

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350587

研究課題名(和文)脳卒中片麻痺患者歩行障害に対する経皮的脊髄電気刺激による歩行機能再建

研究課題名(英文)The functional gait recovery with transcutaneous spinal afferent stimulation among patients with stroke

研究代表者

藤原 俊之(FUJIWARA, Toshiyuki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：50276375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：経皮的に脊髄にある歩行運動回路を刺激することが可能な経皮的脊髄刺激装置を開発した。本装置では歩行時のヒラメ筋の筋活動を記録することにより、歩行周期を判別して、歩行周期のタイミングに合わせて刺激を行うことで、生理学的にスムーズな歩行を促す。本装置を脳卒中片麻痺患者の歩行訓練に用いることで、歩行の対称性の改善ならびに歩行速度の改善が得られた。本装置を用いた歩行訓練は脳卒中リハビリテーションにおいて有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We developed newly transcutaneous spinal stimulation (TSS) system. We applied spinal stimulation for gait restoration among patients with stroke. The spinal stimulation was triggered by muscle activity of unaffected soleus muscle during locomotion. Gait training with TSS improved 10m walk test and symmetricity of locomotion. it was supposed our newly developed TSS system combined with gait training may effective to improve gait function.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション医学 歩行 脳卒中 電気刺激 脊髄刺激 相反性抑制 脊髄反射

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中の年間発症は 11 万を超え、年間の有病者数は 176 万人とされている。その多くは後遺症を有し、日常生活活動(ADL)に支障をきたしている。要介護となる高齢者のうち約 30%は脳卒中によるものとされている。脳卒中後片麻痺を呈した脳卒中後片麻痺を呈した患者の 20~30%程度はその後のリハビリテーションによっても歩行の獲得が困難なままである。また歩行が可能となった場合でも歩行速度の低下や不安定性による転倒の危険性が高く、屋外歩行が可能となるのは 50%以下である。従来の歩行訓練は、段階的な装具や杖の使用により麻痺肢の機能代償を行いながら歩行訓練を進めていくものが主流である。重度麻痺例では歩行振出しに介助を要し、歩行訓練の介助量が大であり、歩行訓練が進められず、代償手段に頼ることが多く、機能障害の回復は困難である。また歩行不能例へのトレッドミル訓練、ロボット歩行においては、振出しのタイミングなどは、受動的に行われ、他動的な運動が主体となり、その機能回復効果は少ないのが現状である。我々は歩行獲得が困難とされる重度片麻痺患者において、すでに自転車エルゴによる大腿四頭筋の筋活動の増加を可能とし、歩行時における患側下肢支持性の改善を報告している(Fujiwara et al.2003)。しかしながら、遊脚期の振出しの改善には、歩行周期における筋活動のタイミングが重要である。また、経皮的電気刺激に関しては、通常のリハビリで行われているような、低周波刺激(20~30Hz)刺激を行うより、100z の burst 刺激を周期的に行う方が下肢相反性抑制ならびに筋活動の促進には有効であり、さらに随意運動に合わせて行うことによりその効果はさらに増強されることを我々は確認している (Fujiwara et al. 2011, Yamaguchi et al 2013)。そこで今回我々は、運動閾値下の刺激強度で 100Hz の burst 刺激を用い、刺激は健側下腿三頭筋の筋活動増加をトリガーとすることにより、随意的な歩行に合わせて刺激を行う **Transcutaneous spinal stimulation(TSS)**を開発した。本研究では、患者自身の麻痺側遊脚期開始を健側下腿三頭筋の筋活動の増加により同定し、遊脚期開始に合わせて TSAS を行い、遊脚相における麻痺側下肢の歩行類似筋活動の誘導を行い、装具歩行訓練と組み合わせることにより歩行機能の改善ならびに機能障害の改善を図り、その効果を検討する。

### 2. 研究の目的

歩行運動には脊髄レベルでの反射弓が重要な役割を果たしている。一側下肢の屈曲に伴う、反対側の伸展は交叉性伸展反射により再現が可能であり(Fujiwara et al. 1999)、遊脚期における振出しは flexor reflex により再現が可能である。また足関節の底背屈の制御は

