

表 1 生命予後の予測⁵⁾

原発巣：悪性リンパ腫、前立腺がん、乳がん、骨髄腫、甲状腺がん	0点
原発巣：腎がん、子宮がんなど、そのほかのがん、肉腫	2点
肺がん、肝細胞がん、胃がん	3点
Performance Status 3, 4	1点
内臓転移あり	2点
過去の化学療法	1点
骨転移多発	1点

点数が高いほど生命予後は不良と判定される。合計点が0～2点では1年生存率90%、3～5点では1年生存率50%、6点以上では1年生存率10%と予測する。生命予後の不良な患者では合併症も多く発生すると考えられるため、急変予測の参考とすることもできる。

注：Performance Statusは0～4の5段階でADLを評価するものである。3は身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助が必要であり、日中の50%以上は就床している状態。4は身の回りのこともできず、常に介助が必要であり、終日就床を必要としている状態を示す。

後がある程度限られていることが多い。このためADLが向上することのメリット、それに伴うリスク、練習による患者の肉体的・精神的負担の3点を考慮してゴールレベルを総合的に判断する必要がある。なかでも乳がんや前立腺がん、多発性骨髄腫などの生命予後が比較的良好ながん症例では長期間にわたり獲得されたADLを実行されることが予想されるため、その経過中の病的骨折などに注意する必要がある。

このためがん症例のリハビリテーションプログラムにあたって最も重要なことは生命予後の予測である。これにはいくつかの方法があるが、骨転移症例のリハビリテーションで応用しやすいものにKatagiriの方法とTokuhashiの方法が挙げられる。

Katagiriら⁵⁾は原発巣、ADL、転移の有無、化学療法施行の有無から簡便に生命予後を予測する方法を導き出している(表1)。ここでは項目ごとに与えられた点数を合計することで1年後の生存確率を求めることができる。これは10点満点であり、高得点ほど予後不良と予測される。2点以下の症例で1年後の生存率89%、3から5点で49%、6から8点で11%であったとしている。

Tokuhashiら⁶⁾は脊椎転移症例に対する予測モデルとして、Tokuhashi Scoreを開発している。予測因子としては全身状態(Performance Status)0～2点、脊椎以外の他の骨転移数0～2点、脊椎転移の数0～2点、原発巣の部位0～5点、腫瘍臓器転移の有無0～2点、麻痺の状態0～2点の合計15点より構成される。ここでは高得点ほど生命予後は良好と予測される。Tokuhashi Score0～8点では6か月未満、9～11点では1年未満、12～15点では1年以上の生存が可能とする予測モデルを作成した。183例に対する前向きコホート調査による検証において、予測生存期間は87.9%で的中していたとしている。また、Tokuhashi Scoreが高得点の症例においては生存期間が良好なだけでなく、ADL向上も得られたとしている⁷⁾。

骨転移による病的骨折のリスク評価と対応例

骨はがん転移の好発部位であり、リハビリテーション開始にあたって転移の有無を診療録にて確認する必要がある。しかし骨転移の診断がつけられていない症例も一部にあり、がん患者が初診時や経過中に骨の疼痛を訴えた場合、骨転移や病的骨折を除外する必要がある。

骨転移を生じやすいがんでリハビリテーションにおいて問題になりやすいものは、前立腺がん、乳がん、肺がん、腎がんなどである。麻薬性鎮痛薬などを使用中の患者では痛みを訴えないこともあるため、これらのがん症例では撮影された単純X線やCT(computed tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)などの画像は可能な限り隅々まで確認しておくことが好ましい。

この際に骨転移の好発部位を知っておくことで、画像所見や疼痛などからの転移巣の効率よいスクリーニングが可能である。表2に骨転移の部位別頻度を示した⁸⁾。転移を生じやすい部位は脊椎・骨盤・大腿骨である。これらの部位は脊髄圧迫による麻痺を生じうる脊椎と、骨盤や大腿骨などの荷重部であることに注意が必要である。さらにがんの骨転移は多発転移であることも多いため、骨転移を生じやすい原発巣の場合は骨シンチグラフィやPET(positron emission tomography)な

表 2 骨転移の部位別頻度⁸⁾

部位 (%)	
頭蓋骨 (0.6)	肋骨 (4.5)
脊椎	肩甲骨 (3.6)
頸椎 (6.5)	上腕骨 (7.0)
胸椎 (12.9)	骨盤 (16.7)
腰椎 (16.4)	大腿骨 (18.0)
仙骨 (3.5)	脛骨 (2.8)
胸骨 (1.6)	

脊椎・骨盤・大腿骨など体幹から下肢にかけての転移が多い。大腿骨にも 18%の頻度で骨転移を生じる。これらの部位は立位・歩行により病的骨折を生じることがある。がん患者にリハビリテーションを行う場合は、これらの部位の症状や画像所見に注意する必要がある。

ど全身の検索が可能な検査も実施されることが好ましい。

また、転移巣の病的骨折リスクを評価する際に病変部位の溶骨性変化や造骨性変化を評価する必要がある。原発巣によりある程度の傾向がある⁹⁾(表 3) ので、これを知っていることで病巣の検索や骨折リスクの評価が容易になるものと思われる。

以下に部位ごとの評価方法と対応例につき述べる。

1. 長管骨転移

長管骨では上腕骨や大腿骨の近位部に転移が多い。とくに大腿骨は重要な荷重部であり、病的骨折により歩行不可能となるリスクが大きい。このためリハビリテーションの開始にあたって特に念入りな評価が必要である。長管骨の病的骨折のリスクの評価方法としては単純 X 線によるもの、および疼痛や原発巣など複数の情報からスコアを求めるものなどがある。

単純 X 線所見によるものとしては、大腿骨骨幹部転移において大腿骨長軸方向の長さ (30 mm 以上) と、骨皮質の 50%以上の破壊が骨折予測する因子であったとしている¹⁰⁾。スコア化の方法で長管骨に対して使用できるものとしては Mirels¹¹⁾の方法がある。これは、長管骨転移を、場所・疼痛・タイプ(溶骨性・造骨性)、大きさから点数化して病的骨折のリスクを評価している(表 4)。12 点満点の評価システムであり、高得点ほど骨折のリスクが高いと判断される。合計点が 8 点以上の場

表 3 骨転移の局所反応(文献⁹⁾より引用)

	造骨型	溶骨型	骨梁間型	混合型
原発臓器	前立腺がんの大部分 乳がんの一部 胃がんの一部	腎がん 肝がん	非固形腫瘍 前立腺がん など	大部分の乳がん 各臓器がん
組織型	低分化腺がん ホルモン依存性がん	高分化腺がん 扁平上皮がん	小細胞がん リンパ腫 円形細胞腫瘍	多くの腺がん
治療因子	奏功例			有効例
経過因子	長期例		初期病巣	中長期例

原発巣により転移部位の骨破壊のタイプにある程度の傾向がある。これにより画像の評価の際に参考とすることができる⁹⁾。溶骨型は骨折のリスクが高いと予想される。骨梁間型は画像所見に乏しいこともあり、単純 X 線での判断は困難なことが多い。

表 4 Mirels による長管骨転移の病的骨折のリスク(文献¹¹⁾より引用)

	点数		
	1	2	3
場所	上肢	下肢	転子部
疼痛	軽度	中等度	重度
タイプ	造骨性	混合性	溶骨性
大きさ	<1/3	1/3~2/3	>2/3

12 点満点の評価システムである。高得点ほど骨折のリスクが高いと判断される。合計点が 8 点以上の場合、病的骨折のリスクが高いと判定される。

合、病的骨折のリスクが高いと判定される。Mirels スコアについてはその予測精度や再現性についての検証も行われており、良好な結果を得ている^{12,13)}。

これらの骨折のリスクと生命予後、保たれている ADL などから手術適応を検討する。切迫骨折や骨折後に内固定を行うことにより早期に除痛効果を得ることが可能である。また、歩行能力の再獲得が可能な症例もあるとされており¹⁴⁾、生命予後が良好な症例では髓内釘などの内固定術も検討されるべきである。

また、下肢や骨盤の荷重部の骨転移症例では免荷を目的とした杖や歩行器を処方することも多い。適応の基準としては上記に述べた病的骨折のリスクの程度に応じて考慮するべきである。しかし骨転移により破壊された骨が自然経過により回

表 5 Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease (SINS)(文献⁹⁾より引用・改変)

臨床所見や画像所見	点数
転移部位	
移行部 (後頭骨～C2, C7～T2, T11～L1, L5～S1)	3
脊椎可動部 (C3～C6, L2～L4)	2
ある程度強固な部位 (T3～T10)	1
強固な部位 (S2～S5)	0
動作時や脊椎への負荷時の疼痛	
あり	3
時に疼痛がある	1
疼痛はない	0
腫瘍の性状	
溶骨性変化	2
混合性変化	1
造骨性変化	0
単純 X 線における椎体アライメントの評価	
脱臼や亜脱臼の存在	4
後弯や側弯変形の存在	2
アライメント正常	0
椎体破壊	
50%以上の椎体破壊	3
50%以下の椎体破壊	2
椎体の 50%以上が腫瘍浸潤されているが、椎体破壊はない	1
いずれもない	0
脊椎の後外側の障害 (椎間関節, 椎弓根, 肋椎関節の骨折や腫瘍浸潤)	
両側性	3
片側性	1
なし	0

合計点で転移性脊椎腫瘍の脊椎安定性を評価する。18 点満点であり、高得点ほど安定性は不良である。6 点以下は安定性あり、7 から 12 点は中等度、13 点以上は不安定性ありと評価する。

復する可能性は低く、あくまでも対症療法に過ぎない。ある程度の生命予後が期待できる場合は内固定術や放射線治療を考慮する必要がある。

2. 脊椎転移

脊椎転移では脊柱管内への腫瘍の浸潤や椎体圧潰による脊髄の圧迫により麻痺を生じることがあるため、そのリスク評価が必要である。教科書的には椎弓根の破壊の際に単純 X 線像で確認できる winking owl sign (pedicle sign) が有名であるが、これは腫瘍が脊椎の椎弓根を破壊した際に観察される所見である。これが観察される場合、椎体の安定性が不良であるという根拠とはなるが、このサインがない場合でも脊椎転移を否定できるもの

