

JAPANESE JOURNAL OF

PHYSICAL

THERAPY

FUNDAMENTALS

日本基礎理学療法学雑誌

Volume 17 No 2 2013

総説 「神経系の機能回復を考える」

麻痺肢集中使用による中枢神経系の再編と機能回復

.....石田 章真

運動錯覚を利用した運動学習における神経可塑的变化の検討

.....野罵 一平

電気刺激治療による脊髄神経機構における可塑性変化と機能回復

.....山口 智史

症例報告

キアリ骨盤骨切り術および大腿骨外反骨切り術後に Trendelenburg 歩行と  
大腿筋膜張筋の活動開始時期遅延を呈した症例

.....江口 友和・他

日本基礎理学療学会

Japanese Association of Physical Therapy Fundamentals

<http://square.umin.ac.jp/jptf/>

# 日本基礎理学療法学雑誌

第17巻 2号 2013年

## 目 次

### 総 説 「神経系の機能回復を考える」

麻痺肢集中使用による中枢神経系の再編と機能回復

.....石田 章真..... 3

運動錯覚を利用した運動学習における神経可塑的变化の検討

.....野 一平..... 11

電気刺激治療による脊髄神経機構における可塑性変化と機能回復

.....山口 智史..... 19

### 症例報告

キアリ骨盤骨切り術および大腿骨外反骨切り術後に Trendelenburg 歩行と  
大腿筋膜張筋の活動開始時期遅延を呈した症例

.....江口 友和・他..... 25



## 総 説

### 「神経系の機能回復を考える」

## 麻痺肢集中使用による中枢神経系の再編と機能回復

石田 章真<sup>1)</sup>

キーワード：上肢機能，脳出血，神経栄養因子，constraint-induced movement therapy

### 1. 緒言

脳血管障害や脊髄損傷をはじめとする中枢神経系の傷害は，上下肢の運動・感覚機能障害を惹起する。四肢の機能障害，特に上肢の運動機能障害は，患者様の日常生活動作ならびに生活の質を著しく低下させるため，その克服はセラピストにとって重要な課題である<sup>1)</sup>。近年の基礎科学研究の発展により，中枢神経系の傷害後には中枢神経系において代償性の再編が生じ，それと共にある程度の自発的な機能回復が生じることが分かってきた<sup>2,3)</sup>。また，トレッドミル走やリーチトレーニングなど，様々な運動タスクの負荷により，損傷後の機能回復に影響が生じることも数多く報告されている<sup>3)</sup>。こうした研究を踏まえ，効果的なりハビリテーションの実施には，中枢神経系における再生・再建機構，およびリハビリテーション介入が中枢神経系にもたらす影響を理解し効率よく惹起・増幅することが重要であると考えられる。本稿では，過日に開催された第3回日本基礎理学療法学会にて報告した内容を基に，主に麻痺側上肢の集中的な使用が中枢神経系に及ぼす影響についての知見を紹介することを目的とする。

### 2. 麻痺肢集中使用法とその作用

脳血管障害後の上肢運動機能障害に対し，constraint-induced movement therapy (CIMT) に代表される，麻痺肢の集中的な使用法が有効な治療方策の一つであると考えられている<sup>4)</sup>。これらの治療法は，非麻痺側上肢の使用を制限することで麻痺側上肢の集中的な使用を導出し，同時に麻痺肢における段階的なトレーニング

を実施するものである<sup>5)</sup>。本治療方策の中心的な理念として，麻痺肢における学習された不使用状態 (learned-nonuse) の打破，そして使用に伴う中枢神経系の可塑的变化の惹起 (use-dependent plasticity) が提唱されている<sup>4)</sup>。CIMTを代表とする麻痺肢の集中的使用に関しては，大規模な多施設共同での臨床試験により運動機能改善効果のエビデンスが示されており<sup>5)</sup>，本邦の脳卒中治療ガイドラインにおいても推奨される治療方策とされている (グレードB)。また，脳機能イメージング機器を用いた神経活動の変化に関する解析においても，CIMT後に脳賦活領域の変更・拡大<sup>6,7)</sup>，脳体積の増大<sup>8)</sup>等を認めた報告が見られ，使用に伴う損傷脳の機能的・構造的再編が生じていることが示唆されている。

げっ歯類を用いた基礎科学的検討においては，一側の皮質脊髄路の傷害後に麻痺肢を集中的に使用させると，頸髄において健常側の皮質脊髄路から損傷側の脊髄灰白質に向け軸索の再交叉および活発な分枝が生じることが示されている<sup>9,10)</sup>。この際，標的となる頸髄領域において，麻痺肢集中使用後には軸索伸長阻害因子であるNogo-Aとその受容体および関連する軸索忌避蛋白の発現が低下し，細胞接着因子や軸索ガイダンス因子の遺伝子発現が上昇する事も確認されている<sup>9,10)</sup>。これらの報告は，麻痺肢の集中使用が中枢神経傷害後の軸索伸長を促進し，神経系の再編成・再構築を導出していることを示唆する内容であると考えられる。

しかし一方で，近年のメタアナリシスにおいては，麻痺側上肢の運動機能に対するCIMTの機能改善効果は，長期的には従来の運動療法と有意な差異はないとする報告もみられる<sup>11,12)</sup>。更に，感覚運動野傷害モデル動物や脳梗塞モデル動物において麻痺肢を損傷直後から集中的に使用させると，皮質ニューロンにおける興奮毒性を惹起し脳損傷体積を拡大させるという報

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経生理学分野  
(〒461-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

告がなされている<sup>13,14)</sup>。このように、CIMTおよび麻痺肢集中使用法が中枢神経系に及ぼす影響については未だ不確定な点が多く存在している。

こうした状況の背景には、麻痺肢の集中的使用がどのような分子を介して影響を及ぼすか、またどのような機能的・構造的変化を惹起するか、といった基礎的な作用機序についての未知な点が多い現状があると考えられる。加えて、麻痺肢集中使用に関する適切な実施プロトコルに関しても、未だ確定的な知見は見られない。脳血管障害後のCIMTおよび麻痺肢集中使用の最適な実施時期は、機能改善効果において非常に重要な因子であると考えられる。一方で、詳細な作用機序の検討および治療法の実施時期による作用・副作用の直接的な検証は臨床研究では困難であり、動物を用いた基礎的検討が有用であると考えられる。以上の背景より、我々は脳出血後の麻痺側前肢の集中使用が運動機能および中枢神経系に及ぼす影響の解析を目的とし一連の研究を行ってきた。以下にその一端を紹介させて頂く。

### 3. 我々の検討：内包出血モデル動物に対する麻痺肢集中使用法の効果

#### 3-1. 実験動物および取扱

実験動物には8週齢のWistar系雄性ラット(250-300g)を用いた。本研究における全処置は名古屋大学動物実験指針、名古屋市立大学大学院医学研究科動物実験指針に従って実施した。

#### 3-2. 群分けおよびモデル作成

実験群として、(1)出血-早期集中使用群(ICH-E-FLU)、(2)出血-後期集中使用群(ICH-L-FLU)、(3)出血群(ICH)、(4)偽手術後集中使用群(sham-FLU)、(5)偽手術群(sham)の5群を設定した。脳傷害モデルとして内包部出血モデルを用いた<sup>15)</sup>。Pentobarbital(45 mg/kg, i.p.)麻酔下にてbregmaより尾方1.8 mm, 側方3.8 mm, 深さ5.0 mm部にマイクロシリンジポンプを用いてcollagenase(1.4  $\mu$ l, 15 Units/ml, Sigma)を注入した。Sham手術群には同量の生理食塩水を注入した。Collagenaseは利き手と対側に注入した。Sham-FLUおよびICH-E-FLU群は術後1-8日目に、ICH-L-FLU群は術後17-24日目に利き手及び麻痺肢の集中使用を行った。Isoflurane麻酔下において(1.5-2.0%)、非利き手側前肢を胸骨前で自然な屈曲位に保持し、その状態で前肢を体幹ごと柔らかいフェルトで軽く包み、続いてギプス包帯で覆い拘束した。本処置後、ラットは元のケージに戻し、1週間継

続的に使用制限状態においた。

#### 3-3. 行動評価

前肢の巧緻運動機能を評価するためにsingle pellet reaching testおよびhorizontal ladder walking testを実施した<sup>16,17)</sup>。Single pellet reaching testにおいては、面壁に縦長のスリットが入った装置内にラットを静置し、スリット越しにペレットを摂食させ、その成功率を解析した。Horizontal ladder testにおいては、地面から高さ1 mの場所に設置した長さ1 mのはしごをラットに渡らせ、その様子をビデオ撮影し、足場を踏み外したステップ数(落下率)を測定した。評価は内包出血術後12および28日目に行った。

#### 3-4. 組織学的解析

術後37日目において、深麻酔下にて4% paraformaldehydeにて灌流固定を行い、脳を採取した後クライオスタットを用いて40  $\mu$ m厚の脳冠状切片を作成した。出血部位全域を含む脳領域から200  $\mu$ m毎に1枚切片を選択し、H-E染色を実施した後、Image Jを用いて傷害体積を算出した。

麻痺側前肢の集中使用に伴う神経細胞の活性化を解析するため、神経活動マーカー蛋白である $\Delta$  FosBの発現を免疫組織化学法にて解析した<sup>18)</sup>。出血後8および24日目にて、感覚運動野前肢領域より6枚の切片を選択し、抗 $\Delta$  FosBポリクローナル抗体(1:400, rabbit, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)および抗ウサギIgG蛍光二次抗体(1:200, Chromeo 546 conjugated Goat anti-rabbit IgG, Active Motif, Carlsbad, CA, USA)を用いて可視化した。両側の感覚運動野第II-III層および第V層に含まれる $\Delta$  FosB陽性細胞数を計数した。

神経細胞の形態変化への影響を解析するため、神経細胞体および樹状突起を明瞭に染色するgolgi-cox染色を行った。出血後14および30日目にてラットを深麻酔下で0.9%生理食塩水にて経心的に脱血し、取り出した脳をgolgi-cox solution内にて暗室で14日間浸漬した。ビブラトームを用いて200  $\mu$ m厚の冠状断切片を作成し、Fujifix液を用いて現像した。感覚運動野前肢領域に含まれる6枚の切片を選択し、それらの切片の感覚運動野第V層より無作為に6個の錐体細胞を選択し、樹状突起の分枝数を計測した。細胞体を中心とした20  $\mu$ m間隔の同心円と樹状突起の交わる交点を計数し、錐体細胞あたりの総交点数を算出した(図4A)。

### 3-5. 分子生物学的解析

麻痺側前肢の集中使用に伴う成長関連因子の発現を解析するため、real-time PCR法を実施した。解析因子として、神経の生存や成長に関与するbrain-derived neurotrophic factor (BDNF) および軸索伸長に関連する growth-associated protein 43 (GAP43) を対象とした。出血後8および24日目において、ラットを深麻酔下で急速に経心脱血し、氷上で感覚運動野前肢領域を切除し、全RNAを抽出した。その後逆転写反応およびPower SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) および各遺伝子に対応するプライマーを用いて、Mx3000P real-time PCR system (Stratagene, La Jolla, CA, USA) にてreal-time PCR解析を実施した。定量解析はcomparative CT ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ) 法を用いて行った。

### 3-6. 統計解析

統計学的解析にはSPSS ver.16.0 (SPSS Inc.) を用いた。行動評価は二元配置分散分析およびTukey法にて各時点で多重比較を行った。組織傷害体積は一元配置分散分析およびTukey法にて解析を行った。組織学的評価およびreal-time PCR解析の評価には各時点において一元配置分散分析およびTukey法を実施し解析した。結果は平均値±標準誤差で示し、統計学的検定では危険率5%以下を有意差ありとした。

