

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業研究報告書

脳卒中による機能障害及び能力障害の治療及び訓練に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮井 一郎

(ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部部長)

平成14(2002)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

脳卒中による機能障害及び能力障害の治療及び訓練に関する研究 宮井 一郎	—————	1
--	-------	---

### II. 分担研究報告

1. ヒト歩行時の脳賦活. 光イメージングと fMRI による検討 宮井 一郎	—————	4
2. 脳卒中における下肢麻痺の回復と機能的 MRI 所見の変化 久保田 競	—————	8

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	12
---------------------	-------	----

## 脳卒中による機能障害及び能力障害の治療 及び訓練に関する研究

主任研究者 宮井一郎

ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部部长

**研究要旨** 1. 健康人の歩行時の大脳皮質活動を、近赤外光を用いた光イメージング装置でリアルタイムで測定する事に成功した。両側内側感覚運動野を中心とした脳賦活を同定することができた。足の運動や歩行の想像の課題においては、賦活部位が機能的MRI (fMRI)での測定と一致する事を確認した。2. 脳卒中の下肢麻痺の回復と fMRI 所見の変化の関連を内包梗塞8例において検討した。約2カ月のリハ前後で、ともに対側感覚運動野の下肢領域に賦活がみられた。運動前野はリハ後、賦活がみられやすく、補足運動野の賦活は消失する傾向にあった。下肢機能回復は複数の運動関連領域の賦活の変化と関連する可能性が示唆された。

### 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

### A. 研究目的

本研究の目的は神経科学的な根拠に基づいた脳卒中に対する効率的で、どの施設でも行えるリハの方法論の一つを確立することである。特定のリハのテクニックが、①脳をどのように賦活するか、②そのテクニックが脳卒中患者の機能予後を実際に改善するかを検討し、リハの方法論の一つを確立することを目標としている。一方、脳卒中患者の機能予後や自宅復帰を規定する最も主要な要因は歩行能力である。しかし、従来の機能的MRI (fMRI) や positron emission tomography (PET) などの機能的脳画像の手法では、被検者の動きはむしろ禁忌であるため、歩行時の脳賦活測定は不可能である。そこで3年の研究期間の1年目である本年度は、1. 最近開発された近赤外線による光イメージング装置を用いて、正常人の歩行時の脳賦活を測定し、マッピングを行うこと

を試みた。また、2. 従来の fMRI を用いて、麻痺足の運動時の脳賦活が、機能回復に伴ってどう変化するか検討した。

今後、①に対しては、光トポグラフィーを用い、トレッドミル歩行時の脳賦活をリハの前後で測定する。またトレッドミル上でリハ介入を行ったときの脳賦活の変化やより長期的な変化も測定する。②に対しては、トレッドミル上の歩行訓練で物理的に麻痺側下肢の振り出しを足部中心に助けるような方法と骨盤の後傾や回転を近位で補助・促通する方法のどちらが、歩行に対する効果が優れているかを比較検討すること、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) などのリハテクニックの効果の客観的検討を予定している。

### B. 研究方法

1. 光イメージング装置は30チャンネル酸素モニタ OMM-2000（島津製作所）を使用した。前頭頭頂部における歩行時の酸化ヘモグロビン (oxyHb)、

還元ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を記録した。右利き健常人 8 例を対象にタスクとしてトレッドミル歩行(1km/hr)、腕振りのみ(立位)、足の交互運動(座位)、歩行の想像(立位)を行い、それぞれタスク 30 秒、休憩 30 秒を 5 回繰り返した。光イメージングの結果を確認するため、2 例で後二者のタスク(臥位)を用いて fMRI を撮像した。

2. 発症後約 3 カ月の初回内包梗塞 8 例(平均 63 才)において、ブロックデザインによる麻痺足底屈運動時の fMRI 所見の変化を、2 カ月の入院リハビリテーション(リハ)の前後で比較した。機能評価には Fugl-Meyer スケール(FM)と Functional Independence Measure (FIM)を用いた。

(倫理面への配慮)

被検者や患者に検査方法や、安全性について説明し、書面で Informed consent を得た。

### C. 研究結果

1. 歩行に関連して oxyHb と totalHb は、開始後約 3-5 秒で増加し、5-10 秒でプラトーとなり、終了後 3-5 秒でベースラインに戻った。deoxyHb は不変ないし、やや減少した。oxyHb の変化に基づくマッピングでは、運動野の足の領域に相当する両側内側感覚運動野と補足運動野に賦活が見られた。腕振り運動ではより外側の感覚運動野に賦活が見られた。足の交互運動では歩行と同様に両側内側感覚運動野に賦活を認めたが範囲はより限局していた。運動の想像では、賦活の中心は吻側の補足運動野にシフトしていた。足の交互運動と歩行の想像を課題とした fMRI では光イメージングの oxyHb によるマッピングと一致した領域に賦活が見られた

