

博士論文

歩行時の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序

On peripheral neural mechanisms modulating
spinal neural circuits during human walking

一寸木 洋平

目次

	Page
第1章 諸言	5
1-1 脊髄損傷者の歩行リハビリテーション法の構築	6
1-2 本論文の概要	8
第2章 研究小史	9
2-1 歩行に関わる脊髄神経回路—動物を対象とした研究—	10
2-2 歩行に関わる脊髄神経回路—ヒトを対象とした研究—	11
2-3 Hoffmann (H-) 反射法について	13
2-4 通常歩行中のヒラメ筋 H 反射回路の興奮性変化	15
2-5 体性感覚がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響	16
第3章 研究仮説	20
第4章 研究課題の設定	23
第5章 各研究課題の内容	25
5-1 受動ステップ速度の違いがヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響	
5-1-1 目的	26
5-1-2 方法	27
5-1-3 結果	30
5-1-4 考察	36
5-1-5 小括	38
5-2 一側下肢からの体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響	
5-2-1 目的	39
5-2-2 方法	41
5-2-3 結果	44
5-2-4 考察	50
5-2-5 小括	52
5-3 下肢単関節運動由来の体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響	
5-3-1 目的	53
5-3-2 方法	54
5-3-3 結果	56
5-3-4 考察	60
5-3-5 小括	63

5-4	下肢複数筋に脊髄反射を誘発するための経皮的脊髄電気刺激法の確立 —陰極・陽極刺激部位の検討—		
5-4-1	目的	・・・	64
5-4-2	方法	・・・	66
5-4-3	結果	・・・	69
5-4-4	考察	・・・	91
5-4-5	小括	・・・	92
5-5	ヒト歩行中の体性感覚情報が下肢複数筋の脊髄反射興奮性に及ぼす影響		
5-5-1	目的	・・・	93
5-5-2	方法	・・・	95
5-5-3	結果	・・・	97
5-5-4	考察	・・・	102
5-5-5	小括	・・・	103
第6章	総合考察	・・・	104
6-1	歩行中の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序	・・・	106
6-2	脊髄損傷者に対する歩行リハビリテーション	・・・	109
第7章	結論	・・・	113
	引用文献・参考文献	・・・	115
	謝辞	・・・	123

図のタイトル

図 1. BWSTT の実際の様子	7
図 2. H 反射の説明	14
図 3. Lokomat®による受動ステップング課題の様子	19
図 4. 下肢関節の角度変位 (°) と H 反射の波形 (典型例 1 名)	31
図 5. 各条件の H 反射と M 波の振幅値 (%Mmax) の平均データ	32
図 6. M 波と H 反射の動員曲線 (典型例 1 名)	33
図 7. 各条件の M 波と H 反射の動員曲線から得られたパラメータ (被検者 6 名)	34
図 8. 完全脊髄損傷者と不全脊髄損傷者における受動ステップング中の H 反射の変化	35
図 9. ステッピング条件と H 反射の誘発のタイミング	42
図 10. 各条件の H 反射の加算平均波形 (典型例 1 名)	46
図 11. M 波と H 反射の動員曲線 (典型例 1 名)	47
図 12. 各条件での H 反射と M 波の振幅値 (%Mmax) の平均データ	48
図 13. 各条件間の M 波と H 反射の動員曲線から得られたパラメータ (被検者 6 名)	49
図 14. 各条件における股関節 (上段) と膝関節 (下段) の関節角度 (°) の変化	57
図 15. 各条件における H 反射 (上段) と M 波 (下段) の振幅値の変化	58
図 16. 各運動課題条件の H 反射振幅値の平均値	59
図 17. 先行研究における陽極-陰極刺激部位と刺激電極の大きさ	65
図 18. 陰極貼付部位と前脛骨筋の反応	70
図 19. 陰極貼付部位とヒラメ筋の反応	71
図 20. 陰極貼付部位と内側腓腹筋の反応	72
図 21. 陰極貼付部位と外側腓腹筋の反応	73
図 22. 陰極貼付部位と内側広筋の反応	74
図 23. 陰極貼付部位と外側広筋の反応	75
図 24. 陰極貼付部位と大腿直筋の反応	76
図 25. 陰極貼付部位と大腿二頭筋の反応	77
図 26. 陽極貼付部位と前脛骨筋の反応 (典型例 1 名)	79
図 27. 陽極貼付部位とヒラメ筋の反応 (典型例 1 名)	80
図 28. 陽極貼付部位と内側腓腹筋の反応 (典型例 1 名)	81
図 29. 陽極貼付部位と外側腓腹筋の反応 (典型例 1 名)	82
図 30. 陽極貼付部位と内側広筋の反応 (典型例 1 名)	83
図 31. 陽極貼付部位と外側広筋の反応 (典型例 1 名)	84
図 32. 陽極貼付部位と大腿直筋の反応 (典型例 1 名)	85
図 33. 陽極貼付部位と大腿二頭筋の反応 (典型例 1 名)	86

図 34. 陽極貼付部位と前脛骨筋とヒラメ筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) ……	87
図 35. 陽極貼付部位と内側腓腹筋と外側腓腹筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) ……	88
図 36. 陽極貼付部位と内側広筋と外側広筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) ……	89
図 37. 陽極貼付部位と大腿直筋と大腿二頭筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) ……	90
図 38. 二連発の経皮的脊髄刺激による反応 ……	99
図 39. 空中受動立位および受動ステップング中の脊髄反射 (代表例 1 名) ……	100
図 40. 空中受動立位および受動ステップング中の脊髄反射の振幅値 (平均データ) ……	101
図 41. 脊髄損傷後の歩行機能再建に向けた戦略 ……	112

第 1 章 諸言

1-1 脊髄損傷者の歩行リハビリテーション法の構築

交通事故や転落などで一度脊髄を損傷すると、多くは歩行機能に重篤な障害を負う。近年、脊髄損傷者の歩行リハビリテーション法として、トレッドミル上で体重の一部を免荷して行う「免荷式トレッドミル歩行トレーニング」(図1, **Body Weight Supported Treadmill Training**; 以下, **BWSTT**) が注目されている (Wickelgren, 1998)。この方法は、1980年代以降の四足動物を用いた研究実績にその理論的基盤がある。Rossignolらは、上位中枢と脊髄間の連絡が完全に遮断された慢性期の脊髄ネコの歩行機能が**BWSTT**により劇的に改善することを示した (Barbeau et al., 1987)。また、その後、Hodgsonらは、歩行中に喚起される体性感覚を繰り返し脊髄に付加することが歩行機能の回復において重要であることを示した (Hodgson et al., 1994)。さらに、Takeokaらは、筋紡錘の転写因子 (**Egr3**) のノックアウトマウスを用いた研究で、筋紡錘由来の体性感覚が、脊髄損傷後のマウスの歩行機能の回復および脊髄神経回路の再組織化に重要であることを示した (Takeoka et al., 2014)。一方、ヒトの場合、脊髄損傷者においては、今のところ、四足動物で見られるほどの劇的な機能回復は認められていない。その原因は、未だ解明されていないが、直立二足歩行と四足歩行間の神経制御の違いが一因として考えられる。したがって、**BWSTT**の理論構築には、四足動物を用いた検証に加えて、実際にヒトを対象とした検証が必要不可欠である。しかし、現在のところ、その検証は十分になされておらず、四足動物の**BWSTT**の回復効果において重要となる体性感覚が、ヒト脊髄に対して、どのような神経結合及び効果(抑制/促進)を有するかは未だに不明である。この点を解明できれば、脊髄損傷者のための科学的根拠に立脚した歩行リハビリテーション法の構築につながると考えられる。そこで、本博士論文では、「脊髄損傷者の歩行機能を効率的に再建することを目的とした新たなリハビリテーション方法を確立すること」を最終的な目的とし、「歩行中の体性感覚が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」を明らかにすることを目的とした。



図 1. BWSTT の実際の様子

BWSTT とは、免荷装置を用いて体重を部分免荷した状態でセラピストあるいはロボットによって下肢の運動を補助しながら行う歩行トレーニング法のことである。写真は本研究で使用した免荷式動力型歩行補助装置（Lokomat[®], Hocoma 社, Switzerland）を用いた BWSTT の実際の様子である。

1-2 本論文の概要

本研究は、「歩行中の体性感覚が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、通常歩行に極めて近い運動を正確に再現可能な免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat[®] (Hocoma 社, Switzerland) と非侵襲的な脊髄反射法を組み合わせ用い、ヒト歩行中の体性感覚が脊髄反射回路興奮性に及ぼす影響について詳細に検討した。

第 2 章 研究小史では、動物およびヒトの歩行関連脊髄神経回路網に関する先行研究を示した後、歩行時の体性感覚がヒトの脊髄神経回路に及ぼす影響について、Hoffmann 反射法 (H 反射法) を用いて検討した先行研究を中心にまとめ、不明な点を明らかにした。

第 3 章 研究仮説では、研究小史を基に、4 つの研究仮説を立てた。

第 4 章 研究課題の設定では、前章の 4 つの研究仮説をもとに 5 つ研究課題を設定した。

第 5 章 各研究課題の内容では、第 4 章で設定した 5 つ研究課題の実験結果を示した。

第 6 章 総合考察では、第 5 章で示した実験結果から、歩行時の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序について考察した。また、リハビリテーションへの応用についても考察した。

第 7 章 結論では、本研究の結論を簡潔にまとめた。

第 2 章 研究小史

2-1 歩行に関わる脊髄神経回路—動物を対象とした研究—

直立二足歩行は、ヒトが行う最も基本的な運動の一つである。四足歩行に比べ、直立二足歩行は高位置の身体重心の移動を狭い支持基底面で制御しなければならないため、極めて高度な運動である。しかし、ヒトは歩くこと、それ自体に特別な注意を向けることなく行い、また物理的な環境の変化に対して素早く適応することができる。その神経制御には、大脳皮質などの高次の中枢というよりも、むしろ、小脳、脳幹や脊髄などの皮質下の神経機構が中心にその役割を担うとされている。中でも、脊髄は各肢、各関節の交代性の律動的な筋出力を発生させる中枢パターン発生器 (**central pattern generator**; 以下, CPG) を有する。CPG は脳幹などにある歩行誘発野からの下行性指令によって駆動され (高草木, 2007), 歩行をはじめとする様々な律動的な運動に関与していると考えられている。

歩行に関わる脊髄神経機構の研究は、1900年代初頭の **Sherrington** の研究から始まった。**Sherrington** はネコの脳と脊髄を離断し脳からの下行性指令がない状況下でネコの脚部に律動的な活動が生じることを報告した。彼はその律動的活動が脊髄反射の連続的な活動によって生じると考えた (連鎖反射説)。しかし、その後の **Graham Brown** らの実験でその仮説は否定された。彼は、脊髄ネコの後根を離断し、後根から脊髄内に流入する感覚入力を完全に遮断した場合でも、律動的な筋収縮が残存することを示した。このことから、律動的な収縮が感覚入力によって生じるとする連鎖反射説を否定し、脊髄自身に律動的な活動を生成する機構が存在することを示した。そして、彼は、屈筋と伸筋の活動が相互に抑制するハーフセンター仮説を提唱した。しかし、**Graham Brown** が用いた方法は、後根を離断することで、運動に伴う一過性の感覚入力のみならず、持続的な感覚入力も遮断してしまい、著しく脊髄介在ニューロンおよび運動ニューロンの興奮性が低下してしまう欠点があった。その後、クラーレと呼ばれる薬品を用いて神経筋接合部のシナプス伝達を遮断し筋活動を阻害する動物実験モデル (仮想の移動, **fictive locomotion**) が考案された。それにより、筋活動による一過性の感覚入力が生じないようにした上で、持続的な感覚入力を残存させる脊髄動物モデルの作成に成功した。この方法によって、下行性指令及び末梢感覚入力がない状況下でも、屈筋と伸筋の律動的な脊髄運動ニューロンの活動が生じることが明らかとなった。

2-2 歩行に関わる脊髄神経回路－ヒトを対象とした研究－

ヒトを対象とした研究では、動物実験で使われるような実験手法を用いることは倫理上不可能なため、直接的な証拠を得ることは基本的に難しい。しかし、近年の脊髄損傷者から得られた知見、硬膜外刺激を用いた実験、健常者を対象とした非侵襲的脊髄刺激法を用いた実験結果は、ヒトにおいても CPG が存在することの間接的な証拠である。

脊髄損傷者から得られた知見

Calancie らは、慢性期の不全頸髄損傷者に関する報告の中で、背臥位で股関節を伸展位にした場合に、下肢に不随意の律動的な運動が生じることを報告し、これが CPG からの出力によるものと主張した (Calancie et al., 1994)。Dietz らは、完全対麻痺の脊髄損傷者の下肢を受動的に動かすことで、歩行に類似した筋活動が生じることを報告し、CPG の活動によるものとした (Dietz et al., 1994)。その後の研究で、この歩行に類似した筋活動が歩行速度 (Beres-Jones et al., 2004) や荷重量 (Harkema et al., 1997; Dietz et al., 2002) に依存することが示された。これらの結果は、CPG などの脊髄神経回路網に、歩行中に喚起される体性感覚情報を解釈し、出力を変化させる機能があることを示唆した。

硬膜外刺激を用いた実験

Dimitrijevic らは、完全脊髄損傷者の硬膜外に留置された電極を使い、第 2 腰髄レベルへ特定の電圧及び周波数 (5～9V, 25～65Hz) で電気刺激を行った結果、下肢の屈筋と伸筋の相反的な律動的活動を観察した (Dimitrijevic et al., 1998)。さらに、Danner らは、近年、硬膜外刺激によって生じる律動的筋活動に対して、筋シナジー解析を行った。その結果は、脊髄内に律動的筋活動を構成する複数の神経モジュールが存在することを示唆するものであった (Danner et al., 2015)。

健常者を対象とした非侵襲的脊髄刺激法を用いた実験

ヒト CPG の知見の大部分は、上位中枢との連絡が遮断された完全脊髄損傷者から得られたものである。しかし、脊髄損傷者の脊髄は、損傷後解剖学的な変性が生じている可能性が考えられ、ヒトの正常な脊髄の機能・構造とは異なる。そのため、無傷 (intact) な脊髄を対象とした検証が必要となる。近年、Gerasimenko らは、健常成人を対象に、重力の影響を最小限にした実験条件で、腰膨大部付近に対して一定の強度及び周波数の磁気刺激を与えることで歩行様の運動を誘発可能であることを報告した (Gerasimenko et al., 2010)。また、経皮的脊髄電気刺激を用いた研究においても同様

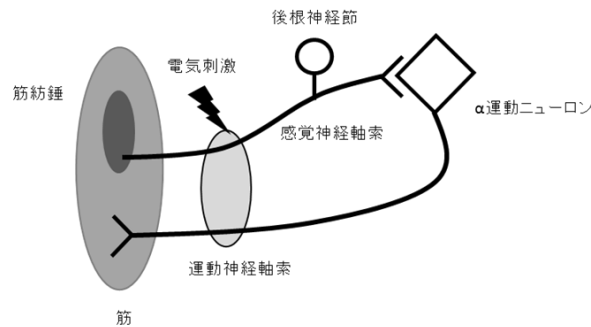
な結果が得られている (Gorodnichev et al., 2012; Gerasimenko et al., 2015). これらの結果も、脊髄内に歩行様の運動を生み出す神経ネットワークが存在することの間接的な証拠である.

これらの一連の結果は、ヒト脊髄にも、律動的な神経活動を生じさせる CPG が存在し、脊髄神経回路が四足歩行と同様に、二足歩行の運動生成においても重要な役割を果たしていることを示唆する. したがって、ヒト脊髄の構造と機能の解明は他の動物と同様に、歩行神経制御メカニズムを探る上においても極めて重要である. しかし、ヒトでは、破壊実験などの侵襲的な手法で脊髄神経回路の構造と機能に迫ることは倫理上不可能なため、非侵襲的な電気生理学的手法を用いて、脊髄神経回路の活動を捉える必要がある.

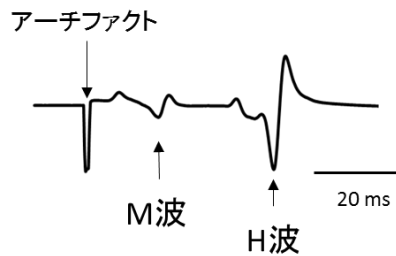
2-3 Hoffmann (H-) 反射法について

従来, ヒトを対象として脊髄神経回路の構造と機能を調べるために, 電気生理学的手法が用いられてきた. Hoffmann は, 1900 年代初頭, ヒラメ筋の支配神経である後脛骨神経を経皮的に電気刺激した際に, ヒラメ筋に同期した反射応答がみられることを発表した. 1951 年, Magladery らは, この反射の潜時が, 単シナプスの潜時と一致していることを見出し, 発見者の名にちなみ, Hoffmann (H-) 反射法と名付けた. その後, H 反射法はヒトを対象とした運動制御の研究や診断において主要なツールとなっている. 図 2A は H 反射経路の模式図を表している. 記録筋を支配する混合神経を電気刺激すると, Ia 感覚神経および運動神経が興奮し, 上行した Ia インパルスにより, α 運動ニューロンが興奮し, 筋が収縮する (H 反射). 一方で, 運動神経の興奮により脊髄を介さずに下行したインパルスは直接, 筋を収縮させる (M 波). 誘発された H 反射と M 波は, 表面筋電図によって取得し, 評価可能である (図 2B). H 反射の大きさは, α 運動ニューロン自体の興奮性や Ia 終末におけるシナプス伝達特性の影響を受け, 総じて運動ニューロンプールの興奮性を反映する. 一方で, M 波は神経に対する経皮的電気刺激の刺激効果が一定であるかの確認手段として用いられることが多い. 図 2C は, H 反射と M 波の動員曲線を示している. 徐々に電気刺激の強度を上げていくと, 最初に低閾値の Ia 線維が興奮し H 反射が誘発される. その後, H 反射振幅値は徐々に大きくなるが, M 波が出現した時点で H 反射の振幅が減少し始める. さらに刺激強度を上げていくと, 最終的に H 反射は完全に消失する. これは, 運動軸索を逆行したインパルスと Ia 線維を上行し, 脊髄を介したインパルスが衝突することによって生じる現象で, 衝突現象と言われている. 実験では, H 反射振幅が刺激強度の増加に伴って上昇している区間である. 最大 M 波振幅の 10% 程度の M 波が誘発される強度が用いられることが多い. 本論文の研究課題 1-3 では電気生理学的手法の中でも, H 反射法を用いて, 歩行の神経制御において主要な役割をなす脊髄神経回路に焦点を絞って研究を行った. 次に, ヒト歩行中の脊髄神経回路興奮性動態について H 反射法を用いて調べた研究を示す.

A H反射経路の模式図



B 表面筋電図によって記録されたH反射の波形



C H反射動員曲線

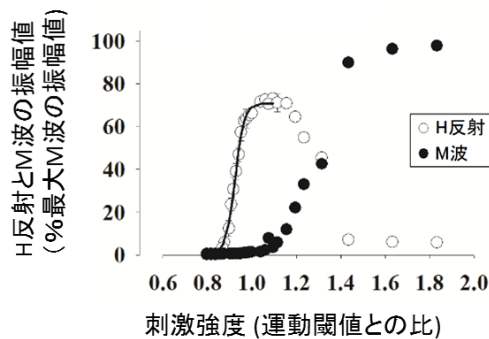


図 2. H 反射の説明

A: H 反射経路の模式図. 感覚神経と運動神経の混合神経に対して電気刺激を与えると低閾値の大径の感覚神経 (筋紡錘の Ia 感覚線維) が興奮し, Ia インパルスが脊髄に向かって上行し, α 運動ニューロンに対して興奮性にシナプスし, 筋を収縮させる. この反射応答は表面筋電図で取得し評価可能である (図は, Zehr et al., 2002 を基に作成).

B: 表面筋電図によって記録された M 波と H 波. 波形は後脛骨神経刺激によって誘発されたヒラメ筋の M 波と H 波である. (図は, 著者らの実験データ)

C: H 反射動員曲線. 刺激強度を徐々に上げた際の M 波と H 反射の振幅値の変化を示している. (図は, 著者らの実験データ)

2-4 通常歩行中のヒラメ筋 H 反射回路の興奮性変化

ヒラメ筋 H 反射の課題依存性

ヒト歩行中の H 反射の興奮性動態について、初期に示したのは 1980 年代後半の Capaday と Stein の研究であった (Capaday and Stein, 1986, 1987). 彼らは、歩行時のヒラメ筋 H 反射の振幅値が立位に比べて減少することを見出し、課題依存的な変化が生じることを示した。その機序を探るため、H 反射の振幅値と背景筋活動量の 2 変数の直線回帰式を立て、その傾きから Ia 終末におけるシナプス前抑制を評価した。その傾きが、立位に比べて歩行時で小さくなることから単純に筋活動レベル、つまりシナプス後の変化ではなくシナプス前の機序が関与していると考えた (Morin et al., 1982; Capaday and Stein., 1986).

ヒラメ筋 H 反射の位相依存性

さらに Capaday と Stein は、歩行中の H 反射の振幅値が立脚相で大きく、遊脚相で小さくなることを発見し H 反射が位相依存的に変化することを示した (Capaday and Stein, 1987). 少し遅れをとる形となったが、イタリアの Crenna らも、ヒラメ筋 H 反射の位相依存的変化を示した (Crenna and Frigo, 1987).

このような歩行における課題依存性や位相依存性のメカニズムに関しては、現在のところ、①歩行に伴って生じる体性感覚情報に由来するか、②上位中枢からの下行性指令に由来するものかは研究者間で統一した見解が得られていない (Komiyama, 2010).

2-5 体性感覚がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響

ペダリング（自転車漕ぎ）運動課題を用いた知見

通常歩行中の体性感覚の影響を調べるためには、体性感覚による影響と上位中枢からの下行性指令の影響を実験的に分離する必要がある。この問題を解決するための 1 つの方法として、被検者に全身を脱力させた状況で、被検者の脚を受動的に動かす受動運動課題が挙げられる。この課題を用いることで、上位中枢からの下行性指令の影響を最小限にした状況下で体性感覚のみの影響を調べる事が可能とされている。しかし、これまで歩行中の運動を正確に再現することは技術的に困難とされ、方法論上の限界があった。そのため、Brooke らが中心となり、より単純化した受動ペダリング（自転車漕ぎ）運動課題を用いて検討されてきた。彼らは、この課題を用いて、自らの力で能動的に自転車を漕ぐ能動ペダリング運動中に生じる H 反射の位相依存的な変化 (Brooke et al., 1992) が、受動ペダリング運動中においても生じることを示し、その機序として下肢のペダリング運動に伴う体性感覚によるものと考えた (McIlroy et al., 1992)。その後、Brooke らは、H 反射興奮性変調に関わる体性感覚がどの感覚受容器から生じ、どのような神経経路を介しているのか、より詳細なメカニズムを検討した (Brooke et al., 1997)。

H 反射変調に関わる感覚受容器

まず、McIlroy らは左右それぞれの股関節、膝関節の単関節運動中に H 反射を計測することでどの関節運動がどの程度 H 反射の抑制に貢献しているかを調べた。その結果、H 反射の抑制に同側 (H 反射の記録側) の膝関節と股関節周囲の感覚受容器が関与していることを類推した。さらに、Misiaszek らは、ペントバルビタール・ナトリウムの投与による麻酔下のイヌを用いて、膝関節の受動運動に伴う H 反射の抑制に、大腿四頭筋の筋のメカノレセプターが関与していることを示した。この結果は、ヒトにおける受動ペダリング中の H 反射の抑制に筋紡錘が関与していることを示唆した (Misiaszek et al., 1995)。次に、Cheng らは、ヒトを対象に、大腿四頭筋の腱（膝蓋腱）へ打腱を行い、大腿四頭筋の筋紡錘由来の感覚入力 H 反射に及ぼす影響について調べた。彼らは、以下の 3 つの仮説を持っていた。①受動運動中の H 反射の抑制が大腿四頭筋の Ia 線維の発火によるならば、打腱によって H 反射が抑制される。②受動運動中の H 反射の抑制が脊髄内のメカニズムによるならば、打腱から 60ms 以内に抑制が起こると考えられる。③受動運動中の H 反射の抑制に Ia 終末のシナプス前抑制が関与しているならば、抑制が少なくとも 100ms 以上続くはずである。Cheng らの実験結果は、これらの 3 つ仮説を支持し、大腿四頭筋の筋紡錘 Ia 入力脊髄内でヒラメ筋 H 反

射経路の Ia 線維のシナプス前終末に対して抑制性入力を与えていることを示唆した (Cheng et al., 1995).

H 反射変調に関わる神経経路

Brooke らは、その後の研究で、受動ペダリング中の H 反射の抑制メカニズムが、脊髄内にあるのか、上位中枢にあるのかさらに確かめるために 2 つの実験を実施した。1 つ目の実験では、健常成人を対象に、静止状態からペダリング運動を開始し、運動開始時点から 250 ms の間で H 反射を誘発したところ、運動開始から 50 ms 以降、有意な抑制がみられた。皮質を介する場合、最短で 60 ms の時間を要することを踏まえて、脊髄内の多シナプス回路を介して抑制しているものと考えた。2 つ目の実験では、脳と脊髄間の連絡が絶たれた 5 名の完全脊髄損傷者を対象に受動ペダリング中の H 反射を測定した。その結果、H 反射を誘発できた 3 名においては、受動ペダリング (同側、対側) によって、H 反射が抑制された (安静時の振幅値に比べ、39%減少)。彼らは、この 2 つの実験から、受動ペダリング中の H 反射の抑制メカニズムが、脊髄内にあると結論付けた (Brooke et al., 1995)。しかしながら、臨床的完全損傷と診断されても、一部の下行路が残存している可能性や、慢性期の場合、損傷後に解剖学的変性が生じている可能性が考えられその点が研究の限界として挙げられた。その翌年、Misiaszek らは、動物モデル (イヌ) を用いて、H 反射の抑制機序が脊髄内の神経回路にあることをより明確に示した。その研究は 2 つの実験で構成されており、1 つ目はペントバルビタール・ナトリウムの投与による麻酔下のイヌ、2 つ目は急性期の脊髄損傷動物モデル (イヌ) を対象として、同側または対側脚の受動運動中に第二骨間筋から H 反射を誘発、記録した。すると、麻酔下のイヌおよび急性期の脊髄損傷動物モデルにおいて、H 反射がコントロール条件に比べ、全位相で抑制されることが明らかとなった。これらの結果は、受動運動中の H 反射の抑制メカニズムが脊髄内の神経回路にあることを示していた (Misiaszek et al., 1996)。Brooke らは、一連の研究結果からヒト歩行中の H 反射の課題・位相依存性に関するメカニズムに、主に大腿四頭筋の筋紡錘由来の体性感覚による脊髄内の神経回路を介した Ia 線維終末のシナプス前抑制が関与しているものと結論付けた。

一方で、Brooke らの主張を否定した研究として、Garret らおよび Schneider らの研究がある。Garret らの研究では、Brooke らが重要であると主張した大腿四頭筋の筋紡錘由来の感覚情報を低減させるために、膝関節を装具で固定した歩行課題を設定した。その歩行課題においても、通常歩行と同様に H 反射に位相依存的変化が生じたため、遊脚相における H 反射の抑制には大腿四頭筋の Ia 求心性活動由来のシナプス前抑制とは別の機序を考えた (Garret et al., 1999)。次に、Schneider らは、Garret らと同様に膝関節を固定した歩行においても H 反射が位相依存的に変化することや通常歩行中の股関節および膝関節の角度変位とは関係なく、H 反射が変調することを示した。さらに、H 反射抑制のタイミングが前脛骨筋の活動前に生じることから、上位中枢によって

予測的に相反抑制の機序が働いていると主張した (Schneider et al., 2000). ヒト歩行中の脊髄反射興奮性変調メカニズムについては、上記のように対立した見解がある. それに加え、歩行時の体性感覚を調べるために Brooke らが用いた受動ペダリング課題は、姿勢や運動パターンが直立二足歩行と大きく異なるため、ペダリングで得られた知見が、歩行にどの程度、適用できるのかは不明である. そのため、より歩行に類似した受動運動を用いて検証する必要がある.

近年、脊髄損傷者の歩行トレーニングのための免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat[®] の登場により、歩行に極めて近い運動を正確に再現できるようになった (図 3). この装置の両側の股関節と膝関節部分には、アクチュエータが搭載されており、事前に設定した関節可動域 (°), 速度 (km/h) で、通常歩行に類似した動作パターンを課すことが可能である. また体重免荷装置も付いており、部分免荷あるいは、完全免荷することが可能である. 本論文では、「通常歩行」と「Lokomat[®]により課される歩行様の運動」を明確に区別するために、後者の Lokomat[®]により課される運動のことをステップングと定義し、使用する. 図 3 は、完全免荷でのステップング運動の様子である. この装置の利用により、通常歩行により類似した体性感覚を再現することができるようになったため、下行性指令の影響を最小限にした状況下で歩行時の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序について調べることが可能となった (Kamibayashi et al., 2010; Nakajima et al., 2012). Kamibayashi らは、被検者に全身をリラックスさせた状態で Lokomat[®]を用い下肢を歩行様に動かす課題、いわゆる受動ステップング課題中のヒラメ筋 H 反射興奮性変化について調べた (Kamibayashi et al., 2010). その結果、通常歩行 (Capday and Stein, 1986, 1987) と同様に、H 反射の課題および歩行位相に依存した変化が生じた. 具体的には、受動立位課題に比べて受動ステップング課題中の H 反射振幅は小さく、受動ステップング課題中の遊脚期の H 反射の振幅値は、立脚期と比較して小さかった. この結果は、通常歩行時の H 反射の課題・位相依存的変調に、歩行時の体性感覚が大きく関与していることを示唆していた. 加えて、通常歩行時に駆動する神経回路の活動を、体性感覚の付加のみで惹起可能であることを示唆していた. この知見はヒトに対する BWSTT の理論的根拠を支え得る重要な知見であった. ただし、歩行時の体性感覚が H 反射興奮性を変調させるメカニズムの詳細については、不明なままであり、今後の更なる検討が必要である..

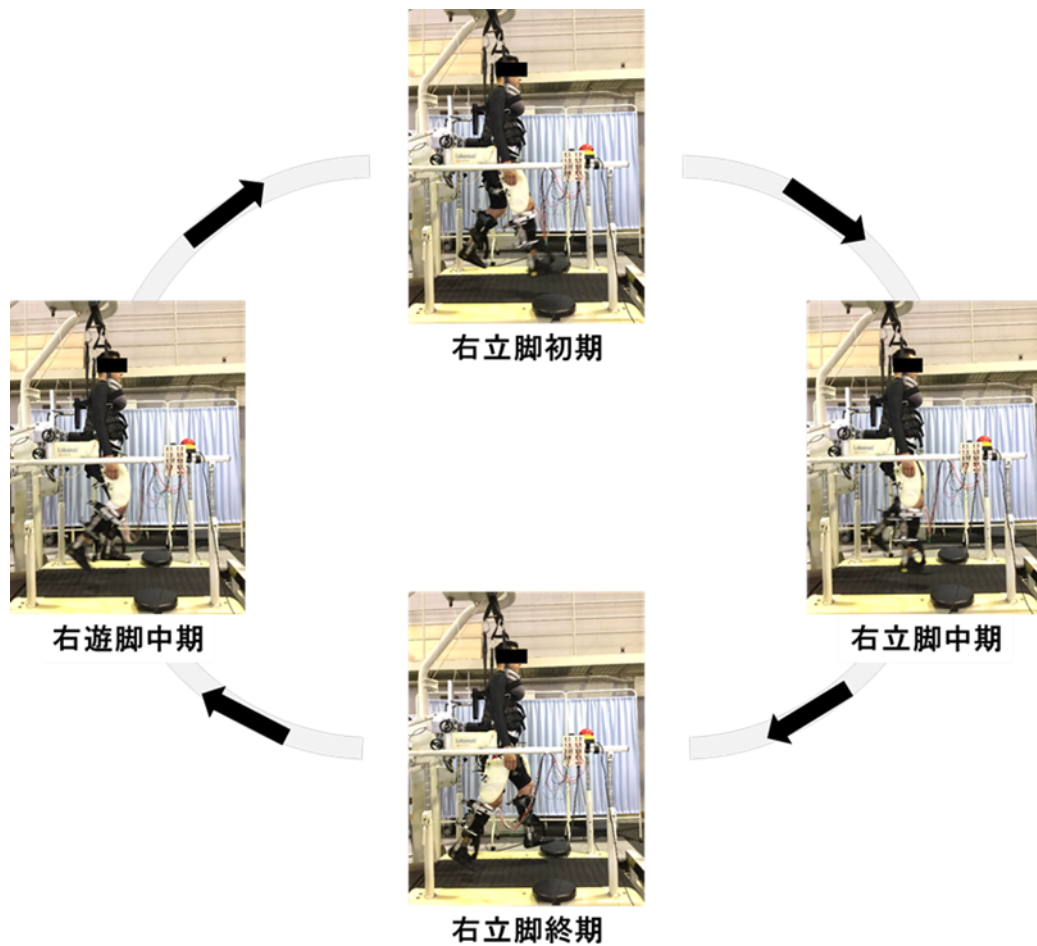


図 3. Lokomat®による受動ステップ課題の様子

完全免荷での受動ステップ課題の様子を示している。被検者の足底部は床面から10cm程度浮いている。

第 3 章 研究仮説

本博士論文では、「ヒト歩行中の体性感覚情報が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」について、その詳細なメカニズムを調べるために、以下の仮説を設定し検証を試みた。

研究仮説 1 の設定

Kamibayashi らは、受動ステップング課題中に生じるヒラメ筋 H 反射の抑制が、完全免荷での受動ステップング中においても生じることを報告した (Kamibayashi et al., 2010)。このことから、荷重に関連した体性感覚よりもむしろ脚の運動に伴う体性感覚が、受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射の抑制に主に関与していると考えられる。また、ペダリング運動を用いた研究においては、受動ペダリング速度が速いほどヒラメ筋 H 反射の振幅が減少することが分かっている。これらの結果から、H 反射の抑制に、筋紡錘由来の感覚入力を主とした下肢の運動に伴う体性感覚が関与している可能性が考えられる。これが正しければ、完全免荷での受動ステップングの速度を増加させた場合においても、ヒラメ筋 H 反射の振幅が減少するはずである。

研究仮説 2 の設定

完全免荷での受動ステップングの速度に依存して、ヒラメ筋 H 反射が減少することが示された (Masugi et al., 2015)。Kamibayashi ら (2010) の知見と合わせて考えると、下肢の股関節と膝関節運動に伴って生じる体性感覚がヒラメ筋 H 反射の抑制に主に関与していることが示唆された。しかし、受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射の抑制 (Masugi et al., 2015) がどちらの脚の感覚入力によって生じているかは不明である。通常歩行中の H 反射を記録した研究によると、同側脚のみの片脚の運動と両脚での歩行中の H 反射の変化パターンが、同一であることが示されている (Crenna and Frigo, 1997)。また、受動ペダリング課題を用いた研究でも同側の片脚ペダリングの H 反射の変化パターンと両脚ペダリングの変化パターンが同じであることが示されている (Brooke et al., 1994)。これらの結果から、同側脚の運動に伴う体性感覚が受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射の抑制に主に関与していると考えられる。これが正しければ、完全免荷での同側脚の片脚受動ステップングにより、両脚での受動ステップング時と同程度の H 反射の抑制が生じるはずである。

研究仮説 3 の設定

研究課題 2 (第 5 章 2 節) より, 同側脚のステップング運動によって生じる体性感覚が受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射の抑制に主に関与し, 対側下肢からの交叉性入力も関与することが示された. 同側および対側の片脚受動ステップング課題中では股関節と膝関節が周期的に動かされるが, 膝関節と股関節の運動によって生じる体性感覚が, それぞれどの程度, 受動ステップング中の H 反射の抑制に関与しているかは不明である. 第 2 章 研究小史で示した通り, Brooke らの研究では, 膝関節の伸筋である大腿四頭筋群の伸長が H 反射の抑制に関与しているとされているため (Cheng et al., 1995), おそらく膝関節や股関節運動に伴う体性感覚の影響が強いものと考えられる. これが正しければ受動ステップング中の同側脚の膝関節または股関節の動きのみを分離させた場合においても H 反射が強く抑制されるものと考えられる.