## 4. 結果

### 4-1. 行動評価への影響

Single pellet reaching testに関して、脳出血手術後10-12日目においては、ICH群 ( $n = 8$ ) がSham群 ( $n = 5$ ) と比べ有意な摂食数の減少を示した ( $p < 0.05$ , 図1A)。それに対し、ICH-E-FLU ( $n = 9$ ) 群ではICH群およびICH-L-FLU ( $n = 6$ ) 群と比して有意に摂食数が多かった ( $p < 0.05$ )。脳出血手術後26-28日目においても、ICH-E-FLU群ではICH群およびICH-L-FLU群と比して有意に摂食数が多かった ( $p < 0.05$ )。ICH-L-FLU群とICH群の間には有意な差異を認めなかった ( $p > 0.05$ )。

Ladder testに関しては、fall rateに関し、出血後には大幅に落下率が上昇した ( $p < 0.05$ , 図1B)。しかしICH-E-FLU群においては、ICH群に比べ有意に低いfall rateを示し、運動機能改善が示唆された ( $p < 0.05$ )。それに対し、ICH-L-FLU群においてはICH群との間に有意な差異を認めず ( $p > 0.05$ )、Sham群およびICH-E-FLU群と比べ有意に高い落下率を示した

( $p < 0.05$ )。

### 4-2. 組織障害への影響

内包出血による脳傷害に関し、H-E染色を実施した結果、被ICH手術ラットでは全例で一側の内包部に小規模な出血、組織癒痕および組織の欠失が生じていることが確認された。ICH群、ICH-E-FLU群およびICH-L-FLU群はほぼ同程度の傷害体積を示しており、群間に有意差を認めなかった (ICH群:  $8.1 \pm 1.5 \text{ mm}^3$ , ICH-E-FLU群:  $7.2 \pm 1.5 \text{ mm}^3$ , ICH-L-FLU群:  $7.5 \pm 2.3 \text{ mm}^3$ ,  $p > 0.05$ )。

### 4-3. $\Delta$ FosB 蛋白および神経栄養因子 (BDNF, GAP43) 発現への影響

$\Delta$  FosB陽性細胞に関し、出血後8日目に行った解析においては、出血側の感覚運動野第II-III層および第V層で、ICH-E-FLU群でshamおよびICH群に比べ有意に多くの $\Delta$  FosB陽性細胞が認められた ( $p < 0.05$ , 図2A-C (II-III層), E-G (V層), I)。非出血側の感覚運動野においては群間で差異はみられなかった ( $p > 0.05$ )。この $\Delta$  FosB発現増加が半球全体の非特異的な活性化である可能性を鑑み、体性感覚野後肢領域における $\Delta$  FosB陽性細胞を解析したところ、群間に有意差は認めなかった ( $p > 0.05$ , data not shown)。出血後24日目に行った解析では、出血側・非出血側の感覚運動野第II-III層および第V層何れにおいても、ICH-L-FLU群における $\Delta$  FosB陽性細胞数増加は認めず、全群間に有意差はみられなかった。 ( $p > 0.05$ , 図2D (II-III層), H (V層), J)。

BDNF, GAP43のmRNA発現に関し、出血後8日目に行った解析においては、出血側の感覚運動野においてICH-E-FLU群がshamおよびICH群に比べ有意に高いBDNF発現量を示した ( $p < 0.05$ , 図3A)。GAP43に関しても同様に、ICH-E-FLU群がICH群

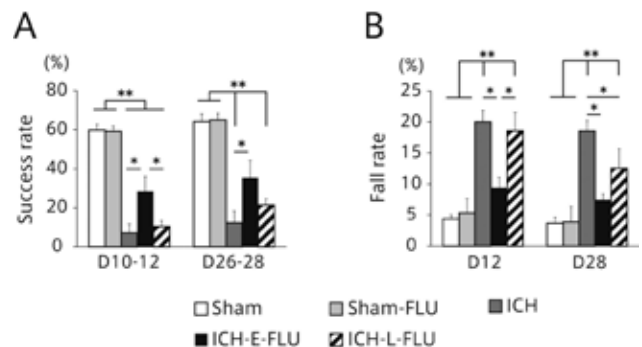


図1. Single pellet reaching test および horizontal ladder test

に比べ有意に高い発現量を示した ( $p < 0.05$ , 図3C). BDNF, GAP43ともに非出血側の感覚運動野においては, 群間で発現量に差異はみられなかった ( $p > 0.05$ ).  $\Delta$  FosBの結果と同様, 体性感覚野後肢領域におけるBDNF, GAP43 mRNAの発現量には群間に有意差を認めなかった (data not shown). 出血後24日目に行った解析では, 出血側・非出血側の何れの感覚運動野においても, BDNFおよびGAP43発現量に群間で有意差はみられなかった ( $p > 0.05$ , 図3B, D).

#### 4-4. 神経細胞の形態学的変化への影響

Golgi-cox染色による樹状突起の形態解析に関し, 出血後14日目においては出血側の感覚運動野第V層錐体細胞において, ICH-E-FLU群がICH群に比較して有意に樹状突起と同心円の総交点数が多かった ( $p < 0.05$ , 図4B-E). 非出血側の錐体細胞においては, 総交点数に群間で差異はみられなかった ( $p > 0.05$ ). 出血後24日目に行った解析では, 出血側・非出血側の錐体細胞とも, 総交点数に群間で差異はみられなかった ( $p > 0.05$ , 図4F).

### 5. 考察

本研究は, 脳損傷後の麻痺肢集中使用が中枢神経系においてどのような変化を惹起するか, またその実施時期が効果にどのような影響を及ぼすかの確認を目的として実施した. その結果, 内包出血後早期(出血後1-8日)の麻痺肢集中使用により, 前肢のリーチ・ステップ機能が有意に改善を示した. 加えて, 出血側感

覚運動野における  $\Delta$  FosB陽性細胞数の増加, BDNF, GAP43遺伝子発現の増加, および樹状突起の活発な分枝といった変化が惹起されることが明らかになった. これに対し出血後後期(出血後17-24日)に麻痺肢集中使用を行った群では, これらの変化は一貫して認められなかった. 以上の結果から, 内包出血後の麻痺肢集中使用は, 主に出血側の感覚運動野前肢領域に

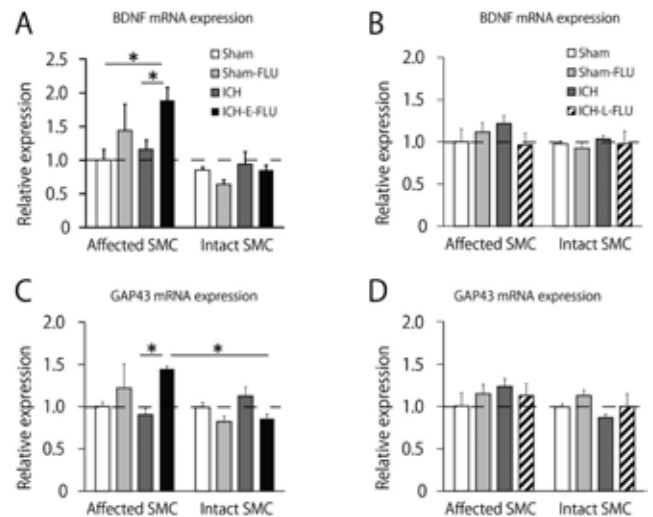


図3. 感覚運動野におけるBDNF および GAP43 mRNAの発現量

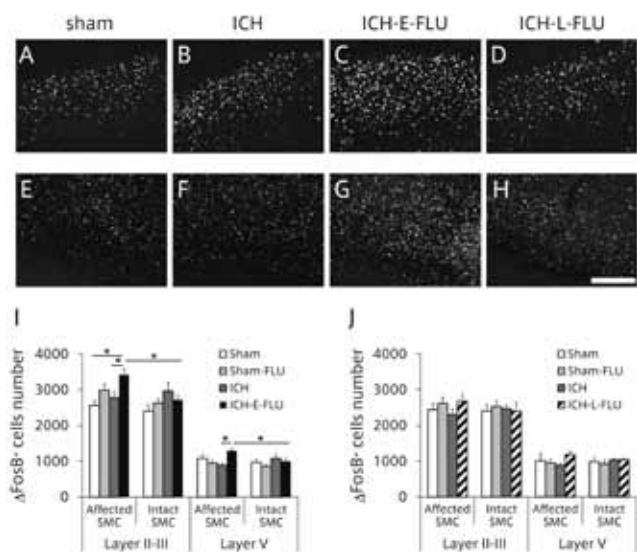


図2. 感覚運動野における  $\Delta$  FosB染色像および陽性細胞数

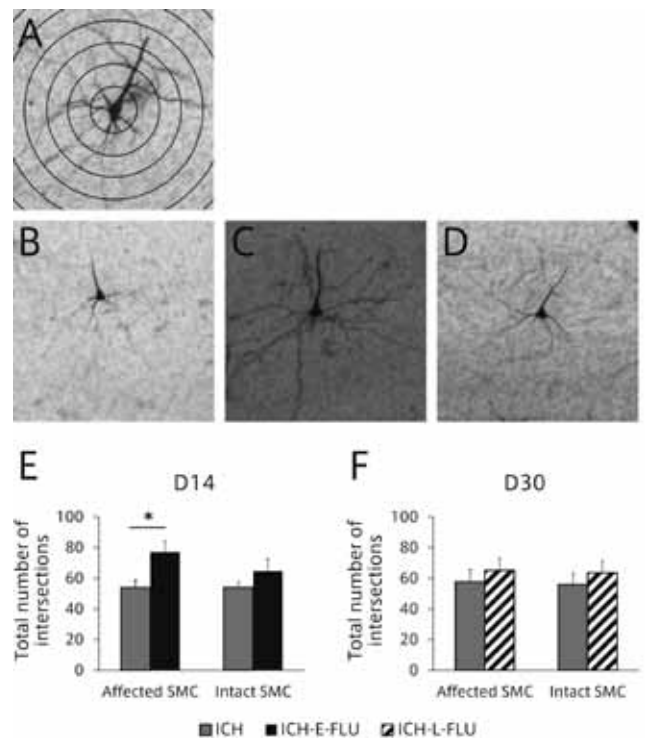


図4. 感覚運動野第V層錐体細胞のGolgi-COX染色像および樹状突起と同心円の交点数

おける繰り返しの神経活動の増加を導出し、同部位にて成長関連因子の発現を増加させ、神経系の形態学的変化を促進し、ひいては麻痺肢の巧緻運動機能の再獲得を促進していることが示唆された。加えて、これらの効果は、出血後早期に実施した方が大きいことが示された。

本研究では、麻痺肢集中使用により出血側感覚運動野での  $\Delta$  FosB の発現が増加した。 $\Delta$  FosB は転写因子である FosB のスプライシングバリエーションであり、生体内で非常に安定的であるため、発現が持続および重積するという性質を持つ<sup>19)</sup>。その為、 $\Delta$  FosB の総量は神経細胞における一定期間の活動の総量として考えられる<sup>20)</sup>。本研究においては、集中使用側前肢に対応する側である、出血側の感覚運動野において  $\Delta$  FosB 陽性細胞数が増加した。このことは、麻痺肢に対する入出力の増加と、それに伴う神経細胞への入出力の増加を裏付けるものであると考える。また、同領域において成長関連因子である BDNF、GAP43 の mRNA 発現増加が認められた。BDNF は神経細胞の形態変化やシナプス可塑性に関与の深い因子であり、前肢の巧緻運動学習において重要な因子であると報告されている<sup>21,22)</sup>。GAP43 は軸索成長円錐に存在するタンパクであり、軸索の伸長と関与が深い<sup>2)</sup>。麻痺肢集中使用はこれらの因子の発現増加を介し、可塑性の促進並びに神経系の再編成を促進させる可能性がある。実際に、本研究において同領域における第 V 層錐体細胞の樹状突起の活発な分枝が確認された。これは、麻痺肢の集中使用により、出血同側の感覚運動野を中心とした神経回路の再構築、ひいては体部位再現領域の変化といった機能的再編を反映するものと考えられる。本稿ではお示ししていないが、筆者らは皮質内微小電気刺激法にて、麻痺肢集中使用が同領域での上肢マップの偏移・拡大を導出することを見出している。また、本研究における麻痺肢集中使用に伴う use-dependent plasticity は一貫して出血側感覚運動野において生じた。これまでの報告では、CIMT 後には非損傷側の皮質脊髄路が重要な役割を果たすとの報告が多く見られる<sup>3,23-25)</sup>。これは傷害された側の運動性下行路がどの程度残存しているかに依拠するのではないかと考える。本研究における内包出血は比較的小規模な皮質脊髄路の損傷であり、感覚運動野も残存している。このような傷害の場合は、非損傷側経路での代償性変化よりも、残存した皮質脊髄路および赤核脊髄路、網様体脊髄路といった同側の神経回路において再編が生じるのではないかと推測する。半球間の可塑性と機能回復についての詳細は不明であるが、近年では損傷半球での神経

