

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01391

研究課題名(和文) 磁気共鳴画像による半側空間無視に対するプリズム適応療法の効果の神経学的基盤の解明

研究課題名(英文) Neural mechanism for amelioration of unilateral spatial neglect by prism adaptation therapy: a functional magnetic resonance imaging study.

研究代表者

水野 勝広 (Katsuhiro, Mizuno)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授

研究者番号：50327649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：半側空間無視(無視)に対するプリズム適応(PA)療法の効果メカニズム解明のため、核磁気共鳴画像(MRI)で注意ネットワークの安静時機能的結合(FC)を測定し、PAによる変化を検証した。健常者21名で単回のPA課題を行い、前後と1時間後の安静時FC、無視患者1名で1日1回10日間のPA療法を施行し、前後と2週間後の安静時FCを測定した。その結果、健常者ではPA後一時的に右頭頂間溝-前頭眼野のFC低下・右前帯状皮質-前頭眼野のFC上昇を認めた。無視患者ではPA療法後により注意ネットワークの複数の部位で変化を認めた。これらより、PA療法が注意ネットワークの機能的結合を変化させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigate the effect of prism adaptation on functional connectivity (FC) in attention and sensorimotor networks, evaluating changes of resting state FC before and after PA in healthy individuals and a patient with unilateral spatial neglect (USN) using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

The FC between the right frontal eye (FEF) field and the right intraparietal sulcus was significantly decreased and that between the right FEF and the right anterior cingulate cortex was significantly increased after PA and recovered within 1 h. In a USN patient, FC in attentional network was changed after 10-days PA therapy.

This is the first study to demonstrate transient changes of resting state FC in the right dorsal attention network (DAN) by PA in healthy adults using fMRI. These results will contribute to the elucidation of the underlying mechanism of PA therapy and to devising new therapies for USN and/or other higher cortical dysfunctions.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：半側空間無視 プリズム適応療法 注意ネットワーク 視覚運動協調 安静時機能結合 MRI

1. 研究開始当初の背景

半側空間無視(以下、無視)は、右半球損傷患者の13-100%に見られるとされ、リハビリテーション(以下、リハ)上の大きな障害因子となり、日常生活動作(ADL)の改善を阻み、最終的な機能予後に多大な影響を与える。無視に対し、これまでさまざまなリハ手技が試みられてきたが、我々は、プリズム適応療法(PA療法)により無視患者のADLが改善したことをランダム化比較試験(RCT)で示した。PA療法は、プリズム眼鏡により視野を右にずらした状態で、自らの上肢の軌跡を見ないで前方の目標点に対してリーチ動作を行うというものである(図1)。健常者にこのようなリーチ動作を行わせると、最初の数回は視覚的に認知される目標の位置と上肢の動きが一致しないため、目標とずれた点に向かってリーチしてしまうが、動作を繰り返すと正確に目標に向かってリーチできるようになる。この現象はプリズム適応(順応)と呼ばれ、運動学習のモデルとしてよく知られているが、これを無視のリハに応用したものがPA療法である。PA療法により無視が改善する機序に関しては、さまざまな説が提起されているが、未だ推測の域を出ていない。1日1-2回、1-2週間のPA療法により、無視の改善効果が少なくとも数か月以上持続することが知られており(図2)、脳に何らかの可塑的变化を起こすことが考えられる。

近年のMRI技術の進歩により、脳の離れた部位の間での機能的結合性(functional connectivity: FC)や運動学習前後の脳の器質的变化を評価することが可能となっている。無視に関してもいくつかの先行研究が発表されている。Heらは半側空間無視患者では広範囲な注意ネットワークにおいてFCが変化しており、FCの変化が急性期および慢性期の無視の程度および機能回復と関係していたことを報告した。また、Umarovaらは急性期の左無視患者において、損傷のない左半球の白質の結合性が器質的に変化しており、その変化は症状の回復と関連していたことを報告した。このような先駆的研究はいくつかなされているが、無視患者に対するリハ前後でのFCや脳の器質的な変化については未だ報告されていない。

