

令和 5 年 4 月 11 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19851

研究課題名(和文) 脊髄神経磁気刺激による脳卒中片麻痺患者の歩行再建

研究課題名(英文) Gait reconstruction in post-stroke hemiplegic patients using spinal nerve stimulation

研究代表者

谷川 広樹 (Tanikawa, Hiroki)

藤田医科大学・保健学研究所・講師

研究者番号：90705013

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)：先行研究を参考にして脊髄神経を電気刺激したが、下肢の歩行様運動は誘発されなかった。磁気刺激装置Pathleaderを用いても同様であった。下肢免荷方法、刺激強度に問題があると考え、懸垂装置を作成した。また高強度の磁気刺激が可能なmagstim Rapid 2で健常者のTh11と12棘突起間、30Hzで耐えうる最大強度で10秒間刺激すると、8名のうち2名に、下肢の交互運動を認めた。交互運動が生じた2名とその他6名の年齢、身長、体重には差はなく、交互運動を誘発するためには、ある程度の強刺激が必要であると言えた。脳卒中患者に応用するために、反応の有無が何による影響なのかを明らかにする必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医学の発展とともに重度の歩行障害を呈する脳血管障害患者が増加しており、重症例に対する新たな歩行練習法が求められている。本研究は、ヒトの第二腰髄レベルに存在するといわれる、上位中枢からの信号入力がなくとも下肢筋に歩行様の周期的放電を発生させる神経機構(脊髄中枢パターン発生器：spinal central pattern generator, CPG)を刺激することによって下肢の運動を誘発しようとしたものである。脳血管障害患者にCPGの刺激を試みたという報告はなく、有効性が示されれば、歩行再建に大いに役立つと考えられる。本研究では有効性を示すに至らなかったが、その準備段階としての検証ができた。

研究成果の概要(英文)：Gait-like leg movement by spinal electrical stimulation referring to previous studies was not induced. When the stimulator was changed to a magnetic stimulator (Pathleader), the movement was not observed. The reasons were thought of how to support subject's legs and stimulus intensity. So a two-legged suspension system was made. When using this system and magstim Rapid2 that can stimulate stronger than Pathleader, leg movements were observed during the stimulation. Eight normal subjects were stimulated using magstim rapid2, 10s at 30Hz, the coil was placed over the Th11 and Th12, intensity was the maximum that subjects can tolerate. Alternate leg movement was shown in 2 of 8 subjects. Between the 2 and other 6 subjects, there was no difference in their age, height, and weight. Strong intensity was necessary to induce alternate leg movement. To apply spinal stimulation for stroke patients, it is necessary to investigate the difference between the presence and absence of the reaction.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脊髄神経 磁気刺激 CPG 脳血管障害 片麻痺 歩行再建

1. 研究開始当初の背景

日本の脳血管障害の総患者数は約120万人（厚生労働省、2014年）であり、その多くが後遺症として歩行障害を呈する。歩行障害は患者の活動範囲を狭め、活動頻度の低下につながり、寝たきりを助長する。そのため、脳血管障害は要介護となる原因の主たる疾患である。さらに、医学の進歩により、歩行再獲得に至らない重症例が増加している。本邦の診療報酬制度における標準的な算定日数を考慮すると、特に重症例に対しては従来の歩行障害に対するアプローチよりも、より効果的で効率的な治療法が求められている。

従来、脳血管障害後遺症の機能障害に対する直接的なアプローチとして、麻痺した下肢筋を収縮させ歩行再建に結びつけるために、麻痺筋に対する電気刺激療法が行われてきた。しかし、電気刺激は疼痛が伴うため、十分な刺激が与えられないという問題点がある。一方で近年、頭皮上から大脳を磁気刺激し、大脳皮質の興奮性を人工的に変化させることで機能回復を図る方法（反復経頭蓋磁気刺激）が注目されている。磁気刺激の特徴は、電気刺激で生じる疼痛を伴うことなく、強い刺激を加えられる点である。しかし、反復経頭蓋磁気刺激は頭皮上からの刺激であるため、前頭葉内側面の深い位置に存在する、運動野の下肢筋を支配する領域には刺激が十分に届かない（角田ら、Jpn J Rehabil Med. 2013.）。よって、反復経頭蓋磁気刺激の有効性の報告は上肢能力に関するものがほとんどであり、脳血管障害患者の下肢麻痺、特に歩行障害に対して適応したという報告は極めて少ない。

