

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500601

研究課題名(和文)ミラーセラピーによる脳梗塞急性期の可塑的修復過程のメカニズムの解明

研究課題名(英文)The effect and mechanism of mirror therapy in the acute stage of brain infarction

研究代表者

近藤 正樹 (Kondo, Masaki)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20315964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、上肢麻痺を伴う急性期脳梗塞症例において、急性期のミラーセラピーの有用性を検証し、NIRSを用いてミラーセラピー課題中の脳賦活反応を測定し、脳活動を評価した。急性期脳梗塞18例を登録し、無作為にミラーセラピー群(MT群)と通常リハビリ療法群(通常群)に分類した。上肢機能の評価はリハビリ開始時、退院時、1年後に行った。急性期にNIRSを測定した。検討結果から、MT群の短期的、長期的な麻痺の改善の優位性は確認されなかった。脳血流賦活反応は、麻痺側による違いがみられ、左片麻痺例で優位であった。ミラーセラピー課題中の脳血流賦活反応の程度、広がりとの関連は確認されなかった。

研究成果の概要(英文)：This study was planned in order to evaluate the effect of mirror therapy (MT) in patients with arm paresis in the acute stage of brain infarction. Using Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS), we measured and analyzed the brain activity during MT task in those patients. Eighteen patients with brain infarction were enrolled and divided randomly to MT group and conventional rehabilitation group. Assessment of arm paresis was performed at three points of starting rehabilitation, discharge from our hospital and after 1 year. NIRS was performed in a hospitalization period in the acute stage. From the results of our study, the MT group did not show better improvement of arm paresis than the conventional rehabilitation group in short term and long term assessments. The brain activation during MT task was more prominent in the patients with the left arm paresis patient than those with the right paresis. The brain activity during MT task also was not associated with the prognosis of arm paresis.

研究分野：神経内科学

キーワード：ミラーセラピー NIRS 脳梗塞急性期 可塑的修復過程

1. 研究開始当初の背景

ミラーセラピーは、元々切断肢の幻肢痛を改善する方法として開発された (Ramachandran VS et al, 1995) が、脳梗塞症例の麻痺に対するリハビリテーションにも臨床応用されている (Altschuler EL, et al, 1999)。その有用性は亜急性期から慢性期において検討されており、特に左片麻痺例での有用性が報告されている (手塚ら, 2005)。脳梗塞症例の麻痺の回復には脳の可塑的修復過程が作用しており、ミラーセラピーの効果にも関与している可能性がある。しかし、ミラーセラピーを実施しているときに脳内でどのような活動が起こっているのかは十分解明されていない。

近赤外線分光法 (NIRS) は普段の活動に近い状態での脳活動を非侵襲的に測定できる方法であり、近年注目を集めている。NIRS は近赤外光によって脳血流中の酸素化ヘモグロビン (Oxy Hb) を計測し、脳血流賦活反応を測定することにより、脳活動の解析が可能である。NIRS を用いてミラーセラピー課題時の脳賦活反応を測定することにより、ミラーセラピーに特異的な脳活動を解明でき、脳梗塞の急性期と慢性期を比較することで急性期の可塑的修復過程で起こっている脳活動を推測できる情報が提供されることが予想される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、上肢麻痺を伴う脳梗塞症例において、急性期のミラーセラピーの有用性を検証すること、NIRS を用いてミラーセラピー課題中の脳活動を測定し、ミラーセラピーによる脳活動および脳の可塑的修復過程のメカニズムを明らかにすることである。以下の内容を明らかにする。

