

(別紙1)

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の脳機能障害解明と
リハビリテーションに関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 西谷 信之

平成18(2006)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションに関する研究	----- 1
西谷 信之	
II. 分担研究報告	
1. ヒト脳感覚運動統御機構の解明に関する研究	----- 9
西谷 信之	
脳機能賦活機器開発研究	
伊藤 和幸	
2. 脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法に関する研究	----- 15
山脇 成人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 23

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションに関する研究

主任研究者 西谷信之 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究 室長

研究要旨 感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構に焦点を当て、高齢機能障害者の機能訓練の効率を高めることを目的に、3年次では、（1）ヒト脳感覚運動統御機構の解明に関する研究と脳機能賦活機器開発研究においては、模倣による機能訓練用にペン型触覚刺激装置を、また認知弁別機能の評価のために指触覚刺激装置を新たに作成し、それによる脳賦活と情報処理機構を解明した。（2）脳血管性うつ病(VD)の病態解明と脳賦活法に関する研究では、老年期うつ病の病相回数と脳機能障害、脳卒中後うつ病とリハ、脳卒中患者の高次脳機能障害と抑うつ、脳卒中後うつ病患者に対する認知的リハ、脳卒中後患者の障害受容とリハに関して明らかにした。

触覚刺激に対する大脳皮質感覚野並びに連合野の応答潜時や大きさが、高齢者では若年者に比して、一次感覚野では有意な差を認めないものの、連合野で遅延かつ低下していた。一方模倣により脳活動が亢進することが明らかになった。またVDの程度は入院経過中の機能障害の程度と相関し、抑鬱傾向の改善がリハビリテーションの機能回復に重要であることが示唆された。注意障害の評価から、脳卒中に伴う脳機能障害が脳卒中患者の抑うつ症状に影響を与えることを明らかにした。また注意機能促進等の認知リハを実施し、その改善を認めた。言語流暢性認知課題により、複数回のうつ病反復例は、健常例や単回例と比較して、前部帯状回・左前頭前野の活動が有意に低下していることが明らかとなった。

本研究結果、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に対して、前頭葉機能、特に注意機能や実行機能の賦活課題が有効である可能性を示唆するとともに、重度障害者においても応用が可能な触覚刺激装置を用いた脳機能の賦活と模倣は、高齢者の機能促進と認知リハに有効な手段となり得るものと考えられた。

分担研究者

山脇成人
広島大学大学院医歯薬学総合研究科
教授

伊藤和幸

国立身体障害者リハビリテーションセンター
研究所
研究員

A. 研究の目的

近年急速に進展する高齢化社会において、高齢者医療が医療費全体に占める割合が急激に増加しており、医療全体への影響が深刻化しつつある。従来高齢機能障害者の機能喪失や低下に対して、機能訓練以外に補装具や介助福祉機器の開発と福祉サービスシステムの充実等により、高齢障害者のADL改善とQOLの向上が図られてきた。近年、高齢者保健福祉の推進並びにノーマライゼーションに基づく障害者自身の「自立」が提起されているように、今後障害者自身が納得の行く人生・社会生活を創造していくことを高齢者・障害者福祉サービスの目標とする必要があり、高齢者障害者自身の「主体性の回復」及びそれによる機能訓練の促進が重要な課題であると考えられる。しかし従来の機能訓練は、高齢機能障害者の中枢神経機構の賦活による、高齢機能障害者の自主性の回復を目的としたものではなかった。

本研究事業は、これまで蓄積してきた脳機能解明研究の成果を踏まえて、感覚入力と運動出力の脳関連機構と認知情報処理機構解明に焦点を当て、脳機能障害の病態評価と情報処理機構の非侵襲的解明を行い、脳賦活による意欲の向上・自主性の回復のための脳賦活の手法を確立し、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを目的として、以下の研究を実施した。

(1) ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究(分担：西谷信之)、(2) 脳血管性うつ病(Vascular Depression: VD)の病態解明と脳賦活法の研究(分担：山脇成人)、(3) 高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションにむけた脳機能賦活機器の開発に関する研究(分担：伊藤和幸)を分担課題とし

て、高齢者の脳機能障害解明とリハビリテーションに関する研究を行った。

B. 研究方法

1. 脳機能賦活機器開発研究

非磁性ペン型および6指型触覚刺激装置を考案した。両触覚刺激装置は、全て非磁性として、ペン型は1セル、6指型は3セルずつ計6セルで構成した。ペン型は、通常の書字の際に把握が容易な形体を考案した。一方6指型では、両側第2-4指への刺激を想定し、平板な筐体とした。共にコンピューターにて、刺激間隔・刺激時間・刺激周波数・刺激順を、ミリ秒レベルで制御可能とした。

2. ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究

非磁性ペン型および6指型触覚刺激装置による脳機能の解明を実施した。対象は健康成人(平均年齢：24.2歳)、健康高齢者(同67.2歳)および機能障害者(書痙を主訴とする障害者)(同35.6歳)とし、静穏な磁気遮蔽室内において脳磁場計測装置を用いて脳機能を評価した。ペン型装置を用いた研究では、刺激装置のピン部分を右もしくは左手第2指腹側に接触した。複数の刺激頻度における脳機能の応答を評価すると共に、それぞれの刺激において、被験者自身のリズム、および触覚刺激装置のリズムに合わせた、右手での書字動作を行った場合の脳活動も評価した。6指型触覚刺激装置による脳機能解明研究では、被験者に呈示刺激された指の弁別を指示した。次に片手3指への刺激順を、対側3指にて模倣再現するように指示し、それぞれの脳活動を評価した。

