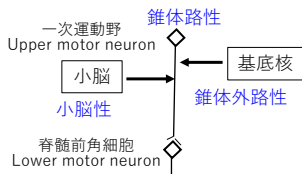


# 発達期運動障害論

- 脳ネットワーク機能局在主義（大脳皮質機能局在主義からの転換）
- 運動神経系の系統発生 の視点
- 運動神経系の個体発生 の視点
- 早産児・新生児・乳児(3ヵ月以下)の自発運動
- 発達期脳性運動障害症候の4成分

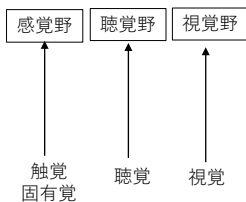
## 大脳皮質局在主義



“上位運動ニューロン”なるものは存在しない

(丹治順. Brain and Nerve, 2009)

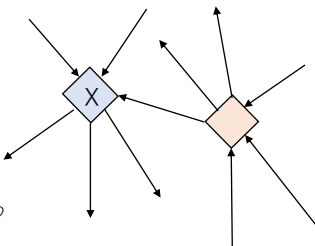
上位運動細胞という正体不明の用語がまだに多くの著書・テキストにはびこっている



脳内には膨大なネットワークがあるのに、  
一機能を一神経路に割り当てる  
荒唐無稽な単純化

## 脳ネットワーク機能局在主義

病巣Xを持つ患者に、A機能の  
 $\alpha$  障害 (例、言語機能障害のBroca失語)  
の症候があった



- A機能の $\alpha$ 障害 (例、言語機能障害のBroca失語)の症候を持つ病巣はXに限らない
- 病巣Xを持つ患者は、必ずA機能 (例、言語機能)以外に、いくつか機能障害 (運動障害・認知障害・注意障害など)を合わせ持つ
- X以外の病巣からA機能 $\alpha$ 障害を示す患者の合わせ持つ機能障害は、病巣Xをとる患者の合わせ持つ機能障害とは異なる

- ✓ 一病巣一症候 (例、下前頭回→Broca失語)の列挙は意味がない  
恣意的に無尽蔵に作られる *Tip of the iceberg* の羅列
- ✓ 粗大な病巣は多数のネットワーク単位を侵すので、症候は既存の認知・行動の複合機能障害となる *cross-road regions*
- ✓ ネットワークの機能単位はdeepなもので、運動・認知・行動上の機能はその単位の複合機能であろう → 既存の神経症候学とは相容れない

症候単位 (例、Broca失語) は、主成分分析の成分(component)のようなもの

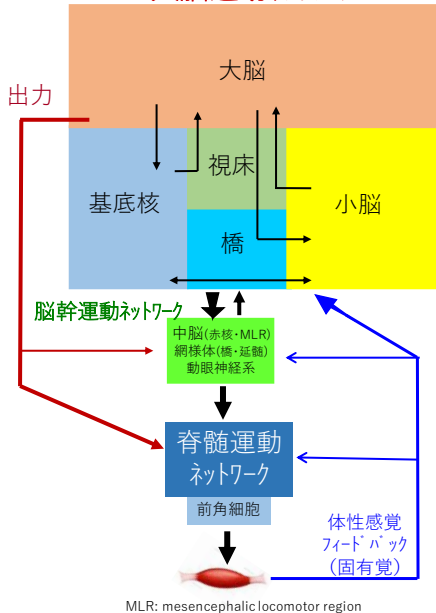
Corbetta M, Ramsey L, Callejas A, Baldassarre A, Hacker CD, Siegel JS, Astafiev SV, Rengachary J, Zinn K, Lang CE, Connor LT, Fucetola R, Strube M, Carter AR, Shulman GL. Common behavioral clusters and subcortical anatomy in stroke. *Neuron* 2015;85:927-41.

