

# 慢性期脳卒中上肢短期集中作業療法による Functional connectivity の変化 —安静時 functional MRI を用いた pilot study—

酒井 涼<sup>1)</sup> 石倉 隆<sup>2)</sup> 小林 康孝<sup>3)</sup>

**要 旨：** resting-state functional MRI (rsfMRI) による functional connectivity (FC) の解析を用い、慢性期脳卒中片麻痺患者の上肢短期集中作業療法による脳神経活動の変化を調査した。今回は pilot study として 50 歳代男性、慢性期被殻出血の症例に対しボツリヌス毒素と短期集中作業療法を実施し、治療前後での FC を測定した。上肢機能は治療前/後で MAS3/2, WMFT19/23 点, 1562.6/1329.6 秒と改善を認めた。FC は治療前後ともに病巣半球内の運動関連領域を中心に高値を示し、治療後には病巣半球の感覚運動領域及び上外側後頭領域で FC の範囲が拡大していた。これらの結果は、ボツリヌス毒素治療による随意運動時の筋緊張のコントロールの変化、感覚フィードバックの反復による感覚領域の活性化など、代償的脳機能の変化を捉えたものではないかと考える。

【Key words】 脳血管障害, 上肢機能, fMRI, functional connectivity

## 緒 言

近年、functional magnetic resonance imaging (以下 fMRI) などの非侵襲的な機能的脳画像法により、あらゆる活動、場面における脳の活動に関する研究が可能になっている。その中でも脳に損傷を与え、運動麻痺や高次脳機能障害等の様々な症状を呈する脳血管障害に関する研究がリハビリテーション（以下リハビリ）分野においても盛んに行われている。

脳卒中後の運動機能に関わる脳活動は、発症当初は病変の対側に移行し、その後、病変と同側の活動に進展すること<sup>1)2)</sup>、健康被験者では賦活されない領域も動員されること<sup>3)</sup>、また、運動回復期には同側の生存領域が重要<sup>4)</sup>であることなどが、課題ベースの fMRI により証明されている。課題ベースとは、安静時と特定の課題、例えば上肢の麻痺に関する研究であれば手指の離握手運動や母指のタッピング運動などを交互に行い、課題に同期した脳賦活部位を特定する手法である。しかし、この手法では、麻痺の程度や共同運動の有無、痙縮の程度など身体状況の影響により課題遂行能力にバラつきが生じた

り、麻痺が重度であれば課題自体が行えない可能性もある。麻痺の程度が改善していくことで、同一課題であっても課題を遂行する速度や質に変化が生じ、整合性が得られにくくなってしまうため、縦断的研究にも不向きであるという側面がある。さらに、fMRI 装置内は狭所であり、ダイナミックな動作を行えないことや、課題による体動が撮像中のブレを生じさせ、正確なデータが採取できなくなってしまう可能性がある。

そこで、課題を行わず脳機能の評価を行える安静時 fMRI (resting-state fMRI : 以下 rsfMRI) に着目した。前述した通り、通常行われる課題ベースの fMRI では安静と課題を特定の条件下で反復する手法が主であるが、rsfMRI では課題を用いず、安静状態のみの撮像を行う。課題ベースにおける安静状態の Blood oxygenation level dependent (以下 BOLD) 信号は単なる基線であり、課題を行う前のベースラインとして考えられていた。しかし、安静状態でも BOLD 信号は絶えずゆらいでおり、そのゆらぎの低周波成分を分析すると特定の脳領域間で相関関係を示すことが証明されている<sup>5)</sup>。この相関関係を機能的結合性 (Functional connectivity : 以下 FC) と

1) 福井医療短期大学 リハビリテーション学科 作業療法学専攻

2) 大阪保健医療大学大学院 保健医療学研究科

3) 福井総合病院 リハビリテーション科

(採択日 2017年9月)

