

脳卒中患者における運動学習

主任研究者 宮井一郎

ボバース記念病院院長・神経リハビリテーション研究部

分担研究者 久保田競 日本福祉大学教授

研究協力者

畠中めぐみ ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部

三原雅史 ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部

研究要旨 脳卒中患者の運動学習とその脳活動変化について検討した。対象は脳卒中患者8名(平均49歳,発症後154日,脳出血/くも膜下出血=6/2,右/左麻痺=7/1)と年齢のマッチした健常対照13名である。非麻痺手の回転板課題中(30秒×8回のターゲットへの接触時間を測定)の脳活動を、近赤外光を用いた光イメージング装置(fNIRS)で測定し、同時に上肢の筋電図測定と2次元動作解析をおこなった。健常対照は成績の向上にともない、酸素化ヘモグロビン増加を指標とした脳活動中心は、前補足運動野から補足運動野付近へシフトした。脳卒中患者の成績は向上するものの対照に比べ低かった。上肢筋電図パターンの律動化や動作軌跡の定常化は、患者と対照とで類似していた。しかし脳活動のシフトは対照に比べ不明確であった。これらの結果より脳卒中患者の運動学習はある程度保たれているものの、健常者に比べ視運動連関に依存する学習初期の状態が遷延することが示唆された。

A. 研究目的

脳卒中後の日常生活動作(ADL)などの能力障害の改善には、麻痺の回復のみならず、一連の動作を自動的に行うための運動学習が必要である。実際、課題指向型の練習の繰り返すことにより、その練習した課題の遂行能力が改善することが知られており、リハビリテーションにおいて介入量を確保することが強調される根拠の一つになっている。しかし、脳卒中患者で運動学習が障害されているかどうかや、学習に伴う脳の可塑的な変化がどの様におこるかは、ほとんど知られていない。

運動学習の課題には、大別して motor sequence learning (運動遂行能力の向上) と adaptation (環境変化に対する代償能力の向上) がある。健常人では、反復する使用や訓練に伴うスキルの向上

とともに一次運動野のマップの変化がみられる。例えば、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 motor sequence learning の課題を用いた fMRI 研究では、3週間後に学習した順番での対立運動時に活動する一次運動野内の領域が増加する。リスザルでは、段階的に小さなパレットからエサをとるスキルの向上とともに、使用手の反対側の一次運動野の手の領域の拡大が皮質内微小刺激法により観察されることと対応すると考えられる。大きなパレットからエサとりを繰り返す単純な運動の反復では、そのような変化はおこらない。

また、運動学習の初期と後期で関与する神経ネットワークが異なることが知られてきた。学習後期に Motor sequence が自動的に遂行可能になると、小脳や基底核の活動が全体的に減少し、効率

が増加する(global efficiency hypothesis)という報告もあるが、最近、後期には皮質-基底核系と皮質-小脳系との解離が生じ、前者が優位になるというモデルや皮質-基底核系は空間座標、皮質-小脳系は運動座標に関連するとのモデルがヒトのfMRIや霊長類の実験結果から提案されている。一方、Adaptationの課題では学習初期には皮質-基底核系と皮質-小脳系の領域間の相互作用が見られるが、後期には小脳や頭頂葉の活動が主体になる。また、基底核や小脳の内部でも運動学習に伴い、それぞれ線条体の前部(連合領域)から後部(感覚運動領域)へ、小脳皮質から歯状核への活動のシフトが生じることも明らかになってきた。基底核のドーパミンニューロンは報酬期待のエラー、小脳への登上線維は感覚運動のエラーに対応した学習に関連していると考えられている(Doyon J, Benali H. *Curr Opin Neurobiol* 15:161-7, 2005, Hikosaka O, et al. *Curr Opin Neurobiol* 12:217-22, 2002)。

リハビリテーション介入の有効性を神経科学に基づいた客観的手法で検討する私たちの一連の研究の中で、今回は脳卒中患者における初期学習能力とそれに関連した脳活動の変化をmotor sequence learningの課題を用いて、健常者と比較検討した。

B. 研究方法

対象は初回発症の脳卒中患者8名(平均49歳、発症後日数154日)と、年齢、性別のマッチした健常対照13名である(全例右利き, Table)。運動学習の課題として回転板(PR: Pursuit Rotor, 竹井製TKK2110)を用いた。患者では非麻痺手、健常対照では右手で金属棒を握り、定常速(21rpm)反時計廻り回転板上にある金属製ターゲット(中心から105mm縁)に接触し続けるタスクをおこなった。各30秒のタスクと30秒の休憩を1サイクルとし、8回連続施行した(cycle 1-8)。成績はターゲットへの金属棒の接触時間で評価した(最高30秒)。

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS); 全例で、島津製作所製NIRS装置(OMM-2001)を用いて、回転板課題中の機能的近赤外線分光鏡(fNIRS)を測定した。入光用ファイバー12本(780, 805, 830nmの3波長)と受光用ファイバー16本を3cm間隔で配置し、計42チャンネル(Channel 1-42)の酸素化ヘモグロビン(oxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を記録した。各チャンネルの配置をMNI(Montreal Neurological Institute)テンプレートを用いて標準脳に置換し、感覚運動野(SMC)、補足運動野(SMA)、前補足運動野(pSMA)、運動前野(PMC)、前頭前野(PFC)に関心領域を設定した(Fig. 1)。この測定システムを用いた歩行時の脳賦活のマッピングは既報の通りdeoxyHbの変化がほとんどみられないため、oxyHbの変化(単位はmM・cm)に基づいておこなった。マッピングは42チャンネルのタスク時の Δ oxyHbを線形補完し、ファイバー位置に基づいて脳表に重ね合わせた。回転板課題中の脳活動の経時的変化を定量評価するために、“タスク時 Δ oxyHb - 休憩時 Δ oxyHb”を各チャンネルで計算した(Fig. 2)。

タスク中の動作評価のために、表面筋電図の電極を僧帽筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋に配置して検討した。また、上肢の二次元動作解析(MMpro-2Dd)を同時に行った(Fig. 4)。

学習成績とoxyHbの変化に対する統計学的解析には、サイクル(1から8)と対象(患者、対照)あるいは領域を独立変数としたrepeated measures ANOVAを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

(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。

C. 研究結果

両群ともサイクルを重ねる毎に成績は向上し、対照群は8サイクル目にプラトーに達した(平均

12/16/18/19/19/21/22/23 秒)。患者群では成績は向上するものの対照に比べ有意に低かった(平均 5/10/11/12/12/16/14/15 秒, Fig. 3)。なお、成績と病巣部位(皮質下 vs 皮質ないし MCA vs ACA vs 被殻)や病側や麻痺の程度との関連は明らかではなかった。また、上肢筋電図パターンの律動化や動作軌跡の定常化は、患者と対照で類似していた(Fig. 4)。

運動学習に伴う脳活動の変化に関しては、対照と患者で差異が認められた。対照は成績の向上にともない、酸素化ヘモグロビン増加を指標とした脳活動中心が、pSMA から SMA 付近へシフトした。一方、患者の脳活動のシフトは対照に比べ不明確であった(Fig. 5)。また、全般的に各領域の oxyHb の変化量は、サイクルにともない全体的に減少していく傾向がみられた(Fig. 6)。そこで各サイクルを第 1 サイクルで除したデータで Repeated measures ANOVA をおこなうと、対照群ではサイクル($F_{7, 252} = 4.10, p < 0.0005$)と領域(pSMA vs. SMA vs. SMC; $F_{2, 252} = 4.86, p < 0.05$)で有意な主効果を認め、交互作用も有意であった($F_{14, 252} = 1.73, p < 0.05$)。一方、患者群では主効果も交互作用も認めなかった(Fig. 7)。さらに、pSMA と SMA の活動比 (pSMA/SMA) を算出して Repeated measures ANOVA をおこなうとサイクル($F_{7, 133} = 9.16, p < 0.0001$)に有意な主効果を認め、交互作用も有意であった(patients vs. controls; $F_{7, 133} = 2.16, p < 0.05$, Fig. 8)。

D. 考察

本研究で用いた fNIRS は無侵襲に日常生活と同様に座位や立位での運動学習に伴う脳活動の変化のリアルタイム評価が可能であることが利点である。一方、機能的 MRI や PET が臥位で手指の限られた運動に関する評価しかできない。

本研究の結果から、回転板課題を用いた motor sequence learning の初期学習において、脳卒中患者では非麻痺側上肢でも健常人に比し、学習効果はあるものの、到達度が低いことが明らかにな

った。筋電図と上肢の軌跡解析の変化は両者で大きな差がみられず、同様の筋群を用いた回転板追跡のストラテジーが次第に効率化していくことが示された。一方、運動学習に伴う大脳皮質活動の変化も健常人と脳卒中患者で異なっていた。健常人では運動学習に伴い、pSMA から SMA に活動中心がシフトしていったが、健常人では pSMA を含む前頭前野活動の優位性が遷延した。一方、SMC の活動には大きな変化がみられなかった。前頭前野領域は新しい課題への適応や注意集中などの足場(scaffold)としての役割を学習初期に果たすことが知られており(Kelly AM, Garavan H. *Cereb Cortex*. 2005;15:1089-1102)、この研究の所見とも矛盾しない。また、pSMA は、動いている標的に手の動きを合わせる、視運動連関に重要な役割を果たすことも知られている(Sakai K et al. *J Neurosci*. 1999;19:RC1)。学習による運動の自動化に伴い、feed forward な内部モデルが構築され、SMA に活動が推移していった可能性が示唆される。脳卒中患者では初期の練習ではそのような自動化には至らず、前頭前野活動の減少がみられなかったと思われる。fNIRS では大脳基底核や小脳の評価は出来ないが、前頭葉皮質と大脳基底核はいくつかの並行したループを形成していることが知られており、pSMA や SMA の活動はそれらのループの活動性を反映している可能性が高い。

