

2019 年度 学位申請論文

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 -

Relationship between motor function and functional connectivity  
among motor-related areas after stroke

名古屋大学大学院医学系研究科

リハビリテーション療法学専攻

作業療法学分野

(指導: 寶珠山 稔 教授)

星野 高志

## 目次

### 1. はじめに

### 2. 本研究の目的

### 3. 倫理的配慮

### 4. 研究課題 I 脳卒中後の上肢運動機能と functional connectivity (FC)

#### 4. 1. 目的

#### 4. 2. 方法

##### 4. 2. 1. 対象

##### 4. 2. 2. 臨床評価

##### 4. 2. 3. Electroencephalography (EEG) 記録

##### 4. 2. 4. FC 解析

##### 4. 2. 5. 統計学的分析

#### 4. 3. 結果

##### 4. 3. 1. 対象

##### 4. 3. 2. 上肢運動機能の変化

##### 4. 3. 3. 上肢運動機能と安静時 FC

##### 4. 3. 4. 上肢運動機能と手指運動時の FC

##### 4. 3. 5. 予測式

#### 4. 4. 考察

4. 4. 1. 脳卒中発症後 4 週時点における上肢運動機能と FC

4. 4. 2. 脳卒中発症後 8 週時点における上肢運動機能と FC

4. 4. 3. 上肢運動機能の回復予測バイオマーカーとしての FC

4. 4. 5. 安静時および手指運動時の FC

4. 4. 6. 周波数帯域による FC の差

4. 4. 7. EEG を用いた FC による脳卒中後の上肢運動機能の回復予測

4. 4. 8. 研究の限界と今後

#### 4. 5. 研究課題 I の結論

### 5. 研究課題 II 脳卒中後の下肢運動機能と FC

#### 5. 1. 目的

#### 5. 2. 方法

5. 2. 1. 対象

5. 2. 2. 臨床評価

5. 2. 3. EEG 記録

5. 2. 4. FC 解析

5. 2. 5. 統計学的分析

#### 5. 3. 結果

5. 3. 1. 対象

5. 3. 2. 下肢運動機能の変化

5. 3. 3. 下肢運動機能と安静時 FC

5. 3. 4. 下肢運動機能と足関節運動時 FC

5. 4. 考察

5. 4. 1. 同時点における下肢運動機能と FC

5. 4. 2. 下肢運動機能の回復予測バイオマーカーとしての FC

5. 4. 3. 研究の限界と今後

5. 5. 研究課題Ⅱの結論

6. 結論

謝辞

利益相反

引用文献

図表

表 1. 対象者の基本情報

表 2. Fugl-Meyer Assessment 上肢項目 (FMAU) スコアと FC

表 3. Fugl-Meyer Assessment 下肢項目 (FMAL) スコアと FC

図 1. FMAU スコアと安静時 FC

図 2. FMAU スコアと手指運動時 FC

図 3. 脳卒中発症後 4 週時点の FC による 8 週の FMAU の予測

図 4. FMAL スコアと安静時 FC

図 5. FMAL スコアと足関節運動時 FC

和文要旨

英文要旨

## 1. はじめに

近年の医療の進歩により脳卒中が直接の死亡原因となる割合は減少してきている（厚生労働省, 2016）。その一方で、脳卒中の後遺症としての機能障害をもつ患者は増加している（Mozaffarian et al., 2016）。脳卒中後遺症を有する患者に対して適切にリハビリテーション資源を配分し、より個別的に介入するためにも、到達可能な機能的回復目標の設定に基づくリハビリテーションプランが求められる。そこで、運動機能またはその回復や予後を予測するバイオマーカーが注目されてきている（Stinear, 2017; Burke et al., 2013）。これまでに身体機能評価等の臨床測定のほか神経生理学的バイオマーカーや神経イメージングバイオマーカーが報告されており（Stinear, 2017; Burke et al., 2013）、さらには遺伝子タイプによる機能予後予測の報告もされている（Cramer et al., 2012）。

臨床測定では、上下肢の機能評価には Fugl-Meyer Assessment (FMA) が高い信頼性に基づき用いられてきている（Gladston et al., 2002; Prabhakaran et al., 2008）。先行研究では、発症 1 週以内の低い FMA 点数は低い機能的予後と関連しており、初期の点数によって 3-6 ヶ月後の点数が予測されている（Coupar et al., 2012）。また運動機能のみではなく、言語機能や視覚に関しても検討されている（Lazar et al., 2010; Marchi et al., 2017）。神経生理学的バイオマーカーでは、脳波測定 (electroencephalography, EEG) による皮質活動、皮質間の連結や（Hoshino et al., 2019; Vecchio et al., 2019）、経頭蓋磁気刺激法

(transcranial magnetic stimulation, TMS)による運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) の有無などが報告されている (Meister et al., 2006; Volz et al., 2015)。画像学的バイオマーカーについては、脳の構造画像と機能画像の解析に大別され、構造画像では主に磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) が用いられており、病変サイズ、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, DTI) による皮質脊髄路損傷などがある (Sholz et al., 2009; Taubert et al., 2010)。機能画像では機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) や脳磁図 (MEG) を用いて、皮質活動、皮質間の連結が検討されている (Carter et al., 2010; Westlake et al., 2012; Rehme et al., 2011)。脳機能研究では、これまで皮質の特定領域の機能や病変部位と機能との対応などの研究が多かったが、近年では各脳領域間における信号の同期の程度を解析した機能的連結 (functional connectivity, FC) が重要視されてきており、リハビリテーション治療の効果を示す運動機能のバイオマーカーとしての可能性が検討されている (Carter et al., 2010; Westlake et al., 2012; Rehme et al., 2011; Wu et al., 2015)。fMRI を用いた研究で、脳卒中急性期では運動野 (primary cortex, M1) と運動前野 (premotor cortex, PMC)、補足運動野 (supplementary motor area, SMA) など各運動関連領域そのものの機能低下に加え、機能乖離 (diaschisis) に代表されるように脳領域間の FC が低下することが報告されている (Carrera and Tononi, 2014; Silasi et al., 2014; Grefkes et al., 2014; Silasi et al., 2014; Burke et al., 2013)。Rehme et al. (2011) は fMRI を用いて脳卒中急性期における手指運

動中の FC を調べ、病変側半球内 FC (M1-PMC) は著明に低下し、半球間 FC では病変側各運動領域から病変対側 M1 への抑制が減衰することを示した。またこれらは機能回復とともに正常化していくと報告している。さらに予後予測に関して、発症後 72 時間以内の病変側半球内 FC (M1-SMA および PMC) は、2 週後および 3-6 ヶ月後の機能回復と負の相関を示した (Rehme et al., 2011) と報告しており、FC 解析による運動機能の予後予測の可能性が示唆されている。

しかし、これらは高額な機器や複雑な解析方法のため、研究目的としての限定的な使用に留まっている。その中においても EEG は空間分解能こそ劣るが時間分解能に優れ、また比較的安価であることから、急性期のベッドサイド等、臨床での使用が報告されてきている (Wu et al., 2016)。FC に関する EEG を用いた研究では、上肢機能には high  $\beta$  帯域の病変側 M1-PMC の半球内 FC が関連し (Wu et al., 2015)、また上肢機能の予後は、発症後 2-3 週における病変側 M1 に関連する  $\beta$  帯域の半球内・半球間 FC と正の相関がある (Nicolo et al., 2015) などの報告がある。しかしこれらの研究も高密度 EEG (128-256 チャンネル) を用いており、リハビリテーション領域における臨床応用には依然課題が残る。

またこれらの FC に関する先行研究は上肢機能に関連するものが多い。一方、下肢機能と FC の関係については fMRI や臨床測定による報告が散見されるものの、非常に少なく詳細は明らかになっていない (Stinear, 2017)。上肢運動機能の回復は皮質脊髄路の残存による影響が強い (Byblow et al., 2015) が、下肢では下行路の解剖学的構造の違いから上肢とは



異なること、また皮質脊髄路の残存の程度に拘わらず初期の機能障害の約 70%が回復するなどの報告がある (Smith et al., 2017; Jang et al., 2005)。また下肢機能に関連する歩行の予後予測に関して、Kwah and Herbert は National Institutes of Health Stroke Scale などの脳卒中の評価や、Motricity Index for leg、Trunk control test-sitting などの下肢・体幹の運動機能の評価などにより予測可能であると述べている (Kwah and Herbert, 2016)。機能障害の解決 (the resolution of impairment) は歩行などの機能の回復 (the recovery of function) とともに重要な視点であり、両者は互いに関連している (Kwah and Herbert, 2016; Burke et al., 2014; Kollen et al., 2005)。

脳卒中発症から 2-3 ヶ月の間は、運動機能障害に対して特に集中的なリハビリテーションが実施されることが多い。我々はリハビリテーション治療とともに、より客観的な機能回復段階の評価や、機能的予後の予測も重要であると考えている。またリハビリテーション領域の臨床応用においては、より簡便で経済的な測定など、方法自体の発展も重要と考えている。

以上の点に着目し、運動関連領域のみの記録電極に限定した EEG 信号を解析した FC と、上肢および下肢の運動機能との関係を明らかにすることで、運動機能のバイオマーカーとしてリハビリテーション領域において臨床利用できる可能性があると考えた。

## 2. 本研究の目的

本研究では回復段階の脳卒中患者を対象に、運動関連領域 5 電極の EEG 信号から半球内・半球間の神経活動の FC 解析を行い、FC と同時点での上肢運動機能、およびその機能回復との関連を明らかにすることを目的とした。

研究課題 I では上肢運動機能と FC の関連について、研究課題 II では下肢運動機能と FC の関連について、各々検討した。

### 3. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、名古屋大学医学部医学系研究科生命倫理審査委員会（承認番号 17-602）、および刈谷豊田総合病院倫理委員会（第 302 号）の承認を得て実施した。対象者には研究参加前に書面にて患者もしくは家族に研究の趣旨を説明し、署名にて同意を得た。

#### 4. 研究課題 I 脳卒中後の上肢運動機能と functional connectivity (FC)

##### 4. 1. 目的

脳卒中患者を対象に運動関連領域 5 電極の EEG を用いて、運動関連領域の FC と、同時点での上肢運動機能およびその機能回復との関連を明らかにすることを目的とした。

##### 4. 2. 方法

###### 4. 2. 1. 対象

対象は筆頭著者の所属する回復期リハビリテーション病棟に入院した初発テント上脳卒中（脳出血・脳梗塞）患者とした。取り込み基準は、20-85 歳、発症から 4 週以内に本研究に参加できた者、発症前 modified Rankin Scale (mRS) (van Swieten et al., 1988) 2 点以下（身の回りの日常生活活動 (activities of daily living, ADL) が自立)、右利き（エジンバラ利き手テストを使用）の者とした (Oldfield et al., 1971)。除外基準は注意障害、失語等により EEG 測定または指示理解が困難な者、頭蓋骨欠損の者、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、てんかん等の脳波異常の既往のある者とした。

発症 4 週後、8 週後に EEG 測定、臨床評価を実施した。期間中、患者の状態に合わせた通常の理学療法、作業療法、言語療法が実施された（合計 2-3 時間/日）。

#### 4. 2. 2. 臨床評価

上肢運動機能は FMA の上肢項目 (FMAU) (Gladstone, 2002) を用いて評価した。FMAU は単関節、多関節運動、分離運動、運動の速さ、測定異常、協調性、および反射を評価している (Stinear, 2017)。また意識障害の程度を示す Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale, 1974)、脳卒中後の ADL の自立度の程度を 0 点 (完全自立) から 6 点 (死亡) の 7 段階で示す mRS (van Swieten et al., 1988) も評価した。これらの評価は本研究の詳細を知らされていない理学療法士または作業療法士により実施された。

