

《会長講演》

物性・構造の“Manufacturing”
—人体の組織改変を人為的に起こす—*

第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会 会長 赤居 正美

(国立障害者リハビリテーションセンター病院・研究所)

はじめに

第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会開催に当たり、会長講演としてこれまでの研究内容を話す機会が与えられたので、ここに紹介させていただきたい。

私は卒業後、整形外科医として卒後研修を開始し、途中からリハビリテーション（以下、リハ）科医に移るという経歴をたどったが、基本的には運動器疾患を扱ってきた。

骨折治癒・組織修復促進の試み
—機械系としての骨・靱帯などの物性—

研究面では、整形外科ということもあり、hardware としての骨や靱帯の物性を扱うことが多かった。そこで骨折の癒合や靱帯損傷の治癒促進に関心を持ち、力学刺激や電磁場といった各種の物理刺激による組織改変をテーマに選ぶこととなった。細胞の様々な機能発現には、メカニカルストレスに代表される周囲からの物理的刺激が重要な役割を果たしているというのが前提であった。考えた作業仮説としては、①適切な刺激が加わり続けることが代謝維持に不可欠とすれば、②

外部から運動系への働きかけを用いることにより、③固定・安静による運動器官の廃用性変化の軽減・予防を目指すことができるのでは？④さらには機能向上につなげることも可能なのでは？といった流れを想定した。

創外固定による脚延長や tissue expansion などのより直接的、侵襲的な手法も当時、発展しつつあったが、私の関心はもっぱら細胞組織での「刺激信号制御」を介しての間接的な方向であった。当時、骨の圧電現象や骨細管表面における流動電位などの知見もあり、動物実験を中心に電気刺激を介入手段として組織修復の促進を調べた。

外から電磁場を加えると、生体組織内では超低周波の電場が形成され、荷電粒子（イオン）の移動つまり電流を生じる。従来の報告では、周波数は概ね 300 Hz 以下、電場強度としては生体レベルで 0.1 ~ 10 V/m、細胞レベルではより微弱な 10^{-6} V/m に至る数字が挙げられる（図 1）。低周波領域での細胞膜の絶縁性は極めて高いので、外部刺激に由来する界面電位の変化はそのままでは細胞内には影響しないと考えられる。イオンチャネルやレセプターなどの膜の特定部位で何らかの透過性変化をもたらし、スイッチ機構を変えるらしい。細胞表面の局所環境の変化は、細胞膜を介して細胞内の情報伝達機構と結び付き、外因性の

* 本稿は第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会会長講演をまとめたものである。（2011 年 11 月 2 日（木）、幕張メッセにて）

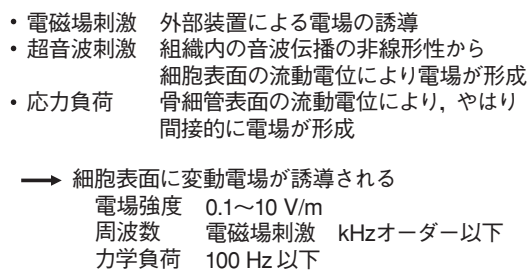


図1 Pilla による物理刺激統一機序の提案

刺激下に、転写・翻訳レベルでの亢進、DNA・蛋白合成の増加といった核内の遺伝子発現に至る。その具体的機序は未だ不明であるものの、細胞膜の電気的特性とイオンなどの荷電粒子との関連で、超音波治療などの効果も包含した物性物理学の法則に基づく理論モデルも提案されている¹⁾。電気刺激、超音波、低出力レーザーの臨床応用に関するメタアナリシスの報告もある²⁻⁴⁾。

脊髄損傷の不全麻痺改善の試み —制御系としての神経回路・システムの機能—

その後、関心は骨・関節や靱帯といった機械系から、softwareとしての神経制御系、システムとしての神経系回路の改変、言い換えれば可塑性に移っていった。中枢神経系の可塑性と言えばまず脳が対象になるのであろうが、四肢を対象にあればこれ実験をしていたせい、同じ中枢神経系でも脊髄を対象とすることになった。多くの脊髄損傷患者と接する機会があったためでもあろう。そうするうちに再生医学、脳科学など関連する医学領域での発展は目覚ましく、中枢神経系での可塑性に注目し、リハ訓練と結びつくことで新たな可能性を示すようになった。細胞レベルの修復が機能改善につながるためには、その後の神経回路の再構築が不可欠である。反復訓練による運動学習やリハ訓練が神経回路の再構築、すなわち“可塑性”、“再学習”を促すことが判ってきたのであった⁵⁾。

