

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))

**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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 緒方 徹

平成27(2015)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法選択の最適化に関する研究	1
緒方 徹	
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	7
赤居 正美	
2) 脊髄損傷者の痙縮評価に関する研究	9
河島 則天	
3) 脊髄損傷者の残存脊髄回路に関する研究	11
中澤 公孝	
4) 慢性脊椎疾患におけるバイオマーカーpNF-H値に関する研究	17
筑田 博隆	
5) 脊髄損傷に対する新規drug delivery systemによるSemaphorin3A阻害剤投与とtredmill訓練の併用による治療効果の検討	21
金子 慎二郎	
6) 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 がん脊椎転移による脊髄損傷のMRI定量的評価法の開発	25
住谷 昌彦	
7) 神経損傷バイオマーカー開発に関する研究	31
山内 淳司	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV . 研究成果の刊行物・別刷	35

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)

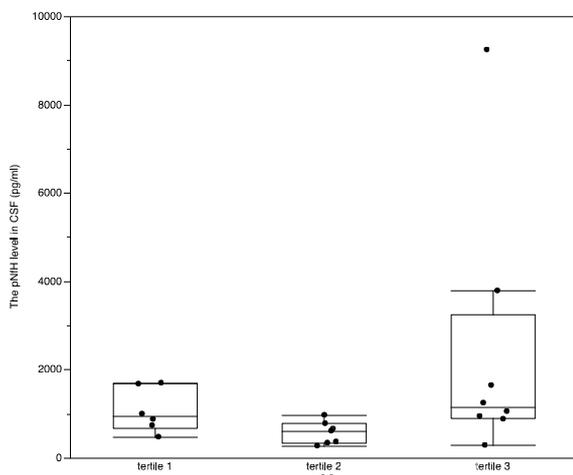
(倫理面への配慮)

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。

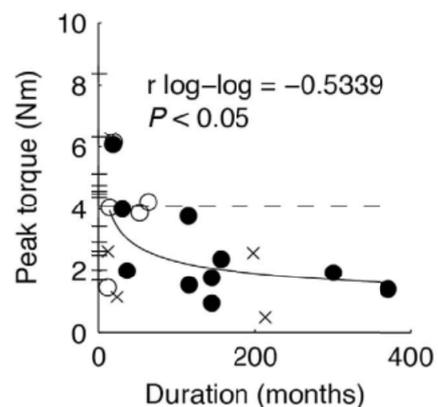
分担研究者の山内はこうしたメカニズム解析のため、培養神経細胞を用いた神経損傷実験を行い、in vitroでpNF-Hの上昇を観察する実験系の立ち上げを試みた。

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。

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に加え、25年度は足関節に加える角度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。

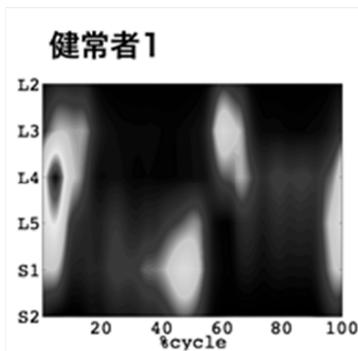


【受傷からの期間と受動トルクの関係】

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、継続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

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)))
分担研究報告書

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 研究所顧問
国際医療福祉大学大学院 副大学院長

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。本分担研究はニューロリハビリの一つである部分免荷式歩行訓練を検討した。実際にこうした免荷式歩行訓練を実施する場合、その訓練環境のセットアップ自体が困難である場合が少なくなく、この訓練が臨床で広まらない一因ともなっている。今回、免荷環境への設置が容易な移動式免荷歩行器 Popo を導入し、その利便性を検討するとともに、他の下肢歩行アシストロボットとの併用や、考えうる適応症例について考察を加えた。

その結果、近年、この分野ではロボット機器を用いた訓練方法が提唱されていることを踏まえ、先端的な機器の使用について検討した。その結果、こうした移動式免荷歩行器をもちいた訓練を施行するためには、患者が平行棒内で立位保持可能であり、ある程度の下肢振出しが可能な状態が良い適応と考えられた。この状態に持つていくための事前訓練も今後の課題であり、また、こうした症例に対する訓練効果を客観的に評価するためにも、バイオマーカーその他を用いた臨床・予後評価が重要と考えられる。

A . 研究目的

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もたらし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、その上で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が組み合わされている。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この訓練が有効であるかを定義することが重要となっている。

先の厚生労働省科研費「脊髄損傷後の機能回復のための新たなニューロリハビリテーション法の開発」

(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。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。

本分担研究では、実際のヒト脊髄損傷患者に対する部分免荷受動歩行訓練を行う際に求められる訓練体制を検討する。

B . 研究方法

1) 対象者

国立リハビリテーション病院にリハビリ目的で入院する脊髄不全損傷者を対象として想定した。既存の訓練方法で実用歩行機能獲得がある程度見込まれる症例を主たる対象と想定した。

2) 訓練機器の検討

当該施設に設置されている外骨格系歩行アシスト機器ロコマットおよび本田技研製造の歩行アシスト器を訓練に使用することを検討した。平成 26 年度は新たに、移動型の免荷器であるモリトー社の Popo を導入し、その利便性や問題点を検討した。

3) 結果および考察

今回導入をした免荷式歩行器Popoは免荷ジャケットに対して左右のアームにより下から支える形で免荷を行うという特徴を持つ。従来、吊り下げ型の免荷器が主流である中では珍しい様式をとっていることになる。以下、理学療法スタッフとのミーティングによりその利点と欠点を整理した。

利点

- 1) 着脱が容易で、理学療法士一人で免荷の姿位まで持っていくことができる。
- 2) 移動式なので、トレッドミル上の歩行よりも正常歩行に近い形での訓練実施が可能である。

欠点

- 1) 免荷量に限界があり、完全免荷はできない。
- 2) ジャケットを装着した上から歩行アシスト機をつけることになるが、ジャケットに邪魔されて十分なアシストが困難である。

以上の点を総合すると、やはり理学療法士一人で免荷立位まで設置できる利点は従来の吊り下げ式にはない利点であり、現場での実用性を考える際に大きなポイントとなる。同時に、この免荷装置では完全免荷が難しく、ある程度立位をとれる症例に用いることになることを考慮すると、脊髄損傷や脳卒中からの回復期で平行棒内の立位が取れる程度の状態になった時点以降が利用の時期と目される。

一方、免荷式歩行訓練の見地からは十分な免荷をしたうえでの他動的歩行運動から開始することが理想的であることにはかわりはない。しかし、古典的な徒手の免荷式歩行訓練も過度な免荷は訓練効果の妨げになるため、可及的すみやかに荷重量を増やすよう明記されており、必ずしも長期間、大幅な免荷を要することは想定されていない。

今年度導入したPopoとホンダの歩行アシストを用いてどの程度のアシスト付き歩行訓練が実現できるかは、一つには機器が生み出すアシスト力に依存している。免荷式バンドの制約は大きく、全くのフリーの状態に比べるとアシスト力が下肢に伝わる割合が大きく減少している印象を受ける。

こうした一連の制約は逆に、こうした訓練を実施できる対象が制限されていることを示唆している。すなわち、

- 1) 平行棒内である程度立位保持が可能である事
- 2) 下肢の振出しがある程度自分でできる事

がPopo+ホンダ歩行アシストの適応基準と言える。受傷後2-3ヶ月の脊髄損傷でこのレベルがクリアできている症例は実際には多くが既存の訓練でも歩行機能を獲得することから、一連の機器の利用効果を見るためには、単に最終的な歩行機能の獲得状況やその歩行速度だけでなく、訓練に要する機関、マンパワーなどの視点からの評価も必要と考えられる。また、本研究でとりくむバイオマーカーを用いた訓練前の重症度・予後評価も重要であることはいうまでもない

なお、本研究の最終年度に実際の訓練実施を目指したが、適応症例の入院が得られず実施することができなかった。

E. 結論

ヒト脊髄損傷に対して亜急性期に免荷式歩行訓練を実施する際に必要となる環境整備を検討し、進めた。

移動式免荷器Popoの導入により、理学療法士が一人で免荷環境のセットアップが可能となり、実務的にはこれが利用できるレベルの患者に対して訓練を施行することが第一歩と考えられた。さらに歩行・立位機能が未熟な症例に対しては、吊り下げ型免荷装置や、よりアシスト力のある環境整備が必要となり、その際にはLokomatのような機器の利用が効果的と予想される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

.

