

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01455

研究課題名(和文) 視覚反復刺激療法と大脳刺激による視野障害の治療法の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Effect of visual training of repetitive stimuli system and cerebral stimulation on visual field defect

研究代表者

衛藤 誠二 (Etoh, Seiji)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：70295244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：45名の同名半盲患者に対し、2週間の視覚反復刺激訓練を行った。急性期、慢性期いずれの患者についても、全視野に対する見える視野の割合で3%以上の改善が、約3割の患者で見られた。視野訓練により、同名半盲が回復する可能性が示唆された。また、複視を有する脊髄小脳変性症患者に、経頭蓋磁気刺激治療を行ったところ、複視が出現する範囲が減少した。運動野への弱い単発刺激が効果的であった。さらに、眼球運動を詳細に計測できる装置を作成し、衝動性眼球運動(サッケード)も含めた眼球運動を計測した。注意障害を有する患者では、反応が遅れ、滑動追従中に突如サッケードを起こし、指標から視線を外してしまうことが観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療手段が限られていた同名半盲について、視野の境界線上の点を頻回に認識する訓練を行うことで、3割程度の患者で改善が見られた。境界部分の視野については、対応する脳部位の神経活動や血流の増加により、改善する可能性がある。また、経頭蓋磁気刺激により、複視の改善が見られたことは、運動野への刺激が、眼球運動に良い影響を与えているためと思われる。その詳細を知るために、高解像度の眼球運動計測装置を作成し、注意障害患者で、衝動性眼球運動(サッケード)も含めた眼球運動の変化をとらえることができた。これらは、今後の視野改善、眼球運動障害の治療に役立つと思われる。

研究成果の概要(英文)：We developed the visual training of repetitive stimuli (VTRS) system as a rehabilitation intervention on visual field defects in stroke patients. VTRS consists of a specific pattern of stimulation that is directed at the border of the blind field. The objective of this study was to determine the effect of VTRS on homonymous hemianopia in stroke patients. The baseline visual field was increased significantly after VTRS for 2 weeks. Responders (>3% improvement) were about 30%. Our data indicate that visual field can be improved in stroke patients.

We applied single pulse Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to a Spinocerebellar ataxia 6 patient with diplopia, which improved without any adverse effects. TMS may have potential for the treatment of diplopia in SCA6 patients.

研究分野：リハビリテーション医学, 臨床神経生理学

キーワード：同名半盲 視野障害 経頭蓋磁気刺激 視覚反復刺激 複視 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血管障害、脳腫瘍摘出術等の後遺症として、網膜から後頭葉の視覚野までの視覚路が障害されることで、視野障害を呈することが多い。代表的なものは同名半盲で、視野の左又は右の1/2乃至1/4が欠損していることが多く、脳血管障害患者の20-57%に起こるとされている。視野障害があると、身の回りの物品の認知、自動車の運転、読書等に問題を生じ、日常生活動作や生活の質に、大きな影響を及ぼす。視野の自然回復は、発症後1カ月に、少なくとも50%の患者に起こるといわれているが、それ以降の改善は乏しい。

脳卒中による運動障害、失語症、半側空間無視等の障害に対しては、種々の治療や訓練が行われている。しかし、視野障害に対しては、欠損視野の方向への視線操作をスムーズにしたり、プリズムを利用する代償的な治療法が主で、積極的な治療の試みはあまりなかった。また、視野障害を有する患者では、変形視、注意障害、色覚障害、街並失認などの障害を合併している症例が多く、見逃されていることが多い。これらは、屋外での行動、自動車運転に影響を与えるため、評価し治療することが重要である。

(2) 当施設では、コンピュータ化視野訓練装置を開発し、視野障害を呈する患者に対して、視覚反復刺激訓練を開始した¹⁾。これは、患者にディスプレイ画面の中心の注視点を固視させ、残存視野と欠損視野の境界線上の刺激点が点滅したら、ハンドスイッチを押すよう指示するもので、刺激点を正確に認識できた正答率を自動的に計算し、正答率が高くなれば、刺激点が欠損視野の内側へ移動する。症例によるが、約1カ月の訓練で欠損視野の縮小が見られる。この訓練効果を多数例で検討し、また、この効果を増大し、確実なものにするために、非侵襲的な大脳刺激法との併用療法を考えた。