近年、リハビリテーションにおいて介入量依存性の機能回復促進効果が注目されている(本報告書の分担研究 I. 脳卒中リハにおける訓練量増加の運動機能改善効果を参照、Kwakkel G, et al *Stroke* 2004; 35: 2529-39)。介入量増加に関連した機能回復促進効果の神経基盤は、脳卒中患者の運動学習や運動の自動化の遅延(いわゆる「身体でおぼえる」こと)に関連し、課題指向型の日常生活動作練習の繰り返しはそれを補完していくものであることが示唆された。

また fNIRS による脳機能評価は侵襲もなく、測

定も簡便でリアルタイムの測定も可能であるため、神経科学的根拠に基づいた個々の患者に最適化した訓練法をおこなうための有用なツールになりうると考えられる。

E. 結論

脳卒中患者の初期運動学習とその脳活動変化について回転板課題中のfNIRS測定をおこなって検討した。健常対照は成績の向上にともない、酸素化ヘモグロビン増加を指標とした脳活動中心は、前補足運動野から補足運動野付近へシフトした。脳卒中患者の成績は向上するものの対照にくらべ低く、プラトー化は遅延した。上肢筋電図パターンの律動化や動作軌跡の定常化は、患者と対照とで類似していたが、脳活動のシフトは対照に比べ不明確であった。これらの結果より脳卒中患者の運動学習はある程度保たれているものの、健常者に比べ視運動連関に依存する学習初期の状態が遷延し、運動の自動化が遅延することが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyai I, Suzuki M, Hatakenaka M, Kubota K. Effect of body weight support on cortical activation during gait in patients with stroke. *Exp Brain Res*, 2005, published online first (DOI:10.1007/s00221-005-0123)
2. Yagura H, Miyai I, Suzuki T, Yanagihara T. Patients with Severe Stroke Benefit Most By Interdisciplinary Rehabilitation Team Approach. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:258-263. (DOI: 10.1159/000087708)
3. Yagura H, Hatakenaka M, Miyai I. Does therapeutic facilitation add to locomotor outcome of BWSTT in nonambulatory patients with stroke? A randomized controlled trial, *Arch Phys Med Rehab*, in press
4. Miyai I. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after ischemic stroke. State-of-the-art-imaging in stroke. The present state and implication on future. Schaller B ed., Nova Science Publisher, New York, 2005, in press.
5. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Suzuki M, Kubota K. Sustained frontal activation during gait in patients with ataxia. Program No.

865.11. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience

6. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Kubota K. Frontal regions involved in learning and retention of motor skill: a functional NIRS study. Program No. 980.2. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
7. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Preparatory activities in the frontal cortex associated with human walking: an fNIRS study. Program No. 864.1. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
8. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Frontal activation patterns during walking are influenced by daily physical activity in the elderly. Program No. 864.3. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
9. 古澤正道, 宮井一郎. リハビリテーション技術. *Bobathアプローチ*. 臨床リハ 2005;14(1):70-72.
10. 宮井一郎. 脳機能賦活法-脳卒中に対する神経リハビリテーションを中心に. 財団法人長寿科学振興財団編. 老年期痴呆の克服を目指して. pp185-193, 医学書院, 2005.
11. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRSを用いたニューロリハビリテーションの評価と展望. *分子脳血管病* 2005;4(1):53-59.
12. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 歩行機能の回復と大脳皮質運動関連領域の役割. *理学療法ジャーナル* 2005;39(3):215-222.
13. 島恵, 荒井洋, 宮井一郎. 脳性麻痺時の歩行 - 痙直型両麻痺児について. *理学療法ジャーナル* 2005;39(4):327-334.
14. 宮井一郎. 脳卒中をリハビリで治す. 市民公開シンポジウム『脳卒中を知る』 - その克服に向けて -. 難病医学研究財団 2005, p. 29-41.
15. 宮井一郎. 回復期リハビリテーション - 期待と検証. 全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会機関誌 2005;4(1):20-25.
16. 宮井一郎. 看護部・コメディカル部門の育成と質の向上. リハビリ部門. 脳卒中に対するリハビリを中心に. *日本病院会雑誌* 2005;52(5)654-664.
17. 畠中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎. 近赤外線光イメージングの神経リハビリテーションへの応用. *最新医学* 2005;60(5):1018-1024.
18. 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中患者の転倒要因と転倒予防のための介入. 泉キョコ編.

- エビデンスに基づく転倒・転落予防.
P133-138, 中山書店, 2005.
19. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRS による脳血管障害のリハビリテーションの評価. 分子脳血管病 2005;4(3):303-308.
 20. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳機能評価と検査法の進歩- 脳機能評価法としての有用性. MRI. 脳と循環 2005;10(3):185-189.
 21. 宮井一郎. 脳卒中-臓器別死因第一位の国民病の克服に向けて. 脳卒中のリハビリテーション. カラントセラピー 2005;23(10):68-73.
 22. 宮井一郎. 脳卒中に対する神経リハビリテーション. 武田雅俊編. 現代老年精神医療. p242-247, 永井書店, 2005.
 23. 宮井一郎. 大都市圏の脳卒中医療と地域医療連携-大阪南部エリアから. 病院新時代 2005;22:11-17.
 24. 宮井一郎. 脳卒中から回復する. のぼそう健康寿命 - 老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する -. p. 185-194, 長寿科学振興財団, 2005
 25. 久保田競, 宮井一郎編. 脳から見たリハビリ医療. ブルーバックス, 講談社, 2005.
 26. 宮井一郎. fMRI, fNIRS による運動機能の評価. 里宇明元, 才藤栄一, 出江紳一編. リハビリテーション医学の新しい流れ. P. 94-99, 先端医療技術研究所, 2005
 27. 宮井一郎. 小脳障害の治療. リハビリテーション. Clinical Neuroscience 2005;23:1438-1440.
 28. 宮井一郎. 脳卒中後の運動麻痺回復の脳内機構と神経リハビリテーション-fNIRS 研究を中心に -. 認知神経科学 2005;7(3):211-216.
 29. 宮井一郎. 脳卒中患者の歩行障害への対応. リハ医学 2006;43(1):33-39.
 30. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 運動時の大脳皮質活動. 体育の科学 2006;56(1):13-17.
- retention of motor skill: a functional NIRS study. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
4. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Preparatory activities in the frontal cortex associated with human walking: an fNIRS study. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
 5. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Frontal activation patterns during walking are influenced by daily physical activity in the elderly The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
 6. Miyai I. Neural mechanisms underlying locomotor recovery after stroke. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.
 7. Mihara M, Hatakenaka M, Miyai I. Factors affecting dose-dependent effect of impairment-oriented exercise therapy in patients with subacute stroke. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.
 8. Hatakenaka M, Mihara M, Miyai I. Defining optimal duration for poststroke rehabilitation. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.

国内学会

1. 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復と神経リハビリテーション. 第5回大阪神経研究会(大阪). 4月13日, 2005
2. 畠中めぐみ, 宮井一郎, 三原雅史, 柳原武彦. 急性期脳卒中転帰の回復期リハビリテーションへの影響. 第30回日本脳卒中学会総会(盛岡) 4月21, 22日, 2005
3. 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 高血圧性脳出血に対する穿頭血腫除去術と回復期リハビリテーションの転帰との関連. 第30回日本脳卒中学会総会(盛岡) 4月21, 22日, 2005
4. 三原雅史, 宮井一郎, 畠中めぐみ, 小山隆, 柳原武彦. 脳卒中後の機能回復と糖尿病との関連について. 第30回日本脳卒中学会総会(盛岡) 4月21, 22日, 2005
5. 清家裕次郎, 宮井一郎. 脳卒中患者に対する多角的リハビリテーション転帰に影響する因子. 第30回日本脳卒中学会総会(盛岡) 4月21, 22日, 2005
6. 宮井一郎, 畠中めぐみ, 三原雅史, 長廻倫子. パーキンソン病患者の歩行時の脳活動に対する体重免荷の影響. 第46回日本神経学会(鹿児島) 5月25-27日, 2005.