3. 脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究

老年期うつ病の病相回数と脳機能障害との関連解明研究(検討1)では、通院中の通院中で回復期にある50歳以上のうつ病患者を、これまでのうつ病相回数で分類し、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて言語流暢性課題(認知課題)施行中の脳機能を評価した。

脳卒中後うつ病とリハビリテーションとの関連解明研究(検討2)では、入院中の脳卒中患者を対象とし、入退院時に抑うつ症状を、また入院中の身体的な機能障害の程度についても評価した。抑うつ症状と機能障害の程度の間には検討した。

脳卒中患者の高次脳機能障害と抑うつとの関連解明研究(検討3)では、入院中の脳卒中患者を対象とし、抑うつ症状、認知機能、前頭葉機能の評価を行い比較検討した。

脳卒中後うつ病患者に対する認知リハビリテーションに関する研究(検討4)では、入院中の脳卒中患者を対象として、認知リハビリテーション実施後の認知機能の評価を行った。

脳卒中後患者の障害受容とリハビリテーションとの関連解明研究(検討5)では、入院中の脳卒中患者を対象とした。入院時、入院後3および5か月の各時点で、脳卒中患者の障害受容を、Finkらの理論にしたがいショック期、否認期、現実認識期、受容期の4段階に分類した。入院後の時期による障害受容の進行を評価した。

(倫理面への配慮)

研究概要に関して、各研究者の所属機関の倫理委員会に諮り審査を受けた。被験者

には口頭ならびに文書にて研究内容について十分な説明をし、インフォームドコンセントを徹底した。被験者の個人情報等を保護し、如何なる不利益も受けないように十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 脳機能賦活機器開発研究

全て非磁性として、2 X 4列(5 mm X 10 mm)に、直径1 mmの先端が球状のピンを配列(以上を1セル)し、ペン型は1セル、6指型は3セルずつ計6セルで構成した。

開発機器の実際は、分担研究報告書写真参照。

2. ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究

非磁性ペン型触覚刺激装置による左右第2指腹側(感覚神経領域)への刺激に対して、いずれの周波数での刺激に対しても、刺激後約60ミリ秒で、刺激反対側大脳半球に、再現性のある応答磁場波形を認め、刺激反対側大脳皮質一次(SI)(刺激後約60ミリ秒)と二次体性感覚野(SII)(刺激後100-150ミリ秒)に、主要活動源が推定された。応答磁場の応答時間、推定活動源、活動強度には、刺激周波数間で有意差を認めなかった。一方若年者に比べて高齢者においては、応答時間の遅延と活動強度の低下を認めた。刺激周波数に合わせたリズム模倣書字では、個人差を認めるものの、各被験者固有の最適周波数刺激において、書字行動が促進されることが、行動指標的に明らかになった。また書痙患者においても、その効果を認めた。その際、最適周波数刺激に対する感覚運動野の活動が、有意に亢進していることが明らかになった。

非磁性6指型刺激装置による触覚刺激弁別では、両側半球の広汎な領域に磁場応答を認めた。その主活動源は、両側半球のSIに加えて、刺激後約350-400ミリ秒で、下頭頂部・外側前頭部・内側側頭部に推定された。次に片手3指への刺激順を、反対側の3指にて模倣・再現を課題とした場合、感覚運動野に加えて外側前頭部の活動の有意な亢進を認めた。

3. 脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究

【検討1】健常対照者と比較して、複数回群においては、両側前部帯状回・被殻、右内側前頭回、左外側淡蒼球の活性化が、また単回群の比較では、複数回群において両側前部帯状回の活性化が有意に小さかった。健常対照者と単回群の間に有意な差を認めなかった。

【検討2】抑うつ症状と身体的機能障害の程度は有意に相関していた。

【検討3】抑うつ評価尺度と認知機能検査の間には有意な相関を認めなかった。無関心スケールと認知機能検査の間ではContinuous performance testとの間にのみ有意な負の相関を認めた。

【検討4】Attention processing test施行前にはTrail-Making testでは、同年齢の平均施行時間の3倍以上かかっていたが、施行後には13例中11例で施行時間の短縮を認め、7例で同年齢の平均施行時間の3倍以下まで回復した。他のPASAT、Stroop testでも同様の傾向を認めた。

【検討5】入院時にはショック期49%、否認期30%が大部分を占めて、現実認識期8%、受容期13%だったが、時間経過とともに受容は進み、入院3か月の時点ではショ

ック期22%、否認期18%、現実認識期20%、受容期41%、入院5か月の時点ではショック期16%、否認期12%、現実認識期16%、受容期57%とより進んだ受容段階の割合が増加していた。

D. 考察

前年度までの脳機能賦活機器開発研究において開発した触覚グラフィックディスプレイ装置や他の皮膚刺激を用いたヒト脳感覚運動統御機構の解明研究の結果に基づき、臨床において認知機能評価や機能訓練補助装置として使用可能であることを目指し、装置の開発を行うとともに、刺激内容や課題を選定した。

