

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01494

研究課題名（和文）ポリオ後症候群に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果に関する研究

研究課題名（英文）transcranial direct current stimulation for patients with post-polio syndrome

研究代表者

松嶋 康之（MATSUSHIMA, YASUYUKI）

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10412660

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）： ポストポリオ症候群（PPS）に対して経頭蓋直流電気刺激療法（tDCS）が有効であるか無作為化比較試験を行った。ポリオ罹患者をtDCS群（8名）と偽刺激群（6名）に振り分け、1日1回20分間、合計10回の介入の前後と4週後に評価を行った。

Multidimensional Fatigue Inventoryの合計点と下位項目の全般的疲労感がtDCS群で介入後に有意に低下していた。疲労のVisual analogue scale、睡眠の質、血中脳由来神経栄養因子値、尿中8-ヒドロキシグアニン値は両群とも介入前後で有意差を認めなかった。PPSによる疲労に対してtDCSが有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

tDCSは脳卒中後の上肢麻痺や失語症、うつ病や多発性硬化症の疲労に効果があることが報告されている。今回の結果はPPSの疲労や睡眠に対してtDCSが有効であると報告したAclerらの先行研究と同様の結果であり、PPSの疲労に対してtDCSが有効であることを補強する内容であった。中枢神経疾患でなく末梢神経疾患に対して効果的であることは、今後のtDCSのメカニズムに関する研究の発展や臨床応用の拡大につながる。また、PPSに対する治療は生活習慣修正や筋力増強訓練、装具療法などと限られており、比較的安価で簡易に使用することができるtDCSが有効であれば、治療の選択肢が増え、PPS患者に有益となる。

研究成果の概要（英文）： A randomized controlled trial was conducted to determine whether transcranial direct current stimulation (tDCS) is effective for post-polio syndrome (PPS), which causes new muscle weakness and fatigue several decades after acute polio infection. The patients with polio were divided into a tDCS group (8 subjects) and sham group (6 subjects), and a total of 10 interventions were performed once a day, and evaluations were performed before and after the intervention.

In the tDCS group, the total score of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) and the general fatigue subscales of MFI were significantly improved after the intervention, although not found in the sham group. The visual analogue scale of fatigue, sleep quality, levels of serum brain-derived neurotrophic factor and levels of urinary 8-hydroxyguanine were not significantly different after the intervention in both groups. In conclusion, it was suggested that tDCS is effective against fatigue caused by PPS.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：ポストポリオ症候群 経頭蓋直流電気刺激療法 酸化ストレス 脳由来神経栄養因子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポリオ(急性脊髄性灰白髄炎)は、ポリオウイルスによる感染性疾患であり、主に脊髄前角細胞を障害し、その神経支配領域に弛緩性麻痺を起す。わが国では1950年代後半から1960年にかけてポリオの大流行があったが、経口生ワクチンの開発・導入により、1960年代後半から新たな発症はほとんどみられなくなった。しかし、ポリオ罹患後10~50年経て新たに筋力低下、筋萎縮、疲労感、息切れ、歩行障害などの身体症状が出現する病態はポストポリオ症候群(Post-polio syndrome: PPS)と呼ばれ、リハビリテーション医学の臨床で対応に苦慮している。PPSではポリオにより傷害を受けて回復した脊髄前角細胞や神経軸索末端の変性や筋壊死などを生じるが、その原因として、老化や筋肉の使い過ぎ(過用)、炎症による免疫学的異常が考えられている。現在、PPSの治療として特別なものはなく、生活習慣の是正、適切な下肢装具の使用、筋力低下に対する筋力強化訓練などが対症的に行われている(Gonzalez H, et al. Lancet Neurol 9:634-642, 2010)。

経頭蓋直流電気刺激療法(Transcranial direct current stimulation: tDCS)は微弱な電流で頭皮上から大脳皮質神経細胞を刺激することが可能であり、脳卒中後の運動麻痺や失語症の回復に効果がある。最近、PPS患者にtDCSを行うことで、睡眠障害や疲労感が軽減したと報告がされ(Acler M, et al. Restorative Neurology and Neuroscience 31: 661-668, 2013)、PPSに対してtDCSが有用である可能性が指摘された。しかしその適応や、適切な刺激条件や刺激期間、効果のメカニズムなどは不明であり、さらなる研究が必要である。

