

機関番号：32651

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700549

研究課題名 脳卒中急性期における ATMT を用いた高濃度酸素吸入下遂行機能賦活

研究課題名 Activation of executive function of acute stroke patients using ATMT under the high density oxygen inhalation.

研究代表者

佐々木 信幸 (Sasaki Nobuyuki)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：60328325

研究成果の概要（和文）：

① 30%酸素吸入による認知機能変化

発症 15 日以内の脳梗塞・脳出血患者において 30%酸素と室内気吸入時の記銘力を比較し、左病巣群で高濃度酸素による言語性記銘増強効果を認めた。増強効果が大きい群では両側脳血流が低下していた。

② iPadによるATMT訓練とWiiによる全般認知訓練

発症 10 日以内の脳梗塞・脳出血患者において 2 週間の iPad による ATMT 訓練群、Wii による全般認知訓練群の TMT-A と MMSE の変化を調べた。対照群に比し iPad 群では TMT-A のみならず MMSE も有意に改善し、効果は限定的でなく般化する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Phase 1: Memory Enhancing Effect during 30% Oxygen Inhalation.

Patients with a hemispheric stroke lesion in the acute -subacute phase were examined memory tasks during inhalation of 30% oxygen and inhalation of room air, and the results demonstrated increased verbal memory during inhalation of oxygen in left hemispheric lesion group. The larger improvement group demonstrated tendency to lower cerebral blood flow in the bilateral hemispheres.

Phase 2: Effect of Brain Training Using Apple iPad and Nintendo Wii.

Patients with a hemispheric stroke lesion in the acute phase participated in the study, and were divided into three groups: the iPad group, training of attention with Apple's iPad and ATMT application software resembled TMT-A; the Wii group, training of general cognitive function with Nintendo's Wii; and the C group, control group. Then, it was investigated whether such training for 2 weeks improved the scores in TMT-A and MMSE. Not only the improvement rate in TMT-A but also the improvement rate in MMSE were significantly high in the iPad group. It was suggested that the efficacy of computer based brain training was not limited to the trained skill in acute stroke patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,400,000	420,000	1,820,000

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：脳卒中、酸素、ATMT、リハビリテーション、コンピューター

1. 研究開始当初の背景

脳卒中における高次脳機能障害は患者のADLを低下させる大きな要因であるが確立した訓練方法はない。一方で近年、健常者において高濃度酸素の吸入による記憶力向上や、いわゆる脳トレと呼ばれるコンピューターゲームによる注意遂行機能向上が報告されている。しかしこれらの報告には否定的な意見も多く、脳卒中患者に対する効果は不明である。また、これらの脳トレは訓練したタスクのみ上達するが効果が般化されないという意見が一般的である。

2. 研究の目的

脳卒中患者に対する高濃度酸素吸入が高次脳機能に影響を与えるか否か、またコンピューターを用いた高次脳機能に対する賦活の有効性や般化について調べる。

3. 研究の方法

**第一段階：30%酸素吸入下における認知機能向上効果**

【対象と方法】発症15日以内の初発の片側内包～放線冠梗塞および視床～被殻出血患者21名を対象に、4日間連続して30%濃度酸素または室内気いずれかの気体を吸入しながら記録力検査を行い、その成績の差を統計的に比較した。吸入気体は検者・被験者ともに知らされず(ダブルブラインド)、4日の内2日が30%酸素、2日が室内気となるよう設定した。記録力は言語性記録について二種の三宅式有関係対語検査を用いて、非言語性記録について nova lease (株)の脳年齢計 Advanced Trail Making Test (ATMT) パターンテスト(図1)を用いて測定した。また、基礎となる認知の計測のために全例に研究参加前に Mini Mental State Examination (MMSE)を施行した。対象のうち15人には脳血流 SPECT を施行し、記録力への影響と脳血流の関係について検討した。

