

令和 6 年 5 月 18 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19847

研究課題名(和文) 重度上肢麻痺にたいする反復末梢磁気刺激(rPMS)療法の開発

研究課題名(英文) Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation for severe upper limb hemiparesis

研究代表者

木下 翔司(Kinoshita, Shoji)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60748383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：反復性末梢磁気刺激治療(repetitive Peripheral Magnetic Stimulation, rPMS治療)の脳卒中後上肢麻痺に対する有効な治療法として開発することが本研究の目的である。本研究プロトコルを多施設ランダム化比較試験として認定臨床研究審査委員会の承認を受けjRCTに登録した。新型コロナウイルス感染症に伴い症例集積が遅延し、結果、目標症例数50例に対し9例の登録で試験を終了した。統計解析に足りる症例を集積できていないことから有効性・安全性については検証しなかったが、いずれの群においても有害事象は発現していなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本試験では4800発群に3例、2400発群に3例、0発群に3例が登録され、治療が実施された。主要評価項目である治療開始前(0週、Day0)から治療2週後(Day14)の上肢機能(Fugl-Meyer Assessment)の変化量は4800発群で 3.0 ± 1.0 (平均±標準偏差)、2400発群で 2.7 ± 1.2 、0発群で 0.7 ± 2.5 の結果となった。統計解析に足りる症例を集積できていないことから有効性については検証しなかった。いずれの群においても有害事象は発現していなかった。しかし、統計解析に足りる症例を集積できていないことから安全性については検証できていない。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS) therapy as an effective treatment for post-stroke upper limb paralysis. The study protocol was approved by an accredited clinical research review board as a multicenter randomized controlled trial and registered in the jRCT. Due to the new coronavirus infection, the accumulation of cases was delayed, and as a result, the study was terminated with the enrollment of 9 cases against the target number of 50 cases. Because there were not enough cases for statistical analysis, the efficacy and safety were not verified, but no adverse events occurred in either group.

研究分野：リハビリテーション医療

キーワード：反復性末梢磁気刺激 リハビリテーション 上肢麻痺 脳卒中 脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

近年、脳卒中後上肢麻痺に対する新たなニューロモデュレーションの手法が開発され臨床応用に至っている。当講座は反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)治療と集中リハビリテーションの併用療法を開発し、脳卒中後の上肢機能改善に対するこの併用療法の有効性を過去に示してきた。しかし rTMS 治療の適応となるのは上肢麻痺のうち中等度から軽度のものに限られている。またボツリヌス療法は重度上肢麻痺に併存する痙縮の改善に有効であるが、単独では機能改善の効果は乏しい。

このように 重度の上肢麻痺の機能改善に有効なニューロリハビリテーションの手法は確立されていないのが現状である。一方で神経筋電気刺激治療(NMES)は上肢麻痺に対する治療として有効性が示されている (Arch Phys Med Rehabil. 2017;98:1628-1635)。しかし電気刺激は疼痛が容易に生じるため刺激強度が十分にあげられず、深部までの刺激は困難である。重度上肢麻痺は多くの場合 中枢部(肩関節)から改善することが知られているが、肩関節屈曲の主動作筋である三角筋 は筋体積が大きいことから電気刺激では十分な刺激が困難である。

安全で侵襲の少ない反復末梢磁気刺激(repetitive peripheral magnetic stimulation: rPMS)に着目した。rPMS は磁気コイルに電流を流すことでその垂直方向に磁場を発生させ、その時期によって生体内に渦電流を起こし神経や筋肉を選択的に刺激する手法である。その刺激原理は電気刺激と同様に考えてよいが、痛みが少ないため電気刺激と比べ深く、広範囲な刺激が可能であり、有害事象も殆どないのが特徴である。上肢麻痺に対する機能改善を目的として rPMS 治療の有効性を明らかにした報告は過去にない。そのため本研究は脳卒中後の重度上肢麻痺に対する rPMS 治療のプロトコルを開発するとともに、その有効性を検討することを目的とする。重度上肢麻痺にたいする rPMS 治療が確立されることにより、いわゆる廃用手とよばれる状態を脱却し、補助手さらには実用手となることで、日常生活動作の介助量軽減や生活の質(QOL)が改善されることを期待した。

本研究は脳卒中後の重度上肢麻痺に対する rPMS 治療のプロトコルを開発するとともに、その有効性を検討することを目的とする。

rPMS 治療は新たなニューロモデュレーションの手法として着目されている。rPMS 治療により神経可塑性を促されることが報告されており(Int J Rehabil Res 2016;39:263-6)、麻痺 に対する運動機能改善にたいする治療としての有効性が示唆される。実際、嚥下障害に対しては嚥下筋に対する rPMS 治療と集中的リハビリテーションにより嚥下機能の改善が得られることを我々のグループが報告している(Neuromodulation 2015;18:630-4)。脳卒中後の上肢 機能を対象としては rPMS 治療により軽度麻痺患者の痙縮が改善することが報告されているが (Arch Phys Med Rehabil 2014;95(6):1039-1047)、重度上肢麻痺の機能改善を目的とする rPMS 治療の治療効果を検討した報告は過去にない。そのため本研究は脳卒中後の重度上肢麻痺に対する rPMS 治療のプロトコルを開発するとともにその有効性を検討することを目的とする。重度上肢麻痺に対する rPMS 治療の治療効果を検討するのは本研究が世界ではじめてのものとなる。

