

平成10年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書  
高齢神経疾患のリハビリテーションによる機能回復機序に関する研究

主任研究者

宮井一郎（国立療養所刀根山病院神経内科医師）

分担研究者

鈴木恒彦（ポバース記念病院院長）

久保田 競（日本福祉大学情報社会科学部教授）

中山博文（国立大阪病院総合内科医長）

総括研究報告書

高齢神経疾患のリハビリテーションによる機能回復機序に関する研究

分担研究報告書

脳梗塞における運動前野病変とリハビリテーション効果との関連

脳卒中による片麻痺患者の functional MRI 所見

CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー

前頭葉損傷患者における行動異常について

脳卒中患者機能予後の縦断的追跡に関する研究

## 高齢神経疾患のリハビリテーションによる 機能回復機序に関する研究

主任研究者 宮井一郎 国立療養所刀根山病院神経内科医師

研究要旨 中大脳動脈領域のびまん性脳梗塞において運動前野病変のリハビリテーション効果への影響を検討した。運動前野病変を有する場合、歩行、移乗などの運動機能予後が不良であり下肢近位筋力低下との関連が示唆された。また、脳卒中において麻痺の程度、病変部位と functional MRI 所見の関連を検討した。麻痺の程度、病変部位により手指運動により賦活される大脳皮質部位が異なり、手指麻痺の程度が強い程、病変側の運動感覚野以外に広範囲に賦活が及ぶ傾向があった。前頭前野機能評価のコンピューター制御システムを用いて CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー障害の特性について検討した。この結果、前頭連合野機能の障害では反応時間、運動時間の両方とも延長が見られ、試行毎の偏差値の幅が大きく、正答率も低下する傾向が見られた。また、両側前頭極損傷があり、神経学的な異常や知能検査で測定できる高次脳機能の異常がないにも関わらず、重度の行動異常を呈した症例を報告した。発症後 3 年で行動異常の改善と新しい行動の学習がみられたが、患者の臨床的な改善と前頭前野機能の温存との関連が示唆された。以上のような神経科学的な評価を用いて、機能障害度に応じた最適なりハビリテーション環境設定を解析する縦断的研究を行う際に生じ得るバイアスについても検討した。

### 分担研究者

鈴木恒彦 ポバース記念病院院長  
久保田競 日本福祉大学情報社会科学部教授  
京都大学霊長類研究所名誉教授  
中山博文 国立大阪病院総合内科医長

### A. 研究目的

平成 9 年度厚生科学研究費補助金事業「脳卒中及び神経変性疾患に対するリハビリテーションの効果とその作用機序に関する研究」の成果として、1. 慢性期脳卒中でも開始時期や disability の程度に関わらず、リハビリテーション（以下、リハ）が機能改善に有効であること、2. 慢性期脳卒中の機能回復には残存錐体路の関与は小さいこと、3. 脳卒中後うつ状態の治療にはセロトニン作動性抗うつ剤の方が機能予後、副作用の観点から望ましいことを明らかにし、4. 前頭前野

機能としての空間位置の working memory と視覚的注意シフトを解析する、コンピュータ制御のタッチスクリーンを用いたテストシステムを開発した。本年度はその成果をふまえて、脳卒中や神経変性疾患患者で、病変部位、麻痺肢の運動による functional MRI (fMRI) 所見、前頭葉機能とリハによる機能回復との関連を検討することにより、機能回復機序を解析することを目的とした。すなわち、

1. 運動と発現と調節に深く関わる運動前野 (PMC, Brodmann 6) 病変とリハ機能予後との関連の検討。（宮井）
2. 片麻痺の程度、病変部位と麻痺肢の運動時の fMRI 所見の関連の検討。（宮井）
3. 前頭連合野機能障害のうち、日常生活動作能力 (ADL) の中で、動作の手順や効率的

行動部分に大きく影響する空間位置のワーキングメモリーの脳の機能的局在性と情報処理過程の観点からの検討。(鈴木)

4. 前頭葉損傷例の症状の改善と前頭葉機能の関連の検討。(久保田)
5. 以上のような神経科学的な評価を用いて脳卒中中リハの disability, impairment に応じた環境設定を解析する縦断的研究を行う際に生じ得るバイアスの検討。(中山)

を行った。

## B. 研究方法

1. 中大脳動脈領域の初回脳梗塞 31 例を、基底核と PMC を含む脳梗塞(PMC+)12 例と基底核と PMC 以外的大脑皮質を含む脳梗塞(PMC-)19 例の 2 群に分けてリハ予後を比較した。
2. 脳卒中による片麻痺患者 5 例とコントロールとして健常者 5 例(全例右利き)で fMRI を島津製 1.0 tesla 超伝導装置を用いて、flow compensation による gradient echo 法で撮像した。タスクは麻痺側手指の把握運動を用いた。
3. CT、MR 画像上前頭連合野に病変を有し、非麻痺側の上肢の運動機能には障害が認められない発症後 5 ヶ月以上の脳卒中による片麻痺患者 14 例と健常者 27 名で、コンピューター制御の下で行う、タッチスクリーン上の視覚刺激表示を用いた遅延反応-DR テストと、その準備操作としてのプレテスト-MG テストを行った。
4. 頭部外傷により両側前頭葉吻側に病変を生じ、神経学的所見や一般的な知能検査が正常であったにもかかわらず、持続性の社会的行為の障害を呈した 20 才右利き男性での、症状の改善と前頭葉機能の関連の検討した。
5. 脳卒中地域研究 The Copenhagen Stroke Study のデータベース(人口 24 万人の地域で 1991 年 9 月から 25 ヶ月間に発症した急性脳卒中患者、連続 1197 名を対象とした予後調査)を用いて、入院期間別に重症度別患者構成の変化を、入院時の Scandinavian Stroke Scale (SSS)スコ

アによって、最重症(SSS 0-14)、重症(SSS 15-29)、中等症(SSS 30-44)、軽症(SSS 45-58)に分け、入院患者に占める、最重症、重症、中等症、軽症患者の比率を入院期間別に調べた。

## C. 研究結果

1. Disability (Functional Independence Measure)は、歩行、階段、移乗動作の改善が PMC-の方が PMC+より有意に良好であった。(Wilcoxon's ranked sum test,  $p < 0.05$ )  
Impairment (Stroke Impairment Assessment Set)は、上肢には差はなかったが、下肢の近位筋麻痺の改善が PMC-の方が有意に良好であった。(  $p < 0.05$  )
2. 麻痺が軽度(手指 SIAS4)の右内包梗塞 2 例では病変側運動感覚野、非病変側運動野と帯状回の賦活、中等度(手指 SIAS 2)の右放線冠梗塞 1 例、高度(手指 SIAS 1A)の右被殻出血 1 例と左皮質出血 1 例では病変側運動感覚野、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、補足運動野、帯状回と広範に賦活が認められた。麻痺の程度、病変部位により手指運動により賦活される大脳皮質部位が異なり、手指麻痺の程度が強い程、広範囲に賦活が及ぶ傾向があった。
3. 健常者群は MG テスト、DR テストとも正答率 100%、試行毎の偏差値は小さかった。全反応時間(反応時間+運動時間)は 700~1200 msec、平均反応時間は 300msec、平均運動時間は 500 msec で 60 才以上でやや延長傾向が見られた。脳卒中患者では、個々の症例により正答率 15%~100%までばらつき、正答率の低い例では平均反応時間、運動時間も遅い傾向があり、試行毎の偏差値も大きかった。全反応時間は 900~2500 msec と健常者群より動作遂行が常に遅かった。平均反応時間は 300~1750 msec、平均運動時間 500~1300 msec と個人差が著明であり、試行毎の偏差値も大きかった。また患者群では二つの行動戦略、すなわち全動作の手順を完全に納得してから動作開始に至るパターンと始めの動