ネットワークはone team

× 上位・下位、一次・二次xx野、中枢・中継核の区分は間違い

## 成熟運動神経系(私案)

### 大脳運動ネットワーク



➤ 大脳・小脳・基底核・視床・橋の全体を一機構 **a holistic system** とみなすべきである

- ✓ その領域別の機能単位はある
- ✓ 小脳・基底核にはmotorとnon-motor領域があり、その大脳領域と連絡する

・小脳・基底核の直接連絡もあり ・視床・橋にも機能分化領域あり

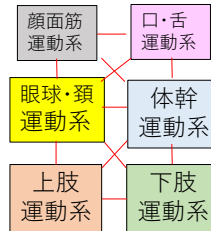
● 小脳の優位性はある

- ✓ 感覚情報(体性感覚・聴覚・視覚)の集積度が高い
- ✓ 量的に大きい
  - ・全ニューロンの80%が小脳にあり
  - ・Purkinje cellのシグナル数はpyramidal cellの20倍
- ✓ 皮質構造の成熟は思春期まで続く

➤ 局所症候は、その領域機能の障害症候である

- ✓ 大脳・小脳・基底核・視床・橋に特異的な症候はないが、その領域に特徴的な症候はあり得る

- ✓ 側方性(片側優位症候)はあり



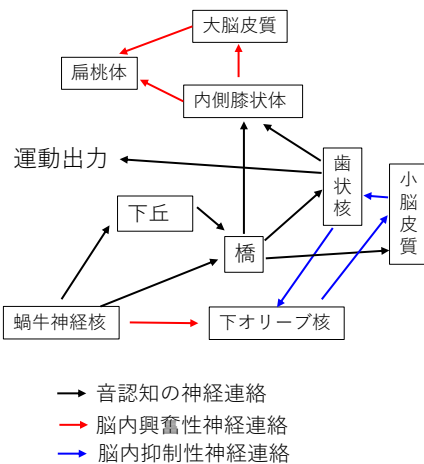
左記6系の神経系は独立性あり

- ・上肢動作は大脳運動ネットワーク主導であろう
- ・体幹・頸運動は脳幹運動ネットワーク主導であろう

## 動物の音認知受容の脳幹小脳ネットワーク

\* 神経解剖学のテキストの聴覚神経路は不完全

- ・大脳のない種でも聴覚行動あり
- ・ウサギの条件反射瞬目(音刺激後、目に空気が吹付けて瞬目。ヒトにもあり)で研究
- ・蝸牛神経核から橋・下丘に入力
- ・橋と歯状核から内側膝状体に入力あり



➤ ヒト胎生期に聴覚学習あり

- ✓ 新生児は母の声を認識する

➤ 聴覚は神経系の置き換えがない \*視覚では置き換えあり

→ 聴覚学習は胎生期から連続する

➤ その聴覚学習の神経系は、脳幹小脳ネットワークであろう

➤ すべての神経核は情報処理機能を持つ

× 中枢 vs 末梢の二分論は間違い

× 中継核は間違い

## 視覚中枢は視蓋から大脳へ進化

- 大脳未成熟の種では視蓋が視覚情報処理(外界のモノを理解する)をしている
  - \* 鳥も視蓋が視覚中枢
- ヒトでは2ヵ月までは、**網膜視蓋系 reticulotectal system (non-striate pathway)** が視覚行動をコントロールしている
  - ・ 発生的に古く、“where”のシステム
- 外側膝状体系 geniculostriate systemに切り替わったら、このシステムは機能を失い限定的になる  
**視覚神経系の置き換え**
  - \* 生後2ヵ月で視覚行動を失う自験例あり
    - ・ 周生期低酸素性虚血性脳症により四肢麻痺・最重度知的障害（有意な言語理解なし）を残す。現在、追視固視はなし
    - ・ 生後2ヵ月まで追視できたが、以後できなくなった

### 【神経系変換の実例】

#### 単眼の視運動性眼振 (optokinetic nystagmus)

- ・ 新生児では、耳側から鼻側に動く刺激のみに対し、視索核 (nucleus of the optic tract) が眼振を起こす
- ・ 3ヵ月以降から大脳が関与し、成人OKNに変わってゆく

Atkinson J: *The developing visual brain*. Oxford University Press, 2000.