また、歩行中の下肢の動作は足関節・膝関節・股関節などの複数の関節が相互に影響しあう複雑な動作であるため、刺激量が充分であったとしても単一筋への電気刺激では特定の関節運動を補助するに留まり、重症例に対する多関節の歩行運動パターンの誘発は難しい。Dimitrijevicらによる、対麻痺者の第2腰髄を電気刺激することで麻痺した下肢に歩行様の筋活動と歩行のステップングに類似した下肢の屈伸運動が導出できたという報告から、ヒトの第2腰髄レベルに、上位の中樞神経からの入力がなくとも下肢に歩行様の周期的放電を発生させる神経機構（脊髄中枢パターン発生器：spinal central pattern generator, CPG）が存在することが確認された。以降、健常者や不全脊髄患者に対して脊髄神経に電気刺激を行い、歩行様のステップング動作を誘発できた、歩行中の遊脚中の下肢の振出しが改善したという報告がある（Gerasimenko Y, et al. J Neurophysiol. 2015., Gerasimenko Y, et al. J Neurotrauma. 2015., Hofstoetter Us, et al. Artif Organs. 2015.）。改善の根拠として、電気刺激による歩行運動パターンを制御している脊髄神経回路の活性化、脊髄運動ニューロンプールのリクルートメント増大などが考察されている。しかしこれらの先行研究では、刺激強度が「対象者に不快感が生じない程度」であり、我々の電気刺激治療の経験からすると、弱い刺激である。この電気刺激を、疼痛が生じにくい磁気刺激に置き換えることで強い刺激を与えることができ、より効果的で効率的な歩行再建を図れる可能性がある。

最近、末梢神経や骨格筋を磁気刺激する目的で磁気刺激装置が小型化され、また長時間刺激できるように改良された連続パルス磁気刺激装置（Pathleader®, IFG, Co., Ltd.）が製品化された。本研究では、この装置を用いて脳血管障害患者の脊髄神経を刺激し、電気刺激で行われた先行研究と同様の効果を検証した後、より強度に刺激した際の効果検証、及び歩行再建への有効性を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

- 1) 電気刺激で脊髄神経を刺激し、歩行再建につながる効果があったとする先行研究を磁気刺激で追試験し、同様の結果が得られるか確認する
- 2) 磁気により 1) の条件よりも強い刺激を与えた際、どのような結果が得られるか検証し、歩行再建における脊髄刺激の適切な強度を明らかにする

3. 研究の方法

2019 年度

脊髄神経を経皮的に電気刺激することで下肢筋に歩行様の筋活動と関節運動を認めたという先行研究 (Gerasimenko Y, et al. 2010, 2015) の追実験を行った。

対象は健常者とし、右下肢を上側の側臥位とし、オーバーヘッドフレームにより上側の下肢を懸垂・免荷した。両側下肢の外側広筋、大腿二頭筋、前脛骨筋、腓腹筋内側頭の筋電図を記録した (MQ16, KISSEICOMTEC)。

Th11 の棘突起を挟むように縦に2つの電極を貼り (電極間距離 2cm)、電気刺激した。刺激強度を徐々に上げ、下肢の関節運動および筋電図上の反応を記録した。刺激強度の上限は、対象者が主観的に疼痛に耐えうる強度とした。同様の刺激および記録を、Th10、Th12 の棘突起を挟み、実施した。