作手順の理解の途中から動作を開始し、その後は修正しつつ運動の実行を続けるパターンが存在することが示唆された。

4. 患者は食事以外、会話や歩行を自発的に開始することはなく、更衣や目玉焼きを作る際の系列動作が困難であった。見当識は保たれ、病歴を述べることができたが、事故（高校）時から中学時までの逆行性健忘を認めた。頭部 MRI では両側前頭葉の広範な低吸収域（Brodmann9, 11 野吻側部及び 10 野の一部）と側脳室拡大を認めた。記銘力と失語症検査は正常、WAIS は total/verbal/performance=108/124/82、Wisconsin Card Sorting Test はカテゴリ一数 5、誤謬数 0、保続による誤謬数 3 であった。前述の前頭前野機能検査は、MG 課題では正答率 100%、反応時間/運動時間 = 389±112/472±73 msec と正常範囲で、DR 課題では、正答率 100%で、500±166/631±73 と運動時間に遅延があるものの、反応時間は正常で前頭前野機能の一部は保たれていた。作業療法開始後、約 2 週間で、患者の日常行為は改善し、自発的に勉強するようになり、木のブロックから筆箱を作る課題を 6 ヶ月で完了した。3 週間でキーボードのブラインドタッチを修得するなど、新しい行為の学習が可能になった。

5. 平均入院期間は 37(SD41) 日で、入院中の死亡率は 21%であった。入院期間により重症度別構成比率は異なり、入院時 4 割を占めた軽症は徐々に比率が低下して入院 3 週後には 3 割、12 週後には約 14%まで低下した。中等症は入院時 1/4、入院 3 週後までには 1/3 に増加し、その後この比率はほぼ一定であった。重症・最重症は入院時 1/3、その後徐々に比率は増加し、入院 3 週後には約 4 割、12 週後には 6 割弱に達した。

#### D. 考察

MRI で病変部位と機能予後の関係をみる間接的な方法、fMRI で麻痺肢運動時の脳の賦活部位をみるより直接的な方法、および日常生活動作能力 (ADL) の中で、動作の手順や効率的行動部分

に大きく影響する空間位置のワーキングメモリーの評価を併用することは、ヒトの脳損傷後の機能回復の神経科学的な解明とリハビリテーション医療、とりわけ理学療法や作業療法の効果の詳細な客観的評価、治療法の工夫に寄与し、効率的なりへのゴール設定に利用可能である。すなわち運動前野病変例の mobility 予後の不良は、premotor reticulospinal route の damage による下肢近位筋力低下によることが示唆された。把握運動のタスクによる fMRI では麻痺の程度が強い例で手指麻痺の程度が強い程、病変側運動感覚野以外に、両側性に広範に賦活が及ぶ所見がみられ、より多くの代償機構が働いている可能性を示す。また、動作を遂行するより高次な機能である前頭前野機能の機能回復過程における重要性が明らかになった。このような多面的な客観的評価はリハにおける impairment と disability の改善の解離の問題とも関係する可能性があり、今後の縦断的な研究の成果が期待される。また、以上のような成果をふまえて、リハの最適な環境設定を多施設間で比較検討する場合の問題点として入院期間が長くなるにつれて、軽症が減少し、重症が増加するというバイアスが生じることに留意すべきである。

#### E. 結論

1. 基底核と運動前野病変を有する脳梗塞は、同サイズの基底核と運動前野以外の大脳皮質病変を有する脳梗塞より、歩行、階段、移乗動作の改善が不良であり、下肢の近位筋力の回復不良との関連が示唆された。
2. 脳卒中において麻痺側手指の把握運動時には麻痺の程度が強い程、病変側運動感覚野以外に、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、補足運動野、帯状回と広範に賦活が及ぶ傾向が fMRI により明らかになった。
3. CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー障害の特性について、コンピューター制御シ

ステムを用いて検討した。健常者群に比較して脳卒中の前頭連合野機能の障害では反応時間、運動時間の両方とも延長が見られ、試行毎の偏差値の幅が大きく、正答率も低下する傾向が見られた。

4. 両側前頭極損傷があり、神経学的な異常や、知能検査で測定できる高次脳機能に異常がないにも関わらず、重度の行動異常を呈した患者で、リハによるの臨床的な改善と前頭前野機能の温存との関連が示唆された。
5. 以上のようなMRI、fMRI、ワーキングメモリーの評価を併用することは、ヒトの脳損傷後の機能回復の神経科学的な解明とリハの効果の客観的評価、治療法の工夫に寄与する。ただし、それらについて多施設間での縦断的な比較検討をする場合、リハ病院においては、転院時期が遅くなればなるほど軽症患者の比率低下と重症・最重症患者の比率増加というバイアスが生じる。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Miyai I, Reding M. Stroke Recovery and Rehabilitation. In *Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management*. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, Eds. Blackwell Scientific Publications, 1998, 2043-2056.
2. Miyai I, Reding MJ. Antidepressant effects on recovery. Goldstein LB, eds, *Restorative neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke*, Futura Publishing Co., Inc., Armonk, 271-286, 1998.
3. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Further study of the MRI defined determinants of rehabilitation outcome in patients with stroke. *Neurology*, 50(supplement 4): A178, 1998.
4. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang K, Kubota K. Effect of Wallerian Degeneration of the pyramidal tract on rehabilitation outcome in pure motor hemiparesis. *J Neurol Rehabil*, 12(1): 14, 1998.
5. Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. *J Neurol Rehabil*, 12(1): 5-13, 1998.
6. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kajiura I. Functional outcome of multidisciplinary rehabilitation in chronic stroke. *J Neuro Rehab*, 12(3): 95-99, 1998
7. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology*, 51(6): 1613-1616, 1998.
8. 鈴木恒彦. 姿勢反射と運動障害. 総合リハ 1998;26(9):845-851.
9. 鈴木恒彦. 臨床症状とリハビリテーションの進め方: 成人の中枢神経麻痺. 越智隆弘, 梶浦一郎編. リハビリテーション外来. 160-165, 1998
10. 鈴木恒彦. 臨床症状とリハビリテーションの進め方: 小児の中枢神経麻痺. 越智隆弘, 梶浦一郎編. リハビリテーション外来. 153-159, 1998
11. 鈴木恒彦. 脳性麻痺の治療-整形外科的処置と運動療法-. 小児神経学の進歩. 第27集. 141-152, 1998.
12. 鈴木恒彦, 大川敦子, 梶浦一郎, 三上章允, 久保田競, 宮井一郎. 近年の脳科学の進歩から導かれる脳性麻痺療育の考え方. *リハ医学*, 36(2): 100-102, 1999
13. Nakamura, K., Kawashima, R., Nagumo, S., Ito, K., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Kubota, K., Fukuda, H., and Kojima, S. (1998) Neuroanatomical correlates of the assessment of facial attractiveness. *NeuroReport* 9(4): 753-757.
14. Hasegawa, R., Sawaguchi, T., and Kubota, K. (1998) Monkey prefrontal neuronal activity coding the forthcoming saccade in an oculomotor delayed matching-to-