【結果】

病因(脳梗塞, 脳出血)や病巣の左右で対象の年齢, 病巣長径, 研究参加までの罹患期間, MMSE 得点に有意差は認められなかった(表1)。二種の三宅式記録検査成績は差がなく相関した(図2)。非言語性記録成績は室内気吸入時  $8.3 \pm 2.5$ 、30%酸素吸入時  $9.2 \pm 2.1$  と改善率平均1.2の上昇を認めたものの有意差はなかった。一方で言語性記録成績は室内気吸入時  $10.0 \pm 4.4$ 、30%酸素吸入時  $12.1 \pm 4.2$  で30%酸素吸入時の得点が有意に高く、更に左側病巣の場合は1%水準で有意差を認め改善率は1.6であった(図3)。言語性記録成績の改善率平均である1.3を境界にそれ以上であった対象を効果大群・未満であった対象を効果小群とし、SPECTを施行した15例で二群間の脳血流量を比較したところ有意差はないものの効果大群は両側脳血流量が低い傾向にあった(表2)。

【考察】脳活動には大量の酸素とグルコースが必要であり、高濃度酸素吸入はその代謝要求を補助賦活すると考えられている。今回言語性記録の成績改善率が高い例では両側大脳の脳血流が低い傾向にあったが、血流量が低ければ代謝要求に対する応答が不十分であるため高濃度酸素による補助がより明確になった可能性が示唆される。非言語性記録については明らかな効果を認めなかったが、ATMT パターンテストでは成績幅が狭いため統計的有意差が出なかった可能性もある。

今回一定の効果を認めたが、基本的に酸素は毒性・傷害性を持つため安易に使用できるものではない。今後評価方法を更に加味して検討が必要である。

**第二段階：iPadを用いたATMT訓練及びWiiを用いた全般性認知訓練**

【対象と方法】発症10日以内の初発の片側MCA領域の脳梗塞・脳出血患者44名をランダ

ムに、Apple 社の iPad にて Tekunodo 社の「touch the numbers」を訓練する群 (iPad 群)、Nintendo 社の Wii にて同社の「やわらかあたま塾」を訓練する群 (Wii 群)、認知訓練をしない対照群 (C 群) の 3 群に振り分け、1 日 20 分、週に 5 日連続、2 週間の計 10 日間 200 分の訓練を課した。2 週間の訓練前後で Trail Making Test-A (TMTA) と MMSE を施行し、その成績の変化を 3 群間で比較した。Touch the numbers は ATMT のシステムを採用しており、注意遂行機能課題である TMT-A をタッチパネル上で再現している (図 3)。対してやわらかあたま塾は総合的な認知機能を要する課題である。これらの訓練により成績が有意に改善するか、また ATMT 課題しかしていない iPad 群においても総合的な認知機能テストである MMSE 成績が改善するかについて調べた。

【結果】訓練介入前の各群の基本統計量・TMTA や MMSE 成績に差はなかった (表 3)。全ての群において、訓練前後で TMTA と MMSE の成績は有意に改善した (表 4)。TMTA の成績は iPad 群で 261 から 151 秒へ、Wii 群で 260 から 173 秒へ、C 群で 281 から 215 秒と低下し、MMSE の成績は iPad 群で 18 から 24 へ、Wii 群で 19 から 26 へ、C 群で 21 から 23 へ上昇した。iPad 群の成績改善率は 38.8% であり C 群の 21.7% に対して有意に高かった。MMSE の成績改善率は iPad 群で 49.9%、Wii 群で 49.8% であり、どちらも C 群の 15% に比し有意に高かった (表 5)。

【考察】いわゆる脳トレの効果は健常者や慢性期の認知症患者においては否定的である。しかし、今回急性期脳卒中患者においては効果を認めた。この差は脳の可塑性に由来すると考える。急性期脳卒中患者の脳は可塑性に富み、慢性期のプラトリーな状態とは異なる。ニューロンネットワークの再組織化や、低下した血流や代謝の改善も期待できる時期であり、実際に通常では発現しない成長関連蛋白も急性期～数ヶ月間は出現することが報告されている。活動依存性シナプス可塑性の観点からも、脳活動を制限された脳卒中中の急性期にこそ賦活する効果は高いと考える。後に追いつかれる効果であったとしても、早期から患者の ADL 改善や効果的なりハビリ、転帰先の選定につながると期待される。

また、脳トレは健常者であっても高次脳機能障害者であっても、訓練したタスクに限定的で般化されないとされるが、今回 ATMT の訓練を施行した iPad 群において総合的認知の MMSE 成績改善率も有意に高かった。これは、ATMT で使用する注意遂行機能は高次脳機能の中でも上位に位置し、他の下位の認知機能を統括管理する機能であるためと考えられる。これらの認知機能は前頭葉に位置するが、前頭葉の直接的損傷がなくても diaschisis と呼ばれる神経連絡性の低下を