2. 学会発表
特になし

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

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

脊髄損傷後に発現する痙縮、痙性麻痺は立位姿勢の保持や歩行運動の円滑な遂行を妨げる要因となり、薬理的処置や整形外科的処置での解決が困難なケースが多い。本分担研究ではこうした痙縮を定量的に評価する手法を開発し、痙縮の緩和・改善のためのリハビリテーション方法を開発することを試みた。昨年度は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、受傷からの経過時間に応じて筋腱の粘弾性および反射感受性が変化することを明らかにした。本年度は、麻痺領域にスチーム放射による温熱刺激を与えた際の循環応答および足関節周囲のスティフネスを測定し、運動麻痺によってもたらされる低循環状態や粘弾性悪化を改善させられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脊髄損傷後には多くの場合、不随意性の筋収縮である「痙性麻痺」が生じる。過度の痙性麻痺は痛みや不快感の発現、姿勢の保持・体位変換等の日常生活動作の妨げになるなど、様々な弊害をもたらすため、痙性麻痺の抑制はリハビリテーションの目的の一つとなる。温熱刺激を用いた物理療法は、疼痛緩和やリラクゼーションを目的としてリハビリテーションに広く用いられている¹⁾。また、足湯や足温浴は日本文化独特の健康法として広くその効果が認識されているといえよう。一方、脊髄損傷者の痙性麻痺に関して、例えば入浴後に減弱する、寒い時期には増加するなど、体温や外気温との関連性を示す経験則を多くの患者・医療従事者が持っている。本研究では、上記の経験的視点を実験的に検証するために、脊髄損傷者の麻痺領域（足関節周辺）を温めることで、痙性麻痺や関節の硬さが変化するか否かを確かめる実験を行った。

B. 研究方法

対象は痙性麻痺を有する脊髄損傷者8名(完全損傷5名,不全損傷3名,平均年齢 36.9 ± 10.2 歳,平均身長 168.5 ± 7.2 cm,平均体重 59.6 ± 10.0 kg,損傷レベルTh1~11)であった。対象者には実験の趣旨と目的について口頭で説明し、書面による同意を得た上で実験を行った。

本研究では、Panasonic社製EH2862Pスチームフットスパを用いて麻痺下肢の下腿遠位を温めた(以下、温熱刺激)。温度覚の無い脊髄損傷者でも火傷等のリスクが想定されない約42℃の温度で10分間の温熱刺激を与え、近赤外分光装置を用いて温熱中の下腿部の総ヘモグロビン量(筋血流を反映)を計測するとともに、実施前後の皮膚表面温度の変化をサーモグラフィ(NEC三栄製)にて撮影した。

温熱刺激の影響を定量的に評価するために、図1に示す装置を用いて、伸張反射応答の計測、足関節スティフネス(硬さ)の計測を実施した。痙性麻痺は伸張反射(筋伸張に対する反射性筋活

動)が亢進した状態と定義されることから、伸張反射応答を痙性麻痺の程度の指標とした。被験者は座位姿勢を取り、足関節を装置のフットプレートに固定、安定した座位姿勢が取れるよう、体幹及び大腿部をストラップを用いて装置に固定した。伸張反射計測は足関節底屈筋であるヒラメ筋を対象とし、足関節角度0度~背屈10度の可動域で異なる3段階の角速度で受動的に足関節を背屈させた際の筋活動電位を計測、各角速度条件毎の反射振幅(peak to peak)の平均値にて定量した。また、足関節を底屈10度~背屈20度までゆっくりとした速度(5度/秒)で足関節を底背屈動作させた時に足部プレートに懸かる力から、足関節のトルク値を計算し、足関節スティフネス(硬さ)の指標とした。

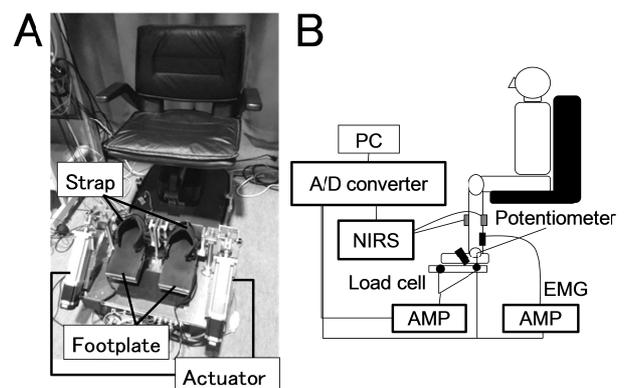


図1 実験セットアップ

C. 研究結果

8名中1名の被験者において、足関節背屈の強収縮を伴う周期性筋活動が発現し、伸張反射応答、スティフネス計測が困難であったことから、1名の結果は解析から除外した。

図2に示すように、温熱刺激継続の継続に伴ってヘモグロビン濃度は増加(筋循環が増加)し、実施前後で皮膚表面温度の顕著な増加が認められた(図2中のサーモグラフィの写真参照)。図3には、温熱刺激前後の伸張反射応答の変化を示す。

温熱刺激後では全体的に伸張反射応答が減少する結果を示した。図4には、足関節を受動的に背屈した際の関節トルクを示す。被験者毎に異なる傾向を示し、個人間で一致した増減傾向は認められなかった。

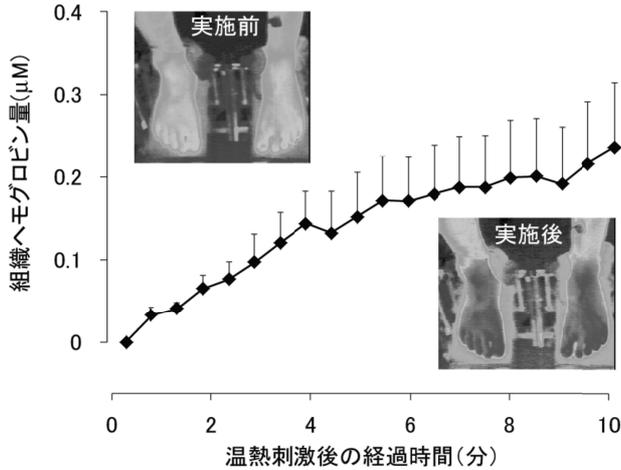


図2 温熱刺激実施中の骨格筋へモグロビン量(折れ線グラフ)および実施前後の足部サーモグラフィー

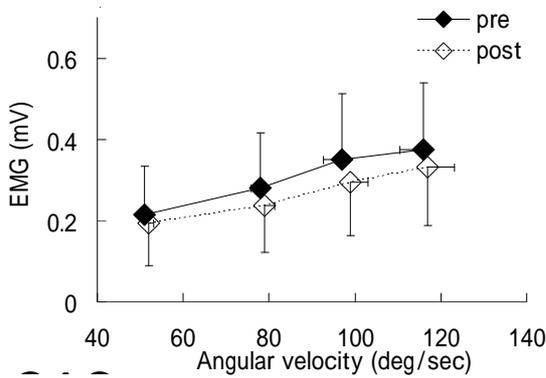


図3 温熱刺激実施による足関節伸張反射の変化

D. 考察

本研究では、脊髄損傷者の麻痺領域(足関節周辺)を温めることで、痙性麻痺や関節の硬さに変化するのか検討することを目的とした。温熱刺激中のヘモグロビン濃度の増加から推察できるように、麻痺筋であっても循環亢進が認められた。痙性麻痺の指標である伸張反射応答は、温熱刺激後に減少する結果が認められ、当初の予想通り、麻痺領域を温めることで痙性麻痺が減少するという仮説を支持する結果となった。足関節の硬さを反映する関節トルクには、温熱刺激前後で変化は認められなかったが、血行動態そのものが大きく変化していることを考え合わせると、時間の延長、あるいは日常的な温熱刺激実施によって筋や腱の柔軟性が回復していく可能性は十分に考えられる。

先行研究では、脳卒中患者を対象に全身浴を実施し、温熱前後における筋緊張緩和の結果が得られている。先行研究で実施された全身浴は、水温42で3分間以上、浴槽に体幹・四肢を水浸させるものであり、温熱作用にさらに水浸作用が加わっ

て筋緊張緩和をもたらしたと推察される。本研究で実施した温熱刺激は、下腿以下の遠位のみであり、先行研究で実施された湯浴と比べると温熱刺激が小さいものの、麻痺領域循環動態の亢進と痙性麻痺の減弱効果が得られる可能性が示唆された。

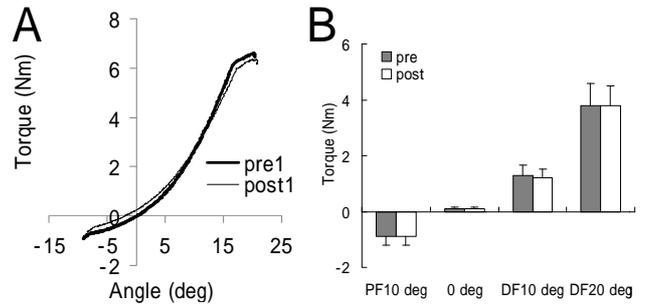


図4 温熱刺激前後の足関節スティフネスの変化

E. 結論

本研究で用いたフットシューマーは、蒸気による温度刺激を与える装置であり車いす常用者であっても比較的簡単に足への温熱刺激を実施できることから在宅での痙縮予防のための有効なりハビリテーション方策となるものと考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S-I, Nakazawa K, Ogata T, Kawashima N. Mechanical and neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans. *Spinal Cord* (in press, doi: 10.1038/sc.2015.9)
2. Ogawa T, Sato T, Yamamoto S-I, Ogata T, Nakazawa K, and Kawashima N. Rhythmic arm swing enhances patterned locomotor-like muscle activity in passively moved lower extremities. *Physiological Reports* 3(2): e12317, 2015
3. 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
4. Miyoshi T, Komatsu F, Takagi M, Kawashima N. Attempt toward the development of aquatic exercise device for gait disorders. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 23:1-7, 2014

2. 学会発表

1. 河島則天 重心動揺リアルタイムフィードバックによる立位姿勢の合目的的調節 第92回日本生理学会2015.3(神戸)

F. 知的財産権の出願・登録状況

3. 特許取得 特になし
4. 実用新案登録 特になし
3. その他

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)))
 分担研究報告書

脊髄損傷者の残存脊髄回路に関する研究

研究分担者 中澤 公孝 東京大学 教授
 研究協力者 横山 光 東京大学 大学院生

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」が注目されている。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が極めて重要であり、脊髄損傷者の歩行の場合、脳からの指令をどのように脊髄歩行中枢に伝達し、これを駆動できるよう可塑性を誘導するかが訓練の目標となる。従来から重要と言われてきた皮質脊髄路に加え、近年では脊髄固有路も重要であることが分かり、ヒトにおけるその評価手法の確立が待たれている。本研究では電気生理学的手法を用いて脊髄固有路はじめ脊髄内神経回路の活動状態を評価する方法を検討する。本年度は健常者、脊髄完全損傷者、不完全損傷者を対象に脊髄吻尾方向の活動パターンを脊髄機能マップを用いて評価した。こうした評価手法の開発によって、仮に臨床的に両下肢完全麻痺の症例であっても、損傷部を越えた脊髄回路の機能的連続性が示される可能性が考えられる。

