

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300203

研究課題名(和文)脳卒中片麻痺上肢集中訓練CI療法の神経基盤研究(拡散テンソル画像による)

研究課題名(英文)Studies to assess the neural basis of constraint-induced movement therapy (CIMT) which is intensive therapy for hemiparetic upper extremities in stroke patients: diffusion tensor imaging studies

研究代表者

道免 和久(Domen, Kazuhisa)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50207685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円、(間接経費) 4,050,000円

研究成果の概要(和文)：CI療法の潜在的な上肢機能を発揮させ麻痺側上肢機能を改善させる。その訓練効果の予測ができないか検討した。本研究では拡散テンソル画像を使用して、慢性期脳梗塞患者の皮質脊髄路のwhite matter integrityを拡散パラメータであるFractional Anisotropy (FA)値として定量化した。相関解析の結果、CI療法後のFugl-Meyer (F-M)上肢機能項目スコアのみがPLIC-rFA(内包後脚の病側/健側FA比)と相関を示した($r = 0.8098$, $p = 0.0004$)。この直線モデルからCI療法の効果予測と慢性期脳卒中患者の潜在的上肢機能予測の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：To test whether diffusion tensor imaging could evaluate potential motor capability of patients with chronic cerebral infarction. We used constraint-induced movement therapy (CIMT) as a rehabilitation, which reveals potential motor capability. We also investigated the relationship between the outcome of CIMT and the ratio between fractional anisotropy values (rFA) in affected and unaffected sites of the corticospinal tract before CIMT. Imaging was performed in cerebral infarction patients and the rFA of the posterior limb of internal capsule (PLIC) was measured before CIMT. Patients were evaluated before and after CIMT using the Fugl-Meyer (F-M) assessment, Wolf Motor Function Test, and Motor Activity Log. All patients showed an improvement in mobility following the 10-day CIMT session. Strong positive correlation was found only between F-M after CIMT and PLIC-rFA ($r = 0.8098$, $p = 0.0004$). These data support PLIC-rFA as a new marker of the CIMT-induced improvement in motor function.

研究分野：総合領域

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：CI療法 脳卒中 拡散テンソル画像 予後予測 運動学習 ニューロリハビリテーション 片麻痺 上肢機能

1. 研究開始当初の背景

(1)Constraint induced movement therapy (CI療法)の改善メカニズムとしては学習性不使用 learned non-use の克服や使用依存性の脳の可塑性 use-dependent plasticity 等が提唱されている。また脳画像検査、神経生理学的検査などの解析方法の進歩により CI療法の神経基盤についていろいろな報告がなされているが未だ確立したものはない。

(2)さらに最近では MRI 画像技術の向上により脳の微細な形態学的変化をとらえる拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI)がある。これは脳白質神経線維の髄鞘化や線維密度を反映した画像といわれ、拡散パラメーター FA(fractional anisotropy)値として定量化できる。脳卒中の運動機能予後や従来のリハビリ介入の有効性と FA(fractional anisotropy)値との関連も報告されている。

2. 研究の目的

DTIで皮質脊髄路(Corticospinal tract: CST)の拡散パラメーターと脳卒中の上肢機能やその予後との関連が指摘されている。そこでCSTのrFA (患側/健側FA比)からCI療法の効果予測ができないかを調べる。これにより CI療法の神経基盤について解明していく。

3. 研究の方法

(1)対象は、発症後 180 日以降の初発脳梗塞による慢性期片麻痺患者で、当院に CI療法目的で受診した患者 14 名である。CI療法前に DTI にて内包後脚(Posterior limb of internal capsule)の rFA (PLIC-rFA)を測定した(Figure 1)。FA 値の解析には画像解析ソフトである FMRIB Software Library (FSL)を使用した。解剖学的標準化を行い ICBM-DTI-81 の白質アトラスを導入し semi-automatic method にて FA 値を解析し

た(Figure 2)。訓練は 1 日 5 時間を連続して平日 10 日間行った。CI療法前後に麻痺側上肢機能評価として知られている Fugl-Meyer (F-M)assessment、Wolf Motor Function Test (WMFT)、Action Research Arm Test (ARAT)、Motor Activity Log (MAL-AOU)を測定した。rFA (PLIC-rFA)と CI療法前後の上肢機能評価との関連を検討した。