不全脊髄損傷に対する歩行訓練において、ヒト

の歩行動作における脊髄内の歩行中枢（central pattern generator：CPG）の存在が前提となっている⁶⁾。幸いにして本邦第一例としてLokomatという訓練装置を導入できた。こうした体重免荷式歩行訓練装置はCPGを賦活化する手法として考えられている。しかしながら、現在行われている体重免荷式歩行訓練には、①訓練方法（Lokomatの使用手法も含め）にばらつきがある、②CPGを賦活化するというコンセプトはあるものの、それ以上のメカニズムが明らかでない、③受傷後1年以内の訓練効果は自然回復の影響があり、他の訓練効果と識別しにくい、④受傷後1年以降だと訓練効果が出にくい、などの課題がある⁷⁻⁹⁾。そこで、体重免荷式歩行訓練のメカニズムを明らかにするために

- ・受傷後1年以上経過した症例を対象とする。
- ・CPG賦活化の方法を検討する。
- ・訓練前後で得られる歩行の変化を詳細に解析する。

との手法で研究を進めている。

健常者、小児、対麻痺患者での知見から、荷重や股関節周囲からの求心性入力が歩行中の下肢筋活動パターンに必須とされており、伸筋からの固有受容器入力と足底からの荷重情報としての力学受容器入力が見逃されているのであろう。荷重レセプターからの信号は多シナプス脊髄反射路へ統合され、床面の状態にプログラムされた歩行パターンを適合させる。しかし皮質脊髄路における上位との結合性の強弱、中枢における随意努力の有無といった制御的な要素も関連するらしい（図2）。なかでも中枢からの下降指令における「集中」の存在はそれまでの訓練プロトコルの変換を迫るものであった。我々はCPGを賦活するのに留まらず、皮質脊髄路全体の促通を図っているようである。

部分免荷式歩行訓練が不全脊髄損傷患者の歩行機能に及ぼす作用メカニズムを解明することで、その適応が明確になり、また訓練技術の向上につながることを期待できよう。

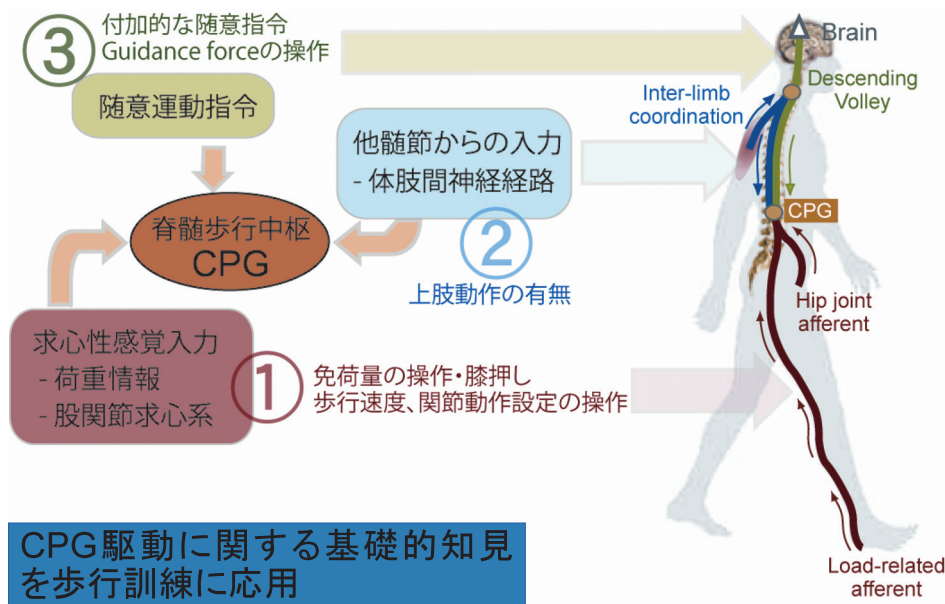


図2 歩行回復に關与する神経機序

おわりに

従来からリハビリ医学では、その介入対象として中枢神経系疾患が多くを占めていたこともあって、機能回復はあまり期待できず、もっぱら代償手段を多用する傾向があったことは否めない。早期の社会復帰に向けて、そうした方向性が不適切であったとは思わないが、やはり患者は機能障害そのものへの対応を強く求めていることも事実である。

