

[研究助成 (A)]

転倒予防に向けた脊髄神経基盤の解明と ロボットリハビリテーションの開発

The development of neurorehabilitation combined with robot-assist gait training for falling

2201011



研究代表者

順天堂大学 保健医療学部
理学療法学科

助教 高橋 容子

[研究の背景と目的]

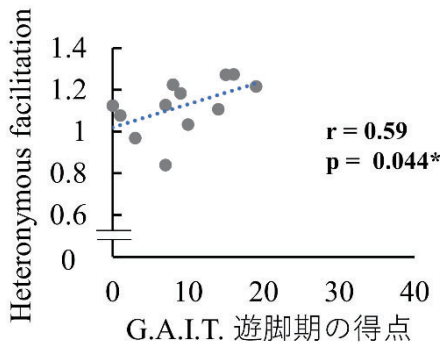
転倒予防は、健康寿命延伸の観点から、その需要を増している。高齢者に限らず、中枢神経疾患である脳卒中やパーキンソン病患者でも、その運動麻痺や姿勢反射障害に伴うバランス能力の低下や筋力の低下から、転倒リスクが高いと言われている。日本では、これら転倒リスクの高い者が約 3700 万人おり、転倒予防は超高齢社会における重要な課題であると考えられる。

一方で、歩行能力がすでに低下した中枢神経疾患患者の転倒予防法については、未確立である。その一因として、転倒に関与する「安全な歩行遂行」のための脳・脊髄の科学的な神経基盤が不明であることが挙げられる。

ヒトの運動を脳や脊髄の神経活動が担っていることは言うまでもないが、特に自律的な運動である歩行においては、随意的に行われることが多い上肢運動に比較し、脊髄が重要な役割を果たしている。脊髄は歩行運動の調節を行う歩行中枢の1つであり、末梢からの感覚情報を統合し、脊髄神経経路によって筋活動を調節している。脊髄神経経路には相反性抑制、シナプス前抑制、heteronymous pathways など多様な種類があり、促通性や抑制性の介在ニューロンを介して様々な筋間の活動を調節している。特に歩行においては、立脚中期には膝の伸展筋が足の底屈筋を促通する heteronymous facilita-

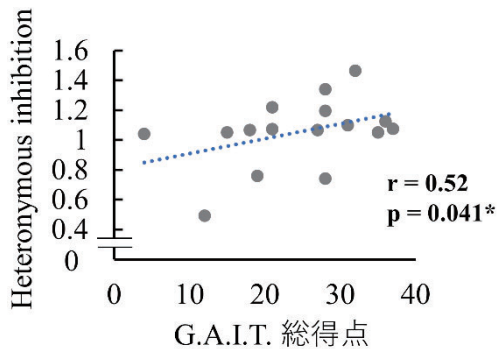
tion の働きが高まり (Faist et al., 1996)、それに続く立脚後期には、膝の伸展筋が足の底屈筋を抑制する heteronymous inhibition の働きが高まる (Lamy et al., 2008) など、歩行周期に応じて脊髄神経経路の活動の高まりが入れ替わっていくことが示唆されている。このように、下肢運動のスムーズな動きの移り変わりを脊髄神経経路が担っていることを考慮すると、脊髄神経経路が正常に機能することは、転倒しない安全な足の動きを実現するためにも、重要であると考えられる。

脊髄神経経路の評価は、電気刺激を用いる神経伝導検査によって、電気生理学的に評価することができる。安静時や随意運動中の相反性抑制や heteronymous pathways の評価は、歩行障害を有する脳卒中患者やパーキンソン病患者でも実施されてきたが (鏡原, 1996; Okuma et al., 1996; Morita et al., 2001; Crone et al., 2003; Dyer et al., 2009; 2011, Bhagchandani et al., 2012, Takahashi et al., 2018)、歩行中の評価は限られていた (Knikou et al., 2011)。歩行中の脊髄神経経路は、安静時とは異なり、脳からの下行性調節や末梢からの感覚入力に影響を受け、歩行周期に応じて変化していく。そのため、安静時での脊髄神経経路の評価は、歩行中の神経経路の賦活を反映しきれていない可能性があった。そのために、脊髄神経経路に異常があることがわかっていても、従来研究の結果を効果的