rPMS 治療単独の治療効果は数時間しか持続せず、持ち越し効果が得られないことが確認されている。過去の我々のニューロモデュレーションと訓練を併用する事により上肢機能改善 が得られとする研究に基づき(Int J Stroke 2014;9:607-12)、rPMS 治療も集中リハビリテーションと併用することが重要であると考えている。このため当研究は rPMS 治療および入院での集中リハビリテーションの双方が可能な我々の施設にしか実施できない研究である。重度上肢麻痺に対する有効な治療法が開発されることにより、脳卒中患者の日常生活動作と QOL の改善が得られことが期待される。また重度上肢麻痺が rPMS 治療により中等度または軽度麻痺に改善された場合には、rTMS 治療などの既存の治療を実施することにより実用手を獲得することが可能になりうると考える。

2. 研究の目的

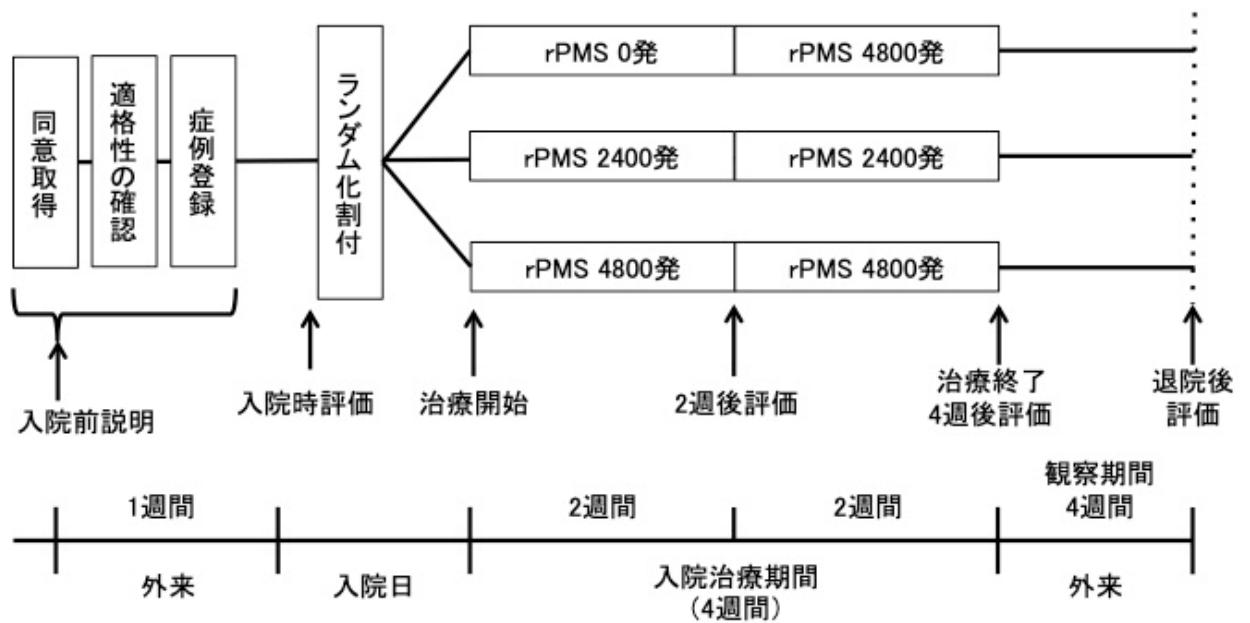
本研究の目的は、痛みなく深部まで刺激可能な反復末梢磁気刺激(repetitive Peripheral Magnetic Stimulation: rPMS)治療の脳卒中後の重度上肢麻痺に対する治療 プロトコルを開発し、その実行可能性と安全性、さらに有効性を検証することにより治療法として確立することである。

- 1) 最も効果的と考えられる rPMS 治療のプロトコルを確立する。
- 2) rPMS 治療と集中訓練の併用療法の安全性と実施可能性を明らかにする。
- 3) rPMS 治療と集中訓練の臨床的有効性をランダム化比較試験により明らかにする

3. 研究の方法

上肢麻痺を有する脳卒中患者に対し、反復性末梢磁気刺激 (repetitive Peripheral Magnetic Stimulation; rPMS) 治療を 1 日あたり 0 発、2400 発、4800 発の 3 群にわけ実施し、治療前後の

上肢機能を Fugl-Meyer Assessment を用いて評価しその変化を群間比較することで、rPMS 治療の用量反応性を検証するランダム化比較試験を実施する。



・主要評価項目

治療開始前（0 週）から治療 2 週後の上肢機能（Fugl-Meyer Assessment）の変化量とする。

・研究デザイン

ランダム化、非盲検（評価者盲検）用量反応、並行群間比較試験（3 群）である。

・医療機器の使用方法等本研究の rPMS 治療には磁気刺激装置である MagProR30 を用いる。研究代表医師、研究責任医師または研究分担医師が磁気刺激装置を用いて rPMS 治療を実施する。