本研究結果は、脳機能の賦活や認知機能の非侵襲的評価に、皮膚触覚刺激が有用であることを示している。また脳賦活によるリハビリテーションの一手法として、模倣が有効な手段と考えられた。さらに脳機能障害が存在する場合でも、他の情報伝達神経経路を介して模倣により脳活動が亢進することから、脳賦活に対する模倣の導入のみならず、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に模倣が有効である事を示唆するものであると考えられる。

次に脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究では、検討1の結果からは、うつ病相の反復が脳に持続的な機能障害をもたらし、この変化がVD患者の長期的な予後の悪さと関連している可能性を示した。単回群と複数回群の間で活性化に差が認められた前帯状回は情動、認知両面の制御に深く関係した部位であることから前帯状回の機能を活性化させることがVD患者の長期予後の改善に繋がる可能性がある。次に検討2の結果からは、抑うつ傾向が強く意欲低下

が強い人ほど機能障害の程度が強いことが示唆され、抑うつ傾向の改善がリハビリテーションの機能回復にとって重要であることが示された。検討3では、意識レベルの程度とASとの間で相関が認められたことから、注意障害などの脳卒中に伴う脳機能障害が脳卒中患者の抑うつ症状に影響を与えている可能性が示唆された。検討4の結果からは、APTは脳卒中患者の注意機能の改善に対して有用な認知的リハビリテーション手法であり、PSDの症状改善に対しても有用である可能性が示された。検討5の結果からは、リハビリテーションの進行とともに障害受容も徐々に進んだ受容段階の割合が増加し、障害受容とリハビリテーションの進行は相互に関係していることが明らかになった。

E. 結論

高齢脳機能障害者自身の「主体性の回復」と、それによる機能訓練の促進を図るための脳賦活の手法を確立し、高齢脳機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを目的として、脳機能に焦点を当て、脳機能の解明と簡易脳賦活手法としての装置の開発に関わる研究を実施した。

その結果、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に対して、前頭葉機能、特に注意機能や実行機能の賦活課題が有効である可能性を示唆するとともに、重度障害者においても応用が可能な触覚刺激装置を用いた脳機能の賦活と模倣は、高齢者の機能促進と認知リハに有効な手段となり得るものと考えられた。

F. 健康危機情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文・書籍発表

1. Nishitani, N., Schürmann, M., Amunts, K., Hari, R. "Broca's region: From action to Language". *Physiology* 20: 60-69, 2005.
2. Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Kahkonen S.: Visual emotional stimuli modulation of auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression. *EurArch Psychiatry Clin Neurosci. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255(2):99-103. 2005.
3. 西谷信之：脳磁図による脳機能の解明. *Frontiersin Medicine* 56: 12-16, 2005.
4. 西谷信之：脳機能評価と検査法の進歩—脳機能評価としての有用性—MEG. *脳と循環* 10: 199-205, 2005.
5. 高齢うつ病の現状と課題: 山脇成人, 山下英尚, ジェロントロジーホライズン 17(1), 71-75, 2005
6. 高齢者へのリエゾン精神医学: 山下英尚, 山脇成人, 現代老年精神医学, 永井書店, 東京 in press
7. 脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究: 山下英尚, 岡田剛, 志々田一浩, 高見浩, 藤川徳美, 岡本泰昌, 森信繁, 山脇成人, 分子精神医学 in press
8. 血管性うつ病と痴呆の鑑別: 山脇成人, 山下英尚, 臨床と研究 in press
9. 伊藤和幸, 伊福部達: ビデオキャプチャ画像処理による視線検出及び意思伝達装置への応用. *電子情報通信学会論文誌(D)* J88-D-I : 527-535, 2005.

10. 伊藤和幸, 湯下和雄: 画像処理を利用したマウスポインティングデバイスの開発について. 信学技報 105: 39-43, 2005.
 11. 伊藤和幸: 光キーボードユーザ向けマウスポインティングデバイスについて. 第20回リハ工学カンファレンス論文集 20: 72-73, 2005.
2. 学会発表
1. Takami, H, Okamoto, Y, Yamashita, H, Okada, G, Ueda, K, Yamawaki, S: Attenuated anterior cingulate cortex activation during verbal fluency task in recovered late-onset depression with prior two or more episodes. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, 2005/11/2-5, Pittsburgh, USA.
 2. Yamashita, H, Fujikawa, T, Takami, H, Yanai, I, Yamawaki, S: Long term followup of patients with major depression and silent cerebral infarction. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, 005/11/2-5, Pittsburgh, USA.
 3. Shishida, K, Hashizume, A, Onoda, K, Yamashita, H, Okamoto, Y, Kurisu, K, Yamawaki, S: Neuromagnetic event-related desynchronization in upper and lower bands during verbal fluency task. Society for Neuroscience, 35th Annual Meeting, 2005/11/12-16, Washington DC.
 4. 西谷信之: 動作の観察と理解, 模倣, 第44回日本生体医工学学会 オーガナイズセッション「世界のMEG研究最前線」, 2005/4/25-27, 筑波
 5. 西谷信之: アスペルガー症候群の模倣障害のMEGによる病態解明, 第10回日本神経精神医学会シンポジウム「広汎性発達障害をめぐって」, 2005/11/18, 東京
 6. 西谷信之: ヒト高次脳機能の非侵襲的解明—神経生理学的挑戦—, 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会 キーノートレクチャー, 2006/3/11-12, 岡崎
 7. 志々田一宏, 橋詰 顕, 小野田慶一, 山下英尚, 岡本泰昌, 栗栖 薫, 山脇成人. 発声を伴う/伴わない言語流暢性課題時の脳磁場周波数解析. 第35回日本臨床神経生理学会, 2005/11/30-12/2, 福岡.
 8. 志々田一宏, 橋詰 顕, 小野田慶一, 山下英尚, 岡本泰昌, 山脇成人. 随意運動後の β 帯域同期と性格傾向の相関. 第6回脳磁場ニューロイメージング, 2005/12/ 2-4, 岡崎.
 9. 山脇 成人, 岡本 泰昌, 山下 英尚, 木下亜紀子, 志々田一宏, 小野田慶一, 田中 沙織, Nicolas Schweighofer, 銅谷賢治. 衝動性と将来報酬予測機能におけるセロトニンの役割. 統合脳5領域「平成17年度冬の合同班会議・シンポジウム」, 2005/12/21-23, 東京.
 10. 伊藤和幸: 画像処理を利用したマウスポインティングデバイスの開発について, 2005/7/14, 仙台
 11. 伊藤和幸: 光キーボードユーザ向けマウスポインティングデバイスについて, 第20回リハ工学カンファレンス, 2005/9/1, 佐賀

