

歩行動作に関わる下肢のリズム運動制御機構の解明

沼田純希

研究指導教員：菅原憲一

研究補助指導教員：白濱勲二、鈴木志保子

I. 序文

脳卒中は、本邦において要介護認定を受ける第2位の原因疾患となっている¹⁾。その要因として、脳卒中等の中枢神経系疾患による運動機能障害の1つである歩行障害が挙げられる。歩行障害は、移動に関わるADL能力の低下に直結し、対象者および家族など介護者の社会参加機会を減少させQOLに重大な支障をきたす。このことから、理学療法の重要な介入対象となっている。

脳卒中や脊髄小脳失調症（SCA）、パーキンソン病（PD）といった中枢神経系疾患において、歩行等のリズムカルな運動動作能力の低下を生じることが知られている²⁻⁴⁾。このリズム運動の障害には、純粋な運動機能障害に加え、時間処理機能の低下が関与していることが示唆されている^{5,6)}。つまり、これらの疾患患者が社会的に自立した歩行を再獲得するためには、リズム運動を制御する時間処理能力の改善を視野に入れたリハビリテーションが必要となる。中枢神経系疾患患者における歩行障害の改善は、対象者の転倒に起因する外傷の予防による医療費負担軽減、また介護者負担および介護保険料負担の軽減に寄与すると考えられる。よって、歩行障害に対する新たな治療戦略の構築は医療福祉の様々な面への貢献が期待でき、効果的な歩行リハビリテーション開発に関わる科学的知見の蓄積は重要である。

本研究は、中枢神経系疾患患者の社会的自立を目指す歩行リハビリテーションのための、評価・治療に寄与する基礎的知見を得ることを目的とした。そのために、歩行に関わる下肢（足関節）のリズム運動課題を用い、両側肢の運動位相とリズム運動に伴う時間処理機能に着目した運動制御動態の特徴について神経生理学的・運動学的な検討を行った。

II. 文献検討

1. ヒトの歩行制御に関わる神経機構

歩行運動は、脳幹・脊髄レベルにおける神経機構により、大部分が自動的・反射的に

制御されている⁷⁾。その中で足関節は、底屈・背屈運動を反復し、立脚相―遊脚相の円滑な移行に寄与し、身体の前方向移動に重要な役割を担っている⁸⁾。さらに、足関節は他の関節部位（股・膝関節）に比して、脊髄レベルの反射的要素ばかりでなく、大脳の運動関連領域からも強く支配を受け、歩行の随意的要素を反映している可能性がある^{9,10)}。ヒトの歩行動作は、脳幹・脊髄レベルの自動的制御による要素と、大脳皮質を含む高次の運動関連領域からの随意的制御による要素の、2つが並行して機能することで巧みに調節されている。特に、足関節については随意的要素を多く含むとされることから、その随意的かつ両側性のリズム運動に関わる制御機構の解明は、中枢神経系疾患の歩行機能改善を目的としたリハビリテーションの発展に重要な基礎的知見となると考えている。

2. ヒトの運動に伴う時間情報処理に関わる神経制御機構

ヒトが合目的的に運動を遂行するには、時間と空間に関する正確な情報処理が必要である。このうち、時間情報の認知・処理過程に関わる脳領域として、大脳基底核および小脳、補足運動野等の関与が知られている¹¹⁻¹³⁾。四肢のリズミカルな運動を制御するには、時間情報の知覚に加えて、正確にタイミングを合わせた運動開始も必要となる。このような時間的処理に関して、実験的には、対象者が一定の時間間隔で提示される音刺激に同期して手指で反応ボタンを押下する「同期タッピング課題 (synchronized tapping task)」を用いた検討がなされている¹⁴⁾。これらの検討から、SCA、PD、あるいは同様の脳構造に損傷を受けた脳卒中後における時間処理能力の低下が示唆され^{4,6)}、その歩行障害との関連が報告されている¹⁵⁾。以上のことから、中枢神経系疾患患者における時間情報の知覚・処理機能を評価することは、感覚運動機能障害の評価とともに、その患者の動作能力を解釈しリハビリテーションプログラムを構築するうえで重要な一要素であると考えている。

