

cq 10-2

薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激療法を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか

推奨

薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する。

(GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

●付帯事項：刺激レベルの調整は、植え込み実施施設ないし指導管理施設で行う。

1. 背景、この問題の優先度

迷走神経刺激は、刺激条件により効果が異なることが知られており、効果や副作用をモニタリングしながら、刺激の強度を調整する。そのため、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらが優れるかは刺激を行ううえで明らかにしておく必要がある。

また、研究遂行上の問題で、CQ10-1「薬剤抵抗性てんかんにおいて迷走神経刺激療法(VNS)を薬物療法に加えて行うべきか」のように迷走神経刺激を行う/行わないの比較が実現しにくいので、低レベル刺激を sham 刺激(プラセボ刺激、偽刺激)として扱い、高レベル刺激と低レベル刺激を比較したランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)も多くなっている。

同様の臨床的疑問について、1件のコクラン・レビュー¹⁾が存在する。高レベル刺激のほうが効果は優れ、高レベル刺激、低レベル刺激とも治療中断はまれであるとしている。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として迷走神経刺激療法の有効性を検討した RCT が4件²⁻⁵⁾あった。

効果について、発作頻度 50%以下に対する相対リスクは 1.74 (95%信頼区間 1.14~2.65)であり、NNT (number needed to treat の略で、1人のアウトカムを達成するために何人が治療を受ける必要があるかという指標)は 10 であった。有害事象では、発声障害・嗄声(相対リスク 2.06, 95%信頼区間 1.34~3.17)、呼吸困難(相対リスク 2.43, 95%信頼区間 1.29~4.57)において、低レベル刺激が有意に優れていた。治療中断、咳、疼痛は、高レベル刺激と低レベル刺激で有意差はなかった。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

集まった研究はバイアスのリスクが全体的に低く、すべてのアウトカムにおいてグレードダウンしなかった。結果の非一貫性は発声障害・嚥声のみ $I^2=32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられたため、serious として1段階グレードダウンした。非直接性は問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1段階または2段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が4件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度 50%以下と咳、呼吸困難が「中」、治療中断、発声障害・嚥声、疼痛が「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「低」とした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか

高レベル刺激は発作頻度 50%以下のアウトカムにおいて低レベル刺激より優れる。有害事象のうち発声障害・嚥声、呼吸困難については、低レベル刺激が優れるが、治療中断に両群で有意差がないことから、治療中断に至る程度の有害事象は少ないものと推測できる。専門家の意見では、有害事象の多くは可逆的であり、電流値の調整でコントロール可能である。これらをあわせて、利益と害のバランスはおそらく高レベル刺激が優れると判断した。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか

高レベル刺激のほうが効果は期待でき、高レベル刺激に多い傾向のある有害事象も可逆的で、電流値の調整でコントロール可能なことから、患者の価値観や好みにおそらく重要な不確実性や多様性はないと判断した。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

刺激強度の調整は、皮下に植え込んだジェネレーターの上から programming wand を当てることにより行うことが可能であり、リソース（資源）やコストは無視できる程度である。ただし、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。高レベル刺激のほうが、低レベル刺激よりもバッテリーの消費は早い。これらから、高レベル刺激は低レベル刺激よりも中程度のコストがかかると判断した。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、効果については高レベル刺激が優れ、有害事象については多くは治療中断に至らない程度と推測され、許容できるものであった。負担、コストについては、高レベル刺激のほうがバッテリー消費は早く、ジェネレーター交換の頻度が高くなることが見込まれる。以上を勘案すると、治療中断には至らない程度の有害事象と負担、コストは増加する可能性はあるが、発作の抑制を期待して高レベル刺激を試みることを推奨することに、全会一致で決定した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、2012年に日本てんかん学会から「てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン」⁶⁾が公表され、「VNSは、原則として植込手術の2週間後から開始する。弱い刺激強度から開始し、副作用の発現に注意しながら徐々に刺激強度を上げる。【推奨度 C】」とさ

れている。

2013 年、米国神経学会から「てんかん治療のための迷走神経刺激」⁷⁾と題されたガイドライン・アップデート（更新版）が公開された。高レベル刺激と低レベル刺激に関する推奨はないが、通常の刺激と比較して高頻度の刺激が発作を減少させるかどうかは不明である旨が記載されている。

5. 治療のモニタリングと評価

刺激強度の調整に際しては、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。

6. 今後の研究の可能性

刺激の至適強度については、さらなる研究が必要である。また、マグネット刺激など、刺激強度以外の補助的な手技については RCT が存在せず、今後の研究課題である。有効性の高いサブグループの解明、それを拾い上げるための評価法の開発も望まれる。