研究仮説 4 の設定

これまでの研究から, 受動ステップング中に生じる体性感覚によりヒラメ筋 H 反射興奮性が抑制されることが明らかとなった (Kamibayashi et al., 2010; Masugi et al., 2015). しかし, この H 反射の抑制がヒラメ筋に特異的に生じるのか, 歩行に関わる下肢の筋全般に生じるのかは不明である. 近年, 下肢の多数の筋に同時に脊髄反射を誘発する手法が開発された. その手法を用いた研究では, 通常歩行中にヒラメ筋以外の筋の脊髄反射も位相依存的に変化することが報告されている (Courtine et al., 2007). またその変化が, 上位中枢との連絡が絶たれた完全脊髄損傷者における徒手での介助歩行中でも生じることが示されている (Dy et al., 2010). これらの結果を踏まえると, 受動ステップング中の脊髄反射の抑制はヒラメ筋以外の他の筋でも生じる可能性が考えられる. これが正しければ, 完全免荷での受動立位課題中に比べて, 受動ステップング課題中, 経皮的脊髄刺激によって誘発される脊髄反射の振幅値が, ヒラメ筋以外の下肢の筋においても減少するはずである.

これらの研究仮説を検証するために, 第 4 章に示す 5 つの研究課題を行った.

第 4 章 研究課題の設定

本研究では、「ヒト歩行中の体性感覚情報が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、歩行運動に類似した受動ステッピング運動課題を用いて、以下に示す 5 つ研究課題を設定した。

1. 受動ステッピングの速度の違いがヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響
2. 一側下肢からの体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響
3. 下肢単関節運動由来の体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響
4. 下肢複数筋に脊髄反射を誘発するための経皮的脊髄電気刺激法の確立
—陰極・陽極刺激部位の検討—
5. ヒト歩行中の体性感覚情報が下肢複数筋の脊髄反射興奮性に及ぼす影響

研究課題 5 を遂行するために、研究課題 4 では、経皮的脊髄電気刺激による脊髄反射法を確立することを目的に実験を行った。

第 5 章 各研究課題の内容

5-1 受動ステップ速度の違いがヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響

5-1-1 目的

ヒラメ筋 H 反射の興奮性が、立位、歩行や走行などの運動課題に応じて変調することが知られている。具体的には、歩行中のヒラメ筋 H 反射振幅は立位中に比べて減少し、走行中の H 反射は歩行中に比べて減少する (Capaday and Stein, 1986, 1987)。このような課題に依存した H 反射の調節は、Ia 終末のシナプス前抑制が、重要なメカニズムであると考えられている (Stein and Capaday, 1988) が、歩行中の体性感覚が、どの程度、この調節に関与しているかは依然として不明である。

ヒト歩行中の体性感覚の影響を調べるために、これまで、下肢受動運動、特に受動ペダリング (自転車漕ぎ) 運動課題が広く用いられてきた (McIlroy et al., 1992)。この運動課題を用いて、Brooke らは、H 反射の抑制がペダリング速度に依存して増大することを示した (McIlroy et al., 1992; Collins et al., 1993)。しかし、ペダリングと歩行は、運動学的・運動力学的に大きく異なる。したがって、歩行中の体性感覚の影響を調べるためには、より歩行に類似した受動運動課題で、検討する必要がある。

近年、歩行中の体性感覚が H 反射興奮性に与える影響を調べるために、免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat® (第 2 章 図 3) による受動ステップ課題が用いられてきた (Kamibayashi et al., 2010; Nakajima et al., 2011)。この装置を利用することで、直立姿勢を保持し、歩行に類似したステップ運動を課すことが可能である。そのため、歩行中の上位中枢からの下行性指令の影響を最小限にした状況下で、歩行中の体性感覚の影響を調べるのに有用な方法と考えられている。この方法を利用して、Kamibayashi らは、ヒラメ筋の H 反射振幅が、受動立位課題中に比べ、Lokomat®を使った受動ステップ課題中に減少することを報告した (Kamibayashi et al., 2010)。この減少は、荷重の有無に関わらず生じるので、荷重に関連した体性感覚というよりもむしろ下肢のステップ運動に関連した体性感覚によるものと考えられた。Kamibayashi らと Brooke らの報告が正しければ、受動ステップ速度を上げることで、運動に関連した体性感覚情報が増大するため、ヒラメ筋 H 反射振幅が速度の増加に伴い減少すると考えられた。そこで、本研究では、この仮説を検証するために、受動ステップ速度がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響を調べた。

5-1-2 方法

・被検者

中枢神経疾患の既往歴のない健常成人男性 11 名（年齢 28 ± 4.9 歳，平均値 \pm 標準偏差）が，本実験に参加した．すべての被検者は，実験内容について事前に十分な説明を受けた．本研究は，国立障害者リハビリテーションセンター研究所の倫理委員会によって承認を受けている．

・実験セットアップ

歩行中の体性感覚を正確に再現するために，Lokomat[®]を使用した．実験前の準備として，被検者の下肢の筋腹上に筋電図の電極を貼付した後，左右の下腿および大腿部を，Lokomat[®]に固定した．さらに，被検者はハーネスを着用させられた．そして，被検者の上方に位置する滑車を介して，免荷装置とハーネスが接続された．関節可動域は，股関節が 45° （屈曲 30° -伸展 15° ），膝関節が 60° （屈曲 60° -伸展 0° ）に設定された．Lokomat[®]は，足関節の運動を制御することができないため，股関節と膝関節の影響のみに着目した．そのため，本実験では足関節運動の影響を統制するために，金属支柱付き短下肢装具を用いて両側の足関節が中間位に固定された．測定中は，免荷装置を用い，被検者の身体は上方に牽引され，足底部が床に接触しないように 10cm 程度空中に浮かすことで，足底部からの荷重感覚情報の影響を統制した．

・筋活動電位の計測

表面電極（素材：銀/塩化銀，電極形状：円盤型，直径：10 mm，F-150S，Nihon Kohden, Japan）の双極誘導法により，右脚のヒラメ筋，前脛骨筋，大腿直筋，大腿二頭筋から表面筋電位信号を計測した．電極は各筋の筋腹上に，電極間距離 10 mm で貼付した．貼付部位の皮膚表面の電気抵抗を落とすために，電極貼付前にアルコール綿で皮膚の汚れをよく拭き取り，専用のサンドペーパーを用いて皮膚表面の角質を落とした．表面筋電位信号を生体アンプ（MEG-6108，Nihon Kohden, Japan）により 1000 倍に増幅し，バンドパスフィルタ（周波数帯域 15-3 kHz）を通した後，Lokomat[®]の両側の膝関節および股関節に内蔵されているポテンショメータからの関節角度データとともに，サンプリングレート 5 kHz にて，A/D 変換（Micro1401，Cambridge Electronic Design, UK）し，データ集録ソフトウェア（Spike 2，Cambridge Electronic Design, UK）を用いて，パーソナルコンピュータに取り込んだ．

・ヒラメ筋 H 反射

脊髄反射回路の興奮性を調べるために、H 反射法を用いた。H 反射は、右側のヒラメ筋から導出した。H 反射を誘発するために、刺激電極の陰極（素材：銀/塩化銀、電極形状：円盤型、大きさ：10 mm, F-150S, Nihon Kohden, Japan）を膝窩部に、陽極（素材：ステンレス網とジェル素材、電極形状：四角型、大きさ：50×50 mm）を膝蓋骨上に取り付けて、右脚の後脛骨神経に対して、電気刺激装置（SEN-7023, Nihon Kohden, Tokyo, Japan）を用いて、矩形波パルス（1 ms 幅）状の一定電圧刺激を与えた。刺激の際に用いたトリガーシグナルは、Lokomat[®]より、1 周期に 1 回、出力される。このトリガーシグナルをもとに各条件で同じ位相に刺激が入るように遅延時間を設けて刺激を行った。刺激間隔は 5 秒以上空けた（Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005）。各条件 12 回ずつ H 反射を誘発した。刺激強度は、M 波が各条件の最初に測定した最大上刺激により誘発した最大 M 波（Mmax）の 10% になるように調整した。Mmax および H 反射は右脚立脚中期のタイミングで誘発された。この位相で H 反射を誘発した理由は、膝関節が伸展しているため、膝関節が屈曲している位相に比べて、刺激効率が良いためである。さらに、立脚中期の右脚の位置が、空中受動立位条件とほぼ一致しているためである。これらの理由は、異なる課題や実験条件で H 反射を記録する際、最も配慮するべき点であると考えた。

・運動課題

本研究では、受動ステップ速度の影響を調べるために、5 つの異なるステップ速度（ストライド周波数：14, 21, 28, 35 と 42 回/分）条件下で、空中受動ステップ課題を行った。また、空中受動立位課題も行った。被検者は、測定中安静にするように指示された。実験者は、コンピュータに映し出された下肢の筋電位信号を見て、筋活動がないことを確認しながら実験が行われた。筋活動が出現した場合は、その都度、安静にするように被検者に実験者が口頭で指示した。

・追加実験①

H 反射興奮性に関してより詳細な情報を得るために、参加者のうち 6 名の被検者を対象に、M 波と H 反射の動員曲線が記録された。動員曲線は、異なる速度条件（Slow 条件：14 回/分, Fast 条件：28, 35 または 42 回/分）での空中受動ステップ課題と空中受動立位課題中に記録された。刺激強度を、H 反射の閾下の刺激強度から徐々に増加させ、最大 M 波が出る刺激強度まで増加させた。各刺激強度でそれぞれ 3 波形ずつ記録した。

・追加実験②

脊髄損傷者においても健常者と同等の効果があるかを調べるために、完全脊髄損傷者 1 名（胸髄損傷）および不全脊髄損傷者 1 名（頸髄損傷）を対象として受動ステッピング中にヒラメ筋 H 反射を計測した。実験条件は、空中受動立位課題と 3 つの速度条件下での空中受動ステッピング課題（10, 28 および 42 回/分）とした。右脚立脚中期に刺激を行い、H 波と M 波の波形を取得した。各条件 Mmax3 波形, H 反射 12 波形を取得した。H 反射は 10%Mmax の刺激強度で誘発された。

・データ解析

誘発された H 反射および, M 波の大きさを定量化するために、先行研究 (Nakazawa et al., 2006) に基づき、各成分のウィンドウ中 (M 波; 5 - 25 ms, H 反射; 30 - 50 ms) の振幅値を算出した。また、背景筋活動電位を測定するために、ヒラメ筋、前脛骨筋、大腿直筋および大腿二頭筋の刺激前の 50 ms の筋電位の二乗平均平方根値を算出した。個人間の変動を最小にするために、M 波と H 反射の値は、最大 M 波 (Mmax) の振幅値で正規化し、H/Mmax, M/Mmax を算出した。

動員曲線の解析に関しては、先行研究 (Lamy et al., 2012) に基づき、運動閾値 (MT) を、100- μ V の M 波が出現する強度と定め、刺激強度は、MT との比で表された。H 反射と M 波の振幅は、Mmax で正規化された。動員曲線の上昇部分が、以下のシグモイド関数で近似された (Klimstra et al., 2008)。

$$H(S) = \frac{H_{\max}}{1 + e^{m(S_{50} - S)}}$$

S は刺激強度, Hmax は H 反射の最大振幅, m はシグモイド関数の傾き, S50 は Hmax の半分の大きさの H 反射を誘発するのに必要な刺激強度である。Hslp (slp=slope) は、50%Hmax のときの動員曲線の上昇部分の傾きと定義され、Hslp は、次の式によって決定された。

$$Hslp = \frac{m(H_{\max})}{4}$$

また、H 反射の Hth (th=threshold) は、S50 での X 切片として計算された。

・統計解析

H/Mmax と M/Mmax の違いは、反復測定の一元配置分散分析を用いて検定した。動員曲線の Hmax, Hslp と Hth の違いについても、反復測定の一元配置分散分析を用いて検定した。Mauchly の球面性の仮定が棄却されたときには、Greenhouse-Geisser のイプシロンを用い自由度と有意確率を再計算した。多重比較検定は、Bonferroni 法を用いた。記述統計は、平均+標準誤差で示した。すべての統計検定の有意水準は 5%未満と定めた。

5-1-3 結果

図 4A は、空中受動立位課題時および、空中受動ステップ課題時（速度 5 条件）の股関節と膝関節の関節角度変位の代表例を示した。Lokomat®の股関節と膝関節の関節角度の変位は、コンピュータによって完全に制御されており、再現性の高い運動であった。H 反射誘発のための刺激タイミングは、速度 5 条件で同一であった。H 反射の振幅は空中受動立位課題中に比べて、空中受動ステップ課題中に減少し、さらに速度増加に伴って減少した。一方で、M 波の大きさに関しては、速度 5 条件を通して一定であった（図 4B）。

図 5 に、被検者 11 名分の H 反射と M 波の平均振幅値（+標準誤差）を示した。反復測定の一元配置分散分析の結果、H 反射振幅値において有意な速度の主効果があった [$F_{(1.83, 18.33)} = 47.37, P < 0.001$]。各速度条件における空中受動ステップ課題中の H 反射が、空中受動立位課題中に比べて有意に小さい値を示した（すべての条件 $P < 0.001$ ）。受動ステップ課題中の H 反射が速度増加に伴い、有意に減少した ($P = 0.001 - 0.045$, 28 回/分 vs. 35 回/分の場合, 35 回/分 vs. 42 回/分の場合を除く)。M 波振幅値に関しては、有意な速度の主効果はなかった [$F_{(5, 50)} = 1.97, P = 0.819$]。また、右脚の背景筋活動は、極めて小さくノイズレベルであった。図 6 に、空中受動立位課題 (A) と空中受動ステップ課題の Slow 条件 (B) と受動ステップ課題の Fast 条件 (C) の代表例の M 波と H 反射の動員曲線のデータを示した。H 反射の最大振幅値が、速度増加とともに減少した。図 7 は、動員曲線の 3 つのパラメータを示している。一元配置分散分析の結果、それぞれのパラメータに有意な速度の主効果がみられた [Hmax: $F_{(2, 10)} = 67.78, P < 0.001$, Hslp: $F_{(2, 10)} = 26.19, P < 0.001$; Hth: $F_{(2, 10)} = 40.97, P < 0.001$]。Hmax (A) と Hslp (B) は、空中受動立位条件に比べて、空中受動ステップ条件で有意に小さい値を示した ($P < 0.05$)。Hth (C) は、空中受動立位条件に比べて空中受動ステップ条件において有意に高かった ($P < 0.05$)。さらに、Hmax (A) と Hslp (B) は、Slow 条件に比べて、Fast 条件において有意に小さかった ($P < 0.01$)。Hth (C) は、Slow 条件に比べて、Fast 条件において有意に高かった ($P < 0.05$)。

図 8 に、完全脊髄損傷者および不全脊髄損傷者の受動ステップ中の H 反射と M 波を示した。完全脊髄損傷者と不全脊髄損傷者ともに、受動立位条件に比べて受動ステップ条件において H 反射振幅値が減少した。しかし、受動ステップ速度増加による H 反射振幅値の明確な変化は見られなかった。

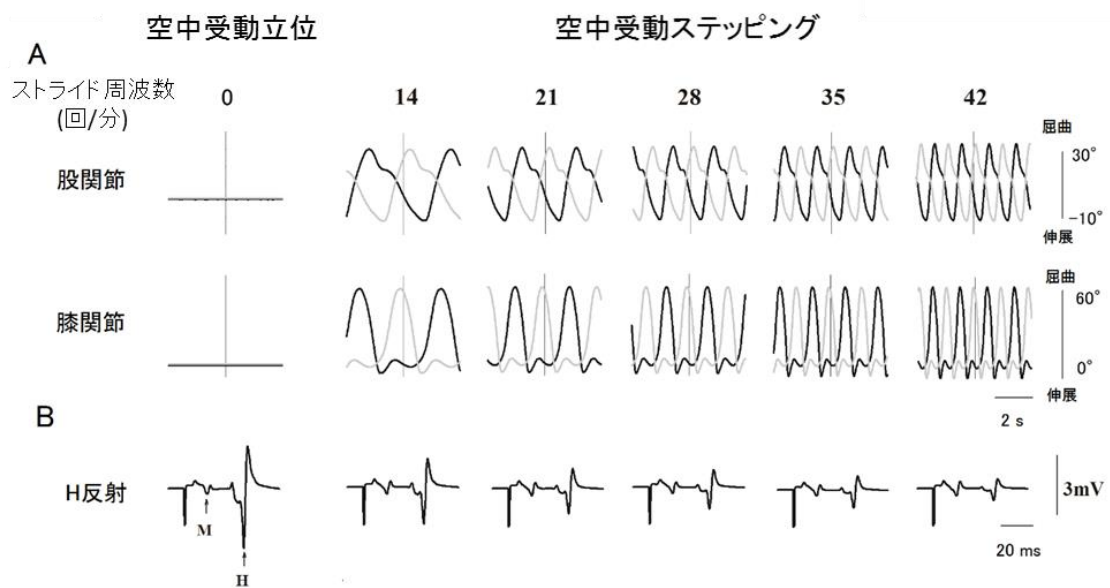


図 4. 下肢関節の角度変位 (°)と H 反射の波形 (典型例 1 名)

A: 各条件における股関節と膝関節の角度変位 (°) の 12 波形の加算平均波形を示した. 各々の波形の中央に位置する垂直な線は, H 反射誘発のタイミングを示している.

B: 各条件における H 反射の 12 回の加算平均波形を示した. 刺激アーチファクトに続いて, 誘発されるのが M 波, その次に誘発されるのが H 反射である.

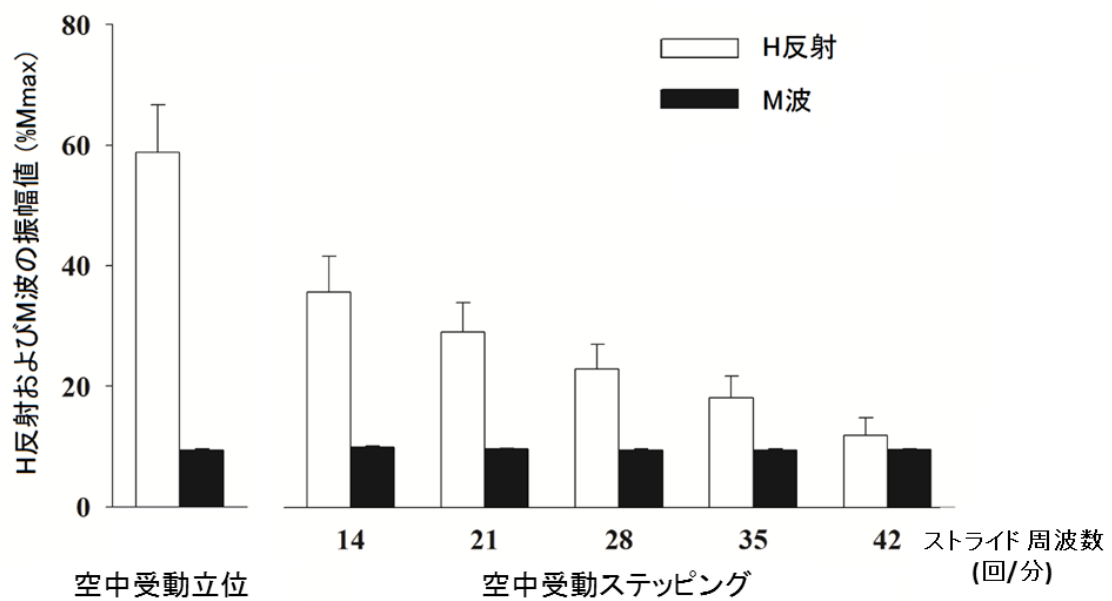


図 5. 各条件の H 反射と M 波の振幅値 (%Mmax) の平均データ
 棒グラフは 11 名分の平均振幅値, エラーバーは, その標準誤差を示す. M 波の振幅値は, 条件間で一定であるにも関わらず, H 反射の値は, 速度の増加に伴い有意に減少した.

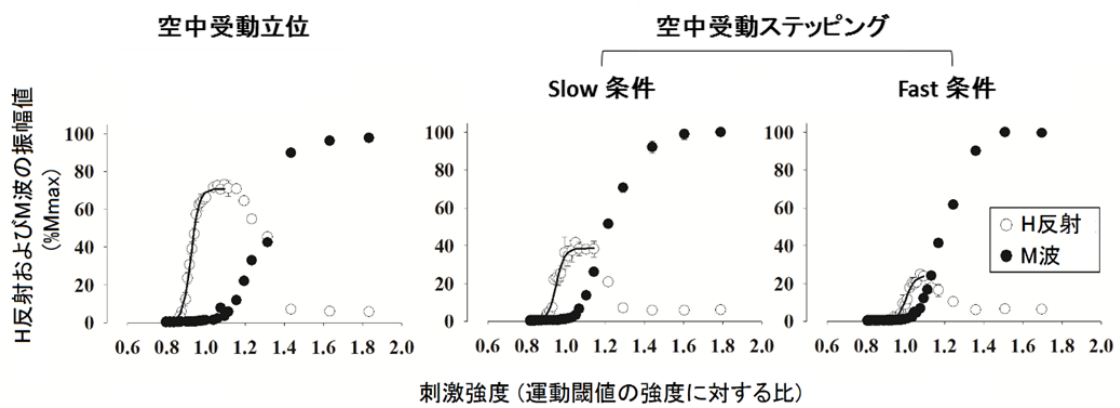


図 6. M 波と H 反射の動員曲線（典型例 1 名）

左の図は空中受動立位条件，中央の図は空中受動ステップングの Slow 条件，右の図は空中受動ステップングの Fast 条件の動員曲線を示している。○は H 反射，●は M 波を示している。

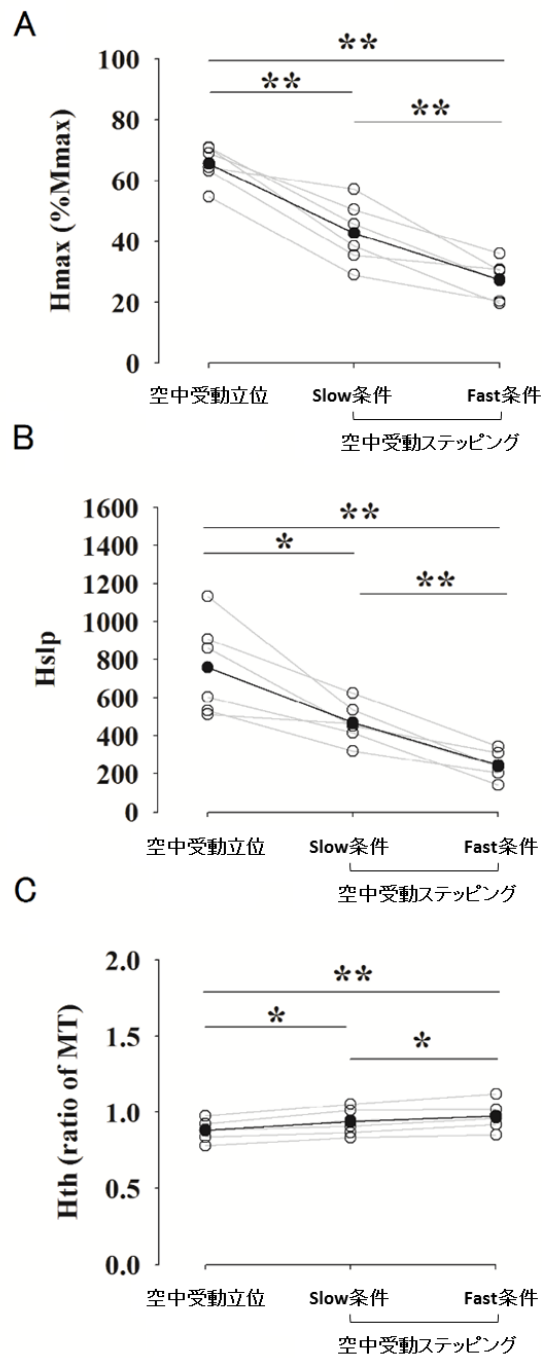
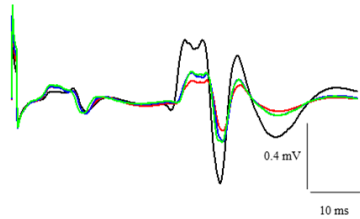


図 7. 各条件の M 波と H 反射の動員曲線から得られたパラメータ (被検者 6 名)
 ○は個人毎のデータを示しており, ●は被検者 6 名の平均値を示している.
 *; $P < 0.05$, **; $P < 0.01$

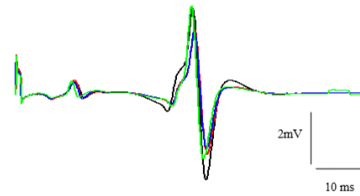
完全脊髄損傷者(1名)

不全脊髄損傷者(1名)

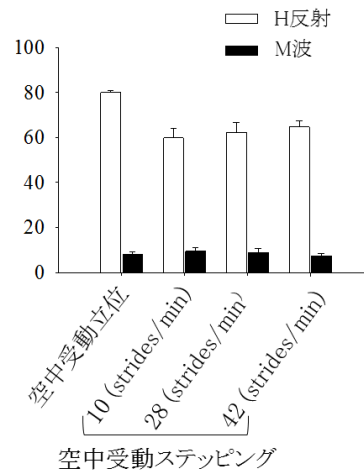
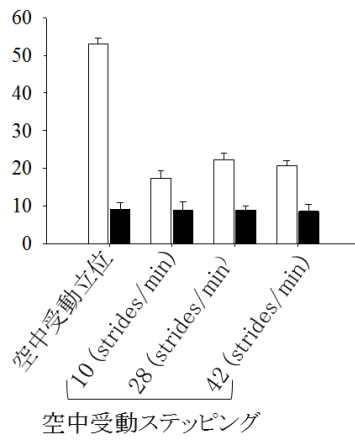
(A) H反射の波形



— 空中受動立位
 — 空中受動ステップング (14 strides/min)
 — 空中受動ステップング (28 strides/min)
 — 空中受動ステップング (42 strides/min)



(B) H反射とM波の平均振幅値 (%Mmax)



(C) 背景筋活動量 (mV)

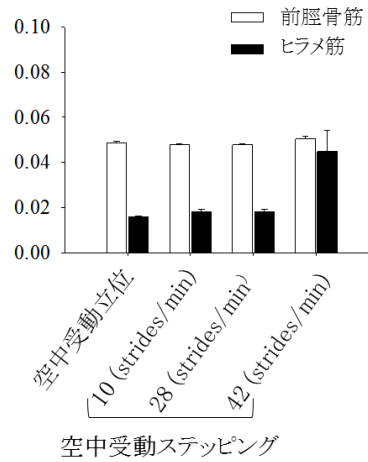
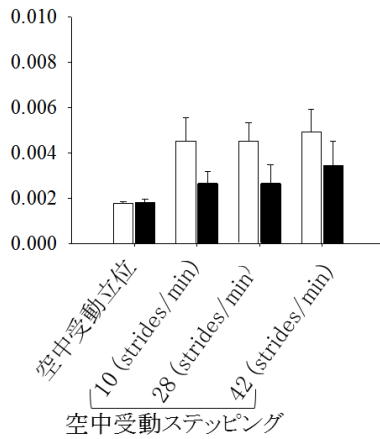


図 8. 完全脊髄損傷者と不全脊髄損傷者における受動ステップング中の H 反射の変化
 A: 各条件の H 反射の加算平均波形 (12 回) を示した.
 B: 各条件における H 反射と M 波振幅値の平均値 (%Mmax) を示した.
 C: 各条件における背景筋活動量 (mV) を示した.