活動が高いほど機能予後が良いとの報告も見受けられる<sup>26)</sup>。麻痺肢集中使用に伴う use-dependent plasticity および運動機能改善には、これらの因子が複合的に関与していると考えられる。何れにせよ、Sham-FLU 群において各因子の変化がみられないことから、麻痺肢集中使用による神経活動増加および成長関連因子の発現増加は、単なる一側前肢の運動量増加によるものではなく、傷害後早期に生じる様々なイベントとの相互作用によるものであると推測される。

本研究では、出血24時間後から麻痺肢集中使用を行わせた ICH-E-FLU 群でのみ運動機能回復が認められた。また、組織傷害体積は変化しなかった。しかし先行研究においては、皮質梗塞および傷害モデルにおいて早期の麻痺肢集中使用を行わせると、傷害体積が拡大し運動機能が悪化することが知られている<sup>14,27,28)</sup>。本研究との差異を鑑みるに、これらの効果の差異は、損傷の病理学的状態、特に損傷の生じた部位によるものではないかと考える。皮質部の梗塞・損傷の場合、損傷の周りにペナンプラ領域が形成されるが、同領域内の神経細胞は興奮毒性や高温に弱いため<sup>28)</sup>、麻痺肢の集中使用による負荷が細胞死を惹起している可能性がある。それに対し、本研究の傷害部位は内包部に限局しており、早期からの集中使用による皮質神経細胞の大規模な脱落が生じず、機能回復を阻害することもなかったのではと推測する。また、先行研究において NMDA 受容体の阻害薬である MK-801 の投与により、早期麻痺肢集中使用による皮質傷害体積の拡大がブロックされた、との報告がある<sup>29)</sup>。この事は麻痺肢集中使用による組織傷害は NMDA 系を介した興奮毒性である事を示している。本研究で皮質運動野にて  $\Delta$  FosB 陽性細胞数の増加や BDNF の発現増加が認められた事を鑑みると、麻痺肢の集中使用は運動皮質での NMDA 受容体に対し何らかの作用を及ぼす可能性が考えられ、現在検討を行っている。

また、出血後後期に麻痺肢集中使用を行わせた ICH-L-FLU 群では感覚運動野における変化も認めず、十分な機能回復が生じなかった。一般に、脳損傷後は可塑性を増進する因子の発現増加が認められるが、殆どは数日～数週以内に低減する<sup>2)</sup>。また、傷害後の時間経過に従って、グリア瘢痕やプロテオグリカンなど可塑性を抑制する因子の形成が進む<sup>30)</sup>。また、ICH-L-FLU 群では  $\Delta$  FosB 陽性細胞数に関しても ICH 群と差が見られなかったことから、感覚運動野における神経細胞の活性化が生じにくい状態であった可能性が考えられる。そういった背景から、出血後後期では集中使用による神経系の変化が生じず、機能回復が導出され



なかったのではないかと考える。しかし実際には、脳血管障害後に超急性期からの集中使用法の実施は、血圧上昇および再出血のリスクを考えると非現実的である<sup>31)</sup>。ゆえに実際の臨床においては、急性期において実施可能な例の検討を進めるとともに、慢性期において如何に集中使用法の効果を導出するかが肝要であると考えられる。これに関しては、神経の興奮性を経頭蓋磁気刺激法で操作する等、より可塑性が生じやすい環境を設定できる介入手段との併用により解決できるかもしれない。実際に、脳卒中慢性期において麻痺肢のトレーニングだけを実施した場合と経頭蓋磁気刺激とを組み合わせた場合とを比較した検討では、磁気刺激とトレーニングを併用した場合にのみ、神経の可塑性が増進したとの報告がある<sup>32)</sup>。何れにせよ、麻痺肢集中使用が変化させる因子、および麻痺肢集中使用に影響を与える因子の更なる検討が、より安全かつ効果的な実施の上で重要であると考えられる。

## 6. 結語

本研究では、脳損傷後の麻痺肢集中使用が運動機能および中枢神経系に及ぼす影響を解析するため、内包出血モデルラットを用い、出血後早期および後期から麻痺肢を集中的に使用させた。その結果、出血後早期から麻痺肢集中使用を行わせたラットのみ、リーチ機能およびステップ機能といった前肢の巧緻運動機能が改善した。麻痺肢集中使用により組織傷害には影響はみられなかったが、出血側の感覚運動野において  $\Delta$ FosB陽性細胞数の増加、BDNF、GAP43の遺伝子発現増加、および第V層錐体細胞における樹状突起の分枝といった可塑的变化が確認された。これらの結果から、内包出血後の麻痺肢の集中使用は主に残存した出血同側の感覚運動野において可塑的变化を惹起し、それが手指の巧緻運動機能の再獲得に寄与した可能性が示唆された。これらの成果は、麻痺肢集中使用法の作用機序の解明ならびに至適な実施プロトコルの確立の一助となるものであると考える。

## 7. 謝辞

当総説にて紹介させて頂いた研究内容の遂行に関し、多大なご指導・ご協力を頂いた名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻石田和人研究室の皆様へ深く感謝いたします。

## 【文 献】

- 1) Hlustik P, Mayer M. Paretic hand in stroke: From motor cortical plasticity research to rehabilitation. *Cogn Behav Neurol* 19:34-40, 2006
- 2) Carmichael ST. Themes and strategies for studying the biology of stroke recovery in the poststroke epoch. *Stroke* 39:1380-1388, 2008
- 3) Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 63:272-287, 2008
- 4) Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 3:228-236, 2002
- 5) Wolf SL. Revisiting constraint-induced movement therapy: Are we too smitten with the mitten? Is all nonuse "learned"? And other quandaries. *Phys Ther* 87:1212-1223, 2007
- 6) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The excite randomized clinical trial. *JAMA* 296:2095-2104, 2006
- 7) Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, Taub E, Weiller C, Weiller C. Treatment-Induced Cortical Reorganization After Stroke in Humans. *Stroke* 31:1210-1216, 2000
- 8) Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the Brain: Plastic Structural Brain Changes Produced by Different Motor Therapies After Stroke. *Stroke* 39:1520-1525, 2008
- 9) Maier IC, Baumann K, Thallmair M, Weinmann O, Scholl J, Schwab ME. Constraint-induced movement therapy in the adult rat after unilateral corticospinal tract injury. *J Neurosci* 28:9386-9403, 2008
- 10) Zhao S, Zhao M, Xiao T, Jolkkonen J, Zhao C. Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats. *Stroke* 44:1698-1705, 2013
- 11) Corbetta D, Sirtori V, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy in stroke patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 46:537-544, 2010

- 12) Sirtori V, Corbetta D, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD004433, 2009
- 13) Bland ST, Pillai RN, Aronowski J, Grotta JC, Schallert T. Early overuse and disuse of the affected forelimb after moderately severe intraluminal suture occlusion of the middle cerebral artery in rats. *Behav Brain Res* 126:33-41, 2001
- 14) Kozlowski DA, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 16:4776-4786, 1996
- 15) Masuda T, Hida H, Kanda Y, Aihara N, Ohta K, Yamada K, Nishino H. Oral administration of metal chelator ameliorates motor dysfunction after a small hemorrhage near the internal capsule in rat. *J Neurosci Res* 85:213-222, 2007
- 16) Metz GA, Whishaw IQ. Skilled reaching an action pattern: Stability in rat (*rattus norvegicus*) grasping movements as a function of changing food pellet size. *Behav Brain Res* 116:111-122, 2000
- 17) Metz GA, Whishaw IQ. Cortical and subcortical lesions impair skilled walking in the ladder rung walking test: A new task to evaluate fore- and hindlimb stepping, placing, and co-ordination. *J Neurosci Methods* 115:169-179, 2002
- 18) Nestler EJ, Kelz MB, Chen J. Deltafosb: A molecular mediator of long-term neural and behavioral plasticity. *Brain Res* 835:10-17, 1999
- 19) Chen J, Kelz MB, Hope BT, Nakabeppu Y, Nestler EJ. Chronic fos-related antigens: Stable variants of deltafosb induced in brain by chronic treatments. *J Neurosci* 17:4933-4941, 1997
- 20) Allred RP, Jones TA. Maladaptive effects of learning with the less-affected forelimb after focal cortical infarcts in rats. *Exp Neurol* 210:172-181, 2008
- 21) Clarkson AN, Overman JJ, Zhong S, Mueller R, Lynch G, Carmichael ST. Ampa receptor-induced local brain-derived neurotrophic factor signaling mediates motor recovery after stroke. *J Neurosci* 31:3766-3775, 2011
- 22) Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Dore JJ, Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke* 40:1490-1495, 2009
- 23) Clarkson AN, Overman JJ, Zhong S, Mueller R, Lynch G, Carmichael ST. Ampa receptor-induced local brain-derived neurotrophic factor signaling mediates motor recovery after stroke. *J Neurosci* 31:3766-3775, 2011
- 24) Nudo RJ. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Curr Opin Neurobiol* 16:638-644, 2006
- 25) Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke* 34:e23-28, 2003
- 26) Wolf SL. Revisiting constraint-induced movement therapy: Are we too smitten with the mitten? Is all nonuse "learned"? And other quandaries. *Phys Ther* 87:1212-1223, 2007
- 27) Bland ST, Schallert T, Strong R, Aronowski J, Grotta JC, Feeney DM. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats : Functional and anatomic outcome. *Stroke* 31:1144-1152, 2000
- 28) DeBow SB, McKenna JE, Kolb B, Colbourne F. Immediate constraint-induced movement therapy causes local hyperthermia that exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 82:231-237, 2004
- 29) Humm JL, Kozlowski DA, Bland ST, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of brain injury: Is glutamate involved? *Exp Neurol* 157:349-358, 1999
- 30) Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *Exp Neurol* 209:294-301, 2008
- 31) Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 28:2370-2375, 1997
- 32) Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi K, Fawi G, Takahashi R, Fukuyama H, Domen K. Recovery of upper-limb function due to enhanced use-

dependent plasticity in chronic stroke patients.  
Brain 133:3373-3384, 2010

## 総 説

### 「神経系の機能回復を考える」

## 運動錯覚を利用した運動学習における神経可塑的变化の検討

野 嶋 一 平<sup>1)</sup>

キーワード：運動学習，ミラーセラピー，大脳皮質可塑的变化

### 1. はじめに

リハビリテーションを実施する理学療法士において、対象者に新しい運動を学習させる、または既存の運動を再学習させることの重要性は自明である。近年の脳科学の発展により、運動学習に関する神経生理学的知見が数多く報告され、脳科学に関する分野は世界的にも非常に注目されている。理学療法領域においても科学的根拠に準拠したアプローチの重要性が強調され、基礎研究の知見に対する関心が全体的に高まってきている。しかし現状では、これらの知見が十分に臨床現場に応用されているとは言い難いように感じる。基礎研究を臨床へ落とし込むには、多大な時間を要することを理解しつつも、一方で基礎と臨床を継ぐような研究も必要になってきていると考える。我々はこれまで、できる限り臨床を意識して、臨床で使用している、また使用することが可能な方法における介入方法によって得られる運動学習効果の神経生理学的機序に関する研究を行ってきた。本稿では、これまで我々が行ってきた研究を中心<sup>1,2)</sup>に、理学療法領域における運動学習の神経基盤について考察する。