図1. プリズム適応療法の模式図

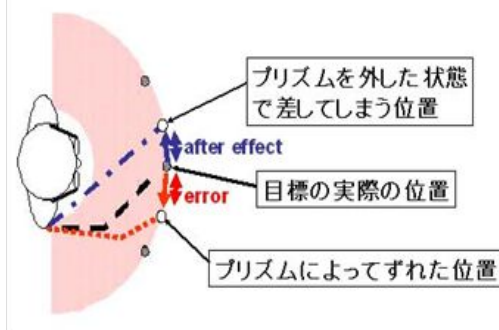
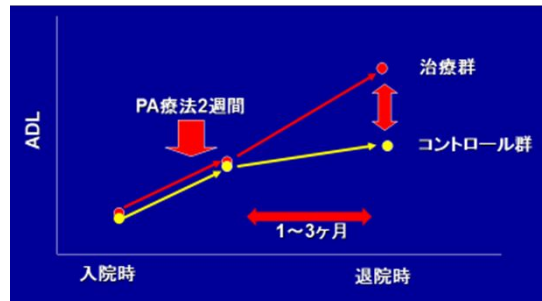


図2. PA療法による無視の改善



2. 研究の目的

脳損傷患者に認められる高次脳機能障害である半側空間無視に対してプリズム適応療法の効果は実証されているが、作用機序については十分に解明されていない。一方、磁気共鳴画像法(MRI)の進歩により、機能的MRI(fMRI)を用いた機能的結合性(functional connectivity: FC)の変化や、構造画像を用いた学習による白質、灰白質の器質的变化をとらえることが可能となっている。これまでの研究で短期間のプリズム適応療法の効果が数か月持続することが報告されており、脳の可塑的变化が起こる可能性が指摘されているが、これまでそのような変化をMRIでとらえた研究はない。本研究の目的は、プリズム適応療法による半側空間無視の改善の機序について脳機能画像(FC)および脳構造画像(白質、灰白質構造変化)を用いて検証を行うことにある。

3. 研究の方法

(1) 健常者におけるプリズム適応課題前後の安静時FC変化

対象者: 神経障害の既往のない健常者 21名 (平均年齢: 29.3±6.2)

左利き、頭頸部に金属のある対象者は除外した。解析対象者は19名。

プリズム適応課題

対象者は安静坐位をとり、約45cm前方に置いた25インチのタッチパネルディスプレイ上に表示される目標に対して、台と布で上肢を隠した状態でポインティング動作を繰り返した。目標は幅3mm、長さ15cmの縦線とし、下1/2は台の下に隠れた状態で表示した(図3)。目標点は正中、正中から右または左3.75cmの3点としランダムに表示した。

裸眼で6回ポインティング動作を行った後、視野を右へ20diopterずらすプリズム眼鏡を装着し90回ポインティングを行った。その際、手指と目標のずれを自覚できるように、台とタッチパネルの間を約5cm離れた。プリズム適応後、after effectを測定するためプリズム眼鏡を外した状態で6回ポインティング動作を行った。その際、台とタッチパネルを極力近づけ目標と手指のずれが見えないようにして行った。

さらに、1時間後にafter effectの残存を確認するため6回ポインティングを行った。

目標とポインティングのずれをタッチパ

ネルで測定し記録した。

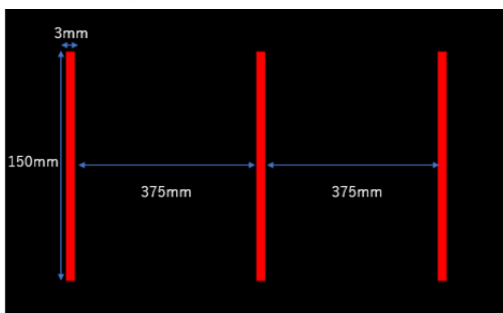


図3. プリズム適応のセッティング(上)とディスプレイ表示(下)

