

# 運動による回復療法: 脊髄損傷に関連する神経リハビリの概念と適用

Activity-based restorative therapies: Concepts and applications in spinal cord injury-related neurorehabilitation

## 【論者】

Christina L. Sadowsky  
International Center for Spinal Cord Injury, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Kennedy Krieger Institute, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland

John W. McDonald  
International Center for Spinal Cord Injury, Department of Neurology, Kennedy Krieger Institute, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland

脊髄損傷に起因する麻痺に対して行われる身体的リハビリテーションは、今まで個人の日常生活を可能にするための補正的なテクニックを教えることを重視し、麻痺による重大な障害を補うものではなかった。ところが近年修復不可能とされてきた中枢神経組織(CNS)の理論が、CNSの可塑性、修復、そして再生等の立証によって変わりつつある。これらは全て、損傷部位の上下において、適切なレベルの神経運動を根気よく続けたことに関係性がある。今ではリハビリを実行することによって、神経組織の機能的回復を期待することができるまでになった。“bench to bedside (患者のために新たな技術を提供することの言い回し)”の変更をすることは、存在する基本的な科学的証拠の慎重な分析と、臨床研究の戦略的焦点、そして新たな治療法の実用的な実行を必要とする。特定機能運動課題と、エクササイズは、慢性的麻痺状態における、身体機能、新陳代謝機能、神経機能などの最適化のためには必要不可欠な要素のようである。神経増殖に伴う身体機能の向上を目標に据えた包括的リハビリテーションを作り上げることが理論的である。運動基盤回復療法、運動基盤療法、運動基盤リハビリテーション、と言った用語はここ10年の間に定着したもので、神経麻痺によって引き起こされる障害に対する全く新しい試みを表現したものだ。この試みの目標はリハビリ療法を使って、損傷部分とその下部に位置する神経機能の活性化である。この論文は慢性的脊髄系神経麻痺のマネージメントとして身体的運動とエクササイズを実行することに関連する基本的、臨床的な、科学的証拠を論評する。

## 【イントロダクション】

神経リハビリテーションの現場は変わりつつある。基本的科学データが何年もかかって証明してきた証拠により、古く、根深いリハビリにおける補正と適応の法則が少しずつ変化してきた。身体機能を回復し、損傷時には永遠に失われたと思われた身体的可能性を引き出すために、神経システムを刺激するという戦術が使われ始めている。

動物実験によって、損傷した成人の中枢神経は、無数の箇所において再編成することが可能なことが解り、損傷後も大いなる回復が可能であると判明した。再編成は様々な部位で行われる：皮質、大脳皮質下部、脊髄、そして周辺の神経システム。修復の過程は多様なメカニズムによって起こり得る：周辺と中心部に潜在する連結部におけるシナプシスの適応、めばえ、そして新しい連結部の構成。傷ついた神経システムの修正、回復、交換をしながら、再髄鞘形成や新しい細胞の誕生も起こる。再編成と修復はどちらも、適切な強度の神経活動を維持できるかどうかにかかっているようだ。

従って、基礎的科学証拠によれば、細胞過程の活動(シナプス形成・再髄鞘形成・新たな細胞の再生・再編成や修復など)の最適化は、神経系損傷後に最適な活性を得ることを基盤とした、新しい神経リハビリテーションを導入する理論的根拠を提供するであろうと示唆しています。脊髄損傷の分野は、運動による回復療法の研究をより

簡単に行うことが可能です。なぜならば、脊髄という構造はその他の神経系の構造より“簡素な”構造をしており、また慣例上、反射発生性や前もってプログラムされたタイプの活動の責任を担っているからです。

基礎科学によって証明されている運動によりもたらされる変化を、人間の脊髄にも応用することができると仮定すれば、活動基盤回復療法(Activity-based Restorative Therapy; ABRT)は、実証基盤リハビリテーション(機能的損傷の修復が身体障害の改善へ導くという前提で昔から広範囲にわたって使用されていた)の研究作業の根本的な手段となります。

