

平成 11 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

高齢者神経疾患に対するリハビリテーションの方法論に関する研究

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

高齢者神経疾患に対するリハビリテーションの方法論に関する研究

分担研究報告書

パーキンソン病に対する Body weight supported treadmill training の効果
脳卒中リハビリテーションに対する L-Threodops の効果
脳卒中リハビリテーション前後の functional MRI 所見の変化
脳卒中患者の CT、MR 画像上、前頭野損傷を有する群と非前頭野損傷群の
視覚的空間位置のワーキングメモリー障害の比較検討
一般病院とリハビリテーション専門病院の脳卒中リハビリテーション効果、費用の比較に関する研究

高齢者神経疾患に対するリハビリテーション の方法論に関する研究

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 1. 定量的なりハビリテーション(以下リハ)のストラテジーである Body weight supported treadmill training (BWSTT)のパーキンソン病(PD)に対する短期効果を検討し、BWSTT は通常の理学療法に比較して、PD の運動、歩行の改善に有用であることを示した。2. Open trial の結果、ノルアドレナリン前駆体の L-Threodops とリハの併用は脳卒中の機能回復を促進する可能性が示唆された。3. 脳卒中リハ前後の fMRI 所見の変化と病変部位の関連を検討し、皮質下病変では麻痺手と同側の感覚運動野、皮質病変では反対側の感覚運動野、混合性病変では反対側の感覚運動野と運動前野の賦活と上肢機能回復との関連が示唆された。4. 脳卒中患者の視覚的空間位置のワーキングメモリー障害を前頭野損傷群と非前頭野損傷群で比較し、前頭連合野の運動企画・選択の機能は、その他の連合野からの情報からの影響が大きい可能性を示した。5. 脳卒中後の回復期リハを、一般病院にて急性期リハに継続して行うべきか、リハ病院において実施すべきかを、患者の機能回復、医療費、Quality of Life (QOL)という観点から、検討する研究を開始した。

分担研究者

鈴木恒彦 ボ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ワーキングメモリーと

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。平成 10 年度には、「高齢神経疾患のりハビリテーションによる機能回復機序に関する研究」で、1.運動前野病変が加わると脳卒中の機能予後が不良であること、2. 脳卒中で麻痺手の把握運動時の functional MRI (fMRI)を検討し、麻痺の程度が強いほど病変側の運動感覚野以外に賦活部位が広がること、3. 上記システムを用いて、前頭前野機能がリハ予後に影響を与えることを明らかにした。

平成 11 年度から 3 カ年計画で開始した「高齢者神経疾患に対するリハビリテーションの方法論に関する研究」の 1 年目（本年度）は、このような成果をふまえて、1. 高齢者神経疾患に対する有効で再現性のあるリハテクニックの開発、2. 中枢神経の神経伝達を促進する薬剤とリハの併

用効果の検討、3. リハ効果と大脳賦活部位 (fMRI) の変化の関連づけによる機能回復機序の解析、4. 前頭葉機能と脳損傷部位や機能予後との関連の検討、5. 最も効率的なりハ環境 (一般病院 vs リハ専門病院) の検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. パーキンソン病(PD)患者 10 例で体重の一部をパラシュートジャケットで免荷し、トレッドミル上で歩行訓練を行う、body weight supported treadmill training (BWSTT) の短期効果を cross-over study で検討した。PD10 例を BWSTT (体重の 20% を非荷重, 週 3 回, 4 週間)、ついで理学療法 (PT, 週 3 回, 4 週間) を受ける群 (5 例) とその逆順序の群 (5 例) にランダム化し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、歩行距離、速度 (秒/10m)、歩数 (歩/10m) を比較した。
2. 発症後 2 ヶ月の脳梗塞患者 5 例でノルアドレナリンの前駆物質である L-DOPS 200 mg 内服 2 時間後、リハ(理学療法, 作業療法) を 2 ヶ月、ついで内服なしにリハを 2 ヶ月施行(D 群)、コントロールとして脳梗塞患者 8 例は内服なしにリハを 4 ヶ月施行(C 群)し、Fugl-Meyer スケール (F-M, impairment)、Functional Independence Measure (FIM, disability)、歩行距離、歩行スピードを比較した。
3. 片麻痺を呈する脳卒中患者 14 例で、麻痺側手指の把握運動時の脳賦活部位を gradient echo 法による fMRI で描出した。入院リハ前後の機能改善と賦活部位の変化の関連を検討した。
4. 前頭連合野損傷を有する脳卒中患者 14 例 (FL 群) と、その他の連合野に損傷のある 23 例 (NonFL 群) に、コンピューター制御のタッチスクリーン上の視覚刺激表示を用いた遅延反応の測定 (反応時間、運動時間、正答率) を行った。
5. 国立大阪病院に入院する急性期 (発症 7 日以内) の脳卒中患者のうち、発症 1 ヶ月以降の回復

期リハを、一般病院である国立大阪病院でリハを続ける群 (GH 群)、リハ専門病院であるポバース記念病院に転院してリハを続ける群 (RH 群) に分け、機能予後、医療費、Quality of Life を比較するプロトコールを作成した。

C. 研究結果

1. UPDRS (BWSTT 前/後 = 31.6/25.6 vs PT 前/後 = 29.1/28.0)、歩行速度 (10.0/8.3 vs 9.5/8.9)、歩数 (22.3/19.6 vs. 21.5/20.8) ともありハ方法の順序に関係なく、BWSTT の方が PT より有意に改善した (ANCOVA, $P < .0001$)。
2. 両群の平均年齢、性別、病変側、合併症、ミニメンタルテスト、リハ前の平均 FIM (D/C = 36/42)、F-M (30/27)、歩行距離 (10/9m) に差はなかった。D 群は C 群より FIM (発症後 4 ヶ月: +16/+3, 6 ヶ月: +21/+7)、F-M (+10/+2, +16/+5)、歩行距離 (+56/+7, +72/+16) が有意に改善した ($p < 0.05$, Mann-Whitney test)。
3. 約 2 カ月の入院リハにより 14 例中 11 例 (皮質下 6 例、皮質 2 例、混合 3 例) で上肢麻痺が改善した。回復に伴い、皮質下病変では麻痺手と同側の感覚運動野、皮質病変では反対側の感覚運動野、混合性病変では反対側の感覚運動野と運動前野の賦活が増加ないし新たに出現した。
4. 両群の脳卒中患者とも健常群に比較して反応時間、運動時間とも延長が見られ、試行毎の偏差値が大きく、正答率も低下した。遅延反応における正答率低下は FL 群と NonFL 群で差がなかったが、平均反応時間、平均運動遂行時間は NonFL 群では FL 群に対して 14.6%、22.7% の延長がみられ、平均反応時間偏差値、平均運動遂行時間偏差値は 38.9%、56.7% の延長がみられた。
5. 国立大阪病院とポバース記念病院の間で、評価スケールの統一を行い、平成 11 年 9 月から患者登録を開始した。半年間に登録された患者が少なかつたために、目的とした機能回復、医療費、QOL の比較検討を現時点では行うことはできず、来年度も患者登録を継続する。

D. 考察

1. PD に対する特異的なリハのストラテジーとして、BWSIT の短期的な有効性が示された。PD の理学療法の方法論は聴覚的、視覚的刺激時の歩行改善の報告があるものの、確立されていない。BWSIT は定量化や再現が可能である点でこれまでの理学療法と異なる。今後は最適な免荷の程度、訓練期間、長期効果についても検討を要する。
2. L-DOPS とリハの併用が preliminary ではあるが、虚血性脳卒中の運動麻痺の回復を促進する可能性が示された。その作用機序としてはノルアドレナリン作動性神経を賦活するアンフェタミンと類似していることが想定される。
3. fMRI による麻痺側手指の把握運動時の大脳賦活部位は、リハ後の機能回復と病変部位に関連して変化することが示唆された。脳卒中発症後、どのくらいの期間、賦活の変化が起こるか、変化はリハ介入に特異的か、賦活を増強させるリハテクニックや薬剤の検討は今後の重要な課題である。
4. 脳卒中の前頭連合野以外の機能障害では、頭頂連合野や運動前野、一次運動野の損傷に伴う反応時間と運動時間の延長が主になって、空間位置のワーキングメモリー障害や注意シフトの障害と同じような時間延長を示した。これらは前頭連合野の運動企画・選択の機能には、その他の連合野からの情報の影響が大きい可能性を示唆する。
5. 登録患者が少なかった主な原因は、軽症が多いことであった。病型上ラクナ梗塞が約半数を占め、急性期リハの適応があった患者が 49% であり、そのうち回復期リハの適応があったのは多く見積もっても全体の 2 割であった。

