

文部科学省 研究振興局振興企画課競争的資金調整室 御中

慶應義塾大学リハビリテーション医学教室における 被験者偽装と一般治療併用による BMI 治療効果の改竄 および補助金不正受給の告発状

慶應義塾大学 名誉教授（リハビリテーション医学）千野直一
早稲田大学 教授（生体計測・リハビリテーション科学）村岡慶裕

1. 研究不正（改竄）行為の概要

不正疑惑論文 A¹⁾：

里字明元：【神経生理学的手法の応用-実践と可能性-】脳卒中後 **重度** 上肢麻痺の回復に向けての挑戦 Brain Machine Interface 技術を利用した新たなリハビリテーション機器の開発. Jpn J Rehabil Med 2016 ; 53 : 465-470、



図 非侵襲 BMI 治療器⁴⁾

不正疑惑論文 B²⁾：

Kasashima-Shindo Y, Fujiwara T, Ushiba J, Matsushika Y, Kamatani D, Oto M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Kawakami M, Tsuji T, Liu M. Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic **severe** hemiparesis: Proof of concept study. J Rehabil Med. 2015; 47: 318-324.

不正疑惑論文 C³⁾：

Kawakami M, Fujiwara T, Ushiba J, Nishimoto A, Abe K, Honaga K, Nishimura A, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, and Liu M. A new therapeutic application of brain-machine interface (BMI) training followed by hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy for patients with **severe** hemiparetic stroke: A proof of concept study. Restor Neurol Neurosci. 2016 Sep 21;34(5):789-97.

上記の貴省事業の3論文について告発する。

不正疑惑論文 A は、「脳卒中後 **重度** 上肢麻痺の回復に向けての挑戦 Brain Machine Interface 技術を利用した新たなリハビリテーション機器の開発。」と題して、その冒頭で「当大学の医工連携チームは、これまで治療困難であった脳卒中後 **重度** 手指麻痺に対し、*brain machine interface (BMI)* 技術を活用した新たなリハビリ療法を開発し、その効果を検証するとともに、医療機器としての実用化に取り組んできた。以下、その概要を紹介する。」と述べているように、2008年以降、慶應義塾

大学医学部リハビリ医学教室の里宇明元教授が中心となって取り組んできた、非侵襲 BMI 治療器¹ (以下、BMI 治療器) の実用化研究の経緯をまとめたものである。

不正疑惑論文 A において、BMI 治療器の効果の臨床的エビデンスとして、「10 日間の入院で集中的 BMI リハを行うプロトコルを確立し、症例シリーズにおいて手指伸展不能であった患者の約 70% で新たに手指伸筋群の活動が得られ、Fugl-Meyer 上肢スコア (FMA-UE) と MotorActivity Log が改善することを認めている (未発表データ)。さらに、tDCS の併用は、BMI 駆動の重要な信号源となる ERD を促進するという知見をもとに^{13,14)}、BMI リハ単独群と tDCS 併用群とを比較したところ、訓練前に tDCS で障害側運動野を活性化することにより、BMI リハによる機能改善と ERD の成功率が高まることが示された¹⁹⁾。一方、BMI リハ単独群でも FMA-UE は平均 6 点改善し、治療終了 3 カ月後も維持されていた。FMA-UE の minimal clinically important difference は 4.25 とされ²⁰⁾、BMI リハ単独でも臨床的に意味のある機能改善が得られることが示された。(文中、右上小括弧参考文献表示は不正疑惑論文での引用である)」と述べている。

つまり、BMI 治療器は、「これまで治療が困難であった重度の慢性期脳卒中患者の約 70%の手指伸筋の筋活動を回復させることができる画期的な装置」であり、その効果について臨床的エビデンスも得たと述べている。

しかしながら、この臨床的エビデンスを示した「不正疑惑論文 A の参考文献 19) の不正疑惑論文 B」の Table 1 および、Table 2 を確認すると、BMI 治療前の脳卒中患者の上肢の重症度を表す FMA-UE (Fugl Meyer-Upper Extremity 上肢機能評価) の平均点数が、BMI 単独群、tDCS 併用群、それぞれ 23.43 ± 13.79 点や 27.64 ± 11.17 点であり、重度上肢麻痺の基準となる 19 点を大きく上回っていた。つまり、FMA-UE では、0 点 (最低) から 66 点 (正常) で評価し、里宇教授ら自ら著した論文でも述べているように 19 点以下が重度麻痺とされる⁹⁾ので、不正疑惑論文 B の被験者の少なくとも半数以上 (標準偏差を考慮すると約 7 割) が、重度上肢麻痺患者とは言えない。このことは、慶應大学研究コンプライアンス委員会の調査報告書 (資料 2) の有識者の意見の中でも指摘されている。したがって、不正論文 A の「脳卒中後重度上肢麻痺の回復に向けての挑戦 Brain Machine Interface 技術を利用した新たなリハビリテーション機器の開発」というタイトルの重度上肢麻痺は、本研究における極めて重大な偽りと言える。