来することが知られている。急性期の入院という受身の生活環境では前頭葉機能の必要度が低下するため、間接的な機能低下に加え不使用により、障害が固定化されてしまう危険がある。そのため、急性期から上位の高次脳機能である注意遂行機能を強制的に賦活させることが、全般性認知の改善に有効であると考えられる。

図 1 Pattern Test

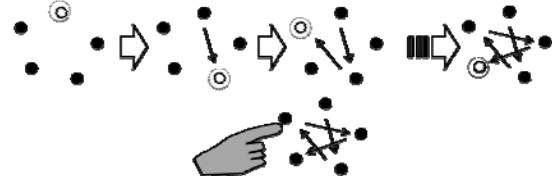


表 1 Basic statistics for all subjects.

	Cerebral Infarction	Cerebral Hemorrhage	Right Lesion	Left Lesion	total	p-value*
Character	n=12	n=9	n=13	n=8	n=21	
Side of Lesion (Right / Left)	8/4	5/4			13/8	
Area of Lesion						
(Internal Capsule / Corona Radiata)	7/5		5/3	2/2	7/5	
(Thalamus / Putamen)		3/6	2/3	1/3	3/6	
Gender (Male/Female)	10/2	7/2	10/3	7/1	17/4	
Age	63.4±14.6	54.8±9.8	58.8±11.9	61.3±16.5	59.7±13.5	0.84
Longest Diameter of Lesion	20.8±8.5	23.0±5.8	20.5±9.2	23.6±4.2	21.7±7.5	0.92
Interval from Onset (Days)	11.5±2.4	11.3±1.9	11.3±2.0	11.6±2.5	11.4±2.2	0.99
MMSE	24.2±3.5	27.4±2.2	26.4±3.1	24.3±4.2	25.6±3.6	0.28

図 2 Relation between scores of List-A and List-B (when inhaling room air)

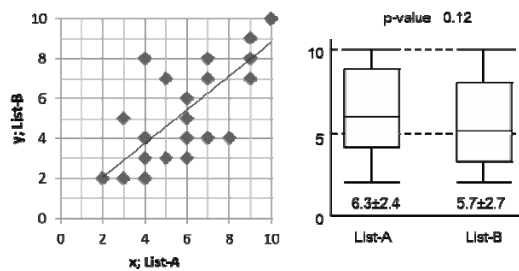


図 3 Effects of 30% oxygen inhalation on Non-Verbal and Verbal memory.

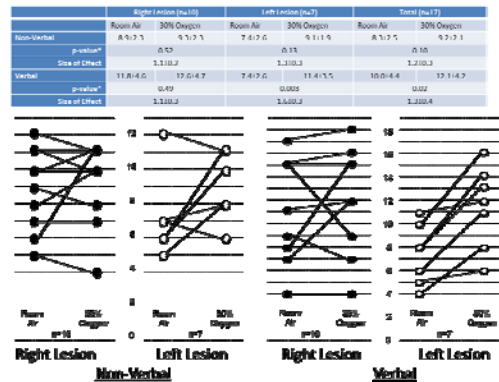


表 2 Comparison of cerebral blood flow (CBF) of both hemisphere inhaling room air

between larger and smaller Size of Effect groups about verbal memory.

Side of Lesion	n	Hemisphere	Size of Effect		p-value*		
			Larger Group	Smaller Group			
Right	n=9	Right Hemisphere	n=3	34.3±11.8	n=6	39.5±14.8	0.19
		Left Hemisphere	n=3	34.7±11.5	n=6	40.9±15.0	0.14
Left	n=6	Right Hemisphere	n=3	30.0±13.6	n=3	42.0±2.5	0.58
		Left Hemisphere	n=3	38.1±7.4	n=3	43.1±7.3	0.71

図 3 “Touch the Numbers” and Trail Making Test-A (TMT-A).

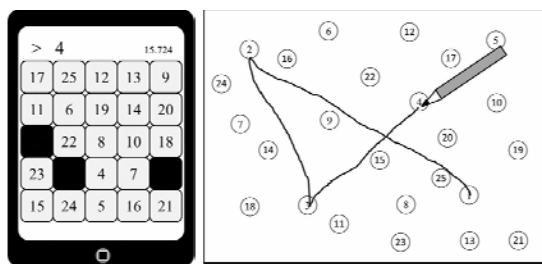


表 3 Comparison of clinical characteristic among three groups.

Character	iPad group n=14	Wii group n=15	C group n=15	statistics
Age at admission, years	71.7(6.3)	67.1(6.7)	69.2(10.1)	NS
Gender (Male / Female)	9 / 5	13 / 2	9 / 6	NS
Subtype of stroke (CI / ICH)	9 / 5	9 / 6	8 / 7	NS
Side of cerebral lesion (Right / Left)	9 / 5	8 / 7	4 / 11	NS
No. of days between onset and intervention	3.9(2.2)	2.7(1.2)	3.2(1.6)	NS
MMSE1	18(6)	19(5)	21(5)	NS
TMT1, sec	261(104)	260(73)	281(122)	NS

表 4 Changes of scores of TMT-A and MMSE with the intervention in each group.

Group	TMT-A (sec)		Significance	MMSE		Significance
	TMT1	TMT2		MMS1	MMS2	
iPad (n=14)	261(104)	151(56)	<0.01	18(6)	24(5)	<0.01
Wii (n=15)	260(73)	173(81)	<0.01	19(5)	26(3)	<0.01
C (n=15)	281(122)	215(91)	<0.01	21(5)	23(4)	<0.01

表 5 The differences of effect size of TMT-A and MMSE among three groups.

	Effect Size (%)			significance		
	iPad	Wii	C	iPad vs C	Wii vs C	iPad vs Wii
TMT-A	38.8(15.6)	33.5(19.3)	21.7(12.9)	<0.05	NS	NS
MMSE	49.9(38.2)	49.8(36.8)	15.0(13.8)	<0.05	<0.05	NS

#### 4. 研究成果

第一段階の研究からは、亜急性期脳卒中患者において 30%濃度酸素吸入時に言語性記憶力が増強される可能性が示唆された。一時的な能力の比較でありこれが持続する効果なのかは今後検討が必要だが、少なくとも強く記憶した機会をより得た方がその情報は長

期記憶に定着しやすいため、領域特異的訓練として覚たい事柄を高濃度酸素吸入下で繰り返す等の臨床応用も考えられるかもしれない。

Rat の研究で酸化ストレスによってアミロイド β 様物質蓄積を誘発し逆に海馬の縮小を認めた報告もあり、酸素はその毒性を無視して安易に使用して良いものではない。しかし、医療的行為は全て効果とリスクを比較して検討すべきであるが、少なくとも今回の研究遂行において状態が悪化した対象はなく安全性と一部の効果は確認できた。これは脳卒中患者に対する高濃度酸素吸入効果に対する初めての報告である。

第二段階の研究で示したのはあくまでもコンピューターベースの高次脳機能訓練の一側面、つまり急性期脳卒中患者の 2 週間における効果のみである。今回の条件であれば訓練によって認知機能は改善した上に、その効果は訓練した内容限定的なものではなかった。前述したように、後になって追いつかれる効果かもしれないが急性期において早期に認知が改善することは、患者の ADL 向上のみならず効率的なリハビリ、入院期間の短縮による医療経済的効果などメリットが大きい。

これまでの大規模研究やレビューでは脳トレの効果は明らかにはなっていないが、今回のように条件を限定すれば効果を見いだせる要素は他にもあるかもしれない。対象を広げ大規模な結果を出す一方で、むしろどのような対象であれば効果があるかという選定をしていくことが重要であると考えられる。

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0件)

〔学会発表〕(計2件)

佐々木信幸, 安保雅博. タッチパネル PC や TV ゲームを用いた高次脳訓練の患者視点からの有用性. 第47回日本リハビリテーション医学会学術集会. 鹿児島. 2010年5月20～22日.

佐々木信幸, 安保雅博. 脳卒中発症後早期における Advanced Trail Making Test による Attention Process Training. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会. 静岡. 2009年6月4～6日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 信幸 (SASAKI NOBUYUKI)  
東京慈恵医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 60328325