

図-3 ▶ 対象の足腰指数25点数 (n=731)

- ・ プロトコルは日整会の倫理委員会で平成20年10月29日に承認を受けた。

d. 実施期間・場所

- ・ 平成20年11月～平成21年2月の4ヵ月間に調査を行った。
- ・ 日本臨床整形外科学会会員施設および自治医大関連施設において調査を行った。

3. 足腰指数25・機能検査法の評価

多施設研究による800例のデータから、足腰指数25(質問票)の妥当性を検討した。赤池の情報量規準(AIC)を用い、質問項目間の関連の度合いを定量化した。これは横断的調査からリスクファクターを抽出できる方法であり、最適なカットオフ値を求めることができる。信頼性分析はクロンバック α に、再現性分析は折半法、基準関連妥当性の検証にはEuro EQ-5Dを対照に用いた。

握力、片脚起立時間とロコモ度との関係を検討した。

調査対象の詳細

781名の調査票が集積されたが、データに欠損のあるものを除いた731名を解析対象とした。その内訳は男217名、女514名、年齢は65～96歳、平均77.3歳であった。

整形外科専門医による診断名(複数回答あり)

は、変形性膝関節症304名、変形性脊椎症253名、骨粗鬆症208名、腰部脊柱管狭窄症121名、健常者82名などであった。

対象のロコモ重症度は図-2のごとくであり、無症状から最重症の要介護2まで、比較的まんべんなく各重症度の対象者が分布していた。

結果

1. 足腰指数25(質問票)の策定

策定した足腰指数25を表-3に示す。

2. 多施設調査結果

足腰指数25の集計結果を図-3に示す。半数以上が20点以下の比較的軽症群であることがわかる。

3. 足腰指数25

a. 信頼性、妥当性

足腰指数25の信頼性分析結果としてのクロンバック α は0.961であり、すべての質問間に強い相関があり、不要な質問がないことが判明した。再現性の分析は折半法により、信頼係数0.899と極めて良好であった。基準関連妥当性の検討ではEuro EQ-5Dの効用値と高い相関(スピアマン順位相関: $p < 0.001$)があった。構成概念妥当性の検証を赤池の情報基準量 AIC²⁾を用いて行い、各項目間で関連度の高いものを線で結んで視覚化したものを図-4に示す。この結果から、痛み、屋内

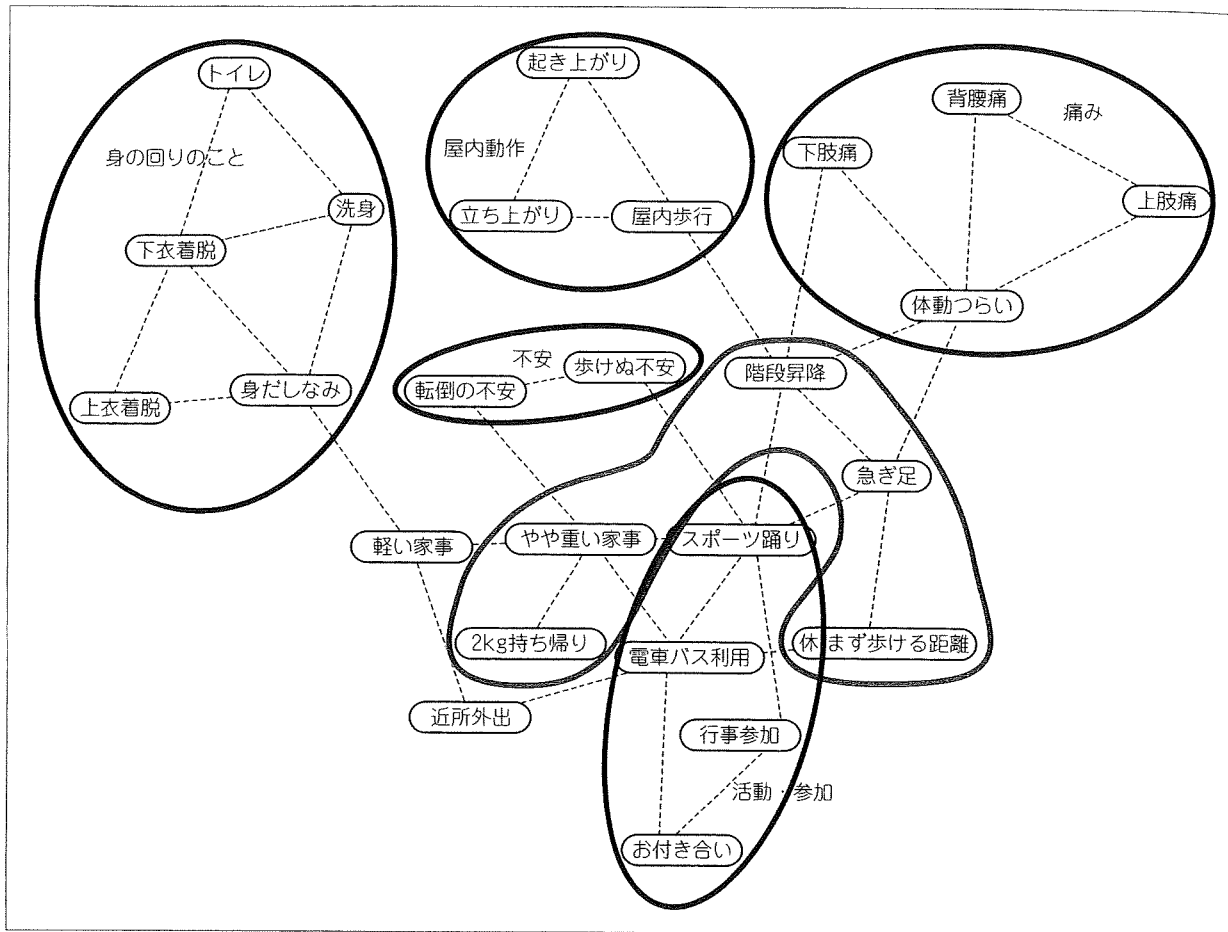


図-4 →AICによる構成概念妥当性の検証結果 (visual化)
5つの項目の重要性.

動作、身の回りのこと、不安、活動・参加と名づけられる5つのドメインが浮かび上がった。また、25項目の中でも中心的な5つの項目が存在することが判明し、図-4では馬蹄形(ピンク)で囲んだ。足腰指数25の設問数が多過ぎると考えられる場合には、この5問(いわば「足腰指数5」)を簡略型として用いることもできる可能性がある。

b. カットオフ値の設定

足腰指数25の総得点の多寡から特定高齢者相当をピックアップするカットオフ値を求めることが、ロコモの早期診断ツールとして必要であり、図-5に示すように最適モデルはカットオフ値16点の場合、という結論に到達した。つまり、整形外科専門医の判断する特定高齢者相当の者(運動機能障害により歩行移動に障害があるが自立している)を、プライマリケア医あるいは行政担当者で

も自記式質問票のみで抽出することができる、ということなのである。ちなみに簡略型の足腰指数5では0(無症状)~20(最重症)点であるが、足腰指数25の場合と同様の操作により求めたカットオフ値は6点であった。今後、この足腰指数5の妥当性もさらに検討する予定である。

考 察

整形外科専門医が「運動機能障害により歩行移動に障害があるが自立している」と判定した者を、「運動器障害により要介護となるリスクの高い者:すなわちロコモ」と仮定した場合、足腰指数25による調査で16点以上を示す者がロコモに該当すると判定できることになる。この足腰指数25を用いることにより、運動器疾患を専門としない