- sample task. *J. Neurophysiol.* 79: 322-333.
15. Yoshino, K., Mikami, A., and Kubota, K. (1998) Neuronal activities in the ventral premotor cortex during a visually guided jaw movement in monkeys. *Neurosci. Res.* 30 (4): 321-332.
  16. Iwabuchi, A. and Kubota, K. (1998) Laminar organization of neuronal activities in area 8 of rhesus monkeys during a symmetrically reinforced visual GO/NO-GO task. *Int. J. Neurosci.* 94: 1-25.
  17. Li, B.-M. and Kubota, K. (1998) Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity to a visual discrimination task with GO and NO-GO performances in monkeys. *Neurosci. Res.* 31:83-95.
  18. 中山博文. 脳卒中 Q&A:脳卒中であつたらまづどうする? 毎日ライフ、1999;30:54-56.
  19. 中山博文. 海外における脳卒中患者支援組織の活動. 総合臨床、1998;47:338-341.
  20. 中山博文. 脳卒中患者の登録、追跡システム. 山口武典他編、脳卒中学、316-321、東京、医学書院、1998.
  21. 中山博文、後藤淑子、中村和代、他. 病院ボランティアの現状と医療に与える影響に関する研究. 健康文化、1998; 4: 114-120.
  22. 中山博文. 急速に普及しつつあるわが国の病院ボランティアの現状について. 病院、1998; 57: 377-378.
  23. Jeppesen LL, Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Tissue plasminogen activator is elevated in women with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7: 187-191.
  24. Jeppesen LL, Wilhelmse K, Nilesen LB, Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Nielsen JD, Olsen TS, Winther K. An insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with plasma levels but not with stroke risk in the elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7: 385-390.
- G. 知的所有権の取得状況  
特になし

## 脳梗塞における運動前野病変と リハビリテーション効果との関連

主任研究者 宮井一郎 国立療養所刀根山病院神経内科医師

鈴木恒彦 ポバース記念病院院長

久保田競 京都大学霊長類研究所名誉教授

**研究要旨** 運動前野(PMC)病変のリハビリテーション(リハ)効果への影響を検討した。中大脳動脈領域のびまん性初回脳梗塞 31 例を PMC 病変の有無で 2 群に分け (PMC+12 例, PMC-19 例)、リハ効果を Functional Independence Measure (FIM, disability)、Stroke Impairment Assessment Set (SIAS, impairment)で prospective に比較した。両群の年齢、発症後日数、入院期間、病変サイズ、性別、病変側に差はなく、すべて運動、感覚、視野障害を有した。入院時 FIM (PMC+/-=69±24/74±25)、SIAS(6±5/6±6)に差はなく、退院時 FIM の mobility、下肢近位筋 SIAS が PMC-が有意に改善した。(p<0.05, Wilcoxon's ranked sum test) 運動前野病変は下肢近位筋力回復不良と関連し、premotor-reticulo-spinal route 障害の関与が示唆された。

### A. 研究目的

私たちは、基底核、内包を含む皮質下の脳卒中は、基底核に加えて、皮質病変を含むものより、リハビリテーション（以下、リハ）に対する反応が悪いことを報告した。次に大脳皮質のどの部分が機能予後に影響を与えるかが問題になる。特に運動前野 (PMC, Brodmann 6)と補足運動野は運動と発現と調節に深く関わる。そこで基底核と大脳皮質病変を含む中大脳動脈領域のびまん性の初回脳卒中において、PMC 病変の有無でリハ予後を比較した。

### B. 研究方法

対象は神経発達学的テクニック (Bobath)による入院リハビリテーション中の中大脳動脈領域の初回脳梗塞 31 例。基底核と PMC を含む脳梗塞(PMC+)12 例と基底核と PMC 以外の大脳皮質を含む脳梗塞 PMC-19 例の 2 群に分けてリハ予後を検討した。Disability は Functional Independence Measure (FIM)、impairment は Stroke Impairment Assessment Set (SIAS)運動

スコアを用いて評価した。これらのサブスコアの検者間の一致率は kappa 値が 0.62 から 0.93 と良好であった。機能予後に関する統計学解析には Wilcoxon's ranked sum test を用いた。

### C. 研究結果

両群で性別、年齢、発症後日数、入院期間、ミニメンタルテスト (表 1)、病巣の大きさ (図)に差を認めなかった。どの患者も運動、感覚、視野障害を有していた。disability では、入院時 FIM スコアに両群で差がないのにも関わらず、FIM のサブスコアのうち、mobility、すなわち歩行、階段、移乗動作の改善度が PMC-の方が、PMC+より有意に良好であった。(p<0.05, 表 2)

Impairment では、PMC+と PMC-で上肢に対する SIAS スコアに差はなかったが (表 3)、下肢の近位筋麻痺の改善が PMC-の方が有意に PMC+に比べて良好であった。(p<0.05, 表 4)

### D. 考察

Freund らによると体幹と近位筋は直接的には corticospinal route から、間接的には premotor

reticulospinal route から入力を受ける。それに対し、遠位筋は直接的に corticospinal route から入力を受けるのみである。したがって PMC+ の mobility 予後の不良は、前者の premotor reticulospinal route の damage で説明可能と考えられた。リハによる機能予後と病変部位に関する解析は、より詳細な機能解剖学に寄与し、効率的なりハのゴール設定に有用である。

### E. 結論

基底核と運動前野病変を有する脳梗塞は、同サイズの基底核と運動前野以外の大脳皮質病変を有する脳梗塞より、リハに対する mobility, すなわち歩行, 階段, 移乗動作の反応が不良であり、下肢の近位筋力の回復不良がその background にあると考えられた。

図 PMC+と PMC-の病変分布(左半球に投射)

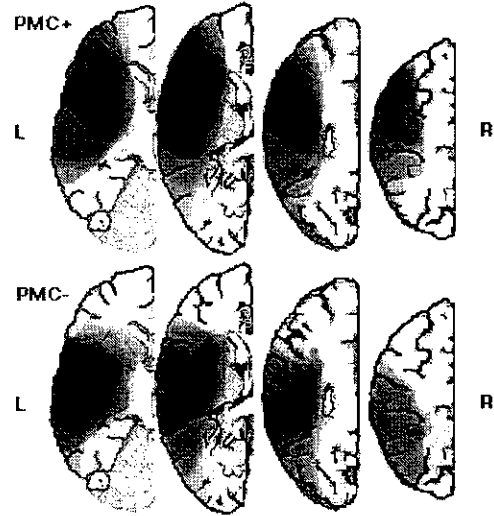


表 1 Demographic Features in Patients with Cerebral Infarction with and without Premotor Cortex Lesion

	PMC+	PMC-	P Value
Number of Patients	12	19	
Sex (Male/Female)	3/9	3/16	n.s. <sup>†</sup>
Age (years)	61 ± 2	59 ± 2	n.s.*
Days after Stroke	135 ± 29	127 ± 19	n.s.*
Length of Stay	103 ± 14	118 ± 10	n.s.*
Side (Right/Left)	2/10	7/12	n.s. <sup>†</sup>
Deficits (M/MS/MSV)	0/0/12	0/0/19	n.s. <sup>†</sup>
MMSE	21 ± 3	19 ± 2	n.s.*
Volume of Lesion (cm <sup>3</sup> )	72.9 ± 8.0	65.9 ± 8.0	n.s.*

Data are expressed as mean ± SEM, we used either a <sup>†</sup> Chi square test, or an \*unpaired t test to compare the groups. M means motor, S means sensory, V means visual, and MMSE means mini-mental state examination.

