

201224026A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野）

脊髄損傷の個別診断による歩行訓練法選択の
最適化に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 徹

平成25(2013)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
脊髄損傷の個別診断による歩行訓練方法の最適化に関する研究	1
緒方 徹	
学会発表資料 第27回日本整形外科基礎学術集会	5
II. 分担研究報告	
1) ヒト脊髄損傷者に対する部分免荷式歩行訓練	13
赤居 正美	
2) 脊髄損傷者の痙縮評価に関する研究	15
河島 則天	
3) 歩行時の脊髄神経回路興奮性に関する研究	19
中澤 公孝	
4) 整形外科関連疾患におけるバイオマーカー-pNF-H値に関する研究	23
筑田 博隆	
学会発表資料 第47回日本脊髄障害医学会	27
5) 亜急性期脊髄損傷でのバイオマーカー・重症度追跡研究	35
金子 慎二郎	
6) 痛みと神経リハビリテーション	39
住谷 昌彦	
7) 神経損傷バイオマーカー開発に関する研究	43
山内 淳司	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

脊髄損傷の個別診断による歩行訓練方法の最適化に関する研究

研究代表者 緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター研究所 部長

研究要旨

本研究では、脊髄損傷患者に対して臨床現場で研究が進められている歩行訓練について、その歩行機能回復の神経メカニズムに基づいて、各症例にとって最適な訓練法選択をする体系の確立を目指したものである。脊髄損傷者の評価は血液バイオマーカーや画像を用いた神経回路そのものの状態（ハードウェア）と歩行に阻害的に働く脊髄反射による不随意的動き（ソフトウェア）の評価の両面から行った。初年度は血液バイオマーカーpNF-HIに関して幅広い症例から情報を得ることができ、また痙縮については簡便で定量性のある評価方法の確立を試みた。いずれの面でも脊髄損傷の評価法をより精度の高いものにすることに寄与しうる結果を得ることができた。また、バイオマーカーや脊髄反射については基礎研究の同時進行を進めることで、パラメーターの特性をより詳細に理解することに努めた。こうした知見をベースに実際の歩行訓練を今後実施し、評価結果と介入効果の対応付けを行っていく計画である。

本研究の成果は、脊髄損傷者の移動能力の維持・向上を図る、より効果的な新たな神経リハビリテーション方法を立案する上で極めて有用な情報を提供し得るものと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

赤居 正美

(国立障害者リハビリテーションセンター病院 院長)

河島 則天

(国立障害者リハビリテーションセンター研究所 室長)

中澤 公孝

(東京大学大学院総合文化研究科 教授)

筑田 博隆

(東京大学医学部附属病院 特任講師)

住谷 昌彦

(東京大学医学部附属病院 助教)

金子 慎二郎

(村山医療センター 医長)

山内 淳司

(成育医療研究センター研究所 室長)

評価と訓練効果判定法の確立の遅れは、ニューロリハビリ分野のエビデンスの集積や訓練技術の普及の妨げになることが懸念され、客観性の高い評価体系の確立が必要とされている。

申請者らは脊髄損傷者に対する歩行ニューロリハビリ研究（障害対策総合研究事業H21-23）の成果から、歩行の再学習過程において下肢筋トーン（緊張度）や痙縮の程度が極めて重要であることを見出している(Kamibayashi, Nakazawa et al., *Exp Brain Res*, 2010)。また一方で、損傷によって失われた神経組織の量を血中に漏出する神経組織特異的蛋白質の測定によって推測し、その値から各症例の重症度と予後を推定する脊髄損傷バイオマーカー研究に着手しており、その有用性について報告している(Hayakawa, Ogata et al., *Spinal Cord*, accepted)。これら2つはそれぞれ脊髄神経回路における運動制御プログラム（ソフトウェア）と回路自体の状態（ハードウェア）を評価するアプローチとして位置づけることができ、今回申請者らはこれらを体系化することで脊髄損傷者の個別評価の問題を解決するという独創的な着想に到った。

本研究は、下肢の動きが残存するが実用歩行困難な不全脊髄損傷者を対象に、歩行再獲得をめざしたニューロリハビリへの適応判定と訓練プロト

A. 研究目的

脊髄損傷者に対するリハビリ分野では、残存する神経回路の再学習を通じて麻痺部位の機能回復を誘導するニューロリハビリが注目され、中でも歩行神経回路を活性化する部分免荷式歩行訓練は海外で臨床試験が行われるなど、臨床への導入が進んでいる。しかし、この訓練の対象となる亜急性期の不全脊髄損傷者の病態は個人差が非常に大きく、訓練の適応基準については世界的に見ても定まっていない。こうした訓練前の適応判定・個別

コール選別、さらに訓練効果判定の評価システムを構築することを目的としたものである。

B. 研究方法

本研究を開始するに当たり、課題を整理した。

- 1) バイオマーカー臨床データベースの構築（緒方、筑田、金子、山内）
- 2) 筋トーヌス・痙縮の客観的評価とそれに応じた訓練方法の作成（河島・住谷）
- 3) 皮質脊髄路の残存度と歩行中枢活性化の関連性の評価（中澤、河島）
- 4) 脊髄損傷症例に対する縦断的調査（赤居、筑田、金子）

1) バイオマーカー臨床データベースの構築

外傷によって損傷を受けた神経組織から漏出する細胞内蛋白を血液や脳脊髄液中で測定することで、その損傷度合いを推定しようというのがバイオマーカーの考え方である。不全脊髄損傷の訓練前評価という視点では、神経回路のハードウェア面での評価と位置付けられる。本研究では近年あらたにバイオマーカーとしての有用性が報告されている神経軸索損傷マーカーのpNF-H（リン酸化ニューロフィラメント）について検討する。分担研究者の筑田・金子によって脊髄損傷および、脊髄損傷に合併しうる疾患群でのpNF-H値のデータと臨床像の収集・解析が行われる。

一方、山内・緒方によってpNF-Hの値が示す生物学的な意義について基礎研究を含めた検討が行われる。

2) 筋トーヌス・痙縮の客観的評価とそれに応じた訓練方法の作成

神経回路のソフト面の評価の中で痙縮の存在は、歩行パターン形成に対する阻害因子として本研究において特に重視している項目である。分担研究者の河島は痙縮の評価方法についての検討を行い、同時に住谷との連携の中で痙縮やその他の阻害因子に介入を行った際の歩行の変化について検討を進める。

3) 皮質脊髄路の残存度と歩行中枢活性化

皮質脊髄路は脳から脊髄へ随意運動の指令を伝える主要経路であり、その障害は下肢の随意運動を低下させると同時に、阻害因子である痙縮など

脊髄レベルでの反射活動を増大させることが知られている。しかしながら、この分野での解析を画像情報と生理学的データとを連動させて、いわば神経回路のハードとソフトを連動させて検討した報告はない。分担の中澤によって初年度は不全脊髄損傷患者を対象に、脊髄歩行中枢の活性化の評価についてデータ収集が行われた。

4) 脊髄損傷症例に対する縦断的調査

不全脊髄損傷に対する歩行リハビリは受傷後急性期から開始されることが望まれるが、重点的に行われるのは状態が安定し、2次的に転院した施設においてであることが多い。本研究では急性期病院での血液データによる重症度分類と2次病院での評価をもとに訓練法を最適化することを目指しているため、実際にどのような連携が行われるべきかについて検討が必要となり、分担の金子がそれにあたる。また臨床的に訓練を実施し、そのデータ分析結果を臨床のフィールドに反映させていく作業について赤居が分担することとなった。

（各検討項目の方法についてはそれぞれの分担研究報告書を参照）

（倫理面への配慮）

研究は国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得た上で実施している（取得済）。血液データの収集は国立リハビリセンター以外の施設でも実施するため、それぞれの実施期間での倫理委員会の承認を癒えて実施している。

