

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主論文の要旨

論文題目 脳卒中後の運動機能と functional connectivity
- 脳波の運動関連領域 5 電極による検討 -
氏名 星野 高志

論文内容の要旨

【緒言】

脳卒中中の運動機能のバイオマーカーの一つとして皮質間 functional connectivity (FC) が報告されている。脳卒中後は主に半球間、半球間の FC の低下が報告されている。しかし FC は研究領域では測定されているものの、機器や費用面からリハビリテーション領域での臨床応用には課題が多い。また上肢機能に関する報告は多いが下肢機能との関連は不明な点が多い。本研究では脳卒中患者を対象に、運動関連領域 5 電極の脳波 (Electroencephalogram, EEG) 信号を FC 解析し、半球内・半球間の FC と上肢および下肢の運動機能との関連を調べ、脳卒中後の運動機能および予後予測のバイオマーカーとしてリハビリテーション領域の臨床で利用できる可能性を検討した。

【方法】

対象は回復期リハビリテーション病棟入院中の初発テント上脳卒中患者とした。取り込み基準は 20-85 歳、発症前 modified Rankin Scale 2 点以下 (身の回りの ADL が自立)、右利きの者とした。注意障害、失語等により EEG 測定または指示理解が困難な者、実施期間中に脳卒中の再発や合併症等で全身状態が悪化した者、状態が悪化した者は除外した。運動機能は Fugl-Meyer Assessment 上肢項目 (FMAU)、下肢項目 (FMAL) を用いて評価した。EEG は国際 10-20 法に準じて C3、C4 (一次運動野, M1)、FC3、FC4 (運動前野, PMC)、FCz (補足運動野, SMA) の 5 電極とした。記録条件は①安静閉眼背臥位にて 60 秒間、②麻痺側手指運動中 30 秒間、③麻痺側足関節運動中 30 秒間とした (band pass filter 0.5-100Hz, sampling rate 1,000Hz)。運動機能評価および EEG 記録は脳卒中発症後 4 週、8 週に実施した。FC 解析はソフトウェア Brainstorm ver. 3.4 を用い、 α 帯域 (8-12Hz)、 β 帯域 (13-30Hz) における電極間 amplitude envelope correlation (AEC) を FC の値として算出した。下肢ではさらに low β 帯域 (13-19Hz)、high β 帯域 (20-30Hz) における解析も実施した。病変側半球 (ipsi-lesional hemisphere) の電極を iC、iFC、病変対側半球 (contra-lesional hemisphere) を cC、cFC として重回帰分析を行った。FMAU および FMAL スコアを有意に説明する電極間 FC を抽出し予測式を生成した (多重比較 : false discover rate, FDR)。解析ソフトは JMP ver.13 を用い、有意水準は 5%とした。

【結果】

1. 対象と運動機能の変化

対象は初発脳卒中患者 24 名だった (平均 62 ± 12 (SD) 歳 ; 脳出血 9 名, 脳梗塞 15 名 ; 左病変 10 名, 右病変 14 名)。運動機能は 4 週と 8 週でそれぞれ FMAU は 33 ± 24 , 42 ± 23 、FMAL は 19 ± 9 、 25 ± 8 と有意に改善した。

2. 上肢運動機能と FC

安静時では、脳卒中発症後 4 週で iC-iFC (病変側半球内 M1-PMC) と FMAU に負の相関が見られた (α 帯域 ($R^2 = 0.38$) (Standard partial regression coefficient (β) = -0.62)、 β 帯域 ($R^2 = 0.43$, $\beta = -0.51$)。 β 帯域ではさらに cC-cFC (病変対側 M1-PMC) は FMAU と正の相関 ($\beta = 0.37$) を示した。脳卒中後 8 週においては、 α 帯域、 β 帯域ともに FC と FMAU に有意な関連は見られなかった。また 4 週の FC 値による 8 週の FMAU の予測では、 α 帯域 ($R^2 = 0.33$) において、iC-iFC (病変側 M1-PMC) は 8 週の FMAU と負の相関 ($\beta = -0.57$) を示した。 β 帯域 ($R^2 = 0.23$) では iC-FCz (病変側 M1-SMA) は 8 週の FMAU と正の相関を示した ($\beta = 0.48$)。

次に手指運動時では、4 週において、 α 帯域 ($R^2 = 0.28$, $\beta = -0.53$)、 β 帯域 ($R^2 = 0.37$, $\beta = -1.16$) とともに FMAU と iC-iFC (病変側 M1-PMC) に負の相関、さらに β 帯域では iC-cC (両側 M1 間) で正の相関が見られた ($\beta = 0.80$)。8 週において α 帯域では FMAU と FC に相関はなかった。 β 帯域 ($R^2 = 0.44$) では FMAU と iFC-cFC (両側 PMC 間) に正の相関 ($\beta = 1.07$)、iC-cFC (病変側 M1-病変対側 PMC) に負の相関が見られた ($\beta = -0.73$)。4 週の FC 値による 8 週の FMAU の予測では、4 週の iC-iFC (病変側 M1-PMC) は α 帯域 ($R^2 = 0.23$, $\beta = -0.48$)、 β 帯域 ($R^2 = 0.27$, $\beta = -0.98$) とともに負の相関が見られた。