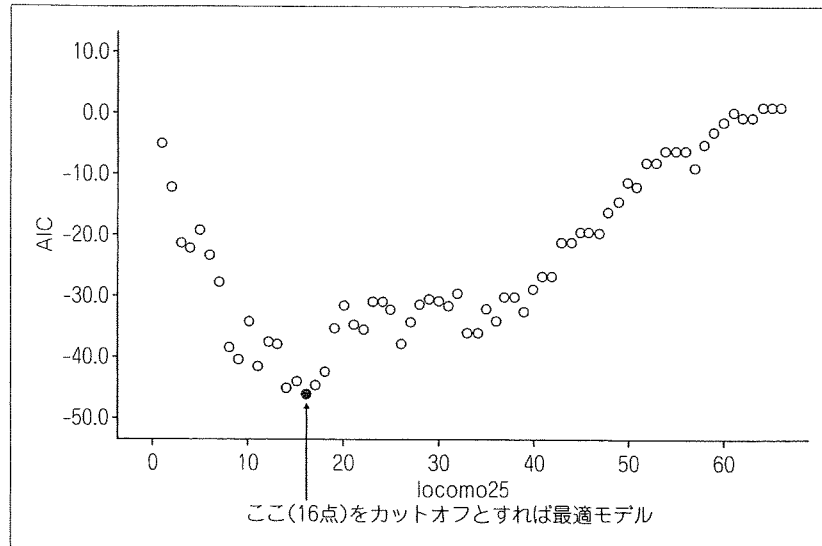


図-5 軽症者(429例：無症状，歩行支障なし，特定高齢者相当)における特定高齢者相当ピックアップのカットオフ値
AIC が小さいほどモデルのあてはまりがよい。

者，例えば家庭医，さらには医師以外の行政担当者などでも，ロコモを早期に高い精度で発見できる可能性が示されたのである。つまり，65歳以上の高齢者全員を足腰指数25を用いて効率よく調査し，3,000万人の中から数百万人と思われるロコモ該当者をピックアップし，この人たちにはさらに詳細な検討を加え，適切な介入，例えば健康増進スポーツや運動器リハビリテーションなどを指導し，寝たきり高齢者を作らないようにする施策が可能なのではないかと考えている。

日整会は種々の報告を元にして，ロコチェック2009という簡便な自己チェックツールをすでに公表している³⁾。これは5項目ある中で1つでも該当するとロコモの疑いが濃いと知らせる内容であり，国民に自分の運動機能の低下に気づいて欲しいという，いわば啓発のためのツールである。5項目の問い方は該当するか否かの二者択一であり，また複数該当が重症というものではない。つまり，このロコチェックは足腰指数25とは性格が異なり，ロコモに気づかせるためのものであり，その重症度の判定に用いることは想定していないのである。

一方，足腰指数25は0(無症状)～100(最重症)点であり，重症度を定量的に数値として表すこと

ができるのみでなく，運動機能のわずかな変化を検出できる感度を有しており，これにより介入研究の効果を判定するツールとしても使用できると考えている。ただし，その感度などの検証は今後の研究課題である。

まとめ

1. ロコモの早期診断ツールとして，足腰指数25(0(無症状)～100(最重症)点)を策定した。
2. 全国多施設における731名の足腰指数25結果から，ロコモ診断のカットオフ値は16点が妥当という結論を得た。つまり，足腰指数25において16点以上の症状を有する者は，歩行・移動になんらかの支障がある者と判定することができる。
3. この診断ツールは，日整会がすでに公表している啓発のためのロコチェックとは性格が異なり，ロコモの重症度を定量的に評価するものである。

研究協力者：伊藤博元(日本医科大学整形外科)，藤野圭司(藤野整形外科医院)，北 潔(北整形外科)，高杉紳一郎(九州大学医学部リハビリテーション部)，林 邦彦(群馬大学保健学科医療基礎学)，川口 浩(東

京大学整形外科), 芳賀信彦(東京大学リハビリテーション科), 中村耕三(東京大学整形外科)

文 献

1) Nakamura, K. : A “Super-aged” society and the

“Locomotive syndrome” JOS 13 : 1-2, 2008.

2) 赤池弘次ら : 赤池情報量規準 AIC—モデリング・予測・知識発見. 共立出版, 2007.

3) 日本整形外科学会ホームページ <http://www.joa.or.jp/jp/index.html>

日本臨牀 67 卷 増刊号 2 (2009 年 4 月 28 日発行) 別刷

身体活動・運動と生活習慣病

—運動生理学と最新の予防・治療—

VI. 特 論

身体活動と運動器不安定症

星野雄一

身体活動と運動器不安定症

Musculoskeletal ambulation disability symptom complex (MADS)

星野雄一

Key words : 健康寿命, 運動器不安定症, 開眼片脚起立時間

はじめに

運動器の加齢現象は、骨の劣化、軟骨の摩耗、筋再生能力の低下、腱や靭帯の脆弱化などの病理学的退行変性にとどまらず、より総合的なパフォーマンスであるバランス能力や歩行移動能力などにも及ぶ。長年にわたるメカニカルストレスによる組織損傷の蓄積、細胞活性の低下による再生能力の低下などが運動器の加齢現象の主因であるが、身体活動の減少による廃用も重要な因子といえる。変形性膝関節症や脊柱管狭窄症など、加齢に伴う疾患はそれぞれに対処法が研究されてきているが、これら明らかな疾患のみでなく、廃用の要素も加味されたバランスや歩行移動能力の低下を明確な治療対象とすることにより、早期に運動器の障害を発見し予防しようという機運が高まりつつある。このような世界的な潮流の中、2000年からの10年間を‘Bone and Joint Decade’として、運動器障害に関する研究を進展させ、予防しようという世界運動がWHOの提唱により開始されている(図1)。

本稿では日本が独自に提唱し始めた‘運動器不安定症’を中心に、身体活動の重要性について述べる。

1. 高齢者における運動器機能の重要性

我が国の平均寿命(男性79歳, 女性86歳)は

ほぼ世界一である。しかし、全員が平均寿命まで元気で暮らしているわけではなく、健康寿命(元気で自立した生活を送れる寿命: WHO算出)と平均寿命との間には、6-8年の差がある(図2)。つまり、人生の晩年において、介護を必要とする期間が6-8年あるのが現状であり、このために介護などに要する社会保障費の出費が大きくなっている。急速に進行しつつある我が国の高齢社会化を考えると、政府担当者でなくとも医療費・介護費用増加に対する対策が喫緊の課題であることが理解できる。

介護を必要とする原因として、脳卒中、老衰、認知症と並び運動器障害が大きな割合を占めている(図3)。運動器障害として、骨折、関節の痛み、背中や腰の痛み、手足のしびれ、骨粗鬆症などがあげられ、歩行が不安定でふらつき、転びやすくなり、簡単に骨折するようになる。骨折は治るが、これを契機に生活機能が低下することが実際には多い。

2000年に発足した介護保険による要介護者は当初は約200万人であったが、2006年には440万人に急増し、その増加分の多くは骨折・転倒・関節痛などの運動器障害による比較的軽症者である(図4)。2015年にいわゆる団塊の世代が65歳以上に到達し、高齢者数は3,000万人に、要介護者は600万人近くに増加すると予想されている。現在440万人で7兆円を費やしている介護費用を、このまま増加を看過している

Yuichi Hoshino: Department of Orthopaedics, Jichi Medical University 自治医科大学 整形外科

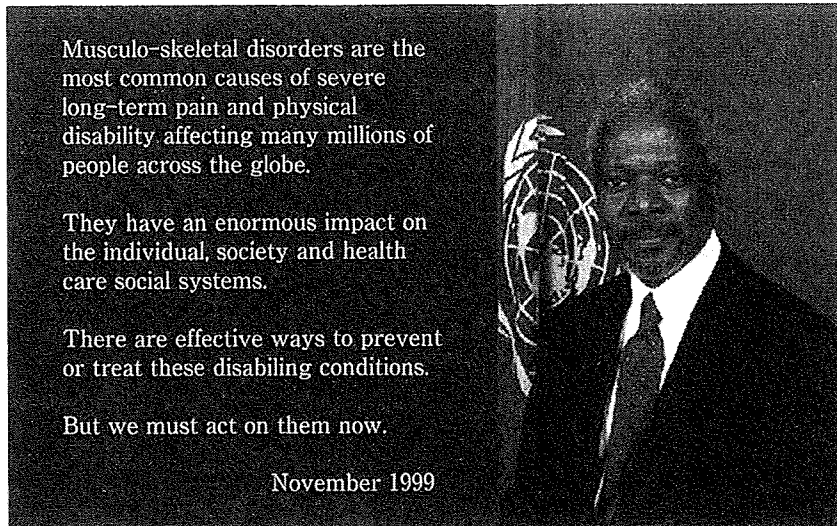


図1 運動器疾患の重要性—アナン国際連合事務総長による呼びかけ

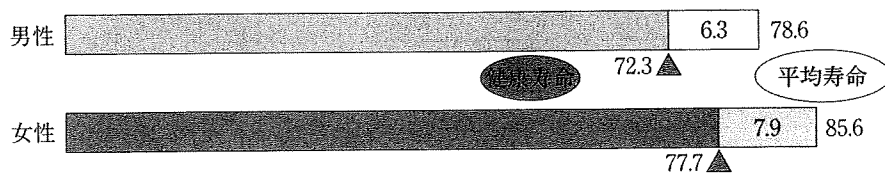


図2 日本人の健康寿命(2006年)