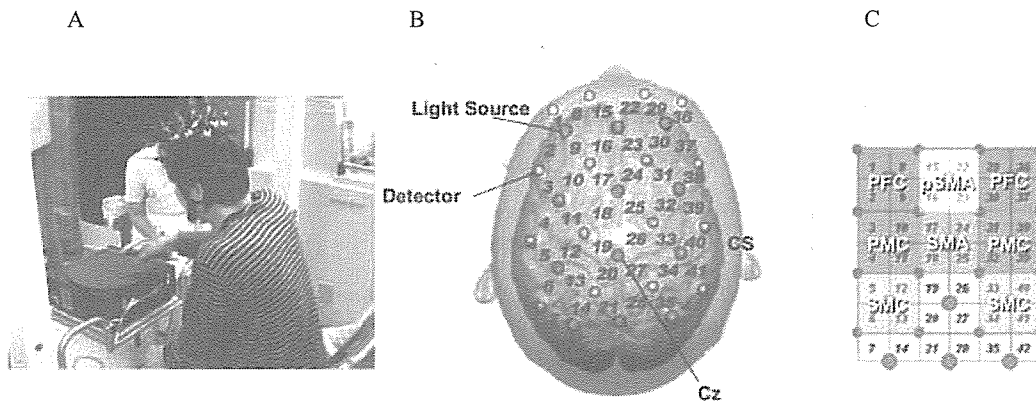
2. 学会発表

国際学会

1. Miyai I. Optical imaging study for locomotor recovery after stroke. Imaging recovery from stroke. May 23-24, Hamburg, Germany.
2. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Suzuki M, Kubota K. Sustained frontal activation during gait in patients with ataxia. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
3. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Kubota K. Frontal regions involved in learning and

7. 畠中めぐみ, 三原雅史, 長廻倫子, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳卒中患者の運動学習と脳活動変化の関連. 第46回日本神経学会(鹿児島)5月25-27日, 2005.
 8. 長廻倫子, 畠中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳卒中患者の動作イメージと機能回復. 第46回日本神経学会(鹿児島)5月25-27日, 2005.
 9. 三原雅史, 宮井一郎, 畠中めぐみ, 長廻倫子, 久保田競. 失調患者における歩行速度変化に伴う脳活動変化について. 第46回日本神経学会(鹿児島)5月25-27日, 2005.
 10. 畑中良太, 高橋幸治, 平木里奈, 小野剛, 成田知弘, 辻正彦, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中後遺症者の損傷半球皮質内脱抑制と上肢機能回復の関連性について. 第40回日本理学療法学会(大阪). 5月26-28日, 2005.
 11. 宮井一郎. 脳卒中に対するニューロリハビリテーションの進歩. 第15回日本リハビリテーション医学会中国・四国地方会特別講演. 5月29日, 2005.
 12. 三原雅史, 宮井一郎, 畠中めぐみ, 関有香子, 小山隆, 長廻倫子. 脳卒中後の回復期リハビリテーションにおける訓練量と能力小異との関連について. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会(金沢). 6月16-18日, 2005.
 13. 矢倉一, 岡田洋平, 宮井一郎, 山崎裕行, 堀川裕弘, 降矢芳子, 上野聡. 体重免荷装置を用いた床上歩行のパーキンソニズムへの有効性について. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会(金沢). 6月16-18日, 2005.
 14. 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーション治療の最前線. 脳卒中患者の歩行障害への対応. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会(金沢). 6月16-18日, 2005.
 15. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳血管障害後疼痛に対するMirror Therapyの検討. 日本神経学会第82回近畿地方会(大阪). 6月25日, 2005.
 16. 宮井一郎. ボバースセラピストのための研究講座. 2005年日本ボバース研究会 全国研修会・定期総会(東京). 7月9日, 2005.
 17. 宮井一郎. 脳卒中後の運動麻痺回復の脳内機構と神経リハビリテーションfNIRS研究を中心に. 第10回認知神経科学学術集会(京都). 7月10日, 2005.
 18. 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復の脳内機構 光イメージングを中心に. 南大阪脳神経外科研究会(大阪). 7月30日, 2005.
 19. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳血管障害後のしびれ・疼痛に対するMirror Therapyの試み. 第19回日本リハビリテーション医学会近畿地方会学術集会(京都). 9月3日, 2005.
 20. 宮井一郎. 光脳機能イメージングのリハビリテーション領域での臨床応用. 第6回インシリコヒューマン研究学術集会(大阪). 9月17日, 2005.
 21. 宮井一郎. リハビリテーションにEBMをもたせるには?リハビリテーション・ケア合同研究大会(大阪). 10月28日-29日, 2005.
 22. 宮井一郎. リハビリテーションの介入効果を高める挑戦. 脳卒中リハビリテーションの介入効果の脳科学からの検証. リハビリテーション・ケア合同研究大会(大阪). 10月28日-29日, 2005.
 23. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRSによる脳機能評価について. 第17回脳循環代謝学会総会(名古屋), 11月25日, 2005.
 24. 畠中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎. タッピング計測装置による脳卒中の非麻痺側手指機能評価. 新しい運動機能解析研究会(東京), 11月25日, 2005.
 25. 宮井一郎. 脳卒中を中心とした神経リハビリテーションの現状と課題. 北河内圏地域リハビリテーション研修会(大阪). 12月8日, 2005.
 26. 宮井一郎. fNIRSの心理学関係への基礎と応用. 第4回日本光脳機能イメージング研究会(京都), 12月10日, 2005.
 27. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳幹出血後に精神行動異常が遷延した一例. 第83回日本神経学会近畿地方会(大阪), 12月17日, 2005.
 28. 矢倉一, 宮井一郎, 上野聡. 軟口蓋振戦の嚥下に及ぼす影響について. 第83回日本神経学会近畿地方会(大阪), 12月17日, 2005.
 29. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーションの意義と方法. 平成17年度J-STARS研究成果発表会. 脳卒中市民公開講座(広島), 12月17日, 2005.
 30. 宮井一郎. 脳卒中患者の機能回復促進に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)平成17年度研究報告会(東京), 1月27日, 2005.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Fig. 1. A: Experimental set up for NIRS imaging.
 B: Location of optodes exposed onto the standard brain.
 C: Channels covering each region of interest.



頭表上に配置した各probeと大脳皮質各領域との位置関係。入光probe (赤 : light source) と受光probe (青 : detector) を示す。Probe間距離は3cmとし、各脳領域を4チャンネルがカバーしている。

PFC : 前頭前野 PMC : 運動前野 SMA : 補足運動野 pSMA : 前補足運動野 SMC : 一次感覚運動野

Fig. 2. Example of time course of oxyHb, deoxyHb, and total Hb from Channel 15 (pSMA) during the first four cycle of PR task.

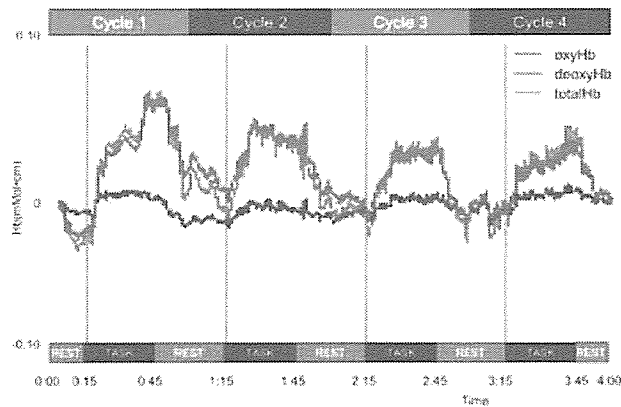


Fig.3 Changes of PR performance in patients and controls

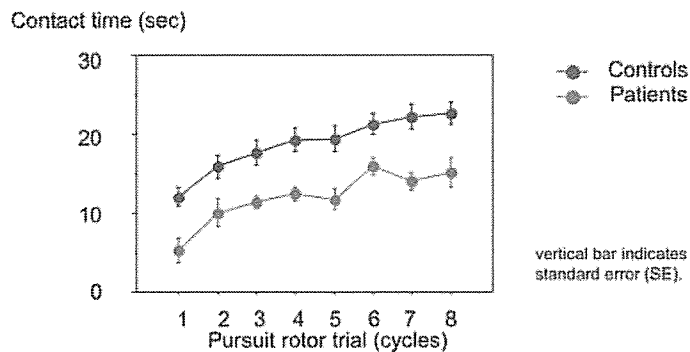
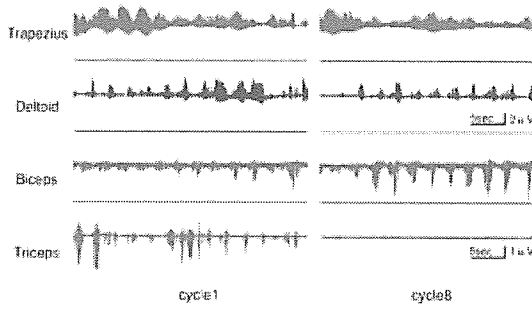
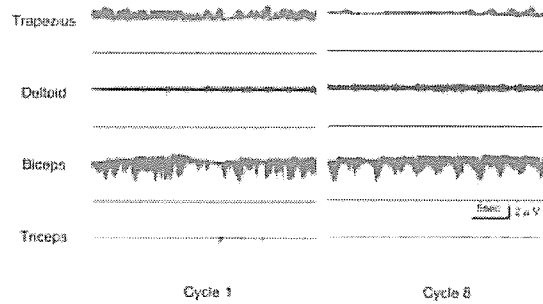


Fig.4 Surface EMG patterns during PR performance

A. 65 year-old healthy woman



B. 59 year-old woman with stroke with right hemiparesis.



B. Example of trajectories of the arm and shoulder in same control subject.

C.

