

脊髄損傷者の装具歩行における股関節動作の動力補助
—動力補助による装具歩行動作, エネルギーコストの変化—

田口大介 河島則天 太田裕治
山本紳一郎 中澤公孝

脊髄損傷者の装具歩行における股関節動作の動力補助 —動力補助による装具歩行動作, エネルギーコストの変化—

田口大介^{1,2)} 河島則天^{*1)} 太田裕治³⁾

山本紳一郎²⁾ 中澤公孝¹⁾

キーワード 脊髄損傷者, 装具歩行, 動力補助

抄録

交互歩行装具 (Advanced Reciprocating Gait Orthosis : ARGO) を用いた脊髄完全損傷者の装具歩行について, 遊脚期の股関節屈曲動作を動力補助する装置を考案した。動力補助の有無が装具歩行パフォーマンスにいかなる影響を及ぼすかを検討するために, 胸髄完全損傷者 8 名 (Th5~12) を対象として, 装具歩行中の動作力学的計測, 代謝計測を実施した。動力補助の直接の対象である股関節屈曲動作には動力補助に伴う顕著な変化は認められなかったが, 体幹の筋群に運動麻痺が及ぶ胸髄高位損傷者では, 歩行中の定常状態酸素摂取量と歩行速度から算出したエネルギーコストが動力補助によって改善する傾向を示した。本研究の結果は, 脊髄損傷者の装具歩行動作に動力補助を施すことによって過度の身体的負担を軽減できる可能性を示すと共に, 動力補助による影響が損傷高位によって異なる可能性を示すものであった。

1. はじめに

外傷等によって脊髄を損傷すると, 多くの場合下肢の運動機能障害によって立位・歩行が困難となる。立位姿勢からの隔離は, 骨・筋萎縮に代表される麻痺領域の退行の直接的な原因となるばかりか, 日常生活における身体活動量の低下を引き起こし, 心臓循環系疾患や生活習慣病の発現リスクを増加させる¹⁻⁴⁾。したがって, 脊髄損傷後のリハビリテーションにおける立位・歩行訓練は他の

運動では代替不可能な重要な役割を担うものと考えられる。しかし一方で, 下肢に完全麻痺を有する脊髄損傷者の装具歩行は, 杖を介した上肢・体幹等の残余運動機能によって代償的に脚を前方に振り出す運動様式を採ることから, 歩行運動に要する労力が極めて大きくなることが指摘されている⁵⁾。先行研究では, 装具歩行中のエネルギー消費が健常者の歩行時の約 3 倍におよび, 運動効率を反映するエネルギーコストに至っては約 15 倍

2004 年 3 月 9 日受付

Novel device for the hip motion assistance during orthotic gait for paraplegic patients

- 1) 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部 〒359-8555 所沢市並木 4-1
Department of Rehabilitation for the Movement Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for the Disabled
4-1 Namiki, Tokorozawa-shi, Saitama, 359-8555 Japan
Noritaka KAWASHIMA (研究職), Kimitaka NAKAZAWA (研究職)
- 2) 芝浦工業大学大学院工学研究科
Daisuke TAGUCHI (大学院生), Shin-ichiro YAMAMOTO (研究職)
- 3) お茶の水女子大学 生活科学部
Yuji OHTA (研究職)

に相当することが報告されている⁶⁻⁸⁾。このような過度の身体的負担は短時間での疲労困憊を招き、身体機能の維持・向上を図るための適切な運動強度の実現を妨げる要因となる。

本研究では、交互歩行装具 (Advanced Reciprocating Gait Orthosis: ARGO, 図 1A) を用いた脊髄完全損傷者の装具歩行時に、股関節動作を補助することで装具歩行動作の改善が図られるのではないかと、この着想を持ち、歩行遊脚期における股関節屈曲動作を動力によって補助する装置を試作・評価した。歩行運動中の過度の身体的負担が動力補助によって軽減できれば、脊髄損傷後の身体機能の維持・向上を図る上で、より適切な身体的負荷を実現することが可能になるものと考えられる。

2. 研究方法

2-1 被験者

本研究の主旨を理解し、研究参加への同意を得た脊髄完全損傷者 8 名 (19~34 歳, Th5~12 損傷) を対象とした (表 1)。被験者は一般的なリハビリテーション訓練を受けた後、少なくとも 10 週間の装具歩行トレーニングを実施した。被験者には事前に本研究の実施に際しての危険性、身体

的苦痛について十分に説明し、書面をもって研究参加に対する同意を得た。本研究で実施するプロトコルは国立身体障害者リハビリテーションセンター生物倫理委員会の是認を受けて実施した。

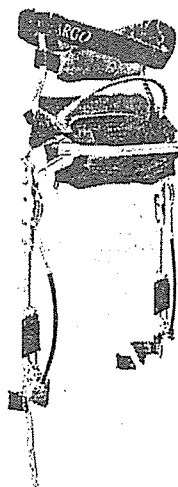
2-2 動力補助の概要

ARGO および股関節部に装備した動力機構の外観を図 1 に示す。ARGO は左右の股関節部を連結するヒップドライビングケーブルの作用 (図 1B 参照) により、左右の脚を交互に振り出すことを可能にしている⁹⁾。本研究ではヒップドライビングケーブルの末端部分にモータアクチュエータを取り付けることにより、歩行遊脚期の股関節屈

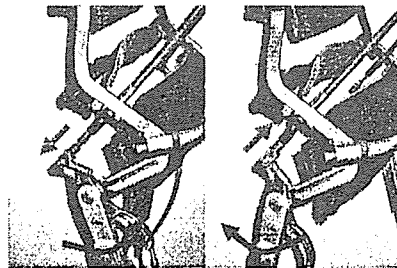
表 1 被験者の身体特性

Subject	Age (year)	Weight (kg)	Injured level	Grade of ASIA
A	19	53	Th5	B
B	21	68	Th7	A
C	30	74	Th8	A
D	26	48	Th10	A
E	34	73	Th10	A
F	19	53	Th12	A
G	29	67	Th12	A
H	26	75	Th12	A

A ARGO



B Hip driving cable



C Motor assistive device

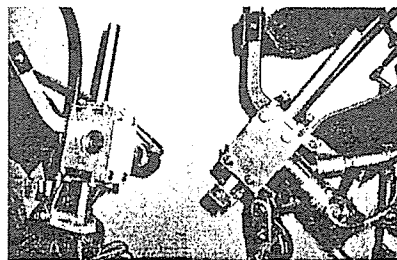


図 1 交互歩行装具 ARGO

A: 外観。 B: ARGO 股関節部のヒップドライビングケーブル (左: 股関節伸展時, 右: 股関節屈曲時)。 C: 本研究で試作した動力装置。アクチュエータによってヒップドライビングケーブルの末端部を動作させる。

曲動作を補助する動力装置を試作した (図 1C)。モータアクチュエータは DC-マイクロモータ、遊星ギア(ともに MINIMOTOR 社), ラックアンドピニオン(旭精工(株))で構成され, ニッケル水素電池を電源として駆動する。動力機構による股関節動作は, ロフストランド杖のグリップ部に設置した赤外線リモコンによって使用者本人が操作した。以降, 動力装置を装備した装具, 通常の装具をそれぞれ, M-ARGO (Motor assist-ARGO), N-ARGO (Normal ARGO) と表記する。

2-3 歩行動作解析

歩行動作の解析には三次元動作解析装置 VICON370 system (Oxford Metrix 製) を使用し, 身体各部位に貼付したマーカの 3次元座標データを取得した。同時に床面に埋め込まれた 3分力床反力計(Kistler 社製)により, 身体および杖の床反力を測定した。M-ARGO, N-ARGO 各々について, 自己快適速度での歩行を 5 試行実施した。

両装具による歩行動作は, ①歩行速度, ②股関節動作, ③床反力の各計測項目によって比較した。股関節動作に関してはマーカの座標データより関節可動域 (ROM: Range of Motion), 股関節角速度のピーク値 (Hip VEL) を定量した。また, 床反力に関しては身体荷重, 杖各々の積分値により定量した。

2-4 代謝計測

携帯型代謝測定装置 (K4-RQ, Cosmed 社製) を用いて両装具による 20 分間の自己快適速度による装具歩行中の呼気ガス計測を実施した。N-ARGO, M-ARGO 各々の計測は異なる日の同時時間帯に実施した。呼気ガスはリアルタイムで分析され, 酸素摂取量, 二酸化炭素排泄量等の換気パラメータを 15 秒間隔で得た。同時にテレメトリ心拍計にて心拍数を記録した。実験後, 歩行中の定常状態酸素摂取量と既定の係数¹⁰⁾ ($K=20.19$ J/ml, $1 \text{ ml O}_2=4.825 \text{ cal}$, $1 \text{ cal}=4.184 \text{ J}$) の積によりエネルギー消費量を, さらに歩行速度で除すことによりエネルギーコストを算出した (エネルギー消費量は単位時間あたり (秒) に要する熱量, エネルギーコストは 1 m の移動に要する熱量をそれぞれ示す)。なお, 各変数は体重あたりに換算した値を用いた。

$$\text{Energy consumption (J/kg/s)} = \frac{\text{Ambulatory min } V_{O_2} (\text{ml/min})}{\text{Weight (kg)} \times 60} \times K$$

$$\text{Energy cost (J/kg/m)} = \frac{\text{Ambulatory min } V_{O_2} (\text{ml/min})}{\text{Speed (m/min)} \times 60} \times K$$