ABRTの項目は簡単に次のように説明できる：(a)パターン化された運動活性化(例、ロコモータートレーニング、機能的電気刺激(FES)によるエルゴメトリ運動負荷試験法)、(b)非パターン化運動活性化(例、漸増と強化、特定課題トレーニング)、そして(c)感覚刺激(例、感覚運動療法)。この文献は主に脊髄損傷に伴う神経損傷を抱える動物や人間についての研究を説いたものである。成人や小児の神経系の状態(例：脳卒中・脳性麻痺)の回復における、異なるエクササイズの状態や量がおよぼす効果を評価していますが、この文献においてはこの情報に関しては触れていません。なぜならば、進行中の発達の変化に重複しておきる新しい神経系ダメージにおけるエクササイズの評価することが困難なためです。

従って、この文献は、神経リハビリテーションの分野における概念や実行を躍進するために、特に、脊髄損傷性麻痺の機能回復の可能性にABRTが適応されることの重要性を強調するものです。

## 【神経回復における運動の役割：基礎科学の議論】

### ■ シナプス形成における運動の影響

シナプスは、複数の神経間、あるいは相互作用する細胞と神経との間を繋ぐ役割を担っています。シナプスの構造、強度、調整は、全て神経伝達物質の放出によって発生する細胞膜の電気活動によって行われる。例えば、N-メチル-D-アスパラギン酸塩(NMDA)受容体活性化は、細胞内のカルシウム量を上昇させ、樹突突起棘の形成を引き起こし、シナプス形成を誘発する[Ciani and Salinas, 2008]。短時間のシナプス前部活動は、シナプス前部グルタミン酸の放出を増進することによって、培養された海馬ニューロン間に起こる非機能的な接触を、機能的なシナプスへと急速に変化させる[Shen et al., 2006]。

運動依存性遺伝子の発現を含む、神経組織の発達や可逆性において、運動はもっとも重要な役割を果たすことは間違いありません。[Mingo et al., 1997; Ono et al., 1997; Sgambato et al., 1997; Karlsson and Hallbook, 1998; Muslimov et al., 1998]。運動は通常のシナプス機能[Daoudal and Debanne, 2003; Zhou and Poo, 2004]、シナプス強度調整[Riegle and Meyer, 2007]、ホモシナプスとヘテロシナプスの可逆性においても[Zhou and Poo, 2004]、欠かせない役割を果たしています。

### ■ ミエリン化(髄鞘形成) / 再ミエリン化(再髄鞘形成)に対する運動の効果

髄鞘形成(ミエリン化)と再髄鞘形成(再ミエリン化)は、軸索の周りにミエリン鞘を巻きつけることによって発生する。末梢神経組織ではミエリン化も再ミエリン化もシュワン細胞によってもたらされる一方、中枢神経では乏突起膠細胞によって成される。1つのシュワン細胞は、1つの軸索節を囲んでいる1枚のミエリン鞘を包みます。乏突起膠細胞は一つで40もの軸索をミエリン化する。軸索の喪失、アストログリアの相互作用の途絶、乏突起膠細胞の不良、細胞環境

の調節不全などが、再ミエリン化の失敗に繋がる。

ミエリン化、再ミエリン化はともに、ニューロンのインパルス活動によって決まります。ミエリン化の活動が成す役割をサポートする多くの基礎科学データは、視覚システムに基づいています。暗闇で飼育されたネズミは、通常に飼育されたもの比べ、視神経における軸索のミエリン化が少ない [Gyllensten and Malmfors, 1963]。盲目のメクラネズミの視神経におけるミエリン化は非常に少ない [Omlin, 1997]、一方ウサギの眼を早期に開かせることによって視神経のミエリン化は加速する [Tauber et al., 1980]。

