

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500567

研究課題名(和文)脳機能イメージングによるミラーセラピーのメカニズム解析

研究課題名(英文)Analysis of mechanism on mirror therapy by functional brain imaging techniques

## 研究代表者

生駒 一憲 (IKOMA, Katsunori)

北海道大学・大学病院・教授

研究者番号：70202918

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中に対する治療法として用いられているミラーセラピー(MT)に電気刺激(ES)を組み合わせた方法が、健常若年者、高齢者の脳血流にどのような影響を及ぼすかを検討した。若年者では、MT+ESにおいて被刺激筋に一致する脳半球の縁上回が安静時と比較して有意に賦活した。一方、高齢者では、MT+ESにおいて被刺激筋に一致する脳半球の中心前回、中心後回、縁上回、上側頭回、角回、中前頭回が安静時と比較して有意に増加した。これらのことは、鏡からの視覚入力とそれに同期した電気刺激が運動観察と運動錯覚の効果によって脳皮質の賦活を促すとともに、固有感覚が低下している高齢者では、よりその効果を促したことを示唆する。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated whether the combination of Mirror therapy (MT) which have been developed for patients with hemiplegia following stroke and Electrical stimulation (ES) modulated brain blood flow of healthy young subjects and elderly subjects. In young subjects, the brain blood flow of supramarginal gyrus corresponding to the stimulating hand by ES was increased comparing to rest in MT + ES task. On the other hand, in elderly subjects, the brain blood flow of precentral gyrus, postcentral gyrus, supramarginal gyrus, superior temporal gyrus, angular gyrus and middle frontal gyrus corresponding to the stimulating hand by ES was increased comparing to rest in MT + ES task. These results suggested that the combination of the visual input from mirror and synchronized movements by electrical stimulation elicited the effects of motor observation and motor kinesthesia illusion, and more facilitated these effects in elderly subjects with diminished proprioceptive sensation.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：ミラーセラピー 電気刺激 機能的近赤外線スペクトロスコピー 運動観察 運動錯覚

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後の片麻痺患者に対するリハビリテーションとしてミラーセラピー(MT)が知られている。MTは、鏡に映った健側肢を患側肢に重ね合わせ、その鏡像を見ながら健側のみを動かすという方法で、切断患者の幻視の治療法として Ramachandran らによって提唱された (Ramachandran V.S.,1996)。その後の研究で、脳卒中後片麻痺患者の上肢麻痺の改善に有効であることが明らかになった(Altschuler EL et al., 2008)。しかし、これらの研究では、MTに運動イメージを組み合わせた方法や運動療法を組み合わせた方法で行っており、MT単独の効果については不明である。一方、神経生理学研究の領域では、健常者が一側の手関節を屈伸させながら、鏡に映った運動を見ている時に、実験者が反対側の手を一側の運動と同期させて動かした場合に、経頭蓋磁気刺激によって生じた運動誘発電位が増加することが報告された(Fukumura K et al., 2007)。この研究は、鏡の反射を通じた視覚入力と受動運動の組み合わせが大脳皮質一次運動野を賦活させることを示している。鏡に映る随意運動の注視とこれに同期した受動的な運動の組み合わせが、一次運動野の興奮を促通するのであれば、同様に随意運動の鏡像と末梢神経への電気刺激によって引き起こされる運動の組み合わせによっても、一次運動野の興奮が生じる可能性がある。そこで我々は、健常者に対して、MT時とMT+電気刺激(ES)時の脳活動を機能的近赤外線スペクトロスコピー装置(functional near-infrared spectroscopy; fNIRS)を用いて検討した。その結果、安静時と比較してMT+ESのタスク時に被刺激筋に一致する縁上回と感覚野が有意に増加した。しかし、脳卒中患者に対して、この方法を適用する前に、年齢層が同程度の効果を検証する必要がある。

### 2. 研究の目的

fNIRSを用いて、健常高齢者におけるMTのメカニズムの同定を検証するとともに、視覚とESによる求心性入力が脳機能の活性化をもたらす点を確認することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