(乳児の視覚と脳科学. 視覚脳が生まれる. 金沢創, 山口真美, 監訳. 北大路書房)

#### ◆ 生後2ヵ月は神経系の変換が起こりやすい

- ・ 自発運動がwrithingからfidgetyへ変わる
  - ・ Proto-conversation (微笑み返し)の出現
- \* 発達心理領域では**2ヵ月革命**と呼ばれる

## 運動神経系の系統発生

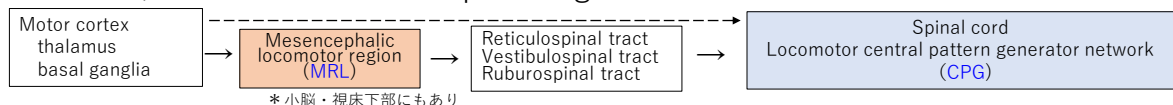
### ➤ 魚類では、中脳・網様体が脊髄運動神経系をコントロール

- ・ 四肢がない魚類では、体幹筋が運動器官
- ・ ヒト胎児は水生動物

→ **体幹運動は四肢運動より進化上古い神経系が遂行する**

Yamamoto N, Nakayama T, Hagio H. Descending pathways to the spinal cord in teleosts in comparison with mammals, with special attention to rubrospinal pathways. *Dev Growth Differ* 2017;59:188-193.

### ➤ 四足動物の locomotor central pattern generator network



- ・ MLRは、cuneiform nucleus と pedunculopontine nucleus, その近傍を指す
- ・ CPGsは、1) 安定的リズム生成, 2) 同側屈筋伸筋活動の調整, 3) 対側運動との協調のネットワークを持つ
- ・ これによりswimming→四足歩行を自律的に行う
  - ✓ CPGsは walk, trot(速歩), gallop(1歩ごとに4足とも離れる), bound(跳躍)の異なる歩行パターン出力を持つ

Goulding M. Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:507-18.

- ✓ ヒトの脊髄損傷に対し、硬膜外電気刺激、神経伝達物質投与を行い、下肢運動 rhythm と pattern が引き出される

→ **ヒトにもCPGsは存在し、機能している**

Minassian K, Hofstoetter US, Dzeladini F, Guertin PA, Ijspeert A. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? *Neuroscientist* 2017;23:649-663.

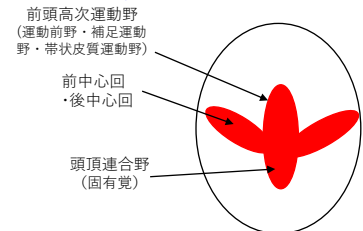
# ヒトの神経発生

ten Donkelaar HJ, et al. Clinical Neuroembryology. 2014

- 脊髄細胞は、7週以前に発生（ラットから推測）
- Interstitial nucleus flm などの毛様体、赤核、前庭神経核から脊髄下行路は、7週以前に発生（ラットから推測）
- 基底核のdopaminergic fibersは9wには出現
- 錐体路は、17週で錐体交叉が完成し、19週で下部胸髄に至り、29週で腰仙髄に至る
- 脳梁は11-12週に出現する
- 22週以降に視床皮質投射がcortical plateにシナプスを作る
- 28週以降皮質の6層構造が造られる
  - ✓ 子宮内胎児は水棲動物であり、重力下の身体図式は学習できない