5-1-4 考察

本研究の目的は、受動ステップング速度の違いがヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響を明らかにすることである。本研究では、Lokomat®を用いて、5つの異なる速度で受動ステップングを行い、その際にヒラメ筋 H 反射を記録した。その結果、ヒラメ筋 H 反射が受動ステップング速度に依存して減少することが明らかになった。本結果に関わるメカニズムについて以下に考察する。

・方法論的考察

ヒラメ筋の H 反射を計測する上で、神経に対する電気刺激の刺激効果が一定であったかどうかは極めて重要であり、M 波の振幅値はその指標となる (Zehr et al., 2002)。本結果では、ヒラメ筋に誘発される M 波の振幅に有意な差がなかった。したがって、各条件における神経に対する刺激効果は一定レベルに維持されていた可能性が高い。加えて、足関節を短下肢装具で、中間位に固定していたため、電極と筋の相対的な位置関係の変化をほとんどなかったものと考えられる。上位中枢の影響を排除するために、被検者は、受動ステップング中リラックスするように教示を受けた。結果として、各速度で平均の背景筋活動電位はノイズレベルであり、このことは、被検者が受動ステップング課題を達成できていたことを示している。そのため、本研究で観察された H 反射の変化は、おそらく受動ステップング中に生じる下肢からの体性感覚情報によるものと考えられる。

・受動ステップング速度の違いがヒラメ筋 H 反射に及ぼす影響

本研究において、空中受動立位課題と比較し、空中受動ステップング課題中、ヒラメ筋 H 反射が強く抑制された。さらにその H 反射の大きさは速度が増加するにつれて減少した。Lokomat®を用いた受動ステップング課題では、足関節を短下肢装具で固定しながら、受動的に股関節と膝関節が動かされる。受動ステップングは、空中で行われているため、荷重関連の感覚情報の影響は統制された。それゆえ、本研究でみられる H 反射の抑制は、下肢の運動、特に膝関節と股関節の運動に伴う体性感覚情報によるものと考えられる。さらに、速度増加によって抑制量が増大したことは、筋、関節、皮膚の感覚受容器などの体性感覚情報の増大によって引き起こされたものと考えられる。本実験においては、実験時間を最小にするために、単一の刺激強度によって誘発したが、様々な刺激強度でより詳細に H 反射の興奮性を評価するのが望ましい。追加実験①では、H 反射経路の入出力関係を明らかにするため、空中受動立位課題および空中受動ステップング課題中に、様々な刺激強度で H 反射を記録し、動員曲線を作成した。その曲線の特性は、3つのパラメータ (Hth, Hslp と Hmax) で表すことが可能である

(Klimstra et al., 2007). これらのパラメータの変化は、ステップング速度の増加によって H 反射が抑制されることを示していた。

・受動ステップング速度に依存した H 反射抑制に関わる神経メカニズム

先行研究においては、歩行中の感覚入力に H 反射に及ぼす影響を調べるために、受動ペダリング (McIlroy et al., 1992) や徒手での介助歩行課題 (Brooke et al., 1995) が使用されてきた。しかし、ペダリングと歩行では、運動学的にも運動力学的にも違いがある。まず、ペダリングは座って行われるのに対して、歩行は立位姿勢で行われる。また、ペダリングの運動パターンは、歩行の運動パターンとは異なる。本研究で用いた Lokomat[®]は、立位姿勢を保持させながら、通常歩行に類似したステップング運動を課すことが可能である。先行研究において、Brooke らは、H 反射が座位に比べて、受動ペダリング中に減少し、その減少量が速度に依存して大きくなることを示した。ステップングとペダリングにはこれらの違いがあるにも関わらず、ペダリングを用いた実験結果と本研究結果は概ね一致していた。そのことから、受動運動中の速度依存的な抑制は、姿勢や運動パターンには関連がないものと考えられた。むしろ、運動に伴う体性感覚情報が受動ペダリングおよび受動ステップング中の H 反射抑制に主要な役割を果たしていたものと考えられる。本研究結果から、受動ステップング中の速度依存的な抑制に関わる起源について直接的に特定することはできないが、Brooke らの報告 (Cheng et al., 1995; Misiaszek et al., 1995) を基に考えると、おそらく、Ia などの筋紡錘由来の体性感覚情報の増大によるものと考えられる。

・脊髄損傷者における受動ステップング中の H 反射の変化

脊髄損傷者においても、健常者と同様に空中受動立位課題に比べて、空中受動ステップング課題中、H 反射振幅値が減少した。上位中枢からの下行路が解剖学的に遮断された完全脊髄損傷者においても抑制が生じたことは、H 反射の抑制に受動ステップングによって生じる体性感覚情報が関与していること、その抑制が脊髄内のメカニズムで生じることを示す結果であった。しかし、空中受動ステップングの速度に関しては、速度条件間に明確な違いは見られなかった。Phadke らの歩行中に H 反射を記録した研究においても、不全脊髄損傷者において H 反射の速度依存的な変調が障害されていることが報告されている (Phadke et al., 2010)。このような健常者との違いは、脊髄損傷後の痙性、すなわち伸張反射回路の過剰亢進と関連している可能性が考えられる。またもう一つの可能性としては、下行性指令が H 反射の速度依存性に関与している可能性がある。この点については今後の検討課題としたい。

5-1-5 小括

本研究課題では、通常歩行中に生じる体性感覚情報のうち、運動に関連した感覚情報の影響を調べるために、異なる速度下での空中受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射興奮性変化を調べた。

その結果、空中受動立位課題中に比べて、空中受動ステップング課題中にヒラメ筋 H 反射の振幅が有意に減少した。空中受動ステップング課題において、受動ステップング速度の増加に依存して、ヒラメ筋 H 反射振幅が有意に減少した。

以上のことから、歩行中の下肢の脚の運動に関連した感覚情報は、ヒラメ筋 H 反射を抑制することが明らかとなった。

5-2 一側下肢の体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響

5-2-1 目的

Ia 感覚神経を電気刺激することで得られる H 反射の振幅が課題や歩行位相に応じて変化することが知られている。具体的には、歩行中のヒラメ筋の H 反射振幅は、立位中に比べて減少し、歩行中の H 反射振幅は、立脚期に比べて、遊脚期で減少する (Capaday and Stein, 1986, 1987; Crenna and Frigo, 1987; Simonsen and Dyhere-Polsen, 1999)。このような課題・位相依存性の神経機序に関しては、免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat[®]を用いた研究から、歩行中の体性感覚が重要な役割を果たしていると考えられている (Kamibayashi et al., 2010)。さらに、荷重関連の感覚情報の影響を統制した受動ステップ課題においても、同様な変化が生じること (Kamibayashi et al., 2010)、加えて、研究課題 1 より、空中受動ステップの速度を増加させた場合に H 反射の抑制が増大すること (Masugi et al., 2015) から、下肢の関節運動に伴って生じる体性感覚が受動ステップ中の H 反射抑制に主に関与していることが示唆された。しかし、受動ステップ中の H 反射の抑制に左右のどちらの脚からの体性感覚が主に関与しているかなど、その詳細なメカニズムについては不明である。

Lokomat[®]の登場以前は、通常歩行中の体性感覚の影響を調べるのは技術的に困難であり、そのため、ペダリング運動 (McIlroy et al., 1992) や単関節運動 (Stanislaus et al., 2010) などの受動運動が、歩行に類似した運動として代用されてきた。受動ペダリング課題を用いた研究によると、同側脚 (H 反射の記録脚) の片脚ペダリングの変化パターンと両脚ペダリングの変化パターンが同一であることが示されている (McIlroy et al., 1992)。この結果は、受動ペダリング中に生じる H 反射抑制に同側脚由来の体性感覚が主に関与していることを示唆した。

さらに、左右下肢間の神経連絡に関しても、受動運動課題を用いて間接的に明らかにされてきた。例えば、McIlroy らは、ヒラメ筋 H 反射の応答が、同側脚のみならず、対側脚 (H 反射の非記録脚) の片脚受動ペダリングでも、コントロール条件に比べて減少することを報告した (McIlroy et al., 1992)。さらに Stanislaus らは、H 反射の変化が両側股関節の運動方向 (逆位相の運動パターンと同位相の運動パターン) に依存することを示した (Stanislaus et al., 2010)。これは、対側脚の運動に伴って生じる体性感覚が交叉性にヒラメ筋 H 反射興奮性を変調することを示唆していた。これらの結果は、歩行中の H 反射興奮性を修飾する末梢機序の理解に補足的な情報を与えたが、通常歩行と比べて、運動パターンや姿勢が異なるため、通常歩行にこれらの結果を適用できる

かは不明である。そのため、先行研究の結果は、通常歩行により類似した受動ステップング課題を用いて再度検証する必要がある。そのため、本研究の目的は、歩行に類似した受動ステップング課題を用いて、通常歩行中の左右の下肢の運動によって生じる体性感覚がそれぞれの程度、H 反射の抑制に関与しているか調べることであった。

5-2-2 方法

・被検者

中枢神経疾患の既往歴のない健常成人男性 11 名（年齢 28 ± 4.9 歳，平均値 \pm 標準偏差）が，本実験に参加した．すべての被検者は，実験内容について事前に十分な説明を受けた．本研究は，国立障害者リハビリテーションセンター研究所の倫理委員会によって承認を受けている．

・実験セットアップ

研究 1 と同じ実験セットアップを用いて実験を行った．

・筋活動電位の計測

研究 1 と同じ方法で，筋活動電位を計測した．

・ヒラメ筋 H 反射

研究 1 と同じ方法でヒラメ筋 H 反射を誘発し，記録した．

・運動課題

本実験では，受動ステップング課題中の H 反射の抑制が，H 反射の記録脚と同側の脚から生じるのか，対側の脚から生じているのかを検討するために，3 つの受動ステップングの条件（①両脚交互ステップング，②同側の片脚ステップングと③対側の片脚ステップング）を設定し，それぞれステップング条件毎に 5 つの速度下（ストライド周波数；14, 21, 28, 35 と 42 回/分）で，空中受動ステップング課題を行った．図 9 に H 反射誘発のタイミングを示した．被検者は，測定中，安静にするように指示された．実験者はコンピュータに映し出された下肢の筋電位信号を見て筋活動がないことを確認しながら実験が行われた．筋活動が出現した場合は，その都度，安静にするように被検者に口頭で指示した．

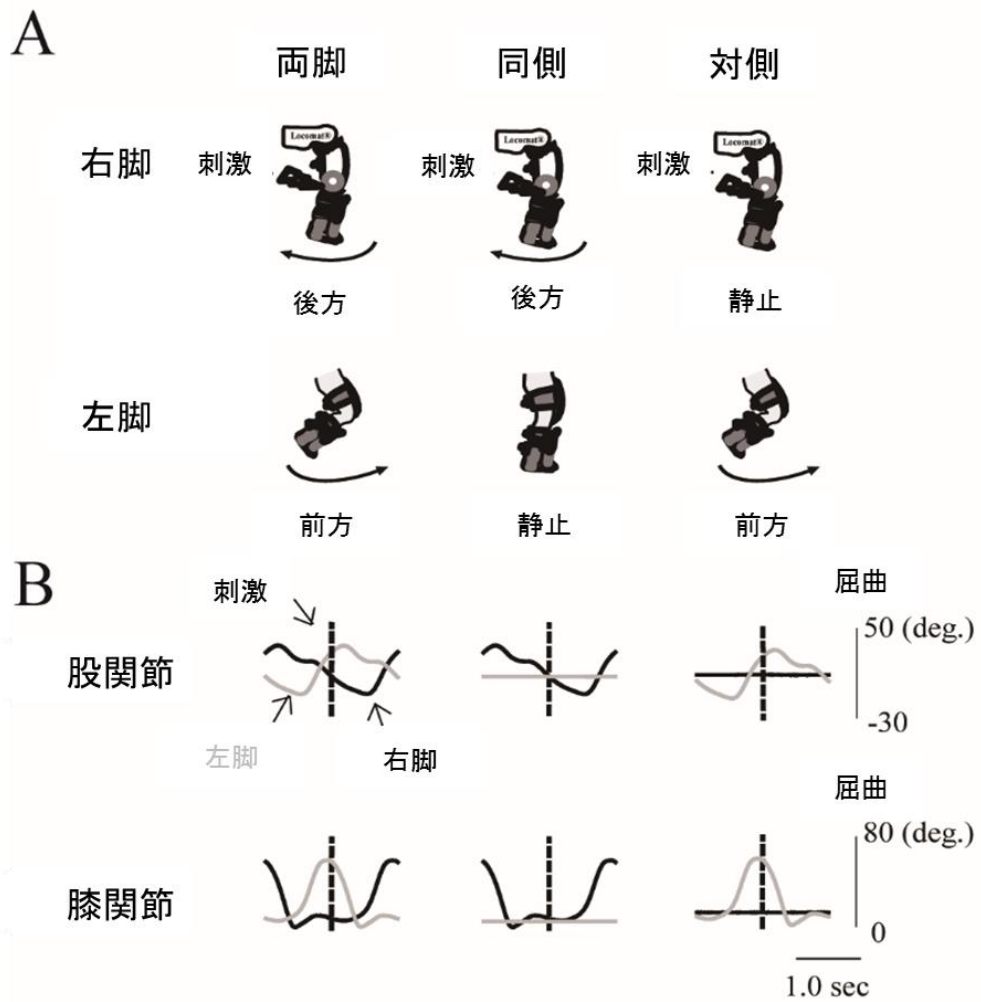


図 9. ステッピング条件と H 反射の誘発のタイミング

A: H 反射は右脚の後脛骨神経を刺激することで右脚ヒラメ筋から得られた。

B: 股関節（上段）および膝関節（下段）の関節角度変位を示している。各波形の中央の点線は電気刺激のタイミングを示している。黒線は右脚を、灰色の線は左脚を示している。

- ・追加実験

H 反射興奮性に関してより詳細な情報を得るために、参加者のうち 6 名の被検者を対象に、M 波と H 反射の動員曲線を記録した。動員曲線は、空中受動ステップング課題（ストライド周波数; 14 回/分）と空中受動立位課題中に記録された。刺激強度は、H 反射の閾下の刺激強度から徐々に上げていき、最大 M 波（Mmax）を誘発可能な刺激強度まで上げた。各刺激強度、それぞれ 3 発ずつ記録した。

- ・データ解析

誘発された H 反射および M 波 の振幅値の解析および動員曲線の解析は実験 1 と同じ方法を用いて行った。

- ・統計解析

H/Mmax, M/Mmax と背景筋活動電位は、要因をステップング条件とステップング速度条件として、反復測定の実験 2 の二元配置分散分析を行った。シグモイド関数から得られた Hmax と Hslp と Hth は、反復測定の実験 1 の一元配置分散分析によって比較された。Mauchly の球面性の仮定が棄却されたときには、Greenhouse-Geisser のイプシロンを用い自由度と有意確率を再計算した。多重比較検定は、Bonferroni 法が使われた。記述統計は、平均+標準誤差で示された。すべての統計検定の有意水準は 5%未満と定めた。

5-2-3 結果

・受動ステップング中のキネマティックパターンについて

図 9B は、被検者 1 名から得た右脚（黒線）と左脚（灰色の線）の股関節と膝関節の関節角度変化を示している。これらの図は、刺激のタイミング（中央の点線）を基準にした 12 波形の加算平均波形を示している。Lokomat®の股関節と膝関節の動きはコンピュータによって正確に制御されているので、両脚ステップング条件と同側の片脚ステップング条件における右脚の運動、両脚ステップング条件と対側の片脚ステップング条件における左脚の運動において、条件間で違いは見られなかった。

・異なる受動ステップング条件での H 反射振幅の変化

図 10 に、ステップング 3 条件と 5 つのステップング速度条件下での被検者 1 名分の代表的な H 反射の波形を示した。H 反射誘発のための刺激強度は、M 波振幅が最大 M 波 (Mmax) の 10% になるように調節された。それぞれの波形は、12 波形の加算平均波形を表している。この被検者では、H 反射は、同側脚と対側脚の片脚ステップングに比べて両脚ステップング条件で小さかった。そして、対側脚の片脚ステップングよりも同側脚の片脚ステップングの方が小さかった。それぞれのステップング条件で、ステップング速度の増加に伴い、H 反射が減少した。

図 11 は、3 つのステップング条件（ステップング速度は、ストライド周波数 14 回/分）で記録した H 反射と M 波の動員曲線の典型例（被検者 1 名分）を示した。最大の H 反射振幅は対側脚の片脚ステップングに比べて同側脚の片脚ステップングで小さく、さらに、同側脚の片脚ステップングに比べて、両脚ステップングの方が小さかった。

図 12A は、H 反射 (%Mmax) の振幅の平均値を示している。H%Mmax に対する二元配置分散分析の結果は、ステップング及びステップング速度の有意な主効果を示した [ステップング: $F_{(1.104, 11.044)} = 32.636, P < 0.001$; ステップング速度: $F_{(1.436, 14.364)} = 36.39, P < 0.001$]。しかし、有意な交互作用は見られなかった [ステップング × ステップング速度: $F_{(2.700, 27.002)} = 1.930, P > 0.05$]。多重比較の結果、両脚ステップングにおける H%Mmax は、対側と同側ステップングに比較して有意に小さかった（それぞれ、 $P < 0.05$ と $P < 0.01$ ）、そして対側ステップングよりも同側ステップングでは有意に小さかった ($P < 0.01$) (図 12B)。多重比較検定の結果は、21 回/分と 28 回/分の間の差 ($P = 0.182$) を除いて、H 反射がステップング速度の増加に伴い有意に減少することを示した ($P = 0.001 - 0.006$)。一方で、M 波の振幅に関しては、ステップング及びステップング速度の有意な主効果と交互作用は見られなかった [ステップング: $F_{(2, 20)} = 1.533, P > 0.05$; ステップング速度: $F_{(4, 40)} = 0.529, P > 0.05$; ステップング × ステップング速度: $F_{(8, 80)} = 1.869, p > 0.05$]。

ヒラメ筋と TA における背景筋活動は、無視できるほど小さく（ヒラメ筋は 1-5 μV 、前脛骨筋は 1-2 μV ）、そしてステップング及びステップング速度の有意な主効果や交互

作用は見られなかった [ヒラメ筋, ステッピング: $F_{(1,125, 11.252)}=3.666, P>0.05$; ステッピング速度: $F_{(1,913, 19.131)}=2.570, P>0.05$; ステッピング条件 × ステッピング速度: $F_{(1,792, 17.916)}=1.673, p>0.05$, 前脛骨筋, ステッピング条件: $F_{(2, 20)}=1.866, P>0.05$; ステッピング速度: $F_{(1,919, 19.189)}=2.201, P>0.05$; ステッピング条件 × ステッピング速度: $F_{(2,108, 21.083)}=1.125, p>0.05$].

図 13 は, シグモイド曲線近似から得られた Hmax (図 13B) と Hslp (図 13C) と Hth (図 13D)の値である. Hmax (%Mmax) は, 両側と同側ステッピング条件に比べて, 対側ステッピング条件で有意に大きかった (それぞれ, $P<0.01$ と $P<0.01$). Hslp は, 対側脚ステッピングに比べて同側脚ステッピングにおいて有意に小さかった ($P<0.05$). Hth (ratio of MT) に関しては, 3 条件で有意な差は見られなかった.

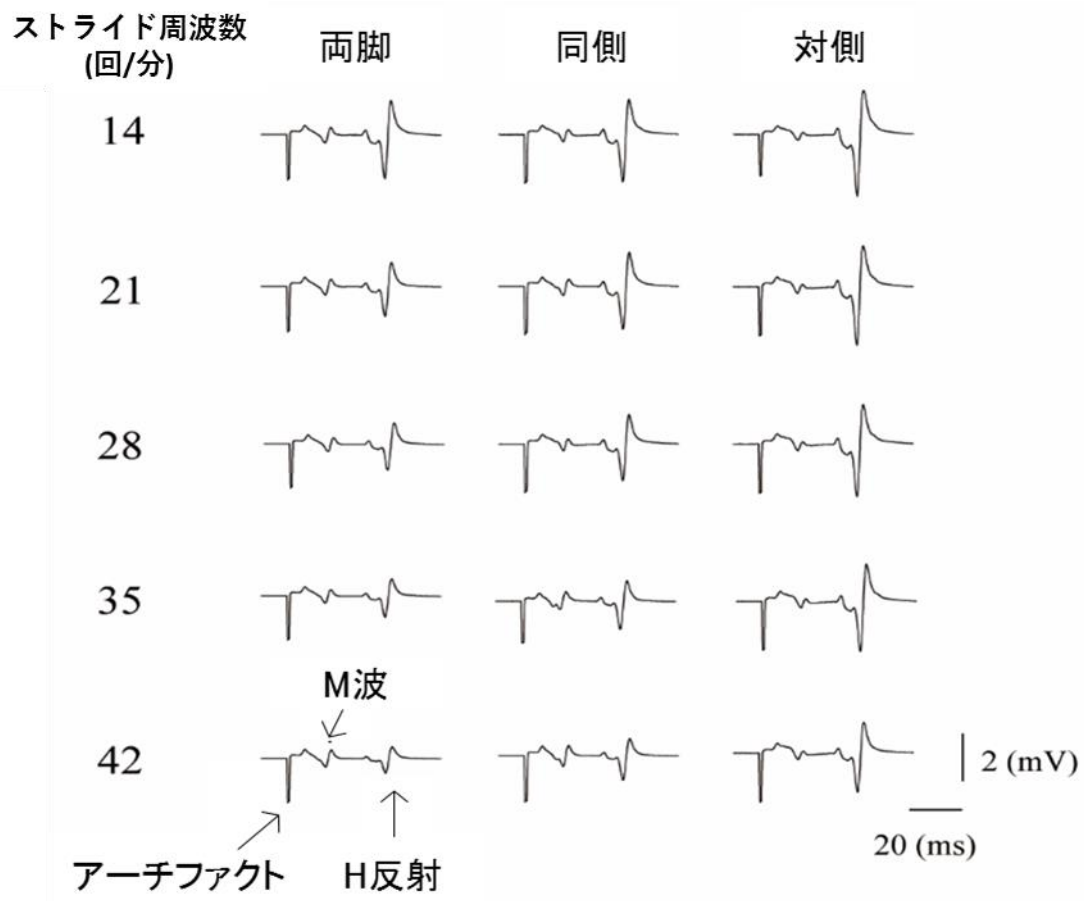


図 10. 各条件の H 反射の加算平均波形 (典型例 1 名)

両脚ステップング, 同側の片脚ステップング, 対側の片脚ステップング条件ともにステップング速度の増加に伴い, H 反射の振幅が減少した. 対側に比べて同側の片脚ステップング条件の方が, H 反射の振幅が小さかった. さらに, 同側の片脚ステップング条件に比べ両脚ステップング条件の方が H 反射の振幅が小さかった.

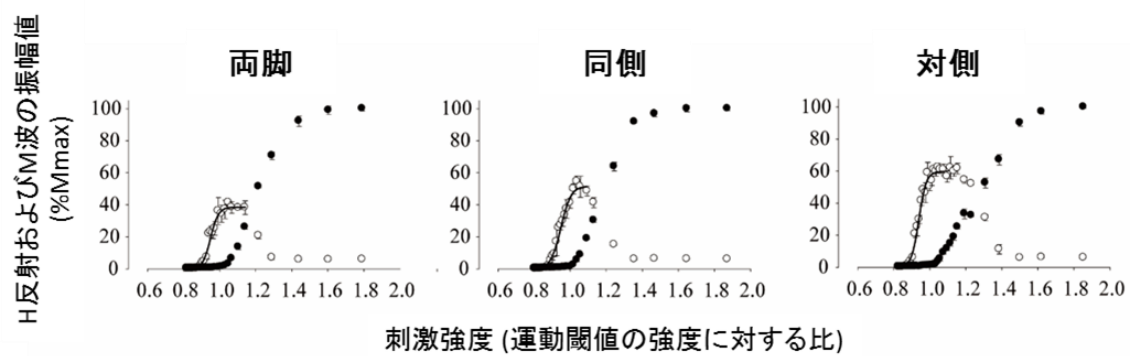


図 11. M 波と H 反射の動員曲線 (典型例 1 名)

左の図は両脚ステップング条件, 中央の図は同側の片脚ステップング条件, 右の図は対側の片脚ステップング条件を示している. ○は H 反射, ●は M 波を示している.

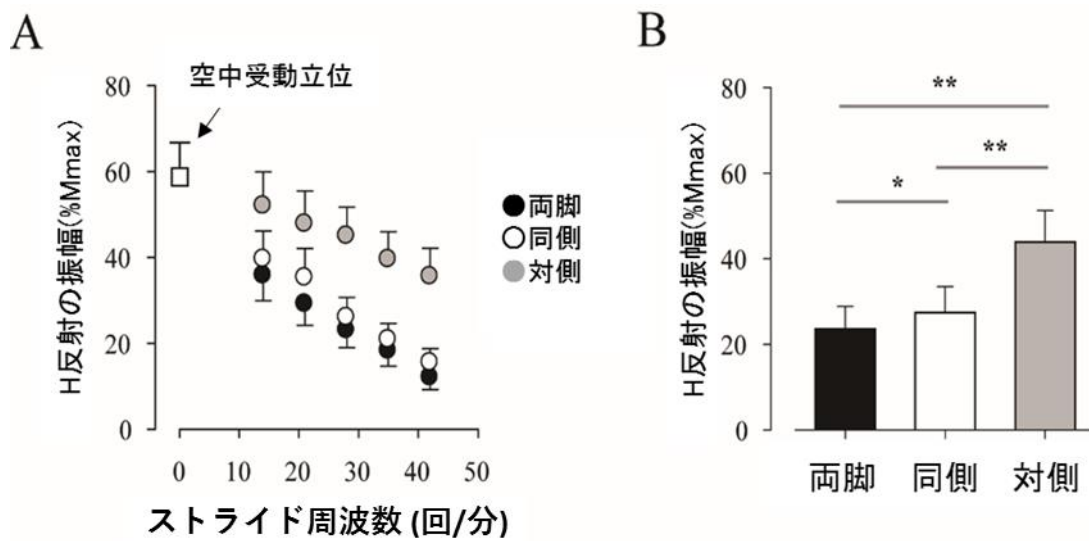


図 12. 各条件での H 反射と M 波の振幅値 (%Mmax) の平均データ

A: 各ステップング速度における各ステップング条件の H 反射の振幅値の被検者 11 名の平均値を示している. 3 ステップング条件ともに, 空中受動立位条件よりも小さく, 速度増加とともに減少した.

B: 棒グラフは 5 つのステップング速度条件をステップング条件毎にプールし, 平均値を求めたものである. **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$

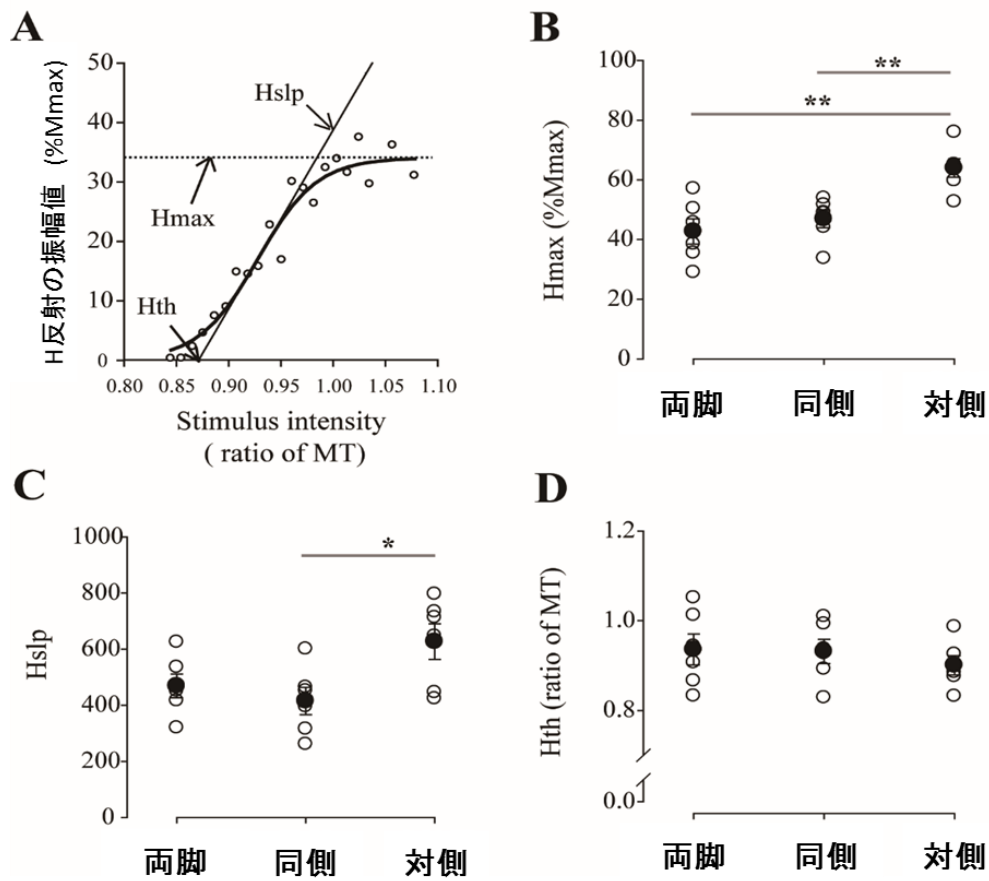


図 13. 各条件間の M 波と H 反射の動員曲線から得られたパラメータ (被検者 6 名)
 A: H 反射の動員曲線のシグモイド曲線近似により, Hmax, Hslp, Hth の 3 のパラメータを取得した。
 B-D: それぞれのグラフは, 各パラメータの条件間の違いを示している. ○は個人毎のデータを示しており, ●は被検者 6 名の平均値を示している. *, P<0.05, **, P<0.01

5-2-4 考察

先行研究において、ヒラメ筋の H 反射が立位に比べて歩行中、減少することが報告されている (Capaday & Stein, 1986). このような H 反射振幅の減少は、空中受動ステッピング中においても観察された (Kamibayashi et al., 2010; Masugi et al., 2015). これらの結果は、下肢の運動に伴う体性感覚が歩行中の H 反射の抑制に関与していることを示唆している. しかし、その詳細なメカニズムは、不明なままであった. そこで、本研究は、左右の下肢の運動によって生じる体性感覚がそれぞれどの程度、受動ステッピング中の H 反射の抑制に関与しているか調べるために実施され、本研究から以下の結果を得た.

- ・空中受動立位課題に比べて、両脚受動ステッピングのみならず片脚受動ステッピング中でも H 反射振幅値が有意に減少した.
- ・対側に比べ同側の片脚受動ステッピング中の H 反射が有意に小さい値を示した.
- ・同側の片脚受動ステッピングよりも両脚受動ステッピング中の H 反射振幅値の方が有意に小さい値を示した.
- ・ステッピング速度の増加に伴い H 反射振幅値が有意に減少した.

これらの研究結果は、主に同側の下肢の運動に伴う体性感覚が受動ステッピング中の H 反射の抑制に関与していること、さらに、対側下肢からの交叉性入力も受動ステッピング中の H 反射の抑制に関与していることを示唆した. 本結果に関わる神経メカニズムについて以下に考察する.

・方法論的考察

歩行や走行のようなダイナミックな運動中に H 反射を記録するときは、いくつか考慮すべき問題がある. 一つは、刺激によって誘発される Ia の求心性入力の大きさが、電極のずれによって変化する可能性がある. 本研究では、この問題を解決するために、H 反射は、各条件間で記録脚が同じポジションになる位相で誘発された. さらに、神経に対する刺激効果の指標である M 波の振幅値は、全条件で一定に保たれた. そのため、神経に対する刺激効果は、一定に保たれていた可能性が高い. 二つ目は、H 反射と M 波の振幅が、足関節角度の変化によって、電極と記録筋との相対的な位置が変化し、影響を受ける可能性がある. 本研究では、金属支柱付き短下肢装具を用いて足関節を中間位に固定したため、足関節の単関節筋であるヒラメ筋は影響を受けなかったものと考えられる. したがって、上記の結果から、H 反射振幅値の変化は、H 反射の興奮性の変化を反映しているものと考えられる.

・同側下肢からの感覚情報

先行研究において、Brooke らは、受動ペダリング課題を使って、下肢の運動に伴う体性感覚の影響を詳細に調べた。その結果、ヒラメ筋の H 反射振幅が座位に比べて、同側下肢の片脚ペダリング運動中、強く抑制されること、H 反射の振幅がペダリングの速度増加に伴い減少することが明らかになった (McIlroy et al., 1992)。受動ペダリングは、座位で行われ、歩行とは異なる運動パターンで行われる。したがって、歩行中のアップライトな姿勢に関する感覚情報や、下肢の運動に伴って生じる感覚情報が再現できていないものと考えられ、それらが H 反射の変調に影響を与えている可能性がある。しかし、歩行により近い、受動ステッピング課題を用いた本研究結果は、彼らのペダリングで得られた結果と概ね一致していた。彼らは、その後の研究で、H 反射の振幅の減少が膝の伸筋の筋紡錘由来の感覚情報による Ia 終末のシナプス前抑制と関連していることを示した。本研究において、Lokomat[®]による受動ステッピングは、ペダリング運動と同様に、股関節と膝関節の運動なので、本研究の H 反射の抑制にもペダリングと同一のメカニズムが関与していた可能性が高い。そして、受動運動中の H 反射抑制に関しては、姿勢や運動パターンの違いには大きく依存しないことが示唆された。

・対側下肢からの感覚情報

対側下肢からの体性感覚情報の影響を調べるために、対側脚（非検査脚）を動かしている間、静止している同側脚（検査脚）から H 反射を記録した。同側の片脚ステッピングと同様に対側の片脚ステッピング中、H 反射が抑制されることが分かった。その際、同側脚（検査脚）は静止しているため、同側脚から生じる体性感覚は生じていなかったと考えられる。そのため、対側の脚からの感覚情報が交叉性に同側下肢のヒラメ筋 H 反射の振幅の減少に関与していると考えられる。Collins らも、対側脚の受動ペダリング中の H 反射が減少することを示しており (Collins et al., 1993)、本研究結果と概ね一致していた。

また本研究から、両脚ステッピング、つまり、検査脚が運動している条件においても、対側からの影響が示された。この結果は、股関節単関節の受動運動課題を用いて両脚の運動中の対側脚の影響を調べた Stanislaus らの研究結果 (Stanislaus et al., 2010) と合致していた。一方で、ペダリングを用いた研究においては、McIlroy らが、両側ペダリングと同側ペダリング中の H 反射の変化パターンに差が見られないと報告している (McIlroy et al., 1992)。さらに、Crenna と Frigo らの研究によって、トレッドミル上の両脚ステッピング中の H 反射と同側脚のみのステッピング中の H 反射の両条件の変調パターンはほぼ一致していると報告されており (Crenna and Frigo, 1987)、本研究結果とは異なる。おそらく、これらの結果は、対側脚（非検査脚）からの交叉性入力効果が極めて小さいため、強い抑制効果を有する同側脚（検査脚）が運動している場合は、対側脚の効果を過小評価してしまうためと考えられる。受動ペダリングやトレッ

ドミル上での歩行とは異なり、本研究で用いたロボットによる受動ステップング課題は極めて再現性が高いため、対側脚からの影響をみることができたものと考えられる。

最後に、対側脚のステップングに伴う同側脚のヒラメ筋 H 反射抑制に関わる感覚受容器について考察する。本実験系から直接、ヒラメ筋 H 反射の抑制に関わる感覚受容器を特定することはできないが、先行研究から筋紡錘由来の体性感覚情報が関与している可能性が考えられる。Kocejja らは、同側のヒラメ筋 H 反射が対側のアキレス腱を打腱 (tendon tap) することによって抑制されることを報告した (Kocejja and Kamen, 1992)。打腱は、筋紡錘を選択的に刺激可能な手技としてしばしば用いられている。また、Stubbs らは、対側の後脛骨神経への電気刺激によって、同側のヒラメ筋 H 反射が抑制されることを報告した。また、この抑制が皮膚神経刺激では生じないことを報告した (Stubbs et al., 2009)。さらに、Hanna-Boutros らは、対側後脛骨神経への電気刺激が、運動閾値以下の場合でも同側 H 反射の抑制が起こることを示した (Hanna-Boutros et al., 2014)。運動閾値以下の場合、主に Ia などの低閾値の大径の感覚線維が選択的に刺激されると考えられている。これらの結果はいずれも、Ia などの筋紡錘由来の体性感覚がヒラメ筋 H 反射を交叉性に抑制することを示しており、本研究における対側受動ステップング中の抑制機序においても関与しているものと考えられる。

5-2-5 小括

本研究課題では、左右のそれぞれの脚からの運動に伴う体性感覚の影響を調べるために、両脚ステップング、同側の片脚ステップングと対側の片脚ステップング中のヒラメ筋 H 反射振幅を条件間で比較した。そして、以下の結果を得た。

- ・ヒラメ筋 H 反射の抑制は両脚ステップングのみならず片脚ステップングでも生じた。
- ・対側に比べ同側の片脚ステップング中の方が H 反射の抑制が強く生じた。
- ・同側の片脚ステップングに比べ両脚ステップング中の方が H 反射の抑制が強く生じた。

以上のことから、同側の下肢の運動に伴う体性感覚がヒラメ筋 H 反射を強く抑制すること、対側の下肢からの交叉性の体性感覚入力もヒラメ筋 H 反射を抑制することが明らかとなった。

5-3 下肢単関節運動由来の体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響

5-3-1 目的

ヒラメ筋の H 反射興奮性が課題および歩行位相に依存して変化することが報告されている (Capaday and Stein, 1986, 1987; Crenna and Frigo, 1987; Simonsen and Dyhere-Polsen, 1999). そのメカニズムとして, 免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat[®] を用いた研究から, 歩行中に生じる体性感覚情報が重要な役割を果たしていることが示唆された. さらに, 完全免荷での空中受動ステッピングにおいても, H 反射が変調したため, 荷重関連の感覚情報というよりも, むしろステッピング運動に伴って生じる体性感覚情報が関与していると考えられた (Kamibayashi et al., 2010; Masugi et al., 2015). 加えて, 研究課題 2 の結果より, 対側脚に比べて, 同側脚の股関節と膝関節運動に伴って生じる体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射の抑制に主に関与していると考えられた. しかし, 膝関節および股関節運動による体性感覚が, それぞれどの程度ヒラメ筋 H 反射抑制に関与しているかは不明である.