#### 4. 2. 3. EEG 記録

記録電極は国際 10-20 法 (Chatrian et al., 1985) に準じて、C3、C4 (一次運動野、M1) (Strens et al., 2002)、FC3、FC4 (運動前野、PMC) (Serrien et al., 2004)、FCz (補足運動野、SMA) (Macar et al., 1999) の運動関連領域に 5 電極 (Chen et al., 2017) を配置した。基準電極は両側耳朶連結とした。脳波計は日本電気三栄社製 Biotop (6R-12) を用い、皮膚処理にて皮膚抵抗を低減し全電極 20 k $\Omega$  以下とした。なお解析段階において心拍ノイズを除去するために心電図を記録した。測定は 20 分間の安静臥床後に実施した。測定肢位は安楽な閉眼背臥位とし、体動や発語は避けるよう指示した。測定中、部屋は薄暗くした。

測定条件は閉眼背臥位 (安静時) にて 60 秒間、および麻痺側手指のランダムな屈曲伸展

および分離運動（手指運動時）を 30 秒間記録した。教示に関して、安静時は、「1 分間目を閉じて楽にしてください。その間、寝ないように注意してください。」とし、測定中に入眠していないことを確認した。手指運動時は、「やめてくださいと言うまで、指をゆっくり、無作為に動かし続けてください。」と指示した。手指運動時は反対側の上肢等の他の身体部位に過度のミラー運動が生じていないことを目視にて確認した。脳波の記録は sampling 周波数 1000Hz、low pass filter 100Hz、high pass filter 0.5Hz とした。一連の測定に要した時間は、機器・環境のセッティング、および電極の設置（頭部 5 電極、両耳 2 電極、心電用 2 電極）等の準備に約 10 分、脳波測定は約 2 分（2 条件）、電極の除去および頭皮の洗浄は約 5 分で、計 20 分以内で実施可能であった。

#### 4. 2. 4. FC 解析

解析にはソフトウェア Brainstorm ver.3.4 (MATLAB Runtime 2015b) を用いた (Tadel et al., 2011)。ノイズを除去し、band pass filter 0.5-100Hz で前処理後、脳波信号の電極間 amplitude envelope correlation (AEC) を FC 値 として算出した。FC 解析方法には、Phase locking value、Phase lag index などの Phase estimation methods、Absolute coherence、Imaginary coherency などの Spectral estimation methods、および Amplitude envelope correlation、などの Amplitude coupling methods がある (Colclough et al., 2016)。Colclough et al. (2016) は、これらの解析方法のうち、反復測定、再現性などの観点から、

定状態の FC 解析において AEC が最も安定した方法であると報告している。AEC は各脳波信号の同期の程度を振幅包絡線 (amplitude envelope) の相関により定量化し、 $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域の解析に適していると述べられている (Guggisberg et al., 2015)。以上より、本研究では FC 解析に AEC を用いた。

解析段階においては各対象者の病変側半球を考慮し、病変側半球 (ipsi-lesional hemisphere) の C3/C4 を iC、FC3/FC4 を iFC とし、病変対側半球 (contra-lesional hemisphere) の C3/C4 は cC、FC3/FC4 は cFC として解析した。FCz は正中に位置するためそのまま用いた。各電極を組み合わせた 10 通りの FC にて解析を行った。周波数帯域は  $\alpha$  帯域 (8-12 Hz)、 $\beta$  帯域 (13-30 Hz) とした。

#### 4. 2. 5. 統計学的分析

FC と運動機能との関連は、説明変数を各 FC 値 (AEC)、目的変数を FMAU スコアとして、重回帰分析 (multivariate linear regression analyses) を行い、4 週、8 週時点各々の FMAU を有意に説明する各周波数帯域における FC 項を抽出し、予測式を生成した。重回帰分析の手順として、①各電極を組み合わせた FC 10 項から回帰式を作成する、②その回帰式が有意ではない場合、寄与率が低い項から順に削除する、③回帰式を再作成する、とした。①-③を繰り返し、有意となった回帰式を構成する FC 項について false discovery rate (FDR) (FDR-corrected for multiple comparisons) により各 FC 項の有意性を検定した。

さらに各周波数帯域で抽出された FC 項から 8 週の FMAU の予測式を生成した。また 4 週と 8 週の FMAU の比較には対応のある t 検定 (two-tailed paired t-test) を用いた。各分析はソフトウェア JMP13 (SAS Institute Inc.) を用い、有意水準は 5%とした。

#### 4. 3. 結果

##### 4. 3. 1. 対象

対象は 24 名、平均  $62.2 \pm 12.2$  (SD) 歳、疾患は脳出血 9 名、脳梗塞 15 名、損傷半球は左 10 名、右 14 名だった (表 1)。

##### 4. 3. 2. 上肢運動機能の変化

FMAU スコアは 4 週 ( $33.4 \pm 23.7$  (SD)) から 8 週 ( $41.5 \pm 23.0$ ) と有意に改善した ( $P < .001$ ) (表 1)。

##### 4. 3. 3. 上肢運動機能と安静時 FC (表 2, 図 1)

脳卒中後 4 週では、iC-iFC (病変側 M1-PMC) の FC と FMAU スコアに、 $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.38, P = .001$ ; standard partial regression coefficient ( $\beta$ ) =  $-0.62, P = .001$  (FDR))、 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.43, P = .003$ ;  $\beta = -0.51, P = .012$ ) とともに負の相関が見られた。 $\delta$  帯域では、さらに cC-cFC (病変対側 M1-PMC) の FC と FMAU スコアは正の相関 ( $\beta = 0.37, P = .038$ )

を示した。

脳卒中後 8 週においては、 $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域ともに FC と FMAU スコアに有意な関連は見られなかった。

また 4 週の FC と 8 週の FMAU スコアの関係では、 $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.33, P = .003$ ) において iC-iFC (病変側 M1-PMC) の FC は 8 週の FMAU と負の相関 ( $\beta = -0.57, P = .003$ ) を示した。 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.23, P = .018$ ) では iC-FCz (病変側 M1-SMA) の FC は 8 週の FMAU スコアと正の相関を示した ( $\beta = 0.48, P = .018$ ) (表 2, 図 1)。

#### 4. 3. 4. 上肢運動機能と手指運動時の FC (表 2, 図 2)

上肢機能と手指運動時の FC の関係は、脳卒中発症後 4 週において  $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.28, P = .008; \beta = -0.53, P = .008$ )、 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.37, P = .008; \beta = -1.16, P = .007$ ) とともに、FMAU スコアと iC-iFC (病変側 M1-PMC) に負の相関が見られた。さらに  $\beta$  帯域では iC-cC (両側 M1 間) で正の相関が見られた ( $\beta = 0.80, P = .035$ )。

脳卒中発症後 8 週において  $\alpha$  帯域では FMAU スコアと FC に相関は見られなかった。 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.44, P = .021$ ) では FMAU スコアと iFC-cFC (両側 PMC 間) は正の相関 ( $\beta = 1.07, P = .008$ )、iC-cFC (病変側 M1-病変対側 PMC) は負の相関が見られた ( $\beta = -0.73, P = .028$ )。

4 週の FC と 8 週の FMAU スコアの関連に関しては、4 週の iC-iFC (病変側 M1-PMC)



は  $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.23, P = .018; \beta = -0.48, P = .018$ )、 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.27, P = .038; \beta = -0.98, P = .018$ ) とともに負の相関が見られた。

#### 4. 3. 5. 予測式

4 週の FC と 8 週の FMAU スコアの関係において、 $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域で有意な相関があった FC による予測式で算出された FMAU スコアと実際の FMAU スコアには、安静時、手指運動時ともに有意な相関が見られた (図 3)。

#### 4. 4. 考察

本研究の結果より、上肢運動機能と FC との関係について、以下の点が明らかになった。

1) 4 週時点においては安静時および手指運動時の主に病変側 M1-PMC の FC は上肢機能と負の相関を示した。 2) 8 週時点では上肢運動機能と FC との関連は少なかった。 3) 4 週時点での安静時、手指運動時の病変側 M1-PMC/SMA の FC は 8 週の FMAU スコアを予測した。

##### 4. 4. 1. 脳卒中発症後 4 週時点における上肢運動機能と FC

安静時および手指運動時の FC は上肢機能と関連しており、すべての周波数帯域で病変側 M1-PMC 間の FC が低いほど同時点での上肢機能は高かった。fMRI を用いた研究では、病

変側の M1 と PMC、SMA などの運動前領域との FC は運動機能と正の相関を示すと報告されている (Rehme et al., 2011; Grefkes et al., 2008)。また Wu et al. (2015) は EEG を用いた慢性期脳卒中患者を対象とした研究で、上肢機能は病変側半球の M1-PMC の FC と正の相関を示したと報告している。ともに病変側半球内 FC と上肢機能との関連を示し、病変側半球内 FC は測定時点での上肢運動機能のバイオマーカーとなり得ることを示唆している。一方、本研究と先行研究では相関の正負が逆であった。この点について、本研究の対象者には重度麻痺の患者も数例含まれていたことが理由の一つと考えられた。fMRI を用いた先行研究で Cramer and Crafton (2006) は、重症例において病変対側 M1 活動の上昇は代償メカニズムであると報告している (Cramer and Crafton, 2006)。本研究では安静時の  $\beta$  帯域においては病変側の半球内 FC とは相反的に、病変対側 M1-PMC の半球内 FC は上肢機能と正の相関を示していた。これは病変対側半球の代償的な神経ネットワーク活動を反映したものと解釈した。

半球間の関連について、前述の通り発症後 4 週時点での安静時の半球内 FC は病変側と病変対側で相反的に異なっていた。また手指運動時の  $\beta$  帯域では両側 M1 間の FC と上肢機能は正の相関を示した。Rehme et al. (2011) は fMRI を用い、connectivity の方向性を解析可能な effective connectivity 解析により、脳卒中発症後の急性期においては安静時および手指運動時の病変側運動領域から対側 M1 への半球間抑制は減衰し、これらは機能回復に伴い正常化すると報告している。また発症後 72 時間以内、および 2 週における半球間 FC

は上肢機能と負の相関を示したと報告している。さらに同研究で、機能改善の少ない患者では病変対側 M1 からの病変側 M1 への半球間抑制は持続したと述べている (Rehme et al., 2011)。本研究の FC 解析方法では connectivity の方向性は判別できないが、半球間での FC が相反的であった理由の一つとして、半球間抑制に関連する半球間の神経活動バランスの、脳卒中発症後の急性期、亜急性期における変容の影響が考えられた。

これらを反映した結果として、病変側半球内 FC が低い一方、病変対側半球内 FC が高く、さらに M1 の半球間 FC が高いほど、上肢機能は高かったと解釈した。

#### 4. 4. 2. 脳卒中発症後 8 週時点における上肢運動機能と FC

安静時の  $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域、および手指運動時の  $\alpha$  帯域においては、FC と運動機能に有意な関連は見られなかった。Horn et al. (2016) は、運動機能の神経ネットワークは各患者の回復過程で異なると述べている。我々は脳卒中発症後 8 週における FC は、脳損傷や回復の程度による個人間での差異により有意な関連が見られなかったと考えた。つまり FC の個人差は 4 週に比べ 8 週の方が大きく、これは顕著な脳内ネットワークの再編が発症後 8 週までに生じ、またその過程は個々人で異なることを反映した結果と考えられた。

