

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20240056

研究課題名(和文) Mirror Neuron Systemに注目した経頭蓋磁気刺激治療の最適化

研究課題名(英文) Transcranial Magnetic Stimulation combined with imitation training recruiting Mirror Neuron System

研究代表者

出江 紳一 (IZUMI SHIN-ICHI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：80176239

研究成果の概要(和文)：

脳損傷後の運動麻痺に対して、脳活動を外部より修飾することが可能である経頭蓋磁気刺激と運動学習の神経基盤であるミラーシステムを稼働する模倣運動を組み合わせた治療方法、治療システムの開発を目的とした。効果検証のため、慢性期脳損傷による上肢運動麻痺に対して磁気刺激と模倣運動訓練を行った。その結果、上肢の力制御、運動速度に向上を認めたが、磁気刺激の最適刺激は、個人により大きく異なることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we tried to build up a more effective rehabilitation program for motor paresis after brain damage by combing transcranial magnetic stimulation with imitation motor learning. We applied our program to the patients with upper limb paresis and got improvement in controlling power and motor speed of upper limb, but could not find the common parameter caused the best improvement for all participants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	18,400,000	5,520,000	23,920,000
2009年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

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医学、脳卒中、片麻痺、運動制御、治療、経頭蓋磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)は非侵襲的に脳表面を興奮させる技術であり、反復経頭蓋磁気刺激

(repetitive TMS, rTMS)は、大脳皮質のシナプス長期増強様効果あるいは長期抑制様効果を、それぞれ強度と頻度を調節することによって、誘導することが可能である(出江紳

一：経頭蓋磁気刺激-物理医学の新しい技術
- 医学のあゆみ 203 : 763-770、2002)。

近年、中枢神経系の可塑性に基づく脳卒中片麻痺上肢の治療が注目されている。たとえば非麻痺側上肢の拘束による運動の発現 (Constraint-induced movement therapy) は、学習された不使用に対して、使用に依存する可塑的变化を誘導することが脳機能画像研究で示されている (Park ら 2004)。

脳に可塑的变化を誘導する方法として、薬物、運動、感覚刺激などがあるが、脳を直接刺激する TMS は殊に片麻痺の治療手段として有望視されている。2006 年の *Lancet Neurology* に特急掲載された総説で、脳の非侵襲的刺激による片麻痺の治療戦略がまとめられている。すなわち、大脳半球間抑制のバランスが非損傷半球優位に傾いていることが想定されており、それに対して高頻度 rTMS による損傷半球の up-regulation、または低頻度 rTMS による非損傷半球の down-regulation を行うというものである。ただし慢性期脳卒中患者を対象としたこれらの報告での改善項目は、手指の運動回復段階尺度ではなく、反応時間、運動速度、上肢操作機能検査成績である。また効果の持続時間は、5 日間連続して低頻度 rTMS セッションを行い 2 週間後にも改善の持続を認めた報告 (Fregni ら 2006) を除き、ほとんど直後効果のみに留まっている。

2. 研究の目的

研究申請者らは、1998 年より科学研究費などの助成を受け、TMS による運動コントロール研究、安全性の研究、治療効果に関する研究を行ってきた (平成 10~12 年度 科学研究費 基盤研究(C)、課題番号 10838039、平成 15~17 年度 科学研究費 基盤研究(B)、課題番号 15300191)。最近では目標運動努力に同期させた TMS (0.1 Hz、1 セッションに 100 発、週 1 セッションで 4 セッション) により片麻痺上肢機能検査である Manual Function Test あるいは痙縮の評価尺度である Modified Ashworth Scale が改善することを二重盲検化対照比較試験で示した。この効果は介入終了 1 週間後も維持されていた (Izumi ら 2007)。目標運動努力と TMS を同期させることは、運動の企図のみでも運動野が賦活されること (Izumi ら

1995、有田元英 2001)、誘発される運動がフィードバック効果を有すること、有効な動作の神経基盤を選択的にかつ生理的に賦活できることから合理的な方法と思われる。