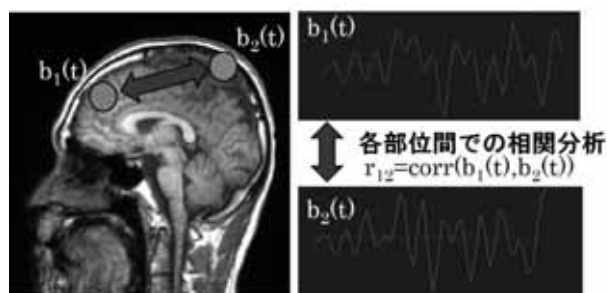


Fig.1 functional connectivity 概要図

特定の 2 点間の低周波成分を相関分析することで functional connectivity が算出される。

呼び、FC を測定することで大域的脳ネットワークの同定が可能である<sup>6)</sup>とされている (Fig.1)。Biswal らは、安静時の一側運動野の低周波成分と相関する部分をマップしたところ、指タッピングで同定された運動関連領域ネットワークとほとんど同じ脳部位が同定されたと報告しており<sup>5)</sup>、運動野においても rsfMRI による脳機能評価が可能である。よって、rsfMRI を用いることで、課題ベースでは比較が行いにくい身体機能の異なる症例間での運動機能に関連する脳活動の評価が可能になると考えられる。

脳卒中による運動麻痺に対するアプローチとして、近年では反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: 以下 rTMS)、Constraint Induced Movement Therapy (以下 CI 療法)、随意運動介助型電気刺激療法 (Integrated Volitional control Electrical Stimulator: 以下 IVES)、ボツリヌス毒素製剤などが有効であるとの報告がされており<sup>7)</sup>、脳の可塑性の観点から、慢性期においてもその有効性が証明されている。しかし、慢性期における治療効果のメカニズム解析では、rsfMRI を用いた運動関連領域ネットワークの変化に関する報告は少ない。rsfMRI の特性を生かし、脳領域間での FC を評価し、残存した脳領域間に構築されたネットワークの状況、FC の程度が麻痺の回復に及ぼす影響、慢性期の治療により生じる変化、そして治療効果との因果関係などを調査することは、臨床における予後予測や機能回復メカニズムの理解にも大いに役立ち、今後の治療の一助となると考えられる。

今回、pilot study として慢性期被殻出血患者に対してボツリヌス毒素治療と短期集中作業療法を実施し、治療前後の FC の変化を、健常成人 10 名のデータと比較することで脳機能解剖学的分析を行った。なお、倫理的配慮

については「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り実施し、新田塚医療福祉センター倫理委員会の承認を得ている (新倫 27-115 号)。

## 対 象 ・ 方 法

### 1. 対象者

健常者のデータ採取のため健常成人 10 名を対象に rsfMRI を撮影した。対象者は男性 5 名、女性 5 名 (平均年齢  $25.2 \pm 2.2$  歳)、脳血管疾患や外傷等による上肢機能の障害及び既往がなく、右利き者であることを条件とした。

症例は、50 歳代、男性、右利き。右被殻出血を発症し、約 30 日後に血腫除去術を施行。その後発症から約 320 日が経過していた。身体症状として左上下肢に重度中枢性運動麻痺を認めた。移動は杖歩行にて日常生活動作 (以下 ADL) は自立していた。当院での短期集中作業療法の 2 ヶ月前より当院外来にて週 2 回の外来リハビリを行っていた。入院時の MRI では右被殻に陳旧性出血が認められた (Fig.2)。

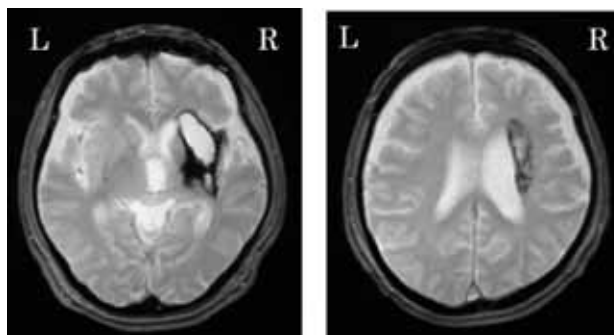


Fig.2 頭部 MRI T2\*画像

### 2. 上肢機能評価

治療の前後における上肢機能評価では、運動機能を段階的に示す上田式 12 段階片麻痺機能検査 (以下上田式)、脳卒中片麻痺上肢機能の総合的評価として Fugl-Meyer Assessment (以下 FMA)、痙縮の程度を示す Modified Ashworth Scale (以下 MAS)、物品操作能力の指標となる Simple Test for Evaluating hand Function (以下 STEF)、運動速度と客観的運動の質を評価する Wolf Motor Function Test (以下 WMFT)、日常生活上での麻痺手の主観的使用頻度を示す Motor Activity Log (以下 MAL) の 6 項目を評価した。