表 2 Comparison of Admission and Discharge FIM Score between PMC+ and PMC-

FIM	Total		ADL		Mobility		Cognition	
	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-
Admission	69	74	31	34	15	16	23	23
(SEM)	(7)	(6)	(3)	(3)	(2)	(2)	(2)	(2)
Gain at discharge	+8	+15	+4	+7	+2	+6 <sup>†</sup>	+1	+3
(SEM)	(2)	(4)	(1)	(2)	(1)	(1)	(1)	(1)

<sup>†</sup>p < 0.05, Wilcoxon's ranked sum test



表3 Comparison of Admission and Discharge SIAS Score between PMC+ and PMC-

SIAS	UE + LE		UE		LE	
	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-
Admission	6	6	1	1	4	5
(SEM)	(2)	(1)	(0)	(0)	(1)	(1)
Gain at discharge	+1	+3	+1	+1	+1	+2
(SEM)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)

UE; Upper extremity, LE; Lower extremity

表4 Comparison of Admission SIAS Score and Gain of SIAS for Lower Extremity between PMC+ and PMC-

SIAS	Hip (0 - 5)		Knee (0 - 5)		Ankle (0 - 5)	
	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-	PMC+	PMC-
Admission	2	2	2	2	0	1
(SEM)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
Gain at discharge	0	+1 <sup>†</sup>	0	+1	0	0
(SEM)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

<sup>†</sup>p < 0.05, Wilcoxon's ranked sum test

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Miyai I, Reding M. Stroke Recovery and Rehabilitation. In Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, Eds. Blackwell Scientific Publications, 1998, 2043-2056.
- Miyai I, Reding MJ. Antidepressant effects on recovery. Goldstein LB, eds, Restorative neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke, Futura Publishing Co., Inc., Armonk, 271-286, 1998.
- Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Further study of the MRI defined determinants of rehabilitation outcome in patients with stroke. Neurology, 50(supplement 4): A178, 1998.
- Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang K, Kubota K. Effect of Wallerian Degeneration of the pyramidal tract on rehabilitation outcome in pure motor hemiparesis. J Neurol Rehabil, 12(1): 14, 1998.
- Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. J Neurol Rehabil, 12(1): 5-13, 1988.
- Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kajiura I. Functional outcome of multidisciplinary rehabilitation in chronic stroke. J Neuro Rehab, 12(3): 95-99, 1998
- Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Neurology, 51(6): 1613-1616, 1998.

### 2. 学会発表

- Miyai I, Suzuki T, kii K, Kang K, Kubota K. Effect of Wallerian Degeneration of the

pyramidal tract on rehabilitation outcome in pure motor hemiparesis. 5th American Society of Neurorehabilitation Annual Meeting (Minneapolis), April, 1998.

- Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Further study of the MRI defined determinants of rehabilitation outcome in patients with stroke. 50th Annual meeting of American Academy of Neurology (Minneapolis), April, 1998.
- 宮井一郎, 鈴木恒彦, 姜進. 脳梗塞における運動前野病変とリハビリテーション効果との関連. 第39回日本神経学会総会(京都)5月, 1998.
- 宮井一郎, 齊藤利雄, 松村剛, 野崎園子, 姜進. パーキンソン病に対する理学療法の効果-Functional Independence Measure (FIM)を用いた評価-. 第35回日本リハビリテーション学会総会(青森)5月, 1998.
- 宮井一郎, 鈴木恒彦, 姜進. 脳卒中リハビリテーション機能予後に対する健側筋力低下の影響. 第23回日本脳卒中学会(札幌)6月, 1998.
- 鈴木恒彦, 大川敦子, 梶浦一郎, 三上章允, 久保田競, 宮井一郎. 近年の脳科学進歩から導かれる脳性麻痺療育の考え方. 第35回日本リハビリテーション学会総会(青森)5月, 1998.
- 安田徳光, 鈴木恒彦, 宮井一郎. 脳卒中による片麻痺患者の functional MRI (fMRI) 所見. 第2回日本リハビリテーション医学会近畿地方会(大阪)1月, 1999.

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

## 脳卒中による片麻痺患者の functional MRI 所見

主任研究者 宮井一郎 国立療養所刀根山病院神経内科医師  
鈴木恒彦 ボバース記念病院院長  
久保田競 京都大学霊長類研究所名誉教授  
研究協力者 安田徳光 ボバース記念病院内科

**研究要旨** 脳卒中において麻痺の程度、病変部位と functional MRI (fMRI) 所見の関連を検討した。対象は片麻痺を呈する慢性期脳卒中患者 5 例。麻痺側手指の把握運動時の大脳賦活部位を gradient echo 法による fMRI で描出した。麻痺が軽度(手指 SIAS4)の右内包梗塞 2 例では病変側運動感覚野、非病変側運動野と帯状回の賦活、中等度(手指 SIAS 2)の右放線冠梗塞 1 例、高度(手指 SIAS 1A)の右被殻出血 1 例と左皮質出血 1 例では病変側運動感覚野、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、補足運動野、帯状回と広範に賦活が認められた。麻痺の程度、病変部位により手指運動により賦活される大脳皮質部位が異なり、手指麻痺の程度が強い程、広範囲に賦活が及ぶ傾向があった。

### A. 研究目的

脳卒中による片麻痺患者において麻痺の程度、病変部位と functional MRI (fMRI) 所見の関連を検討し、リハビリテーションによる機能回復の神経科学的解析を行うための pilot study である。

### B. 研究方法

症例は神経発達学的テクニック (Bobath) による入院リハビリテーション中の脳卒中による片麻痺患者 5 例とコントロールとして健常者 5 例 (全例右利き) である。脳卒中患者の麻痺側手指機能の評価は Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) の手指に対するサブスコアを用いた。(5 が正常、0 が動きなし)

fMRI は島津製 1.0 tesla 超伝導装置(EPIOS10)を用いて、flow compensation による gradient echo 法により、128x36matrix, 25-cm field of view, TR/TE=194.4/44.2 msec, flip angle40°, slice thickness 5mm で撮像した。タスクは麻痺側手指の把握運動で、30 秒間休憩と運動を交互

に 6 回繰り返し、各回につき、4 point、計 48 points、6 分間測定した。運動の開始と中止は被検者のヘッドコイルにセットした鏡でスクリーン上に投影された色 (緑は開始、赤は中止) で行った。また、撮像中は検者が横につき、運動の開始中止の声かけをすると同時に、タスク遂行の正確性と共同運動や鏡像運動の有無をモニターした。運動と休憩で信号強度の変化が  $p < 0.01$  (t test) の voxel を有意としてスライスの T1 強調画像に重ね合わせて fMRI 像を得た。

### C. 研究結果

健常者では右手の運動時、左大脳皮質運動感覚野の賦活がみられた。同部に関心領域を設定し、信号強度の時間的経過をプロットすると、運動時に一致して信号強度の増加を認めた。また、帯状回の賦活もみられた。(図 1)

右内包後脚に限局した脳梗塞例(52 才男性、発症後 87 日、手指 SIAS 4 と軽度麻痺)では病変側運動感覚野と運動前野、非病変側運動野、帯状回

の賦活を認めた。(図2)

類似の右内包後脚脳梗塞例(46才男性、発症後364日、手指SIAS4と軽度麻痺)では病変側運動感覚野とその後方、非病変側運動野、帯状回の賦活を認めたが、運動前野の賦活はみられなかった。

(図3)

右放線冠梗塞例(57才男性、発症後436日、手指SIAS2と中等度麻痺)では病変側運動感覚野、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、帯状回、補足運動野の賦活がみられた。(図4)

右被殻出血例(41才男性、発症後124日、手指SIAS1Aと高度麻痺)でも同様に病変側運動感覚野、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、帯状回、補足運動野の賦活がみられた。(図5)

左頭頂葉皮質出血例(31才男性、発症後131日、手指SIAS1Aと高度麻痺)では病変周囲の運動感覚野、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、帯状回、補足運動野の賦活がみられた。(図6)

以上のように、類似の病変でも麻痺が高度なほど病変側の運動感覚野以外に賦活される大脳部位が広がる傾向にあった。いずれの例でも麻痺側手指の運動時に健側の鏡像運動(MM)はみられなかった。(表)

#### D. 考察

Positron emission tomography (PET)やfMRIなどの機能的画像による脳卒中の片麻痺の検討は、主に麻痺が完全回復した症例に対するもので、タスクも指折り運動やタッピングが多く、本研究のように麻痺が比較的高度な例にも適応できる把握運動を用いたものはない。PETの報告では両側の運動野、運動前野、補足運動野、帯状回の賦活がみられ、本研究の結果に類似するが(Weiller et al. Physiologic aspects of functional recovery from stroke. In: Cerebrovascular disease. Pathophysiology, diagnosis, and management. 1998; 2057-67)、上記のようにタスクの違いから単純に比較する