これまで, 歩行中の体性感覚の影響を調べるために, 歩行に見立てた運動として, 受動単関節運動や受動ペダリング運動課題が用いられてきた. Brooke らは, 受動ペダリング運動課題を用いた研究の中で, 主に同側下肢の膝および股関節運動由来の体性感覚がヒラメ筋 H 反射を抑制することを明らかにし, 大腿四頭筋の筋紡錘由来の感覚情報が H 反射抑制に関与していると考えた (Brooke et al., 1997). しかし, 前章から述べてきた通り, 彼らが用いたペダリング運動は, 通常歩行時の関節運動と大きく異なり, また姿勢も異なるため, 彼らの実験結果がそのまま歩行に適用できるかは不明である. そのため, より歩行に類似した受動運動課題で検証する必要がある. もしペダリング運動と歩行で類似した神経制御メカニズムが働くのであれば, 受動ステッピング中の H 反射の抑制に, 同側の膝関節と股関節運動に伴って生じる体性感覚が強く関与しているはずである. その仮説を検証するために, 本研究では, ステッピング中の股関節と膝関節の運動をそれぞれ分離し課し, それぞれの関節運動に伴う体性感覚が, 受動ステッピング中の H 反射抑制にどの程度関与しているのか明らかにすることを目的とした.

5-3-2 方法

・被検者

中枢神経疾患の既往歴のない健常成人男性 10 名（年齢 25.8 ± 3.6 歳，平均値 \pm 標準偏差）が，本実験に参加した．すべての被検者は，実験内容について事前に十分な説明を受けた．本研究は，国立障害者リハビリテーションセンター研究所の倫理委員会によって承認を受けている．

・実験セットアップ

本実験では，一側下肢の (A) 股関節と膝関節の複合関節運動課題（股関節+膝関節条件），(B) 股関節のみの単関節運動課題（股関節条件），(C) 膝関節のみの単関節運動課題（膝関節条件）の 3 条件のステップングを行った．これらの実験条件で，通常歩行時の股関節および膝関節の動きを分解することを試みた．運動課題中の関節可動域については，股関節が 45° （屈曲 30° -伸展 15° ），膝関節が 60° （屈曲 60° -伸展 0° ）であった．(B) または (C) の単関節運動課題では，動作関節以外の角度は一定に保たれた．Lokomat[®]は，足関節の運動を制御することができないため，股関節と膝関節の影響のみに着目した．そのため，本実験では足関節の影響を統制するために，金属支柱付き短下肢装具を用いて両側の足関節を中間位に固定した．動作周期に関しては，2.15 秒になるように規定し（ストライド周波数：27.9 回/分），各条件で関節の運動パターンが同じになるように設定した．被検者は，ハーネスを着用させられ，被検者の上方に位置する滑車を介して，免荷装置とハーネスが接続された．測定中は，被検者の身体は上方に牽引され，足底部が床に接触しないように 10cm 程度空中に浮かすことで，足底部からの荷重感覚情報の流入を統制した．

・筋活動電位の計測

研究 1，研究 2 と同じ方法で，筋活動電位を計測した．

・ヒラメ筋 H 反射

H 反射は，右側のヒラメ筋から導出した．H 反射を誘発するために，刺激電極の陰極（素材：銀/塩化銀，電極形状：円盤型，大きさ：10 mm，F-150S，Nihon Kohden，Japan）を膝窩部に，陽極（素材：ステンレス網とジェル素材，電極形状：四角型，大きさ：50×50 mm）を膝蓋骨上に取り付けて，後脛骨神経に対して，電気刺激装置（SEN-7023，Nihon Kohden，Tokyo，Japan）を用いて，矩形波パルス（1 ms 幅）状の一定電圧刺激を与えた．刺激の際に用いたトリガーシグナルは，Lokomat[®]より，1 周期に 1 回，出力された．このトリガーシグナルをもとに 6 つ位相に刺激が入るように遅延時間（0.36 s，

0.72 s, 1.08 s, 1.44 s, 1.80 s と 2.15 s) を設定して刺激を行った。刺激間隔は 5 秒以上あけ (Pierrot-Deseilligny & Burke, 2005), 各条件 10 回ずつ H 反射を誘発した。刺激強度に関しては, M 波が, 各条件の H 反射測定前に最大上刺激により誘発した最大 M 波 (Mmax) の 5%になるように調整した。

・運動課題

下記 2 種類の運動課題中に H 反射を記録した。

実験①: 同側脚 (検査脚) の下肢の受動運動中の H 反射の計測

10 名の被検者を対象として, まず空中受動立位課題条件の H 反射を記録した。その後, 検査肢側 (右脚) の股関節・膝関節の両方を動かす課題 (股関節+膝関節条件), 股関節のみを動かす課題 (股関節条件), 膝関節のみを動かす課題 (膝関節条件) で H 反射を誘発し記録した。

実験②: 対側脚 (非検査脚) の下肢の受動運動中の H 反射の計測

実験①と同一の被検者 10 名を対象として実験①とは別日に実験を行った。実験①と同様に, まず空中受動立位課題条件の H 反射を記録した。その後, 対側脚 (非検査脚) の股関節・膝関節の両方を動かす課題 (股関節+膝関節条件), 股関節のみを動かす課題 (股関節条件), 膝関節のみを動かす課題 (膝関節条件) で H 反射を誘発し記録した。

上位中枢からの下行性指令の影響を排除し, 下肢の運動に伴う体性感覚情報のみの影響を調べるために, 被検者は実験中, 全身をリラックスするように指示された。実験者は, コンピュータに映し出した下肢の筋電位信号を見て, 筋活動がないことを確認しながら実験を実施した。筋活動が出現したときは, その都度, 安静にするように被検者に実験者が口頭で指示した。

・データ解析

H 反射, M 波の振幅および背景筋活動は, 研究 1 及び研究 2 と同じ方法で解析した。

・統計解析

実験①同側脚運動および実験②対側脚運動時のヒラメ筋 H 反射および M 波の振幅値は, それぞれ反復測定の実験配置分散分析 [運動課題 (水準数: 3) × 位相 (水準数: 6)] を用いて検定した。空中受動立位条件と各運動課題条件の H 反射を比較するために, 一元配置分散分析を用いて検定を行い, その後 Bonferroni 法による多重比較検定を行った。なお, 有意水準は 5%未満とした。

5-3-3 結果

実験①における運動課題中の関節角度変化を図 14 に示した。図の左から、股関節+膝関節条件、股関節条件、膝関節条件を表している。股関節+膝関節条件と股関節条件における股関節の角度変化はほぼ一致していた。さらに、股関節+膝関節条件と膝関節条件における膝関節の角度変化もほぼ一致していた。H 反射誘発のタイミングは、図中の 0.36 s, 0.72 s, 1.08 s, 1.44 s, 1.80 s と 2.15 s の全 6 相に刺激が入った。以下の結果から、それぞれの刺激タイミングを、それぞれ位相 1, 2, 3, 4, 5, 6 とする。実験②における対側脚の運動は、実験①の同側脚の運動と同じ運動であり、刺激タイミングも一致していた。各条件における背景筋活動量はノイズレベルであった。

次に、図 15A に、同側脚の運動課題中の H 反射の振幅値について被検者 10 名の平均値と標準誤差を示した。空中受動立位条件と比較して、全位相に渡って、40-50%程度、H 反射の振幅値 H/M_{max} の値が減少した。二元配置分散分析の結果、課題（股関節+膝関節条件、股関節条件、膝関節条件）及び位相（6 相）の有意な主効果は見られなかった。また、課題条件と位相条件の間に交互作用があった ($P<0.05$)。次に、股関節+膝関節条件、股関節条件、膝関節条件のそれぞれの課題中の H 反射の位相間の違いを比較した。その結果、図 15A に示した通り、膝関節運動の位相 3 と位相 4 の間にのみ有意差があった ($P<0.05$)。一方で、M 波の振幅値 M/M_{max} の値は、図 15B に示した通り、課題中 5%に保たれていた ($P<0.05$)。

次に、図 15C に、対側脚の運動課題中の H 反射の振幅について被検者 10 名の平均値と標準誤差を示した。二元配置分散分析の結果、課題（股関節+膝関節条件、股関節条件、膝関節条件）の主効果が見られたが ($P<0.05$)、位相の主効果は見られなかった。また課題条件と位相条件の間には交互作用はなかった。一方で、M 波の振幅値 M/M_{max} の値は、図 15D に示した通り、課題中 5%に保たれていた ($P<0.05$)。

次に、図 16 に、対側脚に関しては、有意な課題の主効果が認められたため、課題条件毎に全位相で誘発した H 反射の平均値を求め、比較した図を示す。図 16A は同側脚、図 16B は対側脚のデータである。股関節+膝関節条件、股関節条件と膝関節条件の H 反射の振幅値 H/M_{max} を一元配置分散分析し、その後多重比較をしたところ、股関節+膝関節条件は、膝関節条件に比べて、有意に H 反射振幅が小さく ($P<0.01$)、股関節条件も同様に、膝関節条件に比べて有意に小さかった ($P<0.05$)。一方で、同側脚に関しては、課題条件には有意な差は見られなかった ($P>0.05$)。次に、空中受動立位条件も含めて一元配置分散分析を行い、Bonferroni 法を用いて多重比較を行ったところ、対側脚の膝関節条件を除いて、同側及び対側のすべての運動課題において、空中受動立位課題に比べて、H 反射が有意に小さな値を示した ($P<0.05$)。

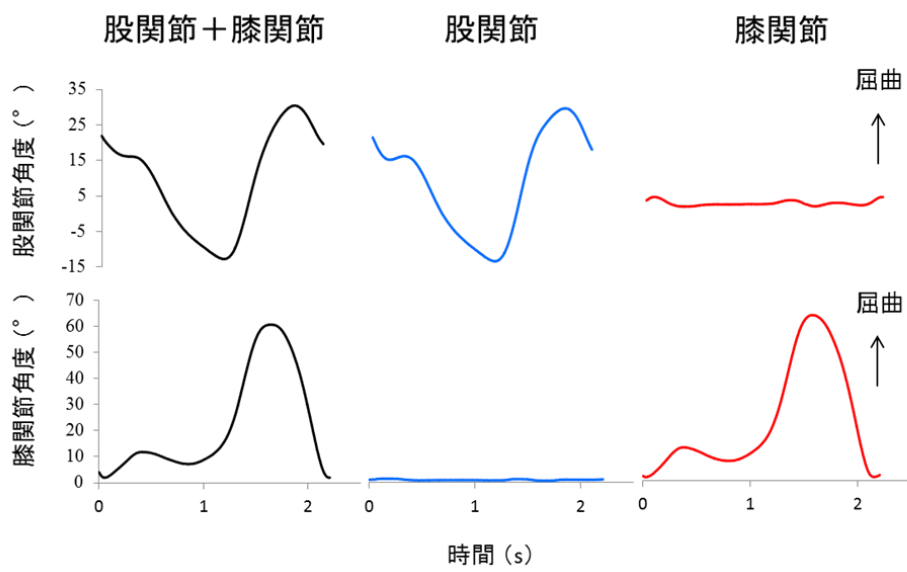


図 14. 各条件における股関節（上段）と膝関節（下段）の関節角度（°）の変化

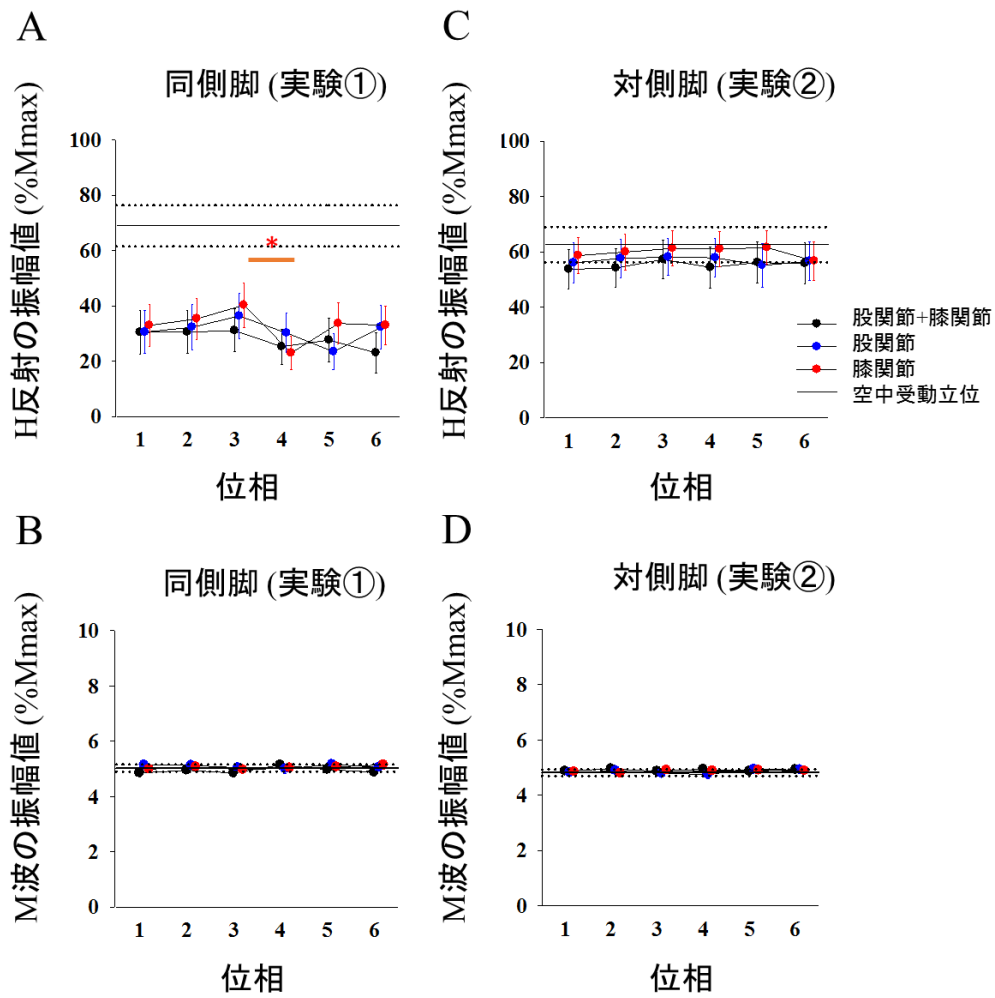


図 15. 各条件における H 反射 (上段) と M 波 (下段) の振幅値の変化
 黒線は、空中受動立位条件の平均値を示している。点線は、空中受動立位条件の標準誤差を示している。*; $P < 0.05$

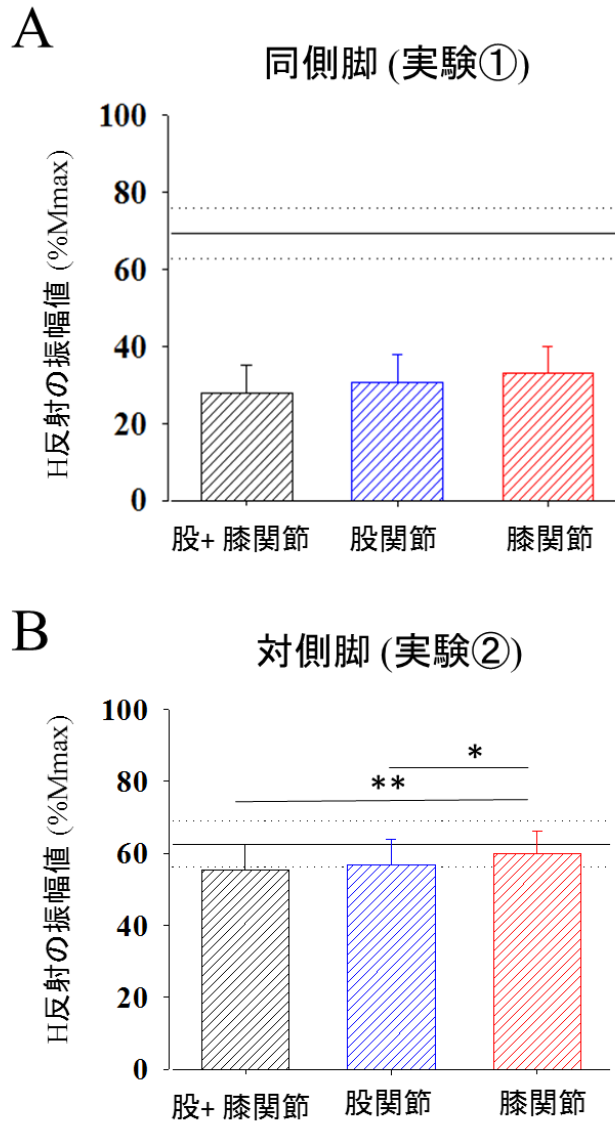


図 16. 各運動課題条件の H 反射振幅値の平均値
 黒線は、空中受動立位条件の平均値を示している。点線は、空中受動立位条件の標準誤差を示している。 **; $P < 0.01$, *; $P < 0.05$

5-3-4 考察

本研究の目的は、歩行中に生じる体性感覚情報のうち、同側・対側下肢の股関節・膝関節運動由来の体性感覚がどの程度ヒラメ筋 H 反射興奮性に影響を及ぼすのかを明らかにすることであった。この問題を解決するために、Lokomat®を用い、片脚のみの股関節と膝関節の複合関節運動（股関節+膝関節条件）、股関節のみの単関節運動（股関節条件）、膝関節のみの単関節運動（膝関節条件）の実験条件を設定し、歩行運動を各関節の要素に分解し、H 反射振幅値を課題間で比較した。その結果、対側運動課題の膝関節条件を除いて、同側及び対側のすべての運動課題において、空中受動立位課題に比べて H 反射振幅値が有意に減少した。この減少量は、総じて対側運動課題に比べて、同側運動課題において大きかった。さらに、同側の運動、対側の運動ともに、股関節+膝関節条件と股関節条件に比べて、膝関節条件の H 反射振幅が大きい傾向があった。しかし、この傾向は対側運動において統計的に有意であったが、同側脚の運動においては有意ではなかった。また、位相に応じた変化については、同側脚の膝関節屈曲相で有意に H 反射の振幅値が減少した。以下に、本研究結果に対する考察を行う。

方法論的考察

Lokomat®による受動ステップ課題を用い、上位中枢からの下行性指令の影響を最小限にした状態で、運動に伴って生じる体性感覚情報のみの影響を調べた。被検者は、実験中安静にするように指示され、その結果、背景筋活動は見られなかった。したがって、本研究で得られた結果は、運動に伴う体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響を反映しているものと考えられる。

本研究では通常歩行中の同側脚及び対側脚の股関節と膝関節の運動を分離し、両方またはどちらか一方の運動によって生じる体性感覚情報の影響を調べた。図 14 に示した通り、同側の股関節と膝関節の複合関節運動のうち、股関節条件では、股関節のみの動きを、膝関節条件では、膝関節のみの動きを正確に再現できた。したがって、本研究の実験系によって、通常歩行中の感覚情報を同側および対側の各関節の要素に分けて、それぞれの影響を評価することができたと考えられる。

同側と対側脚運動による H 反射の抑制効果の違い

本研究において、同側脚と対側脚の運動中、H 反射の振幅が空中受動立位条件に比べて減少した。ただし、対側脚の膝関節条件のみ、空中受動立位条件との有意差は見られなかった。これらの結果は、同側脚および対側脚の関節運動に伴って生じる体性感覚情報のいずれも、総じてヒラメ筋の H 反射を減少させることが明らかとなった。さらに、同側脚の運動は、対側脚の運動よりも、H 反射の減少量が大きかった。この結果は、前

節の研究課題 2 の結果と一致しており、同側の運動に伴って生じる体性感覚が、対側の運動に伴って生じる体性感覚よりも、ヒラメ筋の H 反射興奮性に対する抑制効果が高いことを意味している。さらに、Brooke らの受動ペダリング運動を用いた研究においても、同側、対側の股関節または膝関節の単関節運動を課した場合に H 反射が減少することが示されており (Brooke et al., 1993)、本研究の結果と一致した。Brooke らは、その抑制メカニズムに関しては、受動運動に伴って生じる膝関節と股関節の伸筋群の筋紡錘が関与していると結論付けた (Brooke et al., 1997)。もし、彼らの主張する通り、H 反射の抑制機序が、股関節・膝関節伸筋の筋紡錘由来であるならば、ペダリング運動ではなくても、本研究のような筋伸張を伴う受動ステップングによって H 反射が抑制されることに矛盾はない。その他、股関節や膝関節の単関節運動による抑制もこれまで報告されている (Brooke et al., 1993)。本実験とこれらの結果は、運動パターンに関わらず、筋の伸張によって H 反射の抑制が起こることを示唆している。本研究結果から、研究課題 1 および研究課題 2 で示してきた受動ステップング中の H 反射の抑制は、股関節および膝関節周囲筋の筋紡錘からの入力の主役であった可能性が高い。

各関節運動間の H 反射の大きさの違い

本研究の結果、対側運動課題の膝関節条件を除いたすべての単関節受動運動課題において、空中受動立位条件に比べて H 反射が有意に減少した。同側脚・対側脚運動ともに、股関節+膝関節条件と股関節条件に比べて、膝関節条件における減少量が小さい傾向があった。しかし、この効果は対側脚運動において統計的に有意であったが、同側脚運動においては有意ではなかった。これらの結果は、①歩行中のヒラメ筋 H 反射興奮性が、同側の股関節および膝関節の関節運動に由来する感覚入力によって抑制されること、②同側の股関節と膝関節運動由来の体性感覚入力が有する抑制効果には、統計的有意差を生む程の大差がないこと、③対側脚からの膝関節運動に由来する抑制が股関節運動に比べて弱いことを示している。これらの結果と同様な結果は Brooke らが報告している (Brooke et al., 1993)。彼らの用いた受動ペダリング運動課題においても、複合関節運動だけでなく、一側の股関節または膝関節の単関節に限って動かした場合にも H 反射が減少することを観察した。また、同側の股関節と膝関節条件に大きな違いは見られないものの、対側に関しては、膝関節よりも股関節条件の抑制効果の方が大きかった。これらの結果は、本研究の結果を支持する。

その他、本研究の結果を考察する上で Garret らの研究が重要である (Garret et al., 1999)。彼らは、Brooke らが重要であるとした膝関節の運動に伴う感覚入力が H 反射の歩行位相に依存した変化に及ぼす影響を調べるために、通常歩行中と装具を用いて膝関節の動きを制限した歩行中、つまり股関節と足関節のみでの歩行中のヒラメ筋 H 反射の振幅を比較した。その結果、膝関節を固定した場合においても、通常歩行と同様な H 反射の変化パターンが観察された。この結果から、彼らは、膝関節の運動に伴う感覚

入力の有無が H 反射変調パターンに影響を及ぼさないことを主張した。しかし、彼らの行った歩行課題は、上位中枢の下行性指令も含まれる能動的な歩行であったため、膝関節運動由来の末梢感覚入力のみを統制しただけでなくそれに付随した下行性指令の変化も生じている可能性があり、末梢感覚入力のみの影響をみることは困難であったと考えられる。ただし、同側脚の膝関節+股関節条件と、股関節条件と膝関節条件において抑制効果に大差がなかった本研究結果を踏まえると、彼らの主張と矛盾しない結果となったといえる。

・各条件における位相依存的変化

H 反射の位相に応じた変調について、同側の膝関節条件を除いては同側脚と対側脚の運動課題ともに、位相の主効果はみられなかった。この点は、先に述べた Brooke らのペダリングを用いた実験結果と相違がある。Brooke らによれば、同側の受動的ペダリング中に観察される H 反射の位相依存的な抑制は、大腿筋群の Ia 入力によって生じると考えられた。もし Brooke らの主張が正しいとすれば、本研究の Lokomat[®]を用いた受動ステップング中、特に、大腿筋群の伸長を伴う膝関節の屈曲方向の角速度が大きい位相で強く抑制されるはずである。図 14 を見ると、同側膝関節のみの運動条件で最も膝関節屈曲速度が大きい位相 4 で H 反射振幅が小さくなっており、位相 3 と位相 4 の間のみ有意な差が見られたことから、Brooke らの説と矛盾しない結果となっていた。ただし、位相 3 と位相 4 では、膝関節の屈曲速度だけでなく、膝関節屈曲角度も違うため、両者の影響を切り分けることが出来ない。この点は、本研究の限界である。また、同側膝関節の屈曲を伴う股関節+膝関節条件においては、位相に依存した変化がない点に関しては今後の検討課題としたい。一方で、対側運動に関して Brooke らは、対側脚の受動的ペダリング運動では位相依存的変化がみられないことを示している。この点は、本研究の結果と完全に一致していた。おそらく、対側からの感覚入力は、持続的な同側 H 反射経路の抑制に関与している可能性が考えられる。

通常歩行中の H 反射興奮性動態を示した研究によると、H 反射の振幅が立脚相で大きく、遊脚相で小さくなることが報告されている (Capaday and Stein, 1987)。位相依存的な変化に関する機序については、末梢及び中枢神経の関与が考えられるが、完全に解明されていない。この点に関して、免荷式動力型歩行補助装置を用いた研究で、体性感覚情報のみで、位相依存的に H 反射が変化することを示されたが、通常歩行に比べて変化が小さかった (Kabamiyashi et al., 2010)。加えて、脊髄損傷患者などでは H 反射の位相依存的変化が消失または減弱すること (Yang et al., 1991) からも、位相依存的な変化には、体性感覚情報とともに上位中枢の関与が示唆される。両機序が働くことで健常者の通常歩行に見られる強い位相依存性を示すものと考えられる。本実験では、同側膝関節運動課題の位相 3 と 4 の間を除いて H 反射の位相依存的変調に有意な差は認められなかった。ただし、一部の被検者では、同側脚の運動において歩行遊脚相に相

当する位相で抑制された被検者も複数いたため、本研究の同側脚運動のみの体性感覚情報は、統計的に有意な位相依存的変調を生み出すほど、その効果が強くないことを意味している。したがって、通常歩行中に観察される H 反射振幅変調における強い位相依存性は末梢感覚入力のみならず上位中枢からの下行性入力が必要な役割を果たしている可能性が強く示唆される..

5-3-5 小括

本研究課題の目的は、歩行中の関節運動に伴う体性感覚情報のうち、同側・対側下肢の各関節運動由来の体性感覚情報がどの程度ヒラメ筋 H 反射興奮性を変調させるのかを明らかにすることであった。

その問題を解決するために、片脚のみの股関節と膝関節の複合関節運動、股関節のみの運動、膝関節のみの運動中の H 反射を記録し、評価した。その結果、研究課題 2 と同様に同側脚運動で H 反射振幅が著しく減少した。その減少は、股関節のみの運動と膝関節のみの運動でも生じた。一方、対側の運動でも H 反射の減少が見られたが、その減少量は同側の運動と比較して小さかった。

以上のことから、同側脚の股関節と膝関節の両関節の運動によって生じる体性感覚がヒラメ筋 H 反射を強く抑制することが明らかとなった。

5-4 下肢複数筋に脊髄反射を誘発するための経皮的脊髄電気刺激法の確立

－陰極・陽極刺激部位および刺激強度の検討－

5-4-1 目的

従来、脊髄反射回路の興奮性を調べるために H 反射法が広く用いられてきた。この方法は、低閾値の Ia 感覚神経に対して電気刺激をすることで電氣的に伸張反射応答を誘発するものである。今では、ヒトを対象とした運動制御の研究や臨床診断において主要なツールとなっている。ただし、誘発可能な筋に限られるなど方法論上の問題がある。そのため、下肢の H 反射については、比較的誘発が容易なヒラメ筋を被検筋とすることが多い。しかし、ヒトの脊髄神経制御メカニズムの解明のためには、ヒラメ筋以外の他の筋の脊髄反射興奮性についても評価する必要がある。

近年、上記の問題点を克服した新たな手法として、経皮的脊髄刺激による脊髄反射法が開発され、確立されつつある。この方法は、胸椎・腰椎直上の皮膚に電極を貼付し、電気刺激を脊髄、特に脊髄後根に与えることにより、下肢の複数筋に、同時に、脊髄反射を誘発するというものである。誘発される脊髄反射は、”Multisegmental monosynaptic response” (Courtine et al., 2007)や “Posterior-root muscle reflex” (Minassian et al., 2007) と呼ばれている。経皮的脊髄刺激によって誘発された反応は、H 反射と類似した特徴を有しており、数十ミリ秒前に先行する刺激や振動刺激によって応答が減少する特徴がある。そのため、H 反射と類似の神経回路を介した反応と考えられている (Courtine et al., 2007)。既に、この手法は、立位や歩行などの運動課題中に利用され、一定の研究成果を挙げている (Courtine et al., 2007; Hostoetter et al., 2008; Dy et al., 2010)。しかし、図 17 に示す通り、研究者間で誘発のための電極貼付部位が異なり、方法論が十分に確立されていない。そこで、本研究は陰極と陽極の刺激部位の違いの影響を検討し、脊髄反射誘発のための最適な刺激部位を調べることを目的とした。

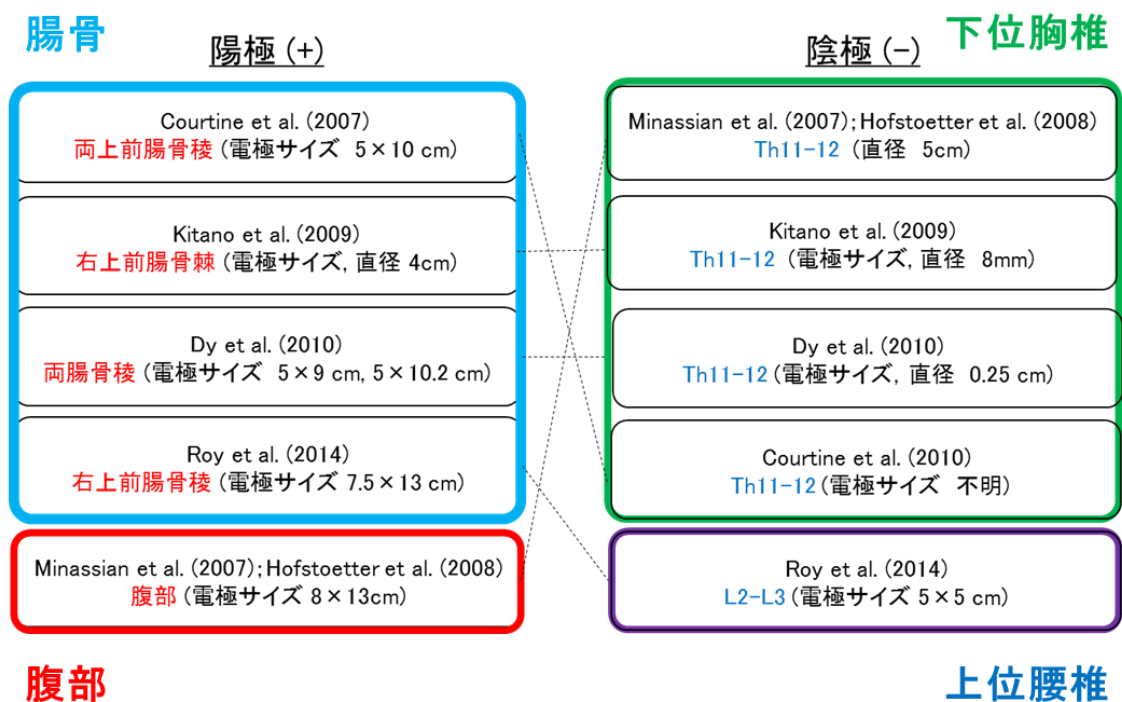


図 17. 先行研究における陽極-陰極刺激部位と刺激電極の大きさ
 陽極: 腸骨に貼付する場合と腹部に貼付する場合がある。
 陰極: 下位胸椎に貼付する場合と、上位腰椎に貼付する場合がある。

5-4-2 方法

・被検者

中枢神経疾患の既往歴のない健常成人男性 8 名（年齢 29.8 ± 4.3 歳，平均 \pm 標準偏差）が，本実験に参加した．すべての被検者は，実験内容について事前に十分な説明を受けた上で実験に参加した．本研究は，国立障害者リハビリテーションセンター研究所の倫理委員会によって承認を受けている．

・表面筋電図の測定

表面電極（素材：銀/塩化銀，電極形状：円盤型，直径：10mm，F-150S，Nihon Kohden）の双極誘導法により，右脚の前脛骨筋，ヒラメ筋，内側腓腹筋，外側腓腹筋，内側広筋，外側広筋，大腿直筋，大腿二頭筋から表面筋電位信号を計測した．電極は各筋の筋腹上に，電極中心間距離 20 mm で貼付された．貼付部位の皮膚表面の電気抵抗を落とすために，電極貼付前にアルコール綿で皮膚の汚れをよく拭き取り，専用のサンドペーパーを用いて皮膚表面の角質を落とした．表面筋電位信号を生体アンプ（MEG-6108，Nihon Kohden，Tokyo，Japan）により 1000 倍に増幅し，バンドパスフィルタ（周波数帯域 0.08-3kHz）を通した後，サンプリングレート 10 kHz にて，A/D 変換（NI USB-6259，National Instruments，Texas，USA）し，データ集録ソフトウェア（LabVIEW，National Instruments，Texas，USA）を用いて，刺激前 100ms，刺激後 200ms をパーソナルコンピュータに取り込んだ．

・経皮的脊髄電気刺激

電気刺激装置（DS7A，Degitimar 社）を用いて，矩形波パルス（1ms 幅）の一定電流刺激を脊髄に対して与えた．実験①および実験②ともに，同一の電極を用いた [陽極（素材：ステンレス網とジェル素材，電極形状：四角型，大きさ 50 mm×50 mm），陰極（素材：銀/塩化銀，電極形状：円盤型，大きさ：10 mm）]．誘発された反応に脊髄反射成分を含むかどうか確かめるために，先行研究に基づいて，二連発刺激（刺激間のインターバル 51 ms）を行った（Courtine et al., 2007; Minassian et al., 2007; Dy et al., 2010; Roy et al., 2012）．二発目に出現する反応が一発目に比べて減少していれば，シナプスを介した反応と考えられ，二発目と一発目が同一の反応の場合は，シナプスを介さず運動神経軸索を刺激している可能性が考えられる．実験①と実験②ともに，10 mA から 60 mA まで，10 mA 毎に刺激強度を上げていき，6 段階の刺激強度を 5 回ずつ刺激し，計 30 回刺激し，反応を記録した．最終的に，受動ステップング中に脊髄反射を誘発することを目的としているため，検査肢位は，実験①，②ともに，立位姿勢とした．実験①と実験②は，同一被検者に対して行い，それぞれ別日に実施した．実験時間は 2 時