12. 河合俊宏, 伊藤英一, 伊藤和幸, 中山剛, 田中芳則, 寺師良輝, 畠中規: 重度身体障害者のスイッチ操作時における微小動作圧計測, 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」障害者・高齢者のコミュニケーション機能に関する基礎研究, 2005年度第2回成果報告会, 2005/12/26, 東京
13. 伊藤和幸: 肢体不自由者向けポインティングデバイスに関してー視線入力装置とマウス, ポインティングデバイスー, 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」障害者・高齢者のコミュニケーション機能に関する基礎研究, 2005年度第2回成果報告会, 2005/12/26, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

ヒト脳感覚運動統御機構の解明研究

分担研究者 西谷 信之 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究 室長

脳機能賦活機器開発研究

分担研究者 伊藤 和幸 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所

福祉機器開発部 研究員

研究要旨 本分担研究は、感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構に焦点を当て、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを目的として、脳機能の老化と障害の病態評価と情報処理機構の非侵襲的解明を行い、脳賦活による意欲の向上・自主性の回復のための脳賦活の手法を確立するために、本年度は、音周波数を振動触覚に変換した刺激と皮膚牽引刺激による感覚情報処理機構の解明の継続に加えて、模倣による機能訓練用に非磁性ペン型触覚刺激装置を、また認知弁別機能の評価のために非磁性6指触覚刺激装置を新たに作成し、それによる脳賦活と情報処理機構を解明した。両触覚刺激装置とも、刺激頻度は任意に可変とした。6指型触覚刺激装置では、ペン型装置と同様の触覚刺激部を用いて、それぞれの刺激順・頻度・刺激時間等が独立して設定可能とした。ペン型装置により一次・二次体性感覚野の活動が得られることを確認し、刺激周波数を変更し、そのリズムに対応し書字を実施した。その結果、健常者、機能障害者（書痙患者を含む）において、至適刺激周波数にて脳活動並びに書字動作の促進と改善を認めた。一方6指型刺激装置による触覚刺激弁別では、体性感覚野の活動に加えて、頭頂部・外側前頭部・内側側頭部に活動が推定された。片手3指への刺激順を他手指にて模倣反復再現することにより、特に前頭部の活動の亢進を認めた。このことは、認知弁別に伴う注意機構の活動が、模倣によって一層促進されたと考えられた。以上の結果は、重度障害者においても応用が可能な、触覚刺激装置を用いて、脳機能の賦活ならびに模倣によるその亢進が、高齢者の機能促進と認知リハに有効な手段となり得ることを示唆するものと考えられた。

A. 研究目的

本研究事業は、感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構解明に焦点を当て、脳機能の老化と障害の病態評価と情報処理機構の非侵襲的解明を行い、脳賦活

による意欲の向上・自主性の回復のための脳賦活の手法を確立し、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを

目的とした。

B. 研究方法

1. 非磁性ペン型および6指型触覚刺激装置の作成

それぞれの触覚刺激装置は、全て非磁性として、2 X 4列 (5 mm X 10 mm) に、直径1 mmの先端が球状のピンを配列 (以上を1セル) し、ペン型は1セル、6指型は3セルずつ計6セルで構成した。ペン型は、通常の書字の際に把握が容易な形体とした。一方6指型では、両側第2-4指への刺激を想定し、平板な筐体とした。共にコンピューターにて、刺激間隔・刺激時間・刺激周波数・刺激順を、ミリ秒レベルで制御可能とした。

2. 非磁性ペン型触覚刺激装置による脳機能解明

7名の健常成人 (男性: 5名、女性: 2名、年齢: 平均24.2歳、全員右利き)、6名の機能障害者 (書痙を主訴とする障害者) (男性: 4名、女性: 2名、年齢: 平均35.6歳、全員右利き)、および5名の健常高齢者 (男性: 4名、女性: 1名、年齢: 平均67.2歳、全員右利き) を被験者とした。被験者は両側耳に耳栓を装着し、座位にて静穏な磁気遮蔽室(NKK, Japan)内の脳磁場計測装置 (MEG, VectorView, Elekta-Neuromag, Japan-Finland) 内で頭部を固定した。被験者には、記録中は頭部位置の保持と標的固視を指示した。刺激装置のピン部分を右もしくは左手第2指腹側に接触した。ピンによる刺激を0.5、1、3、7、10 Hz、刺激時間を100ミリ秒 (ジッターを10ミリ秒とした)。刺激呈示順は、被験者間でバランスを取るよう無秩序順とした。