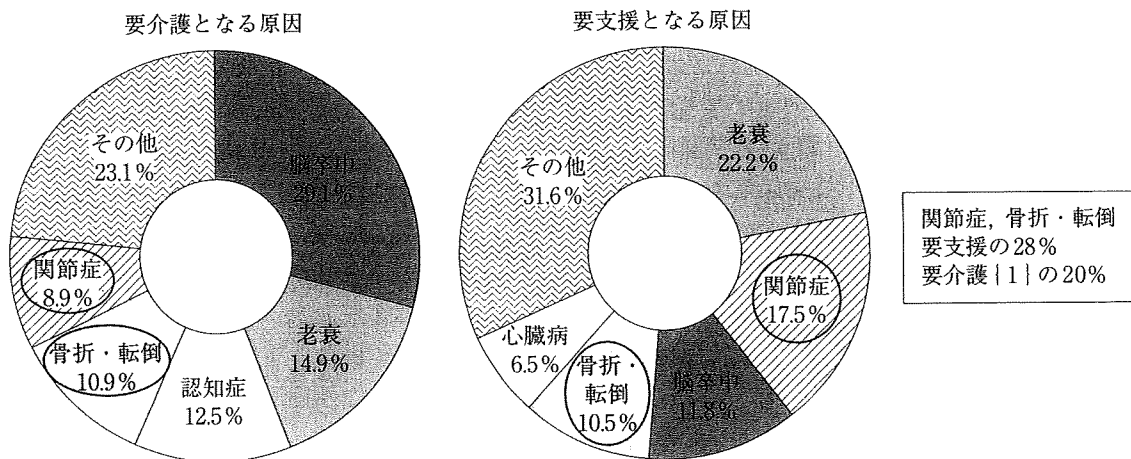


図3 要支援・要介護となる原因
(厚生労働省国民生活基礎調査, 平成16年度介護票)

わけにはいかないのである。

歩行など移動能力が低下すると外出もままならなくなり、家に閉じこもりがちになり、これは廃用による運動器障害のみならず、メタボリックシンドロームなど内臓機能にも悪影響を及

ぼす。更には、社会生活を営むうえで重要な認知機能にも影響する可能性がある。つまり、高齢者における運動器障害は、身体活動の低下をもたらすのみでなく、人としての存在そのものにも影響を及ぼす、重大な障害ということがで

(単位：千人)

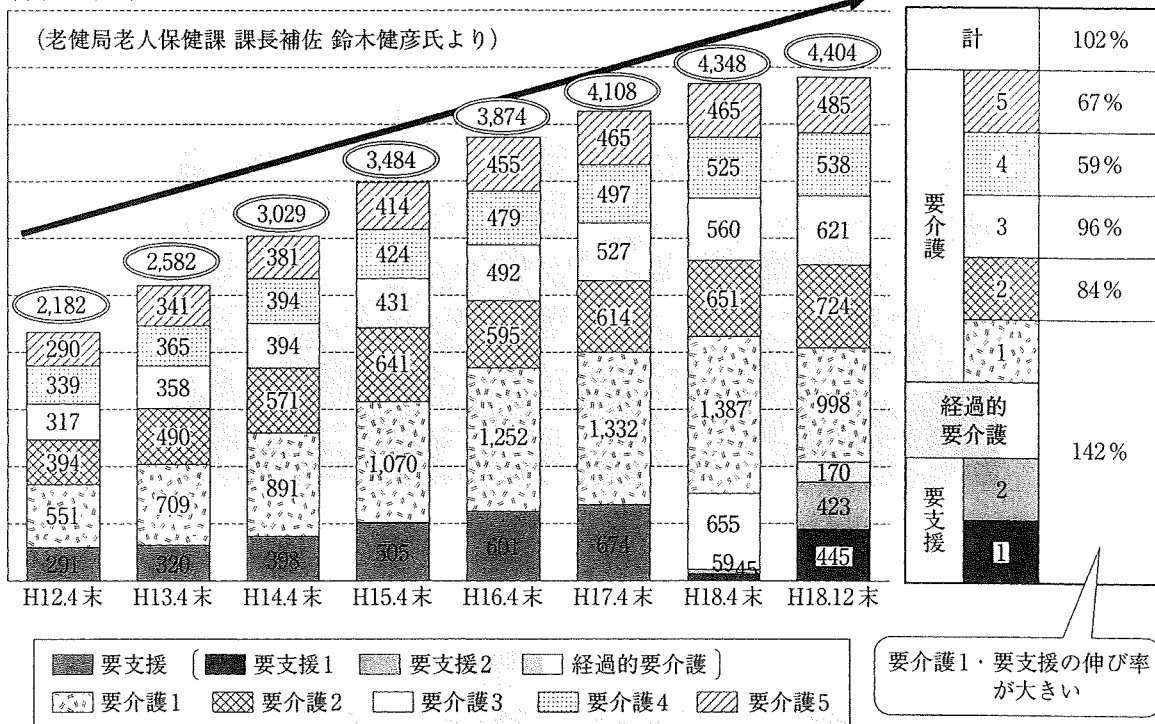


図4 要介護者の急増(介護保険事業状況報告ほかより引用)

きるのである。

2. 加齢による運動器障害

運動器は加齢とともにその機能が落ち、例えば筋力は経年的に弱くなり(図5¹⁾)、関節や椎間板の摩耗・変性による変形性関節症および変形性脊椎症も、65歳以上で急激に罹患率が増える。筋力の特に低下しやすい部位は、腹筋・大腿四頭筋であり、変形性関節症の罹患部位としては膝関節が、変形性脊椎症としては腰椎が最も頻度が高い。

バランス能力も加齢とともに低下し、地域在住高齢者977人の体力測定では、開眼片脚起立時間が65歳代では平均44秒、70歳代31秒、75歳代21秒、80歳代11秒と確実に低下する²⁾。

筋力、バランス能力いずれも低下した場合、容易に転倒し、骨折などを契機に寝たきりになる。高齢者が背景にもつ骨粗鬆症は、易骨折性を高めるのみでなく、脊柱変形によるバランス能力の低下にも結びつき、更なる転倒の原因となりうる。

3. 運動器不安定症の提唱

健康寿命を損ねる原因となる運動器障害のうち、特に歩行・移動能力の低下した状態を運動器不安定症と定義し、その診断基準を2006年4月に世界で初めて我が国の3学会(日本整形外科学会、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科学会)が提案した³⁾。運動器不安定症というネーミングは、転倒・骨折を念頭に置いたものであり、下肢の筋力低下や立位バランスの低下した状態を表現しようとするものである。この意味で、運動器不安定症を、Musculoskeletal Ambulation Disability Symptom Complex: MADS(マーズ)と英文表記する。

上肢や頸部の障害においては必ずしも歩行・移動能力は低下せず、運動器不安定症には該当しないが、運動器の障害であることには変わりがない。2007年9月に日本整形外科学会は、ロコモティブシンドローム(運動器症候群、ロコモ)という概念を新たに提唱し、運動器不安定症を含むより広く親しみやすい言葉として国民