7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

Michael 1993²⁾, VNS study Group 1995³⁾, Handforth 1998⁴⁾, Klinkenberg 2012⁵⁾

8. 資料一覧 後出

資料 CQ10-2-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ10-2-02 Risk of bias サマリー

資料 CQ10-2-03 Risk of bias グラフ

資料 CQ10-2-04 Forest plot

資料 CQ10-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ10-2-06 Evidence-to-Decision テーブル

文献

- 1) Panebianco M, Rigby A, Weston J, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2015 ; 3 (4) : CD002896.
- 2) Michael JE, Wegener K, Barnes. Vagus nerve stimulation for intractable seizures : one year follow-up. J Neurosci Nurs. 1993 ; 25(6) : 362-366.
- 3) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology. 1995 ; 45(2) : 224-230.
- 4) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures : a randomized active-control trial. Neurology. 1998 ; 51(1) : 48-55.
- 5) Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy : a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol. 2012 ; 54(9) : 855-861.
- 6) 川合謙介, 須貝研司, 赤松直樹, 他. てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. てんかん研. 2012 ; 30(1) : 68-72.
- 7) Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update : vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013 ; 81(16) : 1453-1459.

資料 CQ 10-2-01 | フローダイアグラムと文献検索式

CQ 10-2 文献検索

PICO

P : 薬剤抵抗性てんかん患者 (subgroup として小児) に

I : 迷走神経刺激高レベル刺激を行うと

C : 迷走神経刺激低レベル刺激を行った場合に比べて

O : 発作は抑制されるか (25, 50, 75%)