高齢者神経疾患に限らず、リハの大きな問題点は、リハ施設間や同一施設内でもセラピストの個人差により再現性、定量性のあるリハ介入が行われないこと、リハ後の機能回復の神経科学的根拠の蓄積が少ないことである。リハ効果を増強させる薬剤の検討も不十分で、どの施設でリハを行えば最も効率的かも検討されていない。本研究の成

果を、均一で高水準なりハ医療の実現と人件費・医療費の削減の両立、患者の機能改善をもたらす介護費用の軽減につなげるべく、平成 12 年度も継続したいと考える。

E. 結論

1. BWSIT は PT に比較して PD の運動、歩行の改善に短期的により有用であった。
2. L-DOPS とリハの併用は脳卒中の機能回復を促進する可能性が示唆された。
3. 脳卒中に対するリハ前後で、機能回復に伴った脳賦活部位の変化が病変部位に特異的なパターンを呈する可能性が示唆された。
4. 脳卒中患者の視覚的空間位置のワーキングメモリー障害の解析から、前頭連合野の運動企画・選択の機能には、その他の連合野からの情報の影響を受ける可能性を示した。
5. 脳卒中後回復期リハを一般病院にて急性期リハに継続して行うべきか、リハ病院において施行すべきかを、検討するためのプロトコルを作成し患者登録を開始した。

F. 研究発表

論文発表

1. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Arch Phys Med Rehab, 2000, in press.
2. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Kubota K, Volpe BT. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke 1999;30:1380-1383.
3. Miyai I, Suzuki T, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Reply from the authors. Neurology 1999;53:1376.
4. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Kawabe T, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Neurology 1999;52(suppl2):A136-137. Abstract.
5. Miyai I, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of L-DOPS on rehabilitation outcome of stroke patients. Neurorehab Neural Repair 1999;13:49. Abstract.
6. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Improved functional outcome in patients with hemorrhagic

- stroke in the putamen and the thalamus compared with those with stroke restricted to the thalamus. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:28. Abstract.
7. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Longitudinal functional magnetic resonance imaging study in hemiparetic stroke. *Ann Neurol* 1999;46:467. Abstract.
 8. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K. Relationship between functional MRI findings and stroke rehabilitation outcome. *Neurosci Res* 1999;Suppl 23.S331. Abstract.
 9. 鈴木恒彦. 一週一話;脳性麻痺療育の現状: 日本医事新報, No3907, 105, 1999-3-13.
 10. 鈴木恒彦. 脳性麻痺の早期診断: 子供のリハビリテーション医学, 陣内一保, 安藤徳彦, 伊藤利之(編), 107-121, 1999
 11. 鈴木恒彦. 脳性まひ児の家庭療育: Nancie R. Finnie 編著, 梶浦一郎, 鈴木恒彦(訳) 1999
 12. 鈴木恒彦. 二分脊椎症患者の自立援助(特集): リハビリテーション科の立場から, 整形外科看護, 4(6), 28-33, 1999.
 13. 鈴木恒彦. 病院でのリハビリテーション-回復期(3)-. 介護保険とリハビリテーション, 1999.54-59.
 14. 鈴木恒彦. リハビリテーション関連資料;脳性麻痺の動向. 総合リハ 1999;27:979-81
 15. 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*. 1999;36:100-102.
 16. Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, and Kojima S. Activation of the right inferior frontal cortex during assesment of facial emotion. *J. Neurophysiol* 1999; 82:1610-1614.
 17. 久保田競. 前頭葉機能とリハビリテーション. *リハ医学* 1999;36:521-525.
 18. 中山博文. 脳卒中 Q&A: 脳卒中で倒れたらまずどうする? *毎日ライフ*, 30:54-56, 1999
 19. 山口武典, 上島弘嗣, 峰松一夫, 中山博文. ブレインアタックの制圧を目指して, *治療学*, 1999; 33: 569-581.
 20. 中山博文, 山口武典. 患者との連携, 啓蒙活動, 東儀英夫・小林祥泰編, プラクティカル内科シリーズ7 脳血管障害, 15-19, 南江堂, 東京, 1999.
 21. 中山博文. Stroke (Care) Unit の意義, *カレントセラピー*, 1999;17:115-118.
 22. 中山博文. 世界から見た脳卒中急性期治療, 藤井清孝・岡田靖編, *ブレインアタック*, 347-351, 中山書店, 東京, 1999.
 23. 中山博文, 川越雅弘. 脳卒中患者の介護と制度, *脳と循環*, 2000;5:69-73.
 24. Nakayama H. Stroke associations in the world. *Stroke International* 1999; 9:6-8.
 25. Joergensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999; 30: 2008-12.
 26. Kammersgaard LP, Joergensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Leukocytosis in acute stroke: relation to initial stroke severity, infarct size, and outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1999;8:259-263.
 27. Joergensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Huebbe P, Olsen TS. Treatment and rehabilitation on a stroke unit improves 5-year survival. A community-based study. *Stroke*, 1999; 30: 930-933.
 28. Joergensen HS, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. Predicted impact of intravenous thrombolysis on prognosis of general population of stroke patients: simulated model. *BMJ* 1999; 319: 288-289.
 29. Nakayama H. Trends in stroke and its management in Japan, in *Stroke: the Past, Present, and Future* edited by W. W. Holland, Oxford University Press, Oxford, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

特になし

パーキンソン病に対する Body weight supported treadmill training の効果

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

研究協力者 藤本康之、植田能茂、山本洋史

国立療養所刀根山病院リハビリテーション科

研究要旨 近年、脳卒中や脊髄損傷において Body weight supported treadmill training (BWSTT) の有効性が示されている。本研究ではパーキンソン病(PD)に対する BWSTT の短期効果を cross-over study で検討した。PD10 例 (Yahr2.5-3 度, 平均年齢 68, 罹病期間 4.2 年, 男/女=5/5) を BWSTT (体重の 20% を非荷重, 週 3 回, 4 週間)、ついで理学療法 (PT, 週 3 回, 4 週間) を受ける群 (5 例) とその逆順序の群 (5 例) にランダム化し、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、歩行距離、速度 (秒/10m)、歩数 (歩/10m) を比較した。期間中、薬剤の変更はしなかった。UPDRS は BWSTT 前後で 31.6/25.6、PT 前後で 29.1/28.0 で、順序に関係なく、BWSTT の方が有意に改善した (ANCOVA, $P < 0.0001$)。歩行速度 (10.0/8.3 vs 9.5/8.9)、歩数 (22.3/19.6 vs. 21.5/20.8) も BWSTT の方が有意に改善した。以上より BWSTT は PT に比較して PD の運動、歩行の改善に有用であると考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)に対する理学療法の効果については一つの controlled trial が移動能力に対する短期的な有効性を報告した (Comella CL et al. Neurology 1994;44:376) のみで、その方法論や長期効果については確立されていない。近年、脳卒中 (Hesse S et al. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:1087) や脊髄損傷 (Wernig A et al. Paraplegia 1992;30:229) による歩行障害に対して、体重の一部をパラシュートジャケットで免荷し、トレッドミル上で歩行訓練を行う body weight supported treadmill training (BWSTT) の有効性が欧米で報告されている。PD ですくみ足や寡動を呈する患者がベット上では足をスムーズに動かせることは临床上、よく経験する。私たちはこの訓練法が PD に有効でないかと考えた。