C. 研究結果

1) バイオマーカーの検討では筑田による200以上の検体の解析のほか、国立リハビリセンターを中心とした解析を含めると350検体の解析が行われた。得られた主な知見として：

・外傷性脳損傷における血中pNF-H

頸髄損傷の6割に頭部外傷が合併するとも言われ、脳損傷がpNF-H値に及ぼす影響を検討することは重要な課題であった。これまでのところ8例の外傷性脳損傷症例のデータが得られているが、意識障害の程度をしめすGCS（グラスゴー・コーマ・スケール）とpNF-H値との間に明らかな相関は今のところ見られていない。全般的に脳損傷では脊髄損傷に比較してpNF-H値の上がりが少ない傾向が見られた。

・整形関連疾患におけるpNF-H値

近年、脊髄損傷に罹患する年齢層は高齢化しており、腰部脊柱管狭窄症や慢性脊髄圧迫など高齢者に頻度の高い慢性疾患が脊髄損傷に合併するケースも増えている。

今回得られたデータからは腰部脊柱管狭窄症において極めて高い頻度で脳脊髄液中のpNF-Hが上昇していることが明らかとなった。一方でこうした症例の血中pNF-Hは陰性であることが多かった。

・脊髄損傷慢性期のpNF-H値

これまでヒト脊髄損傷において長期にpNF-H値を追跡した報告はなかった。今回得られた症例の中に受傷後6か月の経過を経てpNF-Hが陰性化した例があった。このことはpNF-Hが受傷後血中で増加した後一定期間を経て正常値（陰性）へと戻っていくことを初めて確認したことになる。

・pNF-Hの血中移行メカニズム

臨床のデータからは脳脊髄液中のpNF-Hの方が血中値よりも感度が良く、値も高値であることが分かった。一方でどのようなメカニズムで脳脊髄液と血中でのpNF-H値の乖離が生じているのかを知ることが、値の解釈のために重要である課題も生じた。pNF-Hに関する基礎研究では少なくともpNF-Hの一部は分子として大きいサイズのまま血中に漏出しており、脳血流関門を受動的に通過しているのではなく、何らかのメカニズムによって能動的に血中に運ばれていることが示唆された。

2) 筋トーン・痙縮の評価

分担の河島によって、簡便で定量性のある痙縮評価の機器・分析方法についての検討がなされた。手法としては足関節に他動的角度変化を加え、それによって生じる底屈力を測定する方法を採択した。初年度は測定器のセットアップと脊髄損傷者に対する計測を行った。得られる底屈力の値には症例によって個人差が大きかったが、その中でトルクのピーク値を個人の代表値として痙縮の評価値として用いた。受傷からの経過時間とピークトルクを比較すると両者には負の相関があり、時間とともに変化する脊髄損傷患者の足関節の硬さを定量的に評価しうる方法であることが示唆された。今後、痙縮の評価パラメータとして用いることを念頭にトルク曲線のパターン解析を行う。

3) 皮質脊髄路の残存度と歩行中枢活性化

初年度は画像情報は取り扱わず、中澤によって歩行中の脊髄歩行中枢の活性化についての計測を不全脊髄損傷患者を対象に実施した。外骨格系歩行アシストロボット・ロコモットを用いることで安定した実験系での計測が可能となった。

4) 脊髄損傷症例に対する縦断的調査

慢性期（受傷後1年以上）の症例に対する歩行訓練が赤居らによって実施されたが、被験者の確保が困難な事情もあり、新たなデータの蓄積としては限定的なものとなった。

血液データの収集は複数の急性期医療機関から行われたが、正確な臨床データとの照合、その後の臨床症状の確認、といった作業の問題点も浮き彫りとなった。特に欠損データの問題が大きかったため、必要な項目を最小限に抑えた調査票が金子らによって作成された。

D. 考察

研究計画初年度を総括すると、不全脊髄損傷者に対する訓練前評価法について血液バイオマーカーの知見と痙縮の評価法について大きな成果が得られたと考えられる。特にバイオマーカー研究は世界的にも未だ報告のない分野であり、今後先駆的な研究が進められることが期待される。

ただし、血液データについてもその値の意味づけを行う上で、長期的な臨床像とのマッチングが欠かせず、今後も他の臨床施設との連携を深めたデータ取収が必要となる。脊髄損傷の新規症例の登録は3名にとどまったことも踏まえ、急性期病院との連携を強化する必要がある。

歩行訓練の実施研究からは、慢性期症例に対する訓練研究の実施が被験者確保の観点から困難であることが大きな課題となった。これは不全脊髄損傷者の場合、受傷から1年経過した時点で多くの場合社会復帰を遂げており、週3回の訓練プロトコルへの参加が困難であるという背景がある。この課題を解決する上でも亜急性期の訓練系を検討する必要が示唆された。これまで、亜急性期の訓練は臨床症状が安定していないことから研究解析対象からは除外していた。今後、本年度得られた知見を基に十分な訓練前評価を実施したうえでの亜急性期訓練が研究遂行のためにも必要であると考えられる。当初の研究計画では亜急性期への訓練介入は最終年度（3年目）の予定であったが、これ

までの経過を踏まえ2年目の後半をめどに検討を進めていくこととする。

E. 結論

不全脊髄損傷者に対する訓練前評価として血液バイオマーカーと痙縮評価の点で新たな知見が得られた。評価方法が妥当であるかを検証するためには各症例の縦断的追跡評価が必要である。

今後、得られた評価系についての知見をベースに亜急性期の症例への訓練介入を実施していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ogata T, Hayakawa K, Keisuke I, Tobimatsu Y, Akai M. Evaluation of severity of spinal cord injury by blood biomarkers, The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine Proceedings, Medimond, 2012, p.45-50.
- Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, Ueno T, Izawa N, Tanaka Y, Toyooka S, Matsuoka N, Morioka K, Ohori Y, Nakamura K, Akai M, Tobimatsu Y, Hamabe Y, Ogata T. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H(pNF-H) as a biomarker for evaluating severity of spinal cord injury patients, a pilot study. Spinal Cord. 50(7), 2012, p.493-496.
- Ogata T, Kawashima N, Ogata T, Nakazawa K. Limited Transfer of Newly Acquired Movement Patterns across Walking and Running in Humans. PLoS One. 7(9), 2012, e46349.
- 緒方徹, 森岡和仁, 飛松好子, 中村耕三, 赤居正美, 早川謙太郎, 岡崎廉太郎, 上野高明. 血中バイオマーカーによる脊髄損傷の重症度評価の試み. リハビリテーション医学, 49(8), 2012, p.501-503.
- 緒方徹, 森岡和仁, 早川謙太郎, 岡崎廉太郎, 上野高明, 中村耕三, 赤居正美. オリゴデンドロサイト前駆細胞をターゲットとした脊髄損傷治療戦略の基礎と臨床. 日本整形外科学

会誌, 86, 2012, p.504-510.