ミエリン化と軸索の成長に関わるその他の細胞内プロセスも、運動に依存的です。例えば、生まれたばかりのネズミの坐骨神経のミエリン化は運動により規制されたカリウムの交換によって調節される [Wilson and Chiu, 1990]。NMDA に依存する軸索の成長 [Cantalops and Routtenberg, 1999] と樹木状ニューロンネットワークの適切な発達 [van Ooyen and van Pelt, 1994] は全て高い値でニューロン活動によって調節されている。

#### ■ 新しい細胞形成に対する運動の効果

通常、ニューロン新生は大人の脳の二箇所の「特別な」部位でのみ発生する：海馬と嗅神経系です。海馬では、身体的運動が神経系幹細胞の増殖に働きかけることによってニューロン新生を促す [Kemperman et al., 2000]。ニューロン新生を刺激するのに加えて、エクササイズや運動は加齢によるニューロン新生の減少を食い止めることができる [van Praag et al., 2005]。隣接する軸索同士の活動は、発達中のネズミの視神経内の前駆突突起膠細胞の増殖に欠かせない役割を果たす [Barres and Raff, 1993]。

#### ■ 再組織と修復における運動の効果

CNS の発達や可逆性の神経運動に対する広範囲に渡る依存性は、適切な神経運動が神経系の修復に重要かもしれないと示唆しています。

運動によって調節される脳由来神経栄養因子 (BDNF) の放出は、CNS [Neeper et al., 1996] と、末梢神経組織 [Al-Majed et al., 2000] の両方で起きているようだ。Beaumont et al. [2008] は、常に座った状態にある Th10 脊髄損傷のネズミと、回転車で自発的歩行トレーニングを積んだ Th10 脊髄損傷のネズミとを比較し、腰髄の BDNF レベルを計測し、脛骨の運動ニューロン層から筋電図 (EMG) の透写図を記録した。訓練されたネズミは立脚期 / 遊周期の持続時間がかなり減少し、立脚期に同時に活性化されている四肢の数が減少しました。腰髄の BDNF レベルは上昇し、下行性神経運動に反応する脛骨運動ニューロンにおける EMG の細胞外記録の振幅上昇が見られました。

神経運動を増加・減少することで、自然発生的再生の要素を調節し、運動に依存する神経の再組織化と修復するという更なる証拠があります。脊髄を負傷した (T10 レベル) ネズミが、怪我の2日後と5日後から電動自転車 (FES) による後ろ足の運動を2週間続けた。脊髄離断から5日後に行った1回の運動の後、ヒラメ筋の BDNF と、グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) の遺伝子発現が、それぞれ11、14倍に上昇した。受傷2日後に運動を開始した場合には、遺伝子発現の変化は見られなかった。4週間に及ぶ長期のトレーニングの場合、開始が受傷2日後、または5日後であっても、筋肉萎縮の減少が確認された [Dupont-Versteegden et al., 2004]。受傷前に3週間のトレーニング (車輪走行) を実施したネズミは、T9の損傷後、負傷前に運動をしなかったネズミに比べて飛躍的に運動機能が回復した [Engesser-Cesar et al., 2005]。

傷ついた繊維細胞の再生によって大人のネズミの脊髄が再編成する可能性についても立証されている。ネズミが不完全脊髄損傷を受傷後、切断された後脚の皮質脊髄路 (CST) の軸索が頸部灰白質へ迂回路を形成し、これに接触されることにより長い脊髄固有ニューロンが腰部の運動ニューロンに樹枝状に絡みつき、脊髄へと皮質エネルギーをリレーで運ぶ新たな経路を髄腔内に作成した [Bareyre et al., 2004]。他のネズミの実験では、赤核脊髄路が脊髄前角を侵略し、

通常は錐体交叉への侵入と同時に切断される両側性 CST によって神経支配される運動ニューロンと結合することによって、再組織化を達成した [Raineteau and Schwab, 2001; Raineteau et al., 2002]。