には問題がある。麻痺回復良好例のfMRIの報告も同様に、タッピングタスクで健側運動感覚野、補足運動野、皮質病変の境界域の賦活が報告されているが(Cramer et al. Stroke 1997;28:2518-27, Cao et al. Stroke 1998;29:112-122)、本研究の把握運動のタスクではむしろ麻痺の程度が強い例でこのような所見がみられた。Hallettらは神経生理学的な検討から麻痺の強い例ほど非病変側半球の代償的利用が活性化されることを示唆しているが(Hallett et al. NeuroRehab 1998;10:131-42)、これは本研究の結果と一致するものである。今後、follow-up studyで、麻痺の回復の程度とfMRI所見の変化を検討することにより、病変側運動感覚野以外の部位での賦活の意義を明らかにしていく予定である。

#### E. 結論

脳卒中において麻痺の程度、病変部位と麻痺側手指の把握運動時の大脳賦活部位との関連をfunctional MRI (fMRI)で検討した。手指麻痺の程度が強い程、病変側運動感覚野以外に、運動前野、非病変側運動感覚野、運動前野、補足運動野、帯状回と広範に賦活が及ぶ傾向があった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyai I, Reding M. Stroke Recovery and Rehabilitation. In Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, Eds. Blackwell Scientific Publications, 1998, 2043-2056.
2. Miyai I, Reding MJ. Antidepressant effects on recovery. Goldstein LB, eds, Restorative neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke, Futura Publishing Co., Inc., Armonk, 271-286, 1998.
3. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Further study of the MRI defined determinants of rehabilitation outcome in patients with stroke. Neurology, 50(supplement 4): A178, 1998.
4. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang K, Kubota K. Effect of Wallerian Degeneration of the pyramidal tract on rehabilitation outcome in pure motor hemiparesis. J Neurol Rehabil, 12(1): 14, 1998.

5. Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. *J Neurol Rehabil*, 12(1): 5-13, 1988.
  6. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kajiura I. Functional outcome of multidisciplinary rehabilitation in chronic stroke. *J Neuro Rehab*, 12(3): 95-99, 1998
  7. Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kubota K. Wallaerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology*, 51(6): 1613-1616, 1998.
2. 学会発表
1. Miyai I, Suzuki T, kii K, Kang K, Kubota K. Effect of Wallerian Degeneration of the pyramidal tract on rehabilitation outcome in pure motor hemiparesis. 5th American Society of Neurorehabilitation Annual Meeting (Minneapolis) , April, 1998.
  2. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Further study of the MRI defined determinants of rehabilitation outcomr in patients with stroke. 50th Annual meeting of American Academy of Neurology (Minneapolis), April, 1998.
  3. 宮井一郎, 鈴木恒彦, 姜 進. 脳梗塞における運動前野病変とリハビリテーション効果との関連. 第 39 回日本神経学会総会 (京都) 5 月, 1998.
  4. 宮井一郎, 齊藤利雄, 松村剛, 野崎園子, 姜進. パーキンソン病に対する理学療法の効果-Functional Independence Measure (FIM)を用いた評価-. 第 35 回日本リハビリテーション学会総会 (青森) 5 月, 1998.
  5. 宮井一郎, 鈴木恒彦, 姜進. 脳卒中リハビリテーション機能予後に対する健側筋力低下の影響. 第 23 回日本脳卒中学会 (札幌) 6 月, 1998.
  6. 鈴木恒彦, 大川敦子, 梶浦一郎, 三上章允, 久保田競, 宮井一郎. 近年の脳科学進歩から導かれる脳性麻痺療育の考え方. 第 35 回日本リハビリテーション学会総会 (青森) 5 月, 1998.
  7. 安田徳光, 鈴木恒彦, 宮井一郎. 脳卒中による片麻痺患者の functional MRI (fMRI) 所見. 第 2 回日本リハビリテーション医学会近畿地方会 (大阪) 1 月, 1999.
- G. 知的所有権の取得状況  
特になし

表 Summary of functional MRI findings for finger grasping in stroke patients

No	Age / Sex	Dx	Days	SIAS/ MM	Lesion		Activation Contralateral		Activation Ipsilateral		Activation Medial	
					Side	Site	SMC	PMC	SMC	PMC	SMA	Cing
24	27/F	NA	NA	NA/-	NA	NA	+	-	-	-	-	+
33	52/M	CI	87	4/-	R	IC	+	+	+	-	-	+
37	46/M	CI	364	4/-	R	IC	+	-	+	-	-	+
35	57/M	CI	436	2/-	R	CR	+	+	+	+	+	+
36	41/M	CH	124	1A/-	R	Put	+	+	+	+	+	+
42	31/M	CH	131	1A/-	L	Cx	+	+	+	+	+	+

图1 27 yo, F, Healthy control

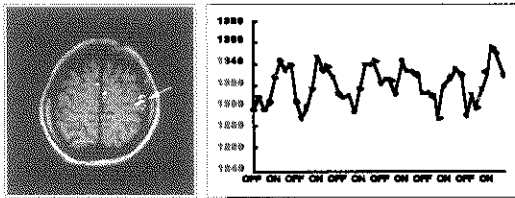
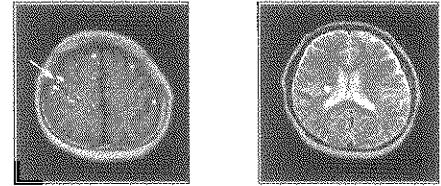
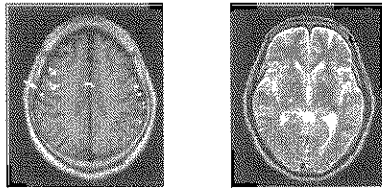


图4 57 yo, M, Cerebral infarction, 436 days



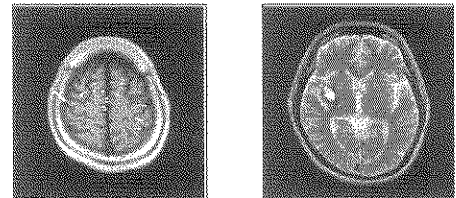
- SIAS for paretic fingers: 2/5
- Mirror movement: negative

图2 52 yo, M, Cerebral infarction, 87 days



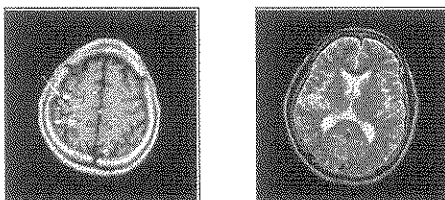
- SIAS for paretic fingers: 4/5
- Mirror movement: negative

图5 41 yo, M, Cerebral hemorrhage, 124 days



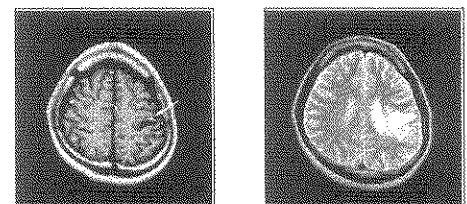
- SIAS for paretic fingers: 1A/5
- Mirror movement: negative

