

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350615

研究課題名(和文) fMRIとトラクトグラフィーを用いた脳卒中後の片麻痺の回復の予後予測法の開発

研究課題名(英文) Prediction of prognosis of post-stroke hemiparesis using fMRI and tractography of the pyramidal tract

研究代表者

加藤 宏之 (Kato, Hiroyuki)

国際医療福祉大学・大学病院・教授

研究者番号：60224531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞のため軽度の不全片麻痺のある患者16名に、手運動をタスクとしたfMRIと錐体路トラクトグラフィーの同時計測を行った。錐体路が正常と判定された12例で、急性期には、fMRI正常6例、fMRI活動低下5例、慢性期には、fMRI正常2例、fMRI低下1例が見られた。錐体路異常と判定された患者7例では、急性期には、fMRI正常2例、fMRI低下1例、fMRIの再構築1例がみられ、慢性期には、fMRI正常1例、再構築2例が見られた。錐体路の構造異常がみられた患者でのみ、fMRIの再構築が7例中3例に見られており、脳梗塞後の脳運動ネットワークの再構築は錐体路の損傷が機序となることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the relation between post-stroke motor reorganization of the brain and the structure of the pyramidal tract. We performed both fMRI using a hand movement task and tractography of the pyramidal tract in 16 patients with mildly hemiparetic stroke. fMRI brain activities were normal or reduced when the pyramidal tract was preserved, but were reorganized in nearly a half of the studies when the pyramidal tract was damaged. The pyramidal tract was normal in 12 studies: fMRI activation was normal in 6 and reduced in 3 after 3-13 days of stroke onset, and was normal in 2 and reduced in 1 after 1-12 months. The pyramidal tract was damaged in 7 studies: fMRI activation was normal in 2, reduced in 1 and reorganized in 1 after 4-14 days of stroke onset, and was normal in 1 and reorganized in 2 after 1-5 months. The findings suggest that damage to the pyramidal tract leads to post-stroke reorganization of brain motor network.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳卒中 リハビリテーション 片麻痺 ファンクショナルMRI トラクトグラフィー

1. 研究開始当初の背景

(1)脳血管障害(脳卒中)は本邦の3大死因のひとつであり、診断や治療のさらなる進歩が望まれている。脳卒中は片麻痺、失語症、認知症などの重大な神経機能障害の最大の原因疾患である。特に、片麻痺は脳卒中後に最も高頻度に見られる機能障害であり、肢体不自由や寝たきりの最大の原因となっている。通常、脳卒中急性期から回復期にかけて、何らかの片麻痺の回復が見られるが、個人差が大きく、全く回復が見られないことも少なくない。反対に、病巣の大きさや部位から考えると驚くほど回復が良好であることも稀ではない。現在、脳卒中後の片麻痺の回復の機序は十分に解明されているとはいえないが、この機序が明らかになり、機能予後が予測可能となれば、脳卒中後の機能障害の回復を促進する方法の開発につながるので、機能回復神経学における重要な研究テーマのひとつである。

(2)近年、positron emission tomography (PET)、functional MRI (fMRI)、光トポグラフィーなどの脳機能画像診断学の進歩により、脳卒中患者の脳機能の変化を非侵襲的に画像化することができるようになった。これにより、片麻痺の回復がどのような脳活動の変化によってもたらされたのかを検討することができるようになった。われわれは、fMRI や光トポグラフィーを用いて、脳卒中患者の片麻痺が回復する過程を急性期から慢性期まで追跡してきた。その結果、回復期の脳では運動ネットワークが動的に再構築されることを見いだした。しかも、運動ネットワークが再構築される時期は、脳卒中発症後の1~2ヶ月以内であり、この時期が機能回復のための臨界期である可能性が高い。このように、脳機能イメージング法を用いて脳活動を計測することにより、脳卒中患者の機能回復の動態を評価できるばかりではなく、脳卒中後の運動機能回復の機序を解明したり、予後予測に用いることができると考えられる。さらに、拡散強調MRIによる拡散テンソル・トラクトグラフィーを用いることにより、錐体路(皮質脊髄路)を画像化できるようになった。運動ネットワークの主たる構成員である錐体路の損傷を評価することは運動機能評価に極めて重要である。fMRI とトラクトグラフィーの同時計測を行なうことは、機能と形態の両面の評価を行なうことになり、脳卒中後の運動ネットワークの再構築と錐体路の損傷の程度との関係を十分に評価することができる。