### 2. 運動学習における脳機能研究

#### 2-1. 反復運動の効果

運動学習において、運動課題の種類や難易度によって関与する脳部位が異なってくることは当然であるが、学習の時間経過に伴った脳活動部位の変化も報告されている<sup>3)</sup>。特に運動の種類（適応学習や連続学習

など）によりその学習過程での大脳皮質の可塑的变化（再組織化）が大きく異なることには注意が必要である。時間経過に関しては、早い学習要素と遅い学習要素があり、状態モデル (State Model) などを使って計算論的に学習曲線を推定するような試みも行われている。また学習記憶の保持に関しては、一般的に早い学習ではすぐに忘れ、遅い学習では忘れにくいという特徴があることが知られている。

近年縦断的に脳画像を評価することで、短期間の運動介入でも脳構造が変化することが示されている。特に灰白質の体積を測定する方法 (Voxel Based Morphometry: VBM) により、脳の構造的な可塑的变化が報告されている<sup>3)</sup>。ピアニストやバイオリニストなど幼少期から長期間繰り返し継続して類似の運動課題を練習してきた人では、一般健常人との間にも脳の構造的な差異が認められている。これらの先行研究は、漠然とこれまで考えられていたことに脳の構造的変化という証拠を提示することで、運動学習の効果を科学的に証明した重要な所見であると考えられる。そして、行動レベルで変化が見られる場合、神経学的にも何らかの変化が起こっていることが予想され、それを科学的に証明していくことが今後の理学療法の発展にとって非常に重要になってくると考える。

ヒトは過去に一度も経験したことのない運動においても、繰り返し練習することで、その運動課題を獲得することができる。またその時の脳機能変化に関しては、一次運動野領域で単純運動の繰り返しや複雑技能を獲得するための練習によって、顕著な再組織化が報告されている<sup>4,6)</sup>。また皮質レベルでの変化以外にも、ニューロン間の興奮性・抑制性作用の変化など<sup>7,8)</sup>、脳機能の可塑的变化が起こることが報告されており、行動レベルの変化に先立ち脳内での変化が起こっていることが示唆されている。これらは健常人を対象とした

1) 名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学

(〒461-8673 名古屋市東区大幸南1-1-20)

先行研究であるが、理学療法の対象となる主要な疾患である脳卒中患者などにおいても、運動学習効果とその時の脳機能の変化が検討されている。脳卒中発症後には、脳組織自体が再組織化を開始し<sup>9-11)</sup>、その後慢性期へと経過するに伴い、自発的な神経可塑的变化の発現の可能性は低くなる<sup>12,13)</sup>。しかし近年、高強度高頻度の運動練習<sup>14,15)</sup> または非侵襲大脳皮質刺激<sup>16-20)</sup>により一次運動野領域に可塑的变化が誘発された場合、慢性期脳卒中患者においても運動機能の回復が起り得ることが報告されている。これは、運動介入などによる理学療法を実践することで脳に可塑的变化を誘発することができれば、機能回復が難しいと考えられていた慢性期の患者においても運動機能の改善が獲得される可能性を示唆している。

## 2-2. 視覚フィードバックを用いた運動学習時の神経学的所見

ミラーセラピー (Mirror Therapy; 以下MT) とは、鏡を使用して健常側の正常な運動を患者に視覚入力することで患側肢が正常な運動を行っているという錯覚を与え、疼痛の軽減や運動機能の改善を図る方法である。そして近年、リハビリテーション領域を中心に、MTの治療効果がにわかに注目され、その神経生理学的メカニズムが多方面から検討されている。MT中の脳機能変化については、様々な脳計測機器を用いた検討が行われている。Garryら<sup>21)</sup>は、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を使用して、運動同側すなわち鏡に映した上肢の対側の一次運動野の興奮性を評価し、MT実施中の有意な興奮性促進効果を示唆している。Tominagaら<sup>22)</sup>は脳磁図 (MEG) と電気刺激を用いて、運動をしていない静止した手の視覚入力でもMTにより一次運動野の興奮性を増大させることを報告している。一方、Michielsenら<sup>23)</sup>の機能的MRI (fMRI) を用いた検討では、MTで運動同側の運動関連領域に有意な活動増大は認めなかったが、楔前部や帯状回など注意に関する領域で差を認めている。このfMRI研究では、脳卒中後片麻痺患者を対象としていること、両手運動時の計測であったため鏡を使用しない条件でも運動野関連領域の興奮性が増大していたことが影響しているものと考えられる。更に、MT群とコントロール群共にM1の活動増大を示しているため有意差が出なかった可能性がある。これらの先行研究は、運動錯覚を伴う視覚入力により大脳皮質の興奮性が変化させられる可能性を示唆している。

また近年、視覚刺激をはじめとした体性感覚入力を与えることで、大脳皮質運動関連領域の興奮性を高め

ることができることも報告されている。Kanekoら<sup>24,25)</sup>は、被験者の上肢または下肢上にモニターを設置して対象となる四肢運動の映像を見せることで、運動錯覚を誘発することを可能にし、更にその運動錯覚により一次運動野の興奮性が促進されることを報告している。またNaitoら<sup>26-29)</sup>は、筋腱移行部に振動刺激を入力し被験者に運動感覚を与えることで運動関連領域が活性化することを報告している。これらの先行研究は、実際の運動はしなくても運動錯覚を伴う感覚入力を与えることで、一次運動野を興奮させることができることを示唆しており、MTの神経基盤に関わる有益な情報である可能性がある。

## 3. ミラーセラピー

### 3-1. ミラーセラピーの臨床所見

前述の先行研究より、MTは大脳皮質の興奮性を変化させることができる可能性が示されている。一方、脳機能変化に伴う行動機能レベルの変化についても多くの報告がある。MTは元来、幻肢痛に対する治療方法として報告された<sup>30)</sup>のものであり、様々な疼痛軽減効果が報告されている。特に切断後の幻肢痛やCRPSの患者に対して1日30分程度のMTを実施することで疼痛が有意に軽減したことが報告されている<sup>31,32)</sup>。しかしこれら疼痛に対しては発症からの期間が重要であり、発症後2年以上経過した慢性期患者では効果が見られず<sup>33)</sup>、運動イメージを組み合わせた段階的な介入の必要性も報告されている<sup>34)</sup>。そして疼痛に対するMTの先行研究の結果は、疼痛の持続により歪められた脳内の運動感覚領域を再調整する方法としてMTが有効性を発揮している可能性を示唆している。

そしてこの運動感覚領域の再調整という概念を応用して、Altschulerら<sup>35)</sup>によって脳卒中後片麻痺患者に対する運動学習の介入方法として、MTの臨床応用が報告された。その後RCTなどの高度な研究手法を用いて、MTの臨床応用による運動麻痺に対する効果が報告されている<sup>36-39)</sup>。MTの臨床的な効果に関しては、通常理学療法を補完する形で1日20～30分程度のMTが追加されているものが一般的となっている。介入期間に関しては、4～6週間実施されているものが多く、ある一定期間集中的に理学療法に追加して行く必要があるかもしれない。また最近報告されたMTに関するシステマティックレビューによると、脳卒中片麻痺患者に対してMTを付加的に追加することによる運動機能回復効果には中等度のエビデンスがあることが示されており、理学療法の治療アプローチの

一つの手段として期待が高まっている。

### 3-2. ミラーセラピーによる運動機能および脳機能変化

MTによる視覚入力は運動関連領域の興奮性を高めること、また臨床において運動機能を改善させることが多くの先行研究で報告されている。しかしこれらは、脳機能は脳機能だけを、運動機能は運動機能だけを検討したものであり、MTにおける脳機能変化と運動機能変化がどのように関係しているかを示すものではなかった。そこで我々は、MTによる運動学習の効果を、手指の巧緻性を指標とした運動機能の変化と、運動関連領域の興奮性を指標とした脳機能の変化、その両側面から検討することを目的に研究を実施した。運動課題は、健常人においても獲得が難しい複雑動作とし、MTによる運動学習過程における脳機能変化はTMSを用いて計測した。TMSとは、頭蓋上においたコイルに高電流電圧パルスを流すことで磁束を生じさせ、大脳皮質に渦電流を引き起こすことでニューロンを興奮させる方法である。渦電流は頭蓋骨に平行に引き起こされ、大脳皮質介在ニューロンが主として興奮し、それに接続する皮質脊髄ニューロンを興奮させることで最終的に筋発射が起こる。そして刺激された運動野領域が支配する筋より筋活動が記録され、その振幅を計測することで皮質脊髄路の興奮性の指標とされている。この他にも、両半球の機能関連評価や運動野

マッピングなども可能であるが、本研究では運動介入によるヒト一次運動野の興奮性の変化を介入前後で評価することで、脳の可塑的变化を検討した。

健常成人36名を対象に、2つのボールを非利き手である左手で、できるだけ早く反時計回りに回した回数を30秒間測定した。MT介入では、ミラーボックスを作成し、右手で実際にボール回しを行っているところを、鏡像を利用して左手が行っているように錯覚させる方法とした。一方コントロール群では鏡の代わりに透明の板を入れて、被験者は自身の安静状態の左手を見ながら右手でのボール回し課題を実施した。介入は30秒間の実施と30秒間の休憩を1セットとして10セット行った(図1)。

介入の結果、左手でのボール回し回数はコントロール群に比べMT群で有意な増加を示すと共に、右側一次運動野の興奮性も有意に増大した。また運動機能の改善率と一次運動野の興奮性増大率の間に有意な相関が見られた。これらの結果は、運動錯覚を伴った視覚入力による非運動肢の運動機能改善に運動同側一次運動野の興奮性増大が関係していることを示唆しているものと考えられた(図2)。

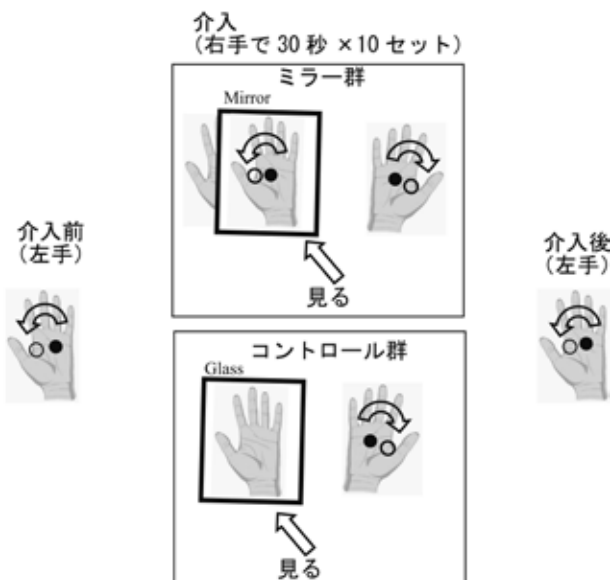


図1. 実験手順

ミラーセラピー群とコントロール群で介入前後の一次運動野の興奮性変化と運動機能変化を計測した。介入はそれぞれ、30秒の介入実施後30秒の休憩を1セットとして10回実施した。

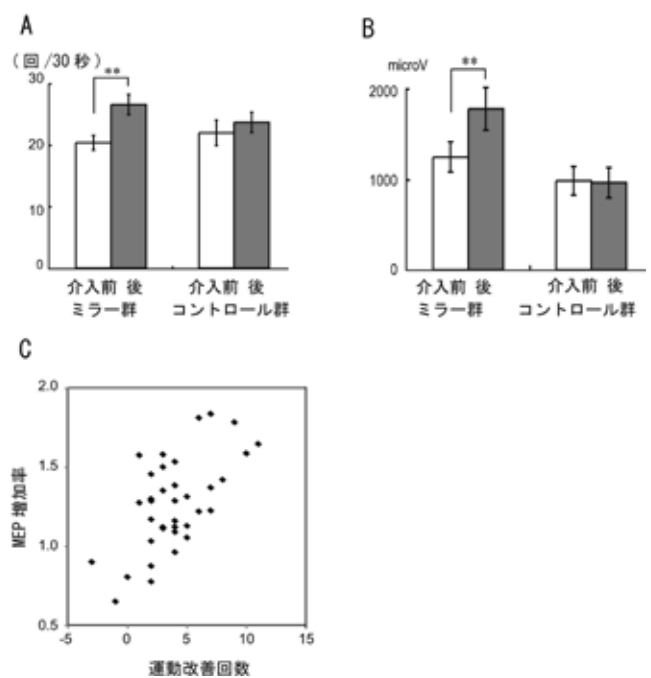


図2. ミラーセラピーによる介入効果

ミラーセラピー介入実施により有意に対側(非運動側)の運動機能改善(A)が見られると共に、運動同側一次運動野の興奮性の増大(B)も見られた。またミラーセラピー介入による興奮性増加率と運動機能の改善率に正の相関関係(C)が認められており、一次運動野の興奮性増大が運動機能の改善に関与していることが示唆された。