神経疾患がないと確認された右利き健常高齢者(平均年齢 63.6±8.9歳)で、男性6名、女性13名の計19名とした。

#### (2) 実験方法

実験に用いたタスクを図1に示す。タスク1では、被験者はメトロノームに従い、30秒間0.5Hzの頻度で左手関節の背屈を反復する。その際、ミラーボックスの蓋は閉じられた状態で、両手は見ずに箱の上に描かれた黒い円を観察する。タスク2では、ミラーボックスの蓋を開き、タスク1の運動に加え、安静状態の右手を観察する。タスク3では、タスク1の運動に加え、ミラーボックスに立てた鏡の後ろに右手を置き、動いている左手を右手と重ね合わせるようにして鏡を観察する。タスク4では、タスク1の運動に加え、ESを用い左前腕筋の随意収縮に同期させて電氣的に右手関節を伸展させる。ESのための刺激装置は、Futamiらが作成した局所筋電駆動型電気刺激装置(local EMG-driven electrical stimulator: LEMDES)を用いた。実験時のESでは、刺激電極を右橈側手根伸筋(extensor carpi radialis: ECR)に貼付し、トリガーとなる筋放電は左 ECR から得た。この方法によって左手を動かすことによって右手を動かすことが可能となった。タスク4ではミラーボックスの蓋は閉じ、ボックス上の黒い円を注視させた。タスク5では、ESを用いたタスク4の運動に加え、電氣的に動く右手を観察する。タスク6では、タスク4に加え、タスク3と同様に鏡を観察する。それぞれのタスクを3回ずつランダムに行った。

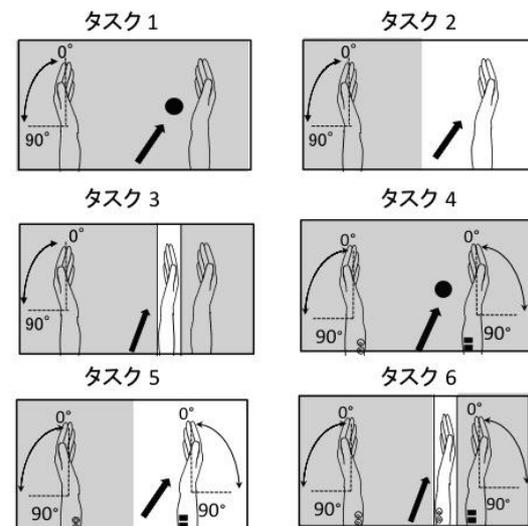


図1 実験タスク

#### (3) 電気刺激装置

電気刺激用の表面電極は、ラバー電極を用いた。刺激電極は、右前腕背屈筋群に貼付した。筋放電入力電極はAg-AgCl電極(ディスク電極Fビトロード;日本光電工業株式会社、

東京)を用い、左長橈側手根伸筋に貼付した。本研究で使用した LEMDES の刺激は、パルス幅  $50 \mu \text{ sec}$  の 8 つの矩形波を一つのバースト刺激とし、これを 20Hz の周波数で出力するものである。筋放電入力は、わずかな関節運動を起こす程度の筋放電によって電気刺激が出力されるように設定した。刺激強度は、被験者の疼痛閾値以下、運動閾値以上とした。

#### (4) 機能的近赤外線スペクトロスコピー装置

多チャンネル近赤外分光装置 (FOIRE-3000, Shimazu Co., Japan) を用いた。16 個の照射プローブと 16 個の検出プローブを用い、 $4 \times 4 \times 2$  のプローブに配列し、全 52 チャンネルの記録チャンネルを使用した。3D デジタイザー (FASTRAK; Polhemus, Colchester, VT) を使用し、プローブの位置を記録し、MRI で撮像した個々の脳表とプローブの位置を照合した。関心領域は、両側中心前回、中心後回、中前頭回、下前頭回、上側頭回、上頭頂小葉、縁上回、角回とした。

#### (5) 解析方法

安静状態を含めた計 7 タスクで一元配置分散分析を用いた。post-hoc には Dunnett 法を用い、安静状態と比較した。

### 4. 研究成果

結果を表 1 に示す。

表 1 安静状態との比較

	Task 1	Task 2	Task 3	Task 4	Task 5	Task 6
左中心前回					*	*
左中心後回					*	*
左中前頭回						
左下前頭回					*	*
左上側頭回						
左上頭頂小葉						
左縁上回						*
左角回						

\* :  $p < 0.05$

タスク 5 では、左中心前回、中心後回、下前頭回において有意に賦活し、タスク 6 においては左中心前回、中心後回、下前頭回、縁上回が有意に賦活した。右半球では有意差はみられなかった。本研究は、被験者に対して、右手の運動イメージを指示していなく、本結果は運動観察、電気刺激、もしくはその両方による影響であると考えられる。鏡を見るタスクであるタスク 3、ES のみのタスクであるタスク 4 では有意に賦活していなく、運動肢の観察のみ、電気刺激のみが脳皮質に有意な影響を与えるわけではないことを示している。一方、ES を用い鏡を観察するタスク 6 では、左縁上回、左下前頭回が有意に賦活して

