

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：21501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16370

研究課題名(和文) 脊髄損傷後における脊髄可塑性誘導と歩行機能再建

研究課題名(英文) Spinal plasticity and functional recovery of locomotion after central nervous system lesions

研究代表者

山口 智史 (Yamaguchi, Tomofumi)

山形県立保健医療大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：20594956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄可塑性を促し歩行機能を改善する手法として陽極経頭蓋直流電気刺激(anodal tDCS)とpatterned electrical stimulation(PES)に着目し、適切な介入条件と歩行機能への効果を検討した。本研究から、1mA anodal tDCSとPESを同時に適用することで、脊髄可塑性を強く誘導することが明らかになった。また、1mA anodal tDCSとPESの同時適用により、脳卒中片麻痺患者の歩行機能が即時的に改善した。これらことから、本手法は中枢神経損傷後の歩行機能を改善するための補助的手段として有効である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The present research aimed to investigate effective settings of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) and patterned electrical stimulation (PES) to induce spinal plasticity and promote functional recovery of locomotion after central nervous system lesions. The results provided that 1 mA anodal tDCS enhances spinal plasticity induced by PES. Moreover, the combination of 1 mA anodal tDCS and PES temporarily improves the ankle muscle co-contraction during the swing phase of gait in patient with stroke. These results suggest 1 mA anodal tDCS combined with PES may be effective as an adjuvant therapy to other locomotor training therapies, such as treadmill walking with partial body weight support and robot-assisted locomotor training, while its lasting effects may promote the functional recovery of locomotion after central nervous system lesions.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：脊髄可塑性 電気刺激療法 経頭蓋直流電気刺激 経頭蓋磁気刺激 歩行 脊髄損傷 脳卒中 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

脳卒中患者や脊髄損傷患者において、運動麻痺による随意性低下や痙縮の存在が適切な筋の適切な時相での活性化を妨げ、歩行障害をもたらしている。

これまで、歩行リハビリテーションの研究では、歩行動作の反復による技能の再獲得が目的とされてきた。一方で、中枢神経損傷モデル動物実験において、脊髄神経経路の可塑性を誘導することで、歩行機能が改善する可能性が示されている (Chen et al., 2006)。

ヒトを対象とした研究では、脊髄可塑性を誘導できるリハビリテーション手法として、歩行周期に類似した 100 Hz の burst 刺激を一定の間隔で繰り返す patterned electrical stimulation (PES) が提案されており、一定の周波数で行う電気刺激と比較し、PES の方が脊髄相反性抑制を増強し、脊髄神経経路において可塑的な変化を誘導できることが報告されている (Perez et al., 2003)。

研究代表者は、非侵襲的に頭蓋上から微弱な直流電流を流すことで、脳活動の修飾が可能な経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) に着目し、不全脊髄損傷患者に対して、陽極 tDCS (anodal tDCS) と PES を組み合わせることで、PES 単独の介入と比較して、足関節における脊髄相反性抑制の可塑的变化を強く誘導し、運動機能を即時的に改善できるという知見を得た (Yamaguchi et al., 2016)。さらに、脊髄可塑性の増強の強さと足関節運動機能の改善には、関連があることを明らかにした。

しかしながら、脊髄可塑性という神経科学の知見を中枢神経損傷後の歩行リハビリテーションへ応用するための、具体的な介入条件、その効果の射程や作用機序は明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究 (Yamaguchi et al., 2016) の知見に基づき、脊髄可塑性を誘導する方法として anodal tDCS と PES を組み合わせた手法に着目し、中枢神経損傷後の歩行機能への効果および神経生理学的な効果を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

研究目的である anodal tDCS と PES を組み合わせた手法による歩行機能への効果を検証するための基礎的な研究として、適切な介入条件を決定するために、tDCS の刺激強度の違いが PES による脊髄可塑性に及ぼす影響について検討した (実験 1)。また、脳活動の興奮性を短時間で高めることが可能な intermittent theta burst stimulation (iTBS) を下肢一次運動野へ適用し、その前後に PES を与えることで、脳活動の興奮性変化のタイミングが PES による脊髄可塑性に与える影響を検討した (実験 2)。

実験 3 として、回復期脳卒中片麻痺者を対

象として、tDCS と PES を組み合わせによる歩行能力と歩行時筋電図への即時効果を検討した。さらに、回復期脳卒中片麻痺 2 症例において長期的効果を検討した (実験 4)。

