

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350601

研究課題名(和文) 高齢者における脳磁気刺激法を用いた効果的な運動・認知機能訓練法の開発

研究課題名(英文) Development of effective rehabilitation techniques for motor and cognitive function in the elderly

研究代表者

峠 哲男 (TOUGE, TETSUO)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：80197839

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)：正常成人8名において最大筋収縮時磁気刺激による約40分間の運動訓練を行い、その前後でウェクスラー成人知能検査の数字の順唱と逆唱、図形記憶テスト、運動誘発電位、つまみ筋力および多感覚刺激事象関連電位(ERP)の測定を実施した。結果、偽刺激群に対して実刺激群では、刺激前に対して刺激後に数字の逆唱の点数が有意に増加し($p < 0.05$)、つまみ筋力も増強する傾向があった。ERPの多感覚認知に関連する電位は両群間で差がなかったが、ERP各成分については更なる検討を必要とする。以上から、最大筋収縮時磁気刺激は筋力と言語性記憶能力を向上させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In eight healthy adult subjects, transcranial magnetic stimulation with the maximum voluntary muscle contraction (TMS with MVC) was performed intermittently for 40 minutes. Digit span and digit-symbol coding of Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition, motor evoked potentials, pinching muscle force and multimodality event related potentials (ERP) were measured before and after TMS with MVC. As a result, in comparison with the placebo group using false magnetic stimulation, the test group employing real magnetic stimulation was improved recalling a series of numbers in inverse order ($P < 0.05$), and tended to be increased pinching muscle force. Although the potential related to multimodality cognition of ERP did not differ between the groups, we need further analysis for each ERP component. As a conclusion, the present result suggests that TMS with MVC can improve muscle force and verbal memory function.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：経頭蓋脳磁気刺激 最大筋収縮 高齢者 認知機能訓練 運動機能訓練 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

最近の研究では、アルツハイマー病などの認知症は発症から遡って15 - 20年前から脳の病理学的変化が始まっており、10年前頃より認知機能の低下が出現してくることが報告されている¹⁾。この結果から、認知症の発症を食い止める、または遅らせることが、認知症対策としては最も有効な方法であると考えられる。

これまでに、非薬物療法により認知症の発症や進行を遅らせる研究は、数多くなされているが、その中でも特に注目するのは、運動は認知機能を高めるとの報告である。更に運動により記憶機能に重要な役割を果たしている海馬の体積を増やすとの効果があると報告されている²⁾。この結果は、運動機能を高めることは認知症予防にも効果があることを示唆している。

これまでの我々の研究では、最大筋収縮時に運動野の経頭蓋磁気刺激(TMS)を行うと、TMSがない状態と比べて、運動ニューロン興奮性と筋力が有意に亢進することを明らかにした³⁾。我々はこの方法を最大筋収縮時磁気刺激法と命名し、高齢者の運動機能訓練法として有用であることも国際複合医工学会議(CME2011)などで報告してきた。これらの研究結果を基に、今回の研究では最大筋収縮時磁気刺激法が高齢者の運動機能のみならず認知機能に与える影響について検討する。また、運動と認知機能の関連性のメカニズムを明らかにする目的で、最大筋収縮時磁気刺激法が事象関連電位に与える影響についても検討する。

2. 研究の目的

最大筋収縮時磁気刺激法の方法は、我々のこれまでの研究で行った方法を用いる³⁾。運動機能の評価法として、筋力と運動誘発電位を計測する。認知機能の評価には、ウェクスラー記憶検査の短期記憶の測定に関する項目(言語性対連合テスト、図形記憶テスト、数唱)を用いる。

また、認知機能に関連する脳機能を客観的に評価するため、事象関連電位を用いて、最大筋収縮が認知機能を改善するためのメカニズムについて検討を行う。事象関連電位の方法は、我々が岡山大学の呉らと開発してきた、多感覚刺激事象関連位の方法を用いる⁴⁾。

3. 研究の方法

1) 最大筋収縮時磁気刺激法が運動・認知機能に与える影響について。

正常成人8名で行う。実験の流れとして、10秒に1回で4回、右母指と人差し指により、ボタン状ひずみゲージ(NEC/Avio製)を最大筋力で2秒間摘ませ、ひずみ圧を筋力の指標としてコンピューターに取り込み記録する。各筋収縮開始の1秒後に、運動誘発電位の活動時閾値上の刺激強度で上肢運動野に経頭蓋磁気刺激を加え(最大筋収縮時磁気刺激)、右手第一骨間筋と母指球筋より運動誘発電位を運動ニューロン活動の指標として記録する³⁾。

その後は15分毎に1時間の間、上記の最大筋収縮時磁気刺激を繰り返す。最大筋収縮時磁気刺激前後で、認知機能の指標として、ウェクスラー記憶検査の言語性対連合テスト、図形記憶テスト、数唱を実施す

