

茨城県立医療大学大学院博士論文

脳卒中片麻痺患者の錐体路と運動機能予後に関する研究
-拡散テンソル画像および中枢運動伝導時間による検討-

岡本善敬

茨城県立医療大学大学院博士後期課程保健医療科学研究科
保健医療科学専攻

2017年3月

目次

表一覧

略語一覧

第1章 序論.....	6
1.1 錐体路と随意運動機能.....	6
1.2 錐体路の非侵襲的評価方法 -拡散テンソル画像解析-	6
1.3 DTI 解析の脳卒中片麻痺患者への臨床応用.....	7
1.4 錐体路の非侵襲的評価方法 -経頭蓋磁気刺激-	7
1.5 TMS の脳卒中片麻痺患者への臨床応用.....	8
1.6 DTI および TMS による脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測.....	9
1.7 本論文の構成.....	9

第2章

第1研究 「拡散テンソル画像解析を用いた皮質下脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測 ～関心領域についての検討～」.....	10
2.1 はじめに.....	10
2.2 目的.....	10
2.3 方法.....	11
2.3.1 研究協力者.....	11
2.3.2 患者データ.....	11
2.3.3 DTI 撮像条件.....	11
2.3.4 DTI データ前処理.....	11
2.3.5 TBSS による運動麻痺重度群と軽度群の比較.....	12
2.3.6 退院時 BRS と ROI 解析における FA 比との関連.....	12
2.3.7 統計学的解析.....	13
2.4 結果.....	14
2.4.1 患者データ.....	14
2.4.2 TBSS による運動麻痺重度群と軽度群の比較.....	15
2.4.3 退院時 BRS との相関関係.....	16
2.4.4 運動麻痺重度群と軽度群に関する内包後脚 rFA のカットオフ値.....	17
2.5 考察.....	17
2.5.1 運動麻痺重度群と軽度群における神経線維束の違いについて.....	18
2.5.2 運動機能予後を最も反映する ROI の設定領域とカットオフ値について.....	18
2.5.3 患者データと運動機能予後との関連について.....	20
2.5.4 本研究の限界点について.....	20

第3章

第2研究 「脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激を用いた錐体路評価の有用性に関する検討-4 症例による症例研究-	21
3.1 はじめに	21
3.2 目的	21
3.3 方法	22
3.3.1 研究協力者	22
3.3.2 運動機能予後評価	22
3.3.3 DTI 撮像条件	22
3.3.4 ROI 解析による錐体路評価	22
3.3.5 拡散テンソルトラクトグラフィによる錐体路評価	23
3.3.6 TMS による MEP および CMCT を用いた錐体路評価	23
3.4 症例提示	24
3.5 考察	26
3.5.1 上肢運動機能予後と MEP および CMCT の関係	27
3.5.2 短下肢装具使用の有無と MEP および CMCT	27
3.5.3 運動機能予後予測への応用可能性	28
第4章	
第3研究 「脳卒中片麻痺患者の運動機能予後に対する錐体路評価の有用性に関する研究」	29
4.1 はじめに	29
4.2 目的	29
4.3 方法	29
4.3.1 研究協力者	29
4.3.2 運動機能予後評価	30
4.3.3 DTI 撮像条件	30
4.3.4 ROI 解析による錐体路評価	31
4.3.5 MEP および CMCT による錐体路評価	31
4.3.6 統計学的解析	31
4.4 結果	32
4.4.1 患者データ	32
4.4.2 ROI 解析による内包後脚 rFA と運動機能予後との関連	33
4.4.3 MEP の有無と運動機能予後との関連	34
4.4.4 rCMCT と運動機能予後との関連	35
4.5 考察	35
4.5.1 rFA と MEP および rCMCT を用いた錐体路評価と上肢運動機能予後	36

4.5.2 rFA と MEP および rCMCT を用いた錐体路評価と下肢運動機能予後	36
第5章 総合考察と今後の展望.....	38
第6章 謝辞.....	42
引用文献.....	43

表一覧

表 1	患者データ (n=23).....	14
表 2	退院時BRS と年齢, 損傷容積, 各 ROIにおける rFA との相関関係 (n=23).....	15
表 3	患者データ.....	24
表 4	患者基本情報.....	30
表 5	患者データ (n=17).....	32

図一覧

図 1	TBSS による運動麻痺重度群 (n=10) と軽度群 (n=13) の比較.....	16
図 2	運動麻痺重度と軽度における内包後脚 rFA の ROC 曲線 (n=23).....	17
図 3	退院時BRS と内包後脚 rFA との相関関係 (n=23).....	19
図 4	各症例の病巣部位と DTT.....	26
図 5	運動機能予後と内包後脚 rFA との相関関係.....	33
図 6	MEP の有無による運動機能予後の違い.....	34
図 7	rCMCT と運動機能予後との関連.....	35
図 8	DTI および TMS による上肢運動機能予後予測チャート.....	38
図 9	上肢運動機能予後予測チャートをもとに分類した結果 (n=16).....	39
図 10	DTI および TMS による下肢運動機能予後予測チャート.....	40
図 11	下肢運動機能予後予測チャートをもとに分類した結果 (n=17).....	41

略語一覧

ARAT ; action research arm test

BRS ; Brunnstrom recovery stage

CMCT ; central motor conduction time 中枢運動伝導時間

DTI ; diffusion tensor imaging 拡散テンソル画像

DTT ; diffusion tensor tractography 拡散テンソルトラクトグラフィー

FA ; fractional anisotropy 拡散異方性

FMA ; Fugle-Meyer assessment

MEP ; motor evoked potential 運動誘発電位

MRC scale ; medical research council scale

MRI ; magnetic resonance imaging 核磁気共鳴画像

rCMCT ; central motor conduction time ratio

rFA ; fractional anisotropy ratio

ROI ; region of interest 関心領域

ROA ; region of avoidance

TBSS ; tract-based spatial statistics

第 1 章 序論

平成 23 年の厚生労働省患者調査によると、脳卒中は我が国の死因の第 4 位であり発症患者数は 123 万人を超え、要介護状態となる原因疾患の一位を占めている[1,2]。脳卒中を発症すると多くの場合に運動機能障害（いわゆる運動麻痺）が生じ、日常生活動作の遂行に大きな支障を生じる[3,4]。脳卒中患者のリハビリテーションにおいて運動機能予後の予測は、適切な目標設定、入院期間の決定、リハビリテーション介入方法の決定に重要であり[4]、様々な観点から運動機能予後の予測が試みられているものの未だ正確な予後予測方法は確立されていない。

1.1 錐体路と随意運動機能

ヒトの随意運動に特に重要な神経経路として錐体路が知られている。錐体路は一次運動野から内包後脚、中脳大脳脚を通り延髄下部（延髄錐体）で対側へ交差し、脊髓外側を通り脊髓前角細胞でニューロンを乗り換え末梢の筋へ接続する下行性の神経経路である[5]。錐体路と運動との関連については上肢でよく研究されており、手指の精密把握動作（巧緻性動作）との関連が指摘されている[6–10]。また、上肢近位部の筋や下肢の筋に対しても錐体路の関与が確認されている[11]。錐体路の障害によって運動麻痺が生じることは動物実験[7,8,12,13]や脳卒中患者の臨床像[9,10]からも周知されており、錐体路を非侵襲的に評価することが可能であれば運動機能予後に関して重要な知見が得られると考えられる。

1.2 錐体路の非侵襲的評価方法 –拡散テンソル画像解析–

ヒトの錐体路を非侵襲的に評価可能とする手法がいくつか提案されている。その一つに拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging, 以下 DTI）を用いた方法がある。DTI は、核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging, 以下 MRI）により生体脳の水分子のランダムな運動（拡散）を画像化したものである[14,15]。水分子の拡散は神経線維束が密な白質では神経線維の走行方向へ拡散の偏り（拡散異方性）が生じる。拡散異方性の強さの代表的な指標である fractional anisotropy（以下 FA）は、0 から 1 の間の値をとり、1 に近いほど強い拡散異方性を表す[16,17]。この FA 値を用いることで白質の微細構造（神経線維束の状態）を定量的に解析可能であり、FA 値の増加は神経回路の可塑的な変化（ミエリン化）などを反映し[18]、FA 値の低下は軸索損傷やミエリンの脱髄などを反映していると考えられている[16]。

FA 値を用いた定量解析手法はいくつか提案されており、その一つとして対象とする神経線維の解剖学的走行経路の中に指定した関心領域 (region of interest, 以下 ROI) の FA 値を求める ROI 解析がある。また、別の手法として特定の ROI を設定すること

なく全脳に渡って FA 値を解析する全脳解析[16,17], 視覚的に神経線維を描出する拡散テンソルトラクトグラフィ (diffusion tensor tractography, 以下 DTT) [19,20]がある。ROI 解析は, DTI 解析で最初期より用いられている手法であり, 手動で ROI を設定して FA 値を求めることから感度が高い。ROI を手動で定義するため, データの客観性や再現性が低く, また解析の対象が特定部位に偏ることが多い点は短所である[16]。一方, 全脳解析は, ROI を設定する必要がないためデータが恣意的になることは少なく, 網羅的に脳全体を解析対象として検証することができる。全脳解析では対象者の脳を標準脳へ変換する過程を経るが, この際に位置合わせ不良が生じると, 異なる脳部位同士の比較が行われる可能性があるため注意が必要である[17]。位置合わせ不良の問題点を解決する手法として Oxford FMRIB Software Library (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) に含まれる Tract-based spatial statistics (以下, TBSS) が提案されている[21]。DTT とは, 拡散異方性 (FA) の情報をもとに線維追跡することで神経線維を描出する手法である。仮に錐体路の走行経路上に ROI を設定した場合, ROI を通過する線維を描出することで錐体路を視覚的に評価することが可能となる[20]。

1.3 DTI 解析の脳卒中片麻痺患者への臨床応用

Koyama ら[22–25]は, 急性期の脳卒中患者を対象に, ROI 解析を用いて損傷半球と非損傷半球の錐体路の FA 比 (FA ratio, 以下 rFA) と Brunnstrom recovery stage (以下 BRS) や Medical research council (以下 MRC) scale による運動機能予後 (発症から 1 か月後または 5-7 ヶ月後) との関連について複数報告している。ROI 解析に用いた ROI は, 錐体路全体[22], 放線冠および内包後脚[23], 大脳脚[23–25]であり, いずれにおいても rFA と BRS や MRC scale との間には有意な関連を認めている。Jang ら[26]は, DTT を用いて損傷半球の錐体路 DTT 描出の有無と 6 か月後の modified brunnstrom classification と motricity index によって評価した上肢運動機能予後との関連を検討した。その結果, 錐体路 DTT が描出された患者と比較し描出されない患者では, 有意に運動機能予後が低下していた。これらの結果から, DTI 解析による錐体路評価は運動機能予後に有用であると考えられる。しかしながら, 様々な DTI 解析方法が提案され, 解析する領域も研究者によって異なっており最も運動機能予後を反映する解析方法や領域については検討の余地が残されている。

1.4 錐体路の非侵襲的評価方法 –経頭蓋磁気刺激–

DTI とは異なった側面から錐体路を評価する手法として, 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, 以下 TMS) を用いた方法が知られている。TMS による運動誘発電位 (motor evoked potential, 以下 MEP) や中枢運動伝導時間 (central

motor conduction time, 以下 CMCT) は, 錐体路を生理学的側面から非侵襲的に評価することが可能である[27]。通常, 一次運動野上の頭部に磁気刺激コイルを置き磁気刺激すると, 刺激部位に対応する刺激と対側の筋より MEP が記録される。この時記録される MEP は錐体路全体 (一次運動野→脊髓前角→筋) の情報を含んでいることから MEP の有無や振幅の大きさなどによって錐体路の状態が評価可能である。錐体路障害がある場合は MEP が記録できない, 振幅が低下するなどの所見が得られる[27]。CMCT は, 一次運動野から脊髓前角までの運動神経の伝導時間のことであり, 末梢神経誘発電位の M 波と F 波を記録しこれらの潜時から算出される末梢の運動神経伝導時間を MEP の潜時から差し引くことで求めることが可能である。CMCT は錐体路の中枢部 (一次運動野から脊髓前角までの間) に脱髄性病変などの障害がある場合に遅延することが知られており錐体路障害の指標ともなる[27]。

1.5 TMS の脳卒中片麻痺患者への臨床応用

脳卒中片麻痺患者を対象に, TMS による MEP や CMCT を用いた研究は多く存在する。上肢運動機能予後についての研究では, 急性期や亜急性期において麻痺側上肢から MEP が記録された患者は, MEP が記録されなかった患者と比較し運動機能予後が良好であることは大方一致した見解である[28–33]。CMCT に関して Heald ら[32]は, 急性期脳卒中患者を CMCT 正常群と CMCT 遅延群に分類し, その後の上肢運動機能予後との関連を検討したが有意差は認められなかった。一方 Escudero ら[33]は, 上肢運動機能が完全に回復した患者内で検討すると, 急性期時点の CMCT が正常である患者が有意に多かったとしており意見が一致していない。下肢運動機能予後についての研究では, Piron ら[34]は, MEP の有無と Hemiplegic stroke scale の下肢運動スコアおよび歩行スコアとの関連を検討したところ, MEP が記録された患者で有意に下肢運動スコアが高く自立歩行が可能となったと報告している。Hendricks ら[35]の研究においても, MEP が記録された患者では記録されない患者と比較し Fugle-Meyer assessment で評価された足関節の運動機能の回復が有意に良好であったとしている。しかしながら, Hendricks らの研究では, MEP の有無と股関節や膝関節の近位筋の運動機能の回復や歩行の自立度とは関連がみられず, CMCT についても検討をしているが有意な関連は認められなかった。下肢運動機能予後においては, 上肢ほど明確ではないが MEP の有無と筋力や関節運動で評価される運動機能 (特に足部の遠位筋) との関連が推察されるが議論の残るところである。また, CMCT に関しては上肢, 下肢ともにその有用性は明らかではない。これは, CMCT が筋力や関節運動で評価される運動機能ではなく, 他の異なる運動機能と関連している可能性が考えられる。

1.6 DTI および TMS による脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測

近年、DTI および TMS を用いた錐体路評価が脳卒中片麻痺患者の運動機能の予測に有用であること示す報告が散見されるようになってきた[36–38]。Stinear ら[37]の急性期脳卒中片麻痺患者を対象とした研究では、上肢運動機能予後の推定アルゴリズムが提案されている。そのアルゴリズムとは、発症 72 時間での肩関節外転および手指伸展の筋力評価、TMS による MEP の有無、ROI 解析における内包後脚 FA asymmetry (非損傷側 FA-損傷側 FA/非損傷側 FA+損傷側 FA) の 3 項目より構成されており、運動機能予後は良い順に Complete, Notable, Limited, None に分類される。まず、発症後 72 時間での肩関節外転および手指伸展の MRC scale (0-5 点で評価され値が大きいほど筋力が強い) をそれぞれ評価し、合計 8 点以上であれば Complete に分類する。合計 8 点未満の場合は MEP の有無を評価し、MEP ありの場合は Notable に分類する。MEP なしの場合は FA asymmetry にて評価し、FA asymmetry が 0.15 より小さい場合は Limited, 0.15 より大きい場合は None に分類するというものである。Stinaer らの研究に参加した脳卒中患者 40 名中 37 名で、アルゴリズムによる分類と運動機能予後が一致しており高い精度となっている。このようなアルゴリズムが確立すると、脳卒中片麻痺患者個人に適応できる有用な運動機能予後の予測方法になりうると考えられる。しかしながら、同様の報告はほとんど見られずさらなる検証が必要である。特に、用いる指標や検査の時期については検討の余地が残されている。また、下肢運動機能予後についての同様なアルゴリズムに関しては未だ提唱されておらず解明すべき課題は山積している。

1.7 本論文の構成

本研究は、回復期リハビリテーション病棟に入院した脳卒中片麻痺患者を対象とし、第 2 章では DTI 解析による錐体路評価に最適な ROI の設定領域について検討する。第 3 章では錐体路における DTI 解析結果と TMS による解析結果の違いを症例検討にて明らかとする。第 4 章では DTI 解析と TMS による錐体路評価と運動機能予後との関連を、上肢および下肢について集団解析により検討し、第 5 章で運動機能予後の推定方法についての考察を述べる。各手法による錐体路評価と運動機能予後との関連を明らかにすることは、脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測に対して重要な知見を与えるものと考えられる。

第 2 章

第 1 研究 「拡散テンソル画像解析を用いた皮質下脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測 ～関心領域についての検討～」

2.1 はじめに

近年発展してきた拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, 以下 DTI) 解析は、非侵襲的に大脳白質の神経線維束を視覚的および量的に評価可能な手法である [14,15]。錐体路の DTI 解析は、脳卒中片麻痺患者の運動機能予後を反映する可能性が報告されており臨床における有用性が期待されている [28,39–41]。

脳卒中片麻痺患者を対象に DTI 解析の一つである ROI 解析を用いた先行研究では、錐体路における FA 値と運動機能予後との間に有意な正の相関関係を認めているものの、両者間の相関係数は 0.55 から 0.95 と報告によって相関の強さにばらつきが見られ一定していない [22,25,37,42–47]。その要因として、これらの先行研究で用いられている ROI の設定領域が、軸索損傷に伴うワーラー変性を捉えることが可能な大脳脚 [25,42–44] や、ワーラー変性等の二次変性に加え病巣を含みやすい内包後脚 [23,37]、錐体路全体 [22,45] またはその一部 [46,47] など研究者によって異なることが挙げられる。また、ROI とする部位が同じであってもテンプレートの ROI を用いている場合 [22,25,37] や手動で ROI を定義している場合 [42–44] など、ROI の設定方法が一定していないことも一因と考えられる。

全脳解析を用いた先行研究では、急性期から亜急性期の脳卒中片麻痺患者では健常者と比較し、損傷半球の錐体路や、非損傷半球の錐体路および脳梁などで有意な FA 値の低下を認めている [22,48,49]。一方、機能予後が良好な慢性期の脳卒中片麻痺患者では、健常者や機能予後の不良な患者と比較し損傷半球および非損傷半球の内包後脚や上放線冠の FA 値が有意に高く、機能回復に伴う可塑的变化も示唆されている [50]。このように脳卒中片麻痺患者の運動機能予後に対し、DTI 解析による錐体路評価の知見は蓄積されつつあるが、最も運動機能予後に関連する脳領域に関しては不明な点が多い。

2.2 目的

脳卒中片麻痺患者の運動機能予後を最も強く反映する ROI の設定領域を明確にすることは DTI の運動機能予後予測に向けた臨床応用を高める上で意義あるものと考えられる。そこで本研究では、適切な ROI の設定領域を明らかとするために、まず TBSS を用いて運動機能予後の異なる患者間での FA 値の差を全脳に渡って解析し、その後、有意な差が認められた各々の領域に対して ROI 解析により算出した FA 値と運動機能予後との相関を検証した。

2.3 方法

2.3.1 研究協力者

2013年10月～2015年12月の期間に茨城県立医療大学附属病院の回復期リハビリテーション病棟へ入院した脳卒中片麻痺患者を対象とした。取り込み基準は、初発皮質下脳卒中（脳梗塞または脳出血）であり、保存的に加療され、入院時にDTIを含むMRI検査を受けた者とした。除外基準は、脳卒中の既往を有する者、皮質に病巣が及んでいる者、手術を受けた者、重度の意識障害、高次脳機能障害、認知症を有する者とした。これらの基準に合致し、本研究に同意の得られた23名（平均年齢61.1±9.9歳、男性15名、女性3名）を研究協力者とした。各対象者には、本研究の主旨を説明し十分な理解が得られた上で自由意志に基づき書面にて同意を得た。なお本研究は、茨城県立医療大学倫理委員会の承認（承認番号641）を受けて行われた。

2.3.2 患者データ

患者の基本データとして、年齢、性別、脳卒中の種類と部位、回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能、発症から回復期リハビリテーション病棟入院までの日数、発症からDTI撮像までの日数、発症から退院までの日数をカルテより収集した。脳卒中の病巣の大きさ（病巣容積）は、DSI studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>)を用いて、患者毎にDTI撮像で得られたb0画像を基に病巣領域を同定し算出した。退院時の運動機能評価には、Brunnstrom Recovery Stage（以下BRS）の手指、上肢、下肢のスコアをそれぞれ用いた[51]。

2.3.3 DTI撮像条件

画像取得には1.5T-MRI装置（TOSHIBA社製、EXCELART Vantage, MRT-2003）を用いた。DTIデータは、single shot spin echo EPIシーケンス（TR=10000ms, TE=100ms, motion-probing gradient orientation=6, b=1000, field of view 260mm×260mm, ボクセルサイズ1×1×1mm, マトリックス128×128, スライス厚3mm）にて撮像した。

2.3.4 DTIデータ前処理

DTI解析には、Oxford FMRIB Software Libraryを用いた[52]。Eddy current correctionにてb0画像を参照画像として画像の歪みや頭部の動きの補正をした。続いて、brain extraction toolにてb0画像より脳実質画像のみを抽出しマスク画像を作成した。歪み補正を行ったデータとマスク画像からFMRIB's diffusion toolboxを使用してFA画像を作成した。

2.3.5 TBSS による運動麻痺重度群と軽度群の比較

運動機能予後の異なる患者間の神経線維束の違いについて TBSS を用いて比較した。TBSS は、任意の基準をもとに分類した 2 群間において、主要な神経線維束の FA 値を全脳に渡って探索的に解析する手法である。より詳細には、解析対象に共通する白質の神経線維束の中心を表す FA 骨格を作成し、各患者個人の FA 値を FA 骨格へ代入し統計学的検定による解析を自動的に実行するものである[21]。錐体路は分離運動へ関与しており、手指機能（精密把握動作）についてよく研究されている[6-11]。そこで、患者の群分けは回復期リハビリテーション病棟退院時の手指 BRS を基に、BRS が III 以下、つまり分離運動が困難であった患者を重度群、手指 BRS が IV 以上、つまり分離運動が可能であった患者を軽度群とした。なお、重度群は 10 例（平均年齢 66.3 ± 10.1 歳，男性 6 名，女性 4 名），軽度群は 13 例（平均年齢 57.2 ± 7.9 歳，男性 9 名，女性 4 名）であった。

TBSS では、損傷半球を全患者で右半球に統一するため、左半球損傷患者の FA 画像を左右反転した。各症例の FA 画像を標準 FA 画像（FMRIB58）へ非線形変換した後、平均 FA 画像を作成した。続いて、平均 FA 画像を基に平均 FA 骨格画像を作成した。この時、閾値は 0.35 とした。閾値は通常 0.2 が推奨されているが[21]、灰白質や側脳室などに抽出されるべきでない余分な FA 骨格が現れてしまうため、余分な FA 骨格が抽出されない下限である 0.35 に変更した。最後に、作成された平均 FA 骨格画像へ各症例の FA 値を代入し、重度群と軽度群で FA 値を統計学的に検定した。統計学的検定は、ノンパラメトリック並べ替え検定 ($n=5000$) を行い、threshold-free cluster enhancement を用いて多重比較補正を行った[53]。有意水準は 0.01 未満とした。

2.3.6 退院時 BRS と ROI 解析における FA 比との関連

回復期リハビリテーション病棟退院時の BRS と ROI 解析による FA 値の関連を検討した。各患者において、FA 画像を標準 FA 画像（FMRIB58）へ非線形変換した後 ROI を設定した。ROI は、TBSS で有意差を認めた部位および先行研究[23,25,42-44,54,55]で多く用いられている大脳脚へ設定した。ROI の指定には Oxford FMRIB Software Library にあらかじめ組み込まれているアトラス（JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas）を用い[56]、それぞれの ROI における平均 FA 値を算出した。FA 値の個人差によるばらつきを抑えるため、FA 比（FA ratio; 以下、rFA）を $rFA = \text{損傷半球平均 FA 値} / \text{非損傷半球平均 FA 値}$ で求め標準化した[25,44]。rFA を求めるため、ROI は損傷半球のみならず非損傷半球にも対称に設定し同様に平均 FA 値を算出した。

2.3.7 統計学的解析

運動麻痺重度群と軽度群において、性別、脳卒中の種類の間比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。年齢、発症からの日数（回復期入院、退院）における群間比較には対応のない t 検定を、病巣容積、BRS、発症から DTI 撮像までの日数の群間比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。手指、上肢、下肢それぞれの BRS と年齢、病巣容積、ROI 解析における rFA との相関分析には Spearman の順位相関係数を用いた。また、BRS と最も相関の強い要因について、運動麻痺重度群と軽度群を分けるカットオフ値を求めた。カットオフ値は運動麻痺重度群と軽度群を従属変数とし receiver operating characteristic（以下、ROC）曲線を用いて感度と特異度より求め、その予測能を確認するため area under the curve（以下、AUC）を算出した。統計解析には、統計処理ソフト R3.2.3 (<https://www.R-project.org/>) を用い、有意水準は 0.05 未満に設定した。

2.4 結果

2.4.1 患者データ

手指の BRS にて分類された運動麻痺重度群と軽度群における患者データを表 1 に示した。重度群と軽度群との間には、年齢 ($p < 0.05$)、手指 BRS ($p < 0.01$)、上肢 BRS ($p < 0.01$)、下肢 BRS ($p < 0.01$)、発症から回復期入院までの日数 ($p < 0.05$) において有意差を認めた。重度群で有意に年齢が高く、発症から回復期入院までの日数は有意に短かった。手指 BRS を基準に群分けをしたが、上肢および下肢 BRS においても重度群で有意な低下を認めた。実際、手指 BRS が III 以下の患者の多くは上肢および下肢 BRS が III 以下であった。その他、性別 ($p = 0.98$)、脳卒中の種類 ($p = 0.37$)、病巣容積 ($p = 0.73$)、発症から DTI 撮像 ($p = 0.21$) および回復期退院までの日数 ($p = 0.11$) には有意差を認めなかった。

表 1. 患者データ (n=23)

運動麻痺	患者No.	年齢*	性別	脳卒中の種類(部位)	病巣容積 (mm ³)	退院時Brunnstrom recovery stage			発症日からの期間(日)		
						手指 **	上肢 **	下肢 **	回復期入院*	DTI撮像	回復期退院
重度群	1	56	女	脳出血(右被殻)	55902	2	3	3	18	36	194
	2	48	女	脳出血(左基底核)	25550	2	2	3	34	50	213
	3	74	男	脳出血(左視床)	7417	2	2	3	36	40	215
	4	71	女	脳出血(右視床~放線冠)	5610	3	3	4	31	32	199
	5	61	女	脳出血(左被殻)	4580	3	3	3	22	64	180
	6	73	男	脳梗塞(左放線冠)	2531	2	3	3	35	39	178
	7	80	男	脳梗塞(右放線冠)	854	2	2	5	23	30	171
	8	66	男	脳梗塞(左放線冠)	5171	2	2	2	27	32	197
	9	59	男	脳梗塞(左放線冠)	1420	3	4	4	12	34	154
	10	75	男	脳梗塞(左放線冠)	1368	3	3	3	26	34	163
Mean		66.3			11040.3				26.4	39.1	186.4
SD		10.1			17333.9				7.8	10.5	20.5
軽度群	1	56	女	脳出血(左被殻)	10091	4	3	5	35	43	211
	2	53	男	脳出血(右視床)	9014	4	4	4	40	54	217
	3	51	男	脳出血(左視床)	4326	5	4	4	27	34	105
	4	52	男	脳出血(右視床)	820	5	4	4	50	54	199
	5	59	男	脳出血(右視床)	4697	5	5	5	19	26	126
	6	66	女	脳出血(左視床)	7423	5	5	5	37	44	214
	7	47	男	脳出血(右被殻)	19581	6	6	6	34	40	176
	8	77	女	脳出血(右視床~放線冠)	1631	6	6	6	44	49	158
	9	51	男	脳出血(左被殻)	39629	6	6	6	22	29	200
	10	62	女	脳出血(左視床)	1810	6	6	6	35	56	151
	11	59	男	脳梗塞(左内包後脚)	845	4	4	5	55	61	132
	12	58	男	脳梗塞(左放線冠)	1572	5	5	4	30	37	153
	13	52	男	脳梗塞(左視床)	121	6	6	6	31	45	74
Mean		57.2			7812.3				35.3	44.0	162.8
SD		7.9			10989.5				10.3	10.7	45.2

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

DTI ; diffusion tensor imaging

2.4.2 TBSS による運動麻痺重度群と軽度群の比較

TBSS による皮質下神経線維束の全脳解析では、軽度群と比較し重度群で損傷半球の内包後脚および上放線冠で有意な FA 値の低下 ($p < 0.01$) を認めた (図 1)。これらはいずれも錐体路の経路となる部位であった。一方、先行研究で ROI 解析の対象として多く用いられる大脳脚には有意差を認めなかった。

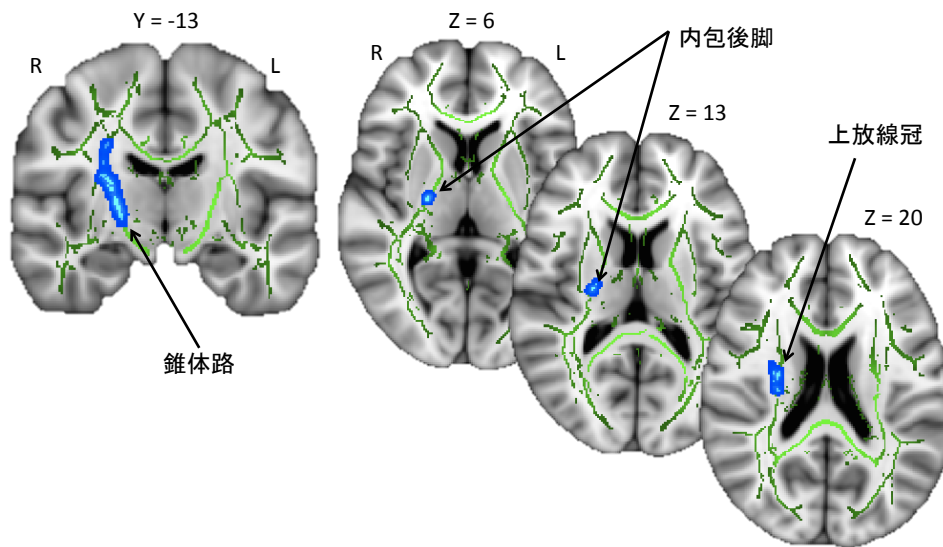


図 1. TBSS による運動麻痺重度群 (n=10) と軽度群 (n=13) の比較

TBSS の結果は、Montreal Neurological Institute 152 の T1 画像の上に、平均 FA 骨格画像 (緑色) と有意差を認めた部位 (青色) を重ねて表示した。軽度群と比較し重度群では、損傷半球 (右半球) の内包後脚および上放線冠で FA 値の有意な低下を認めた。

2.4.3 退院時 BRS との相関関係

TBSS で有意差を認めた内包後脚および上放線冠, 先行研究で多く用いられている大脳脚からそれぞれ ROI 解析により算出した rFA と退院時 BRS (手指・上肢・下肢) との相関分析の結果, 下肢 BRS と上放線冠 rFA を除いていずれも有意な相関を認めた (表 2)。特に, 内包後脚 rFA が手指 ($r=0.70$, $p<0.01$), 上肢 ($r=0.66$, $p<0.01$), 下肢 ($r=0.64$, $p<0.01$) BRS のいずれにおいても最も強い相関を認める結果であった。一方, 年齢および病巣容積と手指, 上肢, 下肢 BRS ではいずれにおいても有意な相関関係は見られなかった。

表 2. 退院時 BRS と年齢, 損傷容積, 各 ROI における rFA との相関関係 (n=23)

	退院時Brunnstrom recovery stage					
	手指		上肢		下肢	
	r	p value	r	p-value	r	p-value
年齢	-0.3757	0.0773	-0.3334	0.1200	-0.1917	0.3810
損傷容積	-0.1425	0.5166	-0.1369	0.5332	-0.1331	0.5448
内包後脚rFA	0.7009	0.0002	0.6569	0.0007	0.6386	0.0010
上放線冠rFA	0.4497	0.0313	0.4528	0.0301	0.4029	0.0566
大脳脚rFA	0.6155	0.0018	0.6271	0.0014	0.4994	0.0153

rFA ; fractional anisotropy ratio

2.4.4 運動麻痺重度群と軽度群に関する内包後脚 rFA のカットオフ値

退院時 BRS と最も強い相関を認めた内包後脚 rFA について ROC 曲線 (図 2) より運動麻痺重度群と軽度群を分けるカットオフ値を求めた。内包後脚 rFA のカットオフ値は、手指で 0.906 (感度 0.692, 特異度 1.000, AUC=0.846) であった。手指と同様に、上肢および下肢 BRS についてもカットオフ値を求めた結果、上肢で 0.863 (感度 0.846, 特異度 0.700, AUC=0.808), 下肢で 0.906 (感度 0.562, 特異度 1.000, AUC=0.839) であった。図 3 には退院時 BRS と内包後脚 rFA との相関関係およびカットオフ値を示した。手指, 上肢, 下肢のいずれにおいてもばらつきを認めているものの, rFA が 0.80 以下に低下している患者では退院時の BRS が低い結果であった。

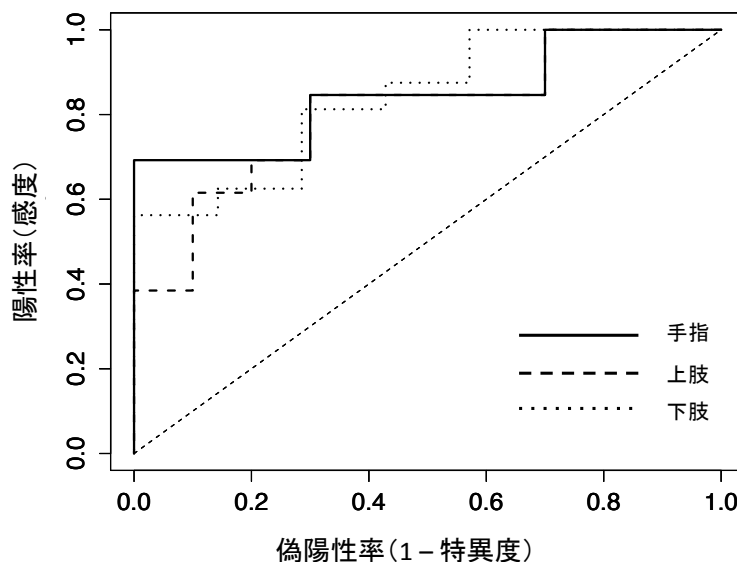


図 2. 運動麻痺重度と軽度における内包後脚 rFA の ROC 曲線 (n=23)

退院時の BRS と最も強い相関を示した内包後脚 rFA のカットオフ値は、手指で 0.906 (感度 0.692, 特異度 1.000, AUC=0.846), 上肢で 0.863 (感度 0.846, 特異度 0.700, AUC=0.808), 下肢で 0.906 (感度 0.562, 特異度 1.000, AUC=0.839) であった。

2.5 考察

回復期リハビリテーション病棟へ入院した初発皮質下脳卒中患者を対象とし、TBSS による運動機能予後に関連する神経線維束の抽出および ROI 解析による FA 値と退院時の運動機能との関連から適切な ROI の設定領域を検討した。退院時の手指 BRS をもとに分類した患者群 (重度群, 軽度群) において、TBSS により重度群では軽度群と比較し損傷半球の内包後脚および上放線冠に有意な FA 値の低下を認めた。また、退院時 BRS と ROI 解析により算出された rFA との相関分析では、手指, 上肢,

下肢 BRS のいずれにおいても内包後脚 rFA が最も強い相関を認めた。

2.5.1 運動麻痺重度群と軽度群における神経線維束の違いについて

全脳解析を用いた先行研究では、急性期から亜急性期の脳卒中片麻痺患者では健常者と比較し、損傷半球の錐体路や、非損傷半球の錐体路および脳梁など白質の広い範囲で有意な FA 値の低下を認めている[22,48,49]。また、Schaechter ら[50]は慢性期の脳卒中片麻痺患者において、運動機能予後が不良な患者では健常者と比較し損傷半球および非損傷半球の内包後脚や上放線冠の FA 値の低下を認めた一方で、運動機能予後が良好な患者は健常者と比較し損傷半球および非損傷半球の内包後脚や上放線冠の FA 値が有意に高いことを認めており、機能回復に伴う可塑的变化を推察している[50]。運動機能予後の異なる脳卒中片麻痺患者間で全脳解析による神経線維束の違いを検討した先行研究は極めて少なく、Yin らの慢性期脳卒中片麻痺症例を対象とした報告があるのみである[57]。彼らは、発症から 3 か月以上経過した慢性期の皮質下脳卒中片麻痺患者において Paralyzed Hand Function Assessment をもとに手指の完全麻痺患者と部分麻痺患者に群分けし TBSS を用いて比較したところ、損傷半球の錐体路の経路である脳幹および内包、中心前回で FA 値の低下を認めた。また、帯状回や非損傷半球の中心前回および中心後回においても FA 値の低下を認めており、広範囲な FA 値の低下はワーラー変性などの二次変性によると考察している[57]。本研究結果は、運動麻痺重度群では損傷半球の錐体路の経路である内包後脚および上放線冠で有意な FA 値の低下を認めており先行研究と一致するものであった。内包後脚や上放線冠は、皮質下脳卒中では血腫や虚血などが及び易い部位であることから[23]、この部位における FA 値の低下は二次変性というよりはむしろ病巣による直接的な影響を反映していると考えられる。一方、本研究においては、先行研究で認めていた広範囲の FA 値の低下は見られなかった。この一因として、先行研究の対象患者は DTI 撮像時期が脳卒中発症から約 2 年[57]もしくはそれ以上経過[50]している患者を対象としているのに対して、本研究は発症から 1.5 か月と早期であったことが考えられる。発症から 3 か月までは時間経過とともに FA 値の低下が見られ[47,55]、また T2 強調画像において発症から 3 か月程度でワーラー変性などの二次変性が認められることから[58]、時間経過とともに二次変性が広がると考えられる。また、Schaechter[50]らのような運動機能回復に伴う白質の神経線維束の可塑的变化については、健常者との比較を含めたさらなる縦断的な研究が必要である。

2.5.2 運動機能予後を最も反映する ROI の設定領域とカットオフ値について

TBSS にて有意差を認めた内包後脚および上放線冠、先行研究で用いられている大脳脚においてそれぞれ ROI 解析により rFA を算出し退院時 BRS との関連を検討した

ところ、内包後脚 rFA が退院時 BRS と最も強い相関を示した。ROI 解析は患者画像より直接 FA 値を計測できるため臨床的にも用いやすいものの、先行研究における ROI の設定領域は研究者によって異なっており[22,25,37,42-47]、脳卒中片麻痺患者の運動機能予後を最も反映する ROI については一定の見解を得ていない。本研究結果は、皮質下脳卒中片麻痺患者の運動機能予後と最も強い関連がある領域は内包後脚であることを示しており、ROI 解析に有用な知見を提供するものと考えられる。

運動麻痺重度群と軽度群とを分ける内包後脚 rFA のカットオフ値は 0.906 であり、手指、上肢、下肢いずれも AUC が 0.8 以上で中等度の予測能を有していた。rFA のカットオフ値を求めた先行研究では、大脳脚においては 0.80 や 0.85[42,54]、血腫と同レベルの高さに位置する錐体路の一部においては 0.80 との報告が散見される[46]。いずれも一定の見解を得ていないが、本研究結果はこれらのカットオフ値より高い値であった。これは内包後脚 rFA と退院時 BRS との間には有意な相関を認めるもののばらつきが大きいことが要因であり、そのため感度が低くなったと考えられる。一方で、内包後脚 rFA にばらつきは認めるものの、rFA が 0.80 以下に低下している患者においては全例運動機能予後が不良であり先行研究のカットオフ値と一致していたことは注目すべきところである (図 3)。従って、rFA=0.80 が一つの有用な基準となるかもしれないが今後さらなる検討が必要である。

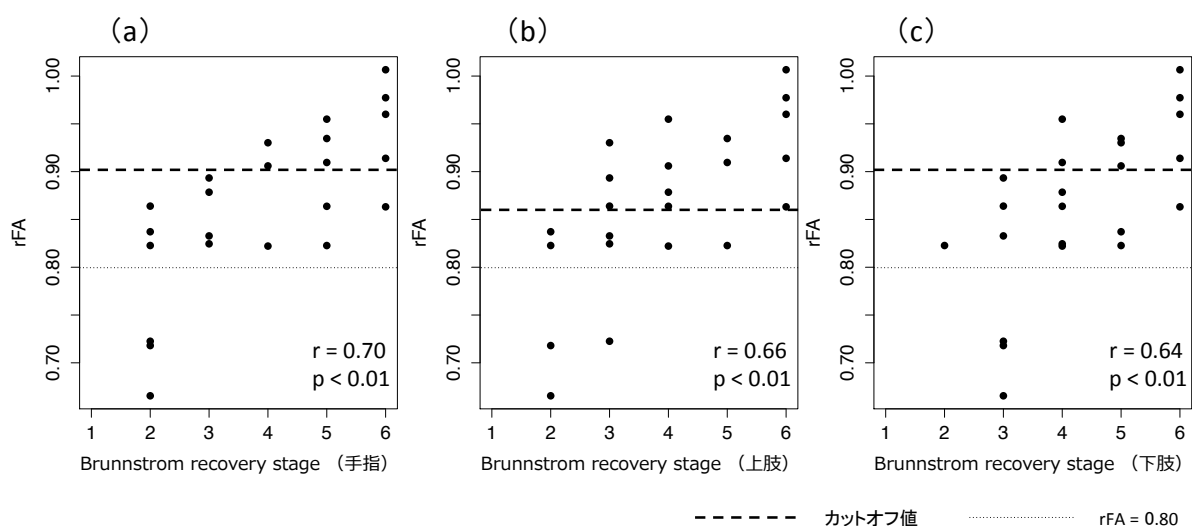


図 3. 退院時 BRS と内包後脚 rFA との相関関係 (n=23)

退院時の (a) 手指 BRS, (b) 上肢 BRS, (c) 下肢 BRS と内包後脚 rFA との相関関係およびカットオフ値をそれぞれ示した。退院時 BRS と内包後脚 rFA との間には、手指、上肢、下肢のいずれにおいても有意な相関関係を認めたもののばらつきもみられた。しかし、rFA が 0.80 以下に低下している患者では全症例とも退院時の BRS が低い結果であった。rFA ; fractional anisotropy ratio

2.5.3 患者データと運動機能予後との関連について

患者データにおいては、運動麻痺重度群と軽度群で年齢に有意差を認めたものの、年齢と BRS との間に有意な相関関係は認めなかった。また、病巣容積は重度群と軽度群に有意差はなく、BRS との有意な相関関係もみられなかった。本研究結果とは対照的に、機能予後に関わる要因に年齢や病巣容積を含む報告もみられる[59-61]。しかしながら、近年では DTI や経頭蓋磁気刺激を用いた研究から年齢や病巣容積・位置より、錐体路が構造的および機能的にどの程度障害されているかが重要視されている[28,40]。本研究においても、錐体路の構造的な状態を反映していると考えられる rFA は運動機能と有意な相関を示しており先行研究を支持するものであった。

2.5.4 本研究の限界点について

本研究の限界として、患者数が 23 名と少ないことがあげられる。特に、BRS の各ステージあたりの患者数は非常に少なくなっているため、今後さらに対象者を増やした研究が必要である。今回、病巣容積と BRS との間に相関関係を認めなかったが、錐体路の走行経路に限定した病巣容積と BRS との関連については検討できていない。錐体路における病巣容積について詳細に検討することで、ROI 解析で算出された rFA の特徴がより明らかとなる可能性が考えられる。また、ROI 解析による内包後脚 rFA は、BRS と有意な相関を示したもののデータにばらつきが見られていた (図 3)。その理由として、患者 FA 画像を標準化する過程において、浮腫や血腫による病巣部位周囲の歪みによる影響が考えられる。そのため、病巣部位周囲の画像の歪みを補正するさらなる処理を行うことでより改善される可能性があるため検討の余地がある。運動機能評価がスケール間の大きい BRS である事も要因と考えられるため、Fugl-Meyer assessment[62]などより詳細な評価を導入し再検討することが今後の課題である。

第3章

第2研究 「脳卒中片麻痺患者における経頭蓋磁気刺激を用いた錐体路評価の有用性に関する検討-4症例による症例研究-」

3.1 はじめに

第1研究において、初発の皮質下脳卒中片麻痺患者を対象としたROI解析では左右の内包後脚FA比（FA ratio, 以下rFA）が最も運動機能予後と正の相関を示すことを報告したが、rFAが小さい場合でも運動機能予後が良好である症例が存在するなどデータにばらつきが見られrFAのみでは運動機能予後の説明に限界のある患者が存在した。そのため、DTIとは異なる側面から錐体路を評価する必要がある。TMSによるMEPやCMCTは、錐体路を生理学的側面から非侵襲的に評価することが可能な手法であり脳卒中患者にも用いられている[27]。

脳卒中片麻痺患者において、特に上肢では急性期にMEPが記録された患者では、記録されなかった患者と比較し運動機能予後が良好であることが報告されている[28,32,33]。下肢においてもMEPの有無と筋力や関節運動で評価される運動機能には関連が見られるものの[34,35]、MEPが記録されない場合であっても関節運動が良好に改善する患者や自立歩行可能となる患者が存在し[35]、MEPの有無と運動機能予後には上肢ほどの強い関連は得られていない。CMCTについて急性期の脳卒中片麻痺患者を対象にCMCT正常群と遅延群に分類し、その後の運動機能とを比較検討した先行研究では、運動機能予後に群間で有意な差を認めない報告[32,35]もある一方、回復良好な患者内で検討するとCMCTが正常な患者が有意に多かったとする報告[33]も見られており、脳卒中片麻痺患者に対するCMCTの臨床的な有用性は明らかではない。この要因としては、先行研究の多くが脳卒中急性期（発症後72時間以内）に行われており、脳浮腫などの影響によりばらつきが生じている可能性が考えられる。また、CMCTは筋力や関節運動で評価される運動機能ではなく、他の異なる運動機能と関連している可能性が考えられる。従って、TMSによる錐体路評価はDTI解析とは異なる特徴を有すると推察される。しかしながら、運動機能の変化が大きい時期である回復期に、rFAが同程度である症例についてTMSによるMEPやCMCTを用いた錐体路評価と退院時の運動機能との関連を検討した報告は見当たらず、その有用性についての検証は重要である。

3.2 目的

初発皮質下脳卒中片麻痺患者を対象に、回復期リハビリテーション病棟入院時の内包後脚rFAが第1研究のカットオフ値付近の4症例において、TMSによるMEPやCMCTを用いた錐体路評価と退院時の運動機能を対応させ、その有用性について検討

することとした。

3.3 方法

3.3.1 研究協力者

茨城県立医療大学附属病院の回復期リハビリテーション病棟へ入院となった初発脳卒中皮質下損傷患者4名。各症例の年齢、性別、疾患名、退院時の運動機能、短下肢装具の有無などの詳細は表3に示した。4症例とも重度の高次脳機能障害、認知症は認めず、精神疾患や神経疾患の既往もなかった。なお、すべての症例に対してヘルシンキ宣言に則り研究に関する説明を十分に行い、理解が得られた上で自由意志に基づき文書による同意を得た。本研究は、茨城県立医療大学倫理委員会の承認（承認番号：641）を受けて行われた。

3.3.2 運動機能予後評価

退院時のBRS, action research arm test (以下ARAT), 短下肢装具使用の有無を運動機能予後の評価指標とした。分離運動機能の評価はBRSの手指, 上肢, 下肢をそれぞれ用いた[51]。また, 分離運動より機能的な評価指標として上肢ではARAT[63]を用いた。ARATは, つかみ(6項目), 握り(4項目), つまみ(6項目), 粗大運動(3項目)の4つのサブテストとその下位項目より構成され, 各項目は4段階(0点: 全くできない, 1点: 部分的に可能, 2点: ぎこちないが遂行可能, 3点: 完全に遂行可能)で評価され合計57点となるものであり, 上肢機能評価方法として信頼性や妥当性が確認されている[64,65]。下肢においては歩行時の短下肢装具使用の有無を指標に用いた。

3.3.3 DTI 撮像条件

画像取得には1.5T-MRI装置(TOSHIBA社製, EXCELART Vantage, MRT-2003)を用いた。DTIは, single shot spin echo EPIシーケンス(TR=10000ms, TE=100ms, motion-probing gradient orientation=6, b=1000, field of view 260mm×260mm, ボクセルサイズ1×1×1mm, マトリックス128×128, スライス厚3mm)にて撮像した。

3.3.4 ROI 解析による錐体路評価

ROI解析には, Oxford FMRIB Software Library (以下FSL, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) [52]を用いた。ROI解析は第1研究同様の手順で行った。具体的には, eddy-current correctionにて画像の歪み補正や頭部の動きの補正をした後, brain extraction toolにてb0画像を基に脳実質画像のみを抽出しマスク画像を作成した。歪み補正を行ったデータとマスク画像を用いFMRIB's diffusion toolboxにてFA画像を作成し, 標準FA画像

(FMRIB58) へと非線形変換した。標準化した各症例 FA 画像において、損傷側および非損傷側半球の内包後脚へ関心領域 (region of interest ; ROI) を設定した[37]。内包後脚の ROI は FSL に組み込まれているアトラス (JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas) より用い[56]、それぞれの ROI における平均 FA 値を算出した。FA 値の個人差を抑えるため、FA 比 (FA ratio, 以下 rFA) を $rFA = \text{損傷側平均 FA 値} / \text{非損傷側平均 FA 値}$ で求め標準化した。そのため、rFA が 1 より小さくなるほど損傷側平均 FA 値が低下していることとなる。

3.3.5 拡散テンソルトラクトグラフィによる錐体路評価

拡散テンソルトラクトグラフィ (diffusion tensor tractography, 以下 DTT) とは、拡散異方性の情報をもとに線維追跡することで神経線維を描出する手法である。錐体路の走行経路上に ROI を設定し、ROI を通過する線維を描出することで錐体路を視覚的に評価することが可能である[19,20]。そこで、ROI 解析による rFA に加えて DTT による錐体路評価を行った。錐体路の DTT の描出にはフリーソフトである DSI studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>) を用いて損傷側、非損傷側の錐体路を描出した。DTT では multiple ROI approach[20]を用い、ROI を大脳脚、内包後脚、中心前回に設定した。また、脳梁や中脳・橋中央、両側小脳脚に region of avoidance (ROA) を設定し半球間を交叉する線維や小脳へ投射される線維は描かないよう指定した。大脳脚、内包後脚、中心前回の ROI は FSL に組み込まれているアトラス (JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas, Harvard-Oxford cortical structural atlases) [56,66]を症例の FA 画像に逆変換し用いた。脳梁、中脳・橋、両側小脳脚の ROA はマニュアルにて指定した。その他パラメータは、FA threshold > 0.2, maximum angle = 50°とした。

3.3.6 TMS による MEP および CMCT を用いた錐体路評価

各症例において、四肢それぞれより記録した MEP, M 波, F 波を用いた。筋電図は、上肢は両側の第一背側骨間筋より、下肢は両側の母趾外転筋より記録した。対象の筋から最も MEP 反応の得られる各筋の一次運動野上の頭部位置に磁気刺激コイルを置き刺激した。患者の姿勢は背臥位安静とし安静時運動閾値の約 150%で磁気刺激を行い、MEP を 5 回記録し、MEP の有無と最短の潜時を求めた。M 波および F 波の計測は、上肢は手首部で尺骨神経を、下肢は内果近傍で脛骨神経を経皮的に電気刺激した。電気刺激強度は、最大 M 波が得られる強度より上に設定した。M 波および F 波は各肢で 16 回記録し、最短の潜時を求めた。CMCT は、MEP の潜時から M 波および F 波より算出される末梢神経の運動伝導時間を差し引くこと、つまり、 $CMCT = MEP \text{ 潜時} - (F \text{ 波潜時} + M \text{ 波潜時} - 1) / 2$ で算出することが可能である[27]。CMCT の個人差を抑えるために、左右上肢、左右下肢それぞれの CMCT 比 (CMCT ratio, 以下 rCMCT) を

rCMCT=損傷側 CMCT/非損傷側 CMCT にて求め標準化した。そのため、rCMCT が 1 より大きい場合は、CMCT に遅延ありとなる。また、MEP の有無は MEP+または MEP- とし、rCMCT は MEP が記録できない場合は算出不可のため rCMCT-とした。

3.4 症例提示

各症例の年齢、性別、脳卒中の種類と部位、回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能（BRS, ARAT, 短下肢装具使用の有無）、MEP の有無、rCMCT, DTT, 発症日からの日数を表 3 に示した。

表 3. 患者データ

症例No.	年齢	性別	脳卒中の種類(部位)	BRS			ARAT	装具	rFA	DTT	MEP		rCMCT		発症日からの日数		
				手指	上肢	下肢					上肢	下肢	上肢	下肢	DTI撮像	TMS検査	回復期退院
A	32	男	脳出血(左被殻)	6	6	6	57	-	0.93	+	+	+	1.00	0.88	54	52	168
B	58	男	脳梗塞(左放線冠)	5	5	4	54	+	0.90	+	+	-	1.32	-	37	77	153
C	75	男	脳梗塞(左放線冠)	3	3	3	3	+	0.89	+	-	+	-	1.35	34	53	163
D	59	男	脳梗塞(左放線冠)	3	4	4	10	+	0.88	+	-	-	-	-	34	32	154
Mean	56.0														39.8	53.5	159.5
SD	17.8														9.6	18.4	7.2

BRS ; Brunnstrom recovery stage, ARAT ; action arm research test, rFA ; fractional anisotropy ratio, DTT ; diffusion tensor tractography, MEP ; motor evoked potential, rCMCT ; central motor conduction time ratio, DTI ; diffusion tensor imagein, TMS ; transcranial magnetic stimulation

症例 A

30 代, 男性。左被殻出血による右片麻痺を呈し保存的に加療。回復期リハビリテーション病棟入院時の ROI 解析による rFA は 0.93 であり、錐体路 DTT は損傷側, 非損傷側共に良好に描出可能であった (図 4A)。MEP は上肢, 下肢ともに記録可能であり, rCMCT は, 上肢 1.00, 下肢 0.88 で明らかな遅延を認めなかった。回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能は BRS にて手指 VI, 上肢 VI, 下肢 VI と分離運動良好であった。また, ARAT は 57 点/57 点, 歩行は装具不要でありフリーハンドにて自立していた。

症例 B

50 代, 男性。左放線冠の脳梗塞による右片麻痺を呈し保存的に加療。退院時の回復期リハビリテーション病棟入院時の ROI 解析による rFA は 0.90, 錐体路 DTT は損傷側, 非損傷側共に良好に描出可能であった (図 4B)。MEP は上肢では記録可能であったものの, 下肢では記録ができなかった。rCMCT は, 上肢 1.32 と軽度遅延を認め,

下肢は算出不可であった。回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能は BRS にて手指 V，上肢 V，下肢IVと下肢より上肢で分離運動は良好であり，ARAT は一部ぎこちなさにより減点があったものの 54 点/57 点だった。歩行はフリーハンドにて自立していたものの短下肢装具を使用していた。

症例 C

70 代，男性。左放線冠の脳梗塞による右片麻痺を呈し保存的に加療。回復期リハビリテーション病棟入院時の ROI 解析による rFA は 0.89，錐体路 DTT は損傷側，非損傷側共に描出可能であった（図 4C）。MEP は上肢では記録されず，下肢で記録可能だった。rCMCT は，上肢では算出不可であり，下肢は 1.35 と軽度の遅延を認めた。回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能は BRS にて手指 III，上肢 III，下肢 III と分離運動は困難であり，ARAT は 3 点/57 点だった。また，自立歩行は困難であり，起立・立位時には短下肢装具を要した。

症例 D

50 代，男性。左放線冠の脳梗塞による右片麻痺を呈し保存的に加療。回復期リハビリテーション病棟入院時の ROI 解析による rFA は 0.88，錐体路 DTT は損傷側および非損傷側ともに描出可能であった（図 4D）。MEP は上肢，下肢ともに記録できなかったため，rCMCT は上肢，下肢ともに算出不可であった。回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能は BRS にて手指 III，上肢 IV，下肢 IV と特に手指の分離運動に難があり，ARAT は 10 点/57 点であった。歩行は屋内自立していたが，T 字杖と短下肢装具を使用していた。

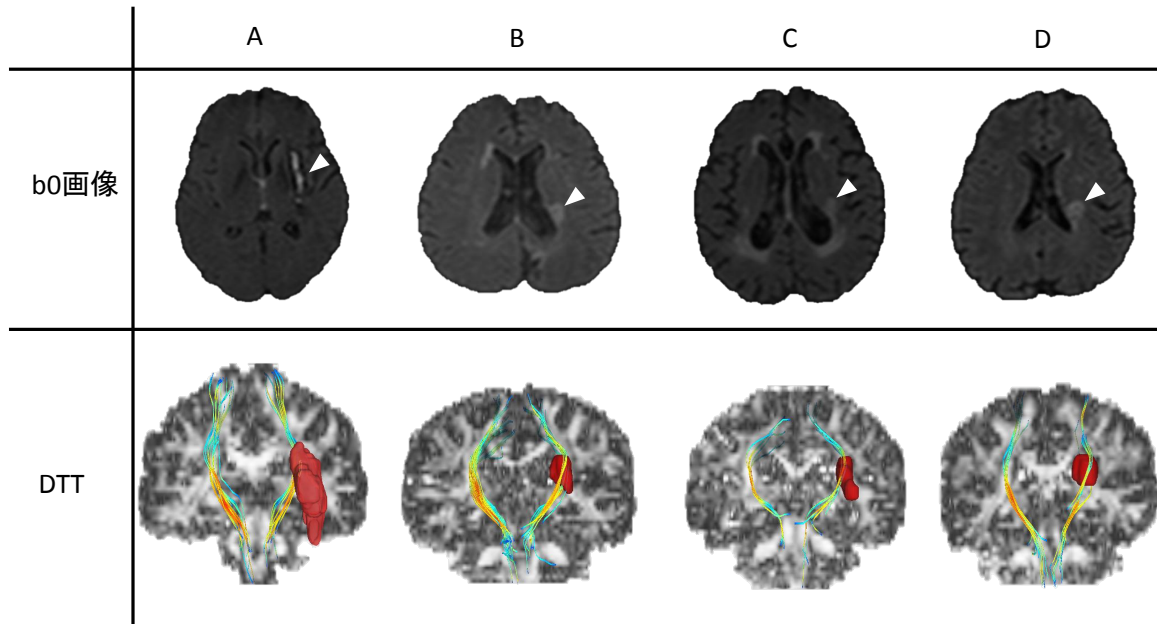


図 4. 各症例の病巣部位と DTT

各症例の病巣部位は b0 画像内では白矢印で示した。DTT では、病巣部位を赤色で示した。いずれの症例においても損傷半球および非損傷半球の錐体路は描出可能であった。DTT ; diffusion tensor tractography

3.5 考察

提示した 4 症例は、ROI 解析における rFA が第 1 研究で求めたカットオフ値である 0.9 前後の症例であった。rFA に大きな違いはないものの、回復期リハビリテーション病棟退院時の運動機能は大きく異なっていた。錐体路を視覚的に評価可能な DTT 解析結果においても、4 症例で顕著な違いは見られず運動機能予後の違いを説明することは困難であった。一方、上肢において MEP が記録できた症例 A および症例 B は、MEP が記録されなかった症例 C および症例 D より運動機能予後が良好であった。症例 A と比較し、運動機能予後がやや低下していた症例 B では CMCT に遅延が見られた。下肢においては、MEP が記録できた症例 A は、自立歩行可能であり装具が不要であった。しかし、症例 C は MEP が記録されたものの自立歩行困難で、短下肢装具が必要であった。症例 A と症例 C は MEP が記録されたが、CMCT は症例 C で遅延していた。MEP が記録されなかった症例 B および症例 C は、自立歩行可能であったが短下肢装具が必要であった。ROI 解析や DTT 解析では顕著な違いが見られないものの運動機能予後の異なる 4 症例において、MEP の有無および rCMCT は特に上肢の運動機能予後とよく一致しており有用な情報であると考えられた。一方、MEP の有無や rCMCT は下肢の分離運動に対しては説明困難な点があるものの、短下肢装具使用

の有無に関しては有用かもしれない。

3.5.1 上肢運動機能予後と MEP および CMCT の関係

4 症例において、第一背側骨間筋より MEP が記録された症例では運動機能予後が良好であり、MEP が記録されない症例は運動機能予後が不良であった。この結果は、急性期や亜急性期での MEP の有無によるその後の運動機能（6-12 か月後）の比較を行った先行研究結果とも一致する[30-33]。これらの研究では、母指球筋や第一背側骨間筋、小指外転筋などの MEP を用いており、運動機能評価も MRC scale や Nine-hole peg test, Frenchay arm test など様々な方法が用いられているものの、いずれも MEP の有無により有意な差を認めている。今回、上肢では第一背側骨間筋を用いたが先行研究と同様の結果が得られており手指筋にて MEP を評価することが重要であると考えられた。一方、CMCT の遅延が運動機能予後と関連しているかについては一定の見解を得ていない[31-33]。その理由として、これらの先行研究では運動機能評価として筋力評価（Motricity index や MRC scale）を用いていることが考えられる。実際、筋力評価ではなく関節の分離運動を評価する BRS や、物品操作を含むより機能的な動きを求められる ARAT を用いたところ CMCT が遅延していた症例 B では軽度ではあるがいずれの運動機能評価においても症例 A より低い結果となった。Heald ら[32]の研究では、有意な結果は得られていないものの Nine-hole peg test の成績は CMCT 遅延群で正常群と比較しスコアが低くなる傾向は見られており、CMCT は筋出力よりはむしろ物品操作を含むより機能的な動作に関与していると考えられる。物品操作能力は日常生活上重要であり CMCT は有用な指標になる可能性がある。

3.5.2 短下肢装具使用の有無と MEP および CMCT

下肢に関しては MEP が記録されない症例であっても比較的分離運動が可能な症例が存在した。下肢では、前脛骨筋における MEP の有無や CMCT 遅延の有無と筋力、関節運動、歩行との関連が調べられているものの、一定の見解は得られていない[34,35]。本研究では母趾外転筋における MEP について検討したが、BRS や歩行自立度については先行研究同様に一定の傾向は見られなかった。従って、前脛骨筋と母趾外転筋での MEP の有無には、筋力や歩行の運動機能予後への有用性に大きな違いはない事が考えられる。今回、歩行時の短下肢装具使用の有無を指標として用いたが MEP が記録されない症例や CMCT に遅延のある症例では歩行時に短下肢装具が必要であった事は注目すべきである。すなわち、母趾外転筋の MEP および CMCT はより足部の機能的な面と関連している可能性が考えられる。

3.5.3 運動機能予後予測への応用可能性

脳卒中患者の運動麻痺は、発症から 3 か月以内が最も変化すると報告されている [67-69]。しかし、中にはより長期的に回復を示す患者も存在する [33]。従って、回復期リハビリテーション病院入院時点は運動機能の変動が大きい時期である。入院早期に退院時の運動機能を予測することは、適切なリハビリテーションプログラムの立案や入院期間の設定、周囲の環境調整などに寄与するため重要である。DTI および TMS はそれぞれ単体で用いた場合でも有用性が報告されているが、これらを組み合わせた錐体路評価はより正確な退院時の運動機能予後の予測指標となる事が期待出来る。本報告では 4 症例と少なく一般化は困難であるが、今後症例数を重ね検討を続けていきたい。

第4章

第3研究 「脳卒中片麻痺患者の運動機能予後に対する錐体路評価の有用性に関する研究」

4.1 はじめに

第1研究, 第2研究から DTI 解析による内包後脚 rFA, TMS による MEP の有無および rCMCT を用いた錐体路評価は, 両者を組み合わせることにより正確な運動機能予後の推定が可能になると考えられる。しかしながら, TMS による MEP の有無および rCMCT を用いた錐体路評価の有用性に関してはさらに症例数を増やした検証が必要である。

4.2 目的

本研究では, 脳卒中片麻痺患者を対象に回復期リハビリテーション病棟入院時における DTI 解析による内包後脚 rFA , TMS による MEP の有無, rCMCT を錐体路評価の指標とし退院時の運動機能予後と対応させ, これらの有用性を検討することを目的とした。

4.3 方法

4.3.1 研究協力者

2015年1月から2016年12月の期間に茨城県立医療大学附属病院の回復期リハビリテーション病棟へ入院した脳卒中片麻痺患者を対象とした。取り込み基準は, 初発脳卒中(脳梗塞または脳出血)かつ皮質下の病巣であること, 脳卒中発症時に片麻痺を呈していたこと, 保存的に加療され回復期リハビリテーション入院時に DTI を含む頭部 MRI 検査および経頭蓋磁気刺激による生理機能検査を受けていることとした。除外基準は, 脳卒中の既往を有する者, 皮質に病巣が及んでいる者, 手術を受けた者, 重度の意識障害, 高次脳機能障害, 認知症がある者や, 精神疾患や神経疾患の既往のある者とした。これらの基準に合致し, 本研究に同意の得られた 18 名(平均年齢 57.9 ± 10.3 歳, 男性 12 名/女性 5 名)を研究協力者とした。各患者の年齢, 性別, 脳卒中の種類と部位, 発症日からの平均日数(DTI 撮像, TMS 検査, 回復期リハビリテーション病棟退院)について表 4 に示した。なお, すべての症例に対して研究の趣旨を十分に説明し, 理解が得られた上で自由意志に基づき文書による同意を得た。本研究は, 茨城県立医療大学倫理委員会の承認(承認番号: 641)を受けて行われた。

表 4. 患者基本情報

	(n=17)
平均年齢(歳)	57.9(10.3)
性別(男性/女性)	12/5
脳卒中の種類(脳梗塞/脳出血)	8/9
脳卒中の部位	
放線冠	7
内包後脚	1
被殻	5
視床	4
発症からの平均日数(日)	
DTI	41.0(11.4)
TMS	48.4(16.9)
回復期退院	156.3(44.1)

DTI ; diffusion tensor imaging, TMS ; transcranial magnetic stimulation

4.3.2 運動機能予後評価

回復期リハビリテーション病棟退院時の、Fugl-Meyer assessment (以下 FMA) の上肢および下肢運動スコア, ARAT, 短下肢装具の必要性の有無を運動機能予後の評価指標とした。FMA は脳卒中患者に対する評価方法として信頼性, 妥当性ともに十分検討されており[62,70,71], 関節の分離的な運動機能の評価として運動スコア(上肢, 下肢)を用いた。上肢運動スコアは, 肩関節, 肘関節, 手関節, 手指の関節運動の評価および反射・協調運動(鼻指試験)の評価から構成され, 反射は2段階(0:無し, 2:有り), その他の項目は3段階(0:不能, 1:部分的に可能, 2:全可動域に渡って可能)で評価され全33項目, 合計66点となる。下肢運動スコアは, 股関節, 膝関節, 足関節の関節運動の評価および反射・協調性(踵膝試験)の評価から構成され, 上肢同様に反射は2段階(0:無し, 2:有り), その他の項目は3段階(0:不能, 1:部分的に可能, 2:全可動域に渡って可能)で評価され全17項目, 合計34点となる。また, 分離運動より機能的な評価指標として上肢ではARAT[63]を用いた。下肢における機能評価には歩行時の短下肢装具使用の有無を指標に用いた。

4.3.3 DTI 撮像条件

画像取得には1.5T-MRI装置(TOSHIBA社製, EXCELART Vantage, MRT-2003)を用いた。DTIは, single shot spin echo EPIシーケンス(TR=10000ms, TE=100ms, motion-probing gradient orientation=6, b=1000, field of view 260mm×260mm, ボクセルサイズ1×1×1mm, マトリックス128×128, スライス厚3mm)にて撮像した。

4.3.4 ROI 解析による錐体路評価

ROI 解析には、Oxford FMRIB Software Library (以下 FSL, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) [52]を用いた。ROI 解析は第 1 研究同様の手順で行った。具体的には、eddy-current correction にて画像の歪み補正や頭部の動きの補正をした後、brain extraction tool にて b0 画像を基に脳実質画像のみを抽出しマスク画像を作成した。歪み補正を行ったデータとマスク画像を用い FMRIB's diffusion toolbox にて FA 画像を作成し、標準 FA 画像 (FMRIB58) へと非線形変換した。標準化した各患者の FA 画像において、損傷側および非損傷側半球の内包後脚へ関心領域 (region of interest ; ROI) を設定した[37]。内包後脚の ROI は FSL に組み込まれているアトラス (JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels atlas) より用い[56]、それぞれの ROI における平均 FA 値を算出した。FA 値の個人差を抑えるため、FA 比 (FA ratio, 以下 rFA) を $rFA = \text{損傷側平均 FA 値} / \text{非損傷側平均 FA 値}$ で求め標準化した。そのため、rFA が 1 より小さくなるほど損傷側平均 FA 値が低下していることとなる。

4.3.5 MEP および CMCT による錐体路評価

第 2 研究同様に、各患者において四肢それぞれより記録した MEP, M 波, F 波を用いた。筋電図は、上肢は両側の第一背側骨間筋より、下肢は両側の母趾外転筋より記録した。患者の姿勢は背臥位安静とし、対象の筋から最も大きな MEP が得られる各筋の一次運動野上の頭部位置に磁気刺激コイルを置き安静時運動閾値の約 150%で磁気刺激を行った。四肢それぞれから MEP を 5 回記録し、MEP の有無と最短の潜時を求めた。M 波および F 波の計測は、上肢は手首部で尺骨神経を、下肢は内果近傍で脛骨神経を経皮的に電気刺激した。電気刺激強度は、最大 M 波が得られる強度より上に設定した。M 波および F 波は各肢でそれぞれ 16 回記録し、最短の潜時を求めた。CMCT は、M 波および F 波より算出される末梢神経の運動伝導時間を MEP の潜時から差し引くこと、つまり、 $CMCT = MEP \text{ 潜時} - (F \text{ 波潜時} + M \text{ 波潜時} - 1) / 2$ で算出することが可能である[27]。CMCT の個人差を抑えるために、左右上肢、左右下肢それぞれの CMCT 比 (CMCT ratio, 以下 rCMCT) を $rCMCT = \text{損傷側 CMCT} / \text{非損傷側 CMCT}$ にて求め標準化した。従って rCMCT が 1 より大きい場合は、損傷半球の CMCT に遅延があるということになる。一方、MEP が記録できない場合は rCMCT は算出不能となる。

4.3.6 統計学的解析

FMA 上肢運動スコア, ARAT, FMA 下肢運動スコアそれぞれにおいて内包後脚 rFA との相関分析には Spearman の順位相関係数を用いた。同様に、FMA 上肢運動スコア, ARAT, FMA 下肢運動スコアそれぞれにおいて rCMCT との相関分析に Spearman の順位相関係数を用いた。MEP の有無について、あり群となし群に分類し、FMA 上肢

運動スコア, ARAT, FMA 下肢運動スコアについてそれぞれ Wilcoxon 符号付き順位和検定を行った。また, MEP の有無と短下肢装具使用の有無との関連についてはフィッシャーの正確確率検定を用いた。短下肢装具の使用の有無に関し, あり群となし群に分類し, rFA, rCMCT の差についてそれぞれ対応のない t 検定を行った。統計解析ソフトは R3.2.3 (<https://www.R-project.org/>) を用い, 有意水準は 0.05 未満とした。

4.4 結果

4.4.1 患者データ

各患者の入院時の ROI 解析による内包後脚 rFA, 入院時の MEP の有無, 入院時の rCMCT, 退院時の FMA 上肢・下肢運動スコア, 退院時の ARAT, 退院時の短下肢装具使用の有無について表 5 に示した。1 名の患者 (患者 No.5) において ARAT が欠損していたため, 以下の ARAT を含む解析は 1 名を除いた 16 名で実施した。

表 5. 患者データ (n=17)

患者No.	rFA	MEP		rCMCT		FMA		ARAT	短下肢装具
		上肢	下肢	上肢	下肢	上肢	下肢		
1	1.02	+	+	1.51	1.99	60	29	53	+
2	1.00	+	-	1.12	-	65	32	57	-
3	0.98	+	+	1.00	0.98	64	31	57	-
4	0.96	+	+	2.04	1.03	52	33	41	-
5	0.96	+	+	1.11	1.54	50	31	NA	+
6	0.93	+	-	1.25	-	63	33	57	+
7	0.93	+	+	1.00	0.88	64	34	57	-
8	0.90	+	-	1.32	-	57	22	54	+
9	0.89	-	+	-	1.35	26	21	0	+
10	0.89	+	+	1.91	1.25	59	31	51	-
11	0.89	+	+	1.72	0.96	27	33	6	-
12	0.89	+	+	2.15	1.11	54	26	51	+
13	0.88	-	+	-	1.19	21	27	3	+
14	0.88	-	-	-	-	34	26	10	+
15	0.87	-	+	-	1.24	38	32	27	-
16	0.84	-	+	-	1.21	24	25	5	+
17	0.83	-	-	-	-	14	20	0	+

rFA ; fractional anisotropy ratio, MEP ; motor evoked potential, rCMCT ; central motor conduction time ratio, FMA ; Fugle-Meyer assessment, ARAT ; action research arm test

4.4.2 ROI解析による内包後脚 rFA と運動機能予後との関連

内包後脚 rFA との相関分析の結果、FMA 上肢運動スコア ($r=0.77$, $p<0.01$) および ARAT ($r=0.72$, $p<0.01$) と有意な正の相関を認めた。一方、rFA と FMA 下肢運動スコア ($r=0.46$, $p=0.06$) との間に有意な相関関係は認めなかった (図 5)。図 5 より、rFA が 0.85 以下の症例では FMA 上肢・下肢運動スコア、ARAT が低い結果だった。短下肢装具使用の有無によって分類した、装具あり群となし群においては rFA には有意な差を認めなかった ($p=0.29$)。

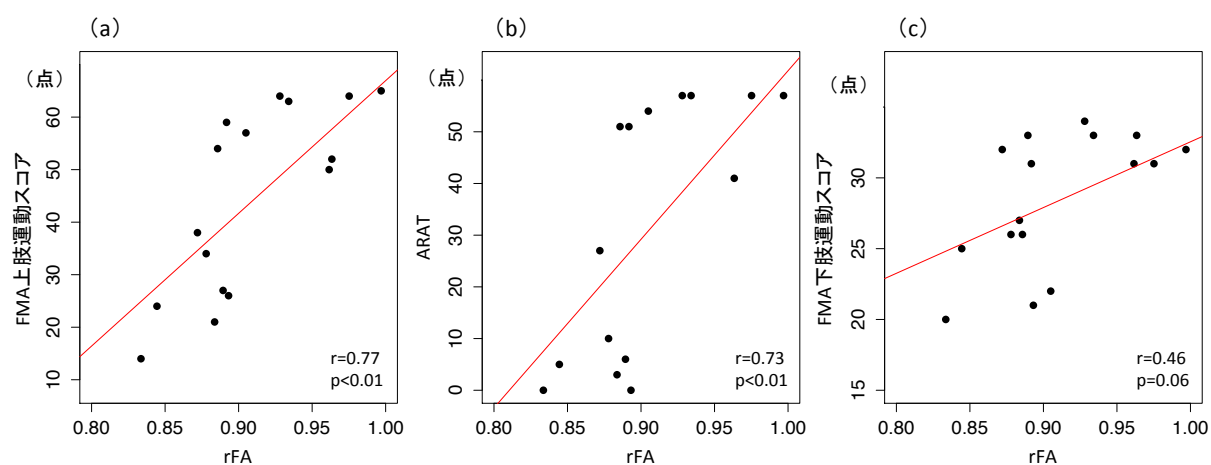


図 5. 運動機能予後と内包後脚 rFA との相関関係

退院時の (a) FMA 上肢運動スコア ($n=17$), (b) ARAT ($n=16$), (c) FMA 下肢運動スコア ($n=17$) と内包後脚 rFA との相関関係をそれぞれ示した。FMA 上肢運動スコアと ARAT の両方において内包後脚 rFA との間に有意な相関関係を認めたものの、FMA 下肢運動スコアと内包後脚 rFA との間には統計学的に有意な相関関係はなかった。しかし、rFA が 0.85 以下に低下している患者では運動機能予後が低い結果であった。rFA ; fractional anisotropy ratio, FMA ; Fugle-Meyer assessment

4.4.3 MEPの有無と運動機能予後との関連

MEPの有無によって分類したMEPあり群とMEPなし群において、FMA上肢運動スコア ($p<0.01$) およびARAT ($p<0.01$) がMEPなし群で有意に低下していた(図6)。一方、FMA下肢運動スコアに群間で有意差は認めなかった ($p=0.43$)。また、MEPの有無と短下肢装具使用の有無とは有意な関連はみられなかった ($p=0.34$)。

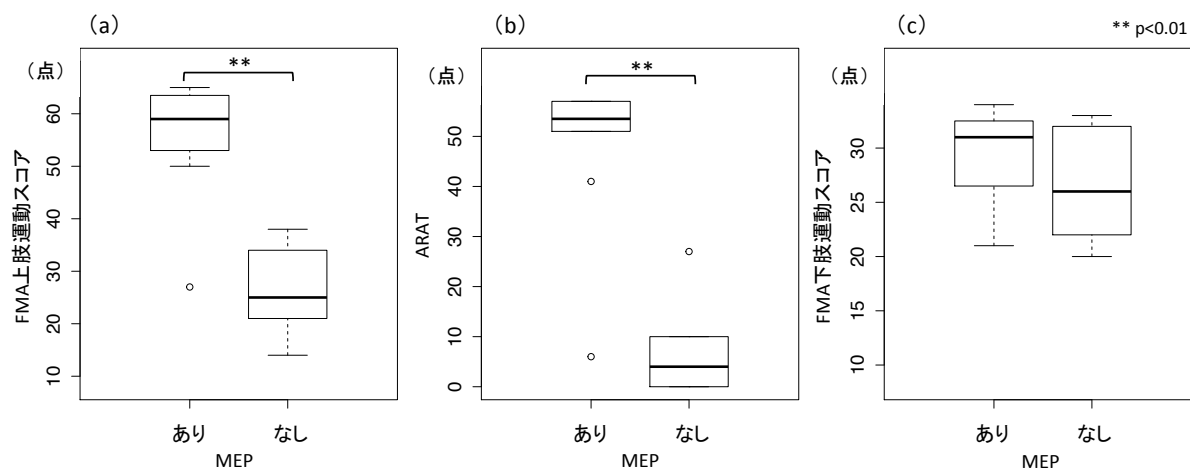


図6. MEPの有無による運動機能予後の違い

MEPの有無により群分けし運動機能予後を比較した。(a) FMA上肢運動スコア ($n=17$), (b) ARAT ($n=16$) においてはMEPなし群 ($n=6$) がMEPあり群 ($n=11$) と比較し有意に運動機能予後が低下していた。一方、(c) FMA下肢運動スコア ($n=17$) においてはMEPなし群 ($n=5$) とMEPあり群 ($n=12$) に有意差はみられなかった。

4.4.4 rCMCT と運動機能予後との関連

rCMCT と ARAT との間には有意な負の相関関係 ($r=-0.87$, $p<0.01$) を認めた。一方, rCMCT と FMA 上肢運動スコア ($r=-0.57$, $p=0.07$) および FMA 下肢運動スコア ($r=-0.54$, $p=0.07$) との間には有意な相関関係を認めなかった (図 7)。症例数が少ないが, 上肢では rCMCT が 1.5 以上の症例で FMA 上肢運動スコア, ARAT とともに低くなる傾向がみられた。短下肢装具使用の有無によって分類した装具あり群と装具なし群との比較において rCMCT に有意な差は認めなかった ($p=0.05$) もの, rCMCT が 1.3 以上の症例では短下肢装具が必要であった。

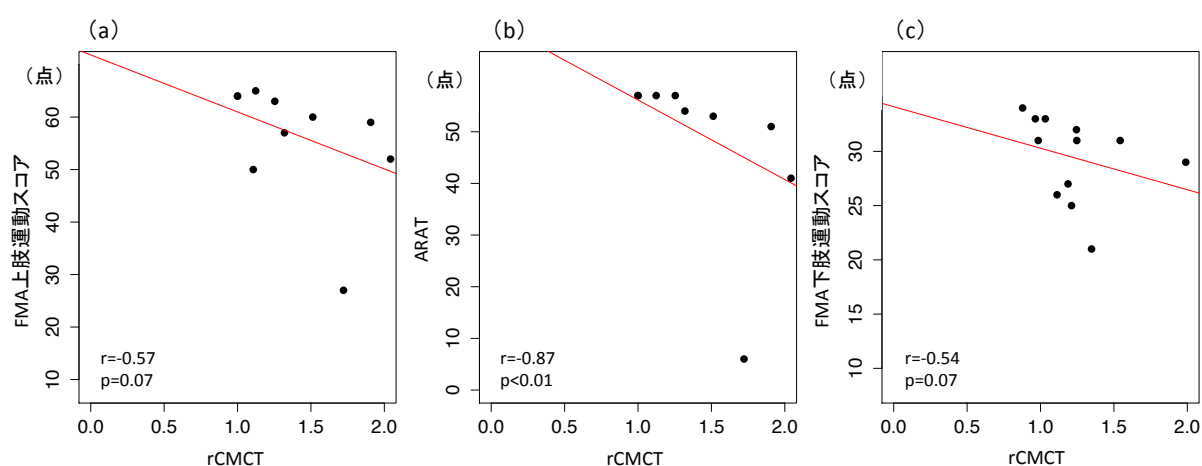


図 7. rCMCT と運動機能予後との関連

rCMCT と (a) FMA 上肢運動スコア ($n=11$), (b) ARAT ($n=10$), (c) FMA 下肢運動スコア ($n=12$) との相関関係を示した。ARAT においてのみ rCMCT と有意な負の相関を認めた。

4.5 考察

本研究は, 回復期リハビリテーション病棟に入院した初発脳卒中片麻痺患者を対象に錐体路を非侵襲的に評価可能な手法である DTI および TMS の各指標を用いて退院時の運動機能と対応させた。ROI 解析による内包後脚 rFA は, FMA 上肢運動スコアおよび ARAT と有意な正の相関を認めた。FMA 下肢運動スコアと rFA には有意な相関関係を認めなかったものの, rFA が 0.85 以下の症例では上肢, 下肢共に運動機能予後が低下していた。TMS による MEP の有無で分類した群間比較では, FMA 上肢運動スコアおよび ARAT とともに MEP なし群が有意に低い結果であった。一方, FMA 下肢運動スコアにおいては群間に有意差を認めず, 短下肢装具の有無との関連もみられなかった。rCMCT と各運動機能予後 (FMA 上肢運動スコア, FMA 下肢運動スコア,

ARAT) との相関分析では, ARAT においてのみ有意な負の相関を認めた。

4.5.1 rFA と MEP および rCMCT を用いた錐体路評価と上肢運動機能予後

第 1 研究では BRS の上肢, 手指ともに rFA と有意な相関関係を認めた。本研究においても評価指標は異なるが, FMA 上肢運動スコアおよび ARAT とともに rFA と有意な相関を認めた。この結果は, 多くの先行研究[22–25,37,42–47]を支持するものである。また, rFA が 0.85 以下の症例では, 上肢機能予後が低下していた。rFA を算出する ROI の部位は異なるがカットオフ値に言及した研究[42,46,54]では, 0.8 や 0.85 以下で運動機能予後が不良との報告が散見され概ね一致するものと思われる。MEP の有無による運動機能予後の比較においても, FMA 上肢運動スコアおよび ARAT とともに有意差を認めた。これも先行研究[28–33]同様の結果であり MEP の有無は有用な指標であると考えられる。

本研究では, rCMCT と ARAT との間に有意な負の相関関係を認めた。つまり, 損傷半球の CMCT に遅延がある場合は上肢運動機能予後, 特に物品操作能力が低下する結果となった。しかしながら, CMCT を錐体路の指標に用いた先行研究[31–33]ではその有用性について一定の見解が得られていない。その理由として, これらの先行研究では主に筋力評価を用いて検討していることが挙げられる。ARAT は物品操作を含む上肢機能評価であり手指の巧緻性動作や上肢の協調的な動作が要求されるため, CMCT は単純な力や関節運動より巧緻的で協調的な動作との関連が推察される。FMA 上肢運動スコアには有意な相関関係を認めず, ARAT のみ有意な負の相関を認めた本研究結果はこのことを支持する初めての報告である。

4.5.2 rFA と MEP および rCMCT を用いた錐体路評価と下肢運動機能予後

第 1 研究において, 内包後脚 rFA と下肢 BRS との間に有意な正の相関関係を認めた。しかしながら, FMA 下肢運動スコアと内包後脚 rFA との間には有意な相関関係は見られなかった。この理由として, BRS は stage I ~VI までの 6 段階評価 (I : 弛緩性重度運動麻痺~VI : 分離運動機能良好) に対して, 詳細に点数化が可能な FMA 運動スコアではばらつきを生じやすい可能性が考えられる。また, 研究協力者数が少ないことも理由として考えられるため, より患者数を増やした検討が必要である。

MEP の有無で分類した群間において FMA 下肢運動スコアに有意差は認めず, また, rCMCT と FMA 下肢運動スコアについても有意な相関関係は認められず下肢の分離運動を説明することは困難であった。先行研究[34,35]においても, TMS による MEP の有無や CMCT と下肢運動機能との関連については上肢運動機能のように一定の見解は得られていない。その要因の一つに, 歩行運動に関する脳幹や脊髄の中枢パターン発生器 (central pattern generator, 以下 CPG) による神経ネットワークの存在が挙げら

れる。自律的な運動では CPG により下肢の基本的運動パターン（屈曲伸展の交互運動）が発現するため上位中枢より下位運動中枢の貢献度が大きくなる[72]。したがって、錐体路は上位中枢からの入力伝導路であり重要ではあるが、下肢の分離運動（特に股関節や膝関節の近位筋の屈伸運動）はある程度錐体路が障害されても可能になると推察される。Hendricks ら[35]の研究でも、前脛骨筋 MEP の有無と股関節や膝関節の近位筋の運動機能の回復や歩行の自立度とは関連がみられず、CMCT についても有意な関連は認められなかったとしており、このことを支持するものと考えられる。

脳卒中片麻痺患者の短下肢装具の必要性に関しては Maeshima ら[73]の DTI を用いた報告がある。彼らは ROI 解析による大脳脚 FA 値を、退院時の短下肢装具使用の有無によって分類した群間で比較したところ、装具あり群で損傷半球の大脳脚 FA 値が有意に低下しており、FA 値が 0.59 以上の患者の 80%で装具が不要であったとしている。本研究では内包後脚を ROI とし、rFA を用いていることから直接的な比較は困難だが、rFA が 0.85 以下と低い患者に関しては短下肢装具が必要であった。しかしながら、短下肢装具使用の有無で分類した群間比較では有意差は認められず Maeshima らの報告とは異なる結果であった。TMS による MEP の有無や、rCMCT と短下肢装具必要性の有無について検討した報告は見当たらないが、いずれも統計学的有意な差は見られなかった。しかし rCMCT が 1.3 以上に延長している患者では短下肢装具が必要であることから、患者数を増やすことで一定の傾向を明らかにできる可能性があり今後さらに検討を進めたい。

第5章 総合考察と今後の展望

第1研究から第3研究を踏まえ、上肢に関する運動機能予後の予測チャートを図8に示した。上肢の運動機能予後は物品操作を含むARATを基準に用いた。はじめに、DTIを用いたROI解析により内包後脚rFAによって錐体路障害の重症度を判断する。rFAが0.85以下の場合には予後不良に分類する。rFAが0.85より大きい場合は、TMSによるMEPの有無による錐体路評価に移る。MEPなしの場合には予後不良に分類する。MEPありの場合にはrCMCTによって判断する。rCMCTが大きい(>1.5)、すなわち病巣半球のCMCTが遅延している場合は一部制限ありに分類する。rCMCTが1に近い(<1.5)、すなわち損傷半球のCMCTが正常な場合は予後良好に分類する。図9には、第3研究に参加した患者をこの推定チャートを基に分類した結果である。一部制限ありに分類された患者でばらつきが見られるものの、多くの患者で運動機能予後と一致した結果を得ることができており、上肢運動機能予後の推定に有用であると考えられる。一部制限ありに分類された患者で大きく運動機能が低下していた患者は、MEPは記録できたものの非麻痺側と比較しM波の振幅で正規化したMEP振幅(MEP振幅/M波振幅)が大きく低下していた。

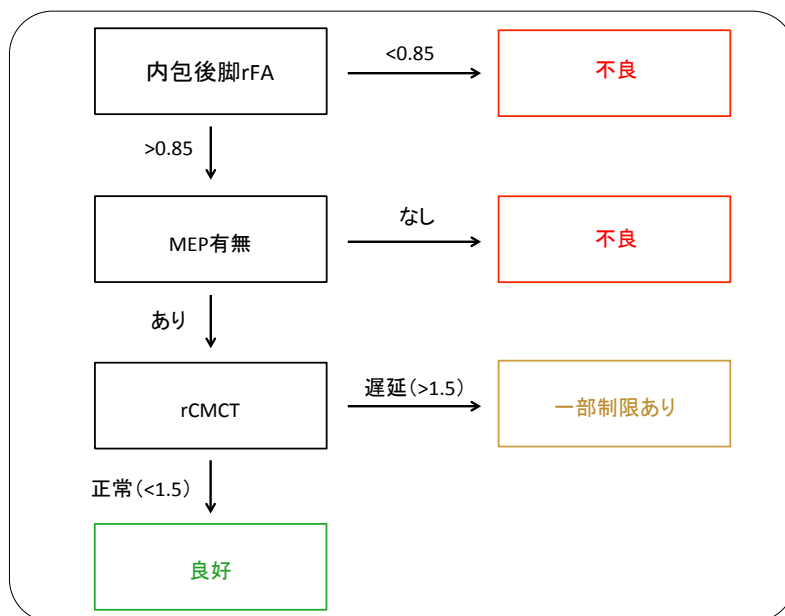


図8. DTIおよびTMSによる上肢運動機能予後予測チャート

上肢運動機能予後はARATによる評価を用いた。まず、内包後脚rFAにより判断する。用いるカットオフ値は暫定的だが、rFA<0.85の場合には予後不良に分類する。rFA>0.85の場合にはMEPの有無を判断する。MEPありの場合にはrCMCTによって判断する。rCMCT>1.5の場合には一部制限あり、rCMCT<1.5の場合には良好へと分類する。

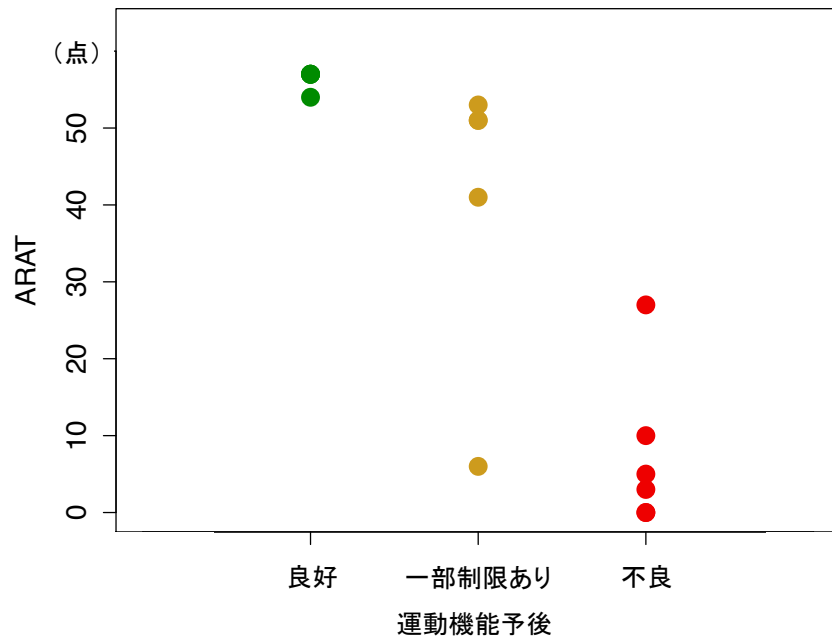


図 9. 上肢運動機能予後予測チャートをもとに分類した結果 (n=16)

一部制限ありに分類された患者においてばらつきを認めているものの概ね一致した結果が得られた。ARAT ; action research arm test

下肢運動機能予後についても、上肢と同様の基準で予測チャートを示した(図 10)。下肢の運動機能予後については FMA 下肢運動スコアと短下肢装具の有無を基準とした。上肢での判断基準とほぼ同様だが、rCMCT の基準を 1.3 とした。第 3 研究に参加した患者をこの予測チャートを基に分類すると図 11 のようになった。上肢と比較するとばらつきが大きく、特に FMA 下肢運動スコアの予測には難がある。短下肢装具の必要性に関しては、一部制限ありと予後不良に分類された患者で(一名を除く)短下肢装具を使用しており一致した結果となった。下肢運動機能予後良好に分類された患者において短下肢装具を使用していた 2 名の患者については、上肢同様に MEP は記録できたものの非麻痺側と比較し M 波の振幅で正規化した MEP 振幅(MEP 振幅/M 波振幅)が大きく低下していた。したがって、MEP の振幅を用いた評価はこの推定チャートをさらに改良するために有用かもしれず今後の検討課題としたい。

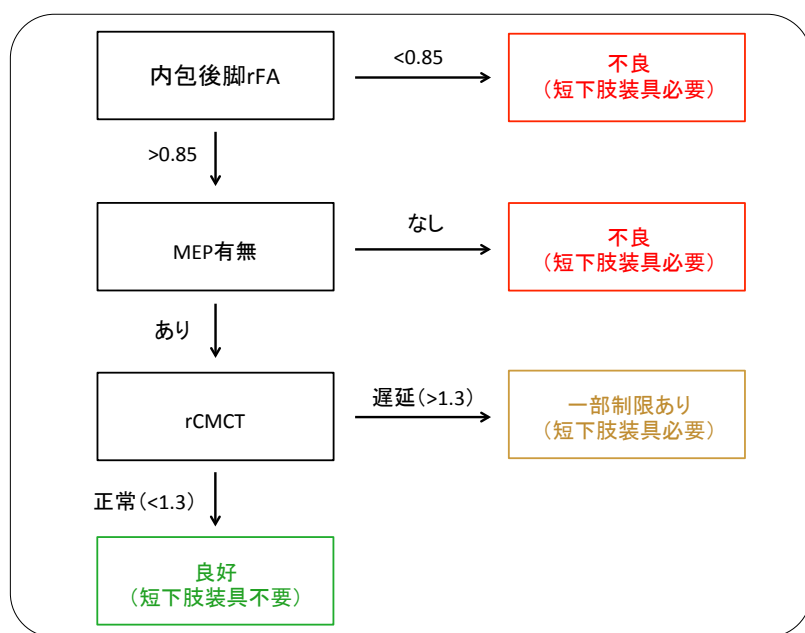


図 10. DTI および TMS による下肢運動機能予後予測チャート

下肢運動機能予後は FMA 下肢運動スコアと短下肢装具の有無による評価を用いた。まず、内包後脚 rFA により判断する。用いるカットオフ値は暫定的だが、 $rFA < 0.85$ の場合は予後不良に分類する。 $rFA > 0.85$ の場合は MEP の有無を判断する。MEP ありの場合は rCMCT によって判断する。 $rCMCT > 1.3$ の場合は一部制限あり、 $rCMCT < 1.3$ の場合は良好へと分類する。

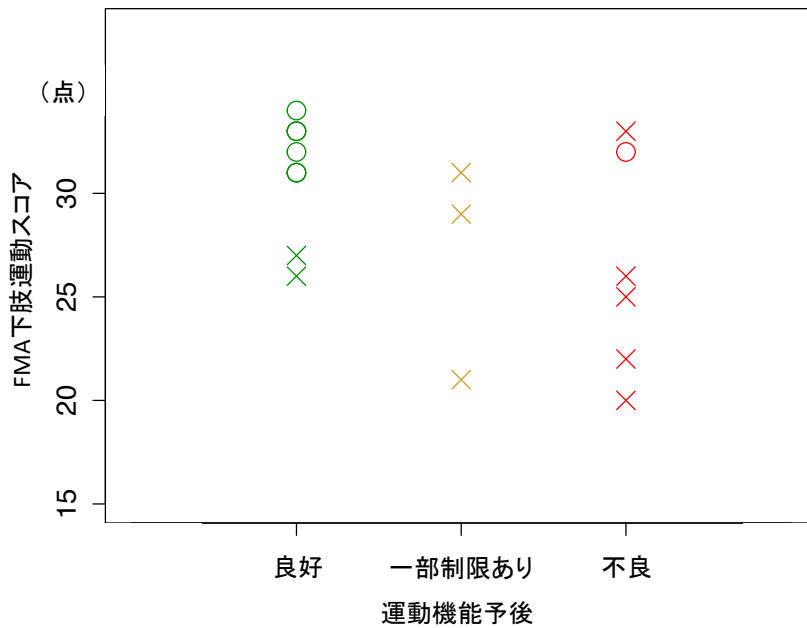


図 11. 下肢運動機能予後予測チャートをもとに分類した結果 (n=17)

図中のoは装具なし，xは装具ありを示している。FMA 下肢運動スコアについては推定チャートによる説明は困難であった。一方，一部制限ありと不良に分類された患者では一名を除いて短下肢装具が必要であり一致する部分が多かった。

DTI および TMS を用いた錐体路評価による運動機能予後予測については，rFA のカットオフ値，rCMCT のカットオフ値についてさらなる検討が必要であるが，特に上肢において運動機能予後を推定するために非常に有用である。また，下肢運動機能予後に関しては関節の分離運動機能というよりは短下肢装具の必要性について有力な情報を提供するものであると推察され，脳卒中リハビリテーションへの貢献が期待できるものと思われる。

第6章 謝辞

本研究は指導教員沼田憲治教授，副指導教員浅川育世准教授の指導のもとに行われました。本稿を終えるにあたり，終始丁寧かつ的確なご指導をいただき本稿作成を導いてくださいましたことに深く感謝いたします。また，共同研究者としてご協力いただいた本学教員である放射線技術科学科の門間正彦教授，医科学センターの河野豊教授，理学療法学科の山本哲助教にも深く感謝いたします。

最後に，本研究に研究協力者としてご協力いただいた方々，茨城県立医療大学付属病院の関係者の皆様に深謝いたします。

引用文献

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部社会統計課国民生活基礎調査室. データブック 平成22年国民生活基礎調査の概況. 厚生労働, 2011;66(10):48-51.
2. 山口 修平, 小林 祥泰. 脳卒中データバンクからみた最近の脳卒中の疫学的動向. 脳卒中, 2014;36(5):378-84.
3. 二木 立. 脳卒中リハビリテーション患者の早期自立度予測. リハビリテーション医学: 日本リハビリテーション医学会誌, 1982;19(4):201-23.
4. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke--a critical review of the literature. *Age Ageing*, 1996;25(6):479-89.
5. Bear M, Connors B, Paradiso M, (監訳) 加藤宏司, 後藤薫, 藤井聡, 山崎良彦. 神経科学-脳の探求-. 西村書店; 2007. 352-353 p.
6. Hepp-Reymond MC, Wiesendanger M. Unilateral pyramidotomy in monkeys: Effect on force and speed of a conditioned precision grip. *Brain Res*, 1972;36(1):117-31.
7. Murata Y, Higo N. Development and Characterization of a Macaque Model of Focal Internal Capsular Infarcts. *PLoS One*, 2016;11(5):e0154752.
8. Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, et al. Temporal Plasticity Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. *J Neurosci*, 2015;35(1):84-95.
9. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Kappelle LJ, Prevo AJH. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *J Rehabil Med*, 2008;40(2):96-101.
10. Wenzelburger R, Kopper F, Frenzel A, Stolze H, Klebe S, Brossmann A, et al. Hand coordination following capsular stroke. *Brain*, 2005;128(1):64-74.
11. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*, 2008;31(Cm):195-218.
12. Frost SB, Barbay S, Mumert ML, Stowe AM, Nudo RJ. An animal model of capsular infarct: Endothelin-1 injections in the rat. *Behav Brain Res*, 2006;169(2):206-11.
13. Puentes S, Kaido T, Hanakawa T, Ichinohe N, Otsuki T, Seki K. Internal capsule stroke in the common marmoset. *Neuroscience*, 2015;284:400-11.
14. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review. *NMR Biomed*, 2002;15(7-8):435-55.
15. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci*, 2003;4(6):469-80.
16. Abhinav K, Yeh FC, Pathak S, Suski V, Lacomis D, Friedlander RM, Fernandez-Miranda JC. Advanced diffusion MRI fiber tracking in neurosurgical and neurodegenerative disorders and neuroanatomical studies: A review. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 2014;1842(11):2286-97.
17. Shimoji K, Tokumaru AM. White matter fiber tractography and quantitative analysis of diffusion tensor

- imaging. *Brain nerve = Shinkei kenkyū no shinpo*, 2015;67(4):475–85.
18. Sampaio-Baptista C, Khrapitchev AA, Foxley S, Schlagheck T, Scholz J, Jbabdi S, et al. Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination. *J Neurosci*, 2013;33(50):19499–503.
 19. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl P. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 1999;45(2):265–9.
 20. Mori S, Van Zijl PCM. Fiber tracking: Principles and strategies - A technical review. *NMR Biomed*, 2002;15(7–8):468–80.
 21. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 2006;31(4):1487–505.
 22. Koyama T, Marumoto K, Miyake H, Domen K. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and long-term motor outcome in patients with hemiparesis after middle cerebral artery infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014;23(9):2397–404.
 23. Koyama T, Tsuji M, Nishimura H, Miyake H, Ohmura T, Domen K. Diffusion tensor imaging for intracerebral hemorrhage outcome prediction: Comparison using data from the corona radiata/internal capsule and the cerebral peduncle. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013;22(1):72–9.
 24. Koyama T, Tsuji M, Miyake H, Ohmura T, Domen K. Motor outcome for patients with acute intracerebral hemorrhage predicted using diffusion tensor imaging: An application of ordinal logistic modeling. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012;21(8):704–11.
 25. 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*, 2013;22(8):1355–60.
 26. Jang SH, Ahn SH, Sakong J, Byun WM, Choi BY, Chang CH, Bai D, Son SM. Comparison of TMS and DTT for predicting motor outcome in intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*, 2010;290(1–2):107–11.
 27. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2003;2(3):145–56.
 28. Coupar F, Pollock A, Rowe P, Weir C, Langhorne P. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2012;26(4):291–313.
 29. Brouwer BJ, Schryburt-Brown K. Hand Function and Motor Cortical Output Poststroke: Are They Related? *Arch Phys Med Rehabil*, 2006;87(5):627–34.
 30. Pizzi A, Carrai R, Falsini C, Martini M, Verdesca S, Grippo A. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke. *J Rehabil Med*, 2009;41(8):654–60.
 31. Rapisarda G, Bastings E, de Noordhout AM, Pennisi G, Delwaide PJ. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke*, 1996;27(12):2191–6.
 32. Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction

- time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain*, 1993;116(6):1371–85.
33. Escudero J V, Sancho J, Bautista D, Escudero M, López-Trigo J. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1998;29(9):1854–9.
 34. Piron L, Piccione F, Tonin P, Dam M. Clinical correlation between motor evoked potentials and gait recovery in poststroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005;86(9):1874–8.
 35. Hendricks HT, Pasman JW, Van Limbeek J, Zwartz MJ. Motor evoked potentials of the lower extremity in predicting motor recovery and ambulation after stroke: A cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003;84(9):1373–9.
 36. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 2007;130(1):170–80.
 37. Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*, 2012;135(8):2527–35.
 38. Kwon YH, Son SM, Lee J, Bai DS, Jang SH. Combined study of transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor tractography for prediction of motor outcome in patients with corona radiata infarct. *J Rehabil Med*, 2011;43(5):430–4.
 39. Stinear CM, Ward NS. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int J Stroke*, 2013;8(1):33–7.
 40. Jang SH. Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. *NeuroRehabilitation*, 2010;27(4):367–72.
 41. Kumar P, Kathuria P, Nair P, Prasad K. Prediction of Upper Limb Motor Recovery after Subacute Ischemic Stroke Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J stroke*, 2016;18(1):50–9.
 42. Kusano Y, Seguchi T, Horiuchi T, Kakizawa Y, Kobayashi T, Tanaka Y, Seguchi K, Hongo K. Prediction of functional outcome in acute cerebral hemorrhage using diffusion tensor imaging at 3T: a prospective study. *Ajnr*, 2009;30(8):1561–5.
 43. Liu X, Tian W, Qiu X, Li J, Thomson S, Li L, Wang HZ. Correlation analysis of quantitative diffusion parameters in ipsilateral cerebral peduncle during wallerian degeneration with motor function outcome after cerebral ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2012;22(3):255–60.
 44. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Röther J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*, 2004;22(4):1767–74.
 45. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, Hirai KK, Schaechter JD. Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014;28(8):751–60.

46. Yoshioka H, Horikoshi T, Aoki S, Hori M, Ishigame K, Uchida M, et al. Diffusion tensor tractography predicts motor functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 2008;62(1):97–103.
47. Yu C, Zhu C, Zhang Y, Chen H, Qin W, Wang M, Li K. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *Neuroimage*, 2009;47(2):451–8.
48. Li Y, Wu P, Liang F, Huang W. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients. *PLoS One*, 2015;10(4):1–17.
49. Liu G, Dang C, Chen X, Xing S, Dani K, Xie C, et al. Structural remodeling of white matter in the contralesional hemisphere is correlated with early motor recovery in patients with subcortical infarction. *Restor Neurol Neurosci*, 2015;33(3):309–19.
50. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, Makris N. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*, 2009;30(11):3461–74.
51. Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther*, 1966;46(4):357–75.
52. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 2004;23(SUPPL. 1).
53. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 2009;44(1):83–98.
54. Maeda T, Ishizaki K, Yura S. Can diffusion tensor imaging predict the functional outcome of supra-tentorial stroke? *No To Shinkei*, 2005;57(1):27–32.
55. Kuzu Y, Inoue T, Kanbara Y, Nishimoto H, Fujiwara S, Ogasawara K, Ogawa A. Prediction of motor function outcome after intracerebral hemorrhage using fractional anisotropy calculated from diffusion tensor imaging. *Cerebrovasc Dis*, 2012;33(6):566–73.
56. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*, 2008;40(2):570–82.
57. Yin D, Yan X, Fan M, Hu Y, Men W, Sun L, Song F. Secondary degeneration detected by combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics in subcortical strokes with different outcomes in hand function. *Am J Neuroradiol*, 2013;34(7):1341–7.
58. Orita T, Tsurutani T, Izumihara a., Kajiwar K, Matsunaga T. Pyramidal tract Wallerian degeneration and correlated symptoms in stroke. *Eur J Radiol*, 1994;18(1):26–9.
59. Baird AE, Dambrosia J, Janket SJ, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*, 2001;357(9274):2095–9.

60. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Kappelle LJ, Prevo AJH. Predicting Long-Term Independency in Activities of Daily Living After Middle Cerebral Artery Stroke: Does Information From MRI Have Added Predictive Value Compared With Clinical Information? *Stroke*, 2006;37(4):1050–4.
61. Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, Haley EC. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTTAS Investigators. *Stroke*, 1999;30(2):293–8.
62. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*, 1975;7(1):13–31.
63. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res Int Zeitschrift für Rehabil Rev Int Rech réadaptation*, 1981;4(4):483–92.
64. Hsieh CL, Hsueh IP, Chiang FM, Lin PH. Inter-rater reliability and validity of the Action Research arm test in stroke patients. *Age Ageing*, 1998;27(2):107–14.
65. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim I-H, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil*, 2005;19(4):404–11.
66. Desikan RS, S?gonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 2006;31(3):968–80.
67. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA, Skilbeck CE, Ismail HM. The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983;46(6):521–4.
68. Olsen TS. Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke*, 1990;21(2):247–51.
69. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994;75(4):394–8.
70. Sanford J, Moreland J, Swanson LR, Stratford PW, Gowland C. Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther*, 1993;73(7):447–54.
71. Sullivan KJ, Tilson JK, Cen SY, Rose DK, Hershberg J, Correa A, et al. Fugl-meyer assessment of sensorimotor function after stroke: Standardized training procedure for clinical practice and clinical trials. *Stroke*, 2011;42(2):427–32.
72. 阿部浩明, 大畑光司 (編) . 脳卒中片麻痺者に対する 歩行リハビリテーション. メジカルビュー社; 2016. 2-11 p.
73. Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Kigawa H, Takeda H. Diffusion tensor MR imaging of the pyramidal tract can predict the need for orthosis in hemiplegic patients with hemorrhagic stroke. *Neurol Sci*, 2013;34(10):1765–70.