

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19700460
 研究課題名 (和文) 受動歩行における皮質脊髄路の促通の解明と脊髄損傷者の歩行訓練への応用
 研究課題名 (英文) Facilitation of the corticospinal tract during passive stepping and application for locomotor training in spinal cord injured patients

研究代表者
 上林 清孝 (KAMIBAYASHI KIYOTAKA)
 筑波大学・大学院システム情報工学研究科・助教
 研究者番号： 70415363

研究成果の概要：

本研究では、ロボットアシストによるヒトの受動歩行時に、経頭蓋磁気刺激の入力（刺激強度）－出力（運動誘発電位振幅）関係から、下肢筋群の皮質脊髄路興奮性が歩行位相に依存して変化することを観察した。中でも前脛骨筋の皮質脊髄路は、荷重に関連した感覚入力によって特異的に促通されることを明らかにした。さらに、受動歩行時の速度増加によって皮質脊髄路の興奮性が高まることから、受動歩行による感覚入力（感覚入力）が皮質脊髄路興奮性の促通に関与していることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	180,000	1,980,000

研究分野： 神経生理学

科研費の分科・細目： 人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード： 経頭蓋磁気刺激、皮質脊髄路、感覚入力、脊髄損傷、歩行訓練

1. 研究開始当初の背景

わが国には 10 万人以上の脊髄損傷者がおり、毎年 5 千人以上が新たに障害を負っている。かつてリハビリテーションは残存機能の維持に主眼をおいていたが、神経科学の進歩に伴って中枢神経系の可塑性が明らかとなり、ニューロリハビリテーションと呼ばれる神経系の機能回復を目指した積極的な介入が行われ始めている。免荷式歩行トレーニングはその一例であり、運動機能が一部残存している不全損傷者では、この歩行訓練によって歩行再獲得の可能性が高まるとの報告が

ある(Wernig et al. 1995, Dietz et al. 1998, Wirz et al. 2005)。

しかしながら、この免荷式歩行トレーニングでは理学療法士が徒手的に患者の脚を動かす必要があるため、療法士の身体的負担が非常に大きいことが問題であった。そこで、療法士の負担を軽減し、安定した歩行パターンで長時間の訓練を行えるよう、動力型歩行補助装置が近年開発されている。代表的な補助装置である Lokomat[®] は、コンピュータ制御によって股関節・膝関節部分にあるモータを動かすことで、下肢ステップングを他動的

に作り出す(Colombo et al. 2000, 図 1)。

日本でも国立障害者リハビリテーションセンターに Lokomat[®]が導入され、脊髄損傷者の歩行トレーニング実験が開始されている。しかし、現段階でトレーニングに対する明確なプロトコルは存在せず、訓練効果をもたらす神経機序



図 1 動力型歩行補助装置(Lokomat[®])

も明らかとはいえない。特に、歩行補助装置を用いた場合、随意的な力発揮なしでもステップングが可能となり、そのような受動歩行によっても歩行の訓練効果が生じえるのかわ知られていない。

そこで我々は、研究の第一段階として、受動歩行時に生じる神経系の調節機構を明らかにする目的で、健常者での Lokomat[®]による受動歩行時に前脛骨筋の皮質脊髄路興奮性を調べた。皮質脊髄路の興奮性は、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)によって運動野を刺激することで筋電図に誘発された運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)の振幅から評価した(図 2)。その結果、受動的なステップングにおいても MEP 振幅はステップ位相に依存した変化を示し、遊脚前期や遊脚から立脚への移行期に皮質脊髄路の興奮性が増加した。さらに、体重を 100% 免荷して空中に被験者を吊り上げた状態での受動歩行時に MEP を誘発した場合には、トレッドミル上での受動歩行と下肢のキネマティクスは同様であるにもかかわらず、皮質脊髄路の興奮性は顕著な促進を示さなかった。これらの結果は、荷重に関連した感覚入力が発動に興奮性の促進に影響していることを示唆した。

