

- 14) Taub E, Miller NE, Novack TA, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993 ; 74 : 347-54.
- 15) Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000 ; 31 : 1210-6.
- 16) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996 ; 272 : 1791-4.
- 17) Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys : role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem* 2000 ; 74 : 27-55.
- 18) Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 5272-80.
- 19) Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans : a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage* 2001 ; 14 : 1186-92.
- 20) Hesse S, Jahnke MT, Schaffrin A, et al. Immediate effects of therapeutic facilitation on the gait of hemiparetic patients as compared with walking with and without a cane. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 ; 109 : 515-22.
- 21) Dietz V, Muller R, Colombo G. Locomotor activity in spinal man : significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain* 2002 ; 125 : 2626-34.
- 22) Miyai I, Yagura H, Oda I, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 188-94.
- 23) Miyai I, Yagura H, Hatakenaka M, et al. Longitudinal Optical Imaging Study for Locomotor Recovery After Stroke. *Stroke* 2003 ; 34 : 2866-70.
- 24) Miyai I, Suzuki T, Kii K, et al. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology* 1998 ; 51 : 1613-6.
- 25) Miyai I, Suzuki T, Kang J, et al. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke* 1999 ; 30 : 1380-3.
- 26) Wickelgren I. Teaching the spinal cord to walk. *Science* 1998 ; 279 : 319-21.
- 27) Visintin M, Barbeau H, Korner-Bitensky N, et al. A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke* 1998 ; 29 : 1122-8.
- 28) Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, et al. Treadmill training with body weight support : its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 ; 81 : 849-52.
- 29) Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, et al. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease : a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2002 ; 83 : 1370-3.
- 30) Miyai I. Cortical networks associated with locomotion in man and patients with hemiparetic stroke. In: Swinnen SP, Duysens J, editors. *Neurobehavioral determinants of interlimb coordination*. Boston : Kluwer Academic Publisher ; 2004. p. 109-28.
- 31) Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982 ; 217 : 855-7.
- 32) Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, et al. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke* 1995 ; 26 : 2254-9.
- 33) Vinzio S, Goichot B. Levodopa and recovery after stroke. *Lancet* 2002 ; 359 : 443-4.
- 34) Goldstein LB. Common drugs may influence motor recovery after stroke. The Sygen In Acute Stroke Study Investigators. *Neurology* 1995 ; 45 : 865-71.
- 35) Miyai I, Reding MJ. Antidepressant effects on recovery. In : Goldstein LB, editor. *Restorative neurology : Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke*. Armonk : Futura Publishing ; 1998. p. 271-86.
- 36) Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996 ; 27 : 1211-4.
- 37) Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke : A double-blind study. *J Neurol Rehabil* 1998 ; 12 : 5-13.

4 外部環境による 脳の可塑的变化

近年の神経科学や機能的脳画像の進歩により、動物でもヒトでも、行動や経験が健常な脳においても損傷を受けた脳においても可塑的な変化を起こすこと、またそのような変化とスキルの獲得や機能回復が関連することがわかってきた。理学療法士や作業療法士にとって自分たちの仕事が、損傷を受けた患者の脳をよい方向に変えていくということがわかれば、大きな励みになるであろう。しかし、医療現場で実際にどのようなリハビリテーションを行うかはセラピストの教育や環境に左右されるのが現状である。しかも理学療法や作業療法などのリハビリテーションのプロセスは、機能障害（たとえば、麻痺そのもの）の治療、日常生活活動の練習、健側筋力低下や麻痺側の関節可動域制限などの二次的な問題の治療、補装具の適用、高次機能障害やうつ状態に対する介入、家族など介護者の指導、住宅改造などの環境設定や介護保険で提供されるさまざまな社会的資源の導入など多岐にわたり、個々の患者にこれらの最適な組み合わせからなる介入を行い、社会復帰をめざすものである。どの側面も欠くことができない役割を担っている。したがって経験的な集大成によるところが大きかった神経リハビリテーションのさまざまな方法論の有効性を証明するには、脳科学の側面からにせよ、現実的な機能予後の側面からにせよ、何をどのくらい行ったかという具体的な介入内容に関して“Open the black box”する作業が必要であることを忘れてはならない¹⁾。この章では、外部環境や使用・トレーニングが脳活動やスキル、機能回復にどのような影響を与えるか、正常脳と損傷脳、動物実験とヒトでのデータを対比させて議論し、主として脳卒中後の運動障害に対する神経リハビリテーションの方法論と関連づけることを試みたい。

1. 動物における外部環境や使用の脳への影響

1) 動物における外部環境と脳の可塑性

ラットなどを用いた動物実験では、活動のためのさまざまな器具やおもちゃの整った、広くて十分に自発的に運動できるような環境 (enriched environment: リッチな環境)において複数で飼育すると、小さなケージで単独で飼育するよりも神経の樹状突起の枝分かれや神経あたりのシナプスの数が増加することや、さまざまな神経栄養因子の遺伝子発現が増加することが知られている^{2,3)}。実験的な局所的脳虚血後の運動機能回復に対してもリッチな環境が促進的に働く。さらに脳損傷が起こる前にそのような環境で飼育しても同様な結果が得られている。麻痺肢の使用をキャストで制限すると病変周囲の錐体細胞の樹状突起の減少が起こる⁴⁾。改善が得られる機能は姿勢や移動に関する能力が中心である。一方、前肢・手の機能に関して外部環境だけでは回復に限界があると考えられる⁵⁾。

2) 動物における使用に関連した可塑性 (use-dependent plasticity)

実験的には皮質内微小刺激 (intra cortical micro-stimulation) という手法を使って、一次運動野内の運動神経を刺激してどの筋肉が収縮したかを調べることにより、運動野のマッピングを行うことが可能である。リスザルは脳の表面が平滑でこのようなマッピングが行いやすい。健常なリスザルでは、小さなパレットからエサをとるトレーニングによるスキルの向上とともに、使用した手の反対側の一次運動野の手の領域の拡大が観察される⁶⁾。重要なことは、大きなパレットからエサをとることを繰り返すような単純な運動の反復では、そのような変化は起こらない点である⁷⁾。損傷脳の実験では、麻痺肢の使用は、機能回復を高めることも遅らせることも知られている。実験的脳虚血後、ごく早期に強制使用した場合を除き(後述)、基本的には機能回復は促進される。まず、リスザルでは一次運動野の部分的な実験的脳虚血後、5日後から麻痺手で小さなパレットからエサをとるというトレーニングを行うと、麻痺手機能の改善とともに一次運動野内の手の領域が拡大することが示された⁸⁾。またラットでは実験的脳虚血後15日目から、エサ入れから麻痺前肢を使って小さなチョコレートをとるトレーニングを行うと、機能改善に関連して皮質病変の対側大脳半球の運動野の第V層錐体細胞の樹状突起の増加が観察された。サルにおいて、一次運動野損傷による麻痺の回復後に非病変半球の一次運動野の樹状突起が増加するが、この樹状突起の増加を薬物でブロックすると、麻痺が悪化することが観察されている⁹⁾。これらのことより、脳損傷後の麻痺肢の使用に関連した機能回復は両側の一次運動野の運動神経の可塑性と関連していることが示唆される。

3) 実験的脳虚血発症直後の使用に関連した機能悪化と脳損傷の拡大

一方、中大脳動脈領域の比較的大きな実験的脳虚血の直後から過剰に運動をさせると、むしろ運動機能が悪化することや梗塞巣が広がることが知られている。発症後24時間以内に麻痺肢を使用する運動を始めるとこのような病巣の増大が認められるが¹⁰⁾、リッチな環境で自発的に動くだけの状態ではそのようなことは起こらない。グルタミン酸などの興奮性アミノ酸の神経毒性の関連も示唆されているがその機序はまだよくわかっていない¹¹⁾。ただし、ヒトではこのような動物実験に対応するようなデータは得られていないので、ヒト脳卒中後の早期リハビリテーションの有効性を否定するものではない。後述するように脳卒中発症後の早期リハビリテーションは機能回復に促進的に働くと考えられているが、そのような臨床データにおいて早期介入の方法や強度は具体的に規定されていないことも事実である。