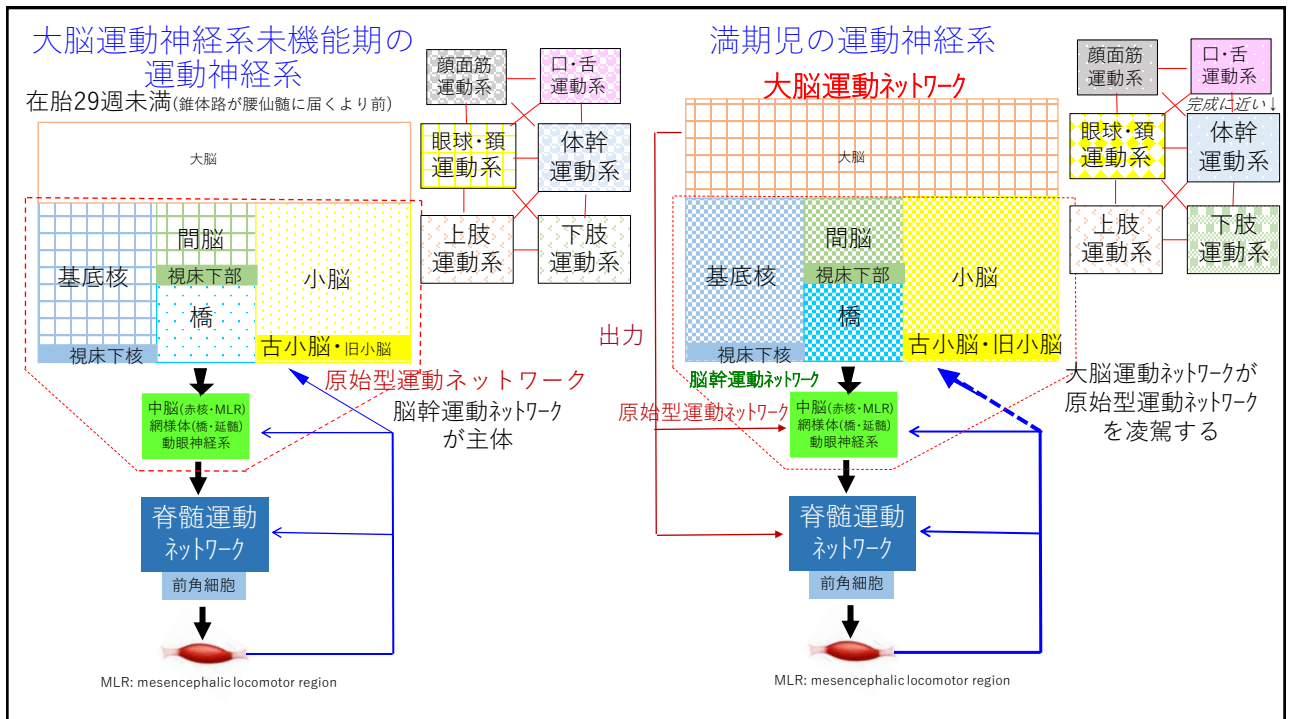
fMRI研究からは満期で脳内の運動ネットワークはほぼできあがっている  
(無髄線維で)

- Resting state functional connectivity は 26w の早産児からみられる
- Homotopic counterparts の correlation が強く、intrahemispheric では弱い
- Thalamocortical connectivity もあり
- 健康成熟児では、前中心回 + 後中心回（当時有髄）、前頭高次運動野・頭頂連合野（当時無髄）が connectivity を持つ