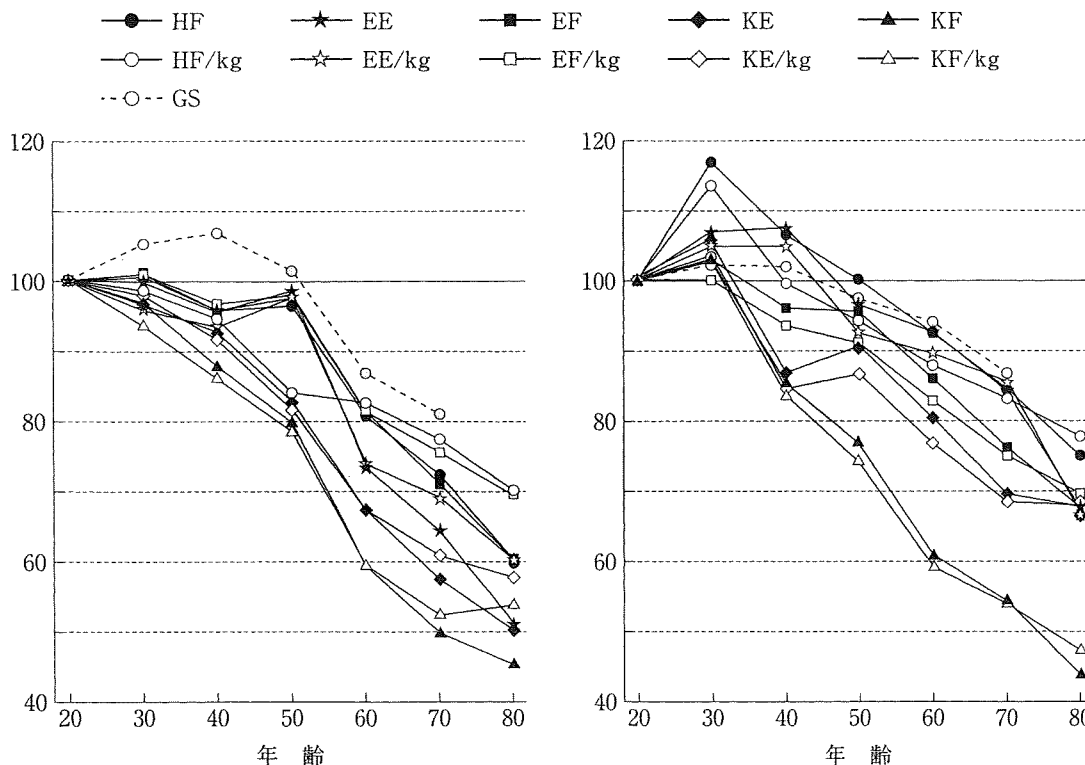


図5 加齢に伴う筋力の低下

20歳を100とした換算値。

HF: 股屈曲, EE: 肘伸展, EF: 肘屈曲, KE: 膝伸展, KF: 膝屈曲, GS: 足底屈,
HF/kg: 股屈曲(体重補正). 以下, /kgは体重補正值。

に浸透させる行動を開始した⁴⁾。ロコモの定義は、‘運動器の障害により要介護となるリスクの高い状態’である。ロコモと運動器不安定症(マーズ)との関係を図6に示す。

4. 運動器不安定症の診断基準

運動器不安定症(マーズ)の診断基準を以下に示す。

I 運動器不安定症の定義

高齢化などにより、バランス能力および移動歩行能力が低下し、その結果閉じこもり・転倒のリスクが高まった状態。

II 診断基準

下記の運動機能低下をきたす11疾患の既往があるか、または罹患している者で、日常生活自立度あるいは運動機能が下記に示す機能評価基準1または2に該当する者

[運動機能低下をきたす疾患]

- 1 脊椎圧迫骨折および各種脊柱変形(亀背、

高度脊柱後彎・側彎など)

- 2 下肢骨折(大腿骨頸部骨折など)
- 3 骨粗鬆症
- 4 変形性関節症(股関節, 膝関節など)
- 5 腰部脊柱管狭窄症
- 6 脊髄障害(頸部脊髄症, 脊髄損傷など)
- 7 神経・筋疾患
- 8 関節リウマチおよび各種関節炎
- 9 下肢切断
- 10 長期臥床後の運動器廃用
- 11 高頻度転倒者

[機能評価基準]

- 1 日常生活自立度: ランクJまたはA
(要支援, 要介護1, 2)
- 2 運動機能: 1)または2)

1) 開眼片脚起立時間 15秒未満

2) 3m Timed up and go test 11秒以上

著者注: 日常生活自立度ランク

J: 生活自立 独力で外出できる

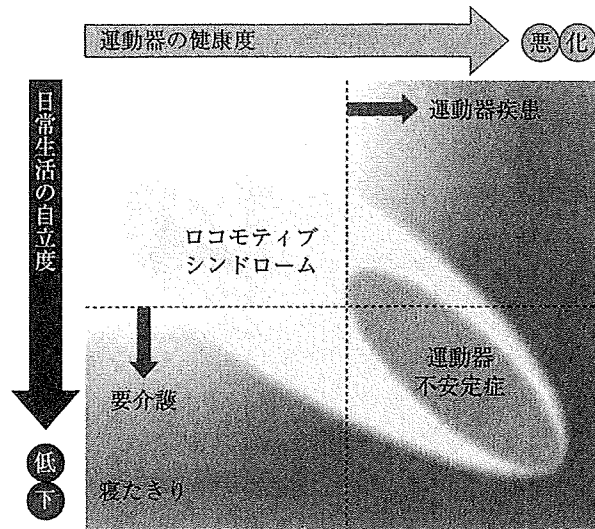


図6 ロコモティブシンドロームの概念

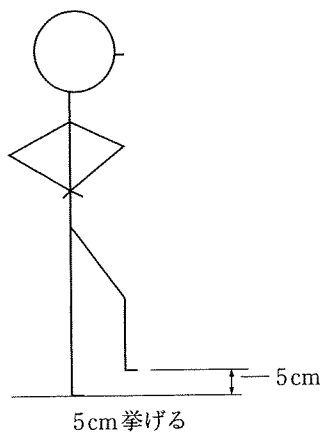


図7 開眼片脚起立時間

A: 準寝たきり 介助なしには外出できない

5. 運動機能の検査法

a. 開眼片脚起立時間(図7)

靴,あるいは素足で滑らない配慮のもと,ある程度の固さのあるしっかりした床で行う。転びそうになったら即座につかまれる物のそばで実施する。検者が傍に立ち,倒れそうになったら支える体制でもよい。両手を腰に当て,片脚を床から5cmほど挙げ,立っていられる時間を測定する。大きくからだ揺れて倒れそうになるか,挙げた足が床に接地するまでの時間を測定する。立ち足がずれても終了とする。1-2

回練習させてから左右それぞれ2回ずつ測定を行い,最も良い記録を選ぶ。最長2分あるいは3分まで測定した報告があるが,運動器不安定症の検査としては60秒程度まで測定すれば十分であろう。

b. 3m Timed up and go test

椅子に座った姿勢から立ち上がり,3m先の目印点で折り返し,再び椅子に座るまでの時間を測定する。危険のない範囲でできるだけ速く歩くように指示する。転倒に対する予防が特に大切で,医療・介護施設職員が付き添って歩くなどの予防策が必要である。

6. 運動機能検査値の意義

a. 開眼片脚起立時間

加齢により下肢筋力,バランス能力は低下する。地域在住高齢者977人の体力測定(埼玉医大,坂田2007²⁾)調査における開眼片脚起立時間は,65歳代では平均44秒,70歳代31秒,75歳代21秒,80歳代11秒であった。75歳代での転倒群平均は男性18.4秒,女性16.8秒であり,非転倒群男性23.9秒,女性24.6秒と有意の差があった。運動器不安定症と診断される15秒というカットオフ値は,坂田の調査結果に当てはめるとほぼ75歳代の転倒群に相当する数値なのである。

コツコツウォーク 2006 と名づけられた健康のためのウォーキング活動に集まった 671 人では、開眼片脚起立時間 15 秒未満の者は、10 歳代 5.2%、20 歳代 5.9%、30 歳代 10.4%、40 歳代 7.6%、50 歳代 9.9%、60 歳代 12.8%、70 歳代 26.8%、80 歳代 55.0% であった。50 歳代までは 15 秒立ってられない者はおおむね 10% 以下であり、加齢の影響はほとんどみられないが、60 歳代からは確実に頻度が増してくる。一方、この活動への参加者は健康に留意している比較的元気な者であると考えられるが、30 歳代でも 10% の者が 15 秒未満であったことは、意外な事実といえよう。

b. 3m Timed up and go test (3mTUG)

坂田による調査(2007²⁾)によると、3mTUG も加齢とともに遅くなり、70 歳では平均 9 秒程度、80 歳では 11 秒を超すという結果である。10 秒未満の者は自立歩行、11-19 秒では移動がほぼ自立、20-29 秒は歩行が不安定、30 秒以上は歩行障害あり、と指摘されている。運動器不安定症と診断される 11 秒というカットオフ値は、完全な自立歩行ではない者を抽出する値であり、早期発見という観点からも妥当なものと考えている。