A. 研究目的

脊髄損傷に対するニューロリハビリテーションは脊髄回路の連結性の変化(可塑的变化)を誘導することを目的としており、その中には損傷部周辺での神経軸索の突起伸長や、軸索からの側枝の形成といった変化も含まれる。下肢の機能回復の視点からは、随意指令を皮質から四肢に伝える皮質脊髄路が重要であることが広く認識されている。ただし、歩行においては近年歩行中枢の存在が脊髄内で示されており、歩行の随意指令は下肢の歩行動作をすべて制御するのではなく、歩行動作プログラムが組み込まれている腰膨大部周辺の脊髄歩行中枢(central pattern generator: CPG)を制御しているものと考えられている。さらに、近年の実験動物による脊髄損傷研究からは、下肢機能が回復する際には、損傷を受けた皮質脊髄路の神経軸索が、再伸長によって損傷部を乗り越えていく回復方法の他に、損傷の近位で皮質脊髄から側枝が形成され、損傷を免れた脊髄固有路として利用され損傷より下位の髄節に信号を伝える回復方法があることが明らかになっている。

実験動物を用いた研究では直接的な手法を用いて、歩行中に活動する脊髄神経回路の回復過程を評価することができるが、ヒトにおいては直接的な手法を適用することは不可能である。しかしながら近年、複数筋における筋活動電位から脊髄の神経活動を推定する手法である脊髄機能マップが考案された。そこで、本研究ではまず健常者の歩行における脊髄機能マップを作成し、脊髄内神経回路の賦活様態を調べた。続いて不完全脊髄損傷者の随意歩行、完全脊髄損傷者の受動歩行中の脊髄機能マップを作成した。そして、異なる3群から

得られた脊髄機能マップの比較から、脊髄損傷者の歩行中に活性化している脊髄神経回路の特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 被験者

整形外科疾患の既往歴のない健常成人男性16名と不完全脊髄損傷者7名、完全脊髄損傷者3名の3群を対象とした。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) 実験プロトコル

健常者群は一般的に快適歩行速度とされる1.2m/sの速度でトレッドミル(ITR3017、bertec、USA)上で1分間歩行を行った。

不完全脊髄損傷者群はフォースプレートが内蔵された歩行路上(約10m)を各被験者の快適歩行速度で5往復の歩行を行った。

完全脊髄損傷者群はLokomat(Hocoma AG、Vokey Itswil、Switzerland)を下肢に装着し、受動的に下肢ステップ運動を行わせた。Lokomatはロボティクスを利用し歩行機能障害者の下肢を歩行様に動かし中枢神経系の可塑的变化を誘導する歩行リハビリテーション機材である。

3) 計測データ

健常者群、不完全脊髄損傷者群ではトレッドミル、床面に内蔵された床反力計を用いて、内外(Fx)、前後(Fy)、鉛直(Fz)方向の床反力データを1000Hzで計測し、歩行周期の判定を行った。完全脊髄損傷者ではLokomatに内蔵されたポテンシオメータから関節角度を記録し、歩行周期を判定した。

また、Delsys社製のテレメータシステム(Trigno Systems)を用いて筋電図(EMG)データを1000Hzで計測した。なお、被験筋は片側の下肢6筋、前脛骨筋(TA)、ヒラメ筋(SOL)、腓腹筋内側頭(MG)、

腓腹筋外側頭 (LG)、大腿直筋 (RF)、大腿二頭筋 (BF) とした。

4) EMGデータの処理

得られたEMGデータに対し、全波整流後に10Hzのローパスフィルタ(4次、バターワース)をかけた。次に、1歩行周期ごとに分割し、各データセットを200データポイントに内挿補完した。そして、各被験者において8歩分を加算平均した。

5) 脊髄機能マップの作成

ひとつの筋を支配する運動ニューロンプールは複数の髄節にまたがり、またひとつの髄節は複数の筋の運動ニューロンプールを含んでいる。Kendallら(1993)は解剖学的知見を基に、各髄節から各筋への支配が、「無し」、「やや有り」、「有り」の3段階で示される表を作成した。本研究では、この表に従い、「無し」=0、「やや有り」=0.5、「有り」=1と重みづけをして計測された筋活動量を各髄節に分配し、脊髄機能マップを作成した。本研究においては、下肢筋への支配が集中している腰膨大部の第2腰髄(L2)から第2仙髄(S2)までの6髄節の一歩行周期中の活動を再構成した(図1)。

6) center of activityの算出

各群間の脊髄機能マップのパターンの違いを定量評価するために、一歩行周期中における脊髄運動ニューロンの活動中心(center of activation)を算出した。そして、各群間で相関係数を算出した。

C. 研究結果

1) 健常者群

図2に健常者群の脊髄機能マップについて、典型的な被験者2名のデータと平均値を示した。結果として、3つのタイミングで顕著な活動が見られた。踵接地前から立脚初期(歩行周期の95%から次の周期の10%付近)に下部腰髄(L4とL5)の大きな活動が見られた。また、立脚周期(歩行周期の40から55%)には仙髄の大きな活動が見られた。そして、遊脚期の初期(歩行周期の60から80%)には腰髄全体(L2からL5)の大きな活動が見られた。

2) 不完全脊髄損傷者群

図3に不完全脊髄損傷者群の脊髄機能マップについて、典型的な被験者2名のデータと平均値を示した。2つのタイミングで顕著な活動が見られた。立脚期全体を通して(歩行周期の0から60%)腰仙髄(L2からS5)の同期した活動が見られた。また、遊脚期の全体を通して(歩行周期の70から90%)腰髄の大きな活動が見られた。

3) 完全脊髄損傷者群

図4に完全脊髄損傷者群の脊髄機能マップについて、典型的な被験者2名のデータと平均値を示した。3つのタイミングで顕著な活動が見られた。立脚期前半(歩行周期の10から30%)では下部腰髄と仙髄(L4からS5)の活動が見られた。また、立脚期後半(歩行周期の30から50%)では仙髄(S1とS2)

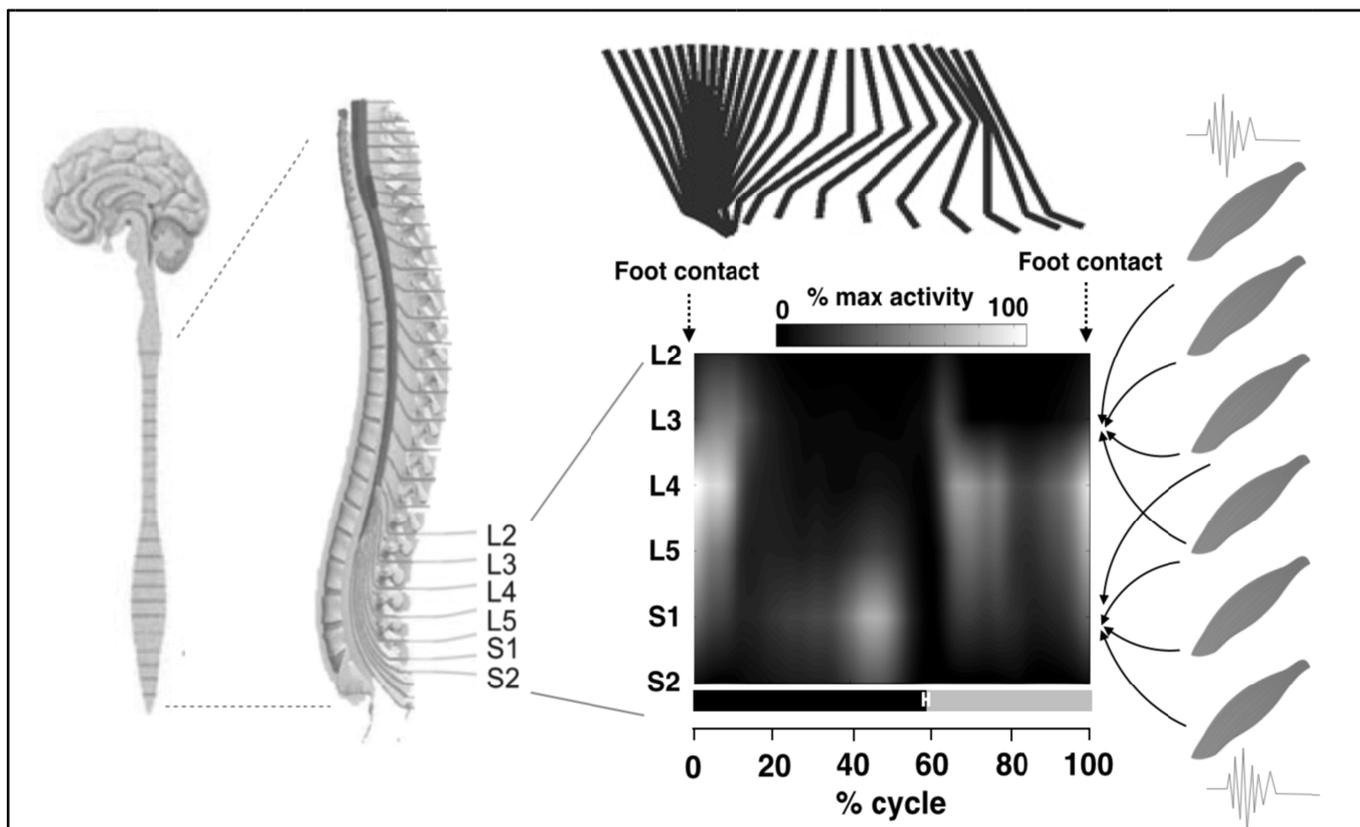


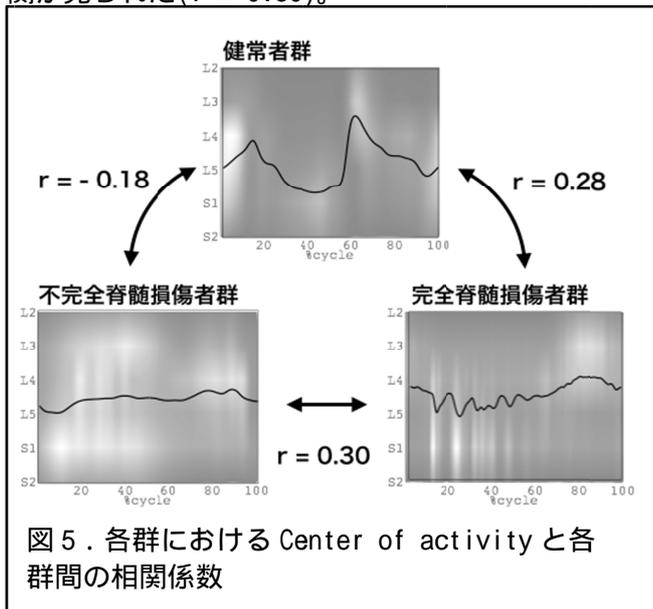
図1. 脊髄機能マップの概念図

Kendallら(1993)の脊髄髄節ごとの筋支配表に基づき、各筋の筋活動(EMG)は支配のある髄節に分配された。1歩行周期中の物尾方向の運動ニューロンの活動が再構成された。矢印は筋活動の分配例を示している。カラースケールは活動量を示している。横棒は立脚期(黒色)と遊脚期(灰色)を示している。