私の研究活動の一端を示したが、「impairmentに切り込むリハビリを目指して」というテーマを掲げた趣旨をご理解の上、今後更なる研究の進展を期待したいものである。

今回の第48回日本リハビリテーション医学会学術集会の開催に当たっては、震災の影響とは申せ、会員各位の多大なご理解とご協力により、11月に延期の上、今日に至っております。ここに厚く御礼申し上げます。また、ご紹介した過去の研究は、これまで在籍した医療機関における上司、同僚のご協力・ご支援があったものです。ここに重ねて深謝申し上げます。

文献

- 1) Pilla AA : Low-intensity electromagnetic and mechanical modulation of bone growth and repair : are they equivalent? J Orthop Sci 2002 ; 7 : 420-428 (物理刺激の統一理論)
- 2) Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M : Electrical stimulation for long-bone fracture-healing : a meta-analysis of randomized controlled trials. JBJS 2008 ; 90-A : 2322-2330 (電気刺激の骨折治療効果)
- 3) Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E : The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing; a meta-analysis. CMAJ 2002 ; 166 : 437-441 (超音波の骨折治療効果)
- 4) Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, de Bie R, Gam A, Harman K, Shea B, Morin M : Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis ; a metaanalysis. J Rheumatol 2000 ; 27 : 1961-1969 (低出力レーザーの治療効果)
- 5) Wernig A, Müller S, Nanassy A, Cagol E : Laufband therapy based on 'rules of spinal locomotion' is effective in spinal cord injured persons. Eur J Neurosci 1995 ; 7 : 823-829 (トレッドミル訓練による不全脊髄損傷者の歩行能力向上)
- 6) Wickelgren I : Teaching the spinal cord to walk. Science 1998 ; 279 : 319-321 (BWSTの作用機序)
- 7) Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M ; Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group : Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. Neurology 2006 ; 66 : 484-493 (歩行訓練法の大規

模無作為化比較試験)

- 8) Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury : a multicenter trial. Arch Phys Med Rehabil 2005 ; 86 : 672-680 (Lokomatの臨床試験報告)
- 9) Wessels M, Lucas C, Eriks I, de Groot S : Body weight-supported gait training for restoration of walking in people with an incomplete spinal cord injury : a systematic review. J Rehabil Med 2010 ; 42 : 513-519 (体重免荷式訓練に関するSystematic review)