### 3. resting-state fMRI 撮影・解析方法

fMRI の撮影は安静状態・開眼固視（動かず一点を見つめているように被験者に指示，瞬きは問題ないと伝える）で行った．MR 装置は GE Healthcare 製 1.5T optimaMR360 を使用する．fMRI の測定には標準ヘッドコイルを用い，各セッションで，T2\* 強調グラディエントエコー・エコープラナーイメージングシーケンス（繰り返し時間＝3,000 ms，エコー時間＝35 ms，スライス数＝35，スライス厚＝4 mm，マトリックスサイズ＝128 × 128，視野＝220 × 220 mm）を用いて合計 100 枚の画像を撮影した．fMRI データの解析は Statistical Parametric Mapping 12，CONN を用いて前処理（Realignment, Normalization, Smoothing）を行い，その後線形トレンド除去によるノイズ除去を施した後，撮影時間 5 分間における病変と同側の一次運動野（以下 M1）の経時的推移と脳のすべてのボクセルの経時的推移との相関解析により FC を算出した．今回の研究は運動機能についての検討を目的としているため，基準となる部位（Region Of Interest 以下 ROI）は病変と同側の M1 とした．健常成人群のデータは上記の処理の後，集団解析を行い，脳マッピング画像は  $p\text{-uncorrected} < 0.01$  の部位を抽出した．

### 4. 介入方法

上肢機能訓練のため 2 週間の短期集中作業療法を行った．入院初日に治療前の上肢機能評価を実施した．治療介入は翌日から 1 時間の個別訓練を午前，午後 1 回ずつ行い，自主訓練を午前 1 時間 30 分，午後 2 時間行う．計 10 日間治療を行い，退院日に治療後の上肢機能評価を実施した．また，痙縮に対する治療として集中作業療法の 4 日前にボツリヌス毒素治療を施行した．施行部位は大胸筋 50 単位，上腕二頭筋 50 単位，橈側手根屈筋 50 単位，尺側手根屈筋 50 単位，浅指屈筋 20 単位，長母指屈筋 20 単位の計 240 単位とした．短期集中作業療法では関節可動域訓練，反復促通運動，両手運動，三角筋や橈側手根伸筋への電気刺激療法，手指伸展装具（スパイダースプリント）を用いた装具療法を実施した．

## 結 果

### 1. 上肢機能評価結果

治療前後における上肢機能評価の結果を Table.1 に示

す．運動機能は治療後に近位部を中心に改善がみられ，屈筋群の痙縮の減弱，肩関節の挙上角度の向上，リーチング範囲の向上がみられた．手指の随意性は乏しく，物品操作や ADL 上での麻痺手使用頻度に改善はみられなかった．

Table.1 上肢機能評価

評価項目		治療前	治療後
上田式 (U/E)	: grade	5	6
上田式 (Fin)	: grade	3	3
Fugl-myer	: score	16	16
MAS (elbow)	: point	3	2
MAS (hand)	: point	2	2
STEF	: score	0	0
WMFT (FAS)	: score	19	23
WMFT (TIME)	: sec	1562.6	1329.6
MAL (AOU)	: score	0	0
MAL (QOM)	: score	0	0