(3)以上の研究成果を踏まえ、今回われわれは、脳卒中急性期に行われるリハビリテ

ーションが、運動ネットワークの再構築の促進と錐体路の損傷・修復に及ぼす効果を早期に評価し、片麻痺の予後予測の方法を開発するために、本研究を計画した。

2. 研究の目的

(1)本研究においては、脳卒中後の片麻痺が回復する過程における脳活動の変化を非侵襲的脳機能画像診断法である fMRI を用いて検討し、さらに、拡散テンソル・イメージングを用いたトラクトグラフィーにより錐体路(皮質脊髄路)を描出する検査を同時に行って、脳卒中後の大脳運動ネットワークを機能のおよび形態的に評価し追跡する。

(2)脳卒中急性期のリハビリテーションで用いられる標準的な手技であり、運動ネットワークを賦活すると考えられるタスク、すなわち、手の自動運動、他動運動、感覚刺激、運動イメージングを用いた fMRI を施行し、運動ネットワークがどのように活性化され、それが片麻痺の回復に伴ってどのように変化するかを追跡し、明らかにする。同時に行われるトラクトグラフィーにより錐体路の損傷、修復との関連性を評価する。

(3)以上により、脳卒中急性期から回復期の患者の脳に起こる運動ネットワークの再生、再構築、および、錐体路の損傷・修復のメカニズムとそれを促進する方法をより詳細に解明することを目的とする。その結果より、脳卒中後の片麻痺の回復の予後を予測し、より効果的に回復を促進させるリハビリテーションの方法の開発に結び付ける。

3. 研究の方法

(1) 脳卒中患者の運動ネットワークの機能と形態の評価

脳卒中後の片麻痺の回復に伴う脳活動の変化を手運動(hand movement)、あるいは、手の感覚刺激(palm brushing)、手の他動運動(proprioceptive input)、手運動のイメージ(motor imagery)を課題とした fMRI を用いて解析し、経時的に追跡した。

脳卒中急性期に片麻痺が軽度、ないし、中等度で、片麻痺の回復が見込める患者を選択して登録し、急性期(リハビリテーション開始前)、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月後(リハビリテーション終了後)、および、1年後に経時的に、fMRI を用いて、麻痺手、および、健常手のタスク施行時に活性化される脳領域を同定した。

同時に拡散テンソル・イメージング法による錐体路のトラクトグラフィーを行ない、錐体路の損傷と修復の程度を評価した。

脳卒中患者は、脳梗塞（皮質障害と皮質下障害）と脳出血の3群に分類した。さらに、純粹運動麻痺群と感覚運動障害群に細分した。各群10例以上の患者を確保した。各群において神経回路の機能と回復過程に違いがあるかどうかを検討した。

以上の結果を解析して、それぞれのタスクが運動ネットワークをどのように賦活するか、片麻痺の回復とどのように関連するか、どのような神経回路の再構築が選択されるのか、予後予測にかかわる法則性と原理を解明した。

(2) 正常対照者の脳機能評価

年齢をマッチさせた正常対象者の手運動、手の感覚刺激、手の他動運動、手運動のイメージ時に活性化される脳領域を上記と同様にfMRIを用いて評価した。また、同時に正常者の錐体路のトラクトグラフィーを行い、評価した。

(3) fMRI とトラクトグラフィによる脳機能診断

fMRI はすでにわれわれのグループで確立された方法を踏襲して行った (Kato et al.; Stroke 2002; 33: 2032-2036)。

患者は 1.5 T の MRI 機器内で、それぞれの手課題を 30 秒 - 安静を 30 秒を 1 サイクルとして 5 回繰り返した。Gradient-echo, single shot EPI 法による MRI 画像は 3 秒毎に各スライス 100 枚撮像した。全脳をスキャンした。

画像統計処理ソフトである SPM2 (statistic parametric mapping 2) を用いて統計処理を行った。活性化脳領域を同定し、T1 解剖画像に重畳して表示した。