2-5 統計解析

本研究で定量した変数は, 各被験者の値は平均値±標準偏差, すべての被験者の平均値については平均値±標準誤差で表記した。改良型, 通常型 ARGO 双方の装具歩行時の差異は対応のある *t* 検定を用いて検討した。また, 損傷高位と各変数の関連をピアソンの積率相関係数を用いて検討した。本研究における統計的有意性の判断は 5% 水準とした。

3. 結果

図 2 に ARGO による脊髄完全損傷者 (Th12 損傷) の装具歩行の様子, 歩行動作解析, 代謝計測によって得られるデータの典型例を示す。図 3 には M-ARGO, N-ARGO 両装具による歩行中の平均速度を示した。被験者全員の平均値で比較すると, 両装具間には有意な差異は認められなかったが (N-ARGO vs. M-ARGO: 18.87 ± 6.18 vs. 19.56 ± 6.02 m/min, 図 3 上段), 損傷高位との関連を見ると, 損傷部位が高い被験者において, 動力補助による歩行速度の増加傾向が認められた (図 3 中段)。N-ARGO 歩行時の速度に対する変化率 (図 3 下段) で示すと, 特に高位損傷者において動力補助による歩行速度の増加が実現されていることが伺える。

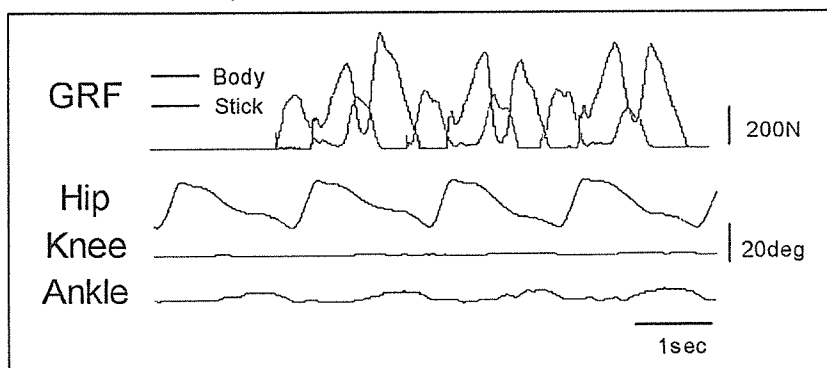
3-1 歩行動作解析

図 4 には両装具による歩行中の動作力学的計測から得られた各変数の, 群間の平均値 (図 4 左), 損傷高位との関連 (図 4 右) を示した。動力補助の直接の対象である股関節動作については, 被験者全員の平均値では可動域 (N-ARGO vs. M-ARGO: 44.04 ± 3.82 vs. 42.94 ± 4.02 deg), 関節角速度 (148.80 ± 15.34 vs. 142.18 ± 12.78 deg/sec) 共に両装具間に有意な差異を認めなかったが, 杖の床反力は高位損傷者で減少する傾向が認められた。

A Orthotic gait with ARGO



B Motion Analysis



C Cardio-respiratory measurement

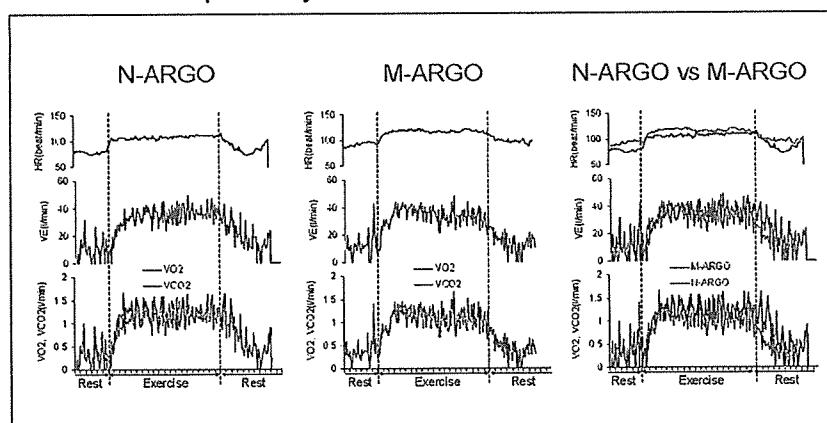


図 2

A：ARGOによる歩行の様子。B：歩行中の動作解析から得られる床反力および関節角度データの典型例。
 C：歩行中の代謝計測から得られる換気パラメータの典型例（左：N-ARGO歩行時，中央：M-ARGO歩行時，右：両装具の比較）。

3-2 エネルギー消費量，エネルギーコスト

表2には呼気ガス計測から得られた両装具による歩行中の心拍数，酸素摂取量を示す。酸素摂取量は安静時と比較して装具歩行時では約3倍を示し，この値は先行研究における報告⁸⁾とほぼ一致した。図5には上記酸素摂取量と歩行速度から算出した，歩行中のエネルギー消費量とエネルギーコストの結果を示した。エネルギー消費量は，動力補助の有無による顕著な差異を認めなかった一

方で，エネルギーコストは高位損傷者ほど減少する結果を示した。

4. 考 察

本研究では，交互歩行装具 ARGO の股関節部に動力機構を装備し，動力補助の効果を歩行動作，運動中のエネルギー消費の観点から検討した。機械的な動力補助対象である股関節動作には，動力補助の有無で大きな変化は認められな

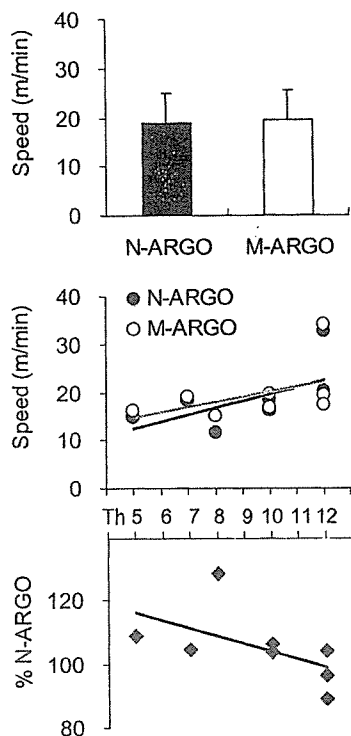


図3 両装具による歩行中の平均速度

上段：全被験者の平均値，中段：損傷高位と歩行速度の関連，下段：N-ARGO歩行時に対するM-ARGO歩行時の変化率。

かったものの(図4)，歩行中の運動効率を反映するエネルギーコストは，高位損傷者で減少する傾向が認められた(図5)。以下の考察では，今回試作した動力補助の作用について，ARGOを用いた装具歩行の特性，損傷高位による効果の違いの観点から議論する。

4-1 動力補助の作用

本研究で対象とした脊髄損傷者はいずれも下肢運動機能に完全麻痺を有する者であり，随意的な股関節屈曲動作が困難な者であった。ARGOを用いた脊髄損傷者の装具歩行では，杖を介した上肢，体幹等の残余機能によって上半身を前後傾させ，左右の股関節部を連結するヒップドライブケーブル⁹⁾を作用させることによって，脚を前方に振り出す運動形態を採る。本研究ではARGOのヒップドライブケーブルの作用に着目し，ケーブルの終止部にアクチュエータを装備することによって，歩行遊脚期における股関節屈曲動作の動力補助を試みた(図1C)。評価実験

の結果，直接的に動力補助を施した股関節屈曲動作には動力装置の有無による顕著な差異は認められなかったが，酸素摂取量計測から得た装具歩行中のエネルギーコストは，高位損傷者で動力補助によって減少する傾向を示した。また，高位損傷者では動力補助によって杖の床反力が減少する結果を示した(図4)。