MRI 撮像

プリズム適応課題前 (pre)、プリズム適応直後 (post1)、その1時間後 (post2) に rsfMRI 撮像を行った (図4)。MRI 撮像は1.5テスラのGE社製の機器を使用し、データ処理ソフトは Analysis of Functional NeuroImages (AFNI) ver. 16.0.11 を使用した。

背側注意経路 (dorsal attention network: DAN) として頭頂間溝 (intraparietal sulcus: IPS) と前頭眼野 (frontal eye field: FEF)、腹側注意経路 (ventral attention network: VAN) として側頭頭頂接合部 (temporoparietal junction: TPJ) と中前頭回 (Middle frontal gyrus: MFG)、DAN の調整経路として前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) と FEF の間の FC の変化を解析評価した。

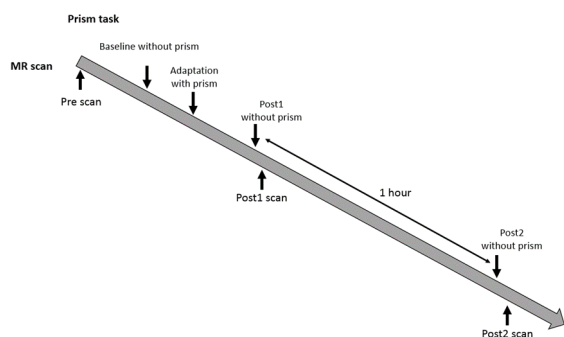


図4. MRI 撮像と適応課題の流れ

(2) 半側空間無視症例におけるプリズム適応療法前後の脳活動変化
対象者: 慢性期の半側空間無視患者1名

プリズム適応療法

(1) と同様のプリズム適応課題を1日1回、10日間施行した。

MRI 撮像

介入前、10日間の介入後、治療終了2週間後に rsfMRI を撮像した。概日リズムの影響を最小限にするため、各測定は可能な限り同時刻に行った。

(1) と同様に AFNI を用いて解析を行った。DAN として下頭頂小葉 (inferior parietal lobule: IPL) と FEF、VAN として上側頭回 (superior temporal gyrus: STG) と MFG の間の安静時 FC を評価した。

4. 研究成果

(1) プリズム適応課題ではプリズム装着直後にはポインティングに右方向へずれをがみられたが、10回程度でずれは修正されていた。post1 では左方向へのポインティングのずれ (after effect) が認められ、プリズムのずれに適応した状態であることが確認された。post2 の時点では after effect は 1/2 程度に減弱していた (図5)。

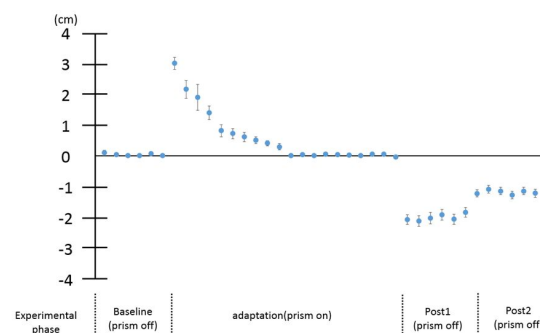


図5. プリズム適応課題中のポインティング

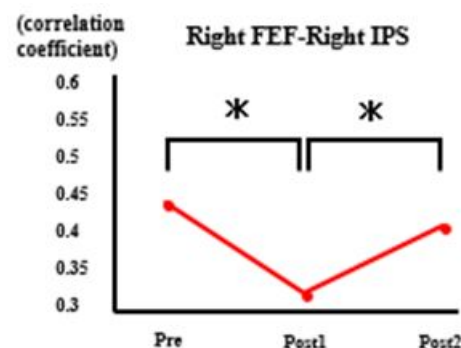
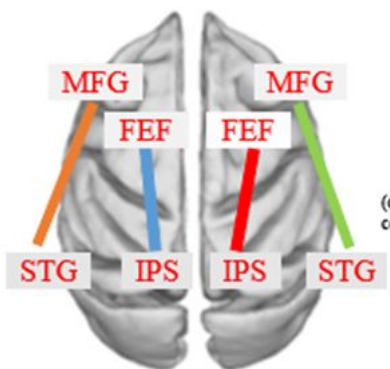