ではない。このため、脊椎転移の検索や安定性の評価には MRI や CT での精査が必要である。脊椎の安定性の評価方法としてはいくつかの方法がある。Taneichi ら¹⁵⁾は脊椎の安定性を評価する方法として以下のものを報告している。胸椎 (T1～10) における危険因子は肋椎関節の破壊 (OR10.17: $p=0.021$) と、腫瘍の大きさ (腫瘍占拠率が 10% 上昇するごとに OR2.44: $p=0.032$) であり、胸腰椎移行部以下 (T11～L5) においては腫瘍の大きさ (腫瘍占拠率が 10% 上昇するごとに OR4.35: $p=0.002$) および椎弓根の破壊 (OR297.08: $p=0.009$) であったとしている。

脊椎転移の椎体安定性をスコア化して評価する方法として、Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease (SINS)¹⁶⁾が開発されている(表 5)。これは転移部位、動作時や脊椎への負荷時の疼痛、腫瘍の性状、単純 X 線における椎体アライメントの評価、椎体破壊、脊椎の後外側の障害の程度により脊椎の安定性を点数化するものである。18 点満点のスコアであり、高得点ほど安定性は不良である。6 点以下は安定性あり、7 から 12 点は中等度、13 点以上は不安定性ありと評価する。転移巣の部位、大きさ、脊椎後方要素の破壊の有無は Taneichi の評価方法と共通であり、これらが脊椎の安定性を評価するにあたり重要な項目であると考えられる。

脊柱管内への突出を伴わない脊椎転移では放射線照射が主な適応となるが、脊髄圧迫を伴う転移巣の場合は手術適応の検討が必要となる。除圧術により麻痺の改善が得られたという報告や ADL が向上したという報告がみられる¹⁷⁾。さらに脊椎支持性が破綻している場合や不安定性がある場合は前方固定や後方固定の適応も検討する必要がある。後方固定術により疼痛および麻痺が改善したという報告もみられる^{18,19)}。

脊椎転移部の疼痛や安定性に応じて装具処方の必要性や、処方される装具の種類を決定する必要がある。胸椎や腰椎に使用する体幹装具の種類としてはダーメンコルセットに代表される軟性装具とジュエット型装具のような硬性装具がある。頸椎に対しては既製品のフィラデルフィアカラーが使いやすい。これらを不安定性が生じている部位

や患者の体型、脊椎の安定性などに応じて使い分けることとなる。

注意すべきこととして、装具着用は圧迫感や着脱の手間などのため、患者が着用を拒否する場合もあり、事前に装具着用の必要性を十分説明する必要がある。必要以上の装具固定は患者のQOLを低下させる原因となる。このため脊椎の安定性と患者の生命予後、ADL、病状の受容状況などを含めて装具適応については総合的に判断する必要がある。

3. 骨盤転移

脊椎に次いで転移の頻度が高い部位に骨盤がある。骨盤は脊椎や長管骨と比較すると病的骨折の頻度は高くはない。しかし股関節周囲に転移をした場合、股関節の中心性脱臼を生じ、疼痛や股関節の可動域制限による歩行障害を呈することとなる。しかし長管骨や脊椎転移のようなリスク評価システムは開発されておらず、画像所見により個別に判断する必要がある。股関節破壊のリスクを予測するにあたり、重要なことは臼蓋の荷重面の骨破壊の程度を把握することである。しかし股関節部は単純X線写真で評価することは容易ではない。このため、詳細な評価にはCTやMRIを利用することが好ましい。

転移巣の荷重面に占める面積が大きい場合は、関節破壊のリスクが大きいと判断される。この場合は杖などの歩行補助具を使用しての免荷歩行を指導し、股関節の破壊の進行を予防することをはかる。手術は一般的に困難なことが多いが、人工関節置換術が適応となる症例も一部にあり、期待される生命予後に応じて手術適応を考慮する。

4. その他の対応

放射線照射により、骨転移部の疼痛の抑制が可能であったとする報告は数多く、実際の臨床においても骨転移に対して放射線照射を行う機会は多い。その一方で手術による固定術とは異なり、転移部の病的骨折のリスクはすぐには解決されない点にも注意が必要である。照射後、骨が硬化するまでには数か月を要するものと考えられるため、装具固定などの追加も検討する必要がある。また放射線のみで脊髄圧迫による麻痺の改善を期待することは困難である²⁰⁾。これらの限界を知ったう

えでリハビリテーションのプログラムを作成する必要がある。

そのほか、Cochrane Database Systematic Reviewにおいて、Zoledronate (ゾメタ)[®]を中心としたビスホスホネート製剤は乳がん²¹⁾や前立腺がん²²⁾、多発性骨髄腫症例²³⁾において骨折や疼痛などの骨関連イベントを抑制するという報告がされている。長期生存が期待できる症例では使用を考慮すべきと考える。

今後の課題

冒頭で述べたようにがんのリハビリテーションの需要は増加しつつある。その一方で標準的ながんのリハビリテーションというものは確立されておらず、施設ごとにさまざまな対応がされているものと予想される。日本リハビリテーション医学会では「がんのリハビリテーションガイドライン」委員会を構成し、現在ガイドラインの編集作業を進めている。ここではがんのリハビリテーションに関するクリニカルクエスチョンを列挙し、そのクエスチョンに関連しうる文献を系統的に検索した。その文献のエビデンスレベルを吟味してクエスチョンに対する回答をつける形でガイドラインとする予定である。骨転移に関するクエスチョンも複数設定され、現在文献検索とエビデンスレベルの吟味を行っている作業中である²⁴⁾。しかしエビデンスレベルの高い研究は十分な数があるとはいえず、この分野のさらなる研究報告が待たれるところである。

今後こうした活動により、がん症例に対するリハビリテーションの普及と標準化が進み、より安全で効果的なリハビリテーションを提供できる体制作りを目指したいと考える。

文献

- 1) 宮越浩一：急性期病院におけるがんのリハビリテーションと今後の課題。 *Jpn J Rehabil Med* 48 (Suppl) : S149, 2011
- 2) McKinley WO, Conti-Wyneken AR, Vokac CW, et al : Rehabilitative functional outcome of patients with neoplastic spinal cord compressions. *Arch Phys Med Rehabil* 77 : 892-895, 1996
- 3) Bunting RW, Boublik M, Blevins FT, et al : Functional outcome of pathologic fracture secondary to malignant dis-

- ease in a rehabilitation hospital. *Cancer* **69** : 98-102, 1992
- 4) Ruff RL, Ruff SS, Wang X : Persistent benefits of rehabilitation on pain and life quality for nonambulatory patients with spinal epidural metastasis. *J Rehabil Res Dev* **44** : 271-278, 2007
 - 5) Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, et al : Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* **87** : 698-703, 2005
 - 6) Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N : Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine* **34** : 69-73, 2009
 - 7) Tang V, Harvey D, Park Dorsay J, et al : Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression : using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. *Spinal Cord* **45** : 671-677, 2007
 - 8) 川井 章, 中馬広一, 伊藤康正・他 : 骨転移の診断と最新治療. 癌骨転位の疫学. 骨・関節・靭帯 **17** : 363-367, 2004
 - 9) 眞鍋 淳 : 骨転移に対する外科的治療. 癌の臨床 **54** : 651-, 2008
 - 10) Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, et al : Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br* **86** : 566-573, 2004
 - 11) Mirels H : Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* **249** : 256-264, 1989
 - 12) El-Husseiny M, Coleman N : Inter- and intra-observer variation in classification systems for impending fractures of bone metastases. *Skeletal Radiol* **39** : 155-160, 2010
 - 13) Damron TA, Morgan H, Prakash D, et al : Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* **415** (Suppl) : S201-S207, 2003
 - 14) Broos PL, Rommens PM, Vanlangenaker MJ : Pathological fractures of the femur : improvement of quality of life after surgical treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* **111** : 73-77, 1992
 - 15) Taneichi H, Kaneda K, Takeda N, et al : Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine* **22** : 239-245, 1997
 - 16) Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al : A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease ; an evidence-based approach and expert consensus from the spine oncology study group. *Spine* **35** : 1221-1229, 2010
 - 17) George R, Jeba J, Ramkumar G, et al : Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD006716, 2008
 - 18) Rompe JD, Hopf CG, Eysel P : Outcome after palliative posterior surgery for metastatic disease of the spine-- evaluation of 106 consecutive patients after decompression and stabilization with the Cotrel-Dubousset instrumentation. *Arch Orthop Trauma Surg* **119** : 394-400, 1999
 - 19) Hirabayashi H, Ebara S, Kinoshita T, et al : Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases : palliative surgery in spinal metastases. *Cancer* **97** : 476-484, 2003
 - 20) Kida A, Taniguchi S, Fukuda H, et al : Radiation therapy for metastatic spinal tumors. *Radiat Med* **18** : 15-20, 2000
 - 21) Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M : Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD003474, 2005
 - 22) Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al : Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006250, 2006
 - 23) Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al : Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* CD003188, 2010
 - 24) 宮越浩一, 辻 哲也, 水間正澄・他 : 骨転移症例における病的骨折とリハビリテーションの効果に関連する文献調査. 日本緩和医療学会講演抄録集 **16** : 504, 2011

訂正とお詫び

弊誌第 40 巻 5 号 (2012 年 5 月号) 450 頁, 右段 13 行目に誤りがございました。ここに訂正し, 謹んでお詫び申し上げます。

誤「移性骨腫瘍」→正「転移性骨腫瘍」

「総合リハビリテーション」編集室

12 悪性腫瘍(がん)

現在、がんは日本人の死亡原因の第1位で年間死亡者数の約1/3を占めるが、疾病対策上の最重要課題として対策が進められ、がんの死亡率は年々減少傾向にある。いまや、がんは不治の病から慢性疾患に様相を変えつつあり、がんに伴う身体障害はリハビリテーション科の主要な治療対象になっている。