2. 健常なヒトにおける使用に関連した可塑性

ヒトでも反復する使用やトレーニングに伴う運動学習とともに一次運動野のマップの変化がみられることがわかっている。たとえば、手指の対立運動をある順番に基づいて行うことを学習する運動の前後での脳賦活を機能的磁気共鳴画像 (fMRI) で調べた研究では、3週間後に学習した順番での対立運動時に賦活される一次運動野内の領域が増加することがわかっている¹²⁾。さらにより短時間でも一次運動野の可塑性は起こりうるとされている。経頭蓋磁気刺激 (TMS) で母指がある一定の方向に動くような頭蓋上の刺激部位を決めた後、15分から30分、その反対の方向に母指を動かすようにトレーニングを行う。その後同じ刺激部位にTMSを行うと今度はそのトレーニングを行った方向に母指が

動くようになる¹³⁾。このように健常なヒトの脳でも、使用やトレーニングの結果、運動野のマップはダイナミックに変化することが示唆されている。

3. 脳の可塑性のメカニズム

脳の可塑性のメカニズムの解明はさまざまな視点から試みられている。まず、リッチな環境は NGF (nerve growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) などの神経栄養因子の発現を促進することが知られている。中大脳動脈閉塞後、リッチな環境下におかれたラットはそうでないラットと比較して虚血の大きさは変わらないものの、機能的にはより良好で虚血巣の周辺の NGF の mRNA 発現が増加していた¹⁴⁾。また、bFGF の発現を抗体によってブロックされたラットは前肢の機能回復が遅れただけでなく、吸引によってつくられた運動野の病変周囲の錐体細胞の樹状突起が減少していた¹⁵⁾。このようなことから、脳損傷が神経栄養因子を活性化し、神経の再構成や機能回復促進の基盤をつくるが、それはさらに環境や経験によって決まってくると考えられる¹⁶⁾。

使用に関連した大脳皮質の可塑性の神経生理学的背景には長期増強 (long term potentiation: LTP) と長期抑圧 (long term depression) が関連していると考えられる¹⁷⁾。神経伝達物質の観点からは主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸がシナプスの可塑性に重要な役割を果たしている。たとえば、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の拮抗薬で使用に関連した大脳皮質の可塑性が起こりにくくなる。逆に抑制性神経伝達物質である γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) 受容体を刺激し、LTP を抑制するような薬剤でも可塑性の抑制効果がみられる。このような効果は動物でもヒトでも認められる^{18,19)}。またノルアドレナリン (noradrenalin), ドパミン (dopamine), アセチルコリン (acetylcholine), セロトニン (serotonine) など脳幹や前脳基底部の核から広汎に大脳に投射する神経から放出される神経伝達物質もこのような可塑性を修飾することが知られている。アンフェタミン (amphetamine) は前二者の神経伝達を促進し可塑性を促進すると考えられている²⁰⁾。

4. 脳卒中における機能回復と脳の可塑性

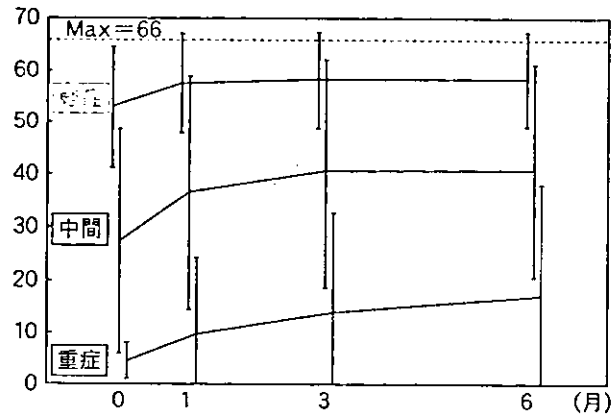
1) 脳卒中後の機能回復の特性

これまでに述べてきたような実験動物や健常人から得られた知見をふまえて、脳卒中後の機能回復とその脳内メカニズム、および機能回復を促進する外部環境や運動・練習の方法論について考えたい。脳卒中後の機能回復に対する外部環境や運動・練習の影響を考えるうえで、その機能回復の特性を理解することが重要である。脳卒中後の機能回復は、急性期とそれ以降で臨床的特徴もその神経学的基盤も異なると考えられる。脳卒中後のドラマチックな機能回復は、発症後の数週間以内に起こり、一次運動野とその下降路における浮腫軽減、圧迫減少、血流再開などによって規定されるため、病変部位や大きさ、急性期治療の成否の影響が大きい。発症後1カ月で、患者の1/4で神経症状は消失し、1/3で日常生活は完全自立する²¹⁾。これらはもともと軽症で自然回復したか、急性期治療が奏功したためと考えられ、リハビリテーションの有効性を考えるうえでのバイアスとなる。手の運動麻痺の回復曲線は、発症初期の機能障害に依存する部分が大きく、一次運動野や錐体路の損傷、とくに線維が集束する内包後脚病変の有無は手指の巧緻性回復の鍵になる。急性期以降の回復は徐々に起こり、3カ月

図II-4-1 脳卒中後の上肢運動麻痺の回復曲線

運動麻痺の評価はFugl-Meyer*スケールを使用している。上肢の満点は66点。発症後3カ月から6カ月にかけて回復曲線はなだらかになるが、初期の機能障害が強い例ほど回復がプラトーになるまでの時間が長い。

*Fugl-Meyer, A. R., Jaasko, L., Leyman, I., Olsson, S., Steglind, S.: The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand. J. Rehabil. Med.*, 7: 13~31, 1975.



(Duncan, et al., 2000 より改変引用)

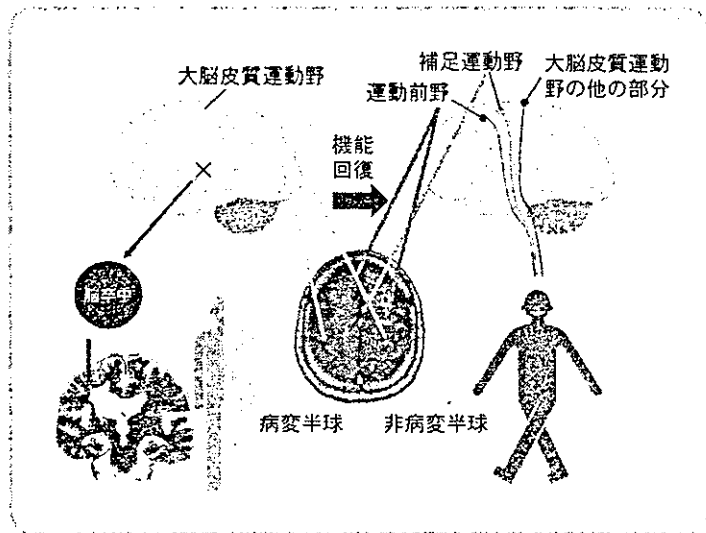
から6カ月にかけて回復曲線はなだらかになり、初期の障害が強いとプラトーになるには時間を要する(図II-4-1)。ボバース記念病院において発症後数カ月から1年にかけて入院リハビリテーションを受けた約1,000例の脳卒中患者の成績では²²⁾、入院時廃用手例の29.7%は改善したが、実用手を獲得したのは0.2%のみであった。しかし、入院時に大まかな麻痺手の開閉が可能な患者では、37.5%の患者が麻痺手の実用的使用が可能になった。一方、歩行機能は発症後数カ月以上経過しても改善する可能性が高い。最も障害の強い入院時歩行不能例に限っても60.3%(入院時発症後3カ月以内の70.9%、6カ月以内の54.8%、12カ月以内の43.9%)が改善し、32.6%が自立歩行を獲得した。すなわち、ある程度手指機能が保たれた状態では麻痺手の実用的な機能回復が得られやすいのに対し、急性期後にまったく手の動きのない患者で麻痺手の機能的使用を達成するのは困難である場合が多い。しかし、歩行機能に関しては、発症後半年で歩行不能な患者でも改善の見込みは十分にあると考えられる。