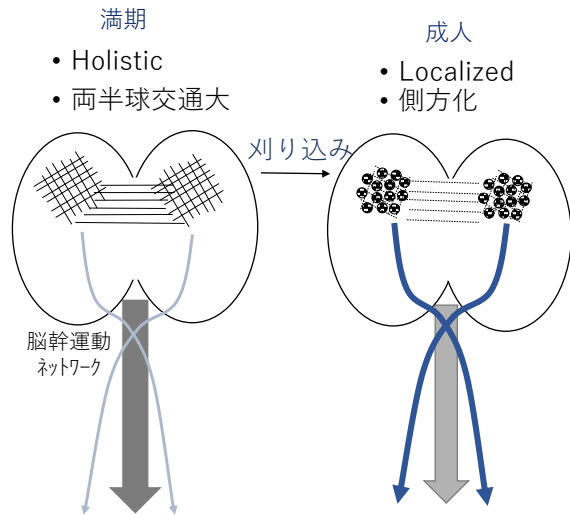


健康成熟児のresting state functional connectivity

Smyser CD, Wheelock MD, Limbrick DD Jr, Neil JJ. Neonatal brain injury and aberrant connectivity. Neuroimage 2018 Jul 27. S1053-8119.

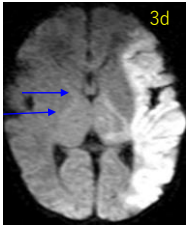


# 大脳運動ネットワークの正常発達



新生児期は、局在症候は出ない

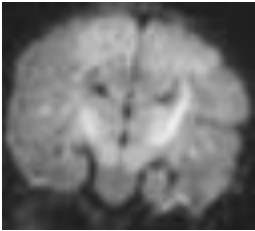
周生期左中大脳動脈梗塞例DWIのpre-wallerian degeneration



対側内包が描出される

両半球の交通大

Total asphyxia型HIEの生後2dのDWIで、白質内の皮質脊髄路が高信号が目立つ



✓皮質脊髄路の周囲に多くのgliaがいて、その高エネルギー消費ゆえに、低酸素となれば傷害される (DWIで光る)

ネットワークの主導者はgliaであり、neuronはその神輿

## 新生児・乳児(3ヵ月以下)自発運動の変容

Kouwaki M, Yokochi M, Togawa Y, Kamiya T, Yokochi K. Spontaneous movements in the supine position of healthy term infants and preterm infants with or without periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2013 ;35:340-8.

|                                                                    | 出生時   | 1m    | 2m      | 3m      |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-------|---------|---------|
| 背臥位の股屈曲外転・膝屈曲程度                                                    | 強い    | 少し減   | 減       | さらに減    |
| 関節運動速度 (共収縮を反映)                                                    | 遅い    | 遅い    | 速くなる    | さらに速くなる |
| 非対称性緊張性頸反射(ATNR)位                                                  | なし    | 多数にあり | 一部にあり   | なし      |
| 肩回旋上肢運動                                                            | 全例にあり | 多数にあり | なし      | なし      |
| 分離運動 股内転・足運動                                                       | 少数にあり | 半数にあり | ほぼ全例にあり | ほぼ全例にあり |
| 分離運動 leg lift (膝分離伸展)                                              | まれ    | 少数にあり | 半数にあり   | ほぼ全例にあり |
| ピクピク・クネクネ運動* (Infantile physiological myoclonic-choreic movements) | なし    | 少数にあり | 全例にあり   | 全例にあり   |

\* 以下の両者を指す。1) 全身または四肢のピクッとする運動(myoclonic or choreic movements)  
2) びくびくと言いつ戻りつする速い交代性の股膝肩肘関節運動(to-and-fro movements)

writhing ← | → fidgety (Prechtlの命名)

持続的共収縮の強い股膝屈曲がwrithingの特徴であり、fidgetyはその解放と解す

Prechtlは自発運動をGestaltとして定性的 (complexityとvariation)にみるが、私は反対である。運動は要素の集合としてみるべきである。

Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. *Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants*. London:Mac Keith Press, 2004.