それぞれの周波数刺激において、被験者自身のリズム、および触覚刺激装置のリズムに合わせた、右手での書字動作を行った。脳活動の記録は、脳磁場の変化として評価するために、高度な時間空間分解能を有する306チャンネル全頭型MEGを用いて、通過周波数帯域を0.3-330Hz、標本周波数を1001Hzとし、150回加重平均し脳磁場波形を得た。眼球運動と瞬目を監視するために、右眼裂外側部と下部に2個の銀/塩化銀皿電極を接着した。瞬目と被験者の意識レベルの監視のために、各チャンネルの波形をモニターした。

応答磁場波形の評価は、複数回の記録により応答磁場波形の再現性を確認し、刺激前50-0ミリ秒を基準として、刺激前50ミリ秒から刺激後500ミリ秒までを分析時間として行った。刺激呈示後の応答磁場にて、双極様分布を形成する応答時間において、単一球モデルによる等価電流双極子モデルを用いて、大脳皮質内の主要活動源の推定を行った。推定された主活動源を、各被験者の頭部磁気共鳴画像MRI上に重畳するとともに、活動源の大きさを評価した。

3. 非磁性6指型触覚刺激装置による脳機能解明

7名の健常成人 (男性: 5名、女性: 2名、年齢: 平均25.2歳、全員右利き) を被験者とした。6指セルのピン触覚刺激は、1 Hzの間隔で、任意の順に、それぞれ100ミリ秒呈示した。被験者には、呈示刺激された指の弁別を指示した。次に片手3指への刺激順を、対側3指にて模倣再現するように指示した。脳活動の記録と解析は、ピンの刺激時を起点として、前述の研究1と同様の手法を用いた。

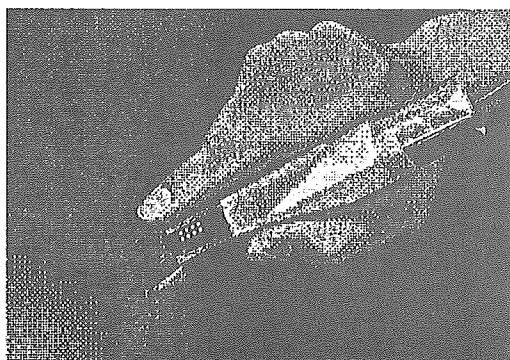
(倫理面への配慮)

研究概要に関して所属機関の倫理委員会に諮り審査を受けた。被験者には口頭ならびに文書にて研究内容について十分な説明をし、インフォームドコンセントを徹底した。被験者の個人情報等に係るプライバシーの保護ならびに如何なる不利益も受けないように十分に配慮した。磁気遮蔽室内には他の検査者が同室し安全確保に努めた。

C. 研究結果

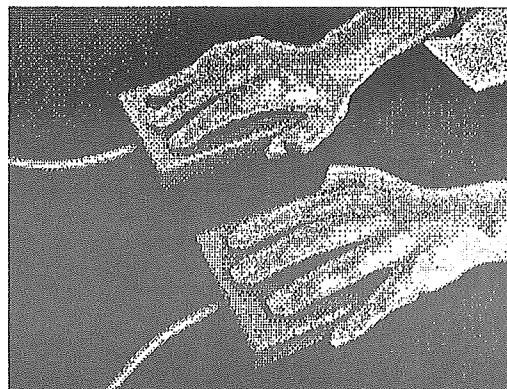
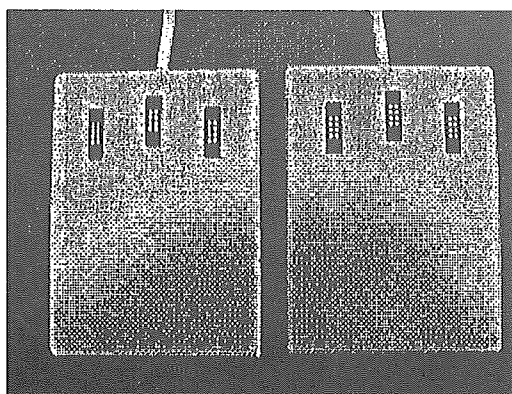
1. 非磁性ペン型および6指型触覚刺激装置の作成

(1)



非磁性ペン型触覚刺激装置：直径1mmのピンが5 X 10 mm内に2 X 4に配列。

(2)



非磁性6指型触覚刺激装置：ペン型触覚刺激装置と同様のセルを6機使用。

いずれの刺激装置も、刺激間隔・刺激時間をミリ秒レベルで、また刺激順も可変とし、パーソナルコンピューターでの制御が可能とした。

2. 非磁性ペン型触覚刺激装置による脳機能解明

非磁性ペン型触覚刺激装置による左右第2指腹側（感覚神経領域）への刺激に対して、いずれの周波数での刺激に対しても、刺激後約60ミリ秒で、刺激反対側大脳半球に、再現性のある応答磁場波形を認めた。頂点潜時において双極状の磁場分布が形成され、それに対する大脳皮質内の主要活動源は、刺激反対側大脳皮質一次(SI)（刺激後約60ミリ秒）と二次体性感覚野(SII)（刺激後100-150ミリ秒）に推定された。応答磁場の応答時間、推定活動源、活動強度には、刺激周波数間で有意差を認めなかった。一方若年者に比べて高齢者においては、応答時間の遅延と活動強度の低下を認めた。刺激周波数に合わせたリズム模倣書字では、個人差を認めるものの、各被験者固有の最適周波数刺激において、書字行動が促進されることが、行動指標的に明らかになった。また書癱患者においても、その効果を認めた。その際、最適周波数刺激に