手指運動時の  $\beta$  帯域において、病変側 PMC と対側の PMC および M1 との間の半球間 FC で FMAU スコアとの相関が見られた。fMRI を用いた先行研究で、手指運動中の病変側および病変対側の PMC の活性化が報告されている (Johansen-Berg et al., 2002;

Bestmann et al., 2010)。本研究における  $\beta$  帯域の半球間 FC と FMAU スコアの有意な相関は、脳卒中発症後 8 週の回復の大きい時期における皮質の両側性の活性化によるものと考えられた。

#### 4. 4. 3. 上肢運動機能の回復予測バイオマーカーとしての FC

結果より、安静時の  $\alpha$  帯域、手指運動時の  $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域において、4 週時点の病変側 M1-PMC の半球内 FC と 8 週の FMAU スコアは負の相関を示した。Rehme et al. (2011) は、fMRI を用いた研究で、発症後 72 時間以内の手指運動時の病変側 M1-SMA および M1-PMC の FC は、2 週間および 3-6 か月後の上肢機能の回復と負の相関を示したと報告しており、本研究の結果と同様であった。一方、安静時の  $\beta$  帯域では、病変側 M1-SMA の FC は機能回復と正の相関を示した。Park et al. (2011) は、脳卒中急性期における安静時の病変側 M1 と病変対側の視床、SMA、中前頭回との FC は 6 ヶ月後の運動機能と正の相関があったと報告しており、本研究の結果と類似していた。また Nicolo et al. (2015) は、上肢機能の回復は発症後 2-3 週での病変側 M1 に関連する  $\beta$  帯域の FC と正の相関があると報告している。本研究においても病変側の M1 に関連する FC が上肢機能予後に関連していた。しかし、各周波数帯や記録条件（安静時・運動時）などにより FC 部位や相関の正負などの結果は異なっており、先行研究と本研究の結果の解釈には注意を要すると考えられた。

また半球間 FC に関して、前述のように Rehme et al. (2011) は病変側半球からの病変

対側 M1 への抑制は急性期においては減衰し、機能回復とともに正常化したと報告している。しかし、同研究において M1 間の半球間 FC は有意な予測因子としては抽出されなかった。本研究においても半球間 FC は運動機能の回復と有意な相関は見られなかったが、4 週および 8 週時点での手指運動時の半球間 FC と上肢機能に相関が見られたことを考慮すると、半球間 FC と上肢機能回復にも何らかの関連はある可能性は考えられ、更なる研究が必要と考えられた。

#### 4. 4. 5. 安静時および手指運動時の FC

安静時および手指運動時の病変側半球の FC は脳卒中後 4 週時点において上肢機能と負の相関を示した。脳内ネットワークに関して、安静時は default mode network、手指運動時は executive network がそれぞれ優勢となる (Barkhof et al., 2014; Beaty et al., 2016)。本研究では EEG を用いて電極間 FC を測定しているため、深部の脳内ネットワークを調べることはできていない。本研究の結果は、default mode network から外れた運動関連領域間の FC は、安静時においても病変により変化を生じることを示唆している。さらにこれらの安静時 FC は executive network が優勢である手指運動時の FC と類似していることが示された。課題遂行時は脳内活動やネットワークの変化が大きく、より鋭敏に捉えることができるが、条件の統制や対象者の理解度などの影響を受けやすい (Horn et al., 2016)。一方、安静時は課題遂行能力を要しないため種々の影響を受けにくく、発症後 24 時間以内

の急性期でも fMRI を用いた報告がされている (Di Pino et al., 2014)。安静時の EEG 記録はベッドサイドで実施可能であり、より簡便である (Wu et al., 2016)。以上より、急性期で意識障害が残存する状態や、高次脳機能障害、失語症により明確に指示運動を行うことができない患者では、EEG を用いた安静時 FC が運動機能のバイオマーカーとなることは非常に有用となると考えられる。

#### 4. 4. 6. 周波数帯域による FC の差

周波数帯に関して、EEG を用いた先行研究では  $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  や、 $\alpha$  および  $\beta$  を low と high に分けたものなど様々な報告があるが、主に  $\alpha$  帯域や  $\beta$  帯域の結果を用いているものが多い (Wu et al., 2015; Simis M et al., 2015; Nicolo et al., 2015; Philips et al., 2017; Dubovik et al., 2012)。安静時の  $\alpha$  活動は主に安静時の覚醒レベルや視覚注意を反映する (Nunez et al., 2001)。また  $\beta$  活動に関しては筋活動に関連した感覚運動皮質の準備状態に関連し (Pfurtscheller et al., 1996; Roopun et al., 2006)、錐体路ニューロンや抑制介在ニューロンにより生成される (Khanna et al., 2015) と報告されている。さらに神経伝達物質も脳波の周波数に影響することが報告されており (Nicolo et al., 2015)、梗塞巣周辺の回復を抑制する Gamma-aminobutyric acid (GABA) は運動皮質の  $\beta$  波や  $\theta$  波に影響する。また可塑性を促進する alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) 受容体のアゴニストは長時間  $\theta$  波を誘発する。つまり、これらの神経伝達物質による神経

シナプスにおける分子レベルの可塑的变化も、脳波により捉えることができる可能性が示唆される。本研究では $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\gamma$ 帯域は用いていない。この主な理由として、病変による異常な $\delta$ 波、 $\theta$ 波の解釈が困難であること、また $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\gamma$ 波は本研究での測定状況のような臨床での EEG においては頭蓋外のアーチファクトと混在しやすいことが挙げられる。以上より、少なくとも今回用いた $\alpha$ および $\beta$ 活動は脳卒中発症後 4 週から 8 週の回復期において、同時点または将来的な運動機能を示すバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

#### 4. 4. 7. EEG を用いた FC による脳卒中後の上肢運動機能の回復予測

今回、EEG を用いた安静時および手指運動時の FC により、脳卒中の上肢機能評価である FMAU スコアの予後予測が可能であった。Stinear (2017) は複数のバイオマーカーを合わせることで精度の高い予測が可能となると述べている。中でも EEG は脳内の神経活動を直接的に捉えているため、脳卒中後の可塑的变化を予測するための指標として重要と考えられる。また測定時期について、予後予測の先行研究では発症直後から 3 週以内の急性期に実施されていることが多いが (Park et al., 2011; Rehme et al., 2011; Golestani et al., 2013; Nicolo et al., 2015)、本研究では初回測定が発症後 4 週であり比較的遅く、急性期におけるダイナミックな神経ネットワークの変化を捉えられていない可能性も考えられた。しかし、脳卒中発症後 4 週から 8 週の期間も上肢機能の回復は大きく、回復段階として重要な時期であると考えられる。その点において、今回、発症後 4 週においても FC と運動機

能およびその回復に関連がみられたことは貴重なデータであると考えられる。また EEG を用いた FC 解析の別の利点として、安静時 EEG は通常の病院における臨床検査で測定可能であるという点である。fMRI や MEG は脳機能を評価する強力な測定装置ではあるが、それらの病院での臨床応用は依然困難である。安静時の EEG データは一般的な臨床検査で測定されており、本研究の結果はこれまでの臨床検査での EEG 記録のリハビリテーション領域へ新たな適用の可能性をも示唆している。

#### 4. 4. 8. 研究の限界と今後

今回用いた EEG に関しては、各周波数帯域の関係の解釈にはまだ不明な点が多い。また EEG は、時間分解能は高く神経活動を直接的に測定している反面、空間分解能は低いため、本研究の結果から詳細な FC 部位と機能との関連を結論付けることは難しい。また本研究における対象者には重度麻痺者も含まれていた。Byblow et al. (2015) は、軽度麻痺者の回復は FMAU スコアのみで予測可能だったが、FMAU スコアが 10 点以下の重度麻痺者は fMRI の結果を含めても予測困難であったとし、重度の皮質脊髄路損傷者を除外すると予測精度は高まったと報告している (Zarahn et al., 2011; Byblow et al., 2015)。本研究では皮質脊髄路の評価はしていないが、FMAU 10 点以下の重度麻痺者が 7 名含まれており、対象者を選定することにより、予測精度が向上する可能性も考えられた。

以上より、本研究の測定方法を脳卒中後の上肢機能のバイオマーカーとして用いるには、



FC 値や予測式の再現性を含む、信頼性と妥当性の更なる研究が必要であると考えられた。

#### 4. 5. 研究課題 I の結論

本研究では、運動関連領域 5 電極に限定した EEG 信号の FC 解析の結果は、脳卒中後の回復段階における上肢運動機能と関連を示し、上肢機能のバイオマーカーになり得ることを示した。とくに脳卒中発症後 4 週時点では主に安静時、手指運動時の病変側 M1-PMC の半球内 FC、手指運動時の両側 M1 の半球間 FC は同時点での上肢機能と相関を示した。また発症後 8 週時点では脳内の神経ネットワークの回復段階の個別性の影響により上肢機能と相関した FC は少なかったものの、手指運動時の病変側 PMC に関連する半球間 FC は上肢機能と相関を示した。さらに発症後 4 週時点での安静時および手指運動時の病変側半球内 FC (M1-PMC または M1-SMA) は、発症後 8 週の上肢機能を予測した。

## 5. 研究課題Ⅱ 脳卒中後の下肢運動機能と FC

### 5. 1. 目的

脳卒中患者を対象に運動関連領域 5 電極の EEG を用いて、運動関連領域の FC と同時点での下肢運動機能、およびその機能回復との関連を明らかにすることを目的とした。

### 5. 2. 方法

#### 5. 2. 1. 対象

研究課題Ⅰと同様とした。

#### 5. 2. 2. 臨床評価

FMA の下肢項目 (Fugl-Meyer Assessment lower limb section, FMAL) により、下肢運動機能を評価した (Gladstone, 2002)。評価は本研究の詳細を知らされていない理学療法士または作業療法士により実施された。

#### 5. 2. 3. EEG 記録

測定条件は安静閉眼背臥位 60 秒間 (安静時)、および麻痺側足関節の底背屈運動課題 30 秒間 (足運動時) とした。足運動時の教示は、「やめてくださいと言うまで、ゆっくりとつ

ま先を上下に動かし続けてください。」とした。また足運動時は対側の足関節に過度のミラームーブメントが生じていないことを目視にて確認した。その他、記録電極、環境、および記録方法は研究課題 I と同様とした。

#### 5. 2. 4. FC 解析

ソフトウェア Brainstorm ver.3.4 (Tadel et al., 2011) を用い、研究課題 I と同様に行った。EEG のノイズを除去し、band pass filter 0.5-100Hz で前処理後、 $\alpha$  帯域 (8-12Hz)、 $\beta$  帯域 (13-30Hz) において FC 解析を行った。研究課題 II では研究課題 I に加え、 $\beta$  帯域を二つに分けた low  $\beta$  帯域 (13-19Hz)、high  $\beta$  (20-30Hz) においても FC 解析を行った (Pfurtscheller et al., 1996; Roopun et al., 2006)。各電極間の FC 解析は AEC を用いた。

#### 5. 2. 5. 統計学的分析

FC 値と運動機能との関連では、説明変数を各 FC 値 (AEC)、目的変数を FMAL スコアとして、重回帰分析を行い、4 週、8 週時点各々の FMAL を有意に説明する各周波数帯域における FC 項を抽出し、予測式を生成した。その他の手順は研究課題 I と同様とした。