7. 運動器不安定症の治療—運動器リハビリテーションの介入

運動器不安定症は、その診断基準からみると何らかの疾患を背景として有していることになるので、それぞれの疾患に対する治療、および共通する症候としての歩行・移動能力低下に対する治療、とに分けることができる。

a. 原因疾患の治療

運動器不安定症と診断されたら、まず整形外科においてその原因を特定し、原因疾患に対する治療が行われる。骨折などに対する治療(ギプス固定、手術など)、膝や関節の痛みに対する治療(保存治療、手術など)、脊椎疾患では薬物投与・装具の装着・手術などが、骨粗鬆症では薬物投与・生活指導などが行われる。

近年、運動器疾患に対する保存療法の成績を検証する高水準の臨床研究が全国規模で次々と

行われ、運動療法の効果が明確になりつつある。変形性膝関節症の疼痛に対する体操療法の効果、慢性腰痛に対する腰痛体操の効果が、いずれも消炎鎮痛剤(NSAID)内服に勝るとも劣らないことが実証された^{5,6)}。これら、世界的にみても優れた研究デザインによる臨床研究成績は、運動器リハビリテーションという概念の確立において、重要な推進要素となった。今後も、運動器保存療法に関して、次々と優れた臨床成績が公表される予定である。

b. 原因疾患によらない治療

運動器不安定症を引き起こしている疾患すべてに共通する治療法として、下肢の筋力強化・バランス改善などの運動器リハビリテーションがある。実施が容易なダイナミックフラミンゴ療法を中心に紹介する。

ダイナミックフラミンゴ療法は、大腿骨頸部の骨密度改善を目的として阪本ら⁷⁾が 1993 年に考案した治療法で、片脚で立つ姿勢を 1 分間続けさせる簡便なものである。バランスが悪く 1 分間立ってられない者は、何かにつかまらせる。これを両足とも 1 日 3 回行う。1 分間の片脚起立で得られる大腿骨頸に加わる力積量は、53 分間の歩行で得られる総負荷量と同等と計算されている。この治療法は、股関節周囲の骨強度を増すと同時に下肢筋力の増強にもなり、更にはバランス改善訓練にもなる。

このダイナミックフラミンゴ療法に大腿四頭筋を強化する膝伸ばし体操(図 8)をあわせて行わせたところ、転倒率が有意に減少したとの調査結果が、日本臨床整形外科学会が全国で行った研究で示されている⁸⁾。

足の筋力を増強しバランスを向上させる運動は、ほかにも種々のものがある。水中での運動、太極拳が有効との報告もあるが、足に負荷をかけバランスを意識する運動なら、どのようなやり方でもある程度の効果はあるので、生活習慣として運動を取り入れるよう指導していただきたい。運動の頻度は週に 1 回では効果が少なく、できれば毎日、少なくとも週に 3 回は行う。運動の効果が筋肉に残っているのはせいぜい 2-3 日といわれているからである。

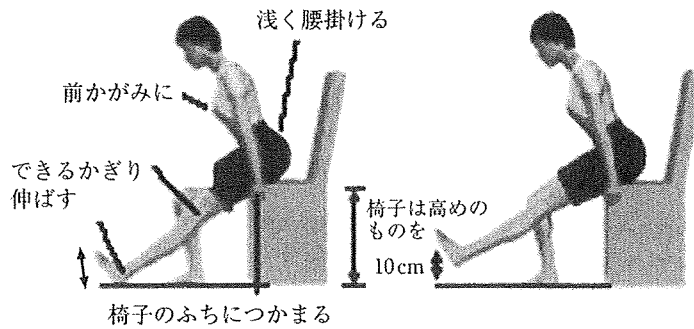


図 8 膝伸ばし体操(左脚)

おわりに

加齢による運動器の機能低下は、残念ながら避けられない宿命である。関節や脊柱の加齢性疾患は極めて罹患率が高く、疼痛やふらつきなどの症状のために高齢者は運動量が減少する。運動量の減少により必然的に廃用の要素が加重されることになるが、この廃用の要素は除去す

ることができるはずである。この観点を周知するために、運動器不安定症という概念を世界で初めて創設した。読者諸氏におかれては、この新しい概念をご理解いただき、加齢性疾患そのものの重症化にも関係する廃用を早期から予防するよう、運動器リハビリテーションを実施・指導していただきたい。

■ 文 献

- 1) 福永哲夫：高齢者のためのホーム貯筋術の EBM. 心臓リハビリテーション 11(2): 235-238, 2006.
- 2) 坂田悍教：運動器不安定症を有する地域高齢者に関する開眼片脚起立特性. 整・災外 50: 17-25, 2007.
- 3) 日本整形外科学会ホームページ[<http://www.joa.or.jp/jp/index.asp>]
- 4) 中村耕三：ロコモティブシンドロームについて. 日整会広報室ニュース 第 74 号, 2008 年 7 月 15 日.
- 5) Doi T, et al: Effects of home exercise of quadriceps on knee OA compared with NSAIDs. Am J Phys Med Rehabil 87(4): 1-12, 2008.
- 6) Shirado O, et al: An outcome measure for Japanese people with chronic low back pain; An introduction and validation study of Japan low back pain evaluation questionnaire (JLEQ). Spine 32: 3052-3059, 2007.
- 7) 田代善久, 阪本桂造：大腿骨頸部骨折予防に向けての片脚立ちの効果. 日骨形態誌 13: 21-26, 2003.
- 8) Kita K, et al: A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. Osteoporos Int 18: 611-619, 2007.

■ 原著

脊髄損傷ラットにおける補助歩行訓練の効果

遠藤 照 顕 井上 泰 一 木村 敦
安食 孝 士 中間 季 雄 星野 雄 一

自治医科大学整形外科

要旨 脊髄損傷において、リハビリテーションが損傷した脊髄へ与える影響は十分には解明されていない。われわれは脊髄損傷ラットに対し補助歩行訓練を行い、下肢の運動および知覚機能を評価し、組織学的に脊髄神経回路形成を観察した。訓練により、皮質脊髄路の神経再生の亢進、神経因性疼痛の発生、知覚神経の萌芽現象が観察された。補助歩行訓練は神経再生に有利に働く可能性があるが、機能面では不利な面も起こりうると思われる。

Abstract The effect of rehabilitation on regeneration of neurons in spinal cord injury is still unknown. We studied the effect of bipedal stepping following spinal cord contusion injury using a rat model. In particular, we focused on the effect regarding regeneration of neurons and formation of the neuronal circuit in the injured spinal cord.

Rats with spinal cord contusion injury were subjected to bipedal stepping training using Rodent Robot 3000.

In trained rats, neurons of the corticospinal tract showed greater recovery, neuropathic pain was affected, and C fiber sprouted to the deep layer in the dorsal horn compared with untrained rats.

Bipedal stepping training may promote the regeneration of neurons. However, excess promotion of regeneration may form an abnormal neuronal circuit and may cause harmful effects such as neuropathic pain.

Key words : 脊髄損傷 (spinal cord injury), リハビリテーション (rehabilitation), 神経因性疼痛 (neuropathic pain)

はじめに

脊髄損傷は永続的な機能障害を残すことのある疾患である。従来、中枢神経は再生しないと考えられてきたが、神経細胞そのものに

は再生能があることが報告され、サイトカイン療法^{2,9,25)} や細胞治療^{4,18,21)} など、さまざまな治療法が検討されてきており、それらは軸索伸長の促進に有効であると報告されている。一方、機能的予後に関してはいまだに不

The effect of bipedal stepping training on spinal cord injured rats

Teruaki ENDO, MD, Hirokazu INOUE, MD, PhD, Atsushi KIMURA, MD, PhD, Takashi AJIKI, MD, PhD, Sueo NAKAMA, MD, PhD and Yuichi HOSHINO, MD, PhD

連絡先 : 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 自治医科大学整形外科 遠藤照顕 電話 0285-58-7374

明な点も多く、動物実験においても神経再生が促進しても十分な機能回復が得られているとはいいがたい。

脊髄損傷において、リハビリテーションは機能改善の治療として広く行われている。回復する訓練により、関節拘縮の改善、予防や残存する機能を有効に利用することにより、患者のADLを改善することが可能である。しかしながら、損傷した神経に与える影響、特に神経再生や軸索伸長への影響や、神経機能の回復に関してはいまだに十分には解明されていない。

げっ歯類用の補助歩行訓練システムとして、Rodent Robot 3000を開発された⁷⁾。このシステムはトレッドミル上にて下肢筋力に応じた荷重量で二足補助歩行訓練を行わせるシステムである。われわれはラット下肢再接着モデルを用いて、同システムによる補助歩行訓練が運動機能の改善に有効であることを報告した⁸⁾。本システムは、従来から報告されているトレッドミル歩行などの自動運動のみのモデルと比べ、自動運動が困難な運動器損傷であっても歩行訓練を行うことが可能であり、臨床におけるリハビリテーションにより近いモデルと思われる。