の大きな活動が見られた。そして、遊脚期（歩行周期の70から90%）には腰髄全体（L2からL5）の大きな活動が見られた。

4) Center of activity

図5に各群の平均値におけるcenter of activityと各群間の相関係数を示した。完全損傷者群と健常者群のcenter of activityパターンには弱い相関があり（ $r = 0.28$ ）、不完全脊髄損傷者と健常者群ではほとんど相関がなかった（ $r = -0.18$ ）。また、完全損傷者群と不完全損傷者群には弱い相関が見られた（ $r = 0.30$ ）。



D. 考察

1. 健常者の歩行時脊髄機能マップ

本研究の結果、健常歩行中の脊髄機能マップには次のような特徴があることが明らかとなった。第一に踵接地前から立脚初期に下部腰髄（L4とL5）に強い活動が見られ、続いて、立脚期には仙髄に強い活動が見られた。そして、遊脚初期には腰髄全体（L2からL5）の大きな活動が見られた。これらは、それぞれの歩行局面において、脊髄の吻尾方向における神経回路の活性度が大きく異なることを示している。上記のパターンはすべての被験者において概ね一致しており、健常者の歩行における脊髄神経回路の標準的な活動パターンを表すと考えられる。

2. 不全脊髄損傷者の歩行時脊髄機能マップ

本研究の不完全脊髄損傷者では立脚期に腰仙髄の同期した活動が見られる特徴があった。図2と図3の比較から、一見して健常者とは大きく異なるパターンであることが判る。不全損傷は、損傷の程度や高位など被験者毎の相違が大きいため、標準的な特徴は得られないことが予想されたが、腰髄と仙髄の同期した活動はほとんどの被験者に認められ、何らかの共通する神経機序がその背後にあることが示唆される。この点は今後の課題である。現時点では推測の域を出ないが、不全損傷では脊髄の障害があっても下行性入力の一部残存してお

り、その影響が何らかの形で立脚期の腰仙髄活動を過度な亢進につながっている可能性がある。

3. 完全損傷者の歩行時脊髄機能マップ

脊髄完全損傷者では立脚期前半で下部腰髄と仙髄（L4からS5）、立脚期後半では仙髄、そして、遊脚期には腰髄全体の大きな活動が見られた。このような活動パターンは、不全損傷者に比べて健常者のパターンに似ていた。Dietz et al. (1999)は脊髄完全損傷者の受動歩行時の筋活動パターンを健常者との類似度で評価し、損傷高位が高い損傷者ほど健常者のパターンに近いことを見出した。この結果は、受動歩行中の歩行様EMGは、脊髄吻尾方向全般に広がる脊髄歩行関連神経回路から産出されることを意味するが、同時に、健常歩行時の筋活動パターンは脊髄歩行関連神経回路の活動が大きく貢献することを示唆する。本報告の受動歩行時筋活動パターンは不完全損傷者に比べて、完全損傷者の方が健常歩行に近く、Dietz et al (1999)の結果と矛盾しない。

4. 臨床的意義

本研究の結果、非侵襲的な手法で歩行中の脊髄の活動を評価可能であることが確認された。とりわけ、脊髄損傷の程度（完全、不全）による相違は定量的に評価することが可能であることが明らかとなった。今回用いた脊髄機能マップは個々の筋活動からの情報を集約することで、脊髄の機能を定量的に評価することを可能とする。将来、脊髄損傷患者への介入効果を非侵襲的に定量評価する手法として利用可能かもしれない。

E. 結論

健常者、脊髄完全損傷者、不完全損傷者を対象に脊髄吻尾方向の活動パターンを脊髄機能マップを用いて評価した。それぞれの特徴を定量的に評価することが可能であることが示された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Obata H, Abe M, Nakazawa K. Modulation between bilateral legs and within unilateral muscle synergists of postural muscle activity changes with development and aging. *Exp Brain Res* 232(1):1-11, 2014
- Sasagawa S, Shinya M, Nakazawa K. Inter-joint dynamic interaction during constrained human quiet standing examined by induced acceleration analysis. *J Neurophysiol.* 111(2):313-22, 2014
- Ogawa, Ogata, Nakazawa, Kawashima. Predictive control of ankle stiffness at heel contact is a key element of locomotor adaptation during split-belt treadmill walking in humans. *J Neurophysiol* 111 (4):

- 722–732, 2014.
4. Masani K, Vette AH, Abe MO, Nakazawa K. Center of Pressure Velocity Reflects Body Acceleration during Standing. *Gait Posture*. 39(3):946-52, 2014
 5. Kato T, Yamamoto S, Miyoshi T, Nakazawa K, Masani K, Nozaki D. Anti-phase action between the angular accelerations of trunk and leg is reduced in the elderly. *Gait Posture* (accepted)
 6. Obata H, Sekiguchi H, Ohtsuki T, Nakazawa K. Posture-related modulation of cortical excitability in the tibialis anterior muscle in humans. *Brain Res* 2014 Aug 19;1577:29-35
 7. Yamamoto A, Sasagawa S, Ohba N, Nakazawa K. Behavioral effect of knee joint motion on body's center of mass during human quiet standing. *Gait and Posture* (accepted)
 8. 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* (accepted)
 9. Ogawa T, Sato T, Ogata T, Yamamoto S, Nakazawa K, Kawashima N. Rhythmic arm swing enhances patterned locomotor-like muscle activity in passively moved lower extremities. *Physiol Rep*. (accepted)
 10. Ogawa T, Kawashima N, Obata H, Kanosue K, Nakazawa K. Distinct motor strategies underlying split-belt adaptation in human walking and running. *PLoS ONE*. (in press)
 11. Rouhani, H, Abe O, Nakazawa K, Popovic MR, Masani K. Heel strike detection using split force-plate treadmill. *Gait and Posture* (accepted)
 12. 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* (accepted)
 13. 中澤公孝、一寸木洋平、歩行と脊髄制御、pp.1-8, *Annual Review 神経* 2014
 14. 山本暁生、中澤公孝、姿勢制御と発育・発達、*バイオメカニクス研究* 18-1, 23-30, 2014
 15. 横山 光、中澤公孝、ロコモーションパターンの形成と遷移を司る神経制御機構、*バイオメカニクス研究* 18-2, 40-52, 2014
 16. 中澤公孝、Adapted physical activity の可能性と課題、*体育の科学* 64、391-395、2014
 17. 横山 光、中澤公孝、脳神経機能のトレーニングとディトレーニング-運動記憶の忘却に打ち勝つための神経メカニズム-、*体育の科学* 64、673-679、2014
2. 学会発表
 1. 中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの可能性 最新の研究動向から、脳神経科学研究会、2014年4月19日、大阪
 2. 中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの最先端とスポーツの可能性 最新の研究動向から、脳神経科学研究会、2014年8月30日、鹿教湯
 3. 横山光、小川哲也、河島則天、中澤公孝。「ヒトの移動運動における脊髄運動ニューロン活動パターンの速度依存性遷移」、第13回姿勢と歩行研究会、東京、2015年3月14日
 4. Nakazawa K. Locomotor Neurorehabilitation -Past and future direction-, International symposium on Hybrid Organs of the future, The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, March 3, 2015, Osaka, Japan
 - F. 知的財産権の出願・登録状況
 5. 特許取得
特になし
 6. 実用新案登録
特になし
 7. その他
特になし

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））
分担研究報告書

慢性脊椎疾患におけるバイオマーカーpNF-H値に関する研究

研究分担者 筑田 博隆 東京大学医学部附属病院 整形外科教室 講師

研究要旨

pNF-Hは、脊髄における組織破壊に由来する微量物質（バイオマーカー）であり、組織損傷の程度を推測する指標として有用である可能性がある。一方、腰部脊柱管狭窄症では脳脊髄液中にpNF-Hが検出されることは報告されているが、臨床像との関係性は不明であった。今回、脳脊髄液中のpNF-H測定と同時に、症状・疼痛・画像についての評価を行い、関係性を確認した。その結果、脳脊髄液中のpNF-Hは疼痛や症状と連動するものの画像とは連動しないことが明らかとなった。今後、pNF-H自体が腰部脊柱管狭窄症の臨床判断に有用な情報をもたらすバイオマーカーとなる可能性が示唆された。一方、脊髄損傷の観点からは腰部脊柱管狭窄症の合併症例における受傷後の血中pNF-Hは腰部脊柱管狭窄症の病態によって影響を受ける可能性が高いため、参考値にとどめるべきであると考えられる。