参考文献

- 1) Akai M, Yabuki T, Tateishi T, Shirasaki Y : Mechanical properties of the electrically stimulated callus ; an experiment with constant direct current in rabbit fibulae. Clin Orthop Relat Res 1984 ; 188 : 293-302
- 2) Akai M, Oda H, Tateishi T, Shirasaki Y : Electrical stimulation of ligament healing ; an experimental study of the patellar ligament of rabbits. Clin Orthop Relat Res 1988 ; 235 : 296-301
- 3) Sato O, Akai M : Effect of direct-current stimulation on the growth plate ; in vivo study with rabbits. Arch Orthop Trauma Surg 1989 ; 109 : 9-13
- 4) Takei N, Akai M : Effect of direct current stimulation on triradiate physal cartilage ; in vivo study in young rabbits. Arch Orthop Trauma Surg 1993 ; 112 : 159-162
- 5) Akai M, Shirasaki Y, Tateishi T : Electrical stimulation on joint contracture ; an experiment in rat model with direct current. Arch Phys Med Rehabil 1997 ; 78 : 405-409
- 6) Akai M, Usuba M, Maeshima T, Shirasaki Y, Yasuoka S : Laser's effect on bone and cartilage change induced by joint immobilization ; an experiment with animal model. Lasers Surg Med 1997 ; 21 : 480-484
- 7) Usuba M, Akai M, Shirasaki Y : Effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) on viscoelasticity of the contracted knee joint ; comparison with whirlpool treatment in rats. Lasers Surg Med 1998 ; 22 : 81-85
- 8) Hong B, Kuwaki T, Ju K, Kumada M, Akai M, Ueno S : Changes in blood pressure and heart rate by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats. Neurosci Lett 2002 ; 329 : 57-60
- 9) Akai M, Hayashi K : Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems ; a meta-analysis of controlled clinical trials. Bioelectromagnetics 2002 ; 23 : 132-143
- 10) Akai M, Kawashima N, Kimura T, Hayashi K : Electrical stimulation as an adjunct to spinal fusions ; a meta-analysis of clinical controlled trials. Bioelectromagnetics 2002 ; 23 : 496-504
- 11) Kawashima N, Sekiguchi H, Miyoshi T, Nakazawa K, Akai M : Inhibition of the human soleus Hoffman reflex during standing without descending commands. Neurosci Lett 2003 ; 345 : 41-44
- 12) Kawashima N, Sone Y, Nakazawa K, Akai M, Yano H : Energy expenditure during walking with weight-bearing control orthosis (WBC) in thoracic level of paraplegic patients. Spinal Cord 2003 ; 41 : 506-510
- 13) Nozaki D, Kawashima N, Aramaki Y, Akai M, Nakazawa K, Nakajima Y, Yano H : Sustained muscle contractions maintained by autonomous neuronal activity within the human spinal cord. J Neurophysiol 2003 ; 90 : 2090-2097
- 14) Kawashima K, Nakazawa K, Ishii N, Akai M, Yano H : Potential impact of orthotic gait exercise on natural killer cell activities in thoracic level of spinal cord-injured patients. Spinal Cord 2004 ; 42 : 420-424
- 15) Nakazawa K, Kakihana W, Kawashima N, Akai M, Yano H : Induction of locomotor-like EMG activity in paraplegic persons by orthotic gait training. Exp Brain Res 2004 ; 157 : 117-123
- 16) Kawashima N, Nozaki D, Akai M, Nakazawa K : Alternate leg movement amplifies locomotor-like muscle activity in spinal cord injured persons. J Neurophysiol 2005 ; 93 : 777-785
- 17) Kawashima N, Akai M, Nakazawa K : Muscle oxygenation of the paralyzed lower limb in spinal cord-injured persons. Med Sci Sports Exerc 2005 ; 37 : 915-921
- 18) Nakazawa K, Kawashima N, Akai M : Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in persons with incomplete rather than complete chronic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2006 ; 87 : 71-75
- 19) Miyoshi T, Hotta K, Yamamoto S, Nakazawa K, Akai M : Somatosensory graviception inhibits soleus H-reflex gain in humans during walking. Exp Brain Res 2006 ; 169 : 135-138
- 20) Kawashima N, Taguchi D, Nakazawa K, Akai M : Effect of lesion level on the orthotic gait performance in individuals with complete paraplegia. Spinal Cord 2006 ; 44 : 487-494
- 21) Kawashima N, Nakazawa K, Akai M : Characteristics of the locomotor-like muscle activity during orthotic gait in paraplegic persons. Neurol Res 2008 ; 30 : 36-45
- 22) Nakajima T, Kamibayashi K, Takahashi M, Komiyama T, Akai M, Nakazawa K : Load-related modulation of cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during passive walking in humans. Eur J Neurosci 2008 ; 27 : 1566-1576
- 23) Takahashi M, Kamibayashi K, Nakajima T, Akai M, Nakazawa K : Changes in corticospinal excitability during observation of walking in humans. Neuroreport 2008 ; 19 : 727-731
- 24) Kamibayashi K, Nakajima T, Takahashi M, Akai M, Nakazawa K : Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. Eur J Neurosci 2009 ; 30 : 100-109
- 25) Kamibayashi K, Nakajima T, Fujita M, Takahashi M, Ogawa T, Akai M, Nakazawa K : Effect of sensory inputs on the soleus H-reflex amplitude during robotic passive stepping in humans. Exp Brain Res 2010 ; 202 : 385-395