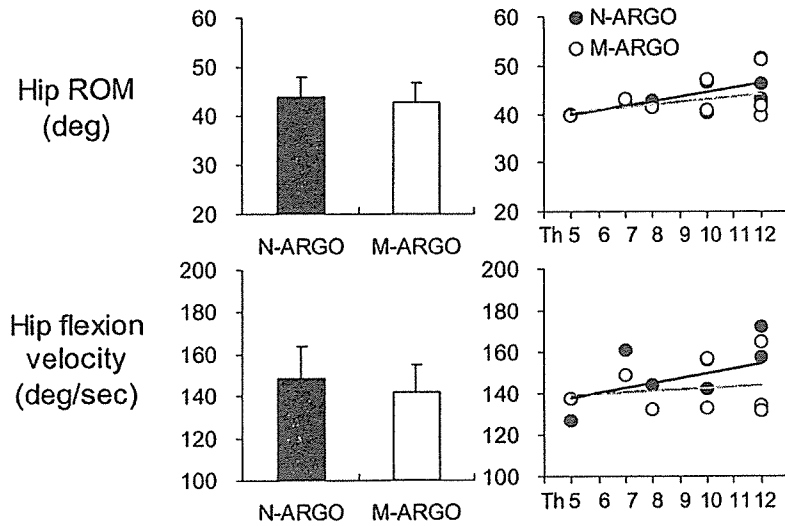
本研究で対象とした脊髄損傷者の受傷部位は，体幹の筋群を支配する胸髄中～下位の髄節にわたるため，上記の結果には体幹の残存運動機能の有無が影響している可能性が高い。杖の床反力が減少した結果を合わせて考えると，本研究で認められた高位損傷者におけるエネルギーコストの変化は，動力補助が股関節動作を生み出すための上肢の代償動作に必要な労力を緩和したことによって生じた可能性が高い。

4-2 装具歩行の動力補助とリハビリテーション効果の関連

本研究では，脊髄損傷者における装具歩行中の過度の負担⁶⁻⁸⁾が指摘されている現状を踏まえ，身体機能の維持・向上のためのより適切な運動強度を実現するための支援策として，股関節動作の動力補助を考案した。歩行運動によるリハビリテーション効果を最大限に得るためには，装具歩行に要する高い身体的負担を軽減することは極めて重要であり，上記の企図が実現されれば脊髄損傷者の装具歩行訓練に新たな展開をもたらす可能性がある。

脊髄損傷では損傷部位が脳に近いほど麻痺に陥る部位が広範に及ぶことから，損傷部位が高位になるほど，装具歩行の実現可能性もより低くなることは容易に想像される。事実，装具歩行パフォーマンスと損傷高位との関連について検討した我々の先行研究では，本研究と同様に損傷高位とエネルギーコストの間に負の相関関係を認めている¹¹⁾。しかし，歩行リハビリテーションの効果は損傷高位を問うものではなく，むしろ身体諸機能の障害の程度が深刻な高位損傷者ほど立位・歩行の必要性が高い場合もあり得る。こうした視座に立てば，運動麻痺によって実現が困難な動作に動力補助を施すことにより，より適切な運動強度の実現を図ることは極めて重要な意味を持つものと考えられる。

A Hip kinematics



B Ground reaction force

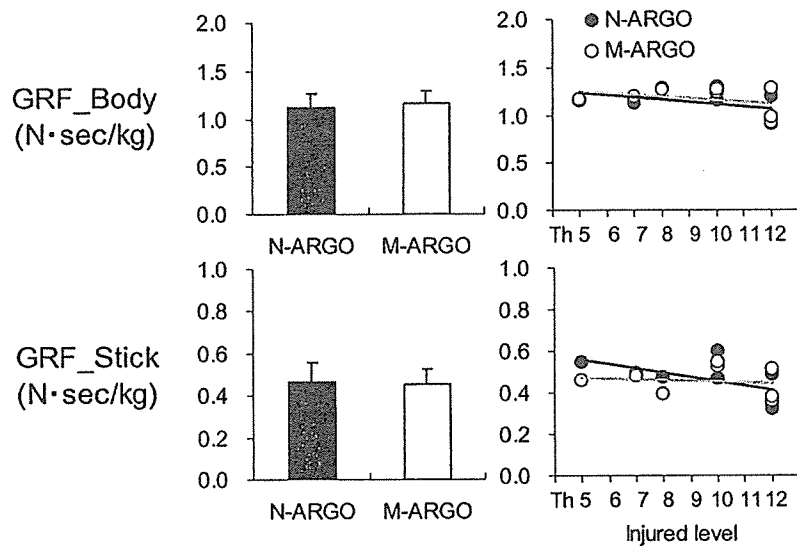


図 4 両装具による歩行中の股関節動作 (A), 床反力 (B) の比較
左：全被験者の平均値，右：損傷高位と歩行速度の関連。

4-3 今後の課題—より適切な動力補助を目指して—

前項に記した目的を達するには、装置のさらなる改良が必要である。今回試作した装置は、アクチュエータの出力が一定であったが、被験者個々の歩行速度、股関節の動作特性に応じてアクチュエータの出力を調節することができれば、より適切な動作補助が可能になるものと考えられる。ま

た、動力装置の操作は杖のグリップ部に設置したスイッチを被験者本人が操作することによって行われたが、この操作方法では、動力補助の駆動位相や時間が被験者のボタン操作に依存する。これに対して、他の身体部位の運動位相、あるいは床反力を参照して股関節屈曲の位相を同定し、動力装置の駆動位相を制御するなどの方策が取れば、より効果的な動力補助が実現できるものと考え

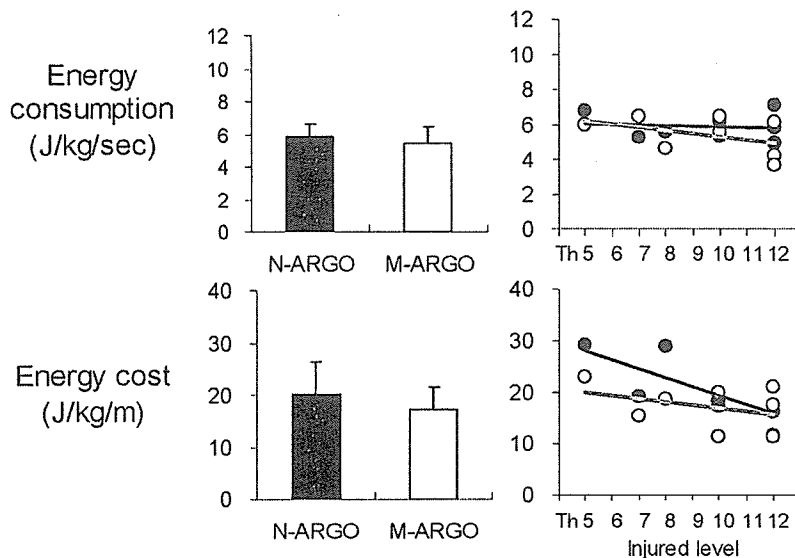


図5 両装具による歩行中のエネルギー消費量, エネルギーコストの比較
 左: 全被験者の平均値, 右: 損傷高位と歩行速度の関連.

表2 両装具での歩行中の心拍数 (HR) および酸素摂取量 (V_{O_2})

Subject	HR (beat/min)		V_{O_2} (ml/min/kg)	
	N-ARGO	M-ARGO	N-ARGO	M-ARGO
A	166.4	165.0	21.14	18.23
B	134.0	122.0	17.46	11.05
C	110.1	117.0	16.75	13.75
D	132.0	132.0	14.73	12.66
E	131.5	130.7	15.62	19.34
F	135.5	115.6	20.24	17.84
G	99.2	92.4	16.01	16.74
H	114.3	122.5	18.57	19.15
Mean	127.9	124.6	17.57	16.09
SD	20.47	20.40	2.26	3.18

えられる。今後の改良過程では、本研究の結果と上記の改善点を考慮しながら、さらに適切な装置の製作を行う必要がある。

本研究は平成15年度厚生労働科学研究費補助金(障害保健福祉総合研究事業, H15-障害-017)の助成により行われた。

文献

- 1) Lazer R.B.: 脊髄損傷のリハビリテーション 神経リハビリテーション, 1版, 113-132, 医学書院, 2001
- 2) Noreau, L. et al.: Secondary impairments after spinal cord injury, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 79: 526-535, 2000
- 3) Frey-Rindova, P. et al.: Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography, *Spinal Cord*, 38: 26-32, 2000
- 4) Lotta, S. et al.: Morphometric and neurophysiological analysis of skeletal muscle in paraplegic patients with traumatic cord lesion, *Paraplegia*, 29: 247-252, 1991
- 5) 中澤公孝, 赤居正美: 脊髄損傷と歩行の可能性, *臨床リハ*, 11: 193-203, 2002
- 6) Popovic, D., Sinkjaer, T.: *Control of Movement for the Physically Disabled*, Springer Verlag, 2000
- 7) Nene, A.V. et al.: Paraplegic locomotion: a review, *Spinal Cord*, 34: 507-524, 1996
- 8) Kawashima, N. et al.: Energy expenditure during walking with weight bearing control orthosis (WBC) in thoracic level of paraplegic patients, *Spinal Cord*, 41: 506-510, 2003
- 9) IJzerman, M.J. et al.: The influence of the reciprocal cable linkage in the advanced reciprocating gait orthosis on paraplegic gait