図6. 評価した脳領域(上)と右 DAN の FC 変化(下)

rsfMRIの結果では右半球の FEF と IPS の間の FC はプリズム適応後有意に減少し、1 時間後にはプリズム適応前の状態に戻っていた (図 6)。また、右半球の ACC と FEF の間の FC はプリズム適応後有意に増加し、1 時間後にはプリズム適応前の状態に戻っていた (図 7)。左半球及び右半球の VAN では FC の有意な変化は認めなかった。

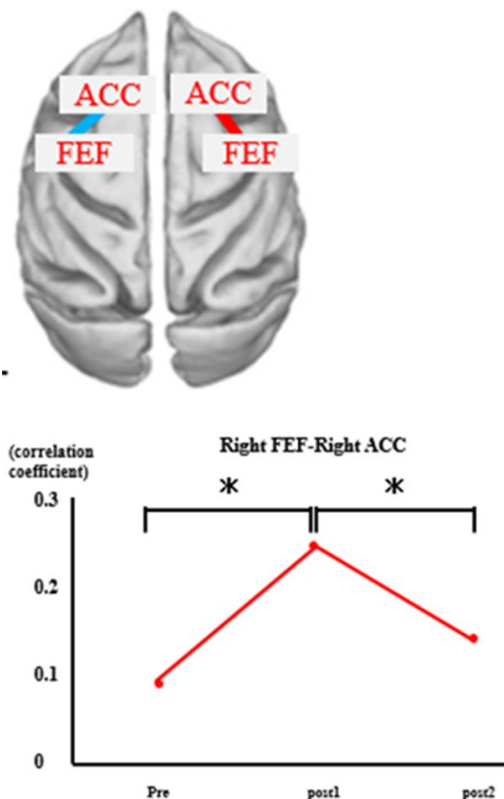


図 7. 右 ACC-FEF 間の FC 変化

本研究では短時間のプリズム適応により右半球の注意ネットワークの安静時 FC に変化を認めた。このような短時間の視覚運動課題によるヒトの安静時脳活動の変化を rsfMRI で捉えた最初の成果である。先行研究ではプリズム適応課題中の脳活動を測定し、IPS, ACC, 小脳などの賦活が認められたと報告されている。本研究においてプリズム適応課題前後でこれらの脳部位の間の安静時 FC が変化したことは、課題施行中だけではなく、プリズム眼鏡を外した後も、一定時間、安静時脳活動の状態変化が保持されることを示唆する証拠の一つであると考えられる。このような脳の機能的変化が半側空間無視患者でも起こりうるか、また、繰り返し介入することにより効果が持続するかについて検証するためには無視患者での介入前後の評価が必要である。

(2)右 DAN の安静時 FC は 10 日間のプリズム療法後大きな変化はなく、2 週間後はやや低下していた (図 8 赤枠)。右 VAN の安静時 FC は治療後上昇し、2 週間後には開始前と同程度に戻っていた (図 8 青枠)。