### 5. 3. 結果

#### 5. 3. 1. 対象

研究課題 I と同様で、初発脳卒中患者 24 名、平均  $62 \pm 12$  (SD) 歳、疾患は脳出血 9 名、脳梗塞 15 名、損傷半球は左 10 名、右 14 名だった (表 1)。

### 5. 3. 2. 下肢運動機能の変化

FMAL スコアは 4 週  $19.2 \pm 9.3$  (SD)、8 週  $24.8 \pm 7.6$  と有意に改善した ( $P < .001$ , 表 1)。

### 5. 3. 3. 下肢運動機能と安静時 FC (表 3, 図 4)

脳卒中発症後 4 週時点において  $\alpha$  帯域で iC-iFC の病変側半球内 FC (病変側 M1-PMC) と FMAL スコアに負の相関 ( $R^2 = 0.25$ ,  $P = .007$ ;  $\beta = -0.54$ ,  $P = .007$  (FDR)) が見られた。また high  $\beta$  帯域で cC-cFC の病変対側半球内 FC (病変対側 M1-PMC) は FMAL スコアと正の相関 ( $R^2 = 0.19$ ,  $P = .042$ ;  $\beta = 0.69$ ,  $P = .026$ ) を示した。 $\beta$  帯域全体、low  $\beta$  帯域においては、FC と下肢機能との関連は見られなかった。

8 週時点においては全  $\beta$  帯域でのみ iC-cFC (病変側 M1-病変対側 PMC) の FC と FMAL スコアに負の相関 ( $R^2 = 0.13$ ,  $P = .048$ ;  $\beta = -0.41$ ,  $P = .048$ ) が得られたが、その他の周波数帯域では相関は観察されなかった。

4 週の安静時の FC 値と 8 週の FMAL スコアとの関係に関しては、 $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.27$ ,  $P = .004$ ) および high  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.23$ ,  $P = .023$ ) において、cC-cFC の病変対側半球内 FC (病変対側 M1-PMC) と FMAL スコアに正の相関 ( $\alpha$  帯域:  $\beta = 0.82$ ,  $P = .041$ ; high  $\beta$  帯域:

$\beta = 0.74, P = .014$ )、iFC-cFC の半球間 FC (両側 PMC 間) に負の相関 ( $\alpha$  帯域:  $\beta = -0.95, P = .035$ ; high  $\beta$  帯域:  $\beta = -0.54, P = .041$ ) が得られた。また low  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.15, P = .036$ ) では iC-FCz (病変側 M1-SMA) の FC と FMAL スコアに正の相関 ( $\beta = 0.43, P = .036$ ) が見られた (表 3, 図 4)。

#### 5. 3. 4. 下肢運動機能と足関節運動時 FC (表 3, 図 5)

脳卒中発症後 4 週において、high  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.25, P = .020$ ) でのみ FMAL スコアと iC-iFC の病変側半球内 FC (病変側 M1-PMC) に負の相関 ( $\beta = -0.73, P = .010$ )、iC-cC の半球間 FC (両側 M1 間) に正の相関 ( $\beta = 0.73, P = .010$ ) が見られた。 $\beta$  帯域全体、low  $\beta$  帯域においては、安静時、足運動時とも FC と下肢機能との関連は見られなかった。

8 週時点においては、すべての周波数帯域で足運動時の FC と FMAL スコアに相関は観察されなかった。

4 週の足運動時の FC 値と 8 週の FMAL スコアとの関係では、 $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.21, P = .032$ ) における iC-FCz (病変側 M1-SMA) と FMAL スコアに正の相関 ( $\beta = 0.52, P = .033$ ) が得られた。また  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.34, P = .026$ ) および low  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.22, P = .030$ ) においては、FMAL スコアと運動前領域にあたる iFC-FCz (病変側 PMC-SMA) に負の相関 ( $\beta$  帯域:  $\beta = -1.89, P = .049$ ; low  $\beta$  帯域:  $\beta = -0.86, P = .013$ )、cFC-FCz (病変対側 PMC-SMA) に正の相関 ( $\beta$  帯域:  $\beta = 1.59, P = .049$ ; low  $\beta$  帯域:  $\beta = 0.88, P = .013$ ) が見られた。 $\beta$  帯域

および high  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.25$ ,  $P = .020$ ) では iC-iFC の病変側半球内 FC (病変側 M1-PMC) と FMAL スコアに負の相関が得られた ( $\beta$  帯域:  $\beta = -0.92$ ,  $P = .049$ ; high  $\beta$  帯域:  $\beta = -0.74$ ,  $P = .011$ )。さらに high  $\beta$  帯域では、iC-cC の半球間 FC (両側 M1 間) と FMAL スコアに正の相関 ( $\beta = 0.71$ ,  $P = .011$ ) が見られた (表 3, 図 5)。

#### 5. 4. 考察

結果より、1) 脳卒中発症 4 週時点での病変側および病変対側の半球内 FC (M1-PMC) は同時点の FMAL スコアを反映したが 8 週においては関連がなかった。2) 予後予測に関しては、主に 4 週時点における high  $\beta$  帯域において、安静時の病変対側半球内 FC (M1-PMC)、および足運動時の病変側 M1 に関連した半球内および半球間 FC は 8 週の良好な FMAL スコアと関連した。

##### 5. 4. 1. 同時点における下肢運動機能と FC

4 週時点での FC と FMAL スコアとの関係について各周波数帯で結果は異なったが、主に high  $\beta$  帯域で多くの関連が見られた。安静時では病変対側 M1-PMC の半球内 FC が高いほど下肢機能は高かった。一方、足運動時は病変側 M1-PMC の半球内 FC が低いほど、また両側 M1 の半球間 FC が高いほど下肢機能は高かった。Volz et al. (2015) は健常者を対象に fMRI を用いた研究で、手指運動中は両側 M1 の半球間抑制の影響が強いのに対し、足

関節運動時は半球間抑制の影響はなく、さらに運動肢と対側の M1 は両側の PMC、SMA などの運動前領域に加え、運動肢と同側の M1 から促通されると報告している (Volz et al., 2015)。本研究においても、足運動時の high  $\beta$  帯域においては、運動肢 (i.e. 麻痺肢) と対側の M1 (i.e. 病変側 M1) に関連する半球内、および半球間 FC は下肢機能と関連していた。

一方、8 週時点においては  $\beta$  帯域における iC-cFC の FC で下肢機能との関連が見られたものの、high  $\beta$  帯域はじめ他の周波数帯で FC と下肢機能との関連は見られなかった。これは研究課題 I と同様、個々の患者で脳卒中後の運動ネットワークの回復過程が大きく異なる (Horn, 2016) ため、8 週においては FC と下肢機能との有意な関係を捉えることができなかったと考えた。

#### 5. 4. 2. 下肢運動機能の回復予測バイオマーカーとしての FC

4 週時点での FC による 8 週の FMAL スコアの予測では、まず半球内 FC に関して、安静時では 4 週時点での  $\alpha$  帯域および high  $\beta$  の病変対側半球内 M1-PMC の FC は 8 週における FMAL スコアと正の相関を示した。Jang et al. (2005) は重度麻痺の脳卒中患者の 1 症例の報告で、脳卒中後の下肢の運動回復には麻痺側肢と同側の一次感覚運動皮質および皮質脊髄路が関わっていると示し、さらに、より重度機能障害の患者では脳卒中後の病変対側 M1 の活性化は代償メカニズムを示していると述べている。今回の対象者には重度麻痺

の症例も含まれていたため、病変対側半球内 FC と運動機能が正の相関を示した可能性も考えられた。また足運動時では  $\beta$  帯域、主に high  $\beta$  帯域において、4 週時点での病変側半球内 FC (M1-PMC) は FMAL スコアと負の相関を示した。下肢に関する臨床研究は少ないが、上肢に関するもので Rehme et al. (2011) は、脳卒中発症後 72 時間以内の手指運動時の fMRI による FC 解析で、病変側半球内 FC (M1-SMA および PMC) は 3-6 か月後の上肢機能回復と負の相関を示したと報告している (Rehme et al., 2011)。また Wu et al. (2015) も慢性期の脳卒中患者において安静時の high  $\beta$  帯域の病変側 M1 と頭頂弁蓋部の半球内 FC は、集中リハビリテーション後の上肢機能の回復と負の相関を示したと報告している (Wu et al., 2015)。前述のように上肢と下肢では脳内ネットワークが異なるが、ともに半球内とくに病変側半球内 FC の重要性が示唆された。

次に半球間 FC に関して、安静時では両側 PMC 間の半球間 FC は 8 週の FMAL スコアと負の相関が見られたが M1 の半球間 FC は関連が見られなかった。一方、足運動時は M1 の半球間 FC は 8 週の FMAL スコアと正の相関を示した。Burke et al. (2014) は fMRI activation volume を用いた研究で、両側の足の一次感覚運動野の活動の増加は下肢機能の改善と正の相関を示したと報告している (Burke et al., 2014)。また Jiang et al. (2004) は健常者を対象とした研究で、安静時より運動時の方が M1 の半球間 FC は顕著になると報告しており、足運動時の両側 M1 の半球間 FC は下肢機能のバイオマーカーとなり得ると考えられた。



また今回 high  $\beta$  帯域における FC と運動機能に相関が多く見られた。high  $\beta$  帯域は運動システムに関連すると報告されており (Pfurtscheller et al., 1996; Roopun et al., 2006)、運動機能のバイオマーカーとして重要である可能性が考えられた。

以上より、4 週時点での EEG による運動関連領域の半球内・半球間 FC により、下肢運動機能の予後が予測可能であることが示唆された。

#### 5. 4. 3. 研究の限界と今後

上肢機能の予後予測に関する fMRI や EEG を用いた報告 (Rehme et al., 2011; Wu et al., 2015) は多いが、下肢機能の予後予測に関する研究は少なく、下肢の機能回復と FC との関連の詳細は明らかではない。下肢機能の回復に関しては、上肢に比べ半球間抑制の影響が少なく (Volz et al., 2015)、残存する皮質脊髄路の影響が少ない (Smith et al., 2017) など、上肢機能の回復メカニズムとは異なることが考えられており、更なる研究が必要である。その中において、本研究は臨床における非常に貴重なデータであると考えている。

下肢機能の報告が少ない理由の一つに、上肢機能は ADL での動作に直接関連するため、身体機能の回復は ADL 機能の改善に大きく寄与する一方、下肢については直接的な関連が少ないことが考えられる。しかし下肢機能と歩行能力との関連は示されており (Burke et al., 2014; Kollen et al., 2005)、下肢の機能障害の回復も重要な要素と考えられる。これらの予測手法の確立は、歩行などの機能的ゴールの予測、理学療法プログラムの意思決定、さら

には十分な機能回復が見込めない患者における下肢装具等による代償手段の必要性の判断にも活用できる可能性もあり、更なる研究が望まれる。

## 5. 5. 研究課題Ⅱの結論

運動関連領域 5 電極に限定した EEG 信号の FC 解析の結果は、脳卒中後の回復段階における下肢機能と関連し、下肢機能のバイオマーカーになり得ることが示唆された。下肢運動機能の予後予測に関して、主に 4 週時点の high  $\beta$  帯域の FC 解析において、1) 安静時の病変対側半球内 FC (M1-PMC) が高い、2) 足運動時の病変側の M1 に関連した半球内 FC (M1-PMC) が低く、半球間 FC (M1-M1) が高い、これらは発症後 8 週の良好な下肢運動機能と関連した。