Figure 1

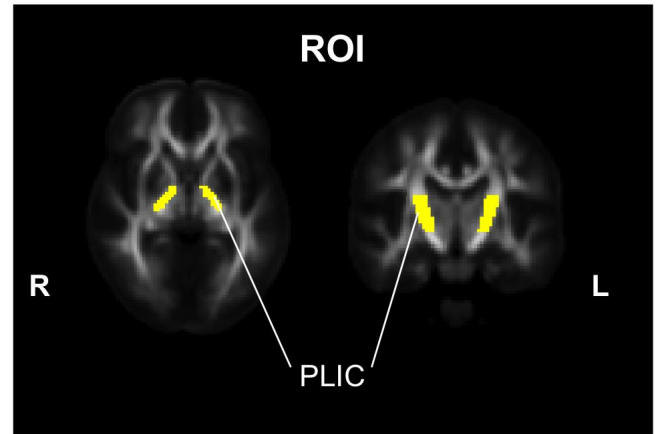
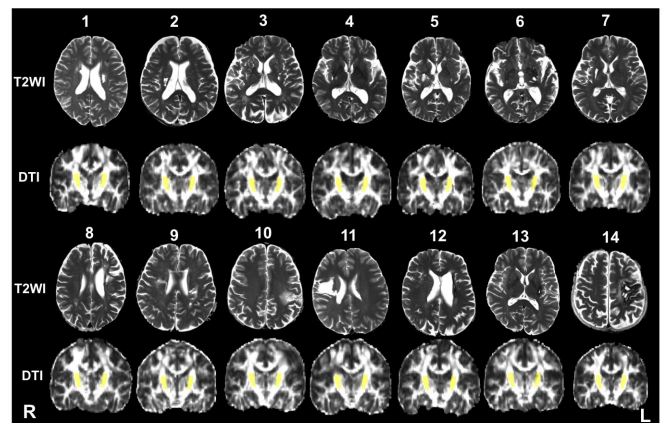


Figure 2



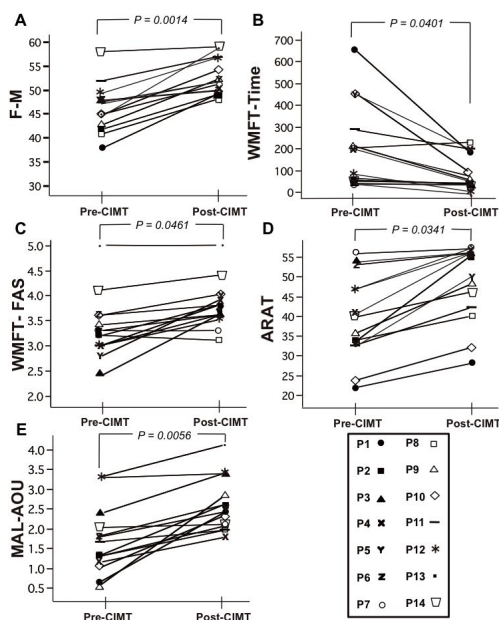
(2) 統計学的解析には JMP を使用して CI療法の効果についてはそれぞれの上肢機能を Paired t-test で、rFA (PLIC-rFA)と CI療法前後の上肢機能評価との相関は Spearman 順位相関分析で解析した。

4. 研究成果

(1)CI療法前後において F-M 上肢項目スコアは 46 ± 1.3 点 (平均 \pm 標準誤差) から 52 ± 1.0 点へ、WMFT-Performance time は 210 ± 50 秒から 91 ± 21 秒へ、WMFT-Functional ability scale は 3.3 ± 0.1 点から 3.7 ± 0.1

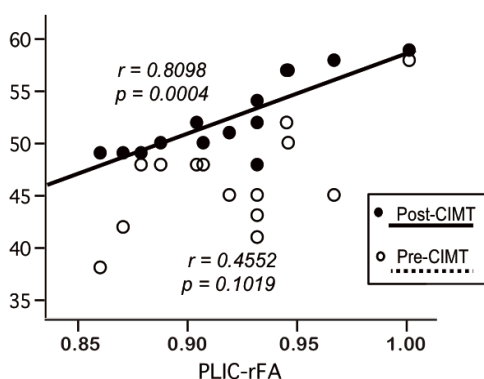
点へ、ARATは 39 ± 2.8 点から 48 ± 2.5 点へ、MAL-AOUは 1.73 ± 0.2 点から 2.59 ± 0.1 点へ、それぞれ有意な改善を示した(Figure 3)。

Figure 3



(2) 相関分析の結果、CI療法後のF-M上肢項目スコアのみPLIC-rFAと相関を示した。また回帰解析の結果、CI療法後にのみF-M上肢項目スコアとPLIC-rFAに強い直線関係を認めた(Figure 4)。

Figure 4



$$\{F-M\}_{\text{post}} = 82.4 \{PLIC-rFA\} - 23.4$$

(3) 脳卒中発症後の慢性期に片麻痺が残存することがある。その中でも上肢麻痺の回復には使用依存性の回復が期待される。しかし何らかの理由で使用する環境、機会が奪われると、それに伴い脳の廃用症候群とも考えられる learned non-use がおきる。

一旦起こってしまった learned non-use はそのままではほぼ永続的に続く。それにより純粋な脳損傷(CSTの損傷)から生じる上肢機能障害がさらに修飾され悪化しているものと考えられる。