# 早産児の自発運動の変容

Prechtlテキストの動画から観察

Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. *Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants*. London:Mac Keith Press, 2004.

|        | 29w                          | ～ | 38w                                     |
|--------|------------------------------|---|-----------------------------------------|
| 安静時肢位  | 股屈曲外転外旋 大                    | → | 股屈曲減・股内転・内旋                             |
| 運動可動域  | 体幹伸展・回旋・側屈<br>股外転 大<br>膝伸展 大 | → | 体幹屈曲<br>股外転 減少<br>膝伸展 減少 (leg lift はあり) |
| 関節運動速度 | 速い・phasic                    | → | 遅い・tonic                                |

29wから38wになると

- 体幹運動は減り、質的にも変わる（伸展・回旋・側屈優位から屈曲優位）
- 下肢安静肢位は、股膝屈曲の無力位（股屈曲外転外旋位）から、股膝屈曲の共収縮位（股屈曲内転位）となる
- 速く広い可能域の運動から遅く狭い可能域の運動となる
- ✓ ただし、早産満期時の股膝屈曲程度は満期産児よりは小さい

29wでは

主働筋の短い持続の筋収縮（大きな振幅のmyoclonusのような動き）が主体であり、これと連合する筋の収縮は見られない  
→発火する脊髄前角細胞は少ない  
→脊髄前角細胞をコントロールする脳幹ニューロン（大脳ニューロン）も少ない

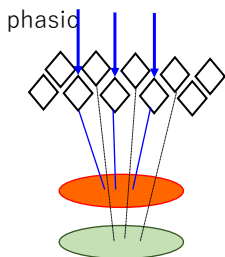
→ 38wでは

主働筋とともに拮抗筋も長い持続の筋収縮をする。連合する多数筋の収縮も見られる  
→発火する脊髄前角細胞は多い。ただし、組織化されず、全体的に過剰に発火する  
→脊髄前角細胞の過剰発火をコントロールする脊髄・脳幹・大脳運動ネットワークの働きは乏しい

✓ 胎児は水棲動物であり、体幹運動が主となる

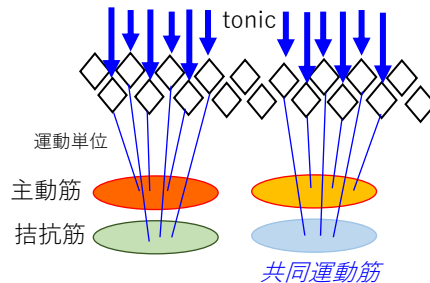
## 脊髄前角細胞発火様式の変遷（私案）

早産29w



- 同時発火細胞は少数
- 発火時間は短い (phasic)

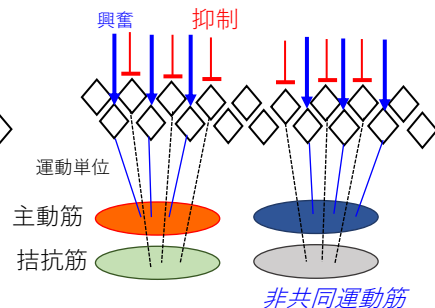
Writhing



- 同時発火細胞は多数
- 主働筋・拮抗筋の区別が不能
- 同時発火する連合運動筋（共同運動筋）あり
- 発火時間は長い (tonic)

同時発火する脊髄運動ネットワークを最大限増加させる

Fidgety

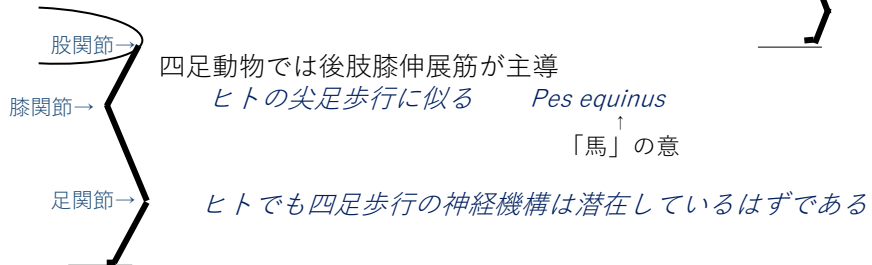
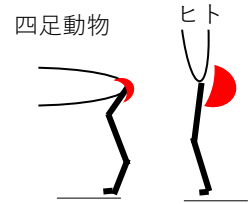


