

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 3 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22500474

研究課題名(和文)半側空間無視に対する経頭蓋直流電流刺激を用いた長期的リハビリテーション法の確立

研究課題名(英文) Establishments of long term rehabilitation for the unilateral spatial neglect using the transcranial direct current stimulation.

研究代表者

後藤 純信(GOTO, YOSHINOBU)

国際医療福祉大学・保健医療学部・教授

研究者番号：30336028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：半側空間無視(USN)に対して、経頭蓋直流電流刺激と視覚的放射状optic flow(OF,自己運動知覚に關与)刺激を用いたリハビリテーションを考案し、その長期的効果を認知閾値、事象關連電位(ERP)の波形や探索眼球運動の変化で検討した。その結果、リハビリテーションを継続的に行うことで、OF刺激の認知閾値やERP波形の改善が持続し、長期的なUSN改善につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is well known that the higher-level dorsal stream integrates local motion signals from V1 into global motion. Coherent motion, especially radial optic flow (OF) stimulation, will be able to use for evaluating the global motion defects. On the other hand, the new technique, transcranial direct current stimuli (tDCS), will be established for activating the cortical neurons, selectively. In this study, we proposed the new rehabilitation method for USN to use both tDCS and OF visual stimulation. And we analyzed the long term effects of this method. In the results, the psychophysical recognition level of coherent motion and amplitude and latency of two major ERP components (N170 and P200) in USN patients were slightly recovered. Therefore, this combined rehabilitation approach may be useful for the recovering the cognitive functions of USN patients.

研究分野：総合領域

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：半側空間無視(USN) 経頭蓋直流電流刺激(tDCS) 事象關連電位 放射状運動視刺激(optic flow) 長期リハビリテーション 探索眼球運動 視覚系と前庭系の相反抑制 視覚情報処理

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 半側空間無視 (unilateral spatial neglect: USN) は、主に劣位半球頭頂葉の障害により障害反対側からの刺激を認識できなくなる状態で (Heilman et al, 1985)、その発症メカニズムは未だ明らかでなく (ex. 石合, 1996)、リハビリテーションも限られ (プリズム順応訓練法など)、患者の日常生活や社会復帰への重大な妨げになっている。医療機器の進歩で USN の発症メカニズムを非侵襲的に研究できるようになったが (ex. 石合, 2008)、患者の QOL や ADL の改善を目指した長期的かつ効率のよいリハビリテーション法の開発などの臨床応用にはつながっていない。したがって、USN の障害の根幹をなす脳内感覚情報処理障害に対して、脳機能の再構築を促進する非侵襲的手法での新たなリハビリテーションを確立し、臨床応用することが急務である。

(2) 脳内感覚情報処理機構の中で、視覚情報に関連する脳の領域は脳全体の 25% 以上を占める。視覚情報処理は、網膜 外側膝状体 (LGN) 1 次視覚野 (V1) 2 次視覚野 (V2) 腹側 3 次視覚野 (V3v) 4 次視覚野 (V4) 下側頭葉に行く小細胞 (腹側路) 系と、網膜 LGN V1 V2 3 次背側視覚野 (V3d) 5 次視覚野 (V5) 頭頂葉に行く大細胞 (背側路) 系で行われている。前者は色覚と形態視に重要で (図 1 右)、後者は運動視と立体視に重要である (図 1 左)。近年の研究では、背側路はさらに腹 - 背側路と背 - 背側路に分けられ (Rizzolatti et al, 2003)、特に USN は、背 - 背側路に含まれる上頭頂小葉 (SPL) の機能障害が発症の一要因と考えられている (Mapstone et al, 2003)。我々は、ヒトの脳内視覚情報処理機構について、非侵襲的脳機能計測法 (視覚誘発電位 (VEP)、事象関連電位 (ERP)、脳磁図、機能的 MRI) を用いて研究を行い、背側路を選択的に刺激する運動視刺激 (図 1) を作成し、その刺激を用いて腹 - 背側路と背 - 背側路に分離して客観的に評価し、軽度の視空間認知障害のスクリーニングや背側路障害に対する有効なリハビリテーションを提唱してきた。

