独群 6 名 (BDNF 測定は 1 名欠損)、tDCS+IVES 併用群 6 名に無作為割り付けを実施し、各条件の介入をプロトコル通り実施した。各群とも介入前後で、片麻痺上肢の Fugl-Meyer Assessment (表 1)、Wolf Motor Function Test (FAS, Time)、Action Research Arm Test、ADL (Functional Independence Measure) で有意な改善が認められた。しかし、各群間での改善度の有意差は認められなかった。

表 1. 各群の FMA 値の介入前後比較

	FMA 前	FMA 後	P値 (Wilcoxon)	変化	P値 (ANOVA)
tDCS 群	54.1 ± 12.5	62.7 ± 3.70	0.042	8.5 ± 9.6	
IVES 群	53.5 ± 7.87	61.7 ± 4.18	0.027	8.17 ± 4.80	0.997
併用群	50.5 ± 16.9	58.5 ± 8.06	0.028	8.33 ± 9.03	

(2) BDNF 遺伝子多型と治療効果との関連性に関する検討

各群において、介入前後の BDNF 値の変化に有意な差は認められなかった (表 2)。また、介入前後の BDNF 値の変化量において、群間に有意差は認められなかった。

BDNF 遺伝子多型測定では、遺伝子多型なし 6 例、1 塩基多型 10 例、2 塩基多型 2 例と、今回の対象者の 66% で多型が認められた。また、tDCS の有無で BDNF 変化量を比較したが、群間で有意差は認めなかった。

表 2. BDNF 値 (pg/ml) の比較

	BDNF 介入前	BDNF 介入後	p値 (Wilcoxon)	変化量
tDCS 群 (n=6)	17795 ± 5290	16131 ± 4989	0.437	-1663 ± 5377
IVES 群 (n=5)	10695 ± 1640	12110 ± 2603	0.470	2056 ± 4231
併用群 (n=6)	16108 ± 7992	21358 ± 6334	0.545	5250 ± 3460

本遺伝子多型の割合は欧米人で 20%、アジアでは 40-50% と報告されているが、今回の対象者はそれ以上に多く、この多型を有する者は BDNF 値分泌能が低く、tDCS の効果が低いことも考えられており、本研究の結果は多型割合が多いことにより影響を受けている可能性が高いといえる。上記 (1) の結果とも合わせて、介入の方法について考察すると、本遺伝子多型が多い場合は、tDCS や IVES などの電氣的治療への反応は、必ずしも高くなく、単独でも併用でも同等の効果を示すといえる。

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 6 件)

佐伯 覚, 青柳 えみか, 伊藤 英明, 越智 光宏. ロボットリハビリテーションの展望. 神経内科. 2017, 86: 604-9、査読無

伊藤 英明, 佐伯 覚. 脳卒中片麻痺上肢に対する経頭蓋直流電気刺激訓練システム. MEDICAL REHABILITATION. 2017, 205: 16-21、査読無

佐伯 覚, 越智 光宏, 伊藤 英明, 松嶋 康之. 経頭蓋直流電気刺激と片麻痺上肢集中訓練. 脳卒中. 2016, 38: 181-5、査読無

佐伯 覚. 経頭蓋直流電気刺激下口ロボット支援訓練. 神経治療. 2016, 33: 234-8、査読無

吉田 数典, 白山 義洋, 白石 純一郎, 佐伯 覚. 経頭蓋直流電気刺激の臨床 - 失語症. 総合リハ. 2015, 43: 333-39、査読無

白山 義洋, 佐伯 覚. 経頭蓋直流電気刺激の臨床 - 脳卒中後片麻痺上肢への応

用．総合リ八．2015，43：227-32、査読無

〔学会発表〕(計 5 件)

Saeki S, Shiraishi J, Kato N, Ochi M, Itoh H, Matsushima Y.
Combination therapy with peripheral and central simultaneous electrical stimulation on stroke: a pilot study. 10th World Congress for Neurorehabilitation. 2018 年 2 月, Mumbai, India

瀧田 学, 松元章泰, 頓所つく実, 飯田真也, 樺島美由紀, 武本暁生, 中津留正剛, 伊藤英明, 佐伯 覚. 亜急性期脳卒中患者に対する中枢性および末梢性電気刺激併用療法の予備的検討. 第 51 回日本作業療法学会. 2017 年 9 月、東京

Saeki S, Shiraishi J, Kato N, Ochi M, Itoh H, Matsushima Y. Combination therapy with central and peripheral simultaneous stimulation on stroke patients with hemiplegic arms. 10th ISPRM. 2016 年 5 月, Kuala Lumpur, Malaysia

佐伯 覚. 経頭蓋直流電気刺激下口ボット訓練. 第 33 回日本神経治療学会総会. 2015 年 11 月, 名古屋

佐伯 覚, 白石純一郎, 小松拓朗. 脳卒中片麻痺上肢に対する中枢性及び末梢性同時電気刺激による併用療法の効果: 予備研究. 第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2015 年 5 月、新潟

伊藤 英明 (ITOH, Hideaki)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 30609201

白石 純一郎 (SHIRAISHI, Junichiro)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 20525430

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐伯 覚 (SAEKI, Satoru)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 20269070

(2)研究分担者

松嶋 康之 (MATSUSHIMA, Yasuyuki)
産業医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 10412660