A．研究目的

神経損傷に伴って末梢血液・脳脊髄液中に漏出する神経細胞由来のタンパク質をバイオマーカーとして定量評価することで、神経損傷の程度を評価する試みが進められている。

Phospho-neurofilament high molecule (pNF-H) は2005年にShawらによってバイオマーカーとして提唱され、2012年に上野、緒方らによってヒト脊髄損傷の重症度判定における有用性が報告されている。

これまで血中pNF-Hは脊髄損傷の他に外傷性脳損傷、くも膜下出血、遷延性熱性けいれんにおいて上昇することが報告されている。pNF-Hはもともと神経軸索を構成する細胞骨格タンパクであり、中枢神経（脳・脊髄）および末梢神経に存在するものである。したがって、可能性としてはあらゆる軸索変性・損傷を含む病態でpNF-Hが上昇する可能性がある。

本研究班では昨年度、頸部圧迫性脊髄症患者におけるpNF-Hの血中濃度についての報告を行った。一方、高齢者に多くみられる脊椎疾患として、腰部脊柱管狭窄症が挙げられる。こちらについてはこれまで本研究班にて手術目的に入院した腰部脊柱管狭窄症患者において高率に脳脊髄液中にpNF-Hが検出されることを報告している。しかし、腰部脊柱管狭窄症におけるpNF-Hの値とその他の臨床所見との関連性は明らかになっていない。pNF-Hを臨床現場で正しく理解して使用するためにも、こうした知見は重要である。

また、脊髄損傷の臨床に関しては、バイオマーカーpNF-Hを脊髄損傷の重症度評価として用いる場合、その値に影響を及ぼしうる要因を確認する

ことは、値の過大評価を避ける意味でも重要となる。特に、背景に腰部脊柱管狭窄症を合併した高齢者が脊髄損傷を来した場合、その受傷前の基準値がどの程度であったか推測できることが病態の把握に必要不可欠である。

今回我々は整形外科病棟に入院し、腰部脊柱管狭窄症に対して除圧術が必要になった症例より術前の血液サンプルを取得し、pNF-Hの動態を評価することを試みた。

B．研究方法

1) 症例

東京大学医学部附属病院整形外科病棟に腰部脊柱管狭窄症の手術目的に入院する症例で、サンプル採取に同意が得られた症例。血液サンプルは診療上採取したサンプルから3mLをそれぞれpNF-H測定用に分注して用いた。本研究は国立障害者リハビリテーションセンターおよび東京大学医学部附属病院のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得て実施された。

2) pNF-H値の測定

髄液サンプルの採取は、術前行われた。採取したサンプルは測定までの期間は凍結保存され、再凍結・融解は行わなかった。

測定は抗原抗体反応を用いたELISA法を用いた。実際にはBiovendor社から販売されている市販のELISAシステムを用いた。測定にあたっては民間検査会社での受託測定とした。

得られたpNF-Hと臨床診断名、サンプルが採取された時期を照合し、解析を行った。

3) 臨床情報の記録

対象症例ごとに、年齢、性別、臨床的な評価としてZurich Claudication Questionnaire (ZCQ)、疼痛の指標として numerical rating scale (NRS)を使用した。またMRI画像における狭窄度を3段階に分け、対象者を分類した。

C. 研究結果

1) 測定した症例数と内訳

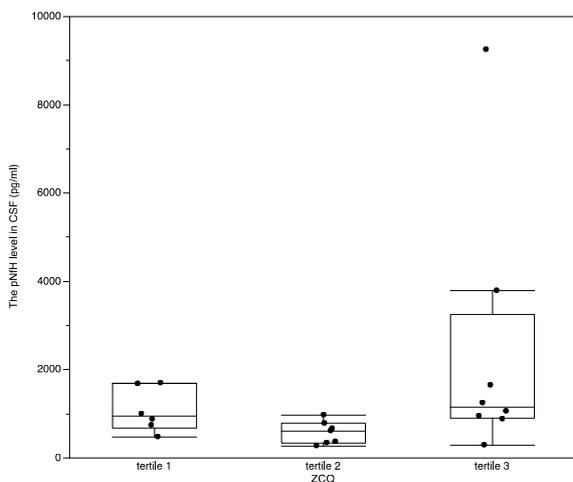
合計で33名(男性13名、女性20名)からサンプルを収取した。年齢は58歳から88歳で平均年齢は73.2歳だった。

2) 脳脊髄液サンプル中pNF-H値

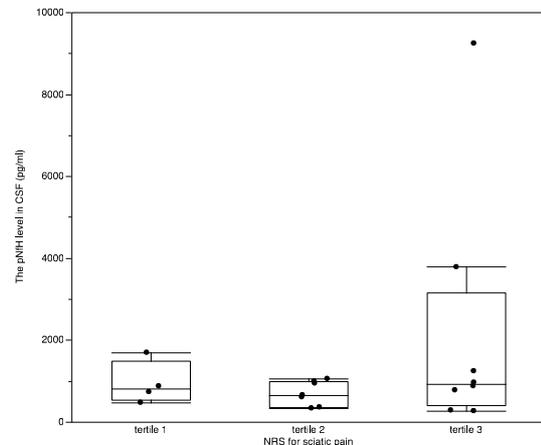
33例中32例で脳脊髄液中でpNF-Hが検出された。検出下限は70.5pg/mlで、サンプル濃度の範囲は149-9250pg/ml、平均は1344pg/mlだった。

3) 臨床所見とpNF-Hの関係

pNF-H陽性32例のなかで、ZCQスコアを確認できたのは21例だった。ZCQスコアに準じて軽症の第一群(ZCQ<21)、中等症第2群(ZCQ=21 or 22)、重症群(ZCQ>22)に分類した。各群でpNF-H濃度を求めたところ、重症群はその他の群に対してpNF-H値が高い傾向が見られた(p=0.18)。



疼痛スコアであるNRSも値に応じて3群に分類した。グループ 1 (score, 0-5), グループ 2 (score, 6 or 7), グループ 3 (score, 8-10). 疼痛症状が最も強いグループ 3 では他の群に比べ脳脊髄液中のpNF-Hが高い傾向が見られた(p=0.36)。



最後にMRI所見の狭窄率を3群に分け脳脊髄液中のpNF-H濃度との関係を調べたところ、両者の間には相関関係は見られなかった(p=0.65)

D. 考察

今回の調査から手術の対象となるレベルの腰部脊柱管狭窄症の大部分が脳脊髄液中でpNF-Hが陽性であることが示された。またその値は臨床症状が悪いほど高値を示す傾向があり、神経の状態を示す一定の基準になることが示唆された。また、画像上の狭窄度とは相関がなかったが、これまで画像上の狭窄度と臨床症状の間に乖離があることが多く報告されている事と一致する結果と考えられる。したがってpNF-Hは神経の損傷度を反映して変動し、腰部脊柱管狭窄症の病態把握において有用性があるものとみられる。

脊髄損傷の観点からは今後増加する高齢者の脊髄損傷の場合、腰部脊柱管狭窄症の有無はpNF-Hに影響を及ぼす疾患であり、かつその頻度は少ない。現時点で、髄液中のpNF-Hがどの様に脊髄損傷後の血中pNF-Hに影響を及ぼすかは不明であるため、こうした症例での血中pNF-H濃度の解釈には慎重を要すべきと考えられる。

E. 結論

神経軸索損傷バイオマーカーpNF-Hは高齢の脊髄損傷に合併しやすい腰部脊柱管狭窄症において脳脊髄液中で高率に検出されることが分かった。こうした疾患でもpNF-Hは疼痛症状と関連性を示すなど、神経の状態をモニタする機能を果たすことが明らかとなった。ただし、脊髄損傷の観点からは、腰部脊柱管狭窄症合併例の血中pNF-Hは参考値にとどめるべきと考えられる。

F .健康危険情報

特になし

G .研究発表

1. 論文発表

1. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, **Chikuda H**, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S: Patient satisfaction with double-door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]
2. Sugita S, **Chikuda H**, Takeshita K, Seichi A, Tanaka S: Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine following posterior decompression and stabilization. *J Neurosurg Spine* 21(5):773-777, 2014.
3. Sugita S, **Chikuda H**, Kadono Y, Ohtsu H, Takeshita K, Nishino J, Tohma S, Tanaka S: Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients undergoing cervical spine surgery: an analysis of National Database of Rheumatic Diseases in Japan. *BMC Musculoskelet Disord* 2014 Jun 13;15:203. doi: 10.1186/1471-2474-15-203.

4. Kato S, Shoda N, **Chikuda H**, Seichi A, Takeshita K : Morphological Characteristics of Cervical Spine in Patients With Athetoid Cerebral Palsy and the Accuracy of Pedicle Screw Placement. *Spine (Phila Pa 1976)* 39(8):E508-513, 2014.

5. **Chikuda H**, Ohya J, Horiguchi H, Takeshita K, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H : Ischemic Stroke after Cervical Spine Injury: Analysis of 11,005 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine J* 14(10):2275-2280, 2014. Nakamoto H, Oshima Y, Takeshita K, **Chikuda H**, Ono T, Taniguchi Y, Tanaka S : Usefulness of QuickDASH in patients with cervical laminoplasty. *J Orthop Sci* 19(2):218-222, 2014.

