

令和元年9月17日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16444

研究課題名(和文)脳損傷患者へのアトモキセチン内服および磁気刺激とリハビリテーション併用療法の検討

研究課題名(英文)Atomoxetine administration combined with intensive rehabilitation therapy for post-stroke

研究代表者

山田 尚基 (Yamada, Naoki)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90756149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：高次脳機能障害に対し、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン(ストラテラ)を内服投与し、同時に、経頭蓋磁気刺激療法とリハビリテーションを実施した。その結果、記憶や注意における評価の改善を認め、臨床的にも「日常会話の反応が早くなった」、「自発性が向上した」、「上肢の運動速度が速くなった」などの行動変化がみられ、この改善は、4週間の投与後も持続した。脳血流画像から、大脳皮質全域のノルアドレナリン濃度が増え、血流改善したものと考えている。そして、アトモキセチンの内服が脳の機能改変を促すとされ、本研究にて、アトモキセチン内服併用でのリハビリテーションの安全性と有用性を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトモキセチン内服併用での経頭蓋磁気刺激(TMS)とリハビリテーションの安全性と有用性を確認し、脳血流画像において全脳における血流改善効果の可能性を認め、報告した。慢性期でありながら、リハビリテーションの効果を最大限に引き出すために、脳の機能変化機能を高める目的でアトモキセチンを投与し、高次脳機能障害の改善も認めた。他にも、ドーパミン系、セロトニン系に作用する薬剤でも、実験レベルでは報告が散見される。今後、こうした脳神経機能変化を促す薬剤の研究が望まれ、脳の機能変化能力を高めた状態でのリハビリテーション提供で、慢性期などの治らないと考えられていた患者に希望を与えうる結果を提供できたと考える。

研究成果の概要(英文)：Our proposed combined protocol of atomoxetine administration and rehabilitation methods was safely tolerated, and improved cognitive function in some patients after stroke. Although further studies with a larger number of patients and healthy controls needs to be performed, atomoxetine administration combined with other therapeutic interventions. This study had certain limitations, which will have to be addressed in future studies. First, this study included a relatively small number of subjects with only about ten patients with stroke. The safety and efficacy of atomoxetine administration should be confirmed in a randomized controlled trial with a larger number of patients. Second, the long-term effects of the combined treatment were not examined. More specifically, this study protocol lasted 4 weeks after beginning the intervention. Third, using various brain imaging analyses of the extent of brain plasticity could be useful to evaluate the effect of combined this protocol.

研究分野：脳卒中

キーワード：リハビリテーション アトモキセチン SNRI 脳機能画像 経頭蓋磁気刺激 脳卒中後遺症 高次脳機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳損傷におけるリハビリテーション(以下、リハ)では、脳の代償機構(可塑性)をリハ前に高めておく事でその効率を上げる事が出来るとする報告が増えてきている。脳の可塑性を高める手段として、経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流刺激といった脳に直接電氣的刺激を与える方法や薬剤により脳血流を向上させる方法が知られている。殊に経頭蓋磁気刺激は当施設においてその有用性を示してきた。選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンに注目した。アトモキセチンは、注意欠陥、多動性障害の治療薬として小児から大人まで幅広く服用されている。従来の脳血流改善薬と異なり、心血管系に大きな影響を与える事なく、脳内のアドレナリン濃度を増加させる。

2. 研究の目的

近年になり開発された薬剤、アトモキセチンは、ADHD(注意欠陥・多動性障害)の治療薬として広い使用が開始されている。同時にこの薬剤は、心臓や血管に大きな影響を与えることなく脳内のアドレナリン濃度を増加させる薬物でもあり、アトモキセチンを内服することで脳の障害を補う力が高まることもすでに確認されていた。しかしながら、脳卒中後遺症患者を対象としてアトモキセチンを投与し、それが神経症状の回復に与える影響を検討した報告はいまだみられていない。よって、本研究では、対象となる患者さんに対する、アトモキセチン内服投与と集中的リハの併用療法の安全性と有用性を確認・検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 参加できる条件