脳梗塞症例の急性期リハビリテーションにおいてミラーセラピー実施群 (MT 群) と通常の理学療法、作業療法実施群 (通常群) で短期的、長期的な麻痺の改

善に違いがあるのか。

麻痺の改善、脳血流賦活反応に麻痺側、感覚障害の有無、病変部位による違いはないのか。

ミラーセラピー課題中の脳血流賦活反応の程度、広がりはどうなっているのか。予後との関連はないのか。急性期と慢性期で違いはないのか。

3. 研究の方法

- (1) **症例の登録・振り分け**: 新規の脳梗塞入院例で上肢麻痺を認めた症例を対象とした。失語、視力・視野障害、半側空間無視、重度の感覚障害、認知症を伴った症例は除外した。登録した上肢麻痺を呈する脳梗塞症例を MT 群と通常群にランダムに分け、急性期リハビリテーションを行った。
- (2) **上肢麻痺の評価**: 上肢機能の重症度評価は上田式 12 段階評価法で行った。リハビリ開始時と比較して、退院時の麻痺の重症度を急性期の麻痺の改善 (一次エンドポイント)、1 年後の麻痺の重症度を慢性期の麻痺の改善 (二次エンドポイント) として、ミラーセラピー実施の有無による影響を検討した。群間の比較は Mann-Whitney U test で検定し $p < 0.05$ を有意とした。
- (3) **NIRS の測定・解析** (図 1, 2): NIRS を用いてミラーセラピーを課題とした脳血流賦活反応を測定、解析した。NIRS 装置は OMM-3000 を使用、前頭部にフォルダーを設置、42 チャンネルで測定し、oxyHb の変化量を測定した。検査課題は、健側だけの把握運動、両手の把握運動 (ミラーなし課題)、ミラーセラピー課題実施時の健側だけの把握運動 (ミラー片手課題)、健側および患側の把握運動 (ミラー両手課題) を各課題で 1 分間行い、課題間で 1 分間の安静時間をおいた。解析方法として、課題中、安静時

の波形の振幅を用いて以下の変化量 Δ スコアを計算した。

$$[\text{変化量 } \Delta \text{ スコア}] = \{ [\text{課題中の平均値}] - [\text{安静中の平均値}] \} / [\text{安静中の標準偏差}]$$

Δ スコアが 3 以上を有意な上昇とし、有意な上昇を示したチャンネル数の分布を評価した。

- (4) MT 群と通常群の比較に加えて、麻痺側（右麻痺ないし左麻痺）、感覚障害の有無により比較検討を行った。脳梗塞部位については各群の症例数が少ないため傾向のみ評価した。また、NIRS の脳血流賦活反応（程度、広がり）の麻痺の改善への関与を評価した。

図 1 NIRS の波形・測定

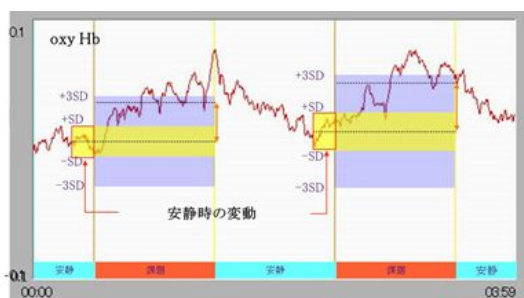


図 2 NIRS の解析結果表示例

ミラー不使用	右外側	右内側	左内側	左外側	
健側手 (右手)のみ	-0.1, 1.31, 1.88, 2.87, -0.8	-0.2, 2.54, -1.1, 0.22	0.06, 0.17, 1.36, 2.64, 0.79, 2.53, 0.28	-2.2, -0.1, 0.06, 0.01, 0.29	-0.8, 1.32, 1.76, 0.56, -0.5, -0.2, 0.87
両手	0.38, -2.4, -1.9	-2.1, 2.06, 2.94, -5.3	-4.2, -2.5, 0.07, 2.24, -0.1, -0.4, 2.88	-2.1, -1.7, -4.7, 2.76, -2.2	0.99, 0.89, 2.15, 1.27
ミラー使用					
健側手 (右手)のみ	-3.1, 0.13, 1.99	-3, -4.1, -10	-4, 2.01, -4.8, -5.1	-2.5, -1.7, -0.42, -0.6, -1.4, 1.19, 1.20, 1.86	-1.7, -1.3, -1.87, -1.2, 1.41, -0.8, 0.1
両手	-3.3, -2.5, -5.1	-6.4, 2.63, -0.6, -1.9	-3.3, -1.6, 2.83	1.21, -4.9, -1.1, -9.6	2.59, 2.83