(4) これまで世界の様々な施設からDTIの皮質脊髄路(CST)の拡散パラメーターと脳卒中の上肢機能やその予後との相関がいわれている。つまり急性期脳卒中においてCSTの拡散パラメーターが保たれている患者はその後の上肢機能予後が良いといった報告、また慢性期脳卒中においてそのCSTの拡散パラメーターと上肢機能障害の程度が相関を認めるといった報告がある。これらの報告をもとに、我々はDTIでCI療法の効果予測ができないかを検討した。その結果、CI療法後のF-M上肢項目スコアとPLIC-rFAとの関係の直線モデルからCI療法の効果予測の可能性が示唆された。

(5) この結果はこれまで世界的に提唱されてきたCI療法による上肢機能の改善のメカニズムを支持するものであった。つまり慢性期脳卒中患者に対して learned non-use を克服するリハビリ治療を行うとCST損傷程度から予測されるレベルまでに回復することが示された。また我々の研究の結果を逆に解釈するとCI療法後のF-M上肢項目スコアとPLIC-rFAの直線モデルと実際のCI療法前のF-M上肢項目スコアの解離が learned non-use を表している可能性がある。さらにこの直線モデルは慢性期脳卒中患者の潜在的上肢機能を表している可能性もある。

(6) 我々の研究には限界もある。それは対象リハビリ群がないためにこの関連がCI療法の特有の効果であるとは言えない。つまり慢性期脳卒中患者の潜在的上肢機能を回復させるCI療法と同様に intensive なリハビリを行っても同様の結果がでるかもしれない。またこの研究はCI療法前と連続平日10

日間のリハビリ直後の評価のみを検討した。CI療法に関してはリハビリ終了後の長期効果についても報告されているが、我々の研究では長期効果との関連は検討していない。もしかすると長期的には learned non-use の効果のみならず、大脳皮質を含めて脳多部位との関連で起こるといわれている使用依存性の脳可塑性 (use-dependent plasticity) などが強く関連している可能性がある。しかしながら、本研究は拡散テンソル法がCI療法の短期効果を予測でき、さらには慢性期脳卒中患者の潜在的な上肢機能を予測できる可能性を示した非常に重要なものとなった。

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 4件)

Marumoto K, Koyama T, Hosomi M, Takebayashi T, Hanada K, Ikeda S, Kodama N, Domen K. Diffusion tensor imaging predicts the outcome of constraint-induced movement therapy in chronic infarction patients with hemiplegia: A pilot study. Restor Neurol Neurosci. 査読あり, 31(4) 2013, 387-96.
DOI: 10.3233/RNN-120285.

Koyama T, Marumoto K, Miyake H, Domen K. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and motor outcome in patients with hemiparesis after corona radiata infarct. J Stroke Cerebrovasc Dis. 査読あり 22(8), 2013, 1355-60.
DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.017.

Koyama T, Marumoto K, Miyake H, Ohmura

T, Domen K. Relationship between diffusion-tensor fractional anisotropy and long-term outcome in patients with hemiparesis after intracerebral hemorrhage. NeuroRehabilitation. 査読あり, 32(1), 2013, 87-94.
DOI: 10.3233/NRE-130825.

Takebayashi T, Koyama T, Amano S, Hanada K, Tabusadani M, Hosomi M, Marumoto K, Takahashi K, Domen K. A 6-month follow-up after constraint-induced movement therapy with and without transfer package for patients with hemiparesis after stroke: a pilot quasi-randomized controlled trial. Clin Rehabil. 査読あり, 27(5), 2013, 418-26.
DOI: 10.1177/0269215512460779.

[学会発表](計 6件)

竹林 崇, 花田 恵介, 丸本 浩平, 小山 哲男, 道免 和久, Constraint-induced movement therapy に長期効果をもたらす Transfer package の神経基盤の探索
第5回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会

2014年2月15日 東京

小山 哲男, 丸本 浩平, 道免 和久
MRI 拡散テンソル法 (DTI) FA 値と脳梗塞片麻痺症状の関連

第50回日本リハビリテーション学会学術集会

2013年6月14日 東京

道免 和久, Introduction of Constraint-Induced Movement Therapy in Japan: a 10-Year Review, The 1st Korea-Japan, Neurorehabilitation Conference

2012年3月17日, 韓国

竹林 崇, 道免 和久, Long-Term Effective of Transfer Package in Modified Constraint-Induced Movement Therapy

The 1st Korea-Japan Neurorehabilitation Conference

2012年3月17日, 韓国

花田 恵介, 道免 和久, Does Constraint-Induced Movement Therapy Improve Lower-Extremity Deficits After Stroke?

The 1st Korea-Japan Neurorehabilitation Conference, 2012年3月17日, 韓国

丸本浩平, Constraint-induced movement therapy (CI療法)の拡散テンソル画像による神経基盤研究, 第48回日本リハビリテーション医学会, 2011年11月3日, 千葉

6. 研究組織

(1) 研究代表者

道免 和久 (DOMEN, Kazuhisa)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50207685

(2) 研究分担者

丸本 浩平 (MARUMOTO, Kohei)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80594738

古河 慶子 (FURUKAWA, Keiko)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10412016

細見 雅史 (HOSOMI, Masashi)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30517397

児玉 典彦 (KODAMA, Norihiko)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40278833