間程度であった。

実験① 陰極貼付部位の検討

陽極貼付部位は、先行研究で最も多く採用されている腸骨稜とした。記録筋は一側のみであるため、記録脚と同側の腸骨稜側面に貼付した。陰極貼付部位に関しては、① Th10/Th11, ② Th11/Th12, ③ Th12/L1, ④ L1/L2, ⑤ L2/L3, ⑥ L3/L4, ⑦ L4/L5, ⑧ L5/S1 の計 8 箇所に対して、上述した通り、6 段階の刺激強度を、低い強度 (10mA) から強い強度 (60mA) まで 5 回ずつ刺激を行い、それぞれの貼付部位でそれぞれ計 30 回刺激し、反応を誘発した。

実験② 陽極貼付部位の検討

陰極貼付部位に関しては、実験①と同様な手順で、最も大きな反応が誘発され、二連発刺激において二発目の反応が一発目に比べて小さくなる部位を探し、貼付した。実験中、陰極は、事前に探索した最適な部位に固定し、計 7 箇所の陽極貼付部位の違いによる、反応の違いを調べた。陽極刺激部位に関しては、①同側の上前腸骨棘、②同側の腸骨稜の側面、③同側の上後腸骨棘、④対側の上前腸骨棘、⑤対側の腸骨稜側面、⑥対側の上後腸骨棘、⑦腹部の計 7 箇所に対して、上述した通り、6 段階の刺激強度を、低い強度 (10mA) から強い強度 (60mA) まで 5 回ずつ刺激を行い、それぞれの貼付部位でそれぞれ 30 回刺激し、反応を誘発した。

・データ解析

まず、それぞれの条件で誘発した反応 (5 波形) を加算平均した。その後、一発目の刺激によって誘発された反応 (Response1)、二発目の刺激によって誘発された反応 (Response2) の振幅値をそれぞれ算出した。Response1 の振幅値は、経皮的脊髄刺激による反応の大きさを示す。次に、Response1 の振幅値に対する Response2 の振幅値の比を以下の式で求め、Suppression index を算出した。

$$\text{Suppression index} = \left\{ 1 - \left(\frac{\text{Response 2 の振幅値}}{\text{Response 1 の振幅値}} \right) \right\} \times 100$$

この値が正の値を示す場合は、Response1 に比べて Response2 の振幅値が減少しており、脊髄反射回路を介した反応を含むと解釈する。この値が正の値を示さない場合は、運動軸索などの刺激によって得られた反応であると解釈する。

・統計解析

実験①に関しては、反応の振幅値および **Suppression index** を反復測定 of 二元配置分散分析 [陰極貼付部位 (水準数 8) × 刺激強度 (水準数 6)] を用いて検定した。実験②に関しても、同様に反応の振幅値および **Suppression index** を反復測定 of 二元配置分散分析 [陽極貼付部位 (水準数 7) × 刺激強度 (水準数 6)] を用いて検定した。二元配置分散分析の結果、有意な主効果が示されたときは、**Bonferroni test** を用いて多重比較が行われた。**Mauchly** の球面性の仮定が棄却されたときには、**Greenhouse-Geisser** のイプシロンを用い自由度と有意確率を再計算した。記述統計は平均±標準誤差で示された。すべての統計検定の有意水準は 5% と定められた。

5-4-3 結果

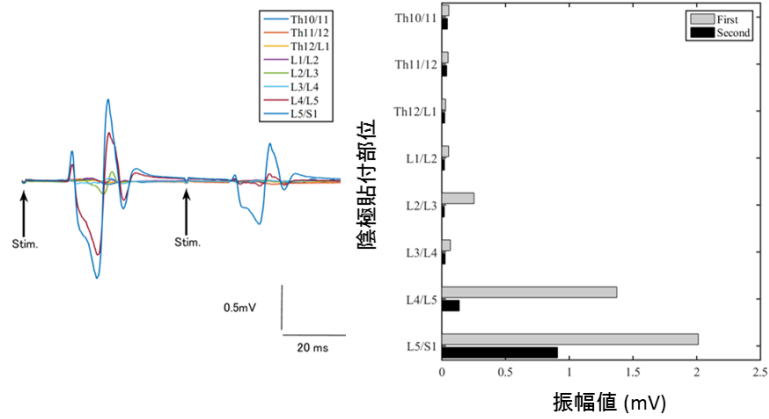
・実験① 陰極貼付部位の検討

陽極を同側腸骨稜側面に固定し、陰極貼付部位を変えた。各筋における典型データおよび平均データを図 18-25 に示した。典型データでは、ヒラメ筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋における振幅値が、L2-L3 に貼付した場合に顕著に大きな値を示した。振幅値の平均データにおいては、ヒラメ筋、内側腓腹筋、大腿二頭筋で部位の主効果があった [ヒラメ筋; $F_{(7, 49)}=5.741$, $P<0.001$, 内側腓腹筋; $F_{(2.585, 18.092)}=5.713$, $P<0.05$, 大腿二頭筋; 大腿二頭筋; $F_{(7, 49)}=4.573$, $P<0.01$]。しかし、多重比較の結果、異なる貼付部位の間で有意な差は見られなかった。

典型波形における先行刺激による振幅の減少は、前脛骨筋、ヒラメ筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋で生じていたが、内側腓腹筋、内側広筋、外側広筋、大腿直筋に関してはほとんど生じていなかった。Suppression index の平均データに関しては、ヒラメ筋、外側腓腹筋において部位の主効果があった [ヒラメ筋; $F_{(2.897, 20.279)}=7.998$, $P<0.01$, 外側腓腹筋; $F_{(7, 49)}=8.479$, $P<0.001$]。多重比較法の結果、ヒラメ筋においては、Th10-Th11, Th11-12, Th12-L1 に比べて、L1-L2 において有意に大きな値を示した ($P<0.05$)。外側腓腹筋においては Th10-11 や Th11-12 に貼付したときに比べ、L1-L2, L2-L3, L5-S1 に貼付した時が有意に大きな値を示した ($P<0.05$)。全体的な傾向として、ヒラメ筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋に関しては陰極貼付部位を変えることで反応性が大きく変わるのに対し、前脛骨筋、内側広筋、外側広筋、大腿直筋に関しては貼付部位による反応性の違いは見られなかった。

前脛骨筋

典型例1名



平均データ

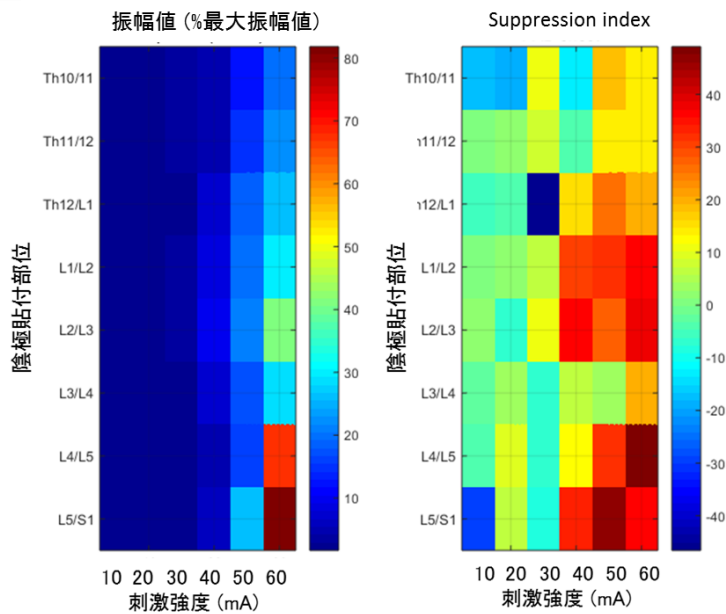


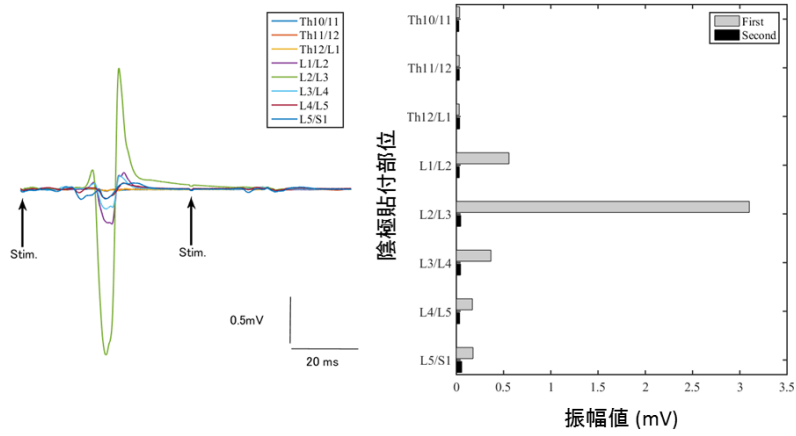
図 18. 陰極貼付部位と前脛骨筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

ヒラメ筋

典型例1名



平均データ

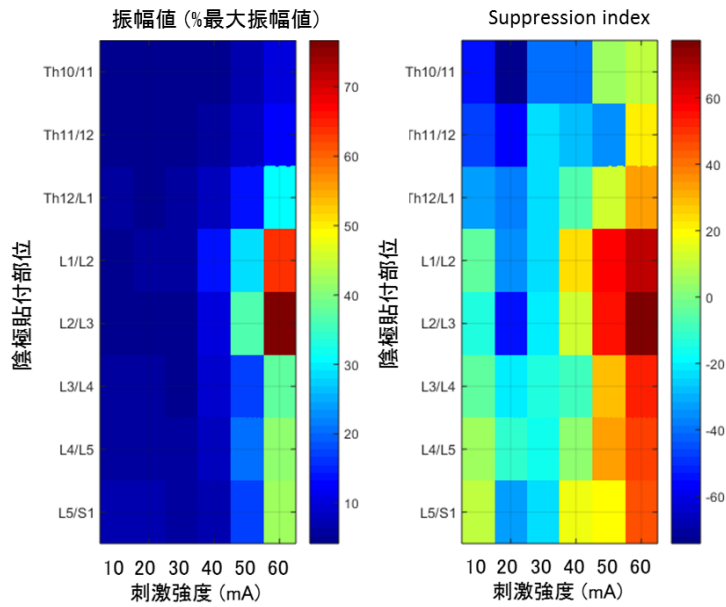


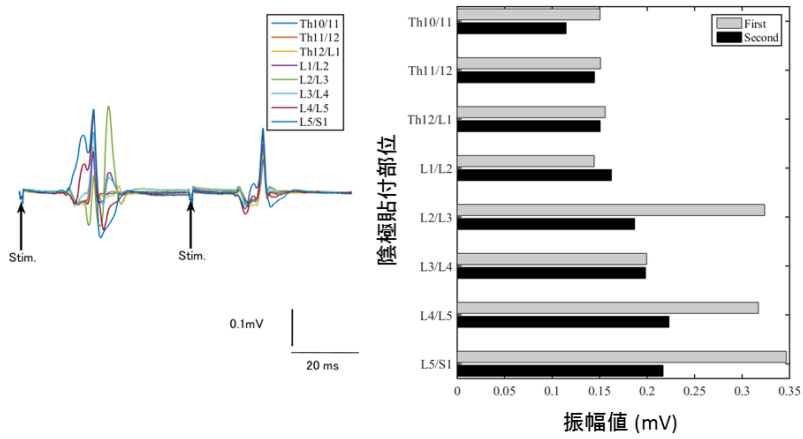
図 19. 陰極貼付部位とヒラメ筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

内側腓腹筋

典型例1名



平均データ

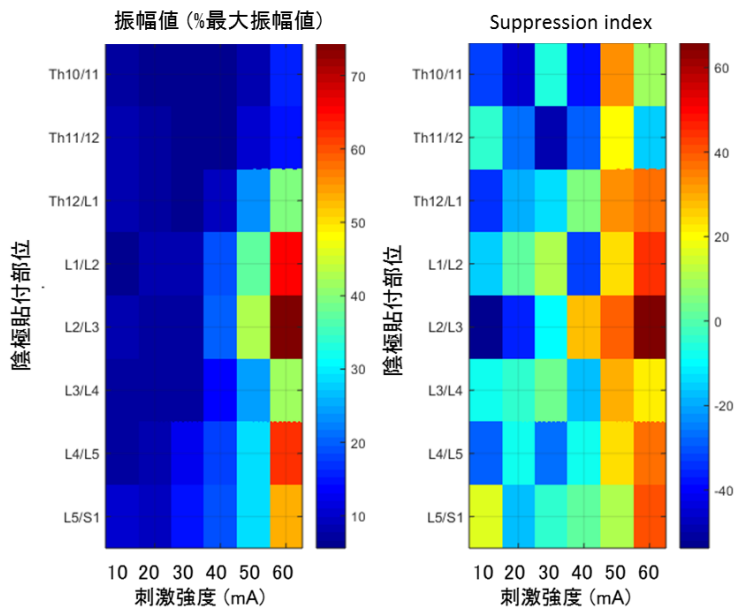


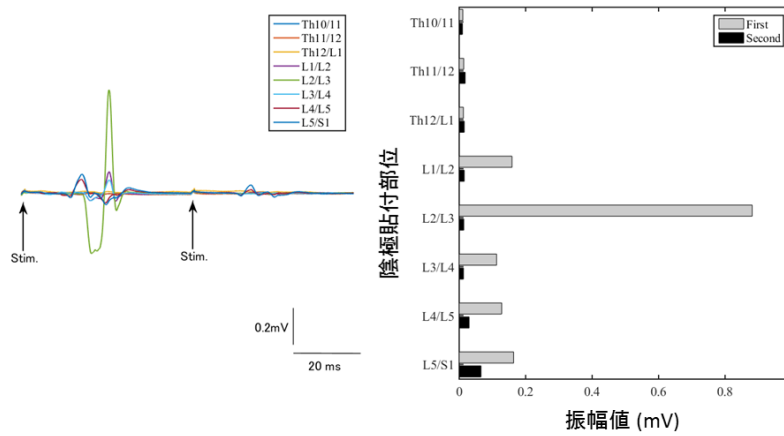
図 20. 陰極貼付部位と内側腓腹筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

外側腓腹筋

典型例1名



平均データ

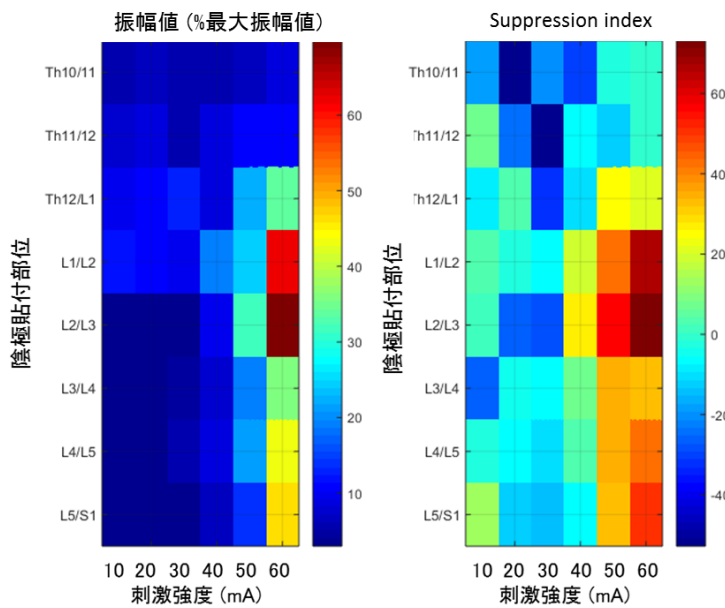


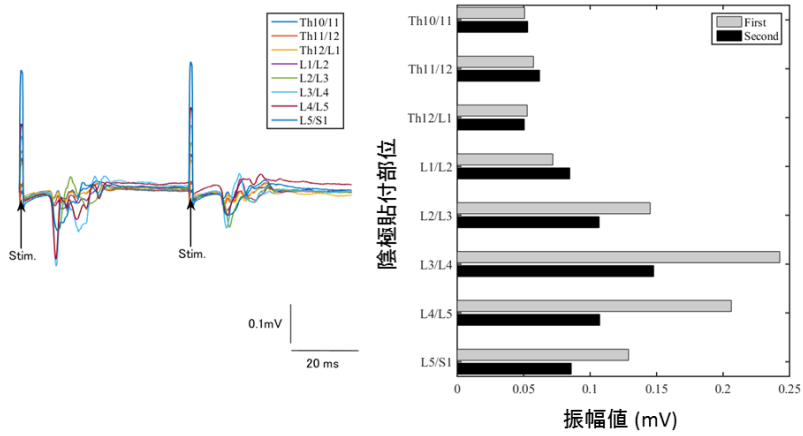
図 21. 陰極貼付部位と外側腓腹筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

内側広筋

典型例1名



平均データ

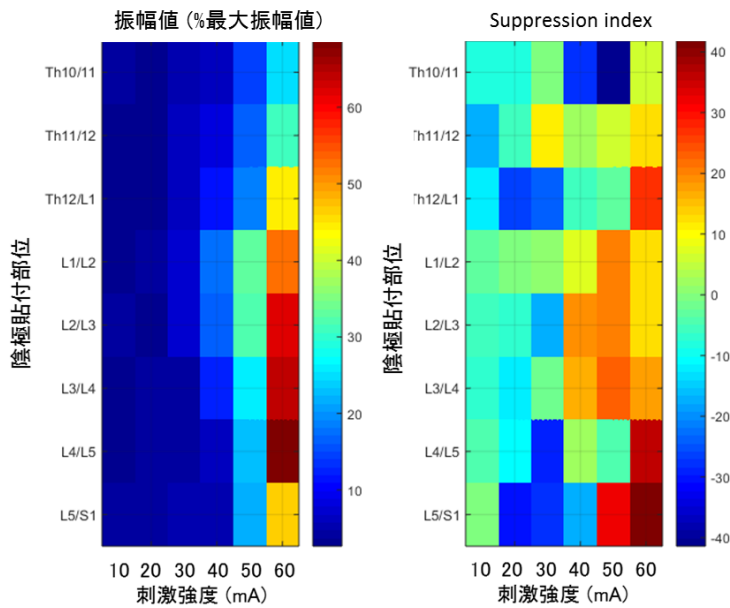


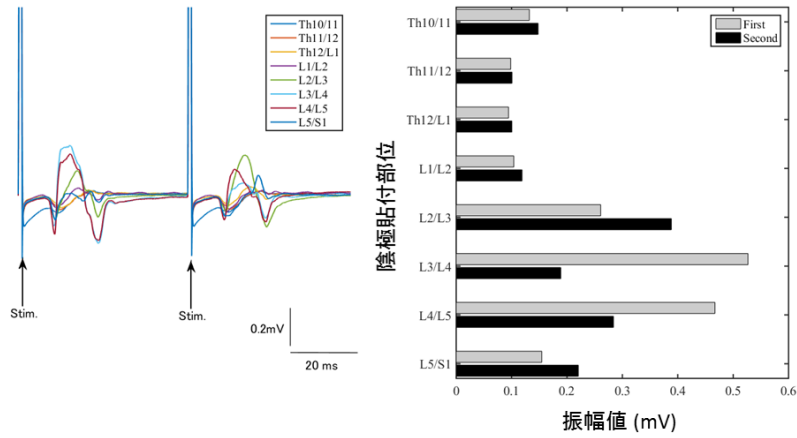
図 22. 陰極貼付部位と内側広筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

外側広筋

典型例1名



平均データ

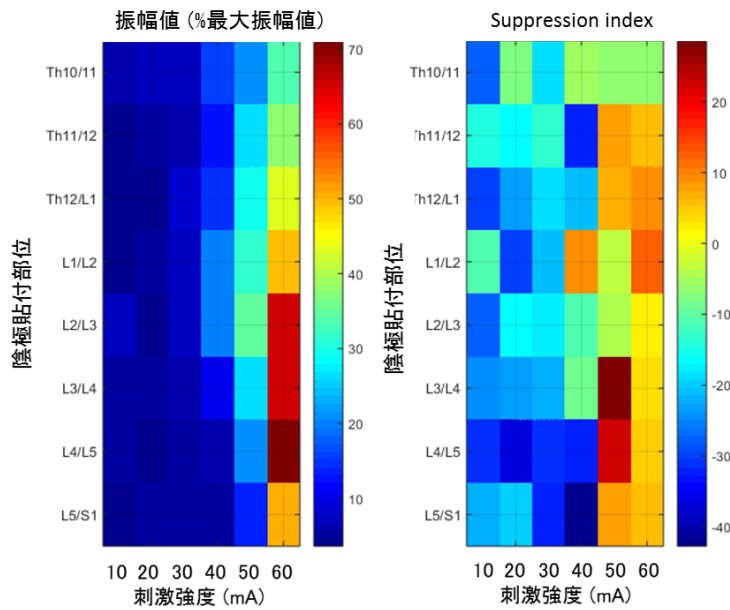


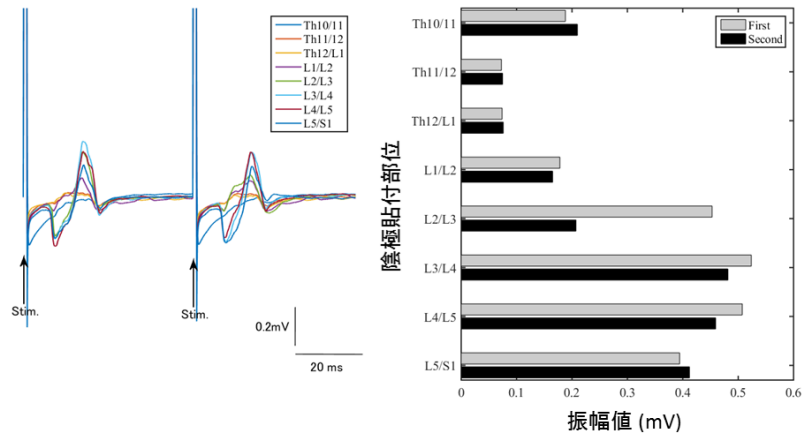
図 23. 陰極貼付部位と外側広筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

大腿直筋

典型例1名



平均データ

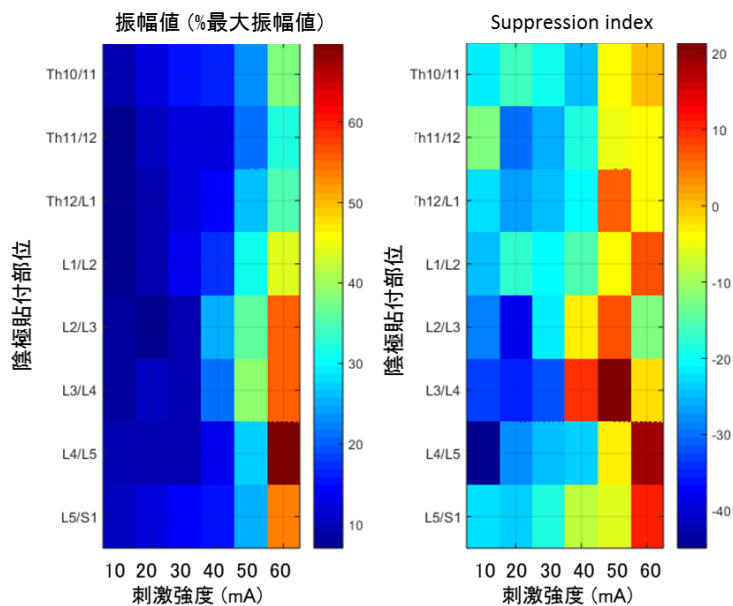


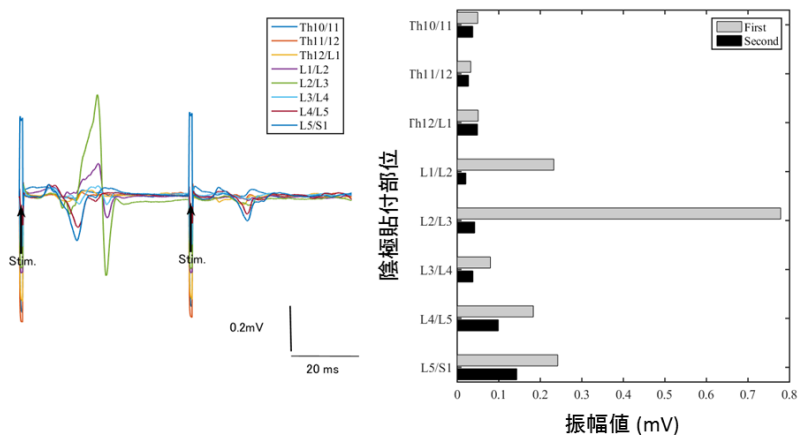
図 24. 陰極貼付部位と大腿直筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

大腿二頭筋

典型例1名



平均データ

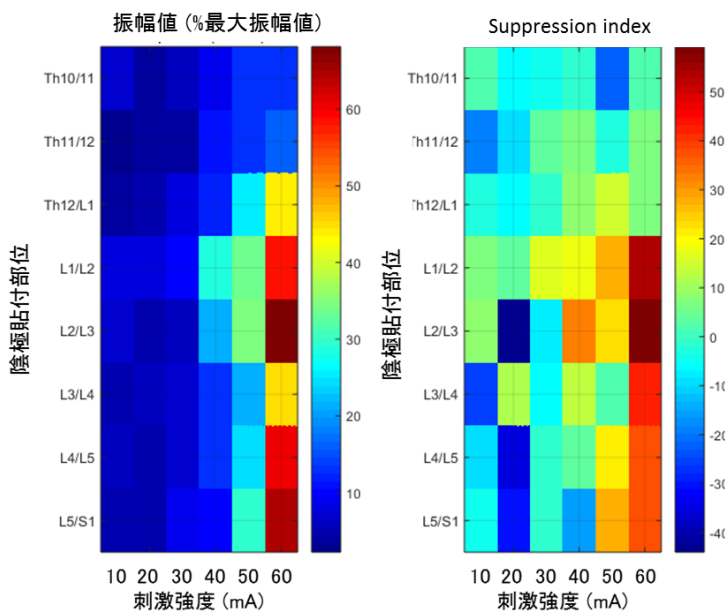


図 25. 陰極貼付部位と大腿二頭筋の反応

上段: 典型例 1 名のデータ. 左図は波形データ, 右図はその振幅値を示している. 一発目の刺激による反応の大きさは灰色で, 二発目の刺激による反応の大きさは黒色で示している. いずれも, 刺激強度は 60mA である.

下段: 8 名分の平均データ. 左図は振幅値のデータ. 右図は Suppression index を示している.

・実験② 陽極貼付部位の検討

次に、陰極を固定し、陽極貼付部位を変えた。各筋の典型データを図 26-33 に示した。A は典型波形、B は振幅値、C は **Suppression Index** を示している。ヒラメ筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋に関しては、どの貼付部位においても先行刺激によって振幅が減少した。一方で、前脛骨筋や大腿四頭筋（内側広筋、外側広筋、大腿直筋）に関しては、腹部や対側の腸骨稜に陽極を貼付した場合、先行刺激によって反応が完全に消失するが、同側上前腸骨棘に陽極を貼付した場合は反応が残存していた。各筋の振幅値および **Suppression Index** の平均値を図 34-37 に示した。振幅値の平均データにおいては、前脛骨筋、内側広筋、外側広筋、大腿直筋において部位の主効果があった [前脛骨筋; $F_{(2,269, 15,886)}=5.389, P<0.05$, 内側広筋; $F_{(1,958, 13,705)}=8.697, P<0.01$, 外側広筋; $F_{(2,205, 15,434)}=9.443, P<0.01$, 大腿直筋; $F_{(6, 42)}=32.474, P<0.001$]。多重比較法の結果、大腿直筋においては、同側の上前腸骨棘に貼付した場合、他の部位に貼付した場合に比較して有意に反応が大きくなった（それぞれ、 $P<0.05$ ）。**Suppression Index** の平均データに関しては、外側広筋、大腿直筋において部位の主効果があった [外側広筋; $F_{(2,697, 18,882)}=0.049, P<0.01$, 大腿直筋; $F_{(6, 42)}=32.474, P<0.001$]。その後、多重比較検定を行ったが有意差は見られなかった。

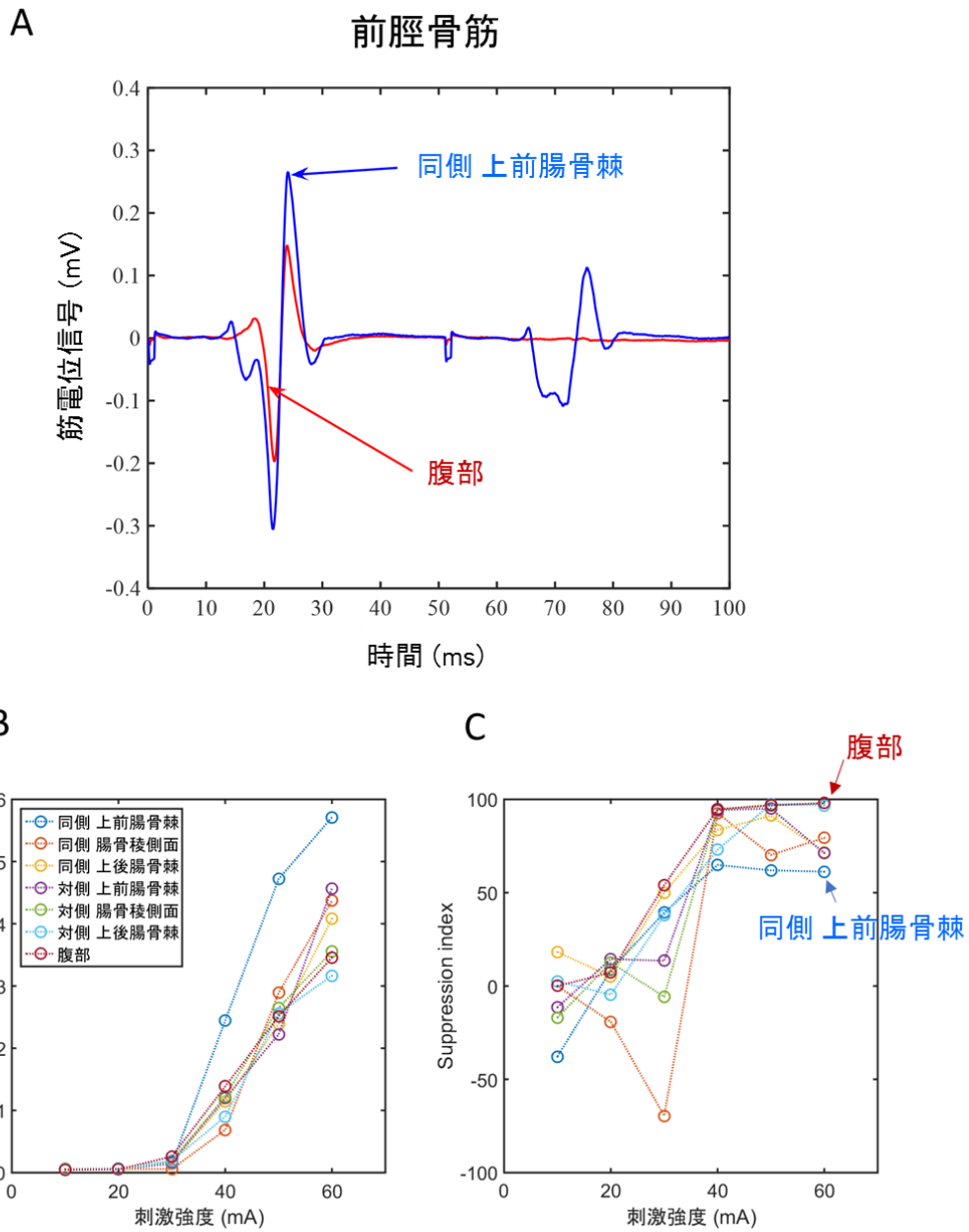


図 26. 陽極貼付部位と前脛骨筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) および腹部 (赤線) に貼付し誘発した際の反応の違い. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