対する感覚運動野の活動が、有意に亢進していることが明らかになった。

3. 非磁性6指型触覚刺激装置による脳機能解明

非磁性6指型刺激装置による触覚刺激弁別では、両側半球の広汎な領域に磁場応答を認めた。その主活動源は、両側半球のSIに加えて、刺激後約350-400ミリ秒で、下頭頂部・外側前頭部・内側側頭部に推定された。次に片手3指への刺激順を、反対側の3指にて模倣・再現を課題とした場合、感覚運動野に加えて外側前頭部の活動の有意な亢進を認めた。

D. 考察

本研究事業は、感覚入力と運動出力の脳連関機構と認知情報処理機構解明に焦点を当て、脳機能の老化と障害の病態評価と情報処理機構の非侵襲的解明を行い、脳賦活による意欲の向上・自主性の回復のための脳賦活の手法を確立し、高齢機能障害者のリハビリテーションの効率を高めることを目的としている。

前年度までの本研究事業において、触覚グラフィックディスプレイ装置や他の皮膚刺激を用いて、感覚入力情報の要素（入力頻度と内容）が感覚野、感覚連合野その他領域の賦活に及ぼす影響と脳内情報処理に関する機構を明らかにし、皮膚触覚刺激による脳活動賦活と脳機能障害の病態解明への有効性を明らかにした。これらの結果を、改良型および装着型触覚刺激装置試作の基礎資料とした。本事業年度においては、この基礎資料に基づき、臨床において認知機能評価や機能訓練補助装置として使用可能であることを目指し、装置の開発を行うと

もに、刺激内容や課題を選定した。

本研究結果は、脳機能の賦活や認知機能の非侵襲的評価に、皮膚触覚刺激が有用であることを示している。また脳賦活によるリハビリテーションの一手法として、模倣が有効な手段と考えられた。さらに脳機能障害が存在する場合でも、他の情報伝達神経経路を介して模倣により脳活動が亢進することから、脳賦活に対する模倣の導入のみならず、中枢神経機能障害者や高齢者の機能回復・機能賦活に模倣が有効である事を示唆するものであると考えられる。

E. 結論

ペン型および6指触覚刺激装置による脳賦活および脳活動への影響を明らかにした。重度障害者においても応用が可能な、触覚刺激装置を用いて、脳機能の賦活ならびに模倣によるその亢進が、高齢者の機能促進と認知リハに有効な手段となり得ることを示唆するものと考えられた。

F. 健康危惧情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishitani, N., Schurmann, M., Amunts, K., Hari, R. "Broca's region: From action to Language". *Physiology* 20: 60-69, 2005.
2. 西谷信之: 脳磁図による脳機能の解明. *Frontiers in Medicine* 56: 12-16, 2005.
3. 西谷信之: 脳機能評価と検査法の進歩—脳機能評価としての有用性—MEG.

脳と循環 10: 199-205, 2005.

2. 学会発表

1. 西谷信之：動作の観察と理解，
模倣，第44回日本生体医工学学会
オーガナイズセッション「世
界のMEG研究最前線」，2005/
4/25-27，筑波
2. 西谷信之：アスペルガー症候群
の模倣障害のMEGによる病態
解明，第10回日本神経精神医学
会シンポジウム「広汎性発達障
害をめぐって」，2005/11/18，
東京

3. 西谷信之：ヒト高次脳機能の非
侵襲的解明－神経生理学的挑戦
－，第8回日本ヒト脳機能マッ
ピング学会 キーノートレクチャ
ー，2006/3/11-12，岡崎

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脳血管性うつ病の病態解明と脳賦活法の研究

分担研究者 山脇成人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学）教授

研究要旨

脳血管性うつ病(vascular depression: VD)の認知情報処理に関連する脳機能障害と部位を明らかにし、病態に基づいた治療法を開発することおよびVDの存在が脳卒中後のリハビリテーションにおよぼす影響を明らかにして脳卒中患者のリハビリテーションの予後を改善させることを目的として以下のような検討をおこなった。1) 老年期うつ病の病相回数と脳機能障害との関連、2) 脳卒中後うつ病とリハビリテーションとの関連、3) 脳卒中患者の高次脳機能障害と抑うつとの関連、4) 脳卒中後うつ病患者に対する認知的リハビリテーション、5) 脳卒中後患者の障害受容とリハビリテーションとの関連。その結果、1) 機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて言語流暢性課題（認知課題）施行中の脳機能を評価したところ、これまでに2回以上うつ病を繰り返している患者（複数回群）において、1回だけうつ病を経験した患者（単回群）や健常対照者と比較して前部帯状回、左前頭前野の活性化が有意に小さいことが明らかとなった。2) 脳卒中患者では抑うつ、意欲低下の程度と機能障害の程度と相関していたことから、抑うつ傾向の改善がリハビリテーションの機能回復にとって大切であることが示された。3) 脳卒中患者ではvigilanceの程度と意欲低下との間で相関が認められた。4) Attention process trainingをおこなうことで認知機能の改善が認められた。5) 脳卒中患者のリハビリテーション期間の間に徐々に障害受容は進み、退院時にはより進んだ受容段階の割合が増加していた。以上の結果より脳卒中後のリハビリテーションに抑うつが影響を及ぼすこと、脳卒中後のうつ状態は認知機能の障害と関連していることが明らかとなり、Attention process trainingなどの認知的リハビリテーションが脳卒中患者の認知機能障害のみならず、抑うつ症状や身体的なリハビリテーションの改善にも役立つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳血管性うつ病(vascular depression: VD)とは高齢発症のうつ病の中で、その発症や症状経過に脳血管障害の存在が関与し

