

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月4日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500473

研究課題名（和文） 脳卒中急性期リハビリによる大脳運動ネットワーク再構築の促進：fMRIによる研究

研究課題名（英文） An fMRI study on the facilitation of cerebral motor network reorganization by early stroke rehabilitation

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

研究成果の概要（和文）：手の感覚刺激および他動運動をタスクとする fMRI を純粋運動型片麻痺（脳梗塞）の患者で施行した。いずれの刺激も、正常手の刺激では、対側の一次感覚運動野、補足運動野、同側の小脳などの運動ネットワークが賦活された。また、患手の感覚刺激でも、範囲は限られていたが、運動ネットワークの活動が誘発された。以上より、患手の感覚刺激は大脳の運動ネットワークを賦活し、麻痺手の機能回復のための可塑性の発現のために重要な外的刺激になると推察された。

研究成果の概要（英文）：We performed fMRI in patients with pure motor stroke using two somatosensory stimuli (palm brushing and proprioceptive input). Both the stimuli to non-paretic hand activated contralateral primary sensorimotor cortex, supplementary motor areas and ipsilateral cerebellum. Stimuli to the paretic hand also activated brain motor network, although to a lesser extent. The findings suggest that physiotherapy that employs somatosensory input via the paretic hand may be used as a first step to activate rehabilitation-dependent changes in the motor network in the brain toward restoration of motor function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：脳神経疾患、リハビリテーション、脳卒中、脳機能画像診断

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血管障害（脳卒中）は本邦の3大死亡

原因のひとつであり、これまで以上に診断や治療の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は解明されていないが、この機序が明らかになれば、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。今回われわれは、脳卒中急性期に早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を促進するために重要であることを明らかにするために、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・イメージング技術を使ったトラクトグラフィにより錐体路（皮質脊髄路）を描出する方法を同時に用いて、脳卒中後の大脳運動ネットワークの再構築を機能的および形態的に追跡する。

(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として、運動療法が集中的に行なわれる以前の急性期（機能回復の臨界期にあたる）にも、運動ネットワークを賦活する方法が採用されるべきである。例えば、感覚刺激、他動運動、運動イメージングなどのリハビリ手技が大脳の運動ネットワークを賦活すると予想される。これらの手技を fMRI のタスクとして用いた時に、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。

(3) 以上の検討により、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構築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。そして、脳卒中後の片麻痺の回復をより効果

的に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研究を発展させる。

3. 研究の方法

(1) 脳卒中患者の運動ネットワークの賦活と脳機能再構築の評価

① 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、経時的に追跡する。

② 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、健常手のタスク実行時に活性化される脳領域を同定する。

③ 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を行ない、錐体路の損傷の程度を評価する。

④ 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群に分類する。さらに、純粋運動麻痺群と感覚運動障害群に細分する。各群10例以上の患者を確保する。各群において神経回路の再構築に違いがあるかどうかを検討する。

⑤ 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、その法則性と原理を解明する。

(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 を用いて評価する。また、同時に正常者の錐体路のトラクトグラフィを行い、評価する。

(3) fMRI による脳機能診断

① 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なう (Kato et al.; Stroke 2002; 33: 2032-2036)。

② 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回繰り返す。Gradient-echo, single shot EPI法によるMRI画像は3秒毎に各スライス100枚撮像する。全脳をスキャンする

③ 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なう。活性化脳領域を同定し、T1解剖画像に重畳して表示する

④ 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なう (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、錐体路を画像化する。

4. 研究成果

(1) 患者群

脳梗塞患者で純粋運動型片麻痺を呈した6名の患者(男性4、女性2、63-85歳)でfMRIを行った。3名で手の触覚刺激 palm brushing を、他の3名で手の他動運動 proprioceptive input をタスクとした。fMRIは脳梗塞発症後5日~2か月の間に施行した。

神経症状のない対照群3例で、手運動時のfMRIを行い、比較の対象とした。

(2) 非麻痺手のfMRI

触覚刺激、他動運動による固有感覚刺激とも、すべての患者で、対側の一次感覚運動野(S1M1)が活動し、一部の患者ではさらに、補足運動野(SMA)と同側の小脳が活動した。この活動パターンは、実際に手運動時に賦活される脳活動領域と近似していたが、範囲は狭めであった。

(3) 麻痺手のfMRI

触覚刺激、他動運動による固有感覚刺激とも、すべての患者で、対側の一次感覚運動野(S1M1)が活動し、一部の患者でさらに、補足運動野(SMA)が活動したが、非麻痺手の刺激に比べて、程度は少なかった。小脳の活動は誘発されなかった。

