

論文の内容の要旨

論文題目

Changes in neuromuscular properties of plantar-flexor muscles after spinal cord injury

(脊髄損傷後の足関節底屈筋群における神経筋特性の変化)

氏名 八重嶋 克俊

序文

脊髄損傷は、交通事故や転落などによって脊髄が外傷的に損傷することにより生じる障害であり、現在の再生医学が目覚ましい発展を以ってしても、未だに完治することはない、重篤な病態である。損傷後、脊髄から筋への神経接続が完全あるいは部分的に断たれることにより、損傷者は車椅子での生活を余儀なくされる。その結果、身体活動量の大幅な低下が不可避免的に生じ、骨格筋においては、著しい筋萎縮および遅筋から速筋への筋線維タイプの移行が起こる。加えて、中枢神経系の再組織化を通じて、脊髄反射回路では興奮性の亢進が生じ、その亢進は、痙縮などの症状および不随意性の間欠的な筋収縮の発生に繋がる。このような不随意性の筋収縮の繰り返しは、拘縮（関節可動域制限）などの組織の二次的变化に基づく病態の主因ともなり、一方、筋収縮に関連した求心性の感覚情報は、脊髄運動ニューロンの膜電位水準にも影響力を持つ。この意味合いで、脊髄損傷後に生じる筋特性と神経特性は、互いに密接な関連を持ち、双方の変化の把握は、脊髄損傷者の病態解明の観点のみならず、患者の神経筋リハビリテーションの実践を考えるうえで重要である。しかし、脊髄損傷後に生じる神経筋特性の変化として、ある一時点における差異を報告する研究は散見されるものの、受傷後経過期間に応じ神経筋適応の時系列変化について着目した検討は限られる。

そこで本研究では、脊髄損傷後の神経筋特性の変化について、特に受傷後の経過期間

に焦点を充て、これを明らかにすることとした。

本博士論文の第1章では、脊髄損傷に関する疫学的知見、随伴する症状に関して概説した後、「麻痺筋」の神経筋特性の変化に関して、脊髄損傷を始めとした中枢性の神経疾患を対象にした先行研究をまとめた。この調査から、先行研究において(1)慢性期の受傷後経過期間における検討が不足していること、(2)痙縮等の随伴症状の統制がなされていないことの2点が明瞭となった。これを踏まえ、第2章では本研究の目的を「脊髄損傷後に生じる神経筋特性の変化について、併発する症状である痙縮の有無および受傷後の経過期間との関連に焦点を充て横断的に解明すること」と定めた。

神経筋の変化を調べるための最も直接的な手法は、筋生検などの侵襲的なアプローチである。しかし、そのような手法は倫理上の制約を有し、患者の治療に直結する外科的手術と併せた形式以外での実施は実質的に不可能である。一方、近年では、ヒト生体にて骨格筋の力学的特性を明らかにする方法である他動的運動時の関節角度-トルク関係の取得により、関節の力学的特性の変化が生じることが示されており、また、その計測と超音波画像による筋形状計測法(超音波法)を併せることで腓腹筋などの個々の組織における力学的特性の変化が報告され始めている。そこで、本研究では、動力計を用いた極めて遅い角度での他動的な関節運動を行ない、その際の角度、トルク計測を行なう手法(角度-トルク計測)および超音波診断装置を用いた組織の伸びの計測、種々の角速度にて関節を動かした際に生じる筋放電表面筋電位から伸張反射のゲインとオフセットを算出し、神経筋特性の変化を調査した。なお、2つの実験は、脊髄損傷者の日常生活上の肢位を再現した座位にて、被験者の麻痺脚を固定し、神経筋双方の適応をみることを目途に、足関節を動力計にて種々の角速度で動かす(受動背屈)ことにより行われた。

実験(1) 脊髄損傷の受傷後経過期間に伴う神経筋特性の変化(第3章)

底屈10度から背屈20度までを5度/秒で受動背屈した際の足関節角度とトルクの関係性を、2次および4次の多項式ならびに指数(Sten-Knudson)モデルによるフィッティングを行なうことで、スティフネス指標を算出し調査した。モデル選択の妥当性に関し、各モデルが表しうるデータの関係性について数値シミュレーションで示した他、フィッティングの誤差が正規分布に従うという仮定のもと、赤池情報量基準(AIC)を算出し評価した。純粋に筋の力学的指標を導出するため、当該動作中においては、腓腹筋、ヒラメ筋、および前脛骨筋の筋放電をモニタリングし、安静状態の背景筋電図の平均値 $\pm 3SD$ を超える筋放電が観察された試行については、後の分析から除外する配慮を行った。このようにして導出したスティフネス指標に関し、受傷後経過期間(11-371ヶ月)との相関関係について検証し、さらに有意な相関関係が認められた指標については、適

応過程の 63.2%に至るまでの時間である時定数を数値計算により導出した。結果、健常者群との群間比較として、痙縮を有する脊髄損傷者において、ヒラメ筋の伸長反射の閾値が高値であったのに対し、一方、受傷後経過期間との相関関係は有意なものではなく、神経の適応は脊髄損傷後の本実験において対象とした被験者のおよそ 10 ヶ月以前にその大部分が生じ、その後において顕著な変化は生じないものと考えられた。一方、痙縮を有する脊髄損傷者の筋の適応として、スティフネス指標は受傷後経過期間と有意な相関関係を持つことが示された。時定数の結果を合わせると、足関節底屈筋群全体の弾性は、約 10 年もの間にかけて、低下が継続的に生じることが明らかとなった。筋形態の影響を統制した偏相関係数も有意であったこと、ならびにこれらの指標と年齢および損傷高位との関係が有意な相関関係を示さなかったことは、この検証が受傷後の経過期間に伴う適応過程を捉えたことを示す。

実験 (2) 脊髄損傷後に生じる筋腱特性の変化 (第 4 章)

実験 (2) では、実験 (1) で明らかとなった足底屈筋群全体としての弾性低下が、底屈に関わる協働筋群・腱組織のなかでどの組織の変化に由来したものかを解明するため、超音波法による画像撮像による検討を行った。痙縮を有し 10-300 ヶ月の受傷後経過期間の脊髄損傷者を対象に、底屈 10 度から背屈 20 度を 5 度/秒で動かす受動背屈を行い、同時に足底屈筋腱動態について、超音波新診断装置を用いて腓腹筋の筋腹部および筋腱移行部 (Muscle tendon junction: MTJ) の縦断動画を記録した。得られた動画像に対し、画像処理手法 (Lucas-Kanade 手法) を利用した自動分析法をあてがい、MTJ の移動量、筋束の伸長量を算出した。また、筋腱複合体の全体長の変化について屍体モデルを用いて推定し、MTJ の移動量を減じることにより、腱の伸長量を求めた。さらに、それら組織の変位と足関節トルクとの関係から、実験 1 と同様に 4 次の多項式を用いてスティフネス指標を算出した。結果、痙縮を有する脊髄損傷者において、外部腱については受傷後の期間との相関関係を認めなかったものの、MTJ より近位の部位 (腱膜、筋膜などの結合組織) および筋束におけるスティフネス指標と受傷後経過年数との間に負の相関関係が認められた。筋束に関しては、筋形態の影響を取り除いた偏相関係数において、その有意性が消失したことから、この筋束における硬さの変化 (時定数: 約 7 年) は、筋萎縮を主因とする形態変化により生じたものであり、弾性の質的变化、すなわちヤング率の受傷後経過期間に伴う変化は生じていないものと考えられた。一方、MTJ より近位の部位 (腱膜、筋膜などの結合組織) のスティフネス指標に関しては、実験 1 と同様に筋形態の影響を取り除いた偏相関係数についてもその有意性が保持されたこと、年齢と損傷高位との相関関係が有意なものではなかったことから、腱膜あるいは筋膜等の受傷後の経過期間に伴う弾性の低下 (時定数: 約 3 年) が生じたと考えられた。実験 1 と同様に、これらの指標と年齢および損傷高位との関連が認められなかったことは、その主張を支持する。

総合的考察 (第5章)

本研究では脊髄損傷後の足関節底屈筋群における神経筋特性の変化について、痙縮の有無を統制したうえで、受傷後経過期間との関連に焦点を充て調査し、適応の時定数を解析的に導出することで、定量的に示した。その結果として、以下の知見が得られた。

痙縮を有する脊髄損傷者の損傷後における

神経の時系列変化として、

- ・脊髄反射回路の亢進は、損傷後の約1年以内にその大半が生じ、その後の慢性期においては、顕著な変化は生じない。

筋の時系列変化として、

- ・足関節底屈筋群全体として、弾性が低下し、その低下は受傷後約10年をかけ生じる。
- ・腓腹筋筋束における適応過程は、受傷後約7年をかけ生じるが、この変化は、筋萎縮などの筋形態の変化に由来したものであり、弾性の低下を意味するものではない。
- ・腓腹筋の筋腱移行部より近位の部位（腱膜あるいは筋膜、筋周膜等の結合組織）における弾性の低下は、3年ほどかけて生じる。

これらの知見は、神経筋リハビリテーションを実施するタイミングについて、疾患者および臨床者に実践的示唆を与えるものである。糖尿病などの種々の合併症を防ぐために、脊髄損傷者においては、装具あるいはロボット型歩行装置を用いた歩行トレーニングが推奨されている。加えて、今後、再生医療の更なる進歩により、損傷脊髄を組織的に再建できるようになった場合には、機能回復のための歩行トレーニングが、今まで以上に重要となる。数値シミュレーションによる先行知見によると、下肢のスティフネスの過剰 (>約50%) 変化が生じた場合において、避け得ない歩行パターンの推移が生じることが示唆されている。そのような推移は、筋収縮の伝達効率の低下と相まって、円滑なリハビリテーションの実施を妨げる可能性がある。本研究の時定数（変化の約6割までの期間）の結果は、その予防を考えるうえで一つの目安となるであろう。また、本研究における知見は、横断的検討により得られたものである。縦断的な検討はその多くが損傷後1年以内の検討に留まるものであるが、僅かに存在する1年以上の縦断研究の知見は、本研究の結果と整合性を持つ。一方、本研究が十数名を対象とした横断的検討であることの限界点は認める必要があり、数年単位での部分的な縦断的追試が推奨される。総括として、本研究は、脊髄損傷者における神経筋特性の適応に関する神経科学的、生体力学的研究の進歩に貢献するだけでなく、脊髄損傷者などに対するリハビリテーションの実施・継続時期について、科学的根拠を構築する上で重要な知見であったといえる。