《原 著》

半側空間無視に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と局所脳血流量 (rCBF) の変化について

井 上 雄 吉*

The Effect of Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Unilateral Spatial Neglect and Changes in Regional Cerebral Blood Flow (rCBF)

Yukichi INOUE*

Abstract : Objective : To describe the effect of low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on unilateral spatial neglect (USN) in 22 right-handed stroke patients with right hemispheric damage and the corresponding change of regional cerebral blood flow (rCBF) before and after rTMS, speculating on the neural basis for recovery from USN. Methods : The time of onset to the initiation of rTMS was 70 to 220 days (mean : 128.3 days), on chronic stage in all patients. The therapeutic schedule consisted of 7 sessions of 1 Hz-rTMS delivered every other day for two weeks, with 14 sessions in two patients. Each session consisted of one train of 500 pulses applied over P5 (10/20 EEG system) at 90% motor threshold using a figure-eight-shaped coil. Assessment was made using the Japanese edition of the Behavioural Inattention Test (BIT) and a computed visual search task at four times as well as a cold-xenon CT (Xe-CT) at two times. Results : rTMS induced a significant improvement of USN patient performance in cancellation tasks and the BIT figure copy task as well as in visual search reaction time, an improvement which lasted 2 weeks after rTMS. Xe-CT showed a significant increase in rCBF in the right cerebellum after rTMS. Conclusions : It is conceivable that low-frequency rTMS may be useful for improving USN and it is a promising therapeutic tool. Also, the cerebellum, by forming a neural network with the parietal and frontal lobe, may play an important role in patient recovery from spatial neglect. (**Jpn J Rehabil Med 2007 ; 44 : 542-553**)

要 旨 : 半側空間無視 (USN) に対する 1 Hz 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果や、局所脳血流量 (rCBF) の変化を調べて USN の回復過程に関わる脳内機構について検討した。対象は、右大脳半球の血管障害 22 例 (脳梗塞 19 例、脳出血 3 例) で、発症から rTMS 開始までが 70 ~ 220 日 (平均 128.3 日) であった。rTMS は、左頭頂後部 (P5) を運動閾値の 90% の強度で、1 Hz、500 発刺激を隔日で計 7 セッション施行した (2 例で 2 クール施行)。評価は、Behavioural inattention test (BIT) や視覚的探索課題-反応時間、Xe-CT (cold 法) などを用いて行った。結果では、抹消試験や模写試験、視覚探索反応時間は、rTMS 施行 1 週 ~ 2 週間後から改善を認め、その効果は終了 2 週間後も持続していた。rCBF では、rTMS 施行後に右小脳半球で有意の増加を認めた。以上より、健側半球への低頻度 rTMS は USN に対して有効と思われる、USN の回復には小脳を含む脳内機構の改善が重要と考えられた。

Key words : 半側空間無視 (unilateral spatial neglect), 低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)), 局所脳血流量 (regional cerebral blood flow (rCBF)), paradoxical functional facilitation, transcallosal inhibition

2007 年 5 月 29 日受付, 2007 年 8 月 29 日受理

*1 富山県高志リハビリテーション病院神経内科/〒 931-8517 富山県富山市下飯野 36 番地
Department of Neurology, Toyama Koshi Rehabilitation Hospital
E-mail : inoue@koshi-rehabili.or.jp

はじめに

半側空間無視 (unilateral spatial neglect, USN) は、病変と反対側の空間に存在する刺激を認識したり、それに注意を向けたり、反応したりすることができない状態 (症候群) である¹⁾。左右いずれの大脳半球障害でも起こりうるが、通常は右大脳半球の障害 (血管障害が大部分) で生じることが多く、その程度も強い²⁾。USN の病態や脳内機構などについては機能画像や神経生理学的手法を用いてかなり解明されてきているが、その発現機序についてはまだ十分には明らかではない³⁾。USN は、しばしば治療抵抗性で回復不良であり、患者の ADL の改善や社会復帰の障害となることが多く⁴⁾、この治療はリハビリテーション (以下、リハ) 上での大きな課題である。このため、現在まで様々な治療が行われているが、その効果についてはまだ十分といえるものがないのが現状である⁵⁾。

近年、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) が認知機能障害の病態の研究やリハ治療に応用され、注目されてきている⁶⁾。USN に対しても、発現機序や病態の解明に利用されたり⁷⁾、さらに治療的な試みも行われ有効であるとする報告もいくつかみられる⁸⁻¹⁰⁾。著者¹¹⁾も、USN を合併した右脳梗塞 8 例に対して 1 Hz の低頻度 rTMS を試みたところ、USN の改善を認め、またその効果が rTMS の終了後 2 週後まで持続したことを報告した。しかし、前回の報告は症例数が少ない点があり、今回は脳内出血例も含めてさらに症例数を増やし、長期効果も含め USN に対する rTMS の効果をさらに詳細に検討した。また、USN の回復機序は有効なりハ治療を考える上で重要であるが、まだその詳細は明らかではない。局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) の測定は、脳障害の病態や回復機序を調べる上で有用な手段である。USN の rCBF についても現在までいくつかの報告があるが¹²⁻¹⁶⁾、今回の研究では初めて USN の回復過程において小脳の rCBF の有意の増加を認めた。このような所見から USN の回復に小脳が重要な役割を果たしている可能性が考えられたので、USN の回復過程に関わる脳内機構についても考察し報告する。