【診断】

がんは造血器由来のもの、上皮細胞でできるがん腫、および非上皮性細胞からなる肉腫に大きく分類される。造血器由来のものには白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫など、がん腫には肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮がんなど、肉腫には骨肉腫、軟骨肉腫などがある。診断方法は、原発巣により様々である。がん治療法の進歩した今日においても、三大治療法は外科療法、放射線療法および化学療法であることに変わりはない。

【評価】

- がん治療の臨床的効果は、腫瘍縮小効果と治療後の再発・増悪の期間、および生存期間によって評価する。腫瘍の縮小率(奏効度)は著効(CR)～進行(PD)まで5段階で判定する。
- 全身状態を段階的に表す指標としては、Eastern cooperative oncology group(ECOG)のperformance status(PS)やKarnofsky performance status scale(KPS)が用いられる。日常生活動作(ADL)評価には、機能的自立度評価法(functional independence measure; FIM)やBarthel indexが用いられる。
- がんのリハビリテーション(以下、リハビリ)を行うにあたっては、原発巣別のがんの特徴、治療概略、副作用などがん医療全般の知識を必要とする。また、中枢性・末梢性運動麻痺、嚥下障害、浮腫、呼吸障害、骨折、切断、精神心理などの障害評価も重要である。

VI

12

悪性腫瘍(がん)

表VI-16 リハビリテーションの対象となる障害の種類

<p>1. がんそのものによる障害</p> <p>1)がんの直接的影響</p> <ul style="list-style-type: none"> • 骨転移 • 脳腫瘍(脳転移)に伴う片麻痺, 失語症など • 脊髄・脊椎腫瘍(脊髄・脊椎転移)に伴う四肢麻痺, 対麻痺など • 腫瘍の直接浸潤による神経障害(腕神経叢麻痺, 腰仙部神経叢麻痺, 神経根症) • 疼痛 <p>2)がんの間接的影響(遠隔効果)</p> <ul style="list-style-type: none"> • がん性末梢神経炎(運動性・感覚性多発性末梢神経炎) • 悪性腫瘍随伴症候群(小脳性運動失調, 筋炎に伴う筋力低下など) <p>2. 主に治療の過程においてもたらされる障害</p> <p>1)全身性の機能低下, 廃用症候群</p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学・放射線療法, 造血幹細胞移植後 <p>2)手術</p> <ul style="list-style-type: none"> • 骨・軟部腫瘍術後(患肢温存術後, 四肢切断術後) • 乳がん術後の肩関節拘縮 • 乳がん・子宮がん手術(腋窩・骨盤内リンパ節郭清)後のリンパ浮腫 • 頭頸部がん術後の嚥下・構音障害, 発声障害 • 頸部リンパ節郭清後の肩甲周囲の運動障害 • 開胸・開腹術後の呼吸器合併症 <p>3)化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 末梢神経障害など <p>4)放射線療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 横断性脊髄炎, 腕神経叢麻痺, 嚥下障害など

(辻 哲也：悪性腫瘍(がん). 千野直一(編)：現代リハビリテーション医学, 改訂第3版. p497, 金原出版, 2009)

【リハビリテーションのポイント】

- がん患者は疼痛, 移動・セルフケアの問題, 疲労, 筋力低下など, がんの種類によらない一般的な問題, およびがんそのものによるものと, その治療過程においてやむなく生じた障害(表VI-16)を有する. これらの問題に対して二次障害を予防し, 機能や生活能力の維持・改善を目的としてリハビリ治療を行う.
- がんのリハビリの内容は4つに分類される(表VI-17). 原疾患の進行に伴う機能障害の増悪, 二次的障害, 生命予後など

表VI-17 がんのリハビリテーションの分類(Dietz の分類)

<p>1. 予防的(preventive)リハビリテーション がんと診断された後，早期に開始されるもので，手術，放射線治療，化学療法の前もしくは後すぐに施行される．機能障害はまだないが，その予防を目的とする．</p> <p>2. 回復的(restorative)リハビリテーション 治療されたが残存する機能や能力をもった患者に対して，最大限の機能回復を目指した包括的訓練を意味する．機能障害，能力低下の存在する患者に対して，最大限の機能回復をはかる．</p> <p>3. 維持的(supportive)リハビリテーション がんが増大しつつあり，機能障害，能力低下が進行しつつある患者に対して，すばやく効果的な手段(たとえば，自助具やセルフケアのコツの指導など)により，セルフケアの能力や移動能力を増加させる．また，拘縮，筋萎縮，筋力低下，褥瘡のような廃用を予防することも含まれる．</p> <p>4. 緩和的(palliative)リハビリテーション 終末期のがん患者に対して，そのニーズを尊重しながら，身体的，精神的，社会的にもQOLの高い生活が送れるようにすることを目的とし，温熱，低周波治療，ポジショニング，呼吸介助，リラクセーション，各種自助具・補装具の使用などにより，疼痛，呼吸困難，浮腫などの症状緩和や拘縮，褥瘡の予防などをはかる．</p>
--

(辻 哲也：悪性腫瘍(がん)．千野直一(編)：現代リハビリテーション医学，改訂第3版．p494，金原出版，2009)



悪性腫瘍(がん)

には特別の配慮が必要である．また，身体面にだけでなく，心理面，精神面，社会面などにも同時にアプローチしていく必要がある．

- リハビリに並行して化学療法，放射線療法などの治療が行われている場合には，副作用でリハビリが中断することもみられるので，病状の変化に臨機応変に対応することが必要である．
- 積極的治療を中止し緩和的治療に移行した末期がん患者においては，入院の目的や予後(月単位，週単位，日単位で表す)を認識し，患者の要望にあわせて対応を行う．
- がん告知の有無はスタッフに周知徹底する必要がある．また，原発巣は告知されていても，骨転移や脳転移については告知をされていないこともあるので注意を要する．
- 訓練にあたっては，全身状態，がんの進行度，がん治療の経過について十分に把握しておく．骨髄抑制の可能性がある場

合には、常に血液所見に注意を払う。血小板数が3万以上であれば特に運動制限は必要ないが、1万～2万では有酸素運動主体にして抵抗運動は行わないようにし、1万以下の場合には積極的な訓練は行うべきではない。

- 四肢、体幹の痛みを訴えた場合には、常に骨転移を念頭におく。リハビリに際しては、長管骨や脊椎の骨転移のある場合には、転移部に急な衝撃や大きなモーメント、捻転力が加わらないように注意する。骨転移の大きさ、部位、種類(骨吸収・骨形成病変)により対応が異なるので、腫瘍専門の整形外科医とも連携をはかる。

臨床上のコツ

がん患者は、がんそのものによる障害と、その治療過程において生じた障害を有するので、二次障害を予防し機能や生活能力の維持・改善を目的にリハビリ治療を行う。全身状態、がんの進行度、治療経過については十分に把握し、リスク管理を徹底する。

(辻 哲也)

■ 参考文献

- 1) 辻 哲也：悪性腫瘍(がん)。千野直一(編)：現代リハビリテーション医学，改訂第3版。pp493-505，金原出版，2009
- 2) 辻 哲也，里宇明元：II. 癌のリハビリテーションの概要。辻 哲也，他(編)：癌(がん)のリハビリテーション。pp53-67，金原出版，2006
- 3) 辻 哲也：がんのリハビリテーションの考え方。辻 哲也(編)：実践！がんのリハビリテーション。pp1-30，メジカルフレンド社，2007

第1章 リハビリテーションのトピックス

1. 脳の可塑性とリハビリテーション

1.1 脳の可塑性の機構

損傷を受けた脳はその機能を取り戻すべく修復していく能力がある。このような脳の修復能力、すなわち脳の変化しうる性質を脳の可塑性という。脳の可塑性は短時間で起こるものから長時間を要するものまである¹⁾(表1)。最も短時間で起こりうるものは興奮と抑制のバランスの変化である。脳の多くの機能はこのバランスの上に成り立っているため、興奮と抑制のどちらに傾くかで脳の機能は変化する。比較的早期に起こるもう一つの現象はシナプスでの伝達効率の変化である。これは長期増強(long-term potentiation)や長期抑制(long-term depression)と呼ばれる。これは機能的な変化で持続的ではあるが、容易に元に戻りうる。軸索のsproutingや新たなシナプスの形成などの解剖学的形態の変化は長期間を要するが、その変化は前2者より永続的なものである。長期間の脳の変化には、神経伝達物質や膜機能の関与が考えられている。

1.2 運動学習

運動学習(motor learning)は、訓練や練習を通じて感覚運動系の協調性が向上し、運動のスピード、安定性、効率などが高まることをいう²⁾。運動技能の向上は末梢神経や筋のレベルでの変化に無関係ではないが、筋をコントロールする中枢は脳であるので、脳の

変化が最も重要である。すなわち、運動学習には前述した脳の可塑性が大きく関与している。中枢神経障害を原因とする運動障害において、その機能障害(麻痺や運動失調など)に対するリハビリテーション訓練は、多くの場合運動学習を行うことである。すなわち脳の可塑性を利用して訓練を進めることになる。

1.3 運動反復による運動学習

1.3.1 脊髄小脳変性症での運動学的解析

日常のリハビリテーション訓練では、運動の反復により運動機能が改善することはよく経験される。脊髄小脳変性症のような進行性疾患においても短時間であれば運動反復により技能は向上する。このような症例での運動反復による運動学習の例³⁾を紹介する。

重症でない運動失調を主症状とする脊髄小脳変性症でガラス板上に置いた蓋状の小物体を持ち上げ、空中を移動させ、250 mm先にある目標点に降ろす試行を行わせた。この小物体には非接触型位置センサーを取り付け、ガラス板上へ投影した軌跡をパーソナルコンピュータで解析した。開始点と到達点の直線距離に対する軌跡長の比率 $L_{\%}$ (軌跡が完璧に直線となるように物体を運べば100%、移動時の動揺が大きければ軌跡長が伸び、 $L_{\%}$ は大きくなる)の変化をみると、初期の試行では $L_{\%}$ が高値で試行毎のばらつきが大きいが、