2 .学会発表

特になし

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

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)))
分担研究報告書

脊髄損傷に対する新規 drug delivery system による Semaphorin3A 阻害剤投与と
treadmill 訓練の併用による治療効果の検討

研究分担者 金子慎二郎(村山医療センター整形外科医長)

研究要旨: 脊髄損傷後に運動機能などの回復が乏しい主な原因として、中枢神経では損傷後の軸索の再生が極めて乏しいことが挙げられる。その一因として、損傷部に軸索再生を阻害する分子が存在する事が指摘されて来たが、われわれはその一つである Semaphorin3A に着目して研究を行って来た。先行研究でわれわれは、osmotic mini pump を用いて Semaphorin3A 阻害剤(SI)を完全脊髄切断モデルのラットの損傷部に投与することによって運動麻痺の改善促進効果などが得られることを見出した。しかしながらこの先行研究では、運動麻痺の改善促進効果に関して SI の投与効果は限られたものであった。その理由の一つとして、再生した軸索が適切に rewiring されていなかった可能性が考えられる。そこで今回われわれは、われわれが開発した robotic arm を用いた新規訓練法による treadmill 訓練を併用することで、運動麻痺の改善などの更なる促進効果が得られるか検討を行った。その結果、脊髄損傷後、SI 投与とリハビリテーションの併用により再生軸索の rewiring が促進され、運動機能改善促進効果が得られた。本研究結果より、損傷後早期の適切なリハビリテーションの併用が再生軸索の rewiring 促進効果を有する可能性が示唆された。また、実際の臨床に於いては、脊髄損傷後の急性期に手術を行う患者さんも少なくなく、手術後の早い時期からリハビリテーションを開始することが重要であると考えられるが、手術時に、手術野を展開する際に特殊な開窓器を用いることなどによってアプローチを工夫することで、手術後のリハビリテーションの進行の促進に繋がる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脊髄損傷(SCI)後に運動機能などの回復が乏しい主な原因として、中枢神経では損傷後の軸索の再生が極めて乏しいことが挙げられる。その一因として、損傷部に軸索再生を阻害する分子が存在することが指摘されて来たが、われわれはその一つである Semaphorin3A に着目して研究を行って来た。先行研究でわれわれは、osmotic mini pump を用いて Semaphorin3A 阻害剤(SI)を完全脊髄切断モデルのラットの損傷部に投与することによって運動麻痺の改善促進効果などが得られることを見出した。実際の臨床では、osmotic mini pump を用いて SCI の患者に薬剤を投与することには様々な問題を伴うため、われわれは臨床応用に向けて新規 drug delivery system(DDS)を開発し、本 DDS による SI の薬効に関して検討を行った。また、先行研究で SI の投与効果が限られたものであった理由の一つとして、再生した軸索が適切に rewiring されていなかった可能性が考えられるが、われわれが開発した robotic arm を用いた新規訓練法による treadmill 訓練(RH)を併用することで、運動麻痺の改善などの更なる促進効果が得られるか検討を行った。また、実際の臨床に於いては、脊髄損傷後の急性期に手術を行う患者さんも少なくなく、手術後の早い時期からリハビリテーションを開始することが重要と考えられる。そこで、手術後のリハビリテーションを早期に開始する為の工夫の一つとして、手術の際に特殊な開窓器を用いることで、手術時の展開の

際に於ける筋肉や骨組織への侵襲を減らし、これによって、手術後の早い時期からのリハビリテーション開始が可能になるかに関して検討を行った。

B. 研究方法

新規に開発したシリコンシート状製剤を用いて SI の投与を行った。SI 単独群、併用(SI+RH)群、対照群の3群に関して軸索再生促進効果などに関する評価として組織学的解析を行い、また運動機能の詳細な解析として Rodent Robot 3000 を用いた kinematic study を行った。

C. 研究結果

本 DDS によって、先行研究と同様に SI 投与による 5HT 陽性軸索などの軸索再生促進効果が得られた。併用群では、SI 投与によって得られた軸索再生の更なる促進は認められなかったが、c-Fos に対する染色結果などから、併用群では腰膨大部尾側脊髄回路(CPG)の再構築などが促進されていた可能性が示唆された。kinematic study で併用群では、SI 単独群に比して足関節の extensor などの運動機能の更なる改善促進傾向が認められ、他群で認められなかった(体重を支えた条件下での)plantar step 歩行が可能となっていた。また、手術時に、手術野を展開する際に特殊な開窓器を用いるなどしてアプローチを工夫することで、手術後のリハビリテーションの進行の促進に繋がる可能性が示唆された。

D. 考察

軸索再生の促進はSCI後の治療戦略として重要であるが、それと同等に、再生した軸索のrewiringを狙った治療戦略も重要であり、本研究の結果から、損傷後早期の適切なリハビリテーションの併用が再生軸索のrewiring促進効果を有する可能性が示唆された。また、手術時に手術野を展開する際に特殊な開窓器を用いるなどしてアプローチを工夫することで、展開時の筋肉の切離や骨切除の量を最小限にする形での手術の施行が可能になり、手術後のリハビリテーションの進行を促進することが出来ると考えられた。

E. 結論

脊髄損傷後、SI投与とリハビリテーションの併用により再生軸索のrewiringが促進され、運動機能改善促進効果が得られた。本研究結果より、損傷後早期の適切なリハビリテーションの併用が再生軸索のrewiring促進効果を有する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(2014年度)(主要分)

1. 論文発表

(英語論文)

Cao K, Watanabe K, Hosogane N, Toyama Y, Yonezawa I, Machida M, Yagi M, Kaneko S, Kawakami N, Tsuji T, Matsumoto M:

Association of postoperative shoulder balance with adding-on in Lenke Type adolescent idiopathic scoliosis.

Spine(Phila Pa 1976), 39(12): E705-712 (2014.5.20)

Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi R, Okano H, Yamanaka S, Inoue H:

Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice.

Stem Cell Reports, 3(2): 242-249 (2014.8.12)

Satoh S, Yagi M, Machida M, Yasuda A, Konomi T, Miyake A, Fujiyoshi K, Kaneko S, Takemitsu M, Machida M, Yato Y, Asazuma T:

Reoperation rate and risk factors of elective spinal surgery for degenerative spondylolisthesis minimum 5 year follow-up
The Spine Journal: e25681581 (2015.2.11)

Hosogane N, Watanabe K, Yagi M, Kaneko S, Toyama Y, Matsumoto M:

Scoliosis is a Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease in Adult Spinal Deformity
Journal of Spinal Disorders & Techniques: e25789717 (2015.3.18)

(日本語論文)

朝妻孝仁, 金子慎二郎:

感染症診療 update 章 主要な臓器感染症 J. 骨・関節感染症 椎間板炎, 椎体炎
日本医師会雑誌, 143 特別号(2): S183-185 (2014.10.15)

金子慎二郎, 許斐恒彦, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:

成人脊柱変形に対する手術前simulationとしての casting testの有効性

Monthly Book Orthopaedics, 28(2): 23-29, 2015

2. 学会発表

Shinjiro Kaneko, Masaya Nakamura, Hitoshi Kono, Yoshiyuki Yato, Yoshiaki Toyama, Morio Matsumoto and Takashi Asazuma:

Atlanto-occipital subluxation: report of an atypical case and review of the literature
5th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section, Viet Nam (2014.4.3-5)

金子慎二郎, 谷戸祥之, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 三宅敦, 許斐恒彦, 安田明正, 佐藤俊輔, 朝妻孝仁:

近傍椎体に既存(陳旧性)骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術
第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、京都 (2014.4.17-19)

金子慎二郎, 河野仁, 齊藤正史, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:

Atlanto-occipital subluxation(AOS)の新規分類法の提唱とO-C1角の標準値に関する解析
第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会、京都 (2014.4.17-19)

金子慎二郎, 谷戸祥之, 町田正文, 竹光正和, 八木満, 藤吉兼浩, 三宅敦, 許斐恒彦, 安田明正, 佐藤俊輔, 朝妻孝仁:

結核性脊椎炎に対する前方固定術による後弯変形矯正に関する検討と後方 instrumentation 追加の際の工夫 (CBT 法の応用)
第 43 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、京都 (2014.4.17-19)

金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 許斐恒彦, 安田明正, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
成人脊柱変形に対する手術前 simulation としての casting test の有効性と test 法の普遍性に関する検討
第 23 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、浜松 (2014.8.29-30)

金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
成人脊柱変形に対する矯正固定術前後の全脊柱 alignment の代償性変化に関する検討 非固定椎での矢状面 alignment 変化を中心として
第 23 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、浜松 (2014.8.29-30)

金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 許斐恒彦, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
成人脊柱変形に対する後方矯正固定術前後の非固定椎での代償性 alignment 変化とその手術前に於ける予想手段に関する検討
第 48 回日本側彎症学会学術集会、盛岡 (2014.10.30-11.1)

金子慎二郎, 白井雅人, 許斐恒彦, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
腰椎側方アプローチに於ける腎臓の位置関係に関する検討
第 1 回日本脊椎前方側方進入手術研究会、東京 (2015.2.1)

金子慎二郎, 齊藤正史, 河野仁, 渡邊泰伸, 中道清広, 許斐恒彦, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
成人脊柱変形に対する後方矯正固定術前後の非固定椎での代償性 alignment 変化とその術前予想手段に関する検討
第 5 回日本成人脊柱変形学会、東京 (2015.3.8)

金子慎二郎, 谷戸祥之, 朝妻孝仁:
脊椎カリエスに対する治療のアルゴリズム
第 90 回日本結核病学会総会、長崎 (2015.3.27-28)

金子慎二郎:
成人脊柱変形と腰椎変性疾患に対する手術に於ける OLIF の応用
第 31 回多摩脊椎脊髄カンファレンス、東京 (2014.6.5)

金子慎二郎:
成人脊柱変形に対する手術に於ける OLIF の応用
第 2 回中部 MIST 研究会、名古屋 (2014.9.6)

金子慎二郎:
成人脊柱変形に対する手術に於ける OLIF の応用
第 1 回 OLIF セミナー、東京 (2015.1.31)

金子慎二郎:
胸腰椎前方手術手技・合併症 (日本整形外科学会教育研修講演)
第 1 回日本脊椎前方側方進入手術研究会、東京 (2015.2.1)

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. 特許取得
特になし
4. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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)))
分担研究報告書

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
がん脊椎転移による脊髄損傷の MRI 定量的評価法の開発

