

脊髄刺激を用いた重度脊髄損傷者における歩行機能再構築の 試み

Attempts to Reorganize Locomotor Function Using Spinal Stimulation in individuals with Severe Spinal Cord Injury

中尾 弥起

Yaoki Nakao, M.D

abstract

Most patients with significant spinal cord damage have permanent symptoms and may be wheelchair-bound, depending on their residual motor function below the spinal cord lesion. Spinal cord damage, whether caused by injury or disease, is currently not repaired by any therapy. The sensory, motor, and autonomic functions of each segment depend crucially on connections with supraspinal sites for all conscious or voluntary actions. Damage to these connections leaves spinal segments caudal to the lesion site partially or totally isolated from the brain, resulting in debilitating consequences. Studies in humans have demonstrated, however, that the lumbosacral spinal circuitry retains an intrinsic capability to oscillate and generate coordinated rhythmic motor activity even when isolated from brain control. Although the anatomical architecture of locomotor central pattern generators remains poorly understood in mammals, the functional phenomenon of central pattern generation has been documented extensively. Techniques to stimulate spinal networks lend themselves as potent tools to facilitate locomotor recovery after severe spinal cord injury. Among several experimental strategies tested for activation of locomotor circuits in mammals after complete spinal cord transection, electrical stimulation has been investigated in human spinal cord injury. A recent clinical study demonstrated that some patients with complete paralysis were able to perform voluntarily controlled movements with epidural stimulation. In combination with epidural electrical stimulation of lumbosacral segments, activity-based rehabilitation can restore supraspinally mediated movements. Electrical neuromodulation therapies that activate spinal cord central pattern generators open up new avenues for treatment of spinal cord injury in human subjects.

(Received : October 26, 2015 ; accepted : March 3, 2016)

Key words

spinal cord injury, electrical stimulation, central pattern generator, locomotion, restoration

はじめに

初期治療や手術手技の発達などにより、脊髄損傷の救命率は大幅に向上した¹⁾。さらに、リハビリテーション

法の確立とともに、不全損傷にとどまった脊髄損傷者の一部は日常生活動作の再獲得に成功し、職を得て、健常者と比較して遜色ない健康寿命を享受できるようになった²⁾。しかし、実際には受傷後数カ月の期間で立位・歩

生理学研究所総合生理研究系生体システム研究部門 / Division of System Neurophysiology, Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences

連絡先 : 〒444-8585 岡崎市明大寺町西郷中 38 生理学研究所総合生理研究系生体システム研究部門 中尾弥起 [Address reprint requests to : Division of System Neurophysiology, Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigounaka, Myodaiji-cho, Okazaki-shi, Aichi 444-8585, Japan]

行能力を再獲得できるのは脊髄損傷者の10~20%にとどまり、多くの重度脊髄損傷者ではその障害が永続し、損傷レベルより尾側の残存運動機能の程度によっては、その後一生にわたる車椅子生活を余儀なくされる場合も少なくない³⁾。脊髄損傷が一定の頻度で発生し続けている(年間100万人あたり10~83人)ことを考慮すると^{4,5)}、脊髄損傷者の機能回復と生活の自立を促すことは、彼ら自身の生活の質を向上させるばかりか社会経済的な損失を減じることにもつながるが、いまだ決定的な治療法は確立されていないのが現状である⁶⁾。

本稿では、現在研究が進められている脊髄損傷に対する治療的アプローチの中から、特に脊髄刺激の臨床応用に向けた今後の展望について概説する。

■ 損傷脊髄の機能的再生における現状と課題

脊髄損傷に対する治療法の研究は、損傷を受けた脊髄の再生を促すことに主眼が置かれてきた。神経リハビリテーションのアプローチによる神経可塑性の誘導は、神経活動依存性の運動刺激⁷⁾やロボット装置を用いた機能訓練^{8,9)}といった、先進的な方法によって効果を発揮しつつある。こうした方法は、神経組織に機能的変化をもたらし、神経活動を活性化し強化することで神経の機能的再生に働く。しかしながら、生体哺乳類の中樞神経系は最も再生が困難な臓器の1つであり、外傷や疾病などによって一度損傷を負った脊髄の機能回復はそれほど期待できない¹⁰⁾。このような可塑性誘導のアプローチは、重度脊髄損傷者で成果を上げることは難しく、適応はしばしば損傷が比較的軽度の場合に限られる。