- 緒方徹, 伊藤順一, 森岡和仁, 岡崎廉太郎, 早川謙太郎, 中村耕三, 赤居正美. 脊髄損傷に対する髄鞘再生による治療アプローチ. 日本整形外科学会誌, 86, 2012, p.887-890.
- 2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
 - Ogata T, Hayakawa K, Keisuke I, Tobimatsu Y, Akai, M. Evaluation of severity of spinal cord injury by blood biomarkers, The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine, Bali, Indonesia, 2012-05-20/05-23. Abstract and program book, 2012, p.3.
 - Hayakawa K, Okazaki R, Morioka K, Tanaka S, Ogata T. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a biomarker for evaluating severity of acute spinal cord injury patients. Neuroscience2012, New Orleans, USA, 2012-10-13/10-17. Proceedings, 2012, 658.08/017.
 - 緒方徹, 岡崎廉太郎, 早川謙太郎, 石井桂輔, 筑田博隆, 田中栄, 赤居正美. 血中神経損傷バイオマーカーpNF-Hの臨床利用と限界. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会, 名古屋, 2012-10-26/10-27. 日本整形外科学会雑誌, 86(8), 2012, S1020.
 - 小川哲也, 河島則天, 緒方徹, 赤居正美, 中澤公孝. ロボティクスを用いた歩行トレーニングの現状. 生活生命医療福祉工学系学会連合大会(Life2012), 愛知, 2012-11-02/11-04. 論文集CD-ROM, 2012, OS1-1-1.
 - Hayakawa K, Ogata T. The effect of lipopolysaccharide preconditioning in mouse model of spinal cord injury. 第41回日本免疫学会学術集会, 神戸, 2012-12-05/12-07. 抄録集, 2012, p.102.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
 1. 特許取得
無
 2. 実用新案登録
無
 3. その他



2012.10.26 日本整形外科学会基礎学術集会
シンポジウム1
脊髄損傷に対する再生医療最先端

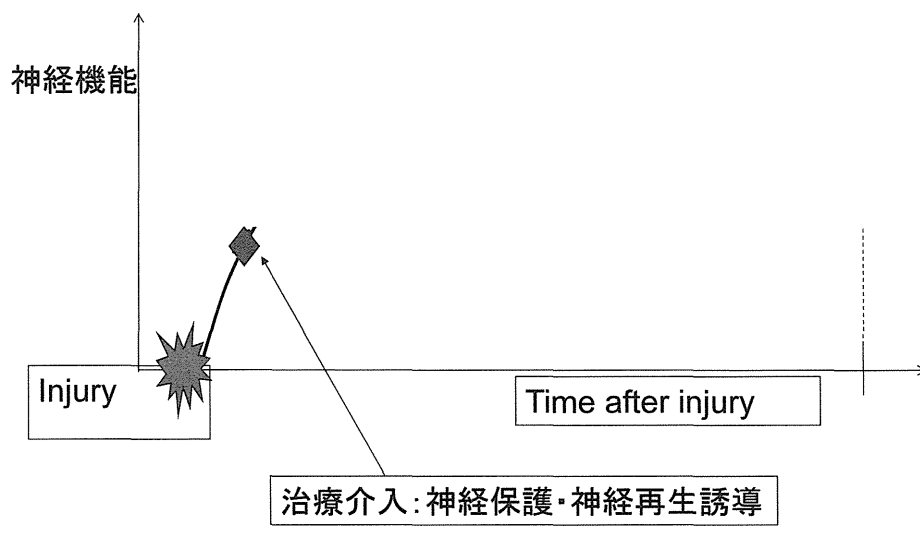


血中神経損傷バイオマーカー pNF-H の臨床利用と限界

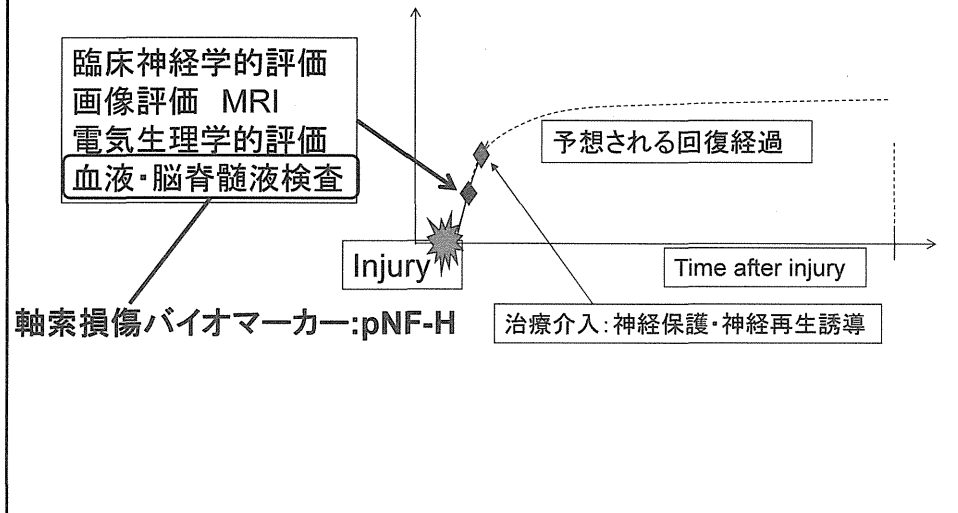
Blood biomarkers in spinal cord injury

緒方 徹、森岡 和仁、岡崎 康太郎、早川 謙太郎
中村 耕三、赤居 正美
国立障害者リハビリテーションセンター
東京大学大学院整形外科

脊髄損傷に対する再生医療における評価技術

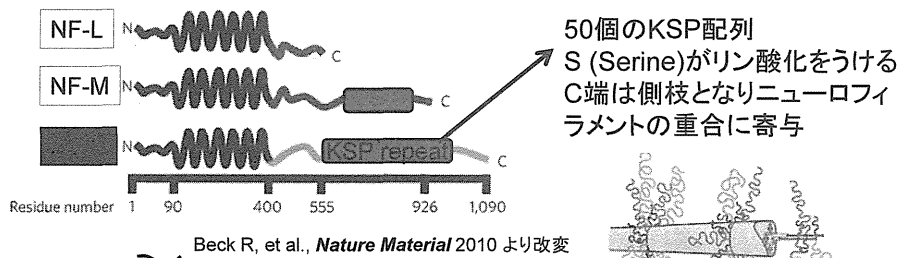


脊髄損傷に対する再生医療における評価技術



pNF-H:リン酸化ニューロフィラメントNF-Hの生理的機能

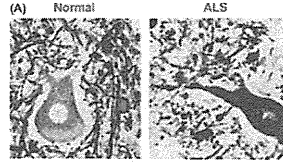
ニューロフィラメントC端のリン酸化



KSP配列のリン酸化によって分解酵素に対して抵抗性を有する

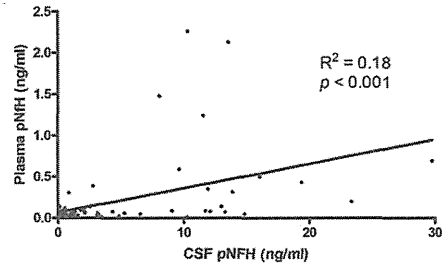
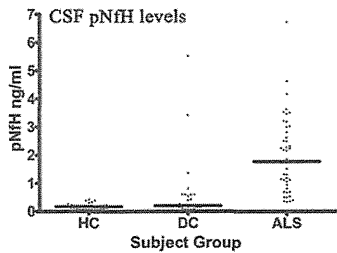
変性疾患におけるpNF-H

ALSの前角細胞での異常蓄積としての報告(軸索輸送異常の結果)