非侵襲的な大脳刺激法の一つである経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)は、頭皮上に置いたコイルに一瞬、電流を流すことで、変動磁場を利用して、大脳皮質を電気刺激する方法である。単発刺激、連続刺激を、運動障害、感覚障害、高次脳機能障害等の治療に応用する研究が広く行われている。これまで、脳卒中片麻痺等の運動障害に対し、これらの刺激を理学療法と併用して、麻痺の改善効果を報告してきた。今回、視野障害や眼球運動障害による複視に対して、これらの刺激を用いて改善効果を高めることを考えた。

2. 研究の目的

(1) 中枢神経障害においては、中枢の神経回路が障害されることで機能障害が引き起こされる。そのリハビリテーションにあたっては、適切で強力な末梢側からの入力、中枢側からの入力が必要と考えられる。我々は、末梢側からの入力として、欠損視野と正常視野の境界線上の光刺激が有効と考えた。同名半盲患者において、ディスプレイ上に表示した、欠損視野の境界領域に点滅する光を認識する訓練を繰り返し行った。中枢側からの刺激としては、後頭葉視覚野やその周辺領域へのTMSが有効と考えた。末梢刺激、中枢刺激により、視野、視覚認知が改善するかどうかを調べる。

(2) 複視を有する患者に対して、TMS治療を行う。この中枢刺激により、複視が改善するかどうかを調べる。

(3) 視野障害の治療においては、眼球運動を適切に行うことも重要である。視野障害、空間認知障害患者における、視線操作を詳細に検討して、その特徴を明らかにする。通常の視線検出装置はサンプリング周波数が数十Hzしかないため、速い眼球運動すなわち衝動性眼球運動(サッケード)の測定が困難である。今回、サンプリング周波数200Hzの視線検出装置を組み立て、