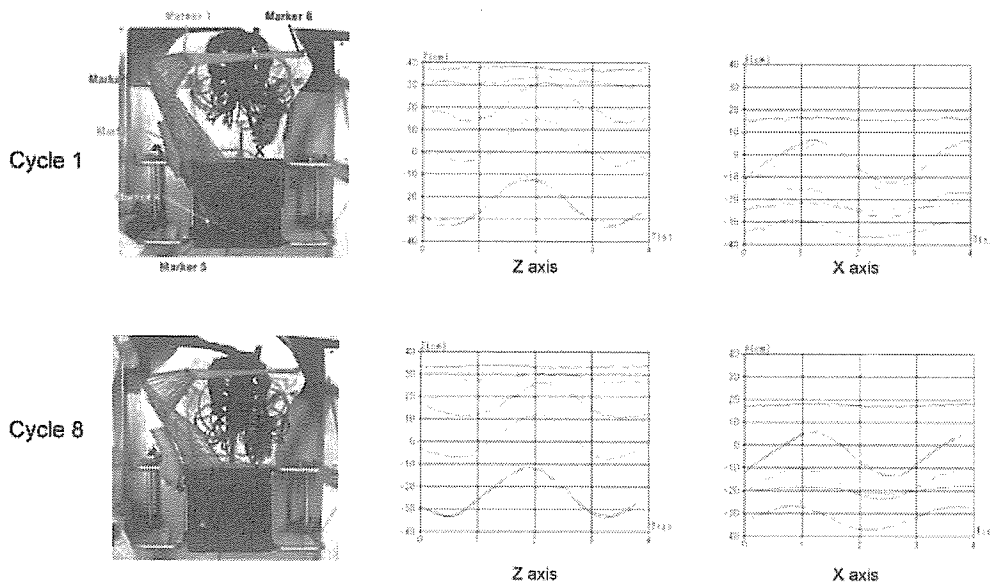


Fig. 5 Changes of cortical activation patterns during repeated cycles of PR tasks

A. Control; Center of cortical activation shifted from the pSMA to SMA as the subject learned the motor skill.

B. 51 year-old man with left subcortical stroke. Prefrontal regions were widely activated throughout the cycles and the shift of activity center observed in controls was not apparent.

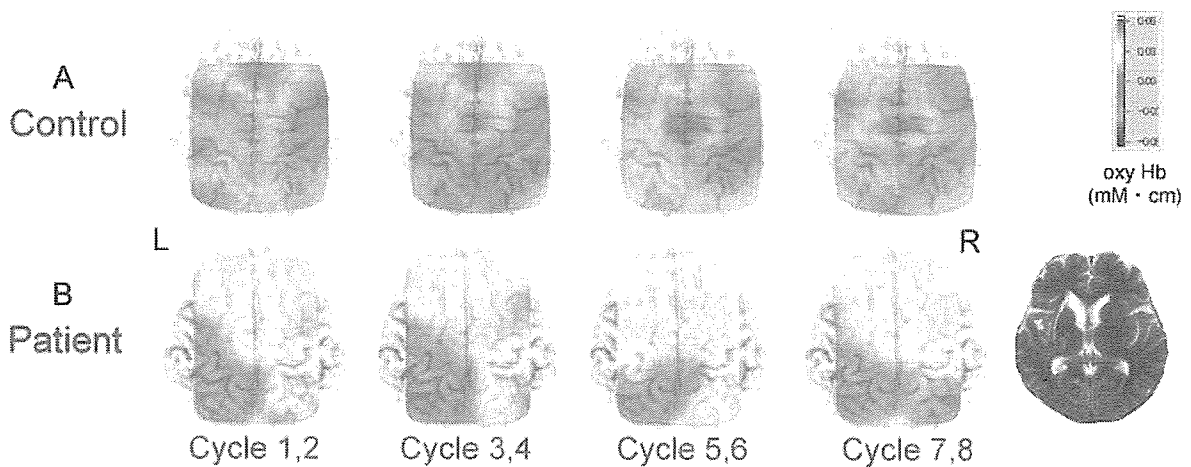


Fig.6 Changes of regional activation during PR task in controls (A) and patients (B).

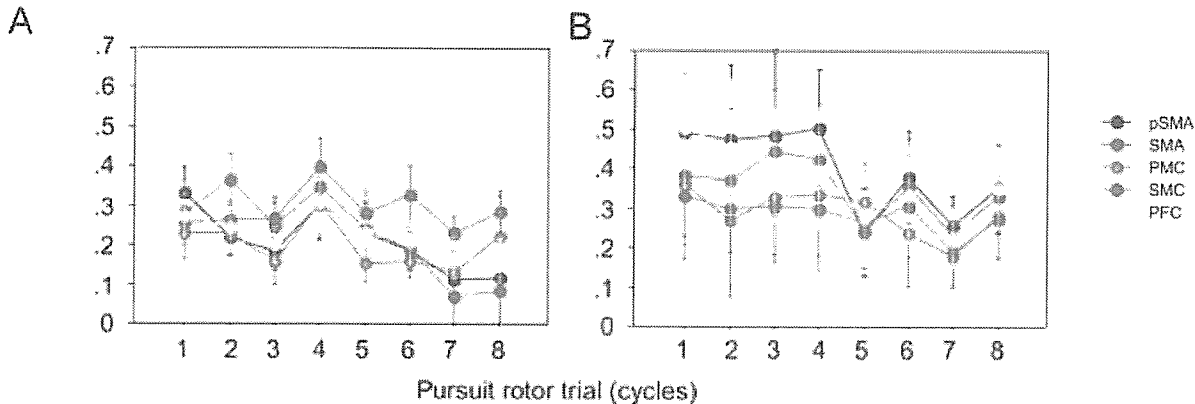


Fig.7 Sequential changes of normalized regional activation

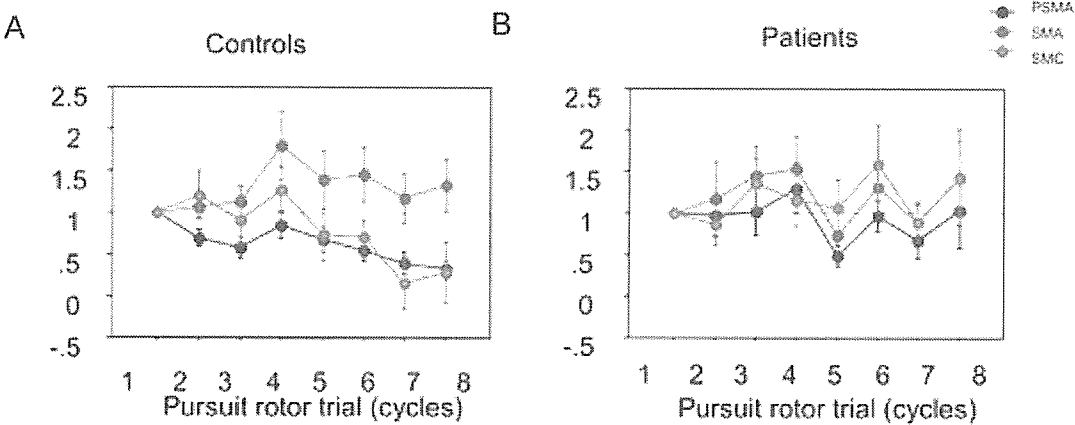
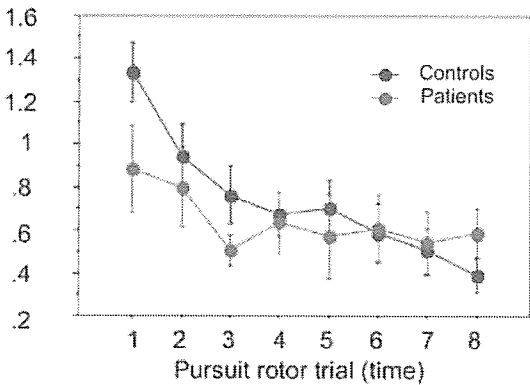


Fig. 8 Changes of pSMA/SMA activation ratio differed between controls and patients



失調患者における歩行時脳活動変化

主任研究者 宮井一郎

ボバース記念病院院長・神経リハビリテーション研究部

分担研究者 久保田競 日本福祉大学教授

研究協力者 三原雅史 ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部

畠中めぐみ ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部

研究要旨 小脳、脳幹病変に伴う失調性歩行を呈する患者において、歩行時の脳活動にどのような変化が認められるかを検討した。初回テント下脳卒中患者15例（平均59.2才）と健常人24例（平均30才）でトレッドミル歩行時の大脳皮質活動に対する影響を光イメージング装置（Miyai et al. Neuroimage 2001;14:1186-92.）を用いて評価した。歩行速度は患者では通常の歩行練習に用いる速度および安定して歩行できる最高速度とし、健常人では3km/hおよび5km/hに設定した。両群共に歩行速度の変化に伴う脳活動変化は有意ではなかったが、健常人においては歩行開始直後に前頭前野、補足運動野、内側一次感覚運動野などに認められた活動が定常歩行時には減少する傾向が認められたのに対し、失調歩行患者では歩行開始時に認められた活動が定常歩行時にも定常歩行時においても持続する傾向が見られた。失調歩行患者においては、脳幹、小脳などに存在する下位の歩行制御機構の障害を大脳皮質によって代償している可能性があり、今後失調歩行患者に対するリハビリテーション方法を検討する上で示唆に富む所見と考えられた。

A. 研究目的

歩行活動は大脳皮質、脳幹、小脳、脊髄などの多くの中枢神経領域によってコントロールされている複雑な活動である。特にヒトの2足歩行は複雑なバランスの制御を必要とする活動であり、その障害は脳卒中患者における日常生活動作の低下に深く関与している。これまで脳卒中後の機能回復機序を調べるために主に用いられてきたfMRI、PETなどの機能的画像においては、動きの制約が多く歩行中の脳活動を測定することは難しかったが、私たちは、新しく開発された近赤外光を用いた光イメージング装置（fNIRS）で、健常人の歩行時の皮質活動をリアルタイムで測定することに成功した（Miyai et al, Neuroimage 2001;14: 1186-92）。この装置を使用して我々は

これまで主に大脳病変に伴う痙性片麻痺患者における歩行機能の改善と脳活動の変化との関連を検討し、脳卒中患者の歩行改善には一次感覚運動野の対称的な賦活と病変側の運動前野賦活の増加が関与することが示した（Stroke 2003;34:2866-2870）。また、体重免荷（BWS）下トレッドミル訓練（body weight supported treadmill training: BWSTT）を用いたリハビリテーション介入の有効性についても検討を行い、重症患者の監視歩行に到達するまでの期間を短縮する可能性（宮井一郎、平成15年度厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床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、Yagura et al. Arch Phys Med Rehab, in press）、