2) ヒト脳卒中における外部環境

脳卒中後のリハビリテーションの有効性に関する国際的なコンセンサスは、欧米の脳卒中ユニットという多角的チームアプローチが行われるリハビリテーション環境の有効性に対するrandomized controlled trial (RCT)の結果に基づいている²³⁾。脳卒中ユニットの有効性は、歩行、日常生活活動(ADL)、自宅復帰率、在院日数、医療費、生存率に対して認められる。脳卒中ユニットは、いわゆるstroke care unitのような集中治療室ではなく、多角的チームアプローチがなされている病棟である。すなわち、医師(内科医、神経内科医、脳外科医、精神科医など)、リハビリテーション専門看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、医療ソーシャルワーカーなどが多角的チームを組むこと、脳卒中患者に特有な合併症を熟知し予防が行われること、チームによるミーティングが定期的に行われ、おのおの患者の問題点、治療方針、ゴール決定などに共通の認識が持たれること、理学療法室でのADLと病棟でのADLに差がないこと、家族への指導・教育も積極的に行われること、などの特徴をもつ²⁴⁾。脳卒中ユニットはまさにヒトにおける「リッチな環境」であると考えられるが、なぜ脳卒中の転帰を改善させるのであろうか? 第一にリハビリテーション治療の頻度である。運動・練習の効果は介入量に応じてその介入したタスクに特異的にみられることが示唆されている²⁵⁾。次に従来からいわれているように、早期リハビリテーションの効果である。IndredavikらはCoxの比例ハザードモデ

図II-4-2 脳卒中における機能回復の
脳内メカニズムの概念図

一次運動野からの出力経路である錐体路が脳卒中により損傷を受けると病変のある脳の反対側に麻痺が起こる。機能が回復していく過程で、損傷を受けていない他の運動に関連した大脳皮質（両側大脳半球の一次運動野、運動前野、補足運動野など）が麻痺した手足や運動遂行のための神経ネットワークに加わる。図中左下のMRI像は皮質下梗塞による錐体路のワーラー変性、中央MRI像は麻痺手開閉運動時をタスクとしたfMRI所見の一例を示す。



ルを用いて発症後6週間以内の自宅退院に関連する独立因子として早期離床・運動・練習および拡張期血圧の安定性を挙げ、これらの因子について補正すると脳卒中ユニットの自宅退院に対する効果は有意でなくなったと報告している²⁶⁾。興味あることに彼らは、実際には定量的に評価することが困難な多角的専門チームアプローチや家族への指導・教育が最も重要ではないかと付け加えている。そのチームアプローチの効果に関してはRCTではないが、同じリハビリテーション病院のなかでも一般リハビリテーション病棟より脳卒中専門病棟のほうが入院時に重症で発症から入院までの期間が長かったにもかかわらず、退院時の患者の歩行能力や自宅復帰率において勝っていたことが示されている²⁷⁾。

3) 脳卒中後の上肢機能回復の脳内メカニズム

90年代初頭に Frackowiak のグループが、脳卒中患者の麻痺手の機能回復に伴って脳の機能的再構築が起こることを、positron emission tomography (PET)を用いた3編の論文で示した²⁸⁻³⁰⁾。いずれも機能予後のよい皮質下脳卒中例において、ほぼ完全回復した麻痺手指の対立運動をタスクとして用いている。その後、fMRI技術の発展により多くの論文が出されてきた。これらの研究に共通した所見は、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、である(図II-4-2)。横断的評価では得られた結果がリハビリテーション介入に特異的なのか、自然回復によるのか不明であるが、経時的研究では機能回復に伴い麻痺手の運動時、運動野や運動前野の賦活が、病変半球で優位になることが示されている^{31,32)}。さらに発症後半年から1年にかけて経過観察すると、機能が回復するにつれて一次運動野や運動関連領域の賦活はむしろ減少していくことが示唆されている³³⁾。しかし単純な視覚刺激に対して手指を動かすまでの時間を測定するタスクにおいて、TMSによる非病変半球の抑制が脳卒中患者の麻痺手の運動時間を遅延させることから少なくとも非病変半球の賦活が maladaptive でないと考えられる³⁴⁾。

4) 上肢に対する神経リハビリテーションと脳賦活の変化

前述したように脳卒中ユニットが患者の機能予後を改善することはわかったが、実際にどのような介入を行えば、機能回復を促進することができるかに関しては、十分に検討されていない。脳卒中ユ

ニットに関する欧州からの報告は、リハビリテーションとして neurodevelopmental technique (Bobath) を採用したものが多く、現在のところ他の理学療法と比較して効果に差があるとはいえない³⁵⁾。どの施設で誰が行っても再現性がある介入法が理想ではあるが、冒頭に述べたようにセラピストや患者の多様性が大きく、リハビリテーションの過程に black box の傾向がある、十分な症例数を含んだ研究がないなど、良質な RCT が存在しないことが主な理由である。そこで神経リハビリテーションの方法論の有効性を証明するための他のアプローチとして、ある特異的な介入がもたらす効果を現実的な機能予後と脳内メカニズムを関連づけながら検証していく試みがなされはじめている。

Carey らは練習に特異的な脳賦活の変化に焦点を当て、発症後1年以上の慢性期脳卒中患者で麻痺側示指によるトラッキング課題を行った³⁶⁾。練習後にその正確性の改善とともに、一次感覚運動野、運動前野賦活が非病変半球から病変半球優位に変化した。このような神経ネットワークの変化とともに一次運動野内のマッピングも変化することもわかってきた。神経科学的な根拠が検討されている上肢治療のひとつが constraint-induced movement (CIM) therapy である³⁷⁾。発想は単純で健側上肢を三角巾などで拘束して麻痺側上肢を強制使用させるものであるが、CIM は発症後1年以上の慢性期でも手機能が改善する可能性を示した点でも重要である。Liepert らは CIM 後、麻痺側上肢機能の改善とともに、TMS に対する反応域が病変半球で増加することを報告した³⁸⁾。これらは前述した Nudo らのサルを用いた一次運動野の梗塞のモデルでの実験結果⁹⁾とあわせて、実際の能力よりやや難易度の高い課題を与えるような運動後の、病変半球の一次運動野内のマッピングの変化と機能回復の関連を示唆する。ただし、CIM の適応された症例の多くが右利きの軽度右麻痺例である。ある程度手指の動きが可能な脳卒中患者に関する治療効果は発症後時間がたっても得られることはボバース記念病院のデータとも一致している²²⁾。さらにロボットにより感覚-運動刺激を行う、マンツーマンのセラピーを simulate した上肢機能運動も実際的な成果を上げつつある。代表例はマサチューセッツ工科大学が開発した MIT-MANUS である³⁹⁾。コンピュータ画面のターゲットに沿った患側上肢の運動を麻痺が重度の場合はロボットが補助し、軽度の場合は運動に抵抗を加えることもできる。ただし、ロボット介入の主体は麻痺側の手指機能でなく肩・肘である。また、active な運動のほうが passive な運動より一次運動野の賦活、TMS による運動誘発電位の recruitment curve や皮質内促進が強化される⁴⁰⁾。さらに上肢麻痺は一般に遠位(手指)の障害が近位(肘・肩)より強いことに着目して、一次運動野内の遠位筋の支配域が拡大するという仮説のもとに、腕神経叢で近位筋をブロックして行った手指トレーニング効果に関する予報も発表されている⁴¹⁾。この方法が real-world outcome に結びつくかどうかは相当に問題であるが、神経科学的な知見からリハビリテーションの方法論を考えるという、従来(経験則を神経生理学的知見に当てはめる)とは違うストラテジーが現実のものとなりつつある。

5) 脳卒中後の歩行機能回復の脳内メカニズム

脳卒中後の下肢や歩行の機能回復の脳内機構に関する報告はごく限られていた。歩行は、測定に安静が必要な PET や fMRI で調べることに適していないことによる。われわれは近赤外線光を用いたスペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) による機能画像 (fNIRS) を応用し、まず健康人で歩行に関連した大脳皮質活動を、ヘモグロビン酸素化を指標として測定した⁴²⁾。NIRS でとらえることができる脳活動に関連した情報は、典型的には酸素化ヘモグロビン (oxyHb) の増加と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) の減少である。その時間的変化は局所の脳血流増加と並行し、脳血流増加による oxyHb の増加が酸素消費を上回ることを反映すると考えられる。一般的に oxyHb の変化のほうが deoxyHb の変化より大きい。したがって NIRS 機能画像で評価される「脳賦活」は神経細

胞の興奮の増加や発火の増加といった電気生理学的に定義された脳活動と同義ではない。健常人ではトレッドミル上の歩行 (1 km/hr) に伴い、ほぼ対称的に内側一次感覚運動野中心に oxyHb の増加がみられた。一方、deoxyHb のタスクに関連した変化はほとんどみられなかった。次に歩行関連課題中の oxyHb 変化の平均を線形補間して得られた機能画像を比較した (図 II-4-3, 口絵)。歩行時、内側一次感覚運動野と補足運動野の oxyHb 増加が認められた。立ったまま腕振りのみを行うと、内側感覚-運動野と補足運動野の oxyHb は変化せずに、一次感覚運動野の外側部の oxyHb が増加した。足関節運動では内側一次感覚運動野と補足運動野の oxyHb が増加した。その範囲は歩行と比較すると小さい。歩行の想像時は両側の補足運動野の oxyHb が増加した。なお同一被験者の足関節運動と歩行の想像をタスクとした fMRI の結果は fNIRS 画像の所見と類似していた。

次に同様の手法を用いて脳卒中患者の歩行時の脳活動を評価した。片麻痺歩行時の oxyHb 増加を指標とした脳賦活の特徴は一次感覚運動野の非対称的な賦活 (一次感覚運動野の賦活が病変半球で減少) と運動前野や前頭前野など他の皮質領域の賦活である。とくに皮質・皮質下を含む広範な病変による重度麻痺例では、病変半球の運動前野賦活が増加していた⁴³⁾。歩行機能改善に関する一次運動野以外の運動関連領域の役割は、発症後数カ月で麻痺が残存する内包病変例で、より錐体路損傷が強いと考えられる MRI 上錐体路のワーラー変性を認める例はより時間がかかるものの、認めない例と同程度に回復すること⁴⁴⁾や病変容積よりも、内包損傷以外に加わった病変部位が機能予後に関連すること^{45,46)}からも支持される。また、中大脳動脈領域の広範な脳梗塞で運動前野に病変が及ぶと、移動に関する機能予後が不良であることから⁴⁷⁾、歩行改善におけるこの領域の役割は大きいと考えられる。

6) 歩行に対する神経リハビリテーションと脳賦活の変化

われわれはリハビリテーション介入が即時効果として脳賦活に影響を与えるかどうかを調べるために、異なる治療法によるトレッドミル歩行中の fNIRS 所見を比較した⁴⁸⁾。片麻痺患者の歩行時に麻痺側下肢の振り出しを補助するためには、足部をもって機械的に助ける方法と骨盤部に促通手技 (骨盤部の後傾や回旋を助けることにより麻痺下肢そのものの動きを出すテクニック) を用いる方法が考えられる⁴⁹⁾。後者における骨盤～股関節からの感覚運動刺激は、麻痺足の筋活動を誘発するのに重要であることがわかっている⁴⁹⁾。図 II-4-4 (口絵) にトレッドミル上 (0.2 km/hr) の歩行練習時の介入方法の違いによる fNIRS 画像の変化を示す。上段は左放線冠の脳梗塞 (A) により中等度の右片麻痺を呈した 53 歳右利き男性 (発症後 53 日) である。足部の機械的補助下の歩行時には病変半球運動感覚野の賦活が減少しているが (B)、骨盤への促通手技による介助歩行時には賦活がより対称的になり運動前野の賦活も病変半球優位に見られた (C)。下段は右中大脳動脈領域の広範な脳梗塞により重度の左片麻痺を呈した 58 歳右利き男性 (発症後 102 日) である。麻痺が重度であるためパラシュートジャケットを着用して体重の 20% の免荷をし歩行練習を行った (body weight supported treadmill training: BWSTT, 後述)。皮質病変に相当する右感覚運動野周辺では賦活はみられなかったが、非病変側の感覚運動野と病変側の運動前野に賦活がみられた。また麻痺足振り出しの機械的な補助 (B) より、促通手技 (C) のほうが、病変側運動前野と非病変側感覚運動野の賦活が増強した。

次に長期効果として約 3 カ月のリハビリテーションの前後で歩行機能改善と脳賦活パターンの変化の関連づけが可能かどうかを検討した⁵⁰⁾。図 II-4-4 の (D) がリハビリテーション後の歩行機能改善時の fNIRS 画像で、歩行補助法やトレッドミル速度や免荷の有無や程度は (B) と同一である。上段の症例は自立歩行が可能になった発症後 118 日に測定したところ (D)、53 日目に促通手技を用いた歩行の機能画像 (C) に近いパターンであり、内側感覚運動野の賦活が対称化していた。また前頭前野の活動は

減少していた。図II-4-4の下段の症例は杖による近位監視歩行が可能になった発症後173日に再測定した(D)。上段の例と同様、賦活パターンは102日目に促通手技を用いた歩行の機能画像(C)と類似していた。脳卒中8例(男5女3, 右/左麻痺4/4, 平均57歳, 平均発症後3カ月)で約3カ月の入院リハビリテーション前後で比較すると、病変半球の運動前野で有意にoxyHbが増加していた。さらに重要なことに、感覚運動野の賦活の対称性の指標であるoxyHb変化のlaterality indexの改善と歩行時の下肢振り出しの対称性の指標としての振り出し時間のlaterality indexの改善が有意に相関していた⁵⁰⁾。これらより、脳卒中患者の歩行改善は、感覚運動野の対称的賦活と運動前野賦活増加と関連することが示唆される。また、歩行練習のテクニックの一つである促通手技により得られた、即時効果としての脳賦活パターンは歩行機能回復に好影響を及ぼす可能性があることも示された。

「強制使用」という観点から上肢のCIMに対応する歩行練習として、上記の症例でも採用したbody weight supported treadmill training (BWSTT)がある。BWSTTはもともと脊髄損傷による対麻痺の練習として考案されたもので、パラシュートのジャケットを装着して、体重支持装置で体重の一部(10~40%)を免除し、トレッドミル上で練習を行うものである。当初は脊髄損傷に対する練習法として試みられた。脳卒中に対してはカナダでRCTが行われ、6週間の免除下のトレッドミル歩行は免除しないトレッドミル歩行に比較して、歩行速度、バランス、下肢麻痺、歩行可能距離を有意に改善することが示された⁵¹⁾。この方法は免除度、トレッドミル速度、練習時間、回数などを定量化できるため、どの施設でも再現可能である。方法論としては手の練習と同様に難易度を変化させ、トレッドミル速度をできるだけ上げていくと効果が出やすいとの報告もある⁵²⁾。有効性の機序はまだ不明であるが、脊髄のcentral pattern generatorの賦活⁵³⁾や大脳の運動関連領域の賦活⁴⁹⁾が考えられる。

5. 内部環境と脳の機能的再構成

1) 運動機能への加齢の影響

外部環境に対する脳の変化を論じるにあたり、内部環境の個体差、とくに加齢の影響は無視できない。老化による運動機能の変化として一般的にみられるのは運動速度と巧緻性の低下である。簡単な運動タスクでは成績と年齢にはlinearな関係があるが、高い巧緻性が必要なタスクでは関係はnon-linearで、60歳を契機に遂行時間が延長する⁵⁴⁾。脳賦活の観点からみると、ボタン押し課題や指のタッピングのような比較的単純な運動タスク遂行時、高齢者では若年者と共通して賦活される部位の活動の増加(対側感覚運動野、外側運動前野、補足運動野、同側小脳)に加えて若年者ではみられない部位の活動(同側運動感覚野、被殻、対側小脳など)が観察される^{55,56)}。このような所見はPET, fMRI, 脳波などmodalityにかかわらず報告されており、高齢者では、同等な運動遂行を行う場合でも動員される神経ネットワークが増加すると考えることができる。安静状態での脳賦活の年齢による差異もこの結果に影響を及ぼすものの、高齢者のほうが、同等な運動課題があたかもよりむずかしいようである。このように加齢に伴う変化は、上述したような成人脳卒中における機能回復に伴う脳内ネットワークの変化と共通する部分が多いことがわかる。したがって、運動遂行に関連した脳賦活の比較をする際には年齢を考慮することが重要である。

2) 脳損傷の時期と機能回復のメカニズム

脳損傷を受けた個体の年齢による脳の可塑性への影響のうち、最も顕著なものは周産期に発生した

脳損傷と成人期の脳損傷による違いであろう。小児と成人において片麻痺からの機能回復の脳内機構で最も異なるのは、非病変半球からの同側性下降運動路の役割である。周産期の脳損傷による片麻痺例では、非病変側大脳半球が麻痺側手の動きでも、健側手の動きでも同等に賦活される⁵⁷⁾。ただし麻痺手の運動時に健側手も動く、mirror movement (鏡像運動) がみられる症例が大半であるので、同側の賦活の解釈はむずしかった。しかし Eyre らは健常な小児で出生時より経時的に TMS 検査を行い、出生時には非交叉性の同側性の運動誘発電位が、対側性よりも短い潜時かつ同等の振幅、閾値でみられるが、3 カ月から 18 カ月にかけて同側性の反応は対側に比較して、遅く、小さく、閾値が高くなることを観察した⁵⁸⁾。このようなことから周産期に損傷を受けた例では、同側性の反応はそのまま残り、振幅や閾値も対側性のものに近いものとなり、運動遂行に直接関与すると考えられる。一方、成人の脳卒中の場合は、非病変半球の刺激で同側の反応がみられたとしても対側性のものより小さく遅いためこの経路の役割は小さいことが示唆される。ただし、成人でも極端な場合、周産期にとくに脳損傷のエピソードがないにもかかわらず解剖学的に交叉性の錐体路がほとんどないことが示された症例(脳卒中により同側性の麻痺を生じる)も報告されているので⁵⁹⁾、個人差もかなりあると考えられる。Fisher は、ほぼ完全回復した成人脳卒中患者において、反対側大脳に新たな脳卒中が再発した際に、新たな片麻痺が生じることに加え、いったん回復した古い麻痺側の機能も増悪したことを報告している⁶⁰⁾。少なくとも motor output として一義的に同側の first pathway が麻痺の回復に関与しているケースは成人ではまれであると考えられるが⁶¹⁾、運動の遂行までの段階で関与している可能性は否定できない。事実、先述したように TMS による非病変半球の抑制が脳卒中患者の麻痺手指を動かすまでの反応時間を遅延させる³⁴⁾。

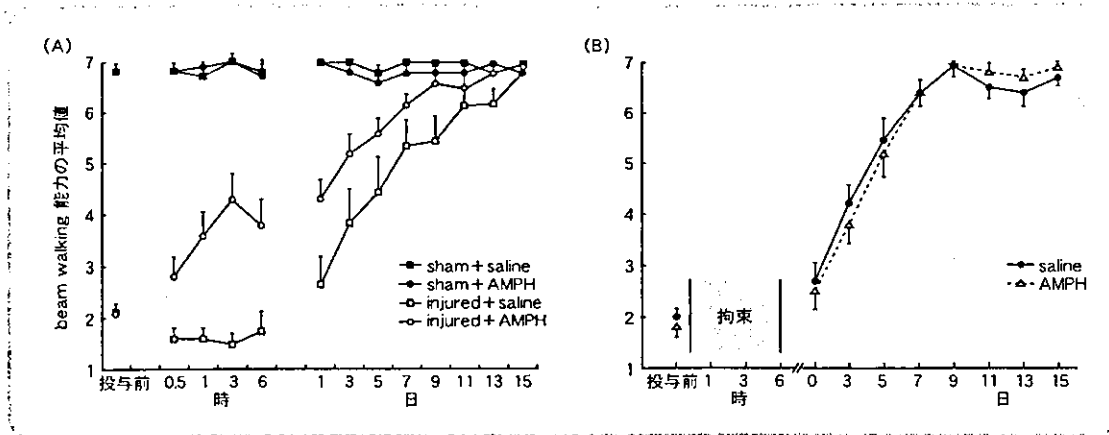
3) 加齢と脳卒中リハビリテーションの転帰

一般的に脳卒中リハビリテーションの転帰に最も関連する因子は開始時の能力障害の程度である⁶²⁾。年齢と機能予後の間に負の相関を認めたとする報告が多いが、認めないとする報告もみられる^{62,63)}。年齢とリハビリテーションの効果の関係を考える場合に、年齢そのものなのか、加齢に関係した、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症や認知機能の低下などの合併症が関連するかを区別する必要があるが、それが十分ではない文献も多いことも一因である。デンマークのコペンハーゲン市における 515 例の登録脳卒中患者において、年齢は入院時の能力障害や入院時の運動麻痺などの機能障害には関係するが、退院時の機能障害とは関係しないことが報告されている⁶⁴⁾。Bagg らは、561 例の脳卒中患者の能力障害をリハビリテーション入院の前後で評価したところ、年齢は退院時の能力障害の程度と関連するが、能力障害の改善度との関連はなかった⁶⁵⁾。以上のことから、少なくとも年齢そのものがリハビリテーション後の改善度に与える影響は他の要因を取り除くと小さいと考えられ、高齢であることがリハビリテーションの適応を妨げるものではない。

6. 薬物による機能回復の促進

1) 薬物と理学療法の併用効果

脳卒中の薬物治療である血栓溶解や神経保護などの time window は発症後数時間から数週の範囲に限られて論じられることが多い。しかし、そのような急性期以降も機能回復に伴って脳内ネットワークの機能的再構成が生じることが明らかになってきた以上、機能回復を促進するような再構成を増



図II-4-5 アンフェタミンによる機能回復促進効果

ラットの一側感覚運動野損傷モデルにおける beam walking スコア(1:歩行不能~7:正常)の変化を示す。アンフェタミンの機能回復促進効果(A)は、投与後ラットを拘束していると消失し(B)、薬剤と運動を併用することが機能回復促進に必須であることを示唆する。

AMPH: アンフェタミン (2 mg/kg). (Feeney, et al., 1982,1998 より改変引用)

強する薬物の検討も必要である。実際、脳の内部環境を薬剤により修飾し、外部環境や使用、運動感覚刺激などに対する脳の可塑性を高めるという考え方は大変魅力的である。最初にこの点に注目した Feeney らは一側の感覚運動野損傷を受けたラットの麻痺の回復がアンフェタミン (amphetamine) によって促進されることを見いだした(図II-4-5)。この効果はハロペリドール (haloperidol) によりブロックされる⁶⁶⁾。またアンフェタミンの投与後、ラットを拘束しておくこのような運動機能回復の促進作用が失われる(図II-4-5)。すなわち、薬物とリハビリテーションを併用する (symptom-relevant experience) ことが薬物の効果を発現するために重要であると考えられる。これら一連の実験におけるラットの運動機能回復は、平行棒の上をラットが肢を滑らせずに歩けるか (beam walking) をスコア化して評価している。アンフェタミンはノルアドレナリン (noradrenalin) とドパミン (dopamine) 両方の神経伝達を増強するが、機能回復促進作用は主にノルアドレナリン作動性神経伝達の増強により起こると考えられている。たとえば、損傷を受けた大脳半球の反対側の小脳にノルアドレナリンを注射すると同様の作用が得られる⁶⁷⁾。

このような基礎研究をもとにして、薬物の血中ないし脳内濃度がピークに達する時間に合わせて理学療法を行うというデザインでいくつかの臨床研究がなされている。実際、理学療法とアンフェタミンの併用が、脳卒中の麻痺の改善に有効であることが小規模な RCT で示されている^{68,69)}。しかし、症例数が少なく研究デザインもまちまちであるため、まだ確定的な結論は出ていない。アンフェタミンより作用時間が短い類似した作用をもつメチルフェニデート (methylphenidate)⁷⁰⁾やノルアドレナリンの前駆物質である L-threodops (L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine: L-DOPS) も麻痺の回復を促進する可能性⁷¹⁾が示唆されている。また、ドパミンと理学療法の併用も同様な効果があることが報告された⁷²⁾。

一方、機能回復に悪影響を及ぼす薬剤も存在すると考えられる。脳卒中の診療において神経伝達を修飾するような薬剤として使用される機会が多いのが、向精神薬、抗不安薬、抗てんかん薬などである。このような薬剤や降圧剤である $\alpha 2$ アゴニストや $\alpha 1$ 拮抗薬は、動物の脳損傷モデルにおいて運動機能回復を遅らせる作用が示されている。臨床上もクロニジン (clonidine)、プラゾシン

(prazosin), ハロペリドール (haloperidol), フェニトイン (phenytoin), フェノバルビタール (phenobarbital) やベンゾジアゼピン (benzodiazepine)系薬物の使用が運動機能の回復を遅らせる可能性が指摘されている⁷³⁾。

2) 抗うつ薬と脳卒中後の機能回復

脳卒中にうつ状態 (poststroke depression: PSD)が合併しやすいことは1980年代より注目されている。PSDの頻度は診断基準、発症後日数、患者群の選択などにより、20%から70%台とかなり幅があるが、発症後から1年にかけては少なくとも30%から40%は存在すると考えられる⁷⁴⁾。リハビリテーションとの関連で重要なことは、PSDが機能予後に悪影響を与えるという点である⁷⁵⁾。その治療の主体となる抗うつ薬を神経伝達物質の観点から分類すると、①主にノルアドレナリンを増強、②主にセロトニンを増強、③両方の神経伝達を増強するタイプに分類される。①には三環系抗うつ薬 (イミプラミン imipramine, デジプラミン desipramine など)や四環系抗うつ薬 (ミアンセリン mianserin, マプロチリン maprotiline)が該当し、とくに前者は当然ながら心血管系に対する副作用などが比較的強いので、脳卒中患者に対しては使用しにくい。②には現在、欧米では主流で日本でも主流になりつつある選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (フルオキセチン fluoxetine, パロキセチン paroxetine, フルボキサミン fluvoxamine など)が含まれる。③にはトラゾドン (trazodone) やミルナシبران (milnacipran) などがある。PSDの治療を麻痺の回復という視点からみると、①のノルアドレナリン作動性神経伝達を増強する薬剤のほうがよいという仮説が成り立つ。ところが単独の薬剤とプラセボを比較した検討では、①に相当するノルトリプチリン (nortriptyline) は機能回復を促進的する証拠はなく、むしろ③に相当するトラゾドンは、機能改善にも有効であったとの報告がある。複数の抗うつ薬の機能回復促進効果を比較したRCTでも①よりも②、③のほうが有効、という結果が出ている^{76,77)}。機能的脳画像を用いた研究でも、セロトニン取り込み阻害剤であるフルオキセチンが脳卒中患者の麻痺手運動時の病変側一次運動野の賦活を増加させることが示されている⁷⁸⁾。なおPSDのものにはどのタイプの薬剤も同等に有効であったが、副作用の出現は①が多い傾向にあることから、現在のところ、PSDの治療には②、③のタイプの抗うつ薬が安全性、機能回復の面から好ましいと考えられる。しかし、薬剤による機能回復促進効果に関する臨床研究の結果は、必ずしも動物実験から得られた知見と一致しない部分もあり、その背景には至適な投与開始時期、投与期間、投与量などが十分に検討されていない現状がある。少なくとも脳卒中患者に対する診療のなかで比較的良好に処方される薬剤のなかには、神経伝達への作用や機能回復への影響を与える可能性をもつものが多くあることを知っておく必要がある。

脳損傷後の機能回復には、脳の可塑性に基づく脳内ネットワークの機能的再構築が関連している。そのような脳内メカニズムは外部環境、使用や運動-感覚刺激などの理学・作業療法、薬物療法の併用などにより促進されることが示唆されている。機能的脳画像研究や神経生理学的研究の進展に伴って、動物だけでなくヒトにおいても、また健常脳においても損傷脳においてもさらにそのような根拠が蓄積されてきた。その結果、脳卒中に対する神経リハビリテーションの方法論を神経科学的に検証することが可能になってきたといえる。

(宮井一郎)

◎ 文 献 ◎

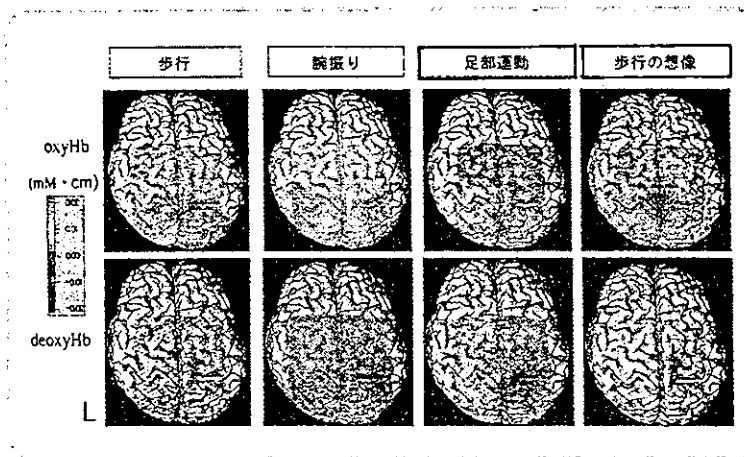
- 1) Duncan, P., Studenski, S., Richards, L., Gollub, S., Lai, S.M., Reker, D., Perera, S., Yates, J., Koch, V., Rigler, S., Johnson, D.: Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke*, 34 : 2173~2180, 2003.
- 2) Bennett, E.L., Diamond, M.C., Krech, D., Rosenzweig, M.R.: Chemical and Anatomical Plasticity Brain. *Science*, 146 : 610~619, 1964.
- 3) Volkmar, F.R., Greenough, W.T.: Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science*, 176 : 1145~1147, 1972.
- 4) Johansson, B.B.: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke*, 31 : 223~230, 2000.
- 5) Biernaskie, J., Corbett, D.: Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J. Neurosci.*, 21 : 5272~5280, 2001.
- 6) Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M.: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.*, 16 : 785~807, 1996.
- 7) Plautz, E.J., Milliken, G.W., Nudo, R.J.: Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol. Learn Mem.*, 74 : 27~55, 2000.
- 8) Nudo, R.J., Wise, B.M., SiFuentes, F., Milliken, G.W.: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272 : 1791~1794, 1996.
- 9) Ghosh, S., Porter, R.: Morphology of pyramidal neurones in monkey motor cortex and the synaptic actions of their intracortical axon collaterals. *J. Physiol.*, 400 : 593~615, 1988.
- 10) Kozlowski, D.A., James, D.C., Schallert, T.: Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J. Neurosci.*, 16 : 4776~4786, 1996.
- 11) Humm, J.L., Kozlowski, D.A., Bland, S.T., James, D.C., Schallert, T.: Use-dependent exaggeration of brain injury: I glutamate involved? *Exp. Neurol.*, 157 : 349~358, 1999.
- 12) Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G.: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377 : 155~158, 1995.
- 13) Classen, J., Liepert, J., Wise, S.P., Hallett, M., Cohen, L.G.: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J. Neurophysiol.*, 79 : 1117~1123, 1998.
- 14) Dahlgvist, P., Zhao, L., Johansson, I.M., Mattsson, B., Johansson, B.B., Seckl, J.R., Olsson, T.: Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats. *Neuroscience*, 93 : 527~535, 1999.
- 15) Rowntree, S., Kolb, B.: Blockade of basic fibroblast growth factor retards recovery from motor cortex injury in rats. *Eur. J. Neurosci.*, 9 : 2432~2441, 1997.
- 16) Schallert, T., Leasure, J.L., Kolb, B.: Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 20 : 1513~1528, 2000.
- 17) Hess, G., Aizenman, C.D., Donoghue, J.P.: Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J. Neurophysiol.*, 75 : 1765~1778, 1996.
- 18) Garraghty, P.E., Muja, N.: NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *J. Comp. Neurol.*, 367 : 319~326, 1996.
- 19) Bütefisch, C.M., Davis, B.C., Wise, S.P., Sawaki, L., Kopylev, L., Classen, J., Cohen, L.G.: Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 : 3661~3665, 2000.
- 20) Bütefisch, C.M., Davis, B.C., Sawaki, L., Waldvogel, D., Classen, J., Kopylev, L., Cohen, L.G.: Modulation of use-dependent plasticity by d-amphetamine. *Ann. Neurol.*, 51 : 59~68, 2002.
- 21) Duncan, P.W., Lai, S.M., Keighley, J.: Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology*, 39 : 835~841, 2000.
- 22) Yagura, H., Miyai, I., Seike, Y., Suzuki, T., Yanagihara, T.: Benefit of inpatient multidisciplinary rehabilitation up to 1 year after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 84 : 1687~1691, 2003.

- 23) Post-stroke Rehabilitation Panel: Post-stroke rehabilitation. Clinical practice guideline No.16. U.S. Department Of Health And Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy Research, Rockville, MD, 1995.
- 24) Miyai, I., Reding, M.: Stroke Recovery and Rehabilitation. In *Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management* (ed. by Ginsberg, M.D., Bogousslavsky, J.), Blackwell Scientific Publications, Malden, 1998, pp. 2043~2056.
- 25) Kwakkel, G., Wagenaar, R.C., Twisk, J.W., Lankhorst, G.J., Koetsier, J.C.: Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet*, 354 : 191~196, 1999.
- 26) Indredavik, B., Bakke, F., Slordahl, S.A., Rokseth, R., Haheim, L.L.: Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke*, 30 : 917~23, 1999.
- 27) Feigensohn, J.S., Gitlow, H.S., Greenberg, S.D.: The disability oriented rehabilitation unit-a major factor influencing stroke outcome. *Stroke*, 10 : 5~8, 1979.
- 28) Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R.J., Brooks, D.J., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S.: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, 29 : 63~71, 1991.
- 29) Weiller, C., Chollet, F., Friston, K.J., Wise, R.J., Frackowiak, R.S.: Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann. Neurol.*, 31 : 463~472, 1992.
- 30) Weiller, C., Ramsay, S.C., Wise, R.J., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.: Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann. Neurol.*, 33 : 181~189, 1993.
- 31) Marshall, R.S., Perera, G.M., Lazar, R.M., Krakauer, J.W., Constantine, R.C., DeLaPaz, R.L.: Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*, 31 : 656~661, 2000.
- 32) Miyai, I., Suzuki, T., Mikami, A., Kubota, K., Volpe, B.T.: Patients with capsular infarct and Wallerian degeneration demonstrate persistent regional premotor cortex activation on functional MRI. *J. Stroke Cerebr. Dis.*, 10 : 210~216, 2001.
- 33) Ward, N.S., Brown, M.M., Thompson, A.J., Frackowiak, R.S.: Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126 : 2476~2496, 2003.
- 34) Johansen-Berg, H., Rushworth, M.F., Bogdanovic, M.D., Kischka, U., Wimalaratna, S., Matthews, P.M.: The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 : 14518~14523, 2002.
- 35) Paci, M.: Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. *J. Rehabil. Med.*, 35 : 2~7, 2003.
- 36) Carey, J.R., Kimberley, T.J., Lewis, S.M., Auerbach, E.J., Dorsey, L., Rundquist, P., Ugurbil, K.: Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*, 125 : 773~788, 2002.
- 37) Taub, E., Miller, N.E., Novack, T.A., Cook, E.W., 3rd, Fleming, W.C., Nepomuceno, C.S., Connell, J.S., Crago, J.E.: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 74 : 347~354, 1993.
- 38) Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H.R., Miltner, W.H., Taub, E., Weiller, C.: Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31 : 1210~1216, 2000.
- 39) Volpe, B.T., Krebs, H.I., Hogan, N., Edelstein, O.L., Diels, C., Aisen, M.: A novel approach to stroke rehabilitation: robot-aided sensorimotor stimulation. *Neurology*, 54 : 1938~1944, 2000.
- 40) Lotze, M., Braun, C., Birbaumer, N., Anders, S., Cohen, L.G.: Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*, 126 : 866~872, 2003.
- 41) Muellbacher, W., Richards, C., Ziemann, U., Wittenberg, G., Wetz, D., Boroojerdi, B., Cohen, L., Hallett, M.: Improving hand function in chronic stroke. *Arch. Neurol.*, 59 : 1278~1282, 2002.
- 42) Miyai, I., Tanabe, H.C., 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*, 14 : 1186~1192, 2001.
- 43) Miyai, I., Yagura, H., Oda, I., Konishi, I., Eda, H., Suzuki, T., Kubota, K.: Premotor cortex is involved

- in restoration of gait in stroke. *Ann. Neurol.*, 52 : 188~194, 2002.
- 44) Miyai, I., Suzuki, T., Kii, K., Kang, J., Kubota, K.: Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology*, 51 : 1613~1616, 1998.
 - 45) Miyai, I., Blau, A.D., Reding, M.J., Volpe, B.T.: Patients with stroke confined to basal ganglia have diminished response to rehabilitation efforts. *Neurology*, 48 : 95~101, 1997.
 - 46) Miyai, I., Suzuki, T., Kang, J., Volpe, B.T.: Improved functional outcome in patients with hemorrhagic stroke in putamen and thalamus compared with those with stroke restricted to the putamen or thalamus. *Stroke*, 31 : 1365~1369, 2000.
 - 47) Miyai, I., Suzuki, T., Kang, J., Kubota, K., Volpe, B.T.: Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. *Stroke*, 30 : 1380~1383, 1999
 - 48) Hesse, S., Jahnke, M.T., Schaffrin, A., Lucke, D., Reiter, F., Konrad, M.: Immediate effects of therapeutic facilitation on the gait of hemiparetic patients as compared with walking with and without a cane. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 109 : 515~522, 1998.
 - 49) Dietz, V., Muller, R., Colombo, G.: Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain*, 125 : 2626~2634, 2002.
 - 50) Miyai, I., Yagura, H., Hatakenaka, M., Oda, I., Konishi, I., Kubota, K.: Longitudinal Optical Imaging Study for Locomotor Recovery After Stroke. *Stroke*, 34 : 2866~2870, 2003.
 - 51) Visintin, M., Barbeau, H., Korner-Bitensky, N., Mayo, N.E.: A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke*, 29 : 1122~1128, 1998.
 - 52) Pohl, M., Mehrholz, J., Ritschel, C., Ruckriem, S.: Speed-dependent treadmill training in ambulatory hemiparetic stroke patients: a randomized controlled trial. *Stroke*, 33 : 553~558, 2002.
 - 53) Wickelgren, I.: Teaching the spinal cord to walk. *Science*, 279 : 319~321, 1998.
 - 54) Smith, C.D., Umberger, G.H., Manning, E.L., Slevin, J.T., Wekstein, D.R., Schmitt, F.A., Markesbery, W. R., Zhang, Z., Gerhardt, G.A., Kryscio, R.J., Gash, D.M.: Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*, 53 : 1458~1461, 1999.
 - 55) Mattay, V.S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A.R., Das, S., Callicott, J.H., Weinberger, D.R.: Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58 : 630~635, 2002.
 - 56) Ward, N.S., Frackowiak, R.S.: Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, 126 : 873~888, 2003.
 - 57) Cao, Y., Vikingstad, E.M., Huttenlocher, P.R., Towle, V.L., Levin, D.N.: Functional magnetic resonance studies of the reorganization of the human hand sensorimotor area after unilateral brain injury in the perinatal period. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 : 9612~9616, 1994.
 - 58) Eyre, J.A., Taylor, J.P., Villagra, F., Smith, M., Miller, S.: Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*, 57 : 1543~1554, 2001.
 - 59) Terakawa, H., Abe, K., Nakamura, M., Okazaki, T., Obashi, J., Yanagihara, T.: Ipsilateral hemiparesis after putaminal hemorrhage due to uncrossed pyramidal tract. *Neurology*, 54 : 1801~1805, 2000.
 - 60) Fisher, C.M.: Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia. *Can. J. Neurol. Sci.*, 19 : 57~63, 1992.
 - 61) Palmer, E., Ashby, P., Hajek, V.E.: Ipsilateral fast corticospinal pathways do not account for recovery in stroke. *Ann. Neurol.*, 32 : 519~525, 1992.
 - 62) Jongbloed, L.: Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke*, 17 : 765~776, 1986.
 - 63) Kalra, L.: Does age affect benefits of stroke unit rehabilitation? *Stroke*, 25 : 346~351, 1994.
 - 64) Nakayama, H., Jorgensen, H.S., Raaschou, H.O., Olsen, T.S.: The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 25 : 808~813, 1994.
 - 65) Bagg, S., Pombo, A.P., Hopman, W.: Effect of age on functional outcomes after stroke rehabilitation. *Stroke*, 33 : 179~185, 2002.
 - 66) Feeney, D.M., Gonzalez, A., Law, W.A.: Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science*, 217 : 855~857, 1982.

- 67) Feeney, D.M.: Mechanisms of noradrenergic modulation of physical therapy: effect on functional recovery after cortical injury. In Restorative neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke, Futura Publishing, Armonk, NY, 1998, pp. 35~78.
- 68) Crisostomo, E.A., Duncan, P.W., Propst, M., Dawson, D.V., Davis, J.N.: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann. Neurol.*, 23 : 94~97, 1988.
- 69) Walker-Batson, D., Smith, P., Curtis, S., Unwin, H., Greenlee, R.: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*, 26 : 2254~2259, 1995.
- 70) Grade, C., Redford, B., Chrostowski, J., Toussaint, L., Blackwell, B.: Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 79 : 1047~1050, 1998.
- 71) Miyai, I., Saito, T., Nozaki, S., Kang, J.: A pilot study of the effect of L-DOPS on rehabilitation outcome of stroke patients. *Neurorehab. Neural Repair*, 14 : 141~147, 2000.
- 72) Scheidtmann, K., Fries, W., Muller, F., Koenig, E.: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*, 358 : 787~790, 2001.
- 73) Goldstein, L.B.: Common drugs may influence motor recovery after stroke. The Sygen In Acute Stroke Study Investigators. *Neurology*, 45 : 865~871, 1995.
- 74) Miyai, I., Reding, M.J.: Antidepressant effects on recovery. In Restorative neurology: Advances in pharmacotherapy for recovery after stroke, Futura Publishing, Armonk, NY, 1998, pp. 271~286.
- 75) Parikh, R.M., Robinson, R.G., Lipsey, J.R., Starkstein, S.E., Fedoroff, J.P., Price, T.R.: The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch. Neurol.*, 47 : 785~789, 1990.
- 76) Dam, M., Tonin, P., De Boni, A., Pizzolato, G., Casson, S., Ermani, M., Freo, U., Piron, L., Battistin, L.: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*, 27 : 1211~1214, 1996.
- 77) Miyai, I., Reding, M.J.: Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. *J. Neurol. Rehabil.*, 12 : 5~13, 1998.
- 78) Pariente, J., Loubinoux, I., Carel, C., Albucher, J.F., Leger, A., Manelfe, C., Rascol, O., Chollet, F.: Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann. Neurol.*, 50 : 718~729, 2001.

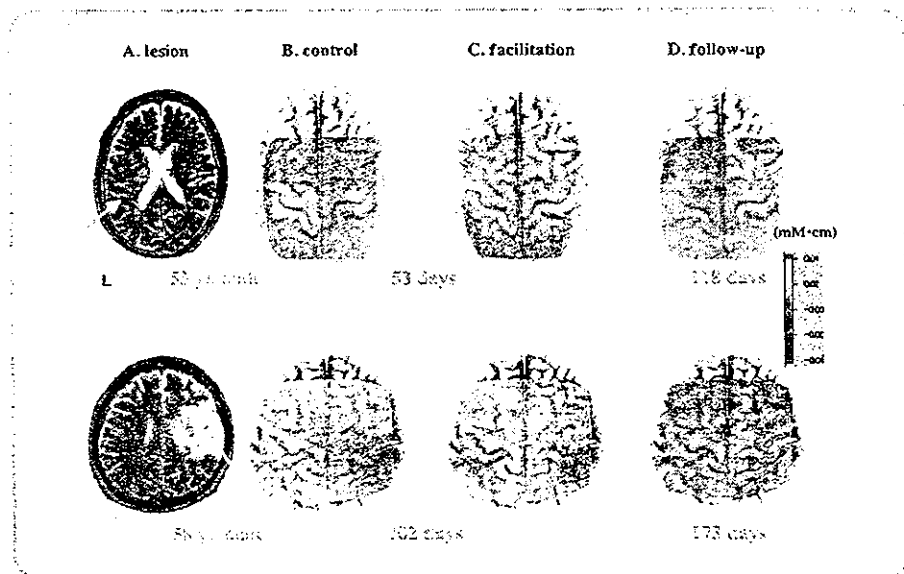
SECTION: II 環境が運動・行動に与える影響
 ④外部環境による脳の可塑的变化より



図II-4-3 健康人の歩行時の脳賦活

歩行時、内側一次運動感覚野と補足運動野中心に対称的に賦活 (oxyHb 増加) がみられる。一方, deoxyHb の変化は少ない。歩行せずに腕振りのみ行うと賦活は外側のみにみられる。足関節運動 (座位) では内側一次運動感覚野に歩行に比較して限局して、歩行の想像 (座位) では歩行より吻側の補足運動野中心に賦活がみられた。

(Miyai, et al. 2001 より改変引用)



(Miyai, et al. 2002, 2003 より改変引用)

図II-4-4 脳卒中患者の片麻痺歩行時の脳賦活

リハビリテーション介入による即時効果と長期効果。

上段: 53歳, 右利き男性, 左放線冠の脳梗塞(A)。発症後53日の測定では, 足部の機械的補助による歩行時の病変半球運動感覚野の賦活が減少しているが(B), 骨盤への促進手技(FT)による介助歩行では賦活がより対称的で運動前野の賦活もみられる(C)。自力歩行が可能になった発症後118日(D)には, (C)に近い賦活パターンがみられた。

下段: 58歳, 右利き男性, 右中大脳動脈領域の広範な脳梗塞(A)。発症後102日でも麻痺が重度で20%の体重免荷を要した。麻痺足の振り出しの機械的な補助(B)より, 促進手技(C)のほうが, 病変側運動前野と非病変側運動感覚野の賦活が増加している。(D)発症後173日に(B)と同じ条件で測定したところ, 上段の例と同様に賦活パターンは(C)と類似していた。