## 6. 結論

本研究では、運動関連領域の 5 電極に限定した EEG 測定による FC 解析を用いて、脳卒中後の脳皮質間 FC と、上肢および下肢の運動機能との関連を調べた。これらは脳卒中後の回復段階における運動機能、および神経ネットワークの変化の関係を捉え、運動機能のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。今回我々が用いた EEG 測定および解析手順は、先行研究における fMRI や高密度 EEG などに比べ、より安価で簡便であったと考えられる。今後、リハビリテーション領域における臨床応用に向けては、本研究で用いた解析方法の

信頼性、妥当性の検討や、より精度の高い予測指標の検討が求められる。また病変部位や大きさ、皮質脊髄路の残存程度などの脳の構造的な要素や、他の臨床評価指標など、複数の要素・変数を用いた検討など、更なる研究が必要である。

近年のニューロリハビリテーションの発展に伴い、運動のバイオマーカーを用いたリハビリテーション介入のアルゴリズムが考案されている (Stinear et al., 2012)。将来的に、リハビリテーション領域において運動に関連する脳機能の評価や予後の予測が簡便に行えるようになることは、患者個々の状態に応じた機能的ゴールの明確な設定、およびより個別的で効果的なリハビリテーションプログラムの適用の一助となると考えられる。またリハビリテーション介入研究の取り込み基準や効果判定の指標としても応用できる可能性を持っている。以上の点において、本研究の結果は臨床的にも意義の大きいものと考えている。

## 謝辞

本研究は、著者が名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻博士課程において、寶珠山 稔教授の指導の下に行ったものである。主査をしていただく千島 亮教授、副査をしていただく上村 純一准教授に感謝の意を表します。また本研究に同意しご協力いただいた対象者ならびにそのご家族の皆様、本研究の実施に際し多大なご理解とご協力をいただきました医療法人豊田会刈谷豊田総合病院のリハビリテーション科、臨床検

査技術科、ならびに回復期リハビリテーション病棟のスタッフに感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

Barkhof F, Haller S, Rombouts SA. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology*. 2014; 272: 29-49. doi: 10.1148/radiol.14132388.

Beaty RE, Benedek M, Silvia PJ, Schacter DL. Creative Cognition and Brain Network Dynamics. *Trends Cogn Sci*. 2016; 20: 87-95. doi: 10.1016/j.tics.2015.10.004.

Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Teo J, Weiskopf N, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci*. 2010; 30: 11926-11937. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010.

Burke E, Cramer SC. Biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13: 329. doi: 10.1007/s11910-012-0329-9.

Burke E, Dobkin BH, Noser EA, Enney LA, Cramer SC. Predictors and biomarkers of treatment gains in a clinical stroke trial targeting the lower extremity. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2379-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005436.

Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. Proportional recovery

after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol.* 2015 Dec; 78(6): 848-59. doi: 10.1002/ana.24472.

Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain.* 2014; 137: 2408-2422. doi: 10.1093/brain/awu101.

Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol.* 2010; 67: 365-375. doi: 10.1002/ana.21905.

Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activity. *The American journal of EEG technology* 1985; 25: 83-92.1985. DOI: 10.1080/00029238.1985.11080163

Chen CC, Lee SH, Wang WJ, Lin YC, Su MC. EEG-based motor network biomarkers for identifying target patients with stroke for upper limb rehabilitation and its construct validity. *PLoS One.* 2017; 12: e0178822. doi: 10.1371/journal.pone.0178822.

Colclough GL, Woolrich MW, Tewarie PK, Brookes MJ, Quinn AJ, Smith SM. How

reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *Neuroimage*. 2016; 138: 284-293. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.070.

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: 291–313.

Cramer SC, Crafton K. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. *Exp Brain Res* 2006; 168: 25-32.

Cramer SC, Procaccio V, GAIN Americas, GAIN International Study Investigators. Correlation between genetic polymorphisms and stroke recovery: analysis of the GAIN Americas and GAIN International Studies. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 718-724. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03615.x.

Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, Di Lazzaro V. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol*. 2014 Oct; 10(10): 597-608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162.

Dubovik S, Pignat JM, Ptak R, Aboulaflia T, Allet L, Gillabert N, et al. The behavioral

significance of coherent resting-state oscillations after stroke. *Neuroimage*.

2012; 61: 249-257. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.024.

Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after

stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural*

*Repair*. 2002; 16: 232-240. doi: 10.1177/154596802401105171.

Golestani AM, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG; VISION-2 Study Group.

Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with

hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013; 27: 153-163. doi:

10.1177/1545968312457827.

Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function.

*Lancet Neurol*. 2014; 13: 206-216. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70264-3.

Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, et al. Cortical

connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic

resonance imaging. *Ann Neurol*. 2008; 63: 236-246. doi: 10.1002/ana.21228.

Guggisberg AG, Rizk S, Ptak R, Di Pietro M, Saj A, Lazeyras F, et al. Two intrinsic

coupling types for resting-state integration in the human brain. *Brain Topogr*.



2015; 28: 318-329. doi: 10.1007/s10548-014-0394-2.

Horn U, Grothe M, Lotze M. MRI Biomarkers for Hand-Motor Outcome Prediction and Therapy Monitoring following Stroke. *Neural Plast.* 2016; 9265621. doi: 10.1155/2016/9265621.

Hoshino T, Oguchi K, Inoue K, Hoshino A, Hoshiyama M. Relationship between upper limb function and functional neural connectivity among motor related-areas during recovery stage after stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2019 Sep 19: 1-10. doi: 10.1080/10749357.2019.1658429.

Jang SH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Lee MY, Ahn SH. Cortical reorganization associated lower extremity motor recovery as evidenced by functional MRI and diffusion tensor tractography in a stroke patient. *Restor Neurol Neurosci.* 2005; 23(5-6): 325-329.

Jiang T, He Y, Zang Y, Weng X. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 63-71.

Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative

therapy. *Brain*. 2002; 125: 2731-2742.

Khanna P, Carmena JM. Neural oscillations: beta band activity across motor networks.

*Curr Opin Neurobiol*. 2015; 32: 60-67. doi: 10.1016/j.conb.2014.11.010.

Kollen B, van de Port I, Lindeman E, Twisk J, Kwakkel G. Predicting improvement in

gait after stroke: a longitudinal prospective study. *Stroke*. 2005 Dec; 36(12):

2676-2680.

Kwah LK, Herbert RD. Prediction of Walking and Arm Recovery after Stroke: A Critical

Review. *Brain Sci*. 2016 Nov 2; 6(4). pii: E53.

Lazar RM, Minzer B, Antoniello D, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Improvement

in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke* 2010;

41: 1485–1488.

Macar F, Vidal F, Casini L. The supplementary motor area in motor and sensory timing :

evidence from slow brain potential changes. *Exp Brain Res*. 1999; 125: 271-280.

Marchi NA, Ptak R, Di Pietro M, Schnider A, Guggisberg AG. Principles of proportional

recovery after stroke generalize to neglect and aphasia. *Eur J Neurol* 2017;

published online June 6. DOI:10.1111/ene.13296.

Marshall RS, Zarah E, Alon L, Minzer B, Lazar RM, Krakauer JW. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke. *Ann Neurol* 2009; 65: 596-602.

Meister IG, Sparing R, Foltys H, Gebert D, Huber W, Töpper R, Boroojerdi B. Functional connectivity between cortical hand motor and language areas during recovery from aphasia. *J Neurol Sci.* 2006 Sep 25; 247(2): 165-168.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26; 133(4): e38-360. doi:

10.1161/CIR.0000000000000350.

Nicolo P, Rizk S, Magnin C, Pietro MD, Schnider A, Guggisberg AG. Coherent neural oscillations predict future motor and language improvement after stroke. *Brain*. 2015; 138: 3048-3060. doi: 10.1093/brain/awv200.

Nunez PL, Wingeier BM, Silberstein RB. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp*. 2001; 13: 125-164.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9: 97-113.

Park CH, Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*. 2011; 42: 1357-1362. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596155.

Pfurtscheller G, Stancák A Jr, Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 98: 281-293.

Philips GR, Daly JJ, Príncipe JC. Topographical measures of functional connectivity as biomarkers for post-stroke motor recovery. *J Neuroeng Rehabil.* 2017; 14: 67. doi: 10.1186/s12984-017-0277-3.

Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al.

Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008; 22: 64-71. doi: 10.1177/1545968307305302.

Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage.* 2011; 55: 1147-1158. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.014.

Roopun AK, Middleton SJ, Cunningham MO, LeBeau FE, Bibbig A, Whittington MA, et al. A beta2-frequency (20-30 Hz) oscillation in nonsynaptic networks of somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 15646-50. doi: 10.1073/pnas.0607443103.

Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci.* 2009; 12: 1370-1371. doi:

10.1038/nn.2412.

Serrien DJ, Pogosyan AH, Brown P. Influence of working memory on patterns of motor related cortico-cortical coupling. *Exp Brain Res* 2004; 155: 204-210 doi:

10.1007/s00221-003-1720-1.

Silasi G, Murphy TH. Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention. *Neuron*. 2014; 83: 1354-1368. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.052.

Simis M, Doruk D, Imamura M, Anghinah R, Morales-Quezada L, Fregni F, et al.

Neurophysiologic predictors of motor function in stroke. *Restor Neurol*

*Neurosci*. 2015; 34: 45-54. doi: 10.3233/RNN-150550.

Smith MC, Byblow WD, Barber PA, Stinear CM. Proportional Recovery From Lower

Limb Motor Impairment After Stroke. *Stroke*. 2017 May; 48(5): 1400-1403. doi:

10.1161/STROKEAHA.116.016478.

Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet*

*Neurol*. 2017; 16: 826-836. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30283-1.

Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. The PREP algorithm predicts

potential for upper limb recovery after stroke. *Brain*. 2012; 135: 2527-2535. doi:  
10.1093/brain/aws146.

Strens LH, Oliviero A, Bloem BR, Gerschlager W, Rothwell JC, Brown P. The effects of  
subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric  
coherence. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113: 1279-1285.

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver  
agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19:  
604-607.

Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: A User-Friendly  
Application for MEG/EEG Analysis. *Comput Intell Neurosci*. 2011; 879716. doi:  
10.1155/2011/879716.

Taubert M, Draganski B, Anwander A, Müller K, Horstmann A, Villringer A, et al.  
Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in  
cortical areas and associated fiber connections. *J Neurosci*. 2010; 30:  
11670-11677. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010.

Vecchio F, Tomino C, Miraglia F, Iodice F, Erra C, Di Iorio R, Judica E, Alù F, Fini M,

Rossini PM. Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: A study via graph theory as a potential biomarker for functional recovery. *Int J Psychophysiol.* 2019 Oct 21; 146: 133-138. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.09.012.

Volz LJ, Eickhoff SB, Pool EM, Fink GR, Grefkes C. Differential modulation of motor network connectivity during movements of the upper and lower limbs. *Neuroimage.* 2015 Oct 1; 119: 44-53. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.101.

Westlake KP, Hinkley LB, Bucci M, Guggisberg AG, Byl N, Findlay AM, et al. Resting state  $\alpha$ -band functional connectivity and recovery after stroke. *Exp Neurol.* 2012; 237: 160-169. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.020.

Wu J, Quinlan EB, Dodakian L, McKenzie A, Kathuria N, Zhou RJ, et al. Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke. *Brain.* 2015; 138: 2359-2369. doi: 10.1093/brain/awv156.

Wu J, Srinivasan R, Burke Quinlan E, Solodkin A, Small SL, Cramer SC. Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *J Neurophysiol.* 2016; 115: 2399-2405. doi: 10.1152/jn.00978.2015.