表1 脳の可塑性の機構

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 興奮と抑制のバランスの変化 <ul style="list-style-type: none"> — 抑制除去による興奮(アンマスキング) — GABA*作動神経による抑制 • シナプスの伝達効率の長期的な変化 <ul style="list-style-type: none"> — 長期増強、長期抑制 • 解剖学的な変化 <ul style="list-style-type: none"> — 新しい軸索の新芽形成 — 新しいシナプスの形成 | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">早い変化</div> <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">遅い変化</div> |
|---|---|

* GABA: ガンマアミノ酪酸

試行反復により $L_{\%}$ が低下し、ばらつきの縮小が認められた(図1)。

本実験では、被験者は視覚に基づいて運動プログラムを決定し、次にfeedforward controlおよびfeedback controlにより小物体を移動させ、その結果を知ることにより運動プログラムが修正される。ここでみられた運動学習はこのような運動制御系の変容、すなわち脳の可塑性によるものと考えられる。ただし、運動学習には小脳系の機能がある程度残存している必要があり、小脳症状が強い症例では同様の運動学習効果はみられない。また、この運動学習効果はすぐに消失してしまうが、これはシナプスでの機能的変化に留まっているためと考えられる。

1.3.2 経頭蓋磁気刺激による脳の解析

運動反復により脳が変化することを、経頭蓋磁気刺激で解析することができる。Classenら⁴⁾は健常者を対象として経頭蓋磁気刺激により母指が外転する頭皮上の位置を定めた後、母指の内転運動を1秒間に1回の速さで30分間行わせた。その後、最初に定めた部位で経頭蓋磁気刺激を行うと今度は母指が内転することを明らかにした。これは、運動反復により脳が機能的に変化することを証明している。このような脳の機能的変化が運動学習であり、シナプスでの伝導性の変化が起きていると推測される。しかしすぐに元に戻る。本実験では25分程度で、再び母指は経頭蓋磁気刺激により外転するようになった。

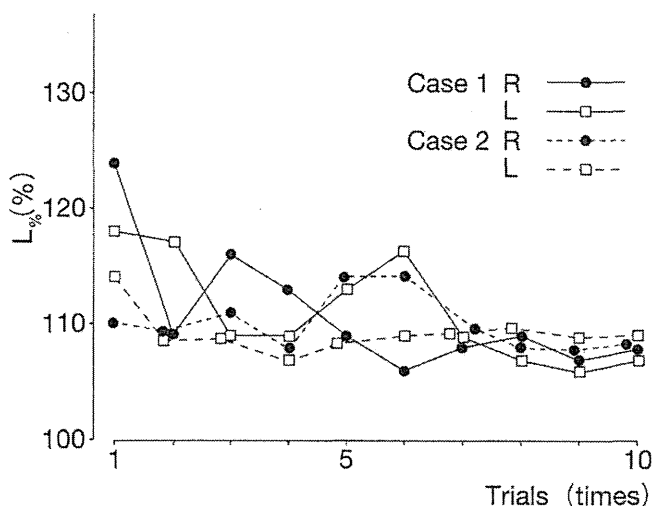


図1 運動失調症2症例での $L_{\%}$ の変化
試行を繰り返すと、 $L_{\%}$ が低下し、試行毎のばらつきがなくなる。

1.4 脳の可塑性を誘導する方法

運動を反復することにより脳の可塑性が誘導され運動機能が向上するが、さらに効率的に脳の可塑性を引き出すための工夫がされている。経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流刺激が近年盛んに研究されており、これらは脳の興奮性を変化させるものである。他章で詳しく述べられているので参照していただきたい。ここでは音刺激と薬剤について紹介する。

1.4.1 音刺激

パーキンソン病の運動訓練では、音刺激の併用が効果的である。Chumaら⁵⁾は経頭蓋磁気刺激で母指の屈曲が生じる頭皮上の部位を同定した後、母指の背屈運動を15分間行わせた。運動は約1 Hzの自分のペースでの運動と1 Hzのメトロノームに合わせた運動との2種類を行わせた。運動中に同じ頭皮上で経頭蓋磁気刺激を行うと、典型例では母指は背屈するようになった。この背屈の程度を2種類の運動間で比較すると、メトロノームに合わせた運動を行った時の方が背屈程度が大きかった。この結果は音刺激(メトロノーム刺激)により運動学習(脳の可塑性)がより促進されることを示唆している。上肢だけでなく歩行においても音刺激の効果が報告されている。Thautら⁶⁾は音楽に合わせて歩行訓練を行い、歩行速度、stride(片足がついて、同じ足が再びつくまでの距離)、cadence(単位時間当たりの歩数)の有意な増加を報告している。

これらの機序としては以下のことが考えられる。随意運動に関する神経経路として、基底核-補足運動野を通る内発性随意運動系と小脳-運動前野を通る外発性随意運動系があり、いずれも一次運動野に投射している。パーキンソン病では内発性随意運動系が障害され、外発性随意運動系は保たれる。内発性運動系の障害のため自己ペースの運動学習が不良でも、機能の保たれている外発性運動系をメトロノームの音刺激で活性化させることで、運動学習が促進される(図2)。

1.4.2 薬剤

ある種の薬物は脳の可塑性を促進させる可能性がある⁷⁾(表2)。ここでは主な薬剤について述べる。

①D-amphetamine

覚せい剤取締法で規制されている薬物である。主にノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン作動性神経終末に作用し、これらの神経伝達物質の作用を促進させ、交感神経興奮作用と中枢興奮作用を持つ。このノルエピネフリンの増強作用が中枢神経の可塑性を誘導すると考えられており、最もよく研究されている。

Feeneyら⁸⁾は1982年、ラットで実験的に作り出さ

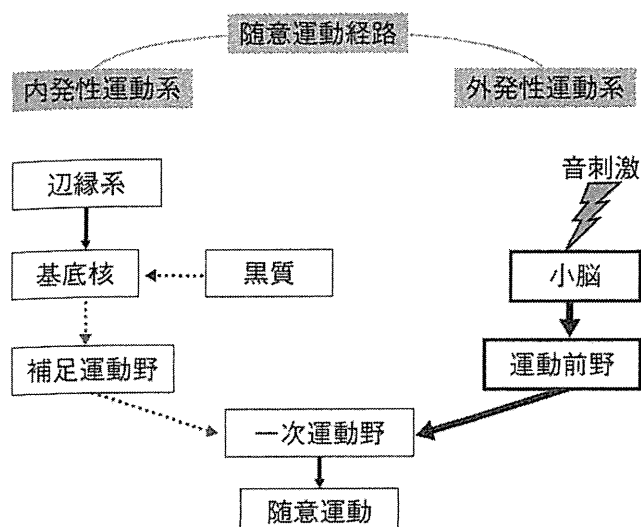


図2 パーキンソン病での音刺激の効果

パーキンソン病では、黒質病変により内発性運動系が障害されている（破線の経路）。音刺激を加えることで外発性運動系が活性化され、運動学習が促進される。

れた中枢性運動麻痺の回復がD-amphetamineにより促進されることを見出した。同時に、ラットを拘束することにより、その促進作用が損なわれることも見出した。これは動物実験のレベルではあるが、薬物投与とリハビリテーション訓練の組み合わせが重要であることを示した知見である。1995年、Walker-Batsonら⁹⁾は脳卒中の発症16～30日後に4日毎にD-amphetamine 10 mgを10回投与し、同時に運動療法を行った。投与終了後、運動機能は有意に改善がみられ、また、12ヵ月後でも効果は持続していた。Martinssonら¹⁰⁾は2003年、副作用と運動機能の変化について検討した。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数はD-amphetamine投与で上昇したが、プラセボ投与群と比べて有意に多い重篤な副作用はなかった。運動機能は7日目までD-amphetamine投与で有意に改善した。その他多くの

研究があるが、D-amphetamineの運動障害に対する脳の可塑性誘導の効果については賛否両論がある（表2）。

②Methylphenidate

methylphenidateはD-amphetamineと同様に精神刺激薬であり、ドパミン、ノルエピネフリン作動性神経の作用を増強する。本邦においては、ナルコレプシー、注意欠陥多動性障害に適応がある。Gradeら¹¹⁾は脳卒中でmethylphenidateを3週間投与するとともに運動療法を行い、うつ状態の改善と運動機能、日常生活動作の改善を認めた。

③Levodopa

levodopaはパーキンソン病治療薬であるが、脳内でドパミンに代謝された後、その5%はノルエピネフリンにさらに代謝され、脳内のノルエピネフリン濃度を上昇させる。Scheidtmannら¹²⁾は脳卒中で初めての3週間はlevodopa投与と運動療法を行い、次の3週間では運動療法のみを行った。最初の3週間で運動機能は有意に改善し、その後の3週間においてもその効果は持続した。

④L-threo-DOPS(ドロキシドパ)

L-threo-DOPSはノルエピネフリンの前駆物質であり、パーキンソン病、起立性低血圧などの治療薬である。Miyaiら¹³⁾は脳卒中でL-threo-DOPSを併用して運動訓練を行い、運動機能スコア、日常生活動作、歩行可能距離の改善を認めた。

1.5 脳の可塑性を阻害する可能性のある薬剤 (表3)

Feenyら⁸⁾は動物実験でD-amphetamineの運動回復促進効果がhaloperidolで阻害されることを報告している。haloperidolの薬理作用はドパミンD₂受容体遮