る。これらの結果は、プラセボ磁気刺激（脳への刺激効果はない）を加えた状態での結果と統計的に比較を行う。

2) 最大筋収縮時磁気刺激法が事象関連電位に与える影響について。

正常成人8名で行う。多感覚刺激事象関連電位の計測方法は、岡山大学呉研究室と我々がこれまでに共同開発してきた方法を用いて行う⁴⁾。プラセボ磁気刺激を行った場合の事象関連電位の変化との比較により、感覚認知に関連する脳機能の変化について検討する。

3) 運動・認知機能に異常がない高齢者に対する最大筋収縮時磁気刺激法の運動機能と認知機能に与える影響について。

運動・認知機能に異常がない高齢者2-3名で行う。方法は1)と同様である。

4. 研究成果

正常成人8名において最大筋収縮時磁気刺激（実刺激）および最大筋収縮とプラセボ刺激（偽刺激）による40分間の運動訓練前後で、ウェクスラー記憶検査の数唱、図形記憶テストを実施した。結果として偽刺激に対して実刺激では、刺激前に対して刺激後に数字の逆唱の点数が有意に増加し（ $p < 0.05$ ）（図1）、つまみ筋力も増強する傾向があった。他の認知機能検査や運動誘発電位の振幅や面積は、偽刺激と実刺激の間に有意差はなかった。以上の結果から、最大筋収縮時磁気刺激は筋力と言語性記憶能力を向上させる可能性が示唆された。この結果は平成27年度に開催された第45回日本臨床神経生理学学会学術大会において発表した。

次に正常成人7名に対して最大筋収縮時磁気刺激（実刺激）および最大筋収縮とプラ

セボ刺激（偽刺激）による40分間の運動訓練前後で、つまみ筋力測定と運動誘発電位の記録、及び多感覚刺激（体性感覚と音刺激）事象関連脳電位の測定を行った。また、60歳以上の高齢者2名においても同様の検討を行った。結果として、多感覚刺激による事象関連脳電位から単感覚刺激による事象関連脳電位を差分した成分には両群で大きな違いはなかったが、事象関連電位各成分の違いについては更に文責を行い、平成28年度開催の各内外の学会において発表予定である。

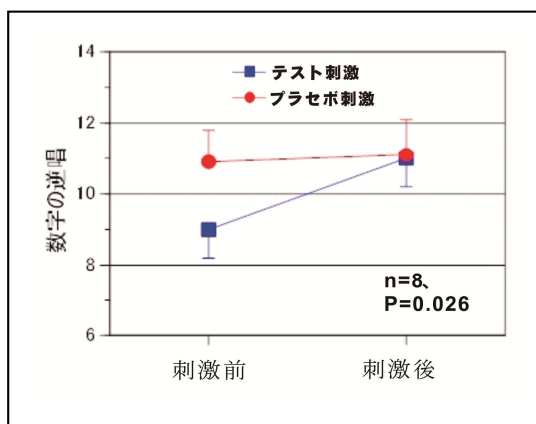


図1. 最大筋収縮時磁気刺激による数字の逆唱の変化

<引用文献>

Bateman RJ et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012 30; 367(9): 795-804.

Erickson KI, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 15;108(7):3017-3022.

Touge T, et al. Transcranial magnetic stimulation with the maximum voluntary muscle contraction facilitates motor neuron excitability and muscle force. Neurol Res Int. 2012; 2012: 847634.

Touge T, et al. The interaction between somatosensory and auditory cognitive

processing assessed with event-related potentials. J Clin Neurophysiol. 2008 25(2):90-97.

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 9 件)

Deguchi K, Ikeda K, Touge T (7 番目、他 6 名), Significance of the hot-cross bun sign on T2*-weighted MRI for the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol. 2015 262(6):1433-1439. 査読有
doi:10.1007/s00415-015-7728-1.

Kume K, Deguchi K, Touge T (7 番目、他 7 名), Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with repeated hypersomnia due to involvement of the hypothalamus and hypothalamus-amygdala linkage. Mult Scler. 2015 21(7):960-962. 査読有
doi:10.1177/1352458515569100.

Li Q, Wu Y, Touge T (5 番目、他 2 名), The temporal reliability of sound modulates visual detection: an event-related potential study. Neurosci Lett. 2015 584:202-207. 査読有
doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.030.

Kume K, Deguchi K, Touge T (8 番目、他 6 名), Usefulness of the modified F-ratio for assessments of proximal conduction in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy superimposed on Charcot Marie-Tooth disease type 1A. J Neurol Sci. 2014 15;343(1-2): 237-239. 査読有
doi: 10.1016/j.jns.2014.05. 046.

Kume K, Ikeda K, Touge T (7 番目、他 5 名), Advantage of 11C-methionine positron emission tomography for assessing IgG4-related central nervous system lesions. J Neurol. 2014 261(3): 625-627. 査読有
doi: 10.1007/s00415-014-7269-z.