相反性抑制により行われている。よって歩行における下肢の運動自体は適切なタイミングで感覚入力を行えば、誘発が可能である。従来の電気刺激や機能的電気刺激による治療では、個別の神経を刺激して特定の関節運動だけを補助するので、その適応は主に足関節の運動に限られており、多関節の歩行運動パターンの再現は困難であった。また歩行不能例へのトレッドミル訓練、ロボット歩行においては、振出しのタイミングなどは、受動的に行われ、他動的な運動が主体となり、その機能回復効果は少ないのが現状である。本研究で用いる TSAS は脊髄後根神経を経皮的に刺激することにより、flexor reflex を誘導することが可能であり遊脚相における一連の下肢に振出し運動を促進することが可能である。しかも、刺激は健側下肢の下腿三頭筋の筋活動の増加をトリガーとすることにより、患者自身の随意によってコントロールが可能である。刺激装置は簡便であり、本法による歩行機能の改善効果が明らかとなれば、その臨床への応用範囲は広く、従来では、歩行機能の獲得が困難であった、比較的重度片麻痺患者への歩行訓練への応用が可能であり、その意義は大きいものと考えられる。脳卒中片麻痺を呈した患者の 20~30%は現在のリハビリでは歩行の獲得が困難である。これらの患者において、歩行機能の獲得は脳卒中片麻痺患者ならびにその介護者が最もリハビリに期待する機能である。歩行機能の獲得はその後の ADL に大きな影響を与え、介護負担の軽減や社会復帰の一助となり、医療経済ならびに社会的にも重要な意義があると思われる。

非侵襲的な表面電極による経皮的脊髄電気刺激により健常成人において大腿四頭筋、ハムストリングス、前脛骨筋、下腿三頭筋に歩行類似の筋活動を誘発することが可能であることが報告されている(Hofstoetter et al.2008)。通常の歩行訓練が困難な脳卒中後重度片麻痺患者の歩行障害に対して、運動閾値下での経皮的脊髄電気刺激 TSS による歩行類似筋活動パターンの誘導と歩行訓練の併用における効果を検討するために、**1)** 訓練前後における神経生理学的変化の検討ならびに **2)** 歩行パラメータの変化を検討し、さらに **3)** **TSS** の治療的介入効果を検討する。

### 3. 研究の方法

対象は歩行障害を有する脳卒中片麻痺患者。電気刺激療法禁忌となる、ペースメーカー、体内金属を有する患者は除く。

**TSS** は胸椎 11 - 12 部を経皮的に刺激することにより posterior root muscle reflex を修飾するものである。刺激強度は運動閾値下で、刺激周波数は 100Hz の burst 刺激を用いる。**TSS** による筋活動の修飾は課題依存性であり、遊脚相においては、股関節屈曲に伴

い、大腿四頭筋、前脛骨筋での筋活動の増強が認められる。

刺激は健側下腿三頭筋の筋活動の増加をトリガーとすることで、麻痺側下肢遊脚相の開始に合わせて麻痺側下肢の振出しを誘導することが可能である。

刺激電極は胸骨下端と胸椎12番棘突起上に置く。刺激強度は感覚閾値の2倍とした。刺激装置ならびに、筋電トリガー信号受信機はベルトにて腰部に固定。非麻痺側ヒラメ筋筋活動はワイヤレス表面筋電図にて記録した。麻痺側下肢の立脚中期ならびに遊脚初期に一致する非麻痺側ヒラメ筋筋活動のピークにトリガーラインの設定を行った。

#### 歩行訓練

TSS 装着下で1回15分間のトレッドミル歩行を5分間の休憩をはさみ、1日2回行った。これを10セッション行った。

電極の設置ならびに刺激装置の装着は医師が行った。

トレッドミル歩行速度は15分間快適に歩行できる速度とした。



#### 電気生理学的検査

TSAS を用いた歩行訓練前後において、ヒラメ筋H反射、相反性抑制を評価した。相反性抑制の評価にはヒラメ筋H波を用いた、条件試験刺激法を用いた。刺激には表面電極を用い、膝窩において脛骨神経を刺激した。刺激持続時間は1msとした。刺激強度はヒラメ筋H波振幅が最大複合筋活動電位の10~15%となる強度とした。条件刺激は腓骨頭の位置で腓骨神経を刺激し、刺激強度は前脛骨筋の運動閾値とした。条件試験刺激間隔は0~2ms、20msとした。