2. リハ後、すべての患者で有意な機能改善がみられた(FM: 前/後=24 ± 5/27 ± 5、FIM: 73 ± 8/82 ± 5、 $p < 0.05$ )。fMRI ではリハ前後とも対側感覚運動野の下肢領域に賦活がみられた。運動前野はリハ後、賦活がみられやすく(対側: 前 1 例、後 4 例、同側: 前 1 例、後 2 例)、補足運動野の賦

活は消失する傾向にあった(前 6 例、後 3 例)。

### D. 考察

1. 私たちは近赤外光を用いた光イメージング装置を用いて初めてヒト歩行時の大脳賦活をリアルタイムで測定することに成功した。賦活は運動感覚野の足の領域を中心とし、補足運動野の賦活も見られた。また、単なる腕振りや足関節の運動、歩行の想像との賦活パターンの違いを明確にすることが出来た。また、一部の課題を用いた fMRI によるマッピングで賦活領域が一致することを確認した。今後、リハビリテーション介入を行いながらの歩行、その前後の脳賦活の変化や実際に機能回復との関連の検討など臨床応用が広がることが大いに期待できる。

2. 脳卒中患者における麻痺足の運動時の運動関連領域の賦活は麻痺手の運動時の所見で報告されている所見と類似していた。すなわち麻痺と反対側の運動感覚野の賦活に加えて、同側の運動感覚野、および運動前野や補足運動野などの運動関連領域にも賦活が広がる例がそれぞれ約半数に認められた。麻痺の回復に伴い、対側運動前野に 3 例で新たな賦活が見られ、同部が、機能回復に役割を果たしている可能性が示唆された。補足運動野では 3 例で賦活が消失したが、麻痺の回復に伴うタスク遂行そのものの円滑さの向上に関連している可能性がある。

### E. 結論

1. 健常人の歩行時の大脳皮質活動を、近赤外光を用いたイメージング装置で測定した。両側内側感覚運動野を中心とした脳賦活を同定することができた。
2. 脳卒中の下肢麻痺の回復と fMRI 所見の変化の関連を内包梗塞 8 例において検討した。下肢機能回復は複数の運動関連領域の賦活の変化と関連する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表  
論文発表

1. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
2. Miyai I, Suzuki T, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Patients with capsular infarct and Wallerian degeneration demonstrate persistent regional premotor cortex activation on functional MRI. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2001;10:210-216.
3. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Long-term effect of body-weight-supported treadmill training in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehab* 2002, in press.
4. Miyai I. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's disease* 2001;13 (1):26-27.
5. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans. A Near Infrared Spectroscopic Topography Study. *Neurology* 2001;56(suppl3): A26. Abstract.
6. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of human locomotion with a near-infrared spectroscopic topography and functional MRI. *NeuroImage* 2001;13:S1228. Abstract.
7. Miyai I, Yagura H, Kubota K, Suzuki T, Oda I, Konishi I, Tanabe HC, Sase I, Eda H. Cortical activation patterns during hemiparetic gait are altered by rehabilitative intervention. A near-infrared spectroscopic topography study. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 831.2.
8. Saito T, Takenaka M, Miyai I, Yamamoto Y, Matsumura T, Nozaki S, Kang J. Coagulation and fibrinolysis disorder in muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001;24:399-402.
9. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーション. *メディカル朝日別冊* 2001 May 4, p. 4, 朝日新聞社.
10. 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーションの現状と課題. *Pharma Medicina* 2001;29:91-97.
11. Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S., Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices. A PET study. *Neuropsychologia*. 2001;39:1047-1054.
12. Kubota K, Hara A. Erroneous responses in a GO/NO - GO main task with a delayed - response sub - task, after local injections of receptor antagonists of GABA, dopamine, or noradrenaline into the fronto - polar prefrontal cortex in the infant rhesus monkey. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 189.3.
13. Taira M, Kawashima R, Kubota K. Functional role of the fronto - polar prefrontal cortex in performing the tasks related to the prefrontal cortex: An fMRI study. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 81.14.
14. Hara A, Kubota K. Chemical lesions of the fronto - polar prefrontal cortex by GABA antagonists on rhesus monkeys: effects on main GO/NO - GO and subroutine delayed - response tasks. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 189.2.
15. Harada T, Okagawa S, Kubota K. Habitual jogging improves performance of prefrontal tests. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 311.17.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
特になし