対象と方法

対象は、2003 年 9 月～2005 年 8 月の期間に当院に

入院し、USN を合併し、rTMS 治療に同意が得られた右大脳半球の血管障害 22 例 (男性 16 例、女性 6 例) で、年齢は 47～78 歳 (平均 65.4 歳) で、全例右利きであった。病型の内訳は、脳梗塞 19 例 (病巣は 17 例が右中大脳動脈領域～前大脳動脈領域、1 例は後大脳動脈領域、1 例では中大脳動脈領域の皮質下部に限局)、脳内出血 3 例 (被殻出血が 2 例、視床～基底核の混合型が 1 例) であった。また、発症から rTMS 施行までの日数は、70～220 日 (平均 128.3 日) で、全例慢性期の患者であった。USN の診断は、Behavioural Inattention Test (BIT) (日本版)¹⁷⁾ の通常検査所見や、日常生活場面・訓練場面における観察などから行った。今回の研究では、慢性期で比較的神経症状が安定し、USN が重度で従来のリハ治療では抵抗性であり、ADL やリハ訓練を進めていく上で障害となっている患者を主な対象とした。また、頭蓋内に脳動脈瘤の clipping 手術やペースメーカー植え込み術を受けている患者、コントロール不良のてんかん発作や認知症を有する患者は今回の研究対象から除外した。

方法 (図 1) は、前回の報告¹¹⁾と同様に、健側の右短母指外転筋 (abductor pollicis brevis, APB) から導出される安静時の運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) の閾値 (motor threshold, MT) の 90% の刺激強度で、健側の左頭頂後部の P5 (EEG 10/20 system, 頭頂間溝の後部に相当する⁹⁾) の部位に 8 の字コイルを用いて刺激し、1 Hz、500 発の rTMS を 1 セッションとして、隔日で 2 週間、合計 7 セッション施行した。また、2 例 (症例 16 と 22) では 4 週間の間隔をあけて 2 クール施行した。TMS は Dantec 社製の双極性磁気刺激装置 MagLite を用いて行い、8 の字コイルは図 1 のようにコイル部を前方、ハンドル部を後方にして矢状面に平行に置いて刺激した。コイル内の電流は前向きに流れ、刺激直下の大脳皮質には後ろ向きの電流が流れることになる。MEP は、左右の大脳運動野それぞれを MT の 150% の刺激により対側 APB から導出し、MEP 潜時や振幅、中枢運動伝導時間などを算出した。100% の最大刺激でも導出できない場合は導出不能とした。rTMS 施行前から施行終了 2 週間までの間は通常の USN に対するリハ訓練や薬剤の変更は中止した。なお、この rTMS 治療にあたっては、院内の倫理委員会の承認を得て、また患者や家族に対しては文書による説明と同意を得て行った。

USN の評価は、BIT (日本版) の通常検査の一部や、

方 法：rTMSの刺激条件 安静時MEP閾値(MT)の90%の強度 1Hz 500発刺激
(8の字コイル使用) P5(10-20 system)部位で刺激。隔日で2週間、
合計 7 セッション施行 (2例では2クール施行)。

図 1 反復経頭蓋磁気刺激の方法, スケジュールと半側空間無視の評価法
rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation (反復経頭蓋磁気刺激), BIT: Behavioural Inattention Test (行動性無視検査), Xe-CT: xenon-computed tomography (キセノン CT)

パソコンを利用した視覚的探索課題—反応時間 (図 2) などを用いて, rTMS 施行前, 施行 1 週後と 2 週後, rTMS 終了 2 週後の計 4 回行い, USN に対する rTMS の効果について検討した。また, rTMS 施行前後での脳機能の状態を評価するため, キセノン CT (Xe-CT) (cold 法) (安西メディカル社製, Xenon-CT/CBF 装置) を用いて, rTMS 施行前と施行 2 週後の 2 回 rCBF の測定を行った。視覚的探索課題—反応時間では, 図 2 に示すようなパソコン画面上に平行に並んだ 6 本の縦線の上, 中, 下のいずれかにランダムに呈示される指標の認識反応時間を調べた¹⁸⁾ (具体的な方法については図 2 の説明を参照)。反応時間の基準値としては健常者 53 人 (男性 28 人, 女性 25 人で, 平均年齢はそれぞれ 45.5 ± 16.5 歳と 38.6 ± 13.5 歳) で調べた反応時間を用いた¹⁸⁾。

対象患者 22 例の臨床像を表 1 に示す。22 例中 18 例で Brunnstrom stage (BRS) III 以上の重度の左片麻痺を認めた。左半側感覚障害は, 顔面を含む左半身全体において, 22 例中 13 例で表在, 深部感覚障害とも重度であり, 4 例で中等度, 4 例では軽度の障害を認め, 1 例では感覚障害はなかった (上下肢では明らかな乖離はなかった)。また, 9 例で視野障害 (3 例では左下四分盲, 6 例で左同名半盲), 6 例で病態失認 (anosognosia) を認めた。rTMS 施行開始時は, 歩行自立が 2 例, 残りの 20 例は車椅子移動であり, その

うち移乗自立が 3 例, 監視が 2 例, 介助レベルが 15 例であり, 大部分で ADL 障害が著明であった。なお, 22 例の発症から rTMS 開始までのリハ歴については, 理学療法 (PT) と作業療法 (OT) を中心に, 当院転院までに平均 76.4 日 (76.4 ± 39.3 日), 当院転院～rTMS 開始までが平均 45.0 日 (45.0 ± 27.3 日) (いずれも平均 $\pm$ SD) であり, リハ内容は無視側への注意を促すための視覚走査訓練や感覚刺激訓練, ADL 訓練などが中心であった。