#### 歩行速度、歩行解析

介入前後での10m歩行速度、歩行解析を施行した。歩行解析によりストライドならびに歩行の左右対称性の評価を行った。歩行の対称性の評価にはTime Symmetric Index (TSI)

を用いた。

$$TSI = \frac{(Stance(\%)non-paretic - Stance(\%)paretic)}{0.5(Stance(\%)non-paretic + Stance(\%)paretic)}$$

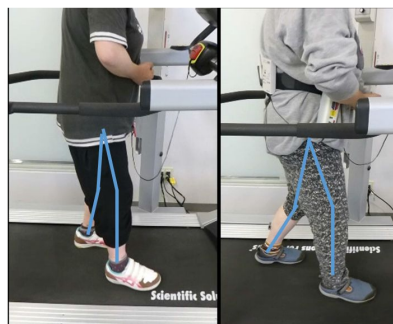
歩行障害の残存する脳卒中片麻痺患者において10日間のTSAS併用歩行訓練(15分間)を施行。介入前および介入終了後、介入終了3か月後に下肢運動機能臨床評価、10m歩行速度、神経生理学的評価、歩行解析を施行。歩行訓練は患者の機能障害に応じ、杖、装具を使用した、通常の歩行訓練を理学療法士が行う。TSSの刺激装置の設定ならびに電極の貼付は医師が行うものとする。下肢運動機能臨床評価はBlind化された評価者が行う。通常の歩行訓練との比較の為にcross over control studyとし、10日間の歩行訓練(15分間)を対照とする。介入と対照の順番は無作為に割り付けることとする。

本研究は東海大学医学部における倫理委員会にて承認されており、UMIN臨床試験登録もされている。本実験研究はヘルシンキ宣言を遵守する。実験前に実験についての説明を行い、同意書を得た被験者の人権に常に配慮し、実験に対し持つ疑問点にすべて答え、また実験中も答えることとした。

#### 4. 研究成果

介入後に10m歩行速度、TSI、ストライド長のいずれも有意に改善を認めていた。

また経過中に有害事象の報告はなかった。下図は実際の症例の訓練前後における歩容の変化を示す。遊脚期における股関節屈曲の増大とストライドの増加、また立脚期における麻痺側股関節の伸展の改善を認めている。



電気生理学的検査においては、全例において当初、相反性抑制が効いていない状態であったが、介入後には相反性抑制の改善を認めていた。

TSSは脊髄後根神経を経皮的に刺激することにより、flexor reflexを誘導することが可能であり遊脚相における一連の下肢に振出

し運動を促通することが可能である。しかも、刺激は健側下肢の下腿三頭筋の筋活動の増加をトリガーとすることにより、患者自身の随意によってコントロールが可能である。刺激装置は簡便であり、本法による臨床への応用範囲は広く、従来では、歩行機能の獲得が困難であった、比較的重度片麻痺患者への歩行訓練への応用が可能であり、その意義は大きいものとする。脳卒中片麻痺を呈した患者の 20~30%は現在のリハビリでは歩行の獲得が困難である。これらの患者において、歩行機能の獲得は脳卒中片麻痺患者ならびにその介護者が最もリハビリに期待する機能である。歩行機能の獲得はその後の ADL に大きな影響を与え、介護負担の軽減や社会復帰の一助となり、医療経済ならびに社会的にも重要な意義があると思われる。

特に本法により、介入前には 10m 歩行が 12 秒以上かかっている例がほとんどであったが、介入後には 12 秒を切る症例が多かった。一般的に屋外歩行の自立には 10m 歩行において 12 秒を切る速さが必要とされている。よって本法は慢性期の脳卒中片麻痺患者で歩行速度を改善させることが可能であり、しかも歩行機能障害の改善のみならず、社会復帰ならびに参加においても有用である可能性が示唆された。

歩行速度の改善のみでは、非麻痺側下肢による代償により可能であるが、今回の結果では、歩行時の対称性も改善を認めており、歩行スピードの改善が非麻痺側の代償によるものではなく、麻痺側下肢の運動機能改善により、立脚期における麻痺側股関節伸展の改善ならびに遊脚期における麻痺側股関節屈曲の改善によるものと考えられる。