これまでの報告から、TMS が、ある脳卒中患者集団の片麻痺上肢機能の改善をもたらすことに疑いはないが、機能改善の機序、とくに分単位以上持続する効果の機序は不明である。また効果は、単に運動野からの出力増大に限定されるのか、小脳内部モデル (Gomi ら 1996) などのあらたな運動コントロール回路が形成されるのかも不明である。今後治療の適応選択を含めた治療システムの最適化を行う上で、これらの問題の解明は極めて重要であるといえる。

Mirror Neuron System (execution-observation matching system) は、他者の動作の観察し、かつそれを模倣する際にも活動する神経システムであり、認知神経科学の領域で近年精力的に研究が進んでいる (Buccino ら 2004)。この Mirror Neuron System は、運動観察時と運動実行時に同様の活動を示すことから、観察している他者運動からのその運動プログラムを抽出し、脳内に再現することにより模倣運動や他者運動意図の理解などに貢献していると考えられている。従来、サルの研究から腹側運動前野吻側 (F5) が解剖学的部位として想定されていたが、近年のヒトの機能画像研究から、前頭葉、頭頂葉が関与し、部位再現域局在のあることが示された。リハビリテーション領域でも、運動療法において模倣が運動学習につながる仕組みとして注目されている (Ertelt ら 2007)。

3. 研究の方法

脳卒中後慢性期運動麻痺患者 5 名に対して、10 日間経頭蓋磁気刺激と模倣運動訓練を行い、刺激前後において手指運動機能への影響を調べた。

被験者

全症例は、発症より 1 年以上経過した慢性期にあり、損傷部位は、全症例左右どちらかの被殻を含み、皮質部には特に異常所見は認めなかった。麻痺側手指運動機能は、Brunnstrom Stage で 2 から 5、感覚障害は 4 名中 2 名が触覚、深部感覚においてほぼ感

覚脱失。また、実験前にMRIにてDiffusion Tensor Imagingを撮影し、fiber trackingにより皮質脊髄路の描出を試みた結果、全被験者とも損傷側の皮質脊髄路のみ描出不能であった。

経頭蓋磁気刺激法

Theta burst stimulation

ラットやサルにおける電気刺激を用いた研究では、刺激を高頻度（例えば100Hz）で脳を刺激すると、刺激された部位の活動が数時間から数日間にわたり持続することが知られている。このような興奮性の活動持続は長期増強（Long-Term Potentiation: LTP）と呼ばれ、抑制性の持続は長期抑制（Long-term depression: LTD）と呼ばれる。動物実験での電気刺激が非常に効果を上げているのに比して、ヒトでの実験が同程度の効果を認められない理由は、ヒトでの研究が10Hz以下の刺激頻度を用いているため、LTPを引き起こせていないからと考えられている(Huang et al., 2005)。そこで近年、TMSの効果持続時間を延長させるためにtheta burst stimulation(TBS)という高頻度・低強度の刺激方法が開発され、動物実験、さらには健常者を用いた基礎研究でその効果が確かめられつつある(Huang et al., 2004,2005)。このTBSは、50Hzの3発の刺激を1セットとして、この1セットの刺激を5 Hzの間隔で与える（図1上段参照）。

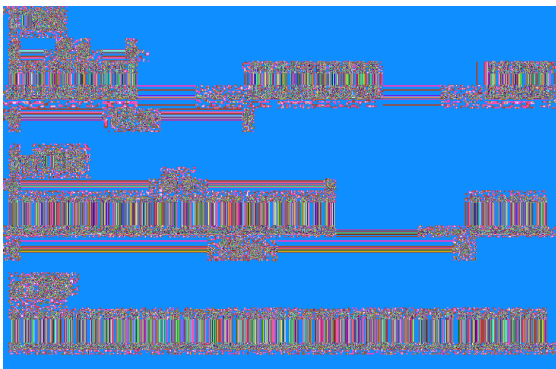


図1

上段の刺激は、intermittent TBS(iTBS)と呼ばれ、TBSを2秒間与え8秒間刺激の休止を1セットとし、そのセットを繰り返す。このiTBSは、刺激部位に対して長期の興奮性