Heteronymous facilitation の値が過剰であるほど、歩行の観察評価の遊脚期の得点が悪い（値が大きい）ことを示している。

図 1A 回復期脳卒中患者の heteronymous facilitation と歩行の観察評価 (Gait Assessment Intervention Tool; G. A. I. T.) の関係



Heteronymous inhibition の抑制が弱いほど、歩行の観察評価の総得点が悪い（値が大きい）ことを示している。

図 1B 慢性期脳卒中患者の heteronymous inhibition と歩行の観察評価 (G. A. I. T.) の関係

なニューロリハビリテーションに落とし込むことが難しかった。我々が実施した研究においても、脳卒中患者の脊髄神経経路の異常と歩行観察評価の値に有意な相関が見られたものの（図 1A, B）、脊髄神経経路の異常が歩行障害にどのように関与してくるかは、不明なままであった。そのため、転倒や歩行障害と、脊髄神経経路の状態を評価することが必要不可欠であると考えられる。

[研究の内容, 成果]

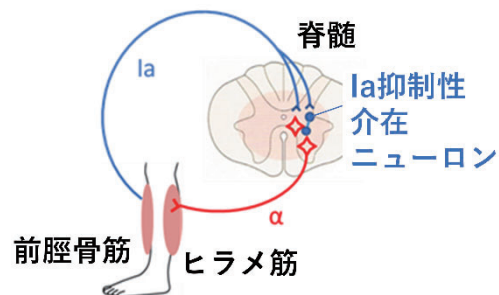
歩行中の脊髄神経経路の評価によって、病後の歩行障害との関与を明らかにすることができれば、ロボットによる歩行リハビリテーションの、新たな神経学的バイオマーカーとなる可能

性があると考えた。歩行中の脊髄神経経路評価は、歩行障害を有する患者においては歩調変化によって電気刺激の刺激タイミングが一定しないことにより難易度が高く、患者での報告は脊髄損傷患者に限られており (Knikou et al., 2011)、脳卒中患者での報告はなかった。本研究では、歩行アシストロボットの技術 (Noda et al., 2018) を電気生理学的評価に適用するシステムにより、健常者および脳卒中患者での歩行中の相反性抑制を計測するプロトコールを作成した。

1. 研究計画の立案

脊髄神経経路のひとつである相反性抑制は、屈曲-伸展の相反する筋活動を調節することによって、歩行中の関節運動の切り替えに関与していると考えられている。特に、前脛骨筋によるつま先を上げる動き（背屈）とヒラメ筋を含む下腿三頭筋でつま先で地面をけり出す動き（底屈）の足関節運動の切り替えを担う相反性抑制（図 2）は、歩行中、足で支持する時期である立脚期から、足を前にふり出す遊脚期への移行の際に働くことが示唆されている (Petersen et al., 1999)。

この足関節の相反性抑制は、加齢変化とともに、働きが低下していくことが報告されている (Kido et al., 2004)。さらに、脳卒中患者やパーキンソン患者においても、相反性抑制の働きが障害されていることが明らかにされている (鏡



足関節における相反性抑制は、ヒラメ筋の活動を、拮抗筋である前脛骨筋が、脊髄レベルで Ia 抑制性介在ニューロンを介して抑制する脊髄神経経路である。脊髄にある介在ニューロンなどは、脳からの下行性調節と、末梢からの感覚入力によって調節される。