4. 研究成果

- (1) **症例の登録・振り分け**：平成 24 年度から平成 26 年度の期間で 18 例を登録し、MT 群 8 例と通常群 10 例にランダム化した。右麻痺 12 例（内包後脚/放線冠 8 例、大脳皮質 1 例、橋 3 例）：MT 群 6 例、通常群 6 例、左麻痺 6 例（内包後脚/放線冠 3 例、大脳皮質 3 例）：MT 群 2

例、通常群 4 例。急性期に全例でミラーテラピー課題により NIRS を測定し、OxyHb の賦活反応を解析した。退院ないし転院時に急性期の麻痺の改善度を評価した。

- (2) **上肢麻痺の経過・比較検討**（表 1）：14 例で 1 年後の経過まで確認した。MT 群 6 例、通常群 8 例であった。右麻痺 10 例（内包後脚/放線冠 7 例、大脳皮質 1 例、橋 2 例）：MT 群 4 例、通常群 6 例、左麻痺 4 例（内包後脚/放線冠 2 例、大脳皮質 2 例）：MT 群 2 例、通常群 2 例。5 例が感覚障害を伴っていた。転帰は、12 例は回復期病院に転院、2 例は自宅退院した。1 年後の時点で 7 例は当院通院、5 例は他院に通院していた。上田式 12 段階評価法を用いた上肢機能の重症度評価は、上肢は開始時 8.4 ± 4.3 、退院時 9.8 ± 3.3 、1 年後 10.1 ± 3.2 。手指は開始時 7.9 ± 4.7 、退院時 8.6 ± 4.4 、1 年後 9.2 ± 4.3 。

MT 群 / 通常群の比較：MT 群では上肢は開始時 5.5 ± 4.1 、退院時 8.7 ± 3.4 、1 年後 9.0 ± 3.7 。手指は開始時 4.8 ± 4.8 、退院時 6.5 ± 5.0 、1 年後 7.3 ± 4.9 。通常群では上肢は開始時 10.5 ± 3.1 、退院時 10.6 ± 3.1 、1 年後 10.9 ± 2.8 。手指は開始時 10.1 ± 3.3 、退院時 10.3 ± 3.4 、1 年後 10.6 ± 3.5 。MT 群 / 通常群と比較すると、退院時 - 開始時は上肢で $3.2 \pm 3.4 / 0.1 \pm 0.4$ 、手指で $1.7 \pm 3.6 / 0.1 \pm 0.4$ 、1 年後 - 退院時は上肢で $0.3 \pm 1.4 / 0.3 \pm 0.5$ 、手指で $0.8 \pm 0.8 / 0.4 \pm 0.5$ 。いずれも有意差はなかった。

左麻痺 / 右麻痺の比較：左麻痺例では、上肢は開始時 9.3 ± 4.2 、退院時 10.0 ± 4.0 、1 年後 10.3 ± 3.5 。手指は開始時 9.0 ± 4.0 、退院時 $9.5 \pm$

3.7, 1年後 10.3±3.5。右麻痺例では, 上肢は開始時 8.0±4.4, 退院時 9.7±3.2, 1年後 10.0±3.3。手指は開始時 7.4±5.1, 退院時 8.3±4.8, 1年後 8.8±4.7。左麻痺 / 右麻痺で比較すると, 退院時 - 開始時は上肢で 0.75±0.5 / 1.7±3.1, 手指で 0.5±0.6 / 0.9±2.8, 1年後 - 退院時は上肢で 0.25±0.5 / 0.3±1.1, 手指で 0.75±0.5 / 0.5±0.7。いずれも有意差はなかった。

感覚障害あり / なしの比較: 感覚障害例では上肢は開始時 10.8±1.1, 退院時 11.6±0.5, 1年後 11.8±0.4。手指は開始時 11±0, 退院時 11.2±0.4, 1年後 11.8±0.4。感覚障害なし例では上肢は開始時 7.0±4.8, 退院時 8.8±3.8, 1年後 9.1±3.7。手指は開始時 6.1±5.2, 退院時 7.2±5.0, 1年後 7.8±4.9。感覚障害あり / なしで比較すると, 退院時 - 開始時は上肢で 0.8±1.3 / 1.8±3.2, 手指で 0.2±0.4 / 1.1±3.0, 1年後 - 退院時は上肢で 0.2±0.4 / 0.3±1.1, 手指で 0.6±0.5 / 0.6±0.7。いずれも有意差はなかった。