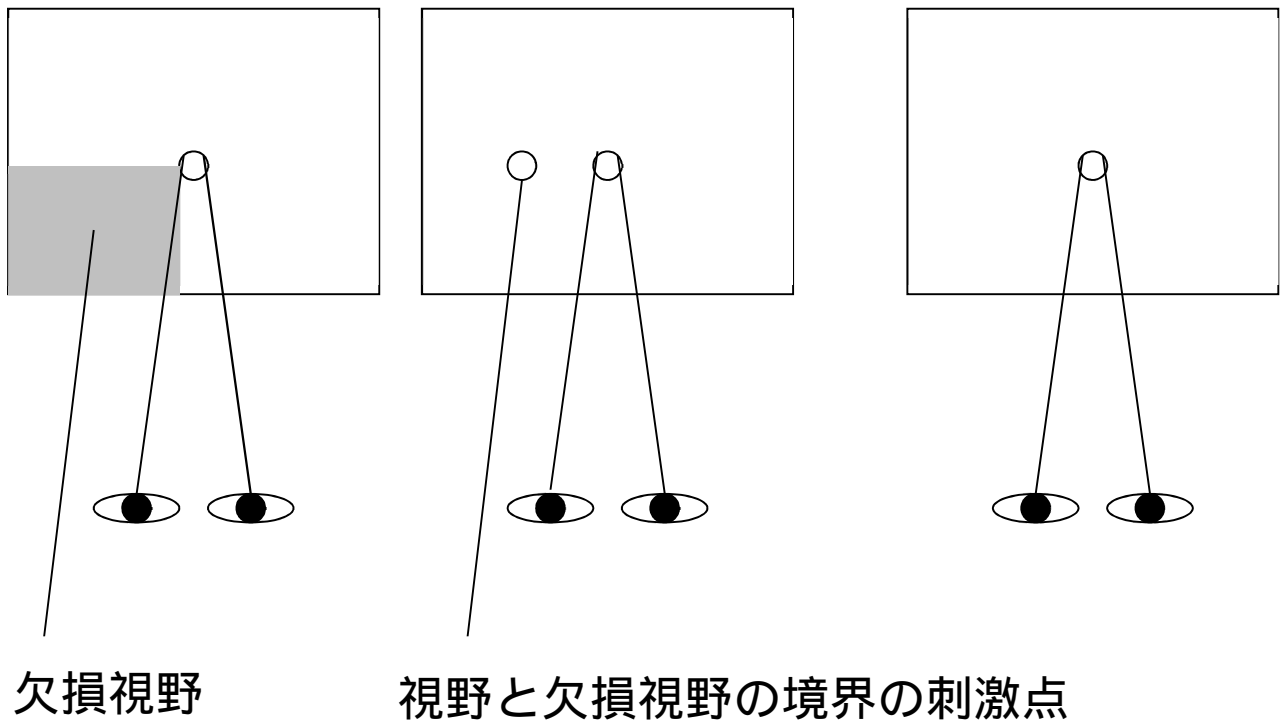
追従課題、反応課題での、速い眼球運動を含めた解析を行った。

中枢神経障害による視野障害、眼球運動障害の患者は多いにもかかわらず、これまで治療法は乏しいとされてきた。この視野障害に対し、新たなリハビリテーションの方法を提示する。

3. 研究の方法

- (1) 対象は同名半盲を有する、脳障害の患者 45 名 (44.7±17.1 歳 (平均±SD)) である。視覚反復刺激訓練を、図 1 の方法で行った。患者にディスプレイの前に、顎を固定した状態で座ってもらい、中心の点を固視するよう指示した。まず、視野の境界領域の 10 個の刺激点を設定した。訓練では、1 個の刺激点につき 50 回の刺激、合計 500 回の刺激を 1 セットとし、1 日に 2-6 セット行ってもらった。疲労時は適宜、休憩をとるよう促した。2 週間、または 4 週間の視野改善効果を、視野角 30 度の静的視野を測定する自動視野計 (Octopus 300 perimeter) を用いて評価した。

図 1: 視野訓練装置による視覚反復刺激訓練



視覚反復刺激訓練の方法

中心を注視する。

中心を固視したまま、視野の境界線上の刺激点が見えたらボタンを押す。

1 セットの訓練は 10 刺激点×50 回(約 40 分)行う。1 日に 2~6 セット行う。

- (2) 脊髄小脳変性症患者 (60 歳台、男性) の四肢、体幹の運動失調に伴い、歩行が不安定となり、リハビリテーション目的で当院に入院した。以前からみられていた複視に対し、治療目的で単発 TMS を行った。円形コイルを用いて、運動野を 40 回、小脳付近を 20 回、週 5 日、2 週間、計 10 回の治療を 2 クール行った。治療期間中、経時的に、視野の中で、複視となる範囲を測定した。また、TMS の即時効果の有無についても調べた。複視となる視野の範囲は、20 インチのモニター上に表示した 20 個の固視点の中の、複視となる点の数とした。

- (3) 高速カメラ、単焦点レンズ、赤外線 LED 投光器を用いた、サンプリング周波数 200Hz の高

分解時間能の視線検出装置を作成した。脳疾患患者の眼球運動特性を解明することを目的とし、眼球運動を測定した。この器材は、サッケードのような素早い眼球運動に対しても、高精度で視線測定が可能である。対象は、左半側空間無視を伴う脳血管障害患者とした。

4．研究成果

- (1) 2週間の視覚反復刺激訓練により、全視野に対する見える視野の割合が、61.5%から63.6%へ2.1%の改善があった。3%以上の改善があった患者は15名(33.3%)であった。そのうち、発症からの期間が5カ月以上の慢性期例23名では、見える視野の割合が54.8%から56.1%へ1.3%の改善があった。3%以上の改善があった患者は8名(34.8%)であった。視野の自然回復が難しくなる発症から5カ月以上経過した同名半盲患者においても、2週間の視覚反復刺激訓練により、3割程度の患者で視野の改善が見られている。これは、従来難しいとされていた、同名半盲の機能回復の可能性を示唆する。