- performance, *Prosthet. Orthot. Int.*, 21 : 52-61, 1997
- 10) Nene, A.V., Patrick, J.H. : Energy cost of paraplegic locomotion using the parawalker electrical stimulation hybrid orthosis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 71 : 116-120, 1990
- 11) 河島則天ほか：脊髄損傷者の損傷高位と装具歩行パフォーマンスの関連, *日本義肢装具学会誌*, 19 (特別号) : 214-215, 2003
- 12) Janssen, T.W. et al. : Changes in physical strain and physical capacity in men with spinal cord injuries, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1996 ; 28 : 551-559

《教育講演》

脊髄再生の試みと現状

中村 耕三 三浦 俊樹 大堀 靖夫 荒居 聖子
星地 亜都司 田中 栄 緒方 徹
山本 直哉 山本 真一 中福 雅人

《教育講演》

脊髄再生の試みと現状

中村 耕三*¹ 三浦 俊樹*¹ 大堀 靖夫*¹ 荒居 聖子*¹
 星地 亜都司*¹ 田中 栄*¹ 緒方 徹*²
 山本 直哉*² 山本 真一*² 中福 雅人*³

はじめに

急性脊髄損傷は日本では年間100万人あたり40.2人と推定され (Shingu H et al, 1995) その予防, 治療は大きな課題である。一方, 慢性の圧迫性脊髄障害として頸椎症性脊髄症, 後縦靱帯骨化症などがある。それらの除圧術の成績はおよそ8割の例で少なくとも何らかの改善がみられるが, なお「正常レベル」に達しない例も多い。その理由として脊髄の非可逆性変化がいわれているが, これに対処する方法は開発されていない。これらの慢性圧迫性脊髄疾患は高齢化に伴い増加すると考えられ, 大きな課題である。

20世紀初頭の Ramón y Cajal 以来, ヒトを含めた哺乳動物の脊髄など中枢神経組織は自己再生・修復能力を失っていると長く信じられてきた¹⁾。しかし, 近年, 自己複製能と多分化能を併せ持つ神経幹細胞が成体中枢神経系のさまざまな領域に残存していることが明らかにされ, 少なくとも, 脳内の一部の領域では, 成体でも生涯にわたって持続的なニューロンの新生が起こっていることが示されている。

脊髄でも, 再生の可能性にむけての取り組みが始まっている。再生戦略としては, 1) 神経保護 (neuroprotection), 2) 軸索再生 (axonal regeneration), 3) 神経系細胞の補充 (cell replace-

ment) が考えられる (図1)。本稿では脊髄再生の現状と成体ラット脊髄を用いて明らかにしてきた研究成果を中心に述べる。

神経保護 (neuroprotection)

神経傷害には, 直接的外力によって生じる神経組織の挫傷による出血性壊死 (一次傷害) とそれに引き続いて生じる変性 (二次傷害) がある。この二次傷害における遅発性細胞死にはアポトーシス (apoptosis) が関与することが明らかにされている。二次傷害の軽減のため, 副腎皮質ステロイド投与が既に臨床応用されている。その他, さまざまな神経栄養因子やその関連遺伝子の導入, 興奮性アミノ酸受容体の阻害剤, アポトーシス細胞内シグナル伝達の阻害などの研究が行われてきているが, これらはまだ臨床応用には至っていない²⁾。

軸索再生 (axonal regeneration)

損傷時, 圧挫・切断された軸索の再生には, ニューロンの軸索伸長力とその阻害因子のバランスが鍵と考えられる。これまで, 軸索伸長阻害因子である Nogo やその受容体・細胞内シグナルの阻害剤, あるいは物理的バリアとなる細胞外基質の融解, などによる部分的な機能回復が報告されている²⁾。我々は, ラット脊髄切断モデルを用い

*¹ 東京大学医学部整形外科/〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1*² 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所/〒359-8555 埼玉県所沢市並木4-1*³ Cincinnati Children's Hospital Research Foundation/333, Burnet Avenue, Cincinnati, OH45229 USA

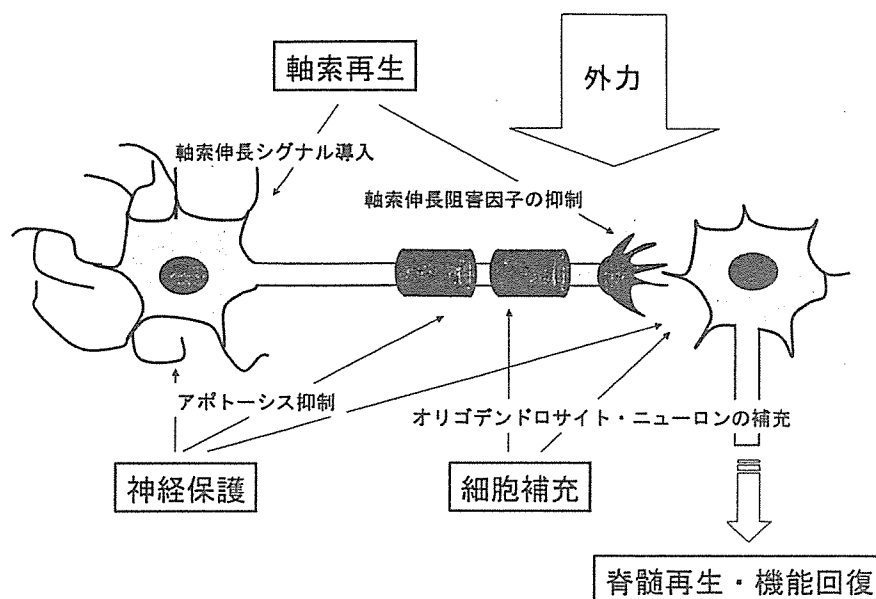


図1 損傷脊髄に対する再生戦略 (詳細は本文参照)

て、損傷軸索断端からニューロン細胞体への遺伝子導入を行うことにより、軸索伸長力を活性化させ、脊髄機能の回復が得られるか、について検討した³⁾。

神経栄養因子はそれぞれ特異的なレセプター型チロシンキナーゼを介して細胞内のシグナル伝達経路を活性化する。NGF, BDNF, NT 3, NT 4/5 に対する Trk ファミリー受容体, GDNF に対する Ret などが挙げられる。細胞内のシグナル伝達経路のなかで古典的 MAP キナーゼである Extracellular signal-regulated kinase (ERK) は MEK によってリン酸化を受け活性化され、この MEK-ERK 経路は種々の神経栄養因子によって共通に活性化される点で注目される⁴⁾ (図2)。そこで MEK を活性化させることで神経突起の伸長、脊髄機能の回復が得られるかについて検討した。MEK 遺伝子の導入法としてはアデノウイルスを用いた。アデノウイルスは *in vivo* での導入遺伝子の発現がウイルス蛋白への免疫反応のため4週以下と制限されているものの⁵⁾, *in vitro* のみならず *in vivo* での導入効率が高いことと、ニューロンのような非増殖性の最終分化細胞へも遺伝子導入が可能な点で適している。

まず、交感神経のモデル細胞として詳細に検討

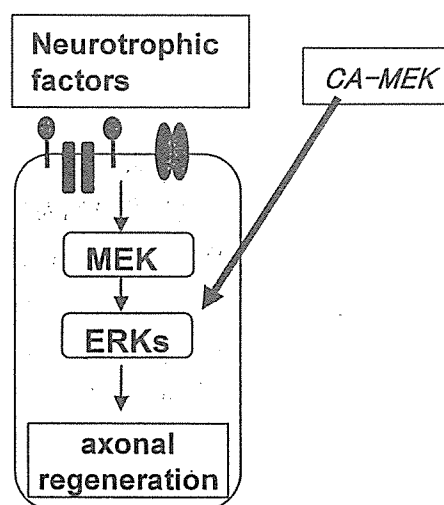


図2 軸索伸張を誘導する細胞内シグナル伝達経路 (詳細は本文参照)

されているラット由来の細胞株である PC 12 細胞を利用して、神経軸索伸長に重要な細胞内シグナル伝達物質のスクリーニングを行った。その結果、恒常活性型 MEK 1 遺伝子 (以下 CA-MEK) が最も有効で、MEK を恒常的に活性化させることで神経栄養因子の投与なしで NGF 投与に勝るとも劣らない神経突起の伸長が誘導できた。

これをふまえ、CA-MEK を組み込んだアデノウイルスをラット第 10 胸髄完全切断モデルに感染させて脊髄損傷後の機能回復に対する効果を検

討した。導入した CA-MEK 遺伝子の *in vivo* での発現を確認するため抗リン酸化 ERK 抗体による免疫染色を行ったところ、ウイルス刺入部近傍の脊髄、赤核、青斑核で強い陽性像が観察された。