表2 脳卒中後の運動麻痺の回復に対するD-amphetamineの効果

報告者	年	n	発症後経過	方法	判定	観察期間	備考
Crisostomo	1988	8	3-10日	二重盲検	有効	24時間	
Walker-Batson	1995	10	16-30日	単盲検	有効	12ヵ月	
Mazagri	1995	25	72時間以内	二重盲検	無効	3ヵ月	抄録
Reding	1995	21	30日以降	二重盲検	無効	4週間	抄録
Vachalathiti	2001	27	平均5.7日	二重盲検	無効	7日	抄録
Sonde	2001	40	5-10日	二重盲検	無効	3ヵ月	
Martinsson	2003	45	72時間以内	二重盲検	有効	3ヵ月	
Treig	2003	24	6週以内	二重盲検	無効	360日	
Gladstone	2006	71	5-10日	二重盲検	有効	3ヵ月	
Sonde	2007	25	5-10日	二重盲検	無効	3ヵ月	*

* levodopa併用も検討

表3 脳の可塑性に影響を及ぼす可能性のある薬物

脳の可塑性を促進	脳の可塑性を阻害
脳内ノルエピネフリン作用増強 D-アンフェタミン メチルフェニデート レボドパ ドロキシドパ その他 SSRI セレギリン	α_1 遮断薬 (降圧剤など) α_2 刺激薬 (降圧剤など) ドパミン受容体遮断薬 (抗精神病薬など) GABA作動薬 (ベンゾジアゼピン系など) 抗てんかん剤 フェニトイン フェノバルビタール

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

GABA：ガンマアミノ

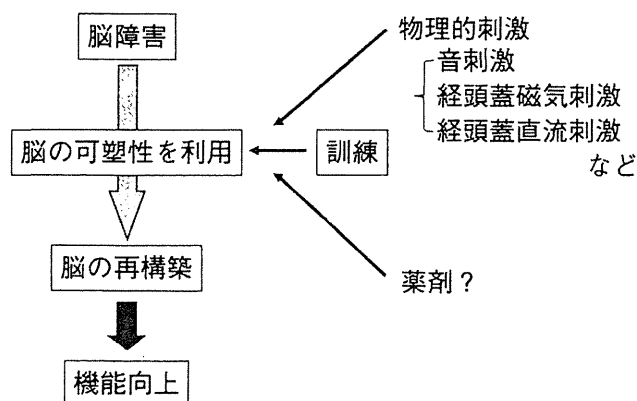


図3 リハビリテーション訓練の方策

断が主であるが、 α_1 ノルエピネフリン受容体遮断作用もあり、これが運動回復に悪影響を及ぼすと考えられる。Goldsteinら¹⁴⁾は脳梗塞後のGM₁ gangliosideの効果を検討する研究において対照群となった96例で、投与薬剤と運動機能の回復について後ろ向き調査をした。ベンゾジアゼピン系薬剤、ドパミン受容体拮抗薬、 α_1 拮抗薬、 α_2 作動薬、抗てんかん薬（phenytoinとphenobarbital）が使用された症例群（n=37）では、上肢運動機能と日常生活動作の回復が不良であった。倫理上エビデンスの高い研究は困難であるが、このような薬剤が存在する可能性を十分認識した上で薬剤の選択を行うことが望まれる。

1.6 リハビリテーション訓練の方策（図3）

運動回復を主とするリハビリテーション訓練は必須である。これにより脳の可塑性が誘導され、脳の再構築が促される。そして機能の向上がもたらされる。しかしながら、脳の可塑性をより効率よく誘導するには、音刺激、経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流刺激などの物理的刺激的併用を考慮する。将来的には薬剤も期待される。脳の変化が一時的ではなく長時間持続する方法を開発することが必要と考えられ、今後の発展が望まれる。

文献

- 1) Hallett M: Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews* **36**: 169-174, 2001
- 2) 上田敏ほか編: リハビリテーション医学大辞典。医歯薬出版、東京、p35、1996
- 3) Ikoma K, et al: Analysis of short term motor learning in impaired coordination. in *Electromyographical Kinesiology* (ed by Anderson PA et al). Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, p431-434, 1991
- 4) Classen J et al: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J. Neurophysiol* **79**: 1117-1123, 1998
- 5) Chuma T et al: Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* **113**: 175-185, 2006
- 6) Taut MH et al: Rhythmic Auditory Stimulation in Gait Training for Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders* **11**: 193-200, 1996
- 7) 生駒一憲: 神経薬理学—運動機能回復に関与する薬物。臨床リハ **14**: 537-542, 2005
- 8) Feeney DM et al: Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* **217**: 855-857, 1982
- 9) Walker-Batson D et al: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. *Stroke*. **26**: 2254-2259, 1995
- 10) Martinsson L et al: Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: A randomised, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* **34**: 475-481, 2003
- 11) Grade C et al: Methylphenidate in early poststroke recovery: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* **79**: 1047-1050, 1998
- 12) Scheidtmann K et al: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* **358**: 787-790, 2001
- 13) Miyai I et al: A pilot study of the effect of L-threodops on rehabilitation outcome of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* **14**: 141-147, 2000
- 14) Goldstein LB et al: Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* **45**: 865-871, 1995

(生駒一憲)

ORIGINAL REPORT

CORRELATION OF MOTOR FUNCTION WITH TRANSCALLOSAL AND INTRACORTICAL INHIBITION AFTER STROKE

Naoyuki Takeuchi, MD, PhD¹, Takeo Tada, MD, PhD², Masahiko Toshima, MD³ and Katsunori Ikoma, MD, PhD¹

From the ¹Department of Rehabilitation Medicine, Hospital of Hokkaido University, Sapporo, ²Department of Rehabilitation Medicine, Hospital of Sasson, Otaru and ³Department of Rehabilitation Medicine Carres Sapporo, Hospital of Tokeidai, Sapporo, Japan

Objective: The inhibitory role of neuronal networks in motor recovery after stroke remains to be elucidated. We examined the influence of transcallosal inhibition and short intracortical inhibition on motor recovery after stroke. We also investigated the correlation between transcallosal inhibition and mirror activity.

Design: A cross-sectional study.

Subjects: Thirty-eight chronic stroke patients.

Methods: Transcallosal inhibition was evaluated using single transcranial magnetic stimulation, and short intracortical inhibition was assessed using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. Mirror activity was measured during tonic contraction of the contralateral hand.

Results: Transcallosal inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex correlated positively with motor function of the paretic hand; in contrast, transcallosal inhibition to the ipsilesional motor cortex correlated negatively with mirror activity of the paretic hand in both cortical and subcortical stroke patients. Short intracortical inhibition of the ipsilesional motor cortex correlated negatively with motor function of the paretic hand in only the subcortical stroke patients.

Conclusion: Transcallosal inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex may inhibit mirror movements in stroke patients with good motor function. The weak transcallosal inhibition in patients after stroke with poor motor function may be ineffective for inhibiting mirror movement; however, it may have the advantage of facilitating motor recovery.

Key words: stroke; rehabilitation; reorganization; mirror movement; transcallosal inhibition; intracortical inhibition.

J Rehabil Med 2010; 42: 962–966

Correspondence address: Naoyuki Takeuchi, Department of Rehabilitation Medicine, Hospital of Hokkaido University, North 14 West 5 Sapporo 060-8648, Japan. E-mail: naoyuki@med.hokudai.ac.jp

Submitted January 28, 2010; accepted September 1, 2010

INTRODUCTION

Stroke alters the neuronal function of the motor cortex adjacent to or distant from the lesion through neuronal networks (1). Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been used to

detect changes in neuronal function after stroke. Several studies have reported the loss of inhibition in the ipsilesional and the contralesional motor cortex of stroke patients using TMS (2, 3). A decrease in the inhibition contributes to the cortical reorganization by unmasking the latent networks (4); however, whether the disinhibition after stroke is caused by the lesion, whether it reflects a compensatory mechanism, or both, is still poorly understood (1). The change in transcallosal inhibition (TCI) after subcortical stroke has also been assessed using TMS (5). While a recent study has examined the changes in both TCI and intracortical inhibition after stroke (6), it remains unknown whether these neurophysiological parameters are correlated with motor function in both cortical and subcortical stroke and whether the parameters of cortical stroke differ from those of subcortical stroke.

In this study, we evaluated TCI and short intracortical inhibition (SICI) to determine whether these TMS parameters influence motor recovery in both cortical and subcortical stroke. It has been demonstrated previously that although SICI may be reduced in appearance, the inhibitory function may be normal if the excitability function increases (7). Therefore, we measured not only SICI but also short interval cortical excitability (SICE) to evaluate inhibitory and excitatory function in more detail. In addition, we investigated the correlation between TCI from the contralesional to the ipsilesional motor cortex and the mirror activity of the paretic hand. We hypothesized that the change in TCI to the ipsilesional motor cortex after stroke could influence the mirror activity of the paretic hand during non-paretic hand movement.

METHODS

The study population comprised 38 first-time chronic stroke patients. Motor function was evaluated using the upper limb subset of the Fugl-Meyer scale (FMS) (8). All the subjects gave written informed consent, and the experimental protocol was approved by the local ethics committee of Hokkaido University Graduate School of Medicine. The patients were classified into the following two subgroups according to brain computed tomography (CT) or MRI findings (Table I): (i) the cortical group, which had stroke lesions involving the sensorimotor cortex or both sensorimotor cortex and subcortical structure; and (ii) the subcortical group, which had lesions located caudal to the *corpus callosum*, indicating that the *corpus callosum* was intact.

TCI was performed using a 70-mm figure-8 coil and Magstim 200 (Magstim Company, Dyfed, UK), and paired-pulse TMS was applied

Table 1. Clinical characteristics

	Age, year Mean (SD)	Gender		Paretic side		Duration after stroke, month Mean (SD)	Fugl-Meyer scale, Mean (SD)	*EMG activity of first dorsal interosseous	
		Male <i>n</i>	Female <i>n</i>	Right <i>n</i>	Left <i>n</i>			Non-paretic, μ V Mean (SD)	Paretic μ V Mean (SD)
Cortical group (<i>n</i> = 20)	61.7 (10.1)	12	8	12	8	46.3 (34.2)	68.0 (23.4)	350.8 (210.2)	155.0 (140.8)
Subcortical group (<i>n</i> = 18)	61.6 (10.3)	11	7	10	8	56.9 (51.9)	63.9 (21.7)	395.4 (220.1)	154.6 (155.5)

*Mean rectified EMG activity during maximal tonic contraction.
SD: standard deviation; EMG: electromyography.

using the same coil and a Bistim device (Magstim Company) that triggered two magnetic stimulators. The coil was placed tangentially over the motor cortex at an optimal site for the first dorsal interosseous (FDI) muscle. The optimal site was defined as the location where stimulation at a slightly suprathreshold intensity elicited the largest motor-evoked potentials (MEPs) in the FDI. The resting motor threshold (rMT) was determined separately for each stimulator and defined as the lowest stimulator output that could activate MEPs with a peak-to-peak amplitude greater than 50 μ V in at least half of the 10 trials. We excluded patients for whom MEPs were not detected in the ipsilesional hemisphere from the ipsilesional TMS study section, i.e. patients in whom MEPs were not induced even at 100% stimulator output.