および歩行機能の改善と BWS 訓練中の脳活動の低下が関連する可能性（宮井一郎、平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 痴呆・骨折臨床研究事業 体重免荷 (BWS) が脳卒中患者の歩行時の脳活動に及ぼす影響, Miyai et al. Exp Brain Res 2005 DOI:10.1007/s00221-005-0123) を示してきた。脳卒中後の歩行障害の原因となる病変としては片麻痺をきたす大脳病変以外にも、脳幹、小脳病変における四肢、および体幹の失調が重要である。これらの失調歩行患者における歩行障害の機序は、痙性片麻痺患者における歩行障害の機序とは異なることから、その機能回復における中枢神経系の代償機構や、適切なリハビリテーション介入についても片麻痺患者のものとは異なっている。また、以前より失調歩行患者においては歩行速度が速いほど歩容が安定すること等が指摘されているが (Lamontagne et al. Stroke 2004;35:2543-2548) この速度依存性の歩容改善効果と脳活動との関連とも未だ明らかにはされていない。今回我々は、リハビリテーション介入の有効性を神経科学に基づいた客観的手法で検討する一連の研究の中で、今年度は失調患者における健常者と比較した歩行時脳活動の変化を検討した。

B. 研究方法

対象は少なくとも監視下で歩行可能な初回テント下脳卒中患者 15 例 (平均 58.8 ± 17.7 才、男 5、女 10、病変部位：小脳半球 11、小脳脚 1、橋被蓋部 2、延髄 4 表 1) と健常人 24 例 (平均 30.0 ± 11.3、男 14、女 10) である。患者においては通常の歩行練習で行っている歩行速度 (低速度) と安定して歩行できる最高速度 (高速度) を、健常者では 3km/h および 5km/h を歩行速度として設定し、各速度でのトレッドミル歩行時の大脳皮質活動に対する影響を光イメージング装置 (Miyai et al. Neuroimage 2001;14:1186-92.) を用いて評価した。光イメージング装置はマルチチャンネル酸素モニタ OMM-2001 (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 12 本、受光用光ファイバー 16 本からなる 42 チャンネルのプロープペアを前頭頭頂部にプロープ間距離 3cm で配置し、歩行時の酸素化ヘモグロビン (oxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb)、総ヘモグロビン (totalHb) の変化を 42 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 で確認し、一次感覚運動野 (SMC)、運動前野 (PMC)、補足運動野 (SMA)、前補足運動野、前頭前野がカバーされていた (図 1)。

タスクとしてトレッドミル歩行を患者では 30 秒、健常者では 60 秒または 90 秒行い、休憩 (立位) を 30 秒それぞれ 3 回繰り返した。患者での測定では転倒予防のためパラシュートベストを着用して測定を行った。

この測定システムを用いた歩行時の脳賦活のマッピングは既報の通り deoxyHb の変化がほとんどみられないため、oxyHb の変化に基づいておこなった。マッピングは 42 チャンネルのタスク時の Δ oxyHb を線形補完し、ファイバー位置に基づいて脳表に重ね合わせた。定量的解析には、“タスク時 Δ oxyHb - 休憩時 Δ oxyHb” を各チャンネルで計算し、歩行開始直後の加速中の脳活動は歩行開始後 5 秒～10 秒をタスク時間として計算し (加速中脳活動)、定常歩行中の脳活動は歩行開始後 25～30 秒をタスク時間として計算した (定常時脳活動) (図 2)。各脳領域 (m-SMC, SMA, rt/lt PMA, m-PFC, rt/lt PFC) に含まれる 4 チャンネルずつの結果を平均し、全 42 チャンネルでの脳活動の合計で補正した値 (activation ratio) を算出し、各領域ごとに測定時期 (加速中 vs 定常時) を被検者内因子に、病変の有無 (患者 vs 健常者)、歩行速度 (高速 vs 低速) を被検者間因子とし、repeated-measures ANOVA で解析した。測定時期による脳活動の変化については、各速度のデータをあわせて健常者および患者ごとに paired t-test を行い、測定時期による脳活動の変化の有無を検討した。

(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。

B. 研究結果

患者群における歩行速度は高速歩行が 1.52 ± 0.7 km/h、低速歩行が 0.76 ± 0.3 km/h であった。健常者、失調患者共に加速中は内側一次運動野、補足運動野を中心とした脳活動の上昇が認められた。健常者では、定常歩行時にこれらの脳活動が低下していたが、失調患者においては定常歩行時にも脳活動の上昇が認められた (図 3)。

定量的解析においては、測定時期が有意な主効果として内側一次感覚運動野 ($F[1, 37]=5.528$, $p=0.024$)、補足運動野 ($F[1, 37]=7.264$, $p=0.011$)、右運動前野 ($F[1, 37]=5.433$, $p=0.025$)、内側前頭前野 ($F[1, 37]=7.035$, $p=0.012$)、左前頭前野 ($F[1, 37]=9.318$, $p=0.004$)、右前頭前野 ($F[1, 37]=8.833$, $p=0.005$) にて認められ、加速中と比較すると定常歩行時に脳活動が低下する傾向が認められた。また、病変の有無と測定時期との間の有意な交互作用が補足運動野

($F[1, 37]=7.851$, $p=0.008$)、内側前頭前野 ($F[1, 37]=14.572$, $p<0.001$)、左前頭前野 ($F[1, 37]=32.501$, $p<0.001$)、右前頭前野 ($F[1, 37]=13.668$, $p=0.001$) に認められ、これらの領域では健常者において低下する定常歩行時の脳活動が失調患者においては持続して認められていた。測定時期ごとの検討では、健常者においては左前頭前野をのぞく 6 領域で加速中と比較して定常歩行中の脳活動が低下していたのに対し、失調患者では測定時期によって有意な脳活動の低下を示す部位は認めず、左前頭前野ではむしろ定常歩行中に脳活動の亢進を認めた (図 4)。しかし、歩行速度についてはいずれの脳領域においても有意な主効果および交互作用は認めず、歩行速度の変化が失調歩行患者、および健常者に及ぼす影響は軽度であった。以上のことよ

り、健常者と失調患者との歩行時脳活動を比較した場合、下肢を制御する脊髄運動ニューロンへ直接投射する内側一次感覚運動野では明らかな活動パターンの変化は認められなかったが、より高次の運動制御を行う補足運動野、運動の選択、注意などにかかわる前頭前野などにおいて、持続する脳活動が失調患者で認められた。また、歩行速度の変化による脳活動の変化は、健常者、失調患者ともに明らかではなかった。

D. 考察

歩行のコントロールにおいては脊髄、脳幹、小脳、基底核、大脳皮質などの中枢神経系の各領域がネットワークを形成し、階層的な調節が行われていることが動物実験の結果などから明らかになってきている。4足歩行を行う動物の脊髄には、電気刺激を行うことで歩行運動と同様の四肢の協調運動を誘発することのできる Central patter generator (CPG) と呼ばれる機構が存在し、脳幹や小脳にも電気刺激を行うことで歩行活動を惹起することのできる“歩行中枢”が存在する (Diez V. Clinical Neurophysiology 2003;114:1379-1389、Mori S, et al. Progress in Brain Res, 2004;143:341-351、Takakusaki K, et al. 231-237)。これらの領域は主に自動的な歩行活動において重要な役割を果たすことが示唆されてきている。一方で、大脳皮質などは環境に適応した歩行活動の調整の際に活動が亢進することが知られている (Drew T, et al. Progress in Brain Res, 2004;143:251-261)。ヒトにおける 2足歩行においても大脳皮質の活動は重要である。我々は光イメージング装置を用いた研究で歩行中に大脳皮質一次感覚運動野の内側 (足の領域) および補足運動野の賦活が認められることを示した (Miyai I, et al. Ann Neurol 2002;52:188-194)。また、歩行中に大脳皮質への経頭蓋磁気刺激を行い、これに伴う下肢筋活動変化を記録することで、大脳皮質一次感覚運動野が積極的に歩行の制御にたずさわることも示され

ている (Capaday et al. J Neurophysiol 1999;81:129-139)。

また、大脳皮質の中でも、運動前野、前頭前野などの領域は、複雑な運動学習の初期、新しい出来事などへの注意、集中を必要とする課題などに関与する領域であるが、我々の研究ではこれらの領域の活動がトレッドミル歩行初期における歩行速度の調節と関連していることが示唆されている (Suzuki, et al. 2004;23:1020-1026)。健常者におけるこれらの領域の活動は歩行開始直後に顕著であるものの定常歩行時には低下する傾向があることが示されており、今回の我々の結果も同様の傾向が認められた。しかしながら、小脳失調患者においては運動前野、前頭前野、補足運動野を含めた脳活動が定常歩行時にも持続して認められていた。これは、定常歩行時において、健常者ではより自動的な歩行調節機構が優位になっていることを反映している可能性が考えられる。一方で今回の我々の研究における対象患者群においては、大脳皮質およびその直接投射経路である錐体路の障害は軽度であるが脳幹および小脳の病変による失調性歩行を呈し、主に脳幹、小脳レベルにてコントロールされる自動的な歩行調節機構が障害されている可能性が考えられる。今回の研究で小脳失調患者に認められた前頭前野、運動前野を中心とした持続する大脳皮質活動は、随意的な歩行調節機構による自動的な歩行調節機構の代償帰転を反映している可能性が示唆される。