治療継続率は低下するか

発声障害・嘔声は増えるか/咳は増えるか

呼吸困難は増えるか

疼痛は増えるか

■ 検索式

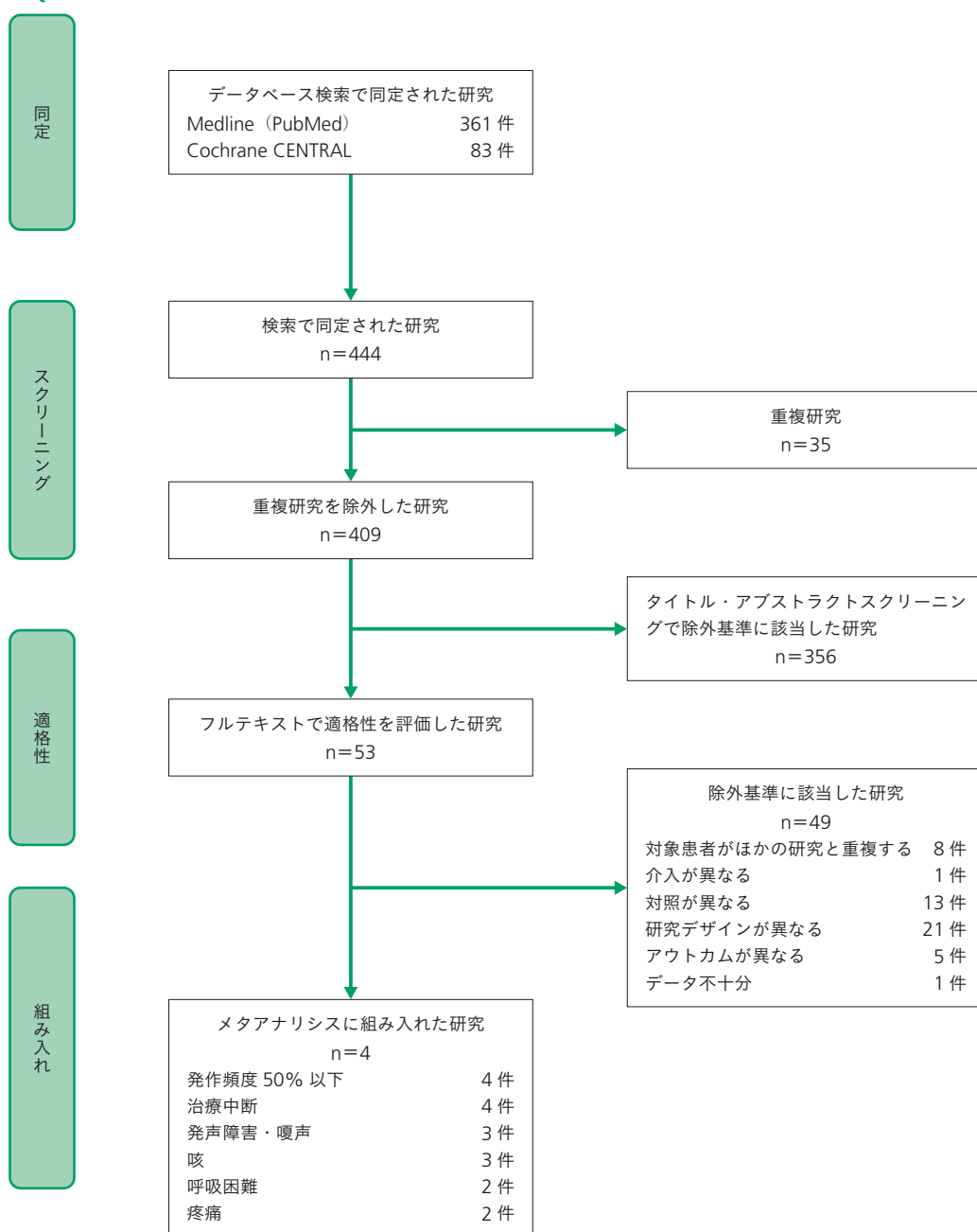
PubMed 検索 : 2016 年 9 月 28 日

- #1 Search (("drug resistant epilepsy" [mesh] OR ((epilepsy OR seizures OR convulsions) AND (intractable OR refractory))))
- #2 Search ("vagus nerve stimulation" [mesh] OR ("vagal nerve" AND stimulation) OR ("vagus nerve" AND "electric stimulation therapy"))
- #3 Search (randomized controlled trial [pt] OR meta-analysis [pt] OR randomized OR blind OR observation* OR cohort OR "follow-up" OR cross OR case OR series OR prospective OR retrospective OR placebo OR trial)
- #4 (#1 AND #2 AND #3)

Cochrane CENTRAL 検索 : 2016 年 9 月 28 日

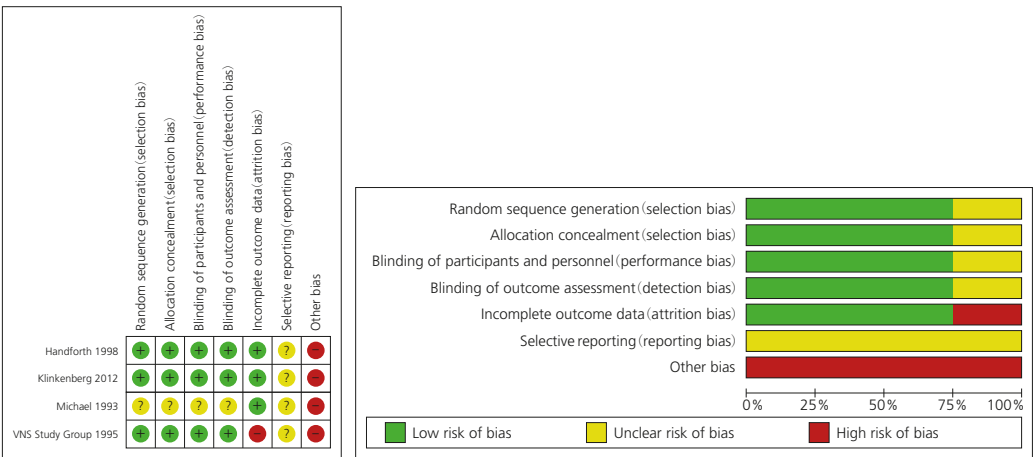
(epilepsy OR seizures) AND vagus nerve stimulation

CQ 10-2 文献検索フローダイアグラム (PRISMA2009 改変)



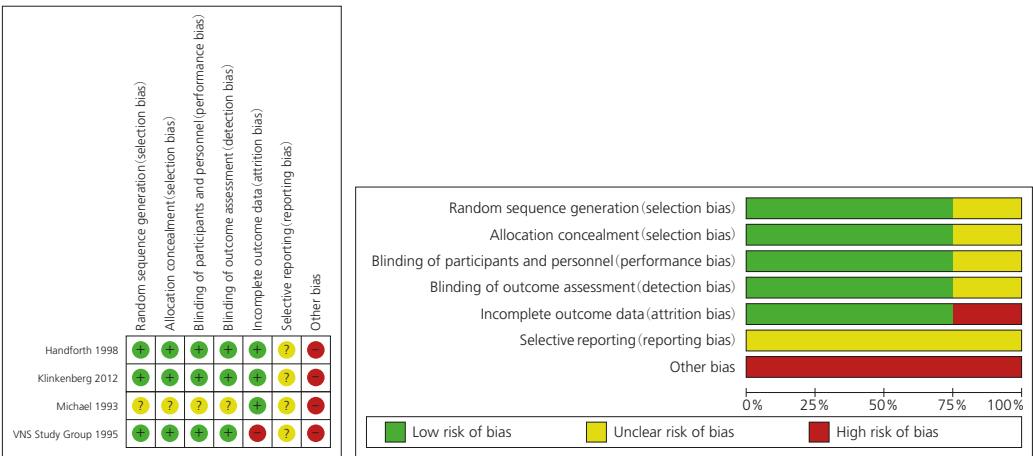
資料 CQ 10-2-02, 03 | Risk of bias サマリー・Risk of bias グラフ