CA-MEK 導入ラットでは術後 2 週から後肢機能が有意に回復し、術後 6 週でも部分的改善が確認された。また脊髄の再切断により後肢機能を喪失することから、初回切断部尾側での脊髄反射の亢進によるものではないことが確認された。さらに、順行性トレーサーによって一部の赤核脊髄路の伸張が観察され、電気生理学的にも再生軸索の活動と考えられる下行性の脊髄誘発電位が得られたことから、切断部を越えての軸索再生による機能回復であると考えられた。

軸索再生としてはその足場となるグリア細胞（中枢神経系ではオリゴデンドロサイト）の髓鞘形成のメカニズムを、分子レベルで検討する必要がある。我々は、まず末梢神経系の髓鞘を形成するシュワン細胞分化を制御する細胞内シグナル機構を明らかにしている⁹⁾。

細胞補充 (cell replacement)

これまで克服困難とされてきた中枢神経疾患に対する有望な治療法の一つとして、神経幹細胞を用いた再生医学が大きな注目を集めている。神経幹細胞を用いた再生医療研究の一つは移植療法である⁷⁾。自己複製能と多分化能という神経幹細胞の有する特徴は、これまで最大の問題であった移植材料の確保という点でメリットがあり、外傷性脊髄損傷に対する幹細胞移植による組織「修復」の可能性の報告も出されはじめている^{7,8)}。しかし、外傷性脊髄損傷では多様なニューロンやグリアが同時に傷害されるため、パーキンソン病のような特定のニューロンの障害とは異なる視点で治療法を考える必要がある。移植という外来細胞を導入する「修復療法」とは別の、もう一つの神経幹細胞を用いた再生医療研究は、成体中枢神経組織そのものの潜在的な再生能力を活性化させる「再生誘導療法」の可能性である⁹⁾。

近年、成体中枢神経組織には神経幹細胞、あるいは幹細胞の分化過程で出現するさまざまな前駆細胞群（本稿ではこれらを総称して“神経前駆細胞”と呼ぶ）が残存していることが明らかになってきた^{10,11)}。また、大脳側脳室周囲や海馬歯状回など成体脳内の一部の領域では、この内在性の神経前駆細胞からのニューロンの新生が、生涯にわたって持続していることが示されている¹⁰⁾。これらの知見は、成体中枢神経組織が、限定的であるにせよ、再生能力を有していることを示しており、この潜在的な能力をさらに高めることができれば、損傷を受けた成体組織の再生を促し得る可能性がある。

実際、協同研究者の Nakatomi らは、ラット全脳虚血モデルを用い、遅発性神経細胞死に陥る海馬 CA1 領域の pyramidal neuron のわずかな再生現象を、一定時期に増殖因子を脳室内投与することにより活性・増幅し、さらに神経回路・電気生理学的・記憶機能の再生まで誘導可能であることを報告している¹²⁾。

これまでの研究から、成体脊髄内には神経前駆細胞が存在し、少なくともその一部は神経幹細胞としての性質を示すことが明らかにされている^{13~15)}。Johansson らは中心管を囲む上衣細胞が神経幹細胞に相当すると報告しているが¹³⁾、我々は中心管周囲組織のみならず実質外側部にも多分化能を保持した神経前駆細胞が成体脊髄にも多数存在することを見出した¹⁶⁾。このことは成体脊髄の潜在的な再生能力を考える上で重要であるが、このような細胞群のすべてが厳密な意味での神経幹細胞ではないことに注意する必要がある。すなわち、成体脊髄由来の神経前駆細胞の増殖は胎児由来と比較して遅く、より高率にグリアへと分化する傾向があった。分子レベルでも多様な細胞集団であり、胎生期前駆細胞と部分的には共通の分子機構によって制御されている可能性が示唆された¹⁷⁾。

正常脊髄組織では持続的に増殖している細胞はごく少数であり、内在する前駆細胞のほとんどは

休止期にあるか、あるいは極めてゆっくりとしか増殖していないと考えられる¹⁸⁾。これに対し、切断あるいは圧迫などの損傷が加わると、脊髄内には多くの増殖性細胞が出現する。そのうちの多くはグリア細胞あるいはミクログリアなどの炎症性細胞であるが¹⁹⁾、少なくとも一部は内在性の神経前駆細胞であることが、最近の研究から明らかになってきた^{13,16)}。すなわち、成体の神経前駆細胞は損傷に応答して増殖し、何らかの形で組織の再生・修復機転に関わっていると考えられる。実際、損傷脊髄内で増加するアストロサイトの一部が一過的に増殖する神経幹細胞に由来するとの報告がある¹³⁾。しかし、前駆細胞からのニューロンの新生はこれまでの報告においても観察されていない。成体脊髄由来の神経幹細胞を正常脊髄内に移植した場合その一部はグリアへと分化するもののニューロンへの分化は起こらないとする報告もある¹⁴⁾。しかし、同じ細胞群をニューロン新生が持続している海馬歯状回に異所的に移植した場合は、ニューロンへと高率に分化するという。これらの結果は、損傷脊髄内での前駆細胞の増殖・分化を制限する環境要因の存在を示唆している。

我々は、細胞膜貫通型受容体 Notch を介したシグナル伝達系が、胎生期と同じように損傷脊髄内でのニューロン新生の制限機構の1つとして働いていることを明らかとした¹⁷⁾。胎生期脊髄において、Neurogenin 2 (Ngn 2) などの bHLH 型転写因子はニューロン分化を促進する機能を担っている。内在性前駆細胞が増殖している時期の損傷脊髄内には、これら因子の発現は全く観察されない。一方で、Notch 1 の発現は有意に増強し、その一部は増殖している前駆細胞での発現と考えられた。レトロウイルスを用いた培養系での遺伝子導入実験でも同様の効果が観察されたので、Notch シグナル系が Ngn 2 の発現抑制を介して、ニューロン新生の制限していることが示唆された。また、損傷脊髄内では、BMP や CNTF など多様なサイトカインが分泌されることが報告されており、そのうちの幾つかは神経前駆細胞の増殖や分化に対して抑制的に働くことが予想されている。これら環境因子による制限を *in vivo* への

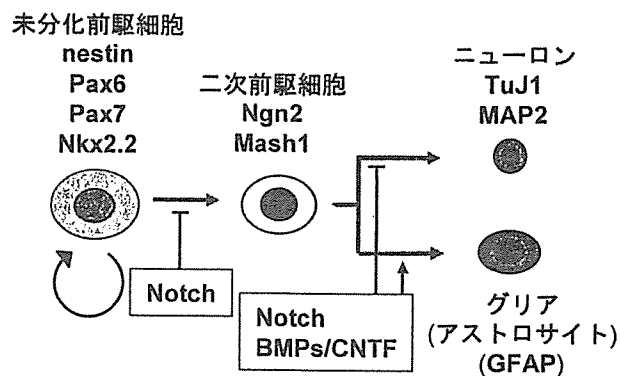


図3 成体脊髄由来の神経前駆細胞の分子制御 (詳細は本文参照)

遺伝子導入などの手法により解除し、内在性前駆細胞の持つ潜在的な能力を活性化することができれば、バランスの取れたニューロン・グリア (特に髄鞘を形成するオリゴデンドロサイト) の再生を誘導することが可能になる可能性がある (図3)。

おわりに

損傷脊髄の再生を目指すには、軸索再生 (axonal regeneration) と細胞補充 (cell replacement) の2つの柱がある。研究成果は得られているものの、機能的な再建のためにはさらに解明すべき問題が数多く残されている。特に失われた神経回路の再構築が機能的回復には必須であり、細胞レベルの再生から機能的回復までの間の障害を、地道に解明してゆくことが必要である。今後のこの分野の発展によって、臨床応用可能な脊髄再生療法の開発が近い将来なされることが期待される。

文 献

- 1) Ramón y Cajal S: Degeneration and Regeneration of the Nervous System. Hafner Publishing, New York, 1959
- 2) Jacobs WB, et al: The molecular basis of neural regeneration. Neurosurgery, 2003; 53: 943-949
- 3) Miura T, et al: Partial functional recovery of paraplegic rat by adenovirus-mediated gene delivery of constitutively active MEK 1. Exp Neurol 2000; 166: 115-126
- 4) Perron JC, et al: Distinct neurite outgrowth signaling pathways converge on ERK activation. Mol Cell Neurosci 1999; 13: 362-378
- 5) Liu Y, et al: Application of recombinant adenovir-