B. 研究方法

対象は書面で Informed consent を得た PD10

例 (Yahr2.5-3 度, 平均年齢 68, 罹病期間 4.2 年, 男/女=5/5, 表 1) を BWSTT (体重の 20% を非荷重, 週 3 回, 4 週間)、ついで理学療法 (PT, 週 3 回, 4 週間) を受ける群 (5 例) とその逆順序の群 (5 例) にランダム化した。BWSTT の初回のセッションでは Body weight support (BWS) は 0, 10, 20, 30% で、もっとも患者が歩行しやすいと感じる設定を選択した結果、すべての患者で 20% BWS で開始した (図 1)。treadmill スピードは 0.5 km/hr より開始し、3.0 km/hr まで 0.5 ずつ可能な限り増加した。PT セッションでは全身調節運動、関節可動域訓練、日常生活動作 (ADL) 訓練、歩行訓練を行った。期間中、薬剤の変更はしなかった。Outcome measure として Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、歩行距離、速度 (秒/10m)、歩数 (歩/10m)、歩行距離 (m) を両群で比較した。統計学的解析は SPSS for window を用いて各 outcome

measure の初回スコアを共変量、リハビリテーションのタイプ(BWSTT vs. PT)とおこなった順番を独立変数、各 measure の改善度を従属変数とした共分散分析(ANCOVA)をおこなった。

C. 研究結果 (表 2)

UPDRS は BWSTT 前後で $31.6 \pm 3.1 / 25.6 \pm 2.9$ 、PT 前後で $29.1 \pm 3.2 / 28.0 \pm 3.2$ で、順序に関係なく [F(1,16)=0.157, p=.6971]、BWSTT の後の方が有意に改善した (図 2, [F(1,16)=42.779, P<.0001])。歩行速度 ($10.0 \pm 0.9 / 8.3 \pm 0.7$ vs $9.5 \pm 0.9 / 8.9 \pm 0.9$)、歩数 ($22.3 \pm 2.3 / 19.6 \pm 2.2$ vs $21.5 \pm 2.3 / 20.8 \pm 2.4$) も同様に BWSTT の方が有意に改善した (図 3, 4)。歩行距離は両群で差を認めなかった。

D. 考察

本研究の結果、BWSTT の短期的な有効性が示された。従来、理学療法は PD の治療上、薬物療法の補助的な役割を果たしてきたが、聴覚的、視覚的刺激時の歩行改善の報告があるものの、その方法論は確立されていない。BWSTT は BWS の程度、時間とも定量化が可能で、どの施設で行っても再現可能である点でこれまでの理学療法と異なる。

BWSTT の効果の機序については、脊髄損傷については central pattern generator の賦活が想定されているが、PD でも同様なのかどうかは不明である。SPECT では PD の paradoxical gait への右運動前野の賦活の関与が指摘されている (Hanakawa T et al. Ann Neurol 1999;45:329) が、BWSTT の効果の発現に関連する可能性がある。今後は最適な BWS の程度、訓練期間、長期効果についても検討を要する。

E. 結論

BWSTT は PT に比較して PD の運動、歩行の改善に短期的にはより有用であると考えられた。現在長期的効果について検討中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y,

Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Arch Phys Med Rehab, 2000, in press.

2. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Kubota K, Volpe BT. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke 1999;30:1380-1383.

3. Miyai I, Suzuki T, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Reply from the authors. Neurology 1999;53:1376.

4. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Kawabe T, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Neurology 1999;52(suppl2):A136-137. Abstract.

5. Miyai I, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of L-DOPS on rehabilitation outcome of stroke patients. Neurorehab Neural Repair 1999;13:49. Abstract.

6. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Improved functional outcome in patients with hemorrhagic stroke in the putamen and the thalamus compared with those with stroke restricted to the thalamus. Neurorehab Neural Repair 1999;13:28. Abstract.

7. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Longitudinal functional magnetic resonance imaging study in hemiparetic stroke. Ann Neurol 1999;46:467. Abstract.

8. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K. Relationship between functional MRI findings and stroke rehabilitation outcome. Neurosci Res 1999;Suppl 23.S331. Abstract.

2. 学会発表

1. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Kawabe T, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. 51st Annual meeting of American Academy of Neurology (Toronto), April, 1999.

2. Miyai I, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of L-DOPS on rehabilitation outcome of stroke patients. 2nd World Congress in Neurological Rehabilitation (Toronto), April, 1999.

3. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Improved functional outcome in patients with hemorrhagic stroke in the putamen and the thalamus compared with those with stroke restricted to the thalamus. 2nd World Congress in Neurological Rehabilitation (Toronto), April, 1999.

4. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Longitudinal functional magnetic resonance imaging study in hemiparetic stroke. 124th Annual meeting of

- American Neurological Association (Seattle), October, 1999.
5. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Persistent premotor cortex activation in patients with pure motor stroke and Wallerian degeneration. A fMRI study. *Neural Plasticity: The Key to Stroke Recovery*. Kananaskis, Canada, March, 2000.
 6. 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 Body Weight Supported Treadmill Training の効果. 第 40 回日本神経学会総会 (東京) 5 月, 1999.
 7. 宮井一郎, 鈴木恒彦, 姜進. 慢性期皮質下出血におけるリハビリテーションの効果. 第 36 回日本リハビリテーション学会総会 (鹿児島) 5 月, 1999.
 8. 宮井一郎, 齊藤利雄, 松村剛, 野崎園子, 姜進. 脳卒中リハビリテーションに対する L-Threrodops の効果. 第 17 回神経治療学会 (横浜) 6 月, 1999.
 9. 宮井一郎, 安田徳光, 鈴木恒彦, 姜進, 三上章允, 久保田競. 脳卒中における機能的 MRI(fMRI)所見とリハビリテーション効果の関連. 第 22 回日本神経科学会総会 (大阪) 7 月, 1999.
 10. 安田徳光, 宮井一郎, 鈴木恒彦, 久保田競. 皮質下脳卒中による片麻痺患者の functional MRI 所見. 第 36 回日本リハビリテーション学会総会 (鹿児島) 5 月, 1999.
- G. 知的所有権の取得状況**
特になし

表 1 Clinical Characteristics of PD Patients

		Range
Sex (male/female)	5/5	
Age (years old)	67.6 ± 1.6	56-79
Hoehn and Yahr stage (2.5/3)	3/7	
Duration of PD (years)	4.2 ± 0.7	3-11
MMSE	28.5 ± 0.3	27-30
Medications		
Dopa (mg)	225.0 ± 80.3	100-300
Trihexyphenidyl (mg)	1.8 ± 0.7	0-8.0
Amantadine (mg)	50.0 ± 15.3	0-150
Bromocriptine (mg)	3.0 ± 1.0	0-12.5
Pergolide (g)	30.0 ± 20.1	0-300

MMSE: Mini-mental Status Examination. Data are mean ± SEM.

表 2 Functional Outcome of PD Patients

Type of Rehabilitation	BWSTT	PT
UPDRS, total		
0 week	31.6 ± 3.1	29.1 ± 3.2
4 weeks	25.6 ± 2.9*	28.0 ± 3.2
UPDRS, mental		
0 week	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.3
4 weeks	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3
UPDRS, ADL		
0 week	11.5 ± 1.4	10.8 ± 1.5
4 weeks	9.5 ± 1.3*	10.4 ± 1.4
UPDRS, motor		
0 week	18.2 ± 1.4	17.0 ± 1.4
4 weeks	15.0 ± 1.3*	16.4 ± 1.5
Endurance (meters)		
0 week	381.2 ± 110.2	372.5 ± 114.0
4 weeks	408.5 ± 108.0	396.2 ± 110.0
Speed (seconds/10 meters)		
0 week	10.0 ± 0.9	9.5 ± 0.9
4 weeks	8.3 ± 0.7*	8.9 ± 0.9
Steps (steps/10 meters)		
0 week	22.3 ± 2.3	21.5 ± 2.3
4 weeks	19.6 ± 2.2*	20.8 ± 2.4

Data are mean ± SEM. *Significant improvement in BWSTT compared with PT (ANCOVA, $p < .0001$ for total UPDRS, $p = .0005$ for ADL, $p = .0002$ for motor, $p = .0291$ for speed, and $p = .0099$ for number of steps).