拡散テンソル・トラクトグラフィは東京大学放射線学教室で開発された方法に基づいて行った (Masutani et al.; Eur J Radiol 2003; 46: 53-66)。すなわち、fMRI と同時に、拡散強調 MRI を 6 軸方向以上で撮像し、上記、Masutani らが開発したソフトウェアによる拡散テンソル・イメージングを行い、錐体路のシーズとターゲットを大脳脚と一次運動野に設定することにより、錐体路を画像化した。

4 . 研究成果

(1) fMRI とトラクトグラフィによる研究

患者群

今回、われわれは、脳梗塞のため、軽度の不全片麻痺を呈した患者 16 名 (男 13 名 女 3 名; 47-80 歳; 右片麻痺 8 名, 左片麻痺 8 名) に、1.5 T MRI を用いて、手の開閉運動課題をタスクとした functional MRI (fMRI) と拡散テンソルイメージングによる錐体路トラクトグラフィの同時計測を、計 19 回行った。

結果

錐体路トラクトグラフィが正常と判定された患者は計 12 例で、発症 3-13 日の急性期には、患手の運動時の fMRI 正常例が 6 例、fMRI 活動低下例が 5 例、1-12 か月の慢性期には、患手運動時の fMRI 正常例が 2 例、fMRI 低下例が 1 例見られた。錐体路トラクトグラフィが異常 (描出の低下) と判定された患者 7 例では、発症 4-14 日後の急性期には、患手運動時の fMRI 正常例が 2 例、fMRI 活動の低下例が 1 例、fMRI 活動の再構築 (両側大脳の活動) が 1 例みられ、1-5 か月後の慢性期には、患手運動時の fMRI 活動正常例が 1 例、再構築 (両側大脳の活動) が 2 例見られた。

結論

以上のように、錐体路の構造的異常がみられた患者でのみ、fMRI による脳活動の再構築例が 7 例中 3 例に見られており、この結果は、脳梗塞後の脳の運動ネットワークの再構築は錐体路の損傷が機序となることを示唆している。

(2) 近赤外線スペクトロスコピーによる研究

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は、非侵襲的に脳活動をモニターすることができるため、脳梗塞患者の脳機能の評価に用いられるようになった。これまでわれわれは、軽度の片麻痺、あるいは、回復した片麻痺患者において、NIRS を用いて脳機能を測定してきた。今回われわれは慢性期の、軽度、および、中等度の片麻痺を有する脳卒中患者 10 例において、手運動時の脳活動を計測した。正常例、軽度片麻痺手、および、片麻痺患者の非麻痺手の運動時には、対側の感覚運動野が活動した。これに対して、中等度の片麻痺患者の麻痺手運動時には、両側性感覚運動野の活動や、同側性感覚運動野の活動などの異常活動パターンが観察された。以上のように、NIRS を用いて、脳梗塞患者において、様々な脳活動パターンが検出でき、脳機能の再構築を評価できることが示された。

(3) 脳梗塞後の固有感覚障害による運動障害例の報告

左中心後回に限局した脳梗塞による右手

の固有感覚消失により、同手の高度の運動制御障害を起こした貴重な症例を経験したので、fMRI とトラクトグラフィーを含めて、その機構を検討した。症例は 70 歳女性で、作事中に突然、右手が勝手に動くことを自覚し、脳梗塞の診断で救急病院に入院した。5 日後に、精査とリハビリテーションのために当院に紹介された。患者は、右手の運動麻痺がないにもかかわらず、巧緻運動が高度に障害されており、特に、閉眼では全く不可能であった。同手の固有感覚は消失していた。脳 MRI では左中心後回に限局した脳梗塞が認められた。運動領域の病巣は見られなかった。手の運動をタスクとする fMRI を施行した。健手の運動では、対側感覚運動野、補足運動野、同側小脳などが正常に賦活された。患手の運動では、対側一次運動野が軽度賦活される以外には活動が見られず、感覚運動ネットワークの活動は高度に低下していた。トラクトグラフィーによる錐体路の描出は正常であった。固有感覚障害は改善しなかったが、リハビリテーションにより、視覚系の補助を用いることにより、1 年後までに、右手の機能は日常生活が自立するまでに回復した。本症例は、固有感覚が障害されると運動制御が高度に障害されることを示しており、運動制御には感覚系のフィードバックが重要であることを示す貴重な症例である。また、感覚系以外の入力を上手に用いることにより(本例の場合は視覚系)運動制御の改善を得られることを示す貴重な症例である。