### 3-3. 反復経頭蓋磁気刺激法による大脳皮質興奮性抑制

TMSを一定の周波数により反復的に刺激すると中枢神経系機能が変化することが知られている<sup>40)</sup>。本研究ではMTによる脳機能変化と運動機能変化の関係を更に検討するために、大脳皮質に抑制的に作用することが報告されているTheta Burst Stimulation (以下TBS)<sup>41,42)</sup>をMT後の一次運動野に与えた。そして運動関連領域に非侵襲的に直接抑制介入を実施することで、MTによる運動機能と脳機能の因果関係を検討した。TBSは運動野だけではなく視覚野<sup>43)</sup>や体性感覚野<sup>44)</sup>、運動前野<sup>45)</sup>などの他の脳領域に対しても効果があることが示唆されており、脳機能を外的に変化させることができる手法と考えられている。TBS刺激で誘発される一次運動野の興奮性変化(可塑性)の生理学的機序はまだ完全には分かっていないが、動物実験で見られる長期抑制に類似したメカニズムが作用していると考えられている<sup>41)</sup>。

今回実施したTBSは、20ms間隔で3回刺激するバースト波(3連発刺激)を用いて実施し、これを200ms間隔で繰り返す磁気刺激方法である<sup>41,42)</sup>。すなわち、5回/秒の刺激を繰り返す方法である。本研究では、先行研究に則り3連発刺激を5回/秒、40秒間実施した(刺激頻度600回)。刺激強度は、運動時安静閾値の80%とした。そしてTBSをMT介入後に一次運動野(M1群)に与える群と後頭葉(Occipital area: OC群)に与えるコントロール群に分けて、一次運動野の興奮性変化に伴う運動機能の変化を検討した。

TBSの結果、TBSが一次運動野に与えられた群でのみ一次運動野の興奮性が一時的に抑制され、それに

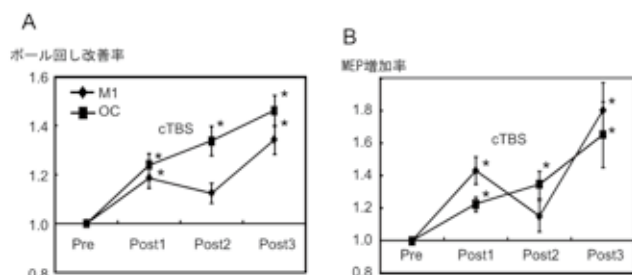


図3. TBSによる一次運動野興奮性抑制による運動機能への影響

ミラーセラピー介入後に一次運動野にTBS刺激を実施することで一時的にその興奮性が抑制され(B)、また同時に運動機能の低下(A)も見られた。これは、ミラーセラピーによる運動機能改善に一次運動野の可塑的变化が強く関与していることを示唆する所見であると考えられた。

伴い運動機能の低下も見られた。そして再度MT練習を実施することで、運動機能の改善と共に一次運動野の興奮性も改善を示した(図3)。ヒト一次運動野は、複雑運動技能獲得中の一次運動野活動の変化を検討した先行研究から<sup>5,6,46)</sup>、運動学習機序として相対的に高いレベルでの関与が報告されている。また、霊長類に対する研究において、一次感覚運動野を人為的に損傷させることで正確な把握運動のような手指運動が障害される<sup>47,48)</sup>ことから、一次運動野の手指領域は精巧な手指運動の責任領域であることが報告されている。これらの先行研究の結果より、一次運動野の複雑巧緻動作への関与が示唆されている。本研究における運動課題は、非利き手におけるボール回し運動という、比較的難易度の高い複雑な手指運動が要求される動作である。そのため、MT実施により運動同側一次運動野の興奮性増大つまり可塑的变化が発現したことにより、運動機能の向上が得られた可能性が考えられた。

## 4. まとめ

本稿で示した我々の研究は、大脳皮質の興奮性を客観的に計測する手法を用いることで、臨床で日常的に経験されている効果を視覚化したものに過ぎない。現在の理学療法研究は、臨床現場で日々見られている変化を十分科学的に検証できているとは言えない状況かもしれない。しかし、少しでも客観的な指標を用いて理学療法の効果を検証していくことが重要である。臨床で患者の機能が変化(改善)するということが、理学療法士にとって最も重要なことであり、その有効性を真摯に証明していく必要性が今後更に高まっていくことは自明である。

一方、神経科学に関する最新の報告は非常に興味深いものも多いが、それらの知見が臨床に直結するというわけではない。そして神経科学の利用とは本来、臨床における深い考察のためのひとつの道具であるべきであり、臨床応用として治療法が確立するのはエビデンスが確立した後であると考えられる。今後は、今まで以上に臨床に従事する理学療法士と基礎研究に従事する理学療法士による緊密な連携を実現することで、両方向からエビデンスの構築を図っていく必要があると考える。そして基礎と臨床を継ぐような研究を積極的に発信していきたいと考えている。

## 【文献】

1) Nojima I, Mima T, Koganemaru S, Thabit MN,

- Fukuyama H, Kawamata T: Human motor plasticity induced by mirror visual feedback. *J Neurosci* 32: 1293-1300, 2012
- 2) Nojima I, Oga T, Fukuyama H, Kawamata T, Mima T: Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection. *Exp Brain Res* 227: 79-83, 2013
  - 3) Dayan E, Cohen LG: Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72: 443-454, 2011
  - 4) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79: 1117-1123, 1998
  - 5) Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377: 155-158, 1995
  - 6) Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M: Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 74: 1037-1045, 1995
  - 7) Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C: Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 112: 114-121, 2001
  - 8) Strafella AP, Paus T: Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 11: 2289-2292, 2000
  - 9) Di Filippo M, Tozzi A, Costa C, Belcastro V, Tantucci M, Picconi B, Calabresi P: Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology* 55: 353-362, 2008
  - 10) Nudo RJ, Milliken GW: Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 75: 2144-2149, 1996
  - 11) Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS: Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126: 2476-2496, 2003
  - 12) Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS: Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 75: 394-398, 1994
  - 13) Verheyden G, Nieuwboer A, De Wit L, Thijs V, Dobbelaere J, Devos H, Severijns D, Vanbeveren S, De Weerd W: Time course of trunk, arm, leg, and functional recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 22: 173-179, 2008
  - 14) Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C: Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31: 1210-1216, 2000
  - 15) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA* 296: 2095-2104, 2006
  - 16) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC: Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65: 466-468, 2005
  - 17) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M: Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 37: 1471-1476, 2006
  - 18) Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi K, Fawi G, Takahashi R, Fukuyama H, Domen K: Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients. *Brain* 133: 3373-3384, 2010
  - 19) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K: Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36: 2681-2686, 2005
  - 20) Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC: Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 118: 333-342, 2007
  - 21) Garry MI, Loftus A, Summers JJ: Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral MI excitability. *Exp Brain Res* 163: 118-122, 2005
  - 22) Tominaga W, Matsubayashi J, Deguchi Y,



- Minami C, Kinai T, Nakamura M, Nagamine T, Matsushashi M, Mima T, Fukuyama H, Mitani A: A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity. *Neuroimage* 46: 500-504, 2009
- 23) Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, Stam HJ, van der Geest JN, Bussmann JB, Selles RW: The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 393-398, 2011
- 24) Aoyama T, Kaneko F, Hayami T, Shibata E: The effects of kinesthetic illusory sensation induced by a visual stimulus on the corticomotor excitability of the leg muscles. *Neurosci Lett* 514: 106-109, 2012
- 25) Kaneko F, Yasojima T, Kizuka T: Kinesthetic illusory feeling induced by a finger movement movie effects on corticomotor excitability. *Neuroscience* 149: 976-984, 2007
- 26) Naito E, Ehrsson HH: Somatic sensation of hand-object interactive movement is associated with activity in the left inferior parietal cortex. *J Neurosci* 26: 3783-3790, 2006
- 27) Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE: Illusory arm movements activate cortical motor areas: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 19: 6134-6144, 1999
- 28) Naito E, Kochiyama T, Kitada R, Nakamura S, Matsumura M, Yonekura Y, Sadato N: Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical motor areas and the cerebellum. *J Neurosci* 22: 3683-3691, 2002
- 29) Naito E, Roland PE, Ehrsson HH: I feel my hand moving: a new role of the primary motor cortex in somatic perception of limb movement. *Neuron* 36: 979-988, 2002
- 30) Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D: Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 263: 377-386, 1996
- 31) Cacchio A, De Blasis E, Necozone S, di Orio F, Santilli V: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med* 361: 634-636, 2009
- 32) Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW: Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med* 357: 2206-2207, 2007
- 33) McCabe CS, Haigh RC, Ring EF, Halligan PW, Wall PD, Blake DR: A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type I). *Rheumatology (Oxford)* 42: 97-101, 2003
- 34) Moseley GL: Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* 108: 192-198, 2004
- 35) Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, Ramachandran VS: Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 353: 2035-2036, 1999
- 36) Sathian K, Greenspan AI, Wolf SL: Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 14: 73-76, 2000
- 37) Stevens JA, Stoykov ME: Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1090-1092, 2003
- 38) Sutbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, Koseoglu BF: Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 88: 555-559, 2007
- 39) Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, Atay MB, Stam HJ: Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 89: 393-398, 2008
- 40) Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M: Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44: 269-273, 1994
- 41) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45: 201-206, 2005
- 42) Huang YZ, Rothwell JC: The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115: 1069-1075, 2004
- 43) Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC: Effects of theta burst stimulation

- protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol* 117: 1808-1813, 2006
- 44) Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC: Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 118: 1033-1043, 2007
- 45) Mochizuki H, Franca M, Huang YZ, Rothwell JC: The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 167: 414-421, 2005
- 46) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272: 1791-1794, 1996
- 47) Liu Y, Rouiller EM: Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 128: 149-159, 1999
- 48) Murata Y, Higo N, Oishi T, Yamashita A, Matsuda K, Hayashi M, Yamane S: Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurophysiol* 99: 773-786, 2008



## 総 説

### 「神経系の機能回復を考える」

# 電気刺激治療による脊髄神経機構における可塑性変化と機能回復

山口 智史<sup>1,2)</sup>

キーワード：末梢神経電気刺激，ペダリング運動，経頭蓋直流電気刺激，脊髄反射，歩行

## 1. はじめに

基礎および臨床研究の発展から，中枢神経障害によって失われた運動機能がリハビリテーションにより回復が可能であることが明らかとなってきている。この中枢神経障害後の運動機能回復には，中枢神経系における可塑性変化が深く関与していることが知られている。本稿では，理学療法の1つである電気刺激治療が中枢神経系に与える可塑性変化と歩行機能再建について，われわれの研究から得られた知見を紹介する。

## 2. 電気刺激治療による中枢神経系における可塑性変化

電気刺激治療は，体表に貼付した電極から神経や筋に対して通電することで，筋収縮だけでなく，感覚神経を介した上行性入力により中枢神経系を賦活させることが可能である<sup>1)</sup>。この刺激の反復は，中枢神経系において機能的・構造的な可塑性を誘導することが可能である<sup>2,3)</sup>。中枢神経疾患においては，痙縮や運動機能の改善を目的として使用されており，その効果が報告されている<sup>4)</sup>。一方で，近年では電気刺激治療の効果は，随意的な運動や動作と合わせることで，中枢神経疾患を有する患者において麻痺肢運動機能の回復を促進し<sup>5,6)</sup>，さらには障害された脳機能の再構築を促すことが報告されている<sup>7)</sup>。