(3) ヒトの脳機能を非侵襲的に定量的に計測する方法の中で、事象関連電位 (ERP) はミリ秒単位の優れた時間分解能をもち簡便に短時間で検査を行うことができる。従って、視空間認知の時間的脳内処理過程を詳細に検討できる可能性が高い。

(4) 我々は、平衡機能に関係する視覚系と前庭・小脳系の機能連関を検討するため、健常成人に、刺激電極を Cz (陽極) と右乳様突起

(陰極) に接地して、刺激強度 2.0 mA で右前庭神経に tDCS を 10 分間行い、立位姿勢の変化を重心動揺度と 2 次元動作解析法で検討した。その結果、閉眼状態で重心の総軌跡長の延長と重心位置の後方への変位が起こり、頭部と骨盤が右方向へ傾斜する傾向が認められた。この姿勢変化は一過性で、60 分後には全ての被検者で刺激前の姿勢に戻った。よって、一側前庭神経への tDCS により刺激側前庭機能を抑制し一過性前庭機能障害モデルとして使用できると考えられた。

(5) 近年、fMRI の研究で視覚系と前庭・小脳系に相反抑制機能があること (Brandt et al, 2002) や USN 患者の左耳に冷水を注入し左前庭機能を抑制したところ、USN 症状が一過性に改善したという報告 (Bottini et al, 2005) がなされている。よって、冷水の耳内注入に比べて非侵襲的で持続的効果が期待できる経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) や反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を用いて一側の前庭機能を抑制することで、USN の症状が軽減する可能性がある。しかし、tDCS や rTMS を USN の治療やリハビリテーションに臨床応用した報告は、我々の知る限り無い。本研究を行うことで、脳内感覚情報処理に基づく新たな USN のリハビリテーションを提唱できる可能性があり、研究を立案した。

## 2. 研究の目的

(1) 主に劣位半球頭頂葉損傷による脳内感覚情報処理機能の障害に起因する USN は、臨床でよく見かける症状であるが、その発症メカニズムは未だ明らかでなくリハビリテーションも限られ、障害者の日常生活や社会復帰の重大な妨げになっている。近年、我々は、運動視刺激を用いた視空間認知障害の早期スクリーニングシステムの構築と 3 次元動画像を用いたリハビリテーションの可能性について研究してきた。この研究成果を基に本研究では、視覚系と相反抑制機能を有する前庭神経の機能を tDCS で非侵襲的に抑制し、tDCS による USN の即時的な症状改善の有無を心理物理学 (BIT 値、運動視刺激の認知閾値) や電気生理学 (ERP、探索眼球運動) 的に検討すること、3 次元動画像の長時間視聴による視覚認知訓練と tDCS を組み合わせた新たなリハビリテーションの長期的効果を検討することで、tDCS による USN 患者の脳機能変化を可視化するだけでなく、視覚系と前庭・小脳系との機能連関 (相反抑制) を考慮した長期的なリハビリテーションを提案し、その効果を科学的に明らかにすることを目的とした。

(2) 具体的研究方針：健常成人 (45 歳以上)

群、脳血管障害による左片麻痺と左 USN のある患者群、左片麻痺で USN のない患者群および右片麻痺患者群を対象として、Cz に陽極電極、右あるいは左乳様突起に陰極電極を接地し、頭皮上より刺激強度 2.0mA、刺激時間 10 分で tDCS を行い、tDCS 前後での心理物理学的(行動無視検査(BIT)、運動視刺激の認知閾値)、電気生理学的(運動視刺激に対する ERP、探索眼球運動)変化を解析し、USN への tDCS の即時的効果を検討する、tDCS 前後での USN 患者の視覚系と前庭系の脳内機能連関の変化を機能画像(fMRI)と脳波を用いて数理的に解析する、新たな USN 患者群を対象とし、tDCS と大型スクリーン上に自己運動知覚を感じる 3 次元動画像による視覚的賦活訓練とを組み合わせたりハビリテーションプログラムを長期間(2 ヶ月)行い、心理物理学的(BIT 値、運動視刺激の認知閾値)変化と電気生理学的(探索眼球運動)変化を解析して、USN への新たな長期的リハビリテーションプログラムの効果を検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) ERP 実験