たうつ病を指し示す言葉である。VDは脳血管障害を伴わないうつ病(non-vascular depression: non-VD)と比較すると予後が低いことは多くの報告があるが、VDの予後と

関連した認知情報処理に関する脳機能障害部位については明らかにされていない。また、脳卒中患者では抑うつ症状を示す割合が高く、このような患者は脳血管性うつ病の中でも脳卒中後うつ病 (Post Stroke Depression: PSD) と呼ばれて下位分類されているが、脳卒中患者のリハビリテーションと抑うつ症状、認知機能障害との関係についても明らかになっているとは言い難い状況にある。

そこで本研究ではVDの認知情報処理に関連する脳機能障害と部位を明らかにし、病態に基づいた治療法を開発することおよび抑うつ症状や認知機能障害の存在が脳卒中後のリハビリテーションにおよぼす影響を明らかにして脳卒中患者のリハビリテーションの予後を改善させることを目的として以下のような検討をおこなった。

B. 研究方法

【検討1】 老年期うつ病の病相回数と脳機能障害との関連

広島大学病院に通院中の通院中で回復期にある50歳以上のうつ病患者20例をこれまでのうつ病相の既往が1回のみ単回群10例と複数回のうつ病相を経験している複数回群10例に分類し、年齢・性別をマッチさせた健常対照者10例をコントロール群とした。この対象に対して機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて言語流暢性課題(認知課題)施行中の脳機能を評価した。統計処理

にはSPM99解析ソフトを用い、各課題施行中に活性化が認められる領域を同定し、各群で比較した。

【検討2】 脳卒中後うつ病とリハビリテーションとの関連

広島大学関連病院にリハビリテーションのために入院中の脳卒中患者231例を対象とした。上記の対象に対して、入院時および退院時の2時点において、抑うつ症状をZung抑うつ評価尺度(SDS)、Apathy scale(AS)を用いて評価し、入院中の身体的な機能障害の程度についてFunctional independent measurement: FIMを用いて評価した。抑うつ症状と機能障害の程度の関連についてはSpearmanの順位相関検定を用いて検討した。

【検討3】 脳卒中患者の高次脳機能障害と抑うつとの関連

広島大学関連病院にリハビリテーションのために入院中の脳卒中患者41例を対象とした。上記の対象に対して、抑うつ症状をZung抑うつ評価尺度(SDS)、Apathy scale(AS)を用いて評価し、認知機能の評価をVigilanceについてはContinuous performance testを前頭葉機能についてはStroop test、Trail-Making testを用いて評価をおこなった。抑うつ症状と認知機能の間の関連についてはSpearmanの順位相関検定を用いて検討した。

【検討4】 脳卒中後うつ病患者に対する認知的リハビリテーション

広島大学関連病院にリハビリテーションのために入院中の脳卒中患者13例を対象としてAttention process training (APT)を用いた認知リハビリテーションを実施した。APTの施行前後においてPaced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Stroop test、Trail-Making testによって認知機能の評価をおこなった。

【検討5】脳卒中後患者の障害受容とリハビリテーションとの関連

広島大学関連病院にリハビリテーションのために入院中の脳卒中患者231例を対象とした。担当医、理学療法士、心理療法士を含む治療チームによって入院時、入院後3か月、入院後5か月の3時点で脳卒中患者の障害受容をFinkらの理論にしたがいショック期、否認期、現実認識期、受容期の4段階に分類した。入院後の時期による障害受容の進行をKruskal-Wallis 1-way ANOVAをもちいて解析した。

(倫理面への配慮) 全ての研究において被験者に対して本研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。本研究は広島大学医学部倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究結果

【検討1】複数回群において健常対照者と比較して両側前部帯状回、右内側前頭回、両側被殻、左外側淡蒼球の活性化が有意に小さかった。複数回群と単回群の比較では、

複数回群において両側前部帯状回の活性化が有意に小さかった。複数回群で活性化が有意に大きい領域は認められなかった。健常対照者と単回群の比較では、両群の間に有意な差を認めなかった。

【検討2】FIM総点数とSDSとの間に入院時には相関係数-0.19, $p = 0.003$, 退院時には相関係数-0.17, $p = 0.007$ 、FIM総点数とASとの間には入院時に相関係数-0.29, $p < 0.001$ 、退院時には相関係数-0.33, $p < 0.001$ と有意に相関していた。

【検討3】SDSと認知機能検査の間に有意な相関を認めた項目は認められなかった。ASと認知機能検査の間ではContinuous performance testとの間に相関係数-0.42, $p = 0.008$ と有意な負の相関を認めた。ASとその他の認知機能検査の間には有意な相関は認めなかった。