3. 下肢運動機能と FC

安静時では、4 週時点において α 帯域 ($R^2 = 0.25$) で iC-iFC (病変側 M1-PMC) と FMAL に負の相関 ($\beta = -0.54$)、high β 帯域 ($R^2 = 0.19$) で cC-cFC (病変対側 M1-PMC) は正の相関 ($\beta = 0.69$) を示した。 β 帯域全体および low β 帯域では有意な関連は見られなかった。8 週時点においては全 β 帯域 ($R^2 = 0.13$) でのみ iC-cFC (病変側 M1-病変対側 PMC) と FMAL に負の相関 ($\beta = -0.41$) が得られた。4 週の安静時の FC 値による 8 週の FMAL スコアの予測に関して、 α 帯域 ($R^2 = 0.27$) および high β 帯域 ($R^2 = 0.23$) では cC-cFC (病変対側 M1-PMC) と FMAL に正の相関 (α 帯域: $\beta = 0.82$; high β 帯域: $\beta = 0.74$)、iFC-cFC (両側 PMC 間) に負の相関 (α 帯域: $\beta = -0.95$, high β 帯域: $\beta = -0.54$) が得られた。また low β 帯域 ($R^2 = 0.15$) では iC-FCz (病変側 M1-SMA) に正の相関 ($\beta = 0.43$) が見られた。

足運動時は、4 週時点において high β 帯域 ($R^2 = 0.25$) でのみ FMAL と iC-iFC (病変側 M1-PMC) に負の相関 ($\beta = -0.73$)、iC-cC (両側 M1 間) に正の相関 ($\beta = 0.73$) が見られた。全 β 帯域および low β 帯域においては、安静時、運動時とも FC と下肢機能に関連は見られなかった。また 8 週時点においては、すべての周波数帯域で足運動時 FC と FMAL スコアに相関はなかった。4 週の足運動時の FC 値による 8 週の FMAL の予測に関して、 α 帯域 ($R^2 = 0.21$) における iC-FCz (病変側 M1-SMA) に正の相関 ($\beta = 0.52$)、 β 帯域 ($R^2 = 0.34$) および low β 帯域 ($R^2 = 0.22$) では iFC-FCz (病変側 PMC-SMA) と負の相関 (β 帯域: $\beta = -1.89$, low β 帯域: $\beta = -0.86$)、cFC-FCz (病変対側 PMC-SMA) に正の相関 (β 帯

域: $\beta = 1.59$, low β 帯域: $\beta = 0.88$) が見られた。また β 帯域および high β 帯域 ($R^2 = 0.25$) では iC-iFC (病変側 M1-PMC) で負の相関が得られた (β 帯域: $\beta = -0.92$, high β 帯域: $\beta = -0.74$)。さらに high β 帯域では iC-cC (両側 M1 間) に正の相関 ($\beta = 0.71$) が見られた。

【考察】

1. 上肢運動機能と FC

上肢機能と FC の関係について、1) 4 週時点においては安静時および手指運動時の FC は上肢機能と相関を示した (主に病変対側 M1-PMC の FC と FMAU は負の相関)。2) 一方、8 週時点では FC と上肢機能との関係は少なかった。3) 4 週時点での病変側 M1-PMC/SMA の FC は 8 週の FMAU を予測した。以上より、安静時および手指運動時の病変側および病変対側の M1-PMC などの半球内 FC は同時点での上肢機能と相関を示し、機能回復を予測する可能性が示唆された。

2. 下肢運動機能と FC

下肢機能と FC との関係について、FC は 4 週時点での下肢機能と関連を示し、またその後の機能回復を予測できる可能性が示唆された。1) 脳卒中発症 4 週時点での FC は同時点の下肢機能を反映したが、8 週においては反映しなかった。2) 下肢運動機能の回復予測に関して、主に high β 帯域における 4 週時点での ①安静時の病変対側半球内 FC が高い、②足関節運動時の病変側半球内 FC が低い、③足関節運動時の両側 M1 間の FC が高い、以上は 8 週の FMAL を予測した。

【結論】

本研究では比較的安価で簡便に測定可能な EEG を用い、さらに運動関連領域 5 電極のみでの FC 解析を行い、脳卒中後の脳皮質間 FC と上肢および下肢運動機能との関連を調べた。結果より、EEG を用いた運動関連領域の FC は脳卒中後の回復段階における運動機能の回復予測のバイオマーカーになり得ることが示唆された。今後リハビリテーション領域での臨床応用に向けては、本研究で用いた解析方法の信頼性・妥当性の検討、およびより精度の高い予測指標の検討など、今後更なる研究が必要である。