图3 46 yo, M, Cerebral infarction, 364 days



- SIAS for paretic fingers: 4/5
- Mirror movement: negative

图6 31 yo, M, Cerebral hemorrhage, 131 days



- SIAS for paretic fingers: 1A/5
- Mirror movement: negative

## CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー

分担研究者 鈴木恒彦（ポバース記念病院院長）

久保田 競

（日本福祉大学情報社会科学部教授，京都大学霊長類研究所名誉教授）

研究要旨 昨年度、コンピューター制御システムを用いて脳卒中患者の前頭前野機能を客観的に評価ができる可能性について報告した。さらにこれを掘り下げて脳科学における情報処理過程の観点から詳細に解析すべく、CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー障害の特性について検討した。この結果、年齢に関係なく、健常者群に比較して前頭連合野機能の障害では反応時間、運動時間の両方とも延長が見られ、試行毎の偏差値の幅が大きく、正答率も低下する傾向が見られた。特に正答率低下例では全反応時間も著しく延長する特徴を示した。

### A. 研究目的

脳卒中患者の前頭連合野機能障害のうち、日常生活動作能力（ADL）の中で、動作の手順や効率の行動部分に大きく影響する空間位置のワーキングメモリーについて、ヒト脳の機能的局在性と情報処理過程の観点から解析することによって、従来判然としなかった前頭連合野機能の動作に関与する部分が明らかとなる。これらの結果はリハビリテーション医療とりわけ理学療法や作業療法におけるより詳細な客観的評価、治療法の工夫に大きく寄与すると考えた。

### B. 研究方法

すでに確立されたサルの前頭連合野の研究結果をふまえて、コンピューター制御の下で行う、タッチスクリーン上の視覚刺激表示を用いた遅延反応-DR テスト（図 1）と、その準備操作としてのプレテスト-MG テストを行った。各テストとも試行回数は 24 回であり、不慣れによる緊

張等の他の影響因子が加わる可能性の濃厚な始めの 4 試行の値を計測から除外した。また MG テストで失行等の要素が存在した症例はあらかじめ本研究対象から除いた。対象患者は、発症後 5 ヶ月以上を経た椅子座位可能な脳卒中片麻痺患者であり、CT、MR 画像上いずれも前頭連合野に傷害を有し、非麻痺側の上肢の運動機能には障害が認められない症例 14 例である。年齢は 53 歳～68 歳であり、年齢、性差分布での特異的偏在はない。なお比較対照健常者群として、リハビリテーション専門医によって日常生活に全く支障を有しないと判断された患者家族の 20 代～70 代の 27 名に同様のテストを施行した。本テストの反応時間、運動時間、正答率は自動的に計測された。

### C. 研究結果

健常者群は昨年度報告の通りであり、MG テスト、DR テストとも正答率 100%、試行毎の偏差

値は少なく、毎回ほぼ一定の時間内で動作が遂行されていた。全反応時間（反応時間+運動時間）の平均は700~1200msecであった。（図2a）平均反応時間は300msec前後であり、60代以上でわずかに延長傾向が見られた。（図3a）平均運動時間は500msec前後であり、やはり60才以上でやや延長傾向が見られた。（図4a）これに反し、脳卒中患者では、個々の症例により正答率15%~100%まで変化した分布を示し、正答率の低い例では平均反応時間、平均運動時間のいずれも正答率の高い例より遅い傾向を示した。また個々の試行毎の偏差値も健常者群のそれより大きく、一定時間内の動作遂行が難しい状況を示した。全反応時間（反応時間+運動時間）の平均は900~2500msecであり、健常者群より動作遂行が常に遅く、試行毎の動作遂行時間の偏差値は大きかった。（図2b）平均反応時間は300msec~1750msec、（図3b）平均運動時間も500msec~1300msecと個人差が著明であり、試行毎の偏差値も大きかった。（図4b）

#### D. 考察

脳卒中患者に見られた試行毎の偏差値の拡大（ばらつき）は、健常者群ではまったく見られないものであり、視覚刺激表示を用いた本課題の特性からすれば、少なくとも注意シフトの障害がそこに存在することが考えられた。これまでの脳科学の研究から、遅延反応-DRテストとプレテスト-MGテストの脳内での情報処理過程を図5の様に仮定すれば、脳卒中の症例で見られた反応時間の延長には、少なくとも前頭連合野の機能障害が深く関わっていることが示唆され、注意シフトの障害が存在する十分な理由も説明できる。またDRテストにおける運動時間が、非麻痺側を用いた純粋な運動の実行時間だけを計測しているものであれば、MGテストにおける運動時間と近似するはずであるが、脳卒中症例のそれは大きく延長していた。何ゆえ運動時間の延長が生じるのかの理由は不明であるが、本テスト施行時の患者

のリーチ動作やタッチ動作時の時のビデオ記録から分類すれば、明らかに次の二つの行動戦略のパターンが推測された。一つは、全動作の手順を完全に納得してから動作開始に至る（ボタンから手を離す）場合であり、他の一つは、始めの動作手順の理解の途中から動作を開始し（ボタンから手を離す）、その後の手順は考えながら動作を修正しつつ運動の実行を続ける（考えながら行動する）場合である。当然後者の場合の方が運動時間は延長しており、正答率は15%~100%と分散していたが、前者では正答率は100%であった。一般的に言われる「考えてから行動する」タイプと、「考えながら行動する」タイプに関連した差異とも思えるが、健常者群ではこれら二つの行動パターンが不明確であり、前頭連合野の機能障害の場合に行動戦略として明らかとなることは興味のあることである。

#### E. 結論

1. CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者の空間位置のワーキングメモリー障害の特性について、コンピューター制御システムを用いて脳科学における情報処理過程の観点から検討した。
2. 健常者群に比較して脳卒中の前頭連合野機能の障害では反応時間、運動時間の両方とも延長が見られ、試行毎の偏差値の幅が大きく、正答率も低下する傾向が見られた。
3. 脳卒中の前頭連合野機能の障害では、空間位置のワーキングメモリー障害だけではなく注意シフトの障害も含まれていた。
4. 脳卒中の前頭連合野機能の障害では、通常不明確な二つのタイプの行動戦略パターンが明確化された。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. 鈴木恒彦.姿勢反射と運動障害.総合リハ 1998;26(9):845-851.
2. 鈴木恒彦.臨床症状とリハビリテーションの

進め方:成人の中枢神経麻痺.越智隆弘,梶浦一郎編.リハビリテーション外来.160-165,1998

3. 鈴木恒彦.臨床症状とリハビリテーションの進め方:小児の中枢神経麻痺.越智隆弘,梶浦一郎編.リハビリテーション外来.153-159,1998
4. 鈴木恒彦.脳性麻痺の治療-整形外科的処置と運動療法-.小児神経学の進歩.第27集.141-152,1998.
5. 鈴木恒彦, 大川敦子, 梶浦一郎, 三上章允, 久保田競, 宮井一郎. 近年の脳科学の進歩から導かれる脳性麻痺療育の考え方.リハ医学, 36(2): 100-102, 1999
6. Miyai, I., Suzuki, T., Kii, K., Kang, J. and Kubota, K. (1998) Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Neurology. 51:1613-1616.