脳梗塞部位による違いについては一定の傾向はみられなかった。

表 1 上肢麻痺 14 例のプロフィールと経過

症例	年齢	性別	利き手	MT訓練	麻痺側	感覚障害	脳梗塞部位	上肢機能		開始時		退院時		1年後	
								上肢	手指	上肢	手指	上肢	手指	上肢	手指
1	76	M	右	MT群	左	-	右内包後脚 - 放射冠	11	11	12	11	12	12	12	12
2	81	M	右		右	+	右放射冠	3	3	4	4	5	5	5	5
3	61	M	右		右	+	左内包後脚	9	11	12	11	12	12	12	12
4	59	F	右		右	-	左放射冠	7	1	7	1	9	3	9	3
5	87	F	右		右	-	左橋	2	2	11	11	12	11	12	11
6	59	M	右		右	-	左放射冠 - 内包後脚	1	1	6	1	4	1	4	1
7	74	M	右	通常群	左	+	右頭頂葉 - 島	11	11	12	12	12	12	12	12
8	74	F	右		右	+	右中心前回	12	11	12	11	12	12	12	12
9	88	F	右		右	-	左橋	12	11	12	11	12	12	12	12
10	53	M	右		右	-	左前頭葉, 頭頂葉	12	12	12	12	12	12	12	12
11	80	F	右		右	-	左放射冠	3	2	3	2	4	2	4	2
12	63	M	右		右	+	左放射冠 - 内包後脚	11	11	11	11	11	11	11	11
13	74	F	右		右	-	左放射冠 - 内包後脚	12	12	12	12	12	12	12	12
14	75	F	右		右	+	左基底核 - 内包後脚	11	11	11	11	12	12	12	12

(3) **NIRS による脳賦活反応の解析 (表 2):** 登録した 18 例 (MT 群 8 例, 通常群 10 例) の NIRS データを解析した。NIRS は 3 例で再評価した。

ミラー両手課題: 右片麻痺例は右半球優位に賦活反応を認めたが, 左片麻痺例では有意差は認めなかった。

表 2 ミラー両手課題による脳賦活反応

症例	麻痺側	MT訓練	右外側	右内側	左内側	左外側	右	左	計
1	左	MT群	7	8	8	8	15	16	32
2			0	0	0	0	0	0	0
3		通常群	4	10	10	5	14	15	30
4			3	1	0	2	4	2	6
5			4	1	3	3	5	6	11
6			0	0	0	3	0	3	3
7	右	MT群	0	0	0	0	0	0	0
8			1	1	0	1	2	1	3
9			1	0	0	0	1	0	1
10			2	5	2	1	7	3	11
11			0	0	0	0	0	0	0
12			4	2	0	2	6	2	8
13		通常群	6	0	0	2	6	2	8
14			10	10	10	10	20	20	42
15			4	1	3	3	5	6	11
16			6	9	7	7	15	14	31
17			0	0	0	0	0	0	0
18			2	7	1	1	9	2	13

ミラーなし課題とミラー両手課題の比較: ミラー両手課題で賦活反応が増加した症例は左片麻痺例で 4/6 例 (66.7%), 右片麻痺例で 6/12 例 (50.0%) であった。病変部位については大脳皮質ではミラー両手課題で賦活反応が増加した症例はなかった。

ミラー片手課題とミラー両手課題の比較: ミラー両手課題で賦活反応が増加した症例は, 左片麻痺例で 4/6 例 (66.7%), 右片麻痺例で 7/12 例 (58.3%) であった。

MT 群 / 通常群の比較: ミラーなし課題とミラー両手課題の比較では, ミラー両手課題で賦活反応が増加した症例は MT 群で 3/8 例 (37.5%), 通常群で 7/10 例 (70.0%) であった。ミラー片手課題とミラー両手課題の比較では, ミラー両手課題で賦活反応が増加した症例は MT 群で 2/8 例 (25.0%), 通常群で 8/10 例 (80.0%) であった。ただし, MT 群 / 通常群の右麻痺, 左麻痺の内訳は, MT 群は左麻痺 2 例, 右麻痺