3. 下肢のリズム運動制御に関する先行研究と本研究の新規性

下肢は、動作の巧緻性を求められる上肢筋に比べて皮質脊髄路由来の運動ニューロンが少なく^{16,17)}、皮質下の脳幹や脊髄レベルによる制御が強いとされる。よって、前項で述べたリズム運動における時間情報処理、タイミング制御について、上肢とは異なる制御動態を示す可能性が考えられる。両側肢の運動の位相に着目すると、上肢では、一定間隔で提示される音刺激に同期して手指の反復運動を行う課題を用いた検討¹⁸⁾から、両側肢を逆方向に同時に動かす逆位相性の運動 (bilateral antiphase movement) は運動の周波数増大に伴って同期が困難となり、両側を同一方向に同時に動かす同位相性の運動 (bilateral in-phase movement) に変換される「相転移現象 (phase transition)」が知られている。一方で、下肢においては、この **phase transition** が生じないとの報告もなされている¹⁹⁾。しかし、これまでの、足関節に着目したリズミカルな運動を対象とした研究として、随意的かつ両側性のリズム運動制御に着目した報告は少ないのが現状である。

4. 本研究の目的と意義

以上のことから本研究では、歩行障害を呈する中枢神経系疾患に対する、歩行リハビリテーションの開発に関わる基礎的知見を得ることを目指した。特に、歩行動作に関わる両側下肢のリズミカルな運動制御について、時間処理機能の低下に着目した知見は乏しいのが現状である。そのため、本研究では、健常者を対象とした4つの実験によって、その機能的な基礎を明らかにすることを目的とした。両側下肢における随意性のリズム運動制御動態に関する運動学的あるいは神経生理学的な基礎データを総合的に分析し、時間情報処理に障害を呈する中枢神経系疾患に対する機能評価・運動療法に応用可能な知見を提言することを当博士論文の広義の目的とした。

III. 第 1 実験：両側足関節の反復運動における位相の違いが皮質脊髄路興奮性に与える影響

歩行運動は両側が逆方向に運動を行う逆位相性の交互運動 (antiphase movement) である。運動の位相に関する先行研究を考慮すると、下肢のリズミカルな運動制御の特徴は逆位相性の運動時に表出されると考えた。そこで第 1 実験では、足関節を対象に歩行運動をモデル化し、逆位相性の運動における神経制御動態の特異性を明らかにすることを目的とした。そのために、経頭蓋磁気刺激 (TMS) 法を用い、リズミカルな両側足関節の底背屈運動課題中の皮質脊髄路興奮性を記録し神経生理学的な検討を試みた。

対象は健常成人 15 名 (男性 6 名, 女性 9 名, 22.3 ± 3.8 歳 [mean \pm SD], 全例右利き) であった。課題は、一定の時間間隔 (ISIs) で提示される音刺激 (ISIs : 666 ms. 運動の周波数で 1.5 Hz に相当) に同期して両側足関節の底背屈反復運動を行うものとした。これを、①両側の運動方向を同期した同位相性の運動 (in-phase) と、②両側が逆方向に動く逆位相性の運動 (antiphase) の 2 種類の位相条件で実施した。運動中の前脛骨筋の筋電活動を基準として、背屈運動の開始時 (on-set) および底屈運動の終期 (off-set) の時点で大脳皮質一次運動野に対し TMS を提示し、前脛骨筋およびヒラメ筋の運動誘発電位 (MEP) を記録した。各時点における MEP について、位相条件間で比較検討を行った。

結果より、ヒラメ筋の off-set の時点において、antiphase では in-phase に比較して MEP が有意に増大していた。このことから、下肢の逆位相性の運動はリズム運動課題において何らかの神経学的な機能的特異性を持つことが示唆された。ただし、本実験は一定の周波数で実施した運動課題であった。前述の通り、歩行が様々なリズムへの調節を求められることを考慮すると、運動の時間的要素 (頻度, 速度など) について検討することが重要課題となった。

IV. 第 2 実験：同期タッピング課題による上下肢のリズム運動制御動態の差異

正常歩行においては、速度調整を行う場合、様々な速度に自由かつ円滑に変化させることが可能である。このような歩行リズムの変動が可能であることを考慮し、両側下肢のリズム運動の位相と頻度に着目し、テンポの違いによる下肢の運動パターンへの影響を検討

することを第 2 実験の目的とした。仮説としては、歩行を代表とする逆位相性の運動において、特異的なリズムの安定を認めるものと予想した。

対象は健常成人 19 名（手指タッピング課題：男性 6 名，女性 4 名， 28.1 ± 3.5 歳；足部タッピング課題：男性 3 名，女性 6 名， 31.7 ± 4.1 歳。全例右利き）とした。7 種の時間間隔（ISIs：500, 1000, 1200, 1800, 2400, 3600, 4800 [ms]）で 110 回提示される音刺激に同期して、①片側のみ（unilateral）、②in-phase、③antiphase の 3 種の位相条件で、手指または前足部で反応ボタンを押す同期タッピング課題を実施した。解析のため、音刺激とタップの時間的な誤差（SE）および、連続するタップ間間隔（ITI）を算出した。各タッピング課題について、ISIs 間および位相条件間で比較検討を行った。