(1) 実験 1 : 適切な tDCS 刺激強度の検討

健常者 7 名に対して、以下の 5 つの課題すべてを実施した。課題は、1) anodal tDCS (1mA) のみ、2) anodal tDCS (2mA) のみ、3) anodal tDCS (1mA) + PES、4) anodal tDCS (2mA) + PES、5) sham tDCS + PES の 5 条件とし、それぞれ 20 分間実施した。条件は、少なくとも 1 週間以上の間隔を空けて実施した。評価は、課題前、直後、10 分後、20 分後において、前脛骨筋からヒラメ筋への脊髄相反性抑制を計測した。

(2) 実験 2 : 適切な介入タイミングの検討

健常者 10 名に対し、日を変えて以下の 3 課題を実施した。課題 1 では iTBS を PES 前に実施 (iTBS-before-PES)、課題 2 では iTBS を PES 後に実施 (iTBS-after-PES)、課題 3 では偽 iTBS を PES 後に実施 (sham iTBS-before-PES) とした。条件は、少なくとも 3 日以上の間隔を空けて実施した。評価は、脳活動の興奮性変化として、前脛骨筋の運動誘発電位 (MEP) を経頭蓋磁気刺激法を用いて計測した。また、前脛骨筋からヒラメ筋に対する脊髄相反性抑制を計測した。

(3) 実験 3 : Anodal tDCS + PES の即時効果

回復期脳卒中患者 12 名を対象として、日を変えて 3 つの課題を実施した。課題 1 は 1mA anodal tDCS + PES、課題 2 は 1mA anodal tDCS + sham PES、課題 3 は sham tDCS + PES とし、それぞれ 20 分間適用した。条件は、少なくとも 1 週間以上の間隔を空けて実施した。評価は、課題前後において、歩行機能の評価として 10m 歩行速度および重複歩幅、前脛骨筋およびヒラメ筋の表面筋電図を計測した。

(4) 実験 4 : Anodal tDCS + PES の長期効果

回復期脳卒中患者 2 名を対象として、1 週間の非介入期 (A) と 2 週間で 10 回介入を実施する介入期 (B) を交互に 2 回繰り返すシングルケースデザインを用いて、anodal tDCS と PES 併用が歩行機能へ及ぼす効果を検討した。非介入期 A では、sham tDCS と PES を実施し、介入期では 1mA anodal tDCS + PES とし、それぞれ 20 分間実施した。評価として、10m 歩行速度を計測した。

4. 研究成果

(1) 実験 1 では、anodal tDCS (1mA) + PES において、介入前と比較し終了後 20 分まで有意に脊髄相反性抑制が増強した (図 1)。Sham tDCS + PES では、介入直後および終了後 10 分まで増強を認め、一方で、anodal tDCS (2mA) のみおよび anodal tDCS (2mA)

+PES では、介入前と比較し、終了直後で脊髄相反性抑制が減弱した。Anodal tDCS (1mA) のみでは、変化を認めなかった。

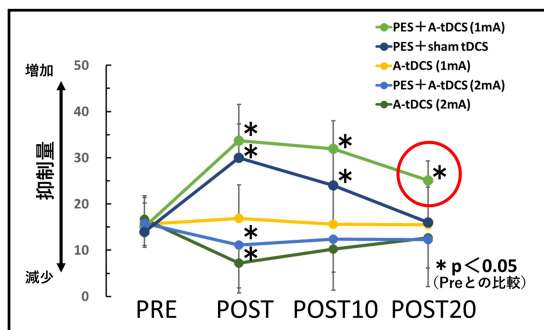


図1 tDCS刺激強度によるPES効果への影響

(2) 実験2では、iTBS-before-PESにおいて、PESによって誘導される相反性抑制の増強が増幅され、他の条件と比較して、その効果がPES後15分まで持続した。さらに、PES直後に増幅される脊髄可塑性変化と、PES前におけるiTBSによる皮質興奮性変化には正の相関を認めた。

(3) 実験3では、すべての条件で10m歩行速度および重複歩幅に統計学的な有意な改善を認めなかった。一方で、歩行時筋電図において、1mA anodal tDCS + PES条件では、他の条件と比較して、有意に歩行時遊脚相(麻痺側下肢振り出し)で足関節背屈筋の筋活動が増大し、拮抗筋であるヒラメ筋との同時収縮比が改善した(図2)。