研究分担者 住谷 昌彦 東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部 准教授

研究要旨

がん脊椎転移では脊髄圧迫による脊髄損傷を引き起こし、四肢運動麻痺や膀胱直腸障害、痛みなどで患者の ADL および QOL は大きく低下することがある。しかし、がん脊椎転移では必ずしも脊髄損傷を発症する訳では無く、さらに、がんによる全身状態の悪化も相まって侵襲的治療よりも保存的治療が選択されることが多いのが実情である。そこで、がん脊椎転移患者のうち脊髄損傷を続発しやすい高リスク患者を選択し積極的治療介入を実現するために、がん脊椎転移による脊髄損傷患者の MRI 定量的評価法を開発することを目的とした。がん脊椎転移患者 15 名の MRI axial 断面のべ 66 画像を脊椎前方成分 (椎体) と後方成分 (脊柱管と椎弓根と棘突起) に分離し、前方成分および後方成分を脊椎テンプレートに合致するように左右・前後径を拡大・縮小し、その修正画像上のがん部位の輪郭を脊椎テンプレート上に描画した。これを、下肢筋力低下 (徒手筋力評価 3 以下、3 以上) の 2 群と膀胱直腸障害の有無の 2 群に比較し、それぞれの群におけるがん位置を比較した。その結果、下肢筋力低下患者では椎体後方のがんが存在し脊柱管前方から脊髄を圧迫していること、膀胱直腸障害患者では椎体後方のがんが存在し脊柱管前方から脊髄を圧迫していることに加えて椎弓にもがんが存在し脊髄を外側方から圧迫していることが明らかになった。したがって、これらの位置にがんが転移している場合には将来的に運動麻痺や膀胱直腸障害を生じる可能性があるため積極的な侵襲治療の適応を考慮する必要があることを示唆する。将来的な治療介入の適応判断のために、がん脊椎転移による脊髄損傷の MRI 定量的評価法の開発は有用であると考えられる。

A . 研究目的

本邦の新規がん患者は年間 80 万人と推計され、継続的にがん治療中の患者は 200 万人と推計されている。これら担癌患者のうち約 20-36% はがん脊椎転移を発症し、その頻度は胸椎 66%、腰椎 22%、頸椎 11%とされ、10-23%はがん脊椎転移による痛みなどの症状を有し、5-10%は脊髄損傷を発症する。

脊髄損傷では、求心路遮断による神経障害性

疼痛が発症し、患者の生活の質 (Quality of Life : QOL) が大きく損なわれる。さらに、疼痛だけでなく運動麻痺と痙性などの不随意運動による運動障害が日常生活動作 (Activities of daily living : ADL) を低下させる。このような脊髄損傷を引き起こす原因は、これまでは外傷が大半であったが、人口の高齢化に伴ってがん患者が増加し、さらにがん脊椎転移による脊髄損傷が増加してきているのが実情である。がん脊椎転移に対する治療法は、放射線療法や整形

外科的脊椎固定術、化学療法に加えて、最近はバルーン椎体形成術などの新しい低侵襲治療も実施されているが骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する施術よりも合併症が比較的多いことが問題点として報告されている。がん脊椎転移による脊髄損傷が起こった場合には、脊髄の早期除圧が必要であるため最も治療効果が期待できる方法は脊椎固定術であるが、がん患者の全身状態の悪化や、脊椎転移は86.3%が複数の脊椎に及ぶため手術適応の幅が狭く、時間的治療効果は劣るが侵襲度が低く適応が比較的広い放射線療法が選択されることが多い。しかしながら、放射線療法では治療効果が発現するのに最低2週間程度を要するため、腫瘍が縮小し脊髄の除圧が得られた際には脊髄損傷が不可逆的に完成してしまっている例も少なくない。

そこで本研究では、がん脊椎転移の画像診断の特徴から運動麻痺や膀胱直腸障害を発現する頻度が高い評価方を開発し、治療介入の適応判断の基盤とすることを目標にする。

B . 研究方法

対象は2012年2月から2013年2月にかけて東京大学医学部附属病院脊髄損傷ボードで診療したがん脊椎転移患者15名。徒手筋力テストで3以下の筋力低下を伴う患者は10名で、膀胱直腸障害を伴う患者は8名であった。脊椎転移部位のMRI画像診断を後方視的に解析した。研究の実施にあたっては、東京大学医学部倫理委員会による承認を得た。

がん脊椎転移が認められる椎骨のMRI axial像について、脊椎前方成分(椎体)と後方成分(脊柱管、椎弓根、棘突起)に分離し、前方成分および後方成分を脊椎テンプレートに合致するように左右・前後径を拡大・縮小した。その修正画像上の転移がんの輪郭を手作業で脊椎テンプレート上に描画した。各患者のがん転移がある脊椎全てに同様の作業を行った。この作業

の後に、患者群をA)と集金力テスト3以下ないしは3より大きい2群に分類、B)膀胱直腸障害の有無で2群に分類、C)がん転移脊椎の圧迫骨折の濃むで2群に分類の3条件について、脊椎テンプレート上に重ねて描画された転移がんの位置を比較した。