われわれは，運動機能回復に関わる可塑性を促すメカニズムを明らかにするために，随意運動と電気刺激中に，皮質脊髄路興奮性を経頭蓋磁気刺激法と筋音図計を用いて評価した<sup>8)</sup>。これまで電気刺激中の皮質脊

髄路興奮性の評価は，電気刺激によるアーチファクトにより困難であったが，筋の電氣的活動に対応した機械的活動を記録できる筋音図計という手法に着目し，随意運動と電気刺激中の皮質脊髄路興奮性の評価を可能とした。その結果，随意運動に電気刺激を併せることで，刺激した筋の脳領域において，随意運動単独より興奮性が増加することを明らかにした。これは，随意運動と電気刺激を組み合わせることで，運動皮質から脊髄神経機構における経路が強化され，その後のシナプス可塑性を誘導することで，機能回復を促す可能性を示していると考えられる。

## 3. 歩行機能再建のための電気刺激治療と中枢神経系における可塑性 (図1)

歩行動作の再獲得には，その周期の時相ごとに適切な筋を活性化することが重要である。近年，適切な時相での筋の活性化を促す手法として，ペダリング運動が提案されている。両下肢交互運動モデルとして注目されるペダリング運動は，麻痺側下肢の筋活動の促進とその選択的かつ相的活性化に有効であり<sup>9)</sup>，歩行能力を改善することが報告されている<sup>10)</sup>。

われわれは，ペダリング運動が中枢神経可塑性に与える効果を検討するため，運動の学習や機能回復との関連が報告されている皮質内抑制の変化を5Nmの運動強度で7分間のペダリング運動を行った前後で検討した<sup>11)</sup>。その結果，短時間，低負荷のペダリング運動によっても皮質内抑制回路に変化をきたし，脳の可塑的变化を誘導することが可能であることを明らかにした。ペダリング運動のような，交互の相反するリズムカルな運動は脳に可塑的变化をもたらすものと考えられ，脊髄損傷や脳卒中による歩行障害の治療へのペダリング応用の理論的根拠を明らかにした。

1) 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

2) 東京湾岸リハビリテーション病院

(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

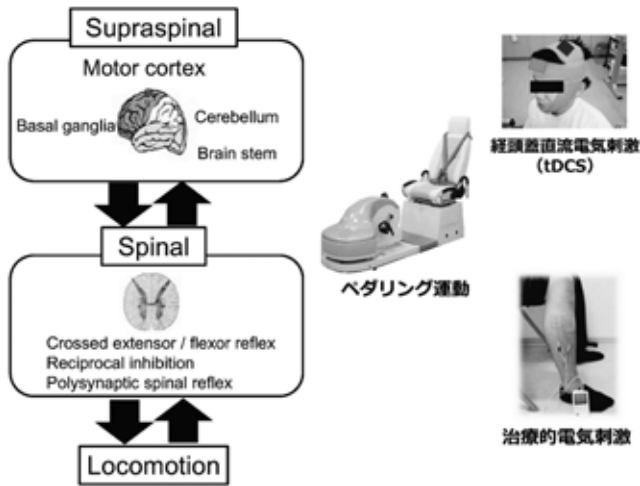


図1. 歩行機能再建のためのアプローチ

中枢神経障害により上位中枢から脊髄神経機構に対する入力低下している患者において、皮質興奮性と末梢からの周期的な感覚入力が脊髄可塑性と機能回復に重要である。ペダリング運動もしくは経頭蓋直流電気刺激と電気刺激治療を組み合わせることで、脊髄可塑性に伴った歩行機能再建を促せる可能性がある。

歩行動作における脊髄神経機構における反射調節は、歩行やペダリング運動など下肢交互運動中において、その周期的に応じた筋活動の賦活に重要である。脊髄神経機構の中でも相反性抑制は、主動作筋と拮抗筋間において脊髄抑制性介在ニューロンを通して、適切なタイミングにおける筋活動を調節している。一方で、脳卒中患者や脊髄損傷患者では、この脊髄相反性抑制が障害され、歩行周期の適切な相における筋活動が阻害されている。この障害された脊髄神経機構の改善と可塑性の誘導には、皮質興奮性と末梢からの感覚入力が重要であることが示唆されている<sup>12)</sup>。

ペダリング運動は運動皮質の賦活が可能である<sup>13)</sup>。そのため、電気刺激治療と同期することで、脊髄神経機構において可塑性を誘導し、有効な治療効果に結びつく可能性がある。そこでペダリング運動に合わせて総腓骨神経に電気刺激を行い、脊髄相反性抑制の増強と持続に対する効果を健常者において検討した<sup>14)</sup>。その結果、ペダリング運動に電気刺激を組み合わせることで、運動後の脊髄相反性抑制の修飾が認められ、その修飾効果はそれぞれ単独のみと比較して長く持続した。脊髄神経機構における可塑性変化の誘導には、電気刺激による感覚入力と随意運動による運動野の賦活による感覚運動統合が重要であると考えられた。本研究は、障害された脊髄抑制回路を即時的に改善することで、脊髄損傷や脳卒中による歩行障害に対する治療を促進させる可能性を示した。

そこで回復期の脳卒中片麻痺患者において、ペダリ

ング運動と電気刺激を組み合わせた課題を実施し、歩行能力および下肢筋力への効果を検討した<sup>15)</sup>。結果、歩行中の下肢交互運動の改善が歩行率を改善し、歩行速度を向上させるとともに、2週間の介入を含む4週間後において麻痺筋力が増強することを確認した。現在、多施設間によるランダム化比較試験により歩行能力に与える効果を検証し、その有効性の確立を進めている。

#### 4. 経頭蓋直流電気刺激と電気刺激治療による脊髄可塑性と下肢運動機能再建

脊髄レベルにおいて相反性抑制の可塑性を誘導する電気刺激治療として、歩行時の腓骨神経求心性線維に生じる高周波神経活動電位、いわゆる afferent burst を模した刺激を一定の間隔で繰り返す patterned electrical stimulation (PES) が報告されている<sup>16)</sup>。われわれは、非侵襲的に皮質興奮性を修飾することが可能な transcranial direct current stimulation (tDCS)<sup>17)</sup> を下肢一次運動野上に貼付し、皮質運動野を賦活させた状態で PES による afferent stimulation を健常者に20分間適用した。結果、皮質興奮性を高める anodal tDCS と PES を組み合わせることで、PES により誘導される脊髄相反性抑制をさらに増強し、それぞれ単独と比較して、少なくとも20分まで効果を持続させた。これは電気刺激治療によって生じる脊髄可塑性の持続には、末梢からの周期的な感覚刺激と同時に運動皮質を賦活させることが重要であることを示唆していると考えられる。

そこで、皮質運動野から脊髄神経機構への入力が低下している不全脊髄損傷患者に対して anodal tDCS と PES を同時に20分間行い、脊髄相反性抑制と足関節運動への効果を検討した。Anodal tDCS と PES の同時刺激は、不全脊髄損傷患者の障害された脊髄相反性抑制を改善し、その効果を少なくとも介入後20分まで持続させた。さらに介入後20分において、足関節の運動機能を改善させ、その改善は相反性抑制の改善と正の相関を示した。また anodal tDCS と PES による脊髄相反性抑制への修飾効果は、健常高齢者と比較し、不全脊髄損傷患者で高く、運動皮質からの入力が低下している不全脊髄損傷患者において、電気刺激治療による感覚入力と同時に、皮質興奮性を高めることが、脊髄神経機構における反射調節障害および運動機能障害の改善に重要であることが示唆された。

## 5. おわりに

理学療法の手法の1つである電気刺激治療は、脊髄神経機構において可塑性を誘導し、運動機能回復や歩行機能再建を促進する可能性がある。また、末梢神経からの感覚入力のみならず、同時に皮質興奮性を高めるような運動や課題と組み合わせることが脊髄可塑性と運動機能回復には重要であると考えられる。われわれ理学療法士が対象としている中枢神経疾患（脳卒中や脊髄損傷）では、上位中枢から脊髄神経機構に対する入力が低下しており、歩行能力を低下させている。そのため理学療法と伴に電気刺激治療を同時に用いることで、脊髄可塑性を伴った歩行機能再建を促せる可能性がある。

今後さらに、基礎研究の知見を臨床で活用し、臨床研究としてその効果を実証する流れができることが望まれる。

## 6. 謝辞

本講演で発表した研究のご指導をいただいている慶應義塾大学リハビリテーション医学教室の藤原俊之講師、里宇明元教授、ならびに神奈川県立保健福祉大学の菅原憲一教授、浜松医科大学の田中悟志准教授に感謝を申し上げます。

## 【文 献】

- 1) Blickenstorfer A, Kleiser R, Keller T, Keisker B, Meyer M, Riener R, Kollias S: Cortical and subcortical correlates of functional electrical stimulation of wrist extensor and flexor muscles revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp* 30: 963-975, 2009
- 2) Wu CW, van Gelderen P, Hanakawa T, Yaseen Z, Cohen LG: Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. *Neuroimage* 27: 872-884, 2005
- 3) Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW: Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol* 122: 456-463, 2011
- 4) Pomeroy VM, King L, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 19: CD003241, 2006
- 5) Yamaguchi T, Tanabe S, Muraoka Y, Imai S, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M: Effects of integrated volitional control electrical stimulation (IVES) on upper extremity function in chronic stroke. *Keio J Med* 60: 90-95, 2011
- 6) Laufer Y, Elboim-Gabyzon M: Does sensory transcutaneous electrical stimulation enhance motor recovery following a stroke? A systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 25: 799-809, 2011
- 7) Bhatt E, Nagpal A, Greer KH, Grunewald TK, Steele JL, Wiemiller JW, Lewis SM, Carey JR: Effect of finger tracking combined with electrical stimulation on brain reorganization and hand function in subjects with stroke. *Exp Brain Res* 182: 435-447, 2007
- 8) Yamaguchi T, Sugawara K, Tanaka S, Yoshida N, Saito K, Tanabe S, Muraoka Y, Liu M: Real-time changes in corticospinal excitability during voluntary contraction with concurrent electrical stimulation. *PLOS ONE* 7: e46122, 2012
- 9) Fujiwara T, Liu M, Chino N: Effect of pedaling exercise on the hemiplegic lower limb. *Am J Phys Med Rehabil* 82:357-363, 2003
- 10) Johannsen L, Wing AM, Pelton T, Kitaka K, Zietz D, Brittle N, van Vliet P, Riddoch J, Sackley C, McManus R: Seated bilateral leg exercise effects on hemiparetic lower extremity function in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 24: 243-253, 2010
- 11) Yamaguchi T, Fujiwara T, Liu W, Liu M: Effects of pedaling exercise on the intracortical inhibition of cortical leg area. *Exp Brain Res* 218: 401-406, 2012
- 12) Chen XY, Chen Y, Wang Y, Thompson A, Carp JS, Segal RL, Wolpaw JR: Reflex conditioning: a new strategy for improving motor function after spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci* 1198: E12-21, 2010
- 13) Mehta JP, Verber MD, Wieser JA, Schmit BD, Schindler-Ivens SM: The effect of movement rate and complexity on functional magnetic resonance signal change during pedaling. *Motor Control* 16: 158-175, 2012

- 14) Yamaguchi T, Fujiwara T, Saito K, Tanabe S, Muraoka Y, Otaka Y, Osu R, Tsuji T, Hase K, Liu M: The effect of active pedaling combined with electrical stimulation on spinal reciprocal inhibition. *J Electromyogr Kinesiol* 23: 190-194, 2012.
- 15) 松永玄, 山口智史, 大高洋平, 近藤国嗣, 里宇明元: ベダリング運動と治療的電気刺激の併用が回復期脳卒中片麻痺患者の歩行能力へ及ぼす影響 - シングルケースデザインによる検討 - . *理学療法学* 40: 371-377, 2013
- 16) Perez MA, Field-Fote EC, Floeter MK: Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal inhibition in humans. *J Neurosci* 23: 2014-2018, 2003
- 17) Tatemoto T, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S: Anodal transcranial direct current stimulation over the lower limb motor cortex increases the cortical excitability with extracephalic reference electrodes. *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation* 1: 831-835, 2012