We performed paired-pulse TMS at inter-stimulus intervals (ISIs) of 2, 3, 10 and 15 ms. The intensity of the first conditioning stimulus was 80% rMT and that of the test stimulus was 120% rMT. Ten trials were performed for each ISI and unconditioned trials (controls) were recorded during complete relaxation. The paired stimulation with each ISI was randomly mixed with the control stimulation. The mean peak-to-peak amplitude of the control MEPs and paired MEPs at each ISI was calculated. The mean amplitudes of paired MEPs at ISIs of 2 and 3 ms were averaged to obtain a representative value for SICI and that at ISIs of 10 and 15 ms intervals for intracortical facilitation (ICF). SICI is expressed as the percentage of the degree of inhibition ($1 - (\text{paired}/\text{control})$), and ICF is expressed as the percentage increase ($(\text{paired}/\text{control}) - 1$) in MEPs amplitude. SICE was measured using paired-pulse TMS at an ISI of 2 ms. The intensity of the conditioning stimulus varied between 30% and 80% of MT and was administered randomly at 10% increments; whereas, the intensity of the test stimulus was the same as that for the SICI measurement. MEPs amplitudes at each conditioning stimulus in SICE were expressed as a percentage of the mean amplitude of the control MEPs.

In the TCI procedure, each hemisphere was stimulated 20 times (intensity, 150% rMT) during unilateral maximal tonic contraction of the ipsilateral FDI, while keeping the contralateral upper limb relaxed as described previously (9). Twenty electromyography (EMG) signals of the FDI were rectified and averaged for evaluation of TCI. The mean amplitude of EMG signals prior to the stimulus for 100 ms was defined as the background activity. TCI was quantified by the period of relative EMG suppression after the stimulus, i.e. from the point at which the EMG activity clearly decreased below the background activity to that

at which the EMG activity again increased to equal the background activity. The area of suppressed EMG activity was also averaged. TCI was then defined as the percentage of this mean suppressed activity in the background activity. This indicates that the greater the EMG activity suppression, the greater the TCI.

Mirror activity was calculated from the data in the TCI section to avoid the fatigue of stroke patients by additional tests. We rectified and averaged 20 EMG signals of the contralateral FDI muscles (mirror condition) prior to TMS for 100 ms during a maximal tonic contraction of the FDI muscle (active condition). Finally, mirror activity was expressed as a percentage of the mean amplitude of the mirror condition in the mean amplitude of the active condition at the same FDI.

Clinical data were compared between the cortical and subcortical groups by using the Mann-Whitney *U* test or the χ^2 test, depending on the type of variable assessed. For the comparison of TMS parameters, the Kruskal-Wallis test was used. The changes in SICE were evaluated using analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, with INTENSITY as a within-subjects factor and STIMULATION SITE as a between-subjects factor. A *post-hoc* analysis was performed with Bonferroni's correction. Possible correlations among the various parameters were determined using the Spearman's correlation test.

RESULTS

There was no significant difference between the cortical and subcortical groups with regard to age, gender, paretic side, duration after stroke, FMS, EMG activity of non-paretic, or EMG activity of paretic (Table I). Table II shows TMS parameters of each hemisphere in the subcortical and cortical groups. We obtained ipsilesional TMS data from 9 patients in the cortical group and 9 patients in the subcortical group. There was no significant difference between the 4 stimulation sites with regard to rMT, amplitude of MEPs, SICI, ICF, or TCI (Table II).

Table III shows the correlations between TMS parameters and motor function of the paretic hand. SICI of the ipsilesional motor cortex was negatively correlated with the FMS score

Table II. Transcranial magnetic stimulation parameters

Stimulation site	rMT, % Mean (SD)	Amplitude of			
		MEPs, μ V Mean (SD)	SICI, % Mean (SD)	ICF, % Mean (SD)	TCI, % Mean (SD)
Ipsilesional hemisphere in cortical group (<i>n</i> = 9)	52.8 (12.2)	921.9 (463.6)	38.4 (50.6)	169.2 (71.8)	50.1 (14.0)
Ipsilesional hemisphere in subcortical group (<i>n</i> = 9)	50.9 (9.7)	556.8 (348.7)	23.6 (41.7)	182.6 (160.8)	53.7 (14.3)
Contralesional hemisphere in cortical group (<i>n</i> = 20)	51.9 (9.1)	895.0 (451.7)	25.7 (65.8)	192.2 (93.6)	46.2 (15.1)
Contralesional hemisphere in subcortical group (<i>n</i> = 18)	52.9 (8.6)	813.6 (670.0)	22.0 (49.6)	239.6 (139.5)	58.7 (14.6)

rMT: resting motor threshold; MEPs: motor evoked potentials; SICI: short intracortical inhibition; ICF: intracortical facilitation; TCI: transcallosal inhibition; SD: standard deviation.

Table III. Correlations between transcranial magnetic stimulation parameters (TMS) and Fugl-Meyer scale (correlation coefficient and p-values)

TMS parameters	Fugl-Meyer scale			
	Ipsilesional hemisphere (stimulation site)		Contralesional hemisphere (stimulation site)	
	Cortical (n=9)	Subcortical (n=9)	Cortical (n=20)	Subcortical (n=18)
rMT	-0.497 (0.173)	-0.033 (0.933)	0.038 (0.873)	0.143 (0.570)
MEPs	0.267 (0.488)	-0.183 (0.637)	-0.251 (0.285)	-0.060 (0.813)
SICI	-0.483 (0.187)	-0.783 (0.013)*	-0.121 (0.612)	-0.162 (0.521)
ICF	0.300 (0.433)	0.550 (0.125)	0.403 (0.078)	0.054 (0.832)
TCI	-0.200 (0.606)	-0.250 (0.516)	0.502 (0.024)*	0.649 (0.004)**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

rMT: resting motor threshold; MEP: motor-evoked potentials; SICI: short intracortical inhibition; ICF: intracortical facilitation; TCI: transcallosal inhibition.

of the paretic hand in the subcortical (Fig. 1a; $r = -0.783$, $p = 0.013$), but not the cortical group ($r = -0.483$, $p = 0.187$). TCI from the contralesional to the ipsilesional motor cortex was positively correlated with the FMS score of the paretic hand in both the cortical (Fig. 1b; $r = 0.502$, $p = 0.024$) and the subcortical groups (Fig. 1c; $r = 0.649$, $p = 0.004$). There was a negative correlation between TCI to the ipsilesional motor cortex and mirror activity of the paretic hand in both the cortical (Fig. 2a; $r = -0.508$, $p = 0.022$) and the subcortical groups (Fig. 2b; $r = -0.600$, $p = 0.009$). There was no significant correlation between TCI from the ipsilesional to the contralesional motor cortex and mirror activity of the non-paretic hand in either group.

Fig. 3 shows the change in SICE in the cortical and the subcortical group. A repeated-measures ANOVA for SICE showed no significant interaction between INTENSITY and STIMULATION SITE ($F(15, 260) = 0.884$, $p = 0.582$) or STIMULATION SITE ($F(3, 52) = 0.142$, $p = 0.935$), but a significant effect of INTENSITY ($F(5, 260) = 21.462$, $p < 0.001$), reflecting that SICE had not been influenced by the stimulation site. *Post-hoc* analysis revealed that a strong conditioning stimulus could reduce SICE (Fig. 3).

DISCUSSION

This study revealed that the inhibitory function of the ipsilesional motor cortex correlated negatively with motor function of the paretic hand in subcortical stroke patients. The inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex correlated positively with motor function of the paretic hand; in contrast, the inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex correlated negatively with mirror activity of the paretic hand in both cortical and subcortical stroke patients.

Several studies have reported disinhibition of the ipsilesional motor cortex in the acute stage of both cortical and subcortical stroke (2, 10). However, whether the inhibitory function of the ipsilesional motor cortex normalizes or remains decreased in the chronic stage remains controversial (11, 12). The correlation between inhibitory function and motor function is also poorly understood. In this study, we have revealed that the inhibitory function of the ipsilesional motor cortex was correlated negatively with the motor function of the paretic hand in only