効果を与える。一方、図1下段は、continuous TBS(cTBS)と呼ばれ、TBSを連続して与える刺激法で、刺激部位に対して長期の抑制性効果を与える。これら2つの刺激法の安全性に関しては、高頻度刺激ではあるが低強度の刺激を用いることにより動物、健常者でその安全性は確かめられている(Huang et al., 2004)。また、高頻度で刺激を行うことにより刺激時間の短縮が図れ、患者への身体的負担も軽く実施できる。

実験は、興奮性シータバースト刺激(iTBS)、抑制性シータバースト刺激(cTBS)、興奮性連続刺激(5Hz rTMS)、抑制性連続刺激(1Hz rTMS)の4種類の刺激方法と一次運動野、補足運動野の2脳領域への刺激、計8種類の組み合わせの中から次の5種類の刺激を行い最も効果が大きい刺激法を選択し刺激を行った。

- 1) iTBSを患側一次運動野
- 2) cTBSを健側一次運動野
- 3) 1 HzTMSを健側一次運動野
- 4) 5 HzTMSを患側一次運動野
- 5) 1 HzTMSを補足運動野

評価指標は、患側第二指近位指節間関節(PIP)の随意的伸展・屈曲運動を10回繰り返し、その運動範囲を指用ゴニオメータで計測し用いた。

模倣運動訓練

模倣運動訓練は、被験者にヘッドマウントディスプレイを装着し、0.125Hzの非常に速度の遅い手指の伸展・屈曲運動を提示し、被験者は、観察している運動を同時に模倣することが求められた。



図2 視覚刺激を被験者にヘッドマウントディスプレイを装着させ、このディスプレイ上に視覚運動提示を行った。

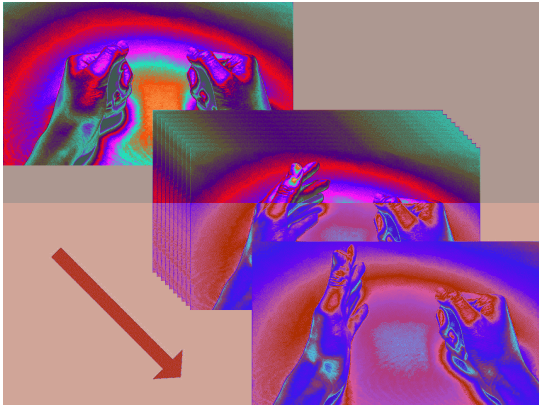


図3 被験者に提示した患側指の非常に遅い速度の開閉運動の視覚刺激

4. 研究成果

介入前後による指の運動範囲変化は、約10度の機能向上が見られた(図4)。このことは、磁気刺激のみの統制群との比較ではないので、単純に本介入のみの結果とは言えないが、少なくとも本介入が、被験者の運動機能に悪影響は与えていないことは明らかになった。