## Spinal plasticity and functional recovery induced by peripheral nerve electrical stimulation

### Abstract

Supraspinal modulation and phase-related sensory input might play an important role in the induction of spinal plasticity and functional recovery of locomotion among patients with central nervous system (CNS) lesions. Spinal reciprocal inhibition (RI) between agonist and antagonist muscles is mediated by the Ia inhibitory interneurons. However, in patients with CNS lesions, dysfunction in RI is thought to contribute to abnormal muscle coactivation during locomotion. The effects of peripheral nerve electrical stimulation (ES) on RI are limited. Pedaling is widely used for rehabilitation of locomotion because it induces similar muscle and brain activity to that observed during locomotion. We, therefore, applied pedaling and ES simultaneously and examined the effects on RI and gait disturbance. Pedaling plus ES induced stronger after-effects on RI in healthy person. In patients with subacute stroke, pedaling plus ES improved a maximum gait speed that was significantly improved during the intervention phase compared with that during the baseline phase. Furthermore, we investigated our hypothesis that anodal transcranial direct current stimulation (anodal tDCS) , which can increase corticospinal excitability, combined with phasic sensory input using patterned electrical stimulation can improve RI and motor function in patients with incomplete spinal cord injury. Combination of anodal tDCS with patterned electrical stimulation significantly modulated RI and improved ankle movement. In summary, ES combined with pedaling or anodal tDCS induces spinal plasticity and promotes functional locomotor recovery in patients with CNS lesions.

**Key words:** Electrical stimulation, Ergometer, Noninvasive brain stimulation, Spinal reflex, Locomotion





## 症例報告

## キアリ骨盤骨切り術および大腿骨外反骨切り術後に Trendelenburg 歩行と大腿筋膜張筋の活動開始時期遅延を呈した症例

江口 友和<sup>1)</sup> 小関 弘展<sup>2)</sup> 佐久田 衛<sup>1)</sup>  
小無田 彰仁<sup>1)</sup> 岩永 斉<sup>3)</sup>

キーワード：筋電図, トレンデレンブルグ徴候, 筋活動

## 要旨

症例は45歳, 男性. 右変形性股関節症に対してキアリ骨盤骨切り術, 大腿骨外反骨切り術を施行した. 術後20週で股関節の可動域制限なく, 外転筋を含む股関節周囲筋の筋力も回復したが, 歩行時に Trendelenburg 徴候を呈した. 表面筋電図検査で踵接地 (initial contact: IC) から筋活動開始までの時間を計測すると, 大腿筋膜張筋: -0.27秒, 中殿筋: +0.15秒, 大殿筋上部線維: +0.12秒, 大殿筋下部線維: +0.12秒 (ICより早ければ+, 遅ければ-表示) であり, 特に大腿筋膜張筋の活動開始時期が健常成人よりも遅延していた. 変形性股関節症の骨切り術後に Trendelenburg 徴候を呈する場合, 股関節周囲筋 (特に大腿筋膜張筋) の活動時期遅延が関与している可能性がある.

## 1. はじめに

変形性股関節症に対する関節形成術 (骨切り術) は, 骨頭の被覆と関節の適合性を向上させることで, 疼痛の緩和や可動域を改善し, 関節症病期進行の抑制と関節機能を向上させる. 但し, 術後に長期間の関節運動制限と免荷期間を要することが多く, 拘縮や筋萎縮を来す可能性がある. 従って, 術後理学療法としては早期から骨切り部に負担をかけないように介入することが重要である. しかし, 関節可動域や筋力が回復して

も歩行機能など複合運動能力の再獲得に難渋し, 異常歩行を呈する症例をしばしば経験する. 特に, 立脚期で骨盤が健側へ下制する Trendelenburg 徴候によって骨盤が傾斜すると, 骨頭と臼蓋の適合性は意図した形態から乖離し, 機能的臼蓋形成不全状態となりかねない. Trendelenburg 歩行 (以下, T歩行) の原因は, 主に股関節外転筋力の低下とされるが, テコ比 (外転モーメントアームと体重モーメントアームの比) や関節形状などの形態的因子<sup>1,2)</sup>, 外転筋のトルク値の立ち上がり時間 (瞬発力) や内転筋との不均衡など筋の機能的因子も関与するとされる<sup>2,4)</sup>. 対馬ら<sup>5)</sup> は, T歩行との重回帰分析によって外転筋トルクとともに中殿筋の活動開始時期の遅延との関連性を指摘している.

今回, 我々は筋力が回復したにも関わらず, T歩行を呈したキアリ骨盤骨切り術, 大腿骨外反骨切り術後の症例に対し, 表面筋電図を用いて歩行周期における股関節周囲筋の活動開始時期を調査した. 尚, 本論文の作成に関する趣旨を症例に十分に説明の上, 書面にて本人の了承を得た.

## 2. 症例

症例は45歳の男性 (身長176.5cm, 体重90.0kg) で, 肥満である以外に内科疾患の合併症はなく, 先天性股関節脱臼の既往もない. 右股関節臼蓋形成不全による初期変形性股関節症に対してキアリ骨盤骨切り術, 大腿骨外反骨切り術を施行された (図1). 術前の筋力は両側とも Manual Muscle Test (MMT) 5レベルであり, 日本整形外科学会股関節機能判定基準は, 右79点, 左87点であった. 歩容は, 疼痛による軽度の逃避性跛行が認められた. 手術は側方アプローチで行い, 6週間の免荷期間を設けた後, 12週で全荷重歩行訓練

- 
- 1) 医療法人和仁会和仁会病院リハビリテーション科  
2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科 (〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1)  
3) 医療法人和仁会和仁会病院整形外科



図1. 両側股関節正面X線像 (術後20週)

骨癒合は進行しており、骨盤骨切り部のK-wireは抜線している。  
テコ比 2.77

※テコ比：外転筋モーメントアーム（大腿骨頭中心～大転子上縁の距離）で体重モーメントアーム（大腿骨頭中心～恥骨結合中央までの距離）を除いた指数

を開始した。右股関節周囲の腫脹や疼痛は速やかに軽減し、手術創部の感染徴候や治癒遅延はみられなかった。術後20週時点で関節可動域は左右差なく、筋力は股関節の屈曲、伸展、外転ともMMT 4レベルまで回復したが、踵接地 (initial contact: IC) から立脚中期にかけてT歩行 (骨盤が健側へ傾斜し、体幹は軽度患側へ屈曲する) を呈した。この原因を探るべく、表面筋電計Myosystem1400 (Noraxon社製) を用いて歩行周期における筋活動値を計測した。測定筋は、大腿筋膜張筋 (tensor fasciae latae: TFL), 中殿筋 (gluteus medius: Gm), 大殿筋上部線維 (gluteus maximus upper fiber: GMU)・下部線維 (gluteus maximus lower fiber: GML) の3筋4部位とした。十分に皮膚の前処理を行った後、TFLは大転子より2横指前方、Gmは腸骨稜の midpoint と大転子を挟んだ部分、GMUは仙骨外側面より2.5cm外側、GMLは大転子と仙骨下端を結ぶ線上で外側1/3から2横指下を測定部位とした。いずれも筋腹を触診で確認後に双極性表面電極2個を電極中心間隔3cmで貼付した。約10mの直線距離を自由歩行させ、得られたデータはA/D変換後サンプリング周波数1,000Hzにてコンピューター内に保存した。歩行中の様子と筋電図モニターを同時にデジタルビデオカメラFV M100 (Canon社製) で撮影し、歩容の観察とICの同定を行った。3回施行した

表1. 筋活動開始時期 (ICより活動開始が早ければ+, 遅ければ-)

(単位: 秒)

	TFL	Gm	GMU	GML
本症例	-0.27	+0.15	+0.12	+0.12
対照例	+0.16	+0.33	+0.30	+0.35

大腿筋膜張筋: TFL, 中殿筋: Gm, 大殿筋上部線維: GMU, 大殿筋下部線維: GML

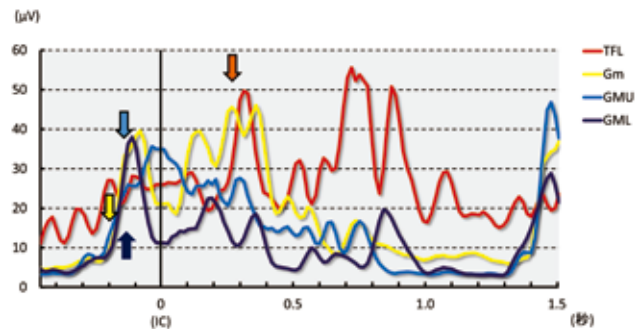


図2. 各筋の筋電図波形 (整流平滑化処理後)

矢印は筋活動開始時期 (安静時活動電位の3倍以上) を示す。 (IC: 踵接地)

大腿筋膜張筋: TFL (赤), 中殿筋: Gm (黄), 大殿筋上部線維: GMU (青), 大殿筋下部線維: GML (黒)

5秒間の課題施行時の波形から最も安定した箇所を採用し、波形処理ソフトMyoResearch XP (Noraxon社製) で整流平滑化処理 (root mean square, 時間間隔: 50msec) を行った。解析の周波数帯域は10~500Hzとした。安静時 (2秒間) の筋活動値の平均 (TFL: 11.2  $\mu$ V, Gm: 4.0  $\mu$ V, GMU: 8.1  $\mu$ V, GML: 9.4  $\mu$ V) を基準とし、その3倍を超える時点を筋活動開始時期と定義した。ICからの筋活動開始時期までの時間は、TFL: -0.27秒, Gm: +0.15秒, GMU: +0.12秒, GML: +0.12秒 (活動開始が早ければ+, 遅ければ-表示) であった (図2)。比較対照として計測した健常成人 (44歳, 男性) の結果 (TFL: +0.16秒, Gm: +0.33秒, GMU: +0.30秒, GML: +0.35秒) と比較すると、本症例は計測した全ての筋における活動が遅延しており、特にTFLで顕著であった (表1)。

### 3. 考察

一般に、T歩行は股関節外転筋力低下が原因とされている。しかし、外転筋力は保持されているにも関わらずT歩行を呈する場合、股関節の形態的問題や筋の機能的な問題<sup>1-5)</sup> などの影響が報告されている。筋の

機能的問題には、筋収縮形態の違い<sup>6)</sup>、トルク値立ち上がり時間(瞬発力)<sup>3)</sup>や持続時間<sup>4)</sup>、外転筋と内転筋のトルクバランス<sup>2)</sup>などが挙げられるが、対馬らは外転筋活動のタイミングの遅延を重要視している<sup>5)</sup>。筋活動と等尺性・等張性筋力がほぼ相関することや<sup>7)</sup>、筋活動開始直後に筋力が得られることから<sup>8)</sup>、歩行中の筋活動値は直後に発揮される筋力(トルク)を反映していると考えられる。股関節外転筋(TFL, Gm)と股関節伸展筋(GMU, GML)は、立脚期荷重による骨盤の安定化を図るため、開ループ制御である予測的制御活動(pre-activation)、すなわちICに先んじた筋活動を開始する<sup>5,9)</sup>。今回、比較対照とした健常成人の活動開始時期は、いずれもICに備えて事前に活動を開始しており、正常なpre-activationが起こっていたといえる。