厚生労働省. 統計で見る日本 (e-Stat). 年次別にみた死因簡単分類・性別死亡数及び率 (人



口 10 万対) , 2016.

<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20160&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065>

表 1. 対象者の基本情報

No.	Sex	Age	Stroke type	Lesion side	lesion location	GCS	mRS	FMAU at 4W	FMAU at 8W	FMAL at 4W	FMAL at 8W
1	F	72	ICH	R	subcortical	15	4	41	50	24	28
2	F	56	CI	L	corona radiata ~ basal ganglia	15	2	47	66	27	33
3	F	80	ICH	R	thalamus	15	4	2	9	7	15
4	F	56	CI	R	thalamus	15	2	52	58	28	31
5	M	51	CI	R	corona radiata ~ basal ganglia	15	1	63	66	30	31
6	M	47	CI	L	corona radiata ~ internal capsule	15	2	45	53	20	25
7	M	70	CI	R	corona radiata	15	3	11	24	31	34
8	F	64	ICH	R	thalamus	14	5	4	7	4	10
9	M	80	CI	L	corona radiata ~ basal ganglia	15	3	66	66	28	29
10	M	36	ICH	L	subcortical	15	4	15	45	11	24
11	M	52	ICH	L	putamen	12	4	4	10	4	18
12	F	67	CI	L	corona radiata ~ basal ganglia	15	4	30	43	15	24
13	M	60	ICH	R	thalamus	15	2	60	63	31	31
14	M	66	CI	L	corona radiata	15	4	50	60	24	29
15	M	56	CI	R	MCA area	15	4	4	9	7	12
16	M	66	CI	R	basal ganglia	15	4	51	57	25	27
17	M	73	CI	R	thalamus	15	4	46	55	26	30
18	M	51	CI	R	MCA are	14	4	34	49	27	31
19	F	69	CI	R	corona radiata ~ basal ganglia	15	4	42	48	17	24
20	F	53	ICH	R	putamen	15	4	9	14	12	19
21	M	60	ICH	L	putamen	12	4	0	6	5	9
22	M	83	CI	R	corona radiata ~ basal ganglia	15	4	62	65	27	33
23	F	77	CI	L	corona radiata ~ basal ganglia	15	4	2	10	13	18
24	M	47	ICH	L	putamen	15	4	61	62	18	29
	M 15	62.2 ± 12.2	ICH 9	L 10	ICH: putamen 4, thalamus 3, subcortical 2	15 [15-15]	4 [3-4]	33.4 ± 23.7	41.5 ±	19.2 ±	24.8 ± 7.6*
	F 9	(mean ± SD)	CI 15	R 14	CI: corona radiata & basal ganglia 11, thalamus 2, MCA 2	(median [IQR])			23.0*	9.3	

ICH: intracranial hemorrhage, CI: cerebral infarction, MCA: middle cerebral artery, GCS: Glasgow coma scale, mRS: modified Rankin scale, FMAU: Fugl-Myer Assessment of the upper limb section, FMAL: Fugl-Myer Assessment of the lower limb section, SD: standard deviation, IQR: interquartile range, \*: P < .001 vs. at 4W (paired t-test).

表 2. FMAU スコアと FC

Condition	Frequency band	FC - FMAU	Regression equation		FC areas	$\beta$ -coefficient	<i>P</i> -value (FDR)
			R <sup>2</sup>	<i>P</i> -value			
Resting state	$\alpha$ band	4W-4W	0.38	0.001	iC-iFC	-0.62	0.001
		8W-8W		n.s.			n.s.
		4W-8W	0.33	0.003	iC-iFC	-0.57	0.003
	$\beta$ band	4W-4W	0.43	0.003	iC-iFC	-0.51	0.012
					cC-cFC	0.37	0.038
		8W-8W		n.s.			n.s.
	4W-8W	0.23	0.018	iC-FCz	0.48	0.018	
Finger task	$\alpha$ band	4W-4W	0.28	0.008	iC-iFC	-0.53	0.008
		8W-8W		n.s.			n.s.
		4W-8W	0.23	0.018	iC-iFC	-0.48	0.018
	$\beta$ band	4W-4W	0.37	0.008	iC-iFC	-1.16	0.007
					iC-cC	0.80	0.035
		8W-8W	0.44	0.021	iFC-cFC	1.07	0.008
					iC-cFC	-0.73	0.028
	4W-8W	0.27	0.038	iC-iFC	-0.98	0.036	

FC: functional connectivity, FMAU: Fugl-Myer Assessment of the upper limb section,  $\beta$ -coefficient: Standard partial regression coefficient, FDR: false discovery rate

表 3. FMAL スコアと FC

Condition	Frequency band	FC - FMAL	Regression equation		FC areas	$\beta$ -coefficient	<i>P</i> value (FDR)	
			R <sup>2</sup>	<i>P</i> value				
Resting state	$\alpha$ band	4W-4W	0.25	0.007	iC-iFC	-0.54	0.007	
		8W-8W		n.s.			n.s.	
		4W-8W	0.27	0.004	iFC-cFC cC-cFC	-0.95 0.82	0.035 0.041	
	$\beta$ band	4W-4W					n.s.	
		8W-8W	0.13	0.048	iC-cFC	-0.41	0.048	
		4W-8W		n.s.			n.s.	
	Low $\beta$ band	4W-4W					n.s.	
		8W-8W					n.s.	
		4W-8W	0.15	0.036	iC-FCz	0.43	0.036	
	High $\beta$ band	4W-4W	0.19	0.042	cC-cFC	0.69	0.026	
		8W-8W		n.s.			n.s.	
		4W-8W		0.23	0.023	iFC-cFC cC-cFC	-0.54 0.74	0.041 0.014
During ankle task	$\alpha$ band	4W-4W		n.s.			n.s.	
		8W-8W		n.s.			n.s.	
		4W-8W	0.21	0.032	iC-FCz	0.52	0.033	
	$\beta$ band	4W-4W					n.s.	
		8W-8W					n.s.	
		4W-8W		0.34	0.026	iC-iFC cFC-FCz iFC-FCz	-0.92 1.59 -1.89	0.049 0.049 0.049
	Low $\beta$ band	4W-4W					n.s.	
		8W-8W					n.s.	
		4W-8W	0.22	0.030	cFC-FCz iFC-FCz	0.88 -0.86	0.013 0.013	
	High $\beta$ band	4W-4W	0.25	0.020	iC-cC iC-iFC	0.73 -0.73	0.010 0.010	
		8W-8W		n.s.			n.s.	
4W-8W			0.25	0.020	iC-cC iC-iFC	0.71 -0.74	0.011 0.011	

FC: functional connectivity, AEC: amplitude envelope correlation, FMAL: Fugl-Myer Assessment of the lower limb section,  $\beta$ -coefficient: Standard partial regression coefficient, FDR: false discovery rate

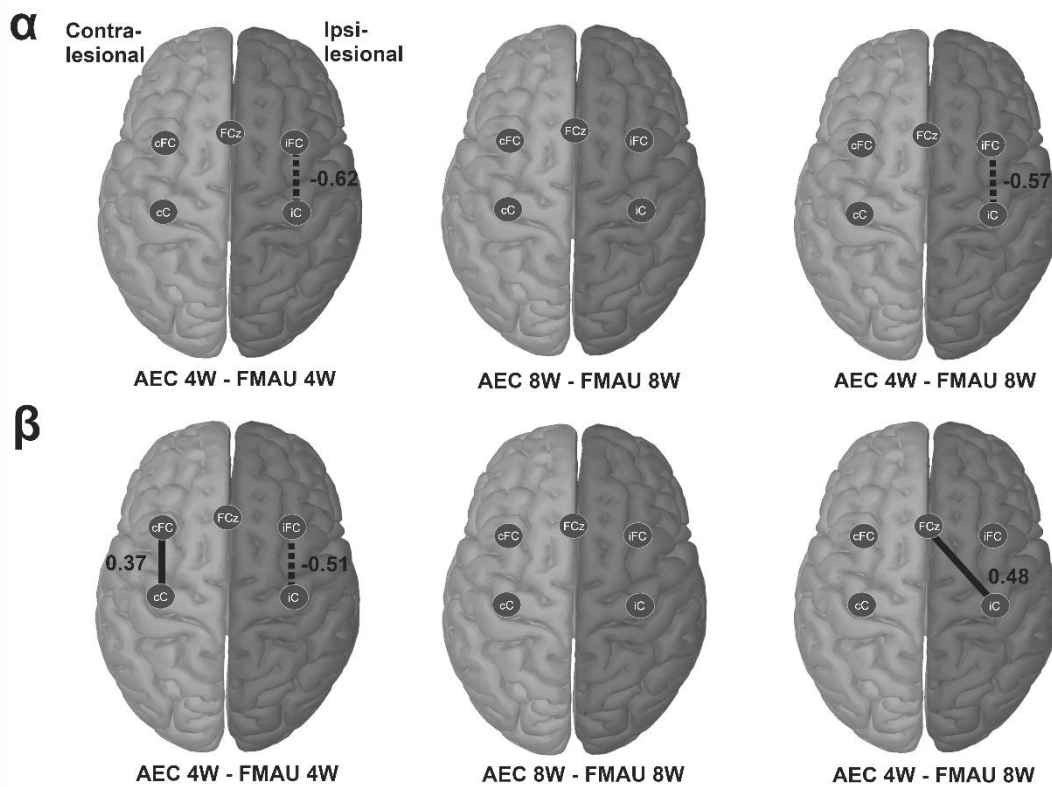


図 1. FMAU スコアと安静時 FC

FMAU スコアと安静時 FC (AEC) の関係を示す (上段:  $\alpha$  帯域、下段:  $\beta$  帯域)。濃いグレーの脳半球 (図左側) は各対象者の病変側半球を示す。それぞれ実線は FMAU スコアと正の相関を示す FC、破線は負の相関を示す FC を表す。図中の値は重回帰分析の標準  $\beta$  を示す (FDR,  $P < 0.05$ )。

FMAU: Fugl-Myer Assessment of the upper limb section, AEC: amplitude envelope correlation, FDR: false discovery rate.