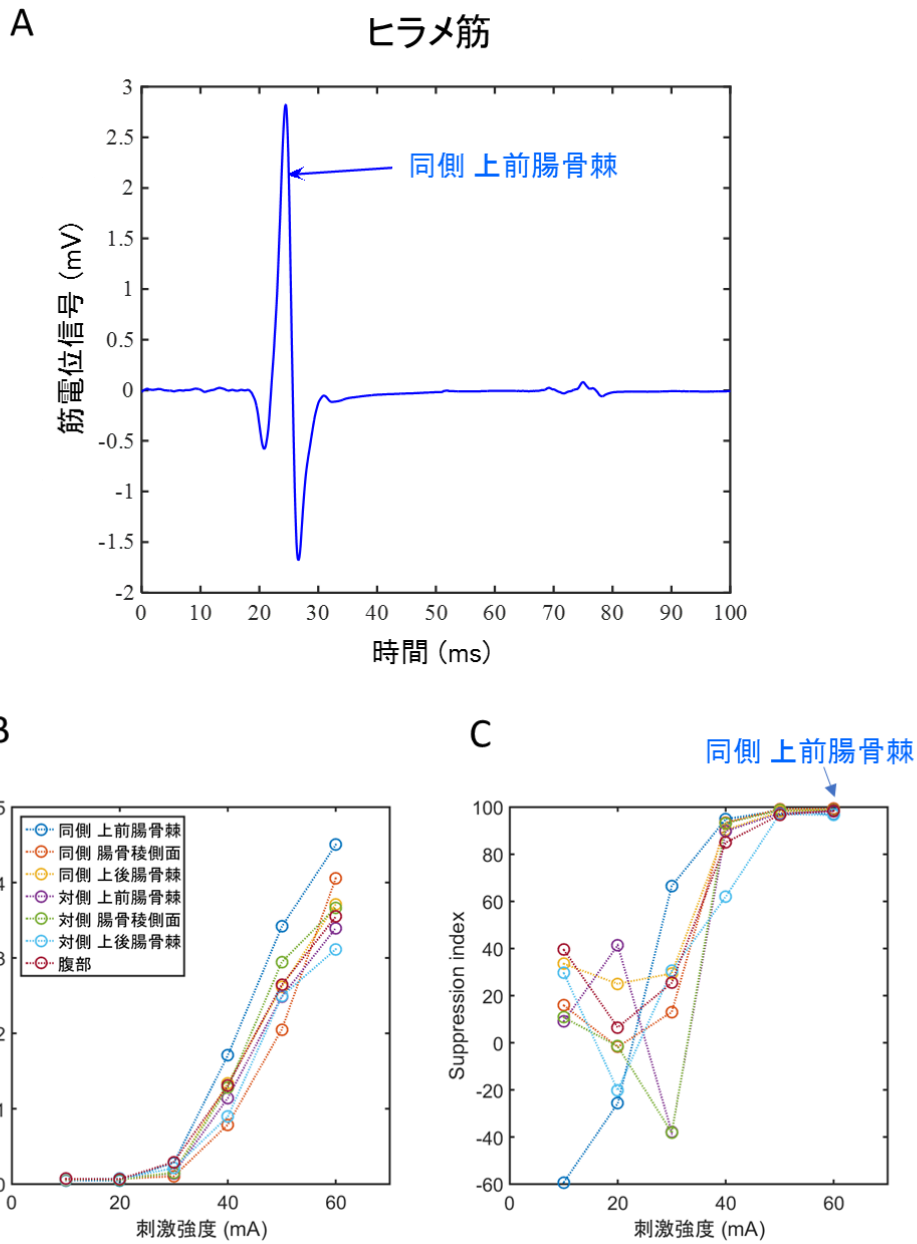


図 27. 陽極貼付部位とヒラメ筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘に貼付し誘発した際の反応. 刺激強度は 60mA である. 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

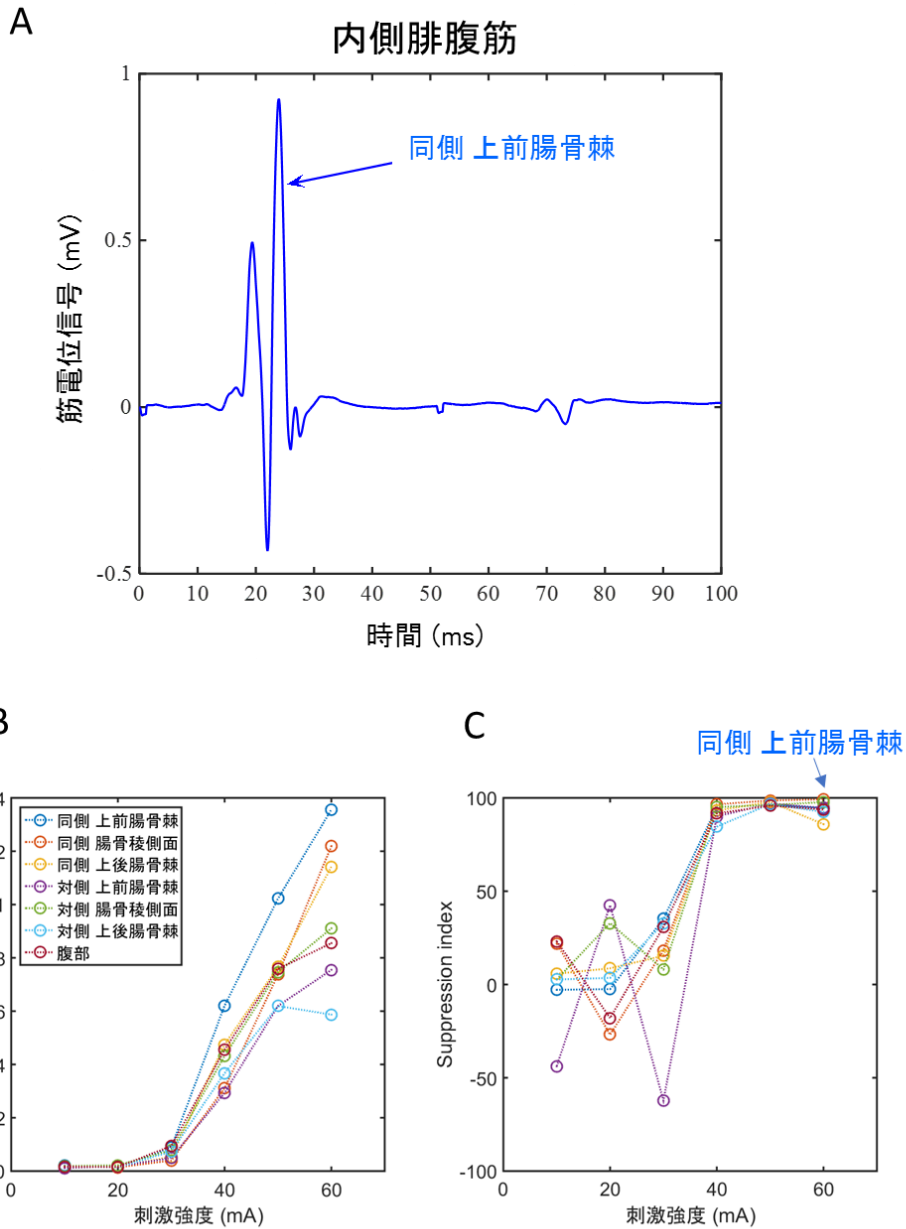


図 28. 陽極貼付部位と内側腓腹筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) に貼付し誘発した際の反応. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

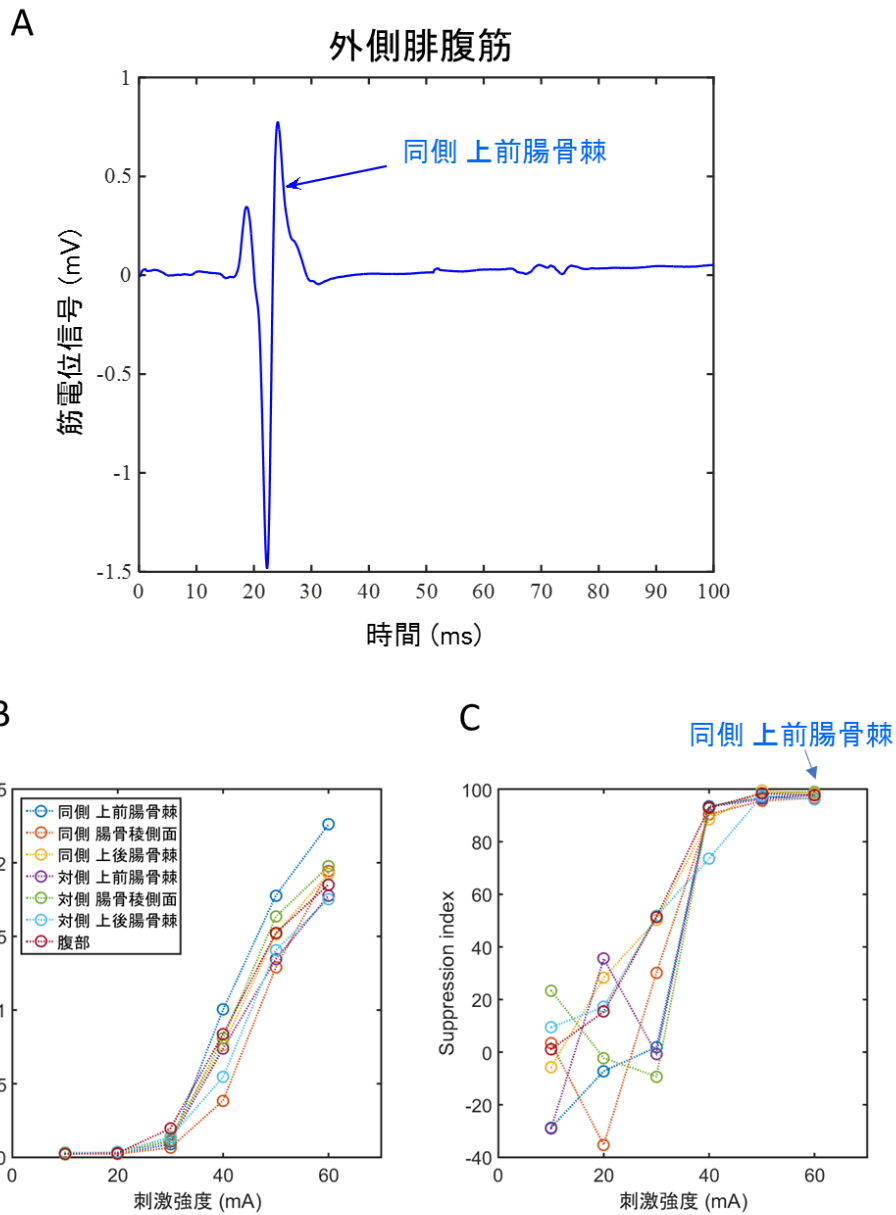


図 29. 陽極貼付部位と外側腓腹筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線)に貼付し誘発した際の反応. 刺激強度は60mAである. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

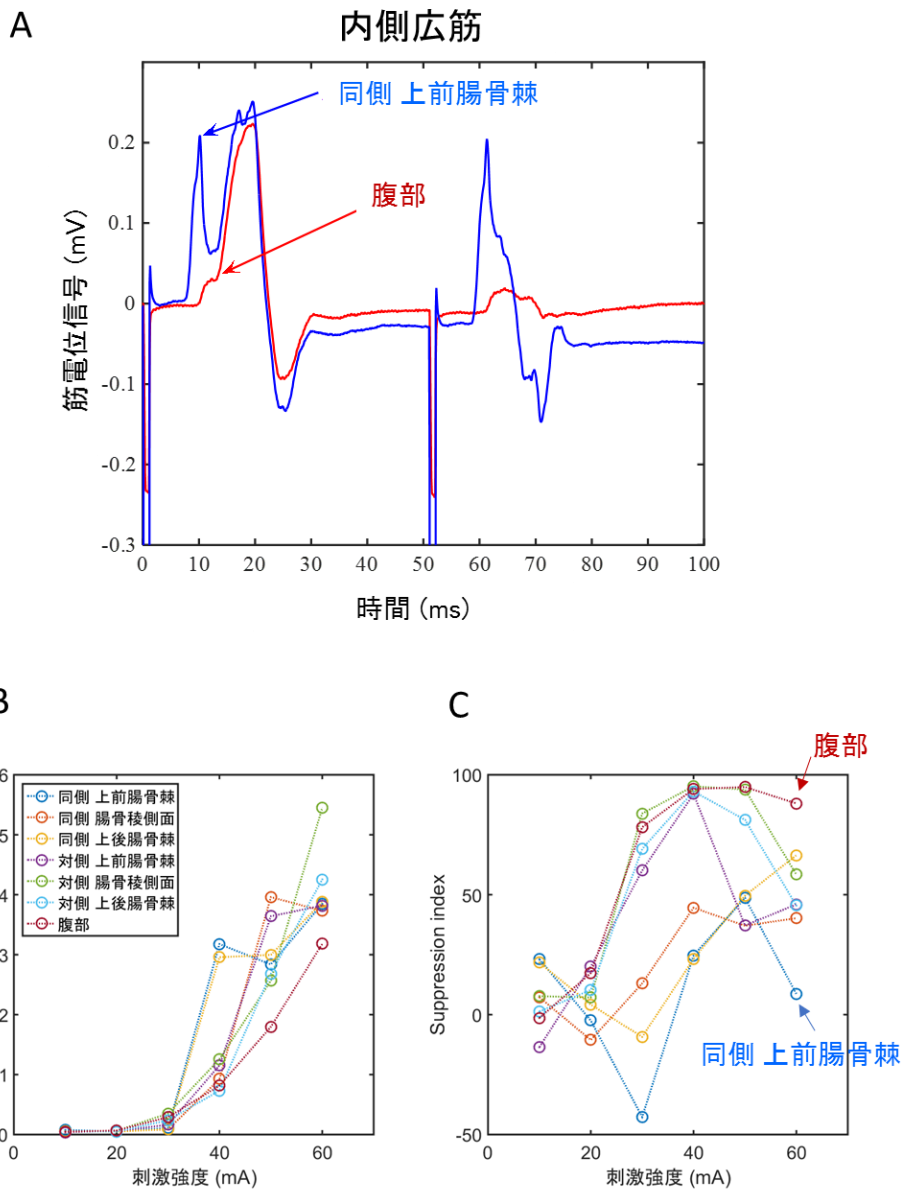


図 30. 陽極貼付部位と内側広筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) および腹部 (赤線) に貼付し誘発した際の反応の違い. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

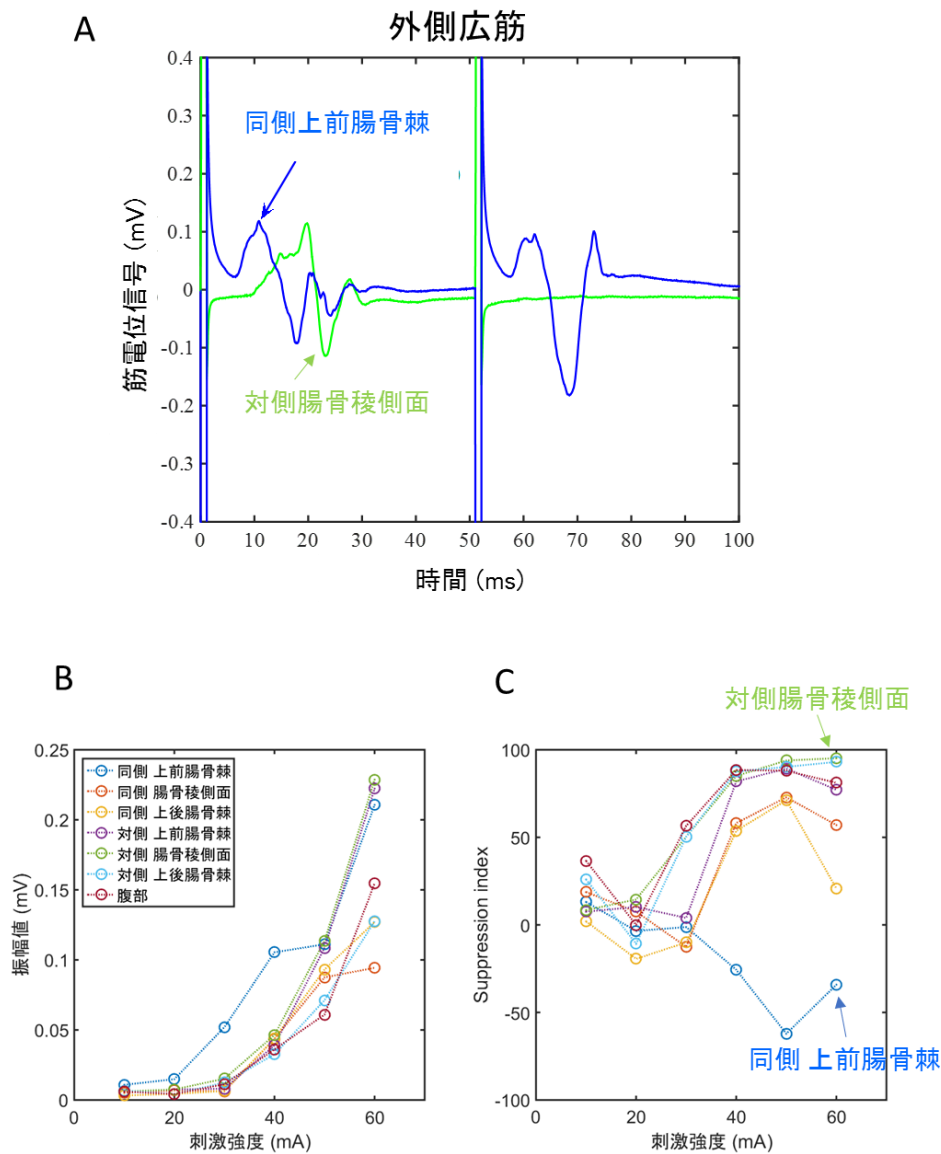


図 31. 陽極貼付部位と外側広筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) および対側腸骨稜側面 (緑線) に貼付し誘発した際の反応の違い. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

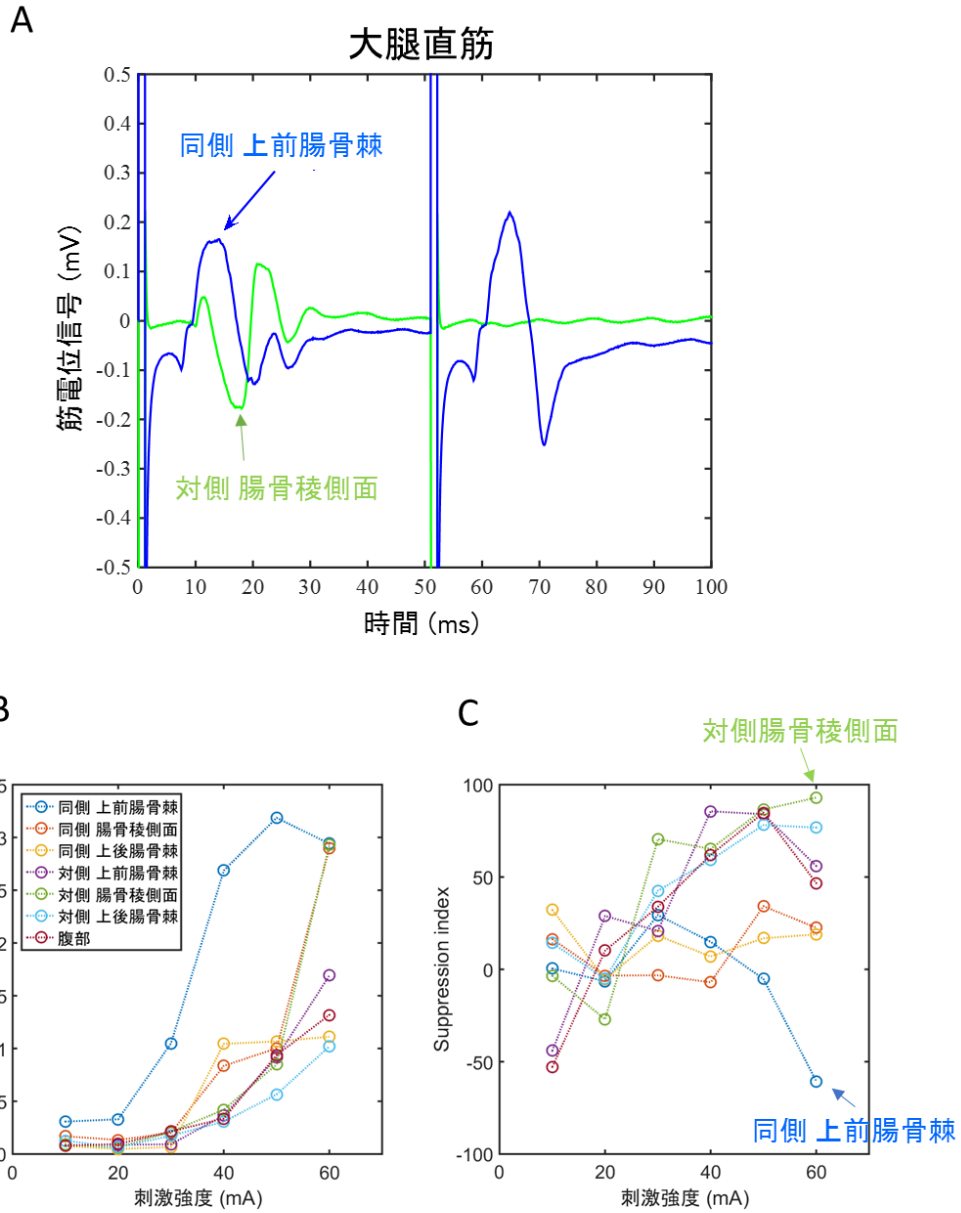


図 32. 陽極貼付部位と大腿直筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) および対側腸骨稜側面 (緑線) に貼付し誘発した際の反応の違い. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

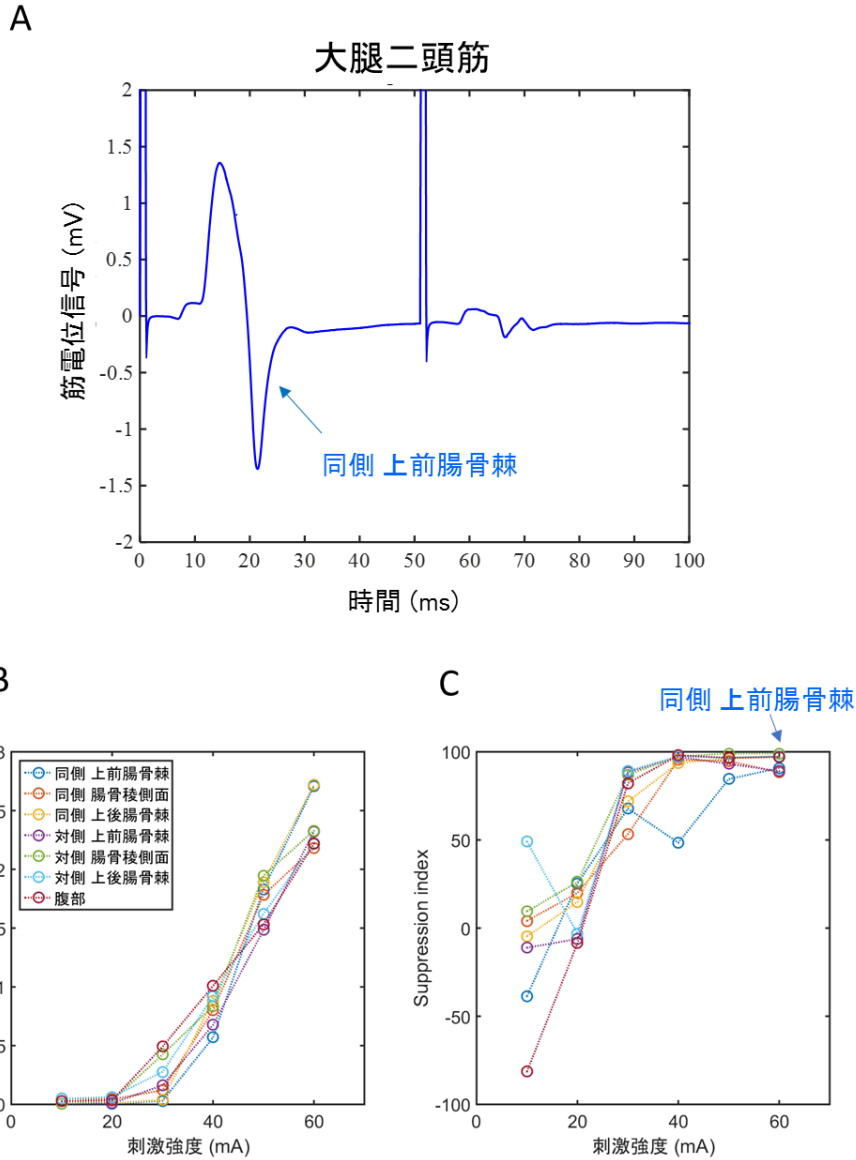


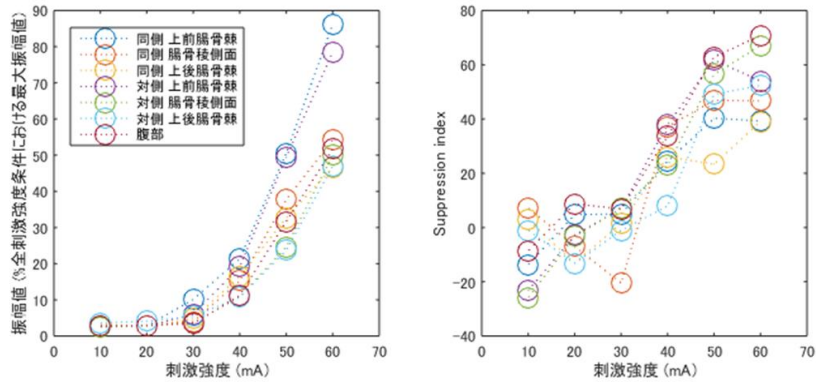
図 33. 陽極貼付部位と大腿二頭筋の反応 (典型例 1 名)

A: 陽極を同側上前腸骨棘 (青線) に貼付し誘発した際の反応の違い. 刺激強度は 60mA である. それぞれ 5 波形の加算平均波形を示している.

B: 各条件で得られた反応の振幅値 (mV) の平均値

C: 各条件で得られた反応の Suppression Index の値の平均値

前脛骨筋



ヒラメ筋

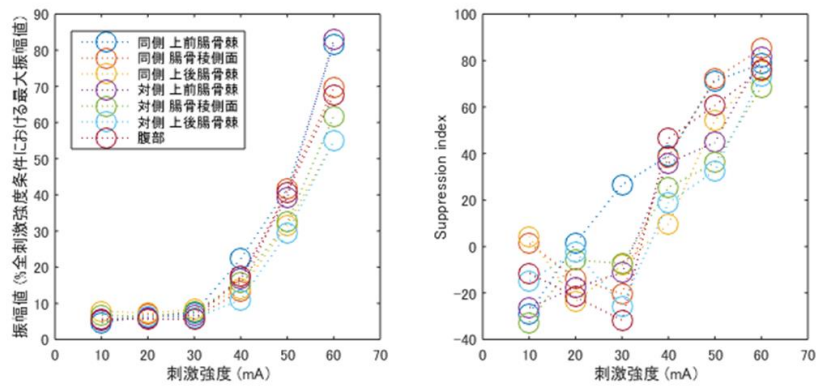
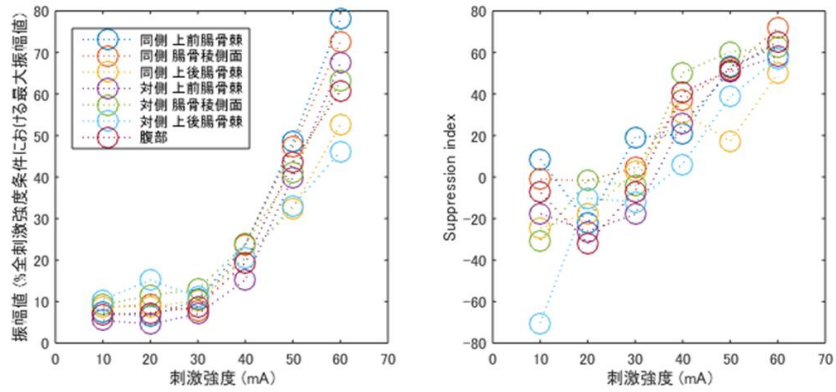


図 34. 陽極貼付部位と前脛骨筋とヒラメ筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) 左は振幅値, 右は Suppression index の結果を示している.

内側腓腹筋



外側腓腹筋

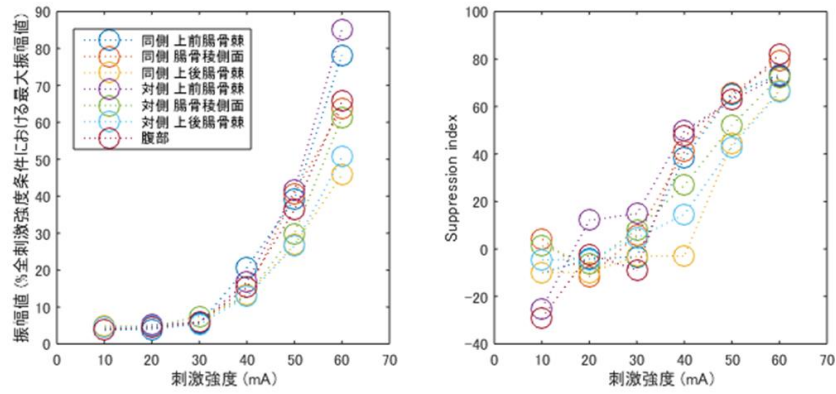
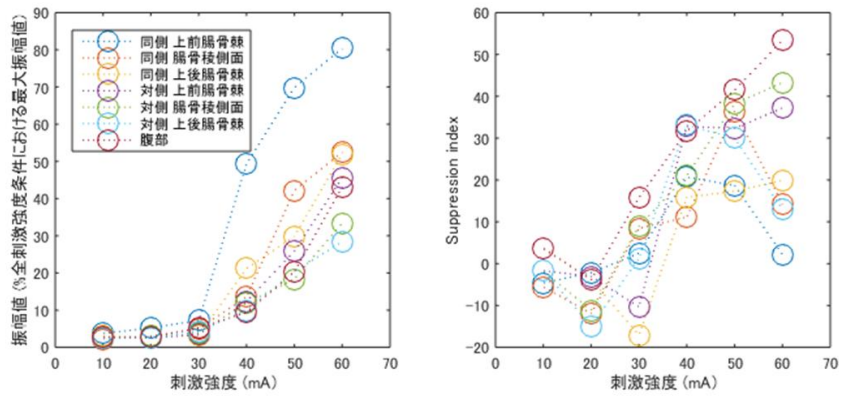


図 35. 陽極貼付部位と内側腓腹筋と外側腓腹筋の反応 (被検者 8 名の平均データ)
 左は振幅値, 右は Suppression index の結果を示している.

内側広筋



外側広筋

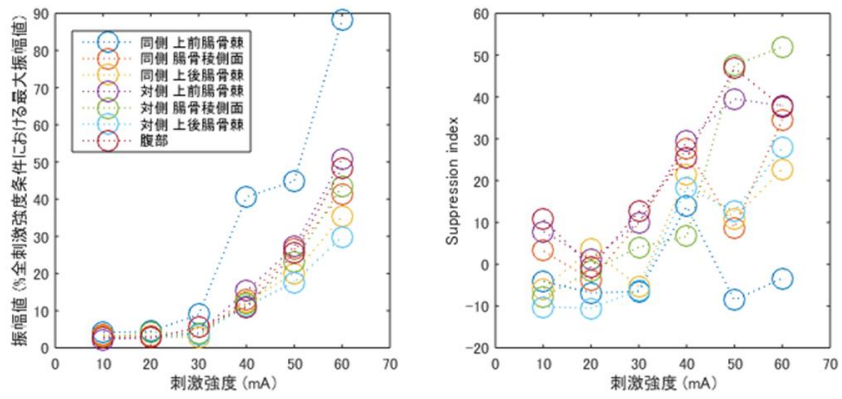
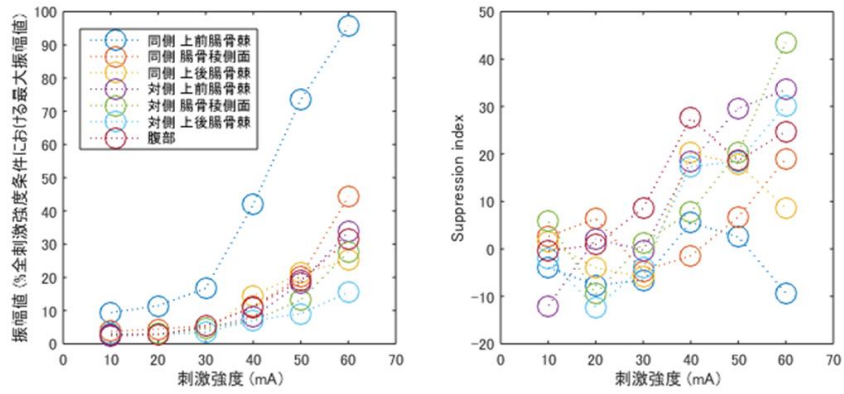


図 36. 陽極貼付部位と内側広筋と外側広筋の反応 (被検者 8 名の平均データ)
左は振幅値, 右は Suppression index の結果を示している.

大腿直筋



大腿二頭筋

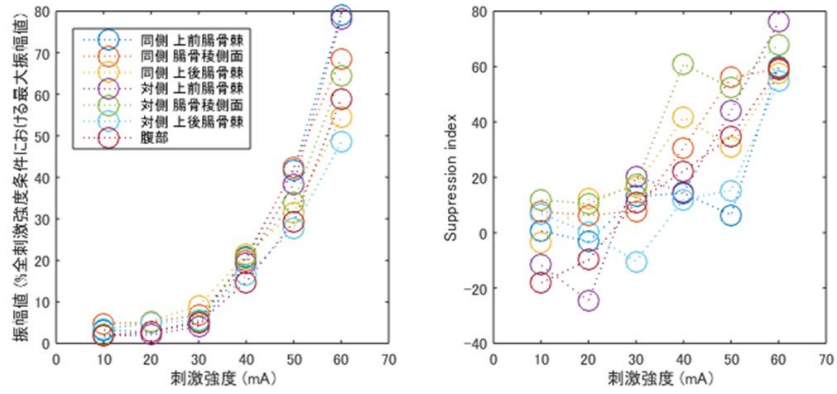


図 37. 陽極貼付部位と大腿直筋と大腿二頭筋の反応 (被検者 8 名の平均データ) 左は振幅値, 右は Suppression index の結果を示している.