結果より、手指タッピング課題では音刺激から 200 ms 程度遅延した時点（反応時間に相当）にタップの分布が集中したが、下肢ではこれを認めなかった。また、下肢の antiphase では他の位相条件に比較して長い ISIs でも ITI が安定した運動が可能であった。これらは、上肢とは異なる下肢の特性であり、歩行に関わる下肢のリズム生成機構（CPG など）が関与したことにより内部リズムが生成され、ITI が安定した可能性が推察された。ただし、この結果のみでは、観察された運動パターンの安定が、音による聴覚刺激やタップに伴う触覚刺激といった感覚情報によって促された可能性が考えられた。

V. 第 3 実験：下肢のリズム形成に対する感覚入力の有無による影響

第 3 実験では、第 2 実験で実施した下肢の逆位相性の運動を行った場合におけるタップの安定が、音やタップに伴う感覚情報によらず、リズム生成機構による自発的な内部リズムの生成によるものかを検討した。

対象は健常成人 33 名（内訳は後述、全例右利き）とした。第 2 実験と同様のタッピング課題を用いて、①25 回目以降は音刺激が提示されず、それまでに覚えたテンポを保ちタップを継続する（聴覚刺激を除いた）条件（男性 5 名，女性 6 名， 29.6 ± 6.0 歳）、②足が浮いた状態で疑似タップを行う（触覚刺激を除いた）条件（男性 6 名，女性 5 名， 29.9 ± 7.2 歳）、③疑似タップ中に提示音が消える①と②の複合条件（男性 6 名，女性 5 名， 33.1 ± 7.9 歳）の 3 種を実施した。運動の位相条件は第 2 実験と同様とした。各課題について ITI を算出し、ISIs 間および位相条件間で比較検討を行った。

結果より、すべての課題において、antiphase では他の位相条件と比較して、感覚フィードバックの条件を問わず ITI の有意な安定を認めた。このことは、下肢の逆位相性の運動では、内部リズムの生成機構が関与することで安定したリズム形成が可能であることが示唆された。

VI. 第 4 実験：電気刺激を用いた感覚付与が下肢のリズム形成に与える影響

第 3 実験の結果から、逆位相性の運動においては、感覚情報が除外された状況においてもリズムの安定が保たれることが示された。この結果を受け、第 4 実験では、下肢の逆位

相性の運動パターンが、その実施時に付与される感覚情報の量によって影響を受けるのか明らかにすることを目的とした。第 3 実験で用いた疑似タッピング課題を用い、音に同期した電気刺激の付与によりリズム運動パターンがより安定するか否かについて検討を行った。

対象は健常成人 11 名（男性 5 名，女性 6 名， 33.4 ± 5.3 歳，全例右利き）とした。課題は、第 3 実験で用いた、途中で音が消える疑似タッピング課題とし、提示される音刺激に同期して感覚閾値上の電気刺激を前足部底面に付与した。感覚刺激の条件として、①音と電気刺激の併用条件と、②電気刺激のみの条件の 2 種を設定した。解析のため ITI を算出し、リズム運動パターンの変化について ISIs 間および感覚刺激条件間で比較検討を行った。

その結果、電気刺激のみの条件では、併用した条件に比べ有意に短い ITI を示した。リズムの安定性については 2 条件間で差を認めなかった。このことから、リズム形成においては、聴覚情報の優位性が高く体性感覚情報量の増加は大きな影響を与えないことが示唆された。

VII. 総括

4 つの実験結果から、下肢のリズム運動は、上肢を対象とした先行研究で報告されている、長い時間間隔での反応的なタップ²⁰⁾や、片側と比べた両側同時運動の優位性²¹⁾といった現象を認めず、特徴的に変動が少なく安定したパターンを示した。特に、下肢の逆位相性の条件 (antiphase) では他の位相条件に比べて安定したリズム形成・保持が可能であることが示された。さらに、このリズムの安定は、感覚フィードバック情報の条件を問わず可能であり、逆位相性の運動のリズム形成・保持における特異的な優位性が明らかとなった。これらの下肢運動の特徴は、歩行に関連するリズム生成機構 (脳幹・脊髄レベルにおける中枢性パターン発生器など) の関与によって内部リズムが生成されたことによるものと推察された。

一連の実験によって得られた知見は、下肢のリズム運動制御における上肢とは異なる特徴を示すものであった。このことから、本研究で用いた運動課題は患者の歩行に関わる下肢に特異的な、両側の位相に着目した時間処理機能を評価できる可能性がある。リズム運動を遂行する時間処理機能は、中枢神経系疾患患者における移動動作能力低下に密接に関わっている。よって、下肢のリズム運動制御能力に着目した評価・治療を行うことは、患者の運動機能と時間処理機能の両者を改善することが期待できる。時間処理機能を含む歩行動作能力が改善すれば、患者の社会的に自立した歩行が可能になることから、介護者や社会資源の負担軽減につながり、その社会的意義は大きいと考えている。