いた。これは、運動観察、模倣時に活性化される神経ネットワークで、下前頭回、下頭頂吻側部、上側頭溝で構成されるミラーニューロンシステム (Rizzolatti G et al., 2004) が活動したと考えられる。タスク 5 とタスク 6 との違いにおいて、不自然な手の動きを観察した時と自然な手の動きを観察した場合、自然な手の動きの観察で有意に MEP が増加した (Maeda et al, 2000) という報告から、左手からの信号が ES 装置を介すことから、若干遅れて右手が動くことで随意運動では生じない電気刺激自体の入力信号が中枢への外乱を引き起こす可能性が考えられる。MT のメカニズムとして鏡による錯覚が運動意図、固有感覚、視覚フィードバックの不一致を修正する (Ramachandran VS, 1998) と考えられており、知覚した運動錯覚の程度と皮質興奮は相関すると報告されている (Tsakiris, 2007)。そのため、運動観察の効果は、運動に同期した求心性フィードバックを伴うことで増大する。そして、鏡を通して動いている肢を観察することで運動錯覚の効果を引き起こし、運動観察の効果と相乗させ、よりミラーニューロンシステムを賦活させることで、感覚運動野の賦活に影響を及ぼすことを示唆する。また、健常若年者で、中心後回と縁上回のみを賦活であったが、高齢者では、中心後回、縁上回に加えて、PrG, IFG も有意に賦活していることから、若年者と比較して固有感覚の低下を呈す高齢者では、運動観察や運動錯覚に対する反応は増大したと考えられ、固有感覚の脱失を起こしている脳卒中患者では、より効果が得られると予想される。

#### <引用文献>

- ① Ramachandran VS, Rogers Ramachandran D (1996) Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proc Biol Sci 263: 377-386.
- ② Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L (1999) Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. Lancet 353: 2035-2036
- ③ Fukumura K, Sugawara K, Tanabe S, Ushiba J, Tomita Y (2007) Influence of mirror therapy on human motor cortex. Int J Neurosci 117: 1039-1048.
- ④ Futami R, Seki K, Kawanishi T, Sugiyama T, Cikajlo I et al (2005) Application of Local EMG-driven FES to incompletely paralyzed lower extremities. Proc. of 10th annual conference of IFESS,

204-206.

- ⑤ Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-192.
- ⑥ Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A (2002) Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol* 87: 1329-1335.
- ⑦ Ramachandran V.S., Hirstein W (1998) The perception of phantom limbs. *Brain*. 121: 1603-1630.
- ⑧ Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, Haggard P, Fink GR (2007) Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex* 17: 2235-2244.

#### 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0件)

[学会発表] (計4件)

- ① Inagaki Y, Seki K, Makino H, Sawamura D, Ikoma K, Change of cerebral cortex excitability after Electromyogram triggered electrical stimulation combined with mirror visual feedback in healthy elderly subjects, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN、2014. 3. 20-2014. 3. 23、Estrel Hotel & Convention Center Berlin (Berlin, Germany)
- ② 稲垣侑士、関和則、牧野均、生駒一憲、健常高齢者における筋電駆動型電気刺激を用いた電氣的な運動と鏡からの視覚入力が大脳皮質に与える影響、第43回日本臨床神経生理学会、2013. 11. 7-2013. 11. 9、高知県立県民文化ホール・ザクラウンパレス新阪急高知・三翠園(高知市)
- ③ 稲垣侑士、関和則、牧野均、宮本環、松尾雄一郎、生駒一憲、ミラーセラピーの神経メカニズムと電気刺激を用いた新たな治療法、第44回北海道作業療法学会、2013. 10. 19-2013. 10. 20、アクセスサッポロ(札幌市)
- ④ Inagaki Y, Seki K, Urakami Y, Makino H, Miyamoto T, Ikoma K, Change of cerebral

cortex excitability after EMG triggered FES combined with mirror therapy in healthy subjects, 2012 the International Society of Electrophysiology and Kinesiology, 2012. 7. 19-2012. 7-21, the Brisbane Convention and Exhibition Centre (Brisbane, Australia)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

生駒 一憲 (IKOMA, Katsunori)  
北海道大学・大学病院・教授  
研究者番号：70202918

##### (2) 研究分担者

牧野 均 (MAKINO, Hitoshi)  
北海道文教大学・人間科学部・准教授  
研究者番号：10583924

##### (3) 研究協力者

稲垣 侑士 (INAGAKI, Yuji)  
北海道大学・大学院医学研究科・大学院生  
研究者番号：なし