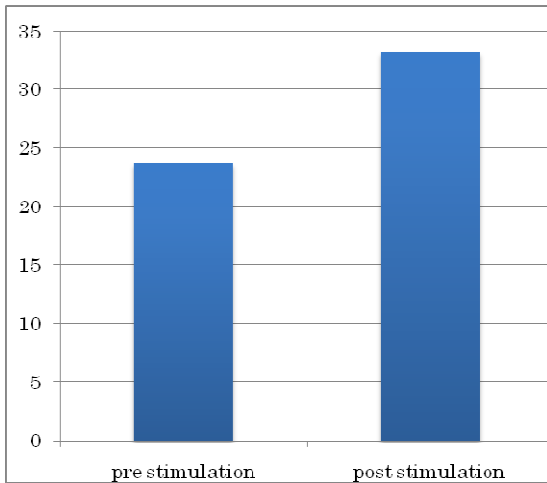


図4 介入前後の第二指近位指間節関節(PIP)の随意努力時可動角度

また、被験者ごとの結果を見てみると、2名で向上、2名で変化なしまたは若干の低下が認められた(図5)。

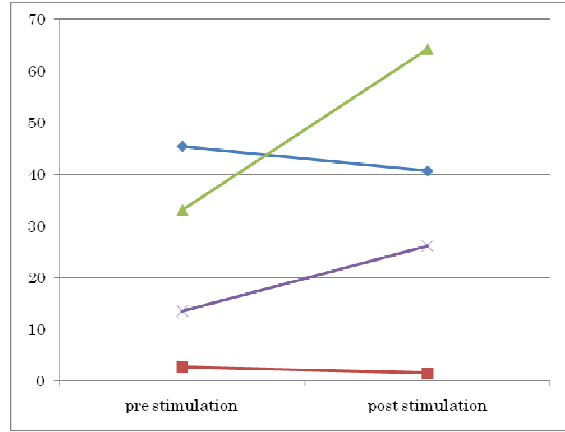


図5 各被験者の介入前後の第二指近位指間節関節(PIP)の随意努力時可動角度

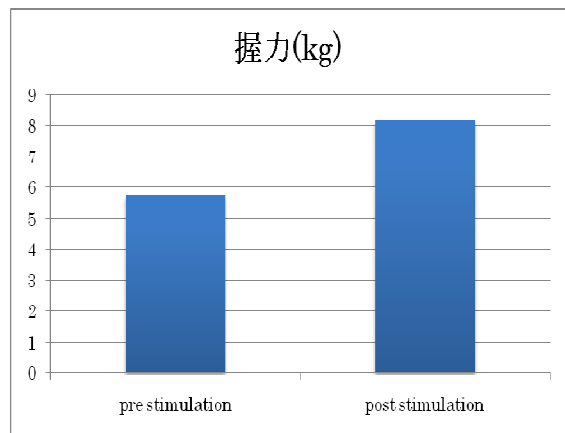


図6 介入前後の握力の変化。

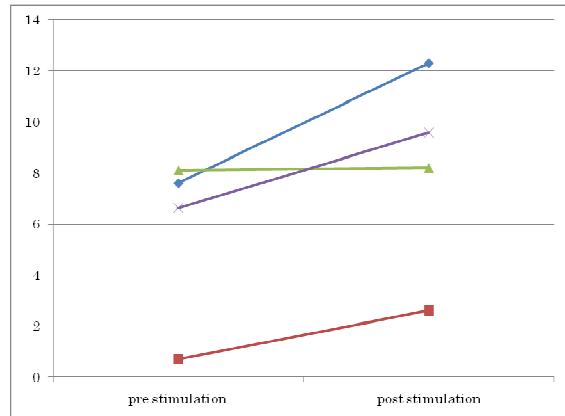


図7 全被験者の介入前後の握力変化

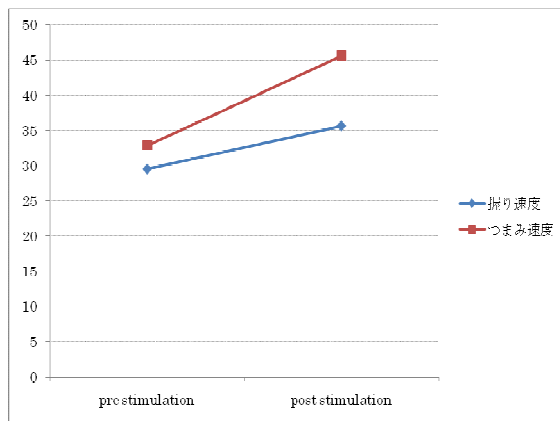


図8 全指(握り)と1指・2指(つまみ)の運動速度の介入による変化。縦軸は、20秒中の回数を示す。

また最適磁気刺激方法は、1HzTMS、iTBS、5 HzTMS、1HzTMS と全被験者が異なる刺激方法であった。このことは、最適磁気刺激方法は、損傷部位、発症からの期間(全被験者1年以上経過)に関わらずかなり個人差が大きいことが明らかになった。以上より、さらなる解析、検討が必要であるが、現時点では、経頭蓋磁気刺激と模倣運動訓練の組み合わせることにより運動機能への良い効果は与えることができるが、個人差が大きくこの個人差を説明できる変数を見出すことが必要となる。

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)

[雑誌論文] (計4件)