図1 BWSTT



図2 UPDRS の変化

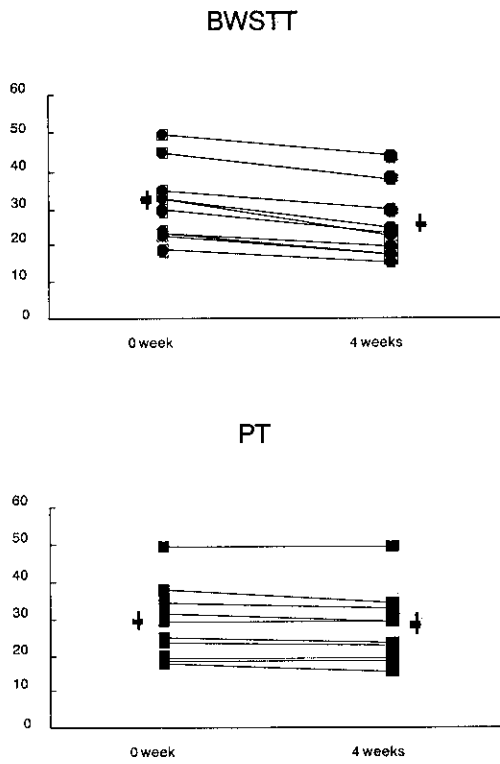


図3 歩行スピードの変化

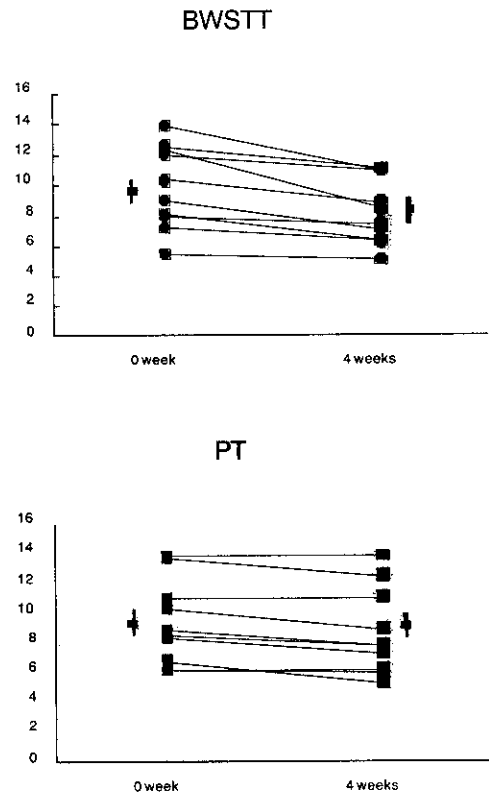
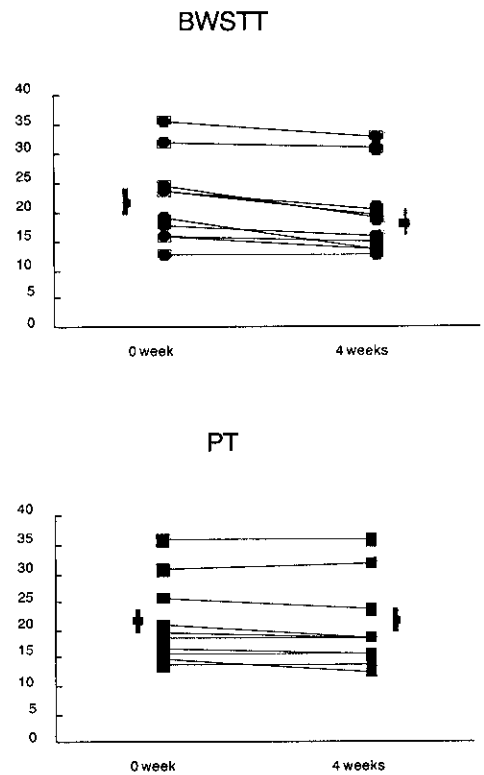


図4 歩数の変化



脳卒中リハビリテーションに対する L-Threodops の効果

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

研究協力者 姜 進 国立療養所刀根山病院診療部長

研究要旨 アンフェタミンなどのノルアドレナリン作働性薬剤の片麻痺回復促進効果が報告されている。そこで、ノルアドレナリンの前駆体である L-Threodops (L-DOPS) の脳卒中リハビリテーション（リハ）に対する効果を検討した。対象は発症後 2 ヶ月の初発天幕上脳梗塞 13 例。Informed consent (IC)を得た 5 例に、L-DOPS 200 mg 内服 2 時間後、リハ(理学療法, 作業療法)を 2 ヶ月、ついで内服なしにリハを 2 ヶ月施行 (D 群)。IC を得れなかった 8 例は内服なしにリハを 4 ヶ月施行した (C 群)。各リハは 45 分、週 3 回おこなった。両群の平均年齢 (D 群/C 群 = 75/71)、性別、病変側、合併症、ミニメンタルテスト (10/12)、リハ前の平均 Functional Independence Measure (FIM, 36/42)、Fugl-Meyer motor scale (F-M, 30/27)、歩行距離 (10/9 m)に差はなかった。D 群は C 群より FIM (発症後 4 ヶ月: +16/+3, 6 ヶ月: +21/+7)、F-M (+10/+2, +16/+5)、歩行距離 (+56/+7, +72/+16 m)が有意に改善した ($p < 0.05$, Mann-Whitney test)。D 群で L-DOPS 中止が必要な副作用はみられなかった。L-DOPS とリハの併用は脳卒中の機能回復を促進する可能性が示唆された。

A. 研究目的

神経伝達、特にノルアドレナリン作働性神経を modulate する薬剤とリハビリテーション（リハ）の併用が脳卒中後の機能回復を促進させる証拠が増えている。特に D-amphetamine はヒトや動物で運動機能、体制感覚、視覚の機能回復を早めることが示されている。methylphenidate も同様に脳卒中や頭部外傷後の注意障害を改善することが報告されている。本研究ではノルアドレナリン前駆体である L-Threodops (L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine; L-DOPS)のリハ効果への影響を検討する pilot study をおこなった。

B. 研究方法

急性期病院での保存的治療後、リハ目的で当院に転院した初発天幕上脳梗塞 13 例（発症後 2 ヶ

月）。Informed consent (IC)を得た 5 例に、L-DOPS 200 mg 内服 2 時間後、リハ(理学療法, 作業療法)を 2 ヶ月、ついで内服なしにリハを 2 ヶ月施行 (D 群)。IC を得れなかった 8 例は内服なしにリハを 4 ヶ月施行した (C 群)。各リハは 45 分のセッションを週 3 回おこなった。Outcome measure として Fugl-Meyer スケール (F-M, impairment)、Functional Independence Measure (FIM, disability)、歩行距離、歩行スピードを評価した。統計学的解析は Mann-Whitney 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

C. 研究結果

両群の平均年齢 (D 群/C 群 = 75/71)、性別、病変側、病変部位、合併症、ミニメンタルテスト (10/12)に差はみられなかった (表 1)。表 2 に各 outcome measure の変化を示す。リハ前 (発

症後 2 ヶ月) の FIM、F-M、歩行距離に差はなかった。D 群は C 群より発症後 3, 4, 5, 6 ヶ月の FIM スコア (total, ADL, mobility サブスコア) が有意に改善した($P<.05$)が、cognition サブスコアの変化に差はなかった(図 1)。F-M 運動スコアとバランススコアは発症後 4 ヶ月に有意に D 群の方が改善した(それぞれ $P<.05$ と $<.01$)が、6 ヶ月では差がなかった(図 2)。特に上肢の運動スコアの変化の差がもっとも有意であった(表 2)。歩行距離は 3 ($P<.05$)、4 ($<.01$)、5 ($<.01$)、6 ヶ月($<.05$)で D 群の方が有意に改善した(図 3)。歩行スピードの改善に差はなかった。6 ヶ月後、D 群の 4/5 例が、屋内歩行が監視レベルで可能になったが、C 群では同レベルに到達したのは 2/8 例のみであった。D 群で L-DOPS 中止が必要な副作用はみられなかった。