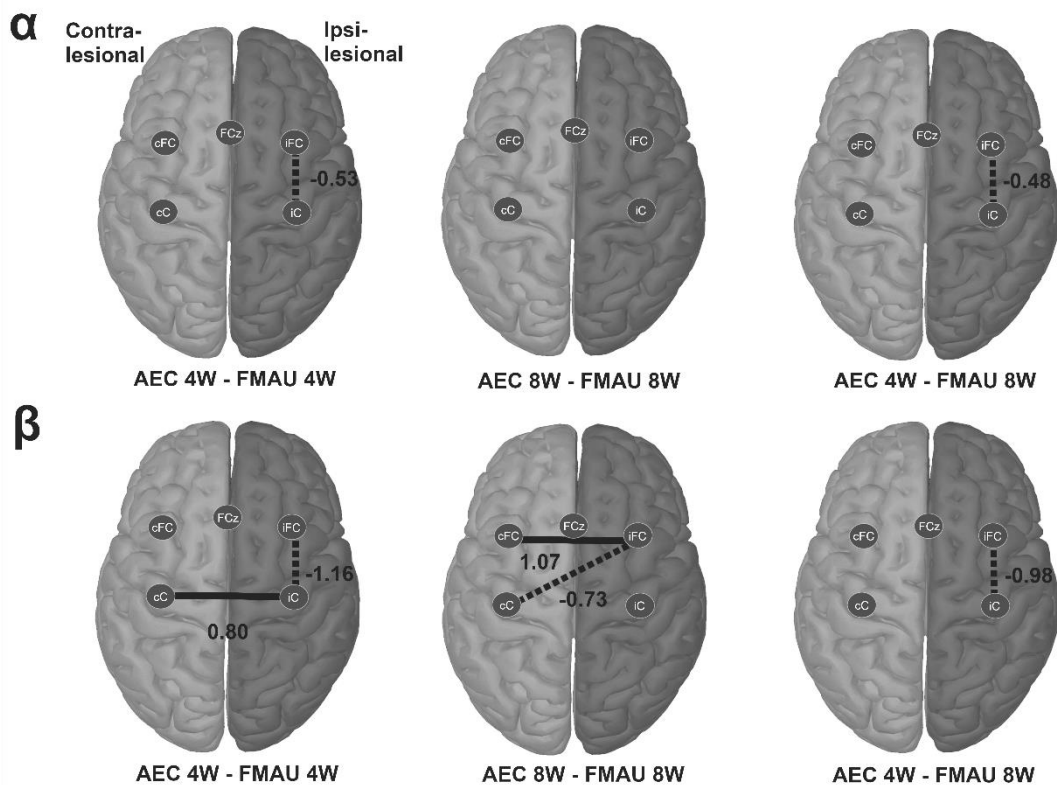


図 2. FMAU スコアと手指運動時 FC

FMAU スコアと手指運動時 FC (AEC) の関係を示す (上段:  $\alpha$  帯域、下段:  $\beta$  帯域)。濃いグレーの脳半球 (図左側) は各対象者の病変側半球を示す。それぞれ実線は FMAU スコアと正の相関を示す FC、破線は負の相関を示す FC を表す。図中の値は重回帰分析の標準  $\beta$  を示す (FDR,  $P < 0.05$ )。

FMAU: Fugl-Myer Assessment of the upper limb section, AEC: amplitude envelope correlation, FDR: false discovery rate.

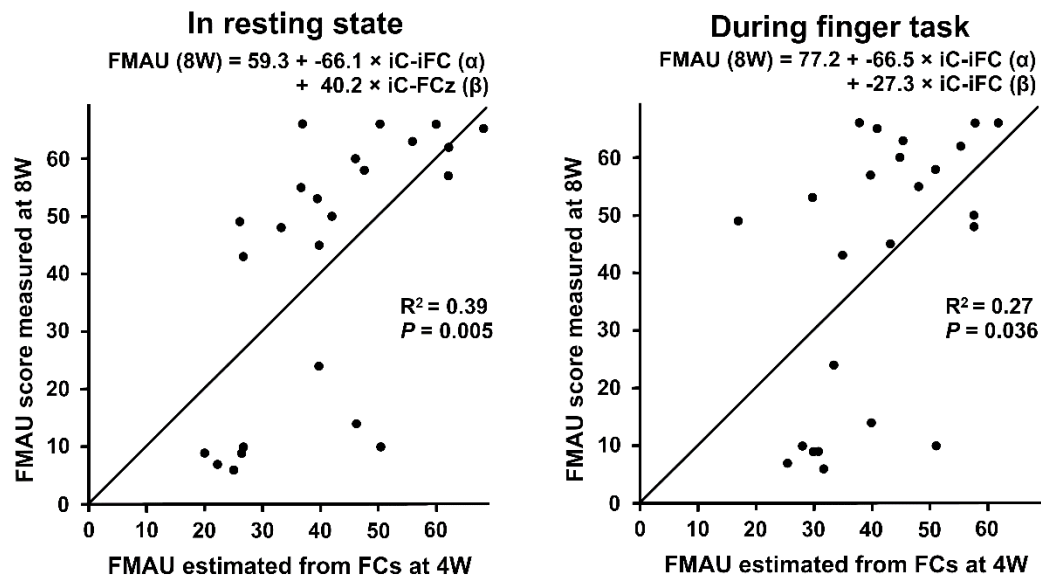


図 3. 脳卒中発症後 4 週時点の FC による 8 週の FMAU の予測

脳卒中発症後 8 週の実際の FMAU スコアと 4 週時点での FC (AEC) により予測した FMAU スコアの関係を示す。安静時 (左図)、手指運動時 (右図) とともに有意な相関を示した ( $P < 0.05$ )。

FMAU: Fugl-Myer Assessment of the upper limb section, AEC: amplitude envelope correlation, FDR: false discovery rate.

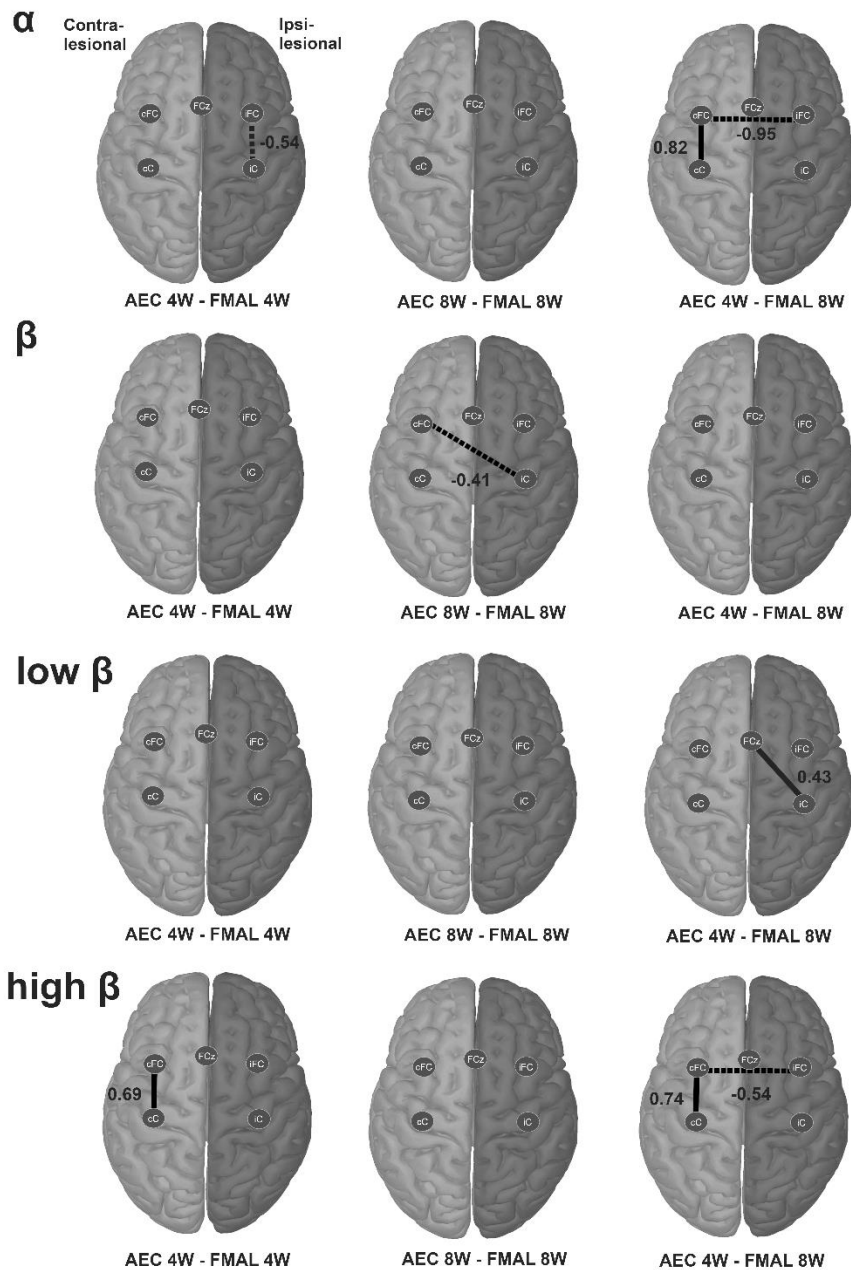


図 4. FMAL スコアと安静時 FC

FMAL スコアと安静時 FC (AEC) の関係を示す (上段から順に  $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域、low  $\beta$  帯域、high  $\beta$  帯域)。濃いグレーの脳半球 (図左側) は各対象者の病変側半球を示す。それぞれ実線は FMAU スコアと正の相関を示す FC、破線は負の相関を示す FC を表す。図中の値は重回帰分析の標準  $\beta$  を示す (FDR,  $P < 0.05$ )。

FMAL: Fugl-Myer Assessment of the lower limb section, AEC: amplitude envelope correlation, FDR: false discovery rate.



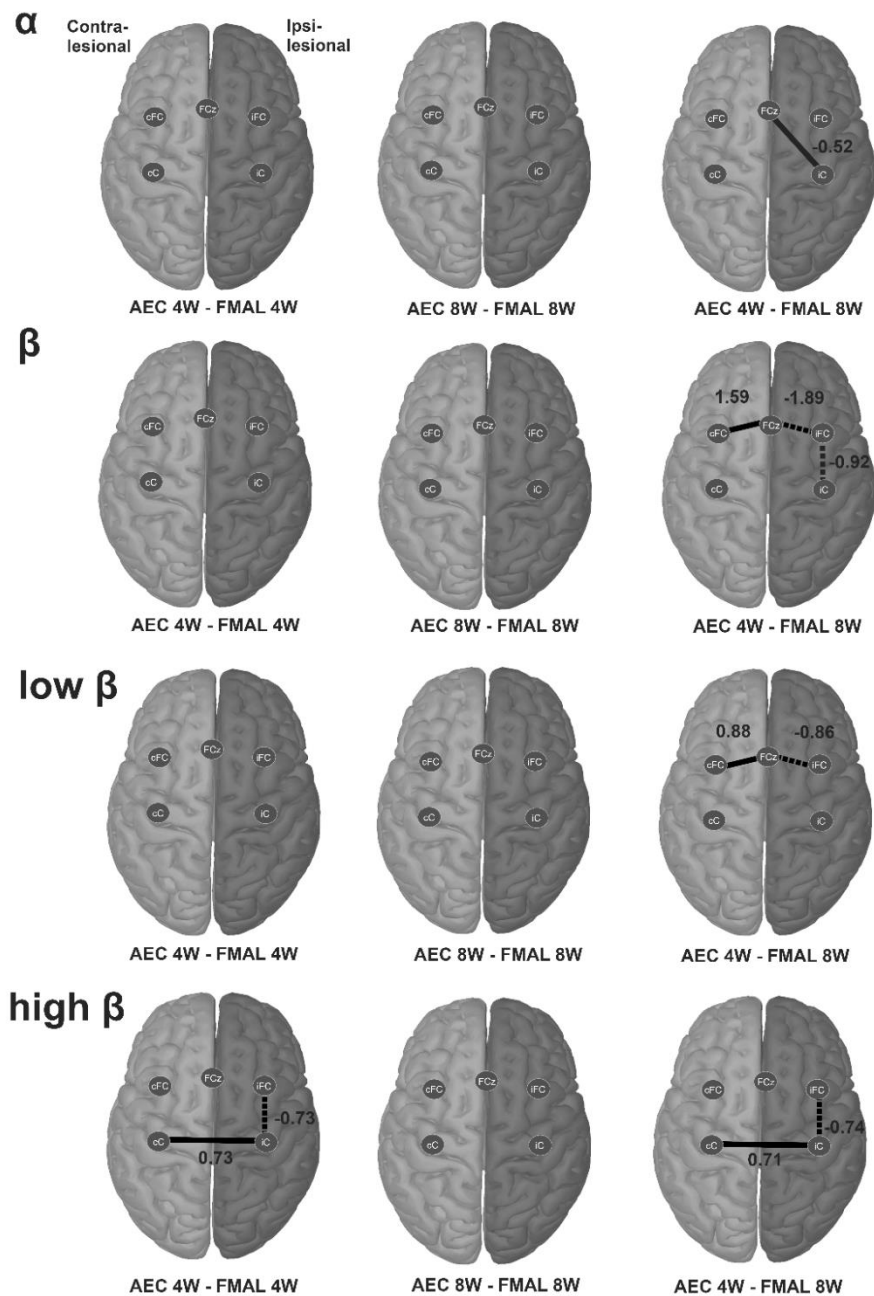


図 5. FMAL スコアと足関節運動 FC

FMAL スコアと足関節運動時 FC (AEC) の関係を示す (上段から順に  $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域、low  $\beta$  帯域、high  $\beta$  帯域)。濃いグレーの脳半球 (図左側) は各対象者の病変側半球を示す。それぞれ実線は FMAU スコアと正の相関を示す FC、破線は負の相関を示す FC を表す。図中の値は重回帰分析の標準  $\beta$  を示す (FDR,  $P < 0.05$ )。

FMAL: Fugl-Myer Assessment of the lower limb section, AEC: amplitude envelope correlation, FDR: false discovery rate.