VIII. 引用文献

- 1) “第 1 章 第 2 節 高齢期の暮らしの動向”. 令和 2 年版高齢社会白書. 内閣府, 2020,

p.30-32

https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/zenbun/02pdf_index.html, (参照 2020-11-30)

- 2) Nakamura, R., Nagasaki, H., & Narabayashi, H. (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Perceptual and motor skills*, 46(1), 63–75. <https://doi.org/10.2466/pms.1978.46.1.63>
- 3) Mates, J., Müller, U., Radil, T., & Pöppel, E. (1994). Temporal integration in sensorimotor synchronization. *Journal of cognitive neuroscience*, 6(4), 332–340. <https://doi.org/10.1162/jocn.1994.6.4.332>
- 4) Patterson, K. K., Wong, J. S., Knorr, S., & Grahn, J. A. (2018). Rhythm Perception and Production Abilities and Their Relationship to Gait After Stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(5), 945–951. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.009>
- 5) Matsuda, S., Matsumoto, H., Furubayashi, T., Hanajima, R., Tsuji, S., Ugawa, Y., & Terao, Y. (2015). The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. *PloS one*, 10(2), e0118592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118592>
- 6) Tokushige, S. I., Terao, Y., Matsuda, S., Furubayashi, T., Sasaki, T., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Hamada, M., Tsuji, S., & Ugawa, Y. (2018). Does the Clock Tick Slower or Faster in Parkinson's Disease? - Insights Gained From the Synchronized Tapping Task. *Frontiers in psychology*, 9, 1178. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01178>
- 7) Guertin, P. A. (2009). The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain research reviews*, 62(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.08.002>
- 8) Götz-Neumann, K. (2005). 観察による歩行分析. (K. TSUKISHIRO 月城慶一, Y. EHARA 江原義弘, S. YAMAMOTO 山本澄子, S. BONKOHARA 盆子原秀三, Trans.). Tokyo: Igakushoin 医学書院, 47-54.
- 9) Capaday, C., Lavoie, B. A., Barbeau, H., Schneider, C., & Bonnard, M. (1999). Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 81(1), 129–139. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.1.129>
- 10) Kamibayashi, K., Nakajima, T., Takahashi, M., Akai, M., & Nakazawa, K. (2009). Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. *The European journal of*

neuroscience, 30(1), 100–109. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06795.x>

- 11) Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Current opinion in neurobiology*, 6(6), 851–857. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(96\)80037-7](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(96)80037-7)
- 12) Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychonomic bulletin & review*, 12(6), 969–992. <https://doi.org/10.3758/bf03206433>
- 13) Pollok, B., Gross, J., Kamp, D., & Schnitzler, A. (2008). Evidence for anticipatory motor control within a cerebello-diencephalic-parietal network. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(5), 828–840. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20506>
- 14) Pöppel, E. (2004). Lost in time: a historical frame, elementary processing units and the 3-second window. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 64(3), 295–301.
- 15) Tolleson, C. M., Dobolyi, D. G., Roman, O. C., Kanoff, K., Barton, S., Wylie, S. A., Kubovy, M., & Claassen, D. O. (2015). Dysrhythmia of timed movements in Parkinson's disease and freezing of gait. *Brain research*, 1624, 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.041>
- 16) Penfield, W. (1947). Some observations on the cerebral cortex of man. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 134(876), 329–347. <https://doi.org/10.1098/rspb.1947.0017>
- 17) Crossman, A., & Neary, D. (2014). *Neuroanatomy: an Illustrated Colour Text (5th ed.)*. London: Churchill Livingstone, (Chapter 8).
- 18) Haken, H., Kelso, J. A., & Bunz, H. (1985). A theoretical model of phase transitions in human hand movements. *Biological cybernetics*, 51(5), 347–356. <https://doi.org/10.1007/BF00336922>
- 19) Riek, S., & Carson, R. G. (2001). Let your feet do the walking: constraints on the stability of bipedal coordination. *Experimental brain research*, 136(3), 407–412. <https://doi.org/10.1007/s002210000560>
- 20) Mates, J., Radil, T., & Pöppel, E. (1992). Cooperative tapping: time control under different feedback conditions. *Perception & psychophysics*, 52(6), 691–704. <https://doi.org/10.3758/bf03211706>
- 21) Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L. (1996). Reduced Timing Variability in Patients with Unilateral Cerebellar Lesions during Bimanual Movements. *Journal of cognitive neuroscience*, 8(2), 107–118. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.107>