我々はこれまで脳卒中片麻痺の上肢機能向上にtDCSが効果的であることを報告している(Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. J Rehabil Med 45: 137-140, 2013)。tDCSでは著効例と非著効例が観察されるが、その理由は明らかでない。脳卒中患者に対する経頭蓋磁気刺激療法(Transcranial magnetic stimulation: TMS)においては、効果に個体差がある原因として、遺伝子の一塩基多型(Val66Met)による脳由来神経栄養因子(Brain derived neurotrophic factor: BDNF)の分泌低下が関与していると指摘されている(Cheeran B, et al. J Physiol 586: 5717-5725, 2008)。TMSと同様にtDCSの効果に個体差がある原因としてBDNF遺伝子多型が関与している可能性がある。

また、我々はポリオ罹患患者では酸化ストレスの指標である尿中8-ヒドロキシグアニンが高値であることを確認し(松嶋康之ら 第49回日本リハビリテーション医学会学術集会 2012, 福岡)、神経伝導検査で前角細胞の機能を反映するF波のうち潜時・波形が同じF波が繰り返し出現する反復F波が重症度の判定やPPS出現の予測因子となる可能性を報告している(蜂須賀 明子, 松嶋 康之, 蜂須賀 研二. 総合リハ 40:43-47, 2012)。

2. 研究の目的

本研究ではPPS患者にtDCSを行うことで、疲労や筋力低下、歩行能力低下などの症状が改善するか否かを明らかにする。またtDCSで観察される治療効果の個体差はBDNF遺伝子多型によるものと仮定し、BDNF遺伝子多型と血中BDNF値が治療効果に及ぼす影響を精査する。また酸化ストレスと反復F波が治療効果に及ぼす影響も精査する。

3. 研究の方法

ポリオ罹患患者で臨床的にPPSの選択基準に合致したポリオ罹患患者を対象とし、tDCS群と対照のsham群の2群に無作為に割り付けて比較試験を行った。刺激は、陽極電極を左右の運動前野領域、陰極電極を左肩に設置し、tDCS群では2mA・20分間、sham群では偽刺激を20分間、1日1回、合計10回行い、介入の前後、4週後に評価を行った。評価は、下記

に示す評価項目とし、問診表による疲労度や睡眠、評価者による筋力測定、歩行の評価、上肢機能評価、酸化ストレスの指標やBDNFを測定するための採血・採尿、F波測定のための神経伝導検査を実施した。

統計解析として、対応のあるt検定を用いて、各群内の前後比較を行った。独立したt検定を用いて各評価項目において2群間の違いを検討した。

評価項目：主要評価項目：Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) 日本語版の合計点

副次評価項目：MFI日本語版の下位項目、疲労のVisual analogue scale(VAS)、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版

- ・筋力：四肢の徒手筋力測定、Hand-Held Dynamometer (ハンドヘルドダイナモメーター) による大腿四頭筋の筋力測定、ピンチゲージによる指尖・指腹筋力の測定
- ・歩行能力：10m歩行試験、6分間歩行試験
- ・酸化ストレス等：尿中8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の測定
- ・BDNF：血清BDNF濃度の測定
- ・神経伝導検査：左右の正中・尺骨・脛骨神経のF波測定。左右正中神経の多点刺激法による運動単位数推定の測定

4. 研究成果

ポリオ後遺症者1例に対して予備的研究を実施し、具体的な評価方法、介入方法を検討した。症例は60歳代、女性。ポリオ後遺症による四肢麻痺があり、電動車いすで移動し、上肢機能障害、巧緻機能障害を認めていた。tDCSを4回行い、介入前後で評価を行った。tDCS直後に巧緻動作が著明に向上し、箸が使用しやすくなり、コップの把持が容易になった。また介入前後で疲労感、睡眠時間、睡眠の質が改善し、高い満足度が得られた。有害事象として左肩の陰極電極部の発赤を生じたが、電極のパッドを工夫することで改善した。本症例のようにポリオ後遺症者の上肢麻痺に対してもtDCSによって上肢機能が向上する可能性があることが示唆された。ポリオ後遺症者では下肢麻痺のある症例が多いが、上肢麻痺のある症例ではtDCSによって上肢機能が向上するか検討する必要があるため、本研究の評価項目として、上肢機能評価を追加することとした。