5-4-4 考察

本研究は、陽極と陰極の刺激部位の違いの影響を検討し、脊髄反射誘発のための最適な電極貼付部位を調べ、方法論を確立することを目的として行った。実験①では、陰極貼付部位について、実験②では陽極貼付部位について検討した。

・陰極の最適な貼付部位

陰極貼付部位に関しては、ヒラメ筋、内側腓腹筋、大腿二頭筋における反応の振幅値に部位の主効果が見られ、これらの筋の反応の大きさに陰極貼付部位が重要な要素であることが示された。また、ヒラメ筋、外側腓腹筋の **Suppression index** が上位腰椎に貼付した場合に大きな値を示した。先行研究において、図 17 に示した通り、下位胸椎と上位腰椎が最適な刺激部位として採用されてきたが、本研究の結果では、反応振幅値及び **Suppression index** が上位腰椎で大きな値を示したことから、Roy らの上位腰椎に貼付する方法を支持する結果であった (Roy et al., 2012)。一方、大腿四頭筋や前脛骨筋については、陰極貼付部位に関係なく、脊髄反射の誘発が困難であった。

・陽極の最適な貼付部位

陽極貼付部位に関しては、前脛骨筋、内側広筋、外側広筋、大腿直筋における反応の振幅値に部位の主効果が見られ、これらの筋の反応の大きさに陽極貼付部位が重要な要素であることが示された。また、外側広筋と大腿直筋の **Suppression index** においても部位の主効果が見られた。全体的な傾向として、同側の腸骨稜に陽極を貼付した場合、脊髄反射成分を誘発することが困難であった。これらの結果から、脊髄反射誘発のための刺激部位としては、対側の腸骨稜または腹部が最適であると考えられる。経皮的脊髄刺激によって誘発するひとつの利点として両脚の筋に同時に脊髄反射を誘発可能であることが挙げられ、Dy らは陽極を両側の腸骨稜に貼付して両下肢から脊髄反射を誘発している (Dy et al., 2010)。しかし、腸骨稜に貼付しているため、誘発された反応に、運動神経の興奮など脊髄反射以外の要素が関与している可能性が考えられる。

Minassian らの陽極貼付位置は、腸骨稜に置かず、腹部に貼付し、効果的に両側の下肢の脊髄反射を誘発している (Minassian et al., 2007)。本研究の結果は、Minassian らの陽極刺激の方法を支持する結果であったといえる。

ただし、脊髄後根の解剖学的な位置関係は、個人毎異なる可能性があるため、実験前に二連発刺激を用いて脊髄反射成分の有無を確認して実験を開始する必要がある。

5-4-5 小括

陰極刺激部位に関しては、上位腰椎棘突起間の皮膚上に電極を貼付することで、ヒラメ筋、腓腹筋、大腿二頭筋の脊髄反射を誘発可能であることが分かった。前脛骨筋と大腿四頭筋に関しては効果的に脊髄反射を誘発することが困難であった。

陽極刺激部位に関しては、同側腸骨稜（上前腸骨棘、腸骨稜側面、上後腸骨棘）においては、**Suppression index** が他の刺激部位に比べて小さかったため、運動神経の興奮によって生じた反応と考えられた。一方で、腹部および対側腸骨稜に貼付す場合は、**Suppression index** が大きな値を示し、脊髄反射を誘発できることが分かった。

本研究の結果から、陰極を上位腰椎、陽極を腹部に貼付する方法が最も効果的に脊髄反射を誘発可能であることが示された。

5-5 ヒト歩行中の体性感覚情報が下肢複数筋の脊髄反射興奮性に及ぼす影響

5-5-1 目的

歩行中のヒラメ筋 H 反射の振幅が、課題や位相に依存して変調することが知られている (Capaday and Stein, 1986, 1987). これらの変調には、上位中枢からの下行性指令および末梢感覚入力に関与しているとされている (Knikou et al., 2010), しかし、その背後の神経メカニズムについては未だに完全に明らかになっていない. 近年、歩行中の体性感覚が脊髄反射興奮性に及ぼす影響を明らかにするために、免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat® が用いられてきた (Kamibayashi et al., 2010; Nakajima et al., 2012; Masugi et al., 2015). この装置の利用により、下行性指令の影響を最小にした状況下で、通常歩行に類似したステップング運動を課すことが可能である. 受動ステップング中に生じる脊髄反射興奮性の変化は、体性感覚情報の影響を反映しているものと考えられている. この装置を用いた Kamibayashi らの研究により、股関節と膝関節由来の運動に伴う感覚情報が、全位相に渡って、ヒラメ筋 H 反射を抑制することが示唆された (Kamibayashi et al., 2010). ステッピング運動に伴う感覚情報は、通常歩行中のヒラメ筋の H 反射興奮性に対して強い抑制効果を有すると考えることができる. しかしながら、歩行中の体性感覚情報が、ヒラメ筋の H 反射と同様に、歩行中に活動する他の下肢の筋の脊髄反射に対しても、同様な効果を有するかどうかは未だに不明である.

近年、下肢の複数の筋の脊髄反射興奮性を調べるために、経皮的脊髄刺激による脊髄反射法が用いられてきた (Courtine et al., 2007; Minassian et al., 2007; Hofstoetter et al., 2008; Dy et al., 2010). 誘発される脊髄反射は、”Multisegmental monosynaptic response” (Courtine et al., 2007) または “Posterior-root muscle reflex” (Minassian et al., 2007) と呼ばれている. この反応は、H 反射の特徴と類似しており、先行する電気刺激や振動刺激によって応答が減少する特徴がある. そのため、経皮的脊髄刺激によって誘発される脊髄反射は、単シナプス脊髄反射の興奮性を主に反映していると考えられている (Courtine et al., 2007). この手法を用いた先行研究において、通常歩行中、下肢の多数の筋の脊髄反射が課題および位相依存で変化することが報告されている. さらに、臨床的完全脊髄損傷者、すなわち上位中枢と脊髄の連絡が絶たれた状況においても、健常者と同様に脊髄反射興奮性が変化することが示されている (Dy et al., 2010). これらの研究に基づき、本研究では、歩行中に生じる体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射と同様に、下肢複数筋における脊髄反射の興奮性を変化させると仮説を立てた. この仮説を検証するために、免荷式動力型歩行補助装置による受動ステップング課題を用いて、歩行に関連した体性感覚情報のうち、特に、歩行時の脚の運動に伴う体性感覚情報

が、経皮的脊髄電気刺激によって誘発される下肢複数筋における脊髄反射興奮性に及ぼす影響を調べた。

5-5-2 方法

・被検者

中枢神経疾患の既往歴のない健常成人男性 10 名（年齢 28.4 ± 1.6 歳，平均 \pm 標準偏差）が，本実験に参加した．すべての被検者は，実験内容について事前に十分な説明を受けた上で実験に参加した．本研究は，国立障害者リハビリテーションセンター研究所の倫理委員会によって承認を受けている．

・実験セットアップ

研究 1 と同じ実験セットアップを用いて実験を行った．

・運動課題

本研究では，歩行時の脚の運動に伴う体性感覚の影響を調べるために，3 つの異なるステッピング速度（ストライド周波数；14, 25 と 36 回/分）条件下で，空中受動ステッピング課題を行った．また，空中受動ステッピング課題に加えて，空中受動立位課題も行った．被検者は，実験中，脚をリラックスするように指示された．実験者は，コンピュータに映し出された下肢の筋電位信号を見ながら，筋活動がないことを確認しながら実験が行われた．筋活動が出現した場合は，その都度，安静にするように実験者が被検者に口頭で指示した．ステッピング課題中，脊髄反射は，右脚立脚中期のタイミングで誘発された．この位相は，右脚の股関節および膝関節の角度が，受動立位条件と近いと判断され，脊椎のアライメントの変化による刺激効率の変化を最小限にすることができると考え選択された．脊髄反射は各条件 10 発ずつ記録された．なお，順序効果を排除するために，実験順序は被検者間で，ランダムに行われた．それぞれの実験時間は 1 時間程度であった．

・表面筋電図の測定

表面電極（素材：銀/塩化銀，電極形状：円盤型，直径：10mm，F-150S，Nihon Kohden）の双極誘導法により，右脚の前脛骨筋，ヒラメ筋，内側腓腹筋，外側腓腹筋，内側広筋，外側広筋，大腿直筋，大腿二頭筋から表面筋電位信号を計測した．電極は各筋の筋腹上に，電極中心間距離 20 mm で貼付された．貼付部位の皮膚表面の電気抵抗を落とすために，電極貼付前にアルコール綿で皮膚の汚れをよく拭き取り，専用のサンドペーパーを用いて皮膚表面の角質を落とした．表面筋電位信号を生体アンプ（AB-621B，Nihon Kohden，Tokyo，Japan）により 1000 倍に増幅し，バンドパスフィルタ（周波数帯域 15-3kHz）を通した後，サンプリングレート 10 kHz にて，A/D 変換（NI USB-6259，National Instruments，Texas，USA）し，データ集録ソフトウェア

(LabVIEW, National Instruments, Texas, USA) を用いて、刺激前 100ms, 刺激後 200ms をパーソナルコンピュータに取り込んだ。

・下肢筋群の脊髄反射の誘発

下肢の複数筋に脊髄反射を誘発するために、電気刺激装置 (DS7A, Degitimar 社) を使用して、矩形波パルス (1ms 幅) 状の一定電流刺激を経皮的に脊髄に対し与えた。刺激電極の貼付位置に関しては、陽極 (素材: ステンレス網とジェル素材, 電極形状: 四角型, 大きさ 100 mm×75 mm) を腹部に、陰極 (素材: ステンレス網とジェル素材, 電極形状: 四角型, 大きさ 50 mm×50 mm) を、最も大きな反応が多数の筋で見られる棘突起間の皮膚上に貼付した。6名の被検者においては L1/L2 棘突起間, 4名の被検者においては L2/L3 棘突起間が最適な刺激部位と判断され、その部位に陰極刺激電極を貼付した。先行研究に基づいて、二連発刺激 (刺激間のインターバル=50 ms または, 51 ms) を使い、脊髄反射成分の有無を確かめた (Courtine et al., 2007; Minassian et al., 2007; Dy et al., 2010; Roy et al., 2012)。電極の動きを防ぐために、弾性コルセットを体幹に巻き、電極を固定した。刺激強度に関しては、二連発刺激を使ったテストに基づいて調節され、実験中一定に保たれた (92.5 ± 2.4 mA, mean±SE)。各条件, 5秒以上の間隔を空けて 10 発ずつ脊髄反射が誘発され、記録された。

・データ解析

誘発された脊髄反射の大きさを定量化するために、5-50ms 内に出現する反射応答の振幅値を算出した。また、背景筋活動電位を算出するために、刺激前の 50ms の筋電位の二乗平均平方根値を算出した。脊髄反射の振幅値 (mV) の個人間のばらつきを少なくするために、各筋の空中受動立位課題時の脊髄反射振幅値で正規化した。

・統計解析

誘発された反応が脊髄反射の成分を含むかどうか確かめるために、対応のある t 検定を使って、二連発刺激の際の二発目に誘発された反応の振幅値と一発目に誘発された反応が比較された。脊髄反射の振幅に関しては、1 標本の t 検定を用いて、空中受動立位課題条件と空中受動ステップ課題の各速度条件の違いを調べた。ステップ速度 (ストライド周波数; 14, 25 と 36 回/分) の影響に関しては、反復測定の一元配置分散分析を用いて調べた。背景筋活動電位については、反復測定の一元配置分散分析を使って、各条件間で比較された。一元配置分散分析により、有意な主効果が示されたときは、Bonferroni 法を用いて多重比較が行われた。分散分析に際し、Mauchly の球面性の仮定が棄却されたときには、Greenhouse-Geisser のイプシロンを用い自由度と有意確率を再計算した。記述統計は平均±標準誤差で示された。すべての統計検定の有意水準は 5% と定められた。

5-5-3 結果

誘発された反応が反射の成分を含むかどうか確かめるために、二連発刺激 (50 ms または 51 ms 間隔) が、空中受動立位課題中に与えられた。図 38A は、被検者 1 名の代表例である。この例では、全部の筋で一発目の刺激によって大きな反応が起きたが、二発目の刺激の反応は見られなかった。図 38B は、全被検者 10 名分の平均データおよび個人データである。二連発刺激の際の一発目と二発目の反応の振幅は、対応ある t 検定を用いて比較された。その結果、前脛骨筋、ヒラメ筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋と大腿二頭筋において、二発目の刺激の反応の振幅値が、一発目のものと比較して有意に小さかった ($P < 0.05$)。一方で、大腿四頭筋 (内側広筋、外側広筋、大腿直筋) においては、一発目と二発目の刺激による反応の大きさに差がなかった。次に、個人毎に対応のある t 検定を行ったところ、全被検者 10 名中、内側広筋で 9 名、外側広筋では 8 名、大腿直筋では 5 名の被検者で二発目の反応が一発目の反応に比べて有意に小さかった。以降の結果については、被検者毎の解析で一発目に比べて二発目が有意に小さかった筋のみを対象に解析を行った。したがって、前脛骨筋、ヒラメ筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋に関しては 10 名分のデータを解析対象とし、内側広筋、外側広筋、大腿直筋に関しては、それぞれ、9 名、8 名、5 名分のデータを解析対象とした。

図 39 は、図 38a で示した被検者の空中受動立位課題および空中受動ステップング課題時の脊髄反射の波形を示した。記録されたすべての筋において、反応の振幅が、空中受動立位条件に比べて、空中受動ステップング条件で小さくなった。さらに、空中受動ステップング中に測定された反応の振幅が、受動ステップングの速度の増加に伴い減少した。図 40 に、全被検者 10 名分の平均データおよび個人データを示した。前脛骨筋 (14, 25, 36 回/分)、ヒラメ筋 (14, 25, 36 回/分)、内側腓腹筋 (14, 25, 36 回/分)、外側腓腹筋 (14, 25, 36 回/分)、内側広筋 (25 回/分)、大腿直筋 (25, 36 回/分) および大腿二頭筋 (25, 36 回/分) における脊髄反射の振幅は、空中受動立位課題に比べて空中受動ステップング課題で小さくなった (1 標本の t 検定, $P < 0.05$)。反復測定の一元配置分散分析により、下腿の筋においてステップング速度の有意な主効果があった [前脛骨筋, $F_{(1.171, 10.535)} = 6.083$, $P < 0.05$; ヒラメ筋, $F_{(1.248, 11.233)} = 15.304$, $P < 0.01$; 内側腓腹筋, $F_{(1.181, 10.632)} = 6.931$, $P < 0.05$; 外側腓腹筋, $F_{(1.237, 11.131)} = 10.091$, $P < 0.01$]。さらに多重比較検定により、ヒラメ筋と外側腓腹筋において脊髄反射の振幅が、ステップング速度の増加に伴って有意に減少した [ヒラメ筋, 14 回/分 vs 25 回/分, $P < 0.05$; ヒラメ筋, 14 回/分 vs 36 回/分, $P < 0.01$; 外側腓腹筋, 14 回/分 vs 25 回/分, $P < 0.05$; 外側腓腹筋, 14 回/分 vs 36 回/分, $P < 0.05$]。一方で、内側広筋、外側広筋、大腿直筋、大腿二頭筋においては、ステップング速度の有意な主効果は見られなかった [内側広筋, $F_{(2, 16)} = 0.681$, $P > 0.05$; 外側広筋, $F_{(2, 14)} = 0.292$, $P > 0.05$; 大腿直筋, $F_{(2, 8)} = 0.318$, P

> 0.736; 大腿二頭筋, $F_{(2,18)} = 1.984, P > 0.05$]. 記録筋における背景筋活動のレベルは, 無視できるほど小さく, どの筋においてもステップング条件の有意な主効果は見られなかった [前脛骨筋, $F_{(1.024, 9.220)} = 1.246, P > 0.05$; ヒラメ筋, $F_{(1.494, 13.450)} = 3.332, P > 0.05$; 内側腓腹筋, $F_{(1.024, 9.213)} = 3.410, P > 0.05$; 外側腓腹筋, $F_{(1.178, 10.606)} = 0.807, P > 0.05$; 内側広筋, $F_{(1.553, 13.977)} = 0.641, P > 0.05$; 外側広筋, $F_{(1.377, 12.394)} = 0.662, P > 0.05$; 大腿直筋, $F_{(1.089, 9.797)} = 2.453, P > 0.05$; 大腿二頭筋, $F_{(1.855, 16.691)} = 1.803, P > 0.05$].

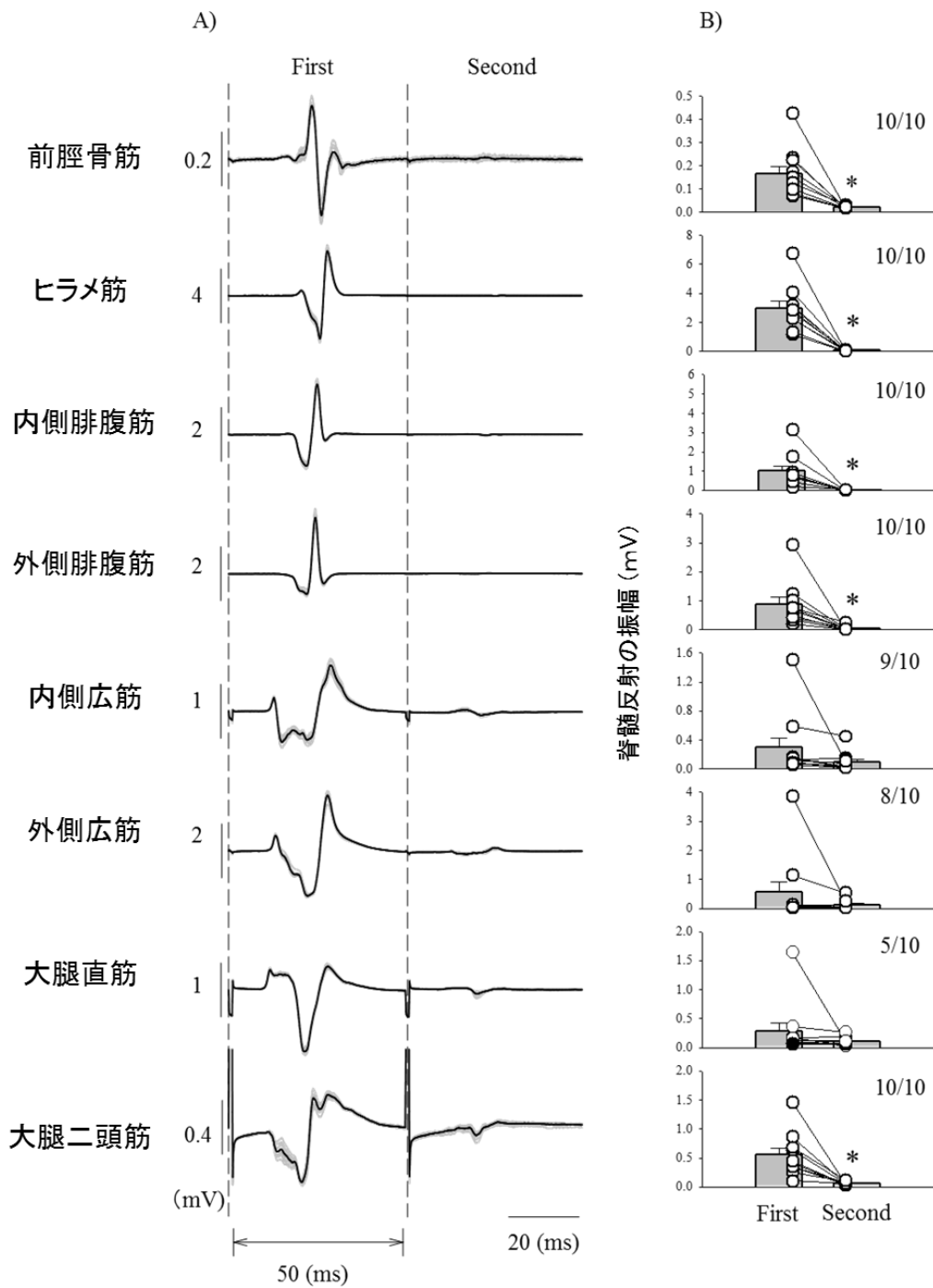


図 38. 二連発の経皮的脊髄刺激による反応

A: 典型例 1 名の波形. 一発目 (First) の反応は大きい, 二発目 (Second) の反応は減少していた. 刺激間隔は 50 ms である.

B: 10 名分の平均データを示した. *; $P < 0.05$

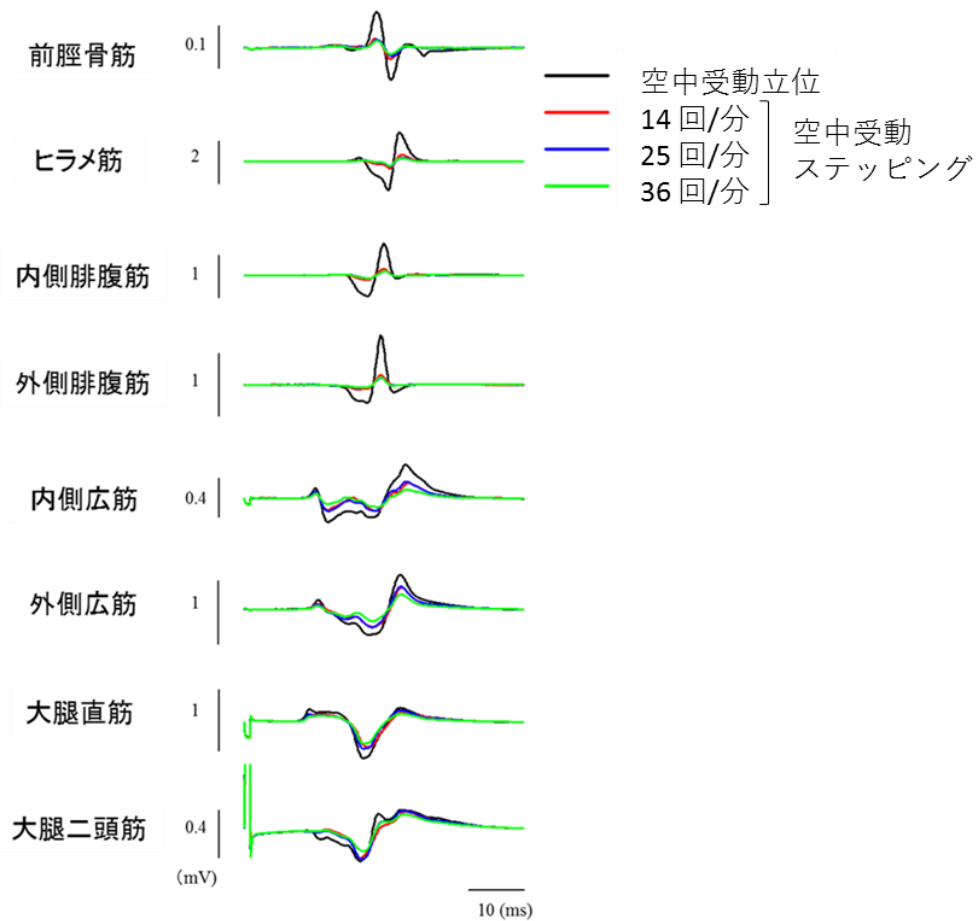


図 39. 空中受動立位および受動ステッピング中の脊髓反射 (代表例 1 名)

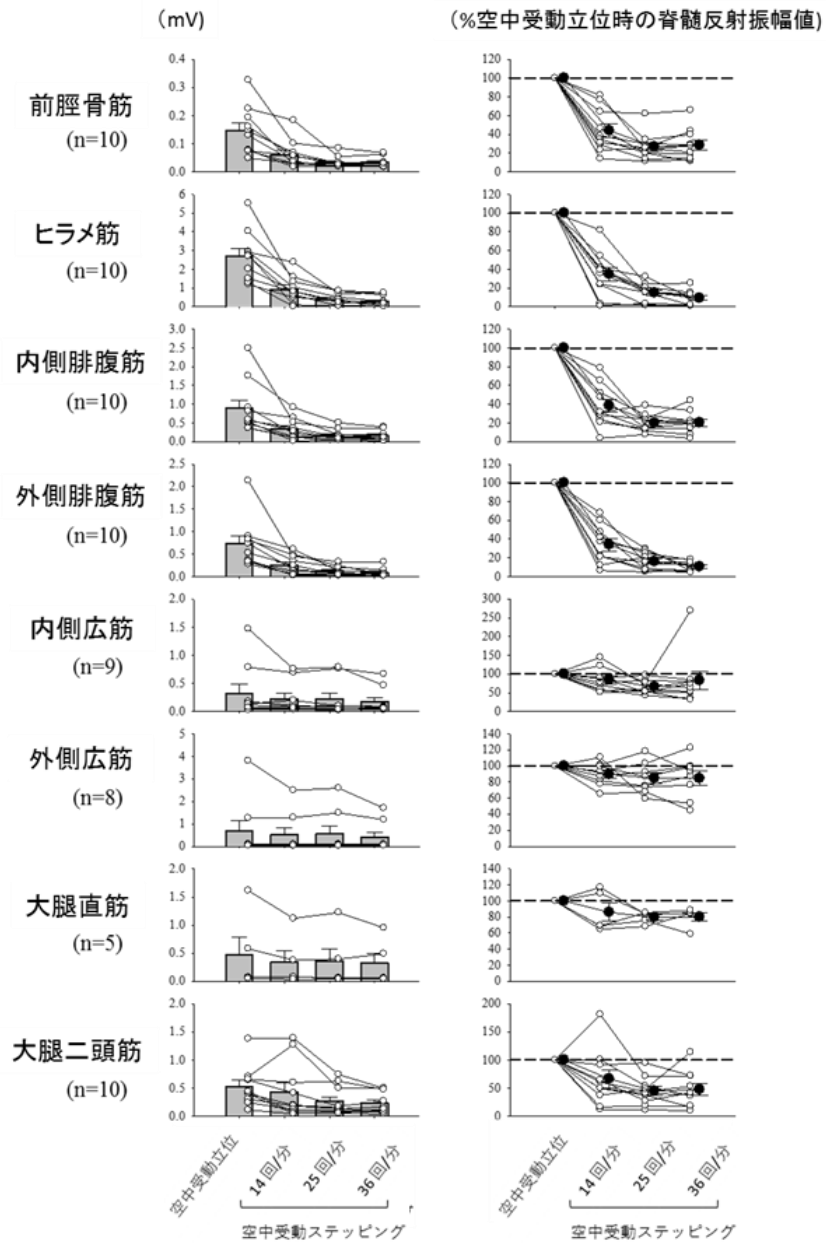


図 40. 空中受動立位および受動ステップ中の脊髄反射の振幅値 (平均データ)
 左: 脊髄反射の振幅値 (mV) の大きさを示している。棒グラフは平均データ, 折れ線グラフは個人データを示している。
 右: 脊髄反射の振幅 (mV) を空中受動立位時の脊髄反射振幅値 (mV) で正規化したデータ。●は平均データを, ○は個人データを示している。

5-5-4 考察

本研究は歩行中の脚の運動に関連した体性感覚が、下肢の複数筋の脊髄反射興奮性を変調させるかどうか調べた。その結果、外側広筋以外の記録したすべての筋の脊髄反射振幅が、空中受動立位課題に比べて空中受動ステップング課題で減少した。さらに、ヒラメ筋と外側腓腹筋においては、空中受動ステップング中に記録された反応の振幅が、ステップング速度の増加に伴い減少した。この結果は、歩行中の脚の運動に関連した体性感覚が、ヒラメ筋だけでなく、下肢の複数筋の脊髄反射興奮性を抑制する可能性を示唆している。

・経皮的脊髄刺激によって誘発される反応

本研究では、先行研究に基づき (Courtine et al., 2007; Minassian et al., 2007; Dy et al., 2010; Roy et al., 2012), 経皮的脊髄刺激によって誘発される反応に反射成分が含まれるかどうか最初に調べた。二発目の反応の平均の振幅が、一発目のものよりも、前脛骨筋、ヒラメ筋、内側腓腹筋、外側腓腹筋、大腿二頭筋に比べて有意に小さかった。数名の被検者においては、大腿四頭筋においても、同様な抑制効果見られた。これらの効果は、H 反射で観察される“post-activation depression (PAD)”の効果 (Hultborn et al., 1996) と類似しており、単に運動軸索が刺激されたことによる反応ではなく、H 反射のような脊髄反射回路が、本研究の経皮的脊髄電気刺激による反応に主に関与していると考えられる。

・歩行中の感覚情報が経皮的脊髄電気刺激によって誘発される脊髄反射に及ぼす影響

免荷式動力型歩行補助装置を使った先行研究においては、ヒラメ筋の H 反射が空中受動立位条件に比べて空中受動ステップング中に減少することが報告されている (Kamibayashi et al., 2010)。さらに、研究課題 1 で示したように、ヒラメ筋 H 反射の振幅は、受動ステップング速度の増加に伴い減少した (Masugi et al., 2015)。これらの結果は、運動に関連した体性感覚が、ヒラメ筋 H 反射回路興奮性を抑制することを示している。本研究において、経皮的脊髄電気刺激によって誘発されるヒラメ筋の脊髄反射においても、空中受動立位課題に比べて、空中受動ステップング課題で小さくなった。さらに受動ステップングにおいて、ステップング速度が速い条件 (18 回/分と 26 回/分) において遅い条件 (10 回/分) に比べて有意に小さくなった。この結果は、H 反射を使った以前の研究と一致していた。これらの結果は歩行中の運動に伴う感覚情報が、少なくともヒラメ筋においては脊髄反射を抑制する効果を有することを示している。

外側広筋を除いた他の筋の脊髄反射に関しては、ヒラメ筋と同様に、空中受動立位課題に比べて、空中受動ステップング課題中、その振幅値が有意に小さくなった。当然の

ことであるが、歩行に関わる下肢の筋には、機能的な役割に大きな違いがある。例えば、下腿三頭筋は、立脚中期と終期に駆動力の生成に貢献する。一方で、前脛骨筋は遊脚中の下垂足を防ぎ、クリアランスを保つために働く。しかし、本研究結果は、機能的役割の異なる遠位および近位の屈筋伸筋に関係なく、運動に関連した感覚情報が、下肢の筋全体の脊髄反射興奮性に対して抑制する効果を有することを示唆している。

先行研究において、運動パターンや姿勢に違いがあるが、収縮中に誘発された前脛骨筋の H 反射が受動ペダリング中に抑制されることが示されている (Brooke et al., 1997)。また、経皮的脊髄電気刺激による脊髄反射が、受動的な一側下肢の股関節屈曲伸展運動によって、静止条件に比べて小さくなることが報告されている (Minassian et al., 2007)。本研究結果とこれらの結果を考慮すると、受動運動の違いに関係なく、ヒラメ筋以外の筋の脊髄反射が受動的な下肢の運動によって抑制される可能性が高い。さらに、臨床的な完全脊髄損傷者の研究において、Dy らは、下肢筋群における経皮的脊髄電気刺激によって誘発される脊髄反射が、徒手での介助歩行中に抑制されることが報告されている (Dy et al., 2010)。完全脊髄損傷者においては脊髄上位中枢が、脊髄反射を変調させる可能性は低いため、末梢の体性感覚入力を受動ステップングの下肢複数筋でみられる脊髄反射の抑制に関与しているものと考えられる。

本研究において、脊髄反射の変調に関与する感覚受容器を特性することはできないが、筋紡錘の活動がこの脊髄反射の抑制に関与している可能性が考えられる。先行研究において、筋紡錘の一次終末および二次終末を活動させるアキレス腱の振動刺激 (Burke et al., 1976) によって、下肢の複数筋における脊髄反射が抑制されることが示されている (Minassian et al., 2007)。さらに、動物実験で、受動的な膝関節の運動中の第二背側骨間筋の H 反射の抑制に、大腿四頭筋の筋の筋紡錘が関与していることが示されている (Misiarezek et al., 1995)。もし受動運動中の脊髄反射の抑制に共通のメカニズムが関与しているならば、本研究の脊髄反射の抑制における第一の起源は、筋紡錘の感覚受容器によるものと考えられる。

5-5-5 小括

本研究の結果、経皮的脊髄刺激によって誘発された脊髄反射の振幅が、空中受動立位課題に比べて空中受動ステップング課題において外側広筋以外のすべての記録した筋で減少した。

この結果は、歩行中の運動に伴う感覚情報が、ヒラメ筋のみならず、下肢の複数の筋の脊髄反射を抑制することを示唆している。

第 6 章 総合考察

本博士論文は「ヒト歩行中の体性感覚情報が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」を明らかにするために 5 つの研究課題を設定し、実験を行った。その結果、得られた知見は以下の通りである。

研究課題 1

「受動ステップングの速度の違いがヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響」

結果：空中受動ステップングの速度増加に伴いヒラメ筋 H 反射振幅が減少した。

→歩行時の下肢の運動に伴う体性感覚がヒラメ筋 H 反射を抑制することを示した。

研究課題 2

「一側下肢からの体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響」

結果：空中受動立位課題中に比べて、片脚空中受動ステップング課題中のヒラメ筋 H 反射振幅値が小さかった。

対側に比べ、同側の片脚ステップング中の H 反射振幅が小さかった。

→同側脚の体性感覚がヒラメ筋 H 反射を強く抑制することを示した。

研究課題 3

「下肢単関節運動由来の体性感覚情報がヒラメ筋 H 反射興奮性に及ぼす影響」

結果：股関節・膝関節の単関節運動課題中のヒラメ筋 H 反射振幅が空中受動立位課題中に比べて小さかった。

→股・膝関節の運動による体性感覚がヒラメ筋 H 反射を抑制することを示した。

研究課題 4

「下肢複数筋に脊髄反射を誘発するための経皮的脊髄電気刺激法の確立」

結果：陰極を上位腰椎皮膚上、陽極を腹部に貼付したときに、

2 連発刺激における 2 発目の反応が 1 発目に比べて減少した。

→この貼付位置で刺激することで効果的に脊髄反射を誘発できることを示した。

研究課題 5

「ヒト歩行中の体性感覚情報が下肢複数筋の脊髄反射興奮性に及ぼす影響」

結果：経皮的脊髄刺激によって誘発した下肢複数筋の脊髄反射の振幅が

空中受動立位課題中に比べて空中受動ステップング中に減少した。

→歩行時の下肢の運動に伴う体性感覚が下肢の複数筋の脊髄反射を抑制することを示した。

これらの結果をもとに、歩行時の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序について総合的に考察した。加えて、リハビリテーションへの応用についても考察した。