### 2. FC

対照群及び症例の治療前後における FC の脳マッピング画像を Fig.3 に，脳領域毎の FC の値を Table.2 に示す．脳マッピング画像では，FC が正の値で高値を示す領域を赤色，負の値で低値を示す領域を青色で表している．健常者は M1 を中心に左右対称性のパターンを示していたのに対し，症例は治療前後ともに損傷側を中心に FC の領域が広がっていた．また治療後には損傷脳で FC がより高く広い範囲へ伸展している様子が観察された．それぞれの脳領域毎の FC の結果では，対照群において左右の M1 間で FC が 0.81 と高い値を示し，次いで一次体性感覚野が右脳/左脳で 0.71/0.53 と高い結果であった．その他の領域では，上頭頂小葉がそれぞれ 0.26/0.11，補足運動野が 0.39/0.35，後部帯状回が 0.25 と高い傾向がみられた．これらの結果は，M1 を起点とした FC は運動関連領域を示すという先行知見<sup>8)</sup>に一致するものである．症例の治療前の FC は，非損傷側の M1 において 0.46，一次体性感覚野 0.26，補足運動野 0.34，損傷側の一次体性感覚野 0.75 と対照群と同様に運動関連領域において高い FC を示した．また，損傷側の補足運動野においても 0.66 と高い値を示した．治療後の FC は，非損傷側 M1 が 0.09，補足運動野が 0.31 と低下しており，損傷側の一次体性感覚野で 1.12 と増加，補足運動野では 0.33 と対照群と同程度へと減少した．

Table.2 functional connectivity の変化

解剖学部位	損傷脳FC (右)			非損傷脳FC (左)		
	対照群	治療前	治療後	対照群	治療前	治療後
一次運動野	ROI	ROI	ROI	0.81	0.46	0.09
一次体性感覚野	0.71	0.75	1.12	0.53	0.26	0.27
補足運動野	0.39	0.66	0.33	0.35	0.34	-0.31
上頭頂小葉	0.26	0.54	0.57	0.11	0.06	-0.3
後部帯状回	0.25	-0.02	-0.11	0.25	-0.02	-0.11
前縁上回	-0.01	0.47	0.83	-0.04	-0.07	-0.47

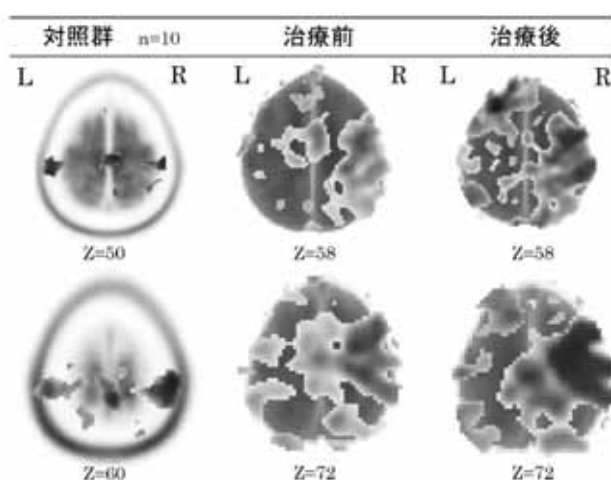


Fig.3 functional connectivity 脳マッピング画像

右 M1 を起点とした functional connectivity を示す. Z の数値は標準脳における横断面のスライスの高さを表している.

## 考 察

本症例は右被殻出血後、約 1 年が経過した慢性期の患者であり、出血により内包後脚及び放線冠部が損傷されていた. 重度の痙攣性運動麻痺は、皮質脊髄路のみならず、皮質網様体路の損傷が影響しているものと考えられる.

治療前の FC では、非損傷側の M1、一次体性感覚野、補足運動野、損傷側の一次体性感覚野は対照群と同程度の関係にあり、損傷側の補足運動野は高値となっている. 治療後には、非損傷側 M1 と補足運動野の FC は 0 に近く低下しており、損傷側の一次体性感覚野で増加、補足運動野では対照群と同程度となった. 補足運動野は左右の手による異なる運動の使い分けに重要である<sup>9-11)</sup>とされており、麻痺側上肢の運動に関与する損傷側の補足運