本研究は、損傷した脊髄においてリハビリテーションが損傷神経の再生に与える影響、特に神経再生と神経回路の形成に対する影響を知ることを目的とし、Rodent Robot 3000を用いて、補助歩行訓練が損傷した脊髄に及ぼす影響を機能的、組織学的に検討した。

実験方法

1. 脊髄損傷モデル

12週齢の雌のSprague-Dawleyラットを用いた。Pentobarbital (40 mg/kg) 腹腔内投与による麻酔後、背部に約3 cmの正中縦切

開を行った。第9胸椎の棘突起を確認し、8-10胸椎棘突起より傍脊柱筋を切離した。第9胸椎の椎弓をロンジュールを用いて切除後、第8、10胸椎棘突起を保持し、Infinite Horizon Impactor (Precision Systems and Instrumentation, MA) を用いて200 kdyn (2.00 N) の強さで重度の胸髄圧挫損傷を加えた。脊髄損傷後自立排尿が可能となるまで、1日2回、手動的に排尿させた。

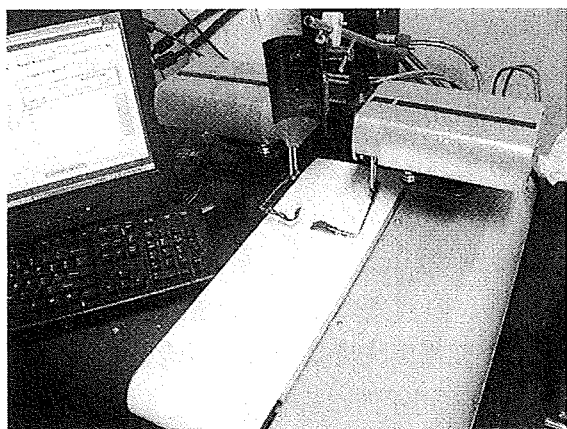
2. 補助歩行訓練

補助歩行訓練はRodent Robot 3000 (Robo-medica Inc, CA) にて行った。このシステムは体重支持装置 (Body weight support system, BWS)、ロボティックアーム、トレッドミルより構成される (図1)。BWSにてラットの体幹を固定、保持する。下肢にかかる荷重量はコンピューター制御にて調整可能である。ロボティックアームはラットの下肢に装着し、コンピューター制御にて正常の歩行パターンでラットの下肢を他動的に動かすことができる。また、このアームにてトレッドミル歩行時の下肢の位置を測定し、コンピューターにて記録、解析を行うことも可能である。このシステムにより、トレッドミル上で下肢筋力に応じた荷重量で、正常歩行パターンで補助歩行トレーニングを行うことが可能である。

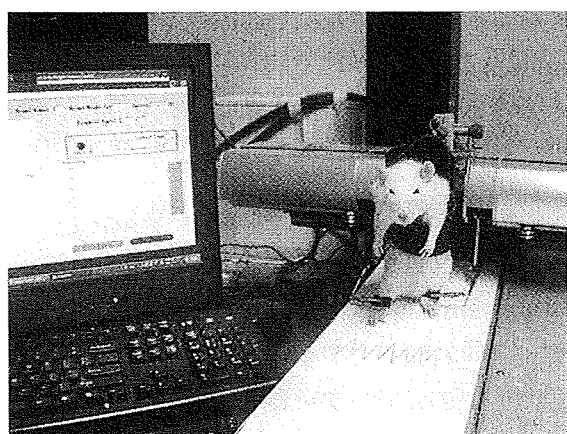
損傷1週間後に、脊髄損傷ラットを訓練の有無で2群に分類した。訓練群 (n=9) ではRodent Robot 3000による補助歩行訓練を8週間施行した。荷重は体重の25% (正常な4足歩行時の50%荷重に相当)、トレッドミル速度は11 cm/分、訓練時間は10分/日とし、週5日間の訓練を施行した。コントロール群 (n=9) は訓練を行わなかった。

3. 運動機能評価

下肢運動機能は、脊髄損傷ラットの下肢運



システム全体



トレーニング中の様子

図1 Rodent Robot 3000

体重支持装置 (BWS) でラット体幹を支持し、トレッドミル上で2足補助歩行を行う。BWSにより荷重量が調整できる。

動機能スケールである Basso, Beattie, Bresnahan Locomotor Rating Scale (BBB score) にて1週ごとに評価した¹⁾。両群においてスコアの平均値を比較した。

4. 知覚機能評価

von Frey hair test により、疼痛域値を評価した^{3,20)}。ラットを金網の上に載せ、太さの異なるナイロン製のモノフィラメントである von Frey hair を用い、細いほうから順に、足底部に押し当てた。押し当ててから5秒以内に逃避行動を起こした最小のフィラメントの力を記録した。測定は6回行い、中央値を最

小疼痛閾値とした。測定は脊髄損傷後5週目、9週目(訓練開始から4週目、8週目)に行った。両群において測定値の平均値を比較した。

5. 組織学的評価

すべての評価が終了後、おのおののラットから脊髄を採取した。Pentobarbital 腹腔内投与による深麻酔後に、4% paraformaldehyde (PFA) を用いて経心臓的に還流固定を行った。固定後頸髄から腰髄まで取り出し、4% PFA にて4℃で1時間、後固定を行った。その後20%スクロース溶液にて4℃で1晩、30%スクロース溶液にて4℃で24時間浸しておいた。第1胸髄部と、第1腰髄部の脊髄を1髓節ずつ切り出し、テッシュテック O.C.T. (Optimal Cutting Temperature) コンパウンドを用いて包埋し、液体窒素とイソペントタンを用いて凍結した。クライオスタットを用いて凍結したブロックから厚さ6 μ m 脊髄横断面の切片を作成した。

運動神経系の評価として、損傷より尾側に位置する第1腰髄部を用いて、白質内で皮質脊髄路に特異的に発現する Ca^{2+} /calmodulin protein kinase 2 alpha subunit (CaMK2 α) の免疫組織染色を行った。一次抗体は抗マウスモノクローナル抗体 (Zymed 社, 1:500) を、二次抗体には Alexa Fluor® 488 を標識した抗マウス IgG 抗体 (Invitrogen 社, 1:200) を用いた。知覚系の評価として、損傷部より頭側に位置する第1胸髄部の脊髄後角の C 線維の分布の評価を行うために、calcitonin gene related peptide (CGRP) を免疫組織染色を行った。一次抗体は抗ウサギポリクローナル抗体 (Biomol 社, 1:2000) を、二次抗体にはビオチンを標識した抗ウサギ IgG 抗体 (Vector 社, 1:200) を用い、Elite ABC キット (Vector 社) と DAB substrate kit

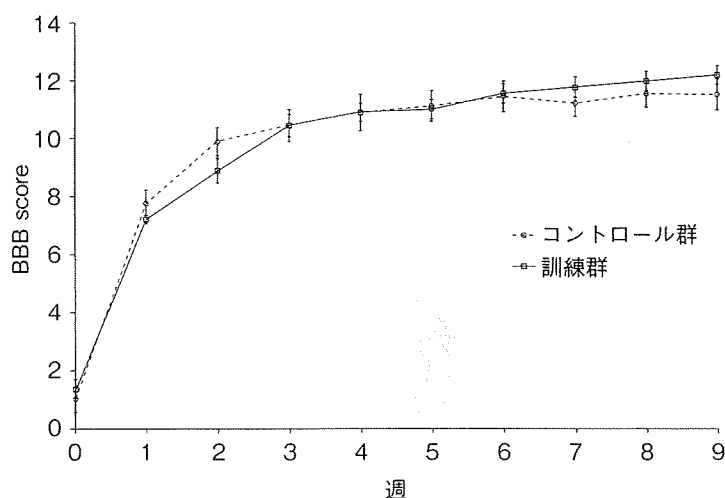


図2 BBB score

点数が高いほど機能が向上していることを示す。脊髄損傷により低下した点数が時間経過とともに改善する。損傷後6週以降では訓練群のほうがコントロール群より点数が高い傾向にある。