対象は、健常中高年者群、脳血管障害による左片麻痺と左半側空間無視のある患者(USN)群、左片麻痺で USN のない患者群、右片麻痺患者群(年齢 45-65 歳, MMSE 24 点以上、各群 5 名)とした。

tDCS は、刺激コントロール用コンピュータ(ノートブック型)に接続した Magstim DC stimulator+ (最大出力 3mA, Magstim 社製)を用いて、刺激強度 2.0 mA で 10 分間持続刺激した。刺激電極は Ag/AgCl ディスポーザブル電極を用いて、国際 10/20 法に基づき陽極を Cz、陰極を一側乳様突起に設置した。電極の設置に際して、アルコール綿で接地面を塗布したあと電極糊で固定し、さらに弾性ネットで頭皮に両電極が密着するように固定した。

刺激は、視覚刺激作成ソフト(Presentation, Neurobehavioral Systems)を用いて、図 1 のように黒色の背景画面に白色ドット 400 個を呈示し、ランダム運動(RM)(a)、共同運動(コヒーレント)レベル 90% の HO(b)、放射状 OF(湧き出し、OF(out))(c)、放射状 OF(吸い込み、OF(in))(d) 刺激を作成した。なお、RM は動きの方向性がない単純な運動刺激で、HO は一方向性の運動刺激、OF は多方向性、奥行きがあり、自己運動知覚に関与する複雑な運動刺激となるように作成した。刺激を 17 インチ CRT モニター上に呈示し、各運動刺激(90% コヒーレント運動)をランダムに 750 ms 呈示した。各運動刺激の間には、Baseline として静止ドット(課題 1)あるいはランダム運動(課題 2: 運動に対する馴れの効果を検討)を呈示(1500-3000 ミリ秒)した。

記録と解析は、頭頂・後頭・側頭部に国際

10-20 法を基に記録電極を配置し、各運動視刺激ごとに 150 回加算平均を行った。同時に注視の状態を確認するため、実験中の眼球運動をアイマークレコーダー(EMR-8)にて記録した。注視時の各運動刺激で誘発された主成分(N170, P200)の振幅、潜時、頭皮上分布について検討し、刺激間での比較と被検者群間での比較を行った。

#### (2) 心理物理学的実験

対象は、ERP 実験と同じ被検者で、ERP 実験と別の日に行った。

刺激と課題は、ERP 実験で用いた運動視刺激(HO 刺激と OF 刺激)のコヒーレントレベルを 14 段階(15~80%)に変化させて、各段階における動きの方向をボタン押しで判別させた。

解析は、各コヒーレントレベルの正答率をもとに、ワイブル関数を用いて正答率が 82% となる運動認知閾値を求め、刺激間および各群間での比較し、ERP 反応と対応付けを行った。

#### (3) 三次元画像を用いた USN に対する長期動画リハビリテーションの効果の検討

対象は、回復期の USN 患者で長期間診療できる者(年齢 55-80 歳, 5 名)とした。

訓練(視覚入力によるリハビリテーション)

被検者が歩行や運動を体感できる 3 次元動画像(数種類準備する予定)を、プロジェクターを用いて大型スクリーン(視角 60 度程度になるように)に投射する。被検者にはできるだけ画面に集中するように指示する。この動画は 1 日 2 時間程度呈示し、その視聴前と視聴終了直後に tDCS を 10 分間行う。このリハビリテーションを週 5 回 8 週間継続させる。

訓練効果の判定は、動画訓練による効果判定は、動画訓練開始前と訓練開始後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月目に、神経心理学的所見と ERP(加算波形)を記録し、症状の変化や ERP 主成分の変化を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) ERP 実験

健常中高年者群では、OF 刺激で N170(潜時約 170 ms の陰性成分)と P200(潜時約 200 ms の陽性成分)が誘発された。また、

左片麻痺で USN のない患者群と右片麻痺患者群では、健常群と比べて麻痺反対側頭頂部での(電極位置 P4 もしくは P3)P200 成分の潜時の著明な延長(平均 303ms)と振幅低下を認めた。