また、不正論文 A が引用している里宇教授らの一連の BMI 治療器研究では、必ず同時期に並行して作業療法などの一般治療が施されており、中等度の麻痺であれば、上肢機能の改善が認められ

¹ 非侵襲 BMI 治療器とは、脳卒中片麻痺患者の障害側の運動野にある手領域の頭皮上の双極 1 チャンネルの表面電極から導出される脳波の μ 波が desynchronization されて、その振幅が減少する現象 (ERD: Event related desynchronization) を利用するものである。この現象が生じた際は、麻痺側上肢手指の伸展を意図しているものと判断し、外的 (モーター) あるいは、電気刺激によって強制的に手指を伸展させるフィードバックを繰り返すことで、手指伸筋の随意収縮を蘇らせ、麻痺を回復させることが可能との仮説が立てられている。

て当然である⁹⁾。

さらに、「10 日間の入院で集中的 BMI リハを行うプロトコルを確立し、症例シリーズにおいて手指伸展不能であった患者の約 70% で新たに手指伸筋群の活動が得られ、Fugl-Meyer 上肢スコア (FMA-UE) と MotorActivity Log が改善することを認めている」とする不正疑惑論文 A 掲載当時に「未発表データ」であった臨床的エビデンスは、2016 年に Kawakami らにより、不正疑惑論文 C として報告されている。不正疑惑論文 C においても、BMI 治療前に既に FMA-UE の平均値が 19 点を上回っており、約半数の被験者が上肢重度麻痺患者では無く、麻痺の程度が軽い患者であったと判断できる。

このような臨床研究は例えば、5 年生存率が 10% 以下の stage-4 の末期癌に対して、5 年生存率を 70% に引き上げる画期的な抗癌剤を開発し、臨床的エビデンスも得たとしながら、実際には、その臨床的エビデンスを得た効果判定研究において、stage-3 より軽度の癌患者を被験者として半数以上含み、さらに、同時に stage-4 以外の癌に対し、70% 以上の 5 年生存率を有する抗癌剤などの治療を同時期に併用して施していたことと同様である。

BMI 治療器の効果判定臨床試験において、BMI 治療器の対象患者である重度脳卒中患者ではなく、半数以上を中等度の患者にすり替えるという操作を加えることにより、同時期に並行して実施された作業療法などの一般治療で麻痺を改善させ、その改善を恰も BMI 治療器の効果であるかのように見せかけたもの、加えて、BMI 治療器が重度の麻痺患者も改善させられるかのように偽装したものである。慢性期重度麻痺患者で無い者が 1 名でも混入していれば、不正疑惑論文 B、C では、そのタイトルに“severe” (重度) を対象とした研究と謳っていることから、改竄行為に該当する。さらに、中等度被験者を含むこれらの論文を引用しているにも関わらず、不正論文 A では、「これまで治療法が無かった重度の慢性期脳卒中患者の手指伸展筋の筋活動を回復させることができる画期的な装置を開発」という主旨の記述をしており、不正疑惑論文 A も、不正論文と言える。