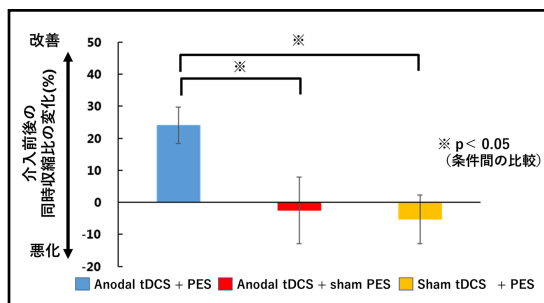


図2 介入前後の同時収縮比の変化の比較

(4) 実験4では、症例1においては、非介入期(A)のceleration lineと比較して、有意に10m歩行速度が増加した。一方で、症例2においては、非介入期(A)のceleration lineと比較し、有意な変化を認めなかった。

上記の研究結果から、anodal tDCSとPESの同時適用による脊髄可塑性の増強効果は、anodal tDCSの刺激強度によって影響を受けることが示唆され、中枢神経疾患に対して本手法を適用するための設定条件の根拠を明らかにした(実験1)。さらに、効果的な脊髄可塑性の誘導には末梢からの電気刺激(PES)前や刺激中に、非侵襲的脳刺激法(iTBSやtDCS)などによる皮質興奮性の増加を誘導する介入が重要であると考えられ

た(実験2)。実験1および2の知見に基づき実施した実験3においては、1mA anodal tDCSとPES同時適用により、回復期脳卒中片麻痺患者の歩行機能を即時的に改善することが示唆された。しかしながら、長期効果については、症例数が少ないことから、その効果は明らかではなく、さらなる検討が必要であった(実験4)。

これらの結果は、学術論文や国内外の学会において報告し、中枢神経損傷後の歩行機能の再獲得に重要な脊髄神経経路の障害に対する新しい治療法の確立に向けて、これまでに実証されていなかった神経科学的知見と臨床への応用に必要な介入条件と効果の射程を明らかにし、疾患例で効果検証を実施した点から高い評価を得た。今後、症例数を増やすとともに、ランダム化比較試験によって、その効果を検討していく予定である。

<引用文献>

Chen Y, Chen XY, Jakeman LB, Chen L, Stokes BT, Wolpaw JR, Operant conditioning of H-reflex can correct a locomotor abnormality after spinal cord injury in rats, Journal of Neuroscience 26, 2006 : 12537-12543

Perez MA, Field-Fote EC, Floeter MK, Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal ia inhibition in humans, Journal of Neuroscience 23, 2003 : 2014-2018

Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai Y, Tang S, Kawakami M, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, Liu M, The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury, Experimental Brain Research, 234, 2016 : 1469-1478

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計23件)

Takeda E, Yamaguchi T, Mizuguchi H, Fujitani J, Liu M, Development of a toileting performance assessment test for patients in the early stroke phase, Disability and Rehabilitation, 2018, accepted, 査読有

Takahashi Y, Fujiwara T, Yamaguchi T, Kawakami M, Mizuno K, Liu M, Voluntary contraction enhances spinal reciprocal inhibition induced by patterned electrical stimulation in patients with stroke, Restorative Neurology and Neuroscience, 36, 2018 : 99-105, 査読有、

DOI : 10.3233/RNN-170759

Oyake K, Yamaguchi T, Oda C, Kudo D, Kondo K, Otaka Y, Momose K, Unilateral arm crank exercise test for assessing cardiorespiratory fitness in individuals with hemiparetic stroke, *Biomed Research International*, 2017, 2017:6862041, 査読有、DOI : 10.1155/2017/6862041

Fujimoto S, Tanaka S, Laakso I, Yamaguchi T, Kon N, Nakayama T, Kondo K, Kitada R, The effect of dual-hemisphere transcranial direct current stimulation over the parietal operculum on tactile orientation discrimination, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, 11:173, 査読有、DOI : 10.3389/fnbeh.2017.00173

Tatemoto T, Tsuchiya J, Numata A, Osawa R, Yamaguchi T, Tanabe S, Kondo K, Otaka Y, Sugawara K, Real-time changes in corticospinal excitability related to motor imagery of a phasic force control task, *Behavioural Brain Research*, 335, 2017 : 185—190, 査読有、DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.020>

Takahashi Y, Fujiwara T, Yamaguchi T, Kawakami M, Mizuno K, Liu M, The effects of patterned electrical stimulation combined with voluntary contraction on spinal reciprocal inhibition in healthy individuals, *Neuroreport*, 28, 2017 : 434—438, 査読有、DOI : 10.1097/WNR.0000000000000777.