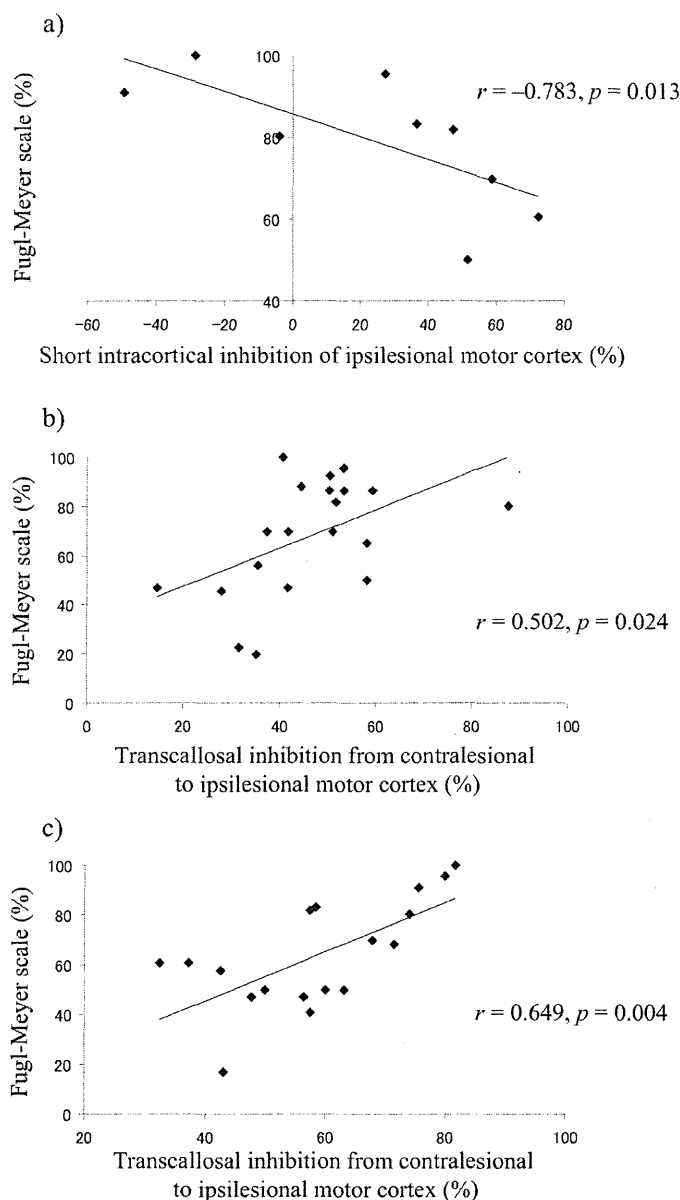


Fig. 1. Correlation between inhibitory function and motor function. (a) There was a negative correlation between intracortical inhibition of the ipsilesional motor cortex and the Fugl-Meyer Scale score in the subcortical group. There was a significant positive correlation between transcallosal inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex and the Fugl-Meyer Scale score in both (b) the cortical and (c) the subcortical groups.

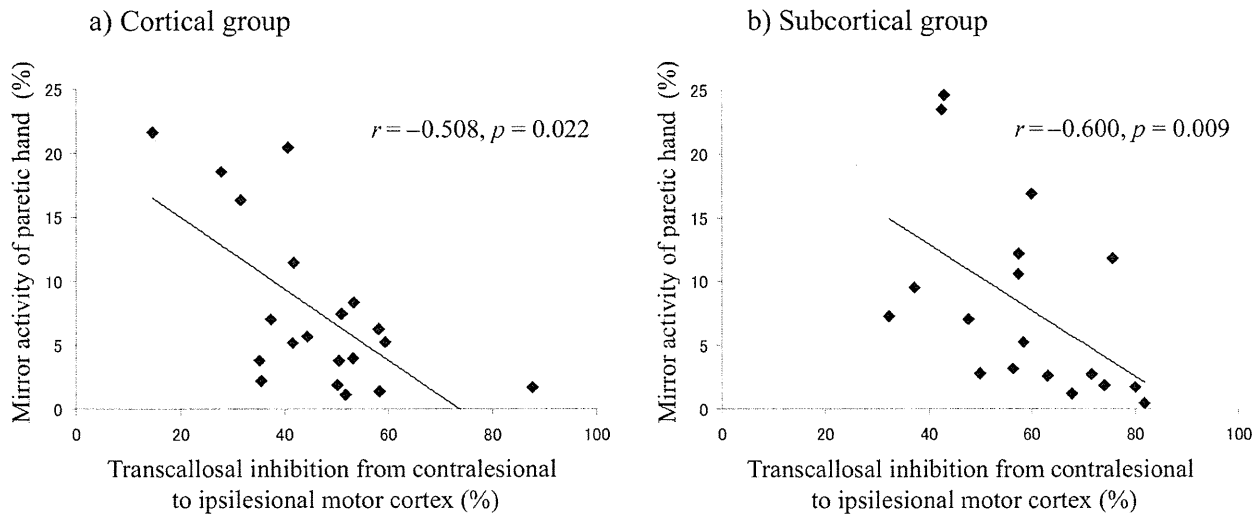


Fig. 2. The correlation between transcallosal inhibition and mirror activity of the paretic hand. There was a negative correlation between transcallosal inhibition from the contralesional to the ipsilesional motor cortex and mirror activity of the paretic hand in both (a) the cortical and (b) the subcortical groups.

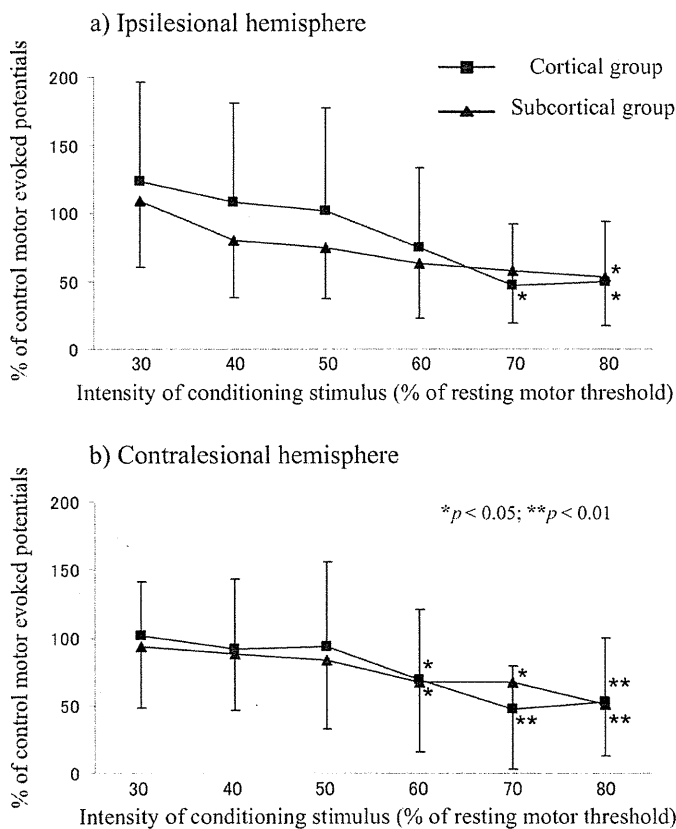


Fig. 3. Short interval cortical excitability. The strong conditioning stimulus reduced the amplitude of motor evoked potentials (MEPs) in short interval cortical excitability in all groups. A significant reduction in the amplitude of the MEPs is indicated by asterisks. Error bar: standard deviation.

subcortical stroke patients, but not cortical stroke patients, in the chronic stage. Considering these findings, the continuous disinhibition of the ipsilesional motor cortex in subcortical stroke patients may promote the best possible recovery of motor function by facilitating the plasticity of the non-damaged motor cortex in the ipsilesional hemisphere (4); in contrast, the inhibi-

tory function of the ipsilesional motor cortex in cortical stroke patients may be influenced more by direct cortical damage than compensatory mechanisms in the chronic stage.

The problem with the SICI methods is that it was difficult to decide whether a reduced SICI indicated weak inhibitory or strong excitatory cortical function solely on the basis of the SICI paradigm. To avoid this problem, we used the SICE paradigm that could evaluate the inhibitory and excitatory circuits in more detail. The influence of the excitatory function has been shown to be superior to that of the inhibitory function at a strong conditioning stimulus in the SICE paradigm (7). If only the excitatory function increases and the inhibitory function remains unchanged, the amplitude of SICE is small at a weak conditioning stimulus and large at a strong conditioning stimulus (7). However, the amplitude of SICE was reduced according to the intensity of the conditioning stimulus in this study. Therefore, the reduction in SICI of the ipsilesional motor cortex implies the loss of inhibitory function and not an epiphenomenon caused by modified neuronal circuits shifting toward excitatory activity.

TCI from the contralesional to the ipsilesional motor cortex was more prominent in patients with greater motor function during movement. This finding is not consistent with that of previous study, which reported a negative correlation between TCI at pre-movement and the motor function of the paretic hand (5). These differences may have resulted from the differing methods and TCI mechanisms employed in our and previous study (13). A recent study reported that TCI could inhibit unwanted mirror activity during intended unimanual motor tasks (14). Consistent with this report, TCI to the ipsilesional motor cortex was correlated negatively with the mirror activity of the paretic hand in our study. Therefore, TCI to the ipsilesional motor cortex during movement may play a neurophysiological role in the inhibition of mirror movement of the paretic hand. To clarify this hypothesis, further studies are required to evaluate the change in mirror activity when TCI to the ipsilesional motor cortex is reduced by using inhibitory repetitive TMS over the contralesional motor cortex (14). We propose that TCI to the ipsilesional motor cortex may

be important for mirror movement of the paretic hand; however, we agree with the hypothesis that TCI to the ipsilesional motor cortex may inhibit motor function in some stroke patients (5). Considering these findings, TCI to the ipsilesional motor cortex may be influenced by a balance between motor function and mirror movement in the paretic hand during the process of reorganization after stroke. That is to say, TCI to the ipsilesional motor cortex may be strong to inhibit mirror movement in patients with good motor function; in contrast, TCI in patients with poor motor function may be weak to improve motor function without inhibition of mirror movement.

The neurophysiological results of this study may help improve individualized rehabilitation strategies after stroke. Recent study has reported that inhibitory neuromodulation of the contralesional motor cortex could improve the motor function of the paretic hand by a reduction in TCI to the ipsilesional motor cortex (9). Therefore, inhibitory neuromodulation of the contralesional motor cortex may be especially effective for stroke patients with good motor function who had strong TCI, although the mirror activity of the paretic hand may increase. In addition, for subcortical stroke patients with disinhibition of the ipsilesional motor cortex, intense use of the paretic limb, such as constraint-induced movement therapy, may promote motor recovery by inducing use-dependent reorganization (15). In contrast, inhibitory neuromodulation of the contralesional motor cortex may be less effective in stroke patients with poor motor function, because these patients already have weak TCI before the neuromodulation interventions. The functional imaging study has reported that the contralesional motor cortex is engaged during paretic hand movements in stroke patients with poor motor function (16). Therefore, therapy aimed at increasing the excitability of the contralesional motor cortex may be effective for motor recovery of stroke patients with poor motor function. However, to our knowledge, there is no report that a neuromodulatory approach that increases the excitability in only the contralesional motor cortex can enhance motor recovery, ignoring the importance of the balance between bilateral hemispheres (17). If excitability is increased only in the contralesional motor cortex, the weak TCI to the ipsilesional motor cortex in stroke patients with poor motor function may become strong and inhibit the function of the ipsilesional motor cortex. Therefore, bilateral movement training that engages and balances both hemispheres may be effective for stroke patients with poor motor function (18).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Mami Onodera for technical support. This work was supported by research project grant-in-aid for scientific research of No. 20700420 from the Japan Society for the Promotion of Science.