予備的研究をもとに、具体的な介入方法、評価方法を再検討し、ランダム化比較試験のプロトコールを作成し、本研究のプロトコールをUMIN臨床試験登録システムに登録し、対象者のリクルート及び介入を開始した。プロトコールの実現可能性、安全性について検討したところ、介入は問題なく実行でき、全例でプロトコールを完遂できた。重大な副作用はなく、有害事象として1名で電極接地部の皮膚の発赤を認めたが、一時的ですぐに消失した。本研究のプロトコール、安全性と実現可能性について、第55回日本リハビリテーション医学会学術集会(2018年6月、福岡)、12th international society of physical and rehabilitation medicine world congress (2018年7月、パリ、フランス)、3rd international brain stimulation conference (2019年2月、バンクーバー、カナダ)、第56回日本リハビリテーション医学会学術集会(2019年6月、神戸)、第57回日本リハビリテーション医学会学術集会(2020年8月、京都)、第4回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会(2020年11月、神戸)にて発表した。

2021年度までに、対象者14名(tDCS群8名、sham群6名)に介入を行い、2群間で比較した。主要評価項目とした疲労の多面的な評価法であるMFI日本語版の合計点が、tDCS

群では介入前 64.8 点、介入後 57.2 点、4 週後 59.9 点と介入後に有意に低下（改善）していた。sham 群では介入前 62.2 点、介入後 62.7 点、4 週後 60.3 点と有意差を認めなかった。また、介入前の MFI 合計点は健常者の平均値 51.5 点（菅谷渚ら、産業ストレス研究 12：233-240, 2005）と比較して高く、ポリオ罹患者は慢性的に疲労が強い傾向にあることが伺えた。

MFI の下位項目の中で全般的疲労感が、tDCS 群では介入前 14.8 点、介入後 10.6 点、4 週後 13.4 点と介入後に有意に低下（改善）していた。sham 群では介入前 13.3 点、介入後 14.2 点、4 週後 11.8 点と介入前後で有意差を認めなかった。疲労の VAS、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版、血中 BDNF 値、尿中 8-OHdG 値、F 波の伝導速度、反復 F 波の出現率、運動単位数推定の値は両群とも介入前後で有意差を認めなかった。歩行能力や上肢筋力、巧緻動作について、一部 tDCS 群で介入後や介入 4 週後に改善する傾向にあったが、利き手や麻痺の程度との関連について検討する必要がある。これらの結果から、PPS による疲労に対して tDCS が有効であることが示唆された。一方、メカニズムについては、今回評価した血中 BDNF や酸化ストレス、F 波との関連性は明らかではなかった。

本研究の結果について、第 12 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会（2021 年 5 月、オンライン開催）、第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会（2021 年 6 月、京都）にて発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松嶋康之 蜂須賀明子 伊藤英明 杉本香苗 佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果に関する研究：実行可能性の検討
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松嶋康之 蜂須賀明子 伊藤英明 杉本香苗 佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群の臨床神経生理学
3. 学会等名 第4回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松嶋康之、蜂須賀明子、伊藤英明、佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群に関する最近の話題
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuyuki Matsushima, Akiko Hachisuka, Hideaki Itoh, Kanae Sugimoto, Satoru Saeki
2. 発表標題 Effects of transcranial direct current stimulation for patients with post-polio syndrome: a study protocol for a randomized controlled trial
3. 学会等名 12th international society of physical and rehabilitation medicine world congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松嶋康之 蜂須賀明子 伊藤英明 佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果に関する研究：プロトコルの概要
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuyuki Matsushima, Akiko Hachisuka, Hideaki Itoh, Kanae Sugimoto, Satoru Saeki
2. 発表標題 Safety and feasibility of transcranial direct current stimulation for patients with post-polio syndrome
3. 学会等名 3rd international brain stimulation conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松嶋康之 伊藤英明 佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果
3. 学会等名 第12回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松嶋康之 蜂須賀明子 伊藤英明 杉本香苗 佐伯覚
2. 発表標題 ポストポリオ症候群の疲労に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究プロジェクト：ポストポリオ症候群に対する経頭蓋直流電気刺激療法の効果に関する研究
http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/rihabiri/homepage/kenkyu_project.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐伯 覚 (Saeki Satoru) (20269070)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------