- us for *in vivo* gene delivery to spinal cord. Brain Res 1997; 768: 19-29
- 6) Ogata T, et al: Opposing extracellular signal-regulated kinase and Akt pathways control schwann cell myelination. J Neurosci 2004; 24: 6724-6732
 - 7) Björklund A, et al: Cell replacement therapies for central nervous system disorders. Natl Neurosci 2000; 3: 537-544
 - 8) Horner PJ, et al: Regenerating the damaged central nervous system. Nature 2000; 407: 963-970
 - 9) Kruger GM, et al: Brain repair by endogenous progenitors. Cell 2002; 110: 399-402
 - 10) Gage FH: Mammalian neural stem cells. Science 2000; 287: 1433-1438
 - 11) Temple S: The development of neural stem cells. Nature 2001; 414: 112-117
 - 12) Nakatomi H, et al: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. Cell 2002; 110: 429-441
 - 13) Johansson CB, et al: Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. Cell 1999; 96: 25-34
 - 14) Shihabuddin LS, et al: Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. J Neurosci 2000; 20: 8727-8735
 - 15) Weiss S, et al: Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. J Neurosci 1996; 16: 7599-7609
 - 16) Yamamoto S, et al: Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. Exp Neurol 2001; 172: 115-127
 - 17) Yamamoto S, et al: Transcription factor expression and Notch-dependent regulation of neural progenitors in the adult rat spinal cord. J Neurosci 2001; 21: 9814-9823
 - 18) Horner PJ, et al: Proliferation and differentiation of progenitor cells throughout the intact adult rat spinal cord. J Neurosci 2000; 20: 2218-2228
 - 19) McTigue DM, et al: Proliferation of NG 2-positive cells and altered oligodendrocyte numbers in the contused rat spinal cord. J Neurosci 2001; 21: 3392-3400

内在性神経前駆細胞を用いた脊髄再生誘導

20世紀初頭のRamon y Cajal以来、克服困難とされてきた脊髄損傷に対する将来の有望な治療法として、神経幹細胞を用いた再生医学が近年大きな注目を集めている。これまでの損傷脊髄再生研究は、主に神経保護 (neuroprotection) と軸索再生 (axonal regeneration) が着目されてきた。二次傷害でのアポトーシス抑制、軸索伸長力の活性化¹⁾、Nogoなど軸索伸長阻害シグナル系の抑制などがこれらにあたる。一方、髄節レベルでの細胞補充療法 (cell replacement) は、幹細胞医学の進歩とともに関心が高まりつつある。

神経幹細胞などの幹細胞を用いた再生研究の現在の主流は移植「修復」療法であり、自己複製能と多分化能という特性は、移植材料の確保という点でメリットがある。一方で、外来性であるがゆえ、倫理的、免疫学的、腫瘍化などの問題を抱えている。また移植後機能回復の真のメカニズムは、科学的には未だ実証されていない。

われわれは異なる観点から、成体中枢神経組織そのものの潜在的な再生能力を活性化させる「再生誘導療法」の可能性に着目している^{2,3)}。これは、発生期の胎児のみならず成体中枢神経組織内にも神経幹/前駆細胞が存在するという知見に基づいており、移植療法に伴うと予想されるさまざまな問題を回避できる点で注目できると考えている。

これまでにわれわれは成体ラット脊髄内に多数の神経前駆細胞が、それまで考えられていた中心管を取り囲む上衣細胞だけではなく実質部広範に存在し、さらには損傷にตอบสนองして増殖することを見出している⁴⁾。すなわち、内在性前駆細胞は損傷にตอบสนองして増殖し、なんらかの形で組織の再生・修復機転にかかわっていると考えられる。また内在性前駆細胞の特性や、それらが主にアストロサイトへ分化してしまう損傷脊髄内の微小環境の一端を分子レベルで明らかにしている⁵⁾。損傷脊髄内では、BMPやCNTFなど多様なサイトカインが分泌されており、その一部も前駆細胞の増殖や分化に対して抑制的に働くことが予想される。成体損傷脊髄でニューロンや成熟オリゴデンドロサイトの有意な新生が観察されない要因として、内在性前駆細胞の増殖・分化を制限する環境要因の存在を示唆していると考えられる。

さらにはこれらの抑制的環境を克服する目的で、発生生物学の知見から得られた転写因子を損傷脊髄内の前駆細胞に強制発現させることにより、ニューロンや成熟オリゴデンドロサイトが誘導可能であることを見出している (投稿準備中)。内在性前駆細胞からの再生誘導を図るためには、このような発生

生物学的観点から損傷脊髄をとらえる理解の積み重ねが重要なのである。

このほかにも、軸索再生の足場となるオリゴデンドロサイトの髄鞘形成メカニズムを分子レベルで検討することも必要であろう。われわれはまず、末梢神経系の髄鞘を形成するSchwann細胞の分化制御の細胞内シグナル機構を明らかにしている⁶⁾。このような細胞生物学的理解もまた重要なのである。

しかしながら、機能的な脊髄再生のためにはさらに解明すべき問題が、未だ数多く残されている。とくに失われた神経回路の再構築が機能的回復には必須であり、細胞レベルの再生から機能的回復までのあいだの障害を、地道に解明してゆく姿勢が必要である。また、損傷度や高位に応じて戦略を柔軟に対応することも必要となるであろう。今後のこの基礎的分野のますますの発展によって、脊髄再生療法の開発が将来なされることを期待したい。

文 献

- 1) Miura T, Tanaka S, Seichi A et al: Partial functional recovery of paraplegic rat by adenovirus-mediated gene delivery of constitutively active MEK 1. *Exp Neurol* **166**: 115-126, 2000
- 2) Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S et al: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* **110**: 429-441, 2002
- 3) Kruger GM, Morrison SJ: Brain repair by endogenous progenitors. *Cell* **110**: 399-402, 2002
- 4) Yamamoto S, Yamamoto N, Kitamura T et al: Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. *Exp Neurol* **172**: 115-127, 2001
- 5) Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M et al: Transcription factor expression and notch-dependent regulation of neural progenitors in the adult rat spinal cord. *J Neurosci* **21**: 9814-9823, 2001
- 6) Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S et al: Opposing extracellular signal-regulated kinase and Akt pathways control Schwann cell myelination. *J Neurosci* **24**: 6724-6732, 2004

(国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所・山本真一)

Muscle Oxygenation of the Paralyzed Lower Limb in Spinal Cord–Injured Persons

NORITAKA KAWASHIMA, KIMITAKA NAKAZAWA, and MASAMI AKAI

Department of Rehabilitation for Movement Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, Saitama, JAPAN

ABSTRACT

KAWASHIMA, N., K. NAKAZAWA, and M. AKAI. Muscle Oxygenation of the Paralyzed Lower Limb in Spinal Cord–Injured Persons. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 37, No. 6, pp. 915–921, 2005. **Purpose:** Even in the paralyzed lower limb muscle, EMG activity can be induced by imposing passive leg movement in standing posture in persons with spinal cord injury (SCI). The purpose of the present study was to ascertain whether the oxygenation level of the paralyzed lower limb muscle covaried with the muscle EMG activity during imposed passive leg movement. **Methods:** Six motor-complete SCI subjects and four neurologically normal controls were placed on a gait-training apparatus that enabled the SCI subjects to stand and move their legs passively. After a 1-min resting stage, consecutive passive alternate leg movements were performed at different frequencies (0.8, 1, 1.2, and 1 Hz, for 3 min at each stage). To obtain postexercise data, subjects were kept in a standing posture for 5 min after passive movement ceased. The EMG activity and concentration changes in the oxygenated (oxy-) and deoxygenated hemoglobin (Hb) (deoxy-Hb) were continuously measured using near-infrared spectroscopy (NIRS) from the gastrocnemius muscle. **Results:** In all SCI subjects, muscle EMG activity was observed during passive leg movement. The oxy-Hb level gradually increased, whereas the deoxy-Hb decreased, and these changes were independent of the total Hb changes. In the recovery stage, the total Hb level was found to exceed the preexercise level. In contrast to the SCI patients, the normal subjects showed neither EMG activity nor changes in oxy- or deoxy-Hb. **Conclusion:** The present results demonstrate that passive leg movement can induce not only muscular activity but also alteration of muscle oxygenation level in the paralyzed lower leg. Particularly, induced muscular activity seems to correlate with increased perfusion of the muscle. **Key Words:** SPINAL CORD INJURY, PARALYZED MUSCLE, OXYGENATION LEVEL, NEAR INFRARED SPECTROSCOPY, REFLEXIVE MUSCLE CONTRACTION, PASSIVE MOVEMENT

Previous studies have indicated that spinal cord injury (SCI) leads to extreme muscle atrophy (7,19), fiber type transformation toward fast-fatigable fibers (13,20), and lower bone mineral density (BMD) (11,33). This musculoskeletal degeneration can be attributed largely to the dramatic reduction of muscular activity and mechanical stress in the paralyzed limbs, which is due primarily to the motor paralysis following SCI. Furthermore, long-term immobilization of the paralyzed limb may bring about vascular effects such as reduction in vessel diameter (4,27), and changes in muscle blood flow (24) and vascular compliance (17,26,27). Because chronic inactivity and hypocirculation of the paralyzed area are especially crucial factors in cardiovascular-related complications such as pressure sores and deep venous thrombosis (5), enhancement of the metabolism and circulation in the paralyzed area is particularly important in preventing these problems.