Yamada M, Tanaka M, Touge T (8 番目、他

11 名), Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. Neurology. 2014 82(8):705-712. 査読有
doi: 10.1212/WNL.000000000000143.

峠哲男, 久米広大, 池田和代, 最大筋収縮時磁気刺激による高齢者の神経機能回復訓練. 神経内科. 80(3):356-362. 査読無
Touge T, Gonzalez D, Miki T (1 番目、他 1 名), Physiological and histochemical effects of continuous electric or magnetic brain stimulation on cortical somatosensory neurons in rats. Neuroscience and Biological Engineering. 2013 1:54-59. 査読有
doi: 10.2174/2213385211301010009.

Ikeda K, Deguchi K, Touge T (5 番目、他 3 名), Assessment of sensory perception and processing using current perception threshold in Parkinson's disease. Neurol Clin Neurosci. 2013 1(6):209-213. 査読有
doi: 10.1111/ncn3.55.

[学会発表](計 13 件)

峠哲男, 國土曜平, 池田和代 (他 4 名, 1 番目), 最大筋収縮時脳磁気刺激が認知機能に与える影響に関する研究. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会, 11 月 5-7 日, 2015, 大阪

Shimizu H, Touge T, Sakakibara T, Hotta A, Changes of skin temperature, humidity and emotional feeling by steamed cloth sponge baths. CME2015, June 18-21, 2015, Okayama
Yamamoto M, Shimizu H, Touge T, Ichihara N, Partners' mental process in continuous nursing of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). CME2015 June 18-21, 2015, Okayama

Touge T, Tsutsui K, Sakakibara T, Shimizu H, Effects of various aromatic stimulation on memory function and resting electroencephalography. CME2015 June 18-21, 2015, Okayama
峠哲男, 筒井邦彦, 榊原智子, 清水裕子,

堀田明登, 種々の清拭が、安静時脳波と主観的テストに与える影響について: パワースペクトラム解析による評価. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術集会, 11 月 19-21 日, 2014, 福岡

久米広大、鎌田正紀、峠哲男 (他 5 名, 8 番目), Babinski 徴候を認め、運動誘発電位検査により錐体路障害を確認できたギランバレー症候群の 1 例. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術集会, 11 月 19-21 日, 2014, 福岡

Touge T, Sakakibara T, Hotta A, Shimizu H, The effect of sponge bath to the hand skin on resting brain function: a novel feature of power spectrum analysis in EEG. CME2014, June 26-29, 2014, Taipei

Touge T, Kume K, Takada T (他 5 名, 1 番目), Clinical application of transcranial magnetic stimulation with maximum voluntary muscle contraction (TMS with MVC): A case report in three cases with lower motor neuron disability. CME2014, June 26-29, 2014, Taipei

Touge T, Kume K, Ikeda K (他 3 名, 1 番目), Changes of motor function in elder persons induced by transcranial magnetic stimulation with maximum voluntary muscle contraction. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), March 19-23, 2014, Berlin

峠哲男, 久米広大, 池田和代 (他 2 名, 1 番目), 最大筋収縮時磁気刺激法 (TMS with MVC) により手指筋力低下の改善を認めた 3 例. 第 43 回日本臨床神経生理学学会学術大会, 11 月 7-9 日, 2013, 高知

峠哲男, 最大筋収縮時磁気刺激法が高齢者の運動機能に与える影響. 第 55 回日本老年医学会学術集会, 6 月 4-6 日, 2013, 大阪

鎌田正紀, 池田和代, 峠哲男 (他 8 名, 6 番目), VCP 変異を認めた MND+IBM の臨床像と家族性 ALS における VCP 変異の頻

度. 第 54 回日本神経学会学術大会, 5 月 29 日-6 月 1 日, 2013, 東京

池田和代, 出口一志, 峠哲男 (他 3 名, 5 番目), 電流知覚閾値を用いた Parkinson 病の感覚障害の検討 - 多系統萎縮症・健常対照との比較. 第 54 回日本神経学会学術大会, 5 月 29 日-6 月 1 日, 2013, 東京

〔図書〕(計 2 件)

脳・神経疾患をもつ患者の看護. 峠哲男. 看護学生のための神経内科学テキスト. 平田幸一編, 2016, 347-353. 中外医学社.

脳とヒューマンケア. 峠哲男, ヒューマンケアと看護学. 清水裕子編, 2016, 347-353. ナカニシヤ出版.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

峠哲男 (TOUGE TETSUO)
香川大学・医学部・教授
研究者番号: 80197839

(2) 研究分担者

呉 景龍 (GO KEIRYU)
岡山大学・工学部・教授
研究者番号: 30294648

(3) 連携研究者

池田和代 (IKEDA KAZUYO)
香川大学・医学部・病院助教
研究者番号: 30592315

久米広大 (KUME KODAI)
香川大学・医学部・助教
研究者番号: 20592314

(4) 研究協力者

李 奇 (RI KI)