Kesavapany S, et al., *BBA protein and proteomics* 2003

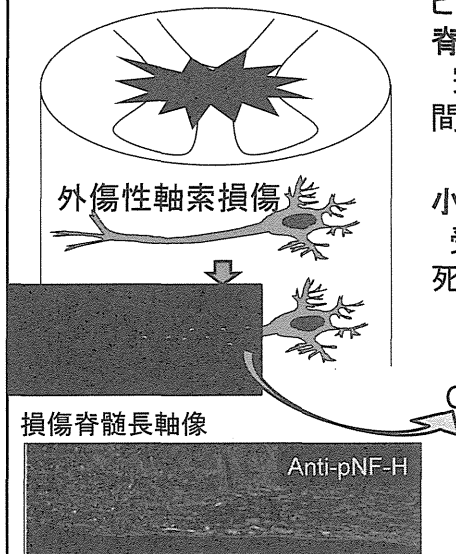
ALS患者の脳脊髄液(CSF)および血中で検出される



Ganesalingam J, et al., *J Neurochem* 2012

CSF中でニューロフィラメントが検出される疾患は変性疾患・炎症性疾患を中心に数多くみられる

外傷におけるpNF-H上昇



ヒト神経外傷での報告

脊髄損傷

完全麻痺の頸髄損傷で受傷後18時間から末梢血中で陽性、以後上昇

Hayakawa K, Ogata T, et al., *Spinal Cord* 2012

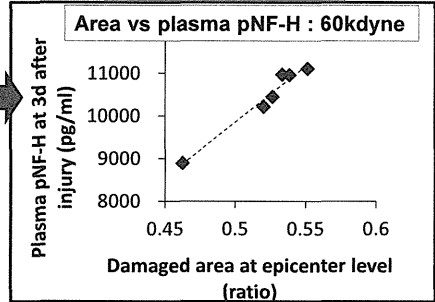
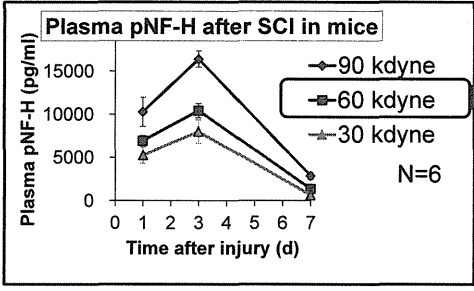
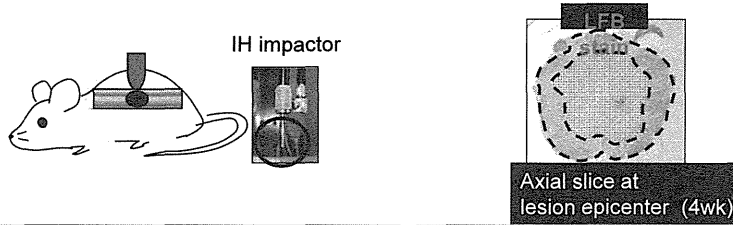
小児の脳外傷

受傷後1日から末梢血中で陽性。致死率と相関

Zurek J, et al., *Brain Injury* 2011

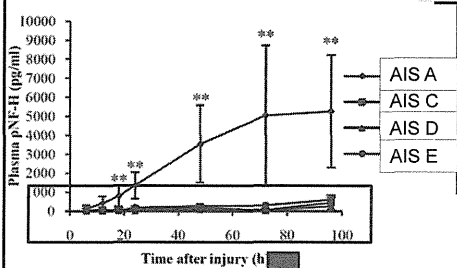
CSF・血中でのpNF-H上昇

マウス脊損モデルでの血中pNF-H

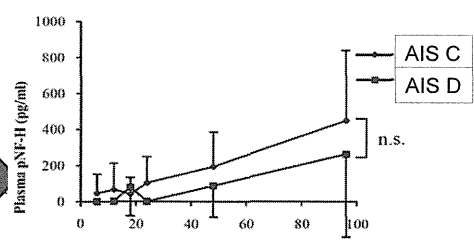


損傷3日後の血中pNF-Hは脊髄損傷の重症度と相関する

ヒト脊髄損傷での血中pNF-H



- ・頸髄損傷14例から急性期の末梢血液サンプルを採取し、pNF-Hを測定
- ・臨床評価は受傷後半年のASIA Impairment Scale



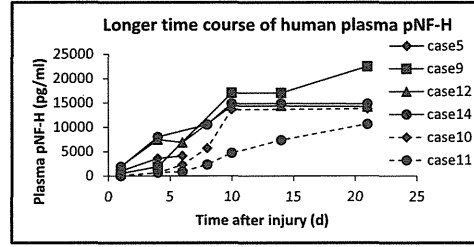
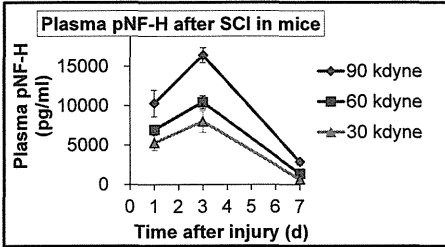
Bar: SD
Hayakawa K, Ogata T, et al., *Spinal Cord* 2012

ヒト脊髄損傷において急性期に血中pNF-Hが高い症例は機能予後が悪い

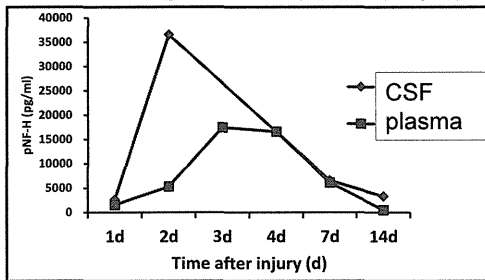
ヒトとマウスの相違点

マウス・ラット:一過性の上昇パターン

ヒト:持続的な上昇と高値維持



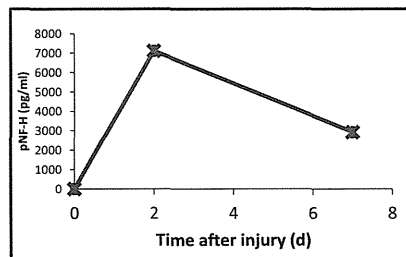
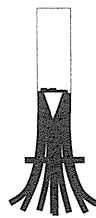
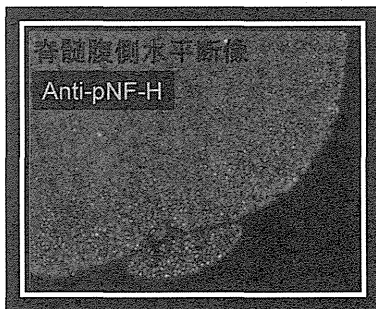
ラットモデルを用いたCSF、末梢血同時測定



ラットではCSFへの漏出
自体が一過性である

末梢神経障害とpNF-H

末梢神経にもpNF-Hは存在する ラット馬尾損傷モデルのpNF-H値



手術適応となった腰部脊柱管狭窄症症例の一部でCSF中でpNF-Hを検出した(自験例)。

گران・バレイ症候群でCSF中にニューロフィラメントを検出

Petzold A, et al., Muscle Nerve 2009

pNF-Hは末梢神経の損傷マーカーにもなる

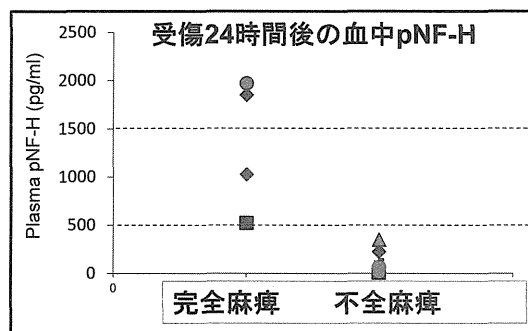
pNF-Hの有用性と限界

有用性	限界
血中で検出可能である	CSF中と血中で値が解離する 場合がありうる
様々な疾患で利用できる	疾患特異性が低い
血中濃度変化が追える	血中濃度変化の意味づけが はっきりしない
完全麻痺と不全麻痺を識別で きる可能性がある	不全麻痺の中でAIS CとDを区 別できるかは今後の検討課題
	慢性期脊髄損傷での値の意 味づけは不明

再生医療でのpNF-H測定の利用

完全麻痺症例に対し:

- ・閾値を設定することで受傷後24時間で長期的に完全麻痺である
かを確定
- ・完全麻痺症例の中で、比較的組織ダメージの少ない症例を選別
(急性期・慢性期)



組織傷害の度合いが
高度の群を識別する
閾値

完全麻痺と
診断する閾値

pNF-H: on going studies

脊髄損傷の予後推定調査
来院時 AIS A,B
AIS C

整形外科疾患全般での調査

検査会社による
収集・解析システム
2012年6月から

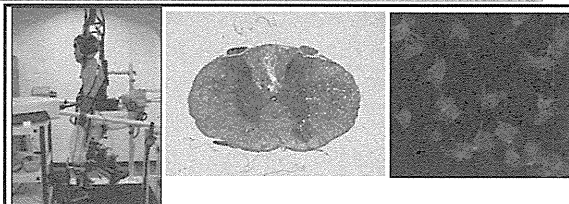
狭窄を伴う非骨傷性脊髄損傷に
対するに対する早期手術と待機
治療のランダム化比較試験
(OSCIS Study)