統計処理は, one-factor analysis of variance (ANOVA) や post hoc analysis (Bonferroni/Dunn 試験), paired t test などを用いて行い, 危険率 (p) 5%未満 ($p < 0.05$) を有意とした。

結 果

1. 22 例の MEP 所見

MEP 所見では, 22 例中 14 例で右運動野刺激での麻痺肢 (左手) APB からの MEP は導出不能であり, 残り 8 例の MT は 35 ~ 100% (平均 $75.6 \pm 23.4\%$) で, 2 例では MEP は正常であったが, 他の 6 例では MEP の潜時延長や振幅低下などの異常を認めた。22 例全例で健側肢 (右手) APB からの MEP は正常に導出され, MT は 35 ~ 80% (平均 $59.3 \pm 12.2\%$) であり, この値から健側 (左側) 半球の rTMS の刺激強度は MT の 90% (0.9MT) で 30 ~ 70% (平均 $53.9 \pm$

視覚的探索課題—反応時間

図2 視覚的探索課題—反応時間¹⁸⁾

パソコン画面上に平行に並んだ6本の縦線（長さ15.5 cm，幅0.2 cm）の上，中，下のいずれかに矢印（→）で示すような指標（0.2 cmの線分の欠落として表示される）がランダムに現われ，被検者がそれを認知した時に健肢（右手）でスイッチを押すようにし，その反応時間を算出した．指標は合計90回現れるが，6本の縦線を左から左視野1，2，3，右視野1，2，3として，各視野における反応時間の平均を調べた．指標は1～3秒の間でランダムに表示され，4秒以上反応が無ければ次の指標が表示されるように設定した（この場合の反応時間は4秒とした）．健常者53人の反応時間（平均±SD）は 0.24 ± 0.06 秒で，特に左右差はなく，年齢が高いほどやや延長傾向がみられたが，有意差は認めない．

11.4%)とした．

2. BITの線分抹消，文字抹消，星印抹消および模写試験（図3）

それぞれの正答率のcut-off値は，線分抹消試験が0.94，文字抹消試験が0.85，星印抹消試験が0.75である¹⁷⁾．rTMS施行前の22例の平均では，線分抹消試験が最も正答率が高く，模写試験が最も低かった．rTMSによる各課題の平均の経時的変化では，どれも施行1週間～施行終了2週間にかけて改善傾向を認め，特に文字抹消試験ではrTMS終了2週間後，また模写試験ではrTMS施行2週間後と終了2週間後において，rTMS施行前に比して有意の改善を認めた（4群間でのBonferroni/Dunn試験では各々の試験で $p < 0.05$ ， $p < 0.01$ ）．

4つの課題全体の経時的変化では，rTMS施行1週間後から終了2週間後にかけて有意の改善を認め，特に終了2週間後で最も高い改善を認めた（ANOVA $F = 5.045$ ， $p = 0.002$ ）．

3. BITの線分二等分試験（図4）

左，中，右の3本の線分それぞれに二等分線を引き，二等分点の偏倚率を算出した¹⁹⁾．右方への偏倚は+，左方への偏倚を-で表した．rTMS施行前では左の線分ほど右方への偏倚率が大い傾向を認めた．経時的には，有意の改善を認めなかった．

4. 視覚的探索課題—反応時間（図5）

健常者53人の反応時間（平均±SD）は 0.24 ± 0.06 秒で，左右差は特になく，年齢が高いほど延長傾向がみられたが，有意差は認めない¹⁸⁾．22例の反応時間（平均）は，左視野から右視野へ時間勾配を認め，左視野では右視野に比して有意の延長を認めた（ $p < 0.0001$ ，paired t test）．また，正常と予想された右視野でも反応時間の延長を認めた．左視野と右視野の反応時間（平均）の経時的変化では，左視野ではrTMS施行2週間後（ $p < 0.01$ ）と終了2週間後（ $p < 0.05$ ）で有意の短縮を認めた．一方，右視野でも反応時間は次第に短縮傾向がみられ，終了2週間後で有意の短縮を認め