D. 考察

本研究で preliminary ではあるが、L-DOPS とリハビリテーションの併用が虚血性脳卒中の運動麻痺の回復を促進する可能性が示された。その作用機序としてはノルアドレナリン作動性神経を賦活する D-amphetamine と類似していることが想定される(Feeney et al. Science 217:855,1982, Crisostomo et al. Ann Neurol 23:94,1988, Walker-Batson et al. Stroke 1995;26:2254)。さらに D-amphetamine は実験的に脳のグルコース代謝を改善し、シナプス形成を促進すること、ヒトでも経皮磁気刺激を用いた研究で運動野の可塑性を増強することが報告されている。

最適な L-DOPS の服用時間、量、期間は今後、検討すべき問題である。少なくともリハは薬剤の作用時間中に併用すべきとされる(上記参考文献)。本研究では L-DOPS の血漿濃度が約 3 時間でピークに達することから、服用後 2 時間でリハのセッションを開始した。服用量については心血管系に対する副作用をさけるため、1 日 1 回のみとし、末梢での L-DOPS の分解を阻害する脱炭

酸阻害剤は併用しなかった。しかし、容量依存的に効果が変化するか否かは不明である。服用期間は本研究では服用中止後、機能低下が起こる可能性も考え、2 ヶ月とし、さらに 2 ヶ月リハのみ施行したが、そのような現象はみられなかった。

F. 結論

L-DOPS とリハの併用は脳卒中の機能回復を促進する可能性が示唆された。今後は以上の結果に基づき、randomized control trial を計画中である。

F. 研究発表

論文発表

1. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Arch Phys Med Rehab, 1999, in press.
2. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Kubota K, Volpe BT. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke 1999;30:1380-1383.
3. Miyai I, Suzuki T, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Reply from the authors. Neurology 1999;53:1376.
4. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Kawabe T, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of Body Weight Supported Treadmill Training in Parkinson's Disease. Neurology 1999;52(suppl2):A136-137. Abstract.
5. Miyai I, Saito T, Nozaki S, Kang J. Effect of L-DOPS on rehabilitation outcome of stroke patients. Neurorehab Neural Repair 1999;13:49. Abstract.
6. Miyai I, Suzuki T, Kang J, Volpe BT. Improved functional outcome in patients with hemorrhagic stroke in the putamen and the thalamus compared with those with stroke restricted to the thalamus. Neurorehab Neural Repair 1999;13:28. Abstract.
7. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Longitudinal functional magnetic resonance imaging study in hemiparetic stroke. Ann Neurol 1999;46:467. Abstract.
8. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K. Relationship between functional MRI findings and stroke rehabilitation outcome. Neurosci Res 1999;Suppl 23.S331. Abstract.

G. 知的所有権の取得状況

特になし

表 1 Demographic Features of Stroke Patients Treated with L-DOPS

	DOPS	Control	P Value
Number of patients	5	8	
Age (SEM)	76 (4)	71 (2)	n.s. *
Sex (Male/Female)	3/2	3/5	n.s. †
Side of lesion (R/L)	1/4	4/4	n.s. †
Site of lesion (Cortical/Subcortical/Mixed)	0/3/2	0/4/4	n.s. †
Volume of lesion, cm ³ (SEM)	34.3 (8.2)	31.0 (3.5)	n.s. *
Type of deficits (ms/msv)	2/3	4/4	n.s. †
MMSE (SEM)	9 (5)	12 (4)	n.s. *
Number of patients with aphasia	3	3	n.s. †
Number of patients with USN	1	2	n.s. †
Complications (number of patients)			
Hypertension	5	8	n.s. †
Atrial fibrillation	2	2	n.s. †
Congestive heart failure	1	2	n.s. †
Diabetes mellitus	2	2	n.s. †

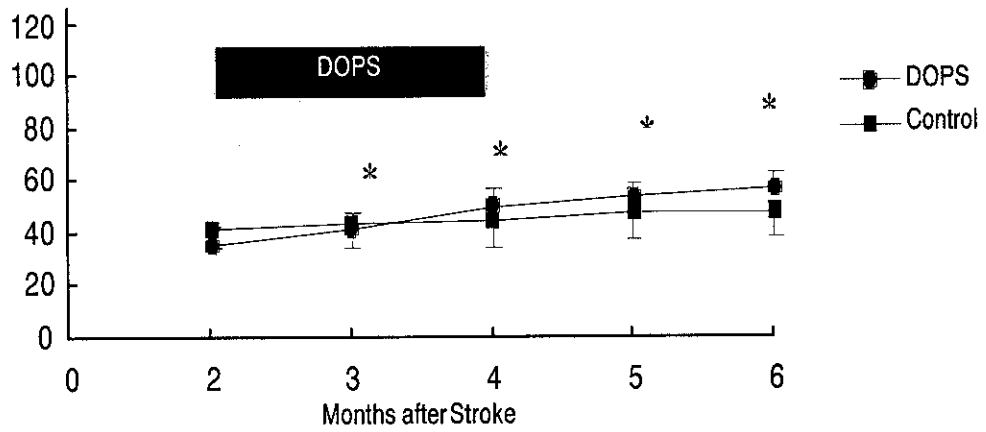
* Unpaired t test, † Chi square test, R: Right, L: Left, m: motor, s: sensory, v: visual, MMSE: Mini-mental status examination, USN: unilateral spatial neglect.

表 2 Changes of Outcome Measures in Stroke Patients Treated with L-DOPS

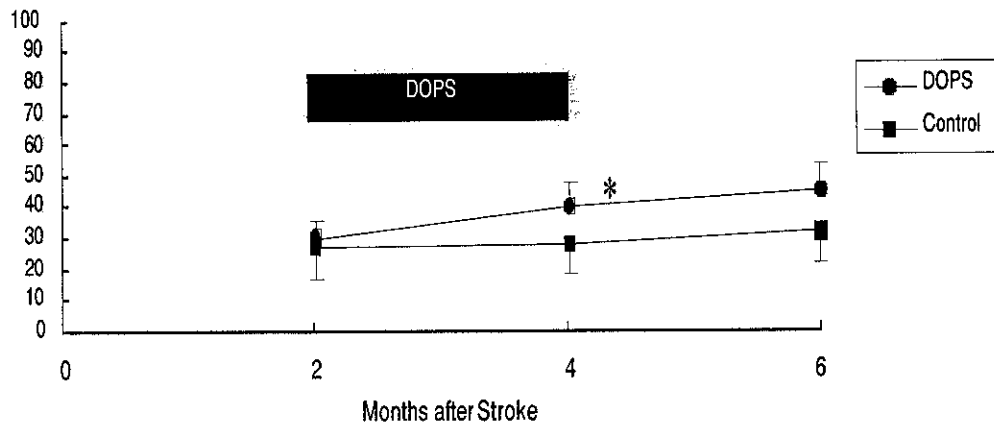
Time after stroke		2 months (Baseline)	3 months	4 months	5 months	6 months
FIM (Total)	DOPS	36 ± 7	42 ± 6 *	51 ± 6 *	54 ± 5 *	57 ± 7 *
	Control	42 ± 8	44 ± 9	45 ± 10	48 ± 10	49 ± 10
FIM (ADL)	DOPS	17 ± 4	18 ± 4	24 ± 4 *	26 ± 4	26 ± 4
	Control	20 ± 4	21 ± 4	22 ± 4	24 ± 5	24 ± 5
FIM (Mobility)	DOPS	9 ± 1	12 ± 2	15 ± 2 *	18 ± 2 *	19 ± 2 *
	Control	8 ± 2	9 ± 2	10 ± 2	11 ± 2	11 ± 3
FIM (Cognition)	DOPS	10 ± 4	11 ± 4	12 ± 4	11 ± 4	12 ± 4
	Control	14 ± 3	14 ± 3	14 ± 3	14 ± 3	13 ± 3
F-M (UE+LE)	DOPS	30 ± 6		40 ± 8 *		46 ± 8
	Control	27 ± 10		29 ± 10		32 ± 10
F-M (UE)	DOPS	15 ± 4		21 ± 6 †		25 ± 7 *
	Control	16 ± 7		17 ± 7		19 ± 7
F-M (LE)	DOPS	15 ± 2		19 ± 2		21 ± 2
	Control	12 ± 3		12 ± 3		13 ± 3
F-M (Balance)	DOPS	5 ± 1		7 ± 0 †		8 ± 1
	Control	4 ± 1		4 ± 1		5 ± 1
Endurance (m)	DOPS	10 ± 5	38 ± 13 *	66 ± 17 †	82 ± 23 †	82 ± 23 *
	Control	9 ± 7	13 ± 8	16 ± 8	21 ± 10	24 ± 11
Gait speed (m/sec)	DOPS	.08 ± .04	.17 ± .07	.25 ± .06	.30 ± .08	.29 ± .07
	Control	.09 ± .08	.12 ± .09	.10 ± .07	.15 ± .07	.16 ± .08