近年では、急性期の神経保護治療や亜急性期~慢性期の細胞移植治療による神経機能回復の試みが紹介されているが、現状ではそれらの安全性・有効性が検証されている段階であり、立位・歩行不能となった重度脊髄損傷者への治療的アプローチには大きな課題が残されている。

■ 外的な神経機能補填の試み

このような背景から、脊髄損傷によって失われた機能を外的に補うことも積極的に試みられてきた¹¹⁾。ブレインマシンインターフェース(brain machine interface)は、脳活動を外づけされた装置を駆動するための信号に変換して用いる技術であり、この領域の発展によって傷病により失われた運動知覚機能を補綴することのできる義肢開発の道が開けている。

埋め込み電極を用いた機能的電気刺激(functional

electrical stimulation:FES)は、残った四肢を日常生活動作に活用しようとするものであり、これは事前にプログラムされたパターンで末梢神経や筋を発火させることで、麻痺肢にパターン化された筋収縮を引き起こす^{12~15)}。FESは、脊髄損傷者の機能的自立と社会復帰を促すものとして期待されたが、筋あるいは末梢神経を刺激するために早期に筋疲労を生じることや、運動が事前に決定されたパターンで起こるため随意制御ができないことなどから、脊髄損傷者の移動を補助する器具として車椅子に取ってかわるにはいたらなかった。

■ 脊髄による歩行運動制御

歩行運動には複数の筋の協調的な活動が必要であるため、筋・末梢神経刺激によって歩行を再現しようとする、複雑な刺激のパターンを精緻に管理する必要が生じる。しかしながらその一方で、腰髄には歩行運動における律動的で調和の取れた活動を行うための神経基盤が存在すると考えられている^{16,17)}。たとえば、視床下部乳頭体尾側部で除脳処置を受けたネコの中脳歩行誘発野へ単純な緊張性の電気刺激をもたらすことで、屈筋・伸筋交代性の歩行様神経活動が観察されることが知られている¹⁸⁾。

脊髄運動ニューロンへの興奮性伝達を仲介する脊髄介在ニューロン間の相互抑制システムからなり、歩行運動の活動リズムやパターンを形成する脊髄神経回路網は、中枢パターン発生器(central pattern generator:CPG)と呼ばれる。CPGは、大脳・小脳・中脳などからの下行性指令により駆動されることで歩行運動を生み出し、求心性入力によっても調節を受ける一方で、脳からの律動的な入力なくても屈筋-伸筋間の周期的で交代的な運動出力を脊髄運動ニューロンに与えることができる^{19,20)}。たとえば、ネコの脊髄動物モデルでは、後肢を他動的に動かすと屈筋・伸筋交代性の律動的な歩行様筋活動が生じる。この脊髄ネコの協調的な歩行様運動は、求心遮断条件でも観察され^{21~23)}、トレッドミル歩行の速度を上げても“立脚相の時間は短くなるが遊脚相の時間はあまり変化しない”という健常ネコの歩行の特徴が維持されている²⁴⁾ことから、脊髄に存在する神経回路網が歩行運動の生成にかかわっていると考えられる。スウェーデンのLundburgグループは、L-DOPAとnialamide投与によりモノアミン神経伝達を賦活させた脊髄ネコの脊髄運動ニューロンの細胞内膜電位から屈筋・伸筋交代性の周期的で持続性の神経活動が引き起こされることから、歩行を制御する脊髄内神経回路網の存在を支持した²⁵⁾。