これまでの同名半盲の治療については、視線操作訓練など代償的なものが主体で、視野障害そのものの改善を目指す治療は少なかった。本研究は、視野の自然回復はないとされていた脳卒中慢性期患者の3割に視野改善を認めており、新たな治療の可能性を示している。また、自宅のコンピュータで自主訓練可能で、副作用がなく、簡便に使用できることがわかった。今回、非侵襲的脳刺激については、複視患者への使用にとどまったが、今後、同名半盲患者への使用も行き、治療効果を増幅する手法を開発できると思われる。

- (2) TMSの即時効果については、複視となる固視点の数(複視出現の範囲)は8個から1個、4個から1個と、常に効果を認めた。TMSの累積効果については、第1クールから休止期間を挟んで第2クールまでの期間で8個から0個へと改善を認めた。従来、複視に対する治療としては、プリズムのような代償的なものが主体で、複視そのものを改善する治療手段がなかった。本研究では、眼球運動そのものの改善を示すことはできなかったが、複視の治療の新しい方法を呈示することができた。また、TMSを複視の治療に応用した初めての試みであり、ケースレポートが英文誌に掲載された²⁾。

- (3) 視線追従課題では、衝動性眼球運動(サッケード)の出現頻度は健常人と同じであった。画面の4隅に視覚刺激を呈示してから眼球が動くまでの時間を測定すると、健常人250ms程度に対して、患者の左下の視覚刺激への反応は600msと遅れていた。また、滑動追従中に突如サッケードを起こし、指標から視線を外してしまうことがあった。40回中16回で4割発現していた。

同名半盲、複視、半側空間無視患者のリハビリテーションにおいて、視線操作、眼球運動を改善することは重要である。従来、視線操作の訓練がよく行われてきたが、その治療方法、効果についての詳細な検討は少ない。本装置は簡便に眼球運動の詳細を計測することが可能であり、今後の視線操作、眼球運動改善の治療法開発に役立つと思われる。

<引用文献>

- 1) 下園由理香、有馬美智子、海唯子、下堂蘭恵、川平和美. コンピューター化視野訓練装置による視覚反復刺激によって四分盲が改善した脳卒中の1例. *Jpn J Rehabil Med* 2007; 44: 613-619
- 2) Kentaro Kawamura, Seiji Etoh, Megumi Shimodozono. Transcranial Magnetic Stimulation for Diplopia in a Patient With Spinocerebellar Ataxia Type 6: A Case Report. *Cerebellum Ataxias*. 2018 Nov 20;5:15. doi: 10.1186/s40673-018-0094-x. eCollection 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawamura K, Etoh S, Shimodozono M.	4. 巻 Nov 20
2. 論文標題 Transcranial magnetic stimulation for diplopia in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: a case report.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebellum Ataxias.	6. 最初と最後の頁 5:15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1186/s40673-018-0094-x. eCollection 2018.	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 K Kawamura*, S. Etoh, M. Shimodozono,
2. 発表標題 Transcranial magnetic stimulation for diplopia in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: A case report
3. 学会等名 3rd International Brain Stimulation Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河村健太郎、衛藤誠二、下堂園恵
2. 発表標題 単発経頭蓋磁気刺激治療により複視の著明な改善が得られた遺伝性脊髄小脳変性症（SCA-6）の一例
3. 学会等名 第10回神経機能回復セミナー
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	下堂園 恵 (Shimodozono Megumi) (30325782)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大濱 倫太郎 (Ohama Rintaro) (50773008)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	宮田 隆司 (Miyata Ryuji) (80404507)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	
研究分担者	有馬 美智子 (Arima Michiko) (90404508)	鹿児島大学・医歯学域医学系・助教 (17701)	