#### 【神経回復における運動の役割：臨床化学の議論】

##### ■ 機能最適化における運動の効果

脊髄損傷が、個人が発揮できる身体的活動を著しく減少させてしまうことは間違いない [van den Berg-Emons et al., 2008]。適度なレベルの身体的運動を維持することは、健康な人間に関わる様々な解剖学的、生理学的、機能的な面々にとって有効であることに間違いはありません。例えば心臓機能、筋肉と骨量、長命 [Paffenbarger et al., 2001]、認識力 [Angevaert et al., 2008]、人生の質 [Kell et al., 2001]。習慣的な身体活動は冠状動脈性心疾患や [Thompson et al., 2003]、大腸癌、糖尿病、高血圧症のリスクを著しく軽減する効果がある。習慣的身体活動は更に次のような効果ももたらす：(1) 体重管理、(2) 健康な骨、筋肉、関節への貢献、(3) 高齢者の転倒事故の軽減、(4) 関節炎の痛みを軽減、(5) 不安や抑鬱の症状の軽減、(6) 投薬の軽減、(7) 入院や医師の訪問の軽減 [Fernhall et al., 2008]。

一般向けに書かれた身体運動の効果に関する文献は多量に存在するが、SCI 患者向けの物となると、当然のことながら、大変限られています。しかし、心臓機能に関するデータはたくさんあります。SCI に起因する麻痺を持つ個人は、体調偏移に加えて心臓機能の状態の悪化が挙げられる；脊髄の損傷により、彼らの自律神経システムは著しく影響をうけている。特に、最も内蔵自律神経が出ている T6-T9 以上の位置での損傷の場合、深刻である。

FES エルゴメトリーの使用によって SCI に起因する麻痺がある個人の心臓機能の改善と維持が可能であることは広く知られている。この治療介入は、定量化された負荷を伝達するロボットのような装置を使って行われる。Bhambhani と Maikala [2000] の提出したレポートによると、C5 から T12 まで脊髄損傷患者のボランティア7人に適切な FES 運動を施したところ、静止値と比較して酸素摂取量が2倍、換気速度が3倍、心拍数が毎分5拍上がったと発表した。Kakebeeke et al. [2008] は、C6 完全損傷者に、自宅で FES エーゴメータートレーニングを1年続けて施したところ、ピーク時の酸素摂取量が103%、身体力の最大出力は113%増加したことを発表した。同時にこの研究は、自宅ベースの運動療法の順応性 (22.9-82.9%) と、理学療法士のガイドを介した自宅ベースのプログラムを持続させることの可能性を立証することになった。Faghari et al. [1992] は SCI 患者13人に三ヶ月 (3セッション/週) の FES トレーニングプログラムを完了させた結果、最大下運動時の心拍数と血圧に著しい減少が認められ、心拍数と一回拍出量も著しい増加が認められたことを表明した。Raymond et al. [2002] は、6人の SCI 由来神経麻痺を持つ個人に低出力の FES トレーニングを施した場合と、身体的に健全な個人にサイクリング運動を行ってもらった場合とを比較したところ、双方の循環器系パラメーターに同じような変化を発見した (酸素摂取量、心拍数、一回拍出量)。

SCI 患者の骨量と筋肉量の維持のために身体運動が持つ役割も実証されています。Mohr et al. [1997] は、C6 から T4 の慢性 SCI の10人に1年間の FES トレーニングを施した結果を発表した。脛骨近位部の骨密度が10%増加し、この骨質量の増加は6ヶ月運動しないと元に戻りました。脊髄損傷受傷後に彼らの坐骨近位端の骨密度は減少した。Balenger et al. [2000] は、電気刺激を使用した大腿四頭筋の抵抗運動を2週間続けた結果、脛骨近位端レベルにおいて失われた骨量の30%を回復し、筋力の著しい増加を確認した。運動を続けないと増加した骨と筋肉がなくなる事実は [Chen et al., 2005] 身体的増幅を維持するには持続性のある、できれば自宅ベースの介入の必要性を示唆している。