当初は、下肢屈筋群と伸筋群とをそれぞれ支配する単一对の回路が歩行のリズム生成と運動ニューロン賦活の両方の機能を担うものとみなされていたが¹⁷⁾、後に行われた実験の結果から単一对の CPG モデルですべての歩行運動のリズム生成や運動パターン形成を説明することは難しいことが指摘されるようになった^{18,26)}。McCrea ら²⁷⁾は、非動化脊髄ネコの neurogram の結果から、歩行中に拮抗筋活動が省略されて作動筋活動が遷延し位相が乱れた場合でも歩行のリズム自体は変化せず、以後の周期は保たれることを見出した。彼らは、これらの現象を説明可能なモデルとしてタイムキーパーを担うリズム生成 (rhythm generation) と運動神経群の活動を支配するパターン形成 (pattern formation) 回路からなる 2 階層 CPG モデルを提唱し (Fig. 1), シミュレーション実験を行った。リズム生成回路とパターン形成回路が独立した 2 階層 CPG では歩行周期のタイミングや運動神経の活動を精緻に制御することができるため、より複雑な運動も説明可能である。

脊髄 CPG 駆動による歩行機能再建

脊髄 CPG は四足歩行動物だけでなく、ヒトでもその存在を示唆する報告がなされており、下位頸髄損傷によって完全対麻痺をきたした被験者に対して他動的につま先の曲げ伸ばしを行うと、両下肢に律動的で周期的な筋活動が起こる²⁸⁾。また、下肢全体を受動的に動かして歩行中に生じる体性感覚を再現すると、その歩行周期に同調した歩行様筋活動が下肢の筋群に発現する²⁹⁾。また、電気刺激によって胸髄損傷者の歩行様筋活動が誘発されることも報告された³⁰⁾。これらの結果は、ヒト腰髄の神経回路網は脊髄損傷によって上位中枢から機能的に隔離されていても律動的で協調的な運動を生み出す能力を維持していることを示している。特に哺乳類では、CPG の解剖学的構築についてあまり解明されていないが³¹⁾、こうした間接的な証拠からやはりヒトにも歩行の調節に働く CPG は存在するものと考えられる。そして、腰髄 CPG を直接活性化させることで、上位中枢からの機能的接続を失った脊髄損傷者においても歩行運動を再現することが可能なのではないかと考えられた。

これまで哺乳類を含めた動物モデルを用いた研究から、胸髄レベルで横断損傷を受けた脊髄であっても薬物投与、電気刺激、運動訓練などの方法で腰髄 CPG を活性化できることが示されてきた³²⁾。これらの方法は、上位中枢から腰髄 CPG への興奮性入力を補うものとして期待されている。腰髄内の神経回路網を電気刺激する方法

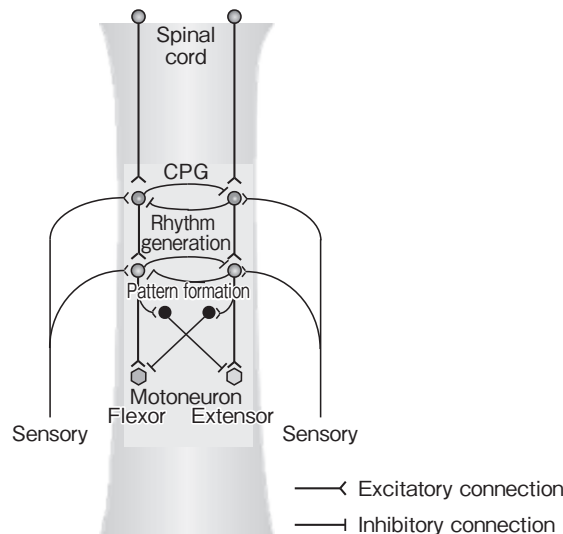


Fig. 1 Schematic illustration of rhythm generation and pattern formation

Excitation of motoneurons during locomotion of a single limb is mediated by interneurons with sensory input and reciprocal inhibition during both rhythm generation and pattern formation.