外傷性脳損傷における調査

イヌ脊髄損傷における臨床調査

Thank you

国立障害者リハビリテーションセンター



早川 謙太郎
岡崎 廉太郎
森岡 和仁
飛松 好子
赤居 正美
中村 耕三



東京都立墨東病院

救命救急センター 石井 桂輔 先生

東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

整形外科 筑田 博隆 先生
獣医学科 藤田 直己 先生

OSCIS Study Group

各大学の担当先生方

ヒト脊髄損傷者に対する部分免荷式歩行訓練

研究分担者 赤居 正美 国立障害者リハビリテーションセンター病院 病院長

研究要旨

脊髄損傷者に対する歩行訓練の中で、神経回路の可塑性を引き出すことを目指す「ニューロリハビリテーション」が注目されている。本分担研究はニューロリハビリテーションの一つとして、外骨格系歩行アシストロボット：Lokomat を用いて、脊髄損傷患者に対して部分免荷式歩行訓練を実施し、その訓練前後の生理学的パラメータの変化を解析するものである。

A. 研究目的

【背景】脊髄損傷者に対する歩行訓練の中で近年、神経科学の知見をベースとしてリハビリテーションによって神経回路の機能を高める手法が「ニューロリハビリテーション」として注目されている。歩行機能は本来すべてが随意指令によって行われるのではなく、無意識下でかなりの部分がまかなわれている。現在では歩行の動きを生み出す神経回路が脊髄に存在することが明らかになっており、電気刺激などによって脳からの指令なしでも、歩行様の筋活動を下肢に生み出せることが示されている。この神経回路をCentral Pattern Generator (CPG)と呼び、脊髄損傷者においてCPGを活性化させることが歩行機能再建の重要なポイントとなっている。

部分免荷式トレッドミル訓練は患者をハーネス固定によって10-40%の免荷を行い、トレッドミル上で歩行するものである。さらに下肢の歩容が生理的な歩行パターンから逸脱している、あるいは足の振出しそのものが困難な症例に対しては、徒手的あるいはロボットによって下肢の動きを誘導する手法を組み合わせる。これまで、文献的にも、また当院での経験でもこうした訓練によって歩行速度の向上などの機能向上が得られることが確認されている。

しかしながら、すべての脊髄損傷者においてこの手法が有効とは言えず、また症例によっては通常の訓練（平行棒などを用いた立位バランス・歩行訓練）によって十分な歩行機能改善が得られることも知られている。したがって、部分免荷式トレッドミル訓練の適応を考える上で、どのような麻痺や神経症状を呈する症例に対し、この訓練が有効であるかを定めることが重要となっている。

【これまでの研究】先年までの厚生労働科学研究費補助金「脊髄損傷後の歩行機能回復のための新たなニューロリハビリテーション方法の開発」（研究代表者：赤居正美）において、我々は外骨格系ロボット「Lokomat」を用いた部分免荷式受動歩行訓練によって不全麻痺脊損症例の歩行機能が改善していく過程で、下肢拮抗筋間の共収縮が軽減していくことを観察した。拮抗筋は生理的には互いに活動を抑制しあうことで効率的な動きを生み出すよう制御されており、拮抗筋間の共収縮の存在は不意随意的な

筋活動、痙縮として臨床的に観察される。したがって、訓練前にこうした痙縮が強くみられる症例が部分免荷式訓練の良い適応であるという仮説が導かれる。

【目的】平成24年度からの研究ではこうした訓練前の状態の評価と訓練によって得られる効果とを対応付けることによって訓練体系全体を整備することを目指している。

本分担研究において、平成24年度は実際のヒト脊髄損傷患者に対する部分免荷式受動歩行訓練を行うとともに、訓練によって変化する神経活動のパラメータを確認し、それらを訓練後の歩行機能の改善と対応付ける作業を行う。

B. 研究方法

1) 対象者

脊髄損傷の受傷後1年以上経過した慢性期の症例で、12週間の訓練に参加できる、さらに下肢機能がASIA impairment scaleにてCまたはDの症例とした。具体的には平行棒内でなら歩行が可能であるが、日常の移動手段としては車いすを用いている症例を選別した。

2) 訓練前検査

歩行の3次元動作解析、脳からの下行伝導路あるいは下肢からの上行路の神経伝導速度、下肢H反射の測定を行った。

3) 訓練プロトコル

訓練には外骨格系歩行アシストロボット：Lokomat (Hocoma社)を用いた。機器のアームによって両下肢を保持し、股関節・膝関節をそれぞれ他動的に動かすことで歩行様の動きを再現できることが本機器の特徴である。

訓練は週3回12週間、1回の訓練は30分とした。

4) 訓練後の評価

評価は訓練開始から6週の間中点と最終の12週の時点で行った。評価項目はそれぞれ訓練前のプロトコルに沿う形で行った。

C. 研究結果

平成24年度は被験者のリクルートに苦慮し、新規に訓練プロトコルを完全実施できた症例は1例にとどまった。

被験者からはLokomatによる歩行訓練前後の自覚的变化として突っ張り感の軽減が挙げられた。これは痙縮の改善と連動していることが予想され、今後データの解析に進む予定である。

D. 考察

被験者を受傷後1年に限定した背景には訓練によって生じた変化が受傷後の自然回復の一部と識別不能になることに配慮したものであったが、今年度は被験者のリクルートに苦慮した。理由として、対象とした不全脊髄損傷の場合、受傷後1年の時点では社会復帰していることが多く、3か月間の訓練プロトコルへの参加が困難なケースが多くみられたことが挙げられる。

本研究はこれまで平成21-23年の厚生労働省科研費の成果を踏まえた研究であり、慢性期の症例に対する訓練実験はこれまでの実施数と合わせると一定数に達しており、合算したデータとしてまとめることが可能となっている。今後、学術的発表に向けたデータの解析を行うと同時に、臨床現場での関心が高い受傷後数か月の亜急性期患者への介入の検討を開始する予定である。

E. 結論

慢性期の脊髄損傷患者に対して部分免荷式受動歩行訓練を実施し、訓練前後での生理学的な解析を行った。今後、より早期の亜急性期症例への介入も検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Seichi A, Hoshino Y, Doi T, Akai M, Tobimatsu Y, Iwaya T. Development of a screening tool for risk of locomotive syndrome in the elderly -the 25-question Geriatric Locomotive Function Scale. *Journal of Orthopaedic Science*, 17(2), 2012, p.163-172.
- 緒方徹, 伊藤順一, 森岡和仁, 岡崎廉太郎, 早川謙太郎, 中村耕三, 赤居正美. 脊髄損傷に対する髄鞘再生による治療アプローチ. *日本整形外科学会誌*, 86, 2012, p.887-890.
- 上原浩介, 大熊雄祐, 飛松好子, 赤居正美, 藤野圭司, 川島真人, 畑野栄治, 稲波弘彦, 本田雅人, 土肥徳秀, 星野雄一, 岩谷力. 百歩足踏み試験の臨床的意義. *運動・物理療法*, 23(3), 2012, p.286-294.
- Ogata T, Hayakawa K, Ishii K, Tobimatsu Y, Xu S, Akai M. Evaluation of severity of spinal cord injury by blood biomarkers, The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine Proceedings,

Medimond, 2012, p.45-50.

- Akai M, Uehara K, Ohkuma U, Tobimatsu Y, Doi T, Iwaya T. Change of pain characteristics due to back problem and influence onto related activities and social participation. The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine Proceedings, Medimond, 2012, p.1-8.
 - 赤居正美. 運動器の慢性疼痛—治療新戦略 II. 疼痛治療の新展開. 1. 運動療法のエビデンス. *整形外科*, 63(8), 2012, p.773-776.
 - 赤居正美. ロコモティブシンドロームと姿勢・歩行制御のメカニズム. *Geriatric Medicine*, 50(9), 2012, p.1023-1026.
 - 赤居正美. 脊髄損傷者の長期健康管理指針. *運動器診療 最新ガイドライン*(中村耕三編), 総合医学社, p.546-548.
- ##### 2. 学会発表
- Ogata T, Hayakawa K, Ishii K, Tobimatsu Y, Akai M. Evaluation of severity of spinal cord injury by blood biomarkers, The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine, Bali, Indonesia, 2012-05-20/05-23. Abstract and program book, 2012, p.3.
 - Akai M, Uehara K, Ohkuma U, Tobimatsu Y, Doi T, Iwaya T. Change of pain characteristics due to back problem and influence onto related activities and social participation. The 3th Asian-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine, Bali, Indonesia, 2012-05-20/05-23. Abstract and program book, 2012, p.2.
 - Hayakawa K, Okazaki R, Morioka K, Tanaka S, Ogata T. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a biomarker for evaluating severity of acute spinal cord injury patients. *Neuroscience2012*, New Orleans, USA, 2012-10 -13/10-17. Proceedings, 2012, 658. 08/017.
 - 小川哲也, 河島則天, 緒方徹, 赤居正美, 中澤公孝. ロボティクスを用いた歩行トレーニングの現状. *生活生命医療福祉工学系学会連合大会 (Life2012)*, 愛知, 2012-11-02/11-04. 論文集 CD-ROM, 2012, OS1-1-1.

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
特になし
- 実用新案登録
特になし
- その他
特になし

脊髄損傷者の痙縮評価に関する研究

研究分担者 河島 則天 国立障害者リハビリテーションセンター研究所 室長

研究要旨

脊髄損傷者に対する歩行訓練の中で、神経回路の可塑性を引き出すことを目的とする「ニューロリハビリテーション」として注目されている。神経の可塑性を考える上で、訓練前の神経回路の状態を知ることは極めて重要であり、脊髄損傷者の場合、感覚・随意運動の他に痙縮の程度が重要であることがこれまでの検討で明らかとなっている。本分担研究ではこうした痙縮を簡便にかつ定量的に評価する手法を開発することを試みた。足関節の角度を段階的に変化させ、その力学的応答を記録することで、足関節周囲のスティフネスを測定した。得られた結果を脊髄損傷受傷からの経過時間と比較すると痙縮がみられる群ではスティフネスのパラメータと受傷からの経過時間との間に相関を認めた。この結果は足関節周囲のスティフネス測定が脊髄損傷者の臨床的変化を定量的に捉える手法になりうることを示唆している。今後、詳細なデータの解析により痙縮の評価につながる特性を抽出する。

A. 研究目的

脊髄損傷者に対して、神経の可塑性原理に基づいて訓練を実施するニューロリハビリテーションにおいて、神経回路の状態を正確に把握することは極めて重要となっている。H21-23年に行われた厚労科研究「脊髄損傷後の歩行機能回復のための新たなニューロリハビリテーション方法の開発」において慢性脊髄損傷患者に対して部分免荷式受動歩行訓練を実施したところ、多くの症例で歩行の改善を認め、同時に自覚的・他覚的な痙縮の改善を得る結果となった。この結果は訓練効果が歩行の神経回路を賦活化すると同時に、歩行の阻害要因である痙縮を軽減した結果もたらされていることを示唆している。すなわち、訓練前に一定の痙縮が存在する症例はこうした受動歩行訓練の良い適応であると考えられる。脊髄損傷者では麻痺領域の関節スティフネス（他動トルク）の特性が変化することが、先行研究により報告されている(1), (2)。関節スティフネス特性に影響を与える因子として、関節拘縮や筋疲労萎縮が挙げられる。これらは痙性の有無や受傷後経過月数によってその程度が異なる。そのため、痙性の有無や受傷後経過月数が関節スティフネスに与える影響は大きいと言える。しかし、これまでに痙性の有無や受傷後経過月数に着目して関節スティフネス特性の変化を研究した例はほとんど見当たらず、これらの要因が関節スティフネス特性の変化にいかなる影響を与えるか定量的に明らかにされていない。本研究では、痙性の有無や受傷後経過月数が脊髄損傷後の関節スティフネス特性にいかなる影響を及ぼすか調べることを目的とした。

B. 研究方法

1) 被験者

対象は脊髄完全損傷者 (SCI) 12名 (平均年齢 33 ± 8 才, 受傷レベル T5~L3, 受傷後経過月数 12 ~ 371 ヶ月) とした。うち痙性ありは8名, 痙性なしは4名であった。本研究は国立障害者リハビリテーションセンター倫理委員会の承認, 被験者のインフォームド・コンセントを得た上で行った。

2) 計測システム構成

図1 に実験に用いた足関節他動運動装置 (A) および装置のフットプレート部の構造 (B) を示す。はじめに、被験者の足関節を、膝・足関節角度90度にて装置のフットプレートに固定した。また実験中の姿勢のずれを最小限に抑えるため、被験者の体幹及び大腿部をストラップを用いて装置に固定した。装置の回転軸部分に取り付けたポテンシオメータから足関節角度を、フットプレートに取り付けたロードセルから他動トルクを算出した(3)。足関節角度および他動トルクのサンプリングレートは100 Hzとした。

3) 実験課題

被験者の足関節を、足関節角度90度 (水平0度) を基準とし、底屈10度~背屈20度まで、5度/秒で6回底背屈動作をさせた。被験者には、実験中は安静座位を保つよう指示を与えた。

4) 解析

足関節角度に対する他動トルク動態について、1回目を除く5回分を加算平均し、被験者ごとに角度-トルク曲線を求めた。加えて、痙性あり群と痙性なし群ごとに、足関節背屈時の角度変化に対する他動トルク変化を求めた。また、最大背屈時 (背屈20度) における他動トルク (ピークトルク) 平均を求めた。

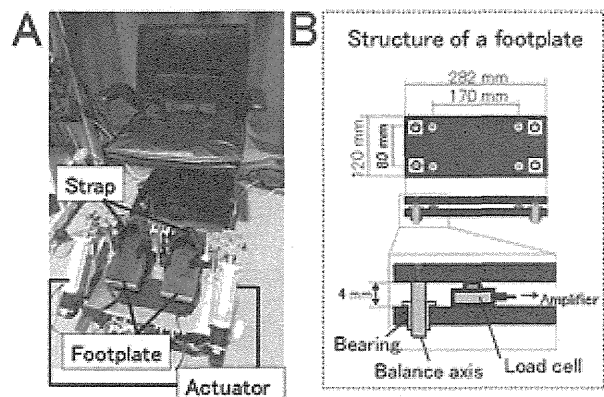


Fig.1 A: Ankle passive motion device used in this study. B: Structure of a footplate of the device. Four load cells were mounted in each footplate, which measured resistance force.

Fig.2 Change of profiles of Angle-Torque curves by duration of injury. A horizontal axis indicates ankle angle (degrees), and a vertical axis indicates passive torque (Nm). Each duration of injury was expediently classified into "short", "mid", "long", "long" term. Number at the upper right in each figure indicates duration of injury (months).