USN 群では P4 で P200 成分を確認できなかった。

#### (2) 心理物理学的実験の結果

健常人では、動きの方向性に対する認知の閾値が年齢とともに上昇していた(図 2)。ドットの動く方向による認知閾値の違いは、年齢にかかわらず水平方向の認知閾値が低

く、放射状方向に比べて認知しやすいことがわかった。また、MCI群ではH0とOFいずれの刺激でも老年者群より有意に閾値が上昇していた。

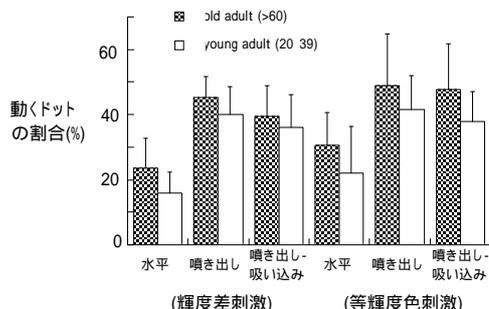


図2 健常若年群と老年者による運動視認知閾値の違い

USN群では、健常者群と比べ有意に左側の注視点数や総移動距離が減少し平均注視点時間の延長が認められ、さらに、USN群ではEEMsとBIT行動性無視検査に有意な相関を認めた。さらに、白色ドットによる運動視刺激を用いた認知閾値は、OF刺激の中心位置が左側に5度ずれると、USN群の認知閾値がドットのコヒーレントレベルでほぼ100%まで上昇しないと認知できなかった。また、OF刺激の中心位置が右側に5度ずれた場合もUSN群の認知閾値が健常若年者や健常老年者に比べて有意に上昇していた( $p < 0.01$ )

### (3) 探索眼球運動検査

健常中高年者群と右片麻痺者群では、ほぼ全例で視点が中央の固視点周辺に定まっていた。

USN群で視点が定まらず、周辺部と中心部を交互に検索する傾向が認められた。

### (4) 三次元画像による視覚的なりハビリテーション効果

5例中3例で訓練前と訓練3ヶ月、6カ月、12カ月の段階で認知閾値を比較した。OFの認知閾値は、訓練前健常中高年者群と比べ白色ドットによる運動視刺激を用いた認知閾値がOF刺激の中心位置が左側に5度ずれるとドットのコヒーレントレベルでほぼ100%まで上昇しないと認知できなかったものが、3か月、6か月と経過を追うに従い7度のずれまで認知可能になる症例が出現した。

ERPIは、振幅や潜時が健常群よりも低下したり延長していたものが、振幅増大や潜時の短縮などの改善傾向が認められる症例が増えたが有意差を得ることはできなかった。

### (5) 結果のまとめと考察

長期経過観察群の心理物理学的結果より、tDCSと三次元画像を用いた視覚認知のリハビリテーションを継続的に行うことで、無視の改善につながる可能性が示唆された。

しかし、USNの発生には種々の要因が考えられ、症例を要因(脳内ネットワークの異常部位)や症例の特徴別に分類してリハビリテーションを選択する必要があると思われる。本手法が有効な症例では、積極的に本手法を用いることで、社会生活への復帰を模索することも可能になるかもしれない。今後症例を増やすとともに、tDCSとOF刺激や三次元画像を用いたより効率良いリハビリテーションの開発を目指す。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

岡真一郎、後藤純信、矢倉千昭、曾田武史、田原弘幸、一側前庭神経領域への経頭蓋直流電流刺激が立位姿勢に及ぼす影響 - 開閉眼による違い - 理学療法科学, 印刷中. (査読有)

池田拓郎, 佐々木聖馬, 岡真一郎, 後藤純信、運動イメージによる大脳皮質感覚運動関連領域の脳血流変化 - 巧緻運動と粗大運動の検討 - 理学療法科学, 28(2): 215-219, 2013. (査読有)

後藤和彦、杉剛直、松田吉隆、後藤聡、福田裕樹、後藤純信、山崎貴男、飛松省三、脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定. 生体医工学, 50(6): 599-606, 2012. (査読有)