2. 不正受給²⁾の態様

上述したとおり、2008 年以降、慶應義塾大学医学部リハビリ医学教室では、里宇明元教授を中心に、BMI

表 非侵襲 BMI 治療器関連の公的研究費¹⁾

研究資金	研究代表者	期間	研究開発の内容
文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム 課題 A	里宇明元	2008-2012	脳波 BMI リハシステムの研究開発 (Proof of concept, first in man, 機序解明, 症例シリーズ研究, 試作機製作)
内閣府革新的技術推進費機能回復と代替のための非侵襲 BMI の開発	里宇明元	2010	脳科学研究戦略推進プログラム 課題 A 研究内容の加速
厚生労働省科学研究費障害者対策総合事業	藤原俊之	2012-2014	脳波 BMI リハシステム試作機でのランダム化比較試験
文部科学省 (現 AMED) 脳科学研究戦略推進プログラム BMI 技術	里宇明元	2013-2017	上肢複合運動 BMI リハシステム/歩行 BMI リハシステムの研究開発 (Proof of concept, first in man, 機序解明, 症例シリーズ研究, 試作機製作)
NEDO (現 AMED) 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発	里宇明元	2014-2018	革新的ニューロリハ機器の研究開発 (製品レベルの機器開発, 知財マネジメント, 業機法マネジメント, 事業化・市場化の推進)
AMED 医療機器開発推進研究事業	里宇明元	2016-2018	脳波 BMI リハシステムの医師主導治療の実施

²⁾ 不正受給とは、研究者等が、偽りその他不正の手段により助成機関から研究資金を受給すること

治療器の実用化に取り組んでいる。里宇教授らは、BMI 治療器について、「これまで治療法が無かった**重度**の慢性期脳卒中患者の手指伸展筋の筋活動を回復させることができる画期的な装置を2016年度中に製品化する」と、2009年以降、学術論文や学術大会、マスコミなどを通じて繰り返し発表や報道を行ってきた^{7,8)}。さらに、これらの研究成果報告を元に、文部科学省、厚生労働省、NEDO、AMEDに研究助成費を申請し、これを高く評価したAMEDなどに採択され、10年間で巨額の研究費を継続して受給してきた(表)。

しかしながら、これらのBMI治療器の効果は、上述のとおり虚偽であり、この欺罔行為を以て、助成機関の審査員らを「これまで治療法が無かった重度の慢性期脳卒中患者の手指伸展筋の筋活動を回復させることができる画期的な装置」との錯誤に陥らせ、多額の助成金を10年間にわたり、詐取してきた。

3. その他の不正

上記の改竄行為に加え、補助金を詐取するために、下記のような欺罔行為も疑われる。

1) コントロール群の非設定

BMI治療器の一連の効果判定研究において、いずれも、作業療法などの通常治療が並行して実施されている。したがって、BMI治療器の効果を判定するためには、比較対象となるBMI治療を実施していない一般治療群をコントロール群として設定しなければならないが、いずれの研究においても、このコントロール群が設けられていない。研究者であれば、コントロール群を設けなければ効果判定ができないことは自明であり、故意に設けなかったと考えられる。コントロール群を設けた場合、一連の治療効果が、BMI治療器の効果では無く、作業療法などの一般治療の効果であることが明らかになってしまうため、コントロール群を設けなかったものと考えられる。

2) ボツリヌスA型毒素薬剤(ボトックス[®])の使用

BMI治療器が有効であるかのように見せかけるために、ボトックス[®]も一部使用したことが明らかになっている。おそらく、BMI療法を開始して数日経っても、被験者のすり替えのみでは効果の得られない重度麻痺の被験者に対して、治療期間の途中でボトックス[®]を施注したと考えられる。その手口は、本装置の臨床試験の被験者のひとりが、臨床試験の途中で、抗痙縮薬剤のボトックス[®]を手指伸展筋の拮抗筋である手指屈曲筋に注入されたことをブログで公表していたことで判明した。抗痙縮薬剤のボトックス[®]を手指屈筋群に注入すると、BMI治療器の謳っている治療効果、つまり、手指伸展筋群の改善が得られる。しかし、そのことはBMI治療器に関する論文には記載が無く、里宇医師らは、そのことを秘して、BMI治療器の効果を、ボトックス[®]の効果にすり替えることにより、BMI治療器が恰も有効であるかのように見せかけていたと考えられる。尚、本件について、慶應義塾大学コンプライアンス委員会の本調査によると、不正疑惑論文BおよびCのBMI治療器研究において、6名の患者にボトックス[®]を注入した事実が判明している。(なお、ボトッ

クスによる改竄行為の詳細は、資料 1-4 を参照のこと。) 被験患者のブログについては、現在ネット上からは削除されているが、資料 4 のとおり、サイト保存サイトにて 2018 年 6 月 27 日付で証拠保全したので、貴省において、ご確認頂きたい。また、マスコミの取材過程で、カルテ確認のために、里宇教授らはブログ著者の氏名を認識しているにもかかわらず、ブログが残っていないと考え、調査委員会の事情聴取に対して虚偽の供述をしている(資料 2, 3)。