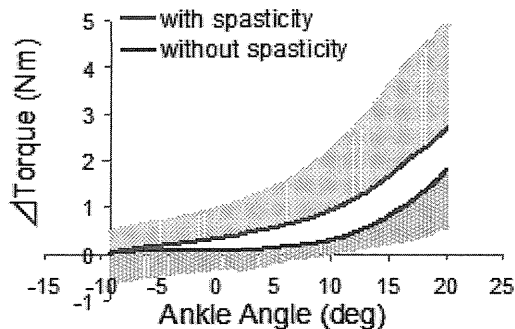
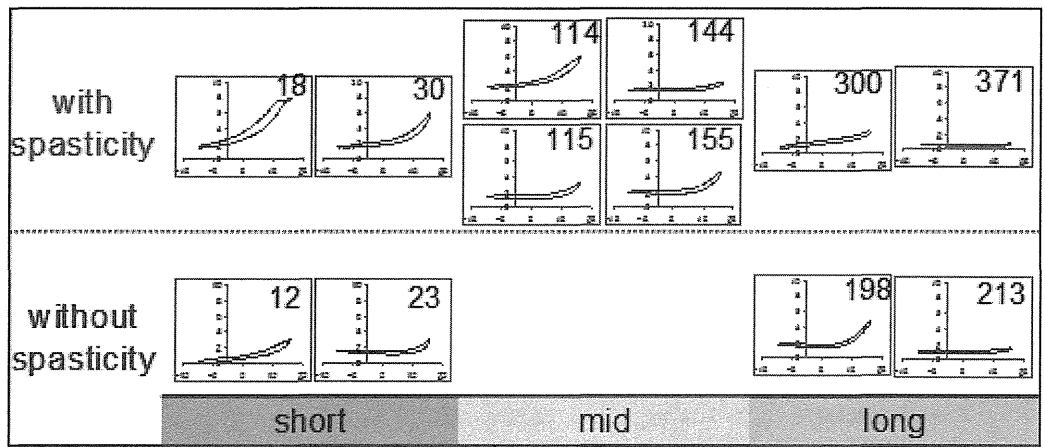


Fig.3 Angle- Δ Torque curve during dorsiflexion. Red line and blue line indicates SCI with and without spasticity, respectively.

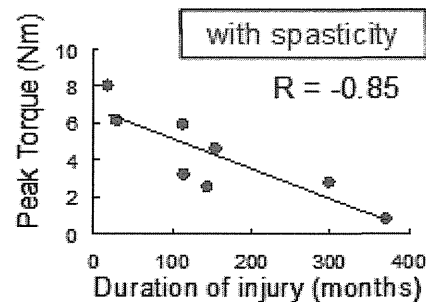


Fig.4 Correlation diagrams between duration of injury and ankle peak torque. Only subjects with spasticity were included. Correlation coefficient was -0.85 ($P < 0.01$).

C. 研究結果

被験者ごとの角度-トルク曲線を、受傷後経過月数に基づいて便宜的にshort・mid・longの3グループに分類した。この結果を図2に示す。また、足関節背屈時の角度変化に対する他動トルク変化を図3に、痙性あり群におけるピークトルクと受傷後経過月数の相関を図4に示す。

1) 痙性の有無による影響

図2より、痙性あり群における他動トルクは痙性なし群よりも大きい傾向にあった。また、受傷後経過月数の短いグループ (short) では、痙性あり群の方が痙性なし群よりも角度変化に対するトルク変化が大きい傾向にあったが、経過月数の長いグループ (long) では、角度-トルク曲線のプロファイルに痙性の有無による顕著な違いは見られなかった。図3より、痙性あり群の足関節角度に対するトルク変化は、全可動域において痙性なし群よりも大きな値を示した。また、分散については、痙性あり群の方が痙性なし群よりも大きい傾向を示し、背屈側ほど分散の値は大きい傾向を示した。

2) 受傷後経過月数による影響

図2より、痙性あり群では、受傷後経過月数が長くなるにつれ、角度変化に対する他動トルク変化小さくなる傾向にあった。これは、背屈側においてより顕著であった。一方、痙性なし群では、角度-トルク曲線のプロファイルに受傷後経過月数の違いによる大きな差異は見られなかった。また、

痙性あり群におけるピークトルクと受傷後経過月数との相関は、図4に示すように、強い負の相関が見られた (相関係数 $r = -0.85$, $P < 0.01$)。

D. 考察

図2より、受傷後経過月数が短いほど、痙性の有無が足関節スティフネス特性に与える影響が大きいと考えられる。痙性がある場合は、痙性の発現に伴い麻痺筋においても筋活動が生じるが、痙性がない場合は麻痺筋の活動量は大きく低下することが推察される。麻痺筋の活動量低下によって筋廃用萎縮が進行し、萎縮による筋の質量低下とそれに伴う筋の伸展性増加が足関節スティフネス特性に影響を与えると考えられる。図2の受傷後短期間 (short) に着目すると、痙性あり群では筋廃用萎縮がある程度抑制されていることが示唆されるが、痙性なし群では既に筋廃用萎縮が著しく進行している可能性が考えられる。一方、受傷後経過月数が長い (long) 場合は、痙性の有無による違いは見られず、両群における著しい筋廃用萎縮が、足関節スティフネス特性に影響を与える主要な因子であると考えられる。

また、痙性あり群では、受傷後経過月数の増加に伴い他動トルクの減少が認められたが (図4)、これは痙性があることによって、比較的長期間に渡り筋廃用萎縮が進行することを示唆するものであると言える。筋廃用萎縮の緩やかな進行に伴う足関節スティフネス特性の変化は、背屈位でより顕著であると言える (図3)。一方、痙性なし群では、受傷後経過月数による足関節スティフネス特

性に顕著な変化は見られなかった。これは、筋廃用萎縮の進行が受傷後短期間で既にプラトー、ないしそれに近い状態まで達していたためである可能性が考えられる。

E. 結論

本研究では、痙性の有無や受傷後経過月数が、脊髄損傷後の足関節スティフネスの特性にいかなる影響を及ぼすか調べた。その結果、受傷後短期間では痙性の有無による影響が大きく、受傷後経過月数が長くなると、痙性の有無に関わらず、著しい筋廃用萎縮が影響を与える因子となることが示唆された。また痙性がある場合、足関節スティフネス特性は長期に渡って減少することが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 河島則天 歩行運動を支える神経基盤 平成23年度山口県理学療法士会（山口）：2012.12

2. Noritaka Kawashima Novel approach of the gait rehabilitation. ICORD, 2012, 10, Vancouver, British Columbia, Canada.
3. 河島則天 ツールとしての動作解析の活用方法 MAC3Dユーザーミーティング2012（東京）：2011.8
4. 河島則天 動力歩行装置Lokomatを用いた歩行訓練の効果 第 回日本リハビリテーション医学会（福岡）：2012.6
5. 新美未幸、太田裕治、河島則天 脊髄損傷者の麻痺領域に対する温熱療法の効果 LIFE2012 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会（名古屋）：2012.11
6. 新美未幸、河島則天、太田裕治 脊髄損傷後の足関節スティフネス特性の変化 第24回バイオエンジニアリング講演会（大阪）：2012.1

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

歩行時の脊髄神経回路興奮性に関する研究

研究分担者 中澤 公孝 東京大学大学院総合文化研究科 教授

研究要旨

脊髄損傷者に対する歩行訓練の中で、神経回路の可塑性を引き出すことを目的とする「ニューロリハビリテーション」として注目されている。歩行は脊髄に存在する Central Pattern Generator と呼ばれる神経回路の活動によって生み出され、半随意的な制御を受けている。脊髄損傷で不全麻痺を持つ症例の歩行障害の背景にはこの CPG が機能不全に陥ることと、一方で過度に興奮性を増した脊髄神経路が痙縮となって歩行パターンを阻害することが存在する。したがって、神経回路の可塑性を考える場合には、この脊髄レベルの神経回路の興奮性の動態を正確に評価し、訓練を行った際にそれが正常な状態に近づいているかを判断する必要がある。本分担研究では脊髄損傷者を対象として動力歩行訓練装置 Lokomat を用いた受動歩行を実施した際に、麻痺筋に発現する歩行様筋活動の特性を検討することにより、脊髄 CPG の活動に影響を及ぼす要因を検討することにした。