C . 研究結果

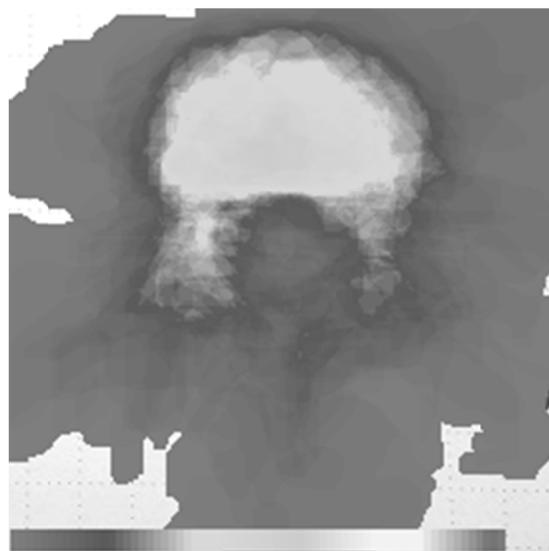


図1 がん脊椎転移患者15名、のべ66MRI axial像における転移がんの位置

椎体へのがん転移が最も多く、続いて椎弓根へとがんが連続性を持って転移していることが示された。横突起や棘突起へのがん転移は少ないことが明らかになった。



図2-1 徒手筋力テスト3以下のがん脊椎転移患者のMRI axial像における転移がんの位置

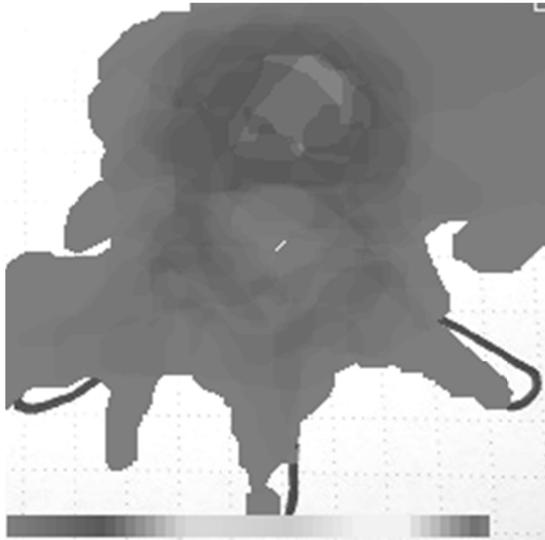


図 2-2 徒手筋力テスト 3 より大きいがん脊椎転移患者のMRI axial 像における転移がんの位置

下肢筋力低下を伴うがん脊椎転移患者では、椎体の後方部へのがん転移が顕著であった。



図 3-1 膀胱直腸障害を伴うがん脊椎転移患者のMRI axial 像における転移がんの位置

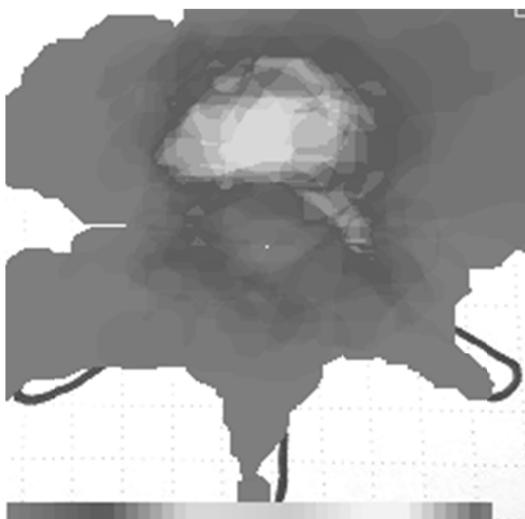


図 3-2 膀胱直腸障害を伴わないがん脊椎転移患者のMRI axial 像における転移がんの位置

膀胱直腸障害を伴うがん脊椎転移患者では、椎体後方だけでなく、椎弓根部へのがん転移も明確であった。

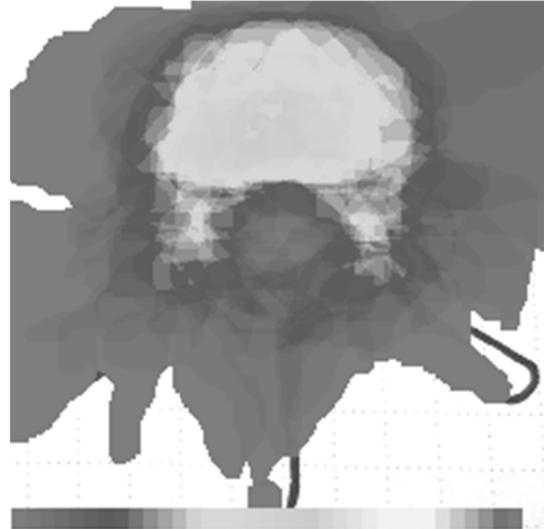


図 4-1 脊椎圧迫骨折を伴うがん脊椎転移患者のMRI axial 像における転移がんの位置



図 4-2 脊椎圧迫骨折を伴わないがん脊椎転移患者のMRI axial 像における転移がんの位置

椎体の圧迫骨折を伴う患者では、椎体の中心部に焦点を持つがん転移があり、圧迫骨折を伴わない患者では椎体後方に焦点があった。

D. 考察

がん脊椎転移による脊髄損傷時の下肢運動麻

痺は脊髄前部を下行する前皮質脊髄路あるいは脊髄前角運動神経細胞あるいは神経根前枝のいずれの障害によっても起こり得る。下肢麻痺を呈した脊髄損傷患者では、椎体後方に転移がんの焦点があり、これら神経細胞・神経線維・神経路の障害を示唆する。したがって、脊椎がん転移の焦点が椎体後方部にある場合には運動神経麻痺が出現する可能性を考慮し、侵襲的治療法の選択による即時的な脊髄圧迫の解除が必要となる可能性が高い。脊髄を介した膀胱支配は、脳幹橋部から腰髄前角へ下行性の運動経路と脊髄外側を上行する感覚経路が左右に1本ずつ計4本の神経路によって支配されている。膀胱直腸障害を呈した脊髄損傷患者の転移がんの焦点は、脊髄前角を障害していると考えられる椎体後方に加えて、脊髄外側から圧迫していると考えられる椎弓根部にもがん転移が認められた。この画像所見は、脊髄損傷時の膀胱直腸障害の出現は、下行性運動路と上行性感覚路の両方の障害の場合に出現しやすいとされるこれまでの知見に合致する。したがって、椎体後方のがん転移だけでなく椎弓根部にもがん転移がある場合にも積極的な早期治療が必要であると考えられる。

がん脊椎転移による圧迫骨折では、円背による仰臥位困難などから安静臥床が取りづらく睡眠障害などに直結することで患者のQOLを低下させる。椎体の中心部のがん転移では圧迫骨折をきたしやすいことが画像所見の特徴からは示されており、バルーン椎体形成術などの適応を検討する際の参考になるものと思われる。

このような画像所見の評価方法から、上記の位置にがんが転移している場合には将来的に運動麻痺や膀胱直腸障害を生じる可能性があるため積極的な侵襲治療の適応を考慮する必要があることを示唆する。将来的な治療介入

の適応判断のために、がん脊椎転移による脊髄損傷のMRI定量的評価法の開発は有用であると考えられる。

E. 結論

がん脊椎転移による脊髄損傷の発生に関連した転移がんの位置をMRIで評価する方法を開発した。この評価方法からがん脊椎転移後の脊髄損傷による症状予測に繋がると考えられ、にがんが転移している脊椎における位置に応じて、将来的に運動麻痺や膀胱直腸障害を生じる可能性があるため積極的な侵襲治療の適応を考慮する際に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sumitani M, ..., Ogata T, et al. Dissociation in accessing space and number representation in pathologic pain patients. *Brain Cogn* 2014; 90: 151-6

住谷昌彦, 緒方徹, 竹下克志. 神経障害性疼痛の概念と臨床評価. *東京都医師会雑誌* 2014; 67: 17-23

住谷昌彦, 緒方徹. 神経リハビリテーション治療. *脳* 2014; 17: 238-43

住谷昌彦, 熊谷晋一郎, 緒方徹, 宮内哲. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーション. *ペインクリニック* 2014; 35: S265-76

住谷昌彦, 緒方徹. 脊髄刺激療法の鎮痛機序. 痛みの *Science&Practice: 神経ブロックに必要な画像解剖*. 編集: 表圭一, 文光堂 p292-3, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)))

神経損傷バイオマーカー開発に関する研究

研究分担者 山内 淳司 国立成育医療研究センター研究所 室長

研究要旨

近年、神経科学領域で注目されている脊髄可塑性の科学的根拠に立脚した神経リハビリテーション (neurorehabilitation) 方法の体系化において、適応症例の選別法についての基礎基盤構築を目指す。当該研究においてすでに臨床データが蓄積されつつある軸索損傷マーカーの pNF-H は今後様々な疾患において臨床情報を補完する血液マーカーとして期待されるが、その血中上昇メカニズムは必ずしも明らかではない。

本年度は pNF-H 上昇のメカニズムを解析する為に培養系の神経損傷モデルを作成し、pNF-H の漏出メカニズムについて検討を行った。得られた結果からは軸索の損傷形態が pNF-H の放出に影響を及ぼすというもので、損傷によって障害された軸索のセグメントが pNF-H のオリジンである可能性が示唆された。こうした pNF-H に関する基礎知見が増していくことで、今後、この新規のマーカー値を正しく判断することが可能となり、脊髄損傷のみならず、他の神経疾患においても疾患の診断や重症度評価に寄与することが期待される。

A . 研究目的

当該研究班でもすでに取り上げている軸索伸長バイオマーカー pNF-H は神経損傷に伴って末梢血液・脳脊髄液中に漏出することが報告されており、すでに脊髄損傷臨床例での調査が実施されている。

こうした臨床面での展開とはうらはらに、本来神経細胞 (ニューロン) の細胞内で発現している pNF-H がどのような経路とメカニズムで血中あるいは脳脊髄液中に達するかの知見はごく限られている。新規のマーカーを臨床に利用する場合、その値の変動が意味する生命現象を理解することは、値の解釈において重要であることは言うまでもない。特に、血中 pNF-H 値は他の神経損傷マーカー (たとえば S100B) が一過性の上昇を示し、数日以内に正常化するのと異なり、数週間から数か月にわたって上昇・高値維持を示すことが特徴として挙げられる。こうした変化が何を示すのか、また治療介入による変化を捉える指標となりうるのかが分かることによって pNF-H はさらに有用性の高いマーカーになることが期待される。

こうした目的のもと、本年度は培養系における神経損傷実験系を立ち上げ、その中での培養液中への pNF-H 漏出を検出することでそのメカニズムを検討した。

B . 研究方法

1) 培養神経細胞損傷モデルの作成

神経細胞として損傷可能な長い軸索を豊富に伸ばす、後根神経節を選択し、ラットの胎生15日目よりこれを採取した。後根神経節は採取後そのままの形でコラーゲンコートしたプラスチック・ディスク上に播種され、その後3週間培養し、約1cm程度の軸索がディスク上に形成されるまで、NGF存在下で培養を行った。

2) 神経損傷の作成

神経損傷はメスまたは鈍的に軸索を切断する。損

傷翌日、メディアムを採取し、中に含まれる pNF-H を ELISA 法によって測定した。神経の切断においては、軸索のみを切断する方法と、ディスクごと切離する方法を実施した。ディスクごと切り離した場合は、切断から遠位側と近位 (細胞体) 側とを分離して培養する実験も行った。

C . 研究結果

培養条件での軸索損傷においても pNF-H の放出は観察された。そして、その値からは神経損傷の方法によって、pNF-H の放出に差異が生じる可能性が示唆された。

具体的には、比較的鋭的に切れたばあいよりも挫滅が強く生じるようにして軸索を切った場合の方が pNF-H の放出量が高い傾向が見られた。

D . 考察

pNF-H の血中上昇機序については不明な点が多く残されており、このマーカーを臨床的に用いる上での障壁となっている。

これまで pNF-H の放出メカニズムとして、損傷部より遠位部がワーラー変性を起こす過程で骨格蛋白が漏出するメカニズムと、損傷後も細胞体から pNF-H の輸送が続き、これが漏出するメカニズムとが想定されていた。しかし、今回の結果は損傷の近位部から、あるいは遠位部からという区別ではなく、損傷部そのものの状態が pNF-H の値に影響するというものであった。可能性として、放出される pNF-H は損傷部周辺の軸索が変性する過程で生じ、損傷部が広い範囲に広がる挫滅型では変性も広範囲で起きるため pNF-H の上昇も高度である、という可能性である。

E . 結論

本研究の結果からは pNF-H の上昇メカニズムについて確定的なモデルを提唱することは困難である。今後、より定量性の優れたモデル解析を行うことで、

そのメカニズムがより明確になることが期待される。また、動物実験においてもpNF-Hの血中半減期などからのアプローチも考えられる。

pNF-H放出のメカニズムを明確にすることは、今後のバイオマーカーとしての利用と解釈の上で重要な知見になると考えられる。

3. その他

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto Y, Torii T, Eguchi T, Nakamura K, Tanoue A, Yamauchi J, Hypomyelinating leukodystrophy-associated missense mutant of FAM126A/hyccin/DRCTNNB1A aggregates in the endoplasmic reticulum. J Clin Neurosci 2014 21(6):1033-1039
2. Miyamoto Y, Yamamori N, Torii T, Tanoue A, Yamauchi J, Rab35, acting through ACAP2 switching off Arf6, negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination. Mol Biol Cell 2014 25(9):1532-1542
3. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A, Pelizaeus-Merzbacher disease: cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. Pediatr Int 2014 56(5):659-666
4. Torii T, Miyamoto Y, Takada S, Tsumura H, Arai M, Nakamura K, Ohbuchi K, Yamamoto M, Tanoue A, Yamauchi J, In vivo knockdown of ErbB3 in mice inhibits Schwann cell precursor migration. Biochem Biophys Res Commun 2014 452(3):782-788
5. Torii T, Miyamoto Y, Tago K, Sango K, Nakamura K, Sanbe A, Tanoue A, Yamauchi J, Arf6 Guanine Nucleotide Exchange Factor Cytohesin-2 Binds to CCDC120 and Is Transported Along Neurites to Mediate Neurite Growth. J Biol Chem 2014 289(49):33887-38903

2. 学会発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

5. 特許取得

特になし

6. 実用新案登録

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, 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
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
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	E-publi sh	1-8	2015
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	Early online	1-6	2015