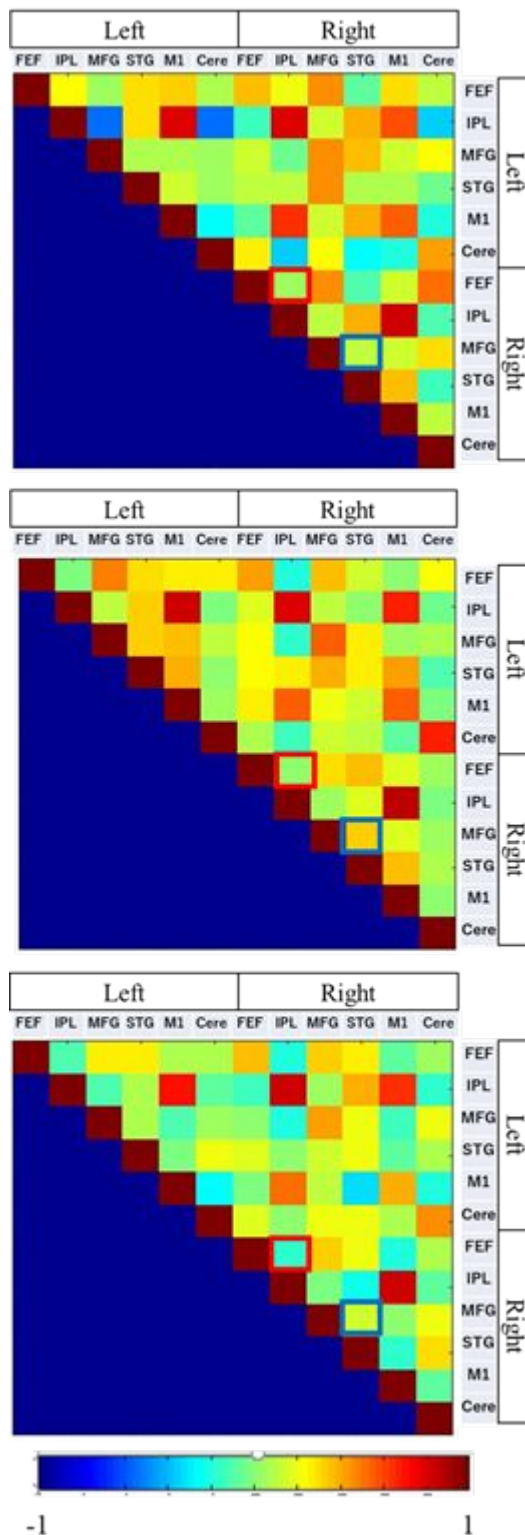


図 8. 半側空間無視患者での治療前 (上) プリズム療法後 (中) 終了 2 週間後 (下) の FC 結合変化

1 症例での検証であり、再現性を検討する必要があるが、10 日間のプリズム適応療法により、脳内の注意ネットワークに変化をもたらす可能性が示唆された。今後、多症例での検討、臨床効果との比較など、発展的な研究を進めていく必要がある。

< 引用文献 >

Rossetti Y, Rode G, Pisella L, Farné A,

Ling L, Boisson D, Perenin MT: Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 1998; 395: 166-9.

Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T, Fujiwara T, Hase K, Liu M. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 711-720

Jacquin-Courtois S, O'Shea J, Luauté J, Pisella L, Revol P, Mizuno K, Rode G, Rossetti Y. Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation: a peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:594-609.

Friston KJ: Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994; 2:56-78.

Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., May, A: Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427, 311-312.

He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, Epstein A, Shulman GL, Corbetta M: Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect. *Neuron* 2006; 15: 905-908

Umarova RM1, Reisert M, Beier TU, Kiselev VG, Klöppel S, Kaller CP, Glauche V, Mader I, Beume L, Hennig J, Weiller C. Attention-network specific alterations of structural connectivity in the undamaged white matter in acute neglect. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(9):4678-92

Luauté J, Schwartz S, Rossetti Y, Spridon M, Rode G, Boisson D and Vuilleumier P. Dynamic changes in brain activity during prism adaptation. *Journal of neuroscience*, 29(1): 169-178, 2009.

Dankert J, Ferber S and Goodale MA. Direct effects of prismatic lenses on visuomotor control: An event-related functional MRI study. *European Journal Neuroscience*, 28(8): 1696-1704, 2008.

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)

[雑誌論文](計5件)

水野勝広. 半側空間無視に対するリハビリテーション. *Current Therapy* 2017; 35(6): 544-550(査読無)

ISBN:978-4-89813-277-7

水野勝広. 教育講座 半側空間無視のリハビリテーション 最近のトピックス. *Jpn J*

Rehabil Med 2016; 53(8): 629-636 (査読無)
doi: 10.11477/mf.6002200884

Mizuno K, Kato K, Tsuji T, Shindo K, Kobayashi Y, Liu M. Spatial and temporal dynamics of visual search tasks distinguish subtypes of unilateral spatial neglect: Comparison of two cases with viewer-centered and stimulus-centered neglect. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26(4):610-34. (査読有)
doi: 10.1080/09602011.2015.1051547.