(Vector 社) を用いて発色，検出した。

それぞれ両群間において陽性線維の分布を観察した。

6. 統計学的解析

BBB score, および疼痛閾値の平均値は SPSS statics 17.0 (エス・ピー・エス・エス株式会社) を用いて Mann-Whitney の U 検定による両側検定を行った。 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結果

1. BBB score

BBB score は 21 点満点のスコアで，高得点ほど機能が向上している。スコアは時間とともに改善していき，損傷後 9 週目には，訓練群では全例，コントロール群では 7 例が全荷重歩行が可能となった。また，訓練群ではコントロール群と比べ，脊髄損傷後 6 週以降にコントロール群より高値となる傾向があったが，有意差は認めなかった (図 2)。

2. von Frey hair test

疼痛閾値は損傷 5 週目ではコントロール群

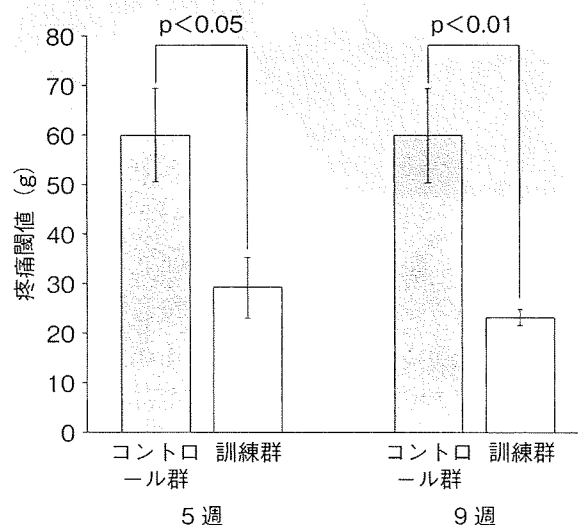


図3 von Frey hair test

損傷後 5 週，9 週ともに訓練群においてコントロール群よりも疼痛閾値が有意に低下していた。

と比べ，訓練群では有意に低下していた ($p < 0.05$)。9 週目においても同様にコントロール群より訓練群で低下していた ($p < 0.01$) (図 3)。このような疼痛閾値の低下は神経因性疼痛，特に allodynia の発生を示唆する所見である。このことから補助歩行訓練により神経

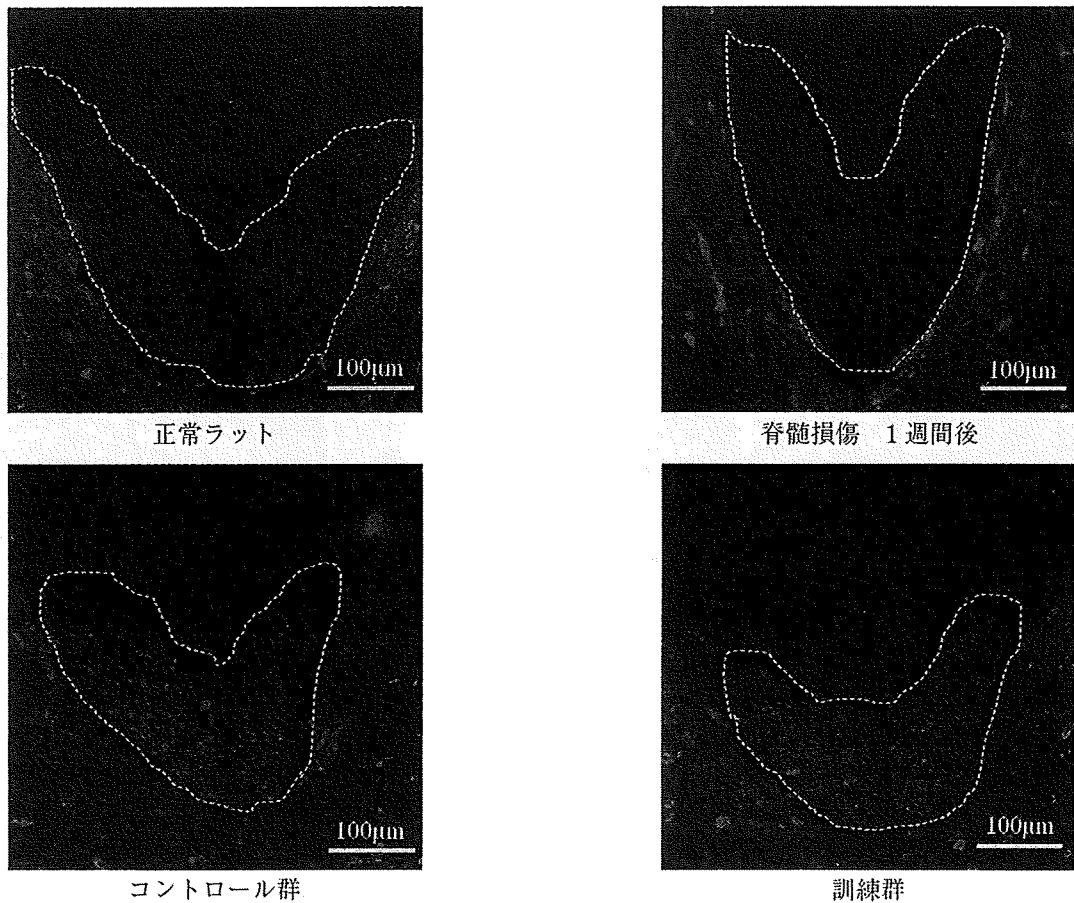


図4 皮質脊髄路の評価

正常ラットでは皮質脊髄路内(点線)にCaMK2 α 陽性線維が一様に分布する。脊髄損傷後1週後には陽性線維が消失する。損傷後9週後には陽性線維が再び観察されるが、コントロール群のほうが訓練群よりも陽性線維の分布がまばらである。

因性疼痛が惹起された可能性があると思われる。

3. 免疫組織染色

1) CaMK2 α

ラットの皮質脊髄路は脊髄後索腹側に存在する。正常なラットにおいて、CaMK2 α 陽性線維は皮質脊髄路内に一様に分布している²³⁾。脊髄損傷1週間後(訓練開始前)のラットではCaMK2 α 陽性線維は消失していた。脊髄損傷9週間後では、両群ともに皮質脊髄路内にCaMK2 α 陽性線維がまばらに分布していた。コントロール群と比べ、訓練群ではCaMK2 α 陽性線維がより多く観察された(図

4)。皮質脊髄路中のCaMK2 α 陽性線維は上位での神経損傷により消失するため、脊髄損傷1週間後に消失したCaMK2 α 陽性線維が9週間後に観察されたことは、皮質脊髄路の再生が起きていることが示唆される。本結果からは補助歩行訓練により皮質脊髄路の再生が促進している可能性を示唆する。

2) CGRP

正常なラットにおいて、CGRP陽性線維は脊髄後角の表層(Rexed I, II層^{16,22)})に分布している。コントロール群では正常ラットと同様に表層に分布していた。一方、訓練群では表層と深層の間を縦走するCGRP