表 1 22 例の臨床像と左短母指外転筋の運動誘発電位 (MEP) 所見

	年齢/性	病型/ 病変の分布	発症～ rTMS 開始	手指麻痺 BRS	半側感覚 低下	視野障害	病態失認	移動動作	左手の MEP 所見
症例 1	68 歳/女	右 ACA ～ MCA 前部	172 日	II	著明	－	－	W/C 介助	NE
症例 2	68 歳/男	右 MCA 後部	123 日	IV	著明	左下 四分盲	－	W/C 自立	8.7 ms/ 0.05 mV
症例 3	67 歳/男	右 MCA 全域	220 日	II	著明	左下 四分盲	＋	W/C 介助	NE
症例 4	76 歳/男	右被殻出血	112 日	II	著明	－	－	W/C 介助	NE
症例 5	73 歳/男	右中心溝付近	128 日	II	軽度	－	－	W/C 自立	18.3 ms/ 0.01 mV
症例 6	75 歳/女	右 ACA ～ MCA 前部	70 日	I	著明	－	＋	W/C 介助	NE
症例 7	78 歳/男	右 MCA 前部	220 日	III	中等度	－	－	W/C 介助	12.3 mV/ 0.29 mV
症例 8	57 歳/男	右 MCA 前部	129 日	II	著明	－	－	W/C 介助	NE
症例 9	78 歳/男	右 MCA 全域	90 日	II	著明	左同名 半盲	＋	W/C 介助	NE
症例 10	63 歳/男	右被殻出血	113 日	II	著明	－	－	W/C 監視	11.8 ms/ 0.096 mV
症例 11	55 歳/男	右 MCA 全域	192 日	I	著明	左同名 半盲	＋	W/C 介助	NE
症例 12	65 歳/男	右頭頂葉	116 日	IV	軽度	－	－	W/C 介助	8.7 ms/ 0.39 mV
症例 13	53 歳/男	右 MCA 前部	97 日	II	中等度	－	－	W/C 自立	NE
症例 14	58 歳/女	右基底核～視床出血	200 日	II	著明	－	－	W/C 介助	NE
症例 15	68 歳/男	右 MCA 後部	80 日	I	著明	左下 四分盲	＋	W/C 介助	NE
症例 16	53 歳/男	右 MCA 皮質下	82 日	VI	軽度	－	－	独歩	8.77 ms/ 0.045 mV
症例 17	64 歳/男	右 PCA	75 日	VI	－	左同名 半盲	－	独歩	9.32 ms/ 0.44 mV
症例 18	74 歳/女	右 MCA 全域	104 日	I	著明	左同名 半盲	＋	W/C 介助	NE
症例 19	66 歳/女	右 MCA 前部	95 日	I	著明	－	－	W/C 介助	10.7 ms/ 0.03 mV
症例 20	64 歳/男	右 MCA 全域	164 日	I	中等度	－	－	W/C 介助	NE
症例 21	71 歳/女	右 MCA ～ PCA	169 日	I	軽度	左同名 半盲	－	W/C 介助	NE
症例 22	47 歳/男	右 MCA 後部	72 日	II	中等度	左同名 半盲	－	W/C 監視	NE

ACA：前大脳動脈，MCA：中大脳動脈，PCA：後大脳動脈，BRS：Brunnstrom stage，W/C：車椅子，MEP：motor evoked potential（運動誘発電位），NE：導出不能

た ($p<0.02$)。

また、視野全体における 22 例の反応時間（平均）の経時的変化でも、rTMS 施行前が 1.49 秒で、施行 2 週後 1.27 秒 ($p<0.02$)、終了 2 週後 1.27 秒 ($p<0.02$) と有意の短縮を認めた。

5. Xe-CT (cold 法) による rTMS 前後の局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) の変化 (図 6)

rTMS 施行前の 22 例の各部位別の rCBF は、右側優位に両側大脳半球で低下を認め、特に中大脳動脈領

図3 22例のBITの線分抹消, 文字抹消, 星印抹消および模写試験の経時的変化。

rTMS 1週後から2週後にかけて改善傾向を認め, 特に文字抹消試験ではrTMS終了2週後, また模写試験では施行2週後と終了2週後において有意の改善を認めた ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$) (Bonferroni/Dunn 試験により rTMS 施行前, rTMS 施行1週後, 2週後および終了2週後の4群間で検証を行った。以下の Bonferroni/Dunn 試験も同様)。

図4 22例のBITの線分二等分試験の経時的変化
左, 中, 右の3本の線分の二等分点の偏倚率を算出した¹⁹⁾。右方への偏倚を+, 左方への偏倚を-で表した。rTMS 施行前では左の線分ほど右方への偏倚が大きい傾向を認めた。rTMS 施行後は有意の改善を認めなかった (Bonferroni/Dunn 試験)。

図5 22例の視覚的探索課題—反応時間 (平均) の経時的変化

左視野から右視野へ明瞭な時間勾配を認め, 左視野では右視野に比して有意の延長を認めた ($p < 0.0001$, paired t test)。また, 正常と予想された右視野でも反応時間の延長を認めた。平均反応時間は, 左視野ではrTMS 施行2週後 ($p < 0.01$) と終了2週後 ($p < 0.05$) で有意の短縮を認めた。右視野でもrTMS 終了2週後で有意の短縮を認めた ($p < 0.02$) (Bonferroni/Dunn 試験)。

域や視床, 基底核などで左右差が著明であった。小脳半球では, 左側で低下が著明であった。rTMS 施行2週後の変化では, どの部位でもrCBFの増加傾向を認めたが, 小脳半球以外では有意差はなかった。小脳半球では, 右側で有意の増加を認め ($p < 0.05$), 左側でも増加傾向を認めたが有意差はなかった ($p = 0.0715$)。

なお, 今回の検討では, 22例全例においててんかん発作や頭痛, 脳波異常などの有害事象はみられなかった。また, 4週間の短期間の間では, ADLには明らかな変化は認めなかった。

図6 Xe-CT (cold法) による rTMS 前後の局所脳血流量 (rCBF) の変化
22 例の各部位別の rCBF は、rTMS 施行前では右側優位に両側大脳半球で低下を認めた (特に中大脳動脈領域、視床、基底核で左右差が著明)。小脳半球では、左側で低下を認めた (crossed cerebellar diaschisis)。rTMS 施行 2 週後では、大脳半球ではどの部位でも増加傾向を認めたが有意差はなかった。小脳半球では、右側で有意の増加を認め (* $p < 0.05$, paired t test)、左側も有意ではないが増加傾向を認めた ($p = 0.0715$)。