【検討4】APT施行前にはTrail-Making testでは13例中11例で同年齢の平均施行時間の3倍以上かかっていた。APT施行後には13例中11例で施行時間の短縮を認め、7例で同年齢の平均施行時間の3倍以下まで回復した。PASAT、Stroop testでも同様の傾向が認められた。

【検討5】入院時にはショック期49%、否認期30%が大部分を占めて、現実認識期8%、受容期13%だったが、時間経過とともに受容は進み、入院3か月の時点ではショック期22%、否認期18%、現実認識期20%、受容期41%、入院5か月の時点ではショッ

ク期16%、否認期12%、現実認識期16%、受容期57%とより進んだ受容段階の割合が増加していた。

D. 考察

検討1の結果からは、うつ病相の反復が脳に持続的な機能障害をもたらし、この変化がVD患者の長期的な予後の悪さと関連している可能性を示した。単回群と複数回群の間で活性化に差が認められた前帯状回は情動、認知両面の制御に深く関係した部位であることから前帯状回の機能を活性化させることがVD患者の長期予後の改善に繋がる可能性がある。

検討2の結果からは抑うつ傾向が強く、意欲低下が強い人ほど機能障害の程度が強いことが示唆され、抑うつ傾向の改善がリハビリテーションの機能回復にとって大切であることが示された。検討3ではvigilanceの程度とASとの間で相関が認められたことから、注意障害などの脳卒中に伴う脳機能障害が脳卒中患者の抑うつ症状に影響を与えている可能性が示された。

検討4の結果からはAPTは脳卒中患者の注意機能の改善に対して有用な認知的リハビリテーション手法であり、PSDの症状改善に対しても有用である可能性が示された。検討5の結果からはリハビリテーションの進行とともに障害受容も徐々に進んだ受容段階の割合が増加し、障害受容とリハビリテーションの進行は相互に関係しているこ

とが明らかになった。

E. 結論

脳卒中患者においてはうつ病を合併すると身体的リハビリテーションの進行に悪影響を及ぼすこと、うつ病と遂行機能や注意機能の間には密接な関連があることを示し、脳卒中後うつ病患者（Post stroke depression; PSD）に対する認知的リハビリテーション施行の可能性の理論的裏付けを示すとともに、認知的リハビリテーションの効果について示した。今後はPSD患者へのより効果的な認知的リハビリテーションの施行方法について多数例での検討をおこなう予定であり、これらの検討はPSD患者のQOL向上に資するところが大であると思われる。

機能的磁気共鳴画像法を用いた検討ではうつ病相の反復が脳に持続的な機能障害をもたらし、この変化がVD患者の長期的な予後の悪さと関連している可能性を示した。今後は認知的リハビリテーション施行前後で機能的磁気共鳴画像法を用いた検討おこない、臨床的效果との関連を調べることで認知的リハビリテーションの作用機序やより効果的な認知的リハビリテーションの施行方法の検討をおこなう。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Kahkonen S. : Visual emotional stimuli modulation of auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255(2):99-103. 2005. 高齢うつ病の現状と課題: 山脇成人, 山下英尚, ジェロントロジーホライズン 17(1), 71-75, 2005
 2. 高齢者へのリエゾン精神医学: 山下英尚, 山脇成人, 現代老年精神医学, 永井書店, 東京 in press
 3. 脳血管性うつ病の予後に関連する要因についての研究: 山下英尚, 岡田剛, 志々田一浩, 高見浩, 藤川徳美, 岡本泰昌, 森信繁, 山脇成人, 分子精神医学 in press
 4. 血管性うつ病と痴呆の鑑別: 山脇成人, 山下英尚, 臨床と研究 in press
- 2. 学会発表**
1. Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, Okada G, Ueda K, Yamawaki S: Attenuated anterior cingulate cortex activation during verbal fluency task in recovered late-onset depression with prior two or more episodes. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, Pittsburgh, USA, November 2-5, 2005.
 2. Yamashita H, Fujikawa T, Takami H, Yanai I, Yamawaki S: Long term follow up of patients with major depression and silent cerebral infarction. 5th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, Pittsburgh, USA, November 2-5, 2005.
 3. K. Shishida, A. Hashizume, K. Onoda, H Yamashita, Y. Okamoto, K. Kurisu, S. Yamawaki Neuromagnetic event-related desynchronization in upper and lower bands during verbal fluency task. Society for Neuroscience, 35th Annual Meeting, Washington DC, November 12-16, 2005.
 4. 志々田一宏, 橋詰 顕, 小野田慶一, 山下英尚, 岡本泰昌, 栗栖 薫, 山脇成人. 発声を伴う/伴わない言語流暢性課題時の脳磁場周波数解析. 第35回日本臨床神経生理学会, 福岡, 2005, 11, 30-12, 2.
 5. 志々田一宏, 橋詰 顕, 小野田慶一, 山下英尚, 岡本泰昌, 山脇成人. 随意運動後の β 帯域同期と性格傾向の相関. 第6回脳磁場ニューロイメージング, 岡崎, 2005, 12, 2-4.
 6. 山脇成人, 岡本泰昌, 山下英尚, 木下亜紀子, 志々田一宏, 小野田慶

一、田中 沙織, Nicolas Schweighofer, 銅谷賢治. 衝動性と将来報酬予測機能におけるセロトニンの役割. 統合脳5領域「平成17年度冬の合同班会議・シンポジウム」. 東京, 2005, 12, 21-23.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし