

## 脳機能再構築に関する脳機能画像診断の実際

### *Functional Neuroimaging Techniques for the Detection of Brain Reorganization after Stroke*

加藤 宏之<sup>1)</sup>

HIROYUKI KATO, MD, PhD<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Center for Clinical Medicine and Research, International University of Health and Welfare: 537-3 Iguchi, Nasushiobara 329-2763, Japan. TEL +81 287-39-3060 FAX +81 287-39-3001 E-mail: kato@iuhw.ac.jp

*Rigakuryoho Kagaku* 22(1): 7-12, 2007. Submitted Dec. 10, 2006.

**ABSTRACT:** The mechanism of motor functional recovery after stroke is still largely unknown. However, recent advances in functional neuroimaging techniques, such as functional MRI (fMRI) and near infrared spectroscopy (NIRS) have enabled us to study directly the brain activity of humans. We have performed fMRI and NIRS on stroke patients from the acute through chronic stages using a task of unilateral hand movement. We have also visualized the pyramidal tracts with MRI diffusion tensor tractography. Our results suggest that motor functional recovery after stroke occurs primarily through use of the existing functional system when brain damage to the motor system is partial, recruiting functionally related systems when necessary or the damage is severe. These restorative and reorganizing processes occur within the first few months after stroke, and this period seems critical to motor function recovery.

**Key words:** brain reorganization, stroke, functional neuroimaging

**要旨:** 脳卒中後に見られる片麻痺の回復の脳内機序の詳細は不明である。最近開発されたfunctional MRI (fMRI) や光トポグラフィー (NIRS) を用いると脳卒中患者の麻痺手運動時の脳活動を非侵襲的に画像化することができる。また、拡散テンソル・トラクトグラフィーにより錐体路を描出することもできる。これらの評価法により、片麻痺の回復には、既存の運動ネットワークの損傷の程度に応じて、可逆的障害からの回復や大脳皮質運動ネットワークの再構築を駆使して、運動機能を回復させることを示唆するデータが得られている。さらに、この機能回復には発症後1ないし2ヶ月の臨界期が存在することも示唆されている。

**キーワード:** 脳機能再構築, 脳卒中, 脳機能画像診断

<sup>1)</sup> 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 神経内科: 那須塩原市井口537-3 (〒329-2763)  
TEL 0287-39-3060 FAX 0287-39-3001

受付日 2006年12月10日

## I. はじめに

近年、functional MRI (fMRI) や光トポグラフィー (NIRS) などの脳機能画像診断法の進歩により、急性期から回復期の脳卒中患者の脳活動を非侵襲的に計測して画像化することができるようになった<sup>1,2)</sup>。それにより、脳卒中後に見られる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推察することができるようになった。脳卒中後の片麻痺の回復は、急性期の血流障害による全脳的な神経機能低下や脳損傷に伴う脳浮腫による神経機能障害などの急性期障害からの回復により起こりうる。しかし、脳の急性損傷が治癒した後も運動機能障害の回復は継続して認められる。このような機能回復は脳の運動ネットワークの機能代償や再構築、あるいは、学習による新しい神経ネットワークの形成 (可塑性) によってもたらされると考えられるようになった。このような脳卒中後の脳に起こる生理学的、解剖学的な動的変化を計測し画像化する方法としてfMRIやNIRSが有用である。また、最近、MRIの拡散テンソル・トラクトグラフィー (DTT) により、運動ネットワークの主たる構成員である錐体路 (皮質脊髄路) を描出することもできるようになった。本論では、脳卒中患者におけるこれらの脳機能画像診断法の計測の実際について概説する。

## II. fMRIの原理と方法

fMRIは脳のある特定の部位の神経活動に伴う局所脳血流量の増加、すなわち、neurovascular couplingを検出することにより神経活動部位を画像化する (図1)。すなわち、局所脳血流量の増加に伴う酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の相対的増加と脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の相対的低下を、BOLD (blood oxygen level dependent) 法を用いてMR信号の変化としてとらえる<sup>3)</sup>。oxy-Hbは反磁性体のため磁場に影響を与えないが、deoxy-Hbは常磁性体であるので局所の磁場の不均一性を増加させMR信号を減少させる。磁場の不均一性に敏感で、秒単位で撮像できるsingle-shot echo planar imaging (EPI) 法でMRI画像を撮像すると、脳血流増加部位はMR信号が増強する。fMRIでは課題負荷時と安静時に連続的にMRI画像を撮像し、統計学的処理を行って脳活動部位を同定する。

われわれのfMRIは自己ペースによる手の開閉運動を運動課題とし、課題30秒～安静30秒のサイクルを5回繰り返して施行している。臨床用のシーメンス社製MRI (1.5T) を用いて、3 mm厚で全脳をスキャンし、各スライスにおいて3秒毎に100枚のEPI画像を撮像している。得られたMRI画像は、フリーソフトウェアであるstatistical parametric mapping-99 (spm99) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用いて統計処理、画像処理を行うことにより活性化脳領域を同定し、T1強調画像に重ねてfMRI画像として<sup>4,5)</sup>。

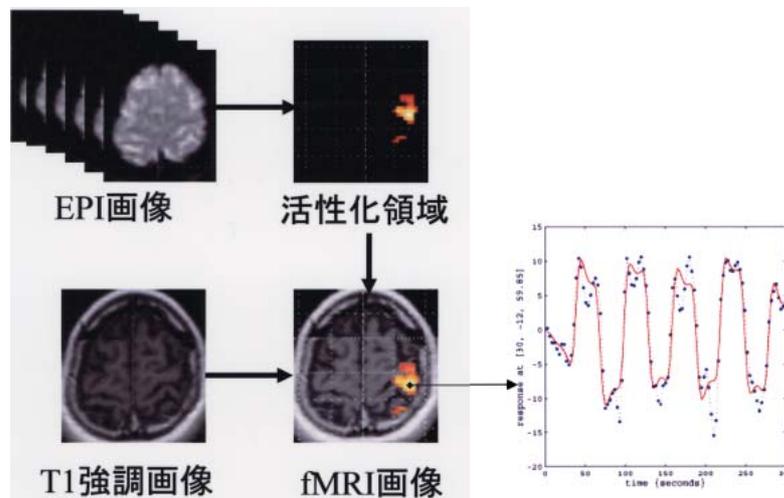


図1 fMRIの原理

課題負荷時と安静時にEPI画像を連続撮像し、統計学的処理により活性化領域を同定する。T1強調画像に重ねてfMRI画像を得る。活性化領域のMR信号の変化を見ると、手運動時にMR信号が増加するのがわかる (安静と運動を30秒ずつ5回反復)。

### III. 光トポグラフィーの原理と方法

近赤外分光法near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いた脳機能画像診断法、すなわち、光トポグラフィーもfMRIと同様に脳の神経活動に伴って起こる局所の脳血流量の増加を捉えることにより脳活動の変化を検出する。NIRSでは光ファイバーに接続された照射プローブを頭皮上に配置し、頭皮および頭蓋骨を通して近赤外光で脳を照射すると、近赤外光の一部は脳表の深部25~30 mmまで到達する。この近赤外光は大脳皮質で散乱、反射されて再び頭皮まで戻ってくる(図2)。この散乱・反射光を、照射プローブから30 mm離れた位置に配置した検出プローブで計測する。近赤外光は脳組織を通過する間にヘモグロビンにより吸収されるが、血液中のoxy-Hbとdeoxy-Hbは、近赤外領域に異なった吸収スペクトルを持ち、等吸収点は800 nm近傍にある。反射光を計測するとヘモグロビン濃度の変化を検出することができるので、NIRSではoxy-Hbとdeoxy-Hbの両者を多波長、多点計測することにより、それぞれの濃度変化、さらに、その和であるtotal Hbを計測することができる<sup>6,7)</sup>。

光トポグラフィーの空間分解能は20~30 mmであり、計測対象は脳表の大脳皮質に限られるため、空間分解能や脳深部計測ではfMRIに及ばない。しかし、装置は小型で運搬可能であり、計測場所の制限が少ない。また、被験者の頭部や姿勢を特定の位置に固定する必要がないため拘束性が低く、動きによるアーチファクトにも比較的強い。したがって、自然な環境下で計測可能であり、急性期脳卒中患者のベッドサイドの計測から回復期のリハビリテーション施行時の測定まで可能であることは大きな利点である<sup>8,9)</sup>。さらに、時間分解能に優れ(0.1秒)、リアルタイムの表示、長時間の連続測定が可能である。したがって、fMRIその他の脳機能画像診断法と併用して、お互いの長所と短所を補完することができる。

われわれが用いている光トポグラフィーでは一側12チャンネル、両側で24チャンネルの照射・検出プローブ群をシェルにマウントし(計測領域60 mm×60 mm)、その中心を脳波10~20電極法のC3およびC4に配置することにより、左右大脳半球の中心溝とその周辺、すなわち、一次感覚運動野の脳活動を計測している(図3)。運動タスクは、一側手の開閉運動15秒~安静45秒を1サイクルとして5回繰り返している。

### IV. 拡散テンソル・トラクトグラフィーの原理と方法

生体内では細胞膜によって水の自由な拡散が妨げ

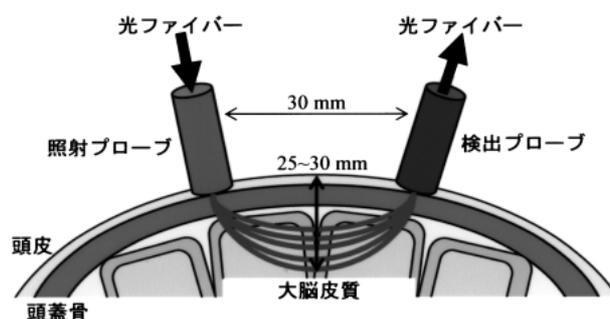


図2 光トポグラフィーの原理

頭皮上から照射された近赤外光は25~30 mmの深部に達し、大脳皮質で散乱、反射されて戻る。照射プローブから30 mm離れた検出プローブで反射光を検出する。



図3 光トポグラフィーのプローブ群を両側の頭皮上(一次感覚運動野上)に設置したところ

られる。そのため、神経線維に沿った方向の拡散は速く、神経線維と直行する方向の拡散は遅い(拡散の異方性)。拡散強調MRIでは特定の1方向の水の動きを観察できるので、異なる方向の拡散強調画像を6方向以上撮像し、拡散テンソルを用いて解析すると拡散の異方性を定量化でき、白質線維の走行の方向を知ることができる(拡散テンソル・トラクトグラフィー diffusion tensor tractography; DTT)。錐体路の描出には始点(内包後脚)と終点(中心前回)を設定することにより、MRI画像上に錐体路を描出できる。われわれは、東京大学放射線科が開発したフリーソフトウェアをダウンロードして用いている(<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV>)<sup>10)</sup>。

## V. 正常人の手運動と脳活動

脳卒中後の片麻痺患者のfMRI計測時の運動課題負荷として一般的に用いられているのは何らかの手の運動である。正常人では、一側の手の単純な開閉運動により活性化される脳領域は対側の一次感覚運動野が最も強く、次いで、補足運動野、同側の小脳前葉などである。より複雑な手の運動はより多くの脳活動を必要とするので、これらの部位に加えて対側の運動前野や同側の一次運動野などの活性化も出現する<sup>11,12)</sup>。また、手の運動に関しても右利き者では左脳が優位であるともいわれ、Kimら<sup>13)</sup>の報告では右手の運動では左の一次運動野が活性化されるが、左手の運動では右ばかりでなく左の一次運動野もかなり活性化される。われわれの経験では運動手による大脳活性化の大きな左右差は通常は見られないが、時にそのような例が存在する。

NIRSでは計測領域に制限があり、一次感覚運動野を中心に計測しているが、fMRIと同様に、対側の一次感覚運動野が活性化される<sup>4,14)</sup>。同側の一次運動野も軽度活性化されることが多い。運動開始に数秒遅れてoxy-Hbの著明な増加、deoxy-Hbの軽度の低下が出現し、運動終了によりベースラインに戻る。光トポグラフィー化すれば動画によるリアルタイムの表示ができる。

## VI. 脳卒中後の脳活動の変化

脳卒中急性期から亜急性期に患手を動かせる比較的軽症の患者では、患手の運動時にfMRIで観察される脳の活性化は低下しており、正常者の手運動時に活動が見られる脳領域、すなわち、対側一次運動野、補足運動野、同側小脳の活性化は著明に低下する<sup>15)</sup>。しかし、片麻痺の回復が見られる回復期に入ると、これらの脳領域の活動の回復が見られることが多い。加えて、これら以外の運動関連領域の活性化が出現することがしばしば観察される。例えば、麻痺と同側の一次運動野の活性化の出現や対側一次感覚運動野の活性化領域の拡大や偏位などが見られる<sup>15)</sup>。患側半球の損傷が高度であるにもかかわらず、良好な片麻痺の回復が見られるような症例では、片麻痺と同側(健側脳)の一次運動野を含めた運動ネットワークの広範な機能再構築が出現するのが観察される<sup>16-19)</sup>。光トポグラフィーを用いても、活性化脳領域の変化や機能再構築を観察することができ、両者の

所見は基本的に相関する<sup>4,14)</sup>。

図4~6に症例を提示する。症例は68歳男性で右中大脳動脈領域の広範な陳旧性脳梗塞があるが、片麻痺は残らなかった。fMRIでは、右手(健手)運動時には左一次感覚運動野、補足運動野、右小脳前葉が正常に活性化される。左手(患手)運動時には両側の一次感覚運動野と小脳前葉が活性化される(図4)。NIRSでも同様に右手(健手)運動時には左一次感覚運動野が、左手(患手)運動時には両側の一次感覚運動野が活性化される(図5)。DTTによる錐体路の描出では、左錐体路は正常に認められるが、右錐体路は梗塞部では追跡できない(図6)。以上より、本症例では同側一次感覚運動野が動員されることにより新しい運動ネットワークが再構築されて、運動機能の回復に寄与したことが示唆された。

われわれは、片麻痺の回復と大脳皮質運動ネットワークの再構築の関係を次のようなスキームで考えている。①錐体路損傷が軽度な場合には、本来の運動ネットワークである対側一次感覚運動野、補足運動野、同側小脳の機能障害が回復することにより片麻痺が回復する。②錐体路損傷が中等度で、本来の運動ネットワークが十分に回復できない場合には、関連する運動領域である同側一次運動野、運動前野、補足運動野や一次感覚運動野の周辺領域などの機能が動員され代償することにより運動機能が回復する。③錐体路損傷が高度の場合には、関連運動領域を可能な限り動員し、運動ネットワークを再構築することにより運動機能を回復させる。これらの運動機能の再構築には、非交叉性錐体路の代償、近隣関連領域の動員、新しい神経回路の獲得(学習)などによる神経系の可塑性を誘導していると考えられる<sup>19,20)</sup>。

## VII. おわりに

以上のように、fMRI、NIRS、DTTを用いた脳機能画像診断法は、脳卒中後の運動機能回復機序の解明の研究に用いることができる。しかし、そればかりではなく、脳卒中医療の現場においても、脳卒中患者の障害された運動機能の評価、リハビリテーションの効果の判定、さらに、運動機能の回復の予後の推定にも重要な情報を提供してくれる。このような研究や実践を通して、脳卒中後の運動機能障害の回復機序を解明し、機能回復を最大限に促進する方法の開発につながることを期待される。

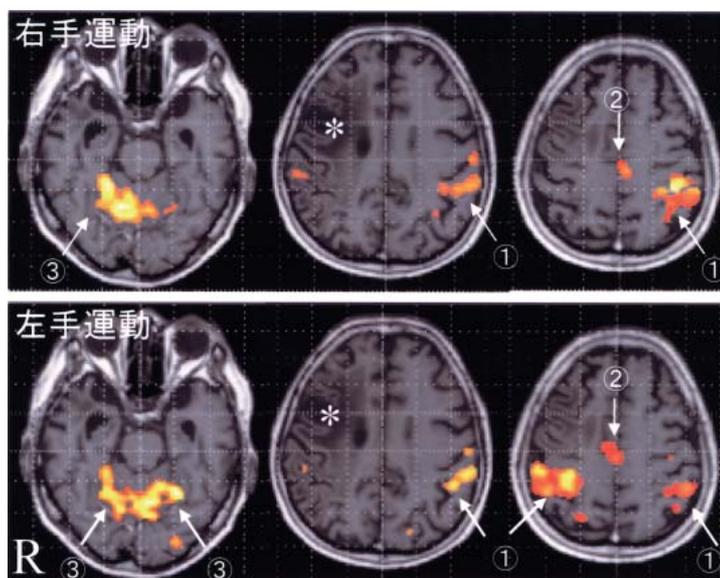


図4 脳梗塞患者（右中大脳動脈領域\*）のfMRI

右手（健手）運動時には左一次感覚運動野（①），補足運動野（②），右小脳前葉（③）が活性化される。左手（患手）運動時には，両側一次感覚運動野（①）と両側小脳前葉（③）が活性化される。

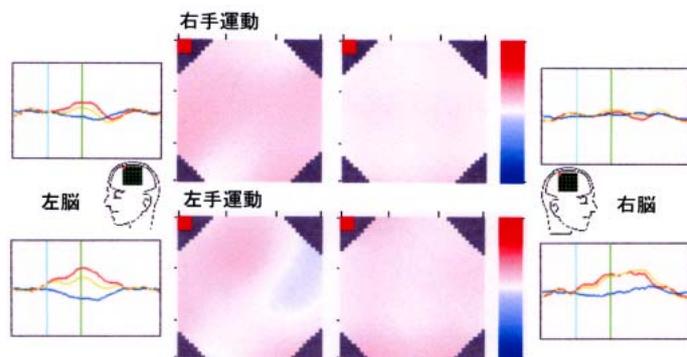


図5 脳梗塞患者（図4と同患者）のNIRS

右手（健手）運動時には左一次感覚運動野が，左手（患手）運動時には，両側一次感覚運動野が活性化される。それぞれの関心領域の代表的なスペクトロスコピーを添付した。水色の縦線が運動開始，緑色の縦線が運動終了を示す。運動開始とともにoxy-Hb(赤色)とtotal Hb(黄色)が増加し，deoxy-Hb(青色)が軽度低下するが，運動終了とともに元に戻る。



図6 脳梗塞患者（図4と同患者）のトラクトグラフィ

左の錐体路は内包から運動野まできれいに描出されるが，右は脳梗塞部（\*）で錐体路が描出されなくなる。

引用文献

- 1) Cramer SC, Bastings EP: Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology*, 2000, **39**: 842-851.
- 2) Calautti C, Baron J-C: Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. A review. *Stroke*, 2003, **34**: 1553-1566.
- 3) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**: 9868-9872.
- 4) Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, et al.: Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemispheric stroke. A comparison with functional MRI. *Stroke*, 2002, **33**: 2032-2036.
- 5) 加藤宏之：Functional MRIを用いた脳機能再生の検討. *臨床リハ*, 2002, **11**: 1144-1148.
- 6) Koizumi H, Yamashita Y, Maki A, et al.: Higher-order brain function analysis by trans-cranial dynamic near-infrared spectroscopy

- imaging. *J Biomed Optics*, 1999, **4**: 403-413.
- 7) 加藤宏之: 光トポグラフィー. *MB Medical Rehabilitation*, 2004, **40**: 81-86.
  - 8) 小暮久也, 泉山昌洋: 脳は蘇る. こどもの脳も大人の脳も. *科学*, 2001, **71**: 719-728.
  - 9) Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al.: Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuro Image*, 2001, **14**: 1186-1192.
  - 10) Masutani Y, Aoki S, Abe O, et al.: MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J Radiol*, **46**: 53-66, 2003.
  - 11) Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, et al.: Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*, 1993, **43**: 2311-2318.
  - 12) Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, et al.: Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*, 1993, **116**: 1387-1398.
  - 13) Kim S-G, Ashe J, Hendrich K, et al.: Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, 1993, **261**: 615-617.
  - 14) 加藤宏之: 光トポグラフィーによる脳機能診断. *Mebio*, 2005, **22**: 82-87.
  - 15) 加藤宏之, 泉山昌洋, 斎藤尚宏・他: fMRIと光トポグラフィーによる脳卒中後の機能画像診断. *脳卒中*, 2002, **24**: 555-559.
  - 16) Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al.: Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*, 2000, **31**: 656-661.
  - 17) Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, et al.: Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke. Evidence of local adaptive reorganization? *Stroke*, 2001, **32**: 1134-1139.
  - 18) Feydy A, Carlier R, Rody-Brami A, et al.: Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 2002, **33**: 1610-1617.
  - 19) 加藤宏之, 泉山昌洋, 志賀裕正・他: 脳梗塞後の片麻痺の回復と大脳皮質運動機能の再構築—機能的MRI, 光トポグラフィー, 経頭蓋磁気刺激による検討—. *脳神経*, 2001, **53**: 869-874.
  - 20) Ward NS, Cohen LG: Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*, 2004, **61**: 1844-1848.