本症例では、計測した4部位全てで筋活動開始時期の遅延が認められ、特にTFLはICの後に活動を開始していた。一般に、立脚時には前額面での骨盤安定性を維持するために、股関節外転筋であるTFLとGmが活動する。T歩行に関する過去の研究は、“股関節外転筋”としてまとめて検討されていることが多く、TFLやGmなど個々の筋についての研究は少ない。対馬ら<sup>5)</sup>や松本ら<sup>10)</sup>はGmとT歩行の関連を述べているが、TFLについては検討していない。しかし、股関節外転運動時にはGmよりもTFLで強い筋活動が見られるという報告<sup>11)</sup>や、Gmは股関節外転20度以上にならないと高い筋活動を発揮しないという報告<sup>12)</sup>、更には股関節屈曲45度よりも0度の方がTFLは高く活動するという報告<sup>13)</sup>などから、歩行立脚期の骨盤安定化にはGmだけでなく、TFLも大きく寄与していると考えられる。従って、本症例はIC時点でTFLがまだ活動を開始していないため、十分なpre-activationが機能せず、立脚期初期～中期にかけて荷重による骨盤の下制が起こったと推察される。

本研究は1例のみの解析であり、股関節周囲の筋力、筋活動開始時期以外の要因に関して深く検討していないため、筋活動開始時期遅延とT歩行の因果関係を証明するには至らない。また、本症例のT歩行自体が体幹や膝関節など股関節周囲以外に起因していた可能性も否定できない。更に、今回のビデオカメラによるICの同定では、時間分解能(約0.03秒)以上の精度は得られない。こうした今回の研究の限界を踏まえた上で、今後も同様の症例の詳細なデータを蓄積し、多角的な視点から分析することによって、より普遍性と信頼性の高い結論を導くことができると考える。

#### 4. まとめ

右変形性股関節症の骨切り術後に、筋力が回復してもTrendelenburg歩行を呈する症例を経験した。表面筋電図検査で大腿筋膜張筋、中殿筋、大殿筋上部線維・下部線維の筋活動開始時期は正常よりも遅延しており、特に大腿筋膜張筋で著明であった。変形性股関節症骨切り術後のTrendelenburg歩行出現には、股関節周囲筋(特に大腿筋膜張筋)の活動時期遅延が関与している可能性が示唆された。

#### 【文献】

- 1) 坂本年将：トレンデレンブルグ徴候が陰性となるために必要な等尺性外転筋力値。理学療法学 21：251-255, 1994
- 2) 薩摩 博, 福田寛二, 寺田勝彦, 田中清介：人工股関節置換術における股関節外転筋・内転筋力とトレンデレンブルグ徴候との関係。リハビリテーション医学 36：234-236, 1999
- 3) 寺田勝彦, 武田芳夫, 福田寛二, 田中清介：人工股関節置換術後の股関節外転筋・内転筋機能とトレンデレンブルグ徴候との関係について。理学療法学 25：362-367, 1998
- 4) 及川雄司, 山崎 勉, 入谷 誠, 福井 勉, 山本泰三：前額面における跛行と股関節外転筋々力：トルク値と持続性について。理学療法学 12 (Supplement)：157, 1985
- 5) 対馬栄輝, 尾田 敦：変形性股関節症患者における跛行と歩行時下肢の筋活動時期の関係。理学療法学 23：218-225, 1996
- 6) 佐々木伸一, 嶋田誠一郎, 武村啓住, 田中義孝, 井村慎一：股外転筋力と中殿筋跛行に関する検討－求心性・等尺性・遠心性収縮力について－。理学療法学 23：85, 1996
- 7) 斎藤宏, 長崎浩：臨床運動学第3版。中村隆一(編)。東京, 医歯薬出版, 2002
- 8) Zhou S1, McKenna MJ, Lawson DL, Morrison WE, Fairweather I：Effects of fatigue and sprint training on electromechanical delay of knee extensor muscles. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 72：410-416, 1996
- 9) Donald AN：筋骨格系のキネシオロジー, 原著第2版, pp716-717. 東京, 医歯薬出版, 2012
- 10) 松本浩実, 山本吉蔵, 持田美希：人工股関節全置換術患者の術後早期における中殿筋筋活動と歩

行機能の回復について. 理学療法科学 24 : 665-668, 2009

- 11) Gottschalk F, Kourosh S, Leveau B : The functional anatomy of tensor fasciae latae and gluteus medius and minimus. J Anat 166 : 179-189, 1989
- 12) 兵頭 甲子太郎 : 股関節外転筋の等尺性収縮運動時における筋電図学的検討 : 負荷量と外転運動角度が筋活動に及ぼす影響について. 理学療法科学 24 : 561-564, 2009
- 13) 山本宏茂, 市橋則明, 吉田正樹 : 大腿筋膜張筋の筋活動 - 股関節肢位および各種動作における検討 -. 理学療法学 24 : 270-273, 1997

**Delayed muscle activity initiation time of tensor fascia latae can cause Trendelenburg gait  
- case report -**

**Abstract**

A 45 year-old man underwent Chiari pelvic osteotomy and valgus femoral osteotomy. Twenty weeks after surgery, muscle strength and range of motion were recovered; however, the patient exhibited Trendelenburg gait. We examined changes in electromyogram activity around the hip joint. The mean muscle activity initiation time was -0.27 sec. in the tensor fasciae latae, +0.15 sec. in the gluteus medius, +0.12 sec. in the gluteus maximus upper fiber, and +0.12 sec. in the gluteus maximus lower fiber ( “+” means before initial heel contact; “-” means after initial heel contact). These were delayed compared with normal timing, especially in the tensor fasciae latae muscle. Delayed muscle activity initiation time of tensor fascia latae can cause Trendelenburg gait.

**Key words:** electromyogram, Trendelenburg sign, muscle activity

## 日本基礎理学療法学会雑誌 投稿規定

### 1. 目的

日本基礎理学療法学会の会誌として、理学療法に関する学術的情報公開の場を提供し、理学療法の基礎研究を通して理学療法学の発展に貢献することを目的とする。

### 2. 投稿記事の種類

原著、症例報告、短報、総説、その他編集委員会で掲載を承認されたものとする。投稿原稿は他紙に掲載予定がなく未発表の邦文とし、他紙への同時投稿は認めない。

また、総説は編集委員会からの依頼原稿を原則とする。

### 3. 原稿枚数

〔原著、症例報告〕

原則として400字詰原稿用紙40枚（本文、文献、図表説明）以内とし、そのうち、図表は10枚以内とする。

〔短報〕

400字詰め原稿用紙15枚以内

〔総説〕

依頼時に規定する。

### 4. 執筆要項

- 1) 原稿はWindows版のMicrosoft word, またはテキストファイルを用いてA4判の用紙に横書きで作成する（1ページ当たりの字数は400字）。常用漢字、ひらがな、現代かなづかいを用い、文献、人名、薬品名、生物学名などは原語を用いる。
- 2) 英数文字や記号は半角とし、原則として特殊文字は使用しない。ただし、特殊文字で表記せざるをえないものについては、表記文字とその表記場所を記載したリスト（1部）を添付し、提出する原稿にもその表記場所を朱字でマークする。
- 3) 数字は算用数字を用い、度量衡単位は国際単位系（SI単位）を用いる（長さ：m, 質量：kg, 時間：s, 温度：℃, 周波数：Hz等）。
- 4) 原著、症例報告、短報については原則として緒言（はじめに）、対象と方法（症例報告）、結果（経過）、考察、文献等の小見出しをつけ、これらの順に構成・記載する。
- 5) 表紙には論文タイトル、著者氏名（著者の資格を示すもの、例えばPhD, PTなど）、所属および投稿責任者（correspondence author）の連絡先（住所、電話番号、FAX番号、E-mail address）、原稿の枚数、図表の枚数、5つ以内のキーワードを記入する。
- 6) 英文で表題、著者名、所属、要旨（200語前後）と5つ以内のキーワードをつける。
- 7) 図表説明は文献の後に記載し、番号、タイトルおよび簡潔な説明を加える。
- 8) 図、表は原稿用紙1枚として換算する。特に、写真に関しては縮小・拡大しても印刷に耐える程度の解像度を有すること。
- 9) 引用文献は必要最小限にとどめ、引用順に通し番号をつけ、本文の最後に「文献」として引用順に列挙する。番号は本文中の引用箇所の右肩上に右片カッコにしてつける（すべて半角文字

を用いる）。

10) 著者は全て連記する。

11) 記載方法は以下の例に従う。

（雑誌の場合）

- 1) Yoshimura A, Fujitsuka C, Kawakami K, Ozawa N, Ojala H, Fujitsuka N: Novel myosin isoform in nuclear chain fibers of rat muscle spindles produced in response to endurance swimming. J Appl Psychol 73:1925-1931, 1992
- 2) 曾我部正博, 成瀬恵治, 曾我浩之: 膜伸展によって活性化されるイオンチャンネル. 心臓 24: 333-343, 1992

（本の章、節、項が参考の場合）

- 3) King A, Cavanaugh JM: Neurophysiologic basis of low back pain. In The Lumbar Spine. Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H (Ed.). Philadelphia, WB Saunders, pp 74-80, 1996
- 4) 熊沢孝朗: 痛みのメカニズム. 新医科学大系7. 星猛 (編). 東京, 中山書店, pp 153-167, 1995

（1冊の本全部が参考の場合）

- 5) 伊藤文雄: 筋感覚. 名古屋, 名古屋大学出版会, 1994

### 5. 投稿手続

投稿原稿（原稿ならびに図表）は原稿データを保存したCDを提出し、氏名、所属を抜いた原稿データも用意する。提出先は学術誌局とする。なお、原稿受付年月日は原稿が学術誌編集委員会に到着した日とし、受理年月日は原稿の審査が終了し、掲載可能となった日とする。

### 6. 引用・転載の許諾について

他著作物からの図表の引用・転載については、著作権保護のため原出版社および原著者の許諾が必要である。引用・転載を行う場合は投稿者があらかじめ許諾を得て、その旨を図表説明に明記すること。

### 7. その他

- ・掲載された論文等の著作権は日本基礎理学療法学会に属する。
- ・採用された原稿の印刷構成は投稿者の責任において初稿のみとする。
- ・掲載料はカラーページ（実費負担）を除き、すべて本学会の負担とする。
- ・別刷りは30部まで無料とし、それ以上は実費とする。  
※不明な点は学会誌局までお問い合わせください。

日本基礎理学療法学会 学術誌局

〒852-8501

長崎市坂本1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究所

保健学専攻理学・作業療法学講座内

坂本淳哉

TEL / FAX : 095-819-7964

E-mail : jun-saka@nagasaki-u.ac.jp

## 編集後記

本誌では第3回学術大会においてシンポジウムのパネリストとしてご発表頂いた石田先生、野瀧先生、山口先生に総説論文をご執筆頂きました。非常に興味深い内容となっておりますので、学術大会に参加できなかった会員の皆様に熟読して頂けたらと思います。

残念なことに、今回は原著論文は1編のみしか掲載することができませんでした。今後、本誌ならびに本会の発展のためには、会員の皆様も論文投稿が必要不可欠であります。今後も引き続きご協力いただきますようお願いします。  
(文責 坂本)

### 編集委員

学術誌局長 部長

坂本 淳哉	片岡 英樹	金子 文成	大西 英明	中野 治郎
近藤 康隆	関野 有紀	本田祐一郎	森本 陽介	濱上 陽平
佐々部 陵				

### 編集同人

松原 貴子	城 由起子	下 和弘	乾 公美	河上 敬介
菊池 真	沖田 実	肥田 朋子	森岡 周	小塚 直樹
清水 英樹	高柳 清美	玉木 彰	中 徹	東登 志夫
藤野 英己	前島 洋	村上 太郎	吉田 正樹	今北 英高
大畑 光司	島田 裕之	菅原 健一	谷口 圭吾	西上 智彦

日本基礎理学療法学会雑誌

第17巻第2号

2014年8月5日 発行

編集  
発行

日本基礎理学療法学会 学術誌局

〒852-8501  
長崎市坂本1-7-1  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
保健学専攻理学・作業療法学講座内  
TEL / FAX : 095-819-7964

印刷  
製本

社会福祉法人 北海道リハビリ

〒061-1195  
北海道北広島市西の里507番地1  
TEL : 011-375-2116 FAX : 011-375-2115