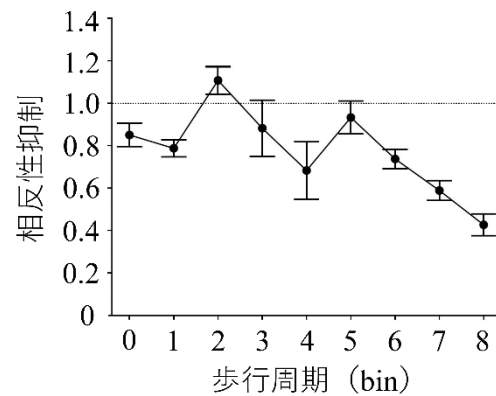
図 2 足関節の相反性抑制

原, 1996; Crone et al., 2003)。以上から, 高齢者や脳卒中患者, パーキンソン病患者では, この相反性抑制の働きが低下し, 足関節運動の切り替えがスムーズでなくなることが, 足のつまずきのリスクの一因になるのではないかといった仮説を持った。本研究では, 転倒リスクを抱える高齢者や中枢神経疾患患者において, 歩行中の相反性抑制とつまずきの関与を検討することで, 転倒を予防するためのロボットリハビリテーションへの神経学的バイオマーカーを明らかにすることを最終目的とした。

2. 研究の方法

歩行中の脊髄相反性抑制を評価するために, 電気生理学的評価とロボットを用いた脊髄神経経路評価システムを別途構築し, 本研究でも用いた。

電気生理学的評価は, ヒラメ筋 H 反射を用いた条件-試験刺激法にて, 前脛骨筋からヒラメ筋に対する相反性抑制の評価を実施した。試験刺激は, 脛骨神経に対して, その歩行周期における最大 M 波の振幅の 4~9% の M 波が得られる刺激強度で実施した (Petersen et al., 1999)。刺激部位は, 膝窩とした。条件刺激は, 総腓骨神経に対し, 前脛骨筋の M 波閾値の刺激強度で実施した。刺激部位は, 腓骨頭下とした。条件-試験刺激間隔は, 1, 2, 3, 4 ms のうち, 実験開始時の測定で最も強い抑制が得られる間隔を選択した。実験開始時に, 立位にて H 反射・M 波のリクルートメントカーブを確認し, 最適な刺激条件を設定した。歩行中の計測は, 踵接地歩行周期における立脚期の開始点 (0%), 次の踵接地の直前を遊脚期の終了点 (100%) とし, 1 歩行周期を 9 分割したタイミングにて, H 反射の計測を行った。試験刺激のみを加えて得られた H 反射, 試験刺激と条件刺激の両方を加えて得られた H 反射を, それぞれ 50 発程度記録した。その歩行周期における最大 M 波の 4~9% の M 波が得られた施行のみを採用しているので, それぞれ 30 発程



歩行周期の 0 が立脚期の開始 (踵接地時) で, bin 0~5 は立脚期, bin 5~8 は遊脚期にほぼ相当している。縦軸の値が 1.0 より下に行くほど, 抑制が強まっていくことを示している。

図3 健常者における歩行中の相反性抑制

度が解析対象となった。試験刺激と条件刺激の両方を加えて得られた H 反射振幅平均を, 試験刺激のみで得られた H 反射振幅平均で除した値を, 相反性抑制の値として算出した。

健常者でのプレリミナルな結果を, 図3に示す。歩行周期を 9 分割 (bin 0~8) しており, bin 0 は立脚期の開始時 (踵接地時), bin 0~5 は立脚期, bin 5~8 は遊脚期にほぼ相当している。縦軸の 1.0 が, 抑制も促通もない中間の値であり, 値が 1 より下に行くほど, 抑制が強まっていくことを示している。立脚期においては, 1.0 に近い中間の値だったが, 遊脚期に移行していくと抑制が強まっていく様子が見られ, 先行研究と矛盾しない結果が得られた (Petersen et al., 1999)。このような計測は, 脳卒中患者においては今までに実施されていないため, 今後は脳卒中などの中枢神経疾患患者でのデータ収集を進めていく予定である。

[今後の研究の方向, 課題]

本研究の最終目的は, 転倒のリスクを有する患者において, つまずきと相反性抑制の関係を明らかにすることである。現在, 脳卒中患者における歩行中の相反性抑制の評価を進めているところである。さらには, 高齢者やパーキンソン病患者など, 安静時での評価によって, 相反

性抑制が機能しにくいことが明らかとなっている患者に対しても、歩行中における相反性抑制の評価を行っていく。

転倒に関与するバイオマーカーを明らかにすることができれば、ロボットリハビリテーションに対して、神経学的バイオマーカーに介入するニューロモデレーション手法を融合させ、今までにない歩行ロボットニューロリハビリテーションを確立できるのではないかと考えている。