後藤和彦、杉剛直、松田吉隆、後藤聡、福田裕樹、後藤純信、山崎貴男、飛松省三、視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム. 生体医工学, 50(5): 433-442, 2012. (査読有)

山出宏一、高橋精一郎、後藤純信、パーキンソン病患者に対する視覚的刺激による逆説性歩行訓練における効率的歩幅の検討. 理学療法科学, 27(5): 529-533, 2012. (査読有)

Yamasaki T, Goto Y, Ohyagi Y, Monji A, Munetsuna S, Minohara M, Minohara K, Kira J, Kanba S, Tobimatsu S. Selective impairment of optic flow perception in amnesic mild cognitive impairment: Evidence from event-related potentials. J Alzheimer's Dis, 28(3): 695-708, 2012. (査読有)

後藤純信、萩原綱一、池田拓郎、飛松省三、視覚誘発電位と視覚誘発脳磁場. 臨床神経生理学 40 (1): 8-18, 2012. (査読無)

早坂友成, 中山広宣, 後藤純信, 森田喜一郎: 統合失調症患者の判断難易度に依存しない視覚情報処理機能 - 探索眼球運動を指標とした検討 - 臨床神経生理学, 39(3): 131-140, 2011. (査読有)

Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, Oyama M, Goto Y, Tobimatsu S. Transcranial

direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in the ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. Clin Neurophysiol 112(4): 777-783, 2011.(査読有)

Mistudo T, Kamio Y, Goto Y, Nakashima T, Tobimatsu S、Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. Clin Neurophysiol 112(4): 708-718, 2011.(査読有)

後藤純信、吉田健、山崎貴男、中山広宣、半側空間失認の病態生理。認知神経科学 13 (1): 74-81, 2011.(査読無)

吉田健、後藤純信、中山広宣、森田喜一郎、探索眼球運動を指標とした脳血管障害者の視覚情報処理機能。臨床神経生理学 38(6): 371-378, 2010.(査読有)

#### [学会発表](計5件)

Goto Y、Exploratory Eye Movements in Patients with Neurological and Psychiatric Diseases. 14th International Meeting of Physical Therapy Science、2014年2月8日、International University of Health and Welfare, Ohtawara, Tochigi, Japan.

Goto Y、Innovation for brain science - innovation for visual stimuli: from the retina to high visual pathway. 12th International Meeting of Physical Therapy Science、2013年7月20日、Eulji University, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea.

吉田健、後藤純信、他2名、半側空間無視(USN)患者における無視症状と視空間認知機能との関連性について - 探索眼球運動(EEMs)と運動視刺激を用いた事象関連電位(ERPs)での検討。第17回認知神経科学会学術集会、2012年9月30日、東京大学先端知ビル武田ホール。

岡真一郎、後藤純信、健常人における左右前庭機能の違い：経頭蓋直流電流刺激を用いた研究。第41回日本臨床神経生理学会学術大会、2011年11月12日、静岡市(グランシップ)。

後藤純信、半側空間無視の病態生理。第15回認知神経科学会学術大会、2010年7月17日、松江市(松江テルサ)。

#### [図書](計2件)

後藤純信、飛松省三、視覚誘発電位(VEP):基礎。日本臨床神経生理学会 認定委員会編。モノグラフ 脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために。pp. 41-50, 一般社団法人日本臨床神経生理学会発行、

一般社団法人学会誌刊行センター製作、2013。

Sugi T、Goto K、Goto S、Goto Y、Yamasaki T、Tobimatsu S、Chapter 14: Topography estimation of visual evoked potentials using a combination of mathematical models. In: Wu J (ed.). Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications. pp. 129-141, Medical Information Science Reference (IGI Global), 2013.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

後藤 純信 (GOTO YOSHINOBU)  
国際医療福祉大学・保健医療学部・准教授  
研究者番号：30336028

##### (2) 連携研究者

山崎 貴男 (YAMASAKI TAKAO)  
九州大学・大学院医学研究院・特任助教  
研究者番号：70404069

桐本 光 (KIRIMOTO HIKARI)  
新潟医療福祉大学・作業療法学科・准教授  
研究者番号：40406260