##### ■ 神経回復における運動の効果

運動は神経麻痺を持つ個人にとって重要なツールとなる。運動は、筋骨格系統と神経可塑性に影響を与えることによって神経機能を向上させる治療である。

Mcdonald et al. [2002] は単独症例の前向き研究（将来に向けての研究）で、深刻な慢性脊髄傷害を持つ個人が FES エルゴメトリーを使用したパターン化された神経運動を 3 年続けた結果、神経機能に著しいの発達が見られたと発表した。Harness et al. [2008] の前向き研究では運動機能完全（アメリカ脊髄損傷協会（ASIA）身体損傷 A と B）SCI の 21 名に 6 ヶ月の集中運動プログラムを終了させたところ、自己管理型運動プログラムを実行した対のグループ（n=9）に比べ運動成績（合計 ASIA 運動成績、ASIA 下肢運動成績 LEMS）が著しく上昇したと発表した。Shields and Dudley-Javoroski [2006] は、片方の足関節底屈筋群に電気刺激による強化を用いたトレーニングプログラムを 2 年間続けると、トレーニングを受けていない内部統制の反対足に比較し、筋持久力に著しいの変化が確認されたと発表した。2 年間のトレーニング（83%の順守率）を経たグループでは、回転率（24%）、総合回転時間（27%）、疲労指数（50%）、回転上昇時間（torque rise time）（45%）、そして単収縮融合の間（between-twitch Fusion）（15%）において著しい増加が見られた。他の研究では、急性期損傷後（4 週間以内）にすぐに電気刺激を施された場合、筋繊維の種類を維持することができた [Cramer et al., 2002]。世界的に電気刺激や FES に対して「無反応」であると信じられてきた下位運動ニューロン損傷においても、長期に渡る FES トレーニングは筋肉萎縮を防ぐことができる [Kern et al., 2005]。

#### 【特定課題トレーニング（質）と脊髄中枢パターン発生器の起動（量）の役割】

リハビリテーションの分野において、特定課題のトレーニングは必要不可欠である（「習うより慣れろ」）。しかし、神経性麻痺を持つ個人のリハビリテーションへの治療介入を成功させるためには、それだけが要素ではありません。ある交差研究では、慢性的（3 年以上）虚血性脳梗塞と深刻な手の機能障害のある 8 人の対象者が二種類の異なる神経筋電気刺激（neuro-vascular electrical stimulation (NMES)）を行った。一つは「自動運動」（テニスボールを握り、離す動作）、そしてもう一方は「受動運動」（手首の曲げ伸ばし）。どちらのグループも、感覚運動数値と痙性に著しい改善が見られ、「自動運動」グループにおいては機能面にも著しい改善が確認された [Santos et al., 2006]。Beekhuizen and Field-Fote [2008] は 24 名の不完全四肢麻痺の対象者の手に、異なる介入パターン別に研究を行った（特定課題トレーニングと体性感覚末梢神経刺激、特定課題トレーニング、末梢神経刺激のみ、トレーニングなし）。全 3 種類の介入グループに機能面での改善が見られたが、特定課題トレーニングと体性感覚末梢神経刺激の両方を行ったグループのみが感覚値においても著しい変化を示した。

脊髄損傷後の歩行運動の特異性（主にトレッドミルを使ってサポートされながらの歩行運動）を支持する文献の量は膨大である [Barbeau et al., 2006; Behrman et al., 2006; Hicks and Ginis, 2008]。Behrman et al. [2008] は、小児科の論文として損傷後 16 ヶ月が経過した 4 歳半の頸部脊髄損傷で、下肢の運動スコアが 4/50 の車椅子生活の少年が、体重サポート（BWS）とトレッドミルのトレーニングを使用した歩行運動を 76 セッション受けた末、街中を歩き回るまでに回復したケースを発表した。この歩行能力の上達は、下肢筋力の変化が見られなかったにも関わらず得られたものである。