6-1 歩行中の脊髄神経回路興奮性を修飾する末梢機序

従来、歩行中の体性感覚のみを身体に付加することは技術的に困難とされ、ペダリング運動や単関節運動による受動運動課題が用いられてきた。しかし、これまで述べた通り、姿勢や関節運動のパターンが通常歩行と大きくかけ離れているため、従来の受動運動課題で用いられてきた知見がヒトの歩行にどの程度適用可能かは不明であった。本研究では、その問題を解決するために通常歩行により類似した受動運動を課すことの可能な免荷式動力型歩行補助装置 (Lokomat®) を用いて実験を行った。本来歩行トレーニングに利用されている装置を応用し、今まで不可能とされてきた通常歩行中の体性感覚の付加を実現した点は、関連研究領域の進展にブレークスルーを与えた。歩行中に生じる体性感覚は主に荷重関連の感覚情報と関節運動に関連した感覚情報に大別することができる。本論文では荷重関連の感覚情報を統制した条件下で下肢の関節運動に関連した体性感覚に焦点を絞り検討した。先行研究で、Kamibayashi らは、完全免荷での受動ステッピングにおいてもヒラメ筋 H 反射が抑制されることを明らかにした (Kamibayashi et al., 2010)。それに加えて、研究課題 1 において、空中受動ステッピング速度の増加に伴って、ヒラメ筋 H 反射の振幅が減少することが示された。このことから、ステッピング運動に関連した体性感覚がヒラメ筋 H 反射興奮性を抑制することが明らかとなった (Masugi et al., 2015)。また完全脊髄損傷者および不全脊髄損傷者を対象とした追加実験においても空中受動立位課題に比べて空中受動ステッピング課題中にヒラメ筋 H 反射が抑制されたことは抑制機序が脊髄内にある可能性が高い。しかし、一方で、健常者で見られたステッピング速度の増加に伴って生じる H 反射の抑制は、脊髄損傷者では生じなかった。その原因としては、上位中枢由来の下行性指令が速度に依存した H 反射の抑制に関与している可能性や、脊髄損傷後の脊髄反射回路興奮性の過剰亢進が原因として考えられる。この点については、今後検討していく必要がある。

では、ステッピング運動中の同側脚または対側脚の股関節と膝関節のうち、どの関節運動が H 反射の抑制に関与しているのか？この疑問に答えるために研究課題 2 では、左右の脚、研究課題 3 では、股関節と膝関節を正確に分離し運動させることによって、抑制に関わる体性感覚がどの身体部位から生じるかについて検証した。このような試みは、通常歩行中の関節運動のうち、各肢、各関節を独立して運動させることの可能な免荷式動力型歩行装置を用いた本実験系でしか成し得なかったものと考えられる。その結果、片側のヒラメ筋 H 反射の抑制に同側脚の股関節と膝関節の運動に伴う体性感覚が主に関与していること、対側からの体性感覚も交叉性に H 反射を抑制することが明らかとなった。これらの結果はペダリング運動で得られた先行研究の結果と概ね一致していた (McIlroy et al., 1992)。姿勢や関節運動パターンが大きく異なるにも関わ

らずペダリング運動で得られた結果と類似していたのは、おそらく受動ステップ中のヒラメ筋 H 反射の抑制メカニズムが姿勢や関節運動パターンなどには大きく依存しないことによるものと考えられた。このことは、受動的に脚部が動かされ、体性感覚が喚起されると自動的にヒラメ筋の脊髄反射興奮性を抑制する共通の神経メカニズムが働くと考えられる。

歩行運動は、非常に多くの筋が、異なる時間・強さで複雑に活動することで成立する。しかし、近年の研究から、複雑な筋の活動に、低次元構造が存在することが明らかとなった。Ivanenko らは、表面筋電図を用いて下肢 25 筋の活動を記録し、主成分分析を行った結果、歩行時の筋活動を 5 つの時空間パターンで表現できることを明らかにした (Ivanenko et al., 2004)。この時空間パターンは筋シナジーと呼ばれている。この結果は、中枢神経系に機能的なまとまり、機能単位が存在することを示唆した。研究 4 の経皮的脊髄刺激による脊髄反射法は、下肢の複数筋に対して同時に脊髄反射を誘発することが出来る。これにより、歩行時の複数筋の協調パターンを脊髄レベルで評価できる可能性がある。そのため、研究課題 4 の成果は歩行神経制御分野の研究の発展において重要な知見になると考えられる。

研究課題 5 では、研究 4 で方法論の確立を行った経皮的脊髄刺激による脊髄反射法を用いて、受動ステップ中の下肢の複数筋の脊髄反射興奮性を評価した。その結果、空中受動立位中に比べて、空中受動ステップ中で、ほぼすべての筋の脊髄反射振幅が減少した。通常歩行中の筋活動は、それぞれの筋で、機能的役割が大きく異なる。この結果は、歩行中の体性感覚、特に脚部の運動に伴う体性感覚が、下肢の多くの筋の脊髄反射回路興奮性を抑制することを示している。これまでの受動ステップ中の H 反射抑制がヒラメ筋特異的な現象ではなく下肢の筋全体に一般化可能な現象であることを示唆している。

受動ステップ中、筋紡錘、関節、皮膚などの受容器から様々な体性感覚が生じる。本研究から、H 反射抑制に関わる体性感覚が、直接どの感覚受容器から生じていたのかを特定することは不可能である。しかし、脊髄イヌを用いた Misiasek らの研究で、運動に伴う筋紡錘からの感覚信号を生じないようにした場合にのみ受動運動中の H 反射の抑制が起こらなくなることから (Misiasek et al., 1995)、おそらく、受動ステップ中のヒラメ筋 H 反射の抑制に、同側の股関節と膝関節周囲の Ia や II などの筋紡錘由来の体性感覚が主に関与していると考えられる。また、研究課題 1 において、下肢関節角度が条件間で同一であったにも関わらず、ステップ速度に依存して H 反射が抑制することも、筋の伸長速度を適刺激とする筋紡錘の Ia 線維由来の体性感覚が主に H 反射の抑制に関与していることを示唆している。

体性感覚入力による抑制性の神経入力は脊髄反射回路のシナプス前終末または、シナプス後ニューロンに投射しているものと考えられる。受動ステップ中は、上位中枢からのシナプス後ニューロンに対する下行性指令や、拮抗筋からの上位中枢由来の相反

抑制などの入力はほぼないと考えられる。加えて、通常歩行中の H 反射の抑制には、シナプス前抑制の機序が関与していること (Stein and Capaday, 1998) を踏まえると、受動ステップングの H 反射の抑制においても、シナプス前抑制の機序が関与していた可能性が高い。シナプス前抑制は、運動によって生じる体性感覚入力を選択的に減弱させることができ、過剰な感覚入力の流入を防ぐ役割があるものと考えられる。しかし、本研究結果から、その機序について結論付けることは不可能であり、今後の検討課題とする。

6.2 脊髄損傷者に対する歩行リハビリテーション

体性感覚の付加による脊髄神経回路興奮性変調

現在、脊髄損傷者に対する歩行リハビリテーションとして、BWSTT が広く行われている。この方法は、適切な体性感覚入力を繰り返し、脳や脊髄などの中枢神経系に与え、中枢神経系の可塑性を誘導することを目的としている（中澤，2010）。BWSTT の理論的な根拠となった脊髄ネコを用いた実験においては、完全に脳と脊髄間の連絡が絶たれた場合であっても、BWSTT を行うことによって自立歩行が可能になることが報告されている（Barbeau et al., 1988）。この結果は、脊髄に歩行運動を生み出す神経回路網が存在すること、その神経機構が体性感覚情報の付加によって賦活化されることを示唆した。一方で、ヒトの場合、今のところ四足動物でみられた劇的な回復効果は認められていない。臨床的完全脊髄損傷者における BWSTT の有効性を示した論文は著者が知る限り一例のみである（Manella et al., 2010）。ヒトでの回復効果と四足動物における回復効果が異なるため動物モデルで構築された理論がそのままヒトに当てはまらない可能性が高い。そこで本研究は四足動物の BWSTT の効果において重要となる体性感覚が、ヒトの脊髄に対して、どのような神経結合及び効果（抑制/促通）を有するかを調べることを目的として実施した。その問題を解決するために脊髄反射法を用いて検証したところ、歩行時の体性感覚が歩行に関わる下肢の複数筋の脊髄反射回路興奮性を抑制することが示された。また、脊髄損傷者においても、ヒラメ筋 H 反射回路興奮性が歩行時の体性感覚によって抑制されることが示された。最近の研究により、脳だけでなく脊髄においても繰り返しのトレーニングによって可塑的变化が生じることが知られており（Thompson et al., 2009, 2013; Ogawa et al., 2009, 2012）、BWSTT を行い、歩行時の体性感覚を繰り返し付加することで、脊髄神経回路の可塑性を誘導可能であると考えられる。BWSTT による体性感覚の付加によってどの程度、中・長期的な可塑的变化が生じるかは今後の検討すべき課題である。

四足歩行動物と二足歩行動物の効果の違い

本研究から体性感覚の付加により、脊髄神経回路興奮性を変調可能であることが明らかになったが、なぜ四足動物で見られる歩行機能回復がヒトではみられないのであろうか？その答えは、現在も解明されていないが、おそらく、四足歩行に比べて、直立二足歩行において、上位中枢の関与が増したことが一因として考えられる。ヒト歩行中の脳活動は、近年の計測技術の進歩に伴い、様々な研究手法を使って調べられてきている。そのひとつである単一光子放射断層撮影（Single photon emission computed tomography; SPECT）を用いた歩行時の脳活動に関する Fukuyama らの報告では、歩行中補足運動野、内側一次運動感覚野、視覚野、大脳基底核（線条体）、小脳において神経活動の増加が確認された（Fukuyama et al., 1997）。さらに、近赤外線分光法

(fNIRS: functional near-infrared spectroscopy)を用いた Miyai らの研究においても、歩行中、両側の一次感覚運動野領域、補足運動野の活動が上昇することが報告された (Miyai et al., 2001). また森らの研究では、ニホンザルに直立二足歩行を数年訓練し、獲得させた後、四足歩行と獲得した二足歩行時の脳活動の増強部位をポジトロン断層像 (PET) によって測定し比較した. その結果、二足歩行時では、一次運動野と補足運動野の活動増強が見られるものの、四足歩行時ではその活動増強は僅かであった (森, 2005). いずれの結果も、上位中枢が、二足歩行の高次制御に深く関与することを示唆するものであった. 加えて、脳-脊髄間の連絡が部分的に残存している脊髄不全損傷者ではある程度の歩行機能回復が見られるのに対して、完全脊髄損傷者では回復が難しいこともヒト歩行における上位中枢の貢献度の高さを反映していると考えられる. これらの事実を基に考えると、ヒトの場合、脊髄損傷後の歩行機能を再建するためには体性感覚の付加による脊髄神経回路網の賦活化に加えて、運動指令を伝える下行路の機能的な再建が必要と考えられる.

脊髄神経回路賦活化のための複合的なアプローチ

近年、完全脊髄損傷者の腰膨大部に対し、特定の刺激部位、強度および周波数の電気刺激を与えている間、麻痺した下肢の随意運動機能が一部回復することが報告された (Harkema et al., 2011; Angeli et al., 2013). 臨床的な診断で完全損傷と診断された場合であっても、解剖学的に一部の下行路が残存している場合がある. 脊髄刺激により脊髄神経回路を賦活することで、残存下行路を介した運動指令が伝達されやすくなることにより、随意運動が可能になったと考えられている (Angeli et al., 2013). さらに、最新の報告で薬理的な手法と脊髄刺激を組み合わせるトレーニングを行った研究では、最終的に脊髄刺激のない状況でも下肢の随意運動が可能になることが報告された (Gerasimenko et al., 2015). これらの方法は、運動指令を伝える下行路の機能的再建の方法として有効であると考えられる. 薬理的な手法や脊髄刺激によって脊髄神経回路の興奮性を高め、脊髄への運動指令が伝達されやすい状況下で、歩行時の体性感覚を付加する複合的なアプローチが必要と考えられる.

最後に、近年、目覚ましい進歩を遂げている神経再生医療と本研究の知見との関連について述べる. 図 42 に、脊髄損傷後の歩行機能再建に向けた新たな治療戦略について示した. 神経系の可塑性には二種類に大別することができる. ひとつは解剖学的な可塑性であり、損傷後の解剖学的変性や、神経再生など構造的な変化を指す. もう一方は、使用依存的な可塑性であり、シナプス可塑性ともいわれ、繰り返しの神経入力によるシナプス間の伝達効率の変化を指す. BWSTT を初めとしたリハビリテーションは後者を意図したものであり、上述した通り、歩行時の体性感覚の付加と薬理的介入、脊髄刺激を組み合わせる介入することが今後必要と考えられる. 一方で、神経再生医療は、解剖学的な可塑性に含まれる. 今まで、治療不可能とされてきた完全脊髄損傷者の脊髄が解

剖学的に再生され、リハビリテーションの治療対象となる可能性が高い。リハビリテーションでは、神経再生医療により解剖学的な再建を行った後、再建した神経回路に機能を持たせていくこと、それから、再生医療前に残存している神経系の機能を保持することが求められる。これら二つの領域は相互に密接な関係を持ちながら、歩行機能の再建を目指していく必要がある。本研究で得られた知見は、今後の脊髄損傷者の歩行機能再建の戦略の中でも、中心的な役割をなす **BWSTT** の科学的な根拠を支える重要な知見であると考えられる。

脊髄損傷後の歩行機能再建に向けた戦略

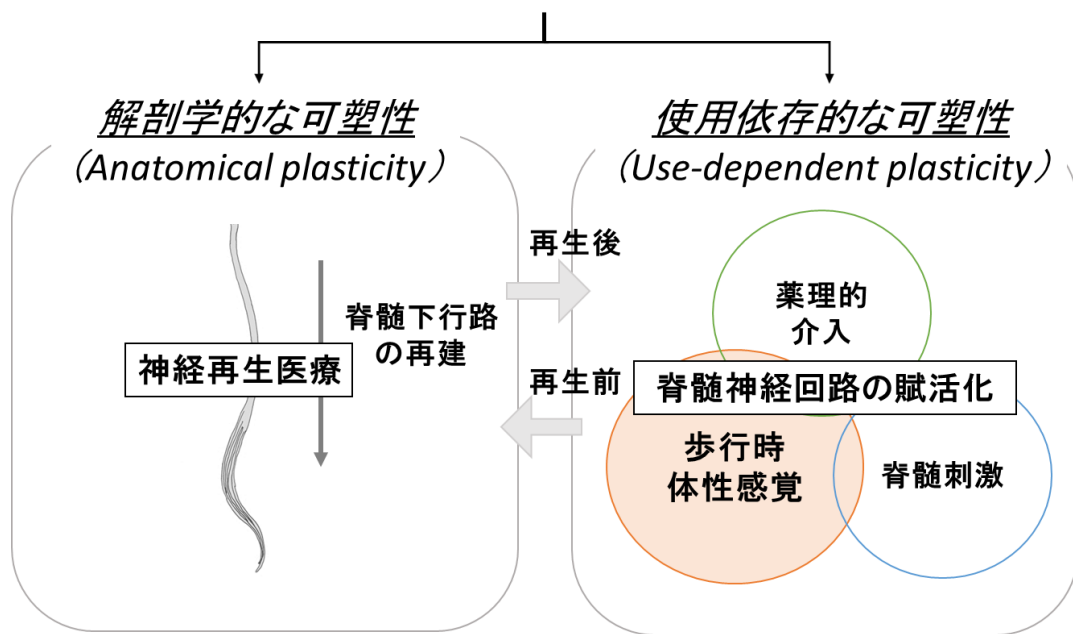


図 41. 脊髄損傷後の歩行機能再建に向けた戦略

損傷した脊髄下行路の再建を目指した神経再生医療と、使用依存的可塑性を目指したリハビリテーションが相互に連携した治療が求められる（河島と緒方, 2013 の図を参考に作成）

第 7 章 結論

本博士論文では、「脊髄損傷者の歩行機能を効率的に再建することを目的とした新たなリハビリテーション方法を確立すること」を最終的な目的とし、「歩行中の体性感覚が脊髄神経回路興奮性に及ぼす影響」を明らかにすることを目的とした。

この目的を達成するために、通常歩行時の体性感覚を正確に再現可能な免荷式動力型歩行補助装置 Lokomat®による受動ステップング課題と、脊髄神経回路の興奮性を調べるために2種類の脊髄反射法（H反射法、経皮的脊髄刺激による脊髄反射法）を用いて検討を行った。

その結果、以下の知見が得られた。

- 歩行時の運動に伴う体性感覚は、ヒラメ筋のH反射興奮性を抑制する。
- その抑制効果は、主に同側の股関節と膝関節の運動によって生じ、対側脚からの交叉性の入力も関与する。
- 歩行時の運動に伴う体性感覚は、ヒラメ筋のみならず下肢の複数の筋の脊髄反射興奮性を抑制する。

これらの知見は、四足動物の歩行機能回復において重要な体性感覚が、ヒトの場合でも、脊髄神経回路の興奮性を変調することを意味しており、繰り返しのトレーニングによって、脊髄神経回路に使用依存的な可塑的変化を生じさせ得ることが示唆された。今後、ヒトの歩行を司る脊髄神経回路の構造と機能の解明を企図する研究の進歩に貢献し、脊髄損傷者に対する歩行リハビリテーションの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。歩行に関わる神経機序が明らかになることで、より効果的な歩行リハビリテーションの発展に寄与することが期待される。

引用文献

Angeli, C. A., Edgerton, V. R., Gerasimenko, Y. P., & Harkema, S. J. (2014). Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain*, 137(Pt 5), 1394-1409.

Barbeau, H., & Rossignol, S. (1987). Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res*, 412(1), 84-95.

Beres-Jones, J. A., & Harkema, S. J. (2004). The human spinal cord interprets velocity-dependent afferent input during stepping. *Brain*, 127(Pt 10), 2232-2246.

Brooke, J. D., Cheng, J., Collins, D. F., McIlroy, W. E., Misiaszek, J. E., & Staines, W. R. (1997). Sensori-sensory afferent conditioning with leg movement: gain control in spinal reflex and ascending paths. *Prog Neurobiol*, 51(4), 393-421.

Brooke, J. D., McIlroy, W. E., & Collins, D. F. (1992). Movement features and H-reflex modulation. I. Pedalling versus matched controls. *Brain Res*, 582(1), 78-84.

Brooke, J. D., McIlroy, W. E., Collins, D. F., & Misiaszek, J. E. (1995). Mechanisms within the human spinal cord suppress fast reflexes to control the movement of the legs. *Brain Res*, 679(2), 255-260.

Burke, D., Hagbarth, K. E., Lofstedt, L., & Wallin, B. G. (1976). The responses of human muscle spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J Physiol*, 261(3), 673-693.

Calancie, B., Needham-Shropshire, B., Jacobs, P., Willer, K., Zych, G., & Green, B. A. (1994). Involuntary stepping after chronic spinal cord injury. Evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain*, 117 (Pt 5), 1143-1159.

Capaday, C., & Stein, R. B. (1986). Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J Neurosci*, 6(5), 1308-1313.

Capaday, C., & Stein, R. B. (1987). Difference in the amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. *J Physiol*, 392, 513-522.

- Cheng, J., Brooke, J. D., Staines, W. R., Misiaszek, J. E., & Hoare, J. (1995). Long-lasting conditioning of the human soleus H reflex following quadriceps tendon tap. *Brain Res*, 681(1-2), 197-200.
- Collins, D. F., McIlroy, W. E., & Brooke, J. D. (1993). Contralateral inhibition of soleus H reflexes with different velocities of passive movement of the opposite leg. *Brain Res*, 603(1), 96-101.
- Colombo, G., Joerg, M., Schreier, R., & Dietz, V. (2000). Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev*, 37(6), 693-700.
- Courtine, G., Harkema, S. J., Dy, C. J., Gerasimenko, Y. P., & Dyhre-Poulsen, P. (2007). Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans. *J Physiol*, 582(Pt 3), 1125-1139.
- Crenna, P., & Frigo, C. (1987). Excitability of the soleus H-reflex arc during walking and stepping in man. *Exp Brain Res*, 66(1), 49-60.
- Danner, S. M., Hofstoetter, U. S., Freundl, B., Binder, H., Mayr, W., Rattay, F., & Minassian, K. (2015). Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain*, 138(Pt 3), 577-588.
- Dietz, V., Colombo, G., & Jensen, L. (1994). Locomotor activity in spinal man. *Lancet*, 344(8932), 1260-1263.
- Dietz, V., Muller, R., & Colombo, G. (2002). Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain*, 125(Pt 12), 2626-2634.
- Dimitrijevic, M. R., Gerasimenko, Y., & Pinter, M. M. (1998). Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann NY Acad Sci*, 860, 360-376.
- Dy, C. J., Gerasimenko, Y. P., Edgerton, V. R., Dyhre-Poulsen, P., Courtine, G., & Harkema, S. J. (2010). Phase-dependent modulation of percutaneously elicited multisegmental muscle responses after spinal cord injury. *J Neurophysiol*, 103(5), 2808-2820.

Fukuyama, H., Ouchi, Y., Matsuzaki, S., Nagahama, Y., Yamauchi, H., Ogawa, M., . . . Shibasaki, H. (1997). Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett*, 228(3), 183-186.

Garrett, M., Kerr, T., & Caulfield, B. (1999). Phase-dependent inhibition of H-reflexes during walking in humans is independent of reduction in knee angular velocity. *J Neurophysiol*, 82(2), 747-753.

Gerasimenko, Y., Gorodnichev, R., Machueva, E., Pivovarova, E., Semyenov, D., Savochin, A., . . . Edgerton, V. R. (2010). Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci*, 30(10), 3700-3708.

Gerasimenko, Y., Gorodnichev, R., Puhov, A., Moshonkina, T., Savochin, A., Selionov, V., . . . Edgerton, V. R. (2015). Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans. *J Neurophysiol*, 113(3), 834-842.

Gerasimenko, Y. P., Lu, D. C., Modaber, M., Zdunowski, S., Gad, P., Sayenko, D. G., . . . Edgerton, V. R. (2015). Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis. *J Neurotrauma*. 32 (24), 1968-80.

Gorodnichev, R., Pivovarova, E., Puhov, A., Moiseev, S., Savochin, A., Moshonkina, T., . . . Kozlovskaya, I. (2012). Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: A noninvasive tool for the activation of stepping pattern generators in humans. *Human Physiology*, 38(2), 158-167.

Hanna-Boutros, B., Sangari, S., Karasu, A., Giboin, L. S., & Marchand-Pauvert, V. (2014). Task-related modulation of crossed spinal inhibition between human lower limbs. *J Neurophysiol*, 111(9), 1865-1876.

Harkema, S., Gerasimenko, Y., Hodes, J., Burdick, J., Angeli, C., Chen, Y., . . . Edgerton, V. R. (2011). 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(9781), 1938-1947.

- Harkema, S. J., Hurley, S. L., Patel, U. K., Requejo, P. S., Dobkin, B. H., & Edgerton, V. R. (1997). Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol*, 77(2), 797-811.
- Hodgson, J. A., Roy, R. R., de Leon, R., Dobkin, B., & Edgerton, V. R. (1994). Can the mammalian lumbar spinal cord learn a motor task? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 26(12), 1491-1497.
- Hofstoetter, U. S., Minassian, K., Hofer, C., Mayr, W., Rattay, F., & Dimitrijevic, M. R. (2008). Modification of reflex responses to lumbar posterior root stimulation by motor tasks in healthy subjects. *Artif Organs*, 32(8), 644-648.
- Hultborn, H., Illert, M., Nielsen, J., Paul, A., Ballegaard, M., & Wiese, H. (1996). On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Exp Brain Res*, 108(3), 450-462.
- Ivanenko, Y. P., Poppele, R. E., Lacquaniti, F. (2004). Five basic muscle activation patterns account for muscle activity during human locomotion. *J Physiol*, 556 (1), 267-282
- Kamibayashi, K., Nakajima, T., Fujita, M., Takahashi, M., Ogawa, T., Akai, M., & Nakazawa, K. (2010). Effect of sensory inputs on the soleus H-reflex amplitude during robotic passive stepping in humans. *Exp Brain Res*, 202(2), 385-395.
- Kitano, K., & Koceja, D. M. (2009). Spinal reflex in human lower leg muscles evoked by transcutaneous spinal cord stimulation. *J Neurosci Methods*, 180(1), 111-115.
- Knikou, M. (2010). Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions. *Clin Neurophysiol*, 121(10), 1655-1668.
- Koceja, D. M., & Kamen, G. (1992). Contralateral influences on triceps surae motoneuron excitability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(3), 177-182.
- Komiyama, T. (2010). [Functional roles of spinal reflexes during human locomotor movements]. *Brain Nerve*, 62(11), 1129-1137.

- Lamy, J. C., Ho, C., Badel, A., Arrigo, R. T., & Boakye, M. (2012). Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans. *J Neurophysiol*, 108(3), 906-914. doi: 10.1152/jn.10898.2011
- Manella, K. J., Torres, J., & Field-Fote, E. C. (2010). Restoration of walking function in an individual with chronic complete (AIS A) spinal cord injury. *J Rehabil Med*, 42(8), 795-798.
- Masugi, Y., Kitamura, T., Kamibayashi, K., Ogawa, T., Ogata, T., Kawashima, N., & Nakazawa, K. (2015). Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett*, 584, 337-341.
- McIlroy, W. E., Collins, D. F., & Brooke, J. D. (1992). Movement features and H-reflex modulation. II. Passive rotation, movement velocity and single leg movement. *Brain Res*, 582(1), 85-93.
- Misiaszek, J. E., Barclay, J. K., & Brooke, J. D. (1996). Mechanisms within the spinal cord are involved in the movement-induced attenuation of an H reflex in the dog. *J Neurophysiol*, 76(5), 3589-3592.
- Miyai, I., Tanabe, H. C., Sase, I., Eda, H., Oda, I., Konishi, I., . . . Kubota, K. (2001). Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*, 14(5), 1186-1192.
- Morin, C., Katz, R., Mazieres, L., & Pierrot-Deseilligny, E. (1982). Comparison of soleus H reflex facilitation at the onset of soleus contractions produced voluntarily and during the stance phase of human gait. *Neurosci Lett*, 33(1), 47-53.
- Nakajima, T., Kitamura, T., Kamibayashi, K., Komiyama, T., Zehr, E. P., Hundza, S. R., & Nakazawa, K. (2011). Robotic-assisted stepping modulates monosynaptic reflexes in forearm muscles in the human. *J Neurophysiol*, 106(4), 1679-1687.
- Nakazawa, K., Kawashima, N., & Akai, M. (2006). Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 87(1), 71-75.

- Ogawa, T., Kawashima, N., Suzuki, S., & Nakazawa, K. (2012). Different modulation pattern of spinal stretch reflex excitability in highly trained endurance runners. *Eur J Appl Physiol*, 112(10), 3641-3648.
- Ogawa, T., Kim, G. H., Sekiguchi, H., Akai, M., Suzuki, S., & Nakazawa, K. (2009). Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in experienced swimmers. *Eur J Appl Physiol*, 105(2), 199-205.
- Phadke, C. P., Thompson, F. J., Kukulka, C. G., Nair, P. M., Bowden, M. G., Madhavan, S., . . . Behrman, A. L. (2010). Soleus H-reflex modulation after motor incomplete spinal cord injury: effects of body position and walking speed. *J Spinal Cord Med*, 33(4), 371-378.
- Roy, F. D., Bosgra, D., & Stein, R. B. (2014). Interaction of transcutaneous spinal stimulation and transcranial magnetic stimulation in human leg muscles. *Exp Brain Res*, 232(6), 1717-1728.
- Roy, F. D., Gibson, G., & Stein, R. B. (2012). Effect of percutaneous stimulation at different spinal levels on the activation of sensory and motor roots. *Exp Brain Res*, 223(2), 281-289.
- Sayenko, D. G., Atkinson, D. A., Dy, C. J., Gurley, K. M., Smith, V. L., Angeli, C., . . . Gerasimenko, Y. P. (2015). Spinal segment-specific transcutaneous stimulation differentially shapes activation pattern among motor pools in humans. *J Appl Physiol* (1985), 118(11), 1364-1374.
- Schneider, C., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (2000). On the origin of the soleus H-reflex modulation pattern during human walking and its task-dependent differences. *J Neurophysiol*, 83(5), 2881-2890.
- Simonsen, E. B., & Dyhre-Poulsen, P. (1999). Amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. *J Physiol*, 515 (Pt 3), 929-939.
- Stanislaus, V., Mummidisetty, C. K., & Knikou, M. (2010). Soleus H-reflex graded depression by contralateral hip afferent feedback in humans. *Brain Res*, 1310, 77-86.

Stein, R. B., & Capaday, C. (1988). The modulation of human reflexes during functional motor tasks. *Trends Neurosci*, 11(7), 328-332.

Stubbs, P. W., & Mrachacz-Kersting, N. (2009). Short-latency crossed inhibitory responses in the human soleus muscle. *J Neurophysiol*, 102(6), 3596-3605.

Takeoka, A., Vollenweider, I., Courtine, G., & Arber, S. (2014). Muscle spindle feedback directs locomotor recovery and circuit reorganization after spinal cord injury. *Cell*, 159(7), 1626-1639.

Thompson, A. K., Chen, X. Y., & Wolpaw, J. R. (2009). Acquisition of a simple motor skill: task-dependent adaptation plus long-term change in the human soleus H-reflex. *J Neurosci*, 29(18), 5784-5792.

Thompson, A. K., Pomerantz, F. R., & Wolpaw, J. R. (2013). Operant conditioning of a spinal reflex can improve locomotion after spinal cord injury in humans. *J Neurosci*, 33(6), 2365-2375.

Wickelgren, I. (1998). Teaching the spinal cord to walk. *Science*, 279(5349), 319-321.

Yang, J. F., Fung, J., Edamura, M., Blunt, R., Stein, R. B., & Barbeau, H. (1991). H-reflex modulation during walking in spastic paretic subjects. *Can J Neurol Sci*, 18(4), 443-452.

Zehr, E. P. (2002). Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol*, 86(6), 455-468.

河島則天, 緒方徹 (2013). 脊髄損傷後の歩行機能回復に向けた新しいビジョン: 神経の再生・修復から機能回復まで. *脊髄外科* 27(2):125-129.

高草木薫. (2007). [歩行] 歩行の神経機構 Review. *Brain Medical* 19(4), 307-315.

中澤公孝, 上林清, 清水健 (2007). 脊髄損傷患者に対するニューロリハビリテーションの実際. *理学療法* 24 (12): 1578-1584.

森茂美 (2005). ヒトの直立二足歩行のメカニズムと加齢変化. *老年医学* 43 (1), 7-14.

参考文献

David A. Rosenbaum (著), 関屋昇ら(訳) (2012). 動作の仕組み-からだを動かす原理の探求
三輪書店

E Kandel, J Schwartz, T Jessell, S Siegelbaum, A Hudspeth (2012), Principles of Neural
Science Fifth Edition, McGraw-Hil

P Emmanuel, D Burke (2005), The circuitry of the human spinal cord: its role in motor
control and movement disorders, Cambridge University Press.

Swinnen, S. P., Heuer, H., Massion, J. E., & Casaer, P. (1994). Interlimb coordination:
Neural, dynamical, and cognitive constraints. Paper presented at the This volume grew
out of a meeting entitled " The Control and Modulation of Patterns of Interlimb
Coordination: A Multidisciplinary Perspective" held at Catholic University of Louvain,
Belgium.

中澤公孝 (2010), 歩行のニューロリハビリテーション, 杏林書院

中村隆一, 斎藤宏, 長崎浩 (2003). 基礎運動学第 6 版, 医学書院

謝辞

本研究を行うにあたり、長きに渡り温かくご指導下さいました
東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 身体運動科学研究室
教授 中澤 公孝先生,
様々な面で多くのご支援を賜り、研究手法をはじめ、研究に対する取り組む姿勢を教
えて下さいましたことに深く感謝致します。

東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系 身体運動科学研究室
教授 工藤 和俊先生,
研究ミーティングの際、多くのアドバイスを頂きました。ありがとうございました。

本論文のご指導・ご助言と共に、本研究の学内発表の際、ご助言を下さいました。
身体運動科学研究室
教授;

石井 直方 先生, 深代 千之 先生, 八田 秀雄 先生, 福井 尚志 先生
准教授;

柳原 大 先生, 久保 啓太郎 先生, 寺田 新 先生, 吉岡 伸輔 先生, 今井 一博 先生
ありがとうございました。

本研究の実施にあたり、丁寧なご指導・ご助言を頂きました
国立障害者リハビリテーションセンター研究所 運動機能系障害研究部
神経筋機能障害研究室室長 河島 則天先生,
様々な実験の機会を与えて下さったことで、経験や技術を向上させることが出来まし
た。深く感謝致します。

国立障害者リハビリテーションセンター病院
障害者健康増進・スポーツ科学支援センター長 緒方 徹先生,
私にこのような研究の機会を与えて下さいましたことに、深く感謝致します。

本研究の実施の際、全面的にサポートをして下さった
国立障害者リハビリテーションセンター 運動機能系障害研究部
神経筋機能障害研究室 流動研究員 喜多村 拓氏,
喜多村さんのサポート無しでは本研究を遂行出来ませんでした。ありがとうございました。
した。

本研究の実施の際、多くの助言を下さいました
同志社大学 スポーツ健康科学部 スポーツ健康科学科学科
准教授 上林 清孝先生、
多くの温かいアドバイスを頂きました。ありがとうございました。

研究に関するご指導・ご助言を頂きました
東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系身体運動科学研究室
助教; 小幡 博基先生, 小川 哲也先生, 進矢 正宏先生
修士課程の時に、研究手法やプログラミングなどを教えて下さったことで、本研究を
実施することが出来ました。深く感謝致します。

本研究の実施の際に様々な協力をしていただいた
東京大学大学院 中澤研究室および工藤研究室の皆さま
国立障害者リハビリテーションセンター研究所の皆さま

本研究に関して、事務の面からサポートして下さいました
中澤研究室 事務補佐 北田 小夜子様
身体運動科学研究室 事務 石垣 久美子様, 早川 賀子様
国立障害者リハビリテーションセンター 事務 中西 佳代子様

多大なご支援賜りました皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、大学院での生活を応援してくれた家族に心から感謝致します。本当にありが
とうございました。