

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19352

研究課題名（和文）脳卒中患者の歩行再建に向けた脊髄神経学的バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Spinal neural biomarker for gait recovery in patients with stroke

研究代表者

高橋 容子（Takahashi, Yoko）

順天堂大学・保健医療学部・助教

研究者番号：20845622

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：歩行中の脊髄神経路の働きに着目し、脳卒中患者の歩行の神経メカニズムを解明し、脊髄神経学的なバイオマーカーを確立することを目的に実施した。開発した歩行中の脊髄相反性抑制評価システムを用いて、13名の健常者および2名の脳卒中患者のデータの取得を実施した。健常若年者においては、立脚期から遊脚期への移行期、および遊脚期から立脚期への移行期の2つのタイミングで抑制がかかることが明らかになった。脳卒中患者では、値の推移としては健常者のように2つのタイミングで抑制が増強する傾向が見られず、遊脚期において抑制が増強するタイミングが少なかった。さらに筋の同時収縮と相反性抑制の異常が関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中患者の歩行再建は、介護予防の観点で、社会的にも重大な問題であり、効果的な歩行リハビリテーションの確立が急務である。脳卒中患者のリハビリテーションでは、神経の可塑的变化を促すニューロリハビリテーションの重要性が広がりつつある一方で、歩行に対するニューロリハビリテーションは未確立である。その原因は、脳卒中患者の歩行における異常な下肢運動パターンの神経メカニズムが未解明であることや、歩行再建の治療指標となる神経学的なバイオマーカーが存在しないことにある。本研究の成果は、脳卒中患者の歩行中の脊髄相反性抑制の状態を明らかにし、今後、治療指標となるバイオマーカーの確立に寄与するといふ点で意義がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the neural mechanisms of walking in stroke patients and establish spinal neurological biomarkers by focusing on the action of spinal neural pathways during walking. Data acquisition was performed on 13 healthy individuals and 2 patients with stroke using the developed spinal reciprocal inhibition evaluation system during walking. As a result, we found that in healthy young people, inhibition occurs at two timing points: from the stance phase to the swing phase and from the swing phase to the stance phase, with an average inhibition of about 40%. In patients with stroke, the value did not tend to increase at two different timings as in healthy individuals, and the timing of the increase in inhibition was less in the swing phase. In addition, it was suggested that the abnormality of muscle co-contraction and reciprocal inhibition might be related.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：脳卒中 歩行障害 リハビリテーション ニューロリハビリテーション 理学療法 脊髄神経経路 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

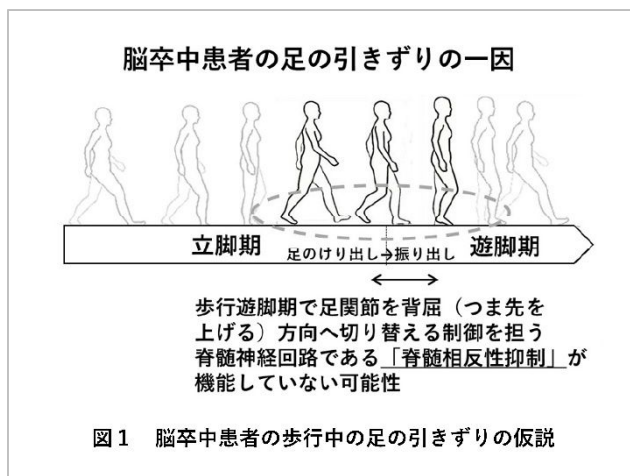
我が国には脳卒中患者がおよそ **120** 万人おり、介護を必要とする原因疾患の第 **1** 位となっている(厚生労働省)。その背景には、脳卒中患者の約 **3** 割が発症後に歩行能力を再獲得できず、介護を必要としている現状がある(友田ら, **2014**)。脳卒中患者の歩行能力再獲得は社会的な問題であり、より効果の高い歩行リハビリテーション手法の確立が急務である。

脳卒中などの中枢神経疾患では、障害された神経は回復しないとされてきた。しかし、**1996** 年に **Nudo** らが脳の可塑的变化による麻痺手の運動回復を証明して以降、神経回路の可塑的变化を促すニューロリハビリテーションで運動回復を目指すことが重要視されるようになった。脳卒中後の上肢麻痺においては、**Brain-Machine Interface** などにより神経の可塑的变化を促し重度麻痺を改善させる治療が確立されつつある。