動野においては、特に努力性の高い運動が求められることから FC が高値となりやすかったのではないかと考える. 一方、治療後は非損傷側 M1 と補足運動野の FC は 0 に近く低下し、損傷側の一次体性感覚野で増加していることから、ボツリヌス毒素治療で一時的に上肢の痙攣が軽減し、随意運動時の筋緊張のコントロールが容易になり、感覚フィードバックが片側で十分に行われ、麻痺側の運動を損傷側脳で完結しようと代償的に機能した結果ではないかと考える. 脳卒中発症から 6 か月間、M1 領域と相関を示す領域の変化と FMA の改善について調査した先行研究では、発症以降、損傷側の M1 の結合は同側の脳領域内で増加し、非損傷側の脳領域内で減少したと報告している<sup>8)</sup>. それに対し、rTMS や CI 療法などの慢性期脳卒中片麻痺上肢に対する治療では半球間抑制を軽減させ、損傷側の脳活動を促すことを目的とした介入を行っており、左右大脳半球間の相互作用が正常化され、M1 間の FC が上昇することが期待される. しかし、本症例においては、機能的改善はみられたものの、非損傷側の M1 との FC は上昇しておらず、損傷側の感覚領域において FC の上昇を認めている. これらの結果から、病型、病巣、麻痺の重症度や治療方法などによって FC の変化に違いが生じる可能性があり、機能回復の基盤にある脳神経活動の変化を詳細に検証していく必要がある.

通常の MRI 画像が静的情報であるのに対し、rsfMRI は近似の経験なども反映した動的な情報であり、課題や治療などの介入前後の経時的変化に感受性が高いとされており<sup>12)</sup>、今回のように症例の治療効果のメカニズム解析に有用であると考えられる. 現在の脳卒中上肢麻痺に対する治療は、エビデンスの高い治療方法を中心に選択されているが、病型や治療方法、治療前の FC のパターンによって脳神経活動がどのように変化するかを明確に

することで、rTMS や CI 療法の適応の有無など、症例に適した治療選択の補助手段として rsfMRI を用いることが可能になるのではないかと考えられる。

本研究は、観察的研究の pilot study の段階であり、今後は症例数を増やしていく必要がある。さらに、慢性期における横断的研究だけでなく、急性期から慢性期にかけての縦断的研究にも取り組んでいく必要がある。また、解析技術についても課題が多く残されている。今回の研究では、再現性ができうる限り高いものになるように、BOLD 信号への感受性の強い T2\* 強調グラディエントエコー・エコープラナーイメージングシーケンスで撮影し、先行研究の基準をもと 5 分間の撮影時間を設けた<sup>12)</sup>。しかし、現在の解析技術では呼吸や生理学的な雑音が含まれてしまい、結果に影響を及ぼしている可能性に留意しなければならない。これらの生理学的ノイズの除去など、さらなる解析技術の発展に期待したい。

## 結 語

慢性期脳卒中患者を対象にボツリヌス毒素治療、短期集中作業療法による上肢機能訓練を行い、脳機能ネットワークの変化を調査するため rsfMRI を用いて FC の変化について調査した。治療後に非損傷側 M1 と補足運動野の FC が低下し、損傷側の一次体性感覚野において FC が増加する結果となった。これらの結果は、麻痺側の運動回復が損傷脳の代償的活動によってもたらされたものではないかと考えられた。

## 謝 辞

データ収集にご協力頂いた脳卒中リハビリ外来スタッフの方々に深謝致します。

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH, Jang SH: Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology* 2006 ; 67 : 330-333.
- Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, Gerdelat A, Albucher JF, Tardy J, Cassol E, Chollet F: A longitudinal fMRI study in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 2004 ; 23 : 827-839.
- Pum U, Vovk A, Sevesk F, Suput D: Increased cognitive load during simple and complex motor tasks in acute stage after stroke. *Int J Psychophysiol* 2007 ; 63 : 173-180.
- Ward NS: Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol* 2004 ; 17 : 725-730.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995 ; 34 : 537-541.
- Friston KJ: Functional and effective connectivity in neuroimaging. *Hum Brain Map* 1994 ; 2 : 56-87.
- 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画。
- Chang-hyun Park, Won Hyuk Chang, Suk Hoon Ohn, etc: Longitudinal Changes of Resting-State Functional Connectivity During Motor Recovery. *Stroke* 2011 ; 42 : 1357-1362.
- C Brinkman: Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J. Neurosci* 1984 ; 4(4) : 918-29.
- J Tanji, K Okano, K C Sato: Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J. Neurophysiol* 1988 ; 60(1) : 325-43.
- N Sadato, Y Yonekura, A Waki, H Yamada. Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J. Neurosci* 1997 ; 17(24) : 9667-74.
- 林 俊宏. 安静時機能的磁気共鳴画像法による脳ネットワークの解明. *BRAIN and NERVE* 2011 ; 63(12) : 1307-1328.