・研究のフローチャート

入院 1 週間前の外来において同意取得を行い、その後速やかに適格性の確認をおこなう。その後に症例登録を実施する。入院日に入院時評価として作業療法士による上肢機能（FMA）評価を行い、この結果をもとにランダム割付を実施する。2 週間後から rPMS 治療を実施する群（0 発群）連日 2400 発実施する群（2400 発群）連日 4800 発実施する群（4800 発群）の 3 群に、症例数を 1:2:2 として割り付ける。入院翌日（Day1）から治療を開始する。入院後 2 週間（Day1～14）にかけ rPMS 治療と集中リハビリテーションを実施し、治療 2 週間後（Day14）の評価を行う。その後 2 週間にかけて再度同様の治療を行うが（Day15-28）0 発群に対しては救済措置として本研究における最も治療効果があると想定される連日 4800 発の rPMS 治療を実施する。その後 2 週後に評価を実施する（Day28）。治療開始 4 週間（Day28）に退院となる。また入院時初回の治療後に即時効果の評価を実施する。退院後 4 週間を観察期間とし、有効性と有害事象の発現を確認する。

・目標症例数 目標症例数は 50 例とする（対照群（rPMS 0 発群）：10 例、rPMS 2400 発群：20 例、rPMS 4800 群：20 例）。

4. 研究成果

2019 年度において、本研究プロトコルを「脳卒中後 上肢麻痺に対する集中的作業療法併用下における反復性末梢磁気刺激の上肢機能改善効果に関する用量反応性についての検討：多施設ランダム化比較試験」として認定臨床研究審査委員会の承認を受け jRCT に登録した。登録した研究プロトコルは "Dose-response of rPMS for upper Limb hemiparesis after stroke" として Medicine に掲載された。

2019 から 2022 年度においては同研究として 9 例に対し登録と治療実施を行った。新型コロナウイルス感染症に伴い症例集積が遅延に対し期間延長により対応したが、研究資金の都合もあり、目標症例数 50 例に対し 9 例の登録で試験を終了した。本試験では 4800 発群に 3 例、2400 発群に 3 例、0 発群に 3 例が登録され、治療が実施された。脱落症例は認めなかった。主要評価項目である治療開始前（0 週、Day0）から治療 2 週間後（Day14）の上肢機能（Fugl-Meyer Assessment）

の変化量は4800発群で 3.0 ± 1.0 (平均 \pm 標準偏差)、2400発群で 2.7 ± 1.2 、0発群で 0.7 ± 2.5 の結果となった。副次的評価項目としては、治療開始前(0週、Day0)から治療4週間後(Day28)の上肢機能(Fugl-Meyer Assessment)の変化量は、4800発群で 3.0 ± 2.6 (平均 \pm 標準偏差)、2400発群で 4.0 ± 1.7 、0発群で 2.0 ± 4.4 の結果となった。統計解析に足りる症例を集積できていないことから有効性については検証しなかった。いずれの群においても有害事象は発現していなかった。しかし、統計解析に足りる症例を集積できていないことから安全性については検証できていない。

また、脳卒中患者の上肢麻痺に対する反復性経頭蓋磁気刺激治療のレビュー論文が"Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Rehabilitation Therapy for Upper Limb Hemiparesis in Stroke Patients: A Narrative Review"として論文掲載された。rTMS治療のエビデンスと治療実践についてのレビュー論文であり、rTMS治療とrPMS治療の併用について触れている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Chino Toshifumi、Kinoshita Shoji、Abo Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Rehabilitation Therapy for Upper Limb Hemiparesis in Stroke Patients: A Narrative Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 n/a ~ n/a
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20230005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Shoji、Abo Masahiro、Okamoto Takatsugu、Miyamura Kohei	4. 巻 12
2. 論文標題 Transitional and Long-Term Care System in Japan and Current Challenges for Stroke Patient Rehabilitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 711470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2021.711470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Shoji、Ikeda Kumi、Hama Midori、Suzuki Shin、Abo Masahiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Repetitive peripheral magnetic stimulation combined with intensive physical therapy for gait disturbance after hemorrhagic stroke: an open-label case series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Rehabilitation Research	6. 最初と最後の頁 235 ~ 239
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/mrr.0000000000000416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Shoji、Ikeda Kumi、Yasuno Shinji、Takahashi Sho、Yamada Naoki、Okuyama Yumi、Sasaki Nobuyuki、Hada Takuya、Kuriyama Chiaki、Suzuki Shin、Hama Midori、Ozaki Naoto、Watanabe Shu、Abo Masahiro	4. 巻 99
2. 論文標題 Dose-response of rPMS for upper Limb hemiparesis after stroke	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e20752 ~ e20752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.00000000000020752	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 一般社団法人 日本リハビリテーション医学教育推進機構、公益社団法人 日本リハビリテーション医学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 440
3. 書名 脳血管障害のリハビリテーション医学・医療テキスト	

1. 著者名 安保 雅博	4. 発行年 2020年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 104
3. 書名 上肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------