水野勝広. 【回復期における高次脳機能障害へのアプローチ-病態評価に基づく対応-】半側空間無視に対するプリズム適応療法. *MED REHABIL* 2016; 192: 24-33(査読無)
ISBN:978-4-88117-737-2

水野勝広. 脳卒中専門医のためのリハビリテーション【第3回】半側空間無視に対するリハビリテーション. 分子脳血管病 2016; 15(1): 82-86(査読無)
ISBN:978-4-86550-132-2

[学会発表](計22件)

辻本憲吾、水野勝広、里宇明元. 脳卒中患者の機能予後に対する半側空間無視の影響. 第43回日本脳卒中学会学術集会, 2018

Tahara M, Shindo S, Nishida D, Okabe N, Mizuno K, Ebata H. The eye movement of a patient with left unilateral spatial neglect during ADL tasks after prism adaptation therapy. The 1st Asia-Pacific Occupational Therapy Symposium, 2017

Nishida D, Kato K, Mizuno K, Tahara M, Liu M. Changes of resting-state functional connectivity after prism adaptation in healthy adults: A fMRI study focused on visual attention network. XXIII World Congress of Neurology, 2017

Nishida D, Kato K, Mizuno K, Tahara M, Liu M. The physiological mechanism of gait improvement with rhythmic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience and Music IV : Music, Sound and Health*, 2017

Nishida D, Kato K, Yamada E, Mizuno K, Liu M. The Physiological Mechanism of gait improvement with Rhythmic stimulation in patients with Parkinson's disease. 11th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2017.

Nishida D, Kato K, Yamada E, Mizuno K, Liu M. Transient changes of resting-state functional connectivity after prism adaptation in healthy adults: A fMRI study focused on cerebellum. The 6th Japan-Korea NeuroRehabilitation Conference, 2017.

Nishida D, Mizuno K, Ebata H, Liu M. The physiological mechanism of gait improvement with rhythmic stimulation in

patients with PD. 第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2017

Nishida D, Mizuno K, Yamada E, Kato K, Ebata H, Liu M. Changes of resting-state functional connectivity during prism adaptation in healthy adults: A fMRI study. 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016

Nishida D, Yamada E, Kato K, Misuno K, Ebata H, Liu M. The physiological mechanism of improvement of gait disturbance with rhythmic sound in patients with parkinson's disease -a functional MRI study. 5th Asia-Oceania Conference of Physical & Rehabilitation Medicine, 2016

Nishida D, Mizuno K, Yamada E, Kato K, Ebata H, Liu M. The physiological mechanism of improvement of gait with rhythm in PD patients. 10TH INTERNATIONAL SOCIETY OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE WORLD CONGRESS, 2016

水野勝広. 半側空間無視に対する新しいリハビリテーション: シンポジウム 20 ニューロリハビリテーションの新たな治療アプローチ. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016

Mizuno K. Prism adaptation therapy for unilateral spatial neglect. Symposium 1S06a: Recent advances in neurorehabilitation based on neuroscience. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2015

水野勝広. 教育講演 5 半側空間無視のリハビリテーション-最近のトピックス-. 第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 勝広 (MIZUNO, Katsuhiko)
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・特任准教授
研究者番号: 50327649

(2) 研究分担者

春日 翔子 (KASUGA, Shoko)
慶應義塾大学・理工学部研究科 (矢上)・助教
研究者番号: 70632529

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

西田 大輔 (NISHIDA, Daisuke)
辻本 憲吾 (TSUJIMOTO, Kengo)
山田 絵美 (YAMADA, Emi)
加藤 健二 (KATO, Kenji)

田原 正俊 (TAHARA, Masatoshi)

新藤 志織 (SHINDO, Shiori)

吉田 智美 (YOSHIDA, Tomomi)