症例呈示

1. 症例 6: 75 歳、女性、心原性塞栓症による右内頸動脈閉塞症。

画像所見では、右大脳半球の前大脳動脈～中大脳動脈領域に広範な梗塞巣を認めた。神経学的には、重度の左片麻痺 (BRS 左上腕 II, 左手指 I)、左半側感覚低下、左 USN, 病態失認などを認め、移動は車椅子全介助で、ADL も全介助レベルであった。rTMS 開始までのリハは PT, OT を中心に 63 日間行われていた。左 APB からの MEP は導出不能であった。

rTMS は発症 70 日後から左 P5 に 0.9MT (50%) の刺激強度で、隔日で計 7 セッション施行した。図 7 に示すように、rTMS 施行 2 週後から文字抹消や図形模写、視覚的探索課題反応時間などで改善を認め、施行 2 週後の Xe-CT では左中大脳動脈領域や両側視床、両側小脳半球などで rCBF の増加を認めた。rTMS の効果は終了 2 週後も持続していた。

2. 症例 22: 47 歳、男性、脳梗塞。

画像所見では、右中大脳動脈領域の後部に梗塞巣を認めた。神経学的には、重度の左片麻痺 (左上腕, 左手指とも BRS II)、左半側感覚低下、左同名半盲、左 USN などを認め、車椅子移動 (移乗監視) で、ADL

は一部介助レベルであった。rTMS 開始までのリハは、PT, OT を中心に 65 日間施行されていた。左 APB からの MEP は導出不能であった。

rTMS は発症 72 日後に開始した。左 P5 に 0.9 MT (65%) の刺激強度で、隔日で計 7 セッションの rTMS を、4 週間の間隔において、計 2 クール施行した。施行 1 週後～2 週後で文字抹消や星印抹消試験、模写試験で改善を認め、rTMS 終了 2 週後では文字抹消のみ軽度増悪し、2 クール目の rTMS 再開によりこれは再び改善し、終了 4 週後には星印抹消を除き再度増悪を認めた (図 8)。

考 察

今回の USN を呈した右大脳半球血管障害 22 例に対する健側 (左側) 半球の頭頂後部 (P5) への 1 Hz の低頻度 rTMS の効果の検討結果は、次のようにまとめることができる。

1) BIT の抹消試験 (特に文字抹消試験) や模写試験、視覚的探索課題反応時間は、施行 1 週後～2 週後から有意の改善を認め、その効果は rTMS 終了 2 週後も持続していた。

2) Xe-CT (cold 法) による rCBF の検討では、rTMS 施行前は右側優位に両側大脳半球の rCBF の低下を認

rTMS 施行前

rTMS 施行2週後

いえぬをよつらよれたへろにりつねはたひつれちえいえぬをよつらよれろ
ろにりえらうねなつへりえいへつなわつるえかたえろにりえらうねなつ
よたねむひなれえろにりれなねぬるへわつへえよたよたねむひなれえ
ちわれなのなつぬろえにかつちをえにわれそへおひちわれなのなつぬろえ
りかえろちつにえぬよつねむわえつへちたねえりはろつりかえろちつにえぬ

正答率

8/40

(元) (つ)

いえぬをよつらよれたえへろにりつねはたひつれちえいえぬをよつらよれろ
ろにりえらうねなつへりえいへつなわつるえかたえろにりえらうねなつ
よたねむひなれえろにりれなねぬるへわつへえよたよたねむひなれえ
ちわれなのなつぬろえにかつちをえにわれそへおひちわれなのなつぬろえ
りかえろちつにえぬよつねむわえつへちたねえりはろつりかえろちつにえぬ

正答率

29/40

(元) (つ)

頭部CT

図7 症例6 (75歳, 女性, 心原性脳塞栓症による右内頸動脈閉塞症)

rTMS 施行2週後では, 文字抹消や図形模写試験で改善を認めた. Xe-CTによるrCBFも左中大脳動脈領域 (22.7 → 27.1 ml/min/100 g) や両側視床 (右 22.9 → 28.5 ml/min/100 g, 左 33.5 → 38.5 ml/min/100 g), 両側小脳半球 (右 24.6 → 26.1 ml/min/100 g, 左 18.3 → 23.4 ml/min/100 g) と改善を認めた. この効果はrTMS終了2週後も持続した.

図8 症例22 (47歳, 男性, 右中大脳動脈領域後部の脳梗塞)

rTMSを2クール施行. BITの文字抹消や星印抹消, 図形模写試験でrTMS施行で改善, 施行の中止で再び増悪を認め, rTMSは有効と考えられた.

めた (特に, 中大脳動脈領域や視床, 基底核で左右差が著明であった). rTMS施行後では, 両側大脳半球ともrCBFの軽度の増加を認めたが有意差はなく, 小脳半球では右側で有意の増加を認め ($p < 0.05$), 左側でも有意ではないが増加傾向を認めた ($p = 0.0715$).

3) 2クールのrTMSを施行し比較的長く経過を観察できた症例22では, rTMS施行時にBITの改善を認め, rTMSの中止後再び増悪を認めた.

以上のような結果や, 慢性期における短期間での効果からみても, 健側半球の頭頂後部への1 Hz低頻度rTMSはUSNに対して有効と考えられた.

