

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21650133

研究課題名（和文）ビタミンCによる脳卒中後複合性局所疼痛症候群の新しい発症予防法の開発

研究課題名（英文）Development of a new critical prevention with vitamin C in post-stroke complex regional pain syndrome

研究代表者

岩田 学 (IWATA MANABU)

弘前大学・大学院保健学研究科・客員研究員

研究者番号：80232685

研究成果の概要（和文）：

脳卒中患者を、ビタミンC投与群とプラセボ投与群に振り分け、ビタミンC投与群で、脳卒中後複合性局所疼痛症候群の発症率が低下するかどうか、比較臨床試験にて検証した。その結果、両群間で複合性局所疼痛症候群の発症率に、有意差は認められなかった。ビタミンC 1日500mg 投与は、脳卒中後複合性局所疼痛症候群の発症に対して、予防効果をもたないと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Stroke patients were distributed to the vitamin C administrated group and the placebo administrated group. We verified whether incidence of post-stroke complex regional pain syndrome decreased in the vitamin C administrated group by controlled clinical trial. A significant difference was not found to incidence of complex regional pain syndrome between both groups. It was thought that administrating 500mg vitamin C a day did not have protective efficacy for the onset of post-stroke complex regional pain syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	800,000	0	800,000
2010年度	500,000	0	500,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,800,000	150,000	1,950,000

研究分野：リハビリテーション医学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション・脳卒中・CRPS・ビタミンC

1. 研究開始当初の背景

脳卒中後の複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome:以下CRPS) は、従来、肩手症候群 (Shoulder-Hand Syndrome) や反射性交感神経性ジストロフィー (Reflex Sympathetic Dystrophy) と呼ばれてきた難治性疼痛を伴う疾患であり、肩と手の痛みの他、浮腫・皮膚温上昇などの血管運

動症状を、発症早期の特徴とする。CRPSは脳卒中の合併症として麻痺側上肢に発症するが、依然としてその原因は不明で、リハビリテーションの大きな阻害因子となっている。脳卒中後CRPSの治療に関しては、ステロイドの内服が有効であることが報告されている。一方橈骨骨折後のCRPSについては、術後のビタミンC 1日500mg、50日間投与によ

り、CRPS の発症率が 1/3 以下に低下したことが 9 年前に報告されている。しかし発症に中枢性要因の関与が考慮される脳卒中後 CRPS に対して、ビタミン C 投与が同様の発症予防効果をもつかどうかは研究されていない。

2. 研究の目的

初めに皮膚温測定による新しい CRPS 発症予測スクリーニングテストを作成する。続いて、新しく作成された皮膚温測定による CRPS 発症予測スクリーニングテスト、ないしは研究代表者が以前に考案した手指の浮腫計測による CRPS 発症予測スクリーニングテストのいずれかのテストが陽性となった脳卒中片麻痺患者を、被験者としてリストアップする。そして被験者を準ランダムに介入群（ビタミン C 投与群）と対照群（プラセボ投与群）に割り付け、介入群で CRPS の発症率が低下するかどうか検証する。

3. 研究の方法

大学およびデータ採取病院の倫理委員会において、研究の承認を受ける。

(1) 皮膚温測定による CRPS 発症予測に関する研究

- ①脳卒中片麻痺を初回発症して脳卒中専門病院に 3 週間以内に入院した患者の中で、研究参加の同意が得られた患者 50 名を被験者として動員する。
- ②皮膚温測定には赤外線放射温度計を使用する。麻痺側と非麻痺側を測定し、その差を求め、データとする。はじめに皮膚温測定法の信頼性を検討する。
- ③脳卒中専門病院の療法士が、各被験者の皮膚温データを、脳卒中発症後 4 週の時点で測定し、データとして記録する。
- ④測定データを知らされていない脳卒中専門病院の医師が、その後の日常診療において、CRPS の発症診断を行う。
- ⑤統計学的解析により、脳卒中発症後 4 週での皮膚温データを用いた CRPS 発症予測のためのスクリーニングテストを作成し、成果を公表する。

(2) ビタミン C の経口投与による CRPS 発症予防に関する研究

- ①脳卒中片麻痺を初回発症して脳卒中専門病院に 3 週間以内に入院した患者の中で、研究参加の同意が得られた患者を被験者として動員する。
- ②脳卒中発症後 4 週の時点で、研究補助者である脳卒中専門病院の療法士が、被験者の麻痺側と非麻痺側の中指径と皮膚温の測定によるスクリーニングテストを実施し、CRPS 発

症ハイリスク患者 50 名を、ピックアップする。

③ピックアップされた被験者リストをもとに、研究代表者と脳卒中専門病院の薬剤師 2 名が、被験者を介入群（ビタミン C 投与群）と対照群（プラセボ投与群）に、無作為に割り付ける。なお CRPS を診断する医師には群分けの情報をブラインドとする。

④介入群へ脳卒中発症後 4 週から、1 日 1 回ビタミン C（アスコルビン酸粉末）500mg の経口投与を開始し、脳卒中発症後 16 週まで継続する。対照群はプラセボ（乳糖粉末）を、同期間服用する。

⑤脳卒中発症後 4 週以降 16 週までの間に、脳卒中専門病院の医師が、通常診療において、CRPS の診断を行う。CRPS 発症が診断された被験者は、ビタミン C またはプラセボの投与を中止し、CRPS の一般的な治療方法であるステロイドの内服投与を開始する。

⑥研究代表者が、介入群と対照群の CRPS 発症率を比較検討し、研究成果を公表する。

4. 研究成果

(1) 皮膚温測定による CRPS 発症予測に関する研究

脳卒中発症後 4 週における麻痺側と非麻痺側の手背の皮膚温差から、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) の発症を予測するスクリーニングテストの作成を行った。対象は脳卒中片麻痺患者 55 名 (男 32 名、女 23 名) で、平均年齢は 68.3 ± 9.4 歳であった。皮膚温の測定には赤外線放射温度計 Fluke572 を使用した。脳卒中発症後 16 週間のフォローアップ期間中に 10 名の患者が CRPS を発症した。CRPS 群と、CRPS を発症しなかった non-CRPS 群では、年齢、男女比、麻痺側、病型、半側空間失認の有無、上肢・手指の Brunnstrom stage に有意差を認めなかった (表 1)。

表1 CRPS群と非CRPS群の統計データ

変数	CRPS群 (10例)	非CRPS群 (45例)	P
年齢 (歳)	68.5 ± 6.9	68.3 ± 9.9	n. s.
性別 (男/女)	6/4	27/18	n. s.
麻痺側 (右/左)	8/2	20/25	n. s.
診断 (脳梗塞/脳出血)	6/4	31/14	n. s.
半側空間失認 (-/+)	9/1	41/4	n. s.
利き手 (右/左)	10/0	43/2	n. s.
上肢 Br. st (I / II / III / IV / V / VI)	3/3/2/2/0/0	4/16/2/8/14/1	n. s.
手指 Br. st (I / II / III / IV / V / VI)	4/3/2/1/0/0	15/6/4/1/17/2	n. s.

脳卒中発症後4週における麻痺側と非麻痺側の手背の皮膚温差は、CRPS群の中央値が0.85度(0.4~1.1)、non-CRPS群の中央値が0度(-1.5~1.0)で有意差を認めた(p=0.0001)。ROCカーブを作成し、CRPS発症予測のための最適なカットオフ値を求めたところ、その値は0.35度であった(図1)。

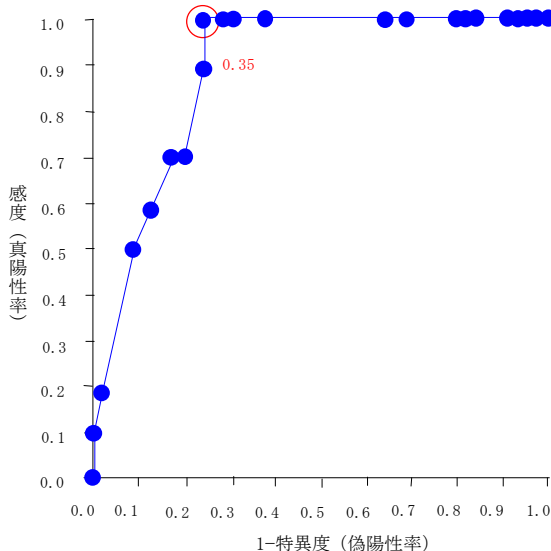


図1 至適カットオフ値決定のためのROCカーブ

CRPS群では10名中10名がこの値を越え(感度100%)、non-CRPS群では45名中34名がこの値を下まわり(特異度76%)、手背皮膚温差とCRPS発症に統計学的に有意な関係が認められた(p<0.0001)。また陽性予測値は48%であった。

(2) ビタミンCの経口投与によるCRPS発症予防に関する研究

脳卒中患者をビタミンC投与群とビタミンC非投与群に割り付け、ビタミンC投与群でCRPSの発症率が低下するかどうかを比較臨床試験にて検証した。対象は、脳卒中片麻痺を初回発症し、脳卒中専門病院に3週間以内に入院した患者の中で、研究参加に同意した50名である。脳卒中再発例、重度意識障害例、上肢に整形外科的疾患を有する患者は、対象から除外した。対象患者の平均年齢は62.3±12.8歳であった。50名を入院日時順にビタミンC一日500mgを投与するビタミンC群25名と乳糖500mgを投与するプラセボ群25名に振り分けた。なお群分けの情報は、処方医師とCRPS診断医師および患者にはブラインドにされた。両群とも脳卒中発症後3週から12週まで薬剤が投与された。CRPSの診断にはKozinの診断基準を用いた。浮腫はテープメジャーを用いて中指周径を測定し、皮膚温の測定には赤外線放射温度計を使用した。CRPS発症が診断された被験者は、ビタミンCまたはプラセボの投与を中止し、CRPSの一般

的な治療方法であるステロイド剤の内服投与を行った。結果として、脳卒中発症後10週間の介入期間中に13名の患者がCRPSを発症した。ビタミンC群とプラセボ群では、年齢で有意差(P=0.048)が認められたが、男女比、麻痺側、病型、半側空間無視の有無、感覚障害の程度、上肢・手指のBrunnstrom stageに有意差を認めなかった。ビタミンC群とプラセボ群では、CRPSの発症がそれぞれ25名中7名(発症率28%)と25名中6名(発症率24%)で、発症頻度に有意差が認められなかった。

以上より「橈骨骨折後のCRPSと異なり、脳卒中後のCRPSにおいては、ビタミンC一日500mgの投与は、発症予防効果を持たない」という結果が得られた。今後ビタミンCの投与量を一般使用の上限である一日1500mg~2000mgまで増やした場合に、効果があるかどうかを検証する必要がある。

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)

[学会発表] (計4件)

- ① 岩田学・今田慶行・松本茂男・保嶋実
ビタミンCは脳卒中後複合性局所疼痛症候群に対して発症予防効果をもつか-比較臨床試験-
第49回日本リハビリテーション医学会学術集会
2012年5月31日
福岡国際会議場(福岡市)
- ② 岩田学
手背皮膚温差による脳卒中後CRPSの発症予測
第3回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
2012年2月25日
パシフィコ横浜(横浜市)
- ③ 岩田学・藤田俊文・今田慶行・松本茂男・福田道隆
脳卒中後CRPSの発症予測-手背皮膚温差からの検討-
第47回日本リハビリテーション医学会学術集会
2010年5月21日
鹿児島市民文化ホール(鹿児島市)
- ④ 岩田学・今田慶行・松本茂男・福田道隆
脳卒中後CRPSの発症は手部皮膚温差から予測できるか?

第 27 回日本リハビリテーション医学会
東北地方会
2010 年 3 月 28 日
コラッセ福島（福島市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 学 (IWATA MANABU)

弘前大学・大学院保健学研究科・客員研究員

研究者番号：80232685