

厚生労働科学研究費補助金
(障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業 (身体・知的等障害分野)))
総括研究報告書

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

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。

研究最終年度にあたる26年度はバイオマーカー、痙縮評価、脊髄固有神経路評価のそれぞれについて一定の成果を得た。すなわち、バイオマーカーについては不全麻痺に至るまで重症度を反映するものの、頸椎症性脊髄症や腰部脊柱管狭窄症といった慢性変性疾患が受傷前から存在する時は、血中pNF-HIによる損傷脊髄評価には注意を要する事が示された。痙縮評価については、作成した足関節他動背屈装置にて力学的粘弾性を定量的に評価することができた。そして脊髄固有神経回路の評価として、筋電図モニタリングによる脊髄機能マッピングを行い、脊損者の特徴を抽出することに成功した。こうした脊髄損傷の量的・機能的評価法の整備によって今後、不全麻痺脊髄損傷をその病態に応じて区分することが可能となった。また臨床面では免荷式歩行訓練の実施上の問題点整理を行い、免荷姿位への設置が容易な歩行器の導入が現場での訓練実施を容易にすることを見出している。

一連の評価法と実施環境の整備によりによってこれまで訓練効果の判定が困難であった不全麻痺の歩行困難症例に対し、既存の治療法による回復可能性についての予後予測がより正確にできるようになり、また、訓練開始時点での神経機能についてより正確な評価が可能になる。こうした訓練前評価の精度があがることで、ニューロリハビリテーション適応症例を選別し、その効果を判定することが可能になることが期待される。

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

(国際医療福祉大学大学院 副大学院長)

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)

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.,

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

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コル選別、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) 筋トーン・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) 固有脊髄経路の残存評価(中澤、河島)
- 4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討(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)について検討している。平成26年度は分担の筑田によって近年増加している高齢者の脊髄損傷において高率に合併がみられる脊椎変性疾患におけるpNF-Hの値についてのデータ収集と解析を行った。

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) 筋トーン・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った。また、住谷は画像所見と麻痺出現との間に関連性を見出せるかを検討した。

3) 固有脊髄経路の残存評価

歩行訓練が想定される脊髄損傷者の多くは下位頸髄から胸髄レベルでの脊髄障害を有している。近年の基礎研究成果から損傷脊髄が機能回復を果たすためにはもともとの運動指令伝達経路である皮質脊髄路の再生よりも、むしろ脊髄内の神経回路同士をつなぐ「固有脊髄経路」を運動指令伝達の迂回経路として利用する神経回路の再構築が重要であることが示唆されている。

そこで、平成26年度は神経回路の評価として固有脊髄経路の機能評価を筋電図モニタリングによって試みた。中澤らによって健常者と脊髄損傷者の歩行動作中の筋電活動の差異を観察し、脊髄損傷者における特徴の抽出を試みた。

4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討

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。分担研究者の赤居は近年開発が進んでいるロボットリハビリや免荷システムの活用について、また金子はロボットリハビリの基礎的知見の蓄積を実施した。

(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)

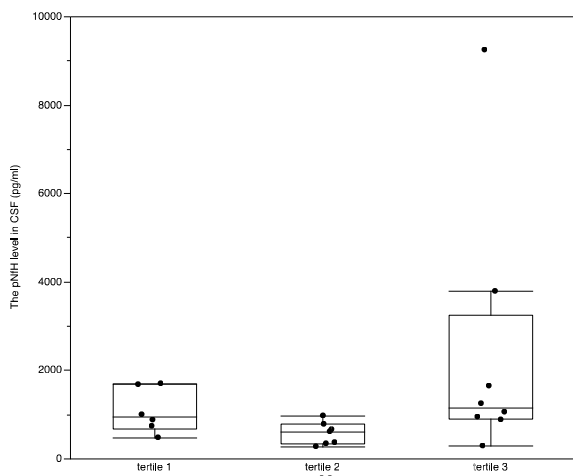
(倫理面への配慮)

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) バイオマーカーのデータ収集は主に研究分担者の筑田と住谷によって実施された。計測の対象は急性期脊髄損傷、慢性期脊髄損傷にとどまらず、腰部脊柱管狭窄症、外傷性脳損傷、意識障害、認知機能障害など、多岐に及んだ。これは脊髄損傷が他の外傷と合併損傷を呈することが少なくないこと、および脊髄損傷症例の高齢化を受けて、受傷前から様々な疾患を有している症例が増加傾向にあることを考慮してのことである。平成26年度は腰部脊柱管狭窄症の症例について、解析を行いその成果を論文として投稿した。



【臨床症状スコアZCQと脳脊髄液中pNF-Hの関係】

今回の解析は脳脊髄液を対象としたところ、手術適応となるような重症度の腰部脊柱管狭窄症症例ではほとんどすべてのケースでpNF-Hが脳脊髄液中で上昇していることが明らかとなった。さらに、その値は疼痛症状と一定の相関がみられることも示された。今回の結果からは血中でのpNF-H値は明らかではないが、腰部脊柱管狭窄症を有する脊髄損傷者の場合、すでに上昇している脳脊髄液中のpNF-Hが血中pNF-H値に影響を及ぼす可能性が考えられるため、測定値の解釈に注意を要すると考えられる。