6例,通常群は左麻痺4例,右麻痺6例であり,通常群で左麻痺の割合が多かった。

ミラーセラピー課題中の脳血流賦活反応の程度,広がりと予後との関連は確認されなかった。

NIRSの再評価: NIRSを再評価した3例は,MT群1例,通常群2例であった。ミラー両手課題で賦活反応は経時的変化で1例が増加,2例は横ばい,ないし減少した。増加した症例は通常群で,内包後脚/放線冠病変による右麻痺例で麻痺の改善は良好であり,1年後の再検査で右優位に賦活反応の増加を認めた。

(4) NIRS結果の考察:

ミラー両手課題は健側の運動のイメージにより患側の運動を行う課題と考えられる。右麻痺例で右半球優位の賦活がみられ,左麻痺例で左右差がみられなかった。右麻痺例で非損傷半球の反応が誘発され,左麻痺例で両側半球の反応が誘発されていることが示唆された。

ミラーなし課題とミラー両手課題比較はミラーを加えることによる反応の変化をみていると考えられる。賦活反応が増加した症例の割合は左麻痺例で右麻痺例より多く,左麻痺例でミラーによる賦活が誘発されやすい傾向が示唆された。

ミラー片手課題とミラー両手課題の比較は健側の運動のイメージのみの場合と患側の運動を加えた場合の変化をみていると考えられる。賦活反応が増加した症例は左麻痺例で右麻痺例より多く,左麻痺例でイメージのみでなく患側の運動を加えたことにより賦活が誘発されやすい傾向が示唆された。

(5) 結論:

脳梗塞症例の急性期リハビリテーションにおいてMT群と通常群で短期的,長期的な麻痺の改善に違いは確認されなかった。

脳血流賦活反応は,病変部位による違いは確認されなかったが,麻痺側による違いを認めた。左片麻痺例において優位性が認められた。

ミラーセラピー課題中の脳血流賦活反応の程度,広がりとの関連は確認されなかった。急性期と慢性期の比較は,3例のみの評価だが,経時的変化で賦活反応は1例が増加,2例は横ばい,ないし減少した。

<引用文献>

- Ramachandran VS,
Rogers-Ramachandran D, Cobb S.
Touching the phantom limb, Nature,
Vol.377, 1995, pp. 489-90.
Altschuler EL, Wisdom SB,
Ramachandran VS et al.
Rehabilitation of hemiparesis after
stroke with a mirror, Lancet, Vol.353,
1999, pp. 2035-2036.
手塚康貴,松尾篤.脳卒中麻痺患者に
対するミラーセラピー,理学療法,
Vol.22,
No.6, 2005, pp. 871-879.

5. 主な発表論文等

(研究代表者,研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

丹羽文俊,大石陽子,近藤正樹,中川正法.認知症に対する非薬物的介入としての臨床美術 近赤外線分光法による前頭葉脳活動の検討,神経内科,査読有,
Vol.79, No.1, 2013, pp. 135-139.

[学会発表](計3件)

近藤正樹,武澤信夫,中川正法,板東秀樹,白石裕一,寺内竜,堀井基行,久保俊一,水野敏樹.急性期脳卒中例におけるミラーセラピー課題による脳賦活反

応の検討．第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2015 年 5 月 29 日；新潟．

近藤正樹，武澤信夫，白石裕一，森原徹，板東秀樹，池田巧，堀井基行，久保俊一，中川正法．脳卒中不全片麻痺例におけるミラーセラピー時の前頭葉活動の検討．第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会．2013 年 6 月 14 日；東京．原田宗一郎，近藤正樹，武澤信夫，中川正法，長谷齊，久保俊一．脳卒中急性期におけるミラーセラピーの効果の検討．第 46 回日本作業療法学会．2012 年 6 月 15 日；宮崎．

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6．研究組織

(1)研究代表者

近藤 正樹 (KONDO, Masaki)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：20315964

(2)研究分担者

中川 正法 (NAKAGAWA, Masanori)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：50198040

武澤 信夫 (TAKEZAWA, Nobuo)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：70405265