最近の臨床研究の見解では、小児への受動的な、あるいは FES によるアシストをした下肢エルゴメトリー運動は、骨密度、筋肉量、刺激による大腿四頭筋筋力を増加し、安静時の心拍数を低める効果があるとしている。

特定課題運動力トレーニングと FES エルゴメトリー運動とを組み合わせることにより、脊髄損傷の機能的回復を刺激するに十分な量の運動機能の活性化をもたらすことができるかもしれない。FES エルゴメトリー運動と歩行運動は共に、腰部 L2-5 近辺にある脊髄中枢パターン発生器（CPG）を活性化する [Kiehn and Kjaerulff, 1998; Nishimaru and Kudo, 2000]。非常に限られた信号入力のみが CPG および肢間 CPG を活性化させることができる [Kiehn and

Kjaerulff, 1998; Frigon and Rossignol, 2006]。例えば、感覚焦点の活性化や刺激と同様に重要ではない活性化（例、硬膜外刺激、あるいは NT-3 や BDNF の髄腔内放出）でもサイクリングのような下肢の複雑な動きを促すことができます。

特定歩行訓練と FES エルゴメトリー運動のどちらにも実用性における長所と短所がある。特定歩行訓練は施設中心型であり、リハビリテーションのスペシャリストによる直接的な監督下でしか行うことができない。FES エルゴメトリー運動はコンプライアンス（順守性）の遠隔モニタリング（インターネットを通じた）による自宅中心型のセッティングの中で行うことができる（成人と小児に対する RT 300 ES サイクリング；Restorative Therapy, Baltimore, MD）。歩行訓練は患者とセラピスト双方の持久力を必要とするが、FES エルゴメトリー運動においては患者のみの持久力を必要とする。歩行訓練は操作する側に依存しており、スタンダード化されたテクニックを用いる訓練されたセラピストを必要とするが、テクニックには施術者間の相違や不一致と言う問題が存在する。FES は機械によるものなので、繰り返し正確な施術を行うことが可能である。歩行訓練用の機械装置も作られてきています：Lokomat と小児用 Lokomat (Hocoma AG, Switzerland)、自動歩行器 (HealthSouth, Birmingham, AL)、REO 自動歩行器 (Motorika Ltd.)。しかし臨床の場合においては、セラピストがおこなう歩行訓練と同等の結果を生み出すことはできていない [Edgerton and Roy, 2009; Hidler et al., 2008]。

#### 【将来の方向性と見解】

この文献の真意は脊髄損傷、行く行くは脳卒中や脳性麻痺等の中枢神経における障害における治療的介入として身体的運動やエクササイズを活用しようという考えを推奨することである。他の慢性的な病気同様（例；糖尿病、高血圧）、麻痺は最終的に疾病率と死亡率を増加させる様々な複雑な要因と関連しているのだ。糖尿病や高血圧が未だ“完治可能”ではないのと同様、麻痺にはまだ本質的な治療法は存在しない。我々は薬や生活習慣の改善によってこの現状に立ち向かっている。麻痺の場合、身体的運動やエクササイズを行うことは賢いことではなく、現状に立ち向かうために必要な治療だ。麻痺の“特効薬”は糖尿病や高血圧の特効薬と同じく、いずれ現れるかもしれない。我々が昨今熱をあげているあの幹細胞の臨床研究から誕生するかもしれない。運動による回復療法は麻痺における“特効薬”ではなく、社会的に見ると確かに費用のかかりすぎるものかもしれないが、必要なものであることは確かだ。この論文で提示された問題は、他の様々な悲惨な病気（例；非小細胞肺癌）同様、基本的な治療の結果が不十分であるが、それでも患者たちは治療法を進化させるための研究の対象者になるよう勧められていることです。運動による回復療法（ABRT）は、運動を単なる代償機能獲得のためではなく、神経系の回復のためのツールとして利用する新しい概念によって応用された根拠に基づくリハビリテーション介入である。