REFERENCES

1. Talelli P, Greenwood R J, Rothwell J C. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1641–1659.
2. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 936–943.
3. Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* 2002; 125: 1896–1907.
4. Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002; 111: 761–773.
5. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 55: 400–409.
6. Büttefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Hömberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 4–21.
7. Büttefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470–481.
8. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 1975; 7: 13–31.
9. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005; 36: 2681–2686.
10. Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage. A paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke* 2003; 34: 2653–2658.
11. Liepert J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. *Cogn Behav Neurol* 2006; 19: 41–47.
12. Wittenberg GF, Bastings EP, Fowlkes AM, Morgan TM, Good DC, Pons TP. Dynamic course of intracortical TMS paired-pulse responses during recovery of motor function after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21: 568–573.
13. Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 1256–1264.
14. Hübers A, Orekhov Y, Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 364–371.
15. Liepert J, Haevernick K, Weiller C, Barzel A. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization. *Neuroimage* 2006; 32: 1216–1220.
16. Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006; 129: 809–819.
17. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 1844–1848.
18. Stinear JW, Byblow WD. Rhythmic bilateral movement training modulates corticomotor excitability and enhances upper limb motricity poststroke: a pilot study. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 124–131.

The Impact of Early Rehabilitation on the Duration of Hospitalization in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

J. Inoue, R. Ono, A. Okamura, T. Matsui, H. Takekoshi, M. Miwa, M. Kurosaka, R. Saura, and T. Shimada

ABSTRACT

Background. We examined the relationship between the improved physical activity by early rehabilitation and the duration of hospitalization among patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Methods. Thirteen allo-HSCT patients with myeloablative conditioning regimens (group A) and 13 patients with nonmyeloablative conditioning regimens (group B) were assessed retrospectively in this study. All patients received physical exercise immediately after neutrophil engraftment at the class 10,000 bio-clean room (class 10,000). The mean daily steps at class 10,000 were measured as a substitute for the amount of physical activity, and the duration of hospitalization as one of the clinical outcomes.

Results. The degree of physical activity showed a negative correlation with the duration of hospitalization in group A ($r = -.71$; $P = .0071$), regardless of complications such as acute graft-versus-host disease, infections, and cytomegalovirus reactivation. However, there was no significant association in group B ($r = .09$; $P = .77$).

Conclusion. The improved physical activity through early rehabilitation may be an independent, favorable prognostic factor for allo-HSCT patients with myeloablative conditioning regimens.

ALLOGENEIC hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) has been established as one of the standard treatments for patients with a variety of hematologic malignancies. Although the treatment provides good clinical results and a longer life expectancy, the patients' physical activities are markedly reduced because of the conditioning therapy, such as high-dose chemotherapy and total body irradiation (TBI), immunosuppressive therapy for graft-versus-host disease (GVHD), transplant-related toxicities including infections and GVHD, and especially prolonged bed rest in a bio-clean room. Therefore, the risk of falling into deconditioning is high. Deconditioning often leads to muscular weakness, flexibility deterioration, and cardiorespiratory dysfunction.¹⁻⁴ Moreover, prolonged physical rest, as well as physical isolation, causes psychological symptoms, such as depression and intellectual dysfunction.⁵ Such unfavorable events impose limitations in occupational and leisure activities, make resumption of daily activities after discharge difficult, and disturb the quality of life (QOL).^{6,7} The previous literature reported that 40% of allo-HSCT patients needed up to a year for full recovery of physical functioning; loss of stamina

prevented 30% of patients from returning to work during the first 2 years after allo-HSCT.⁸

Various rehabilitation programs have been performed for allo-HSCT patients to prevent physical and psycholog-

From the Department of Rehabilitation Science (J.I., R.O., T.S), Kobe University Graduate School of Health Sciences, Kobe, Hyogo, Japan; the Division of Rehabilitation Medicine (J.I., M.M., M.K), Kobe University Hospital, Kobe, Hyogo, Japan; the Hematology/Oncology, Department of Medicine (A.O., T.M.), Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan; the Division of Nursing (H.T.), Kobe University Hospital, Kobe, Hyogo, Japan; the Department of Orthopaedic Surgery (M.M., M.K.), Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan; and the Department of Rehabilitation Medicine (R.S.), Osaka Medical College, Osaka, Japan.

Supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Welfare, and Labor in Japan.

Address reprint requests to Junichiro Inoue, Kobe University Hospital Division of Rehabilitation Medicine 7-5-2 Kusunoki-cho Chou-ku, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan. E-mail: jinoue@panda.kobe-u.ac.jp

ical deconditioning with varying efficacy.^{1,9-15} However, the parameters for assessment were simply based on physical and/or psychological improvements, such as muscular strength, flexibility, and endurance, which would not necessarily reflect clinical benefits for allo-HSCT treatments.^{1,2,9,13-15}

Recently, several reports have suggested that earlier rehabilitation not only improves physical functioning, but also shortens the duration of hospitalization among stroke and surgical patients.¹⁶⁻²⁰ So, we first measured the mean daily steps of allo-HSCT patients at the class 10,000 bio-clean room (class 10,000) as an adequate parameter of physical activity improved by early rehabilitation. We then examined the relationship between physical activity and the duration of hospitalization as one of the clinical outcomes in allo-HSCT patients.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We enrolled 26 patients who underwent allo-HSCT between March 2005 and January 2008. Written informed consent for early rehabilitation was obtained from all patients. Thirteen patients received allo-HSCT with myeloablative conditioning regimens (group A), and another 13 patients, nonmyeloablative conditioning regimens (group B). All patients took part in the rehabilitation program described below at class 10,000. The patient and treatment characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Patient Characteristics

Variable	Group A	Group B
Number of patients	13	13
Median age, y (range)	43.0 (20-55)	54.0 (27-62)
Gender		
Male	7	5
Female	6	8
Diagnosis at allo-HSCT		
ALL	5	4
AML	2	2
CML	1	1
MDS	3	3
NHL	1	3
AA	1	0
Donor type		
BM	6	4
PBSC	3	5
UCB	4	4
Conditioning regimen		
Myeloablative		
with TBI	12	—
without TBI	1	—
Nonmyeloablative		
with TBI	—	6
without TBI	—	7

Abbreviations: allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; NHL, non-Hodgkin lymphoma; AA, aplastic anemia; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cell; UCB, umbilical cord blood; TBI, total body irradiation.

Rehabilitation Program and Physical Activity

All patients participated in the rehabilitation program when the neutrophil engraftment was confirmed at class 10,000 after allo-HSCT. The rehabilitation program consisted of (1) stretching exercises for shoulder, elbow, hip, knee, and ankle joints; (2) muscle strength exercises for upper/lower limbs and abdominal muscles; (3) biking on ergometer for 10-20 minutes with a heart rate of 60% intensity of the maximal heart rate calculated by Karvonen method ($[(220 - \text{age} - \text{HRrest}) \times 60\% + \text{HRrest}]$); and (4) walking in a corridor of class 10,000. The duration, intensity, and frequency of each exercise were decided based on the monitored physical activity levels and patients' conditions. The program was carried out for 20-40 minutes daily on weekdays.

The pedometers Kenz Lifecorder EX (Lifecorder; Suzuken, Nagoya, Japan) were used to evaluate daily steps in allo-HSCT patients. Lifecorder has a digital pedometer with a uniaxial acceleration sensor to measure steps accurately in the daily life. It has been widely used to assess the level of physical activity.²¹ Patients were asked to wear Lifecorder on their waists from the time of admission to discharge. According to the monitored steps with Lifecorder, the target daily steps were also reset weekly for each patient, who was instructed to satisfy the target daily steps and secure physical activity. Then, the mean daily steps at class 10,000 were calculated as the parameter of physical activity improved by early rehabilitation in each patient.

The duration of hospitalization (days of hospital stay) after allo-HSCT was extracted from the medical records.

Evaluation of Toxicities and Engraftment

Acute GVHD was graded according to the consensus grading scale.²² We defined acute GVHD of grades II-IV as "severe" and grade I as "not severe." All patients were also monitored for cytomegalovirus (CMV) reactivation on a weekly basis using a measurement of CMV pp65 antigen. The presence of infections was defined as antibiotic-reactive inflammatory reaction, such as the increase in the level of C-reactive protein and/or fever. Neutrophil engraftment was defined as occurring on the first of 2 consecutive days after allo-HSCT with neutrophil counts of $>0.5 \times 10^9/\text{L}$.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to describe demographic and medical data. The Pearson product-moment correlation coefficient was used to evaluate the relationship between physical activity and hospitalization duration. The Mann-Whitney *U* test was used for assessment of the influence of acute GVHD, infections, and CMV reactivation on the physical activity levels and/or the duration of hospitalization. All analyses were performed using the JMP version 5.1.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). All *P* values were 2 sided; those $<.05$ were considered significant.

RESULTS

Demographic and transplant characteristics of the study population are summarized in Table 1. All patients continued the rehabilitation program until the last day of hospitalization. The median times of neutrophil engraftment in groups A and B were 17.0 days (range = 11-31 days) and 14.0 days (range = 8-37 days), respectively ($P = 0.46$).

The medians of mean daily steps at class 10,000 were 1,710.4 steps/day (range = 301.8-3,444.7 steps/day) in