Data are mean ± SEM. * † Significantly greater gain from baseline (*P < 0.05, † P < 0.01, Mann-Whitney U test), FIM: Functional Independence Measure, F-M: Fugl-Meyer Scale, ADL: Activities of Daily Living, UE: Upper Extremity, LE: Lower Extremity

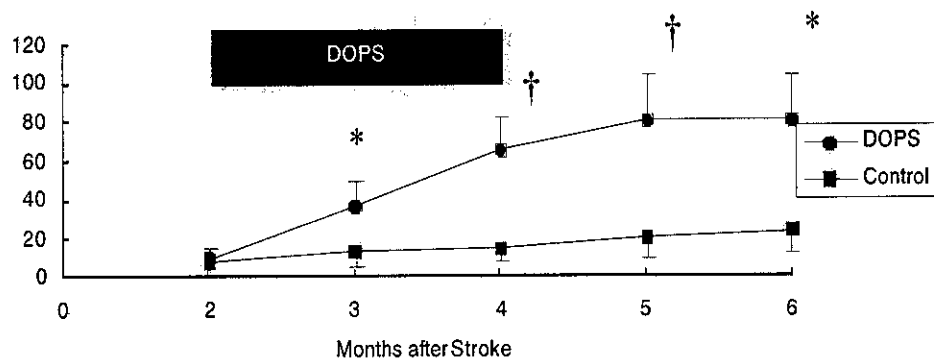
☒ 1



☒ 2



☒ 3



* † Significantly greater gain from baseline in DOPS group than in Control group (*P < 0.05, †P < 0.01, Mann-Whitney U test)

脳卒中リハビリテーション前後の functional MRI 所見の変化

分担研究者 久保田競 京都大学霊長類研究所名誉教授

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

研究協力者 安田徳光 ポバース記念病院内科

三上章允 京都大学霊長類研究所教授

研究要旨 脳卒中においてリハビリテーション前後の functional MRI (fMRI) 所見の変化と病変部位と関連を検討した。対象は片麻痺を呈する脳卒中患者 14 例。麻痺側手指の把握運動時の脳賦活部位を gradient echo 法による fMRI で描出した。14 例中 11 例（皮質下 6 例、皮質 2 例、混合 3 例）で上肢麻痺が改善した。回復に伴い、皮質下病変では麻痺手と同側の感覚運動野、皮質病変では反対側の感覚運動野、混合性病変では反対側の感覚運動野と運動前野の賦活が増加ないし新たに出現した。病変部位の違いにより機能回復に伴った大脳賦活部位が異なることが示唆された。

A. 研究目的

脳機能画像の発達により、脳卒中後の機能回復の一部は大脳皮質機能の再構成と関連していることが示唆されているが、いずれも一回のみの検討で、同一患者での経時的な変化は検討されていない。そこで私たちはリハビリテーション（リハ）前後の functional MRI (fMRI) 所見の変化と機能回復、病変部位との関連を検討した。

B. 研究方法

症例は神経発達のテクニク（Bobath）による入院リハ中の脳卒中による片麻痺患者 14 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 Fugl-Meyer スケールを用いた。

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 angle 40°, slice thickness 5mm で撮像した。タスクは麻痺側手指の把握運動で、60 秒間休憩と運動を交互

に 3 回繰り返し、各回につき、4 points、計 24 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 $p < 0.005$ (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

表 1 に対象患者の臨床像、2 ヶ月のリハ前後の Fugl-Meyrer スコア、タスク遂行時の鏡像 (MM) の有無を示す。14 例中 11 例（皮質下 6 例、皮質 2 例、混合 3 例）で上肢麻痺が改善した。表 2 に fMRI 所見の変化を示す。

1. 皮質下病変 (n=8, case 1-8)

全例で内包後脚、一部でその周辺の基底核の損傷を認めた。麻痺手と対側の感覚運動野の賦活は麻

痺改善の有無に関わらず、全例でみられた。上肢機能の改善が見られた6例のうち3例で、リハ後のMRIで同側感覚運動野の賦活の増強ないしは新たな出現が見られた(図1; case 2, 図2; case 3)。麻痺が改善しなかった2例ではリハ後のfMRIで同側運動感覚野野賦活が消失していた(図3, case 8)。

2.皮質病変(n=2, case 9,10)

2例とも上肢機能が改善した。いずれも感覚運動野、頭頂葉後部の損傷を認めたが運動前野は保たれていた。皮質下病変と異なり同側感覚運動野のダイナミックな変化は見られなかったが、2例とも対側運動野がリハ後のfMRIで新たに見られた。(図4, case 10)

3.混合性病変(n=4, case 11-14)

病変は全例で内包後脚、基底核、運動感覚野を損傷していたが運動前野は保たれていた。4例中3例で上肢機能が改善した。3例とも1回目のスキャンで見られなかった対側感覚運動野と運動前野の賦活が、機能改善後(2回目)の検査で見られた(図5, case 11)。

4.その他の運動関連領域の賦活

補足運動野の賦活の変化の病変部位による差異は見られなかったが、麻痺が高度な例で賦活されやすい傾向にあった。同側対側の小脳の賦活にも、同様な傾向にあった。

5.鏡像運動と賦活部位の関連

鏡像運動は5例で見られた。3例では2回とも共同運動と同側感覚運動野の賦活が見られた。2例で、2回目のスキャン時鏡像運動が消失したが、1例で同側運動感覚野の賦活が消失し、1例で胴部の賦活が新たに出現した(図2)。

D. 考察

本研究で、麻痺側手指の把握運動時の大脳賦活部位は、リハによる麻痺の回復と病変部位に関連して変化することが示された。これまでの脳卒中例に対するfMRIの知見の一つとして、ほぼ完全回復した麻痺手のタッピング時、麻痺手と同側の

(非病変半球)運動感覚野の賦活がみられることが報告されている(Cramer et al. Stroke 1997;28:2518-27, Cao et al. Stroke 1998;29:112-122)。本研究では、タスクに差異があるものの、皮質下に病変を持ち、鏡像運動がない患者で、リハ後の麻痺の改善に伴って同部が賦活されることがはじめて示された。また、病変部位に関係なく、1例を除く全例で2回のfMRI中、少なくとも1回、同部の賦活がみられたことは、麻痺手の運動に同側感覚運動野が関与していることを示唆する。同側感覚運動野が、直接的な運動遂行ではなく、複雑な手の運動のprocessingに関与する可能性が指摘する最近のいくつかの報告と矛盾しない(Chen R et al. Ann Neurol 1997;41:247)。

一方、皮質病変による片麻痺では対側の感覚運動野の賦活が麻痺の回復に伴って新たに見られた。この点は一次運動野の手の領域が皮質損傷後の麻痺の回復後に拡大することを指摘したヒト(Weiller et al. Ann Neurol 1993;33:181)やサル(Weiller et al. Ann Neurol 1993;33:181)の報告(Nude RJ et al. Science 1982;217:855)と一致する。また、皮質と大脳基底核を含む皮質下の混合性病変を有する患者では、対側感覚運動野と運動前野の賦活が、麻痺の回復と関連していた。この点は、運動前野が中大脳動脈の広範な梗塞の回復に重要な役割を果たすことを示した私たち報告(Miyai et al. Stroke 1999;46:1380)を支持するものである。

脳卒中の発症後、どのくらいの期間、このような大脳機能賦活の変化が起こりうるのか、変化はリハビリテーション介入に特異的なものなのか、またそうとすれば、それをさらに増強させるリハビリテーションテクニックや薬剤の検討は今後の重要な課題である。

E. 結論

脳卒中においてリハビリテーション前後で、麻痺手の把握運動時のfunctional MRI (fMRI)所見の変化と病変部位と関連を検討した。機能回復に

伴った大脳賦活部位が病変部位に特異的なパターンを呈する可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

1. Miyai I, Suzuki T, Kang J, K Kubota, Volpe BT. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke 1999;30:1380-1383.
2. Miyai I, Suzuki T, Kubota K. Wallaerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. Reply from the authors. Neurology 1999;53:1376.
3. Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, and Kojima S. Activation of the right inferior frontal cortex during

assessment of facial emotion. J. Neurophysiol 1999; 82:1610-1614.

4. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Longitudinal functional magnetic resonance imaging study in hemiparetic stroke. Ann Neurol 1999;46:467. Abstract.
5. Miyai I, Yasuda T, Suzuki T, Kang J, Mikami A, Kubota K. Relationship between functional MRI findings and stroke rehabilitation outcome. Neurosci Res 1999;Suppl 23.S331. Abstract.
6. 久保田競. 前頭葉機能とリハビリテーション. リハ医学 1999;36:521-525.

G. 知的所有権の取得状況

特になし

表1 Summary of Clinical Characteristics in Stroke Patients

Case No.	Age	Sex	Type	Side	Site	Days	F-MUE	F-MLE	MM
1	64	M	I	R	SC	49/91	11/19	30/30	+/+
2	51	M	I	L	SC	156/198	15/19	14/14	-/-
3	46	M	I	R	SC	147/213	15/19	25/25	+/-
4	64	M	I	R	SC	79/141	28/46	18/21	+/+
5	62	M	I	L	SC	47/120	55/61	27/28	-/-
6	57	F	H	R	SC	48/111	56/63	30/31	+/-
7	41	M	H	R	SC	124/187	19/19	9/10	-/-
8	63	M	H	L	SC	87/150	63/63	31/31	-/-
9	60	F	I	L	Ctx	71/141	43/47	34/34	-/-
10	67	M	I	L	Ctx	115/185	64/66	30/32	-/-
11	55	M	I	L	Com	50/127	11/17	19/20	-/-
12	58	F	I	R	Com	176/253	15/17	14/14	-/-
13	65	F	I	L	Com	102/158	50/56	25/27	-/-
14	51	M	H	R	Com	194/229	8/8	10/11	+/+

表2 Summary of Functional MRI Findings in Stroke Patients

Case No.	SMC con	SMC ips	PMC con	PMC ips	SMA	Cer ips	Cer con	BA 40 con	BA 40 ips	Fig No.
1	+/+	+/+	-/-	-/-	+/-	+/+	-/-	-/-	-/-	
2	+/+	+/-	-/+	-/-	+/-	-/+	+/+	-/-	-/-	1
3	+/+	-/+	+/+	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	2
4	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-	-/-	+/-	
5	2+/+	-/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	
6	+/+	+/-	+/+	+/-	-/-	-/-	+/-	+/-	-/-	
7	+/+	+/-	+/+	-/-	+/+	+/+	+/-	-/-	+/+	
8	+/+	+/-	+/-	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	3
9	-/+	-/-	-/-	+/+	-/+	+/-	+/+	-/-	-/-	
10	-/+	+/+	-/-	-/-	+/-	-/-	+/-	-/-	-/(R)	4
11	-/+	+/+	-/+	+/+	+/+	+/+	-/+	-/-	-/(R)	5
12	-/+	+/+	-/+	-/-	-/+	+/+	-/-	-/(R)	-/-	
13	-/+	+/+	-/+	-/-	-/-	+/+	-/-	+/+	-/(R)	
14	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/(R)	-/-	

M: male, F: female, I: infarction, H: hemorrhage, R: right, L: left, SC: subcortical lesion, Ctx: cortical lesion, Com: combined lesion of SC and Ctx, P: pontine lesion, Days: Days post stroke at the time of fMRI study, F-M: Fugl-Meyer scale, UE: upper extremity. MM: mirror movements, con: contralateral to the side of hemiparesis, ips: ipsilateral to the side of hemiparesis, SMC: sensorimotor cortex, PMC: premotor cortex, SMA: supplementary motor area, Cing: cingulate cortex, Cer: cerebellum, BA 40: Brodmann area 40. Shaded rows represent patients with improvement.

Bold cells represent presence of changes in findings in the follow-up studies.

图 1

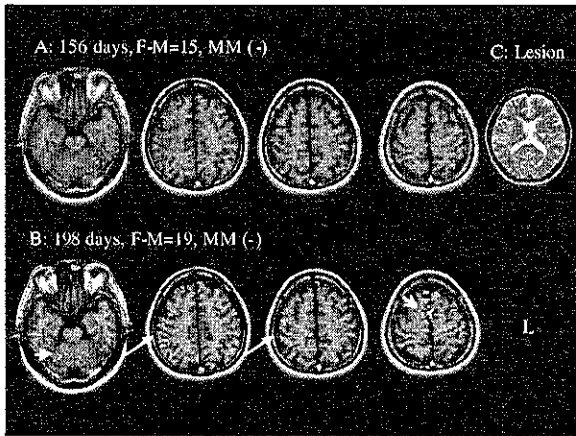


图 4

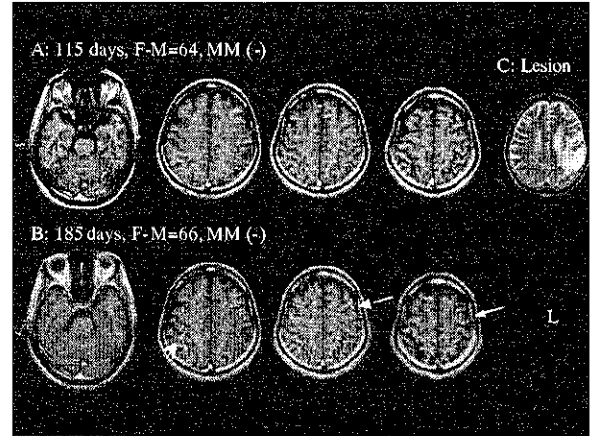


图 2

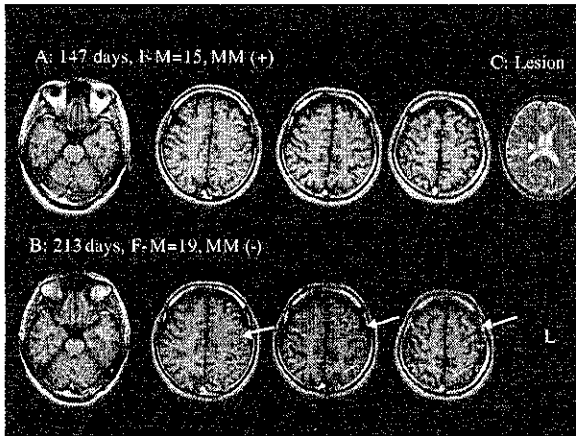


图 5

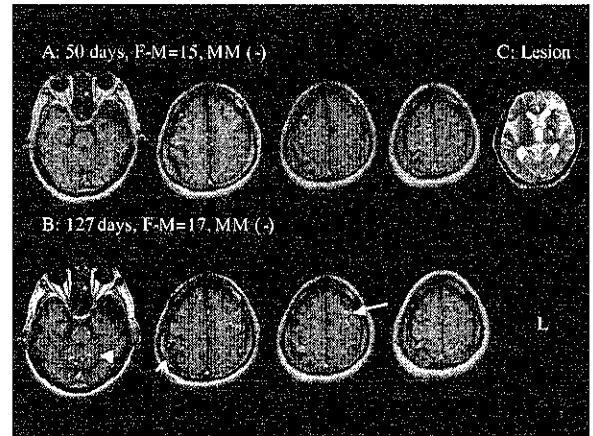
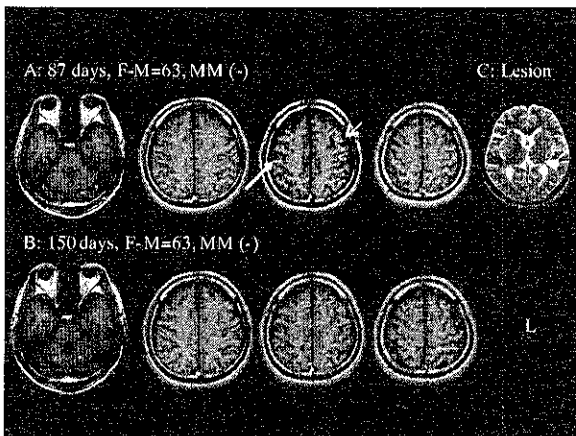


图 3



脳卒中患者のCT、MR画像上、前頭野損傷を有する群と非前頭野損傷群の視覚的空間位置のワーキングメモリー障害の比較検討

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による前頭前野機能を客観的に評価するシステムを用い、CT、MR画像上前頭野損傷を有する脳卒中患者では、年齢に関係なく健常者群と比較して反応時間、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ることを報告した。しかしこれらの結果が前頭野損傷(FL)由来の特異的運動企画・選択等の障害か、その他の連合野の機能障害の影響の重なりかについて明らかにする必要がある。このため、同様の方法によって非前頭野損傷(NonFL)群の視覚的空間位置のワーキングメモリー障害を解析し、FL群のそれとの比較検討を行った。この結果、正答率低下は両群とも差異が無かったが、平均反応時間、平均運動遂行時間ではFL群に対してNonFL群では14.6%、22.7%の延長がみられ、平均反応時間偏差値、平均運動遂行時間偏差値では38.9%、56.7%の延長がみられた。これらは前頭連合野の運動企画・選択の機能には、その他の連合野からの情報からの影響が大きい可能性を示した。

キーワード：脳卒中、前頭前野損傷、ワーキングメモリー障害

A. 研究目的

脳卒中患者の能力障害のうち、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について、従来判然としなかった運動プログラムと運動遂行に関与する前頭連合野機能とその他の連合野機能の役割について、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必要がある。このことによって、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成果をふまえて、昨年報告と同様に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。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8試行の値を計測から除外した。またMGテストによって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する(FL)群 14 例(平均年齢 56.29 ± 16.83 歳)と、前頭連合野には損傷が無くその他の連合野に傷害のある(NonFL)群 23 例(平均年齢 58.65 ± 13.06 歳)であり、両群とも年齢、性差分布での特異的偏在はない。全例非麻痺側の上肢の運動機能には障害が認められない。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、神経学的異常のない成人 75 例(男/女=25/50、平均年齢 45.3 ± 16.7 歳)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 (表 1)

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%、毎回ほぼ一定の短時間内で動作が遂行された。視覚的遅延反応課題である DR テストの平均反応時間は 345.31 ± 65.95 msec.、平均運動時間は 518.39 ± 116.13 msec. であり、60 才以上でやや延長傾向が見られた。またこれらの平均偏差値は、反応時間で 62.65 ± 49.56 msec.、運動時間で 44.48 ± 18.23 msec. と短時間内に収束していた。これに反し、脳卒中患者では、FL 群の正答率 $67.86 \pm 40.20\%$ 、NonFL 群のそれは $68.48 \pm 38.69\%$ の低値を示し、試行毎の平均反応時間は FL 群で 869.13 ± 433.17 msec. (図 1-A, 健常群の 2.5 倍)、NonFL 群で 996.06 ± 669.33 msec. (図 2-A, 同 2.9 倍)、運動時間では FL 群で 917.29 ± 557.98 msec. (図 1-B, 健常群の 1.8 倍)、NonFL 群で 1125.57 ± 433.17 msec. (図 2-B, 同 2.2 倍) の延長を示した。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、個人差が著明であった。平均偏差値は、反応時間では FL 群で 391.30 ± 417.85 msec. (健常群の 6.2 倍)、NonFL 群で 543.82 ± 620.13 msec. (同 8.7 倍)、運動時間で

は FL 群で 289.74 ± 418.28 msec. (健常群の 6.5 倍)、NonFL 群で 453.37 ± 549.86 msec. (同 10.2 倍) の大幅な延長を示し、一定時間内の動作遂行が難しい状況を示した。FL 群と NonFL 群との間では正答率の差異はみられず、平均反応時間と平均運動時間のいずれにおいても NonFL 群で FL 群よりそれぞれ 14.6%、22.7% の時間延長がみられた。さらにそれらの平均偏差値では、反応時間で 38.9%、運動時間で 56.7% とさらに一層の時間延長がみられ、個人差がより目立った。NonFL 群は特にプレテストである MG テストでも、平均反応時間は 425.5 ± 255 msec.、平均運動時間は 1034.30 ± 802.25 msec. であり、平均偏差値は反応時間で 202.51 ± 236.96 msec.、運動時間で 374.5 ± 525.07 msec. と昨年報告した FL 群のそれに比べていずれも長く、個人毎の差異も目立つ傾向にあった。(表 2)

D. 考察

これまでの脳科学の研究から、遅延反応-DR テストの脳内での情報処理過程を図 3 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た。また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、健常者群では極めて少ないものであり、外からの複雑な干渉要素が少ない視覚刺激表示を用いた本課題における感覚運動関連の処理過程の特性を考慮すれば、頭頂連合野~前頭連合野~運動前野~一次運動野の視覚処理過程の効率が良好に行われていないことを意味する。このことは昨年の本研究で示唆された視覚刺激に対する注意シフトの障害も含まれるが、NonFL 群の MG テストで平均反応時間と平均運動時間の延長がみられることから、頭頂連合野における視覚自体の解析・統合の過程や運動前野~一次運動野における運動プログラムの企画・選択の効率性にも問題が存在する可能性が示唆された。事実今回の FL 群と NonFL 群とも、DR テストにおける平均

反応時間が 2.5 倍、2.9 倍と延長し、平均運動時間も 1.8 倍、2.2 倍と延長し、視覚処理過程の内、前頭連合野が損傷されていない NonFL 群の方が常に FL 群より時間が延長していた。非麻痺側を用いたリーチ運動にもかかわらず、何ゆえ本課題の運動時間の延長が生じるのかの理由は、昨年度の考察以上の解明はできていない。しかし本テスト施行時の患者のリーチ動作やタッチ動作時のビデオ記録から、FL 群同様に NonFL 群でも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、始めの動作手順は理解するものの、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。NonFL 群では大部分が後者であり、このことによって運動時間は延長していた。この場合もいわゆる「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ることから、部位を問わず脳障害の場合に行動戦略として明らかとなると思われた。

E. 結論

①CT、MR 画像上前頭前野損傷を有する脳卒中患者群と前頭前野損傷以外の脳卒中患者群との、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両群の脳卒中患者とも反応時間、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、正答率も低下した。

③前頭前野損傷以外の脳卒中患者群の反応時間、運動時間、試行毎の偏差値の幅のいずれも、前頭

前野損傷脳卒中患者群のそれに比べて延長がみられた。

④脳卒中の前頭連合野以外の機能障害では、頭頂連合野や運動前野、一次運動野の損傷に伴う反応時間と運動時間の延長が主になって、空間位置のワーキングメモリー障害や注意シフトの障害と同じような時間延長を示した。

⑤脳卒中の前頭連合野以外の機能障害でも、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. 一週一話;脳性麻痺療育の現状: 日本医事新報, No3907, 105, 1999-3-13.
2. 鈴木恒彦. 脳性麻痺の早期診断:子供のリハビリテーション医学, 陣内一保, 安藤徳彦, 伊藤利之(編), 107-121, 1999
3. 鈴木恒彦. 脳性まひ児の家庭療育:Nancie R. Finnie 編著, 梶浦一郎, 鈴木恒彦(訳) 1999
4. 鈴木恒彦. 二分脊椎症患者の自立援助(特集):リハビリテーション科の立場から, 整形外科看護, 4(6), 28-33,1999.
5. 鈴木恒彦. 病院でのリハビリテーション-回復期(3)-. 介護保険とリハビリテーション, 1999.54-59.
6. 鈴木恒彦. リハビリテーション関連資料;脳性麻痺の動向. 総合リハ, 27(109),979-981
7. 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

G. 知的所有権の取得状況

なし