- ・脳卒中を原因とする、片麻痺もしくは失語症を患っている方。
- ・治療開始時の年齢が、20~70歳である方。
- ・脳梗塞発症から治療開始までの経過時間が6か月~5年である方。
- ・本研究への参加にあたり、十分な説明を受けた後にしっかり理解でき、文書による同意が得られた方。

(2) 参加できない条件

- ・重篤な心臓病、肝臓病、腎臓病、精神病、緑内障である方。
- ・低血圧に対して、血圧を上げるための薬を内服している方。
- ・その他、いくつか本研究への参加をご遠慮いただく条件がありますが、診察や検査の結果、医師の判断で、当研究への参加が不適切と考えられた方。

(3) 介入方法

- ・アトモキセチンを1日40~120mg内服してもらう(投与量は、1~2週間ごとに徐々に増やす)。同時に集中的リハ(脳梗塞後遺症により、上肢麻痺であれば入院1日あたりに作業療法120分/下肢麻痺であれば理学療法を入院1日あたり120分/失語症および高次脳機能障害であれば言語聴覚療法を入院1日あたり120分行う。集中的リハは、入院期間中は連日で行った。
- ・各々自主トレーニング120分を日曜を除いて毎日行った。本介入は、入院治療として行った。

(4) 効果の評価

- ・本研究の主たる評価は、本療法の安全性、各々の症状に対する効果と脳内の変化がどれだけあるかを判定することである。これらを検討するために、それぞれの症状に応じた評価を受けてもらいます。また、脳内変化を検討するための画像検査も行います。いずれの評価・検査も治療開始時と終了時に行います。

3. 中止基準

以下の事象が確認された場合、当該症例の本研究はその時点で即座に中止する。

- 1) 患者さんより同意の撤回があった場合。
- 2) 患者さんより治療の変更・中止の申し出があった場合。
- 3) 有害事象の発現(原疾患の増悪、合併症の悪化、新たな疾患の併発等)がみられた場合。
- 4) その他、研究責任医師が、本研究の継続が不適切と判断した場合。

4. 研究成果

高次脳機能障害に対し、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン(ストラテラ)を内服投与し、同時に、経頭蓋磁気刺激療法とリハビリテーションを実施した。その結果、記憶や注意における評価の改善を認め、臨床的にも「日常会話の反応が早くなった」、「自発性が向上した」、「上肢の運動速度が速くなった」などの行動変化がみられ、この改善は、4週間の投与後も持続した。脳血流画像から、大脳皮質全域のノルアドレナリン濃度が増え、血流改善したものと考えている。そして、アトモキセチンの内服が脳の機能改変を促すとされ、本研究にて、

アトモキセチン内服併用でのリハビリテーションの安全性と有用性を認めた。

5. 主な発表論文等

1. Yamada N, Kakuda W, Yamamoto K, Momosaki R, Abo M. Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. Int J Neurosci. 2016; 126(9): 829-38.
2. Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Momosaki R, Okuma R, Watanabe S, Abo M. Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. Acta Neurol Belg. 2016. Vol. 116. No. 1. 31-7

〔雑誌論文〕(計 2 件)

山田尚基, 角田亘, 百崎良, 高木聡, 木下翔司, 渡邊修, 安保雅博. 脳卒中後失語症患者 4 例に対するアトモキセチン連日内服下での集中的言語療法の先行研究. 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

Yamada N, Hada T, Akimoto H, Fukui R, Watanabe S, Abo M. Atomoxetine administration combined with rehabilitation for post-stroke cognitive dysfunction. 第 54 回リハビリテーション医学会学術集会. 岡山, 6 月. [Jpn J Rehabil Med 2017; 54(特別): 2-12-2-3.]

〔学会発表〕(計 2 件)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山本 一真

ローマ字氏名：Yamamoto Kazuma

所属研究機関名：東京慈恵会医科大学附属第三病院

部局名：リハビリテーション課

職名：言語療法士

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。