(4) 結論

以上の結果は、非麻痺側の体性感覚の刺激は、大脳の感覚運動ネットワークを、実際の手の運動によって賦活される領域に相当する範囲において、賦活することを示している。

また、まだ運動機能の回復が見られる以前の脳梗塞の急性期~亜急性期において、麻痺手の体性感覚の刺激は脳の感覚運動ネットワークを部分的に賦活することを示している。

これらの結果は、体性感覚を刺激する理学療法は、運動機能の回復のためのリハビリテーションにより脳の運動ネットワークを賦活化する最初のステップとして有用である可能性を示している。

以上の結果は、脳卒中後のリハビリテーション戦略を考察する際の新たな洞察の基礎データとなる可能性があるため重要である。

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)

① 武田湖太郎、佐藤貴紀、南部功夫、山田亨、梅山伸二、大高洋平、井上芳浩、大須理英子、山田安弘、加藤宏之：脳卒中片麻痺のリハビリテーションと Near-infrared spectroscopy. 認知神経科学 14(3): 157-161, 2013.

② 下田信明、武田湖太郎、加藤宏之：高次脳機能障害のリハビリテーションと Near-infrared Spectroscopy. 認知神経科学 14:163-167, 2013

③ 加藤宏之：ラクナ梗塞と血管周囲腔、認知症学(上)-その解明と治療の最新知見-、日本臨床 69 (増刊号8) :195-199, 2011.

④ 下田信明、武田湖太郎、加藤宏之：手の心的回転課題遂行時の脳活動-近赤外分光法による検討-、脈管学 51(2) : 235-239, 2011.

⑤ 加藤宏之：脳機能再構築に関する脳機能画像診断. 臨床脳波 52(5) : 275-281, 2010.

[学会発表] (計5件)

① 加藤宏之：特別講演「脳卒中後の随意運動の機能回復-脳機能の再構築-」, 第3回人間再生研究会, 2011年12月17日, 東京.

② 加藤宏之：「脳梗塞の再発予防~抗血栓療法のパラダイムシフト~」, 第35回日本神経心理学会総会, 2011年9月15日, 宇都宮.

③ 下田信明、武田湖太郎、小賀野操、加藤宏之：脳卒中片麻痺患者における手の心的回転課題遂行時の脳活動-近赤外分光

法(NIRS)により検討。第2回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 2011年2月12日, 名古屋.

- ④ 今井樹、須藤裕美、加藤宏之：脳出血による感覚障害が対側での脳梗塞により増悪し、運動機能は向上した一症例。第2回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 2011年2月12日, 名古屋.
- ⑤ 加藤宏之：シンポジウム・リハビリテーションにおける脳機能マッピングの応用、「脳卒中後の運動機能の回復過程と脳機能マッピング」、第12回日本ヒト脳機能マッピング学会、2010年6月19日、東京.

〔図書〕(計4件)

- ① Kato H, Izumiyama M (2013). Activation of Brain Sensorimotor Network by Somatosensory Input in Patients with Hemiparetic Stroke: A Functional MRI Study, Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging, Kostas N. Fountas (Ed.), ISBN: 978-953-51-0923-5, InTech, DOI: 10.5772/51693. Available from: <http://www.intechopen.com/books/novel-frontiers-of-advanced-neuroimaging/activation-of-brain-sensorimotor-network-by-somatosensory-input-in-patients-with-hemiparetic-stroke>
- ② Shimoda N, Takeda K, Kato H: Handedness and mental rotation. Dunham J, Davenport T, ed, Handedness: Theories, Genetics and Psychology. NOVA Science Publishers, 2012, pp91-107.
- ③ 加藤宏之:「脳卒中」. 小川聡、武藤正樹、監修、今日の common disease 診療ガイドライン. エスタブリッシュ医薬品による標準治療、医学書院、東京、2012年6月15日, pp235-241.
- ④ Kato H, Izumiyama M: Restorative and compensatory changes in the brain during early motor recovery from hemiparetic stroke: a functional MRI study. Del-Ben CM, ed, Neuroimaging, SCIYO, Croatia, pp125-135, 2010. Hiroyuki Kato and Masahiro Izumiyama (2010). Restorative and Compensatory Changes in the Brain During Early Motor Recovery from Hemiparetic Stroke: a Functional MRI Study, Neuroimaging, Cristina Marta Del-Ben (Ed.), ISBN: 978-953-307-127-5, Sciyo, Available

from:
<http://sciyo.com/articles/show/title/restorative-and-compensatory-changes-in-the-brain-during-early-motor-recovery-from-hemiparetic-stroke>

〔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

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