また, 前回¹¹⁾と同様に今回も, 抹消試験などの視覚探索課題と線分二等分試験で効果に乖離を認めた点は, 視野欠損の影響のほか, 両者の脳内処理機構が異なること, すなわち線分二等分では右頭頂葉後部, 視覚探索課題では右上側頭回が主として関与している

表 2 半側空間無視 (USN) に対する rTMS の文献報告

	患 者	刺激強度	刺激頻度/刺激回数	刺激セッション数	刺激部位	結 果
Oliveri ら (2001)	CVA 7 例 (Rt5 : Lt2)	MT 115%	25 Hz/10 発	1 session	P5/P6 (健側)	有効
Brighina ら (2003)	CVA 3 例 (Rt)	MT 90%	1 Hz/900 発	7 sessions (隔日)	P5 (健側)	有効 (終了 2 週後も持続)
井上 (2005)	CVA 8 例 (Rt)	MT 90%	1 Hz/500 発	7 sessions (隔日)	P5 (健側)	有効 (終了 2 週後も持続)
Shindo ら (2006)	CVA 2 例 (Rt)	MT 95%	0.9 Hz/900 発	6 sessions (隔日)	P5 (健側)	有効 (終了 6 週後も持続)
本報告 (2007)	CVA 22 例 (Rt)	MT 90%	1 Hz/500 発	7 sessions (隔日)	P5 (健側)	有効 (終了 2 週後も持続)

CVA : cerebrovascular accidents, Rt : 右大脳半球, Lt : 左大脳半球, MT : motor threshold

ことが一つの可能性として考えられる²⁰⁾。また、視覚探索反応時間に明瞭な勾配を認め、左側から右側への注意の勾配の存在を示唆している。さらに、右視野でも反応時間の延長を認めた点は、USN では一見正常と思われる右視野でも注意障害が存在することを示しているものと思われる²¹⁾。

USN に対する rTMS については現在までに表 2 に示すような報告がある⁸⁻¹¹⁾。今回の研究では、脳内出血例も含めて前回の報告¹¹⁾よりもさらに症例数を増やして検討したが、結果は同様に有効と考えられた。このような rTMS の効果の説明として、一側（多くは右側）の大脳半球障害により、transcallosal inhibition によって相互に拮抗しあって均衡していた両側半球に不均衡が生じ、健側（多くは左側）の大脳半球が脱抑制状態となって相対的に過活動状態となり、病変と同側（多くは右側）へ注意の偏倚が生じて USN が出現する。このような不均衡状態が、健側半球への低頻度 rTMS による抑制効果によって是正されて、USN が改善したものと推測されている⁸⁻¹⁰⁾。著者らも低頻度 rTMS の効果として同様の機序を考えている。このように健側半球への低頻度 rTMS が USN を改善したという点は、視空間認知機能や注意機能が慢性期においても潜在的に残存していることを示唆しており²²⁾、これらの機能に関与する脳内機構が対側の健側半球から過剰な抑制を受けて“一時的に休止”状態になっているとも言える。おそらく、視空間認知や注意に関わる神経機構が完全には破壊されずに残存していることが予想され、もしこの神経機構の障害が重度な場合には rTMS を施行しても回復は難しいものと考えられ、患者による rTMS の効果の差異が生じるとと思われる。このように慢性期においても健側大脳半球を低頻度

rTMS で抑制することにより USN の改善を認めた点は、脳障害の回復過程や脳の可塑性 (plasticity)、リハビリ療法の点からは非常に重要と思われる。

これと類似した病態としては、臨床的には Vuilleumier ら²³⁾が、右頭頂葉後部 (Brodmann 39 野、角回) の梗塞で著明な左 USN を呈し、その後に左前頭葉 (Brodmann 8 野) の梗塞の再発によりこの左 USN が急速に消失した 74 歳男性例を報告している。また、実験的に、Payne ら²⁴⁾はネコで視空間認知に重要な右頭頂葉後下部を破壊して USN を作製し、対側半球のそれと相同する部位を cooling により機能を抑制したところ、USN が消失したことを報告している。このように、一側半球のある部位の病変により失われていた障害が、対側半球の相同部位の障害により逆に機能が改善あるいは回復する現象は paradoxical functional facilitation (PFF) と呼ばれている²⁵⁾。両側大脳半球は、通常脳梁を介する transcallosal inhibition により相互に抑制、拮抗しあって左右均衡した状態 (interhemispheric rivalry) にある。一側大脳半球が障害されると対側半球への抑制が低下して、対側半球の機能は増大し、それにより健側半球から病側半球への抑制が益々増大することになり、結果的に左右大脳半球間の機能に大きな不均衡が生じる。PFF は、相対的に増大した健側半球に障害が生じると、そこからの対側の病側半球への抑制がとれ、不均衡状態が改善することで説明される。このような PFF 現象は、Sprague²⁶⁾がネコの右後頭側頭葉切除で生じた左視野欠損が左上丘の破壊や両側の上丘を結ぶ交通線維の切断で改善したこと (Sprague effect) を報告したのが最初であり、USN をはじめ言語障害や記憶障害など様々の神経症状の発現に関与していることが推測されている²⁵⁾。USN の発

現については、Kinsbourne²⁷⁾ は opponent processor model を提唱して左右大脳半球の不均衡が重要としている。今回の報告では視覚探索時間が右視野でも延長していた点は opponent processor model では説明しにくい点もあるが、健側半球への低頻度 rTMS が USN に有効であった点は、Kinsbourne の仮説と一致するものと思われる。最近では、運動性失語²⁸⁾ や片麻痺²⁹⁾ などの神経障害にも rTMS 治療が有効とする報告もされている。この点は、rTMS の今後のリハビリ治療への応用に期待を抱かせるものであり、また神経障害の病態や回復機序を考える上でも注目される。