また、研究実施期間、新型コロナウイルス感染拡大の影響を受け、多施設間でのデータ計測や、広く被験者を募集しての実験が難しくなったが、施設間の研究者の移動がなくても、実験準備を進められるよう、テレビ会議システム(図4)を活用して、研究を推進した。しかし、解剖学的知識をもとにした神経の触診や、電気刺激部位の探索については、遠隔では難しい場合があった。今後、コロナ禍においては、遠隔での触診などが実現できるようなシステムが必要だと考えられる。

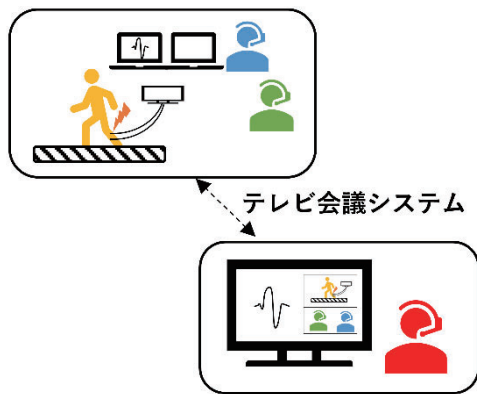


図4 テレビ会議システムを活用した遠隔でのデータ取得の準備

[参考文献]

- [1] Faist et al.: Modulation, probably presynaptic in origin, of monosynaptic Ia excitation during human gait. *Exp Brain Res*. 109: 441-449, 1996.
- [2] Lamy et al.: Modulation of recurrent inhibition from knee extensors to ankle motoneurons during human walking. *J Physiol* 586: 5931-5946, 2008.
- [3] 鏡原: 中枢性運動障害患者における相反性抑制

の障害. *運動障害* 6: 17-22, 1996.

- [4] Okuma et al.: Reciprocal inhibition in hemiplegia: correlation with clinical features and recovery. *Can J Neurol Sci*. 23: 15-23, 1996.
- [5] Morita et al.: Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. *Brain* 124: 826-837, 2001.
- [6] Crone et al.: Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury. *Brain*. 126: 495-507, 2003.
- [7] Dyer et al.: Transmission in heteronymous spinal pathways is modified after stroke and related to motor incoordination. *PLoS One* 4, e4123, 2009.
- [8] Dyer et al.: Abnormal coactivation of knee and ankle extensors in related to changes in heteronymous spinal pathways after stroke. *J Neuroeng Rehabil* 8: 41, 2011.
- [9] Bhagchandani et al.: Reciprocal inhibition post-stroke is related to reflex excitability and movement ability. *Clin Neurophysiol*. 123: 2239-2246, 2012.
- [10] Takahashi et al.: Voluntary contraction enhances spinal reciprocal inhibition induced by patterned electrical stimulation in patients with stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 26: 99-105, 2018.
- [11] Knikou et al.: Reduced reciprocal inhibition during assisted stepping in human spinal cord injury. *Exp Neurol*. 231: 104-112, 2012.
- [12] Noda et al.: Robotizing double-bar ankle-foot orthosis. *IEEE+ICRA 2018*, 2782-2787, 2018.
- [13] Petersen et al.: Modulation of reciprocal inhibition between ankle extensors and flexors during walking in man. *J Physiol* 520: 605-619, 1999.
- [14] Kido et al.: Spinal excitation and inhibition decrease as humans age. *Can J Physiol Pharmacol*. 82: 238-248, 2004.

[成果の発表, 論文等]

- [1] Takahashi et al.: Spinal heteronymous pathways and reciprocal inhibition in patients with sub-acute and chronic stroke compared to age-matched healthy subjects. 第18回日本神経理学療法学会学術大会. 2020年.
- [2] 高橋: 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. 第40回関東甲信越ブロック理学療法士学会シンポジウム「神経科学に基づく新たなリハビリテーション戦略について」.(2021年9月抄録発刊予定)