G. 知的所有権の取得状況

なし

図1 Delayed Response Test (DR)

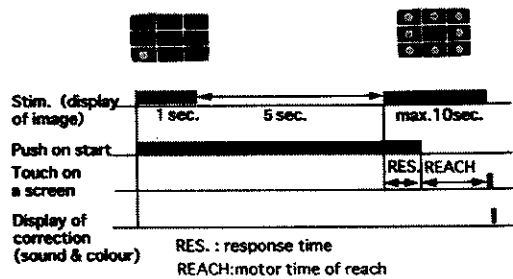


図2a 全反応時間 (健常者群)

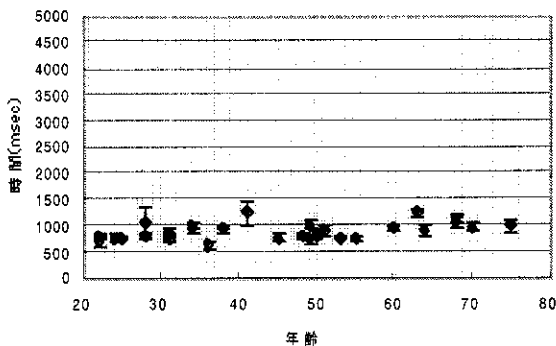


図2b 全反応時間 (脳卒中群)

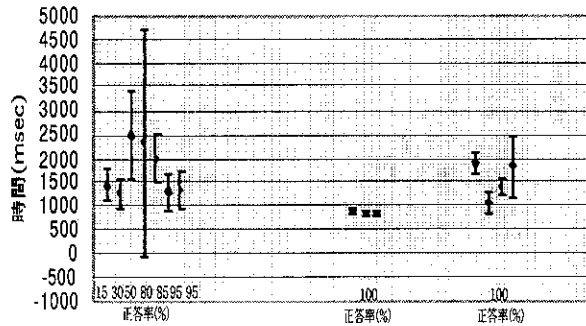


図3a 反応時間 (健常者群)

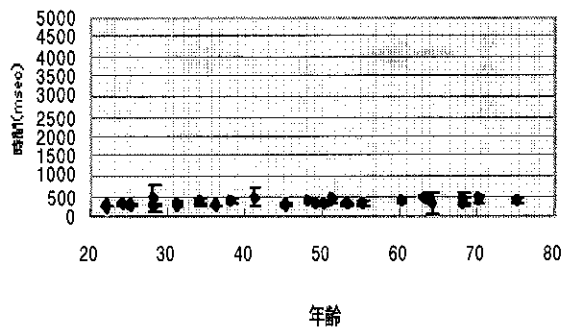


図3b 反応時間 (脳卒中群)

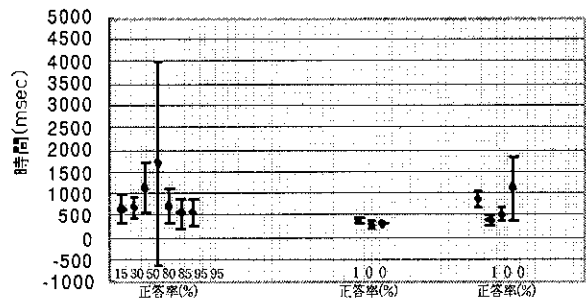


図4a 運動時間 (健常者群)

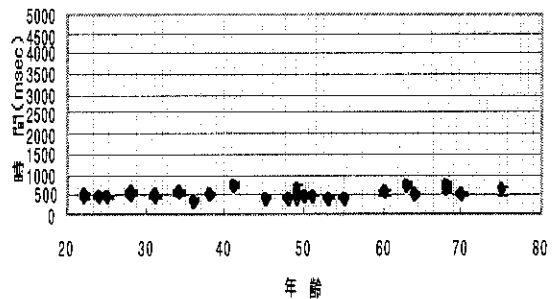




図 4b 運動時間 (脳卒中群)

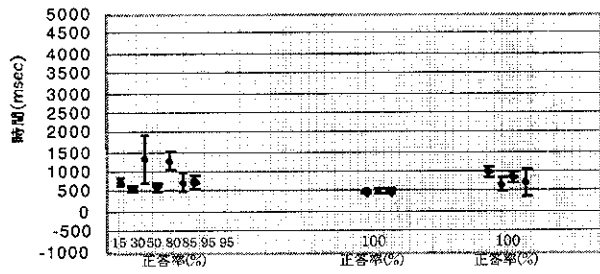
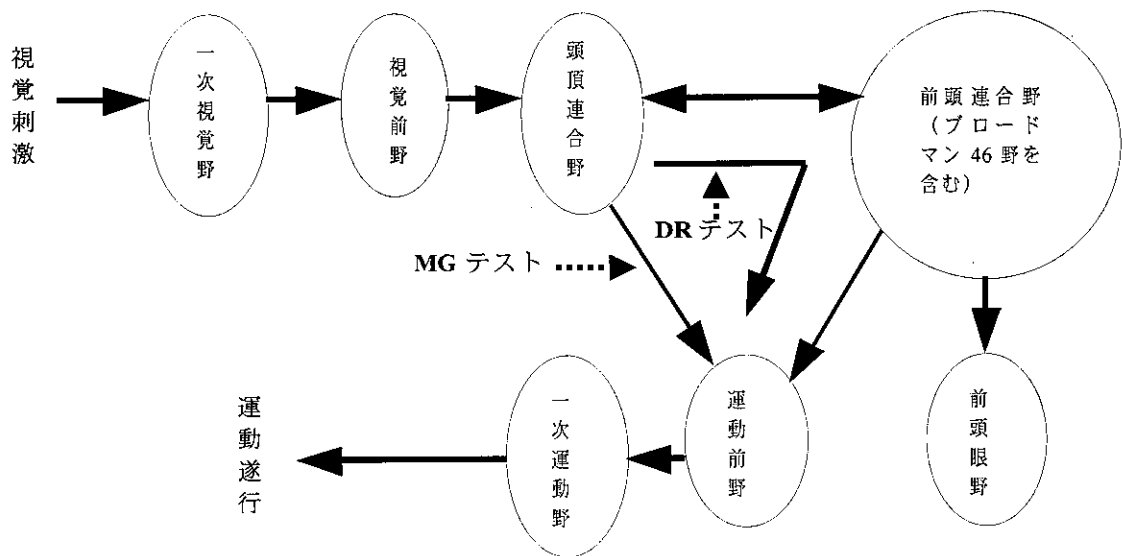


図 5 脳内情報処理過程



## 前頭葉損傷患者における行動異常について

分担研究者 久保田 競

（日本福祉大学情報社会科学部教授，京都大学霊長類研究所名誉教授）

鈴木恒彦（ポバース記念病院院長）

研究協力者 戸田和夫（ポバース記念病院内科）

研究要旨 両側前頭極損傷があり、神経学的な異常や、知能検査で測定できる高次脳機能に異常がないにも関わらず、重度の行動異常を呈した患者で、発症後 3 年を経て、行動異常の改善と新しい行動の学習がみられた。前頭前野機能としての空間位置の working memory を解析する目的で、コンピューター制御のタッチスクリーンを用いたテストパラダイムのシステムを用いた。患者の臨床的な改善と前頭前野機能の温存との関連が示唆された。

### A. 研究目的

前頭前野、特にその背外側の機能は神経心理学的な検査や画像診断の発達や霊長類の神経生理学的研究の結果、明らかになりつつある。しかし、その最も吻側の部分、すなわち、前頭極の機能はほとんどわかっていない。他の大脳皮質との連絡や行動時に同部分の神経がどのように働くのかも明らかではなく、臨床的にもほとんど報告がない。Eslinger らにより報告された症例 EVR(Neurology1985;35:1731-41)は腫瘍切除の結果、両側前頭葉の眼窩回と内側前頭回下部に欠損を生じ、神経学的所見や一般的な知能検査が正常であったにもかかわらず、持続性の社会的行為の障害を呈した。本研究では交通事故による頭部外傷の結果、両側前頭葉の吻側に病変を生じ、EVR と類似した症候を呈した症例を呈示する。本例と EVR の大きな相違点は、症状の改善をみたことにある。そこで本研究班で開発された前頭前野機能のコンピューターによるテストパラダイムの結果やリハの効果

とあわせて、前頭極の機能を考察したい。本例は若年者ではあるが高齢者の神経疾患に対する認知リハビリテーションにも示唆を与えるものである。

### B. 研究方法

対象は 20 才、右利き男性、17 才時（93 年 3 月）交通事故による両側硬膜下血腫、脳挫傷にて開頭術を受けた。95 年 11 月には頭蓋皮下膿瘍、水頭症のため、頭蓋形成術、脳室-腹腔シャント術を施行された。受傷後、患者には行動的な問題のみがみられた。すなわち、朝は起こされるまでいつまでもベッドの中にいた。食事は病前よりやや遅いもののふつうに食べることができた。食事以外は一日中何もせずにいすに座っていた。会話や歩行を自発的に開始することはなかった。系列動作が困難で、更衣時には、着る順番にシャツや靴下をあらかじめ並べておく必要があった。目玉焼きを作らせると、ガスに火をつけて、卵を割って、フライパンに落とすことはできたが、卵が丸焦げになるまで、火を切ることはなかった。何を