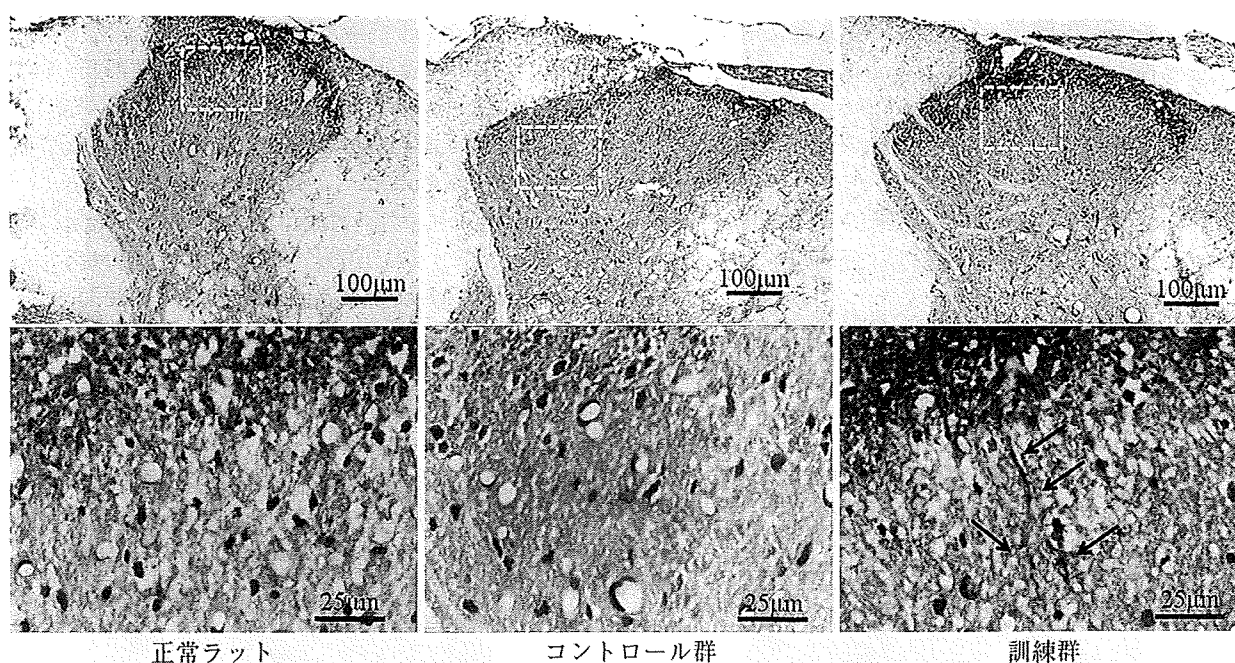


図5 C線維の分布

CGRP陽性であるC線維は脊髄後角の表層に分布する。訓練群では浅層と深層の間を縦走するような走行のCGRP陽性線維が観察された(矢印)。正常ラット、およびコントロール群ではこのような縦走する線維は観察されなかった。

陽性線が観察された(図5)。このような走行のCGRP陽性線維は正常ラットやコントロール群では観察されなかった。このことから補助歩行訓練はC線維の萌芽現象を促進する可能性がある。なお、このようなC線維の萌芽現象は、脊髄損傷における神経因性疼痛の一因と考えられ、von Frey hair testによる疼痛閾値低下を裏づける組織像であると思われる。

考 察

以上の結果から、脊髄損傷に対する補助歩行訓練の影響は、運動系においては、皮質脊髄路の再生を促進し、知覚系においては、C線維の分布の変化により神経因性疼痛を惹起していると推察される。いずれにおいても補助歩行訓練は損傷した脊髄内において神経軸索伸長を促進する効果があることが示される。

近年、脊髄損傷に対する運動負荷の影響について、動物モデルによる検討がなされている。特に神経再生において重要な役割を担う神経栄養因子との関連が注目されている。その一つであるbrain derived neurotrophic factor (BDNF)は中枢神経系における神経保護と再生に重要な役割を果たすとされており¹⁵⁾、脊髄損傷ラットに対するトレッドミル歩行訓練により、脊髄中のBDNFが増加し、空洞形成が抑制され、損傷部の白質がより多く残存すること¹¹⁾やシナプス形成が増加すること²⁴⁾が報告されている。また、脊髄損傷ラットに対し、BDNFの髄腔内持続投与¹⁷⁾や、BDNFを強発現させた神経幹細胞¹³⁾や骨髄間葉系細胞¹²⁾を移植することで、損傷した神経の軸索伸長が増加し、より運動機能が改善したとの報告があり、BDNFは神経再生を促進する重要な因子であると思われる。本研究においても、皮質脊髄路における

CaMK2 α 陽性線維の増加は神経再生の促進と考えられ、BDNFを介した神経再生が生じていることが示唆される。

一方、神経因性疼痛に関しては、神経回路において異常な伝導路の形成によって起こると考えられている。脊髄損傷においてはC線維の萌芽現象に伴う深層への侵入は神経因性疼痛の一因とされている^{5,19)}。C線維は無髄線維であるため、神経萌芽現象が亢進すると、髄鞘が存在しないために側枝の形成が促進されることがある。その結果、正常な状態とは異なる神経回路が形成され、神経因性疼痛を惹起したと思われる。特に神経幹細胞移植においては、その危険性が報告されている^{10,14)}。また、神経根締結による神経因性モデルにおいて、BDNFが知覚神経周囲の電位変化による神経細胞の興奮性を変化させ、抑制性ニューロンが興奮性ニューロンとして機能してしまうことも報告されており⁶⁾、BDNFは神経因性疼痛の誘因となりうると思われる。神経再生の促進は、場合によっては無秩序な軸索伸長に伴う異常な神経回路を形成し、生体にとって有利なことばかりでなく、有害となることがあると思われる。今後は、さらなる検討により、運動負荷と神経栄養因子との関連を明確にし、神経回路形成と機能改善の関連についての詳細を検討していきたいと思う。

本研究の結果から、脊髄損傷に対する補助歩行訓練は神経軸索伸長や神経回路の形成を促進することが示された。一方、神経再生の促進は異常回路の形成により、神経因性疼痛などの生体にとって不利な状態を引き起こす可能性も示唆された。より正常な神経回路の形成を促すような治療法の開発が望まれる。

謝辞 本研究を行うにあたり、御指導いただいた

自治医科大学分子病態治療研究センター臓器置換研究部 小林英司教授、解剖学講座組織学部門 屋代隆教授、菊地元史准教授に心より感謝いたします。

本論文の要旨は第33回日本運動療法学会（平成20年）にて発表した。

文 献

- 1) Basso DM. et al: A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma* 12: 1-21, 1995.
- 2) Bethea JR. et al: Systemically administered interleukin-10 reduces tumor necrosis factor-alpha production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 16: 851-863, 1999.
- 3) Chaplan SR. et al: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 53: 55-63, 1994.
- 4) Chopp M. et al: Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport* 11: 3001-3005, 2000.
- 5) Christensen MD. et al: Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat. *Exp Neurol* 147: 463-475, 1997.
- 6) Coull JA. et al: BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017-1021, 2005.
- 7) Timoszyk WK. et al: Hindlimb loading determines stepping quantity and quality following spinal cord transection. *Brain Res.* 1050: 180-189, 2005.
- 8) Endo T. et al: Treadmill training for hindlimb transplanted rats. *Microsurgery* 27: 220-223, 2007.
- 9) Ha Y. et al: Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in preventing apoptosis and improving functional outcome in experimental spinal cord contusion injury. *J Neurosurg Spine* 2: 55-61, 2005.
- 10) Hofstetter CP. et al: Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci.* 8: 346-353, 2005.
- 11) Hutchinson KJ. et al: Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain* 127: 1403-

- 1414, 2004.
- 12) Koda M. et al: Adenovirus vector-mediated ex vivo gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to bone marrow stromal cells promotes axonal regeneration after transplantation in completely transected adult rat spinal cord. *Eur Spine J.* **16**: 2206-2214, 2007.
 - 13) Li W. et al: Repair of spinal cord injury by neural stem cells modified with BDNF gene in rats. *Neurosci Bull.* **22**: 34-40, 2006.
 - 14) Macias MY. et al: Pain with no gain: allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury. *Exp Neurol.* **201**: 335-348, 2006.
 - 15) Mocchetti I. et al: Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *J Neurotrauma* **12**: 853-870, 1995.
 - 16) Molander C. et al: Cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat: II. The cervical and upper thoracic cord. *J Comp Neurol.* **289**: 375-385, 1989.
 - 17) Novikova L. et al: Brain-derived neurotrophic factor reduces necrotic zone and supports neuronal survival after spinal cord hemisection in adult rats. *Neurosci Lett.* **220**: 203-206, 1996.
 - 18) Ogawa Y. et al: Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res.* **69**: 925-933, 2002.
 - 19) Ondarza AB. et al: Direct evidence of primary afferent sprouting in distant segments following spinal cord injury in the rat: colocalization of GAP-43 and CGRP. *Exp Neurol.* **184**: 373-380, 2003.
 - 20) Pitcher GM. et al: Paw withdrawal threshold in the von Frey hair test is influenced by the surface on which the rat stands. *J Neurosci Methods* **87**: 185-193, 1999.
 - 21) Ramon-Cueto A. et al: Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* **25**: 425-435, 2000.
 - 22) Rexed B.: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol.* **96**: 414-495, 1952.
 - 23) Terashima T. et al: Immunohistochemical detection of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the spinal cord of the rat and monkey with special reference to the corticospinal tract. *J Comp Neurol.* **340**: 469-479, 1994.
 - 24) Ying Z. et al: Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol.* **193**: 411-419, 2005.
 - 25) Zang DW. et al: Leukemia inhibitory factor promotes recovery of locomotor function following spinal cord injury in the mouse. *J Neurotrauma* **20**: 1215-1222, 2003.