- ・ pNF-Hの上昇メカニズム
pNF-Hが優れた神経障害マーカーになりうる可

能性を示すデータが蓄積される一方で、どのような機序でpNF-Hが血中に放出されるのか、また血中濃度の変化はどのような生体现象を反映しているのか、という点についての知見は乏しい。今後、このマーカーが臨床診断の補助技術として成熟する為にもそうした知見は欠かせない。

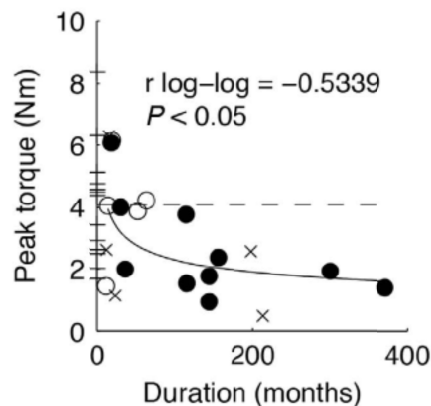
分担研究者の山内はこうしたメカニズム解析のため、培養神経細胞を用いた神経損傷実験を行い、in vitroでpNF-Hの上昇を観察する実験系の立ち上げを試みた。

ラットより採取した後根神経節に対し、培養皿中での神経損傷実験を行った。培養実験系でも神経軸索からpNF-Hが放出されることは確認できているが、その再現性は低い。挫滅のパターンによって上昇度が異なる可能性が示唆され、今後、培養系での神経損傷技術に新たな手法を導入する必要があると考えられる。

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。初年度実施した足関節に他動的角変化を加え、それによって生じる底屈力を測定する方法に加え、25年度は足関節に加える角変化の速度を段階的に変化させ、それに応答する下肢筋活動を筋電図によって評価する手法を組み合わせた。

こうした客観的計測法による麻痺下肢の筋特性評価と現在臨床現場で用いられている徒手的评价法であるModified Ashworth Scoreを比較することで、より質的な診断を試みた。その結果、横断調査のデータではあるが、受傷からの期間が長い症例ほど、筋の粘弾性が下がっていくことが明らかとなり、この結果を論文として発表した。

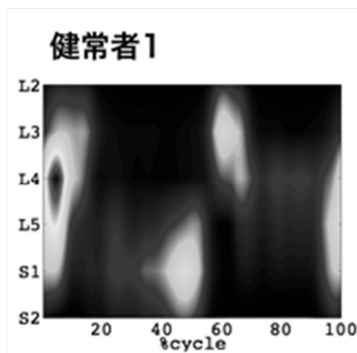


【受傷からの期間と受動トルクの関係】

3) 固有脊髄経路の評価

固有脊髄路の評価法についてはこれまで確立したものがなく、本研究においても複数の方法を検討している。平成25年度は他動的歩行運動の計測系を用いて、上下肢間の神経ネットワークの評価を試みた。

平成26年度はより簡便な方法での評価を試み、筋電図を使い、脊髄神経の活動パターンを既存のモデルに基づいて算出するという手法を検討した。この方法は不全麻痺の脊髄損傷者においても特別なロボットを使わずに実施可能な点が特徴である。



【脊髄活動マッピングの例（健常者歩行）】

解析の結果、健常者、不全脊髄損傷者、完全麻痺脊髄損傷者の間にはそれぞれ脊髄神経の活動パターンの相違があり、今後、これを定量評価することで脊髄固有神経路の状態を捉えることができる可能性が示唆された。

4) 脊髄損傷症例に対する介入の臨床課題の検討

本研究では亜急性期の脊髄損傷者に対する訓練前評価とそれに応じた訓練実施、をテーマにしている。実際の臨床場面での実践は病院におけるシステム整備の遅れから困難であった。そこで、システム整備に向けた課題整理および必要な訓練設備の検討を行った。

一連の研究では脊髄損傷者への免荷式歩行訓練が必要となるが、実際の現場においてこの設備を運用することは必ずしも容易ではない。分担研究者の赤居は免荷式歩行支援器の問題点を現場より抽出し、患者を免荷姿位に設置することが理学療法士1名によって容易に実施できることが、実際の訓練実践には重要であるとの指摘をした。平成26年度はこうした検討結果を踏まえ、患者設置の容易さという点で優れた免荷式歩行器Popoの検討を行い、良好な結果を得た。