(4) 安静時 fMRI による検討

脳梗塞後の片麻痺を有する患者 2 名と対照者 1 名の安静時 fMRI を行った。方法は、3T-MRI を用い、安静時 fMRI を撮像後、一次感覚運動野 (SM1) に関心領域 (ROI) をおいて、同部位と connectivity を有する脳領域を解析し画像化した。1. 対照例 (44 歳女性) においては、左右とも、一次運動野、運動前野、補足運動野、小脳などすべての運動ネットワークと connect していた。2. 脳出血 (左視床) 亜急性期 (1 か月) の 76 歳女性では、非病側では、対側 (病側) の SM1 以外の運動ネットワークと connect していたが、病側では、同側 SM1 のみ connect していた。3. 脳梗塞 (右放射冠) 慢性期 (7 ヶ月) の 35 歳男性においては、左右ともすべての運動ネットワーク領域と正常に connect していた。少数例の検討なので結論を出すことは控えられるが、脳卒中急性期には、病側の一次運動野が他の運動ネットワークから孤立する可能性が示唆された。慢性期にはこの SM1 の孤立が解消される可能性があり、運動ネットワークの連携の遮断からの回復が脳卒中後の運動麻痺の回復の機序のひとつ

つである可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Takeda K, Gomi Y, Kato H: Near-infrared spectroscopy and motor lateralization after stroke: a case series study. *Int J Phys Med Rehabil* 2: 3, 2014.

加藤宏之, 内田信也: fMRI. 日本臨床: 最新臨床脳卒中学 (上) - 最新の診断と治療 72(Suppl 5): 512-515, 2014.

Kato H, Izumiyama M: Impaired motor control due to proprioceptive sensory loss in a patient with cerebral infarction localized to the postcentral gyrus. *J Rehabil Med* 47: 187-190, 2015.

Tetsuka S, Tagawa A, Ogawa T, Otsuka M, Hashimoto R, Kato H. Utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting a prognosis in hypoglycemic encephalopathy: two case reports. *Int J Med Pharcaceut Case Reports* 5: 1-5, 2015.

Tetsuka S, Yasukawa N, Tagawa A, Ogawa T, Otsuka M, Hashimoto R, Kato H: Isolated aphasic status epilepticus as a manifestation induced by hyperglycemia without ketosis. *J Neurol Res* 6: 85-88, 2016.

[学会発表](計 4 件)

加藤宏之: 脳卒中後の脳運動ネットワークの再構築と脳機能画像診断. 第 5 回人間再生研究会. 2013 年 12 月 15 日, 下野市.

Hashimoto R, Komori N, Kato H, Ogawa T, Tagawa A, Otsuka M, Tetsuka S, Nakano I: Card Placing Test: A new test for evaluating a subject's heading orientation. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 05 月 20 日, 新潟市.

加藤宏之, 橋本律夫, 小川朋子, 田川朝子, 大塚美恵子, 手塚修一: 定期レスパイト入院を利用した神経難病の長期療養システムの構築. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日, 新潟市.

加藤宏之，橋本律夫，小川朋子，田川朝子，大塚美恵子，手塚修一：進行期の神経難病患者の身体合併症入院とその原因．第 57 回日本神経学会学術大会，2016 年 05 月 20 日，神戸市．

〔図書〕(計 1 件)

加藤宏之：脳卒中に対する標準的理学療法介入，第 2 版．文光堂．pp. 10-21, 42-47, 2017.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6．研究組織

(1)研究代表者

加藤 宏之 (KATO HIROYUKI)
国際医療福祉大学・大学病院・教授
研究者番号：：60224531

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

橋本 律夫 (HASHIMOTO RITSUO)
国際医療福祉大学・大学病院・教授
研究者番号：：50254917