1. 大内田裕、出江紳一：脳卒中への応用—ミラーニューロンシステムと運動学習—。総合リハビリテーション；38(2):129-133,2010 (査読有)
2. Sugiyama S, Kondo T, Oouchida Y, Suzukamo Y, Higano S, Endo M, Watanabe H, Izumi S : Clinical Utility of Diffusion Tensor Imaging for Evaluating Patients with Diffuse Axonal Injury and Cognitive Disorders in the Chronic Stage. J Neurotrauma. ;26(11):1879-90, 2009 Nov. (査読有)
3. Hirose S, Oouchida Y, Matsumura M,

Naito E : Viewing hand grip enhances observer's grip force in a body-part-specific manner. Neuroreport. ; 20 (16):1477-80. 2009 Oct.28. (査読有)

4. Furukawa T, Izumi S, Toyokura M and Masakado Y.: Effects of Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. Tokai J Exp Clin Med.;34(3): 63-71, 2009 Sep. (査読有)

[学会発表] (計7件)

1. 阿部玄治、大内田裕、出江紳一：随意運動時における痙縮評価指標の検討 低頻度反復磁気刺激前後における比較を通して。第2回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、2011年2月12日、名古屋
2. Izumi S : Clinical utility of diffusion tensor imaging for evaluating patients with diffuse axonal injury and cognitive disorders. The 1st Three Places Across Two Shores Traumatic Brain Injury Rehabilitation Progress Senior Seminar and the 1st Communication Summit On Work Injury Rehabilitation. Oct.29-30 , 2010, Changsha,China
3. Anzaki F, Suzukamo Y, Kondo T, Tateno M, Oouchida Y, Takeda Y, Izumi S : Left Superior Temporal Gyrus May Play a Role in Auditory-Verbal Short-term Memory Disturbance. International Neuropsychological Society Mid-Year Meeting , June 30 - July 3 , 2010.Poland
4. Izumi S : Evaluation of motor system using transcranial magnetic stimulation. 13th annual meeting of Korean Association of EMG·Electrodiagnostic Medicine , May 28 , 2010. Aditorim, Mational Museum, Korea
5. Izumi S : Clinical application of transcranial magnetic stimulation. 14th International Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanics. (ISEM2009). Sep.20-24,2009,Xi'an, China
6. Sugiyama K, Kondo T, Oouchida Y, Suzukamo Y, Endo M, Watanabe H, Shindo K, Izumi S: Effective detection of DAI lesions using diffusion tensor

imaging correlates with cognitive disorders. , The 5th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, June 13-17, 2009, Istanbul, Turkey

7. 出江紳一、高木敏行、永富良一、大内田裕、中里信和：経頭蓋磁気刺激用コイルのパルス磁場強度測定装置の開発. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2009年6月4日～6日、静岡県静岡市

〔図書〕(計1件)

1. 出江紳一：回復する身体と脳 一脳卒中の麻痺を治療する脳のリハビリテーション. 中央法規. 2009年9月, 総ページ208ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称：治療用生体磁気刺激方法及び装置
発明者：出江紳一、高木敏行、永富良一、松坂義哉、石井賢治
権利者：国立大学東北大学、株式会社 I F G
種類：特許
番号：特願 2009-53473
出願年月日：2009年3月6日
国内外の別：国内

名称：筋肉の動きを増強又は回復させる方法及び装置
発明者：阿部利彦、高木敏行、出江紳一、永富良一、中里信和、八島和美、松坂義哉、市原敏晶、石井賢治
権利者：国立大学東北大学、株式会社 I F G
種類：特許
番号：特願 2009-010212
出願年月日：2009年1月20日
国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

出江 紳一 (IZUMI SHIN-ICHI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：80176239

(2)研究分担者

近藤 健男 (KONDO TAKEO)
東北大学・病院・講師

研究者番号：30282130

永富 良一 (NAGATOMI RYOICHI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：20208028

虫明 元 (MUSHIAKE HAJIME)
東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80219849

大内田 裕 (OOUCHIDA YUTAKA)
東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80510578

(3)連携研究者

()

研究者番号：