It is now well recognized that, even in the paralyzed muscles of SCI patients, locomotion-like muscle activity can be induced by imposing stepping movement on a treadmill (8–10). Induced muscle activity is believed to have the potential to prevent degeneration of the musculoskeletal system in SCI patients. From the perspective of muscle metabolism, an important issue is whether the muscular activity induced by imposed passive leg movement is accompanied by alterations in the oxygenation level and/or circulation in the paralyzed area. The present study was designed to address this question by simultaneously recording the EMG activity and the muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy (NIRS). NIRS, a noninvasive and reliable technique for measuring oxygenation and hemodynamics in tissue, is based on the principle that the near-infrared light absorption properties of hemoglobin (Hb) and myoglobin (Mb) depend on their O₂ saturations. Recently, NIRS has been applied in clinical fields to measure metabolic and circulatory patterns in a variety of diseases, and is recognized to be a useful method for identifying impairment of muscle metabolism (for a review, see Boushel et al. (6)).

The purpose of the present study was to ascertain whether the oxygenation level of the paralyzed lower limb muscle changed with muscle EMG activity during imposed passive leg movements. If muscle oxygenation and circulation can be facilitated by imposing passive movement, it may have significant ramifications for rehabilitation in cases of SCI,

Address for correspondence: Noritaka Kawashima, Department of Rehabilitation for Movement Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, 4-1 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8555, Japan; E-mail: nori@rehab.go.jp.

Submitted for publication April 2004.

Accepted for publication January 2005.

0195-9131/05/3706-0915/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2005 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10/1249/01.mss.0000170488.86528.08

and especially in the prevention of secondary impairment following SCI. In the present study, we hypothesized that the muscle oxygenation level should change with the appearance of EMG activity in the paralyzed lower limb muscle.

METHODS

Participants

Six men with SCI (26.4 ± 4.4 yr) and four neurologically normal subjects (25.3 ± 2.4 yr) participated in the present study. All SCI patients had traumatic SCI at the thoracic level (between T4 and T12) and had complete paralysis of their lower limb muscles (American Spinal Injury Association (ASIA) Class A or B) (22) with moderate spasticity. Their postinjury time was longer than 6 months. The physical characteristics of the subjects are summarized in Table 1. The subjects gave their written informed consent for the experimental procedures, which were conducted in accord with the Helsinki Declaration of 1975 and approved by the ethics committee of the National Rehabilitation Center for the Disabled, Tokorozawa, Japan.

Experimental Procedure

Passive leg movement. To impose locomotion-like movement on the legs, we used an apparatus (Fig. 1A) developed for the physical exercise of persons with disabilities (Easy Stand Glider 6000, Altimate Medical, Inc., Morton, MN). This apparatus enables SCI subjects to stand securely by immobilizing their trunk and pelvis using front and back pads, and by preventing hyperextension of the knee joint using a kneepad. It also enables them to swing their legs by moving a handle connected to a foot plate. In the present study, the experimenter manually moved the handle back and forth in a sinusoidal manner.

Protocol. Subjects were asked to abstain from alcohol and caffeine for at least 12 h before the experiment. The subjects were placed in the device and held in standing posture. We verified that the standing posture was stable and that there was no hypotension. We had initially planned to measure postexercise data for 10 min, but some subjects showed orthostatic hypotension for 8 or 9 min after the cessation of the exercise in the preliminary experiment. We therefore set the duration of postexercise measurement at 5

min. After a 1-min resting stage, consecutive passive movements were performed for 3 min at each of the following frequencies: 0.8, 1, 1.2, and 1 Hz. This protocol was used to examine whether EMG activity and muscle oxygenation are dependent on the frequency of passive movement. The 1-Hz movement was repeated to examine time-dependent changes of muscle activity and oxygenation. During the movement, the hip joint range of motion was set at 40°. The experimenter manipulated the lever, keeping pace with the rhythm of a metronome. The experimenter had conducted a sufficient number of practices before the resting session so that they could adjust the leg motion to the predetermined pattern (i.e., the range of motion and swing frequency) by monitoring the angle data from an electrogoniometer displayed on an oscilloscope. Since our aim was to estimate the muscle oxygenation due to EMG activity in the paralyzed muscle, the subjects were asked to relax their upper limbs.

Near-infrared spectroscopy. During passive leg movement, the oxygenation levels of the medial head of the gastrocnemius (MG) muscle were continuously measured by a NIRO-300 (Hamamatsu Photonics, Inc., Hamamatsu, Shizuoka, Japan) with dual-channel near-infrared laser diodes. The NIRS signal has been assumed to reflect the combined absorption of the oxygenation level of Hb and Mb. Though it is impossible to distinguish between Hb and Mb because of identical spectral characteristics, contribution from myoglobin to the overall signal is quite small. Changes in oxygenated- (oxy-) and deoxygenated Hb (deoxy-Hb) were calculated by measuring light attenuation at 775-, 813-, 850-, and 913-nm wavelengths, and were then analyzed with an algorithm incorporating the modified Beer-Lambert law. The NIRS probe was placed on the upper portion of the bellies of the MG muscle, and a calibration procedure was carried out to ascertain whether the range of measurement was within the optimal range. Before the beginning of the passive leg movement, subjects were kept in standing posture on the apparatus until the total Hb value reached a constant level, that is, until the pooling of venous blood was completed. At that time, the concentrations of each Hb value were set at zero. Changes in the Hb values were calculated relative to the resting level, and are represented in micrometers.

Electromyography. The surface EMG signal was recorded from the MG muscle using bipolar electrodes. Because it is impossible to place both the NIRS sensor and the EMG electrode at the same place, they were placed proximally and distally on the medial side of the muscle (Fig. 1B). The electrode (DE-2.3, DelSys, Inc., Boston, MA) was placed at least 2 cm proximal to the end point of the MG muscle. This electrode has parallel bars (1 cm long and 1 mm wide) spaced 1 cm apart, and is designed with a built-in filter from 20 to 450 Hz. The common mode rejection ratio at 60 Hz is greater than 80 dB. SCI patients tend to have larger impedance in their paralyzed legs, and special care was thus taken to eliminate any artifacts of the EMG recording. The electrodes were attached using double-sided adhesive tape after careful preparation of the skin. The EMG

TABLE 1. Characteristics of the SCI subjects.

Group	Subject	Age (yr)	Weight (kg)	Lesion Level	ASIA Grade	Duration of Paraplegia (months)
SCI	S1	24	75	T12	A	26
	S2	21	60	T12	B	25
	S3	30	74	T8	A	14
	S4	19	53	T5	B	26
	S5	39	67	T12	A	15
	S6	32	68	T12	A	34
	Mean	27.5	66.2			23.8
	SD	7.56	8.42			7.58
Normal	Mean	26.4	64.2			
	SD	4.54	5.43			

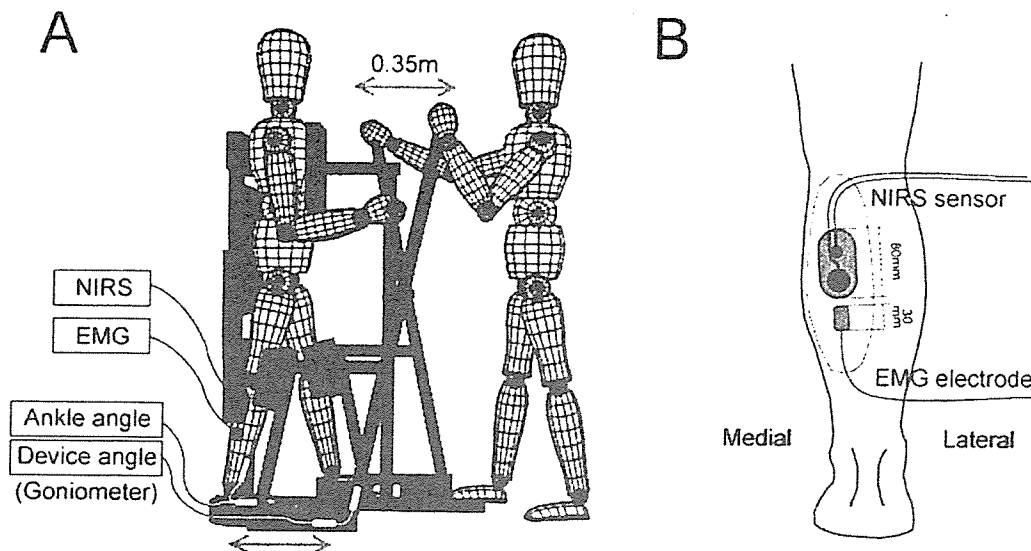


FIGURE 1—A. Experimental setup. This apparatus enables SCI patients to stand securely by immobilizing their trunk and pelvis using front and back pads, and by preventing hyperextension of the knee joint using a kneepad. It also enables them to swing their legs by moving a handle connected to a foot plate. In this study, the experimenter manually moved the handle back and forth in a sinusoidal manner by matching the movement frequency with the sound of a metronome. B. Location of the EMG electrode and the near-infrared spectroscopy (NIRS) sensor. Because it was impossible to place both the NIRS sensor and the EMG electrode at the same place, they were placed proximally and distally on the medial side of the muscle.

signal was amplified (Bagnoli-8 EMG System, DelSys, Inc.).