すべきか知ってはいたが、動作を開始することが困難であった。入浴時には浴槽から自分であることができなかつたため介助を要した。

本例の前頭前野機能の評価に用いたコンピューター制御のタッチスクリーンを用いたテストパラダイムは、前頭連合野の機能テストの一つ、Wisconsin Card Sorting Test を参考に、サルの前頭連合野の研究成果をふまえて作成された。(Kubota K, Iwamoto T, Suzuki H. Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed response performance. J Neurophysiol 1974;3;7:1197-1212. 鈴木恒彦、久保田競. コンピューター制御システムによる脳卒中患者の前頭前野機能の解析. 長寿科学総合研究-宮井班-平成9年度研究報告書) テストは準備操作としての「プレテスト-MG」、空間位置の working memory としての「遅延反応-DR」のパラダイムで施行された。課題はすべてスクリーン上の視覚的課題であり、MG は単純な視覚運動課題、DR は視覚刺激終了後、20 秒を経てからその位置にタッチする遅延反応をみる課題である。各機能テスト毎に反応時間、運動時間、正答率は自動的に計測された。

### C. 研究結果

96 年 2 月の診察時、表情がなく、神経学的には構音がややゆっくりである以外、正常であった。神経心理学的には、見当識は保たれ、自分の病歴を述べることができたが、事故(高校)時から中学校時までの逆行性健忘を認めた。WAIS は total/verbal/performance = 108/124/82 と、93 年 9 月 (84/110/47)、94 年 3 月 (107/125/77) に比較して改善していた。

Wisconsin Card Sorting Test はカテゴリ数 5、誤謬数 0、保続による誤謬数 3 であった。コンピューター制御前頭前野機能検査の結果は以下の通りであった。MG 課題では反応時間 389±112msec、運動時間 472±73 (対照群では、MG 課題: 反応時間 300±50 msec, 運動時間 400±50 msec 以内) と正常範囲で、正答率は

100%であった。DR 課題では、正答率は 100%で、500±166 (n=24)、631±73 (n=24) と MG 課題と比べ、有意に遅延していた(t-test,  $p < 0.0001$ ,  $t = 6.5 - 5.0$ ,  $df = 23$ ) 対照群の DR 課題の成績は反応時間 300~800 msec, 運動時間 400±50 msec 以内で、正答率は 100%であり、本例では運動時間に遅延があるものの、反応時間は正常範囲で前頭前野機能の一部は保たれていると考えられた。記銘力検査と失語症のスクリーニング検査は正常であった。

症例の病巣の MRI 所見(96 年 2 月): 両側前頭葉の広範な低吸収域と側脳室前角優位の著明な拡大を認めた。(図 1, 2) Brodmann のマップを投影すると病変は両側の 9, 11 野吻側部及び 10 野の一部に分布していた。(図 3)

96 年 3 月に作業療法が開始された。また患者のゆっくりした動作や誤りに怒ったりしないように母親にアドバイスした。約 2 週間で、患者の日常行為は改善し、自分から机に向かって勉強するようになった。4 月には高校の進学クラスに復学することができた。木のブロックから筆箱を作る課題が与えられ、スケッチ、デザイン、のこぎり、かなづち、塗装まで 6 ヶ月かけて完成した。97 年の冬には新しい行為を学習することが可能になった。すなわち、3 週間でコンピューターのキーボードのブラインドタッチを修得した。97 年 3 月には良好な成績ではないものの、高校を卒業し、現在、大学に通っている。

### D. 考察

患者の行動異常は Eslinger らの報告した症例 EVR に類似したものである。本例の社会的問題に対する判断も EVR 同様、正常と考えられた。すなわち本例に EVR に向けられたのと同じ質問をしてみた。「男が食品店に入って行って牛乳とパンとチーズを盗んだ。男は捕まったが、盗みの理由は 3 人の子供を養う金がなかったせいであった。男は正しいか、間違っているか」。本例の答えは EVR と同様、「どんな状況であれ、盗み

は間違っている」というものであった。次に「二人の男が砂漠の島に難破したが、食料がなくなってきた。ひとりが、他方を殺し生き延びた。救出後、その男は悪夢に悩まされるようになり、精神科医を訪れた。精神科医は彼の治療を拒否した。精神科医は正しいか、間違っているか」。本例の答えは、これも EVR と同様、「間違っている。どのような状況であれ、医者は患者を治療すべきである」。いずれの答えも迅速で論理的なものであった。

しかし、EVR の行動異常が 8 年以上も持続したのに対し、本例では発症後約 3 年を経て、改善がみられた。すなわち、患者は新しい行動を学習し、復学も可能になった。その理由の一つとして、患者の損傷を免れた前頭前野が再構成された可能性がある。実際、本例の病変は症例 EVR に比較して、特に前頭葉の吻内側が保たれており、コンピューターによる前頭前野機能検査の成績も比較的良好であった。すなわち、MG 課題は、視覚刺激指示による反射的リーチ動作をみるもので、前頭連合野のうちの単純視覚運動連鎖の機能と考えられ、前頭前野の関与を最小限にした状況と見なすことができる。一方、DR 課題は、これに加えて他の連合野の機能が関与しており、少なくとも前頭前野における空間位置の working memory の機能が反映していると思なされる。これまでのサルを用いた動物実験で、これらの機能は、ブロードマンの 46 野と 8 野が関係していることが推測され、MR や CT 画像で同部を含む前頭葉が傷害されたヒト（脳卒中例）の場合に、DR 課題で反応時間と運動時間の二つとも延長傾向があり、また DR 課題の正答率が著しく低かった。(Suzuki T, Mikami A, Okawa A, Kajiuira I, Kubota K. New trial of the computer controlled system to analyse the dysfunction of prefrontal lobe of chronic stroke patients with the lesion on findings of their MRI or CT. 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine

Association, Kyoto, September, 1997) 目的動作の遂行には、空間位置の working memory の機能や注意シフト機能の要素が動員されており、前頭葉損傷患者では、それらの反応時間・運動時間のどちらにも影響することが推測される。したがって、本症例の行動異常が改善し、新しい行動の学習がみられたことと前頭前野機能の温存との関連が示唆された。

## E. 結論

1. 両側前頭極損傷があり、神経学的な異常や、知能検査で測定できる高次脳機能に異常がないにも関わらず、重度の行動異常を呈した患者で、発症後 3 年を経て、行動異常の改善と新しい行動の学習がみられた。
2. 前頭前野機能としての空間位置の working memory を解析するため、コンピューター制御のタッチスクリーンを用いたテストパラダイムのシステムをもちいた。
3. 患者の臨床的な改善と前頭前野機能の温存との関連が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakamura, K., Kawashima, R., Nagumo, S., Ito, K., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Kubota, K., Fukuda, H., and Kojima, S. (1998) Neuroanatomical correlates of the assessment of facial attractiveness. *NeuroReport* 9(4): 753-757.
2. Hasegawa, R., Sawaguchi, T., and Kubota, K. (1998) Monkey prefrontal neuronal activity coding the forthcoming saccade in an oculomotor delayed matching-to-sample task. *J. Neurophysiol.* 79: 322-333.
3. Yoshino, K., Mikami, A., and Kubota, K. (1998) Neuronal activities in the ventral premotor cortex during a visually guided jaw movement in monkeys. *Neurosci. Res.* 30 (4):