A. 研究目的

脊髄損傷者に対して、神経の可塑性原理に基づいて訓練を実施するニューロリハビリテーションにおいて、神経回路の状態を正確に把握することは極めて重要となっている。H21-23年に行われた厚労科学研究「脊髄損傷後の歩行機能回復のための新たなニューロリハビリテーション方法の開発」において慢性脊髄損傷患者に対して部分免荷式受動歩行訓練を実施したところ、多くの症例で歩行の改善を認める結果となった。この結果は訓練効果が歩行を生み出す神経回路（Central Pattern Generator）を賦活化すると同時に、歩行の阻害要因である不随意的な神経活動を軽減した結果もたらされていることを示唆している。

本研究では、動力歩行訓練装置 Lokomat による受動歩行を実施した際に脊髄損傷者の麻痺下肢に発現する「歩行様筋活動」が、荷重情報や関節可動域の変化に伴う求心性感覚情報に応じてどのように変化するのかを検討した。また、歩行運動出力の発現に対する上肢運動の貢献度を検討するために、下肢の受動運動に上肢の運動を付加した時の歩行様筋活動の変化を検討した。

B. 研究方法

1) Lokomatによる受動歩行運動

下肢の動作および随意運動指令の程度をコントロールした状況下での上肢運動の影響を検討できるよう、歩行補助訓練装置 Lokomat (Hocoma社製) による受動歩行運動を用いた実験系を考案した。通常の歩行運動では、上肢運動の有無によって下肢の運動や股関節の回旋、体幹運動が変化することが予想されるが、Lokomatによる歩行運動を用いることで、下肢の運動を変化させることなく上肢の

運動を変化させることが可能になる。

2) 実験プロトコル

脊髄不全損傷者 13 名を対象として、動力歩行訓練装置 Lokomat による受動歩行を実施した際に下肢に発現する「歩行様筋活動」が、荷重情報や関節可動域の変化に伴う求心性感覚情報に応じてどのように変化するのかを検討した。また、歩行運動出力の発現に対する上肢運動の貢献度を検討するために、下肢の受動運動に上肢の運動を付加した時の歩行様筋活動の変化を検討した。(図 1)

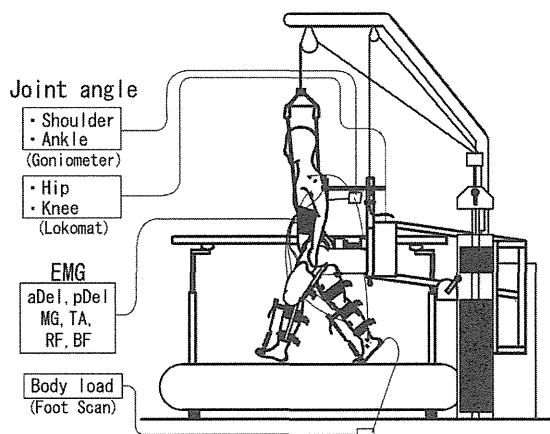


図1 システム構成

筋活動電位 (EMG) を左右の前脛骨筋(TA)、腓腹筋(MG)、大腿直筋(RF)、大腿二頭筋(BF)、前部三角筋(aDel)、後部三角筋(pDel)から記録し、歩行運動中の股関節・膝関節角度をLokomatに内蔵されたポテンショメータより、肩関節・足関節角度を関節角度計 (Biometrics社製) により、サンプリング周波数1000[Hz]で記録した。

C. 結果と考察

荷重情報の増加が歩行様筋活動を増加させること、上肢運動の印加が下腿屈筋（前脛骨筋）の活動位相を変化させることが明らかにされた。脊髄不全損傷者の場合、下肢受動運動のみの場合は歩行時の正常な筋活動位相とはことなり、前脛骨筋の活動が遊脚期のみならず立脚期でも認められるが、このabnormalな活動は、上肢運動の印加により減弱し（図2中赤線）、さらに随意神経指令によって正常に近い活動位相を示すことが明らかにされた。興味深いことに、拮抗筋であるヒラメ筋の活動は、前脛骨筋とは逆に上肢運動の印加、随意神経指令に伴って増加する傾向が認められた（図3参照）。これらの結果は、先行研究（Kawashima et al. J Neurophysiol 2007）の結果と同じく、上肢の運動が下肢の歩行運動出力を、単に増大させるだけでなく、適切に調節している事実を支持するとともに、歩行機能回復のためのリハビリテーション方法考案の貴重な資料となるものと考えられる。

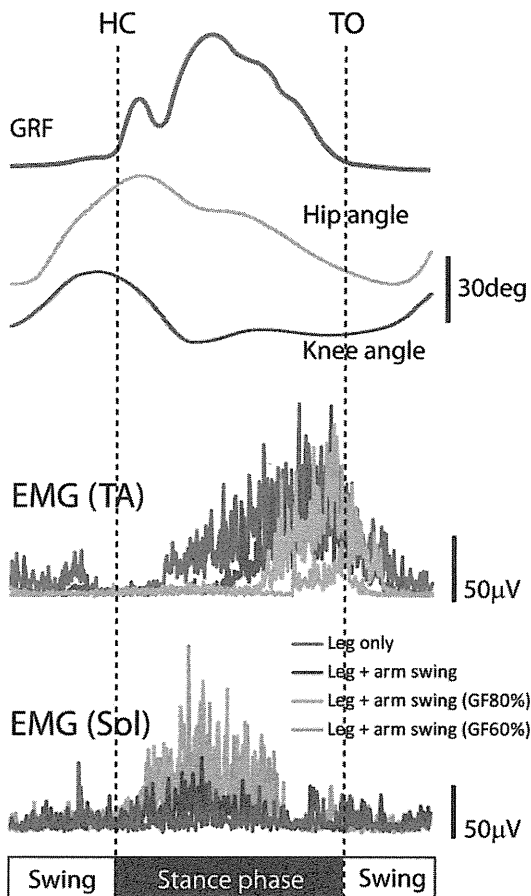


図2 下肢受動運動に、上肢運動を加えた条件、および随意的な努力度を変化させた条件下での下肢筋活動。

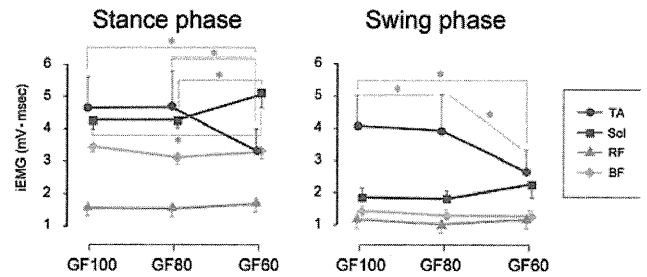


図3 受動運動中に随意指令を与えた際の歩行様筋活動の変化。GF100は受動歩行、GF60は歩行動作の60%を装置がアシストした状態。

D. 結論

本研究の結果は、脊髄損傷者の潜在的歩行能力を高めるための具体的な方法論に発展させ得るものである。したがって、今後の研究では本研究の目的を達すべく、臨床に即時応用可能な形の具体的な歩行リハビリテーションプログラムを立案し、上記の科学的知見に立脚した新たなアプローチを考案・評価する予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Obata H, Kawashima N, Ohtsuki T, Nakazawa K. Aging effects on posture-related modulation of stretch reflex excitability in the ankle muscles in humans. *J Electromyogr Kinesiol* 2012 Feb;22(1):31-6.
- 2) Sayenko D. et al. Effects of balance training with visual feedback during mechanically unperturbed standing on postural corrective responses. *Gait Posture*. 2012 Feb;35(2):339-44
- 3) Ogawa T, Kawashima N, Suzuki S, Nakazawa K. Asymmetrical neural adaptation in lower leg muscles as a consequence of stereotypical motor training. *J Motor Behav* 2012;44(1):63-8. Epub 2012 Jan 13
- 4) Ogawa T, Kawashima N, Suzuki S, Nakazawa K. Different modulation pattern of spinal stretch reflex excitability in highly trained endurance runners. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Oct;112(10):3641-8 2012 Feb. [Epub ahead of print]
- 5) Iida Y, Kanehisa H, Inaba Y, Nakazawa K. Role of the coordinated activities of trunk