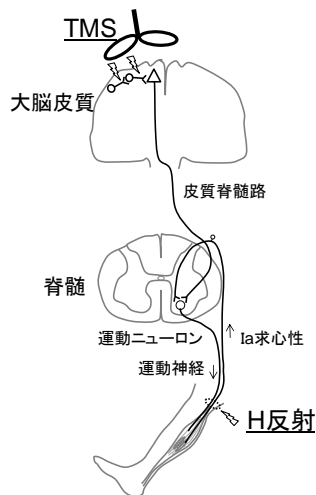


図 2 経頭蓋磁気刺激(TMS)と H 反射の神経経路図

2. 研究の目的

受動歩行訓練の有効性確認や効果的な訓練方法の確立に向けては、トレーニングに利用される受動歩行における神経制御メカニ

ズムを解明する必要があるものと考えられる。これまでの研究では前脛骨筋を標的筋とし、TMS の刺激強度を一定に定めていたため、前脛骨筋以外の下肢筋群では刺激強度が弱く、皮質脊髄路興奮性に対する位相依存性の変化や荷重による影響を検討することができなかった。そこで平成 19 年度の研究では、前脛骨筋以外の下肢筋群でも皮質脊髄路の興奮性が変調されるのか調べることを目的とし、健常な成人被験者にて、立位時および歩行中の 3 つの位相で、TMS による入力(刺激強度)ー出力(MEP 振幅)から詳細に検討することとした。続いて、平成 20 年度には、皮質脊髄路興奮性に対する感覚入力の影響、特に歩行訓練において重要な調節因子である歩行速度による影響を調べる目的で、受動歩行速度を 3 段階に変えて MEP 応答を誘発した。さらに、皮質脊髄路とは異なった神経経路にて受動歩行による興奮性変化を調べるため、単シナプス性の脊髄反射興奮性を示す Hoffmann(H)反射をヒラメ筋や前脛骨筋で誘発した(図 2)。

3. 研究の方法

平成 19 年度、9 名の健常成人被験者が実験に参加し、1.5 km/h での Lokomat[®]による受動歩行を行った。MEP 振幅に及ぼす荷重による影響を検討するため、受動歩行は体重を 40% 免荷した条件と 100% 免荷して地面に接地しないステップングの 2 条件とした。測定中、被験者はできる限りリラックスし、ロボットによるステップング動作を妨げないように指示された。TMS 強度は最大装置出力の 40 から 70% まで 5% 刻みに増加させ、各刺激強度 5 回ずつ、立位時および受動歩行時の 3 つの位相(遊脚初期・後期、立脚後期)に与えた。大腿直筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋、前脛骨筋の各筋で、刺激強度を横軸に、MEP 振幅を縦軸にプロットして、入出力関係を割り出した。

平成 20 年度の TMS を用いた実験では、6 名の被験者で、1, 2, 3 km/h のステップング速度にて受動歩行を行い、大腿直筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋、前脛骨筋の MEP 振幅を記録した。TMS は立位時に前脛骨筋で 0.1 mV の MEP 振幅が誘発できる刺激強度とし、歩行サイクルの 8 つの位相に与えた。さらに、受動歩行時の単シナプス性脊髄反射の興奮性変化を調べるため、後脛骨神経もしくは総腓骨神経の経皮的電気刺激によってヒラメ筋や前脛骨筋に H 反射を誘発した。刺激は最大 M 波の 10% 振幅に相当する M 波が誘発される強度に設定し、ピーク振幅にて H 反射を解析した。この受動歩行においても、荷重の条件を変えた 2 つのステップングにて反射の比較を行った。

4. 研究成果

平成 19 年度の実験において、大腿直筋、大腿二頭筋、前脛骨筋では受動歩行中に筋活動が生じていなかったが、大腿直筋では遊脚初期に、大腿二頭筋では立脚後期および遊脚後期に、前脛骨筋では遊脚初期・後期に入出力関係における傾きの増加が観察された(図 3)。したがって、受動歩行時での下肢筋に対する皮質脊髄路の興奮性は筋ごとに異なったパターンで変調されることが示された。MEP 振幅の増加がみられた位相は、通常歩行時にそれぞれの筋で活動が生じる位相に一致していた。荷重条件の異なった 2 つのステップング間で MEP 応答を比較した結果では、前脛骨筋でのみ条件間に差がみられたことから、この筋において特異的に、荷重に関連した感覚入力によって皮質脊髄路の興奮性が促通されることが明らかとなった。一方、ヒラメ筋では荷重が加わることで立脚期にわずかな筋活動が生じ、それに付随して MEP 振幅も増大傾向となった。荷重が加わった受動歩行で観察された下肢筋群の MEP 変調パターンは、先行研究で報告されている通常歩行時に生じるパターンと同様であった(Schubert et al. 1997)。