3) 論文や報道で発表されている BMI 治療器の動作に関する虚偽

そもそも、本 BMI 治療器は、論文に記載された通りに動作していない。すなわち、論文、その他マスコミ報道で、その動作を偽っている。当 BMI 治療器は、一般には公開されていないため、その動作を確認することは難しい状況に置かれているが、告発者らは、2018 年 2 月 24 日に藤沢市に開院した湘南慶育病院を訪問し、その BMI 治療器を試す機会を得た。手指の伸展ではなく、屈曲しようとする際、あるいは何も動かそうとしない状態においても、機器が勝手に作動して、手指を伸展させており、論文等で説明されている「手指伸展を意図(イメージ)した時に限り、モーターあるいは、電気刺激によって強制的に手指を伸展させ、手指伸展以外の意図(手指屈曲、等)では、必ず静止している」という仕様を全く満たしていなかった。つまり、論文や報道で発表されてきたことは、虚偽である。すなわち、健常者を対象として、BMI 治療器を用いて手指伸展筋の伸展動作が 100%達成できない限りは、手指伸展ができない重度麻痺患者にとっては、麻痺の改善など望めないどころか、誤学習を誘発することは否めず、症状を増悪させる危険性もある。

資料 1：慶應大学リハビリテーション医学教室における薬剤使用による BMI 治療効果捏造行為の告発状

資料 2：慶應大学研究コンプライアンス委員会の調査報告書

資料 3：慶應大学研究コンプライアンス委員会による本調査結果の問題点

資料 4：非侵襲 BMI 治療器の臨床研究に参加した患者の病床日記(保全版)

参考文献

- 1) 里宇明元：【神経生理学的手法の応用・実践と可能性-】 脳卒中後重度上肢麻痺の回復に向けての挑戦 Brain Machine Interface 技術を利用した新たなリハビリテーション機器の開発. Jpn J Rehabil Med 2016 ; 53 : 465-470. (資料1の文献2)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrmc/53/6/53_465/pdf
- 2) Kasashima-Shindo Y, Fujiwara T, Ushiba J, Matsushika Y, Kamatani D, Oto M, Ono T, Nishimoto A, Shindo K, Kawakami M, Tsuji T, Liu M. Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis: Proof of concept study. J Rehabil Med. 2015; 47: 318-324. (資料1の文献4)
- 3) Kawakami M, Fujiwara T, Ushiba J, Nishimoto A, Abe K, Honaga K, Nishimura A, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, and Liu M. A new therapeutic application of brain-machine interface (BMI) training followed by hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy for patients with severe hemiparetic stroke: A proof of concept study. Restor Neurol Neurosci. 2016 Sep 21;34(5):789-97.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589505>
- 4) 慶應大学病院 2016年08月01日ニュース「石原伸晃大臣が、慶應義塾大学医学部を視察しました」
http://www.med.keio.ac.jp/news/2016/8/1/5-18147/?fbclid=IwAR2_OFOfbz4U23nvwZa6clKiEDZA-1mdCyZRFCcAi767W0_kZbw_FKJozGQ
- 5) 奥山航平, 川上途行, 土元翔平, 小倉美帆, 牛場潤一, 水野勝広, 里宇明元, 脳卒中片麻痺患者における Reachable Workspace 評価の併存的妥当性について—Kinect による簡易三次元動作計測—, 理学療法学, 第54巻4号 256-262, 2018
https://www.jstage.jst.go.jp/article/rigaku/45/4/45_11393/pdf-char/ja
- 6) 藤田貴昭, 重度上肢運動麻痺を呈した脳卒中患者に対するエビデンスに基づく治療法の選択と実践効果, 日本臨床作業療法研究 No.1, 6-10, 2014
https://kenkyuukai.m3.com/journal/FilePreview_Journal.asp?path=sys%5Cjournal%5C20140810204231-54E3A4107947DDD4A701ED41D14E5687363DE2ACACE1641AFED42C95D30A0382.pdf&sid=848&id=1326&sub_id=25740&cid=471
- 7) 日本経済新聞(夕刊), 2015.12.24 付記事
<https://style.nikkei.com/article/DGXXKZO95468150U5A221C1NZBP01?channel=DF130120166126&style=1>
- 8) 夕刊フジ, 2015.7.29 付記事
<https://www.zakzak.co.jp/health/doctor/news/20150729/dct1507290830001-n1.htm>