D. 考察

研究最終年度を総括すると、亜急性期の脊髄損傷者への個別診断と訓練実施というテーマに対し、個別診断の点での評価法が最終的にまとまったと考えられる。すなわち、

1) 血中で測れる、神経損傷バイオマーカーpNF-Hの活用

受傷によって損傷された神経組織の量を反映するものとしてその有用性が示されたことに続いて、その注意点も明らかとなった。すなわち、このマーカーは受傷前に脊椎・脊髄の変性疾患、たとえば頸椎症性脊髄症や腰部脊柱管狭窄症、の存在によって血中濃度が変わりうるため、当面の間はこういった背景疾患を持つ脊髄損傷症例に対しては値の解釈は慎重になるべきことが示された。逆に、他の神経合併症をもたない症例については不全麻痺の中での重症度識別の面でも血中pNF-H値は有用であることが示された。

2) 痙縮の定量評価

不全脊髄損傷の中でも痙縮の程度は様々で、訓練方法を選択し、さらにその効果を追跡する際に痙縮を正確に記録することは極めて重要と考えられる。本研究を通じて、他動的に足関節の角度変位を与え、それをベースに筋特性としての粘弾性と神経的な痙縮を区別する技術が検討された。論文としてまとまった成果としては、主に力学的な筋特性の定量評価法が確立された。

3) 脊髄固有神経路の評価

脊髄損傷からの回復過程では受傷前に存在する神経回路が元の形に再生して機能が回復するのではなく、新たな神経回路機能が獲得されると考えられている。その中で、脊髄内の神経回路の再構築は重要な要素であり、その状況を把握することは個別診断の重要な要素となる。本研究では神経反射経路を利用した解析（平成25年度）と、今年度実施した筋電図を用いた解析を行った。筋電図のパターンを用いた解析はまだ確立した手法ではないものの、比較的容易に測定可能であり、また健常者から不全、完全脊髄損傷までその特徴を抽出できることが本年度の成果として示された。今後、継時的な変化などのデータを蓄積することで脊髄神経回路の経過観察手法として確立することが期待される。

4) 臨床面的な課題の検討

これまで免荷式歩行訓練が脊髄損傷の一定の症例に対して有効であることは広く知られているが、実際にこの訓練は普及していないのも現状である。本研究では理学療法士の現場からその原因を検討し、その一端として訓練セットアップの煩雑さ、アシストを必要とするときのマンパワーの不足に対応する方法を検討した。

今年度検討した免荷式歩行器Popoはセットアップの点で利便性が優れ、今後この分野での活用が期待される。こうした環境整備が実際の歩行訓練の推進に寄与することが期待される。

E . 結論

脊髄損傷の個別診断に向けて、神経損傷の量的評価(バイオマーカー)、神経回路の状態把握(筋電による機能マッピング)、症状の把握(痙縮評価)の多方面からの評価が可能となった。これらによって一定の損傷度であることを確認したうえで、痙縮が強い症例に対して、今後免荷式歩行訓練を実施していくことが可能となった。その実施上の問題点も適切な免荷式歩行器を導入することでクリアできることが見込まれる。

実際の臨床例の蓄積は今後の課題であるものの、今後この分野の臨床データを蓄積していき、新たなエビデンスにつなげていくための準備が整ったと考えられる。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, **Ogata T**, Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One*. 9(12):e114244, 2014
2. Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, **Ogata T**, Kawashima N, Nakazawa K, Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett*, 584:337-41, 2015
3. Natori A, **Ogata T**, Sumitani M, Kogure T, Yamauchi T, Yamauchi H, Potential role of pNF-H, a biomarker of axonal damage in the central nervous system, as a predictive marker of chemotherapy-induced cognitive impairment. *Clinical Cancer Research*. 21(6):1348-52, 2015
4. Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S, **Ogata T**, Nakazawa K, Kawashima N. Mechanical and

neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans. *Spinal Cord*. 2015 Feb 10. doi: 10.1038/sc.2015.9.

5. Sumitani M, Ueda H, Hozumi J, Inoue R, Kogure T, **Ogata T**, Yamada Y, Minocycline does not decrease intensity of neuropathic pain, but improves its affective dimension. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. DOI: 10.3109/15360288.2014.1003674
6. Ohya J, Chikuda H, Kato S, Hayakawa K, Oka H, Takeshita K, Tanaka S, **Ogata T**. Elevated Levels of Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Lumbar Spinal Stenosis: Preliminary Findings. *Spine J*. 2015 Mar 19. pii: S1529-9430(15)00265-X. doi: 10.1016/j.spinee.2015.03.013. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 緒方徹, 早川謙太郎, 田中栄. 脊髄損傷に対する髄鞘再生のアプローチ. 第 87 回日本整形外科学会学術総会, 神戸, 2014-5-22/5-25. 日整会誌, 2014, S454.
2. 緒方徹. 慢性病態における軸索損傷マーカー pNF-H の意義, 第 33 回日本運動器移植・再生医学研究会, 東京, 2014-09-27. プログラム集, 2014, p.41.
3. 緒方徹. 脊髄再生に関する取組みの現状と理学療法(リハビリテーション)の役割. 第 11 回神経理学療法学会, 茨城, 2014-12-06.
4. 緒方徹. リハビリからみる脊髄再生医療. 第 10 回 Chiba neuroresearch meeting. 千葉, 2015-01-10.

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