2020 年度

電気刺激を磁気刺激に置き換え、2019 年度と同様の先行研究の追実験を健常者を対象に行った。磁気刺激の利点として、電気刺激よりも疼痛を生じさせにくいため、刺激強度を強くすることが可能である。また、磁気刺激は電気刺激の際に必要な電極を対象の皮膚に貼る必要がなく、刺激コイルの位置を変えるだけで簡単に刺激部位を変えることができるため、刺激強度とともに刺激部位を適宜変更し、実験を行った。磁気刺激装置は Pathleader および magstim Rapid 2 (Magstim Co. Ltd., UK) を使用した。

2021 年度

先行研究と同様の結果が得られない原因として、刺激強度がまだ不十分であることと、対象者の下肢の免荷方法が考えられたため、下肢の懸垂装置を作製した。

2022 年度

対象者は、健常男性 8 名 (年齢 25 ± 2 歳、身長 170.3 ± 4.9 cm、体重 63.7 ± 9.7) とした。対象者を右向きの側臥位とし、作成した懸垂装置を使用して両下肢を免荷した。Th11 と Th12 の棘突起の間、Th12 と L1 の棘突起の間を、磁気刺激装置 Pathleader と magstim を使用して、30Hz、対象が耐えうる最大の強度で刺激した。刺激中の関節運動を動作解析装置 KinemaTracer (KISSEICOMTEC) で記録した。また、両側下肢の外側広筋、大腿二頭筋、前脛骨筋、腓腹筋内側頭の筋電図を記録した (MQ16, KISSEICOMTEC)。

4. 研究成果

2019 年度

電気刺激装置の最大出力である 30mA で刺激した際の疼痛の程度は Numerous Rating Scale (NRS) は 3~4 であり、対象者が耐えうる最大強度よりも小さい刺激であった。その際、下肢に関節運

動は観察されず、筋電図上の反応も得られなかった。

2020 年度

磁気刺激装置 Pathleader の最大出力で脊髄神経を刺激しても、先行研究と同様の結果は得られなかった。一方で、より強い磁気刺激が可能な magstim を使用すると、歩行様の交互運動ではないものの、両下肢に筋活動が生じ、関節運動が生じることが確認できた。今後は刺激部位や強度などの刺激条件のさらなる検討が必要だと考えた。また、下肢の免荷量、免荷方法によって反応が異なることが考えられ、下肢を免荷するために支える部位、量、方向なども今後、検討する。

2021 年度

作製した懸垂装置を用いて、健常者 1 名に対して magstim Rapid 2 を用いた脊髄神経刺激を試みたところ、側臥位とした対象の上位腰髄付近の刺激中、上側の下肢が屈曲、下側の下肢が伸展する反応が見られた。先行研究のような屈曲と伸展を繰り返す歩行様の交互運動ではなかったものの、手がかりが得られた。

2022 年度

8 名の対象者のうち、magstim で刺激した際に下肢に交互運動が観察されたのが 2 名であった。その 2 名において、両者とも Th11-Th12 間の刺激で交互運動が生じ、1 名が Th12-L1 間の刺激でも生じた。それ以外の対象と部位においては、両側下肢が同時に伸展する反応があったが、交互運動は生じなかった。Magstim による刺激強度は、最大出力の 35～60% であった。Pathleader による刺激では、全対象が機器の最大出力で刺激したが、交互運動を認めた対象はいなかった。交互運動が生じた 2 例と、その他 6 名の年齢、身長、体重には違いはなく、身体的特徴による反応の違いはなかったと考えた。そのうえで、脊髄刺激により交互運動を生じさせるためには、ある程度の強刺激が必要であるということが明らかになった。先行研究においても、同様の刺激で下肢に交互運動が生じたのは対象者の 1 割程度 (Gerasimenko Y, et al. J Neurophysiol. 2015.) と報告しているが、中枢神経疾患に応用するために反応の有無が何による影響なのかを明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------