Maeda K, Yamaguchi T, Tatemoto T, Kondo K, Otaka Y, Tanaka S, Transcranial direct current stimulation does not affect lower extremity muscle strength training in healthy individuals : a triple-blind, sham-controlled study, *Frontiers in Neuroscience*, 11, 2017 : 179, 査読有、DOI : <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00179>

Oyake K, Yamaguchi T, Sugawara M, Oda C, Tanabe S, Kondo K, Otaka Y, Momose K, Validity of gait asymmetry estimation by using an accelerometer in individuals with hemiparetic stroke, *Journal of Physical Therapy Science*, 29, 2017 : 307—311, 査読有、DOI : <https://doi.org/10.1589/jpts.29.307>

Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai Y, Tang S, Kawakami M, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, Liu M, The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal

inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury, *Experimental Brain Research*, 234, 2016 : 1469—1478, 査読有、DOI : 10.1007/s00221-016-4561-4

Fujimoto S, Kon N, Otaka Y, Yamaguchi T, Nakayama T, Kondo K, Ragert P, Tanaka S, Transcranial Direct Current Stimulation Over the Primary and Secondary Somatosensory Cortices Transiently Improves Tactile Spatial Discrimination in Stroke Patients, *Frontiers in Neuroscience*, 10, 2016 : 128, 査読有、DOI : 10.3389/fnins.2016.00128

Tanuma A, Fujiwara T, Yamaguchi T, Ro T, Arano H, Uehara S, Honaga K, Mukaino M, Kimura A, Liu M, After-effects of pedaling exercise on spinal excitability and spinal reciprocal inhibition in patients with chronic stroke, *International Journal of Neuroscience*, 20, 2016 : 1—29, 査読有、DOI : 10.3109/00207454.2016.1144055

山口智史、藤原俊之、前田和平、立本将士、田辺茂雄、高橋容子、水野勝広、正門由久、里宇明元、Anodal tDCS と patterned electrical stimulation の併用が脳卒中片麻痺患者の歩行に与える影響、バイオメカニズム学会予稿集、2015 : 65—66、査読有 : <http://fiber.shinshu-u.ac.jp/sobim2015/20150831program.pdf>

{学会発表}(計20件)

Yamaguchi et al., The priming-effects of theta burst stimulation on lower extremity spinal reciprocal inhibition induced by peripheral patterned electrical stimulation, 6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation 2016 2016年9月9日、Göttingen (Germany)

Yamaguchi et al., The combined effects of anodal tDCS and patterned electrical stimulation on gait performance among patients with stroke, The 10th FENS Forum of Neuroscience, 2016年7月4日、Copenhagen (Denmark)

Yamaguchi et al., Immediate effects of anodal tDCS combined with patterned electrical stimulation on gait performance in patients with stroke, Eleventh World Congress on Brain Injury, 2016年3月5日、Hague (Netherlands)

{図書}(計6件)

山口智史 他、メジカルビュー社、脳卒中片麻痺者に対する歩行リハビリテーション、

2016、228 - 234

山口智史 他、文光堂、感覚入力で挑む—
感覚・運動機能回復のための理学療法アプ
ローチ（臨床思考を踏まえる理学療法プラクテ
イス）、2016、158—161

山口智史 他、医歯薬出版、実践的な Q&A
による エビデンスに基づく理学療法 第2版、
2015、34—47

山口智史 他、中外医学社、リハビリテー
ションのための臨床神経生理学、2015、
59—69

山口智史 他、医歯薬出版、神経科学の最
前線とリハビリテーション、2015、146—148、
212—223、219—221

山口智史 他、医歯薬出版、自信がもてる！
リハビリテーション臨床実習—脳卒中ケース
で臨場感を体験 カード式評価集付、2015、
1—31、108—113

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 智史 (Yamaguchi Tomofumi)

山形県立保健医療大学・保健医療学部・理学
療法学科・准教授

研究者番号：20594956