運動前野や前頭前野の賦活はより難易度が高い、障害物をさけるなど環境に適応した歩行に必要な脳内機構として働く事が考えられ単に不安定な歩行に伴う注意の亢進を反映している可能性も考えられるが、これまでの片麻痺患者における歩行時脳賦活の研究からも、歩行回復の過程で前頭前野、運動前野が代償性に賦活する傾向が示されており (Miyai I, et al. Stroke 2003;34:2866-2870)、失調歩行からの回復過程において

もこれらの領域が重要な役割を果たしているものと考えられた。

光イメージングによる歩行時の脳賦活評価は侵襲もなく、測定も簡便でリアルタイムの測定も可能であるため、今後、歩行訓練の現実的な転帰評価と組みあわせて神経科学的根拠に基づいた、個々の患者に最適化した訓練法をおこなう指標になりうると考えられる。

E. 結論

失調患者の歩行機能回復に関与する脳内機構を検討するため、脳卒中 15 例と健常人 24 例で歩行時の脳活動の変化を光イメージングで評価した。健常者では内側一次運動野、補足運動野などの歩行に関連する大脳皮質領域のほかに歩行開始時に前頭前野、運動前野などで賦活が認められ、これらの領域の賦活は定常歩行時には低下する傾向が認められたが、失調患者ではこれらの領域の賦活が定常歩行時にも持続して認められた。持続する前頭前野、運動前野などの賦活は、失調患者において障害されている自動的な歩行制御機構をこれらの大脳皮質領域が代償していることを示唆するものと考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyai I, Suzuki M, Hatakenaka M, Kubota K. Effect of body weight support on cortical activation during gait in patients with stroke. Exp Brain Res, 2005, published online first (DOI:10.1007/s00221-005-0123)
2. Yagura H, Miyai I, Suzuki T, Yanagihara T. Patients with Severe Stroke Benefit Most By Interdisciplinary Rehabilitation Team Approach. Cerebrovasc Dis 2005;20:258-263. (DOI: 10.1159/000087708)
3. Yagura H, Hatakenaka M, Miyai I. Does therapeutic facilitation add to locomotor outcome of BWSTT in nonambulatory patients with stroke? A randomized controlled trial, Arch Phys Med Rehab, in press
4. Miyai I. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after ischemic stroke. State-of-the-art-imaging in stroke. The present state and implication on future. Schaller B ed.,

- Nova Science Publisher, New York, 2005, in press.
5. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Suzuki M, Kubota K. Sustained frontal activation during gait in patients with ataxia. Program No. 865.11. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
 6. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Kubota K. Frontal regions involved in learning and retention of motor skill: a functional NIRS study. Program No. 980.2. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
 7. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Preparatory activities in the frontal cortex associated with human walking: an fNIRS study. Program No. 864.1. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
 8. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Frontal activation patterns during walking are influenced by daily physical activity in the elderly. Program No. 864.3. *2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience
 9. 古澤正道, 宮井一郎. リハビリテーション技術. Bobathアプローチ. 臨床リハ 2005;14(1):70-72.
 10. 宮井一郎. 脳機能賦活法-脳卒中に対する神経リハビリテーションを中心に. 財団法人長寿科学振興財団編. 老年期痴呆の克服を目指して. pp185-193, 医学書院, 2005.
 11. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRSを用いたニューロリハビリテーションの評価と展望. 分子脳血管病 2005;4(1):53-59.
 12. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 歩行機能の回復と大脳皮質運動関連領域の役割. 理学療法ジャーナル 2005;39(3):215-222.
 13. 島恵, 荒井洋, 宮井一郎. 脳性麻痺時の歩行 - 痙直型両麻痺児について. 理学療法ジャーナル 2005;39(4):327-334.
 14. 宮井一郎. 脳卒中をリハビリで治す. 市民公開シンポジウム『脳卒中を知る』 - その克服に向けて -. 難病医学研究財団 2005, p. 29-41.
 15. 宮井一郎. 回復期リハビリテーション - 期待と検証. 全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会機関誌 2005;4(1):20-25.
 16. 宮井一郎. 看護部・コメディカル部門の育成と質の向上. リハビリ部門. 脳卒中に対するリハビリを中心に. 日本病院会雑誌 2005;52(5)654-664.
 17. 畠中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎. 近赤外線光イメージングの神経リハビリテーションへの応用. 最新医学 2005;60(5):1018-1024.
 18. 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中患者の転倒要因と転倒予防のための介入. 泉キョコ編. エビデンスに基づく転倒・転落予防. P133-138, 中山書店, 2005.
 19. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRSによる脳血管障害のリハビリテーションの評価. 分子脳血管病 2005;4(3):303-308.
 20. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳機能評価と検査法の進歩- 脳機能評価法としての有用性. MRI. 脳と循環 2005;10(3):185-189.
 21. 宮井一郎. 脳卒中-臓器別死因第一位の国民病の克服に向けて. 脳卒中のリハビリテーション. カラントセラピー 2005;23(10):68-73.
 22. 宮井一郎. 脳卒中に対する神経リハビリテーション. 武田雅俊編. 現代老年精神医療. p242-247, 永井書店, 2005.
 23. 宮井一郎. 大都市圏の脳卒中医療と地域医療連携-大阪南部エリアから. 病院新時代 2005;22:11-17.
 24. 宮井一郎. 脳卒中から回復する. のぼそう健康寿命 - 老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する -. p. 185-194, 長寿科学振興財団, 2005
 25. 久保田競, 宮井一郎編. 脳から見たリハビリ医療. ブルーバックス, 講談社, 2005.
 26. 宮井一郎. fMRI, fNIRSによる運動機能の評価. 里宇明元, 才藤栄一, 出江紳一編. リハビリテーション医学の新しい流れ. P. 94-99, 先端医療技術研究所, 2005
 27. 宮井一郎. 小脳障害の治療. リハビリテーション. Clinical Neuroscience 2005;23:1438-1440.
 28. 宮井一郎. 脳卒中後の運動麻痺回復の脳内機構と神経リハビリテーション-fNIRS研究を中心に -. 認知神経科学 2005;7(3):211-216.
 29. 宮井一郎. 脳卒中患者の歩行障害への対応. リハ医学 2006;43(1):33-39.
 30. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 運動時の大脳皮質活動. 体育の科学 2006;56(1):13-17.
- ## 2. 学会発表
- ### 国際学会
1. Miyai I. Optical imaging study for locomotor recovery after stroke. Imaging recovery from stroke. May 23-24, Hamburg, Germany.
 2. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Suzuki M, Kubota K. Sustained frontal activation during

- gait in patients with ataxia. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
3. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Kubota K. Frontal regions involved in learning and retention of motor skill: a functional NIRS study. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
 4. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Preparatory activities in the frontal cortex associated with human walking: an fNIRS study. The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
 5. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Frontal activation patterns during walking are influenced by daily physical activity in the elderly The Society for Neuroscience 35th Annual Meeting (Washington DC). Nov 12-16, 2005
 6. Miyai I. Neural mechanisms underlying locomotor recovery after stroke. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.
 7. Mihara M, Hatakenaka M, Miyai I. Factors affecting dose-dependent effect of impairment-oriented exercise therapy in patients with subacute stroke. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.
 8. Hatakenaka M, Mihara M, Miyai I. Defining optimal duration for poststroke rehabilitation. 4th World Congress for Neurorehabilitation (Hong Kong). Feb 12-16, 2006.

国内学会

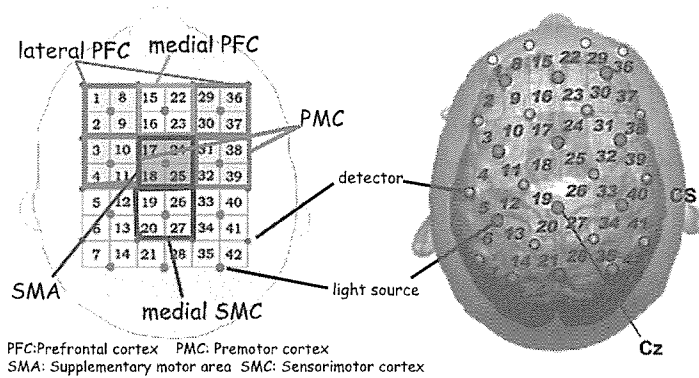
1. 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復と神経リハビリテーション. 第5回大阪神経研究会 (大阪). 4月13日, 2005
2. 島中めぐみ, 宮井一郎, 三原雅史, 柳原武彦. 急性期脳卒中転帰の回復期リハビリテーションへの影響. 第30回日本脳卒中学会総会 (盛岡) 4月21, 22日, 2005
3. 小山隆, 島中めぐみ, 宮井一郎. 高血圧性被殻出血に対する穿頭血腫除去術と回復期リハビリテーションの転帰との関連. 第30回日本脳卒中学会総会 (盛岡) 4月21, 22日, 2005
4. 三原雅史, 宮井一郎, 島中めぐみ, 小山隆, 柳原武彦. 脳卒中後の機能回復と糖尿病との関連について. 第30回日本脳卒中学会総会 (盛岡) 4月21, 22日, 2005
5. 清家裕次郎, 宮井一郎. 脳卒中患者に対する多角的リハビリテーション転帰に影響する因子. 第30回日本脳卒中学会総会 (盛岡) 4月21, 22日, 2005
6. 宮井一郎, 島中めぐみ, 三原雅史, 長廻倫子. パーキンソン病患者の歩行時の脳活動に対する体重負荷の影響. 第46回日本神経学会 (鹿児島) 5月25-27日, 2005.
7. 島中めぐみ, 三原雅史, 長廻倫子, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳卒中患者の運動学習と脳活動変化の関連. 第46回日本神経学会 (鹿児島) 5月25-27日, 2005.
8. 長廻倫子, 島中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳卒中患者の動作イメージと機能回復. 第46回日本神経学会 (鹿児島) 5月25-27日, 2005.
9. 三原雅史, 宮井一郎, 島中めぐみ, 長廻倫子, 久保田競. 失調患者における歩行速度変化に伴う脳活動変化について. 第46回日本神経学会 (鹿児島) 5月25-27日, 2005.
10. 畑中良太, 高橋幸治, 平木里奈, 小野剛, 成田知弘, 辻正彦, 島中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中後遺症者の損傷半球皮質内脱抑制と上肢機能回復の関連性について. 第40回日本理学療法学会 (大阪). 5月26-28日, 2005.
11. 宮井一郎. 脳卒中に対するニューロリハビリテーションの進歩. 第15回日本リハビリテーション医学会中国・四国地方会特別講演. 5月29日, 2005.
12. 三原雅史, 宮井一郎, 島中めぐみ, 関有香子, 小山隆, 長廻倫子. 脳卒中後の回復期リハビリテーションにおける訓練量と能力小異との関連について. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会 (金沢). 6月16-18日, 2005.
13. 矢倉一, 岡田洋平, 宮井一郎, 山崎裕行, 堀川裕弘, 降矢芳子, 上野聡. 体重免荷装置を用いた床上歩行のパーキンソニズムへの有効性について. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会 (金沢). 6月16-18日, 2005.
14. 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーション治療の最前線. 脳卒中患者の歩行障害への対応. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会 (金沢). 6月16-18日, 2005.
15. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 島中めぐみ, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳血管障害後疼痛に対するMirror Therapyの検討. 日本神経学会第82回近畿地方会 (大阪). 6月25日, 2005.
16. 宮井一郎. ボバースセラピストのための研究講座. 2005年日本ボバース研究会 全国研修会・定期総会 (東京). 7月9日, 2005.
17. 宮井一郎. 脳卒中後の運動麻痺回復の脳内機構と神経リハビリテーションfNIRS研究を中心に. 第10回認知神経科学学術集会