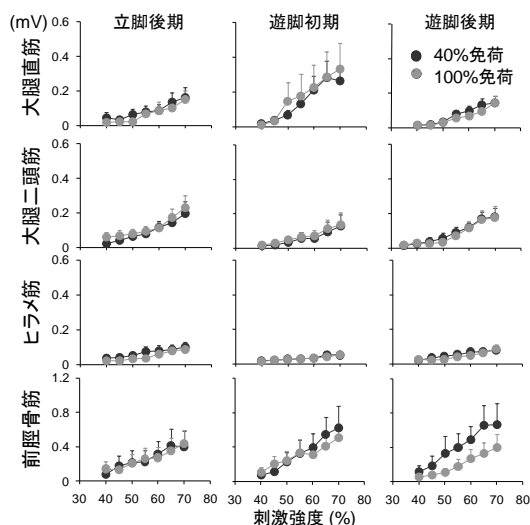


図 3 受動歩行での皮質脊髄路興奮性の入出力(刺激強度-MEP 振幅)関係

続いて、平成 20 年度の TMS 実験では、受動歩行速度を 3 段階に設定し、8 つの歩行位相で誘発した下肢筋の MEP 振幅を解析した。その結果、歩行位相に依存した MEP 変調パターン自体は各筋ともに速度の増減に影響されなかったが、MEP 振幅は速い受動歩行速度で増加する傾向がみられた。したがって、速度増加に伴って Ia 求心性入力や荷重関連の入力がより惹起され、皮質脊髄路興奮性を高めたものと考えられる。

一方、H 反射によって受動歩行時の脊髄反

射興奮性を調べた結果、ヒラメ筋、前脛骨筋ともに受動歩行時には立位時よりも興奮性の減少が生じた(図 4)。受動歩行時のヒラメ筋 H 反射は、通常歩行時に報告されているものと同様の変調パターンを示し(Capaday et al. 1997)、立脚期に比べて遊脚期に反射の減少が顕著であった。この反射経路では、皮質脊髄路とは異なり、荷重による興奮性変化が観察されなかった。前脛骨筋に関しては、H 反射が誘発されにくいため、立位姿勢ですでに小さな反射応答であったが、1.5km/h の受動歩行時で H 反射は完全に抑制された(図 4)。TMS 実験と同様に、歩行速度を 3 段階に変化させた場合、ヒラメ筋 H 反射の抑制は歩行速度の増加に伴って強まる傾向を示した。

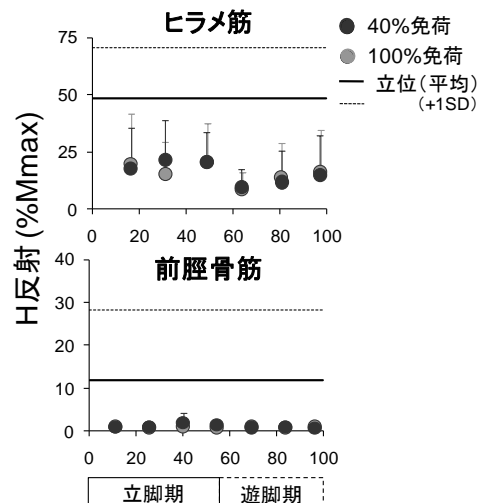


図 4 受動歩行でのヒラメ筋および前脛骨筋の H 反射振幅

前脛骨筋やヒラメ筋では、荷重の加わった受動歩行において、皮質脊髄路は歩行の位相に依存して促通性の変化を示したのに対して、単シナプス性の脊髄反射経路では抑制性の効果がみられた。このように、受動歩行によって生じる感覚入力の影響は神経回路ごとに異なっていた。しかしながら、受動歩行での神経経路の興奮性変化は通常歩行で観察されている変化パターンと同様であったことから、受動歩行時に喚起される感覚入力によって通常歩行に類似した神経回路が賦活化されている可能性が示唆された。したがって、受動歩行によっても長期的に訓練を繰り返すことで中枢神経系には歩行回復に関連した可塑的变化が生じるかもしれない。

先行研究から、脊髄損傷患者において歩行様の筋活動が生じるためには股関節の伸展や荷重による求心性入力が重要とされ、歩行訓練ではこれらの感覚入力が周期的に繰り返されることで脊髄歩行中枢に可塑的变化が生じるものと考えられている(Dietz & Harkema 2004)。荷重の情報が加わるトレッド