本研究で用いた rTMS 刺激条件は、刺激回数や強度などの点で Brighina ら⁹⁾ や、Shindo ら¹⁰⁾ と若干の違いはあるが、刺激部位や刺激セッション数などはほぼ同様であり、いずれの報告でも rTMS 終了後 2 週～6 週間と長く効果が持続した点は注目される。rTMS の効果が持続する機序については、long-term depression (LTD) などのシナプス効率の変化や介在ニューロンを介した神経細胞の興奮性の変化などが推測されているが、まだ明らかでない点がある。Naeser ら²⁸⁾ は発症後 5～11 年の運動性失語症 4 例でも、10 セッションの低頻度 rTMS により、刺激終了 2～8 カ月後もその効果が持続したと報告している。1 セッションのみの rTMS では刺激終了後の効果持続時間は、せいぜい数分～数十分くらいとする報告が多いが⁶⁾、それに比して本報告や Brighina ら⁹⁾、Shindo ら¹⁰⁾、Naeser ら²⁸⁾ の報告ではかなり長く持続している。運動野では rTMS の刺激が長いほどその効果が長く持続するという報告もあり³⁰⁾、刺激のセッション数や刺激時間の合計の長さが off-line effect の延長に影響した可能性も推測される。この点は、rTMS のリハビリへの応用の点からも重要であり、今後の解明すべき課題と思われる。

つぎに、本研究では Xe-CT により rTMS 前後における局所脳血流量 (rCBF) について検討を行った。rTMS 施行前では右側優位に両側大脳半球の rCBF の低下を認め、小脳では左側で低下がより著明であったが、これは crossed cerebellar diaschisis (CCD) によるものと考えられた。rTMS 施行後では両側大脳半球とも rCBF の増加傾向を認めたが有意ではなく、小脳 (特に右側) で rCBF の有意の増加を認めた点が特徴的であった。この点は、大脳半球では有意の rCBF の変化がないことから、CCD では説明しにくい。USN やその回復過程における rCBF について検討した報告

は比較的少ない¹²⁻¹⁶⁾。これらの報告をまとめると、検査時期により違いがあるが、急性期では rCBF は右側 (病側) 優位に両側大脳半球で低下し、回復期では両側大脳半球の血流量が増加し、局所的には一定したものではなく、右頭頂葉、右上側頭回、前頭葉などにおける rCBF の増加が報告されている。USN の回復過程で小脳の rCBF の増加を認めたのは本報告が初めてであり、小脳と USN との関係が示唆され注目される。Schmahmann ら³¹⁾ が cerebellar cognitive affective syndrome として報告しているように、小脳は運動機能のみでなく、記憶 (working memory) や遂行、視空間認知や注意、言語などの認知機能にも深く関与している。視空間認知障害と小脳の関係については、Fink ら³²⁾ は functional MRI (fMRI) により線分二等分試験では左小脳半球が活性化されること、また Allen ら³³⁾ は小脳が運動機能とは無関係に注意機能に関与していること、Silveri ら³⁴⁾ は右小脳半球出血で右 USN を呈した症例を報告している。さらに Molinari ら³⁵⁾ は、13 例の小脳障害患者を調べ、二次元や三次元などの視空間認知に異常を認め、小脳は視空間認知に深く関与していると述べている。小脳は解剖学的に空間認知に重要な頭頂葉や前頭葉と密接な線維連絡があることから、この点は説明可能と思われる。また最近、運動系³⁶⁾ のみならず認知機能³⁷⁾ の回復過程においても、小脳は大脳と連関して重要な役割を果たしていることが分かってきた。以上のような点や今回の結果から、USN の回復には小脳が、大脳 (特に頭頂葉下部、前頭葉、上側頭回) や大脳白質などで構成される視空間認知に関係する脳内機構³⁾ と共に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。この点は、Corbetta ら³⁸⁾ が、USN の回復には限局した病変部位のみでなく、これと機能的に関連した神経機構全体の再活性化やバランス障害の回復が重要としていることとも繋がるものと考ええる。

最後に、本研究ではいくつかの問題点や課題が残る。一つは、低頻度 rTMS により刺激した健側左大脳半球の rCBF の増加を認めた点である。一般に、高頻度 rTMS では刺激部の脳血流量は増加し、低頻度 rTMS では低下するとされている³⁹⁾。しかし、必ずしもこれに一致しない報告もある⁴⁰⁾。これには、rTMS では脳のどの神経構造が刺激されているのかまだ不明な点があることも関係していると思われる。また、今回 rCBF の関心領域を広くとっており、必ずしも刺激部位に限

局した rCBF を反映していない可能性も考えられる。もう一つは、Sham 刺激群との比較検討がなく、randomized control study でない点である。この点は、至適刺激条件（刺激回数や強度、刺激期間、刺激部位など）の決定とともに今後の重要な課題と考える。

稿を終えるにあたり、本研究では都築暢之前院長には絶えず励ましとご助言を賜った。また、当院の諸先生や早川俊秀副部長をはじめとした総合リハビリ作業療法の皆さん、放射線科岩井正英技師などからは多大のご援助を賜った。ここに深く感謝の意を表します。