- 拮抗筋の抑制が可能
- 同時発火細胞は可変
- 共同運動筋の発火を抑制し、非共同運動筋の発火が可能

増大した脊髄運動ネットワークに対し大脳抑制系の増大で対応する

## 二足歩行に必要な股伸展機構は四足歩行動物にはない ヒトの股伸展機能は、抗重力機能の最進化形である

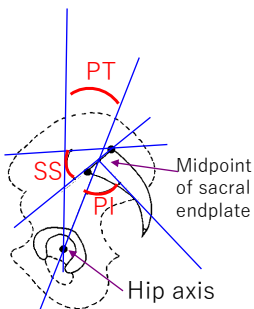
- 四足動物の後肢の股伸展筋（大殿筋）は低形成
  - ✓ 股外転筋（中殿筋）が股主動筋
- 二足歩行では、股伸展筋（大殿筋）が体重荷重の多くを担う
  - ✓ 股伸展筋（大殿筋）は脳・中脳から最も遠位にある
  - ✓ 脊髄運動ネットワークが股伸展筋（大殿筋）を主導してるのである



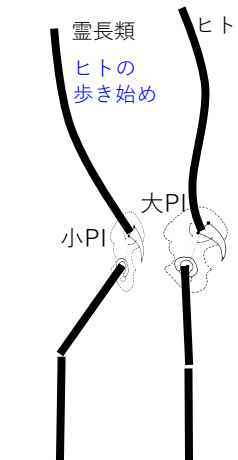
### Writhing期に股膝屈曲が伸展する

- ✓ 二足歩行の準備としての四足抗重力荷重のためか  
→ 二足歩行の股伸展機能の獲得は相当なハードワークである

## Writhing期のspino-pelvic alignment



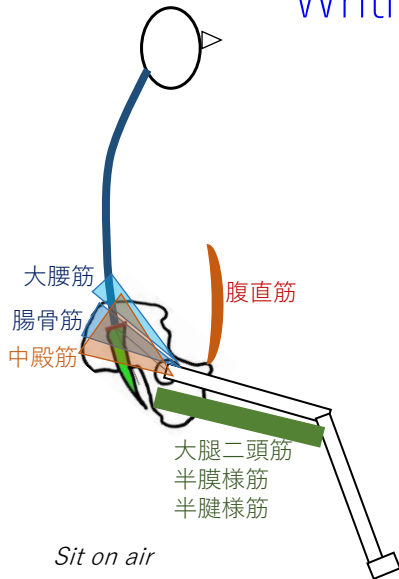
- 出生時のspino-pelvic alignment
  - 小さいpelvic incidence (PI) 薄い骨盤
  - 腰椎前弯がない
- 霊長類と似たalignment
- 股屈曲に対応している
- ✓ 股伸展に不利なalignmentは  
股伸展筋活動により解消されるのであろう