一方で、下肢や歩行リハビリテーションでは、装具による関節固定や、麻痺した下肢を強制的に動かす機能的電気刺激やロボット歩行訓練など、代償的なものしかなかった。脳卒中患者の歩行は、患者の麻痺などの重症度により、足の引きずりなどの多種多様な異常パターンを呈すが、異常パターンの個別性に対応可能かつ代償的でない根本治療が存在しないという問題があった。その原因は、脳卒中患者の歩行における異常な下肢運動パターンの神経メカニズムが未解明であることや、歩行再建の治療指標となる神経学的なバイオマーカーが存在しないことにある。ヒトの歩行では特に脊髄が重要な役割を担っており、いくつもの脊髄神経回路が交代で機能して下肢の運動を制御していると考えられている(**Pierrot-Deseilligny- and Burke 2012**)。さらに脳卒中患者では、脊髄神経回路の働きが障害され、下肢運動障害と関与するという報告がいくつかあるが(**Crone et al., 2003; Dyer et al., 2011; Bhagchandani and Schindler-Ivens 2012, Takahashi et al., 2019** (申請者ら))、脳卒中患者の歩行中の脊髄神経メカニズムを検証した研究は今までなかった。申請者は、脳卒中患者の歩行の異常パターンには脊髄神経回路の障害が関わっている可能性に着目した。この神経メカニズムの解明が、効果的な歩行ニューロリハビリテーション実現の鍵となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、第一歩として脳卒中後によく見られる異常歩行パターンである足の引きずりに着目する。足の引きずりは、足を前に振り出す歩行の遊脚期に起こる(図1)。このつま先を上げる足関節背屈の動きには、脊髄相反性抑制(前脛骨筋から拮抗筋であるヒラメ筋への抑制, **Kots and Zhukov, 1971**)の脊髄神経回路が関わっている可能性がある。本研究では、歩行中の脊髄相反性抑制評価システムを開発し、脳卒中患者の歩行中の脊髄相反性抑制と歩行の臨床的な特徴との関係を明らかにすることを目的とする。



3. 研究の方法

本研究では、**(1)**歩行中の脊髄相反性抑制の評価システムの開発、**(2)**健常者における歩行中の脊髄相反性抑制の評価、**(3)**維持期脳卒中患者における歩行中の脊髄相反性抑制の評価を実施した。

(1)歩行中の脊髄相反性抑制の評価システムの開発

歩行中の脊髄相反性抑制の評価は、歩行中に電気刺激と筋電図測定を行う電気生理学的評価にて、ヒラメ筋 **H** 反射を用いた条件-試験刺激法 (**Petersen et al., 1999**)を行う必要があった。さらに、歩行周期に合わせて任意のタイミングで電気刺激を行うこと、歩行中に **H** 反射および **M** 波の振幅値をリアルタイムに確認しながら刺激強度を調整することが必要となっていた。

歩行周期に合わせて任意のタイミングでの電気刺激を実現するためには、歩行中に、その被験者の歩行周期を正確に同定することが必要であった。これには、下肢外骨格ロボット (**Noda et al., 2018**) で用いられている、両側足圧のセンサー情報をもとにした歩行周期同定技術で電流制御できる電気刺激システム(歩行中の任意の位相での電気刺激を可能とするシステム構成)を用いて、実験を行った。

歩行中に **H** 反射および **M** 波の振幅値をリアルタイムに確認しながら刺激するために、表面筋電図から得られた振幅値をリアルタイムにプロットして **PC** モニターに表示し、同じ歩行時点においても、試験刺激強度を適切な値に調節できるようにした。

(2)実験 1：健常者における歩行中の脊髄相反性抑制の評価

(1)で開発した評価システムを用い、健常者 13 名を対象に、歩行中の右下肢における脊髄相反性抑制を評価した。1 歩行周期を 8 個の bin に分割し、任意の bin に対して試験刺激と条件刺激を実施した。Bin1 を初期接地（立脚期の開始）とした。試験刺激は、脛骨神経に対し、その bin における最大 M 波の 4-9% の振幅でヒラメ筋 M 波が誘発される強度で実施した。条件刺激は、総腓骨神経に対し、立位姿勢における前脛骨筋の M 波閾値で実施した。各 bin において、試験刺激のみの H 波、および条件刺激を加えた H 波は、15 発ずつ記録し、peak to peak の振幅値から相反性抑制を算出した。歩行中の各 bin における背景筋電図として、H 反射誘発直前の 90ms 間におけるヒラメ筋および前脛骨筋の筋活動の root mean square を算出した。