随意運動に合わせて、脊髄後根刺激を介して脊髄歩行回路を刺激することにより、use-dependent plasticity が起こり、歩行時における脊髄歩行回路が活性化され、脳卒中により下降性の信号が減少したような状態であっても、脊髄歩行回路を構成する脊髄反射回路が発火しやすくなり、交差性伸展反射の促通により、立脚期における股関節伸展ならびに遊脚期における股関節屈曲の改善を認めたものと思われる。

電気生理学的にも、脊髄反射の一つである相反性抑制がの改善を認めたことから、本法により脊髄反射回路より構成される脊髄歩行回路に use-dependent plastic change が起こったものと推察される。

また経過中において、有害事象の報告はなく、本治療法は通常のリハビリテーション施設においても安全に施行が可能であり、通常の歩行訓練との併用が可能である。

上肢機能、手指の巧緻動作と異なり、歩行動作は一連の spinal reflex によって引き起こされる動作によって構成されている(図 1)。ヒトでは厳密な意味での歩行に対する central pattern generator は存在していないが、脊髄損傷患者においても免荷トレッド

ミル、ロボットなどにより正常歩行類似の筋活動を認める。よって周期的な歩行または歩行類似の運動を行うことにより、感覚入力または中枢からの入力により、脊髄内の歩行に参与する神経回路を賦活し、歩行に必要な筋活動パターンを促通し、これを繰り返すことにより歩行機能の改善が可能である。

部分免荷トレッドミル歩行訓練ではハーネスで体を牽引して部分免荷させた状態で歩行させる。完全麻痺患者においても歩行パターンに同期した筋電が認められる。よって本研究においても、対照であるトレッドミル歩行訓練においても歩行機能の改善を認めるが、さらにそこに脊髄歩行回路への刺激を同期させることにより、更なる歩行機能の改善が得られたものと思われる。

下肢の電気刺激では一般的な低周波刺激を行うよりは、高周波刺激を間欠的に行う patterned electrical stimulation (PES) が下肢における脊髄相反性抑制の増強効果が高い。PES は歩行周期の遊脚期に求心性経路に生じる afferent burst を模した 100Hz の電気刺激である。今回用いた TSS においても刺激には 100Hz の burst 刺激を用いており、より生理学的な神経活動に近い刺激を歩行周期に合わせて行うことにより、より効果的に use-dependent plasticity を引き起こすことができたものと考えられる。

## 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 5 件)

1. Fujiwara T, Kawakami M, Honaga K, Tochikura M, Abe K. Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation Therapy: A new strategy for improving upper extremity function in patients with hemiparesis following stroke. *Neural Plasticity* 2350137: .10115520172350137, 2017. 査読有
2. 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: 434-438, 2017. 査読有
3. Kawakami M, Fujiwara T, Ushiba J, Nishimoto A, Abe K, Honaga K, Nishimura A, Mizuno K, Kodama M, Masakado Y, Liu M: A new therapeutic application of brain-machine interface (BMI) training followed by hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation (HANDS) therapy for patients with severe hemiparetic stroke: A proof of concept study. *Restor Neurol Neurosci* 34: 789-797, 2016. 査読有

〔学会発表〕(計20件)

1. 藤原俊之: 脳卒中片麻痺患者における脊髄電気刺激を用いた歩行機能再建. リハビリ 歩行機能再建 神経生理学的アプローチ. 第46回 日本臨床神経生理学会(招待講演), 2016年10月28日, 福島県郡山市, ホテルハマツ.
2. 藤原俊之: 脳卒中リハビリテーションの新しい流れ. 第64回 日本リハビリテーション医学会関東地方会(招待講演), 2016年10月1日. 新潟県、新潟市 新潟医療人育成センター.
3. Fujiwara T: HANDS therapy. Stroke. 第10回 International Society of Physical & Rehabilitation Medicine (招待講演), 2016年6月1日, Kuala Lumpur. Malaysia convention and exhibition bureau

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tokai-reha.com/medicine/scs.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤原俊之 (FUJIWARA, Toshiyuki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 50276375