## 和文要旨

### 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 -

#### 【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内、半球間の FC の低下が報告されており注目されている。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への応用には課題が多い。またこれらは上肢に関する報告が主であり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】

対象は当院回復期リハビリテーション病棟に入院した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。除外基準は注意障害、失語等により EEG 測定または指示理解が困難な者、手術等により頭蓋骨欠損の者、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、てんかん等の脳波異常の既往のある者とした。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、を記録した (high pass filter 0.5Hz, low pass filter 100Hz, sampling rate 1,000Hz)。身体機能評価および 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、 $\alpha$  帯域 (8-12Hz)、 $\beta$  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  $\beta$  帯域 (13-19Hz)、high  $\beta$  帯域 (20-30Hz) での解析も実施した。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 とし重回帰分析を行った。FMAU、FMAL 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

24 名 (平均  $62 \pm 12$  (SD) 歳; 脳出血 9 名, 脳梗塞 15 名; 左病変 10 名, 右病変 14 名)

だった。運動機能は4週と8週でそれぞれFMAUは $33 \pm 24$ 、 $42 \pm 23$ 、FMALは $19 \pm 9$ 、 $25 \pm 8$ と有意に改善した。

## 2. 上肢運動機能とFC

安静時においては脳卒中後4週でiC-iFCの病変側半球内FC (M1-PMC) とFMAUに負の相関が見られた( $\alpha$ 帯域( $R^2=0.38$ ) (standard partial regression coefficient ( $\beta$ ) =  $-0.62$ ,  $P = .001$  (FDR))、 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.43$ ) ( $\beta = -0.51$ ,  $P = .012$ )。 $\beta$ 帯域ではさらにcC-cFCの病変対側半球内FC (M1-PMC) はFMAUと正の相関 ( $\beta = 0.37$ ,  $P = .038$ ) を示した。脳卒中後8週においては、 $\alpha$ 帯域、 $\beta$ 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、 $\alpha$ 帯域( $R^2=0.33$ )において、iC-iFCの病変側半球内FC (M1-PMC) は8週のFMAUと負の相関 ( $\beta = -0.57$ ,  $P = .003$ ) を示した。 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.27$ ) では、iC-FCz (病変側M1-SMA) のFCは8週のFMAUと正の相関を示した ( $\beta = 0.48$ ,  $P = .018$ )。

次に手指運動時は、脳卒中発症後4週において、 $\alpha$ 帯域( $R^2=0.28$ ) ( $\beta = -0.53$ ,  $P = .008$ )、 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.37$ ) ( $\beta = -1.16$ ,  $P = .007$ ) とともにFMAUスコアとiC-iFC (病変側M1-PMC) に負の相関が見られた。さらに $\beta$ 帯域ではiC-cC (M1の半球間FC) では正の相関が見られた ( $\beta = 0.80$ ,  $P = .035$ )。脳卒中発症後8週において $\alpha$ 帯域ではFMAUスコアとFCに相関は見られなかった。 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.44$ ) ではFMAUスコアとiFC-cFC (PMCの半球間FC) は正の相関 ( $\beta = 1.07$ ,  $P = .008$ )、iC-cFC (病変側M1-病変対側PMC) は負の相関が見られた ( $\beta = -0.73$ ,  $P = .028$ )。4週のFC値による8週のFMAUスコアの予測に関しては、4週のiC-iFC (病変側M1-PMC) は $\alpha$ 帯域 ( $R^2=0.23$ ) ( $\beta = -0.48$ ,  $P = .018$ )、 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.27$ ) ( $\beta = -0.98$ ,  $P = .018$ ) とともに負の相関が見られた。

## 3. 下肢運動機能とFC

安静時については、脳卒中発症後4週時点において、 $\alpha$ 帯域 ( $R^2=0.25$ ) でiC-iFCの病変側半球内FC (M1-PMC) とFMALスコアに負の相関 ( $\beta = -0.54$ ,  $P = .007$ ) が見られた。またhigh  $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.19$ ) でcC-cFCの病変対側半球内FC (M1-PMC) はFMALスコアと正の相関 ( $\beta = 0.69$ ,  $P = .026$ ) を示した。 $\beta$ 帯域全体、およびlow  $\beta$ 帯域においては、FCと下肢機能との関連は見られなかった。8週時点においては全 $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.13$ ) でのみiC-cFC (病変側M1-病変対側PMC) のFCとFMALスコアに負の相関 ( $\beta = -0.41$ ,  $P = .048$ ) が得られたが、その他の周波数帯域では相関は観察されなかった。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、 $\alpha$ 帯域( $R^2=0.27$ )およびhigh  $\beta$ 帯域( $R^2=0.23$ )において、cC-cFCの病変対側半球内FC (M1-PMC) とFMALスコアで正の相関 ( $\alpha$ 帯域:  $\beta = 0.82$ ,  $P = .041$ ; high  $\beta$ 帯域:  $\beta = 0.74$ ,  $P = .014$ )、iFC-cFCのSMAの半球間FCで負の相関 ( $\alpha$ 帯域:  $\beta = -0.95$ ,  $P = .035$ ; high  $\beta$ 帯域:  $\beta = -0.54$ ,  $P = .041$ ) が得られた。またlow  $\beta$ 帯域 ( $R^2=0.15$ ) では、iC-FCz (病変側M1-SMA) のFCとFMALスコアに正の相関 ( $\beta$

= 0.43,  $P = .036$ ) が見られた。

また足運動時は、脳卒中発症後 4 週において high  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.25$ ) でのみ、FMAL スコアと iC-iFC の病変側半球内 FC (M1-PMC) とに負の相関 ( $\beta = -0.73$ ,  $P = .010$ )、iC-cC の M1 半球間 FC に正の相関 ( $\beta = 0.73$ ,  $P = .010$ ) が見られた。全  $\beta$  帯域および low  $\beta$  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、足運動時の FC と FMAL スコアに相関は観察されなかった。4 週の足運動時の FC 値による 8 週の FMAL スコアの予測に関して、足運動時では、FMAL スコアと  $\alpha$  帯域 ( $R^2 = 0.21$ ) における iC-FCz (病変側 M1-SMA) の FC に正の相関 ( $\beta = 0.52$ ,  $P = .033$ )、 $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.34$ ) および low  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.22$ ) では運動前領域にあたる iFC-FCz (病変側 PMC-SMA) と負の相関 ( $\beta$  帯域:  $\beta = -1.89$ ,  $P = .049$ ; low  $\beta$  帯域:  $\beta = -0.86$ ,  $P = .013$ )、cFC-FCz (病変対側 PMC-SMA) に正の相関 ( $\beta$  帯域:  $\beta = 1.59$ ,  $P = .049$ ; low  $\beta$  帯域:  $\beta = 0.88$ ,  $P = .013$ ) が見られた。また  $\beta$  帯域および high  $\beta$  帯域 ( $R^2 = 0.25$ ) では、iC-iFC の病変側半球内 FC (M1-PMC) と FMAL スコアに負の相関が得られた ( $\beta$  帯域:  $\beta = -0.92$ ,  $P = .049$ ; high  $\beta$  帯域:  $\beta = -0.74$ ,  $P = .011$ )。さらに high  $\beta$  帯域では iC-cC の M1 半球間 FC と FMAL スコアに正の相関 ( $\beta = 0.71$ ,  $P = .011$ ) 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 は同時点で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  $\beta$  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 M1 に関連した半球内 FC が低く、半球間 FC が高い、これらは 8 週の良い FMAL スコアと関連した。

## 【結論】

本研究では比較的安価で簡便に測定・解析が可能な EEG を用い、さらに運動関連領域 5 電極のみの電極での FC 解析を用いて、脳卒中後の脳皮質間 FC と上肢および下肢の運動機

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における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、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。

## 英文要旨

### Relationship between motor function and functional connectivity among motor-related areas after stroke

**Background and purpose:** The neural functional connectivity (FC) among cortical regions has been investigated as a biomarker to assess brain function. For prediction of motor recovery after stroke, changes in intra- and inter-hemispheric FC among motor-related areas have been reported. Clinical application of FC analysis with a convenient method should be considered in the field of rehabilitation. Since the latest analytical method of electroencephalography (EEG) has recently enabled us to use the EEG signals for FC analysis, we applied the FC analysis to patients after stroke to predict their functional recovery. The present study investigated relationship between neural FC obtained by EEG at motor-related areas and the motor function in patients after stroke.

**Methods:** Twenty-four patients in the recovery stage between 4 and 8 weeks after the onset of stroke (mean age:  $62 \pm 12$  (SD)) were enrolled. Fugl-Meyer Assessment was used to assess upper limb (FMAU) and lower limb (FMAL) motor function. The EEG signals were recorded from 5 electrodes placed on the motor-related areas; C3, C4 (primary motor cortex, M1), FC3, FC4 (premotor cortex, PMC), and FCz (supplementary motor area, SMA) in the International 10-20 system. The EEG was recorded at supine position with eyes-closed for 60 seconds at rest and during finger or ankle movement on the affected side. For FC analysis, amplitude envelope correlations (AEC) between electrodes were calculated in alpha (8-12Hz) and beta (13-30Hz) frequency bands. Moreover, low beta (13-19Hz) and high beta (20-30Hz) frequency bands were also analyzed for lower limb. Physical assessments and the EEG recordings were performed at 4th week (4W) and 8th week (8W) after stroke. FC which showed high correlation with FMA values were selected by multiple linear regression analysis ( $P < 0.05$ ).

**Results:** Regarding to the prediction of motor recovery, for upper limb function, the intra-hemispheric FC between ipsi-lesional M1-PMC at 4W correlated negatively with FMAU score at 8W after stroke. For lower limb function, mainly in high  $\beta$  bands, higher intra-hemispheric FC in the contra-lesional hemisphere at rest, and lower inter-hemispheric FC and higher inter-hemispheric FC between both sides of M1 during the ankle movement were predicted FMAL score at 8W. Moreover, the FC values

correlated with motor function at 4W at the time point, but not at 8W in upper and lower limb.

***Conclusions:*** The FCs recorded at rest, as well as during the motor tasks, by the 5 electrodes placed on motor-related areas could be motor biomarkers for the motor function and recovery of the upper and lower limb affected by stroke.