Electrogoniometer. In order to ascertain the similarity of the leg motion throughout the exercise session, the angle of the device was recorded by an electrogoniometer (Goniometer System, Biometrics Ltd., Ladysmith, VA) with sensors placed on the lateral aspect of the apparatus.

Heart rate. To confirm whether central circulation is enhanced by imposing the passive leg movement, HR was continuously measured by using an integrated telemetric monitor (HR meter, Polar, Vantage, Finland) in two SCI patients and two normal subjects.

Data Analysis

During the experiment, all data were continuously monitored by PowerLab software (Chart ver. 4, AD Instruments Inc., Milford, MA) and were digitized at 1 kHz for later analysis. For NIRS data, the average value in the last 30 s at each stage and those at 1, 3, and 5 min postexercise were evaluated for each parameter. The EMG signals were full-wave rectified after subtraction of the DC component. The magnitude of the EMG activity was quantified by the mean amplitude and integrated area of the EMG activity during the last 1 min of each stage.

Statistical Analysis

Values are given as means \pm SD. Statistical differences in the size of EMG value and each Hb value were tested by ANOVA with repeated measures. Tukey's *post hoc* test was applied to identify differences between the conditions. The statistical software SPSS 11.0 was used to carry out all analyses. Significance was accepted at $P < 0.05$.

RESULTS

Figure 2 shows a typical example of the EMG activity, NIRS values, and leg motion during an experiment in a SCI patient (Fig. 2A) and a normal subject (Fig. 2B). As clearly shown in this figure, there are remarkable differences in both EMG activity and NIRS parameters between the two groups. It was confirmed that the leg motion was maintained within similar range throughout the exercise in both SCI and normal subjects.

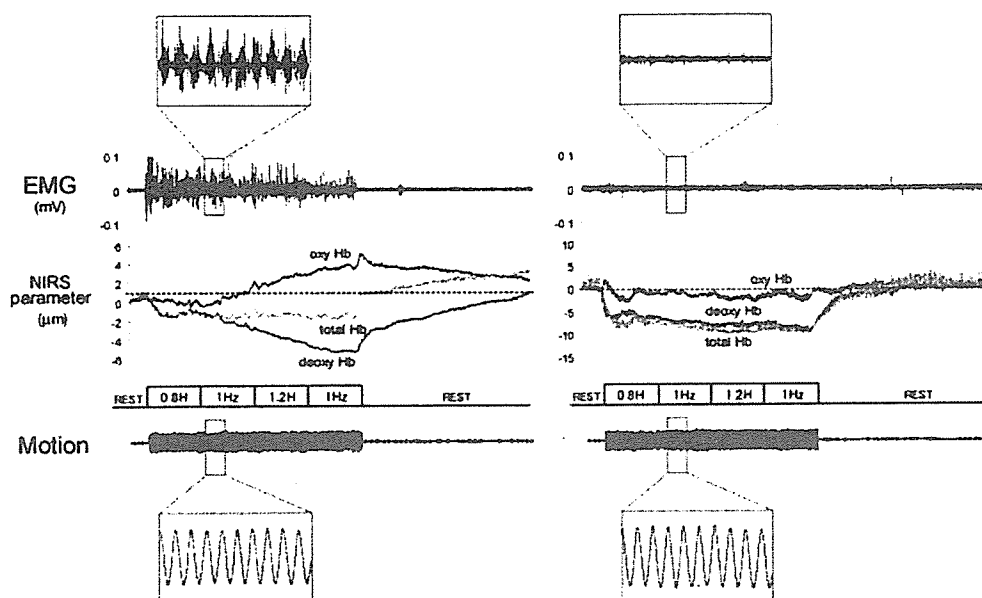
EMG activity. During passive movement, all SCI patients showed EMG activity in the gastrocnemius muscle. The active phase of the EMG activity corresponded to the backward phase of leg movement. Despite the fact that the total (integrated) response area increased with the frequency of the movement, there was no remarkable change in amplitude (Fig. 3). Although the movement frequency in both the second and fourth stages was set at 1 Hz, the EMG amplitude in the fourth stage was significantly lower than that in the second stage (second vs fourth: 42.08 ± 3.73 vs $29.66 \pm 6.19 \mu\text{V}$, $P < 0.05$). In contrast to the SCI patients, normal subjects showed no visible EMG activity in the gastrocnemius muscle at any time during the exercise.

NIRS parameters. In both the SCI and normal groups, the concentrations of total Hb and deoxy-Hb showed rapid decrements following the onset of the exercise and remained at lower levels compared to the resting value while the legs were passively moved. The degree of the decrease of total Hb in the first stage was much smaller in the SCI group than in the normal group (SCI vs normal: 2.79 ± 0.99 vs $7.04 \pm 2.18 \mu\text{m}$). During the exercise period, an increase in oxy-Hb and a decrease in deoxy-Hb, which were independent of the changes in total Hb, were observed in the SCI group but not in the normal group (Figs. 2 and 4). In the recovery stage,

A SCI

B Normal

FIGURE 2—Typical example of the EMG activity and concentration changes in each hemoglobin parameter in a patient with motor-complete spinal cord injury (SCI) (A) and a neurologically normal subject (B). Note that there are remarkable differences in both EMG activity and near-infrared spectroscopy (NIRS) parameters between the two subjects. The motion of the apparatus was maintained within a similar range throughout the exercise for both subject groups.



the total Hb level exceeded the resting value in the SCI group, whereas it merely recovered to the pretest level in the normal group.

Heart rate. Figure 5 shows the change of the HR at rest and during passive leg movement and the recovery period obtained from two SCI patients and two normal subjects. As shown in this figure, HR increased just after the onset of passive leg movement in all subjects.

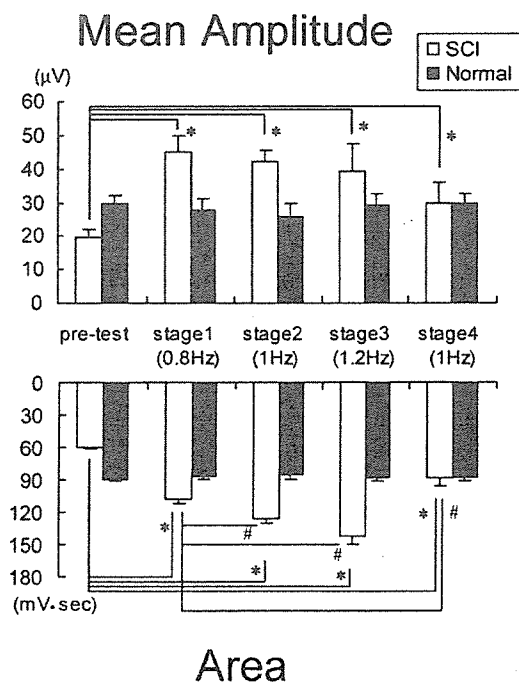


FIGURE 3—Mean amplitude and area of muscle EMG activity in the gastrocnemius muscle. The error bars indicate the SEM value. * Significant difference ($P < 0.05$) compared with the resting value. # Significant difference to the first set value. SCI, spinal cord injury.

DISCUSSION

The present study was designed to examine whether the oxygenation level of the paralyzed muscle is altered with the EMG activity induced by imposed passive leg movement. Our primary observations are the following: (i) during passive movement, all SCI patients showed EMG activity in the gastrocnemius muscle, whereas none of the normal subjects showed such activity; (ii) during the exercise period, an increase in oxy-Hb and a decrease in deoxy-Hb, both of which were independent of changes in total Hb, were observed in the SCI group; and (iii) in the recovery stage, total Hb exceeded the preexercise value in the SCI group. A possible mechanism for these changes in oxygenation level in the SCI patients and its implications for rehabilitation are discussed below.

Muscle activity during passive movement. Despite the motor paralysis in their lower legs, all six SCI subjects showed EMG activity in the paralyzed gastrocnemius muscle during passive movement. On the other hand, no normal subjects showed any EMG activity in the gastrocnemius muscle, even though the applied leg movements were identical to those applied to the SCI patients. In our previous data, it was found that the passive leg movement can also induce EMG activity in other lower leg muscles, for instance, the soleus and biceps femoris muscles (18). It is possible that the observed muscle activity consisted of complex spinal reflexes rather than simple stretch reflex responses induced by rhythmical stretching of the muscle tendon (14,18), and that the lack of EMG activity in normal subjects can be partly explained by the inhibitory neural input from a higher center to the spinal motor neurons (8). We do not discuss any further details of the neural mechanism of this EMG activity here because this article is con-