として、硬膜外³³⁾および脊髄内刺激³⁴⁾が試みられており、どちらの方法も完全損傷モデルで歩行活動の開始に働き、不全損傷モデルでは残された移動能力を補助することが明らかになっている。脊髄硬膜内外の電気刺激によって引き起こされる運動では FES の場合と比べてより自然で協調された同名筋の活動がみられ、筋疲労も少ない³⁵⁾。また、さまざまな研究によって電気刺激の頻度や強度、時間などのパラメータを変化させることで立位や歩行といった特定の動きを生み出せることがわかってきた^{36,37)}。歩行活動は、神経機能修飾物質を用いることによっても促進される。種々の動物モデルを用いた研究では、ドーパミンなどの神経機能修飾物質を静脈内や髄腔内に投与したり細胞移植を用いて間接的に動員したりすることで歩行様神経活動が引き起こされることが示された²⁵⁾。げっ歯類を用いたある研究では、薬物投与と脊髄硬膜外刺激を組み合わせることで歩行機能の回復がみられることが報告された³⁵⁾。

ヒトを対象とした最近の研究では、脊髄損傷により完全運動麻痺に陥った受傷後慢性期の被験者においても、埋め込み電極による硬膜外電気刺激を利用した随意運動調節が可能となり、活動と同期した刺激の繰り返しによって著明な機能回復が誘導されることが示された^{36,38)}。つまり、この硬膜外電気刺激は下行性指令を補って運動を誘発するのみならず、脊髄内神経回路網を活性化して活動閾値を超えさせることで機能回復のための可塑性を誘導しているものと考えられる。これは、完全運動麻痺

に陥った脊髄損傷者による随意運動調節の可能性を示した最初の報告であるが、こうしたアプローチが重度脊髄損傷者の機能再建の方法として有力であると考えられる。

ただし、この方法を臨床応用する際には手術によって刺激電極を硬膜内外に設置する必要がある、脊髄の“健全な”部分に侵襲を加えなければならないことは考慮されるべき課題の1つである。非侵襲的に腰髄内の神経回路に信号を送り込む方法としては、求心性線維を介した神経伝達が考えられる。実際に脊髄後根の電気刺激によっても左右交代性の歩行運動が誘発されることが報告されており³⁴⁾、これは求心性線維が直接脊髄内神経回路を活性化して歩行活動を生み出せることを示唆している。つまり、下肢皮膚の求心性線維への刺激や渦巻き電流によって直下の後根線維を刺激すると考えられる脊椎上磁気刺激³⁹⁾によって、非侵襲的に腰髄CPGへ興奮性入力を送り、歩行を誘発できる可能性がある。

結語

立位・歩行不能となった重度脊髄損傷者における歩行機能再建の試みを紹介した。電気による腰髄CPGへの刺激は、実験レベルで一定の成果を上げており、今後も発展が期待される。しかしながら、体内埋め込み電極を用いた手法は、侵襲性が問題となり得るため、より非侵襲的な方法も考慮されるべきである。

文献

- 1) DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP : Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 80 : 1411-1419, 1999
- 2) Lidal IB, Huynh TK, Biering-Sorensen F : Return to work following spinal cord injury : a review. *Disabil Rehabil* 29 : 1341-1375, 2007
- 3) Ducker TB, Lucas JT, Wallace CA : Recovery from spinal cord injury. *Clin Neurosurg* 30 : 495-513, 1983
- 4) Ackery A, Tator C, Krassioukov A : A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *J Neurotrauma* 21 : 1355-1370, 2004
- 5) Wyndaele M, Wyndaele JJ : Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury : what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 44 : 523-529, 2006
- 6) Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, et al : Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel : spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 45 : 190-205, 2007
- 7) Wernig A, Muller S : Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Paraplegia* 30 : 229-238, 1992
- 8) Dietz V, Fouad K : Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain* 137 : 654-667, 2014
- 9) Benito-Panlva J, Edwards DJ, Opisso E, et al : Gait training in human spinal cord injury using electromechanical systems : effect of device type and patient characteristics. *Arch Phys Med Rehabil* 93 : 404-412, 2012
- 10) Matsushita T, Kibayashi T, Katayama T, et al : Mesenchymal stem cells transigrate across brain microvascular endothelial cell monolayers through transiently formed inter-endothelial gaps. *Neurosci Lett* 8 : 41-45, 2011
- 11) Bradbury EJ, McMahon SB : Spinal cord repair strategies : why do they work? *Nat Rev Neurosci* 7 : 644-653, 2006
- 12) Peckham PH, Keith MW, Kilgore KL, et al : Efficacy of an implanted neuroprosthesis for restoring hand grasp in tetraplegia : a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 82 : 1380-1388, 2001
- 13) Popovic MR, Curt A, Keller T, et al : Functional electrical stimulation for grasping and walking : indications and limitations. *Spinal Cord* 39 : 403-412, 2001
- 14) Kilgore KL, Hoyen HA, Bryden AM, et al : An implanted upper-extremity neuroprosthesis using myoelectric control. *J Hand Surg Am* 33 : 539-550, 2008
- 15) Everaert DG, Thompson AK, Chong SL, et al : Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections? *Neurorehabil Neural Repair* 24 : 168-177, 2010
- 16) Brownstone RM, Gossard JP, Hultborn H : Voltage-dependent excitation of motoneurons from spinal locomotor centres in the cat. *Exp Brain Res* 102 : 34-44, 1994
- 17) Lundberg A : Half-centers Revisited. in : Regulatory Functions of the CNS. Motion and Organization Principles. Budapest, Pergamon Akademiai Kiado, 1981, pp155-167
- 18) Guertin P, Angel MJ, Perreault MC, et al : Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. *J Physiol* 487 : 197-209, 1995
- 19) Orlovsky GN, Deliagina T, Grillner S : Neuronal Control of Locomotion : From Mollusc to Man. New York, Oxford University Press, 1999
- 20) Clarac F : Some historical reflections on the neural control of locomotion. *Brain Res Rev* 57 : 13-21, 2008
- 21) Brown GT : The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc R Soc Lon B Biol Sci* 84 : 308-319, 1911
- 22) Brown GT : On the nature of fundamental activity of the nervous centres : together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J Physiol* 48 : 18-41, 1914
- 23) Brown GT : The reflex functions of the central nervous system, viewed with particular reference to rhythmic activities in mammals. Part II. *Ergebn Physiol* 15 : 480-790, 1916
- 24) Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J : The locomotion of the low spinal cat. 1. Coordination within a hindlimb. *Acta Physiol Scand* 108 : 269-281, 1980
- 25) Jankowska E, Jukes MG, Lund S, et al : The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol Scand* 70 : 369-388, 1967
- 26) Lafreniere-Roula M, McCrea DA : Deletions of rhythmic motoneuron activity during fictive locomotion and scratch provide clues to the organization of the mammalian central pattern generator. *J Neurophysiol* 94 : 1120-1132, 2005
- 27) McCrea DA, Rybak IA : Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev* 57 : 134-146, 2008
- 28) Bussel B, Roby-Brami A, Azouvi PH, et al : Myoclonus in a patient with spinal cord transection. Possible involvement of

- the spinal stepping generator. *Brain* **111** : 1235-1245, 1988
- 29) Dietz V, Golombo G, Jensen L, et al : Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* **37** : 574-582, 1995
- 30) Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM : Evidence for a spinal pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci* **16** : 360-376, 1998
- 31) Kiehn O : Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci* **29** : 279-306, 2006
- 32) Wanger N, Moraud EM, Raspopovic S, et al : Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Sci Transl Med* **6** : 255ra133, 2014
- 33) Ichiyama RM, Gerasimenko YP, Zhong H, et al : Hindlimb stepping movements in complete spinal rats induced by epidural spinal cord stimulation. *Neurosci Lett* **383** : 339-344, 2005
- 34) Barthélemy D, Leblond H, Rossignol S : Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats. *J Neurophysiol* **97** : 1986-2000, 2007
- 35) Courtin G, Gerasimenko Y, van den Brand R, et al : Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci* **12** : 1333-1342, 2009
- 36) Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, et al : Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia : a case study. *Lancet* **377** : 1938-1947, 2011
- 37) Minassian K, Gilje B, Rattay F, et al : Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord : electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord* **42** : 401-416, 2004
- 38) Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, et al : Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain* **137** : 1394-1409, 2014
- 39) Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, et al : Magnetic-motor-root stimulation : review. *Clin Neurophysiol* **124** : 1055-1067, 2013
-