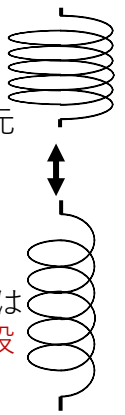
### ➤ 股屈筋・股外転筋・膝屈筋は短縮し過活動である

- 新生児期の股伸展内転・膝伸展可動域は高度な制限あり  
乳児期後半には伸長するので狭義の拘縮ではない

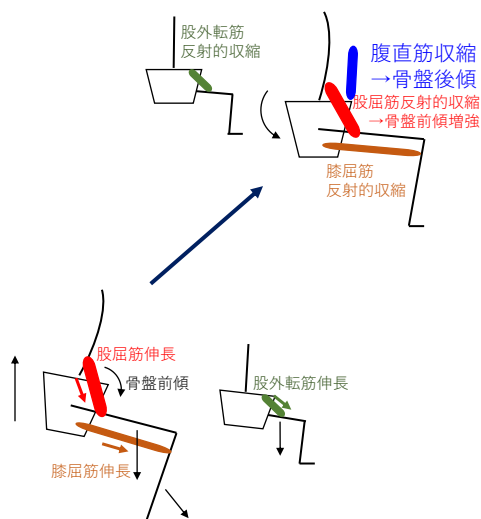
## Writhingに伴う筋弾性の変化



- 靱帯はばね(弾性体)であり、伸長させられると復元力が起こる(elastic recoil)
  - ✓ Achilles腱のelastic recoilは走行のエネルギーになる
- 筋も **ばね(弾性体)** である
- 新生児期～乳児期前半の**腸腰筋・腹直筋・膝屈筋**は短く硬いばね(靱帯様)のような保持機能を持つ。**股外転筋(中殿筋)**もこの特徴を持つ
- これらは股伸展荷重の重大な妨げになる
  - ✓ 下肢下垂でも屈曲位のまま *Sit on air*
- 乳児期後半では、これらの筋の短く硬いばねのような性状は消失する
  - ✓ 良好な股伸展活動がなければ、これは解消されない



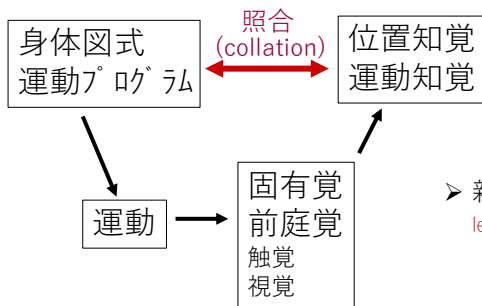
## 腋窩懸垂 股屈曲 *sit on air* の成り立ち



- 股屈筋・股外転筋・膝屈筋は短縮している
- 股屈筋・股外転筋・膝屈筋は重力による伸長に対し、反射的に収縮する
- これにより、骨盤前傾が増強する
- 腹直筋(体幹屈曲筋)が収縮し、骨盤前傾を打ち消す
  - ✓ 体幹運動は高機能

## 運動の生成学習

まず**身体図式**を習得し、**運動を知覚する**能力を習得し、意図した運動を遂行する**運動プログラムを作成する**能力を習得しなければならない



- 出生後初めて重力を経験する \*早産では、早期に経験する
- 運動知覚から**身体図式(body image)**が作成される
  - ✓ これは大量の情報処理を要するハードワークである(聴覚言語よりも)
- 運動出力し、運動知覚のフィードバックにより、**運動プログラムの作成**が行われる

➤ 新生児期~乳児期早期、自発運動により運動の**生成学習(generative learning、造語)**を行う

- 進化で保存された生得的学習 template による

✓この機能は、*intellectual function (intelligence)* とは別概念

✓生成学習には**小脳**の関与が大であろう

### \* 聴覚言語習得

- ヒトは進化で保存された生得的template(**生成文法 generative grammar**)により、環境で聴くどの言語でも母国語として習得する
- 聴いた音声言語とその場面理解から、音声・意味対応の仮説を記録する
- その後の音声言語聴取経験を、過去の音声・意味対応を想起し、対比する
- 再認か再仮説設定を行う。これを膨大な回数繰り返す **膨大な記憶と照合の作業量**
- 生後一定期間を経ると不稼働になる **臨界期**

✓ 視覚のモノ認知も同様な作業量であろう

- ✓ 脳ネットワークの症候単位は主成分分析の成分のようなものであり、単一の症候単位のみをとる患者は例外的である
- ✓ 発達期脳障害の運動障害は下記の4型の複合となる

## 発達期脳性運動障害症候の4成分

1. 発達性股伸展荷重障害
2. 発達性固有覚性失調
3. 発達性痙性運動症候群
4. 発達性共収縮制御障害