(3)実験 2：維持期脳卒中患者における歩行中の脊髄相反性抑制の評価

(1)で開発した評価システムの安全性を(2)における健常者の測定で確認したうえで、維持期脳卒中患者 2 名を対象に、歩行中の脊髄相反性抑制を評価した。評価の内容は(2)の健常者と同様だが、脳卒中患者においては麻痺側下肢で評価を実施した。2 名の運動機能は Fugl-Meyer assessment 下肢運動スコアが 25~26 点と同程度であったが、もう一方（患者 A）は発症後期間が 9 カ月であり、もう一方（患者 B）は発症後期間が 6 年であった。下腿三頭筋の痙縮は、患者 A では modified Ashworth scale 1+, 患者 B では 2 であった。つまずきやすさの指標として、地上歩行における minimum toe clearance (MTC) を、三次元動作解析によって得られた麻痺側第 1 中足骨座標から算出した。

4. 研究成果

(1)歩行中の脊髄相反性抑制評価システムの開発
実験に用いた評価システムを図 2 に示す。



図 2 歩行中の脊髄相反性抑制評価システム

(2)実験 1

図 3 に健常者における歩行中の相反性抑制の代表例を示す。縦軸の値が 1 以下だと、抑制が増強していることを示す。健常者においては、先行研究 (Petersen et al., 1999) と同様の傾向を示し、立脚期から遊脚期への移行時 (bin4→bin6) および遊脚期から立脚期への移行時 (bin8→bin1) の 2 つのタイミングで、抑制が増強することが明らかになった。

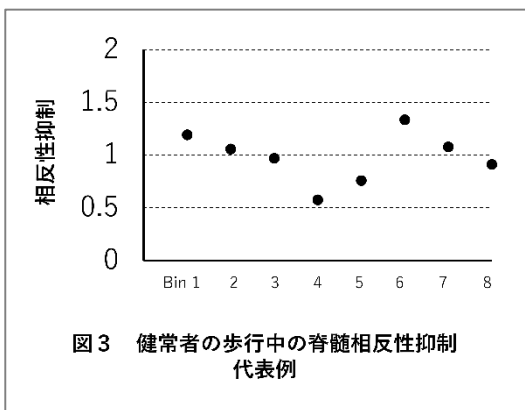


図 3 健常者の歩行中の脊髄相反性抑制代表例

(3)実験 2

脳卒中患者において、運動機能が同程度の患者であっても、異なる相反性抑制の値を示すことが明らかになった。患者 A においては、健常者に比較して抑制の度合いは少ないものの、値の推移としては、健常者と同様の推移を示した。一方、患者 B においては、波形の推移としては健常者のように 2 つのタイミングで抑制が増強する傾向が見られず、また、遊脚期において抑制が増強するタイミングが少なかった。MTC は、患者 A で 4.82、患者 B で 3.99 であり、患者 B でつまずきやすい値となっていた。

これらの成果の一部は、第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会で発表された。

以上の成果により、歩行中の脊髄相反性抑制評価システムが確立し、治療指標となる健常データが得られた。さらに、脳卒中患者では、歩行中に、健常者とは異なる脊髄相反性抑制の値の推移を呈していることが示された点において、重要な成果である。現時点では症例数が限定的であるため、横断的・縦断的に歩行の特徴と神経回路の関係を検討する必要がある。今後は、脳卒中後の歩行の神経メカニズムの解明に向け、当該プロジェクト成果をもとに、さらに脳卒中患者でのデータ測定を進めて運動機能や歩行能力との関係の検証を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoko Takahashi, Michiyuki Kawakami, Rena Mikami, Toshiya Nakajima, Towa Nagumo, Tomofumi Yamaguchi, Kaoru Honaga, Kunitsugu Kondo, Ryota Ishii, Toshiyuki Fujiwara, Meigen Liu	4. 巻 138
2. 論文標題 Relationship between spinal reflexes and leg motor function in sub-acute and chronic stroke patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 74-83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2022.02.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Hideto, Kawakami Michiyuki, Takahashi Yoko, Kondo Kunitsugu, Shimizu Eiji	4. 巻 2021(online journal)
2. 論文標題 The changes in spinal reciprocal inhibition during motor imagery in lower extremity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10072-021-05054-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋容子, 寺前達也, 森拓也, 久保峰鳴, 藤原俊之, 長谷公隆, 野田智之
2. 発表標題 歩行中における下肢の脊髄相反性抑制評価システムの開発と健常者での計測
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋容子
2. 発表標題 末梢神経電気刺激と歩行中の脊髄神経経路評価システムによる新たな歩行リハビリテーション戦略
3. 学会等名 第40回関東甲信越ブロック理学療法士学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoko Takahashi, Rena Mikami, Toshiya Nakajima, Towa Nagumo, Kunitsugu Kondo, Toshiyuki Fujiwara, Michiyuki Kawakami
2. 発表標題 Spinal heteronymous pathways and reciprocal inhibition in patients with sub-acute and chronic stroke compared to age-matched healthy subjects
3. 学会等名 第18回日本神経理学療法学会学術大会（英語セッション）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関