ミル上でのステップング時にみられた前脛骨筋における皮質脊髄路の促通は、先行研究と同様に荷重に関連した感覚入力的重要性を示唆した。Thomas & Gorassini(2005)は、脊髄不全損傷者の免荷式歩行訓練後に MEP 振幅の増加が生じ、歩行機能向上と関連したことを報告している。したがって、歩行回復に対して皮質脊髄路の連結性の強まりや興奮性の増加といった可塑的变化の関与が推察され、歩行訓練時に皮質脊髄路の興奮性が高まることは訓練効果をもたらすうえで有効であるかもしれない。ヒトの二足歩行では上位中枢の関与が強いものとされ、中でも前脛骨筋は皮質との連結が強い筋だと考えられていることから、この筋の機能回復が歩行回復に強く関与するであろう。受動歩行の速度を速めることで皮質脊髄路の興奮性は高まったことから、訓練では可能な範囲内で歩行速度を速めることがより効果的になるかもしれない。

受動歩行時で生じた皮質脊髄路の興奮性変化と荷重による MEP 振幅の増加については、国際誌にも掲載が決定しており、新たな知見として評価を受けている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Kamibayashi K., Nakajima T., Takahashi M., Akai M., Nakazawa K., Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans, *European Journal of Neuroscience*, in press, 2009, 査読有
- ② 上林清孝, 中澤公孝, 脊髄損傷のニューロリハビリテーション, *バイオメカニクス研究*, 12, 215-22, 2008, 査読無
- ③ 中澤公孝, 上林清孝, 中島 剛, 直立二足歩行中の皮質脊髄路興奮性, *臨床脳波*, 50, 125-132, 2008, 査読無
- ④ 中澤公孝, 上林清孝, 清水 健, 脊髄損傷患者に対するニューロリハビリテーションの実際, *理学療法*, 24, 1578-158, 2007, 査読無
- ⑤ 中澤公孝, 上林清孝, 中島 剛, 受動歩行中の皮質脊髄路興奮性, *神経内科*, 67, 432-437, 2007, 査読無
- ⑥ 赤居正美, 中澤公孝, 上林清孝, 歩行能力向上, *Journal of Clinical Rehabilitation*, 16, 1135-1139, 2007, 査読無

[学会発表] (計 10 件)

- ① Kamibayashi K., Nakajima T., Takahashi M., Akai M., Sankai Y., Nakazawa K., Depression of the H-reflex amplitude in the tibialis

anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans, *Society for Neuroscience*, 2008.11.18, Washington DC, USA

- ② Nakazawa K, Kamibayashi K., Nakajima T., Takahashi M., Fujita M., Ogawa T., Akai M., Effect of peripheral sensory inputs on soleus H-reflex during robot-induced passive stepping in human, 17th Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology, 2008.6.20, Niagara Falls, Canada
- ③ 上林清孝, 中島 剛, 藤田雅子, 高橋 真, 赤居正美, 山本紳一郎, 中澤公孝, 歩行時の末梢感覚入力がヒラメ筋 H 反射に与える影響, 第 47 回日本生体医工学会, 2008.5.8, 神戸
- ④ 上林清孝, 中島 剛, 高橋 真, 赤居正美, 中澤公孝, TMS による入出力関係からみた受動歩行における皮質脊髄路の興奮性, 第 7 回姿勢と歩行研究会, 2008.3.29, 東京
- ⑤ 上林清孝, 中島 剛, 高橋 真, 赤居正美, 中澤公孝, ヒトの受動歩行における下肢の皮質脊髄路興奮性, 随意運動の調節機構とその病態生理研究会 2007, 2007.12.2, 横浜
- ⑥ Kamibayashi K., Nakajima T., Takahashi M., Akai M., Nakazawa K., Effect of load-related afferents on the corticospinal excitability in the lower limb muscles during robot assisted passive stepping in humans, *Society for Neuroscience*, 2007.11.7, San Diego, USA
- ⑦ 上林清孝, 受動歩行における神経制御機構の解明とニューロリハビリテーションへの応用, 第 24 回筋電図の会, 2007.9.13, 秋田
- ⑧ 上林清孝, Lokomat の使用経験と課題, 第 23 回日本義肢装具学会研修セミナー, 2007.9.2, 岡山
- ⑨ 上林清孝, 中島 剛, 高橋 真, 赤居正美, 中澤公孝, ヒトの受動歩行での皮質脊髄路興奮性に対する荷重の影響, 第 1 回 Motor Control 研究会, 2007.6.28, 岡崎
- ⑩ 上林清孝, 中島 剛, 高橋 真, 赤居正美, 中澤公孝, 受動歩行中の下肢筋群皮質脊髄路興奮性の変調, 第 46 回日本生体医工学会, 2007.4.27, 金沢

6. 研究組織

(1)研究代表者

上林 清孝 (KAMIBAYASHI KIYOTAKA)

筑波大学・大学院システム情報工学研究科・助教

研究者番号： 70415363