- (京都) .7月10日, 2005.
18. 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復の脳内機構 光イメージングを中心に. 南大阪脳神経外科研究会 (大阪) . 7月30日, 2005.
 19. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳血管障害後のしびれ・疼痛に対するMirror Therapyの試み. 第19回日本リハビリテーション医学会近畿地方会学術集会 (京都) . 9月3日, 2005.
 20. 宮井一郎. 光脳機能イメージングのリハビリテーション領域での臨床応用. 第6回インシリコヒューマン研究学術集会 (大阪) . 9月17日, 2005.
 21. 宮井一郎. リハビリテーションにEBMをもたせるには? リハビリテーション・ケア合同研究大会 (大阪) . 10月28日~29日, 2005.
 22. 宮井一郎. リハビリテーションの介入効果を高める挑戦. 脳卒中リハビリテーションの介入効果の脳科学からの検証. リハビリテーション・ケア合同研究大会 (大阪) . 10月28日~29日, 2005.
 23. 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎. NIRSによる脳機能評価について. 第17回脳循環代謝学会総会 (名古屋) , 11月25日, 2005.
 24. 畠中めぐみ, 三原雅史, 宮井一郎. タッピング計測装置による脳卒中の非麻痺側手指機能評価. 新しい運動機能解析研究会 (東京) , 11月25日, 2005.
 25. 宮井一郎. 脳卒中を中心とした神経リハビリテーションの現状と課題. 北河内圏地域リハビリテーション研修会 (大阪) . 12月8日, 2005.
 26. 宮井一郎. fNIRSの心理学関係への基礎と応用. 第4回日本光脳機能イメージング研究会 (京都) , 12月10日, 2005.
 27. 関有香子, 三原雅史, 長廻倫子, 小山隆, 畠中めぐみ, 宮井一郎, 柳原武彦. 脳幹出血後に精神行動異常が遷延した一例. 第83回日本神経学会近畿地方会 (大阪) , 12月17日, 2005.
 28. 矢倉一, 宮井一郎, 上野聡. 軟口蓋振戦の嚥下に及ぼす影響について. 第83回日本神経学会近畿地方会 (大阪) , 12月17日, 2005.
 29. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーションの意義と方法. 平成17年度J-STARS研究成果発表会. 脳卒中市民公開講座 (広島) , 12月17日, 2005.
 30. 宮井一郎. 脳卒中患者の機能回復促進に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業) 平成17年度研究報告会 (東京) , 1月27日, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

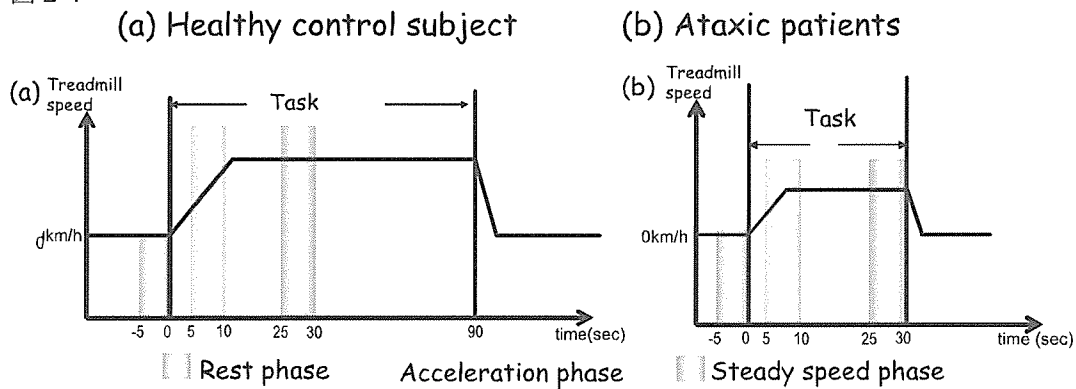
なし

図1：脳表上のチャンネル配置と各脳領域



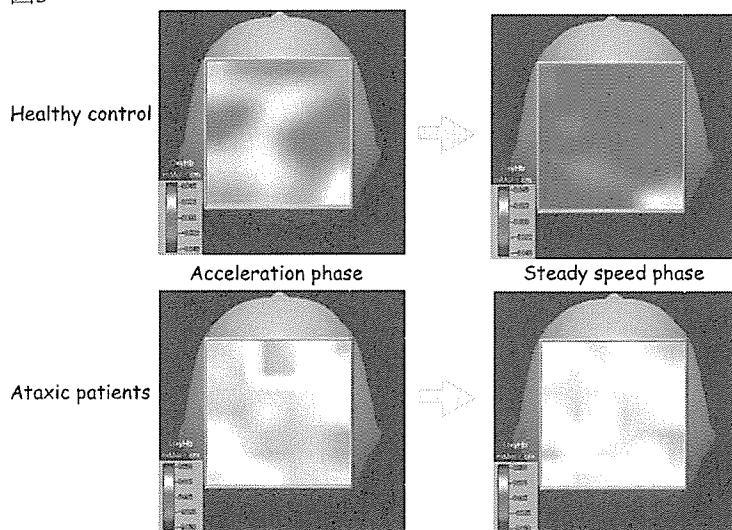
頭表上に配置した各probeと大脳皮質各領域との位置関係。入光probe (赤: light source) と受光probe (青: detector) を示す。Probe間距離は3cmとし、各脳領域を4チャンネルがカバーしている。
PFC: 前頭前野 PMC: 運動前野 SMA: 補足運動野 SMC: 一次感覚運動野

図2：



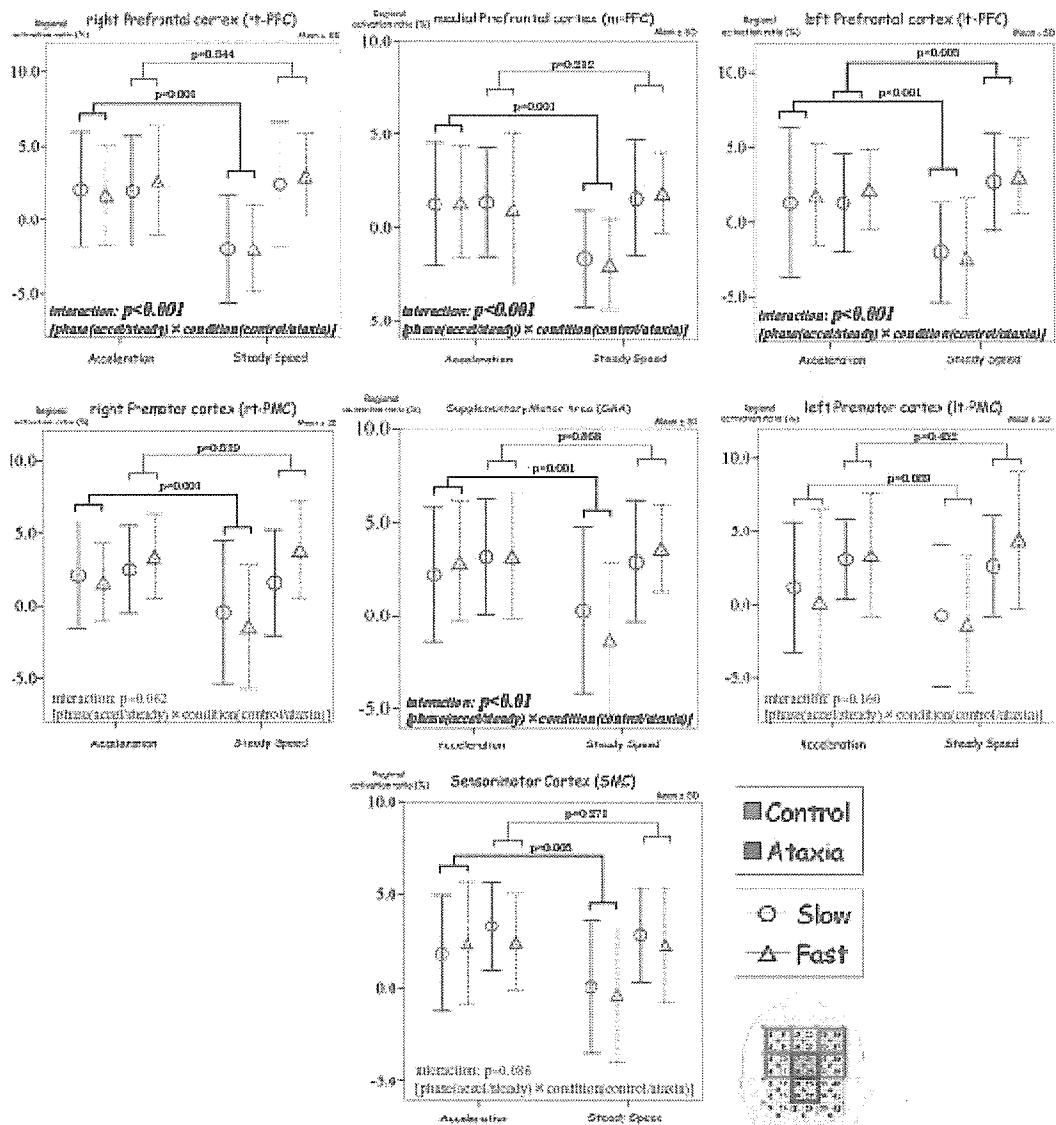
健常者(a)と失調患者(b)における歩行タスク。それぞれ歩行開始後5~10秒の脳活動を加速中の脳活動とし、25~30秒の脳活動を定常歩行中の脳活動として測定した。