## ヒト歩行時の脳賦活 光イメージングとfMRIによる検討

主任研究者 宮井一郎

ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部長

分担研究者 久保田競 日本福祉大学教授

研究協力者 小田一郎・小西郁夫 島津製作所

江田英雄 独立行政法人通信総合研究所

関西先端研究センター 柳田結集型特別グループ

**研究要旨** 健康人8例（男4、女4、平均35才）の歩行時の大脳皮質活動を、近赤外光を用いたイメージング装置（OMM-2000、島津製作所）で測定した。両側前頭頭頂部に30チャンネルのプローブペアを配置し、酸化ヘモグロビン(oxyHb)、還元ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を記録した。課題としてトレッドミル歩行(1.0km/hr)、腕振り、足の運動、歩行の想像を行い、それぞれ課題遂行30秒、休憩30秒を5回繰り返した。プローブの配置と皮質部位の関係はMRIで評価した。課題に関連したoxyHbとtotalHbの増加は、開始後約3-5秒で始まり、5-10秒でプラトーとなり、終了後3-5秒でベースラインに戻った。deoxyHbの変化は少なかった。歩行時、両側の内側感覚運動野でoxyHbとtotalHbの増加がみられた。腕振りでは同様の増加がより外側で、足運動では歩行より狭い範囲で、想像では補足運動野に増加を認めた。後二者の課題でfMRIも実施し、賦活領域が一致することも確認した。

### A. 研究目的

脳卒中後の機能回復機序を調べるために、fMRIやPETなどによる機能的脳画像研究が行われてきたが、これらの装置は被検者の体動に非常に弱く、運動に関連するタスクとしては手指や手の運動に限られる。下肢に関しても足部の運動以外は難しく、リハビリテーションの機能予後を決する歩行時の脳賦活を調べることは出来ない。そこで私たちは、新しく開発された近赤外光を用いたイメージング装置で、歩行時の皮質活動の記録を試み、成功した。

### B. 研究方法

対象は右利き健康人8例（平均年齢35才、男4例、女4例）である。光イメージング装置はマルチチャンネル酸素モニタ OMM-2000（島津製作所）

を使用した。780, 805, 830 nmの近赤外線光の送光用光ファイバー9本、受光用光ファイバー12本からなる30チャンネルのプローブペアをプローブ間距離3cmで配置した。送光用光ファイバーの中心はCzにあり、前頭頭頂部における歩行時の酸化ヘモグロビン(oxyHb)、還元ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を30点で同時記録した。プローブの位置と皮質部位の関係はMRIで決定した（図1A, B, C）。

タスクとしてトレッドミル歩行(1km/hr)、腕振りのみ(立位)、足の交互運動(座位)、歩行の想像(立位)を行い、それぞれタスク30秒、休憩30秒を5回繰り返した。

光イメージングの結果を確認するため、2例で後二者のタスク(臥位)を用いてfMRIを撮像した

(1.5T, Siemens; Ascending multislice gradient echo echo-planar imaging ; 32 continuous, 4-mm thick axial slices; TR = 3900 ms, TE = 55.24 ms, Flip angle = 90°, field of view = 256 mm, 64 x 64 matrix, voxel dimensions = 4 x 4 x 4 mm)。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会で承認後、被検者に検査方法や、安全性について説明し、書面で Informed consent を得た。

### G. 研究結果

歩行に関連して oxyHb と totalHb は、開始後約 3-5 秒で増加し、5-10 秒でプラトーとなり、終了後 3-5 秒でベースラインに戻った。deoxyHb は不変ないし、やや減少した (図 1D)。したがってマッピングは oxyHb の変化に基づいておこなった。得られた 30 チャンネルのトポグラフィック画像を各プローブの位置をガイドに MRI の脳表面画像に重ねると、変化の中心は運動野の足の領域に相当する両側内側感覚運動野付近にあった。補足運動野にも活動が見られた。腕ふりのみの運動ではより外側の感覚運動野に賦活が見られ、内側部には変化がなかった。足の交互運動では歩行と同様に両側内側感覚運動野に賦活を認めたが範囲はより局限していた。運動の想像では、賦活の中心はより吻側の補足運動野にシフトしていた。deoxyHb の変化に基づくマッピングでは、oxyHb によるものより範囲が局限したり賦活が検出されない場合もあった (図 2)。足の交互運動と歩行の想像を課題とした fMRI では光イメージングの oxyHb によるマッピングと一致した領域に賦活が見られた (図 2)。

### D. 考察

私たちは初めてヒト歩行時の大脳賦活をリアルタイムで測定することに成功した。賦活は運動感覚野の足の領域を中心とし、補足運動野の賦活も見られた。また、単なる腕ふりや足関節の運動、歩行の想像との賦活パターンの違いを明確にす

ることが出来た。

oxyHb の変化に比し、deoxyHb には歩行運動に関連する変化がほとんどみられなかった。一部の課題を用いた fMRI によるマッピングでは oxyHb によるものと賦活領域が一致した。データはここには示していないが、腕振り運動では oxyHb の増加と並行して、deoxyHb の減少が見られたことから、内側運動野付近の S/N 比の問題、光計測の感受性が oxyHb の方が deoxyHb より高いこと (Hoshi Y et al. J Appl Physiol 2001;90:1657 -62.) などが可能性のある原因であるが、今後の検討が必要である。

これまでの光イメージングを用いた脳賦活の研究は上肢の運動、視覚刺激、認知に関する課題など基本的には従来の fMRI や PET の結果を確認するようなものが多かったが、この方法の大きな利点は、被検者の動きに強いことであり、歩行などのダイナミックな課題でその特徴を生かすことが可能と考えられる。歩行時の脳賦活に関しては、single photon emission tomography での報告があるが (Fukuyama et al. Neurosci Lett 1997;228: 183-6, Hanakawa et al. Ann Neurol 1999;45: 329-36, Brain 1999;122: 1271-82.)、光イメージングでは皮質賦活の時間的な変化もとらえることができる点や無侵襲に検査を繰り返し行える点が優れている。今後、リハビリテーション介入を行いながらの歩行、その前後の脳賦活の変化や実際に機能回復との関連の検討など臨床応用が広がることが大いに期待できる。本研究ではその基礎データを示すことができた。

### E. 結論

健康人の歩行時の大脳皮質活動を、近赤外光を用いたイメージング装置で測定した。両側内側感覚運動野を中心とした脳賦活を同定することができた。

### F. 健康危険情報

該当するものはない。

### G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
2. Miyai I, Suzuki T, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Patients with capsular infarct and Wallerian degeneration demonstrate persistent regional premotor cortex activation on functional MRI. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2001;10:210-216.
3. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Long-term effect of body-weight-supported treadmill training in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehab* 2002, in press.
4. Miyai I. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's disease* 2001;13 (1):26-27.
5. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans. A Near Infrared Spectroscopic Topography Study. *Neurology* 2001;56(suppl3): A26. Abstract.
6. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of human locomotion with a near-infrared spectoroscopic topography and functional MRI. *NeuroImage* 2001;13:S1228. Abstract.
7. Miyai I, Yagura H, Kubota K, Suzuki T, Oda I, Konishi I, Tanabe HC, Sase I, Eda H. Cortical activation patterns during hemiparetic gait are altered by rehabilitative intervention. A near-infrared spectoroscopic topography study. *Soc Neurosci. Abstracts. vol. 27 Program No. 831.2*, 2001.
8. Saito T, Takenaka M, Miyai I, Yamamoto Y, Matsumura T, Nozaki S, Kang J. Coagulation and fibrinolysis disorder in muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001;24:399-402.
9. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーション. *メディカル朝日別冊* 2001 May 4, p. 4, 朝日新聞社.
10. 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーションの現状と課題. *Pharma Medicina* 2001;29:91-97.

## 2. 学会発表

1. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I,

Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans. A Near Infrared Spectroscopic Topography Study. 53rd annual meeting of American Academy of Neurology (Philadelphia) May, 2001.

2. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of human locomotion with a near-infrared spectoroscopic topography and functional MRI. 7th annual meeting of Human Brain Mapping (Brighton, UK) June, 2001.
3. Miyai I, Yagura H, Kubota K, Suzuki T, Oda I, Konishi I, Tanabe HC, Sase I, Eda H. Cortical activation patterns during hemiparetic gait are altered by rehabilitative intervention. A near-infrared spectoroscopic topography study. Society for Neuroscience, 31st annual meeting (San Diego, CA) Nov, 2001.
4. 宮井一郎、江田英雄、小田一郎、鈴木恒彦、久保田競. 歩行時の大脳賦活. 光トポグラフィによる検討第42回日本神経学会総会(東京)5月, 2001.
5. 矢倉一、宮井一郎、鈴木恒彦. 回復期リハビリテーション病棟は重症脳卒中中の機能予後を改善する. 第38回日本リハビリテーション学会総会(横浜)6月, 2001.
6. 安田徳光、宮井一郎、鈴木恒彦、久保田競. 嚥下障害に対し食道バルーン拡張術を施行した Wallenberg 症候群の2例. 第38回日本リハビリテーション学会総会(横浜)6月, 2001.
7. 宮井一郎、矢倉一、小田一郎、小西郁夫、江田英雄、田邊宏樹、佐瀬一郎、鈴木恒彦、久保田競. 脳卒中リハビリテーションによる歩行時の大脳賦活の変化. 光トポグラフィによる検討. 第24回日本神経科学学会総会(京都)9月, 2001.
8. 宮井一郎. 脳卒中に対する neuro-rehabilitation. 日本リハビリテーション学会臨床認定医生涯教育研修会(神戸)9月, 2001.

## H. 知的所有権の取得状況

特になし



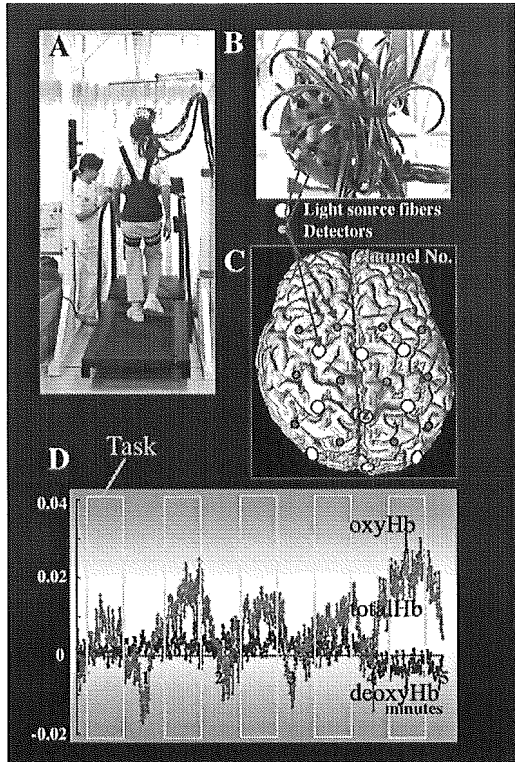


図1 光イメージングによる歩行時の脳賦活測定

A: 測定風景

B: 光ファイバーと固定用キャップ

C: 光ファイバーの脳表面上の配置

D: 歩行時の oxyHb, deoxyHb, totalHb の変化

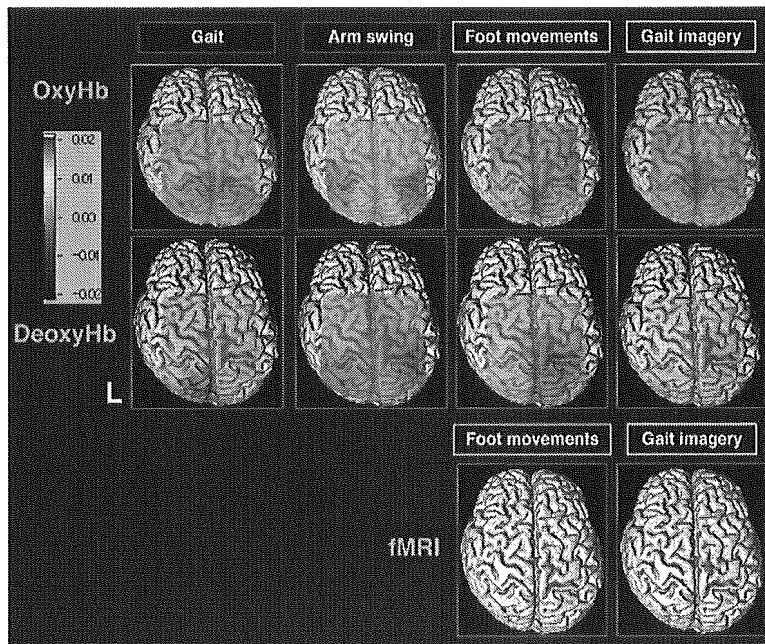


図2 歩行時の脳マッピング

上段: oxyHb に基づくマッピング

中段: deoxyHb に基づくマッピング

下段: fMRI。説明は本文参照。

## 脳卒中における下肢麻痺の回復と機能的MRI 所見の変化

分担研究者 久保田 競

日本福祉大学教授 京都大学霊長類研究所名誉教授

研究協力者 宮井 一郎

ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部長

三上章允 京都大学霊長類研究所教授

**研究要旨** 脳卒中の下肢麻痺の回復と機能的MRI (fMRI) 所見の変化の関連を検討した。発症後約3カ月の初回内包梗塞8例(平均63才)において、ブロックデザインによる麻痺足底屈運動時のfMRI所見の変化を、2カ月の入院リハビリテーション(リハ)の前後で比較した。機能評価にはFugl-Meyerスケール(FM)とFunctional Independence Measure (FIM)を用いた。リハ後、すべての患者で有意な機能改善がみられた(FM: 前/後=24±5/27±5、FIM: 73±8/82±5、 $p<0.05$ )。fMRIではリハ前後とも対側感覚運動野の下肢領域に賦活がみられた。運動前野はリハ後、賦活がみられやすく(対側: 前1例、後4例、同側: 前1例、後2例)、補足運動野の賦活は消失する傾向にあった(前6例、後3例)。脳卒中におけるリハ後の下肢機能回復は複数の運動関連領域の賦活の変化と関連する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

近年のfMRIやPETなどによる機能的脳画像研究の結果、ほぼ完全回復した麻痺手の運動時に見られる共通した所見として、1) 麻痺と同側の一次運動野にも賦活がみられること、2) 運動前野や補足運動野などの運動関連領域の賦活がみられること、3) 皮質病変の場合、病変周囲の賦活がみられること、があげられる。但し、縦断的な研究は少なく、このような脳賦活の出現時期や機能回復との関連は不明である。また下肢の麻痺に関してはほとんど調べられていない。そこで私たちは、麻痺側下肢の運動をタスクとして縦断的にfMRIを施行し、麻痺回復との関連について検討した。

### B. 研究方法

症例はpure motor hemiparesisを呈した初発皮質下梗塞8例(平均年齢63才、男6例、女2

例)である。初回のfMRIは入院時(発症後平均77日)に、2回目のfMRI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後(発症後平均143日)に実施した。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、128x36 matrix, 25x15cm field of view, TR/TE=194.4/44.2 ms, flip angle 40°, slice thickness 5mmで、天幕上4スライス、天幕下2スライスを撮像した。タスクは0.5Hzのペースでの麻痺側下肢の底屈運動で、60秒間タスクと休憩を交互に3回繰り返し、各回につき、4 points、計24 points、6分間測定した。タスク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。撮像中は検者が横につき、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。また検査の前にタスクを練習するとともに表面筋電図上、共同運動がないことを確認した。麻痺側上下肢機能の評価は Fugl-Meyer スケールを用いた。

(倫理面への配慮)

患者および家族に検査方法や、安全性について説明し、書面で Informed consent を得た。

### C. 研究結果

表 1 に対象患者の年齢、性別、病変側、Minimal Status Examination、1 回目と 2 回目の fMRI 時の発症後日数を示す。Fugl-Meyer (F-M) スコア (機能障害)、および Functional Independence Measure (FIM) スコア (能力障害) は 2 回目の fMRI 時、1 回目に比し有意に改善した ( $p < 0.05$ , 表 2)。

fMRI 所見を表 3 に示す。麻痺足の対側の内側運動感覚野 (SMC) の賦活は、1 回目、2 回目の fMRI とも全例でみられた。補足運動野 (SMA) の賦活は、1 回目では 6/8 に認められたが、2 回目はそのうち 3 例で消失し、3/8 になった。対側運動前野 (PMC) の賦活は、1 回目では 1/8 のみであったが、2 回目は 3 例で新たに出現し、4/8 になった。麻痺手と同側の SMC は 1 回目 4/8、2 回目 3/8 といずれも約半数で賦活が見られたが、同側 PMC は 1 回目 1/8、2 回目 2/8 とほとんど賦活が見られなかった。小脳に関しても同側は 1 回目、2 回目とも 1/8、反対側に関しては賦活が見られなかった。fMRI の例を図 1、2、3 に示す。

### D. 考察

脳卒中患者における麻痺足の運動時の運動関連領域の賦活は麻痺手の運動時の所見で報告されている所見と類似していた。すなわち麻痺と反対側の運動感覚野の賦活に加えて、同側の運動感覚野、および運動前野や補足運動野などの運動関連領域にも賦活が広がる例がそれぞれ約半数に認められた。リハビリテーションの前後でどの例でも麻痺と機能障害の改善がみられたが、それに伴う fMRI 所見の変化は、機能回復の脳内メカニ

ズムに関連している可能性がある。すなわち 1 回目に比較して、2 回目では、対側運動前野で 3 例で新たに賦活が見られ、補足運動野では 3 例で賦活が消失した。他の運動関連領域では賦活に大きな変化を認めなかった。まず対側運動前野に関しては同部の損傷を含む中大脳動脈領域の梗塞では機能予後が不良であることが私たち (Miyai et al. Stroke 1999;30:1380-1383.) や他の研究 (Seitz RJ et al. Arch Neurol 1998;55:1081-1088.) でも明らかになっており、機能回復に役割を果たしている可能性が高い。補足運動野の賦活頻度が 2 回目で低くなったのは、麻痺の回復に伴うタスク遂行そのものの円滑さの向上に関連している可能性がある。タスク遂行のスピードや共同運動の有無についてはモニターを行ったが、更に詳細なタスクの動作解析と fMRI 所見を比較する必要がある。

### E. 結論

脳卒中の下肢麻痺の回復と fMRI 所見の変化の関連を内包梗塞 8 例において検討した。下肢機能回復は複数の運動関連領域の賦活の変化と関連する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

該当するものはない。

### G. 研究発表

1. Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S., Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices. A PET study. *Neuropsychologia*. 2001;39:1047-1054.
2. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
3. Miyai I, Suzuki T, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Patients with capsular infarct and Wallerian degeneration demonstrate persistent regional premotor cortex activation on functional MRI. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2001;10:210-216.
4. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans. A Near Infrared Spectroscopic Topography Study. *Neurology* 2001;56(suppl3): A26. Abstract.

5. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of human locomotion with a near-infrared spectroscopic topography and functional MRI. NeuroImage 2001;13:S1228. Abstract.
  6. Miyai I, Yagura H, Kubota K, Suzuki T, Oda I, Konishi I, Tanabe HC, Sase I, Eda H. Cortical activation patterns during hemiparetic gait are altered by rehabilitative intervention. A near-infrared spectroscopic topography study Soc Neurosci Abstr 2001;27: Program No. 831.2.
  7. Kubota K, Hara A. Erroneous responses in a GO/NO - GO main task with a delayed - response sub - task, after local injections of receptor antagonists of GABA, dopamine, or noradrenaline into the fronto - polar prefrontal cortex in the infant rhesus monkey. Soc Neurosci Abstr 2001;27: Program No. 189.3.
  8. Taira M, Kawashima R, Kubota K. Functional role of the fronto - polar prefrontal cortex in performing the tasks related to the prefrontal cortex: An fMRI study. Soc Neurosci Abstr 2001;27: Program No. 81.14.
  9. Hara A, Kubota K. Chemical lesions of the fronto - polar prefrontal cortex by GABA antagonists on rhesus monkeys: effects on main GO/NO - GO and subroutine delayed - response tasks. Soc Neurosci Abstr 2001;27: Program No. 189.2.
  10. Harada T, Okagawa S, Kubota K. Habitual jogging improves performance of prefrontal tests. Soc Neurosci Abstr 2001;27: Program No. 311.17.
- H. 知的所有権の取得状況  
特になし

表 1 Clinical Features of Stroke Patients

Case	Age	Sex	Side	MMSE	Days 1	Days 2
1	58	F	R	30	59	115
2	64	M	R	28	88	144
3	58	M	L	30	69	153
4	74	M	L	28	64	148
5	69	F	R	28	96	145
6	63	M	L	29	90	146
7	56	M	R	29	72	128
8	58	M	L	26	81	165
Mean ± SD	63 ± 6			29 ± 1	77 ± 13	143 ± 15

M: Male, F: Female, Side: Side of Lesion, R: Right, L: Left, MMSE: Mini-mental Status Examination, Days 1/2: Days poststroke on 1st / 2nd fMRI evaluation

表 2 Changes of Fugl-Meyer (Impairment) and FIM (Disability) Scores in Stroke Patients

Case	F-MUE1	F-MUE2	F-MLE1	F-MLE2	FIM1	FIM2	FIMMot1	FIMMot2	FIMCog1	FIMCog2	Gait1	Gait2
1	12	18	16	18	101	112	66	77	35	35	A	I
2	20	21	21	23	114	115	79	80	35	35	A	SV
3	51	53	24	29	100	121	67	86	33	35	A	I
4	66	66	26	30	102	116	73	81	29	35	A	I
5	40	52	19	24	97	107	62	72	35	35	A	SV
6	49	49	25	28	115	121	82	88	33	33	A	I
7	64	64	29	32	116	122	81	87	35	35	A	I
8	5	13	31	34	107	115	76	83	31	32	A	I
Mean (SD)	38 (23)	42 (21)	24 (5)	27 (5)	106 (8)	116 (5)	73 (8)	82 (5)	33 (2)	34 (1)		

F-M: Fugl-Meyer Motor Score, UE: Upper Extremity, LE: Lower Extremity, FIM: Functional Independence Measure, Mot: Motor Score of FIM, Cog: Cognition Score of FIM, 1: 1st evaluation, 2: 2nd evaluation A: Assisted Gait, SV: Supervised Gait, I: Independent Gait

表 3 Summary of fMRI Findings

Case	SMC	PMC	SMC	PMC	SMA	Cer	Cer	Fig
	Con 1/2	Con 1/2	Ips 1/2	Ips 1/2	1/2	Ips 1/2	Con 1/2	
1	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	1 2 3
2	+/+	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	
3	+/+	-/-	+/-	-/-	+/-	-/-	-/-	
4	+/+	-/+	+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	
5	+/+	-/+	-/-	-/+	-/-	-/-	-/-	
6	+/+	-/+	-/+	-/-	+/+	-/-	-/-	
7	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	
8	+/+	-/-	+/-	-/-	+/-	-/-	-/-	
No of Pt Activated	8/8	1/4	4/3	1/2	6/3	1/1	0/0	

Con: Contralateral to the side of hemiparesis. Ips: Ipsilateral, SMC: Sensorimotor cortex, PMC: Premotor cortex, SMA: Supplementary motor area, Cer: Cerebellum, 1/2: 1st/2nd evaluation

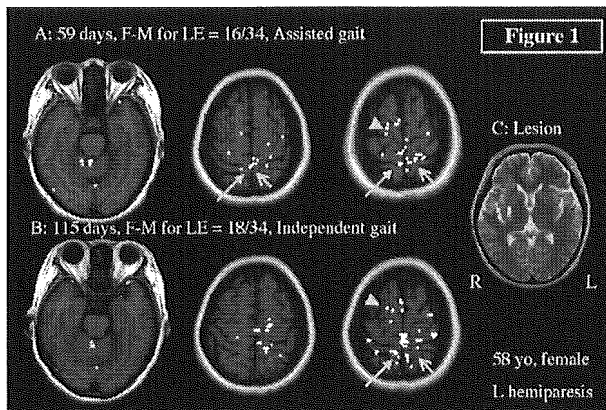


図 1 Case 1, 58 才女

A: 発症後 59 日。左麻痺足運動時、両側 SMC, SMA (矢印), 対側 PMC (矢頭) 賦活が見られる。

B: 発症後 115 日。上記の賦活パターンに大きな変化はない。

C: 右内包に病変を認める。

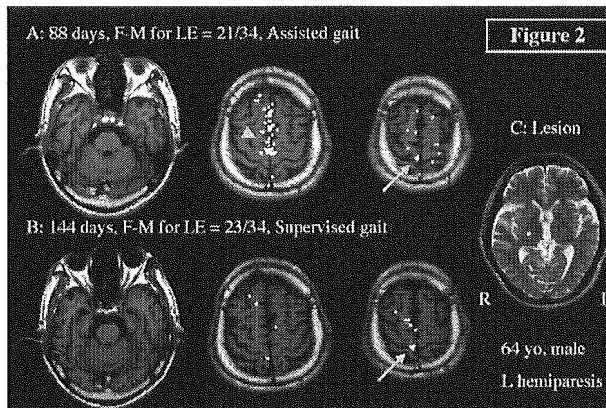


図 2 Case 2, 64 才男

A: 発症後 88 日。左麻痺足運動時、対側 SMC (矢印), SMA (矢頭) 賦活が見られる。

B: 発症後 144 日。SMA 賦活が消している。

C: 右内包に病変を認める。

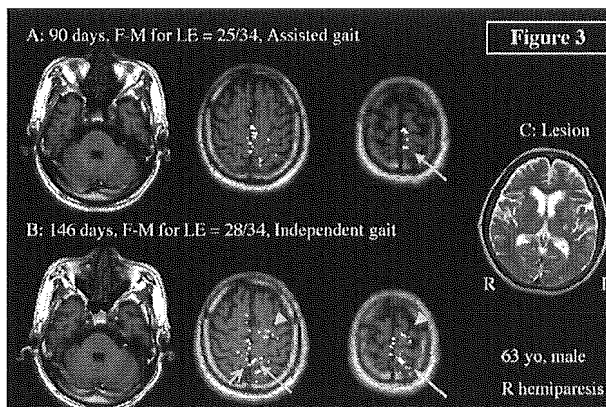


図 3 Case 6, 63 才男

A: 発症後 90 日。右麻痺足運動時、対側 SMC (矢印), SMA 賦活が見られる。

B: 発症後 146 日。対側 SMC, SMA に加え、同側 SMC (矢印), 対側 PMC (矢頭) 賦活が新たにみられる。

C: 左内包に病変を認める。

## 研究成果の刊行に関する一覧

### 書籍

なし

### 雑誌

1. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
2. Miyai I, Suzuki T, Mikami A, Kubota K, Volpe BT. Patients with capsular infarct and Wallerian degeneration demonstrate persistent regional premotor cortex activation on functional MRI. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2001;10:210-216.
3. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Long-term effect of body-weight-supported treadmill training in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehab* 2002, in press.
4. Miyai I. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's disease* 2001;13 (1):26-27.
5. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical Mapping of Gait in Humans. A Near Infrared Spectroscopic Topography Study. *Neurology* 2001;56(suppl3): A26. Abstract.
6. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K. Cortical mapping of human locomotion with a near-infrared spectroscopic topography and functional MRI. *NeuroImage* 2001;13:S1228. Abstract.
7. Miyai I, Yagura H, Kubota K, Suzuki T, Oda I, Konishi I, Tanabe HC, Sase I, Eda H. Cortical activation patterns during hemiparetic gait are altered by rehabilitative intervention. A near-infrared spectroscopic topography study. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 831.2.
8. Saito T, Takenaka M, Miyai I, Yamamoto Y, Matsumura T, Nozaki S, Kang J. Coagulation and fibrinolysis disorder in muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2001;24:399-402.
9. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーション. *メディカル朝日別冊* 2001 May 4, p. 4, 朝日新聞社.
10. 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーションの現状と課題. *Pharma Medicina* 2001;29:91-97.
11. Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S., Kubota K, Fukuda H, Ito K, Kojima S. Neural substrates for recognition of familiar voices. A PET study. *Neuropsychologia*. 2001;39:1047-1054.
12. Kubota K, Hara A. Erroneous responses in a GO/NO - GO main task with a delayed - response sub - task, after local injections of receptor antagonists of GABA, dopamine, or noradrenaline into the fronto - polar prefrontal cortex in the infant rhesus monkey. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 189.3.
13. Taira M, Kawashima R, Kubota K. Functional role of the fronto - polar prefrontal cortex in performing the tasks related to the prefrontal cortex: An fMRI study. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 81.14.
14. Hara A, Kubota K. Chemical lesions of the fronto - polar prefrontal cortex by GABA antagonists on rhesus monkeys: effects on main GO/NO - GO and subroutine delayed - response tasks. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 189.2.
15. Harada T, Okagawa S, Kubota K. Habitual jogging improves performance of prefrontal tests. *Soc Neurosci Abstr* 2001;27: Program No. 311.17.