文 献

- Heilman KM, Watson RT, Valenstein E : Neglect and related disorders. *in* Clinical Neuropsychology (ed by Heilman KM, Valenstein E). 4th Ed, Oxford University Press, New York, 2003 ; pp 296-346
- Buxbaum LJ, Ferraro MK, Veramonti T, Farnè A, Whyte J, Ladavas E, Frassinetti F, Coslett HB : Hemispatial neglect : subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology* 2004 ; **62** : 749-756
- Hillis AE : Neurobiology of unilateral spatial neglect. *Neuroscientist* 2006 ; **12** : 153-163
- Farnè A, Buxbaum LJ, Ferraro M, Frassinetti F, Whyte J, Veramonti T, Angeli V, Coslett HB, Ladavas E : Patterns of spontaneous recovery of neglect and associated disorders in acute right brain-damaged patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; **75** : 1401-1410
- Bowen A, Lincoln NB, Dewey ME : Spatial neglect : is rehabilitation effective? *Stroke* 2002 ; **33** : 2728-2729
- Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A : Studies in cognition : the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci* 2003 ; **15** : 948-960
- Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A : Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. *Nat Neurosci* 2001 ; **4** : 953-957
- Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D : rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 2001 ; **57** : 1338-1340
- Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, Fierro B : 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect. *Neurosci Lett* 2003 ; **336** : 131-133
- Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S : Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med* 2006 ; **38** : 65-67
- 井上雄吉 : 半側空間無視に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の試み. *神経治療学* 2005 ; **22** : 645-653
- Perrani D, Vallar G, Paulesu E, Alberoni M, Fazio F : Left and hemisphere contribution to recovery from neglect after right hemisphere damage : an [^{18}F] FDG PET study of two cases. *Neuropsychologia* 1993 ; **31** : 115-125
- Pizzamiglio L, Perani D, Cappa SF, Vallar G, Paolucci S, Grassi F, Paulesu E, Fazio F : Recovery of neglect after right hemispheric damage : H_2^{15}O positron emission tomographic activation study. *Arch Neurol* 1998 ; **55** : 561-568
- Leibovitch FS, Black SE, Caldwell CB, Ebert PL, Ehrlich LE, Szalai JP : Brain-behavior correlations in hemispatial neglect using CT and SPECT. *Neurology* 1998 ; **50** : 901-908
- 長田 乾 : 脳循環代謝からみた半側空間無視の病態. *リハビリテーション医学* 1996 ; **33** : 532-534
- 加藤陽久, 長田 乾, 斉藤博彦, 佐藤美佳, 佐藤雄一, 赫寛雄, 内海裕也 : 半側空間無視の回復前後における脳循環代謝病態の推移. *認知神経科学* 2005 ; **7** : 80-84
- BIT 日本版作製委員会 (代表 石合純夫) : BIT 行動性無視検査 日本版. 新興医学出版社, 東京, 1999
- 早川俊秀, 伊藤英一, 砂原伸行, 松下恵美子, 高田尚美, 川邑幸枝 : パソコンを利用した視覚的探索課題反応時間評価システム—片マヒ患者の臨床適用から—。作業療法 1987 ; **6** : 172 (抄)
- 中野直美, 石合純夫, 小山康正, 関 啓子, 平林 一, 稲木康一郎 : 左半側空間無視患者の線分二等分試験結果に与えるフレームと線分配置の影響. *神経心理学* 2002 ; **18** : 200-207
- Ellison A, Schindler I, Pattison LL, Milner AD : An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS. *Brain* 2004 ; **127** : 2307-2315
- Bartolomeo P, Chokron S : Left unilateral neglect or right hyperattention? *Neurology* 1999 ; **53** : 2023-2027
- Robertson IH : Cognitive rehabilitation : attention and neglect. *Trends Cogn Sci* 1999 ; **3** : 386-392
- Vuilleumier P, Hester D, Assal G, Regli F : Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes. *Neurology* 1996 ; **19** : 184-189
- Payne BR, Rushmore RJ : Animal models of cerebral neglect and its cancellation. *Neuroscientist* 2003 ; **9** : 446-454
- Kapur N : Paradoxical functional facilitation in brain-behavioural research : a critical review. *Brain* 1996 ; **119** : 1775-1790
- Sprague JM : Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 1966 ; **153** : 1544-1547
- Kinsbourne M : A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Trans Am Neurol Assoc* 1970 ; **95** : 143-146
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A : Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area ; an open-protocol study. *Brain Lang* 2005 ;

- 93 : 95–105
- 29) Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC : Arm function after stroke : neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006 ; **117** : 1641–1659
 - 30) Touge T, Gerschlagel W, Brown P, Rothwell JC : Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 2001 ; **112** : 2138–2145
 - 31) Schmahmann JD, Sherman JC : The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998 ; **121** : 561–579
 - 32) Fink GR, Marshall JC, Shah NJ, Weiss PH, Halligan PW, Grosse-Ruyken M, Ziemons K, Zilles K, Freund H-J : Line bisection judgements implicate right parietal cortex and cerebellum as assessed by fMRI. *Neurology* 2000 ; **54** : 1324–1331
 - 33) Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E : Attention activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997 ; **272** : 1940–1943
 - 34) Silveri MC, Misciagna S, Terrezza G : Right side neglect in right cerebellar lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; **71** : 114–117
 - 35) Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio MG : Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; **75** : 235–240
 - 36) Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A : Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002 ; **125** : 1544–1557
 - 37) Molinari M, Filippini V, Leggio MG : Neuronal plasticity of interrelated cerebellar and cortical networks. *Neuroscience* 2002 ; **111** : 863–870
 - 38) Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A : Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci* 2005 ; **8** : 1603–1610
 - 39) Paus T, Jech R, Thompson J, Comeau R, Peters T, Evans A : Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography : a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997 ; **17** : 3178–3184
 - 40) George MS, Lisanby SH, Sackeim HA : Transcranial magnetic stimulation : applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; **56** : 300–311