図3



健常者(上段)、失調患者(下段)ともに加速歩行時には前頭前野、運動前野、補足運動野などの脳活動が認められるが、健常者において定常歩行時にこれらの活動が低下しているのに対し、失調患者では持続した脳活動が認められる。

図4：各脳領域における脳活動変化



各脳領域における脳活動 (activation ratio) の比較。健常者では左運動前野を除く6領域で加速中に比べて定常歩行時の脳活動が有意に低下していた。失調患者では、定常歩行時に脳活動が低下する領域は認めず、左前頭前野ではむしろ定常歩行時に脳活動の亢進が認められた。速度の変化による有意な脳活動の変化は認めなかった。測定時期の違いと健常者/患者との間の有意な交互作用を補足運動野、内側および左右の前頭前野において認め、これらの領域では健常者と比較して有意に脳活動の持続が認められていた。

歩行運動の準備に関連した皮質活動

分担研究者

久保田 競 日本福祉大学教授

主任研究者 宮井 一郎

ボバース記念病院院長・神経リハビリテーション研究部

研究協力者 鈴木 三央、小野 剛

ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部

研究要旨 近赤外光を用いたイメージング装置（OMM-2001、島津製作所）を用いて歩行開始前の準備期に言語指示を与えて、歩行運動や前頭野領域の皮質活動がどのような変化が起きるかを調べた。対象は7名（ 31.3 ± 4.8 才）の健常者である。トレッドミル上で歩行開始前に“ようい”という口頭指示を用いた予期的歩行と口頭指示なしの単純歩行と2つの歩行課題を実施した。両課題共、歩行スピードは3 km/hである。プローブの配置と皮質部位の関係はMRIで評価した。予期的歩行では単純歩行に比し、ケーディンス（歩数/分）が有意に少なく歩幅は有意に長かった。皮質活動では歩行開始前および歩行中に、内側の感覚運動野・補足運動野・運動前野・前頭連合野領域の酸素化ヘモグロビン増加が予期的歩行の方が単純歩行に比して有意に大きかった。これらの結果より言語指示による課題に対する準備（構え）が前頭連合野と運動関連領域の皮質活動を歩行開始前から賦活させ、その後の歩行運動に対する皮質制御にも影響を与える可能性が示唆された。

A. 研究目的

運動が行われる前に、すでに大脳皮質で電気的活動が起きていることは、運動準備電位として広く知られている。また手や足の運動開始前の準備期に第一次運動野や補足運動野の神経活動が増えることも示されている（Sahyoun et al., 2004; Yazawa et al., 1997）。今回我々は近赤外光を用いたイメージング装置（OMM-2001、島津製作所）を用いて歩行開始前の準備期に言語指示を与えて、歩行運動や前頭野領域の皮質活動がどのような変化が起きるかを調べた。

B. 研究方法

対象は健常人7名（ 31.3 ± 4.8 才）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-2001（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42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（図1A・B・C）。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素化ヘモグロビン(oxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビン(totalHb)の変化を42点で同時記録した。プローブの位置と運動関連領域（前頭連合野・運動前野・補足運動野・内側感覚運動野・外側感覚運動野）の皮質部位の関係はMRIで決定した（図1D）。

課題としてトレッドミル歩行3.0km/hrを口頭指示のあるもの（予期的歩行）とないもの（単純歩行）で実施した。単純歩行は、安静時期と歩行40秒から成る。予期的歩行は歩行開始前に「ようい」という言語指示を与えその後10秒間の準備期を加えた。単純歩行、予期的歩行の両課題共に歩行と休憩（開眼立位）を4回ずつ交互に実施し、休憩時間は10秒から25秒pseudo-randomに割り当てた（図2）。また後方からビデオ撮影しケーデンス（1分あたりの歩数）を測定した。

解析方法

以前の研究より oxyHb が皮質活動の良い指標となることから (Miyai et al., 2001; Suzuki et al., 2004)、oxyHb を解析に用いた。2つの歩行課題について、歩行開始前の10秒間と歩行中の10秒間における内側・外側の感覚運動野・補足運動野・運動前野・前頭連合野領域の oxyHb 量で比較検討した。また個人間の光路長の差による誤差を調整する為に効果量 (ES; effect size, Schroeter et al., 2003) を用いて検討した。

① 歩行開始前10秒間の効果量 (d_{rest}) は

$$d_{rest} = (M_{rest2} - M_{rest1}) / S_{rest1}$$

M_{rest1} と M_{rest2} はそれぞれ単純歩行開始前および予期的歩行開始前10秒間の平均 Δ oxyHb であり、 S_{rest1} は単純歩行開始前10秒間の標準偏差である。

② 歩行開始後10秒間の効果量 (d_{walk}) は

$$d_{walk} = (M_{walk2} - M_{walk1}) / S_{walk1}$$

M_{walk1} と M_{walk2} は、それぞれ単純歩行開始後および予期的歩行開始後10秒間の平均 Δ oxyHb であり、 S_{walk1} は単純歩行開始後10秒間の標準偏差である。

統計的解析は、皮質活動の効果量については一元配置の分散分析、ケーディエンスや歩幅については paired t-test を用いた。

(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。

C. 研究結果

1. 歩行課題中の oxyHb の変化 (図3)

予期的歩行では、口頭指示後約2秒後に両側の前頭連合野、補足運動野、運動前野、内側の感覚運動野の oxyHb 量が増加し、6秒後にピークに達し、その後徐々にベースラインに戻っていた。このような歩行前の準備期における皮質活動は、単純歩行では見られなかった。歩行中は、単純歩行に比べ予期的歩行では、oxyHb 増加が大きかった。単

純歩行では歩行終了前に oxyHb 量が減少してきたが、予備的歩行では歩行終了後数秒でベースラインに戻った。

2. 歩行開始前と歩行中の単純歩行及び予期的歩行の皮質活動 (oxyHb) のマッピング (図4)

単純歩行の休憩期は oxyHb の変化がほとんど見られず、歩行中には内側の感覚運動野領域中心に増加が見られた。一方、予期的歩行の歩行前の準備期では前頭連合野・運動前野・補足運動野・内側の感覚運動野領域の増加が見られ、歩行中では単純歩行に比べ、同部の増加が顕著であり、特に運動前野と前頭連合野が著明であった。

3. ES の比較 (図5)

ANOVA での結果は、歩行開始前の10秒間 [F (4, 26)=4.042, $p < 0.05$]、歩行開始後10秒間 [F (4, 26)=3.670, $p < 0.05$] において領域間で有意に主効果が見られ、予期的歩行の方が前頭部領域の賦活が多いことが示された。

4. 単純歩行と予期的歩行の歩行運動 (図6)

ケーディエンスは予期的歩行の方が少なく、そして歩幅は有意に長くなっていた。

D. 考察

口頭指示による歩行運動の準備は、歩行開始前及び歩行中の前頭連合野、補足運動野、運動前野、内側の感覚運動野領域の皮質活動に影響を与え、ケーディエンスや歩幅の歩行運動も変化させることが明らかになった。前頭連合野領域の賦活は、トレッドミルのスピードの変化に対して適切な下肢の運動を調節する際にもみられる (Suzuki et al., 2004) ため、歩行の運動準備中にこの領域が活動することと矛盾しない。また同部は Go/No-go 課題においても賦活がみられる領域であり (Liddle et al., 2001)、歩行開始前に予測される歩行に備えていつ運動を開始したらよいかというタイミングの調整にも関連する可能性がある。運動前野は歩行運動のリズムの生成や口頭指示の手がかりにもとづく動作を制御していると考えられ (Halsband et al., 1993)、歩行