発作頻度 50%以下

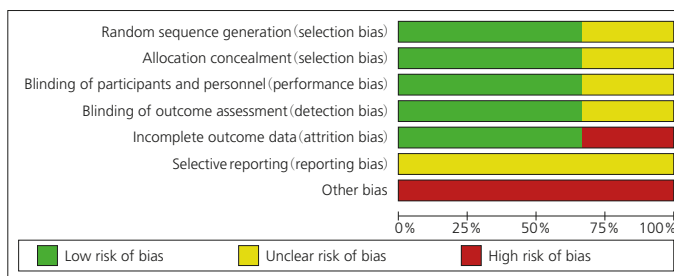
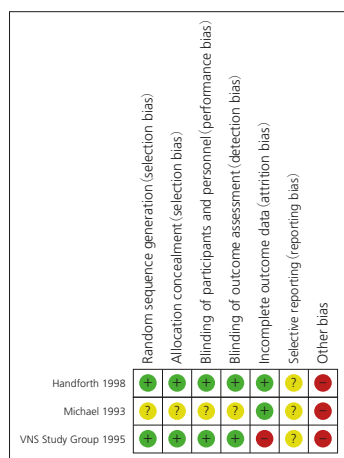


Random sequence generation (selection bias) : ランダム割り付け順番の生成 (選択バイアス)
Allocation concealment (selection bias) : 割り付けの隠蔽化 (選択バイアス)
Blinding of participants and personnel (performance bias) : 研究参加者と治療提供者のマスクング (施行バイアス)
Blinding of outcome assessment (detection bias) : アウトカム評価者のマスクング (検出バイアス)
Incomplete outcome data (attrition bias) : 不完全なアウトカムデータ (症例減少バイアス)
Selective reporting (reporting bias) : 選択されたアウトカムの報告 (報告バイアス)
Other bias : その他のバイアス

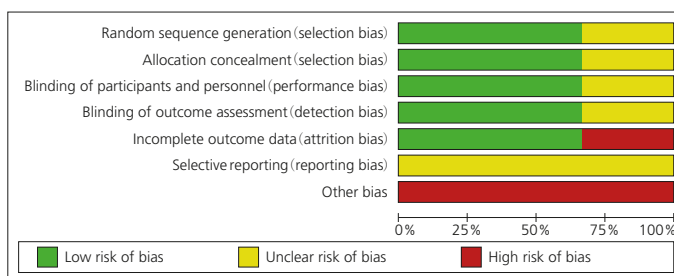
治療中断



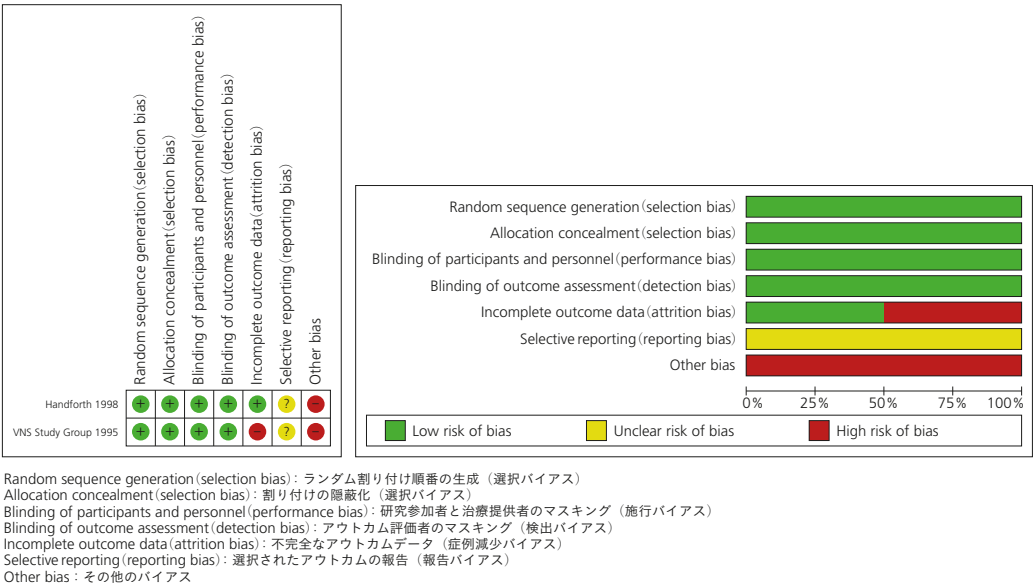
発声障害・嚥声



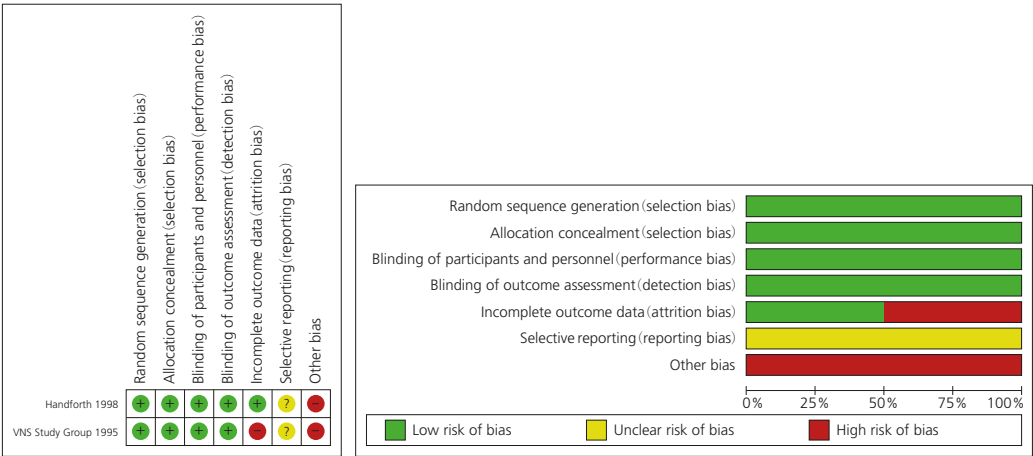
咳



呼吸困難

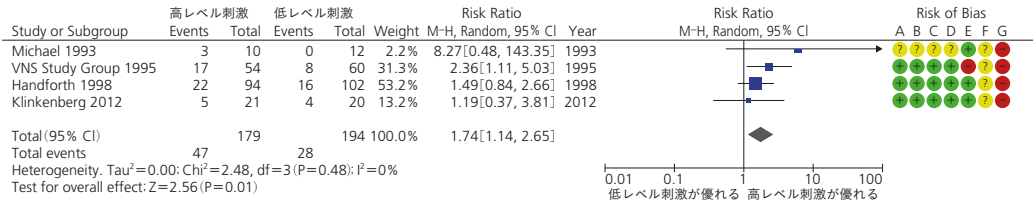


疼痛



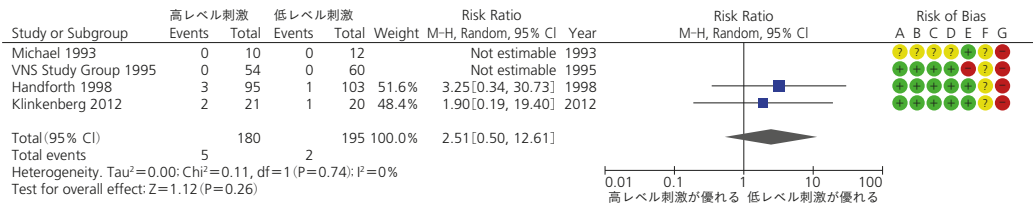
資料 CQ 10-2-04 | Forest plot

アウトカム 10-2-1 : 発作頻度 50%以下

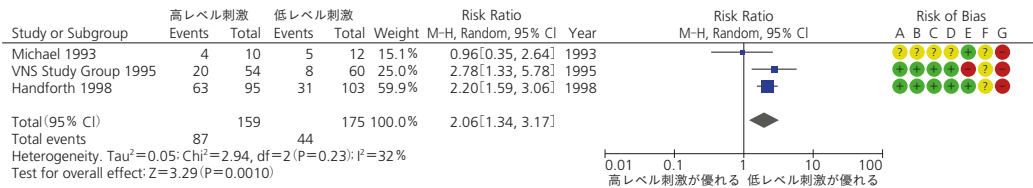


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

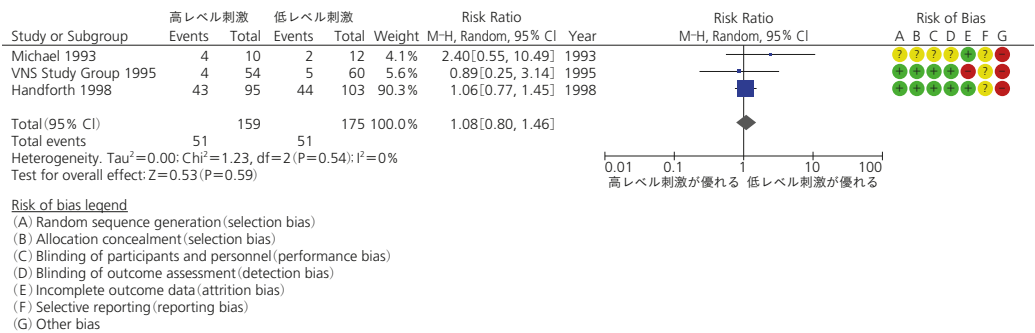
アウトカム 10-2-2 : 治療中断



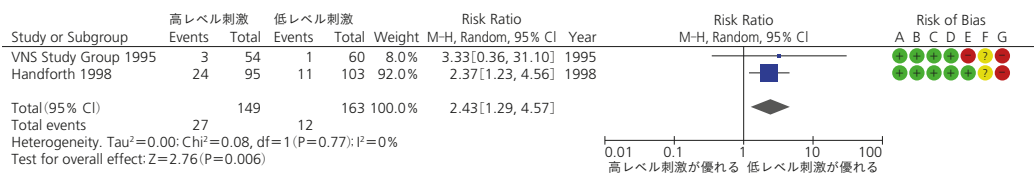
アウトカム 10-2-3 : 発声障害・嘔声



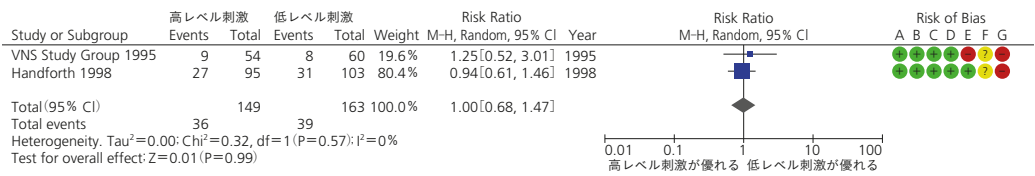
アウトカム 10-2-4 : 咳



アウトカム 10-2-5 : 呼吸困難



アウトカム 10-2-6 : 疼痛



資料 CQ 10-2-05 | Summary of findings^(SoF) テーブル

患者：薬剤抵抗性てんかん
介入：高レベル刺激
比較：低レベル刺激

アウトカム	期待される絶対効果* (95%信頼区間)		相対効果： リスク比 RR (95%信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの質 (GRADE)	コメント
	低レベル刺激の リスク	高レベル刺激の リスク				
発作頻度 50%以下	144(1,000 人中)	251(1,000 人中) (165~382)	RR 1.74 (1.14~2.65)	373 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^a	
治療中断	10(1,000 人中)	26(1,000 人中) (5~129)	RR 2.51 (0.50~12.61)	375 (4 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^b	
発声障害・嘔声	251(1,000 人中)	518(1,000 人中) (337~797)	RR 2.06 (1.34~3.17)	334 (3 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^{c,d}	
咳	291(1,000 人中)	315(1,000 人中) (233~425)	RR 1.08 (0.80~1.46)	334 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^d	
呼吸困難	74(1,000 人中)	179(1,000 人中) (95~336)	RR 2.43 (1.29~4.57)	312 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ 中 ^d	
疼痛	239(1,000 人中)	239(1,000 人中) (163~352)	RR 1.00 (0.68~1.47)	312 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^b	

*介入群のリスク(およびその 95%信頼区間)は、コントロール群におけるリスクと介入による効果(およびその 95%信頼区間)にもとづいて推定した。

GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード

高：効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。

中：効果推定値の確信性が中程度である。効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。

低：効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。

非常に低：効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。

a：効果推定値の信頼区間が相当な利益の閾値をまたぐため

b：効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の閾値の双方をまたぐため

c： $I^2 = 32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられる

d：効果推定値の信頼区間が相当な害の閾値をまたぐため

資料 CQ 10-2-06 | Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

集団：薬剤抵抗性てんかん

介入：迷走神経刺激(高レベル刺激 vs 低レベル刺激)

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDER- ATIONS
問題 PROBLEM	その問題は優先 順位が高いです か？ Is the problem a priority?	○いいえ ○おそらくいいえ ●おそらくはい ○はい	迷走神経刺激は、刺激条件により効果が異なることが知られており、効果や副作用をモニタリングしながら、刺激の強度を調整する。	高レベルと低レベルの比較は、研究遂行上の問題で、行うと行わないの比較が実現しにくいのでこの比較になっている
	より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	○一概には言えない ○わからない		
望ましい効果 DESIRABLE EFFECTS	予想される望ましい効果はどれくらいですか？ How substantial are the desirable anticipated effects?	○ささいな ○小さい ●中程度 ○大きい	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 (The relative importance or values of the main outcomes of interest) :	高レベル刺激の発作頻度 50%以下に対する相対リスクは 1.74 (1.14～2.65) と有意に優れる。
望ましくない効果 UNDESIRABLE EFFECTS	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？ How substantial are the undesirable anticipated effects?	○大きい ○中程度 ●小さい ○ささいな		高レベル刺激と低レベル刺激で有意な差があったのは、発声障害・嚔声(相対リスク 2.06, 1.34～3.17)、呼吸困難(相対リスク 2.43, 1.29～4.57)であった。一方で、治療中断の相対リスクは 2.51 (0.50～12.61)であり、高レベル刺激群と低レベル刺激群で有意差はなかった。治療中断に至る程度の有害事象は少ないと推測できる。副作用は電流値によってコントロール可能、可逆的である。
</				

	基準	判定	リサーチエビデンス					追加事項
エビデンスの確実性 CERTAINTY OF THE EVIDENCE	全体的なエビデンスの確実性はどれですか？ What is the overall certainty of the evidence of effects?	○非常に低 ●低 ○中 ○高	発声障害・嘔声	251 per 1,000	518 per 1,000 (337 to 797)	267 more per 1,000 (from 85 more to 546 more)	RR 2.06 (1.34 to 3.17)	
		○研究がない	咳	291 per 1,000	315 per 1,000 (233 to 425)	23 more per 1,000 (from 58 fewer to 134 more)	RR 1.08 (0.80 to 1.46)	
価値 VALUES	主要なアウトカムにどれだけの人が価値を置くか、大きな不確実性や多様性がありますか？ Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?	○重要な不確実性や多様性がある ○たぶん重要な不確実性や多様性がある ●たぶん重要な不確実性や多様性がない ○重要な不確実性や多様性がない	呼吸困難	74 per 1,000	179 per 1,000 (95 to 336)	105 more per 1,000 (from 21 more to 263 more)	RR 2.43 (1.29 to 4.57)	
			疼痛	239 per 1,000	239 per 1,000 (163 to 352)	0 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 112 more)	RR 1.00 (0.68 to 1.47)	
効果のバランス BALANCE OF EFFECTS	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？ Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	○対照のほうが優れる ○たぶん対照のほうが優れる ○介入と対照のどちらも優れていない ●たぶん介入の方が優れる ○介入のほうが優れる ○一概には言えない ○わからない	要約：発作頻度 50%以下のアウトカムでは高頻度刺激が有意に優れる(相対リスク 1.74, 1.14~2.65)。有害事象では、発声障害・嘔声(相対リスク 2.06, 1.34~3.17)、呼吸困難(相対リスク 2.43, 1.29~4.57)において、低レベル刺激が有意に優れていた。治療中断、咳、疼痛は両群間で有意差はなかった。					
コストとリソース COST AND RESOURCE	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいですか？ How large are the resource requirements (cost)?	○大きなコスト ●中程度のコスト ○無視できる程度 ○中程度の節約 ○大きな節約 ○一概には言えない ○わからない	刺激強度の調整は、皮下に植え込んだジェネレーターの上から programming wand を当てることにより行うことが可能であり、リソースやコストは無視できる程度である。ただし、バッテリー消費に伴うジェネレーターの交換が数年に一度必要であり、再手術を要する。交換に要するコストは約 200 万円(保険適用)である。高レベル刺激のほうが、低レベル刺激よりもバッテリーの消費は早い。					
受け入れ ACCEPTABILITY	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない						
実現可能性 FEASIBILITY	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？ Is the option feasible to implement?	○いいえ ○たぶんいいえ ●たぶんはい ○はい ○一概には言えない ○わからない	かつては迷走神経刺激装置の植え込み可能施設や指導管理施設がない都道府県が複数あり、地域によってはアクセスが不良であった。しかし現在では、調節医の基準が緩和され、アクセスは改善されている。迷走神経刺激装置の植え込み可能施設や指導管理施設へのアクセスが容易な環境であれば、刺激条件の調整は可能である。					施行可能な施設の一覧を学会サイトに掲載する

推奨の結論テーブル

推奨のタイプ Type of recommendation	介入をしないことを強く推奨する Strong recommendation against the intervention	条件付きで介入をしないことを推奨する Conditional recommendation against the intervention	条件付きで介入も対照も推奨する Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	条件付きで介入をすることを推奨する Conditional recommendation for the intervention	介入をすることを強く推奨する Strong recommendation for the intervention
判定欄	○	○	○	○	●
推奨文草案 Recommendation	薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する (GRADE 1C, 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」)				
理由 Justification	疑問 (CQ) : 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激と低レベル刺激のどちらを用いるべきか？ 患者 (P) : 薬剤抵抗性てんかんで迷走神経刺激装置が植え込まれた患者 介入 (I) : 高レベル刺激 対照 (C) : 低レベル刺激 アウトカム (O) : 発作頻度 50%以下、治療中断、発声障害・嘔声、咳、呼吸困難、疼痛 エビデンスの要約 : システマティックレビューの結果、4 件 (375 人) の RCT が見つかった。発作頻度 50%以下については、高レベル刺激が有意に優れていた (相対リスク 1.74, 1.14~2.65) [NNT 10]。有害事象の中で有意差があったのは、発声障害・嘔声 (相対リスク 2.06, 1.34~3.17)、呼吸困難 (相対リスク 2.43, 1.29~4.57) である。治療中断の相対リスクは 2.51 (0.50~12.61) であり、高レベル刺激群と低レベル刺激群で有意差はなかった。 エビデンスの確実性 : 集まった研究はバイアスのリスクが全体的に低く、すべてのアウトカムにおいてグレードダウンしなかった。結果の非一貫性は発声障害・嘔声のみ $I^2=32\%$ であり、研究間の効果推定値にも違いがあり異質性は高いと考えられたため、serious として 1 段階グレードダウンした。非直接性は問題なく not serious とした。不精確さはいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1 段階または 2 段階グレードダウンすることにした。出版バイアスについては、研究が 4 件しかなかったため、グレードダウンしなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作頻度 50%以下と咳、呼吸困難が「中」、治療中断、発声障害・嘔声、疼痛が「低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「低」とした。 利益と害、負担、コストの判定 : 4 件の RCT では、発作頻度 50%以下のアウトカムにおいて、高レベル刺激は有意に優れていた。有害事象では、発声障害・嘔声 (相対リスク 2.06, 1.34~3.17)、呼吸困難 (相対リスク 2.43, 1.29~4.57) で、高レベル刺激が有意に多かったが、いずれも一過性のものであった。治療中断には両群間で有意差はなかった (相対リスク 2.51, 0.50~12.61)。負担、コストについては、高レベル刺激のほうがバッテリー消費は早く、ジェネレーター交換の頻度が高くなることが見込まれる。以上を勘案すると、治療中断には至らない程度の有害事象と負担、コストは増加する可能性はあるが、発作の抑制を期待して高レベル刺激を試みる価値はある。 推奨 : 薬剤抵抗性てんかんに迷走神経刺激を行う場合、高レベル刺激を低レベル刺激よりも行うことを推奨する (推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「低」) 付加的な考慮事項 : 研究遂行上の問題で、迷走神経刺激を行う/行わないの比較が実現しにくいので、高レベル刺激と低レベル刺激を比較した RCT が多くなっている。低レベル刺激は一般的には sham 刺激 (プラセボ群) として扱われる。一方で、低レベル刺激が有害であるため、高レベル刺激との間で効果に差が出ていとする意見が理論上は存在する。				
サブグループの検討事項 Subgroup considerations	患者集団や介入の内容によって推奨文が変わる場合には、どのように条件を設定するか検討する 小児での RCT は Klinkenberg 2012 の 1 件であった。高レベル刺激の発作頻度 50%低下に対する相対リスクは 1.19 (0.94~1.44) であり、低レベル刺激と比較して有意差はなかった。一方、治療中断に対する相対リスクは 1.90 (1.75~2.06) と有意に高かった。しかし、同 RCT での観察期間は 20 週間に過ぎず、長期に治療することで効果が得られることも予想されるため、これのみをもって治療を控える根拠にすることはできない。				
実施上の考慮事項 Implementation considerations	高レベル刺激とは通常、治療として用いられる刺激条件による刺激を指す。また、低レベル刺激とは刺激周波数、パルス幅、刺激頻度を低く設定したコントロール刺激 (いわゆる sham 刺激) のことである。 転居などで迷走神経刺激装置の実施設や指導管理施設へのアクセスが不良となった場合に、問題となりうる。				
モニタリングと評価 Monitoring and evaluation	実施する際に必要なモニタリングは何か。事前に、もしくは公開後に効果についての評価が必要か 刺激強度の調整に際しては、合併症への対応、機器トラブルへの対処ができる態勢が必要である。術後の通院頻度は、1 か月に 1 回、落ちついたら 3 か月に 1 回程度が目安である。				
研究の可能性 Research possibilities	判断に必要な不明確な点で、将来の研究が必要なのは何か 刺激の至適強度、有効性の高いサブグループの解明、それを拾い上げるための評価法について、さらなる研究が必要である。また、マグネット刺激など、刺激強度以外の補助的な手技については RCT が存在せず、今後の課題である。				